

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6174117号
(P6174117)

(45) 発行日 平成29年8月2日 (2017.8.2)

(24) 登録日 平成29年7月14日 (2017.7.14)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 47/55 (2017.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/16 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/351 (2006.01)

A 6 1 K 47/55
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 31/16
 A 6 1 P 29/00

請求項の数 25 (全 139 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-505931 (P2015-505931)
 (86) (22) 出願日 平成25年4月12日 (2013.4.12)
 (65) 公表番号 特表2015-516394 (P2015-516394A)
 (43) 公表日 平成27年6月11日 (2015.6.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/036308
 (87) 国際公開番号 W02013/155375
 (87) 国際公開日 平成25年10月17日 (2013.10.17)
 審査請求日 平成28年4月12日 (2016.4.12)
 (31) 優先権主張番号 61/624, 250
 (32) 優先日 平成24年4月14日 (2012.4.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 13/836, 356
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596118493
 アカデミア シニカ
 ACADEMIA SINICA
 台湾, タイペイ 11529, ナンカン,
 アカデミア ロード 128, セクション
 2
 128 Sec 2, Academia
 Road, Nankang, Taipei
 11529 TW
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏

最終頁に続く

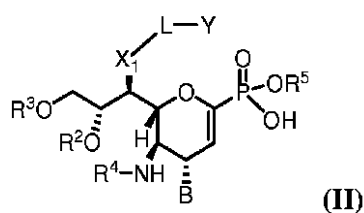
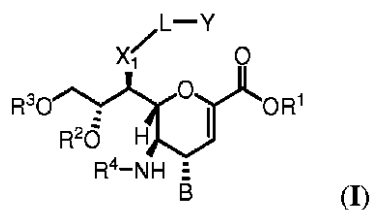
(54) 【発明の名称】 抗炎症活性でコンジュゲートされた増強された抗インフルエンザ剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) もしくは (II) :

【化 2 7】



(式中、

X_1 は $-O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-O(C=O)NH-$ 、 $-O(C=S)NH-$ 、 $-NH(C=O)NH-$ または $-NH(C=S)NH-$ であり、
 L は、結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $(CH_2)_nSCH_2C(O)-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ からなる群から選択されるリンカーであり、

n は 1～8 の整数（端値を含む）であり、

m は 1～4 の整数（端値を含む）であり、

X_1 は L と共有結合しており、

10

Y は、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク (aldlofenac)、アンフェナク、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブロムフェナク、5-ブromoサリチル酸アセテート、ブクロクス酸、ブチブフェン、コーヒー酸、カルプロフェン、クロモグリケート (chromoglycate)、シンメタシン、クリンダナク、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸、エンフェナム酸、エトドラク、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドザル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナク、フルフェナム酸、フルニキシム、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、1-ヒドロキシナフトエ酸、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソキセパック、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラジン、3, 4-メチレンジオキシ桂皮酸、メチアジン酸、モフェゾラク、モンテルカスト、ミコフェノール酸、ナプロキセン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール、オキサプロジン、ピラゾラク、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、スキシブタゾン、チアプロフェン酸、チノリジン酸、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラクからなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤であり、

20

Y は、前記非ステロイド系抗炎症剤中の酸性基を介して L と共有結合しており、

B は、アジド、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノまたは非置換もしくは置換グアニジノ、またはクロリド、ブロミド、ヨージド、アセテート、トリフルオロアセテート、ホスフェート、ジホスフェート、ナイトレート、サルフェート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、サリシレート、ヒドロキシナフトエート、フマレート、マレエート、ラクテート、マレート、スクシネート、タートレート、シトレート、グルタメートおよびグルコネートからなる群から選択されるアニオン性対イオンと対応する塩であり、

30

R^1 および R^5 は、それぞれの場合、独立に水素または任意選択で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

R^2 および R^3 は、それぞれの場合、独立に水素、任意選択で置換されたアルキルまたは任意選択で置換されたアシル基であり、

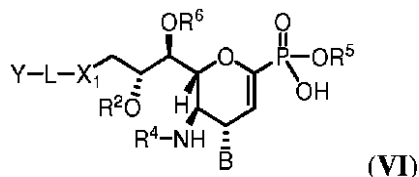
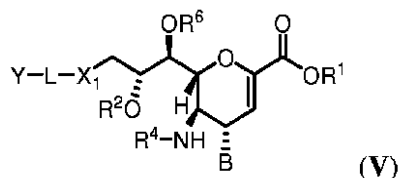
R^4 は $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ または $-SO_2CF_3$ である)
のいずれか一方の化合物または薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 2】

式 (V) もしくは (VI) :

【化 29】



10

(式中、

X_1 は $-O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-O(C=O)NH-$ 、 $-O(C=S)NH-$ 、 $-NH(C=O)NH-$ または $-NH(C=S)NH-$ であり、

L は、結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $(CH_2)_nSCH_2C(O)-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ からなる群から選択されるリンカーであり、

20

n は 1～8 の整数であり、

m は 1～4 の整数であり、

X_1 は L と共有結合しており、

Y は、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブロムフェナク、5-ブロモサリチル酸アセテート、ブクロクス酸、ブチブフェン、コーヒー酸、カルプロフェン、クロモグリケート、シンメタシン、クリンダナク、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸、エンフェナム酸、エトドラク、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドザル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナク、フルフェナム酸、フルニキシン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、1-ヒドロキシナフトエ酸、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソキセパック、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラジン、3, 4-メチレンジオキシ桂皮酸、メチアジン酸、モフェゾラク、モンテルカスト、ミコフェノール酸、ナプロキセン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール、オキサプロジン、ピラゾラク、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、スキシブタゾン、チアプロフェン酸、チノリジン酸、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラクからなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤であり、

30

40

Y は、前記非ステロイド系抗炎症剤中の酸性基を介して L と共有結合しており、

B は、アジド、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノまたは非置換もしくは置換グアニジノ、またはクロリド、ブロミド、ヨージド、アセテート、トリフルオロアセテート、ホスフェート、ジホスフェート、ナイトレート、サルフェート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、サリシレート、ヒドロキシナフトエート、フマレート、マレエート、ラクテート、マレート、スクシネート、タートレート、シトレート、グルタメートおよびグルコネートからなる群から選択されるアニオン性対イオンと対応する塩であり、

R^1 、 R^5 および R^6 は、それぞれの場合、独立に水素または任意選択で置換された C_{1-6} アルキルであり、

50

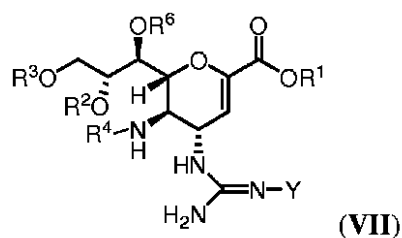
R^2 および R^3 は、それぞれの場合、独立に水素、任意選択で置換されたアルキルまたは任意選択で置換されたアシル基であり、

R^4 は $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ または $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ である) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

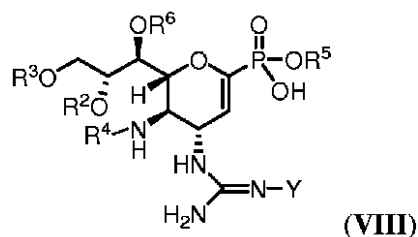
【請求項 3】

式 (VII) もしくは (VIII) :

【化 30】



10



20

(式中、

Y は、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブロムフェナク、5-ブロモサリチル酸アセテート、ブクロクス酸、ブチブフェン、コーヒー酸、カルプロフェン、クロモグリケート、シンメタシン、クリンダナク、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、3,4-ジヒドロキシ安息香酸、エンフェナム酸、エトドラク、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドザル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナク、フルフェナム酸、フルニキシシ、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、1-ヒドロキシナフトエ酸、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソキセパック、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラジン、3,4-メチレンジオキシ桂皮酸、メチアジン酸、モフェゾラク、モンテルカスト、ミコフェノール酸、ナプロキセン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール、オキサプロジン、ピラゾラク、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、スキシブタゾン、チアプロフェン酸、チノリジン酸、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラクからなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤であり、

30

R^1 、 R^5 および R^6 は、それぞれの場合、独立に水素または任意選択で置換された C_{1-6} アルキルであり、

40

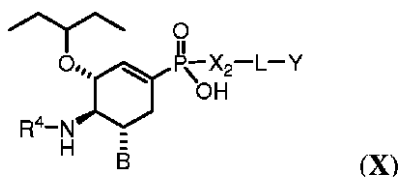
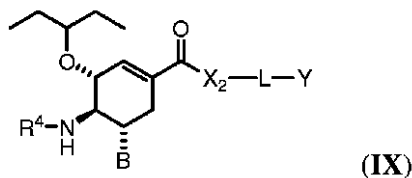
R^2 および R^3 は、それぞれの場合、独立に水素、任意選択で置換されたアルキルまたは任意選択で置換されたアシル基であり、

R^4 は $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ または $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ である) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

式 (IX) もしくは (X) :

【化 3 1】



10

(式中、

 X_2 は $-O-$ または $-NH-$ であり、 X_2 は L と共有結合しており、

L は、結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $(CH_2)_nSCH_2C(O)-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ からなる群から選択されるリンカーであり、

20

n は 1 ～ 8 の整数であり、

m は 1 ～ 4 の整数であり、

Y は、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブロムフェナク、5-ブロモサリチル酸アセテート、ブクロクス酸、ブチブフェン、コーヒー酸、カルプロフェン、クロモグリケート、シンメタシン、クリンダナク、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸、エンフェナム酸、エトドラク、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドザル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナク、フルフェナム酸、フルニキシン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソキセパック、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラジン、3, 4-メチレンジオキシ桂皮酸、メチアジン酸、モフェゾラク、モンテルカスト、ミコフェノール酸、ナプロキセン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール、オキサプロジン、ピラゾラク、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、スキシブタゾン、チアプロフェン酸、チノリジン酸、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラクからなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤であり、

30

40

Y は、前記非ステロイド系抗炎症剤中の酸性基を介して L と共有結合しており、

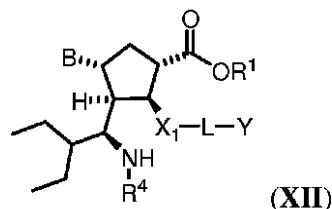
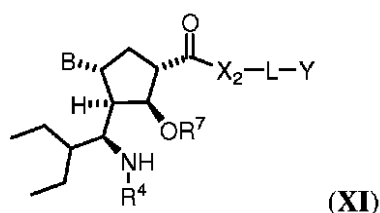
B は、アジド、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノまたは非置換もしくは置換グアニジノ、またはクロリド、ブロミド、ヨージド、アセテート、トリフルオロアセテート、ホスフェート、ジホスフェート、ナイトレート、サルフェート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、サリシレート、ヒドロキシナフトエート、フマレート、マレエート、ラクテート、マレート、スクシネート、タートレート、シトレート、グルタメートおよびグルコネートからなる群から選択されるアニオン性対イオンと対応する塩であり、

R^4 は $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ または $-SO_2CF_3$ である)
 の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

50

式 (X I) もしくは (X I I) :
【化 3 2】



10

(式中、

X_1 は $-O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-O(C=O)NH-$ 、 $-O(C=S)NH-$ 、 $-NH(C=O)NH-$ または $-NH(C=S)NH-$ であり、

20

X_2 は $-O-$ または $-NH-$ であり、

X_1 または X_2 は L と共有結合しており、

L は、結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $(CH_2)_nSCH_2C(O)-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ からなる群から選択されるリンカーであり、

n は 1 ～ 8 の整数であり、

m は 1 ～ 4 の整数であり、

Y は、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブロムフェナク、5-ブロモサリチル酸アセテート、ブクロクス酸、ブチブフェン、コーヒー酸、カルプロフェン、クロモグリケート、シンメタシン、クリンダナク、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、3,4-ジヒドロキシ安息香酸、エンフェナム酸、エトドラク、フェルピナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドザル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナク、フルフェナム酸、フルニキシナ、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、1-ヒドロキシナフトエ酸、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソキセパック、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラジン、3,4-メチレンジオキシ桂皮酸、メチアジン酸、モフェゾラク、モンテルカスト、ミコフェノール酸、ナプロキセン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール、オキサプロジン、ピラゾラク、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、スキズタゾン、チアプロフェン酸、チノリジン酸、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラクからなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤であり、

30

40

Y は、前記非ステロイド系抗炎症剤中の酸性基を介して L と共有結合しており、

B は、アジド、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノまたは非置換もしくは置換グアニジノ、またはクロリド、ブロミド、ヨージド、アセテート、トリフルオロアセテート、ホスフェート、ジホスフェート、ナイトレート、サルフェート、ベンゼンスルホネート

50

、ベンゾエート、サリシレート、ヒドロキシナフトエート、フマレート、マレエート、ラクテート、マレート、スクシネート、タートレート、シトレート、グルタメートおよびグルコネートからなる群から選択されるアニオン性対イオンと対応する塩であり、

R^1 および R^7 は、それぞれの場合、独立に水素または任意選択で置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

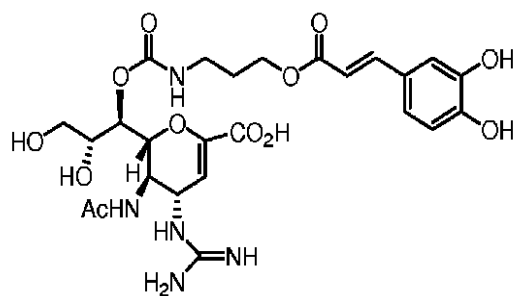
R^4 は $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ または $-SO_2CF_3$ である) の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

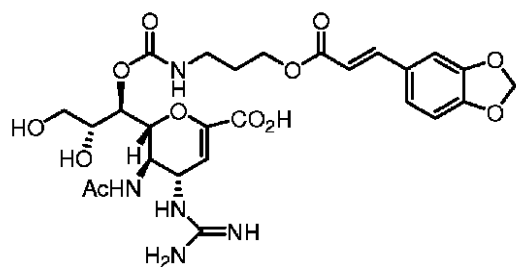
前記化合物が、

【化 3 3】

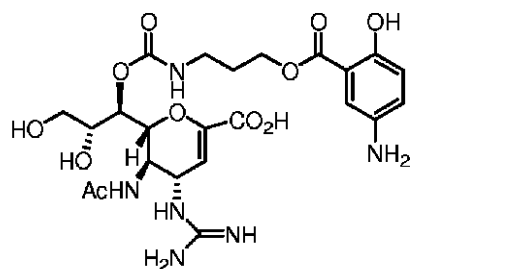
10



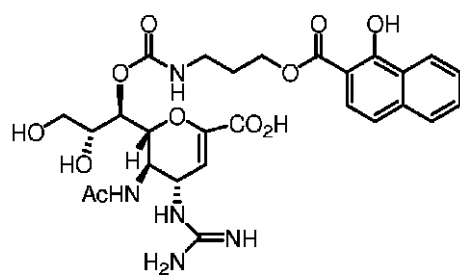
20



30

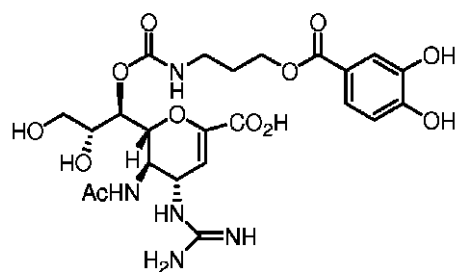


【化 3 4】



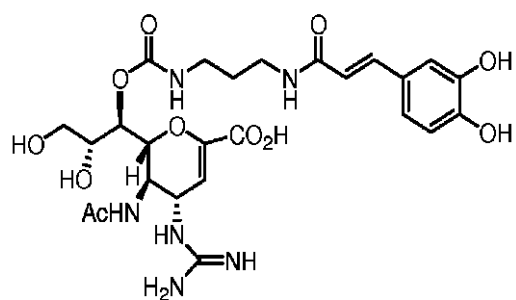
,

10



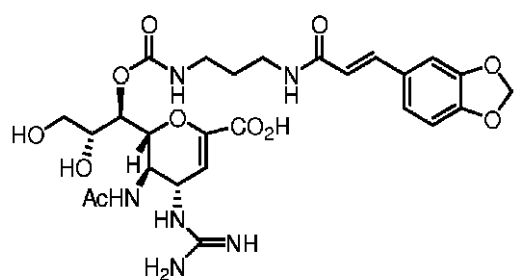
,

20



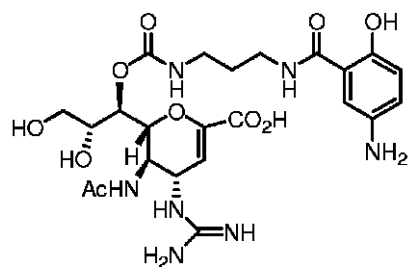
,

30

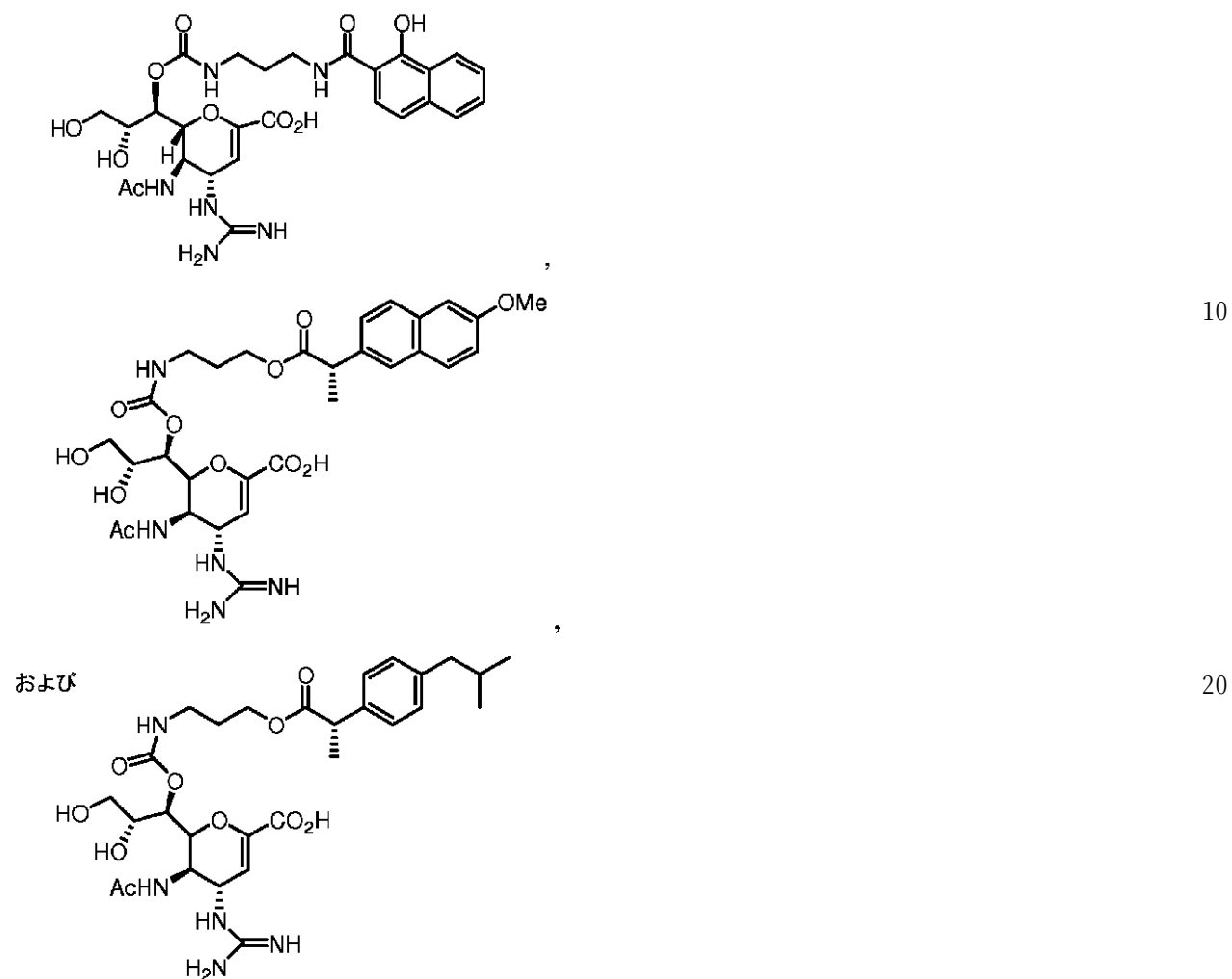


,

40



【化 3 5】



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記リンカーが、エステラーゼによって切断可能である、請求項 1 または 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記リンカーが、エステラーゼによって切断可能でない、請求項 1 または 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記リンカーが、リソソーム中で切断可能である、請求項 1 または 6 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記リンカーが、リソソーム中で切断可能でない、請求項 1 または 6 に記載の化合物。

【請求項 11】

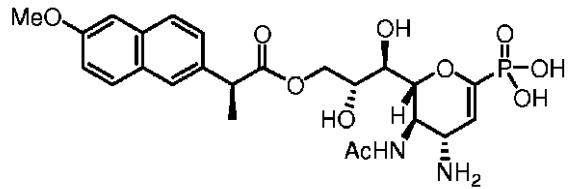
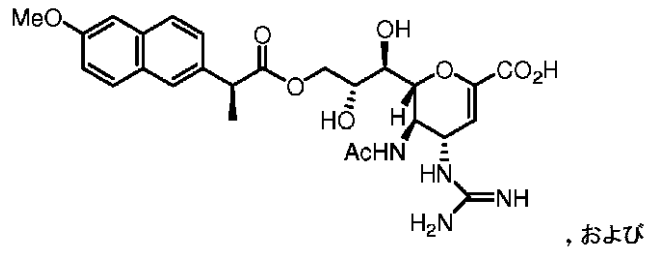
前記化合物が、

30

20

40

【化 3 7】



10

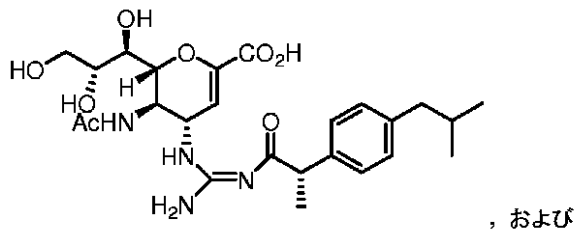
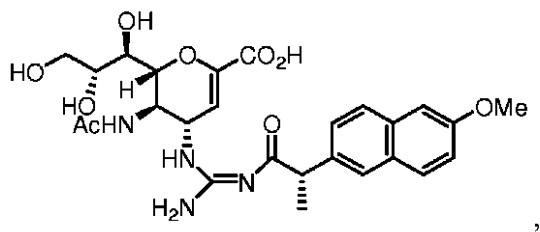
からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

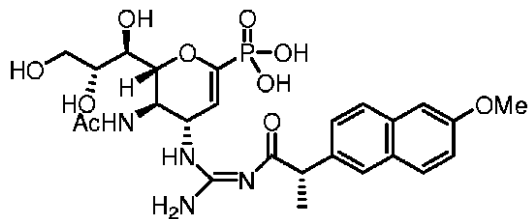
前記化合物が、

20

【化 3 8】



30



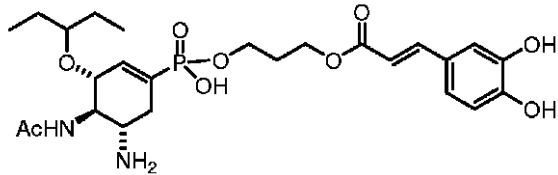
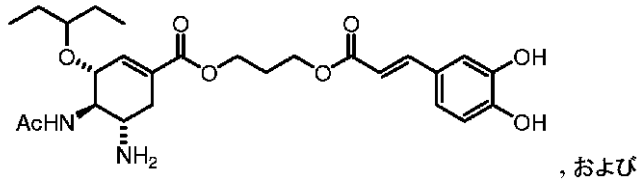
40

からなる群から選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

前記化合物が、

【化 3 9】



10

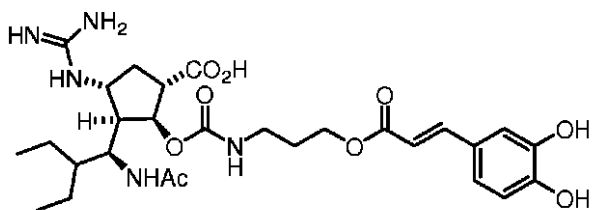
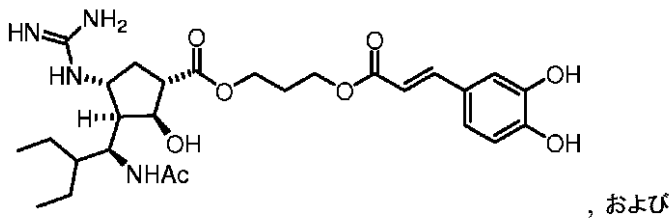
からなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

前記化合物が、

【化 4 0】

20



30

からなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

インフルエンザウイルスと炎症とを同時に阻害するための二重活性医薬組成物であって、前記組成物は、

請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、および

40

薬学的に許容される添加剤

を含む、医薬組成物。

【請求項 1 6】

被験体におけるインフルエンザ感染症を処置するのに使用するための医薬組成物であって、

請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、および

薬学的に許容される添加剤

を含む、医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記抗インフルエンザ剤が、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼ阻害剤である、

50

請求項 1 5 または 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記抗炎症剤が、炎症性サイトカイン阻害剤である、請求項 1 5 または 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記医薬組成物は、ヒトインフルエンザウイルスと鳥インフルエンザウイルスとの両方を阻害することにおいて使用するためのものである、請求項 1 5 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記医薬組成物は、インフルエンザウイルスの H 1 N 1 株および H 5 N 1 株の少なくとも 1 つを阻害することにおいて使用するためのものである、請求項 1 5 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記ノイラミニダーゼが、野生型ノイラミニダーゼである、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記ノイラミニダーゼが、オセルタミビル耐性である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記被験体が、インフルエンザウイルス感染症を有すると疑われるか、またはその危険性がある、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

被験体におけるインフルエンザ感染症の処置のための医薬品の製造のための請求項 1 に記載の化合物または請求項 1 5 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 2 5】

前記被験体が、インフルエンザウイルス感染症を有すると疑われるか、またはその危険性がある、請求項 2 4 に記載の化合物または医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願への相互参照

本願は、2013年3月15日に出願された米国特許出願第13／836,356号、および2012年4月14日に出願された米国仮特許出願第13／836,356号への優先権を主張し、これらの出願の各々の内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は抗ウイルス治療の分野に関する。特に、本発明は、インフルエンザウイルス感染症を対象とする二機能性治療薬に関し、その治療薬物は抗炎症剤とコンジュゲートされた抗インフルエンザ部分を含む。

【背景技術】

【0 0 0 3】

発明の背景

インフルエンザは、重大な健康問題を引き起こす呼吸器感染症である。A／H5N1鳥インフルエンザの世界的な広がりおよび2009年における新型A／H1N1ヒトインフルエンザの大流行は、世界的規模のインフルエンザパンデミックの可能性の社会的認識を増大させた。H5N1インフルエンザウイルスは、季節性インフルエンザや汎発性のH1N1／2009株より急速に複製されるようである。マクロファージのH5N1ウイルス感染は、炎症性サイトカインおよびケモカインの強発現、すなわちサイトカインストームも引き起こす（Lee, S. M. Y. ら、J. Infect. Dis. 20

10

20

30

40

50

08年、198巻、525頁；Woo, P. C. Y. ら、J. Infect. Dis. 2010年、201巻、346頁）。

【0004】

H5N1ウイルス感染症の患者において、腫瘍壊死因子（TNF）- α およびインターフェロン（IFN）- β/γ の誘発が、肺胞および気管支上皮細胞で観察されている（Yuen, K. Y. ら、Hong Kong Med. J. 11巻、189頁（2005年））。他のサイトカイン、例えばインターロイキン（例えば、IL-6およびIL-10）、IFN誘導性ケモカイン（例えば、IP-10、MIGおよびMIG-1）も、H5N1ウイルス感染患者において高レベルで見出されている（de Jong, M. D. ら、Nat Med 2005年、11巻、189頁）。インフルエンザH5N1に感染したヒトの高い死亡率は、ノイラミニダーゼ（NA）阻害剤、例えばオセルタミビルに対するウイルスの応答性不良および激しいサイトカインストームの過度の誘発に起因している（Peiris, J. S. M. ら、Lancet 2004年、363巻、617頁；Geiler, J., Med. Microbiol. Immunol. 2011年、200巻、53頁）。H5N1ウイルス感染マウスの抗炎症剤単独での処置は炎症性サイトカインを阻害することができるが（Fedson, D. S. Influenza Other Resp. 2009年、3巻、129頁）、感染マウスの死亡率は低下しない（Carter, M. J. A J. Med. Microbiol. 2007年、56巻、875頁；Salomon, R. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2007年、104巻、12479頁）。

【0005】

インフルエンザのための単一抗ウイルス薬での単剤療法は、急速に増大する薬物耐性のため効能は限定される可能性がある（Baz, M. ら、New Engl. J. Med. 2009年、361巻、2296頁）。さらに、制御されないウイルス誘発サイトカインは、H5N1鳥インフルエンザウイルスに感染したヒトに高い死亡率をもたらす可能性がある。

【0006】

異なるアプローチでは、異なるウイルスタンパク質または宿主免疫反応を標的とする2つ以上の薬物からなる併用化学療法は、相加的または相乗的な抗ウイルス活性を提供することができ（Govorkova, E. A. & Webster, R. G. Viruses 2010年、2巻、1510頁）、したがって単剤療法での薬物耐性のリスクを軽減することができる。

ザナミビル（ZA）は、市場でRelenza（商標）として公知の強力なインフルエンザウイルスノイラミニダーゼ（NA）阻害剤であり（Ryan, D. M. ら、Antimicrob. Agents Chemother. 1994年、38巻、2270頁）、ザナミビルに対するウイルスの抵抗性はほとんどない（Collins, P. J. ら、Nature 2008年、453巻、1258～1261頁）。抗炎症性コルチコステロイドであるトリアムシノロンと併用したザナミビルが、H3N2ウイルス感染症の処置に適用されている（Ottolini, M. ら、Pediatr. Pulmonol. 2003年、36巻、290頁）。他の研究では（Zheng, B. J. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008年、105巻、8091頁）、ザナミビルと免疫調節薬（セレコキシブ（celecoxib）およびメサラジン）の三者併用（triple combination）を施された強毒性のH5N1ウイルス（1000LD₅₀）感染マウスは、ザナミビル単独での処置と比較して、より良好な生存率を示した。この高い治療効果は、相乗的な抗ウイルス活性およびサイトカイン抑制に起因し得る。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

10

20

30

40

50

【非特許文献1】Lee, S. M. Y. ら、J. Infect. Dis. 2008年、198巻、525頁

【非特許文献2】Woo, P. C. Y. ら、J. Infect. Dis. 2010年、201巻、346頁

【非特許文献3】Yuen, K. Y. ら、Hong Kong Med. J. 11巻、189頁（2005年）

【非特許文献4】de Jong, M. D. ら、Nat Med 2005年、11巻、189頁

【非特許文献5】Peiris, J. S. M. ら、Lancet 2004年、363巻、617頁

【非特許文献6】Geiler, J., Med. Microbiol. Immunol. 2011年、200巻、53頁

【非特許文献7】Fedson, D. S. Influenza Other Resp. 2009年、3巻、129頁

【非特許文献8】Carter, M. J. A J. Med. Microbiol. 2007年、56巻、875頁

【非特許文献9】Salomon, R. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2007年、104巻、12479頁

【非特許文献10】Baz, M. ら、New Engl. J. Med. 2009年、361巻、2296頁

【非特許文献11】Govorkova, E. A. & Webster, R. G. Viruses 2010年、2巻、1510頁

【非特許文献12】Ryan, D. M. ら、Antimicrob. Agents Chemother. 1994年、38巻、2270頁

【非特許文献13】Collins, P. J. ら、Nature 2008年、453巻、1258～1261頁

【非特許文献14】Ottolini, M. ら、Pediatr. Pulmonol. 2003年、36巻、290頁

【非特許文献15】Zheng, B. J. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008年、105巻、8091頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、抗インフルエンザ部分と炎症性サイトカインを抑制する部分のコンジュゲーションによって形成される、インフルエンザウイルス感染症の予防、処置および治療のためのより新しく相乗的に効果的な二機能性薬物のニーズがある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

発明の要旨

本発明は、二重標的化され二機能性の抗インフルエンザ活性を有する化合物を提供する。提供される化合物は一般に、1つまたは複数の抗炎症剤と1つまたは複数の抗インフルエンザ剤のコンジュゲーションによって形成される。本発明による例示的な化合物は、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼおよび炎症性サイトカインの抑制の同時阻害のためのコヒー酸（CA）担持ザナミビル（ZA）コンジュゲートZA-7-CA（1）、ZA-7-CA-アミド（7）およびZA-7-Nap（43）を含む。これらの改善された抗インフルエンザコンジュゲート化合物の調製を本明細書で説明する。本出願は、合成二機能性ZAコンジュゲートが、H1N1またはH5N1インフルエンザウイルスに致命的に感染したマウスの防護に対して相乗的に作用することも実証する。予想外に、ZA-7-CA、ZA-7-CA-アミドおよびZA-7-Napコンジュゲートの効能は、ZAと抗炎症剤の併用療法よりずっと大きいことが見出された。

10

20

30

40

50

【0010】

一態様では、本発明は、コンジュゲート43～51などの、ノイラミニダーゼ阻害剤および抗炎症剤から誘導されたキメラ化合物（例えば、図2に示されているものを参照されたい）を提供する。

【0011】

別の態様では、本発明は、1つまたは複数の抗炎症剤を1つまたは複数の抗炎症剤とコンジュゲートさせることによる二重標的化された抗インフルエンザ化合物を提供する。ある特定の実施形態では、抗炎症剤はザナミビル（ZA）、ホスホノーザナミビル（PZA）、オセルタミビル（OS）、タミホスホル（TP）またはペラミビル（PE）である。ある特定の実施形態では、抗炎症剤はコーヒー酸（CA）、メサラジン（ME）、ナプロキセン（Nap）およびイブプロフェン（Ibu）である。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼおよび炎症性サイトカインの抑制を同時に阻害する。これらの抗インフルエンザコンジュゲートは相乗効果を示して、インフルエンザ感染症に対する細胞およびマウスの顕著な防護を提供する。ザナミビルコンジュゲート、特にZA-7-CA（1）およびZA-7-CA-アミド（7）コンジュゲートの低用量（ $1.2 \mu\text{mol/kg}$ /日未満）での経鼻投与は、H1N1またはH5N1インフルエンザウイルスに致死的に感染したマウスの防護において、ZAと抗炎症剤での併用療法より高い効果を示した。

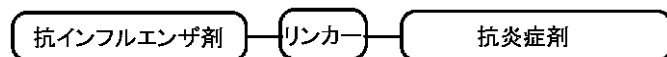
10

【0012】

別の態様では、本発明は、第1の部分および第2の部分を含むキメラ二機能性化合物を提供する。ある特定の実施形態では、第1の部分は抗インフルエンザ剤である。ある特定の実施形態では、第2の部分は抗炎症剤または抗酸化部分である。ある特定の実施形態では、第1の部分と第2の部分はリンカーを介してコンジュゲートされる。ある特定の実施形態では、抗インフルエンザ剤と抗炎症剤は、式（A）のようにリンカーを介してコンジュゲートされる。ある特定の実施形態では、リンカーは、2～12個の炭素原子および／またはN、OおよびSから選択される0～5個のヘテロ原子を含む。

20

【化1】



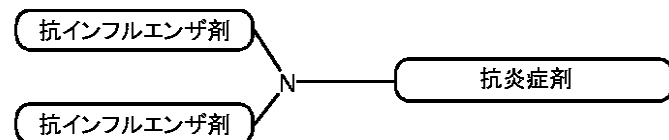
式(A)

30

【0013】

いくつかの実施形態では、2つ以上（例えば、2つ）の抗インフルエンザ剤を、1つの抗炎症剤とリンカーを介してコンジュゲートさせることができる。一例を以下に示す。

【化2】

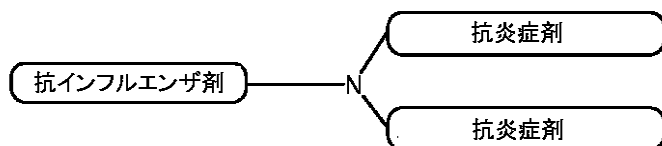


40

【0014】

他の実施形態では、1つの抗インフルエンザ剤を、1つまたは複数の抗炎症剤とリンカーを介してコンジュゲートさせることができる。一例を以下に示す。

【化 3】

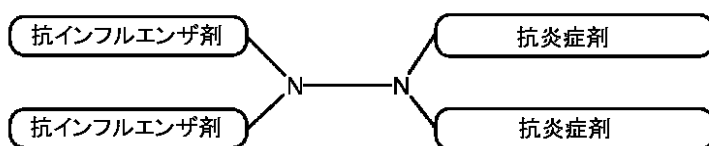


【0015】

さらに他の実施形態では、複数の抗インフルエンザ剤を、複数の抗炎症剤とリンカーを介してコンジュゲートさせることができる。以下に一例を示す。

10

【化 4】



【0016】

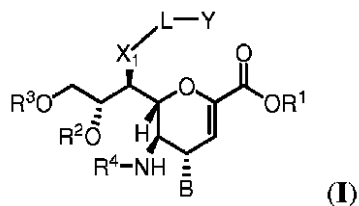
いくつかの実施形態では、抗炎症剤は非ステロイド系抗炎症剤である。特定の実施形態では、非ステロイド系抗炎症剤は酸性抗炎症剤である。いくつかの実施形態では、抗インフルエンザ剤は、ザナミビル (Z A)、ホスホノーザナミビル (P Z A)、オセルタミビル (O S)、タミホスホル (T P) またはペラミビル (P E) の誘導体である。

20

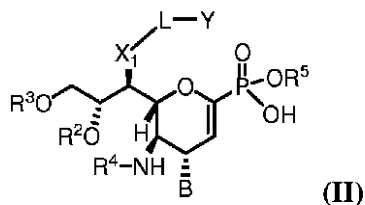
【0017】

別の態様では、式 (A) の化合物は、式 (I) もしくは式 (II) :

【化 5】



30



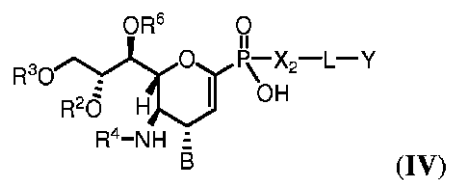
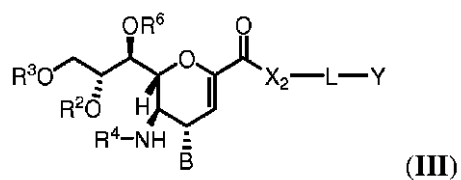
40

の化合物または薬学的に許容されるその塩であり、式中、 X_1 、 L 、 Y 、 B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は本明細書で定義する通りである。

【0018】

別の態様では、提供される化合物は式 (III) もしくは (IV) :

【化 6】



10

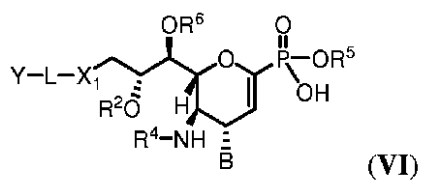
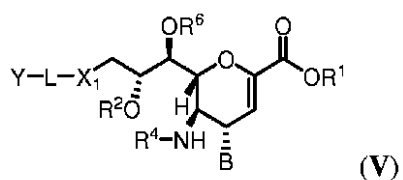
の化合物または薬学的に許容されるその塩であり、式中、 X_2 、 L 、 Y 、 B 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 は本明細書で定義する通りである。

【0019】

別の態様では、提供される化合物は式 (V) もしくは (VI) :

【化 7】

20



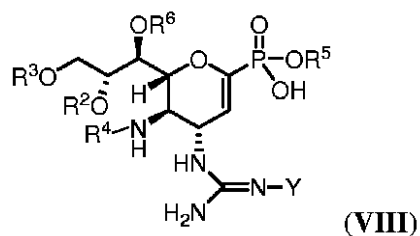
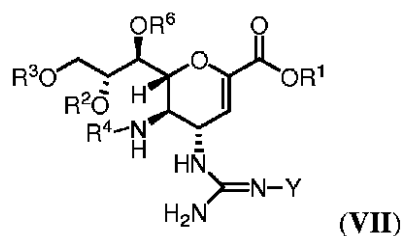
30

の化合物または薬学的に許容されるその塩であり、式中、 X_1 、 L 、 Y 、 B 、 R^2 、 R^4 および R^6 は本明細書で定義する通りである。

【0020】

別の態様では、提供される化合物は式 (VII) もしくは (VIII) :

【化 8】



10

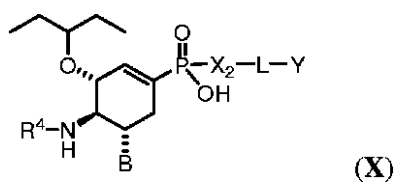
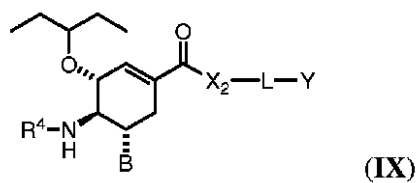
の化合物または薬学的に許容されるその塩であり、式中、Y、B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は本明細書で定義する通りである。

【0021】

別の態様では、提供される化合物は式 (IX) もしくは (X) :

【化 9】

20



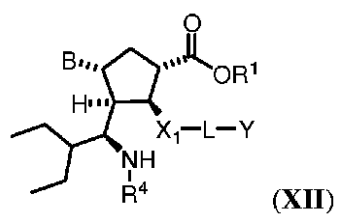
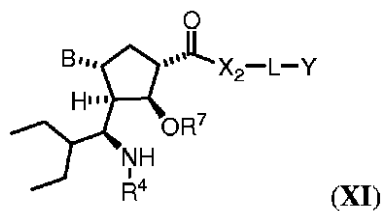
30

の化合物または薬学的に許容されるその塩であり、式中、X₂、L、Y、B および R⁴ は本明細書で定義する通りである。

【0022】

別の態様では、提供される化合物は式 (XI) もしくは (XII) :

【化 1 0】



10

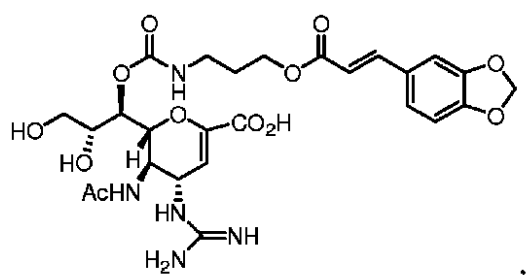
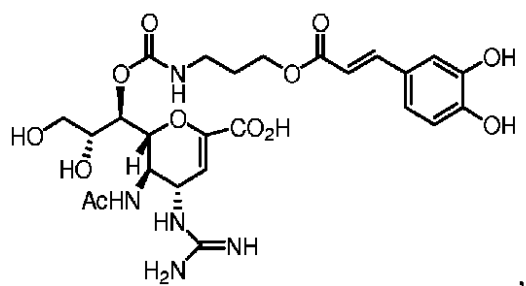
の化合物または薬学的に許容されるその塩であり、式中、 X_1 、 L 、 Y 、 B 、 R^1 および R^4 は本明細書で定義する通りである。

【0023】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は以下の式：

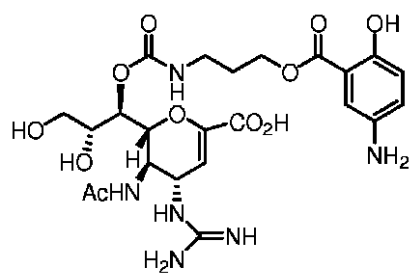
【化 1 1】

20



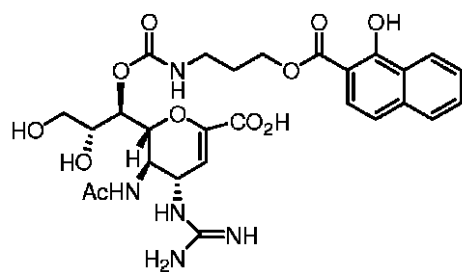
30

【化 1 2】



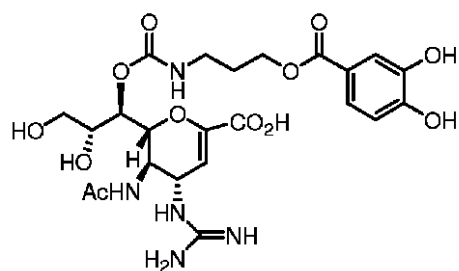
,

10



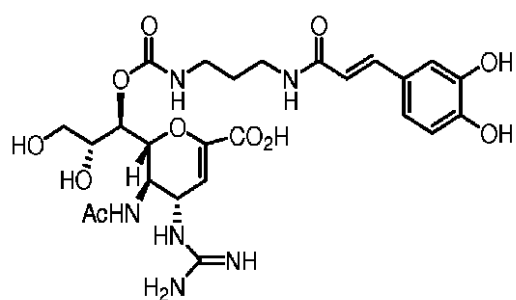
,

20



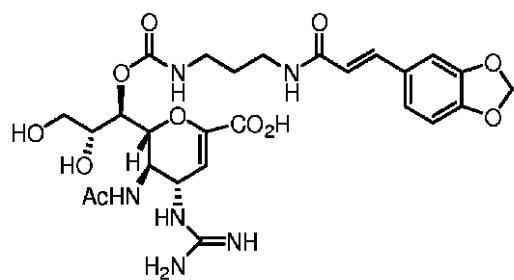
,

30

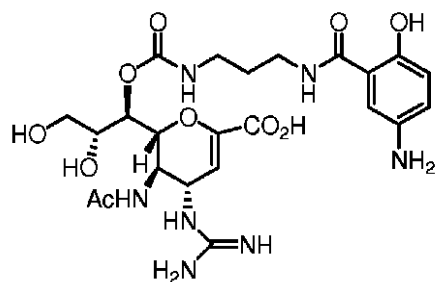


,

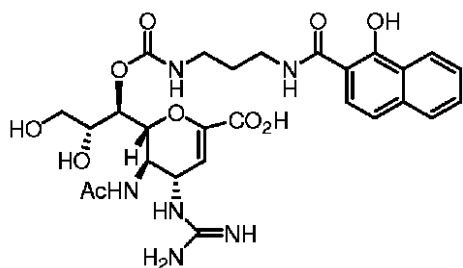
40



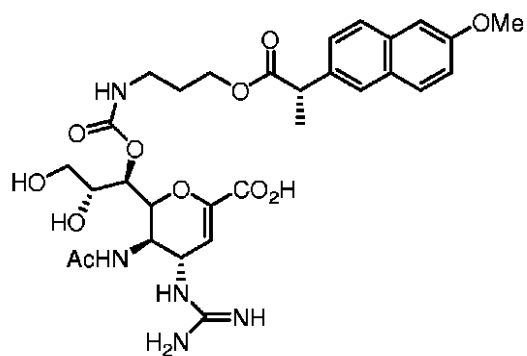
【化 1 3】



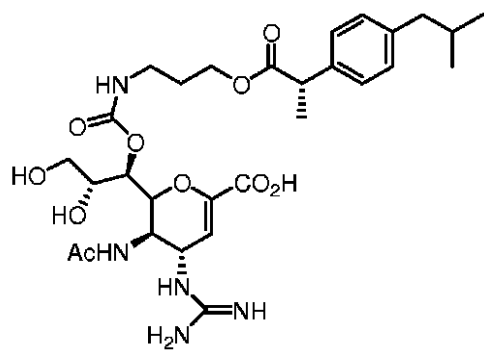
10



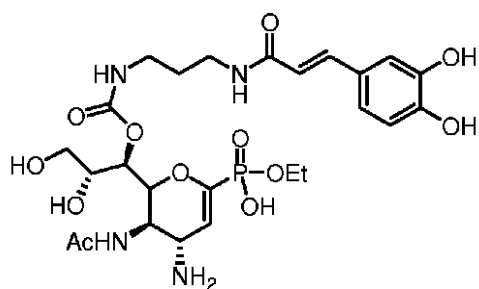
20



30



, および



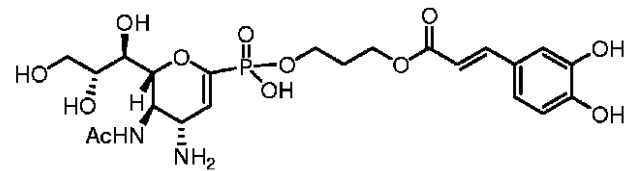
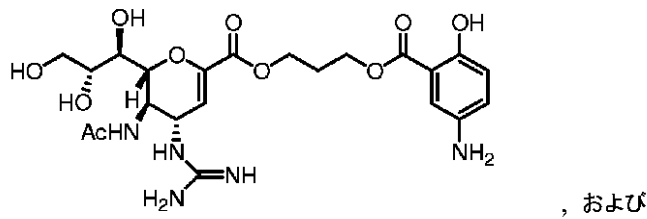
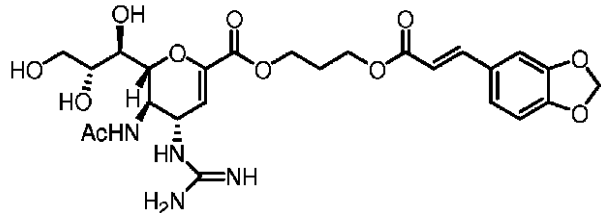
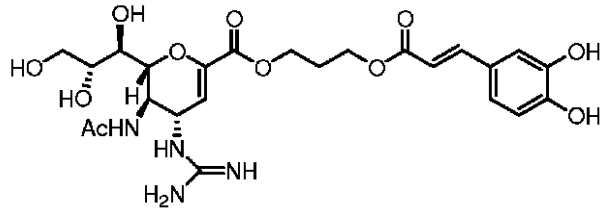
40

のいずれか 1 つである。

【0024】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、

【化 1 4】

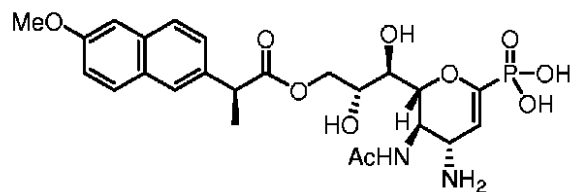
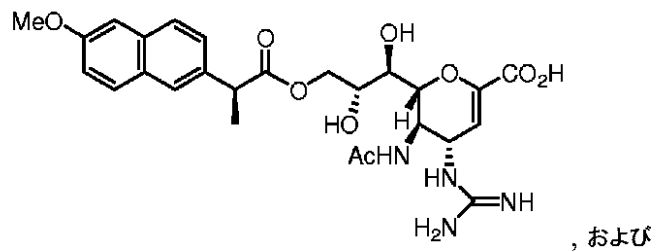


からなる群から選択される。

【 0 0 2 5】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、

【化 1 5】

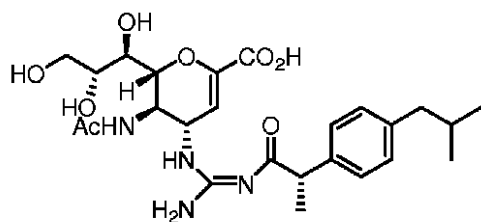
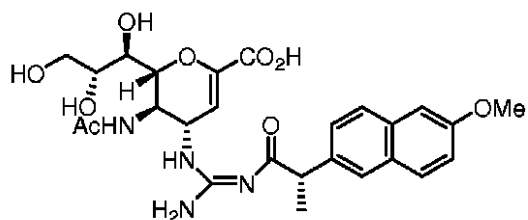


からなる群から選択される。

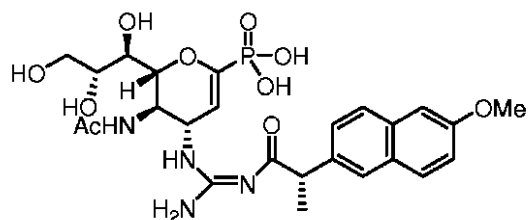
【 0 0 2 6】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、

【化 1 6】



, および

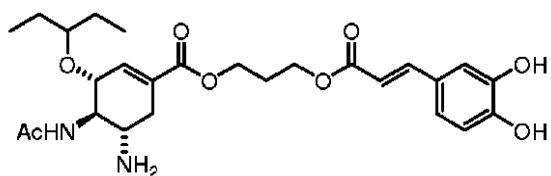


からなる群から選択される。

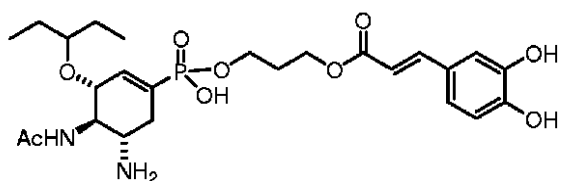
【0027】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、

【化 1 7】



, および



からなる群から選択される。

【0028】

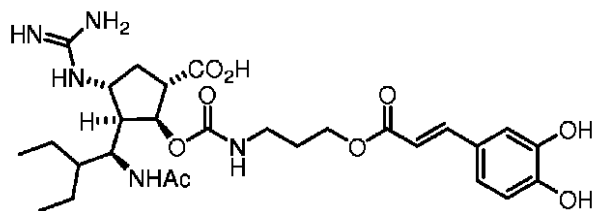
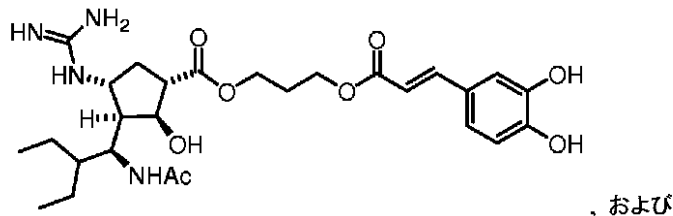
いくつかの実施形態では、提供される化合物は、

10

20

30

【化 18】



10

からなる群から選択される。

【0029】

別の態様では、本発明は、式(A)の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識した誘導体もしくはプロドラッグおよび任意選択の薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態では、本明細書で説明する医薬組成物は、治療有効量の式(A)の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識した誘導体もしくはプロドラッグを含む。ある特定の実施形態では、提供される医薬組成物は、インフルエンザウイルスと炎症を同時に阻害する。

20

【0030】

いくつかの実施形態では、医薬組成物はインフルエンザウイルスノイラミニダーゼを阻害する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は炎症性サイトカインを阻害する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は等量の非コンジュゲート型インフルエンザウイルス阻害剤および非コンジュゲート型抗炎症剤を含む組成物で観察される阻害より高いレベルでインフルエンザウイルスノイラミニダーゼおよび炎症性サイトカインを阻害する。

【0031】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、ヒトインフルエンザウイルス株と鳥インフルエンザウイルス株の両方と結合する。いくつかの実施形態では、式(A)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、インフルエンザウイルスのH1N1株およびH5N1株の少なくとも1つと結合する。

30

【0032】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼタンパク質と結合する。いくつかの実施形態では、ノイラミニダーゼは野生型である。いくつかの実施形態では、ノイラミニダーゼはオセルタミビル耐性である。

【0033】

別の態様では、本発明は、それを必要とする被験体に、治療有効量の式(A)のいずれかによる化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することによって、インフルエンザ感染症を処置または防止する方法を提供する。いくつかの実施形態では、投与は、インフルエンザ感染症の症状が軽減、緩和または終了するまで続行される。インフルエンザ感染症を処置するのに使用するための医薬組成物であって、本明細書で説明するような式(A)の化合物の1つまたは複数および薬学的に許容される担体を含む組成物、ならびにインフルエンザ感染症を処置するのに使用する医薬品を製造するためのそうした化合物の使用も本開示の範囲内である。

40

【0034】

別の態様では、本発明は、式(A)の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和

50

物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識した誘導体もしくはプロドラッグあるいはその医薬組成物を含むキットを提供する。本発明のキットは、単一用量または複数用量の式(A)の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識した誘導体もしくはプロドラッグあるいはその医薬組成物を含むことができる。提供されるキットは、インフルエンザ感染症の処置および／または防止に有用である可能性がある。ある特定の実施形態では、本明細書で説明するキットは、式(A)の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識した誘導体もしくはプロドラッグあるいはその医薬組成物を投与するための取扱説明書をさらに含む。キットは、被験体または医療専門家のための使用または処方情報を説明する添付情報も含むことができる。そうした情報は、米国食品医薬品局(FDA)などの監督官庁によって要求される可能性がある。キットは、化合物または組成物を投与するためのデバイス、例えば眼内投与のための点滴器または非経口投与のための注射器を任意選択で備えることもできる。

10

【0035】

本発明のある特定の実施形態の詳細をここで示す。本発明の他の特徴、対象および利点は詳細な説明、図面、実施例および特許請求の範囲から明らかである。

定義

化学的定義

【0036】

具体的な官能基および化学的用語の定義を以下でより詳細に説明する。化学元素はPeriodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics、第75版(内表紙)にしたがって特定され、具体的な官能基は一般にそこに記述されているように定義される。さらに、有機化学の一般的原理ならびに特定の官能性部分および反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito、1999年; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry、第5版、John Wiley & Sons, Inc., New York、2001年; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York、1989年; および Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis、第3版、Cambridge University Press, Cambridge、1987年に記載されている。

20

30

【0037】

本明細書で説明する化合物は1つまたは複数の不斉中心を含むことができ、したがって種々の立体異性形態、例えば鏡像異性体および／またはジアステレオマーで存在することができる。例えば、本明細書で説明する化合物は個々の鏡像異性体、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態であってよく、あるいはラセミ混合物および1つまたは複数の立体異性体が豊富にある混合物を含む立体異性体の混合物の形態であってもよい。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む当業者に公知の方法で混合物から単離することができる;あるいは、好ましい異性体を不斉合成で調製することができる。例えば、Jacquesら、Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York、1981年); Wilenら、Tetrahedron 33巻: 2725頁(1977年); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill, NY、1962年); および Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 26

40

50

8頁(1972年のE. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame)を参照されたい。本発明は化合物を、追加的に、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、あるいは種々の異性体の混合物として包含する。

【0038】

値の範囲が挙げられている場合、それは、その範囲に各値および下位範囲を包含するものとする。例えば、「 $C_1 \sim 6$ アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_2 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 4$ 、 $C_2 \sim 3$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 5$ 、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_4 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 5$ および $C_5 \sim 6$ アルキルを包含するものとする。

10

【0039】

本明細書で用いる「脂肪族」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび炭素環式基を指す。同様に、本明細書で用いる「ヘテロ脂肪族」という用語は、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルおよび複素環式基を指す。

【0040】

本明細書で用いる「アルキル」は、1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状の飽和炭化水素基の基(「 $C_1 \sim 10$ アルキル」)を指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～9個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 9$ アルキル」)。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～8個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 8$ アルキル」)。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～7個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 7$ アルキル」)。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～6個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 6$ アルキル」)。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～5個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 5$ アルキル」)。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～4個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 4$ アルキル」)。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～3個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 3$ アルキル」)。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～2個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 2$ アルキル」)。いくつかの実施形態では、アルキル基は1個の炭素原子を有する(「 C_1 アルキル」)。いくつかの実施形態では、アルキル基は2～6個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 6$ アルキル」)。 $C_1 \sim 6$ アルキル基の例には、メチル(C_1)、エチル(C_2)、*n*-プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、*n*-ブチル(C_4)、*tert*-ブチル(C_4)、*sec*-ブチル(C_4)、イソブチル(C_4)、*n*-ペンチル(C_5)、3-ペンタニル(C_5)、アミル(C_5)、ネオペンチル(C_5)、3-メチル-2-ブタニル(C_5)、第三アミル(C_5)および *n*-ヘキシル(C_6)が含まれる。アルキル基の追加的な例には、*n*-ヘプチル(C_7)、*n*-オクチル(C_8)などが含まれる。別段の指定のない限り、アルキル基は、それぞれの場合、独立に、置換されていないか(「非置換アルキル」)または1つもしくは複数の置換基で置換されている(「置換アルキル」)。ある特定の実施形態では、アルキル基は非置換 $C_1 \sim 10$ アルキル(例えば、 $-CH_3$)である。ある特定の実施形態では、アルキル基は置換 $C_1 \sim 10$ アルキルである。

20

30

【0041】

本明細書で用いる「ハロアルキル」は、水素原子の1つもしくは複数のハロゲン、例えばフルオロ、ブロモ、クロロまたはヨードで独立に置き換えられている本明細書で定義されるような置換アルキル基である。「ペルハロアルキル」はハロアルキルのサブセットであり、水素原子のすべてがハロゲン、例えばフルオロ、ブロモ、クロロまたはヨードで独立に置き換えられているアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は1～8個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 8$ ハロアルキル」)。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は1～6個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル」)。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は1～4個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル」)。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は1～3個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル」)。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は1～2個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル」)。いくつかの実施形態では、ハロア

40

50

ルキル水素原子のすべてがフルオロで置き換えられて、ペルフルオロアルキル基を提供している。いくつかの実施形態では、ハロアルキル水素原子のすべてがクロロで置き換えられて、「ペルクロロアルキル」基を提供している。ハロアルキル基の例には、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CF_2Cl$ などが含まれる。

【0042】

上記から理解されるように、本明細書で定義されるようなアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール基は、ある特定の実施形態では、任意選択で置換されている。任意選択で置換されている基は、置換されていても置換されていなくてもよい基（例えば、「置換」または「非置換」アルキル、「置換」または「非置換」アルケニル、「置換」または「非置換」アルキニル、「置換」または「非置換」ヘテロアルキル、「置換」または「非置換」ヘテロアルケニル、「置換」または「非置換」ヘテロアルキニル、「置換」または「非置換」カルボシクリル、「置換」または「非置換」ヘテロシクリル、「置換」または「非置換」アリールあるいは「置換」または「非置換」ヘテロアリール基）を指す。一般に、「置換（された）（substituted）」という用語は、基の上に存在する少なくとも1つの水素が、許容される置換基、例えば置換によって安定化合物、例えば転位、環化、脱離または他の反応などの変換を自然発生的に受けられない化合物がもたらされる置換基で置き換えられていることを意味する。別段の指定のない限り、「置換された」基は、基の1つまたは複数の置換可能な位置で置換基を有しており、所与の任意の構造中で2つ以上位置が置換されている場合、置換基は各位置で同じかまたは異なっている。「置換された」という用語は、有機化合物のすべての許容される置換基、安定化合物の形成をもたらす本明細書で説明する置換基のいずれかでの置換を含むものと考えられる。本発明は、安定化合物へ到達するためにそうしたあらゆる組合せを考慮する。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、および／またはヘテロ原子の原子価を満足し安定部分の形成をもたらす本明細書で説明するような任意の適切な置換基を有することができる。

【0043】

本明細書で用いる「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素（フルオロ、 $-F$ ）、塩素（クロロ、 $-Cl$ ）、臭素（ブロモ、 $-Br$ ）またはヨウ素（ヨード、 $-I$ ）を指す。

【0044】

本明細書で用いる「対イオン」は、電子的中性を維持するために、正の電荷を帯びた四級アミンと会合している負の電荷を帯びた基である。例示的な対イオンには、ハライドイオン（例えば、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、スルホネートイオン（例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、10-カンファースルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホネート、エタン-1-スルホン酸-2-スルホネートなど）およびカルボキシレートイオン（例えば、アセテート、エタノエート、プロパノエート、ベンゾエート、グリセレート、ラクテート、タートレート、グリコレートなど）が含まれる。

【0045】

本明細書で用いる「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は基 $-OH$ を指す。「置換ヒドロキシル」または「置換ヒドロキシ」という用語は、拡張して、親分子と直接付着している酸素原子が水素以外の基で置換されているヒドロキシル基を指し、それらには、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(O$

$R^{c c})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{b b})_2$ 、および $-OP(=O)(NR^{b b})_2$ から選択される基が含まれ、ここで $R^{a a}$ 、 $R^{b b}$ および $R^{c c}$ は本明細書で定義する通りである。

【0046】

本明細書で用いる「アミノ」という用語は、基 $-NH_2$ を指す。「置換アミノ」という用語は、拡張して、本明細書で定義されるようなモノ置換アミノ、ジ置換アミノまたはトリ置換アミノを指す。ある特定の実施形態では、「置換アミノ」はモノ置換アミノまたはジ置換アミノ基である。

【0047】

本明細書で用いる「モノ置換アミノ」という用語は、親分子と直接付着している窒素原子が1個の水素および水素以外の1個の基で置換されているアミノ基を指し、それらには、 $-NH(R^{b b})$ 、 $-NHC(=O)R^{a a}$ 、 $-NHCO_2R^{a a}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{b b})_2$ 、 $-NHC(=NR^{b b})N(R^{b b})_2$ 、 $-NH SO_2R^{a a}$ 、 $-NHP(=O)(OR^{c c})_2$ および $-NHP(=O)(NR^{b b})_2$ から選択される基が含まれ、ここで $R^{a a}$ 、 $R^{b b}$ および $R^{c c}$ は本明細書で定義する通りであり、基 $-NH(R^{b b})$ の $R^{b b}$ は水素ではない。

【0048】

本明細書で用いる「ジ置換アミノ」という用語は、親分子と直接付着している窒素原子が水素以外の2個の基で置換されているアミノ基を指し、それらには、 $-N(R^{b b})_2$ 、 $-NR^{b b}C(=O)R^{a a}$ 、 $-NR^{b b}CO_2R^{a a}$ 、 $-NR^{b b}C(=O)N(R^{b b})_2$ 、 $-NR^{b b}C(=NR^{b b})N(R^{b b})_2$ 、 $-NR^{b b}SO_2R^{a a}$ 、 $-NR^{b b}P(=O)(OR^{c c})_2$ および $-NR^{b b}P(=O)(NR^{b b})_2$ から選択される基が含まれ、ここで $R^{a a}$ 、 $R^{b b}$ および $R^{c c}$ は本明細書で定義する通りである。ただし、親分子と直接付着している窒素原子は水素で置換されていない。

【0049】

本明細書で用いる「トリ置換アミノ」という用語は、親分子と直接付着している窒素原子が3個の基で置換されているアミノ基を指し、それらには、 $-N(R^{b b})_3$ および $-N(R^{b b})_3^+X^-$ から選択される基が含まれ、ここで $R^{b b}$ および X^- は本明細書で定義する通りである。

【0050】

本明細書で用いる「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」という用語は基 $-OH$ を指す。「置換ヒドロキシル」または「置換ヒドロキシ」という用語は、拡張して、親分子と直接付着している酸素原子が水素以外の基で置換されているヒドロキシル基を指し、それらには、 $-OR^{a a}$ 、 $-ON(R^{b b})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{a a}$ 、 $-OC(=O)R^{a a}$ 、 $-OCO_2R^{a a}$ 、 $-OC(=O)N(R^{b b})_2$ 、 $-OC(=NR^{b b})R^{a a}$ 、 $-OC(=NR^{b b})OR^{a a}$ 、 $-OC(=NR^{b b})N(R^{b b})_2$ 、 $-OS(=O)R^{a a}$ 、 $-OSO_2R^{a a}$ 、 $-OSi(R^{a a})_3$ 、 $-OP(R^{c c})_2$ 、 $-OP(R^{c c})_3$ 、 $-OP(=O)_2R^{a a}$ 、 $-OP(=O)(R^{a a})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{c c})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{b b})_2$ 、および $-OP(=O)(NR^{b b})_2$ から選択される基が含まれ、ここで $R^{a a}$ 、 $R^{b b}$ および $R^{c c}$ は本明細書で定義する通りである。「置換ヒドロキシル」が配位子 L_1 または L_2 である場合、「置換ヒドロキシル」は基 $(R^{a a})_2O$ も指し、ここで $R^{a a}$ は本明細書で定義する通りである。

【0051】

カルバメート基（例えば、 $-C(=O)OR^{a a}$ ）などの窒素保護基には、これらに限定されないが、メチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2,7-ジブプロモ)フルオロエニルメチルカルバメート、2,7-ジ-*t*-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバメート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバメート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(Troc)、2-トリメチルシ

10

20

30

40

50

リルエチルカルバメート (T e o c)、2-フェニルエチルカルバメート (h Z)、1-
 (1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート (A d p o c)、1, 1-ジメチル-2-
 ハロエチルカルバメート、1, 1-ジメチル-2, 2-ジブromoエチルカルバメ
 ート (D B-t-B O C)、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエチルカルバメ
 ート (T C B O C)、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルカルバメート (B p
 o c)、1-(3, 5-ジ-t-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート (t
 -B u m e o c)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバメート (P y o c)
)、2-(N, N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、t-ブチル
 カルバメート (B O C)、1-アダマンチルカルバメート (A d o c)、ビニルカルバメ
 ート (V o c)、アリルカルバメート (A l l o c)、1-イソプロピルアリルカルバメ
 ート (I p a o c)、シンナミルカルバメート (C o c)、4-ニトロシンナミルカルバ
 メート (N o c)、8-キノリルカルバメート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバメ
 ート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート (C b z)、p-メトキシベン
 ジルカルバメート (M o z)、p-ニトロベンジルカルバメート、p-ブromoベンジルカル
 バメート、p-クロロベンジルカルバメート、2, 4-ジクロロベンジルカルバメート、
 4-メチルスルフィニルベンジルカルバメート (M s z)、9-アントリルメチルカルバ
 メート、ジフェニルメチルカルバメート、2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチ
 ルスルホニルエチルカルバメート、2-(p-トルエンスルホニル)エチルカルバメート
 、[2-(1, 3-ジチアニル)]メチルカルバメート (D m o c)、4-メチルチオフ
 ェニルカルバメート (M t p c)、2, 4-ジメチルチオフエニルカルバメート (B m p
 c)、2-ホスホニオエチルカルバメート (P e o c)、2-トリフェニルホスホニオイ
 ソプロピルカルバメート (P p o c)、1, 1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメ
 ート、m-クロロ-p-アシルオキシベンジルカルバメート、p-(ジヒドロキシボリル)
 ベンジルカルバメート、5-ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、2-(トリフ
 ルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバメート (T c r o c)、m-ニトロフェニ
 ルカルバメート、3, 5-ジメトキシベンジルカルバメート、o-ニトロベンジルカルバ
 メート、3, 4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバメート、フェニル(o-ニトロ
 フェニル)メチルカルバメート、t-アミルカルバメート、S-ベンジルチオカルバメ
 ート、p-シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカル
 バメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、p-デシ
 ルオキシベンジルカルバメート、2, 2-ジメトキシアシルビニルカルバメート、o-(
 N, N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1, 1-ジメチル-3-(N
 , N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1, 1-ジメチルプロピニルカル
 バメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチルカルバメート
 、2-ヨードエチルカルバメート、イソボリニルカルバメート、イソブチルカルバメート
 、イソニコチニルカルバメート、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメ
 ート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-メチルシクロヘキシルカルバメート、
 1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバメート、1-メチル-1-(3, 5-ジメ
 トキシフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)
 エチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、1-メチル-1-
 (4-ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p-(フェニルアゾ)ベ
 ンジルカルバメート、2, 4, 6-トリ-t-ブチルフェニルカルバメート、4-(トリ
 メチルアンモニウム)ベンジルカルバメート、および2, 4, 6-トリメチルベンジルカル
 バメートが含まれる。

【0052】

スルホンアミド基(例えば、-S(=O)₂R^{a a})などの窒素保護基には、これらに
 限定されないが、p-トルエンスルホンアミド(T s)、ベンゼンスルホンアミド、2,
 3, 6, -トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(M t r)、2, 4, 6-
 トリメトキシベンゼンスルホンアミド(M t b)、2, 6-ジメチル-4-メトキシベン
 ゼンスルホンアミド(P m e)、2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-メトキシベンゼン

10

20

30

40

50

スルホンアミド (M t e)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド (M b s)、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンアミド (M t s)、2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド (i M d s)、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド (P m c)、メタンスルホンアミド (M s)、 β -トリメチルシリルエタンスルホンアミド (S E S)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4', 8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド (D N M B S)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドが含まれる。

【0053】

他の窒素保護基には、これらに限定されないが、フェノチアジニル-(10)-アシル誘導体、N'-p-トルエンシルホニルアミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノチオアシル誘導体、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N-アセチルメチオニン誘導体、4, 5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジチアスクシンイミド (D t s)、N-2, 3-ジフェニルマレイミド、N-2, 5-ジメチルピロール、N-1, 1, 4, 4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体 (S T A B A S E)、5-置換1, 3-ジメチル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1, 3-ジベンジル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3, 5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン (S E M)、N-3-アセトキシプロピルアミン、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オクソ-3-ピロオリン-3-イル)アミン、四級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルアミン (T r)、N-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン (M M T r)、N-9-フェニルフルオレニルアミン (P h F)、N-2, 7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ (F c m)、N-2-ピコリルアミノN'-オキシド、N-1, 1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミン、N-p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-[(2-ピリジル)メシチル]メチレンアミン、N-(N', N'-ジメチルアミノメチレン)アミン、N, N'-イソプロピリデンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-(5, 5-ジメチル-3-オクソ-1-シクロヘキセニル)アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボリン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタアシルクロム-またはタングステン)アシル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド (D p p)、ジメチルチオホスフィンアミド (M p t)、ジフェニルチオホスフィンアミド (P p t)、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド (N p s)、2, 4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミドおよび3-ニトロピリジンスルフェンアミド (N p y s)が含まれる。

【0054】

上記および他の例示的な置換基は詳細な説明、実施例および特許請求の範囲においてさらに詳しく説明されている。本発明は、置換基の上記の例示的な列挙に全く限定されないものとする。

【0055】

本明細書で用いる「塩」という用語はあらゆる塩を指す。

【0056】

「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴うことなくヒトや下等動物の組織と接触して用いるのに適

10

20

30

40

50

しており、かつ、妥当な便益／リスク比に相応した塩を指す。薬学的に許容される塩は当業界で周知である。例えば、BergeらはJ. Pharmaceutical Sciences (1977年) 66巻：1～19頁において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、適切な無機および有機の酸および塩基から誘導されるものが含まれる。薬学的に許容される非毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と形成させるか、あるいは、イオン交換などの当業界で用いられている他の方法を使用することによるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピパル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。適切な塩基から誘導される薬学的に許容される塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび N^+ ($C_{1\sim4}$ アルキル)₄塩が含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。他の薬学的に許容される塩には、適切な場合、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、サルフェート、ホスフェート、ナイトレート、低級アルキルスルホネートおよびアリールスルホネートなどの対イオンを用いて形成される、非毒性のアンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオンが含まれる。

【0057】

本明細書で用いる「互変異性体」という用語は、分子の他の原子に対して水素および二重結合が変更された位置を有する、化合物の特定の異性体を指す。互変異性体の対が存在するためには、相互変換の機序がなければならない。互変異性体の例には、ケト-エノール形態、イミン-エナミン形態、アミド-イミノアルコール形態、アミジン-アミニジン形態、ニトロソ-オキシム形態、チオケトン-エンチオール形態、N-ニトロソ-ヒドロキシアゾ形態、ニトロ-ac-ニトロ形態およびピリドン-ヒドロキシピリジン形態が含まれる。

【0058】

本明細書で用いる「少なくとも1つの場合(at least one instance)」という語句の使用は1、2、3、4またはそれ以上の場合を指すが、範囲、例えば1～4、1～3、1～2、2～4、2～3または3～4（端値を含む）の場合も包含する。

他の定義

【0059】

以下の定義は、本出願を通して使用されるより一般的な用語である：

【0060】

本明細書で用いる「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴うことなくヒトや下等動物の組織と接触して用いるのに適しており、かつ、妥当な便益／リスク比に相応した塩を指す。薬学的に許容される塩は当業界で周知である。Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences、1977年、66巻、1～19頁において薬学的に許容される塩を詳細に記載しており、これを参照により本明細書に組み込む。本発明の化合物の薬学

的に許容される塩には、適切な無機および有機の酸および塩基から誘導されるものが含まれる。薬学的に許容される非毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と形成させるか、あるいは、イオン交換などの当業界で公知の他の方法を使用することによるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび $N^+ (C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩が含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。他の薬学的に許容される塩には、適切な場合、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、サルフェート、ホスフェート、ナイトレート、低級アルキルスルホネートおよびアリールスルホネートなどの対イオンを用いて形成される、非毒性のアンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオンが含まれる。

10

20

【0061】

「溶媒和物」という用語は、通常加溶媒分解反応により、溶媒と会合されている化合物の形態を指す。この物理的会合は水素結合を含むことができる。慣用的な溶媒には水、メタノール、エタノール、酢酸、DMSO、THF、ジエチルエーテルなどが含まれる。式(I)～(II)の化合物は、例えば結晶形態で調製することができ、溶媒和されていてよい。適切な溶媒和物には、薬学的に許容される溶媒和物が含まれ、さらに化学量論的な溶媒和物と非化学量論的な溶媒和物の両方が含まれる。特定の場 合、例えば、1つまたは複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子中に取り込まれている場合、溶媒和物は単離することができることになる。「溶媒和物」は溶液相と単離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的な溶媒和物には、水和物、エタノレートおよびメタノレートが含まれる。

30

【0062】

「水和物」という用語は、水と会合した化合物を指す。一般に、化合物の水和物に含まれる水分子の数は、水和物中の化合物分子の数に対して明確な比である。したがって、化合物の水和物は、例えば一般式 $R \cdot xH_2O$ (R はその化合物であり、 x は0より大きい数である)で表すことができる。所与の化合物は、例えば一水和物 (x は1)、低級水和物 (x は0より大きく1より小さい数、例えば半水和物 ($R \cdot 0.5H_2O$)) および多水和物 (x は1より大きい数、例えば二水和物 ($R \cdot 2H_2O$) および六水和物 ($R \cdot 6H_2O$)) を含む2つ以上のタイプの水和物を形成することができる。

40

【0063】

本明細書で用いる「互変異性体」という用語は、水素原子の少なくとも1つのホルマー移動、および原子価の少なくとも1つの変化 (例えば、単結合と二重結合、三重結合と二重結合、またはその逆) によってもたらされる2つ以上の相互交換性の形態を含む。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒およびpHを含む複数の因子に依存する。互変異性化 (すなわち、互変異性対を提供する反応) は、酸または塩基で触媒作用させることができる。例示的な互変異性化には、ケト-エノール; アミド-イミド; ラクタム-ラクチム; エナミン-イミン; およびエナミン- (異なる) エナミン互変異性化が含まれる。

【0064】

50

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の特性もしくは配列または空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と称されることも理解すべきである。空間においてそれらの原子の配置が異なる異性体は「立体異性体」と称される。

【0065】

互いに鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と称され、互いに重ね合わせ不可能な鏡像であるものは「鏡像異性体」と称される。化合物が不斉中心を有する場合、例えばそれが異なる4つの基と結合している場合、一对の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、これはカーンおよびプレローグのRおよびS順位則によって、またはそこで分子が偏光面を回転させ、右旋性または左旋性（すなわち、それぞれ（+）または（-）異性体として）と指定される仕方によって説明される。キラル化合物は、個々の鏡像異性体かまたはその混合物として存在することができる。均等な割合の鏡像異性体を含む混合物は「ラセミ混合物」と称される。

10

【0066】

「多形体」という用語は、特定の結晶充填配置での結晶形態の化合物（またはその塩、水和物もしくは溶媒和物）を指す。すべての多形体は同一元素組成を有する。異なる結晶形態は通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶型、光学および電気的特性、安定性および／または溶解性を有する。再結晶化溶媒、結晶化速度、貯蔵温度および他の因子によって1つの結晶形態が支配するようにすることができる。化合物の種々の多形体を、異なる条件下での結晶化によって調製することができる。

【0067】

20

「プロドラッグ」という用語は、切断可能な基を有しており、加溶媒分解によってまたは生理学的条件下で、インビボで薬学的に活性な式（I）～（II）の化合物になる、式（I）の化合物の誘導体を含む化合物を指す。そうした例には、これらに限定されないが、コリンエステル誘導体および同様のもの、N-アルキルモルホリンエステルおよび同様のものが含まれる。本発明の化合物の他の誘導体は、酸形態と酸誘導体形態の両方で活性を有するが、酸感受性形態で、哺乳類生命体における溶解性、組織適合性、または遅延放出性の利点をしばしば提供する（Bundgard, Design of prodrugs, 7～9, 21～24頁, Elsevier, Amsterdam 1985年を参照されたい）。プロドラッグには、例えば親酸と適切なアルコールの反応によって調製されるエステル、あるいは親酸化合物と置換もしくは非置換アミンまたは酸無水物もしくは混合無水物の反応によって調製されるアミドなどの当技術分野の実務者に周知の酸誘導体が含まれる。本発明の化合物に懸垂されている酸性基から誘導されるシンプルな脂肪族または芳香族のエステル、アミドおよび無水物は、具体的なプロドラッグである。いくつかの場合、（アシルオキシ）アルキルエステルまたは（（アルコキシカルボニル）オキシ）アルキルエステルなどの二重エステル型のプロドラッグを調製することが望ましい。ある特定の場合、式（I）～（II）の化合物のC₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈アルキニル、アリール、C₇～C₁₂置換アリールおよびC₇～C₁₂アリールアルキルエステルが好ましい可能性がある。

30

【0068】

投与が考慮される「被験体」には、これらに限定されないが、ヒト（すなわち、任意の年齢群の男性または女性、例えば小児被験体（例えば、乳幼児、子供、青年）または成人被験体（例えば、若年成人、中年成人または老人））および／または他の非ヒト動物、例えば哺乳動物（例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、赤毛猿）；ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコおよび／またはイヌなどの商業的に関連する哺乳動物）および鳥（例えば、ニワトリ、アヒル、ガチョウおよび／またはシチメンチョウなどの商業的に関連する鳥）が含まれる。ある特定の実施形態では、動物は哺乳動物である。動物は任意の发育段階の雄性であっても雌性であってもよい。非ヒト動物は遺伝子導入動物であってもよい。

40

【0069】

本明細書で用いる「投与する（administer）」、「投与すること（administering）」または「投与（administration）」という用語は

50

、本発明の化合物またはその医薬組成物を埋め込む、吸収させる、摂取させる、注入する、吸入させるあるいは導入することを指す。

【0070】

本明細書で用いる「処置 (treatment)」、「処置する (treat)」および「処置すること (treating)」という用語は、本明細書で説明する「病態」(例えば、疾患、障害または状態、あるいはその1つもしくは複数の兆候または症状)の発現を逆戻り、緩和、遅延させる、またはその進行を阻止することを指す。いくつかの実施形態では、処置は、1つもしくは複数の兆候または症状が現れるかあるいはそれが観察された後に施すことができる。他の実施形態では、処置は、疾患または状態の兆候または症状の非存在下で施すことができる。例えば、処置は、症状の発現の前に、感受性の高い個体(例えば、症状の履歴に照らして、かつ／または遺伝的因子または他の感受性因子に照らして)施すことができる。例えば再発を遅延させるもしくは防止する、または疾患もしくは状態に対するリスクを低減させるために、症状が回復した後も、処置を続行することができる。

10

【0071】

本明細書で用いる「状態」、「疾患」および「障害」という用語は互換的に使用される。

【0072】

式(A)の化合物の「有効量」は、所望の生物学的応答を引き出す、すなわち状態を処置するのに十分な量を指す。当業者は理解されるように、式(A)の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置される状態、投与方法ならびに被験体の年齢および健康などの因子に応じて変動する可能性がある。有効量は治療的および予防的処置を包含する。例えば、癌の処置において、有効量の本発明の化合物は、腫瘍負荷を低減させる、または腫瘍の成長もしくは拡大を停止させることができる。黄斑変性の処置において、有効量の本発明の化合物は視覚を改善する、失明のリスクを軽減する、または中心視力の喪失が悪化するのを防止することができる。

20

【0073】

式(A)の化合物の「治療有効量」は、状態の処置において治療利益を提供する、または状態に付随する1つもしくは複数の症状を遅延させるもしくは最少化させるのに十分な量である。化合物の治療有効量は、状態の処置において治療利益を提供する、単独かまたは他の治療との組み合わせでの治療剤の量を意味する。「治療有効量」という用語は、治療全般を改善する、状態の症状もしくは原因を低減もしくは回避させる、または別の治療剤の治療効能を増進させる量を包含することができる。

30

【0074】

式(A)の化合物の「予防有効量」は、状態または状態に付随する1つもしくは複数の症状を防止する、あるいはその再発を防止するのに十分な量である。化合物の予防有効量は、状態の防止において予防的利益を提供する、単独かまたは他の薬剤との組み合わせでの治療剤の量を意味する。「予防有効量」という用語は、予防全般を改善する、または別の予防的薬剤の予防効能を増進させる量を包含することができる。

【0075】

本明細書で用いる「阻害 (inhibition)」、「阻害すること (inhibiting)」、「阻害する (inhibit)」および「阻害剤 (inhibitor)」などは、化合物が、細胞におけるRasを含む特定の生物学的過程の活性を、ビヒクルに対して低下、遅延させる、停止させるまたは防止する能力を指す。

40

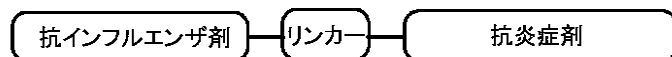
本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

第1の部分および第2の部分

を含むキメラ薬物化合物であって、前記第1の部分が抗インフルエンザ剤であり、前記第2の部分が抗炎症剤であり、前記第1の部分と第2の部分が式(A)

【化 2 6】



式(A)

のように、リンカーを介してコンジュゲートされたものである、化合物。

(項目 2)

前記抗炎症剤が非ステロイド系抗炎症剤である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

前記非ステロイド系抗炎症剤が酸性抗炎症剤である、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4)

前記抗インフルエンザ剤がノイラミニダーゼ阻害剤である、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5)

前記抗インフルエンザ剤が、ザナミビル (Z A)、ホスホノーザナミビル (P Z A)、オセルタミビル (O S)、タミホスホル (T P) もしくはペラミビル (P E) またはその誘導体である、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6)

前記抗インフルエンザ剤の 1 つまたは複数が、前記リンカーを介して前記抗炎症剤の 1 つまたは複数とコンジュゲートされたものである、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7)

前記リンカーが、任意選択で置換された $C_{1 \sim 20}$ 炭化水素鎖または任意選択で置換されたシクロアルキルを含み、1 つまたは複数の炭素単位が NR^N 、O または S で置き換えられており、 R^N は水素、任意選択で置換されたアルキルまたは窒素保護基である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

前記リンカーが、エステラーゼによって切断可能である、項目 6 または項目 7 に記載の化合物。

(項目 9)

前記リンカーが、エステラーゼによって切断可能でない、項目 6 または項目 7 に記載の化合物。

(項目 10)

前記リンカーが、リソソーム中で切断可能である、項目 6 または項目 7 に記載の化合物。

(項目 11)

前記リンカーが、リソソーム中で切断可能でない、項目 6 または項目 7 に記載の化合物。

(項目 12)

式 (I) もしくは (II) :

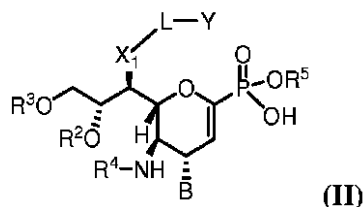
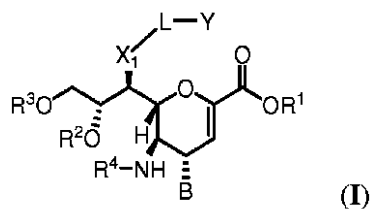
10

20

30

40

【化 2 7】



10

(式中、

X_1 は $-O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-O(C=O)NH-$ 、 $-O(C=S)NH-$ 、 $-NH(C=O)NH-$ または $-NH(C=S)NH-$ であり、

L は、結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $(CH_2)_nSCH_2C(O)-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ からなる群から選択されるリンカーであり、

20

n は 1～8 の整数 (端値を含む) であり、

m は 1～4 の整数 (端値を含む) であり、

X_1 は L と共有結合しており、

Y は、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸 (acetylsalicylic acid)、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク (alclufenac)、アンフェナク、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブロムフェナク、5-ブromoサリチル酸アセテート、ブクロクス酸、ブチブフェン、コーヒー酸、カルプロフェン、クロモグリケート (chromoglycate)、シンメタシン、クリンダナク、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸、エンフェナム酸、エトドラク、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドザル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナク、フルフェナム酸、フルニキシン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、1-ヒドロキシナフトエ酸、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソキセパック、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラジン、3, 4-メチレンジオキシ桂皮酸、メチアジン酸、モフェゾラク、モンテルカスト、ミコフェノール酸、ナプロキセン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール、オキサプロジン、ピラゾラク、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、スキシブタゾン、チアプロフェン酸、チノリジン酸、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラクからなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤であり、

30

40

Y は、前記非ステロイド系抗炎症剤中の酸性基を介して L と共有結合しており、

B は、アジド、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノまたは非置換もしくは置換グアニジノ、またはクロリド、ブロミド、ヨージド、アセテート、トリフルオロアセテート、ホスフェート、ジホスフェート、ナイトレート、サルフェート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、サリシレート、ヒドロキシナフトエート、フマレート、マレエート、ラ

50

クテート、マレート、スクシネート、タートレート、シトレート、グルタメートおよびグルコネートからなる群から選択されるアニオン性対イオンと対応する塩であり、

R^1 および R^5 は、それぞれの場合、独立に水素または任意選択で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

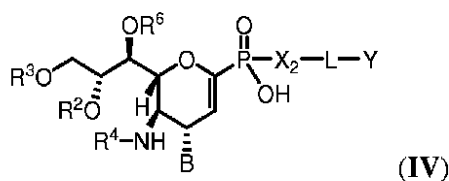
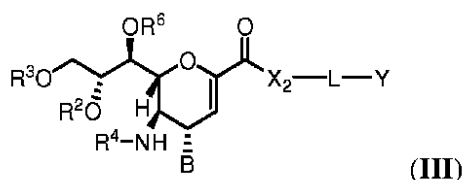
R^2 および R^3 は、それぞれの場合、独立に水素、任意選択で置換されたアルキルまたは任意選択で置換されたアシル基であり、

R^4 は $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ または $-SO_2CF_3$ である) の化合物または薬学的に許容されるその塩である、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 13)

式 (III) もしくは (IV) :

【化 28】



(式中、

X_2 は $-O-$ または $-NH-$ であり、

X_2 は L と共有結合しており、

L は、結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $(CH_2)_nSCH_2C(O)-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ からなる群から選択されるリンカーであり、

n は 1～8 の整数であり、

m は 1～4 の整数であり、

Y は、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルーサリチル酸、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブロムフェナク、5-ブromoサリチル酸アセテート、ブクロクス酸、ブチブフェン、コーヒー酸、カルプロフェン、クロモグリケート、シンメタシン、クリンダナク、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、3,4-ジヒドロキシ安息香酸、エンフェナム酸、エトドラク、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドザル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナク、フルフェナム酸、フルニキシシ、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、1-ヒドロキシナフトエ酸、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソキセパック、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラジン、3,4-メチレンジオキシ桂皮酸、メチアジン酸、モフェゾラク、モンテルカスト、ミコフェノール酸、ナプロキセン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール、オキサプロジン、ピラゾラク、ピルプロフェン、プラノプロフ

10

20

30

40

50

エン、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、スキズブタゾン、チアプロフェン酸、チノリジン酸、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラクからなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤であり、

Yは、前記非ステロイド系抗炎症剤中の酸性基を介してLと共有結合しており、

Bは、アジド、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノまたは非置換もしくは置換グアニジノ、またはクロリド、ブロミド、ヨージド、アセテート、トリフルオロアセテート、ホスフェート、ジホスフェート、ナイトレート、サルフェート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、サリシレート、ヒドロキシナフトエート、フマレート、マレエート、ラクテート、マレート、スクシネート、タートレート、シトレート、グルタメートおよびグルコネートからなる群から選択されるアニオン性対イオンと対応する塩であり、

R² および R³ は、それぞれの場合、独立に水素、任意選択で置換されたアルキルまたは任意選択で置換されたアシル基であり、

R⁴ は $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ または $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ であり、

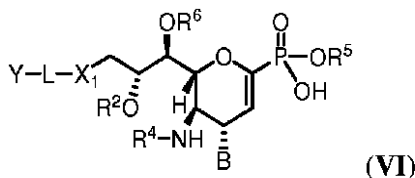
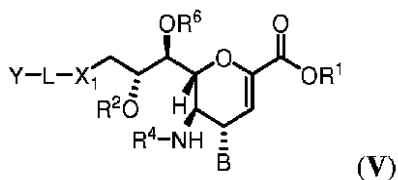
R⁶ は水素または任意選択で置換された C₁ ~ 6 アルキルである）

の化合物または薬学的に許容されるその塩である、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 14)

式 (V) もしくは (VI) :

【化 29】



(式中、

X₁ は $-\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ または $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NH}-$ であり、

L は、結合、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、および $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ からなる群から選択されるリンカーであり、

n は 1 ~ 8 の整数であり、

m は 1 ~ 4 の整数であり、

X₁ は L と共有結合しており、

Y は、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルーサリチル酸、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブロムフェナク、5-ブロモサリチル酸アセテート、ブクロクス酸、ブチブフェン、コーヒー酸、カルプロフェン、クロモグリケート、シンメタシン、クリンダナク、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、3,4-ジヒドロキシ安息香酸、エンフェナム酸、エトドラク、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドザル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナク、フルフェナム酸

、フルニキシ、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、1-ヒドロキシナフトエ酸、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソキセパック、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラジン、3, 4-メチレンジオキシ桂皮酸、メチアジン酸、モフェゾラク、モンテルカスト、ミコフェノール酸、ナプロキセン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール、オキサプロジン、ピラゾラク、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、スキシブタゾン、チアプロフェン酸、チノリジン酸、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラクからなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤であり、

10

Yは、前記非ステロイド系抗炎症剤中の酸性基を介してLと共有結合しており、

Bは、アジド、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノまたは非置換もしくは置換グアニジノ、またはクロリド、ブロミド、ヨージド、アセテート、トリフルオロアセテート、ホスフェート、ジホスフェート、ナイトレート、サルフェート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、サリシレート、ヒドロキシナフトエート、フマレート、マレエート、ラクテート、マレート、スクシネート、タートレート、シトレート、グルタメートおよびグルコネートからなる群から選択されるアニオン性対イオンと対応する塩であり、

R¹、R⁵およびR⁶は、それぞれの場合、独立に水素または任意選択で置換されたC₁~₆アルキルであり、

R²およびR³は、それぞれの場合、独立に水素、任意選択で置換されたアルキルまたは任意選択で置換されたアシル基であり、

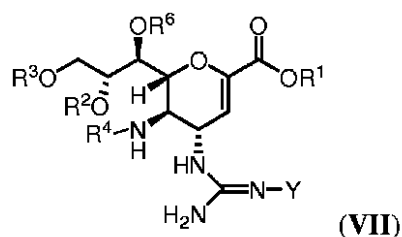
20

R⁴は-COCH₃、-COCF₃、-SO₂CH₃または-SO₂CF₃である)の化合物または薬学的に許容されるその塩である、項目1~11のいずれか一項に記載の化合物。

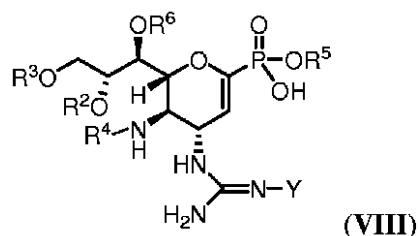
(項目15)

式(VII)もしくは(VIII)：

【化30】



30



40

(式中、

Yは、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブロムフェナク、5-ブromoサリチル酸アセテート、ブクロクス酸、ブチブフェン、コーヒー酸、カルプロフェン、クロモグリケート、シンメタシン、クリンダナク、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸、エンフェナム酸、エトドラク、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドザル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナク、フルフェナム酸、フルニキシ、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、1-ヒドロキシナフトエ

50

酸、イブフェナック、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソキセパック、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラジン、3, 4-メチレンジオキシ桂皮酸、メチアジン酸、モフェゾラク、モンテルカスト、ミコフェノール酸、ナプロキセン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール、オキサプロジン、ピラゾラク、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、スキブタゾン、チアプロフェン酸、チノリジン酸、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラクからなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤であり、

Yは、前記非ステロイド系抗炎症剤中の酸性基を介してLと共有結合しており、

R¹、R⁵およびR⁶は、それぞれの場合、独立に水素または任意選択で置換されたC₁~₆アルキルであり、

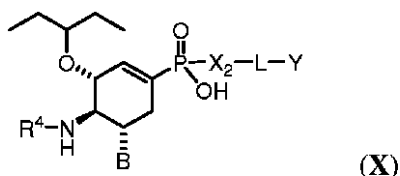
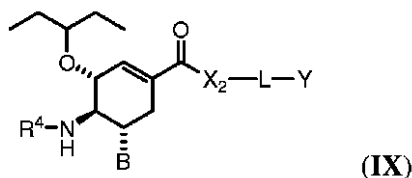
R²およびR³は、それぞれの場合、独立に水素、任意選択で置換されたアルキルまたは任意選択で置換されたアシル基であり、

R⁴は-COCH₃、-COCF₃、-SO₂CH₃または-SO₂CF₃である)
の化合物または薬学的に許容されるその塩である、項目1~11のいずれか一項に記載の化合物。

(項目16)

式(IX)もしくは(X)：

【化31】



(式中、

X₂は-O-または-NH-であり、

X₂はLと共有結合しており、

Lは、結合、-(CH₂)_n-、-(CH₂)_nO-、-O(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-C(O)-、-(CH₂)_n-NH-、-NH-(CH₂)_n-、-C(O)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-NHC(O)-、-C(O)-(CH₂)_n-NHC(O)-、(CH₂)_nSCH₂C(O)-、および-(CH₂CH₂O)_m-からなる群から選択されるリンカーであり、

nは1~8の整数であり、

mは1~4の整数であり、

Yは、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルーサリチル酸、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブロムフェナク、5-ブロモサリチル酸アセテート、ブクロクス酸、ブチブフェン、コーヒー酸、カルプロフェン、クロモグリケート、シンメタシン、クリンダナク、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸、エンフェナム酸、エトドラク、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドザル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナク、フルフェナム酸

、フルニキシシ、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、1-ヒドロキシナフトエ酸、イブフェナック、イブプロフェン、インドメタシシ、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソキセパック、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラジン、3, 4-メチレンジオキシシ桂皮酸、メチアジン酸、モフェゾラク、モンテルカスト、ミコフェノール酸、ナプロキセン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール、オキサプロジン、ピラゾラク、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、スキシブタゾン、チアプロフェン酸、チノリジン酸、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシシ、キセンブシシ、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラクからなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤であり、

10

Yは、前記非ステロイド系抗炎症剤中の酸性基を介してLと共有結合しており、

Bは、アジド、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノまたは非置換もしくは置換グアニジノ、またはクロリド、ブロミド、ヨージド、アセテート、トリフルオロアセテート、ホスフェート、ジホスフェート、ナイトレート、サルフェート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、サリシレート、ヒドロキシナフトエート、フマレート、マレエート、ラクテート、マレート、スクシネート、タートレート、シトレート、グルタメートおよびグルコネートからなる群から選択されるアニオン性対イオンと対応する塩であり、

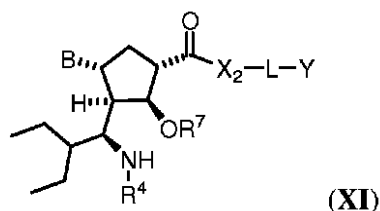
R⁴は-COCH₃、-COCF₃、-SO₂CH₃または-SO₂CF₃である)の化合物または薬学的に許容されるその塩である、項目1～11のいずれか一項に記載の化合物。

20

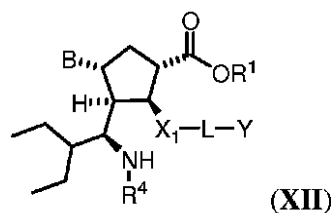
(項目17)

式(XI)もしくは(XII)：

【化32】



30



(式中、

X₁は-O-、-O(C=O)-、-NH-、-NHCO-、-O(C=O)NH-、-O(C=S)NH-、-NH(C=O)NH-または-NH(C=S)NH-であり、

40

X₂は-O-または-NH-であり、

X₁またはX₂はLと共有結合しており、

Lは、結合、-(CH₂)_n-、-(CH₂)_nO-、-O(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-C(O)-、-(CH₂)_n-NH-、-NH-(CH₂)_n-、-C(O)-(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-NHC(O)-、-C(O)-(CH₂)_n-NHC(O)-、(CH₂)_nSCH₂C(O)-、および-(CH₂CH₂O)_m-からなる群から選択されるリンカーであり、

nは1～8の整数であり、

mは1～4の整数であり、

50

Yは、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルーサリチル酸、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブロムフェナク、5-ブロモサリチル酸アセテート、ブクロクス酸、ブチブフェン、コーヒー酸、カルプロフェン、クロモグリケート、シンメタシン、クリンダナク、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸、エンフェナム酸、エトドラク、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドザル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナク、フルフェナム酸、フルニキシム、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、1-ヒドロキシナフトエ酸、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソキセパック、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラジン、3, 4-メチレンジオキシ桂皮酸、メチアジン酸、モフェゾラク、モンテルカスト、ミコフェノール酸、ナプロキセン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール、オキサプロジン、ピラゾラク、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、スキシブタゾン、チアプロフェン酸、チノリジン酸、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラクからなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤であり、

10

Yは、前記非ステロイド系抗炎症剤中の酸性基を介してLと共有結合しており、

Bは、アジド、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノまたは非置換もしくは置換グアニジノ、またはクロリド、ブロミド、ヨージド、アセテート、トリフルオロアセテート、ホスフェート、ジホスフェート、ナイトレート、サルフェート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、サリシレート、ヒドロキシナフトエート、フマレート、マレエート、ラクテート、マレート、スクシネート、タートレート、シトレート、グルタメートおよびグルコネートからなる群から選択されるアニオン性対イオンと対応する塩であり、

20

R¹およびR⁷は、それぞれの場合、独立に水素または任意選択で置換されたC₁~₆アルキルであり、

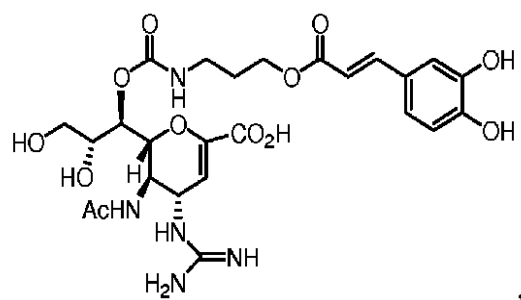
R⁴は-COCH₃、-COCF₃、-SO₂CH₃または-SO₂CF₃である)の化合物または薬学的に許容されるその塩である、項目1~11のいずれか一項に記載の化合物。

(項目18)

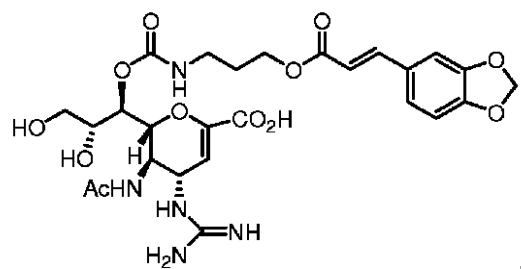
30

前記化合物が、

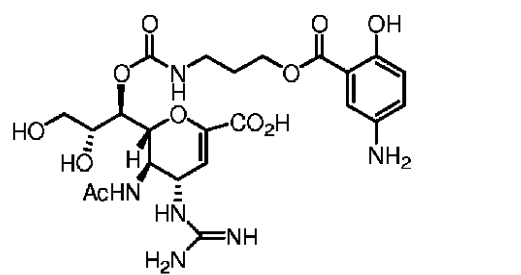
【化 3 3】



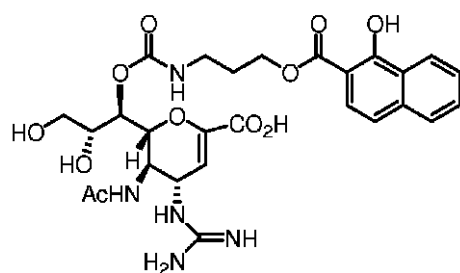
10



20

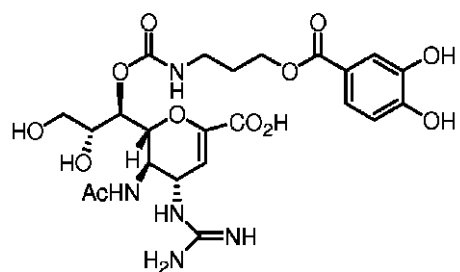


【化 3 4】



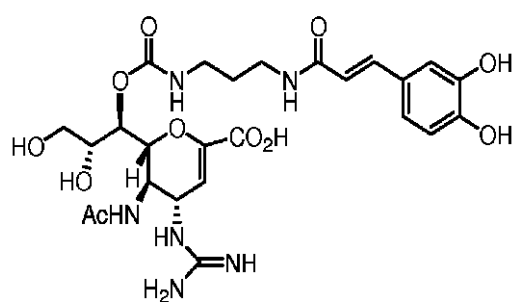
,

10



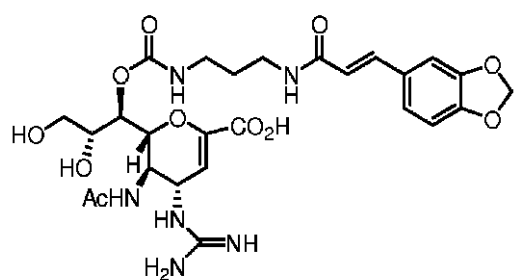
,

20



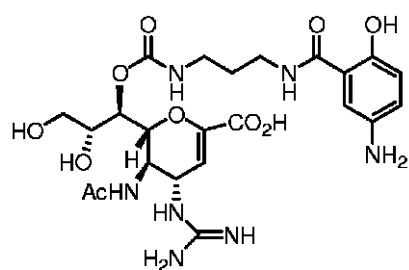
,

30

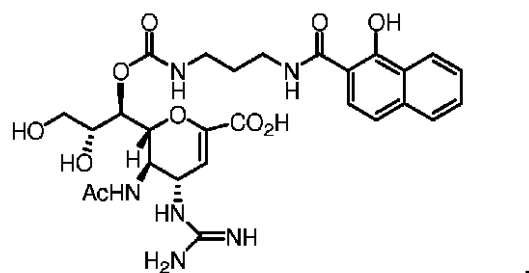


,

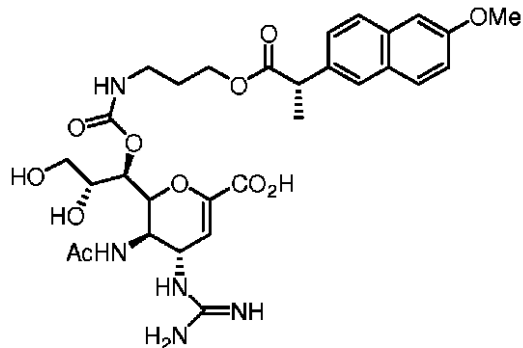
40



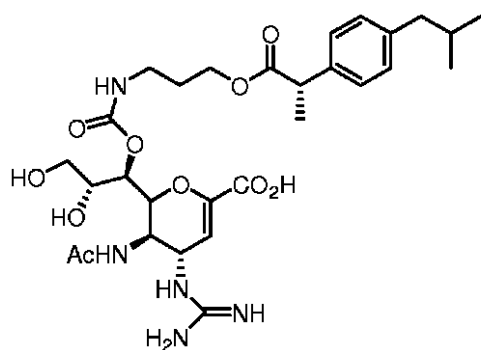
【化 3 5】



10

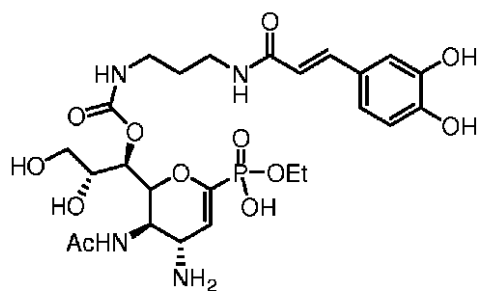


20



および

30



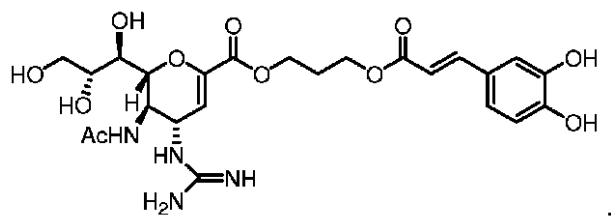
40

からなる群から選択される、項目 1 2 に記載の化合物。

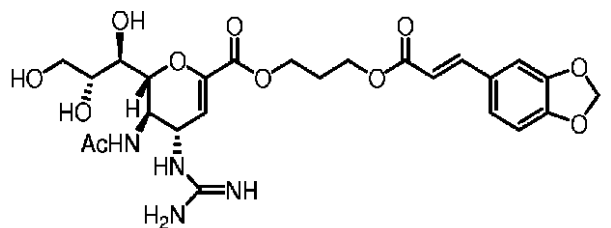
(項目 1 9)

前記化合物が、

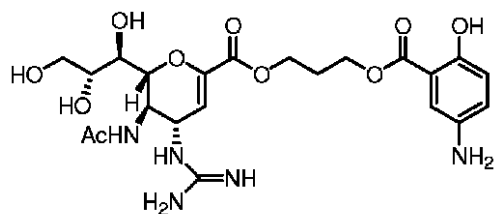
【化 3 6】



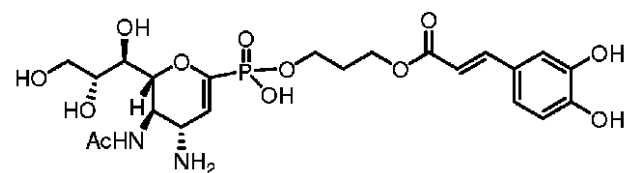
,



,



, および

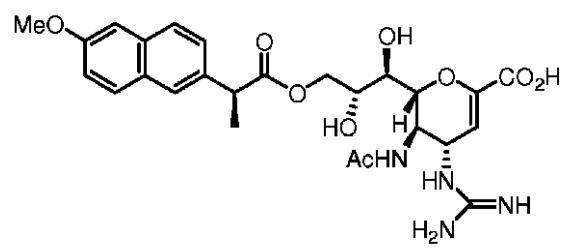


からなる群から選択される、項目 1 3 に記載の化合物。

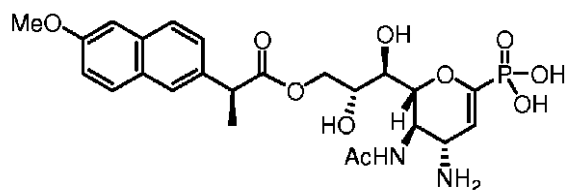
(項目 2 0)

前記化合物が、

【化 3 7】



, および



10

20

30

40

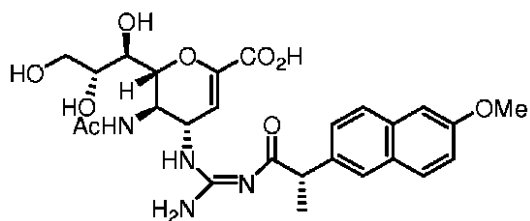
50

からなる群から選択される、項目 1 4 に記載の化合物。

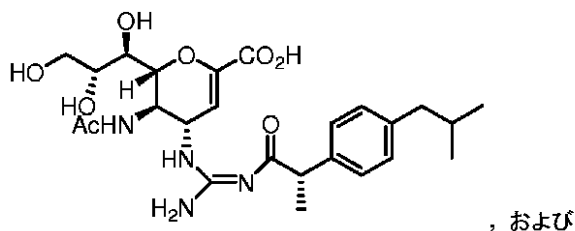
(項目 2 1)

前記化合物が、

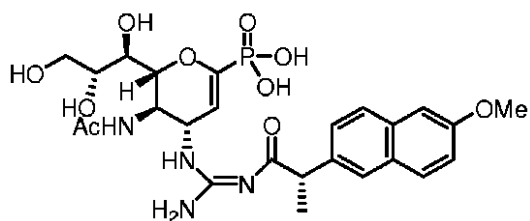
【化 3 8】



10



，および



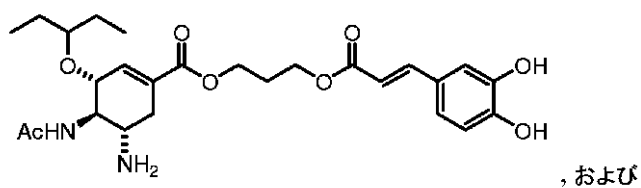
20

からなる群から選択される、項目 1 4 に記載の化合物。

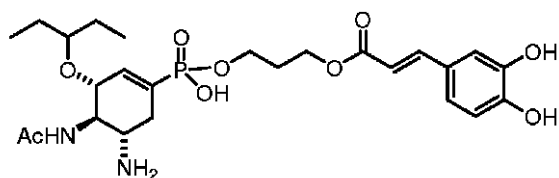
(項目 2 2)

前記化合物が、

【化 3 9】



，および



30

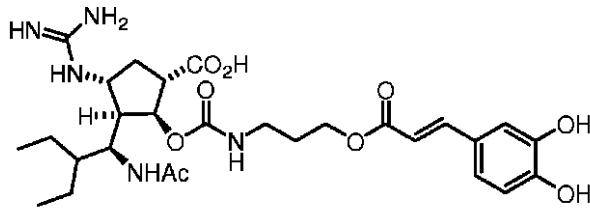
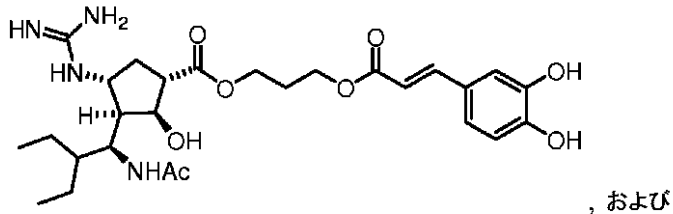
40

からなる群から選択される、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 2 3)

前記化合物が、

【化 4 0】



10

からなる群から選択される、項目 1 5 に記載の化合物。

(項目 2 4)

インフルエンザウイルスと炎症とを同時に阻害するための二重活性医薬組成物であって

20

項目 1 ～ 2 3 のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、および
薬学的に許容される添加剤

を含む医薬組成物。

(項目 2 5)

被験体におけるインフルエンザ感染症を処置するのに使用するための医薬組成物であって、

項目 1 ～ 2 3 のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、および
薬学的に許容される添加剤

を含む医薬組成物。

(項目 2 6)

30

前記抗インフルエンザ剤が、インフルエンザウイルスノイラミニダーゼ阻害剤である、
項目 2 4 または項目 2 5 に記載の医薬組成物。

(項目 2 7)

前記抗炎症剤が、炎症性サイトカイン阻害剤である、項目 2 4 または項目 2 5 に記載の
医薬組成物。

(項目 2 8)

ヒトインフルエンザウイルスと鳥インフルエンザウイルスの両方を阻害するのに使用する
ためである、項目 2 4 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 2 9)

インフルエンザウイルスの H 1 N 1 および H 5 N 1 株の少なくとも 1 つを阻害するのに
使用するためのものである、項目 2 4 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

(項目 3 0)

前記ノイラミニダーゼが、野生型ノイラミニダーゼである、項目 2 6 に記載の医薬組成
物。

(項目 3 1)

前記ノイラミニダーゼが、オセルタミビル耐性である、項目 2 6 に記載の医薬組成物。

(項目 3 2)

被験体におけるインフルエンザ感染症を処置するための方法であって、

前記処置を必要とする被験体に、治療有効量の項目 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化
合物または項目 2 4 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与するステップを含む

50

方法。

(項目 3 3)

前記被験体が、インフルエンザウイルス感染症を有するか、有すると疑われるか、またはその危険性がある、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

被験体におけるインフルエンザ感染症の処置のための医薬品の製造のための項目 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物または項目 2 4 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

(項目 3 5)

前記被験体が、インフルエンザウイルス感染症を有すると疑われるか、またはその危険性がある、項目 3 4 に記載の化合物または医薬組成物の使用。

10

【0 0 7 6】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本開示のある特定の態様をさらに実証するために含まれるものであり、本発明は、これらの図面の 1 つまたは複数、本明細書に提示の具体的な実施形態の詳細な説明と組み合わせて参照することによって、より良好に理解され得る。

【図面の簡単な説明】

【0 0 7 7】

【図 1】図 1 は、ウイルス不活化およびサイトカイン抑制のための、二重標的化された抗インフルエンザ薬物の作用機序を示す図である。コンジュゲート薬物は、ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、ザナミビル）の強力な親和性によってウイルス感染部位に提供され、その結果、感染症媒介性のサイトカイン誘発は、コンジュゲート薬物の抗炎症性構成成分（例えば、コヒー酸）によって有効に抑制され得る。

20

【0 0 7 8】

【図 2 - 1】図 2 は、例示的な抗インフルエンザコンジュゲート薬物の化学構造を示す図である。

【図 2 - 2】図 2 は、例示的な抗インフルエンザコンジュゲート薬物の化学構造を示す図である。

【0 0 7 9】

【図 3】図 3 は、1 -、7 -、9 - またはグアニジン（G）位におけるザナミビルと抗炎症剤の例示的なコンジュゲート化合物の合成設計を示す図である。

30

【0 0 8 0】

【図 4】図 4 は、Z A - 7 - H P コンジュゲート 6 の合成を示す図である。

【0 0 8 1】

【図 5】図 5 は、Z A - 7 - C A コンジュゲート 1 の合成を示す図である。

【0 0 8 2】

【図 6】図 6 は、Z A - 7 - M C A コンジュゲート 2 の合成を示す図である。

【0 0 8 3】

【図 7】図 7 は、Z A - 7 - M E コンジュゲート 3 の合成を示す図である。

【0 0 8 4】

40

【図 8】図 8 は、Z A - 7 - H N A P コンジュゲート 4 の合成を示す図である。

【0 0 8 5】

【図 9】図 9 は、Z A - 7 - D H B A コンジュゲート 5 の合成を示す図である。

【0 0 8 6】

【図 1 0】図 1 0 は、Z A - 7 - C A - アミドコンジュゲート 7 の合成を示す図である。

【0 0 8 7】

【図 1 1】図 1 1 は、Z A - 7 - H N A P - アミドコンジュゲート 8 の合成を示す図である。

【0 0 8 8】

【図 1 2】図 1 2 は、Z A - 1 - C A コンジュゲート 9 の合成を示す図である。

50

【0089】

【図13】図13は、Z A-1-M C Aコンジュゲート10の合成を示す図である。

【0090】

【図14】図14は、Z A-1-M Eコンジュゲート11の合成を示す図である。

【0091】

【図15】図15は、Z A-1-H N A Pコンジュゲート12の合成を示す図である。

【0092】

【図16】図16は、Z A-7-C A (1)、Z A-7-M E (3) およびZ A-7-C A-アミド (7) コンジュゲートによる処置を受けた、H1N1ウイルスに感染したマウスの生存率を示す図である。B A L B / cマウスを、10LD₅₀のA / C a l / 07 / 2009 (H1N1) ウイルスで鼻腔内によりチャレンジした。動物実験は、1群当たり少なくとも10匹のマウスで実施した。化合物を鼻腔内滴下によって投与し、1日2回で5日間継続した。ヒト等価用量 (1.2 $\mu\text{mol} / \text{kg} / \text{日}$) が使用されない場合、投与した各化合物の投薬量を、 $\mu\text{mol} / \text{kg} / \text{日}$ の単位で括弧に入れて示す。(A) 投薬量12 $\mu\text{mol} / \text{kg} / \text{日}$ 、(B) 投薬量1.2 $\mu\text{mol} / \text{kg} / \text{日}$ 、(C) 様々な投薬量、(D) 様々な投薬量。*: $p < 0.05$ 、***: $p < 0.001$ 、****: $p < 0.0001$ 。

10

【0093】

【図17】図17は、Z A-7-C A (1)、Z A-7-M E (3) およびZ A-7-C A-アミド (7) コンジュゲートによる処置を受けた、H5N1ウイルスに感染したマウスの生存率を示す図である。B A L B / cマウスを、10LD₅₀のN I B R G-14 (A / V i e t N a m / 1194 / 2004) (H5N1) ウイルスで鼻腔内によりチャレンジした。動物実験は、1群当たり10匹のマウスで実施した。化合物を鼻腔内滴下によって投与し、1日2回で5日間継続した。(A) 投薬量12 $\mu\text{mol} / \text{kg} / \text{日}$ 、および(B) 投薬量12 $\mu\text{mol} / \text{kg} / \text{日}$ または1.2 $\mu\text{mol} / \text{kg} / \text{日}$ 。*: $p < 0.05$ 、***: $p < 0.001$ 、****: $p < 0.0001$ 。

20

【0094】

【図18】図18は、L P S誘発性炎症アッセイおよびウイルス感染マウスにおけるサイトカイン抑制を示す図である。(A) R A W 264.7細胞を、異なる濃度の抗炎症薬物で30分間処置した後、リポ多糖 (L P S、100 ng / mL) で誘発した：レーン1、陰性対照 (L P Sなし)；レーン2、化合物による処置なし；レーン3、アピゲニン (20 μM)；レーン4、陽性対照としてのアピゲニン (50 μM)；レーン5、C A (20 μM)；レーン6、C A (50 μM)；レーン7、コンジュゲート2 (20 μM)；レーン8、コンジュゲート2 (50 μM)；レーン9、コンジュゲート1 (20 μM)；レーン10、コンジュゲート1 (50 μM)；レーン11、M C A (20 μM)；レーン12、M C A (50 μM)；レーン13、M E (20 μM)；およびレーン14、M E (50 μM)。グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (G A P D H) を内部対照として使用する。(B) マウス (n=10) を、10LD₅₀のN I B R G 14 (A / V i e t N a m / 1194 / 2004) H5N1ウイルスでチャレンジし、次に試験化合物により用量12 $\mu\text{mol} / \text{kg} / \text{日}$ で処置してから72時間後に収集した血清で、サイトカイン I L-6 のレベルを検出した。***は $p < 0.001$ を表す。(C) サイトカイン I F N- γ のレベルを、(B) に記載した条件と同じ条件下で、血清で検出した。

30

40

【0095】

【図19】図19は、Z A-7-N a pコンジュゲート43の合成を示す図である。

【0096】

【図20】図20は、Z A-7-I b uコンジュゲート44の合成を示す図である。

【0097】

【図21】図21は、Z A-9-N a pコンジュゲート45の合成を示す図である。

【0098】

【図22】図22は、Z A-G-N a pコンジュゲート46の合成を示す図である。

50

【0099】

【図23】図23は、Z A-G-I b uコンジュゲート47の合成を示す図である。

【0100】

【図24】図24は、O S-1-C Aコンジュゲート48の合成を示す図である。

【0101】

【図25】図25は、T P-1-C Aコンジュゲート49の合成を示す図である。

【0102】

【図26】図26は、P Z A (1 E t) -7-C A-アミドコンジュゲート50の合成を示す図である。

【0103】

【図27】図27は、P E-1-C Aコンジュゲート51の合成を示す図である。

【0104】

【図28】図28は、P E-2-C Aコンジュゲート52の合成を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0105】

発明の詳細な説明

本発明は式(A)の化合物を提供する。インフルエンザ感染症を処置および／または防止するための式(A)の化合物の使用方法も提供する。本発明は、例えばインフルエンザ感染症の処置および／または防止における、治療薬としての式(A)の化合物の使用方法をさらに提供する。

【0106】

上記に概略説明したように、本明細書で提供するものは式(A)の化合物である。ある特定の実施形態では、本開示は、式(A)の化合物：

【化19】



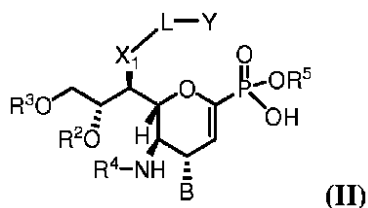
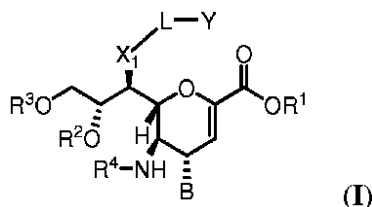
式(A)

を提供する。式(A)の化合物は第1の部分および第2の部分を含み、その第1の部分は抗インフルエンザ剤であり、第2の部分は抗炎症剤であり、第1の部分と第2の部分はリンカーを介してコンジュゲートされる。ある特定の実施形態では、抗炎症剤は非ステロイド系抗炎症剤である。ある特定の実施形態では、非ステロイド系抗炎症剤は酸性抗炎症剤である。ある特定の実施形態では、抗インフルエンザ剤はノイラミニダーゼ阻害剤である。ある特定の実施形態では、抗インフルエンザ剤は、ザナミビル(Z A)、ホスホノーザナミビル(P Z A)、オセルタミビル(O S)、タミホスホル(T P)もしくはペラミビル(P E)またはその誘導体である。ある特定の実施形態では、リンカーは、抗インフルエンザ剤の1つまたは複数および抗炎症剤の1つまたは複数と共有結合している。ある特定の実施形態では、リンカーは、任意選択で置換されたC₁ ~ C₂₀炭化水素鎖または任意選択で置換されたシクロアルキルを含み、1つまたは複数の炭素単位はN R^N、OまたはSで置き換えられており、ここでR^Nは水素、任意選択で置換されたアルキル、または窒素保護基である。ある特定の実施形態では、リンカーはエステルアゼによって切断可能である。ある特定の実施形態では、リンカーはエステルアゼによって切断可能でない。ある特定の実施形態では、リンカーはリソソーム中で切断可能である。ある特定の実施形態では、リンカーはリソソーム中で切断可能でない。

【0107】

ある特定の実施形態では、式(A)の化合物は式(I)もしくは(I I)：

【化 20】



10

(式中、

X_1 は $-O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-O(C=O)NH-$ 、 $-O(C=S)NH-$ 、 $-NH(C=O)NH-$ または $-NH(C=S)NH-$ であり、

L は、結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $(CH_2)_nSCH_2C(O)-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ からなる群から選択されるリンカーであり、

20

n は 1～8 の整数 (端値を含む) であり、

m は 1～4 の整数 (端値を含む) であり、

X_1 は L と共有結合しており、

Y は、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルーサリチル酸 (sailcyclic acid)、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク (aldlofenac)、アンフェナク、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブロムフェナク、5-ブロモサリチル酸アセテート、ブクロクス酸 (bucloxic acid)、ブチブフェン、コーヒー酸、カルプロフェン、クロモグリケート (chromoglycate)、シンメタシン、クリンダナク (clindanac)、クロピラク (clopirac)、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸、エンフェナム酸、エトドラク、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸 (fenclozic acid)、フェンドザル (fendosal)、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナク、フルフェナム酸、フルニキシン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、1-ヒドロキシナフトエ酸、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク (isofezolac)、イソキセパック (isoxepac)、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラジン、3, 4-メチレンジオキシ桂皮酸、メチアジン酸、モフェゾラク、モンテルカスト、ミコフェノール酸、ナプロキセン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール、オキサプロジン、ピラゾラク (pyrazolac)、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、スキシブタゾン (suxibutazone)、チアプロフェン酸、チノリジン酸 (tinoridine acid)、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン (tropesin)、キセンブシン (xenbucin)、キシモプロフェン (ximoprofen)、ザルトプロフェンおよびゾメピラクからなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤であり、

30

40

Y は、非ステロイド系抗炎症剤中の酸性基を介して L と共有結合しており、

B は、アジド、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノまたは非置換もしくは置換グ

50

アニジノ、またはクロリド、ブロミド、ヨージド、アセテート、トリフルオロアセテート、ホスフェート、ジホスフェート、ナイトレート、サルフェート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、サリシレート、ヒドロキシナフトエート、フマレート、マレエート、ラクテート、マレート、スクシネート、タートレート、シトレート、グルタメートおよびグルコネートからなる群から選択されるアニオン性対イオンと対応する塩であり、

R^1 および R^5 は、それぞれの場合、独立に水素または任意選択で置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

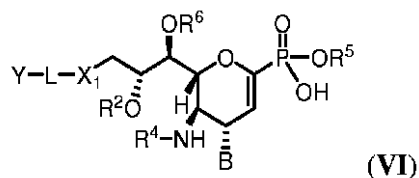
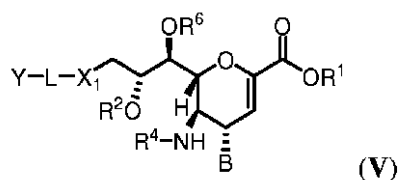
R^2 および R^3 は、それぞれの場合、独立に水素、任意選択で置換されたアルキルまたは任意選択で置換されたアシル基であり、

R^4 は $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ または $-SO_2CF_3$ である) 10
の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0108】

ある特定の実施形態では、式 (A) の化合物は式 (V) もしくは (VI) :

【化21】



(式中、

X_1 は $-O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-O(C=O)NH-$ 、 $-O(C=S)NH-$ 、 $-NH(C=O)NH-$ または $-NH(C=S)NH-$ であり、

L は、結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $(CH_2)_nSCH_2C(O)-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ からなる群から選択されるリンカーであり、

n は 1 ~ 8 の整数であり、

m は 1 ~ 4 の整数であり、

X_1 は L と共有結合しており、

Y は、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルーサリチル酸、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブロムフェナク、5-ブロモサリチル酸アセテート、ブクロクス酸、ブチブフェン、コーヒー酸、カルプロフェン、クロモグリケート、シンメタシン、クリンダナク、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、3,4-ジヒドロキシ安息香酸、エンフェナム酸、エトドラク、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドザル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナク、フルフェナム酸、フルニキシシ、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、1-ヒドロキシナフトエ酸、イブフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソキセパック、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラジン、3,4-メチレンジオキシ桂皮酸、メチアジン酸、モフェゾラク、モンテルカスト、ミコフェノール酸、ナプロキセン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール、オキサプロジン、ピラゾラク、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、スキシブタゾン、チアプロフェン酸、

チノリジン酸、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラクからなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤であり、

Yは、非ステロイド系抗炎症剤中の酸性基を介してLと共有結合しており、

Bは、アジド、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノまたは非置換もしくは置換グアニジノ、またはクロリド、ブロミド、ヨージド、アセテート、トリフルオロアセテート、ホスフェート、ジホスフェート、ナイトレート、サルフェート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、サリシレート、ヒドロキシナフトエート、フマレート、マレエート、ラクテート、マレート、スクシネート、タートレート、シトレート、グルタメートおよびグルコネートからなる群から選択されるアニオン性対イオンと対応する塩であり、

R^1 、 R^5 および R^6 は、それぞれの場合、独立に水素または任意選択で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

R^2 および R^3 は、それぞれの場合、独立に水素、任意選択で置換されたアルキルまたは任意選択で置換されたアシル基であり、

R^4 は $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ または $-SO_2CF_3$ である）の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0109】

本明細書で一般的に定義するように、 X_1 は、 $-O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-O(C=O)NH-$ 、 $-O(C=S)NH-$ 、 $-NH(C=O)NH-$ または $-NH(C=S)NH-$ である。ある特定の実施形態では、 X_1 は $-O-$ である。ある特定の実施形態では、 X_1 は $-O(C=O)-$ である。ある特定の実施形態では、 X_1 は $-NH-$ である。ある特定の実施形態では、 X_1 は $-O(C=O)NH-$ である。ある特定の実施形態では、 X_1 は $-O(C=S)NH-$ である。ある特定の実施形態では、 X_1 は $-NH(C=O)NH-$ である。ある特定の実施形態では、 X_1 は $-NH(C=S)NH-$ である。

【0110】

本明細書で一般的に定義するように、Lは、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-NHC(O)-$ 、 $(CH_2)_nSCH_2C(O)-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ からなる群から選択されるリンカーである。本明細書で用いるように、 n は 1～8 の整数（端値を含む）である。ある特定の実施形態では、 n は 1 である。ある特定の実施形態では、 n は 2 である。ある特定の実施形態では、 n は 3 である。ある特定の実施形態では、 n は 4 である。ある特定の実施形態では、 n は 5 である。ある特定の実施形態では、 n は 6 である。ある特定の実施形態では、 n は 7 である。ある特定の実施形態では、 n は 8 である。本明細書で用いるように、 m は 1～4 の整数（端値を含む）である。ある特定の実施形態では、 m は 1 である。ある特定の実施形態では、 m は 2 である。ある特定の実施形態では、 m は 3 である。ある特定の実施形態では、 m は 4 である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_n-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_2-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_3-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_4-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_5-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_6-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_7-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_8-$ である。ある特定の実施形態では、 m は 4 である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_nO-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_2O-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_3O-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_4O-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_5O-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_6O-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_7O-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_8O-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_nNH-$ である。ある特定の実施形態では

、Lは $-(CH_2)_2NH-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_3NH-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_4NH-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_5NH-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_6NH-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_7NH-$ である。ある特定の実施形態では、Lは $-(CH_2)_8NH-$ である。

【0111】

ある特定の実施形態では、 $-X_1-L-$ は $-O(C=O)NH-(CH_2)_nO-$ である。ある特定の実施形態では、 $-X_1-L-$ は $-O(C=O)NH-(CH_2)_nNH-$ である。ある特定の実施形態では、 $-X_1-L-$ は $-(C=O)O-(CH_2)_nNH-$ である。ある特定の実施形態では、 $-X_1-L-$ は $-(C=O)O-(CH_2)_nO-$ である。ある特定の実施形態では、 $-X_1-L-$ は $-O-(CH_2)_nO-$ である。ある特定の実施形態では、 $-X_1-L-$ は $-NH-(CH_2)_nO-$ である。

10

【0112】

本明細書で一般的に定義するように、Yは、アセクロフェナク、アセメタシン、アセチルサリチル酸、5-アミノアセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アンフェナク、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベルモプロフェン、ブロムフェナク、5-ブromoサリチル酸アセテート、ブクロクス酸、ブチブフェン、コーヒー酸、カルプロフェン、クロモグリケート、シンメタシン、クリンダナク、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸、エンフェナム酸、エトドラク、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドザル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フルフェナク、フルフェナム酸、フルニキシン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、1-ヒドロキシナフトエ酸、イブフェナック、イブプロフェン、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソキセパック、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メサラジン、3, 4-メチレンジオキシ桂皮酸、メチアジン酸、モフェゾラク、モンテルカスト、ミコフェノール酸、ナプロキセン、ニフルム酸、オルサラジン、オキサセプロール、オキサプロジン、ピラゾラク、ピルプロフェン、プラノプロフェン、プロチジン酸、スリンダク、スプロフェン、スキシブタゾン、チアプロフェン酸、チノリジン酸、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェンおよびゾメピラクからなる群から選択される非ステロイド系抗炎症剤である。Yは、非ステロイド系抗炎症剤中の酸性基を介してLと共有結合している。ある特定の実施形態では、Yはコーヒー酸(CA)である。ある特定の実施形態では、Yはメサラジン(ME)である。ある特定の実施形態では、Yはナプロキセン(Nap)である。ある特定の実施形態では、Yはイブプロフェン(Ibu)である。

20

30

【0113】

本明細書で一般的に定義するように、Bは、アジド、ヒドロキシル、非置換もしくは置換アミノまたは非置換もしくは置換グアニジノ、あるいはクロリド、プロミド、ヨージド、アセテート、トリフルオロアセテート、ホスフェート、ジホスフェート、ナイトレート、サルフェート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、サリシレート、ヒドロキシナフトエート、フマレート、マレエート、ラクテート、マレート、スクシネート、タートレート、シトレート、グルタメートおよびグルコネートからなる群から選択されるアニオン性対イオンと対応する塩である。ある特定の実施形態では、Bはアジドである。ある特定の実施形態では、Bはヒドロキシルである。ある特定の実施形態では、Bは置換アミノである。ある特定の実施形態では、Bは非置換アミノである。ある特定の実施形態では、Bは非置換グアニジノである。ある特定の実施形態では、Bは置換グアニジノである。

40

【0114】

本明細書で一般的に定義するように、 R^1 は、それぞれの場合、独立に水素または任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は水素である。ある特定の実施形態では、 R^1 は置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^1 は非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^1 はメチルであ

50

る。ある特定の実施形態では、 R^1 はエチルである。ある特定の実施形態では、 R^1 はプロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである。ある特定の実施形態では、 R^1 はイソプロピル、イソブチルまたはイソアミルである。ある特定の実施形態では、 R^1 はイソブチルである。ある特定の実施形態では、 R^1 はtert-ブチルである。

【0115】

本明細書で一般的に定義するように、 R^5 は、それぞれの場合、独立に水素または任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^5 は水素である。ある特定の実施形態では、 R^5 は置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^5 は非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^5 はメチルである。ある特定の実施形態では、 R^5 はエチルである。ある特定の実施形態では、 R^5 はプロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである。ある特定の実施形態では、 R^5 はイソプロピル、イソブチルまたはイソアミルである。ある特定の実施形態では、 R^5 はイソブチルである。ある特定の実施形態では、 R^5 はtert-ブチルである。

10

【0116】

本明細書で一般的に定義するように、 R^6 は、それぞれの場合、独立に水素または任意選択で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^6 は水素である。ある特定の実施形態では、 R^6 は置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^6 は非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^6 はメチルである。ある特定の実施形態では、 R^6 はエチルである。ある特定の実施形態では、 R^6 はプロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである。ある特定の実施形態では、 R^6 はイソプロピル、イソブチルまたはイソアミルである。ある特定の実施形態では、 R^6 はイソブチルである。ある特定の実施形態では、 R^6 はtert-ブチルである。

20

【0117】

本明細書で一般的に定義するように、 R^2 は、それぞれの場合、独立に水素、任意選択で置換されたアルキルまたは任意選択で置換されたアシル基である。ある特定の実施形態では、 R^2 は水素である。ある特定の実施形態では、 R^2 は置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 は非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^2 はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである。ある特定の実施形態では、 R^2 はイソプロピル、イソブチルまたはイソアミルである。ある特定の実施形態では、 R^2 はイソブチルである。ある特定の実施形態では、 R^2 はtert-ブチルである。ある特定の実施形態では、 R^2 はアシルである。ある特定の実施形態では、 R^2 はアセチルである。

30

【0118】

本明細書で一般的に定義するように、 R^3 は、それぞれの場合、独立に水素、任意選択で置換されたアルキルまたは任意選択で置換されたアシル基である。ある特定の実施形態では、 R^3 は水素である。ある特定の実施形態では、 R^3 は置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^3 は非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^3 はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである。ある特定の実施形態では、 R^3 はイソプロピル、イソブチルまたはイソアミルである。ある特定の実施形態では、 R^3 はイソブチルである。ある特定の実施形態では、 R^3 はtert-ブチルである。ある特定の実施形態では、 R^3 はアシルである。ある特定の実施形態では、 R^3 はアセチルである。

40

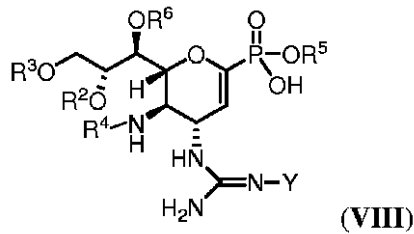
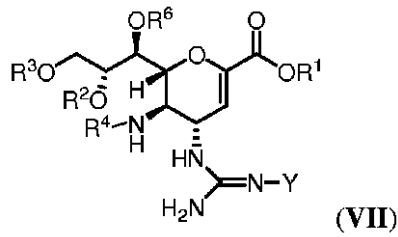
【0119】

本明細書で一般的に定義するように、 R^4 は $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ または $-SO_2CF_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^4 は $-COCH_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^4 は $-COCF_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^4 は $-SO_2CH_3$ である。ある特定の実施形態では、 R^4 は $-SO_2CF_3$ である。

【0120】

ある特定の実施形態では、式 (A) の化合物は、式 (VII) もしくは (VIII) :

【化 2 2】



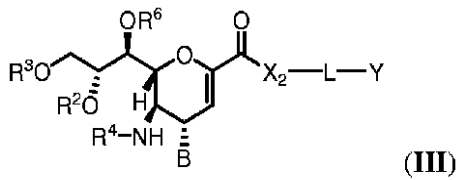
10

の化合物または薬学的に許容されるその塩であり、式中、Y、B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は本明細書で定義する通りである。

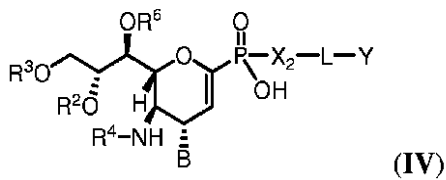
【0 1 2 1】

別の態様では、提供される化合物は式 (III) もしくは (IV) :

【化 2 3】



20



30

(式中、

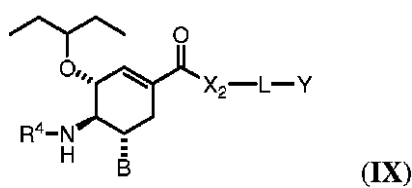
L、Y、B、R²、R³、R⁴およびR⁶は上記定義通りであり、
X₂は-O-または-NH-である)

の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

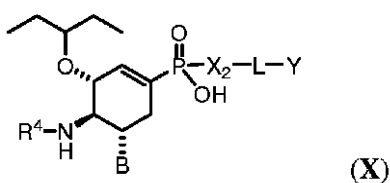
【0 1 2 2】

ある特定の実施形態では、提供される化合物は式 (IX) もしくは (X) :

【化 2 4】



40



50

(式中、

L、Y、BおよびR⁴は上記定義通りであり、

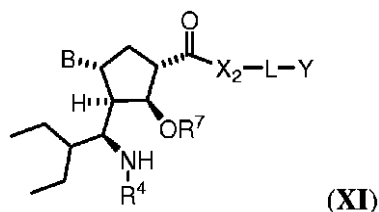
X₂は—O—または—NH—である)

の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

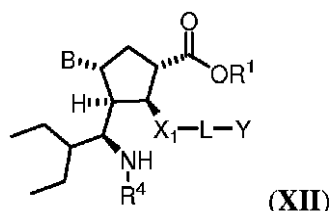
【0123】

別の態様では、提供される化合物は式(XI)もしくは(XII)：

【化25】



10



(XII)

(式中、

L、Y、B、X₁、R¹およびR⁴は上記定義通りであり、

X₂は—O—または—NH—であり、

R⁷は水素または任意選択で置換されたC₁～₆アルキルである)

の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0124】

本明細書で一般的に定義するように、X₂は—O—または—NH—である。ある特定の
実施形態では、X₂は—O—である。ある特定の実施形態では、X₂は—NH—である。
ある特定の実施形態では、—X₂—L—は—O—(CH₂)_nO—である。ある特定の
実施形態では、—X₂—L—は—O—(CH₂)_nNH—である。ある特定の実施形態では
、—X₂—L—は—NH—(CH₂)_nO—である。ある特定の実施形態では、—X₂—
L—は—NH—(CH₂)_nNH—である。

30

【0125】

本明細書で一般的に定義するように、R⁷は独立に、水素または任意選択で置換された
C₁～₆アルキルである。ある特定の実施形態では、R⁷は水素である。ある特定の
実施形態では、R⁷は置換C₁～₆アルキルである。ある特定の実施形態では、R⁷は非置換
C₁～₆アルキルである。ある特定の実施形態では、R⁷はメチルである。ある特定の
実施形態では、R⁷はエチルである。ある特定の実施形態では、R⁷はプロピル、ブチル、
ペンチルまたはヘキシルである。ある特定の実施形態では、R⁷はイソプロピル、イソブ
チルまたはイソアミルである。ある特定の実施形態では、R⁷はイソブチルである。ある
特定の実施形態では、R⁷はtert-ブチルである。

40

【0126】

本発明は、本明細書で説明するような式(A)の化合物または薬学的に許容されるその
塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識した誘導
体もしくはプロドラッグおよび任意選択の薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を
さらに提供する。ある特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、式(A)の化合物ま
たは薬学的に許容されるその塩および任意選択の薬学的に許容される添加剤を含む。ある
特定の実施形態では、式(A)の化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水
和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識した誘導体もしくはプロド
ラッグを、有効量で医薬組成物中に提供する。ある特定の実施形態では、有効量は治療有
効量である。ある特定の実施形態では、有効量は予防有効量である。

50

【0127】

本明細書で説明する医薬組成物は、薬理技術分野で公知の任意の方法で調製することができる。一般に、そうした調製方法は、式(A)の化合物を担体および／または1つまたは複数の他の補助成分と一緒にするステップと、次いで、必要でありかつ／または望ましい場合、生成物を所望の単一または複数の用量単位に成形および／または包装するステップを含む。

【0128】

医薬組成物は、単一用量単位として、かつ／または複数の単一用量単位として、バルクで調製、包装および／または販売することができる。本明細書で用いるように、「単位用量」は、所定量の活性成分を含む医薬組成物の離散した量である。活性成分の量は、被験体へ投与されることになる活性成分の投薬量とほぼ等しいか、かつ／または、例えば投薬量の2分の1または3分の1などのそうした投薬量の好都合な画分である。

10

【0129】

本発明の医薬組成物における活性成分、薬学的に許容される添加剤および／または任意の追加の成分の相対量は、処置される被験体のアイデンティティ、サイズおよび／または状態に応じて、さらに組成物が投与される経路に応じて変化することになる。例を挙げると、組成物は、0.1%~100%(w/w)の活性成分を含むことができる。

【0130】

提供される医薬組成物の製造において使用される薬学的に許容される添加剤には、不活性賦形剤、分散剤および／または造粒剤、表面活性剤および／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、緩衝剤、滑沢剤および／または油が含まれる。ココアバターおよび坐剤用ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤などの添加剤も組成物中に存在してよい。

20

【0131】

例示的な賦形剤には、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウムラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉砂糖およびそれらの混合物が含まれる。

【0132】

30

例示的な造粒剤および／または分散剤には、ジャガイモデンプン、コーンスターチ、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グァーガム、シトラスパルプ、寒天、ベントナイト、セルロースおよび木材産物(wood products)、天然スポンジ、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ(ビニルピロリドン)(クロスボビドン)、カルボキシメチルスターチナトリウム(デンプングリコール酸ナトリウム)、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(クロスカルメロース)、メチルセルロース、アルファ化デンプン(デンプン1500)、微結晶性デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum)、ラウリル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム化合物およびそれらの混合物が含まれる。

40

【0133】

例示的な表面活性剤および／または乳化剤には、天然乳化剤(例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス(chondrux)、コレステロール、キサントラン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックスおよびレシチン)、コロイド粘土(例えば、ベントナイト(ケイ酸アルミニウム)およびVeegum(ケイ酸アルミニウムマグネシウム))、鎖状アミノ酸誘導体、高分子量アルコール(例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、モノステアリン酸トリアセチン、ジステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリンおよびモノステアリン酸プロピレングリコール、ポリビニルアルコール)、カルボマー(例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、ア

50

クリル酸ポリマーおよびカルボキシビニルポリマー)、カラギーナン、セルロース誘導体(例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース)、ソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(Tween 20)、ポリオキシエチレンソルビタン(Tween 60)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート(Tween 80)、ソルビタンモノパルミテート(Span 40)、ソルビタンモノステアレート(Span 60)、ソルビタントリステアレート(Span 65)、グリセリルモノオレエート、ソルビタンモノオレエート(Span 80))、ポリオキシエチレンエステル(例えば、ポリオキシエチレンモノステアレート(Myrij 45)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレートおよびSolutol)、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例えば、Cremophor(商標))、ポリオキシエチレンエーテル(例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル(Brij 30))、ポリ(ビニルーピロリドン)、ジエチレングリコールグリコールモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、Pluronic F-68、ボロキサマー188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウムおよび/またはそれらの混合物が含まれる。

10

【0134】

20

例示的な結合剤には、デンプン(例えば、コーンスターチおよびデンプン糊)、ゼラチン、糖類(例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール等)、天然および合成ゴム(例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンウォーゴム(panwar gum)、ガッチゴム(ghattigum)、イサポール(isapol)外皮の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ(ビニルーピロリドン)、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum)およびカラマツアラボガラクタン(larch arabogalactan))、アルギン酸塩、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクレート、ワックス、水、アルコールおよび/またはそれらの混合物が含まれる。

30

【0135】

例示的な防腐剤には、酸化防止剤、キレート剤、抗菌性防腐剤、抗真菌性防腐剤、アルコール防腐剤、酸性防腐剤および他の防腐剤が含まれる。ある特定の実施形態では、防腐剤は酸化防止剤である。他の実施形態では、防腐剤はキレート剤である。

【0136】

例示的な酸化防止剤には、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル(acorbyl palmitate)、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、ピロ亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウムおよび亜硫酸ナトリウムが含まれる。

40

【0137】

例示的なキレート剤には、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)ならびにその塩および水和物(例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウムなど)、クエン酸ならびにその塩および水和物(例えば、クエン酸一水和物)、フマル酸ならびにその塩および水和物、リンゴ酸ならびにその塩および水和物、リン酸ならびにその塩および水和物、ならびに酒石酸ならびにその塩および水和物が含まれる。例示的な抗菌性防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ブロナポール、セトリミド、塩化セ

50

チルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコールおよびチメロサールが含まれる。

【0138】

例示的な抗真菌性防腐剤には、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウムおよびソルビン酸が含まれる。

【0139】

例示的なアルコール防腐剤には、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾエートおよびフェニルエチルアルコールが含まれる。

10

【0140】

例示的な酸性防腐剤には、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、βカロチン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸およびフィチン酸が含まれる。

【0141】

他の防腐剤には、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール (BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン (hydroxytoluened) (BHT)、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム (SLS)、ナトリウムラウリルエーテルサルフェート (SLES)、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、ピロ亜硫酸カリウム、Glydant Plus、Phenonip、メチルパラベン、Germall 115、Germa ben II、Neolone、KathonおよびEuxylが含まれる。

20

【0142】

例示的な緩衝剤には、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、水酸化カルシウムリン酸塩、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張食塩水、リンガー溶液、エチルアルコールおよびそれらの混合物が含まれる。

30

【0143】

例示的な滑沢剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、モルト、ベヘン酸グリセリル (glyceryl behanate)、硬化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物が含まれる。

40

【0144】

例示的な天然油には、アーモンド、杏仁、アボカド、ババス、ベルガモット、ブラックカラント種 (black current seed)、ルリヂサ、カデ、カモミール、キャノーラ、キャラウェイ、カルナバ、キャスター、シナモン、ココアバター、ココナツ、タラの肝臓、コーヒー、トウモロコシ、綿実、エミュー、ユーカリ、マツヨイグサ、魚、亜麻仁、ゲラニオール、ゴード、ブドウの種、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイの実、ラバンジン、ラベンダー、レモン、リツェアクベバ、マカダミアナツ (macademia nut)、アオイ科の植物 (mallow)、マンゴーの種、メドウフォームの種、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレ

50

ンジ・ラフィー、パーム、パーム核、桃仁 (peach kernel)、ピーナッツ、ケシの実、カボチャの種、菜種、米ぬか、ローズマリー、サフラワー、ビャクダン、サスクアナ (sasquana)、サボイ、シーバックソーン、ゴマ、シアバター、シリコーン、大豆、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、ツバキ、ベチベルソウ、クルミおよび小麦胚芽の油が含まれる。例示的な合成油には、これらに限定されないが、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコーン、セバシン酸ジエチル、ジメチコーン 360、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油およびそれらの混合物が含まれる。

【0145】

経口および非経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。活性成分に加えて、液体剤形は、当業界で通常使用される不活性賦形剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば、綿実、ラッカセイ、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、キャスターおよびゴマの油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにそれらの混合物などを含むことができる。不活性賦形剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤および芳香剤などの補助剤を含むことができる。非経口投与のためのある特定の実施形態では、本発明のコンジュゲートは、Cremophor (商標)、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマーおよびそれらの混合物などの可溶化剤と混合される。

【0146】

注射製剤、例えば滅菌した注射可能な水性もしくは油性の懸濁剤は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術によって処方することができる。滅菌注射製剤は、非経口的に許容される非毒性賦形剤または溶媒中の注射可能な滅菌溶液、懸濁液または乳液、例えば 1, 3-ブタンジオール中の溶液であってよい。使用できる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー溶液、U. S. P および生理食塩液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として慣用的に使用される。このために、合成のモノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性 (bland) の固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製において使用される。

【0147】

注射可能な処方物は、例えば、細菌保持フィルターによるろ過によって、あるいは使用前に滅菌水または滅菌した他の注射媒体中に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を混ぜ込むことによって滅菌することができる。

【0148】

薬物の効果を持続させるために、皮下または筋肉内注射による薬物の吸収を遅延させることがしばしば望ましい。これは、水難溶性の結晶性または非晶質材料の懸濁液の使用によって遂行することができる。次いで、薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、順に、結晶サイズおよび結晶形態に依存する可能性がある。あるいは、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油ビヒクルに溶解または懸濁することによって行われる。

【0149】

経直腸または経腔投与用の組成物は、一般に、本発明のコンジュゲートを、周囲温度で固体であるが体温では液体であり、したがって直腸または腔内で溶融して活性成分を放出するココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤用ワックスなどの適切な非刺激性添加剤または担体と混合することによって調製できる坐剤である。

【0150】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が含まれる。そうした固体剤形では、活性成分を、少なくとも 1 つの不活性な薬学的に許容される添加剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムおよび／または (

10

20

30

40

50

a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などのフィラーまたは増量剤、(b) 例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシアなどの結合剤、(c) グリセロールなどの保湿剤、(d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、(e) パラフィンなどの溶解遅延剤、(f) 四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、(g) 例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、(h) カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、ならびに(i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤およびそれらの混合物と混合する。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含むことができる。

10

【0151】

同じようなタイプの固体組成物を、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどの添加剤を用いて、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中のフィラーとして使用することができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体剤形を、腸溶コーティング剤および薬理学的技術分野で周知の他のコーティング剤などのコーティング剤およびシェルを用いて調製することができる。これらは、任意選択で乳白剤を含むことができ、それらが腸管のある特定の部分だけで、またはそこで優先的にその活性成分を、任意選択で遅延した仕方で、放出する組成物でできていてよい。使用できる埋め込み型組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。同じようなタイプの固体組成物を、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコール (polyethylene glycol) などの添加剤を用いて、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中のフィラーとして使用することができる。

20

【0152】

活性成分は、上述したような1つまたは複数の添加剤を含むマイクロカプセル化した形態であってよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体剤形を、腸溶コーティング剤、放出制御コーティング剤および薬理学的技術分野で周知の他のコーティング剤などのコーティング剤およびシェルを用いて調製することができる。そうした固体剤形では、活性成分を、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1つの不活性賦形剤と混合することができる。そうした剤形は、通常の慣行として、不活性賦形剤以外の追加の物質、例えば錠剤化滑沢剤および他の錠剤用助剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースを含むことができる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含むことができる。これらは、任意選択で乳白剤を含むことができ、それらが腸管のある特定の部分だけで、またはそこで優先的に活性成分を、任意選択で遅延した仕方で、放出する組成物でできていてよい。使用できる埋め込み型組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。

30

【0153】

本発明の化合物の局所および／または経皮投与用の剤形は、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ジェル剤、散剤、液剤、噴霧剤、吸入剤および／またはパッチ剤を含むことができる。一般に、活性成分を、薬学的に許容される担体および／または必要に応じた任意の所要防腐剤および／または緩衝剤と滅菌状態で混合する。さらに、本発明は、身体への活性成分の制御送達を提供する追加的な利点をしばしば有する経皮パッチの使用を考慮する。そうした剤形は、例えば活性成分を適切な媒体中に溶解および／または分配することによって調製することができる。代替的にまたは追加的に、速度を、速度制御膜を提供することによって、かつ／または活性成分をポリマーマトリックスおよび／またはゲル中に分散させることによって制御することができる。

40

【0154】

本明細書で説明する皮内用医薬組成物を送達するのに使用するための適切なデバイスには、米国特許第4, 886, 499号、同第5, 190, 521号、同第5, 328, 483号、同第5, 527, 288号、同第4, 270, 537号、同第5, 015, 23

50

5号、同第5, 141, 496号および同第5, 417, 662号に記載されているものなどの短い針状デバイスが含まれる。皮内用組成物は、PCT公開WO99/34850に記載されているものおよびその機能的均等物などの、皮膚中への針の有効貫通長さを限定するデバイスによって投与することができる。液体ジェット式注射器、および／または角質層を貫通し真皮に達するジェットをもたらず針によって液体ワクチンを真皮へ送達するジェット式注射デバイスが適している。ジェット式注射デバイスは、例えば米国特許第5, 480, 381号、同第5, 599, 302号、同第5, 334, 144号、同第5, 993, 412号、同第5, 649, 912号、同第5, 569, 189号、同第5, 704, 911号、同第5, 383, 851号、同第5, 893, 397号、同第5, 466, 220号、同第5, 339, 163号、同第5, 312, 335号、同第5, 503, 627号、同第5, 064, 413号、同第5, 520, 639号、同第4, 596, 556号、同第4, 790, 824号、同第4, 941, 880号、同第4, 940, 460号ならびにPCT公開WO97/37705およびWO97/13537に記載されている。圧縮ガスを使用して、粉体形態の化合物を皮膚の外層を通して真皮へ加速させる、弾道的な粉末／粒子送達デバイスが適している。代替的にまたは追加的に、慣用的な注射器を、皮内投与の古典的なマントゥー法 (mantoux method) で使用することができる。

10

【0155】

局所投与に適した処方物には、これらに限定されないが、液体および／または半液体製剤、例えば塗布剤、ローション剤、水中油型および／または油中水型の乳剤、例えばクリーム剤、軟膏剤および／またはペースト剤、および／または液剤および／または懸濁剤が含まれる。局所投与可能な処方物は、例えば約1%～約10% (w/w) の活性成分を含むことができるが、活性成分の濃度は、溶媒中への活性成分の溶解限度と同じ程度に高くてもよい。局所投与用の処方物は、本明細書で説明する追加的な成分の1つまたは複数をさらに含むことができる。

20

【0156】

本発明の医薬組成物は、口腔経由で肺に投与するのに適した処方物で調製、包装および／または販売することができる。そうした処方物は、活性成分を含み、約0.5～約7ナノメートルまたは約1～約6ナノメートルの範囲の直径を有する乾燥粒子を含むことができる。そうした組成物は、噴射剤の流れをそれへ導いて粉末を分散させる乾燥粉末リザーバーを含むデバイスを用いるか、かつ／または自己噴射型の溶媒／粉末分注容器、例えば密封容器内の低沸点噴射剤中に溶解および／または懸濁された活性成分を含むデバイスを用いる投与のために、乾燥粉末の形態であることが好都合である。そうした粉末は、重量で粒子の少なくとも98%が0.5ナノメートル超の直径を有し、数で粒子の少なくとも95%が7ナノメートル未満の直径を有する粒子を含む。あるいは、重量で粒子の少なくとも95%が1ナノメートル超の直径を有し、数で粒子の少なくとも90%が6ナノメートル未満の直径を有する粒子を含む。乾燥粉末組成物は、砂糖などの固体微粉状の賦形剤を含むことができ、それらは、単位用量形態で提供するのが好都合である。

30

【0157】

低沸点噴射剤は一般に、大気圧で65°F未満の沸点を有する液体噴射剤を含む。一般に、噴射剤は組成物の50～99.9% (w/w) を構成することができ、活性成分は組成物の0.1～20% (w/w) を構成することができる。噴射剤は、液体非イオン性および／または固体アニオン性の界面活性剤および／または固体賦形剤（これは、活性成分を含む粒子と同程度の粒子径を有してよい）などの追加的な成分をさらに含むことができる。

40

【0158】

肺送達用に処方された本発明の医薬組成物は、液剤および／または懸濁剤の液滴の形態で活性成分を提供することができる。そうした処方物は、任意選択で滅菌された、活性成分を含む水性および／または希アルコール性の液剤および／または懸濁剤として調製、包装および／または販売することができ、任意の噴霧および／または微粒化デバイスを用い

50

て投与するのが好都合であり得る。そうした処方物は、これらに限定されないが、香味剤、例えばサッカリンナトリウム、揮発性油、緩衝剤、表面活性剤および／または防腐剤、例えばメチルヒドロキシベンゾエートを含む1つまたは複数の追加的な成分をさらに含むことができる。この投与経路で提供される液滴は、約0.1～約200ナノメートルの範囲の平均直径を有することができる。

【0159】

肺送達に有用であると本明細書で説明される処方物は本発明の医薬組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に適した別の処方物は、活性成分を含み、約0.2～500マイクロメートルの平均粒径を有する粗い粉末である。そうした処方物は、鼻孔に近接して保持された粉末容器から鼻道を通して急速吸入により投与される。

10

【0160】

経鼻投与のための処方物は、例えば活性成分のわずか0.1% (w/w) から100% (w/w) までの量を含むことができ、本明細書で説明する追加的な成分の1つまたは複数を含むことができる。本発明の医薬組成物は、口腔投与用の処方物で調製、包装および／または販売することができる。そうした処方物は、例えば慣用的な方法を用いて作製された錠剤および／またはトロッチ剤の形態であってよく、例えば0.1～20% (w/w) の活性成分、口腔で可溶性および／または分解性の組成物を含む残りの部分を含み、任意選択で本明細書で説明する追加的な成分の1つまたは複数を含むことができる。あるいは、口腔投与のための処方物は、活性成分を含む、散剤および／またはエアロゾル化されかつ／または微粒化された液剤および／または懸濁剤を含むことができる。そうした粉末化、エアロゾル化および／またはエアロゾル化された処方物は、分散された場合、約0.1～約200ナノメートルの範囲の平均粒子サイズおよび／または液滴サイズを有することができる、本明細書で説明する追加的な成分の1つまたは複数を含み、さらには含むことができる。

20

【0161】

本発明の医薬組成物は、眼内投与のための処方物で調製、包装および／または販売することができる。そうした処方物は、例えば、水性または油性液体担体中に、例えば活性成分の0.1/1.0% (w/w) 溶液および／または懸濁液を含む点眼剤の形態であってよい。そうした点眼剤は、緩衝剤、塩および／または、他に、本明細書で説明する追加的な成分の1つまたは複数を含み、さらには含むことができる。有用な他の眼内投与可能な処方物には、微結晶形態および／またはリポソーム製剤で活性成分を含むものが含まれる。点耳剤および／または点眼剤は本発明の範囲内であるものとする。

30

【0162】

本明細書で提供する医薬組成物の説明は、主に、ヒトへの投与に適した医薬組成物を対象とするが、そうした組成物は一般に、あらゆる動物への投与に適していることを当業者は理解する。種々の動物への投与に適した組成物を提供するための、ヒトへの投与に適した医薬組成物の改変は良く理解されており、通常の獣医学的薬理技術者は、通常の実験によりそうした改変を設計および／または実行することができる。

【0163】

本明細書で提供する化合物は一般に、投与の容易さおよび投薬の均一性のために、投薬単位形態で処方される。しかし、本発明の組成物の一日の全使用量は、健全な医学的判断の範囲内で、担当医によって決定されることになることが理解される。特定の任意の被験体または生命体のための具体的な治療有効用量レベルは、処置を受ける疾患およびの障害の重症度；使用される具体的な活性成分の活性；使用される具体的な組成物；被験体の年齢、体重、全体的な健康、性別および食事；投与の時間、投与の経路および使用される具体的な活性成分の排出速度；処置の期間；使用される具体的な活性成分と組み合わせて、または同時に使用される薬物；ならびに医学技術分野で周知の類似の因子を含む様々な因子に依存することになる。

40

【0164】

本明細書で提供する化合物および組成物は、腸内（例えば、経口）、非経口、静脈内、

50

筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、皮下、脳室内、経皮、皮内（interdermal）、経直腸、腔内、腹腔内、局所（散剤、軟膏剤、クリーム剤および／または点滴剤によるなど）、経粘膜、経鼻、口腔（buccal）、舌下；気管内点滴、気管支内点滴および／または吸入；および／または経口噴霧、経鼻噴霧および／またはエアゾールを含む任意の経路で投与することができる。特に考慮される経路は、経口投与、静脈内投与（例えば、全身性静脈注射）、血液および／またはリンパ液供給による局所的な投与および／または患部への直接投与である。一般に、最も適切な投与経路は、薬剤の特性（例えば、胃腸管環境内でのその安定性）および／または被験体の状態（例えば、被験体が経口投与を許容できるかどうか）を含む様々な因子に依存することになる。

【0165】

10

効果的な量を達成するのに求められる正確な化合物の量は、例えば、被験体の種、年齢および全身状態、副作用または障害の重症度、具体的な化合物のアイデンティティ、投与方法などに応じて被験体ごとに変化することになる。所望投薬量は、1日に3回、1日に2回、1日に1回、2日に1回、3日に1回、週に1回、2週間に1回、3週間に1回または4週間に1回送達することができる。ある特定の実施形態では、所望投薬量は複数回投与（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14回またはそれ以上の回数の投与）により送達することができる。

【0166】

ある特定の実施形態では、70 kg 成人ヒトへの1日の1回または複数回投与のための化合物の有効量は、単位剤形当たり、約0.0001 mg～約3000 mg、約0.0001 mg～約2000 mg、約0.0001 mg～約1000 mg、約0.001 mg～約1000 mg、約0.01 mg～約1000 mg、約0.1 mg～約1000 mg、約1 mg～約1000 mg、約1 mg～約100 mg、約10 mg～約1000 mgまたは約100 mg～約1000 mgの化合物を含むことができる。

20

【0167】

ある特定の実施形態では、所望の治療効果を得るために、式（I）の化合物は、1日に1回または複数回、1日当たり被験体体重の約0.001 mg/kg～約100 mg/kg、約0.01 mg/kg～約50 mg/kg、好ましくは約0.1 mg/kg～約40 mg/kg、好ましくは約0.5 mg/kg～約30 mg/kg、約0.01 mg/kg～約10 mg/kg、約0.1 mg/kg～約10 mg/kg、より好ましくは約1 mg/kg～約25 mg/kgを送達するのに十分な投薬量レベルであってよい。

30

【0168】

本明細書で説明するような用量範囲は、提供される医薬組成物の成人への投与のための指針を提供することが理解される。例えば、子供または青年へ投与される量は、医学的実務者または当業者が決定することができ、それは成人へ投与される量より少ないかまたは同じであってよい。

【0169】

本明細書で説明するような化合物または組成物は1つもしくは複数の追加的な薬剤と併用して投与することが理解される。これらの化合物または組成物は、その生物学的利用能を改善し、その代謝を軽減および／または改変し、その排出を阻害し、かつ／または体内でのその分布を改変する追加的な薬剤と併用して投与することができる。用いられる治療法は、同じ障害に対する所望の効果を達成することができ、かつ／または異なる効果を達成することができることも理解される。

40

【0170】

これらの化合物または組成物は、例えば併用療法として有用な可能性のある1つまたは複数の追加的な薬剤と同時に、それに先行して、またはそれに続いて投与することができる。薬剤は治療的に活性な薬剤を含む。薬剤は予防的に活性な薬剤も含む。それぞれの追加の薬剤は、その薬剤のために決定された用量および／またはタイムスケジュールで投与することができる。追加的な薬剤は、単一用量で、互いに一緒にかつ／または本明細書で説明する化合物または組成物と一緒に投与するか、あるいは異なる用量で別個に投与する

50

こともできる。レジメンにおいて用いるための具体的な組合せは、本発明の化合物と追加的な薬剤の適合性、および／または達成しようとする所望の治療および／または予防効果を考慮することになる。一般に、併用される追加的な薬剤は、それらが個別に使用されるレベルを超えないレベルで使用的ことが期待される。いくつかの実施形態では、併用されるレベルは、個別に使用されるレベルより低くなる。

【0171】

例示的な追加的な薬剤には、これらに限定されないが、抗増殖剤、抗癌剤、抗糖尿病剤、抗炎症剤、免疫抑制剤および鎮痛剤が含まれる。薬剤には、有機小分子、例えば薬物化合物（例えば、連邦規制基準（Code of Federal Regulations）（CFR））に示されているような米国食品医薬品局によって承認されている化合物）、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リボタンパク質、合成ポリペプチドもしくはタンパク質、タンパク質と結合した小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンス・オリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミンおよび細胞が含まれる。

10

【0172】

キット（例えば、医薬パック）も本発明に包含される。本発明のキットは、インフルエンザ感染症を防止および／または処置するのに有用である可能性がある。提供されるキットは、本発明の医薬組成物または化合物および容器（例えば、バイアル、アンプル、瓶、シリンジおよび／またはディスペンサーパッケージまたは他の適切な容器）を含むことができる。いくつかの実施形態では、提供されるキットは、任意選択で、本発明の医薬組成物または化合物を希釈または懸濁するための薬剤用添加剤を備えた第2の容器をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、容器中に含まれる本発明の医薬組成物または化合物と第2の容器を一緒にして1つの単位剤形を形成させる。

20

【0173】

したがって、一態様では、本明細書で説明する化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識した誘導体およびプロドラッグあるいはその医薬組成物を含む第1の容器を備えたキットを提供する。ある特定の実施形態では、本発明のキットは、本明細書で説明する化合物もしくは薬学的に許容されるその塩またはその医薬組成物を含む第1の容器を備える。ある特定の実施形態では、キットは、被験体のインフルエンザ感染症を防止および／または処置するのに有用である。ある特定の実施形態では、キットは、化合物または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識した誘導体およびプロドラッグあるいはその医薬組成物を被験体に投与して、インフルエンザ感染症を防止および／または処置するための取扱説明書をさらに含む。

30

【0174】

本明細書において使用される用語は一般に、本発明の文脈内、および各用語が使用される特定の文脈内で、当業界におけるそれらの通常の意味を有する。本発明を説明するために使用されるある特定の用語を、以下で、または本明細書のほかのいずれかで論じて、本発明の説明に関連する実務者への追加的な指針を提供する。便宜上、ある特定の用語は、例えばイタリック体および／または引用符を用いて強調することができる。強調表示の使用は、用語の範囲および意味に影響を及ぼすことはなく；用語の範囲および意味は、強調表示されていてもいなくても、同じ文脈において同じである。同じことを2つ以上の仕方で行うことができることが理解される。したがって、代替的な言語および同義語を、本明細書で論じる用語の任意の1つまたは複数について使用することができ、本明細書で、ある用語が詳述または考察されているかどうかにより特別の意味は課されていない。ある特定の用語に対する同義語が提供される。1つまたは複数の同義語の言及は、他の同義語の使用を排除するものではない。本明細書で論じる任意の用語の例を含む、本明細書のいずれかにおける例の使用は、例示的なものに過ぎず、本発明または例示された任意の用語の範囲および意味を限定するものではない。同様に、本発明は、本明細書で示される種々の

40

50

実施形態に限定されるものではない。

【0175】

別段の定義のない限り、本明細書で使用されるすべての技術的および科学的用語は、本発明が関連する技術分野の技術者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。不一致が見られる場合、定義を含む本発明の文書が優先されるものとする。

【0176】

本明細書で用いる治療薬物という用語は、治療的（予防的だけではない）な特性を有する薬物の下位部類を定義するものとする。そうした薬物は、治療可能性に加えて、予防的活性を有することができる。これらは、既存の疾患、感染症または状態の処置において用途が見出される。

10

【0177】

本発明の組成物、ワクチン等の種々の構成成分の投与の関連で使用されるような、本明細書で用いる共投与という用語は、言及された構成成分の逐次、同時または別個の投与を包含するものとする。したがって、同時投与は、言及された構成成分が投与前に物理的に混合される場合を包含する。逐次投与は、言及された構成成分を、時間的にある程度分離して（通常、数分間から数時間であるが、いくつかの実施形態では、共投与される構成成分の投与を1日間または数日間分離することができる）、別個に投与する状況を包含する。

【0178】

「相乗効果」は併用指数（combination index）（CI）で測ることができる。併用指数法は、Chou and Talalay（Chou, T. - C. The median-effect principle and the combination index for quantitation of synergism and antagonism、61～102頁。In T. - C. Chou and D. C. Rideout (ed.), Synergism and antagonism in chemotherapy. Academic Press, San Diego, Calif. (1991年); Chou, T. - C. および P. Talalay. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs on enzyme inhibitors. Adv. Enzyme Regul. 22巻: 27～55頁（1984年））に記載されている。0.90以下のCI値は相乗的であり、0.85の値は中程度に相乗的であり、0.70未満の値はかなり相乗的であると見なされる。0.90～1.10のCI値はほぼ相加的であると見なされ、それより高い値は拮抗的である。

20

30

表1. CI値の関数としての相乗効果／拮抗作用

【表 1】

CI 値	解釈
>10	非常に強い拮抗作用
3.3 ~ 10	強い拮抗作用
1.45 ~ 3.3	拮抗作用
1.2 ~ 1.45	中程度の拮抗作用
1.1 ~ 1.2	弱い拮抗作用
0.9 ~ 1.1	相加的
0.85 ~ 0.9	弱い相乗効果
0.7 ~ 0.85	中程度の相乗効果
0.3 ~ 0.7	相乗効果
0.1 ~ 0.3	強い相乗効果
< 0.1	非常に強い相乗効果

10

20

【0179】

相乗効果の判定は、生物学的変動性、投薬量、実験条件（温度、pH、酸素圧等）、処置スケジュールおよび組合せ比によって影響を受ける可能性があることに留意すべきである。

【0180】

ザナミビルと免疫調節薬の新規な二機能性の二重標的化コンジュゲートは、単一構成成分の合計より大きい相乗効果をもたらすと期待される（Meunier, B. Acc. Chem. Res. 2008年、41巻、69頁）。図1は、そうした二重標的化ザナミビルコンジュゲートの推定される作用機序を示す。設計された多重リガンド（DML）を用いた治療は、癌、糖尿病および感染性疾患などの多重遺伝子および多重標的疾患の処置において、個々の薬物の組合せを凌ぐ、より良好な薬理効果および改善された安全性の利点を有することができる（Morphy, R.ら、Drug Discov. Today 2004年、9巻、641頁；Morphy, R. & Rankovic, Z. J. Med. Chem. 2006年、49巻、4961頁；Zimmermann, G. R.ら、Drug Discov. Today 2007年、12巻、34頁）。

30

【0181】

本明細書で開示される本発明による二重標的化抗インフルエンザ薬物は、ウイルスを不活化しサイトカインを抑制するように設計されている（図1）。ZAのNAとの高い親和性のため、ZAコンジュゲートは、インフルエンザ感染組織を、コンジュゲートの抗炎症性部分が炎症性サイトカインの誘発を非常に効果的な仕方で抑制するようにする。ザナミビルのC-7位に、エステルまたはアミド結合を介したコーヒ酸（CA）またはメサラジン（ME）との結合を有する3つのザナミビルコンジュゲートZA-7-CA（1）、ZA-7-ME（3）およびZA-7-CA-アミド（7）（図2）が提供されている。比較のため、他のザナミビルC-7コンジュゲートZA-7-MCA（2）、ZA-7-HNAP（4）、ZA-7-DHBA（5）、ZA-7-HP（6）およびZA-7-HNAP-アミド（8）ならびにザナミビルC-1コンジュゲートZA-1-CA（9）、ZA-1-MCA（10）、ZA-1-ME（11）およびZA-1-HNAP（12）を提供する。ZA-NA複合体の構造解析によれば（Varghese, J. N.ら、Protein Sci. 1995年、4巻、1081頁）、ZAの7-OH基は水

40

50

に曝されており、インフルエンザNAタンパク質の活性部位とは直接的に相互作用しない。

【0182】

C7ヒドロキシル基で改変されたZA誘導体は、良好なNA阻害活性を保持することが示されている(Andrews, D. M. ら、Eur. J. Med. Chem. 1999年、34巻、563頁; Honda, T. ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002年、12巻、1921頁; Honda, T. ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002年、12巻、1925頁)。したがって、改善された親油性を有するZA-7-コンジュゲート1~8は、良好な抗インフルエンザ活性を示すと期待される。エステル結合を有するZA-1-コンジュゲート9~12は、体内で酵素加水分解を受けて活性なZA薬物をもたらすことになり、したがって9~12は長時間作用型のノイラミニダーゼ阻害剤として作用することができる(Liu, Z.-y. ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007年、17巻、4851頁; Yamashita, M. ら、Antimicrob. Agents Chemother. 2009年、53巻、186頁; Kubo, S. ら、Antimicrob. Agents Chemother. 2010年、54巻、1256頁; Ishizuka, H. ら、J. Clin. Pharmacol. 2010年、50巻、1319頁)。

【0183】

コーヒー酸(CA)およびそのエステル誘導体が、他の生物学的活性に加えて、抗炎症効果を示すことは公知である(Michaluart, P. ら、Cancer Res. 1999年、59巻、2347頁; Jung, W. K. ら、Int. J. Biochem. Cell Biol. 2008年、40巻、2572頁; Shin, K.-M. ら、Biochem. Pharmacol. 2004年、68巻、2327頁)。コーヒーエステルは、DNA複合体でのNF- κ Bの形成を阻害することによって、NF- κ Bおよびその下流メディエーター、iNOSおよびCOX-2を抑制することができる(Natarajan, K. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996年、93巻、9090頁; Chiang, Y. M. ら、Brit. J. Pharmacol. 2005年、146巻、352頁)。メサラジン(ME)は、2つの主要なヒト慢性炎症性大腸炎である潰瘍性大腸炎およびクローン病を処置するのに使用される抗炎症性薬物である。(Kaiser, G. C. et al. Gastroenterology 1999年、116巻、602頁; Kruis, W. ら、Gut 2001年、49巻、783頁; Sandborn, W. J. ら、Aliment. Pharmacol. Ther. 2007年、26巻、987頁)。メサラジンは、抗炎症効果の誘発のためのペルオキシソーム増殖剤-活性化受容体(PPAR- γ)のアゴニストとしても公知である(Rousseaux, C. ら、J. Exp. Med. 2005年、201巻、1205頁)。

抗インフルエンザコンジュゲートの化学合成

【0184】

図3は、ザナミビルコンジュゲート1~12のための一般的な合成戦略を示す。対応するメチルエステル13aのための報告されている方法(Chandler, M. ら、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1995年、1173頁)を若干修正して、シアル酸をエチルエステル誘導体13に転換させた。次いで化合物13を14に変換した。これは、適切な抗炎症性薬物と容易に、さらに結合して化合物1~8などのザナミビル-7-コンジュゲートを形成する遊離ヒドロキシル基を有する。あるいは、エステル14を加水分解して対応する酸を得て、適切なアルコールで縮合反応を施して化合物9~12などのザナミビル-1-コンジュゲートを得ることができた。これらのコンジュゲートのための合成手順を図4~15、図19および図20に示す。化合物14は、図21~23に示すものなどの、9位またはグアニジン位に抗炎症剤を含むザナミビルコンジュゲートの合成のための共通の中間体としても働く。

【0185】

化合物14を、乾燥ピリジン中で4-ニトロフェニルクロロホーマートおよびDMA Pで処理して活性カーボネート15を得た(Ying, L. & Gervay-Hague, J. ChemBioChem 2005年、6巻、1857頁; Wen, W. -H. ら、J. Med. Chem. 2009年、52巻、4903頁)。続いてこれを、3-アミノ-1-プロパノールと反応させてカルバメート誘導体16を得た(図4)。16のすべての保護基を取り外して、ZAのC-7位にN-(3-ヒドロキシプロピル)カルバメート(carmamate)部分を担持するZA-7-HPコンジュゲート6を得た。

【0186】

コーヒー酸のビス-アリルエーテル(18)と16との縮合反応を、促進剤として1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)を用いて実施して、エステル結合を有する所望のカップリング生成物19を得た(図5)。ザナミビルとコーヒー酸部分の間のエステル結合の切断を伴うことなく、C-1でエチルエステルを選択的に鹸化するために、化合物19を、KOH(1M水溶液)を用いて室温で処理した。パラジウム触媒による脱アリル化を実施し、続いてトリフルオロ酢酸(TFA)で処理してアセトニドおよびtert-ブトキシカルボニル(Boc)保護基を取り外してZA-7-CAコンジュゲート(1)を得た。

【0187】

同様の手順により、3,4-(メチレンジオキシ)桂皮酸(MCA)、メサラジンアリルエーテル(22)、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(HNAP)アリルエーテル(25)および3,4-ジヒドロキシ安息香酸(DHBA)ビス-アリルエーテル(28)を用いた16のカップリング反応によって、それぞれ化合物20、23、26および29を得た。保護基を取り外した後、これらを、ZA-7-MCA(2)、ZA-7-ME(3)、ZA-7-HNAP(4)およびZA-7-DHBA(5)コンジュゲートに仕上げた(図6~9)。

【0188】

末端アミノ基を担持するCA誘導体32を調製し、次いで、活性化カーボネート15と反応させ、保護基を取り外した後、ZA-7-CA-アミドコンジュゲート(7)を得た(図10)。ZA-7-HNAP-アミドコンジュゲート(8)を、カーボネート15とアミン付加HNAP誘導体35のカップリング反応、続く保護基の取り外しによって同様に合成した(図11)。ZA-7-CA-アミドおよびZA-7-HNAP-アミドコンジュゲート中のアミド結合は、コンジュゲート1~5中の酵素的に切断可能なエステル結合より安定であると考えられる。

【0189】

ZA-1-コンジュゲートを調製するために、酸37をKOH(1当量)で処理してカルボキシレートのカリウム塩を得、これを、3-ヨード-1-プロパノールと反応させてエステル38を得た。38と、CAアリルエーテル18、MCA、MEアリルエーテル22およびHNAPアリルエーテル(allyl ether)25のカップリング反応により、保護基を取り外した後、ZA-1-CA(9)、ZA-1-MCA(10)、ZA-1-ME(11)およびZA-1-HNAP(12)コンジュゲートをそれぞれ生成した(図12~15)。

【0190】

図19および図20は、ZA-7-Napコンジュゲート(43)およびZA-7-Ibu(44)の合成を示す。エチルエステル13の相手方であるメチルエステル13aを、報告されている手順にしたがって調製した(Chandler, M. ら、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1995年、1173頁)。メタノール中でのNaOMeによる13aの鹸化、続く2,2-ジメトキシプロパンを用いた酸触媒によるアセタール化によって化合物14aを得、これを、無水ピリジン中で4-

10

20

30

40

50

ニトロフェニルクロロホーマートおよび4-ジメチルアミノピリジンで処理してカーボネート15aを得た。1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)の存在下で15aをナプロキセン3-アミノプロピルエステルとカップリング反応させ、アセタールおよびt-Boc保護基を取り外した後、ZA-7-Napコンジュゲート43を得た。同様の手順により、15aのイブプロフェン3-アミノプロピルエステルとのカップリング反応を実施し、保護基を取り外してZA-7-Ibuコンジュゲート44を得た。

【0191】

9位でのザナミビルコンジュゲートを合成するために、アセチル基化合物13を選択的に加水分解してトリオール化合物56を得た(図21)。第一アルコールで位置選択的に起こる、ナプロキセンと56のカップリング反応により化合物57を得た。57のエチルエステルを弱アルカリ性条件下で選択的に鹼化し、t-Boc基を取り外した後、ZA-9-Napコンジュゲート45を得た。

【0192】

図22および図23は、グアニジン位置でのザナミビルコンジュゲートの合成を示す。例えば、ナプロキセンを、tert-ブチル[イミノ(メチルチオ)メチル]カルバメートと縮合させて化合物60を得た。HgCl₂およびEt₃Nの存在下で、60と、アジド59の水素化により得られたアミンとの反応を実施して化合物60を得た。t-Boc基を取り外し、続いて加水分解してZA-G-Nap46を得た。出発原料としてイブプロフェンを用いた同様の手順により、ZA-G-Ibuコンジュゲート47を調製した(図23)。

【0193】

図24は、オセルタミビル-カフェエートコンジュゲートOS-1-CA(48)の合成を示す。オセルタミビルN-Boc誘導体64を、アルカリ性条件下で、3-ヨード-1-プロパノールで処理してエステル65を得、これに、コーヒー酸(18)のビス-アリルエーテルとの縮合反応を施してカップリング生成物66を得た。次いで、アリルおよびBoc保護基を取り外して所望のOS-1-CAコンジュゲート(48)を得た。

【0194】

図25は、タミホスホル-カフェエートコンジュゲートTP-1-CA(49)の合成を示す。ヨウ素化合物67を、従来記載されているようにして調製した(Shie, J. -J. ら, Angew. Chem. Int. Ed. 2008年、47巻、5788頁)。パラジウム触媒による67と2-ホスホラ-1, 3-ジオキシシン-2-オン(68)の反応によってホスホネート生成物69を得た。69の鹼化によってホスホン酸モノエステル70を得、これを活性化コーヒー酸O-Suエステル(71)と反応させてカップリング生成物72を得た。72のアリルおよびBoc保護基を取り外して所望のTP-1-CAコンジュゲート49を得た。

【0195】

図26は、ホスホノーザナミビルモノエチルエステルおよびコーヒー酸から誘導されたコンジュゲート50の合成を示す。報告されている手順(Horn, E. J. ら, Carbohydr. Res. 2008年、343巻、936頁)にしたがって、シアル酸をピリジン中の無水酢酸で処理して過アセチル化生成物を得、これを、100℃に加熱して脱カルボキシル化を起こさせて化合物73を得た。適切な求核試薬としてトリメチルシリルジエチルホスファイトを用い、73の置換反応を、トリメチルシリルトリフルオロメチルスルホネート(TMSOTf)で促進させて実施して、ホスホネート化合物74をαアノマーとβアノマーの混合物(2:3)として得た。これらのアノマーをクロマトグラフィーにより分離し、NMRスペクトル解析で特性評価した。合成目的のために、アノマー混合物74を、さらに分離することなく、光化学条件下でN-ブロモスクシンイミド(NBS)で処理してα-臭素化化合物を得、続いてこれを、ピリジンで処理してコンジュゲートされたホスホネート75を得た。化合物75を、無水酢酸、酢酸および濃H₂SO₄の存在下でオキサゾリン76に転換させた。アジドトリメチルシランとのオキサゾ

10

20

30

40

50

リン76の位置選択的および立体選択的開環反応を実施してアジド化合物77を得た。触媒的水素化の後、アミン中間体をt-Boc誘導体78として保護した。78の鹼化によりトリオール生成物を得、これを2, 2'-ジメトキシプロパンと反応させてアセタール79を得た。C-7位の遊離ヒドロキシル基をp-ニトロフェニルカーボネート80として活性化させ、これを、コーヒー酸から誘導されたアミン81と反応させてカルバメート82を得た。LiBrを用いて還流させて、ジエチルホスホネートをモノエチルホスホネートに転換させた。続いてTFAで処理してPZA(1Et)-7-CA-アミドコンジュゲート50の合成を完了した。

【0196】

図27は、ペラミビル-カフェエートコンジュゲートPE-1-CA(51)の合成を示す。報告されている方法(Minenno, T.; Miller, M. J. J. Org. Chem. 2003年、68巻、6591頁)にしたがって、(1R, 4S)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-3-オン83を、MeOH中のHClで処理して4-アミノシクロペンタ-2-エンカルボキシレート84を得た。アミノ基を保護して85を得、これを、2-エチルブタナールオキシムから生成したニトリル酸化物を用いて1, 3-双極子(diploar)付加環化にかけて化合物86を得た。

水素化分解の後、新規に形成したアミノ基をアセチル化にかけた。酸性条件下でt-Boc基を取り外し、次いで、HgCl₂の存在下、1, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニル(carbonyl))-2-メチル-2-チオシュドウレア(thiopseudourea)で処理して化合物90を得た。鹼化後、得られたカルボン酸を、コーヒー酸誘導体92との縮合反応にかけて化合物93を得た。弱アルカリ性条件下での93の鹼化、続くTFAでのt-Boc基の取り外しによってPE-1-CA(51)を得た。

【0197】

図28は、ペラミビル-カフェエートコンジュゲートPE-2-CA(52)の合成を示す。化合物90をp-ニトロフェニルクロロホーマートで活性化させてカーボネート中間体を得、コーヒー酸誘導体95と反応させてカルバメート96を得た。メチルエステルを鹼化し、アリルおよびt-Boc保護基を取り外して所望の生成物PE-2-CA(52)を得た。

コンジュゲートの生物活性

インフルエンザウイルスノイラミニダーゼA/WSN/1933(H1N1)の阻害

【0198】

ザナミビルおよびそのコンジュゲート1~12のNA阻害活性を、インフルエンザA/WSN/1933(H1N1)ウイルスに対して、蛍光発生基質2'-(4-メチルウンベリフェリル)-α-D-N-アセチルノイラミン酸(MUNANA)を用いて評価した(表1)。ZA-7-コンジュゲート1~8は、ZAに匹敵するナノモルの範囲のIC₅₀値のNA阻害活性を示した。対照的に、ZA-1-コンジュゲート9~12はNA阻害活性を失った。これは、カルボン酸のC-1基が、NAの活性部位における3つのアルギニン(Arg118, Arg292およびArg371)残基との静電相互作用において重要な役割を果たしていることを支持している(Chong, A. K. J. Eur. J. Biochem. 1992年、207巻、335頁; von Itzstein, M. J. Nature 1993年、363巻、418頁; Taylor, N. R. & von Itzstein, M. J. Med. Chem. 1994年、37巻、616頁; Lew, W. J. Curr. Med. Chem. 2000年、7巻、663頁; Russell, R. J. Nature 2006年、443巻、45頁)。抗炎症剤CA、MCAおよびMEは単独ではNA阻害活性を全く示さなかった。

抗インフルエンザ活性

【0199】

メイディン・ダービー・イヌ腎臓(MDCK)細胞での細胞変性防止アッセイを実施して抗インフルエンザ活性を評価した。我々の期待通り、ZA-7-コンジュゲートは、ヒ

トH1N1ウイルスに対する強力な阻害剤であった(表2)。ZA-1-コンジュゲート9~12も、細胞に基づいたアッセイにおいて抗インフルエンザ活性を回復した。著しく対照的であるが、我々のアッセイによって、3-ヒドロキシプロピルカフェエート、3-(tert-ブトキシアミド)プロピルカフェエートおよびクロロゲン酸(L-キナ酸で形成されたコーヒー酸エステル)はH1N1インフルエンザウイルスに対して不活性であることが示された。したがって、コンジュゲートZA-1-CA(1)およびZA-7-CA(9)の観察された強力な抗インフルエンザ活性は、エステル結合が酵素的に切断されて活性ZA薬物を放出することに関係している可能性がある。抗インフルエンザ活性は、コーヒー酸エステル単独によっては引き起こすことはできていない(Salomon, R. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2007年、104巻、12479頁)。

10

【0200】

組換えNIBRG-14(A/Viet Nam/1194/2004)ウイルスを用いた細胞変性防止アッセイによって、鳥H5N1インフルエンザウイルスに対する活性も評価した。特に、ZA-7-CAコンジュゲートは、鳥H5N1ウイルスに対して非常に高い活性を示し、それは50 nMのEC₅₀値で、ザナミビル(EC₅₀=680 nM)より約13倍強力であった。ZA-7-MEおよびZA-7-HPコンジュゲートはH5N1ウイルスに対して、ZAの効力と類似した430および820 nMのEC₅₀で、ザナミビルと同様の阻害活性を示した。

表2. A/WSN/1933(H1N1)ウイルスに対する、インフルエンザノイラミニダーゼ阻害(IC₅₀)および抗インフルエンザ活性(EC₅₀)

20

【表2】

化合物 ^a	IC ₅₀ (nM) ^b	EC ₅₀ (nM) ^b	cLog P ^c
ZA	2.4~7.0 (8)	3.5-20.2 (8)	-4.13
CA	>10 ⁵	>10 ⁵	1.42
MCA	>10 ⁵	>10 ⁵	2.53
ME	>10 ⁵	>10 ⁵	0.46
HNAP	>10 ⁵	>10 ⁵	3.29
ZA-7-CA (1)	2.9~7.4 (8)	1.4-10.6 (8)	-1.63
ZA-7-MCA (2)	5.4~7.9 (3)	66, 146	-0.52
ZA-7-ME (3)	8.6~56.3 (2)	3.3, 7.9	-2.26
ZA-7-HNAP (4)	0.7~3.6 (3)	50-168 (3)	0.65
ZA-7-DHBA (5)	2.9	53	-1.13
ZA-7-HP (6)	11.7~19.8 (2)	105, 371	-3.54
ZA-7-CA-アミド (7)	41.3~60.3 (3)	5.1, 5.9	-2.36
ZA-7-HNAP-アミド (8)	3.1	6.6	-0.39
ZA-1-CA (9)	2853	25	-3.60
ZA-1-MCA (10)	3986	28	-2.49
ZA-1-ME (11)	996	16	-3.49
ZA-1-HNAP (12)	590	48	-0.59

30

40

^a すべてのテスト化合物は、最も高いテスト濃度(100 μM)で、MDCK細胞に対して非毒性である。

^b IC₅₀およびEC₅₀値を、アッセイ結果のノンパラメトリック曲線適合法で決定

50

した。示したデータは、括弧内のアッセイ数でのアッセイ結果の範囲である。

© Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) ソフトウェア V12.01 を用いたオクタノール-水分配係数の計算値

【0201】

Z A-7-N a p (43) および Z A-7-I b u (44) コンジュゲートは、ザナミビルと類似した 3~6 nM の IC_{50} 値で、インフルエンザ A/W S N/1933 (H1N1) ウイルスのノイラミニダーゼに対して強力な阻害活性を示した。Z A-7-N a p は、A/W S N/1933 ウイルスに感染した M D C K 細胞の防護において、0.8 nM の EC_{50} 値で活性を増進させたが、Z A-7-I b u は、ザナミビルと同様の抗インフルエンザ活性を示した (この実験では $EC_{50} = 14$ nM)。

10

【0202】

Z A-G-N a p (46) および Z A-G-I b u (47) コンジュゲートは、ノイラミニダーゼに対して低い親和性を示した ($IC_{50} = 44 \sim 81$ nM)。しかし、これらは、A/W S N/1933 ウイルスに対してザナミビルと同様の抗インフルエンザ活性を有している ($EC_{50} = 18 \sim 20$ nM)。

【0203】

O S-1-C A (48) および T P-1-C A (49) コンジュゲートは、それぞれ 2.4 μ M および 0.7 μ M の IC_{50} 値で、インフルエンザ A/W S N/1933 (H1N1) ウイルスのノイラミニダーゼに対して軽度の阻害活性を示した。細胞に基づいたアッセイでは、O S-1-C A は、73 nM の EC_{50} 値で高い活性を回復し、これは A/W S N/1933 ウイルスに感染した M D C K 細胞の防護においてオセルタミビルより約 6 倍強力であった。

20

動物実験

【0204】

ザナミビル (R e l e n z a (商標)) は、インフルエンザ感染者の処置のために、20 mg/50 kg/日 (1.2 μ mol/kg/日) の用量を鼻腔内投与で 2 回 (各投与で投薬量の半分) 必要とする吸入薬である。したがって、指示された投薬量 (12、1.2、0.12、0.012 または 0.0012 μ mol/kg/日) のテスト化合物を、致死量 (10 LD₅₀) のインフルエンザ A/C a l/07/2009 H1N1 (図 16 A~D) または N I B R G-14 (A/V i e t N a m/1194/2004) H5N1 (図 17 A および 17 B) ウイルスで感染させる前に、1~4 日目および 0 日目に日に 2 回マウスに鼻腔内投与した。マウスの生存を 14 日間監視した。12 μ mol/kg/日の用量の合成コンジュゲート Z A-7-C A (1) および Z a-7-M E (3) は、H1N1 ウイルス感染マウスにおいて Z A、C A または M E より高い防護を示した (図 16 A)。Z A+C A での併用療法は、1.2 μ mol/kg/日の用量で Z A または C A 単独で処置したものと比較して、生存期間の若干の増大を示したが、コンジュゲート 1 で処置したものを除いて、すべてのマウスが 12 日目に死亡した (図 16 B)。0.12 μ mol/kg/日の低用量のコンジュゲート 1 で処置したマウスの群は 14 日目でもすべて生存した (図 16 C)。さらに低い用量 (0.012 μ mol/kg/日) の 1 での処置で、マウスの生存率は 14 日目に 40% に低下した。しかし、0.0012 μ mol/kg/日の 1 では、インフルエンザウイルス感染症からのマウスの有意の防護は示さなかった (データは示していない)。1.2 μ mol/kg/日の用量でのアミド結合を有する Z A-7-C A-アミドコンジュゲート (7) もウイルス誘発死からの 100% の防護率を示した。これは、H1N1 ウイルス感染マウスの処置における Z A または Z A+C A の併用療法 (どちらも 14 日目 10% の生存率を示した) より高い防護率である (図 16 D)。0.12 μ mol/kg/日のコンジュゲート 7 での処置は 14 日目で 50% の生存率をもたらしたが、より低い 0.012 μ mol/kg/日の用量での処置では、生存率は改善されなかった。

30

40

【0205】

N I B R G-14 H5N1 ウイルスに感染したマウスは、12 μ mol/kg/日での

50

コンジュゲート1の鼻腔内投与による処置ですべて生存したが、同じ用量での併用療法Z A + C AまたはZ A + M Eでは生存率は改善されず、Z A単独による処置でも改善されなかった(図17A)。コンジュゲート3は、鳥H5N1ウイルスに対してZ Aより良好な防護効果をもたらさなかったが(図17A)、このコンジュゲートは、ヒトH1N1インフルエンザの処置において良好な活性を示した(図16A)。12 $\mu\text{mol/kg}$ /日のコンジュゲート7は、Z A単独またはZ A + C Aの併用療法と比較して、H5N1ウイルスに対してより高い効力を示した(図17B)。1.2 $\mu\text{mol/kg}$ /日の用量でのコンジュゲート7による処置で、生存率の改善は依然として顕著であった(図17B)。

サイトカイン抑制

【0206】

炎症性サイトカイン産生の阻害に対する合成コンジュゲートの潜在的効果を、リポ多糖体(LPS)活性化RAW264.7細胞で判定した(図18A)。抗炎症性活性を有することが公知のフラボンであるアピゲニンを陽性対照として使用した(図18A、レーン3および4)。抗炎症性薬物(レーン5、6および11~14のC A、M C AおよびM E)ならびにそれらのZ Aコンジュゲート1および3(レーン7~10)は、IL-6およびTNF- α をコードするmRNAにおいて用量依存的減少を引き起こさなかった。

【0207】

H5N1ウイルス感染マウスについて、12 $\mu\text{mol/kg}$ /日のテスト化合物を鼻腔内投与し、血清試料を72hで収集してIL-6およびINF- γ のレベルを測定した。結果から、Z A + C AおよびZ A + M Eの併用またはザナミビル単独で処置した群と比較して、血清中のサイトカインレベルは、それぞれZ A-7-C AおよびZ A-7-M Eコンジュゲートで処置した群において、より低いことが示された(図18Bおよび18C)。これらの予備的結果は、Z A-7-C AおよびZ A-7-M Eコンジュゲートが、転写レベルでの炎症性サイトカインの蓄積を阻止するように作用することを示唆している。

【0208】

動物テスト(Biologic test)は、H1N1またはH5N1ウイルスに曝露された(challenged)マウスの生存率が、ザナミビルおよび抗炎症性薬物の併用処置と比較して、Z A-7-C A(1)、Z A-7-M E(3)およびZ A-7-C A-アミド(7)などのザナミビルコンジュゲートでの処置によって著しく改善されることを明らかに示している。インフルエンザ処置に対するそうした相乗効果についての詳細な過程は完全には解明されてはいないが、我々のテストからのいくつかの観察により作用機序への洞察を得ることができる。細胞に基づいたアッセイおよびマウス曝露実験によって示されるように、これらの二重標的化コンジュゲートは、インフルエンザウイルスを不活性化するだけでなく、炎症性サイトカインも減少させる。これにより、コンジュゲート中のザナミビル構成成分は、インフルエンザウイルスへの特異的な結合体として作用し、抗炎症性構成成分を、ウイルス誘発サイトカINSTORMを効果的に抑制できる位置へもってくる可能性があることが示唆された。

【0209】

エステル結合は、血液、肝臓および腎臓中の内在性エステラーゼによって加水分解される可能性がある(Lavis, L. D. ACS Chem. Biol. 2008年、3巻、203頁)。表1に示すように、ザナミビル-1-コンジュゲートは良好なNA阻害を示さなかったが；細胞に基づいたアッセイで、これらは抗インフルエンザ活性($\text{EC}_{50} = 16 \sim 48 \text{ nM}$)を回復させていた。これは多分、C-1エステルが酵素的に切断されて活性ザナミビル薬物が放出されたためである。実際、Z A-1-HNAPコンジュゲート(12、m/z 561、 $[\text{M}+\text{H}]^+$)のラット血漿中、37°Cでの24hのインキュベーションによって、MALDI-TOFMSおよびLC-QTOFMS分光分析による証拠として、Z A(m/z 333、 $[\text{M}+\text{H}]^+$)およびHNAP(m/z 189、 $[\text{M}+\text{H}]^+$)の予想分解生成物がもたらされた。同様のインキュベーション条件下で、Z A-1-C Aコンジュゲートのエステル結合(9、m/z 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$)もやはり、血漿エステラーゼによって切断されて2つの活性構成成分Z AおよびC A(m

10

20

30

40

50

／ $z\ 181$ 、 $[M+H]^+$)を放出した。血漿中での $ZA-7-CA$ コンジュゲート(1、 $m/z\ 596\ [M+H]^+$)の酵素的切断もやはり、 $m/z\ 434$ でのプロトン化シグナルを示す分解生成物 $ZA-7-HP$ (6)を放出した。しかし、アミド結合を有する $ZA-7-CA$ アミドコンジュゲート(7、 $m/z\ 617\ [M+H]^+$)は血漿中で比較的安定であった。 $ZA-7-CA$ および $ZA-7-CA$ アミドコンジュゲートはどちらも良好な抗インフルエンザ活性を示したので、ザナミビル-7-コンジュゲートのエステル結合の酵素的切断は、 NA 阻害およびサイトカイン抑制における相乗的な二重標的化機能のための必要条件ではないようである。

【0210】

別の態様では、その低い親油性および急速な代謝のため、ザナミビルは低い生物学的利用能しか有していない(ヒトにおいて5%と推定される)(Cass, L. M. R. ら、Clin. Pharmacokinet. 1999年、36巻、1頁)。親油性は薬物の薬物動態学的挙動の主な決定要因である。オクタノールと水の分配係数(P)は親油性の適切な尺度として通常用いられる。ザナミビルについての計算値 $\log P$ は -4.13 である(表1)。芳香族部分を含む CA 、 MCA 、 ME および $HNAp$ を有する $ZA-7$ -コンジュゲートは、 $-2.36\sim 0.65$ の範囲のこれらのコンジュゲートの $\log P$ 値で示されるように(表2)、ザナミビルより高い親油性を有することになる。親油性アルコキシアルキル部分を含むザナミビル $C-1$ エステルは、インフルエンザウイルスに感染したマウスにおいて有意の防護効果を示すことが示されている(Liu, Z.-y. ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007年、17巻、4851頁)。この試験において、高い親油性を有する $ZA-7$ -コンジュゲートは、より良好な抗インフルエンザ活性のための薬物動態学的特性を改善することもできる。

【0211】

ウイルス誘発サイトカインストームを伴うインフルエンザ感染症を処置するために、抗炎症剤と結合した抗インフルエンザ部分を含む薬物は、より良好な治療を提供することができる。我々の試験は、二重標的化 ZA コンジュゲートが、 ZA 単独または ZA と抗炎症剤の併用と比べて、相乗的な抗インフルエンザ活性を示すことを示している。

【実施例】

【0212】

本発明の範囲を制限することなく、本発明の実施形態による例示的な機器、装置、方法およびそれらに関する結果を、以下に示す。読者の便宜のために、実施例では標題または副題が使用されている場合があるが、それらは本発明の範囲を決して制限するものではないことに留意されたい。さらに、本明細書ではある特定の理論が提示され、開示されているが、それらの理論は、正しかろうと誤っていようと、本発明が任意の特定の理論または作用スキームに関係なく本発明に従って実施される限り、本発明の範囲を決して制限するものではない。

(実施例1)

計測手段

【0213】

融点は、開口キャピラリー中、YanacoまたはElectrothermal MEL-TEMP 1101D装置で記録したが、補正していない。旋光度を、Japan JASCO Co. DIP-1000のデジタル偏光計で測定した。 $[\alpha]_D$ 値は、 $10^{-1}\text{deg cm}^2\text{g}^{-1}$ の単位で示す。赤外(IR)スペクトルは、Nicolet Magna 550-IIまたはThermo Nicolet 380 FT-IR分光計で記録した。UV可視スペクトルは、Perkin Elmer Lambda 35分光光度計で測定した。核磁気共鳴(NMR)スペクトルは、Bruker Advance-400(400MHz)分光計で得た。化学シフト(δ)は、 $\text{CHCl}_3/\text{CDCl}_3$ では $\delta_H\ 7.24/\delta_C\ 77.0$ (t の中心線)、 $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ では $\delta_H\ 4.80$ 、 CD_3OD では $\delta_H\ 3.31/\delta_C\ 48.2$ 、または $\text{DMSO}-d_6$ では $\delta_H\ 2.$

49/δ_C 39.5に対して百万分の一(ppm)で示す。分裂パターンは、s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、q(四重線)、m(多重線)、dd(二重の二重線)およびbr(幅広)として報告する。結合定数(J)はHzで示す。分極移動による無歪感度増大(Distortionless enhancement polarization transfer)(DEPT)スペクトルを得て、炭素シグナルのタイプを決定した。ESI-MS実験は、Bruker Daltonics BioTOF II高分解能質量分析計で実施した。MALDI-MS測定は、Bruker Daltonics Ultraflex II MALDI-TOF/TOF 2000質量分析計で実施した。MALDIマトリックスとしての2,5-ジヒドロキシ安息香酸(DHB)は、337nmおよび355nmにおいてλ_{max}を有する異なる照射量のUVレーザーで光イオン化した。

10

(実施例2)

化学材料

【0214】

すべての試薬および溶媒は、試薬等級のものであり、別段特定されない限りさらなる精製なしに使用した。すべての溶媒は、別段指定がない限り無水等級のものとした。CH₂Cl₂は、CaH₂から蒸留した。すべての非水性反応は、別段示されない限りオープンで乾燥させたガラス製品内で、アルゴンのわずかな陽圧下で実施した。反応物を磁気攪拌し、可視化剤としてp-アニスアルデヒド水溶液を使用して、シリカゲルによる薄層クロマトグラフィーによってモニタした。シリカゲル(粒径0.040~0.063mm)およびLiChroprep(登録商標)RP-18(粒径0.040~0.063mm)を、カラムクロマトグラフィーで使用した。フラッシュクロマトグラフィーは、粒径60~200μmのシリカゲルで実施した。分子ふるいは、高真空下で220℃において6時間かけて活性化させた。化合物1~12の純度は、HPLC(Agilent HP-1100)により波長254nmまたは360nmで検出すると、≥95%であると評価された。

20

(実施例3)

生物材料

【0215】

インフルエンザウイルスA/Vietnam/1194/2004 RG14(H5N1)およびA/California/7/2009(H1N1)は、台湾の疾病管理予防センターから得、インフルエンザA/WSN/1933(H1N1)は、台湾長庚大学のDr. Shiner-Ruから得た。すべてのウイルスを、10日齢の発育鶏卵の尿膜腔中で72時間培養し、ショ糖勾配遠心法によって精製した。メイディンダービーイヌ腎臓(MDCK)細胞を、アメリカンタイプカルチャーコレクション(バージニア州マナサス)から得、10%ウシ胎児血清(GibcoBRL)およびペニシリンーストレプトマイシン(GibcoBRL)を含有するDMEM(ダルベッコ変法イーグル培地、GibcoBRL)中、5%CO₂の下で37℃において増殖させた。

30

(実施例4)

インフルエンザウイルスTCID₅₀の決定

40

【0216】

TCID₅₀(50%組織培養感染用量)を、96ウェルマイクロプレート中細胞1×10⁵個/mLのMDCK細胞100μLで、インフルエンザウイルス原液を連続希釈することによって決定した。感染細胞を、5.0%CO₂の下で37℃において48時間インキュベートし、1ウェル当たりCellTiter 96(登録商標)Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay試薬(Promega)100μLと共に各ウェルに添加した。37℃で15分間インキュベーションした後、490nmにおける吸光度をプレートリーダーで読み取った。インフルエンザウイルスのTCID₅₀を、Reed-Muench法を使用して決定した(Reed, L. J.; Muench, H. Am. J. Epidemiol.

50

1938年、27巻、493頁；Burleson, F. G. ら、Virology、a Laboratory Manual、1992年）。

（実施例5）

蛍光アッセイによるNA活性の決定

【0217】

ノイラミニダーゼ（NA）活性を、インフルエンザA/WSN/1933（H1N1）に感染した発育卵から収穫した希釈尿膜液を使用して測定した。蛍光定量的アッセイを使用して、蛍光発生基質2'-（4-メチルウンベリフェリル）- α -D-N-アセチルノイラミン酸（MUNANA；Sigma）を用いてNA活性を決定した。放出された4-メチルウンベリフェロンの蛍光を、Envisionプレートリーダー（Perkin-Elmer、マサチューセッツ州ウェルズリー）で、それぞれ365nmおよび460nmの励起波長および発光波長を使用して測定した。ノイラミニダーゼ活性を、MUNANA 200 μ Mで決定した。酵素活性を、室温で15分間インキュベーションする間の蛍光増大として表した。

10

（実施例6）

NA阻害剤のIC₅₀の決定

【0218】

NA阻害を、阻害剤とノイラミニダーゼを室温で10分間混合し、その後、基質200 μ Mを添加することによって決定した。阻害剤のIC₅₀値を、Graph Pad Prism 4を使用してNA活性の阻害パーセント対阻害剤濃度をプロットすることによって、用量反応曲線から決定した。

20

（実施例7）

NA阻害剤のEC₅₀の決定

【0219】

ノイラミニダーゼ阻害剤の抗インフルエンザ活性を、H1N1 CPE活性の50%保護に対するNA阻害剤濃度であるEC₅₀値によって測定した。100 TCID₅₀の希釈H1N1 50 μ Lを、等体積の多様な濃度のNA阻害剤と混合した。この混合物を使用して、96ウェル中細胞1 $\times$ 10⁵個/mLのMDCK細胞100 μ Lを感染させた。5.0% CO₂の下で37℃において48時間インキュベーションした後、細胞変性効果（CPE）を、前述の通りCell Titer 96（登録商標）Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay試薬を用いて決定した。阻害剤のEC₅₀値を、Graph Pad Prism 4を使用してCPEパーセント対NA阻害剤濃度の曲線をフィットさせることによって決定した。

30

（実施例8）

動物実験

【0220】

雌性BALB/cマウス（4～5週齢）にzoletilで麻酔し、感染性インフルエンザウイルス25 μ Lを鼻腔内接種した。合成化合物およびザナミビルを、1日当たり体重1kgにつき0.0012、0.012、0.12、1.2および12 μ molの投薬量で、鼻腔内滴下により1日2回で5日間、マウス10匹の複数群に投与した。対照（プラセボ）マウスには、同じスケジュールでPBSを与えた。第1の用量の薬物を与えてから4時間後、マウスに10MLD₅₀のインフルエンザウイルス[A/Cal/07/2009（H1N1）またはNIBRG-14（A/Vietnam/1194/2004（H5N1））]を接種した。マウスを、生存について14日間毎日観測した。

40

（実施例9）

RNA単離およびリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）

【0221】

Raw264.7細胞を、6ウェルプレート中、1ウェル当たり細胞3 $\times$ 10⁶個で24時間培養し、試験化合物で30分間処置し、その後、100 ng mL⁻¹のLPSをさらに6時間かけて添加した。細胞を収集し、使用するまで-80℃で保存した。全RN

50

Aを、Trizol（登録商標）（Invitrogen）を使用して抽出し、前述の通りRT-PCRのためにプロセッシングした（Hsieh, Y. S. Y. ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008年、16巻、6054～6068頁）

（実施例10）

ELISAによるサイトカインの決定

【0222】

マウス血清におけるIL-6およびIFN- γ の濃度を、Quantikine（登録商標）マウスELISAキット（R&D Systems、ミネソタ州ミネアポリス）を使用して、製造者のプロトコールに従ってアッセイした。

10

（実施例11）

血漿および質量分析におけるザナミビルコンジュゲートのインキュベーション

【0223】

Sprague Dawley（登録商標）ラットの血漿（550 μ L）および分析物50 μ Lを混合して、最終濃度1 mMにした。混合物を37℃で24時間インキュベートし、メタノール（3.6 mL）を用いて4℃で2時間ボルテックス混合することによって抽出し、次に10,000 rpmで20分間遠心分離にかけた。沈殿物を濾過によって除去した。濾液を減圧下で濃縮し、酵素的に切断された生成物の含量を、MALDI-TOFMSによって分析した。

【0224】

20

あるいは、インキュベーションから得られた混合物を、LC-QTOF MS分析にかけた。試料をSep-Pak（登録商標）Plus tC18カートリッジ（Waters Corp）に搭載し、脱イオン水（2×2 mL）でフラッシュして、過剰の塩およびタンパク質を除去し、その後MeOH/H₂O（1：1、4×2 mL）で溶出して、分析物を収集した。分析物を蒸発乾固させ、nano Acquity UPLC BEH C18カラム（1.7 μ m、75 μ m×250 mm、Waters Corp）でLC-QTOF MS分析するために、CH₃CN/H₂O（1：9、100 μ L）に再溶解させた。注入体積は2～5 μ Lであり、総実施時間は50分であった。水中0.1%ギ酸（移動相A）およびアセトニトリル中0.1%ギ酸（移動相B）の混合物を、流速0.3 μ L/分の勾配プログラムで周囲温度において使用した。血漿中、ZA-1-HNAPのインキュベーションによって形成された生成混合物を分析するために、移動相の勾配プログラムを、以下の通り設定した。25分で10：90～85：15 B/Aの線形増加、および85：15 B/Aで10分間保持。カラムを15分間洗浄した後、元の状態に戻した。

30

（実施例12）

オクタノール緩衝液の分配係数の決定

【0225】

各化合物の溶液（100 μ g/mL）を、オクタノール飽和リン酸緩衝食塩水（0.01 M、pH 7.4）中で調製した。次に、これらの水溶液を、磁気攪拌器を1200 rpmで使用して、等体積（0.5 mL）の緩衝液飽和オクタノールと、37℃で24時間かけて平衡化した。それぞれの決定を5回反復して実施して、再現性を評価した。次に、オクタノール相と水相を、遠心分離によって3000 rpmで15分間かけて分離した。水層の各試料（300 μ L）を、PBSで3 mLに希釈し、有機層を、MeOHで3 mLに希釈した。薬物濃度を、1-ヒドロキシー-2-ナフトエ酸の発色団について、UV分光光度法によって λ_{max} （MeOH）290 nm（ ϵ = 14440）および λ_{max} （PBS）290 nm（ ϵ = 4610）においてpH 7.4で測定した。これらのデータから、見かけのオクタノール/緩衝液（pH 7.4）の分配係数、 $DB = [Bt]_{oct} / [Bt]_{aq}$ を決定する。ここで、 $[Bt]_{oct}$ および $[Bt]_{aq}$ は、それぞれ有機相および水相中の薬物濃度である。

40

（実施例13）

ザナミビルの合成（図3）

50

【0226】

ザナミビル (ZA) を、過去の報告 (Chandler, M. ら, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 巻、1995 年、1173 頁) に類似の手順によって、対応するメチルエステルの代わりにエチルエステル 13 を介して、シアル酸から調製した。

(実施例 14)

ZA-7-HP コンジュゲート 6 の合成 (図 4)

5-アセチルアミノ-4-[2, 3-ビス (tert-ブトキシカルボニル) グアニジノ]-6-[(2, 2-ジメチル- [1, 3] ジオキソラン-4-イル)-ヒドロキシ-メチル]-5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-カルボン酸エチルエステル (14)

10

【0227】

13 (1100 mg、1.60 mmol) の無水エタノール (10 mL) 溶液に、NaOEt (54.4 mg、0.80 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、Dowex 50W×8 (H⁺) によって中和し、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色固体を得た。残渣を無水アセトン (10 mL) に溶解させ、p-トルエンスルホン酸および 2, 2-ジメトキシプロパンを添加した。混合物を室温で 12 時間攪拌した。濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン=2:3)、化合物 14 を得た (635 mg、66%)。C₂₇H₄₄N₄O₁₁; 白色固体、mp 118~120 °C; TLC (EtOAc/ヘキサン=2:3) R_f=0.22; [α]_D²⁰-33.4 (c=1.0、CHCl₃); IR ν_{max} (ニート) 3309、2981、1725、1647、1609、1559、1369、1251、1151 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.30 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.91 (1H, d, J=4.4 Hz), 5.71 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.21 (1H, br s), 5.08-5.05 (1H, m), 4.33-4.30 (1H, m), 4.19-4.13 (2H, m), 4.11-4.00 (2H, m), 3.98-3.88 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=3.6 Hz), 1.93 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.41 (9H, s), 1.34 (3H, s), 1.28-1.22 (6H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 162.2, 161.3, 157.5, 152.5, 147.0, 108.9, 106.3, 84.2, 79.9, 78.5, 74.1, 69.6, 67.3, 61.4, 51.9, 48.3, 28.1 (3×), 27.9 (3×), 26.9, 25.1, 22.8, 13.9; ESI-HRMS (ネガティブモード) による C₂₇H₄₃N₄O₁₁ の算出値: 599.2928、実測値: m/z 599.2926 [M-H]⁻。

20

30

5-アセチルアミノ-4-[2, 3-ビス (tert-ブトキシカルボニル) グアニジノ]-6-[(2, 2-ジメチル- [1, 3] ジオキソラン-4-イル)-(4-ニトロフェノキシ)カルボニルオキシ)メチル]-5, 6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-カルボン酸エチルエステル (15)

40

【0228】

化合物 14 (540 mg、0.8 mmol)、4-ニトロフェニルクロロホルメート (1131 mg、5.6 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (327 mg、5.6 mmol) の無水ピリジン (12 mL) 溶液を、室温で 16 時間攪拌した。濃縮した後、混合物に EtOAc を添加し、次に濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン=1:2)、カーボネート 15 を得た (360 mg、60%)。C₃₄H₄₇N₅O₁₅; 白色固体、mp 127~128 °C; TLC (EtOAc/ヘキサン=2:3) R_f=0.35; [α]_D²⁰-45.7 (c=1.0、CHCl₃); IR ν_{max} (ニート) 2981、1777、1729、1645、1612、1527、1369、1253、1221、1149 cm

50

$^{-1}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.29 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.16 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 5.81 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 5.25 (1H, dd, $J=5.6, 1.6\text{ Hz}$), 5.13–5.08 (1H, m), 4.38–4.31 (2H, m), 4.19–4.14 (4H, m), 4.09–3.99 (1H, m), 1.82 (3H, s), 1.39 (18H, s), 1.31 (3H, s), 1.28–1.22 (6H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 162.5, 160.9, 157.0, 155.7, 152.4, 152.3, 145.3, 125.0 (2 $\times$), 122.2 (2 $\times$), 108.9, 108.5, 83.8, 79.6, 77.3, 75.2, 73.9, 65.3, 61.5, 60.2, 48.5, 48.0, 28.0 (3 $\times$), 27.8 (3 $\times$), 26.1, 25.3, 22.8, 13.9; ESI-HRMSによる $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_5\text{O}_{15}$ の算出値: 766.3147、実測値: m/z 766.3146 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5-アセチルアミノ-6-[(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-3-[(ヒドロキシプロピル)カルバモイルオキシ]メチル-4-[2,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノ]-5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-カルボン酸エチルエステル (16)

【0229】

カーボネート15 (400 mg、0.52 mmol) の CH_3CN (7 mL) 溶液に、3-アミノ-1-プロパノール (0.084 mL、1.1 mmol) および Et_3N (0.153 mL、1.1 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、 EtOAc と1Mの HCl に分けた。有機層を、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc /ヘキサン=3:1)、カルバメート16を得た (320 mg、88%)。 $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_{13}$; 白色固体、mp 135~137 $^{\circ}\text{C}$; TLC (EtOAc /ヘキサン=4:1) $R_f=0.38$; $[\alpha]_D^{20} -24.2$ ($c=1.0$, CHCl_3); IR ν_{max} (ニート) 3315、2981、1731、1643、1613、1250、1144、1057 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.28 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 5.79 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 5.22–5.14 (2H, m), 5.04–5.00 (1H, m), 4.29–4.20 (2H, m), 4.17–4.06 (4H, m), 4.04–3.89 (2H, m), 3.60 (2H, s), 3.39–3.30 (1H, m), 3.10–3.03 (1H, m), 1.82 (3H, s), 1.72–1.60 (1H, m), 1.59–1.50 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.37 (9H, s), 1.27 (3H, s), 1.25–1.20 (6H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 162.9, 161.4, 157.0, 156.0, 152.7, 145.4, 109.5, 108.7, 83.7, 79.6, 77.7, 74.9, 69.7, 65.8, 61.5, 59.5, 49.2, 47.9, 38.3, 31.7, 28.2 (3 $\times$), 28.0 (3 $\times$), 26.4, 25.3, 23.0, 14.1; ESI-HRMSによる $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}_{13}$ の算出値: 702.3562、実測値: m/z 702.3560 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5-アセチルアミノ-6-[2,3-ジヒドロキシ-1-(3-ヒドロキシプロピルカルバモイルオキシ)プロピル]-4-グアニジノ-5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-

カルボン酸 (6)

【0230】

カルバメート16 (100 mg、0.14 mmol) のTHF (2 mL) 溶液に、1 MのKOH (2 mL) を添加した。溶液を室温で1.5時間攪拌し、Dowex 50W×8 (H⁺) によって中和し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂ (2 mL) およびTFA (2 mL) に溶解させた。室温で3時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣をEt₂Oと研和し、遠心分離して、ZA-7-HPコンジュゲート6を得た (51 mg、84%)。C₁₆H₂₇N₅O₉；無色固体、mp 265~267℃； $[\alpha]_D^{20} -218.7$ (c=1.0、H₂O)；IR ν_{max} (ニート) 3410、1674、1544、1263、1140 cm⁻¹；¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 6.05 (1H, d, J=2.4 Hz), 4.99 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 4.60 (1H, dd, J=10.0, 2.0 Hz), 4.48 (1H, dd, J=10.0, 2.0 Hz), 4.18 (1H, dd, J=9.6, 9.2 Hz), 4.08-4.03 (1H, m), 3.72-3.63 (3H, m), 3.56-3.51 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=6.8, 6.8 Hz), 2.00 (3H, s), 1.78-1.71 (3H, m)；¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 173.9, 164.8, 157.0, 156.6, 145.0, 109.1, 75.8, 69.5, 68.8, 62.3, 59.1, 51.1, 47.1, 37.5, 31.2, 21.8；ESI-HRMS (ネガティブモード) によるC₁₆H₂₆N₅O₉の算出値：432.1731、実測値：m/z 432.1727 [M-H]⁻。

(実施例15)

ZA-7-CAコンジュゲート1の合成 (図5)

3-(3,4-ビス-アリルオキシフェニル)アクリル酸アリルエステル (17)

【0231】

コーヒー酸 (1000 mg、5.56 mmol) および臭化アリル (allyl) (2 mL、22.2 mmol) の無水アセトン (15 mL) 溶液に、微粉化K₂CO₃ (3069 mg、22.2 mmol) を添加した。混合物を60℃で4時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAcと1 MのHClに分けた。有機層を、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン=1:9)、完全にアリル化された生成物17を得た (1320 mg、79%)。C₁₈H₂₀O₄；TLC (EtOAc/ヘキサン=1:9) R_f=0.80；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.05 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.27 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.12-5.90 (3H, m), 5.42-5.25 (6H, m), 4.65 (2H, dd, J=5.6, 1.0 Hz), 4.60 (4H, dd, J=3.6, 1.8 Hz)。

3-(3,4-ビス-アリルオキシフェニル)アクリル酸 (18)

【0232】

完全にアリル化されたコーヒー酸の誘導体17 (845 mg、2.82 mmol) のMeOH (20 mL) 溶液に、1 MのNaOH (2 mL) を添加した。混合物を60℃で4時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。H₂O (20 mL) を添加し、エーテルで洗浄し、1 MのHClで酸性にし、次にCH₂Cl₂で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン=3:7)、ビス-アリルエーテル18を得た (695 mg、95%)。C₁₅H₁₆O₄；黄色固体；TLC (EtOAc/ヘキサン=3:7)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68

(1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$), 7.08 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.26 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$), 6.09–6.03 (2H, m), 5.44–5.27 (4H, m), 4.63 (4H, dd, $J=3.2$, 1.6 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 151.0, 148.5, 146.9, 133.0, 132.8, 127.2, 123.1, 118.0, 117.9, 114.9, 113.3, 112.8, 69.9, 69.7; ESI-HRMS (ネガティブモード) による $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4$ の算出値: 259.0970、実測値: m/z 259.0957 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

化合物 19

10

【0233】

ZA-7-HP誘導体 16 (210 mg、0.30 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に、コーヒー酸のアリルエーテル 18 (86 mg、0.33 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDCI、63 mg、0.33 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (DMA P、37 mg、0.33 mmol) を添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。得られた溶液を、1M の HCl、飽和 NaHCO_3 およびブラインで抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン=2:3~EtOAc/ヘキサン=3:2)、エステル 19 を得た (240 mg、85%)。 $\text{C}_{46}\text{H}_{65}\text{N}_5\text{O}_{16}$; 無色固体、mp 98~100°C; TLC (EtOAc/ヘキサン=3:2) $R_f=0.30$; $[\alpha]_D^{24}-20.3$ ($c=1.0$, CHCl_3); IR ν_{max} (ニート) 3316、2980、1728、1638、1609、1510、1306、1253、1142 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.36 (1H, s), 8.37 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$), 7.03 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.21 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 6.08–5.96 (2H, m), 5.83 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 5.40–5.38 (1H, m), 5.36–5.34 (1H, m), 5.26–5.16 (4H, m), 5.10–5.06 (1H, m), 4.59 (4H, dd, $J=2.8$, 2.4 Hz), 4.36–4.28 (2H, m), 4.24–4.16 (3H, m), 4.09–3.95 (4H, m), 3.28–3.19 (2H, m), 1.84 (5H, s), 1.42 (9H, s), 1.41 (9H, s), 1.34 (3H, s), 1.30–1.18 (6H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 167.3, 163.0, 161.4, 157.0, 155.6, 152.7, 150.6, 148.5, 145.4, 144.8, 133.0, 132.8, 127.5, 122.7, 117.9, 117.8, 115.6, 113.4, 112.6, 109.5, 108.7, 83.6, 79.6, 77.5, 74.9, 69.9, 69.7, 65.9, 61.6, 61.5, 48.7, 48.4, 37.9, 36.6, 29.6, 29.0, 28.2 (3 $\times$), 28.0 (3 $\times$), 25.3, 23.0, 14.1; ESI-HRMS による $\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{N}_5\text{O}_{16}$ の算出値: 944.4505、実測値: m/z 944.4518 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

30

40

ZA-7-CAコンジュゲート 1

【0234】

化合物 19 (215 mg、0.23 mmol) の THF (4 mL) 溶液に、1M の KOH (4 mL) を添加した。溶液を室温で 1.5 時間攪拌し、Dowex 50W $\times$ 8 (H^+) によって中和し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を無水 THF (5 mL) に溶解させ、次に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (26 mg、0.02 mmol) およびモルホリン (0.4

50

mL、4.5 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。得られた溶液を、1 MのHClおよびブラインで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した(MeOH/CH₂Cl₂ = 1:9 ~ MeOH/CH₂Cl₂ = 1:4)。残渣を、CH₂Cl₂ (2 mL) およびTFA (2 mL) に溶解させた。室温で3時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣をEt₂Oと研和し、遠心分離して、ZA-7-CAコンジュゲート1を得た(75 mg、56%)。C₂₅H₃₃N₅O₁₂; 黄色固体、mp 217~219°C; [α]²⁵_D +144.9 (c=0.33、H₂O); IR ν_{max} (ニート) 3403、1702、1628、1404、1262 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.26 (1H, d, J=16.0 Hz), 5.84 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.00 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 4.57 (1H, dd, J=10.0, 2.0 Hz), 4.43 (1H, dd, J=6.8, 1.6 Hz), 4.25-4.16 (2H, m), 4.04-3.99 (1H, m), 3.89-3.86 (1H, m), 3.66 (1H, dd, J=12.0, 3.2 Hz), 3.53-3.47 (1H, m), 3.23-3.19 (2H, m), 1.95 (3H, s), 1.92-1.86 (2H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 172.3, 168.0, 163.7, 157.5, 156.6, 148.2, 145.8, 145.5, 145.4, 126.3, 121.6, 115.1, 113.7 (2×), 107.1, 75.9, 69.5, 69.1, 62.9, 61.6, 51.1, 48.5, 37.3, 28.6, 21.4; ESI-HRMS (ネガティブモード) によるC₂₅H₃₂N₅O₁₂の算出値: 594.2047、実測値: m/z 594.2051 [M-H]⁻。

(実施例16)

ZA-7-MCAコンジュゲート2の合成(図6)

化合物20

【0235】

ZA-7-HP誘導体16 (90 mg、0.13 mmol) のCH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に、3,4-(メチレンジオキシ)桂皮酸(MCA、27 mg、0.14 mmol)、EDCI (27 mg、0.14 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン(17 mg、0.14 mmol) を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、次に1 MのHCl、飽和NaHCO₃ およびブラインで抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して(EtOAc/ヘキサン=3:7 ~ EtOAc/ヘキサン=1:1)、エステル20を得た(98 mg、86%)。C₄₁H₅₇N₅O₁₆; 無色固体、mp 112~114°C; TLC (EtOAc/ヘキサン=3:2) R_f=0.18; [α]²⁵_D -19.2 (c=1.0、CH₃Cl); IR ν_{max} (ニート) 3316、2980、2931、1729、1639、1609、1250、1152 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.34 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.97 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.73 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.30 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.19 (1H, d, J=16.0 Hz), 5.94 (2H, s), 5.82 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.24-5.11 (3H, m), 4.33-4.72 (2H, m), 4.22-4.16 (4H, m), 4.14-4.04 (2H, m), 4.02-3.95 (1H, m), 3.22-3.19 (2H, m), 1.84 (5H, s), 1.41 (9H, s), 1.40

(9H, s), 1.31 (3H, s), 1.28–1.23 (6H, m); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 170.6, 167.1, 162.9, 161.3, 156.8, 155.5, 152.4, 149.5, 148.2, 145.3, 144.5, 128.6, 124.4, 115.7, 109.6, 108.6, 108.4, 106.4, 101.4, 83.4, 79.4, 77.5, 74.9, 69.6, 65.7, 61.6, 61.4, 48.7, 48.1, 37.8, 28.9, 28.1 (3 $\times$), 27.9 (3 $\times$), 26.3, 25.2, 22.9, 14.0; ESI-HRMSによる $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{N}_5\text{O}_{16}$ の算出値: 876.3879、実測値: m/z 876.3876 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

ZA-7-MCAコンジュゲート2

【0236】

化合物20 (98mg、0.11mmol)のTHF (2mL)溶液に、1MのKOH (2mL)を添加した。溶液を室温で1.5時間攪拌し、Dowex 50W $\times$ 8 (H^+)によって中和し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (2mL)およびTFA (2mL)に溶解させた。室温で3時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を Et_2O と研和し、遠心分離して、ZA-7-MCAコンジュゲート2を得た (48mg、71%)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_{12}$; 白色固体、mp 218~220 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} +11.4$ ($c=0.33$, H_2O); IR ν_{max} (ニート) 3369、2920、1686、1629、1449、1252、1038 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.60 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.01 (2H, s), 5.59 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 4.93 (1H, dd, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$), 4.48 (1H, dd, $J=10.4, 1.6\text{Hz}$), 4.36 (1H, dd, $J=9.2, 2.0\text{Hz}$), 4.26–4.14 (3H, m), 4.08–4.03 (1H, m), 3.63 (1H, dd, $J=12.0, 2.8\text{Hz}$), 3.51–3.46 (1H, m), 3.21 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 1.95 (3H, s), 1.90 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$); ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) δ 174.0, 169.7, 158.7, 158.1, 151.4, 151.3, 149.8, 146.6, 146.4, 130.0, 126.1, 126.0, 116.5, 109.7, 107.5, 103.2, 103.1, 76.9, 71.2, 70.2, 64.4, 63.5, 53.4, 38.8, 29.8, 23.1; ESI-HRMS (ネガティブモード)による $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_{12}$ の算出値: 606.2047、実測値: m/z 606.2044 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

20

30

(実施例17)

ZA-7-MEコンジュゲート3の合成 (図7)

2-アリルオキシ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-安息香酸アリルエステル (21)

40

【0237】

攪拌したメサラジン (500mg、3.27mmol)の CH_2Cl_2 (10mL)溶液に、 Et_3N (0.9mL、6.54mmol)を添加した後、 Boc_2O (784mg、3.60mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次に飽和 NaHCO_3 を添加することによってクエンチした。混合物を水に注ぎ、 EtOAc (3 $\times$)で抽出した。組み合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N-Boc保護された誘導体である5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ安息香酸を得た (803mg、97%)。粗製生成物を、次の反応でさらなる精製なしに使用した。淡黄色固体; $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$; ^1H NMR (400MHz, CD_3

50

OD) δ 7.92 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 1.51 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 172.6, 158.3, 155.0, 131.3, 128.0, 121.2, 117.5, 112.8, 80.2, 28.0 (3 $\times$); ESI-HRMS (ネガティブモード) による $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_5$ の算出値: 252.0872、実測値: m/z 252.0862 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

【0238】

先の通り調製したN-Boc保護された誘導体(605 mg、2.39 mmol)の無水アセトン(10 mL)溶液に、臭化アリル(0.6 mL、7.17 mmol)および微粉化 K_2CO_3 (990 mg、7.17 mmol)を添加した。混合物を60℃で4時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAcと1MのHClに分けた。有機層を、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して(EtOAc/ヘキサン=2:8)、アリル化された生成物21を得た(620 mg、78%)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5$; 白色固体、mp 77~78℃; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.50 (1H, br), 7.18 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 5.94–5.85 (2H, m), 5.37–5.27 (2H, m), 5.18–5.11 (2H, m), 4.68 (2H, m), 4.34 (2H, m), 1.38 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.4, 153.6, 153.0, 132.6, 131.9, 131.5, 124.1, 122.1, 120.2, 117.8, 117.0, 114.3, 79.8, 69.7, 65.2, 28.0 (3 $\times$); ESI-HRMS (ネガティブモード) による $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ の算出値: 332.1498、実測値: m/z 332.1499 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

2-アリルオキシ-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-安息香酸(22)

【0239】

化合物21(500 mg、1.50 mmol)のMeOH(20 mL)溶液に、1MのNaOH(2 mL)を添加した。混合物を60℃で4時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。 H_2O (20 mL)を添加し、エーテルで洗浄し、1MのHClで酸性にし、次に CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して(EtOAc/ヘキサン=2:3)、アリルエーテル22を得た(405 mg、92%)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$; 黄色固体; $[\alpha]_D^{25} +2.1$ ($c=0.5$, CHCl_3); IR ν_{max} (ニート) 3347、1694、1589、1523、1416、1260、1239、1163 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.18 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.05–5.96 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 5.43 (1H, dt, $J=17.2, 1.6$ Hz), 5.23 (1H, dt, $J=10.4, 1.6$ Hz), 4.54 (2H, m), 1.47 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 152.8, 133.0, 131.1, 125.5, 123.2, 119.6, 117.8, 113.7, 80.2, 77.2, 70.7, 28.0 (3 $\times$); ESI-HRMS (ネガティブモード) による $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ の算出値: 292.1185、実測値: m/z 292.1179 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

化合物23

【0240】

ZA-7-HP誘導体16(70 mg、0.10 mmol)の CH_2Cl_2 (5 mL)

溶液に、メサラミン誘導体 22 (33 mg、0.11 mmol)、EDCI (21 mg、0.11 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (13 mg、0.11 mmol) を添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。得られた溶液を、1 M の HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン=3:7~EtOAc/ヘキサン=1:1)、エステル 23 を得た (75 mg、77%)。C₄₆H₆₈N₆O₁₇；浅黄色固体、mp 114~116℃；TLC (EtOAc/ヘキサン=7:3) R_f=0.33；[α]²⁰_D-11.5 (c=1.0、CH₃Cl)；IR ν_{max} (ニート) 3319、2979、1728、1610、1248、1154 cm⁻¹；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.32 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, br), 7.57 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.00 (1H, br), 6.87 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.15 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.07-5.97 (1H, m), 5.79 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.42 (1H, s), 5.38 (1H, s), 5.26-5.16 (2H, m), 4.56 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.42-4.19 (7H, m), 4.09-3.89 (4H, m), 3.35-3.24 (2H, m), 1.98-1.92 (2H, m), 1.85 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.32 (3H, s), 1.31-1.25 (6H, m)；¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 166.2, 163.1, 161.5, 156.9, 155.6, 153.8, 153.1, 152.8, 145.4, 132.9, 131.8, 124.4, 122.3, 120.4, 117.9, 114.6, 109.6, 108.8, 83.7, 80.3, 79.6, 74.9, 70.1, 69.6, 65.8, 63.1, 61.5, 48.7, 48.4, 38.7, 29.7, 28.5, 28.3 (3×), 28.2 (3×), 28.0 (3×), 26.5, 25.4, 23.0, 14.1；ESI-HRMS による C₄₆H₆₉N₆O₁₇ の算出値：977.4719、実測値：m/z 977.4716 [M+H]⁺。

ZA-7-ME コンジュゲート 3

【0241】

化合物 23 (70 mg、0.07 mmol) の THF (4 mL) 溶液に、1 M の KOH (4 mL) を添加した。溶液を室温で 1.5 時間攪拌し、Dowex (登録商標) 50W×8 (H⁺) によって中和し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を無水 THF (5 mL) に溶解させ、次に Pd(PPh₃)₄ (12 mg、0.01 mmol) およびモルホリン (0.1 mL、1.4 mmol) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。得られた溶液を、1 M の HCl およびブラインで抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した (MeOH/CH₂Cl₂=1:20~MeOH/CH₂Cl₂=1:9)。残渣を、CH₂Cl₂ (2 mL) および TFA (2 mL) に溶解させた。室温で 3 時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を Et₂O と研和し、遠心分離して、ZA-7-ME コンジュゲート 3 を得た (28 mg、69%)。C₂₃H₃₂N₆O₁₁；オレンジ色の固体、mp 210~212℃；[α]²²_D-53.0 (c=0.5、MeOH)；IR ν_{max} (ニート) 3351、1673、1622、1493、1403、1228 cm⁻¹；¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.38 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.67 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.93 (1H, dd, J=9.2, 1.6 Hz), 4.50 (1H, dd, J=10.4, 1.6 Hz), 4.47-4.38 (3H, m), 4.09-4.

0.1 (2H, m), 3.64 (1H, dd, $J=12.0$, 2.8 Hz),
 , 3.48–3.43 (1H, m), 3.32–3.28 (2H, m),
 2.00–1.96 (5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O)
 δ 173.6, 169.8, 168.6, 157.0, 156.6, 15
 3.6, 149.4, 136.9, 125.8, 117.8, 117.3,
 112.9, 104.5, 75.2, 69.8, 68.5, 63.6, 62
 .5, 51.9, 47.3, 37.8, 27.8, 21.9; ESI-HRMS
 Sによる $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_{11}$ の算出値: 569.2207、実測値: m/z 569.
 2215 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例18)

10

ZA-7-HNAPコンジュゲート4の合成 (図8)

1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸のアリルエーテルアリルエステル (24)

【0242】

1-ヒドロキシ-2-ナフトエ (naphthoic) 酸 (HNAP、1.04 g、5.
 51 mmol) の無水アセトン (12 mL) 溶液に、臭化アリル (1.4 mL、16.5
 3 mmol) および微粉化 K_2CO_3 (2.28 g、16.53 mmol) を添加した。
 混合物を60℃で4時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAcと1MのH
 Clに分けた。有機層を、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥
 させ、濾過し、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマ
 トグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン=1:9)、ビス-アリル化され
 た生成物24を得た (1180 mg、80%)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$; TLC (EtOAc
 /ヘキサン=1:9) $R_f=0.65$; IR ν_{max} (ニート) 1722、1334、1
 274、1233、1131 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)
 δ 8.27–8.24 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=8.4$
 Hz), 7.77–7.27 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=8$
 .4 Hz), 7.51–7.47 (2H, m), 6.24–6.17 (1H,
 m), 6.09–6.02 (1H, m), 5.50–5.40 (2H, m
), 5.30–5.25 (2H, m), 4.87–4.84 (2H, m),
 4.61–4.62 (2H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)
 δ 165.4, 156.7, 136.4, 133.5, 131.9,
 128.5, 128.0, 127.5, 126.3, 126.2, 123.
 4, 123.3, 119.3, 118.2, 117.4, 76.3, 65.
 4; ESI-HRMSによる $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3$ の算出値: 269.1178、実測値: m
 / z 269.1184 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

30

1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸のアリルエーテル (25)

【0243】

アリルエステル24 (350 mg、1.31 mmol) のMeOH (10 mL) 溶液に
 、1MのNaOH (1 mL) を添加した。混合物を60℃で4時間攪拌し、次に減圧下で
 濃縮した。 H_2O (20 mL) を添加し、エーテルで洗浄し、1MのHClで酸性にし、
 次に CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によっ
 て減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して
 (EtOAc/ヘキサン=3:7)、HNAPのアリルエーテル25を得た (289 mg
 、97%)。 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$; 黄色固体、mp 99~101℃; TLC (EtOAc/
 ヘキサン=3:7) $R_f=0.18$; IR ν_{max} (ニート) 3455、1738、13
 65、1232、1228 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)
 δ 8.21 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=$
 8.4 Hz), 7.83 (1H, dd, $J=8.4$, 1.2 Hz), 7.6
 3 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60–7.52 (2H, m), 6
 .28–6.17 (1H, m), 5.50 (1H, dd, $J=17.2$,
 1.2 Hz), 5.37 (1H, dd, $J=10.4$, 0.8 Hz), 4.

40

50

71 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 157.1, 137.2, 132.5, 128.8, 128.0, 127.8, 126.7, 126.6, 124.3, 119.2, 118.2, 77.4; ESI-HRMS (ネガティブモード) による $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_3$ の算出値: 227.0708、実測値: m/z 227.0715 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

化合物 26

【0244】

ZA-7-HP誘導体 16 (96 mg, 0.14 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、メサラミン誘導体 25 (34 mg, 0.15 mmol)、EDCI (29 mg, 0.15 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (18 mg, 0.15 mmol) を添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。得られた溶液を、1 M の HCl 、飽和 NaHCO_3 およびブラインで逐次的に抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して ($\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1:4\sim\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1:1$)、化合物 26 を得た (101 mg, 82%)。 $\text{C}_{45}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_{15}$; 白色固体、mp 95~97 °C; TLC ($\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}=1:1$) $R_f=0.62$; $[\alpha]_D^{20}-17.0$ ($c=1.0$, CHCl_3); IR ν_{max} (ニート) 3316、2979、2930、1724、1641、1610、1369、1249、1141 cm^{-1} ; ESI-HRMS による $\text{C}_{45}\text{H}_{62}\text{N}_5\text{O}_{15}$ の算出値: 912.4242、実測値: m/z 912.4249 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ZA-7-HNAPコンジュゲート 4

【0245】

化合物 26 (84 mg, 0.09 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、1 M の KOH (3 mL) を添加した。溶液を室温で 1.5 時間攪拌し、Dowex 50W×8 (H^+) によって中和し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を無水 THF (5 mL) に溶解させ、次に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol) およびモルホリン (0.24 mL, 2.3 mmol) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。得られた溶液を、1 M の HCl およびブラインで抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=1:9\sim\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2=1:4$)。残渣を、 CH_2Cl_2 (2 mL) および TFA (2 mL) に溶解させた。室温で 3 時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を Et_2O と研和し、遠心分離して、ZA-7-HNAPコンジュゲート 4 を得た (30 mg, 55%)。 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_{11}$; 無色固体、mp 230~232 °C; $[\alpha]_D^{24}-5.0$ ($c=0.5$, CH_3OH); IR ν_{max} (ニート) 3402、1740、1655、1596、1406、1369、1256、1163 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, m), 7.51 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 5.58 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 4.97 (1H, m), 4.49–4.44 (3H, m), 4.34 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.23–4.18 (1H, m), 4.07–4.02 (1H, m), 3.64 (1H, dd, $J=12.0$, 2.4 Hz), 3.51–3.46 (1H, m), 3.30–3.27 (2H, m), 2.04–1.97 (2H, m), 1.93 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 172.1, 170.9, 160.4, 157.5, 156.8, 137.3, 129.1, 127.3, 125.5, 124.5, 124.0, 123.1, 118.4, 105.5, 103.3, 75.7, 69.8, 68.8, 63.1, 62.8, 52.0, 47.8, 37.3, 29.3, 28.5, 21.5; ESI-HRMS (ネガティブモード) による $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_{11}$ の算出値: 602.2098、実測値: m/z 602.2

087 [M-H]⁻。

(実施例19)

ZA-7-DHBAコンジュゲート5の合成(図9)

3,4-(ビス-アリルオキシ)安息香酸アリルエステル(27)

【0246】

3,4-ジヒドロキシ安息香酸(DHBA、676mg、4.39mmol)の無水アセトン(10mL)溶液に、臭化アリル(1.5mL、17.56mmol)および微粉化K₂CO₃(2426mg、17.56mmol)を添加した。混合物を60℃で4時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAcと1MのHClに分けた。有機層を、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して(EtOAc/ヘキサン=1:9)、完全にアリル化された生成物27を得た(852mg、71%)。C₁₆H₁₈O₄;黄色油;TLC(EtOAc/ヘキサン=1:9)R_f=0.52;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.63(1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.55(1H, d, J=1.6Hz), 6.84(1H, d, J=8.4Hz), 6.01-5.92(3H, m), 5.43-5.33(3H, m), 5.27-5.21(3H, m), 4.75(2H, d, J=5.6Hz), 4.62-4.60(4H, m);¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 165.2, 152.5, 147.9, 133.0, 132.7, 132.4, 123.8, 122.7, 118.0(2×), 117.9, 114.6, 112.4, 69.8, 69.6, 65.3;ESI-HRMSによるC₁₆H₁₉O₄の算出値:275.1283、実測値:m/z 275.1293 [M+H]⁺。

3,4-(ビス-アリルオキシ)安息香酸(28)

【0247】

アリルエステル27(300mg、1.09mmol)のMeOH(5mL)溶液に、1MのNaOH(0.5mL)を添加した。混合物を60℃で4時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。H₂O(15mL)を添加し、エーテルで洗浄し、1MのHClで酸性にし、次にCH₂Cl₂で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して(EtOAc/ヘキサン=3:7)、酸28を得た(235mg、92%)。C₁₃H₁₄O₄;無色固体;TLC(EtOAc/ヘキサン=3:7)R_f=0.35;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.71(1H, dd, J=8.8, 1.0Hz), 7.59(1H, d, J=2.0Hz), 6.89(1H, d, J=8.8Hz), 6.12-6.01(2H, m), 5.45-5.39(2H, m), 5.31-5.27(2H, m), 4.66-4.63(4H, m);¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 172.0, 153.1, 147.8, 132.8, 132.5, 124.6, 121.8, 118.1, 118.0, 114.8, 112.3, 69.8, 69.6;ESI-HRMS(ネガティブモード)によるC₁₃H₁₃O₄の算出値:233.0814、実測値:m/z 233.0812 [M-H]⁻。

化合物29

【0248】

ZA-7-HP誘導体16(100mg、0.14mmol)のCH₂Cl₂(5mL)溶液に、3,4-(ビス-アリルオキシ)安息香酸28(37mg、0.16mmol)、EDCI(30mg、0.16mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(20mg、0.16mmol)を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。得られた溶液を、1MのHCl、飽和NaHCO₃およびブラインで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して(EtOAc/ヘキサン=3:7~EtOAc/ヘキサン=3:2)、化合物29を得た(

90 mg、70%)。C₄₄H₆₃N₅O₁₆；白色固体、mp 102～104℃；[α]_D²⁰ -26.5 (c=0.5, CHCl₃)；IR ν_{max} (ニート) 3315、2980、2931、1729、1641、1608、1267、1141 cm⁻¹；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.36 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.52 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.11 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.08-5.98 (2H, m), 5.84 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.40 (2H, dd, J=17.2, 4.8 Hz), 5.27-5.16 (5H, m), 5.10-5.07 (1H, m), 4.61 (1H, t, J=5.6 Hz), 4.33-4.31 (5H, m), 4.23-3.97 (6H, m), 3.28-3.25 (2H, m), 1.95-1.92 (2H, m), 1.86 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.34 (3H, s), 1.30-1.26 (6H, m)；¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 166.3, 163.0, 161.4, 157.0, 155.6, 152.7, 152.5, 147.9, 145.5, 133.0, 132.7, 123.7, 122.7, 118.0, 117.9, 114.6, 112.5, 109.5, 108.7, 83.6, 79.5, 77.6, 74.9, 69.8, 69.6, 65.9, 62.0, 61.5, 48.9, 48.4, 38.0, 29.6, 29.1, 28.2 (3×), 28.0 (3×), 26.4, 25.3, 23.0, 14.1；ESI-HRMS (ネガティブモード) によるC₄₄H₆₂N₅O₁₆の算出値：916.4192、実測値：m/z 916.4194 [M-H]⁻。

ZA-7-DHBAコンジュゲート5

【0249】

化合物29 (80 mg、0.09 mmol) のTHF (3 mL) 溶液に、1 MのKOH (3 mL) を添加した。溶液を室温で1.5時間攪拌し、Dowex 50W×8 (H⁺) によって中和し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を無水THF (5 mL) に溶解させ、次にPd (PPh₃)₄ (23 mg、0.02 mmol) およびモルホリン (0.4 mL、4.5 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。得られた溶液を、1 MのHCl およびブラインで抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した (MeOH/CH₂Cl₂ = 1：9～MeOH/CH₂Cl₂ = 1：4)。残渣を、CH₂Cl₂ (2 mL) およびTFA (2 mL) に溶解させた。室温で3時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣をEt₂Oと研和し、遠心分離して、ZA-7-DHBAコンジュゲート5を得た (26 mg、52%)。C₂₃H₃₁N₅O₁₂；黄色固体、mp 223～225℃；[α]_D²⁵ -6.5 (c=0.33, H₂O)；IR ν_{max} (ニート) 3376、1674、1618、1405、1296、1234、1119 cm⁻¹；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J=8.0 Hz), 5.58 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.95 (1H, m), 4.46 (1H, dd, J=10.4, 2.0 Hz), 4.36-4.29 (3H, m), 4.20-4.15 (1H, m), 4.06-4.01 (1H, m), 3.62 (1H, dd, J=12.0, 2.8 Hz), 3.49-3.45 (1H, m), 3.30-3.22 (2H, m), 1.94 (3H, s), 1.93-1.91 (2H, m)；¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 173.7, 169.3, 168.5, 159.0, 158.3, 151.8, 151.7, 146.3, 123.8, 122.9, 117.6, 116.1, 104.6, 77.1, 71.3, 70.4, 64.6, 63.5, 39.0, 30.2, 23.0；ESI-HRMS (ネガティブモー

ド)による $C_{23}H_{30}N_5O_{12}$ の算出値: 568.1891、実測値: m/z 568.1893 $[M-H]^-$ 。

(実施例20)

ZA-7-CA-アミドコンジュゲート7の合成(図10)

tert-ブチル3-アミノプロピルカルバメート(30)

【0250】

Boc₂O(500mg、2.29mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)溶液に、攪拌した1,3-ジアミノプロパン(2.5mL、11.45mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)溶液を室温で3時間かけて添加した。16時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。水(20mL)を残渣に添加し、不溶性副生成物を濾過によって収集した。濾液を CH_2Cl_2 で抽出した。有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、カルバメート30を得た(358mg、90%)。 $C_8H_{18}N_2O_2$; 無色油; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.32 (1H, br), 2.95 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 1.48 (1H, br), 1.38 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 1.20 (9H, s); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 155.9, 78.2, 39.0, 37.7, 32.9, 28.0; ESI- $HRMS$ による $C_8H_{19}N_2O_2$ の算出値: 175.1447、実測値: m/z 175.1445 $[M+H]^+$ 。

tert-ブチル3-[(3,4-ビス-アリルオキシフェニル)アクリロイルアミノ]プロピルカルバメート(31)

【0251】

コーヒー酸のアリルエーテル18(134mg、0.51mmol)の CH_2Cl_2 (5mL)溶液に、アミン30(98mg、0.56mmol)、EDCI(108mg、0.56mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(68mg、0.56mmol)を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。得られた溶液を、1MのHCl、飽和 $NaHCO_3$ およびブラインで逐次的に抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して(EtOAc/ヘキサン=1:3~EtOAc/ヘキサン=2:3)、カップリング生成物31を得た(154mg、73%)。 $C_{23}H_{32}N_2O_5$; 無色固体、mp 115~117°C; $[\alpha]_D^{25} -3.7$ ($c=0.25$, $CHCl_3$); IR ν_{max} (ニート) 3306、2925、1694、1658、1510、1257 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.97 (2H, m), 6.82 (1H, br), 6.76 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.28 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.03-5.95 (2H, m), 5.35 (2H, d, $J=17.2$ Hz), 5.23-5.20 (3H, m), 4.53 (4H, s), 3.35 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.12 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 1.61 (2H, s), 1.38 (9H, s); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 166.5, 156.6, 149.8, 148.3, 140.3, 133.0, 132.8, 128.0, 121.8, 118.8, 117.7, 117.6, 113.4, 112.7, 79.1, 69.8, 69.6, 36.9, 35.9, 30.1, 28.2 (3x); ESI- $HRMS$ による $C_{23}H_{33}N_2O_5$ の算出値: 417.2389、実測値: m/z 417.2388 $[M+H]^+$ 。

化合物33

【0252】

先の通り調製したN-Boc化合物31(150mg、0.36mmol)の CH_2Cl_2 (2mL)溶液に、TFA(2mL)を添加した。室温で1時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させて、対応するアミン32を得た。粗製アミン生成物を CH_3CN (7

mL)に溶解させ、カーボネート15 (260 mL、0.34 mmol) および Et₃N (0.075 mL、0.50 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂と飽和NaHCO₃に分けた。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン=4:1)、カルバメート33を得た (224 mg、70%)。C₄₆H₆₆N₆O₁₅; TLC (EtOAc/ヘキサン=4:1) R_f=0.15; 白色固体、mp 113~115°C; [α]²⁴_D+13.5 (c=1.0、CHCl₃); IR ν_{max} (ニート) 3308、2979、2930、1728、1641、1611、1511、1253、1140 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.36 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.44 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.32 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.98 (2H, d, J=6.8 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.50 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.31 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.05–5.95 (2H, m), 5.84 (1H, d, J=1.2 Hz), 5.34 (1H, d, J=17.2 Hz), 5.26–5.18 (3H, m), 5.12–5.05 (2H, m), 4.56–4.52 (4H, m), 4.30–4.25 (2H, m), 4.22–4.12 (3H, m), 4.08–4.01 (3H, m), 3.98–3.94 (1H, m), 3.50–3.45 (1H, m), 3.38–3.32 (3H, m), 3.05–3.00 (1H, m), 1.97 (3H, s), 1.41 (9H, s), 1.33 (9H, s), 1.30–1.18 (9H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 166.5, 163.0, 161.2, 156.9, 155.6, 152.6, 149.7, 148.3, 145.1, 139.9, 133.0, 133.0, 128.2, 121.4, 119.2, 117.6, 113.5, 113.1, 109.4, 108.6, 83.5, 79.4, 75.0, 69.6, 69.5, 65.6, 61.4, 60.2, 49.2, 47.8, 38.1, 36.1, 29.5, 28.5, 28.1 (3×), 27.8 (3×), 26.3, 25.2, 23.0, 14.0; ESI-HRMSによるC₄₆H₆₇N₆O₁₅の算出値: 943.4664、実測値: m/z 943.4662 [M+H]⁺。
Z A-7-C A-アミドコンジュゲート7

【0253】

化合物33 (100 mg、0.11 mmol) のTHF (4 mL) 溶液に、1 MのKOH (2 mL) を添加した。溶液を室温で1.5時間攪拌し、Dowex 50W×8 (H⁺) によって中和し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を無水THF (5 mL) に溶解させ、次にPd (PPh₃)₄ (23 mg、0.02 mmol) およびモルホリン (0.4 mL、4.5 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。得られた溶液を、1 MのHCl およびブラインで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した (MeOH/CH₂Cl₂=1:9~MeOH/CH₂Cl₂=1:4)。残渣を、CH₂Cl₂ (2 mL) およびTFA (2 mL) に溶解させた。室温で3時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣をEt₂Oと研和し、遠心分離して、Z A-7-C A-アミドコンジュゲート7を得た (35 mg、56%)。C₂₅H₃₄N₆O₁₁; 黄色固体、mp 288~290°C; [α]¹⁹_D+220.1 (c=0.50、H₂O); IR ν_{max} (ニート) 3422、1702、1655、1545、1259、1202、1131、1064 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.36 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.13 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.40 (1H, dd, J=16.0 Hz), 5.74 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.99

(1H, dd, $J=9.2$, 2.0 Hz), 4.46 (1H, dd, $J=8.4$, 3.2 Hz), 4.45 (1H, d, $J=7.2$ Hz), $4.18-4.11$ (2H, m), 3.72 (1H, dd, $J=12.0$, 2.0 Hz), $3.57-3.52$ (1H, m), 3.35 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.18 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.02 (3H, s), 1.78 (2H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ 173.8, 169.0, 168.5, 157.0, 156.7, 149.2, 146.3, 144.2, 140.7, 127.4, 121.9, 117.8, 116.2, 114.8, 104.8, 75.3, 69.8, 68.6, 62.5, 51.8, 47.4, 38.2, 37.0, 28.4, 21.9; ESI-HRMS (ネガティブモード) による $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_{11}$ の算出値: 593.2207、実測値: m/z 593.2222 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

(実施例 21)

ZA-7-HNAP-アミドコンジュゲート 8 の合成 (図 11)

N-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル 1-ヒドロキシナフテン-2-カルボキサミド (34)

【0254】

HNAP (300 mg、1.60 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、アミン 30 (306 mg、1.76 mmol)、EDCI (334 mg、1.76 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (215 mg、1.76 mmol) を添加した。混合物を室温で 12 時間攪拌した。得られた溶液を 1 M の HCl で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン〜EtOAc/ヘキサン=1:4)、カップリング生成物 34 を得た (378 mg、69%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$; TLC (EtOAc/ヘキサン=3:7) $R_f=0.31$; 赤色泡状物質; IR ν_{max} (ニート) 3356、2976、1692、1619、1609、1538、1392、1365、1282 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 14.16 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.94 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.53 (3H, m), 7.25 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 5.22 (1H, s), 3.51 (2H, m), 3.23 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 1.71 (2H, t, $J=5.2$ Hz), 1.49 (9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 160.2, 157.1, 136.0, 128.5, 127.1, 125.4, 123.5, 121.3, 118.0, 106.8, 79.5, 77.0, 36.9, 35.5, 29.8, 28.2 (3 $\times$); ESI-HRMS (ネガティブモード) による $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ の算出値: 343.1658、実測値: m/z 343.1648 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

化合物 36

【0255】

N-Boc 化合物 34 (189 mg、0.55 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液に、TFA (2 mL) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させて、対応するアミン 35 を得た。粗製アミン生成物を CH_3CN (7 mL) に溶解させ、カーボネート 15 (236 mL、0.31 mmol) および Et_3N (0.05 mL、0.34 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、 CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 に分けた。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン=1:4~EtOAc/ヘキサン=2:3)、カルバメート 36 を得た (165 mg、61%)。 $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_6\text{O}_{14}$; TLC (EtOAc/ヘキサン=1:1) $R_f=0.55$; 白色固体、mp 157~160 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{24} +14.6$ ($c=0.5$, CHCl_3); IR ν_{max} (ニート) 3413

、1641、1634、1252、1142 cm^{-1} ； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 14.08 (1H, s), 11.36 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.46 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.66 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.60 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.50–7.41 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 5.88 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=5.2\text{ Hz}$), 5.13–5.08 (2H, m), 4.35–4.15 (6H, m), 4.11–3.95 (3H, m), 3.71–3.66 (1H, m), 3.41 (2H, br), 3.04 (1H, br), 1.92 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.34–1.25 (9H, m)； ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 171.0, 162.5, 161.2, 160.3, 156.9, 155.6, 152.6, 145.3, 136.1, 128.3, 127.1, 125.5, 125.3, 123.6, 122.0, 117.7, 109.2, 108.8, 107.2, 83.8, 79.9, 77.3, 74.9, 69.6, 65.7, 61.5, 49.4, 47.5, 38.0, 35.9, 28.3, 28.1 (3 $\times$), 27.6 (3 $\times$), 26.3, 25.2, 23.0, 14.0；ESI-HRMS (ネガティブモード)による $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_{14}$ の算出値：869.3933、実測値： m/z 869.3932 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

ZA-7-HNAP-アミドコンジュゲート8

【0256】

化合物36 (95 mg、0.11 mmol)のTHF (3 mL)溶液に、1 MのKOH (1 mL)を添加した。溶液を室温で1.5時間攪拌し、Dowex 50W $\times$ 8 (H^+)によって中和し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (2 mL)に溶解させ、TFA (2 mL)で処理した。室温で3時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を Et_2O と研和し、遠心分離して、ZA-7-HNAP-アミドコンジュゲート8を得た (41 mg、62%)。 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_{10}$ ；浅黄色固体、mp 230–232 $^{\circ}\text{C}$ ； $[\alpha]_D^{24} +17.1$ ($c=1.0$ 、 CH_3OH)；IR ν_{max} (ニート) 3423、1637、1405、1261、1145 cm^{-1} ； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.57 (1H, t, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.49 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 5.55 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 4.93 (1H, dd, $J=9.2$, 6.4 Hz), 4.46 (1H, dd, $J=10.4$, 6.0 Hz), 4.32 (1H, dd, $J=9.2$, 2.0 Hz), 4.22 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 4.07–4.02 (1H, m), 3.66–3.61 (1H, m), 3.60–3.43 (3H, m), 3.27–3.20 (1H, m), 3.17–3.10 (1H, m), 1.97 (3H, s), 1.89–1.75 (2H, m)； ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 172.6, 171.5, 169.2, 160.2, 157.9, 157.2, 150.9, 136.7, 128.7, 127.4, 125.7, 125.6, 123.4, 122.2, 118.1 (2 $\times$), 107.5, 103.0, 76.0, 70.2, 69.2, 63.6, 52.6, 38.2, 36.6, 29.3, 21.9；ESI-HRMSによる $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_{10}$ の算出値：603.2415、実測値： m/z 603.2405 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(実施例22)

ZA-1-CAコンジュゲート9の合成 (図12)

10

20

30

40

50

5-アセチルアミノ-4-[2,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノ]-6-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-ヒドロキシメチル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-カルボン酸(37)

【0257】

エステル14(500mg、0.83mmol)のTHF(10mL)溶液に、1MのKOH(5mL)を添加した。溶液を室温で1.5時間攪拌し、Dowex 50W×8(H⁺)によって中和し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(20mL)に溶解させ、1MのHClおよびブラインで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して(MeOH/CH₂Cl₂=1:9)、酸37を得た(428mg、90%)。C₂₅H₄₀N₄O₁₁ ; 白色固体、mp 118~120℃; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.28 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=7.6Hz), 8.00 (1H, d, J=4.4Hz), 5.74 (1H, d, J=2.4Hz), 5.08-5.03 (1H, m), 4.32 (1H, d, J=5.6Hz), 4.09-3.89 (4H, m), 3.41 (1H, d, J=8.8Hz), 1.95 (3H, s), 1.41 (9H, s), 1.39 (9H, s), 1.33 (3H, s), 1.26 (3H, s); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 174.1, 171.2, 162.0, 157.3, 152.3, 146.7, 109.2, 106.9, 84.1, 79.9, 77.9, 73.6, 69.6, 67.2, 51.6, 48.3, 28.0 (3×), 27.8 (3×), 26.9, 24.9, 22.7; ESI-HRMS (ネガティブモード)によるC₂₅H₃₉N₄O₁₁の算出値: 571.2615、実測値: m/z 571.2615 [M-H]⁻。

5-アセチルアミノ-4-[2,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノ]-6-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-ヒドロキシメチル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-カルボン酸3-ヒドロキシプロピルエステル(38)

【0258】

酸37(402mg、0.80mmol)のMeOH(5mL)溶液に、KOH(45mg、0.80mmol)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次に減圧下で濃縮して、対応するカリウム塩を得た。塩をDMF(5mL)に溶解させ、次に3-ヨード-1-プロパノール(93μL、1.00mmol)を添加した。50℃で4時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂(20mL)に溶解させ、1MのHClおよびブラインで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して(EtOAc/ヘキサン=1:1~EtOAc/ヘキサン=4:1)、エステル38を得た(285mg、57%)。C₂₈H₄₆N₄O₁₂; 無色固体、mp 86~88℃; TLC (EtOAc/ヘキサン=4:1) R_f=0.48; [α]_D²⁵-23.1(c=1.0, CHCl₃); IR ν_{max} (ニート) 3275、2931、1727、1646、1611、1558、1150 cm⁻¹; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.32 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=7.6Hz), 7.96 (1H, d, J=0.8Hz), 5.76 (1H, d, J=2.0Hz), 5.26 (1H, d, J=4.4Hz), 5.12-5.08 (1H, m), 4.34-4.28 (2H, m), 4.14-4.10 (1H, m), 4.07-3.91 (3H, m), 3.68 (2H, t, J=6.0Hz), 3.47-3.44 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.90-1.87 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.37 (3H, s), 1.31 (3H, s); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 173.9, 162.2, 161.6, 157.5, 152.6, 146.7, 109.1, 107.0, 84.3, 80.0, 7

8.5, 74.0, 69.7, 67.4, 62.7, 59.1, 51.7, 48.3, 31.4, 28.1 (3×), 27.9 (3×), 26.9, 25.1, 22.9; ESI-HRMSによる $C_{28}H_{47}N_4O_{12}$ の算出値: 631.3190、実測値: m/z 631.3187 $[M+H]^+$ 。

化合物 39

【0259】

38 (86 mg、0.14 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に、コーヒー酸のアリルエーテル 18 (39 mg、0.15 mmol)、EDCI (29 mg、0.15 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (18 mg、0.15 mmol) を添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。得られた溶液を、1 M の HCl、飽和 $NaHCO_3$ およびブラインで抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン = 1:4 ~ EtOAc/ヘキサン = 2:3)、化合物 39 を得た (101 mg、85%)。 $C_{43}H_{60}N_4O_{15}$; 浅黄色固体、mp 70 ~ 72 °C; TLC (EtOAc/ヘキサン = 2:3) R_f = 0.24; $[\alpha]^{20}_D$ -18.7 (c = 1.0, $CHCl_3$); IR ν_{max} (ニート) 3311、2979、2930、1724、1646、1607、1253、1153 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.34 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.03 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.22 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.21–5.98 (2H, m), 5.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.39 (2H, dd, J = 17.2, 5.2 Hz), 5.28–5.44 (2H, m), 5.14–5.10 (1H, m), 4.61–4.55 (4H, m), 4.37–4.33 (1H, m), 4.30–4.24 (4H, m), 4.16–4.12 (2H, m), 4.06–3.93 (3H, m), 2.09–2.05 (2H, m), 1.98 (3H, s), 1.47 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.38 (3H, s), 1.32 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.9, 166.9, 162.2, 161.3, 157.5, 152.6, 150.6, 148.5, 146.7, 144.8, 133.0, 132.8, 127.4, 122.7, 117.8, 117.7, 115.4, 113.3, 112.6, 109.0, 106.9, 84.2, 80.0, 78.5, 77.2, 73.9, 69.8, 69.7, 67.4, 62.1, 60.6, 51.8, 48.3, 29.6, 28.1 (3×), 27.9 (3×), 26.9, 25.0, 22.8; ESI-HRMS (ネガティブモード) による $C_{43}H_{59}N_4O_{15}$ の算出値: 803.3351、実測値: m/z 803.3351 $[M-H]^-$ 。

ZA-1-CA コンジュゲート 9

【0260】

化合物 39 (60 mg、0.07 mmol) の無水 THF (4 mL) 溶液に、Pd (PPh_3)₄ (12 mg、0.01 mmol) および モルホリン (0.1 mL、1.4 mmol) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。得られた溶液を、1 M の HCl およびブラインで抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した (MeOH/ CH_2Cl_2 = 1:20 ~ MeOH/ CH_2Cl_2 = 1:9)。残渣を、 CH_2Cl_2 (2 mL) および TFA (2 mL) に溶解させた。室温で 3 時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を Et₂O と研和し、遠心分離して、ZA-1-CA コンジュゲート 9 を得た (23 mg、61%)。 $C_{24}H_{32}N_4O_{11}$; オレンジ色の固体、mp 135 ~ 137 °C; $[\alpha]^{20}_D$ +6.6 (c = 1.0, H_2O); IR ν_{max} (ニート) 3414、1675、1636、1276、1203、1185、1141 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 7.55 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J=8.0, 2.0 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.25 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.90 (1H, d, J=2.4 Hz), 4.35–4.19 (6H, m), 3.88–3.81 (2H, m), 3.71–3.67 (3H, m), 2.11–2.07 (2H, m), 1.99 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 174.6, 169.3, 163.4, 159.0, 149.8, 147.3, 147.0, 146.6, 127.8, 123.2, 116.7, 115.3, 115.0, 109.0, 78.1, 71.5, 70.3, 64.8, 63.5, 62.1, 51.5, 50.0, 29.2, 22.8; ESI-HRMSによるC₂₄H₃₃N₄O₁₁の算出値: 553.2146、実測値: m/z 553.2150 [M+H]⁺。

10

(実施例23)

ZA-1-MCAコンジュゲート10の合成 (図13)

化合物40

【0261】

アルコール38 (40 mg、0.06 mmol) のCH₂Cl₂ (3 mL) 溶液に、(3, 4-メチレンジオキシ) 桂皮酸 (MCA、13 mg、0.07 mmol)、EDCI (13 mg、0.07 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (9 mg、0.07 mmol) を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。得られた溶液を、1 MのHCl、飽和NaHCO₃ およびブラインで抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン=1:4~EtOAc/ヘキサン=2:3)、化合物40を得た (43 mg、84%)。C₃₈H₅₂N₄O₁₅; 淡黄色固体、mp 73~75 °C; TLC (EtOAc/ヘキサン=1:1) R_f=0.20; [α]_D²⁰ -17.3 (c=1.0, CHCl₃); IR_{max} (ニート) 2924、1723、1646、1607、1250、1154、1127 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.34 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.95 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.55 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.00 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.22 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.97 (2H, s), 5.77 (1H, d, J=1.6 Hz), 5.27 (1H, br), 5.13–5.09 (1H, m), 4.38–4.32 (1H, m), 4.29–4.25 (3H, m), 4.21–4.13 (2H, m), 4.06–3.90 (3H, m), 2.09–2.05 (2H, m), 1.98 (3H, s), 1.48 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.39 (3H, s), 1.33 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 166.9, 162.3, 161.4, 157.6, 152.6, 149.6, 148.3, 146.8, 144.7, 128.7, 124.4, 115.7, 109.1, 108.5, 106.9, 106.5, 101.5, 84.3, 80.1, 78.6, 74.0, 69.8, 67.5, 62.2, 60.8, 51.9, 48.4, 29.7, 28.2 (3×), 28.0 (3×), 27.0, 25.1, 22.9; ESI-HRMS (ネガティブモード) によるC₃₈H₅₁N₄O₁₅の算出値: 803.3351、実測値: m/z 803.3351 [M-H]⁻。

20

30

40

ZA-1-MCAコンジュゲート10

【0262】

化合物40 (48 mg、0.06 mmol) のCH₂Cl₂ (2 mL) 溶液に、TFA

50

(2 mL) を添加した。室温で3時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を Et₂O と研和し、遠心分離して、Z A-1-M C A コンジュゲート 10 を得た (21 mg、62%)。C₂₅H₃₂N₄O₁₁；白色固体、mp 130~132℃；[α]¹⁹_D+17.2 (c=0.5、CH₃OH)；IR ν_{max} (ニート) 3395、1682、1634、1253、1203、1040 cm⁻¹；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.61 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.17 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.0, 2.0 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.37 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.00 (2H, s), 5.89 (1H, d, J=2.8 Hz), 4.47-4.19 (7H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.71-3.67 (2H, m), 2.11 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.01 (3H, s)；¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 173.6, 168.1, 162.5, 158.1, 150.6, 149.2, 145.7, 145.6, 131.5, 129.3, 125.1, 115.6, 108.7, 107.9, 106.7, 102.3, 77.2, 70.5, 69.5, 63.9, 62.5, 61.2, 50.6, 28.3, 21.8；ESI-HRMS による C₂₅H₃₃N₄O₁₁ の算出値：565.2146、実測値：m/z 565.2144 [M+H]⁺。

(実施例 24)

Z A-1-M E コンジュゲート 11 の合成 (図 14)

化合物 41

【0263】

38 (100 mg、0.16 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に、メサラジンのアリルエーテル 22 (47 mg、0.16 mmol)、EDCI (31 mg、0.16 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (18 mg、0.16 mmol) を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。得られた溶液を、1 M の HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン=1:4~EtOAc/ヘキサン=2:3)、エステル 41 を得た (98 mg、70%)。C₄₃H₆₃N₅O₁₆；浅黄色固体、mp 82~84℃；TLC (EtOAc/ヘキサン=1:1) R_f=0.18；[α]²⁰_D-21.0 (c=1.0、CHCl₃)；IR ν_{max} (ニート) 3312、2978、2927、1725、1646、1248、1231、1155 cm⁻¹；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.32 (1H, s), 8.55 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.61 (1H, s), 7.58 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.87 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.69 (1H, s), 6.07-5.95 (1H, m), 5.73 (1H, d, J=2.4 Hz), 5.41 (2H, dd, J=16.8, 1.0 Hz), 5.25-5.21 (2H, m), 5.10-5.01 (1H, m), 4.54 (2H, d, J=5.2 Hz), 4.38-4.29 (4H, m), 4.16-3.91 (2H, m), 3.48-3.44 (2H, m), 2.14-2.07 (2H, m), 1.98 (3H, s), 1.47 (9H, s), 1.46 (18H, s), 1.39 (3H, s), 1.32 (3H, s)；¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.9, 165.7, 162.3, 161.3, 157.5, 154.1, 153.2, 152.6, 146.5, 132.9, 131.4, 131.0, 120.6, 117.7, 114.6, 114.0, 109.1, 107.1, 84.3, 80.1, 78.5, 77.2, 74.0, 71.2, 70.1, 69.8, 67.4, 62.4, 61.5, 51.5, 48.3, 36.6, 29.6, 28.3 (3×), 28.2 (3×), 28.0 (3

×), 27.0, 25.1, 22.9; ESI-HRMS (ネガティブモード) による $C_{43}H_{62}N_5O_{16}$ の算出値: 904.4192、実測値: m/z 904.4214 $[M-H]^-$ 。

ZA-1-MEコンジュゲート11

【0264】

化合物41 (34 mg、0.04 mmol) の無水THF (3 mL) 溶液に、Pd (PPh₃)₄ (12 mg、0.01 mmol) およびモルホリン (0.1 mL、1.4 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。得られた溶液を、1 MのHClおよびブラインで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した (MeOH/CH₂Cl₂ = 1:20 ~ MeOH/CH₂Cl₂ = 1:9)。残渣を、CH₂Cl₂ (2 mL) およびTFA (2 mL) に溶解させた。室温で3時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣をEt₂Oと研和し、遠心分離して、ZA-1-MEコンジュゲート11を得た (23 mg、62%)。C₂₂H₃₁N₅O₁₀; 黄色固体、mp 126 ~ 128 °C; $[\alpha]_D^{18} +18.6$ (c = 0.25, CH₃OH); IR ν_{max} (ニート) 3422、1677、1493、1204、1137 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 5.86 (1H, d, J = 2.8 Hz), 4.53–4.38 (6H, m), 4.20–4.16 (1H, m), 3.89–3.80 (2H, m), 3.71–3.66 (3H, m), 2.21 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.00 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 173.7, 172.1, 169.5, 162.4, 160.0, 158.1, 145.7, 129.1, 122.2, 119.3, 113.4, 108.1, 77.3, 70.6, 69.4, 64.1, 63.9, 62.8, 62.5, 50.6, 28.1, 21.8; ESI-HRMS による C₂₂H₃₂N₅O₁₀ の算出値: 526.2149、実測値: m/z 526.2146 $[M+H]^+$ 。

(実施例25)

ZA-1-HNAPコンジュゲート12の合成 (図15)

化合物42

【0265】

アルコール38 (117 mg、0.19 mmol) のCH₂Cl₂ (3 mL) 溶液に、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸のアリルエーテル25 (43 mg、0.19 mmol)、EDCI (36 mg、0.19 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (21 mg、0.19 mmol) を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。得られた溶液を、1 MのHCl、飽和NaHCO₃ およびブラインで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン = 1:4 ~ EtOAc/ヘキサン = 2:3)、化合物42を得た (105 mg、68%)。C₄₂H₅₆N₄O₁₄; 浅黄色泡状物質; TLC (EtOAc/ヘキサン = 2:3) R_f = 0.22; $[\alpha]_D^{19} -25.5$ (c = 1.0, CHCl₃); IR ν_{max} (ニート) 2980、2930、1726、1647、1607、1565、1369、1250、1152、1129 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.32 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.94 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58–7.47 (3H, m), 6.21–6.11 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.45 (1H, dd, J = 17.2, 1.2 Hz), 5.27 (2H, d, J = 11.6 Hz), 5.09–5.04 (1H, m), 4.61 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.45–4.42 (2H, m), 4.38–4.33 (3H, m), 4.16–4

. 01 (3H, m), 3.97–3.91 (2H, m), 3.47–3.44 (1H, m), 2.18–2.14 (2H, m), 1.97 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.37 (3H, s), 1.31 (3H, s); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 173.9, 165.9, 162.2, 161.2, 157.5, 156.9, 152.6, 146.7, 136.6, 133.6, 128.7, 128.3, 127.8, 126.5, 126.4, 123.6, 119.5, 117.6, 109.0, 106.8, 84.2, 80.0, 78.5, 76.5, 73.9, 69.7, 67.4, 62.3, 61.5, 60.3, 51.9, 48.3, 28.1 (3 $\times$), 27.9 (3 $\times$), 26.9, 25.0, 22.9, 14.1; ESI-HRMSによる $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_{14}$ の算出値: 841.3871、実測値: m/z 841.3907 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

ZA-1-HNAPコンジュゲート12

【0266】

化合物42 (65mg、0.08mmol)の無水THF (4mL)溶液に、Pd(PPh_3)₄ (12mg、0.01mmol)およびモルホリン (0.1mL、1.4mmol)を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。得られた溶液を、1MのHClおよびブラインで抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した (EtOAc/ヘキサン=1:4~EtOAc/ヘキサン=1:1)。残渣を、 CH_2Cl_2 (2mL)およびTFA (2mL)に溶解させた。室温で3時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を Et_2O と研和し、遠心分離して、ZA-1-HNAPコンジュゲート12を得た (33mg、75%)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{10}$; 淡黄色固体、mp 120~122 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} +19.3$ ($c=1.0$, MeOH); UV-vis (MeOH) λ_{max} 316nm ($\epsilon=5340$)、260nm ($\epsilon=28990$); UV-vis (PBS) λ_{max} 316nm ($\epsilon=4180$)、260nm ($\epsilon=4420$); IR ν_{max} (ニート) 3422、1719、1663、1638、1253、1203、1139、1090 cm^{-1} ; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.35 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.63 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.89 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 4.54–4.51 (2H, m), 4.46–4.41 (4H, m), 4.23–4.18 (1H, m), 3.89–3.81 (2H, m), 3.72–3.67 (2H, m), 2.26–2.20 (2H, m), 2.00 (3H, s); ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) δ 173.5, 171.3, 162.4, 161.0, 158.0, 145.6, 137.8, 129.8, 127.8, 126.1, 125.0, 124.3, 123.6, 119.0, 108.0, 105.7, 77.1, 70.5, 69.3, 63.8, 62.5, 62.3, 50.4, 47.9, 28.1, 21.7; ESI-HRMSによる $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_{10}$ の算出値: 561.2197、実測値: m/z 561.2194 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

30

40

(実施例26)

ZA-7-Napコンジュゲート43の合成 (図19)

5-アセチルアミノ-4-[2,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノ]-6-[(2,2-ジメチルー[1,3]ジオキソラン-4-イル)-(4-ニトロフェノキシ)カルボニルオキシ)メチル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-カルボン酸エチルエステル (15a)

【0267】

メチルエステル13a、エチルエステルの対応物13を、報告されている手順 (Cha

50

ndler, M. ら、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 巻、1995年、1173頁)に従って調製した。13aをメタノール中NaOMeでけん化し、その後、2, 2-ジメトキシプロパンを用いる酸触媒型のアセタール化によって化合物14aを得、それを無水ピリジン中で4-ニトロフェニルクロロホルメートおよび4-ジメチルアミノピリジンで処理して、カーボネート15aを全収率36%で得た。

カルバメート化合物53

【0268】

ナプロキセン(100mg、0.43mmol)のCH₂Cl₂(2mL)溶液に、EDCI(92mg、0.48mmol)およびDMAP(63mg、0.52mmol)を添加した。5分後、3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-プロパノール(91mg、0.52mmol)を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を、1MのHCl、飽和NaHCO₃およびブラインで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して(EtOAc/ヘキサン、1:2)、エステル生成物を得た(93mg、55%)。C₂₂H₂₉NO₅; TLC(EtOAc/ヘキサン、1:2)R_f=0.38; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.68(2H, d, J=8.1Hz), 7.64(1H, s), 7.38(1H, dd, J=8.6, 1.6Hz), 7.12(1H, dd, J=8.5, 2.1Hz), 7.09(2H, d, J=2.1Hz), 4.62(1H, br, NH), 4.13-4.09(2H, m), 3.89(3H, s), 3.83(1H, q, J=7.32Hz), 3.04(2H, m), 1.76-1.69(2H, m), 1.56(3H, d, J=7.1Hz), 1.40(9H, s); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 174.7, 157.6, 155.8, 135.6, 133.7, 129.2, 128.9, 127.1, 126.1, 125.8, 119.0, 105.6, 79.1, 62.2, 55.2, 45.4, 37.2, 29.0, 28.3, 18.4; HRMSによるC₂₂H₃₀NO₅の算出値:388.2124、実測値:m/z 388.2125 [M+H]⁺。

【0269】

先の通り調製した生成物(69mg、0.18mmol)を、CH₂Cl₂(4mL)中トリフルオロ酢酸(1.5mL)で15分間処理し、次に減圧下で濃縮して、ナプロキセン3-アミノプロピルエステルを得た。この化合物をCH₃CN(7mL)に溶解させ、15a(112mg、0.15mmol)およびEt₃N(0.080mL、0.59mmol)を添加した。混合物を室温で12時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して(EtOAc/ヘキサン、1:2~2:1)、カルバメート生成物53を得た(119mg、90%)。C₄₄H₆₁N₅O₁₅; 黄色油; TLC(EtOAc:ヘキサン=2:1)R_f=0.38; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 11.36(1H, s), 8.41(1H, d, J=8.4Hz), 7.68(2H, dd, J=8.7, 3.4Hz), 7.63(1H, s), 7.36(1H, d, J=8.7Hz), 7.11-7.09(2H, m), 6.11(1H, d, J=9.4Hz), 5.85(1H, d, J=1.6Hz), 5.21-5.14(2H, m), 4.91(1H, t, J=6.4Hz), 4.34-4.30(2H, m), 4.14-4.08(3H, m), 4.06-4.02(1H, m), 3.97-3.94(1H, m), 3.88(3H, s), 3.82(1H, q, J=7.0Hz), 3.75(3H, s), 3.13-3.01(2H, m), 1.84(3H, s), 1.79-1.71(2H, m), 1.53(3H, d, J=7.1Hz), 1.45(18H, s), 1.33(3H, s), 1.32(3H, s); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ 174.7, 170.7, 162.

9, 161.9, 157.6, 157.0, 155.5, 152.7, 145.3, 135.6, 133.6, 129.3, 128.9, 127.2, 126.1, 125.9, 118.9, 109.8, 108.9, 105.6, 83.7, 79.6, 77.5, 74.6, 69.7, 65.9, 62.2, 55.3, 52.3, 48.8, 48.3, 45.4, 37.9, 28.7, 28.2, 28.0, 26.5, 25.4, 23.0, 18.4; HRMSによる $C_{44}H_{62}N_5O_{15}$ の算出値: 900.4242、実測値: m/z 900.4245 $[M+H]^+$ 。

ZA-7-Nap43

【0270】

10

化合物53 (101mg、0.112mmol)のTHF/MeOH (1:1、6mL)および1Mの K_2CO_3 水溶液 (6mL)溶液を、室温で7時間攪拌した。混合物をDowex 50W×8によって中和し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (2.5mL)に溶解させ、TFA (0.5mL)を添加した。室温で30分間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をRP-18逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し (MeOH/ H_2O 、20:80~80:20)、凍結乾燥させて、ZA-7-Nap43を得た (72mg、72%)。生成物の純度は、HPLCによりHC-C18カラム (Agilent、 4.6×250 mm、 $5 \mu m$)、 $t_R = 18.5$ 分 (MeOH/ H_2O 、30分で40%~100%の勾配、1mL/分)で示される通り、96%であった。 $C_{30}H_{39}N_5O_{11}$; 白色固体; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.74-7.71 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 5.88 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.97 (1H, dd, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 9.9, 2.2$ Hz), 4.39 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 4.19-4.10 (3H, m), 4.02-3.97 (1H, m), 3.92-3.87 (4H, m), 3.62 (1H, dd, $J = 11.9, 2.8$ Hz), 3.47 (1H, dd, $J = 11.9, 5.9$ Hz), 3.12-3.00 (2H, m), 1.90 (3H, s), 1.79-1.72 (2H, m), 1.54 (3H, d, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) δ 176.7, 173.7, 166.0, 157.2, 156.6, 146.4, 135.8, 133.6, 129.4, 128.8, 127.4, 126.3, 125.9, 118.7, 108.1, 106.0, 75.8, 69.8, 68.9, 63.1, 62.6, 57.4, 55.1, 51.6, 47.3, 45.2, 37.5, 28.0, 22.0, 17.7; HRMSによる $C_{30}H_{40}N_5O_{11}$ の算出値: 646.2724、実測値: m/z 646.2722 $[M+H]^+$ 。

20

30

(実施例27)

ZA-7-Ibuコンジュゲート44の合成 (図20)

40

カルバメート化合物55

【0271】

(S)-(+) -イブプロフェン (102mg、0.49mmol)の CH_2Cl_2 (2.5mL)溶液に、EDCI (124mg、0.65mmol)およびDMAP (79mg、0.65mmol)を添加した。5分後、3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-1-プロパノール (93mg、0.53mmol)を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を、1MのHCl、飽和 $NaHCO_3$ およびブラインで抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン=3:1)、エステル生成物を得た (127mg、72%)。 $C_{21}H_{33}NO_4$; TLC (EtOAc:ヘキサン=1:

50

3) $R_f = 0.63$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.67 (1H, br), 4.08 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.65 (1H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.01–3.00 (2H, m), 2.41 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.84–1.77 (1H, m), 1.74–1.68 (2H, m), 1.45 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.40 (9H, s), 0.86 (6H, d, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.7, 155.8, 140.5, 137.6, 129.3, 127.0, 79.0, 62.1, 45.0, 44.9, 37.2, 30.1, 28.9, 28.3, 22.3, 18.2.

10

【0272】

先の通り調製した生成物 (123.4 mg、0.34 mmol) を、 CH_2Cl_2 (4 mL) 中トリフルオロ酢酸 (1 mL) で20分間処理し、次に減圧下で濃縮して、イブプロフェン誘導体54を得た。

ZA-7-Ibuコンジュゲート44

【0273】

化合物54を CH_3CN (10 mL) に溶解させ、15a (232 mg、0.31 mmol) および Et_3N (0.180 mL、1.34 mmol) を添加した。混合物を室温で12時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc / ヘキサン、2:3 ~ 1:1)、カルバメート生成物55を得た (160 mg、60%)。 $\text{C}_{43}\text{H}_{65}\text{N}_5\text{O}_{14}$; 白色泡状物質; TLC (EtOAc : ヘキサン、1:1) $R_f = 0.37$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.34 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.14 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 5.19–5.13 (2H, m), 4.93 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.33–4.28 (2H, m), 4.13–4.04 (4H, m), 3.98–3.94 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.64 (1H, q, $J = 7.4$ Hz), 3.11–2.99 (2H, m), 2.39 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 1.84 (3H, s), 1.82–1.69 (3H, m), 1.43–1.42 (21H, m), 1.32 (3H, s), 1.30 (3H, s), 0.84 (6H, d, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 170.6, 162.9, 161.9, 156.9, 155.4, 152.6, 145.2, 140.4, 137.6, 129.3, 127.0, 109.8, 108.8, 83.6, 79.5, 77.5, 74.6, 69.6, 65.9, 62.0, 52.3, 48.8, 48.2, 45.0, 44.9, 37.8, 30.1, 28.6, 28.2, 28.0, 26.5, 25.3, 23.0, 22.3, 18.3; HRMSによる $\text{C}_{43}\text{H}_{66}\text{N}_5\text{O}_{14}$ の算出値: 876.4606、実測値: m/z 876.4605 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

30

40

(実施例28)

ZA-9-Napコンジュゲート45の合成 (図21)

【0274】

化合物13 (2455 mg、3.58 mmol) を、無水 EtOH (15 mL) 中 NaOEt (194.5 mg、2.86 mmol) で室温において1時間処理した。混合物をDowex 50W×8 (H^+) によって中和し、濾過し、減圧下で濃縮して、脱アセチル化生成物の固体56を得た。

【0275】

50

Et₃N (17.3 mg、0.17 mmol) および HBTU (81.2 mg、0.21 mmol) を、ナプロキセン (32 mg、0.13 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (7 mL) 溶液に添加した。5 分後、先の通り調製した化合物 56 (96 mg、0.17 mmol) および Et₃N (17.3 mg、0.17 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (3 mL) 溶液を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc と飽和 NaHCO₃ (水溶液) に分けた。有機層を飽和 NaHCO₃ (水溶液) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン/EtOAc = 1 : 1)、化合物 57 を得た。C₃₈H₅₂N₄O₁₃; 白色固体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.29 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.70–7.64 (3H, m), 7.39–7.36 (1H, m), 7.13–7.08 (2H, m), 5.72 (1H, d, J = 1.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 2.2 Hz), 5.08–5.03 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 5.8 Hz), 4.27–4.04 (5H, m), 3.93–3.81 (6H, m), 3.47–3.44 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.62–1.57 (3H, m), 1.53–1.47 (18H, m), 1.27–1.20 (3H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.2, 173.9, 162.3, 161.4, 157.7, 157.5, 152.6, 146.7, 135.6, 133.7, 129.3, 128.9, 127.2, 127.2, 126.0, 125.9, 119.0, 106.7, 105.6, 84.3, 79.9, 78.1, 68.8, 68.6, 67.5, 61.6, 55.3, 51.8, 48.4, 45.4, 29.7, 28.2, 28.0, 22.8, 18.6, 18.3, 16.4, 14.0; ESI-HRMS による C₃₈H₅₃N₄O₁₃ の算出値: 773.3609、実測値: m/z 773.3594 [M+H]⁺。

【0276】

ZA-7-Nap 43 の調製と類似の手順によって、化合物 53 の THF 溶液を、1 M の K₂CO₃ 水溶液で室温において処理して、ZA-9-Nap 45 を得た。

(実施例 29)

ZA-G-Nap コンジュゲート 46 の合成 (図 22)

化合物 60

【0277】

S-メチルイソチオ尿素ヘミ硫酸塩 (1085 mg、7.80 mmol) および NaHCO₃ (655 mg、7.80 mmol) の H₂O (15 mL) および THF (15 mL) 溶液に、(Boc)₂O (1283 mg、5.88 mmol) を滴加した。混合物を室温においてアルゴン下で 14 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、EtOAc と H₂O に分けた。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン = 1 : 4)、tert-ブチル [イミノ (メチルチオ) メチル] カルバメート生成物を得た (1104 mg、99%)。C₇H₁₄N₂O₂S; 白色固体; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.39 (3H, s), 1.45 (9H, s); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 172.3, 160.4, 79.1, 27.5, 12.7; HRMS (ESI) による C₇H₁₅N₂O₂S の算出値: 191.0854、実測値: m/z 191.0848 [M+H]⁺。

【0278】

ナプロキセン (115 mg、0.50 mmol) の無水 DMF (5 mL) 溶液に、先の通り調製した化合物 (114 mg、0.6 mmol)、HBTU (247 mg、0.65 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (130 μL、0.75 mmol) を添加した。混合物を室温においてアルゴン下で 14 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣

をEtOAcで希釈し、1MのHCl（水溶液）、飽和NaHCO₃（水溶液）およびブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して（EtOAc／ヘキサン＝1：9）、所望の生成物60を得た（169mg、84%）。C₂₁H₂₆N₂O₄S；無色油；¹H NMR（CDCl₃，400MHz）δ 12.31（0.5H，s），12.19（0.45H，s），7.69（3H，m），7.38（1H，br），7.15－7.07（2H，m），4.02－3.90（1H，br），3.87（3H，s），2.30（3H，s），1.62（3H，d，J＝6.8Hz），1.37（9H，br）；HRMS（ESI）によるC₂₁H₂₇N₂O₄Sの算出値：403.1692、実測値：m/z 403.1700 [M+H]⁺。

10

化合物61

【0279】

アジド59（192mg、0.42mmol）のMeOH（10mL）溶液に、リンダー触媒（96mg）を添加した。混合物を室温において水素雰囲気下で14時間撹拌した。混合物をセライトパッドを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂（5mL）に溶解させ、化合物60（169mg、0.42mmol）、HgCl₂（125mg、0.46mmol）およびEt₃N（64μL、0.46mmol）を添加した。混合物を室温においてアルゴン下で6時間撹拌し、セライトパッドを介して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、1MのHCl（水溶液）、飽和NaHCO₃（水溶液）およびブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して（EtOAc／ヘキサン、1：1～7：3）、生成物61を得た（293mg、88%）。C₃₈H₄₈N₄O₁₄；無色油；¹H NMR（CDCl₃，400MHz）δ 12.24（0.6H，s），11.97（0.4H，s），8.98（0.6H，d，J＝8.4Hz），8.39（0.4H，d，J＝7.2Hz），7.77－7.62（3H，m），7.46（0.4H，d，J＝8.4Hz），7.33（0.6H，d，J＝8.4Hz），7.18－7.07（2H，m），6.12（0.6H，d，J＝8.8Hz），5.87－5.78（0.4H，m），5.42－5.37（0.6H，m），5.30－5.23（1H，m），5.23－5.18（0.4H，m），5.09－4.97（1H，m），4.69－4.59（1H，m），4.29－4.05（3H，m），3.95－3.82（3H，m），3.82－3.66（4H，m），2.18－1.97（9H，m），1.89－1.78（3H，m），1.62－1.52（3H，m），1.43－1.28（9H，m）；HRMS（ESI）によるC₃₈H₄₉N₄O₁₄の算出値：785.3245、実測値：m/z 782.3236 [M+H]⁺。

20

30

ZA-G-Nap46

【0280】

化合物61（33mg、0.042mmol）のCH₂Cl₂（1mL）溶液に、TFA（1mL）を添加した。混合物を室温で1時間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣をTHF（2mL）に溶解させ、1MのKOH（水溶液）（2mL）を添加した。混合物を室温で30分間撹拌し、TFAを添加することによって酸性にし、減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して（RP-18；H₂O中0～100%のMeOH）、ZA-G-Nap46を得た（21mg、93%）。C₂₆H₃₂N₄O₉；白色固体；¹H NMR（D₂O，400MHz）δ 7.69（3H，m），7.36（1H，br），7.21－7.05（2H，m），5.52（1H，m），4.56－4.46（1H，m），4.40－4.31（1H，m），4.31－4.21（1H，m），4.02－3.76（6H，m），3.68－3.55（2H，m），1.87（3H，s），1.51（3H，d，J＝5.2Hz）；HRMS（ESI）によるC₂₆H₃₃N

40

50

${}^4\text{O}_9$ の算出値：545.2248、実測値： m/z 545.2249 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(実施例30)

ZA-G-Ibuコンジュゲート47の合成(図23)

化合物62

【0281】

(S)-イブプロフェン(103mg、0.50mmol)の無水DMF(5mL)溶液に、HBTU(247mg、0.65mmol)、DIEA(130 μ L、0.75mmol)および化合物tert-ブチル[イミノ(メチルチオ)メチル]カルバメート(114mg、0.6mmol)を添加した。混合物を室温においてアルゴン下で14時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、1MのHCl(水溶液)、飽和NaHCO₃(水溶液)およびブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して(EtOAc/ヘキサン=1:49)、所望の生成物62を得た(153mg、80%)。C₂₀H₃₀N₂O₃S; 無色油; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 12.20 (1H, s), 7.19 (2H, d, J=7.6Hz), 7.08 (2H, d, J=6.0Hz), 3.69 (1H, br), 4.41 (2H, d, J=7.2Hz), 2.29 (3H, s), 1.81 (1H, sep, J=6.8Hz), 1.50 (3H, d, J=7.2Hz), 1.42 (9H, s), 0.86 (6H, d, J=6.4Hz); HRMS (ESI)によるC₂₀H₃₁N₂O₃Sの算出値: 379.2055、実測値: m/z 379.2060 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物63

【0282】

アジド59(183mg、0.40mmol)のMeOH(5mL)溶液に、リンドラ触媒(91mg)を添加した。混合物を室温において水素雰囲気下で14時間攪拌した。得られた混合物をセライトパッドを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(5mL)に溶解させ、化合物62(153mg、0.40mmol)、HgCl₂(119mg、0.44mmol)およびEt₃N(61 μ L、0.44mmol)を添加した。混合物を室温においてアルゴン下で6時間攪拌し、セライトパッドを介して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、1MのHCl(水溶液)、飽和NaHCO₃(水溶液)およびブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して(EtOAc/ヘキサン、1:1~7:3)、生成物63を得た(259mg、85%)。C₃₇H₅₂N₄O₁₃; 無色油; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 12.12 (0.6H, s), 11.97 (0.4H, s), 9.01 (0.6H, d, J=8.4Hz), 8.40 (0.4H, d, J=8.4Hz), 7.22 (0.4H, d, J=8.4Hz), 7.16 (0.6H, d, J=8.0Hz), 7.09 (1H, d, J=8.0Hz), 6.00 (0.6H, d, J=8.4Hz), 5.88-5.82 (0.4H, m), 5.42-5.37 (0.6H, m), 5.32-5.22 (1.4H, m), 5.13-4.97 (1H, m), 4.67-4.58 (1H, m), 4.27-4.08 (3H, m), 3.80-3.71 (3H, m), 3.67-3.55 (1H, m), 2.50-2.35 (2H, m), 2.02-1.98 (9H, m), 1.88-1.75 (3H, m), 1.55-1.31 (13H, m), 0.92-0.78 (6H, m); HRMS (ESI)によるC₃₇H₅₃N₄O₁₃の算出値: 761.3609、実測値: m/z 761.3613 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

ZA-G-Ibu47

【0283】

化合物63(28mg、0.037mmol)のCH₂Cl₂(1mL)溶液に、TF

A (1 mL) を添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を THF (2 mL) に溶解させ、1 M の KOH (水溶液) (2 mL) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、TFA を添加することによって酸性にし、減圧下で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して (RP-18; H₂O 中 0~100% の MeOH)、ZAG-Ibu47 を得た (18 mg、95%)。C₂₅H₃₆N₄O₈; 無色油; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.25 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.12 (2H, d, J=7.6 Hz), 5.59 (1H, m), 4.62-4.52 (1H, m), 4.41-4.32 (1H, m), 4.32-4.20 (1H, m), 3.92-3.75 (3H, m), 3.71-3.58 (2H, m), 2.44 (2H, d, J=7.2 Hz), 1.93 (3H, s), 1.89-1.79 (1H, m), 1.46 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.88 (6H, d, J=6.8 Hz); HRMS (ESI) による C₂₅H₃₇N₄O₈ の算出値: 521.2611、実測値: m/z 521.2612 [M+H]⁺。

(実施例 31)

OS-1-CA コンジュゲート 48 の合成 (図 24)

化合物 46

【0284】

オセルタミビルカルボン酸 N-Boc 誘導体 (64、60 mg、0.16 mmol) の MeOH (0.5 mL) 溶液に、KOH (6.87 mg、0.17 mmol) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を DMF (0.5 mL) に溶解させ、次に 3-ヨード-1-プロパノール (17 mL、0.19 mmol) を添加した。50℃ で 4 時間攪拌した後、混合物を減圧下で蒸発させた。残渣を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解させ、1 M の HCl およびブラインで抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン、2:1)、化合物 65 を得た (50 mg、72%)。C₂₂H₃₈N₂O₇; 白色固体; mp 93~95℃; TLC (EtOAc/n-ヘキサン、2:1) R_f=0.31; [α]_D²²=−81.9 (c=1.0、CH₂Cl₂); IR (film) 3309、2964、2935、2878、1686、1536、1458、1392、1368、1295、1255、1172、1057 cm^{−1}; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.77 (1H, s), 5.88 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.11 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.28-4.31 (2H, m), 4.01-4.08 (1H, m), 3.95 (1H, d, J=7.2 Hz), 3.73-3.82 (1H, m), 3.70 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.30-3.34 (1H, m), 2.72 (1H, dd, J=17.6, 5.2 Hz), 2.26 (1H, dd, J=18.0, 10.0 Hz), 1.97 (3H, s), 1.87-1.93 (2H, m), 1.47-1.57 (4H, m), 1.41 (9H, s), 0.85-0.91 (6H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 165.9, 156.2, 138.1, 128.8, 82.3, 79.5, 75.8, 61.8, 58.6, 54.6, 49.3, 31.5, 30.9, 28.4 (3×), 26.2, 25.7, 23.3, 9.7, 9.3; HRMS による C₂₂H₃₉N₂O₇ の算出値: 443.2757、実測値: m/z 443.2753 [M+H]⁺。

化合物 66

【0285】

コーヒー酸のアリルエーテル 18 (70 mg、0.27 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (2.3 mL) 溶液に、NEt₃ (1.0 mL、0.69 mmol)、O-ベンゾトリアゾール-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU、103 mg、0.27 mmol) および DMA P (触媒量) を添加した。混

化合物を室温で30分間攪拌し、アルコール化合物46 (100mg、0.23mmol) を添加した。混合物を室温でさらに3時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによってシリカゲルカラムで精製して (EtOAc/ヘキサン、3:1)、カップリング生成物47を得た (93mg、60%)。C₃₇H₅₂N₂O₁₀; 淡黄色固体; TLC (EtOAc/ヘキサン、3:1) R_f=0.57; [α]_D²⁵=−87.2 (c=1、CH₂Cl₂); IR (film) 3443、2966、1876、1714、1658、1514、1458、1426、1368、1295、1257、1167、1016 cm^{−1}; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.58 (1H, d, J=16.0Hz), 7.07 (2H, s), 6.86 (1H, d, J=8.8Hz), 6.79 (2H, s), 6.24 (1H, d, J=16.0Hz), 6.00–6.10 (2H, m), 5.39–5.44 (2H, m), 5.29 (2H, d, J=10.8Hz), 5.04 (1H, d, J=8.8Hz), 4.59–4.63 (4H, m), 4.27 (4H, t, J=6.4Hz), 4.02–4.09 (1H, m), 3.83 (1H, br), 3.77–3.83 (1H, m), 3.31–3.34 (1H, m), 2.74 (1H, dd, J=18.4, 6.0Hz), 2.25–2.32 (1H, m), 2.08 (2H, t, J=6.0Hz), 1.97 (3H, s), 1.47–1.54 (4H, m), 1.41 (9H, s), 0.85–0.91 (6H, m); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 170.5, 166.7, 165.5, 156.1, 150.4, 148.2, 144.7, 138.0, 132.8, 132.6, 128.8, 127.2, 122.5, 117.8, 117.7, 115.3, 113.2, 112.4, 82.1, 79.4, 75.7, 69.8, 69.6, 61.5, 60.8, 54.4, 49.1, 30.9, 28.3 (3×), 28.1, 26.1, 25.7, 23.3, 9.6, 9.3; HRMSによるC₃₇H₅₃N₂O₁₀の算出値: 685.3700、実測値: m/z 685.3725 [M+H]⁺。

OS-1-CAコンジュゲート48

【0286】

化合物66 (50mg、0.07mmol) の無水THF (2mL) 溶液に、Pd (PPh₃)₄ (23mg、0.02mmol) およびモルホリン (2mL) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、次に1MのHClおよびブラインで抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによってシリカゲルカラムで精製した (EtOAc/ヘキサン、2:1)。残渣を、CH₂Cl₂ (2mL) およびTFA (2mL) に溶解させた。室温で3時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (MeOH/H₂O、0:10~10:0)、OS-1-CAコンジュゲート48を得た (25mg、70%)。C₂₆H₃₆N₂O₈; 白色粉末; TLC (2-プロパノール/H₂O/NH₄OH、10:2:3) R_f=0.78; [α]_D²⁴=−28.0 (c=1、MeOH); IR (film) 3263、2966、2936、2878、1679、1600、1523、1443、1374、1272、1249、1201、1182、1135 cm^{−1}; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 7.53 (1H, d, J=15.6Hz), 7.03 (1H, d, J=2.0Hz), 6.94 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 6.86 (1H, d, J=2.0Hz), 6.78 (1H, d, J=8.0Hz), 6.25 (1H, d, J=15.6Hz), 4.24–4.35 (4H, m), 4.21 (1H, d, J=8.0Hz), 3.94–3.99 (1H, m), 3.49–3.56 (1H, m), 3.39–3.44 (1H, m), 2.94 (1H, dd, J=17.6, 5.6Hz), 2.47 (1H, tt, J=10.4, 2.8Hz), 2.07–2.

1.3 (2H, m), 2.04 (3H, s), 1.47–1.57 (4H, m), 0.92 (3H, t, $J=6.4$ Hz), 0.88 (3H, t, $J=7.6$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.0, 169.3, 166.9, 149.8, 147.3, 147.0, 139.5, 128.4, 127.8, 123.2, 116.7, 115.4, 115.0, 83.9, 75.8, 63.3, 62.3, 54.4, 50.8, 29.6, 29.3, 27.3, 26.8, 23.3, 10.0, 9.7; HRMSによる $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8$ の算出値: 505.2550、実測値: m/z 505.2553 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(実施例 32)

10

TP-1-CAコンジュゲート49の合成 (図 25)

化合物 68

【0287】

三塩化リン (1.57 g、11.4 mmol) の CH_2Cl_2 (114 mL) 溶液に、1,3-プロパンジオール (0.9 g、12 mmol) を 0°C で滴加した。混合物を8時間攪拌し、次にブラインで2回洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホリナンを得た (68, 0.93 g、66%)。 $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3\text{P}$; 無色油; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (1H, d, $J=675.6$ Hz), 4.20–4.49 (2H, m), 2.20–2.31 (1H, m), 1.75–1.82 (1H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 67.1 (2 $\times$, d, $J_{\text{C}-\text{P}}=6.8$ Hz), 25.5 (d, $J_{\text{C}-\text{P}}=8.4$ Hz); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 3.47.

20

化合物 69

【0288】

ヨウ素化合物 67 (50 mg、0.11 mmol)、ホスホリナン 68 (20 mg、0.22 mmol) および Et_3N (46 μL 、0.32 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 中混合物を、窒素を10分間発泡させることによって脱酸素し、次にそれを、丸底フラスコに入れたテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (10 mg、8.6 mmol) に窒素雰囲気下で添加した。混合物を 90°C に徐々に加熱し、この温度で12時間維持した。混合物をセライトパッドを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、黄色泡状物質を得 (98 mg)、それをフラッシュカラムクロマトグラフィーによってシリカゲルカラムで精製して (EtOAc /ヘキサン、1:1)、ホスホネートの粗製生成物 69を得た (77 mg)。

30

化合物 51

【0289】

粗製生成物 69 をエタノール (1.1 mL) に溶解させ、 KOH (1 M の水溶液 1.1 mL) で 25°C において0.5時間処理した。混合物を $\text{Dowex } 50\text{W}\times 8$ で中和し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を $\text{C}-18$ カラムによって精製した。生成物を NH_4OH に溶解させ、室温で0.5時間攪拌し、次に凍結乾燥させて、化合物 70 をアンモニウム塩として得た (43 mg、83%)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$; 白色固体; mp $174\sim 178^\circ\text{C}$; TLC ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、1:10) $R_f=0.10$; $[\alpha]_{\text{D}}^{19}=-46.9$ ($c=0.9$, MeOH); IR (film) 3325、2965、2937、1660、1541、1458、1369、1296、1256、1184 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.52 (1H, $J=21.2$ Hz), 4.03–4.08 (3H, m), 3.86 (1H, t, $J=11.2$ Hz), 3.69–3.76 (1H, m), 3.67 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.39–3.42 (1H, m), 2.54–2.58 (1H, s), 2.22–2.28 (1H, s), 1.96 (3H, s), 1.84–1.90 (2H, m), 1.48–1.56 (4H, m)

40

50

), 1.43 (9H, s), 0.86–0.94 (6H, s); ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) δ 174.8, 173.8, 158.2, 137.8 (C-1, d, $J_{\text{C}-\text{P}}=118\text{Hz}$), 83.6, 80.2, 76.5 (d, $J_{\text{C}-\text{P}}=18.7\text{Hz}$), 63.4 (d, $J_{\text{C}-\text{P}}=5.3\text{Hz}$), 54.7, 50.8 (d, $J_{\text{C}-\text{P}}=12.0\text{Hz}$), 34.9, 34.86, 34.3 (d, $J_{\text{C}-\text{P}}=6.7\text{Hz}$), 28.9 (3 $\times$), 26.8, 23.3, 10.02, 10.0; ^{31}P NMR (162MHz, CD_3OD) δ 15.6; HRMSによる $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$ (M-H)の算出値: 477.2366、実測値: m/z 477.2368。

化合物 71

10

【0290】

コーヒー酸のアリルエーテル18 (160mg、0.61mmol)の無水 CH_2Cl_2 溶液に、N-ヒドロキシスクシンイミド (84mg、0.74mmol)、HBTU (280mg、0.74mmol)、DMAP (16mg、10%w/w) およびジイソプロピルエチルアミン (0.4mL、1.8mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、 H_2O で洗浄した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン=1:3)、化合物71を得た (164mg、75%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6$; TLC (EtOAc/ヘキサン=1:2) $R_f=0.26$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.80 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.10 (2H, td, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.38 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.00–6.10 (2H, m), 5.41 (2H, dt, $J=17.2, 1.2\text{Hz}$), 5.29 (2H, dd, $J=10.8, 1.2\text{Hz}$), 4.61–4.64 (4H, m), 2.85 (4H, s); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 168.7 (2 $\times$), 161.6, 151.1, 149.4, 148.0, 132.4, 132.1, 126.1, 123.5, 117.8, 117.7, 112.8, 112.4, 108.5, 69.9, 69.6, 26.0 (2 $\times$)。

20

化合物 72

【0291】

30

アルコール化合物70 (65mg、0.14mmol) およびコーヒー酸活性化エステル71の無水DMF (2.4mL) 溶液を、室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をRP-18逆相カラムによって精製して ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}=6:4\sim 5:5$)、カップリング生成物72を得た (66mg、67%)。 $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{P}$; TLC (MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2=1:10$) $R_f=0.17$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.43 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=19.2\text{Hz}$), 6.41 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.02–6.11 (2H, m), 5.42 (2H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 5.25 (2H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 4.59 (4H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.18–4.23 (1H, m), 4.12–4.14 (1H, m), 3.96–4.01 (3H, m), 3.66–3.74 (2H, m), 3.41–3.44 (1H, m), 2.62–2.66 (1H, m), 2.35–2.37 (1H, m), 1.89 (3H, s), 1.811.87 (2H, m), 1.46–1.56 (4H, m), 1.30–1.37 (4H, m), 0.92 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.87 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$); ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) δ 173.7, 168.6, 163.7, 150.7 (C-1, d, $^1J_{\text{C}-\text{P}}=172.5\text{Hz}$), 141.8, 134.8, 134.7, 134.5, 129.4, 125.0

40

50

, 123.5, 119.7, 117.9, 117.3, 115.0, 114.0, 83.6, 77.8, 71.1 (d, $^2J_{C-P}=6.8\text{ Hz}$), 70.8, 62.8, 59.4, 56.5, 47.9 ($3\times$), 34.9, 32.8, 29.0, 27.6, 27.0, 23.1, 10.2, 9.9, 9.4; $^3\text{ }^1\text{P}$ NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 13.4.

TP-1-CAコンジュゲート49

【0292】

72 (100 mg, 0.14 mmol) の無水トルエン (1.0 mL) 溶液を、窒素を10分間発泡させることによって脱酸素し、次にそれを、丸底フラスコに入れたテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (10 mg, 8.6 μmol) に窒素雰囲気下で添加した。混合物を25℃で8時間攪拌し、次にセライトを介して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、黄色泡状物質を得、それを CH_2Cl_2 (0.50 mL) に溶解させ、TFA (0.10 mL, 1.4 mmol) で処理した。3時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を NH_4OH に溶解させ、室温で0.5時間攪拌し、C-18カラムで精製し、その後凍結乾燥させて、TP-1-CAコンジュゲート49を得た (48 mg, 64%)。 $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_9\text{P}$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.45 (1H, br), 6.31 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$), 4.19–4.27 (1H, m), 4.10–4.12 (1H, m), 3.78–3.89 (2H, m), 3.42–3.45 (1H, m), 3.21 (2H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 2.63 (1H, br), 2.35 (1H, br), 1.90 (3H, s), 1.75 (2H, m, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.43–1.58 (4H, m), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 0.88 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 174.0, 168.9, 150.9 (C-1, d, $J_{C-P}=172.8\text{ Hz}$), 138.9, 134.8 (d, $J_{C-P}=18.3\text{ Hz}$), 129.6, 123.6, 119.9, 115.2, 114.2, 83.7 (d, $J_{C-P}=7.8\text{ Hz}$), 62.8, 59.4, 56.5, 34.8, 32.7, 28.9, 27.5, 26.9, 23.1, 10.1, 9.8, 9.3; $^3\text{ }^1\text{P}$ NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 14.3; HRMSによる $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_9\text{P}$ (M-H) の算出値: 539.2158、実測値: m/z 539.2147。

(実施例33)

PZA (1Et)-7-CA-アミドコンジュゲート50の合成 (図26)

3-アセトアミド-4, 6-ジアセトキシ-2-(1, 2, 3-トリアセトキシ) プロピル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン (73)

【0293】

窒素雰囲気下で、N-アセチルノイラミン酸 (5 g, 16.2 mmol) のピリジン (75 mL) および無水酢酸 (75 mL) 懸濁液を、室温で12時間攪拌し、次に100℃で5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残りの褐色がかったガラス質の油を、 CH_2Cl_2 (150 mL) に溶解させ、飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL)、1Mの HCl 水溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で逐次的に洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。褐色がかった残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン、67:33~100:0)、73を淡黄色泡状物質として得た (3.8 g, 50%)。この物質は、分離できないアノマーの混合物を含有していた ($\alpha/\beta=1:5$)。73のアノマー混合物を、それ以上分離せずに次のステップで使用した。 $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_{12}$; TLC (EtOAc) $R_f=0.35$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3)

δ 6.26 (0.83H, d, $J=2.5$ Hz, $H-1\beta$), 5.62 (0.17H, dd, $J=10.3$, 2.1 Hz, $H-1\alpha$), 5.43 (0.17H, ddd, $J=6.1$, 4.4, 1.9 Hz), 5.29–5.27 (1.66H, m), 5.22 (0.83H, td, $J=10.6$, 4.9 Hz), 5.17 (0.83H, td, $J=6.5$, 2.7 Hz), 5.11–5.07 (0.34H, m), 5.03 (0.17H, dd, $J=6.5$, 2.7 Hz), 4.36 (0.17H, dd, $J=12.5$, 2.6 Hz), 4.31 (0.83H, dd, $J=12.5$, 2.8 Hz), 4.08–3.98 (2.83H, m), 3.74 (0.17H, dd, $J=10.5$, 2.5 Hz), 2.17–2.15 (0.17H, m), 2.15–2.13 (0.83H, m), 2.11 (2.49H, s), 2.10 (0.51H, s), 2.09 (0.51H, s), 2.08 (2.49H, s), 2.07 (0.51H, s), 2.04 (2.49H, s), 2.03 (0.51H, s), 2.017 (2.49H, s), 2.013 (0.51H, s), 2.00 (2.49H, s), 2.00–1.98 (0.83H, m), 1.98–1.96 (0.17H, m), 1.88 (2.49H, s), 1.87 (0.51H, s); HRMSによる $C_{20}H_{29}NO_{12}Na$ の算出値: 498.1587、実測値: m/z 498.1557 [M+Na]⁺.

ジエチル [5-アセトアミド-4-アセトキシ-6-(1, 2, 3-トリアセトキシ)プロピル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル] ホスホネート (74)

【0294】

無水 CH_2Cl_2 (30 mL) 中、73のアノマー混合物 (2.15 g、4.52 mmol) および亜リン酸ジエチルトリメチルシリル (3.11 mL、13.65 mmol) を、トリメチルシリルトリフルオロメチルスルホネート (TMSOTf、1.23 mL、6.78 mmol) で0℃において処理した。30分後、混合物を室温に温め、24時間攪拌した。混合物を氷水 (20 mL) に注ぎ、水層を CH_2Cl_2 (20 mL、2×) で抽出した。組み合わせた抽出物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (50 mL) およびブライン (50 mL) で逐次的に洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって精製して (アセトン/EtOAc、1:9)、74を無色シロップとして得た (1.55 g、62%)。そのシロップは、 α -および β -アノマーの混合物 (2:3) を含有していた。ホスホネートのアノマー混合物74を、それ以上分離せずに次のステップで使用した。純粋な α -および β -アノマーの分析試料 (74 α および74 β) を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/アセトン、100:0~90:10) によって得た。 α -アノマー74 α : $C_{22}H_{36}NO_{13}P$; 無色泡状物質; TLC (EtOAc/アセトン、9:1) $R_f=0.25$; $[\alpha]_D^{20}=+39.4$ ($c=4.6$ 、 CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 5.30 (1H, dd, $J=5.7$, 1.7 Hz), 5.24 (1H, d, $J=9.9$ Hz, NH), 5.18 (1H, td, $J=6.6$, 2.5 Hz), 4.98 (1H, td, $J=10.6$, 5.0 Hz), 4.40 (1H, dd, $J=12.3$, 5.0 Hz), 4.22–4.09 (5H, m), 3.97 (1H, q, $J=10.1$ Hz), 3.74 (1H, td, $J=12.5$, 2.4 Hz), 3.62 (1H, dd, $J=10.3$, 2.0 Hz), 2.27 (1H, dd, $J=12.8$, 4.9 Hz), 2.09 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.98–1.92 (1H, m), 1.87 (3H, s), 1.35–1.31 (6H, m); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ 170.9 (C), 170.5 (C), 170.3 (C), 170.2 (C), 170.1

(C), 79.0 (CH, d, $^3J_{c-p}=17.3\text{ Hz}$), 71.8 (CH, d, $^1J_{c-p}=174.6\text{ Hz}$, C-1), 71.6 (CH, d, $^3J_{c-p}=20.9\text{ Hz}$), 71.0 (CH), 67.9 (CH), 63.4 (CH₂, d, $^2J_{c-p}=6.9\text{ Hz}$, POCH₂), 62.8 (CH₂, d, $^2J_{c-p}=6.2\text{ Hz}$, POCH₂), 62.2 (CH₂, C-8), 49.6 (CH, C-4), 31.3 (CH₂, C-2), 23.1 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.7 (CH₃, 2×), 16.5 (CH₃, d, $^3J_{c-p}=5.4\text{ Hz}$, POCH₂CH₃), 16.3 (CH₃, d, $^3J_{c-p}=5.4\text{ Hz}$, POCH₂CH₃); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 18.5; HRMS 10
 によるC₂₂H₃₅NO₁₃Pの算出値: 552.1846、実測値: m/z 552.1921 [M-H]⁻。β-アノマー74β: C₂₂H₃₆NO₁₃P; 無色泡状物質; TLC (EtOAc/アセトン、9:1) R_f=0.28; $[\alpha]_D^{20}=-40.1$ (c=3.0、CH₂Cl₂); ^1H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.45 (1H, d, J=10.1 Hz, NH), 5.35 (1H, dd, J=7.3, 2.3 Hz), 5.32 (1H, td, J=15.0, 4.8 Hz), 5.21-5.18 (1H, m), 4.45 (1H, d, J=10.0 Hz), 4.33 (1H, dd, J=12.4, 2.8 Hz), 4.30 (1H, dd, J=12.3, 7.1 Hz), 4.19-4.13 (2H, m), 4.12-4.04 (4H, m), 2.35-2.31 (1H, 20
 m), 2.11 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.017 (3H, s), 2.011 (3H, s), 2.09-2.03 (1H, m), 1.88 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.0 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.8 (C), 170.6 (C), 170.2 (C), 170.1 (C), 169.8 (C), 74.0 (CH), 69.7 (CH), 69.5 (CH), 67.9 (CH, d, $^1J_{c-p}=157.2\text{ Hz}$, C-1), 67.7 (CH), 63.0 (CH₂, d, $^2J_{c-p}=7.2\text{ Hz}$, POCH₂), 62.7 (CH₂, d, $^2J_{c-p}=6.6\text{ Hz}$, POCH₂), 62.0 (CH₂, C-8), 49.0 (CH, C-4), 29.5 (CH₂, d, $^2J_{c-p}=3.2\text{ Hz}$, C-2), 23.1 (CH₃), 21.0 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.7 (CH₃, 2×), 16.2 (CH₃, d, $^3J_{c-p}=5.1\text{ Hz}$, POCH₂CH₃), 16.3 (CH₃, d, $^3J_{c-p}=5.1\text{ Hz}$, POCH₂CH₃); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 21.4; HRMS 30
 によるC₂₂H₃₅NO₁₃Pの算出値: 552.1846、実測値: m/z 552.1879 [M-H]⁻。

ジエチル [5-アセトアミド-4-アセトキシ-6-(1, 2, 3-トリアセトキシ) プロピル-4, 5, 6-トリヒドロピラン-2-イル] ホスホネート (75)

【0295】

無水CH₂Cl₂ (20 mL) 中、ホスホネートのアノマー混合物74 (1.1 g、2 mmol) およびN-ブロモスクシンイミド (885 mg、5 mmol) を、100 Wのタングステンランプによる照射の下で加熱還流させた。反応の進行をTLCによってモニタした。完了したら (約6時間)、混合物を室温に冷却し、沈殿物であるスクシンイミドを濾別した。濾液を減圧下で蒸発させて、粗製2-ブromo誘導体を黄色シロップとして得、それをさらなる精製なしに次のステップで使用した。

【0296】

先の通り調製した臭素化合物の無水ピリジン (10 mL) 溶液を、50 °Cで2時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、褐色残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/アセトン、100:0~90:10)、コンジュゲートし 50

たホスホネート75を無色泡状物質として得た(827mg、2つのステップで75%)。
 $C_{22}H_{34}NO_{13}P$; TLC (EtOAc/アセトン、9:1) $R_f = 0.28$;
 $[\alpha]_D^{20} = +43.8$ ($c = 0.59$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 5.74 (1H, dd, $J = 10.7$, 2.2Hz),
 5.54 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, NH), 5.42–5.40 (2H, m), 5.26 (1H, td, $J = 6.4$, 2.9Hz), 4.39–4.34 (2H, m), 4.29 (1H, q, $J = 9.1$ Hz),
 4.17–4.09 (5H, m), 2.09 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.91 (3H, s),
 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (150MHz, $CDCl_3$) δ 170.8 (C),
 170.4 (C), 170.3 (C), 169.8 (C), 169.7 (C), 147.8 (C, d, $^1J_{C-P} = 225$ Hz, C-1),
 113.0 (CH, d, $^2J_{C-P} = 22.8$ Hz, C-2), 76.5 (CH, d, $^3J_{C-P} = 9.3$ Hz), 69.9 (CH),
 68.4 (CH, d, $^3J_{C-P} = 15.2$ Hz), 67.2 (CH), 63.2 (CH_2 , d, $^2J_{C-P} = 5.4$ Hz, $POCH_2$),
 63.0 (CH_2 , d, $^2J_{C-P} = 5.7$ Hz, $POCH_2$), 61.8 (CH_2 , C-8), 46.4 (CH, C-4),
 23.0 (CH_3), 20.78 (CH_3), 20.73 (CH_3), 20.63 (CH_3), 20.60 (CH_3),
 16.16 (CH_3 , d, $^3J_{C-P} = 4.8$ Hz, $POCH_2CH_3$), 16.12 (CH_3 , d, $^3J_{C-P} = 4.8$ Hz, $POCH_2CH_3$);
 ^{31}P NMR (202MHz, $CDCl_3$) δ 6.4; HRMSによる $C_{22}H_{33}NO_{13}P$ の算出値: 550.1690、実測値: m/z 550.1684 $[M-H]^-$ 。

ジエチル[4-(1, 2, 3-トリアセトキシ)プロピル-2-メチル-3a, 7a-ジヒドロ-4H-ピラノ[3, 4-d]オキサゾル-6-イル]ホスホネート(76)

【0297】

ホスホネート75(550mg、1mmol)の酢酸(2mL)および無水酢酸(2mL)の混合物溶液を、濃 H_2SO_4 (0.2mL)で処理した。混合物を室温で48時間
 攪拌し、冷却した(0℃)飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(pH9)に注ぎ、30分間攪拌した後、EtOAc(30mL、5×)で抽出した。組み合わせた抽出物を $MgSO_4$ で乾燥
 させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残りの油をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによって精製して(アセトン/EtOAc、1:9)、76を淡黄色シロップとして得
 た(394mg、2つのステップで80%)。 $C_{20}H_{30}NO_{11}P$; TLC (EtOAc/アセトン、9:1) $R_f = 0.30$; $[\alpha]_D^{20} = -11.6$ ($c = 0.50$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 6.20 (1H,
 dd, $J = 10.3$, 4.0Hz), 5.58 (1H, ddd, $J = 6.6$, 2.9, 1.1Hz), 5.38 (1H, td, $J = 7.7$, 2.5Hz),
 4.71 (1H, ddd, $J = 8.6$, 4.0, 2.0Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 12.4$, 2.5Hz), 4.19 (1H, ddd, $J = 12.5$, 5.9Hz),
 4.18–4.07 (4H, m), 3.93 (1H, td, $J = 9.2$, 0.6Hz), 3.34 (1H, dd, $J = 10.1$, 2.7Hz), 2.11 (3H, s), 2.04 (3H, s),
 2.03 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C NMR (150MHz, $CDCl_3$) δ 170.5 (C),
 169.7 (C), 169.4 (C), 167.2 (C, $N=CCH_3$), 150.1 (C, d, $^1J_{C-P} = 225$ Hz, C-1), 111.9 (CH, d, $^2J_{C-P} = 23.4$ Hz, C-2), 76.1 (CH, d, ^{3}

$J_{c-p} = 6.3 \text{ Hz}$), 71.2 (CH, d, $^3 J_{c-p} = 15.3 \text{ Hz}$),
 69.6 (CH), 68.8 (CH), 63.1 (CH₂, d, $^2 J_{c-p} = 5.9 \text{ Hz}$, POCH₂), 62.9 (CH₂, d, $^2 J_{c-p} = 5.7 \text{ Hz}$, POCH₂), 61.8 (CH, C-4), 61.6 (CH₂, C-8), 20.7 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.5 (CH₃),
 16.2 (CH₃, d, $^3 J_{c-p} = 5.1 \text{ Hz}$, POCH₂CH₃),
 16.1 (CH₃, d, $^3 J_{c-p} = 5.1 \text{ Hz}$, POCH₂CH₃), 14.0 (CH₃, N=CCH₃); $^3 \text{P}$ NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 6.4; HRMSによるC₂₀H₂₉NO₁₁Pの算出値: 490.1478、
 実測値: m/z 490.1374 [M-H]⁻.

10

ジエチル [5-アセトアミド-4-アジド-6-(1, 2, 3-トリアセトキシ)プロピル-4, 5, 6-トリヒドロピラン-2-イル] ホスホネート (77)

【0298】

オキサゾリン76 (393 mg、0.8 mmol) の t-BuOH (10 mL) 溶液を、アジドトリメチルシラン (0.53 mL、4 mmol) で 80 °C において 24 時間処理した。溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ、EtOAc (30 mL、3×) で抽出した。組み合わせた抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、アジド化合物77を無色シロップとして得 (371 mg、87%)、そのシロップは、次のステップで使用するのに実際に純粋であった。分析試料を、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって得た (EtOAc 中 10% アセトン)。C₂₀H₃₁N₄O₁₁P; T

LC (EtOAc/アセトン、9:1) R_f = 0.30; $[\alpha]_D^{20} = +82.7$ (c = 0.58, CH₂Cl₂); ^1H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (1H, dd, J = 10.3, 2.4 Hz), 5.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.38 (1H, dt, J = 7.1, 1.5 Hz), 5.26 (1H, ddd, J = 8.5, 5.8, 2.6 Hz), 4.53-4.50 (2H, m), 4.36 (1H, dd, J = 12.5, 2.6 Hz), 4.17-4.08 (5H, m), 3.67 (1H, q, J = 9.2 Hz), 2.10 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.1 Hz); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 170.8 (C), 170.5 (C), 170.1 (C), 169.7 (C), 147.7 (C, d, $^1 J_{c-p} = 22.4 \text{ Hz}$, C-1), 112.4 (CH, d, $^2 J_{c-p} = 22.9 \text{ Hz}$, C-2), 75.9 (CH, d, $^3 J_{c-p} = 9.2 \text{ Hz}$), 69.7 (CH), 67.3 (CH), 63.5 (CH₂, d, $^2 J_{c-p} = 5.7 \text{ Hz}$, POCH₂), 63.3 (CH₂, d, $^2 J_{c-p} = 5.9 \text{ Hz}$, POCH₂), 61.9 (CH₂, C-8), 57.8 (CH, d, $^3 J_{c-p} = 14.7 \text{ Hz}$), 48.5 (CH, C-4), 23.2 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.77 (CH₃), 20.71 (CH₃), 16.27 (CH₃, d, $^3 J_{c-p} = 5.7 \text{ Hz}$, POCH₂CH₃), 16.23 (CH₃, d, $^3 J_{c-p} = 5.7 \text{ Hz}$, POCH₂CH₃); ^3P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ 6.2; HRMSによるC₂₀H₃₀N₄O₁₁Pの算出値: 533.1649、実測値: m/z 533.1540 [M-H]⁻.

20

30

40

[5-アセトアミド-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-(1, 2, 3-トリアセトキシ)プロピル-4, 5, 6-トリヒドロピラン-2-イル] ホスホネート (78)

【0299】

アジド77 (249 mg、0.47 mmol) のエタノール (21 mL) 溶液を、リンドラ触媒 (110 mg) を用いて水素雰囲気下で水素化した。混合物を 12 時間攪拌し、セライトパッドを介して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、無

50

色泡状物質を得た (240 mg)。粗製アミン生成物を CH_2Cl_2 (20 mL) に溶解させ、 Boc_2O (171 mg、0.78 mmol) および Et_3N (191 μL 、1.42 mmol) で処理した。反応物を室温で12時間攪拌し、次に1Mの HCl (水溶液) およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc)、78を白色泡状物質として得た (204 mg、72%)。 $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{P}$; TLC (EtOAc) $R_f = 0.25$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.75 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 5.69 (1H, dd, $J = 10.5$, 1.7 Hz), 5.40 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.22 (1H, td, $J = 6.4$, 2.6 Hz), 4.71 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.42–4.36 (2H, m), 4.21–4.07 (7H, m), 2.07 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.90 (3H, s), 1.38 (9H, s), 1.35–1.32 (6H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 170.5, 169.9, 169.8, 156.2, 147.1 (d, $^1J_{\text{C}-\text{P}} = 225$ Hz), 115.2 (d, $^2J_{\text{C}-\text{P}} = 22.8$ Hz), 80.3, 77.6 (d, $^3J_{\text{C}-\text{P}} = 9.9$ Hz), 70.2, 67.5, 63.2 (d, $^2J_{\text{C}-\text{P}} = 5.4$ Hz), 63.0 (d, $^2J_{\text{C}-\text{P}} = 6.1$ Hz), 62.0, 49.9 (d, $^3J_{\text{C}-\text{P}} = 14.4$ Hz), 48.0, 28.2, 23.2, 20.9, 20.7, 20.6, 16.3, 16.2; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 6.1; HRMSによる $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{P}$ の算出値: 607.2268、実測値: m/z 607.2269 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 。

[5-アセトアミド-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-[(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-ヒドロキシ-メチル]-5,6-ジヒドロピラン-2-イル] ホスホネート (79)

【0300】

78 (181 mg、0.30 mmol) のエタノール (9 mL) 溶液に、 NaOEt (20 mg、0.29 mmol) を添加した。混合物を室温で0.5時間攪拌し、Dowex 50W $\times$ 8 (H^+) によって中和し、濾過し、減圧下で濃縮して、白色固体を得た。残渣をアセトン (4 mL) に溶解させ、p-トルエンスルホン酸および2,2-ジメトキシプロパンを添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次に反応物を Et_3N でクエンチした。濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc)、79を得た (129 mg、83%)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}$; 無色泡状物質; TLC (EtOAc) $R_f = 0.33$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.65 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 5.62 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 5.01 (1H, br), 4.82 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.54 (1H, br), 4.24–4.19 (1H, m), 4.17–4.11 (5H, m), 4.01–3.95 (2H, m), 3.87 (1H, m), 3.45 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 2.02 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.37–1.30 (12H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 157.3, 147.9 (d, $^1J_{\text{C}-\text{P}} = 220$ Hz), 113.7 (d, $^2J_{\text{C}-\text{P}} = 24.0$ Hz), 109.0, 80.5, 78.8 (d, $^3J_{\text{C}-\text{P}} = 9.0$ Hz), 73.9, 70.0, 67.7, 63.3 (d, $^2J_{\text{C}-\text{P}} = 6.0$ Hz), 63.1 (d, $^2J_{\text{C}-\text{P}} = 6.0$ Hz), 51.8, 48.7 (d, $^3J_{\text{C}-\text{P}} = 15.0$ Hz), 28.2, 26.9, 25.2, 22.9, 16.2–16.1 (2 $\times$); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 5.1; HRMSによる $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}$ の算出値: 521.2264、実測値: m/z 521.2267 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 。

ジエチル [5-アセトアミド-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-[(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-(4-ニトロフェノキシカルボニルオキシ)-メチル]-5,6-ジヒドロピラン-2-イル] ホスホネート (80)

【0301】

79 (129 mg、0.25 mmol)、4-ニトロフェニルクロロホルメート (127 mg、0.63 mmol) のピリジン (4 mL) 溶液を、室温で18時間攪拌した。濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン=1:3~EtOAc)、80を得た (130 mg、77%)。C₂₉H₄₂N₃O₁₄P; TLC (EtOAc:アセトン=9:1) R_f=0.48; 無色固体; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.49 (2H, d, J=9.0 Hz), 5.96 (1H, d, J=9.5 Hz), 5.71 (1H, dd, J=10.4, 1.9 Hz), 5.23 (1H, d, J=5.2 Hz), 4.76 (1H, m), 4.51-4.46 (1H, m), 4.37-4.29 (2H, m), 4.21 (1H, d, J=10.1 Hz), 4.18-4.07 (5H, m), 4.02 (1H, dd, J=9.0, 6.8 Hz), 1.94 (3H, s), 1.39 (9H, s), 1.39-1.32 (12H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 156.3, 155.7, 152.4, 146.6 (d, ¹J_{C-P}=220 Hz), 145.5, 125.2, 122.3, 115.7 (d, ²J_{C-P}=23.0 Hz), 108.8, 80.3, 77.7 (d, ³J_{C-P}=9.7 Hz), 74.9, 74.3, 65.5, 63.1 (d, ²J_{C-P}=5.0 Hz), 62.9 (d, ²J_{C-P}=6.0 Hz), 60.3, 49.7 (d, ³J_{C-P}=15.0 Hz), 28.1, 26.2, 25.3, 23.1, 16.2 (d, ³J_{C-P}=6.7 Hz), 16.2 (d, ³J_{C-P}=6.2 Hz); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 6.3; HRMSによるC₂₉H₄₃N₃O₁₄Pの算出値: 688.2483、実測値: m/z 688.2482 [M+H]⁺。

化合物 82

【0302】

化合物 81 (47 mg、0.20 mmol) のCH₃CN (5 mL) 溶液に、化合物 80 (120 mg、0.17 mmol) およびEt₃N (0.094 mL、0.70 mmol) を添加した。混合物を室温で12時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して (MeOH/CH₂Cl₂=1:9)、生成物 82を得た (98 mg、72%)。C₃₅H₅₃N₄O₁₄P; 白色固体; TLC (MeOH/CH₂Cl₂=1:9) R_f=0.25; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.00 (1H, d, J=1.7 Hz), 6.90 (1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 6.77 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.37 (1H, d, J=15.8 Hz), 5.66 (1H, d, J=9.4 Hz), 5.20 (1H, d, J=6.4 Hz), 4.39-4.36 (2H, m), 4.30 (1H, q, J=6.1 Hz), 4.20-4.10 (4H, m), 4.08-4.04 (2H, m), 3.96 (1H, dd, J=8.6, 6.4 Hz), 3.39-3.33 (3H, m), 3.20-3.06 (2H, m), 1.94 (3H, s), 1.80-1.67 (2H, m), 1.41 (9H, s), 1.38-1.29 (12H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 173.3, 169.3, 158.1, 157.7, 147.7 (d, ¹J_{C-P}=201 Hz), 142.1, 128.3, 122.1, 118.5, 116.5, 115.0, 110.2, 80.5, 79.3, 76.0, 71.1, 67.1, 64.7-64.6

(2×), 51.5, 39.3, 37.8, 30.2, 28.7, 26.9, 25.7, 23.1, 16.7-16.6 (2×); ^3P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 7.7; HRMSによる $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{P}$ の算出値: 785.3374、実測値: m/z 785.3364 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

PZA (1Et) - 7-CA-アミド50

【0303】

82 (52 mg, 0.066 mmol) の CH_3CN (15 mL) 溶液に、LiBr (23 mg, 0.26 mmol) を添加した。還流下で12時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (15 mL) に溶解させ、TFA (2 mL) を添加した。室温で3時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をRP-18逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O} = 5:95 \sim 40:60$)、凍結乾燥させて、PZA (1Et) - 7-CA-アミドコンジュゲート50を得た (20 mg、50%)。 $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{P}$; 黄色固体; TLC ($n\text{-PrOH}/\text{H}_2\text{O} = 7:3$) $R_f = 0.77$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.01 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 4.41 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.24 (1H, t, $J = 10.4$ Hz), 4.08 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.03-3.96 (2H, m), 3.92-3.87 (1H, m), 3.61-3.57 (1H, m), 3.49-3.44 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.18-3.08 (2H, m), 2.00 (3H, s), 1.79-1.68 (2H, m), 1.29 (3H, t, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 174.3, 169.5, 158.1, 147.9 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 202$ Hz), 142.3, 128.5, 122.2, 118.6, 116.6, 115.2, 105.3, 76.8, 71.1, 70.1, 64.7, 62.8, 53.2, 47.4, 39.4, 37.9, 30.5, 23.3, 17.4 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6.3$ Hz); ^3P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 2.3; HRMSによる $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{P}$ の算出値: 615.2067、実測値: m/z 615.2066 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

(実施例34)

PE-1-CAコンジュゲート51の合成 (図27)

(-) -メチル (1S, 4R) - 4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロペンタ-2-エン-1-カルボキシレート (85)

【0304】

(-) - (1R, 4S) - 2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ-5-エン-3-オン83 (3.0 g, 27.5 mmol) およびMeOH中1.25 MのHCl (59.0 mL, 73.8 mmol) 中混合物を、12時間加熱還流した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を Et_2O (42 mL) と共に攪拌した。得られた固体を収集し、 Et_2O で洗浄し、真空中で乾燥させて、4.2 g (85%) の (1S, 4R) - (-) -メチル-4-アミノシクロペンタ-2-エン-1-カルボキシレートヒドロクロリド (84) を得た。化合物84 (4.2 g, 23.6 mmol) およびジ-tert-ブチルジカーボネート (10.86 mL, 47.3 mmol) の CH_2Cl_2 (120 mL) 中混合物に、トリエチルアミン (9.9 mL, 70.9 mmol) を0℃で2.5時間かけて添加した。混合物を1時間攪拌し、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して ($\text{EtOAc}/\text{ヘキサン} = 1:6$)、化合物85を得た (4.9 g、86%)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$; 白色固体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.87-5.82 (2H, m), 4.88 (1H, br s), 4.76 (1H, br s), 3.70 (3H, s), 3.48-3.45 (1H,

m), 2.50 (1H, ddd, J=13.6, 8.4, 8.4 Hz), 1.86 (1H, ddd, J=13.6, 4.0, 4.0 Hz), 1.43 (9H, s); ESI-HRMSによる $C_{12}H_{20}NO_4$ の算出値: 242.1392、実測値: m/z 242.1395 [M+H]⁺。

(+) -メチル(3aR, 4R, 6S, 6aS) -4- [(tert-ブトキシカルボニル) -アミノ] -3- (1-エチルプロピル) -4, 5, 6, 6a-テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ [d] イソオキサゾール-6-カルボキシレート (86)

【0305】

オレフィン85 (1.3g、5.4mmol)、2-エチルブタナールオキシム (4.2g、36.5mmol) およびEt₃N (0.34mL、2.4mmol) のCH₂Cl₂ (12mL) 中混合物に、漂白剤 (13% NaOCl 水溶液 34.7mL、72.7mmol) を添加した。混合物を44時間加熱還流させ、TLCによって完了をモニタした。混合物をCH₂Cl₂ (3×45mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、水およびブラインで洗浄し、無水Mg₂SO₄で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン勾配、1:12~1:9~1:6)、化合物86を得た (1.1g、57%)

。C₁₈H₃₀N₂O₅; 淡黄色油; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.57 (1H, d, J=7.2Hz), 5.17 (1H, d, J=9.2Hz), 4.19 (1H, br s), 3.73 (3H, s), 3.56 (1H, d, J=9.6Hz), 3.16 (1H, d, J=7.6Hz), 2.50-2.46 (1H, m), 2.12-2.05 (1H, m), 2.02-1.97 (1H, m), 1.74-1.55 (4H, m), 1.41 (9H, s), 0.92-0.84 (6H, m); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 174.4, 160.5, 154.3, 87.0, 79.5, 63.6, 55.7, 52.7, 52, 3, 40.7, 33.6, 28.7, 26.0, 24.3, 12.5, 11.2; ESI-HRMSによるC₁₈H₃₁N₂O₅の算出値: 355.2233、実測値: m/z 355.2233 [M+H]⁺。

(-) -メチル(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [(1S) -1- (アセチルアミノ) -2-エチルブチル] -4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート (hydroxycyclopentanecarboxylate) (88)

【0306】

86 (951.1mg、2.7mmol) のMeOH (20mL) 溶液に、濃HCl (0.2mL、2.7mmol) およびPtO₂·H₂O (92.1mg、0.4mmol) を添加した。混合物を、水素圧100psiで非常に激しく8時間攪拌した。触媒を濾過によって除去し、濾液を濃縮して、(-) -メチル(1S, 2S, 3R, 4R) -3- [(1S) -1- (アミノ) -2-エチルブチル] -4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -2-ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートヒドロクロリド (87) を得、それをアセチル化のために使用した。87 (1.1g、2.7mmol) のCH₂Cl₂ (10mL) 溶液に、Et₃N (0.37mL、2.7mmol) およびAc₂O (0.28mL、3.0mmol) を室温で添加した。混合物を12時間攪拌し、次に水 (10mL) で洗浄した。水層をCH₂Cl₂ (4mL) で逆抽出した。組み合わせた有機層を、水およびブラインで洗浄し、無水Mg₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン勾配、1:3~1:1)、化合物88を得た (730.8mg、86から68%)。C₂₀H₃₆N₂O₆; 白色固体; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.52 (1H, d, J=10Hz), 4.76 (1H, d, J=9.2Hz), 4.21 (1H, d, J=4.8Hz), 4.13-4.09 (1H, m), 4.02-3.97 (1H, m), 3.68 (3H

, s), 2.82–2.78 (1H, m), 2.50–2.42 (1H, m), 2.04 (3H, s), 1.98–1.95 (1H, m), 1.67 (1H, ddd, $J=14.0$, 8.4, 5.6 Hz), 1.42–1.19 (15H, m), 0.89–0.75 (6H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.7, 170.8, 155.4, 79.9, 77.6, 52.2, 52.0, 50.5, 49.1, 48.2, 43.6, 33.5, 28.7, 23.6, 22.2, 21.6, 11.0, 10.5; ESI-HRMSによる $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6$ の算出値: 401.2652、実測値: m/z 401.2648 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(一) –メチル (1S, 2S, 3R, 4R) –3– [(1S) –1– (アセチルアミノ) –2–エチルブチル] –4– ({ [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] [(tert-ブトキシカルボニル) イミノ] メチル } アミノ) –2–ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート (90)

【0307】

88 (818.9 mg、2.04 mmol) の Et_2O (8.0 mL) 溶液を、 Et_2O 中 2M の HCl (3.3 mL、6.54 mmol) で処理した。混合物を室温で 18 時間攪拌した。得られた固体を収集し、 Et_2O で洗浄し、真空中で乾燥させて、726.5 mg の 89 を得、それを次のステップでさらなる精製なしに使用した。89 (726.5 mg、2.16 mmol) の DMF (7.7 mL) 溶液を、 Et_3N (1.1 mL、7.55 mmol)、1, 3-ビス (tert-ブトキシカルボニル (butoxycarbonyl)) –2–メチル–2–チオ擬似尿素 (626.3 mg、2.16 mmol) および HgCl_2 (585.6 mg、2.16 mmol) で逐次的に処理した。混合物を室温で 19 時間攪拌し、 EtOAc (200 mL) で希釈し、セライトパッドを介して濾過した。濾液を水およびブラインで洗浄し、無水 Mg_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc / ヘキサン 勾配、1:2 ~ 2:3)、化合物 90 を得た (730.8 mg、88 から 83%)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_8$; 白色泡状物質; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.36 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J=10$ Hz), 8.57 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.48–4.39 (1H, m), 4.28–4.26 (1H, m), 4.22 (1H, s), 3.95 (1H, t, $J=10$ Hz), 3.70 (3H, s), 2.83–2.79 (1H, m), 2.52 (1H, ddd, $J=13.6$, 8.8, 8.8 Hz), 2.09 (3H, s), 2.08–2.07 (1H, m), 1.83 (1H, ddd, $J=13.6$, 8.4, 6.0 Hz), 1.48 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.42–1.21 (5H, m), 0.79 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 0.74 (3H, t, $J=7.2$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 171.4, 162.4, 155.5, 152.8, 83.7, 79.8, 78.0, 52.2, 51.9, 50.8, 49.2, 48.5, 43.3, 33.8, 28.4, 28.1, 23.4, 22.5, 21.6, 10.7, 10.1; ESI-HRMSによる $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_8$ の算出値: 543.3394、実測値: m/z 543.3399 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(一) – (1S, 2S, 3R, 4R) –3– [(1S) –1– (アセチルアミノ) –2–エチルブチル] –4– ({ [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] [(tert-ブトキシカルボニル) –イミノ] メチル } アミノ) –2–ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸 (91)

【0308】

90 (921.7 mg、1.70 mmol) の EtOH / THF (1:1、6.2 mL) 溶液を、1M の水酸化ナトリウム (6.1 mL、6.11 mmol) で室温において 3 時間処理した。混合物を濃縮した。残渣を水 (12.3 mL) に溶解させ、酢酸で酸性に

10

20

30

40

50

した。こうして得られた沈殿物を濾過によって収集して、化合物 91 を得た (448.9 mg、50%)。C₂₅H₄₄N₄O₈；白色固体；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.37 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=10.4 Hz), 8.58 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.47–4.36 (2H, m), 4.00 (1H, t, J=9.6 Hz), 2.82 (1H, t, J=6.8 Hz), 2.51 (1H, ddd, J=13.6, 8.8, 8.8 Hz), 2.12 (3H, s), 2.09–2.06 (1H, m), 1.94–1.85 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.42–1.21 (6H, m), 0.80 (3H, t, J=6.8 Hz), 0.76 (3H, t, J=7.2 Hz)；¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 177.5, 171.7, 162.4, 155.5, 152.8, 83.8, 79.8, 77.8, 51.6, 50.9, 49.7, 48.7, 43.4, 33.7, 28.4, 28.1, 23.3, 22.5, 21.6, 10.8, 10.3；ESI-HRMS による C₂₅H₄₅N₄O₈ の算出値：529.3237、実測値：m/z 529.3243 [M+H]⁺。

4-((1E)-3-(3-((1S, 2S, 3R, 4R)-3-((S)-1-アセトアミド-2-エチルブチル)-4-(2, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノ)-2-ヒドロキシシクロペンタンカルボニル)オキシ)プロポキシ)-3-オキソプロプ-1-エン-1-イル)-1, 2-フェニレンジアセテート (93)

【0309】

91 (88.9 mg、0.17 mmol)、92 (59.6 mg、0.18 mmol)、EDCI (35.5 mg、0.18 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (22.6 mg、0.18 mmol) の CH₂Cl₂ (5.0 mL) 溶液を、室温で 2 時間攪拌した。混合物を 1M の HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して (EtOAc/ヘキサン勾配、1:2~2:1)、化合物 93 を得た (45.2 mg、32%)。C₄₁H₆₀N₄O₁₄；透明な油；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.37 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=10.0 Hz), 8.58 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.35 (1H, d, J=16.0 Hz), 4.48–4.43 (1H, m), 4.29–4.21 (5H, m), 3.97 (1H, t, J=9.6 Hz), 2.83 (1H, t, J=6.8 Hz), 2.55 (1H, ddd, J=13.6, 8.8, 8.8 Hz), 2.29 (6H, s), 2.13–2.08 (4H, m), 2.07–2.03 (2H, m), 1.89–1.82 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.33–1.20 (4H, m), 0.80 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.75 (3H, t, J=7.2 Hz)；¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.3, 171.5, 167.8, 167.7, 166.1, 162.4, 155.5, 152.8, 143.3, 142.9, 142.2, 133.0, 126.3, 123.8, 122.6, 118.8, 83.8, 79.8, 78.0, 61.7, 61.1, 51.9, 50.8, 49.4, 48.6, 43.2, 33.8, 29.8, 28.4, 28.1, 23.4, 22.5, 21.6, 20.8, 10.7, 10.1；ESI-HRMS による C₄₁H₆₁N₄O₁₄ の算出値：833.4184、実測値：m/z 833.4185 [M+H]⁺。

PE-1-CA (51)

【0310】

43と類似の手順によって、 K_2CO_3 水溶液中で93をけん化し、その後t-Boc基をTFAで除去して、PE-1-CA(51)を得た。

(実施例35)

PE-2-CAコンジュゲート52の合成(図28)

(1S, 2S, 3R, 4R)-メチル-3-((S)-1-アセトアミド-2-エチルブチル)-4-(2, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノ)-2-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)シクロペンタンカルボキシレート(94)

【0311】

90(114.4mg、0.21mmol)、4-ニトロフェニルクロロホルメート(297.4mg、1.48mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(297.4mg、1.48mmol)の無水ピリジン(180.3mg、1.48mmol)溶液を、室温で19時間攪拌した。濃縮した後、混合物にEtOAcを添加し、次に濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して(EtOAc/ヘキサン勾配、1:5~1:4)、化合物94を得た(61.0mg、41%)。 $C_{33}H_{49}N_5O_{12}$; 透明な油; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.46 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.22 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 7.51 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 5.49 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 4.66 (1H, qu, $J=8.8$ Hz), 4.31-4.27 (1H, m), 3.72 (3H, s), 2.99-2.96 (1H, m), 2.59 (1H, ddd, $J=13.6, 8.8, 8.8$ Hz), 2.00 (3H, s), 1.93-1.80 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.41-1.25 (5H, m), 0.83 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 0.78 (3H, t, $J=7.2$ Hz); ESI-HRMSによる $C_{33}H_{50}N_5O_{12}$ の算出値: 708.3451、実測値: m/z 708.3450 $[M+H]^+$ 。

(1S, 2S, 3R, 4R)-メチル-3-((S)-1-アセトアミド-2-エチルブチル)-4-(2, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノ)-2-((3-((E)-3-(3, 4-ビス(アリルオキシ)フェニル)アクリロイル)オキシ)プロピル)カルバモイル)オキシ)シクロペンタンカルボキシレート(96)

【0312】

コーヒー酸誘導体95(47.4mg、0.11mmol)の CH_2Cl_2 (0.63mL)溶液に、TFA(0.63mL、8.22mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を CH_3CN (0.91mL)に溶解させ、次に1, 3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-2-チオ擬似尿素(31.3mg、0.04mmol)および Et_3N (0.03mL、0.22mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を、 CH_2Cl_2 と飽和 $NaHCO_3$ に分けた。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して(EtOAc/ヘキサン勾配、1:1~2:1)、カルバメート96を得た(25.8mg、66%)。 $C_{45}H_{67}N_5O_{13}$; 透明な油; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 11.44 (1H, s), 8.57 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.06-7.04 (2H, m), 6.84 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.25 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 6.11-6.00 (2H, m), 5.82 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 5.43 (1H, dd, $J=6.4, 1.6$ Hz), 5.39 (1H, dd, $J=6.4, 1.6$ Hz), 5.27 (2H, dd, $J=10.4, 1.6$ Hz), 5.05-5.03 (1H, m), 4.62

− 4.61 (4H, m), 4.49 (1H, q u i, J = 8.4 Hz), 4.25−4.18 (2H, m), 4.17−4.09 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.26−3.23 (2H, m), 2.97−2.92 (1H, m), 2.44 (1H, d d d, J = 12.8, 8.0, 8.0 Hz), 2.30−2.26 (1H, m), 2.07 (3H, s), 1.90−1.87 (2H, m), 1.82−1.75 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.39−1.12 (5H, m), 0.84−0.77 (6H, m); ESI-HRMSによるC₄₅H₆₈N₅O₁₃の算出値: 886.4814、実測値: m/z 886.4813 [M+H]⁺。
PE-2-CA (52)

10

【0313】

7と類似の手順によって、KOH水溶液中で化合物96をけん化させ、その後アリルおよびt-Boc基をPd(PPh₃)₄およびTFAでそれぞれ除去して、PE-2-CA(52)を得た。

【0314】

本明細書に引用したあらゆる刊行物および特許出願文書は、あたかもそれぞれ個々の刊行物または特許出願文書が参照によって具体的に個々に示されているように、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0315】

明確に理解する目的で、本発明をいくらか詳細な説明および例によって先に記載してきたが、当業者には、添付の特許請求の範囲の精神または範囲から逸脱することなくある特定の変形形態および改変形態を加え得ることが、本発明の教示に照らして容易に明らかになろう。

20

(参考文献)

【数 1】

Andrews, D. M.; Cherry, P. C.; Humber, D. C.; Jones, P. S.; Keeling, S. P.; Martin, P. F.; Shaw, C. D.; Swanson, S. Synthesis and influenza virus sialidase inhibitory activity of analogues of 4-Guanidino-Neu5Ac2en (Zanamivir) modified in the glycerol side-chain. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 563–574.

Baz, M.; Abed, Y.; Papenburg, J.; Bouhy, X.; Hamelin, M.-È.; Boivin, G. Emergence of Oseltamivir-Resistant Pandemic H1N1 Virus during Prophylaxis. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *361*, 2296–2297.

10

Burleson, F. G.; Chambers, T. M.; Wiedbrauk, D. L. *Virology, a Laboratory Manual*; Academic Press: San Diego, CA, 1992.

Carter, M. J. A rationale for using steroids in the treatment of severe cases of H5N1 avian influenza. *J. Med. Microbiol.* **2007**, *56*, 875–883.

Cass, L. M. R.; Efthymiopoulos, C.; Bye, A. Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral, inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. *Clin. Pharmacokinet.* **1999**, *36*, 1–11.

20

Chandler, M.; Bamford, M. J.; Conroy, R.; Lamont, B.; Patel, B.; Patel, V. K.; Steeples, I. P.; Storer, R.; Weir, N. G.; Wright, M.; Williamson, C. Synthesis of the potent influenza neuraminidase inhibitor 4-guanidino Neu5Ac2en. X-Ray molecular structure of 5-acetamido-4-amino-2,6-anhydro-3,4,5-trideoxy-D-erythro-L-gluco-nononic acid. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1173–1180.

Chiang, Y. M.; Lo, C. P.; Chen, Y. P.; Wang, S. Y.; Yang, N. S.; Kuo, Y. H.; Shyur, L. F. Ethyl caffeate suppresses NF- κ B activation and its downstream inflammatory mediators, iNOS, COX-2, and PGE2 in vitro or in mouse skin. *Brit. J. Pharmacol.* **2005**, *146*, 352–363.

30

Chong, A. K. J.; Pegg, M. S.; Taylor, N. R.; von Itzstein, M. Evidence for a sialosyl cation transition-state complex in the reaction of sialidase from influenza virus. *Eur. J. Biochem.* **1992**, *207*, 335–343.

【数 2】

Collins, P. J.; Haire, L. F.; Lin, Y. P.; Liu, J. F.; Russell, R. J.; Walker, P. A.; Skehel, J. J.; Martin, S. R.; Hay, A. J.; Gamblin, S. J. Crystal structures of oseltamivir-resistant influenza virus neuraminidase mutants. *Nature* **2008**, *453*, 1258–1261.

de Jong, M. D.; Simmons, C. P.; Thanh, T. T.; Hien, V. M.; Smith, G. J. D.; Chau, T. N. B.; Hoang, D. M.; Chau, N. V. V.; Khanh, T. H.; Dong, V. C.; Qui, P. T.; Cam, B. V.; Ha, D. Q.; Guan, Y.; Peiris, J. S. M.; Chinh, N. T.; Hien, T. T.; Farrar, J. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nature Med.* **2006**, *12*, 1203–1207. 10

Fedson, D. S. Confronting the next influenza pandemic with anti-inflammatory and immunomodulatory agents: why they are needed and how they might work. *Influenza Other Resp.* **2009**, *3*, 129–142.

Geiler, J.; Michaelis, M.; Sithisarn, P.; Cinatl, J. Comparison of pro-inflammatory cytokine expression and cellular signal transduction in human macrophages infected with different influenza A viruses. *Med. Microbiol. Immunol.* **2011**, *200*, 53–60.

Govorkova, E. A.; Webster, R. G. Combination chemotherapy for influenza. *Viruses* **2010**, *2*, 1510–1529. 20

Honda, T.; Masuda, T.; Yoshida, S.; Arai, M.; Kobayashi, Y.; Yamashita, M. Synthesis and anti-influenza virus activity of 4-guanidino-7-substituted Neu5Ac2en derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1921–1924.

Honda, T.; Masuda, T.; Yoshida, S.; Arai, M.; Kaneko, S.; Yamashita, M. Synthesis and anti-Influenza virus activity of 7-O-Alkylated derivatives related to zanamivir. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1925–1928.

Horn, E. J.; Saludes, J. P.; Gervay-Hague, J. Investigation into an efficient synthesis of 2,3-dehydro-N-acetyl neuraminic acid leads to three decarboxylated sialic acid dimers. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 936–940. 30

Hsieh, Y. S. Y.; Chien, C.; Liao, S. K. S.; Liao, S.-F.; Hung, W.-T.; Yang, W.-B.; Lin, C.-C.; Cheng, T.-J. R.; Chang, C.-C.; Fang, J.-M.; Wong, C.-H. Structure and bioactivity of the polysaccharides in medicinal plant *Dendrobium huoshanense*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *16*, 6054–6068.

Ishizuka, H.; Yoshida, S.; Okabe, H.; Yoshihara, K. Clinical pharmacokinetics of laninamivir, a novel long-acting neuraminidase inhibitor, after single and multiple inhaled doses of its prodrug, CS-8958, in healthy male volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* **2010**, *50*, 1319–1329. 40

Jung, W. K.; Choi, I.; Lee, D. Y.; Yea, S. S.; Choi, Y. H.; Kim, M. M.; Park, S. G.; Seo, S. K.; Lee, S. W.; Lee, C. M.; Park, Y. M.; Choi, I. W. Caffeic acid phenethyl ester protects mice from lethal endotoxin shock and inhibits lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2

【数 3】

and inducible nitric oxide synthase expression in RAW 264.7 macrophages via the p38/ERK and NF-kappaB pathways. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2008**, *40*, 2572–2582.

Kaiser, G. C.; Yan, F.; Polk, D. B. Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor κ B activation in mouse colonocytes. *Gastroenterology* **1999**, *116*, 602–609.

Kruis, W.; Schreiber, S.; Theuer, D.; Brandes, J.-W.; Schütz, E.; Howaldt, S.; Krakamp, B.; Hämling, J.; Mönnikes, H.; Koop, I.; Stolte, M.; Pallant, D.; Ewald, U. Low dose balsalazide (1.5 g twice daily) and mesalazine (0.5 g three times daily) maintained remission of ulcerative colitis but high dose balsalazide (3.0 g twice daily) was superior in preventing relapses. *Gut* **2001**, *49*, 783–789.

Kubo, S.; Tomozawa, T.; Kakuta, M.; Tokumitsu, A.; Yamashita, M. Laninamivir prodrug CS-8958, a long-acting neuraminidase inhibitor, shows superior anti-influenza virus activity after a single administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 1256–1264.

Lavis, L. D. Ester bonds in prodrugs. *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 203–206.

Lee, S. M. Y.; Cheung, C. Y.; Nicholls, J. M.; Hui, K. P. Y.; Leung, C. Y. H.; Uiprasertkul, M.; Tipoe, G. L.; Lau, Y. L.; Poon, L. L. M.; Ip, N. Y.; Guan, Y.; Peiris, J. S. M. Hyperinduction of cyclooxygenase-2-mediated proinflammatory cascade: A mechanism for the pathogenesis of avian influenza H5N1 infection. *J. Infect. Dis.* **2008**, *198*, 525–535.

Lew, W.; Chen, X.; Kim, C. U. Discovery and development of GS-4104 (oseltamivir): an orally active influenza neuraminidase inhibitor. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 663–672.

Liu, Z.-y.; Wang, B.; Zhao, L.-x.; Li, Y.-h.; Shao, H.-y.; Yi, H.; You, X.-f.; Li, Z.-r. Synthesis and anti-influenza activities of carboxyl alkoxyalkyl esters of 4-guanidino-Neu5Ac2en (zanamivir). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4851–4854.

Meunier, B. Hybrid molecules with a dual mode of action: Dream or reality? *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 69–77.

Michaluart, P.; Masferrer, J. L.; Carothers, A. M.; Subbaramaiah, K.; Zweifel, B. S.; Koboldt, C.; Mestre, J. R.; Grunberger, D.; Sacks, P. G.; Tanabe, T.; Dannenberg, A. J. Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester on the activity and expression of cyclooxygenase-2 in human oral epithelial cells and in a rat model of inflammation. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 2347–2352.

Mineno, T.; Miller, M. J. Stereoselective total synthesis of racemic BCX-1812 (RWJ-270201) for the development of neuraminidase inhibitors as anti-influenza agents. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6591–6596.

Morphy, R.; Kay, C.; Rankovic, Z. From magic bullets to designed multiple ligands. *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 641–651.

10

20

30

40

【数 4】

- Morphy, R.; Rankovic, Z. The physicochemical challenges of designing multiple ligands. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4961–4970.
- Natarajan, K.; Singh, S.; Burke, T. R.; Grunberger, D.; Aggarwal, B. B. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF-kappa B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 9090–9095.
- Ottolini, M.; Blanco, J.; Porter, D.; Peterson, L.; Curtis, S.; Prince, G. Combination anti-inflammatory and antiviral therapy of influenza in a cotton rat model. *Pediatr. Pulmonol.* **2003**, *36*, 290–4. 10
- Peiris, J. S. M.; Yu, W. C.; Leung, C. W.; Cheung, C. Y.; Ng, W. F.; Nicholls, J. M.; Ng, T. K.; Chan, K. H.; Lai, S. T.; Lim, W. L.; Yuen, K. Y.; Guan, Y. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* **2004**, *363*, 617–619.
- Reed, L. J.; Muench, H. *Am. J. Epidemiol.* **1938**, *27*, 493.
- Rousseaux, C.; Lefebvre, B.; Dubuquoy, L.; Lefebvre, P.; Romano, O.; Auwerx, J.; Metzger, D.; Wahli, W.; Desvergne, B.; Naccari, G. C.; Chavatte, P.; Farce, A.; Bulois, P.; Cortot, A.; Colombel, J. F.; Desreumaux, P. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *J. Exp. Med.* **2005**, *201*, 1205–1215. 20
- Russell, R. J.; Haire, L. F.; Stevens, D. J.; Collins, P. J.; Lin, Y. P.; Blackburn, G. M.; Hay, A. J.; Camblin, S. J.; Skehel, J. J. *Nature* **2006**, *443*, 45–47.
- Ryan, D. M.; Ticehurst, J.; Dempsey, M. H.; Penn, C. R. Inhibition of influenza virus replication in mice by GG167 (4-guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminic acid) is consistent with extracellular activity of viral neuraminidase (sialidase). *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 2270–2275. 30
- Salomon, R.; Hoffmann, E.; Webster, R. G. Inhibition of the cytokine response does not protect against lethal H5N1 influenza infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 12479–12481.
- Sandborn, W. J.; Feagan, B. G.; Lichtenstein, G. R. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2007**, *26*, 987–1003.
- Shie, J.-J.; Fang, J.-M.; Wong, C.-H. A concise and flexible synthesis of the potent anti-influenza agents tamiflu and tamiphosphor. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5788–5791. 40
- Shin, K.-M.; Kim, I.-T.; Park, Y.-M.; Ha, J.; Choi, J.-W.; Park, H.-J.; Lee, Y. S.; Lee, K.-T. Anti-inflammatory effect of caffeic acid methyl ester and its mode of action through the inhibition of prostaglandin E2, nitric oxide and tumor necrosis factor- α production. *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68*, 2327–2336.

【数 5】

Taylor, N. R.; von Itzstein, M. Molecular Modeling Studies on Ligand Binding to Sialidase from Influenza Virus and the Mechanism of Catalysis. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 616–624.

Varghese, J. N.; Epa, V. C.; Colman, P. M. Three-dimensional structure of the complex of 4-guanidino-Neu5Ac2en and influenza virus neuraminidase. *Protein Sci.* **1995**, *4*, 1081–1087.

von Itzstein, M.; Wu, W.-Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Phan, T. V.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W.; Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Ryan, D. M.; Woods, J. M.; Bethell, R. C.; Hotham, V. J.; Cameron, J. M.; Penn, C. R. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature* **1993**, *363*, 418–423.

Wen, W.-H.; Lin, M.; Su, C.-Y.; Wang, S.-Y.; Cheng, Y.-S. E.; Fang, J.-M.; Wong, C.-H. Synergistic effect of zanamivir–porphyrin conjugates on inhibition of neuraminidase and inactivation of influenza virus. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4903–4910.

Woo, P. C. Y.; Tung, E. T. K.; Chan, K.-H.; Lau, C. C. Y.; Lau, S. K. P.; Yuen, K.-Y. Cytokine profiles induced by the novel swine-origin influenza A/H1N1 virus: Implications for treatment strategies. *J. Infect. Dis.* **2010**, *201*, 346–353.

Yamashita, M.; Tomozawa, T.; Kakuta, M.; Tokumitsu, A.; Nasu, H.; Kubo, S. CS-8958, a prodrug of the new neuraminidase inhibitor R-125489, shows long-acting anti-influenza virus activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 186–192.

Ying, L.; Gervay-Hague, J. One-bead–one-inhibitor–one-substrate screening of neuraminidase activity. *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1857–1865.

Yuen, K. Y.; Wong, S. S. Human infection by avian influenza A H5N1. *Hong Kong Med. J.* **2005**, *11*, 189–199.

Zheng, B. J.; Chan, K. W.; Lin, Y. P.; Zhao, G. Y.; Chan, C.; Zhang, H. J.; Chen, H. L.; Wong, S. S.; Lau, S. K.; Woo, P. C.; Chan, K. H.; Jin, D. Y.; Yuen, K. Y. Delayed antiviral plus immunomodulator treatment still reduces mortality in mice infected by high inoculum of influenza A/H5N1 virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 8091–8096.

Zimmermann, G. R.; Lehár, J.; Keith, C. T. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts. *Drug Discov. Today* **2007**, *12*, 34–42.

他の実施形態

【0316】

本明細書に開示の特徴のすべては、任意の組合せにより組み合わせることができる。本明細書に開示の各特徴は、同一の、等価な、または類似の目的を果たす代替の特徴によって置き換えることができる。したがって、別段に明確な記載がない限り、開示の各特徴は、単に、一般的な一連の等価な特徴または類似の特徴の一例である。

【0317】

当業者は、先の説明から本発明の必須の特質を容易に確認することができ、本発明の精神および範囲から逸脱することなく本発明に様々な変形形態および改変形態を加えて、本発明を様々な用法および条件に適合させることができる。したがって、他の実施形態も本発明の特許請求の範囲に含まれる。

10

20

30

40

【図 1】

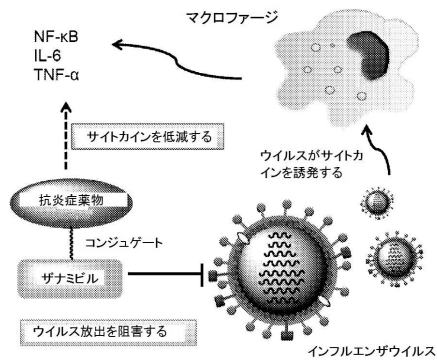
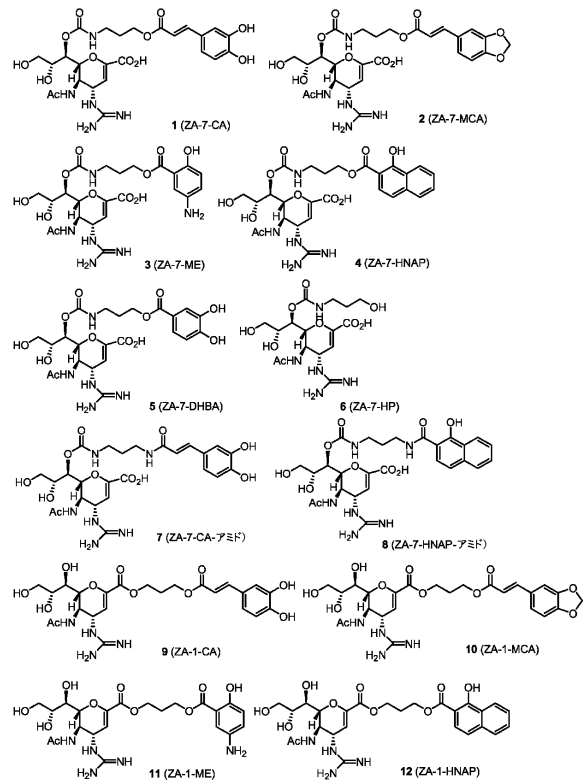


FIGURE 1

【図 2 - 1】

FIGURE 2



【図 2 - 2】

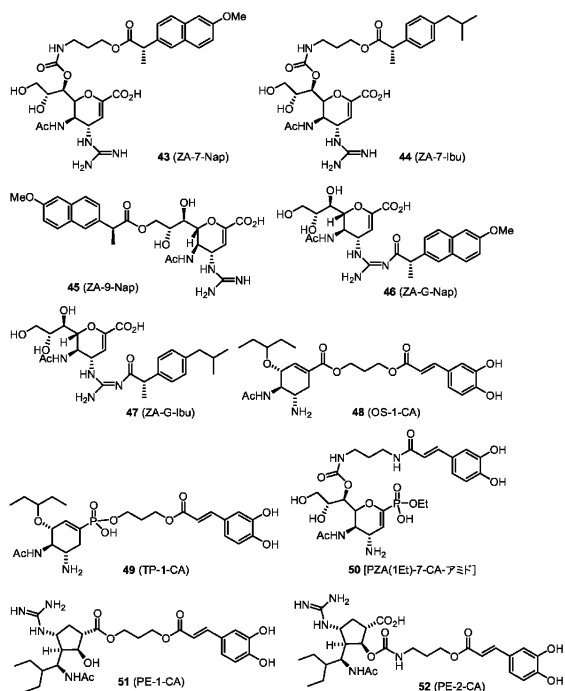


FIGURE 2 (続き)

【図 3】

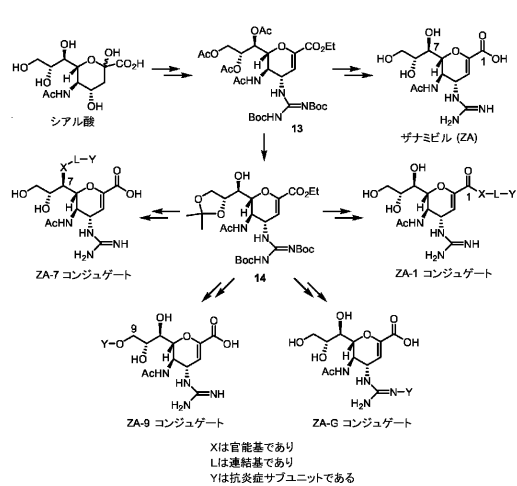


FIGURE 3

【図 4】

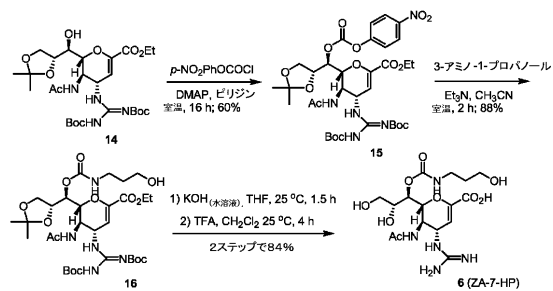


FIGURE 4

【図 5】

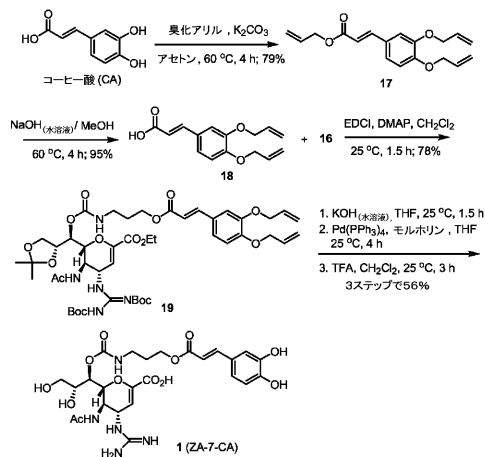


FIGURE 5

【図 6】

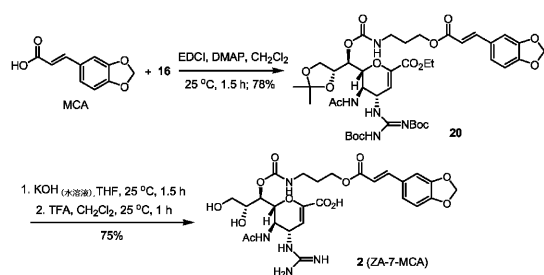


FIGURE 6

【図 7】

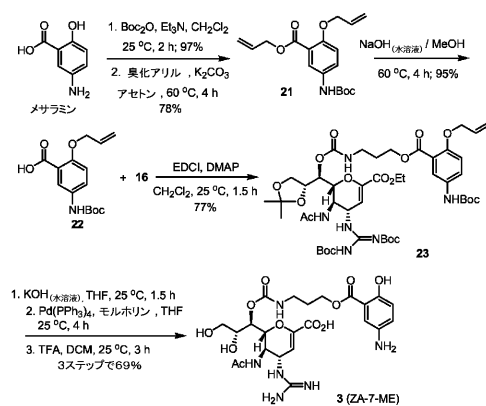


FIGURE 7

【図 8】

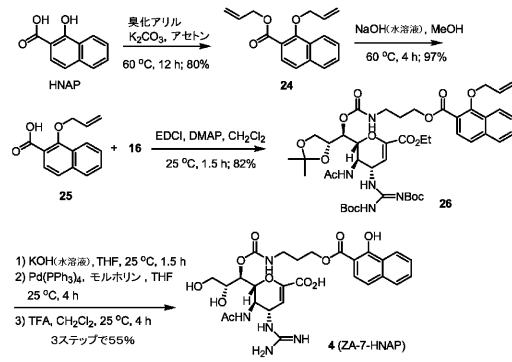


FIGURE 8

【図 9】

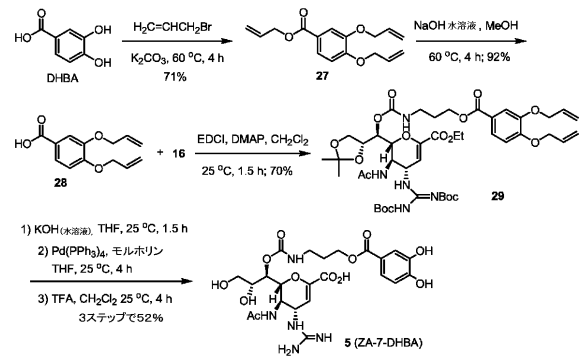


FIGURE 9

【図 10】

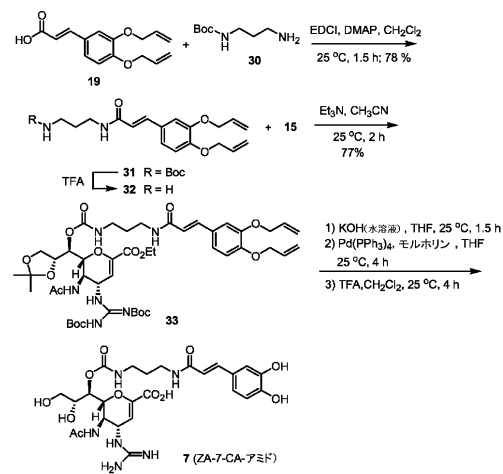


FIGURE 10

【図 11】

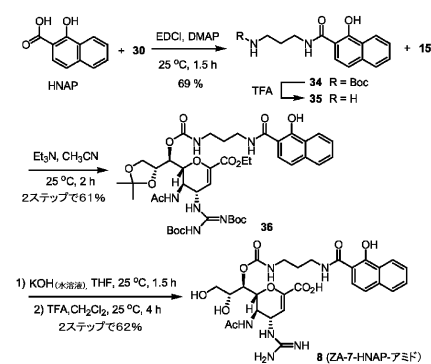


FIGURE 11

【図 12】

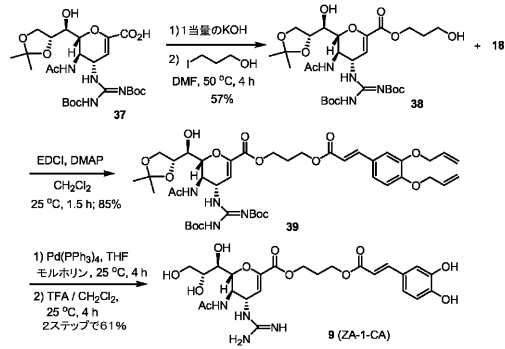


FIGURE 12

【図 13】

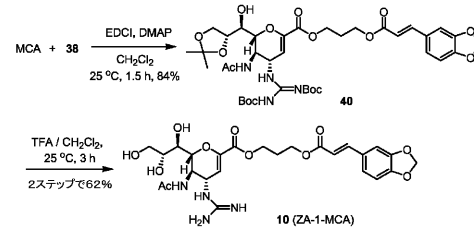


FIGURE 13

【図 14】

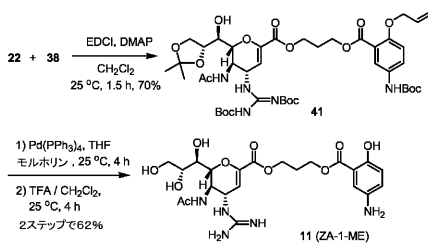


FIGURE 14

【図 15】

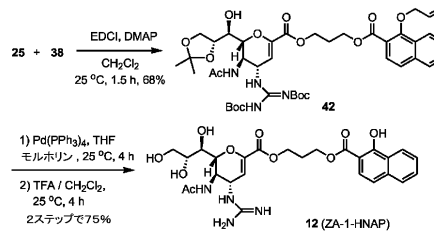


FIGURE 15

【図 16】

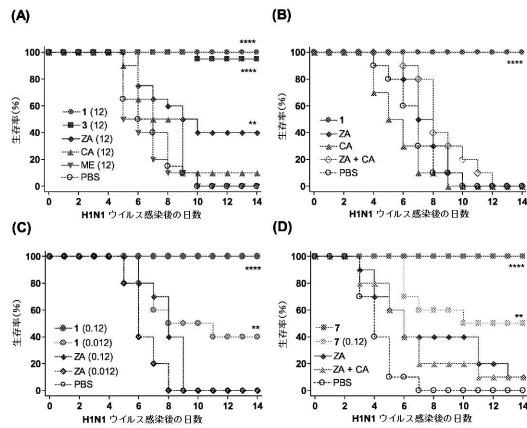


FIGURE 16

【図 17】

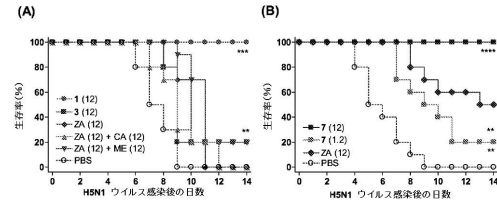


FIGURE 17

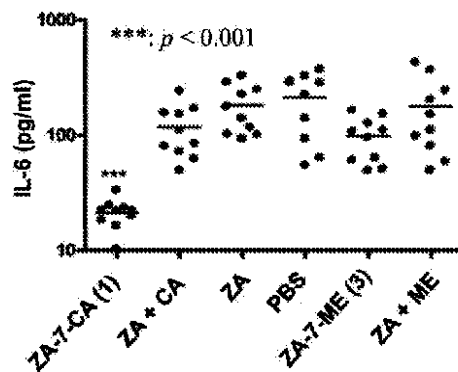
【図 18 (A)】

(A)



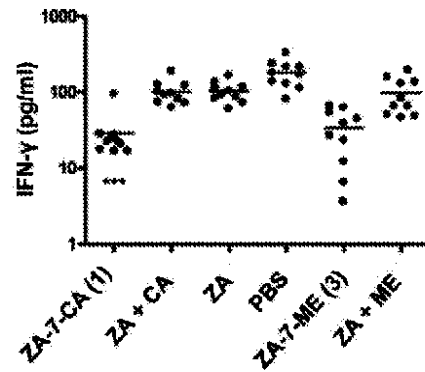
【図 18 (B)】

(B)



【図 18 (C)】

(C)



【図 19】

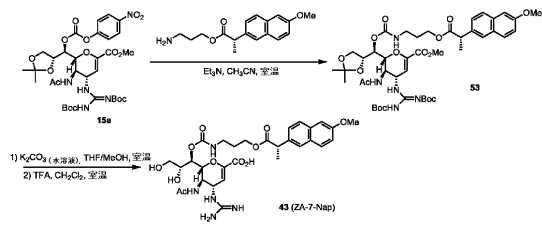


FIGURE 19

【図 20】

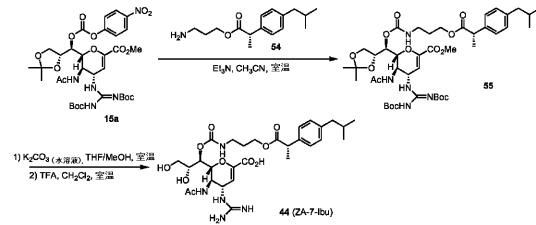


FIGURE 20

【図 21】

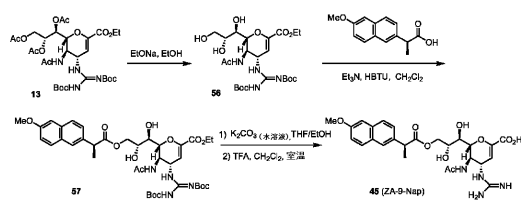


FIGURE 21

【図 22】

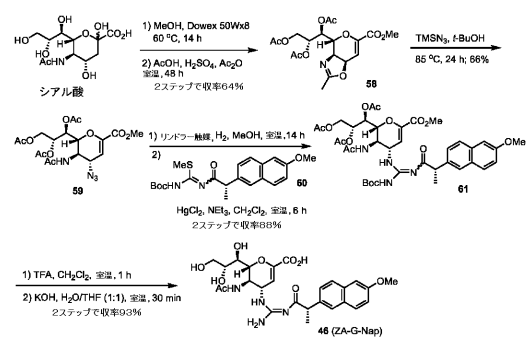


FIGURE 22

【図 23】

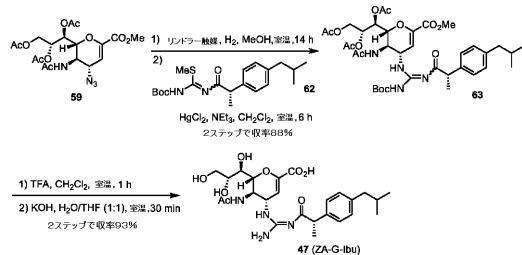


FIGURE 23

【図 24】

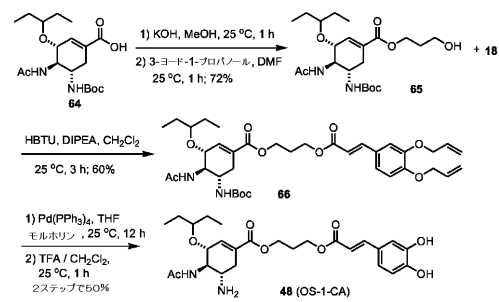


FIGURE 24

【図 25】

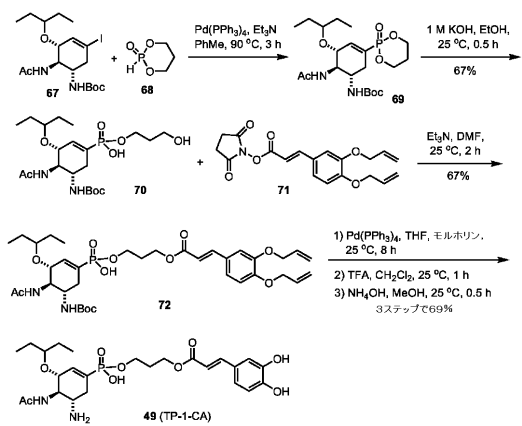


FIGURE 25

【図 26】

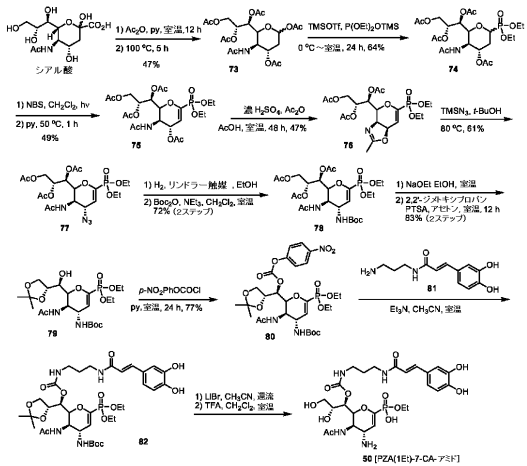


FIGURE 26

【図 27】

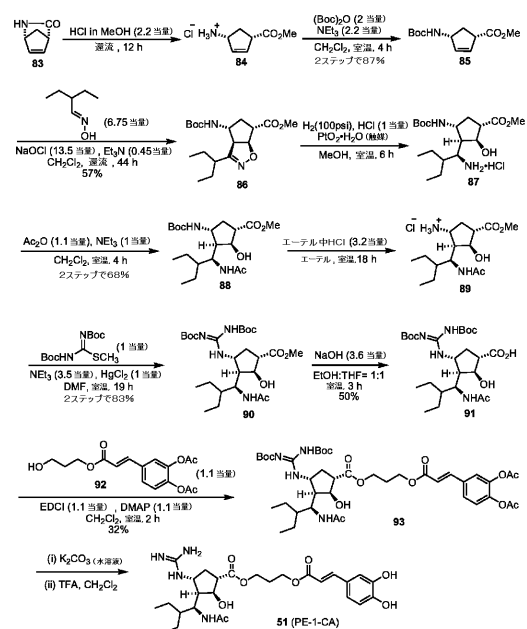


FIGURE 27

【図 28】

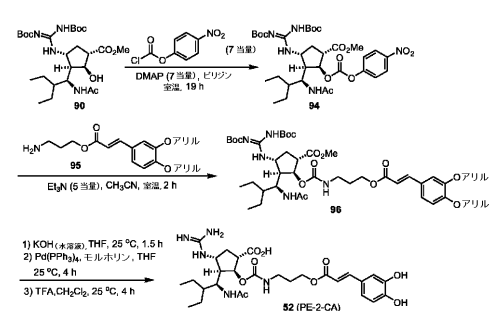


FIGURE 28

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/661	(2006.01)	A 6 1 K 31/351	
A 6 1 K 31/215	(2006.01)	A 6 1 K 31/661	
A 6 1 K 31/196	(2006.01)	A 6 1 K 31/215	
A 6 1 K 31/195	(2006.01)	A 6 1 K 31/196	
A 6 1 K 31/192	(2006.01)	A 6 1 K 31/195	
A 6 1 K 31/36	(2006.01)	A 6 1 K 31/192	
C 0 7 D 309/28	(2006.01)	A 6 1 K 31/36	
C 0 7 D 407/12	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
C 0 7 F 9/655	(2006.01)	C 0 7 D 309/28	C S P
C 0 7 F 9/40	(2006.01)	C 0 7 D 407/12	
C 0 7 C 279/16	(2006.01)	C 0 7 F 9/655	
C 0 7 C 233/55	(2006.01)	C 0 7 F 9/40	C
		C 0 7 C 279/16	
		C 0 7 C 233/55	

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ウォン, チー-ヒュイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 6 7, ランチョ サンタ フェ, ピー. オー. ボックス 8 1 5 4

(72)発明者 ファン, ジン-ミン

台湾 1 0 6, タイペイ, チャン-シン ストリート, ナンバー 6 2 - 3, 4エフ

(72)発明者 リウ, クン-チェン

台湾 1 1 5, タイペイ, ナンカン, アカデミア ロード 1 2 8, セクション 2

(72)発明者 ジャン, ジア-ツロン

台湾 1 1 5, タイペイ, ナンカン, アカデミア ロード 1 2 8, セクション 2

(72)発明者 チェン, イー-シュン イー.

台湾 1 1 5, タイペイ, ナンカン, アカデミア ロード 1 2 8, セクション 2

(72)発明者 チェン, ティン-ジェン アール.

台湾 1 1 5, タイペイ, ナンカン, アカデミア ロード 1 2 8, セクション 2

審査官 金田 康平

(56)参考文献 Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2 0 1 1 年, Vol. 19, p. 4796-4802

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 4 5 / 0 0 - 4 5 / 0 8

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)