

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4918476号

(P4918476)

(45) 発行日 平成24年4月18日 (2012. 4. 18)

(24) 登録日 平成24年2月3日 (2012. 2. 3)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 F 9/09 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5375 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

C O 7 C 317/18 (2006. 01)

C O 7 F 9/09 C S P L

A 6 1 K 31/5375

A 6 1 P 43/00 1 O 5

A 6 1 P 35/00

C O 7 C 317/18

請求項の数 16 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-503993 (P2007-503993)  
 (86) (22) 出願日 平成17年3月15日 (2005. 3. 15)  
 (65) 公表番号 特表2007-529530 (P2007-529530A)  
 (43) 公表日 平成19年10月25日 (2007. 10. 25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/008429  
 (87) 国際公開番号 W02005/089269  
 (87) 国際公開日 平成17年9月29日 (2005. 9. 29)  
 審査請求日 平成20年3月14日 (2008. 3. 14)  
 (31) 優先権主張番号 60/554, 008  
 (32) 優先日 平成16年3月16日 (2004. 3. 16)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591135163  
 テンプル・ユニバーシティーオブ・ザ・コ  
 モンウェルス・システム・オブ・ハイアー  
 ・エデュケーション  
 TEMPLE UNIVERSITY-O  
 F THE COMMONWEALTH  
 SYSTEM OF HIGHER ED  
 UCATION  
 アメリカ合衆国19126ペンシルベニア  
 州フィラデルフィア、ブロード・ストリー  
 ト・アンド・モントゴメリ・アベニュー  
 (番地なし)

最終頁に続く

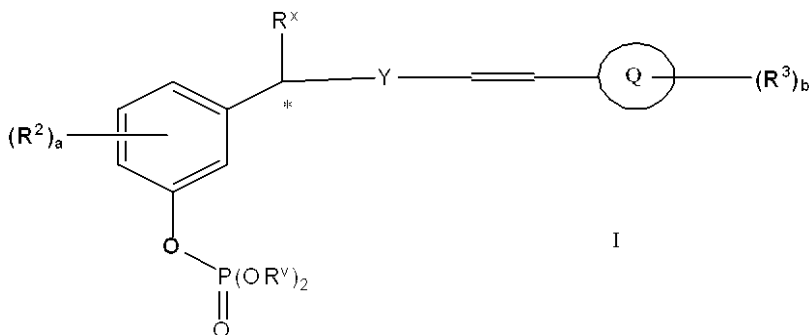
(54) 【発明の名称】 増殖性疾患を治療するための置換フェノキシ及びフェニルチオ誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式 I :

【化 1】



I

10

{ ここで、

各 R<sup>ᵛ</sup>は - H 及び - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) ヒドロカルビルよりなる群から独立して選ばれ；

Q はアリール又はヘテロアリールであり；

各 R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> はハロゲン、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) ヒドロカルビル、- C(=O)R<sup>ᵛ</sup>、- NR<sup>ᵛ</sup><sub>2</sub>、- NHC(=O)R<sup>ᵛ</sup>、- NHSO<sub>2</sub>R<sup>ᵛ</sup>、- NHR<sup>a</sup>、- NHCR<sup>ᵛ</sup>R<sup>a</sup>C(=O)R<sup>n</sup>、- NHSO<sub>2</sub>R<sup>ᵛ</sup>、- C(=O)OR<sup>ᵛ</sup>、- C(=O)NHR<sup>ᵛ</sup>、- NO<sub>2</sub>、- CN、- OR<sup>ᵛ</sup>、- P(=O)(OR<sup>ᵛ</sup>)<sub>2</sub>、- C(=NH)NH<sub>2</sub>、ジメチルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコ

20

キシ、 $-NHC(=NR^V)NHR^V$ 、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-(C_1-C_6)$ ハロアルコキシよりなる群から独立して選ばれ、但し、各 $R^a$ は $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)(=NH)$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアリール $(C_1-C_3)$ アルキル、置換又は非置換のヘテロシクリル、並びに置換又は非置換のヘテロシクリル $(C_1-C_3)$ アルキルよりなる群から独立して選ばれ、各 $R^n$ は $-OR^V$ 、 $-NR^V_2$ 並びに、1～3個のアミノ酸を含有するN-末端が連結しているペプチジル残基でありペプチジル残基の末端カルボキシル基は $-CO_2R^V$ 及び $-C(=O)NR^V_2$ よりなる群から選ばれる官能基として存在するペプチジル残基よりなる群から独立して選ばれ；

10

$-P(=O)(OR^V)_2$ 上の2個の $R^V$ 基及び $-NR^V_2$ は5又は6員の複素環式環を任意で形成することができ、更に任意で炭素環と縮合してもよく；

aは0、1、2又は3であり；

bは0、1、2又は3であり；

炭素-炭素の環外二重結合の置換基の配置はE-又はZ-のいずれかであり；

Yは $-S(=O)-$ 又は $-SO_2-$ であり；

$R^x$ は $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-C(=O)(C_1-C_6)$ アルキルよりなる群から選ばれ；

\*は、 $R^x$ が $-H$ 以外のものであるとき、不斉炭素原子上の置換基の配置は(R)-、(S)-又は(R)-及び(S)-の混合のいずれかを示す。}の化合物又はこの化合物の塩。

20

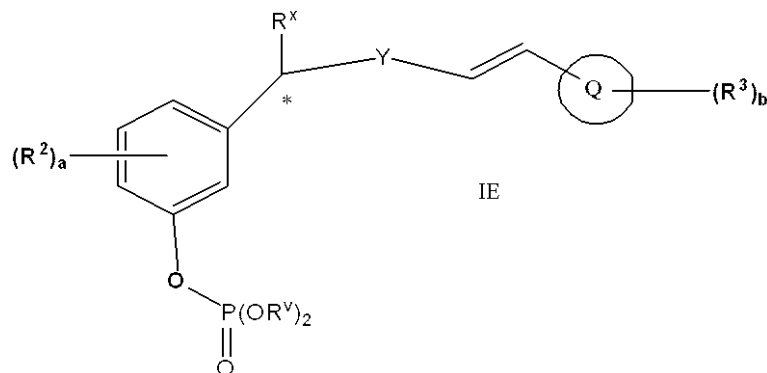
【請求項2】

Qがアリールである請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

次式IE：

【化2】



30

{ここで、炭素-炭素の環外二重結合は(E)-配置であり； $R^V$ 、Q、 $R^2$ 、 $R^3$ 、a、b、Y、 $R^x$ 及び\*は請求項1の定義と同様である。}を有する請求項1に記載の化合物又はこの化合物の塩。

【請求項4】

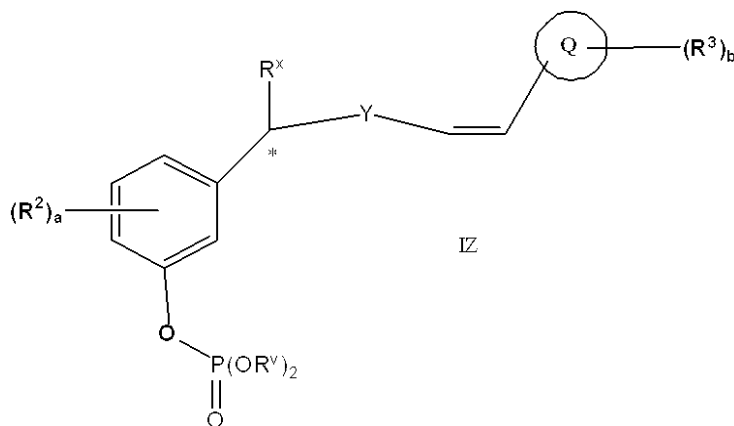
Qはフェニルであり；bは3であり； $R^3$ は $O(C_1-C_7)$ ヒドロカルビルである請求項3に記載の又はこの化合物の塩。

40

【請求項5】

次式IZ：

## 【化 3】



10

{ ここで、炭素 - 炭素の環外二重結合は ( Z ) - 配置であり； $R^v$ 、 $Q$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $Y$ 、 $R^x$  及び  $*$  は請求項 1 の定義と同様である。 } を有する請求項 1 に記載の化合物又はこの化合物の塩。

## 【請求項 6】

( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル 二水素 リン酸エステル； ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル ジメチル ホスフェート； ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスフェート； ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) - メチル ) - 2 - メトキシフェニル ジベンジル ホスフェート； ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル 二水素 リン酸エステル； ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル ジメチル ホスフェート； ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスフェート； ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル ジベンジル ホスフェート； ( E ) - 5 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホンアミド ) - 2 - メトキシフェニル 二水素 リン酸エステル； ( E ) - 5 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホンアミド ) - 2 - メトキシフェニル ジメチル ホスフェート； ( E ) - 5 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホンアミド ) - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスフェート； ( E ) - 5 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホンアミド ) - 2 - メトキシフェニル ジベンジル ホスフェート； 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル 二水素 リン酸エステル； 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル ジメチル ホスフェート； 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) - アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスフェート； 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシ - フェニル ) アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル ジベンジル ホスフェート； ( E ) - ( ( 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェノキシ ) - カルボニル ) メチル 二水素 リン酸エステル； 及びこれらの塩類よりなる群から選ばれる請求項 1 に記載の化合物。

20

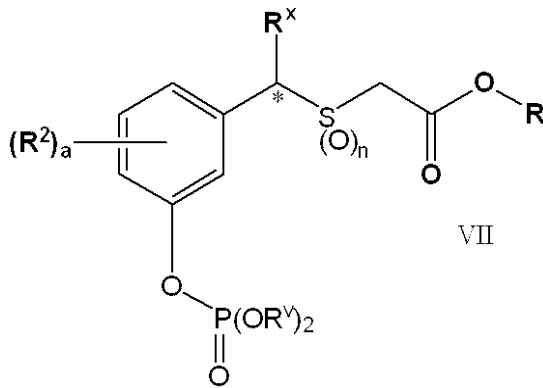
30

40

## 【請求項 7】

次式 V I I :

## 【化 4】



10

{ ここで、

各  $R^V$  は - H 及び - (  $C_1 - C_7$  ) ヒドロカルビルよりなる群から独立して選ばれ；

$n$  は 0、1 又は 2；

$R$  は - H 又は - (  $C_1 - C_6$  ) アルキル；

各  $R^2$  はハロゲン、- (  $C_1 - C_7$  ) ヒドロカルビル、-  $C(=O)R^V$ 、-  $NR^V_2$ 、-  $NHC(=O)R^V$ 、-  $NHSO_2R^V$ 、-  $NHR^a$ 、-  $NHCR^VR^aC(=O)R^n$ 、-  $NHSO_2R^V$ 、-  $C(=O)OR^V$ 、-  $C(=O)NHR^V$ 、-  $NO_2$ 、-  $CN$ 、-  $OR^V$ 、-  $P(=O)(OR^V)_2$ 、-  $C(=NH)NH_2$ 、ジメチルアミノ (  $C_2 - C_6$  ) アルコキシ、-  $NHC(=NR^V)NHR^V$ 、- (  $C_1 - C_6$  ) ハロアルキル、及び - (  $C_1 - C_6$  ) ハロアルコキシよりなる群から独立して選ばれ、但し、各  $R^a$  は - H、- (  $C_1 - C_6$  ) アルキル、- (  $C_1 - C_6$  ) ヘテロアルキル、- (  $CH_2$  )<sub>3</sub>-NH-C(NH<sub>2</sub>)(=NH)、-  $CH_2C(=O)NH_2$ 、-  $CH_2COOH$ 、- (  $CH_2$  )<sub>2</sub>COOH、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアリール (  $C_1 - C_3$  ) アルキル、置換又は非置換のヘテロシクリル、並びに置換又は非置換のヘテロシクリル (  $C_1 - C_3$  ) アルキルよりなる群から独立して選ばれ、各  $R^n$  は -  $OR^V$ 、-  $NR^V_2$  並びに、1 ~ 3 個のアミノ酸を含有する N - 末端が連結しているペプチジル残基でありペプチジル残基の末端カルボキシル基は -  $CO_2R^V$  及び -  $C(=O)NR^V_2$  よりなる群から選ばれる官能基として存在するペプチジル残基よりなる群から独立して選ばれ；

20

-  $P(=O)(OR^V)_2$  上の 2 個の  $R^V$  基及び -  $NR^V_2$  は 5 又は 6 員の複素環式環を任意で形成することができ、更に任意で炭素環と縮合してもよく；

30

$a$  は 0、1、2 又は 3 であり；

$R^x$  は - H、- (  $C_1 - C_6$  ) アルキル及び -  $C(=O)(C_1 - C_6)$  アルキルよりなる群から選ばれ；

\* は、 $R^x$  が - H 以外のものであるとき、不斉炭素原子上の置換基の配置は (  $R$  ) -、(  $S$  ) - 又は (  $R$  ) - 及び (  $S$  ) - の混合のいずれかを示す。} の化合物又はこの化合物の塩。

## 【請求項 8】

O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルフィニルメチル ) フェニル 二水素リン酸エステル；O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルフィニルメチル ) フェニルジメチルホスフェート；O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルフィニルメチル ) フェニルジエチルホスフェート；O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルフィニルメチル ) フェニルジベンジルホスフェート；O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルホニルメチル ) フェニル 二水素リン酸エステル；O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルホニルメチル ) フェニルジメチルホスフェート；O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルホニルメチル ) フェニルジエチルホスフェート；O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルホニルメチル ) フェニルジベンジルホスフェート；O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルファニルメチル ) フェニル 二水素リン酸エステル；O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルファニルメチル ) フェニルジメチルホスフェート；O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルファニルメチル )

40

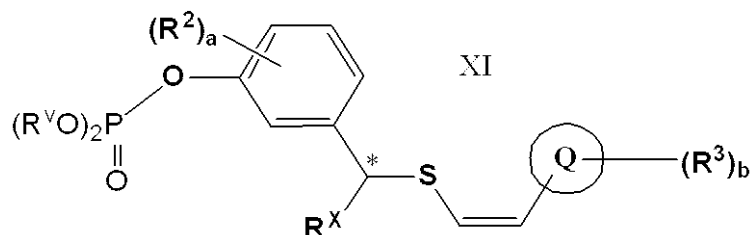
50

ルメチル)フェニルジエチルホスフェート; O-2-メトキシ-5-(カルボキシメチル  
スルファニルメチル)フェニルジベンジルホスフェート; 及びこれらの塩類よりなる群か  
ら選ばれる請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

次式XI:

【化5】



10

{ ここで、

各  $R^v$  は - H 及び - ( $C_1 - C_7$ ) ヒドロカルビルよりなる群から独立して選ばれ;

$Q$  はアリール又はヘテロアリールであり;

各  $R^2$  及び  $R^3$  はハロゲン、- ( $C_1 - C_7$ ) ヒドロカルビル、-  $C(=O)R^v$ 、-  $NR^v_2$ 、  
-  $NHC(=O)R^v$ 、-  $NHSO_2R^v$ 、-  $NHR^a$ 、-  $NHCR^vR^aC(=O)R^n$ 、  
-  $NHSO_2R^v$ 、-  $C(=O)OR^v$ 、-  $C(=O)NHR^v$ 、-  $NO_2$ 、-  $CN$ 、-  $OR^v$ 、  
-  $P(=O)(OR^v)_2$ 、-  $C(=NH)NH_2$ 、ジメチルアミノ( $C_2 - C_6$ )アルコ  
キシ、-  $NHC(=NR^v)NHR^v$ 、- ( $C_1 - C_6$ ) ハロアルキル、及び - ( $C_1 - C_6$ )  
ハロアルコキシよりなる群から独立して選ばれ、但し、各  $R^a$  は - H、- ( $C_1 - C_6$ ) ア  
ルキル、- ( $C_1 - C_6$ ) ヘテロアルキル、- ( $CH_2$ )<sub>3</sub>-NH-C( $NH_2$ )(=NH)  
、-  $CH_2C(=O)NH_2$ 、-  $CH_2COOH$ 、- ( $CH_2$ )<sub>2</sub>COOH、置換又は非置換  
のアリール、置換又は非置換のアリール( $C_1 - C_3$ )アルキル、置換又は非置換のヘテロ  
シクリル、並びに置換又は非置換のヘテロシクリル( $C_1 - C_3$ )アルキルよりなる群から  
独立して選ばれ、各  $R^n$  は -  $OR^v$ 、-  $NR^v_2$  並びに、1 ~ 3 個のアミノ酸を含有する N -  
末端が連結しているペプチジル残基でありペプチジル残基の末端カルボキシル基は -  $CO$   
 $_2R^v$  及び -  $C(=O)NR^v_2$  よりなる群から選ばれる官能基として存在するペプチジル残  
基よりなる群から独立して選ばれ;

20

30

ここに、-  $P(=O)(OR^v)_2$  上の 2 個の  $R^v$  基及び -  $NR^v_2$  は 5 又は 6 員の複素環式  
環を任意で形成することができ、更に任意で炭素環と縮合してもよく;

a は 0、1、2 又は 3 であり;

b は 0、1、2 又は 3 であり;

炭素 - 炭素の環外二重結合の配置は Z - であり;

$R^x$  は - H、- ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、及び -  $C(=O)(C_1 - C_6)$  アルキルよりなる  
群から選ばれ;

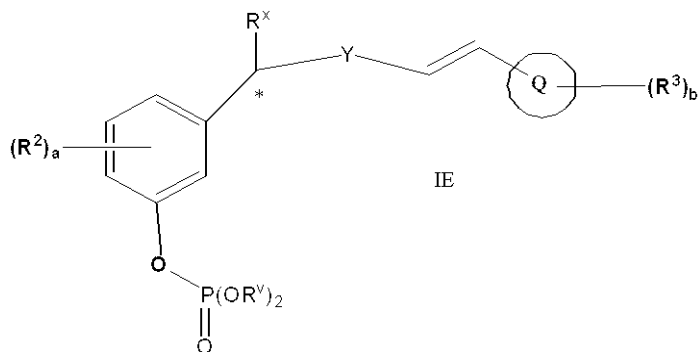
\* は、 $R^x$  が - H 以外のものであるとき、不斉炭素原子上の置換基の配置は (R) - 、(S) - 又は (R) - 及び (S) - の混合のいずれかを示す。} の化合物又はこの化合物の  
塩。

40

【請求項10】

次式IEで表される請求項3に記載の化合物又はこの化合物の塩の製造方法であり;

## 【化 6】



10

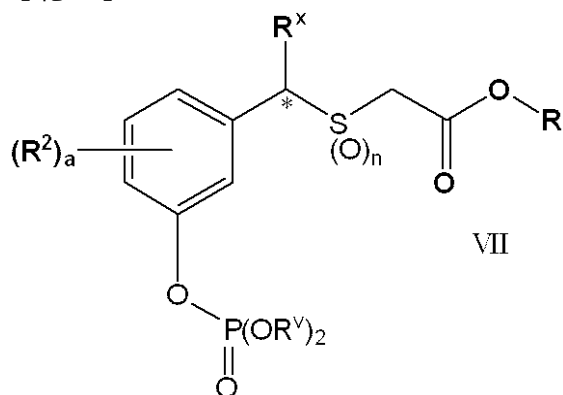
( 式中、

 $R^V$ 、 $Q$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $a$  及び  $b$  は、請求項 3 で規定したとおりであり； $Y$  は、 $-S(=O)-$  又は  $-SO_2-$  であり； $R^X$  は、 $-H$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、及び  $-C(=O)(C_1 \sim C_6)$  アルキルよりなる群から選択され；そして\* は、 $R^X$  が  $-H$  以外である場合は、示した炭素原子上の置換基の配置が、 $(R)$  - 若しくは  $(S)$  - 、又は  $(R)$  - 及び  $(S)$  - の任意の混合物であることを示している )

下記のステップ ( a ) 及び ( b ) を含む製造方法：

( a ) 次式 V I I：

## 【化 7】



20

30

{ ここで、

 $n$  は 1 又は 2 であり； $R$  は  $-H$  であり；各  $R^V$  は  $-H$  及び  $-(C_1 - C_7)$  ヒドロカルビルよりなる群から独立して選ばれ；

各  $R^2$  はハロゲン、 $-(C_1 - C_7)$  ヒドロカルビル、 $-C(=O)R^V$ 、 $-NR^V_2$ 、 $-NHC(=O)R^V$ 、 $-NH SO_2 R^V$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NHCR^V R^a C(=O)R^n$ 、 $-NH SO_2 R^V$ 、 $-C(=O)OR^V$ 、 $-C(=O)NHR^V$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^V$ 、 $-P(=O)(OR^V)_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、ジメチルアミノ  $(C_2 - C_6)$  アルコキシ、 $-NHC(=NR^V)NHR^V$ 、 $-(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、及び  $-(C_1 - C_6)$  ハロアルコキシよりなる群から独立して選ばれ、但し、 $R^a$  及び  $R^n$  は請求項 1 で規定したとおりであり；

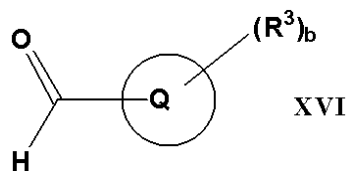
40

 $-P(=O)(OR^V)_2$  上の 2 個の  $R^V$  基及び  $-NR^V_2$  は 5 又は 6 員の複素環式環を任意で形成することができ、更に任意で炭素環と縮合してもよく； $a$  は 0、1、2 又は 3 であり； $R^X$  は  $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル及び  $-C(=O)(C_1 - C_6)$  アルキルよりなる群から選ばれ；\* は、 $R^X$  が  $-H$  以外のものであるとき、不斉炭素原子上の置換基の配置は  $R$  - 、 $S$  - 又は  $R$  - 及び  $S$  - の混合のいずれかを示す。} の化合物又はこの化合物の塩が；

次式 X V I：

50

## 【化 8】



{ ここで :

Q はアリール又はヘテロアリールであり ;

各  $R^3$  はハロゲン、 $-(C_1 - C_7)$  ヒドロカルビル、 $-C(=O)R^v$ 、 $-NR^v_2$ 、 $-NHC(=O)R^v$ 、 $-NH SO_2 R^v$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NHCR^v R^a C(=O)R^n$ 、 $-NH SO_2 R^v$ 、 $-C(=O)OR^v$ 、 $-C(=O)NHR^v$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^v$ 、 $-P(=O)(OR^v)_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、ジメチルアミノ  $(C_2 - C_6)$  アルコキシ、 $-NHC(=NR^v)NHR^v$ 、 $-(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、及び  $-(C_1 - C_6)$  ハロアルコキシよりなる群から独立して選ばれ、但し、 $R^a$  及び  $R^n$  は請求項 1 で規定したとおりであり ;

10

b は 0、1、2 又は 3 である。} の化合物と反応するステップ ;

並びに

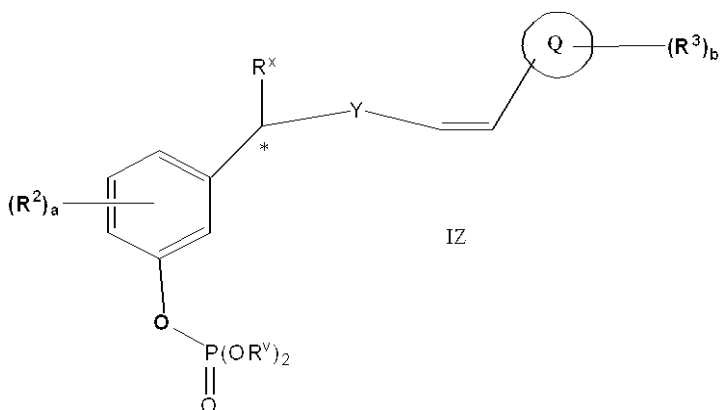
(b) 式 I E の化合物又はその塩を反応生成物から単離するステップ。

## 【請求項 1 1】

次式 I Z で表される請求項 4 に記載の化合物又はこの化合物の塩の製造方法であり ;

20

## 【化 9】



30

(式中、

$R^v$ 、Q、 $R^2$ 、 $R^3$ 、a、及び b は、請求項 4 で規定したとおりであり ;

Y は、 $-S(=O)-$  又は  $-SO_2-$  であり ;

$R^x$  は、 $-H$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$  アルキル、及び  $-C(=O)(C_1 \sim C_6)$  アルキルよりなる群から選択され ; そして

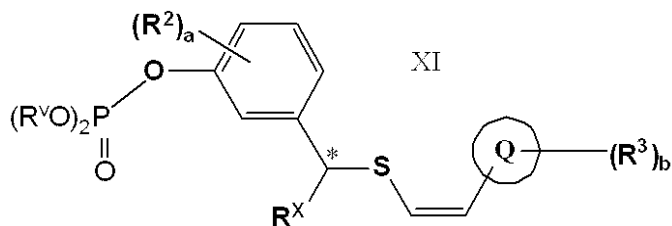
\* は、 $R^x$  が  $-H$  以外である場合は、示した炭素原子上の置換基の配置が、(R) - 若しくは (S) -、又は (R) - 及び (S) - の任意の混合物であることを示している )

下記のステップ (a) 及び (b) を含む製造方法 :

40

(a) 次式 X I :

## 【化 1 0】



{ ここで、

各  $R^v$  は  $-H$  及び  $-(C_1 - C_7)$  ヒドロカルビルよりなる群から独立して選ばれ ;

50

Q はアリール又はヘテロアリールであり；

各  $R^2$  及び  $R^3$  はハロゲン、 $-(C_1 - C_7)$  ヒドロカルビル、 $-C(=O)R^v$ 、 $-NR^v_2$ 、 $-NHC(=O)R^v$ 、 $-NH SO_2 R^v$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NHCR^v R^a C(=O)R^n$ 、 $-NH SO_2 R^v$ 、 $-C(=O)OR^v$ 、 $-C(=O)NHR^v$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^v$ 、 $-P(=O)(OR^v)_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、ジメチルアミノ( $C_2 - C_6$ )アルコキシ、 $-NHC(=NR^v)NHR^v$ 、 $-(C_1 - C_6)$  ハロアルキル、及び  $-(C_1 - C_6)$  ハロアルコキシよりなる群から独立して選ばれ、但し、 $R^a$  及び  $R^n$  は請求項 1 で規定したとおりであり；

$-P(=O)(OR^v)_2$  上の 2 個の  $R^v$  基及び  $-NR^v_2$  は 5 又は 6 員の複素環式環を任意で形成することができ、更に任意で炭素環と縮合してもよく；

a は 0、1、2 又は 3 であり；

b は 0、1、2 又は 3 であり；

炭素 - 炭素の環外二重結合の配置は Z - であり；

$R^x$  は  $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、及び  $-C(=O)(C_1 - C_6)$  アルキルよりなる群から選ばれ；

\* は、 $R^x$  が  $-H$  以外のものであるとき、不斉炭素原子上の置換基の配置は (R) -、(S) - 又は (R) - 及び (S) - の混合のいずれかを示す。} に記載の化合物又はこの化合物の塩が、スルフィドをスルホキシドに酸化することができる酸化剤と反応するステップ；

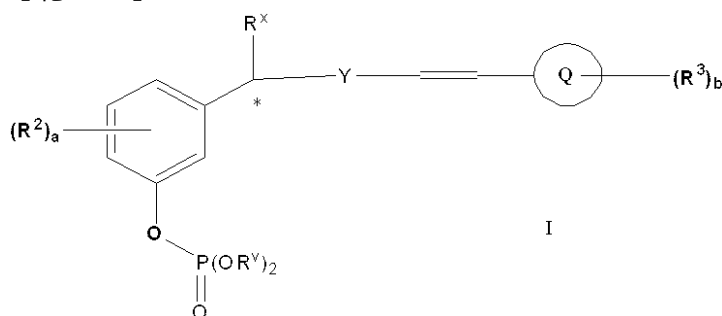
並びに

(b) 式 I Z の化合物又はこれらの塩を反応生成物から単離するステップ。

【請求項 12】

次式 I の化合物又はこの化合物の塩の製造方法であり；

【化 11】

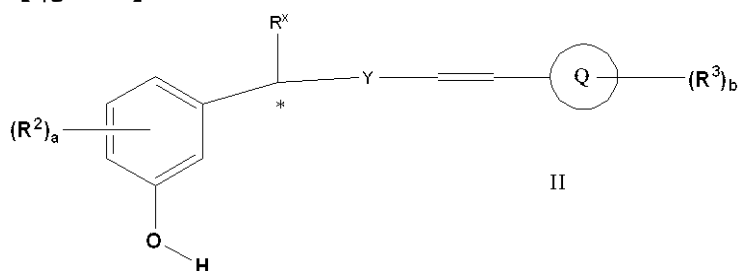


(ここで、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Q、a、b、Y、 $R^x$  及び \* は請求項 1 の定義と同様であり； $R^v$  は  $-(C_1 - C_7)$  ヒドロカルビルである。)

下記のステップ (a) 及び (b) を含む製造方法：

(a) 次式 II：

【化 12】



{ここで、

Q はアリール又はヘテロアリールであり；

各  $R^2$  及び  $R^3$  はハロゲン、 $-(C_1 - C_7)$  ヒドロカルビル、 $-C(=O)R^v$ 、 $-NR^v_2$ 、 $-NHC(=O)R^v$ 、 $-NH SO_2 R^v$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NHCR^v R^a C(=O)R^n$ 、 $-NH SO_2 R^v$ 、 $-C(=O)OR^v$ 、 $-C(=O)NHR^v$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^v$ 、 $-P(=O)(OR^v)_2$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、ジメチルアミノ( $C_2 - C_6$ )アルコ

10

20

30

40

50



キシ、 $-NHC(=NR^V)NHR^V$ 、 $-(C_1-C_6)$ ハロアルキル、及び $-(C_1-C_6)$ ハロアルコキシよりなる群から独立して選ばれ、但し、各 $R^a$ は $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアルキル、 $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)(=NH)$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアリール $(C_1-C_3)$ アルキル、置換又は非置換のヘテロシクリル、並びに置換又は非置換のヘテロシクリル $(C_1-C_3)$ アルキルよりなる群から独立して選ばれ、各 $R^n$ は $-OR^V$ 、 $-NR^V_2$ 並びに、1～3個のアミノ酸を含有するN-末端が連結しているペプチジル残基でありペプチジル残基の末端カルボキシル基は $-CO_2R^V$ 及び $-C(=O)NR^V_2$ よりなる群から選ばれる官能基として存在するペプチジル残基よりなる群から独立して選ばれ、 $R^V$ は請求項1の定義と同様であり；

10

$-NR^V_2$ 上の2個の $R^V$ 基は5又は6員の複素環式環を任意で形成することができ、更に任意で炭素環と縮合してもよく；

aは0、1、2又は3であり；

bは0、1、2又は3であり；

炭素-炭素の環外二重結合上の置換基配置はE-又はZ-のどちらかであり；

Yは $-S(=O)-$ 又は $-SO_2-$ であり；

$R^x$ は $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、及び $-C(=O)(C_1-C_6)$ アルキルよりなる群から選ばれ；

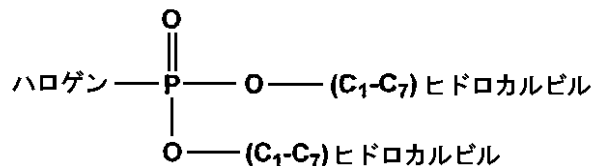
\*は、 $R^x$ が $-H$ 以外のものであるとき、不斉炭素原子上の置換基の配置は(R)-、(S)-又は(R)-及び(S)-の混合のいずれかを示す。

20

}の化合物又はこの化合物が；

次式のジヒドロカルビルホスフィチルハロゲン化物と反応するステップ：

【化13】



；及び

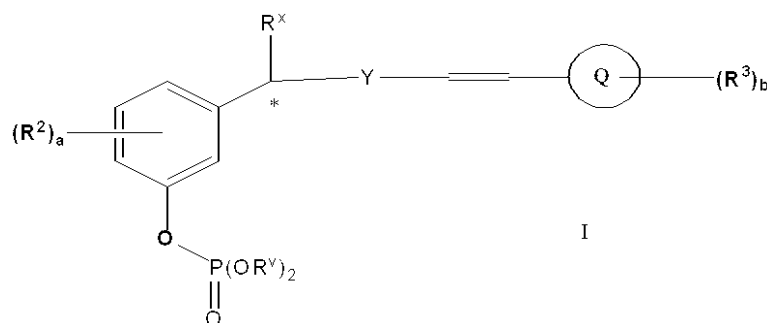
30

(b) 反応生成物から、式Iの化合物又はこの化合物の塩(ここで、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Q、a、b、Y、 $R^x$ 及び\*は請求項1の定義と同様であり； $R^V$ は $-(C_1-C_7)$ ヒドロカルビルである。)を単離するステップ。

【請求項13】

次式Iの化合物又はこの化合物の塩の製造方法であり：

【化14】



40

(ここで、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Q、a、b、Y、 $R^x$ 及び\*は請求項1の定義と同様であり、 $R^V$ はHである。)

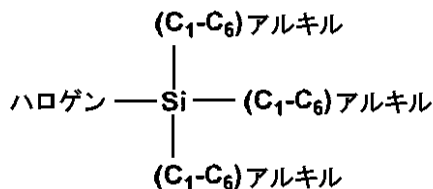
下記のステップ(a)及び(b)を含む製造方法：

(a)  $R^V$ は $-(C_1-C_7)$ ヒドロカルビルである式Iに記載の化合物が；

次式ハロトリアルキルシランと反応するステップ：

50

## 【化 1 5】



; 及び

(b) 反応生成物から、式 I の化合物又はこの化合物の塩（ここで、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Q、a、b、Y、 $R^x$ 及び\*は請求項 1 の定義と同様であり； $R^y$ は H である。）を単離するステップ。

10

## 【請求項 1 4】

医薬的に適用可能なキャリア及び、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物若しくは医薬的に適用可能なそれらの塩、を含む医薬的組成物。

## 【請求項 1 5】

増殖性疾患治療用の、請求項 1 4 に記載の医薬的組成物。

## 【請求項 1 6】

増殖性疾患は癌である請求項 1 5 に記載の医薬的組成物。

## 【発明の詳細な説明】

20

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は癌を含むがこれに制限されない、増殖性疾患の治療の為の組成物及び方法に関する。本発明は更に電離放射線及び細胞毒性化学療法剤の細胞毒性作用からの保護を提供する組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

、 - 不飽和のスルホン化合物

ある種の、 - 不飽和のスルホン、特にある種のスチリルベンジルスルホンが抗増殖性、放射線防護性及び化学的保護活性を具備することが示された。化学的保護効果は癌及び他の増殖性疾患の治療を用いて、分裂期細胞周期阻害剤及びトポイソメラーゼ阻害剤の細胞毒性の副作用から正常細胞を保護することを示した。参照、（特許文献 1）、（特許文献 2）、（特許文献 3）、（特許文献 4）、（特許文献 5）、（特許文献 6）、（特許文献 7）、（特許文献 8）、（特許文献 9）、及び（特許文献 10）その全開示を参照することによって本願明細書において援用される。

30

## 【0003】

、 - 不飽和のスルホンアミド化合物

ある種の、 - 不飽和のスルホンアミド、特にスチリルベンジルスルホンアミドが抗増殖性、放射線防護性及び化学的保護（分裂期細胞周期阻害剤及びトポイソメラーゼ阻害剤の細胞毒性の副作用から正常細胞を保護すること）活性を具備することが示された。参照、（特許文献 11）及び（特許文献 12）、その全開示を参照することによって本願明細書において援用される。

40

## 【0004】

芳香族プロペンアミド化合物

ある種の芳香族プロペンアミド、特に N - 芳香族シンナミドが抗増殖性、放射線防護性及び化学的保護（分裂期細胞周期阻害剤及びトポイソメラーゼ阻害剤の細胞毒性の副作用から正常細胞を保護すること）活性を具備することが示された。参照、（特許文献 13）、その全開示内容を参照することにより本願明細書に援用される。

## 【0005】

増殖性疾患の治療

50

いくつかの増殖因子は、細胞増殖及び分化において重要な役割を果たすことを実証されるようになった。増殖性疾患、特に事象の進行の結果として癌が起こる。このような事象は増殖因子又はその情報伝達経路の成分の調節された発現の破壊を含む場合もある。チロシンリン酸化事象は、受容体、細胞質の及び核のキナーゼによって開始され、ホスファターゼによって調節され、これらのプロセスの中心である。蛋白質チロシンキナーゼの突然変異、超活性化、転位及び過発現はすべて、腫瘍形成と関連している。

【 0 0 0 6 】

ある種の化合物はチロシンキナーゼ阻害剤であることが証明されている。そのチロシンリン酸化を阻害能のために、これら化合物は、無制限な増殖等の増殖因子への細胞応答又はチロシンキナーゼ活性に関連した他のプロセスを変化させる可能性がある。増殖性疾患に関する情報伝達経路に関連したチロシンキナーゼの阻害は、癌性細胞を、増殖細胞周期からプログラムされた細胞死又はアポトーシスに十分転換できる。

【 0 0 0 7 】

特異的なチロシンキナーゼの選択阻害は、高度の特異性及び正常細胞に最小の毒性を有する癌性の細胞成長をターゲットとする方法を与える。従って、チロシンキナーゼの特異的な阻害剤は、臨床の抗癌治療として高い可能性を有する。

【 0 0 0 8 】

チロシンキナーゼの阻害は、細胞増殖を阻害する1つのメカニズムを与える。当業者は他の阻害メカニズムも含まれることは理解するであろう。

【 0 0 0 9 】

当技術分野において細胞増殖を阻害する化合物を特定することが求められていた。

【 0 0 1 0 】

電離放射線の健康リスク

電離放射線は主として細胞毒性作用により、細胞及び組織に影響を及ぼしている。ヒトにとって、電離放射線の被曝は、主として治療技術（抗癌放射線治療等）又は職業的及び環境的被曝を通して起きる。

【 0 0 1 1 】

放射線治療の投与

電離放射線の主要な被曝源は、癌又は他の増殖性疾患の治療における放射線の投与である。治療を行う医師によって処方される治療過程に応じて、複数回投与を患者に数週間から数ヶ月の過程で受ける場合がある。

【 0 0 1 2 】

放射線治療は、異常組織が吸収する線量を最大にし、その周囲の正常組織が吸収する線量を最小にするために、一般に異常増殖組織を含有する患者身体の限定された領域に適用される。しかし、異常組織への電離放射線治療の選択的投与は（不可能ではないにしても）困難である。従って、異常組織に近位の正常組織もまた、治療の過程を通して電離放射線による損傷可能線量に潜在的に被曝される。

【 0 0 1 3 】

“全身照射”、又は“TBI”と呼ばれる手順として、患者全身に放射線被曝を必要とする治療もまたいくつか存在する。従って、異常増殖性細胞を破壊する際の放射線治療技術効果は、周囲の正常細胞に関する細胞毒性作用と均衡を保っている。このため、放射線治療技術は本質的に狭い治療係数を有し、それは殆どの腫瘍の不適切な治療をもたらす。最善の放射線治療技術でさえ、不完全な腫瘍縮小、腫瘍再発、腫瘍負荷の増大、及び放射線耐性腫瘍の誘発をおこす可能性がある。

【 0 0 1 4 】

電離放射線の効果的な治療線量の供給中での正常組織損傷を減少させるために、多数の方法が設計された。これらの技術は、近接照射療法、分画及び超分画の投与（照射）、複雑な線量スケジューリング及びディリバリーシステム、並びに線形加速器を用いた高電圧の治療法も含む。しかし、これら技術は、放射線治療及びその望ましくない効果の均衡を保つことを目的とするのみであり、完全な有効性は達成されていない。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 5 】

例えば、転移性腫瘍患者の一治療は、それらの造血幹細胞を採取し、次に高線量の電離放射線で患者を治療することが含まれる。この治療は、患者腫瘍細胞を破壊する目的であるが、その正常な造血細胞も破壊する副作用を有する。従って、患者の骨髓（造血幹細胞を含有している）の一部が、放射線療法の前に除去される。患者が治療された後、自家造血幹細胞は、その身体に戻される。

## 【 0 0 1 6 】

しかし、腫瘍細胞がその腫瘍の原発性の部位から離れて転移する場合、腫瘍細胞が採取された造血細胞個体群を汚染する確率が高い。患者が急性骨髓性白血病（AML）、慢性骨髓性白血病（CML）、又は急性リンパ性白血病（ALL）の多様なフランス - アメリカ - イギリス（FAB）亜型等の骨髓性癌を患っている場合、採取された造血細胞個体群もまた新生細胞（腫瘍細胞）を含有する。従って、転移腫瘍細胞又は常在の新生細胞は、幹細胞を患者に再導入する前に除去又は死滅しなければならない。生きた腫瘍形成細胞又は新生細胞が患者に再導入されると、病気を再発させる。

## 【 0 0 1 7 】

採取された骨髓から腫瘍形成細胞又は新生細胞を除去する従来技術方法は、全 - 個体群腫瘍細胞分離又は死滅法を採用するが、これは通常混入している悪性細胞の全てを死滅又は除去しない。このような方法は、移動性末梢血液細胞の *leukopheresis* 法、腫瘍細胞の免疫親和性に基づく選択若しくは死滅、又は選択的に腫瘍細胞を死滅させるための細胞毒性若しくは光感作性薬剤の使用を含有する。悪性細胞の負荷は、最も良好な場合でも、初期の採取に存在する 100,000 個の細胞に対し、1 ~ 10 個の腫瘍細胞が存在する（非特許文献 1）。

## 【 0 0 1 8 】

従って、移植対象の造血再構成の為に正常な造血幹細胞の保存をする間に、骨髓中に存在する悪性細胞を選択的に破壊するための排除法が必要とされている。

## 【 0 0 1 9 】

職業的 / 環境的放射線被曝

電離放射線の被曝はまた、職業的な周囲環境によって起こることがある。例えば原子力発電及び核兵器産業等の放射線の被曝（又は潜在性被曝）を含む職業の個人は、電離放射線の職業的な線量を受けることがある。原子炉船に配置された軍人、又は放射性降下物により汚染された地域で軍事行動を要求されている軍人は、電離放射線の被曝への同様の危険がある。職業的被曝は、原子炉又は放射性物質に関する大惨事を処理する為に呼び出されレスキュー隊員及び救急隊員にも起きる。その他の職業的な被曝源は、機械部品、プラスチック、及び放射性の医学生成物の製造による使い残しの溶媒、火災報知機、緊急信号、及び他の消費財からもある。職業的な被曝は又、原子力船で働く個人、特に原子炉の手入れをする人々、核兵器の放射性降下物によって汚染された地域で行動する軍人、及び原発事故を扱う救急隊員にも起こり得る。環境的な電離放射線の被曝はまた、核兵器爆発（実験中又は戦時中）、放射性廃棄物貯蔵物からや核燃料の処理及び再処理からのアクチニドの流出、並びにラドンガス又はウラン等の天然放射性物質に起因する場合がある。また劣化ウランを含有する軍事品の使用が、戦場の低レベル放射能汚染を生じる懸念も増大している。

## 【 0 0 2 0 】

任意の源からの放射線被曝は、急性（単回大量被曝）又は慢性（長期にわたる、一連の少量低レベル、又は連続的低レベル被曝）に分類することができる。放射線病は、一般に、十分な線量の急性被曝に起因し、脱毛、脱力感、嘔吐、下痢、皮膚火傷並びに消化管及び粘膜からの出血を含有する、系統的に現れる一連の症状に特徴付けられる。遺伝子欠損、生殖不能及び癌（特に骨髓癌）は、しばしば長期にわたり発生する。慢性の被曝は通常、癌及び早期老化等の後発的医学問題と関連する。125,000 ミリレムの急性全身被曝は、放射線病の原因となる場合がある。放射線治療に使用される程度の局在化された線量は、放射線病の原因でない場合もあるが、被曝された正常細胞の損傷又は死の結果をも

たらず場合もある。

【 0 0 2 1 】

例えば、1週間以内に被曝する100,000～125,000ミリレム（1Gy等価）の急性全身放射線線量は、皮膚火傷若しくは発疹、粘膜出血及びGI（消化管）出血、吐き気、下痢及び／又は過度の疲労等の観察可能な生理学的結果をもたらす。長期的な細胞毒的及び遺伝的影響、例えば造血細胞及び免疫応答細胞の破壊、脱毛（脱毛症）、胃腸及び経口粘膜の脱落、肝臓の肝内性肝静脈閉塞症及び脳血管の慢性的過形成、白内障、肺炎、皮膚の変化、並びに癌の発生率増大等も、また長期にわたり発生する。10,000ミリレム（0.1Gy等価）未満の急性線量は通常、直ちに観察可能な生物学的又は生理学的な効果を生じないが、長期の細胞毒的又は遺伝的影響が起こり得る。

10

【 0 0 2 2 】

例えば500,000～1,000,000ミリレム（5～10Gy等価）を超える非常に大量の急性電離放射線線量は、直ちに患者を死亡させる場合がある。数十万ミリレムの線量は、7～21日以内に“急性放射線中毒”と呼ばれる症状で死亡させる場合がある。報告によると、チェルノブイリ消防隊員の数人は、200,000～600,000ミリレム（2～6Gy等価）の範囲の急性線量を受けて、急性放射線中毒で死亡した。約200,000ミリレム未満の急性線量では死亡することはないが、被曝した患者は、上記のように長期の細胞毒的又は遺伝的影響を受けやすい。

【 0 0 2 3 】

急性の職業的な被曝は、通常放射線の偶発的放出で被曝した原子力発電所の労働者又は原子炉若しくは放射性物質の他の源を巻き込む大惨事に応ずる消防士やレスキュー隊員に起こる。緊急事態で急性の職業的被曝に関して提唱されている限界は、ブルックヘブン国立研究所によって研究されており、これを表1に示す。

20

【 0 0 2 4 】

【表1】

全身への線量限度	必要とされる行動	被曝の条件
10,000ミリレム*	財産保護	これよりも低い線量が現実的に不可能な場合は自発的
25,000ミリレム	救命作業； 公衆保護	これよりも低い線量が現実的に不可能な場合は自発的
>25,000ミリレム	救命作業； 多人数の保護	これよりも低い線量が現実的に不可能であり、かつ危険性が明確に説明されたときに自発的

30

\* 100,000ミリレムは1シーベルト（Sv）と等しい。ガンマ放射線等の透過性放射線は、1Svは約1グレイ（Gy）と等しい。従って、Gyでの投与量は100,000ミリレムを1Gyとして概算することができる。

【 0 0 2 5 】

慢性線量とは、長期にわたり受ける低レベル（即ち、100～5000ミリレム）の徐々に増加する又は連続的な放射線線量である。慢性線量の一例として、原子力発電所で成人労働者が受ける線量であり、1年当たり～5000ミリレムの全身線量が挙げられる。対照的に、原子力委員会は、一般大衆が1年当たり100ミリレムを上回って受けるべきではないと推奨している。

40

慢性被曝線量は、例えば後年進行する放射線 - 誘発される癌の危険が増大することで明らかのように、長期の細胞毒的及び遺伝的影響の原因の場合がある。慢性電離放射線被曝について推奨される限度は表2に示す。

【 0 0 2 6 】

【表 2】

器官又は対象	年間職業的線量 (ミリレム単位)
全身	5 0 0 0
水晶体	1 5, 0 0 0
手及び手首	5 0, 0 0 0
任意の個々の器官	5 0, 0 0 0
妊娠した労働者	5 0 0 / 9 ヶ月
訓練を受けている未成年 (16-18)	1 0 0

10

比較として、表 3 に一般的な放射線源からの放射線を示す。

【 0 0 2 7 】

【表 3】

放射線源	線量 (ミリレム単位)
テレビ受信機	<1/年間
ガンマ線 (ジェット機による米国横断飛行)	1
山での休暇 (2 週間)	3
原爆実験の放射性降下	5
米国の水、食品及び空気 (平均値)	30/年間
木材	50/年間
コンクリート	50/年間
煉瓦	75/年間
胸部エックス線	100
宇宙線 (海面)	40/年間 (増加1ミリレム/100ft)
自然環境 (サンフランシスコ)	120/年間
自然環境 (デンバー)	50/年間
原子力委員会推奨限度量 (対労働者)	5000/年間
歯科用全エックス線	5000
自然環境 (ポコ・デ・カルダス、ブラジル)	7000/年間
全身診断用エックス線	100,000
癌治療	500,000 (局所的)
放射線障害 (長崎)	125,000 (単回線量)
LD <sub>50</sub> (長崎及び広島)	400,000-500,000 (単回線量)

20

30

40

【 0 0 2 8 】

1 年当たり 5 0 0 0 ミリレム (0 . 0 5 Gy 1 年当たり) を超える慢性被曝線量は、急性線量を受けている個人についての記載と類似の、長期の細胞毒性的又は遺伝的影響をもたらす。有害な細胞毒性的又は遺伝的影響は、また 1 年当たり 5 0 0 0 ミリレムよりかなり少ない慢性線量で起きることもある。放射線からの保護を目的とする場合、ゼロを超える任意の線量は放射線由来の発癌の危険性を増大させ得ること (即ち、閾値が存在しない) が推定される。疫学の研究により、癌で死亡する生涯リスクは 1 レム当たりの全身放射線で、約 0 . 0 4 % ずつ大きくなると推定される。

【 0 0 2 9 】

50

放射線防護服又は他の保護用具は、放射線被曝の減少に効果的かもしれないが、これら用具は高価で、扱いにくく、しかも大衆には一般に入手不可能である。その上、放射線防護用具は、腫瘍に隣接している正常細胞を放射線治療中の迷放射線被曝から保護しない。従って、電離放射線の被曝を受ける予定又はその危険がある患者を保護する実用的な方法が必要とされる。治療での照射においては、腫瘍細胞は放射線の有害な影響に無防備とする一方で正常細胞の保護を高めることが望ましい。そのうえ、職業的な若しくは環境的な被曝で、又はある種の治療技術等で起きる、予測された又は不注意な全身照射からの全身的な保護を提供することが求められる。

#### 【 0 0 3 0 】

医薬的放射線防護剤は、放射線防護用具に代わる、対費効率が良く、効果的で入手しやすい代替品である。しかし、正常細胞の放射線防護に対する医薬的組成物を使用したこれまでの試みは、完全には成功していない。例えば、末梢血前駆細胞の移動を対象とするサイトカインは、放射線の前に投与された場合に骨髓防護効果を与えるが（非特許文献2）、全身的な保護は与えない。単独で又は生物的反応変更剤と組み合わせて投与された他の化学的放射線防護薬は、マウスで僅かな保護効果を示したが、大きな哺乳類へのこれらの化合物の適用は殆ど成功せず、しかも化学的な放射線防護に効果があったかどうかは疑問視されている（非特許文献3）。癌性の組織中での放射線効果を優先的に高めることが既知の医薬的な放射線感作物質は、電離放射線の被曝から一般的な正常細胞の全身的保護には明らかに適さない。

#### 【 0 0 3 1 】

必要とされるのは、電離放射線の被曝を受ける又は受ける危険がある患者を保護するための治療薬剤である。治療的照射においては、腫瘍細胞を放射線の有害な影響に無防備とする一方で正常細胞の保護を高めることが望ましい。そのうえ、職業的な又は環境的な被曝で、又はある種の治療技術等で起きる、予測された又は不注意な全身照射からの全身的な保護を提供することが求められる。

#### 【 0 0 3 2 】

##### 実験的な化学療法の毒性副作用からの保護

実験的な化学療法は、外科的に切除不能の進行癌又は標準的化学療法及び放射線療法で難治性の癌と診断された患者に与えられる治療の頼みの綱である。より効果的な薬の種類では、治癒的な特性はまだ限られている。これは、それら治療係数が相対的に狭いこと、投与量が制限されていること、治療の遅れ及び部分的な腫瘍のみの縮小が相対的に多いためである。この状態は、通常、再発、全身腫瘍組織量増加、及び薬剤耐性腫瘍を伴う。

#### 【 0 0 3 3 】

##### A . 有糸細胞分裂の各相阻害剤

有糸細胞分裂の各相阻害剤は、癌治療法で用いられている化学治療化合物の1つの種類を構成する。細胞周期の通常的記載は、一連の相で周期を表現する - 間期及びM（分裂）相 - 並びに、S期（合成相）として知られている、DNA合成が進行している間間期を複数の時間帯に分ける部分、並びに有糸分裂からS期を分けるギャップを含む。G1は、有糸分裂後であるがDNA合成開始前のギャップであり、G2はDNA合成の完了後であり有糸分裂及び細胞分裂前のギャップである。従って間期はG1、S及びG2期の連続から成り、通常は全体細胞周期時間の90%以上を占める。M期は核分裂（有糸分裂）及び細胞質分裂（細胞質分裂）からなる。M期の初期の間、それらの延長された間期条件から複製された染色体が凝縮する。核膜は分解し、各染色体は活動を起こし、核の内容物が分裂して姉妹染色分体のペアの分離をもたらす。続いて2個の新しい核膜が形成され、細胞質は分裂して各単核とともに2個の娘細胞を作成する。この細胞質分裂のプロセスは、M期で終了し、次の細胞周期の間期の始まりを示す。M期の完了の結果である娘細胞は、新しい周期の間期を開始する。

#### 【 0 0 3 4 】

分裂期細胞周期阻害剤は化学薬剤であり、その作用機構は細胞周期のM期の任意の部分を通じて細胞の継代の阻害を含む。

## 【 0 0 3 5 】

B . トポイソメラーゼ阻害剤

トポイソメラーゼ阻害剤は化学薬剤であり、その作用機構はトポイソメラーゼの機能の妨害を含む。

## 【 0 0 3 6 】

トポイソメラーゼは、1の酵素グループを構成し、DNA二本鎖の一方又は両方の鎖に一時的な切断を導入することによって1のトポロジ構造から別の構造へDNAの転換を触媒する。トポロジ構造異性体は、それらの超らせん状態においてのみ相異なる分子である。トポイソメラーゼは複製及び転写の間にねじり応力を軽減する働きをする。これはDNA構造を変化させるが、その配列は変化させない。

10

## 【 0 0 3 7 】

3個の異なるタイプのトポイソメラーゼがヒトで報告されている。それらは、トポイソメラーゼI (91 kDaモノマー)、及びトポイソメラーゼIIで、後者は更にII (170 kDa二量体)、及びII (180 kDa二量体)に分類される。3つの異なる種類は、3つの分離した染色体上の遺伝子によってコードされている。より単純な生物体はトポイソメラーゼIのみ所有し；高等生物は3種のトポイソメラーゼ全てを有する。トポイソメラーゼIIは全ての真核生物に存在するが、IIは脊椎動物にのみ存在し、増殖より細胞分化とより密接に関連していると思われる。トポイソメラーゼIIはIIに極めて相同のように見える。

## 【 0 0 3 8 】

20

トポイソメラーゼは、DNA分子のリン酸ジエステル主鎖の分解及び再結合反応を触媒する。トポイソメラーゼIは、二本鎖DNA分子の単一鎖を可逆的に切断する。一方、トポイソメラーゼIIは、両方のDNA鎖を切断し再結合する。これらの反応は、“開裂可能複合体 (cleavable complex)”として知られている一過性の反応中間体を経由して進行すると考えられる。その場合、酵素 (又は酵素サブユニット) は、チロシンを含む共有結合及びDNA基質主鎖の切断されたリン酸ジエステル結合を形成する。

## 【 0 0 3 9 】

近年、トポイソメラーゼは、癌治療用化学治療の重要なターゲットとなっている。カンプトセシン及びその誘導体は、トポイソメラーゼI-DNA複合体のレベルで特異的に作用し、DNA切断を刺激することが報告されている。ラパコン等の薬剤は、トポイソメラーゼI-DNA複合体の形成をブロックする作用がある。いくつかの新規化合物が開発され、それらはトポイソメラーゼI若しくはトポイソメラーゼIIa- / II - イソ型、又は3種すべてのトポイソメラーゼをターゲットにできる。トポイソメラーゼIIの阻害は、相互作用の複雑さが原因でより困難であると考えられている。トポイソメラーゼIIの殆どの阻害剤は、連結ステップを遮断し、DNA及び酵素間の開裂可能複合体の安定化を導く。殆どの酵素阻害剤は、酵素活性部位又は隣接するアロステリック部位にドッキングする機能を示し正常な基質の反応を遮断する。トポイソメラーゼIIの阻害は、2個の部分が関与する：阻害剤分子の芳香族系部分はDNA塩基対間でインターカレートし、別のより極性部分はトポイソメラーゼと相互作用する。トポイソメラーゼII阻害剤 (例えば、ドキソルビシン、及びエトポシド) は従来の競合的阻害剤としてよりむしろ毒物として作用するので、それらの作用は細胞内の酸素レベルに依存する。比較的高レベルのトポイソメラーゼIIを含有する急性増殖細胞は、これら薬剤に対して敏感であることを示す。一方、分化細胞は、比較的低いトポイソメラーゼIIレベルであり、これら阻害剤の作用により強い耐性を有する。

30

40

## 【 0 0 4 0 】

C . 細胞保護剤

いくつかの細胞保護剤が、抗癌薬の治療係数を高めるために提案されている。メトトレキセート毒性に関するこれら薬剤として、アスパラギナーゼ、シトロバラム (leucovorin) 因子、チミジン、及びカルビペプチターゼ (carbipeptidase

50



）が挙げられる。アントラサイクリンの幅広い使用のため、その効果の程度を変化させる特異的及び非特異的な細胞保護剤が提案されており；副腎皮質ステロイド、デクスラゾキサン（desrazoxane）及びスタウロスポリンが挙げられる。後者は正常細胞において、G1/S制限遮断を示すので興味深い。（非特許文献4）。

#### 【0041】

シスプラチンは広範に使用されているが、低い治療係数を有し、細胞保護剤の更なる研究及び探索が求められている。臨床使用可能なシスプラチンのための細胞保護剤の中では、メスナ、グルタチオン、チオ硫酸ナトリウム、及びアミホスチンが挙げられる（（非特許文献5）、（非特許文献6）、（非特許文献7））。上記薬剤又は、フロロピリミジン毒性のためのオキソソ酸、若しくはパクリタキセルPC12細胞毒性のためのprosa 10  
ptide等の他に提案された細胞保護剤は、いずれも正常な複製細胞を静止状態にする機構による機能は示さない。

#### 【0042】

必要とされるのは、化学療法剤の細胞毒性副作用からヒトを含む動物を保護する効果的な新規で有効な細胞保護剤である。

#### 【0043】

##### 定義

##### 一般

用語“患者”又は“対象”は、ヒト及び非ヒト動物を含有する。開示された放射線防護方法及び細胞保護方法について、これらの用語は、特記しない限り、電離放射線の被曝又は1以上の細胞毒性化学療法剤への曝露を受ける予定の、受ける危険性のある又は受けている生物体を言う。 20

#### 【0044】

“有効量”なる表現は、増殖性疾患罹患患者の治療法を言及するため使用されるとき、式I-L-Abに記載の複合体の式Iの化合物の量を指し、その量は、異常細胞の増殖を示す癌又は他の疾患に罹患した患者に投与された場合に腫瘍細胞の成長を阻害し又はその代わり癌細胞、好ましくは腫瘍細胞のアポトーシスを誘発して治療的に有用な結果及び選択的細胞毒性作用を生じる。用語“有効量”には、腫瘍細胞の成長を阻害する又は癌細胞のアポトーシスを誘発する量で活性代謝物に代謝され得る本発明の化合物の量も含められる。 30

#### 【0045】

本願明細書において使用される用語“抗体”は、完全長免疫グロブリン、又は完全長免疫グロブリンの免疫学的有効部分を示し、後者は、目的ターゲット、例えば異常増殖性細胞、特に癌細胞の抗原へ免疫特異的に結合する抗原結合部位を含有する分子を言う。抗体は、例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、又はIgYのどの種類でもよく；例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2のどのクラスでもよく、免疫グロブリンのどのサブクラスでもよい。抗体は任意の種から得てもよい。抗体は、好ましくはヒト又はマウス、より好ましくはヒトのものである。抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、二重特異性、ヒト、ヒト化、キメラ、単鎖等の抗体、Fv、抗体断片、例えば、Fab、F(ab')、F(ab)<sub>2</sub>、及びFab発現ライブラリーによって産生される断片を含有してもよい。 40

#### 【0046】

“ヒト化抗体”なる表現は、非ヒト種免疫グロブリンから得られた相補的決定領域（CDR's）、及びヒト免疫グロブリンから得られた抗体分子の残部を有する抗体を指す。

#### 【0047】

用語“キメラ抗体”は、1つの源又は種から得られた可変領域、即ち結合領域、及び異なる源又は種から得られた少なくとも1の定常領域部分を含むモノクローナル抗体を言う。

#### 【0048】

“ヒト化キメラ抗体”なる表現は、少なくとも定常領域がヒト由来であるキメラ抗体を 50

意味する。

【 0 0 4 9 】

“ 単一特異的なポリクローナル抗体 ” なる表現は、単一の抗原に対して特異性を有する複数の抗体種を含む抗体調製品を意味する。

【 0 0 5 0 】

用語 “ 増殖性疾患 ” は、細胞が異常に加速された速度で身体によって産生される疾患を意味する。

【 0 0 5 1 】

#### 放射線防護

本願明細書において使用される “ 電離放射 ” は、細胞及び組織によって吸収されるとき、活性酸素種及び DNA 損傷の形成を誘発するのに十分なエネルギーの放射を言う。この種の放射線は、エックス線、ガンマ線、及び粒子衝突（例えば、中性子ビーム、電子ビーム、プロトン、中間子及びその他）を含有し、医学的実験及び治療、科学的目的、産業的な試験、製造及び滅菌、兵器及び兵器開発、並びに多数の他の用途に使用される。放射は、通常ラド又はグレイ（Gy）等の、但し 1 ラド = 0.01 Gy、吸収線量の単位で計測され、又はレム又はシーベルト（Sv）等の、但し 1 レム = 0.01 Sv、線量当量の単位で計測される。

【 0 0 5 2 】

Sv は、損傷した組織を含有する因数によって加算される Gy 投与量である。例えば、貫通性の電離放射線（例えば、ガンマ及びベータ放射線）は約 1 の因数を有し、故に 1 Sv = ~ 1 Gy である。アルファ線は 20 の因数を有し、故に 1 Gy のアルファ放射線 = 20 Sv である。

【 0 0 5 3 】

“ 電離放射線の有効量 ” とは、患者内の異常増殖性細胞の死滅又は増殖の減少に有効な電離放射線の量を意味する。骨髓内の除去に関して使用するときの “ 電離放射線の有効量 ” は、患者から取り出された骨髓試料中の悪性細胞の死滅又は増殖の減少に有効な電離放射線の量を意味する。

【 0 0 5 4 】

“ 急性電離放射線被曝 ” 又は “ 急性電離放射線線量 ” とは、24 時間以内に患者によって吸収される電離放射線の線量を意味する。急性線量は、放射線治療技術では局在化されるか、患者の全身によって吸収されてもよい。急性線量は、典型的には 10,000 ミリレム（0.1 Gy）を超えるが、これよりも低い場合もある。

【 0 0 5 5 】

“ 慢性電離放射線被曝 ” 又は “ 慢性電離放射線線量 ” とは、24 時間を超える期間にわたって患者によって吸収される電離放射線の線量を意味する。線量は、断続的又は連続的であり、局在化され又は患者全身によって吸収されてもよい。慢性被曝線量は、典型的には 10,000 ミリレム（0.1 Gy）未満であるが、これよりも高い場合もある。

【 0 0 5 6 】

“ 電離放射線被曝の危険がある ” とは、個人が、例えば、予定された放射線治療活動により、又は不注意に、将来的に電離放射線に被曝する可能性のあることを意味する。不慮の被曝には、偶発的又は計画外の環境的な又は職業的な被曝が含まれる。

【 0 0 5 7 】

“ 放射線防護化合物の有効量 ” とは、患者の正常細胞中の放射線と関連のある毒性を減少させ又は取り除くため、及び患者の異常増殖性細胞に直接細胞毒性作用を与えるために有効な、式 I の化合物の量を意味する。骨髓中の除去に関して使用するときは、式 I に記載の放射線防護化合物の “ 有効量 ” は、患者から取り出され骨髓中の放射線と関連のある毒性を減少させる又は取り除くため、及び患者から取り出され骨髓中の悪性細胞に直接細胞毒性作用を与えるため有効な化合物の量を意味する。

【 0 0 5 8 】

#### 細胞保護

10

20

30

40

50

“ 分裂期細胞周期阻害剤 ” とは、その作用機構が細胞周期の M ( 分裂 ) 期の任意の部分を通じて細胞の継代の阻害を含む化学薬剤を意味する。

【 0 0 5 9 】

分裂期細胞周期阻害剤又はトポイソメラーゼ阻害剤の “ 有効量 ” とは、宿主動物において癌細胞の死滅又は増殖を減少させるのに有効な前記阻害剤の量を意味する。

【 0 0 6 0 】

式 I に記載の細胞保護化合物の “ 有効量 ” とは、動物の正常細胞の分裂期細胞周期阻害剤又はトポイソメラーゼ阻害剤の毒性を減少させるために有効な化合物の量を意味する。

【 0 0 6 1 】

“ 細胞周期 ” なる表現は、細胞発達の通常の記述であり、一連の相 - 間期及び M ( 分裂 ) 相 - 並びに、S 期 ( 合成相 ) として知られている、DNA 合成が進行している間間期を複数の時間帯に分ける部分、並びに有糸分裂から S 期を分けるギャップから構成される。G 1 は、有糸分裂後であるが DNA 合成開始前のギャップであり、G 2 は DNA 合成の完了後であり有糸分裂及び細胞分裂前のギャップである。従って間期は G 1、S 及び G 2 期の連続から成り、通常は全体細胞周期時間の 90 % 以上を占める。M 期は核分裂 ( 有糸分裂 ) 及び細胞質分裂 ( 細胞質分裂 ) からなる。M 期の初期の間、それらの延長された間期条件から複製された染色体が凝縮する。核膜は分解し、各染色体は活動を起こし、核の内容物が分裂して姉妹染色分体のペアの分離をもたらす。続いて 2 個の新しい核膜が形成され、細胞質は分裂して各単核とともに 2 個の娘細胞を作成する。この細胞質分裂のプロセスは、M 期で終了し、次の細胞周期の間期の始まりを示す。M 期の完了の結果である娘細胞は、新しい周期の間期を開始する。

【 0 0 6 2 】

“ トポイソメラーゼ ” とは、DNA 二本鎖の一方又は両方の鎖に一時的な切断を導入することによって 1 のトポロジ構造から別の構造へ DNA の転換を触媒する酵素を意味する。

【 0 0 6 3 】

“ トポイソメラーゼ阻害剤 ” とは、その作用機構がトポイソメラーゼの機能の妨害を含む化学薬剤を意味する。

【 0 0 6 4 】

“ トポロジ構造異性体 ” はそれらの超らせんの状態においてのみ相異なる分子である。タイプ I トポイソメラーゼは、DNA の一本鎖を切断し、負の超らせん DNA を元に戻すが、正の超らせん DNA には作用しない。タイプ II トポイソメラーゼは、DNA の両方の鎖を切断し、DNA の負の超らせん性を増大させる。

【 0 0 6 5 】

#### 化学

用語 “ アルキル ” は、それ自体で又は別の置換基の一部として、例えば、アルコキシ、ハロアルキル又はアミノアルキル、特記しない限り、指定された炭素原子数 ( 即ち C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> は 1、2、3、4、5 又は 6 炭素を意味する ) を有する飽和炭化水素基を意味し、並びに直鎖、分枝鎖、環状及び多環式基を含有する。例として：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、ノルボルニル及びシクロプロピルメチルが挙げられる。好ましいアルキル基は - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、最も好ましくは - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、特にエチル、メチル及びイソプロピルが挙げられる。

【 0 0 6 6 】

“ 置換されたアルキル ” は、1、2、又は 3 つの置換基によって置換された上記定義のアルキルを意味し、置換基は好ましくはハロゲン、- OH、- O ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- NH<sub>2</sub>、- N ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、- CO<sub>2</sub>H、- CO<sub>2</sub> ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、- CF<sub>3</sub>、- CONH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- C ( = NH ) NH<sub>2</sub>、- CN 及び - NO<sub>2</sub> からなる群から独立して選ばれる。より好ましくは、置換されたアルキルはハロゲン、- OH、NH<sub>2</sub>、- N ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、トリフルオロメチル及び - CO<sub>2</sub>H から独立して選ばれ、最も好ましくは、ハ

10

20

30

40

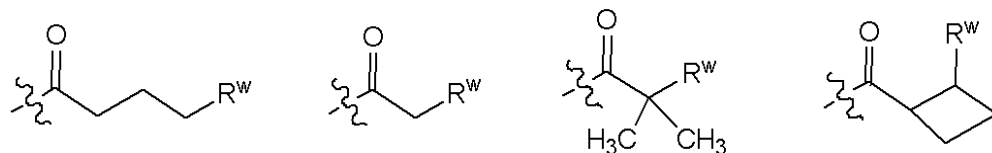
50

ロゲン及び - OH から独立して選ばれる 1 個又は 2 個の置換基を含有する。置換されたアルキル類の例としてはこれらに限定されないが、2, 2 - ジフルオロプロピル、2 - カルボキシシクロペンチル及び 3 - クロロプロピルが挙げられる。

【0067】

用語“アルキレン”は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特記しない限り、指定された炭素数を有する二価の直鎖、分枝又は環状鎖炭化水素基を意味する。アルキレン上の別の基の置換は任意の置換可能な炭素において行われてもよく、即ち、 $-C(=O)$  ( $C_1 - C_4$ アルキレン)  $R^W$  なる表現は、例えば下記を含有する：

【化1】



10

【0068】

用語“アルコキシ”は単独で又は他の用語と組み合わせて用いられ、特記しない限り上記で定義したように炭素原子の指定された数を有する、酸素原子を經由して残りの分子に結合されるアルキル基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、1 - プロポキシ、2 - プロポキシ (イソプロポキシ) 及びより高級な類似体及び異性体等が挙げられる。好ましくは ( $C_1 - C_3$ ) アルコキシ、特にエトキシ及びメトキシである。

20

【0069】

用語“アミン”又は“アミノ”は、一般式  $-NRR'$  基を指し、ここに R 及び R' は水素又はヒドロカルビル基から独立して選ばれ、又は R 及び R' は結合して複素環を形成する。アミノ基の例として、 $-NH_2$ 、メチルアミノ、ジエチルアミノ、アニリノ、ベンジルアミノ、ピペリジニル、ピペラジニル及びインドリニルが挙げられる。

【0070】

加水分解反応で使用される用語“水性ベース”は、水であっても又は水及び少なくとも 1 つの水混和性有機溶剤等、例えばメタノール、エタノール又はテトラヒドロフラン、の混合物であってもよい溶媒培養液中に含有されるベースを意味する。

【0071】

用語“芳香族”は、(パイ)電子で非局在化した芳香族性 ( $4n + 2$ ) を有する 1 以上の多価不飽和環を有する炭素環又は複素環を指す。

30

【0072】

用語“アリール”は、単独で又は他の用語と組み合わせて用いられ、特記しない限り、1 つ以上の環 (典型的には 1、2、又は 3 個の環) を含有する炭素環式芳香族系を意味する。これら環は、ビフェニル等のように繋がった形で一緒に結合していてもよく、ナフタレン等のように縮合していてもよく、例えばフェニル、アントラシル及びナフチルが挙げられる。好ましくはフェニル及びナフチル、最も好ましくはフェニルがある。

【0073】

用語“アリール - ( $C_1 - C_3$ ) アルキル”は、1 個から 3 個の炭素アルキレン鎖がアリール基に結合する基、例えば  $-CH_2CH_2-$  フェニルを意味する。好ましくは  $-(CH_2)$  アリール及び  $-(CH(CH_3))$  アリールである。用語“置換されたアリール - ( $C_1 - C_3$ ) アルキル”は、アリール基が置換されたアリール - ( $C_1 - C_3$ ) アルキル基を意味する。好ましくは置換された  $-(CH_2)$  アリールである。同様に、用語“ヘテロアリール ( $C_1 - C_3$ ) アルキル”は、ヘテロアリール基に結合した 1 個から 3 個の炭素アルキレン鎖である基、例えば  $-CH_2CH_2-$  ピリジルを意味する。好ましくは  $-(CH_2)$  ヘテロアリールである。用語“置換されたヘテロアリール - ( $C_1 - C_3$ ) アルキル”は、ヘテロアリール基が置換されたヘテロアリール - ( $C_1 - C_3$ ) アルキル基を意味する。好ましくは置換された  $-(CH_2)$  ヘテロアリールである。

40

【0074】

50

用語“アリーレン”は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特記しない限り、二価のアリール基を意味する。好ましくは二価のフェニル基、特に1,4-二価のフェニル基である。

【0075】

用語“シクロアルキル”は、アルキル基を含有する環を指す。例として、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル及びノルボルニルが挙げられる。

【0076】

“環外二重結合”なる表現は、特記しない限り、本願明細書において化学的環構造の外側の炭素-炭素二重結合を指す。具体的に、その表現は本発明の化合物の炭素-炭素二重結合を意味し、フェニル環又は芳香族環Qのどちらにも含有されないが、むしろ芳香族環Qへのアルファである二重結合を指す。

10

用語“ハロ”又は“ハロゲン”はそれら自体で又は別の置換基、例えばハロアルキルの一部として、特記しない限り、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子、好ましくはフッ素、塩素又は臭素、より好ましくはフッ素又は塩素を意味する。

【0077】

用語“ハロアルキル”は、特記しない限り、少なくとも1つのハロゲン置換基を含有し、ハロゲン以外の置換基を含有しないここで定義されるアルキル基を意味する。複数のハロゲン置換基、アルキル基上の全ての置換可能な水素の置換次第で、複数のハロゲン置換基は同じ又は異なってもよい。好ましいハロアルキル基は、例えばペルフルオロ( $C_1 - C_4$ )アルキル、gem-ジフルオロ( $C_1 - C_4$ )アルキル、及びクロロ( $C_1 - C_4$ )アルキルを含有する。より好ましいハロアルキル基は、例えば $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、及び $-CH_2Cl$ を含有する。

20

【0078】

用語“ヘテロアルキル”は、それ自体で又は別の用語と組み合わせて、特記しない限り、提示された数の炭素原子及びO、N、及びSからなる群から選ばれる1個又は2個のヘテロ原子からなる安定な直鎖又は分枝鎖を意味し、上記硫黄ヘテロ原子は任意で酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で四級化され又は酸化されてもよい。酸化された硫黄又は窒素に結合した酸素は、ヘテロアルキル基に1個又は2個のヘテロ原子に加えて存在できる。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の位置に配置されていてもよく、ヘテロアルキル基の残部とそれが結合している断片の間でも良く、同様にヘテロアルキル基の最も遠位の炭素原子に結合していてもよい。例えば、 $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-SO_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、及び $-CH_2CH_2-S(=O)-CH_3$ が挙げられる。2個までのヘテロ原子は連続してもよく、例えば $-CH_2-NH-OCH_3$ 又は $-CH_2-CH_2-S-S-CH_3$ 等が挙げられる。

30

【0079】

用語“複素環”又は“ヘテロシクリル”又は“複素環式”は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特記しない限り、炭素原子とN、O、及びS群から選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子からなる非置換又は置換された、安定な、単環又は多環状複素環式環系を意味し、上記窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意で酸化されてもよく、窒素原子は任意で四級化されてもよい。複素環式系は、特記しない限り、安定構造を与えるいずれのヘテロ原子又は炭素原子に結合できる。

40

【0080】

用語“ヘテロアリール”又は“ヘテロ芳香族”は、芳香族性を有する複素環を指す。単環式のヘテロアリール基は、5-、6-、又は7-員環であり、ピロリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル及びピラジニルが例示される。多環式ヘテロアリールは複数の芳香族環を含んでもよく、部分的に飽和された1以上の環を含有してもよい。部分的に飽和された環を含有する多環式ヘテロアリール基の例として、テトラヒドロキノリル及び2,3-ジヒドロベンゾフリルが挙げられる。式Iの化合物では、環Q上の結合点は、芳香族単環又は、それ自身芳香族性である多環式芳香族の環成分の一部である原子上にあ

50

ると理解されている。環 Q 上の結合点は、環炭素又は環窒素でもよく、ピリジニウム等の芳香族四級アンモニウム塩を形成するための結合を含有する。

#### 【 0 0 8 1 】

非芳香族複素環の例として、単環式基、例えば：アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ジオキソラン、スルホラン、2, 3 - ジヒドロフラン、2, 5 - ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオファン、ピペリジン、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン、1, 4 - ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、2, 3 - ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1, 4 - ジオキサン、1, 3 - ジオキサン、ホモピペラジン、ホモピペリジン、1, 3 - ジオキセパン、4, 7 - ジヒドロ - 1, 3 - ジオキセピン及びヘキサメチレン酸化物等を含有する。

10

#### 【 0 0 8 2 】

ヘテロアリール基の例は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、特に 2 - 及び 4 - ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、特に 2 - ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、特に 3 - 及び 5 - ピラゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル及び 1, 3, 4 - オキサジアゾリルを含有する。

#### 【 0 0 8 3 】

多環式複素環の例は、インドリル、特に 3 - , 4 - , 5 - , 6 - 及び 7 - インドリル、インドリニル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、特に 1 - 及び 5 - イソキノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリル、シンノリニル、キノキサリニル、特に 2 - 及び 5 - キノキサリニル、キナゾリニル、フタラジニル、1, 8 - ナフチリジニル、1, 4 - ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリン、ベンゾフリル、特に 3 - , 4 - , 1, 5 - ナフチリジニル、5 - , 6 - 及び 7 - ベンゾフリル、2, 3 - ジヒドロベンゾフリル、1, 2 - ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチエニル、特に 3 - , 4 - , 5 - , 6 - , 及び 7 - ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、特に 2 - ベンゾチアゾリル及び 5 - ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、特に 2 - ベンゾイミダゾリル、ベンズトリアゾリル、チオキサントニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル及びキノリジジニルを含有する。

20

30

#### 【 0 0 8 4 】

用語“ヘテロアリーレン”は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特記しない限り、二価のヘテロアリール基を意味する。好ましくは 5 又は 6 員の単環式のヘテロアリーレンである。より好ましくはピリジン、ピペラジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、チオフェン、ピロール、チアゾール、イミダゾール及びオキサゾールから選択される二価のヘテロアリール環を含むヘテロアリーレン成分である。

#### 【 0 0 8 5 】

式 I の化合物について、芳香族又はヘテロ芳香族環がある位置に結合し、且つ部分的に飽和された多環式環を含む環であるとき、芳香族又はヘテロ芳香族環上の結合点は多環式環の芳香族環成分の還元子上である。例えば、部分的に飽和されたヘテロ芳香族環、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン上では結合点は、5 - 、6 - 、7 - 及び 8 - 位の環原子である。

40

#### 【 0 0 8 6 】

上述のヘテロシクリル及びヘテロアリール成分のリストは代表的なものであって、本発明を限定するものではない。

#### 【 0 0 8 7 】

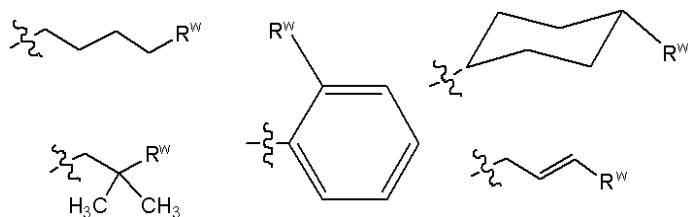
用語“ヒドロカルビル”は、水素及び炭素原子のみを含む任意の成分を指す。好ましいヒドロカルビル基は、(C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub>) ヒドロカルビル、より好ましくは (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) ヒドロカルビル、最も好ましくはベンジル及び (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルである。

#### 【 0 0 8 8 】

50

用語“ヒドロカルビレン”は、それ自体で又は別の置換基の一部として、特記しない限り、水素及び炭素原子のみを含む二価の成分を意味する。ヒドロカルビレン上の別の基の置換は、任意の置換可能な炭素位であってもよく、即ち、 $-(C_1 - C_6 \text{ヒドロカルビレン})R^W$ なる表現、例えば下記式を示す：

## 【化 2】

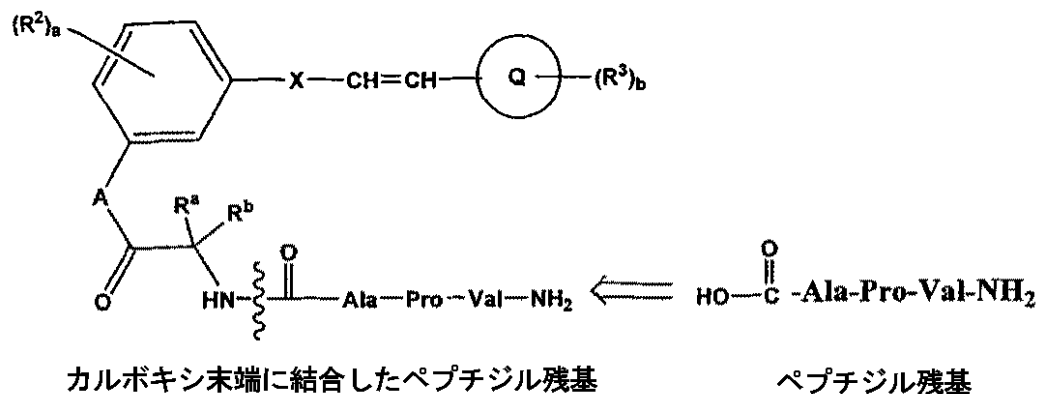


10

## 【0089】

“カルボキシ末端に結合されたペプチジル残基”なる表現は、式 I の分子上の置換基であるペプチド基を指す。この基は、ペプチジル残基のカルボキシル基を通して結合され、カルボキサミド、カルボキシルエステル又はアシルスルフィド ( $-S-C(=O)-$ ) を形成する。スキーム 1 は、例示的なペプチジル残基が式 I の化合物中の置換基としてどのようにカルボキシ末端に結合するかを示す。

## 【化 3】



20

カルボキシ末端に結合したペプチジル残基

ペプチジル残基

スキーム 1

30

## 【0090】

カルボキシ末端に結合されたペプチジル残基を含むアミノ酸残基は、天然若しくは非天然アミノ酸又はこれらの組み合わせを含む。非天然アミノ酸は、20種の必須アミノ酸以外のアミノ酸である。非天然アミノ酸の一例は、D-アミノ酸、即ち天然L-アミノ酸の立体化学構造と反対の立体化学構造を有するアミノ酸である。非天然アミノ酸の別の例は、天然アミノ酸に生じる側鎖とは相異なる側鎖を有するアミノ酸、例えば  $\gamma$ -エチルグリシン又は  $\gamma$ -フェニルグリシンである。第3の例は、主鎖変異を有するアミノ酸である。アミノ酸主鎖変異の例は、Freidingerのラクタム等の  $\beta$ -アラニン及び  $\beta$ -turn mimeticsを含有する。非特許文献8参照。その全開示を本願明細書において援用する。非天然アミノ酸の第4の例は、2個の置換基を有するアミノ酸、例えば、 $\gamma$ -ジメチルグリシンである。

40

## 【0091】

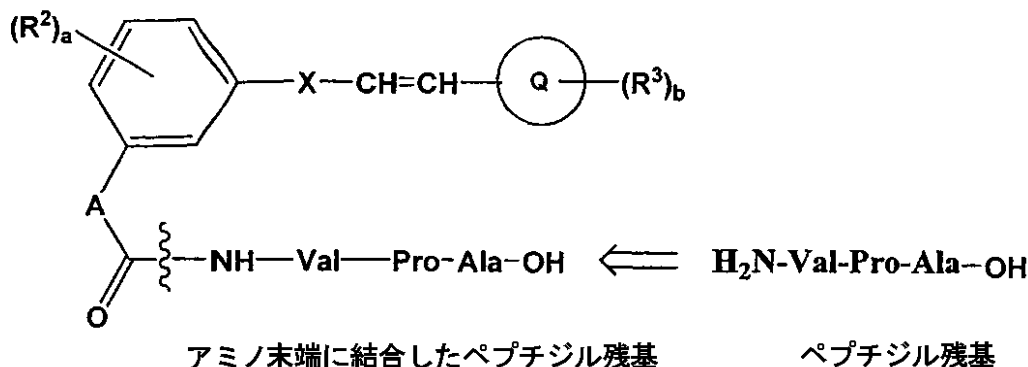
カルボキシ末端に結合されたペプチジル残基のアミノ末端は非置換のアミノ基でもよく、又は置換されたものでもよい。アミノ末端上の置換基として、モノ-及びジ- $(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 - C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(=O)O(C_1 - C_7 \text{ヒドロカルビル})$ が挙げられ、tert-ブトキシカルボニル(BOC)、カルボベンジロキシ(CBZ)、2,4-ジメトキシベンジル及びフルオレニルメチルオキシカルボニル(FMOC)等の窒素保護基が一般に用いられる。

50

## 【 0 0 9 2 】

“ アミノ末端に結合されたペプチジル残基 ” なる表現は、式 I の化合物の置換基であるペプチド基を指す。この基は、ペプチジル残基の末端アミノ基を通して結合され、カルボキサミド、スルホンアミド、尿素又はチオ尿素を形成する。スキーム 2 は、例示的なペプチジル残基が式 I の化合物中の置換基としてどのようにアミノ末端結合するか例示する。

## 【 化 4 】



スキーム 2

## 【 0 0 9 3 】

アミノ末端に結合されたペプチジル残基のカルボキシ末端は、遊離のカルボキシル基又はその塩でもよく、又はエステル又はアミドとして誘導体化されてもよい。適当なエステルは、アルキル、好ましくは (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル；並びにアリールアルキル、好ましくはベンジルエステルを含有する。適当なアミドは、一級アミド及びアミド窒素上で 1 個又は 2 個の置換基を含む二級及び三級アミドであり、その置換基は (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル、好ましくはメチル又はエチル；アリール、好ましくはフェニル；並びにアリール (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル基、好ましくはベンジル又は置換されたベンジルから独立して選ばれる。

## 【 0 0 9 4 】

カルボキシ末端に結合されたペプチジル残基と同様に、アミノ末端に結合されたペプチジル残基を含むアミノ酸は、天然又は非天然アミノ酸又はこれらの組み合わせを含んでもよい。

## 【 0 0 9 5 】

用語 “ (C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>) ペルフルオロアルキル ” (x < y) は、最小値 x 炭素原子及び最大値 y 炭素原子のアルキル基であり、全ての水素原子がフッ素原子に置き換えられているアルキル基を意味する。好ましくは - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) ペルフルオロアルキル、より好ましくは - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) ペルフルオロアルキル、最も好ましくは - CF<sub>3</sub> である。

## 【 0 0 9 6 】

用語 “ トリフルオロ (C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>) アルキル ” は、最小値 x 炭素原子及び最大値 y 炭素原子のアルキル基であり、末端炭素 (-CH<sub>3</sub>) 上の 3 つの水素原子がフッ素原子に置き換えられているアルキル基を意味する。例えば、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> 及び -CH(CH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub> が挙げられる。

## 【 0 0 9 7 】

用語 “ ジフルオロ (C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>) アルキル ” は、最小値 x 炭素原子及び最大値 y 炭素原子のアルキル基であり、1 つの炭素原子が 2 個一対のフッ素原子と結合し置換されているアルキル基である。フッ素置換される炭素は、少なくとも 2 個の置換可能な水素を有している鎖中の炭素のいずれでもよく、末端 -CH<sub>3</sub> 基でもそれを通してジフルオロ (C<sub>x</sub> - C<sub>y</sub>) アルキルが残りの分子に結合している近位の炭素でもよい。例えば、-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>H 及び -CF<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 及び 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシルが挙げられる。

## 【 0 0 9 8 】

10

20

30

40

50



用語“置換された”は、原子又は原子基が、別の基に結合した官能基として水素と置き換わることを意味する。アリール及びヘテロアリール基の場合、用語“置換された”は、その置換が可能であるいずれの置換レベル、即ちモノ -、ジ -、トリ -、テトラ -、又はペンタ - 置換を指す。置換基は独立して選ばれ、置換は化学的に攻撃可能な位置のいずれでも起こる。

#### 【0099】

“単離光学異性体”なる表現は、同じ式の対応する光学異性体から実質的に精製された化合物を意味する。好ましくは、単離された異性体は少なくとも約80重量%、より好ましくは少なくとも90重量%純粋、さらにより好ましくは少なくとも98重量%純粋、最も好ましくは少なくとも約99重量%純粋である。

10

#### 【0100】

ここで開示された化合物の命名は、CHEMDRAW（商標）ソフトウェア製品中の構造命名プログラムを用いて行われた。 - 不飽和のスルホンアミド以外の化合物は、ChemDraw Ultra Version 8.0（商標、1985 - 2003、CambridgeSoft Corporation社、100 Cambridge park Drive、Cambridge、MA 02140 USA）内の“Structure to Name”プログラムを使用して命名された。本願明細書において開示された - 不飽和のスルホンアミドの構造は、Nomenclator Plug-in for ChemDraw 7.0（商標）を使用して命名された。

20

#### 【0101】

【特許文献1】米国特許第6,599,932号明細書

【特許文献2】米国特許第6,576,675号明細書

【特許文献3】米国特許第6,548,553号明細書

【特許文献4】米国特許第6,541,475号明細書

【特許文献5】米国特許第6,486,210号明細書

【特許文献6】米国特許第6,414,034号明細書

【特許文献7】米国特許第6,359,013号明細書

【特許文献8】米国特許第6,201,154号明細書

【特許文献9】米国特許第6,665,973号明細書

【特許文献10】米国特許6,667,346号明細書

30

【特許文献11】米国特許第6,646,009号明細書

【特許文献12】国際公開第03072063号パンフレット

【特許文献13】国際公開第04037751号パンフレット

【非特許文献1】Lazarusら. J. of Hematotherapy, 2 (4): 457 - 66, 1993

【非特許文献2】Netaら, Semin. Radiat. Oncol. 6: 306 - 320, 1996

【非特許文献3】マイジン J. R.、バック及びアレキサンダーの受賞講演、「化学放射線防護：過去、現在及び今後の見通し」（Maisin, J. R., Bacq and Alexander Award Lecture. “Chemical radioprotection: past, present, and future prospects”, ) Int J. Radiat Biol. 73: 443 - 50, 1998

40

【非特許文献4】Chenら, Proc AACR 39: 4436A, 1998

【非特許文献5】Griggs, Leuk. Res. 22 Suppl 1: S27 - 33, 1998;

【非特許文献6】Listら, Semin. Oncol. 23 (4 Suppl 8): 58 - 63, 1996;

【非特許文献7】Taylorら, Eur. J. Cancer 33 (10): 1693 - 8, 1997

50

【非特許文献8】Freidingerら, Science, 1980, 210, 656

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0102】

本発明の目的は、化合物、複合体、医薬的組成物及び治療の方法を提供することである。本発明の生物学的活性化合物は、任意で置換されたメチレンスルホンリンカー、任意で置換されたメチレンスルホキシドリンカー、任意でN-置換されたスルホンアミドリンカー、又は任意でN-置換されたカルボキサミドリンカーを経由して、フェノール若しくはチオフェノール基へ、又はそれらフェノール若しくはチオフェノール基の誘導体へ構造的に連結している、芳香族オレフィン類の形を有する。

10

【0103】

本発明の目的は、癌及び他の増殖性疾患の治療並びに/又は予防するための化合物、複合体、組成物及び方法を提供することである。

【0104】

本発明の目的は、治療的に有用な濃度で、選択的に腫瘍細胞を死滅する化合物及び複合体を提供することである。

【0105】

本発明の目的は、新生細胞が選択的にアポトーシスを起こすための化合物、複合体、組成物及び方法を提供することである。

20

【0106】

本発明の更なる目的は、増殖性疾患の予防的治療を可能にする化合物、複合体、組成物及び方法を提供することである。

【0107】

本発明の更なる目的は、電離放射線の被曝を受ける、将来受けるであろう、又は受ける危険がある患者に対して、電離放射線の被曝の細胞毒的及び遺伝的影響から正常細胞及び組織を保護するための化合物、組成物及び方法を提供することである。電離放射線の被曝は癌及び他の増殖性疾患の治療中の調節された線量でも起こり得る。あるいは、電離放射線の被曝は、その危険性が高い活動又は環境的な曝露中に、人々に可能な基準を超える制御できない線量でも起こる。

30

【0108】

本発明の目的は、癌及び他の増殖性疾患の治療に使用される分裂期細胞周期阻害剤及びトポイソメラーゼ阻害剤の細胞毒性の副作用から患者を保護するための化合物、組成物及び方法を提供することである。

【0109】

本発明の目的は、正常細胞に対する細胞毒性作用を減少させ若しくは取り除いた癌又は他の増殖性疾患の治療法を提供することである。

【0110】

本発明の目的は、癌又は他の増殖性疾患治療のために使用する分裂期細胞周期阻害剤及びトポイソメラーゼ阻害剤の効果を増強することである。

40

【0111】

本発明の目的は、癌又は他の増殖性疾患の治療に用いられる治療のプログラムを提供することであり、そのプログラムでは化学療法剤の投与に先だって、非腫瘍組織に可逆的なサイクル静止状態を誘発する細胞保護化合物を投与することを含む。

【0112】

本発明の目的は、癌及び他の増殖性疾患の治療に使用される分裂期細胞周期阻害剤並びにトポイソメラーゼ阻害剤の投与量を、安全に増加する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

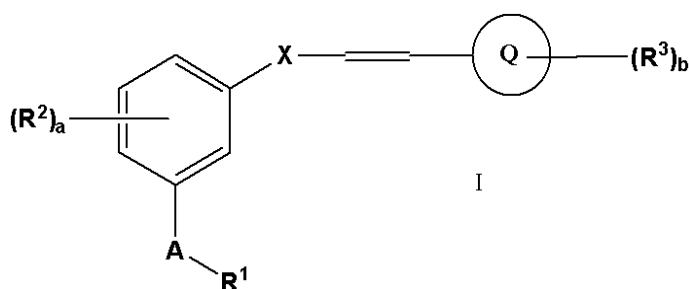
【0113】

I. 式Iの化合物

50

本発明の一例では、式 I に記載の新規な化合物を対象とする：

【化 5】



{ ここで、

A は - S - 又は - O - ；

R¹ は - H ；ハロ (C₁ - C₆) アルキル、好ましくはトリフルオロ (C₁ - C₆) アルキル、ジフルオロ (C₁ - C₆) アルキル及びクロロ (C₁ - C₆) アルキル、より好ましくはトリフルオロ (C₁ - C₃) アルキル、ジフルオロ (C₁ - C₃) アルキル及びクロロ (C₁ - C₃) アルキル、最も好ましくは - CF₃、- CHF₂ 及び - CH₂Cl ； - C(=O)Rʷ ； - S(=O)Rʷ ； - SO₂Rʷ ； - (C₁ - C₆ ヒドロカルビレン) R²、好ましくは - (C₁ - C₆) アルキレン R²、より好ましくは - (C₁ - C₃) アルキレン - R² ； - P(=O)(ORᵛ)₂ ； - C(Rᵃ)(Rᵛ) - C(=O) - Rⁿ ；置換及び非置換のアリール、好ましくは置換及び非置換のフェニル ；置換及び非置換のヘテロアリール、好ましくは置換及び非置換の単環式のヘテロアリール ； - Si[(C₁ - C₆) アルキル]₃、好ましくは、 - Si(CH₃)₂ - C(CH₃)₃ ；並びに - CH₂CH₂Si[(C₁ - C₆) アルキル]₃、好ましくは - CH₂CH₂Si(CH₃)₂ - C(CH₃)₃ 及び - CH₂CH₂Si(CH₃)₃ よりなる群から選ばれ ；

各 Rᵛ は - H 及び - (C₁ - C₇) ヒドロカルビル、好ましくはベンジル及び - (C₁ - C₆) アルキル、より好ましくはベンジル及び - (C₁ - C₃) アルキル、最も好ましくは - CH₃ 又は - C₂H₅ よりなる群から独立して選ばれ ；

Rʷ は - (C₁ - C₇) ヒドロカルビル、好ましくは - (C₁ - C₆) アルキル、より好ましくは - (C₁ - C₃) アルキル、最も好ましくは - CH₃ 又は - C₂H₅ ； - NRᵛ₂ ； - ORᵛ ；ハロ (C₁ - C₃ アルキル)、好ましくはクロロ (C₁ - C₃ アルキル) 及びトリフルオロ (C₁ - C₃ アルキル) ； - NRᵛCRᵛRᵃ - C(=O) - Rⁿ ； - CRᵛRᵃ - N(Rᵛ) - Rᶜ ；置換及び非置換のアリール、好ましくは置換及び非置換のフェニル ；置換及び非置換のアリール (C₁ - C₃) アルキル、好ましくは置換及び非置換のフェニル (C₁ - C₃) アルキル ；置換及び非置換のヘテロアリール、好ましくは置換及び非置換の単環式のヘテロアリール ；置換及び非置換のヘテロアリール (C₁ - C₃) アルキル、好ましくは置換及び非置換の単環式のヘテロアリール (C₁ - C₃) アルキル ；置換及び非置換のヘテロシクリル ；置換及び非置換のヘテロシクリル (C₁ - C₃) アルキル ； - (C₁ - C₃ アルキレン) P(=O)(ORᵛ)₂ ； - (C₁ - C₃) パーフルオロアルキレン - N(CH₃)₂ ； - (C₁ - C₃) アルキレン - N((C₁ - C₃) アルキル)₂ ； - (C₁ - C₃) アルキレン - N⁺((C₁ - C₃) アルキル)₃ ； - (C₁ - C₃) アルキレン - N⁺(CH₂CH₂OH)₃ ； - (C₁ - C₄ アルキレン) - C(=O) - ハロゲン ； - (C₁ - C₄) パーフルオロアルキレン - CO₂Rᵛ ； - (C₁ - C₃ アルキレン) C(=O)ORᵛ ；並びに - (C₁ - C₃ アルキレン) OC(=O) - (C₁ - C₃ アルキレン) C(=O)Rᵛ よりなる群から選ばれ ；

Rᵛ は - ORᵛ、- NRᵛ₂ 及び - (C₁ - C₆) アルキル よりなる群から選ばれ ；

R² は - C(=O)Rᵛ ； - NRᵛCRᵛRᵃ - C(=O) - Rⁿ ； - NRᵛ₂ ； - ORᵛ ；置換及び非置換のアリール、好ましくは置換及び非置換のフェニル ；置換及び非置換のヘテロアリール、好ましくは置換及び非置換の単環式のヘテロアリール ；置換及び非置換のヘテロシクリル (C₁ - C₃) アルキル、好ましくは非置換のヘテロシクリル (C₁ - C₃) アルキル、より好ましくは非置換の 6 員のヘテロシクリル (C₁ - C₃) アルキル、最も好ましくはピペラジン - 1 - イル (C₁ - C₃) アルキル及びモルフォリン - 1 - イル (C₁ - C₃

10

20

30

40

50

) アルキル ; 並びに - C ( = O ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキルよりなる群から選ばれ ;  
 各 R<sup>a</sup> は - H ; - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル ; - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) ヘテロアルキル、特に - CH<sub>2</sub> S  
 H、 - ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> C ( = O ) - NH<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub> - OH、 - CH ( OH ) - CH<sub>3</sub>、 - ( C  
 H<sub>2</sub> )<sub>4</sub> - NH<sub>2</sub>、及び - ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - S - CH<sub>3</sub> ; - ( CH<sub>2</sub> )<sub>3</sub> - NH - C ( NH<sub>2</sub> ) ( =  
 NH ) ; - CH<sub>2</sub> C ( = O ) NH<sub>2</sub> ; - CH<sub>2</sub> COOH ; - ( CH<sub>2</sub> )<sub>2</sub> COOH ; 置換及び  
 非置換のアリール、好ましくは置換及び非置換のフェニル ; 置換及び非置換のアリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、好ましくは置換及び非置換のフェニル ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、より  
 好ましくは置換及び非置換のベンジル、特に 4 - ヒドロキシベンジル ; 置換及び非置換の  
 ヘテロシクリル、好ましくは置換及び非置換のヘテロアリール、より好ましくは置換及び  
 非置換の単環式のヘテロアリール ; 並びに置換及び非置換のヘテロシクリル ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> )  
 アルキル、好ましくは置換及び非置換のヘテロアリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、特に - C  
 H<sub>2</sub> - ( 3 - インドリル )、より好ましくは置換及び非置換の単環式のヘテロアリール ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> )  
 アルキル、最も好ましくは置換及び非置換の単環式のヘテロアリール - CH<sub>2</sub>  
 -、特に - CH<sub>2</sub> - イニダゾリルよりなる群から独立して選ばれ ;

10

各 R<sup>b</sup> は、 - OR<sup>v</sup>、 - NR<sup>v</sup><sub>2</sub> 並びに、 1 ~ 3 個のアミノ酸を含有する N - 末端が連結して  
 いるペプチジル残基でありペプチジル残基の末端カルボキシル基は - CO<sub>2</sub>R<sup>v</sup> 及び - C  
 ( = O ) NR<sup>v</sup><sub>2</sub> よりなる群から選ばれる官能基として存在するペプチジル残基よりなる群か  
 ら独立して選ばれ ;

各 R<sup>c</sup> は、 - H 並びに 1 ~ 3 個のアミノ酸を含有するカルボキシ末端が連結しているペプ  
 チジル残基でありペプチジル残基の末端アミノ酸基は - NH<sub>2</sub> ; - NHC ( = O ) ( C<sub>1</sub> -  
 C<sub>6</sub> ) アルキル ; - NH ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル ; - NH ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル )<sub>2</sub> ; 並びに -  
 NHC ( = O ) O ( C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> ) ヒドロカルビル、好ましくは - NHC ( = O ) O ( C<sub>1</sub> -  
 C<sub>6</sub> ) アルキル及び - NHC ( = O ) O - ベンジルよりからなる群から選ばれる官能基と  
 して存在するペプチジル残基よりなる群から独立して選ばれ ;

20

Q はアリール又はヘテロアリールであり ;

各 R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> はハロゲン ; - ( C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> ) ヒドロカルビル、好ましくは - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アル  
 キル、より好ましくは - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、最も好ましくは - CH<sub>3</sub> 及び - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 ; - C ( = O ) R<sup>v</sup> ; - NR<sup>v</sup><sub>2</sub> ; - NHC ( = O ) R<sup>v</sup> ; - NH SO<sub>2</sub> R<sup>v</sup> ; - NHR<sup>a</sup> ; -  
 NHC R<sup>v</sup> R<sup>a</sup> C ( = O ) R<sup>n</sup> ; - NH SO<sub>2</sub> R<sup>v</sup> ; - C ( = O ) OR<sup>v</sup> ; - C ( = O ) NHR<sup>v</sup>  
 ; - NO<sub>2</sub> ; - CN ; - OR<sup>v</sup> ; - P ( = O ) ( OR<sup>v</sup> )<sub>2</sub> ; - C ( = NH ) NH<sub>2</sub>、ジメチ  
 ルアミノ ( C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ ) ; - NHC ( = NR<sup>v</sup> ) NHR<sup>v</sup> ; - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) ハロアル  
 キル、好ましくはトリフルオロ ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル及びジフルオロ ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アル  
 キル、より好ましくはトリフルオロ ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル及びジフルオロ ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アル  
 キル、最も好ましくは - CF<sub>3</sub> 及び - CHF<sub>2</sub> ; 並びに - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) ハロアルコキシ、  
 好ましくはトリフルオロ ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルコキシ及びジフルオロ ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルコキシ  
 、より好ましくはトリフルオロ ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルコキシ及びジフルオロ ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アル  
 コキシ、最も好ましくは - OCF<sub>3</sub> 及び - OCHF<sub>2</sub> よりなる群から独立して選ばれ ;

30

- P ( = O ) ( OR<sup>v</sup> )<sub>2</sub> 上の 2 個の R<sup>v</sup> 基及び - NR<sup>v</sup><sub>2</sub> は 5 又は 6 員の複素環式環を任意  
 で一緒に形成でき、好ましくは 5 員環、更に任意でアリール又は炭素環と縮合してもよく、  
 好ましくはアリール環、より好ましくはフェニル環 ;

40

a は 0、1、2 又は 3 であり ;

b は 0、1、2 又は 3 であり ;

ここに a 及び b の合計は好ましくは少なくとも 1 であり ;

炭素 - 炭素の環外二重結合上の置換基配置は E - 又は Z - のどちらかであり ;

X は - C<sup>\*</sup>H ( R<sup>x</sup> ) Y - 又は - NR<sup>x</sup> - Z - であり ;

Y は - S ( = O ) - 又は - SO<sub>2</sub> - であり ;

Z は - C ( = O ) - 又は - SO<sub>2</sub> - であり ;

R<sup>x</sup> は - H ; - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、好ましくは - ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、より好まし  
 くはメチル及びエチルであり ; 並びに - C ( = O ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、好ましくは -  
 C ( = O ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ) アルキル、より好ましくはアセチル及びプロピオニルよりなる群

50

から選ばれ；

\*は、 $R^x$ が - H 以外のものであるとき、指定された不斉炭素原子上の置換基の配置は ( R ) - 、 ( S ) - 又は ( R ) - 及び ( S ) - の混合のいずれかを示し；

ただし；

( a ) A が - O - かつ  $R^1$  が - H のとき；

b は 0 を超え；

$R^3$  は (  $C_1 - C_6$  ) アルキル、 - OH 及び -  $NO_2$  以外のものであり、

( b ) X が -  $NR^x - Z$  - かつ A が - O - のとき；

$R^2$  は - C ( = O )  $R^y$ 、 -  $NR^y_2$  及び非置換のアリール以外のものであり；

$R^w$  は - (  $C_1 - C_6$  ) アルキル以外のものであり；

10

( c ) X が -  $C^*H(R^x)Y$  - かつ A が - O - のとき；

$R^1$  はハロ (  $C_1 - C_6$  ) アルキル以外のものであり；

$R^2$  は -  $NR^y_2$  及び非置換のアリール以外のものであり；

$R^w$  は - (  $C_1 - C_7$  ) ヒドロカルビル以外のものである。 } 化合物又はこの化合物の塩、好ましくはこの化合物の医薬的に適用可能な塩。

【 0 1 1 4 】

本発明の化合物の一実施態様によれば；

$R^1$  は - H ；ハロ (  $C_1 - C_6$  ) アルキル、好ましくはトリフルオロ (  $C_1 - C_6$  ) アルキル、ジフルオロ (  $C_1 - C_6$  ) アルキル及びクロロ (  $C_1 - C_6$  ) アルキル、より好ましくはトリフルオロ (  $C_1 - C_3$  ) アルキル、ジフルオロ (  $C_1 - C_3$  ) アルキル及びクロロ (  $C_1 - C_3$  ) アルキル、最も好ましくは -  $CF_3$ 、 -  $CHF_2$  及び -  $CH_2Cl$  ； - C ( = O )  $R^w$  ； - S ( = O )  $R^w$  ； -  $SO_2R^w$  ； - (  $C_1 - C_6$  ヒドロカルビレン )  $R^2$ 、好ましくは - (  $C_1 - C_6$  ) アルキレン  $R^2$ 、より好ましくは - (  $C_1 - C_6$  ) アルキレン -  $COR^y$  ； - P ( = O ) (  $OR^y$  )  $_2$  ； - C (  $R^a$  ) (  $R^y$  ) - C ( = O ) -  $R^n$  ；置換及び非置換のアリール、好ましくは置換及び非置換のフェニル；置換及び非置換のヘテロアリール、好ましくは置換及び非置換の単環式のヘテロアリール； - Si [ (  $C_1 - C_6$  ) アルキル ]  $_3$ 、好ましくは、 - Si (  $CH_3$  )  $_2 - C(CH_3)_3$  ；並びに -  $CH_2CH_2Si[(C_1 - C_6)アルキル]_3$ 、好ましくは -  $CH_2CH_2Si(CH_3)_2 - C(CH_3)_3$  及び -  $CH_2CH_2Si(CH_3)_3$  よりなる群から選ばれ；

20

$R^w$  は - (  $C_1 - C_7$  ) ヒドロカルビルであり、好ましくは - (  $C_1 - C_6$  ) アルキル、より好ましくは - (  $C_1 - C_3$  ) アルキル、最も好ましくは -  $CH_3$  又は -  $C_2H_5$  ； -  $NR^y_2$  ； -  $OR^y$  ；ハロ (  $C_1 - C_3$  アルキル )、好ましくはクロロ (  $C_1 - C_3$  アルキル ) 及びトリフルオロ (  $C_1 - C_3$  アルキル ) ； -  $NR^yCR^yR^a - C(=O) - R^n$  ； -  $CR^yR^a - N(R^y) - R^c$  ；置換及び非置換のアリール、好ましくは置換及び非置換のフェニル；置換及び非置換のアリール (  $C_1 - C_3$  ) アルキル、好ましくは置換及び非置換のフェニル (  $C_1 - C_3$  ) アルキル；置換及び非置換のヘテロアリール、好ましくは置換及び非置換の単環式のヘテロアリール；置換及び非置換のヘテロアリール (  $C_1 - C_3$  ) アルキル、好ましくは置換及び非置換の単環式のヘテロアリール (  $C_1 - C_3$  ) アルキル；置換及び非置換のヘテロシクリル；置換及び非置換のヘテロシクリル (  $C_1 - C_3$  ) アルキル； - (  $C_1 - C_3$  アルキレン ) P ( = O ) (  $OR^y$  )  $_2$  ； - (  $C_1 - C_3$  ) パーフルオロアルキレン - N (  $CH_3$  )  $_2$  ； - (  $C_1 - C_3$  ) アルキレン -  $N^+[(C_1 - C_3)アルキル]_3$  ； - (  $C_1 - C_3$  ) アルキレン -  $N^+(CH_2CH_2OH)_3$  ； - (  $C_1 - C_4$  アルキレン ) - C ( = O ) - ハロゲン； - (  $C_1 - C_4$  ) パーフルオロアルキレン -  $CO_2R^y$  ； - (  $C_1 - C_3$  アルキレン ) C ( = O )  $OR^y$  ；並びに - (  $C_1 - C_3$  アルキレン ) OC ( = O ) - (  $C_1 - C_3$  アルキレン ) C ( = O )  $R^y$  よりなる群から選ばれ；

30

$R^2$  は - C ( = O )  $R^y$  であり； -  $NR^yCR^yR^a - C(=O) - R^n$  ； -  $NR^y_2$  ； -  $OR^y$  ；置換及び非置換のアリール、好ましくは置換及び非置換のフェニル；置換及び非置換のヘテロアリール、好ましくは置換及び非置換の単環式のヘテロアリール；並びに - C ( = O ) (  $C_1 - C_3$  ) アルキルよりなる群から選ばれ；

40

各  $R^y$  は - H 及び - (  $C_1 - C_7$  ) ヒドロカルビル、好ましくは - (  $C_1 - C_6$  ) アルキル、

50

より好ましくは - (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキル、最も好ましくは - CH<sub>3</sub> 又は - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> よりなる群から独立して選ばれ；

(c) X が - C<sup>\*</sup>H (R<sup>x</sup>) Y - 且つ A が - O - のとき；

R<sup>1</sup> はハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル及び非置換のアリール以外であり；

R<sup>2</sup> は - NR<sup>v</sup><sub>2</sub> 及び非置換のアリール以外のものであり；並びに

R<sup>w</sup> は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) ヒドロカルビル以外のものである。

【0115】

式 I の化合物のいくつかの実施態様によれば、Q はアリール、好ましくはフェニル又はナフチル、より好ましくはフェニル。

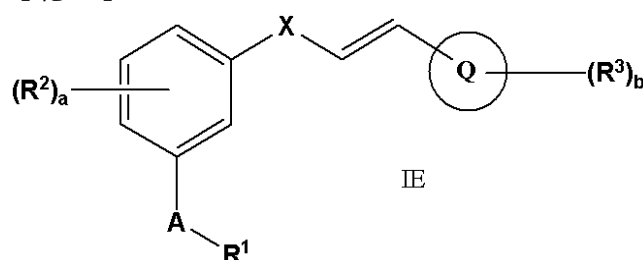
【0116】

式 I の化合物の他の実施態様によれば、Q はヘテロアリール、好ましくは単環式のヘテロアリール。

【0117】

式 I の化合物のいくつかの実施態様によれば、式 I E の化合物が提供される：

【化6】

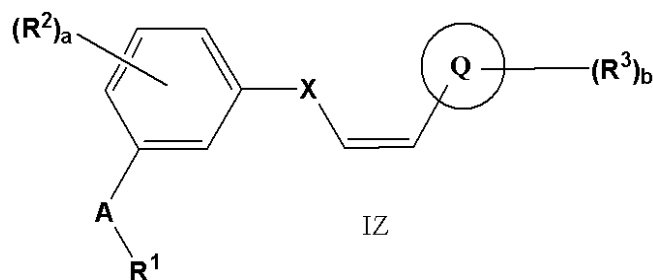


ここで炭素 - 炭素の環外二重結合は (E) - 配置である。

【0118】

式 I の化合物の他の実施態様によれば、式 I Z の化合物が提供される：

【化7】



ここで炭素 - 炭素の環外二重結合は (Z) - 配置である。

【0119】

式 I の化合物のいくつかの実施態様によれば、R<sup>1</sup> は - H である。

【0120】

式 I の化合物の他の実施態様によれば、R<sup>1</sup> は - H 以外である。

【0121】

好ましくは、Q、R<sup>1</sup>、R<sup>w</sup>、R<sup>a</sup> 又は R<sup>z</sup> の 1 つ以上が単環式のヘテロアリール基のとき、単環式のヘテロアリール基は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル及び 1, 3, 4 - オキサジアゾリルよりなる群から独立して選ばれる。

【0122】

より好ましくは、Q、R<sup>1</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>w</sup> 又は R<sup>z</sup> の 1 つ以上が単環式のヘテロアリール基のとき、単環式のヘテロアリール基はピリジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル

10

20

30

40

50

ル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル及びイソチアゾリルよりなる群から独立して選ばれる。

【0123】

最も好ましくは、 $Q$ 、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^w$ 又は $R^z$ の1つ以上が単環式のヘテロアリール基のとき、単環式のヘテロアリール基はピリジル、チエニル、及びフリルよりなる群から独立して選ばれる。

【0124】

好ましくは、 $Q$ 、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^w$ 又は $R^z$ の1つ以上が単環式のヘテロアリール基以外のヘテロアリール基のとき、ヘテロアリール基はインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、フタラジニル、1,8-ナフチリジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、クマリン、ベンゾフリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンズトリアゾリル、チオキサントニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、及びキノリジジニルよりなる群から選ばれる。

【0125】

より好ましくは、 $Q$ 、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^w$ 又は $R^z$ の1つ以上が単環式のヘテロアリール基以外のヘテロアリール基のとき、ヘテロアリール基はインドリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル及びベンゾイミダゾリルよりなる群から選ばれる。

【0126】

最も好ましくは、 $Q$ 、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^w$ 又は $R^z$ の1つ以上が単環式のヘテロアリール基以外のヘテロアリール基のとき、ヘテロアリール基はインドリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフリル及びベンゾチエニルよりなる群から選ばれる。

【0127】

好ましくは、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^w$ 及び $R^z$ 基の置換アリール並びにヘテロアリール環は、モノ-、ジ-、又はトリ-置換され、より好ましくはモノ又はジ-置換されており、その置換はハロゲン；( $C_1 - C_7$ )ヒドロカルビル、好ましくはベンジル及び( $C_1 - C_6$ )アルキル、より好ましくはベンジル及び( $C_1 - C_3$ )アルキル、最も好ましくはベンジル、メチル及びエチル；-NR<sup>v</sup><sub>2</sub>；-NO<sub>2</sub>；-CN；ヘテロシクリル、好ましくはN-メチルピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホニリル；-OR<sup>v</sup>及び-O( $C_1 - C_7$ )ヒドロカルビル、好ましくは-O( $C_1 - C_6$ )アルキル及び-O-ベンジル、より好ましくは-O( $C_1 - C_3$ )アルキル、最も好ましくはベンジル、メトキシ及びエトキシよりなる群から選ばれる置換基による。

【0128】

より好ましくは、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^w$ 及び $R^z$ 基の置換アリール並びにヘテロアリール環は、モノ-、ジ-、又はトリ-置換され、より好ましくはモノ又はジ-置換されており、その置換は：クロロ；フルオロ；ブロモ；-( $C_1 - C_6$ )アルキル、好ましくは-( $C_1 - C_3$ )アルキル、より好ましくはメチル及びエチル；-NH<sub>2</sub>；-NO<sub>2</sub>；-CN；ヘテロシクリル、好ましくはN-メチルピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホニリル；-OH；並びに-O( $C_1 - C_6$ )アルキル、好ましくは-O( $C_1 - C_3$ )アルキル、より好ましくはメトキシ及びエトキシよりなる群から選ばれる置換基による。

【0129】

最も好ましくは、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^w$ 及び $R^z$ 基の置換アリール並びにヘテロアリール環は、モノ-、ジ-又はトリ-置換され、好ましくはモノ又はジ-置換されており、その置換は、クロロ、フルオロ、ブロモ、メチル、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、及びメトキシよりなる群から選ばれる置換基による。

【0130】

好ましくは、 $R^z$ 、 $R^a$ 及び $R^w$ 基に包含する置換ヘテロシクリル基はモノ-、ジ-又はトリ-置換され、より好ましくはモノ又はジ-置換されており、その置換は、-( $C_1 - C_7$ )ヒドロカルビル、好ましくはベンジル及び-( $C_1 - C_6$ )アルキル、より好ましく

10

20

30

40

50

はメチル、エチル及びベンジル； $-C(=O)(C_1-C_6)$ アルキル、好ましくは $-C(=O)(C_1-C_3)$ アルキル、より好ましくはアセチル；並びに $-(C_1-C_6)$ ペルフルオロアルキル、好ましくは $-(C_1-C_3)$ ペルフルオロアルキル、より好ましくは $-CF_3$ よりなる群から選ばれる置換基による。

【0131】

より好ましくは、 $R^2$ 、 $R^a$ 及び $R^w$ 基に包含する置換ヘテロシクリル基は $-(C_1-C_6)$ アルキル、好ましくはメチル及びエチル、並びに $-C(=O)(C_1-C_3)$ アルキル、好ましくはアセチルよりなる群から選ばれる置換基によってモノ又はジ-置換される。

【0132】

本発明のいくつかの実施態様によれば、 $a$ 及び $b$ の合計は少なくとも2である。本発明の他の実施態様によれば、 $a$ 及び $b$ の合計は少なくとも3である。本発明のさらに他の実施態様によれば、 $a$ 及び $b$ の合計は少なくとも4である。本発明のいくつかの実施態様によれば、 $a$ 及び $b$ の両方が少なくとも1である。本発明の他の実施態様によれば、 $a$ は少なくとも1かつ $b$ は少なくとも2である。本発明の他の実施態様によれば、 $b$ は少なくとも1かつ $a$ は少なくとも2である。本発明のさらに他の実施態様によれば、 $a$ 及び $b$ の両方が少なくとも2である。

【0133】

式Iの化合物の好ましい実施態様によれば：

$b$ が1のとき、 $Q$ 上の $R^3$ 基の置換はオルト-又はパラ-配位であり；

$b$ が2のとき、 $Q$ 上の $R^3$ 基の置換はオルト-及びパラ-のどちらかの配位、又は両方オルト-の配位であり；並びに

$b$ が3のとき、 $Q$ 上の $R^3$ 基の置換はパラ-配位及び両方オルト-の配位である。

【0134】

式Iの化合物にとって好ましくは、 $Q$ はアリール； $b$ は1、2又は3であり；各 $R^2$ は $-OR^v$ 又はハロゲンであって、複数の $-OR^v$ 基又はハロゲンは同一でも異なっても良い。

【0135】

式Iの化合物にとってより好ましくは、 $Q$ はフェニル； $b$ は2又は3であり；並びに各 $R^2$ は $-OR^v$ であって複数の $-OR^v$ 基は同一でも異なっても良い。最も好ましくは、各 $R^2$ は $-OCH_3$ である。

【0136】

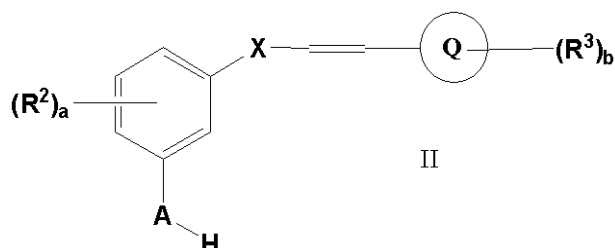
本発明の化合物は、更に式Iの実施態様である、下記式II、III、IV、V及びVIを含む。即ち、上記式Iの化合物に定義された実施態様及び好ましい実施態様は、下記のとおり式II、III、IV、V及びVIの化合物の実施態様及び好ましい実施態様を含むと理解される。

【0137】

II. 式IIの化合物

式Iの化合物の一実施態様によれば、式IIの化合物が提供される：

【化8】



ここで $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $X$ 及び $Q$ は、前文に定義された式Iの化合物である；又はその塩。

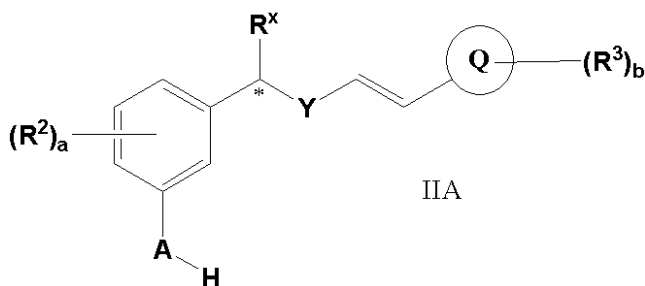
【0138】

A. 式IIAの化合物



式 I I の化合物の一実施態様によれば、式 I I A の化合物が提供される：

【化 9】



10

ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^x$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $A$ 、 $Y$ 、 $Q$  及び  $*$  は前文に定義された式 I の化合物であり、炭素 - 炭素の環外二重結合は (E) - 配置である。

【0139】

式 I I A の化合物のいくつかの実施態様によれば、 $R^x$  は - H である。

【0140】

式 I I A に記載の好ましい化合物は、例えば：(E) - 5 - ((2, 4, 6 - 三メトキシチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェノール；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - 三メトキシチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシベンゼンチオール；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - 三メトキシチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェノール；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - 三メトキシチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシベンゼンチオール；並びにこれらの塩を含有する。

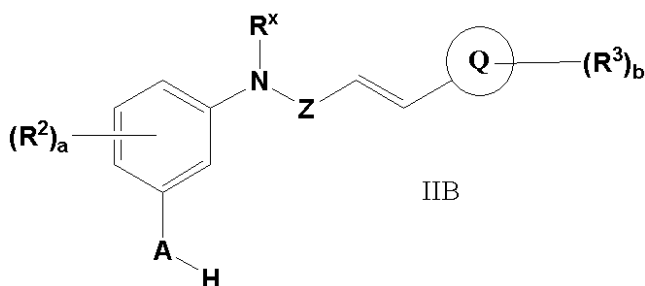
20

【0141】

#### B. 式 I I B の化合物

式 I I の化合物の別の一実施態様によれば、式 I I B の化合物が提供される：

【化 10】



30

ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^x$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $A$ 、 $Z$  及び  $Q$  は前文に定義された式 I の化合物であり、炭素 - 炭素の環外二重結合は (E) - 配置である。

【0142】

式 I I B の化合物の好ましい実施態様によれば、 $R^x$  は - H である。

【0143】

式 I I B に記載の好ましい化合物は、例えば：(E) - 5 - ((2, 4, 6 - 三メトキシチリル)スルホンアミド) - 2 - メトキシフェノール；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - 三メトキシチリル)スルホンアミド) - 2 - メトキシベンゼンチオール；(e) - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ((2, 4, 6 - 三メトキシフェニル)アクリル - アミド；(E) - N - (3 - メルカプト - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ((2, 4, 6 - 三メトキシフェニル) - アクリルアミド；並びにこれらの塩類を含有する。

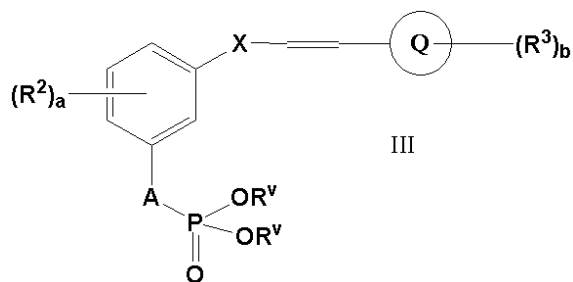
40

【0144】

#### I I. 式 I I I の化合物

式 I の化合物の別の一実施態様によれば、式 I I I の化合物が提供される：

## 【化 1 1】



ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^v$ 、 $A$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $X$  及び  $Q$  は前文に定義された式 I の化合物である；  
又はその塩。

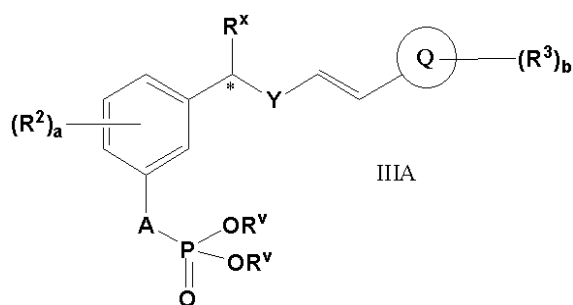
10

## 【0 1 4 5】

A．式 I I I A の化合物

式 I I I の化合物の一実施態様によれば、式 I I I A の化合物が提供される：

## 【化 1 2】



20

ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^v$ 、 $R^x$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $A$ 、 $Y$ 、 $Q$  及び  $*$  は前文に定義された式 I の化合物であり、炭素 - 炭素の環外二重結合は (E) - 配置である。

## 【0 1 4 6】

式 I I I A の化合物の好ましい実施態様によれば、 $R^x$  は - H である。

## 【0 1 4 7】

式 I I I A に記載の好ましい化合物は、例えば：(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル 二水素リン酸エステル；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル ジメチル ホスフェート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスフェート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル) - メチル) - 2 - メトキシフェニル ジベンジル ホスフェート；(E) - S - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - O, O - 二水素 ホスホロチオエート；(E) - S - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - O, O - ジメチル ホスホロチオアート；(E) - S - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - O, O - ジエチル ホスホロチオアート；(E) - S - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - O, O - ジベンジル ホスホロチオエート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル 二水素 リン酸エステル；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル ジメチル ホスフェート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスフェート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル) - メチル) - 2 - メトキシフェニル ジベンジル ホスフェート；(E) - S - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - O, O - 二水素 ホスホロチオエート；(E) - S - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフ

30

40

50

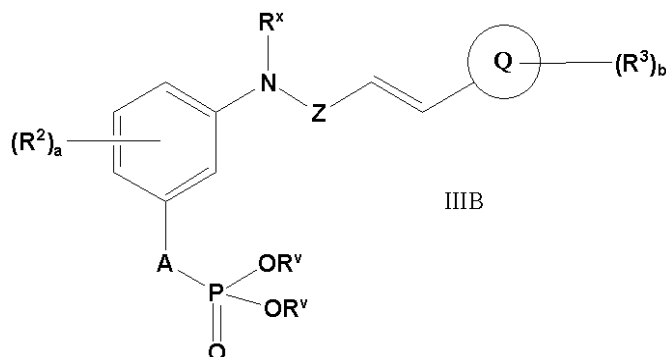
エニル - O , O - ジメチル ホスホロチオアート ; ( E ) - S - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシ - スチリルスルフィニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル - O , O - ジエチル ホスホロチオアート ; ( E ) - S - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシ - スチリルスルフィニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル - O , O - ジベンジル ホスホロチオアート ; 並びにこれらの塩類を含有する。

【 0 1 4 8 】

B . 式 I I I B の化合物

式 I I I の化合物の別の一実施態様によれば、式 I I I B の化合物が提供される :

【 化 1 3 】



III B

ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^x$ 、 $R^v$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $A$ 、 $Z$  及び  $Q$  は前文に定義された式 I の化合物であり、炭素 - 炭素の環外二重結合は ( E ) - 配置である。

【 0 1 4 9 】

式 I I I B の化合物の好ましい実施態様によれば、 $R^x$  は - H である。

【 0 1 5 0 】

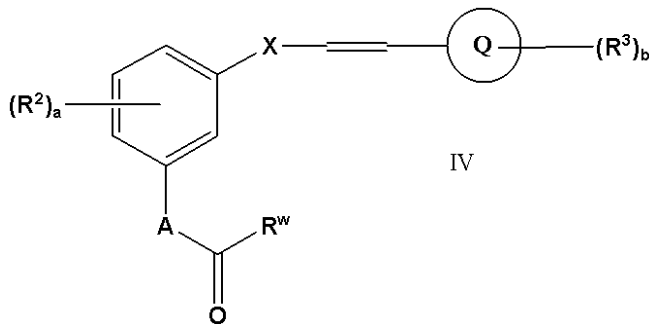
式 I I I B に記載の好ましい化合物は、例えば : ( E ) - 5 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホンアミド ) - 2 - メトキシフェニル 二水素 リン酸エステル ; ( E ) - 5 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホンアミド ) - 2 - メトキシフェニル ジメチル ホスフェート ; ( E ) - 5 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホンアミド ) - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスフェート ; ( E ) - 5 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホンアミド ) - 2 - メトキシフェニル リン酸ジベンジル ; ( E ) - S - ( 5 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリル - スルホンアミド ) - 2 - メトキシフェニル ) - O , O - 二水素 ホスホロチオアート ; ( E ) - S - ( 5 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホンアミド ) - 2 - メトキシフェニル ) - O , O - ジメチル ホスホロチオアート ; ( e ) - S - ( 5 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシ - スチリルスルホンアミド ) - 2 - メトキシフェニル ) - O , O - ジエチル ホスホロチオアート ; ( E ) - S - ( 5 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホンアミド ) - 2 - メトキシフェニル ) - O , O - ジベンジル ホスホロチオアート ; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル 二水素 リン酸エステル ; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル ジメチル ホスフェート ; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) - アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスフェート ; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシ - フェニル ) アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル ジベンジル ホスフェート ; S - 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル - O , O - 二水素 ホスホロチオアート ; S - 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル - O , O - ジメチル ホスホロチオアート ; S - 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル - O , O - ジエチル ホスホロチオアート ; S - 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル - O , O - ジベンジル ホスホロチオアート ; 並びにこれらの塩類を含有する。

## 【 0 1 5 1 】

I V . 式 I V の化合物

式 I の化合物の別の一実施態様によれば、式 I V の化合物が提供される：

## 【 化 1 4 】



10

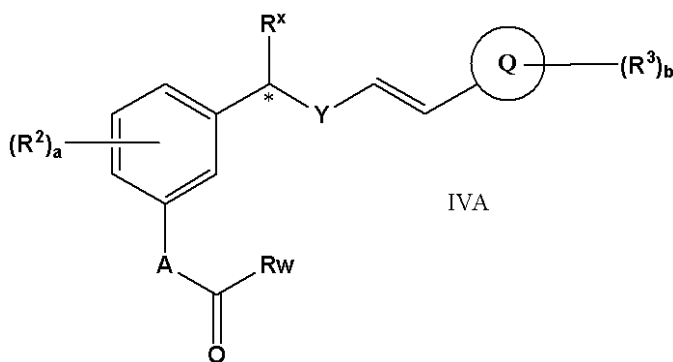
ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^w$ 、 $A$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $X$  及び  $Q$  は前文に定義された式 I の化合物である；  
又はその塩。

## 【 0 1 5 2 】

A . 式 I V A の化合物

式 I V の化合物の一実施態様によれば、式 I V A の化合物が提供される：

## 【 化 1 5 】



20

ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^x$ 、 $A$ 、 $R^w$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $Y$ 、 $Q$  及び  $*$  は前文に定義された式 I の化合物であり、炭素 - 炭素の環外二重結合は ( E ) - 配置である。

30

## 【 0 1 5 3 】

式 I V A の化合物の好ましい実施態様によれば、 $R^x$  は - H である。

## 【 0 1 5 4 】

式 I V A に記載の好ましい化合物は、例えば：( E ) - 2 - ( ( 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェノキシ ) - カルボニル ) 酢酸；( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル - 3 , 5 - ジニトロベンゾエート；( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) - メチル ) - 2 - メトキシフェニル - 3 , 5 - ジアミノベンゾエート；( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリル - スルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル - 2 - クロロアセテート；( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシ - スチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) アセテート；( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニルベンゾエート；( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル - 4 - ニトロベンゾエート；( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル - 4 - アミノベンゾエート；( E ) - ( R ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル - 2 , 6 - ジアミノヘキサノエート；( E ) - ( R ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシ - スチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロパノエー

40

50

ト；(E) - (S) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロパノエート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシ - フェニルカルバミン酸；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (ジ - メチルアミノ)アセテート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル - スルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ベンゾエート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ヒドロキシアセテート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (ピリジニウム - 1 - イル)アセテート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アセトキシアセテート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - triメトキシスチリル - スルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ヒドロキシプロパノエート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (トリエチルアンモニウム) - アセテート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (トリス(2 - ヒドロキシエチル)アンモニウム)アセテート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル - スルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノエート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アセトキシ - 2 - メチルプロパノエート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシ - フェニル - 2 - 2, 2 - トリフルオロアセテート；(E) - 3 - ((5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル) - メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - カルボニル)プロパン酸；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 3 - (クロロカルボニル) - プロパノエート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル 2 - (3 - カルボキシプロパノイック)アセテート；(E) - 4 - ((5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル) - メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - カルボニル)ブタン酸；(E) - ((5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - カルボニル)メチル 二水素 リン酸エステル；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニルメチル カーボネート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル) - メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アセトキシプロパノエート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシ - スチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニルメチル コハク酸；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル エチル マロン酸；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロパノエート；(E) - 1 - (5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 2, 2 - ジフルオロマロネート；(E) - 3 - ((5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - カルボニル) - 2, 2, 3, 3 - テトラフルオロプロパン酸；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル 2 - アミノアセテート；(E) - 2 - ((5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル) - メチル) - 2 - メトキシフェノキシ)カルボニル) - 2, 2 - ジフルオロアセテート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (ジメチルアミノ) - 2, 2 - ジフルオロアセテート；5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (ジメチルアミノ)アセテート；(E) - 2 - ((5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ)カルボニル)酢酸；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニ

10

20

30

40

50

ル) - メチル) - 2 - メトキシフェニル - 3, 5 - ジニトロベンゾエート; (E) - 5 -  
 ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル - スルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 3, 5 - ジアミノベンゾエート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル  
 スルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - クロロアセテート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (4 - メチル  
 ピペラジン - 1 - イル)アセテート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニルベンゾエート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル  
 スルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 4 - ニトロベンゾエート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 4 - アミノベンゾエート; (E) - 5 - ((R) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル  
 スルフィニル) - メチル) - 2 - メトキシフェニル 2, 6 - ジアミノヘキサノエート; (E) - (R) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシ - スチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル 2 -  
 アミノ - 3 - ヒドロキシプロパノエート; (E) - (S) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロパノエート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル  
 スルフィニル)メチル) - 2 - メトキシ - フェニル カルバミン酸; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシ - フェニル 2 - (ジ - メ  
 チルアミノ)アセテート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル) - メチル) - 2 - メトキシフェニル 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ベン  
 ゾエート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ヒドロキシアセテート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル  
 スルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (ピリジニウム - 1 - イル) - アセテート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル  
 スルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アセトキシアセテート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ヒドロキシプロパノエート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリ  
 ルスルフィニル) - メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (トリエチルアンモニウム)アセテート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル 2 - (トリス(2 - ヒドロキシアセチル) - アンモニウム)ア  
 セテート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシ - フェニル 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノエート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル  
 スルフィニル) - メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アセトキシ - 2 - メチルプロパノエート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2, 2, 2 - トリフル  
 オロアセテート; (E) - 3 - ((5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - カルボニル) - プロパン酸; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル  
 スルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - カルボニル) - プロパン酸; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシ - フェニル - 3 - (クロロカルボニル)プロパノエート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメト  
 キシスチリルスルフィニル) - メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (3 - カルボキシ  
 プロパノイック)アセテート; (E) - 4 - ((5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル  
 スルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - カルボニル)ブタン酸; (E) - ((5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メト  
 キシフェノキシ) - カルボニル) - メチル 二水素 リン酸エステル; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル メ  
 チル カーボネート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル) - メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アセトキシプロパノエート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル - スルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル  
 メチル コハク酸; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル エチル マロン酸; (E) - 5 - ((2, 4, 6 -

10

20

30

40

50

トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロパノエート; (E) - 1 - (5 - (2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 2, 2 - ジフルオロマロネート; (E) - 3 - ((5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - カルボニル) - 2, 2, 3, 3 - テトラフルオロプロパン酸; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アミノアセテート; (E) - 2 - ((5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル) - メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - カルボニル) - 2, 2 - ジフルオロアセテート; (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (ジメチルアミノ) - 2, 2 - ジフルオロアセテート; 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (ジメチルアミノ)アセテート; 並び

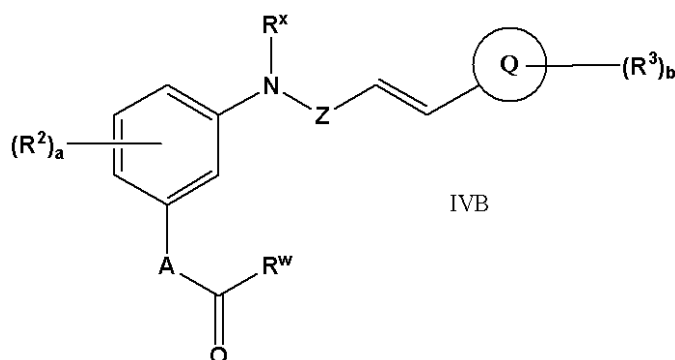
にこれらの塩類を含有する。

【 0 1 5 5 】

B. 式 I V B の化合物

式 I V の化合物の別の実施態様によれば、式 I V B の化合物が提供される：

【化 1 6】



ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^x$ 、 $A$ 、 $R^w$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $Z$  及び  $Q$  は前文に定義された式 I の化合物であり、炭素 - 炭素の環外二重結合は (E) - 配置である。

【 0 1 5 6 】

式 I V B の化合物の好ましい実施態様によれば、 $R^x$  は - H である。

【 0 1 5 7 】

式 I V B に記載の好ましい化合物は、例えば： 2 - { [ 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェニル ] オキシカルボニル } 酢酸； 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) - ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェニル - 3 , 5 - ジニトロベンゾエート； 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェニル - 3 , 5 - ジアミノ - ベンゾエート； 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェニル - 2 - クロロアセテート； 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) - ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ( 4 - メチルピペラジニル ) アセテート； 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェニルベンゾエート； 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェニル - 4 - ニトロベンゾエート； 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] - スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェニル - 4 - アミノベンゾエート； 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェニル - ( 2 R ) - 2 , 6 - ジアミノ - ヘキサノエート； 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - ト

10

20

30

40

50

リメトキシフェニル) ビニル] スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシフェニル - ( 2 R )  
 - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロパノエート; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6  
 - トリメトキシフェニル) ビニル] スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシフェニル - ( 2  
 S ) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロパノエート; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4  
 , 6 - トリメトキシフェニル) ビニル] スルホニル} - アミノ) - 2 - メトキシフェニル  
 カルバミン酸; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビニ  
 ル] スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (ジメチルアミノ) - アセテ  
 ート; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビニル] スルホニ  
 ル} アミノ) - 2 - メトキシ - フェニル - 4 - ( 4 - メチルピペラジニル) ベンゾエー  
 ト; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) - ビニル] スルホニ  
 ル} アミノ) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ヒドロキシアセテート; 5 - ( { [ ( 1 E )  
 - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビニル] スルホニル} アミノ) - 2 - メト  
 キシフェニル - 2 - ピリド - 1 - イルアセテート; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 ,  
 6 - トリメトキシフェニル) ビニル] スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシフェニル - 2  
 - アセチルオキシアセテート; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフ  
 ェニル) ビニル] スルホニル} - アミノ) - 2 - メトキシフェニル 2 - ヒドロキシプロ  
 パノエート; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシ - フェニル) ビニル  
 ] スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (トリエチルアンモニウム) アセ  
 テート; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビニル] スル  
 ホニル} アミノ) - 2 - メトキシフェニル - 2 - [トリス( 2 - ヒドロキシアセチル) アン  
 モニウム] アセテート; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシ - フェニ  
 ル) ビニル] スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシフェニル 2 - ヒドロキシ - 2 - メチ  
 ルプロパノエート; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビ  
 ニル] スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アセチルオキシ - 2 - メチル  
 プロパノエート; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビニ  
 ル] スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシフェニル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテ  
 ート; 3 - { [ 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビニル] スル  
 ホニル} - アミノ) - 2 - メトキシフェニル] オキシカルボニル} プロパン酸; 5 -  
 ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビニル] スルホニル} アミ  
 ノ) - 2 - メトキシフェニル - 3 - (クロロカルボニル) - プロパノエート; 3 - [ ( {  
 [ 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビニル] スルホニル  
 } アミノ) - 2 - メトキシフェニル] オキシカルボニル} メチル) オキシカルボニル] プ  
 ロパン酸; 4 - { [ 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビ  
 ニル] スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシフェニル] - オキシカルボニル} ブタン酸;  
 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビニル] - スルホニル  
 } アミノ) - 2 - メトキシフェニル - 2 - (ホスホノオキシ) アセテート; 5 - ( { [ ( 1  
 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビニル] スルホニル} アミノ) - 2  
 - メトキシフェニル メトキシギ酸; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメト  
 キシフェニル) ビニル] スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アセチルオ  
 キシプロパノエート; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル)  
 - ビニル] スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシ - フェニルメチルブタン - 1 , 4 - ジオ  
 アート; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビニル] スル  
 ホニル} アミノ) - 2 - メトキシ - フェニルエチルプロパン - 1 , 3 - ジオアート; 5 -  
 ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビニル] スルホニル} - ア  
 ミノ) - 2 - メトキシ - フェニル - 2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロパノエー  
 ト; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ビニル] スルホニル  
 } アミノ) - 2 - メトキシ - フェニル メチル 2 , 2 - ジフルオロプロパン - 1 , 3 -  
 ジオアート; 3 - { [ 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル)  
 ビニル] - スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシフェニル] オキシカルボニル} - 2 , 2  
 , 3 , 3 - テトラフルオロプロパン酸; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメ

10

20

30

40

50



トキシフェニル) ビニル] スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシ - フェニル - 2 - アミノ  
アセテート; 2 - { [ 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル )  
ビニル] - スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシフェニル] オキシカルボニル} - 2 , 2  
- ジフルオロアセテート; 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニ  
ル) ビニル] スルホニル} アミノ) - 2 - メトキシ - フェニル - 2 - ( ジメチルアミノ )  
- 2 , 2 - ジフルオロアセテート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェ  
ニル) - アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ( カルボキシ ) アセテート; 5  
- ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メトキ  
シフェニル - 3 , 5 - ジニトロベンゾエート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメ  
トキシフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 3 , 5 - ジニトロベンゾエ  
ート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド) - 2  
- メトキシフェニル - 2 - クロロアセテート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメ  
トキシフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ( 4 - メチルピペラジ  
ン - 1 - イル ) アセテート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル )  
アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニルベンゾエート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 ,  
6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 4 - ニトロベン  
ゾエート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド)  
- 2 - メトキシフェニル - 4 - アミノベンゾエート; ( R ) - 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 ,  
4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 2 , 6 - ジ  
アミノヘキサノエート; ( R ) - 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニ  
ル) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロパノエ  
ート; ( S ) - 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミ  
ド) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロパノエート; 5 - ( ( E )  
- 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニ  
ル カルバミン酸; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリル  
アミド) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ( ジメチルアミノ ) アセテート; 5 - ( ( E ) -  
3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル -  
4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) ベンゾエート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4  
, 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ヒドロキ  
シアセテート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) - アクリルア  
ミド) - 2 - メトキシフェニル 2 - ( ピリジン - 1 - イル ) アセテート; 5 - ( ( E )  
- 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル  
- 2 - アセチルオキシアセテート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェ  
ニル) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ヒドロキシプロパノエート; 5 -  
( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メトキシ  
フェニル - 2 - ( N , N , N - トリエチルアミノ ) アセテート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2  
, 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ( N  
, N , N - トリ - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) アセテート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2  
, 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ヒ  
ドロキシ - 2 - メチル - プロパノエート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキ  
シフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アセトキシ - 2 - メチルプ  
ロパノエート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミ  
ド) - 2 - メトキシフェニル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート; 5 - ( ( E ) - 3  
- ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) - アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル -  
3 - カルボキシプロパン酸; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル )  
アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 3 - ( クロロカルボニル ) プロパノエート;  
5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メト  
キシフェニル - 2 - ( 3 - カルボキシプロパノイック ) アセテート; 5 - ( ( E ) - 3 -  
( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - ( 4  
- カルボキシブチレート ) ; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシ - フェニル

10

20

30

40

50

) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェノキシ) - カルボニル) メチル 二水素 リン酸  
 エステル; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) アクリルアミド )  
 - 2 - メトキシフェニル メチル カーボネート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - ト  
 リメトキシフェニル) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アセトキシプロパ  
 ノエート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) - アクリルアミド  
 ) - 2 - メトキシフェニル メチル コハク酸; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリ  
 メトキシフェニル) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル エチル マロン酸; 5 -  
 ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) アクリルアミド) - 2 - メトキシ  
 フェニル - 2 , 2 , 3 , 3 , 3 - ペンタフルオロプロパノエート; 1 - ( 5 - ( ( E ) -  
 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル )  
 3 - メチル - 2 , 2 - ジフルオロマロネート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリ  
 メ

10

トキシフェニル) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - ( 3 - カルボキシ - 2 , 2  
 , 3 , 3 - テトラフルオロブチレート ); 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキ  
 シフェニル) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 2 - アミノアセテート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) アクリルアミド) - 2 - メトキシ  
 フェニル - ( 2 - カルボキシ - 2 , 2 - ジフルオロアセテート ); 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2  
 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ( ジ  
 メチルアミノ ) - 2 , 2 - ジフルオロアセテート; 5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - ト  
 リメトキシフェニル) アクリルアミド) - 2 - メトキシフェニル アセテート; 5 - ( {  
 [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル) ピニル ] スルホン } アミノ )  
 - 2 - メトキシフェニル - 2 - ( ジメチルアミノ ) - アセテート; 5 - ( ( 2 , 4 , 6 -  
 トリメトキシルスルホン ) アミノ ) - 2 - メトキシフェニル - 2 - ( ジメチルア  
 ミノ ) アセテート; 並びにこれらの塩類を含有する。

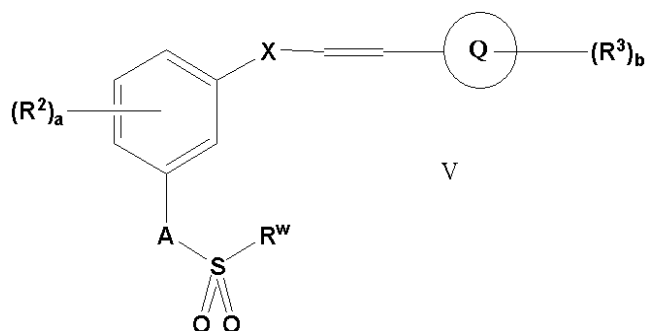
20

【 0 1 5 8 】

V . 式 V の化合物

式 I の化合物の別の一実施態様によれば、式 V の化合物が提供される：

【 化 1 7 】



30

ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^w$ 、A、a、b、X 及び Q は前文に定義された式 I の化合物である；  
 並びにこれらの塩。

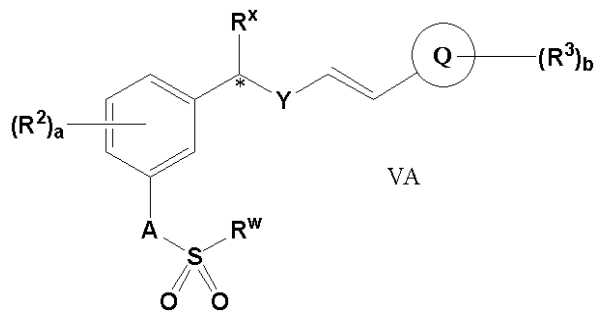
【 0 1 5 9 】

40

A . 式 V A の化合物

式 V の化合物の一実施態様によれば、式 V A の化合物が提供される：

## 【化 18】



ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^x$ 、 $R^w$ 、 $A$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $Q$  及び  $*$  は前文に定義された式 I の化合物であり、炭素 - 炭素の環外二重結合は (E) - 配置である。

10

## 【0160】

式 VA の化合物の好ましい実施態様によれば、 $R^x$  は - H である。

## 【0161】

式 VA に記載の好ましい化合物は、例えば：(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル カルボキシメタンズルホナート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2, 4 - ジニトロベンゼンズルホナート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル - スルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2, 4 - ジアミノベンゼンズルホナート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル トリフルオロメタンズルホナート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 4 - メトキシ - ベンゼンズルホナート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシ - フェニル カルボキシメタンズルホナート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル) - メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2, 4 - ジニトロベンゼンズルホナート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 2, 4 - ジアミノベンゼン - スルホナート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル トリフルオロメタンズルホナート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 4 - メトキシベンゼンズルホナート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 4 - メチルベンゼンズルホナート；(E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェニル - 4 - メチルベンゼンズルホナート；並びにこれらの塩類を含有する。

20

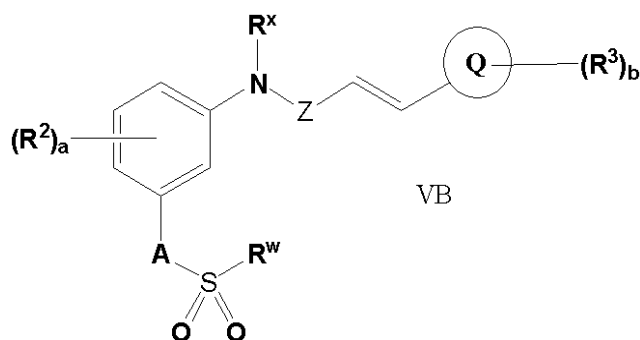
30

## 【0162】

## B. 式 VB の化合物

式 V の化合物の別の一実施態様によれば、式 VB の化合物が提供される：

## 【化 19】



ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^w$ 、 $R^x$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $A$ 、 $Z$  及び  $Q$  は前文に定義された式 I の化合物であり、炭素 - 炭素の環外二重結合は (E) - 配置である。

40

50

## 【 0 1 6 3 】

式 V B の化合物の好ましい実施態様によれば、 $R^x$  は - H である。

## 【 0 1 6 4 】

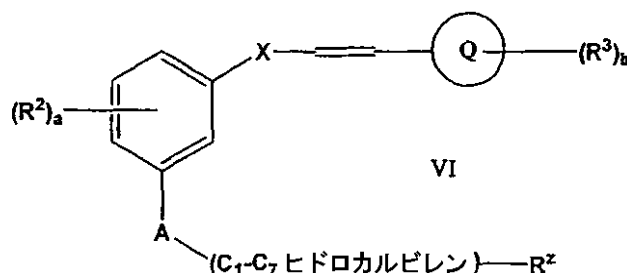
式 V B に記載の好ましい化合物は、例えば：2 - { [ 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェニル ] オキシスルホニル } 酢酸；5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェニル - 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホナート；5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェニル - 2 , 4 - ジアミノベンゼンスルホナート；5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェニル - ( トリフルオロメチル ) スルホナート；5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェニル - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホナート；5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド ) - 2 - メトキシ - フェニルカルボキシメタンスルホナート；5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) - アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニルトリフルオロメタンスルホナート；5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル - 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルホナート；5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル - 2 , 4 - ジアミノベンゼンスルホナート；5 - ( ( E ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド ) - 2 - メトキシフェニル - 4 - メチルベンゼンスルホナート；( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリル ) スルホニル ) アミノ ) - 2 - メトキシフェニル - 4 - メチルベンゼンスルホナート；並びにこれらの塩類を含有する。

## 【 0 1 6 5 】

V I . 式 V I の化合物

式 I の化合物の別の一実施態様によれば、式 V I の化合物が提供される：

## 【 化 2 0 】



ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^z$ 、A、a、b、X 及び Q は前文に定義された式 I の化合物である；又はその塩。

## 【 0 1 6 6 】

A . 式 V I A の化合物

式 V I の化合物の一実施態様によれば、式 V I A の化合物が提供される：

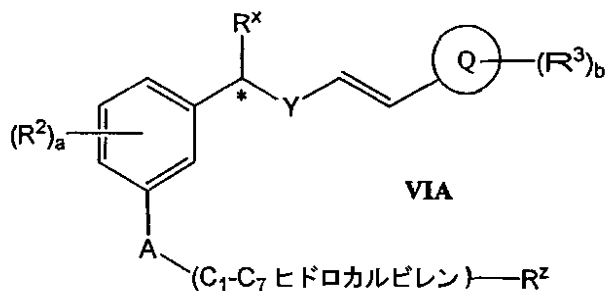
10

20

30

40

## 【化 2 1】



10

ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^x$ 、 $R^z$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $A$ 、 $Y$ 、 $Q$  及び  $*$  は前文に定義された式 I の化合物であり、炭素 - 炭素の環外二重結合は (E) - 配置である。

## 【0167】

式 VIA の化合物の好ましい実施態様によれば、 $R^x$  は - H である。

## 【0168】

式 VIA に記載の好ましい化合物は、例えば：(E) - 2 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - 酢酸；(E) - 2 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - プロパン酸；(E) - 4 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル) - メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - ブタン酸；(E) - 3 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリル - スルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - プロパン酸；(E) - 2 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - 酢酸；(E) - 2 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - プロパン酸；(E) - 4 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - ブタン酸；(E) - 3 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ) - プロパン酸；(E) - 4 - ((2 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ)エチル)モルホリン；(E) - 4 - ((2 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル)メチル) - 2 - メトキシフェノキシ)エチル)モルホリン；並びにこれらの塩類を含有する。

20

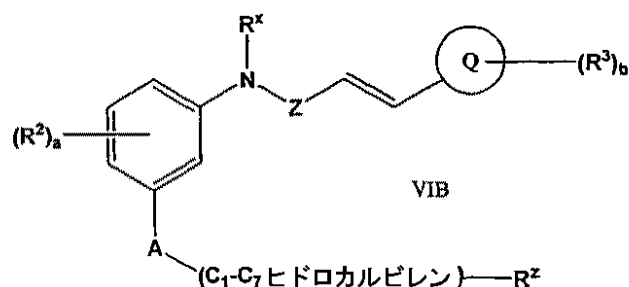
30

## 【0169】

## B. 式 VIB の化合物

式 VI の化合物の別の一実施態様によれば、式 VIB の化合物が提供される：

## 【化 2 2】



40

ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^x$ 、 $R^z$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $A$ 、 $Z$  及び  $Q$  は前文に定義され、及び炭素 - 炭素の環外二重結合は (E) - 配置である。

## 【0170】

式 VIB の化合物の好ましい実施態様によれば、 $R^x$  は - H である。

50

## 【 0 1 7 1 】

式 V I B に記載の好ましい化合物は、例えば：2 - [ 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシ - フェノキシ ] 酢酸；2 - [ 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシフェノキシ ] プロパン酸；4 - [ 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] - スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシ - フェノキシ ] ブタン酸；3 - [ 5 - ( { [ ( 1 E ) - 2 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) ビニル ] スルホニル } アミノ ) - 2 - メトキシ - フェノキシ ] プロパン酸；( E ) - N - ( 3 - ( カルボキシメトキシ ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド；( E ) - N - ( 3 - ( 1 - カルボキシエトキシ ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) - アクリルアミド；( E ) - N - ( 3 - ( 3 - カルボキシプロポキシ ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド；( E ) - N - ( 3 - ( 2 - カルボキシエトキシ ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド；( E ) - N - ( 3 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシフェニル ) アクリルアミド；( e ) - 4 - ( 2 - ( 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) アミノ ) - 2 - メトキシフェノキシ ) エチル ) モルホリン；並びにこれらの塩類を含有する。

## 【 0 1 7 2 】

V I I . 新規の合成中間体

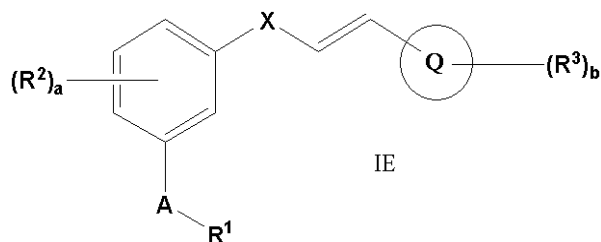
本発明はまた式 I のある種の化合物の製造に有用な中間体を対象とする。

## 【 0 1 7 3 】

A . X が  $-C^*R^xY-$  である式 I E の化合物の製造における中間体

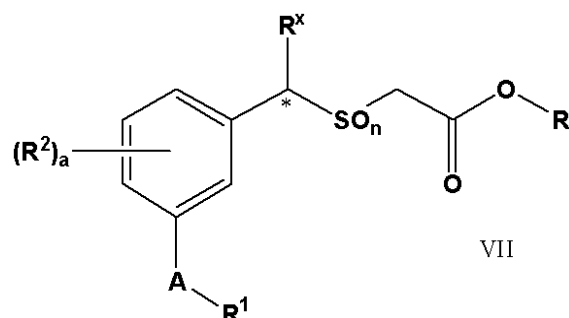
本発明のいくつかの実施態様によれば、式 I E の化合物の調製に有用な合成中間体が提供される：

## 【 化 2 3 】



この合成中間体化合物は式 V I I を有する：

## 【 化 2 4 】



又はこの化合物の塩、

ここで：

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^x$ 、 $A$ 、 $a$  及び  $*$  は式 I の化合物のため定義されたとおりであり； $n$  は 0、1 又は 2；並びに  $R$  は  $-H$  又は  $-(C_1 - C_6)$  アルキル；又はその塩；

ただし：

$R^1$  は八口  $(C_1 - C_6)$  アルキル以外のものであり；

$R^Z$ は -  $NR^V_2$  及び非置換のアリール以外のものであり；並びに

$R^W$ は - ( $C_1 - C_7$ ) ヒドロカルビル以外のものである。

式 V I I の化合物の一実施態様によれば、A は - O - である。式 V I I の化合物の別の実施態様によれば、 $R^X$  は - H である。

【 0 1 7 4 】

n は 1 である式 V I I の化合物は、例えば：

2 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジルスルフィニル ) 酢酸； 2 - ( 3 - メルカプト - 4 - メトキシベンジルスルフィニル ) 酢酸； 2 - ( 3 - t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ - 4 - メトキシベンジルスルフィニル ) 酢酸； 2 - ( 3 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) スルファニル ) - 4 - メトキシベンジルスルフィニル ) 酢酸； O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルフィニル - メチル ) フェニル 二水素 リン酸 エステル； O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルフィニルメチル ) フェニル ジメチル ホスフェート； O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルフィニルメチル ) フェニル ジエチル ホスフェート； O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルフィニルメチル ) フェニル ジベンジル ホスフェート； S - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルフィニルメチル ) フェニル - O , O - 二水素 ホスホロチオエート； S - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルフィニルメチル ) フェニル - O , O - ジメチル ホスホロ - チオアート； S - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルフィニルメチル ) フェニル - O , O - ジエチル ホスホロチオアート； S - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルフィニルメチル ) フェニル - O , O - ジベンジル ホスホロチオエート；並びにこれらの塩類を含有する。

【 0 1 7 5 】

n は 2 である式 V I I の化合物は、例えば：

2 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジルスルホニル ) 酢酸； 2 - ( 3 - メルカプト - 4 - メトキシベンジルスルホニル ) 酢酸； 2 - ( 3 - t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ - 4 - メトキシベンジルスルホニル ) 酢酸； 2 - ( 3 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) スルファニル ) - 4 - メトキシベンジルスルホニル ) 酢酸； O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルホニル - メチル ) フェニル 二水素 リン酸 エステル； O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチル - スルホニルメチル ) フェニル ジメチル ホスフェート； O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルホニルメチル ) フェニル ジエチル ホスフェート； O - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルホニルメチル ) フェニル ジベンジル ホスフェート； S - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルホニルメチル ) フェニル - O , O - 二水素 ホスホロチオエート； S - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルホニルメチル ) フェニル - O , O - ジメチル ホスホロ - チオアート； S - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルホニルメチル ) フェニル - O , O - ジエチル ホスホロチオアート； S - 2 - メトキシ - 5 - ( カルボキシメチルスルホニルメチル ) フェニル - O , O - ジベンジル ホスホロチオエート；並びにこれらの塩類を含有する。

【 0 1 7 6 】

n は 1 又は 2 かつ R は - ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである式 V I I の化合物は、例えば、上記に掲載された式 V I I で例示された化合物のメチル及びエチルエステルを含有する。

【 0 1 7 7 】

R は - H の式 V I I の化合物は、例えば ( 1 ) R が - ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである式 V I I の化合物を、カルボン酸エステルを対応するカルボン酸に加水分解できる条件下、好ましくは例えば水酸化リチウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液又は水酸化カリウム水溶液等の水性ベース中で反応させ； ( 2 ) その反応混合物から R は - H である式 V I I の化合物を単離して、調製できる。

【 0 1 7 8 】

n は 1 かつ A は - O - の式 V I I の化合物は、例えば ( 1 ) n は 0 かつ A は - O - の式 V I I の中間体又はその塩を、スルフィドをスルホキシドに酸化できる酸化剤と反応させ

10

20

30

40

50

; (2)

その反応混合物から  $n$  は 1 である式 V I I の化合物を単離して、調製できる。

【0179】

$n$  は 2 かつ  $A$  は  $-O-$  の式 V I I の化合物は、例えば (1) (a)  $n$  は 0 かつ  $A$  は  $-O-$  の式 V I I の中間体を、スルフィドをスルホキシドに酸化できる酸化剤と反応させ；又は (b)  $n$  は 1 かつ  $A$  は  $-O-$  の式 V I I の中間体を、スルフィドをスルホキシドに酸化できる酸化剤と反応させ；(2) その反応混合物から  $n$  は 2 である式 V I I の化合物を単離して、調製できる。

【0180】

$n$  は 0 の式 V I I の化合物は、例えば：2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジルスルファニル) 酢酸；2 - (3 - *tert* - ブチルジメチルシリルオキシ - 4 - メトキシベンジルスルファニル) 酢酸；O - 2 - メトキシ - 5 - (カルボキシメチルスルファニルメチル) フェニル 二水素 リン酸エステル；O - 2 - メトキシ - 5 - (カルボキシメチルスルファニルメチル) フェニル ジメチル ホスフェート；O - 2 - メトキシ - 5 - (カルボキシメチルスルファニルメチル) フェニル ジエチル ホスフェート；O - 2 - メトキシ - 5 - (カルボキシメチルスルファニルメチル) フェニル ジベンジル ホスフェート；並びにこれらの塩類を含有する。

10

【0181】

$n$  は 0 かつ  $R$  は  $-(C_1 - C_6)$  アルキルである式 V I I の化合物は、例えば、上記式 V I I で例示された化合物のメチル及びエチルエステルを含有する。

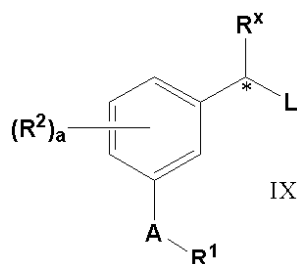
20

【0182】

式 V I I の化合物、ここに  $n$  は 1 又は 2 及び  $A$  は  $-S-$  又は  $-O-$ 、又はその塩類は、例えば、

(a) 次式 I X :

【化 2 5】



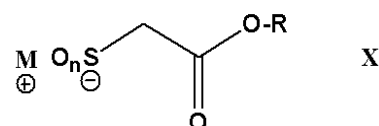
30

{ ここで :

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^x$ 、 $A$ 、 $a$  及び  $*$  は式 V I I の化合物に定義され、ただし  $R^1$  は  $-H$  以外；並びに  $L$  は脱離基、好ましくはハロゲン、トシル、ノシル、トリフィル、及びメシル群から選ばれ；} に記載の化合物に

次式 X :

【化 2 6】



40

{ ここで :

$R$  は  $-(C_1 - C_6)$  アルキル、好ましくはメチル又はエチル； $n$  は 1 又は 2；並びに  $M^+$  は対イオン、好ましくはアルカリ金属、好ましくはリチウム、ナトリウム及びカリウム；アルカリ土類金属、好ましくはカルシウム及びマグネシウム；並びに遷移金属、好ましくは、亜鉛、鉄、ニッケル、銅、チタン、マンガン、カドミウム及びスズよりなる群から選ばれる。} の化合物を反応させ；

【0183】

(b) その反応混合物から、 $n$  は 1 又は 2 かつ  $R$  は  $-(C_1 - C_6)$  アルキルである式 V I

50



I の化合物を単離し；

(c) ステップ (b) で単離された式 V I I の化合物を、カルボン酸エステルを対応するカルボン酸に加水分解できる条件下、好ましくは例えば、水酸化リチウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液又は水酸化カリウム水溶液等の水性ベース中で反応させ；並びに

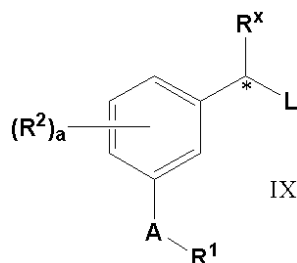
(d) その反応混合物から n は 1 又は 2 である式 V I I の化合物を単離して、調製できる。

【 0 1 8 4 】

n は 0 かつ A は - S - 又は - O - である式 V I I 化合物は、例えば、

(a) 次式 I X の化合物を：

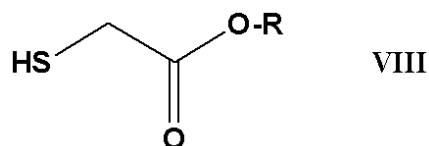
【 化 2 7 】



【 0 1 8 5 】

次式 V I I I :

【 化 2 8 】



{ ここで、R は - H 又は - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキル、又はその塩 } の化合物と反応させ；

(b) その反応混合物から n は 0 である式 V I I の化合物を単離し；

(c) R が - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキルの場合、任意で、ステップ (b) で単離される式 V I I の化合物を、カルボン酸エステルを対応するカルボン酸に加水分解できる条件下、好ましくは例えば水酸化リチウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液又は水酸化カリウム水溶液等の水性ベース中で反応させ；並びに

(d) その反応混合物から n は 0 である式 V I I の化合物を単離して、調製できる。

【 0 1 8 6 】

式 I X に記載の好ましい化合物は、例えば：5 - ( プロモメチル ) - 2 - メトキシフェノキシ ( t e r t - ブチル ) ジメチルシラン；5 - ( クロロメチル ) - 2 - メトキシフェノキシ ( t e r t - ブチル ) ジメチルシラン；( 5 - ( プロモメチル ) - 2 - メトキシフェニルチオ ) ( t e r t - ブチル ) ジメチルシラン；( 5 - ( クロロメチル ) - 2 - メトキシフェニルチオ ) - ( t e r t - ブチル ) ジメチルシラン；5 - ( プロモメチル ) - 2 - メトキシフェニル 二水素 リン酸エステル；5 - ( クロロメチル ) - 2 - メトキシフェニル 二水素 リン酸エステル；5 - ( プロモメチル ) - 2 - メトキシフェニル ジメチル ホスフェート；5 - ( クロロメチル ) - 2 - メトキシフェニル ジメチル ホスフェート；5 - ( プロモメチル ) - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスフェート；5 - ( クロロメチル ) - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスフェート；5 - ( クロロメチル ) - 2 - メトキシフェニル ジベンジル ホスフェート；5 - ( プロモメチル ) - 2 - メトキシフェニル ジベンジル ホスフェート；S - 5 - ( クロロメチル ) - 2 - メトキシフェニル - O , O - 二水素 ホスホロチオエート；S - 5 - ( プロモメチル ) - 2 - メトキシフェニル - O , O - 二水素 ホスホロチオエート；O , O - ジベンジル - S - 5 - ( クロロメチル ) - 2 - メトキシフェニル ホスホロチオアート；O , O - ジベンジル - S - 5 - ( プロモメチル ) - 2 - メトキシフェニル ホスホロチオアート；O , O - ジメチル - S - 5 - ( クロロメチル ) - 2 - メトキシフェニル ホスホロチオアート；O , O - ジメチル - S - 5 - ( プロモメチル ) - 2 - メトキシフェニル ホスホロチオアート

; O, O - ジエチル - S - 5 - ( クロロメチル ) - 2 - メトキシフェニル ホスホロチオアート; O, O - ジエチル - S - 5 - ( ブロモメチル ) - 2 - メトキシフェニル ホスホロチオアート; 並びにこれらの塩類を含有する。

【 0 1 8 7 】

式 V I I I の化合物は、例えば 2 - メルカプト酢酸、メチル 2 - メルカプトアセテート、及びエチル 2 - メルカプトアセテートを含有する。

【 0 1 8 8 】

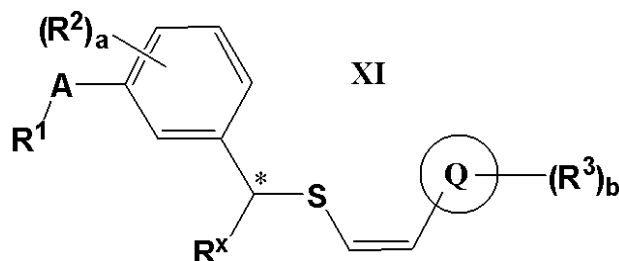
B . X が - C <sup>\*</sup> R <sup>x</sup> - Y - である式 I Z の化合物の製造における中間体

本発明はまた、式 I Z のある種の化合物の製造に有用な合成中間体を対象とする。

【 0 1 8 9 】

上記合成中間体化合物は式 X I を有する：

【 化 2 9 】



ここで R <sup>1</sup>、R <sup>2</sup>、R <sup>x</sup>、A、a 及び \* は式 I X の化合物のため定義されたとおりであり； A は - O - である。

【 0 1 9 0 】

式 X I の化合物の一実施態様によれば、R <sup>x</sup> は - H である。

【 0 1 9 1 】

式 X I の化合物は例えば ( Z ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルチオ ) メチル ) - 2 - メトキシフェノール； ( Z ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルチオ ) - メチル ) - 2 - メトキシフェニル 二水素 リン酸エステル； ( Z ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルチオ ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル ジメチル ホスフェート； ( Z ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルチオ ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスフェート； ( Z ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルチオ ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル ジベンジル ホスフェート；並びにこれらの塩類を含有する。

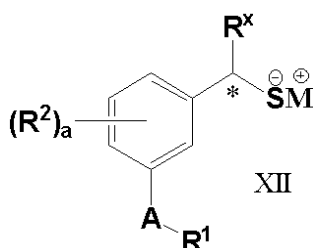
【 0 1 9 2 】

本発明はまた、本発明のある種の化合物の製造に有用な合成中間体を対象とする。

【 0 1 9 3 】

上記合成中間体化合物は式 X I I を有する：

【 化 3 0 】



ここで：

R <sup>1</sup>、R <sup>2</sup>、R <sup>x</sup>、A、a 及び \* は式 I X の化合物のために定義されたとおりであり； M <sup>+</sup> は対イオン、好ましくはアルカリ金属、より好ましくはリチウム、ナトリウム及びカリウム；アルカリ土類金属、より好ましくはカルシウム及びマグネシウム；並びに遷移金属、より好ましくは、亜鉛、鉄、ニッケル、銅、チタン、マンガン、カドミウム及びスズよりなる群から選ばれる。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 9 4 】

式 X I I の化合物の一実施態様によれば、 $R^x$  は - H である。

## 【 0 1 9 5 】

式 X I I の化合物は、例えば ( 2 - メトキシ - 5 - メルカプトメチルフェノキシ ) ( t e r t - ブチル ) ジメチルシラン ; ( 3 - ( t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ) - メタンチオール ; ( 3 - ( ( t e r t - ブチルジメチルシリル ) スルファニル ) - 4 - メトキシフェニル ) メタン - チオール ; 2 - メトキシ - 5 - ( メルカプトメチル ) フェニル ジメチル ホスフェート ; 2 - メトキシ - 5 - ( メルカプトメチル ) フェニル ジエチル ホスフェート ; 2 - メトキシ - 5 - ( メルカプトメチル ) - フェニル ニ水素 リン酸エステル ; 5 - ( メルカプトメチル ) - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスフェート ; 5 - ( メルカプトメチル ) - 2 - メトキシフェニル ジベンジル ホスフェート ; S - 5 - ( メルカプトメチル ) - 2 - メトキシフェニル - O , O - ジメチル ホスホロチオアート ; S - 5 - ( メルカプトメチル ) - 2 - メトキシフェニル - O , O - ジエチル ホスホロチオアート ; S - 5 - ( メルカプトメチル ) - 2 - メトキシフェニル - O , O - ジベンジル ホスホロ - チオアート ; 並びに S - 5 - ( メルカプトメチル ) - 2 - メトキシフェニル - O , O - ホスホロチオ酸ニ水素のアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩を含有する。

10

## 【 0 1 9 6 】

C . X が -  $N R^x$  - Z - である式 I E の化合物の製造における中間体

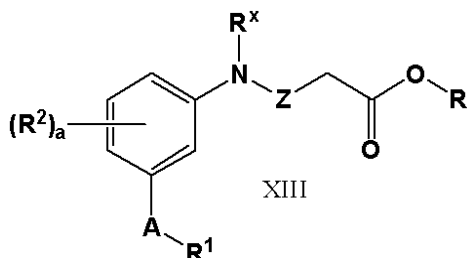
20

本発明はまた式 I E のある種のスルホンアミド並びにプロペンアミド化合物の製造、特に式 I I B、I I I B、I V B、V B 及び V I B の , - 不飽和のスルホンアミド並びにプロペンアミド化合物の製造に有用な合成中間体を対象とする。

## 【 0 1 9 7 】

上記合成中間体化合物は式 X I I I を有するかその塩である :

## 【 化 3 1 】



30

ここで  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^x$ 、A、Z 及び a は式 I の化合物のため定義されたとおりであり、R は - H 又は - (  $C_1$  -  $C_6$  ) アルキルである。

## 【 0 1 9 8 】

式 X I I I の化合物の一実施態様によれば、A は - O - である。

## 【 0 1 9 9 】

式 X I I I の化合物の別の実施態様によれば、 $R^x$  は - H である。

## 【 0 2 0 0 】

R は - H である式 X I I I の化合物又はこの化合物の塩は :

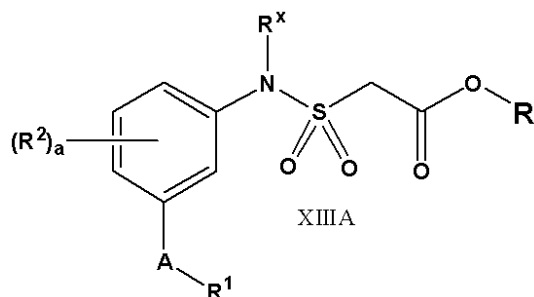
- ( a ) R が - (  $C_1$  -  $C_6$  ) アルキルである式 X I I I の化合物を、カルボン酸エステルを対応するカルボン酸に加水分解できる条件下、好ましくは例えば水酸化リチウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液又は水酸化カリウム水溶液等の水性ベース中で反応させ ;
- ( b ) その反応混合物から R は - H である式 X I I I の化合物を単離して、調製できる。

40

## 【 0 2 0 1 】

式 X I I の化合物の一実施態様によれば、式 X I I I A の化合物又はこの化合物の塩が提供される :

## 【化 3 2】



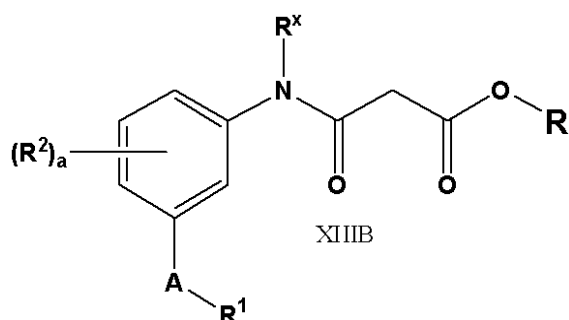
ここで  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^x$ 、 $A$ 、 $a$  及び  $R$  は式 X I I I の化合物のため定義されたとおりである。

10

## 【 0 2 0 2】

式 X I I の化合物の別の一実施態様によれば、式 X I I I B の化合物又はこの化合物の塩が提供される：

## 【化 3 3】



20

ここで  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^x$ 、 $a$ 、 $R$  及び  $A$  は式 X I I の化合物のため定義されたとおりである。

## 【 0 2 0 3】

式 X I I I A の化合物は、例えば：N - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル ) カルボキシ メチルスルホンアミド；N - ( 3 - メルカプト - 4 - メトキシフェニル ) カルボキシ メチルスルホンアミド；N - ( 3 - *tert* - ブチルジメチルシリルオキシ - 4 - メトキシフェニル ) カルボキシ メチルスルホンアミド；3 - ( ( *tert* - ブチルジメチルシリル ) - スルファニル ) - 4 - メトキシフェニルスルファモイルアセテート；2 - ( 3 - *tert* - ブチルジメチルシリルオキシ - 4 - メトキシフェニルスルファモイル ) 酢酸；2 - メトキシ - 5 - ( N - ( カルボキシ メチル ) スルファモイル ) フェニル ホスフェート；2 - メトキシ - 5 - ( N - ( カルボキシメチル ) スルファモイル ) フェニル ジメチル ホスフェート；2 - メトキシ - 5 - ( N - ( カルボキシメチル ) スルファモイル ) フェニル ジエチル ホスフェート；2 - メトキシ - 5 - ( N - ( カルボキシメチル ) スルファモイル ) フェニル ジベンジル ホスフェート；S - ( 2 - メトキシ - 5 - ( N - ( カルボキシメチル ) - スルファモイル ) フェニル ) ホスホロ - チオアート；S - ( 2 - メトキシ - 5 - ( N - ( カルボキシメチル ) - スルファモイル ) フェニル ) - O , O - ジメチル ホスホロチオアート；S - ( 2 - メトキシ - 5 - ( N - ( カルボキシメチル ) スルファモイル ) フェニル ) - O , O - ジエチル ホスホロチオアート；S - ( 2 - メトキシ - 5 - ( N - ( カルボキシメチル ) スルファモイル ) フェニル ) - O , O - ジベンジル ホスホロ - チオアート；並びにこれらの塩類を含有する。

30

40

## 【 0 2 0 4】

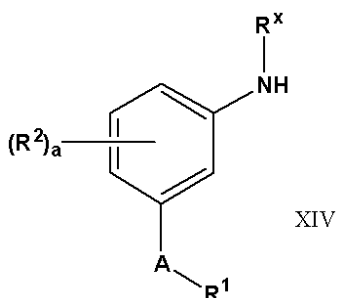
式 X I I I B の化合物は、例えば：2 - ( 3 - メルカプト - 4 - メトキシフェニルカルバモイル ) 酢酸；2 - ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニルカルバモイル ) 酢酸；3 - ( ( *tert* - ブチルジメチルシリル ) スルファニル ) - 4 - メトキシフェニルカルバモイルアセテート；2 - ( 3 - *tert* - ブチルジメチルシリルオキシ - 4 - メトキシフェニルカルバモイル ) 酢酸；5 - N - ( カルボキシメチル ) カルバモイル - 2 - メトキ

50

シフェニル ホスフェート； 5 - N - (カルボキシメチル)カルバモイル - 2 - メトキシフェニル ジメチル ホスフェート； 5 - N - (カルボキシメチル)カルバモイル - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスフェート； 5 - N - (カルボキシメチル)カルバモイル - 2 - メトキシフェニル ジベンジル ホスフェート； S - 5 - N - (カルボキシメチル)カルバモイル - 2 - メトキシフェニル ホスホロ - チオアート； S - 5 - N - (カルボキシメチル)カルバモイル - 2 - メトキシフェニル ジメチル ホスホロ - チオアート； S - 5 - N - (カルボキシメチル)カルバモイル - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスホロチオアート； S - 5 - N - (カルボキシメチル)カルバモイル - 2 - メトキシフェニル ジベンジル ホスホロチオアート；並びにこれらの塩類を含有する。

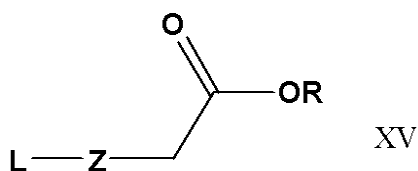
【 0 2 0 5 】

R は - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルである式 X I I I の化合物及びこれらの塩は、例えば、  
( a ) 次式 X I V の化合物又はその塩を：



ここで R<sup>1</sup> R<sup>2</sup>、R<sup>x</sup>、A 及び a は式 X I I の化合物のため定義されたとおりである；式 X V の化合物と反応させ：

【 化 3 5 】



ここで Z は式 I の化合物のため定義されたとおりであり； R は - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル；  
並びに L は脱離基、好ましくはハロゲン、より好ましくは塩素から選ばれる；並びに  
( b ) その反応混合物から式 X I I I の化合物又はその塩を単離して、調製できる。

【 0 2 0 6 】

V I I I . 式 I の化合物の製造方法

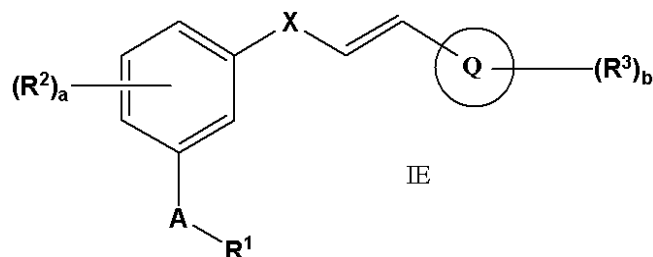
本発明の別の側面によると、式 I の化合物の製造方法が提供される。

【 0 2 0 7 】

A . X は - C H <sup>\*</sup> R <sup>x</sup> - Y - である式 I E の化合物の調製

ある実施態様によると、式 I E の化合物又はその塩は下記 ( a ) 及び ( b ) のステップで調製できる：

【 化 3 6 】



ここで R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、Q、a 及び b は式 I の化合物のため定義されたとおりであり、  
X は - C H <sup>\*</sup> R <sup>x</sup> - Y - である：

( a ) 次式 V I I の化合物又はその塩を：

10

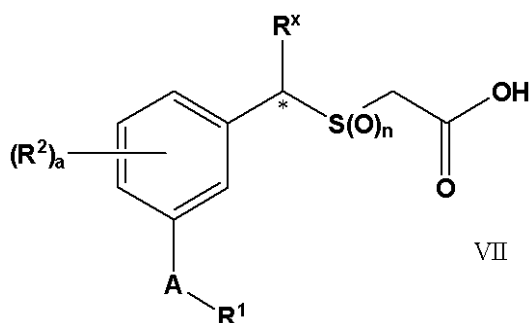
20

30

40

50

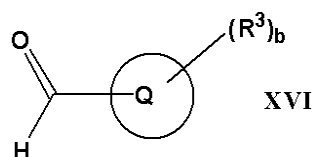
【化 3 7】



10

(ここでnは1又は2である)式XVIの化合物と反応させ:

【化 3 8】



; 及び

(b) その反応混合物から式IEの化合物又はその塩を単離する。

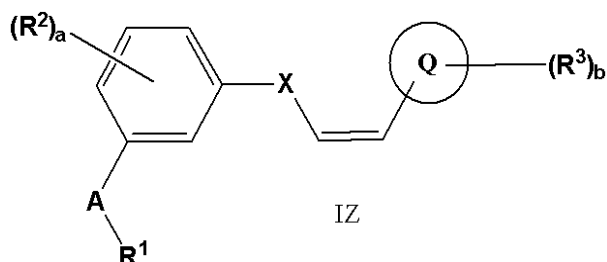
【0208】

20

B. Xは $-CH^*R^x-Y-$ である式IZの化合物の調製(i) Aは $-O-$ である化合物の調製

本発明のある実施態様によれば、式IZの化合物又はこの化合物の塩は下記(a)及び(b)のステップで調製できる。

【化 3 9】

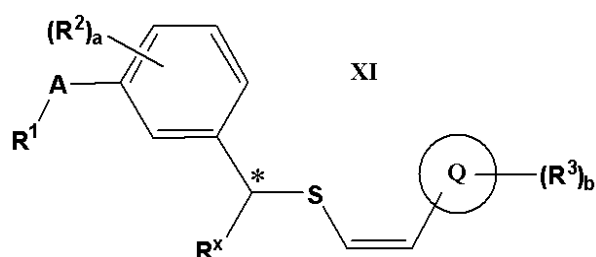


30

ここで $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、A、Q、a及びbは、式Iの化合物のため定義されたとおりであり、Xは $-CH^*R^x-Y-$ 、Yは $-S(=O)-$ で; Aは $-O-$ である。

(a) 次式XIの化合物又はその塩を:

【化 4 0】



40

スルフィドをスルホキシドに酸化することができる酸化剤と反応させ;

(b) その反応混合物から式IZの化合物又はその塩を単離する。

【0209】

別の一実施態様によれば、式IZの化合物( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、A、Q、a及びbは上記定義のとおりであり、Xは $-CH^*R^x-Y-$ 、Yは $-SO_2-$ 、Aは $-O-$ である。)又はその塩は、下記どちらかの、ステップ(a)及び(b)の組み合わせによって調製できる。

50

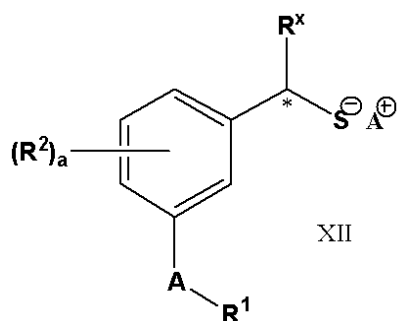
(a) 次式 X I の化合物又はその塩を、スルフィドをスルホンに酸化することができる酸化剤と反応させ；(b) その反応混合物から式 I Z の化合物又はその塩を単離する；又は (a) 次式 I Z の化合物 ( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $Q$ 、 $a$  及び  $b$  は上記定義のとおりであり； $X$  は  $-CH^+R^x - Y -$ 、 $Y$  は  $-S(=O)-$ 、及び  $A$  は  $-O-$  である。) 又はその塩を、スルホキシドをスルホンに酸化することができる酸化剤と反応させ；(b) その反応混合物から式 I Z の化合物又はその塩を単離する。

【0210】

式 X I 化合物は、例えば下記 (a) 及び (b) のステップで調製できる。

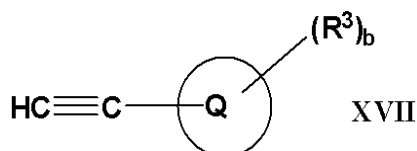
(a) 次式 X I I の化合物又はその塩を：

【化 4 1】



次式 X V I I の化合物と反応させ：

【化 4 2】



；及び

(b) その反応混合物から式 X I の化合物又はその塩を単離する。

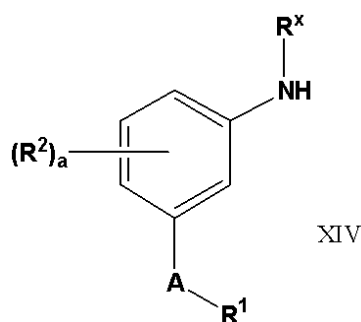
【0211】

C.  $X$  は  $-NR^x - Z -$  である式 I E の化合物の調製。

本発明の別の一実施態様によれば、 $X$  は  $-NR^x - Z -$  である式 I E の化合物又はその塩の製造方法が提供され、その方法は下記ステップを含む。

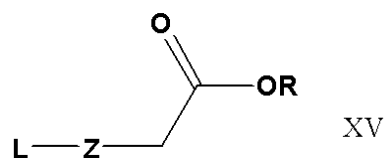
(a) 次式 X I V の化合物又はその塩を：

【化 4 3】



次式 X V I I I の化合物と反応させ：

【化 4 4】



10

20

30

40

50

ここで、Zは式Iの化合物のため定義されたとおりであり、Rは-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、Lはハロゲンから選択された脱離基、好ましくは塩素である；

(b) Rは-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである式XIIIの化合物を単離し；

(c) ステップ(b)で単離された式XIIIの化合物を、好ましくは、例えば水酸化リチウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液又は水酸化カリウム水溶液等の水性ベース中で加水分解して対応するカルボン酸とし；

(d) Rは-Hである式XIIIの化合物又はその塩をステップ(c)の反応生成物から単離し；

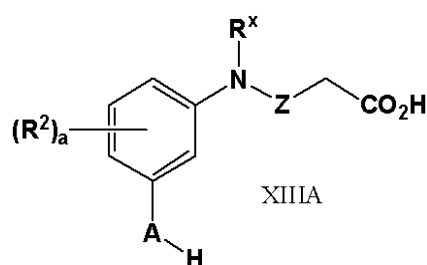
(e) 任意で、R<sup>1</sup>が-Si[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル]<sub>3</sub>又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル]<sub>3</sub>を含む保護基の場合、好ましくはテトラブチルアンモニウムフロライド(TBAF)及びトリエチルアミントリハイドロフロライド群から選ばれる試薬を使用して前記保護基を除去し；

10

【0212】

(f) ステップ(e)の反応生成物から、次式XIIIAの化合物又はその塩を単離し；

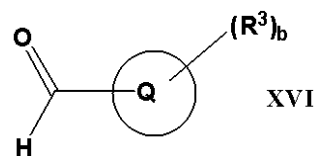
【化45】



20

(g) ステップ(b)で単離された式XIIIの化合物、又はステップ(f)で形成された式XIIIAの化合物のどちらかを、好ましくは酸性溶媒又は酸性溶媒混合物中、より好ましくは高温氷酢酸中で次式XVIの芳香族アルデヒドとカップリングし；

【化46】



30

(h) Xは-NR<sup>x</sup>-Z-である式IEの化合物又はこの化合物の塩を単離する。

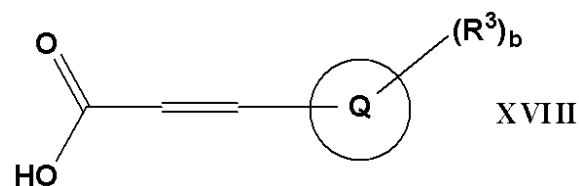
【0213】

D. Xは-NR<sup>x</sup>-Zである式IZ又はIEの化合物の調製

本発明の別の一実施態様によれば、式IZ又は式IEの化合物又はその塩の製造方法が提供され、その方法は下記ステップを含む。

(1) 次式XVIIのカルボン酸又はその塩を誘導体化して；

【化47】



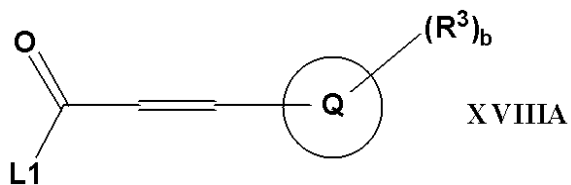
40

ここで、Q、R<sup>3</sup>及びbは式Iの化合物のため定義されたとおりであり、炭素-炭素の環外二重結合は(E)-又は(Z)-の配置のどちらでもよい；

次式XVIIIAのカルボン酸誘導体を形成し；



【化 4 8】



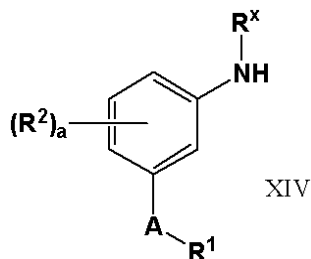
ここで L 1 はハロゲンからなる脱離基から選ばれ、好ましくは塩素及び - O C ( = O ) ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ) アルキルであり ;

【 0 2 1 4】

( 2 ) 式 X V I I I A のカルボン酸誘導体を次式 X I V の化合物へカップリングし :

10

【化 4 9】



; 及び

( 3 ) 反応生成物から下記いずれかの化合物 :

20

( a ) 式 X V I I I の炭素 - 炭素の環外二重結合が ( E ) - 配置である場合、式 I E の化合物 ; 若しくは

( b ) 式 X V I I I の炭素 - 炭素の環外二重結合が ( Z ) - 配置である場合、式 I Z の化合物 ; 又は式 I E 又は I Z の化合物の塩を単離する。

【 0 2 1 5】

I X . 本発明の化合物の複合体

本発明の別の一実施態様によれば、式 I - L - A b の複合体が提供され、ここに I は式 I の化合物 ; A b は抗体 ; 並びに - L - は前記抗体に前記式 I の化合物が共有結合している単結合又は結合基である。

【 0 2 1 6】

30

式 I - L - A b の複合体の下位の実施態様によれば、複合体を形成する式 I の化合物は、式 I I A、I I B、I I I A、I I I B、I V A、I V B、V A、V B、V I A 及び V I B の化合物である。

【 0 2 1 7】

前述の複合体の好ましい下位の実施態様では、抗体 ( A b ) はモノクローナル抗体又は単一特異的なポリクローナル抗体である。

【 0 2 1 8】

前述の複合体のより好ましくは下位の実施態様では、抗体 ( A b ) は腫瘍特異的な抗体である。

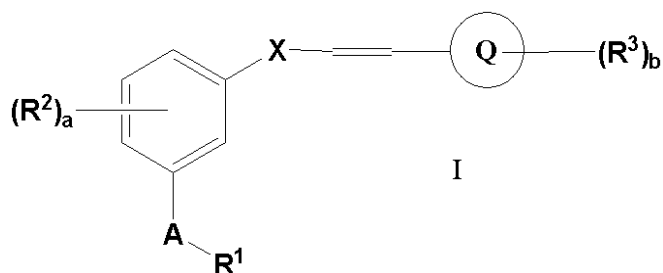
【 0 2 1 9】

40

X . 医薬的組成物

本発明の別の一実施態様によれば、医薬的に適用可能なキャリア及び次式 I の化合物又はこの化合物の塩を含む医薬的組成物が提供される :

## 【化 50】



ここで  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $Q$ 、 $a$  及び  $b$  は式 I の化合物のため定義されたとおりである。

10

## 【0220】

医薬的組成物はまた、医薬的に適用可能なキャリア及び式 I - L - A b に記載の少なくとも 1 つの複合体 (I、L 及び A b は上記定義のとおりである) を含むものとして提供される。

## 【0221】

## X I . 治療方法

本発明の別の一実施態様によれば、少なくとも 1 の式 I の化合物又は少なくとも 1 の式 I - L - A b の複合体の有効量を、単独で又は医薬的適用可能なキャリアと組み合わせて患者に投与する、特に癌を含む増殖性疾患の患者のための治療方法が提供される。

20

## 【0222】

本発明の更なる実施態様によれば、少なくとも 1 の式 I の化合物又は少なくとも 1 の式 I - L - A b の複合体の有効量を、どちらか単独で又は医薬的適用可能なキャリアと組み合わせて患者に投与することを含む、癌罹患患者の腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する方法が提供される。

## 【0223】

本発明の別の一実施態様によれば、少なくとも 1 の式 I の化合物又は少なくとも 1 の式 I - L - A b の複合体を、単独で又は医薬的適用可能なキャリアと組み合わせて患者に投与することを含む、癌罹患患者の腫瘍細胞の成長を阻害する方法が提供される。

## 【0224】

本発明の別の一実施態様によれば、電離放射線の被曝を受けるか又は受ける危険のある患者の正常細胞への電離放射線の影響を減少し又は取り除く方法が提供される。この方法は単独で又は医薬的適用可能なキャリアと組み合わせて少なくとも 1 の式 I の化合物を電離放射線の被曝前又は後のどちらかで患者に投与することを含む。

30

## 【0225】

本発明の別の一実施態様によれば、癌又は別の増殖性疾患の治療で使用する治療用電離放射線の照射量の安全な増加方法が提供され、その方法は、少なくとも 1 の式 I の放射線防護化合物の有効量を、単独で又は医薬的適用可能なキャリアと組み合わせて投与することを含む。理論で制限されるものではないが、放射線防護化合物は患者の正常細胞において一時的な放射線耐性の表現型を誘発すると考えられる。

40

## 【0226】

本発明の別の一実施態様によれば、電離放射線の被曝からの治療できる放射線損傷を受けている又は受ける危険がある患者の治療方法が提供される。この方法は、電離放射線の被曝から治療できる放射線損傷を受ける前又は後のどちらかに、単独で又は医薬的適用可能なキャリアと組み合わせて、少なくとも 1 の式 I の放射線防護化合物の有効量を患者へ投与することを含む。

## 【0227】

本発明の別の一実施態様によれば、増殖性疾患、特に癌の患者の治療方法が提供され、その方法は下記を含む：

(1) 少なくとも 1 の式 I の放射線防護化合物の有効量、又は式 I - L - A b の少なくと

50

も 1 の複合体を患者に投与すること；及び

( 2 ) 治療的電離放射線の有効量を照射すること。

【 0 2 2 8 】

本発明の別の一実施態様によれば、患者の骨髓中の悪性細胞の数を減らす方法が提供され、その方法は下記を含む：

( 1 ) 患者の骨髓の一部分を取り除き；

( 2 ) 少なくとも 1 の式 I の放射線防護化合物の有効量を除去された骨髓に投入し；

( 3 ) 電離放射線の有効量を取り除かれた骨髓に照射する。

【 0 2 2 9 】

1 の下位の実施態様によれば、患者の骨髓中の悪性細胞の数を減らす上記方法は、更に除去された骨髓を照射された骨髓と置き換えることを含む。

【 0 2 3 0 】

本発明の別の一実施態様によれば、細胞毒性薬剤、特に分裂期細胞周期阻害剤又はトポイソメラーゼ阻害剤の投与による細胞毒性副作用から患者を保護するための方法が提供され、その方法は、細胞毒性剤の投与前に、少なくとも 1 の式 I の細胞保護化合物の有効量を患者に投与することを含む。但し、上記分裂期細胞周期阻害剤又はトポイソメラーゼ阻害剤は式 I の化合物ではない。

【 0 2 3 1 】

これらの別の下位の実施態様によれば、細胞毒性薬はトポイソメラーゼ阻害剤である上記方法が提供される。

【 0 2 3 2 】

トポイソメラーゼ阻害剤は、トポイソメラーゼ I、トポイソメラーゼ II 又は両方の阻害剤でもよい。トポイソメラーゼ I 阻害剤として、限定されないが、アドリマイシン及びエトポシドが挙げられる。トポイソメラーゼ II 阻害剤は、限定されないがカンプトセシン、イリノテカン、トポテカン及びミトキサントロンが挙げられる。

【 0 2 3 3 】

本発明の別の一実施態様によれば、増殖性疾患、特に癌の患者の治療方法が提供され、その方法は下記を含む：

( 1 ) 少なくとも 1 の式 I の細胞保護化合物の有効量、又は式 I - L - A b の少なくとも 1 の複合体を患者に投与する；及び

( 2 ) 少なくとも 1 の式 I の細胞保護化合物又は式 I - L - A b の少なくとも 1 の複合体の投与後、少なくとも 1 の有糸分裂各相阻害剤又はトポイソメラーゼ阻害剤の有効量を投与する。

【 0 2 3 4 】

本発明の他の実施態様によれば、少なくとも 1 の式 I の化合物又は式 I - L - A b に記載の少なくとも 1 の複合体の、単独又は医薬的組成物の一部としての、医薬品製造のための使用が提供され、上記医薬品の用途は下記のとおりである：

( a ) 増殖性疾患患者の増殖性疾患の治療用；

( b ) 増殖性疾患患者の成長阻害用；

( c ) 増殖性疾患患者内の腫瘍細胞のアポトーシス誘起用；

( d ) 電離放射線の被曝から治療できる放射線損傷を受けた又は受ける危険のある患者の治療用；

( e ) 電離放射線の被曝を受けた又は受ける危険のある患者の正常細胞での電離放射線効果の減少又は除去用；

( f ) 癌又は別の増殖性疾患の治療に使用される治療用電離放射線の照射量の安全な増加用；又は

( g ) 細胞毒性薬剤の投与による細胞毒性の副作用からの患者保護用。

【 0 2 3 5 】

I . 増殖性疾患の治療

本発明によると、式 I の化合物及びこれらの塩類並びに式 I - L - A b の複合体は、癌

10

20

30

40

50

細胞の増殖を選択的に阻害し、正常細胞を死滅しないで（又は死滅を減少させて）多様な腫瘍細胞種を死滅すると考えられている。目的の細胞は、正常細胞が一時的に成長が阻止され死滅しない濃度でも死滅すると考えられている。

#### 【 0 2 3 6 】

##### A . 癌の治療

本発明の化合物及び複合体は、癌罹患患者（哺乳類、動物及びヒトを含む）に投与できる。

#### 【 0 2 3 7 】

本発明の化合物及び複合体は、腫瘍細胞の増殖を阻害し、本発明のいくつかの化合物又は複合体は細胞死を誘発すると考えられる。細胞死は、アポトーシスの誘起の結果と考えられる。上記化合物及び複合体は広範な腫瘍種に対して有効と考えられ、腫瘍種としては限定するものではないが、卵巣癌；子宮頸癌；胸部癌；前立腺癌；精巣癌、肺癌、腎癌；結腸直腸癌；皮膚癌；脳癌；急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、及び慢性リンパ性白血病を含有する白血病が挙げられる。

#### 【 0 2 3 8 】

より詳細には、本発明の化合物、複合体、組成物及び方法により治療される癌は、限定されるものではないが、次に示すものが挙げられる：

心臓癌、例えば肉腫、例えば、血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、及び脂肪肉腫；粘液腫；横紋筋腫；線維腫；脂肪腫及びテラトーマ等；

肺癌、例えば気管支癌、例えば、扁平細胞、未分化小細胞、未分化小細胞、及び腺癌；肺細胞及び細気管支癌；気管支腺腫；肉腫；リンパ腫；軟骨性過誤腫；並びに中皮腫等；

胃腸癌、例えば食道癌、例えば、扁平上皮癌、有棘細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、及びリンパ腫；胃の癌、例えば、癌、リンパ腫、及び平滑筋肉腫；膵臓の癌、例えば、導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、及びビポーマ；小腸の癌、例えば、腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ（K a r p o s i）肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、及び線維腫；大腸の癌、例えば、腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、及び平滑筋腫等；

尿生殖管癌、例えば腎臓癌、例えば、腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）、リンパ腫、及び白血病；膀胱及び尿道の癌、例えば、扁平上皮癌、有棘細胞癌、移行上皮癌、及び腺癌；前立腺癌、例えば、腺癌、及び肉腫；精巣の癌、例えば、セミノーマ、テラトーマ、胚性癌腫、奇形癌腫、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様の腫瘍、及び脂肪腫等；

肝臓癌、例えば肝細胞腫、例えば、肝細胞性の癌；胆管癌；肝芽腫；血管肉腫；肝細胞性のアデノーマ；並びに血管腫等；

骨癌、例えば骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性の線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性のリンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性の巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性の軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫及び巨細胞腫瘍等；

神経系癌、例えば頭蓋骨の癌、例えば、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、及び変形性骨炎；髄膜の癌、例えば、髄膜腫、髄膜肉腫、及び神経膠腫症；脳の癌、例えば、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上皮細胞腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形性膠芽腫、希突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、及び先天性腫瘍；並びに脊髄の癌、例えば、神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、及び肉腫等；

婦人科癌、例えば子宮癌、例えば、子宮内膜癌；頸部の癌、例えば、子宮頸癌、及びブレ - 腫瘍子宮頸部形成異常；卵巣の癌、例えば、卵巣癌は、漿液性嚢胞腺癌、ムチン性嚢胞腺癌、未分類の癌、顆粒膜 - 包膜細胞腫瘍、セルトリー ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、及び悪性のテラトーマを含有し；外陰癌、例えば、扁平上皮癌、有棘細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、及びメラノーマ；膣の癌、例えば、明細胞癌、扁平上皮癌、有棘細胞癌、ブドウ状肉腫、及び胎児性横紋筋肉腫；並びにファロピウス管の癌、例えば、癌腫等；

10

20

30

40

50

血液性癌、例えば、血液の癌、例えば、急性の骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性のリンパ芽球の白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性の疾病、多発性骨髄腫、及び骨髄異形成症候群、ホジキンリンパ腫、非 - ホジキンリンパ腫（悪性のリンパ腫）及びワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症等；

皮膚癌、例えば、悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮癌、有棘細胞癌、カボジ肉腫、異形成母斑奇胎(moles dysplastic nevi)、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬等；並びに

副腎癌、例えば、神経芽細胞腫等。

【 0 2 3 9 】

上記癌は、転移性かどうか不明の固体腫瘍でもよい。上記癌はまた、白血病において、分散された組織として発生する場合もある。従って、ここで用語“腫瘍細胞”は、上記特定された疾患のいずれかに罹患した細胞を含有する。

【 0 2 4 0 】

本発明の治療方法のある実施態様では、治療される増殖性疾患は肝細胞腫である。本発明の治療方法の別の実施態様では、治療される増殖性疾患は胸部癌である。

【 0 2 4 1 】

#### B . 非癌増殖性疾患の治療

本発明の化合物及び複合体はまた、良性症状を特徴とする増殖性疾患である非 - 癌増殖性疾患の治療に対しても有用と考えられている。このような疾患はまた“細胞増殖性”又は“高増殖性”として知られており、細胞が異常な増加率で人体により産生される。本発明の化合物及び複合体によって治療可能と考えられる非 - 癌増殖性疾患には、例えば：新生児の血管腫症、二次進行性の多発硬化症、アテローム性動脈硬化症、慢性の進行性骨髄変性 (myelodegenerative) 病、神経線維腫症、節神経腫症、ケロイド形成、骨のパジェット病、胸部の線維嚢胞性疾患、子宮筋腫、ペイロニー線維症、デュピュイトラン線維症、再狭窄、良性の増殖性胸部疾病、良性の前立腺過形成、X結合のリンパ増殖症候群（ダンカン病）、移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）、黄斑変性症、及び糖尿病性網膜症及び増殖性硝子体網膜症（PVR）等の網膜症を含有する。

本発明の化合物及び複合体によって治療可能と考えられている他の非 - 癌増殖性疾患は、癌性病変へ進行する高リスクを伴う前癌性リンパ増殖細胞の存在を含有する。非 - 癌性のリンパ増殖症候群の多くは、エプスタイン バーウイルス（EBV）及びC型肝炎等の潜在性ウイルス感染に関連している。これらの疾患は多くの場合、良性の病理として始まり時間の経過に伴い進行してリンパ性新形成となる。

【 0 2 4 2 】

本発明の化合物及び複合体による腫瘍細胞の治療は、細胞増殖の阻害及びアポトーシス性細胞死の誘起を導くと考えられている。

【 0 2 4 3 】

#### II . 放射線防護性治療

式Iの化合物はまた、急性及び慢性電離放射線被曝の影響から正常細胞及び組織を保護すると考えられる。

【 0 2 4 4 】

患者は増殖性疾患の治療のために照射治療を受ける場合、電離放射線を被曝する場合がある。本発明の化合物は、異常組織の照射治療の間、正常細胞の保護に有効であると考えられる。本発明の化合物は、白血病の放射線治療中、特に電離放射線をあてて自家骨髄移植片から悪性細胞を除去する場合に、正常細胞の保護に有用であると考えられる。

【 0 2 4 5 】

本発明によれば、治療的電離放射線は、本発明の放射線防護剤化合物が放射線より前に投与される場合には、処方された治療コースと一致する任意のスケジュール及び任意の線量で患者に投与できる。治療コースは患者によって異なるが、当業者は、与えられた臨床の状況で適切な線量及び放射線治療のスケジュールを容易に決定することができる。

【 0 2 4 6 】

### III. 化学的保護治療

式Iの化合物は更に、分裂期細胞周期阻害剤及びトポイソメラーゼ阻害剤への曝露の効果から正常な細胞及び組織を保護すると考えられている。

#### 【0247】

有糸細胞分裂各相阻害剤として、限定されるものではないが、ビンカアルカロイド、例えば、ビンクリスチン及びビンブラスチン、特にビンクリスチン；エストラムスチン；タキサン類、例えば、パクリタキセル及びパクリタキセルの類似体、特にパクリタキセル；天然マクロライド、例えば、リゾキシシン、マイタンシン、アンサマイトシンP-3、ホモプシンA、ドラスタチン10及びhalichondrin B；コルヒチン及びコルヒチンの誘導体が挙げられる。

10

#### 【0248】

パクリタキセルは、卵巣、胸部及び肺癌の初期治療に使用されている抗有糸分裂剤であり、適度の有効性を有する。ビンクリスチン(Vincristin)は、胸部癌、ホジキンリンパ腫及び小児癌の治療のために広く使用されている確立された抗有糸分裂剤である。

#### 【0249】

トポイソメラーゼ阻害剤は、トポイソメラーゼIを阻害する化合物、トポイソメラーゼIIを阻害する化合物、及びトポイソメラーゼIとトポイソメラーゼIIの両方を阻害する化合物を包含する。

#### 【0250】

トポイソメラーゼI阻害剤は、例えば、アドリアマイシン、エトポシド、 - ラパコン (商標Calbiochem番号428022)、AG-555 (商標Calbiochem番号112270)、10-ヒドロキシカンプトセシン (商標Calbiochem番号390238)、AG-1387 (商標Calbiochem番号658520)、レベッカマイシン (商標Calbiochem番号553700)、ノガラマイシン (商標Calbiochem番号488200)、及びトポテカン (商標Calbiochem番号614800)を含有する。

20

#### 【0251】

トポイソメラーゼII阻害剤は、例えば、カンプトセシン、イリノテカン及びトポテカン、アムサクリン (商標Calbiochem番号171350)、アウリントリカルボン酸 (商標Calbiochem番号189400)、bruneomycin (商標Calbiochem番号571120)、エリプチシン (商標Calbiochem番号324688)、エピルピシン (商標Calbiochem番号324905)、エトポシド (商標Calbiochem番号341205)、ゲニステイン (商標Calbiochem番号345834)、及びメルパロン (商標Calbiochem番号445800)を含有する。

30

#### 【0252】

トポイソメラーゼI及びトポイソメラーゼIIの両方の阻害剤は、例えば、アクラルピシン (商標Calbiochem番号112270)、congocidine (商標Calbiochem番号480676)、ダウノマイシン (商標Calbiochem番号251800)、エラグ酸 (商標Calbiochem番号324683)、及びスラミン (商標Calbiochem番号574625)を含有する。

#### 【0253】

本発明の化合物は、正常細胞を保護するだけでなく腫瘍細胞への調節可能な細胞毒であると考えられる。本発明の細胞保護化合物は、正常細胞内で可逆的な静止期を誘起して、正常細胞に分裂期細胞周期阻害剤及びトポイソメラーゼ阻害剤の細胞毒性作用に関する抵抗性を与えると考えられている。

40

#### 【0254】

### IV. 式Iの化合物

#### A. 環置換

式Iのフェニル環及び芳香族環Qの環水素の置換パターンは、-A-R<sup>1</sup>基がフェニル環の-X-に対して3-位に位置する限り、任意の置換パターンでよい。例えば、環Qがフェニルのとき、Q上の三置換は2、3及び4位、2、4及び5位、3、4及び5位、2、5及び6位又は2、4及び6位での置換でもよい。フェニルQの二置換は、例えば2及

50

び3位、2及び4位、2及び5位、2及び6位、3及び4位、3及び5位、又は3及び6位での置換でもよい。

【0255】

5員のヘテロアリールQ環上の置換パターンはまた、ヘテロ芳香族環に含有されたヘテロ原子の数及びヘテロアリール環の結合点に依存する。1のヘテロ原子を含有する5員のヘテロ芳香族環で、そのヘテロアリール環はその2位で結合されている環上での置換は、様々な置換パターンを例示する。上記5員のヘテロアリールQ環の置換は、例えば、一置換では3、4又は5位で；並びに二置換では3及び4、3及び5、又は4及び5位でもよい。

【0256】

式Iのbが1のとき、 $R^3$ は好ましくはオルト - 又はパラ位に配置される。bが2のとき、 $R^3$ 置換基は好ましくはオルト - 及びパラ位、又は両方のオルト位で位置される。bが3のとき、 $R^3$ 置換基は好ましくはパラ - 及び少なくとも1のオルト位で、より好ましくは、パラ - 及び両方のオルト位に位置する。

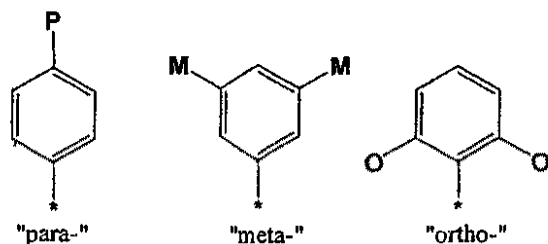
【0257】

式Iのaが1のとき、 $R^2$ は好ましくは - X に対しパラ - 又は - A -  $R^1$  に対しパラ位；より好ましくは - X に対しパラ位に位置する。aが2又は3のとき、 $R^2$ 置換基は好ましくは - X に対しパラ - 及び - A -  $R^1$  に対しパラ位に位置される。

【0258】

用語“パラ”、“メタ”及び“オルト”は、環の置換位置であり、同様に番号方式で表示される。しかし番号方式は異なる環系間ではしばしば一致しない。6員芳香族系において、空間的配置は、下記スキーム3のとおり、共通の命名法、1, 4 - 置換の“パラ - ”、1, 3 - 置換の“メタ - ”及び1, 2 - 置換の“オルト - ”によって上述のように特定される。

【化51】



スキーム3

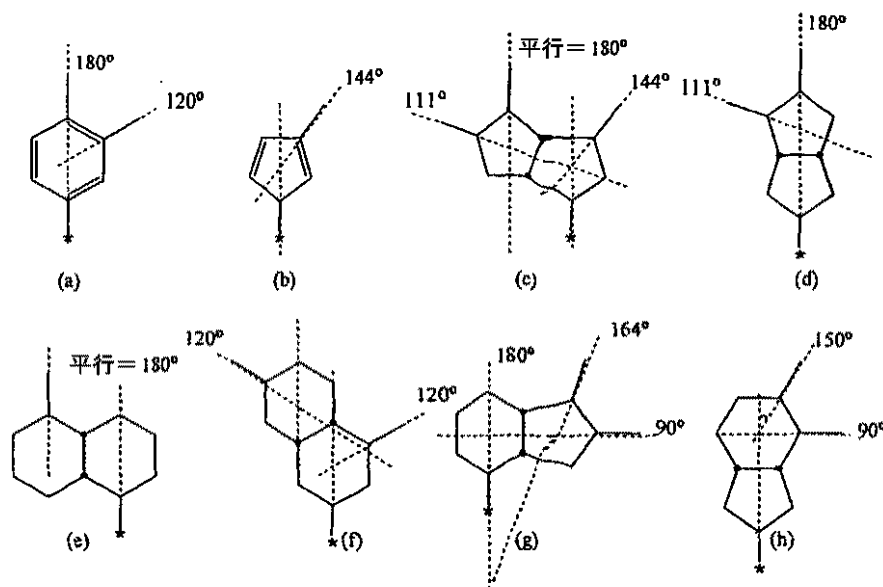
【0259】

芳香族環は本質的に平面なので、オルト - 、メタ - 及びパラ - 命名は、平面角に幾何的に関連する6員環上の幾何学的な位置を本質的に定義している。従って、オルト置換基は、それがオルトであるとされる基準の置換基と60°の平面角を形成する。同様に、メタ置換基は120°平面角を定義し、パラ - 置換基は180°角を定義する。

【0260】

角度60、120及び180°をオルト - 、メタ - 及びパラ命名法とする置換基配置の命名を6員単環で記述する。角度60、120又は180°を形成する5員芳香族環又は二環式環の置換基はない。しかし、1の平面角又は2個の置換基間の2個の平面角の範囲の定義は、含まれている特定の環の性質に関係なく、特定の置換パターンを容易に伝える取り決めである。6員芳香族環中のパラ置換基は、基準の置換基に対して約144°と約180°の間の平面角を形成する任意の置換基として、他の平面的な単環又は二環式の環中でほとんど近似できる。同様に、6員芳香族環中のメタ置換基は、基準の置換基に対して約90°と約144°の間の平面角を形成する任意の置換基として、他の平面的な単環又は二環式の環中でほとんど近似できる。この方法で伝達される置換パターンのいくつかの例をスキーム4に示す。

## 【化 5 2】



スキーム 4

## 【0261】

場合によっては、本当の角は置換基と基準の置換基の間で形成されない。この例として、上記(e)構造に示すとおり1-及び5-位で置換されたナフタレン系が挙げられる。(e)構造中には、1-及び5-位結合によって定められる線の上に幾何的な交差はない。しかし、これら“平行”結合を角度180°と定義して6員平面環のパラ配置と擬制することは合理的である。

## 【0262】

従って、 $R^2$ 及び $R^3$ 置換基の上記位置の選択として、パラ置換は、スキーム4の構造(e)中で約144°と約180°の間の平面角を形成する置換基又は平行な結合に該当する。同様に、メタ置換は、約90°と約144°の間の平面角を形成する置換基に該当する。オルト置換は、基準位置として使用された位置へ隣接する位置の置換基を言う。

## 【0263】

## B. 本発明の化合物におけるE - / Z - 異性

式Iの化合物は、炭素 - 炭素の環外二重結合の存在に起因する異性体性を特徴とする。この異性体性は、一般にシス - トランスの異性体を指すが、E - 及びZ - 命名法を用いるさらなる包括的な命名規則がある。化合物は、Cahn-Ingold-Prelog順位則、IUPAC 1974推奨、区分E：立体化学、有機化学命名法、John Wiley & Sons、Inc.、New York、NY、第4版.、1992、p.127-138によって命名され、全体の内容は本願明細書に援用する。このシステムの命名法を使用し、二重結合について4個の基が一連の規則に従って優先順位が決められる。続いて、二重結合の同じ側の2個の高順位の基と同じ側の異性体は、Z(ドイツ語の単語“zusammen”、一緒にという意味)と規定される。2個のより高い順位の基が二重結合の反対側にある異性体は、E(ドイツ語の単語“entgegen”、“反対”を意味する)と規定される。従って、Aが一番低い順位でありDが一番高い順位として、 $A > B > C > D$ として炭素 - 炭素二重結合上の4個の基を順位付けする場合、異性体はスキーム5中のように命名する。



【化53】



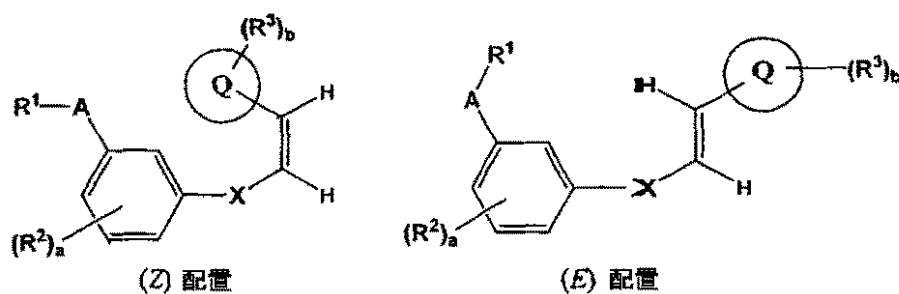
スキーム5

【0264】

10

特記しない限り、下記のスキーム6に示されるように、両方の配置及びその混合物は式Iの化合物の範囲に含まれる。

【化54】



スキーム6

20

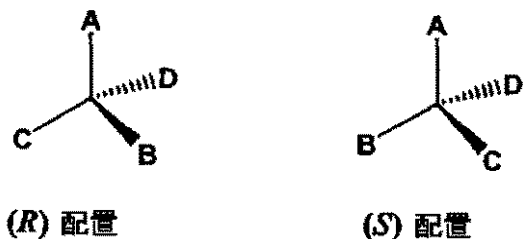
【0265】

## C. 光学異性

本発明はまた、式Iの化合物の単離された光学異性体も対象とする。キラル中心の存在に起因する異性体は、異性体と重ね合わせることができないペアを含み、それらは“光学異性体”と呼ばれる。純粋な化合物の単一の光学異性体は光学的に活性であり、即ち、それらは直線偏光の平面を回転することができる。単一の光学異性体はCahn-Ingold-Prelog 順位則により規定される。参照：マーチ、応用有機化学、第4版、(1992)、p. 109。一旦4個の基の優先順位が決定されると、分子は最低順位の基が観察者から見て向こう側に配置される。そして、他の基の降順が時計回りに進む場合、分子は(R)と規定され、他の基の降順が反時計回りに進む場合、分子は(S)と規定される。スキーム7の例中、Cahn-Ingold-Prelog順位はA > B > C > Dである。最低順位の原子、Dは観察者から見て向こう側に配置される。

30

【化55】



スキーム7

40

【0266】

式Iのスルホキシド(例えば式IIB、IIIB、IVB、VB及びVIBのスルホキシド)は、スルホキシド硫黄原子である少なくとも1のキラル中心を有している。加えて、式Iの化合物では、Xは $-\text{C}^+\text{H}(\text{R}^x)\text{SO}_2-$ 又は $-\text{C}^+\text{H}(\text{R}^x)\text{SO}-$ 、 $\text{R}^x$ は水素

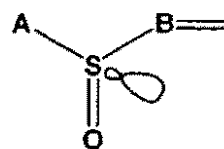
50

以外であり、 $R^x$ が結合される炭素原子( $C^*$ )はキラル中心である。

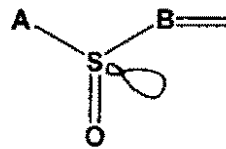
【0267】

本発明の化合物(式Iの化合物、ここにYは $-S(=O)-$ )に存在するスルホキシドキラル中心として、キラルな硫黄に関して最低順位(空の軌道)及び最高順位(該スルホキシド酸素)原子が規定される。従って、本発明の化合物の絶対配置は、スキーム8に示すように、スルホキシド基に結合された2個の炭素原子の優先順位による。

【化56】



二重結合炭素(B)の順位  
が低い場合(R)配置



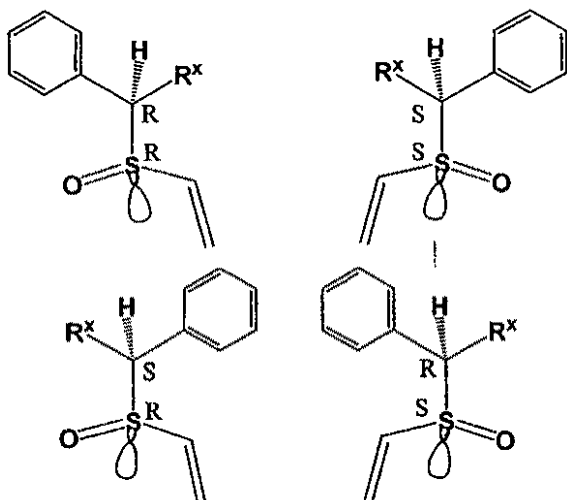
二重結合炭素(B)の順位  
が高い場合(S)配置

スキーム8

【0268】

式Iのある種の化合物は、例えば、Xが $-C^*H(R^x)SO_2-$ 又は $-C^*H(R^x)SO-$ かつ $R^x$ が $-H$ 以外のとき、複数のキラル中心を有する。化合物が複数のキラル中心を有する場合、ジアステレオマーの異性体化はスキーム9の式Iの切断された構造によって例示される結果を生じる。

【化57】



スキーム9

【0269】

本発明は、ジアステレオマー体、それらのラセミ体及び、ジアステレオマー的且つ鏡像異性的に純粋に分割された形並びにこれらの塩類を含むことを意図する。ジアステレオマー異性体のペアは順相及び逆相クロマトグラフィー、及び結晶化を含む公知の分離技術によって分割することができる。

【0270】

単離された光学異性体は、公知のキラル分離技術によってラセミ性混合物から精製することができる。このような方法の一例によると、式Iの構造を有する化合物のラセミ混合物又はそのキラル中間体は、カラム(ダイセル化学工業株式会社、東京、日本)のダイセル・キラルパックファミリー(商標)シリーズの部材等の好適なキラルなカラムを使用したHPLCにより、99重量%純粋な光学異性体に分離される。カラムは製造業者の指示

書によって操作される。

【 0 2 7 1 】

V . 本発明の化合物の調製

式 I の化合物は、当業者である化学者の能力範囲で有機合成化学方法を経由して調製できる。炭素 - 炭素の環外二重結合が ( E ) - であるか、炭素 - 炭素の環外二重結合が ( Z ) - である式 I の化合物は、好ましくはそれぞれ ( E ) - 又は ( Z ) - オレフィン類調製のため選択する手順を経由して調製される。

【 0 2 7 2 】

A . 式 I の  $\text{--C}^*(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{--}$  - 不飽和のスルホキシド及びスルホンの調製

( i ) 式 I E の化合物の調製

X は  $\text{--C}^*(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{SO--}$  又は  $\text{--C}^*(\text{R}^1)(\text{R}^2)\text{SO}_2\text{--}$  である式 I の ( E ) - 化合物の好ましい調製の一例は、それぞれ置換されたフェニル -  $(\text{CHR}^x)_n$  - スルフィニル酢酸 7 b、又は置換されたフェニル -  $(\text{CHR}^x)_n$  - スルホニル酢酸 7 a と Q - アルデヒド 8 との Knoevenagel 縮合により、下記スキーム 10 に示される。ここに  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^x$ 、A、Q、a、b、n 及び \* は式 I で定義されたとおりである。

10



30

スキーム10

40

スキーム 10 に図示された合成ルートは、式 I の化合物自身である式 9 a 及び 9 b の化合物を生成する。加えて、式 9 a 及び 9 b の化合物は、3 - ヒドロキシ又は 3 - メルカプト成分の誘導化を経由して付加的な式 I の新規な化合物を提供するため更に誘導化され得る高度な中間体として作用する。

スキーム 10 によれば、出発物質フェノール又はチオフェノール 1 は最初に、フェノール又はチオフェノール成分を保護するために誘導化される。フェノール及びチオフェノール化合物 1 は、トリアルキルシリルハロゲン化物、好ましくは tert-ブチルジメチルシリルクロライド (t-BDMS-Cl) と、又はビニルトリアルキルシラン、好ましくはビニル tert-ブチルジメチルシラン又はビニルトリメチルシランと反応して、対応するトリアルキルシリルエチル保護されたフェノール又はチオフェノール 2 を生成する。

50

保護された化合物 2 は、ケトン又はアルデヒドを対応するアルコールに還元することが

できる還元剤で処理される。適当な還元剤は、ヒドリド還元剤、例えば  $\text{NaBH}_4$  及び  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  である。好ましくは反応は、溶媒、例えばテトラヒドロフラン (THF) を用いて行われる。この還元によりベンジルアルコール誘導体 3 が生成する。

【0276】

ベンジルアルコール 3 は、ハロゲン化薬剤、例えば塩化チオニルと反応して、ベンジルハロゲン化物誘導体 4 を生成する。

【0277】

スキーム 10 によれば、ベンジメルカプト酢酸化合物 5 は、メルカプト酢酸 (又はその塩) と 4 ( $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^x$  及び  $a$  は式 I で定義されたとおりであり  $L$  は脱離基である) との反応により形成される。適当なメルカプト酢酸塩は、ナトリウム及びカリウム塩等のアルカリ金属塩を含有する。4 のための適当な脱離基として、例えばハロゲン、トシル、ノシル、トリフィル、又はメシルが挙げられる。反応は、好ましくは極性溶媒、より好ましくは ( $\text{C}_1 - \text{C}_4$ ) アルキルアルコール、例えばメタノール中で行われる。反応は、好ましくは室温又は室温より高く、より好ましくは  $50^\circ\text{C}$  を超え、最も好ましくは溶媒の還流温度で実行される。

【0278】

ベンジメルカプト酢酸化合物 5 は、続いてチオフェノール又はフェノール保護基  $\text{PG}$  を除去して脱保護され、3 - ヒドロキシ又は 3 - メルカプトベンジメルカプト酢酸 6 を生成する。適当な脱保護試薬は、 $\text{TBAF}$  及びトリエチルアミントリハイドロフロライドを含有する。

【0279】

脱保護された化合物 6 は、続いて好適な酸化剤で酸化され、対応するスルフィニル酢酸化合物 7b 又はスルホニル酢酸化合物 7a を生成する。好適な酸化剤は、選択的にスルフィドをスルホキシド (例えば 7a) に酸化することができ、又は選択的にスルフィドをスルホン (例えば 7b) に酸化することができる任意の酸化剤である。例えば、3 - クロロ過安息香酸 ( $\text{MCPBA}$ ) (アルドリッチ 27, 303 - 1) 及びカリウムペルオキシ硫酸 (アルドリッチ 22, 803 - 6) が挙げられる。スルホキシド 7b を形成する酸化は、好ましくは低温で、好ましくは  $-40^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$  で行う。スルホン 7a を形成する酸化は、好ましくは室温又は室温より高く、より好ましくは  $30^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$  で行う。反応は、好ましくは好適な溶媒中で実行される。適当な溶媒は、好ましくは無極性の有機溶剤、より好ましくはハロゲン化した溶媒、例えばジクロロメタン ( $\text{DCM}$ ) である。

【0280】

ベンジルアミン及び氷酢酸存在下における Knoevenagel 反応を経由して、スルホキシド 7b 又はスルホン 7a の  $Q$  - アルデヒド 8 との縮合は所望の ( $E$ ) - , - 不飽和スルホキシド 9b 又は ( $E$ ) - , - 不飽和のスルホン 9a をそれぞれ生成する。

【0281】

化合物 9b 又は 9a は、 $\text{R}^1$  が  $-H$  である式 I の化合物である。化合物 9b 及び 9a は引き続いて誘導化されてもよく、ここで記述される式 I の更なる化合物を提供する。

【0282】

(ii) 式 I Z の化合物の調製

$X$  が  $-C^*H(R^x)SO-$  又は  $-C^*H(R^x)SO_2-$  である式 I Z の化合物の好ましい調製の一例は、対応するスルフィド化合物のスルホキシド又はスルホンのどちらかへの酸化による。 $Q$  - アセチレン 10 は、下記スキーム 11 に記載のようにベンジメルカプタン 11 のアニオンと反応する。ここに  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^x$ 、 $A$ 、 $Q$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $n$  及び  $*$  は式 I で定義されたとおりである。

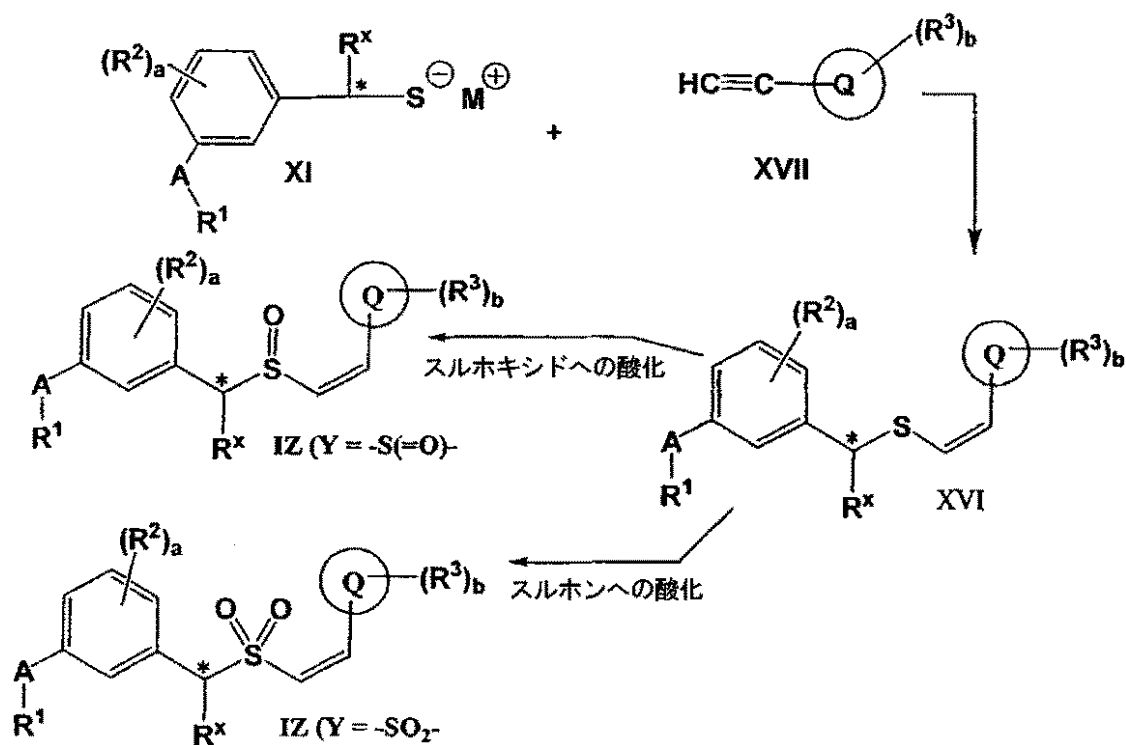
10

20

30

40

【化 5 9】



【 0 2 8 3 】

スキーム 11 によれば、式 I Z の  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^x$ 、 $\text{Q}$ 、 $a$  及び  $b$  は式 I の化合物について定義されたとおりであり、 $\text{A}$  は  $-\text{S}-$ 、 $\text{M}^+$  は対イオン、好ましくはナトリウム、リチウム又はカリウム等のアルカリ金属、カルシウム又はマグネシウム等のアルカリ土類金属、又は亜鉛又は銅等の遷移金属である。スキーム 11 に示されている合成は、(Z) - スチリルベンジルスルホキシドの製造のための Reddy ら、Sulfur Letters 13:83-90(1991) に言及された手順と同様である。Reddy らの全開示の内容は本願明細書に援用する。

【 0 2 8 4 】

スルフィド中間体 XVI は、続いて好適な酸化剤で酸化される。好適な酸化剤は、スルフィドを式 I Z のスルホキシドに酸化することができる。式 I Z のスルホキシド又はスルホン化合物を生成するための反応への適当な酸化剤として、メタ-クロロペルオキシ安息香酸 (MCPBA) 及びカリウムペルオキシ硫酸が挙げられる。式 I Z のスルホキシドを生成する酸化は、好ましくは低温で、好ましくは  $-40 \sim 0$  で行われる。式 I Z のスルホン形成する酸化は、好ましくは室温又は室温より高く、より好ましくは  $30 \sim 50$  で行われる。スルホキシドはスルフィドをスルホンの酸化の中間酸化状態であるので、スルホキシドへの酸化反応は、監視してそのスルホンへ更に酸化される前に終了すべきである。同様に、スルホンへの酸化では、反応を監視して、式 XVI のスルフィドの全てが消費されかつ式 I Z の中間体スルホキシドが消費されたことを確認すべきである。反応は好ましくは好適な溶媒内で実行される。適当な溶媒は、好ましくは無極性有機溶剤、より好ましくはハロゲン化溶媒、例えばジクロロメタン (DCM) である。

【 0 2 8 5 】

B. 式 I の  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^x$ 、 $\text{Q}$ 、 $a$  及び  $b$  は式 I の化合物について定義されたとおりであり、 $\text{A}$  は  $-\text{S}-$ 、 $\text{M}^+$  は対イオン、好ましくはナトリウム、リチウム又はカリウム等のアルカリ金属、カルシウム又はマグネシウム等のアルカリ土類金属、又は亜鉛又は銅等の遷移金属である。

(i) 式 I E の化合物の調製

10

20

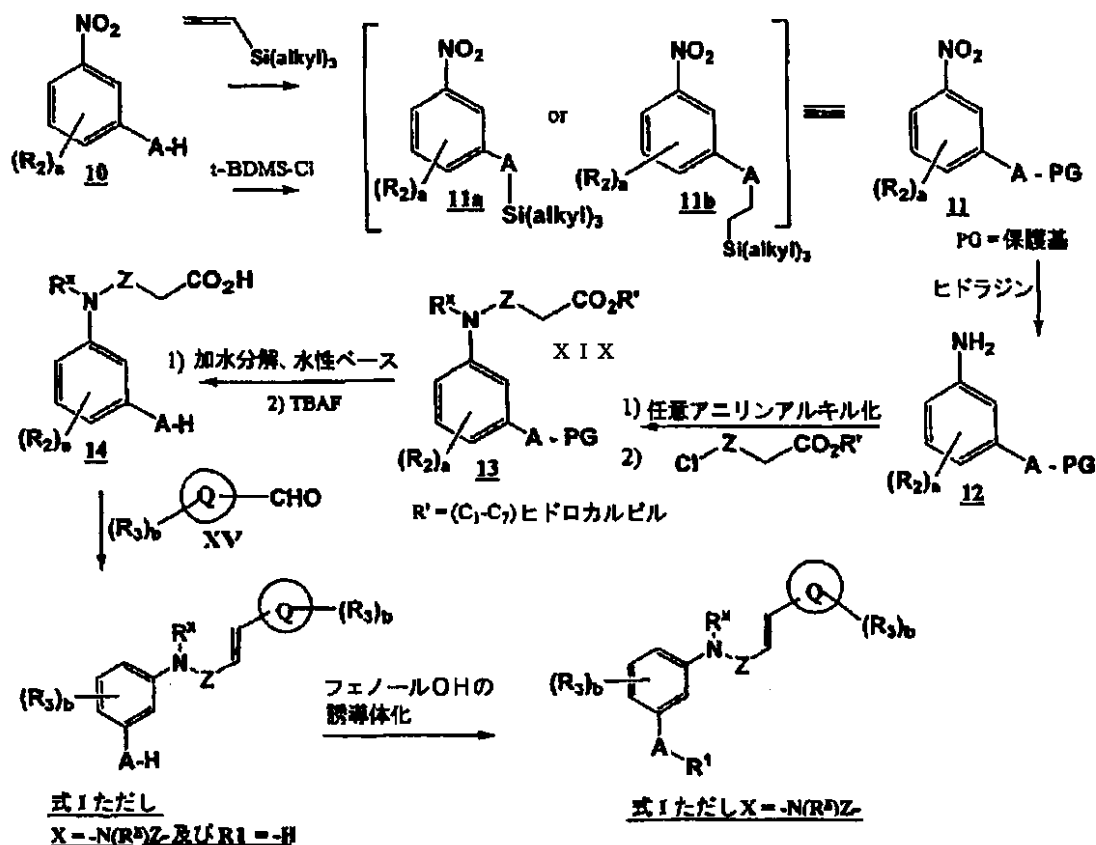
30

40

50

Xは $-NR^XC(=O)-$ 又は $-NR^XSO_2-$ である式I Eの化合物の好ましい調製の一例は、適切に置換されたアニリン化合物の反応により、式X I Xに記載のスルホンアミド又はアリールプロペンアミド化合物のどちらかを形成する。式X I X化合物はスキーム12に示すように、次に加水分解され、脱保護され、式X Vのアリール又はヘテロアリールアルデヒドと反応して、式I Eの化合物であるスルホンアミド又はアリールプロペンアミドを形成する。

【化60】



スキーム12

【0286】

スキーム12によれば、出発物質3-ニトロフェノール又は3-ニトロチオフェノール10は、フェノール又はチオフェノール成分を保護するために最初に誘導体化される。フェノール及びチオフェノール化合物10は、トリアルキルシリルハロゲン化物、好ましくはtert-ブチルジメチルシリルクロライド(t-BDMS-Cl)と、又はビニルトリアルキルシラン、好ましくはビニルtert-ブチルジメチルシラン又はビニルトリメチルシランと反応し、対応するトリアルキルシリルエチル保護された化合物11bを生成する。

【0287】

保護された化合物11は、芳香族ニトロ基を対応する芳香族アミノ基に還元できる還元剤で処理される。適当なその薬剤として、貴金属触媒還元剤、例えば、ヒドラジン及びパラジウム金属が挙げられる。好ましくは反応は、溶媒、例えばTHF又は例えばメタノール若しくはエタノール等の低級アルコール中で行われる。還元によりアニリン誘導体12が生成する。

【0288】

アニリン誘導体12は、任意でアルキル化されてアニリン窒素上の $-R^X$ 置換基を有する中間体を生成する。アニリン窒素の適当なアルキル化として(a)脱離基を有するアルキル成分、例えばアルキルハロゲン化物又はアルキルメシレートとのアルキル化；及び(b)還元的アミノ化、即ちアルデヒド又はケトンとアニリンとの反応によって形成されるイミンを選択的に還元できる還元剤の存在下でのアルデヒド又はケトンとの反応、が挙げ

られる。“選択的還元”とは、好適な還元剤が、その反応条件下で出発アルデヒドを還元させるより早くイミン中間体を還元することを意味する。適当な還元剤として、例えば  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリドが挙げられる。

【0289】

一方、還元的アミノ化反応は芳香族ニトロ化合物 1 1 に直接的に行われてもよく、その場合ニトロ基は一段階で還元されアルキル化する。

【0290】

任意でアルキル化されたアニリンは、続いて脱離基が好ましくはクロロである式  $\text{X I I}$  の化合物と反応する。式  $\text{X I I}$  の化合物として特に、エチルマロニルクロライド ( $\text{Z}$  は  $-\text{C}(=\text{O})-$  である式 1 3 の化合物を形成する) 及びエチル - 2 - クロロスルホニルアセテート ( $\text{Z}$  は  $-\text{SO}_2-$  である式 1 3 の化合物を形成する) が挙げられる。

10

【0291】

スキーム 1 2 によれば、カルボキシルエステル化合物 1 3 は、加水分解されて、対応するカルボン酸化合物溶媒を形成する。加水分解は好ましくは塩基性条件下で行う。適当な塩基として、 $\text{LiOH}$ 、 $\text{NaOH}$  及び  $\text{KOH}$  が挙げられる。加水分解は水性溶媒中、好ましくは水若しくは水とメタノール、エタノール、 $\text{THF}$  等の水混和性の有機溶剤との混合物又はこれらの混合物中で行われる。

【0292】

化合物 1 3 は同様に、チオフェノール又はフェノール保護基  $\text{PG}$  を除去して脱保護し、3 - ヒドロキシ又は 3 - メルカプト化合物 1 4 を生成する。適当な脱保護試薬として、 $\text{TBAF}$  及びトリエチルアミントリハイドロフロライドが挙げられる。

20

【0293】

脱保護されたカルボン酸化合物 1 4 は、続いてアミン、好ましくはピペリジンの存在下、好適なアリアル又はヘテロアリアルアルデヒドと反応し、 $\text{R}^1$  は  $-\text{H}$  であり  $\text{X}$  は  $-\text{NR}^x-\text{Z}-$  である式  $\text{I}$  の化合物を生成する。反応は好ましくは水と共沸混合物を形成する有機溶剤中で行われる。このような溶媒は、例えばベンゼン、トルエン及び  $\text{DCM}$  を含有する。反応は好ましくは反応で形成される水を除去する手段を用いて行われる。適当な水分除去手段として、 $\text{Dean-Stark}$  トラップの使用又はモレキュラーシーブ等の水捕捉剤の使用が挙げられる。 $\text{R}^1$  は  $-\text{H}$  である化合物は引き続いて誘導体化されてもよく、ここで記述される式  $\text{I}$  の更なる化合物を提供する。

30

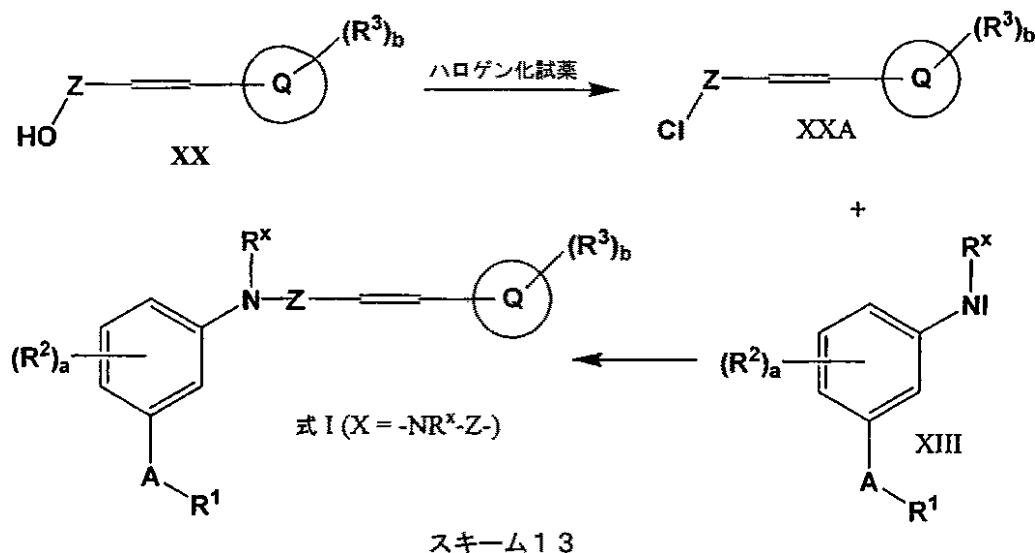
【0294】

(ii) 式  $\text{I Z}$  の  $\text{X}$  が  $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})-$  又は  $-\text{NR}^x\text{SO}_2-$  である式  $\text{I Z}$  の化合物は、 $\text{Reddy}$  ら

、国際公開第 03 / 072063 号、その全開示内容を参照することにより本願明細書に援用する、の方法により調製でき。この合成では、適切に置換されたアニリンと、炭素 - 炭素の環外二重結合が ( $\text{Z}$ ) - 配置である式  $\text{XXA}$  の化合物との反応により、式  $\text{I Z}$  のスルホンアミド又はアリアルプロペンアミド化合物のどちらかを形成する。この手順は、 $\text{XXA}$  の中間体化合物の炭素 - 炭素の環外二重結合が ( $\text{E}$ ) - 配置のときも、式  $\text{I E}$  の化合物の生成に使用できる。合成はスキーム 1 3 に示すとおりである。



## 【化 6 1】



10

## 【0295】

スキーム 13 によれば、中間体 (E) - 又は (Z) - 芳香族アクリロイルハロゲン化物  $XXA$  又は  $\text{Cl}-Z-C\equiv C-Q(R^3)_b$ 、不飽和のスルホニルハロゲン化物  $XXA$  は、対応する芳香族アクリル酸  $XX$  又は  $HO-Z-C\equiv C-Q(R^3)_b$ 、不飽和スルホン酸  $XX$  から調製できる。このためには、スルフィン酸  $XX$  は、塩化チオニル又は五塩化リン等のハロゲン化薬剤と反応し、中間体  $XXA$  を形成する。

20

## 【0296】

式  $XII$  の芳香族アミンは  $XXA$  と反応する。反応は好ましくは酸捕捉剤存在下で行われる。適当な酸捕捉剤として例えば、 $TEA$ 、 $DIPEA$ 、ピリジン、又はルチジン等の三級アミン；炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム等の無機塩基、 $N,N$ -ジイソプロピルエチルアミノメチルポリスチレン ( $PS-DIPEA$ ) 等の固形支持体上の塩基が挙げられる。反応は好ましくは有機溶剤例えば  $THF$ 、トルエン又は  $DCM$  中で行われる。

## 【0297】

$R^1$  がチオフェノール又はフェノール保護基、例えばトリアルキルシリル又はトリアルキルシリルエチル基等の場合、生成物は任意で脱保護され誘導体化されてもよく、式  $I$  の更なる化合物を生成してもよい。

30

## 【0298】

C. 式  $XII$  のチオフェノール又はフェノール化合物の誘導体化による式  $I$  の化合物の調製

## 【0299】

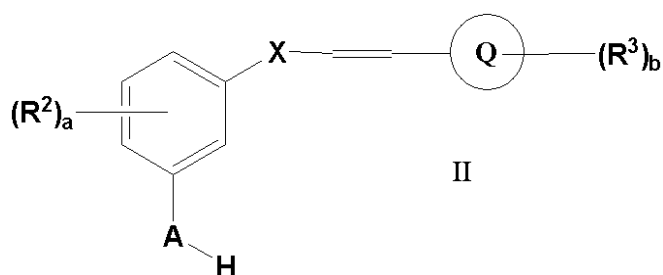
式  $XII$  の化合物は、 $R^1$  が  $-H$  である式  $I$  の化合物の 3 - ヒドロキシ又は 3 - メルカプト成分と、多様な試薬とを反応させて誘導化され、式  $I$  の異なる化合物を生成する。

## 【0300】

従って、本発明の更なる実施態様によると、下記ステップを含む製造方法が、式  $XII$  の化合物等の化合物の 3 - ヒドロキシ又は 3 - メルカプト部分の誘導化を経由して、式  $I$  の化合物又はその塩を調製するために提供される：

40

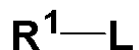
## 【化 6 2】



式 I I の化合物又はその塩と式 X X I の求電子性化合物とを反応させるステップ：

10

## 【化 6 3】



ここで  $R^1$  は式 I の化合物のため定義されたとおりであり、 $R^1$  は - H ではなく；  
L は、試薬 X X I が式 I I の化合物のフェノール又はチオフェノール基のみと反応するよ  
うな脱離基を表す：

これらのチオフェノール又はフェノール基を誘導体化するステップ：及び

$R^1$  は - H 以外である式 I の化合物を形成するステップ。

## 【0301】

式 X X I の化合物は、例えば：

20

- (a)  $R^1$  が脱離基 L によって官能化されたアルキルである化合物；
- (b)  $R^1$  が脱離基 L によって官能化されたアリール又はヘテロアリールであり、L はア  
シル以外である化合物；
- (c)  $R^1$  が脱離基 L によって活性化されたカルボン酸である化合物；
- (d)  $R^1$  が脱離基 L によって活性化されたスルホン酸である化合物；
- (e)  $R^1$  が脱離基 L によって活性化されたカルバミン酸である化合物；
- (f)  $R^1$  が脱離基 L によって活性化されたトリアルキルシリル基である化合物；又は
- (g)  $R^1$  が脱離基 L によって活性化されたジヒドロカルビルホスフィチル基である化  
合物を含有する。

## 【0302】

30

適当な脱離基 L は、例えば、ハロゲン、メシル、トシル、ノシル、トリフィル及びアシ  
ル基を含有する。式 X X I の化合物の例示は：シリルハロゲン化物、例えば t - B D M S  
- C l 等の；アルキル及びアリールアルキルハロゲン化物、例えばアルキルプロミド及び  
ベンジルプロミドなど；アシルハロゲン化物、例えばアセチルクロライド及び他の酸クロ  
ライドなど；スルホニルハロゲン化物、例えばスルホニルクロライドなど；酸無水物、無  
水スルホン酸；スルホナート脱離基、例えばメシル又はトシル等を有する置換されたアル  
カン；並びにリン酸エステル、例えばジエチルリン酸などを含有する。

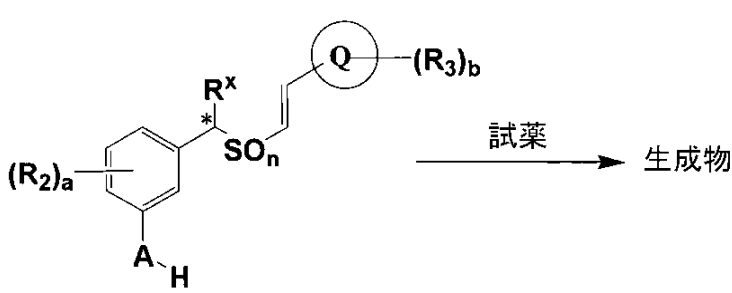
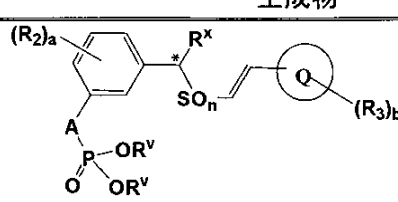
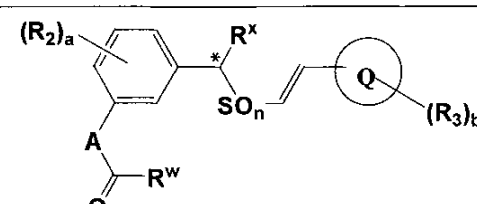
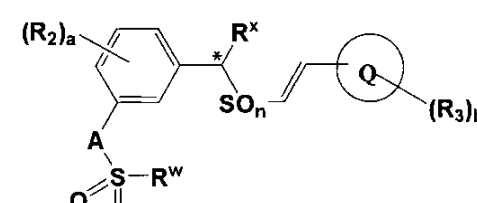
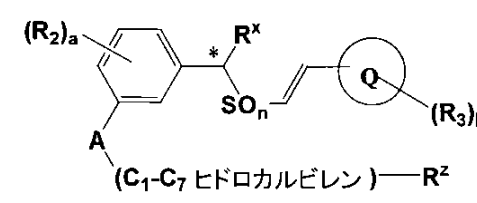
## 【0303】

本発明の化合物、例えば式 I I I、I V、V 及び V I の化合物を製造するために用いる  
誘導体化の種類の代表例を表 4 に示す

40

## 【0304】

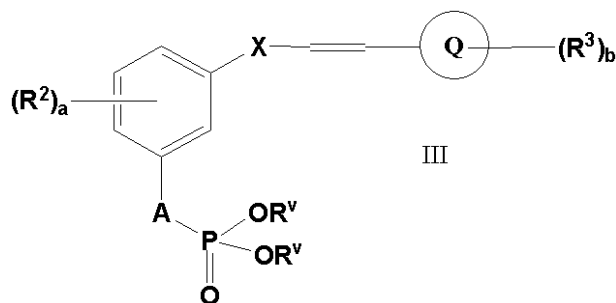
【表 4】

	
試薬	生成物
トリエチルアミン等の塩基存在下で、ジアルキル又はジベンジルホスファイトを $\text{CBr}_4$ 又は $\text{CCl}_4$ と反応させて、 <i>in situ</i> で生成されたハロジアルキルホスファイト、又はハロジベンジルホスファイト。	 <p>式I、IIA及びIIBのホスフェート化合物。</p>
活性化カルボキシル酸、カルバミン酸又はカルボン酸；アミドカップリング試薬と組み合わせたカルボキシル酸又はアミノ酸を含む。	 <p>式I、IIIA及びIIIBのエステル、カルバミン酸、カーボネート化合物。</p>
活性スルホン酸又はスルファミン酸。	 <p>式I、IVA及びIVBのスルホナート化合物。</p>
脱離基Lで活性化されたアルキル化合物。	 <p>式I、VA及びVBのエーテル又はチオエーテル。</p>

【0305】

従って、式IIの化合物又はその塩の製造方法が提供される。

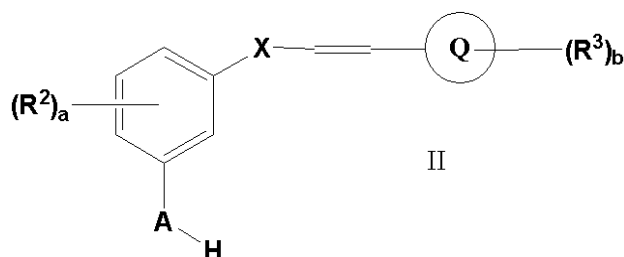
## 【化 6 4】



ここで  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $A$ 、 $Q$ 、 $a$  及び  $b$  は式 I の化合物のため定義されたとおりであり；  
 $R^v$  は - ( $C_1$  -  $C_7$ ) ヒドロカルビルである。該方法は次のステップを含む： 10

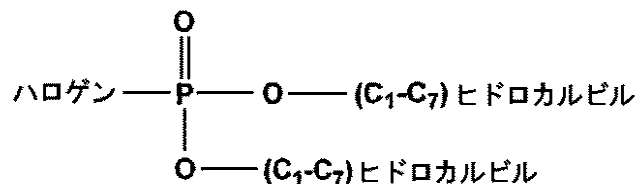
( a ) 次式 I I の化合物を：

## 【化 6 5】



(  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $A$ 、 $Q$ 、 $a$  及び  $b$  は、式 I の化合物のため定義されたとおりである )  
 ジヒドロカルビルホスフィチルハロゲン化物と反応させるステップ： 20

## 【化 6 6】



；及び 30

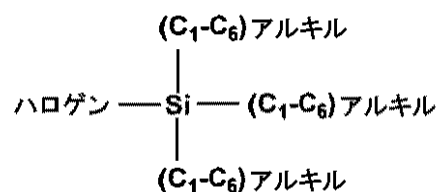
( b )  $R^v$  は - ( $C_1$  -  $C_7$ ) ヒドロカルビルである式 I I I の化合物又はその塩を反応生成物から単離するステップ。

## 【 0 3 0 6】

更に式 I I I の化合物又はその塩 (  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $A$ 、 $Q$ 、 $a$  及び  $b$  は式 I の化合物のため定義されたとおりであり； $R^v$  は - H である ) の製造方法が提供される、該方法は次のステップを含む：

( a )  $R^v$  は - ( $C_1$  -  $C_7$ ) ヒドロカルビルである次式 I I I の化合物をハロトリアルキルシランと反応させるステップ：

## 【化 6 7】



；及び 40

( b )  $R^v$  は - H である式 I I I の化合物又はその塩を反応生成物から単離するステップ 50

## 【 0 3 0 7 】

好ましくは、トリハロアルキルシランは、トリアルキルシリルクロライド及びトリアルキルシリルプロミド、より好ましくはトリメチルシリルプロミド、から選ばれる。

## 【 0 3 0 8 】

## V I . 式 I 化合物の複合体

式 I の化合物は、抗体 ( A b ) とともに複合体を形成するため反応させることができる。抗体は、抗体が反応する特定のターゲット細胞の個体群へ活性剤分子を治療的投与するように作用する。

## 【 0 3 0 9 】

## A . 式 I 化合物との複合体に適切な抗体

抗体は、治療が必要な異常な増殖細胞個体群と関連した受容体、抗原又は他の受容体成分に結合する、複合体を形成する、又は反応するどんな抗体でもよく、上記受容体等は少なくとも 1 の化学的反応部分、好ましくは遊離の反応性スルフヒドリル ( - S H ) 、アミノ ( - N H <sub>2</sub> ) 基又はカルボキシル ( - C O <sub>2</sub> H ) 基を有する。特に好ましい抗体は、腫瘍関連抗原を認識することができるものである。

## 【 0 3 1 0 】

抗体は、免疫グロブリンの認識されているクラス又はサブクラス、例えば I g G 、 I g A 、 I g M 、 I g D 、又は I g E などに属す。抗体は任意の種から得ることができる。しかし、本発明の抗体は、好ましくはヒト、マウス又はウサギ起源、最も好ましくはヒト起源である。抗体はポリクローナル又はモノクローナル、好ましくはモノクローナルである。

## 【 0 3 1 1 】

本発明はまた、抗体断片を認識する抗原の使用を包含する。このような断片は、例えば、 F a b ' 、 F ( a b ' ) <sub>2</sub> 、 F v 又は F a b 断片、又は抗体断片を認識する他の抗原を含有する。

## 【 0 3 1 2 】

このような抗体断片は、例えばタンパク質分解酵素消化 ( 例えばペプシン又はパパイン分解 ) 、還元的アルキル化、又は組換え技術により調製できる。モノクローナル抗体 ( M a b s ) は、タンパク質分解酵素によって切断され、有利に抗原 - 結合部位を保持した断片を形成できる。例えば、 I g G 抗体を中性 p H でパパインとのタンパク質分解処理すると、2 個の同一の “ F a b ” 断片が生成し、重鎖 ( F d ) の断片に結合された 1 の無傷の軽鎖ジスルフィドを各々含有する。各 F a b 断片は、1 個の抗原結合部位を含有する。 I g G 分子の残存部分は、“ F c ” として知られる二量体である。同様に、 p H 4 でのペプシン切断は、 F ( a b ' ) <sub>2</sub> 断片をもたらす。これら断片調製用の実験材料と方法は、当業者に公知である。一般的な資料として下記参照。Parham, J. Immunology, 131, 2895 ( 1983 ); Lamoyi ら., J. Immunological Methods, 56, 235 ( 1983 ); Parham, Id., 53, 133 ( 1982 ); Goding, Monoclonal Antibodies Principles and Practice, Academic Press ( 1983 ), p. 119-123; 及び Matthew ら., Id., 50, 239 ( 1982 )。

## 【 0 3 1 3 】

抗体は単鎖の抗体 ( S C A ) の場合がある。可変性の軽い ( V <sub>L</sub> ) 及び可変性の重い ( V <sub>H</sub> ) ドメインが連結のペプチド結合又はジスルフィド結合による単鎖の F v 断片 ( s c F v ) からなる場合がある。抗体は、抗原 - 結合している活性を所有する単一の V <sub>H</sub> ドメイン ( d A b s ) からなる場合もある。参照、たとえば、G. Winter and C. Milstein, Nature, 349, 295 ( 1991 ); R. Glockshuber ら., Biochemistry 29, 1362 ( 1990 ); 及び E. S. Ward ら., Nature 341, 544 ( 1989 ) その全開示を本願明細書において援用する。

## 【 0 3 1 4 】

また、抗体は、“二官能性”又は“ハイブリッド”抗体の場合でもよい。例えば、腫瘍関連抗原等の抗原部位にとって特異性を有する 1 のアームを有する一方、他のアームが異なるターゲット、例えば抗原保持腫瘍細胞への致死的な薬剤である又はその薬剤へ結合するハプテンを有する抗体である。あるいは、二官能性の抗体は、各アームが治療対象の異

10

20

30

40

50

常増殖細胞の抗原に関連した腫瘍の異なるエピトープに対する特異性を有するものでもよい。

【 0 3 1 5 】

二官能性抗体は、例えば、欧州特許出願第 E P 0 1 0 5 3 6 0 号に記載されており、その全開示を本願明細書において援用する。このようなハイブリッド又は二官能性抗体は、生物学的に、細胞融合技術によって、又は化学的に、特に架橋結合薬剤又はジスルフィド結合 - 形成している試薬を使用して誘導できる。二官能性抗体は、完全抗体及びその断片を含んでもよい。このようなハイブリッド抗体を得る方法は、例えば国際公開第 W 0 8 3 / 0 3 6 7 9 号 ( 1 9 8 3 年 1 0 月 2 7 日公開 ) 及び欧州公開出願第 E P A 0 2 1 7 5 7 7 号 ( 1 9 8 7 年 4 月 8 日公開 ) に開示されており、その全開示を本願明細書において援用する。

10

【 0 3 1 6 】

抗体はキメラ抗体でもよい。キメラの動物 - ヒトモノクローナル抗体は、当分野において周知の慣用の組換え D N A 及びトランスフェクション技術によって調製できる。公知の抗原結合特異性のマウス抗体を生成する骨髓腫細胞系の可変領域遺伝子は、ヒト免疫グロブリン定常領域遺伝子と結合される。このような遺伝子構成体がマウス骨髓腫細胞にトランスフェクトされるとき、大部分ヒト化されているがマウス内で作成される抗原結合特異性を有する抗体が産生される。Morrisonら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 6851-6855, 1984によって実証されるように、キメラの重鎖 V 領域エクソン ( V H ) - ヒト重鎖 C 領域遺伝子及びキメラのマウス軽鎖 V 領域エクソン ( V \* ) - ヒト軽鎖遺伝子の両方の構成体は、マウス骨髓腫細胞系へトランスフェクトされたときに発現する。両方のキメラの重鎖及び軽鎖遺伝子が同一の骨髓腫細胞にトランスフェクトされたとき、無傷の H<sub>2</sub>L<sub>2</sub>キメラ抗体が生成される。V 及び C 領域遺伝子の結合された遺伝子クローンによるこれらキメラ抗体を産生する方法は、Morrisonらの前述の論文、及びBoulianneら、Nature 312, 642-646、1984に記載のとおりである。またマウス骨髓腫細胞のトランスフェクトの後、ヒト重鎖プロモーターからのヒト - マウスキメラ鎖の高レベルの発現の記述は、Tanら J. Immunol. 135, 3564-3567, 1985参照。ゲノム D N A 結合の代わりに、関連する V 及び C 領域の c D N A クローンがキメラ抗体の製造のために結合される場合もあり、Whitteら, Protein Eng. 1, 499-505, 1987及びLiuら., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 3439-3443, 1987に記載されている。

20

30

【 0 3 1 7 】

キメラ抗体の調製の例は、米国特許第 5 , 2 9 2 , 8 6 7 号 ; 米国特許第 5 , 0 9 1 , 3 1 3 号 ; 米国特許第 5 , 2 0 4 , 2 4 4 号 ; 米国特許第 5 , 2 0 2 , 2 3 8 号 ; 及び米国特許第 5 , 1 6 9 , 9 3 9 号参照。前述のこれら特許の全開示及び公開は本願明細書に援用する。本発明は、二官能性、キメラ、二官能性キメラ、ヒト化若しくは抗原認識断片又はこれらの誘導体かどうかには制限されない特定の抗体の製造方法に関する。

【 0 3 1 8 】

更にマウスの抗体の免疫性を減少させるために、“ヒト化”抗体が構築され、その中ではマウス抗体の最小限必要な部分、相補性決定領域 ( C D R ) がヒト V 領域フレームワーク及びヒト C 領域と結合されている ( Jonesら, Nature 321, 522-525, 1986; Verhoevenら, Science 239, 1534-1536, 1988; Reichmannら, 322, 323-327, 1988; Haleら, Lancet 2, 1394-1399, 1988; Queenら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 10029-10033, 1989 ) と混合される。上述の論文のその全開示は本願明細書に援用する。この技術により、ヒト抗体中の異種要素を最小に減少する結果を生じる。げっ歯類結合部位は、可変性ドメイン全体よりむしろ抗原結合部位のみの移植により、げっ歯類抗原からヒト抗体内に直接構成される。この技術は減少したヒト免疫性を有するキメラげっ歯類 / ヒト抗体の製造に利用できる。

40

【 0 3 1 9 】

腫瘍抗原又は腫瘍関連抗原を標的とする代表的な抗体及びその抗原結合断片は、下記のように市販されている：サツモマブペンデチド ( サイトゲン社製、対 T A G - 7 2 マウス

50

M a b ) ; I g o v o m a b ( C I S バイオ社製、対腫瘍関連抗原 C A 1 2 5 マウス M a b 断片 F a b 2 ) ; A r c i t u m o m a b ( イミュノメディックス社製、対ヒト癌胎児性抗原 C E A マウス M a b 断片 F a b ) ; C a p r o m a b P e n t e t a t e ( サイトゲン社製、対腫瘍表面抗原 P S M A マウス M a b ) ; T e c n e m a b K I ( ソリン社製、対 H M W - M A A マウス M a b 断片 ( F a b / F a b <sub>2</sub> 混合物 ) ) ; N o f e t u m o m a b ( ベーリンガー・インゲルハイム / N e o R x 社製、対癌関連抗原マウス M a b 断片 ( F a b ) ) ; リツキシマブ ( ジェネテク / I D E C ファルマセウチカルズ社製、対 B リンパ球の表面上の C D 2 0 抗原キメラ M a b ) ; トラスツズマブ ( G e n i n t e c h 社製、対ヒト上皮増殖因子受容体 2 ( H E R 2 ) ヒト化抗体 ) ; V o t u m u m a b ( オルガノン・テクニカ社製、対サイトケラチン腫瘍関連抗原ヒト M a b ) ; オンタック ( セラゲン / リガンド・ファルマセウチカルズ社製、I L - 2 受容体の表面にディスプレイされている細胞を標的にする I L - 2 - ジフテリア毒素の融合蛋白質 ) ; I M C - C 2 2 5 ( イムクローン社製、E G F R に結合するキメラ型モノクローナル抗体 ) ; L C G - M a b ( サイトクロナール・ファルマセウチックス社製、対肺癌遺伝子 L C G モノクローナル抗体 ) ; A B X - E G F ( アブジェニクス社製、対上皮増殖因子受容体 ( E G F r ) 完全ヒトモノクローナル抗体 ) ; 並びにエブラツズマブ ( イミュノメディックス社製、ヒト化抗 - C D 2 2 モノクローナル抗体 ) 。

【 0 3 2 0 】

本発明のある実施態様によれば、本発明の抗体は腫瘍特異的抗体、好ましくは腫瘍特異的なモノクローナル抗体又は腫瘍特異的な単一特異的なポリクローナル抗体を含む。特に好ましい本発明に使用されるモノクローナル抗体であり、抗原関連腫瘍を認識する抗体には、例えば表 1 に列挙のものを含有される。表 5 で引用した文献すべてを本願明細書において援用する。

【 0 3 2 1 】

10

20

【表 5】

認識された抗原部位	モノクローナル抗体	参照
肺腫瘍	KS1/4	N. M. Varki, ら., Cancer Res., 44:681, 1984
	534.F8:604A9	F. Cuttitta, ら., in: G. L. Wright (ed) Monoclonal Antibodies and Cancer, Marcel Dekker, Inc., NY., p. 161, 1984.
扁平上皮肺	G1, LuCa2, LuCa3, LuCa4	Kyoizumi ら., Cancer Res., 45:3274, 1985.
小細胞肺癌	TFS-2	Okabe ら., Cancer Res. Cancer, 45:1930, 1985.
大腸癌	11.285.14, 14.95.55	G. Rowland, ら., Cancer, Immunol. Immunother., 19:1, 1985
	NS-3a-22, NS-10, NS-19-9, NS-33a, NS-52a, 17-1A	Z. Steplewski, ら., Cancer, Res., 41:2723, 1981.
癌胎児性	MoAb35又はZCE025	Acolla, R. S. ら., Proc., Natl. Acad. Sci. (USA), 77:563, 1980.
メラノーマ	9.2.27	T. F. Bumol and R. A. Reisfeld, Proc. Natl. Acad. Sci., (USA), 79:1245, 1982.
p97	96.5	K. E. Hellstrom, ら., Monoclonal Antibodies and Cancer, loc. cit. p. 31.
抗原 T65	T101	Boehringer-Mannheim, P.O. Box 50816, Indianapolis, IN 46250
フェリチン	Antiferrin	Boehringer-Mannheim, P.O. Box 50816, Indianapolis, IN 46250
	R <sup>2</sup> 4	W. G. Dippold, ら., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 77:6114, 1980
神経芽細胞腫	P1 153/3	R. H. Kennet and F. Gilbert, Science, 203:1120, 1979.
	MIN 1	J. T. Kemshead in Monoclonal Antibodies and Cancer, loc. cit., p. 49.
	UJ13A	Goldman ら., Pediatrics, 105:252, 1984.
神経膠腫	BF7, GE2, CG12	N. de Tribolet, ら., in Monoclonal Antibodies and Cancer, loc. cit. p. 81.
ガングリオシド	L6	I. Hellstrom ら., Proc. Natl Acad. Sci. (U.S.A.), 83:7059 (1986); U.S. Pat. Nos. 4,906,562, and 4,935,495.
	キメラのL6	PCT Patent Publication, WO 88/03145 and U.S. Pat. No. 5,242,824
Lewis Y	BR64	US patent 5,242,824
フコシル化 Lewis Y	BR96, キメラの BR96	PCT Patent Publication, WO 91/00295.
胸部癌	B6.2, B72.3	D. Colcher, ら., in Monoclonal Antibodies and Cancer, loc. cit. p. 121.
骨原性	791T/48	M. J. Embleton, ibid, p. 181
肉腫	791T/36	
白血病	CALL2	C. T. Teng, ら., Lancet, 1:01, 1982.
	抗-イディオタイプ	R. A. Miller, ら., N. Eng. J. Med., 306:517, 1982
卵巣癌	OC125	R. C. Bast, ら., J. Clin. Invest., 68:1331, 1981.
前立腺癌	D83.21, P6.2, Turp-27	J. J. Starling, ら., in Monoclonal Antibodies and Cancer, loc. cit., p. 253.
腎癌	A6H, D5D	P. H. Lange, ら., Surgery, 98:143, 1985.



## B. 抗体 (A b) への式 I 化合物の結合

抗体は、共有結合リンカー (L) を経由して式 I の化合物へ共有結合して、式 I - L - A b の複合体を形成することができる。式 I の化合物のフェニル又は Q 環上の置換基の構造上の成分 (例えば、-OH、-SH、及びアミノ酸又はペプチジル成分を含む置換基) は、結合点を提供し、それによって連結成分 L を通して式 I の化合物に結合する。

### 【0323】

式 I の化合物は、好適な二官能性のリンカー (-L-) を経由して抗体に容易に共有結合でき、一般式 I - L - A b の複合体を産生できる。更に、式 I I A、I I B、I I I A、I I I B、I V A、I V B、V A、V B、V I A 及び V I B の化合物は、好適な二官能性のリンカー (-L-) を経由して、抗体 (A b) に共有結合して、一般式 I I A - L - A b, I I B - L - A b, I I I A - L - A b, I I I B - L - A b, I V A - L - A b, I V B - L - A b, V A - L - A b, V B - L - A b, V I A - L - A b 及び V I B - L - A b の複合体を産生できる。

10

### 【0324】

共有結合リンカー (L) は式 I - L - A b の複合体を形成するため式 I の化合物及び抗体 (A b) の間に最も簡単に形成され、式 I の化合物を抗体に単一の共有結合を含む。

### 【0325】

式 I の化合物と抗体の間のリンカーとして形成される共有結合の例は、ジスルフィド結合である。ジスルフィド結合は、抗体及び式 I の化合物の酸化によって形成されてもよく、その場合、式 I のフェニル環又は Q 環上の置換基は 1 以上システインアミノ酸を含有するペプチジル成分を含む。システイン残基は酸化されてジスルフィド結合を形成し、その酸化は、1.5 mL 中の式 I の好適な化合物 1 mg 及び 0.5 等価の目的の抗体の 0.1 % (v/v) 17.5 mM 酢酸溶液、pH 8.4 に溶解し、続いて窒素でフラッシングし、次に 0.01 M  $K_2Fe(CN)_6$  で処理する。室温で一時間インキュベーション後、例えば HPLC によって、ペプチド付加物が精製される。

20

### 【0326】

式 I の化合物と抗体の間のリンカーとして形成された好適な共有結合の別の例は、アミド結合である。アミド結合は、本発明の化合物のアミノ基を、抗体 (A b) (例えば、グルタミン酸又はアスパラギン酸残基) の一次構造の一部を形成するカルボン酸基と反応させることによって形成される。反対に、アミド結合は、反応成分が逆の場合に形成されてもよく、即ち式 I の化合物がカルボン酸基を有し、A b 構造内のアミノ基と反応する。

30

### 【0327】

より一般的には、式 I の化合物は好適な二官能性の連結剤を使用して抗体に結合される。用語“二官能性の連結剤”は、スペーサー要素によって連結された 2 個の反応成分を含む分子を指す。用語“反応成分”は、抗体及び式 I の化合物上の官能基を反応させることにより抗体又は式 I の化合物とカップリングできる化学的官能基を指す。従って、本発明のある実施態様によると、式 I の化合物 (式 I のフェニル環又は Q-環上の置換基は -OH、-NH<sub>2</sub>、又は -SH 部分を含む) は、二官能性の連結剤を使用して抗体とカップリングする。これらのリンカーを使用する免疫複合体の製造手順は、「抗癌療法のためのトキシンをターゲットとしたデザイン II: 種々の化学的にリンクしたゲロニン-抗体複合体の製造及び生物学的比較」(Toxin-Targeted Design for Anticancer Therapy. II: Preparation and Biological Comparison of Different Chemically Linked Gelonin-Antibody Conjugates) (Cattel ら, J. Pharm. Sci., 82:7, p699-704, 1993)、(前開示は本願明細書に援用する) に詳細に示される。

40

### 【0328】

本発明の複合体は、ホモ二官能性連結剤 (二官能性の連結剤上の 2 個の反応成分は同一) を使用して調製でき、ホモ二官能性連結剤として例えば、ジスクシンイミジル酒石酸塩、ジスクシンイミジルスベリン酸塩、エチレングリコール-ビス-(スクシンイミジコハク酸)、1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼン (DFNB)、4,4'-ジイソチオシアノ-2,2'-ジスルホン酸スチルベン (DIDS)、及びビス-マレイ

50

ミドヘキサン (BMH) が挙げられる。連結反応は、Ab と、式 I のフェニル環又は Q 環上少なくとも一部であるペプチジル成分を有する式 I の化合物との間にランダムに発生する。

#### 【0329】

ヘテロ二官能性連結剤 (二官能性連結剤上の 2 個の反応成分は異なる) も同様に、本発明にの複合体に使用できる。ヘテロ二官能性の結合のために、式 I の化合物は、例えば二官能性試薬の N - ヒドロキシスクシンイミジル部で誘導化され、得られた式 I の化合物はクロマトグラフィーによって精製される。次に、好適な抗体は、二官能性の連結剤の第 2 の官能基と反応し、式 I の化合物、リンカー及び抗体 (Ab) の間の目的の一連の反応を保証する。

10

#### 【0330】

化合物と抗体の間の複合体を形成するための典型的なヘテロ二官能性の連結剤は、1 の官能基としてアミノ反応性 N - ヒドロキシスクシンイミドエステル (NHS - エステル) 及び他の官能基としてスルフヒドリル反応基を有する。最初に、式 I 化合物のアミノ基は、架橋結合剤の NHS - エステル基でアシル化される。遊離のスルフヒドリル基を有する抗体は、架橋剤のスルフヒドリル反応基と反応して共有結合的に架橋した二量体を形成する。共通のチオール反応基は、例えばマレイミド、ピリジルジスルフィド、及び活性ハロゲンを含む。例えば、MBS はアミノ反応基として NHS エステルを、スルフヒドリル反応基としてマレイミド部分を含む。

20

#### 【0331】

リンカー (- L -) として有用な多数の二官能性のリンカーは、小分子をモノクローナル抗体にカップリングさせるため特に使用されているものが挙げられる。これらのリンカーの多くは市販されている。例えば、N - スクシンイミジル - 3 - (2 - ピリジルジチオ) - プロピオン酸塩 (SPDP)、2 - イミノチオラン (2 - IT)、3 - (4 - カルボキシアミドフェニルジチオ) プロピオンチオイミド酸 (CDPT)、N - スクシンイミジル - アセチルチオアセテート (SATA)、エチル - S - アセチル - プロピオンチオイミド酸 (AMPT) 及び N - スクシンイミジル - 3 - (4 - カルボキシアミドフェニルジチオ) プロピオン酸塩 (SCDP)、スルファスクシンイミジル - 2 - (p - アジドサリチルアミド) エチル - 1 - 3' - ジチオプロピオン酸塩 (SASD、Pierce Chemical Company 社製、ロックフォード、イリノイ)、N - マレイミドベンゾイル - N - ヒドロキシ - スクシンイミジルエステル (MBS)、m - マレイミドベンゾイルスルホスクシンイミドエステル (スルホ - MBS)、N - スクシンイミジル (4 - ヨードアセチル) アミノ安息香酸 (SIAB)、スクシンイミジル 4 - (N - マレイミドメチル) - シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (SMCC)、スクシンイミジル - 4 - (p - マレイミドフェニル) 酪酸 (SMPB)、スルホスクシンイミジル (4 - ヨードアセチル) アミノ - 安息香酸 (スルホ - SIAB)、スルホスクシンイミジル 4 - (N - マレイミド - メチル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (スルホ - SMCC)、スルホスクシンイミジル 4 - (p - マレイミドフェニル) - 酪酸 (スルホ - SMPB)、プロモアセチル - p - アミノベンゾイル - N - ヒドロキシスクシンイミジル エステル、及びヨードアセチル - N - ヒドロキシスクシンイミジル エステルが挙げられる。

30

40

#### 【0332】

光活動性のヘテロ二官能性の連結剤、例えば光反応性のフェニルアジドも又使用できる。この試薬の 1 種である SASD は、抗体又は式 I の化合物 (式 I の Q 又はフェニル環上の少なくとも 1 の置換基がペプチジル成分を含む) のどちらかに、その NHS エステル基を経由して結合できる。複合体化 (縮合) 反応は、室温で約 10 分間、pH 7 で行われる。架橋剤の結合される化合物に対する割合は、約 1 ~ 約 20 のモル比が使用できる。

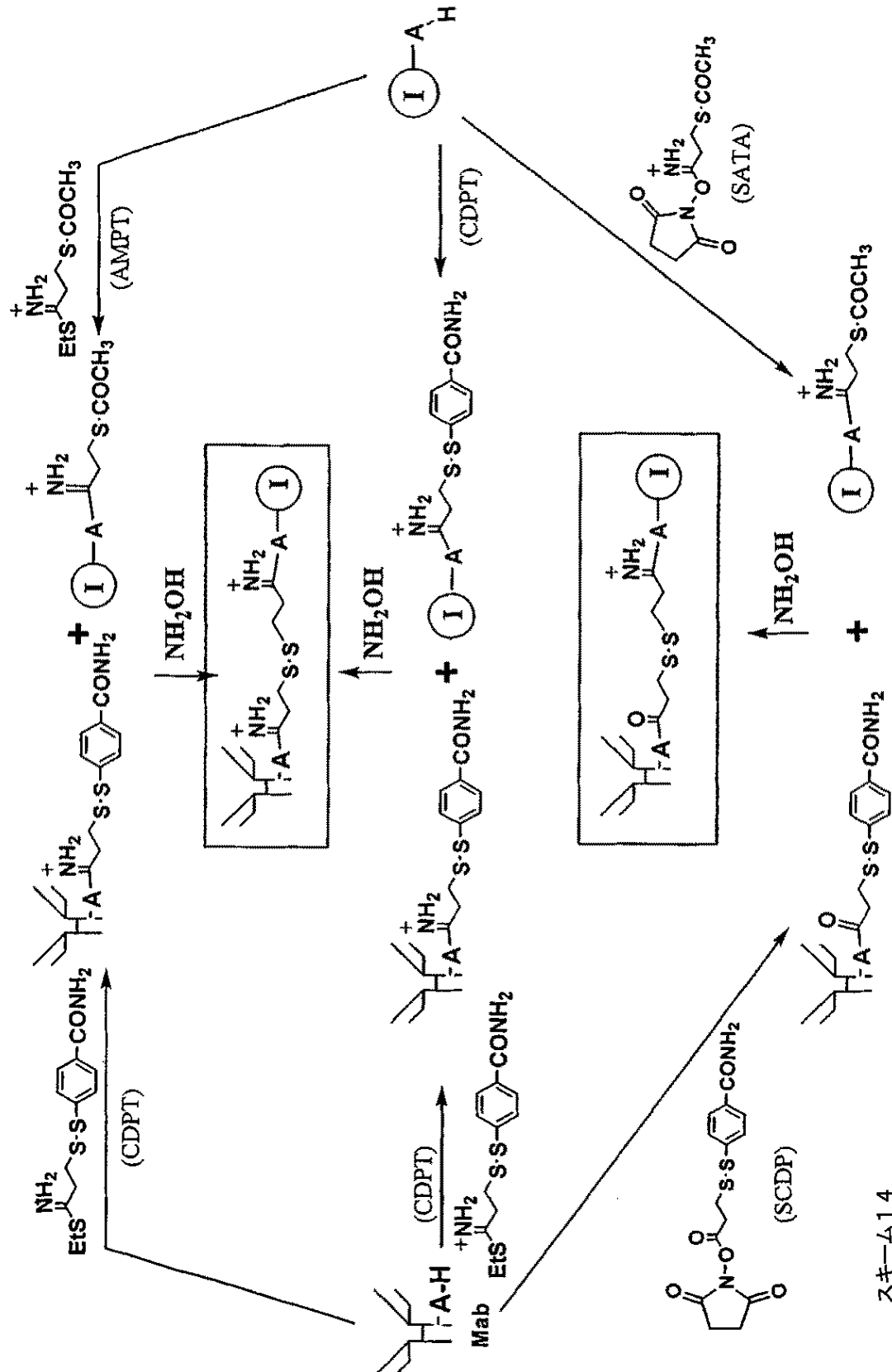
#### 【0333】

一般式 I - L - Ab の本発明の調製された複合体の為の例示的な合成ルートをスキーム 14 に示す。スキーム 14 によれば、A は - NH - 又は - S - であるモノクローナル抗体 Mab は、リンカー試薬 CDPT 又は SCDP との反応で誘導化される。A は - NH - 又

50

は - S - である式 I の化合物は、リンカー試薬 CDPT、SATA 又は AMPT との反応で誘導化される。誘導体化された式 I の化合物と誘導体化されたモノクローナル抗体とのカップリングは、式 I - L - Ab の複合体を生成する。

【化 68】



スキ-Δ14

10

20

30

40

50

## 【 0 3 3 4 】

## V I I . 本発明の化合物の塩

本発明の化合物は塩の形でよい。用語“塩”は、一般にアルカリ金属塩を形成し、遊離酸又は遊離塩基の付加塩を形成するために通常使用される塩を包含する。用語“医薬的適用可能な塩”は、医薬的適用に使用できる範囲内の毒性プロファイルを所有する塩を指す。一方、医薬的に適用しできない塩でも高い結晶度等の性状を有するものは、例えば合成プロセスでの使用等で本発明の実施中で使用できる。適当な医薬的適用可能な酸付加塩は、無機酸から又は有機酸から調製できる。このような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸及びリン酸である。適切な有機酸は脂肪酸、シクロ脂肪酸、芳香族酸、アラリファチック(araliphatic)酸、複素環式酸、カルボン酸及びスルホン酸の種類の有機酸から選択してもよく、その例として、ぎ酸、酢酸、プロピオン酸、こはく酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、りんご酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、4 - ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルゲン酸、 - ヒドロキシ酪酸、サリサイクル酸、ガラクトール酸及びガラクトuron酸である。医薬的に適用し難い酸付加塩の例は、例えば、過塩素酸塩及びテトラフルオロホウ酸を含有する。

10

## 【 0 3 3 5 】

本発明の化合物の適切な医薬的適用可能な塩基付加塩は、例えばカルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムから製造される金属塩並びにN, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N - メチルグルカミン)及びプロカインから製造される亜鉛又は有機酸塩を含有する。医薬的に適用し難い塩は、例えばリチウム塩及びシアン酸塩を含有する。これら塩の全ては、例えば、式Iの化合物と適切な酸又は塩との反応によって、対応する式Iの化合物から常法で調製できる。

20

## 【 0 3 3 6 】

## V I I I . 本発明の化合物及び複合体の投与

本発明の化合物及び複合体は、経口及び非経口投与を含むどんな経路でも投与することができる。非経口投与は、例えば、静脈、筋肉内、動脈内、腹腔内、鼻腔内、直腸内、腔内、膀胱内(例えば、膀胱へ)、皮内、局所的な又は皮下投与を含有する。同様に本発明の範囲内と考えられる経路には、薬剤の全身的又は局所放出が後に起きるように制御された配合での患者の体内への薬剤の注入がある。例えば、薬剤は循環系への制御放出、又は腫瘍増殖の局部へ放出する為にデポー中に局在化させてもよい。

30

## 【 0 3 3 7 】

本発明の実施に有用な1以上の化合物又は複合体は、同時であっても、同一又は異なる経路によっても、又は治療の間の異なる時間に投与してもよい。

## 【 0 3 3 8 】

非経口投与のため、活性剤は、好適なキャリア又は希釈剤と混合でき、それらの例示として水、油(特に植物油)、エタノール、食塩水、ブドウ糖(グルコース)水溶液及び関連糖類の溶液、グリセロール、又はプロピレングリコール若しくはポリエチレングリコール等のグリコールが挙げられる。非経口投与のための溶液は、好ましくは活性剤の塩水溶液を含有する。安定化剤、分解防止剤、抗酸化剤及び防腐剤を加えてもよい。適当な抗酸化剤は亜硫酸塩、アスコルビン酸、クエン酸及びその塩、及びEDTAナトリウム塩を含有する。適当な防腐剤は塩化ベンザルコニウム、メチル - 又はプロピル - パラベン、及びクロルブタノールを含有する。非経口投与のための組成物は、水性又は非水性溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョンの形でよい。

40

## 【 0 3 3 9 】

経口投与のために、活性剤は1以上の固形の非活性成分と組み合わせて、錠剤、カプセ

50

ル剤、丸剤、散剤、顆粒剤又は他の好適な経口投薬形態を調製してもよい。例えば、活性剤は、充填剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、溶解遅延剤、吸収促進剤、湿潤剤、吸収剤又は滑剤等の少なくとも1の賦形剤と組み合わせてもよい。錠剤の実施態様の一例によれば、活性剤はカルボキシメチルセルロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール及びデンプンと組み合わせて、続いて通常の錠剤化法により錠剤に形成される。

#### 【0340】

増殖性疾患治療のため治療的効果を得る本発明の化合物の特定の薬量は、もちろん個々の患者固有の環境によって決定され、環境として例えば、患者の身長、体重、年齢及び性別、増殖性疾患の性質及び段階、増殖性疾患の悪性度、並びに化合物の投与経路が挙げられる。

10

#### 【0341】

例えば、約0.05～約50mg/kg/日の1日の投与量を使用できる。これより多く又は少ない薬量もまた考えられる。

#### 【0342】

##### A. 放射線防護

放射線防護のため治療的効果を得る本発明の化合物の特定の投与量は、個々の患者固有の環境によって決定され、環境として例えば、患者の身長、体重、年齢及び性別、電離放射線の種類、投与量及び時間、並びに本発明の化合物の投与経路が挙げられる。

#### 【0343】

例えば、約0.05～約50mg/kg/日の1日の投与量を使用できる。これより多く又は少ない薬量もまた考えられる。

20

#### 【0344】

人間による放射線被曝は、何らかの症状を示す患者へ、又は患者から取り出された骨髓へ照射される治療用放射線が含まれる。

#### 【0345】

人間はまた、上記「発明の背景」で考察されたように、職業的又は環境的要因から電離放射線に被曝することもある。本発明の目的のためには、放射線源は、種類（即ち急性又は慢性）及び患者によって吸収される線量レベルほど重要ではない。下記考察は職業的及び環境的要因の両方からの電離放射線被曝を含むと理解される。

#### 【0346】

直ちに致命的でない急性又は慢性電離放射線被曝の影響に悩む患者は、治療できる放射線損傷を有するとされる。これら治療できる放射線損傷は、本発明の化合物及び方法によって減少させ又は除去できる。

30

#### 【0347】

治療できる放射線損傷を生じる急性電離放射線線量は、局在化された又は全身的線量で、例えば24時間以内に約10,000ミリレム(0.1Gy)～約1,000,000ミリレム(10Gy)、好ましくは24時間以内に約25,000ミリレム(0.25Gy)～約200,000(2Gy)、より好ましくは24時間以内に約100,000ミリレム(1Gy)～約150,000ミリレム(1.5Gy)である。

#### 【0348】

治療できる放射線損傷を生じる慢性電離放射線線量は、例えば約100ミリレム(0.001Gy)～約10,000ミリレム(0.1Gy)の全身線量、好ましくは24時間を超える期間で約1000ミリレム(0.01Gy)～約5000ミリレム(0.05Gy)の線量、又は24時間を超える期間で15,000ミリレム(0.15Gy)～50,000ミリレム(0.5Gy)の局在化させた線量を含有する。

40

#### 【0349】

##### (i) 放射線防護：治療用電離放射線

治療用電離放射線を受ける患者への放射線防護性付与のため、本発明の化合物は、正常細胞で放射線防護性の効果を発揮するため十分な濃度で患者の正常細胞に達することができるように、放射線治療前に十分すぎる投与をすべきである。特定の化合物の薬物動態は

50

当分野において周知な手段によって測定され、特定の患者中の化合物の組織レベルは従来の分析法によって測定できる。

【0350】

化合物は、放射線の投与の前に約24時間かけて投与されてもよく、好ましくは約18時間を超えない。1の実施態様において、治療は放射線治療の投与前、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11又は12時間で投与される。最も好ましくは、化合物は放射線被曝前約18時間に投与され、約6時間に再度投与される。

【0351】

式Iの1以上の化合物は同時に投与されてもよく、又は式Iの異なる化合物が治療中異なる時間に投与されてもよい。

10

【0352】

放射線治療が逐次的様式で投与される場合、放射線治療のスケジュール範囲内に、1以上の放射線防護化合物の投与を挟むことも好ましい。上記のごとく、本発明の複数の異なる放射線防護化合物は、治療中同時に又は異なる時間に投与することができる。好ましくは放射線防護化合物の投与及び放射線治療の投与の間に約24時間空ける。より好ましくは、放射線防護化合物の投与及び放射線治療の投与の間に約6～18時間空ける。この手法は、放射線治療の抗癌活性への悪影響無しに、放射線で誘起される副作用の有意な減少を生じる。

【0353】

例えば、線量0.1Gyでの放射線治療を、2日休みながら毎日5日連続で行い全体で6～8週の期間行う。式Iの1以上の化合物は、放射線の各ラウンドの18時間前に患者に投与できる。しかし、本発明では、より過密な治療スケジュール、即ちより高い投与量も、放射線防護化合物によって正常細胞の保護がかかるために可能であることは当然である。従って、本発明の化合物の放射線防護性の効果は放射線治療の治療係数を増大させ、医師達に周囲の正常な細胞及び組織への損傷増大の危険なく現在推奨されるレベルよりも上へ放射線治療の投与量を安全に増大させることを可能とする。

20

【0354】

(ii) 放射線防護：放射線治療される骨髄

本発明の放射線防護化合物は、血液性新生（腫瘍）細胞又は骨髄に転移した腫瘍細胞を破壊するためにデザインされた放射線治療から正常な骨髄細胞を保護するために更に有用である。上記細胞は、例えば骨髄性白血病細胞を含有する。骨髄中及び身体の他の部位へのこれらの細胞の出現は多様な疾病症状に関連し、例えばフランス-アメリカ-イギリス（FAB）亜型の急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）及び急性リンパ性白血病（ALL）等が挙げられる。

30

【0355】

特に、CMLは、血液、骨髄、脾臓、肝臓及びその組織内の未成熟な顆粒球（例えば、好中球、好酸球及び好塩基球）の異常な増殖、並びにこれらの組織内での顆粒球前駆体の蓄積を特徴とする。このような症状を示す患者は、典型的には血液マイクロリットル当たり20,000白血球を超える白血球を有し、その数は400,000個を上回る場合もある。事実上すべてのCML患者は、“急性転化”を発症し、病気の末期段階で未成熟な芽細胞が急速に増殖し、死に至る。

40

【0356】

他の患者は転移性腫瘍を患い及び全身照射（TBI）による治療が必要になる。TBIは患者の造血細胞を死滅させるので、患者の骨髄の一部分は照射前に取り出され、TBI後再移植される。しかし、転移性腫瘍細胞は骨髄に存在しやすく、しばしば再移植は短時間で癌の再発をもたらす。

【0357】

骨髄の腫瘍性疾患又は転移性腫瘍の症状を示す患者は、骨髄の一部分を取り出し（また“採取する”という）し、採取された骨髄の悪性幹細胞を除去し、除去処理した骨髄を再移植することによって治療できる。好ましくは、患者は除去処理された自家骨髄が再移植

50

される前に放射線又は他の抗癌治療法で治療される。

【 0 3 5 8 】

従って、本発明は骨髓中の悪性細胞数の減少方法を提供し、その方法は、患者の骨髓の一部分を取り出し、少なくとも1の本発明の放射線防護化合物の有効量を投与し、骨髓中の悪性細胞が死滅するように十分な線量の電離放射線で処理された骨髓を照射するステップを含む。ここで、“悪性細胞”は、腫瘍細胞又は新生細胞等の無制限に増殖する細胞を意味する。本発明の放射線防護化合物は、骨髓中に存在する正常な造血細胞を電離放射線の悪影響から保護する。本発明の化合物はまた、その悪性細胞の直接死滅効果を示す。骨髓中の悪性細胞の数は再移植の前に著しく減少するために、再発の発生率は最小限に抑えられる。

10

【 0 3 5 9 】

好ましくは、式Iの各化合物は、約0.25～約100マイクロモル；より好ましくは、約1.0～約50マイクロモル；特に約2.0～約25マイクロモルの濃度で骨髓に投与される。特に好ましい濃度は0.5、1.0及び2.5マイクロモル及び5、10及び20マイクロモルである。

【 0 3 6 0 】

放射線防護化合物は、採取された骨髓に直接的に添加されるが、好ましくはDMSO等の有機溶剤中に溶解して加えられる。式Iの化合物の医薬的製剤は、以下により詳細に示されるように使用することができる。

【 0 3 6 1 】

好ましくは、放射線防護化合物は骨髓放射線被曝の約20時間前、好ましくは放射線被曝より約24時間を超えない前に、採取された骨髓に加えられる。1の実施態様では、放射線防護化合物は、放射線被曝の少なくとも約6時間前に、採取された骨髓に投与される。1つ以上の本発明の複数の化合物は、同時に投与することができ、異なる化合物を異なる時間に投与してもよい。他の投与計画もまた本発明の範囲内である。

20

【 0 3 6 2 】

除去処理された骨髓の再移植の前に、患者が電離放射線で治療される場合、上述のように患者は電離放射線線量を受ける前に1つ以上の放射線防護化合物で治療される。

【 0 3 6 3 】

( i i i ) 放射線防護：環境的な又は職業的な放射線被曝

30

本発明は、急性又は慢性電離放射線被曝から治療できる放射線損傷を受けた患者の治療方法を提供し、その方法は、少なくとも1の放射線防護化合物の有効量を投与することにより正常な細胞及び組織への放射線被曝の細胞毒性作用を減少又は除去することを含む。上記化合物は、好ましくは放射線被曝の後できるだけ短い時間、例えば被曝後0～6時間内に投与する。

【 0 3 6 4 】

治療できる放射線損傷は、患者に細胞毒性及び遺伝毒性（即ち、遺伝子有害性）効果の形をとることもある。従って本発明の別の一実施態様では、正常な細胞及び組織に対する細胞毒性及び遺伝毒性の影響を減少したり又は除去する方法が提供され、その方法は急性又は慢性の放射線被曝に先だって、少なくとも1の放射線防護化合物の有効量を投与することを含む。本発明の化合物は、例えば放射線被曝の約24時間前、好ましくは放射線被曝の約18時間を超えない前に投与できる。1の実施態様では、化合物は放射線被曝の少なくとも約6時間前に投与される。最も好ましくは、化合物は放射線被曝前約18時間に投与され、約6時間に再度投与される。1以上の放射線防護化合物は同時に投与されてもよく、又は異なる放射線防護化合物が異なる時間に投与されてもよい。

40

【 0 3 6 5 】

複数の急性被曝が予測されるとき、本発明の放射線防護化合物は複数回投与することができる。例えば、消防隊員又はレスキュー隊員が汚染地区に複数回入らなければならない場合、本発明の放射線防護化合物は各被曝の前に投与することができる。本発明の化合物の投与及び放射線被曝は、約24時間空くことが好ましい。より好ましくは、放射線防護

50

化合物の投与及び放射線被曝は約 6 ~ 18 時間離れている。また、原子力発電所の労働者は各シフトの開始前に本発明の放射線防護化合物の有効量を投与して、電離放射線の被曝の影響を減少させ又は取り除くことが考えられる。

【0366】

個人が慢性の電離放射線被曝を予測する場合、本発明の放射線防護化合物は被曝予測期間を通じて周期的に投与することもできる。例えば、原子力発電所労働者又は放射性降下物で汚染された前線で活動する軍人へは、24 時間毎、好ましくは 6 ~ 18 時間毎に放射線防護化合物を与えて、放射線損傷の影響を軽減することができる。同様に、本発明の放射線防護化合物は、放射性降下物によって汚染された領域に住んでいる一般市民へ、領域の汚染が除去されるまで又ははより安全な環境へ移動するまで周期的に投与することがで

10

【0367】

B．化学防御

化学防御のための治療的効果を得る本発明の化合物の特定量は、個々の患者固有の環境によって決定され、環境として例えば、患者の身長、体重、年齢及び性別、処方される化学療法種類及び薬量、性質及び段階並びに細胞損傷、並びに本発明の化合物の投与経路が挙げられる。

【0368】

例えば、約 0.05 ~ 約 50 mg / kg / 日の 1 日の投与量を使用できる。それより多く又は少ない薬量もまた考えられる。

20

【0369】

化学療法剤の細胞毒性作用から細胞を保護するために、細胞毒性薬、即ち分裂期細胞周期阻害剤又はトポイソメラーゼ阻害剤の投与スケジュールは、式 I の化合物が細胞毒性薬に先だって投与される限り、任意のスケジュールを組むことができる。本発明の細胞保護化合物は細胞毒性薬より充分前に投与され、その結果前者が正常細胞に対する細胞保護効果を発揮するために十分な濃度で患者の正常細胞に達することができることが好ましい。同様に、特定の患者での固有の薬剤薬物動態及び特定の薬剤の血中濃度は、当分野において公知の方法により決定できる因子である。

【0370】

本発明の細胞保護化合物は、細胞毒性薬の投与の少なくとも約 1 時間前、好ましくは少なくとも約 2 時間前、より好ましくは少なくとも約 4 時間前に投与される。該化合物は、細胞毒性薬の投与より約 48 時間前、好ましくは約 36 時間を超えない前に投与できる。最も好ましくは、化合物は細胞毒性薬の 24 時間前に投与される。化合物は、細胞毒性作用前の 24 時間以上又は未満に投与してもよいが、細胞毒性薬の約 24 時間前に投与されたとき化合物の保護効果は最大である。1 以上の細胞毒性薬が投与されてもよい。同様に、式 I の化合物の 1 つ以上を組み合わせることができる。

30

【0371】

1 以上の細胞毒性薬を逐次的様式で投与する場合、本発明の細胞保護化合物（の投与）を間に入れるスケジュールで実施することが有用であり、そのスケジュールでは 2 個の薬剤種の投与間隔を 4 ~ 48 時間、好ましくは 12 ~ 36 時間、最も好ましくは 24 時間空けるように注意する。この手法は、抗癌活性への悪影響無しに、細胞毒性薬の副作用の完全な根絶を一部で生じる。

40

【0372】

例えば、本発明の有糸分裂阻害剤は、毎日、又は 4 日毎、又は 21 日目毎に与えられてもよい。式 I の化合物は、細胞保護剤及び抗腫瘍薬剤の両方としての阻害剤投与の各ラウンドの 24 時間前に与えられる。

【0373】

本発明の化合物は、例えば腸内（例えば、経口、直腸内、鼻腔内等）及び非経口投与のどんな経路でも治療的効果の為に投与できる。非経口投与は、例えば静脈内、筋肉内、動脈内、腹腔内、腔内、膀胱内（例えば、膀胱）、皮内、局所的、皮下又は舌下の投与を含

50



有する。同様に本発明の範囲内と考えられる経路には、薬剤の全身的又は局所放出が後に起きるように制御された配合での患者の体内への薬剤の注入がある。抗癌治療の為、例えば、薬剤は循環系への制御放出、又は腫瘍増殖の局部へ放出する為にデポー中に局在化させてもよい。

本発明の実施に有用な1以上の化合物又は複合体は、同時であっても、同一又は異なる経路によっても、又は治療の間の異なる時間に投与してもよい。1以上の細胞毒性薬に加えて、複数の式Iの化合物が投与される場合、又は1以上の式Iの化合物が投与される場合、異なる化合物は同一又は異なる経路によって投与できる。

#### 【0374】

#### IX. 医薬的組成物

本発明の化合物及び複合体は、医薬的適用可能なキャリアと組み合わせた医薬的組成物の形で投与されてもよい。このような配合の活性成分は、0.1~99.99重量パーセントで含まれてもよい。“医薬的適用可能なキャリア”とは、製剤の他の原料との適合性を持ちレシピエントに無害な任意のキャリア、希釈剤又は賦形剤を意味する。

#### 【0375】

上記活性剤は、好ましくは選択された投与経路及び標準的医薬の実施基準を基準に選択された医薬的適用可能なキャリアと一緒に投与される。活性剤は、医薬製造分野で標準の実施基準に従って投与形を配合できる。参照：Alphonso Gennaro編，Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，(1990) Mack Publishing Co.，Easton, PA. 適当な投与形として、例えば、錠剤、カプセル剤、溶液、非経口用溶液、トローチ、坐剤又は懸濁液を含む。

#### 【0376】

非経口投与のため、活性剤は、好適なキャリア又は希釈剤と混合でき、それらの例示として水、油（特に植物油）、エタノール、食塩水、ブドウ糖（グルコース）水溶液及び関連糖類の溶液、グリセロール、又はプロピレングリコール若しくはポリエチレングリコール等のグリコールが挙げられる。非経口投与のための溶液は、好ましくは活性剤の塩水溶液を含有する。安定化剤、分解防止剤、抗酸化剤及び防腐剤を加えてもよい。適当な抗酸化剤は亜硫酸塩、アスコルビン酸、クエン酸及びその塩、及びEDTAナトリウム塩を含有する。適当な防腐剤は塩化ベンザルコニウム、メチル-又はプロピル-パラベン、及びクロルブタノールを含有する。非経口投与のための組成物は、水性又は非水性溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョンの形でよい。

#### 【0377】

経口投与のために、活性剤は1以上の固形の非活性成分と組み合わせて、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤又は他の好適な経口投薬形態を調製してもよい。例えば、活性剤は、充填剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、溶解遅延剤、吸収促進剤、湿潤剤、吸収剤又は滑剤等の少なくとも1の賦形剤と組み合わせてもよい。錠剤の実施態様の一例によれば、活性剤はカルボキシメチルセルロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール及びデンプンと組み合わせて、続いて通常の錠剤化法により錠剤に形成される。

#### 【0378】

本発明の実施は下記実施例に例示されるが、本発明を限定するものではない。

#### 【実施例】

#### 【0379】

実施例1 - (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェノールの合成：

A. 3 - O - tert-ブチルジメチルシリルオキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド：

3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド (10 g, 65.7 mmol, 1当量) の乾燥DMF (75 mL) 冷却 (0 ) 溶液へ、DIPEA (16.99 g, 131.4 mmol, 2当量) を添加した。該混合物を窒素下で10分間攪拌した。1.0 M の t - BDMS - Cl の THF (78.9 mL, 1.2当量) 溶液を30分かけて滴下した。得られた混合物を、12~16時間攪拌し、薄層クロマトグラフィー (TLC) によって

10

20

30

40

50

観察した。反応が完了したら、水 (75 mL) を反応混合物に添加した。得られた混合物を DCM (3 x 75 mL) で抽出した。集めた有機層を重炭酸ナトリウム飽和溶液 (75 mL)、水 (75 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。揮発性成分を in vacuo で除去し、該粗生成物を得た。該粗生成物をシリカ上カラムクロマトグラフィーにより  $\text{CHCl}_3$  溶離で精製し、生成物 (収率; 26.75 g)、3-O-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを黄色油として得た。

【0380】

B. 3-O-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メトキシベンジルアルコール:

3-O-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (13 g, 48.8 mmol, 1 当量) のメタノール (100 mL) 冷却 (0 ) 溶液へ、窒素下で水素化ホウ素ナトリウム (1 当量) を添加した。得られた混合物を室温まで放置撹拌し (30 分) 次に TLC で観察した。還元が完了したら、氷冷水を反応混合物に添加した。得られた混合物をエチルアセテート (3 x 50 mL) で抽出した。集めた有機抽出液を水 (50 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。揮発性成分を in vacuo で除去し、目的生成物 3-O-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メトキシベンジルアルコールを 73.5 % 収率で得た。

【0381】

C. 3-O-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メトキシベンジルクロライド:

3-O-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メトキシベンジルアルコール (9.5 g, 35.4 mmol, 1 当量) のベンゼン (50 mL) 冷却 (0 ) 溶液へ、窒素下で塩化チオニル (6.32 g, 1.5 当量) のベンゼン (5 mL) 溶液を 10 分かけて滴下添加した。得られた混合物を 0 で撹拌し、次に TLC によって観察した。反応が完了したら、氷冷水 (50 g) を添加し、得られた混合物をエチルアセテート (3 x 50 mL) で抽出した。集めた有機抽出液を飽和重炭酸塩溶液 (50 mL)、水 (50 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。揮発性成分を in vacuo で除去し、目的生成物 3-O-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メトキシベンジルクロライドを黄色油として、定量的な収率で得た。

【0382】

D. 2-((3-O-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メトキシベンジル)スルファニル)酢酸:

水酸化ナトリウム (2.79 g, 69.7 mmol, 2 当量) のメタノール (30 mL) 溶液へ、メルカプト酢酸 (3.21 g, 34.9 mmol, 1 当量) を 10 分かけて滴下添加した。3-O-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メトキシベンジルクロライドを該メルカプト酢酸混合物へ分割して添加し、得られた混合物を室温で撹拌し、次いで TLC で観察した。反応が完了したら、反応混合物を濃縮 HCl (過剰の水酸化ナトリウム) を含有する氷 (100 mL) に注いだ。得られた混合物をエチルアセテート (3 x 50 mL) で抽出した。集めた有機抽出液を水 (30 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。揮発性成分を in vacuo で除去し、目的生成物 2-((3-O-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メトキシベンジル)スルファニル)酢酸を融点 57-59 の固体として 75 % の収率で得た。

【0383】

E. 2-((3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)スルファニル)酢酸:

2-((3-O-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-4-メトキシベンジル)スルファニル)酢酸 (8.75 g, 25.5 mmol, 1 当量) の THF (40 mL) 冷却 (0 ) 溶液へ、TBAF (1 当量, THF 中 1 M) を滴下した。得られた混合物は室温窒素下で撹拌し、次に TLC によって観察した。反応が完了したら、水 (40 mL) をその反応混合物へ添加した。得られた混合物をエチルアセテート (3 x 40 mL) で抽出した。集めた有機抽出液を水 (40 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。揮発性成分を in vacuo で除去し、粗生成物を得て、カラムクロマトグラフィーで精製し、精製生成物 2-((3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)スルファニル)酢酸を 50 % の収率で得た

10

20

30

40

50

。

## 【0384】

F. 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジルスルホン酢酸 :

2 - ( ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジル ) スルファニル ) 酢酸 ( 2 . 9 g ) の氷酢酸 ( 15 mL ) 溶液へ、過酸化水素 ( 6 mL , 30 % 溶液 ) を添加した。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、TLCで観察した。反応が完了したら、反応混合物を氷水 ( 10 mL ) に注ぎ入れ、エチルアセテート ( 3 x 10 mL ) で抽出した。集めた有機抽出液を水 ( 10 mL ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。揮発性成分をin vacuoで除去し、融点が164 - 165 の純粋生成物3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジルスルホン酢酸を60 %の収率で得た。

10

## 【0385】

G. ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェノール :

3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジルスルホン酢酸 ( 1 . 9 g , 7 . 3 mmol , 1 当量 ) , 2 , 4 , 6 - トリメトキシベンズアルデヒド ( 1 . 58 g , 8 . 0 mmol , 1 . 1 当量 ) , 安息香酸 ( 134 mg , 0 . 15 当量 ) 及びピペリジン ( 81 mg , 0 . 1 3 当量 ) のトルエン ( 50 mL ) 混合物を、Dean - Starkトラップを用いて水を除去しながら還流温度で2 ~ 3時間加熱した。TLC分析で反応が完了したとき、反応混合物を室温まで冷却した。水を添加し、得られた混合物をエチルアセテート ( 3 x 50 mL ) で抽出した。集めた有機抽出液を重炭酸ナトリウム飽和溶液 ( 50 mL ) 、希塩酸 ( 50 mL ) 、水 ( 50 mL ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。揮発性成分をin vacuoで除去し、粗生成物をイソプロパノールから再結晶化で精製し、目的の ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリル - スルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェノールを ( 1 . 8 g , 62 . 5 % ) で得た。

20

## 【0386】

実施例 2 : ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェノール :A. 2 - ( ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - ベンジル ) スルフィニル ) 酢酸 :

2 - ( ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - ベンジル ) スルファニル ) 酢酸 ( 2 . 9 g ) の無水DCM ( 15 mL ) 冷却 ( 0 ) 溶液へ、MCPBA ( 20 mmol , 50 % 濃度基準 , Lancaster社製 ) を添加する。反応混合物を - 5 で6時間攪拌する。沈殿した3 - クロロ安息香酸を濾過で除去する。濾液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。溶媒除去後、生成物2 - ( ( 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - ベンジル ) スルフィニル ) 酢酸を再結晶又はシリカゲルクロマトグラフィーのどちらかによって精製する。

30

## 【0387】

B. ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェノール :

3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジルスルホン酢酸 ( 7 mmol , 1 当量 ) , 2 , 4 , 6 - トリメトキシベンズアルデヒド ( 8 . 0 mmol , 1 . 1 当量 ) , 安息香酸 ( 0 . 15 当量 ) 及びピペリジン ( 0 . 1 当量 ) のトルエン ( 50 mL ) 混合物をDean - Starkトラップを用いて水を除去しながら還流温度で2 ~ 3時間加熱する。反応がTLC分析で完了したとき、その反応混合物は室温まで冷却する。水を添加し、得られた混合物をエチルアセテート ( 3 x 50 mL ) で抽出する。集めた有機抽出液を重炭酸ナトリウム飽和溶液 ( 50 mL ) 、希塩酸 ( 50 mL ) 、水 ( 50 mL ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥する。揮発性成分をin vacuoで除去し、粗生成物をイソプロパノールから再結晶化で精製し、目的の ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルフィニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェノールを得る。

40

## 【0388】

実施例 3 : ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) -

50

## 2 - メトキシフェニルジベンジルホスフェート :

5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシ - フェノール ( 1 . 9 g , 4 . 8 m m o l ) のアセトニトリル ( 2 4 m L ) 溶液へ室温で撹拌しながら、四臭化炭素 ( 1 . 9 4 g , 1 . 2 2 当量 ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 7 2 8 g , 1 . 5 当量 ) を添加した。得られた混合物を 1 0 分間撹拌し、氷冷水槽で 0 まで冷却した。亜リン酸ジベンジル ( 1 . 5 1 g , 1 . 2 当量 ) のアセトニトリル ( 1 6 m L ) 溶液を、その反応混合物に滴下した。反応混合物を 2 時間撹拌し、T L C によって観察した。反応をリン酸二水素カリウム水溶液 ( 1 0 m L , 0 . 5 M ) の滴下で終了した。得られた混合物をエチルアセテート ( 3 x 3 0 m L ) で抽出した。集めた有機抽出液を (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 乾燥し、in vacuoで濃縮して目的生成物を得た。

10

### 【 0 3 8 9 】

実施例 4 : ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル リン酸二水素 :

5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシ - フェニルジベンジルホスフェート ( 4 . 3 6 g , 6 . 7 m m o l ) の無水 D C M ( 4 0 m L ) 溶液を 0 の窒素下で撹拌しながら、リメチルシラン ( 2 . 1 4 g , 2 . 1 当量 ) を添加した。得られた混合物を 4 5 分間撹拌し、T L C によって観察した。反応が完了したとき、チオ硫酸ナトリウム水溶液 ( 1 % , 5 0 m L ) を添加し、得られた混合物を、さらに 5 分間撹拌した。有機相を分離し、水相をエチルアセテート ( 3 x 2 5 m L ) で抽出した。集めた有機抽出液を in vacuoで濃縮し、未精製 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル リン酸二水素を得た。生成物をシリカカラムクロマトグラフィーでメタノール / クロロホルム勾配で溶出して精製し、2 0 2 - 2 0 5 の融点の精製生成物を 1 . 4 g 得た。

20

### 【 0 3 9 0 】

実施例 5 : ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル リン酸二水素ジナトリウム

5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル リン酸二水素 ( 1 . 3 5 g ) のエチレングリコールジメチルエーテル ( 1 2 5 m L ) 溶液を撹拌しながら 2 N 水酸化ナトリウム ( 2 . 4 当量 ) を添加した。得られた混合物を 3 時間撹拌し、濾過し、アセトン ( 2 x 2 5 m L ) で洗浄し、真空下で乾燥して 1 5 2 - 1 5 4 の融点を有するジナトリウム塩 . 1 . 4 5 g を得た。

30

### 【 0 3 9 1 】

実施例 6 : ( E ) - 5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニル ジエチル ホスフェート

5 - ( ( 2 , 4 , 6 - トリメトキシスチリルスルホニル ) メチル ) - 2 - メトキシフェニルリン酸二水素 ( 1 . 9 g , 4 . 8 m m o l ) のアセトニトリル ( 2 4 m L ) 溶液を室温撹拌しながら、四臭化炭素 ( 1 . 9 4 g , 1 . 2 2 当量 ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 7 2 8 g , 1 . 5 当量 ) を添加した。得られた混合物を 1 0 分間撹拌し、その後氷冷水槽で 0 まで冷却した。亜リン酸ジエチル ( 1 . 5 1 g , 1 . 2 当量 ) のアセトニトリル ( 1 6 m L ) 溶液を、冷却したその反応混合物に滴下した。その反応混合物を 2 時間撹拌し、T L C によって観察した。反応をリン酸二水素カリウム水溶液 ( 1 0 m L , 0 . 5 M ) の滴下で終了した。得られた混合物をエチルアセテート ( 3 x 3 0 m L ) で抽出した。集めた有機抽出液を乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) し、in vacuoで濃縮し、目的の生成物を得た。

40

### 【 0 3 9 2 】

実施例 7 : 腫瘍細胞系に関する式 I の化合物の効果

前立腺、大腸、肺、膵臓、脳、腎、胃腸、上皮、リンパ球、卵巣及び胸部起源の腫瘍細胞に関する式 I の化合物の効果、様々な癌細胞株 ( 表 6 に列挙する ) を利用して検討した。細胞は 6 - ウェルプレートにウェル当たりの濃度  $1 \times 10^5$  細胞でプレートした。細胞培養は 5 %  $\text{CO}_2$  の加湿環境で 3 7 に維持した。

### 【 0 3 9 3 】

50

36個の異なる細胞株の細胞は、(E)-5-(2,4,6-トリメトキシスチリルスルホニル)メチル)-2-メトキシフェノール(実施例1)又は(E)-5-(2,4,6-トリメトキシスチリルスルホニル)メチル)-2-メトキシ-フェニルリン酸二水素ジナトリウム(実施例5)2nM~10nM濃度の薬量で処理され、及び細胞生存度は、トリパンプルー排除法によって96時間後決定された。加えて、DU-145細胞は、表7に示す構造の本発明の3種の更なる化合物で処理した：(E)-4-(3-(5-(2,4,6-トリメトキシスチリルスルホニル)メチル)-2-メトキシフェノキシ)プロピル)モルホリン；(E)-5-(2,4,6-トリメトキシスチリルスルホニル)メチル)-2-メトキシフェニル 2-(ジメチルアミノ)アセテート；並びに(E)-5-(2,4,6-トリメトキシスチリルスルホニル)メチル)-2-メトキシフェニル 4-メチルベンゼンスルホナート。

10

#### 【0394】

結果は表6及び表7に示す。値はGI<sub>50</sub>、即ちピヒクル(DMSO)処理された細胞と比較して50%成長阻害に必要な濃度(μM)として示される。“ER+”及び“ER-”なる表記法は、それぞれエストロゲン応答性及び非応答性の胸部癌系を示す。“AR+”及び“AR-”なる表記法は、それぞれアンドロゲン応答性及び非応答性の前立腺癌系を示す。“NT”なる表記法は特定の細胞株で検査されていない化合物を示す。“\*”が記載された細胞株については、化合物(E)-5-(2,4,6-トリメトキシスチリルスルホニル)メチル)-2-メトキシフェノール(実施例1)の線量応答曲線が図1に示される。

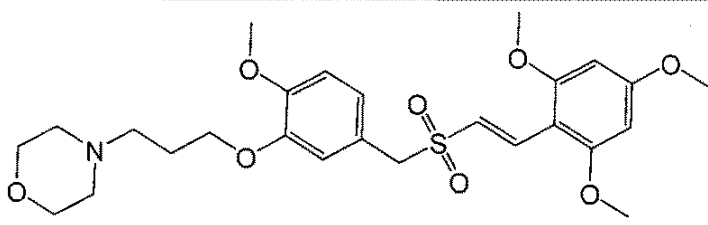
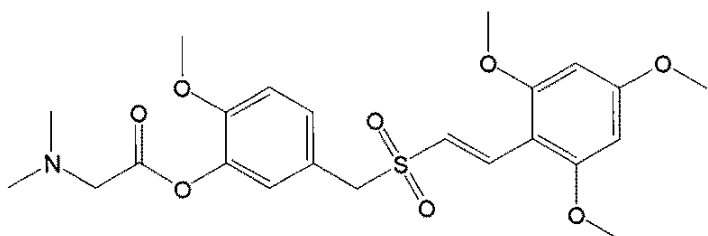
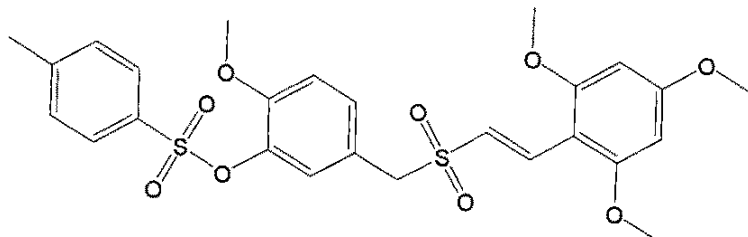
20

#### 【0395】

【表 6】

細胞系統	腫瘍タイプ	実施例 1 の化合物 GI <sub>50</sub> (μM)	実施例 5 の化合物 GI <sub>50</sub> (μM)
BT20	胸部 (E r -)	0. 0 8	0. 0 0 8
T47D	胸部 (E r +)	0. 0 1	未完了
MCF-7	胸部 (E r +)	0. 0 1	未完了
DU145	前立腺 (A r -)	0. 0 0 5	0. 0 0 5
LNCAP	前立腺 (A r +)	0. 0 1	未完了
PC-3	前立腺 (A r +)	0. 0 0 5	未完了
OV-CAR-3	卵巣の	0. 0 3	未完了
Sk-OV-3*	卵巣の	0. 0 0 4	未完了
MIA-PACA2	膵臓	0. 0 0 3	0. 0 0 4
U87	グリア芽細胞腫	0. 0 0 7	0. 0 0 9
H157	非小細胞肺癌	0. 0 0 7	0. 0 1 2
A549	非小細胞肺癌	0. 0 1	0. 0 2
H187*	小細胞肺癌	0. 0 0 3	未完了
N417	小細胞肺癌	0. 0 0 3	0. 0 0 4
AGS	胃	0. 0 0 5	0. 0 0 9
RF1	胃	0. 0 0 3	未完了
RF48*	胃	0. 0 0 1	未完了
CAKI-2	腎	0. 0 0 6	未完了
COLO-320	結腸一直腸	0. 0 0 3	未完了
DLD-1	結腸一直腸	0. 0 0 7	0. 0 1 2
HCT-116	結腸一直腸	0. 0 0 6	未完了
HCT-15	結腸一直腸	0. 0 0 7	0. 0 1 2
SW480*	結腸一直腸	0. 0 0 5	未完了
SK-MEL-28	メラノーマ	0. 0 0 7	0. 0 1 2
CEM*	白血病性	0. 0 0 4	未完了
K562	慢性骨髄性白血病	0. 0 0 4	未完了
MOLT-4	T-リンパ芽球：全部	0. 0 0 3	未完了
Namalwa*	バーキット リンパ腫 (B-細胞)	0. 0 0 3	未完了
Daudi	バーキット リンパ腫 (B-細胞)	0. 0 0 3	未完了
Raji	バーキット リンパ腫 (B-細胞)	0. 0 0 1	未完了
Mes-Sa	肉腫	0. 0 0 5	未完了
Mes-Sa/Dx5	耐性肉腫	0. 0 0 5	未完了
Cem	白血病性	0. 0 0 4	未完了
Cem/C2	抵抗性白血病性	0. 0 0 3	未完了
2008	卵巣	0. 0 0 5	未完了
2008/17/4	抵抗性卵巣	0. 0 0 6	未完了

【表 7】

化合物名及び構造	DU-145 GI <sub>50</sub> (μM)
 <p>(E)-4-(3-(5-((2,4,6-トリメトキシチリルスルホニル)メチル)-2-メトキシフェノキシ)プロピル)モルホリン</p>	>10
 <p>(E)-5-((2,4,6-トリメトキシチリルスルホニル)メチル)-2-メトキシフェニル2-(ジメチルアミノ)アセテート</p>	0.004-0.01
 <p>(E)-5-((2,4,6-トリメトキシチリルスルホニル)メチル)-2-メトキシフェニル4-メチルベンゼンスルホナート</p>	>1

## 【0397】

実施例 8：培養された正常ヒト細胞における式 I の化合物の放射線防護性の効果：

培養された正常細胞における式 I の化合物の放射線防護性の効果を下記に評価する。

## 【0398】

HFL-1 細胞が、3000 細胞 / 10 mm<sup>2</sup> の細胞密度で 10 % ウシ胎児血清及び抗生物質を含む DMEM 中、24 ウェルシャーレにプレートされる。式 I の試験化合物が、24 時間後、濃度 0.25、0.5、1.0 及び 2.0 マイクロモル、溶媒として DMSO を使用し細胞へ加えられる。対照細胞は、DMSO のみで処理される。細胞は 24 時間試験化合物又は DMSO に曝される。細胞は、続いて電離放射線 (IR) 10 Gy 又は 15 Gy のどちらかをセシウム - 137 源を備えた J. L. Shepherd 社製 Mark I、Model 30-1 (商標) 照射器を使用して照射される。

## 【0399】

照射後、試験細胞及び対照細胞上の培養液は除去され、試験化合物又は DMSO を含まない新鮮な成長培養液と置き換えられる。照射された細胞は、96 時間培養され、複製したウェルはトリプシン処理され、100 mm<sup>2</sup> 組織培養皿上にリプレイスされる。リプレイスされた細胞は、3 週間の間新鮮な培養液を 1 回交換して通常条件下で培養される。生存細胞の数に相当する各 100 mm<sup>2</sup> 培養皿のコロニー数は、シャーレを染色することによって下記のとおり決定される。

## 【0400】

10

20

30

40

50

個々に放射線防護された細胞のクローン増殖に由来するコロニーを可視化し及び計測するために、培養液は除去され、プレートは室温リン酸緩衝液生理食塩水で一回洗浄される。細胞は1:10希釈されたModified Giemsa染色液(商標、Sigma社製)で20分間染色される。染色液は除去され、及びプレートは水道水で洗浄される。プレートは空気乾燥され、各プレートからのコロニー数は計測され、複製プレートからの平均が決定される。

#### 【0401】

実施例9：本発明の化合物で前処理した後の正常及び悪性の造血前駆細胞の成長に対する電離放射線曝露の効果

本発明の化合物で前処理された正常及び悪性の造血前駆細胞に対する電離放射線の効果は、前処理された細胞の照射後クローニング効率及び発達を評価することによって決定される。

#### 【0402】

造血前駆細胞を得るために、ヒト骨髓細胞(BMC)又は末梢血液細胞(PB)が、正常な健康人又は急性若しくは慢性の骨髓性白血病(AML、CML)のボランティアからFicoll-Hypaque密度勾配遠心分離法によって取得され、免疫磁気ビーズ(Dynal A.S.社製、オスロ、ノルウェー)でCD34<sup>+</sup>細胞をポジティブ選択することによって、造血前駆細胞が部分的に濃縮される。CD34<sup>+</sup>細胞は、アルファ補足培養液中で懸濁され、マウス抗-HPCA-I抗体と一緒に1:20希釈液中、45分間4で管を緩やかに反転させてインキュベートされる。細胞は、アルファ補足培養液で×3洗浄され、続いてヤギ抗-マウスIgG<sub>1</sub>(75µlの免疫ビーズ法/107CD34<sup>+</sup>細胞)のFc断片で被覆されたビーズと共にインキュベートされる。インキュベーション(4)45分後、細胞はビーズに付着し、製造者によって指示されるように、磁性粒子濃縮機を使用してポジティブ選択される。

#### 【0403】

2×10<sup>4</sup>CD34<sup>+</sup>細胞は、5mLポリプロピレンチューブ(フィッシャー・サイエンティフィック社製、ピッツバーグ、PA)内の2%ヒトAB血清及び10mMヘベス緩衝液(商標)を含有する総容積0.4mLのIscove's modified Dulbecco培養液(商標、IMDM)中で、インキュベートされる。式Iの試験化合物は、4つの異なる濃度(0.25µM、0.5µM、1.0µM及び2.0µM)で細胞に加えられる。対照細胞は、DMSO単独で処理される。細胞は、20-24時間インキュベートされ、5Gy又は10Gyの電離放射線が照射される。

#### 【0404】

照射後直ちに、培養液は除去され、試験化合物又はDMSOのない新鮮な培養液に置き換えられる。照射24時間後、処理細胞及び対照細胞は、凝固血漿又はメチルセルロース培養にプレートされる。細胞(1×10<sup>4</sup>CD34<sup>+</sup>細胞/シャーレ)はプレート前に洗浄されない。

#### 【0405】

クローニング効率及び治療された造血前駆細胞の発達の評価は実質的に、Gewirtzら、Science 242、1303-1306(1988)で報告されているように実施され、開示は本願明細書に援用する。

#### 【0406】

実施例10：本発明の化合物での前治療後の電離放射による骨髓の除去処理(パージング)：

骨髓は、手術室で一般的麻酔をし標準技術を使用して患者の腸骨から採取される。複数回の吸引物はヘパリン処置した注射器の中に取り入れられる。患者が約4×10<sup>8</sup>~約8×10<sup>8</sup>の処理された髓細胞/(体重)kgを受けることができるのに十分な髓が抜き出される。従って、約750~1000mLの髓が採取される。吸引された髓は、直ちに10,000単位の保存剤フリーヘパリン/100mLの培養液を含有する輸送培地(TC-199商標、Gibco社製、Grand Island、ニューヨーク)に移される



。吸引された髄は3個連続した微細メッシュを通して濾過され、細胞凝集物、壊死組織片及び骨片の無い細胞懸濁液を得る。濾過された髄は、続いて更に自動細胞分離器（例えば、C o b e社製2991細胞プロセッサ）で加工され、バフィコート（軟膜）調製物（即ち、赤血球及び血小板のない白血球）を調製する。バフィコート調製物は、続いて更に加工され貯蔵されるために輸送パック内に配置される。標準手順を使用して、液体窒素内にパージングまで貯蔵されてもよい。あるいは、パージングは直ちに実施され、続いてパージングされた髄は移植の準備ができるまで液体窒素内に貯蔵凍結されてもよい。

#### 【0407】

パージングの手順は以下のとおり実施される。バフィコート調製物中の細胞は、約 $2 \times 10^7 / \text{mL}$ 細胞濃度に約20%自家血漿を含有するTC-199内で調製する。本発明の化合物は、例えば $0.25 \mu\text{M} \sim 2.0 \mu\text{M}$ の濃度で、細胞懸濁液を含有する輸送パックに添加し、37℃の水槽中で20-24時間穏やかに振盪しインキュベートされる。輸送パックは続いて、5-10 Gyの電離放射線に曝露される。組換えヒト造血成長因子、例えばrHIL-3又はrHGM-CSFが、造血性新生物の成長を刺激するため懸濁液へ加えられて、それにより、それらの電離放射線に対する感受性を増大させることもできる。

#### 【0408】

細胞は続いて、液体窒素内で凍結されるか、又は約20%の自家血漿を含有するTC-199中4℃で一回洗浄される。洗浄された細胞は、次に患者に注入される。できる限りどこも無菌状態で、綿密な無菌技術を常に維持するように注意しなければならない。

#### 【0409】

実施例11：式Iの化合物によるパクリタキセル細胞毒性からの正常なヒト線維芽細胞の保護：

HFL-1細胞は、薬剤添加の24時間前に細胞密度 $1.0 \times 10^5 / \text{ウェル}$ でプレートされる。細胞は、式Iの化合物（ $2.0 \mu\text{M}$ ）で8時間処理され、続いてパクリタキセル（ $250 \mu\text{M}$ ）に曝される。他の細胞はパクリタキセルのみ、又は両方の薬剤を同時に処理される。細胞は、パクリタキセル曝露96時間後に、血球計数器を使用してトリパンブルー排除法によって数えられる。細胞保護活性は、式Iの化合物及びパクリタキセルで処理後の生菌細胞数を、パクリタキセル単独処理後生存している生菌細胞数によって除した割合を比較することによって比較することができる。

#### 【0410】

実施例12：抗癌薬剤細胞毒性からの正常なヒト線維芽細胞の保護：

HFL-1細胞は、培養液1 mLに $1.0 \times 10^5$ の細胞密度でプレートされる。プレートして24時間後、 $2.0 \mu\text{M}$ の式Iの化合物を培養液に添加する。式Iの化合物と24時間プレインキュベーション後、表8のリストから選択された多様な細胞毒性薬が細胞に添加される。

#### 【0411】

生菌細胞数は、細胞毒性薬への曝露96時間後に、血球計数機を使用しトリパンブルー排除法によって決定される。“保護率”は、式Iの化合物及び選択された細胞毒性薬で処理後の生菌細胞を、細胞毒性薬単独で処理後に生存している生菌細胞で割った値である。2以上の保護率は、非常に有意であるとみなされるが、1.5-2の保護率は、それほど有意ではない。

#### 【0412】

【表 8】

薬	治療の濃度 ( $\mu\text{M}$ )	作用機序
パクリタキセル	0.25	抗有糸分裂
ビンクリスチン	0.25	抗有糸分裂
カンプトセシン	0.5	トポイソメラーゼ I 阻害剤
エトポシド	3.0	トポイソメラーゼ I I 阻害剤
ミトキサントロン	0.3	トポイソメラーゼ I I 阻害剤
ドキシソルビシン	0.4	トポイソメラーゼ I I 阻害剤
5-フルオロウラシル	20	DNA代謝拮抗剤
シスプラチン	5.0	アルキル化薬剤

10

## 【0413】

実施例 13：式 I の化合物によるビンクリスチン細胞毒性からの正常なヒト線維芽細胞の保護：

HFL-1 細胞が、0 - 250  $\mu\text{M}$  ビンクリスチン及び、任意で式 I の化合物の 2.0  $\mu\text{M}$  製品でビンクリスチン処理の 24 時間前又は後、又はビンクリスチン処理と同時に処理される。細胞生存度は、ビンクリスチンの添加 96 時間後に評価される。

## 【0414】

実施例 14：式 I の化合物を使用するパクリタキセル毒性からのマウスの保護：

生後 10 - 12 週の ICR 雌マウス（タコニック社）は、次の治療群に分けられ、DM  
SO に溶解した式 I の化合物 50 mg / Kg、及び / 又は DM SO に溶解したパクリタキセル（商標タキソール、シグマケミカル社製）150 mg / kg の腹腔内注射を受ける。式 I の化合物は、パクリタキセルの 24 時間前、パクリタキセルの 4 時間前、又はパクリタキセルと同時に与えられる。対照動物は、パクリタキセル単独又は式 I の化合物単独注射を受ける。死亡率は、パクリタキセル注射後 48 及び 144 時間で評価する。

20

## 【0415】

本願明細書において引用した文献のすべてを本願明細書に援用する。本発明はその思想又は本質的な特性から逸脱することなく他の特定の態様で実施することが可能であり、従って本発明の範囲を定めるに当たっては明細書よりもむしろ、添付の特許請求の範囲を参照すべきである。

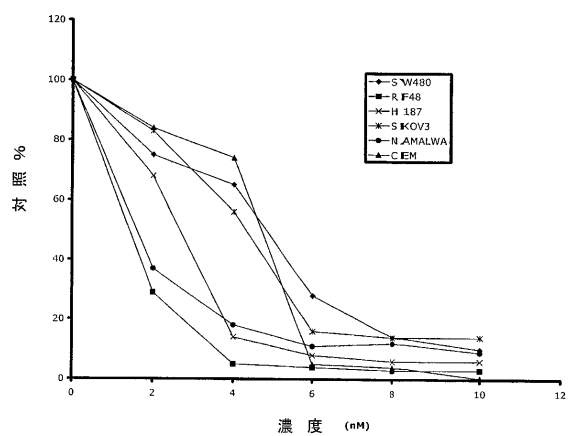
30

## 【図面の簡単な説明】

## 【0416】

【図 1】6 個の異なる癌細胞系における (E) - 5 - ((2, 4, 6 - トリメトキシスチリルスルホニル)メチル) - 2 - メトキシフェノール化合物の投薬量応答曲線を示す（実施例 1）。

【図 1】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 295/08	(2006.01)	C 0 7 D 295/08	Z
A 6 1 K 31/223	(2006.01)	A 6 1 K 31/223	
A 6 1 K 31/255	(2006.01)	A 6 1 K 31/255	
A 6 1 K 31/10	(2006.01)	A 6 1 K 31/10	
A 6 1 K 31/661	(2006.01)	A 6 1 K 31/661	
C 0 7 C 315/04	(2006.01)	C 0 7 C 315/04	

(73)特許権者 503310512

オンコノバ セラピューティクス インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 1 8 9 4 0 , ニュータウン, フェザント ラン 3 7 5

(74)代理人 110000523

アクシス国際特許業務法人

(72)発明者 イー・プレムクマル レディー

アメリカ合衆国 1 9 0 8 5 ペンシルベニア、ピラノーバ、アタバリー ロード 5 4 7

(72)発明者 エム・ヴィ・ラマナ レディー

アメリカ合衆国 1 9 0 8 2 - 5 4 2 9 ペンシルベニア、アッパー ダービー、セント ジョー  
 ゼフ ドライブ 9 2 1

(72)発明者 スタンリー シー・ベル

アメリカ合衆国 1 9 0 7 2 ペンシルベニア、ナーバース、プレイバーン レイン 7 2 3

審査官 藤原 浩子

(56)参考文献 特表2007-513877(JP, A)

特表2006-512306(JP, A)

特表2003-530433(JP, A)

国際公開第2003/072062(WO, A2)

特表2002-541102(JP, A)

特表2002-540152(JP, A)

国際公開第2003/072063(WO, A2)

国際公開第2002/067865(WO, A2)

国際公開第2002/074731(WO, A2)

特開昭50-135048(JP, A)

特開昭62-164661(JP, A)

特開昭51-126127(JP, A)

特開昭60-193903(JP, A)

Miyagawa, Hisashi; Ishihara, Atsushi; Kuwahara, Yasumasa; Ueno, Tamio; Mayama, Shigeyuki, A stress compound in oats induced by victorin, a host-specific toxin from *Helminthosporium victoriae*, *Phytochemistry*, 1996年, 41(6), 1473-5

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07C

C07D

C07F

CA/REGISTRY(STN)