

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-520986

(P2018-520986A)

(43) 公表日 平成30年8月2日 (2018. 8. 2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 327/22 (2006.01)	C O 7 C 327/22 C S P	4 C O 3 7
A61P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C O 7 6
A61P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	4 C O 8 4
A61P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	4 C O 8 6
A61P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 132 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-556946 (P2017-556946)
 (86) (22) 出願日 平成28年4月28日 (2016. 4. 28)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年12月22日 (2017. 12. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/029729
 (87) 国際公開番号 W02016/176423
 (87) 国際公開日 平成28年11月3日 (2016. 11. 3)
 (31) 優先権主張番号 62/155, 078
 (32) 優先日 平成27年4月30日 (2015. 4. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 505131980
 パリオン・サイエンシズ・インコーポレ
 ーテッド
 アメリカ合衆国・ノース・カロライナ・2
 7713・ダラム・メリディアン・パーク
 ウェイ・2800・スイート・195
 (74) 代理人 100079108
 弁理士 稲葉 良幸
 (74) 代理人 100109346
 弁理士 大貫 敏史
 (74) 代理人 100117189
 弁理士 江口 昭彦
 (74) 代理人 100134120
 弁理士 内藤 和彦

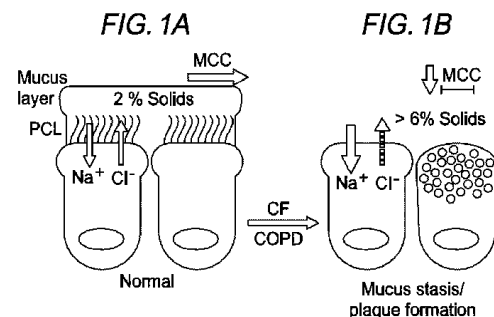
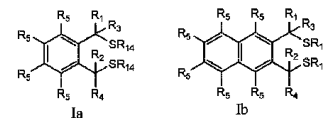
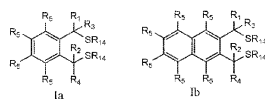
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジチオール粘液溶解剤の新規なプロドラッグ

(57) 【要約】

N - アセチルシステイン (NAC) および DTT と比較してより有効であるおよび / または粘膜表面からそれほど速やかに吸収されないおよび / または耐容性を一層良く示す粘液溶解化合物が提供される。化合物は、構造 (I a) - (I b) を包含する式 I の化合物によって示され、構造の可変原子は、本明細書において定義されたとおりである。

【化 1】

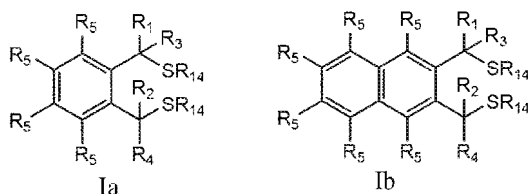


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a または I b によって示される化合物：

【化 1】



10

(ここで、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素、低級アルキル、ハロゲン、またはトリフルオロメチルであり、

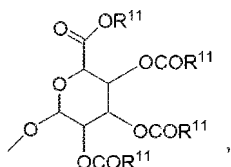
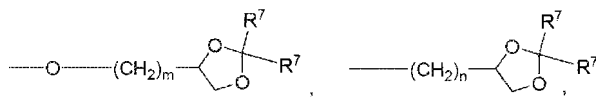
R^3 および R^4 は、それぞれに独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシル - 低級アルキル、フェニル、(フェニル) - 低級アルキル、(ハロフェニル) - 低級アルキル、(低級アルキル(フェニル)) - 低級アルキル、(低級アルコキシ(フェニル)) - 低級アルキル、(ナフチル) - 低級アルキル、または(ピリジル) - 低級アルキルであり、

それぞれの R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、非置換または置換フェニル、低級アルキル - チオ、フェニル - 低級アルキル - チオ、低級アルキル - スルホニル、フェニル - 低級アルキル - スルホニル、OH、 $-(CH_2)_m - OR^8$ 、 $-O - (CH_2)_m - OR^8$ 、 $-(CH_2)_n - NR^7 R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - NR^7 R^7$ 、 $-O - (CH_2)_m - NR^7 R^{10}$ 、 $-O - (CH_2)_m - NR^7 R^7$ 、 $-(CH_2)_n (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-O - (CH_2)_m (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-(CH_2 CH_2 O)_m - R^8$ 、 $-O - (CH_2 CH_2 O)_m - R^8$ 、 $-(CH_2 CH_2 O)_m - CH_2 CH_2 NR^7 R^{10}$ 、 $-O - (CH_2 CH_2 O)_m - CH_2 CH_2 NR^7 R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - C(=O)NR^7 R^{10}$ 、 $-O - (CH_2)_m - C(=O)NR^7 R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - (Z)_g - R^7$ 、 $-O - (CH_2)_m - (Z)_g - R^7$ 、 $-(CH_2)_n - NR^{10} - CH_2 (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-O - (CH_2)_m - NR^{10} - CH_2 (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-(CH_2)_n - CO_2 R^7$ 、 $-O - (CH_2)_m - CO_2 R^7$ 、 $-OSO_3 H$ 、 $-O -$ グルクロニド、 $-O -$ グルコース、

20

30

【化 2】



40

- Link - $(CH_2)_m - CAP$ 、- Link - $(CH_2)_n (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CAP$ 、- Link - $(CH_2 CH_2 O)_m - CH_2 - CAP$ 、- Link - $(CH_2 CH_2 O)_m - CH_2 CH_2 - CAP$ 、- Link - $(CH_2)_m - (Z)_g - CAP$ 、- Link - $(CH_2)_n (Z)_g - (CH_2)_m - CAP$ 、- Link - $(CH_2)_n - NR^{13} - CH_2 (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CAP$ 、- Link - $(CH_2)_n - (CHOR^8)_m CH_2 - NR^{13} - (Z)_g - CAP$ 、- Link - (C

50

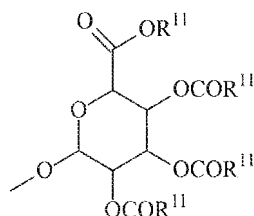
$H_2)_n NR^{13} - (CH_2)_m (CHOR^8)_n CH_2 NR^{13} - (Z)_g - CAP$ 、
 $- Link - (CH_2)_m - (Z)_g - (CH_2)_m - CAP$ 、 $- Link - NH - C(=O) - NH - (CH_2)_m - CAP$ 、 $- Link - (CH_2)_m - C(=O) NR^{13}$
 $- (CH_2)_m - CAP$ 、 $- Link - (CH_2)_n - (Z)_g - (CH_2)_m - (Z)_g - CAP$ 、または $- Link - Z_g - (CH_2)_m - Het - (CH_2)_m - CAP$ であり、ただし、少なくとも1つの R^5 基が、少なくとも1つの塩基性窒素を含有することを条件とし、

それぞれの R^7 は、独立して、水素、低級アルキル、フェニル、置換フェニル、低級アルキルフェニル、または $-CH_2 (CHOR^8)_m - CH_2 OR^8$ であり、

それぞれの R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、低級アルキルフェニル、 $-C(=O) - R^{11}$ 、グルクロニド、2-テトラヒドロピラニル、または

10

【化3】



20

であり、

それぞれの R^9 は、独立して、 $-CO_2 R^7$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2 CH_3$ 、 $-C(=O) R^7$ 、 $-CO_2 R^{13}$ 、 $-CON(R^{13})_2$ 、 $-SO_2 CH_2 R^{13}$ 、または $-C(=O) R^{13}$ であり、

それぞれの R^{10} は、独立して、 $-H$ 、 $-SO_2 CH_3$ 、 $-CO_2 R^7$ 、 $-C(=O) NR^7 R^9$ 、 $-C(=O) R^7$ 、または $-CH_2 - (CHOH)_n - CH_2 OH$ であり、

それぞれの Z は、独立して、 $-(CHOH)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CHNR^7 R^{10})-$ 、 $-(C=NR^{10})-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CHNR^{13} R^{13})-$ 、 $-(C=NR^{13})-$ 、または $-NR^{13}-$ であり、

それぞれの R^{11} は、独立して、水素、低級アルキル、フェニル低級アルキル、または置換フェニル低級アルキルであり、

30

それぞれの R^{12} は、独立して、 $-SO_2 CH_3$ 、 $-CO_2 R^7$ 、 $-C(=O) NR^7 R^9$ 、 $-C(=O) R^7$ 、 $-CH_2 (CHOH)_n - CH_2 OH$ 、 $-CO_2 R^{13}$ 、 $-C(=O) NR^{13} R^{13}$ 、または $-C(=O) R^{13}$ であり、

それぞれの R^{13} は、独立して、水素、低級アルキル、フェニル、置換フェニル、または $-CH_2 (CHOR^8)_m - CH_2 OR^8$ 、 $-SO_2 CH_3$ 、 $-CO_2 R^7$ 、 $-C(=O) NR^7 R^9$ 、 $-C(=O) R^7$ 、 $-CH_2 - (CHOH)_n - CH_2 OH$ 、 $-(CH_2)_m - NR^7 R^{10}$ 、 $-(CH_2)_m - NR^7 R^7$ 、 $-(CH_2)_m - NR^{11} R^{11}$ 、 $-(CH_2)_m - (NR^{11} R^{11} R^{11})^+$ 、 $-(CH_2)_m - (CHOR^8)_m - (CH_2)_m NR^{11} R^{11}$ 、 $-(CH_2)_m - (CHOR^8)_m - (CH_2)_m NR^7 R^{10}$ 、 $-(CH_2)_m - NR^{10} R^{10}$ 、 $-(CH_2)_m - (CHOR^8)_m - (CH_2)_m - (NR^{11} R^{11} R^{11})^+$ 、または $-(CH_2)_m - (CHOR^8)_m - (CH_2)_m NR^7 R^7$ であり、

40

それぞれの R^{14} は、独立して、水素、 $-C(=O) - R^7$ 、または天然の立体配置のアミノアシルであり、ただし、少なくとも1つの R^{14} が、H以外であることを条件とし、

それぞれの g は、独立して、1～6の整数であり、

それぞれの m は、独立して、1～7の整数であり、

それぞれの n は、独立して、0～7の整数であり、

それぞれの $-Het-$ は、独立して、 $-N(R^7)-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2 NH-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-NR^7 CO-$ 、 $-CO$

50

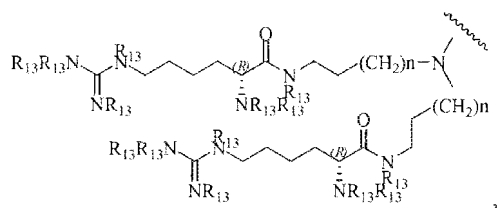
NR^7 -、 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}-$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{CO}-$ 、または $-\text{CONR}^{13}$ であり、

それぞれの Link は、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{NR}^{13}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}-$ 、 $-\text{NR}^{13}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{Z})_g-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}-$ 、または $-\text{Het}-$ であり、

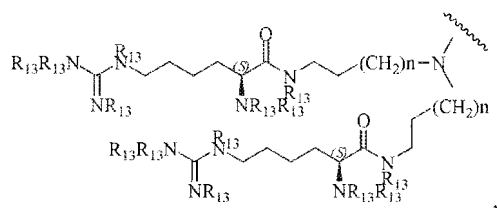
それぞれの CAP は、独立して、

【化 4】

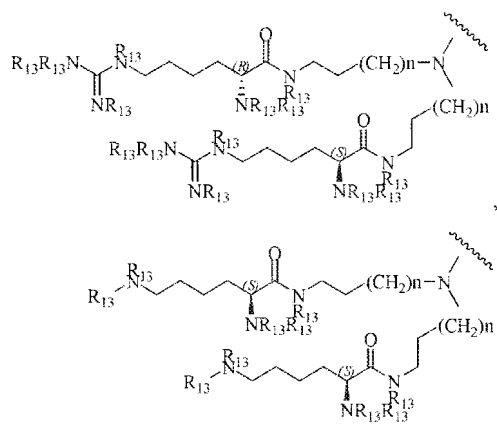
10



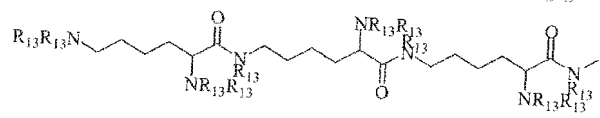
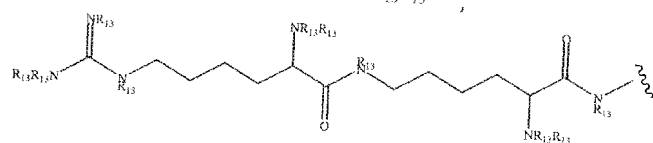
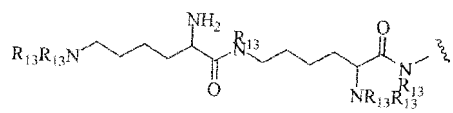
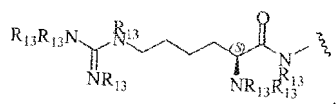
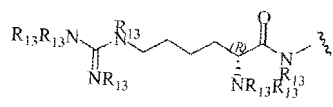
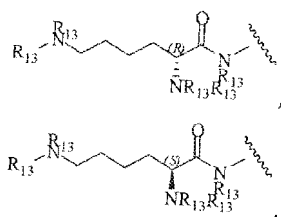
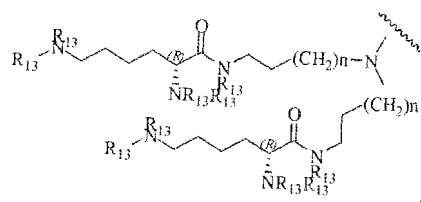
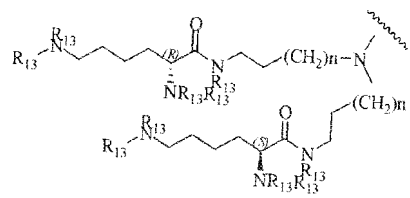
20



30



【化 5】

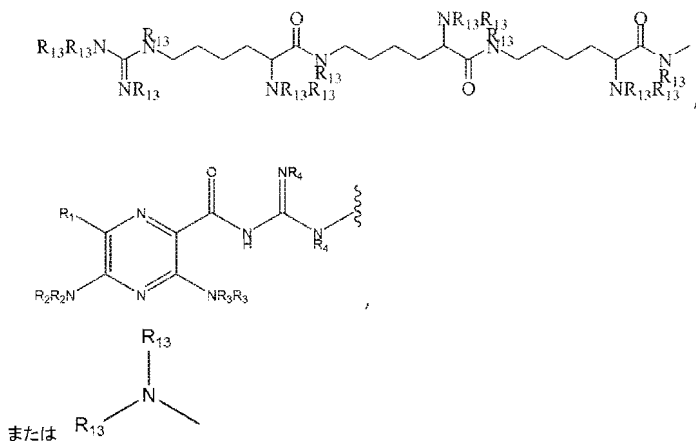


10

20

30

【化 6】



10

20

30

40

50

であり、

ただし、いずれかの $-CHOR^8-$ または $-CH_2OR^8-$ 基が、互いに関して 1, 2 - または 1, 3 - に位置している場合、前記 R^8 基は、任意選択で、一緒になって、環状一置換または二置換 1, 3 - ジオキサンまたは 1, 3 - ジオキソランを形成してもよい）

ならびにそのラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、多形体、偽多形体、および薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

粘膜表面の粘液を液化するための方法であって、
 対象の粘膜表面に請求項 1 に記載の有効量の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 3】

慢性気管支炎を処置するための、気管支拡張症を処置するための、嚢胞性線維症を処置するための、慢性閉塞性肺疾患を処置するための、喘息を処置するための、副鼻腔炎を処置するための、腔乾燥を処置するための、ドライアイを処置するための、眼球水分補給を促進するための、角膜の水分補給を促進するための、粘膜表面における粘液排除を促進するための、シェーグレン疾患を処置するための、末端腸閉塞症候群を処置するための、乾燥した皮膚を処置するための、食道炎を処置するための、口渇を処置するための、鼻の脱水症を処置するための、人工呼吸器誘発性の肺炎を処置するための、喘息を処置するための、原発性線毛ジスキネジアを処置するための、中耳炎を処置するための、診断目的のために痰を誘発するための、シスチン蓄積症を処置するための、気腫を処置するための、肺炎を処置するための、便秘を処置するための、慢性憩室炎を処置するための、および / または鼻副鼻腔炎を処置するための方法であって、
 その必要がある対象に請求項 1 に記載の有効量の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 4】

眼脂の存在によって特徴付けられる眼疾患を処置するための方法であって、請求項 1 に記載の有効量の化合物をその必要がある対象に投与することを含む方法。

【請求項 5】

前記眼疾患が、眼瞼炎、アレルギー、結膜炎、角膜潰瘍、トラコーマ、先天性単純ヘルペス、角膜擦過傷、外反症、眼瞼障害、淋菌性結膜炎、ヘルペス性角膜炎、眼球炎、シェーグレン症候群、およびスティーヴンズ - ジョンソン症候群からなる群から選択される 1 つ以上の状態である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

粘液線毛クリアランスおよび粘膜の水分補給の増加によって回復する疾患を処置するための方法であって、粘液線毛クリアランスおよび粘膜の水分補給の増加を必要とする対象に、有効量の浸透圧調節物質および請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 7】

前記疾病が、慢性気管支炎、気管支拡張症、嚢胞性線維症、喘息、副鼻腔炎、腔乾燥、ドライアイ、シェーグレン疾患、末端腸閉塞症候群、乾燥した皮膚、食道炎、口渇（口内乾燥症）、鼻の脱水症、喘息、原発性線毛ジスキネジア、中耳炎、慢性閉塞性肺疾患、気腫、肺炎、憩室炎、鼻副鼻腔炎、および空気感染からなる群から選択される１つ以上の状態である、請求項６に記載の方法。

【請求項８】

前記化合物が、前記浸透圧調節物質の投与に先行して投与される、請求項６に記載の方法。

【請求項９】

前記化合物が、前記浸透圧調節物質の投与と同時に投与される、請求項６に記載の方法。

10

【請求項１０】

前記化合物が、前記浸透圧調節物質の投与後に投与される、請求項６に記載の方法。

【請求項１１】

前記浸透圧調節物質が、高張食塩水またはマンニトールである、請求項６に記載の方法。

【請求項１２】

前記浸透圧調節物質が、吸い込まれる可能性のあるサイズの微粒子化された粒子として送達される塩化ナトリウムである、請求項６に記載の方法。

【請求項１３】

20

有効量の浸透圧調節物質および化合物が、鼻腔または肺の気道に製剤を送達することができるデバイスを使用して、エアロゾル化によって投与され、前記エアロゾルが、吸い込まれる可能性のあるサイズである、請求項６に記載の方法。

【請求項１４】

（ａ）請求項１に記載の化合物および（ｂ）浸透圧活性化合物を含む組成物。

【請求項１５】

痰を誘発するための方法であって、粘液線毛クリアランスおよび粘膜の水分補給の増加を必要とする対象に、有効量の浸透圧調節物質および請求項１に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項１６】

30

病原体によって引き起こされる疾患または状態に対する、予防的、曝露後の予防的、防制的、または治療的処置のための方法であって、粘液線毛クリアランスおよび粘膜の水分補給の増加を必要とする対象に、有効量の請求項１に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項１７】

前記病原体が、炭疽菌またはペストである、請求項１６に記載の方法。

【請求項１８】

その必要があるヒトにおいて、放射性核種を含有する、吸い込まれる可能性のあるエアロゾルによって引き起こされる、呼吸器および／または他の身体の器官に対する決定的な健康への影響を予防する、緩和する、および／または処置するための方法であって、前記ヒトに有効量の請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

40

【請求項１９】

請求項１に記載の化合物および薬学的に許容されるキャリアを含む医薬組成物。

【請求項２０】

治療剤の粘液浸透を改善するための方法であって、有効量の請求項１に記載の化合物および第２の治療剤を投与することを含む方法。

【請求項２１】

前記第２の治療剤が、浸透圧調節物質、ナトリウムチャンネルブロッカー、分泌促進物質、気管支拡張薬、抗感染薬、抗炎症薬、または遺伝子キャリアである、請求項２０に記載

50

の方法。

【請求項 2 2】

粘膜の炎症を減少させるための方法であって、その必要がある対象に請求項 1 に記載の有効量の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 2 3】

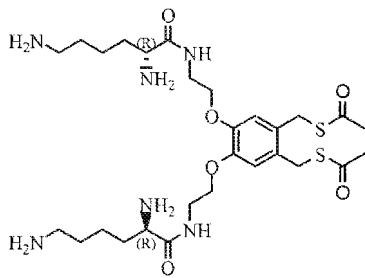
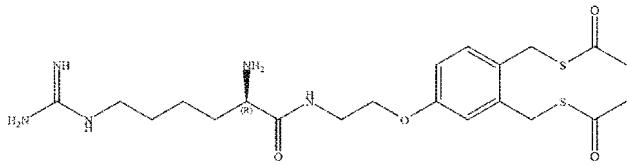
粘膜の酸素フリーラジカルを減少させるための方法であって、その必要がある対象に請求項 1 に記載の有効量の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 2 4】

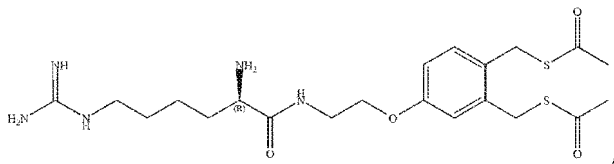
式：

【化 7】

10

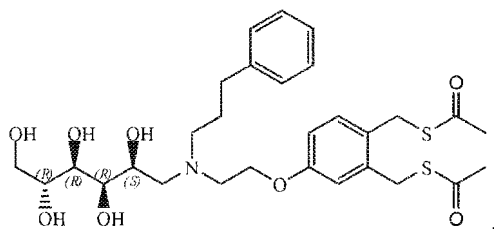
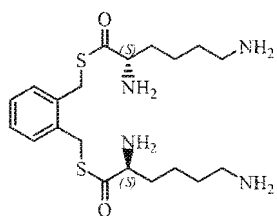


20

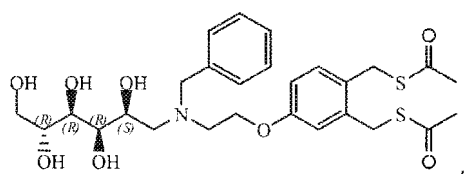


30

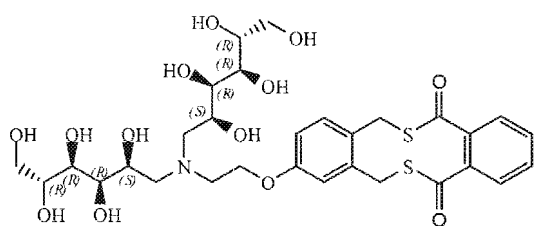
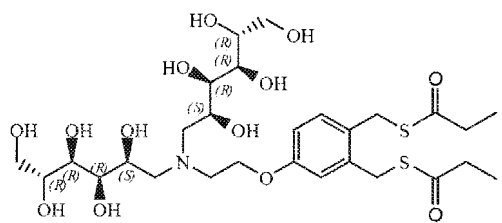
【化 8】



10

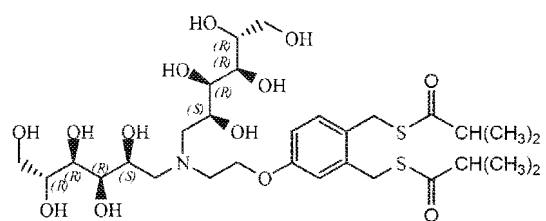


20

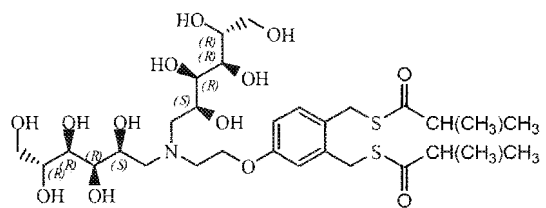


30

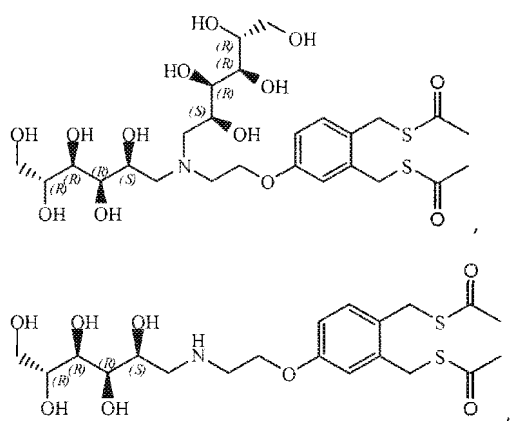
【化 9】



10

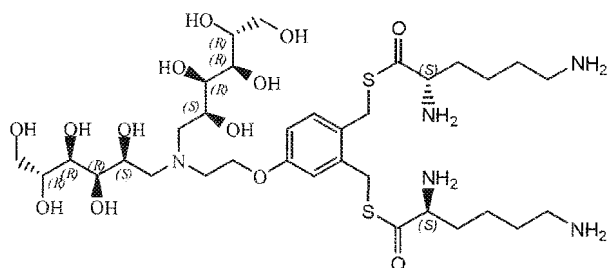
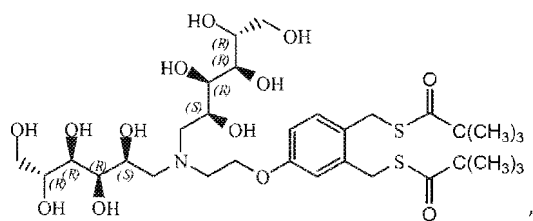


20

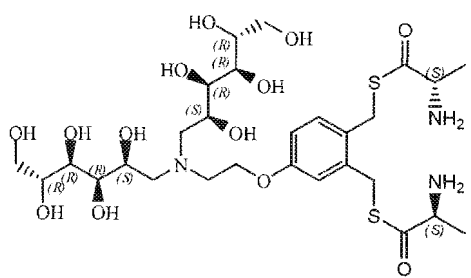


30

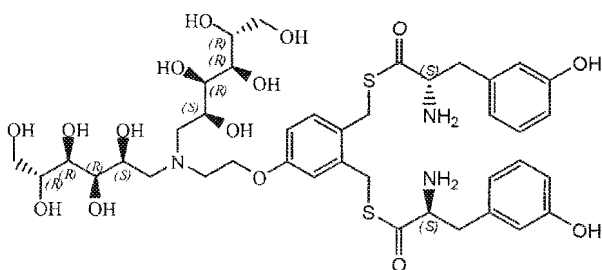
【化 1 0】



10

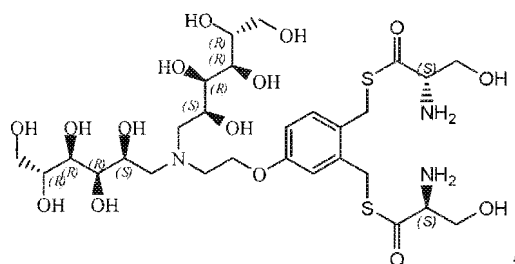


20

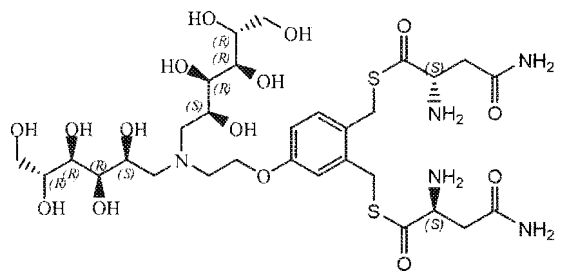


30

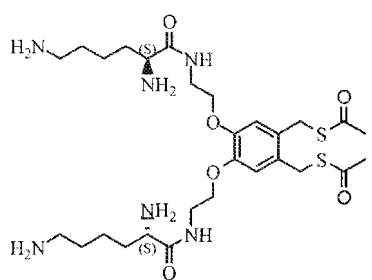
【化 1 1】



10

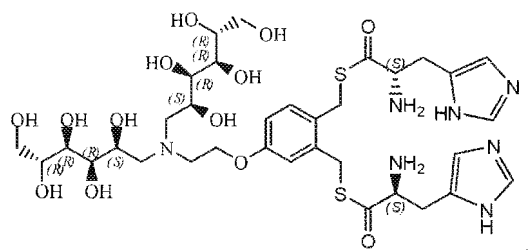


20

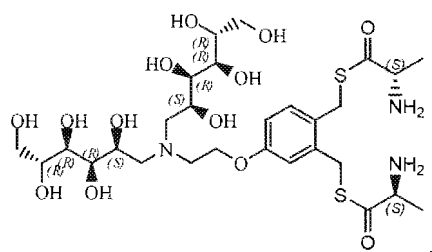


30

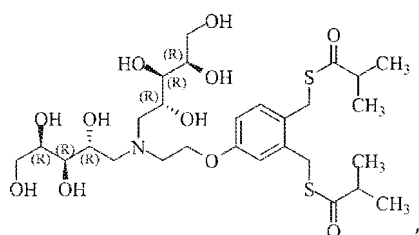
【化 1 2】



10

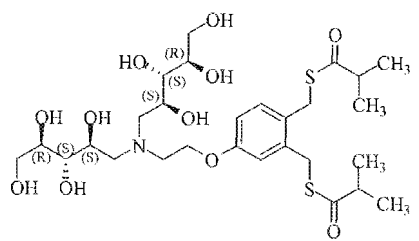


20

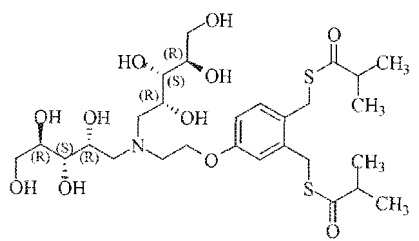


30

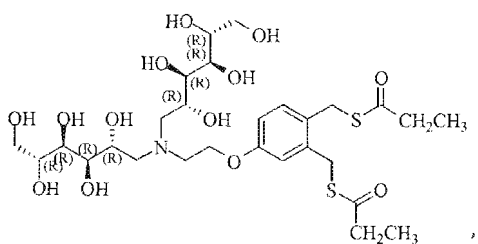
【化 1 3】



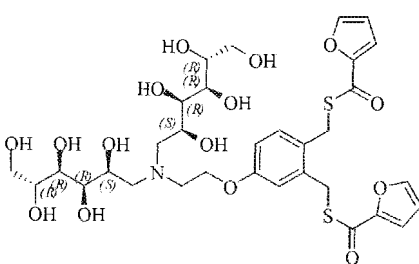
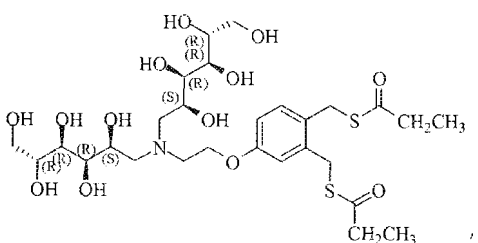
10



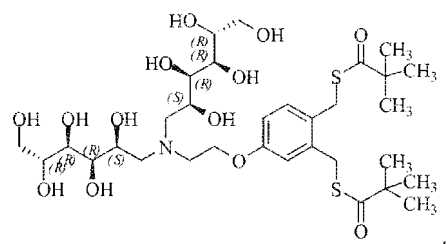
20



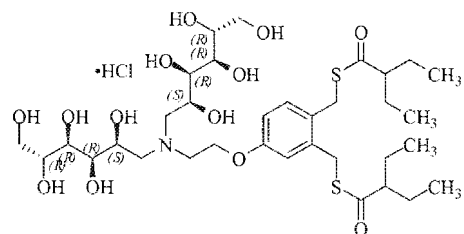
30



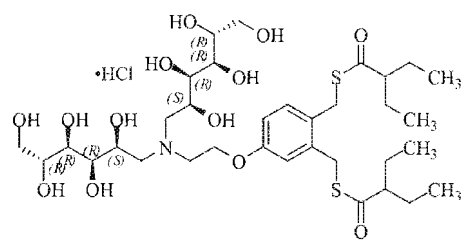
【化 1 4】



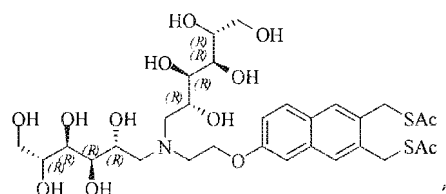
10



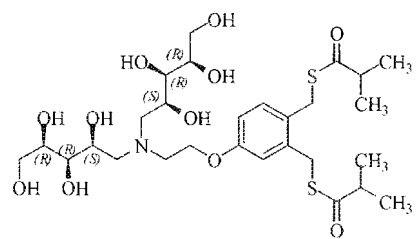
20



30

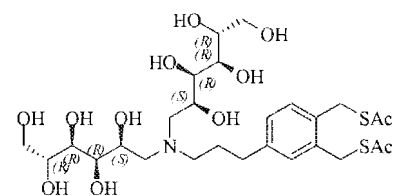


40

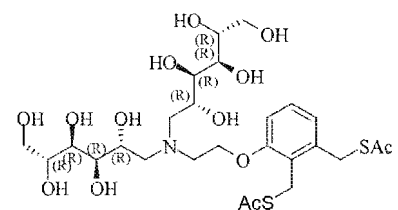


50

【化 1 5】



または



によって示される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

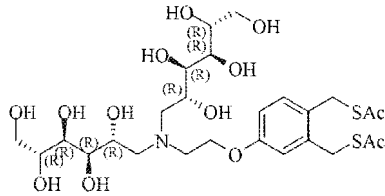
塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パルミチン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクトロン酸、マロン酸、スルホサリチル酸、グリコール酸、2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエ酸塩、パモ酸、サリチル酸、ステアリン酸、フタル酸、マンデル酸、および乳酸からなる群から選択される無機酸または有機酸の酸付加塩である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 26】

薬学的に許容されるキャリア、高張食塩水、および式：

【化 16】



20

によって示される化合物

またはその薬学的に許容され得る塩を含有する組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

継続出願情報

本出願は、2015年4月30日に提出され、本明細書において参照によってその全体が組み込まれる米国仮特許出願第62/155,078号の利益を主張する。

【0002】

発明の背景

発明の分野

本発明は、N - アセチルシステイン (NAC) および DTT と比較してより有効であるおよび / または粘膜表面からそれほど速やかに吸収されないおよび / または耐容性を一層良く示す粘液溶解化合物に関する。

30

【背景技術】

【0003】

背景の詳細

多くの現代の薬剤は、ハイスループットスクリーニングまたはコンビナトリアルケミストリーによって発見される。これらの化合物は、それらの薬理的効能が高いことで選択されることが多いが、薬剤的な特質 (たとえば溶解度、生物学的利用率、安定性) が意図せず不十分である。これらの生理化学的、生物薬剤学的、および薬物動態学的限界を改善するための1つの戦略は、化合物のプロドラッグ形態、インビボにおいて酵素的または化学的変換を受けるまで不活性である分子を使用することである。修飾のタイプに依存して、プロドラッグは、それらの活性対応物にまさる、鍵となる利点を有し得る：1) 活性化されるまで臭いが少ない / ない、2) 安定性および貯蔵寿命の増加、3) 水溶解度の増加、4) 生物学的利用率の改善、5) 経口吸収の改善、6) 親油性 / 透過性の増加、ならびに7) 非経口投与の改善。

40

【0004】

世界的に承認されている薬剤のうちで、5 ~ 7 % は、プロドラッグとして分類することができる。これらの薬剤は、2つのカテゴリー、生体前駆体 (bioprecursor) プロドラッ

50

グまたはキャリア連結プロドラッグに分類される。生体前駆体プロドラッグは、代謝的なまたは化学的な変換によって薬理的に活性な薬剤に変換される。キャリア連結プロドラッグは、活性な親分子に共有結合されたプロ成分 (promoiety) を有する。このプロ成分は、普通、治療の場所に一旦送達されたら、酵素加水分解によって放出され、親分子を活性化する。プロドラッグ成分の設計は、普通、特定の分子において改善が必要とされる、薬剤的な特質、プロ成分に適した有効な官能基、および標的器官または組織に基づく。プロ成分を、立体障害などのような理由により直接付けることができない場合、スパーサーまたはリンカーもまた、追加される。十分に耐容性を示すために、プロ成分は、非免疫原性で、治療組織に達するまで安定性で、かつ一旦、親から切断されたら、身体から速やかに排出されるべきである。エステルは、遍在性のエステラーゼ (たとえばアセチルコリンエステラーゼ、ブチリルコリンエステラーゼ、カルボキシルエステラーゼ、アリアルエステラーゼ) による親薬剤からのエステルの除去が容易であること、カルボン酸およびリン酸などのような電荷基をマスクすることによって薬剤溶解度を増加させる能力、ならびに合成が比較的単純であることにより、最もよく使用されているプロ成分のうちの1つである。プロ成分として利用される他のいくつかの一般的な官能基は、炭酸、カルバミン酸、アミド、リン酸、およびオキシムである。

10

20

30

40

50

【0005】

プロドラッグは、慢性気管支炎の最も一般的な致命的な遺伝的形態、嚢胞性線維症 (CF) を含む慢性気管支炎 (CB) などのような粘膜閉塞性 (muco-obstructive) 呼吸器疾患のための吸入治療薬として特に有用になり得る。正常に機能している肺では、慢性の肺内気道感染症 (慢性気管支炎) に対する主要な防御は、気管支気道表面からの粘液の連続的な排除によって媒介され、可能性として有害な毒素および病原体を肺から除去する。健康な肺では、気道表面の液体は、血漿に類似する割合 (つまり等張) の塩および水から主として構成される。イオン輸送特性は、塩および水の量を調節し、杯細胞および腺は、気道表面上のムチンの量をコントロールする。ムチン高分子は、輪郭のはっきりした粘液層を構成し、粘液層は、吸入された細菌を捕らえて、線毛の作用を介して肺から運び出し、線毛は、線毛周囲の (periciliary) 液体と呼ばれる、水様の低粘性溶液中で律動的に動いている (beat)。液体に対するムチンの比がアンバランスであると、粘液は、過度に粘性かつ接着性になり、線毛が粘液を取り除くために律動的に動くことができないので、気道粘液の蓄積および感染症に至り得る。

【0006】

最近のデータは、CBおよびCFの両方における基本的な欠陥が、気道表面から粘液を取り除くことができないことであることを示す。上記に記載されるように、粘液を取り除くことができないのは、気道表面の液体の量および気道表面上のムチンがアンバランスであることを反映する。CF、タバコの煙の曝露に関連するCB (つまりCOPD)、および喘息を含む粘液閉塞性 (mucus-obstructive) 疾患を有する患者は、気道水分補給の低下ならびに杯細胞および腺の過形成によるムチン分泌過多の結果として、固体% (図1) によって定量化されるように粘液濃度の増加を示す。疾患重症度と相関して、また急性増悪期においても、ムチン濃度の上昇により、上皮細胞にくっついて、排除を害し、かつ炎症応答および気道壁損傷を引き起こす接着性の粘液が産生される。肺からの粘液の機械的な排除の低下により、気道表面に接着性の粘液に慢性的に細菌が定着してしまう。CBおよびCFの症候群に至るのは、細菌の慢性的な残留、局所的な抗菌物質が粘液に閉じ込められた細菌を長期的に死滅させることができないこと、およびこのタイプの表面感染症への身体の続く慢性炎症性応答である。そのため、そのような厚くなって接着した粘液の気道からの排除を増強することは、これらの粘液閉塞性疾患を有する患者におそらく役立つであろう。

【0007】

米国で現在罹患している人口は、慢性気管支炎の後天的な (主としてタバコの煙への曝露から) 形態を有する12,000,000人の患者および遺伝的形態である嚢胞性線維症を有するおよそ30,000人の患者である。両方のおよそ等しい数の人口が、ヨーロ

ッパに存在する。アジアでは、C F はほとんどないが、C B の発生率が高く、世界の他の国々のように増えつつある。

【 0 0 0 8 】

これらの疾患を引き起こす根本的な欠陥のレベルのとりわけC B およびC F を処置する産物に対して、大きな、未解決の医学的必要性が現在ある。慢性気管支炎および嚢胞性線維症に対する現在の療法は、これらの疾患の症状の処置および/または遅発効果に集中している。したがって、慢性気管支炎については、 α -アゴニスト、吸入ステロイド、抗コリン剤、ならびに経口テオフィリンおよびホスホジエステラーゼ阻害剤が、すべて開発中である。しかしながら、これらの薬剤のどれも、肺から粘液を取り除くことができないという根本的な問題を有効に扱っていない。同様に、嚢胞性線維症で、同じスペクトルの薬理学的作用物質が使用される。これらの戦略は、接着性の粘液の塊の中で増殖する細菌を死滅させることを試みたが成果をもたらさなかった好中球が肺に堆積させたDNAをC F 肺から取り除くように設計された、より最近の戦略によって(「Pulmozyme (登録商標)」; Genentech)、かつ細菌を接着性粘液プラークから除去するための肺自体の死滅メカニズムを増大させるために設計された吸入抗生物質(「TOBI (登録商標)」)の使用を通して補完された。身体の一般的な原理は、一次病変、この場合、粘液残留/閉塞が処置されない場合、細菌性感染症は、慢性になり、抗菌療法にますます不応性になるというものである。したがってC B およびC F 肺疾患の両方に対する重大な未解決の治療に必要なのは、気道粘液を動くようにし、かつ肺からの細菌と気道粘液の排除を促進する有効な手段である。

10

20

【 0 0 0 9 】

C B およびC F 肺疾患に加えて、他の粘膜閉塞性の状態の肺からの過剰な粘液分泌物の排除を容易にする、大きな未解決の必要がある。肺の粘液の過剰産生は、特発性肺線維症、喘息、ウイルスおよび細菌肺感染症、原発性線毛ジスキネジア、ならびに非C F 気管支拡張症、ならびに機械換気を含む状態で特徴付けられてきた。肺の粘液の蓄積は、慢性肺感染症に至る細菌のすみかとなり得、肺機能を低下させる。したがって、過剰粘液の排除を容易にする治療剤に対する必要がある。

【 0 0 1 0 】

身体の中のおよび身体を覆う他の粘膜表面は、それらの表面にある保護的な表面の液体の通常の生理機能において微妙な差異を示すが、疾患の病態生理は、共通の問題: 保護的な表面の液体の組成のアンバランスおよび粘液排除不全を反映する。たとえば、口内乾燥症(口渇)では、口腔は、耳下腺、舌下腺、および顎下腺が液体を分泌することができないことにより、液体が涸渇している。同様に、乾性角結膜炎(ドライアイ)は、涙腺が液体を分泌することができないことまたは過度の蒸発による体液の損失から結果として生じる不十分な涙の容量によって引き起こされる。鼻副鼻腔炎では、C B のように、ムチン分泌、相対的な気道表面液体除去、および粘液停滞の間でアンバランスがある。最後に、胃腸管では、近位小腸でCl⁻(および液体)を分泌することができないことが、回腸終端部でのNa⁺(および液体)の吸収の増加と組み合わせさせて、末端腸閉塞症候群(DIOS)に至る。高齢の患者では、下行結腸での過度のNa⁺(および大量の)吸収は便秘および憩室炎をもたらす。

30

40

【 0 0 1 1 】

急性および慢性気管支炎の両方の高い有病率は、この疾患症候群が米国で重大な健康問題となっていることを示す。粘液閉塞性の疾患の病因論の著しい進歩にもかかわらず、C F およびCOPDの両方の薬物療法は、典型的に、維持のための吸入ステロイドおよび気管支拡張薬ならびに増悪のための抗生物質および高用量ステロイドを含む、古くなった一連の療法によって特徴付けられてきた。明らかに、C B / C F を有する患者の肺からの粘液の排除を回復させることがより有効である薬剤が必要とされる。これらの新たな療法の価値は、C F およびC B 人口の両方についての生活の質および寿命の改善において反映されるであろう。

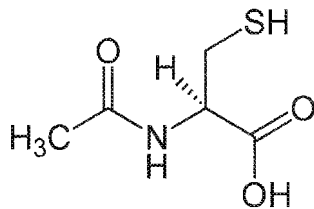
【 0 0 1 2 】

50

粘液排除を増加させる１つのアプローチは、ポリマー粘液構造の破壊を介してムチンの輸送の可能性を増強することである。ムチンタンパク質は、共有結合（ジスルフィド）および非共有結合の形成を介して高分子量ポリマーを構成している。還元剤による共有結合の破壊は、インビトロにおいて粘液の粘弾性の特性を低下させるための十分に確立された方法であり、インビボにおいて粘液接着性を最小限にし、かつ排除を改善することが予測される。還元剤は、インビトロにおいて粘液粘性を減少させることがよく知られており、加工痰サンプルの助剤としてよく使用される（Hirsch,S.R.,Zastrow,J.E.,and Kory,R.C. Sputum liquefying agents:a comparative in vitro evaluation.J.Lab.Clin.Med.1969.74:346-353）。還元剤の例は、N - アセチルシステイン、N - アシステリン（N-acystelyn）、カルボシステイン、システアミン、グルタチオン、およびチオレドキシン含有タンパク質を含むが、これらに限定されない、タンパク質ジスルフィド結合を還元することができる分子を含有する硫化物を含む。

10

【化１】



NAC

20

【００１３】

N - アセチルシステイン（NAC）は、粘着性のまたは厚くなった気道粘液を緩めるために、胸部理学療法と共に使用することが承認されている。CFおよびCOPDにおける経口または吸入NACの効果を評価する臨床研究は、粘液の流動学的特性の改善ならびに肺機能の改善に向かう傾向および肺の増悪の減少を報告した（Duijvestijn YCM and Brand PLP. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. Acta Paediatr 88: 38-41. 1999）。しかしながら、大半の臨床データは、NACが、経口的にまたは吸入エアロゾルとして投与された場合、気道粘液閉塞を処置するためのせいぜいわずかに有効な治療剤にしかならないことを示唆する。NACの使用についての既存の臨床文献の最近のCochraneの調査は、CFに対するNACの効能を支持する証拠を見出さなかった（Tam J, Nash EF, Ratjien F, Tullis E, Stephenson A; Nebulized and oral thiol derivatives for pulmonary disease in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 12(7): CD007168.）。

30

【００１４】

NACは、局所肺治療剤として、ムチンジスルフィド結合の還元に最適ではない。とりわけ、NACは、（１）気道表面環境（たとえばCF pH 6.5 ~ 7.2）で比較的無効な還元剤であり、（２）速やかに代謝され、気道表面から取り除かれるので、NACは、有効な肺疾患薬の基本的な特性を持っていない（Jayaraman S, Song Y, Vetrivel L, Shankar L, Verkman AS. Noninvasive in vivo fluorescence measurement of airway-surface liquid depth, salt concentration, and pH. J Clin Invest. 2001; 107(3): 317-24）。たとえば気道表面のpH環境では（CFおよびCOPDの気道においてpH 6.0 ~ 7.2の範囲で測定された）、NACは、負電荷チオレートとしてその反応性の状態で部分的にしか存在しない（Jayaraman S, Song Y, Vetrivel L, Shankar L, Verkman AS. Noninvasive in vivo fluorescence measurement of airway-surface liquid depth, salt concentration, and pH. J Clin Invest. 2001; 107(3): 317-24）。さらに、動物研究では、吸入によって投与された¹⁴C標識NACは、肺からの急速な排除を示し、半減期はおよそ20分間である（非公開記録）。NAC生理学的気道pHでの比較的低い還元活性および肺表面上でのNACの短い半減期は、粘液閉塞性の疾患における有効な粘液還元を立証する強力な臨床的証拠が欠如していることを説明する。

40

50

【 0 0 1 5 】

そのうえ、NACは、濃縮吸入溶液として最もよく投与される（Mucomyst（登録商標）は20%または1.27M溶液）。しかしながら、濃縮NAC溶液の投与は、（1）不快な硫黄の味/臭い；ならびに（2）気管支拡張薬などのような救急薬の同時投与を必要とすることがある、刺激作用および気管支収縮を含む肺の副作用を強めるので、NACの耐容性に影響を与える。Mucomyst（登録商標）は、1963年にFDAによって承認されたが、粘膜閉塞性疾患を処置するのに現在有効である、吸入エアロゾルとして投与される他の還元剤はない。必要とされるのは、粘液排除不全によって特徴付けられる疾患の処置のための、有効で、安全で、十分に耐容性を示す還元剤である。

【 0 0 1 6 】

上記に議論されるように、粘液溶解薬として粘膜閉塞性疾患の処置に有用になり得る化合物は、硫化物を含有することが多い。これらの薬剤は、NACおよびDITのように、不快な硫黄の臭い/味を典型的に有し、容易に酸化される（つまり不活性化される）ことがあり、それほど耐容性を示さない。プロドラッグ成分の追加は、多くの粘膜閉塞性疾患のための新規で十分に耐容性を示す治療薬を産生するための、これらの限界を改善する有用な戦略となり得る。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 7 】

発明の概要

本発明の1つの目的は、過度の粘液または粘弾性、粘着性、もしくは接着性の特性が増加した粘液を有する患者において粘液の液状化を増加させるための方法に関する。方法は、異常なまたは過度の粘液を有する患者の粘液を、ムチンジスルフィド結合の還元を通して粘液粘弾性を減少させるための、ジチオール基を含有する粘液溶解化合物を含む組成物と接触させるステップを含む。

【 0 0 1 8 】

本発明の目的は、N-アセチルシステイン（NAC）およびDITと比較してより有効であるおよび/または粘膜表面からそれほど速やかに吸収されないおよび/または耐容性を一層良く示す粘液溶解化合物を提供することである。

【 0 0 1 9 】

本発明の他の目的は、気道表面の生理学的環境において、より活性な化合物を提供することである。

【 0 0 2 0 】

本発明の他の目的は、N-アセチルシステインおよびDITなどのような化合物と比較して、より効力のあるおよび/またはそれほど速やかに吸収されない化合物を提供することである。そのため、そのような化合物は、NACおよびDITと比較して、粘膜表面上で長期薬力学的半減期を示すであろう。

【 0 0 2 1 】

本発明の他の目的は、上記に記載される化合物の薬理学的特性を利用する処置の方法を提供することである。

【 0 0 2 2 】

特に、本発明の目的は、粘膜表面からの粘液排除を促進することを土台とする処置の方法を提供することである。

【 0 0 2 3 】

本発明の目的は、知られている化合物と比較して、より効力のあるおよび/または粘膜表面からそれほど速やかに吸収されないおよび/またはそれほど可逆的ではない化合物を提供することである。

【 0 0 2 4 】

そのため、化合物は、知られている化合物と比較して、粘膜表面上で長期薬力学的半減期を示すであろう。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 5 】

本発明の他の目的は、(1)知られている化合物と比較して、粘膜表面、とりわけ気道表面からそれほど速やかに吸収されない化合物を提供することであり、(2)本発明の他の目的は、D T TおよびN A Cなどのような化合物と比較して、より効力のあるおよび/またはそれほど速やかに吸収されないおよび/またはそれほど可逆性を示さない化合物を提供することである。そのため、そのような化合物は、以前の化合物と比較して、粘膜表面上で長期薬力学的半減期を示すであろう。

【 0 0 2 6 】

本発明の他の目的は、上記に記載される化合物の薬理学的特性を利用する処置の方法を提供することである。

10

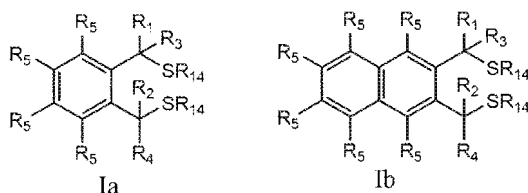
【 0 0 2 7 】

特に、本発明の目的は、粘膜表面の補水を土台とする処置の方法を提供することである。

【 0 0 2 8 】

本発明の目的は、構造(I a) ~ (I b)を包含する式 I の化合物によって示されるジチオール類：

【 化 2 】



20

(ここで、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素、低級アルキル、ハロゲン、またはトリフルオロメチルであり、

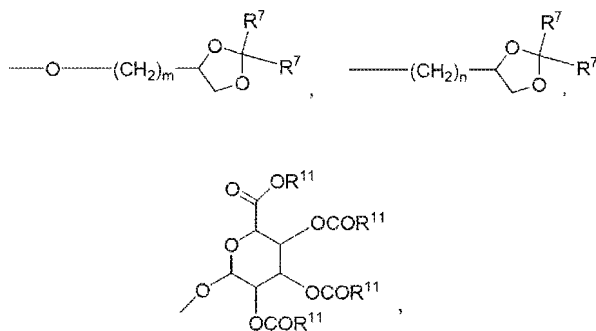
R^3 および R^4 は、それぞれに独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシル - 低級アルキル、フェニル、(フェニル) - 低級アルキル、(ハロフェニル) - 低級アルキル、(低級アルキル (フェニル)) - 低級アルキル、(低級アルコキシ (フェニル)) - 低級アルキル、(ナフチル) - 低級アルキル、または (ピリジル) - 低級アルキルであり、

30

それぞれの R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、非置換または置換フェニル、低級アルキル - チオ、フェニル - 低級アルキル - チオ、低級アルキル - スルホニル、またはフェニル - 低級アルキル - スルホニル、OH、 $-(CH_2)_m - OR^8$ 、 $-O - (CH_2)_m - OR^8$ 、 $-(CH_2)_n - NR^7 R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - NR^7 R^7$ 、 $-O - (CH_2)_m - NR^7 R^{10}$ 、 $-O - (CH_2)_m - NR^7 R^7$ 、 $-(CH_2)_n (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-O - (CH_2)_m (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-(CH_2 CH_2 O)_m - R^8$ 、 $-O - (CH_2 CH_2 O)_m - R^8$ 、 $-(CH_2 CH_2 O)_m - CH_2 CH_2 NR^7 R^{10}$ 、 $-O - (CH_2 CH_2 O)_m - CH_2 CH_2 NR^7 R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - C(=O) NR^7 R^{10}$ 、 $-O - (CH_2)_m - C(=O) NR^7 R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - (Z)_g - R^7$ 、 $-O - (CH_2)_m - (Z)_g - R^7$ 、 $-(CH_2)_n - NR^{10} - CH_2 (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-O - (CH_2)_m - NR^{10} - CH_2 (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-(CH_2)_n - CO_2 R^7$ 、 $-O - (CH_2)_m - CO_2 R^7$ 、 $-OSO_3 H$ 、 $-O -$ グルクロニド、 $-O -$ グルコース、

40

【化 3】



10

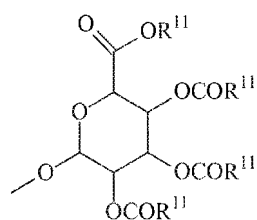
- Link - (CH₂)_m - CAP、- Link - (CH₂)_n (CHOR⁸) (CHOR⁸)_n - CAP、- Link - (CH₂CH₂O)_m - CH₂ - CAP、- Link - (CH₂CH₂O)_m - CH₂CH₂ - CAP、- Link - (CH₂)_m - (Z)_g - CAP、- Link - (CH₂)_n (Z)_g - (CH₂)_m - CAP、- Link - (CH₂)_n - NR^{1 3} - CH₂ (CHOR⁸) (CHOR⁸)_n - CAP、- Link - (CH₂)_n - (CHOR⁸)_m CH₂ - NR^{1 3} - (Z)_g - CAP、- Link - (CH₂)_n NR^{1 3} - (CH₂)_m (CHOR⁸)_n CH₂ NR^{1 3} - (Z)_g - CAP、- Link - (CH₂)_m - (Z)_g - (CH₂)_m - CAP、- Link - NH - C(=O) - NH - (CH₂)_m - CAP、- Link - (CH₂)_m - C(=O)NR^{1 3} - (CH₂)_m - CAP、- Link - (CH₂)_n - (Z)_g - (CH₂)_m - (Z)_g - CAP、または - Link - Z_g - (CH₂)_m - Het - (CH₂)_m - CAPであり、ただし、少なくとも1つのR⁵基が、少なくとも1つの塩基性窒素を含有することを条件とし、

20

それぞれのR⁷は、独立して、水素、低級アルキル、フェニル、置換フェニル、低級アルキルフェニル、または - CH₂ (CHOR⁸)_m - CH₂OR⁸であり、

それぞれのR⁸は、独立して、水素、低級アルキル、低級アルキルフェニル、- C(=O) - R^{1 1}、グルクロニド、2 - テトラヒドロピラニル、または

【化 4】



30

であり、

それぞれのR⁹は、独立して、- CO₂R⁷、- CON(R⁷)₂、- SO₂CH₃、- C(=O)R⁷、- CO₂R^{1 3}、- CON(R^{1 3})₂、- SO₂CH₂R^{1 3}、または - C(=O)R^{1 3}であり、

40

それぞれのR^{1 0}は、独立して、- H、- SO₂CH₃、- CO₂R⁷、- C(=O)NR⁷R⁹、- C(=O)R⁷、または - CH₂ - (CHOH)_n - CH₂OHであり、

それぞれのZは、独立して、- (CHOH) -、- C(=O) -、- (CHNR⁷R^{1 0}) -、- (C=NR^{1 0}) -、- NR^{1 0} -、- (CH₂)_n -、- (CHNR^{1 3}R^{1 3}) -、- (C=NR^{1 3}) -、または - NR^{1 3} - であり、

それぞれのR^{1 1}は、独立して、水素、低級アルキル、フェニル低級アルキル、または置換フェニル低級アルキルであり、

それぞれのR^{1 2}は、独立して、- SO₂CH₃、- CO₂R⁷、- C(=O)NR⁷R⁹、- C(=O)R⁷、- CH₂ (CHOH)_n - CH₂OH、- CO₂R^{1 3}、- C(

50

$= O) NR^{13} R^{13}$ 、または $-C(=O) R^{13}$ であり、
 それぞれの R^{13} は、独立して、水素、低級アルキル、フェニル、置換フェニル、または
 $-CH_2(CHOR^8)_m - CH_2OR^8$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(=O)$
 NR^7R^9 、 $-C(=O)R^7 - CH_2 - (CHOH)_n - CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_m - NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_m - NR^7R^7$ 、 $-(CH_2)_m - NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_m - (NR^{11}R^{11}R^{11})^+$ 、 $-(CH_2)_m - (CHOR^8)_m - (CH_2)_m NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_m - (CHOR^8)_m - (CH_2)_m NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_m - NR^{10}R^{10}$ 、 $-(CH_2)_m - (CHOR^8)_m - (CH_2)_m - (NR^{11}R^{11}R^{11})^+$ 、 $-(CH_2)_m - (CHOR^8)_m - (CH_2)_m NR^7R^7$ であり、

10

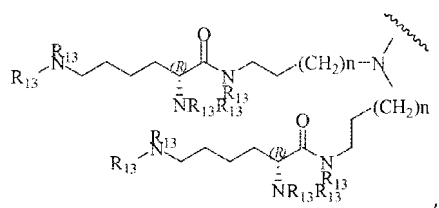
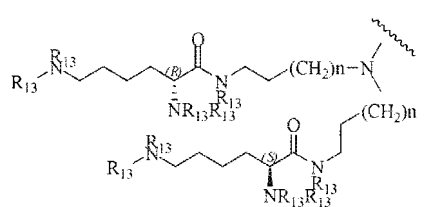
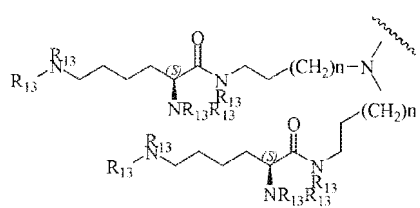
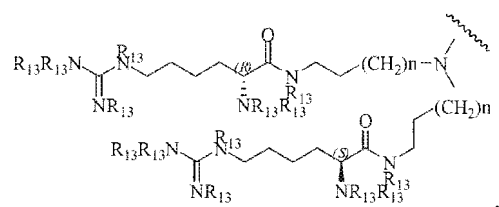
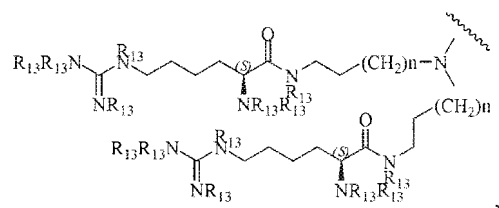
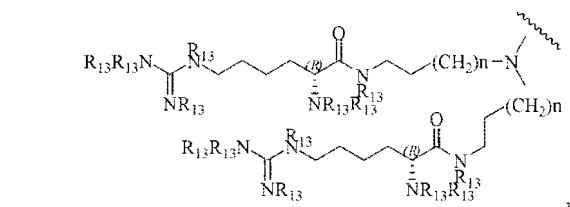
それぞれの R^{14} は、独立して、水素、 $-C(=O) - R^7$ 、または天然の立体配置のア
 ミノアシルであり、ただし、少なくとも1つの R^{14} が、H以外であることを条件とし、
 それぞれの g は、独立して、1～6の整数であり、
 それぞれの m は、独立して、1～7の整数であり、
 それぞれの n は、独立して、0～7の整数であり、
 それぞれの $-Het-$ は、独立して、 $-N(R^7)-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-CONR^7-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-SO_2NR^{13}-$ 、 $-NR^{13}CO-$ 、または $-CONR^{13}$ であり、

それぞれの $Link$ は、独立して、 $-O-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-O(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{13} - C(=O) - NR^{13}-$ 、 $-NR^{13} - C(=O) - (CH_2)_m-$ 、 $-C(=O)NR^{13} - (CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_n - (Z)_g - (CH_2)_n-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^7-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、または $-Het-$ であり、

20

それぞれの CAP は、独立して、

【化 5】



10

20

30

10



30

40

50

本発明はまた、粘膜の防御を回復させるための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量と粘液を接触させることを含む方法をも提供する。

【 0 0 3 1 】

本発明はまた、粘液粘弾性を減少させるための方法であって、対象の粘膜表面に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【0032】

本発明はまた、粘膜表面上の粘液粘弾性を減少させるための方法であって、対象の粘膜表面に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【0033】

本発明はまた、粘膜表面上のフリーラジカルを捕捉するための方法であって、対象の粘膜表面に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

10

【0034】

本発明はまた、粘膜表面上の炎症を減少させるための方法であって、対象の粘膜表面に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【0035】

本発明はまた、粘膜表面上の炎症細胞を低下させるための方法であって、対象の粘膜表面に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【0036】

本発明はまた、粘液閉塞性の疾患を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量と粘液を接触させることを含む方法をも提供する。

20

【0037】

本発明はまた、粘液接着を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量と粘液を接触させることを含む方法をも提供する。

【0038】

本発明はまた、慢性気管支炎を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

30

【0039】

本発明はまた、嚢胞性線維症を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【0040】

本発明はまた、嚢胞性線維症の増悪を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【0041】

本発明はまた、気管支拡張症を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

40

【0042】

本発明はまた、慢性閉塞性肺疾患を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【0043】

本発明はまた、慢性閉塞性肺疾患の増悪を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む

50

方法をも提供する。

【 0 0 4 4 】

本発明はまた、喘息を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 4 5 】

本発明はまた、喘息の増悪を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 4 6 】

本発明はまた、食道炎を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 4 7 】

本発明はまた、人工呼吸器誘発性の肺炎を処置するための方法であって、人工呼吸器によって対象に本明細書において記載される有効な化合物を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 4 8 】

本発明はまた、原発性線毛ジスキネジアを処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 4 9 】

本発明はまた、気腫を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 5 0 】

本発明はまた、肺炎を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 5 1 】

本発明はまた、鼻副鼻腔炎を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 5 2 】

本発明はまた、鼻の脱水症を処置するための方法であって、その必要がある対象の鼻腔に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 5 3 】

特定の実施形態では、鼻の脱水症が、対象に乾燥した酸素を投与することによってもたらされる。

【 0 0 5 4 】

本発明はまた、副鼻腔炎を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 5 5 】

本発明はまた、ドライアイを処置するための方法であって、その必要がある対象の眼に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 5 6 】

本発明はまた、眼球の水分補給を促進するための方法であって、

10

20

30

40

50

対象の眼に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 5 7 】

本発明はまた、角膜の水分補給を促進するための方法であって、対象の眼に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 5 8 】

本発明はまた、これらに限定されないが、眼瞼炎、アレルギー、結膜炎、角膜潰瘍、トラコーマ、先天性単純ヘルペス、角膜擦過傷、外反症、眼瞼障害、淋菌性結膜炎、ヘルペス性角膜炎、眼球炎、シェーグレン症候群、スティーヴンズ - ジョンソン症候群によって10
発生される過度の眼脂を処置するための方法であって、
対象の眼に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 5 9 】

本発明はまた、シェーグレン疾患を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 6 0 】

本発明はまた、口渇（口内乾燥症）を処置するための方法であって、その必要がある対象の口に本明細書において記載される化合物の有効量を投与すること20
を含む方法をも提供する。

【 0 0 6 1 】

本発明はまた、腔乾燥を処置するための方法であって、その必要がある対象の腔管に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 6 2 】

本発明はまた、便秘を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。この方法の一実施形態では、化合物が、経口的にまたは坐剤もしくは30
浣腸剤を介して投与される。

【 0 0 6 3 】

本発明はまた、末端腸閉塞症候群を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 6 4 】

本発明はまた、慢性憩室炎を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 6 5 】

本発明はまた、診断目的のために痰を誘発するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。40

【 0 0 6 6 】

本発明はまた、吸入された病原体を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 6 7 】

本発明はまた、吸入された刺激物質を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。50

【 0 0 6 8 】

本発明はまた、吸入された粒子を処置するための方法であって、その必要がある対象に本明細書において記載される化合物の有効量を投与することを含む方法をも提供する。

【 0 0 6 9 】

特定の実施形態では、吸入された粒子が、ほこり、碎片、または放射性物質を含む不溶性粒子である。

【 0 0 7 0 】

本発明の目的はまた、その必要がある対象に本明細書において定義される式 I の化合物の有効量および浸透圧調節物質を投与することを含む、炭疽を処置するための方法により達成されてもよい。

10

【 0 0 7 1 】

本発明の目的はまた、その必要がある対象に式 I の化合物の有効量を投与することを含む、病原体、特に、バイオテロにおいて使用されてもよい病原体によって引き起こされる疾患または状態に対する予防的、曝露後の予防的、防止的、または治療的処置の方法により達成されてもよい。

【 0 0 7 2 】

本発明の目的は、さらに、NAC などのような化合物と比較して、より効力のある、より特異的な、および / または粘膜表面からそれほど速やかに吸収されない式 I の粘液溶解薬と一緒に浸透圧調節物質の使用を含む処置を提供することである。

20

【 0 0 7 3 】

本発明の別の態様は、浸透圧エンハンサーと共に投与された場合に、NAC などのような化合物と比較して、より効力のあるおよび / またはそれほど速やかに吸収されないおよび / またはそれほど可逆性を示さない式 I の粘液溶解薬を使用する処置を提供することである。そのため、そのような粘液溶解薬は、浸透圧調節物質と共に使用された場合、単独で使用されるいずれかの化合物と比較して、粘膜表面上で薬力学的効果の増加を示すであろう。

【 0 0 7 4 】

本発明の他の目的は、NAC に比べて粘膜表面、とりわけ気道表面からそれほど速やかに吸収されない式 I の粘液溶解薬および浸透圧調節物質と一緒に使用する処置を提供することである。本発明の他の目的は、式 I の粘液溶解薬および浸透圧調節物質を含有する組成物を提供することである。

30

【 0 0 7 5 】

本発明の目的は、粘液線毛クリアランスおよび / または粘膜の水分補給の増加を必要とする対象に、本明細書において定義される式 I の化合物の有効量および浸透圧調節物質を投与することを含む、粘液排除および粘膜の水分補給の増加によって回復する疾患を処置するための方法により達成されてもよい。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 7 6 】

図面の簡単な説明

40

【 図 1 】 図 1 は、CF / COPD の発症順序における粘液の脱水の役割を示す図である。(A) 正常な状態。(B) 疾患関連性の粘液の脱水 (固体 %) は、線毛周囲の層 (PCL) の崩壊、粘液排除の低下または停止、および細胞表面への粘液層の接着に至る。

【 図 2 】 図 2 は、アミノペプチダーゼの追加の前および後に DTNB によって試験したキャップドジチオール化合物を示す図である。ペプチドキャップを有する化合物 35 およびその親化合物である化合物 41 の活性を DTNB アッセイにおいて比較した。化合物 35 は、単独および 2 つの濃度のヒトアミノペプチダーゼとのインキュベーション後に試験した。アミノペプチダーゼとの 1 時間を超えるインキュベーションの後でさえ、この酵素は、このアッセイにおいて化合物を完全には活性化しない。

【 図 3 A 】 図 3 は、エステラーゼの追加の前および後に DTNB によって試験したキャッ

50

ブドジチオール化合物を示す図である。酢酸プロドラッグ化合物 1 1 およびそのベースとなるものである化合物 4 1 を D T N B アッセイにおいて比較した (上)。およそ 15 分間の低濃度および高濃度のエステラーゼとのインキュベーションにより、化合物 4 1 と同様のレベルまで化合物 1 1 が活性化され、それに対して、エステラーゼなしで同じ時間インキュベートした化合物 1 1 は、不活性のままであった。

【図 3 B】化合物 4 1 はまた、D T N B アッセイにおいて酢酸プロドラッグ化合物 1 3 と比較した (下)。化合物は、高濃度のエステラーゼによりすぐに完全に活性化され、低濃度での 15 分間のインキュベーション後に完全に近い程度まで活性化された。

【図 4】図 4 は、エステラーゼの量を増加させながら追加した前および後に D T N B によって試験したキャップドジチオール化合物を示す図である。酢酸プロドラッグ化合物 2 3 を、様々な量のエステラーゼ酵素とインキュベートし、D T N B アッセイを介して還元活性について試験した。エステラーゼの量を増加させると、活性化が増加した。親である化合物 4 3 は、酵素なしの同じアッセイにおいて完全に活性化された。

【図 5 A】図 5 は、D T N B により試験したキャップドおよびアンキャップド Parion 化合物の安定性についての比較を示す図である。親の薬剤である化合物 4 3 を、室温での 4 日後に D T N B により試験することによって安定性について試験した (左)。

【図 5 B】酢酸キャップド化合物である化合物 2 3 をエステラーゼとのインキュベーションの前および後に試験した (右)。酢酸キャップは、4 日後、完全ではないがいくつかの酸化を予防する。

【図 6】図 6 は、D T N B によって試験したキャップドジチオール化合物を示す図である。Parion 化合物である化合物 1 3 を、様々な量のエステラーゼとのインキュベーション後に D T N B アッセイにおいて活性化について試験した。エステラーゼの量の増加は、活性化の増加と相関した。このアッセイでは、化合物 1 3 は、0.015 ユニット以上でインキュベートした場合に完全に活性化された。

【図 7】図 7 は、化合物 4 3 または化合物 2 3 により処置した H B E 粘液のウエスタンブロット分析を示す図である。H B E 培養物の頂端膜側からの粘液の還元を、ビヒクル (P B S)、10 mM 親薬剤 (化合物 4 3)、または 10 mM プロドラッグ (化合物 2 3) による 1 回の処置後にウエスタンブロットを介して検出した。化合物 4 3 よりも遅かったが、化合物 2 3 は、H B E 培養物の頂端膜側で M u c 5 A C (左) および M u c 5 B (右) を還元した。インキュベーションの時間は、時間で示す。

【図 8】図 8 は、化合物 4 3 または化合物 2 3 により処置した H B E 粘液のウエスタンブロット分析を示す図である。H B E 培養物の頂端膜側からの粘液の還元を、ビヒクル (P B S)、10 mM 親薬剤 (化合物 4 3)、または 10 mM プロドラッグ (化合物 2 3) による 1 回の処置後にウエスタンブロットを介して検出した。化合物 4 3 よりも遅かったが、化合物 2 3 は、H B E 培養物の頂端膜側で M u c 5 A C (左) および M u c 5 B (右) を還元した。インキュベーションの時間は、時間で示す。

【図 9】図 9 は、様々な化合物について P A M P A によって判断した膜透過性を示す図である。データは、試験した化合物が脂質二重層を優先的に横断しないことを実証し、これは、肺表面残留を延長することが予測される特性である。

【図 10】図 10 は、インビトロにおける嚢胞性線維症の痰におけるムチン還元 (M u c 5 B) を示す図である。化合物はすべて、示す時間 (時間)、10 mM の最終濃度で痰とインキュベートし、アガロースゲル電気泳動法 / ウエスタンブロットによってアッセイした。

【図 11】図 11 は、インビトロにおける嚢胞性線維症の痰におけるムチン還元 (M u c 5 B) を示す図である。化合物はすべて、示す時間 (数時間)、10 mM の最終濃度で痰とインキュベートし、アガロースゲル電気泳動法 / ウエスタンブロットによってアッセイした。

【図 12】図 12 は、化合物 6 8 によるインビトロにおける嚢胞性線維症の痰におけるムチン還元 (M u c 5 B) を示す図である。化合物は、2 時間または 4 時間、示す最終濃度で痰とインキュベートし、アガロースゲル電気泳動法 / ウエスタンブロットによってアッ

10

20

30

40

50

セイした。

【図 1 3】図 1 3 は、H B E 培養物の頂端膜側での化合物 6 8 の統合された代謝および酸化を示す図である。投薬の 4 時間後、化合物 6 8 は実質的に代謝され、酸化された（ジスルフィド標的との反応を示す）。さらに、化合物 6 8 は、細胞透過に対する抵抗性と一貫して、頂端細胞表面上に実質的に維持された。

【発明を実施するための形態】

【0077】

発明の詳細な説明

本明細書において使用する場合、以下の用語は、示されるように定義される。

【0078】

10

「本発明の化合物」は、式 I の化合物または塩、特にその薬学的に許容される塩を意味する。

【0079】

「式 I の化合物」は、構造 (I a) および (I b) を包含する式 I として本明細書において示される構造式を有する化合物を意味する。式 I の化合物は、溶媒和化合物および水和物（つまり溶媒と式 I の化合物の付加物）を含む。式 I の化合物が 1 つ以上のキラル中心を含む実施形態では、この語句は、光学異性体（鏡像異性体およびジアステレオマー）ならびに幾何異性体（シス/トランス異性）ならびに立体異性体の混合物を含む各特有の立体異性体を包含することが意図される。そのうえ、式 I の化合物はまた、示される式の互変異性体を含む。

20

【0080】

説明および実施例の全体にわたって、化合物は、標準的な I U P A C 命名法を使用して命名し、可能な限り、CambridgeSoft Corp./PerkinElmer が販売する、化合物の命名のための ChemDraw Ultra 11.0 ソフトウェアプログラムの使用を含める。

【0081】

いくつかの化学構造の表記で、4 の原子価をもたらすように示される、炭素原子に付けられる可変原子 (variable) の数が十分ではない場合、4 の原子価をもたらすために必要とされる残りの炭素置換基は、水素であると考えられるべきである。同様に、結合が末端基を特定せずに描かれるいくつかの化学構造では、そのような結合は、当技術分野において一般的であるように、メチル (Me、-CH₃) 基を示す。

30

【0082】

本発明は、式 I の化合物が、N A C および D T T と比較して、より効力のあるおよび/もしくはそれほど速やかに吸収されない、粘膜表面、とりわけ気道表面において、より高い濃度を実現し、より長い滞留時間を有する、ならびに/または耐容性を一層良く示するという発見に基づく。そのため、式 I の化合物は、N A C および D T T と比較して、より高い活性を有するおよび/または粘膜表面上で細胞毒性をそれほどもたらさない。

【0083】

本発明は、式 (I) の化合物が、N A C および D T T などのような化合物と比較して、より効力のあるおよび/または粘膜表面、とりわけ気道表面からそれほど速やかに吸収されないおよび/または相互作用からそれほど可逆的ではないという発見に基づく。そのため、式 (I) の化合物は、これらの化合物と比較して、粘膜表面上でより長い半減期を有する。

40

【0084】

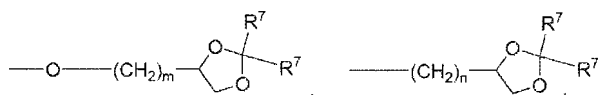
構造 (I a) ~ (I b) を包含する式 I によって示される化合物において、
R¹ は、水素、低級アルキルオキシ、ハロゲン、またはトリフルオロメチルであり、
R² は、水素、低級アルキル、ハロゲン、またはトリフルオロメチルであり、
R³ および R⁴ は、それぞれに独立して、水素、低級アルキル、ヒドロキシル - 低級アルキル、フェニル、(フェニル) - 低級アルキル、(ハロフェニル) - 低級アルキル、(低級アルキル(フェニル)) - 低級アルキル、(低級アルコキシ(フェニル)) - 低級アルキル、(ナフチル) - 低級アルキル、または(ピリジル) - 低級アルキルであり、

50

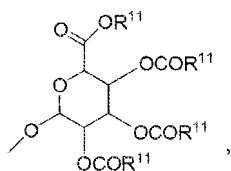
それぞれの R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、非置換または置換フェニル、低級アルキル - チオ、フェニル - 低級アルキル - チオ、低級アルキル - スルホニル、またはフェニル - 低級アルキル - スルホニル、 OH 、 $-(CH_2)_m - OR^8$ 、 $-O-(CH_2)_m - OR^8$ 、 $-(CH_2)_n - NR^7 R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - NR^7 R^7$ 、 $-O-(CH_2)_m - NR^7 R^{10}$ 、 $-O-(CH_2)_m - NR^7 R^7$ 、 $-(CH_2)_n (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-O-(CH_2)_m (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-(CH_2 CH_2 O)_m - R^8$ 、 $-O-(CH_2 CH_2 O)_m - R^8$ 、 $-(CH_2 CH_2 O)_m - CH_2 CH_2 NR^7 R^{10}$ 、 $-O-(CH_2 CH_2 O)_m - CH_2 CH_2 NR^7 R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - C(=O) NR^7 R^{10}$ 、 $-O-(CH_2)_m - C(=O) NR^7 R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - (Z)_g - R^7$ 、 $-O-(CH_2)_m - (Z)_g - R^7$ 、 $-(CH_2)_n - NR^{10} - CH_2 (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-O-(CH_2)_m - NR^{10} - CH_2 (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-(CH_2)_n - CO_2 R^7$ 、 $-O-(CH_2)_m - CO_2 R^7$ 、 $-OSO_3 H$ 、 $-O$ - グルクロニド、 $-O$ - グルコース、

【化 7】

10



20



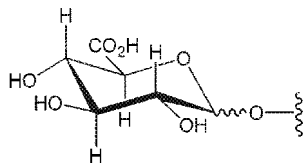
- Link - $(CH_2)_m - CAP$ 、- Link - $(CH_2)_n (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CAP$ 、- Link - $(CH_2 CH_2 O)_m - CH_2 - CAP$ 、- Link - $(CH_2 CH_2 O)_m - CH_2 CH_2 - CAP$ 、- Link - $(CH_2)_m - (Z)_g - CAP$ 、- Link - $(CH_2)_n (Z)_g - (CH_2)_m - CAP$ 、- Link - $(CH_2)_n - NR^{13} - CH_2 (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CAP$ 、- Link - $(CH_2)_n - (CHOR^8)_m CH_2 - NR^{13} - (Z)_g - CAP$ 、- Link - $(CH_2)_n NR^{13} - (CH_2)_m (CHOR^8)_n CH_2 NR^{13} - (Z)_g - CAP$ 、- Link - $(CH_2)_m - (Z)_g - (CH_2)_m - CAP$ 、- Link - $NH - C(=O) - NH - (CH_2)_m - CAP$ 、- Link - $(CH_2)_m - C(=O) NR^{13} - (CH_2)_m - CAP$ 、- Link - $(CH_2)_n - (Z)_g - (CH_2)_m - (Z)_g - CAP$ 、または - Link - $Z_g - (CH_2)_m - Het - (CH_2)_m - CAP$ であり、ただし、少なくとも 1 つの R^5 基が、少なくとも 1 つの塩基性窒素を含有することを条件とし、

30

- O - グルクロニドという用語は、別段の定めがない限り、

【化 8】

40



によって示される基を意味し、ここで、

【化 9】



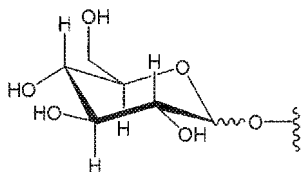
50

は、グリコシド結合が、環の面の上または下にあり得ることを意味する。

【0085】

- O - グルコースという用語は、別段の定めがない限り、

【化10】



10

によって示される基を意味し、ここで、

【化11】



は、グリコシド結合が、環の面の上または下にあり得ることを意味する。

【0086】

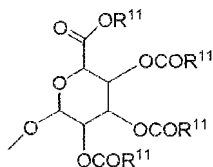
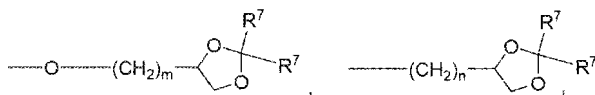
好ましい実施形態では、 R^5 が、以下のもの：

水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、非置換または置換フェニル、低級アルキル - チオ、フェニル - 低級アルキル - チオ、低級アルキル - スルホニル、またはフェニル - 低級アルキル - スルホニル、 OH 、 $-(CH_2)_m - OR^8$ 、 $-O - (CH_2)_m - OR^8$ 、 $-(CH_2)_n - NR^7 R^{10}$ 、 $-O - (CH_2)_m - NR^7 R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-O - (CH_2)_m (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-(CH_2 CH_2 O)_m - R^8$ 、 $-O - (CH_2 CH_2 O)_m - R^8$ 、 $-(CH_2 CH_2 O)_m - CH_2 CH_2 NR^7 R^{10}$ 、 $-O - (CH_2 CH_2 O)_m - CH_2 CH_2 NR^7 R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - C(=O)NR^7 R^{10}$ 、 $-O - (CH_2)_m - C(=O)NR^7 R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n - (Z)_g - R^7$ 、 $-O - (CH_2)_m - (Z)_g - R^7$ 、 $-(CH_2)_n - NR^{10} - CH_2 (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-O - (CH_2)_m - NR^{10} - CH_2 (CHOR^8) (CHOR^8)_n - CH_2 OR^8$ 、 $-(CH_2)_n - CO_2 R^7$ 、 $-O - (CH_2)_m - CO_2 R^7$ 、 $-OSO_3 H$ 、 $-O -$ グルクロニド、 $-O -$ グルコース、

20

30

【化12】



40

のうちの1つである。

【0087】

好ましい実施形態では、それぞれの $-(CH_2)_n - (Z)_g - R^7$ が、上記に記載される構造の範囲内にあり、独立して、

$-(CH_2)_n - NH - C(=NH)NH_2$ である。

【0088】

他の好ましい実施形態では、それぞれの $-O - (CH_2)_m - (Z)_g - R^7$ が、上記

50

に記載される構造の範囲内にあり、独立して、

- O - (CH₂)_m - NH - C(=NH) - N(R⁷)₂ または
- O - (CH₂)_m - CHNH₂ - CO₂NR⁷R¹⁰ である。

【0089】

他の好ましい実施形態では、R⁵ が、- OH、- O - (CH₂)_m (Z)_g R¹²、- Het - (CH₂)_m - NH - C(=NR¹³) - NR¹³R¹³、- Het - (CH₂)_n - (Z)_g - (CH₂)_m NH - C(=NR¹³) - NR¹³R¹³、- Link - (CH₂)_m - (Z)_g - (CH₂)_m - CAP、Link - (CH₂)_n - CR¹¹R¹¹ - CAP、- Het - (CH₂)_m - CONR¹³R¹³、- (CH₂)_n - NR¹²R¹²、- O - (CH₂)_m NR¹¹R¹¹、- O - (CH₂)_m - N⁺ - (R¹¹)₃、- (CH₂)_n - (Z)_g - (CH₂)_m - NR¹⁰R¹⁰、- Het - (CH₂)_m - (Z)_g - NH - C(=NR¹³) - NR¹³R¹³、- O - (CH₂)_m (CHOR⁸) (CHOR⁸)_n - CH₂OR⁸、- O - (CH₂)_m - C(=O)NR⁷R¹⁰、- O - (CH₂)_m - (Z)_g - R⁷、または - O - (CH₂)_m - NR¹⁰ - CH₂ (CHOR⁸) (CHOR⁸)_n - CH₂OR⁸ である。

10

【0090】

特に好ましい実施形態では、R⁵ が、- Link - (CH₂)_m - CAP、- Link - (CH₂)_n (CHOR⁸) (CHOR⁸)_n - CAP、- Link - (CH₂CH₂O)_m - CH₂ - CAP、- Link - (CH₂CH₂O)_m - CH₂CH₂ - CAP、- Link - (CH₂)_m - (Z)_g - CAP、- Link - (CH₂)_n (Z)_g - (CH₂)_m - CAP、- Link - (CH₂)_n - NR¹³ - CH₂ (CHOR⁸) (CHOR⁸)_n - CAP、- Link - (CH₂)_n - (CHOR⁸)_m CH₂ - NR¹³ - (Z)_g - CAP、- Link - (CH₂)_n NR¹³ - (CH₂)_m (CHOR⁸)_n CH₂ NR¹³ - (Z)_g - CAP、- Link - (CH₂)_m - (Z)_g - (CH₂)_m - CAP、- Link - NH - C(=O) - NH - (CH₂)_m - CAP、- Link - (CH₂)_m - C(=O)NR¹³ - (CH₂)_m - CAP、- Link - (CH₂)_n - (Z)_g - (CH₂)_m - (Z)_g - CAP、または - Link - Z_g - (CH₂)_m - Het - (CH₂)_m - CAP である。

20

【0091】

それぞれのR¹⁴は、- C(=O)R⁷、- 天然の立体配置のアミノ酸であり、天然の立体配置のアミノ酸という用語は、アミノ酸のカルボニルが硫黄に結合することを意味するものとし、したがって、たとえば、アミノ酸がアラニンである場合、結果として生じる - S - R¹⁴ 構造は、- S - (C=O) - CH(NH₂) - CH₃ であり、アミノ酸がアスパラギン酸である場合、結果として生じる - S - R¹⁴ は、- S - (C=O) - CH(NH₂) - CH₂ - CO₂H であり、20種の天然のアミノ酸の全体にわたって同様である。それぞれのR⁶は、独立して、水素、- C(=O) - R⁷、または天然のアミノ酸立体配置のアミノアシルである。

30

【0092】

好ましい実施形態では、R¹⁴ が、H、イソブチル、プロピオニル、または2 - フロイルである。

40

【0093】

特に好ましい実施形態では、R¹⁴ が、アセチルである。

【0094】

他の好ましい実施形態では、R¹⁴ が、- (C=O) - CHNH₂ - (CH₂)₄ NH₂ である。

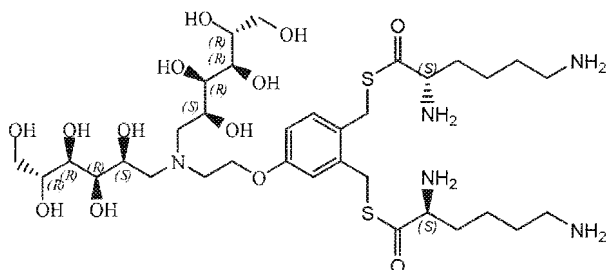
【0095】

天然のアミノ酸立体配置のアミノアシルは、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリン、セリン、トレオニン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、ヒスチジン、リシン、またはアルギニンから構成される20種の天然に存在する

50

アミノ酸を指す。たとえば、 R^{14} = リシンのアミノアシルを使用する式 I の化合物の構造は、以下のとおりである：

【化 13】



10

【0096】

本発明の化合物の範囲内で選択される置換基は、再帰的に (to a recursive degree) 存在する。本文脈において、「再帰的な置換基」は、置換基がそれ自体の他の例を説明してもよいことを意味する。そのような置換基の再帰的な性質のために、理論上、多くの化合物が、任意の示される実施形態において存在してもよい。たとえば、 R^9 は、 R^{13} 置換基を含有する。 R^{13} は、 R^{10} 置換基を含有することができ、 R^{10} は、 R^9 置換基を含有することができる。医薬品化学の当業者は、そのような置換基の総数が、意図される化合物の所望の特性によって合理的に制限されることを理解する。そのような特性は、限定ではなく例として、分子量、溶解度、または $\log P$ などのような物理的特性、意図される標的に対する活性などのような適用特性、および合成の容易さなどのような実用的な特性を含む。

20

【0097】

限定ではなく例として、 R^5 、 R^{13} 、および R^{10} は、ある実施形態において再帰的な置換基である。典型的に、これらのそれぞれは、示される実施形態で、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、または0回独立して見いだされてもよい。より典型的には、これらのそれぞれは、示される実施形態で、12回以下で独立して見いだされ得る。さらにより典型的には、 R^9 は、示される実施形態で、0～8回見いだされ、 R^{13} は、示される実施形態で、0～6回見いだされ、 R^{10} は、示される実施形態で、0～6回見いだされる。さらにより典型的には、 R^9 は、示される実施形態で、0～6回見いだされ、 R^{13} は、示される実施形態で、0～4回見いだされ、 R^{10} は、示される実施形態で、0～4回見いだされる。

30

【0098】

再帰的な置換基は、本発明の意図される態様である。医薬品化学の当業者は、そのような置換基の融通性を理解する。再帰的な置換基が本発明の実施形態において存在する程度に、その総数は、上記に示されるように決定されるであろう。

【0099】

それぞれの *Het* は、独立して、 $-N(R^7)-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NH SO_2-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-CONR^7-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-SO_2NR^{13}-$ 、 $-NR^{13}CO-$ 、または $-CONR^{13}$ である。好ましい実施形態では、*Het* が、 $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、または $-N(R^{10})-$ である。最も好ましくは、*Het* は、 $-O-$ である。

40

【0100】

それぞれの *Link* は、独立して、 $-O-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-O(CH_2)_m-$ 、 $-NR^{13}-C(=O)-NR^{13}-$ 、 $-NR^{13}-C(=O)-(CH_2)_m-$ 、 $-C(=O)NR^{13}-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_n-(Z)_g-(CH_2)_n-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^7-$ 、 $-SO_2NR^{10}-$ 、または *Het* である。好ましい実施形態では、*Link* が、 $-O-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-NR^{13}-C(=O)-(CH_2)_m-$ 、または $-C(=O)NR^{13}-(CH_2)_m-$ である。

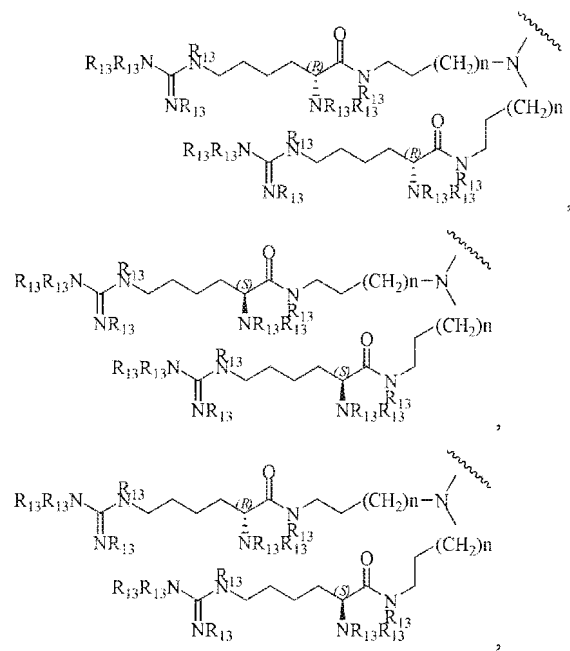
50

。

【 0 1 0 1 】

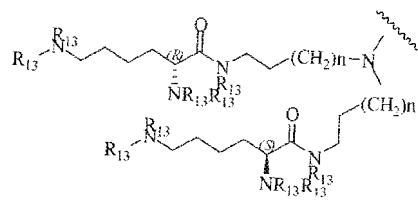
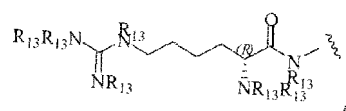
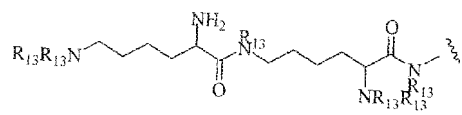
それぞれのCAPは、独立して、

【 化 1 4 】

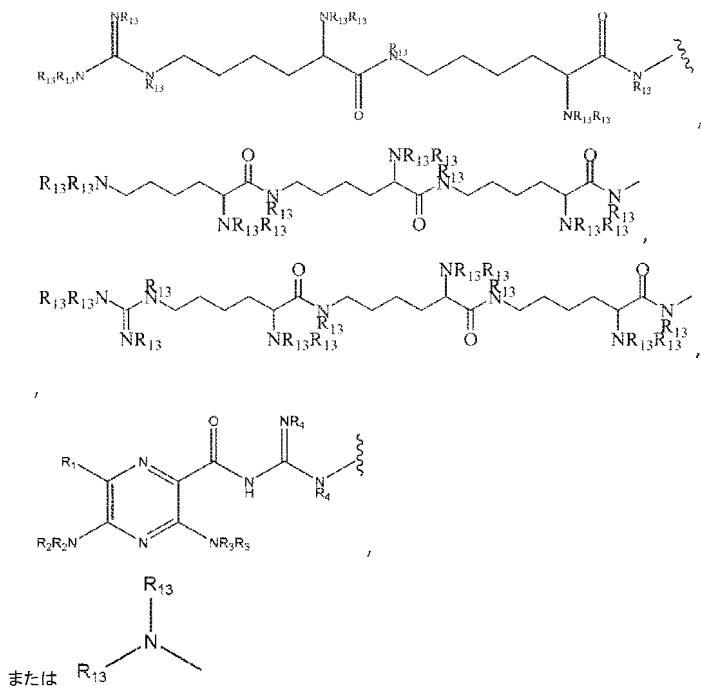


10

20

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_{13}-\text{N}(\text{R}_{13})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_{13})\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_{13})-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_{13}) \\
 \text{NR}_{13} \quad \text{R}_{13} \\
 \text{R}_{13}-\text{N}(\text{R}_{13})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_{13})\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_{13})-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_{13})
 \end{array}$$

$$R_{13}-N(R_{13})-(CH_2)_6-\beta-C(=O)-N(R_{13})(NR_{13})-(CH_2)_m-N(R_{13})-(CH_2)_n-N(R_{13})-(CH_2)_6-\beta-C(=O)-N(R_{13})(NR_{13})-(CH_2)_m-N(R_{13})-(CH_2)_n-$$
*C(=O)[C@H](N(R13)R13)CCCN(C(=NR13)R13)R13

【化 1 6】



10

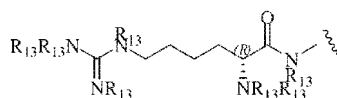
20

である。

【 0 1 0 2】

好ましい実施形態では、CAPが、

【化 1 7】



30

である。

【 0 1 0 3】

それぞれの g は、独立して、1 ~ 6 の整数である。そのため、それぞれの g は、1、2、3、4、5、または6であってもよい。

【 0 1 0 4】

それぞれの m は、1 ~ 7 の整数である。そのため、それぞれの m は、1、2、3、4、5、6、または7であってもよい。

【 0 1 0 5】

それぞれの n は、0 ~ 7 の整数である。そのため、それぞれの n は、0、1、2、3、4、5、6、または7であってもよい。

40

【 0 1 0 6】

それぞれの Z は、独立して、 $-(\text{CHOH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-$ 、 $-(\text{C}=\text{NR}^{10})-$ 、 $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CHNR}^{13}\text{R}^{13})-$ 、 $-(\text{C}=\text{NR}^{13})-$ 、または $-\text{NR}^{13}-$ である。 $(Z)_g$ によって示されるように、ある実施形態では、 Z が、1、2、3、4、5、または6回見いだされてもよい。それぞれの Z は、独立して、 $-(\text{CHOH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-$ 、 $-(\text{C}=\text{NR}^{10})-$ 、 $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CHNR}^{13}\text{R}^{13})-$ 、 $-(\text{C}=\text{NR}^{13})-$ 、または $-\text{NR}^{13}-$ として存在する。そのため、限定ではなく例として、 $(Z)_g$ は、 $-(\text{CHOH})-$ 、 $-(\text{CHNR}^7\text{R}^{10})-$ 、 $-(\text{CH}$

50

OH) - (CHNR⁷R¹⁰) - C(=O) - 、 - (CHOH) - (CHNR⁷R¹⁰) - C(=O) - (CH₂)_n - 、 - (CHOH) - (CHNR⁷R¹⁰) - C(=O) - (CH₂)_n - (CHNR¹³R¹³) - 、 - (CHOH) - (CHNR⁷R¹⁰) - C(=O) - (CH₂)_n - (CHNR¹³R¹³) - C(=O) - 、およびその他同種のものとすることができる。

【0107】

-CHOR⁸ - 基または -CH₂OR⁸ 基を含有する任意の可変原子では、いずれかの -CHOR⁸ - 基または -CH₂OR⁸ 基が、互いに関して 1, 2 - または 1, 3 - に位置している場合、R⁸ 基は、任意選択で、一緒になって、環状一置換または二置換 1, 3 - ジオキサンまたは 1, 3 - ジオキソランを形成してもよい。

10

【0108】

本明細書において記載される化合物は、遊離塩基として調製され、使用されてもよい。その代わりに、化合物は、薬学的に許容される塩として調製され、使用されてもよい。薬学的に許容される塩は、親化合物の所望の生物学的活性を保持または増強し、望まれない毒性の影響を与えない塩である。そのような塩の例は、(a) 無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、およびその他同種のものにより形成される酸付加塩；(b) たとえば酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パルミチン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクトロン酸、マロン酸、スルホサリチル酸、グリコール酸、2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエ酸塩、パモ酸、サリチル酸、ステアリン酸、フタル酸、マンデル酸、乳酸、およびその他同種のものなどのような有機酸により形成される塩；ならびに(c) 元素アニオン、たとえば塩素、臭素、およびヨウ素から形成される塩である。

20

【0109】

式 I (Ia ~ Id) の範囲内の化合物のすべての鏡像異性体、ジアステレオマー、およびラセミ混合物、互変異性体、多形体、偽多形体、ならびに薬学的に許容される塩が、本発明によって包含されることに注意されたい。そのような鏡像異性体およびジアステレオマーの混合物はすべて、本発明の範囲内にある。

30

【0110】

式 I の化合物およびその薬学的に許容される塩は、様々な多形体または偽多形体として存在してもよい。本明細書において使用する場合、結晶の多形は、結晶の化合物が様々な結晶構造で存在することができることを意味する。結晶の多形は、結晶パッキングにおける差異（多形のパッキング）または同じ分子の様々な配座異性体の間のパッキングにおける差異（立体構造的な多形）から結果として生じてもよい。本明細書において使用する場合、結晶の偽多形は、化合物の水和物または溶媒和化合物が様々な結晶構造で存在することができることを意味する。本発明の偽多形体は、結晶パッキングにおける差異（偽多形のパッキング）によりまたは同じ分子の様々な配座異性体の間のパッキングにおける差異（立体構造的な偽多形）により存在してもよい。本発明は、式 I の化合物の多形体および偽多形体ならびにそれらの薬学的に許容される塩をすべて含む。

40

【0111】

式 I の化合物およびその薬学的に許容される塩はまた、非晶質固体として存在してもよい。本明細書において使用する場合、非晶質固体は、固体中の原子の位置に長距離秩序がない固体である。この定義は結晶のサイズが 2 ナノメートル以下である場合にも適用される。溶媒を含む添加剤は、本発明の非晶質形態を作るために使用されてもよい。本発明は、式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩の非晶質形態をすべて含む。

【0112】

式 I の化合物は、様々な互変異性体で存在してもよい。当業者は、アミジン、アミド、グアニジン、尿素、チオ尿素、ヘテロ環、およびその他同種のものが互変異性体で存在することができることを認識するであろう。式 I の実施形態のすべてのアミジン、アミド、

50

グアニジン、尿素、チオ尿素、ヘテロ環、およびその他同種のものの考え得る互変異性体はすべて、本発明の範囲内にある。

【0113】

「鏡像異性体」は、互いに重ねることができない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を指す。

【0114】

本明細書において一般に使用される立体化学の定義および規則は、S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York および Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York に従う。多くの有機化合物は、光学活性形態で存在する、すなわち、それらは、平面偏光の面を回転させることができる。光学活性化合物について記載する際に、識別コード D および L または R および S は、そのキラル中心に関する分子の絶対配置を表示するために使用される。識別コード d および l、D および L、または (+) および (-) は、化合物による平面偏光の回転の記号を示すために用いられ、S、(-)、または l は、化合物が左旋性であることを意味し、R、(+)、または d が前に付けられた化合物は、右旋性である。示される化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互いに鏡像である以外は同一である。特定の立体異性体はまた、鏡像異性体と呼ばれてもよく、そのような異性体の混合物は、鏡像異性体混合物と呼ばれることが多い。鏡像異性体の 50 : 50 混合物は、ラセミ混合物またはラセミ化合物と呼ばれ、これは、化学反応またはプロセスにおいて立体選択または立体特異性がなかった場合に存在し得る。「ラセミ混合物」および「ラセミ化合物」という用語は、光学活性がない2つの鏡像異性体種の等モルの混合物を指す。

10

20

【0115】

その立体異性体が実質的にない単一の立体異性体、たとえば鏡像異性体は、光学活性分割剤を使用するジアステレオマーの形成などのような方法を使用するラセミ混合物の分割によって得られてもよい(“Stereochemistry of Carbon Compounds,” (1962) by E.L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C.H., (1975) J. Chromatogr., 113: (3) 283-302)。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、(1) キラル化合物によるイオン性ジアステレオマー塩の形成および分別晶出または他の方法による分離、(2) キラル誘導体化試薬によるジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への変換、ならびに(3) キラル条件下での直接の、実質的に純粋なまたは濃縮された立体異性体の分離を含む任意の適した方法によって分離し、単離することができる。

30

【0116】

「ジアステレオマー」は、キラルティーの2つ以上の中心を有する立体異性体を指し、これらの分子は、互いに鏡像ではない。ジアステレオマーは、異なる物理的特性、たとえば融点、沸点、スペクトル特性、および反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動法およびクロマトグラフィーなどのような高解像度分析手順の下で分離されてもよい。

【0117】

いかなる特定の理論によっても制限されないが、式 I の化合物は、生物学的還元としてインピボにおいて機能すると考えられる。粘膜表面中に存在する上皮のナトリウムチャネルをブロックすることによって、式 I の化合物は、粘膜表面による水の吸収を低下させる。この効果は、粘膜表面上の保護的な液体の容量を増加させ、系のバランスを取り戻し、したがって疾患を処置する。

40

【0118】

本明細書において記載される化合物は、遊離塩基として調製され、使用されてもよい。その代わりに、化合物は、薬学的に許容される塩として調製され、使用されてもよい。薬学的に許容される塩は、親化合物の所望の生物学的活性を保持または増強し、望まれない毒性の影響を与えない塩である。そのような塩の例は、(a) 無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、およびその他同種のものにより形成される酸付加塩；(

50

b)たとえば酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パルミチン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクトン酸、マロン酸、スルホサリチル酸、グリコール酸、2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエ酸塩、パモ酸、サリチル酸、ステアリン酸、フタル酸、マンデル酸、乳酸、およびその他同種のものなどのような有機酸により形成される塩；ならびに(c)元素アニオン、たとえば塩素、臭素、およびヨウ素から形成される塩である。

【0119】

式(Xの範囲内の化合物のすべての鏡像異性体、ジアステレオマー、およびラセミ混合物、互変異性体、多形体、偽多形体、ならびに薬学的に許容される塩が、本発明によって包含されることに注意されたい。そのような鏡像異性体およびジアステレオマーの混合物はすべて、本発明の範囲内にある。

10

【0120】

式Iの化合物およびその薬学的に許容される塩は、様々な多形体または偽多形体として存在してもよい。本明細書において使用する場合、結晶の多形は、結晶の化合物が様々な結晶構造で存在することができることを意味する。結晶の多形は、結晶パッキングにおける差異(多形のパッキング)または同じ分子の様々な配座異性体の間のパッキングにおける差異(立体構造的な多形)から結果として生じてよい。本明細書において使用する場合、結晶の偽多形は、化合物の水和物または溶媒和化合物が様々な結晶構造で存在することができることを意味する。本発明の偽多形体は、結晶パッキングにおける差異(偽多形のパッキング)によりまたは同じ分子の様々な配座異性体の間のパッキングにおける差異(立体構造的な偽多形)により存在してもよい。本発明は、式Iの化合物の多形体および偽多形体ならびにそれらの薬学的に許容される塩をすべて含む。

20

【0121】

式Iの化合物およびその薬学的に許容される塩はまた、非晶質固体として存在してもよい。本明細書において使用する場合、非晶質固体は、固体中の原子の位置に長距離秩序がない固体である。この定義は結晶のサイズが2ナノメートル以下である場合にも適用される。溶媒を含む添加剤は、本発明の非晶質形態を作るために使用されてもよい。本発明は、式Iの化合物およびそれらの薬学的に許容される塩の非晶質形態をすべて含む。

30

【0122】

式Iの化合物は、様々な互変異性体で存在してもよい。当業者は、アミジン、アミド、グアニジン、尿素、チオ尿素、ヘテロ環、およびその他同種のものが互変異性体で存在することができることを認識するであろう。式Iの実施形態のすべてのアミジン、アミド、グアニジン、尿素、チオ尿素、ヘテロ環、およびその他同種のものと考え得る互変異性体はすべて、本発明の範囲内にある。

【0123】

「鏡像異性体」は、互いに重ねることができない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を指す。

【0124】

40

本明細書において一般に使用される立体化学の定義および規則は、S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New YorkおよびEliehl,E.and Wilen,S.,Stereochemistry of Organic Compounds(1994)John Wiley & Sons,Inc.,New Yorkに従う。多くの有機化合物は、光学活性形態で存在する、すなわち、それらは、平面偏光の面を回転させることができる。光学活性化合物について記載する際に、識別コードDおよびLまたはRおよびSは、そのキラル中心に関する分子の絶対配置を表示するために使用される。識別コードdおよびl、DおよびL、または(+)および(-)は、化合物による平面偏光の回転の記号を示すために用いられ、S、(-)、またはlは、化合物が左旋性であることを意味し、R、(+)、またはdが前に付けられた化合物は、右旋性である。示される化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互い

50

に鏡像である以外は同一である。特定の立体異性体はまた、鏡像異性体と呼ばれてもよく、そのような異性体の混合物は、鏡像異性体混合物と呼ばれることが多い。鏡像異性体の 50 : 50 混合物は、ラセミ混合物またはラセミ化合物と呼ばれ、これは、化学反応またはプロセスにおいて立体選択または立体特異性がなかった場合に存在し得る。「ラセミ混合物」および「ラセミ化合物」という用語は、光学活性がない 2 つの鏡像異性体種の等モルの混合物を指す。

【0125】

その立体異性体が実質的にない単一の立体異性体、たとえば鏡像異性体は、光学活性分割剤を使用するジアステレオマーの形成などのような方法を使用するラセミ混合物の分割によって得られてもよい (“Stereochemistry of Carbon Compounds,” (1962) by E.L. Eliel, McGraw Hill ; Lochmuller, C.H., (1975) J.Chromatogr., 113:(3)283-302)。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、(1) キラル化合物によるイオン性ジアステレオマー塩の形成および分別晶出または他の方法による分離、(2) キラル誘導体化試薬によるジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への変換、ならびに(3) キラル条件下での直接の、実質的に純粋なまたは濃縮された立体異性体の分離を含む任意の適した方法によって分離し、単離することができる。

10

【0126】

「ジアステレオマー」は、キラルセンターの 2 つ以上の中心を有する立体異性体を指し、これらの分子は、互いの鏡像ではない。ジアステレオマーは、異なる物理的特性、たとえば融点、沸点、スペクトル特性、および反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動法およびクロマトグラフィーなどのような高解像度分析手順の下で分離されてもよい。

20

【0127】

ジチオール粘液溶解薬のプロドラッグ：

多くの現代の薬剤は、ハイスループットスクリーニングまたはコンビナトリアルケミストリーによって発見される。これらの化合物は、それらの薬理学的効能が高いことで選択されることが多いが、薬剤的な特質（たとえば溶解度、生物学的利用率、安定性）が意図せず不十分である。これらの生理化学的、生物薬剤学的、および薬物動態学的限界を改善するための 1 つの戦略は、化合物のプロドラッグ形態、インビボにおいて酵素的または化学的変換を受けるまで不活性である分子を使用することである。修飾のタイプに依存して、プロドラッグは、それらの活性対応物にまさる、鍵となる利点を有し得る：1) 安定性および貯蔵寿命の増加、2) 水溶解度の増加、3) 生物学的利用率の改善、4) 親油性 / 透過性の増加、ならびに 5) 非経口投与の改善。

30

【0128】

世界的に承認されている薬剤のうちで、5 ~ 7 % は、プロドラッグとして分類することができる。これらの薬剤は、2 つのカテゴリー、生体前駆体プロドラッグまたはキャリア連結プロドラッグに分類される。生体前駆体プロドラッグは、代謝的なまたは化学的な変換によって薬理学的に活性な薬剤に変換される。キャリア連結プロドラッグは、活性な親分子に共有結合されたプロ成分を有する。このプロ成分は、普通、治療の場所に一旦送達されたら、酵素加水分解によって放出され、親分子を活性化する。プロドラッグ成分の設計は、普通、特定の分子における改善を必要とする、薬剤的な特質、プロ成分に適した有効な官能基、および標的器官または組織に基づく。プロ成分を、立体障害などのような理由により直接付けることができない場合、スパーサーまたはリンカーもまた、追加される。十分に耐容性を示すために、プロ成分は、非免疫原性で、治療組織に達するまで安定性で、かつ一旦、親から切断されたら、身体から速やかに排出されるべきである。エステルは、遍在性のエステラーゼ（たとえばアセチルコリンエステラーゼ、ブチリルコリンエステラーゼ、カルボキシルエステラーゼ、アリアルエステラーゼ）による親薬剤からのエステルの除去が容易であること、カルボン酸およびリン酸などのような電荷基をマスクすることによって薬剤溶解度を増加させる能力、ならびに比較的単純な合成により、最もよく使用されるプロ成分のうちの 1 つである。プロ成分として利用される他のいくつかの一般

40

50

的な官能基は、炭酸、カルバミン酸、アミド、リン酸、およびオキシムである。

【0129】

プロドラッグは、慢性気管支炎の最も一般的な致命的な遺伝的形態、嚢胞性線維症（CF）を含む慢性気管支炎（CB）などのような粘膜閉塞性呼吸器疾患のための吸入治療薬として特に有用になり得る。発明者らはまた、さらなる分子の特徴が、モノチオール粘液溶解薬の耐容性および作用の期間を改善することができると仮定した。

【0130】

とりわけ、発明者らは、酵素による化学変化を起こしやすいチオールキャッピング基を組み込むことによって、粘液溶解プロドラッグを開発した。これらのプロドラッグ粘液溶解剤は、1) それらが、完全に不活性で、そのため、溶液中での自動酸化から保護される；2) チオール保護基が、化合物を完全に無臭にする；および3) インビボにおける活性化の速度を変化させるように分子を設計することができ、そのため、化合物活性化を遅らせ、かつ薬理作用の期間を延長するよう使用することができるといふ点で有利である。

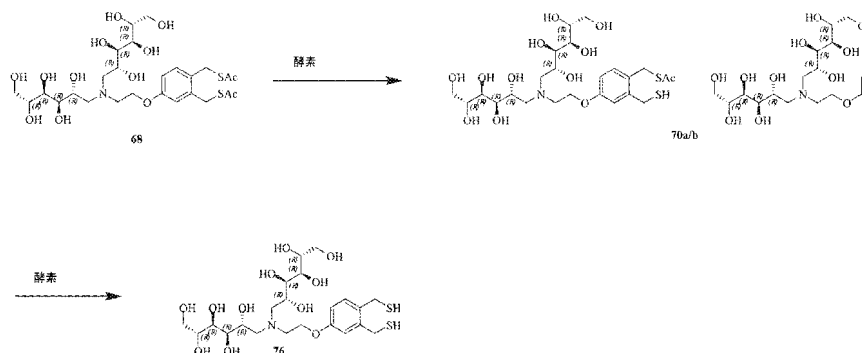
10

【0131】

発明者らは、細胞外環境に存在する一般的な酵素（たとえばヌクレオチダーゼ、ホスファターゼ、およびエステラーゼ）によって活性化される、一連の粘液溶解プロドラッグを開発した。実証実験として、発明者らは、活性化エステラーゼの存在下または非存在下において、プロドラッグ化合物68の還元反応速度について試験した。試験した条件下で、68のみではジスルフィド結合を還元しないが、親分子76は、＜10秒間で利用可能なジスルフィドをすべて完全に還元する。しかしながら、68を酵素により切断することが

20

【化18】



30

【0132】

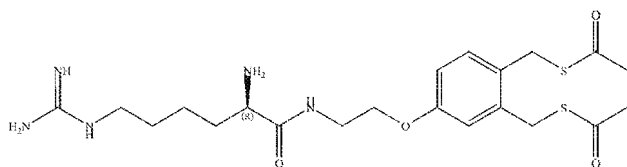
上記に議論されるように、本発明の組成物を調製するために使用される化合物は、医薬として許容される遊離塩基の形態をしていてもよい。化合物の遊離塩基が塩よりも水溶液中で一般にそれほど可溶性ではないので、遊離塩基組成物は、肺への活性剤のより持続性の放出をもたらすように用いられる。溶液に溶解しなかった粒子形態の、肺に存在する活性剤は、生理応答を誘発するのに有効ではないが、少しずつ溶液に溶解する、生物学的に利用可能な薬剤のデポー剤として役立つ。

40

【0133】

好ましい実施形態では、式（I）の化合物が、

【化 19】



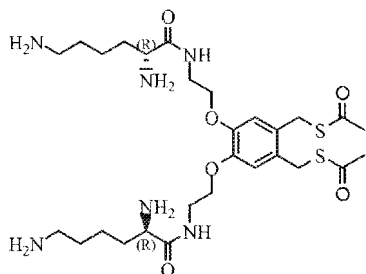
である。

【 0 1 3 4 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

10

【化 20】



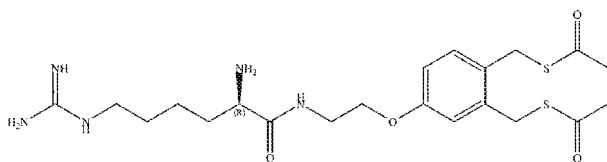
20

である。

【 0 1 3 5 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 21】



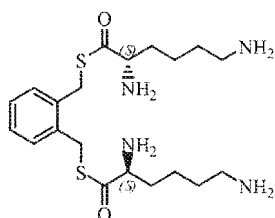
30

である。

【 0 1 3 6 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 22】



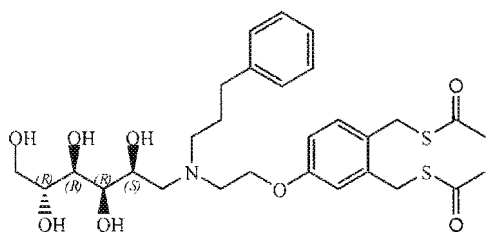
40

である。

【 0 1 3 7 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 2 3】



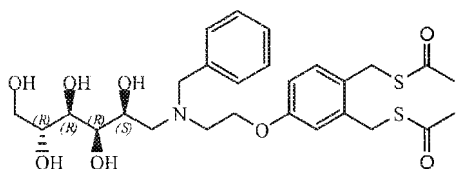
である。

10

【 0 1 3 8】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 2 4】



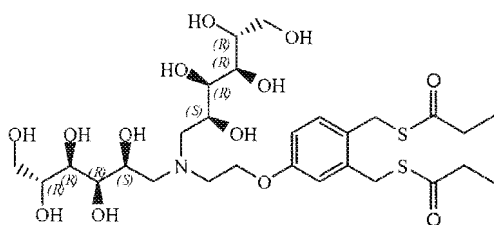
20

である。

【 0 1 3 9】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 2 5】



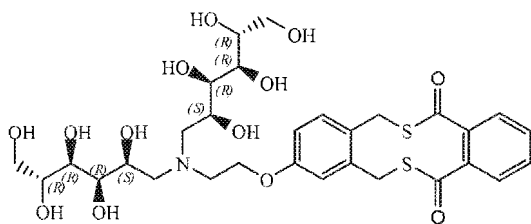
30

である。

【 0 1 4 0】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 2 6】



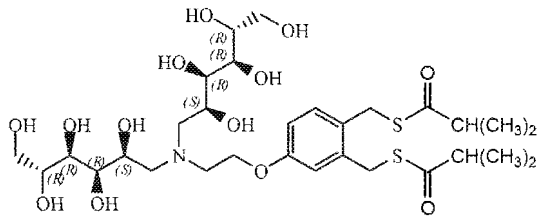
40

である。

【 0 1 4 1】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 2 7】



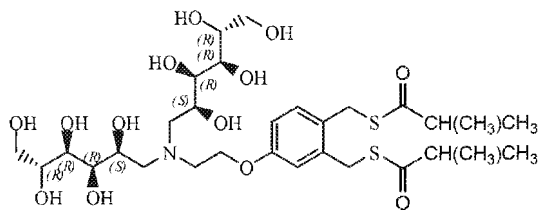
である。

10

【 0 1 4 2】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 2 8】



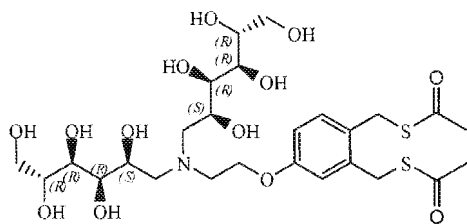
20

である。

【 0 1 4 3】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 2 9】



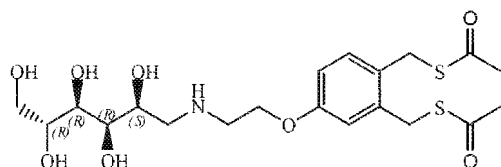
30

である。

【 0 1 4 4】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 3 0】



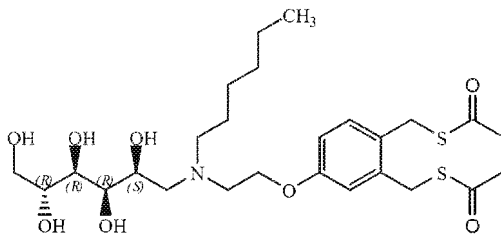
40

である。

【 0 1 4 5】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 3 1】



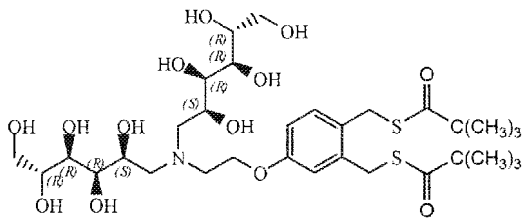
10

である。

【 0 1 4 6】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 3 2】



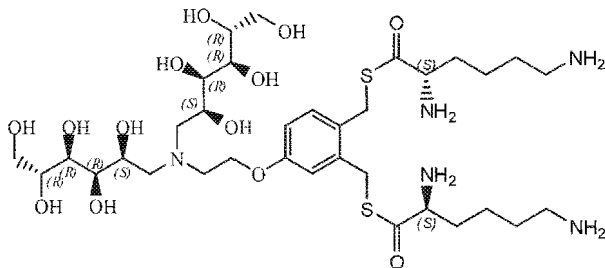
20

である。

【 0 1 4 7】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 3 3】



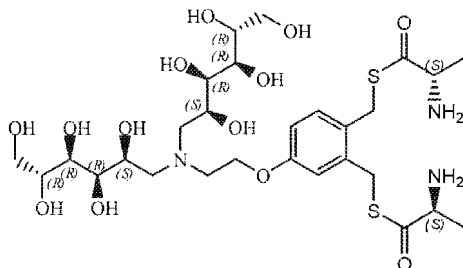
30

である。

【 0 1 4 8】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 3 4】



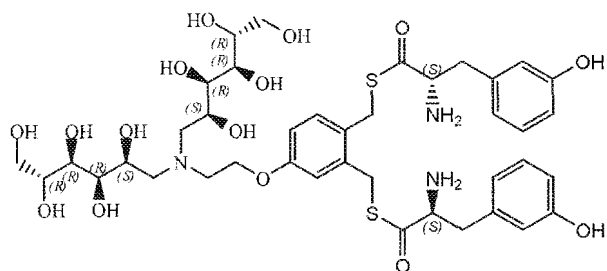
40

である。

50

【 0 1 4 9 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 3 5 】

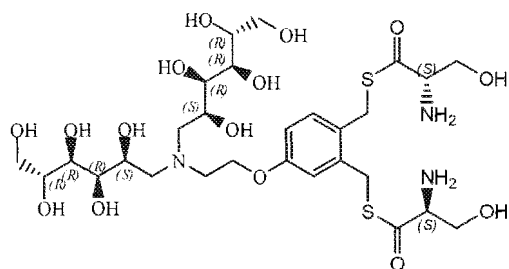


10

である。

【 0 1 5 0 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 3 6 】

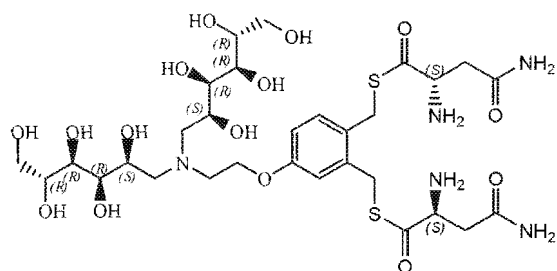


20

である。

【 0 1 5 1 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 3 7 】

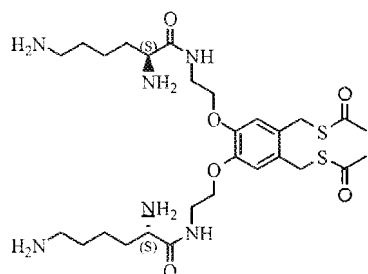


30

である。

【 0 1 5 2 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 3 8 】

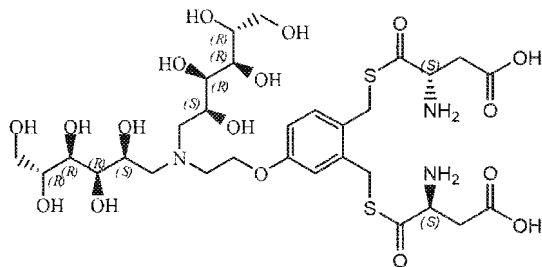


50

である。

【 0 1 5 3 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 3 9 】

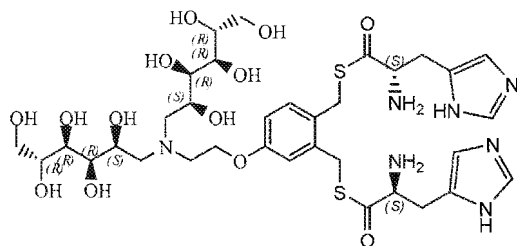


10

である。

【 0 1 5 4 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 4 0 】

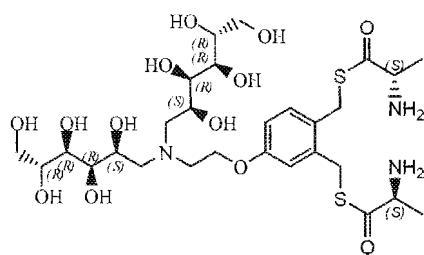


20

である。

【 0 1 5 5 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 4 1 】



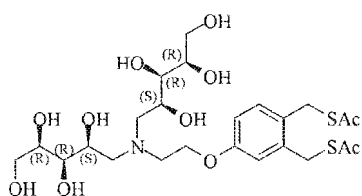
30

40

である。

【 0 1 5 6 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 4 2 】

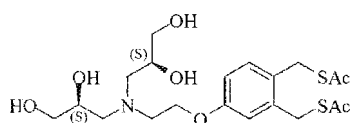


50

である。

【 0 1 5 7 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 4 3 】

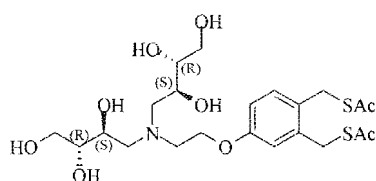


10

である。

【 0 1 5 8 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 4 4 】

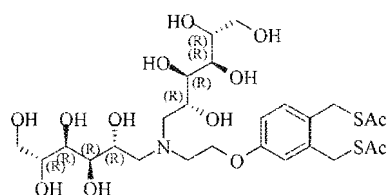


20

である。

【 0 1 5 9 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 4 5 】

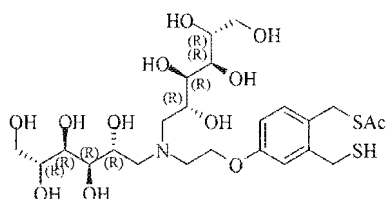


30

である。

【 0 1 6 0 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 4 6 】



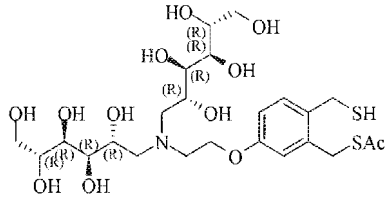
40

である。

【 0 1 6 1 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 4 7】



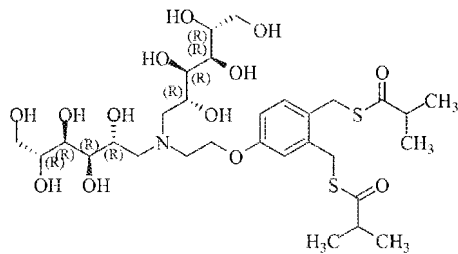
である。

【 0 1 6 2】

10

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 4 8】



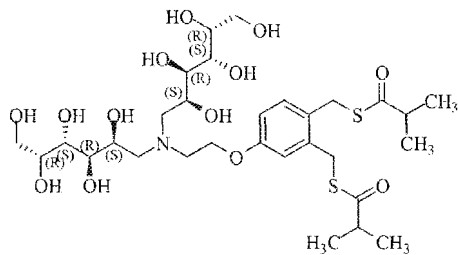
20

である。

【 0 1 6 3】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 4 9】



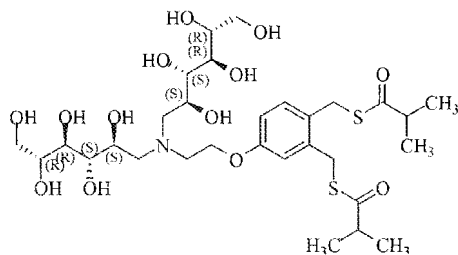
30

である。

【 0 1 6 4】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 5 0】



40

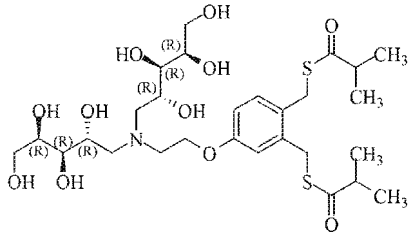
である。

【 0 1 6 5】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

50

【化 5 1】



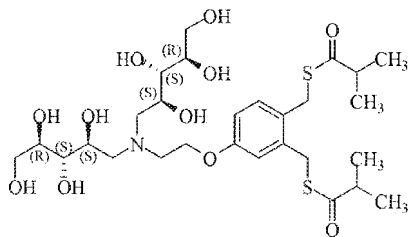
である。

10

【 0 1 6 6】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 5 2】



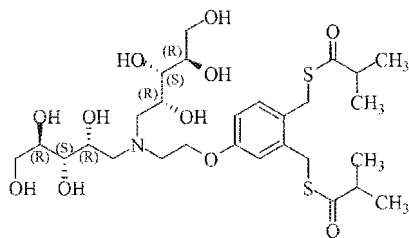
20

である。

【 0 1 6 7】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 5 3】



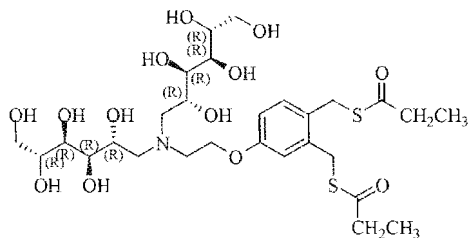
30

である。

【 0 1 6 8】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 5 4】



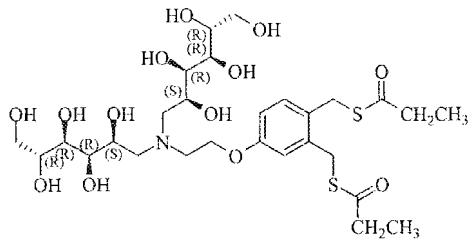
40

である。

【 0 1 6 9】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 5 5】



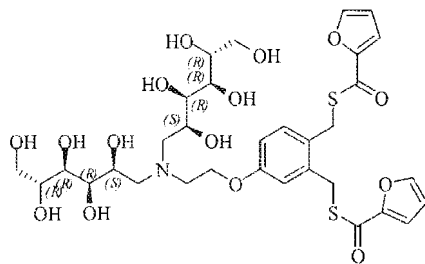
10

である。

【 0 1 7 0 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 5 6】



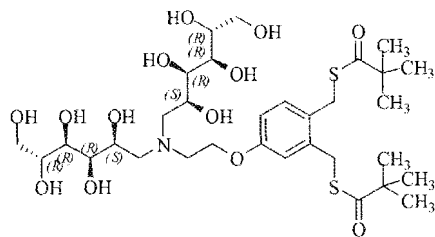
20

である。

【 0 1 7 1 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 5 7】



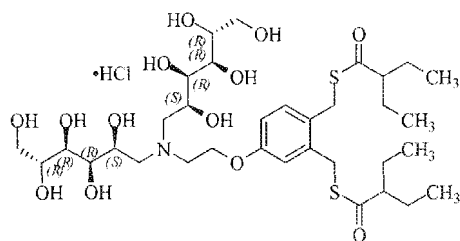
30

である。

【 0 1 7 2 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、

【化 5 8】



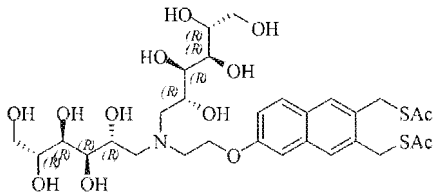
40

である。

【 0 1 7 3 】

50

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 5 9】

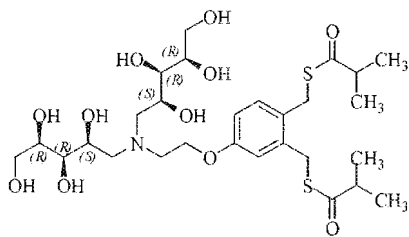


10

である。

【 0 1 7 4 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 6 0】

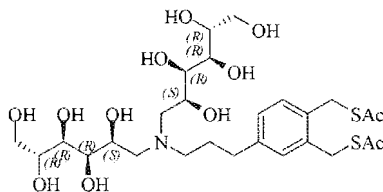


20

である。

【 0 1 7 5 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 6 1】

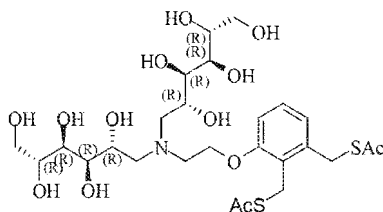


30

である。

【 0 1 7 6 】

他の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物が、
【化 6 2】



40

である。

【 0 1 7 7 】

本発明はまた、上記に議論されるように、本明細書において記載される化合物の特性を利用する処置の方法を提供する。したがって、本発明の方法によって処置されてもよい対象は、嚢胞性線維症、喘息、原発性線毛ジスキネジア、慢性気管支炎、気管支拡張症、慢性閉塞性気道疾患に罹患している患者、人工呼吸患者、急性肺炎を有する患者などを含む

50

が、これらに限定されない。本発明は、患者の少なくとも1つの肺に活性化合物を投与し、次いで、その患者からの痰サンプルを誘発または収集することによって患者から痰サンプルを得るために使用されてもよい。典型的に、本発明は、エアロゾル（液体もしくはドライパウダー）または洗浄液を介して呼吸器系の粘膜表面に投与されるであろう。

【0178】

本発明の方法によって処置されてもよい対象はまた、酸素補給を経鼻的に施されている患者（気道表面を乾燥させる傾向があるレジメン）；鼻の気道表面に影響を与えるアレルギー性の疾患もしくは反応に罹患している患者（たとえば、花粉、ほこり、動物の毛もしくは小片、昆虫もしくは昆虫の小片などに対するアレルギー反応）；鼻の気道表面の細菌性感染症、たとえば黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）感染症などのようなブドウ球菌（*Staphylococcus*）感染症、ヘモフィルス（*Hemophilus*）インフルエンザ感染症、肺炎レンサ球菌（*Streptococcus pneumoniae*）感染症、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）感染症などに罹患している患者；鼻の気道表面に影響を与える炎症疾患に罹患している患者；または副鼻腔炎（活性剤は、鼻腔中に充満する体液のドレナージを促進するのに有効な量を投与することによって、鼻腔中に充満する粘液分泌物のドレナージを促進するために投与される）もしくは連合性の鼻副鼻腔炎に罹患している患者をも含む。本発明は、エアロゾルおよび点滴剤を含む局所送達によって鼻腔（rhino-sinal）表面に投与されてもよい。

10

【0179】

本発明は、気道表面以外の粘液排除を改善するために使用されてもよい。他のそのような粘膜表面は、胃腸表面、口腔表面、生殖器尿道（genito-urethral）表面、および眼球表面または眼の表面を含む。たとえば、本発明の活性化合物は、有効量で、局部的／局所的、経口的、または経直腸的を含む任意の適した手段によって投与されてもよい。

20

【0180】

別の態様では、曝露後の予防的処置または治療的処置の方法が、空気感染性の病原体からの感染症を処置するために提供され、空気感染性の病原体からの感染症に対するそのような処置を必要とする個人の肺に有効量の式（I）の化合物を投与することを含む。本発明の予防的な曝露後の救助および治療的処置の方法によって保護され得る病原体は、口、鼻、または鼻の気道を通して身体に入り、したがって肺の中に進み得る任意の病原体を含む。典型的に、病原体は、天然に存在するまたはエアロゾル化による空気感染性の病原体であろう。病原体は、天然に存在し得るか、エアロゾル化もしくは環境の中に病原体を導入する他の方法の後に意図的に環境の中に導入され得る。空気中で自然には伝染しない多くの病原体が、バイオテロで使用するためにエアロゾル化されてきたまたはエアロゾル化されるかもしれない。本発明の処置が有用であってもよい病原体は、N I A I Dによって示されるカテゴリーA、B、およびCのプライオリティの病原体を含むが、これらに限定されない。これらのカテゴリーは、概して、Centers for Disease Control and Prevention（CDC）によって編集されたリストに相当する。CDCによって提供されるように、カテゴリーAの病原物は、容易に人から人へ広まり得または伝染し得、高い死亡率をもたらす、公衆衛生に重大な影響を及ぼす可能性があるものである。カテゴリーBの病原物は、プライオリティが次位であり、広まるのが中程度に容易であり、かつ中程度の罹患率および低い死亡率をもたらすものを含む。カテゴリーCは、それらの有効性、産生および散布の容易さ、ならびに高い罹患率および死亡率をもたらす可能性のために、将来、大量に散布することが計画され得る新生の病原体からなる。これらの病原体の特定の例は、炭疽菌およびペストである。保護され得るまたはそれからの感染の危険性を低下させ得るさらなる病原体は、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、および呼吸器合胞体ウイルス、ならびにその他同種のものを含む。保護され得るさらなる病原体は、重症急性呼吸器症候群（SARS）を引き起こすと考えられるコロナウイルスである。

30

40

【0181】

本発明はまた、放射性物質、特に、放射性物質拡散デバイス（RDD）の爆発などのような核攻撃または原子力発電所の災害などのような事故からの、放射性核種を含有する、

50

吸い込まれる可能性のあるエアロゾルへの曝露によって引き起こされる、呼吸器に対する決定的な健康への影響を予防する、緩和する、および／または処置するための、式Ⅰの粘液溶解剤またはその薬学的に許容される塩の使用にも関する。そのため、その必要があるヒトを含む、その必要があるレシピエントにおいて、放射性核種を含有する、吸い込まれる可能性のあるエアロゾルによって引き起こされる、呼吸器および／または他の身体の器官に対する決定的な健康への影響を予防する、緩和する、および／または処置するための方法が、本明細書において提供され、前記方法は、前記ヒトに有効量の式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0182】

放射性物質拡散デバイス(RDD)の爆発などのような核攻撃または原子力発電所の災害などのような事故からの、放射性核種を含有する、吸い込まれる可能性のあるエアロゾルへの一般人の曝露に対する被害管理計画に関連する重大な懸念は、呼吸器、主として肺への可能性として考えられる決定的な健康への影響を予防する、緩和する、または処置する方法である。そのような高度に内部汚染された個人を管理し、処置するための薬剤、技術および手順、ならびに訓練された人材を準備することが必要である。

10

【0183】

内部に蓄積した放射性核種によって引き起こされる、呼吸器および身体の様々な器官に対する、可能性として考えられる損傷を予防する、緩和する、または処置するための手段を決定するために研究が行なわれてきた。現在までに、研究の注目のほとんどが、それらの排出または除去を加速することによって内部に蓄積された放射性核種からの健康への影響を緩和するために設計された戦略に集中してきた。これらの戦略は、血流に達することができ、かつ特定の放射性元素に特異的な遠く離れた全身の部位に蓄積される可溶性の化学物質形態に集中してきた。そのようなアプローチは、蓄積された放射性核種が相対的に不溶性の形態である場合、うまくいかない。RDDから拡散された放射性核種のほとんどの物理化学的形態がそうではないにしても、多くが相対的に不溶性の形態であるであろうということが研究によって示されてきた。

20

【0184】

吸入された不溶性の放射性エアロゾルからの肺への放射線量を有効に低下させることが知られている唯一の方法は、気管支肺胞洗浄またはBALである。肺胞たんぱく症を有する患者の処置に既に使用されている技術を適応させたこの技術は、長期間実行された場合でさえ、安全で繰り返すことができる手順であることが示された。手順に差があるが、BALについての基本的な方法は、対象に麻酔をかけ、次に、機能的残気量に達するまで、肺の1つの葉の中に等張食塩水をゆっくり導入することである。次いで、さらに容量を追加し、重力によって排水する。

30

【0185】

動物にBALを使用する研究の結果は、深肺(deep lung)内容物の約40%をBALの合理的な順序によって除去することができることを示す。いくつかの研究では、回収された放射性核種の量に動物の中でかなりのばらつきがあった。ばらつきについての理由は、現在も理解されていない。

【0186】

さらに、動物での研究に基づいて、BAL療法による有意な線量の低下は、不溶性の放射性核種の吸入による健康への影響の緩和をもたらすと考えられる。研究では、成体のイヌが、不溶性¹⁴⁴Ce-FAP粒子を吸入した。イヌの2つのグループは、放射線肺臓炎および肺線維症を引き起こすことが知られている¹⁴⁴Ceの肺内容物が与えられ(約2MBq/kg体重)、一方のグループは、曝露の2~56日後に10回の片側のみの洗浄により処置され、他方は未処置であった。第3のグループは、処置後にBAL処置グループで見られたものと同等の¹⁴⁴Ceのレベルに曝露されたが(約1MBq/kg)、これらの動物は未処置であった。動物をすべて、寿命まで生存させ、それは16年まで及んだ。それぞれのグループのイヌの中で¹⁴⁴Ceの最初の肺内容物にばらつきがあるので、それぞれのグループについての線量率および累積線量は重複する。しかしながら、肺

40

50

臓炎 / 線維症からの危険性を低下させる際のBALの効果は、生存曲線から明らかであった。1.5 ~ 2.5 MBq / kgの肺内容物を有する未処置イヌでは、平均生存時間は、 370 ± 65 dであった。処置されたイヌについては、平均の生存は、 1270 ± 240 dであり、これは統計的に有意に異なっていた。0.6 ~ 1.4 MBqの¹⁴⁴Ceの肺内容物を受けた第3のグループは、平均生存時間が 1800 ± 230 であり、これは、処置グループと統計的に異なっていなかった。生存の増加と等しく重要なことに、高線量未処置グループのイヌは、肺に対する決定的な影響（肺臓炎 / 線維症）で死亡したが、処置されたイヌは死亡しなかった。その代わりに、処置されたイヌは、低線量未処置グループのイヌのように、大部分が肺腫瘍（血管肉腫または癌腫）を有した。そのため、BAL処置から結果として生じる線量の低下は、肺が受けた放射線量に基づいて予測できた、肺における生物学的効果をもたらしたように思われる。

10

【0187】

これらの結果に基づいて、肺からの粒子の排除を増強するための任意の方法または方法の組み合わせによって残存している放射線線量をさらに減少させることは、肺に対する健康への影響の可能性をさらに減少させるであろうと考えられる。しかしながら、BALは、多くの欠点を有する手順である。BALは、訓練された呼吸器科医によって専門の医療センターで実行されなければならない高度に侵襲性の手順である。そのため、BAL手順は、費用がかかる。BALの欠点を考慮すれば、BALは、たとえば核攻撃の場合に放射性粒子を急いで除去する必要がある人に対し、容易にすぐに利用可能となる処置選択肢ではない。核攻撃または原発事故の場合、被曝されたまたは被曝する危険性がある人に対する即座の比較的容易に施される処置が必要とされる。吸入エアロゾルとして投与されるナトリウムチャンネルブロッカーは、気道表面の水分補給を回復させることが示された。気道表面のそのような水分補給は、肺から、蓄積された粘液分泌物および関連する粒子状物質を取り除くのを助ける。そのため、いかなる特定の理論によっても拘束されないが、ナトリウムチャンネルブロッカーは、気道通路からの放射性粒子の除去を加速するために、本発明において記載される粘液溶解剤と組み合わせて使用することができると考えられる。

20

【0188】

上記に議論されるように、汚染爆弾などのような放射能攻撃後の肺への最も大きな危険性は、不溶性の放射性粒子の吸入および残留から結果として生じる。放射性粒子残留の結果として、肺への累積的な曝露は、著しく増加し、最終的に肺線維症 / 肺臓炎をもたらす、可能性として死をもたらす。不溶性の粒子は、これらの粒子が溶解していないので、キレート剤によって全身的に取り除くことができない。現在まで、BALによる粒子状物質の物理的な除去は、放射線誘発性の肺疾患の緩和に有効であることが示された唯一の治療レジメンである。上記に議論されるように、BALは、身体の中に吸入された放射性粒子の影響を低下させるための、現実的な処置による解決策とはならない。そのため、気道通路から放射性粒子を有効に取り除くことを助け、BALと異なり、施すのが比較的単純であり、大規模放射線被曝シナリオにおいて適応性のある治療レジメンを提供することが望ましい。そのうえ、治療レジメンが、比較的短期間で多くの人々に容易に利用可能であることもまた望ましい。

30

【0189】

本発明の一態様では、放射性核種を含有する、吸い込まれる可能性のあるエアロゾルによって引き起こされる、呼吸器および / または他の身体の器官に対する決定的な健康への影響を予防する、緩和する、および / または処置するための方法が、必要である個人に有効量の式Iの粘液溶解剤またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。この態様のある特徴は、粘液溶解剤が、浸透圧調節物質と共に投与されることである。さらにこの特徴について、浸透圧調節物質は、高張食塩水である。さらなる特徴は、粘液溶解剤および浸透圧調節物質が、イオン輸送修飾因子と共に投与されることである。さらにこの特徴について、イオン輸送修飾因子は、 α -アゴニスト、CFTR強化剤、プリン作動性受容体アゴニスト、ルビプロストン、およびプロテアーゼ阻害剤からなる群から選択されてもよい。この態様の他の特徴は、放射性核種が、コバルト - 60、セシウム - 137、イ

40

50

リジウム - 192、ラジウム - 226、リン - 32、ストロンチウム - 89 および 90、ヨウ素 - 125、タリウム - 201、鉛 - 210、トリウム - 234、ウラン - 238、プルトニウム、コバルト - 58、クロミウム - 51、アメリシウム、およびキュリウムからなる群から選択されることである。さらなる特徴は、放射性核種が、放射性廃棄デバイスからのものであることである。さらに他の特徴は、粘液溶解剤またはその薬学的に許容される塩が、個人が吸入する、吸い込まれる可能性のある粒子のエアロゾル浮遊中に投与されることである。さらなる特徴は、粘液溶解剤またはその薬学的に許容される塩が、放射性核種への曝露後に投与されることである。

【0190】

本発明は、主として、ヒト対象の処置に関するが、獣医学の目的のためにイヌおよびネコなどのような他の哺乳動物対象の処置のために使用されてもよい。

10

【0191】

本発明の別の態様は、薬学的に許容されるキャリア（たとえば水性キャリア溶液）中に式 I の化合物を含む医薬組成物である。一般に、式 I の化合物は、粘膜表面上の粘液の粘性を低下させるのに有効な量で組成物中に含まれる。

【0192】

本発明の一態様は、本発明において記載される化合物の効能および耐容性を改善するための他の薬剤または賦形剤とのプロドラッグ粘液溶解剤の組み合わせである。

【0193】

本発明の別の態様は、浸透圧調節物質と組み合わせて、効力のあるプロドラッグ還元剤を投与することである。粘膜閉塞性疾患を有する対象において気道表面の水分補給を回復させるための単純な手段は、高張浸透圧調節物質溶液（7%高張食塩水（HS）であることが最も多い）を吸入することであり、これは、気道表面上に水を引き寄せる。気道表面の潤滑性の線毛周囲の層（PCL）の補水は、粘液排除を容易にし、そのため、吸入された感染病原体の除去を容易にする。

20

【0194】

吸入 HS は、約 60% の CF 患者によって全国的に使用されているので、無類の治療剤であるが、肺疾患に毎日使用することは FDA によって承認されていない。そのため、HS は、とても効果的で、かつよく耐容性を示す用量および投薬頻度を同定するための厳密な臨床実験を受けていない。その代わりに、HS 治療法は、実際には、患者および内科医によって最適化されてきた。最も一般的には、HS は、処置当たり 4 mL の 7% 高張食塩水の 2 回の 15 分間の吸入治療として投与される。患者によって使用される HS の張性（7% NaCl）は、一般に耐容性を示す（すなわち最少の刺激作用または気管支収縮）最大濃度として同定された。

30

【0195】

粘膜表面上の保護的な液体層を補充する他のアプローチは、Na⁺ チャネルおよび液体吸収をブロックすることによって系の「バランスを取り戻す」ことである。Na⁺ および液体の吸収の律速段階を取り次ぐ上皮タンパク質は、上皮 Na⁺ チャネル（ENaC）である。ENaC は、上皮頂端膜側、すなわち粘膜表面環境の接触面に位置する。気道表面に水分補給するための他のアプローチは、ASL に Cl⁻ および水を引き寄せる塩化イオン（Cl⁻）分泌促進物質を含む。

40

【0196】

式 I の化合物はまた、浸透圧調節物質と共に使用され、したがって、粘膜表面に水分補給するために必要とされる化合物の用量を減少させてもよい。この重要な特性は、化合物が望まれない副作用を引き起こす傾向がより低いことを意味する。本発明の活性浸透圧調節物質は、浸透圧活性の分子または化合物である（すなわち「浸透圧調節物質」である）。本発明の「浸透活性」化合物は、気道または肺上皮表面で膜不透過性である（すなわち、本質的に吸収されない）。本明細書において使用される、「気道表面」および「肺表面」という用語は、気管支および細気管支、肺胞表面などのような肺気道表面、ならびに鼻および鼻腔表面を含む。本発明の活性化合物は、イオン性浸透圧調節物質（すなわち塩）

50

であってもよいまたは非イオン性浸透圧調節物質（すなわち糖、糖アルコール、および有機浸透圧調節物質）であってもよい。自然界でラセミ体である活性化合物の両方のラセミ形態が、本発明において有用な活性化合物のグループに含まれることがとりわけ意図される。浸透圧活性化合物のラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、多形体および偽多形体、ならびにラセミ混合物はすべて、本発明によって包含されることに注意されたい。

【0197】

本発明の活性化合物は、イオン性浸透圧調節物質（すなわち塩）であってもよいまたは非イオン性浸透圧調節物質（すなわち糖、糖アルコール、および有機浸透圧調節物質）であってもよい。自然界でラセミ体である活性化合物の両方のラセミ形態が、本発明において有用な活性化合物のグループに含まれることがとりわけ意図される。浸透圧活性化合物のラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、多形体および偽多形体、ならびにラセミ混合物はすべて、本発明によって包含されることに注意されたい。

10

【0198】

イオン性浸透圧調節物質である、本発明において有用な活性浸透圧調節物質は、薬学的に許容されるアニオンおよび薬学的に許容されるカチオンの任意の塩を含む。好ましくは、アニオンおよびカチオンのどちらか（または両方）は、それらが投与される気道表面に関して吸収されない（すなわち、浸透圧活性であり、急速な能動輸送を受けない）。そのような化合物は、FDAで承認されている市販の塩に含有されるアニオンおよびカチオンを含むが、これらに限定されず、たとえば、本明細書において参照によって組み込まれる Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vol. 11, pg. 1457 (19th Ed. 1995) を参照されたい、それらの従来の組み合わせを含む任意の組み合わせで 사용할ことができる。

20

【0199】

本発明を実行するために使用することができる薬学的に許容される浸透圧活性アニオンは、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、炭酸水素、酒石酸水素、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸（カンファースルホン酸）、炭酸、塩化物、クエン酸、二塩化水素化物、エデト酸、エジシル酸（1, 2 - エタンジスルホン酸）、エストール酸（ラウリル硫酸）、エシレート（1, 2 - エタンジスルホン酸）、フマル酸、グルセプト酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコリルアルサニル酸（glycolylarsanilate）（p - グリコールアミドフェニルアルソン酸（p-glycollamidophenylarsonate））、ヘキシルレソルシネート（hexylresorcinate）、ヒドラパミン（N, N' - ジ（デヒドロアビエチル）エチレンジアミン）、臭化水素酸、塩酸、ヒドロキシナフトエ酸、ヨウ化物、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、リンゴ酸、マレイン酸、マンデル酸、メシル酸、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムチン酸（mucate）、ナブシル酸、硝酸、ニトリット（nitrite）、パモ酸（エンボネート）、パントテン酸、リン酸またはニリン酸、ポリガラクトツロ酸、サリチル酸、ステアリン酸、塩基性酢酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、テオクル酸（8 - クロロテオフィリネート（8-chlorotheophyllinate））、トリエチオジド、炭酸水素などを含むが、これらに限定されない。特に好ましいアニオンは、塩化物、硫酸、硝酸、グルコン酸、ヨウ化物、炭酸水素、臭化物、およびリン酸を含む。

30

40

【0200】

本発明を実行するために使用することができる薬学的に許容されるカチオンは、ベンザチン（N, N' - ジベンジルエチレンジアミン）、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N - メチル D - グルカミン）、プロカイン、D - リシン、L - リシン、D - アルギニン、L - アルギニン、トリエチルアンモニウム、N - メチル D - グリセロール、およびその他同種のものなどのような有機カチオンを含むが、これらに限定されない。特に好ましい有機カチオンは、3 - 炭素、4 - 炭素、5 - 炭素、および6 - 炭素有機カチオンである。本発明の実施において有用な金属カチオンは、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛、鉄、アンモニウム、およびその他同種のものを含むが、これらに限定されない。特に好ま

50

しいカチオンは、ナトリウム、カリウム、コリン、リチウム、メグルミン、D - リシン、アンモニウム、マグネシウム、およびカルシウムを含む。

【0201】

本発明を実行するために本明細書において記載されるナトリウムチャンネルブロッカーと共に使用されてもよい、浸透圧活性塩の特定の例は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化コリン、コリンヨード、塩化リチウム、メグルミンクロリド、L - リシンクロリド、D - リシンクロリド、塩化アンモニウム、硫酸カリウム、硝酸カリウム、グルコン酸カリウム、ヨウ化カリウム、塩化鉄、塩化第一鉄、臭化カリウムなどを含むが、これらに限定されない。1つの塩または異なる浸透圧活性塩の組み合わせのいずれかが、本発明を実行するために使用されてもよい。異なる塩の組み合わせが、好ましい。異なる塩が使用される場合、アニオンまたはカチオンの一方が異なる塩の中で同じであってもよい。

10

【0202】

本発明の浸透圧活性化合物はまた、糖、糖アルコール、および有機浸透圧調節物質などのような非イオン性浸透圧調節物質を含む。本発明の実施において有用な糖および糖アルコールは、3 - 炭素糖（たとえばグリセロール、ジヒドロキシアセトン）；4 - 炭素糖（たとえばエリトース、トレオース、およびエリトルロースのD形態およびL形態の両方）；5 - 炭素糖（たとえばリボース、アラビノース、キシロース、リキソース、ブシコース、フルクトース、ソルボース、およびタガトースのD形態およびL形態の両方）；ならびに6 - 炭素糖（たとえばアルトロース、アロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、およびタロースのD形態およびL形態の両方ならびにアロ - ヘブツロース、アロ - ヘブロース（hepulose）、グルコ - ヘブツロース、マンノ - ヘブツロース、グロ - ヘブツロース、イド - ヘブツロース、ガラクト - ヘブツロース、タロ - ヘブツロースのD形態およびL形態）を含むが、これらに限定されない。本発明の実施において有用なさらなる糖は、ラフィノース、ラフィノースシリーズオリゴ糖、およびスタキオースを含む。本発明において有用なそれぞれの糖 / 糖アルコールの還元体のD形態およびL形態の両方もまた、本発明の範囲内の活性化合物である。たとえば、グルコースは、還元されると、ソルビトールになり、本発明の範囲内で、ソルビトールおよび糖 / 糖アルコール（たとえばマンニトール、ズルシトール、アラビトール）の他の還元体は、したがって、本発明の活性化合物である。

20

【0203】

本発明の浸透圧活性化合物は、そのうえ、「有機浸透圧調節物質」と呼ばれる非イオン性浸透圧調節物質のファミリーを含む。「有機浸透圧調節物質」という用語は、腎臓において細胞内重量オスモル濃度をコントロールするために使用される分子を指すために一般に使用される。たとえば、それぞれ本明細書において参照によって組み込まれるJ.S.Handler et al., Comp. Biochem. Physiol., 117, 301-306 (1997); M. Burg, Am. J. Physiol. 268, F983-F996 (1995)を参照されたい。発明者は本発明のいかなる特定の理論によっても拘束されることを望まないが、これらの有機浸透圧調節物質が、気道 / 肺表面上の細胞外容量をコントロールするのに有用であるように思われる。本発明における活性化合物として有用な有機浸透圧調節物質は、化合物の3つの主な類：ポリオール（多価アルコール）、メチルアミン、およびアミノ酸を含むが、これらに限定されない。本発明の実施において有用であると考えられるポリオール有機浸透圧調節物質は、イノシトール、ミオ - イノシトール、およびソルビトールを含むが、これらに限定されない。本発明の実施において有用なメチルアミン有機浸透圧調節物質は、コリン、ベタイン、カルニチン（L、D、およびDL形態）、ホスホリルコリン、リゾ - ホスホリルコリン、グリセロホスホリルコリン、クレアチン、およびクレアチンリン酸を含むが、これらに限定されない。本発明のアミノ酸有機浸透圧調節物質は、グリシン、アラニン、グルタミン、グルタミン酸、アスパラギン酸、プロリン、およびタウリンのD形態およびL形態を含むが、これらに限定されない。本発明の実施において有用なさらなる浸透圧調節物質は、チフロース（tihulose）およびサルコシンを含む。哺乳動物有機浸透圧調節物質が、好ましく、ヒト有機浸透圧調節物質が、最も好ましい。しかしながら、ある有機浸透圧調節物質は、細菌、酵母、および海洋動物

30

40

50

起源のものであり、これらの化合物もまた、本発明の範囲内の有用な活性化合物である。

【0204】

ある状況下で、浸透圧調節物質前駆体は、対象に投与されてもよく、したがって、これらの化合物もまた、本発明の実施において有用である。本明細書において使用される、「浸透圧調節物質前駆体」という用語は、異化または同化の代謝ステップによって浸透圧調節物質に変換される化合物を指す。本発明の浸透圧調節物質前駆体は、グルコース、グルコースポリマー、グリセロール、コリン、ホスファチジルコリン、リゾ - ホスファチジルコリン、および無機リン酸を含むが、これらに限定されず、これらは、ポリオールおよびメチルアミンの前駆体である。本発明の範囲内のアミノ酸浸透圧調節物質の前駆体は、加水分解されて、浸透圧調節物質アミノ酸がもたらされるタンパク質、ペプチド、およびボリアミノ酸ならびにアミノ基転移などのような代謝ステップによって浸透圧調節物質アミノ酸に変換することができる代謝前駆体を含む。たとえば、アミノ酸グルタミンの前駆体は、ポリ L - グルタミンであり、グルタミン酸の前駆体は、ポリ L - グルタミン酸である。

10

【0205】

本発明の一実施形態では、粘液溶解剤が、他の治療剤を粘液層を通して気道上皮に到達させるために利用される。粘液は、治療用分子がそれらの意図される作用部位に達するのを妨げ得る拡散バリアを形成する。

【0206】

気道上皮におけるそれらの作用部位への以下の治療剤の到達は、本発明において記載されるプロドラッグ粘液溶解剤による前処置または同時処置によって増強され得る。

20

【0207】

ナトリウムチャンネルブロッカー：

気道上皮による協調的なイオン輸送は、粘膜表面の水分補給レベルを直接調節する。重要なことには、上皮ナトリウムチャンネル (ENaC) によるナトリウム吸収は、水分補給において律速段階をもたらす。ENaC において機能喪失突然変異を有するヒト対象では、気道表面が「湿っており」、粘液の排除が非常に速い (Kerem et al., N Engl J Med. 1999 Jul 15; 341(3):156-62)。反対に、ENaC を通してのナトリウム吸収の増加は、肺 CF 患者において粘液脱水および粘液の栓の形成の根底にある原因であることが示された。さらに、肺において ENaC を過剰発現するトランスジェニックマウスは、気道表面が脱水されており、粘液の排除が低下しており / なく、これは死をもたらす (Hummler et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Oct 14; 94(21):11710-5)。臨床データおよび実験データから予測されるように、ENaC の薬理学的ブロックは、気道表面上に液体を蓄え、粘液排除を増加させる (Hirsh et al., J Pharmacol Exp Ther. 2008; 325(1):77-88)。特定の例は、次のものを含むが、これらに限定されない。

30

【0208】

小分子チャンネルブロッカー：小分子 ENaC ブロッカーは、ENaC チャンネルの穴を通るナトリウム輸送を直接妨げることができる。本発明の方法によって投与することができる ENaC ブロッカーは、米国特許第 6,858,614 号、米国特許第 6,858,615 号、米国特許第 6,903,105 号、米国特許第 6,995,160 号、米国特許第 7,026,325 号、米国特許第 7,030,117 号、米国特許第 7,064,129 号、米国特許第 7,186,833 号、米国特許第 7,189,719 号、米国特許第 7,192,958 号、米国特許第 7,192,959 号、米国特許第 7,241,766 号、米国特許第 7,247,636 号、米国特許第 7,247,637 号、米国特許第 7,317,013 号、米国特許第 7,332,496 号、米国特許第 7,345,044 号、米国特許第 7,368,447 号、米国特許第 7,368,450 号、米国特許第 7,368,451 号、米国特許第 7,375,107 号、米国特許第 7,399,766 号、米国特許第 7,410,968 号、米国特許第 7,820,678 号、米国特許第 7,842,697 号、米国特許第 7,868,010 号、米国特許第 7,875,619、米国特許第 7,956,059 号、米国特許第 8,008,494 号、米国特許第

40

50

8, 022, 210号、米国特許第8, 124, 607号、米国特許第8, 143, 256号、米国特許第8, 163, 758号、米国特許第8, 198, 286号、米国特許第8, 211, 895号、米国特許第8, 324, 218号、米国特許第8, 507, 497号、米国特許第8, 575, 176号、米国特許第8, 669, 262号、米国特許第7, 956, 059号、米国特許第8, 008, 494号、米国特許第8, 022, 210号、米国特許第8, 124, 607号、米国特許第8, 143, 256号、米国特許第8, 163, 758号、米国特許第8, 198, 286号、米国特許第8, 211, 895号、米国特許第8, 324, 218号、米国特許第8, 507, 497号、米国特許第8, 575, 176号、米国特許第8, 669, 262号、米国特許第7, 956, 059号、米国特許第8, 008, 494号、米国特許第8, 022, 210号、米国特許出願公開第2014/0142118-A1号、米国特許出願公開第20140170244-A1号、および米国特許出願公開第20140171447-A1号によって例証されるアミロライド、ベンザミル、フェナミル、およびアミロライド類似体を含むが、これらに限定されない。

【0209】

プロテアーゼ阻害剤：ENaCタンパク質分解は、ENaCを通るナトリウム輸送を増加させるためによく記載される。プロテアーゼ阻害剤は、内因性気道プロテアーゼの活性をブロックし、それによって、ENaC切断および活性化を妨げる。ENaCを切断するプロテアーゼは、フューリン、メブリン、マトリプターゼ、トリプシン、チャネル結合プロテアーゼ(CAP)、および好中球エラスターゼを含む。本発明の方法によって投与することができる、これらのプロテアーゼのタンパク分解活性を阻害することができるプロテアーゼ阻害剤は、カモスタット阻害剤、プロスタシン阻害剤、フューリン阻害剤、アプロチニン阻害剤、ロイペプチン阻害剤、およびトリプシン阻害剤を含むが、これらに限定されない。

【0210】

核酸および低分子干渉RNA(sRNA)：任意の適した核酸(またはポリ核酸)は、本発明を実行するために使用することができ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、sRNA、miRNA、miRNA模倣物、アンタゴmir(antagomir)、リボザイム、アプタマー、およびデコイオリゴヌクレオチド核酸を含むが、これらに限定されない。たとえば米国特許出願公開第20100316628号を参照されたい。一般に、そのような核酸は、長さが17もしくは19ヌクレオチド、長さが23、25、もしくは27までのヌクレオチド、またはそれ以上であってもよい。

【0211】

任意の適したsRNA活性剤が、本発明を実行するために使用することができる。例として、米国特許第7, 517, 865号ならびに米国特許出願公開第20100215588号；米国特許出願公開第20100316628号；米国特許出願公開第20110008366号；および米国特許出願公開第20110104255号において記載されるものを含むが、これらに限定されない。一般に、sRNAは、長さが17もしくは19ヌクレオチド、長さが23、25、もしくは27までのヌクレオチド、またはそれ以上である。

【0212】

分泌促進物質：

嚢胞性線維症(CF)遺伝子における突然変異は、呼吸上皮を横切る異常なイオン輸送をもたらす(Matsui et al., Cell 1998;95:1005-15)。CFを有する患者におけるナトリウムの過度の吸収および気道上皮によって塩化物を分泌することができないことは、不適切な塩吸収によって生成される浸透勾配に沿って吸水を駆動し、気道の粘液分泌物を脱水し、PCLにおける液体の容量を低下させる。COPDでは、タバコの煙は、CFTR機能を害し、したがって、CFに類似する後天的な表現型を作り出す。

【0213】

P2Y₂受容体アゴニスト：本発明において記載される方法および分子と組み合わせて

10

20

30

40

50

投与されてもよい作用物質は、 $P2Y_2$ アゴニストのグループを含む。プリン作動性 ($P2Y_2$) 受容体は、ヒト気管支上皮 (HBE) の管腔表面で豊富であり、 Cl^- 分泌を刺激し、 Na^+ 吸収を阻害することが知られている (Goralski et al., Curr Opin Pharmacol. 2010 Jun;10(3):294-9)。UTP は、気道上皮において塩化物分泌の頑健な (robust) 刺激、ナトリウム吸収の阻害、および気道表面液体層の増加をもたらし、したがって、肺の主要な防御メカニズムである粘液排除を増加させる内因性 $P2Y_2$ 受容体アゴニストの例である。CF および原発性線毛機能不全症 (PCD) の患者の、エアロゾルを介して気道表面に送達されたウリジン - 5 - 三リン酸 (UTP) を使用する初期の研究は、MC を増強し、平均咳排除速度を改善する際の UTP の有用性を示唆した。

【0214】

10

適した $P2Y_2$ 受容体アゴニストは、それぞれが本明細書において参照によって組み込まれる米国特許第 6,264,975 号、米国特許第 5,656,256 号、米国特許第 5,292,498 号、米国特許第 6,348,589 号、米国特許第 6,818,629 号、米国特許第 6,977,246 号、米国特許第 7,223,744 号、米国特許第 7,531,525 号、および米国特許出願公開第 2009/0306009 号において記載されるが、これらに限定されない。

【0215】

CaCC および ClC-2 クラスチャネルなどのような代替の塩素イオンチャネルの活性化因子: CaCC は、哺乳動物細胞において広く発現され、それらは、経上皮体液分泌、卵母細胞の受精、嗅覚および知覚のシグナル伝達、平滑筋収縮、ならびに神経細胞および心臓の興奮を含む広範囲の生理学的機能に関係する。細胞全体の現在の分析は、膜脱分極後の遅い活性化、外向き整流性の定常電流、および塩化物よりも大きなヨウ化物透過性を含む、CaCC サブファミリーの間のいくつかの共通の特徴を示す。単一チャネル分析は、4 つ以上の別個の CaCC サブクラスを示唆し、報告された単一チャネルコンダクタンスは広範囲であり、心筋細胞における 2 pS 未満 ~ 気道上皮細胞における 50 pS であった。

20

【0216】

CaCC 活性化の事象は、細胞型特異的であり、たとえば、上皮細胞における塩化物分泌、嗅受容器神経細胞における活動電位生成、平滑筋収縮、および卵母細胞における精子過多の予防である。平滑筋細胞などのないいくつかの細胞型では、膜脱分極は、電位開口型カルシウムチャネルを活性化し、細胞内カルシウム濃度を増加させる。CaCC は、ほぼ 30 年前に機能的に特徴付けられたが、それらの分子の特徴は、最近まで不明瞭なままであり、有力候補にはベストロフィン (bestrophin) (BEST1 ~ BEST4) (Sun et al., Proc Natl Acad Sci U S A 99,4008-4013(2002) および Tsunenari et al., J Biol Chem 278,41114-41125(2003))、カルシウム活性化塩素イオンチャネル ClCA ファミリータンパク質 (Gruber et al., Genomics 1998;54:200-214)、ならびに ClC3 (Huang P et al. (2001) Regulation of human CLC-3 channels by multifunctional Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase. JBC 276:20093-100) が含まれる。3 つの別個の研究所が、CaCC についての強力な候補としてアノクタミン 1 (anoctamin1) と呼ばれる TMEM16A を同定した (Yang YD et al. (2008) TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. Nature. 455:1210-15; Caputo A et al. (2008) TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. Science. 322:590-4; Schroeder BC et al. (2008) Expression cloning of TMEM16A as a calcium-activated chloride channel subunit. Cell. 134:1019-29)。3 つの異なる戦略が使用された: 複数の膜貫通セグメントおよび未知の機能を有する膜タンパク質のデータベース検索 (Yang YD et al. (2008) TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. Nature. 455:1210-15)、インターロイキン 4 (IL4) により処置した気管支上皮細胞が CaCC 活性の増加を示すという観察後のゲノム機能解析 (Caputo A et al. (2008) TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. Science. 322:590-4)、ならびに内因性 CaCC 活性を有

30

40

50

していないアホロートル卵母細胞を使用する発現クローニング (Schroeder BC et al.(2008)Expression cloning of TMEM16A as a calcium-activated chloride channel subunit .Cell.134:1019-29)。TMEM16Aの電気生理学的特性における天然のCaCCとの類似性、様々なトランスフェクト細胞系におけるCaCC電流の出現、RNAiノックダウン後のCaCC電流における低下、およびその組織分布を含む、TMEM16AがCaCCの鍵となる構成成分であることを示唆する強力な証拠がある。TMEM16Aは、カルシウム調節に明らかに関与するドメインを有していない8つの推定上の膜貫通セグメントを有する。

【0217】

ClC-2は、細胞膨張によって活性化される、遍在して発現される内向き整流性の塩素イオンチャネルである。ClC-2は、細胞容積の調節に関与すると思われたが、それは、多くの組織において特徴付けられてきた容積感受性塩化物チャネルと異なる生物物理的特質を有する。適した代替の塩素イオンチャネル活性化因子は、米国特許第6,015,828号、米国特許第6,159,969号、および米国特許第7,253,295号において記載される。CaCCおよびClC-2クラスチャネルなどのような、代替の塩素イオンチャネルの活性化因子の治療の効能は、本発明の化合物および方法を施すことによって増強することができる。

【0218】

CFTR活性の修飾因子：遺伝性の致命的な疾患である嚢胞性線維症は、気道上皮において発現されるcAMP活性化塩素イオンチャネルであるCFTRタンパク質をコードする遺伝子において引き起こされる突然変異である。CFTRにおける様々な突然変異は、CFTRを介した気道上皮の表面への塩化物イオン分泌を制限することによって、かつナトリウムカチオンの過度の吸収に至るナトリウムイオン吸収の調節異常によって、イオン輸送機能不全を引き起こす。イオン輸送のこれらの欠陥は、気道表面液体層の水分補給不全、粘液排除の減少をもたらす、肺機能の進行性の損失に至る。最近、CFTRの機能的な欠陥が、タバコの煙に曝露された組織中に存在し、したがって、COPDにおけるCFTR機能不全の役割を暗示することが示された。

【0219】

1500を超える推定上の突然変異がCFTRにおいて記載され、これらは、遺伝的欠陥の分子メカニズムに従ってクラスごとに分類することができる (Rowe et al.,Pulm Pharmacol Ther.,23(4):268-78(2010))。これらの突然変異のそれぞれの生物学についての理解は、特定の突然変異型に基づく治療戦略につながった。クラスI突然変異は、CFTRのコード領域内に中途終止コドン (PTC、たとえばナンセンス突然変異)を含み、これは、正常なタンパク質翻訳の成熟前の打ち切りを引き起こす。これらの突然変異は、CF患者の10%において見つけられるが、アシュケナージ系ユダヤ人において特に一般的である (突然変異体CFTR対立遺伝子の75%)。クラスII CFTR突然変異は、ヒトにおいて最も一般的な突然変異であるF508del CFTRを含む (対立遺伝子の75%を占め、CF患者のおよそ90%において見つけられる)。508位でのフェニルアラニンの欠失は、CFTRを引き起こし、ヌクレオチド結合ドメイン1 (NBD1) および膜貫通ドメインの間のドメイン-ドメイン相互作用による、欠損による安定化によって特徴付けられる異常なフォールディングを示す。ミスフォールドタンパク質は、小胞体 (ER) 内の細胞シャペロンによって認識され、プロテアソームに向けられ、細胞表面のその活性部位に達する前に速やかに分解される。ミスフォールドタンパク質の認識および分解を担う細胞機構が100%効果的であるわけではないので、特定の個人は、F508del CFTRの低レベルの表面発現を示し、これは、F508del CFTRについてホモ接合性の個人において観察される部分的なCFTR活性 (およびより軽症のCF表現型) の説明となり得、タンパク質修復により適した集団に相当し得る。細胞表面でさえ、F508del CFTRは、開閉の低下を示し、ミスフォールドCFTRがまた、CFTRイオンチャネル活性の低下をも示すことを示唆する。クラスIIIおよびIV CFTR突然変異は、細胞表面に達する完全長CFTRによって特徴付けられるが、異

常なチャネル開閉に起因するイオン輸送活性の低下（クラスⅠⅠⅠ、たとえばG551D）またはイオンチャネルの穴の伝導率の低下（クラスⅤ、たとえばR117H）を示した。同様に、スプライシング突然変異体（クラスⅤ）およびC-末端内の突然変異（クラスⅤⅠ）もまた、完全長であるが、形質膜内の活性チャネルの数の低下に起因する活性の低下を示す。CFTR突然変異体の分子の基本原理は、複雑であり、まだ不完全であるが、CFTR突然変異体の分類は、開発中の作用物質の活性に基づいて、治療上関連するグループに単純化することができる。従来のおよびハイスループット創薬プログラムは、両方とも、特定の突然変異体CFTR対立遺伝子を扱う新規な化合物の発見をもたらした。これらの「CFTR修飾因子」は、CFTRタンパク質を修復することが意図される薬理学的作用物質であり、続くそれぞれのセクションにおいて記載される。

10

【0220】

形質膜に存在する機能不全CFTRをもたらし、クラスⅠⅠⅠ、ⅠⅤ、Ⅴ、およびⅤⅠ突然変異を含み、CFTR活性化因子についての有望な標的に相当する細胞表面嚢胞性線維症膜貫通コンダクタンス調節因子CFTR突然変異クラスの強化剤。G551D CFTRは、正常な表面発現および半減期を示すように、このカテゴリーの作用物質についての原型CFTR対立遺伝子に相当するが、ヌクレオチド結合ドメイン内のアデノシン三リン酸（ATP）結合ポケットにおけるアミノ酸置換に起因するチャネル開閉の重度の欠陥を与える（Gregory, R.J. et al. (1991) Maturation and function of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator variants bearing mutations in putative nucleotide-binding domains 1 and 2. MCB 11:3886-93; Bompadre, S.G. et al. (2007) G551D and G1349D, two CF-associated mutations in the signature sequences of CFTR, exhibit distinct gating defects. Gen Physiol. 129:285-298）。フラボノイドは、突然変異体CFTRのよく知られている活性化因子であり、ヒト個人における有益な効果について最初に研究されたものであった（局所投与を含む）。鼻の気道における効能の欠如が、ゲニステインなどのような作用物質に影響を与えたが、より最近の努力により、鼻におけるフラボノイドケルセチンの活性が実証された。しかしながら、フラボノイド作用物質は、不十分な溶解度および全身性の吸収によって異議が唱えられており、吸入治療薬向けの開発候補としては不十分である。より最近のディスカバリー戦略は、CFTR活性「を強化し」、内因性の調節（たとえば環状アデノシン三リン酸（cAMP）依存性の調節）および有害となる可能性がある過度の恒常的な活性化（ある下痢性の病気で見られる過度のCFTR活性化など）を有していないイオン輸送を回復させる化合物の同定に集中してきた。このタイプの作用物質の同定は、細胞ベースのスクリーニングアッセイにおいて、アニオンコンダクタンスに対する効果を測定することによって突然変異体CFTRを活性化する作用物質を発見するためのハイスループットスクリーニングに基づく戦略に適用可能である。多くの特定の戦略は、クロリド感受性色素、膜電位の蛍光共鳴エネルギー転移に基づく分析、および気道単層の細胞コンダクタンスを含む、この種のスクリーニングに使用されてきた。突然変異体CFTRの小分子強化剤の同定および特徴付けは、インビトロにおいておよび臨床において著しい活性を有する作用物質の開発につながった。

20

30

【0221】

F508del CFTRのフォールディングを修正し、したがって、ミスフォールドタンパク質にイオンチャネル活性を回復させる目標に著しい努力が向けられてきた。CFTRバイオジェネシスと相互作用することが現在知られている多くのタンパク質に相応して、多種多様な細胞標的が探索されてきた。4-フェニル酪酸などのような作用物質は、フォールディングプロセスの中心となるHsc70（または他の細胞シャペロン）をダウンレギュレートし、臨床において試験された化合物の初期の例に相当する。より最近の他の成果は、F508del発現細胞との試験化合物のインキュベーション後の塩素イオンチャネル機能についてのハイスループットライブラリースクリーニングから結果として生じた。多くのこれらの戦略は、シャペロン経路によって細胞バイオジェネシスを扱い得るF508delコレクターを同定した。そのような作用物質の薬理学的活性はまた、細胞処理機構の特徴である表面リサイクリングの改変またはエンドサイトーシス輸送の低下に

40

50

よって、形質膜における F 5 0 8 d e l C F T R 半減期を増大させることも報告された。インビボにおけるそれらの安全性が確認されれば、この類の作用物質は、有望な薬剤開発候補となり得る。他の化合物は、C F T R と直接相互作用することが示され、細胞フォールディングまたは細胞の品質管理についての一般的な側面を改変する作用物質よりも優れた特異性を呈し得る。ミスフォールドタンパク質に対する全体的な細胞の反応もまた、標的に相当し得る。ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) は、遺伝子発現に対して広範囲にわたる効果を有し、H D A C ファミリーの特定のメンバーは、F 5 0 8 d e l C F T R の分解を促進する E R 関連性の分解経路に参与する。H D A C 阻害剤による C F 細胞の処置は、E R ストレスを調整することができ、スベロイルアニリドヒドロキサム酸などのような H D A C および H D A C の s i R N A サイレンシングは、細胞膜における F 5 0 8 d e l C F T R のレベルを増加させる。これらのアプローチなどのようなアプローチの組み合わせは、F 5 0 8 d e l の修正に対する多くの有望な薬理学的作用物質を明らかにする。1 つを超えるそのような戦略を使用する F 5 0 8 d e l C F T R の付加的なまたは相乗的な救助は、C F 呼吸上皮に正常な表現型を与えるのに十分なイオン輸送活性を実現する希望を与え得る。

10

【0222】

中途終止コドン (P T C) のリードスルーは、C F および P T C によって引き起こされる他の多くの遺伝性疾患の根底にある原因を扱うための他の面白いアプローチに相当する。あるアミノグリコシドおよび他の作用物質は、リボソームサブユニット内の真核生物 r R N A と相互作用する能力を有する。この相互作用は、原核生物において見られるものよりもはるかに弱く、ヒト個人におけるアミノグリコシド毒性の主な原因と異なるが、それは、リボソームの正常なブルーフリーディング機能を中断することによって真核生物の翻訳の忠実度を大きくはしないが低下させ得る。中途停止コドンでの近い同種のアミノ酸の挿入は、m R N A 転写物の末端部に通常存在するいくつかの停止コドンのうちの 1 つに達し、適切に利用されるまで、タンパク質翻訳の継続を可能にする。戦略の特異性は、m R N A の真の末端部でのより優れた停止コドン忠実度に起因し、天然の停止コドンを過ぎる伸長が検出できないことを実証することによってインビトロにおいて確立された。

20

【0223】

本発明において記載される方法および分子と組み合わせて投与することができる C F T R 活性調整化合物は、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 2 4 6 1 3 7 A 1 号、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 2 5 3 7 3 6 A 1 号、米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 2 2 7 8 8 8 A 1 号、米国特許第 7 6 4 5 7 8 9 号、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 2 4 6 8 2 0 A 1 号、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 2 2 1 5 9 7 A 1 号、米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 1 8 4 7 3 9 A 1 号、米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 1 3 0 5 4 7 A 1 号、米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 1 6 8 0 9 4 A 1 号、米国特許第 7 5 5 3 8 5 5 号、米国特許第 7 , 7 7 2 , 2 5 9 B 2 号、米国特許第 7 , 4 0 5 , 2 3 3 B 2 号、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 2 0 3 7 5 2 号、および米国特許第 7 , 4 9 9 , 5 7 0 号において記載される化合物を含むが、これらに限定されない。

30

【0224】

抗感染剤：

40

慢性閉塞性肺疾患には、急性および慢性細菌性感染症の両方が伴う。急性および慢性感染症の両方は、肺の増悪の形態をした急性の突然の再発を有する慢性炎症に至る。根底にある炎症は、様々な吸入抗炎症剤により処置される。たとえば、嚢胞性線維症において、慢性感染症を引き起こす最も一般的な細菌は、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) (*P. aeruginosa*) であり、この細菌に対して有効な抗生物質は、処置の主な構成成分である (Flume, *Am J Respir Crit Care Med.* 176(10):957-69(2007))。黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (*S. aureus*)、パークホルデルリア・セバシア (*Burkholderia cepacia*) (*B. cepacia*)、および他のグラム陰性菌ならびに嫌気性菌などのような細菌もまた、呼吸器系の分泌物から単離され、C F を有する人々は、彼らの肺の健康を維持するためにこれらの病原体の処置から利益を得てもよい。嫌気性細菌はまた、C F の気道、慢性副鼻腔炎を

50

有する対象における鼻腔、およびおそらく、COPDを有する対象の気道の特徴として認識される。同様に、とりわけ高齢者人口におけるおよび睡眠の間の誤嚥または微量誤嚥は、化学肺臓炎、嫌気性菌感染症、および続く気管支拡張症に関連する。誤嚥関連性の肺臓炎および嫌気性菌感染症の理想的な処置は、緊急処置になるであろう。そのため、抗生物質は、初期感染を根絶するために、肺の増悪の間に、および長期にわたる抑制性療法として使用される。

【0225】

抗生物質活性の主要な尺度は、最小発育阻止濃度(MIC)である。MICは、インピットロにおいて微生物の増殖を完全に阻害する抗生物質の最も低い濃度である。MICは、抗生物質の効力についての好適な指標であるが、MICは、抗菌活性の時間的経過について何も示さない。PKパラメーターは、抗生物質の肺組織レベル時間的経過を定量化する。抗生物質の効能を評価するための、とても重要な3つの薬物動態学的パラメーターは、ピーク組織レベル(C_{max})、トラフレベル(C_{min})、および組織濃度時間曲線下面積(AUC)である。これらのパラメーターは、組織レベルの時間的経過を定量化するが、これらのパラメーターは、抗生物質の死滅活性については説明しない。

10

【0226】

MICとPKパラメーターを統合すると、抗生物質の活性を定量化する3つのPK/PDパラメーターがもたらされる：ピーク/MIC比、T>MIC、および24h-AUC/MIC比。ピーク/MIC比は、単に、MICで割ったC_{pmax}である。T>MIC(MICを超える時間)は、血清レベルがMICを超過する投薬期間のパーセンテージである。24h-AUC/MIC比は、MICで24時間-AUCを割ることによって決定される。死滅活性を最も良く説明する抗生物質の3つの薬力学的特性は、時間依存性、濃度依存性で、持続性の効果である。死滅の速度は、死滅させるのに必要な時間(時間依存性)または濃度の増加の効果(濃度依存性)によって決定される。持続性の効果は、抗生物質後の効果(PAE)を含む。PAEは、抗生物質曝露後の細菌増殖の持続性の効果である。

20

【0227】

これらのパラメーターを使用して、抗生物質を3つのカテゴリーに分類することができる。

【0228】

30

【表 1】

活性のパターン	抗生物質	療法の目標	PK/PD パラメーター
I 型 濃度 依存性の死滅および 長期間の持続性の 効果	アミノグリコシド ダプトマイシン フルオロキノロン ケトライド	濃度を 最大限にする	24h- AUC/MIC ピーク/MIC
II 型 時間依存性の死滅 および 最小限の持続性の 効果	カルバペネム セファロスポリン エリスロマイシン リネゾリド ペニシリン	暴露の期間を 最大限にする	T>MIC
III 型 時間依存性の死滅 および 長期持続性の 効果は中程度	アジスロマイシン クリンダマイシン オキサゾリジノン テトラサイクリン バンコマイシン	薬剤の量を 最大限にする	24h- AUC/MIC

10

20

【0229】

I 型抗生物質（AG、フルオロキノロン、ダプトマイシン、およびケトライド）について、濃度が高くなればなるほど、死滅の程度は、より広範囲に、より速いものとなるので、理想的な投薬レジメンは、濃度を最大限にすると思われる。そのため、24h-AUC/MIC 比およびピーク/MIC 比は、抗生物質の効能についての重要な予測因子となる。アミノグリコシドについては、抵抗性を予防するために少なくとも 8～10 のピーク/MIC 比を有することが最も良い。フルオロキノロン対グラム陰性菌については、最適な 24h-AUC/MIC 比は、およそ 125 である。グラム陽性に対しては、40 が最適に思われる。しかしながら、FQ についての理想的な 24h-AUC/MIC 比は、文献において大いに異なる。

30

【0230】

II 型抗生物質（ベータ-ラクタム、クリンダマイシン、エリスロマイシン、カルバペネム、およびリネゾリド）は、完全に反対の特性を示す。これらの抗生物質について理想的な投薬レジメンは、曝露の期間を最大限にする。T>MIC は、効能と最も良く相関するパラメーターである。ベータ-ラクタムおよびエリスロマイシンについては、MIC を超える時間が投薬期間の少なくとも 70% である場合、最大の死滅が見られる。

【0231】

III 型抗生物質（バンコマイシン、テトラサイクリン、アジスロマイシン、およびダルホプリスチン-キヌプリスチンの組み合わせ）は、いろいろな特性が混ざっており、それらは、時間依存性の死滅および中程度の持続性の効果を有する。これらの抗生物質について理想的な投薬レジメンは、受ける薬剤の量を最大限にする。そのため、24h-AUC/MIC 比は、効能と相関するパラメーターである。バンコマイシンについては、少なくとも 125 の 24h-AUC/MIC 比が、必要である。

40

【0232】

メロペネムに対して感受性の細菌によって引き起こされる呼吸器感染症に罹患している CF、COPD、非 CF 気管支拡張症、誤嚥性肺炎、喘息、および VAP 患者を含むが、これらに限定されない患者は、そのような処置から利益を得てもよい。カルバペネム系抗生物質の例は、イミペネム、パニペネム、メロペネム、ドリペネム、ピアペネム、MK-826、DA-1131、ER-35786、レナペネム、S-4661、CS-834

50

(R - 9 5 8 6 7 のプロドラッグ)、K R - 2 1 0 5 6 (K R - 2 1 0 1 2 のプロドラッグ)、L - 0 8 4 (L J C 1 1 0 3 6 のプロドラッグ)、および C X A - 1 0 1 である。記載されるすべての抗感染剤の治療の効能は、本発明の化合物および方法を前にまたは同時に施すことによって増強することができる。

【 0 2 3 3 】

例示的な抗炎症剤：

吸入コルチコステロイドは、気流制限に至る急性および慢性炎症によって特徴付けられる喘息、C O P D、および他の呼吸器疾患に対する標準的な長期にわたるケアである。本発明において記載される方法および分子と組み合わせた投与に適した抗炎症剤の例は、ベクロメタゾン、ブデソニド、およびフルチカゾンならびに非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D) として知られている、ステロイドを含有しない抗炎症性医薬のグループを含む。

10

【 0 2 3 4 】

アラキドン酸代謝の産物、とりわけロイコトリエン (L T) は、肺の炎症の一因となる。システニルロイコトリエン (L T C 4、L T D 4、および L T E 4) は、主に好酸球、肥満細胞、およびマクロファージによって産生される。本発明の方法による投与に適したロイコトリエン修飾因子の例は、モンテルカスト、ジロイトン、およびザフィルルカストを含む。

【 0 2 3 5 】

肥満細胞安定剤は、あるアレルギー性疾患を予防またはコントロールするために使用されるクロモリン (クロモグリク酸ナトリウム) などのようなクロモン医薬である。それらは、肥満細胞脱顆粒に不可欠なカルシウムチャネルをブロックし、細胞を安定化し、それによって、ヒスタミンおよび関係のある媒介物質の放出を妨げる。吸入器として、それらは、喘息を処置するために、花粉症 (アレルギー性鼻炎) を処置するための鼻内噴霧剤として、アレルギー性結膜炎に対する点眼剤として使用される。最後に、経口形態では、それらは肥満細胞症のまれな状態を処置するために使用される。

20

【 0 2 3 6 】

P D E 4 阻害剤は、肺の炎症を調整することが示され、慢性閉塞性肺疾患の処置に使用されてきた。本発明において記載される方法および分子と組み合わせた使用に適した P D E 4 阻害剤の例は、テオフィリンおよびロフルミラストを含むが、これらに限定されない。

30

【 0 2 3 7 】

例示的な気管支拡張薬：

一酸化窒素 (N O) ドナー：N O、N O ドナー、N O、ならびにペルオキシナイトライト捕捉剤および誘発性 N O シンターゼ活性修飾因子。一酸化窒素は、効力のある内因性の血管拡張薬であり、吸入を介して外因的に投与することができる気管支拡張薬である。それは、内皮細胞カルシウム依存性酵素である一酸化窒素シンターゼを介して、L - アルギニンの末端グアニジン窒素原子の変換によって合成され、次いで、酵素グアニル酸シクラーゼを活性化するために細胞膜を横切って拡散する。この酵素は、環状グアニシン酸 (c G M P) の合成を増強し、血管平滑筋および気管支平滑筋の弛緩ならびに血管の血管拡張を引き起こす (Palmer, Circ Res., 82(8):852-61(1998))。

40

【 0 2 3 8 】

血管に沿って並ぶ内皮細胞において合成される一酸化窒素は、健康な呼吸器系および心臓血管系を維持するために不可欠な広範囲の機能を有する (Megson IL et al Expert Opin Investig Drugs. 2002 May; 11(5):587-601.)。一酸化窒素利用率の低下は、多くの疾患の開始および進行に関係し、疾患進行を予防するのを支援する補足の一酸化窒素の送達は、魅力的な治療選択肢である。一酸化窒素ドナー薬は、全身一酸化窒素送達の有用な手段に相当し、有機硝酸は、アングナの症状の軽減のために有効な療法として長年使用されてきた。しかしながら、硝酸には限界があり、一酸化窒素が必要不可欠な生物学的媒介物質であるという発見以来、多くの代替の一酸化窒素ドナー類が出現してきた。

【 0 2 3 9 】

50

呼吸器では、NOは、在住している (residential) 細胞および炎症細胞によって産生される (Ricciardolo FL et al. Curr Drug Targets 2006 Jun;7(6):721-35)。NOは、酵素NOシンターゼ (NOS) によって触媒されるL-アルギニンの酸化を介して生成される。NOSは、3つの別個のアイソフォームで存在する：神経細胞NOS (nNOS)、誘発性NOS (iNOS)、および内皮NOS (eNOS)。NOSの恒常的なアイソフォーム (nNOSおよびeNOS) に由来するNOおよび他のNO-付加物分子 (ニトロソチオール) は、気管支運動性緊張を調整することができる。NF- κ B依存性経路を介した様々なサイトカインによってアップレギュレートされる、NOシンターゼの誘発性アイソフォームに由来するNOは、免疫調節効果を有する炎症促進性の媒介物質であるように思われる。老齢のCF患者では、iNOSの発現は、著しく低下している (Yoon et al., J Clin Invest. 2006 Feb;116(2):436-46)。慢性CFにおけるiNOSのこの発現の低下は、緑膿菌 (P. Aeruginosa) のムコイドmuc突然変異体亜集団の出現に関連する。15 mM NO₂⁻は、pH 6.5のCF気道においてmucA緑膿菌 (P. Aeruginosa) を死滅させることが示唆された。NOは、それ自体または鉄ニトロシル種に対する前駆体としてこの抗菌効果に関係してきた。そのため、吸入NaNO₂を含むが、これに限定されない吸入NO₂⁻は、CF療法として魅力がある。酸化ストレス条件下でのNOの産生は、喘息およびCOPDにおける炎症応答を増幅し得る強力な酸化剤 (反応性の窒素種) を二次的に生成する。さらに、NOは、呼出され得、レベルは、安定性のアトピー性喘息においてならびに喘息およびCOPDの両方における増悪の間、異常となる。そのため、発散されたNOは、根底にある炎症プロセスをモニターする非侵襲性のツールとなるかもしれない。NOS調節は、喘息およびCOPDなどのような気道の慢性炎症性疾患の予防および処置において、新規な標的を提供することが示唆される。

10

20

【0240】

本発明において記載される方法および分子と組み合わせた投与に適したNO、NOドナー、およびNOシンターゼ活性修飾因子の例は、吸入NO、Vallance et al. Fundam Clin Pharmacol. 2003 Feb;17(1):1-10、Al-Sa'doni HH et al. Mini Rev Med Chem. 2005 Mar;5(3):247-54、Miller MR et al. Br J Pharmacol. 2007 Jun;151(3):305-21. Epub 2007 Apr 2、およびKatsumi H et al. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2007 Jul;5(3):204-8において開示される作用物質を含む。

30

【0241】

ある条件下で、誘発性NOシンターゼ活性は、NOの過剰産生に至り、これは、次には、炎症および組織損傷を増加させる。これらの条件下では、本発明において記載される方法および分子と組み合わせて投与される、以下の誘発性NOシンターゼ阻害剤、NO捕捉剤、およびペルオキシナイトライト捕捉剤は、適している：Bonnefous et al. J. Med. Chem., 2009, 52(9), pp 3047-3062、Muscara et al. AJP - GI June 1999 vol. 276 no. 6 G1313-G1316、またはHansel et al. FASEB Journal. 2003;17:1298-1300。

40

【0242】

ベータ2-アドレナリン受容体アゴニスト：治療濃度を超える濃度の受容体アゴニストの投与は、受容体脱感作および効能の損失に至ることが確立された。たとえば、この現象は、ベータ2-アドレナリン受容体ベースの気管支拡張剤について記載された (Durringer et al., Br J Pharmacol., 158(1):169-79(2009))。高濃度のこれらの受容体アゴニスト作用物質は、受容体リン酸化、内部移行に至り、分解に至る可能性がある。経鼻カニューレを介した患者への、連続8~24時間にわたるまたは一晩の、吸入による、高速噴霧器を介したボラス投与後にタキフィラキシーを引き起こす受容体アゴニストの投与は、タキフィラキシーの程度を減少させることにより、そのような作用物質の効能が改善される。ベータ2-アドレナリン受容体アゴニストは、アルブテロール、レバアルブテロール、サルブタモール、プロカテロール、テルブタリン、ピルブテロール、およびメタプロテロールを含む。ベータ2-アドレナリン受容体アゴニストの治療の効能は、本発明の化合物および方法を前にまたは同時に施すことによって増強することができる。

50

【0243】

50

例示的な遺伝子キャリア :

遺伝子療法の投与のための遺伝子キャリアの例は、ウイルス、DNA : タンパク質複合体、プラスミド、DNA、およびRNAを含む。

【0244】

他の例示的な治療剤 :

本発明において記載される方法および分子と組み合わせた投与に適した他の類の治療剤の例は、リバビリンなどのような抗ウイルス薬、アンホテリシン、イトラコナゾール、およびポリコナゾールなどのような抗真菌剤、免疫抑制薬、シクロスポリン、タクロリムス、およびシロリムスなどのような抗拒絶反応薬、イプラトロピウム、チオトロピウム、アクリジニウム、および他などのような抗コリン剤を含むが、これらに限定されない気管支拡張薬、PDE 5 阻害剤、siRNA、遺伝子療法ベクター、アプタマー、エンドセリン受容体アンタゴニスト、アルファ - 1 - 抗トリプシン、プロスタシクリン、ワクチン、PDE - 4 および PDE - 5 阻害剤、ならびにベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、フルチカゾン、モメタゾン、およびトリアムシノロンなどのようなステロイドを含む。

【0245】

実験手順およびバイオアッセイ :

プロドラッグDTNBアッセイ : このアッセイは、発明者らのジチオール粘液溶解化合物上に追加されたプロドラッグキャップが分子から切断され得るかどうかを決定するために設計した。そうであれば、結果として、DTNB中のS-S結合を還元することができる「活性」化合物になるであろう。切断された場合、結果として生じる化合物、NTB (2 - ニトロ - 5 - チオベンゾアート) は、 412 nm (Abs_{412}) の吸光度で分光光度的に測定することができる有色産物である。NTBのモル吸光係数および測定された最大 Abs_{412} を使用して、発明者らの粘液溶解剤と反応したDTNBのモル量を計算することができる。ジチオール粘液溶解化合物は、DTNBと2 : 1の化学量論混合比で反応する (すなわち、2分子のNTBが、酸化されたジチオール化合物の1分子ごとに産生される)。ジチオールプロドラッグを、 $1\text{ mL } 50\text{ mM Tris-HCl}$ バッファー ($\text{pH } 7.5$) 中の過剰DTNB ($100\text{ }\mu\text{M}$ 最終) と $22.5\text{ }\mu\text{M}$ の最終濃度で混合し、最大 Abs_{412} を測定した。精製加水分解酵素 (たとえばブタ肝臓エステラーゼ ; Sigma) の非存在下において、観察されるDTNB切断の量は、プロドラッグ化合物上のキャップの安定性についての指標となる (すなわち、プロドラッグが溶液中で未変化のままである場合、 $Abs_{412} = 0$)。次に、 $5\text{ }\mu\text{L}$ のエステラーゼ (エステラーゼを単離するために後に遠心分離し、次いで、アッセイ前に反応バッファー中に溶解する硫酸懸濁液として購入した) を、 $1\text{ mL } 50\text{ mM Tris-HCl}$ バッファー ($\text{pH } 7.5$) 中の過剰DTNB ($100\text{ }\mu\text{M}$ 最終) および $22.5\text{ }\mu\text{M}$ プロドラッグと組み合わせた。プロドラッグキャップの切断は、エステラーゼによって遊離されたジチオール分子による Abs_{412} でのDTNB切断を介してリアルタイムで視覚化することができる。

【0246】

並行人工膜透過性 (PAMPA) アッセイ : このアッセイは、インビボにおける薬剤透過性を予測するのを支援するために人工リン脂質膜を横切る小分子の透過性を測定する。最初に、 $500\text{ }\mu\text{M}$ の原液をPBS中で作製し、化合物活性濃度を決定するためにDTNBアッセイ (上記に記載) によって試験した。次に、 $300\text{ }\mu\text{L}$ の $500\text{ }\mu\text{M}$ 化合物原液および $200\text{ }\mu\text{L}$ のPBSをドナーおよびアクセプターのプレートにウェルごとにそれぞれ追加した (BD Gentest (商標) Pre-Coated PAMPA Plate System)。次いで、アクセプターのプレートをドナーのプレートの上に置き、5時間室温でインキュベートした。インキュベーション後、ドナーおよびアクセプターのプレートを分離した。それぞれの反応について、サンプルをアクセプターおよびドナーのプレートの両方から得て、分光光度的に (最大 Abs_{412}) 読み取る前にDTNBと組み合わせた。プロドラッグサンプルについては、 $1\text{ }\mu\text{L}$ の精製エステラーゼ (ブタ肝臓エステラーゼ ; Sigma) をウェルごとに追加し、DTNBの追加の前にプロドラッグキャップの切断を可能にするためにサンプルを

5 分間室温でインキュベートした。それぞれのサンプルについてのドナーおよびアクセプターのプレートの両方において同定された化合物の濃度を使用して、化合物透過性パラメーターを、BD Gentest (商標) Pre-Coated PAMPA Plate System Manualにおいて概説される式に従って計算した。

【 0 2 4 7 】

ムチンアガロースゲルウェスタンブロット：このアッセイは、ムチンが粘液溶解化合物によって還元されたかどうかを試験する。発明者らのジチオール粘液溶解化合物により処置した様々なムチン含有基質（たとえば唾液、初代ヒト気管支上皮（HBE）細胞粘液（培養物のまたは回収した）、および痰）を、いかなる残りの活性化合物をもアルキル化し、かつさらなるムチン還元を妨げるために、10倍過剰のN-エチルマレイミドにより、処置期間の終了と同時にクエンチする。10×濃縮サンプルローディングバッファーを、それぞれのサンプル中に入れ希釈する（1×TAE/5%グリセロール/0.1% SDS/プロモフェノールブルー）。サンプル（50 μg）を、1×TAE/0.1% SDSからなるバッファー系を使用して、0.9%アガロースゲル上での電気泳動法によって分析した。アガロースゲルは、パキュームブロッターによってニトロセルロース膜上にゲルからのサンプルを転写する前に、10 mM DTTを含有する4×SSC（0.6 M NaCl、60 mMクエン酸三ナトリウム脱水物）中で15分間、浸漬した。非還元および還元Muc5BおよびMuc5ACは、Muc5Bに向けられるポリクローナル抗体を使用して、LiCor Odyssey画像検出システムで視覚化した。

10

【 0 2 4 8 】

HBE ADMEアッセイ：このアッセイは、発明者らのジチオールプロドラッグ化合物がヒト気管支上皮細胞（HBE）の頂端膜側で保持される（すなわち、発明者らのジチオールプロドラッグ化合物が、細胞にほぼ不透過である）かどうかおよび化合物をそれらの活性形態に代謝することができる（すなわち、関連する加水分解酵素が存在する）かどうかを決定するために設計した。この目標に向けて、15 μLの10 mMジチオールプロドラッグ化合物をHBEの頂端膜側に追加した。示される時点で、頂端膜側の粘液を、いかなる残りの活性化合物をもアルキル化し、かつさらなるムチン還元の妨げるために、10倍過剰のN-エチルマレイミドを含有したPBS洗浄液により単離した。そのうえ、HBE細胞および基底外側の培地をそれぞれの時点で単離した。それぞれの化合物の形態（たとえばプロドラッグ、活性代謝物質、酸化代謝物質）および場所（頂端、細胞、基底外側の培地）を、LC-MSによって分析した。

20

30

【 0 2 4 9 】

式Iの化合物：式Iの化合物は、下記に例証され、かつ詳述されるように、当技術分野においてよく知られている方法によって容易に調製される。

【 0 2 5 0 】

一般的な手順：試薬および溶媒はすべて、Aldrich Chemical Corp.、Chem-Impex International Inc.、およびTCI chemical industry Co.Ltd.から購入した。NMRスペクトルは、Bruker AC 400（400 MHzでの¹H NMR）またはBruker AC 300（300 MHzでの¹H NMR）のいずれかで得た。溶媒CDCl₃、CD₃OD、およびDMSO-d₆は、他に指定のない限り、AldrichまたはCambridge Isotope Laboratoriesから購入した。化学シフトは、内部標準としてのテトラメチルシラン（TMS）と比べたppmで報告する。データは以下のように報告する：化学シフト、積分、多重度、（s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、br = ブロード、m = 多重線）、および結合定数（Hz）。フラッシュクロマトグラフィーは、シリカゲルカラム（Redi Sep.Rf、Teledyne Isco）または逆相カラム（High performance C18 Gold column）を装着したCombiflashシステム（Combiflash Rf、Teledyne Isco）で実行した。ESI質量スペクトルは、Shimadzu LCMS-2010 EV Mass Spectrometerで得た。HPLC分析は、Shimadzu Prominence HPLC systemで220 nm（他に指定のない限り）で検出したWaters XTerra MS C18 5 μm 4.6x150mm Analytical Columnを使用して得た。反応はすべて、TLCおよびLCMSによってモニターし、極性化合物については、反応は、HPLCおよびLCMS分析によ

40

50

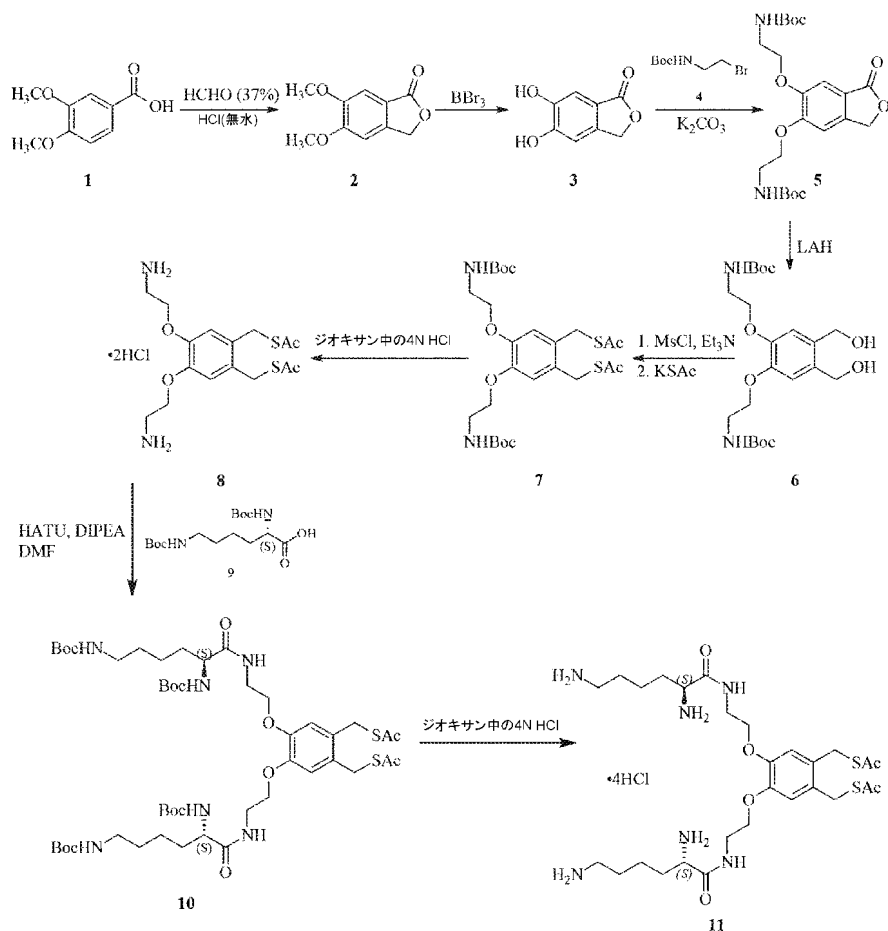
ってモニターする。

【0251】

1. S, S' - ((4, 5 - ビス (2 - ((S) - 2, 6 - ジアミノヘキサンアミド) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ジエタンチオアートハイドロクロライド 11 の調製

【化63】

スキーム1



10

20

30

5, 6 - ジメトキシイソベンゾフラン - 1 (3 H) - オン (2) の調製

HCl ガスを 0 で、次いで r t でホルムアルデヒド水溶液 (37 %、70 mL) の中で泡立て、飽和溶液を得た (1.5 時間)。この溶液に 3, 4 - ジメトキシ安息香酸 1 (9.00 g、49.5 mmol) を分けて (portionwise) 投入した。この混合物を 70 まで温め、その温度で 7 時間攪拌し、HCl ガスは、この期間の間、溶液の中で継続的に泡立てた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を除去し、水 (100 mL) を追加し、この混合物を NH₄OH 水溶液により中和した。形成された固体をろ過し、水で洗浄した。エタノールからの産物の再結晶により、茶色の固体 (5.00 g、52 %) がもたらされた。そのうえ、不純物を含む 2.0 g の 2 もまた単離された。

40

【0252】

5, 6 - ジメトキシイソベンゾフラン - 1 (3 H) - オン (2) の代替の調製

濃縮 HCl (37 %、150 mL) に、3, 4 - ジメトキシ安息香酸 1 (10.0 g、54.9 mmol) を、続いてホルムアルデヒド水溶液 (37 %、75 mL) を追加した。この混合物を 90 まで温め、その温度で 5 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を水 (100 mL) および EtOAc (250 mL) の間で分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を 2.5 M NaOH で、

50

続いて水によって洗浄し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中25～50% EtOAc）によって精製し、灰白色の固体として化合物2（7.00 g、66%）がもたらされた。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） 7.26（s, 1H）, 7.23（s, 1H）, 5.27（s, 2H）, 3.87（s, 3H）, 3.84（s, 3H）。

【0253】

5, 6 - ジヒドロキシイソベンゾフラン - 1（3H） - オン（3）の調製

CH₂Cl₂（150 mL）中の化合物2（7.00 g、36.1 mmol）の溶液を - 78 °C まで冷却し、BBr₃（8.52 mL、90.2 mmol）を同じ温度で追加した。攪拌を30分間 - 78 °C で継続し、反応混合物を r.t. にし、16時間攪拌した。反応混合物を0 °C でMeOHでクエンチし、次いで、溶媒を除去した。残留物を水（100 mL）およびEtOAc（200 mL）の間で分割し、EtOAc層を分離した。水層をEtOAc（3×200 mL）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中40～60% EtOAc）によって精製し、灰白色の固体として化合物3（5.00 g、83%）がもたらされた。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） 10.18（br s, 1H）, 9.65（br s, 1H）, 7.06（s, 1H）, 6.92（s, 1H）, 5.16（s, 2H）。

【0254】

ジ - tert - ブチル { [（1 - オキシ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5, 6 - ジイル）ビス（オキシ）] ビス（エタン - 2, 1 - ジイル）} ジカルバマート（5）の調製

DMF（40 mL）中の化合物3（5.00 g、30.1 mmol）の溶液にK₂CO₃（16.6 g、120 mmol）を投入し、r.t. で5分間攪拌した。上記の反応混合物に化合物4（21.1 g、90.4 mmol）を投入し、反応混合物を r.t. で120時間攪拌した。反応混合物を水（300 mL）で希釈し、EtOAc（3×300 mL）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中30～60% EtOAc）によって精製し、白色のガムとして化合物5（8.00 g、59%）がもたらされた。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD） 7.72（s, 1H）, 7.16（s, 1H）, 5.24（s, 2H）, 4.14（t, J = 5.7 Hz, 2H）, 4.08（t, J = 5.7 Hz, 2H）, 3.54 - 3.44（m, 4H）, 1.43（s, 18H）。

【0255】

ジ - tert - ブチル（{ [4, 5 - ビス（ヒドロキシメチル） - 1, 2 - フェニレン] ビス（オキシ）} ビス（エタン - 2, 1 - ジイル））ジカルバマート（6）の調製

THF（50 mL）中の化合物5（5.00 g、11.0 mmol）の溶液に、水素化アルミニウムリチウム（ジエチルエーテル中の1 M 溶液、33.2 mL、33.2 mmol）を0 °C で投入した。結果として生じる反応混合物を0 °C で1時間攪拌し、氷水で0 °C でクエンチした。反応混合物をクロロホルム（300 mL）で希釈し、セライトパッドでろ過し、セライトパッドをクロロホルム（2×300 mL）で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、無色のガムとして6（4.50 g、90%）がもたらされた。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） 6.99（s, 2H）, 6.90（t, J = 5.9 Hz, 2H）, 4.97（br s, 2H）, 4.44（s, 4H）, 3.92（t, J = 5.6 Hz, 4H）, 3.30 - 3.22（m, 4H）, 1.38（s, 18H）。

【0256】

S, S' -（（4, 5 - ビス（2 -（tert - ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ） - 1, 2 - フェニレン）ビス（メチレン））ジエタンチオアート（7）の調製

CH₂Cl₂（100 mL）中の6（4.50 g、9.95 mmol）の溶液にEt₃N（10.9 mL、79.6 mmol）、続いてメタンスルホニルクロリド（3.00 mL、39.8 mmol）を0 °C で投入し、r.t. で12時間攪拌した。反応混合物を水（100 mL）で希釈し、CH₂Cl₂（3×150 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物

を鹹水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で脱水し、濃縮し、黄色の油としてメシラート化 (mesylated) 産物 (8.50 g、粗製物) がもたらされ、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

【0257】

THF (200 mL) および DMF (50 mL) の混合物中の上記の産物 (8.50 g、9.95 mmol) に KSAc (2.84 g、24.9 mmol) を投入し、rt で 16 時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を水 (50.0 mL) および CH_2Cl_2 (100 mL) の間で分配した。 CH_2Cl_2 層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10% ~ 15% EtOAc) によって精製し、黄色の固体として化合物 7 (2 ステップで 4.20 g、74%) がもたらされた。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 6.91 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.99 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.41 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.31 (s, 6H), 1.43 (s, 18).

10

【0258】

S, S' - ((4, 5 - ビス (2 - アミノエトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ジエタンチオアート (8) の調製

化合物 7 (5.00 g、8.74 mmol) をジオキサン (40 mL) 中 4 N HCl 中に rt で溶解し、溶液を 2 時間撹拌した。濃縮後、残留物を MTBE で倍散し、灰白色の固体として塩酸塩 8 (3.50 g、90%) がもたらされた。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.02 (s, 2H), 4.24 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 4.13 (s, 4H), 3.39 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.32 (s, 6H).

20

【0259】

S, S' - ((4, 5 - ビス (2 - ((S) - 2, 6 - ビス ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサンアミド) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ジエタンチオアート (10) の調製

化合物 8 (888 mg、2.00 mmol) および酸 9 (1.38 g、4.00 mmol) を DMF (20 mL) 中に溶解し、DIPEA (3.49 mL、20.0 mmol) および HATU (1.52 g、4.00 mmol) で処置した。反応混合物を rt で 16 時間撹拌した。黄色の反応混合物の TLC 分析により反応の完了が示された。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を CH_2Cl_2 (100 mL) および NaHCO_3 (50 mL) の間で分配した。有機層を分離し、鹹水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で脱水した。有機層を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 50% ~ 80% EtOAc) によって精製し、灰白色の固体として化合物 10 (1.50 g、73%) がもたらされた。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 6.88 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 4.09 - 3.96 (m, 6H), 3.63 - 3.55 (m, 4H), 2.97 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.31 (s, 6H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.50 - 1.25 (m, 8H), 1.42 (s, 18H), 1.40 (s, 18H).

30

40

【0260】

S, S' - ((4, 5 - ビス (2 - ((S) - 2, 6 - ジアミノヘキサンアミド) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ジエタンチオアートハイドロクロライド (11) の調製

化合物 10 (268 mg、0.26 mmol) をジオキサン (8.0 mL) 中 4 N HCl 中に rt で溶解し、溶液を 3 時間撹拌した。粗 HCl 塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、吸湿性の白色の固体として 165 mg (82%) の純粋な化合物 11 がもたらされた。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 6.92 (s, 2H), 4.11 (s, 4H), 4.08 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.94 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 4H), 2.90 (d,

50

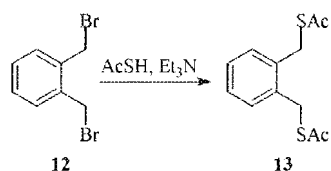
$J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H), 2.87 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H), 2.33 (s, 6 H), $1.99 - 1.81$ (m, 4 H), $1.75 - 1.65$ (m, 4 H), $1.55 - 1.44$ (m, 4 H); ESI MS m/z 629 $[M + H]^+$

【0261】

2. S, S' - (1, 2 - フェニレンビス(メチレン))ジエタンチオアート(13)の調製

【化64】

スキーム2



10

S, S' - (1, 2 - フェニレンビス(メチレン))ジエタンチオアート(13)の調製

CH_2Cl_2 (70 mL) 中の化合物 12 (2.00 g、7.50 mmol) の溶液に Et_3N (3.00 mL、22.5 mmol)、続いて AcSH (1.06 mL、15.0 mmol) を投入した。反応混合物を rt で 16 時間攪拌した。水 (50 mL) および CH_2Cl_2 (70 mL) を反応混合物に追加した。 CH_2Cl_2 層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中 5% ~ 20% EtOAc) によって精製し、赤褐色の油として化合物 13 (1.20 g、63%) がもたらされた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.33 - 7.27 (m, 2 H), 7.22 - 7.17 (m, 2 H), 4.17 (s, 4 H), 2.34 (s, 6 H); ^1H (400 MHz, CD_3OD) 7.32 - 7.25 (m, 2 H), 7.20 - 7.16 (m, 2 H), 4.18 (s, 4 H), 2.32 (s, 6 H); ESI MS m/z 255 $[M + H]^+$

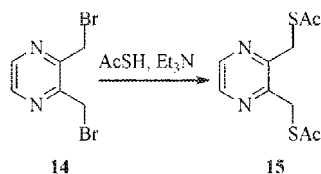
20

【0262】

3. S, S' - (ピラジン - 2, 3 - ジイルビス(メチレン))ジエタンチオアート(15)の調製

【化65】

スキーム3



40

CH_2Cl_2 (70 mL) 中の化合物 14 (3.00 g、11.3 mmol) の溶液に Et_3N (3.40 mL、24.8 mmol)、続いて AcSH (1.76、24.8 mmol) を投入し、rt で 16 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中 20% ~ 40% EtOAc) に、続いて逆相カラムによって精製し、黄色の油として化合物 15 (800 mg、28%) がもたらされた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.40 (s, 2 H), 4.42 (s, 4 H), 2.38 (s, 6 H); ^1H (400 MHz, CD_3OD) 8.40 (s, 2 H), 4.41 (s, 4 H), 2.35 (s, 6 H); ESI MS m/z 257 $[M + H]^+$

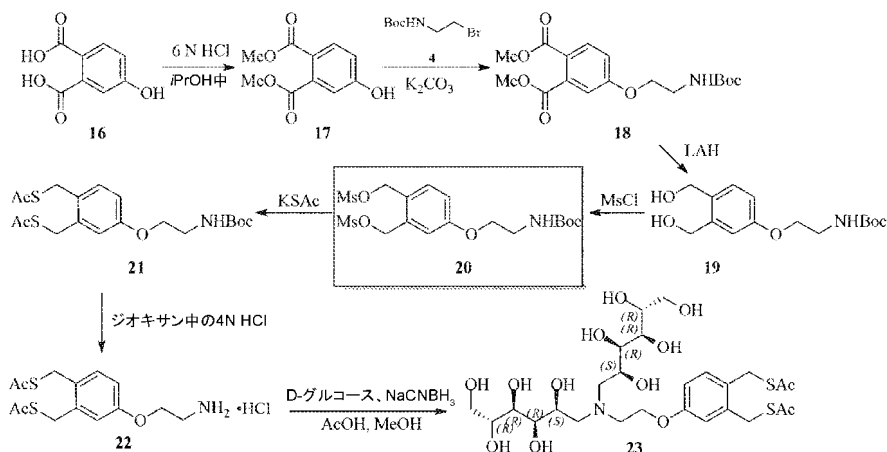
【0263】

50

4. S, S' - ((4 - (2 - (ビス ((2 S, 3 R, 4 R, 5 R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ジエタンチオアート (2 3) の調製

【化 6 6】

スキーム4



10

ジメチル 4 - ヒドロキシフタレート (1 7) の調製

20

MeOH (5 0 0 m L) 中の 4 - ヒドロキシフタル酸 1 6 (2 5 . 0 g 、 1 3 7 m m o l) の溶液に i - PrOH 中の 6 N HCl (4 6 . 0 m L 、 2 7 4 m m o l) を 0 で投入し、24 時間還流した。溶媒を除去し、残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 0 0 m L) および EtOAc (2 5 0 m L) の間で分配した。EtOAc 層を分離し、水層を EtOAc (2 × 2 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水し、濃縮し、茶色の固体として化合物 1 7 (2 5 . 0 g 、 8 7 %) がもたらされた。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 7 2 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 0 0 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 6 . 9 1 (d d , J = 8 . 5 , 2 . 6 H z , 1 H) , 3 . 8 9 (s , 3 H) , 3 . 8 5 (s , 3 H) .

【 0 2 6 4 】

30

ジメチル 4 - { 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エトキシ } フタレート (1 8) の調製

DMF (1 0 0 m L) 中の化合物 1 7 (2 5 . 0 g 、 1 1 9 m m o l) の溶液に K₂CO₃ (5 5 . 5 g 、 2 3 8 m m o l) を投入し、rt で 5 分間攪拌した。上記の反応混合物に化合物 4 (6 6 . 1 g 、 4 7 6 m m o l) を投入し、最終的な反応混合物を rt で 1 2 0 時間攪拌した。水 (3 0 0 m L) を反応混合物に追加し、EtOAc (2 × 3 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 2 0 % ~ 4 0 % EtOAc) によって精製し、茶色の固体として化合物 1 8 (3 0 . 0 g 、 7 2 %) がもたらされた。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7 . 7 8 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 1 7 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) , 7 . 0 1 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 5 H z , 1 H) , 7 . 0 1 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 4 . 0 8 (t , J = 5 . 5 H z , 2 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H) , 3 . 7 8 (s , 3 H) , 3 . 3 1 (t , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 1 . 3 7 (s , 9 H) .

40

【 0 2 6 5 】

Tert - ブチル { 2 - [3 , 4 - ビス (ヒドロキシメチル) フェノキシ] エチル } カルバマート (1 9) の調製

THF (1 0 0 0 m L) 中の化合物 1 8 (3 0 . 0 g 、 8 5 . 0 m m o l) の溶液に水素化アルミニウムリチウム (9 . 6 8 g 、 2 5 5 m m o l) を 0 で投入した。結果として生じる反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、氷水で 0 でクエンチした。反応混合物をクロロホルム (3 0 0 m L) で希釈し、セライトパッドでろ過し、セライトパッドをクロロ

50

ホルム (2 × 300 mL) で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、黄色の油として 19 (20.0 g、79%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.99 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.49 (dd, J = 10.6, 5.3 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

【0266】

(4 - {2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エトキシ} - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン) ジメタンスルフォナート (21) の調製

CH₂Cl₂ (600 mL) 中の 19 (20.0 g、67.3 mmol) の溶液に Et₃N (36.7 mL、269 mmol)、続いてメタンスルホニルクロリド (13.0 mL、168 mmol) を 0 で投入し、rt で 1 時間撹拌した。水 (200 mL) を反応混合物に追加し、CH₂Cl₂ (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水し、濃縮し、茶色の油として粗 20 (27.0 g) がもたらされ、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

【0267】

THF (250 mL) および DMF (60 mL) の混合物中の粗 20 (27.0 g、67.3 mmol) に KSAc (19.2 g、168 mmol) を投入し、rt で 16 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を水 (100 mL) および EtOAc (250 mL) の間で分配した。EtOAc 層を分離し、水層を EtOAc (2 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10% ~ 20% EtOAc) によって精製し、黄色の固体として化合物 21 (2 ステップで 17.0 g、61%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.05 - 4.93 (m, 1H), 4.11 (s, 4H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.50 (dd, J = 10.8, 6.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

* 粗生成物 20 は、ビス - メシル、ビス - クロロ、およびモノ - クロロ - モノメシルの混合物であった。

【0268】

S, S' - ((4 - (2 - アミノエトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ジエタンチオアートハイドロクロライド (22) の調製

化合物 21 (5.80 g、14.0 mmol) をジオキサン (40 mL) 中の 4 N HCl 中で rt で溶解し、溶液を同じ温度で 2 時間撹拌した。溶媒の除去後、残留物を MTBE で倍散し、灰白色の固体として塩酸塩 22 (4.80 g、98%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 4.9, 4.3 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.35 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

【0269】

S, S' - ((4 - (2 - (ビス ((2S, 3R, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ジエタンチオアート (23) の調製

メタノール (110 mL) 中のアミン 22 (4.80 g、13.7 mmol) の溶液に D - グルコース (7.40 g、41.0 mmol) および酢酸 (4.0 mL、69.0 mmol) を順に投入し、rt で 10 分間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.60 g、41.0 mmol) を上記の反応混合物に追加し、結果として生じる反応混合物を室温で 24 時間撹拌した。追加の D - グルコース (3.72 g、20.6 mmol)、

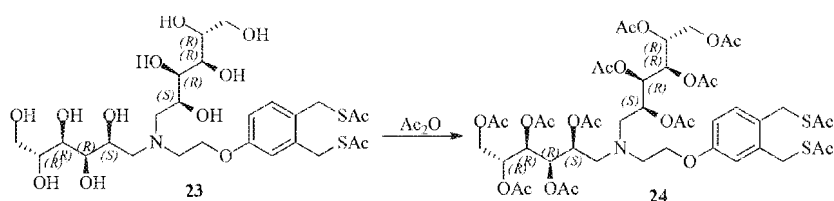
AcOH (1.24 mL、20.6 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.30 g、20.6 mmol) を投入し、混合物をさらに24時間撹拌した。さらに追加のD-グルコース (3.72 g、20.6 mmol)、AcOH (1.24 mL、20.6 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.30 g、20.6 mmol) を投入し、混合物をさらに48時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を飽和NaHCO₃水溶液で中和し、濃縮し、残留物をC18 Gold columnを使用して逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色の固体として純粋な23 (3.13 g、36%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 4H), 3.73 - 3.66 (m, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 4H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI MS m/z 642 [M + H]⁺

【0270】

5. 化合物24の調製

【化67】

スキーム5



化合物24の調製

ピリジン (20 mL) 中のアミン23 (500 mg、mmol) の溶液にAc₂O (1.12 mL、11.9 mmol) を投入し、rtで48時間撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) およびEtOAc (25 mL) の間で分配した。EtOAc層を分離し、水層をEtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中40% ~ 60% EtOAc) によって精製し、白色の固体として化合物24 (170 mg、20%) がもたらされた。

【0271】

代替:

化合物24の調製

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の23 (200 mg、0.20 mmol) の溶液にEt₃N (0.30 mL、2.00) およびDMAP (25 mg、0.02 mmol)、続いてAc₂O (0.19 mL、2.0 mmol) を投入し、rtで2時間撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) およびCH₂Cl₂ (25 mL) の間で分配した。CH₂Cl₂層を分離し、水層をCH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中40% ~ 60% EtOAc) によって精製し、白色の固体として化合物24 (200 mg、94%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 6.7, 5.0 Hz, 2H), 5.37 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 5.18 - 5.13 (m, 2H), 5.07 - 5.02 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 12.6, 2.9 Hz, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 6H), 3.99 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H),

2.84 (dd, $J = 14.1, 4.1$ Hz, 2H), 2.75 (dd, $J = 14.1, 7.3$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.05 (s, 6H), 2.01 (s, 6H), 2.00 (s, 6H), 1.99 (s, 6H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 6.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 6.7, 5.0$ Hz, 2H), 5.24 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 5.10 - 5.04 (m, 2H), 5.00 - 4.94 (m, 2H), 4.25 (dd, $J = 12.6, 2.9$ Hz, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 6H), 3.89 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.62 (m, 5H); 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 1.98 (s, 6H), 1.97 (s, 6H), 1.96 (s, 6H); ESI MS m/z 1062 $[M+H]^+$

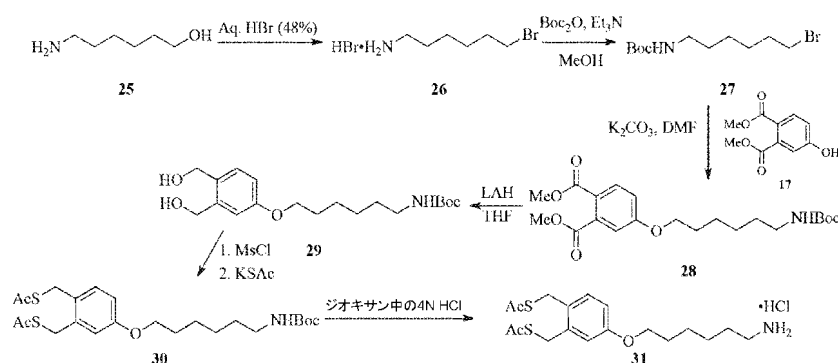
10

【0272】

6. S, S' - ((4 - ((6 - アミノヘキシル) オキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ジエタンチオアートハイドロクロライドの調製

【化68】

スキーム6



20

6 - プロモヘキサン - 1 - アミンヒドロブロミド (26) の調製

30

臭化水素酸 48% 水溶液 (150 mL) 中の化合物 25 (15.0 g、128 mmol) の溶液を 20 時間還流した。反応混合物を rt まで冷却し、濃縮し、黄色の固体として化合物 26 (33 g、粗製物) がもたらされ、精製することなく次のステップに直接使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 3.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.46 - 1.41 (m, 2H).

【0273】

tert - ブチル (6 - プロモヘキシル) カルバマート (27) の調製

40

MeOH (250 mL) 中の化合物 26 (33 g、粗製物、128 mmol) の溶液を 0 まで冷却し、 Et_3N (35.0 mL、256 mmol) を投入した。5 分後、 Boc_2O (28.0 g、128 mmol) を追加し、反応混合物を rt で 2 時間撹拌した。溶媒を除去し、混合物を EtOAc (150 mL) および NaHCO_3 溶液 (50 mL) の間で分配した。水層を分離し、 EtOAc (2 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で脱水し、濃縮し、茶色の固体として化合物 27 (35.0 g、粗製物) がもたらされ、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 6.73 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.41 - 1.32 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.30 - 1.19 (m, 2H).

50

【0274】

ジメチル4 - ((6 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) オキシ) フタレート (28) の調製

D M F (60 m L) 中の化合物 17 (11.0 g、52.4 m m o l) の溶液に K_2CO_3 (28.7 g、210 m m o l) を投入し、r t で5分間撹拌した。上記の反応混合物に化合物 27 (29.3 g、105 m m o l) を投入し、最終的な反応混合物を r t で72時間撹拌した。水 (300 m L) を反応混合物に追加し、E t O A c (2 × 300 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中20% ~ 30% E t O A c) によって精製し、黄色の油として化合物 28 がもたらされた (14.0 g、66%、17をベースとした収率)。 1H N M R (400 M H z , C D C l _ 3) 7.79 (d , J = 8.9 H z , 1 H) ; 7.04 (d , J = 2.5 H z , 1 H) , 6.96 (d d , J = 8.9 , 2.5 H z , 1 H) , 4.58 (b r s , 1 H) , 4.00 (t , J = 6.4 H z , 2 H) , 3.90 (s , 3 H) , 3.86 (s , 3 H) , 3.16 - 3.05 (m , 2 H) , 1.83 - 1.73 (m , 2 H) , 1.44 (s , 9 H) , 1.55 - 1.32 (m , 6 H) .

10

【0275】

t e r t - ブチル (6 - (3 , 4 - ビス (ヒドロキシメチル) フェノキシ) ヘキシル) カルバマート (29) の調製

T H F (500 m L) 中の化合物 28 (14.0 g、34.2 m m o l) の溶液に水素化アルミニウムリチウム (3.90 g、103 m m o l) を0 で投入した。結果として生じる反応混合物を0 で1時間、次いで r t で1時間撹拌し、氷水で0 でクエンチした。反応混合物をクロロホルム (300 m L) で希釈し、セライトパッドでろ過し、セライトパッドをクロロホルム (2 × 300 m L) で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、黄色の固体として29 (11.0 g、90%) がもたらされた。 1H N M R (400 M H z , C D C l _ 3) 7.24 (d , J = 8.2 H z , 1 H) ; 6.91 (d , J = 3.0 H z , 1 H) , 6.79 (d d , J = 8.2 , 3.0 H z , 1 H) , 4.69 (s , 2 H) , 4.67 (s , 2 H) , 4.51 (b r s , 1 H) , 3.96 (t , J = 6.4 H z , 2 H) , 3.74 (t , J = 6.4 H z , 2 H) , 3.15 - 3.06 (m , 2 H) , 1.87 - 1.82 (m , 2 H) , 1.53 - 1.41 (m , 4 H) , 1.43 (s , 9 H) , 1.40 - 1.34 (m , 2 H) .

20

30

【0276】

S , S ' - ((4 - ((6 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキシル) オキシ) - 1 , 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ジエタンチオアート (30) の調製

C H _ 2 C l _ 2 (300 m L) 中の29 (11.0 g、31.6 m m o l) の溶液に E t _ 3 N (17.7 m L、126 m m o l)、続いてメタンスルホニルクロリド (6.10 m L、79.0 m m o l) を0 で投入し、r t で1時間撹拌した。反応混合物を水 (100 m L) で希釈し、C H _ 2 C l _ 2 (3 × 150 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na _ 2 S O _ 4 上で脱水し、濃縮し、黄色の油としてメシラート化産物がもたらされ (15.0 g 粗製物)、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

40

【0277】

T H F (50 m L) および D M F (150 m L) の混合物中の産物 (15.0 g、31.6 m m o l) に K S A c (9.00 g、79.0 m m o l) を投入し、r t で16時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を水 (50.0 m L) および E t O A c (100 m L) の間で分配した。E t O A c 層を分離し、水層を E t O A c (2 × 100 m L) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中10% ~ 20% E t O A c) によって精製し、黄色の固体として化合物 30 (2ステップで11.0 g、74%) がもたらされた。 1H N M R (400 M H z , C D C l _ 3) 7.20 (d , J = 8.2 H z , 1 H) ; 6.83 (d , J = 3.0 H z , 1 H) , 6.71 (d d , J = 8.2 , 3.0 H z , 1 H) , 4.53 (b r s , 1 H) , 4.

50

1.9 (s, 2H), 4.117 (s, 2H), 3.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.40 - 1.34 (m, 2H).

【0278】

化合物 5, 5' - ((4 - ((6 - アミノヘキシル) オキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス(メチレン)) ジエタンチオアートハイドロクロライド (31) の調製

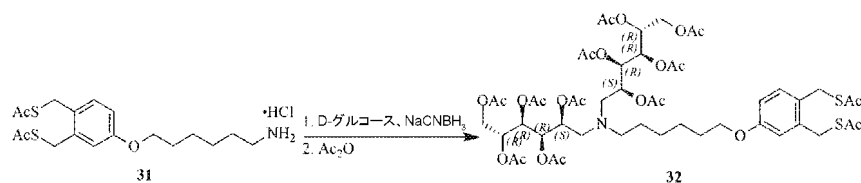
化合物 30 (3.60 g、7.60 mmol) をジオキサン (30 mL) 中の 4 N HCl 中に rt で溶解し、溶液を 2 時間撹拌した。濃縮後、残留物を MTBE で倍散し、白色の固体として塩酸塩 31 (2.90 g、94%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 6.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 4.129 (s, 2H), 4.123 (s, 2H), 3.95 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 9.4, 7.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.41 (m, 4H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.76 (br s, 3H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 6.84 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 4H); ESI MS m/z 370 [M + H]⁺.

【0279】

7. 化合物; [ALB189175] の調製

【化69】

スキーム7



化合物 32 の調製

メタノール (35.0 mL) 中のアミン 31 (2.80 g、6.90 mmol) の溶液に D - グルコース (3.70 g、20.6 mmol) および酢酸 (2.0 mL、34.3 mmol) を順に投入し、室温で 10 分間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.30 g、20.6 mmol) を上記の反応混合物に追加し、結果として生じる反応混合物を室温で 24 時間撹拌した。追加の D - グルコース (1.86 g、10.3 mmol)、AcOH (0.61 mL、10.3 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (649 mg、10.3 mmol) を投入し、混合物をさらに 24 時間撹拌した。さらに追加の D - グルコース (1.86 g、10.3 mmol)、AcOH (0.61 mL、10.3 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (649 mg、10.3 mmol) を投入し、混合物をさらに 48 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、C18 Gold column を使用して逆相クロマトグラフィーによって部分的に精製し、不純物を含む還元的アミノ化産物 (2.50 g) が得られ、これを、さらに精製することなく先に進めた。

【0280】

CH₂Cl₂ (30 mL) 中の不純物を含む 800 mg の産物 (800 mg、1.14 mmol) に Et₃N (4.0 mL、28.5 mmol) および DMAP (139 mg、

0.11 mmol)、続いてAc₂O (2.32 mL、22.8 mmol)を投入し、rtで16時間撹拌した。反応混合物を水(20 mL)およびCH₂Cl₂ (25 mL)の間で分配した。CH₂Cl₂層を分離し、水層をCH₂Cl₂ (2×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10%~20% EtOAc)によって精製し、粘性で白色の半固体物質として化合物32 (380 mg、30%)がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 6.84 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 6.5, 4.3 Hz, 2H), 5.34 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 5.17 - 5.09 (m, 2H), 5.08 - 5.02 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 12.5, 2.8 Hz, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 6H), 3.94 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.69 - 2.62 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 2.06 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.53 - 1.28 (m, 6H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 6.2, 4.3 Hz, 2H), 5.22 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 5.08 - 5.00 (m, 2H), 5.00 - 4.94 (m, 2H), 4.24 (dd, J = 12.5, 2.8 Hz, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 6H), 3.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.53 - 2.46 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.97 (s, 6H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.42 - 1.19 (m, 6H); ESI MS m/z 1118 [M + H]⁺

10

20

30

40

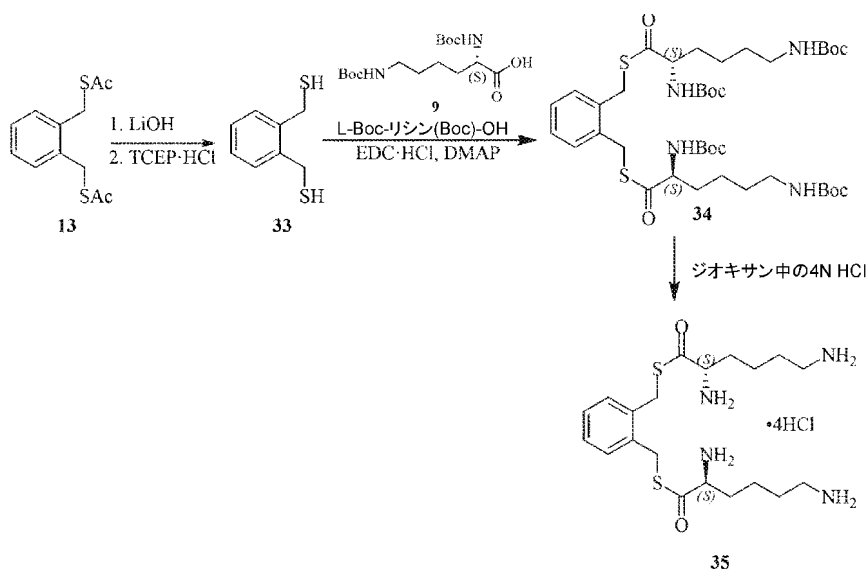
50

【0281】

8. (2S, 2'S) - S, S' - (1, 2 - フェニレンビス(メチレン))ビス(2, 6 - ジアミノヘキサンチオアート) HCl 塩の調製

【化70】

スキーム8



1, 2 - フェニレンジメタンチオール (33) の調製

THF (25 mL)、メタノール (25 mL)、および水 (25 mL) の混合物中の 13 (2.90 g、11.4 mmol) の溶液に固体 LiOH · H₂O (2.40 g、57.0 mmol) を投入し、反応混合物を rt で 1 時間撹拌した。上記の反応混合物に TCEP · HCl (1.63 g、5.70 mmol) を投入し、さらに 1 時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) および CH₂Cl₂ (50 mL) の間で分配した。CH₂Cl₂ 層を分離し、水層を CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10% ~ 20% EtOAc) によって精製し、白色の固体として化合物 33 (1.80 g、93%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

10

【0282】

(2S, 2'S) - S, S' - (1, 2 - フェニレンビス (メチレン)) ビス (2, 6 - ビス ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサンチオアート) (34) の調製
化合物 33 (600 mg、3.52 mmol) および L - Boc - リシン - (Boc) - OH 9 (2.68 g、7.76 mmol) を CH₂Cl₂ (40 mL) 中に溶解し、DMAP (22.0 mg、0.17 mmol) および EDC · HCl (2.00 g、10.6 mmol) で処置した。反応混合物を rt で 16 時間撹拌した。黄色の反応混合物の TLC 分析により反応の完了が示された。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を CH₂Cl₂ (100 mL) 中に溶解した。溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 25 mL) および 鹼水 (25 mL) で素速く洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機層をろ過し、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 40% ~ 50% EtOAc) によって精製し、白色の固体として化合物 34 (2.00 g、68%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 5.23 (br s, 2H), 4.64 (br s, 2H), 4.38 - 4.91 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 4H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.54 - 1.31 (m, 8H), 1.44 (s, 36H).

20

【0283】

(2S, 2'S) - S, S' - (1, 2 - フェニレンビス (メチレン)) ビス (2, 6 - ジアミノヘキサンチオアート) HCl 塩 (35) の調製

化合物 34 (826 mg、1.00 mmol) をジオキサン (15 mL) 中 4N HCl 中に rt で溶解し、溶液を 1 時間撹拌した。濃縮後、残留物を MTBE で倍散し、灰白色の固体として塩酸塩 31 (500 mg、87%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 4.418 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 7.0, 5.9 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 8.2 Hz, 4H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 4H), 1.61 - 1.40 (m, 4H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.64 (br s, 4H), 7.93 (br s, 5H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.90 - 1.74 (m, 4H), 1.60 - 1.50 (m, 4H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 2H); ESI MS m/z 427 [M + H]⁺.

30

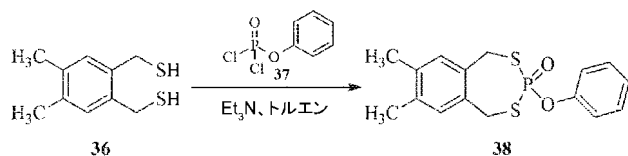
40

【0284】

9.7, 8 - ジメチル - 3 - フェノキシ - 1, 5 - ジヒドロベンゾ [e] [1, 3, 2] ジチアホスフェピン 3 - オキシド (38); [ALB176290]; SG - SJL - D - 139 の調製

【化 7 1】

スキーム9



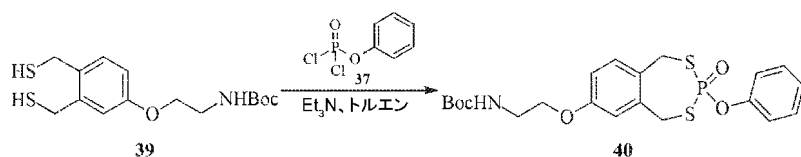
トルエン (6 . 0 m L) 中の化合物 3 6 (3 0 0 m g 、 1 . 5 1 m m o l) および Et_3N (0 . 4 0 m L 、 3 . 0 2 m m o l) の溶液に、トルエン (2 m L) 中 3 7 (0 . 2 1 m L 、 1 . 5 1 m m o l) の溶液を 4 5 で追加し、4 5 で3時間攪拌した。固体をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 2 0 % ~ 3 0 % EtOAc) 、続いて逆相カラム (C - 1 8) によって精製し、白色の固体として化合物 3 8 (4 0 m g 、 8 . 0 %) がもたらされた。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CD_3OD) 7 . 4 6 - 7 . 3 6 (m , 4 H) , 7 . 3 1 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 1 5 (s , 2 H) , 4 . 4 1 (d , $J = 1 4 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 3 7 (d , $J = 1 4 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 1 8 (d , $J = 1 5 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 1 1 (d , $J = 1 4 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 2 . 2 6 (s , 6 H) ; ^1H NMR (4 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) 7 . 4 2 (s , 2 H) , 7 . 4 5 (s , 2 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 6 (m , 1 H) , 7 . 2 0 (s , 2 H) , 4 . 4 0 (t , $J = 1 4 . 7 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 2 6 (d , $J = 1 4 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 1 9 (d , $J = 1 4 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 2 . 2 6 (s , 6 H) ; ESI MS m/z 337 [$\text{M} + \text{H}$] . $^+$

【 0 2 8 5 】

1 0 . t e r t - ブチル (2 - ((3 - オキシド - 3 - フェノキシ - 1 , 5 - ジヒドロベンゾ [e] [1 , 3 , 2] ジチアホスフェピン - 7 - イル) オキシ) エチル) カルバマート (4 0) ; [A L B 1 7 6 1 6 6] ; S G - S J L - D - 1 4 0 の調製

【化 7 2】

スキーム10



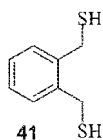
トルエン (1 5 m L) 中の化合物 3 9 (1 . 2 0 g 、 3 . 6 0 m m o l) および Et_3N (0 . 9 8 m L 、 7 . 2 0 m m o l) の溶液に、トルエン (2 m L) 中 3 7 (0 . 5 0 m L 、 3 . 6 0 m m o l) の溶液を 4 5 で追加し、4 5 で3時間攪拌した。固体をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 2 0 % ~ 3 0 % EtOAc) に、続いて逆相カラム (C - 1 8) によって精製し、白色の固体として化合物 4 0 (7 2 m g 、 4 . 0 %) がもたらされた。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CD_3OD) 7 . 4 7 - 7 . 3 7 (m , 4 H) , 7 . 2 9 - 7 . 2 4 (m , 1 H) , 7 . 3 1 (d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 9 9 (d , $J = 2 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 9 2 (d d , $J = 8 . 4 , 2 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) ; 4 . 4 2 (d d d , $J = 1 6 . 7 , 1 4 . 9 , 2 . 3 \text{ Hz}$, 2 H) , 4 . 2 2 (d d , $J = 1 4 . 9 , 1 1 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 1 4 (d d , $J = 1 4 . 9 , 1 2 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 0 2 (t , $J = 6 . 0 \text{ Hz}$, 2 H) , 3 . 4 2 (t , $J = 6 . 0 \text{ Hz}$, 2 H) , 1 . 4 3 (s , 9 H) ; ^1H NMR (4 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) 7 . 4 7 (s , 2 H) , 7 . 4 6 (s , 2 H) , 7 . 3 6 (d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 6 (m , 1 H) , 7 . 0 5 (d , $J = 2 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 0 2 - 6 . 9 7 (m , 1 H) , 6 . 9 0 (d d , $J =$

8.4, 2.7 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 14.7 Hz, 2H), 4.31 (dd, J = 16.1, 14.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 14.4, 12.1 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H); ESI MS m/z 490 [M + Na]⁺.

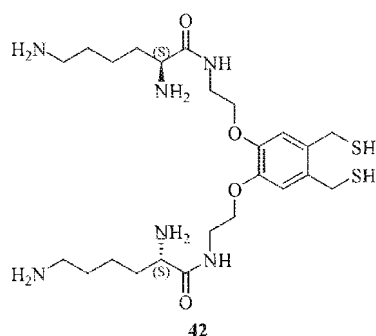
【0286】

親分子の試験

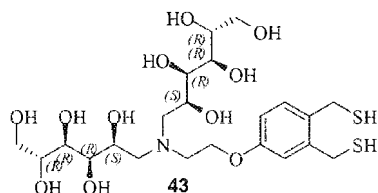
【化73】



10



20



30

材料および方法

市販の材料はすべて、特に断りのない限り、供給されたとおりに使用した。溶媒はすべて、試薬等級またはHPLC等級であった。無水THF、MeOH、CH₂Cl₂は、Sigma-Aldrichから購入し、さらに乾燥させることなく使用した。反応はすべて、あらかじめ精製した乾燥Ar(g)雰囲気下で実行した。NMRスペクトルは、Bruker Avance-400 instrumentで記録し、溶媒CDCl₃、CD₃OD、およびDMSO-d₆は、他に指定のない限り、AldrichまたはCambridge Isotope Laboratoriesから購入した。以下の略語を多重度について説明するために使用した：s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線、およびbr = ブロード。化学シフトは、内部標準としてのテトラメチルシラン(TMS)と比べたppmで報告する。マイクロ波反応は、Biotageマイクロ波反応装置で実行した。反応はすべて、特に断りのない限り、オープンで乾燥させたガラス器具中でアルゴン雰囲気下で実行した。反応は、視覚化作用因子としてのUV光ならびに現像作用因子としてのニンヒドリン溶液および熱を使用することによって0.25mm E.Merckシリカゲルプレート(60F-254)で実行したTLCによってモニターした。極性化合物については、反応は、HPLCおよびLCMS分析によってモニターする。E.Merckシリカゲル(60、粒径0.040~0.063mm)をフラッシュカラムクロマトグラフィーに使用した。

40

【0287】

50

L C M S および H P L C 法 :

L C M S 分析は、Shimadzu LCMS-LC-20ADで 254 nm (別段の定めがない限り) で検出したSunfire C18, 2.1x50mm Analytical Columnを使用して得た。以下の時間プログラムは、毎分 0.40 mL の流速で使用した。

【0288】

H P L C 分析は、Shimadzu HPLC systemで 220 nm (別段の定めがない限り) で検出したXTerra MS C18 Column 5μ 4.6 x 150mm Analytical Columnを使用して得た。

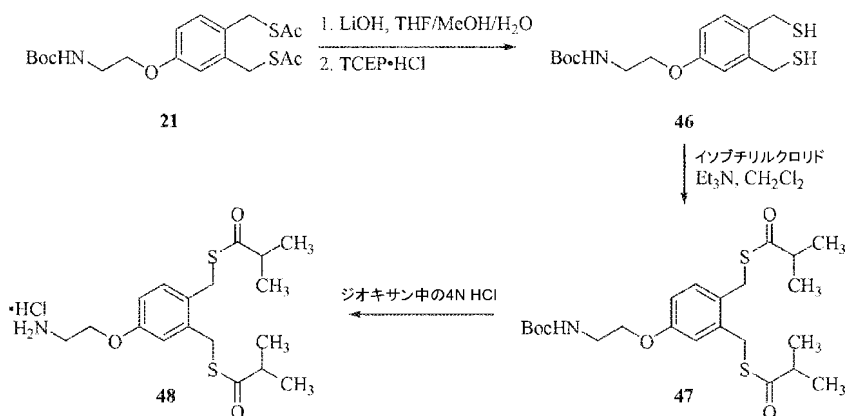
【0289】

11. ジ - イソブチリル中間体 48 の調製

【化74】

10

スキーム11



20

tert - ブチル (2 - (3 , 4 - ビス (メルカプトメチル) フェノキシ) エチル) カルバマート (46) の調製

THF (10 mL) 、メタノール (10 mL) 、および水 (10 mL) の混合物中の 21 (1.25 g 、 3.00 mmol) の溶液に固体 LiOH · H₂O (630 mg 、 15.0 mmol) を投入し、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。上記の反応混合物に TCEP · HCl (429 mg 、 1.50 mmol) を投入し、さらに 1 時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を EtOAc (50 mL) 中に溶解し、溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で洗浄した。EtOAc 層を分離し、水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、粗ビスチオール 46 (900 mg 、 90 % 、黄色の液体) が得られ、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) 7.18 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 6.83 (d , J = 2.6 Hz , 1 H) , 6.74 (d d , J = 8.4 , 2.5 Hz , 1 H) , 4.97 (b r s , 1 H) , 4.00 (t , J = 5.4 Hz , 2 H) , 3.82 (d , J = 2.7 Hz , 2 H) , 3.80 (d , J = 2.7 Hz , 2 H) , 3.56 - 3.48 (m , 2 H) , 1.87 (t , J = 7.1 Hz , 1 H) , 1.81 (t , J = 7.2 Hz , 1 H) , 1.44 (s , 9 H) ; ESI MS m / z 330 [M + H]⁺ .

30

40

【0290】

S , S' - ((4 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エトキシ) - 1 , 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ビス (2 - メチルプロパンチオアート) (47) の調製

CH₂Cl₂ (20 mL) 中の化合物 46 (900 mg 、 2.72 mmol) および Et₃N (2.22 mL 、 16.3 mmol) の溶液に、イソブチリルクロリド (0.86 mL 、 8.18 mmol) を 0 で滴下して追加し、rt で 1 時間撹拌した。水 (20 mL) を反応混合物に追加し、CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水し、濃縮し、茶色の油として粗 47 (1.4

50

0 g) がもたらされ、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.97 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 2.97 - 2.68 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.23 (d, J = 3.6 Hz, 6H), 1.20 (d, J = 2.9 Hz, 6H); ESI MS m/z 470 [M + H]⁺.

【0291】

S, S' - ((4 - (2 - アミノエトキシ) - 1, 2 - フェニレン)ビス(メチレン))ビス(2 - メチルプロパンチオアート)ハイドロクロライド(48)の調製

10

化合物11(1.40 g、粗製物、2.72 mmol)をジオキサン(20 mL)中の4N HCl中に室温で溶解し、溶液を1時間撹拌した。濃縮後、残留物をEtOAcで倍散し、灰白色の固体として塩酸塩12(2ステップで900 mg、82%)がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.34 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 2H), 1.18 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 2.9 Hz, 6H); ESI MS m/z 370 [M + H]⁺.

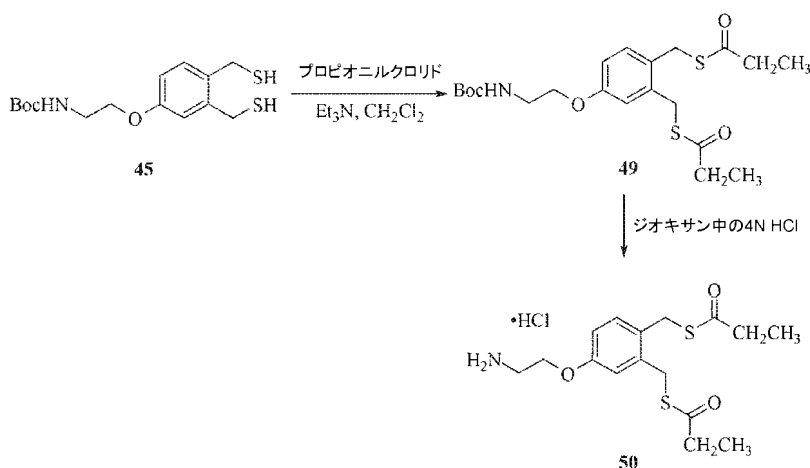
20

【0292】

12. ジ - プロピオニル中間体50の調製

【化75】

スキーム12



30

S, S' - ((4 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)エトキシ) - 1, 2 - フェニレン)ビス(メチレン))ジプロパンチオアート(13)の調製

40

CH₂Cl₂(20 mL)中の化合物46(900 mg、2.72 mmol)およびEt₃N(2.22 mL、16.3 mmol)の溶液に、プロピオニルクロリド(0.71 mL、8.18 mmol)を0 で滴下して追加し、rtで1時間撹拌した。固体をろ過し、ろ液を濃縮した。水(20 mL)を反応混合物に追加し、CH₂Cl₂(3 × 40 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄上で脱水し、濃縮し、茶色の油として粗49(1.40 g)がもたらされ、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.02 - 4.89 (m, 1H), 4.11 (s, 4H), 3.97 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H),

50

2.58 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 6H); ESI MS m/z 442 [M+H]⁺.

【0293】

S, S' - ((4 - (2 - アミノエトキシ) - 1, 2 - フェニレン)ビス(メチレン))ジプロパンチオアートヒドロクロライド(50)の調製

化合物49(1.40g、粗製物、2.72mmol)をジオキサン(20mL)中の4N HCl中に室温で溶解し、溶液を1時間撹拌した。濃縮後、残留物をEtOAcで倍散し、ろ過によって単離し、茶色の固体として塩酸塩50(3ステップで950mg、84%)がもたらされた。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 7.25(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.98(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.85(dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.19(t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.15(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.34(t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.58(qd, J = 7.8, 5.9 Hz, 4H), 1.15(td, J = 7.5, 2.1 Hz, 6H); ESI MS m/z 342 [M+H]⁺.

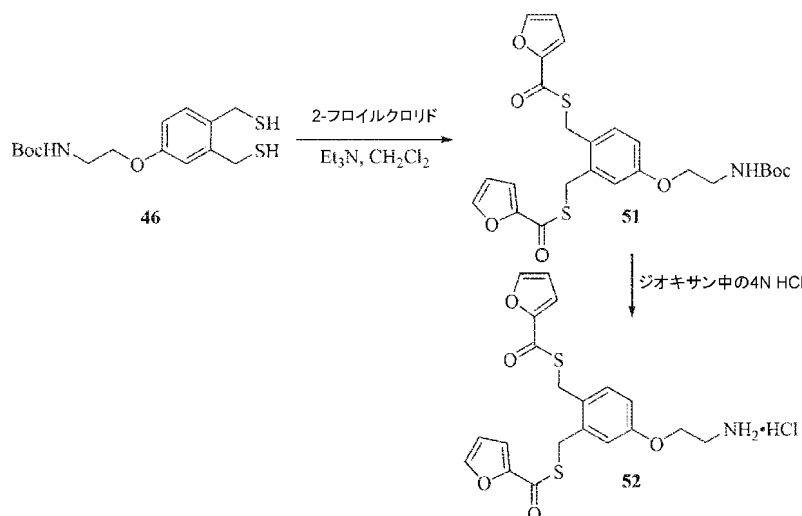
10

【0294】

13. ビス - 2 - フロイル中間体52の調製

【化76】

スキーム13



20

30

S, S' - ((4 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン)ビス(メチレン))ビス(フラン - 2 - カルボチオアート)(51)の調製

CH₂Cl₂(20mL)中の化合物46(2.15g、6.51mmol)およびEt₃N(3.65mL、26.0mmol)の溶液に、2 - フロイルクロリド(1.61mL、16.3mmol)を0 で滴下して追加し、rtで1時間撹拌した。水(20mL)を反応混合物に追加し、CH₂Cl₂(3 × 40mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄上で脱水し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中20% ~ 30% EtOAc)によって精製し、白色の固体として化合物51(3.00g、89%)がもたらされた。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.57 - 7.55(m, 2H), 7.31(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19(dd, J = 6.4, 3.4, 0.8 Hz, 2H), 6.95(d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.74(dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 6.54 - 6.51(m, 2H), 4.96(brs, 1H), 4.35(s, 4H), 3.98(t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.53 - 3.46(m, 2H), 1.43(s, 9H); ESI MS m/z 518 [M+H]⁺.

40

50

【0295】

S, S' - ((4 - (2 - アミノエトキシ) - 1 , 2 - フェニレン) ビス (メチレン))
ビス (フラン - 2 - カルボチオアート) ハイドロクロライド (52) の調製

化合物 51 (3.00 g、5.80 mmol) をジオキサン (20 mL) 中の 4 N HCl 中に室温で溶解し、溶液を 1 時間撹拌した。濃縮後、残留物を EtOAc で倍散し、ろ過によって単離し、灰白色の固体として塩酸塩 52 (2.40 g、96 %) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.76 - 7.73 (m, 2 H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.26 (td, J = 3.6, 0.8 Hz, 2 H), 7.06 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1 H), 6.65 - 6.62 (m, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.21 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.34 (t, J = 5.2 Hz, 2 H); ESI MS m/z 418 [M + H]⁺.

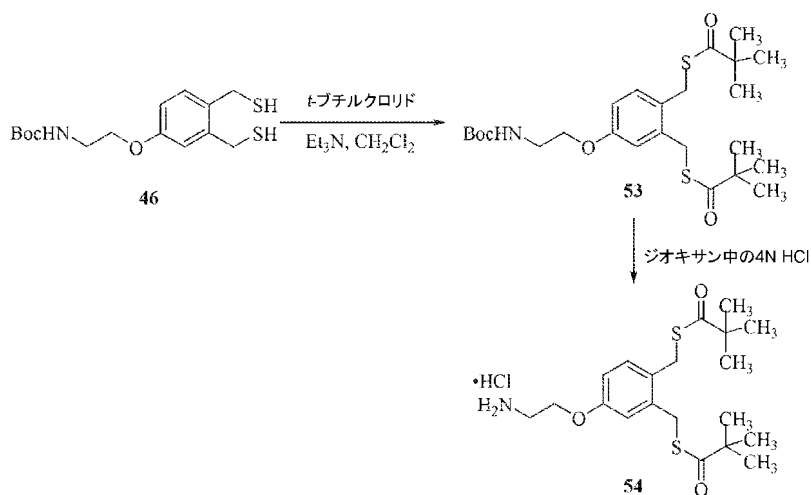
10

【0296】

14. ビス - t - 酢酸 ブチル 中間体 54 の調製

【化 77】

スキーム 14



20

30

S, S' - ((4 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エトキシ) - 1 , 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ビス (2 , 2 - ジメチルプロパンチオアート) (53) の調製

CH₂Cl₂ (100 mL) 中の化合物 46 (620 mg、1.88 mmol) および Et₃N (0.57 mL、3.95 mmol) の溶液に、ピバロイルクロリド (475 mg、3.95 mmol) を 0 で滴下して追加し、rt で 1 時間撹拌した。水 (100 mL) を反応混合物に追加し、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水し、濃縮し、無色の液体として 53 (700 mg、75 %) がもたらされ、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。ESI MS m/z 498 [M + H]⁺.

40

【0297】

S, S' - ((4 - (2 - アミノエトキシ) - 1 , 2 - フェニレン) ビス (メチレン))
ビス (2 , 2 - ジメチルプロパンチオアート) ハイドロクロライド (54) の調製

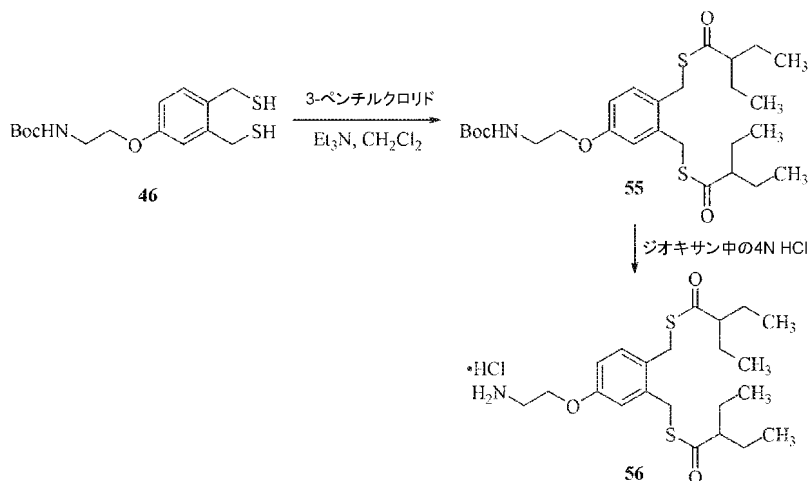
化合物 53 (700 mg、1.40 mmol) をジオキサン (20 mL) 中の 4 N HCl 中に室温で溶解し、溶液を 2 時間撹拌した。濃縮後、残留物を EtOAc で倍散し、ろ過によって単離し、灰白色の固体として塩酸塩 54 (480 mg、86 %) がもたらされた。ESI MS m/z 398 [M + H]⁺.

【0298】

50

15.ビス-3-ペンチル中間体56の調製
【化78】

スキーム15



10

20

30

S, S' - (4 - (2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン) ビス (2 - エチルブタンチオアート) (55) の調製

CH₂Cl₂ (100 mL) 中の化合物 46 (730 mg、2.21 mmol) および Et₃N (0.65 mL、4.65 mmol) の溶液に、エチルブチリルクロリド (625 mg、4.65 mmol) を 0 で滴下して追加し、rt で 1 時間撹拌した。水 (100 mL) を反応混合物に追加し、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水し、濃縮し、無色の液体として 55 (520 mg、66%) がもたらされ、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。ESI MS m/z 526 [M + H]⁺。

【0299】

S, S' - (4 - (2 - アミノエトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン) ビス (2 - エチルブタンチオアート) ハイドロクロライド (56) の調製

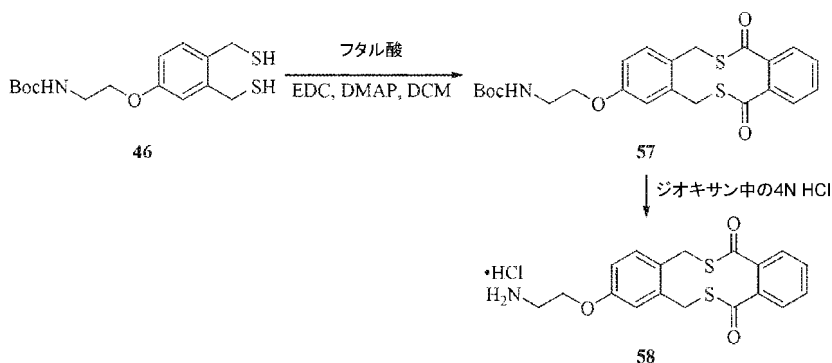
化合物 55 (520 mg、0.988 mmol) をジオキサン (20 mL) 中の 4N HCl 中に室温で溶解し、溶液を 2 時間撹拌した。濃縮後、残留物を EtOAc で倍散し、ろ過によって単離し、灰白色の固体として塩酸塩 56 (370 mg、88%) がもたらされた。ESI MS m/z 426 [M + H]⁺。

【0300】

16. フタレート中間体58の調製

【化79】

スキーム16



40

50

tert - ブチル (2 - ((7 , 12 - ジオキソ - 5 , 7 , 12 , 14 - テトラヒドロジベンゾ [c , h] [1 , 6] ジチエシン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバマート (57) の調製

CH₂Cl₂ (50 mL) 中の 46 (200 mg 、 0.61 mmol) の溶液に固体フタル酸 (287 mg 、 1.52 mmol) 、 EDC・HCl (236 mg 、 1.52 mmol) を投入し、続いて DMAP (37 mg 、 0.31 mmol) を追加し、反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。上記の反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、灰白色の固体として 57 (150 mg 、 55 %) がもたらされた。¹H NMR (CDCl₃ , 400 MHz) : 7.94 (d , J = 7.4 Hz , 1 H) , 7.72 - 7.68 (m , 1 H) , 7.64 - 7.60 (m , 1 H) , 7.51 - 7.49 (m , 1 H) , 7.19 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 6.83 - 6.73 (m , 2 H) , 5.01 - 4.96 (m , 3 H) , 4.04 (t , J = 5.0 Hz , 2 H) , 3.82 - 3.68 (m , 2 H) , 3.55 - 3.53 (m , 2 H) , 1.44 (s , 9 H) ; ESI - LCMS m/z 460 (M + H)⁺.

10

【 0301 】

9 - (2 - アミノエトキシ) ジベンゾ [c , h] [1 , 6] ジチエシン - 5 , 14 (7 H , 12 H) - ジオンハイドロクロライド (58) の調製

57 (150 mg 、 0.326 mmol) の溶液をジオキサン (10 mL) 中の 4 N HCl 中に室温で溶解し、溶液を 2 時間撹拌した。上記の反応混合物を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、吸湿性の灰白色の固体として 58 (75 mg 、 64 %) がもたらされた。¹H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) : 8.02 - 7.84 (m , 4 H) , 7.80 - 7.74 (m , 1 H) , 7.57 (d , J = 7.6 Hz , 1 H) , 7.35 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 7.05 (d , J = 2.6 Hz , 1 H) , 6.90 - 6.87 (m , 1 H) , 4.96 - 4.87 (m , 1 H) , 4.22 - 4.00 (m , 5 H) , 3.72 - 3.64 (m , 1 H) , 3.52 - 3.44 (m , 1 H) , 3.23 (t , J = 4.4 Hz , 2 H) ; ESI MS m/z 360 [M + H]⁺.

20

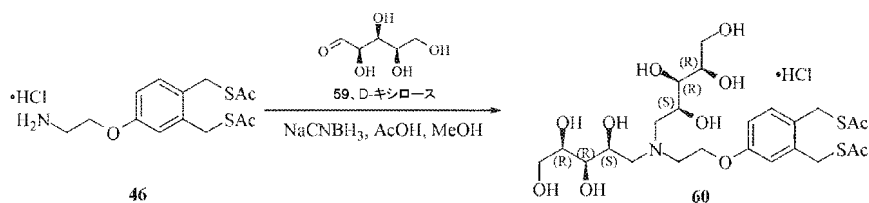
【 0302 】

17. S , S' - ((4 - (2 - (ビス ((2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロキシペンチル) アミノ) エトキシ) - 1 , 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ジエタンチオアートハイドロクロライド (60) の調製

30

【 化 80 】

スキーム 17



40

化合物 60 の調製

メタノール (5.0 mL) 中のアミン 46 (100 mg 、 0.28 mmol) の溶液に D - キシロース (84 mg 、 0.56 mmol) および酢酸 (33 mg 、 0.56 mmol) を順に投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (35 mg 、 0.56 mmol) を投入し、結果として生じる反応混合物を 60 で 1 時間撹拌した。追加の D - キシロース (105 mg 、 0.70 mmol) 、酢酸 (41 mg 、 0.70 mmol) 、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (43 mg 、 0.70 mmol) を 3 時間にわたって追加した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を逆相クロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を pH = 3 まで 1 N HCl で酸性化し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化

50

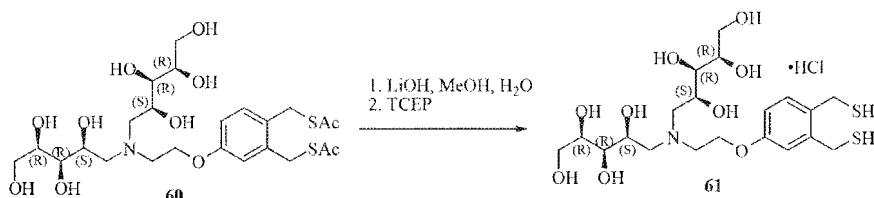
化合物 60 (59 mg、34%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.31 (br s, 2H), 4.15 - 4.13 (m, 6H), 3.75 - 3.34 (m, 14H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI (m/z) [C₂₄H₃₉NO₁₁S₂ + H]⁺ = 582.

【0303】

18. (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4S, 4'S) - 5, 5' - ((2 - (3, 4 - ビス(メルカプトメチル)フェノキシ)エチル)アザンジイル)ビス(ペンタン - 1, 2, 3, 4 - テトラオール)ハイドロクロライド(61)の調製

【化81】

スキーム18



化合物 61 の調製 ;

MeOH / 水 (5.0 mL / 5.0 mL) 中の 60 (148 mg、0.25 mmol) の溶液に固体 LiOH · H₂O (53 mg、1.27 mmol) を投入し、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。上記の反応混合物に TCEP · HCl (35 mg、0.12 mmol) を投入し、1 時間撹拌した。上記の反応混合物の pH 値を 4 N HCl を使用して 2 に調整し、溶媒を除去した。粗 HCl 塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化合物 61 (48 mg、38%) がもたらされた。

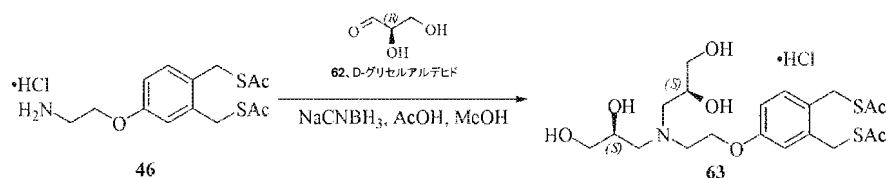
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.38 (br s, 2H), 4.20 (br s, 2H), 3.83 - 3.47 (m, 18H); ESI (m/z) [C₂₀H₃₅NO₉S₂ + H]⁺ = 498.

【0304】

19. S, S' - ((4 - (2 - (ビス((S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ) - 1, 2 - フェニレン)ビス(メチレン))ジエタンチオアートハイドロクロライド(63)の調製

【化82】

スキーム19



化合物 63 の調製

メタノール (5.0 mL) 中のアミン 46 (100 mg、0.28 mmol) の溶液に D - グリセルアルデヒド (50 mg、0.56 mmol) および酢酸 (33 mg、0.56 mmol)、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (35 mg、0.56 mmol) を投入し、結果として生じる反応混合物を 60 で 1 時間撹拌した。追加の D - グリセルアルデヒド (25 mg、0.28 mmol)、酢酸 (16 mg、0.28 mmol)、およ

びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (17 mg、0.28 mmol) を追加し、反応混合物を 1 時間 60 で撹拌した。追加の D - グリセルアルデヒド (12.5 mg、0.14 mmol)、酢酸 (8 mg、0.14 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (8.5 mg、0.14 mmol) を追加し、60 で 1 時間撹拌した。追加の D - グリセルアルデヒド (12.5 mg、0.14 mmol)、酢酸 (8 mg、0.14 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (8.5 mg、0.14 mmol) を追加し、60 で 30 分間撹拌した。追加の D - グリセルアルデヒド (12.5 mg、0.14 mmol)、酢酸 (8 mg、0.14 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (8.5 mg、0.14 mmol) を追加し、60 で 30 分間継続して撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を逆相クロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を pH = 3 まで 1 N HCl で酸性化し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化合物 63 (103 mg、72%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.34 (br s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.02 (br s, 2H), 3.77 - 3.39 (m, 10H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI (m/z) [C₂₀H₃₁NO₇S₂ + H]⁺ 462.

10

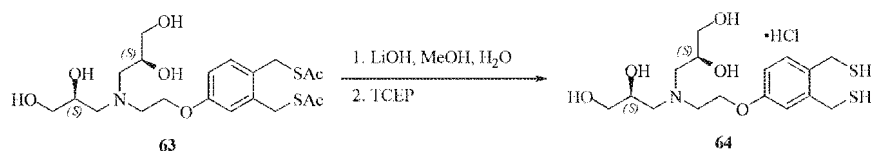
【0305】

20. (2S, 2'S) - 3, 3' - ((2 - (3, 4 - ビス(メルカプトメチル)フェノキシ)エチル)アザンジイル)ビス(プロパン - 1, 2 - ジオール)ハイドロクロライド (64) の調製

20

【化83】

スキーム20



化合物 64 ; SG - GHC - M - 74 , 93 の調製

30

MeOH / 水 (3.0 mL / 3.0 mL) 中の 63 (160 mg、0.34 mmol) の溶液に固体 LiOH · H₂O (43 mg、1.04 mmol) を投入し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物に TCEP · HCl (195 mg、0.68 mmol) を投入し、さらに 1 時間撹拌した。混合物を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーによって直接精製し、85% 純粋な 148 mg の混合物がもたらされた。環状ジスルフィドが精製後に観察された。混合物を水 (5.0 mL) 中に溶解し、TCEP · HCl (67 mg、0.23 mmol) を投入し、さらに 1 時間撹拌した。上記の反応混合物の pH 値を 4 N HCl を使用して 2 に調整し、溶媒を除去した。粗 HCl 塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化合物 64 (32 mg、23%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.38 (m, 2H), 4.07 (br s, 2H), 3.86 - 3.29 (m, 14H); ESI (m/z) [C₁₆H₂₇NO₅S₂ + H]⁺ 378.

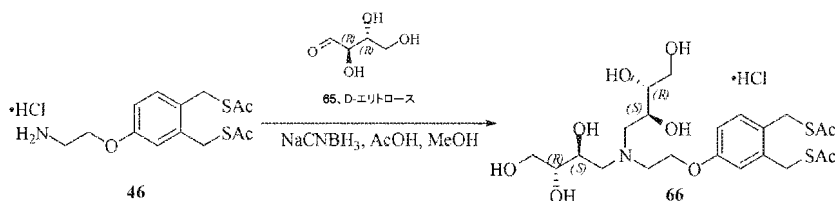
40

【0306】

21. S, S' - ((4 - (2 - (ビス((2S, 3R) - 2, 3, 4 - トリヒドロキシブチル)アミノ)エトキシ) - 1, 2 - フェニレン)ビス(メチレン))ジエタンチオアートハイドロクロライド (66) の調製

【化 8 4】

スキーム21



10

化合物 6 6 の調製

メタノール(9.0 mL)中のアミン46(150 mg、0.42 mmol)の溶液にD-エリトロース(100 mg、0.84 mmol)および酢酸(50 mg、0.84 mmol)を順に投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム(52 mg、0.84 mmol)を投入し、結果として生じる反応混合物を55℃で2時間撹拌した。追加のD-エリトロース(75 mg、0.63 mmol)、酢酸(37.5 mg、0.63 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(39 mg、0.63 mmol)を追加し、55℃で2時間継続して撹拌した。追加のD-エリトロース(50 mg、0.42 mmol)、酢酸(25 mg、0.42 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(26 mg、0.42 mmol)を追加し、55℃で2時間継続して撹拌した。

20

【0307】

溶媒を減圧下で除去した後、残留物を逆相クロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分をpH=3まで1N HClで酸性化し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化合物66(180 mg、73%)がもたらされた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 7.24(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.98(d, J=2.8 Hz, 1H), 6.88(dd, J=8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.36(t, J=4.8 Hz, 2H), 4.15(s, 2H), 4.13(s, 2H), 4.03(br s, 2H), 3.82-3.44(m, 12H), 2.33(s, 3H), 2.31(s, 3H); ESI(m/z) [C₂₂H₃₅NO₉S₂+H]⁺ 522.

30

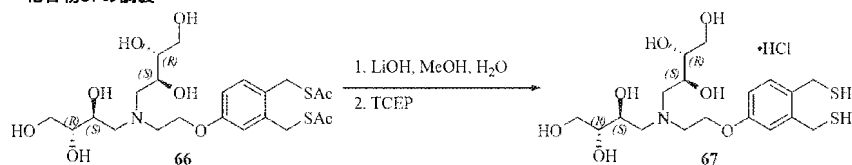
【0308】

22-(2R, 2'R, 3S, 3'S)-4, 4'-((2-(3, 4-ビス(メルカプトメチル)フェノキシ)エチル)アザンジール)ビス(ブタン-1, 2, 3-トリオール)ハイドロクロライド(67)の調製

【化 8 5】

スキーム22

化合物67の調製



40

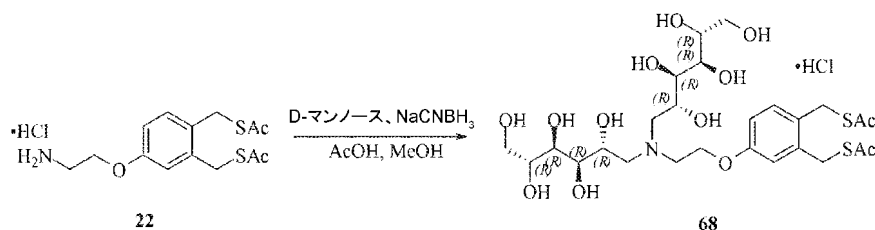
MeOH/水(3.0 mL/3.0 mL)中の66(85 mg、0.16 mmol)の溶液に固体LiOH・H₂O(20 mg、0.49 mmol)を投入し、反応混合物を室温で2時間撹拌した。上記の反応混合物にTCEP・HCl(91 mg、0.32 mmol)を投入し、さらに1時間撹拌した。上記の反応混合物のpH値を4N HClの追加によって2に調整し、溶媒を除去した。粗HCl塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化合物67(14 mg、18%)がもたらされた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 7.22(d, J=8.8 Hz

50

【 0 3 0 9 】

【化 8 6】

10



20

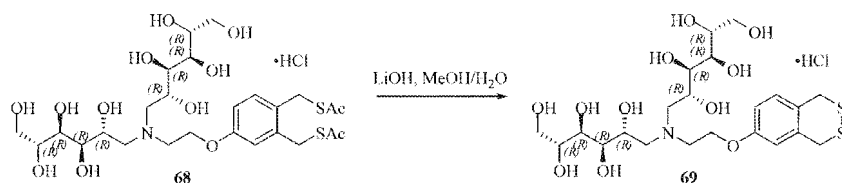
で4時間継続して攪拌した。水(30 mL)を追加し、結果として生じる混合物を冷蔵庫で16時間保存した。沈殿した黄色の固体をろ過によって収集し、遊離塩基として90%の純度を有する1.20 gの化合物11がもたらされた。固体を1N HClで酸性化し、HCl塩溶液を作製し、逆相クロマトグラフィーによって精製し、灰白色の固体として化合物68(791 mg、51%)がもたらされた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 7.25(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.38(t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.15-4.14(m, 6H), 3.86-3.47(m, 16H), 2.33(s, 3H), 2.31(s, 3H); ESI(m/z) [C₂₆H₄₃NO₁₃S₂ + H]⁺ 642.

【 0 3 1 0 】

40

【化 8 7】

スキーム24



10

化合物 6 9 の調製

MeOH / 水 (10 mL / 10 mL) 中の 6 8 (450 mg、0.66 mmol) の溶液に固体 LiOH · H₂O (142 mg、3.31 mmol) を投入し、反応混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を MeOH (480 mL) で希釈し、室温で空気で泡立たせながら 8 時間撹拌した。上記の反応混合物の pH 値を 4 N HCl を使用して 2 に調整し、溶媒を除去した。粗 HCl 塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、灰色の固体として化合物 6 9 (104 mg、26%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, D₂O) 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 4.13 (br s, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.86 - 3.42 (m, 16H); ESI (m/z) [C₂₂H₃₇NO₁₁S₂ + H]⁺ = 556.

20

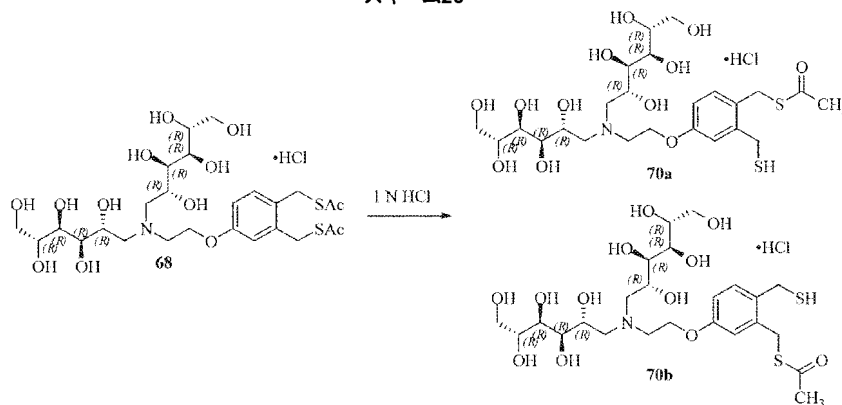
【 0 3 1 1 】

25. S - 4 - (2 - (ビス ((2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 2 - (メルカプトメチル) ベンジルエタンチオアートハイドロクロライドおよび S - 5 - (2 - (ビス ((2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 2 - (メルカプトメチル) ベンジルエタンチオアートハイドロクロライド (70 a および 70 b) の調製

30

【化 8 8】

スキーム25



40

化合物 7 0 a b の調製

水 (20 mL) 中の 6 8 (2.15 g、3.17 mmol) の溶液に 1 N HCl を投入し、pH 値を 2 に調整した。反応混合物を室温で 48 時間撹拌した。粗 HCl 塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、灰白色の固体として混合物 7 0 a b (120 mg、6%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.91 - 6

50

. 85 (m, 1H), 4.39 - 4.38 (m, 2H), 4.24 (s, 0.9H), 4.22 (s, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.83 - 3.47 (m, 1.8H), 2.34 (s, 1.3H), 2.32 (s, 1.5H); ESI (m/z) [C₂₄H₄₁NO₁₂S₂ + H]⁺ = 600.

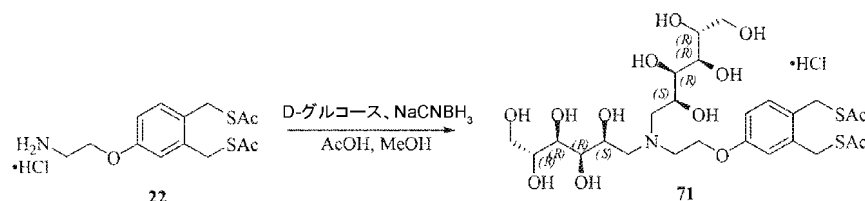
【0312】

26. S, S' - ((4 - (2 - (ビス((2S, 3R, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス(メチレン)) ジエタンチオアートハイドロクロライド (71) の調製

【化89】

スキーム26

10



化合物71の調製

メタノール (250 mL) 中のアミン22 (2.80 g、8.00 mmol) の溶液に D - グルコース (4.32 g、24 mmol) および酢酸 (1.44 g、24 mmol) を順に投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.50 g、24 mmol) を投入し、結果として生じる反応混合物を 55 で3時間撹拌した。追加の D - グルコース (2.88 g、16 mmol)、酢酸 (0.96 g、16 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.00 g、16 mmol) を追加し、55 で2時間継続して撹拌した。追加の D - グルコース (1.44 g、8.0 mmol)、酢酸 (0.48 g、8.0 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.50 g、8.0 mmol) を追加し、55 で3時間継続して撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を逆相クロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を pH = 3 まで 1 N HCl で酸性化し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化合物71 (2.48 g、46%) がもたらされた。

20

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.24 - 4.13 (m, 6H), 3.85 - 3.54 (m, 1.6H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ESI (m/z) [C₂₆H₄₃NO₁₃S₂ + H]⁺ 642.

【0313】

化合物71の調製

メタノール (150 mL) 中のアミン22 (8.60 g、24.5 mmol) の溶液に D - グルコース (17.8 g、98.3 mmol) および酢酸 (5.90 mL、98.3 mmol) を順に投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (6.20 g、98.3 mmol) を投入し、結果として生じる反応混合物を 50 に加熱し、50 で4時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を iPrOH 中の 6 N HCl で酸性化し、C18 Gold column を使用して逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色の固体として 71 (15.0 g) を得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.46 - 7.39 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 6H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.21 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 4H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 3.90 - 3.87 (m, 2H), 3.72 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 10.1 Hz, 2H)

40

50

, 3.16 - 3.07 (m, 2H), 3.01 (dd, $J = 13.6, 4.1$ Hz, 2H), 2.90 (dd, $J = 12.9, 9.1$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

【0314】

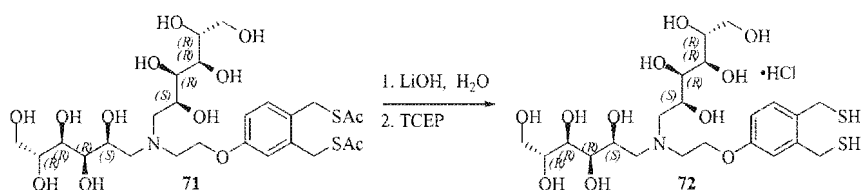
LCMSおよびHPLC分析により、求められていた産物71 (Mass [M+H]⁺ 642)、アセチルが切断された産物 (Mass [M+H]⁺ 600)、およびアセチルが転移した産物 (Mass [M+H]⁺ 684) が示された。この混合物をアセチル切断のために次のステップに使用した。

【0315】

27. (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5S, 5'S) - 6, 6' - ((2 - (3, 4 - ビス(メルカプトメチル)フェノキシ)エチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン - 1, 2, 3, 4, 5 - ペンタオール)ハイドロクロライド(72)の調製

【化90】

スキーム27



化合物72の調製

水(60 mL)中の71(15.0 g、23.5 mmol)の溶液に固体LiOH・H₂O(4.90 g、117 mmol)を投入し、反応混合物を室温で1時間撹拌した。上記の反応混合物にTCEP・HCl(668 mg、2.36 mmol)を投入し、さらに1時間撹拌した。上記の反応混合物のpHを4 N HCl水溶液によってpH = 2にし、溶媒を除去した。粗HCl塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、吸湿性の灰白色の固体として純粋な6.00 g(44%)の化合物72がもたらされた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.77 (dd, $J = 10.8, 3.1$ Hz, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 7H), 3.58 - 3.42 (m, 4H), 3.80 - 3.79 (m, 1H); ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.63 - 8.52 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.64 - 4.50 (m, 4H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.80 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 4H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.37 (m, 10H), 2.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.81 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H); ESI (m/z) [C₂₂H₃₉NO₁₁S₂ + H]⁺ 558.

【0316】

28. (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5S, 5'S) - 6, 6' - ((2 - ((1, 4 - ジヒドロベンゾ[d][1,2]ジチイン - 6 - イル)オキシ)エチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン - 1, 2, 3, 4, 5 - ペンタオール)ハイドロクロライド(73)の調製

【化 9 1】

スキーム28



化合物 7 3 の調製；

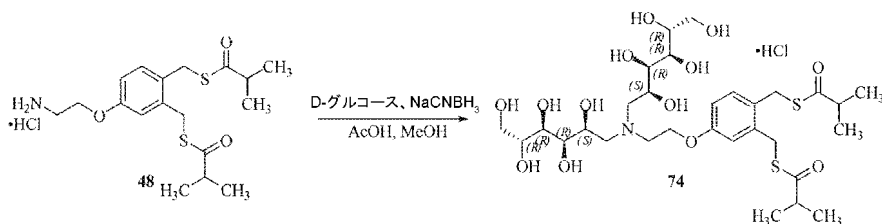
MeOH / 水 (5 0 m L / 5 0 m L) 中の 7 1 (1 . 9 6 g 、 2 . 8 8 m m o l) の溶液に固体 LiOH · H₂O (6 1 8 m g 、 1 4 . 4 m m o l) を投入し、反応混合物をアルゴン雰囲気下、室温で 1 時間撹拌した。上記の反応混合物を MeOH (1 5 0 0 m L) で希釈し、室温で空気で泡立たせながら 8 時間撹拌した。反応混合物の pH 値を 4 N HCl を使用して pH = 2 に調整し、溶媒を除去した。粗 HCl 塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、灰色の固体として化合物 7 3 (4 6 5 m g 、 2 7 %) がもたらされた。¹H NMR (4 0 0 M H z , D₂O) 7 . 1 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 8 9 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 3 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 4 . 4 5 - 4 . 3 3 (m , 2 H) , 4 . 1 8 (b r s , 2 H) , 4 . 0 5 (s , 2 H) , 4 . 0 2 (s , 2 H) , 3 . 7 7 - 3 . 5 0 (m , 1 6 H) ; E S I (m / z) [C₂₂H₃₇NO₁₁S₂ + H]⁺ 5 5 6 .

【 0 3 1 7 】

2 9 . S , S ' - ((4 - (2 - (ビス ((2 S , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 1 , 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ビス (2 - メチルプロパンチオアート) ハイドロクロライド (7 4) の調製

【化 9 2】

スキーム29



化合物 7 4 の調製

メタノール (4 0 0 m L) 中のアミン 4 8 (4 . 0 0 g 、 9 . 8 5 m m o l) の溶液に D - グルコース (3 . 5 4 g 、 1 9 . 7 m m o l) および酢酸 (1 . 1 8 g 、 1 9 . 7 m m o l) を順に投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 . 2 3 g 、 1 9 . 7 m m o l) を投入し、結果として生じる反応混合物を 5 5 で 2 時間撹拌した。追加の D - グルコース (1 . 7 7 g 、 9 . 8 m m o l) 、酢酸 (0 . 5 9 g 、 9 . 8 m m o l) 、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 6 1 g 、 9 . 8 m m o l) を追加し、5 5 で 2 時間継続して撹拌した。追加の D - グルコース (1 . 7 7 g 、 9 . 8 m m o l) 、酢酸 (0 . 5 9 g 、 9 . 8 m m o l) 、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 6 1 g 、 9 . 8 m m o l) を追加し、5 5 で 2 時間継続して撹拌した。追加の D - グルコース (0 . 9 8 g 、 4 . 9 m m o l) 、酢酸 (0 . 2 9 g 、 4 . 9 m m o l) 、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 3 0 g 、 4 . 9 m m o l) を追加し、5 5 で 1 時間継続して撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を逆相クロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を pH = 3 まで 1 N HCl で酸性化し、凍結乾燥し、灰白色の固体と

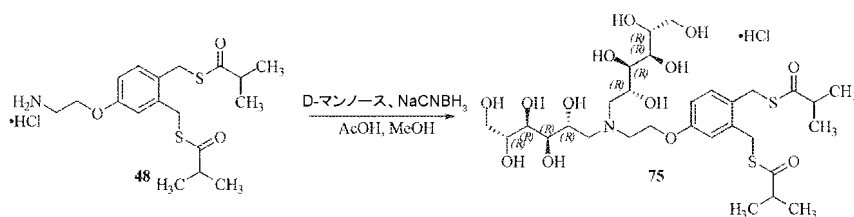
して化合物 74 (3.50 g、48%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.37 (br s, 2H), 4.21 (br s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.83 - 3.47 (m, 16H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 1.18 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 5.6 Hz, 6H); ESI (m/z) [C₃₀H₅₁NO₁₃S₂ + H]⁺ 698.

【0318】

30. S, S' - ((4 - (2 - (ビス((2R, 3R, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス(メチレン)) ビス(2 - メチルプロパンチオアート) ハイドロクロライド (75) の調製

10

スキーム30



20

化合物 75 の調製

メタノール (40 mL) 中のアミン 48 (1.00 g、2.46 mmol) の溶液に D - マンノース (886 mg、4.92 mmol) および酢酸 (295 mg、4.92 mmol) を順に投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (307 mg、4.92 mmol) を投入し、結果として生じる反応混合物を 55 で 2 時間撹拌した。追加の D - マンノース (433 mg、2.46 mmol)、酢酸 (147 mg、2.46 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (153 mg、2.46 mmol) を追加し、55 で 2 時間継続して撹拌した。追加の D - マンノース (433 mg、2.46 mmol)、酢酸 (147 mg、2.46 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (153 mg、2.46 mmol) を追加し、55 で 2 時間継続して撹拌した。追加の D - マンノース (216 mg、1.23 mmol)、酢酸 (73 mg、1.23 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (76 mg、1.23 mmol) を追加し、55 で 1 時間継続して撹拌した。

30

【0319】

水 (10 mL) を追加し、結果として生じる沈殿した黄色の固体をろ過によって収集し、遊離塩基として 90% の純度を有する 1.50 g の化合物 39 がもたらされた。固体を 1N HCl で酸性化し、HCl 塩溶液を作製し、逆相クロマトグラフィーによって精製し、灰白色の固体として化合物 75 (1.19 g、66%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.38 (br s, 2H), 4.14 - 4.12 (m, 6H), 3.82 - 3.30 (m, 16H), 2.77 - 2.72 (m, 2H), 1.18 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 5.6 Hz, 6H); ESI (m/z) [C₃₀H₅₁NO₁₃S₂ + H]⁺ 698.

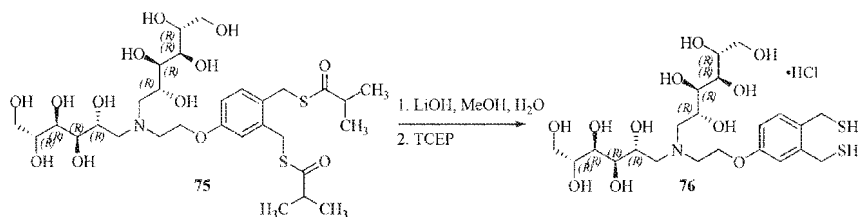
40

【0320】

31. (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R) - 6, 6' - ((2 - (3, 4 - ビス(メルカプトメチル) フェノキシ) エチル) アザンジイル) ビス(ヘキサン - 1, 2, 3, 4, 5 - ペンタオール) ハイドロクロライド (76) の調製

【化 9 4】

スキーム31



10

化合物 7 6 の調製

MeOH / 水 (1 0 m L / 1 0 m L) 中の 7 5 (7 2 0 m g 、 1 . 0 3 m m o l) の溶液に固体 LiOH · H₂O (1 3 0 m g 、 3 . 0 9 m m o l) を投入し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。上記の反応混合物に TCEP · HCl (5 9 1 m g 、 2 . 0 6 m m o l) を投入し、1 時間撹拌した。上記の反応混合物の pH 値を 4 N HCl を使用して pH = 2 に調整し、溶媒を除去した。粗 HCl 塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化合物 7 6 (4 0 3 m g 、 6 9 %) がもたらされた。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D₃ O D) 7 . 2 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 9 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 8 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 8 H z , 1 H) , 4 . 3 8 (b r s , 2 H) , 4 . 1 1 (b r s , 2 H) , 3 . 8 3 - 3 . 4 5 (m , 2 0 H) ; E S I (m / z) [C₂₂ H₃₉ N O₁₁ S₂ + H]⁺ = 5 5 8 .

20

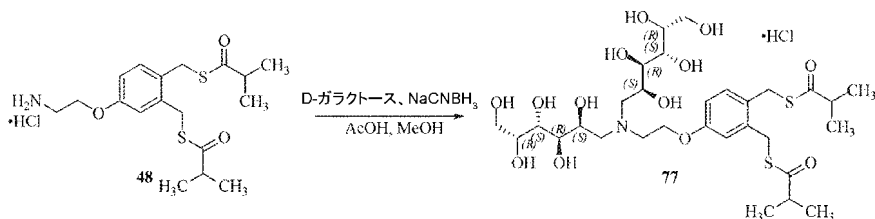
【 0 3 2 1 】

3 2 . S , S ' - ((4 - (2 - (ビス ((2 S , 3 R , 4 S , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 1 , 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ビス (2 - メチルプロパンチオアート) ハイドロクロライド (7 7) の調製

【化 9 5】

スキーム32

30



化合物 7 7 の調製

メタノール (1 5 0 m L) 中のアミン 4 8 (1 . 0 0 g 、 2 . 4 6 m m o l) の溶液に D - ガラクトース (8 8 6 m g 、 4 . 9 2 m m o l) および酢酸 (2 9 5 m g 、 4 . 9 2 m m o l) を順に投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (3 0 7 m g 、 4 . 9 2 m m o l) を投入し、結果として生じる反応混合物を 5 5 で 2 時間撹拌した。追加の D - ガラクトース (4 4 3 m g 、 2 . 4 6 m m o l) 、酢酸 (1 4 7 m g 、 2 . 4 6 m m o l) 、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 5 3 m g 、 2 . 4 6 m m o l) を追加し、5 5 で 2 時間継続して撹拌した。追加の D - ガラクトース (4 4 3 m g 、 2 . 4 6 m m o l) 、酢酸 (1 4 7 m g 、 2 . 4 6 m m o l) 、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 5 3 m g 、 2 . 4 6 m m o l) を追加し、5 5 で 2 時間継続して撹拌した。追加の D - ガラクトース (2 2 1 m g 、 1 . 2 3 m m o l) 、酢酸 (7 4 m g 、 1 . 2 3 m m o l) 、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (7 6 m g 、 1 . 2 3 m m o l) を追加し

40

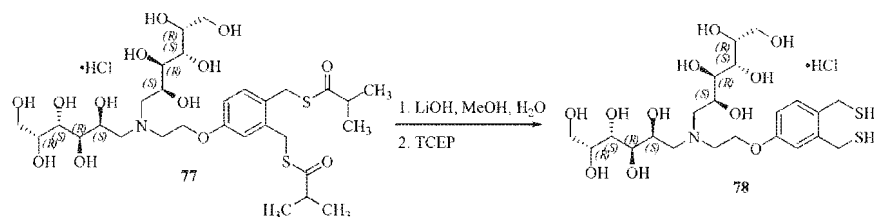
50

、 55 で 1 時間 継続して 攪拌した。溶媒を 減圧下で 除去した 後、残留物を 逆相クロマト グラフィー によって 精製した。 純粋な 画分を pH = 3 まで 1 N HCl で 酸性化し、 凍結 乾燥し、 灰白色の 固体として 化合物 77 (995 mg、 55 %) が もたらされた。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.88 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1 H), 4.36 (br s, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 3.65 (t, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 3.58 - 3.40 (m, 14 H), 2.77 - 2.72 (m, 2 H), 1.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 6 H), 1.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 6 H); ESI (m/z) [$\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{NO}_{13}\text{S}_2 + \text{H}$] $^+ = 698$.

【 0322 】

33. (2R, 2'R, 3S, 3'S, 4R, 4'R, 5S, 5'S) - 6, 6' - ((2 - (3, 4 - ビス (メルカプトメチル) フェノキシ) エチル) アザンジイル) ビス (ヘキサン - 1, 2, 3, 4, 5 - ペンタオール) ハイドロクロライド (78) の調製
【 化 96 】

スキーム 33



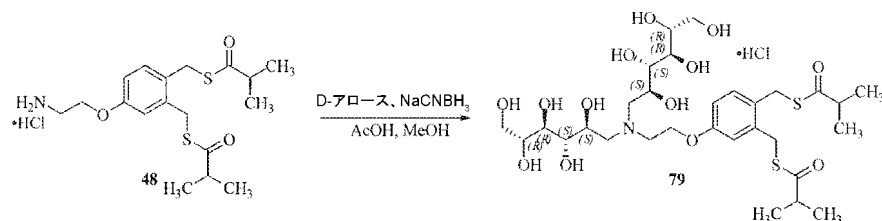
化合物 78 の調製

MeOH / 水 (5.0 mL / 5.0 mL) 中の 77 (375 mg、 0.54 mmol) の 溶液に 固体 LiOH · H₂O (68 mg、 1.61 mmol) を 投入し、 反応混合物を 室温で 2 時間 攪拌した。 上記の 反応混合物に TCEP · HCl (154 mg、 0.54 mmol) を 投入し、 さらに 1 時間 攪拌した。 上記の 反応混合物の pH 値を 4 N HCl を 使用して pH = 2 に 調整し、 溶媒を 除去した。 粗 HCl 塩を 逆相カラムクロマトグラフィー によって 精製し、 凍結乾燥し、 灰白色の 固体として 化合物 78 (61 mg、 20 %) が もたらされた。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.88 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1 H), 4.39 (br s, 4 H), 3.90 - 3.35 (m, 20 H); ESI (m/z) [$\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_{11}\text{S}_2 + \text{H}$] $^+ = 558$.

【 0323 】

34. S, S' - ((4 - (2 - (ビス ((2S, 3S, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ビス (2 - メチルプロパンチオアート) ハイドロクロライド (79) の調製
【 化 97 】

スキーム 34



化合物 79 の調製

メタノール (1 5 0 m L) 中のアミン 4 8 (9 0 0 m g 、 2 . 2 1 m m o l) の溶液に D - アロース (7 9 8 m g 、 4 . 4 3 m m o l) および酢酸 (2 6 5 m g 、 4 . 4 3 m m o l) を順に投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2 7 6 m g 、 4 . 4 3 m m o l) を投入し、結果として生じる反応混合物を 5 5 で 2 時間撹拌した。追加の D - アロース (3 9 9 m g 、 2 . 2 1 m m o l) 、酢酸 (1 3 2 m g 、 2 . 2 1 m m o l) 、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 3 8 m g 、 2 . 2 1 m m o l) を追加し、5 5 で 2 時間継続して撹拌した。追加の D - アロース (3 9 9 m g 、 2 . 2 1 m m o l) 、酢酸 (1 3 2 m g 、 2 . 2 1 m m o l) 、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 3 8 m g 、 2 . 2 1 m m o l) を追加し、5 5 で 2 時間継続して撹拌した。追加の D - アロース (2 0 0 m g 、 1 . 1 0 m m o l) 、酢酸 (6 6 m g 、 1 . 1 0 m m o l) 、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (6 9 m g 、 1 . 1 0 m m o l) を追加し、5 5 で 1 時間継続して撹拌した。

10

20

30

40

50

【 0 3 2 4 】

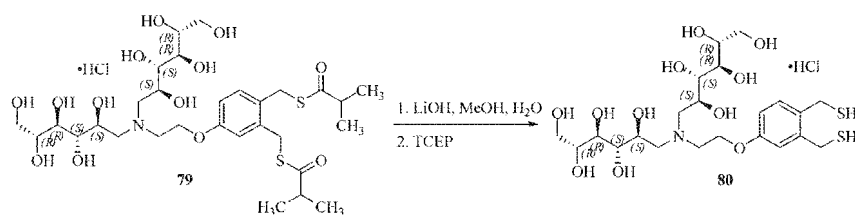
溶媒を減圧下で除去した後、残留物を逆相クロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を pH = 3 まで 1 N H C l で酸性化し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化合物 7 9 (9 1 2 m g 、 5 6 %) がもたらされた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) 7 . 2 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 8 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 8 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 8 H z , 1 H) , 4 . 3 8 - 4 . 3 0 (m , 4 H) , 4 . 1 4 (s , 2 H) , 4 . 1 2 (s , 2 H) , 3 . 8 9 - 3 . 6 1 (m , 1 6 H) , 2 . 7 8 - 2 . 7 2 (m , 2 H) , 1 . 1 8 (d , J = 5 . 6 H z , 6 H) , 1 . 1 7 (d , J = 5 . 6 H z , 6 H) ; E S I (m / z) [C ₃₀ H ₅₁ N O ₁₃ S ₂ + H] ⁺ 6 9 8 .

【 0 3 2 5 】

3 5 . (2 R , 2 ' R , 3 R , 3 ' R , 4 S , 4 ' S , 5 S , 5 ' S) - 6 , 6 ' - ((2 - (3 , 4 - ビス (メルカプトメチル) フェノキシ) エチル) アザンジール) ビス (ヘキサン - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 - ペンタオール) ハイドロクロライド (8 0) の調製

【 化 9 8 】

スキーム 35



化合物 8 0 の調製

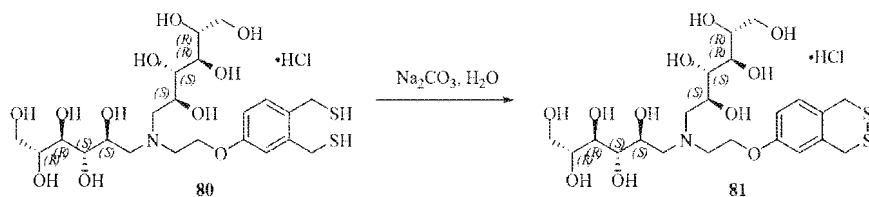
M e O H / 水 (5 . 0 m L / 5 . 0 m L) 中の 7 9 (3 8 0 m g 、 0 . 5 2 m m o l) の溶液に固体 L i O H · H ₂ O (6 5 m g 、 1 . 5 5 m m o l) を投入し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。上記の反応混合物に T C E P · H C l (1 4 8 m g 、 0 . 5 2 m m o l) を投入し、さらに 1 時間撹拌した。上記の反応混合物の pH 値を 4 N H C l を使用して pH = 2 に調整し、溶媒を除去した。粗 H C l 塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化合物 8 0 (1 8 0 m g 、 5 8 %) がもたらされた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) 7 . 2 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 9 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 8 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 8 H z , 1 H) , 4 . 4 0 (b r s , 2 H) , 4 . 3 1 (b r s , 2 H) , 3 . 8 8 - 3 . 5 9 (m , 2 0 H) ; E S I (m / z) [C ₂₂ H ₃₉ N O ₁₁ S ₂ + H] ⁺ 5 5 8 .

【 0 3 2 6 】

3 6 . (2 R , 2 ' R , 3 R , 3 ' R , 4 S , 4 ' S , 5 S , 5 ' S) - 6 , 6 ' - ((

2 - ((1 , 4 - ジヒドロベンゾ [d] [1 , 2] ジチイン - 6 - イル) オキシ) エチル) アザンジイル) ビス (ヘキサン - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 - ペンタオール) ハイドロクロライド (8 1) の調製
【化 9 9】

スキーム36



10

化合物 8 1 の調製

水 (3 4 m L) 中の 8 0 (6 8 m g 、 0 . 1 1 m m o l) の溶液に飽和 Na_2CO_3 を追加し、 $\text{pH} = 11$ に pH 値を調整した。反応混合物を室温で大気開放下で (under open air) 3 時間攪拌した。上記の反応混合物の pH 値を 1 N HCl によって $\text{pH} = 2$ に調整し、溶媒を除去した。粗 HCl 塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化合物 8 1 (2 1 m g 、 3 2 %) がもたらされた。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , D_2O) 7 . 1 1 (d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 8 7 (d d , $J = 8 . 4$, 2 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 1 (d , $J = 2 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 4 . 2 4 (b r s , 2 H) , 4 . 0 7 - 4 . 0 1 (m , 6 H) , 3 . 8 1 - 3 . 5 7 (m , 1 0 H) , 3 . 2 9 - 3 . 0 1 (m , 6 H) ; E S I (m / z) [$\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_1\text{S}_2 + \text{H}$] $^+ = 556$.

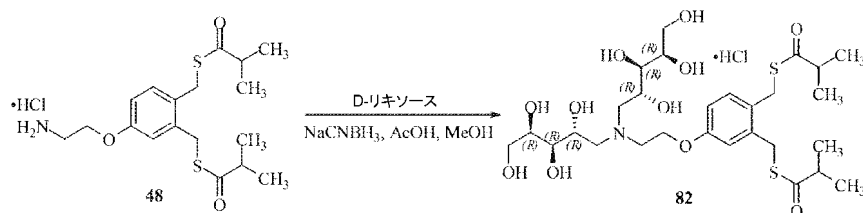
20

【 0 3 2 7 】

3 7 . S , S ' - ((4 - (2 - (ビス ((2 R , 3 R , 4 R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロキシペンチル) アミノ) エトキシ) - 1 , 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ビス (2 - メチルプロパンチオアート) ハイドロクロライド (8 2) の調製

【化 1 0 0】

スキーム37



30

化合物 8 2 の調製

メタノール (6 0 m L) 中のアミン 4 8 (8 0 0 m g 、 1 . 9 7 m m o l) の溶液に D - リキソース (8 8 6 m g 、 5 . 9 1 m m o l) および酢酸 (3 5 4 m g 、 5 . 9 1 m m o l) を順に投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (3 7 1 m g 、 5 . 9 1 m m o l) を投入し、結果として生じる反応混合物を 5 5 で 3 時間攪拌した。追加の D - リキソース (5 9 0 m g 、 3 . 9 4 m m o l) 、酢酸 (7 0 8 m g 、 3 . 9 4 m m o l) 、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2 4 6 m g 、 3 . 9 4 m m o l) を追加し、5 5 で 2 時間継続して攪拌した。追加の D - リキソース (2 9 5 m g 、 1 . 9 7 m m o l) 、酢酸 (1 1 8 m g 、 1 . 9 7 m m o l) 、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 2 3 m g 、 1 . 9 7 m m o l) を追加し、5 5 で 3 時間継続して攪拌した。

40

【 0 3 2 8 】

溶媒を減圧下で除去した後、残留物を逆相クロマトグラフィーによって精製した。純粋

50

な画分を $\text{pH} = 3$ まで 1N HCl で酸性化し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化合物 82 (997 mg、75%) がもたらされた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.24 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.4, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 4.37 (t, $J = 4.4\text{ Hz}$, 2H), 4.14 - 4.12 (m, 6H), 3.79 - 3.47 (m, 14H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 6H), 1.17 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 6H); ESI (m/z) [$\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{NO}_{11}\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$ 638.

【0329】

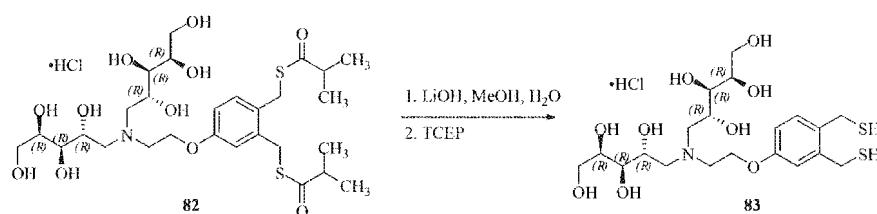
38. (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R) - 5, 5' - ((2 - (3, 4 -

10

ビス(メルカプトメチル)フェノキシ)エチル)アザンジイル)ビス(ペンタン - 1, 2,

【化101】

スキーム 38



20

化合物 83 の調製

MeOH / 水 (10 mL / 10 mL) 中の 82 (850 mg、1.26 mmol) の溶液に固体 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (158 mg、3.78 mmol) を投入し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。上記の反応混合物に $\text{TCEP} \cdot \text{HCl}$ (360 mg、1.26 mmol) を投入し、1 時間撹拌した。上記の反応混合物の pH 値を 4N HCl を使用して $\text{pH} = 2$ に調整し、溶媒を除去した。粗 HCl 塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化合物 83 (403 mg、60%) がもたらされた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.23 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.4, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 4.40 (t, $J = 4.0\text{ Hz}$, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.87 - 3.29 (m, 18H); ESI (m/z) [$\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_9\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$ 498.

30

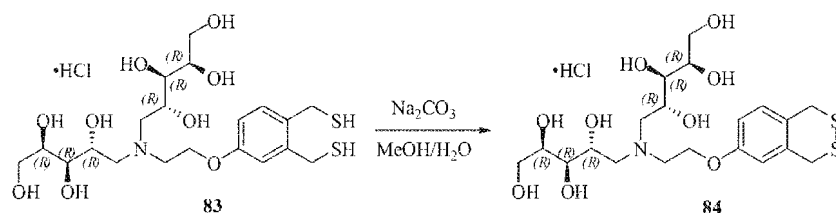
【0330】

39. (2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R) - 5, 5' - ((2 - ((1, 4 -

【化102】

スキーム 39

40



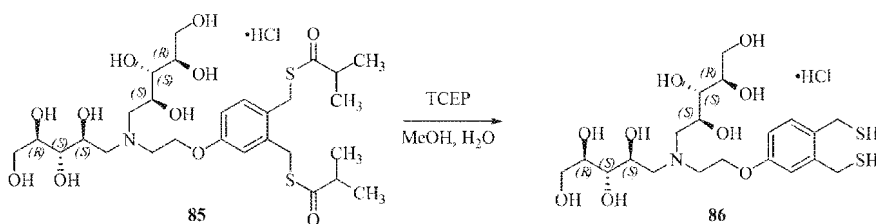
化合物 84 の調製

MeOH / 水 (180 mL / 20 mL) 中の 83 (218 mg、0.41 mmol) の

50

【化 104】

スキーム 41



10

化合物 86 の調製

MeOH / 水 (3.0 mL / 3.0 mL) 中の 85 (450 mg、0.67 mmol) の溶液に固体 LiOH · H₂O (85 mg、2.00 mmol) を投入し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。上記の反応混合物に TCEP · HCl (383 mg、1.34 mmol) を投入し、さらに 1 時間撹拌した。粗製物を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーによって直接精製し、120 mg の混合物がもたらされた。環状ジスルフィドが精製後に観察された。混合物を MeOH / 水 (8.0 mL / 2.0 mL) 中に溶解し、TCEP · HCl (64 mg、0.22 mmol) を投入し、さらに 1 時間撹拌した。上記の反応混合物の pH 値を 4 N HCl を使用して pH = 2 に調整し、溶媒を除去した。粗 HCl 塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化合物 86 (33 mg、9%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.20 (br s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.77 - 3.47 (m, 14H); ESI (m/z) [C₂₀H₃₅NO₉S₂ + H]⁺ = 498.

20

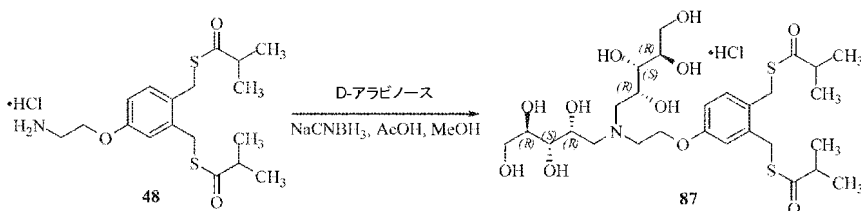
【0333】

42. S, S' - ((4 - (2 - (ビス((2R, 3S, 4R) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロキシペンチル) アミノ) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス(メチレン)) ビス(2 - メチルプロパンチオアート) ハイドロクロライド (87) の調製

30

【化 105】

スキーム 42



40

化合物 87 の調製

メタノール (50 mL) 中のアミン 48 (1.00 g、2.70 mmol) の溶液に D - アラビノース (810 mg、5.40 mmol) および酢酸 (0.32 mL、5.40 mmol) を投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (340 mg、5.40 mmol) を投入し、結果として生じる反応混合物を 55 で室温で 2 時間撹拌した。追加の D - アラビノース (405 mg、2.70 mmol)、AcOH (0.16 mL、2.70 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (170 mg、2.70 mmol) を投入し、混合物を 55 で 2 時間撹拌した。さらに追加の D - アラビノース (405 mg、2.70 mmol)、AcOH (0.16 mL、2.70 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (170 mg、2.70 mmol) を投入し、混合物を 55 で

50

2 時間 攪拌 した。溶媒を減圧下で除去した後、それを 4 N H C l 水溶液で酸性化し、残留物を C18 Gold column を使用して逆相クロマトグラフィーによって精製し、吸湿性の灰白色の固体として純粋な 8 7 (1 . 1 0 g 、 6 5 %) が得られた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) : 8 . 5 9 (b r s , 1 H) , 7 . 2 2 (b r s , 1 H) , 6 . 9 6 - 6 . 7 5 (m , 2 H) , 5 . 2 3 - 5 . 0 4 (m , 1 H) , 4 . 9 3 - 4 . 7 8 (m , 1 H) , 4 . 6 6 (b r s , 1 H) , 4 . 4 7 (b r s , 2 H) , 4 . 3 9 - 4 . 0 5 (m , 9 H) , 4 . 0 1 (b r s , 1 H) , 3 . 8 7 - 3 . 6 6 (m , 2 H) , 3 . 6 0 (b r s , 2 H) , 3 . 5 4 - 3 . 3 5 (m , 6 H) , 3 . 2 4 (b r s , 2 H) , 2 . 9 2 (b r s , 1 H) , 2 . 8 1 - 2 . 6 9 (m , 2 H) , 2 . 6 1 (b r s , 1 H) , 1 . 1 3 (s , 3 H) , 1 . 1 2 (s , 3 H) , 1 . 1 1 (s , 3 H) 1 . 1 0 (s , 3 H) ; E S I M S m / z 6 3 8 [M + H] + .

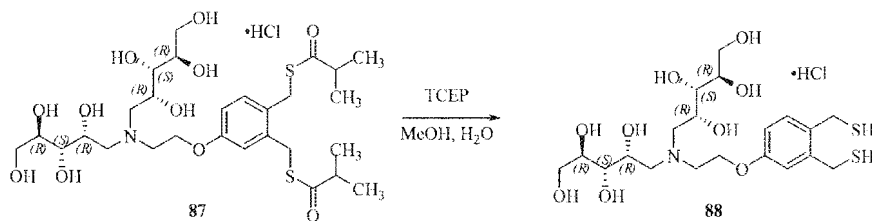
10

【 0 3 3 4 】

4 3 . (2 R , 2 ' R , 3 S , 3 ' S , 4 R , 4 ' R) - 5 , 5 ' - ((2 - (3 , 4 - ビス (メルカプトメチル) フェノキシ) エチル) アザンジイル) ビス (ペンタン - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラオール) ハイドロクロライド (8 8) の調製

【 化 1 0 6 】

スキーム 43



20

化合物 8 8 の調製

水 (2 0 m L) 中の 8 7 (5 0 0 m g 、 0 . 7 8 m m o l) の溶液に固体 L i O H · H₂ O (1 0 0 m g 、 2 . 3 5 m m o l) を投入し、反応混合物を室温で 1 時間 攪拌 した。上記の反応混合物に T C E P · H C l (4 4 6 m g 、 1 . 5 6 m m o l) を投入し、1 時間 攪拌 した。上記の反応混合物の p H を 4 N H C l 水溶液によって p H = 2 にし、溶媒を除去した。粗 H C l 塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、吸湿性の灰白色の固体として 8 8 (1 0 5 m g 、 2 5 %) がもたらされた。¹ H N M R (C D₃ O D , 4 0 0 M H z) : 7 . 2 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 8 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 9 - 6 . 8 7 (m , 1 H) , 4 . 4 4 - 4 . 3 0 (m , 5 H) , 3 . 9 4 - 3 . 8 6 (m , 1 H) , 3 . 8 5 - 3 . 7 3 (m , 8 H) , 3 . 7 2 - 3 . 5 9 (m , 9 H) , 3 . 4 9 - 3 . 3 9 (m , 6 H) ; E S I - L C M S m / z 4 9 8 (M + H) + .

30

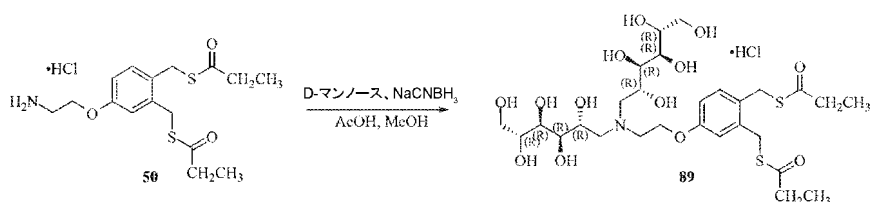
【 0 3 3 5 】

4 4 . S , S ' - ((4 - (2 - (ビス ((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 1 , 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ジプロパンチオアートハイドロクロライド (8 9) の調製

40

【 化 1 0 7 】

スキーム 44



50

化合物 89 の調製

メタノール (50 mL) 中のアミン 50 (800 mg、2.11 mmol) の溶液に D - マンノース (1.14 g、6.35 mmol) および酢酸 (381 mg、6.35 mmol) を順に投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (398 mg、6.35 mmol) を投入し、結果として生じる反応混合物を 55 で 3 時間撹拌した。追加の D - マンノース (1.14 g、6.35 mmol)、酢酸 (381 mg、6.35 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (398 mg、6.35 mmol) を追加し、55 で 3 時間継続して撹拌した。追加の D - マンノース (1.14 g、6.35 mmol)、酢酸 (381 mg、6.35 mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (398 mg、6.35 mmol) を追加し、55 で 2 時間継続して撹拌した。

【 0336 】

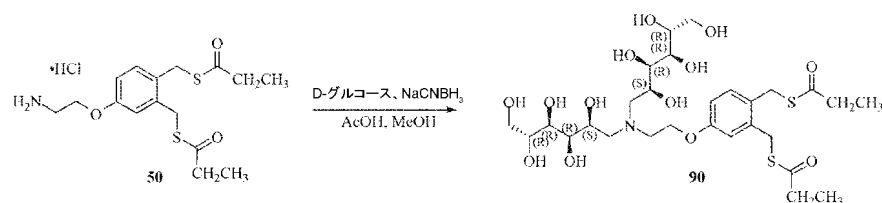
水 (12.5 mL) を追加し、結果として生じる混合物を冷蔵庫で 4 時間保存した。沈殿した固体をろ過によって収集し、遊離塩基として 95 % の純度を有する 1.14 g の化合物 89 がもたらされた。固体を 1 N HCl で酸性化し、HCl 塩溶液を作製し、逆相クロマトグラフィーによって精製し、灰白色の固体として化合物 53 (495 mg、33 %) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1 H), 4.37 (t, J = 4.0 Hz, 2 H), 4.16 - 4.14 (m, 6 H), 3.86 - 3.47 (m, 16 H), 2.63 - 2.56 (m, 4 H), 1.18 - 1.13 (m, 6 H); ESI (m/z) [C₂₈H₄₇NO₁₃S₂ + H]⁺ 670.

【 0337 】

45. S, S' - ((4 - (2 - (ビス ((2 S, 3 R, 4 R, 5 R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ジプロパンチオアート (90) の調製

【 化 108 】

スキーム 45



化合物 90 の調製

メタノール (15 mL) 中のアミン 50 (475 mg、1.25 mmol) の溶液に D - グルコース (724 mg、4.00 mmol) および酢酸 (0.24 mL、4.00 mmol) を投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (252 mg、4.00 mmol) を投入し、結果として生じる混合物を加熱し、50 で 4 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を NaHCO₃ で中和し、C18 Gold column を使用して逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色の固体として純粋な 90 (650 mg、78 %) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 4.08 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.93 - 3.86 (m, 2 H), 3.81 - 3.74 (m, 4 H), 3.73 - 3.67 (m, 2 H), 3.66 - 3.58 (m, 4 H), 3.12 - 2.94 (m, 2 H), 2.85 - 2.72 (m, 4 H), 2.58 (qd, J = 8.9, 7.4 Hz, 4 H), 1.15 (td, J = 7.1, 4.9 Hz, 6 H); ¹H NMR

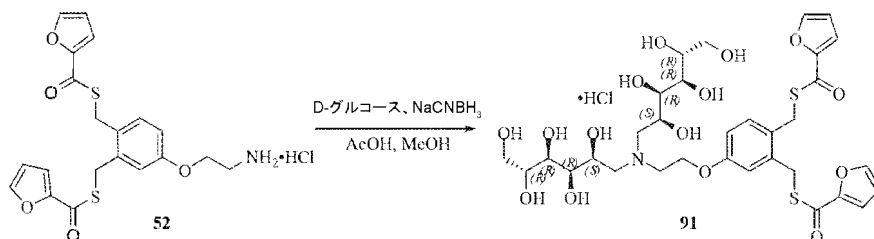
(400 MHz, DMSO- d_6) 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.55 (brs, 2H), 4.46 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.35 - 4.32 (m, 2H), 4.29 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 6.49$ Hz, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 4H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 4H), 2.96 - 2.83 (m, 2H), 2.69 - 2.53 (m, 8H), 1.07 (td, $J = 7.3, 4.2$ Hz, 6H); ESI MS m/z 670 [$C_{28}H_{47}NO_{13}S_2 + H$] $^+$.

【0338】

10

46. S, S' - ((4 - (2 - (ビス((2S, 3R, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス(メチレン)) ビス(フラン - 2 - カルボチオアート) ハイドロクロライド (91) の調製
【化109】

スキーム 46



20

化合物 91 の調製

メタノール (50 mL) 中のアミン 52 (1.00 g、2.20 mmol) の溶液に D - グルコース (1.60 g、8.83 mmol) および酢酸 (0.50 mL、8.83 mmol) を投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (556 mg、8.83 mmol) を投入し、結果として生じる反応混合物を加熱し、50 で 4 時間撹拌した。D - グルコース (0.40 g、2.20 mmol) および酢酸 (0.13 mL、2.20 mmol) を順に、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (141 mg、2.20 mmol) を追加し、結果として生じる反応混合物をさらに 1 時間 50 で加熱した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を水中の 4 N HCl で酸性化し、C18 Gold column を使用して逆相クロマトグラフィーによって精製し、灰白色の固体として 91 (550 mg、64%) が得られた。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.76 - 7.73 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.26 (ddd, $J = 9.0, 3.6, 0.7$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 7.9, 2.9$ Hz, 1H), 6.64 - 6.61 (m, 2H), 4.40 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 3.93 - 3.49 (m, 16H); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.71 (brs, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.40 (ddd, $J = 10.1, 3.9, 0.7$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.75 (td, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 2H), 4.94 (brs, 10H), 4.37 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 3.74 - 3.27 (m, 16H); ESI MS m/z 746 [$C_{32}H_{43}NO_{15}S_2 + H$] $^+$.

30

40

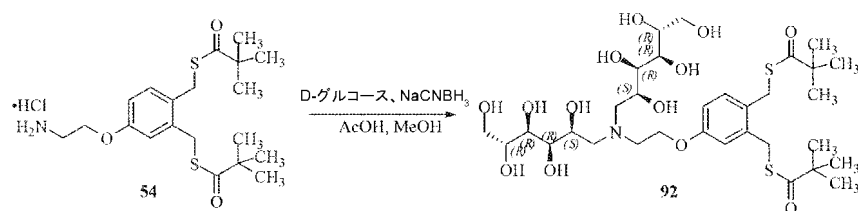
【0339】

47. S, S' - ((4 - (2 - (ビス((2S, 3R, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス(メ

50

チレン))ビス(2,2-ジメチルプロパンチオアート)(92)の調製
【化110】

スキーム47



10

化合物91の調製

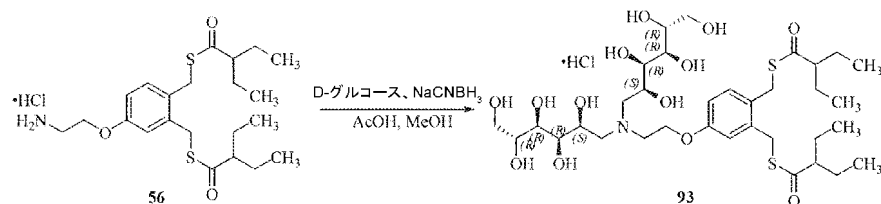
メタノール(50 mL)中のアミン54(480 mg、1.20 mmol)の溶液にD-グルコース(1.30 g、7.23 mmol)および酢酸(0.43 mL、7.23 mmol)を投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム(455 mg、7.23 mmol)を追加し、結果として生じる混合物を55で24時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物をC18 Gold columnを使用して逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色の固体として純粋な92(315 mg、39%)が得られた。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 4.54 (br s, 2H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.34 - 4.18 (m, 6H), 4.10 - 3.95 (m, 6H), 3.72 - 3.54 (m, 6H), 3.52 - 3.33 (m, 6H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.70 - 2.53 (m, 4H), 1.18 (s, 9H), 1.17 (s, 9H); ESI-MS m/z 726 (M + H)⁺.

20

【0340】

48. S, S' - ((4 - (2 - (ビス((2S, 3R, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル)アミノ)エトキシ) - 1, 2 - フェニレン)ビス(メチレン))ビス(2 - メチルプロパンチオアート)ハイドロクロライド[(93)の調製
【化111】

スキーム48



30

化合物93の調製

メタノール(50 mL)中のアミン56(370 mg、0.86 mmol)の溶液にD-グルコース(0.94 g、5.21 mmol)および酢酸(0.31 mL、5.21 mmol)を投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム(328 mg、5.21 mmol)を追加し、結果として生じる混合物を55で24時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物をC18 Gold columnを使用して逆相クロマトグラフィーによって精製し、白色の固体として純粋な93(145 g、24%)が得られた。¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 4.38 (br s, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 3H), 3.80 - 3.61 (m, 9H), 3.60 - 3.51 (m, 4H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 1.72 - 1.47 (m, 8H), 0.91

40

50

- 0.86 (m, 12H); ESI MS m/z 755 [M+H]⁺.

【0341】

材料および方法

市販の材料はすべて、特に断りのない限り、供給されたとおりに使用した。溶媒はすべて、試薬等級またはHPLC等級であった。無水THF、MeOH、CH₂Cl₂は、Sigma-Aldrichから購入し、さらに乾燥させることなく使用した。反応はすべて、あらかじめ精製した乾燥Ar(g)雰囲気下で実行した。NMRスペクトルは、Bruker Avance-400 instrumentで記録し、溶媒CDCl₃、CD₃OD、およびDMSO-d₆は、他に指定のない限り、AldrichまたはCambridge Isotope Laboratoriesから購入した。以下の略語を多重度について説明するために使用した：s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線、およびbr = ブロード。化学シフトは、内部標準としてのテトラメチルシラン(TMS)と比べたppmで報告する。マイクロ波反応は、Biotageマイクロ波反応装置で実行した。反応はすべて、特に断りのない限り、オープンで乾燥させたガラス器具中でアルゴン雰囲気下で実行した。反応は、視覚化作用因子としてのUV光ならびに現像作用因子としてのニンヒドリン溶液および熱を使用することによって0.25mm E. Merckシリカゲルプレート(60F-254)で実行したTLCによってモニターした。極性化合物については、反応は、HPLCおよびLCMS分析によってモニターする。E. Merckシリカゲル(60、粒径0.040~0.063mm)をフラッシュカラムクロマトグラフィーに使用した。

10

【0342】

20

LCMSおよびHPLC法：

LCMS分析は、Shimadzu LCMS-LC-20ADで254nm(別段の定めがない限り)で検出したSunfire C18, 2.1x50mm Analytical Columnを使用して得た。以下の時間プログラムは、毎分0.40mLの流速で使用した。HPLC分析は、Shimadzu HPLC systemで220nm(別段の定めがない限り)で検出したXTerra MS C18 Column 5μ 4.6 x 150mm Analytical Columnを使用して得た。

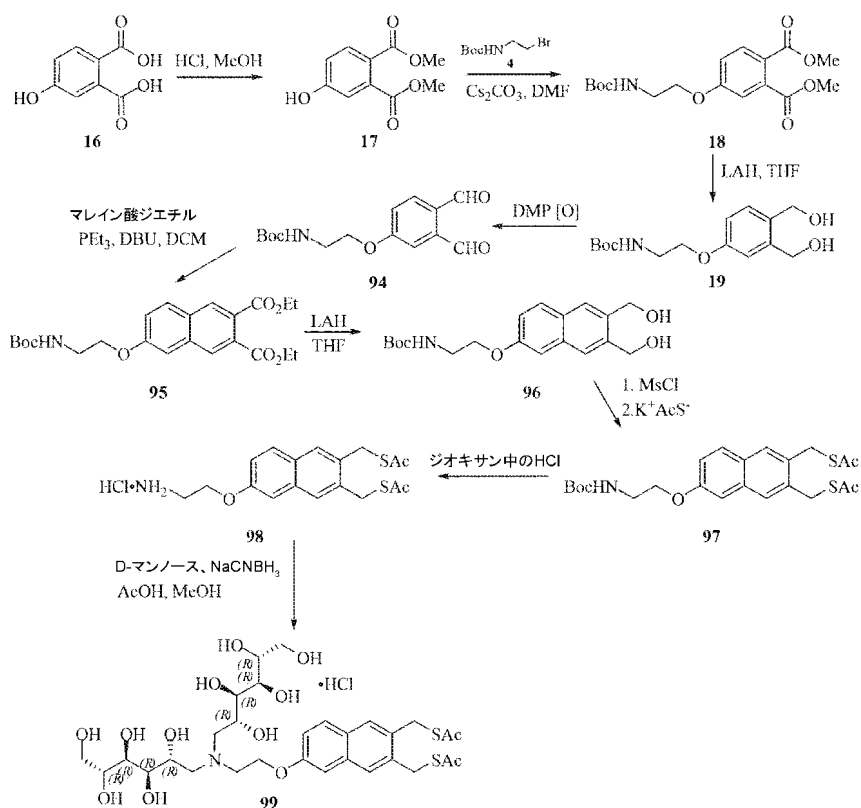
【0343】

49.S, S' - ((6 - (2 - (ビス((2R, 3R, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) ナフタリン - 2, 3 - ジイル) ビス(メチレン)) ジエタンチオアートハイドロクロライド(12) {2199-01} :
ALB194811の調製

30

【化 1 1 2】

スキーム 49



10

20

ジメチル4-ヒドロキシフタレート (17) の調製

MeOH (500 mL) 中の4-ヒドロキシフタル酸16 (25.0 g、137 mmol) の溶液にi-PrOH (46.0 mL、274 mmol) 中の6N HClを0で投入し、24時間還流した。溶媒を除去し、残留物を飽和NaHCO₃水溶液 (100 mL) およびEtOAc (250 mL) の間で分配した。EtOAc層を分離し、水層をEtOAc (2 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄上で脱水し、濃縮し、茶色の固体として化合物17 (26.1 g、91%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。

30

【0344】

tert-ブチル(2-プロモエチル)カルバマート(4)の調製

MeOH (700 mL) 中の化合物2-プロモエチルアミン (75.0 g、366 mmol) およびEt₃N (100 mL、732 mmol) の溶液にBoc₂O (80.0 g、366 mmol) を0で投入した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。水 (500 mL) を追加し、CH₂Cl₂ (2 × 500 mL) で抽出した。有機層を濃縮し、無色の油として化合物4 (78.0 g、92%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.08 (br s, 1H), 3.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H)。

40

【0345】

ジメチル4-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エトキシ}フタレート (18) の調製

DMF (100 mL) 中の化合物17 (26.1 g、124 mmol) の溶液にCS₂CO₃ (81.0 g、248 mmol) を投入し、rtで5分間攪拌した。上記の反応混合物に化合物4 (57.8 g、248 mmol) を投入し、最終的な反応混合物をrtで

50

48時間撈拌した。水(300 mL)を反応混合物に追加し、EtOAc(2×300 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中20%~40% EtOAc)によって精製し、黄色の固体として化合物18(38.0 g、87%)がもたらされた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.78(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17(d, J=2.5 Hz, 1H), 7.01(dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.01(t, J=6.0 Hz, 1H), 4.08(t, J=5.5 Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.31(t, J=6.4 Hz, 2H), 1.37(s, 9H)。

【0346】

tert-ブチル{2-[3,4-ビス(ヒドロキシメチル)フェノキシ]エチル}カルバマート(19)の調製

THF(1000 mL)中の化合物18(38.0 g、108 mmol)の溶液に水素化アルミニウムリチウム(12.3 g、323 mmol)を0 で投入した。結果として生じる反応混合物を0 で1時間撈拌し、氷水で0 でクエンチした。反応混合物をクロロホルム(300 mL)で希釈し、セライトパッドでろ過し、セライトパッドをクロロホルム(2×300 mL)で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、黄色の油として19(28.0 g、94%)がもたらされた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.23(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.89(d, J=2.7 Hz, 1H), 6.78(dd, J=8.3, 2.7 Hz, 1H), 5.10-5.01(m, 1H), 4.65(s, 2H), 4.64(s, 2H), 3.99(t, J=5.3 Hz, 2H), 3.49(dd, J=10.6, 5.3 Hz, 2H), 1.44(s, 9H)。

【0347】

tert-ブチル(2-(3,4-ジホルミルフェノキシ)エチル)カルバマート(94)の調製

CH₂Cl₂(60.0 mL)中の19(3.00 g、10.0 mmol)の溶液にデス-マーチンベルヨージナン(12.7 g、30.0 mmol)を室温で追加し、反応混合物を室温で4時間撈拌した。1N NaOH(水溶液)を追加し、CH₂Cl₂(3×100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄上で脱水し、ろ過し、濃縮し、淡黄色の液体としてアルデヒド94(2.80 g、粗製物)がもたらされた。2.00 gの粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10%~20% EtOAc)によって精製し、黄色の油として化合物94(1.55 g)がもたらされた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 10.64(s, 1H), 10.33(s, 1H), 7.93(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.45(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.22(dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.98(br s, 1H), 4.17(t, J=5.5 Hz, 2H), 3.62-3.55(s, 2H), 1.45(s, 9H)。

【0348】

ジエチル6-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エトキシ)ナフタリン-2,3-ジカルボキシレート(95)の調製

CH₂Cl₂(15.0 mL)中のマレイン酸ジエチル(1.16 g、6.80 mmol)の溶液にPEt₃(THF中の1M溶液、7.35 mL、7.35 mmol)を0 で追加し、反応混合物を室温で30分間撈拌した。CH₂Cl₂(15.0 mL)中の94(1.55 g、5.25 mmol)の溶液を上記の反応混合物に0 で追加し、0 で30分間撈拌した。最終的な反応混合物にCH₂Cl₂(2.0 mL)中のDBU(0.79 mg、0.52 mmol)を0 で追加し、反応混合物を室温で16時間撈拌した。10 mLの水を反応混合物に追加し、CH₂Cl₂(3×20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄上で脱水し、ろ過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中20%~30% EtOAc)によって精製し、無色の油として化合物95(1.80 g、80%)がもたらされた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.21(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.81(d, J=8.4 Hz,

10

20

30

40

50

1 H), 7.25 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.18 - 7.14 (m, 1 H), 5.06 (brs, 1 H), 4.40 (qd, J = 7.2, 5.6 Hz, 4 H), 4.14 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.65 - 3.53 (s, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.40 (td, J = 7.3, 1.3 Hz, 6 H).

【0349】

tert - ブチル (2 - ((6, 7 - ビス (ヒドロキシメチル) ナフタレン - 2 - イル) オキシ) エチル) カルバマート (96) の調製

THF (100 mL) 中の化合物 95 (1.80 g、4.27 mmol) の溶液に水素化アルミニウムリチウム (601 mg、15.8 mmol) を 0 で投入した。結果として生じる反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、氷水で 0 でクエンチした。反応混合物をクロロホルム (100 mL) で希釈し、セライトパッドでろ過し、セライトパッドをクロロホルム (2 × 100 mL) で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、黄色の油として 96 (1.29 g、87%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.72 (s, 1 H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.14 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.04 (brs, 1 H), 4.86 (s, 4 H), 4.10 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.61 - 3.54 (s, 2 H), 3.11 (brs, 1 H), 3.02 (brs, 1 H), 1.45 (s, 9 H).

10

【0350】

S, S' - ((6 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エトキシ) ナフタリン - 2, 3 - ジイル) ビス (メチレン)) ジエタンチオアート (97) の調製

CH₂Cl₂ (50.0 mL) 中の 96 (1.29 g、3.71 mmol) の溶液に Et₃N (2.00 mL、14.8 mmol)、続いてメタンスルホニルクロリド (0.71 mL、9.25 mmol) を 0 で投入し、rt で 1 時間攪拌した。水 (20.0 mL) を反応混合物に追加し、CH₂Cl₂ (3 × 30.0 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水し、濃縮し、茶色の油として 96 (2.50 g) の粗メシラートがもたらされ、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

20

【0351】

THF (25.0 mL) および DMF (25.0 mL) の混合物中の 96 (2.50 g) の粗メシラートに KSAc (1.00 g、9.25 mmol) を投入し、rt で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を水 (50 mL) および EtOAc (100 mL) の間で分配した。EtOAc 層を分離し、水層を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 10% ~ 20% EtOAc) によって精製し、黄色の液体として化合物 97 (2 ステップで 1.35 g、79%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.71 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 5.02 (brs, 1 H), 4.29 (s, 4 H), 4.10 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 3.61 - 3.54 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H).

30

40

【0352】

S, S' - ((6 - (2 - アミノエトキシ) ナフタリン - 2, 3 - ジイル) ビス (メチレン)) ジエタンチオアートハイドロクロライド (98) の調製

化合物 97 (1.35 g、2.91 mmol) をジオキサン (15 mL) 中の 4 N HCl 中に室温で溶解し、溶液を同じ温度で 1 時間攪拌した。溶媒の除去後、残留物を EtOAc で倍散し、灰白色の固体として塩酸塩 98 (1.10 g、95%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.74 (s, 2 H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1 H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 4.32 (

50

s, 2 H), 4.31 (s, 2 H), 3.42 (t, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.348 (s, 3 H), 2.341 (s, 3 H).

【0353】

S, S' - ((6 - (2 - (ビス((2R, 3R, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル)アミノ)エトキシ)ナフタリン - 2, 3 - ジイル)ビス(メチレン))ジエタンチオアートハイドロクロライド(99)の調製

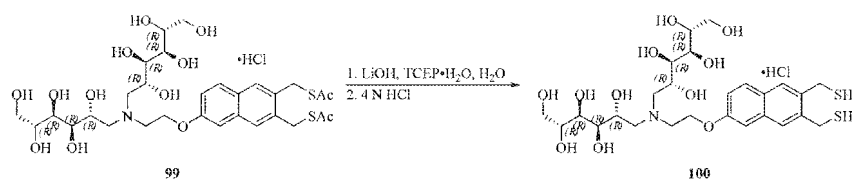
メタノール(35 mL)中のアミン98(1.10 g、2.75 mmol)の溶液にD - マンノース(2.00 g、11.0 mmol)および酢酸(0.66 mL、11.0 mmol)を順に投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム(700 mg、11.0 mmol)を投入し、結果として生じる反応混合物を55 に加熱し、55 で2時間撹拌した。D - マンノース(498 mg、2.75 mmol)および酢酸(0.17 mL、2.75 mmol)を、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.0当量)を追加し、結果として生じる反応混合物を加熱し、50 でさらに1時間撹拌した。D - マンノース(1.0当量)および酢酸(1.0当量)を順にさらに追加し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム(173 mg、2.75 mmol)を投入し、結果として生じる反応混合物を加熱し、55 でさらに2時間撹拌した。反応混合物をrtに冷却し、水を追加し、固体の沈殿が現われ、これをろ紙でろ過し、水/メタノールで洗浄し、灰白色の固体として12(1.25 g、66%)の遊離塩基が得られた。次いで、1.00 gの遊離塩基99を水中の4N HClで酸性化し、HCl塩を作製し、逆相カラムによって精製し(2度)、灰白色の固体として135 mg(13%)のHCl塩99が得られた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 7.75 (s, 2 H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1 H), 4.57 - 4.49 (m, 2 H), 4.327 (s, 2 H), 4.322 (s, 2 H), 4.21 - 4.10 (m, 2 H), 4.01 - 3.58 (m, 14 H), 3.58 - 3.46 (m, 2 H), 2.349 (s, 3 H), 2.345 (s, 3 H). ; ¹H NMR(400 MHz, DMSO - d₆) 7.80 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 5.68 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 5.47 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.70 (br s, 1 H), 4.63 - 4.34 (m, 6 H), 4.29 (s, 4 H), 4.07 - 3.88 (m, 2 H), 3.82 - 3.74 (m, 2 H), 3.69 - 3.18 (m, 17 H), 2.38 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H); ESI MS m/z 692 [C₃₀H₄₅NO₁₃S₂ + H]⁺.

【0354】

50. ((2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R, 4'R, 5R, 5'R) - 6, 6' - ((2 - ((6, 7 - ビス(メルカプトメチル)ナフタレン - 2 - イル)オキシ)エチル)アザンジイル)ビス(ヘキサン - 1, 2, 3, 4, 5 - ペンタオール)ハイドロクロライド(100)の調製

【化113】

スキーム 50



水(20 mL)中の99(500 mg、0.68 mmol)の溶液に固体LiOH · H₂O(143 mg、3.40 mmol)を投入し、反応混合物を室温で1時間撹拌した。

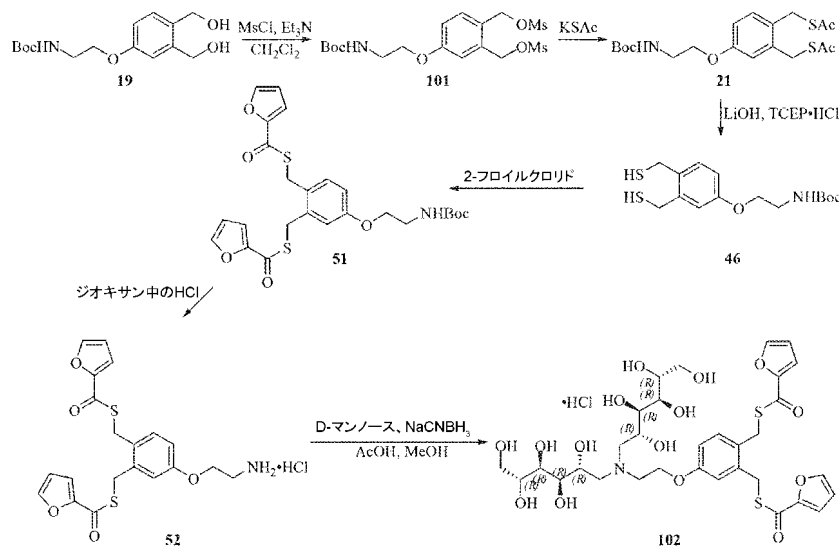
上記の反応混合物にTCEP・HCl (39.0mg、0.13mmol)を投入し、さらに1時間撹拌した。上記の反応混合物のpHを4N HCl水溶液によって2にし、溶媒を除去した。粗HCl塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し(数回)、凍結乾燥し、吸湿性の灰白色の固体として純粋な30mg(7.0%)の化合物100がもたらされた。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 7.71(s, 2H), 7.70(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.27(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.20(dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 4.47-4.41(m, 2H), 4.10-4.00(m, 2H), 4.04(s, 2H), 4.03(s, 2H), 3.83-3.76(m, 5H), 3.75-3.60(m, 9H), 3.41-3.28(m, 2H); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.77(s, 1H), 7.76(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.32(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.17(dd, J = 7.8, 2.4Hz, 1H), 7.27(brs, 1H), 4.84-4.12(m, 10H), 4.00(dd, J = 7.0, 5.0Hz, 4H), 3.66-3.35(m, 12H), 2.97(td, J = 7.4, 2.6Hz, 2H); ESI MS m/z 608 [C₂₆H₄₁NO₁₁S₂ + H]⁺.

【0355】

51. S, S' - ((4 - (2 - (ビス((2R, 3R, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス(メチレン)) ビス(フラン - 2 - カルボチオアート) ハイドロクロライド (102) の調製

【化114】

スキーム 51



(4 - {2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エトキシ} - 1, 2 - フェニレン) ビス(メチレン) ジメタンスルフォナート (21) の調製

CH₂Cl₂ (600mL) 中の19 (30.0g、101mmol) の溶液にEt₃N (55.0mL、404mmol)、続いてメタンスルホニルクロリド (19.5mL、252mmol) を0 で投入し、rtで1時間撹拌した。水 (200mL) を反応混合物に追加し、CH₂Cl₂ (3 × 200mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄上で脱水し、濃縮し、茶色の油として粗101 (40.0g) がもたらされ、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

【0356】

THF (250mL) およびDMF (50mL) の混合物中の粗101 (40.0g) にKSAc (28.8g、252mmol) を投入し、rtで16時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を水 (100mL) およびEtOAc (250mL) の間で

分配した。EtOAc層を分離し、水層をEtOAc(2×300mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10%~20%EtOAc)によって精製し、黄色の固体として化合物21(2ステップで25.0g、49%)がもたらされた。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.21(d, J=8.5Hz, 1H), 6.84(d, J=2.6Hz, 1H), 6.72(dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 5.05-4.93(m, 1H), 4.11(s, 4H), 3.97(t, J=5.2Hz, 2H), 3.50(dd, J=10.8, 6.1Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.44(s, 9H)。

コメント：粗生成物101は、ビス-メシル、ビス-クロロ、およびモノ-クロロ-モノメシルの混合物であった。

【0357】

(2-(3,4-ビス(メルカプトメチル)フェノキシ)エチル)カルバマート(46)の調製

THF(20mL)、メタノール(20mL)、および水(20mL)の混合物中の21(3.00g、7.26mmol)の溶液に固体LiOH·H₂O(1.52g、36.3mmol)を投入し、反応混合物を室温で1時間撹拌した。上記の反応混合物にTCPEP·HCl(1.03g、3.63mmol)を投入し、さらに1時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物をEtOAc(50mL)中に溶解し、溶液を飽和NaHCO₃水溶液(10mL)で洗浄した。EtOAc層を分離し、水層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、粗ビスチオール46(21.5g、90%、黄色の液体)が得られ、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.18(d, J=8.4Hz, 1H), 6.83(d, J=2.6Hz, 1H), 6.74(dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 4.97(brs, 1H), 4.00(t, J=5.4Hz, 2H), 3.82(d, J=2.7Hz, 2H), 3.80(d, J=2.7Hz, 2H), 3.56-3.48(m, 2H), 1.87(t, J=7.1Hz, 1H), 1.81(t, J=7.2Hz, 1H), 1.44(s, 9H); ESI MS m/z 330[M+H]⁺。

【0358】

S,S'-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エトキシ)-1,2-フェニレン)ビス(メチレン))ビス(フラン-2-カルボチオアート)(51)の調製

CH₂Cl₂(20mL)中の化合物46(2.15g、6.51mmol)およびEt₃N(3.65mL、26.0mmol)の溶液に、2-フロイルクロリド(1.61mL、16.3mmol)を0℃で滴下して追加し、rtで1時間撹拌した。固体をろ過し、ろ液を濃縮した。水(20mL)を反応混合物に追加し、CH₂Cl₂(3×40mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄上で脱水し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中20%~30%EtOAc)によって精製し、白色の固体として化合物51(3.00g、89%)がもたらされた。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.57-7.55(m, 2H), 7.31(d, J=8.4Hz, 1H), 7.19(dddd, J=6.4, 3.4, 0.8Hz, 2H), 6.95(d, J=2.5Hz, 1H), 6.74(dd, J=8.1, 2.5Hz, 1H), 6.54-6.51(m, 2H), 4.96(brs, 1H), 4.35(s, 4H), 3.98(t, J=5.1Hz, 2H), 3.53-3.46(m, 2H), 1.43(s, 9H); ESI MS m/z 518[M+H]⁺。

【0359】

S,S'-(4-(2-アミノエトキシ)-1,2-フェニレン)ビス(メチレン))ビス(フラン-2-カルボチオアート)ハイドロクロライド(52)の調製

10

20

30

40

50

化合物 51 (3.00 g、5.80 mmol) をジオキサン (20 mL) 中の 4 N HCl 中に室温で溶解し、溶液を 1 時間撹拌した。濃縮後、残留物を EtOAc で倍散し、灰白色の固体として塩酸塩 52 (2.40 g、96%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.76 - 7.73 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 3.6, 0.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.65 - 6.62 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.21 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 5.2 Hz, 2H); ESI MS m/z 418 [M + H]⁺.

【0360】

S, S' - ((4 - (2 - (ビス((2R, 3R, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス(メチレン)) ビス(フラン - 2 - カルボチオアート) ハイドロクロライド (102) の調製

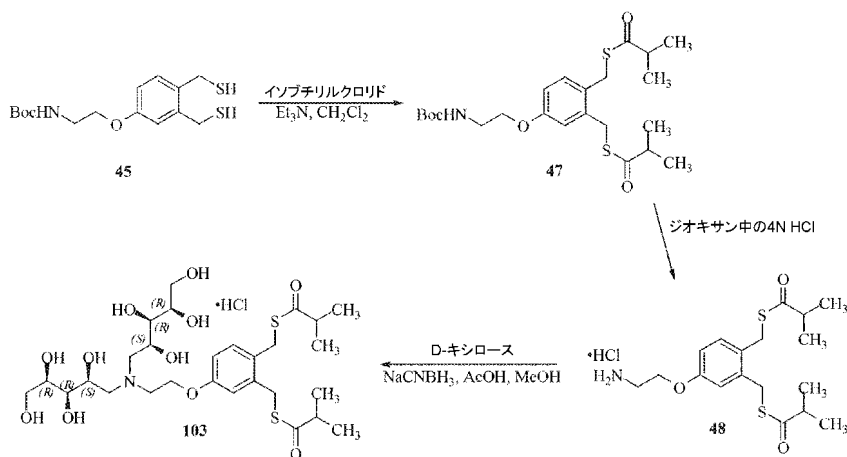
メタノール (40 mL) 中のアミン 52 (1.00 g、2.20 mmol) の溶液に D - マンノース (1.60 g、8.80 mmol) および酢酸 (0.50 mL、8.80 mmol) を順に投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (556 mg、8.80 mmol) を投入し、結果として生じる反応混合物を 50 に加熱し、50 で 6 時間撹拌した。D - マンノース (1.0 当量) および酢酸 (1.0 当量) を順に追加し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.0 当量) を追加し、結果として生じる反応混合物を加熱し、50 でさらに 1 時間撹拌した。D - マンノース (1.0 当量) および酢酸 (1.0 当量) を順にさらに追加し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.0 当量) を追加し、結果として生じる反応混合物を加熱し、50 でさらに 1 時間撹拌した。反応混合物を rt に冷却し、水を追加し、溶媒を減圧下で除去した後、水をさらに追加し、次いで固体の沈殿が現われ、これをろ紙でろ過し、水/メタノールで洗浄し、102 (1.10 g、67%) のホウ素複合体の遊離塩基が得られた。次いで、600 mg のホウ素複合体 102 の遊離塩基を水中の 4 N HCl で酸性化し、HCl 塩を作製し、凍結乾燥し、灰白色の固体として 102 (620 mg) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.76 - 7.74 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 8.9, 3.5, 0.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.63 (td, J = 3.8, 1.6 Hz, 2H), 4.42 - 4.36 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.19 - 4.07 (m, 2H), 3.90 - 3.61 (m, 14H), 3.53 - 3.42 (m, 2H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.04 - 8.00 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 9.8, 3.8, 0.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.96 - 6.98 (m, 1H), 6.76 (td, J = 4.1, 1.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.34 - 3.87 (m, 15H), 3.79 - 3.17 (m, 16H); ESI MS m/z 746 [C₃H₄NO₁₅S₂ + H]⁺.

【0361】

52. S, S' - ((4 - (2 - (ビス((2S, 3R, 4R) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロキシペンチル) アミノ) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス(メチレン)) ビス(2 - メチルプロパンチオアート) ハイドロクロライド (103) の調製

【化 1 1 5】

スキーム 52



10

S, S' - ((4 - (2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) エトキシ) - 1 , 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ビス (2 - メチルプロパンチオアート) (4 7) の調製

CH₂Cl₂ (2 0 m L) 中の化合物 4 6 (9 0 0 m g 、 2 . 7 2 m m o l) および E t₃N (2 . 2 2 m L 、 1 6 . 3 m m o l) の溶液に、イソブチルクロリド (0 . 8 6 m L 、 8 . 1 8 m m o l) を 0 で滴下して追加し、r t で 1 時間撹拌した。水 (2 0 m L) を反応混合物に追加し、CH₂Cl₂ (3 × 4 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水し、濃縮し、茶色の油として粗 4 7 (1 . 4 0 g) がもたらされ、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) 7 . 2 0 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 6 . 8 3 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) , 6 . 7 2 (d d , J = 8 . 2 , 2 . 5 H z , 1 H) , 4 . 9 7 (b r s , 1 H) , 4 . 1 0 (s , 4 H) , 3 . 9 7 (t , J = 5 . 2 H z , 2 H) , 3 . 5 0 - 3 . 4 6 (m , 2 H) , 2 . 9 7 - 2 . 6 8 (m , 2 H) , 1 . 4 4 (s , 9 H) , 1 . 2 3 (d , J = 3 . 6 H z , 6 H) , 1 . 2 0 (d , J = 2 . 9 H z , 6 H) ; E S I M S m / z 4 7 0 [M + H]⁺ .

【 0 3 6 2 】

S, S' - ((4 - (2 - アミノエトキシ) - 1 , 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ビス (2 - メチルプロパンチオアート) ハイドロクロライド (4 8) の調製

化合物 4 7 (1 . 4 0 g 、粗製物、 2 . 7 2 m m o l) をジオキサン (2 0 m L) 中の 4 N H C l 中に室温で溶解し、溶液を 1 時間撹拌した。濃縮後、残留物を E t O A c で倍散し、灰白色の固体として塩酸塩 4 8 (2 ステップで 9 0 0 m g 、 8 2 %) がもたらされた。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D₃O D) 7 . 2 4 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 6 . 9 7 (d , J = 2 . 6 H z , 1 H) , 6 . 8 5 (d d , J = 7 . 9 , 2 . 6 H z , 1 H) , 4 . 2 0 (t , J = 5 . 4 H z , 2 H) , 4 . 1 4 (s , 2 H) , 4 . 1 1 (s , 2 H) , 3 . 3 4 (t , J = 5 . 9 H z , 2 H) , 2 . 8 0 - 2 . 6 9 (m , 2 H) , 1 . 1 8 (d , J = 3 . 3 H z , 6 H) , 1 . 1 6 (d , J = 2 . 9 H z , 6 H) ; E S I M S m / z 3 7 0 [M + H]⁺ .

【 0 3 6 3 】

S, S' - ((4 - (2 - (ビス ((2 S , 3 R , 4 R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロキシペンチル) アミノ) エトキシ) - 1 , 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ビス (2 - メチルプロパンチオアート) ハイドロクロライド (1 0 3) の調製

メタノール (6 0 m L) 中のアミン 4 8 (5 0 0 m g 、 1 . 3 5 m m o l) の溶液に D - キシロース (6 0 8 m g 、 4 . 0 5 m m o l) および酢酸 (0 . 2 5 m L 、 4 . 0 5 m m o l) を順に投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2 5 5 m g 、 4 . 0 5 m

50

mol) を投入し、結果として生じる反応混合物を 55 で 3 時間撹拌した。追加の D - キシロース (405 mg、2.70 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (150 mg、2.70 mmol)、および酢酸 (0.16 mL、2.70 mmol) を投入し、混合物を 55 で 2 時間撹拌した。さらなる D - キシロース (202 mg、1.35 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (75 mg、1.35 mmol)、および酢酸 (0.08 mL、1.35 mmol) を投入し、混合物を 55 で 1 時間撹拌した。

【0364】

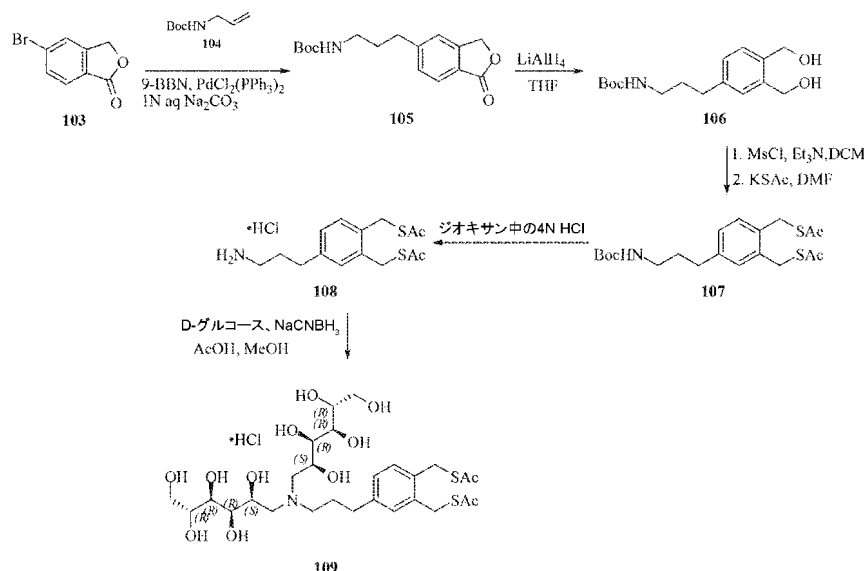
溶媒を減圧下で除去した後、残留物を逆相クロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を pH = 3 まで 1 N HCl で酸性化し、凍結乾燥し、灰白色の固体として化合物 103 (668 mg、80%) がもたらされた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.31 (br s, 2H), 4.14 - 4.12 (m, 6H), 3.77 - 3.47 (m, 14H), 2.78 - 2.72 (m, 2H), 1.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H); ESI (m/z) [C₂₈H₄₇NO₁₁S₂ + H]⁺ 638.

【0365】

53. S, S' - ((4 - (3 - (ビス((2S, 3R, 4R, 5R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) プロピル) - 1, 2 - フェニレン) ビス(メチレン)) ジエタンチオアートハイドロクロライド (109) の調製

【化116】

スキーム 53



tert - ブチル (3 - (1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) プロピル) カルバマート; (103) の調製

無水 THF (300 mL) 中の化合物 104 (3.00 g、19.10 mmol) の溶液に 9 - BBN (THF 中 0.5 M、96 mL、47.70 mmol) をアルゴン下で追加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した後、化合物 103 (3.25 g、15.28 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (670 mg、0.95 mmol)、および 2 N Na₂CO₃ 水溶液 (75 mL) を室温で追加した。結果として生じる混合物をさらに 1 時間撹拌した。溶媒を除去した後、残留物を EtOAc (200 mL) および水 (200 mL) の間で分配した。水層を分離し、EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水し、真空下で濃縮した。粗生成物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、105 (1.50 g、34%) が得られた。(¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.23 - 7.18

(m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.95 (br s, 2H), 3.47 (br s, 2H), 1.43 (s, 9H); ESI-LCMS m/z 292 (M+H)⁺.

【0366】

tert-ブチル(3-(3,4-ビス(ヒドロキシメチル)フェニル)プロピル)カルバマート(106)の調製

THF(150 mL)中の化合物105(1.50 g、5.15 mmol)の溶液に水素化アルミニウムリチウム(525 mg、15.46 mmol)を0 で投入した。結果として生じる反応混合物を0 で1時間攪拌し、氷水で0 でクエンチした。反応混合物をクロロホルム(300 mL)で希釈し、セライトパッドでろ過し、セライトパッドをクロロホルム(2×300 mL)で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、黄色の油として106(1.30 g、86%)がもたらされ、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

【0367】

S, S'-(4-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-1,2-フェニレンビス(メチレン)ジエタンチオアート(107)の調製

CH₂Cl₂(100 mL)中の106(1.30 g、4.40 mmol)の溶液にEt₃N(1.35 mL、9.25 mmol)、続いてメタンスルホニルクロリド(0.75 mL、9.25 mmol)を0 で投入し、次いで、rtで1時間攪拌した。水(200 mL)を反応混合物に追加し、CH₂Cl₂(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を鹼水で洗浄し、Na₂SO₄上で脱水し、濃縮し、茶色の油として26(1.70 g)の粗メシラートがもたらされ、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。

【0368】

106(1.70 g)の粗メシラートをDMF(50 mL)中に溶解し、KSAc(1.28 g、11.30 mmol)を投入し、rtで2時間攪拌した。反応混合物を水(100 mL)およびEtOAc(250 mL)の間で分配した。EtOAc層を分離し、水層をEtOAc(2×300 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中10%~20% EtOAc)によって精製し、黄色の油として化合物107(2ステップで1.20 g、83%)がもたらされた。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); ESI-LCMS m/z 412 (M+H)⁺.

【0369】

S, S'-(4-(3-アミノプロピル)-1,2-フェニレン)ビス(メチレン)ジエタンチオアートハイドロクロライド(108)の調製

化合物107(1.20 g、2.91 mmol)をジオキサン(12 mL)中の4N HCl中に室温で溶解し、溶液をrtで2時間攪拌した。溶媒の除去後、残留物をEtOAcで倍散し、灰白色の固体として塩酸塩108(720 mg、79%)がもたらされた。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 7.80 (br s, 3H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.76 (br s, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.83 - 1.75 (m, 2H); ESI-LCMS m/z 312 (M+H)⁺.

【0370】

S, S' - ((4 - (3 - (ビス ((2 S, 3 R, 4 R, 5 R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) プロピル) - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ジエタンチオアートハイドロクロライド (109) の調製

メタノール (30 mL) 中のアミン 108 (300 mg、0.96 mmol) の溶液に D - グルコース (1.05 g、5.78 mmol) および酢酸 (0.35 mL、5.78 mmol) を順に投入し、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (370 mg、5.78 mmol) を投入し、結果として生じる反応混合物を 50 に加熱し、50 で 4 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を 4 N HCl 水溶液で酸性化し、C18 Gold column を使用して逆相クロマトグラフィーによって精製し、吸湿性の白色の固体として 109 (55 mg、9%) が得られた (酢酸が転移した産物および酢酸が切断された産物が主なものとして観察された)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : 7.21 - 7.16 (m, 2 H), 7.12 - 7.06 (m, 1 H), 4.56 (br s, 2 H), 4.21 - 4.02 (m, 5 H), 3.84 - 3.56 (m, 10 H), 3.16 (br s, 2 H), 2.73 - 2.57 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.09 - 1.96 (m, 2 H); ESI (m/z) 640 [C₂₇H₄₅NO₁₂S₂ + H]⁺.

10

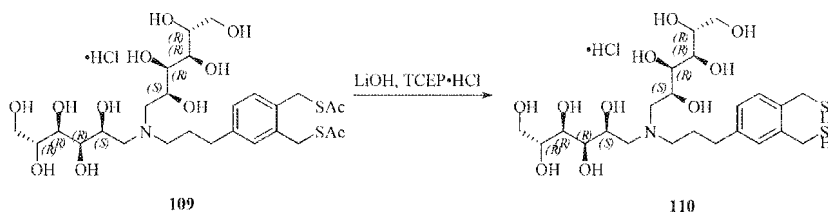
【 0371 】

54. (2 R, 2' R, 3 R, 3' R, 4 R, 4' R, 5 S, 5' S) - 6, 6' - ((3 - (3, 4 - ビス (メルカプトメチル) フェニル) プロピル) アザンジイル) ビス (ヘキサン - 1, 2, 3, 4, 5 - ペンタオール) ハイドロクロライド (110) の調製

20

【 化 117 】

スキーム 54



109

110

30

水 (20 mL) 中の 109 (300 mg、0.46 mmol) の溶液に固体 LiOH · H₂O (100 mg、2.34 mmol) を投入し、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。上記の反応混合物に TCEP · HCl (15 mg、0.046 mmol) を投入し、さらに 1 時間撹拌した。上記の反応混合物の pH を 4 N HCl 水溶液によって 2 に調整し、溶媒を除去した。粗 HCl 塩を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥し、吸湿性の灰白色の固体として 110 (215 mg、63%) がもたらされた。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : 7.24 - 7.18 (m, 2 H), 7.11 - 7.09 (m, 1 H), 4.18 - 4.08 (m, 2 H), 3.87 - 3.74 (m, 8 H), 3.72 - 3.60 (m, 6 H), 3.51 - 3.35 (m, 6 H), 2.78 - 2.63 (m, 2 H), 2.16 - 2.04 (m, 2 H); ESI (m/z) 556 [C₂₃H₄₁NO₁₀S₂ + H]⁺.

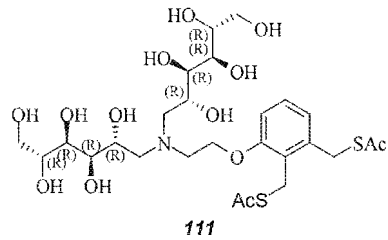
40

【 0372 】

55. S, S' - ((3 - (2 - (ビス ((2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキシル) アミノ) エトキシ) - 1, 2 - フェニレン) ビス (メチレン)) ジエタンチオアートハイドロクロライド (111) の調製

111 は適切な出発物質を使用して上記の手順 23 と同様の方法で調製した。

【化 1 1 8】

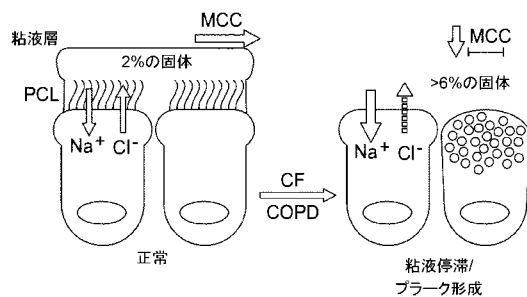


【 0 3 7 3 】

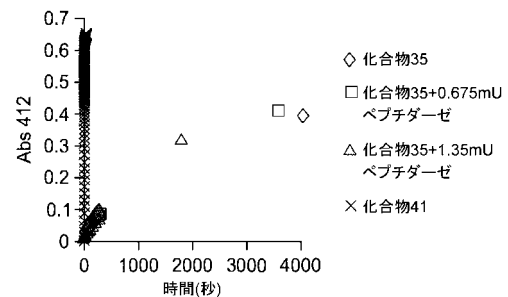
本出願の全体にわたって上記に引用される参考文献はすべて、参照によって本明細書に組み込まれる。前述の説明と参考文献が矛盾する場合、本明細書において提供される説明が優先される。

10

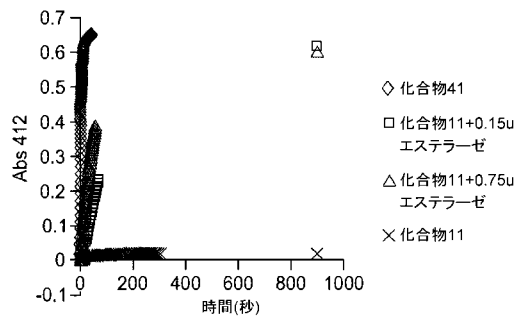
【 図 1 】



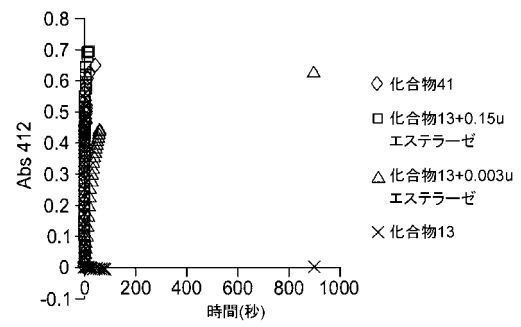
【 図 2 】



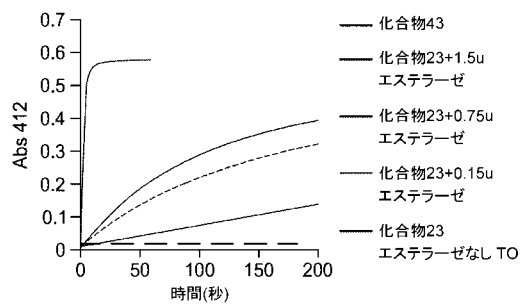
【図 3 A】



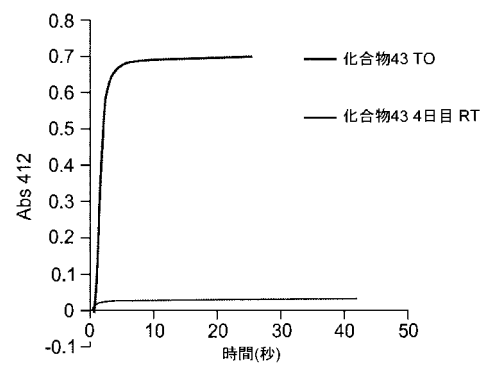
【図 3 B】



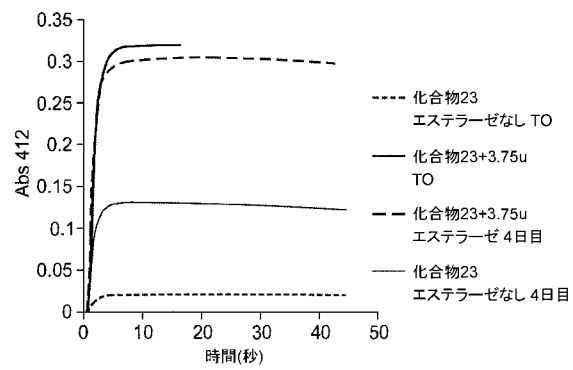
【図 4】



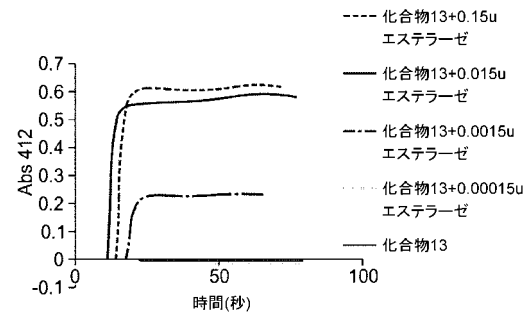
【図 5 A】



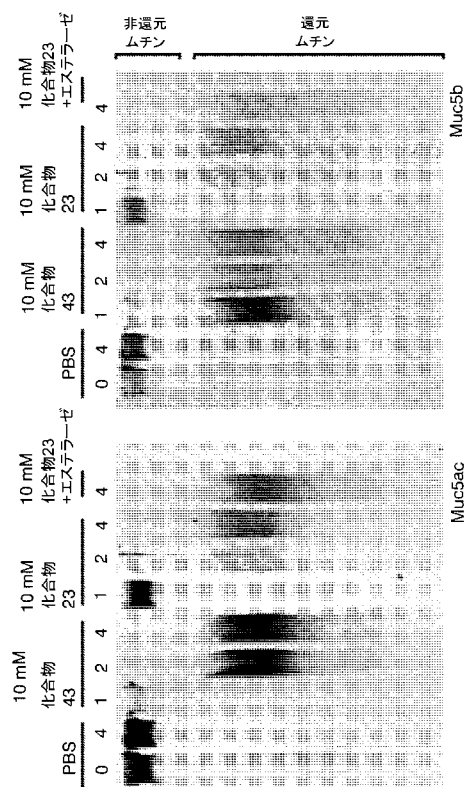
【図 5 B】



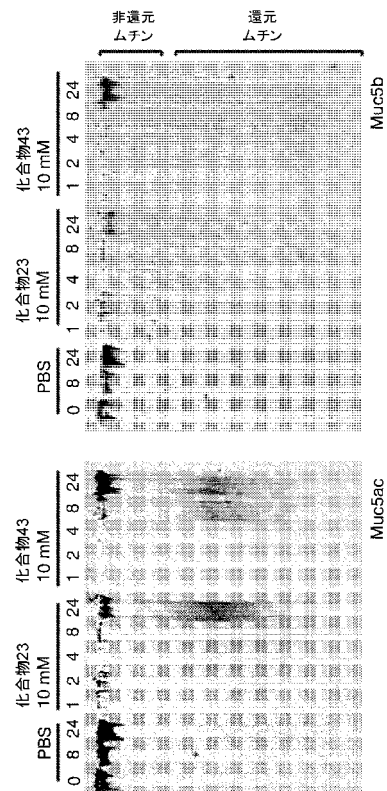
【図 6】



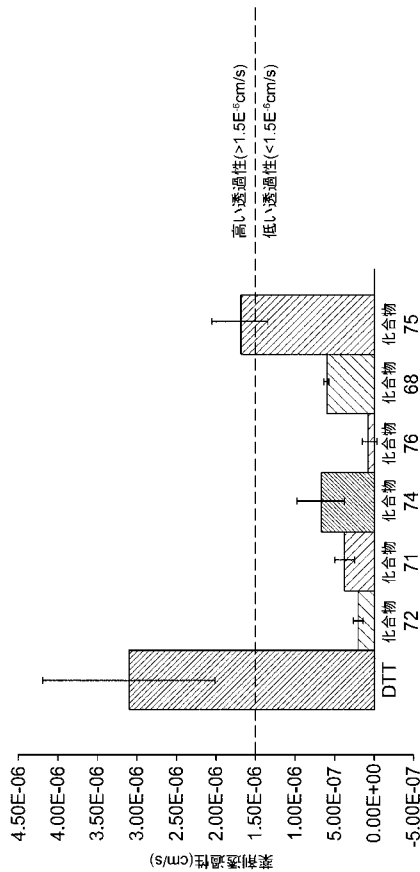
【図 7】



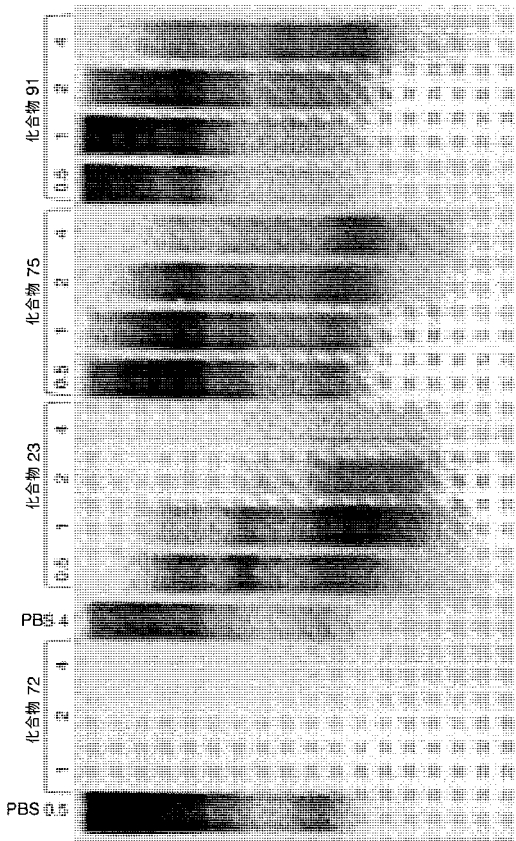
【図 8】



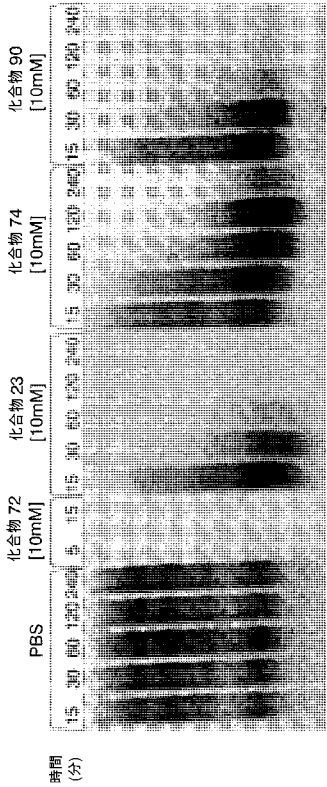
【 図 9 】



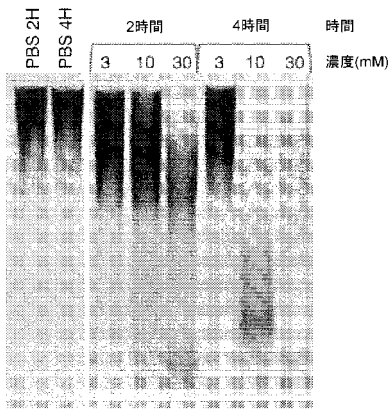
【 図 10 】



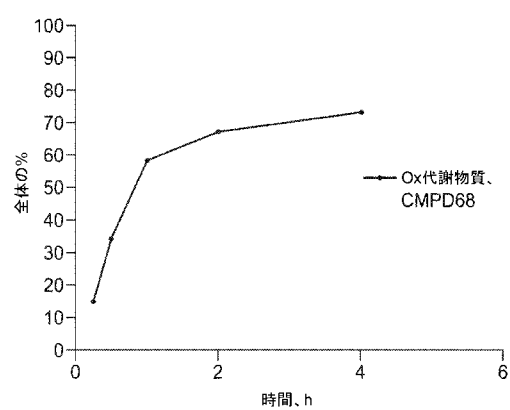
【 図 11 】



【 図 12 】



【 図 1 3 】



【国際調査報告】

PCT/US2016/029729 06.07.2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US16/29729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/145, 33/14; C07C 323/16 (2016.01) CPC - A61K 31/145, 33/14; C07C 323/16 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 31/145, 31/165, 31/27, 33/14, 45/06; C07C 323/16; C07D 241/32 (2016.01) CPC: A61K 31/145, 31/165, 31/27, 33/14, 45/06; C07C 323/16; C07D 241/32 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); Google Scholar; Pubmed; EBSCO; SureChEMBL; Parion Sciences, Johnson, Thelin, dithiol, mucolytic, mucus, preceding, concurrent, following, therapeutic, anthrax, carrier, subject, bronchitis, eye, osmolyte, hypertonic, saline, sodium chloride, aerosol, osmotically active, in need, sulfanylmethyl, phenoxy, carbamimid		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/0056305 A1 (JOHNSON, MR et al) 26 February 2015; abstract; paragraphs [0049], [0313]; claims 2-25	1-26
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 June 2016 (10.06.2016)		Date of mailing of the international search report 06 JUL 2016
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISAAUS, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	4 H 0 0 6	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00		
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02		
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/16		
A 6 1 P	1/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/10		
A 6 1 P	27/14	(2006.01)	A 6 1 P	27/14		
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08		
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P	31/22		
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04		
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00		
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00		
A 6 1 P	39/06	(2006.01)	A 6 1 P	39/06		
C 0 7 D	339/00	(2006.01)	C 0 7 D	339/00		
C 0 7 D	233/64	(2006.01)	C 0 7 D	233/64	1 0 6	
A 6 1 K	31/385	(2006.01)	A 6 1 K	31/385		
A 6 1 K	31/341	(2006.01)	A 6 1 K	31/341		
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26		
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02		
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/12		
A 6 1 K	31/265	(2006.01)	A 6 1 K	31/265		
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)	A 6 1 K	31/4178		
C 0 7 D	307/68	(2006.01)	C 0 7 D	307/68		
A 6 1 K	33/14	(2006.01)	A 6 1 K	33/14		
A 6 1 K	31/047	(2006.01)	A 6 1 K	31/047		
C 0 7 C	327/28	(2006.01)	C 0 7 C	327/28		
C 0 7 C	327/30	(2006.01)	C 0 7 C	327/30		

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

(72) 発明者 ジョンソン, マイケル, ロス

アメリカ合衆国, ノース カロライナ州 2 7 5 1 7, チャペル ヒル, ビケット 5 3 5 2 4

(72) 発明者 テリン, ウィリアム, アール.

アメリカ合衆国, ノース カロライナ州 2 7 5 1 7, チャペル ヒル, ノティー パイン ドライブ 6 8 0 9

F ターム(参考) 4C037 MA01

4C076 AA11 AA24 AA93 AA94 BB01 BB22 BB24 BB25 BB27 BB29

CC10 CC15 CC16 CC18 CC42 DD23 DD38 FF31

4C084 AA19 MA13 MA17 MA31 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60

NA05 ZA331 ZA341 ZA591 ZA612 ZA661 ZA671 ZA721 ZA89 ZB112

ZB13 ZB312 ZB33 ZB35 ZC412

4C086	AA01	AA02	AA03	BA03	BB04	BC38	GA02	GA07	GA16	HA02
	HA24	MA13	MA17	MA31	MA52	MA56	MA57	MA58	MA59	MA60
	NA12	ZA33	ZA34	ZA59	ZA66	ZA67	ZA72	ZA89	ZB13	ZB33
		ZB35								
4C206	AA01	AA02	AA03	CA05	HA10	JA01	JA66	KA01	KA04	KA17
	MA33	MA37	MA51	MA72	MA76	MA77	MA78	MA79	MA80	NA12
	ZA33	ZA34	ZA59	ZA66	ZA67	ZA72	ZA89	ZB13	ZB33	ZB35
4H006	AA01	AA03	AB20	AB25	AB29	TN30	TN50	TN90		