

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5468900号
(P5468900)

(45) 発行日 平成26年4月9日 (2014.4.9)

(24) 登録日 平成26年2月7日 (2014.2.7)

(51) Int.Cl.

F I

CO7D 207/14 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

CO7D 207/14 CSP

A61K 31/40 ZNA

A61P 31/10

A61K 45/00

A61K 9/06

請求項の数 40 (全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-521335 (P2009-521335)	(73) 特許権者	507073918
(86) (22) 出願日	平成19年7月24日 (2007.7.24)		ユセベ ファルマ ソシエテ アノニム
(65) 公表番号	特表2009-544676 (P2009-544676A)		ベルギー国、ペー ー 1070 プリュ
(43) 公表日	平成21年12月17日 (2009.12.17)		ッセル、アレー ド ラ ルシェルシュ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2007/002815		60
(87) 国際公開番号	W02008/012524	(74) 代理人	100068526
(87) 国際公開日	平成20年1月31日 (2008.1.31)		弁理士 田村 恭生
審査請求日	平成22年7月22日 (2010.7.22)	(74) 代理人	100100158
(31) 優先権主張番号	0614678.1		弁理士 鮫島 睦
(32) 優先日	平成18年7月24日 (2006.7.24)	(74) 代理人	100138900
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 新田 昌宏
(31) 優先権主張番号	0614677.3	(74) 代理人	100076521
(32) 優先日	平成18年7月24日 (2006.7.24)		弁理士 坪井 有四郎
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

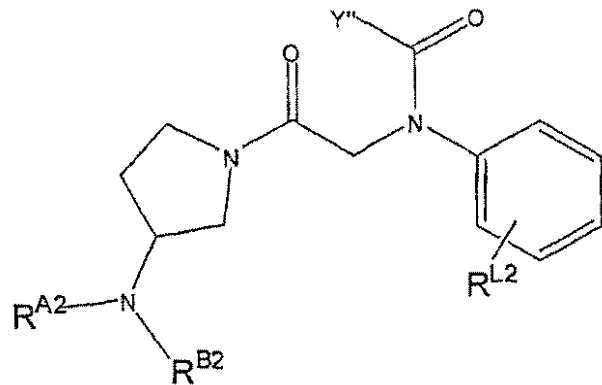
(54) 【発明の名称】 置換されたアニリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式：

【化 10】



[式中、

Y^{'''} は、Ph、-C₁₋₃アルキルPhおよび-CH=CHPhからなる群から選択され、Phは、水素、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、OR^{E2}、NR^{G2}R^{H2}、NR^{G2}COR^{W2}、NR^{G2}SO₂R^{W2}、CONR^{G2}R^{H2}およびSO₂R^{W2}からなる群から独立に選択されるR^{G2}およびR^{D2}で置換されており；

R^{L2} は、水素、ハロゲン、Ph、OPhおよび OC_2H_5 Phからなる群から選択され、Phはハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^{E2} または CO_2R^{E2} で置換されていることもあり；

R^{A2} および R^{B2} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび CO_2R^{F2} から独立に選択され；

R^{E2} は、水素または $C_1 - C_6$ アルキル；

R^{F2} は、 $C_1 - C_6$ アルキル；

R^{G2} および R^{H2} は独立に、水素または $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または一緒になって、 NR^{E2} 、SおよびOから選択される更なる1個のヘテロ原子を含んでいてもよい5または6員環の環を形成し；および

R^{W2} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである」

10

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項2】

Y' が $-CH=CHPh$ であり、Phは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^{E2} 、 $NR^{G2}R^{H2}$ 、 $NR^{G2}COR^{W2}$ 、 $NR^{G2}SO_2R^{W2}$ 、 $CONR^{G2}R^{H2}$ および SO_2R^{W2} からなる群から独立に選択される R^{C2} および R^{D2} で置換されている請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^{C2} および R^{D2} が水素、ハロゲンおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から独立に選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^{A2} は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである請求項1に記載の化合物。

20

【請求項5】

R^{B2} は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R^{L2} は、PhまたはOPhであり、Phはハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^{E2} または CO_2R^{E2} で置換されていることもある請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R^{C2} および R^{D2} はいずれも水素である請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

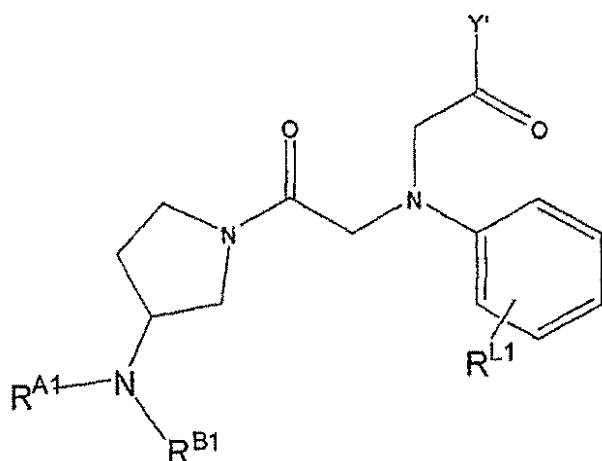
R^{A2} および R^{B2} はいずれも水素である請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

30

次式

【化11】



40

[式中、

Y' は、 OR^{C1} および NHR^{D1} からなる群から選択され；

R^{L1} は、水素、ハロゲン、Ph、OPhおよび OC_2H_5 Phからなる群から選択され、Phはハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^{C1} または CO_2R^{C1} で置換されていることもあり；

50

R^{A1} および R^{B1} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび CO_2R^{W1} から独立に選択され；
 R^{C1} は、水素または $C_1 - C_6$ アルキル；
 R^{D1} は、 CH_2Ph 、 $(CH_2)_2Ph$ または $(CH_2)_2OPh$ であり、 Ph は、 R^{E1} および R^{F1} で置換されており；
 R^{E1} および R^{F1} は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^{C1} 、 $NR^{G1}R^{H1}$ 、 $NR^{G1}COR^{W1}$ 、 $NR^{G1}SO_2R^{W1}$ 、 $CONR^{G1}R^{H1}$ または SO_2R^{W1} からなる群から独立に選択され；
 R^{G1} および R^{H1} は独立に、水素または $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または一緒になって、 NR^{C1} 、 S および O から選択される更なる 1 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 または 6 員環の環を形成し；および
 R^{W1} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである]
 である化合物またはその医薬上許容される塩。

10

【請求項 10】

Y' は $NHCH_2Ph$ (ここで、 Ph は R^{E1} および R^{F1} で置換されており、 R^{E1} および R^{F1} は水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^{C1} 、 $NR^{G1}R^{H1}$ 、 $NR^{G1}COR^{W1}$ 、 $NR^{G1}SO_2R^{W1}$ 、 $CONR^{G1}R^{H1}$ または SO_2R^{W1} からなる群から独立に選択される) である請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^{E1} および R^{F1} は、水素、ハロゲンおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から独立に選択される請求項 9 に記載の化合物。

20

【請求項 12】

R^{A1} は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^{B1} は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^{L1} は、 OPh または OCH_2Ph であり、 Ph は置換されていないかまたはハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルで置換されている請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^{E1} および R^{F1} がそれぞれ水素である請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^{A1} および R^{B1} はいずれも水素である請求項 9 に記載の化合物。

30

【請求項 17】

R^{L1} は、メタ位またはパラ位の OPh または OCH_2Ph であり、 Ph は置換されていないかまたはハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルで置換されている請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 18】

真菌感染の処置のための医薬の製造のための請求項 1 ~ 17 のいずれか記載の化合物の使用。

【請求項 19】

真菌感染が *Candida* または *Aspergillus* により引き起こされる請求項 18 に記載の使用。

40

【請求項 20】

請求項 1 ~ 17 のいずれか記載の化合物および製薬的に許容し得る希釈剤または担体を含有する医薬組成物。

【請求項 21】

該化合物が *C.albicans* 増殖に対して $8 \mu M \sim 55 \mu M$ の IC_{50} を有する請求項 19 記載の使用。

【請求項 22】

該化合物が *A.fumigatus* 増殖に対して $4 \mu M \sim 93 \mu M$ の IC_{50} を有する請求項 19 記載の使用。

50

【請求項 2 3】

該化合物がC.albicansのグルカン生合成に対して $3 \mu\text{M} \sim 34 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する請求項 1 9 記載の使用。

【請求項 2 4】

該化合物がA.fumigatusのグルカン生合成に対して $4 \mu\text{M} \sim 93 \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する請求項 1 9 記載の使用。

【請求項 2 5】

前記医薬が補助的な抗真菌化合物と組み合わせて投与されるものである、請求項 1 8 記載の使用。

【請求項 2 6】

さらなる抗真菌化合物がアニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギン、ナタマイシン、リモシジン、ナイスタチン、アムホテリシン B、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ピフォナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、トリアゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、ポリコナゾール、テルコナゾール、テルピナフィン、アモロルフィン、ナフチフィン、ブテナフィン、シクロピロックスオラミン、5 - フルオロシトシン、ゲンチアナ・バイオレット、ハロプロジン、トルナフテート、またはウンデシレン酸である請求項 2 5 記載の使用。

【請求項 2 7】

前記医薬がさらなる抗真菌化合物とは別の投与経路で投与されるものである、請求項 2 5 の使用。

【請求項 2 8】

真菌感染がブラストミセス症、白癬、コクシジオイドミコーシス、クリプトコッカス症、カンジダ症、モニリア症、皮膚真菌症、皮膚糸状菌症、黄癬、角膜真菌症、フィコミコーシス、スポロトリウム症、またはリノスポリジウム症である、請求項 1 8 記載の使用。

【請求項 2 9】

免疫抑制状態にある患者の処置のための医薬の製造のための請求項 1 ~ 1 7 のいずれか記載の化合物の使用。

【請求項 3 0】

患者が A I D S、癌、重症複合免疫不全症、結核、糖尿病、静脈内薬物乱用、または重度の火傷に冒されている請求項 2 9 記載の使用。

【請求項 3 1】

患者が免疫抑制治療を受けている請求項 2 9 記載の使用。

【請求項 3 2】

慢性的な抗生物質、コルチコステロイド処置、長期間の静脈内カテーテル、または長期間の尿道カテーテルの使用を受けている患者の処置のための医薬の製造のための請求項 1 ~ 1 7 のいずれか記載の化合物の使用。

【請求項 3 3】

前記医薬が免疫抑制剤と組み合わせて投与されるものである請求項 1 8 記載の使用。

【請求項 3 4】

前記医薬が化学療法剤と組み合わせて投与されるものである請求項 1 8 記載の使用。

【請求項 3 5】

前記医薬が抗炎症剤と組み合わせて投与されるものである請求項 1 8 記載の使用。

【請求項 3 6】

前記医薬が抗生物質と組み合わせて投与されるものである請求項 1 8 記載の使用。

【請求項 3 7】

前記医薬が抗 H I V 化合物と組み合わせて投与されるものである請求項 1 8 記載の使用。

【請求項 3 8】

10

20

30

40

50

前記医薬が抗糖尿病薬と組み合わせて投与されるものである請求項18記載の使用。

【請求項39】

前記医薬が経口、局所的、経皮、静脈内、皮下、皮内、筋肉内、鼻内、直腸、経膈、口腔、または舌下投与されるものである、請求項18記載の使用。

【請求項40】

前記医薬がクリーム、軟膏、ペースト、ジェル、スプレー、またはリポソーム調製物として投与されるものである請求項18記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

クロスリファレンス

本願は、それぞれ本明細書の一部を構成する、英国特許出願第0614678.1号（出願日2006年7月24日）；英国特許出願第0614677.3号（2006年6月24日）；英国特許出願第0704645.1号（出願日2007年3月9日）；及び英国特許出願第0704648.5号（出願日2007年3月9日）の35 USC § 119 (a)-(d)に基づく優先権を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

多くの様々な真菌は、害を及ぼすことなく、ヒトを含むすべての動物の皮膚や体内に住み着いている。しかしながら、しばしば免疫系が低下したまたは抑制されたある状況下では日和見真菌感染に陥る。この感染は、表在性または全身的である。水虫、白癬および鵝口瘡等の表在性感染は一般に病原性真菌によって引き起こされる。それらの菌は増殖が遅く、何年も症状が現れることがしばしばであり、一般に十分に耐性が高いまたは処置される。全身性の感染は、原発性および日和見感染真菌によって引き起こされる。それらは、感受性の高い宿主において急速に増殖するため、しばしば診断前の迅速な処置が必要であり、予後不良を伴いやすい。それらは通常入院患者において起こる。

【0003】

生命に関わる真菌感染の発生率は、免疫抑制状態にある人の数（癌、臓器移植およびAIDS患者を含む）の増加に伴い劇的に増加している。結果として、医療システム及びその提供者への金銭的および物的負担（logistic burden）が増大する原因となっている。

【0004】

これまで数多くの様々な標的および代謝経路が、真菌の死滅またはその増殖を阻害するために臨床的に活用されてきた。登場した最も最近のアプローチは、グルカン合成を必要とする微生物を標的とするものである。グルカン、特に1,3-D-グルカンは、幅広く真菌、特にカンジダ菌やアスペルギルス属の菌、の細胞壁の統合に必須である。真菌内のグルカン合成を担う主な酵素活性は1,3-D-グルカン合成酵素である。この活性の阻害は、グルカンの合成を阻止し、それによって細胞壁の統合性に損傷を与え、細胞の破壊につながる。

【0005】

エキノカンジンと称される化合物のクラスは、グルカン合成酵素阻害剤として作用することが知られており、カスポファンギン酢酸塩、ミカファンギンおよびアニデュラファンギンが挙げられる。カスポファンギン酢酸塩の化学構造を以下に示す。他のエキノカンジン化合物は構造が非常に似ている。

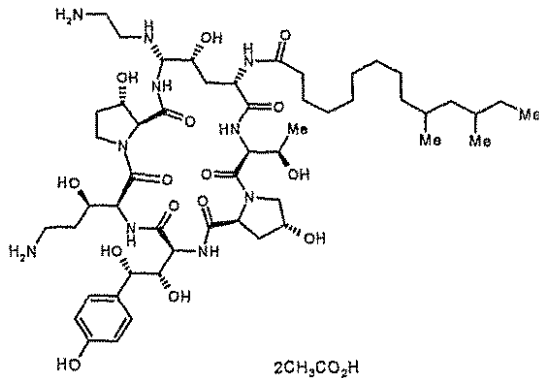
10

20

30

40

【化 1】



10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

エキノカンジンはその抗菌作用においていくつの成功がみられるが、同等のグルカン合成酵素阻害をもたらし、改善された薬物動態特性を有し、製造が容易な比較的小さい有機分子である化合物を提供することが所望される。

【0007】

本発明は、抗真菌剤として有用である化合物を提供する。さらに、本発明は、該抗真菌剤を含有する医薬組成物を提供する。また、本発明は、真菌によって引き起こされる、悪化するまたは誘導若しくは関連する疾患、障害または状態の処置のための該化合物の使用を提供する。

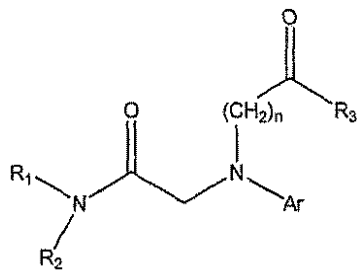
20

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、式 I :

【化 2】



(式 I),

30

[式中、

n は、0、1、または 2；

R₁ および R₂ は、H、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルケニル、(C₁ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) ヘテロアルキル、(C₁ - C₆) ヘテロアルケニル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、(C₃ - C₈) シクロアルケニル、(C₃ - C₈) ヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₈) ヘテロシクロアルケニル、アリール、およびヘテロアリールから独立に選択され、所望により 1 または 2 個の独立に選択された R_x 基で置換されていてもよく；または

40

R₁ および R₂ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基を形成し、所望により 1 または 2 個の独立に選択された R_x 基で置換されていてもよく；

Ar は、フェニル、ナフチル、および単環式または二環式のヘテロアリール基から選択され、所望により 1 または 2 個の独立に選択された R_x 基、またはフェニル、O - フェニル、または OCH₂ - フェニルで置換されていてもよく、該フェニル基はさらに 1 または 2 個の独立に選択された R_x 基で置換されていてもよく；

R₃ は L₁ - L₂ - R₄ (ここで L₁ は、結合、O、NR₁、および S から選択され；L₂ は

50

、(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルケニル、(C₁ - C₆)アルキニル、(C₁ - C₆)ヘテロアルキル、(C₁ - C₆)ヘテロアルケニル、(C₃ - C₈)シクロアルキル、(C₃ - C₈)シクロアルケニル、(C₃ - C₈)ヘテロシクロアルキル、および(C₃ - C₈)ヘテロシクロアルケニルから選択され結合、；およびR₄は、H、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、；所望により1または2個の独立に選択されたR_x基で置換されていてもよく；

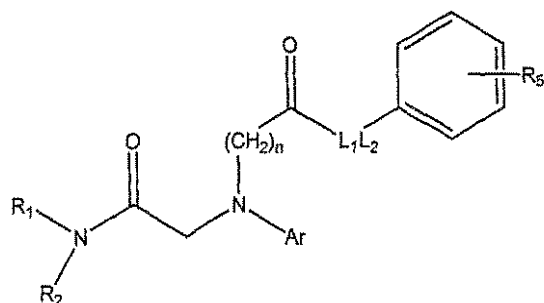
R_xは、L_{s1}L_{s2}R_s(ここで、L_{s1}およびL_{s2}はそれぞれ独立に、結合、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、(C₁ - C₆)アルキル、および-(C₂ - C₆)アルケニルから選択され、R_sは、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式基、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、過ハロアルキル、ペルフルオロアルキル、シリル、およびアミノ(モノ-およびジ-置換アミノ基を含む)、およびその保護された誘導体から選択される)；

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、多形、互変異性体、または異性体；またはその活性な活性代謝物を提供する。

【0009】

本発明は、式II：

【化3】



(式II)

[式中、

n は、0 または 1、

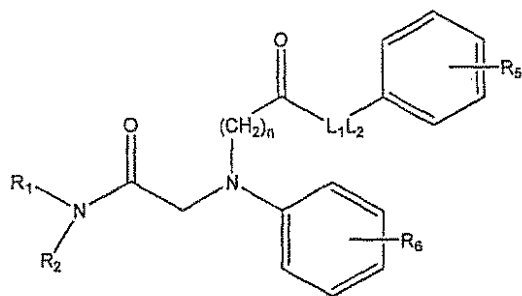
R₅ は、ハロゲン、C₁ - C₆アルキル、ヒドロキシ、-O(C₁ - C₆アルキル)、-NH₂、-NH(C₁ - C₆アルキル)、N(C₁ - C₆アルキル)(C₁ - C₆アルキル)、-(C₁ - C₆ハロアルキル)、-NHCOH、-NHCO(C₁ - C₆アルキル)、-N(C₁ - C₆アルキル)COH、-N(C₁ - C₆アルキル)CO(C₁ - C₆アルキル)、-NHSO₂H、-NHSO₂(C₁ - C₆アルキル)、-N(C₁ - C₆アルキル)SO₂H、-N(C₁ - C₆アルキル)SO₂(C₁ - C₆アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁ - C₆アルキル)、-CON(C₁ - C₆アルキル)₂、およびSO₂(C₁ - C₆アルキル)から選択される]

で示される化合物または医薬上許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、多形、互変異性体または異性体を提供する。

【0010】

本発明は、式III：

【化 4】



(式 III),

10

[式中、

n は、0 または 1 ;

R₅ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシ、- O (C₁ - C₆ アルキル)、- NH₂、- NH (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) (C₁ - C₆ アルキル)、- (C₁ - C₆ ハロアルキル)、- NHCOH、- NHCO (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) COH、- N (C₁ - C₆ アルキル) CO (C₁ - C₆ アルキル)、- NHSO₂H、- NHSO₂ (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) SO₂H、- N (C₁ - C₆ アルキル) SO₂ (C₁ - C₆ アルキル)、- CONH₂、- CONH (C₁ - C₆ アルキル)、- CON (C₁ - C₆ アルキル)₂、および SO₂ (C₁ - C₆ アルキル) から選択され ; および

20

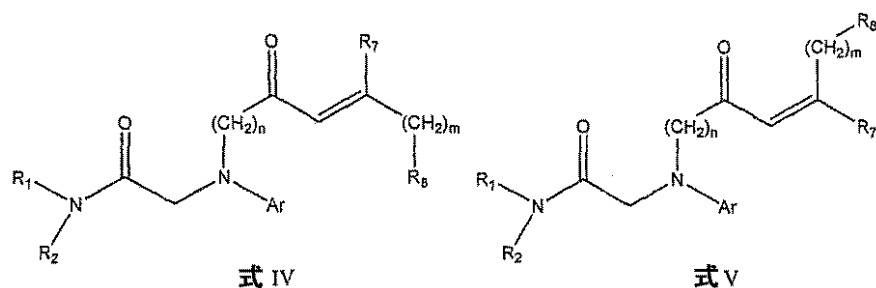
R₆ は、水素、ハロゲンおよびハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシ、- O (C₁ - C₆ アルキル)、- CO₂H、または - CO₂ (C₁ - C₆ アルキル) で置換されていることもある C₁ - C₆ アルキル、フェニル、- O - フェニル、または - O - ベンジル基から選択される]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、多形、互変異性体または異性体を提供する。

【0011】

本発明は、式 I V または V :

【化 5】



式 IV

式 V

30

[式中、

R₇ は水素、ハロゲン、または C₁ - C₆ アルキル ; および

R₈ はハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシ、- O (C₁ - C₆ アルキル)、- NH₂、- NH (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) (C₁ - C₆ アルキル)、- (C₁ - C₆ ハロアルキル)、- NHCOH、- NHCO (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) COH、- N (C₁ - C₆ アルキル) CO (C₁ - C₆ アルキル)、- NHSO₂H、- NHSO₂ (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) SO₂H、- N (C₁ - C₆ アルキル) SO₂ (C₁ - C₆ アルキル)、- CONH₂、- CONH (C₁ - C₆ アルキル)、- CON (C₁ - C₆ アルキル)₂、および SO₂ (C₁ - C₆ アルキル) から独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていることもあるフェニル基]

40

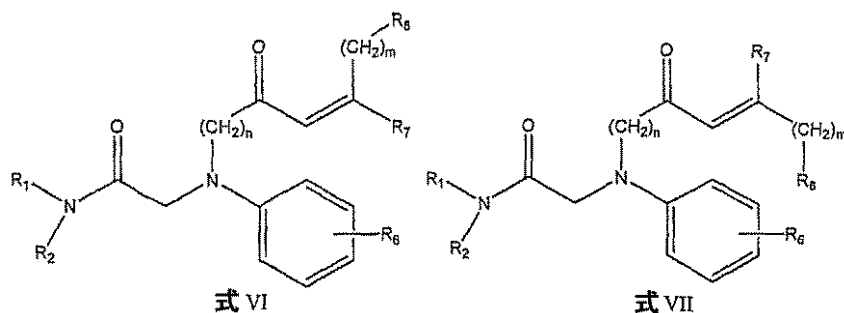
で示される化合物またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、多形、互変異性体、または異性体を提供する。

【0012】

50

本発明は、式VIまたは式VII:

【化6】



10

[式中、

R_6 は、水素、ハロゲンおよびハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $-O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、または $-CO_2(C_1 - C_6$ アルキル)で置換されていることもある $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、または $-O$ -ベンジル基から選択され；

R_7 は水素、ハロゲン、または $C_1 - C_6$ アルキル；および

R_8 はハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $-O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル)($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-(C_1 - C_6$ ハロアルキル)、 $-NHCOH$ 、 $-NHCO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) COH 、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $CO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH$
 SO_2H 、 $-NH SO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) SO_2H 、 $-N$
 $(C_1 - C_6$ アルキル) $SO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-CON(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、および $SO_2(C_1 - C_6$ アルキル)から
 独立に選択される1または2個の基で置換されていることもあるフェニル基]

20

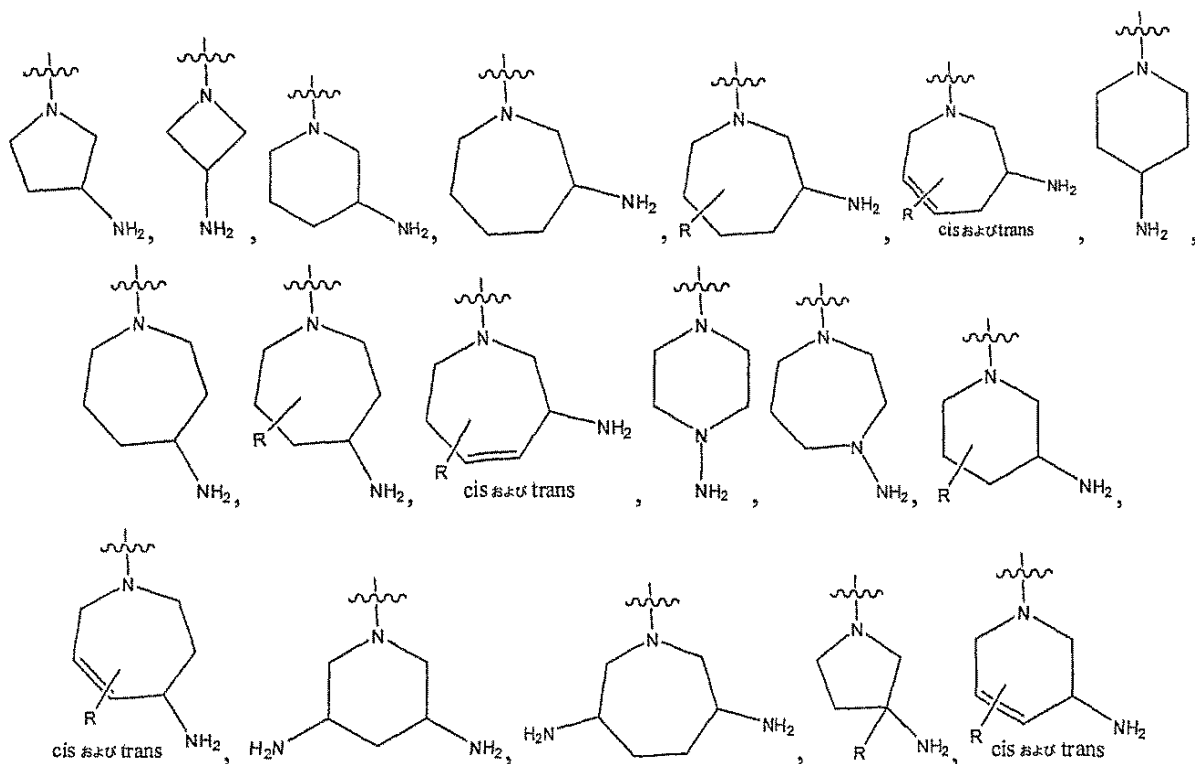
で示される化合物またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、多形、互変異性体、または異性体を提供する。

【0013】

いくつかの態様において、 R_1 および R_2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に
 なって、以下：

30

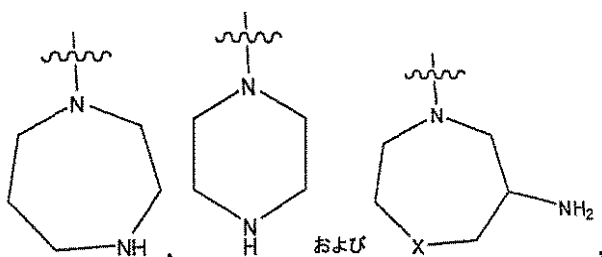
【化 7】



10

20

【化 8】



30

[式中、

NH_2 基はそれぞれ置換されていることもある $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル基；

X は O 、 NR または SO_2 、および

R はそれぞれ独立にハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1 - \text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル、および $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ヘテロアルキルから選択される]

から選択されるヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0014】

いくつかの態様において、 R は独立に水素および $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルから選択される。

40

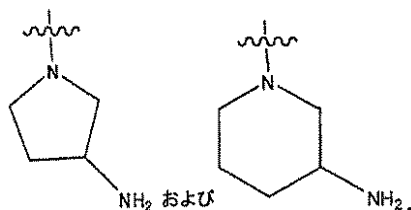
【0015】

いくつかの態様において、少なくとも1つの NH_2 基は置換されていない。別の態様では、それぞれの NH_2 基は置換されていない。

【0016】

いくつかの態様において、 R_1 および R_2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、以下：

【化 9】



から選択されるヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0017】

いくつかの態様において、Arは、フェニル、ピリジルまたはピリミジル基である。いくつかの態様において、Arは、ハロゲンおよびC₁-C₆アルキル、フェニル、-O-フェニル、または-O-ベンジル基（ハロゲン、C₁-C₆アルキル、ヒドロキシ、-O(C₁-C₆アルキル)、-CO₂H、または-CO₂(C₁-C₆アルキル)で置換されていることもある）から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていることもある、フェニル、ピリジルまたはピリミジル基である。いくつかの態様において、Arは、ハロゲンおよびC₁-C₆アルキル、フェニル、-O-フェニル、または-O-ベンジル基（ハロゲン、C₁-C₆アルキル、ヒドロキシ、-O(C₁-C₆アルキル)、-CO₂H、または-CO₂(C₁-C₆アルキル)から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていることもあるで置換されていることもある）フェニル基である。

【0018】

いくつかの態様において、R₁は 水素、-NH₂、-OH、-SH、-N(C₁-C₃ アルキル)₂、-NH(C₁-C₃ アルキル)、-NCO₂(C₁-C₃ アルキル)、-NCO₂H、-NCONH₂である。

【0019】

いくつかの態様において、R₂は 水素、ハロゲン、またはから選択される基 フェニル、O-フェニル、およびO-CH₂-フェニル、で置換されていることもあるハロゲン C₁-C₆ アルキル、-OH、-COOH、-COO(C₁-C₆ アルキル)。いくつかの態様において、R₂は 水素。

【0020】

いくつかの態様において、R₄は、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、ヒドロキシ、-O(C₁-C₆アルキル)、-NH₂、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、-(C₁-C₆ハロアルキル)、-NHCOH、-NHCO(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)COH、-N(C₁-C₆アルキル)CO(C₁-C₆アルキル)、-NH₂SO₂H、-NH₂SO₂(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)SO₂H、-N(C₁-C₆アルキル)SO₂(C₁-C₆アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁-C₆アルキル)、-CON(C₁-C₆アルキル)₂、およびSO₂(C₁-C₆アルキル)から独立に選択される1または2個の基で置換されていることもある、フェニル基である。

【0021】

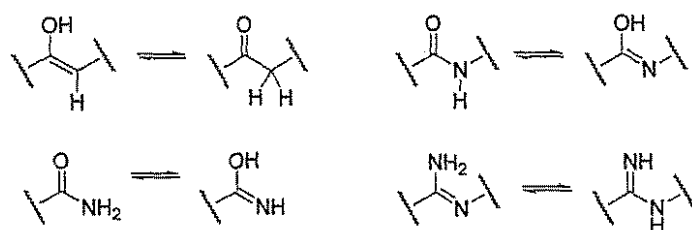
式Iで示される化合物（表に示した化合物を含め、本明細書に具体的にまた一般的に記載のいずれかの化合物を包含するがこれに限定されない）は、1以上の立体中心を有し得、それぞれの立体中心はRまたはS配位あるいはその組合せであってよい。同様に、本明細書に記載の化合物は1以上の二重結合を有していてもよく、それぞれがE（トランス）またはZ（シス）配置、またはその組合せであってよい。特定のある特定の立体異性体、位置異性体、ジアステレオマー、エナンチオマーまたはエピマーは、可能な立体異性体、位置異性体、ジアステレオマー、エナンチオマーまたはエピマーおよびそれらの混合物のすべてを包含するものと理解される。このように、本明細書に記載の化合物としては、個々の立体異性、位置異性、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマー形態ならびにそれらの対応する混合物のすべてが包含される。本明細書に記載の化合物としては、立体異性、位置異性、ジアステレオマー、エナンチオマーおよびエピマー形態の、あらゆる比率のラセミ混合物が包含される。特定の立体中心を変換するまたは不変のままにする、および立体異性体の混合物またはラセミ混合物を分割するための技術は、当分野において

よく知られており、具体的な状況に応じて適当な方法を選択することは十分に当業者の能力の範囲内である。例えば、Furniss et al. (eds.), VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5. sup. TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; and Heller, Ace. Chem. Res. 1990, 23, 128を参照。

【0022】

式Iで示される化合物(表に示した化合物を含め、本明細書に具体的にまた一般的に記載のいずれかの化合物を包含するがこれに限定されない)は互変異性体として存在してもよい。互変異性体は、水素原子の移動により隣接する単結合と二重結合の切り替えが付随して起こる相互交換形態の化合物である。互変異性である場合、溶液中では、互変異性体の化学平衡が存在する。互変異性体の実際の比率は、温度、溶媒、pH等のいくつかのファクターに依存する。互変異性の対のいくつかの例としては以下のものが挙げられる：

【化10】



【0023】

いくつかの態様において、式Iで示される化合物(表に示した化合物を含め、本明細書に具体的にまた一般的に記載のいずれかの化合物を包含するがこれに限定されない)は、それらが真菌を死滅させるおよび/または増殖を阻害することを意味する抗真菌剤として有用である。したがって、本明細書に記載の化合物は、医薬として使用することができ、特に抗真菌剤として有用である。本明細書に記載の化合物は、それらの活性が - 1,3 - D - グルカンの合成の阻害に派生するものであると考えられる。本化合物は、エキノカンジンファミリーに属する化合物のような、既知のグルカン合成酵素阻害剤に対して利点を有する。例えば、従来の阻害剤は、弱い薬物動態特性によりその用途が限定された修飾された天然産物である。対照的に、本明細書に記載の化合物は - 1,3- グルカン合成酵素の阻害剤であり、これらは標準的な化学反応により容易に合成され、経口バイオアベイラビリティと相性の良く薬物としての特性がより高い。本明細書に記載の化合物は、幅広く真菌、特にカンジダ菌 (*Candida albicans*) や *Aspergillus* 属の菌 (*Aspergillus fumigatus*) に対して活性である。

【0024】

第二の態様は、治療用途のための本明細書に記載の第一の態様に記載の化合物である。

【0025】

本明細書に記載の第三の態様は、本明細書に記載の第一の態様に記載の化合物および製薬的に許容し得る希釈剤または担体を含む医薬組成物である。

【0026】

本明細書に記載の第四の態様は、真菌感染の処置のための医薬の製造のための、本明細書に記載の第一の態様に記載の化合物の使用である。

【0027】

第五の態様は、有効量の本明細書に記載の第一の態様に記載の化合物をそのような処置を必要とする患者に投与することを含んでなる、真菌感染の処置のための方法である。

【0028】

上記の態様のいずれかにおいて、更なる態様は、有効量の化合物の単独投与を含んでなり、(i) 化合物を一回投与する；(ii) 化合物を1日のうちの複数回に分けて哺乳類

10

20

30

40

50

に投与する；(i i i) 連続 (continually) 投与する；または (i v) 継続的に (continuously) 投与する、更なる態様を含む。

【 0 0 2 9 】

上記の態様のいずれかにおいて、更なる態様は、有効量の化合物の複数の投与を含んでなり、(i) 化合物を単独用量で投与する；(i i) 複数回投与の間隔が6時間である；(i i i) 化合物を8時間毎に哺乳類に投与する、更なる態様を含む。更なる別の態様では、本方法は、化合物の投与を一次的に停止するまたは投与する化合物の用量を一時的に減らす休薬期間を含んでなり、休薬期間の終了時点で、化合物の投与を再開する。休薬期間の長さは、2日間から1年間の間で変えることができる。

【 0 0 3 0 】

本発明は、真菌感染の処置のための医薬の製造のための式 I で示される化合物を使用する方法を提供する。いくつかの態様において、真菌感染は、カンジダ菌または *Aspergillus* 属の菌により引き起こされる。

【 0 0 3 1 】

本発明は、式 I で示される化合物および製薬的に許容し得る希釈剤または担体を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 3 2 】

本発明は、治療上有効量の式 I の化合物を含む組成物を患者に投与することを含んでなる、真菌感染の危険性のあるまたは真菌感染にかかっている患者を処置するための方法を提供する。いくつかの態様において、式 I の化合物は *C.albicans* の増殖に対する IC_{50} が約 $8 \mu M$ ~ 約 $55 \mu M$ である。いくつかの態様において、*A.fumigatus* の増殖に対する本化合物の IC_{50} は約 $4 \mu M$ ~ 約 $93 \mu M$ である。いくつかの態様において、*C.albicans* におけるグルカンの生合成に対する本化合物の IC_{50} は、約 $3 \mu M$ ~ 約 $34 \mu M$ である。いくつかの態様において、*A.fumigatus* におけるグルカンの生合成に対する本化合物の IC_{50} は約 $4 \mu M$ ~ 約 $93 \mu M$ である。

【 0 0 3 3 】

本発明は、治療上有効量のさらなる抗真菌化合物を投与する方法を提供する。いくつかの態様において、この更なる抗真菌化合物は、アニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギン、ナタマイシン、リモシジン、ナイスタチン、アムホテリシン B、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ピフォナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、トリアゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ボサコナゾール、ポリコナゾール、テルコナゾール、テルピナフィン、アモロルフィン、ナフチフィン、ブテナフィン、シクロピロックスオラミン、5 - フルオロシトシン、ゲンチアナ・バイオレット、ハロプロジン、トルナフテート、またはウンデシレン酸である。

【 0 0 3 4 】

いくつかの態様において、本化合物およびさらなる抗真菌化合物は、別々の投与経路を介して投与する。

【 0 0 3 5 】

いくつかの態様において、患者は、ブラストミセス症、白癬、コクシジオイドミコーシス、クリプトコッカス症、カンジダ症、モニリア症、皮膚真菌症、皮膚糸状菌症、黄癬、角膜真菌症、フィコミコーシス、スポロトリウム症、またはリノスポリジウム症にかかっていると診断される。

【 0 0 3 6 】

いくつかの態様において、患者は、免疫抑制状態にある。いくつかの態様において、患者は、AIDS、癌、重症複合免疫不全症、結核、糖尿病、静脈内薬物乱用、または重度の火傷を負っている。いくつかの態様において、患者は、免疫抑制治療を受けている。

【 0 0 3 7 】

いくつかの態様において、患者は、慢性的な抗生物質治療、慢性的なコルチコステロイ

10

20

30

40

50

ド治療を受けている、静脈カテーテルを長期間使用している、または尿道カテーテルを長期間使用している。

【 0 0 3 8 】

いくつかの態様において、本方法は、さらに患者に治療上有効量の免疫抑制剤を含有する組成物を投与することを含んでなる。いくつかの態様において、本方法は化学療法剤をさらに投与することを含んでなる。いくつかの態様において、本方法は抗炎症剤をさらに投与することを含んでなる。いくつかの態様において、本方法は抗生物質をさらに投与することを含んでなる。いくつかの態様において、本方法は抗HIV化合物をさらに投与することを含んでなる。いくつかの態様において、本方法は抗糖尿病薬をさらに投与することを含んでなる。

10

【 0 0 3 9 】

いくつかの態様において、投与は、経口、局所、経皮、静脈内、皮下、皮内、筋肉内、鼻内、直腸、経膈、口腔、または舌下投与である。いくつかの態様において、組成物はクリーム、軟膏、ペースト、ジェル、スプレー、またはリポソーム調製物として投与する。

【 0 0 4 0 】

本明細書に記載の新規の特徴は、特に特許請求の範囲について記載される。本明細書に記載の原理が利用される例示的態様を記載する以下の詳細な説明と図面を参照することにより、本発明の特徴及び利点はより理解される。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 1 】

20

【図1】図1は、Candida Albicans CAF2-1株における - 1, 3 - D - グルカンへのグルコース取込の阻害を示す。OGT 4154は、Candida Albicansにおける - 1, 3 - D - グルカン合成を選択的に阻害している。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 4 2 】

本発明の好ましい態様を示し、本明細書に記載するが、そのような態様は、単なる例示を目的として記載されていることは当業者には自明である。

【 0 0 4 3 】

今や、当業者は、本発明から逸脱することなく、様々なバリエーション、変更および置換を想到する。本明細書に記載の態様の様々な変法を本発明を実施するにあたり用いることができることは理解される。請求項は本発明の範囲を定義し、これら請求項の範囲内の方法および構造およびその等価物がそれによって保護されると意図される。

30

【 0 0 4 4 】

本明細書において用いられるセクション見出しは、編成上のものであり、記載される主題の限定を意図するものではない。

【 0 0 4 5 】

特定の化学用語

他に特に定義しない限り、本明細書中に使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明の属する技術分野の通常の技術を有する者により、通常理解されるのと同様の意味を有する。本明細書中の用語について複数の定義がある場合は、この章のものが優先する。参照が、URLまたは他のかかる識別子もしくはアドレスからなる場合、かかる識別子の変更可能であって、かつインターネット上の特定の情報が出現しては消え得るが、同等の情報はインターネットまたは他の適当な参照源からを検索することにより見出すことができる。その参照は、かかる情報の利用可能性および一般的周知性の証拠となる。

40

【 0 0 4 6 】

標準的な化学用語の定義は、Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New Yorkを含む参考資料に見つけることができる。特に示さない限り、当分野の技術の範囲内の質量分析、NMR、HPLC、IRおよびUV/VIS分光法および薬理学の慣用法を用

50

いる。特別に定義しない限り、本明細書に記載の分析化学、合成有機化学および医学および薬科学の実験手法および技術の関連で用いる命名法は当分野において知られている。化学的合成、化学的分析、医薬の調製、製剤化およびデリバリーならびに患者の処置について標準的な技術を用いることができる。例えば、製造元の取扱説明書を用いてまたは当業者に一般に認識されているようにあるいは本明細書に記載されているように、反応および精製技術を用いて実施することができる。通常、上記の技術および手順は、当分野においてよく知られている慣用的法を用いて、および本明細書を通じて引用されたおよび議論された様々な一般的なおよびより具体的な参考資料に記載されているように、実施することができる。本明細書を通じて、基およびその置換基は、安定な部分および化合物を生じるように当業者が選択することができる。

10

【0047】

置換基が慣用の化学式で特定される場合、すなわち、左から右へ記載されている場合、それらの構造が右から左へ書かれたものもそれらと同じものとして包含される。例えば、 $-CH_2O-$ は $-OCH_2-$ と同じである。

【0048】

特に示さない限り、一般的な化学用語（例えば、「アルキル」、「アミン」、「アリール」）はそれらの場合により置換されたものも同等である。例えば、本明細書において用いられる「アルキル」は、場合により置換されたアルキルを包含する。

【0049】

本明細書において用いられる用語「部分」、「化学的部分」、「基」および「化学基」は、分子の特定のセグメントまたは官能基を意味する。化学的部分はしばしば、分子内に埋め込まれたまたは分子に付加された化学的実体であると認識される。

20

【0050】

用語「結合」または「単結合」は、その結合によって連結した原子が大きな構造の一部であるとした場合、2個の原子間または2つの部分の間の化学結合を意味する。

【0051】

用語「場合により」は、その次に所望である事象またはそうであってもそうでなくてもよい状況を意味し、この記載はその事象または状況が生じる場合とそうでない場合を包含する。例えば、「場合により置換されたアルキル」は、以下に定義するように「アルキル」または「置換されたアルキル」のいずれかを意味する。さらに、場合により置換された基は、置換されていない（例えば、 $-CH_2CH_3$ ）、完全に置換された（例えば、 $-CF_2CF_3$ ）、モノ置換された（例えば、 $-CH_2CH_2F$ ）、または完全置換とモノ置換の間の任意のレベル（例えば、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CFHCHF_2$ 等）で置換されていてもよい。当業者は、1以上の置換基を含む任意の基について、そのような基が、立体的に非現実的なおよび/または合成不可能な置換又は置換パターン（例えば、置換されたアルキルが場合により置換されたシクロアルキル基を包含し、そしてそれが場合により置換されたアルキル基を包含すると定義され、それが可能な限り際限なく続く）を導入することを意図するものではないということは理解している。

30

【0052】

したがって、記載した任意の置換基は、一般に最大の分子量が約1000ダルトン、より典型的には約500ダルトンまで（巨大分子の置換基（例えば、ポリペプチド、ポリサッカライド、ポリエチレングリコール、DNA、RNA等）が明白に意図される場合を除く）であると理解される。

40

【0053】

本明細書において用いられるように、 $C_1 - C_x$ は、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 \dots 、 $C_1 - C_x$ を包含する。単なる例示として、「 $C_1 - C_4$ 」で示される基は、その基において1~4個の炭素原子（即ち、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子または4個の炭素原子）が存在することを意味し、 $C_1 - C_2$ および $C_1 - C_3$ の範囲も同様である。したがって、単なる例示として、「 $C_1 - C_4$ アルキル」は1~4個の炭素原子がアルキル基に存在することを意味する。即ち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピ

50

ル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、および*t*-ブチルから選択される。本明細書に記載する場合、「1～10」等の数の範囲は、その範囲における各整数を意味する：例えば、「1～10個の炭素原子」とは、その基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、6個の炭素原子、7個の炭素原子、8個の炭素原子、9個の炭素原子、または10個の炭素原子を有しうることを意味する。

【0054】

本明細書において用いられる用語「炭化水素」は、単独でまたは組み合わせて炭素と水素原子のみを含む化合物または化学基を意味する。

【0055】

本明細書において用いられる用語「ヘテロ原子」または「ヘテロ」は、単独でまたは組み合わせて、炭素または水素以外の原子を意味する。ヘテロ原子は、酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、セレンおよび錫から独立に選択し得るがこれらの原子に限定されない。2またはそれ以上のヘテロ原子が存在する態様においては、2またはそれ以上のヘテロ原子は、それぞれが互いに同じでもよく、または2またはそれ以上のヘテロ原子のいくつかまたは全部がそれぞれ他と異なってもよい。

【0056】

本明細書において用いられる用語「アルキル」は、単独でまたは組み合わせて、1～約10個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子を有する、場合により置換された直鎖、または場合により置換された分岐鎖の飽和炭化水素1価の基を意味する。例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-アミールおよびヘキシル、および長鎖アルキル基（ヘプチル、オクチルなど）が挙げられるがこれに限定されない。本明細書の定義は、数の範囲が指定されていない用語「アルキル」も包含するが、本明細書に記載する場合は、「 C_1-C_6 アルキル」または「 C_{1-6} アルキル」等の数の範囲は、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子または6個の炭素原子からなっていることを意味する。

【0057】

本明細書において用いられる用語「アルケニル」は、単独でまたは組み合わせて、1以上の炭素-炭素二重結合を有し、2～約10個の炭素原子、より好ましくは2～約6個の炭素原子を有する、場合により置換された直鎖、または場合により置換された分岐鎖の炭化水素1価の基を意味する。この基は、二重結合について*cis*または*trans*立体配座であってよく、両異性体を包含するものと理解される。例としては、エテニル（ $-CH=CH_2$ ）、プロペニル（ $-CH_2CH=CH_2$ ）、イソプロペニル [$-C(CH_3)=CH_2$]、ブテニル、1,3-ブタジエニルなどが挙げられるがこれに限定されない。この定義は、数の範囲が指定されていない用語「アルケニル」についてもカバーするが、本明細書では、「 C_2-C_6 アルケニル」または「 C_{2-6} アルケニル」等の数の範囲は、そのアルケニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子または6個の炭素原子からなることを意味する。

【0058】

本明細書において用いられる用語「アルキニル」は、単独でまたは組み合わせて、1以上の炭素-炭素三重結合を有し、2～約10個の炭素原子、より好ましくは2～約6個の炭素原子を有する、場合により置換された直鎖、または場合により置換された分岐鎖の炭化水素1価の基を意味する。例としては、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、1,3-ブタジニルなどが挙げられるがこれに限定されない。この定義は、数の範囲が指定

10

20

30

40

50

されていない用語「アルキニル」も包含されるが、本明細書では、「 $C_2 - C_6$ アルキニル」または「 C_{2-6} アルキニル」等の数の範囲は、そのアルキニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子または6個の炭素原子からなることを意味する。

【0059】

本明細書において用いられる用語「脂肪族」は、単独でまたは組み合わせて、置換されていてもよい、直鎖または分岐鎖の、非環式の、飽和の、部分的に不飽和のまたは完全に不飽和の非芳香族炭化水素を意味する。したがって、この用語は、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基を包含する。

【0060】

用語「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」および「ヘテロアルキニル」は、単独でまたは組み合わせて、それぞれ、基本骨格の鎖の炭素原子の1以上が（および所望により、付随する任意の水素原子）が、それぞれヘテロ原子（即ち、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン、錫またはそれらの組合せ等の炭素以外の原子が挙げられるがこれに限定されない）またはヘテロ原子基（ $-O-O-$ 、 $-S-S-$ 、 $-O-S-$ 、 $-S-O-$ 、 $=N-N=$ 、 $-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-P(O)_2-$ 、 $-O-P(O)_2-$ 、 $-P(O)_2-O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SnH_2-$ などが挙げられるがこれに限定されない）で置換されている、上記の場合により置換されたアルキル、アルケニルおよびアルキニル構造を意味する。

【0061】

本明細書において用いられる用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルキニル」は、単独でまたは組み合わせて、1以上の水素原子がフッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、またはそれらの組合せにより置換された、場合により置換された、前記と同意義の、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基をそれぞれ意味する。ある態様では、2またはそれ以上の水素原子は、互いに同じハロゲン原子で置き換わっていてもよい（例えばジフルオロメチル）；他の態様では、2またはそれ以上の水素原子はいずれも互いに異なるハロゲン原子で置き換わっていてもよい（例えば1-クロロ-1-フルオロ-1-ヨードエチル）。ハロアルキル基の非限定的な例としては、フルオロメチルおよびブロモエチルが挙げられる。ハロアルケニル基の非限定的な例としてはブロモエチニルが挙げられる。ハロアルキニル基の非限定的な例としてはクロロエチニルが挙げられる。

【0062】

本明細書において用いられる用語「サイクル」、「環状」、「環」および「 \sim 員環」は、単独でまたは組み合わせて、任意の共有結合の閉じた構造を意味し、本明細書に記載の、脂環式基複素環式、芳香族、ヘテロ芳香族および縮合多環または非縮合環の環系を包含する。環は置換されていてもよい。環が縮合環系の一部を構成してもよい。用語「 \sim 員」は、環を構成する骨格原子の数を指定する意味で用いる。したがって、例えば、シクロヘキサン、ピリジン、ピランおよびピリジンは、6員環であり、シクロペンタン、ピロール、テトラヒドロフランおよびチオフェンは5員環である。

【0063】

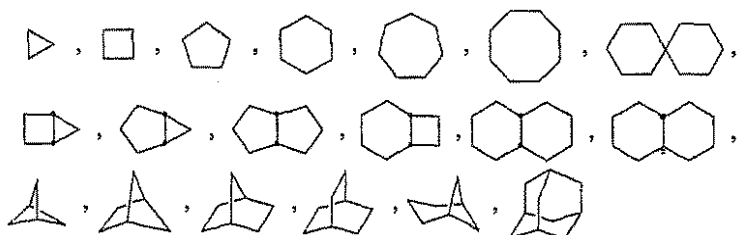
本明細書において用いられる用語「縮合」は、単独でまたは組み合わせて、2またはそれ以上の環が1以上の結合を共有している環構造を意味する。

【0064】

本明細書において用いられる用語「シクロアルキル」は、単独でまたは組み合わせて、置換基として環でない炭素原子をさらに含むことができるが（例えばメチルシクロプロピル）3～約15個の環の炭素原子または3～約10個の環の炭素原子を含む、飽和の、置換されていてもよい一価の炭化水素環基を意味する。本明細書では、「 $C_3 - C_6$ シクロアルキル」または「 C_{3-6} シクロアルキル」等の数の範囲は、そのシクロアルキル基が3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子または6個の炭素原子からなり得る、即ちシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘプチルであることを意味するが、この定義は数の範囲を指定しない用語「シクロアルキル」の出現も包含する。こ

の用語には、縮合、非縮合、架橋およびスピロ基が含まれる。縮合シクロアルキルは、2～4個の縮合環を含んでいてもよく、結合する環がシクロアルキル環であり、および他の個々の環は脂環式基、複素環、芳香族、ヘテロ芳香族またはそれらの任意の組み合わせであってよい。例としてはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、デカリニル、およびビシクロ[2.2.1]ヘプチルおよびアダマンチル環系が挙げられるがこれに限定されない。例としては以下の部分が挙げられるがこれに限定されない

【化11】



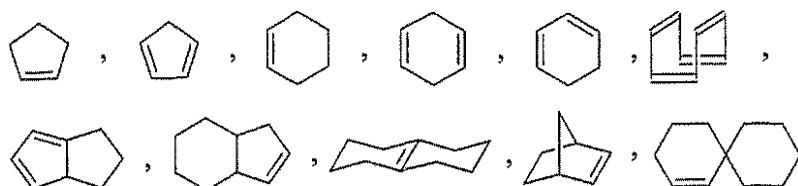
10

【0065】

本明細書において用いられる用語「シクロアルケニル」は、単独でまたは組み合わせて、1以上の炭素-炭素二重結合と、3～約20個の環の炭素原子、3～約12個の環の炭素原子、または3～約10個の環の炭素原子を有する、場合により置換された、一価の非芳香族炭化水素環基を意味する。この用語は、縮合、非縮合、架橋およびスピロ基を包含する。縮合シクロアルケニルは、2～4個の縮合環を含んでいてもよく、結合する環がシクロアルキル環であり、および他の個々の環は脂環式基、複素環、芳香族、ヘテロ芳香族またはそれらの任意の組み合わせであってよい。縮合環系は、炭素-炭素単結合または炭素-炭素二重結合をはさんで縮合していてもよい。シクロアルケニルの例としてはシクロヘキセニル、シクロペンタジエニルおよびビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン環系が挙げられるがこれに限定されない。例としては以下の部分が挙げられるがこれに限定されない。

20

【化12】



30

【0066】

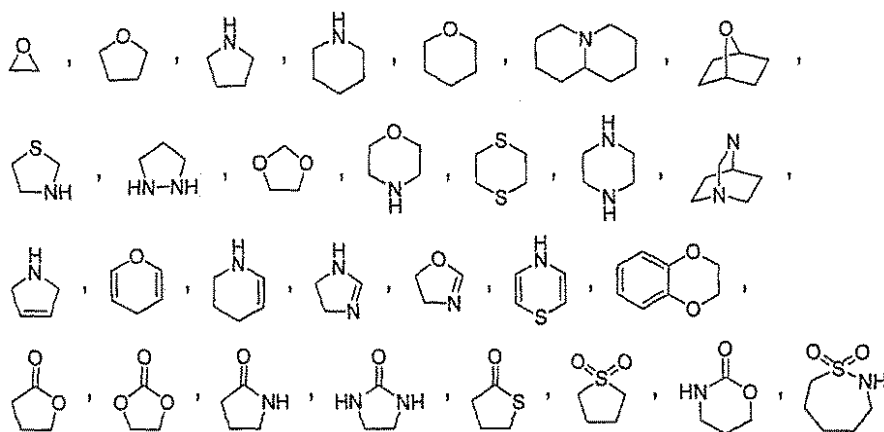
本明細書において用いられる用語「ヘテロシクロアルキル」は、単独でまたは組み合わせて、3～約12個の環原子を有し、該環原子の1以上が炭素以外（酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、セレンおよび錫から独立に選択されるがこれらの原子に限定されない）である、置換されていてもよい、飽和の、部分的に不飽和のまたは完全に不飽和の、1価の非芳香族環基を意味する。2またはそれ以上のヘテロ原子が環に存在する態様では、その2またはそれ以上のヘテロ原子は、互いに同一でも、あるいはその2またはそれ以上のヘテロ原子のいくつかまたは全部が他と異なってもよい。この用語は、縮合、非縮合、架橋およびスピロ基を包含する。縮合非芳香族複素環系は、2～4個の縮合環を含んでいてもよく、結合する環が非芳香族複素環であり、他の個々の環は脂環式基、複素環、芳香族、ヘテロ芳香族またはそれらの任意の組み合わせであってよい。縮合環系は、単結合または二重結合をはさんで縮合していてもよく、炭素-炭素、炭素-ヘテロ原子またはヘテロ原子-ヘテロ原子である結合をはさんで縮合していてもよい。この用語はまた、3～約12個の骨格環原子を有する基、ならびに3～約10個の骨格環原子を有する基を包含する。非芳香族複素環サブユニットの親分子への結合はヘテロ原子または炭素原子を介していてもよい。同様に、ヘテロ原子または炭素原子を介した更なる置換もあり得る。この用語はまた、モノサッカライド、ジサッカライドおよびオリゴサッカライドが挙げられるがこれに限定されない炭化水素の環の形態のすべてを包含する。非限定的な例として、

40

50

イミダゾリジン非芳香族複素環は、N原子（イミダゾリジン - 1 - イルまたはイミダゾリジン - 3 - イル）またはいずれかの炭素原子（イミダゾリジン - 2 - イル、イミダゾリジン - 4 - イルまたはイミダゾリジン - 5 - イル）を介して親分子に結合していてもよい。ある特定の態様では、非芳香族複素環は、1以上のカルボニルまたはチオカルボニル基（例えば、オキシ - およびチオ - 含有基）を含んでいてもよい。例としては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1、2、3、6 - テトラヒドロピリジニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、インドリニル、2H - ピラニル、4H - ピラニル、ジオキサニル、1,3 - ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H - インドリルおよびキノリジニルが挙げられるがこれに限定されない。ヘテロシクロアルキル基（非芳香族複素環とも称する）の例としては以下のものが挙げられる。

【化13】



【0067】

本明細書において用いられる用語「芳香族」は、 $4n + 2$ 電子（ n は整数）を含む非局在化した電子系を有する、平面的な、環状のまたは多環の、環部分を意味する。芳香族環は、5個、6個、7個、8個、9個又はそれ以上の原子によって形成し得る。芳香族環は置換されていてもよく、単環系または縮合多環系であってもよい。芳香族なる用語は、すべて炭素原子の環（例えば、フェニル）や1以上のヘテロ原子を含む環（例えば、ピリジン）を包含する。

【0068】

本明細書において用いられる用語「アリール」は、単独でまたは組み合わせて、場合により置換された、6～約12個の環の炭素原子の芳香族炭化水素基を意味し、縮合および非縮合アリール環が含まれる。縮合アリール環基は2～4個の縮合環を含み、結合する環はアリール環であり、他の個々の環は脂環式基、複素環、芳香族、ヘテロ芳香族またはそれらの任意の組合せであってもよい。さらに、アリールなる用語は、6～約12個の環の炭素原子ならびに6～約10個の環の炭素原子を有する、縮合および非縮合環を包含する。単環アリール基の非限定的な例としてはフェニルが挙げられ；縮合環アリール基としては、ナフチル、フェナントレニル、アントラセニル、アズレニルが挙げられ；および非縮合ビアリール基としてはビフェニルが挙げられる。

【0069】

本明細書において用いられる用語「ヘテロアリール」は、単独でまたは組み合わせて、約5～約12個の骨格環原子を有する、場合により置換された1個の芳香族基を意味し、1以上の環原子は、酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、セレンおよび錫から独立に選択さ

10

20

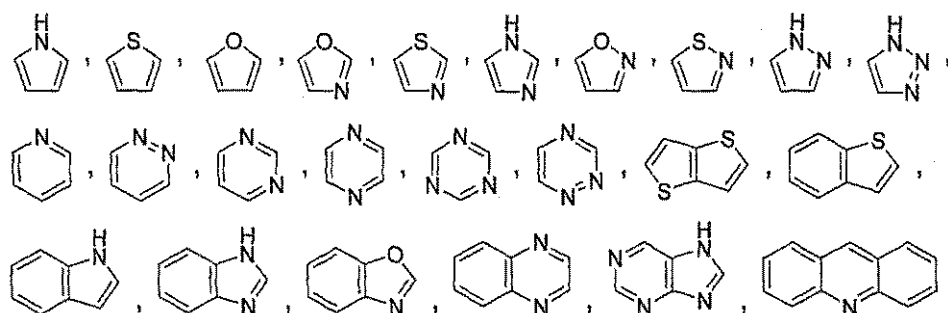
30

40

50

れるがこれに限定されないヘテロ原子である（但し、該基の環は2個の隣接したOまたはS原子を含まない）。2またはそれ以上のヘテロ原子が環内に存在する態様では、2またはそれ以上のヘテロ原子は互いに同じであってよいが、または2またはそれ以上のヘテロ原子のいくつか若しくは全部が他と異なっていることもある。「ヘテロアリール」なる用語は、少なくとも1つのヘテロ原子を有する、場合により置換された縮合および非縮合ヘテロアリール基を包含する。「ヘテロアリール」なる用語はまた、5～約12個の骨格環原子を有する縮合および非縮合ヘテロアリール、ならびに5～約10個の骨格環原子を有するものを包含する。ヘテロアリール基への結合は、炭素原子またはヘテロ原子を介する。したがって、非限定的な例として、イミダゾール基は、そのいずれかの炭素原子（イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルまたはイミダゾール-5-イル）、またはその窒素原子（イミダゾール-1-イルまたはイミダゾール-3-イル）を介して親分子と結合する。同様に、ヘテロアリール基は、いずれかまたはすべての炭素原子、および/またはいずれかまたはすべてのヘテロ原子を介してさらに置換されていてよい。縮合ヘテロアリール基は2～4個の縮合環を含んでいてもよく、結合する環はヘテロ芳香族環で、他の個々の環は脂環式基、複素環、芳香族、ヘテロ芳香族またはそれらの任意の組み合わせであってよい。単環のヘテロアリール基の非限定的な例としては、ピリジルが挙げられ；縮合環ヘテロアリール基としては、ベンズイミダゾリル、キノリニル、アクリジニルが挙げられ；および非縮合ビヘテロアリール基としてはビピリジニルが挙げられる。ヘテロアリールの更なる例としては、フラニル、チエニル、オキサゾリル、アクリジニル、フェナジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾリル、インドリル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、インドリジニル、イソチアゾリル、イソインドリルオキサジアゾリル、インダゾリル、ピリジリル、ピリダジリル、ピリミジリル、ピラジニル、ピロリル、ピラジニル、ピラゾリル、プリニル、フタラジニル、プテリジニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、トリアジニル、チアジアゾリル等、およびそれらのオキシド（例えばピリジリル-N-オキシド等）が挙げられるがこれに限定されない。ヘテロアリール基の例としては以下も部分が挙げられる。

【化14】



【0070】

本明細書において用いられる用語「ハロゲン」、「ハロ」または「ハライド」は、単独でまたは組み合わせてフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを意味する。

【0071】

本明細書において用いられる用語「ヒドロキシ」は、単独でまたは組み合わせて、一価の基-OHを意味する。

【0072】

本明細書において用いられる用語「シアノ」は、単独でまたは組み合わせて、一価の基-CNを意味する。

【0073】

本明細書において用いられる用語「ニトロ」は、単独でまたは組み合わせて、一価の基-NO₂を意味する。

【 0 0 7 4 】

本明細書において用いられる用語「オキシ」は、単独でまたは組み合わせて、2 価の基 - O - を意味する。

【 0 0 7 5 】

本明細書において用いられる用語「オキソ」は、単独でまたは組み合わせて、2 価の基 = O を意味する。

【 0 0 7 6 】

本明細書において用いられる用語「カルボニル」は、単独でまたは組み合わせて、2 価の基 - C (= O) - を意味し、これは - C (O) - と記載することもできる。

【 0 0 7 7 】

本明細書において用いられる用語「カルボキシ」または「カルボキシル」は、単独でまたは組み合わせて、- C (O) O H なる部分を意味し、これは - C O O H と記載することもできる。

【 0 0 7 8 】

本明細書において用いられる用語「アルコキシ」は、単独でまたは組み合わせて、アルキルエーテル基 - O - アルキルを意味し、- O - 脂肪族および - O - カルボサイクルカルボサイクルを包含し、該アルキル、脂肪族およびカルボサイクル基は置換されていてもよく、該アルキル、脂肪族およびカルボサイクルなる用語は本明細書において定義するとおりである。アルコキシ基の非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソ - ブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシなどが挙げられる。

【 0 0 7 9 】

本明細書において用いられる用語「スルフィニル」は、単独でまたは組み合わせて2 価の基 - S (= O) - を意味する。

【 0 0 8 0 】

本明細書において用いられる用語「スルホニル」は、単独でまたは組み合わせて2 価の基 - S (= O)₂ - を意味する。

【 0 0 8 1 】

用語「スルホンアミド」、「スルホンアミド」および「スルホンアミジル」は、単独でまたは組み合わせて、2 価の基 - S (= O)₂ - N H - および - N H - S (= O)₂ - を意味する。

【 0 0 8 2 】

本明細書において用いられる用語「スルファミド」、「スルファミド」および「スルファミジル」は、単独でまたは組み合わせて、2 価の基 - N H - S (= O)₂ - N H - を意味する。

【 0 0 8 3 】

特定の医薬用語

本明細書において疾患にかかっている個体を参照して用いられる用語「対象」、「患者」または「個体」は、哺乳類および非哺乳類を包含する。哺乳類の例としては、以下のものが挙げられるがこれに限定されない、いずれかの哺乳類：ヒト、非ヒト霊長類（例えば、チンパンジー、他の類人猿およびサル）；家畜（ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ）；ペット（ウサギ、イヌ、ネコ）；齧歯動物を含む実験動物（ラット、マウスおよびモルモットなど）。非哺乳類の例としては、鳥類、魚類などが挙げられるがこれに限定されない。本明細書に記載の方法および組成物の一態様では、哺乳類はヒトである。

【 0 0 8 4 】

用語「処置する」、「処置すること」または「処置」および本明細書において用いられる他の文法的に等価な用語は、疾患または病的状態を、緩和する、低減するまたは改善する、さらなる症状を防止する、潜在的な代謝上の原因を改善または阻止する、疾患または病状を抑制する、例えば、疾患または病状の進行を止める、疾患または病状を軽減する、疾患または病状の退行を引き起こす、その疾患または病状によって引き起こされた状態を

10

20

30

40

50

軽減する、またはその疾患または病状の症状を止めること、を包含し、予防を包含することを意図する。この用語はさらに、治療上の利益をおよび／または予防上の利益を達成することを包含する。治療上の利益は、処置される存在している疾患の根絶または改善を意味する。また、治療上の利益は、患者が存在している疾患に尚も苦しめられているかもしれないにもかかわらず、その存在している疾患に関連する１以上の生理学的な症状を、患者において改善が観察されるように根絶または軽減することで達成される。予防上の利益については、組成物を特定の疾患を発症する危険性のある患者または疾患の生理学的症状の１つ以上を訴えている患者に、たとえその疾患の診断が下されていなくても、投与することができる。

【 0 0 8 5 】

10

組合せ治療を意図する場合、その組合せの特定の性質によって本明細書に記載の化合物が限定されることは意図しない。例えば、本明細書に記載の化合物は、化学的な複合体と同様、単純な混合物として組み合わせる投与することができる。後者の例としては、化合物が、ターゲティングキャリアーまたは活性な医薬と共有結合している場合がある。共有結合は、市販で入手可能な架橋剤の使用等が挙げられるがこれに限定されない多くの方法で達成することができる。

【 0 0 8 6 】

本明細書において用いられる用語「医薬組成物」、「さらなる治療の投与」、「さらなる治療薬剤の投与」等は、１以上の活性成分の混合または組合せからもたらされる薬剤治療を意味し、活性成分の固定したまたは固定していない組合せの両方を包含する。用語「固定した組合せ」は、少なくとも１つの本明細書に記載の化合物および少なくとも１つの助剤がともに単一物または単一用量の形態で患者に同時に投与されることを意味する。用語「固定していない組合せ」とは少なくとも１つの本明細書に記載の化合物と少なくとも１つの助剤が、その投与によって２またはそれ以上の化合物がその患者の体内で効果的なレベルをもたらすような変更可能な介入期間をもって、別個の物体として、同時に、一斉に（concurrently）または逐次的に患者に投与されることを意味する。これらはまた、カクテル治療、例えば３またはそれ以上の活性成分の投与、に適用される。

20

【 0 0 8 7 】

本明細書において用いられる用語「共投与」、「～と組み合わせる投与」およびそれらの同義語は、単一患者に選択した治療剤の投与を包含する意味で用い、その薬剤が同じまたは異なる投与経路あるいは同じまたは異なる時間に投与される治療レジメを包含することを意図する。いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物を他の薬剤と共に投与する。これらの用語は、２またはそれ以上の薬剤を動物に、いずれの薬剤および／またはその代謝物が同時にその動物内に存在するように投与することを包含する。それらには、別々の組成物の同時投与、別々の組成物の異なる時間での投与、および／または両方の薬剤が存在する組成物の投与が含まれる。したがって、いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物および他の薬剤は単一の組成物にて投与される。いくつかの態様においては、本明細書に記載の化合物および他の薬剤はその組成物において混合されている。

30

【 0 0 8 8 】

本明細書において用いられる用語「有効量」、「治療上有効量」または「医薬的有效量」は、処置される疾患または状態の症状の１つまたはそれ以上をある程度軽減する、投与される少なくとも１つの薬剤または化合物の十分な量を意味する。結果は疾患の兆候、症状または原因の低減および／または緩和、または生体系の他のいずれかの望ましい変化である。例えば、治療用途に関する「有効量」は、疾患における臨床的に有意の低減をもたらすのに必要とされる本明細書に記載の化合物を含有する組成物の量である。個々のケースにおける適当な「有効」量は、用量漸増試験等の技術を用いて決定される。

40

【 0 0 8 9 】

本明細書において用いられる用語「投与する」、「投与すること」、「投与」等は、生物学的作用の所望の部位への化合物または組成物の可能な送達が可能にするために用いることができる方法を意味する。これらの方法としては以下のものが挙げられるがこれに限

50

定されない：経口、静脈内、非経口注射（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内または輸注を含む）、局所および直腸投与。当業者は、本明細書に記載の化合物および方法とともに用いることができる技術について熟知しており、例えば、Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.において議論されている。好ましい態様では、本明細書に記載の化合物および組成物は経口投与する。

【0090】

式、組成物または成分に関して、本明細書において用いられる用語「許容し得る」は、処置される患者の一般的な健康状態に対して持続する有害な影響がないことを意味する。

【0091】

本明細書において用いられる用語「製薬的に許容し得る」は、担体または希釈剤等の、本明細書に記載の化合物の生物学的活性または特性を損ねない、そして比較的無毒の物質を意味する。即ち、この物質は望ましくない生物学的影響またはそれが含有されている組成物の任意の成分と有害な相互作用を引き起こすことなく個人に投与することができる。

【0092】

本明細書において用いられる用語「担体」は、化合物を細胞または組織への取込を促進する、比較的無毒の化合物または試薬を意味する。

【0093】

本明細書において用いられる用語「製薬的に許容し得る誘導体またはプロドラッグ」は、患者に投与したときに、直接または間接的に本明細書に記載の化合物、その製薬的に活性な代謝物または残基を生じることが可能な、他の式Iの化合物の、任意の医薬上許容される塩、エステル、エステルの塩を意味する。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、患者に投与したときに（例えば、経口が可能でより迅速に血中に吸収される）、本明細書に記載の化合物のバイオアベイラビリティを増大する、または生物学的コンパートメント（例えば、脳またはリンパ系）への基本骨格の送達を増大するものである。

【0094】

用語「医薬上許容される塩」は、具体的な化合物の遊離酸および塩基の生物学的有効性を維持した塩を意味する。本明細書に記載の化合物は酸性基または塩基性基を有し、したがって任意の数の無機または有機の塩基、および無機酸および有機酸と反応して製薬的に許容し得る塩を形成し得る。これら塩は、本明細書に記載の化合物の最終の単離および精製の間にin situで製造するか、または別途その遊離塩基の形態の精製した化合物を適当な有機または無機の酸と反応させ、形成した塩を単離することにより製造することができる。無機または有機の酸または無機の塩基と本明細書に記載の化合物の反応によって製造される医薬上許容される塩の例としては、以下のものが挙げられる：アセテート、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパルテート、安息香酸塩、ベンゼンスルホネート、硫酸水素塩、亜硫酸水素塩、プロミド、酪酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホネート、カプロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸塩、塩化物、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホネート、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、ヒドロキシベンゾエート、ヒドロキシ酪酸、ハイドロクロライド、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホネート、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホネート、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、1-ナフタレンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモエート (palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン

10

20

30

40

50

酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオル酸塩、フタル酸塩、フェニルアセテート、フェニル酪酸塩、プロパンスルホネート、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、スルホネート、酒石酸塩、チオシアネート、トシレートウンデカン酸塩およびキシレンスルホネート。シュウ酸等の他の酸はそれ自身は製薬的に許容し得るものではないが、本明細書に記載の化合物およびその製薬的に許容し得る酸付加塩を得る過程で中間体として有用な塩の製造において用いることができる。(例えば Berge et al, J. Pharm. Sci. 1977,66,1 - 19参照)。さらに、遊離酸基を含んでなる本明細書に記載のこれらの化合物は、適当な塩基(製薬的に許容し得る金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩、アンモニア、または製薬的に許容し得る有機の第一級、第二級または第三級のアミン)との塩。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩としてはリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム塩などが挙げられる。塩基の例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、コリンハイドロオキシド、炭酸ナトリウム、 N^+C_{1-4} アルキル) $_4OH^-$ 、などが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機のアミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。本明細書に記載の化合物はまた、それらが含んでいる任意の窒素含有基の四級化を包含する。水または油に溶解するまたは分散する生成物をそのような四級化によって得ることができる。例えば、上記のBerge et al.参照。

【0095】

本明細書において用いられる用語「増強する」または「増強すること」は、望ましい効果の効力または持続時間のいずれかを増大または長引かせることを意味する。したがって、治療薬剤の効果の増強に関して、用語「増強する」は、系に対する他の治療薬剤の効果の効力または持続時間を増大または長引かせる能力を意味する。「増強する有効量」は、所望の系における別の治療薬剤の効果を増大するのに適当な量を意味する。

【0096】

本明細書において用いられる用語「代謝産物」は、化合物が代謝されたときに形成される化合物の誘導体を意味する。

【0097】

用語「活性代謝物」は、化合物が代謝されたときに形成される生物学的に活性な誘導体を意味する。

【0098】

本明細書において用いられる用語「代謝された」は、それによって特定の基質が微生物によって変化する過程(加水分解反応および酵素により触媒される反応を包含するがこれに限定されない)の全体を意味する。したがって、酵素は、化合物に特定の構造変化を生じることができる。例えば、シトクロームP450は様々な酸化および還元反応を触媒し、ウリジン二リン酸塩 グルクロニルトランスフェラーゼは活性化グルクロン酸分子を芳香族 アルコール、脂肪族 アルコール、カルボン酸、アミンおよび遊離のスルフヒドリル基に転移する。代謝に関する更なる情報は、Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw - Hill (1996)に記載されている。

【0099】

化合物

本発明の好ましい態様を本明細書において示し記載するが、単なる例示であることは当業者に自明である。本発明から逸脱することとなる数多くの様々な変更、置換が当業者には明かである。本明細書に記載した態様に対する様々な変更が本発明の実施に利用できることは理解すべきである。以下の請求項は本発明の範囲を規定するものであり、これら請求項の範囲内の方法および構造および等価物がそれによって保護される。

【0100】

本明細書は、式 I で示される化合物：

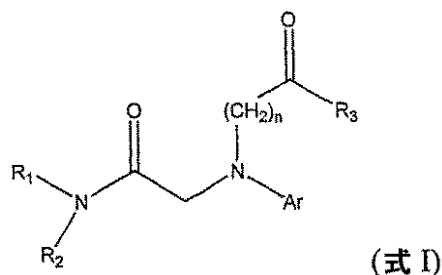
10

20

30

40

【化 15】



[式中、

n は、0、1、または 2；

R₁ および R₂ は、H、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルケニル、(C₁ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) ヘテロアルキル、(C₁ - C₆) ヘテロアルケニル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、(C₃ - C₈) シクロアルケニル、(C₃ - C₈) ヘテロシクロアルキル、(C₃ - C₈) ヘテロシクロアルケニル、アリール、およびヘテロアリールから独立に選択され、これらはいずれも所望により 1 または 2 個の独立に選択された R_x 基で置換されていてもよい；または

R₁ および R₂ は、それらが結合している窒素原子と一緒に 4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基を形成し、所望により 1 または 2 個の独立に選択された R_x 基で置換されていてもよく；

Ar は、フェニル、ナフチル、および単環式または二環式のヘテロアリール基から選択され、これらは所望により 1 または 2 個の独立に選択された R_x 基で置換されていてもよい；またはフェニル、O - フェニル、または OCH₂ - フェニル（該フェニル基はさらに 1 または 2 個の独立に選択された R_x 基で置換されていてもよい）で置換されていてもよく；

R₃ は、L₁ - L₂ - R₄（L₁ は、結合、O、NR₁、および S から選択され；L₂ は、結合、(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルケニル、(C₁ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) ヘテロアルキル、(C₁ - C₆) ヘテロアルケニル、(C₃ - C₈) シクロアルキル、(C₃ - C₈) シクロアルケニル、(C₃ - C₈) ヘテロシクロアルキル、および (C₃ - C₈) ヘテロシクロアルケニルから選択され；R₄ は、H、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、およびヘテロアリールから選択され、これらは所望により 1 または 2 個の独立に選択された R_x 基で置換されていてもよく）；

R_x は、L_{s1} L_{s2} R_s（ここで、L_{s1} および L_{s2} はそれぞれ独立に、結合、- O -、- C(=O) -、- S -、- S(=O) -、- S(=O)₂ -、- NH -、- NHC(O) -、S - C(O)NH -、S(=O)₂NH -、- NHC(=O)₂ -、- OC(O)NH -、- NHC(O)O -、(C₁ - C₆) アルキル、および - (C₂ - C₆) アルケニルから選択され；R_s は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式基、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、過ハロアルキル、ペルフルオロアルキル、シリル、およびアミノ（モノ - およびジ - 置換アミノ基を含む）およびその保護された誘導体から選択される）

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、多形、互変異性体、または異性体を記載する。

【0101】

いくつかの態様において、n は 0；別の態様では n は 1 である。更なる態様では、R₁ および R₂ は、それらが結合している窒素原子と一緒に 4 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニル基を形成し、所望により 1 または 2 個の独立に選択された R_x 基で置換されていてもよい。更なる態様では、R₁ および R₂ は、それらが結

10

20

30

40

50

合している窒素原子と一緒にあって4～8員のヘテロシクロアルキルを形成する。更なる態様では、ヘテロシクロアルキル基は5員のヘテロシクロアルキルである。更に別の態様では、ヘテロシクロアルキル基は6員のヘテロシクロアルキルである。更なる態様では、ヘテロシクロアルキル基は1個のN原子を含み、更に別の態様では、ヘテロシクロアルキル基は、2個のN原子を含む。更なる態様では、ヘテロシクロアルキル基は置換されていない。更に別の態様では、ヘテロシクロアルキル基は1個の R_x 基で置換されている。更なる態様では、 R_x は $L_{s1}L_{s2}R_s$ （ここで、 L_{s1} および L_{s2} はそれぞれ独立に、結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 (C_1-C_6) アルキル、および $-(C_2-C_6)$ アルケニルから選択される）である。更に別の態様では、 R_s は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式基、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボニル、過ハロアルキル、ペルフルオロアルキル、およびアミノ（モノ-およびジ-置換アミノ基を含む）から選択される。

10

【0102】

上記のいずれかの態様のさらなるまたは別の態様では、 R_3 は、フェニル、ピリジル、またはピリミジル基から選択される。更なる態様では、 A_r はフェニル基である。更なる態様では、 A_r はフェニル、 O -フェニル、または OC_2H_5 -フェニルで置換され、該フェニル基は1または2個の独立に選択された R_x 基でさらに置換されていてもよい。更なる態様では、 R_x は $L_{s1}L_{s2}R_s$ （ここで、 L_{s1} および L_{s2} はそれぞれ独立に、結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 (C_1-C_6) アルキル、および $-(C_2-C_6)$ アルケニルから選択される）である。更に別の態様では、 R_s は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式基、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボニル、過ハロアルキル、ペルフルオロアルキル、およびアミノ（モノ-およびジ-置換アミノ基を含む）から選択される。別の態様では、 A_r は1または2の R_x 基で置換されている。更なる態様では、 R_x は $L_{s1}L_{s2}R_s$ （ここで、 L_{s1} および L_{s2} はそれぞれ独立に、結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 (C_1-C_6) アルキル、および $-(C_2-C_6)$ アルケニルから選択される）である。更に別の態様では、 R_s は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式基、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボニル、過ハロアルキル、ペルフルオロアルキル、およびアミノ（モノ-およびジ-置換アミノ基を含む）から選択される。

20

30

【0103】

上記の態様のいずれかのさらなるまたは別の態様では、 R_3 は $L_1-L_2-R_4$ （ここで L_1 は、結合、 O 、および NR_1 から選択される）である。更なる態様では、 L_2 は、結合、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルケニル、 (C_1-C_6) ヘテロアルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、および (C_3-C_8) ヘテロシクロアルキルから選択される。更なる態様では、 L_2 は、 (C_1-C_6) アルキルおよび (C_1-C_6) アルケニルから選択される。更に別の態様では、 L_2 は、結合から選択される。更に別の態様では、 L_2 は、 (C_1-C_6) アルキルから選択される。更に別の態様では、 L_2 は、 (C_1-C_6) アルケニルから選択される。更なる態様では、 R_4 は、 H 、アリール、およびヘテロアリールから選択される。更なる態様では、 R_4 は H である。更に別の態様では、 R_4 はアリールである。更に別の態様では、 R_4 はヘテロアリールである。別の態様では R_4 は、1または2の R_x 基で置換されたフェニルである。更なる態様では、 R_x は $L_{s1}L_{s2}R_s$ （ L_{s1} および L_{s2} はそれぞれ独立に結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $5(C_1-C_6)$ アルキル、および $-(C_2-C_6)$ アルケニルから選択される）である。更に別の態様では、 R_s は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式基、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボニル、過ハロアルキル、ペルフルオロアルキル、およびアミノ（モノ-およびジ-置換アミノ基を含む）から選択される。別の態様では R_4

40

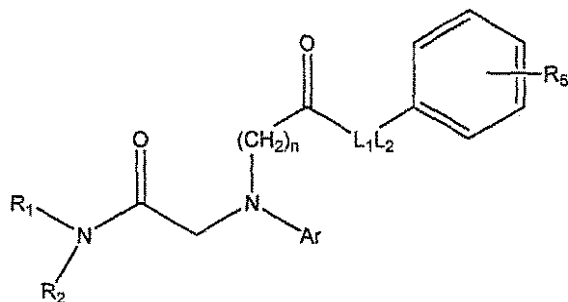
50

は置換されていないフェニルである。

【 0 1 0 4 】

本明細書において、式 I I :

【 化 1 6 】



(式 II),

10

[式中、

n は、0 または 1、

R₅ は、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシ、- O (C₁ - C₆ アルキル)、- N H₂、- N H (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) (C₁ - C₆ アルキル)、- (C₁ - C₆ ハロアルキル)、- N H C O H、- N H C O (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) C O H、- N (C₁ - C₆ アルキル) C O (C₁ - C₆ アルキル)、- N H S O₂ H、- N H S O₂ (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) S O₂ H、- N (C₁ - C₆ アルキル) S O₂ (C₁ - C₆ アルキル)、- C O N H₂、- C O N H (C₁ - C₆ アルキル)、- C O N (C₁ - C₆ アルキル)₂、および S O₂ (C₁ - C₆ アルキル) から選択される]

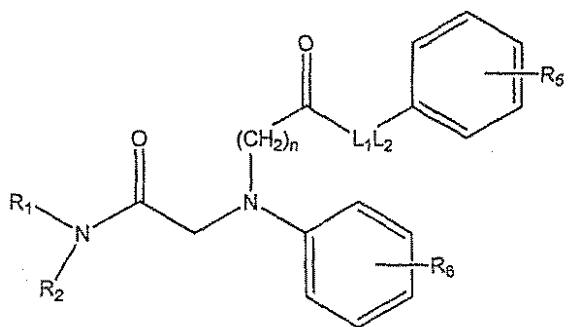
20

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、多形、互変異性体、または異性体が提供される。

【 0 1 0 5 】

本明細書において、式 I I I :

【 化 1 7 】



(式 III),

30

[式中、

n は、0 または 1 ;

R₅ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシ、- O (C₁ - C₆ アルキル)、- N H₂、- N H (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) (C₁ - C₆ アルキル)、- (C₁ - C₆ ハロアルキル)、- N H C O H、- N H C O (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) C O H、- N (C₁ - C₆ アルキル) C O (C₁ - C₆ アルキル)、- N H S O₂ H、- N H S O₂ (C₁ - C₆ アルキル)、- N (C₁ - C₆ アルキル) S O₂ H、- N (C₁ - C₆ アルキル) S O₂ (C₁ - C₆ アルキル)、- C O N H₂、- C O N H (C₁ - C₆ アルキル)、- C O N (C₁ - C₆ アルキル)₂、および S O₂ (C₁ - C₆ アルキル) から選択され; および

40

R₆ は、水素、ハロゲンおよびハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシ、- O (C₁ - C₆; アルキル)、- C O₂ H、または - C O₂ (C₁ - C₆ アルキル) で置換されていることもある C₁ - C₆ アルキル、フェニル、- O - フェニル、または - O - ベンジル基から選

50

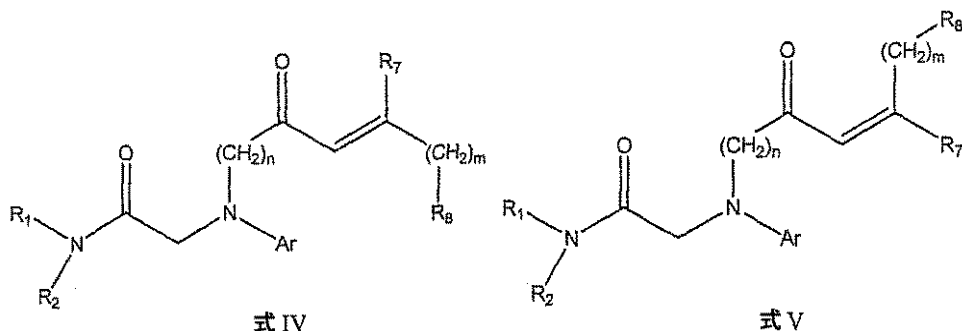
扱われる]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、多形、互変異性体、または異性体が提供される。

【0106】

本明細書において、式IVまたは式V：

【化18】



10

[式中、

R_7 は、水素、ハロゲン、または $C_1 - C_6$ アルキル；および

R_8 は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $-O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル)($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-(C_1 - C_6$ ハロアルキル)、 $-NHCOH$ 、 $-NHCO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) COH 、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $CO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NH_2SO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) SO_2H 、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $SO_2(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-CON(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ 、および $SO_2(C_1 - C_6$ アルキル)から独立に選択される1または2個の基で置換されていることもあるフェニル基である]

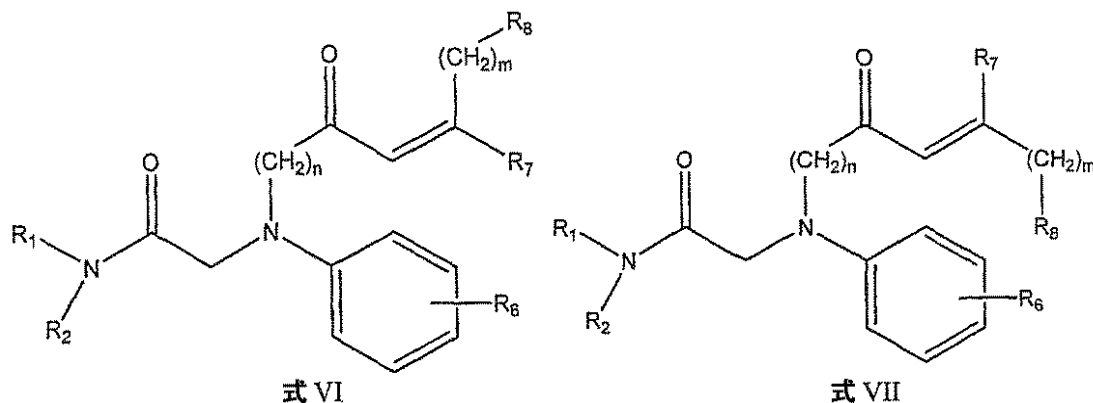
20

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、多形、互変異性体、または異性体が提供される。

【0107】

本明細書において、式VIまたは式VII

【化19】



30

[式中、

R_6 は、水素、ハロゲンおよびハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $-O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、または $-CO_2(C_1 - C_6$ アルキル)で置換されていることもある $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、または $-O$ -ベンジル基から選択され；

R_7 は水素、ハロゲン、または $C_1 - C_6$ アルキル；および

R_8 は、ハロゲン、 $C_1 -$ アルキル、ヒドロキシ、 $-O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 -$ アルキル)、 $-N(C_1 -$ アルキル)($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-(C_1 -$ ハロアルキル)、 $-NHCOH$ 、 $-NHCO(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル)

40

50

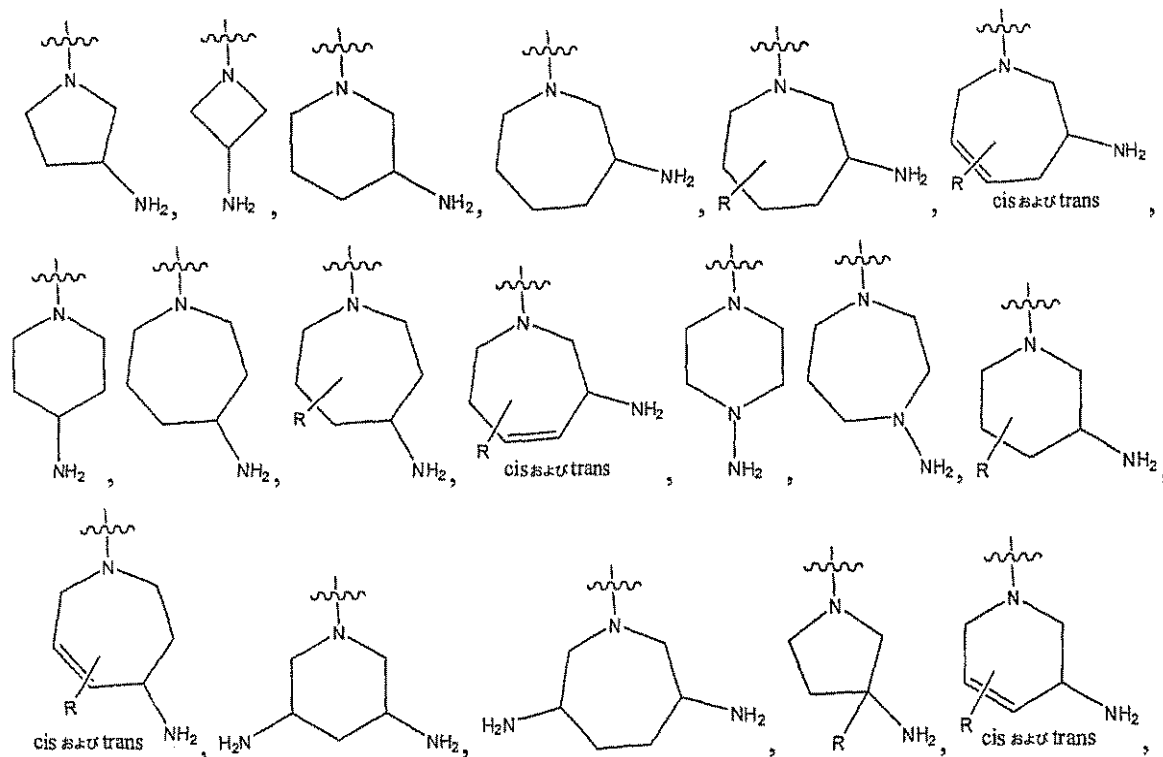
〕COH、-N(C₁-アルキル)CO(C₁-C₆アルキル)、-NH₂SO₂H、-NH₂SO₂(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)SO₂H、-N(C₁-C₆アルキル)SO₂(C₁-C₆アルキル)、-CONH₂、-CONH(C₁-C₆アルキル)、-CON(C₁-C₆アルキル)₂、およびSO₂(C₁-C₆アルキル)から独立に選択される1または2個の基で置換されていることもあるフェニル基である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、多形、互変異性体、または異性体が提供される。

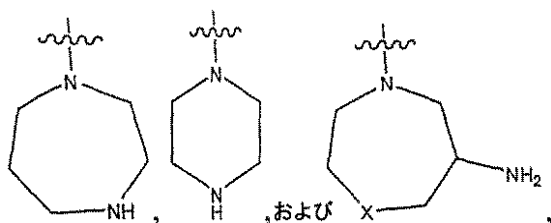
【0108】

いくつかの態様において、R₁およびR₂は、それらが結合している窒素原子と一緒に、以下から選択されるヘテロシクロアルキル基を形成する：

【化20】



【化21】



[式中、

NH₂基はそれぞれC₁-C₆アルキル基で置換されていることもあり；

XはO、NRまたはSO₂、および

Rは、それぞれ独立にハロゲン、-OH、-NH₂、-SH、-S(C₁-C₆アルキル)、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、およびC₁-C₆ヘテロアルキルから選択される]。

【0109】

いくつかの態様において、Rは、水素およびC₁-C₆アルキルから独立に選択される。

【0110】

いくつかの態様において、NH₂基はそれぞれ置換されていない。

【0111】

いくつかの態様において、R₁およびR₂は、それらが結合している窒素原子と一緒に

10

20

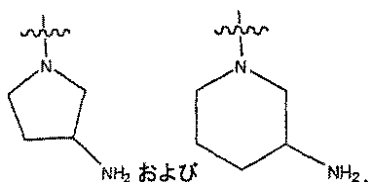
30

40

50

なって以下から選択されるヘテロシクロアルキル基を形成する：

【化 2 2】



【 0 1 1 2 】

いくつかの態様において、Arはフェニル、ピリジルまたはピリミジル基である。いくつかの態様において、Arは、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $-O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、または $-CO_2(C_1 - C_6$ アルキル)で置換されていることもある、ハロゲンおよび $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、または $-O$ -ベンジル基から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていることもあるフェニル、ピリジルまたはピリミジル基である。いくつかの態様において、Arは、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $-O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、または $-CO_2(C_1 - C_6$ アルキル)で置換されていることもある、ハロゲンおよび $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、 $-O$ -フェニル、または $-O$ -ベンジル基から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていることもあるフェニル基である。

10

【 0 1 1 3 】

いくつかの態様において、 R_1 は、水素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-N(C_1 - C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C_1 - C_3$ アルキル)、 $-NCO_2(C_1 - C_3$ アルキル)、 $-NCO_2H$ 、 $-NCONH_2$ である。

20

【 0 1 1 4 】

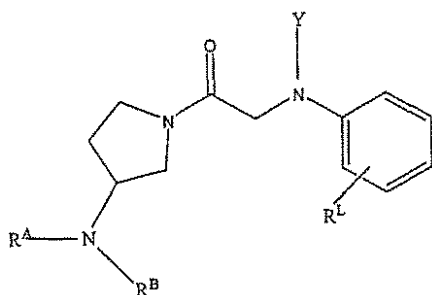
いくつかの態様において、 R_2 は水素、ハロゲン、またはハロゲン $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 - C_6$ アルキル)から選択される基で置換されていることもあるフェニル、 O -フェニル、および $O-CH_2$ -フェニルである。いくつかの態様において、 R_2 は水素である。いくつかの態様において、 R_4 は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $-O(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル)($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-(C_1 - C_6$ ハロアルキル)、 $-NHCOH$ から独立に選択される1個また2個の基で置換されていることもある、フェニル

30

【 0 1 1 5 】

いくつかの態様において、式 I の化合物、またはその製薬的に許容し得る塩は

【化 2 3】



40

[式中、

Yは、 $-CH_2CO_2R^E$ 、 $-CH_2CONHR^J$ および $-COZ$ からなる群から選択され；

ZはPh、 $-C_{1-3}$ アルキルPhおよび $-CH=CHPh$ からなる群から選択され、Phは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^E 、 NR^GR^H 、 $NR^GCO_2R^W$ 、 $NR^GSO_2R^W$ 、 $CONR^GR^H$ および SO_2R^W からなる群から独立に選択される R^C および R^D で置換され；

R^L は、水素、ハロゲン、Ph、OPhおよび OCH_2Ph からなる群から選択され、P

50

h は

ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^E または CO_2R^E で置換されていることもあり；

R^A および R^B は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび CO_2R^F から独立に選択され；

R^E は、水素または $C_1 - C_6$ アルキル；

R^F は、 $C_1 - C_6$ アルキル；

R^G および R^H は、独立に水素または $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または一緒になって、 NR^E 、SおよびOから選択される更なる1個のヘテロ原子を含んでもよい5または6員環の環を形成してもよく、

R^W は $C_1 - C_6$ アルキル；および

R^J は、 CH_2Ph 、 $(CH_2)_2Ph$ または $(CH_2)_2OPh$ であり、Phは R^C および R^D で置換されている]

10

である。

【0116】

いくつかの態様において、Yは $CH_2CONHCH_2Ph$ （ここで、Phは R^C および R^D で置換され、 R^C および R^D は前記と同意義である）である。

【0117】

別の態様では、Yは $-COCH=CHPh$ （ここで、フェニル基は R^C および R^D で置換されており、 R^C および R^D は前記と同意義である）である。

【0118】

いくつかの態様において、Yは COZ であり、 R^L はPhまたはOPhであり、Phはハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^E または CO_2R^E で置換されていることもあり、 R^E およびZは前記と同意義である。

20

【0119】

いくつかの態様において、Yは $-CH_2CO_2R^E$ または $-CH_2CONHR^J$ であり、 R^L はOPhまたは OCH_2Ph であり、Phはハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていることもあり、 R^E および R^J は請求項1で定義したとおりである。

【0120】

いくつかの態様において、 R^C および R^D は、水素、ハロゲンおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から独立に選択される。

【0121】

30

いくつかの態様において、 R^A は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである。

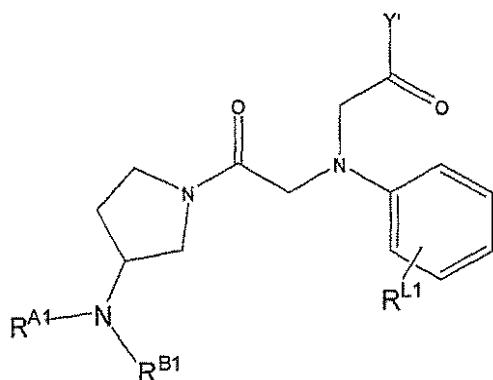
【0122】

いくつかの態様において、 R^B は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0123】

いくつかの態様において、式Iの化合物、またはその製薬的に許容し得る塩は、

【化24】



40

【式中、

Y'は、 OR^{C1} および NHR^{D1} からなる群から選択され；

R^{L1} は、水素、ハロゲン、Ph、OPhおよび OCH_2Ph からなる群から選択され、Phはハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^{C1} または CO_2R^{C1} で置換されていることもあ

50

り；

R^{A1} および R^{B1} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび CO_2R^{W1} から独立に選択され；

R^{C1} は、水素または $C_1 - C_6$ アルキル；

R^{D1} は、 CH_2Ph 、 $(CH_2)_2Ph$ または $(CH_2)_2OPh$ であり、 Ph は、 R^{E1} および R^{F1} で置換されており；

R^{E1} および R^{F1} は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^{C1} 、 $NR^{G1}R^{H1}$ 、 $NR^{G1}COR^{W1}$ 、 $NR^{G1}SO_2R^{W1}$ 、 $CONR^{G1}R^{H1}$ または SO_2R^{W1} からなる群から独立に選択され；

R^{G1} および R^{H1} は独立に、水素または $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または一緒になって、 NR^{C1} 、 S および O から選択される更なる 1 個のヘテロ原子を含んでもよい 5 または 6 員環の環を形成し；および

R^{W1} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである]

である。

【0124】

いくつかの態様において、 Y' は $NHCH_2Ph$ (ここで、 Ph は R^{E1} および R^{F1} で置換されており、 R^{E1} および R^{F1} は前記と同意義である) である。

【0125】

いくつかの態様において、 R^{E1} および R^{F1} は、水素、ハロゲンおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から独立に選択される。

【0126】

いくつかの態様において、 R^{A1} は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0127】

いくつかの態様において、 R^{B1} は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0128】

いくつかの態様において、 R^{L1} は、 OPh または OCH_2Ph であり、 Ph は置換されていないかまたはハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルで置換されている。

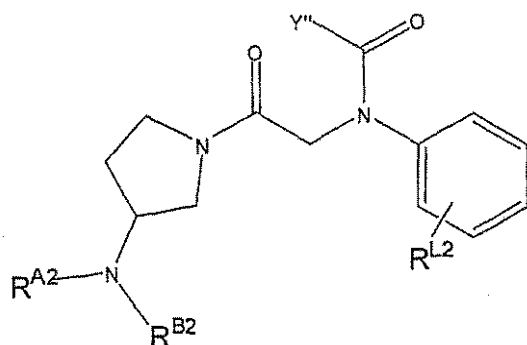
【0129】

本明細書に記載されて更なる態様によれば、 Y' は $CH_2CONHCH_2Ph$ (ここで、フェニル基は、前記と同意義の R^{C1} および R^{D1} (メタまたはパラ位を含む) で置換されている) である。好ましくは、 R^{C1} および R^{D1} は、水素、ハロゲンおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から独立に選択される。具体的な R^{C1} および R^{D1} としては、水素、フルオロ、クロロおよびトリフルオロメチルが挙げられる。一態様では、 R^{A1} および R^{B1} はいずれも水素である。一態様では、 R^{L1} は、 OPh または OCH_2Ph (メタまたはパラ位を含む) であり、 Ph はハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていることもあるが好ましくは置換されていない。

【0130】

いくつかの態様において、式 I の化合物、またはその製薬的に許容し得る塩は、

【化25】



[式中、

Y' は、 Ph 、 $-C_{1-3}$ アルキル Ph および $-CH=CHPh$ からなる群から選択され

、Phは、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^{E2} 、 NR^{G2} 、 $NR^{G2}COR^{W2}$ 、 $NR^{G2}SO_2R^{W2}$ 、 $CONR^{G2}R^{H2}$ および SO_2R^{W2} からなる群から独立に選択される R^{C2} および R^{D2} で置換されており；

R^{L2} は、水素、ハロゲン、Ph、OPhおよび OC_2H_5Ph からなる群から選択され、Phはハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^{E2} または CO_2R^{F2} で置換されていることもあり；

R^{A2} および R^{B2} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび CO_2R^{F2} から独立に選択され；

R^{E2} は、水素または $C_1 - C_6$ アルキル；

R^{F2} は、 $C_1 - C_6$ アルキル；

R^{G2} および R^{H2} は独立に、水素または $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または一緒になって、 NR^{E2} 、SおよびOから選択される更なる1個のヘテロ原子を含んでいてもよい5または6員環の環を形成し；および

R^{W2} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである]

である。

【0131】

いくつかの態様において、 Y' は、 $-CH=CHPh$ （ここで、フェニル基は、 R^{C2} および R^{D2} で置換され、 R^{C2} および R^{D2} は前記と同意義である）である。

【0132】

いくつかの態様において、 R^{C2} および R^{D2} は、水素、ハロゲンおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から独立に選択される。

【0133】

いくつかの態様において、 R^{A2} は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0134】

いくつかの態様において、 R^{B2} は、水素または $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0135】

いくつかの態様において、 R^{L2} は、PhまたはOPhであり、Phはハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^{E2} または CO_2R^{E2} で置換されていることもある。

【0136】

本明細書に記載の一態様によれば、 Y' は、 $-COCH=CHPh$ （ここで、フェニル基は、前記と同意義の R^{C2} および R^{D2} で置換される（メタまたはパラ位を含む））である。好ましくは、 R^{C2} および R^{D2} は、水素、ハロゲンおよび $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から独立に選択される。典型的には、 R^{C2} および R^{D2} はいずれも水素である。一態様では、 R^{A2} および R^{B2} はいずれも水素である。好ましくは R^{L2} は、PhまたはOPh（メタまたはパラ位を含む）であり、Phはハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^{E2} または CO_2R^{E2} 、特に OR^{E2} または CO_2R^{E2} で置換されていることもある。

【0137】

好ましい本明細書に記載の化合物は、OGT4325、OGT4355、OGT4344、OGT4420、OGT4421、OGT4165、OGT4154、OGT4155およびOGT3935である。

(E)-N-[2-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-3-フェニル-N-(3'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド(OGT4325)

4'-{[2-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]-アミノ}-ビフェニル-3-カルボン酸,エチルエステル(OGT4355)

(E)-N-[2-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-N-(4-フェノキシフェニル)-3-フェニルアクリルアミド(OGT4344)

(E)-N-[2-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-N-[4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ)フェニル]-3-フェ

10

20

30

40

50

ニルアクリルアミド (OGT 4420)

(E) - N - [2 - ((S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - N - [4 - (3, 4 - ジクロロ - ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - フェニルアクリルアミド (OGT 4421)

2 - [[2 - ((S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - (3 - フェノキシフェニル) アミノ] - N - [3, 5 - ビス - (トリフルオロメチル) ベンジル] アセトアミド (OGT 4165)

2 - [[2 - ((S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - (4 - フェノキシフェニル) アミノ] - N - (3 - クロロベンジル) アセトアミド (OGT 4154)

2 - [[2 - ((S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - (4 - フェノキシフェニル) アミノ] - N - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] アセトアミド (OGT 4155)

2 - [[2 - ((S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - (2 - フェノキシフェニル) アミノ] - N - (3 - クロロベンジル) アセトアミド (OGT 3935)

【0138】

合成方法

別の態様では、式 I で示される化合物 (本明細書に具体的に又は一般的に記載された化合物が含まれるがこれに限定されない) の合成法を提供する。いくつかの態様において、本明細書に記載の化合物は以下に記載する方法によって製造することができる。本方法および以下の実施例は、それらの方法を説明するためのものであると意図する。本方法も実施例も本発明を限定するものであると解釈してはならない。本明細書に記載の化合物は、当分野において知られている標準的な合成方法を用いてまたは当分野において知られている方法を本明細書に記載の方法と組み合わせて合成することができる。さらに、溶媒、温度および他の反応条件はプラクティスや当業者の知識に応じて変更することができる。

【0139】

式 I の化合物 (本明細書に具体的に又は一般的に記載された化合物が含まれるがこれに限定されない) の合成のために用いられる出発物質は、市販で入手することができるか (Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.) 等)、または出発物質を合成することができる。本明細書に記載の化合物および他の置換基を有する他の関連化合物は、例えば、March, ADVANCED Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, Protective Groups in Organic SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999) (これらはすべて本明細書の一部を構成する) に記載されているような当業者に知られている技術と材料を用いて合成することができる。本明細書に開示した化合物の製造のための一般的な方法は当分野において既知の反応から誘導し得るものであり、本明細書において提供される式において示される様々な部分の導入のために、当業者が認識するように、反応を適当な試薬や条件を用いることにより修飾することができる。

【0140】

参考のために、以下の合成法を用いることができる。

求電子物質と求核試薬との反応による共有結合の形成

本明細書に記載の化合物は、様々な求電子試薬または求核試薬を用いて修飾して新しい官能基または置換基を形成することができる。以下の「共有結合とその前駆体の例」と題する表は、共有結合および製造される前駆体官能基の選択した例を一覧にしたものであり、可能な求電子試薬と求核試薬の様々な組合せがについての参考として用いることができる。前駆体官能基を求電子基および求核基として示す。

【表 1】

共有結合とその前駆体の例

共有結合生成物	求電子試薬	求核試薬
カルボキサミド	活性化エステル	アミン/アニリン
カルボキサミド	アシルアジド	アミン/アニリン
カルボキサミド	アシルハライド	アミン/アニリン
エステル	アシルハライド	アルコール/フェノール
エステル	アシルニトリル	アルコール/フェノール
カルボキサミド	アシルニトリル	アミン/アニリン
イミン	アルデヒド	アミン/アニリン
ヒドラゾン	アルデヒドまたはケトン	ヒドラジン
オキシム	アルデヒドまたはケトン	ヒドロキシシルアミン
アルキルアミン	アルキルハライド	アミン/アニリン
エステル	アルキルハライド	カルボン酸
チオエーテル	アルキルハライド	チオール
エーテル	アルキルハライド	アルコール/フェノール
チオエーテル	アルキルスルホネート	チオール
エステル	アルキルスルホネート	カルボン酸
エーテル	アルキルスルホネート	アルコール/フェノール
エステル	無水物	アルコール/フェノール
カルボキサミド	無水物	アミン/アニリン
チオフェノール	ハロゲン化アリール	チオール
アリールアミン	ハロゲン化アリール	アミン
チオエーテル	アジリジン	チオール
ボロン酸エステル	ボロン酸塩	グリコール
カルボキサミド	カルボン酸	アミン/アニリン
エステル	カルボン酸	アルコール
ヒドラジン	ヒドラジド	カルボン酸
N-アシル尿素または無水物	カルボジイミド	カルボン酸
エステル	ジアゾアルカン	カルボン酸
チオエーテル	エポキシド	チオール
チオエーテル	ハロアセトアミド	チオール
アモトリアジン	ハロトリアジン	アミン/アニリン
トリアジニルエーテル	ハロトリアジン	アルコール/フェノール
アミジン	イミドエステル	アミン/アニリン
尿素	イソシアネート	アミン/アニリン
ウレタン	イソシアネート	アルコール/フェノール
チオ尿素	イソチオシアネート	アミン/アニリン
チオエーテル	マレイミド	チオール
亜リン酸エステル	ホスホラミダイト	アルコール
シリルエーテル	シリルハライド	アルコール
アルキルアミン	スルホネートエステル	アミン/アニリン
チオエーテル	スルホネートエステル	チオール
エステル	スルホネートエステル	カルボン酸
エーテル	スルホネートエステル	アルコール
スルホンアミド	スルホニルハライド	アミン/アニリン
スルホネートエステル	スルホニルハライド	フェノール/アルコール

【0141】

保護基の使用

10

20

30

40

50

式 I で示される化合物の合成の際、中間体化合物中の不安定な官能基を保護してもよい。例えば、反応性の官能基（例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオまたはカルボキシ基）が最終生成物において所望である場合には、反応中の望ましくない影響をさけるために、保護する必要があることもある。保護基は、式 I で示される化合物の合成の任意の段階で除去することができるか、または式 I で示される最終生成物に存在していてもよい。様々な不安定な官能基を保護することができる方法および得られた保護された誘導体を切断するための方法についての総合的な議論については、例えば Protective Groups in Organic Chemistry, T.W. Greene and P.G.M. Wuts (Wiley-Interscience, New York, 2nd edition, 1991) に記載されている。

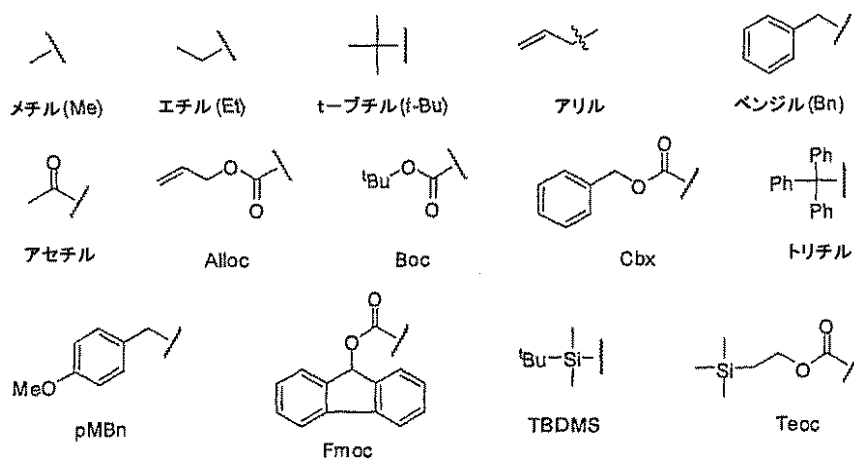
【 0 1 4 2 】

保護基は、反応性の部分のいくつかまたは全部をブロックするために用い、その保護基が除去されるまで、そのような基が化学反応に関与することを阻止する。保護された誘導体は本明細書に記載の化合物の製造において有用であるか、またはそれ自身が阻害剤として活性であることもある。それぞれの保護基が異なる手段で脱離可能であることが好ましい。全体として異なった反応条件下で切断される保護基は、分別的脱離の必要を満たす。保護基は酸、塩基および加水分解によって脱離することができる。トリチル、ジメトキシトリチル、アセタールおよび *t*-ブチルジメチルシリルの基は酸に不安定であり、加水分解により脱離可能な *Cbz* 基、および塩基に不安定な *Fmoc* 基で保護されたアミノ基の存在下で、カルボキシおよびヒドロキシ反応部分を保護するために用いることができる。カルボン酸およびヒドロキシに反応性の部分は、*t*-ブチルカルバメート等の酸に不安定な基または酸および塩基のいずれにも安定であるが加水分解には不安定なカルバメートでブロックしたアミンの存在下で、メチル、エチル、およびアセチル等の塩基に不安定な基でブロックすることができる。

【 0 1 4 3 】

カルボン酸およびヒドロキシに反応性の部分はまた、加水分解で脱離可能な保護基（ベンジル基等）でブロックすることができ、酸との水素結合が可能なアミン基は塩基に不安定な基（*Fmoc* 等）でブロックすることができる。カルボン酸に反応性の部分は、本明細書において例示するように、単純なエステル化合物に変換することによって保護することができるか、またはそれらを酸化により脱離可能な保護基（2,4-ジメトキシベンジル）でブロックすることができ、共に存在するアミノ基はフッ化物に不安定なシリルカルバメートでブロックすることができる。

【 化 2 6 】



【 0 1 4 4 】

異性体

式 I で示される化合物（表に示した化合物を含め本明細書に具体的に又は一般的に記載された化合物が含まれるがこれに限定されない）には、光学異性体、例えば、ジアステレオ異性体および異性体のあらゆる比率での混合物、例えば、ラセミ混合物の形態で存在するものもある。これには具体的に異性体（*R*または*S*）が含まれる。異なる異性体は、慣

用的な方法により互いに分離または分割され得るか、または、慣用的な合成法または立体特異的合成法もしくは不斉合成法によっていずれもの所定の異性体を得ることができる。本発明の化合物は1以上のキラル中心を含む場合、該化合物は単一の異性体(RまたはS)または異性体の混合物、例えば、ラセミ混合物として供することができる。化合物がアルケン部位を含む場合、該アルケンにはシスまたはトランス異性体あるいはその混合物として供することができる。本明細書に記載の化合物が実質的に他の異性体を含まない場合、他の異性体は、好ましくは5%W/W未満、より好ましくは2%W/W未満および特に1%W/W未満である。

【0145】

式Iで示される化合物(表に示した化合物を含め本明細書に具体的に又は一般的に記載された化合物が含まれるがこれに限定されない)は、幾何異性体として存在し得る。本明細書に記載の化合物は、1以上の二重結合を有する。本明細書に記載の化合物は、すべてのcis, trans, syn, anti, エントゲージン(E), およびツザンメン(Z)異性体、ならびに対応するそれらの混合物を包含する。いくつかの状況では、化合物は、互変異性体として存在し得る。本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載した式におけるすべての可能な互変異性体を包含する。

【0146】

式Iで示される化合物(表に示した化合物を含め本明細書に具体的に又は一般的に記載された化合物が含まれるがこれに限定されない)は、1以上の不斉中心を有し、各不斉中心はRまたはS配置として存在する本明細書に記載の化合物は、すべてのジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマー形態、ならびに対応するそれらの混合物のすべてを包含する。本明細書において開示した本化合物および方法の更なる態様では、1つの製造工程、組み合わせまたは相互変換から生じたエナンチオマー および/またはジアステレオ異性体の混合物もまた本明細書に記載した適用に有用であり得る。

【0147】

いくつかの態様において、式Iで示される化合物(表に示した化合物を含め本明細書に具体的に又は一般的に記載された化合物が含まれるがこれに限定されない)は、化合物のラセミ混合物を、光学活性な分離剤と反応させて、ジアステレオ異性体化合物の混合物を形成させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、その個々の立体異性体として製造できる。エナンチオマーの分離は、本発明の化合物の二価ジアステレオマー誘導体を使用して行い得るが、分離可能な複合体(例えば、結晶性ジアステレオマー塩)が好ましい。ジアステレオマーは異なる物理特性(例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など)を有し、これらの差異を利用して容易に分離できる。ジアステレオマーはクロマトグラフィーにより、または好ましくは、溶解度の差異を利用した分離/分解技術により分離できる。光学的に純粋なエナンチオマーを、次いで分離剤と共に、ラセミ化をもたらさない任意の実際的手段により回収する。化合物の立体異性体の、そのラセミ混合物からの分離に適用可能な技術のより詳細な記載は、本明細書の一部を構成するJean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolution", John WileyおよびSons, Inc., 1981に見ることができる。

【0148】

標識化合物

式Iで示される(表に示した化合物を含め本明細書に具体的に又は一般的に記載された化合物が含まれるがこれに限定されない)は、放射性同位体により標識された等価物(障害を処置するためのそれらの使用を含め)を包含することは理解されよう。例えば、本明細書において、放射性同位体で標識された式Iで示される化合物を投与することによる疾患を処置する方法が提供される。本明細書に記載された放射性同位体により標識された化合物は、医薬組成物として投与することができる。したがって、本明細書に記載の化合物はまた、本明細書において引用されたものと同一であるが、1以上の原子が自然界で通常みられる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子で置き換わっているという放射性同位体により標識された同位体を包含する。本明細書に記載の化合物に入

10

20

30

40

50

れることのできる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素およびクロリド（それぞれ、 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , および ^{36}Cl ）の同位体が挙げられる。本明細書に記載された、その医薬上許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物または誘導体は、上記の同位体および/または他の原子の他の同位体は本明細書に含まれる。たとえばそのなかへ ^3H および ^{14}C 等の放射性同位体を取り込まれる、ある特定の放射性同位体により標識された化合物は *are useful in* 薬物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。三重水素（すなわち ^3H ）および炭素-14（すなわち ^{14}C ）同位体は、製造のしやすさと検出性に関して特に好ましい。重水素（ ^2H ）等のより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性から、例えば、増大したインビボ半減期または減少した必要用量等のある特定の治療上の利点をもたらすことができる、いくつかの状況においては好ましいであろう。放射性同位体により標識された化合物、その医薬上許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物または誘導体は、放射性同位体により標識されていない試薬を容易に入手可能な放射性同位体で標識された試薬に置換することにより、本明細書に記載の方法を実行することにより一般的に製造することができる。

10

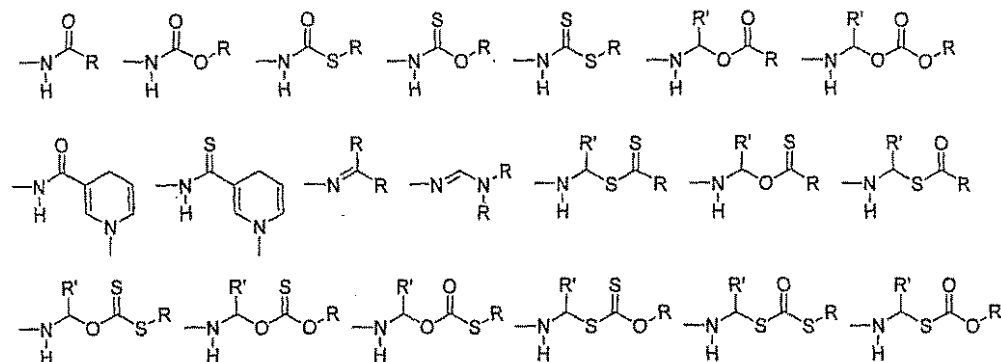
【0149】

本発明の一実施態様による化合物を、式Iの化合物の塩として、好ましくは、医薬として許容し得る塩として提供することができる。これらの化合物の医薬として許容し得る塩の具体例には、酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、及びp-トルエンスルホン酸などの有機酸、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、塩酸塩、及び硫酸塩等を与える塩酸及び硫酸などの無機酸に由来するものがそれぞれ含まれ、或いは有機塩基及び無機塩基などの塩基に由来するものが含まれる。本発明の化合物の塩を形成するのに適した無機塩基の具体例には、アンモニア、リチウム、ナトリウム、カルシウム、カリウム、アルミニウム、鉄、マグネシウム、亜鉛等の水酸化物、炭酸塩、及び炭酸水素塩が含まれる。塩は、適切な有機塩基から形成することもできる。このような、本発明の化合物を用いた医薬として許容し得る塩基付加塩の形成に適した塩基には、非毒性であり、塩を形成するのに十分強い有機塩基が含まれる。このような有機塩基は当技術分野で既に周知であり、アルギニン及びリシンなどのアミノ酸、モノ-、ジ-又はトリエタノールアミンなどのモノ-、ジ-又はトリヒドロキシアルキルアミン、コリン、メチルアミン、ジメチルアミン、及びトリメチルアミンなどのモノ-、ジ-及びトリアルキルアミン、グアニジン；N-メチルグルコサミン；N-メチルピペラジン；モルフォリン；エチレンジアミン；N-ベンジルフェネルアミン；トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン等を含むことができる。

20

30

【化27】



40

【0150】

塩は、当技術分野で周知の方法を使用して従来のやり方で調製することができる。前記塩基性化合物の酸付加塩は、本発明の第1の態様の遊離塩基性化合物を、必要とする酸を含有する水溶液又はアルコール水溶液、或いは他の適切な溶媒に溶かすことによって調製することができる。本発明の化合物が酸性官能基を含有する場合には、前記化合物の塩基

50

性塩は、好ましくは、前記化合物を適切な塩基と反応させることによって調製することができる。酸性塩又は塩基性塩は、直接分離することができ、又は溶液を濃縮することによって、例えば蒸発によって得ることができる。

【0151】

溶媒和物は、溶媒を化学量論量、または非化学量論量含み、製薬的に許容しうる溶媒（水、エタノール、など）を用いて結晶化過程で形成される。水和物は溶媒が水である場合に形成され、アルコールは溶媒がアルコールである場合に形成される。

【0152】

いくつかの態様において、プロドラッグは、アミノ酸残基又は2以上（例えば、2、3又は4）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が本発明化合物の遊離アミノ、ヒドロキシ又はカルボン酸基にペプチド結合をとおして共有結合される化合物を含む。アミノ酸残基は通常3文字シンボルにより示される20の天然のアミノ酸を含み、及びまた4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルヴァリン、ベータ-アラニン、ガンマ-アミノブチル酸、シトルリンホモシステイン、ホモセリン、オルニチン及びメチオニンスルホンをも含む。さらなるタイプのプロドラッグもまた包含される。

たとえば、遊離カルボキシル基をアミドまたはアルキルエステルとして誘導することができる。遊離ヒドロキシル基を、Advanced Drug デリバリー Reviews 1996, 19, 115に概説されているように、ヘミスクシネート、ホスフェートエステル、ジメチルアミノアセテート、およびホスホリルオキシメチルオキシカルボニル（ただし、これらに限定されず）を含む基を用いて誘導させることができる。ヒドロキシル基のカルボネートプロドラッグおよびスルフェートエステルと同様に、ヒドロキシおよびアミノ基のカルバメートプロドラッグも包含される。

【0153】

（アシルオキシ）メチルエーテルおよび（アシルオキシ）エチルエーテル（式中、アシル基は、エーテル、アミンおよびカルボン酸官能基（ただし、これらに限定されず）を含む基で任意に置換されたアルキルエステルであることができるか、またはアシル基は前記のようにアミノ酸エステルである）のようなヒドロキシル基の誘導も包含される。このようなプロドラッグはJ. Med. Chem. 1996, 39, 10に記載されている。遊離アミンはまた、アミド、スルホンアミド、またはホスホンアミドとして誘導体化することができる。これらプロドラッグ部分のすべてが、これらには限定されないがエーテル、アミン、およびカルボン酸の官能基を含む基を取り込むことができる。リン酸エステル官能基をプロドラッグ部分として用いることもできる。

【0154】

化合物の純度

本明細書に記載の化合物は、医薬組成物中での使用が意図されるので、それらが各々、実質的に純粋な形態、例えば、少なくとも60%純度、より適当には、少なくとも75%純度、好ましくは、少なくとも85%、特に、少なくとも98%純度（%は重量対重量に基づく）で提供されることは、容易に理解されよう。本化合物の純度の低い調製物を、医薬組成物において使用されるより純粋な形態を調製するために使用してもよく、該化合物のこれらのあまり純粋ではない調製物は、少なくとも1%、より適当には、少なくとも5%、好ましくは、10~59%の式Iの化合物含有する。

【0155】

本発明と組み合わせで使用できる賦形剤の例は、水、生理食塩水、デキストロース、グリセリンまたはエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。注射可能な組成物は、場合により少量の無害な補助物質、例えば湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、安定剤、溶解度改良剤、および他の薬物、例えば酢酸ナトリウム、ソルピタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエートおよびシクロデキストリンを含むことも可能である。

【0156】

活性成分または医薬組成物は、薬物投与で通常使用されているいずれの経路によっても

10

20

30

40

50

被験者に投与することができ、例えば、本医薬組成物は、ヒトを含む哺乳類に対して経口（頬側、舌下を含む）、局所（経皮を含む）、経鼻（吸入を含む）、直腸、経膈又は非経口（皮下、筋肉内、静脈内又は皮内を含む）投与用に適合しうる。所定の場合の投与に最適な経路は、特定の化合物又は医薬組成物、被験者、及び病気の重症度や被験者の体調によって決まるだろう。該組成物は、薬学の分野で公知のいずれの方法、例えば、活性薬剤を担体、賦形剤又は希釈剤と関連づけることによって調製しうる。

【0157】

経口用途に適した医薬組成物は、別個のユニット、例えばカプセルまたは錠剤；粉末または顆粒；水性または非水性溶液中の溶液または懸濁液；食用の泡沫体または発泡剤；または水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして調製することができる。

10

【0158】

経口投与用錠剤およびカプセルが服用量単位の剤形であってもよく、例えば、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガcantまたはポリビニルピロリドンのような慣用的な結合剤；例えば、ラクトース、糖、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシンのような充填剤；例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカのような錠剤潤滑剤、例えば、バレイショ澱粉のような崩壊剤；またはラウリル硫酸ナトリウムのごとき許容される湿潤剤を含有していてもよい。錠剤は、普通の医薬品プラクティスで周知の方法で被覆することができる。経口液状製剤は、例えば、水性若しくは油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ若しくはエリキシル剤の形態でよく、或いは使用前に水又は他の適切な媒体との再構成用乾燥製品として提供することができる。このような液状製剤は、懸濁剤、例えばソルビトール、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル若しくは水素化食用脂、乳化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレエート、若しくはアカシア；非水性媒体（食用油を含みうる）、例えばアーモンド油、グリセリンのような油性エステル、プロピレングリコール、若しくはエチルアルコール；保存剤、例えばメチル若しくはプロピルp-ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸、及び所望により慣習的な香味剤若しくは着色剤を含むことができる。

20

【0159】

局所投与に適した医薬組成物は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、含浸手当用品、スプレー、エアゾール又は油として調製され、かつ保存剤、薬物の浸透を助ける溶媒及び軟膏やクリーム中の軟化剤のような適切な慣習的添加剤を含むことができる。その適用としては、眼又は他の外部組織、例えば口や皮膚への適用が挙げられ、該組成物は、好ましくは局所軟膏又はクリームとして適用される。軟膏に調製される場合、活性薬剤はパラフィン性若しくは水混和性軟膏基剤と共に使用されうる。代わりに、活性薬剤は、水中油クリーム基剤若しくは油中水基剤と共にクリームに調製することができる。組成物は、クリーム若しくは軟膏基剤及びローション用のエタノール若しくはオレイルアルコールのような適合性の慣習的な担体を含んでもよい。

30

【0160】

眼への局所投与に適した医薬組成物は、活性成分を適当な担体、特に水性溶媒に溶解または懸濁させた点眼剤を含む。

40

【0161】

口への局所投与に適した医薬組成物は、ロゼンジ、トローチおよび洗口剤を含む。

【0162】

経皮投与に適した医薬組成物は、長期間、受容者の表皮と密接な接触を保持することを目的とする、個別のパッチとして提供することができる。例えば、活性成分は、一般的に Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に記載されるようなイオン導入によるパッチからデリバリーすることができる。

【0163】

50

制御されたまたは徐放性の薬物放出に適した医薬組成物は、注射により、例えば皮下経路で投与することができる。

【0164】

担体が固体である鼻腔投与に適した医薬組成物は、鼻から吸い込む方法で投与する、すなわち、鼻の近くに保持した粉末のコンテナから鼻を介して迅速吸入される、例えば、20～500ミクロンの粒度を有する粗粉末を含む。鼻スプレーまたは鼻滴剤として投与される、担体が液体である適当な処方は、活性成分の水溶液または油性溶液を含む。

【0165】

吸入による投与に適した医薬組成物は、種々の型の計量加圧型エアロゾル、噴霧器または吸入器の手段により生成される、微細粒子粉末または霧を含む。

10

【0166】

直腸投与に適した医薬組成物は、坐剤または浣腸剤として提供することができる。坐剤は、慣用的な坐薬基材、例えばココアバターまたはその他グリセリドを含む。

【0167】

膣投与に適した医薬組成物は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、泡沫体またはスプレー処方として提供することができる。

【0168】

非経口投与に適した医薬組成物は、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および組成物を意図する受容者の血液と等張性にする溶質を含有してもよい、水性および非水性滅菌注射溶液；および懸濁化剤および増粘剤を含んでもよい水性および非水性滅菌懸濁液を含む。組成物は、単位投与量または複数回投与用容器、例えば封入アンプルおよびバイアルで提供することができ、凍結乾燥条件で貯蔵することができ、使用直前に、滅菌液体担体、例えば注射用水を添加する必要がある。即席注射溶液および懸濁液は、滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

20

【0169】

非経口投与では、活性薬剤と、無菌媒体、好ましくは水を利用して流体単位剤形が調製される。使用する媒体と濃度によっては、活性成分を媒体中に懸濁又は分散させることができる。溶液の調製では、活性薬剤を注射用水に溶かし、無菌ろ過後、適切なバイアル又はアンプルに充填かつ封止することができる。

【0170】

製剤には、経口投与、非経口（例えば皮下、皮内、筋内、静脈内、関節内など）投与、吸入（例えば各種のタイプの計量加圧エアロゾル、噴霧器、または吹入器により発生させることができる微細粒子のダストまたはミストなど）投与、直腸投与、および局所（例えば皮膚、口腔内、舌下、眼内）投与に好適なものがあるが、最も好適な経路は例えば投与を受けるヒトの健康状態およびその疾患によって決まるものと思われる。製剤は単位用量形態で都合良く提供することができ、薬学の技術分野で周知の方法により製造することができる。全ての方法には、本活性成分を、1以上の補助成分からなる担体と混合する工程が含まれる。通常製剤は、活性成分を、液体担体もしくは細かく粉碎した固体担体またはその両者と均一且つ緊密に混合し、そのあと必要なら生成物を所望の製剤に成形することにより製造される。

30

40

【0171】

経口で用いることができる医薬品製剤は、錠剤、ゼラチンでできたプッシュフィットカプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤（例えばグリセロールやソルビトール）からなる軟らかい、シールされたカプセルであり得る。錠剤は、必要に応じて、一種以上の補助成分とともに、圧縮または成型により調製できる。圧縮錠剤は粉末または顆粒のような自由流動形の活性成分を適当な機械で、場合により結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、不活性稀釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、ナトリウムデンプングリコール酸塩、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチル・セルロース・ナトリウム）または滑沢剤、表面活性剤または分散剤と混合して、圧縮することにより調製できる。成型錠剤は不活性液体稀釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適当な機械で成

50

形することにより調製できる。錠剤は場合により被覆または刻み目を入れることができ、そしてその中に存在する活性成分がゆつくりと、または制御されて放出されるように組成することができる。

糖衣錠の核は、適切にコーティングされる。このためには、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボボルゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は酸化チタン、ラッカー溶液、並びに適切な有機溶剤又は溶剤混合物を任意に含む濃縮した糖液が使用される。染料や色素は、活性化合物の用量の違いを見分けるまたは特徴づけるために、錠剤や糖衣錠のコーティングに添加することができる。

【 0 1 7 2 】

医薬製剤は、ボーラス注射または持続注入による非経口投与用に処方してもよい。注射用処方剤は例えばアンプルまたは多数回投与容器内で単位剤形として供され、保存剤が添加される。組成物は油性または水性ビヒクル中で懸濁液、溶液またはエマルジョンのような形をとって、懸濁、安定および／または分散剤のような処方剤を含有してもよい。製剤は単位投与または多投与用容器、例えば密閉アンプルおよびバイアルの形で提供してもよく、使用直前に殺菌液体担体、例えば注入用水を加えるだけでよい冷凍乾燥（凍結乾燥）状態で貯蔵してもよい。その場ですぐ注入する注入溶液および懸濁液は、上記殺菌粉剤、顆粒剤および錠剤から製造してもよい。

10

【 0 1 7 3 】

非経口投与用製剤には水性又は非水性の滅菌注射用溶液が含まれ、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、ならびに、注射を受けようとする患者の血液と製剤とを等浸透性にするような溶質；および懸濁剤及び増粘剤を含んでもよい水性又は非水性の滅菌懸濁液が含まれてもよい。そのような製剤で使用するのに適した等張なビヒクルの例としては、食塩注射液、リンゲル液又は乳酸加リンゲル液などを挙げることができる。適当な親油性溶媒またはビヒクルとしては、脂肪油、例えばゴマ油、または合成脂肪酸エステル、例えばエチルオレートまたはトリグリセリドが挙げられ、あるいはリポソームまたは他の微粒子系を用いて本化合物を血液成分または1以上の器官に標的化させてもよい。溶液中の活性成分の濃度は広い範囲で変更することができる。典型的には、前記液体中の該活性化合物の濃度は、約1 ng / mL ~ 約10 µg / mL、例えば、約10 ng / mL ~ 約1 µg / mLである。水性注射懸濁液は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールまたはデキストランのような懸濁液の粘度を増大させる物質を含有してもよい。懸濁液は、安定剤または、活性作用物質の溶解度を増大させる作用物質あるいはそれらの組合せを任意に含有して、より濃縮された溶液にさせてもよい。

20

30

【 0 1 7 4 】

医薬製剤をデガ製剤として処方してもよい。そのような持効性処方は埋込み（たとえば皮下または筋肉内に）または筋肉注射により投与できる。したがって、たとえば組成物を適切なポリマー材料または疎水性材料と（たとえば許容できる油中の乳剤として）またはイオン交換樹脂と処方するか、あるいは貧溶解性誘導体、たとえば貧溶解性塩として処方することができる。

【 0 1 7 5 】

口内または舌下投与のために、組成物は、慣用の方法で処方された、錠剤、トローチ剤、パステル剤、またはジェルの形態をとることができる。そのような組成物は、ショ糖およびアカシアまたはトラガカント等の風味を付けた基材に活性成分を含有することができる。

40

【 0 1 7 6 】

医薬製剤は、ココアバター、ポリエチレングリコールまたは他のグリセリド等の慣用の坐薬基材を含有する、坐薬又は停留浣腸等の直腸組成物に処方することもできる。

【 0 1 7 7 】

医薬製剤は、局所的に、即ち非全身性投与により投与できる。これは、本発明化合物の外部から表皮へまたは口腔内への投与、およびこのような化合物の耳、目および鼻への点滴注入が包含され、化合物が著しく血流に入らないようにする。対照的に、全身性投与は

50

、経口、静脈内、腹膜組織内および筋肉内投与を意味する。

【0178】

局所投与に適した処方物は炎症部位へ皮膚を通して浸透するのに適した液体または半液体製剤、たとえば、ジェル、リニメント、ローション、クリーム、軟膏またはペースト、懸濁液、粉末、溶液、スプレー、エアロゾル剤、油、およびおよび目、耳または鼻への投与に適した滴剤を包含する。あるいは、製剤は、活性成分および場合により1以上の賦形剤または希釈剤を浸透させた包帯または絆創膏等のパッチまたは包帯を含んでなるものであってよい。局所用製剤中に存在する活性成分の量は幅広い範囲で変更することができる。活性成分は、局所投与に関しては、製剤の0.001%ないし10%w/w、たとえば1%ないし2重量%含まれる。しかし、製剤の10%w/wを含んでもよいが、5%w/w未滿、より好ましくは0.1%ないし1%w/wを含むのが好ましい。

10

【0179】

口腔内の局所投与に適する組成物は風味付与されている基材、通常シヨ糖およびアラビヤゴムまたはトラガカントゴム中に活性成分を含有するトローチ剤、ゼラチンおよびグリセリンまたはシヨ糖およびアラビヤゴムのような不活性基材中に活性成分を含有する甘味トローチおよび適当な液体担体中に活性成分を含有する口腔洗浄剤を含有する。

【0180】

眼への局所的投与に適当な製剤としては、活性成分が適切な担体、特に活性成分のための水性溶媒中に溶解または懸濁された点眼約が挙げられる。

【0181】

20

吸入による投与のために、医薬製剤は、通気装置(inflator)、ネブライザー圧縮パック又はエーロゾルスプレイの他の便利な手段から投与される。圧縮パックは例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適当なガスのような、適当な噴射剤を含むことができる。圧縮エーロゾルの場合には、計量された量を投与するためにバルブを設けることによって、投与量単位を決定することができる。或いは、吸入又は通気による投与のためには、医薬製剤は、乾燥粉末組成物、例えば該化合物と、例えばラクトース又は澱粉のような、適当な粉末基剤との粉末混合物の形をとることができる。粉末組成物は例えばカプセル、カートリッジ、ゼラチン又はプリスターパックに入れて、単位投与量形で提供されることができ、これらから粉末が吸入器又は通気装置によって投与されることができる。

30

【0182】

上に具体的に記載した成分に加えて、本明細書に記載の本化合物および組成物は、この種の組成物に関して本分野で慣用される他の薬剤を含んでもよく、例えば、経口投与に適した組成物は、香味剤を含有し得ることを理解しなければならない。

【0183】

製剤

本発明化合物または組成物は、小胞、例えばリポソームを用いて送達することができる(例えば、Langer、1990、Science、249: 1527-1533; Treatら、1989、Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer、Lopez-BernsteinおよびFidler(eds.)、Liss、N. Y.、pp.353-365、1989参照)。本明細書に記載した化合物および医薬組成物は、制御放出系を用いて送達することもできる。ある態様ではポンプを用いてよい(Sefton、1987、CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201; Buchwaldら、1980、Surgery、88: 507; Saud ekら、1989、N. Engl. J. Med.、321: 574参照)。さらに、制御放出系は、治療標的の近傍に置くことができる(Goodson、1984、Medical Applications of Controlled Release、Vol.2、pp.115-138参照)。本明細書に記載した医薬組成物はまた、活性成分を、経口使用に適した形、例えば錠剤、トローチ、ローゼンジー錠、水性もしくは油性サスペンション剤、分散可能粉末もしくは顆粒剤、エマルジョン剤、硬もしくは軟カプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤として含むこともできる。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物を製造するための当該分野で知られたあらゆる方法に従って製造してよく、そのような組成物は、医薬的に洗練された味のよい製剤を提供するため、甘味料、香味料、

40

50

着色料、および保存料からなる群から選ばれる1またはそれ以上の物質を含んでよい。錠剤は、錠剤の製造に適した無毒性の医薬的に許容される賦形剤と混合した活性成分を含む。これら賦形剤は、例えば不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム、もしくはリン酸ナトリウム；顆粒化剤および崩壊剤、例えば微晶質セルロース、ナトリウムクロスカセルロース、コーンスターチ、またはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、もしくはアカシア、および潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、もしくはタルクであってよい。錠剤は、コートされていなくても、または薬剤の味を隠すかまたは消化管中の分解および吸収を遅らせて長期にわたる持続作用をもたらすための知られた技術によりコートすることができよう。例えば、味を隠すための水溶性物質、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロース、または時間遅延物質、例えばエチルセルロース、またはセルロースアセテートブチレートを適切に用いることができよう。経口使用のための製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、またはカオリンと混合している硬ゼラチンカプセル剤、または活性成分が水溶性担体、例えばポリエチレングリコールもしくは油状媒質、例えばピーナッツ油、水性パラフィン、もしくはオリーブ油と混合している軟ゼラチンカプセル剤として存在してもよい。

10

【0184】

水性懸濁剤は、水性懸濁剤を製造するのに適した賦形剤と混合した活性物質を含む。そのような賦形剤には、懸濁化剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ガムトラガカントおよびガムアカシアがあり、分散剤または湿潤剤は天然のホスファチド、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸、例えばポリオキシエチレンステアレートとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪酸アルコール、例えばヘプタデカエチレン-オキシセタノールとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと脂肪酸から誘導した部分エステル、およびヘキシトール、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと脂肪酸から誘導した部分エステル、およびヘキシトール無水物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートとの縮合生成物であってよい。水性サスペンション剤は、1またはそれ以上の保存料、例えばエチルまたはn-プロピル p-ヒドロキシベンゾエート、1またはそれ以上の着色料、1またはそれ以上の香味料、および1またはそれ以上の甘味料、例えばショ糖、サッカリン、もしくはアスパルテームを含んでいてもよい。

20

30

【0185】

油状懸濁剤は、植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、ココナッツ油、または鉱油、例えば液体パラフィンに活性成分を懸濁することにより製剤化することができよう。油状サスペンション剤は、増粘剤、例えば密蝟、硬パラフィン、またはセチルアルコールを含んでいてよい。上記したような甘味料および香味料を加えて味のよい経口用製剤を得てよい。これら組成物は、抗酸化剤、例えばブチル化ヒドロキシアニソールまたはトコフェロールを加えることにより保存することができよう。

【0186】

水を加えることにより水性懸濁剤を製造するのに適した分散可能な粉末剤および顆粒剤は、分散剤もしくは湿潤剤、懸濁化剤、および1またはそれ以上の保存料と混合した活性成分を提供する。適切な分散剤もしくは湿潤剤、および懸濁化剤は上記のものにより例示される。さらなる賦形剤、例えば甘味料、香味料、および着色料も存在してよい。これら組成物は、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸を加えることにより保存することができよう。

40

【0187】

本発明の方法に用いる化合物および医薬組成物は油中水エマルジョン剤の形であってもよい。油相は、植物油、例えばオリーブ油もしくはラッカセイ油、または鉱油、例えば液体パラフィン、またはこれらの混合物であってよい。適切な乳化剤は、天然のホスファチド、例えばダイズレシチン、および脂肪酸から誘導されたエステルまたは部分エステル、

50

およびヘキシトール無水物、例えばソルビタンモノオレエート、および該部分エステルと、エチルオキシド、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートとの縮合生成物であってよい。エマルジョン剤は、甘味料、香料、保存料、および抗酸化剤も含んでいてよい。

【0188】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味料、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、またはショ糖を用いて製剤化してよい。そのような製剤は、緩和薬、保存料、香料および着色料、および抗酸化剤も含んでいてよい。

【0189】

医薬組成物は、無菌注射可能水性溶液の形であってよい。用いることができる許容されるピークルおよび溶媒の中には水、リンゲル溶液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。無菌注射可能製剤は、活性成分が油状相に溶解している、無菌注射可能油中水マイクロエマルジョン剤であってもよい。例えば、活性成分は最初に大豆油とレシチンの混合物に溶解してよい。次に、油状溶液を水とグリセロールの混合物に導入し、加工してマイクロエマルジョン剤を形成する。注射可能溶液剤またはマイクロエマルジョン剤は、局所ボーラス注射により患者の血流に導入することができよう。あるいはまた、本化合物の一定の循環濃度が維持されるように溶液剤またはマイクロエマルジョン剤を投与することが好都合なことがある。そのような一定濃度を維持するために、連続的静脈送達装置を用いてよい。そのような装置の例にはDeltec CADD-PLUS(登録商標)モデル5400静脈内用ポンプがある。医薬組成物は、筋肉内および皮下投与用の無菌注射可能水性または油脂性サスペンション剤の形であってよい。このサスペンション剤は、上記のそれら適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用い知られた方法に従って製剤化することができよう。無菌注射可能製剤は、無菌の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射可能溶液またはサスペンション(例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液のような)であってよい。さらに、無菌不揮発油を常套的に溶媒または懸濁化媒質として用いる。この目的には、合成モノ-またはジグリセリドを含むあらゆる無刺激性不揮発油を用いてよい。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は、注射可能剤の製造に用途がある。

【0190】

医薬組成物は、薬剤の直腸内投与用の坐剤の形で投与することもできよう。これら組成物は、該阻害剤と通常の温度で固体であるが直腸内温度で液体であり、直腸内で薬物を放出するであろう適切な非刺激性賦形剤と混合することにより製造することができる。そのような物質には、ココアバター、グリセリンゼラチン、水素化植物油、種々の分子量のポリエチレングリコールとポリエチレングリコールの脂肪酸エステルの混合物が含まれる。

【0191】

局所使用には、本発明の化合物または組成物を含むクリーム剤、軟膏、ゼリー剤、溶液剤、またはサスペンション剤などを用いることができる。本明細書で用いている局所適用には洗口液およびうがい薬を含むことができる。

【0192】

医薬組成物は、適切な鼻内ピークルおよび送達装置の局所使用を介して経鼻形で、または当業者によく知られた経皮的皮膚パッチの形を用いる経皮経路で投与することができる。経皮送達系の形で投与するには、もちろん、投薬は投薬計画を通して間欠的より連続的であろう。

【0193】

投薬の方法および治療レジメ

式Iで示される化合物(表に示した化合物を含め本明細書に具体的に又は一般的に記載された化合物が含まれるがこれに限定されない)は、ロイコトリエン依存性またはロイコトリエン介在性の疾患または状態の処置のための製造に使用することができる。加えて、処置を必要とする患者における本明細書に記載されているいずれかの疾患または状態の処置法は、患者に治療有効量の少なくとも1つの式Iの化合物、またはそれらの薬学的に許

10

20

30

40

50

容される塩、薬学的に許容されるN - オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、または薬学的に許容される溶媒和物を含む医薬組成物を投与することを含む。

【0194】

本明細書に記載されている化合物を含む組成物は予防的および/または治療的処置のために投与され得る。治療的適用のため、組成物は疾患または状態の症状を治癒または少なくとも部分的に阻止する有効量ですでに疾患または状態に罹患している患者に投与される。この使用のための有効量は疾患または状態の重症度および経過、治療歴、患者の健康状態、体重、および薬物応答、ならびに処置する医師の判断に依存し得る。通常の実験（限定すべきでないが、用量漸増臨床試験を含む）でこのような治療有効量を決定することは、十分に当業者の技術の範囲内であると考えられる。

10

【0195】

予防的適用においては、本明細書に記載の化合物を含有する組成物が、特定の疾患、障害または状態に係りやすい患者、あるいはそうでなければその危険性がある患者に投与される。この様な量は、「予防的有効量」と定義される。この用途においては、正確な量はやはり患者の健康状態、体重などに依存する。常套的な実験（例えば、用量漸増臨床試験）によりそのような予防的有効量を決定することは当業者の技術の範囲内であるとされる。患者において用いられる場合、この用途のための有効量は、その疾患、障害または状態の重篤度および原因、過去の治療、患者の健康状態、薬剤に対する応答および治療にあつたっている医師の判断に依存する。

20

【0196】

患者の状態が改善されない場合、患者の疾患または状態の症状を緩和するか、またはそうでなければ制御もしくは限定するために、医師の判断次第で、化合物の投与は慢性的に、すなわち、患者の寿命の期間全体にわたってを含む、長期間にわたって投与されてもよい。

【0197】

患者の状態が改善する場合において、医師の判断次第で、化合物の投与は連続的に与えられても、特定の長さの時間にわたって一時的に停止されてもよい（すなわち、「休業日」）。

【0198】

患者の状態の改善が一旦生じれば、維持用量は、必要に応じて投与される。引き続き、投与の用量もしくは頻度、またはその両方は、その症状の関数として、改善された疾患、障害または状態が保持されるレベルまで減少されてもよい。しかし、患者は、症状の再発の際には長期間の間欠的な処置を要し得る。

30

【0199】

このような量に相当する所定の因子の量は、処置の必要な被験体またはホストの特定の化合物、疾患状態およびその重篤度、独自性（例えば、体重）のような要因に依存して変化するが、それにもかかわらず、例えば、投与されている特定の因子、投与経路、処置されている状態および処置されている被験体またはホストを含む、この症例を囲む特定の状況によって当該分野で公知の方式で慣用的に決定され得る。しかし、一般には、成体のヒト処置に使用される用量は代表的には、1日あたり0.02～5000mg、好ましくは、1日あたり1～1500mgの範囲である。所望の用量は、単一用量で、あるいは同時に（または短期間にわたって）または適当な間隔で、例えば、1日あたり2、3、4もしくはそれ以上の小用量で投与される分割用量として都合よく与えられてもよい。

40

【0200】

本明細書に記載されている医薬組成物は正確な投与量の単回投与に対する適当な単位投与形であり得る。単位投与形において、製剤は1種またはそれ以上の化合物の適当な量を含む単回用量に分割される。単位用量は製剤の分離した量を含むパッケージの形態であり得る。非限定的例は、パッケージされた錠剤またはカプセル、およびバイアルまたはアンブル中の粉末である。水性懸濁液組成物は単回投与用使い捨て容器に包装することができ

50

る。あるいは、複数回投与用再密閉可能容器を使用でき、その場合、組成物に保存剤を含むことが典型的である。単なる例示であるが、非経口注入用製剤は限定すべきでないがアンプルを含む単位投与形、または保存剤を添加した複数回投与用容器中に存在し得る。

【0201】

本明細書に記載されている式(G)、式(G-I)、および式(G-II)で示される化合物に対する適当な1日用量は0.01から2.5 mg/kg/体重である。限定すべきでないがヒトを含む大型動物の示される1日用量は約0.5 mgから約100 mgの範囲で都合よく、限定すべきでないが1日4回までの分割用量でまたは遅延形で投与される。経口投与に対して適当な単位投与形は約1から50 mgの活性成分を含む。個々の処置レジメンに対して変化量が広いため前記範囲は単なる示唆的なものであり、これらの推奨される値からかなりの逸脱は珍しくはない。このような用量は多くの変量、限定はしないが、使用される化合物の活性、処置される疾患または状態、投与経路、個々の対象の要求、処置される疾患または状態の重症度、および専門家の判断に依存して変化し得る。

【0202】

このような治療レジメンの毒性および治療効果は、限定すべきでないがLD50（個体群の50%が致死）およびED50（個体群の50%が投与治療有効）を決定することを含む細胞培養または実験動物の標準薬学手段により決定できる。毒性と治療効果の用量比は治療指数であり、それはLD50とED50の比として示すことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。細胞培養アッセイおよび動物試験から得られるデータがヒトの使用に対して用量範囲で処方することにおいて使用され得る。このような化合物の用量は好ましくは最低毒性でED50を含む循環濃度の範囲内にある。用量は使用される投与形態および利用される投与経路に依存してこの範囲内で変化し得る。

【0203】

剤型

この組成物は、例えば、経口投与に適した形、例えば、錠剤、カプセル、カシェ、丸剤、トローチ剤、粉末または顆粒、徐放製剤、溶液または懸濁液；非経口注射に適した形、例えば、滅菌溶液、懸濁液または乳濁液；または、局所投与に適した形、例えば、軟膏またはクリーム、ローション、スプレー、フォーム、ジェルまたはペースト；あるいは、座剤またはペッサリーのような直腸または経膈投与に適した形であってもよい。医薬組成物は、正確な投薬量の1回投与に適した単位剤形であってもよい。医薬組成物は、慣用的な製薬的な担体または賦形剤と、活性成分として本発明の化合物とを包含する。また、それは、その他の製剤または薬学的な薬剤、担体、アジュバント等を含むことができる。特定の量の活性化合物を含有する様々な医薬組成物を製造する方法は、当業者に知られているか、または自明である、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Ester, Pa., 18th Edition (1990)を参照。

【0204】

薬学的に許容できる担体および/または希釈剤には、溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などのいずれかまたはその全てを含むことができる。製薬的に活性な物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当分野でよく知られている。任意の慣用の媒体または薬剤が活性成分と非相容性である場合を除き、治療用組成物におけるこれらの使用が企図される。補助的活性成分を組成物に導入することもできる。

【0205】

投与単位形態は、治療される哺乳類の対象のための単位投与として適している物理的に分離した単位を指しており、各単位は、所望の治療効果を生じさせるために算出された予め決定された量の活性物質を必要な薬学的担体と共に含有する。投与を容易にし用量を均一にするために非経口組成物を単位投与形態に処方することは特に有用である。本発明の新規投与単位形態のための規格は、(a) 活性物質の独特な特性および達成される特殊な治療作用ならびに(b) 本明細書で詳述されたように身体健康が損なわれる疾患状態を有する生体対象における疾患を治療するためにこのような活性物質を配合する際の当分野

固有の制限により規定され、さらにそれらに直接的に依存して規定される。

【0206】

主要な活性成分を、簡便かつ有効な投与のために有効量で、適切な薬学的に許容できる担体と共に前記で開示した投与単位形態に配合する。組成物が補助的な活性成分を含有する場合には、用量は、通常の用量とその成分の投与の様式を参考にして決定する。

【0207】

非経口投与形の例としては、活性化合物の滅菌水溶液での溶液または懸濁液、例えば、水性プロピレングリコールまたはデキストロス溶液が挙げられる。このような剤形は、所望とあらば、適当に緩衝液を添加することができる。

【0208】

適した薬学的担体としては、不活性希釈剤または充填剤、水および有機溶剤が挙げられる。薬学的組成物は、所望とあらば、さらなる成分、例えば、芳香剤、結合剤、賦形剤等を含有してもよい。かくして、経口投与については、種々の賦形剤、例えば、クエン酸を含有する錠剤が、種々の崩壊剤、例えば、澱粉、アルギン酸およびある種の複合体シリケート；および、結合剤、例えば、シュクロース、ゼラチンおよびアカシアとともに使用することができる。さらに、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクが錠剤化目的用に有用であることが多い。同タイプの固体組成物は、また、ソフトおよびハード充填ゲラチンカプセルに使用することもできる。好ましい物質は、そのために、ラクトースまたは乳糖と、高分子量ポリエチレングリコール類とを含む。水性懸濁液またはエリキシルが経口投与のために所望される時、その中の活性化合物は、種々の甘味剤もしくは芳香剤；着色材料または染料；および、所望とあらば、乳化剤もしくは懸濁剤と、希釈剤、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、ゼラチンまたはそれらの組み合わせと組み合わせることができる。

【0209】

局所麻酔剤、保存剤および緩衝剤のような試薬をビヒクルに溶かすことが有利である。安定性を向上させるために、組成物をバイアルに充填した後に凍結させ、真空下で水を除去することができる。ついで、その乾燥した凍結乾燥散剤をバイアル中に密封し、使用前に液体を復元するのに同封したバイアルの注射用水を供給する。非経口用懸濁液は、化合物を溶かす代わりにビヒクルに懸濁させ、濾過により滅菌処理を達成できないことを除いては、実質的に同じ方法にて調製される。該化合物は滅菌ビヒクルに懸濁させる前に酸化エチレンに照射することで滅菌処理できる。有利には、化合物の均一な分散を容易にするために界面活性剤または湿潤剤を配合する。

【0210】

いくつかの態様において、本発明の医薬組成物は、好ましくは経口投与に適したものである。

【0211】

上で特に言及した成分に加え、本組成物は、問題の製剤のタイプを顧慮した本分野で慣習的な他の薬剤を含んでもよいことを理解すべきであり、例えば、経口投与に好適な薬剤としては香味剤が挙げられる。それらは、本発明の薬剤に加え、治療的に活性な薬剤を含むこともできる。該担体は、製剤の約1%w/w～約98%w/wまでのように存在しうる。さらに一般的には、それらは製剤の約80%までを形成する。

【0212】

本組成物は、投与方法により、0.1質量%、好ましくは10～60質量%の活性物質を含むことができる。

【0213】

薬剤配合物は、一回の投与当たり所定量の活性成分を含む単位服用量形態で表されていてもよい。このような単位は、例えば、処置される状態、投与経路及び患者の年齢、体重や症状によって、0.1mg/kg～750mg/kg、より好ましくは0.1mg/kg～10mg/kgを含む。

【0214】

本明細書に記載された第1および第2の態様の化合物の個々の投与量の最適化及び間隔は、治療される状態、投与形態、投与経路及び投与部位の性質及び範囲、及び治療される個別の被験者によって決定され、またそのような至適条件は従来の技術によって決定され得ることは当業者であれば認識されるだろう。さらに、治療の最適単位、すなわち先述の化合物の規定の日数のあいだの日ごと与えられる投与回数は、従来の治療単位決定試験を使用して当業者であれば確認し得る。

【0215】

投与経路によっては、化合物または組成物を酵素作用、酸、および不活化し得る他の天然の条件から保護するための材料で被覆することが必要であり得る。

【0216】

非経口投与以外によって化合物または組成物を投与するために、不活化を防止するための材料でペプチドを被覆するかそれと共に投与することができる。例えば、ペプチドをアジュバント中で投与するか、酵素インヒビターと同時に投与するか、リポソーム中で投与することができる。広義のアジュバントが使用され、これには、任意の免疫刺激化合物（インターフェロンなど）が含まれる。本明細書中で意図されるアジュバントには、レゾルシノール、非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレンオレイルエーテルおよびn-ヘキサデシルポリエチレンエーテルなど）が挙げられる。

【0217】

リポソームには、水中-油中-水C/G/Fエマルジョンならびに従来のリポソームが挙げられる。

【0218】

活性化化合物を非経口または腹腔内で投与することもできる。グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物ならびに油中に分散物を調製することもできる。通常の保存および使用条件下で、これらの調製物は微生物の増殖予防のための防腐剤を含む。

【0219】

注射用途に適した薬学的形態には、滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散物および滅菌注射溶液または分散物の即席調製用の滅菌粉末が挙げられる。全ての場合に、形態は滅菌されていなければならず、シリンジで容易に扱える範囲の流動体でなければならない。形態は、製造および保存条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用から保護されなければならない。キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、それらの適切な混合物、および植物油を含む溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性を、例えば、レシチンなどの被覆剤の使用、分散物の場合は必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用によって維持することができる。

【0220】

吸収遅延剤（例えば、アルミニウムモノステアレートおよびゼラチン）の組成物中での使用によって、注射用組成物の吸収を遅らせることができる。

【0221】

滅菌注射用溶液を、上記の種々の他の成分を含む適切な溶媒中への必要量の活性化化合物を組み込みによって調製し、必要に応じて、その後ろ過滅菌する。一般に、分散物を、基本的分散媒および上記の必要な他の成分を含む滅菌賦形剤中への滅菌有効成分の組み込みによって調製する。滅菌注射溶液調製用の滅菌粉末の場合、好ましい調製法は、その予めろ過滅菌した溶液から有効成分および任意の所望の添加成分の粉末を得る真空乾燥および凍結乾燥技術である。

【0222】

上記のように化合物または組成物が適切に保護されている場合、それを例えば不活性希釈剤または吸収される食用担体と共に経口投与するか、硬質ゼラチンカプセルまたは軟質ゼラチンカプセル中に封入するか、錠剤に圧縮するか、食事の食品に直接組み込むことができる。経口治療薬投与のために、活性化化合物と賦形剤に組み込み、消化可能な錠剤、口

10

20

30

40

50

錠、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウェハースなどの形態で使うことができる。このような治療に有用な組成物中の活性化合物の量は、適切な投薬量が得られる量である。

【 0 2 2 3 】

錠剤、トローチ、丸薬、カプセルなどには、以下も含むことができる：結合剤（トラガカントゴム、アラビアゴム、コーンスターチ、またはゼラチンなど）、賦形剤（リン酸二カルシウムなど）、崩壊剤（コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸など）、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウムなど）、甘味料（スクロース、ラクトース、またはサッカリンなど）を添加できるか、または香料（ペパーミント、冬緑油またはチェリー香料など）。投薬単位形態がカプセルである場合、上記型の材料に加えて、液体キャリアを含み得る。

10

【 0 2 2 4 】

種々の他の材料は被覆剤として、または他の方法で投薬単位の物理的形態を改変するために存在することができる。例えば、錠剤、丸薬、またはカプセルをシェラック、糖、またはその両方で被覆することができる。シロップまたはエリキシルは、活性化合物、甘味料としてのスクロース、防腐剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、色素、およびチェリーおよびオレンジ香料などの香料を含み得る。勿論、任意の投薬単位形態の調製に使用される任意の材料は、薬学的に純粋で用量では実質的に無毒であるはずである。さらに、活性化合物を、徐放性調製物および処方物に組み込むことができる。

20

【 0 2 2 5 】

本明細書に記載の方法は、真菌にある量の 1, 3 - D - グルカン合成の阻害に効果的な選択的 1, 3 - D - グルカン合成酵素（BGS）阻害化合物を含有する組成物を接触させることにより真菌における 1, 3 - D - グルカン合成を阻害することを含む。例えば、病的な真菌感染（例えば、侵襲性真菌感染症）に冒されている患者を処置するために、真菌を生体外または生体内で組成物と接触させてよい。本明細書において用いられる「処置すること」または「処置」なる用語は、関連する症状を予防、緩和、治癒、低減すること、または真菌の増殖のあらゆる増大もしくは関連する症状を阻止することを包含する。

【 0 2 2 6 】

本明細書に記載の組成物または方法のいずれかによって処置する必要のある患者としては、真菌感染を有する患者または真菌感染の発症の危険性のある患者が挙げられるがこれに限定されない。患者は当業者に知られている標準的な医学的技術を用いて本明細書に記載の真菌感染などを有すると診断されていてもよい。例えば、血清中の (1 3) - D - グルカンレベルをアッセイすることができ、約 4 0、5 0、6 0、または 8 0 p g / m l を超える (1 3) - D - グルカンの血清レベルは C a n d i d a および A s p e r g i l l u s に感染して可能性があるとしてされる。あるいは、選択性の高い「汎真菌」核酸ベースの診断アッセイを用いることができる。例えば、Van Burik et al. (1998)、J. of Clin. Microbiol、36(5): 1169 - 1175; および Lau et al. (2007)、J. of Clin. Microbiol. 45(2):380 - 385 を参照。さらに、そのようなアッセイを用いて真菌感染に対する処置の効果をモニターすることができる。例えば、Kondori et al. (2004)、Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology、11(2):344 - 350 を参照。あるいは、患者は真菌感染の 1 以上の症状を示すこともある。

30

40

【 0 2 2 7 】

真菌感染を発症する危険性のある患者は、真菌に対して暴露された、または真菌に対する暴露に感受性の患者である。例えば、真菌に対する暴露に感受性の患者としては、真菌材料を取り扱うまたは真菌の濃度の高い場所で作業する人、真菌感染率の高い地域へ旅行する人、または真菌感染に暴露されやすい人ならびに医学的状態もしくは治療による特に真菌感染に対する感受性が高い人が挙げられる。

【 0 2 2 8 】

医学的状態又は治療により、真菌感染に対する特定の感受性を有する患者の例としては、免疫抑制状態にある人が挙げられるがこれに限定されない。免疫抑制状態にある患者は

50

、正常な効果的な免疫応答を誘導することができないか、または免疫系が未だ発達していない患者（例えば早期新生児）である。例えば、患者はAIDS（またはAIDS治療）、癌（または癌治療）、重症複合免疫不全症、免疫抑制剤の治療の継続（例えば、臓器移植免疫拒絶の抑制または自己免疫疾患の治療のため）、異種免疫、または炎症性状態により免疫抑制状態にある場合もある。

【0229】

いくつかのケースでは、真菌感染の処置を必要とする患者は、結核、糖尿病、重度の火傷、または静脈内薬物乱用に冒されている患者である。他のケースでは、必要とする患者は、静脈内または尿道カテーテルを長期間使用するか、または慢性的な抗生物質またはコルチコステオイドへの暴露に付する。

【0230】

本明細書に記載の組成物および方法によって阻害することができる真菌としては以下のものが挙げられるがこれに限定されない、かび、例えば、*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. sydowi*, *Paecilomyces lilacinus*, *Fusarium solani*, または *F. oxysporum*, または *Histoplasma capsulatum*; および酵母, 例えば *Candida aaseri*, *C. acidothermophilum*, *C. acutus*, *C. albicans*, *C. anatomiae*, *C. apis*, *C. apis* var. *galacta*, *C. atlantica*, *C. atmospherica*, *C. auringiensis*, *C. bertae*, *C. berthae* var. *chiloensis*, *C. berthetii*, *C. blankii*, *C. boidinii*, *C. boleticola*, *C. bombi*, *C. bombicola*, *C. buinensis*, *C. butyri*, *C. cacaoi*, *C. cantarellii*, *C. cariosilignicola*, *C. castellii*, *C. castrensis*, *C. catenulata*, *C. chilensis*, *C. chiropterorum*, *C. coipomensis*, *C. dendronema*, *C. deserticola*, *C. diddensiae*, *C. diversa*, *C. entomaea*, *C. entomophila*, *C. ergatensis*, *C. ernobii*, *C. ethanolica*, *C. ethanophilum*, *C. famata*, *C. fluviotilis*, *C. fragariorum*, *C. fragicola*, *C. friedrichii*, *C. fructus*, *C. geochares*, *C. glabrata*, *C. glaeobosa*, *C. gropengiesseri*, *C. guilliermondii*, *C. guilliermondii* var. *galactosa*, *C. guilliermondii* var. *soya*, *C. haemulonii*, *C. halophila*/*C. versatilis*, *C. holmii*, *C. humilis*, *C. hydrocarbofumarica*, *C. inconspicua*, *C. insectalens*, *C. insectamans*, *C. intermedia*, *C. javanica*, *C. kejyr*, *C. krissii*, *C. krusei*, *C. krusoides*, *C. lambica*, *C. lusitaniae*, *C. magnoliae*, *C. maltosa*, *C. mamillae*, *C. maris*, *C. maritima*, *C. melibiosica*, *C. melinii*, *C. methylica*, *C. milleri*, *C. mogii*, *C. molischiana*, *C. montana*, *C. multis-gemmis*, *C. musae*, *C. naeodendra*, *C. nemodendra*, *C. nitratophila*, *C. norvegensis*, *C. norvegica*, *C. oleophila*, *C. oregonensis*, *C. osornensis*, *C. paludigena*, *C. parapsilosis*, *C. pararugosa*, *C. periphelousum*, *C. petrohuensis*, *C. petrophilum*, *C. philyla*, *C. pignaliae*, *C. pintolopesii* var. *pintolopesii*, *C. pintolopesii* var. *sloqfflae*, *C. pinus*, *C. polymorpha*, *C. populi*, *C. pseudointermedia*, *C. quercitrassa*, *C. railemnsis*, *C. rhagii*, *C. rugopelliculosa*, *C. rugosa*, *C. sake*, *C. salmanticensis*, *C. savonica*, *C. sequanensis*, *C. shehatae*, *C. silvae*, *C. silvicultrix*, *C. solani*, *C. sonorensis*, *C. sorbophila*, *C. spandovensis*, *C. sphaerica*, *C. stellata*, *C. succiphila*, *C. tenuis*, *C. terebra*, *C. tropicalis*, *C. utilis*, *C. valida*, *C. vanderwaltii*, *C. vartiovaarai*, *C. veronae*, *C. vini*, *C. wickerhamii*, *C. xestobii*, *C. zeylanoides*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Kluyveromyces lactis*, または *Schizosaccharomyces pombe*.

【0231】

本明細書に記載の組成物および方法によって処置することができる真菌感染としては以下のものが挙げられるがこれに限定されない、ブラストミセス症、白癬、コクシジオイドミコーシス、クリプトコッカス症、カンジダ症、モニリア症、皮膚真菌症、皮膚糸状菌症、黄癬、角膜真菌症、フィコミコーシス、スポロトリクム症、またはリノスポリジウム症。

【0232】

その他の治療としては、他の治療薬剤の投与、放射線療法またはその両方が挙げられる。

10

20

30

40

50

がこれに限定されない。本明細書に記載の化合物が他の治療剤とともに投与される場合、本明細書に記載の化合物は、他の治療剤と同一の医薬組成物で投与される必要はなく、異なる物理化学的特性のために、異なる経路によって投与してもよい。例えば、本化合物／組成物は、経口的に投与されてその良好な血中濃度を発生および維持しうるが、他の治療剤は静脈内投与してもよい。投与の方法の決定、および可能であれば同一の医薬組成物での投与の可否は、当業者である臨床医の知識の十分な範囲内にある。最初の投与は当該技術分野において公知の確立されたプロトコルに従ってなされ、次いで、観測結果に基づいて、投与量、投与方法、および投与時間は当業者である臨床医によって修正されうる。化合物の特定の選択は、主治医の診断および該患者の症状の判断および適当な治療プロトコルに依存する。

10

【0233】

抗真菌剤化合物

患者が真菌感染に対する処置を必要とする場合、本明細書に記載の選択的 B G S 阻害剤化合物のいずれかを、以下のものが挙げられるがこれらに限定されない補助的な抗真菌剤化合物と組み合わせて使用することができる：エキノカンジン抗真菌剤化合物（例えば、アニデュラファンギン、カスポファンギン、またはミカファンギン）；ポリエン抗真菌剤化合物（例えば、ナタマイシン、リモシジン、ナイスタチン、またはアムホテリシン B）；イミダゾール抗真菌剤化合物（例えば、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ピフォナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、またはチオコナゾール）；

20

【0234】

免疫抑制剤

患者が免疫抑制治療を必要とする場合、本明細書に記載の選択的 B G S 阻害剤化合物のいずれかを、免疫抑制を誘導するために投与される 1 以上の免疫抑制剤と組み合わせて、真菌感染を処置するために予防的または治療的に投与することができる。免疫抑制剤の例としては以下のものが挙げられるがこれに限定されない：コルチコステロイド、シクロホスファミド、葉酸アナログ、メトトレキセート、プリンアナログ、アザチオプリン、メルカプトプリン、メトトレキセート、ダクチノマイシン、アントラサイクリン、マイトマイシン c、プレオマイシン、ミトラマイシン、IL-2 レセプター抗体、CD3 抗体、OKT33(R)、抗 CD3 抗体、抗 CD25 抗体、タクロリムス、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、i f n - 、 i f n - 、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、クルクミン、カテキン、ミコフェノール酸、または F T Y 7 2 0。

30

【0235】

化学療法剤

患者が癌に冒されている場合、本明細書に記載の選択的 B G S 阻害剤化合物のいずれかを、癌を処置するために投与される 1 以上の化学療法剤と組み合わせて、予防的または治療的に投与し、真菌感染を処置することができる。化学療法剤の例としては以下のものが挙げられるがこれに限定されない：5 - アザ - 2' - デオキシシチジン、全トランスレチノイン酸、ドキソルピシン、ピンクリスチン、エトポシド、ゲムシタピン、イマチニブ (g l e e v e c (登録商標))、17 - n - アリルアミノ - 17 - デメトキシゲルダナマイシン (17 - a a g)、フラボピリドール、l y 2 9 4 0 0 2、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、b a y 1 1 - 7 0 8 2、p k c 4 1 2、p d 1 8 4 3 5 2、パクリタキセル、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、プレオマイシン、ピンブラスチン、シスプラチン、アシピシン；アクラルピシン；アコダゾールハイドロクロライド；アクロニン；アドゼ

40

50

レシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタト；ベンゾデパ；ピカルタミド；塩酸ビスアントレン；ビスナフィドジメシラート；ビゼレシン；ブレオマイシン硫酸塩；プレキナルナトリウム；プロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；カルピシンハイドロクロライド；カルゼレスチン；セデフィンゴール；クロラムブチル；シロレマイシン；クラドリピン；クリスナトールメシラート；シクロホスファミド；シタラピン；ダカルバジン；ダウノルピシンハイドロクロライド；デシタピン；デキソルマブラチン；デザグアニン；デザグアニンメシラート；デザグアニンメシラート；ドキソルピシンハイドロクロライド；ドロロキシフェン；ドロロキシフェンクエン酸塩；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキサート；エフロルニチンハイドロクロライド；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；塩酸エピルピシン；エルプロゾール；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；エストラムスチンリン酸塩ナトリウム；エタニダゾール；エトポシドリン酸塩；エトプリン；ファドロゾールハイドロクロライド；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；フルダラビンリン酸塩；フルオロウラシル；フルロシタピン；ホスキドン；ホストリエシンナトリウム；ゲムシタピンハイドロクロライド；ヒドロキシ尿素；イダルピシンハイドロクロライド；イフォスファミド；イルモホシン；インターロイキン s、インターフェロンアルファ - 2 a；インターフェロンアルファ - 2 b；インターフェロンアルファ - n 1；インターフェロンアルファ - n 3；インターフェロンベータ - 1 a；インターフェロンガンマ - 1 b；イブプロプラチン；イリノテカンハイドロクロライド；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸リユープロレリン；塩酸リアロゾール；ロメトレキソルナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコル；メイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキセート；メトトレキセートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトジリン；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスベル；ミトタン；塩酸ミトザントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；またはマブラチン；オキシスラン；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；ペプロマイシン硫酸塩；ペルホスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジンハイドロクロライド；プロマイシン；プロマイシンハイドロクロライド；ピラゾプリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴル；サフィンゴルハイドロクロライド；セムスチン；シムトラゼン；スパルホサートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸スピロゲルマニウム；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾプリン；チラバザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリピン；トリメトトレキセート；グルクロン酸トリメトトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタート；ウレデパ；バブレオチド；ベルテポルフィン；ピンブラスチン硫酸塩；ビンデシン；ビンデシン硫酸塩；硫酸ピネピジン；硫酸ピングリシネート；硫酸ピンレウロシン；酒石酸ピノレルピン；硫酸ピンロシジン；硫酸ピンゾリジン；ボロゾール；ゼニブラチン；ジノスタチン；またはゾルピシンハイドロクロライド。

【 0 2 3 6 】

抗炎症剤

患者が炎症状態にあるとき、本明細書に記載の選択的 B G S 阻害剤化合物のいずれかを、炎症状態を処置するために投与される 1 以上の抗炎症剤と組み合わせて、予防的または治療的に投与し、真菌感染を処置することができる。抗炎症剤の例としては、以下のものが挙げられるがこれに限定されない、アムシノリド、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ブデ

10

20

30

40

50

ソニド、クロベタゾール、クロコルトロン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、デュタステライド、フルメタゾンピバル酸塩、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオロメトロン、プロピオン酸フルチカゾン、フルランドレノリド、ハイドロフルメチアジド、アスピリン、アモキシプリン、ペノリレート、コリンマグネシウムサリチル酸塩、ジフルニサル、ファイスラミン、メチルサリチル酸塩、マグネシウムサリチル酸塩、およびサリチルサリチル酸塩（サルサレート）；アリアルカン酸、例えば、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、ブロムフェナク、エトドラク、インドメタシン、ナブメトン、スリンダク、およびトルメチン；2 - アリアルプロピオン酸（*profens*）、例えば、イブプロフェンカルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラック、ロキソプロフェン、ナプロキセン、チアプロフェン酸、およびスプロフェン；*n* - アリアルアントラニル酸（フェナム酸）、例えば、メフェナミン酸およびメクロフェナム酸；ピラゾリジン誘導体、例えば、フェニルブタゾン、アザプロパゾン、メタミゾール、オキシフェンブタゾン、およびスルフィンピラゾン；オキシカム、例えば、ピロキシカム、ロルノキシカム、メロキシカム、およびテノキシカム；*cox* - 2 阻害剤、例えば、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、およびパレコキシブ；スルホナニリド（ニメスリド等）；または他の非ステロイド抗炎症性剤（例えば、リコフェロンおよびオメガ - 3 脂肪酸）。

【0237】

抗生物質

患者が細菌感染に冒されている場合、本明細書に記載の選択的 BGS 阻害剤化合物のいずれかを、細菌感染を処置するために投与される 1 以上の抗生物質と組み合わせて、予防的または治療的に投与し、真菌感染を処置することができる。抗生物質の例としては以下のものが挙げられるがこれに限定されない、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルミシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、ゲルダナマイシン、ハービマイシン、ロラカルベフ、エルタペネム、イミペネム / シラスタチン、メロペネム、セファドロキシル、セファゾリン、セファレキシン、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフprozil、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフボドキシムプロクセチル、セフトジウム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、テイコブラニン、バンコマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、アズトレオナム、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、ナフシリン、ペニシリン、ピペラシリン、チカルシリン、バシトラシン、クリスチン、ポリミキシン b } シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、マフェナイド、プロントジル（*archaic*）、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファニルアミド（*archaic*）、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリン、トリメトプリン - スルファメソキサゾール（コ・トリモキサゾール）（*tmp - smx*）、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラシスリン、テトラサイクリン、アルスフェナミン、クロロアムフェニコール、クリンダマイシン、エタンブトール、ホスホマイシン、フシジン酸、フラゾリドン、イソニアジド、リネゾリド、メトロニダゾール、ムピロシン、ニトロフラントイン、プラテンシマイシン、ピラジンアミド、キヌプリスチン / ダルホプリスチン、リファンピン、スペクチノマイシン、またはテリスロマイシン。

【0238】

抗 HIV 化合物

患者が HIV 感染に冒されている場合、本明細書に記載の選択的 BGS 阻害剤化合物のいずれかを、HIV 感染を処置するために投与される 1 以上の抗 HIV 化合物と組み合わせて、予防的または治療的に投与し、真菌感染を処置することができる。抗 HIV 化合物の

10

20

30

40

50

例としては以下のものが挙げられるがこれに限定されない：AZT（ジドブジン，Retrovir），ddI（ジダノシン，Videx），3TC（ラミブジン，Epivir），d4T（スタブジン，Zerit），アバカビル（Ziagen），およびFTC（エムトリシタビン，Emtriva），テノホビル（Viread），エファビレンツ（Sustiva），ネビラピン（Viramune），ロピナビル/リトナビル（Kaletra），インディナビル（Crixivan），リトナビル（Norvir），ネルフィナビル（Viracept），サクイナビル hard ジェル カプセル s（Invirase），アタザナビル（Reyataz），アンブレナビル（Agenerase），ホスアンブレナビル（Telzir），チブラナビル（Aptivus），またはT20（エンフュービルタイド，Fuzeon）。

【0239】

抗糖尿病剤

患者が糖尿病に冒されている場合、本明細書に記載の選択的BGS阻害剤化合物のいずれかを、糖尿病を処置するために投与される1以上の抗糖尿病剤と組み合わせて、予防的または治療的に投与し、真菌感染を処置することができる。抗糖尿病剤の例としては以下のものが挙げられるがこれに限定されない：インスリン分泌促進物質、インスリン感受性増強剤、ピグアニド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、ペルオキシソーム増殖剤または活性化レセプター（PPAR） γ アゴニスト（チアゾリジンジオン等）、PPAR α アゴニスト、フィブリン酸誘導体、aP2阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP4）阻害剤、2型ナトリウム-グルコース共輸送体（SGLT2）阻害剤、メグリチナイド、インスリン、グルカン様ペプチド-1（GLP-1）、GLP-1（1-36）アミド、GLP-1（7-36）アミド、GLP-1（7-37）（米国特許第5614492号、AC2993、LY-315902）、メトフォルミン、フェンフォルミンまたはグリブリド（グリベンクラミドとしても知られる）、グリメピリド（米国特許第4379785号に開示）、グリピザイド、グリクラジドまたはクロルプロパミド、アカルボース（米国特許第4904769号に開示）、ミグリトール（米国特許第4639436号）、トログリタゾン（米国特許第4572912号に開示）、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、MCC-555（米国特許第5594016号に開示）、G1-262570、エングリタゾン、ダルグリタゾン、イサグリタゾン、JTT-501、1-895645、R-119702、NN-2344、YM-440、AR-HO39242GW-409544、またはKRP297。

【0240】

キット

本明細書に記載の化合物、組成物および方法は、本明細書に記載した障害等の傷害の処置のためのキットを提供する。これらのキットは、容器に入った本明細書に記載の化合物または組成物、場合により、本明細書に記載の様々な方法および手法に応じてキットの使用説明書、を含んでなる。そのようなキットはまた、参考科学文献、添付文書、臨床試験結果および/またはそれらの要約等の情報を含み、それらは組成物の活性および/または利点および/または用量、投与、副作用、薬物相互作用、組成物を投与すべき病状を示すまたは確立するものであり、または医療従事者にとって有用な他の情報を記載したものであってよい。そのような情報は様々な試験（例えば、インビボモデルの実験動物を用いた試験およびヒトの臨床試験）の結果に基づいていてもよい。本明細書に記載のキットは、医師、看護師、薬剤師、役人等を含む医療従事者に提供され販売および/または宣伝される。キットはまた、いくつかの態様において、消費者に直接販売してもよい。包装材は組成物をいれるための容器と、場合により容器に貼ったラベルを含んでなるものであってよい。さらにキットは、場合により組成物の投与のための注射器等の更なる構成要素を含んでいてもよい。キットは、単回または複数回用量の剤形を含んでなるものであってよい。

【0241】

本明細書に記載の化合物は診断および試薬の探索に利用することができる。例えば、本明細書に記載の化合物を、単独でまたは他の化合物と組み合わせて、細胞および組織において発現する遺伝子の発現パターンを明かにするための、ディファレンシャルおよび/またはコンビナトリアル解析におけるツールとして用いることができる。ある非

10

20

30

40

50

限定的な例としては、1以上の化合物で処置された細胞または組織における発現パターンを化合物で処置されていない対照細胞または組織と比較し、生じたパターンを、それらが例えば、疾患の関連、シグナル伝達経路、細胞内の局在、発現レベル、サイズ、構造または試験した遺伝子の機能に關係する遺伝子発現の異なるレベルについて解析する。これらの解析は、発現パターンに影響を及ぼす他の化合物の存在下または非存在下で、刺激したまたは刺激していない細胞に対して行うことができる。

【0242】

ヒトの処置に有用であるかどうかとは別に、本発明の化合物および製剤はまた、哺乳類、齧歯動物などを含む、コンパニオン動物、外来動物、家畜の獣医学的処置に有用である。より好ましい動物としては、ウマ、イヌおよびネコが挙げられる。

10

【0243】

以下の実施例及び製造例は、本発明の化合物及びそのような化合物の調製方法をさらに例示及び実証する。本発明の範囲は、以下の例及び調製の範囲によって、いかなる場合にも限定されないことが理解されるであろう。以下の実施例では、単一の不斉中心を有する分子は、特に示さない限り、ラセミ体として存在する。

【実施例】

【0244】

以下の実施例及び製造例は、本発明の化合物及びそのような化合物の調製方法をさらに例示及び実証する。本発明の範囲は、以下の例及び調製の範囲によって、いかなる場合にも限定されないことが理解されるであろう。生データを得るための実験方法を、以下により詳細に記載する。本発明は、例示的に記載するものであり、用いた用語は、限定ではなく一種の記述であると意図するものである。

20

【0245】

I. 化学合成

本発明の化合物は、当分野において知られた適当な方法のいずれかによって製造することができる。本発明の化合物を製造するための例示的な方法を以下に示す。以下の記載は、例示のためのものであり、さらなる化合物およびさらなる置換基を有する化合物が本発明によって認識される。また、ある1つの化合物について置換基が例示されている場合、その置換基は本明細書に記載の他の化合物にも結合し得るものであると理解すべきである。

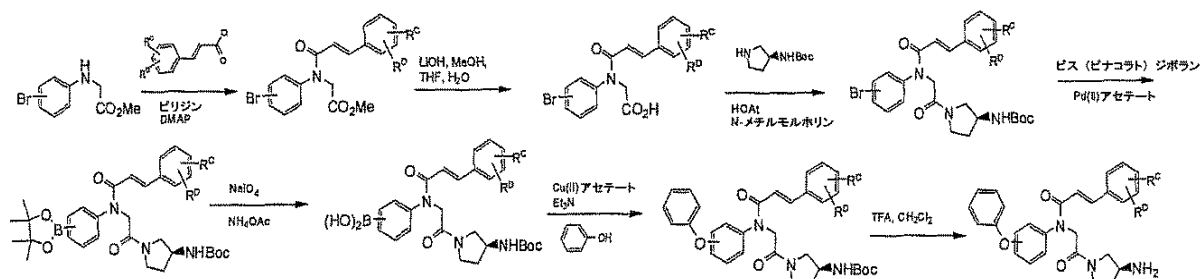
30

【0246】

実施例1の化合物は反応式1にしたがって製造した。

反応式1

【化28】



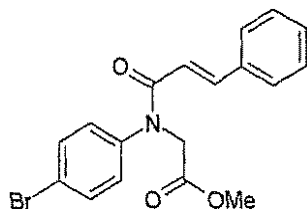
40

【0247】

実施例1：(E)-N-[2-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-N-(4-1フェノキシフェニル)-3-フェニルアクリルアミド(OGT4344)の合成

化合物1(中間体)：{(4-ブロモフェニル)-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}酢酸,メチルエステル

【化 2 9】

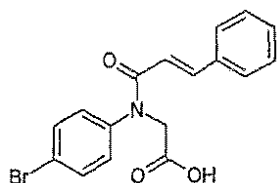


(4-ブロモフェニルアミノ)酢酸、メチルエステル(8.74 g、0.036 mol)を、4-ジメチルアミノピリジン(0.489 g、0.004 mol)の存在下で塩化シンナモイル(11.99 g、0.072 mol)のピリジン(50 mL)溶液で処理した。反応混合物を室温にて2時間攪拌した。粗製物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/ジクロロメタン(1:20)で抽出して標題の化合物を白色の結晶性の固体として得た(13.13 g、98%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz) (CDCl_3) 3.67 (3H, s), 4.42 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 7.19 (2H, d), 7.2-7.3 (5H, m), 7.51 (2H, d) および 7.66 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$)。

【0248】

化合物 2 (中間体): {(4-ブロモフェニル)-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}酢酸
【化 3 0】

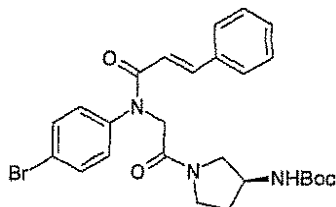


THF (150mL) およびメタノール(50mL) 中の{(4-ブロモフェニル)-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}酢酸、メチルエステル 1 (14.61g, 0.39 mol)の溶液を、水(50mL)中の水酸化リチウム(2.80g, 0.117 mol)で処理した。反応混合物室温にて45分間攪拌した後、濃塩酸で酸性化して減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸、ブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、有機溶液を留去して標題の化合物を粘稠な油状物として得た(13.82g, 97%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz) (CDCl_3) 5.453 (2H, s), 6.36 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 7.27 (2H, d), 7.3-7.4 (5H, m), 7.60 (2H, d) および 7.76 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$)。

【0249】

化合物 3 (中間体): [(S)-1-(2-{(4-ブロモフェニル)-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}アセチル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸, tert-ブチルエステル
【化 3 1】



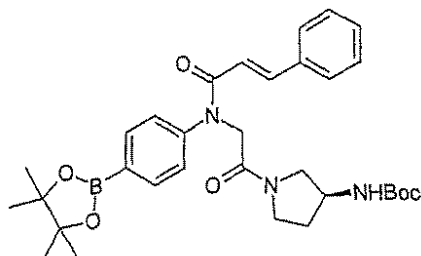
1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(9.39 g, 0.049 mol)を、DMF (150mL)中の{(4-ブロモフェニル)-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}酢酸 2 (13.82g, 0.038 mol), (3S)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(9.13g, 0.049 mol), 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(6.67g, 0.049 mol)およびN-メチルモルホリン(8.4mL, 0.08 mol)の溶液に加えた。反応混合物を室温にて16時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸(x3), ブライン, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(x2)およびブラインで洗浄した。処理の間に表題化合物は結晶化しはじめ濾過により回収した。母液を濃縮して生成物をさらに得た。標題化合物の全収量: 17.43g, 86%。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz) (CDCl_3)

1.45 (6H, s), 1.60 (3H, s), 1.7-2.3 (2H, m), 3.4-3.8 (4H, m), 4.1-4.9 (3H, m), 6.36 (1H, d, J = 16Hz), 7.36 (2H, d), 7.2-7.4 (5H, m), 7.55 (2H, d) および 7.70 (1H, d, J = 16Hz).

【0250】

化合物 4 (中間体): [(S)-1-(2-{[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)フェニル]-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}アセチル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸, tert-ブチルエステル

【化32】



10

DMF (20mL) を [(S)-1-(2-{(4-ブロモフェニル)-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}アセチル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸, tert-ブチルエステル 3 (2.00g, 3.78 mmol), 酢酸カリウム (1.11g, 11.3 mmol), パラジウム[II]アセテート (25mg, 0.113 mmol) およびビス(ピナコラト)ジボラン (1.15g, 4.54 mmol) の混合物に加えた。反応混合物を攪拌し、脱気した後アルゴンガスをバブリングした。混合物を、攪拌しながらアルゴン下で 85℃ に 5.5 時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸(x 2), ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、蒸発乾固した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチルで抽出して標題の化合物を油状物として得た (1.85g, 71%)。¹HNMR (300MHz) (CDCl₃) 5.136 (12H, s), 1.45 (6H, s), 1.58 (3H, s), 1.7-2.3 (2H, m), 3.4-3.8 (3H, m), 4.2-4.9 (2H, m), 6.43 (1H, d, J = 16Hz), 7.23-7.37 (5H, m), 7.45 (2H, d), 7.70 (1H, d, J = 16Hz) および 7.86 (2H, d)。

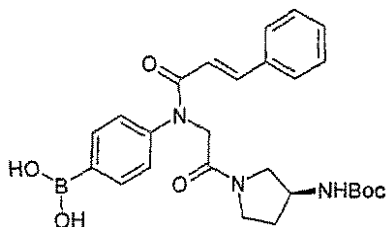
20

【0251】

化合物 5: [(S)-1-(2-{(4-ブロモフェニル)-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}アセチル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸, tert-ブチルエステル

30

【化33】



水 (20mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム (2.06g, 9.6 mmol) および酢酸アンモニウム (0.74g, 9.6 mmol) を、アセトン (30mL) 中の [(S)-1-(2-{[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)フェニル]-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}アセチル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸, tert-ブチルエステル 4 (1.85g, 3.2 mmol) に加え、反応物を室温にて 64 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、1M NaOH を加えた。混合物を 4 時間攪拌した後ジクロロメタンとともに振盪して濾過した。二層を分離し、NaOH 層をジクロロメタンで洗浄した。水溶性の塩基性の層を濃塩酸で pH 1 に酸性化し、酢酸エチル (x 2) で抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、蒸発乾固した。得られた残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル 5% メタノール/酢酸エチル 10% メタノール/酢酸エチル メタノールで溶出) により精製して標題の化合物をガラス状物質として得 (1.26g, 80%)、これを直接次

40

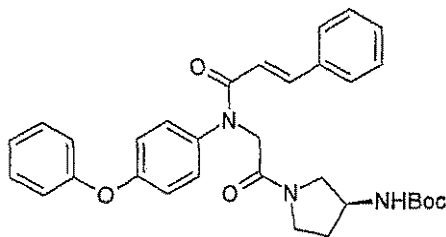
50

のステップに用いた。

【0252】

化合物 6: [(S)-1-(2-((4-フェノキシフェニル)-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ)アセチル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸, tert-ブチルエステル

【化34】



10

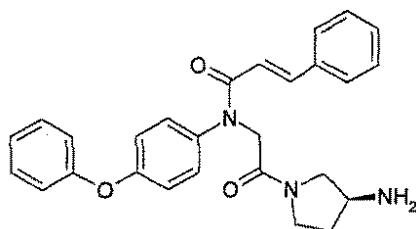
トリエチルアミン(0.13mL, 0.91 mmol)を、ジクロロメタン (4mL) 中の[(S)-1-(2-((4-プロモ-フェニル)-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ)アセチル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸, tert-ブチルエステル 5 (90mg, 0.18 mmol), 酢酸銅[II], 4 シープ (粉末) およびフェノール(26mg, 0.27mmol)に加えた。反応混合物室温にて16時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、10% 塩酸, 1M NaOH (x 2)およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)し、蒸発乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/ペトルール (2:1)で抽出して標題の化合物白色の粉末として得 (60mg)、これを直接次のステップに用いた。

20

【0253】

化合物 7: (E)-N-[2-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-N-(4-フェノキシフェニル)-3-フェニルアクリルアミド (OGT4344)

【化35】



30

トリフルオロ酢酸 (2mL)を、ジクロロメタン (6mL)中の [(S)-1-(2-((4-フェノキシフェニル)-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ)アセチル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸, tert-ブチルエステル 6 (60mg) の溶液に加えた。反応混合物を室温にて30分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、1M NaOH, (x 2), ブラインで洗浄し、乾燥 (NaaSCU)し、蒸発乾固した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/メタノール/水酸化アンモニウム (90:5:5)で抽出して標題の化合物を得た (10mg). ¹HNMR (300MHz) (CDCl₃) 1.6-2.3 (2H, m), 3.15-3.75 (5H, m), 4.40 (2H, m), 6.43 (1H, d, J = 16Hz), 7.02 (2H, d), 7.06 (2H, d), 7.15 (1H, t), 7.25-7.45 (9H, m)および7.69 (1H, d, J=16Hz).

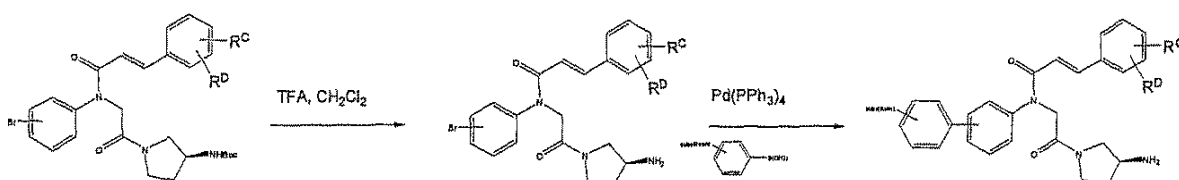
40

【0254】

実施例 2~4の化合物は反応式 2にしたがって製造した。

反応式 2

【化36】



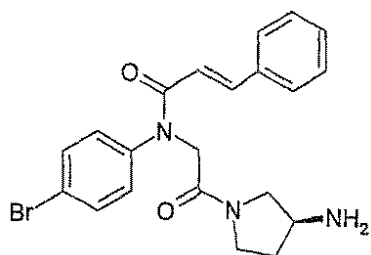
50

【 0 2 5 5 】

実施例2: (E)-N-[2-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-N-(4-ブロモフェニル)-3-フェニルアクリルアミドの合成

化合物 8

【化 3 7】



10

トリフルオロ酢酸 (30mL) を、ジクロロメタン (90mL) 中の[(S)-1-(2-((4-ブロモフェニル)-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}アセチル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸, tert-ブチルエステル 3 (4.0g, 7.57 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温にて16時間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、1M NaOH (x2), ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、留去して標題の化合物を泡状物として得た (2.78g, 86%)。¹HNMR (300MHz) (d6-DMSO) 5 1.5-2.1 (2H, 4 x m), 3.08 (1H, m), 3.1-3.6 (4H, m), 4.47, 4.50 (2H, 2 x br s), 6.43 (1H, br d), 7.3-7.5 (7H, m), 7.53 (1H, d, J = 16Hz) および 7.65 (2H, d)。

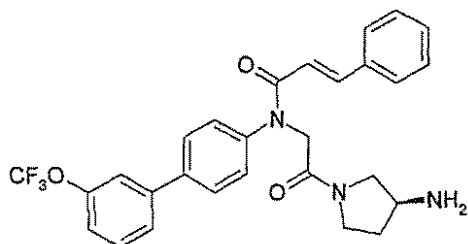
20

【 0 2 5 6 】

実施例3: (E)-N-[2-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-3-フェニル-N-(3'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イル)-アクリルアミド (OGT 4325) の合成

化合物 9

【化 3 8】



30

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム[0] (20mg, 5 r n o 1%) を、ジオキサン (2 mL) 中の (E)-N-[2-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-N-(4-ブロモ-フェニル)-3-フェニルアクリルアミド 8 (150mg, 0.353 mmol) および 3-トリフルオロメトキシ-フェニルボロン酸 (1.5 eq) に一度に加えた後、1M Na₂CO₃ 水溶液 (0.7 mL) を加えた。反応混合物をマイクロウェーブローターにて150 に20分間加熱した。次いで、これを酢酸エチルで希釈し、10% NaOH, ブラインおよび水で洗浄し、セライトのパッドで濾過した。ろ液を乾燥 (Na₂SO₄) し、蒸発乾固した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール/クロロホルム (93:5:2) で溶出) により精製して標題の化合物を得た (160mg, 89%)。¹HNMR (300MHz) (CDCl₃) 1.60-2.25 (2H, m), 3.15-3.40 (1H, m), 3.50-3.80 (4H, m), 4.40-4.65 (2H, m), 6.48 (1H, d, J = 16Hz), 7.20-7.36 (7H, m), 7.45 (1H, br s), 7.49 (1H, d), 7.54 (3H, m), 7.62 (2H, d) および 7.72 (1H, d, J = 16Hz)。

40

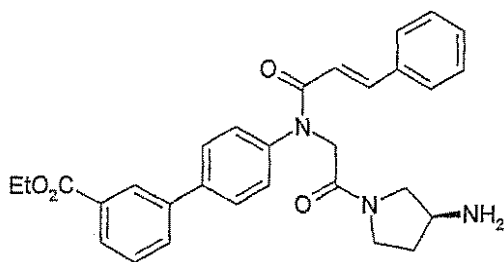
【 0 2 5 7 】

実施例4: 4'-{[2-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]-アミノ}-ビフェニル-3'カルボン酸, エチルエステル (OGT 4355) の合成

50

化合物 10

【化 3 9】



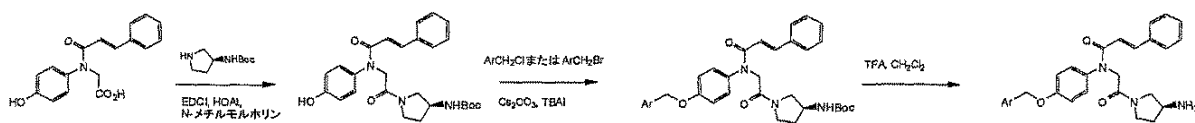
この化合物は、(E)-N-[2-((S)-3-アミノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - N - (4 - ブロモフェニル) - 3 - フェニルアクリルアミド (44%) から、化合物 9 について記載した方法と同様の方法により製造した。¹HNMR (300MHz) (CDCl₃) 1.42 (3H, t), 1.65-2.25 (2H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.50-3.80 (4H, m), 4.42 (2H, q), 4.45-4.65 (2H, m), 6.49 (1H, d, J = 16Hz), 7.25-7.40 (5H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.67 (2H, d) 5 7.73 (1H, d, J = 16Hz), 7.80 (1H, d), 8.06 (1H, d) および 8.30 (1H, br s).

【0 2 5 8】

実施例 5 および 6 の化合物は反応式 3 にしたがって製造した。

反応式 3

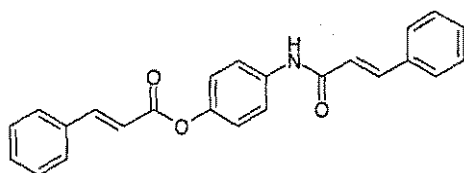
【化 4 0】



【0 2 5 9】

化合物 11 (中間体): (E)-3-フェニルアクリル酸 4 - [(E)-(3-フェニルアクリロイル)アミノ]フェニルエステル

【化 4 1】

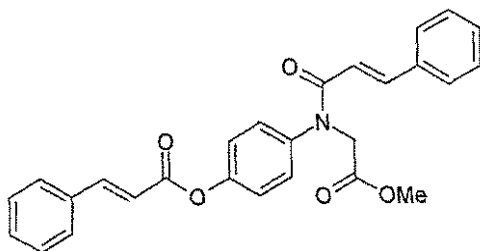


塩化シンナモイル (16.79g, 100.8mmol) を、ピリジン (50mL) 中の 4-アミノフェノール (5.00g, 45.8 mmol) および DMAP (0.56g, 4.58 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温にて 30 分間攪拌すると固体が形成した。ジクロロメタン (50mL) を加え、得られた懸濁液を室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を 10% 塩酸/ジクロロメタンに投入し、振盪した。析出した白色の固体を濾過により取り、ジクロロメタン、10% 塩酸で洗浄した後、ジクロロメタンで再度洗浄した。ろ液の有機層を分液し、10% 塩酸 (x 2) およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、留去して標題の化合物を得た (15.1g, 89%)。¹HNMR (300MHz) (CDCl₃) 5 6.55 (1H, d, J = 16Hz), 6.64 (1H, d, J = 16Hz), 7.18 (2H, d), 7.35-7.4 40 5 (6H, m), 7.58 (4H, m), 7.67 (2H, m), 7.78 (1H, d, J 16) および 7.88 (1H, d, J = 16).

【0 2 6 0】

化合物 12 (中間体): (E)-3-フェニルアクリル酸 4 - {メトキシカルボニルメチル-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]-アミノ}フェニルエステル

【化 4 2】

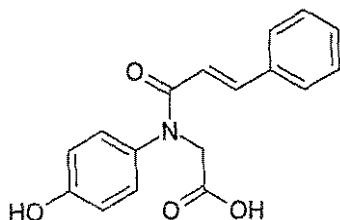


水素化ナトリウム(60%, 162mg, 4.06 mmol)を無水 THF (x 2) で洗浄した後無水 THF (20mL)に懸濁した。これに (E)-3-フェニルアクリル酸 4 - [(E)-(3-フェニルアクリロイル)アミノ]フェニルエステル 11 (1.00g, 2.71 mmol)、次いでメチルプロモアセテート (0.51mL, 5.41 mmol)を加えた。反応混合物を室温にて3日間攪拌した。次いで、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄 (x 3)し、乾燥 (Na_2SO_4)、留去した。得られた残留物をフラッシュ シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ペトロール/酢酸エチル (2:1 1:1)次いで酢酸エチルで溶出) により精製し、表題化合物 (0.734g, 61%)を得た。 ^1H NMR (300MHz) (CDCl₃) 5 3.77 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 16Hz), 6.65 (1H, d, J = 16Hz), 7.25-7.40 (7H, m), 7.45 (4H, m), 7.61 (3H, m), 7.75 (1H, d, J = 16Hz)および7.91 (1H, d, J = 16Hz).

【 0 2 6 1】

化合物 13 (中間体): {(4-ヒドロキシフェニル)-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}酢酸

【化 4 3】

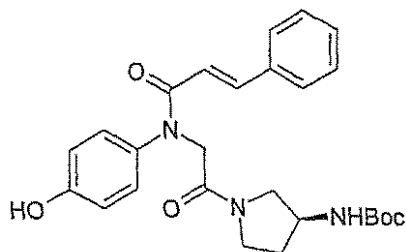


水 (10 mL)中の水酸化リチウム (119mg, 4.96 mmol)を、THF (30mL) およびメタノール (10 mL)中の (E)-3-フェニルアクリル酸 4 - {メトキシカルボニルメチル-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]-アミノ}フェニルエステル 12 (734mg, 1.66 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌した。さらに水 (5mL)中の水酸化リチウム (119mg, 4.96 mmol)を 加え、反応混合物をさらに1時間攪拌した。次いで、濃塩酸でpH 1に酸性化し減圧濃縮した。水性の混合物を酢酸エチル (x 2) で抽出し、有機層を集め、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)し、留去した。得られた残留物をフラッシュ シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチルで抽出して表題化合物 (0.37g, 75%)を得た。 ^1H NMR (300MHz) (d₆-DMSO) 4.07 (2H, br s), 6.37 (1H, d, J = 15Hz), 6.78 (2H, d), 7.22 (2H, d), 7.34 (5H, m)および7.44 (1H, d, J = 15Hz).

【 0 2 6 2】

化合物 14 (中間体): [(S)-1-(2-{(4-ヒドロキシフェニル)-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}アセチル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸, tert-ブチルエステル

【化 4 4】

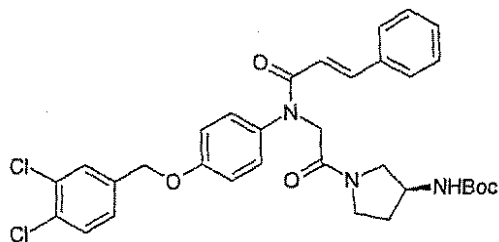


1 - エチル - 3 - (3 ' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0 . 3 6 g , 1 . 8 7 m m o l) を、DMF (4 0 m L) 中の { (4 - ヒドロキシフェニル) - [(E) - (3 - フェニルアクリロイル)] アミノ } 酢酸 1 3 (0 . 3 7 g , 1 . 2 4 m m o l) , 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (0 . 2 5 g , 1 . 8 7 m m o l) , (3 S) - (-) - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン (0 . 3 5 g , 1 . 8 7 m m o l) および N - メチル - モルホリン (0 . 2 7 m L , 2 . 5 m m o l) の溶液に加えた。反応混合物を室温にて3日間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、10 % 塩酸 (x 2) , ブライン , NaHCO_3 (x 2) およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) 、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/ペトルール (4 : 1) 酢酸エチルで抽出して標題の化合物を白色の粉末として得た (0 . 4 1 9 g , 7 2 %) 。 ^1H NMR (300MHz) (CDCl_3) 1.45 (9H , s) , 1.8-2.25 (2H , m) , 3.4-3.8 (4H , m) , 4.15 (1H , m) , 4.6 (1H , m) , 5.3 (1H , m) , 6.43 (1H , d , J = 16) , 6.87 (2H , d) , 7.2-7.32 (7H , m) および 7.65 (1H , d , J = 16Hz) .

【 0 2 6 3 】

化合物 15: [(S) - 1 - (2-{[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル]-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}-アセチル)ピロリジン - 3-イル]カルバミン酸, tert - ブチルエステル

【化 4 5】

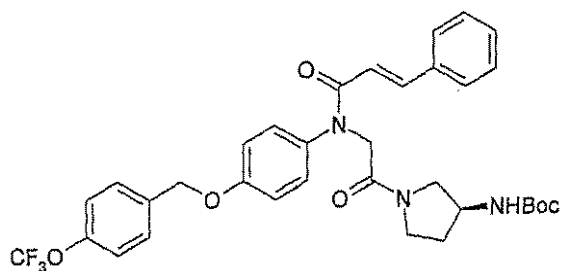


3,4-ジクロロベンジル クロリド (15 μL) を、DMF (3mL) 中の [(S) - 1 - (2-{(4-ヒドロキシフェニル)-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}アセチル)ピロリジン - 3-イル]カルバミン酸, tert - ブチルエステル 14 (50mg , 0.11 mmol) , 炭酸セシウム (52mg , 0 . 16 mmol) および TBAI (40mg , 0.11 mmol) の混合物に加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、10%塩酸 (x 2) およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、蒸発乾固した。残留物を フラッシュ シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/ペトルール (2:1) で抽出して表題化合物を無色の泡状物 (46mg , 68%) として得た。 ^1H NMR (300MHz) (CDCl_3) 1.41 (9H , s) , 1.7-2.2 (2H , m) , 3.35-3.8 (4 H , m) , 4.15-4.35 (2H , m) , 4.5 (1H , m) , 4.7-4.9 (1H , m) , 5.01 (2H , s) , 6.35 (1H , d , J = 16Hz) , 6.93 (2H , d) , 7.2-7.3 (6H , m) , 7.37 (2H , d) , 7.44 (1H , d) , 7.52 (1H , br s) および 7.64 (1H , d , J = 16Hz) .

【 0 2 6 4 】

化合物 16: [(S) - 1 - (2-{[4-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシ)フェニル]-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}アセチル)ピロリジン - 3-イル]カルバミン酸, tert - ブチルエステル

【化 4 6】

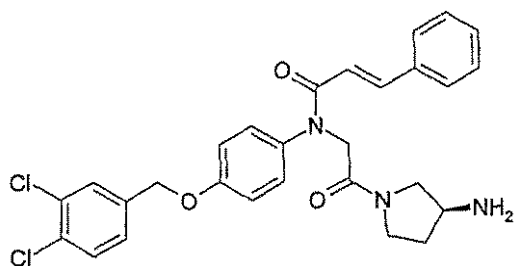


4 - トリフルオロメトキシ臭化ベンジル (17 μ L) を、DMF (3mL) 中の [(S) - 1 - (2 - {(4 - ヒドロキシフェニル) - [(E) - (3 - フェニルアクリロイル)] アミノ} アセチル) ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸, tert - ブチルエステル 14 (50mg, 0.11 mmol), 炭酸セシウム (52mg, 0.16 mmol) および TBAI (40mg, 0.11 mmol) の混合物に加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、10%塩酸(x 2) およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、蒸発乾固した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/ペトルール (2:1) で抽出して表題化合物を無色の泡状物として得た (52mg, 75%)。 ^1H NMR (300MHz) (CDCl_3) 1.41 (9H, s), 1.7-2.2 (2H, m), 3.35-3.8 (4H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 4.5 (1H, m), 4.7-4.9 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 16Hz), 6.95 (2H, d), 7.18-7.30 (7H, m), 7.32 (2H, d), 7.45 (2H, d) および 7.64 (1H, d, J = 16Hz)。

【0265】

実施例 5: (E)-N-[2-((S)-3-アミノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシ - エチル]-N-[4-(3,4-ジクロロ-ベンジルオキシ)フェニル]-3-フェニルアクリルアミド (OGT4421) の合成化合物 17

【化 4 7】



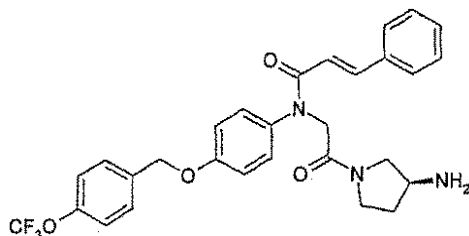
トリフルオロ酢酸 (2mL) を、ジクロロメタン (6mL) 中の [(S) - 1 - (2 - {[4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル] - [(E) - (3-フェニルアクリロイル)] アミノ} アセチル) ピロリジン - 3-イル] - カルバミン酸, tert - ブチルエステル 15 (46mg) の溶液に加えた。反応混合物を室温にて 50 分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、1M NaOH (x 2), ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、留去して標題の化合物を泡状物として得た (26mg, 68%)。 ^1H NMR (300MHz) (CDCl_3) 1.5-1.8 (1H, m), 1.95-2.2 (1H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.45-3.75 (4H, m), 4.34 (1H, dd), 4.48 (1H, t), 5.01 (2H, s), 6.36 (1H, d, J = 16Hz), 6.93 (2H, m), 7.20-7.32 (6H, m), 7.38 (2H, d), 7.44 (1H, d), 7.52 (1H, br s) および 7.64 (1H, d, J = 16 Hz)。

【0266】

実施例 6: (E)-N-[2-((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]-N-[4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシ)フェニル]-3-フェニルアクリルアミド (OGT4420) の合成

化合物 18

【化 4 8】



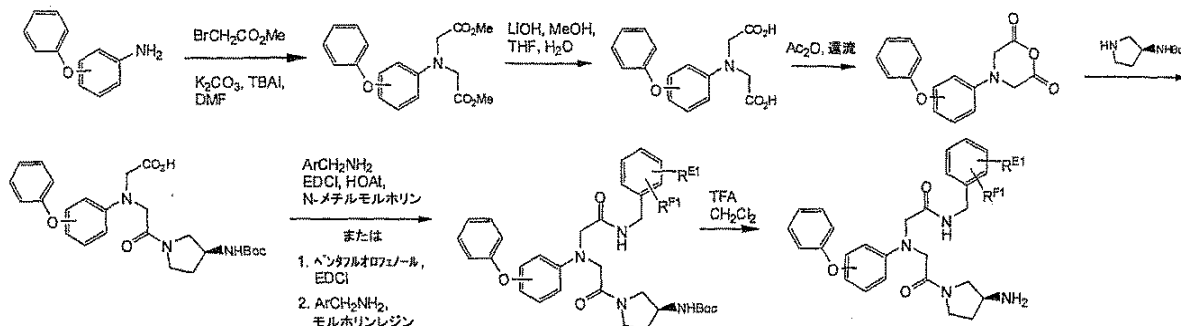
トリフルオロ酢酸 (2mL)を、ジクロロメタン (6mL)中の [(S) - 1 - (2-{[4-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシ)フェニル]-[(E)-(3-フェニルアクリロイル)]アミノ}アセチル)-ピロリジン - 3-イル]カルバミン酸, tert - ブチルエステル 16 (52mg)の溶液に加えた。反応混合物を室温にて50分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、1M NaOH (x 2), ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)し、留去して標題の化合物を泡状物として得た (40mg, 91%)。¹HNMR (300MHz) (CDCl₃) 1.5-1.8 (1H, m), 1.95-2.2 (1H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.45-3.75 (4H, m), 4.34 (1H, dd), 4.48 (1H, t), 5.05 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 16Hz), 6.95 (2H, m), 7.18-7.32 (7H, m), 7.38 (2H, d), 7.45 (2H, d)および7.65 (1H, d, J = 16 Hz)。

【0267】

実施例7、8および9の化合物は、反応式4にしたがって合成した。

反応式 4

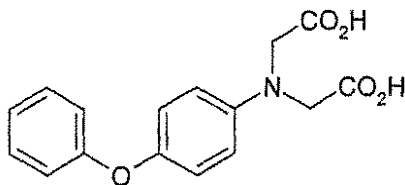
【化 4 9】



【0268】

化合物 19 (中間体): [カルボキシメチル-(4-フェノキシフェニル)アミノ]酢酸

【化 5 0】

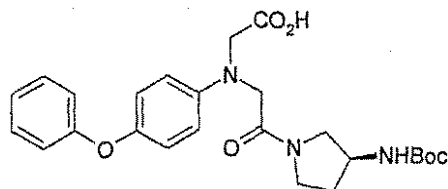


水 (50mL)中の水酸化リチウム (6.23g, 0.26 mol)を、THF (150mL) およびメタノール (50mL)中の、[カルボキシメチル-(4-フェノキシフェニル)アミノ]酢酸, bis - メチルエステル (17.05g, 0.052 mol)の溶液に加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌し、濃硫酸でpH 1に酸性化した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで抽出し有機層を10% 塩酸、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)し、蒸発乾固した。粗製物を酢酸エチル/ペトロールから再結晶して標題の化合物を白色の固体として得た (1130g, 73%)。¹HNMR (300MHz) (d₆-DMSO) 4.10 (4H, s), 6.55 (2H, d), 6.87 (2H, d), 6.92 (2H, d), 7.02 (1H, t)および7.31 (2H, t)。

【0269】

化合物 20 (中間体): [[2-((S)-3-tert - ブトキシカルボニルアミノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル]-(4-フェノキシフェニル)アミノ]酢酸

【化 5 1】



無水酢酸 (10 mL) 中の[カルボキシメチル-(4-フェノキシフェニル)アミノ]酢酸 19 (0.5g, 1.66 mmol)の混合物を、攪拌しながら45 分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に投入した。固体の炭酸水素ナトリウムを加え、泡立ちがおさまるまで混合物を攪拌した。この水性の混合物を酢酸エチル (x 2) で抽出し、有機のフラクションを集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、蒸発乾固した。残留物をトルエンとともに留去し、THF (10 mL) に溶解し、(3S)-(-)-3-(tert - ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン (0.39g, 2.09 mmol) に加えた。反応混合物を3日間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸 (x 2), ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、蒸発乾固した。粗製物を酢酸エチルから結晶化して標題の化合物をクリーム色の粉末として得た (0.35g, 45%)。¹HNMR (300MHz) (CDCl₃) 5 1.45 (6H, s), 1.55 (3H, s), 1.8-2.4 (2H, m), 3.4-3.9 (5H, m), 4.05-4.75 (4H, m), 6.48 (2H, m), 6.90-7.07 (5H, m) および 7.28 (2H, t).

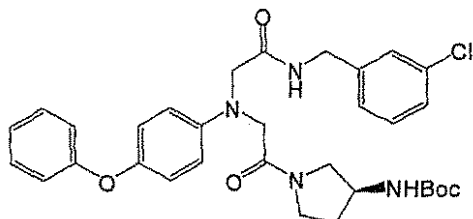
【0 2 7 0】

実施例 7: 2-[[2-((S)-3-アミノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - (4-フェノキシフェニル)アミノ] - N - (3-クロロベンジル)アセトアミド (OGT4154) の合成

【0 2 7 1】

化合物 12: ((S) - 1 - {2-[[(3-クロロベンジルカルバモイル)メチル] - (4-フェノキシフェニル)アミノ] - アセチル}ピロリジン - 3 - イル) - カルバミン酸, tert - ブチルエステル

【化 5 2】

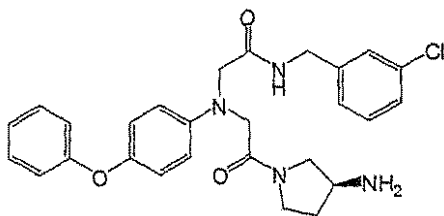


1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (144 mg, 0.75 mmol) を、DMF (5 mL) 中の [[2 - ((S) - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - (4 - フェノキシフェニル)アミノ]酢酸 20 (176 mg, 0.37 mmol), 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (103 mg, 0.76 mmol), 3 - クロロベンジルアミン (0.092 mL, 0.76 mmol) および N - メチルモルホリン (0.11 mL, 1.02 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、10%塩酸 (x 2), ブライン, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (x 2) およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、シリカゲル上で留去した。酢酸エチルを溶離液として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより表題化合物を泡状物として得た (159 mg, 71%)。¹HNMR (300MHz) (CDCl₃) 1.45 (6H, s), 1.55 (3H, s), 1.8-2.4 (2H, m), 3.35-3.90 (5H, m), 3.95-4.40 (4H, m), 4.55-4.70 (2H, m), 6.48 (2H, m), 6.75-7.05 (6H, m), 7.12 (3H, m), 7.25 (2H, m) および 9.81 (1H, m).

【0 2 7 2】

化合物 22

【化 5 3】



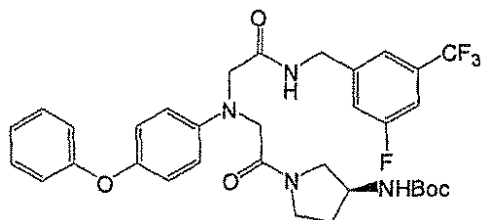
トリフルオロ酢酸 (3mL) を、ジクロロメタン (9mL) 中の ((S)-1-{2-[[[3-クロロ-ベンジルカルバモイル)メチル]-(4-フェノキシフェニル)アミノ]アセチル}-ピロリジン-3-イル)-カルバミン酸, tert-ブチルエステル 21 (70mg, 0.1 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温にて45分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、1M NaOH (x 2), ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、留去した。得られた残留物をジクロロメタンから蒸発させて表題化合物を泡状物として得た (74mg, 64%)。¹HNMR (300MHz) (d₆-DMSO) 1.5-2.1 (2H, m), 3.0-3.7 (5H, m), 4.05 (2H, br s), 4.25-4.40 (4H, m), 6.47 (2H, m), 6.85 (2H, d), 6.93 (2H, d), 7.02 (1H, t), 7.06-7.13 (1H, m), 7.17 (1H, br s), 7.20-7.25 (2H, in), 7.25-7.35 (2H, m) および 9.95 (1H, m)。

【 0 2 7 3】

実施例 8: 2-[[[2-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-(4-フェノキシフェニル)アミノ]-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]アセトアミド (OGT4155) の合成

化合物 23: ((S)-1-{2-[[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジルカルバモイル)メチル]-(4-フェノキシフェニル)アミノ]アセチル}-ピロリジン-3-イル)-カルバミン酸, tert-ブチルエステル

【化 5 4】

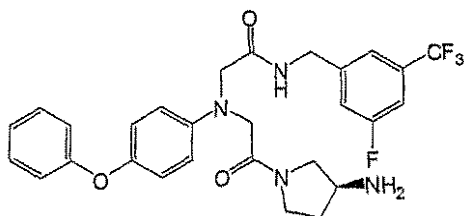


1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (144 mg, 0.75 mmol) を、DMF (5 mL) 中の [[2-((S)-3-ブトキシカルボニルアミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-(4-フェノキシフェニル)アミノ]酢酸 20 (176 mg, 0.38 mmol), 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (103 mg, 0.76 mmol), 3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (0.11 mL, 0.75 mmol) および N-メチルモルホリン (0.11 mL, 1.02 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、10%塩酸 (x 2), ブライン, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (x 2) およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、シリカゲル上で留去した。酢酸エチルを溶離液として用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより表題化合物を泡状物として得た (82 mg, 34%)。¹HNMR (300MHz) (CDCl₃) 1.45 (6H, s), 1.55 (3H, s), 1.75-2.40 (2H, m), 3.37-3.93 (5H, m), 3.95-4.40 (4H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 6.46 (2H, m), 6.94 (4H, m), 7.03 (2H, m), 7.08 (1H, m), 7.30 (3H, m) および 10.06 (1H, m)。

【 0 2 7 4】

化合物 24

【化 5 5】



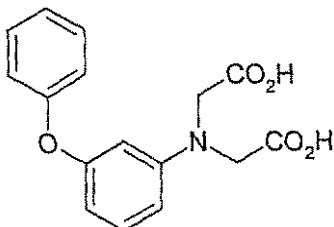
トリフルオロ酢酸 (3mL) を、ジクロロメタン (9mL) 中の、((S) - 1 - {2 - [(3 - フルオ
ロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジルカルバモイル)メチル] - (4 - フェノキシ - フェニル)ア
ミノ]アセチル} - ピロリジン - 3 - イル) - カルバミン酸, tert - ブチルエステル 23 (70mg
, 0.1 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温にて 4 5 分間攪拌した後、減圧濃縮した
。残留物を酢酸エチルに溶解し, 1M NaOH (x 2), ブラインで洗浄し, 乾燥 (Na₂SO₄) し
、蒸発乾固した。次いで、得られた残留物をジクロロメタンから蒸発させて標題の化合物
を硬い泡状物 (48mg, 81%) として得た。¹HNMR (300MHz) (d6-DMSO) 1.5-2.1 (2H, m),
3.0-3.7 (5H, m), 4.07 (2H, br s), 4.30-4.50 (4H, m), 6.48 (2H, m), 6.80-6.95 (4H
, m), 7.02 (1H, t), 7.20-7.35 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.48 (1H, d) および 10.06 (1H
, m) .

【 0 2 7 5】

実施例 9: 2 - [(2 - ((S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシ - エチル) - (3 - フェ
ノキシフェニル)アミノ] - N - [3,5 - ビス - (トリフルオロメチル)ベンジル]アセトアミド (OGT4
165) の合成

化合物 25 (中間体): [カルボキシメチル - (3 - フェノキシフェニル)アミノ]酢酸

【化 5 6】

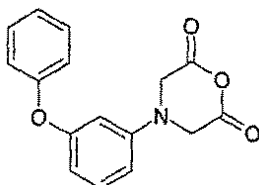


水 (50mL) 中の水酸化リチウム (4.06g, 170 mmol) を、THF (150mL) およびメタノール (50mL) 中の [カルボキシメチル - (3 - フェノキシフェニル)アミノ]酢酸, bis - メチルエステ
ル (11.18g, 33.95 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌し、濃硫酸
で pH 1 に酸性化した後、減圧濃縮した。残留物を 酢酸エチルで抽出し、有機層を 10% 塩
酸, ブラインで洗浄し, 乾燥 (Na₂SO₄) し、蒸発乾固した。粗製物を酢酸エチル/ペトロ
ールから再結晶して標題の化合物を白色の固体として得た (9.98g, 97%)。 ¹HNMR (300MHz)
(d6-DMSO) 6.18 (1H, br s), 4.08 (4H, s), 6.24 (1H, dd), 6.30 (1H, dd), 6.97 (2H, d),
7.10 (1H, t), 7.15 (1H, t), 7.36 (2H, t) および 12.7 (1H, br s) .

【 0 2 7 6】

化合物 26 (中間体): 4 - (3 - フェノキシフェニル)モルホリン - 2,6 - ジオン

【化 5 7】



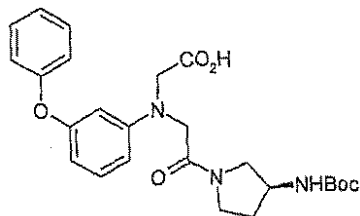
[カルボキシメチル - (3 - フェノキシフェニル)アミノ]酢酸 25 (5g) を無水酢酸 (30mL) 中
で 1 時間加熱還流した。冷却した反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に投入し、
酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 で数回 (泡立ちが観察さ

れなくなるまで)およびブラインで2回洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧濃縮して標題の化合物を金色の油状物として得た (4.7g, 100%)。 ^1H NMR (300MHz) (CDCl_3) 6.10 (1H, m), 6.67 (2H, br d), 7.03 (2H, d), 7.17 (1H, t), 7.30 (1H, t) および 7.39 (2H, t)。

【0277】

化合物 27 (中間体): [[2-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-(3-フェノキシ-フェニル)アミノ]酢酸

【化58】



10

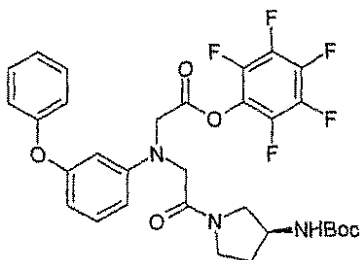
4-(3-フェノキシフェニル)モルホリン-2,6-ジオン 26 (4.7g, 0.0166 mol) の THF (50mL) 溶液に、(3S)-(-)-3-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン (4.11g, 0.0221 mol) を加えた。反応混合物を3日間攪拌した後、沈殿が形成した。この物質を濾過により集めた後、酢酸エチルで洗浄して表題化合物の最初の収量分を得た。ろ液を減圧下で留去することにより更なる収量分を得た。得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、10%塩酸およびブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧濃縮した。沈殿した標題化合物の第2の収量分を濾過により回収して全収量4.36g (50%) をクリーム色の固体として得た。 ^1H NMR (300MHz) (d_6 -DMSO, 100 °C) 1.43 (9H, s), 1.75-2.20 (2H, 2 x m), 2.75-3.1 (1H, br), 3.20-3.75 (4H, m), 4.09 (2H, s), 4.21 (2H, s), 6.22 (1H, br s), 6.37 (2H, br t), 6.70 (1H, br), 6.99 (2H, d), 7.14 (2H, m) および 7.37 (2H, br t)。

20

【0278】

化合物 28 (中間体): [[2-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-(3-フェノキシ-フェニル)アミノ]酢酸, ペンタフルオロフェニルエステル

【化59】



30

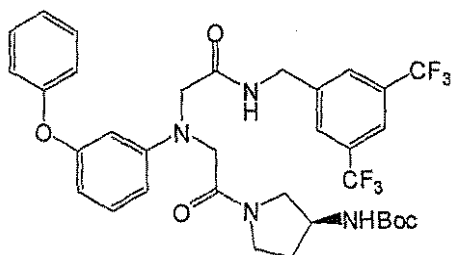
[[2-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-(3-フェノキシフェニル)アミノ]酢酸 27 (4.36g, 9.39 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に、ペンタフルオロフェノール (1.88g, 10.21 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (1.96g, 10.22 mmol) を加えた。反応混合物を室温にて一晩攪拌した。次いでこれを酢酸エチルで希釈し、10%塩酸 (x2), ブライン (x2) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、減圧濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルから2回蒸発させて標題の化合物を無色のガラス状の固体として得 (3.4g, 57%)、これを、これを次のステップに直接用いた。

40

【0279】

化合物 29: ((S)-1-{2-[[3,5-ビス-(トリフルオロメチル)ベンジルカルバモイル]メチル]-(3-フェノキシ-フェニル)アミノ}アセチル}-ピロリジニル-3-イル)-カルバミン酸, tert-ブチルエステル

【化 6 0】

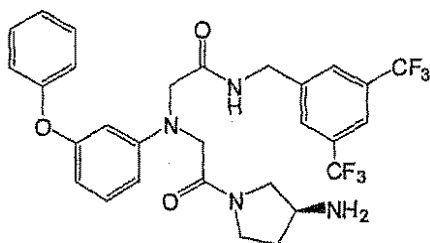


ジクロロメタン (5mL) 中の[[2-((S)-3-tert - ブトキシカルボニルアミノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - (3 - フェノキシ - フェニル) アミノ]酢酸, ペンタフルオロフェニルエステル 28 (200mg, 0.32 mmol), 3,5-ビス - (トリフルオロメチル)ベンジルアミン(115mg, 0.47 mmol) およびモルホリンレジン(190mg, 2.5mmol/g, 1.5当量)を室温にて2時間攪拌した。次いで、イソシアナートレジン(1.5当量)を加えて残留したアミンを除き、反応混合物を濾過した。酢酸エチル/ヘキサン (1:1)次いでメタノールを溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して不純物を取り除き、表題化合物を得、これを次のステップに直接用いた。

【0280】

化合物 30: 2-[[2-((S)-3-アミノピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - (3 - フェノキシフェニル)アミノ] - N - [3,5-ビス - (トリフルオロメチル)ベンジル]アセトアミド(OG T4165)

【化 6 1】



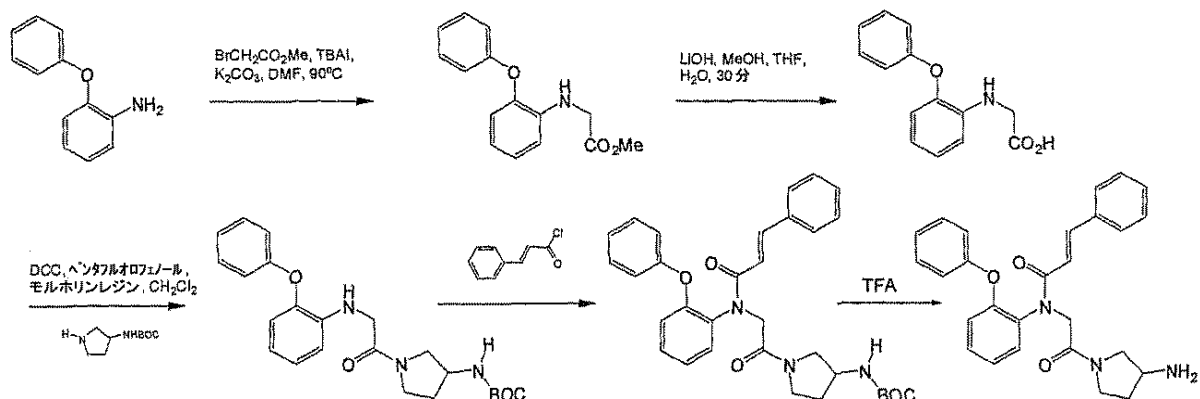
この化合物は、化合物 24 について記載した方法と同様の方法により、((S) - 1 - {2-[[(3,5-ビス - (トリフルオロメチル)ベンジル - カルバモイル)メチル] - (3-フェノキシフェニル)アミノ]アセチル}ピロリジン - 3 - イル) - カルバミン酸, bis-ブチルエステル 29 から製造した。¹HNMR (300MHz) (d₆-DMSO) 1.5-2.1 (2H, m), 3.0-3.6 (5H, m), 4.05 (2H, m), 4.35 (2H, m), 4.50 (2H, m), 6.10 (1H, m), 6.24 (2H, m), 6.93 (2H, d), 7.13 (2H, m), 7.34 (2H, t), 7.85 (2H, s), 7.94 (1H, s)および10.08 (1H, m).

【0281】

実施例 10

本発明の化合物は以下の 反応式にしたがって製造することができる。

【化 6 2】



ステップ1:2-フェノキシアニリンを、DMF 溶媒中、過剰量の炭酸カリウムと触媒量のヨ

ウ化テトラブチルアンモニウムの存在下で、やや過剰量のメチルプロモアセートとともに加熱する。出発物質が完全に消費されたら、反応混合物を水溶液で処理し、生成物のエステルを標準的な方法により単離する。

【0282】

ステップ2: MeOH:THF:水/I :1:1中の1当量のLiOHで処理し、混合物を出発物質が消費されるまで還流することにより、エステルの加水分解を行う。1当量の塩酸で処理した後、濃縮して酸を得る。

【0283】

ステップ3: この酸を、塩化メチレン 溶媒中のやや過剰量のDCCとやや過剰量のペンタフルオロフェノールで活性化させ、得られたペンタフルオロフェニルエステルをBOC-保護 3 - アミノピロリジンで処理する。出発物質が完全に消費されたら、反応混合物を塩基性 pH の水溶液処理に付し、生成物のアミドを標準的な方法で単離する。

【0284】

ステップ4: このアニリンを、過剰量の塩化シンナモイル、HOBTおよびDCE中のトリエチルアミンで処理し、出発物質が消費されるまで加熱する。このとき、反応混合物を水溶液で処理し、生成物を標準的な手段により単離して生成物であるアミドを得る。

【0285】

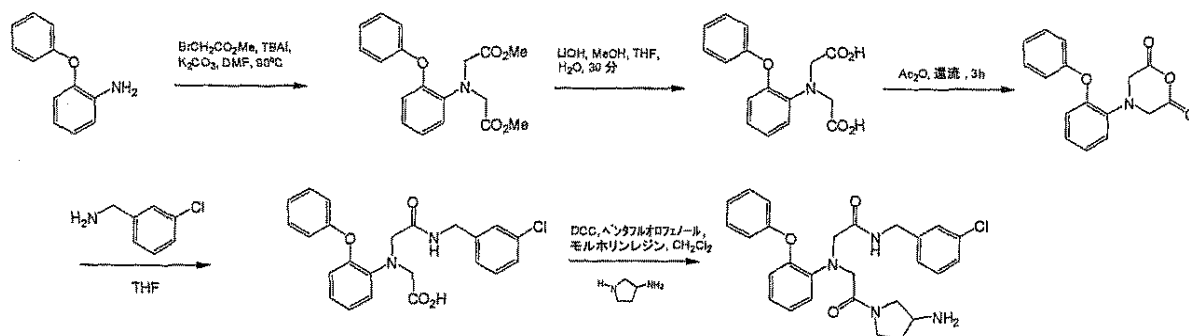
ステップ5: この保護されたアミンを塩化メチレン中の0.1当量のトリフルオロ酢酸で処理する。出発物質が消費されたら、反応混合物を希NaOH水溶液に投入し、標準的な方法により単離して所望のアミンを得る。

【0286】

実施例 11

本発明の化合物は以下の反応式にしたがって製造することができる。

【化63】



【0287】

ステップ1: 市販の2-フェノキシアニリンを、DMF 溶媒中、過剰量の炭酸カリウムおよび触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウムの存在下で、大過剰量のメチルプロモアセートと共に加熱する。出発物質が完全に消費されたら、反応混合物を室温に冷却し、濃縮して粘稠なスラリーとし、残留物を水溶液で処理し、生成物のエステルを標準的な方法により単離する。

【0288】

ステップ2: MeOH:THF:水/I :1:1中の2当量のLiOHで処理し、混合物を出発物質が消費されるまで還流することにより、エステルの加水分解を行う。2当量の塩酸で処理した後、濃縮して二酸を得る。

【0289】

ステップ3: この二酸を20当量の無水酢酸に溶解し、3時間加熱還流する。次いで、反応混合物を室温に冷却し、高真空ロータリーエバポレーターにて蒸発乾燥する。残留物を次のステップに直接用いる。

【0290】

ステップ4: この環状の無水物をTHFに溶解し、やや過剰量の3-クロロベンジルアミンを加える。出発物質が消費されたら、反応混合物を希塩酸に投入し塩化メチレンで抽出する

。有機抽出物を乾燥し、濃縮して酸アミドを得る。

【0291】

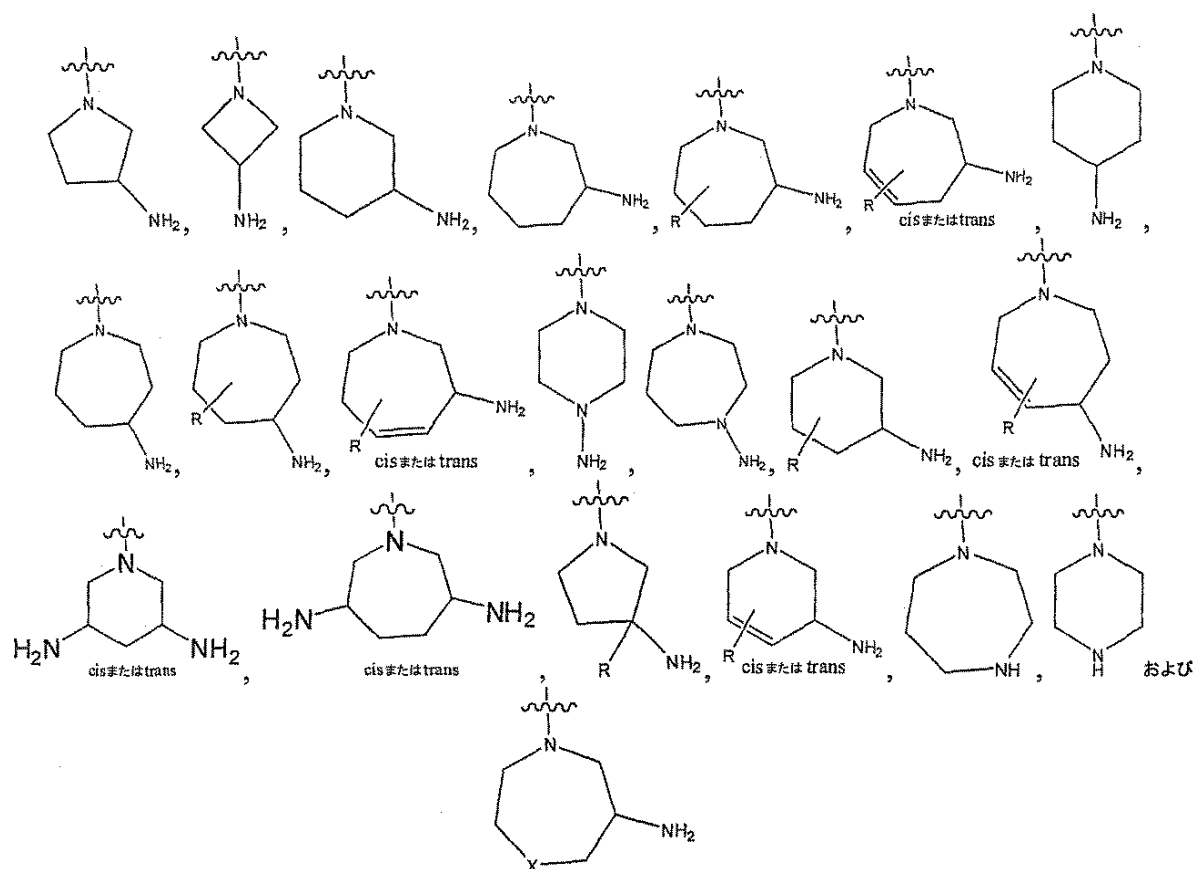
ステップ5: この酸アミドを、塩化メチレン 溶媒中、やや過剰量のDCCとやや過剰量のペンタフルオロフェノール で活性化し、得られたペンタフルオロフェニルエステルを3 - アミノピロリジンで処理する。出発物質が完全に消費されたら 反応混合物を塩基性pHの水溶液で処理し、生成物を標準的な方法により単離する。

【0292】

実施例 12

さらなる実施例化合物は、上記実施例において用いたBOC-保護3 - アミノピロリジンを、以下に示す構成ブロックから誘導される適当に保護されたアミンに置き換えることにより製造することができる。

【化64】



【0293】

実施例 13

さらなる実施例化合物は、上記実施例において用いた塩化シンナモイルを、以下に示すように調製された単純エステルから誘導される適当な酸塩化物に置き換えることにより製造することができる。

10

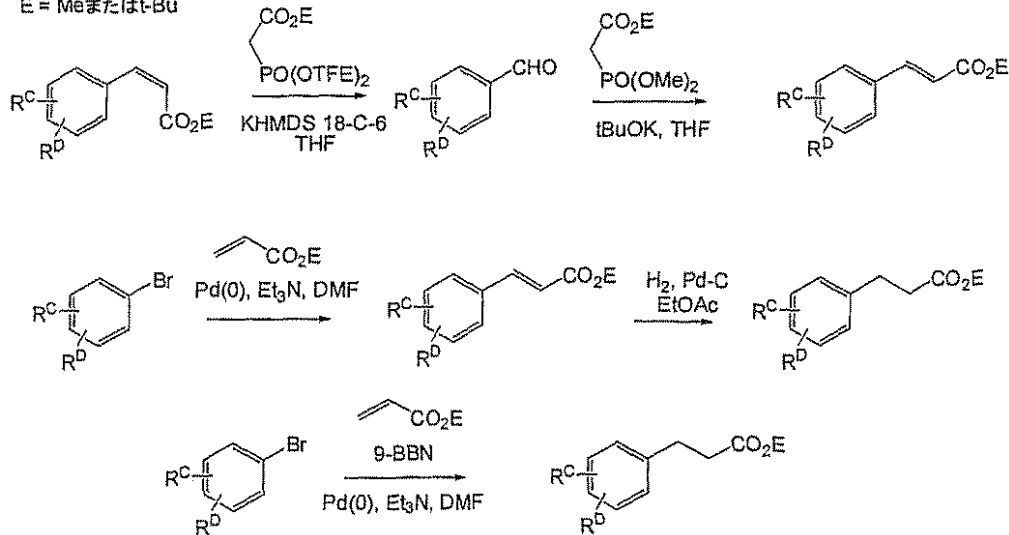
20

30

40

【化 6 5】

E = Meまたはt-Bu



10

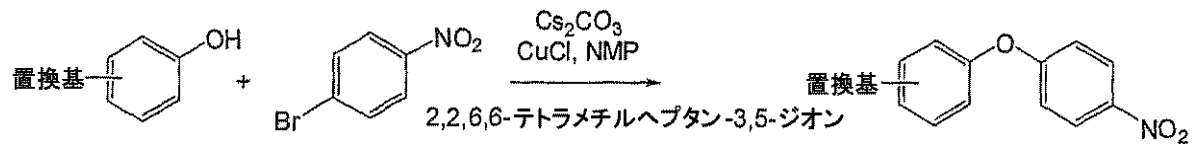
【 0 2 9 4】

実施例 14

さらなる実施例化合物は、反応式 1 および 4 に示したジフェニルエーテルを、ジフェニルエーテル部分がBuck (Organic Syntheses (2005), Vol. 82, p.69)の方法により構築された、置換されたジフェニルエーテルアニリンに置き換えることにより製造することができる。

20

【化 6 6】



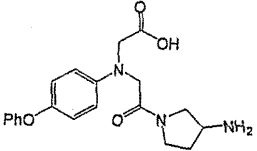
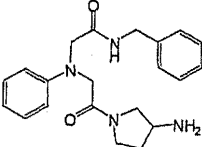
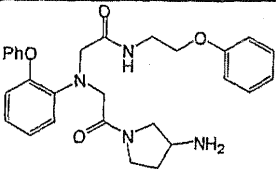
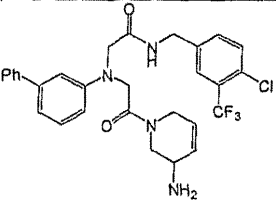
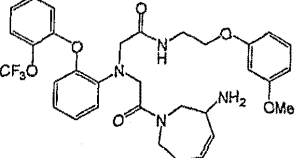
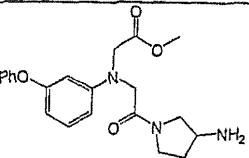
【 0 2 9 5】

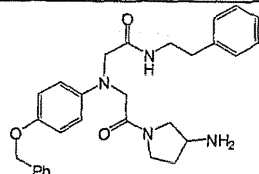
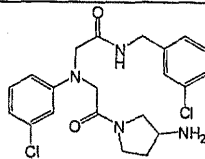
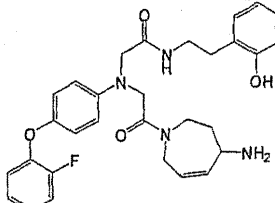
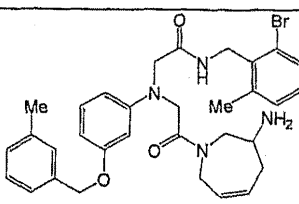
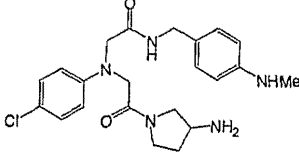
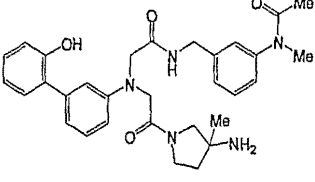
実施例 15

以下の化合物を、適当な出発物質、試薬、中間体および保護基を適宜用いて、本明細書に記載した方法または当分野において知られている方法により合成する。

30

【表 2】

15A	
15B	
15C	
15D	
15E	
21F	

15G	
15H	
15I	
15J	
15K	
15L	

10

20

30

【表 3】

15M	
15N	
15O	
15P	
15Q	
15R	
15S	
15T	

15U	
15V	
15W	
15X	
15Y	
15Z	
15A	

10

20

30

40

【 0 2 9 6 】

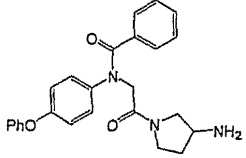
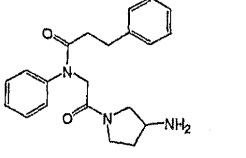
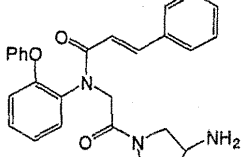
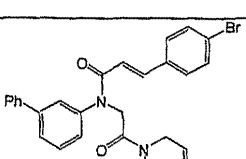
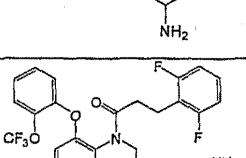
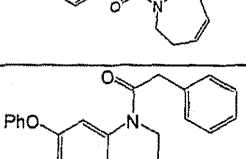
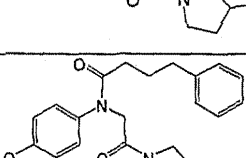
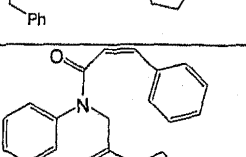
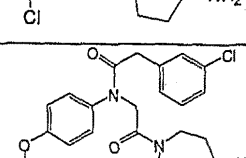
実施例 16

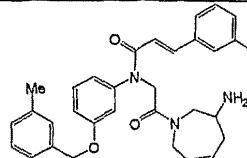
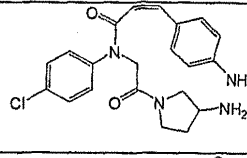
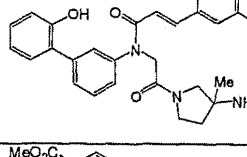
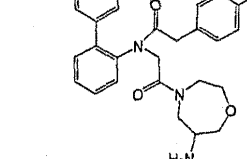
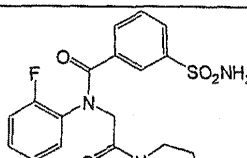
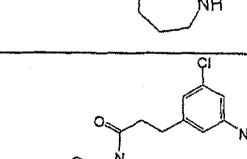
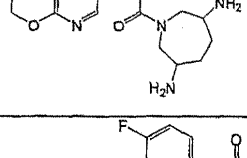
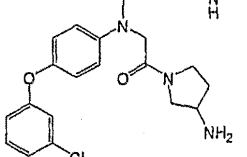
以下の化合物を、適当な出発物質、試薬、中間体および保護基を適宜用いて、本明細書

50

に記載した方法または当分野において知られている方法により合成する。

【表 4】

16A	
16B	
16C	
16D	
16E	
16F	
16G	
16H	
16I	

16J	
16K	
16L	
16M	
16N	
16O	
16P	
16Q	

10

20

30

40

【表 5】

16R	
16S	
16T	
16U	
16V	

16W	
16X	
16Y	
16Z	

10

20

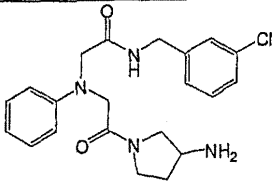
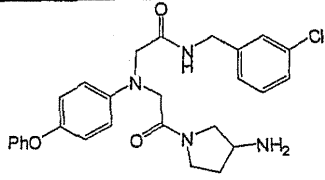
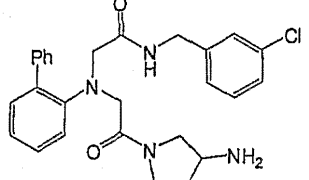
【 0 2 9 7 】

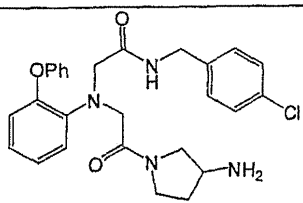
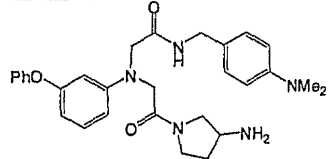
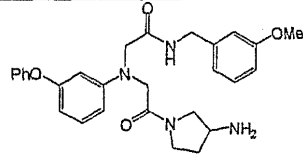
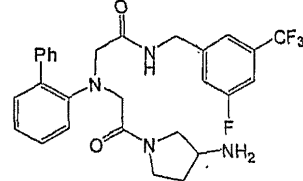
実施例 17

以下の化合物を、適当な出発物質、試薬、中間体および保護基を適宜用いて、本明細書に記載した方法または当分野において知られている方法により合成する。

30

【表 6】

17A	
17B	
17C	

17D	
17E	
17F	
17G	

10

20

【表 7】

17H	
17I	
17J	
17K	
17L	
17M	
17N	
17O	
17P	

17Q	
17R	
17S	
17T	
17U	
17V	
17W	
17X	

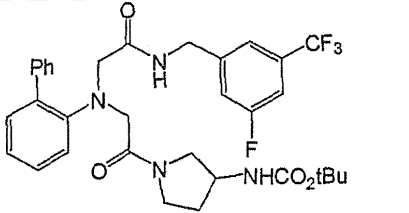
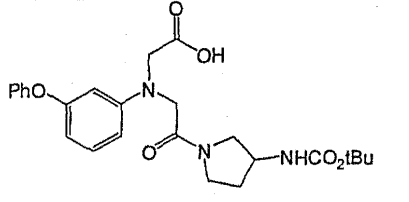
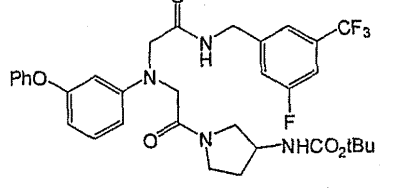
実施例 18

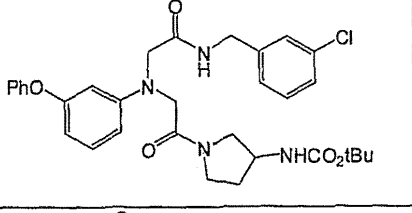
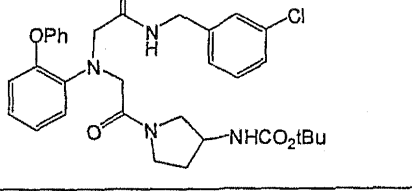
以下の化合物を、適当な出発物質、試薬、中間体および保護基を適宜用いて、本明細書に記載した方法または当分野において知られている方法により合成する。

【表 8】

18A		18H		10
18B		18I		20
18C		18J		30
18D		18K		40
18E		18L		
18F		18M		
18G		18N		

【表 9】

18O	
18P	
18Q	

18R	
18S	

10

【 0 2 9 9 】

20

実施例 19

以下の化合物を、適当な出発物質、試薬、中間体および保護基を適宜用いて、本明細書に記載した方法または当分野において知られている方法により合成する。

【表 10】

19A	
19B	
19C	
19D	

19E	
19F	
19G	
19H	

10

20

【表 1 1】

19I	
19J	
19K	
19L	
19M	
19N	
19O	
19P	

19Q	
19R	
19S	
19T	
19U	
19V	
19W	
19X	

10

20

30

40

【表 12】

19Y	
19Z	
19AA	
19AB	
19AC	
19AD	
19AE	
19AF	
19AG	
19AH	

【0300】

上に記載した製造方法は、本発明を説明するためのみに詳細に記載するものであり、本発明に対する限定でないことは理解しなければならない。当業者は、様々な組合せで同様または類似の試薬および/または条件を用いることによって、一般式 I に包含される他の誘導体を合成することが可能であるということを認識している。製造した本化合物の活性および選択性は、当分野において知られている任意の適当なアッセイによって測定することができる。

【0301】

また、一般式 I で示される化合物の合成において用いられる化学的構成ブロックが、市販で入手可能である、または当分野で知られている方法によって合成することができるということも認識される。

【0302】

II. 生物学的スクリーニング

実施例 1: グルカン合成酵素アッセイ

グルカン合成酵素アッセイは、*Candida albicans*および*Aspergillus fumigatus*由来の膜調製物に存在するグルカン合成酵素活性により触媒される、 α -グルカンへのトリチウム化UDP-グルコースの取込に従うものである。UDP- $[^3\text{H}]$ -グルコース(約0.01 μCi)を100 μL のアッセイバッファー(50 mM Tris-Cl、pH 8.0、8%グリセリン、1 mM EDTA、1 mM KF、1 mM DTT、20 μM GTP S、600 μM UDP-グルコース)に加え、2.5 μL の酵素調製物の添加により反応を開始した。

【0303】

30にて120分間インキュベーションした後、10 μL の30 mg/mL BSAを混合しながら加え、110 μL の氷冷20% TCAにより反応を止めた。GF/Bフィルタープレートにより沈殿を集め、200 mLの水で3回洗浄した。乾燥後、200 μL のMicroscint20を各ウェルに加え、トップ-カウントシンチレーションカウンターにてプレートを読み取った。

【0304】

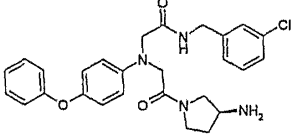
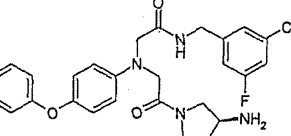
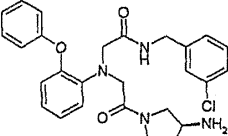
実施例2：増殖アッセイ

一晚培養した微生物を新鮮な培地にOD_{600nm}が0.1になるように希釈した。試験化合物を最終濃度0.5% DMSO中に加え、25にてインキュベーションし、OD_{600nm}を6時間追跡した。本明細書に記載の化合物をスクリーニングして、*Candida albicans*および*Aspergillus fumigatus*由来の α -1,3-グルカン合成酵素のインヒビターとしての活性を測定し、*Candida albicans*および*Aspergillus fumigatus*の微生物全体の増殖を阻害する能力について調べた。本明細書に記載の種々の化合物の活性を以下の表に示す。

【表13】

	構造	<i>C. albicans</i> グルカン 生成 IC ₅₀ (μM)	<i>A. fumigatus</i> グルカン 生成 IC ₅₀ (μM)	<i>C. albicans</i> IC ₅₀ (μM)	<i>A. fumigatus</i> IC ₅₀ (μM)
OGT4325		8.5	15.6	8	NT
OGT4355		15	23	18	4
OGT4344		34	49	27	12
OGT4165		2.7	6.2	19	43

【表 1 4】

OGT4154		8	5.6	22	12
OGT4155		5.4	5.2	17	14
OGT3935		12	38	55	93

N T : 試験せず

【 0 3 0 5】

実施例 3 : グルカン生合成アッセイ

この手法は、カンジダ菌の増殖細胞における脂肪酸への標識アセテートの取込と - グルカンへのグルコースの取込を同時に追跡することにより、インヒビターの効果の特異性を確認するものである。脂肪酸を溶媒中に抽出し、グルカンは - グルカナーゼ調製物で

【 0 3 0 6】

カンジダ菌の培養細胞 1 0 mL を 3 0 にて一晚 Y P D 培地中で培養した。培養細胞を 1 mL のアリコート中、 10^7 細胞 / mL まで希釈し、試験化合物 (カスポファンギン 2 0 ng / mL、セルレニン 1 0 ng / mL) を添加する前にさらに 2 時間培養した。3 0 分後、 $1 \mu\text{Ci}$ の ^{14}C - グルコース、 ^{14}C - アセテートおよび ^3H - N - アセチルグルコサミンをそれぞれ加えた。さらに 3 0 分後、一晚培養した非標識「キャリアー細胞」5 0 0 μL を加え、細胞を遠心し、氷に移した。氷冷 P B S で 3 回洗浄した後、2 5 0 μL のガラスビーズを加え、ビードビーターで 1 分間細胞を破壊した。

【 0 3 0 7】

アセテートの標識のために、ホモジネートを、同容量のクロロホルム : メタノール (1 : 1) で 1 時間抽出した。有機層を水で洗浄し、5 0 μL を採取し、計測用の 2 mL シンチラントに加えた。

【 0 3 0 8】

グルコースの標識のために、細胞壁ペレットを、5 % NaCl 中で 3 回、1 mM DMSO 中で 3 回洗浄 (1 6 0 0 0 g で 2 分間遠心) した。ペレットを、5 μL の Quantazyme を含有する 2 0 0 μL の 1 0 mM $\text{Na}_2\text{P}_2\text{O}_4$ (pH 7 . 5) / 1 5 0 mM NaCl / 5 mM EDTA / 2 mM DTT 中に再懸濁した。室温で一晚インキュベーションした後、可溶化標識のサンプルをシンチラントに加え、計測した。

【 0 3 0 9】

図 1 は、Candida albicans CAF2-1 株における - 1 , 3 - グルカンへのグルコース取込の阻害を示す。OGT4154 は、Candida albicans における - 1 , 3 - D - グルカン生合成を選択的に阻害している。

【 0 3 1 0】

実施例 4 : 動物モデル

6 週齢の特定病原体未感染の雌性 Swiss ICR (CD1) マウスを、1 ケージあたり 5 匹の群にし、自由飲食させて実験開始前の 7 日間順化した。実験開始時の体重は、2 3 ~ 2 7 g であった。

【 0 3 1 1】

真菌感染のリスクの高い多くの患者に共通した免疫抑制状態に近づけるために、マウス

に重度の顆粒球減少状態を生じさせ、マウスにおいてカンジダ菌を最大限増殖させた。この免疫抑制状態は、感染の前にシクロホスファミドをマウスに投与することにより達成した。シクロホスファミドは、感染前の4日間(150 mg/kg)および前日(100 mg/kg)に腹腔内注射により投与した。試験期間中の毎日、末梢血標本の好中球数を血球計でモニタリングすることにより、好中球減少の程度とその持続を確認した。

【0312】

カンジダ菌感染を開始するため、好中球が減少したマウスを、他方の端から尾をつり上げて頭部から拘束器具にセットした。尾を温水浴(50℃)に5~10秒間浸し、静脈を拡張させた。26または27ゲージのいずれかの針を取り付けた、接種菌(0.1 mLの 10^{5-7} CFU/mL *Candida blastospores*懸濁液)の入ったツベルクリン注射器(1 mL)を用いて尾静脈に注射した。ラットは、感染後残りの実験期間中少なくとも6時間毎にモニターした。

【0313】

薬物動態試験

6匹のマウス3群(3種類の投与レジメに対応)に、式Iの化合物を、0.1、0.5または3 mg/kgの用量で強制飼養により投与した。その後、血液サンプルを投与後1、3、6、12、18、24および36時間後に採取した。3匹のマウスのグループからの血液を各サンプリング時間に採取した。次の時間にはもう一つの3匹のグループから血液を採取した。このように、どのマウスに対しても血液採取を3~4回のみ行うことで薬物濃度に対する血液損失の影響を最小限にした。血液採取の前に、ラットをベルジャーにて2、3滴のハロタンで麻酔した。血液(1回あたり50 µL)を、眼窩静脈叢から、ヘパリン化キャピラリーチューブ(Fisher Scientific, Pittsburg, PA)内に採取した。どのマウスから採取した血液の量も、全血液量の5%未満である。

【0314】

チューブを直ぐに、キャピラリー遠心機で10000×gにて4~5分間遠心し、血清をマイクロピペットで取り、96ウェルのマイクロタイタープレートのウェルに入れ、OGT4154についてアッセイするまで-80℃にて凍結した。

【0315】

次いで、各サンプル中の化合物のレベルをHPLCにより評価した。薬物混入血清(2倍に増加する濃度)の6~8個の標準を同様にアッセイして標準曲線を作成した。アッセイの検出下限を決め、採取日内および採取日間のばらつきを計算した。個々のマウスのサンプルから得た薬物濃度を用いて各薬物用量レベルについて薬物動態定数を計算した。分配後フェーズにおける排出半減期をNon-compartmentモデルおよび重みなし最小2乗法を用いて計算した。AUCは、最終の測定濃度まで線形台形則を用いて計算し、次いで無限大に外挿した。

【0316】

血清タンパク質に対する結合の解析

抗感染薬の血清タンパク質の結合は、抗菌活性を減少させ得、組織分布を限定し、薬物の排出を遅らせ得るので、式Iの化合物のタンパク質結合試験を、限外ろ過法を用いて好中球が減少したマウスの血清に対して行った。マウスの血清サンプルに、一連の濃度の薬物を加えた後、1 mLのアリコートを、Millipore YM10濾過器(排除限界分子量10,000)(Millipore Corp. Bedford, MA)にて固定アングルローターを用い、5000×gで5分間遠心することにより濾過した。血清中および限外ろ液中のOGT4154の濃度から薬物濃度のそれぞれについてタンパク質結合の程度を決定した。タンパク質が結合した薬物の百分率を以下の式により計算した：

$$\text{タンパク質結合薬物}(\%) = ([\text{血清}] - [\text{限外濾過液}]) / [\text{血清}] \times 100$$

【0317】

好中球減少マウスにおける治療効果の評価

増加する濃度(10~100 mg/kg)の式Iの化合物またはピークルを、上記のとおりカンジダ菌に感染させた2時間後に好中球減少マウスに強制飼養により投与した。感染

からこのように遅らせることにより、細胞をマウスの腎臓において対数増殖させる。腎臓からのカンジダ菌の微生物学的クリアランスを、処置したマウス対非処置マウスで比較することにより、抗菌効果を評価する。治療の最後で、ラットをCO₂窒息により安楽死させた。両側の腎臓を無菌的に摘出し、滅菌した3.4 mLの0.9% NaCl液に入れた（腎臓の重量に基づいて1～10希釈）。次いで、腎臓組織をPolytronホモジナイザーを用いて20秒間ホモジネートした。各チューブをホモジネートした後、グライNDERビットを、70%エタノール、次いで新鮮な水道水で洗浄した。この方法により、サンプルからサンプルへの微生物のキャリア・オーバーを有意に阻止する。

【0318】

次いで、各組織ホモジネートを、滅菌した0.9% NaCl中で1/10～1/10⁶まで10倍に段階希釈する。37℃にて24時間インキュベーションした後、希釈液を生存可能な真菌コロニー計数用のSD寒天プレート上に二重にプレーティングした。

【0319】

コロニー数は平均±標準偏差log₁₀ CFU/腎臓として表した。この希釈系列の以前の試験では本方法は100 CFU/腎臓の検出感受性を有することが実証されている。

【0320】

実施例5：安全性のヒト臨床試験

目的：経口投与した式Iの化合物の安全性および薬物動態を調べる。

【0321】

臨床試験参加者

本試験に30人の健康なボランティア（20～40歳、体重60～90 kg）が参加した。被検者には血液学または血清学的に臨床上有意に異常な実験値は見らず、尿薬物中毒スクリーニング、HIVスクリーニング及びB型肝炎表面抗原スクリーニングは陰性である。被検者には以下のいずれの兆候も見られない：

高血圧；主な血液疾患の病歴；肝臓、腎臓、心臓血管、胃腸、泌尿生殖器、代謝性、神経学的疾患の病歴；カフェインを含む飲料の習慣性及び大量消費；他の臨床試験への参加または試験開始前30日以内の輸血または献血；試験開始前14日以内の予備身体検査または臨床検査でみられた有意の異常。被験者は全員、安全性について評価し、薬物動態解析の血液採取はすべて計画通りに採取した。すべての試験は倫理委員会の承認と被検者の同意を得て行った。

【0322】

試験計画

本試験は、健康な男性のボランティアの、第1相、単一施設、非盲検、ランダム化試験である。30人の被験者をランダムに3つの投与群（0.2、0.5、1.5 mg/kg）のいずれかに割当てた。式Iの化合物は経口で投与した。被検者の群をさらに設けることで、さらなる投与、投与頻度または他のパラメータを適宜、試験に加えてもよい。被験者は、試験期間、少なくとも投薬の12時間前および72時間後に渡り試験施設に拘束される。

【0323】

血液採取

式Iの化合物の投与前および投与後に、静脈に直接穿刺することにより経時的に血液を採取した。式Iの化合物の血清中濃度の測定のため、静脈血液サンプル（5 mL）を、投薬の約20分前（ベースラインサンプル）および1、2、5、8、12、15、18、24、30、36、48、60、72時間後に採取した。血清サンプルは2つのアリコートに分けた。血清サンプルはすべて-20℃で保存した。血清サンプルはドライアイス上で輸送した。空腹時臨床検査（血液、血清および尿）を投薬直前、投薬後4日目の朝、および投薬後7日目の朝に行った。

【0324】

生物学的分析法

HPLCアッセイを用いて式Iの化合物の血清濃度を測定した。

【0325】

安全性の決定

投薬直前および投薬後6、24、48および72時間後にバイタルサインを記録した。安全性の決定は、有害な事象の発生率とその種類およびベースラインに対する臨床検査における変化に基づいて行った。さらに、予備試験でのバイタルサイン（血圧を含む）および身体検査結果に対する変化を評価した。

【0326】

データ解析

薬物動態パラメータは、最新バージョンのBIOAVLソフトウェアを用いてモデル非依存的方法により計算した。以下の薬物動態パラメータを測定した：ピーク血清濃度（ C_{max} ）；ピーク血清濃度までの時間（ t_{max} ）；線形台形速の使用により計算した0から最後の血液採取時間までの濃度時間曲線下面積（AUC）（ AUC_{0-72} ）；対数線形濃度時間プロットの末端の直線領域の連続したデータポイントの直線回帰による推定。薬物動態パラメータの平均、標準偏差（SD）及び変動係数（CV）を各処置について計算した。

10

【0327】

III. 医薬組成物

実施例1a：非経口組成物

注射による投与に適した非経口医薬組成物を製造するために、式Iの任意の化合物の水溶性塩100mgをDMSOに溶解した後、0.9%の滅菌した生理食塩水10mLと混合する。混合物を注射による投与に適した投与ユニットに入れる。

20

【0328】

実施例1b：経口組成物

経口投与に適した医薬組成物を製造するために、式Iの任意の化合物100mgをスターチ750mgと混合する。この混合物を硬質ゼラチンカプセル等の経口投与に適した経口投与剤型に入れる。

【0329】

実施例1c：舌下（硬質トローチ）組成物

硬質トローチ剤等の口腔送達のための医薬組成物を製造するために、式Iの任意の化合物100mgを、粉末糖420mg、ライトコーンシロップ1.6mL、蒸留水2.4mLおよびミントエキス0.42mLと混合する。混合物を静かに混合し、口腔投与に適当なトローチ剤を形成するための型に入れる。

30

【0330】

実施例1d：吸入組成物

吸入送達のための医薬組成物を製造するために、式Iの任意の化合物20mgを、無水クエン酸50mgおよび0.9%塩化ナトリウム溶液100mLを加える。この混合物を、吸入投与に適した噴霧器等の吸入送達ユニットに入れる。

【0331】

実施例1e：直腸ジェル組成物

直腸デリバリーのための医薬組成物を製造するために、式Iの任意の化合物100mgをメチルセルロース2.5g（1500mPa）、メチルパラベン100mg、グリセリン5gおよび精製水100mLと混合する。次いで、得られたジェル混合物を、シリンジ等の直腸投与に適した直腸デリバリーユニットに入れる。

40

【0332】

実施例1f：局所用ジェル組成物

局所用ジェル医薬組成物を製造するために、式Iの任意の化合物100mgをヒドロキシプロピルセルロース1.75g、プロピレングリコール10mL、イソプロピルミリスレートおよび精製アルコールUSP10mLと混合する。次いで、得られたジェル混合物を、局所投与に適したチューブ等の容器に入れる。

【0333】

実施例1g：眼科用溶液組成物

50

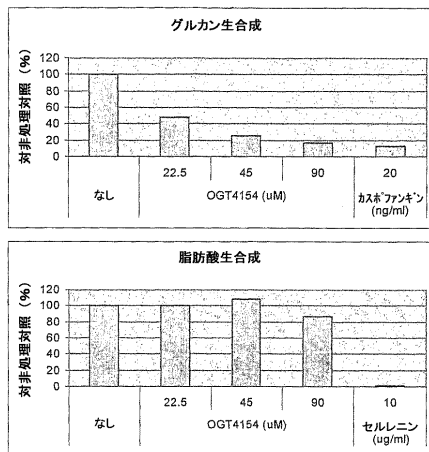
眼科用溶液組成物を製造するために、式 I の任意の化合物 100 mg を、100 mL の精製水中の NaCl 0.9 g と混合し、0.2 ミクロンフィルターを用いて濾過する。次いで、得られた等張溶液を、眼科的投与に適した点眼容器等の眼科用デリバリーユニットに入れる。

【0334】

本明細書に記載した例示及び態様は単に説明を目的とするものであり、当業者に示唆される様々な修飾または変更は、本願の精神および範囲ならびに請求項の範囲に包含される。

【図 1】

Figure 1



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 9/127 (2006.01)	A 6 1 K 9/127	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	
C 0 7 D 211/72 (2006.01)	C 0 7 D 211/72	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
C 0 7 D 223/12 (2006.01)	C 0 7 D 223/12	B
C 0 7 D 267/10 (2006.01)	C 0 7 D 267/10	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
C 0 7 D 243/08 (2006.01)	C 0 7 D 243/08	5 0 7
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 241/20 (2006.01)	C 0 7 D 241/20	
C 0 7 D 281/06 (2006.01)	C 0 7 D 281/06	
A 6 1 K 31/554 (2006.01)	A 6 1 K 31/554	
C 0 7 D 295/16 (2006.01)	C 0 7 D 295/16	A
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/165 (2006.01)	A 6 1 K 31/165	
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 K 31/223 (2006.01)	A 6 1 K 31/223	
C 0 7 C 237/08 (2006.01)	C 0 7 C 237/08	
C 0 7 C 237/12 (2006.01)	C 0 7 C 237/12	
C 0 7 K 5/062 (2006.01)	C 0 7 K 5/062	

(31)優先権主張番号 0704645.1

(32)優先日 平成19年3月9日(2007.3.9)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(31)優先権主張番号 0704648.5

(32)優先日 平成19年3月9日(2007.3.9)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(72)発明者 アンドリュー・デイビッド・カー

英国シービー 2 2 ・ 4 イージー、ケンブリッジ、アイコニックス・パーク、セレアム・リミテッド
内

(72)発明者 ジュディ・シャーロット・ノイス

英国エスエル 1 ・ 3 ダブリューイー、スラウ、バス・ロード 2 0 8 番、ユーシービー・セルテック
内

(72)発明者 マイケル・グレン・オーチャード

英国エスエル 1 ・ 3 ダブリューイー、スラウ、バス・ロード 2 0 8 番、ユーシービー・セルテック
内

(72)発明者 デイビッド・ウィリアム・ポーター

英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・
ロード、ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ内

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 米国特許第06350761 (US, B1)
 米国特許第02676188 (US, A)
 特公昭38-009282 (JP, B1)
 特開昭58-154567 (JP, A)
 特開平01-211560 (JP, A)
 特表平09-507862 (JP, A)
 国際公開第2002/022556 (WO, A1)
 国際公開第2007/020936 (WO, A1)
 国際公開第2006/106711 (WO, A1)
 国際公開第2005/077948 (WO, A1)
 国際公開第2005/033079 (WO, A1)
 特開平02-006452 (JP, A)
 国際公開第2006/012441 (WO, A1)
 Tetrahedron, 1992年, Vol.48, No.21, p.4347-4358
 J. HET. CHEM., 1966年, Vol.3, 503-511
 J. Am. Chem. Soc., 1989年, 111, 7957-7968

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 207/14
 A61K 9/06
 A61K 9/12
 A61K 9/127
 A61K 31/165
 A61K 31/198
 A61K 31/216
 A61K 31/223
 A61K 31/40
 A61K 31/44
 A61K 31/495
 A61K 31/5377
 A61K 31/55
 A61K 31/551
 A61K 31/553
 A61K 31/554
 A61K 45/00
 A61P 31/10
 C07D 211/72
 C07D 223/12
 C07D 241/20
 C07D 243/08
 C07D 267/10
 C07D 281/06
 C07D 295/16
 C07D 401/12
 C07D 403/12
 C07C 237/08
 C07C 237/12
 C07K 5/062
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)