

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6863981号
(P6863981)

(45) 発行日 令和3年4月21日 (2021.4.21)

(24) 登録日 令和3年4月5日 (2021.4.5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 245/18 (2006.01)

C O 7 C 245/18 C S P

C O 7 C 271/22 (2006.01)

C O 7 C 271/22

C O 7 D 209/04 (2006.01)

C O 7 D 209/04

A 6 1 K 38/05 (2006.01)

A 6 1 K 38/05

A 6 1 K 31/655 (2006.01)

A 6 1 K 31/655

請求項の数 14 (全 151 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-525526 (P2018-525526)
 (86) (22) 出願日 平成28年7月29日 (2016.7.29)
 (65) 公表番号 特表2018-528261 (P2018-528261A)
 (43) 公表日 平成30年9月27日 (2018.9.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/044767
 (87) 国際公開番号 W02017/023774
 (87) 国際公開日 平成29年2月9日 (2017.2.9)
 審査請求日 令和1年7月26日 (2019.7.26)
 (31) 優先権主張番号 62/199,566
 (32) 優先日 平成27年7月31日 (2015.7.31)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 398076227
 ザ・ジョンズ・ホプキンス・ユニバーシテ
 イー
 アメリカ合衆国、メリーランド州 212
 18、ボルチモア、ノース・チャールズ・
 ストリート 3400
 (73) 特許権者 518033613
 ウスタヴ オルガニケー ケミエ アー
 バイオケミエ アーヴェー チューエル
 ヴェー. ヴェー. イー.
 チェコ共和国 166 10 プラハ フ
 レミンゴボ ナメスティ 542/2
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志

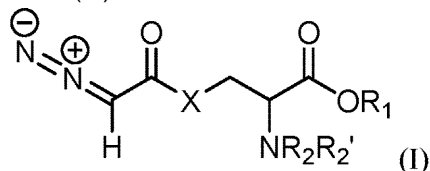
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グルタミン類似体のプロドラッグ

(57) 【特許請求の範囲】

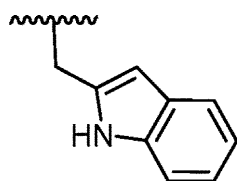
【請求項 1】

式(I)を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩：



式中：

Xは、 $-(\text{CH}_2)_n-$ であり、nは、1であり；R₁は、H、C₁₋₆直鎖アルキル、置換C₁₋₆直鎖アルキル、C₁₋₆分岐アルキル、および置換C₁₋₆分岐アルキルからなる群より選択され；R₂は、アミノ酸、N-アシルアミノ酸、および-C(=O)-O-(CR₃R₄)_m-O-C(=O)-R₁₀からなる群より選択され；R₂'は、H、C₁₋₆アルキル、および置換C₁₋₆アルキルからなる群より選択され；各R₃およびR₄は独立して、H、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、置換アリール、または



であり；

m は、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

R_{10} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、単糖、アシル化単糖、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され、

前記アミノ酸が、フェニルアラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、グルタミン、バリン、トリプトファンまたはチロシンである。

10

【請求項2】

R_1 が、メチル、エチル、およびイソプロピルからなる群より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R_2 が、 $-C(=O)-O-(CR_3R_4)_m-O-C(=O)-R_{10}$ であり；

式中、

m は、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

各 R_3 および R_4 は独立して、H、 C_1-C_6 アルキルもしくは置換 C_1-C_6 アルキル、アリールもしくは置換アリールであり；

20

R_{10} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールである、

請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R_2 がアミノ酸である、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

R_2 がN-アシルアミノ酸である、請求項1記載の化合物。

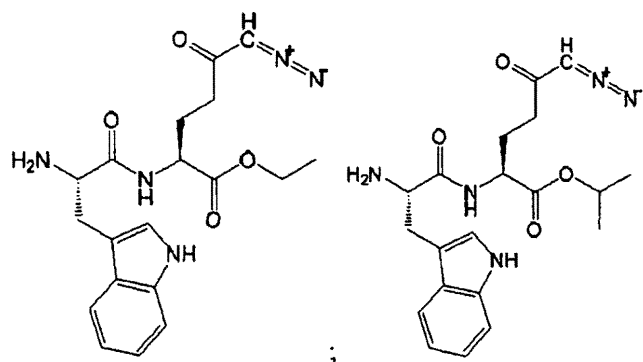
【請求項6】

アミノ酸がトリプトファンである、請求項4または5記載の化合物。

30

【請求項7】

以下：

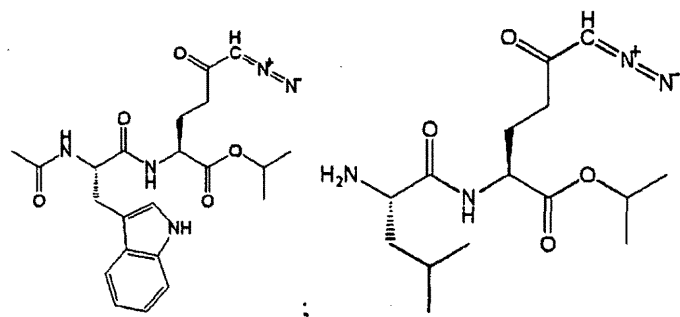


;



;

10

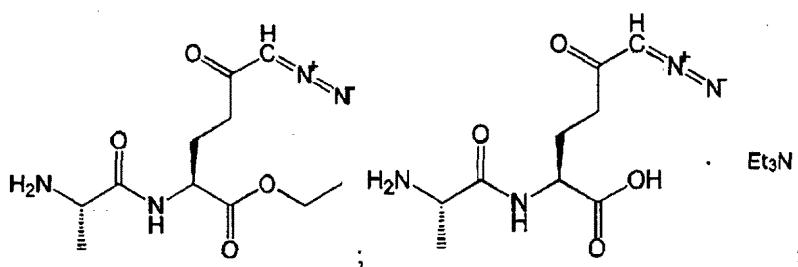


;



;

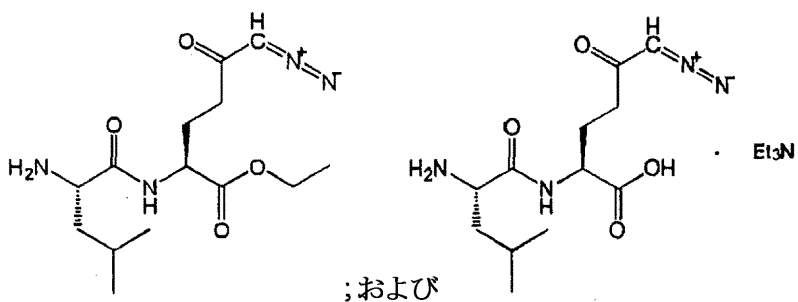
20



;

Et₃N

;



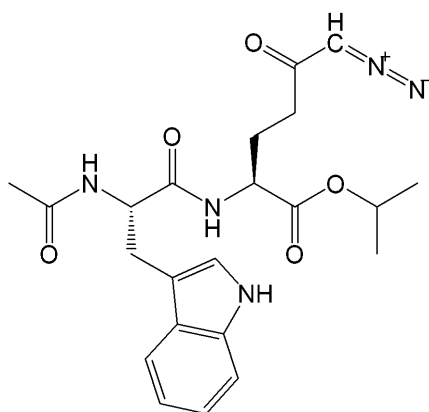
;および

Et₃N

30

からなる群より選択される、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】



40

である、請求項7記載の化合物。

50

【請求項 9】

R_2 が $-C(=O)-O-(CR_3R_4)_m-O-C(=O)-R_{10}$ であり；
式中、

(i) m は 1 であり；

R_3 は H であり；かつ

R_4 は、メチル、iPr、もしくはアリールであるか；

(ii) m は 1 であり；

R_3 および R_4 はそれぞれ H であるか；または

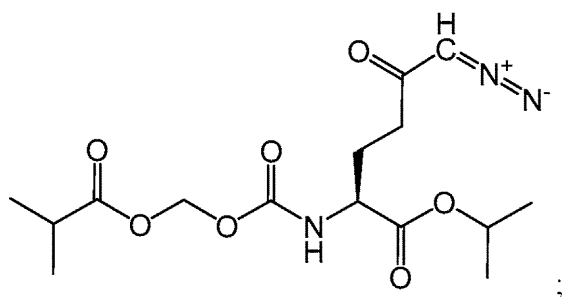
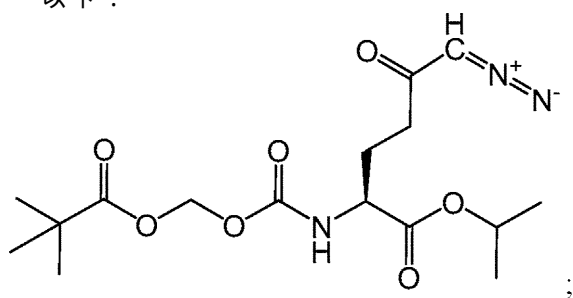
(iii) m は 1 であり；

R_3 および R_4 はそれぞれメチルである、

請求項 3 記載の化合物。

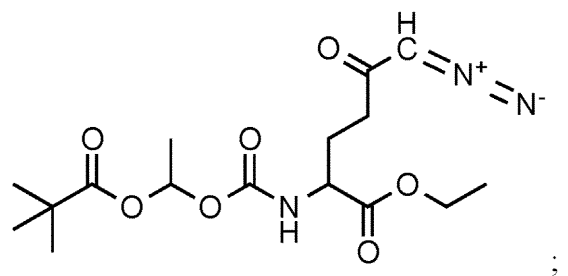
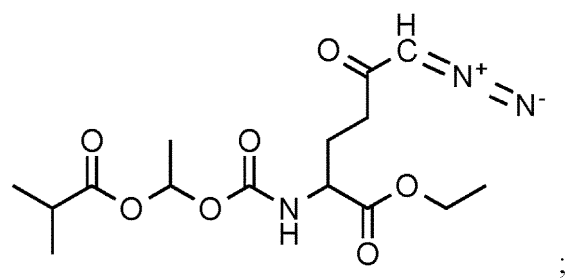
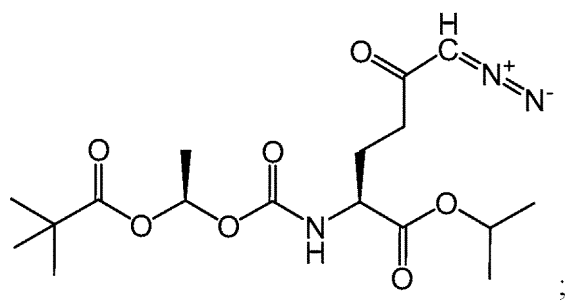
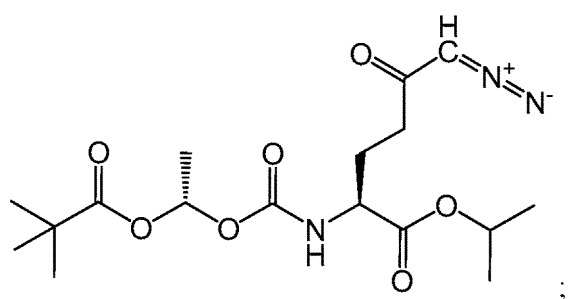
【請求項 10】

以下：



10

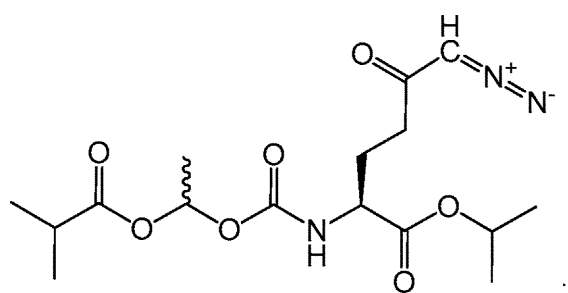
20



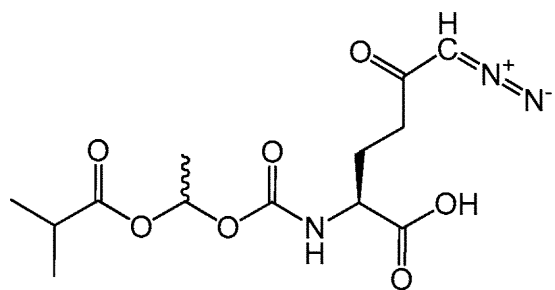
10

20

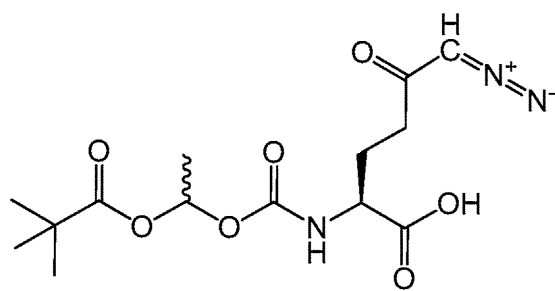
30



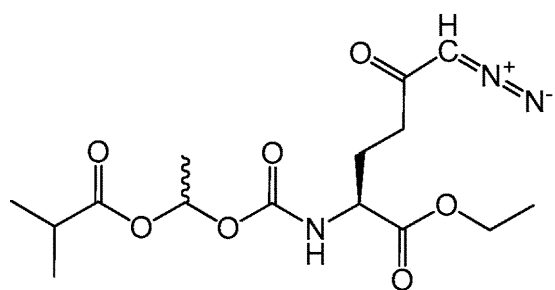
;



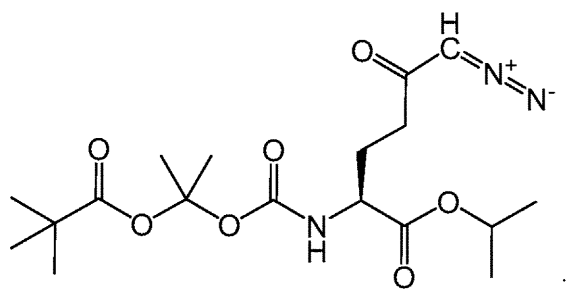
;



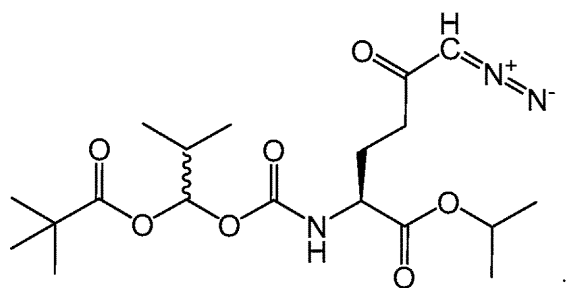
;



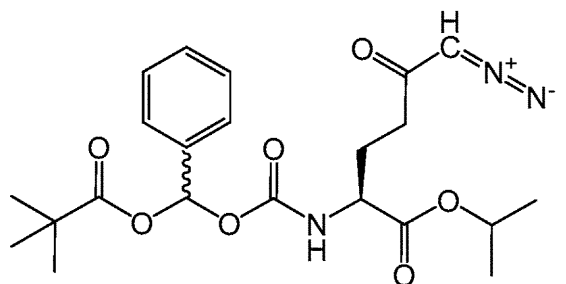
;



;



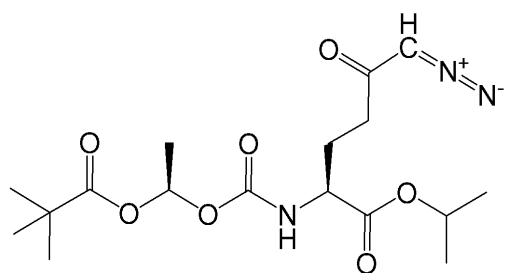
; および



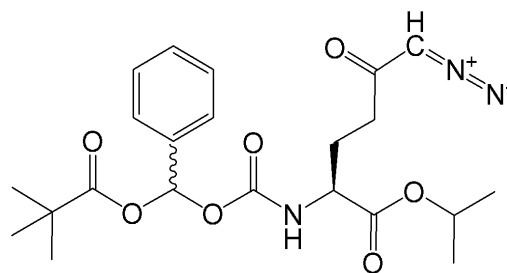
からなる群より選択される、請求項9記載の化合物。

【請求項 1 1】

以下：



および



からなる群より選択される、請求項10記載の化合物。

【請求項 1 2】

請求項1～11のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

請求項1～11のいずれか一項記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、対象におけるがんを治療するのに用いられる医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記がんが、肝細胞がん、脳がん、肺がん、乳がん、頭頸部がん、膵臓がん、前立腺がん、メラノーマ、結腸直腸がん、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、または慢性骨髄性白血病である、請求項13に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

関連出願の相互参照

本願は、2015年7月31日に出願の米国仮特許出願第62/199,566号の恩典を主張し、該出願はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

背景

プロドラッグ手法は、有望な薬物分子の物理化学的、生物医薬的および薬物動態学的特性を向上するための十分に確立された方策である。世界中で承認された薬物のおよそ5~7%がプロドラッグであり、2013年では年間売上高が112億ドルである。ほとんどのプロドラッグは、もとの分子の単純な化学誘導体である。最も一般的なプロドラッグであるエステルプロドラッグは、すべての販売されているプロドラッグの49%を占めている。エステルプロドラッグが普及する理由は、それらの概して明快な合成、それらの向上した親油性および膜透過性、ならびにエステラーゼの遍在性を含む。エステルプロドラッグを作製する手法の例は、酸性部分を親油性アルキルまたはアルキルオキシメチルエステル（すなわち、ピバロイルオキシメチル(POM)またはプロピルオキシ-カルボニルオキシメチル(POC)；例えば、エナラプリル、アデホビル）で封止することである。別の手法は、加水分解を目的として血漿中でアミダーゼ/ペプチダーゼによって認識可能なアミドを作製するため、またはそれらをペプチドトランスポーター-1(PEPT1)などのトランスポーターに対する基質（例えば、ボマグルメタッドメチオニル、バラシクロビル）とするためにアミノ酸で酸性部分を封止することである。

【 0 0 0 3 】

6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン(DON)およびアザ-セリンなどのグルタミンアンタゴニストは、公開された多くの前臨床試験およびいくつかの臨床試験において広範な抗ウイルス活性(Antiviral Res. 1997; 33(3):165-75; Antiviral Res. 1994; 25(3-4):269-79)、抗感染活性(J. Bacteriol. 1965; 89:1348-53)、抗がん活性（例えば、Yoshioka et al., 1992; Tokushima J. Exp. Med. 39(1-2):69-76を参照されたい）、抗炎症活性、および免疫抑制活性(Kulcsar et al., 2014; 111:16053-58; Maciolek et al., 2014; Curr Opin Immunol. 27:60-74; Carr et al., 2010; J Immunol. 185:1037-1044; Colombo et al., 2010; Proc Natl Acad Sci USA. 107:18868-73)や、痙攣の阻害(Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1984 Apr 24; 221(1223):145-68)、多発性硬化症の阻害(Tohoku, J. Exp. Med. 2009; 217(2):87-92)、癰瘍の阻害、およびウイルス性脳炎の阻害(J. Neurovirol. 2015 Apr; 21(2):159-73. doi: 10.1007/s13365-015-0314-6)を示すことが示されている。しかしながら、そのようなグルタミンアンタゴニストを治療用量レベルで投与した場合の強い毒性（例えば、口腔粘膜炎、胃出血、嘔気および嘔吐、腹痛、白血球減少症、血小板減少症などの用量制限GI毒性）の発生がそれらの臨床開発を妨げてきた。

【 0 0 0 4 】

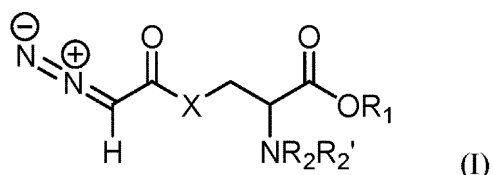
DONなどのグルタミンアンタゴニストに伴う強い毒性を緩和するためのこれまでの試みは不成功であった。例えば、DONの一日の投薬を分割して4~6時間毎に投与すると、DONの毒性ポテンシャルが明らかに倍増した(McGill, et al., 1957)。別の例では、血漿グルタミンを減少させてDONの用量を低減し得るようにグルタミナーゼと共にDONを投薬することを伴う治療法の開発は、臨床試験の公開後に中止された。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 5 】

概要

本開示の主題は、グルタミンアンタゴニストのプロドラッグ、ならびにその薬学的に許容可能な塩およびエステルを提供する。いくつかの局面では、本開示の主題は、グルタミンアンタゴニストのプロドラッグ、またはその薬学的に許容可能な塩もしくはエステルを提供し、該プロドラッグは、式(I)の構造：



を有し、式中、Xは、結合、 $-O-$ 、および $-(CH_2)_n-$ からなる群より選択され、ここで、nは、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；R₁は、Hと、塩またはエステルを形成することができる第1プロドラッグ形成部分とからなる群より選択され；かつR₂は、Hであるか、または、R₂に隣接する窒素とアミド結合、カルバメート結合、ホスホリアミデート結合もしくはホスホロジアミデート結合を形成することができ

10

る第2プロドラッグ形成部分であり；R₂'は、H、C₁-C₆アルキル、置換C₁-C₆アルキルからなる群より選択されるか、あるいはR₂およびR₂'は一緒になって、 $-C(=O)-G-C(=O)-$ を含む環構造を形成し、ここで、Gは、そのそれぞれが置換されていてもよいC₁-C₈アルキレン、C₁-C₈ヘテロアルキレン、C₅-C₈シクロアルキレン、C₆-C₁₂アリーレン、C₅-C₁₄ヘテロアリーレン、二価C₄-C₁₀複素環からなる群より選択されるか；またはR₁およびR₂'は一緒になって、R₁に隣接する酸素原子およびR₂'に隣接する窒素原子を含む4~6員複素環式環を形成するが；ただし、該化合物は、第1および第2プロドラッグ形成部分からなる群より選択される少なくとも1つのプロドラッグ形成部分を有する。

【0006】

他の局面では、本開示の主題は、式(I)の化合物と、薬学的に許容可能な担体、希釈剤

20

、または賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0007】

特定の局面では、本開示の主題は、疾患または状態を治療するための方法であって、その治療を必要とする対象に式(I)の化合物またはその医薬組成物を疾患または状態を治療するために有効な量で投与する工程を含む方法を提供する。さらに別の局面では、本開示の主題は、疾患または状態を治療するための式(I)の化合物またはその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの態様では、疾患または状態は、感染症、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、および神経変性または神経学的疾患からなる群より選択される。

【0008】

さらに別の局面では、本開示の主題は、薬としての使用のための式(I)の化合物または

30

その医薬組成物を提供する。

【0009】

さらに別の局面では、本開示の主題は、疾患または状態の治療における使用のための式(I)の化合物またはその医薬組成物を提供し、好ましくは、疾患または状態は、感染症、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、および神経変性または神経学的疾患からなる群より選択される。

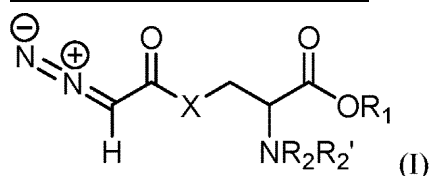
【0010】

さらに別の局面では、本開示の主題は、過剰なおよび/または異常なグルタミン活性の治療における使用のための式(I)の化合物またはその医薬組成物を提供する。

【0011】

[本発明1001]

式(I)の構造を有する、グルタミン類似体のプロドラッグ、またはその薬学的に許容可能な塩もしくはエステル：



式中：

Xは、結合、 $-O-$ 、および $-(CH_2)_n-$ からなる群より選択され、nは、1、2、3、4、5、

50

6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

R_1 は、Hと、塩またはエステルを形成することができる第1プロドラッグ形成部分とからなる群より選択され；かつ

R_2 は、Hであるか、または、 R_2 に隣接する窒素とアミド結合、カルバメート結合、ホスホルアミデート結合、もしくはホスホロジアミデート結合を形成することができる第2プロドラッグ形成部分であり；

R_2' は、H、 C_1 - C_6 アルキル、置換 C_1 - C_6 アルキルからなる群より選択されるか、あるいは R_2 および R_2' は一緒になって、 $-C(=O)-G-C(=O)-$ を含む環構造を形成し、Gは、そのそれぞれが置換されていてもよい C_1 - C_8 アルキレン、 C_1 - C_8 ヘテロアルキレン、 C_5 - C_8 シクロアルキレン、 C_6 - C_{12} アリーレン、 C_5 - C_{14} ヘテロアリーレン、二価 C_4 - C_{10} 複素環からなる群より選択されるか；または

R_1 および R_2' は一緒になって、 R_1 に隣接する酸素原子および R_2' に隣接する窒素原子を含む4~6員複素環式環を形成するが；

ただし、該化合物は、第1および第2プロドラッグ形成部分からなる群より選択される少なくとも1つのプロドラッグ形成部分を有する。

[本発明1002]

Xが $-CH_2-$ である、本発明1001のプロドラッグ。

[本発明1003]

Xが $-O-$ である、本発明1001のプロドラッグ。

[本発明1004]

前記グルタミン類似体が、6-ジアゾ-5-オキソ-ノルロイシン(DON)、5-ジアゾ-4-オキソ-L-ノルバリン(L-DONV)、およびアザ-セリンからなる群より選択されるグルタミンアンタゴニストである、本発明1001のプロドラッグ。

[本発明1005]

R_1 が、

(i)塩基性部分および末端ヒドロキシル基と一緒に塩を形成するか；

(ii)アルキル基および近接するヒドロキシル基の酸素と一緒に塩を形成するか；または

(iii)アルキル基および R_2' に近接する窒素原子と一緒に塩を形成するか；

プロドラッグ形成部分の残基 PRO_1 を含む、本発明1001のプロドラッグ。

[本発明1006]

R_1 が、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、トリ(ヒドロカルビル)アンモニウム、およびテトラ(ヒドロカルビル)アンモニウムからなる群より選択される、本発明1001のプロドラッグ。

[本発明1007]

R_1 が、 C_{1-6} 直鎖アルキル、置換 C_{1-6} 直鎖アルキル、 C_{1-6} 分岐アルキル、置換 C_{1-6} 分岐アルキル、トリ(C_1 - C_8 -アルキル)アンモニウム、テトラ(C_1 - C_8 -アルキル)アンモニウム、トリフェニルアンモニウム、トリ(ヒドロキシ- C_1 - C_8 -アルキル)アンモニウム、およびテトラ(ヒドロキシ- C_1 - C_8 -アルキル)アンモニウムからなる群より選択される、本発明1006のプロドラッグ。

[本発明1008]

R_1 が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、トリ(ヒドロキシエチル)アンモニウム、トリプロピルアンモニウム、およびトリ(ヒドロキシプロピル)アンモニウムからなる群より選択される、本発明1001のプロドラッグ。

[本発明1009]

R_2 が、カルボニル基、オキシカルボニル基、またはホスホニル基を含む第2プロドラッグ形成部分の残基 PRO_2 を含み、該カルボニル基、該オキシカルボニル基、または該ホスホ

10

20

30

40

50

ニル基が、近接するNR₂'の窒素に結合して、アミド結合、カルバメート結合、ホスホルアミデート結合、またはホスホロジアミデート結合を形成する、本発明1001のプロドラッグ。

[本発明1010]

PRO₂が、アミノ酸、N-置換アミノ酸、ペプチド、置換ペプチド、単環式環、置換単環式環、二環式環、置換二環式環、プリンヌクレオシド、置換プリンヌクレオシド、ピリミジンヌクレオシド、および置換ピリミジンヌクレオシドからなる群より選択される部分を含む、本発明1009のプロドラッグ。

[本発明1011]

R₂が、H、アルキル、-C(=O)-Ar、-C(=O)-Y-(CR₃R₄)_m-Ar、-C(=O)-Y-(CR₃R₄)_m-NR₅R₆、-P(=O)(OR₇)_n(NHR₉)_o、-C(=O)-Y-(CR₃R₄)_m-Ar-O-C(=O)-R₈、-C(=O)-Y-(CR₃R₄)_m-Ar-O-R₈、-C(=O)-O-(CR₃R₄)_m-O-C(=O)-R₁₀、-C(=O)-O-R₉、-C(=O)-Y-(CR₃R₄)_m-Ar-O-C(=O)-Ar、および-C(=O)-Y-(CR₃R₄)_m-Ar-NR₅R₆からなる群より選択され；

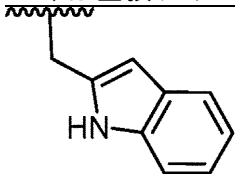
式中、

Yは、-O-または結合であり；

mは、0、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

各nおよびoは、0~2の整数であるが、ただしnおよびoの合計は、2であり；

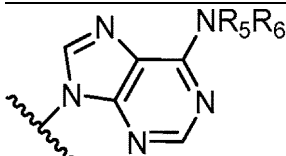
各R₃およびR₄は独立して、H、C₁-C₆アルキルもしくは置換C₁-C₆アルキル、アリールもしくは置換アリール、-(CR₃R₄)_m-NR₅R₆、または



であり；

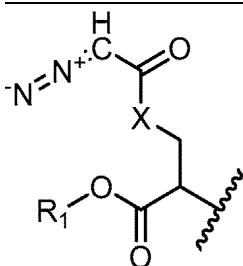
各R₅およびR₆は独立して、H、アルキル、-C(=O)-(CR₃R₄)_m、-C(=O)-(NR₅R₆)、または-C(=O)-(CR₃R₄)_m-NR₅R₆であり；

各R₇は独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、-(CR₃R₄)_m-Z、-(CR₃R₄)_m-Q-Zからなる群より選択され、Qは、単糖、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであり、Zは、



であるか、またはR₇は、それが結合している酸素原子と一緒になってプリンまたはピリミジンヌクレオシドを形成し；

各R₉は独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、-(CR₃R₄)_m-Z、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、および



からなる群より選択され、R₁およびXは、本発明1001に規定した通りであるが、ただしR₁はHではなく；

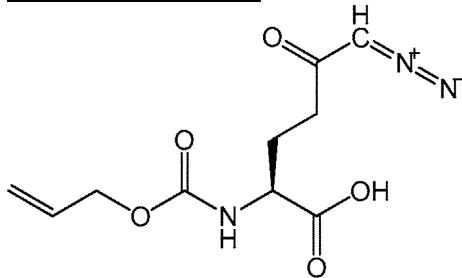
各 R_8 は独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、単糖、アシル化単糖、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであり；

各 R_{10} は独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、単糖、アシル化単糖、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであり；かつ

Arは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールである、本発明1001のプロドラッグ。

[本発明1012]

式(I)の化合物が



10

である、本発明1011のプロドラッグ。

[本発明1013]

R_2 が、 $-C(=O)-Y-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり；

式中、

(i) Yは結合であり；

mは1であり；

R_5 および R_6 はそれぞれHであるか；または

(ii) Yは結合であり；

mは1であり；

R_5 はHであり；

R_6 は $-C(=O)-(CR_3R_4)_m$ である、

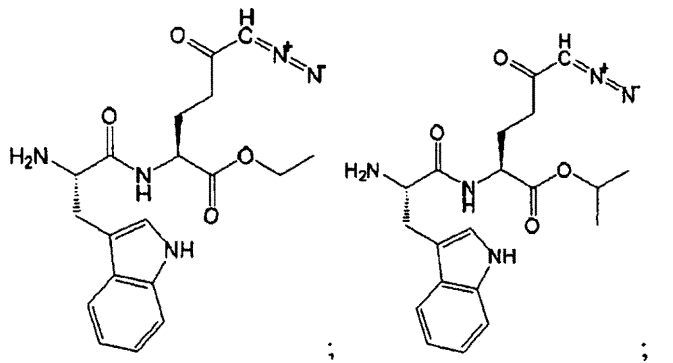
本発明1011のプロドラッグ。

20

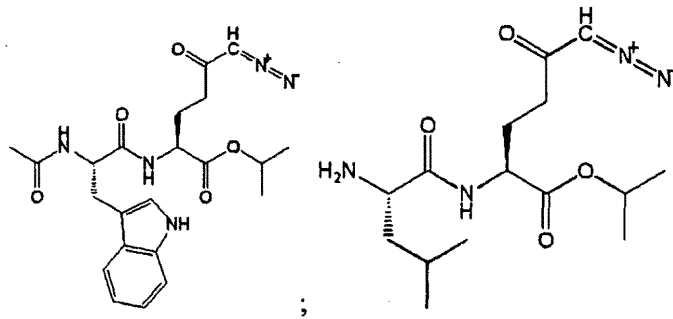
30

[本発明1014]

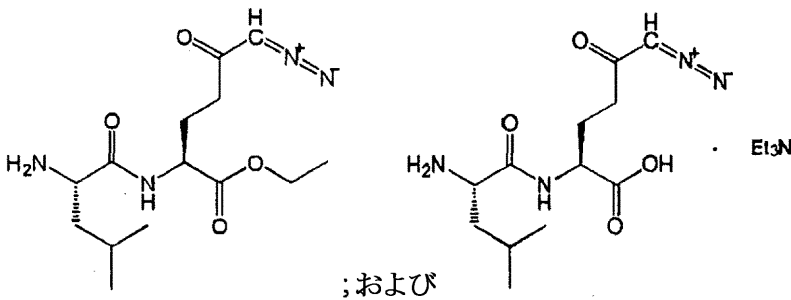
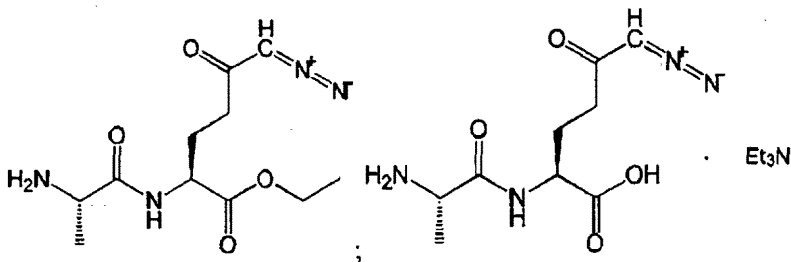
式(I)の化合物が



10



20



30

;および

からなる群より選択される、本発明1013のプロドラッグ。

[本発明1015]

R_2 が、 $-P(=O)(OR_7)_n(NHR_9)_o$ であり；

式中、

(i) n は2であり、かつ、 o は0であるか；

(ii) n は1であり、かつ、 o は1であるか；または

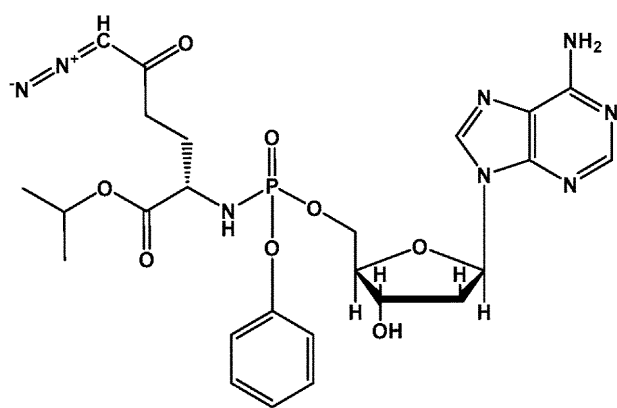
(iii) n は0であり、かつ、 o は2である、

本発明1011のプロドラッグ。

[本発明1016]

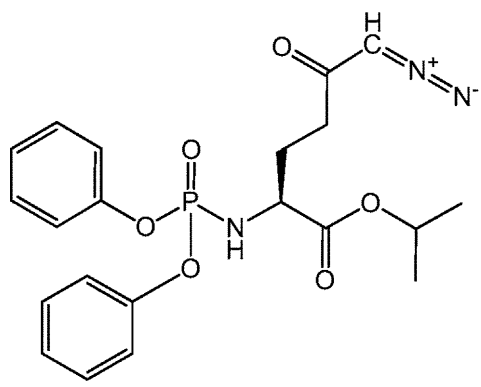
式(I)の化合物が

40



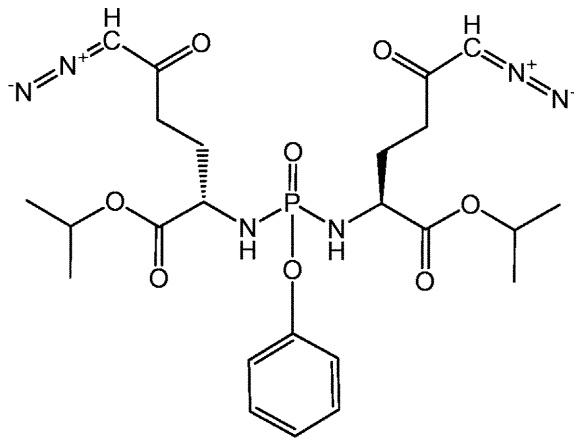
;

10

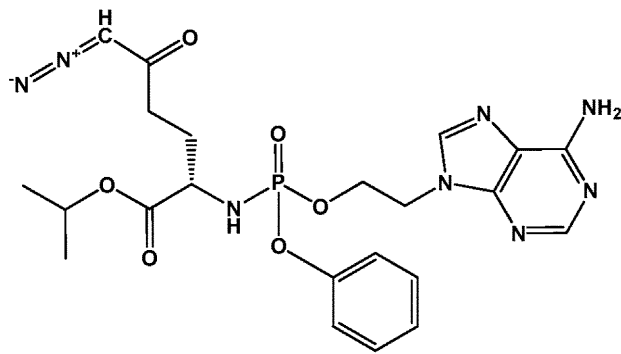


;

20

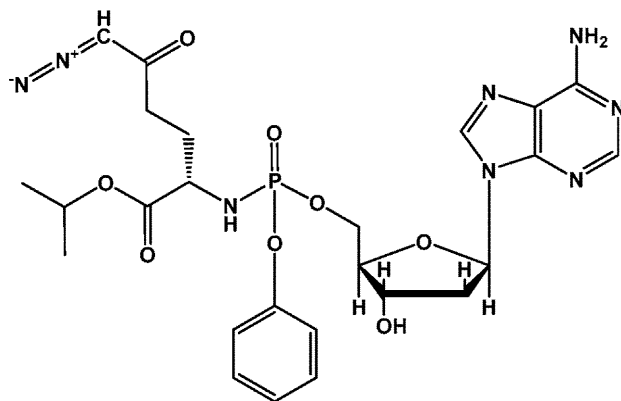


10



20

; および



30

からなる群より選択される、本発明1015のプロドラッグ。

[本発明1017]

R_2 が、 $-C(=O)-Y-(CR_3R_4)_m-Ar-O-C(=O)-R_8$ または $-C(=O)-Y-(CR_3R_4)_m-Ar-O-R_8$ であり ; か

つ

Y が $-O-$ であり ;

m が 0 であり ; かつ

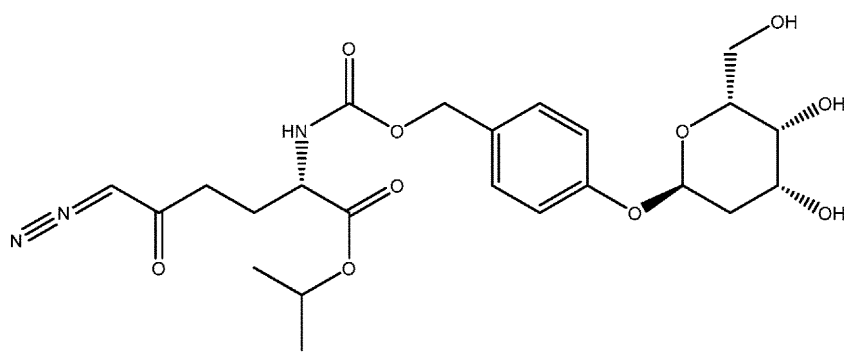
Ar がベンジルである、

本発明1011のプロドラッグ。

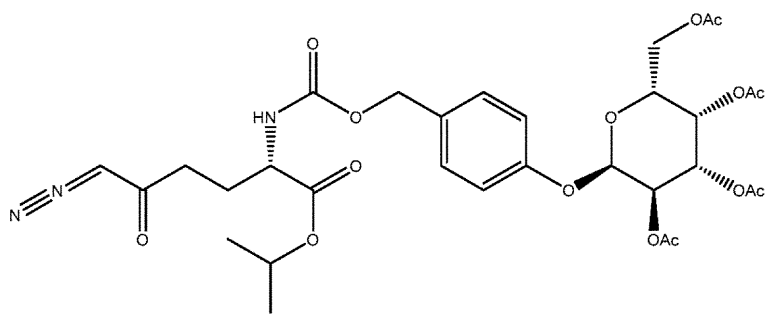
40

[本発明1018]

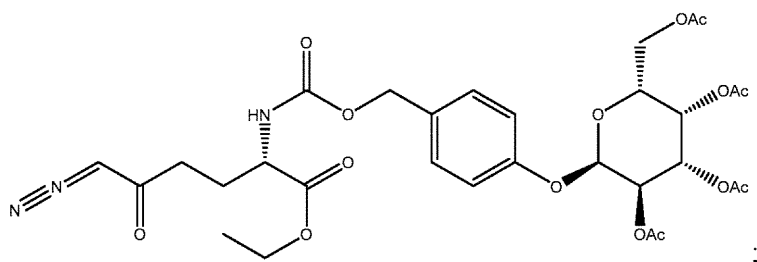
式(I)の化合物が



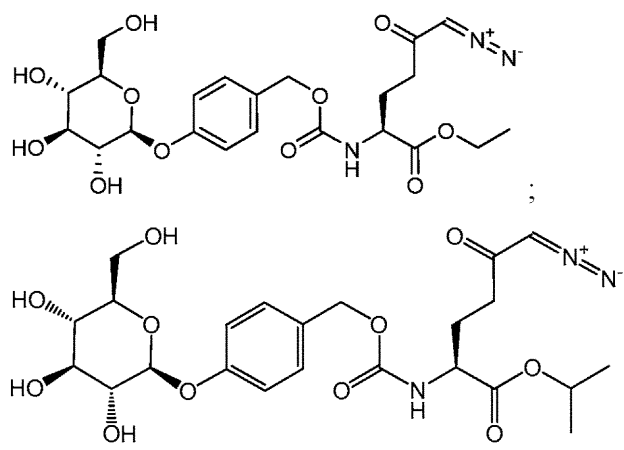
10

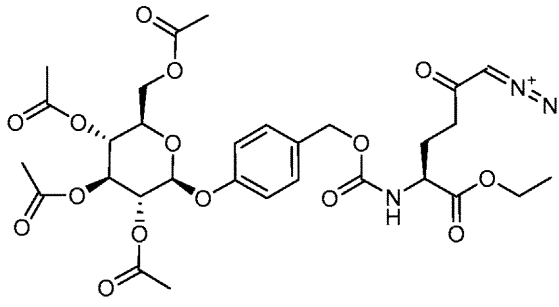


20

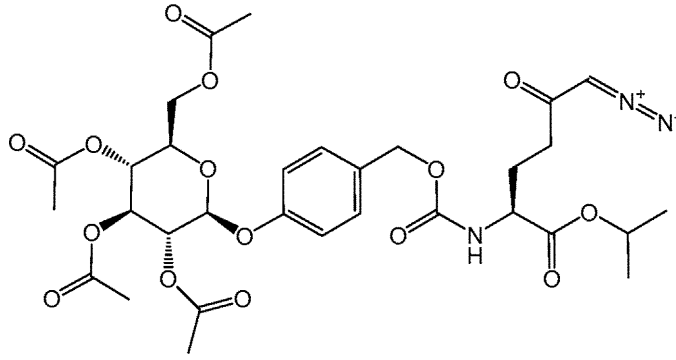


30

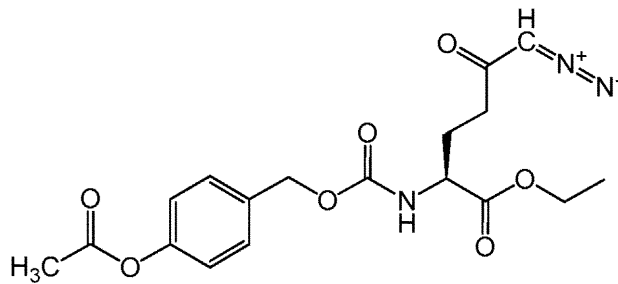




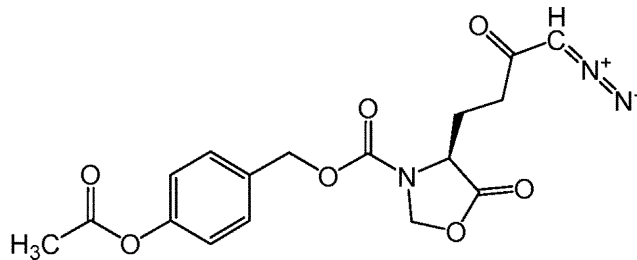
;



;



;および



からなる群より選択される、本発明1017のプロドラッグ。

[本発明1019]

R_2 が $-C(=O)-O-(CR_3R_4)_m-O-C(=O)-R_{10}$ であり；

式中、

(i) m は1であり；

R_3 はHであり；かつ

R_4 は、メチル、iPr、もしくはアリールであるか；

(ii) m は1であり；

R_3 および R_4 はそれぞれHであるか；または

(iii) m は1であり；

R_3 および R_4 はそれぞれメチルである、

本発明1011のプロドラッグ。

[本発明1020]

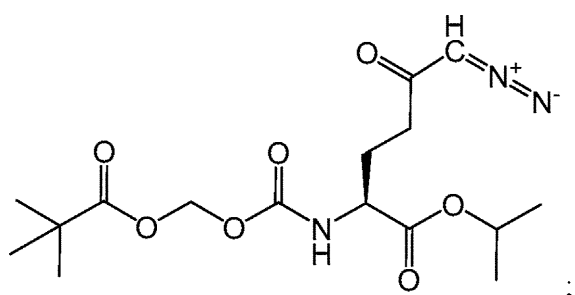
式(I)の化合物が

10

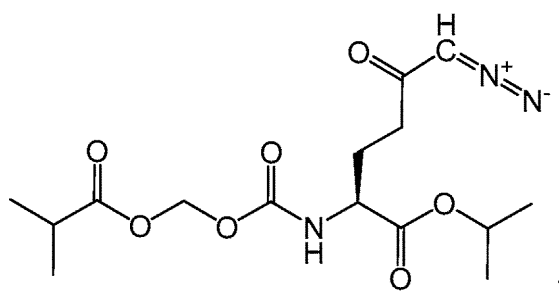
20

30

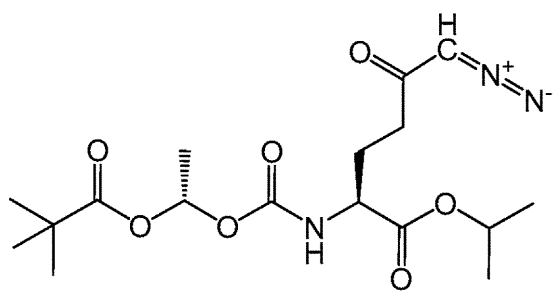
40



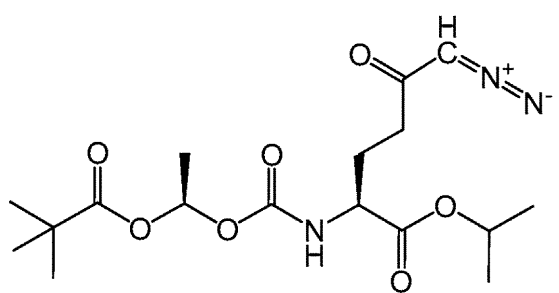
;



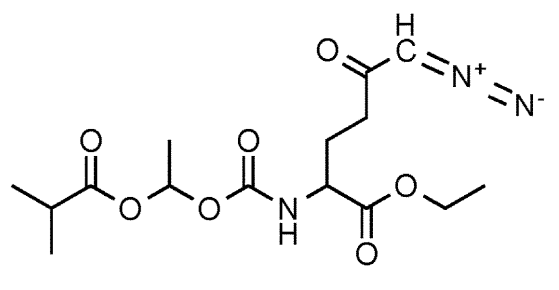
;



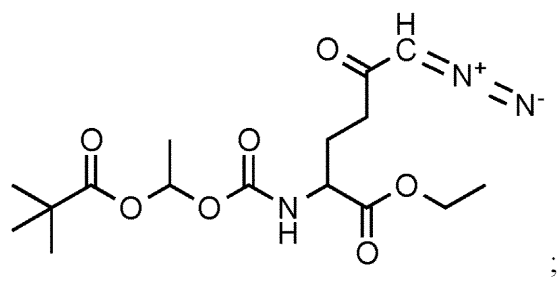
;



;



;



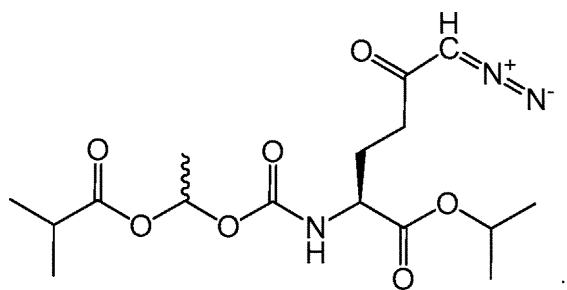
;

10

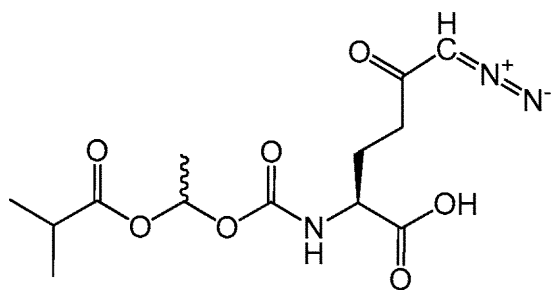
20

30

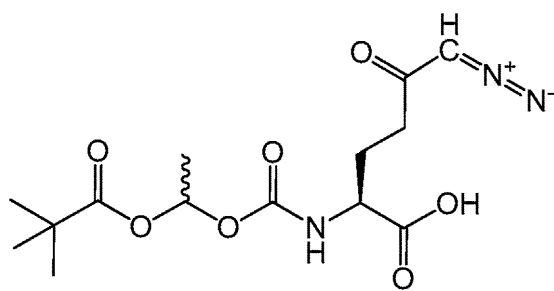
40



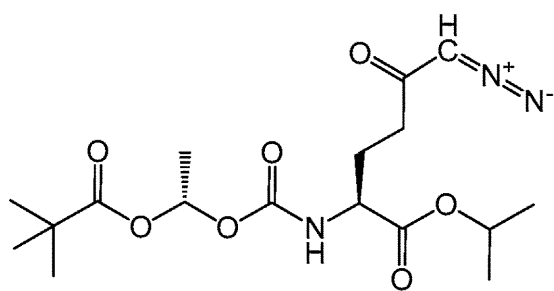
;



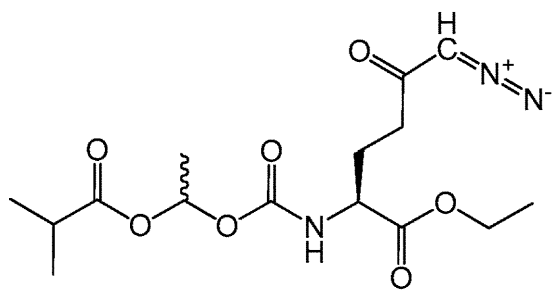
;



;



;



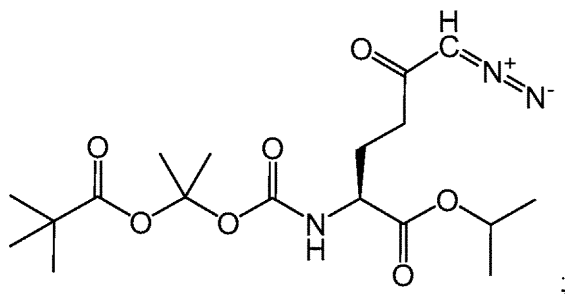
;

10

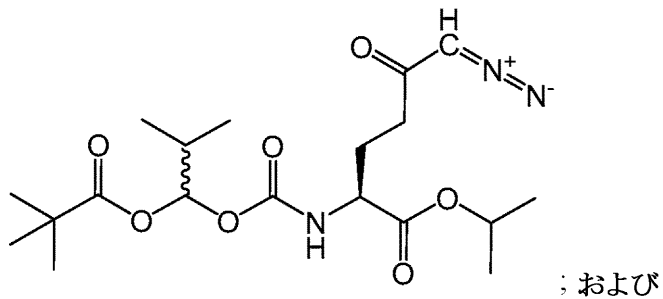
20

30

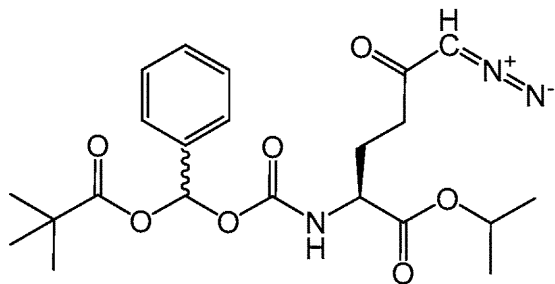
40



10



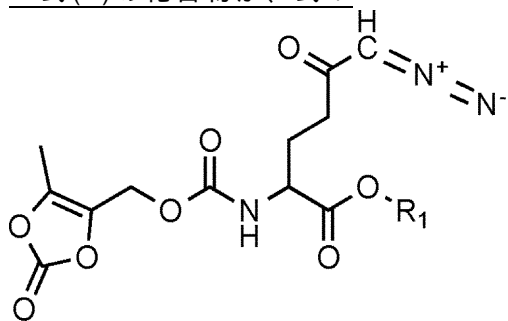
20



からなる群より選択される、本発明1019のプロドラッグ。

[本発明1021]

式(1)の化合物が、式：

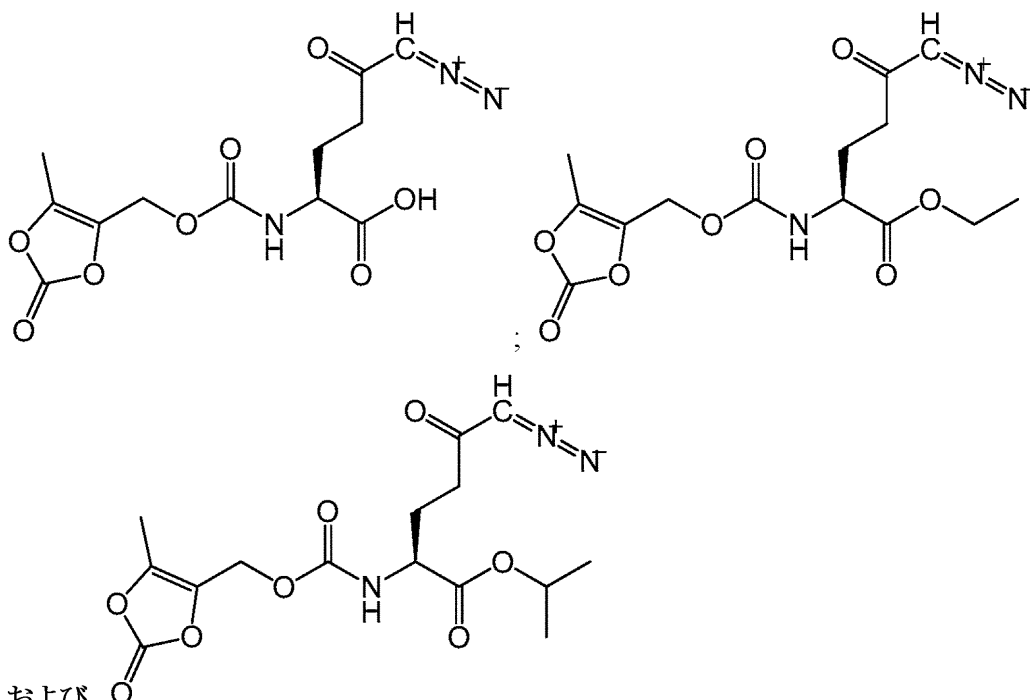


30

の化合物であり、式中、 R_1 は本発明1001における上記の規定の通りである、本発明1011のプロドラッグ。

[本発明1022]

式(1)の化合物が



10

および
 からなる群より選択される、本発明1021のプロドラッグ。

[本発明1023]

R_2 が $-C(=O)-Y-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり；

式中、

Y は結合であり；

各 m は1であり；

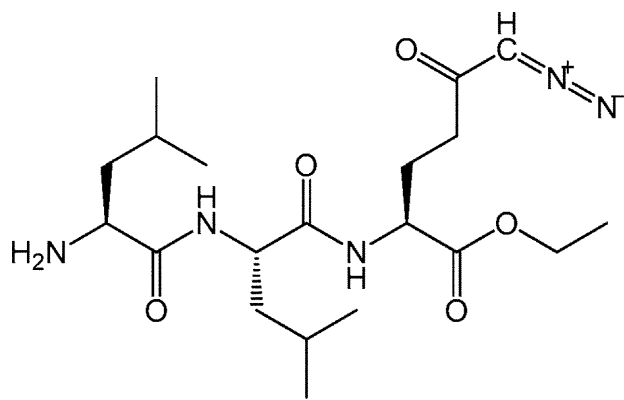
各 R_5 はHであり；

各 R_6 は独立して、Hまたは $-C(=O)-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ である、
 本発明1011のプロドラッグ。

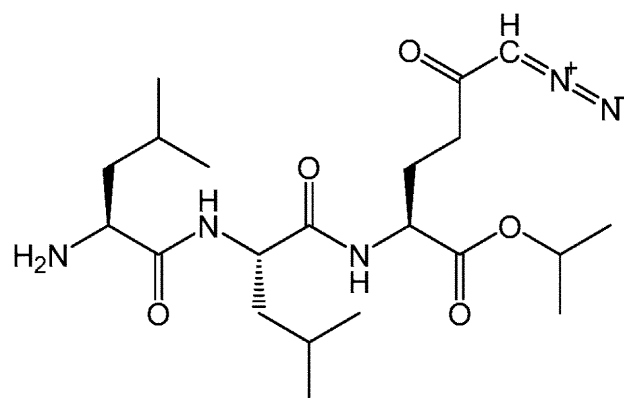
[本発明1024]

式(1)の化合物が

20



10



20

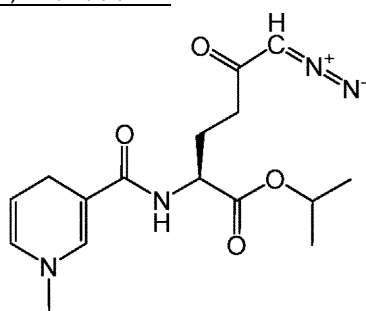
からなる群より選択される、本発明1023のプロドラッグ。

[本発明1025]

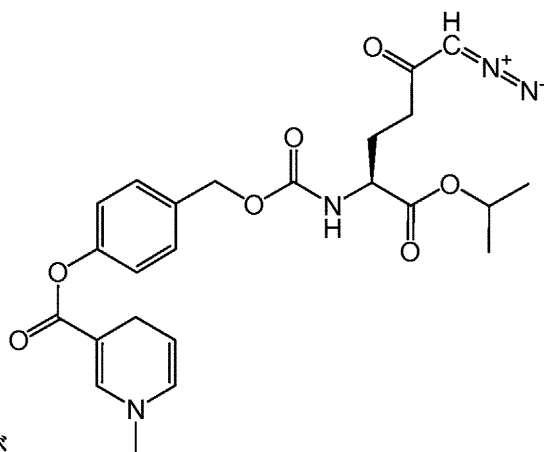
R_2 が、 $-C(=O)-Ar$ または $-C(=O)-Y-(CR_3R_4)_m-Ar-O-C(=O)-Ar$ である、本発明1011のプロドラッグ。

[本発明1026]

式(1)の化合物が



30



40

および

50

からなる群より選択される、本発明1025のプロドラッグ。

[本発明1027]

R_2 が $-C(=O)-Y-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり；

式中、

YはOであり；

各mは独立して、0、1、または3であり；

各 R_3 は独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、または $-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり；

各 R_4 はHであり；

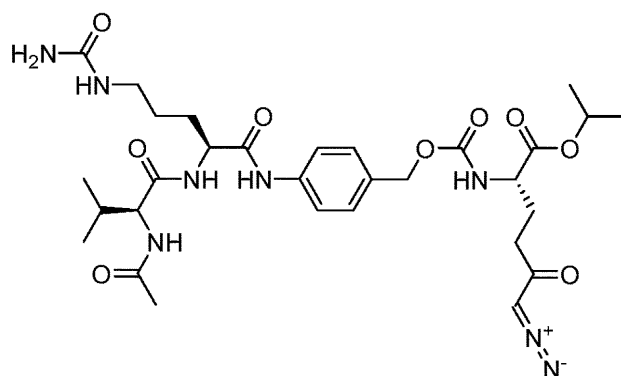
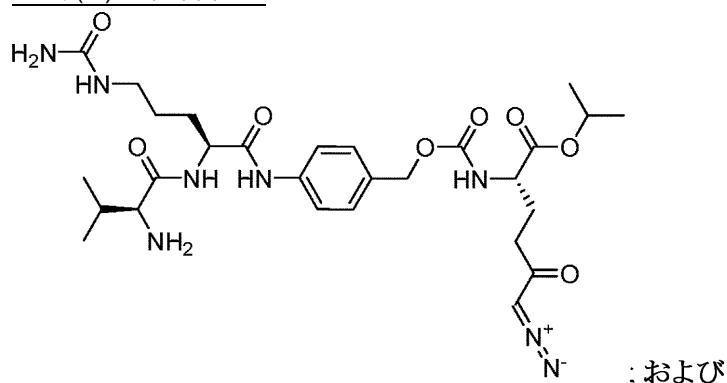
各 R_5 は独立して、H、 $-C(=O)-(CR_3R_4)_m$ 、 $-C(=O)-NR_5R_6$ 、または $-C(=O)-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり；

各 R_6 はHである、

本発明1011のプロドラッグ。

[本発明1028]

式(I)の化合物が



からなる群より選択される、本発明1027のプロドラッグ。

[本発明1029]

R_2 が $-C(=O)-Y-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり、

式中：

Yは結合であり；

各mは独立して、1、2または3であり；

各 R_3 は独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、または $-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり；

各 R_4 はHであり；

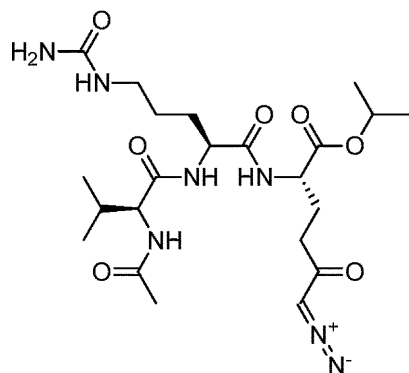
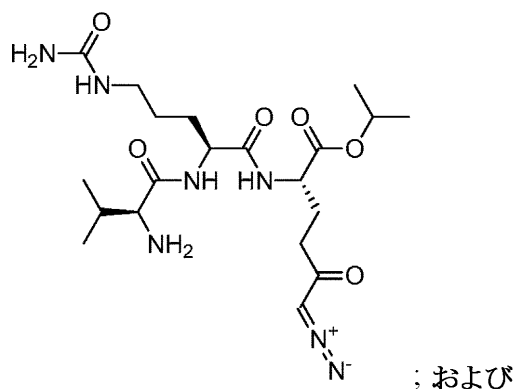
各 R_5 は独立して、H、 $-C(=O)-(CR_3R_4)_m$ 、 $-C(=O)-(NR_5R_6)$ 、または $-C(=O)-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり；

各 R_6 はHである、

本発明1011のプロドラッグ。

[本発明1030]

式(I)の化合物が



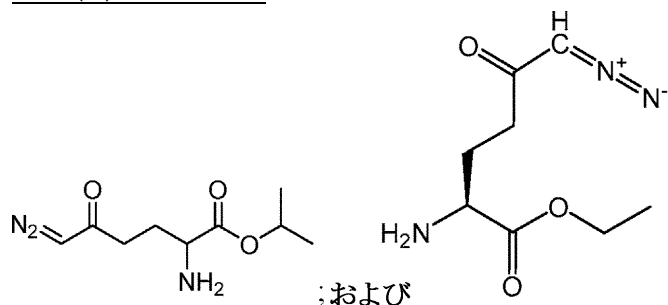
からなる群より選択される、本発明1029のプロドラッグ。

[本発明1031]

R_2 がHであり、かつ R_1 が、アルキルおよび置換アルキルからなる群より選択される、本発明1011のプロドラッグ。

[本発明1032]

式(1)の化合物が



からなる群より選択される、本発明1031のプロドラッグ。

[本発明1033]

式(1)の化合物と、薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、医薬組成物。

本開示の主題によって全体的にまたは部分的に対処される本開示の主題の特定の局面が上に記述されており、他の局面は、下に最もよく記載されているように付随の実施例および図面とあわせて記載を進むにつれて明らかになるであろう。

40

【図面の簡単な説明】

【0012】

ここまで本開示の主題を概略的な言葉で記載したが、必ずしも縮尺どおりに描かれてはいない添付の図面を参照することとする。

【0013】

【図1】図1は、本開示の主題の様々な徐放性DONプロドラッグを合成しようとしてDONに対して行った例示的なアミノ修飾(R)およびカルボキシ修飾(R')を示す。

【図2】図2Aおよび図2Bは、DONエステル(図2A)および遊離末端カルボキシル基を有するDON化合物(図2B)によって提示される安定性の問題を、DONプロドラッグを合成しよ

50

うとする際に遭遇する化学的安定性の課題を表している。

【図3 - 1】図3A、図3B、図3Cおよび図3Dは、DONプロドラッグを設計しようという特定の試みが化学的に失敗し、薬物動態が不十分であることを表している。図3A、図3B、図3Cおよび図3Dは、経口投与された場合にマウスの血漿中にDONの放出をほとんど示さなかった29 (図3B)、23 (図3C) および30 (図3D) を含めて、遊離カルボキシ基を有する大部分のDONプロドラッグがマウスにおいて経口投与された場合はDONと比較してごくわずかな暴露しか呈さなかったことを示す (ある程度の放出を示した26を除く; 図3A)。DONプロドラッグLTP073の放出は、投薬の30分および5時間後ではすべてのマウス血漿試料において定量の限界未満であったことに留意されたい (図示せず)。

【図3 - 2】図3 - 1の続きを示す。

10

【図4 - 1】図4A、図4B、図4Cおよび図4Dは、DONと比較した、本開示の主題の例示的なDON放出性プロドラッグの投与に続く0.5時間および5時間後の血漿中に放出されたDONの割合 (%) を示す。図4Aおよび図4Bは、DON (1.6mg/kg p.o.) ならびに、22 (図4A; 2.5mg/kg p.o.) および25 (図4B; 2.9mg/kg p.o.) などのDONの1.6mg/kg当量で投薬したDONプロドラッグの投与に続く血漿DON濃度を示すマウスにおける薬物動態試験の結果を示す。興味深いことに、22は、0.5時間後ではより少ない放出を示したが (DONの65%)、しかしながら5時間後ではDONと似たレベルであった (ほぼ100%)。図4Cおよび図4Dは、DON (1.6mg/kg i.p.) ならびに、DONプロドラッグ17 (図4C; 3.5mg/kg p.o.) および6 (図4D; 3.7mg/kg p.o.) の投与に続く血漿DON濃度を示すマウスにおける薬物動態試験の結果を示す。

【図4 - 2】図4 - 1の続きを示す。

20

【図5】図5は、30分および60分後のリン酸緩衝食塩水 (PBS) および模擬胃液 (SGF) におけるDONプロドラッグ25の安定性を示す。

【図6】図6は、30分および60分後のマウス、サル、ブタ、およびヒトの血漿におけるDONプロドラッグ25のインビトロ代謝安定性スクリーニングの結果を示す。25は、エチルエステルおよびロイシンエステルのいずれも血漿エステラーゼによって加水分解されたためすべての試験した種において血漿中では不安定であることがわかった。

【図7】図7は、イソプロピルエステルカルボキシ修飾を含む特定の細胞標的DONプロドラッグの概略的な構造を示す。

【図8】図8は、30分および60分後のマウス、サル、ブタおよびヒトの血漿における細胞標的ホスファミドDONプロドラッグ4のインビトロ代謝安定性スクリーニングの結果を示す。4は、マウスの血漿中では不安定であるが、すべての他の試験した種の血漿中では安定していることがわかった。

30

【図9】図9は、30分および60分後のマウス、サル、ブタ、およびヒトの血漿におけるDONプロドラッグ7のインビトロ代謝安定性スクリーニングの結果を示す。7は、マウスの血漿中では不安定であるが、すべての他の試験した種の血漿中では安定していることがわかった。

【図10】図10は、30分および60分後のイヌ、マウス、サル、ブタ、およびヒトの血漿におけるDONプロドラッグ9のインビトロ代謝安定性スクリーニングの結果を示す。9は、すべての試験した種の血漿中で不安定であることがわかった。代謝的な同定は、リンパ球内での特異的な放出については、ロイシンの加水分解があるが、安定したイソプロピルエステルを示唆した。

40

【図11 - 1】図11A、図11B、図11C、図11D、図11Eおよび図11Fは、ヒトの全血における20 μ MのDON (図11A) ならびにDONプロドラッグ4 (図11B)、7 (図11C)、9 (図11D)、13 (図11E) および14 (図11F) の30分間のインキュベーション後の血漿、血球、赤血球 (RBC)、および末梢血単核球 (PBMC) におけるDONおよびDONプロドラッグの蓄積を比較したエキスピオ試験の結果を表す。

【図11 - 2】図11 - 1の続きを示す。

【図11 - 3】図11 - 2の続きを示す。

【図12 - 1】図12A、図12B、図12C、および図12Dは、サルの全血試料における20 μ MのDON (図12A) ならびに20 μ Mの4 (図12B)、7 (図12C) および9 (図12D) を含むDONプロドラッ

50

グの30分間のインキュベーション後のカニクイザルの血漿、血球、RBC、およびPBMCにおけるDONおよびDONプロドラッグの蓄積を比較したエキスピボ試験の結果を表す。

【図12-2】図12-1の続きを示す。

【図13-1】図13A、図13B、および図13Cは、ブタの全血試料における20 μ MのDON (図13A)ならびに20 μ Mの7 (図13B)および9 (図13C)を含むDONプロドラッグの30分間のインキュベーション後のブタの血漿、血球、RBCおよびPBMCにおけるDONおよびDONプロドラッグの蓄積を比較したエキスピボ試験の結果を表す。

【図13-2】図13-1の続きを示す。

【図14】図14は、DONで処置したマウスにおいて、毎日の高用量処置が体重減少を引き起こすことを示す。25で処置したマウスでは体重減少は観察されなかった。

【図15】図15は、DONで処置したマウスにおいて、毎日の高用量処置が汎血球減少を引き起こすことを示す。25で処置したマウスは、ある程度の白血球減少を呈した。

【図16】図16は、高用量のDONまたは25のいずれかで処置したマウスでは、腎機能および肝機能が影響を受けなかったことを示す。

【図17】図17Aおよび図17Bは、25およびDONでの処置がリンパ腫を治癒することを示し；DONマウスは処置がもとで死亡する一方で、25は良好な耐容性がある。

【図18-1】図18A、図18B、および図18Cは、マウスにおいて、化合物25が、等モル用量のDONと比べて、 C_{max} を低下させ (図18A)；腫瘍対腸比率を高め (図18B)；GI毒性をより少なくする (図18C)ことを示す。Ovaワクシニアウイルス感染に続いて、5日間毎日、ビヒクル (Veh)、DON (0.8mg/kg)、および25 (0.8mg/kg当量)で処置した。最後の投薬の1時間後に動物を屠殺し、小腸を取り出し、DPBS pH7.4で洗浄し、「スイスロール (swiss role)」技術およびパラフィンワックス包埋用の固定液を用いて縦方向に巻回した。上側のパネルは、空腸-回腸のヘマトキシリン・エオシン (H&E) 染色切片を4倍の倍率で示し；下側のパネルは同一の切片を10倍の倍率で示す。DONは、多巣性陰窩捻れ (左下写真の左丸) および柱状上皮形態の喪失を伴う拡張 (左下写真の右丸) からなる有意な炎症をもたらした。DONプロドラッグは、わずかに過形成の陰窩があり、捻れがなく (右下写真に左丸) かつ通常の柱状形態 (右下写真の右丸) があり、ビヒクル処置マウスにより似ていた。

【図18-2】図18-1の続きを示す。

【図19】図19Aおよび図19Bは、2種の14日間有効投与スキームで25を投与した後 (図19A)；長期25投薬スキーム (48日) の実行後 (図19B) において、骨髄抑制が観察されなかったことを示す。

【図20】図20は、DONおよびDON系プロドラッグの例示的な構造を示す。

【図21】図21Aおよび図21Bは、DON (1) がインビボでのグルタミン代謝および多形性神経膠芽腫 (GBM) 腫瘍成長を阻害することを示す。図21Aは、化合物DON (1) (0.8mg/kg、i.p.) が、ビヒクル処置対照と比べた投与2時間後の側腹部GBM腫瘍における内因性グルタミン濃度の増加によって証明されるようにグルタミン代謝を阻害したことを示す；* $p < 0.05$ 。図21Bは、有効性試験において、0日目のベースラインと比較して、ビヒクル処置マウスが、実験の過程で側腹部GBM腫瘍の有意な成長を呈したことを示す。対照的に、1の全身投与 (0.8mg/kg、i.p、q.d.、1~6日目) は、腫瘍サイズの劇的な低下をもたらした；*** $p < 0.001$ 、**** $p < 0.0001$ 。

【図22】図22A、図22B、図22Cは、マウスにおけるDON (1) および14の経口投与後の化合物DON (1) のインビボでの脳および血漿での薬物動態を示す。1および14を強制経口投与により0.8mg/kg当量でマウスに投薬し、化合物1の血漿および脳内濃度をLC/MSにより評価した。化合物1および14の経口投与は、マウスの血漿中で14が完全かつ急速に1へと代謝されたことに起因して、同様の血漿および脳内薬物動態プロファイルを示した。

【図23】図23A、図23B、および図23Cは、DON (1) および14の静脈内 (i.v.) 投与後のサルの血漿および脳脊髄液 (CSF) におけるDONのインビボ薬物動態を示す。1および14は、i.v. 投与により1の1.6mg/kg当量で2匹のピグテールマカクに投薬し、DONの血漿中濃度 (0.25~6時間) およびCSF中濃度 (30分) をLC/MSにより評価した。1と比べて、14はDONの血漿中濃度が大幅に低かった。CSFにおいてはその逆が観察され、14はDONのCSF濃度が有意に高く、

10

20

30

40

50

投与の30分後では10倍高いCSF対血漿比率を達成した。

【図24】図24は、14の種特異的結晶安定性を示し；14は、ヒト、ブタ、イヌおよびサル
の血漿では安定しているが、マウスでは急速に代謝される。

【図25】図25は、DONおよびDON系プロドラッグ25、9、38および60の例示的な構造を示
し；異なるN-アミノ酸プロ部分（例えば、ロイシン、トリプトファン）が、異なる血漿中
およびミクロソームにおける安定性を提供する。

【図26】図26A、図26B、図26C、および図26Dは、DONプロドラッグ9、25、38および60の
インビトロ血漿中安定性を示す。代謝はN-保護基の除去によって起こり；エチルエステル
もイソプロピルエステルも両方とも、ブタおよびヒトの血漿中で安定している。

【図27】図27A、図27B、図27C、および図27Dは、DONプロドラッグ9、25、38および60の
インビトロ肝臓ミクロソームにおける安定性を示し；すべてのプロドラッグが、ヒトおよ
びブタのミクロソームにおいて中程度～高度の安定性を示した。

【図28-1】図28A、図28B、図28C、図28D、図28E、図28F、図28G、図28H、図28I、お
よび図28Jは、9、25、38および60のヒトおよびブタの全血におけるエクスピボ試験を示し
；DONプロドラッグは、ヒトおよびブタの両方で血漿よりもPBMCに選択的にDONを送達し；
PBMC/血漿比率はDONと比較して10～100倍高くなった。

【図28-2】図28-1の続きを示す。

【図28-3】図28-2の続きを示す。

【図29-1】図29A、図29B、図29C、図29Dおよび図29Eは、DONプロドラッグ9、25、38
および60を用いたブタのインビボ試験を示し；DONプロドラッグは、血漿よりもPBMCに選
択的にDONを送達し；PBMC/血漿比率はDONと比較して6～10倍高くなった。

【図29-2】図29-1の続きを示す。

【図29-3】図29-2の続きを示す。

【図30】図30A、図30B、図30Cは、化合物メチル-POM14およびその誘導体の血漿中安定
性を示す。

【図31】図31は、細胞内標的化および脳透過のためのN-アシルアルキルオキシDON系プ
ロドラッグ類似体の例示的な構造を示し；「橋」への立体的な嵩高さの付加が、よりゆっ
くりとした加水分解をもたらし得る。

【図32】図32A、図32B、図32Cは、DONプロドラッグによるブタi.v.試験を示しており；
インビボでは、ブタにおいてDONプロドラッグは、DONと比べて、PBMCに選択的にDONを送
達する。

【図33】図33は、PBMC対血漿AUC(0-t)比率の比較を示しており、DONプロドラッグは、D
ONと比べて、>6倍良好な比率を達成する(AUC_{0-t}に基づく)。

【図34】図34Aおよび図34Bは、DONプロドラッグによるサルのIV試験を示しており、DON
と比べて14は、血漿中濃度は低いがCSF濃度は高い値を示し、約6～7倍大きいCSF/血漿比
率を達成する。

【図35】図35は、化合物1、9、14a、25および60によるi.v.注入1時間後のCSF対血漿比
率を示す。

【図36】図36は、5日間の観察期間にわたるDON(1)および38についての臨床所見を示し
ており、DONで処置したブタは、38で処置したブタと比べてより有害な臨床徴候を呈し；
同等のPBMC暴露を提供するためにDON(1.6mg/kg)および38(1.5mg/kg)の用量を選び；
薬物は、2時間/日で5日間i.v.投与し(n=ブタ2頭)；薬物毒性(例えば、嗜眠、食欲不振
、下痢、GI出血など)を評価するために綿密な臨床モニタリングを実施し；5日間の投薬
後にブタを安楽死させ、PKおよび病理組織診断のために組織を採取した。

【図37】図37A、図37B、図37C、および図37Dは、肉眼ではDONで処置したブタが38で処
置したブタと比べてより強い胃毒性を呈することを示しており；胃腸および他の組織につ
いての組織病理学的毒性スコアリングは保留中である。

【図38】図38は、同等のPBMC暴露では、38の投与がDON投与に比べてGI組織へはDONの送
達により少ないことを示しており；DONの投与は、38の投与と比べてより有害な臨床的影
響を引き起こすように見受けられた。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 4 】

特許または出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも1つの図面を含んでいる。カラーの図面を備えたこの特許または特許出願公報の写しは、請求および必要な手数料の支払いがあれば特許庁によって提供される。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 5 】

詳細な説明

本開示の主題は、本発明のすべての態様ではないがいくつかが示された添付の図面を参照して以下により詳細に記載される。全体にわたって同様の番号は同様の要素を指す。本開示の主題は、多くの異なる形態で具体化されてもよく、本明細書において記された態様に限定されると解釈されるべきではなく；むしろ、これらの態様は、適用可能な法的要件を本開示が満たすよう提供されている。実際、前述の記載および関連する図面に示した教示の恩恵にあずかる本開示の主題が属する技術分野の当業者には、本明細書において記した本開示の主題の多くの変更および他の態様が思い浮かぶであろう。それゆえ、本開示の主題が本開示の具体的な態様に限定されないこと、ならびに変更および他の態様が添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されると理解される。

【 0 0 1 6 】

I. グルタミンアンタゴニストのプロドラッグ

DONは、1953年にストレプトミセス (Streptomyces) 属から単離された抗生物質である。DONは、とりわけ、L-グルタミンが窒素を供与する核酸およびタンパク質の合成における様々な反応を妨げ、グルタミナーゼなどの様々なグルタミン認識酵素を遮断し、脳内グルタミン酸レベルを調整し、かつエネルギー代謝に関与する、L-グルタミンのジアゾ類似体である。

【 0 0 1 7 】

GBM治療を含む様々な治療レジメンのためのDONの治療指数を向上させる1つの手法は、その全身暴露ひいては毒性を制限しつつ、その脳内暴露を増加させることであろう(Upadhyay, 2014)。プロドラッグ手法は、薬物分子の薬物動態および組織分布を改変するための十分に確立された方策であるが、DONの場合、この手法は合成が困難である。DONの不安定なジアゾ基がそのグルタミン拮抗活性にとって重要であることを考慮すると、ジアゾケトン基を保持するためには穏やかな条件下でプロ部分の付加を実施しなければならない。

【 0 0 1 8 】

本開示の主題は、6-ジアゾ-5-オキソ-ノルロイシン(DON)およびアザ-セリンなどのグルタミンアンタゴニストにプロ部分が加えられた新規な組成物を提供する。

【 0 0 1 9 】

本開示のグルタミンアンタゴニストのプロドラッグは、耐容性を高めるためのよりゆっくりとした放出動態および細胞標的化を提供するようDONの薬物動態を改変するためにアミン官能基および/またはカルボキシル官能基をマスクすることによって調製された。さらに、いくつかの態様では、本開示のプロドラッグは、特定の細胞を選択的に活性グルタミンアンタゴニストの標的とさせるか、またはDONのよりゆっくりとした放出を提供し、それによって薬物分子の毒性を低下させる。

【 0 0 2 0 】

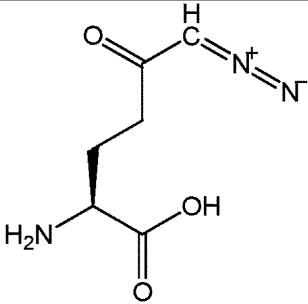
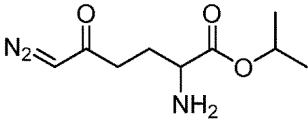
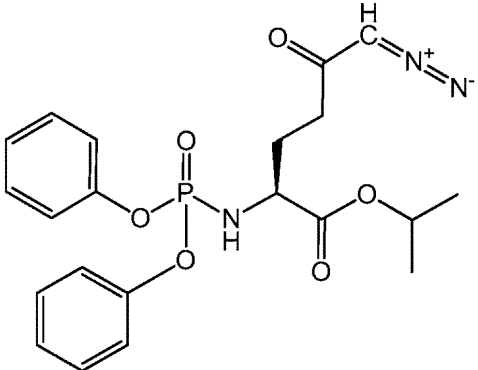
本開示の主題は、誘導体化される -アミノ基およびカルボキシ官能基を両方マスクすることが、プロドラッグの安定性および経口バイオアベイラビリティを高めることを実証している。本開示のプロドラッグは、遊離DONと同程度の安定性も呈する。

【 0 0 2 1 】

代表的なDONプロドラッグの構造を表1に提供する。

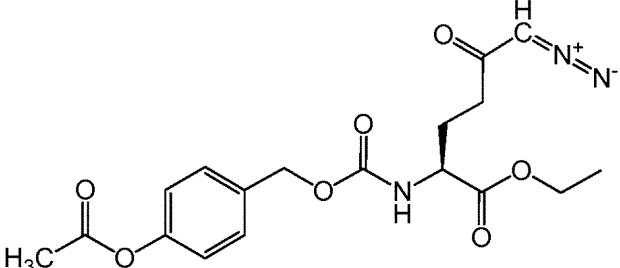
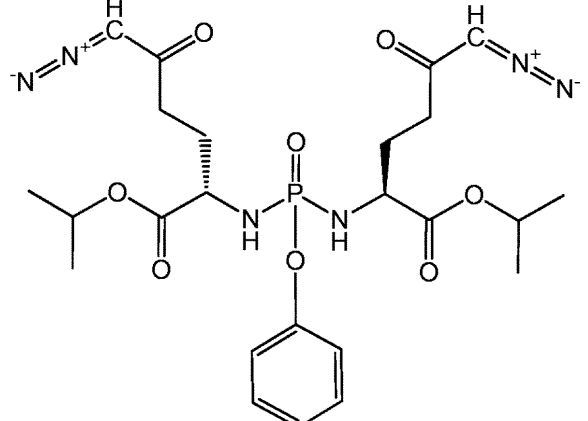
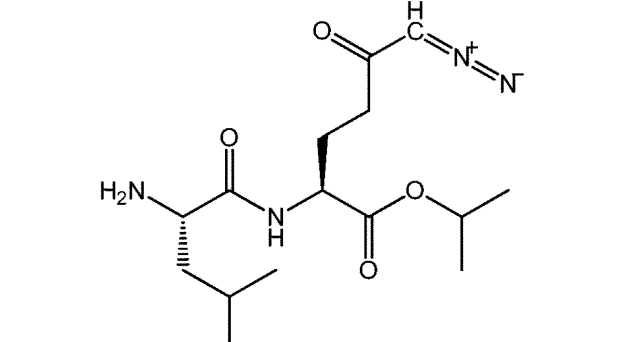
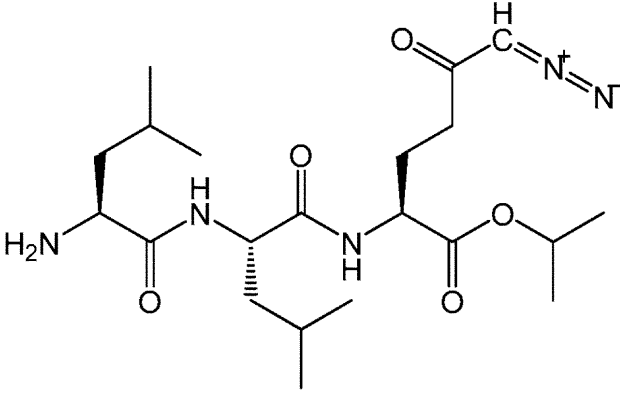
【 0 0 2 2 】

(表1) 代表的なDONプロドラッグの構造

IOCB No./ 化合物番号	構造	MW
化合物 1 (DON)		171.15
化合物 3		213.24
化合物 4		445.41

10

20

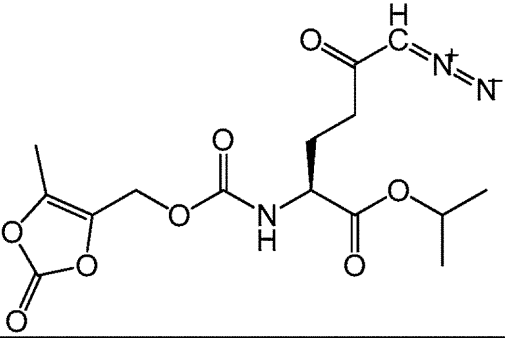
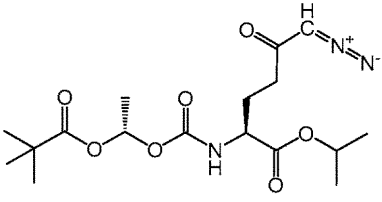
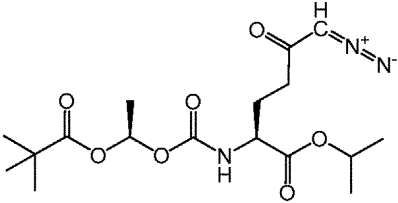
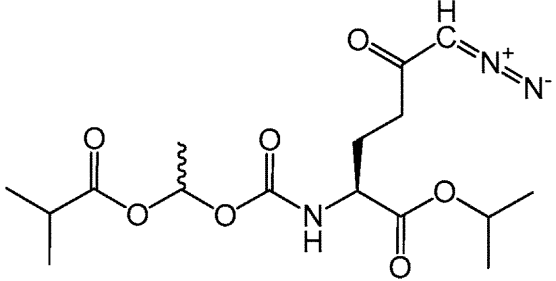
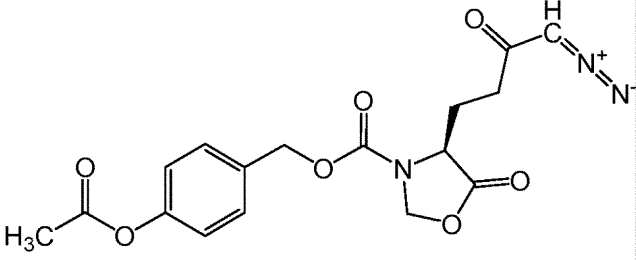
IOCB No./ 化合物番号	構造	MW
化合物6		391.38
化合物7		564.53
化合物9		326.39
化合物11		439.55

10

20

30

40

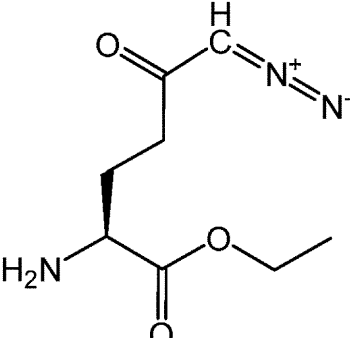
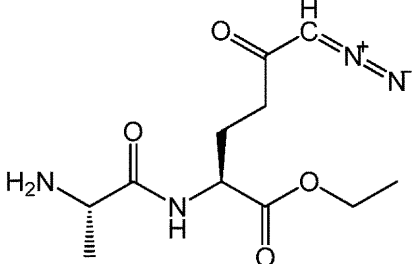
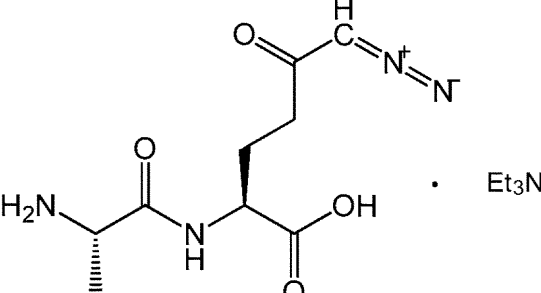
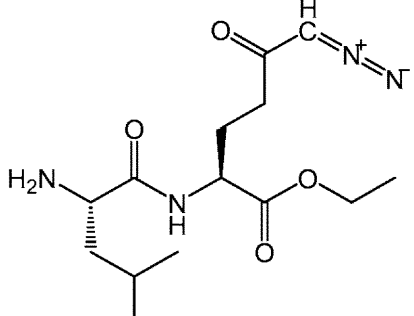
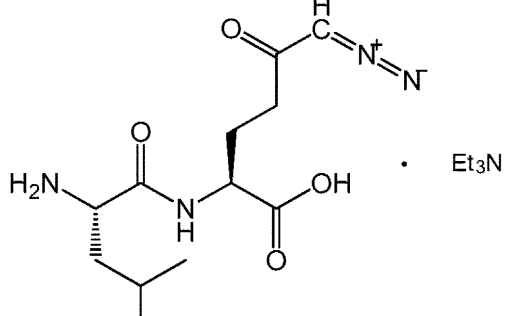
IOCB No./ 化合物番号	構造	MW
化合物 13		369.18
化合物 14a		385.41
化合物 14b		
化合物 15		371.39
化合物 17		375.33

10

20

30

40

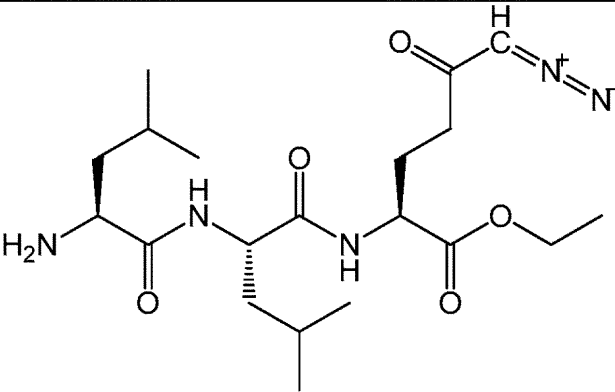
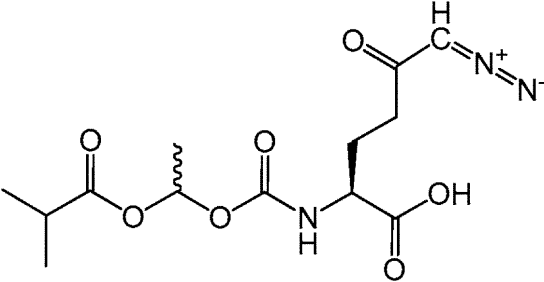
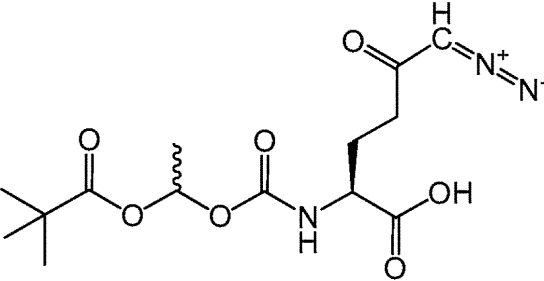
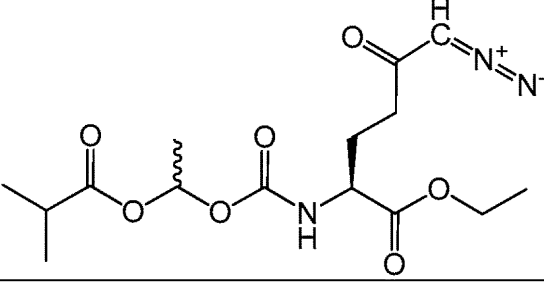
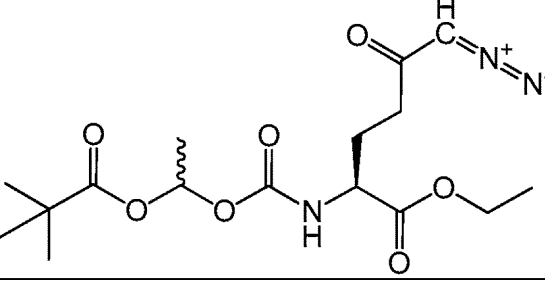
IOCB No./ 化合物番号	構造	MW
化合物20		199.21
化合物22		270.28
化合物23		343.42
化合物25		312.36
化合物26		385.50

10

20

30

40

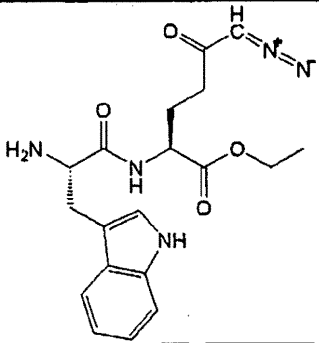
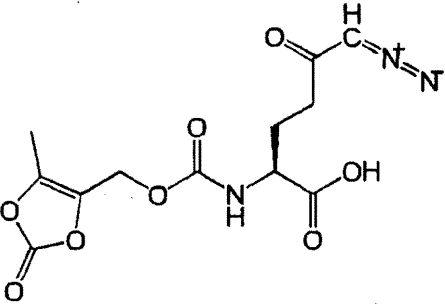
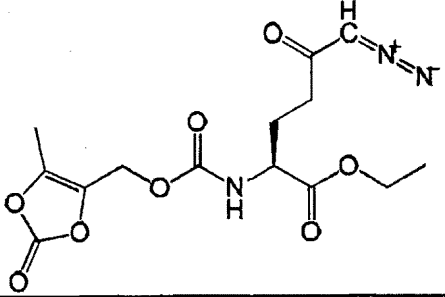
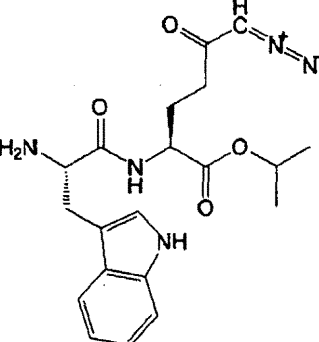
IOCB No./ 化合物番号	構造	MW
化合物28		425.52
化合物29		329.31
化合物30		343.33
化合物31		357.37
化合物32		371.39

10

20

30

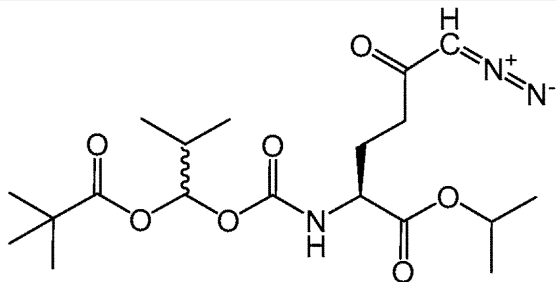
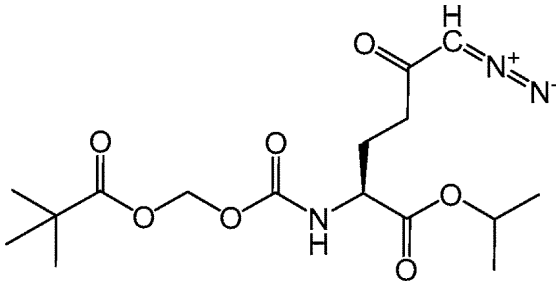
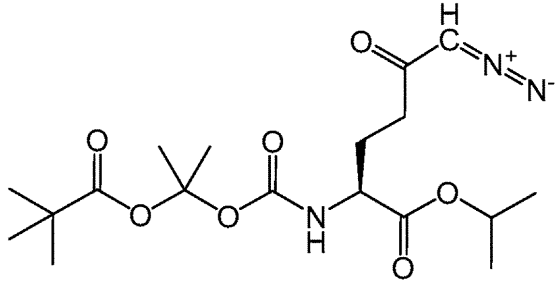
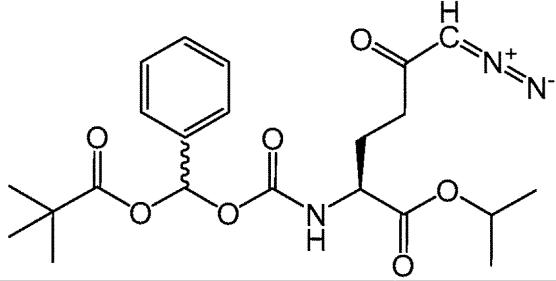
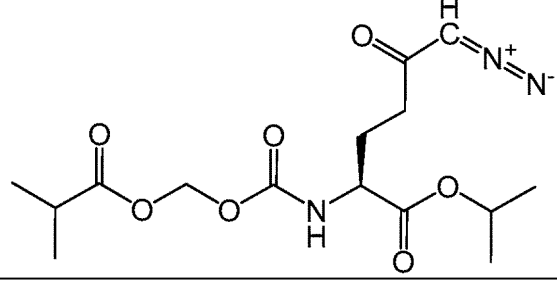
40

IOCB No./ 化合物番号	構造	MW
化合物 34		385.42
化合物 35		327.25
化合物 36		355.30
化合物 38		399.45

10

20

30

IOCB No./ 化合物番号	構造	MW
化合物 40		413.47
化合物 42		371.39
化合物 44		2.44
化合物 47		447.49
化合物 49		357.36

10

20

30

40

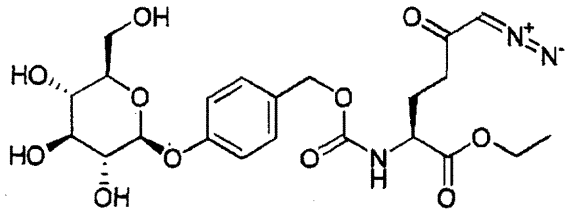
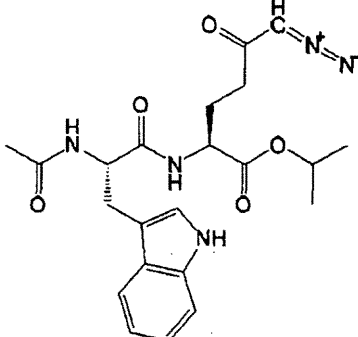
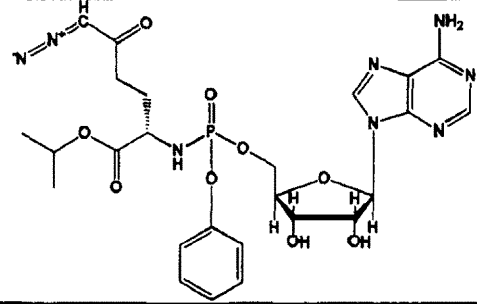
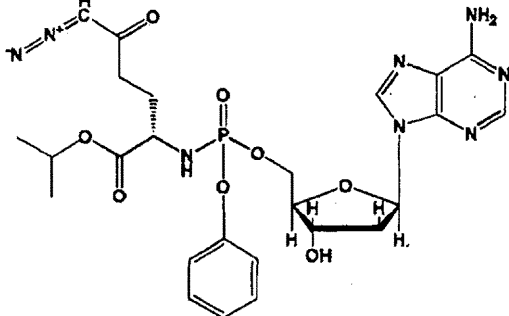
IOCB No./ 化合物番号	構造	MW
化合物51		618.69
化合物52		660.73
化合物56		469.54
化合物57		511.58

10

20

30

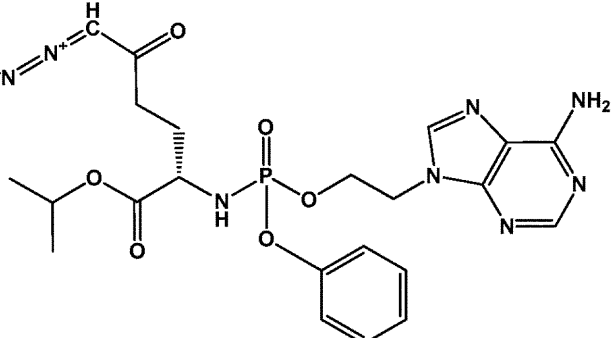
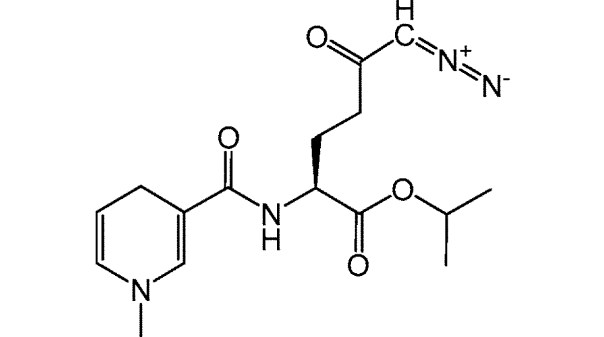
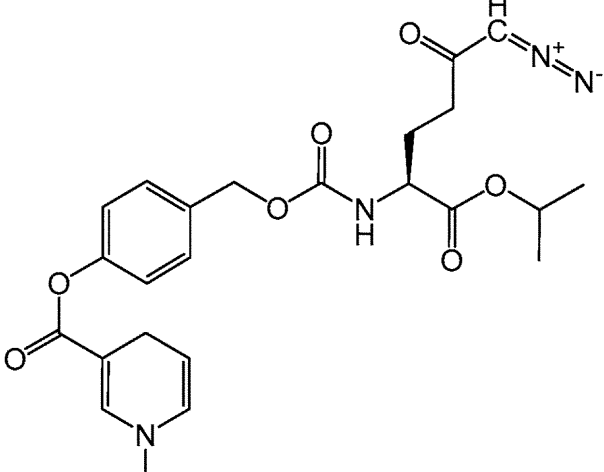
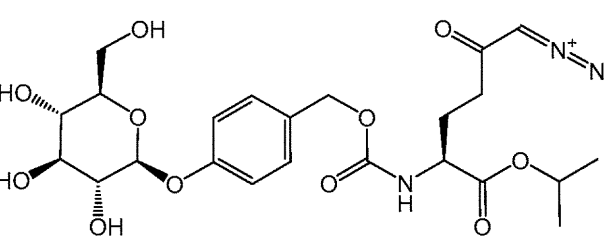
40

IOCB No./ 化合物番号	構造	MW
化合物 59		511.48
化合物 60		464.19
<u>A</u>		618.54
<u>B</u>		602.54

10

20

30

IOCB No./ 化合物番号	構造	MW
<u>C</u>		530.47
<u>D</u>		334.38
<u>E</u>		484.51
<u>F</u>		525.51

10

20

30

40

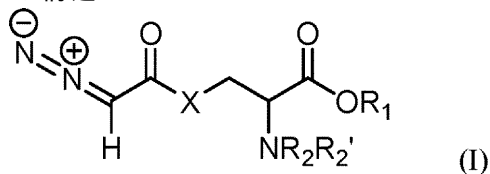
IOCB No./ 化合物番号	構造	MW
<u>G</u>		509.51
<u>LTP 073</u>		255.23
<u>JAM0351</u>		693.66
<u>JAM0359</u>		679.63

【 0 0 2 3 】

当業者であれば、本明細書において開示する指針と組み合わせて表1に示すDONプロドラッグの代表的な構造によって当業者が式(1)の一般構造に例示されるようなL-DONV、アザセリンなどの他のグルタミン類似体のプロドラッグを合成できることを認識するであろう。言い換えれば、L-DONV、アザセリンなどの他のグルタミンアンタゴニストのプロドラッグは、表1に示すDONプロドラッグと同じ置換基 R_1 、 R_2 および R_2' で合成され得ると理解すべきである。

【 0 0 2 4 】

したがって、一局面では、本開示の主題は、グルタミンアンタゴニストのプロドラッグ、またはその薬学的に許容可能な塩もしくはエステルを提供し、該プロドラッグは式(1)の構造：



を有し、式中、Xは、結合、 $-O-$ 、および $-(CH_2)_n-$ からなる群より選択され、ここで、 n は、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり； R_1 は、Hと、塩またはエステルを形成することができる第1プロドラッグ形成部分とからなる群より選

10

20

30

40

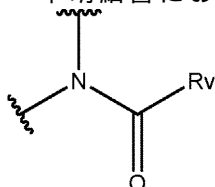
50

折され；かつ R_2 は、Hであるか、または、 R_2 に隣接する窒素とアミド結合、カルバメート結合、ホスホルアミデート結合もしくはホスホロジアミデート結合を形成することができる第2プロドラッグ形成部分であり； R_2' は、H、 C_1 - C_6 アルキル、置換 C_1 - C_6 アルキルからなる群より選択されるか、あるいは R_2 および R_2' は一緒になって、 $-C(=O)-G-C(=O)-$ を含む環構造を形成し、ここで、Gは、そのそれぞれが置換されていてもよい C_1 - C_8 アルキレン、 C_1 - C_8 ヘテロアルキレン、 C_5 - C_8 シクロアルキレン、 C_6 - C_{12} アリーレン、 C_5 - C_{14} ヘテロアリーレン、二価 C_4 - C_{10} 複素環からなる群より選択されるか；または R_1 および R_2' は一緒になって、 R_1 に隣接する酸素原子および R_2' に隣接する窒素原子を含む4~6員複素環式環を形成するが；ただし、該化合物は、第1および第2プロドラッグ形成部分からなる群より選択される少なくとも1つのプロドラッグ形成部分を有する。

10

【0025】

本明細書において用いられる場合、「アミド結合」という用語は、式：

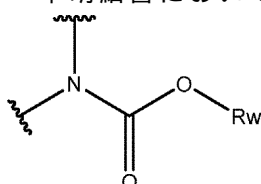


によって表される構造を含み、式中、 R_v は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アルキルアミン、置換アルキルアミン、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される。

20

【0026】

本明細書において用いられる場合、「カルバメート結合」という用語は、式：

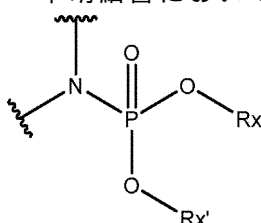


によって表される構造を含み、式中、 R_w は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アルキルアミン、置換アルキルアミン、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される。

30

【0027】

本明細書において用いられる場合、「ホスホルアミデート結合」という用語は、式：

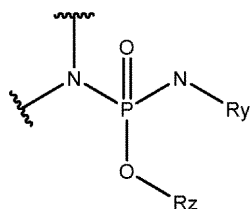


40

によって表される構造を含み、式中、 R_x および $R_{x'}$ は、それぞれ独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アルキルアミン、置換アルキルアミン、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される。

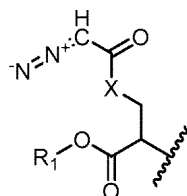
【0028】

本明細書において用いられる場合、「ホスホロジアミデート結合」という用語は、式：



によって表される構造を含み、式中、 R_y および R_z は、それぞれ独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、 $-(CR_3R_4)_m-Z$ 、 $-(CR_3R_4)_m-Q-Z$ 、アリール、置換アリール、アルキルアミン、置換アルキルアミン、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、および

10



からなる群より選択される。

【0029】

いくつかの態様では、Xは $-CH_2-$ であり、nは1である。

【0030】

20

他の態様では、Xは $-O-$ である。いくつかの態様では、プロドラッグ化合物は、第1プロドラッグ形成部分および第2プロドラッグ形成部分を両方有する。いくつかの態様では、グルタミン類似体はグルタミンアンタゴニストである、すなわち、プロドラッグは、グルタミン経路に拮抗するグルタミン類似体のプロドラッグである。例示的なグルタミンアンタゴニストには、6-ジアゾ-5-オキソ-ノルロイシン(DON)、およびアザ-セリン、および5-ジアゾ-4-オキソ-L-ノルバリン(L-DONV)が非限定的に含まれる。

【0031】

いくつかの態様では、本開示の主題は、DONのプロドラッグを提供する。いくつかの態様では、DONのプロドラッグは、式(1)の構造を有する。いくつかの態様では、本開示の主題は、L-DONVのプロドラッグを提供する。いくつかの態様では、L-DONVのプロドラッグは、式(1)の構造を有する。いくつかの態様では、本開示の主題は、アザセリンのプロドラッグを提供する。いくつかの態様では、アザセリンのプロドラッグは、式(1)の構造を有する。

30

【0032】

いくつかの態様では、式(1)の R_1 は、塩基性部分および末端ヒドロキシル基と一緒に塩を形成する、プロドラッグ形成部分の残基 PRO_1 を含む。

【0033】

いくつかの態様では、式(1)の R_1 は、アルキル基および近接するヒドロキシル基の酸素と一緒に塩を形成する、プロドラッグ形成部分の残基 PRO_1 を含む。

【0034】

40

いくつかの態様では、式(1)の R_1 は、アルキル基および R_2' 基に近接する窒素と一緒にアズラクトンまたはオキサゾリドン形成する、プロドラッグ形成部分の残基 PRO_1 を含む。

【0035】

いくつかの態様では、式(1)の R_1 は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、トリ(ヒドロカルビル)アンモニウム、およびテトラ(ヒドロカルビル)アンモニウムからなる群より選択される。好ましいアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびシクロアルケニル基置換基は、アルキル、置換アルキル、ハロ、アリールアミノ、アシル、ヒドロキシル、アリールオキシル、

50

アルコキシル、アルキルチオ、アリールチオ、アラルキルオキシル、アラルキルチオ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、オキソ、およびシクロアルキルを含む。

【 0 0 3 6 】

いくつかの態様では、式(1)の R_1 はHではない。いくつかの態様では、 R_2 および R_2' がHである場合は、式(1)の R_1 はHではない。いくつかの態様では、 R_1 がHではない場合は、式(1)の R_2 および R_2' はそれぞれHである。

【 0 0 3 7 】

いくつかの態様では、式(1)の R_1 は、 C_{1-6} 直鎖アルキル、置換 C_{1-6} 直鎖アルキル、 C_{1-6} 分岐アルキル、置換 C_{1-6} 分岐アルキル、トリ(C_1 - C_8 -アルキル)アンモニウム、テトラ(C_1 - C_8 -アルキル)アンモニウム、トリフェニルアンモニウム、トリ(ヒドロキシ- C_1 - C_8 -アルキル)アンモニウム、およびテトラ(ヒドロキシ- C_1 - C_8 -アルキル)アンモニウムからなる群より選択される。

10

【 0 0 3 8 】

いくつかの態様では、式(1)の R_1 は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、トリ(ヒドロキシエチル)アンモニウム、トリプロピルアンモニウム、およびトリ(ヒドロキシプロピル)アンモニウムからなる群より選択される。いくつかの態様では、式(1)の R_1 はメチルである。いくつかの態様では、式(1)の R_1 はエチルである。いくつかの態様では、式(1)の R_1 はイソプロピルである。

【 0 0 3 9 】

20

いくつかの態様では、式(1)の R_2 は、カルボニル基、オキシカルボニル基、またはホスホニル基と、近接するNHの窒素と一緒にあって、アミド結合、カルバメート結合、ホスホルアミデート結合、またはホスホロジアミデート結合を形成する、第2プロドラッグ形成部分の残基 PRO_2 を含む。

【 0 0 4 0 】

いくつかの態様では、式(1)の R_2 は、アミノ酸、N-置換アミノ酸、ペプチド、置換ペプチド、単環式環、置換単環式環、二環式環、置換二環式環、プリンヌクレオシド、置換プリンヌクレオシド、ピリミジンヌクレオシド、および置換ピリミジンヌクレオシドからなる群より選択される部分を含む。

【 0 0 4 1 】

30

本明細書において用いられる場合、「アミノ酸」という用語は、カルボン酸基およびアミノ基を有する部分を含む。アミノ酸という用語は、よって天然アミノ酸(タンパク質構成アミノ酸を含む)および非天然アミノ酸を両方含む。「天然アミノ酸」という用語は、翻訳時にタンパク質に取り込まれ得る他のアミノ酸(ピロリジンおよびセレノシステインを含む)も含む。さらに、「天然アミノ酸」という用語は、中間代謝時に形成される他のアミノ酸、例えば、尿素サイクルにおいてアルギニンから生じるオルニチンも含む。天然アミノ酸を表2にまとめる：

【 0 0 4 2 】

(表2)(タンパク質の生合成のために用いられる)天然アミノ酸

アミノ酸	3文字コード	1文字コード
アラニン	ALA	A
システイン	CYS	C
アスパラギン酸	ASP	D
グルタミン酸	GLU	E
フェニルアラニン	PHE	F
グリシン	GLY	G
ヒスチジン	HIS	H
イソロイシン	ILE	I
リジン	LYS	K
ロイシン	LEU	L
メチオニン	MET	M
アスパラギン	ASN	N
プロリン	PRO	P
グルタミン	GLN	Q
アルギニン	ARG	R
セリン	SER	S
スレオニン	THR	T
バリン	VAL	V
トリプトファン	TRP	W
チロシン	TYR	Y

10

20

30

【 0 0 4 3 】

天然または非天然アミノ酸は、置換されていてもよい。1つの態様では、アミノ酸は、タンパク質構成アミノ酸より選択される。タンパク質構成アミノ酸には、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、スレオニン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、リジン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンおよびヒスチジンが含まれる。アミノ酸という用語には、アルファアミノ酸ならびに、非限定的にはベータアラニンおよび2-メチルベータアラニンなどのベータアミノ酸が含まれる。アミノ酸という用語には、ピログルタミンなどの天然アミノ酸の特定のラクタム類似体も非限定的に含まれる。アミノ酸という用語は、ホモシトルリン、ホモアルギニン、ホモセリン、ホモチロシン、ホモプロリンおよびホモフェニルアラニンを含むアミノ酸同族体も含む。

40

【 0 0 4 4 】

アミノ酸残基またはペプチドの末端部分は、遊離酸の形態、すなわち COOH基で終わっていてもよいし、またはカルボン酸エステルまたはカルボキサミドの形態においてなどのマスクされた（保護された）形態であってもよい。特定の態様では、アミノ酸またはペプチド残基は、アミノ基で終わる。1つの態様では、残基は、カルボン酸基 COOHまたはアミノ基 NH₂で終わる。別の態様では、残基は、カルボキサミド基で終わる。さらに別の態様では、残基は、カルボン酸エステルで終わる。

50

【 0 0 4 5 】

本明細書において上で開示しているように、「アミノ酸」という用語には、COOH基およびNH₂基を有する化合物が含まれる。置換アミノ酸には、一または二置換アミノ基を有するアミノ酸が含まれる。特定の態様では、アミノ基は一置換アミノ基であってもよい（タンパク質構成アミノ酸は、そのアミノ基とは別の部位で置換されて、置換タンパク質構成アミノ酸であるアミノ酸を形成してもよい）。したがって、置換アミノ酸という用語には、N-アセチルシステイン、N-アセチルセリン、およびN-アセチルスレオニンを非限定的に含む天然アミノ酸のN-置換代謝産物が含まれる。

【 0 0 4 6 】

例えば、「N-置換アミノ酸」という用語には、C₁₋₆N-置換アルキルアミノ酸（例えば、N-(カルボキシアルキル)アミノ酸（例えば、N-(カルボキシメチル)アミノ酸）およびN-メチルシクロアルキルアミノ酸（例えば、N-メチルシクロプロピルアミノ酸））を含み得るN-アルキルアミノ酸（例えば、サルコシン、N-メチル-アラニン、N-メチル-グルタミン酸およびN-tert-ブチルグリシンなどのC₁₋₆N-アルキルアミノ酸）；N,N-ジ-アルキルアミノ酸（例えば、N,N-ジ-C₁₋₆アルキルアミノ酸（例えば、N,N-ジメチルアミノ酸））；N,N,N-トリ-アルキルアミノ酸（例えば、N,N,N-トリ-C₁₋₆アルキルアミノ酸（例えば、N,N,N-トリメチルアミノ酸））；N-アシルアミノ酸（例えば、C₁₋₆N-アシルアミノ酸）；N-アリールアミノ酸（例えば、N-フェニルグリシンなどのN-フェニルアミノ酸）；N-アミジニルアミノ酸（例えば、N-アミジンアミノ酸、すなわちアミン基がグアニジノ基で置き換わったアミノ酸）が含まれる。

【 0 0 4 7 】

「アミノ酸」という用語には、アミノ酸アルキルエステル（例えば、アミノ酸C₁₋₆アルキルエステル）；およびアミノ酸アリールエステル（例えば、アミノ酸フェニルエステル）も含まれる。

【 0 0 4 8 】

側鎖上に存在するヒドロキシ基を有するアミノ酸については、「アミノ酸」という用語は、O-アルキルアミノ酸（例えば、C₁₋₆O-アルキルアミノ酸エーテル）、O-アリールアミノ酸（例えば、O-フェニルアミノ酸エーテル）；O-アシルアミノ酸エステル；およびO-カルバモイルアミノ酸も含む。

【 0 0 4 9 】

側鎖上に存在するチオール基を有するアミノ酸については、「アミノ酸」という用語は、S-アルキルアミノ酸（例えば、C₁₋₆S-置換アルキルアミノ酸およびS-メチルシクロアルキルアミノ酸（例えば、S-メチルシクロプロピルアミノ酸））を含み得るS-メチルメチオニンなどのC₁₋₆S-アルキルアミノ酸）；S-アシルアミノ酸（例えば、C₁₋₆S-アシルアミノ酸）；S-アリールアミノ酸（例えば、S-フェニルアミノ酸）；硫黄含有アミノ酸のスルホキシド類似体（例えば、メチオニンスルホキシド）またはS-アルキルアミノ酸もしくはS-アリールアミノ酸のスルホキシド類似体（例えば、S-メチルシステインスルホキシド）も含む。

【 0 0 5 0 】

言い換えると、本開示の主題は、当技術分野（例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis” by T W Greene and P G M Wuts, John Wiley & Sons Inc. (1999)において記載される）およびその中の参考文献において公知の単純な合成変換によって官能化された上に言及したものなどの天然アミノ酸の誘導体も想定している。

【 0 0 5 1 】

非タンパク質構成アミノ酸の例には、シトルリン、ヒドロキシプロリン、4-ヒドロキシプロリン、 β -ヒドロキシバリン、オルニチン、 γ -アミノアラニン、アルビジイン、4-アミノ-フェニルアラニン、ピフェニルアラニン、4-ニトロ-フェニルアラニン、4-フルオロ-フェニルアラニン、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-フェニルアラニン、ノルロイシン、シクロヘキシルアラニン、 α -アミノイソ酪酸、 β -アミノ酪酸、 γ -アミノイソ酪酸、2-アミノイソ酪酸、2-アミノインダン-2-カルボン酸、セレノメチオニン、ランチオニン、デヒ

10

20

30

40

50

ドロアラニン、 α -アミノ酪酸、ナフチルアラニン、アミノヘキサン酸、ピペコリン酸、2,3-ジアミノプロピオン酸、テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、tert-ロイシン、tert-ブチルアラニン、シクロプロピルグリシン、シクロヘキシルグリシン、4-アミノペリジン-4-カルボン酸、ジエチルグリシン、ジプロピルグリシン、およびアミン窒素がモノまたはジアルキル化されたこれらの誘導体が非限定的に含まれる。

【0052】

「ペプチド」という用語は、別途特定しない限り2~9個のアミノ酸からなるアミノ酸鎖を指す。好ましい態様では、本発明で用いられるペプチドは、アミノ酸2または3個の長さである。1つの態様では、ペプチドは、分岐ペプチドであり得る。この態様では、ペプチド中の少なくとも1つのアミノ酸側鎖は、（末端の一方または側鎖のいずれかを介して）別のアミノ酸に結合している。

10

【0053】

「N-置換ペプチド」という用語は、1つまたは複数のNH基が、例えば、置換アミノ基に関して本明細書のどこかで記載された置換基によって置換された、2~9個のアミノ酸からなるアミノ酸鎖を指す。任意で、N-置換ペプチドはそのN末端アミノ基が置換されており、1つの態様ではアミド結合は置換されていない。

【0054】

1つの態様では、アミノ酸側鎖は、別のアミノ酸に結合している。さらなる態様では、側鎖は、アミノ酸のN末端、C末端、または側鎖を介してアミノ酸に結合している。

【0055】

20

天然アミノ酸側鎖の例には、水素（グリシン）、メチル（アラニン）、イソプロピル（バリン）、sec-ブチル（イソロイシン）、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ （ロイシン）、ベンジル（フェニルアラニン）、p-ヒドロキシベンジル（チロシン）、 CH_2OH （セリン）、 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ （スレオニン）、 CH_2 -3-インドイル（トリプトファン）、 CH_2COOH （アスパラギン酸）、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ （グルタミン酸）、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ （アスパラギン）、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ （グルタミン）、 CH_2SH （システイン）、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ （メチオニン）、 $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ （リジン）、 $(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ （アルギニン）、および CH_2 -3-イミダゾイル（ヒスチジン）が含まれる。

【0056】

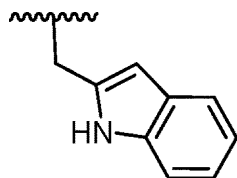
例示的な単環式環および二環式環には、ベンゼン、ピリミジン、およびプリン、より概略的にはアリールおよびヘテロアリール環が非限定的に含まれる。例示的なヘテロアリールには、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、イミダゾリル、インドリル、インドリノリル、およびイミダゾピリダジニルが非限定的に含まれる。アリールには、フェニル（ C_6 ）、ベンジル、ナフチル（ C_{10} ）、およびピフェニル（ C_{12} ）が含まれる。例示的なピリミジンには、シトシン、チミン、およびウラシルが非限定的に含まれる。例示的なプリンには、プリン、アデニン、N-置換アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、キサンチン、テオブロミン、カフェイン、尿酸、およびイソグアニンが非限定的に含まれる。例示的なプリンヌクレオシドには、アデニンおよびグアニンが非限定的に含まれる。

30

40

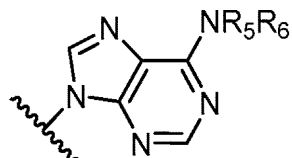
【0057】

いくつかの態様では、式(I)の R_2 は、H、アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m-\text{Ar}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m-\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_7)_n(\text{NHR}_9)_o$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m-\text{Ar}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m-\text{Ar}-\text{O}-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m-\text{Ar}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{Ar}$ 、および $-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m-\text{Ar}-\text{NR}_5\text{R}_6$ からなる群より選択され；ここで、Yは O または結合であり；mは、0、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；各nおよびoは0~2の整数であるが、ただしnおよびoの合計は2であり； R_3 および R_4 は独立して、H、 C_1 - C_6 アルキルもしくは置換 C_1 - C_6 アルキル、アリールもしくは置換アリール、 $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_m-\text{NR}_5\text{R}_6$ 、または



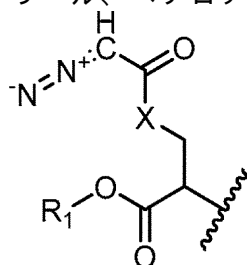
であり；各 R_5 および R_6 は独立して、H、アルキル、 $-C(=O)-(CR_3R_4)_m$ 、 $-C(=O)-(NR_5R_6)$ 、または $-C(=O)-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり；各 R_7 は独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、 $-(CR_3R_4)_m-Z$ 、 $-(CR_3R_4)_m-Q$ -Zからなる群より選択され、ここで、Qは、単糖、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであり、Zは

10



であるか、または R_7 は、それが結合している酸素原子と一緒になってプリンまたはピリミジンヌクレオシドを形成し；各 R_9 は独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、 $-(CR_3R_4)_m-Z$ 、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、および

20



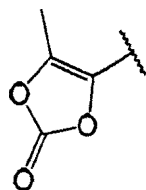
からなる群より選択され、ここで、 R_1 およびXは、上に規定した通りであるが、ただし R_1 はHではなく；

各 R_8 は独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、単糖、アシル化単糖、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであり；各 R_{10} は独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、単糖、アシル化単糖、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールであり；かつArは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールである。Zのアミノ基上の置換基に加えて、Zの5または6員環に1つまたは複数の置換基 R_3 、 R_4 、 R_5 および/または R_6 が設けられ得ることが認識されるべきである。

30

【0058】

特定の態様では、Arは、

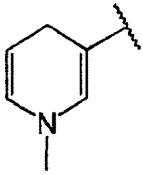


である。

【0059】

他の特定の態様では、Arは、

40



である。

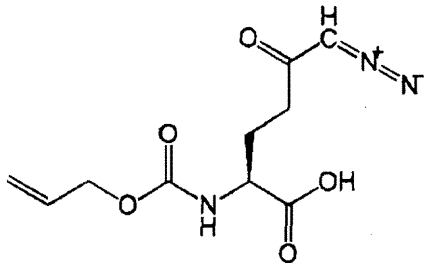
【 0 0 6 0 】

さらに他の特定の態様では、Arは、ベンジルである。

【 0 0 6 1 】

特定の態様では、式(1)のプロドラッグ化合物は、

10



である。

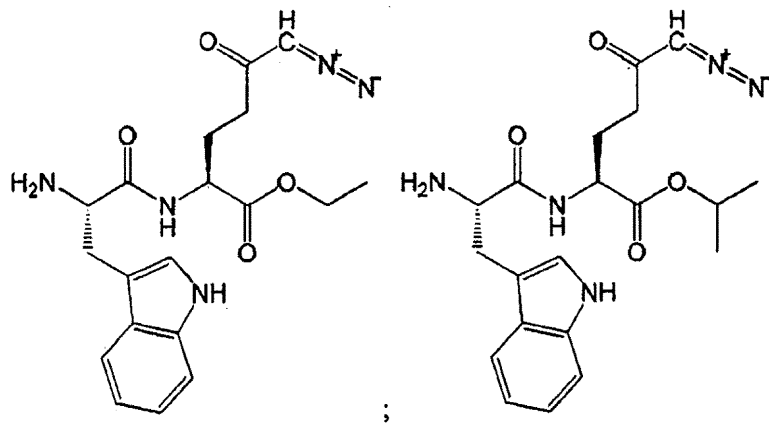
【 0 0 6 2 】

いくつかの態様では、式(1)の R_2 は、 $-C(=O)-Y-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり；ここで、(i)Yは結合であり；mは1であり； R_5 および R_6 はそれぞれHであるか；または(ii)Yは結合であり；mは1であり； R_5 はHであり； R_6 は $-C(=O)-(CR_3R_4)_m$ である。

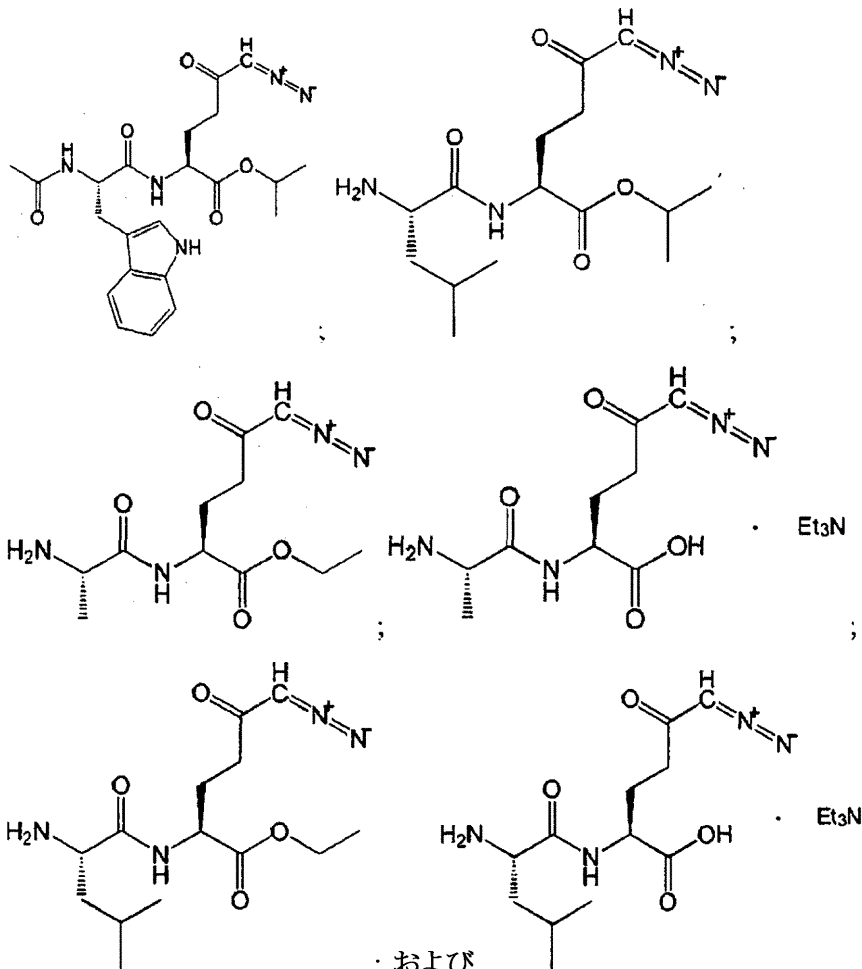
20

【 0 0 6 3 】

特定の態様では、式(1)のプロドラッグ化合物は



30



からなる群より選択される。 ; および

【 0 0 6 4 】

そのような態様では、上に示す式(1)の化合物の末端カルボキシ基は、塩を形成するように用いられ得ることが認識されるべきである。例示的な態様では、当業者に認識されるように、HがNEt₃で置き換えられた場合は、上に示す式(1)の化合物のいずれかの塩が形成され得る。

【 0 0 6 5 】

いくつかの態様では、式(1)のR₂は-P(=O)(OR₇)_n(NHR₉)_oであり ; ここで、nは2であり、oは0であるか ; nは1であり、oは1であるか ; または、nは0であり、oは2である。

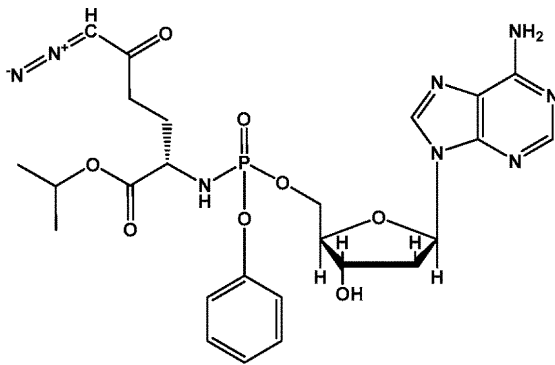
【 0 0 6 6 】

特定の態様では、式(1)のプロドラッグ化合物は

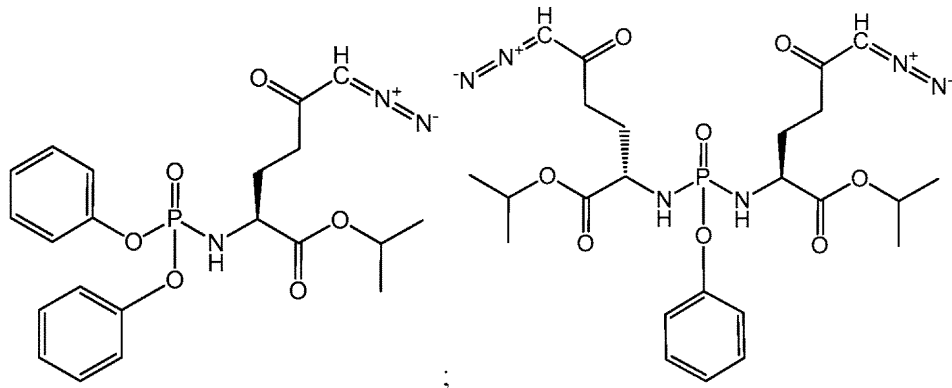
10

20

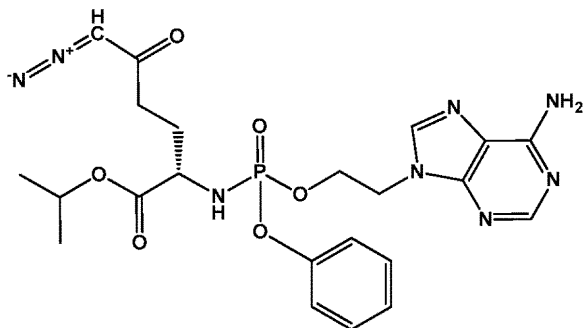
30



10

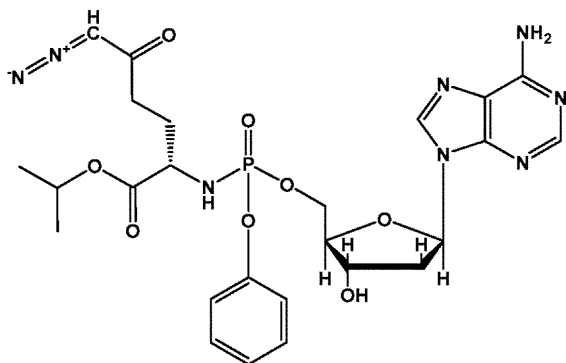


20



;および

30



からなる群より選択される。

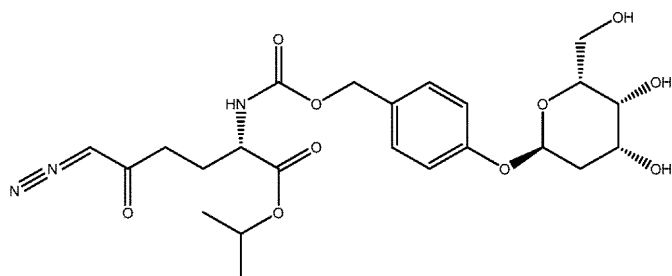
40

【 0 0 6 7 】

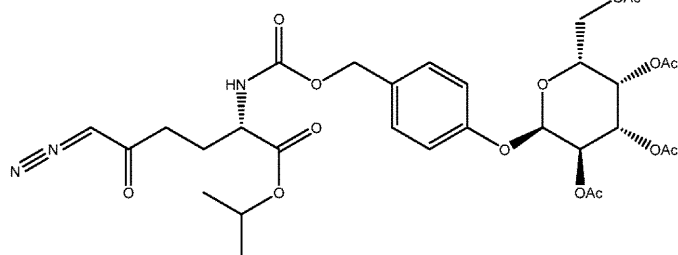
いくつかの態様では、式(1)の R_2 は、 $-C(=O)-Y-(CR_3R_4)_m-Ar-O-C(=O)-R_8$ または $-C(=O)-Y-(CR_3R_4)_m-Ar-O-R_8$ であり；ここで、Yは O であり；mは0であり；かつArはベンジルである。

【 0 0 6 8 】

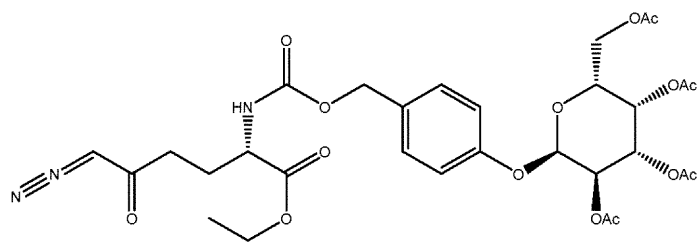
特定の態様では、式(1)のプロドラッグ化合物は



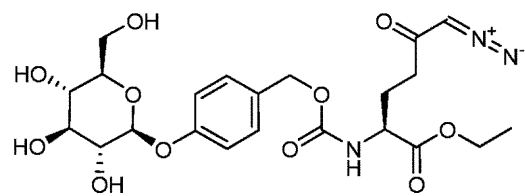
;



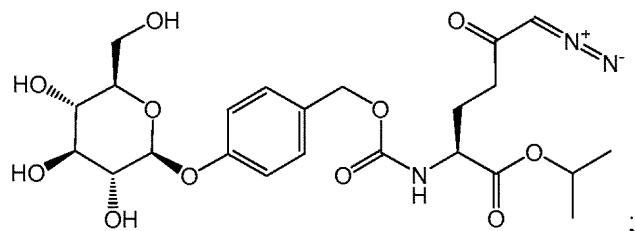
;



;



;

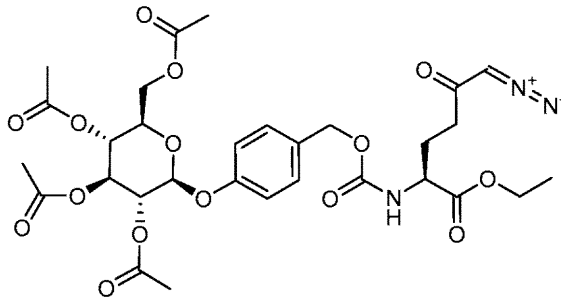


;

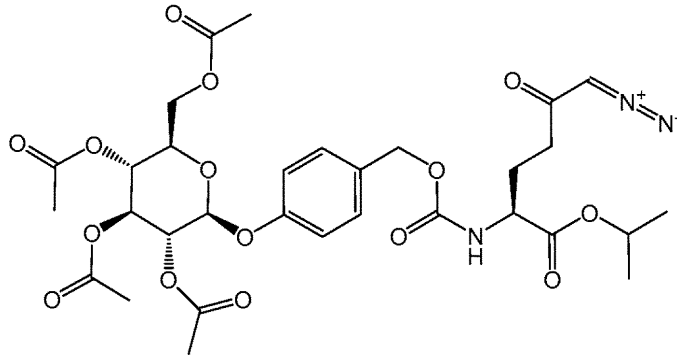
10

20

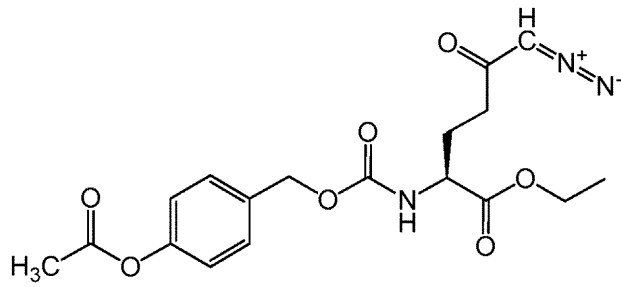
30



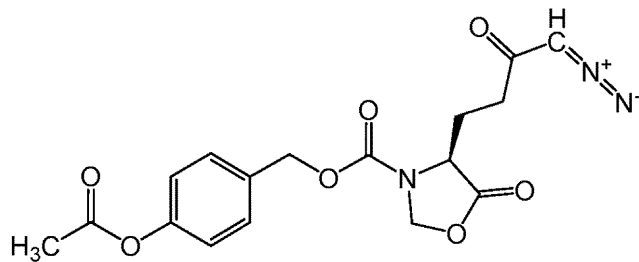
;



;



; および



からなる群より選択される。

【 0 0 6 9 】

いくつかの態様では、式(1)の R_2 は $-C(=O)-O-(CR_3R_4)_m-O-C(=O)-R_{10}$ であり；ここで、(i) m は1であり； R_3 はHであり；かつ R_4 は、メチル、iPr、もしくはアリールであるか；(ii) m は1であり； R_3 および R_4 はそれぞれHであるか；または(vi) m は1であり； R_3 および R_4 はそれぞれメチルである。

【 0 0 7 0 】

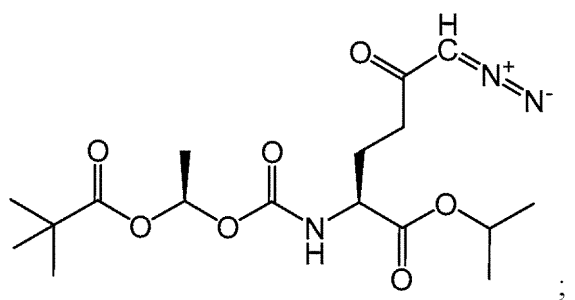
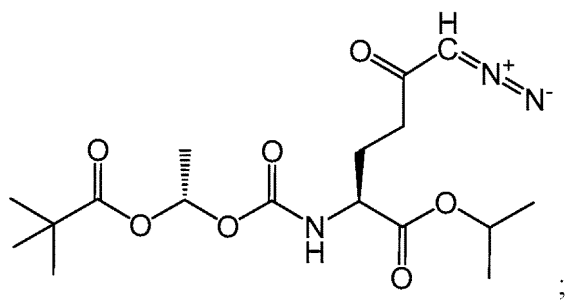
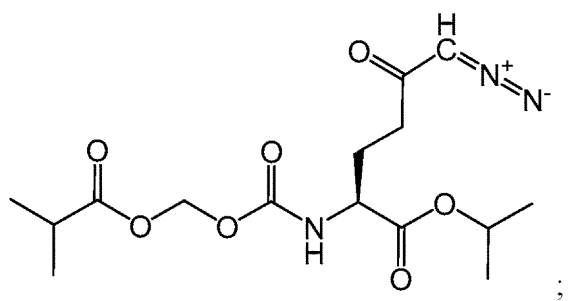
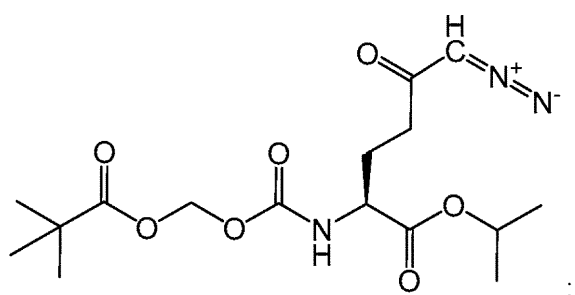
特定の態様では、式(1)のプロドラッグ化合物は

10

20

30

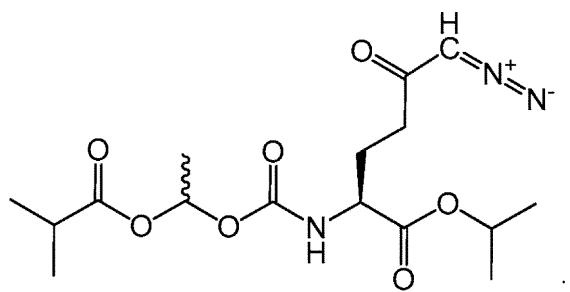
40



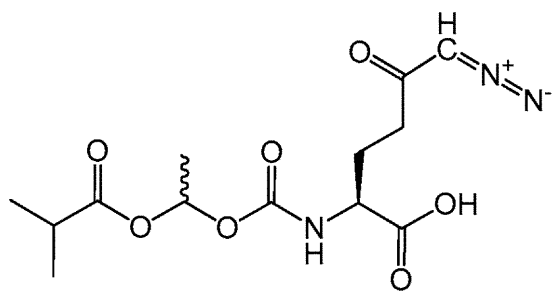
10

20

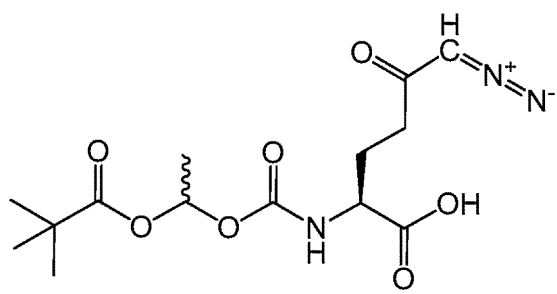
30



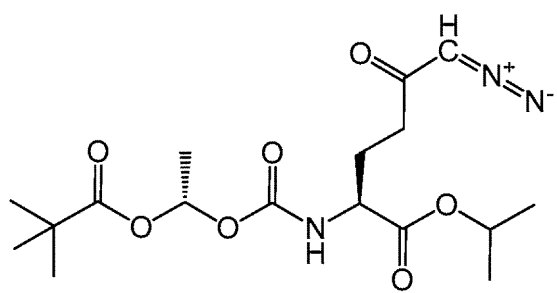
;



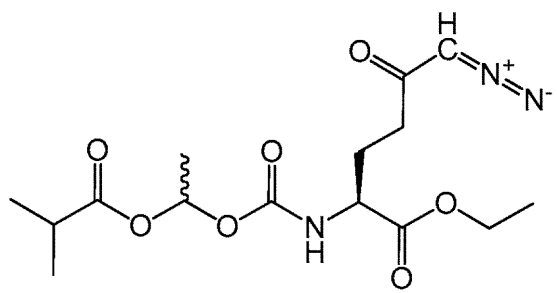
;



;



;



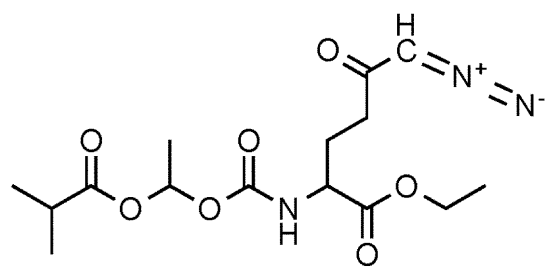
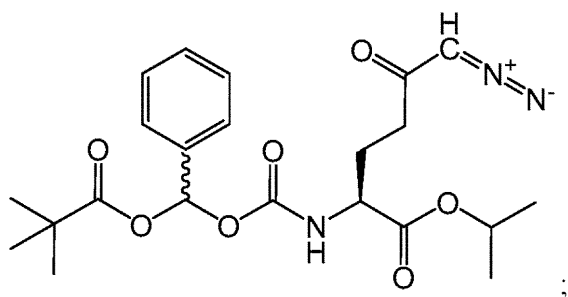
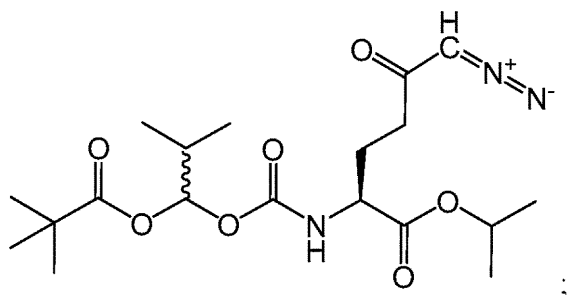
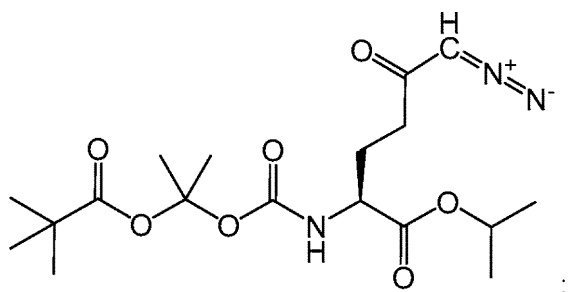
;

10

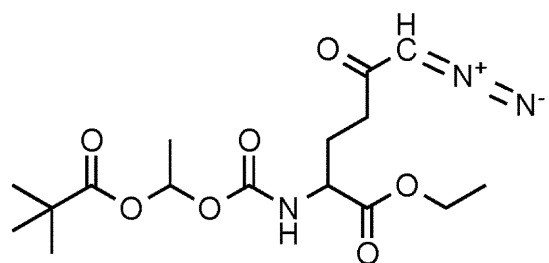
20

30

40



および



からなる群より選択される。

【 0 0 7 1 】

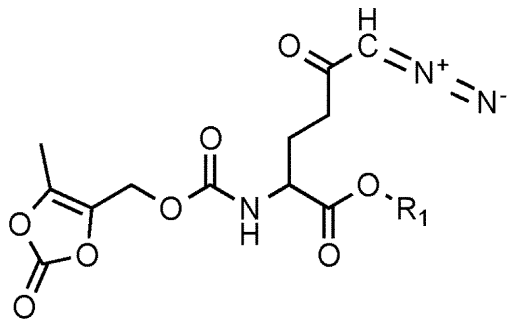
特定の態様では、式(1)のプロドラッグ化合物は式：

10

20

30

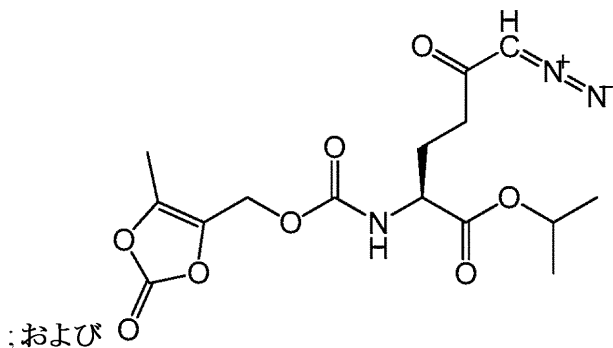
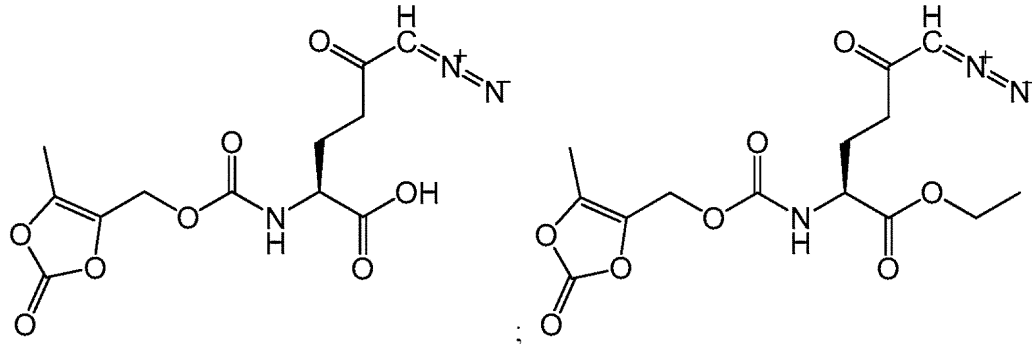
40



の化合物であり、式中、 R_1 は上に規定した通りである。

【 0 0 7 2 】

特定の態様では、式(1)のプロドラッグ化合物は



からなる群より選択される。

【 0 0 7 3 】

いくつかの態様では、式(1)の R_2 は $-C(=O)-Y-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり；ここで、 Y は結合であり；各 m は1であり；各 R_5 はHであり；各 R_6 は独立して、Hまたは $-C(=O)-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ である。

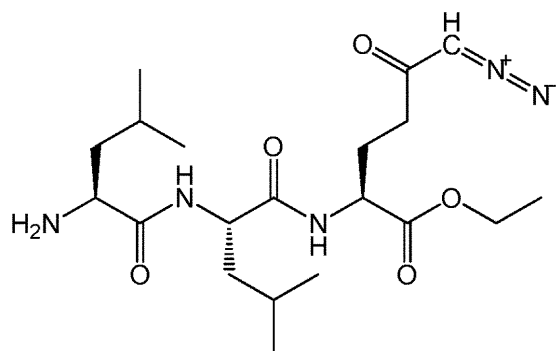
【 0 0 7 4 】

特定の態様では、式(1)のプロドラッグ化合物は

10

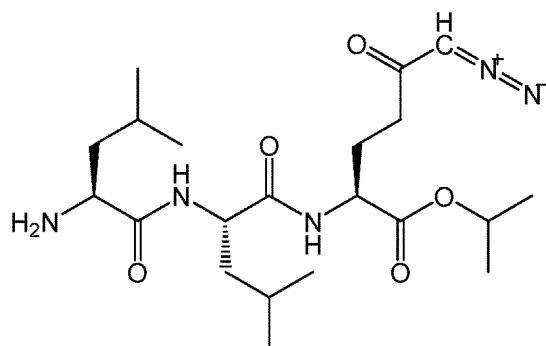
20

30



; および

10



からなる群より選択される。

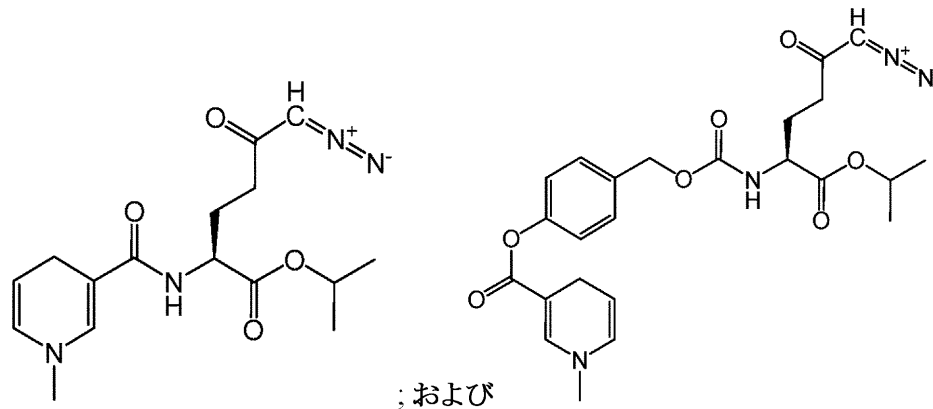
20

【 0 0 7 5 】

いくつかの態様では、式(1)の R_2 は、 $-C(=O)-Ar$ または $-C(=O)-Y-(CR_3R_4)_m-Ar-O-C(=O)-Ar$ である。

【 0 0 7 6 】

特定の態様では、式(1)のプロドラッグ化合物は



; および

30

からなる群より選択される。

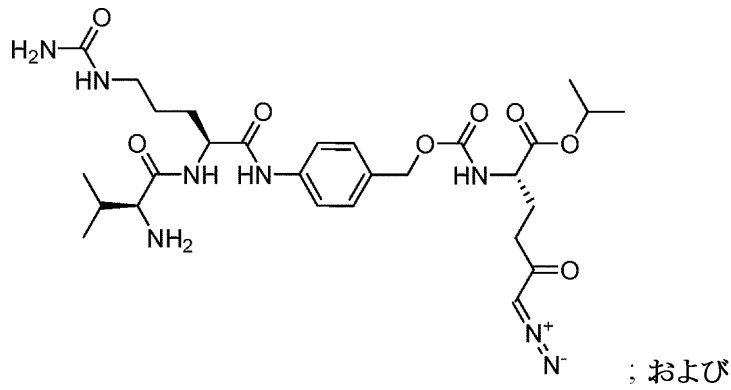
【 0 0 7 7 】

いくつかの態様では、式(1)の R_2 は $-C(=O)-Y-(CR_3R_4)_m-Ar-NR_5R_6$ であり；ここで、 Y は O であり；各 m は独立して、0、1、または3であり；各 R_3 は独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、または $-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり；各 R_4 は H であり；各 R_5 は独立して、 H 、 $-C(=O)-(CR_3R_4)_m$ 、 $-C(=O)-NR_5R_6$ 、または $-C(=O)-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり；各 R_6 は H である。

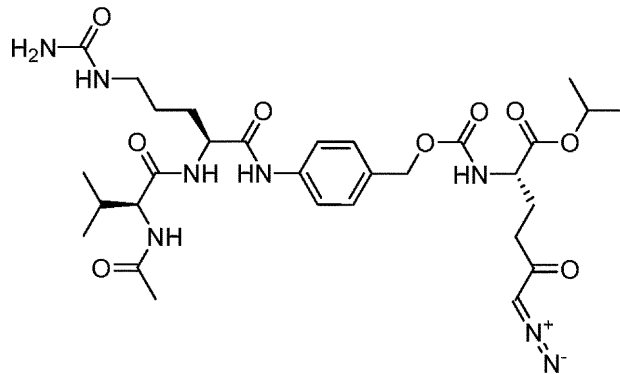
40

【 0 0 7 8 】

特定の態様では、式(1)のプロドラッグ化合物は



10



20

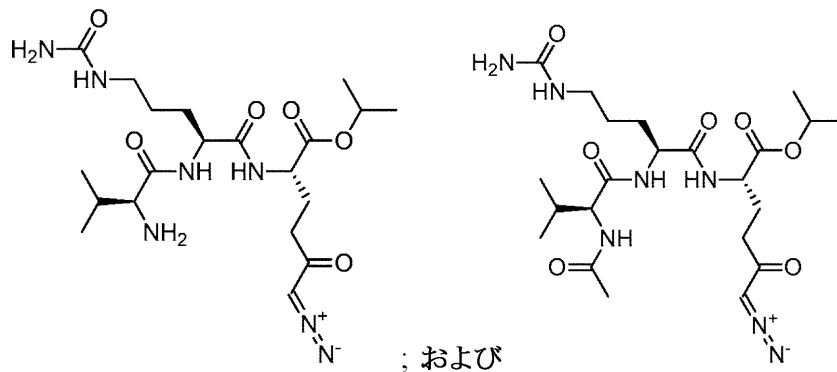
からなる群より選択される。

【 0 0 7 9 】

いくつかの態様では、式(1)の R_2 は $-C(=O)-Y-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり、ここで、Yは結合であり；mは、1、2または3であり；各 R_3 は独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、または $-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり；各 R_4 はHであり；各 R_5 は独立して、H、 $-C(=O)-(CR_3R_4)_m$ 、 $-C(=O)-(NR_5R_6)$ 、または $-C(=O)-(CR_3R_4)_m-NR_5R_6$ であり；各 R_6 はHである。

【 0 0 8 0 】

特定の態様では、式(1)のプロドラッグ化合物は



30

からなる群より選択される。

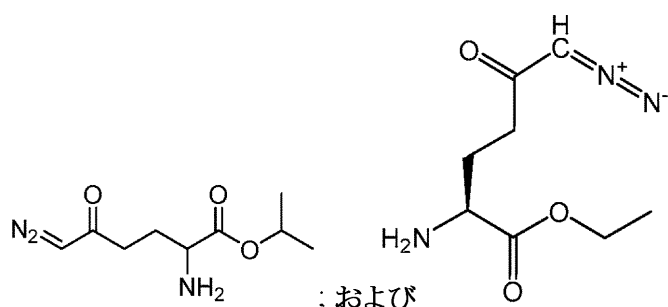
【 0 0 8 1 】

いくつかの態様では、式(1)の R_2 はHであり、かつ R_1 は、アルキルおよび置換アルキルからなる群より選択される。

【 0 0 8 2 】

特定の態様では、式(1)のプロドラッグ化合物は

40



からなる群より選択される。

【0083】

DONのプロドラッグとして構造式に図示した式(1)の化合物はすべて、本開示の主題の指針を用いて合成され得るL-DONVおよびアザ-セリンなどのグルタミン類似体のプロドラッグの単なる例示であることが認識されるべきである。

【0084】

II. 医薬組成物および投与

別の局面では、本開示は、式(1)の1つのプロドラッグ化合物を、単独でまたは1つもしくは複数の追加の治療剤と組み合わせて含む、薬学的に許容可能な賦形剤と混合した医薬組成物を提供する。したがって、いくつかの態様では、本開示の主題は、式(1)の化合物と、薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。当業者であれば、医薬組成物が、上に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩を含むことを認識するであろう。

【0085】

薬学的に許容可能な塩は、一般に当業者に周知であり、本明細書において記載の化合物に見出される特定の置換基部分に応じて、比較的非毒性の酸または塩基で調製される、活性化合物の塩を含む。本開示の化合物が比較酸性の官能基を含有する場合は、そのような化合物の中性形態を未希釈でもしくは適切な不活性溶媒中でのいずれかまたはイオン交換によって十分な量の所望の塩基と接触させることによって塩基付加塩が取得され得、これによってイオン性複合体における1つの塩基性対イオン（塩基）が別のものに置換される。薬学的に許容可能な塩基付加塩の例には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、もしくはマグネシウム塩、または同様の塩が含まれる。

【0086】

本開示の化合物が比較塩基性の官能基を含有する場合は、そのような化合物の中性形態を未希釈でもしくは適切な不活性溶媒中でのいずれかまたはイオン交換によって十分な量の所望の酸と接触させることによって酸付加塩が取得され得、これによってイオン性複合体における1つの酸性対イオン（酸）が別のものに置換される。薬学的に許容可能な酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などのような無機酸から誘導された塩や、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような比較的非毒性の有機酸から誘導された塩が含まれる。アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトン酸などのような有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al, "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照されたい）。本開示のある特定の化合物は、当該化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換させる塩基性官能基および酸性官能基を両方含む。

【0087】

したがって、本開示の主題との使用に適した薬学的に許容可能な塩には、例示としてであるが非限定的に、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭酸塩、エデト酸カルシウム、カルノシン酸塩、炭酸塩、クエン酸塩、エデト酸塩、エ

10

20

30

40

50

ジシル酸塩、エストリン酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプチン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルソン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、粘液酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、またはテオクル酸塩が含まれる。他の薬学的に許容可能な塩は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)に見出すことができる。

【0088】

10

特定の態様では、塩は、トリ(ヒドロカルビル)アンモニウム塩またはテトラ(ヒドロカルビル)アンモニウム塩である。さらにより特定の態様では、塩は、トリ(C₁-C₈-アルキル)アンモニウム塩、テトラ(C₁-C₈-アルキル)アンモニウム塩、トリフェニルアンモニウム塩、トリ(ヒドロキシ-C₁-C₈-アルキル)アンモニウム塩、およびテトラ(ヒドロキシ-C₁-C₈-アルキル)アンモニウム塩からなる群より選択される。いっそうより特定の態様では、塩は、トリメチルアンモニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、トリ(ヒドロキシアシル)アンモニウム塩、トリプロピルアンモニウム塩、およびトリ(ヒドロキシプロピル)アンモニウム塩からなる群より選択される。

【0089】

治療用途および/または診断用途では、本開示の化合物は、口腔（舌下、バッカル）投与、経口投与、舌下投与、全身投与、および局所または限局投与を含む様々な投与様式向けに製剤化され得る。技術および製剤化全般は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)に見出すことができる。

20

【0090】

そのような薬剤は、治療される具体的な状態に応じて、液体剤形（例えば、液剤、懸濁剤、またはエマルジョン剤）または固体剤形（カプセル剤または錠剤）で製剤化されてもよく、全身にまたは局所的に投与されてもよい。薬剤は、当業者には公知であるように、例えば、時限放出形態、制御放出形態、または持続遅延放出形態で送達されてもよい。製剤化および投与のための技術は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)に見出すことができる。好適な経路は、経口、バッカル、吸入スプレーによる、舌下、直腸、経皮、経膈、経粘膜、経鼻または腸内投与；筋肉内、皮下、髄内注射を含む非経口送達や、髄腔内、直接脳室内、静脈内、関節内、胸骨内、滑膜内、肝臓内、病巣内、頭蓋内、腹腔内、鼻腔内、もしくは眼内注射またはその他の送達様式を含みうる。いくつかの態様では、医薬組成物は経口投与される。いくつかの態様では、医薬組成物は静脈内投与される。いくつかの態様では、医薬組成物は筋肉内投与される。いくつかの態様では、医薬組成物は髄腔内投与される。いくつかの態様では、医薬組成物は皮下投与される。

30

【0091】

注射の場合、本開示の薬剤は、ハックス溶液、リンゲル溶液、または生理食塩水緩衝液などの生理学的に適合可能な緩衝液などの水溶液にて配合および希釈されてもよい。前記の経粘膜投与の場合、透過すべきバリアに適切な浸透剤が製剤に用いられる。そのような浸透剤は、当技術分野で一般に公知である。

40

【0092】

本開示の実施のために本明細書において開示する化合物を全身投与に好適な剤形にて製剤化するための薬学的に許容可能な不活性担体の使用は、本開示の範囲内である。適切な担体の選択および好適な製造手法で、本開示の組成物、特に液剤として製剤化された組成物は、静脈内注射によってなど非経口的に投与されてもよい。化合物は、当技術分野で周知の薬学的に許容可能な担体を用いて経口投与に好適な剤形に容易に製剤化され得る。そのような担体は、治療すべき対象（例えば、患者）による経口摂取のために、本開示の組

50

成物を錠剤、丸剤、カプセル剤、液体、ゲル剤、シロップ剤、乳液剤、懸濁剤などとして製剤化することを可能にする。

【 0 0 9 3 】

経鼻送達または吸入送達の場合は、本開示の薬剤は、当業者に公知の方法によって製剤化されてもよく、例えば、生理食塩水などの可溶化、希釈、または分散物質；ベンジルアルコールなどの保存剤；吸収促進剤；およびフルオロカーボンの例を非限定的に含んでもよい。

【 0 0 9 4 】

本開示における使用に好適な医薬組成物は、その意図した目的を達成するのに有効な量で活性成分が含有されている組成物を含む。有効な量の決定は、特に本明細書において提供される詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。概して、本開示の化合物は、広い投薬量範囲にわたって有効である。例えば、成人の治療では、1日あたり0.01~1000mg、0.5~100mg、1~50mg、および5~40mgの投薬量を用いてもよい投薬量の例である。非限定的な投薬量は、1日あたり10~30mgである。正確な投薬量は、投与経路、化合物が投与される形態、治療すべき対象、治療すべき対象の体重、化合物の生物学的利用能、化合物の吸着・分布・代謝・排泄(ADME)毒性、ならびに主治医の嗜好および経験に依存することになる。

【 0 0 9 5 】

これらの医薬組成物は、活性成分に加えて、活性化合物を薬学的に用いられ得る製剤へと加工しやすくする賦形剤および助剤を含む好適な薬学的に許容可能な担体を含むしてもよい。経口投与向けに製剤化された製剤は、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、または液剤の形態であってもよい。

【 0 0 9 6 】

経口使用のための医薬製剤は、活性化合物を固体賦形剤と組み合わせて、得られた混合物を任意で粉砕し、錠剤または糖衣錠コアを取得するために顆粒の混合物を所望であれば好適な助剤を加えた後に加工して、取得することができる。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填剤；セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、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、ナトリウムカルボキシメチル-セルロース(CMC)、および/またはポリビニルピロリドン(PVP:ポビドン)である。所望であれば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩(例えばアルギン酸ナトリウム)などの崩壊剤を加えてもよい。

【 0 0 9 7 】

糖衣錠コアは、好適なコーティングを備える。この目的には、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボボールゲル、ポリエチレングリコール(PEG)、ならびに/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および好適な有機溶媒もしくは溶媒混合物を任意で含有してもよい濃縮糖溶液を用いてもよい。識別のため、または活性化合物用量の異なる組み合わせに特徴を与えるために、染料または顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに加えてもよい。

【 0 0 9 8 】

経口的に用い得る医薬製剤には、ゼラチン製のプッシュフィットカプセルや、ゼラチン製の軟質密封カプセル、およびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤が含まれる。プッシュフィットカプセルは、活性成分を、乳糖などの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、および任意で安定剤と混合して含有し得る。ソフトカプセルでは、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコール(PEG)などの好適な液体に溶解させるかまたは懸濁させてもよい。さらに、安定剤を加えてもよい。

【 0 0 9 9 】

III. 疾患または障害を治療するための方法

10

20

30

40

50

経口的に生体利用可能である本開示の化合物は、グルタミンアンタゴニストであるグルタミン類似体の毒性がより少ないプロドラッグであり、過剰なおよび/または異常なグルタミン活性が関わる疾患または状態のための臨床的に許容可能な投薬パラダイムを可能にする。本明細書において用いられる場合、「グルタミンアンタゴニスト」という用語は、グルタミン代謝経路を妨げる、例えば、グルタミンが1つまたは複数の非グルタミン化合物の前駆体として作用するグルタミンより下流の代謝経路を阻害または遮断する、グルタミン類似体を指す。そのような代謝経路の例は周知である（例えば、Hensley et al., "Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities" *J Clin Invest.* 2013; 123(9):3678-3684; DeBerardinis et al., "Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer" *Oncogene.* 2009; 29(3):313-324; および Medina et al., "Relevance of glutamine metabolism to tumor cell growth" *Mol Cell Biochem.* 1992; 113(1):1-15を参照されたい）。いくつかの文脈では、グルタミンアンタゴニストという用語は、細胞によるグルタミンの取り込みを阻害し、それによりその生物学的活性を低下させる、グルタミン類似体も含む。過剰なおよび/または異常なグルタミン活性が関わる疾患または状態には、感染症、がん、自己免疫疾患、ならびに神経変性または神経学的疾患および他の中枢神経系障害が非限定的に含まれる。

【0100】

概して、本開示の方法は、対象における疾患または状態の重症度の低減をもたらす。「低減」という用語は、疾患または状態の症状を阻害する、抑制する、減弱する、減少させる、停止する、または安定化することを意味する。

【0101】

本明細書において用いられる場合、「治療する(treat)」、「治療すること(treating)」、「治療(treatment)」などの用語は、疾患もしくは状態、および/またはそれらに関連する症状を低減または軽減することを指す。除外するものではないが、疾患または状態を治療することは、障害、状態またはそれらに関連する症状が完全になくなることを要しないと認識される。

【0102】

したがって、いくつかの態様では、本開示の主題は、疾患または状態を治療するための方法であって、その治療を必要とする対象に式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物を、疾患または状態を治療するために有効な量で投与する工程を含む方法を提供する。

【0103】

本開示の主題は、感染症を治療するために、式(1)のプロドラッグまたは式(1)のプロドラッグを含む医薬組成物を、任意で少なくとも1つの抗菌剤（例えば、抗生剤、抗ウイルス剤など）と共に用いることを企図している。

【0104】

本明細書において用いられる場合、「感染症」とは、病原生物による宿主生物の体組織への侵入、それらの増殖、ならびにこれらの生物およびそれらが産生する毒素に対する宿主組織の反応を指す。なんらかの細菌またはウイルスによる感染などの感染性疾患には、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物を用いた治療が企図される。

【0105】

いくつかの態様では、感染症には細菌感染が含まれる。DONの抗菌効果は、大腸菌で実証されている（Coggin et al., "6-Diazo-5-Oxo-L-Norleucine Inhibition of *Escherichia coli*," *Journal of Bacteriology.* 1965; 86を参照されたい）。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物が、細菌増殖および/または生存を阻害する。

【0106】

いくつかの態様では、感染症にはウイルス感染が含まれる。DONなどのグルタミン類似体の抗ウイルス効果が実証されている（例えば、Cinatl et al., "Antiviral effects of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine on replication of herpes simplex virus type 1" *Antiv*

10

20

30

40

50

iral Research. 1997; 33:165-175; Nishio et al., "Antiviral effect of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine, antagonist of γ -glutamyl transpeptidase, on replication of human parainfluenza virus type 2," Journal of General Virology. 1990; 71:61-67を参照されたい)。式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物を用いた治療が企図されるウイルス感染の例には、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)、単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)、ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)、ヒトパラインフルエンザウイルス2型(HPIV-2)、マロニー白血病ウイルス(MLV)、流行性耳下腺炎ウイルス、パラミクソウイルス、ポリオウイルス、レオウイルス3型、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)、センダイウイルス、および水疱性口内炎ウイルス(VSV)が非限定的に含まれる。

【0107】

10

いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、ウイルスの複製を阻害する。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)の複製を阻害する。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)の複製を阻害する。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)の複製を阻害する。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、ヒトパラインフルエンザウイルス2型(HPIV-2)の複製を阻害する。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、マロニー白血病ウイルス(MLV)の複製を阻害する。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、流行性耳下腺炎ウイルスの複製を阻害する。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、パラミクソウイルスの複製を阻害する。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、ポリオウイルスの複製を阻害する。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、レオウイルス3型の複製を阻害する。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)の複製を阻害する。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、センダイウイルスの複製を阻害する。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、水疱性口内炎ウイルス(VSV)の複製を阻害する。

20

【0108】

いくつかの態様では、ウイルス感染はインフルエンザである。本明細書において用いられる場合、「インフルエンザ」は、インフルエンザA、B、またはC、パラインフルエンザウイルス、および任意の他のインフルエンザ様ウイルスを指す(例えば、インフルエンザの治療のためにDONおよびアザセリンを用いることを開示している、その全体が参照により本明細書に組み入れられるU.S. Publication No. 2006/0276438を参照されたい)。

30

【0109】

ある局面では、本開示の主題は、ウイルス感染を治療するおよび/またはウイルス複製を阻害するための薬の製造のための、式(1)の化合物またはその医薬組成物の使用(任意で抗ウイルス剤との併用)を伴う。

【0110】

本明細書において用いられる場合、「抗ウイルス剤」は、細胞、組織、または生物におけるウイルスの複製を阻害する化合物を含む。式(1)のプロドラッグまたは式(1)のプロドラッグを含む医薬組成物との併用が企図される抗ウイルス剤の例には、アシクロビル(2-アミノ-1,9-ジヒドロ-9-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]-6H-プリン-6-オン)、バラシクロビル(L-バリン、2-[(2-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-9H-プリン-9-イル)メトキシ]エチルエステル、ペンシクロビル(9-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチルブチル)]グアニン)、ファミシクロビル(二酢酸2-[2-(アミノ-9H-プリン-9-イル)]エチル-1,3-プロパンジオール)、リバピリン(1-ベータ-D-リボフラノシル(ribofuanosyl)-1-H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド)、ラミブジン((2R,シス)-4-アミノ-1-(2-ヒドロキシメチル-1,3-オキサチオラン-5-イル)-(1H)-ピリミジン-2-オン)、アマンタジン(塩酸1-アマンタンアミン)、およびリマンタジン(塩酸1-メチルトリシクロ(3.3.1.1^{1,3}.7デカン-1-メチルアミン)が

40

50

非限定的に含まれる。

【0111】

本開示の主題は、がんを治療するために、式(1)のプロドラッグまたは式(1)のプロドラッグを含む医薬組成物を、任意で少なくとも1つの化学療法剤、少なくとも1つの放射線治療剤、および/または少なくとも1つの免疫療法剤と共に用いることを企図している。いくつかの態様では、そのような治療には、放射線療法、免疫療法、光線力学療法、陽子療法、および/または外科手術の任意の組み合わせによる治療が含まれる。

【0112】

「化学療法剤」は、がんの治療において投与される化合物または組成物を含むように用いられる。式(1)のプロドラッグまたは式(1)のプロドラッグを含む医薬組成物との併用が企図される化学療法剤には、チオテパおよびシクロホスファミドなどのアルキル化剤；ブスルファン、インブスルファンおよびピボスルファンなどのスルホン酸アルキル；ベンゾドパ(benzodopa)、カルボコン、メツレドパ(meturedopa)、およびウレドパ(uredopa)などのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリメチレンホスホラミド、トリエチレンチオフォスフォラミドおよびトリメチロールメラミンを含むエチレンジアミンおよびメチラメラミン(methylamelamine)；クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベムピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどの窒素マスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソウレア(nitrosourea)；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン(authramycin)、アザセリン、プレオマイシン、カクシノマイシン、カリケアミシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デルトリシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルピシン、エビルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシンなどの抗生物質；メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル(5-FU)などの抗代謝産物；デノブテリン、メトトレキサート、プテロブテリン、トリメトトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シトシンアラビノシド、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、5-FUなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フォリン酸などの葉酸補充薬；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトラキセート(edatraxate)；デホファミン；デメコルチン；ジアジコン；エルフォルミチン(elformithine)；酢酸エリブチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK；ラゾキサソ；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド(Ara-C)；タキソイド、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；シスプラチンおよびカルボプラチンなどの白金類似体；ピンブラスチン；白金；エトポシド；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルビン；ナベルピン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；CPT11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン；レチノイン酸；エスペラ

10

20

30

40

50

ミシン；カペシタピン；ならびに上の任意の薬学的に許容可能な塩、酸または誘導体が非限定的に含まれる。化学療法剤には、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、アロマトーゼ阻害4(5)-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、およびトレミフェン(ファレストン)を含む抗エストロゲン；ならびにフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリンなどの抗アンドロゲン；ならびに上のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸または誘導体などの腫瘍に対するホルモン作用を調節するかまたは阻害するように作用する抗ホルモン剤も含まれる。

【0113】

いくつかの態様では、化学療法剤はトポイソメラーゼ阻害剤である。トポイソメラーゼ阻害剤は、トポイソメラーゼ酵素（例えば、トポイソメラーゼIまたはII）の作用を妨げる化学療法剤である。トポイソメラーゼ阻害剤には、ドキソルビシンHCl、クエン酸ダウノルビシン、ミトキサントロンHCl、アクチノマイシンD、エトポシド、トポテカンHCl、テニポシド、およびイリノテカンや、これらのいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸、または誘導体が非限定的に含まれる。

【0114】

いくつかの態様では、化学療法剤は抗代謝産物である。抗代謝産物は、通常の生化学反応に必要な代謝産物に類似しているが、細胞分裂などの細胞の1つまたは複数の正常な機能を妨げるには十分に異なる構造を備えた化学物質である。抗代謝産物には、ゲムシタビン、フルオロウラシル、カペシタビン、メトトレキサートナトリウム、ラリトレキセド、ペメトレキセド、テガフル、シトシンアラビノシド、チオグアニン、5-アザシチジン、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、6-チオグアニン、ペントスタチン、リン酸フルダラビン、およびクラドリピンやこれらのいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸、または誘導体が非限定的に含まれる。

【0115】

特定の態様では、化学療法剤は抗有糸分裂剤であり、当該剤には、チューブリンに結合する薬剤が非限定的に含まれる。いくつかの態様では、当該剤はタキサンである。特定の態様では、当該剤は、パクリタキセルもしくはドセタキセル、またはパクリタキセルもしくはドセタキセルの薬学的に許容可能な塩、酸、または誘導体である。特定の代替的な態様では、抗有糸分裂剤には、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、もしくはビンデシンなどのビンカアルカロイド、またはその薬学的に許容可能な塩、酸、もしくは誘導体が含まれる。

【0116】

本明細書において用いられる場合、「免疫療法剤」という用語は、細胞、組織、臓器または対象における免疫応答を誘導する、高める、または抑制することによって疾患の治療を支援し得る分子を指す。式(1)のプロドラッグまたは式(1)のプロドラッグを含む医薬組成物との併用が企図される免疫療法剤の例には、免疫チェックポイント分子（例えば、免疫チェックポイントタンパク質に対する抗体）、インターロイキン（例えば、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15）、サイトカイン（例えば、インターフェロン、G-CSF、イミキモド）、ケモカイン（例えば、CCL3、CCL26、CXCL7）、ワクチン（例えば、ペプチドワクチン、樹状細胞(DC)ワクチン、EGFRvIIIワクチン、メソチリンワクチン、G-VAX、リステリアワクチン）、およびキメラ抗原受容体T細胞(CAR T細胞)を含む養子T細胞治療剤が非限定的に含まれる。

【0117】

本明細書において用いられる場合、「放射線治療剤」は、放射線照射を通じて標的としての細胞（例えば、悪性細胞）に損傷を与えることを通じて作用する放射線療法で用いられ得る薬剤を意味する。式(1)のプロドラッグまたは式(1)のプロドラッグを含む医薬組成物との併用が企図される例示的な放射線治療剤には、参照によりその全体が本明細書に組み入れられるU.S. Publication No.2013/0017266に記載されているように、放射線照射を通じてヒドロキシルラジカルを生成する基材粒子に含有される過酸化チタンであり、ヒド

10

20

30

40

50

ロキシラジカルは、標的を攻撃する作用を発揮する。

【0118】

本明細書において用いられる場合、患者における「がん」は、がんを引き起こす細胞に典型的な特徴、例えば、制御されない増殖、特化した機能の喪失、不死性、有意な転移能、抗アポトーシス活性の有意な増加、急速な成長および増殖速度、ならびに特定の特徴的形態および細胞マーカー、を保有する細胞の存在を指す。いくつかの状況では、がん細胞は腫瘍の形態であり；そのような細胞は、動物内に局所的に存在するか、または独立した細胞、例えば白血球細胞として血流中を循環し得る。「腫瘍」とは、本明細書において用いられる場合、悪性または良性に関わらずすべての新生物細胞の成長および増殖、ならびにすべての前がん性およびがん性の細胞および組織を指す。「固形腫瘍」とは、本明細書において用いられる場合、概して嚢子または液体領域を含有していない組織の異常な塊である。固形腫瘍は、非限定的な例としては、脳、結腸、乳房、前立腺、肝臓、腎臓、肺、食道、頭頸部、卵巣、子宮頸部、胃、結腸、直腸、膀胱、子宮、精巣、および脾臓にあることがある。いくつかの態様では、本開示の方法で固形腫瘍を治療した後に、固形腫瘍が退行するかまたはその成長が減速するかもしくは停止する。別の態様では、固形腫瘍は悪性である。いくつかの態様では、がんは、ステージ0のがんを含む。いくつかの態様では、がんは、ステージIのがんを含む。いくつかの態様では、がんは、ステージIIのがんを含む。いくつかの態様では、がんは、ステージIIIのがんを含む。いくつかの態様では、がんは、ステージIVのがんを含む。いくつかの態様では、がんは、抵抗性および/または転移性である。例えば、がんは、放射線療法、化学療法による治療、または免疫療法による単剤治療に対して抵抗性であることがある。本明細書において用いられる場合、がんには、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、進行した軟部組織肉腫、脳腫瘍、転移性または侵襲性乳がん、乳房カルシノーマ、気管支がん、絨毛がん、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、ユーイング肉腫、消化管がん、神経膠腫、多形神経膠芽腫、頭頸部扁平上皮がん、肝細胞がん、ホジキン病、頭蓋内上衣芽腫、大腸がん、白血病、肝臓がん、肺がん、ルイス肺がん、リンパ腫、悪性線維性組織球腫、乳腺腫瘍、メラノーマ、中皮腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、卵巣がん、脾臓がん、脳橋腫瘍、閉経前乳がん、前立腺がん、横紋筋肉腫、細網細胞肉腫、肉腫、小細胞肺がん、固形腫瘍、胃がん、精巣がん、および子宮がんを非限定的に含む新たに診断されたかまたは再発したがんが含まれる。

【0119】

いくつかの態様では、がんは急性白血病である。いくつかの態様では、がんは急性リンパ性白血病である。いくつかの態様では、がんは急性骨髄性白血病である。いくつかの態様では、がんは進行した軟部組織肉腫である。いくつかの態様では、がんは脳腫瘍である。いくつかの態様では、がんは乳がん（例えば、転移性または侵襲性乳がん）である。いくつかの態様では、がんは乳房カルシノーマである。いくつかの態様では、がんは気管支がんである。いくつかの態様では、がんは絨毛がんである。いくつかの態様では、がんは慢性骨髄性白血病である。いくつかの態様では、がんは結腸がん（例えば、腺がん）である。いくつかの態様では、がんは結腸直腸がん（例えば、結腸直腸カルシノーマ）である。いくつかの態様では、がんはユーイング肉腫である。いくつかの態様では、がんは消化管がんである。いくつかの態様では、がんは神経膠腫である。いくつかの態様では、がんは多形神経膠芽腫である。いくつかの態様では、がんは頭頸部扁平上皮がんである。いくつかの態様では、がんは肝細胞がんである。いくつかの態様では、がんはホジキン病である。いくつかの態様では、がんは頭蓋内上衣芽腫である。いくつかの態様では、がんは大腸がんである。いくつかの態様では、がんは白血病である。いくつかの態様では、がんは肝臓がんである。いくつかの態様では、がんは肺がん（例えば、肺カルシノーマ）である。いくつかの態様では、がんはルイス肺がんである。いくつかの態様では、がんはリンパ腫である。いくつかの態様では、がんは悪性線維性組織球腫である。いくつかの態様では、がんは乳腺腫瘍を含む。いくつかの態様では、がんはメラノーマである。いくつかの態様では、がんは中皮腫である。いくつかの態様では、がんは神経芽細胞腫である。いくつかの態様では、がんは骨肉腫である。いくつかの態様では、がんは卵巣がんである。いく

つかの態様では、がんは膵臓がんである。いくつかの態様では、がんは脳橋腫瘍を含む。いくつかの態様では、がんは閉経前乳がんである。いくつかの態様では、がんは前立腺がんである。いくつかの態様では、がんは横紋筋肉腫である。いくつかの態様では、がんは細網肉腫である。いくつかの態様では、がんは肉腫である。いくつかの態様では、がんは小細胞肺がんである。いくつかの態様では、がんは固形腫瘍を含む。いくつかの態様では、がんは胃がんである。いくつかの態様では、がんは精巣がんである。いくつかの態様では、がんは子宮がんである。

【0120】

いくつかの態様では、がんには、がんにおける細胞エネルギーにとってグルタミンが重要な燃料源である、グルタミン依存性がん（例えば、造血器腫瘍、ヘパトーマ、エールリッヒがん（Huber et al., "Uptake of glutamine antimetabolites 6-diazo-5-oxo-L-nor leucine (DON) in sensitive and resistant tumor cell lines," Int. J. Cancer. 1988 ; 41:752-755を参照されたい））が含まれる。

10

【0121】

いくつかの態様では、がんはMyc依存性がんである。本明細書において用いられる場合、「Myc依存性がん」は、c-Mycの活性化、過剰発現および/または増幅を呈するがんを指す。いくつかの文脈では、「Myc依存性がん」は、c-Mycががん細胞におけるグルタミン代謝の増加に役割を果たすがんである。Myc依存性がんの例には、リンパ腫、神経芽細胞腫、および小細胞肺がんが非限定的に含まれる。

【0122】

20

いくつかの態様では、がんはmTORC1依存性がんである。本明細書において用いられる場合、「mTORC1依存性がん」は、mTORC1がグルタミンに依存した様式で活性化される、すなわちmTORC1ががん細胞におけるグルタミン代謝の増加に役割を果たす、がんを指す。

【0123】

本開示の主題は、自己免疫疾患、免疫障害、または炎症性障害を治療するために、式(I)のプロドラッグまたは式(I)のプロドラッグを含む医薬組成物を、任意で少なくとも1つの免疫抑制および/または抗炎症剤と共に、用いることを企図している。

【0124】

本明細書において用いられる場合、「免疫抑制剤」とは、細胞、臓器、組織、または対象における免疫応答を低下させるかまたは防止するために免疫療法において用いられ得る薬剤を意味する。式(I)のプロドラッグまたは式(I)のプロドラッグを含む医薬組成物との併用が企図される免疫抑制剤の例には、コルチコステロイド、カルシニューリン阻害剤、抗増殖剤、SIP受容体アゴニスト、キナーゼ阻害剤、モノクローナル抗リンパ球抗体およびポリクローナル抗リンパ球抗体が含まれる。コルチコステロイドの非限定な例には、プレドニゾン（デルタゾン（登録商標）およびオラゾン（登録商標））およびメチルプレドニロン（ソル・メドロール（登録商標））が含まれる。カルシニューリン阻害剤の非限定な例には、シクロスポリン（シクロスポリンA、SangCya、サンディミュン（登録商標）、ネオラル（登録商標）、ゲングラフ（登録商標））、ISA、Tx247、ABT-281、ASM981およびタクロリムス（プログラフ（登録商標）、FK506）が含まれる。抗増殖剤の非限定な例には、ミコフェノール酸モフェチル（セルセプト（登録商標））、アザチオフェン（イムラン（登録商標））およびシロリムス（ラパムン（登録商標））が含まれる。SIP受容体アゴニストの非限定な例には、FTY720またはその類似体が含まれる。キナーゼ阻害剤の非限定な例には、セリン/スレオニンmTORファミリーのメンバーの活性および/または機能を標的とする、低減する、または阻害する化合物、タンパク質または抗体であるmTORキナーゼ阻害剤が含まれる。これらには、CCI-779、ABT578、SAR543、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、AriadからのAP23573、AP23464、AP23675およびAP23841を含むラパログ、エベロリムス（セルチカン、RAD001）、パイオリムス7、パイオリムス9およびシロリムス（ラパムン）を含むラパマイシンならびにその誘導体および類似体が非限定的に含まれる。キナーゼ阻害剤には、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられるPCT公報WO2005/097108およびWO2005/068455に記載の化合物を含むプロテインキナーゼC阻害剤も含まれる。モノクロ

30

40

50

ーナル抗リンパ球抗体の非限定な例には、ムロモナブ-CD3(オルソクロンOKT3(登録商標))、インターロイキン-2受容体アンタゴニスト(バシリキシマブ、シムレクト(登録商標))、およびダクリズマブ(ゼナパックス(登録商標))が含まれる。ポリクローナル抗リンパ球抗体の非限定な例には、抗胸腺細胞グロブリン-エクイン(Atgam(登録商標))および抗胸腺細胞グロブリン-ウサギ(RATG、サイモグロブリン(登録商標))が含まれる。他の免疫抑制剤には、参照により本明細書に組み入れられるUS Patent Publication No. 2004/0029801に記載の、悪性ウサギ線維腫ウイルス(MRV)および粘液腫ウイルス(MYX)によって産生されるセリンプロテアーゼ阻害剤SERP-1が非限定的に含まれる。

【0125】

本明細書において用いられる場合、「抗炎症剤」は、細胞、組織、臓器、または対象における炎症反応または炎症を防止するかまたは低下させるために用いられ得る薬剤を指す。式(1)のプロドラッグまたは式(1)のプロドラッグを含む医薬組成物との併用が企図される抗炎症剤の例には、ステロイド性抗炎症剤、非ステロイド性抗炎症薬、またはこれらの組み合わせが非限定的に含まれる。いくつかの態様では、抗炎症剤には、クロベタゾール、アルクロフェナク、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アルゲストンアセトニド、アルファアミラーゼ、アムシナファル、アムシナフィド、アンフェナクナトリウム、塩酸アミプリロース、アナキンラ、アニロラク、アニトラザフェン、アパゾン、バルサラジドニナトリウム、ベンダザック、ベノキサプロフェン、塩酸ベンジダミン、プロメライン、プロペラモール、ブデソニド、カルプロフェン、シクロプロフェン、シントゾン、クリプロフェン、プロピオン酸クロベタゾール、酪酸クロベタゾン、クロピラク、プロピオン酸クロチカゾン、酢酸コルメタゾン、コルトドキソン、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸デキサメタゾン、ジクロフェナクカリウム、ジクロフェナクナトリウム、二酢酸ジフロラゾン、ジフルミドンナトリウム、ジフルニサル、ジフルブレドナート、ジフタロン、ジメチルスルホキシド、ドロシノニド、エンドリゾン、エンリモマブ、エノリカムナトリウム、エビリゾール、エトドラク、エトフェナメート、フェルピナク、フェナモール、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フェンクロラク、フェンドサル、フェンピパロン、フェンチアザク、フラザロン、フルアザコート、フルフェナム酸、フルミゾール、酢酸フルニソリド、フルニキシシ、フルニキシシメグルミン、フルオコルチンブチル、酢酸フルオロメトロン、フルクアゾン、フルルピプロフェン、フルレトフェン、プロピオン酸フルチカゾン、フラプロフェン、フロブフェン、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、酢酸ハロブレドン、イブフェナク、イブプロフェン、イブプロフェンアルミニウム、イブプロフェンピコノール、イロニダブ、インドメタシン、インドメタシンナトリウム、インドプロフェン、インドキソール、イントラゾール、酢酸イソフルブレドン、イソキセパク、イソキシカム、ケトプロフェン、塩酸ロフェミゾール、ロモキシカム、エタボン酸ロテブレドノール、メクロフェナム酸ナトリウム、メクロフェナム酸、二酪酸メクロリゾン、メフェナム酸、メサラミン、メセクラゾン、スレプタン酸メチルブレドニゾロン、モミフルメート、ナブメトン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、ナプロキソール、ニマゾン、オルサラジンナトリウム、オルゴテイン、オルパノキシシ、オキサプロジン、オキシフェンブタゾン、塩酸パラニリン、ペントサンボリ硫酸ナトリウム、フェンブタゾンナトリウムグリセラート、ピルフェニドン、ピロキシカム、桂皮酸ピロキシカム、ピロキシカムオラミン、ピルプロフェン、ブレドナゼート、プリフェロン、プロドリン酸、プロキアゾン、プロキサゾール、クエン酸プロキサゾール、リメキシロン、ロマザリット、サルコレックス、サルナセジン、サルサレート、塩化サンギナリウム、セクラゾン、セルメタシン、スドキシカム、スリンダク、スプロフェン、タルメタシン、タルニフルメート、タロサレート、テブフェロン、テニダップ、テニダップナトリウム、テノキシカム、テシカム、テシミド、テトリダミン、チオピナク、ピバル酸チキソコルトール、トルメチン、トルメチンナトリウム、トリクロニド、トリフルミデート、ジドメタシン、ゾメピラクナトリウム、アスピリン(アセチルサリチル酸)、サリチル酸、コルチコステロイド、グルココルチコイド、タクロリムス、ピメコリリムス、これらのプロドラッグ、これらの共薬剤(co-drug)、およびこ

10

20

30

40

50

これらの組み合わせが含まれる。抗炎症剤はまた、炎症誘発性シグナル伝達分子の生物学的阻害剤であってもよく、そのような生物学的炎症性シグナル伝達分子に対する抗体を含む。

【0126】

自己免疫は、生物がそれ自身の構成部分（サブ分子レベルまで）を「自己」として認識することができないことであり、それ自身の細胞および組織に対する免疫応答をもたらす。そのような異常な免疫応答に起因するあらゆる疾患が自己免疫疾患と称される。望ましくない免疫応答は、例えば、自己免疫障害、アレルギー、または炎症性障害に関連する免疫応答である場合がある。「免疫障害」という用語は、アレルギー、自己免疫疾患、免疫複合体疾患、免疫不全疾患、および免疫系のがんを非限定的に含み得る免疫系に関わる疾患である。いくつかの態様では、自己免疫疾患、免疫障害、または炎症性障害は、多発性硬化症である。

10

【0127】

本開示の主題は、神経変性もしくは神経学的障害または疾患を治療するために、式(I)のプロドラッグまたは式(I)のプロドラッグを含む医薬組成物を、任意で少なくとも1つの神経保護剤および/または少なくとも1つの神経栄養因子、および/または少なくとも1つの神経再生剤と共に使用することを企図している。

【0128】

「神経変性障害」は、ニューロンの構造または機能の進行的喪失（例えば、ニューロンまたは他の神経細胞の変性または機能不全）を特徴とする疾患、障害、または状態である。グルタミン酸へのグルタミンのグルタミナーゼ触媒加水分解は、脳内グルタミン酸の主な供給源である。正常な中枢神経系(CNS)シナプス伝達は、主要な興奮性アミノ酸神経伝達物質としてグルタミン酸を用いる。興奮毒性として公知である過度のグルタミン酸作動性シグナル伝達は、脳卒中、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病、アルツハイマー病、およびHIV関連認知症などの様々な神経変性疾患におけるCNS損傷を引き起こすと考えられている。したがって、理論に拘束されることは望まないが、例えば、過剰なグルタミン酸作動性シグナル伝達に起因する興奮毒性から生じるCNS損傷を軽減するためにグルタミナーゼを阻害することによってそのような神経変性疾患を治療するために本開示のプロドラッグが用いられ得ると考えられる。

20

【0129】

特定の態様では、神経変性障害は多発性硬化症(MS)である。DONは、多発性硬化症(MS)の動物モデルである実験的自己免疫性腸炎(EAE)の軽減に有効であることが示されている（例えば、Shijie, et al., "Blockade of glutamate release from microglia attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice," Tohoku J. Exp. Med. 2009; 217:87-92を参照されたい）。特定の態様では、神経変性障害はHIV関連認知症(HAD)である。特定の態様では、神経変性障害は虚血（例えば、一過性虚血性脳障害）である。特定の態様では、神経変性障害は脳卒中である。特定の態様では、神経変性障害は筋萎縮性側索硬化症(ALS)である。特定の態様では、神経変性障害はハンチントン病である。特定の態様では、神経変性障害はアルツハイマー病である。

30

【0130】

いくつかの態様では、本開示の主題は、疾患または状態を有する対象において見られる過剰なおよび/または異常なグルタミン活性を阻害するための方法を提供する。本明細書において用いられる場合、「阻害する」という用語は、対象において見られる過剰なおよび/または異常なグルタミン活性を低減するまたは減少させることを意味する。「阻害する」という用語は、疾患または状態の発症または進行を低減する、抑制する、減弱する、減少させる、停止する、または安定化することを意味することもある。阻害は、例えば、未処置対照対象または疾患もしくは障害のない対象と比較して少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%またはさらには100%起こることがある。本明細書において用いられる場合、「過剰なグルタミン活性」という用語は、同様の疾患または状態のない対象におけるグルタミン活性と比較して、疾患または状

40

50

態を有する対象におけるグルタミン活性の例えばおよそ100%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%、またはそれより大きい増加を意味する。本明細書において用いられる場合、「異常なグルタミン活性」という用語は、悪性、腫瘍性、または他の病原性細胞過程の成長および/または増殖におけるグルタミンの利用などの、同様の疾患または状態のない対象におけるグルタミン活性と比較した疾患または症状を有する対象におけるグルタミンの生物活性の変化を意味する。

【0131】

いくつかの態様では、疾患または症状は、過剰なおよび/または異常なグルタミン活性を伴う。そのような局面では、方法は、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物が投与された場合に過剰なおよび/または異常なグルタミン活性を阻害する工程をさらに含む。

10

【0132】

別の局面では、本開示の主題は、疾患または状態を治療するために、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物の使用を伴う。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、感染症、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、および神経変性または神経学的疾患からなる群より選択される疾患または状態を治療するために用いられる。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、多発性硬化症、痙攣、てんかん、およびウイルス性脳炎からなる群より選択される疾患または状態を治療するために用いられる。いくつかの態様では、式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物は、過剰なおよび/または異常なグルタミン活性を伴う疾患または状態を治療するために用いられる。そのような局面では、疾患または状態を治療するために式(1)の化合物またはそのいずれかの医薬組成物を使用する場合は、使用は、過剰なおよび/または異常なグルタミン活性を阻害することを伴う。

20

【0133】

IV. 一般的定義

具体的な用語が本明細書において採用されているが、それらは、限定の目的のためではなく一般のおよび説明的な趣旨でのみ用いられている。別途規定しない限り、本明細書において用いられる技術的および科学的用語はすべて、本開示の主題が属する技術分野における当業者によって共通して解釈されるものと同じ意味を有する。

【0134】

式(1)の化合物に関連する以下の用語は、当業者によって十分に理解され则认为られるが、本開示の主題の説明を容易にするために以下の定義を記す。これらの定義は、本開示を検討すると当業者には明らかになるであろう定義を補足および説明するものであり、他を除外しないことを意図している。

30

【0135】

本発明において用いられるように、「任意で」という用語が先行するかどうかにかかわらず、置換された、および置換基という用語は、当業者によって認識されるように、分子上の1つの官能性基を別の官能性基に変更する(ただし、すべての原子の価数は維持される)能力を指す。任意の所与の構造における複数の位置が、特定した群より選択される複数の置換基で置換されている可能性がある場合は、置換基は、各位置で同一または異なっている。置換基はまた、さらに置換されている(例えば、アリール置換基は、1つまたは複数の位置でさらに置換された別のアリール基などの別の置換基を有している)。

40

【0136】

置換基または連結基が、左から右に書かれたそれらの従来の化学式によって特定される場合、構造を右から左に書くことに起因する化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ は、 $-\text{OCH}_2-$ に相当し； $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ は $-\text{OC}(=\text{O})-$ に相当し； $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ は $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$ に相当する、などである。

【0137】

「独立して選択される」という用語が用いられる場合、言及されている置換基(例えば

50

、 R_1 基、 R_2 基などのR基、または「m」および「n」などの変数)は、同一であっても異なってもよい。例えば、 R_1 および R_2 の両方が置換アルキルであってもよいし、または R_1 は水素でありかつ R_2 は置換アルキルであってもよい、などである。

【0138】

本明細書における置換基の群を参照して用いられた場合、「ある/1つの(a)」、「ある/1つの(an)」、または「ある/1つの(a(n))」という用語は、少なくとも1つを意味する。例えば、化合物が「ある/1つの(an)」アルキルまたはアリアルで置換されている場合、当該化合物は、少なくとも1つのアルキルおよび/または少なくとも1つのアリアルで置換されていてもよい。また、ある部分がR置換基で置換されている場合、当該基は、「R置換されている」と言及されることがある。ある部分がR置換されている場合、当該部分は、少なくとも1つのR置換基で置換されており、各R置換基は異なってもよい。

10

【0139】

名称付きの「R」または基は、本明細書において別途特定しない限り、その名称を有する基に対応すると当技術分野において認識される構造を概して有する。例示目的のために、上に記したような特定の代表的な「R」基を下にて規定している。

【0140】

本開示の化合物の説明は、当業者に公知の化学結合の原理によって制限される。したがって、基が1つまたは複数の多くの置換基で置換されていてもよい場合、そのような置換は、化学結合の原理に従いかつ、本質的には不安定ではなくかつ/または水性、中性およびいくつかの公知の生理条件などの周囲条件下では不安定になりやすいことが当業者には公知であろう化合物を与えるように選択される。例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリアルは、当業者に公知である化学結合の原理に従って環ヘテロ原子を介して分子の残部に結合し、これにより本質的に不安定な化合物が回避される。

20

【0141】

別途に明示的に規定しない限り、本明細書において用いられる「置換基」には、本明細書において規定する1つまたは複数の以下の部分より選択される官能性基が含まれる。

【0142】

本明細書において用いられる場合、炭化水素という用語は、水素および炭素を含む任意の化学基を指す。炭化水素は、置換されていてもよいし非置換であってもよい。当業者には公知であろうが、任意の置換を行う場合にすべての原子価が満足されなければならない。炭化水素は、不飽和、飽和、分枝、非分枝、環式、多環式、または複素環式であってもよい。例示的な炭化水素は、本明細書において下にてさらに規定されており、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、アリル、ビニル、n-ブチル、tert-ブチル、エチニル、シクロヘキシルなどを含む。

30

【0143】

さらに、より一般的には、「カルビル」は、炭素原子、または二価ラジカルとして作用する1つまたは複数の炭素原子を含む部分を指す。

【0144】

「アルキル」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、別途記述しない限り、直鎖(すなわち、非分枝)もしくは分枝鎖、非環式もしくは環式の炭化水素基、またはこれらの組み合わせを意味し、これは完全飽和、一価不飽和、または多価不飽和であってもよく、指定された数の炭素原子を有する(すなわち、 C_1 - C_{10} は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10個の炭素を含む、1~10個の炭素を意味する)二価基および多価基を含み得る。特定の態様では、「アルキル」という用語は、炭素を1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、および20個含む C_{1-20} 以内の直鎖状(linear)(すなわち、「直鎖(straight-chain)」)、分枝、または環状の、飽和または少なくとも部分的に不飽和、場合によっては完全に不飽和(すなわち、アルケニルおよびアルキニル)の、単一の水素原子の除去によって炭素原子を1~20個の間で含有する炭化水素部分から誘導された炭化水素ラジカルを指す。

40

【0145】

50

代表的な飽和炭化水素基には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、sec-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-デシル、n-ウンデシル、ドデシル、シクロヘキシル、(シクロヘキシル)メチル、シクロプロピルメチル、ならびにそれらの同族体および異性体が非限定的に含まれる。

【0146】

「分枝」は、メチル、エチルまたはプロピルなどの低級アルキル基が直鎖状アルキル鎖に結合しているアルキル基を指す。「低級アルキル」は、炭素原子を1~約8個、例えば、炭素原子を1、2、3、4、5、6、7、または8個有するアルキル基(すなわち、 C_{1-8} アルキル)を指す。「高級アルキル」は、炭素原子を約10~約20個、例えば、炭素原子を10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個を有するアルキル基を指す。特定の態様では、「アルキル」は、特に C_{1-8} 直鎖アルキルを指す。別の態様では、「アルキル」は、特に C_{1-8} 分岐鎖アルキルを指す。

【0147】

アルキル基は、1つまたは同一もしくは異なり得る複数のアルキル置換基で置換されていてよい(「置換アルキル」)。「アルキル置換基」という用語には、アルキル、置換アルキル、ハロ、アリアルアミノ、アシル、ヒドロキシル、アリアルオキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アリアルチオ、アラルキルオキシル、アラルキルチオ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、オキソ、およびシクロアルキルが非限定的に含まれる。1つまたは複数の酸素、硫黄、または置換もしくは非置換窒素原子が、アルキル鎖に沿って任意で挿入され得、窒素の置換基は、水素、低級アルキル(本明細書においては「アルキルアミノアルキル」とも呼ばれる)、またはアリアルである。

【0148】

よって、本明細書において用いられる場合、「置換アルキル」という用語には、アルキル基の1つまたは複数の原子または官能基が別の原子または官能基(例えば、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、アリアル、置換アリアル、アルコキシル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、サルフェート、およびメルカプトを含む)と置き換わった、本明細書において規定するようなアルキル基が含まれる。

【0149】

「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体でまたは別の用語と組み合わせて、別途記述しない限り、少なくとも1つの炭素原子と、O、N、P、SiおよびSからなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子とからなる、安定な直鎖もしくは分枝鎖もしくは環状の炭化水素基またはそれらの組み合わせを意味し、窒素、リン、および硫黄原子は、任意で酸化されていてよく、窒素ヘテロ原子は、任意で四級化されていてよい。ヘテロ原子O、N、PおよびSおよびSiは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に、またはアルキル基が分子の残部に結合する位置に、配置されてもよい。その例には、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、および $-CN$ が非限定的に含まれる。例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ および $CH_2-O-Si(CH_3)_3$ などのようにヘテロ原子が2個または3個まで連続してもよい。

【0150】

上記のように、本明細書において用いられる場合、ヘテロアルキル基には、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、および/または $-S(O_2)R'$ などの、ヘテロ原子を介して分子の残部に結合している基が含まれる。「ヘテロアルキル」の後に $-NR'R$ などの具体的なヘテロアルキル基が記されている場合、「ヘテロアルキル」および「 $-NR'R''$ 」という用語は、重複または相互に排他的ではないと理解される。むしろ、具体的なヘテロアルキル基は、明確性を付加するために記されている。よって、「ヘテロアルキル」という用語は、 $-NR'R''$ などの具体的なヘテロアルキル基を排除するように本明細書においては解釈されるべきではない。

【0151】

「環状」および「シクロアルキル」とは、炭素原子が約3～約10個、例えば、炭素原子が3、4、5、6、7、8、9、または10個の非芳香族単環式または多環式環系を指す。シクロアルキル基は、任意で部分的に不飽和であり得る。シクロアルキル基はまた、本明細書において規定するようなアルキル置換基、オキソ、および/またはアルキレンで置換されていてもよい。環状アルキル鎖に沿って1つまたは複数の酸素、硫黄または置換もしくは非置換窒素原子が任意で挿入され得、窒素の置換基は、水素、非置換アルキル、置換アルキル、アリール、または置換アリールであり、よって複素環式基が提供される。代表的な単環式シクロアルキル環には、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが含まれる。多環式シクロアルキル環には、アダマンチル、オクタヒドロナフチル、デカリン、カンフル、カンファン、およびノルアダマンチル、ならびにジヒドロおよびテトラヒドロナフタレンなどの縮合環系などが含まれる。

10

【0152】

本明細書において用いる場合の「シクロアルキルアルキル」という用語は、上に規定するようなアルキル基を介して親分子部分に結合している、上に規定するようなシクロアルキル基を指す。シクロアルキルアルキル基の例には、シクロプロピルメチルおよびシクロペンチルエチルが含まれる。

【0153】

「シクロヘテロアルキル」または「ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素(N)、酸素(O)、硫黄(S)、リン(P)、およびケイ素(Si)からなる群より選択される1つまたは複数の同一でも異なっているもよいヘテロ原子を含む、3～10員の置換または非置換シクロアルキル環系などの非芳香族環系、不飽和または部分不飽和環系を指し、任意で1つまたは複数の二重結合を含み得る。

20

【0154】

シクロヘテロアルキル環は、任意で、別のシクロヘテロアルキル環および/または非芳香族炭化水素環に縮合するか、またはそうではなく結合し得る。複素環式環には、酸素、硫黄、および窒素から独立して選択されるヘテロ原子を1～3個有するものが含まれ、窒素および硫黄ヘテロ原子は任意で酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で四級化されていてもよい。特定の態様では、複素環式という用語は、少なくとも1つの環原子がO、S、およびN(窒素および硫黄ヘテロ原子は任意で酸化されていてもよい)より選択されるヘテロ原子である非芳香族5、6、もしくは7員環または多環式基を指し、酸素、硫黄、および窒素から独立して選択されるヘテロ原子を1～3個有する縮合6員環を含む二または三環式基を非限定的に含み、(i)各5員環は二重結合を0～2個有し、各6員環は二重結合を0～2個有し、各7員環は二重結合を0～3個有し、(ii)窒素および硫黄ヘテロ原子は、任意で酸化されていてもよく、(iii)窒素ヘテロ原子は、任意で四級化されていてもよく、かつ(iv)上の複素環式環のいずれもアリールまたはヘテロアリール環に縮合していてもよい。代表的なシクロヘテロアルキル環系には、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアジアジナニル、テトラヒドロフラニルなどが非限定的に含まれる。

30

【0155】

「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それ自体でまたは他の用語との組み合わせで、別途記述しない限り、それぞれ「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環式型を表す。さらに、ヘテロシクロアルキルについては、複素環が分子の残部に結合している位置をヘテロ原子が占有し得る。シクロアルキルの例には、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが非限定的に含まれる。ヘテロシクロアルキルの例には、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジニル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどが非限定的に含まれる。「シクロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、

40

50

それぞれシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルの二価誘導体を指す。

【0156】

不飽和アルキル基は、1つもしくは複数の二重結合または三重結合を有するアルキル基である。不飽和アルキル基の例には、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、エチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、ならびにより高級な同族体および異性体が非限定的に含まれる。炭化水素基に限定されるアルキル基は「ホモアルキル」と呼ばれる。

【0157】

より詳細には、本明細書において用いる場合の「アルケニル」という用語は、単一の水素分子の除去による少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する C_{1-20} 以内の直鎖または分枝炭化水素部分から誘導される一価の基を指す。アルケニル基には、例えば、エテニル（すなわち、ビニル）、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、ペンテニル、ヘキセニル、オクテニル、アレニル、およびブタジエニルが含まれる。

【0158】

本明細書において用いる場合の「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む環状炭化水素を指す。シクロアルケニル基の例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエン、シクロヘキセニル、1,3-シクロヘキサジエン、シクロヘブテニル、シクロヘプタトリエニル、およびシクロオクテニルが含まれる。

【0159】

本明細書において用いる場合の「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する、設計された数の炭素原子の直鎖または分枝 C_{1-20} 炭化水素から誘導される一価の基を指す。「アルキニル」の例には、エチニル、2-プロピニル(プロパルギル)、1-プロピニル、ペンチニル、ヘキシニル、およびヘプチニル基などが含まれる。

【0160】

「アルキレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、炭素原子を1~約20個、例えば、炭素原子を1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個有するアルキル基から誘導される直鎖または分枝二価脂肪族炭化水素基を指す。アルキレン基は、直鎖、分岐、または環状であり得る。アルキレン基はまた、任意で、不飽和であるか、および/または1つもしくは複数の「アルキル置換基」で置換されていてもよい。任意でアルキレン基に沿って1つまたは複数の酸素、硫黄または置換もしくは非置換窒素原子（本明細書においては「アルキルアミノアルキル」とも呼ばれる）が挿入され得、窒素の置換基は、前記のようにアルキルである。例示的なアルキレン基には、メチレン（ $-CH_2-$ ）；エチレン（ $-CH_2-CH_2-$ ）；プロピレン（ $-(CH_2)_3-$ ）；シクロヘキシレン（ $-C_6H_{10}-$ ）； $-CH=CH-CH=CH-$ ； $-CH=CH-CH_2-$ ； $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2CsCCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_2CH_3)CH_2-$ 、 $(CH_2)_q-N(R)-(CH_2)_r-$ が含まれ、ここで、qおよびrのそれぞれは独立して、0~約20の整数、例えば、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20であり、Rは、水素または低級アルキル；メチレンジオキシル（ $-O-CH_2-O-$ ）；およびエチレンジオキシル（ $-O(CH_2)_2-O-$ ）である。アルキレン基は、炭素原子を約2~約3個有し得、さらには炭素原子を6~20個有し得る。典型的には、アルキル（またはアルキレン）基は、炭素原子を1~24個有し、炭素原子を10個以下有する基は本開示のいくつかの態様となる。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、概して炭素原子を8個以下有する、鎖がより短いアルキルまたはアルキレン基である。

【0161】

「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体または別の置換基の一部として、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ および $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ によって非限定的に例示されるヘテロアルキルから誘導される二価基を意味する。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子はまた、鎖末端のいずれかまたは両方を占有し得る（例えば、アルキレンオキソ、アルキレンジオキソ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。またさらに、アルキレン連

結基およびヘテロアルキレン連結基については、連結基の式が書かれている方向によって連結基の向きが示唆されてはいない。例えば、式-C(O)OR'-は、-C(O)OR'-および-R'OC(O)-を両方表す。

【 0 1 6 2 】

「アリール」という用語は、別途記述しない限り、単環または、互いに縮合しているかもしくは共有結合している多環（1～3環など）であり得る芳香族炭化水素置換基を意味する。アリールには、フェニル（C₆）、ナフチル（C₁₀）、およびビフェニル（C₁₂）が含まれる。

【 0 1 6 3 】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O、およびSより選択されるヘテロ原子を（複数の環の場合はそれぞれ別個の環において）1～4個含むアリール基（または環）を指し、窒素および硫黄原子は任意で酸化されており、窒素原子は任意で四級化されている。ヘテロアリール基は、炭素またはヘテロ原子を介して分子の残部に結合し得る。アリールおよびヘテロアリール基の非限定的な例には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンゾイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、および6-キノリルが含まれる。上記アリールおよびヘテロアリール環系のそれぞれについての置換基は、下に記載の許容可能な置換基の群より選択される。「アリーレン」および「ヘテロアリーレン」という用語は、それぞれアリールおよびヘテロアリールの二価形態を指す。

【 0 1 6 4 】

さらなる態様では、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1つの炭素原子がO、S、Nより選択されるヘテロ原子によって置き換えられたC₅-C₂₀芳香環を指し、C₁-C₆アルキル、ヒドロキシ、C₁-C₄アルコキシ、メルカプト、C₁-C₄アルキルチオ、アミノ、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、-O(C₆-C₁₂アリール)、-N(C₆-C₁₂アリール)₂、-NH(C₆-C₁₂アリール)、-S(C₆-C₁₂アリール)、ハロゲン、-CF₃、-SO₃H、-COOH、-COO(C₁-C₈アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆アルキルまたはC₆-C₁₂アリール)、-CN、-NO₃、-C(O)(C₁-C₈アルキル)、-C(O)(C₆-C₁₂アリール)、-N(C₁-C₆アルキルまたはH)C(O)(C₁-C₆アルキルまたはH)、-C(O)N(C₁-C₆アルキルまたはH)₂からなる群より選択される少なくとも1つの置換基によって置換されていてもよい。

【 0 1 6 5 】

例示的なヘテロアリールには、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、イミダゾリル、インドリル、インドリノリル、およびイミダゾピリダジニルが非限定的に含まれる。

【 0 1 6 6 】

さらなる態様では、「アリール」という用語は、C₁-C₆アルキル、ヒドロキシ、C₁-C₄アルコキシ、メルカプト、C₁-C₄アルキルチオ、アミノ、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、-O(C₆-C₁₂アリール)、-N(C₆-C₁₂アリール)₂、-NH(C₆-C₁₂アリール)、-S(C₆-C₁₂アリール)、ハロゲン、-CF₃、-SO₃H、-COOH、-COO(C₁-C₈アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆アルキルまたはC₆-C₁₂アリール)、-CN、-NO₃、-C(O)(C₁-C₈アルキル)、-C(O)(C₆-C₁₂アリール)、-N(C₁-C₆アルキルまたはH)C(O)(C₁-C₆アルキルまたはH)、-C(O)N(C₁-C₆アルキルまたはH)₂からなる群より選択される少なくとも1つの置換基によって置換されていてもよいC₆-C₁₄アリールも指し得る。

【 0 1 6 7 】

簡潔には、他の用語と組み合わせて用いられた場合の「アリール」という用語（例えば

、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル)には、上に規定したアリールおよびヘテロアリール環が両方含まれる。よって、「アリールアルキル」および「ヘテロアリールアルキル」という用語は、アリールまたはヘテロアリール基がアルキル基に結合している基(例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチル、フリルメチルなど)を含むことを意味し、炭素原子(例えば、メチレン基)が例えば酸素原子で置き換えられたアルキル基(例えば、フェノキシメチル、2-ピリジルオキシメチル、3-(1-ナフチルオキシ)プロピルなど)を含む。しかしながら、本明細書において用いる場合の「ハロアリール」という用語は、1つまたは複数のハロゲンで置換されたアリールのみをカバーすることを意味する。

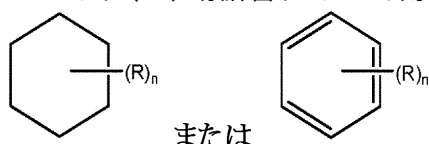
【0168】

10

ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールが具体的な数の構成員(例えば、「3~7員」)を含む場合、「構成員」という用語は、炭素またはヘテロ原子を指す。

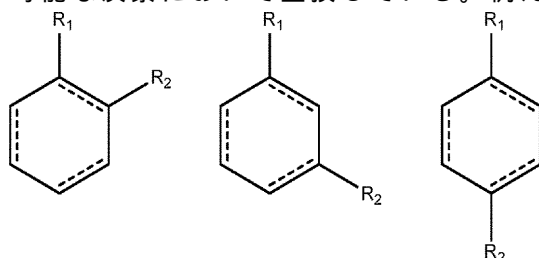
【0169】

さらに、本明細書において用いられる場合、式：



によって概略的に表される構造は、環構造、非限定的には例えば、置換基R基を含む飽和環構造、部分飽和環構造、および不飽和環構造を含む、3-炭素、4-炭素、5-炭素、6-炭素、7-炭素などの脂肪族および/または芳香族環状化合物を指し、R基は、存在していても存在していなくてもよく、存在する場合の1つまたは複数のR基はそれぞれ、環構造の1つまたは複数の利用可能な炭素原子において置換し得る。R基の有無およびR基の数は、0から置換に利用可能な環上の炭素原子の数までの範囲の値を一般に有する整数である変数「n」の値によって決まる。R基が複数の場合の各R基は、別のR基よりもむしろ環構造の利用可能な炭素において置換している。例えば、nが0~2である上の構造は

20



30

などを非限定的に含む化合物群を含むであろう。

【0170】

環式環構造中の結合を表す破線は、当該結合が環に存在するかまたは存在しないかのいずれかであり得ることを示す。つまり、環式環構造中の結合を表す破線は、環構造が飽和環構造、部分飽和環構造、および不飽和環構造からなる群より選択されることを示す。

【0171】

40

記号



は、ある部分が分子の残部に結合する点を表す。

【0172】

芳香環または複素環式芳香環の指定原子が「存在しない」と規定されている場合は、当該指定原子は直接結合によって置き換えられる。

【0173】

上の用語(例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「シクロアルキル、および「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「ホスホネート」、および「スルホネート」やそれらの二価誘導体)のそれぞれは、示された基の置換形態および

50

非置換形態を両方含むことを意味する。各タイプの基についての任意の置換基を下に提供する。

【0174】

(アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクロアルケニルとしばしば呼ばれる基を含む)アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルの一価および二価誘導体基のための置換基は、 $0 \sim (2m'+1)$ という範囲の数の、
 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ より非限定的に選択される様々な基のうちの1つまたは複数であり得、 m' は、そのような基における炭素原子の総数である。 R' 、 R'' 、 R''' および R'''' は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール(例えば、1~3個のハロゲンで置換されたアリール)、置換もしくは非置換アルキル、アルコキシまたはチオアルコキシ基、またはアリールアルキル基を指してもよい。本明細書において用いられる場合、
「アルコキシ」基は、二価の酸素を介して分子の残部に結合しているアルキルである。本開示の化合物が複数のR基を含む場合の各R基は、例えば各 R' 、 R'' 、 R''' および R'''' 基が複数存在する場合にこれらの基が選択されるのと同様に、独立して選択される。 R' および R'' が同一の窒素原子に結合している場合は、それらは窒素原子と合わせて4、5、6、または7員環を形成し得る。例えば、 $-NR'R''$ は、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを非限定的に含むことを意味する。置換基についての上記の説明から、当業者であれば「アルキル」という用語は、ハロアルキル(例えば、 $-CF_3$ および $-CH_2CF_3$)およびアシル(例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ など)などの水素基以外の基に結合した炭素原子を含む基を含むことを意味すると理解するであろう。

【0175】

上のアルキル基について記載した置換基と同様に、アリールおよびヘテロアリール基(またそれらの二価誘導体)についての例示的な置換基は色々あり、例えば、ゼロから芳香環系上の余った原子価(open valences)の総数までの範囲の数の、ハロゲン、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、フルオロ(C_1-C_4)アルコキシ、ならびにフルオロ(C_1-C_4)アルキルより選択され、 R' 、 R'' 、 R''' および R'''' は独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから選択されてもよい。本開示の化合物が複数のR基を含む場合の各R基は、例えば各 R' 、 R'' 、 R''' および R'''' 基が複数存在する場合にこれらの基が選択されるのと同様に、独立して選択される。

【0176】

アリール環またはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基のうちの2つは、任意で式 $-T-C(O)-(CRR')_q-U$ の環を形成してもよく、ここで、TおよびUは独立して、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'$ または単結合であり、 q は0~3の整数である。あるいは、アリール環またはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基のうちの2つは、任意で式 $-A-(CH_2)_r-B-$ の置換基で置き換えられてもよく、ここで、AおよびBは独立して、 $-CRR'$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ 、または単結合であり、 r は1~4の整数である。

【0177】

このように形成された新しい環の単結合のうちの1つは、任意で二重結合に置き換えられてもよい。あるいは、アリール環またはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基のうちの2つは、任意で式 $-(CRR')_s-X'-(C'R''')_d-$ の置換基で置き換えられてもよく、ここで、

10

20

30

40

50

sおよびdは独立して0～3の整数であり、X'は、-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、または-S(O)₂NR'-である。置換基R、R'、R''およびR'''は独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールより選択されてもよい。

【0178】

本明細書において用いられる場合、「アシル」という用語は、カルボキシル基の-OHが別の置換基で置き換えられた有機酸基を指し、一般式RC(=O)-を有し、式中、Rは、本明細書において規定するようなアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環式、複素環式、または芳香族複素環式基である。それゆえ、「アシル」という用語には、具体的には、2-(フラン-2-イル)アセチル-および2-フェニルアセチル基などのアリールアシル基が含まれる。アシル基の具体例には、アセチルおよびベンゾイルが含まれる。アシル基は、アミド、-RC(=O)NR'、エステル、-RC(=O)OR'、ケトン、-RC(=O)R'、およびアルデヒド、RC(=O)Hを含むことも意図している。

【0179】

「アルコキシル」または「アルコキシ」という用語は、本明細書においては互換的に用いられ、酸素原子を介して親分子部分に結合している飽和（すなわち、アルキル-O-）基または不飽和（すなわち、アルケニル-O-およびアルキニル-O-）基を指し、「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」という用語は、前記の通りであり、例えば、メトキシル、エトキシル、プロポキシル、イソプロポキシル、n-ブトキシル、sec-ブトキシル、tert-ブトキシル、およびn-ペントキシル、ネオペントキシル、n-ヘキソキシルなどを含むC₁₋₂₀以内の直鎖状、分岐、または環状の飽和または不飽和オキシ-炭化水素鎖を含み得る。

【0180】

本明細書において用いる場合の「アルコシアルキル」という用語は、アルキル-O-アルキルエーテル、例えば、メトキシエチルまたはエトキシメチル基を指す。

【0181】

「アリールオキシシル」は、置換アリールを含む、アリール基が前記の通りであるアリール-O-基を指す。本明細書において用いる場合の「アリールオキシシル」という用語は、フェニルオキシシルまたはヘキシルオキシシル、およびアルキル、置換アルキル、ハロ、もしくはアルコキシル置換フェニルオキシシルまたはヘキシルオキシシルを指し得る。

【0182】

「アラルキル」は、アリールおよびアルキルが前記の通りであるアリール-アルキル-基を指し、置換アリールおよび置換アルキルを含む。例示的なアラルキル基には、ベンジル、フェニルエチル、およびナフチルメチルが含まれる。

【0183】

「アラルキルオキシシル」は、アラルキル基が前記の通りであるアラルキル-O-基を指す。例示的なアラルキルオキシシル基は、ベンジルオキシシルすなわちC₆H₅-CH₂-O-である。アラルキルオキシシル基は置換されていてもよい。

【0184】

「アルコキシカルボニル」は、アルキル-O-C(=O)-基を指す。例示的なアルコキシカルボニル基には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、およびtert-ブチルオキシカルボニルが含まれる。

【0185】

「アリールオキシカルボニル」は、アリール-O-C(=O)-基を指す。例示的なアリールオキシカルボニル基には、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルが含まれる。

【0186】

「アラルコキシカルボニル」は、アラルキル-O-C(=O)-基を指す。例示的なアラルコキシカルボニル基は、ベンジルオキシカルボニルである。

【0187】

「カルバモイル」は、式 $-C(=O)NH_2$ のアミド基を指す。「アルキルカルバモイル」は、 $R'RN-C(=O)-$ 基を指し、RおよびR'のうち一方は水素であり、RおよびR'のうち他方は、前記のようなアルキルおよび/または置換アルキルである。「ジアルキルカルバモイル」は、 $R'RN-C(=O)-$ 基を指し、RおよびR'のそれぞれは独立して、前記のようなアルキルおよび/または置換アルキルである。

【0188】

本明細書において用いられる場合のカルボニルジオキシルという用語は、式 $-O-C(=O)-O$ Rのカーボネート基を指す。

【0189】

「アシルオキシ」は、アシルが前記の通りであるアシル-O-基を指す。

10

【0190】

「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ 基を指し、有機ラジカルによる1つまたは複数の水素ラジカルの置き換えによってアンモニアから誘導される当技術分野で公知の窒素含有基も指す。例えば、「アシルアミノ」および「アルキルアミノ」という用語は、それぞれ、アシル置換基およびアルキル置換基を有する具体的なN-置換有機ラジカルを指す。

【0191】

本明細書において用いる場合の「アミノアルキル」は、アルキレンリンカーに共有結合したアミノ基を指す。より詳細には、本明細書において用いる場合のアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、およびトリアルキルアミノという用語は、それぞれ、窒素原子を介して親分子部分に結合している前記で規定したような1、2、または3個のアルキル基を指す。アルキルアミノという用語は、R'が前記で規定したようなアルキル基である構造 $-NHR'$ を有する基を指すが、ジアルキルアミノという用語は、R'およびR''がそれぞれ独立してアルキル基からなる群より選択される、構造 $-NR'R''$ を有する基を指す。トリアルキルアミノという用語は、R'、R''、およびR'''がそれぞれ独立してアルキル基からなる群より選択される、構造 $-NR'R''R'''$ を有する基を指す。さらに、R'、R''、および/またはR'''は一緒になって、任意で $-(CH_2)_k-$ であってもよく、ここでkは2~6の整数である。例には、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジエチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノ、イソプロピルアミノ、ピペリジノ、トリメチルアミノ、およびプロピルアミノが非限定的に含まれる。

20

【0192】

アミノ基は $-NR'R''$ であり、R'およびR''は典型的には、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールより選択される。

30

【0193】

アルキルチオエーテルおよびチオアルコキシルという用語は、硫黄原子を介して親分子部分に結合している飽和（すなわち、アルキル-S-）または不飽和（すなわち、アルケニル-S- およびアルキニル-S-）基を指す。チオアルコキシル部分の例には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオなどが非限定的に含まれる。

40

【0194】

「アシルアミノ」は、アシルが前記の通りであるアシル-NH-基を指す。「アロイルアミノ」は、アロイルが前記の通りであるアロイル-NH-基を指す。

【0195】

「カルボニル」という用語は、 $-C(=O)-$ 基を指し、一般式 $R-C(=O)H$ で表されるアルデヒド基を含み得る。

【0196】

「カルボキシル」という用語は、 $-COOH$ 基を指す。当該基は、本明細書においては「カルボン酸」部分とも呼ばれる。

【0197】

50

本明細書において用いられる場合の「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨード基を指す。さらに、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、「ハロ(C₁-C₄)アルキル」という用語は、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-プロモプロピルなどを非限定的に含むことを意味する。

【0198】

「ヒドロキシル」という用語は、-OH基を指す。

【0199】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、-OH基で置換されたアルキル基を指す。

【0200】

「メルカプト」という用語は、-SH基を指す。

【0201】

本明細書において用いる場合の「オキシ」という用語は、炭素原子にまたは別の元素に二重結合している酸素原子を意味する。

【0202】

「ニトロ」という用語は、-NO₂基を指す。

【0203】

「チオ」という用語は、炭素原子または酸素原子が硫黄原子によって置き換えられている、本明細書における前記の化合物を指す。

【0204】

「サルフェート」という用語は、-SO₄基を指す。

【0205】

本明細書において用いる場合のチオヒドロキシルまたはチオールという用語は、式-SHの基を指す。

【0206】

より詳細には、「スルフィド」という用語は、式-SRの基を有する化合物を指す。

【0207】

「スルホン」という用語は、スルホニル基-S(O₂)Rを有する化合物を指す。

【0208】

「スルホキシド」という用語は、スルフィニル基-S(O)Rを有する化合物を指す。

【0209】

ウレイドという用語は、式-NH-CO-NH₂の尿素基を指す。

【0210】

明細書および特許請求の範囲全体にわたって、所与の化学式または名称は、すべての互変異性体、同族体、ならびに光学および立体異性体や、そのような異性体および混合物が存在する場合にはラセミ混合物を包含することとする。

【0211】

本開示の特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心もしくはキラル中心）または二重結合を保有してもよく；絶対立体化学の点から(R)-もしくは(S)-としてまたはアミノ酸についてはD-もしくはL-として規定され得るエナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、立体異性体形態、および個々の異性体が、本開示の範囲内に包含される。本開示の化合物は、合成するおよび/または単離するには不安定すぎるのが当技術分野で公知のものは含まない。本開示は、ラセミ型、非ラセミ型、および光学的に純粋な形態の化合物を含むことを意味する。光学的に活性な(R)-および(S)-、またはD-およびL-異性体は、キラルシントンのまたはキラル試薬を用いて調製されるか、または従来の技術を用いて分割されてもよい。本明細書に記載する化合物がオレフィン結合または他の幾何学的非対称中心を含有する場合は、別途特定しない限り、当該化合物はEおよびZ幾何異性体を両方含むことが意図される。

【0212】

別途記述しない限り、本明細書において図示する構造は、構造のすべての立体化学的形

10

20

30

40

50

態、すなわち、各不斉中心毎のRおよびS立体配置を含むことも意味する。それゆえ、本化合物の単一立体化学異性体ならびにエナンチオマーおよびジアステレオマー混合物は、本開示の範囲内である。

【0213】

本開示の特定の化合物は互変異性体の形態で存在してもよく、当該化合物のすべてのそのような互変異性体形態が本開示の範囲内であることは当業者には明らかである。本明細書において用いる場合の「互変異性体」という用語は、平衡状態で存在し、一つの異性体形態から別の異性体形態に容易に変換される2つ以上の構造異性体のうちの1つを指す。

【0214】

別途記述しない限り、本明細書において図示する構造は、1つまたは複数の同位体富化された原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置き換え、または ^{13}C -または ^{14}C -富化炭素による炭素の置き換えがある本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

【0215】

本開示の化合物はまた、そのような化合物を構成する1つまたは複数の原子について天然にはない割合の原子同位体を含有してもよい。例えば、当該化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)または炭素-14(^{14}C)などの放射性同位体で放射性標識されてもよい。放射性であるか否かに関わらず、本開示の化合物のすべての同位体バリエーションが本開示の範囲内に包含される。

【0216】

本開示の化合物は、塩として存在してもよい。本開示は、そのような塩を含む。適用可能な塩形態の例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩(例えば、(+)-酒石酸塩、(-)-酒石酸塩またはラセミ混合物を含むこれらの混合物)、コハク酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸などのアミノ酸との塩が含まれる。これらの塩は、当業者には公知の方法により調製され得る。ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、もしくはマグネシウム塩などの塩基付加塩、または類似の塩も含まれる。本開示の化合物が比較的塩基性の官能基を含む場合は、酸付加塩は、そのような化合物の中性形態を未希釈または適切な不活性溶媒中で十分な量の所望の酸と接触させることによって、またはイオン交換によって取得され得る。許容可能な酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸一水素、リン酸、リン酸一水素、リン酸二水素、硫酸、硫酸一水素、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などのような無機酸から誘導されるものや、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような有機酸から誘導される塩が含まれる。アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、グルクロン酸またはガラクトン酸などのような有機酸の塩も含まれる。本開示の特定の具体的な化合物は、当該化合物が塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換されることを可能にする塩基性および酸性の官能基を両方含有する。

【0217】

化合物の中性形態は、従来の様式で、塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を単離することによって再生されてもよい。化合物の親形態は、極性溶媒での溶解性などの特定の物理的性質において様々な塩形態とは異なる。

【0218】

本開示の特定の化合物は、非溶媒和形態や、水和形態を含む溶媒和形態で存在し得る。概して、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であり、本開示の範囲内に包含される。本開示の特定の化合物は、複数の結晶または非結晶形態で存在し得る。概して、すべての物理的形態は、本開示によって企図される使用のためには等価であり、本開示の範囲内にあることが意図される。

【0219】

塩形態に加えて、本開示は、プロドラッグ形態にある化合物を提供する。本明細書にお

10

20

30

40

50

いて記載される化合物のプロドラッグは、生理的条件下で容易に化学変化を受けて本開示の化合物を提供する化合物である。さらに、プロドラッグは、エキスビオ環境における化学的または生化学的方法によって本開示の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬を備えた経皮パッチリザーバーに入れられると、ゆっくりと本開示の化合物に変換され得る。

【0220】

長年にわたる特許法の慣例に従い、「ある/1つの(a)」、「ある/1つの(an)」、および「その/1つの(the)」という用語は、特許請求の範囲を含めて本出願において用いられた場合は「1つまたは複数」を指す。よって、例えば、「対象(a subject)」への言及は、文脈上反対のことが明らか(例えば、複数の対象)でない場合は複数の対象などを含む。

10

【0221】

本明細書および特許請求の範囲全体にわたって、文脈上別の意味に解す場合を除き「含む(comprise)」、「含む(comprises)」、および「含んでいる(comprising)」という用語は、非排他的な意味で用いられる。同様に、「含む(include)」という用語およびその文法上の変形は、リスト内の項目の記述が、列挙された項目に対して置換されていても追加されていてもよい他の同様の項目の除外にならないように、非限定的であることを意図している。

【0222】

本明細書および添付の特許請求の範囲の目的には、別途明記しない限り、量、大きさ、寸法、割合、形状、配合、パラメータ、パーセンテージ、分量、特性、ならびに明細書および特許請求の範囲において用いられる他の数値を表すすべての数は、「約」という用語が値、量または範囲と共に明示的に現れていなくても「約」という用語によってすべての事例において修飾されていると理解される。したがって、反対のことが明示されていない限り、次の明細書および添付の特許請求の範囲に記した数値のパラメータは厳密ではない、である必要はないが、公差、換算係数、四捨五入、測定誤差など、および本開示の主題によって取得しようとする所望の性質によって当業者には公知である他の要因を反映して所望によりおおよそ、および/またはより大きくもしくはより小さくてもよい。例えば、値に言及する場合は「約」という用語は、特定した量からの、いくつかの態様では $\pm 100\%$ 、いくつかの態様では $\pm 50\%$ 、いくつかの態様では $\pm 20\%$ 、いくつかの態様では $\pm 10\%$ 、いくつかの態様では $\pm 5\%$ 、いくつかの態様では $\pm 1\%$ 、いくつかの態様では $\pm 0.5\%$ 、いくつかの態様では $\pm 0.1\%$ の変動を、そのような変動が開示した方法を実施するためまたは開示した組成物を採用するためには適切であるので、包含することを意味し得る。

20

30

【0223】

さらに、「約」という用語は、1つまたは複数の数または数値範囲に関連して用いられた場合は、範囲内のすべての数を含むすべてのそのような数に言及すると理解されるべきであり、記した数値を上回っておよび下回って境界を広げることによってその範囲を変更する。端点による数値範囲の記述には、その範囲内に入るすべての数、例えば、その分数を含む整数(whole integer)(例えば、1~5という記述は、1、2、3、4、および5や、その分数、例えば、1.5、2.25、3.75、4.1などを含む)、およびその範囲内のあらゆる範囲が含まれる。

40

【実施例】

【0224】

以下の実施例は、本開示の主題の代表的な態様を実施するために当業者に指針を提供するために含まれている。本開示および当技術分野における一般的な水準に照らして、当業者であれば、以下の実施例は例示のみを意図していること、ならびに本開示の主題の範囲から逸脱することなく多数の変更、修飾、および改変を採用し得ることを認識し得る。以下の合成の記載および具体的な例は、説明の目的を意図するのみであり、別の方法によって本開示の化合物を作製することを何ら制限するものではないと解釈される。

【0225】

50

実施例1

方法

一般的手順：市販のHPLCグレードのメタノール、触媒および試薬グレードの材料を入手したまま用いた。シリカゲル60 F254コーティングアルミニウムシート(Merck)にTLCを実施し、硫酸(10%)中の $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1%)および $\text{H}_3\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4$ (2%)の溶液によってスポットを検出した。Isolera One HPFCシステム(Biotage, Inc.)を用いてシリカゲル60(0.040~0.063mm、Fluka)に、またはBiotage(登録商標)KP-C18-HSもしくはKP-Sil(登録商標)SN APカートリッジにフラッシュクロマトグラフィーを実施した。すべての化学物質はSigma-Aldrichから購入し、さらなる精製をせずに用いた。 ^1H NMRスペクトルは400.1MHz、500.1MHzまたは600.1MHzで、 ^{13}C NMRスペクトルは100.8MHz、125.7MHzまたは150.9MHzで測定した。 ^1H NMRスペクトルの標準化のために、TMSの内部シグナル(0.0、 CDCl_3)または溶媒の残留シグナル(CDCl_3 については7.26、 CD_3COCD_3 については2.05、および CD_3OD については3.31)を用いた。 ^{13}C スペクトルの場合には、溶媒の残留シグナル(CDCl_3 については77.00、 CD_3COCD_3 については29.84および206.26、 CD_3OD については49.00)を用いた。化学シフトはスケールで与えられ、結合定数JはHzで与えられる。ESI質量スペクトルは、ESiマルチモードイオン源を備え、MassLynxソフトウェアによって制御されたZQマイクロマス質量分析計(Waters)を用いて記録した。あるいは、低分解能ESI質量スペクトルは、四重極直交加速飛行時間型タンデム質量分析計(Q-ToF micro、Waters)を用い、高分解能ESI質量スペクトルは、リニアイオントラップMSおよびOrbitrap質量分析器(LTQ Orbitrap XL、Thermo Fisher Scientific)を組み合わせたハイブリッドFT質量分析計を用いて記録した。条件は、ESI Orbitrap源における好適なイオン化に最適化させた(窒素のシースガス(sheath gas)流量35a.u.、補助ガス流量10a.u.、ソース電圧4.3kV、キャピラリー電圧40V、キャピラリー温度275℃、チューブレンズ電圧155V)。試料をメタノールに溶解し直接注入により適用した。旋光度は、Autopol IV装置(Rudolph Research Analytical)を用いて CHCl_3 またはDMF中で測定した。IRスペクトルは、 CHCl_3 またはKBr中で測定した。

【0226】

マウス有効性試験。すべてのマウス有効性試験は、Johns Hopkins UniversityのAnimal Care and Use Committeeによって承認されたプロトコル#M013M69に従って行った。25~30gの間の雌無胸腺(RH-Foxn1nuマウス)マウスを取得し(Harlan Sprague Dawley Inc、インディアナ州インディアナポリス)、食料および水を自由摂取させて12時間の明暗サイクルに維持した。U87ヒト神経腫細胞を各マウスの側腹部の4個所にs.c.注射した(100mlのPBS中 5×10^6 細胞)。腫瘍が約200mm³の平均体積まで成長したら、マウスをビヒクル(HE PES緩衝食塩水、i.p.)またはDON(1; 0.8mg/kg、i.p.)のいずれかに無作為に分けた。一方のコホートでは、マウスに単回用量の適切な溶液を投与し、この2時間後に以前に記載されているように(Le et al., 2012)腫瘍におけるグルタミンレベルを定量した。端的には、腫瘍を採取し、急速冷凍(snap frozen)し、液体 N_2 中でホモジナイズし、次いでメタノールおよびDI水を用いて代謝産物の抽出に供した。Agilent1290 HPLCを備えたAgilent 520四重極飛行時間型(Q-TOF)質量分析計を用い、かつAgilent Mass HunterおよびAgilent Qualitative and Quantitative Analysis Softwareパッケージを用いて定量を実施した。相対強度として図示されるグルタミン含有量を個々の腫瘍について群毎に平均し(n=3~4/群)、片側t検定によって分析した。2つ目のコホートでは有効性実験を行った。マウスに1日1回6日間注射し；処置の開始後2、4および6日目に腫瘍の体積をデジタル測径器を用いて測定し、式：[体積=(最大腫瘍寸法)×(最小腫瘍寸法)²×0.52]に従って計算した。個々の腫瘍(n=8~10/群)をその処理前の体積に対してノーマライズし、平均し、二元配置反復測定分散分析(ANOVA)の反復測定によって分析した。有意であれば、Bonferroni post hoc試験をその後に適用した。有意性は、p<.05と規定した。

【0227】

インビトロ安定性試験：ほとんどのプロドラッグの原液は、インビトロ試験をするためにDMSO中の10mM溶液として調製した。

【0228】

プロドラッグの化学的安定性は、模擬胃液(SGF; pH1.2)およびリン酸緩衝生理食塩水(PBS; pH7.4)を用いて評価した。簡潔には、プロドラッグをそれぞれの溶液に添加し(10 μM)、37 °Cで1時間インキュベートした。所定の時点(0、30および60分)で、100 μLの分量を取り出し、100 μLの水で希釈した。プロドラッグの消失は、下に記載する開発した液体クロマトグラフィーおよびタンデム質量分析(LC/MS/MS)法を用いてモニタリングした。

【0229】

代謝安定性については、血漿(イヌ、ヒト、サル、マウスおよびブタおよびヒト)を用いた。安定性については、プロドラッグ(10 μM)を各マトリクスに添加し、37 °Cのオービタルシェーカーにおいてインキュベートした。所定の時間(0、30および60分)に、混合物の100 μLの分量を3回取り出し、内部標準(ロサルタン0.5 μM)を添加した氷冷アセトニトリルを3倍の容量で加えて反応をクエンチした。試料を30秒間ボルテックスし、12000gで10分間遠心分離した。50 μLの水で希釈した50 μLの上清を、テフロンキャップで密閉した250 μLのポリプロピレンバイアルに移した。プロドラッグの消失は、下に記載するように液体クロマトグラフィーおよびタンデム質量分析(LC/MS/MS)法を用いて経時的にモニタリングした。

【0230】

LC/MS/MSについては、Agilent C18(100x 2.1mm id)UPLCカラム上でAccelaオープンオートサンプラーに接続したThermo Scientific Accela UPLCシステムでプロドラッグを分離した。オートサンプラーを温度制御し、10 °Cで作動させた。クロマトグラフィー分離に用いた移動相は、0.1%ギ酸を含有するアセトニトリル/水からなり、勾配溶出を用いて0.5 mL/分の流速で4.5分間流した。カラム溶出液は、陽イオン化モードに設定したエレクトロスプレーイオン化を備えたTSQ Vantage三重四重極質量分析検出器を用いてモニタリングした。試料は、加熱した噴霧プローブ(nebulized probe)(350 °C)を通じてイオン化源に導入した。

【0231】

残存する化合物の定量のために、プロドラッグの消失は、ISに対する分析物のピーク面積の比から測定した。残存率(%)は、次の様式で算出した：

$$\frac{\text{60分での平均応答}^*}{\text{0分での平均応答}} \times 100$$

式中、応答 = [(分析物の面積)/(内部標準の面積)]

* 平均応答は、各時点での2つの試料の平均である。

【0232】

マウスにおける薬物動態試験。マウスにおけるすべての薬物動態試験は、Johns Hopkins UniversityのAnimal Care and Use Committeeによって承認されたプロトコル(#MO13M113)に従って行った。25 ~ 30gの間のC57BL/6マウスをHarlanから取得し、食料および水を自由摂取させて12時間の明暗サイクルに維持した。DONおよびそのプロドラッグ5cの脳および血漿薬物動態を評価するために、8 ~ 12週齢のC57BL/6にDON(1; 0.8mg/kg、リン酸緩衝食塩水中でp.o.)およびそのプロドラッグ5c(DON(1)の0.8mg/kg当量にて、5%EtOHおよび5%Tween-80とのリン酸緩衝食塩水中でp.o.)を投与した。薬物投与の10、30および90分後にペントバルビタール注射によってマウスを屠殺し、心臓穿刺により採血し、氷冷EDTAコーティングBDマイクロティナに入れた。血液試料を2,000gで15分間回転させ、血漿を取り出し、-80 °Cで保存した。採血に続いて脳組織を採取し、直ちに液体窒素中で急速冷凍し、LC/MS分析まで-80 °Cで保存した。

【0233】

非ヒト霊長類における薬物動態試験。すべてのサルの試験は、Johns Hopkins UniversityのAnimal Care and Use Committeeによって承認されたプロトコル(#PR15M298)に従って行った。2匹の雌ピグテールサル(およそ3.5kg、ドラックナイーブではない)をソーシャル・インタラクション・ラック(social interaction rack)のステンレススチールケージ(

それぞれ幅32.5"x奥行き28"x高さ32"のケージを4つ含む)に隣り合わせに収容し、USDA Animal Welfare Act(9 CFR, Parts 1, 2および3)に準拠して64~84 °Fの温度、30~70%の湿度を維持し、14時間と10時間の明/暗サイクルを繰り返した。食料は、動物の大きさおよび年齢に適切な量で毎日与え、RO精製水は、ケージ内リキシットバルブを通じて自由に与えた。栄養補助剤は月曜日から金曜日まで与えた。薬物投与の前に、ケタミンを筋肉内注射してマカクを被験物質投与の前に鎮静状態にした。血液および脳脊髄液(CSF)試料採取の間中、15mg/kgの開始割合、最初の1時間に20~30mgの追加用量のケタミンで鎮静状態を維持した。その後の時点でケタミンを10~15mg/kg与えた。DON(50mM HEPES緩衝食塩水)および5c(ジアステレオ異性体1)(5%エタノールおよび5%ツイーンを含有する50mM HEPES緩衝食塩水)を1mL/kgの投薬容量で動物に静脈内投与した(1.6mg/kg当量)。CSF試料(50 μ L目標)は、投薬30分後に大槽の経皮穿刺により取得した。末梢静脈の経皮穿刺により、投薬15、30、1、2、4および6時間後に血液試料(1mL)を採取した。試料を血漿用に処理した(4の温度で3,000xgにて10分間遠心分離した)。すべての試料を処理中は氷上での冷却状態に維持した。微小遠心管に試料を採取し、瞬間冷凍(flash frozen)し、LC/MS分析まで-80を維持するように設定した冷凍庫に入れた。

【0234】

DONの生物分析。生物学的マトリクスにおけるDONの分析のための高感度法が以前に公開されている(Alt, et al., 2015)。しかしながら、DONおよびそのプロドラッグの化学的不安定性のために、塩化ダブシルを採用したより穏やかな誘導体化方法が開発され有効性が認められている。簡潔には、少量保持管(low retention tube)においてボルテックスすることによってグルタメート-d5(10 μ M ISTD)を含有する250 μ Lのメタノールで試料(50mg)からDONを抽出した。試料を16,000Xgで5分間遠心分離してタンパク質を沈降させた。上清(200 μ L)を新たな管に移し、45で真空下1時間乾燥させた。各管に、50 μ Lの0.2M重炭酸ナトリウム緩衝液(pH9.0)および100 μ Lの10mM塩化ダブシルのアセトン溶液を加えた。ボルテックスした後、誘導体化するために試料を60で15分間インキュベートした。試料(2 μ L)を注入し、20~95%アセトニトリル+0.1%ギ酸の2.5分勾配でAgilent Eclipse plus C18 RRHD 2.1 X100mmカラムを備えたAgilent 1290で分離し、Agilent 6520 QTOF質量分析計で定量した。DONについて血漿およびCSF中の.005~17.1 μ g/mLの範囲にわたる較正曲線を、1/(名目濃度)の重み付け係数で線形回帰を用いて内部標準に対する分析物のピーク面積比から構築した。0.99を超える相関係数がすべての分析ランで取得された。すべての分析物についての標準物およびQCの逆算濃度の平均予測相対標準偏差は、全体の確度および精度がそれぞれ6.7%および6.6%である80~120%の範囲内にある最低濃度を除いて85~115%の範囲内であった。

【0235】

薬物動態解析。薬物動態解析には平均濃度-時間データを用いた。WinNonlin(登録商標)(バージョン5.3)のノンコンパートメント解析モジュールを用いて薬物動態パラメータを調べた。ピーク血漿中濃度(C_{max})および C_{max} 到達時間(T_{max})が観測値であった。曲線下面積(AUC)は、試料採取の終了(AUC_{last})まで対数線形台形公式により算出した。

【0236】

DONのそのプロドラッグからの放出に関する薬物動態解析の手順：少量保持管においてボルテックスすることによって、グルタメート-d5(10 μ M ISTD)を含有する250 μ Lのメタノールで試料(50 μ L)からDONを抽出する。試料を16,000Xgで5分間遠心分離してタンパク質を沈降させる。上清(200 μ L)を新たな管に移し、真空下45で乾燥させる(およそ1時間)。各管に、50 μ Lの0.2M重炭酸ナトリウム緩衝液(pH9.0)および100 μ L塩化ダブシル原液を加える。ボルテックスした後、誘導体化するために試料を60で15分間インキュベートする。試料(2~10 μ L)を注入し、SB-AQカラムを備えたAgilent 1290で20~95%アセトニトリル+0.1%ギ酸の4分間勾配で分離し、Agilent 6520 QTOF質量分析計で定量する。

【0237】

実施例2

プロドラッグ手法 カルボキシル官能基をマスキング

10

20

30

40

50

1つの態様では、 α -アミノ基が保護されていないDONのアルキルエステルを用いて、カルボキシル官能基のみをマスクすることによってDONプロドラッグを設計した。 α -アミノ官能基が保護されていないDONのアルキルエステルのいくつかは、しかしながら、環化して5員環シッフ塩基を形成することがわかった。観察された環化は、pH依存性であり、pH 5~7では急速であった。通常は環化を防止するかまたは逆行させるであろうさらに低いpHではジアゾ官能基が不安定になった。結果として、環化は実質的には不可逆的であり、N- α -遊離アルキルエステルのいくつかをDONプロドラッグとしては望ましくないものにした(図1A)。

【0238】

実施例3

10

プロドラッグ手法 - アミノ官能基をマスキング

別の態様では、カルボキシル官能基が保護されていないDonのN-保護誘導体を用いてアミノ官能基のみをマスクすることによってDONプロドラッグを設計した。カルボキシル官能基が保護されていないDONのN-保護誘導体(図1Bおよび図1C)もそれほど安定ではなかった。より詳細には、酸性カルボキシル官能基は、ジアゾ基の漸進的な緩やかな分解を引き起こした。特定の塩形態では、カルボン酸アニオンはN- α 保護基を不安定化する。さらに、図1D、図1E、図1F、図1Gおよび図1Hに示されるように、遊離カルボキシル基を有する試験した多くのプロドラッグ(26を除く)は、経口投与された場合にDONと比較してごくわずかな暴露しか示さず、経口利用能のためにはカルボキシル官能基およびアミン官能基を両方誘導体化することの利点をさらに示唆している。

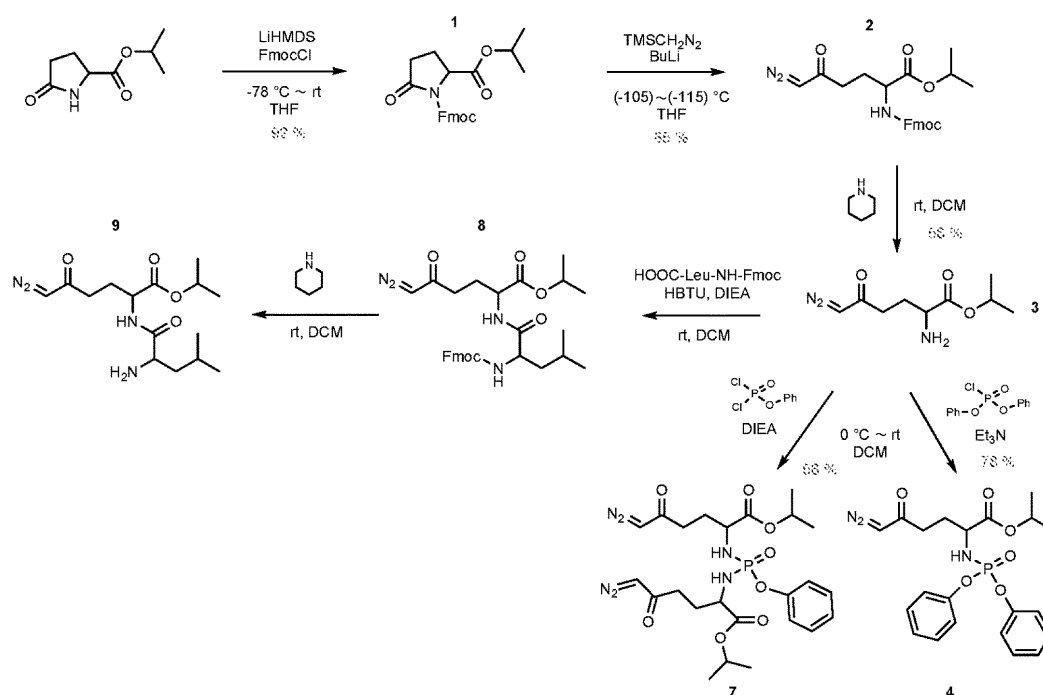
20

【0239】

実施例4

合成

代表的なプロドラッグ化合物の合成のためのスキームを下に示す(スキーム1、スキーム2、スキーム3、スキーム4、スキーム5、スキーム6、スキーム7、およびスキーム8)。
スキーム1.



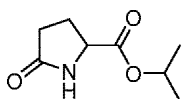
30

40

【0240】

6-ジアゾ-2-((ジフェノキシホスホリル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(4)の合成

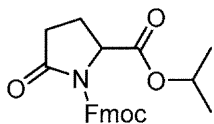
5-オキソプロリン酸1-メチルエチルJAM0256。



この化合物は公知の文献から調製した。 ^1H NMRおよび ^{13}C NMRスペクトルは、公開されたデータと一致していた。

【 0 2 4 1 】

5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-(9H-フルオレン-9-イルメチル)2-(1-メチルエチル)(1)。



スキーム1を参照して、先の化合物JAM0256(US2008/107623 A1) (2.94g、17.16mmol) を無水THF (90mL) にアルゴン下で溶解し、 -78°C まで冷却した。LiHMDSの溶液 (ヘキサン中1M、16.3mL、16.302mmol、0.95当量) を滴下し、溶液を同じ温度で15分間撹拌した。得られた黄色の混合物を -78°C で無水THF (90mL) 中の塩化Fmoc (22.2g、85.8mmol、5当量) の溶液にカニューレを介して移した。反応混合物を -78°C で2時間撹拌した。この期間後、反応を飽和 NH_4Cl (100mL) でクエンチした。次いでそれを酢酸エチル(3×50mL)で抽出し、合わせた有機層を水 (40mL)、ブライン (40mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させた。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル2 : 1) に供して所望の生成物1 (6.2g、92%) を無色の固体として生じた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):

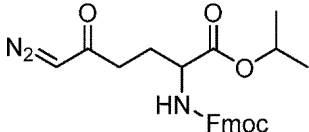
1.23 (3H, d, $J = 6.2$), 1.26 (3H, d, $J = 6.3$), 2.06 – 2.13 (1H, m), 2.34 – 2.45 (1H, m), 2.53 – 2.61 (1H, m), 2.67 – 7.76 (1H, m), 4.31 (1H, t, $J = 7.5$), 4.40 – 4.44 (1H, m), 4.53 – 4.57 (1H, m), 4.65 (1H, dd, $J = 9.4, 2.6$), 5.07 (1H, hept, $J = 6.3$), 7.31 – 7.35 (2H, m), 7.39 – 7.43 (2H, m), 7.71 – 7.78 (4H, m). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3):

21.69, 21.78, 22.01, 31.31, 46.64, 58.99, 69.20, 69.78, 120.06, 120.08, 125.43, 125.57, 127.32 (2C), 127.98 (2C), 141.31, 141.33, 143.39, 143.43, 151.56, 170.58, 172.92. 旋光度: $[\alpha]_D^{22} - 24.1^\circ$ (c 0.332, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3068 w, 3029

m, 2985 m, 2939 w, 2883 vw, 1797 s, 1758 s, sh, 1739 vs, 1724 vs, sh, 1609 vw, 1580 vw, 1479 w, 1463 m, 1452 s, 1421 w, 1386 s, 1377 m, 1305 vs, 1194 m, 1105 s, 1045 m, 1033 m, 621 w, 425 w cm^{-1} . ESI MS: 416 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$). HR ESI MS: calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{NNa}$ 416.14684; found 416.14694

【 0 2 4 2 】

2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(2)。



スキーム1を参照して、トリメチルシリルジアゾメタン溶液 (ジエチルエーテル中2M、6mL、11.93mmol、1.2当量) をアルゴン下で無水THF (55mL) に溶解し、 -98°C まで冷却した。n-ブチルリチウムの溶液 (ヘキサン中2.5M、4.9mL、12.23mmol、1.23当量) を滴下し、溶液を -98°C で30分間撹拌した。得られた混合物を -116°C で無水THF (100mL) 中の先の化合物1 (3.91g、9.94mmol、1当量) の溶液にカニューレを介して移した。反応混合物をゆっくりと -78°C まで温め、次いで飽和 NH_4Cl でクエンチした。次いでそれを酢酸エチル(3×50 mL)で抽出し、合わせた有機層を水 (40mL)、ブライン (40mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾

燥させた。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー（クロロホルム - アセトン20：1）に供して所望の生成物2（3.68g、85％）を黄色がかった固体として生じた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

1.25 – 1.28 (6H, m), 1.95 – 2.04 (1H, m), 2.17 – 2.26 (1H, m), 2.31 – 2.52 (2H, m), 4.22 (1H, t, *J* = 7.1), 4.29 – 4.43 (3H, m), 5.06 (1H, hept, *J* = 6.1), 5.27 (1H, s), 5.59 (1H, d, *J* = 8.2), 7.30 – 7.34 (2H, m), 7.38 – 7.42 (2H, m), 7.59– 7.62 (2H, m), 7.75 – 7.77 (2H, m). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): 21.81, 21.84, 27.69, 36.56, 47.21, 53.67, 67.10, 69.62, 120.08, 120.09, 125.18, 125.21, 127.16 (2C), 127.81 (2C), 141.35, 141.37, 143.75, 143.96, 156.16, 171.50, 193.67. **旋光度**: [α]_D²² + 15.1° (c

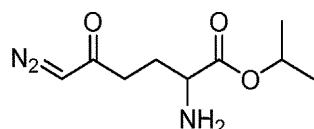
10

0.674, CHCl₃). **IR** (CHCl₃): 3428 m, 3116 w, 3068 w, 2985 m, 2940 w, 2882 w, 2110 vs, 1731 vs, sh, 1719 vs, 1641 s, 1608 w, sh, 1580 vw, 1509 s, 1478 m, 1466 m, 1451 s, 1418 w, sh, 1386 s, sh, 1377 s, 1349 s, 1232 s, 1105 s, 1052 s, 1033 m, 622 w, 539 m, 488 m, 426 w cm⁻¹. **ESI MS**: 458 ([M + Na]⁺). **HR ESI MS**: calcd for C₂₄H₂₅O₅NaN 458.16864; found 458.16873

【 0 2 4 3 】

20

2-アミノ-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(3)。



スキーム1を参照して、先の化合物2（900mg、2.07mmol）をジクロロメタン（10mL）に溶解した。ピペリジン（514 μ L 5.17mmol、2.5当量）を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー（クロロホルム - メタノール30：1）に供して所望の生成物（290mg、66％）を黄色の油として生じた。

30

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃): 1.21 (3H, d, *J* = 1.8), 1.23 (3H, d, *J* = 1.8), 1.52 (2H, bs), 1.74 – 1.85 (1H, m), 2.02 – 2.10 (1H, m), 2.36 – 2.53 (2H, bm), 3.37 (1H, dd, *J* = 8.4, 5.0), 5.00 (1H, hept, *J* = 6.3), 5.27 (1H, s). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): 21.87, 21.89, 29.65, 36.99, 53.94, 68.64, 175.21, 194.25. **旋光度**: [α]_D²² + 6.5° (c 0.444, CHCl₃). **IR**

(CHCl₃): 3390 w, 3323 vw, 3116 w, 2984 s, 2939 m, 2877 w, 2109 vs, 1725 vs, 1640 s, 1467 m, 1454 m, 1439 w, sh, 1388 s, sh, 1376 vs, 1349 s, 1199 s, 1106 vs cm⁻¹. **ESI**

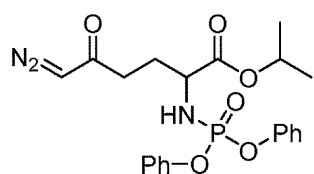
MS: 236 ([M + Na]⁺); **HR ESI MS**: calcd for C₉H₁₅O₃N₃Na 236.1006; found

40

236.1007

【 0 2 4 4 】

6-ジアゾ-2-((ジフェノキシホスホリル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(4)



50

スキーム1を参照して、イソプロピルDON3 (80mg、0.38mmol) を無水ジクロロメタン (4mL) に溶解し、トリエチルアミン (210 μ L、1.5mmol、4当量) を加えた。この溶液を0^oまで冷却し、クロロリン酸ジフェニル (156 μ L、0.75mmol、2当量) を滴下した。反応混合物を0^oで30分間攪拌し、次いで冷却浴を除去した。反応混合物を次いで室温で2時間攪拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム-アセトン30:1) に供して所望の生成物 (131mg、78%) を黄色の固体として生じた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.19 (3H, d, *J* = 1.0), 1.21 (3H, d, *J* = 1.0), 1.84 – 1.93

(1H, m), 2.07 – 2.16 (1H, m), 2.19 – 2.41 (2H, m), 3.79 – 3.84 (1H, m), 4.97 (1H,

hept, *J* = 6.2), 5.07 (1H, s). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): 21.75, 21.81, 29.34, 35.88,

54.29, 69.80, 80.90, 120.32 (2C, d, *J*_{C,P} = 5.0), 120.39 (2C, d, *J*_{C,P} = 4.9), 125.23 (2C,

d, *J*_{C,P} = 1.0), 125.28 (2C, d, *J*_{C,P} = 1.0), 130.00 (2C), 150.68 (d, *J*_{C,P} = 5.8), 150.75 (d,

*J*_{C,P} = 6.2), 171.93 (d, *J*_{C,P} = 5.9), 193.51. **³¹P NMR** (101 MHz, CDCl₃): 0.32

旋光度: [α]_D²² + 15.1^o (c 0.337, CHCl₃). **IR** (CHCl₃): 3383 w, 3115 w, 3101 vw,

3063 vw, 2985 m, 2938 w, 2878 vw, 2110 vs, 1731 s, 1642 s, 1600 m, sh, 1591 m,

1490 s, 1467 w, 1456 m, 1448 vw, sh, 1426 m, 1385 s, sh, 1377 s, 1350 m, 1191 vs,

1163 s, 1071 w, 1026 m, 941 vs, 904 m, 821 w, 690 m, 617 w, 487 m cm⁻¹. **ESI MS**:

468 ([M + Na]⁺). **HR ESI MS**: calcd for C₂₁H₂₄O₆N₃NaP 468.12949; found

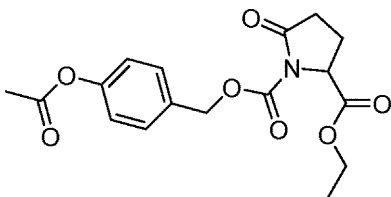
468.12952

【 0 2 4 5 】

2-(((4-アセトキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(6)の合成

5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-[4-(アセチルオキシ)ベンジル]2-エチル(5)

。



0^oまで冷却したホスゲンの溶液 (トルエン中15重量%、10mL、14mmol、2.5当量) にトルエン (6.7mL) 中の4-アセトキシベンジルアルコール (934mg、5.6mmol) の溶液を加えた。

反応混合物を同じ温度で一晩攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、生成物クロロギ酸4-(アセトキシ)ベンジルをTHF (5mL) に溶解し、何ら精製することなく用いた。ピログルタミン酸エチル (800mg、5.1mmol) をアルゴン下で無水THF (13mL) に溶解し、-78^oまで冷却した。

LiHMDSの溶液 (ヘキサン中1M、6.12mL、6.12mmol、1.2当量) を滴下し、溶液を同じ温度で15分間攪拌した。得られた黄色の混合物を-78^oでクロロギ酸4-(アセトキシ)ベンジル (5.6mmol、1当量) の溶液にカニューレを介して移した。反応混合物を-78^oで2時間攪拌した。この期間後、反応を飽和NH₄Cl (100mL) でクエンチした。次いでそれを酢酸エチル(3×50mL)で抽出し、合わせた有機層を水 (40mL)、ブライン (40mL) で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (ヘキサン 酢酸エチル1:1) に供して所望の生成物5 (1.16g、65%) を無色の固体として生じた。

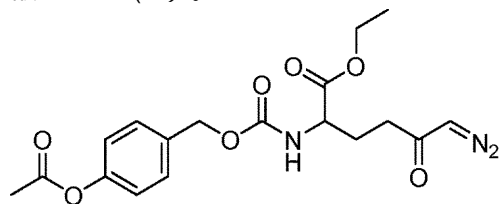
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

1.16 (3H, t, $J = 7.2$), 1.99 – 2.06 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.28 – 2.36 (1H, m), 2.42 – 2.50 (1H, m), 2.55 – 2.64 (1H, m), 4.11 (1H, qd, $J = 7.1, 2.6$), 4.62 (1H, dd, $J = 9.4, 2.7$), 5.16 (1H, d, $J = 12.4$), 4.25 (1H, d, $J = 12.4$), 7.02 – 7.05 (2H, m), 7.35 – 7.39 (2H, m). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): 14.02, 21.08, 21.79, 30.99, 58.74, 61.82, 67.58, 121.75, 129.46, 132.62, 150.70, 150.83, 169.28, 170.97, 172.93.

旋光度: $[\alpha]_D^{22} - 30.7^\circ$ (c 0.298, CHCl₃). **IR** (CHCl₃): 2968 w, 2942 vw, 2876 vw, 1797 s, 1753 vs, 1717 s, sh, 1609 w, 1597 vw, 1510 m, 1476 vw, 1463 w, 1450 w, 1447 w, 1421 w, 1402 w, sh, 1380 m, 1372 m, 1303 s, 1288 s, 1259 m, 1198 vs, 1166 s, 1107 vw, 1045 m, 1019 m, 1012 m, sh, 913 w, 846 w, 596 w, cm⁻¹. **ESI MS**: 372 ([M + Na]⁺). **HR ESI MS**: calcd for C₁₇H₁₉O₇NNa 372.10537; found 372.10541

【 0 2 4 6 】

2-(((4-アセトキシベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(6)。



トリメチルシリルジアゾメタン溶液 (ジエチルエーテル中2M、1.7mL、3.43mmol、1.2当量) をアルゴン下で無水THF (17mL) に溶解し、-98 °Cまで冷却した。n-ブチルリチウムの溶液 (ヘキサン中2.5M、1.4mL、3.52mmol、1.23当量) を滴下し、溶液を-98 °Cで30分間撹拌した。得られた混合物を-116 °Cで無水THF (27mL) 中の先の化合物5 (1.0g、2.86mmol、1当量) の溶液にカニューレを介して移した。反応混合物をゆっくりと-78 °Cまで温め、次いで飽和NH₄Clでクエンチした。次いでそれを酢酸エチル(3×50mL)で抽出し、合わせた有機層を水 (40mL)、ブライン (40mL) で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム - アセトン 20 : 1) に供して所望の生成物6 (460mg、41%) を黄色がかった固体として生じた。

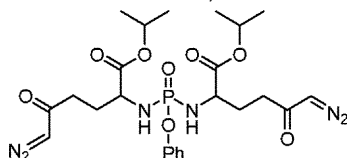
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.25 (3H, t, $J = 7.1$), 1.92 – 2.03 (1H, m), 2.13 – 2.23 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.32 – 2.43 (1H, m), 4.18 (1H, q, $J = 7.1$), 4.29 – 4.34 (1H, m), 5.04 (1H, d, $J = 12.4$), 5.10 (1H, d, $J = 12.1$), 5.22 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.2$), 7.04 – 7.07 (2H, m), 7.34 – 7.37 (2H, m). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): 14.22, 21.19, 27.53, 36.45, 53.62, 61.78, 66.38, 121.78, 129.52, 134.01, 150.59, 156.01, 169.51, 171.90, 193.60. **旋光度**: $[\alpha]_D^{22} + 15.5^\circ$ (c 0.129, CHCl₃).

IR (CHCl₃): 3428 w, 3116 w, 2966 w, 2110 s, 1721 vs, 1742 s, sh, 1641 m, 1609 w, sh, 1595 vw, sh, 1509 s, 1418 vw, 1381 s, sh, 1371 s, 1344 m, 1197 vs, 1166 m, 1106 vw, 1053 m, br, 1019 m, 1012 m, sh, 913 w, 848 w, 595 w, 492 w cm⁻¹. **ESI MS**: 414 ([M + Na]⁺). **HR ESI MS**: calcd for C₁₈H₂₁O₇N₃Na 414.12717; found 414.12713

【 0 2 4 7 】

2,6-ビス[4-(1-⁵-ジアジニリデン)-3-オキソブチル]-9-メチル-7-オキソ-4-フェノキシ-8-オキサ-3,5-ジアザ-4-ホスファデカン-1-酸1-メチルエチル4-オキシド(7)の合成

2,6-ビス[4-(1⁵-ジアジニリデン)-3-オキソブチル]-9-メチル-7-オキソ-4-フェノキシ-8-オキサ-3,5-ジアザ-4-ホスファデカン-1-酸1-メチルエチル4-オキシド(7)。



スキーム1を参照して、イソプロピルDON3 (100mg、0.38mmol) を無水ジクロロメタン (3mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (327 μ L、1.88mmol、4当量) を加えた。この溶液を0 $^{\circ}$ Cまで冷却し、ジクロロリン酸フェニル (31.6 μ L、0.21mmol、0.45当量) を滴下した。反応混合物を0 $^{\circ}$ Cで30分間攪拌し、次いで冷却浴を除去した。反応混合物を次いで室温で2時間攪拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール40:1) に供して所望の生成物 (78mg、66%) を黄色の油として生じた。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): 1.21 – 1.24 (12H, m), 1.81 – 1.93 (2H, m), 2.09 – 2.19 (2H, m),

2.24 – 2.52 (4H, m), 3.61 – 3.70 (2H, m), 3.90 – 3.98 (2H, m), 4.99 (1H, hept, *J* =

6.3) 4.99 (1H, hept, *J* = 6.2), 5.24 (1H, s), 5.33 (1H, s), 7.10 – 7.14 (1H, m), 7.17 –

7.20 (2H, m), 7.28 – 7.31 (2H, m). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 21.81 (4C), 29.26,

29.43, 36.21 (2C), 53.78 (d, *J*_{C,P} = 1.7), 53.97, 69.54, 69.66, 120.43 (d, *J*_{C,P} = 4.8),

124.76, 129.76 (2C), 151.03 (2C, d, *J*_{C,P} = 6.8), 172.47 (d, *J*_{C,P} = 5.5), 172.64 (d, *J*_{C,P}

= 5.2), 194.07 (2C). ³¹P NMR (101 MHz, CDCl₃): 11.08. 旋光度: [α]_D²² +

6.4 $^{\circ}$ (c 0.313, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3099 w, 3303 w, 2104 vs, 1732 s, 1639 s, 1592 w,

1492 m, 1385 sh, m, 1376 s, 1240 sh, m, 1211 s, 1183 sh, m, 1167 m, 1144 m, 1132

sh, m, 1106 s, 1072 w, 1025 w, 1006 m, 923 m, 832 sh, w, 771 w, m, 692 w cm⁻¹.

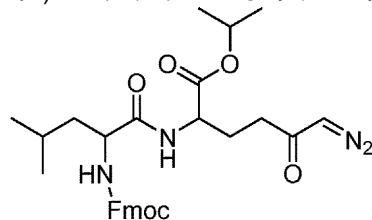
ESI MS: 587 ([M + Na]⁺). HR ESI MS: calcd for C₂₄H₃₃N₆O₈PNa 587.19897; found

587.19899

【 0 2 4 8 】

2-(2-アミノ-4-メチルペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(9)の合成

2-(2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-メチルペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(8)。



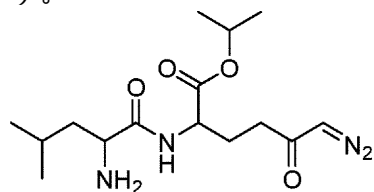
スキーム1を参照して、Fmoc-NH-(L)-Leu-COOH (874mg、2.47mmol、1.1当量) およびHBTU (1023mg、2.70mmol、1.2当量) をドライDCM (15mL) に懸濁させた。DIEA (872mg、1.18mmol、6.75mmol、3当量) 次いでドライDCM (5mL) 中のNH₂-DON-COOiPr (448mg、2.25mmol、1当量) の溶液をシリンジによって加えた。反応混合物を室温で2時間不活性雰囲気下で攪拌した。DCM (20mL) を加え、有機相を飽和NaHCO₃ (40mL)、1M HCl (40mL)、水(2x40mL) および飽和NaCl (40mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。DCMを蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM/EtOAc 4:1、R_f0.27) によって精製し、淡黄色の固体 (949mg) を収率79%で取得した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

0.91 – 0.96 (6H, m), 1.23 – 1.25 (6H, m), 1.51 – 1.73 (3H, m), 1.93 – 2.02 (1H, m),
2.14 – 2.24 (1H, m), 2.26 – 2.44 (2H, m), 4.16 – 4.24 (2H, m), 4.33 – 4.37 (1H, m),
4.39 – 4.44 (1H, m), 4.47 – 4.52 (1H, m), 4.96 – 5.08 (1H, m), 5.18 (1H, s), 5.36 (1H,
d, *J* = 8.2), 6.84 (1H, d, *J* = 7.8), 7.30 (2H, tt, *J* = 7.4, 1.2), 7.37 – 7.42 (2H, m), 7.58
(2H, d, *J* = 7.4), 7.75 (2H, d, *J* = 7.5). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): 21.70, 21.72,
22.04, 22.92, 24.66, 27.04, 36.37, 41.75, 47.14, 52.05, 53.56, 67.08, 69.47, 119.98,
120.01, 125.06, 125.13, 127.10, 127.11, 127.74, 127.75, 141.28 (2C), 143.76, 143.81,
156.14, 170.95, 172.29, 193.80. **旋光度**: [α]_D²² - 6.1° (c 0.472, CHCl₃). **IR**

(CHCl₃): 3304 m, sh, 3067 w, 3018 w, 2105 s, 1730 s, 1704 s, 1659 vs, 1639 sh, m,
1612 sh, w, 1580 sh, w, 1539 s, 1478 m, 1451 m, 1467 m, 1386 sh, s, 1375 s, 1244 s,
1172 sh, m, 1145 m, 1106 s, 834 sh, w, 759 m, 740 s, 621 m, 427 cm⁻¹. **ESI MS**: 571
([M + Na]⁺). **HR ESI MS**: calcd for C₂₄H₃₃O₄N₄Na 571.25271; found 571.25271
【 0 2 4 9 】

2-(2-アミノ-4-メチルペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(9)
)。



先の化合物3と同じ調製方法を用いた。スキーム1を参照して、化合物8 (90mg、0.164mmol)
)、ジクロロメタン (1mL)、ピペリジン (41 μ L、0.41mmol、2.5当量)。シリカゲル上
のクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール20 : 1)。黄色の固体としての生成物 (31mg、66%)。

¹H NMR (400 MHz,

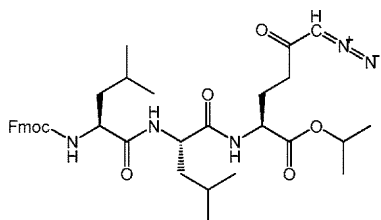
CDCl₃): 0.94 (3H, d, *J* = 6.3), 0.98 (3H, d, *J* = 6.4),
1.25 (3H, d, *J* = 2.8), 1.26 (3H, d, *J* = 2.8), 1.35 –
1.42 (1H, m), 1.76 – 1.79 (2H, m), 1.95 – 2.04 (1H, m), 2.17 – 2.25 (1H, m), 2.33 –
2.49 (2H, m), 3.48 (1H, dd, *J* = 9.7, 4.1), 4.52 (1H, td, *J* = 8.5, 4.7), 5.04 (1H, hept, *J*
= 6.3), 5.35 (1H, s), 7.87 (1H, d, *J* = 8.3). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): 27.59,
28.19, 33.40, 66.39, 80.90, 124.87, 128.33, 128.35, 128.66, 136.10, 140.58, 166.01,
172.75. **旋光度**: [α]_D²² +° (c 0.33, CH₂Cl₂). **IR** (CHCl₃): 3412 w, 3343 w,

2110 vs, 1731 s, 1663 s, 1643 sh, s, 1603 sh, w, 1510 s, 1413 w, 1386 sh, s, 1376 sh,
s, 1370 sh, s, 1349 m, 1145 m, 1105 s cm⁻¹. **ESI MS**: 327 ([M + H]⁺). **HR ESI MS**:
calcd for C₁₅H₂₇O₄N₄Na 327.20268; found 327.20280

【 0 2 5 0 】

L-ロイシル-L-ロイシル-6-(11⁵-ジアジイリデン)-5-オキソ-L-ノルロイシン酸1-メチルエ
チル(11)の合成

N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-L-ロイシル-L-ロイシル-6-(11⁵-ジア
ジニリデン)-5-オキソ-L-ノルロイシン酸1-メチルエチル(10)。



10

20

30

(101 MHz, CDCl₃): 21.82, 21.84, 21.96, 22.22, 22.91, 23.14, 24.83 (2C), 27.22,

36.46, 41.29, 41.39, 47.26, 51.94, 52.12, 53.74, 55.00, 67.22, 69.54, 120.12, 120.14,

125.11, 125.15, 127.22 (2C), 127.88, 127.89, 141.42 (2C), 143.77, 143.89, 156.42,

171.03, 171.81, 172.39, 193.97. 旋光度: $[\alpha]_D^{22} -25.2^\circ$ (c 0.385, CHCl_3). IR

(CHCl₃): 3426 m, 3332 w, sh, 3116 w, 3068 w, 2961 s, 2873 m, 2110 s, 1726 vs,

1672 vs, 1640 sh, m, 1610 sh, w, 1579 sh, w, 1541 m, 1506 vs, 1479 m, 1468 m, 1387

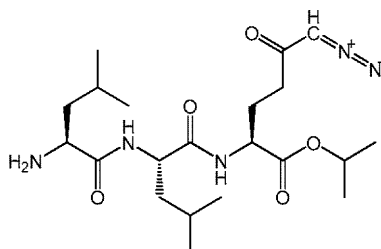
s, 1371 sh, s, 1377 s, 1349 m, 1286 m, 1234 s, 1171 sh, m, 1146 m, 1105 s, 1046 m,

1023 sh, w, 824 w, 585 w, 488 w, sh, 426 w cm^{-1} . **ESI MS:** 684 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$). **HR ESI**

MS: calcd for C₃₆H₄₇O₇N₅Na 684.33677; found 684.33607

【 0 2 5 1 】

L-ロイシル-L-ロイシル-6-(11⁵-ジアジニリデン)-5-オキソ-L-ノルロイシン酸1-メチルエチル(11)。



40

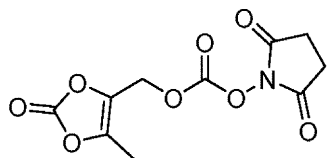
化合物10 (180mg、0.272mmol) をジクロロメタン (4mL) に溶解した。ピペリジン (67 μ L、0.68mmol、2.5当量) を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール、30：1) に供して所望の生成物11 (80mg、67%) を黄色の非晶質固体として生じた。

10

20



40



50

ーエバポレーターによって除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc 5 : 1、 R_f 0.24）によって精製した。淡黄色の液体（1.29g）が収率77%で取得された。カルボノチオ酸S-エチルO-（（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル）メチル）（800mg、3.67mmol、1当量）およびN-ヒドロキシスクシンイミド（844mg、7.33mmol、2当量）をドライDCM（8mL）に懸濁させた。溶液を0℃まで冷却し、過酢酸（836mg（100%）、2.32g（36%）、11.00mmol、3当量、酢酸中36%溶液）を10分間で滴下した。最終混合物を30分間0℃でおよび2時間室温で撹拌した。DCM（20mL）を加え、有機相を水（2x35mL）および飽和NaCl（35mL）で洗浄した。DCMを蒸発させ、生成物12を無色の固体化合物（750mg）として収率76%で取得した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.20 (3H, s),

2.86 (4H, s), 5.05 (2H, s). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 9.67, 25.58, 59.89, 131.61,

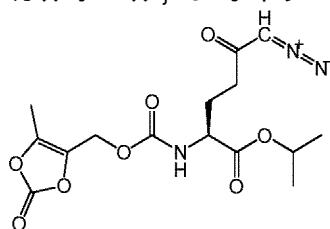
142.20, 151.65, 168.39. **IR** (CHCl_3): 1842 m, 1824 s, 1819 s, 1792 s, 1749 vs, 1431

w, 1386 w, 1309 m, 1195 s, 935 w, 900 w, 811 vw cm^{-1} . **ESI MS**: 294 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR ESI MS: calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_8\text{NNa}$ 294.02204; found 294.02213

【 0 2 5 4 】

6-(1⁵-ジアジニリデン)-N-（（（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル）メトキシ）カルボニル）-5-オキソ-L-ノルロイシン酸1-メチルエチル（13）。



スキーム2を参照して、化合物12（70mg、0.258mmol、1.1当量）を無水ジクロロメタン（2 mL）に溶解した。この溶液を0℃まで冷却し、ジクロロメタン（1mL）中の3（50mg、0.235 mmol）の溶液を滴下した。反応混合物を15分間0℃で撹拌し、冷却浴を除去した。反応混合物を次いで室温で1時間撹拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー（クロロホルム：アセトン、10 : 1）に供して所望の生成物13（7 2mg、83%）を黄色の油として生じた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.24 (3H, d, $J = 3.4$), 1.26 (3H, d, $J = 5.6$),

1.94 – 2.04 (1H, m), 2.13 – 2.24 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.32 – 2.49 (2H, m), 4.23 –

4.28 (1H, m), 4.77 – 4.87 (2H, m), 5.04 (1H, hept, $J = 6.3$), 5.28 (3H, s), 5.66 (1H, d,

$J = 7.9$). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 9.51, 21.82, 21.85, 27.32, 36.33, 53.86, 54.57,

69.79, 133.93, 140.07, 152.31, 155.25, 171.12, 193.50. **旋光度**: $[\alpha]_D^{22}$

+15.1° (c 0.417, CHCl_3). **IR** (CHCl_3): 3424 w, 3012 w, 2984 w, 2935 w, 2111 s,

1836 sh, s, 1821 vs, 1736 sh, vs, 1725 vs, 1641 m, 1603 sh, w, 1509 s, 1391 sh, m,

1383 s, 1366 sh, m, 1105 s cm^{-1} . **ESI MS**: 392 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$). **HR ESI MS**: calcd for

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{N}_3\text{Na}$ 392.10644; found 392.10650

【 0 2 5 5 】

6-(1⁵-ジアジニリデン)-N-（（（1-（（2,2-ジメチルプロパノイル）オキシ）エトキシ）カルボニル）-5-オキソ-L-ノルロイシン酸1-メチルエチル（14a）および（14b）の合成

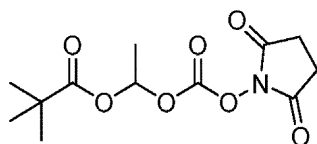
ピバル酸1-（（（（2,5-ジオキソピロリジン-1-イル）オキシ）カルボニル）オキシ）エチル（LT P174）。

10

20

30

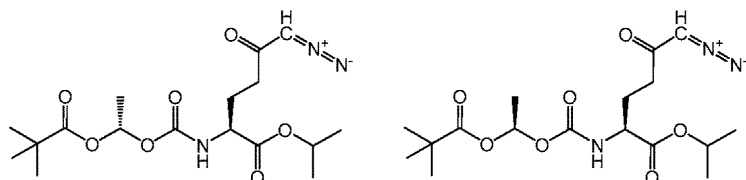
40



この化合物は、文献の手順(WO 2008033572 A1)に従って調製した。

【 0 2 5 6 】

6-(1⁵-ジアジニリデン)-N-({1-[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]エトキシ}カルボニル)-5-オキソ-L-ノルロイシン酸1-メチルエチル(14a)および(14b)。



10

スキーム2を参照して、化合物14aおよび14bは、ジクロロメタン(8mL)およびピバル酸1-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)エチル(297mg、1.032mmol、1.1当量)を用いて13の調製について記載したように3(200mg、0.938mmol)から調製し、続けてシリカゲル上のクロマトグラフィー(クロロホルム：アセトン、20：1)を行い、2つのジアステレオ異性体14a(90mg、 $R_f=0.25$)および14b(50mg、 $R_f=0.2$)が黄色の油(39%)として得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.18 (9H, s), 1.25 (3H, d, $J=3.0$), 1.26 (3H, d,

20

$J=3.1$), 1.46 (3H, d, $J=5.4$), 1.94–2.04 (1H, m), 2.15–2.24 (1H, m), 2.31–2.49

(2H, m), 4.24–4.30 (1H, m), 5.04 (1H, hept, $J=6.2$), 5.28 (1H, s), 5.50 (1H, d, $J=$

7.9), 6.77 (1H, q, $J=5.4$). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 19.78, 21.83, 21.85, 27.00

(3C), 27.79, 36.56, 38.79, 53.58, 69.76, 89.70, 153.90, 171.16, 176.61, 193.59. IR

(CHCl₃): 3427 w, 3116 w, 2984 m, 2960 sh, m, 2937 w, 2875 w, 2857 sh, w, 2110 s,

1745 sh, vs, 1730 sh, vs, 1641 m, 1508 s, 1480 m, 1467 sh, w, 1461 w, 1455 sh, w,

1392 sh, s, 1383 sh, s, 1377 s, 1371 sh, s, 1365 sh, s, 1350 m, 1027 m cm⁻¹.

30

旋光度 (14a): $[\alpha]^{22}_D +22.0^\circ$ (c 0.191, CHCl₃). 旋光度 (14b): $[\alpha]^{22}_D +7.6^\circ$

(c 0.158, CHCl₃). ESI MS (14a): 408 ([M + Na]⁺). ESI MS (14b): 408 ([M + Na]⁺).

HR ESI MS (14a): calcd for C₁₇H₂₇O₇N₃Na 408.17412; found 408.17425. HR ESI

MS (14b): calcd for C₁₇H₂₇O₇N₃Na 408.17412; found 408.17421

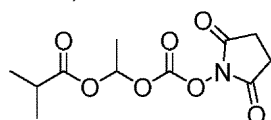
ジアステレオマー14aをすべての生物学的試験に用いた。

【 0 2 5 7 】

6-ジアゾ-2-(((1-((3-メチルブタノイル)オキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(JAM0335)の合成

イソ酪酸1-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)エチル(LT P150)

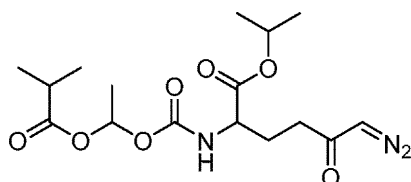
40



この化合物は、文献の手順(Magill et al., 1957に従って調製した。

【 0 2 5 8 】

6-ジアゾ-2-(((1-((3-メチルブタノイル)オキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(JAM0335)。



先の化合物13と同じ調製方法を用いた。スキーム2を参照して、LTP150 (74mg、0.258mmol、1.1当量)、ジクロロメタン (2mL)。化合物3 (50mg、0.235mmol)、ジクロロメタン (1mL)、シリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム-アセトン20:1)。生成物 (31mg、66%) を黄色の油として単離した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.48 (9H, s), 2.54 –

10

2.64 (4H, m), 5.11 (2H, s), 5.48 (1H, m), 6.07 (1H, d, *J* = 1.2), 7.30 – 7.40 (5H, m).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 27.59, 28.19, 33.40, 66.39, 80.90, 124.87, 128.33,

128.35, 128.66, 136.10, 140.58, 166.01, 172.75. **ESI MS**: 313 ([M + Na]⁺). **HR ESI**

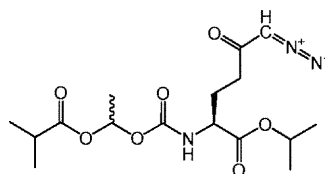
MS: calcd for C₁₇H₂₂O₄Na 313.14103; found 313.14103

【 0 2 5 9 】

6-(1⁵-ジアジニリデン)-N-({1-[(2-メチルプロパノイル)オキシ]エトキシ}カルボニル)-5-オキソ-L-ノルロイシン酸1-メチルエチル(15)の合成

6-(1⁵-ジアジニリデン)-N-({1-[(2-メチルプロパノイル)オキシ]エトキシ}カルボニル)-5-オキソ-L-ノルロイシン酸1-メチルエチル(15)。

20



化合物15は、2-メチルプロピオン酸1-[[[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル]オキシ]エチル (WO 2005066122によって調製、423mg、1.55mmol、1.1当量) およびジクロロメタン (4mL) を用いて13の調製について記載したように3 (300mg、1.4mmol) から調製し、続けてシリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム: アセトン、20:1) を行った。黄色の油 (426mg、82%) 。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.13 – 1.17 (6H, m), 1.24 – 1.26 (6H,

m), 1.46 (3H, d, *J* = 5.4), 1.89 – 2.03 (1H, m), 2.15 – 2.26 (1H, m), 2.31 – 2.58 (3H,

m), 4.25 – 4.31 (1H, m), 5.03 (1H, hept, *J* = 6.3), 5.29 and 5.34 (1H, 2 x s), 5.48 and

5.52 (1H, 2x d, *J* = 8.2 and 7.9), 6.75 – 6.81 (1H, m). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃):

18.78 (2C), 19.83, 21.81, 21.84, 27.81, 33.98, 36.40, 53.47, 54.92, 69.75, 89.53,

153.87, 171.12, 175.19, 193.60. **IR** (CHCl₃): 3427 w, 3116 w, 2983 m, 2940 w, 2879

w, 2110 s, 1746 vs, 1733 vs, 1641 m, 1509 s, 1449 m, 1387 s, 1349 s, 1341 m, 1321

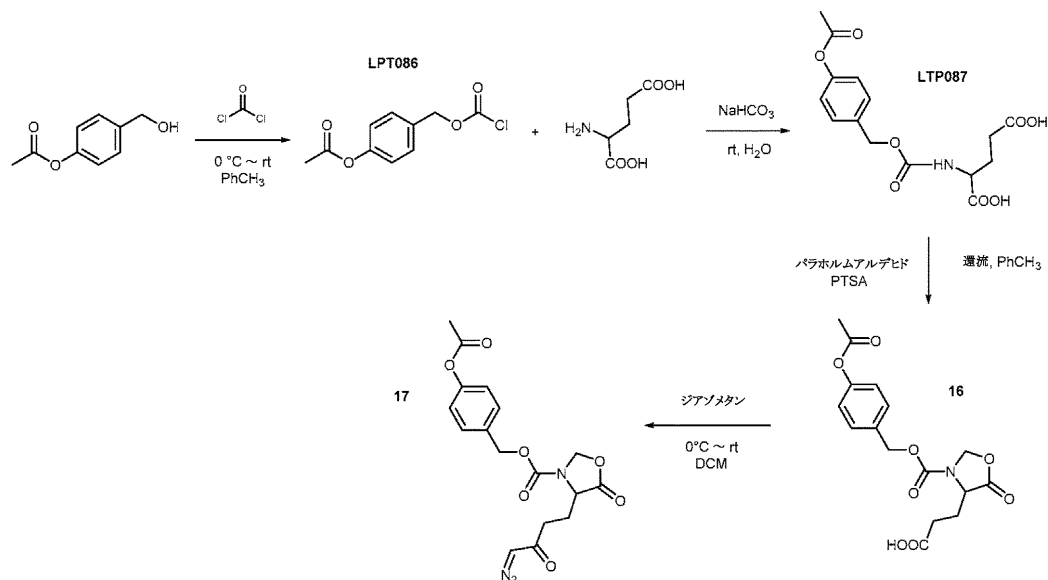
40

m, 1030 s cm⁻¹. **ESI MS**: 394 ([M + Na]⁺). **HR ESI MS**: calcd for C₁₆H₂₅O₇N₃Na

394.15847; found 394.15859

【 0 2 6 0 】

スキーム3



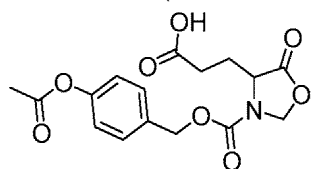
10

【0261】

4-(4-ジアゾ-3-オキソブチル)-5-オキソオキサゾリジン-3-カルボン酸4-アセトキシベンジル(17)の合成

3-(3-(((4-アセトキシベンジル)オキシ)カルボニル)-5-オキソオキサゾリジン-4-イル)プロパン酸(16)。

20



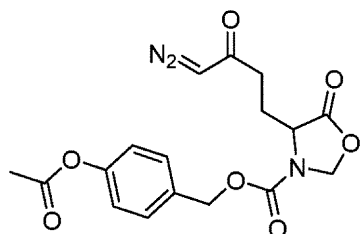
スキーム3参照して、PhCH₃ (15mL) 中のホスゲン(15容量%) (2.12g、2.25mL、21.43mmol、2.21当量) の溶液を0℃まで冷却した。PhCH₃ (15mL) 中の酢酸4-(ヒドロキシメチル)フェニル (1.61g、9.70mmol、1当量) を15分かけて滴下した。反応混合物を1時間0℃で、次いで室温で一晩(20時間) 攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物酢酸4-[(クロロカルボニル)オキシ]メチル}フェニル(LTP086)を精製せずに次の工程に用いた。L-グルタミン酸 (951mg、6.46mmol、1当量) を水 (8mL) に懸濁させ、NaHCO₃ (1.37g、16.30mmol、2.52当量) を少量ずつ加えた。15分間の攪拌後、粗LTP 086 (2.2g、9.70mmol、1当量) をシリンジによって2分間かけて室温に加えた。混合物を室温で一晩(20時間) 攪拌した。混合物がpH1になるまで1M HClを加え、次いで水相をEtOAc(10x15mL)で抽出した。合わせた有機画分を飽和NaCl (150mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。粗生成物N-[[[4-(アセチルオキシ)フェニル]メトキシ]カルボニル]-L-グルタミン酸(LTP087) (2.2g、6.48mmol、1当量) を精製せずに次の工程に用いた。LTP087 (2.2g、6.48mmol、1当量) をPhCH₃ (45mL) に溶解した。パラホルムアルデヒド (389mg、12.97mmol、2当量) およびp-トルエンスルホン酸(PTSA) (123mg、0.648mmol、0.1当量) を加え、混合物を1時間還流させた。トルエンを蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH 20:1) によって精製した。所望の生成物16が3段階で無色の粘性油 (280mg) として収率12%で取得された。

30

40

【0262】

4-(4-ジアゾ-3-オキソブチル)-5-オキソオキサゾリジン-3-カルボン酸4-アセトキシベンジル(17)。



化合物LTP088 (257mg、0.732mmol) を無水THF (3mL) に溶解し、-15℃まで冷却し、トリエチルアミン (153 μ L、1.097mmol、1.5当量) を滴下した。次いでクロロギ酸エチルを加え、反応混合物を-15℃で1.5時間撹拌した。次いでジアゾメタンの溶液を加え、反応混合物をさらに30分間-15℃で撹拌し、次いで冷却浴を除去した。反応混合物を次いで室温で2時間撹拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル1:1) に供して所望の生成物 (220mg、66%) を黄色の非晶質固体として生じた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2.14 (2H, m), 2.29 (3H, s),

2.32 – 2.56 (2H, m), 4.34 (1H, t, $J = 6.2$), 5.11 – 5.25 (4H, m), 5.51 (1H, s), 7.07 –

7.10 (2H, m), 7.37 – 7.40 (2H, m). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 21.19, 25.80, 35.36,

54.12, 67.49, 77.89, 122.06 (2C), 129.96 (2C), 130.02, 150.97, 152.98, 169.49,

171.81, 192.64. **IR** (CHCl_3): 3116 w, 2964 vw, 2922 w, 2111 s, 1802 s, 1768 m, sh,

1756 s, 1716 vs, 1642 m, 1610 w, 1597 vw, sh, 1510 m, 1423 m, 1410 s, 1383 m,

1371 s, 1355 s, 1197 vs, 1167 s, 1128 m, 1106 w, 1019 m, 1013 m, 914 m, 850 w, 596

w, 492 w, cm^{-1} . **ESI MS**: 398 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$). **HR ESI MS**: calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N}_3\text{Na}$

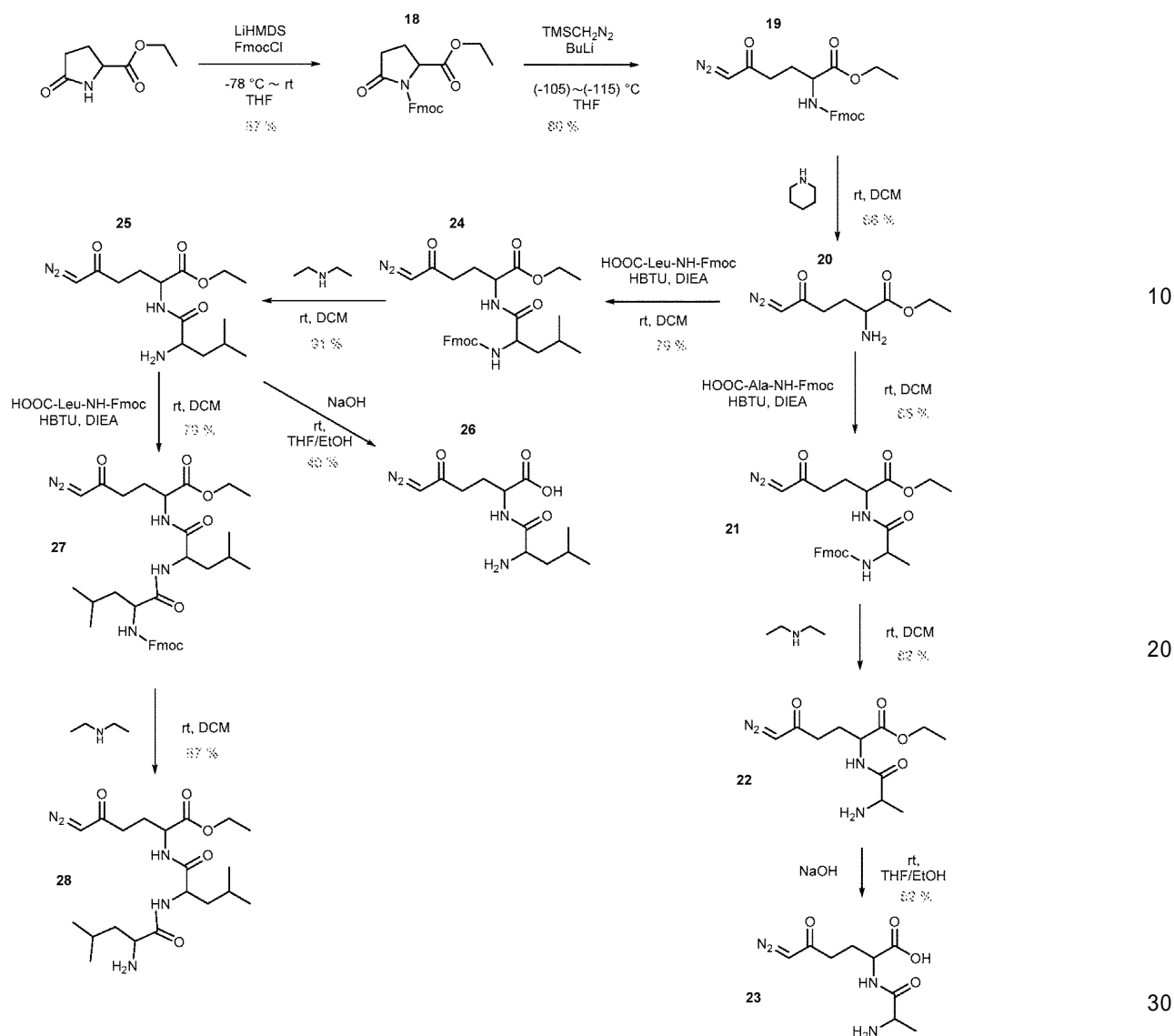
398.09587; found 398.09596

【 0 2 6 3 】

10

20

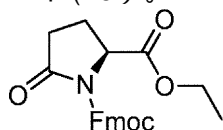
スキーム4



【 0 2 6 4 】

2-(2-アミノプロパンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(22)の合成

1-(9H-フルオレン-9-イルメチル)-2-エチル-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレ-
ート(18)。



40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.26 (3H, d, *J* = 7.1), 2.12 (1H, ddt, *J* = 13.4, 9.4, 2.9), 2.40 (1H, ddt, *J* = 13.4, 10.8, 9.3), 2.57 (1H, ddd, *J* = 17.5, 9.2, 3.1), 2.72 (1H, ddd, *J* = 17.5, 10.7, 9.4), 4.20 (2H, q, *J* = 7.1), 4.30 (1H, t, *J* = 7.3), 4.44 (1H, dd, *J* = 10.5, 7.4), 4.57 (1H, dd, *J* = 10.6, 7.3), 4.65 (1H, dd, *J* = 9.4, 2.5), 7.33 (2H, tt, *J* = 7.4, 1.1), 7.41 (2H, tdd, *J* = 6.9, 1.3, 0.6), 7.71 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.0), 7.75 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.0), 7.77 (2H, dd, *J* = 7.8, 1.0). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): 14.14, 21.96, 31.21, 46.62, 58.76, 61.92, 69.03, 119.99, 120.01, 125.30, 125.44, 127.26 (2C), 127.91 (2C), 141.27, 141.29, 143.35, 143.40, 151.44, 170.80, 172.99.

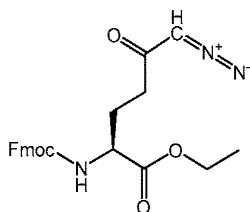
10

旋光度: [α]_D²² - 17.2° (c 0.285, CHCl₃). **IR** (CHCl₃): 3068 m, 2985 m, 2941 w, 2898 w, 2875 w, 1797 vs, 1745 vs, br, 1723 vs, 1609 w, 1580 vw, 1478 m, 1463 m, 1452 s, 1400 m, sh, 1385 s, 1197 vs, 1116 vw, sh, 1104 m, 1097 w, sh, 1033 s, 621 m, 426 w, cm⁻¹. **ESI MS**: 402 ([M + Na]⁺). **HR ESI MS**: calcd for C₂₂H₂₁O₅NNa 402.1312; found 402.1313

【 0 2 6 5 】

2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(19)。

20



トリメチルシリルジアゾメタン溶液(ジエチルエーテル中2M、7.9mL、15.81mmol、1.2当量)をアルゴン下で無水THF(70mL)に溶解し、-98℃まで冷却した。n-ブチルリチウムの溶液(ヘキサン中2.5M、6.5mL、16.21mmol、1.23当量)を滴下し、溶液を-98℃で30分間攪拌した。得られた混合物を-116℃で無水THF(120mL)中の18(5.00g、13.18mmol、1当量)の溶液にカニューレを介して移した。反応混合物を30分間この温度で攪拌し、次いでゆっくりと-78℃まで温め、飽和NH₄Cl(150mL)でクエンチした。水相を酢酸エチル(3×50mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー(CHCl₃:アセトン、20:1)に供して所望の生成物19(4.42g、80%)を黄色がかった固体として生じた。

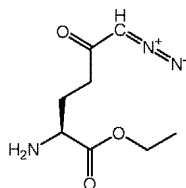
30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.29 (3H, t, *J* = 7.1), 1.93 – 2.10 (1H, m), 2.17 – 2.29 (1H, m), 2.33 – 2.53 (2H, m), 4.22 (3H, t, *J* = 7.1), 4.32 – 4.43 (3H, m), 5.27 (1H, bs), 5.56 (1H, d, *J* = 8.1), 7.32 (2H, tt, *J* = 7.4, 1.3), 7.41 (2H, t, *J* = 7.5), 7.60 (2H, t, *J* = 6.6), 7.77 (2H, dd, *J* = 7.6, 1.0). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): 14.30, 27.63, 36.56, 47.26, 53.63, 54.96, 61.89, 67.17, 120.11, 120.14, 125.22, 125.24, 127.20 (2C), 127.86 (2C), 141.40, 141.43, 143.78, 143.99, 156.18, 172.03, 193.65. **旋光度**: $[\alpha]^{22}_{\text{D}} + 10.6^{\circ}$ (c 0.265, CHCl₃). **IR** (CHCl₃): 3428 w, 3116 w, 3068 w, 2985 w, 2942 w, 2907 vw, 2110 s, 1740 s, sh, 1721 vs, 1642 m, 1510 s, 1478 w, 1465 w, 1451 m, 1381 s, 1105 w, 1052 m, 1033 m, 622 w, 426 w cm⁻¹. **ESI MS**: 444 ([M + Na]⁺). **HR ESI MS**: calcd for C₂₃H₂₃O₅N₃Na 444.15299; found 444.15292

10

【 0 2 6 6 】

2-アミノ-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(20)。



20

化合物20は、ジクロロメタン (10mL) およびピペリジン (58 μL 0.59mmol、2.5当量) を用いて3の調製について記載したように19 (100mg、0.237mmol) から調製し、続けてシリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール、30 : 1) を行った。黄色の油 (31mg、66%)。

¹H NMR

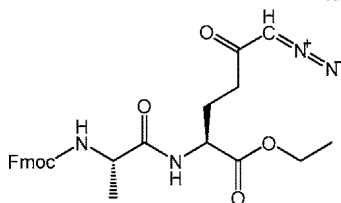
(400 MHz, CDCl₃): 1.27 (3H, t, *J* = 7.1), 1.55 (2H, bs), 1.78 – 1.88 (1H, m), 2.06 – 2.17 (1H, m), 2.40 – 2.54 (2H, bm), 3.44 (1H, dd, *J* = 8.3, 5.1), 4.17 (2H, q, *J* = 7.1), 5.27 (1H, s). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): 14.24, 29.56, 36.86, 53.77, 54.56, 61.05, 175.58, 194.15. **旋光度**: $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +^{\circ}$ (c 0.33, CH₂Cl₂). **IR** (CHCl₃): 3410 w, vbr, 3327, vw, vbr, 2986 m, 2941 w, 2910 w, 2874 w, 2110 s, 1739 vs, 1641 m, 1605 m, sh, 1586 m, 1552 w, 1513 w, br, 1476 w, 1463 m, 1446 m, 1395 m, sh, 1377 s, 1200 s, 1115 m, 1096 m cm⁻¹. **ESI MS**: 182 ([M – H₂O + H]⁺). **HR ESI MS**: calcd for C₁₂H₁₂N₃O₂ 182.0930; found 182.0931

30

【 0 2 6 7 】

2-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロパンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(21)。

40



Fmoc-NH-(L)-Ala-COOH (483mg、1.55mmol、1.1当量) およびHBTU (642mg、1.69mmol、1.2当量) をドライDCM (10mL) に懸濁させた。DIEA (547mg、737 μL、4.32mmol、3当量) 次いでドライDCM (3mL) 中の20 (281mg、1.41mmol、1当量) の溶液をシリンジによって加え

50

た。反応混合物を2時間室温で不活性雰囲気下で撹拌した。DCM (15mL) を加え、有機相を飽和NaHCO₃ (25mL)、1M HCl (25mL)、水(2x25mL)および飽和NaCl (25mL) で洗浄し、Mg SO₄ で乾燥させた。DCMを蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM : EtOAc、1 : 1、R_f0.40) によって精製し、21を淡黄色の固体 (452mg、65%) として与えた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.28 (3H, t, *J* = 7.5), 1.42 (3H, d, *J* = 7.1),

1.98 – 2.08 (1H, m), 2.16 – 2.28 (1H, m), 2.30 – 2.48 (2H, m), 4.15–4.30 (4H, m),

4.39 (2H, d, *J* = 7.3), 4.53 (1H, td, *J* = 8.0, 4.5), 5.21 (1H, s), 5.38 (1H, d, *J* = 7.4),

6.81 (1H, d, *J* = 7.8), 7.32 (2H, t, *J* = 7.5), 7.41 (2H, t, *J* = 7.5), 7.60 (2H, d, *J* = 7.5),

7.77 (2H, d, *J* = 7.5). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 14.25, 18.86, 27.00, 36.48, 38.74,

47.22, 50.65, 55.11, 61.84, 67.24, 120.11, 120.13, 125.20, 125.24, 127.22 (2C),

127.87 (2C), 141.40 (2C), 143.92 (2C), 156.01, 171.58, 172.47, 193.99.

旋光度: [α]_D²² + 0.4° (c 0.225, CHCl₃). **IR** (CHCl₃): 3424 m, 3330 w, br, 3116 vw,

3068 vw, 2986 m, 2941 w, 2908 w, 2875 vw, 2110 s, 1731 vs, 1720 vs, sh, 1682 vs,

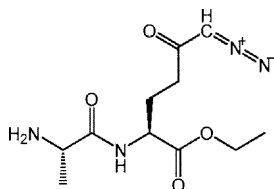
1639 m, 1585 vw, 1503 vs, 1478 m, 1451 s, 1377 s, 1233 s, 1116 m, 1105 m, sh, 1095

w, 1032 m, 622 w, 424 w, cm⁻¹. **ESI MS**: 515 ([M + Na]⁺). **HR ESI MS**: calcd for

C₂₆H₂₈O₆N₄Na 515.19011; found 515.19044

【 0 2 6 8 】

2-(2-アミノプロパンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(22)。



化合物21 (225mg、0.457mmol、1当量) をドライDCM (4mL) に溶解した。ジエチルアミン (167mg、236 μL、2.28mmol、5当量) をシリンジによって加えた。反応混合物を6時間室温で不活性雰囲気下で撹拌した。DCMを蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH、15 : 1、R_f0.07) によって精製し、22を淡黄色の固体 (101mg、82%) として与えた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.22

(3H, t, *J* = 7.1), 1.28 (3H, d, *J* = 7.0), 1.89 – 1.94 (2H, m), 1.94 – 2.01 (1H, m), 2.10 –

2.21 (1H, m), 2.27 – 2.43 (2H, m), 3.47 (1H, q, *J* = 7.0), 4.13 (2H, q, *J* = 7.1), 4.47

(1H, td, *J* = 8.4, 4.9), 5.32 (1H, s), 7.81 (1H, d, *J* = 8.4). ¹³C NMR (101 MHz,

CDCl₃): 14.28, 18.56, 27.44, 36.80, 51.63, 55.05, 58.55, 61.74, 171.90, 175.25,

193.93. **旋光度**: [α]_D²² - 31.1° (c 0.260, CHCl₃ + DMF). **IR** (CHCl₃): 3393

w, 3336 vw, br, 3211 vw, br, 3116 vw, 2958 m, 2927 s, 2871 m, 2856 m, 2110 s,

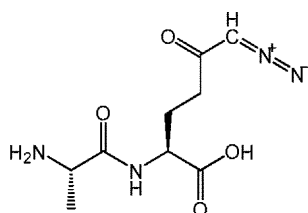
1736 m, 1684 vs, 1639 m, 1517 w, 1379 s, 1115 vw, sh, 1097 w, cm⁻¹. **ESI MS**: 271

([M + H]⁺). **HR ESI MS**: calcd for C₁₁H₁₉O₄N₄ 271.14008; found 271.14024

【 0 2 6 9 】

2-(2-アミノプロパンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸(23)の合成

2-(2-アミノプロパンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸(23)。



スキーム4を参照して、化合物22 (225mg、0.457mmol、1当量) をEtOH (3mL) およびTHF (3mL) に懸濁させた。NaOH (16mg、397 μ L、0.95当量) の1M溶液を加え、混合物を15分間撹拌した。反応を1Mギ酸 (397 μ L、0.95当量) でクエンチし、10分間の撹拌後、混合物を蒸発乾固させた。粗生成物を、Et₃N/CH₃COOH緩衝液との分取HPLCによって精製した。所望の生成物23が淡橙色の固体 (50mg) として収率52%で取得された。

10

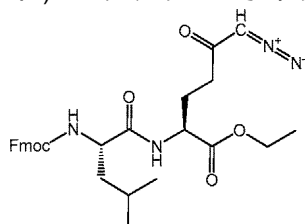
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.45 (3H, d, *J* = 7.0), 2.06 –

2.22 (2H, m), 2.45 – 2.56 (2H, m), 4.01 – 4.13 (2H, m), 5.86 (1H, brs)

【 0 2 7 0 】

2-(2-アミノ-4-メチルペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(25)の合成

2-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-メチルペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(24)。



20

スキーム4を参照して、Fmoc-NH-(L)-Leu-COOH (874mg、2.47mmol、1.1当量) およびHBTU (1023mg、2.70mmol、1.2当量) をドライDCM (15mL) に懸濁させた。DIEA (872mg、1.18mL、6.75mmol、3当量) 次いでドライDCM (5mL) 中の20 (448mg、2.25mmol、1当量) の溶液をシリンジによって加えた。反応混合物を2時間室温で不活性雰囲気下で撹拌した。DCM (20mL) を加え、有機相を飽和NaHCO₃ (40mL)、1M HCl (40mL)、水(2x40mL)および飽和NaCl (40mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。DCMを蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM: EtOAc、4: 1、R_f 0.27) によって精製し、24を淡黄色の固体 (949mg、79%) として与えた。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.95 (6H, d, *J* =

5.9), 1.26 (3H, t, *J* = 7.5), 1.50 – 1.59 (1H, m), 1.62 – 1.75 (2H, m), 1.95 – 2.05 (1H, m), 2.17 – 2.27 (1H, m), 2.29 – 2.45 (2H, m), 4.14 – 4.25 (4H, m), 4.34 – 4.45 (2H, m), 4.49 – 4.58 (1H, m), 5.19 (1H, s), 5.27 (1H, d, *J* = 8.4), 6.80 (1H, d, *J* = 7.6), 7.31 (2H, t, *J* = 7.4), 7.40 (2H, t, *J* = 7.8), 7.59 (2H, d, *J* = 7.5), 7.76 (2H, d, *J* = 7.6). ¹³C

NMR (101 MHz, CDCl₃): 14.12, 22.03, 22.92, 24.66, 26.96, 36.33, 41.65, 47.14, 51.94, 53.56, 55.00, 61.73, 67.09, 120.00, 120.03, 125.05, 125.13, 127.12 (2C), 127.76, 127.77, 141.29, 143.64, 143.75, 143.79, 156.15, 171.46, 172.26, 193.81.

40

旋光度: [α]_D²² - 9.7° (c 0.109, DMF). IR (CHCl₃): 3304 m, sh, 3067 w,

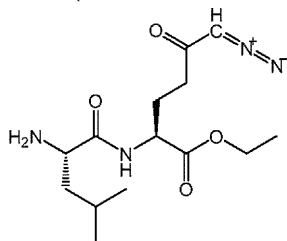
3018 w, 2105s, 1730 s, 1704 s, 1659 vs, 1639 sh, m, 1612 sh, w, 1580 sh, w, 1539 s, 1478 m, 1451 m, 1467 m, 1386 sh, s, 1375 s, 1244 s, 1172 sh, m, 1145 m, 1106 s, 834 sh, w, 759 m, 740 s, 621 m, 427 cm⁻¹. ESI MS: 557 ([M + Na]⁺). HR ESI MS: calcd

for C₂₉H₃₄O₆N₄Na 557.23706; found 557.23707

【 0 2 7 1 】

50

2-(2-アミノ-4-メチルペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(25)。



スキーム4を参照して、化合物24 (945mg、1.77mmol、1当量) をドライDCM (9mL) に溶解した。ジエチルアミン (646mg、914 μ L、8.84mmol、5当量) をシリンジによって加えた。反応混合物を4時間室温で不活性雰囲気下で撹拌した。DCMを蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (CHCl_3 : MeOH、15 : 1、 R_f 0.38) によって精製して、25を無色の固体 (500mg、91%) として与えた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 0.94 (6H, dd, J = 14.0, 6.3), 1.27

(3H, t, J = 7.1), 1.28 – 1.37 (1H, m), 1.45 (2H, s), 1.57 – 1.83 (2H, m), 1.92 – 2.08

(1H, m), 2.16 – 2.26 (1H, m), 2.26 – 2.49 (2H, m), 3.39 (1H, dd, J = 10.0, 3.9), 4.19

(2H, dq, J = 7.1, 1.4), 4.54 (1H, dt, J = 8.5, 4.8), 5.30 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 8.3).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 14.25, 21.40, 23.54, 24.97, 27.71, 36.82, 44.29, 51.48,

53.60, 54.86, 61.65, 171.99, 175.99, 193.67. 旋光度: $[\alpha]_D^{22}$ - 54.8° (c 0.323,

CHCl_3). IR (CHCl_3): 3412 w, 3343 w, 2110 vs, 1731 s, 1663 s, 1643 sh, s, 1603 sh,

w, 1510 s, 1413 w, 1386 sh, s, 1376 sh, s, 1370 sh, s, 1349 m, 1145 m, 1105 s cm^{-1} .

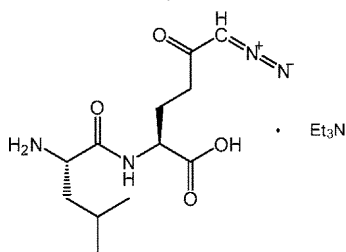
ESI MS: 335 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$). HR ESI MS: calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_4$ 313.18703; found

313.18712

【 0 2 7 2 】

2-(2-アミノ-4-メチルペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸トリエチルアンモニウム塩(26)の合成

2-(2-アミノ-4-メチルペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸トリエチルアンモニウム塩(26)。



化合物25 (134mg、0.429mmol、1当量) をEtOH (3mL) およびTHF (3mL) に懸濁させた。NaOH (16mg、408 μ L、0.95当量) の1M溶液を加え、混合物を15分間撹拌した。反応を1Mギ酸 (408 μ L、0.95当量) でクエンチし、10分間の撹拌後、混合物を蒸発乾固させた。粗生成物を、 $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_3\text{COOH}$ 緩衝液と共に分取HPLCによって精製した。所望の生成物26が淡橙色の固体 (46mg) として収率40%で取得された。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.10 (6H, d, J = 6.4), 1.50 –

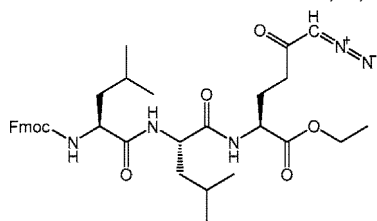
1.61 (1H, m), 1.63 – 1.83 (2H, m), 1.96 – 2.06 (1H, m), 2.11 – 2.23 (1H, m), 2.33 –

2.48 (1H, m), 3.67 (1H, dd, J = 8.6, 5.6), 4.27 (1H, dd, J = 7.0, 5.1), 5.51 (1H, brs)

【 0 2 7 3 】

2-(2-(2-アミノ-4-メチルペンタンアミド)-4-メチルペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(28)の合成。

11-(4-ジアゾ-3-オキソブチル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-5,8-ジイソブチル-3,6,9-トリオキソ-2-オキサ-4,7,10-トリアザドデカン-12-酸エチル(27)。



スキーム4を参照して、Fmoc-NH-(L)-Leu-COOH (125mg、0.352mmol、1.1当量) およびHBTU (146mg、0.384mmol、1.2当量) をドライDCM (3mL) に懸濁させた。DIEA (124mg、167 μ L、0.960mmol、3当量) 次いでドライDCM (3mL) 中の25 (100mg、0.320mmol、1当量) の溶液をシリンジによって加えた。反応混合物を3時間室温で不活性雰囲気下で撹拌した。DCM (10mL) を加え、有機相を飽和NaHCO₃ (20mL)、1M HCl (20mL)、水(2x20mL)および飽和NaCl (20mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。DCMを蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM : EtOAc、2 : 1、R_f 0.35) によって精製し、27を無色の固体 (145mg、79%) として与えた。

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): 0.92 (6H, d, *J* = 6.5), 0.95 (6H, d, *J* = 6.1), 1.28 (3H, t, *J* = 7.1), 1.49 – 1.59 (2H, m), 1.60 – 1.74 (4H, m), 1.95 – 2.06 (1H, m), 2.18 – 2.28 (1H, m), 2.30 – 2.50 (2H, m), 4.17 – 4.27 (4H, m), 4.32 – 4.64 (4H, m), 5.29 (1H, d, *J* = 8.0), 5.35 (1H, s), 6.54 (1H, d, *J* = 8.0), 7.00 (1H, d, *J* = 7.7), 7.31 (2H, t, *J* = 7.5, 2.6), 7.40 (2H, td, *J* = 7.3, 2.2), 7.57 (2H, d, *J* = 7.5), 7.76 (2H, d, *J* = 7.5). ¹³C NMR (101 MHz,

CDCl₃): 14.26, 21.96, 22.17, 22.94, 23.15, 24.85, 27.12, 29.84, 36.48, 38.28, 41.17, 41.33, 47.27, 51.94, 52.03, 61.79, 67.22, 120.14, 120.16, 125.10, 125.14, 127.23 (2C), 127.90, 127.91, 141.43, 143.75, 143.89, 156.43, 171.54, 171.81, 172.39, 194.00.

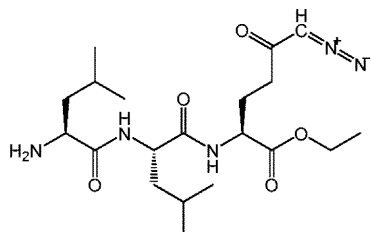
旋光度 : [α]_D²² - 34.5° (c 0.109, DMF). **IR** (CHCl₃): 3426 m, 3317 w, br,

3116 w, 3068 w, 2961 s, 2873 m, 2109 s, 1795 w, 1731 vs, 1719 vs, 1667 vs, br, 1635 s, sh, 1508 vs, 1478 m, 1468 m, 1451 s, 1385 s, 1375 s, 1371 s, 1233 s, 1045 m, 1033 m, 622 w, 426 w, cm⁻¹. **ESI MS**: 670 ([M + Na]⁺). **HR ESI MS**: calcd for

C₃₅H₄₅O₇N₅Na 670.32112; found 670.32122

【 0 2 7 4 】

2-(2-(2-アミノ-4-メチルペンタンアミド)-4-メチルペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(28)。



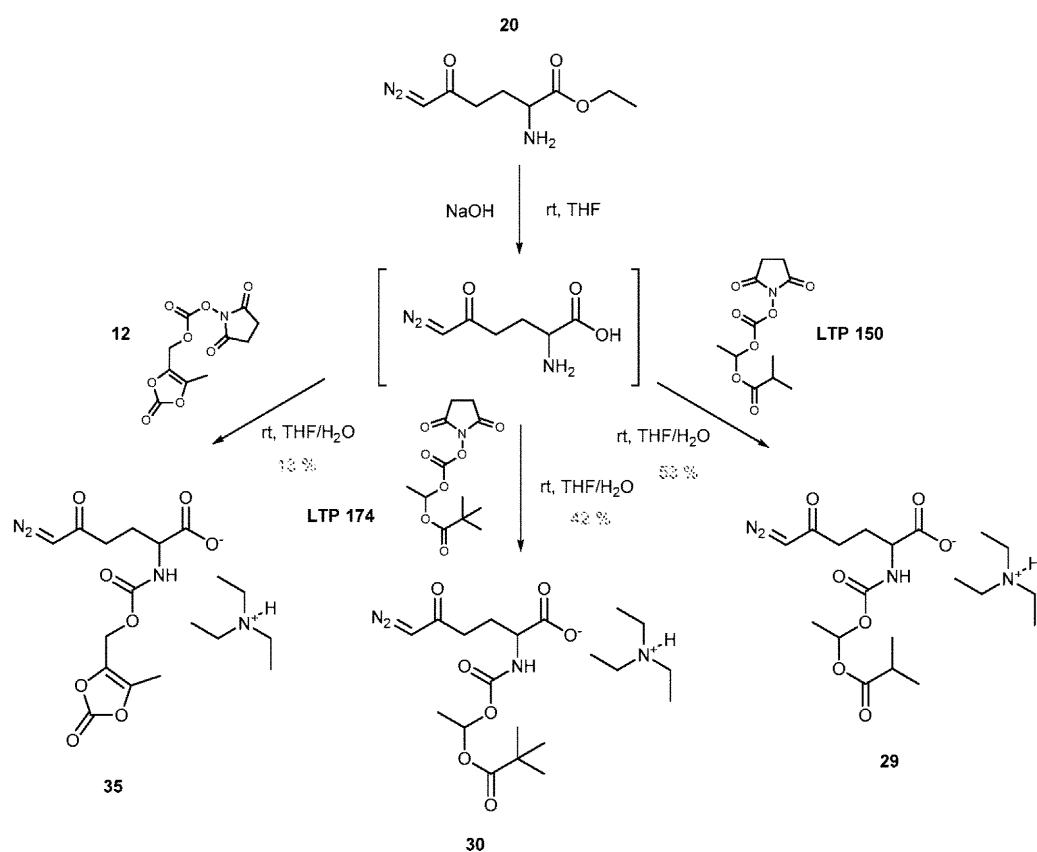
化合物27 (136mg、0.210mmol、1当量) をドライDCM (3mL) に溶解した。ジエチルアミン (77mg、109 μ L、1.05mmol、5当量) をシリンジによって加えた。反応混合物を8時間室温で不活性雰囲気下で撹拌した。DCMを蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH、20 : 1、R_f 0.30) によって精製し、28を淡黄色の油 (77mg、87%) として与えた。

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): 0.92 (6H, t, *J* = 6.0), 0.95 (6H, t, *J* = 5.9), 1.26 (3H, t, *J* = 7.1), 1.34 – 1.41 (1H, m), 1.52 – 1.61 (1H, m), 1.60 – 1.79 (4H, m), 1.95 – 2.03 (1H, m), 2.15 – 2.25 (1H, m), 2.30 – 2.52 (2H, m), 3.48 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.1), 3.96 (2H, s), 4.18 (2H, q, *J* = 7.1), 4.41 (1H, td, *J* = 8.8, 5.4), 4.49 (1H, td, *J* = 8.0, 4.6), 5.36 (1H, s), 7.08 – 7.17 (1H, m), 7.74 (1H, d, *J* = 8.2). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): 14.25, 21.51, 22.02, 23.06, 23.45, 24.91, 24.97, 27.03, 36.49, 40.77, 43.77, 51.63, 52.04, 53.54, 55.13, 61.76, 171.60, 172.44, 175.74, 194.29. **旋光度**: [α]_D²² - 25.8°

(c 0.124, DMF). **IR** (KBr): 3413 s, vbr, 3314 s, vbr, 3072 m, br, 2105 s, 1739 s, 1655 vs, br, 1539 s, br, 1468 s, 1386 s, 1370 s, 1208 s, br, 1029 s, cm⁻¹. **ESI MS**: 426 ([M + H]⁺). **HR ESI MS**: calcd for C₂₀H₃₆O₅N₅ 426.27110; found 426.27124

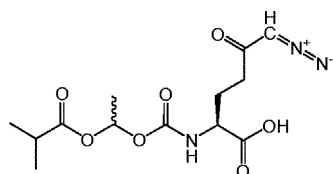
【 0 2 7 5 】
スキーム5



【 0 2 7 6 】

6-ジアゾ-2-(((1-(イソブチリルオキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸トリエチルアンモニウム塩(29)の合成

6-ジアゾ-2-(((1-(イソブチリルオキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸トリエチルアンモニウム塩(29)。



スキーム5を参照して、化合物20 (121mg、0.607mmol、1当量) をTHF (5mL) に溶解した。

NaOH (24mg、607 μ L、1当量)の1M溶液を加え、混合物を1時間撹拌した。水(2mL)およびTHF(3mL)中の2-メチルプロパン酸1-[[[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル]オキシ]エチル(LTP150)(183mg、0.668mmol、1.1当量)を加えた。溶液を次の2時間室温で撹拌した。反応を1Mギ酸(607 μ L、1当量)でクエンチし、5分間の撹拌後、混合物を蒸発乾固させた。粗生成物をEt₃N/CH₃COOH緩衝液と共に分取HPLCによって精製して、29を淡橙色の固体(106mg、53%)として与えた。

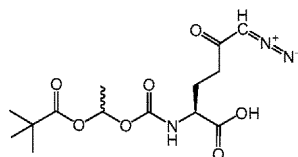
¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃): 1.11 (6H, d, *J* = 6.4), 1.35 – 1.46 (3H, m), 1.84 – 2.32 (2H, m), 2.36 – 2.75 (2H, m), 4.15 – 4.48 (1H, m), 4.60 – 4.97 (1H, m), 5.70 – 6.12 (1H, m), 6.67 – 6.82 (1H, m), 8.40 (1H, bs)

【 0 2 7 7 】

6-(ジアゾ-2-(((1-(ピバロイルオキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸トリエチルアンモニウム塩(30)の合成

6-(ジアゾ-2-(((1-(ピバロイルオキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸トリエチルアンモニウム塩(30)。



スキーム5を参照して、化合物20(89mg、0.446mmol、1当量)をTHF(3mL)に溶解した。NaOH(18mg、446 μ L、1当量)の1M溶液を加え、混合物を1時間撹拌した。水(1mL)およびTHF(1.5mL)中のピバル酸1-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ]エチル(LTP174)(141mg、0.490mmol、1.1当量)を加えた。溶液を次の2時間室温で撹拌した。反応を1Mギ酸(446 μ L、1当量)でクエンチし、5分間の撹拌後、混合物を蒸発乾固させた。粗生成物をEt₃N/CH₃COOH緩衝液と共に分取HPLCによって精製して、30を淡橙色の固体(64mg)として収率42%で与えた。

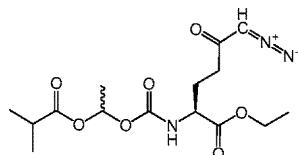
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.18

(9H, s), 1.36 – 1.59 (3H, m), 1.94 – 2.36 (2H, m), 2.40 – 2.77 (2H, m), 4.18 – 4.48 (1H, m), 4.53 – 4.97 (1H, m), 5.45 – 6.07 (1H, m), 6.68 – 6.84 (1H, m), 8.87 (1H, bs)

【 0 2 7 8 】

6-ジアゾ-2-(((1-(イソブチリルオキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸エチル(31)の合成

6-ジアゾ-2-(((1-(イソブチリルオキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸エチル(31)



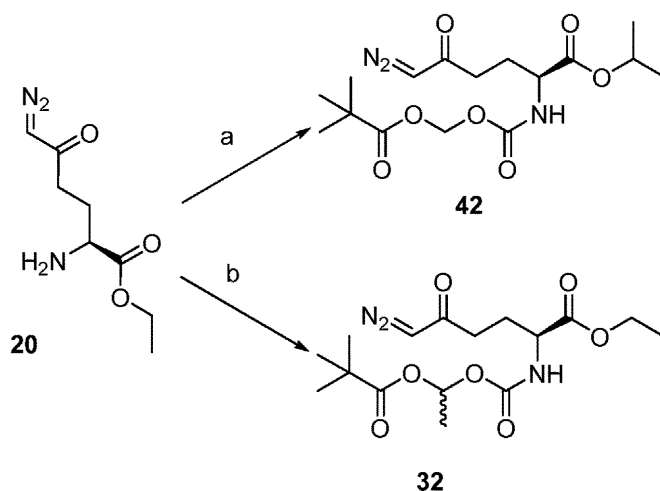
2-メチルプロパン酸1-[[[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ]カルボニル]オキシ]エチル(226mg、0.828mmol、1.1当量)をドライDCM(6mL)に懸濁させた。反応混合物を0まで冷却し、ドライDCM(3mL)中の化合物20(150mg、0.753mmol、1当量)を滴下によって加えた。混合物を15分間0℃以下で1時間室温で撹拌した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン1:10~1:2)によって精製し、所望の化合物31が収率56%(150mg)で黄色の油(2つの立体異性体の混合物1:1)として取得された。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 立体異性体 1): 1.14 (6H, d, *J* = 6.7), 1.27 (3H, t, *J* = 7.1), 1.46 (3H, d, *J* = 5.4), 1.88 – 2.09 (1H, m), 2.16 – 2.29 (1H, m), 2.34 – 2.47 (2H, m), 2.51 (1H, sep, *J* = 7.1), 4.19 (2H, q, *J* = 7.1), 4.27 – 4.36 (1H, m), 5.29 (1H, brs), 5.49 (1H, d, *J* = 8.3), 6.78 (1H, q, *J* = 7.7). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃, 立体異性体 1): 14.26, 18.78, 18.80, 19.84, 27.73, 33.99, 36.35, 53.39, 54.92, 61.92, 89.54, 153.87, 171.62, 175.18, 193.54. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, 立体異性体 2): 1.16 (6H, d, *J* = 6.7), 1.27 (3H, t, *J* = 7.1), 1.46 (3H, d, *J* = 5.4), 1.88 – 2.09 (1H, m), 2.16 – 2.29 (1H, m), 2.34 – 2.47 (2H, m), 2.51 (1H, sep, *J* = 7.1), 4.20 (2H, q, *J* = 7.1), 4.27 – 4.36 (1H, m), 5.29 (1H, brs), 5.53 (1H, d, *J* = 8.1), 6.80 (1H, q, *J* = 7.7). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃, 立体異性体 2): 14.26, 18.80, 18.85, 19.87, 27.84, 33.99, 36.47, 53.50, 54.97, 61.92, 89.72, 153.95, 171.79, 175.30, 193.77.

旋光度: $[\alpha]_D^{22} + 19.8^\circ$ (c 0.177, CHCl₃). **IR** (CHCl₃): 3428 w, 3116 w, 2981 m, 2940 w, 2877 w, 2856 w, 2110 vs, 1741 vs, br, 1641 m, 1510 s, 1469 m, 1388 s, 1377 s, 1232 m, 1199 m, cm⁻¹. **ESI MS**: 380 ([M + Na]⁺). **HR ESI MS**: calcd for C₁₅H₂₄O₇N₃ 358.16088; found 358.16118

【 0 2 7 9 】

スキーム 6

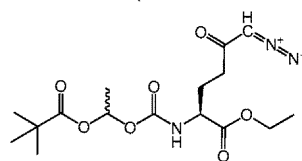


試薬および条件: (a) POM-NHS、DCM、40% (b) Me-POM-NHS、DCM、68%

【 0 2 8 0 】

6-ジアゾ-2-(((1-(ピバロイルオキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸エチル(32)の合成

6-ジアゾ-2-(((1-(ピバロイルオキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸エチル(32)。



スキーム 6 を参照して、ピバル酸1-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)エチル (238mg、0.828mmol、1.1当量) をドライDCM (6mL) に懸濁させた。反応混合物を0℃まで冷却し、ドライDCM (3mL) 中の化合物20 (150mg、0.753mmol、1当量) を滴下によって加えた。混合物を15分間0℃次いで1時間室温で撹拌した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン1:10~1:2) によって精製し、所望の化合物3

10

20

30

40

50

2が収率68% (190mg) で黄色の油(2つの立体異性体の混合物1:1)として取得された。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 立体異性体1): 1.16 (9H, s), 1.26 (3H, t, *J* = 7.1),

1.43 (3H, s), 1.88 – 2.05 (1H, m), 2.14 – 2.26 (1H, m), 2.30 – 2.50 (2H, m), 4.18 (2H, q, *J* = 7.1), 4.24 – 4.34 (1H, m), 5.31 (1H, brs), 5.51 (1H, d, *J* = 7.7), 6.74 (1H, q, *J* =

7.3). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 立体異性体1): 14.23, 19.72, 26.95, 27.57, 36.31,

38.74, 53.33, 54.89, 61.85, 89.66, 153.87, 171.61, 176.56, 193.56. ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃, 立体異性体2): 1.18 (9H, s), 1.26 (3H, t, *J* = 7.1), 1.45 (3H, s), 1.88 – 2.05 (1H, m), 2.14 – 2.26 (1H, m), 2.30 – 2.50 (2H, m), 4.18 (2H, q, *J* = 7.1), 4.24 –

4.34 (1H, m), 5.33 (1H, brs), 5.55 (1H, d, *J* = 7.9), 6.76 (1H, q, *J* = 7.3). ¹³C NMR

(101 MHz, CDCl₃, 立体異性体2): 14.24, 19.74, 26.97, 27.80, 36.46, 38.75, 53.48,

54.89, 61.87, 89.81, 153.95, 171.77, 176.68, 193.75. 旋光度: [α]_D²² + 16.2°

(c 0.259, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3428 m, 3358 w, 3116 w, 2982 s, 2874 m, 2110 s,

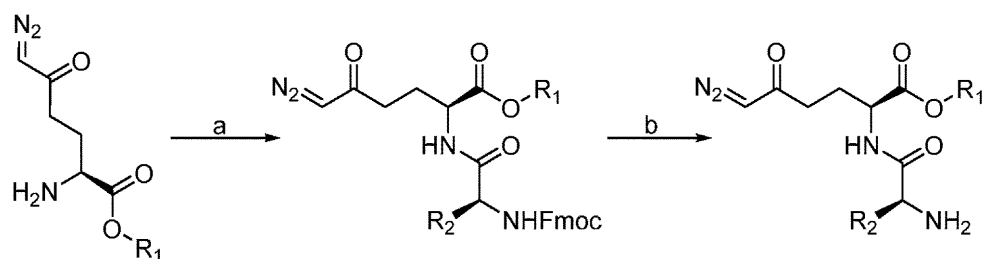
1740 vs, 1640 s, 1510 s, 1480 m, 1393 s (sh), 1377 s, 1349 s, 1284 s, 1232 s, 1025 s,

cm⁻¹. ESI MS: 394 ([M + Na]⁺). HR ESI MS: calcd for C₁₆H₂₅O₇N₃Na 394.15847;

found 394.15886

【 0 2 8 1 】

スキーム7



20 (R₁ = Et)

33 (R₁ = Et, R₂ = 3-CH₂-インドリル)

34 (R₁ = Et, R₂ = 3-CH₂-インドリル)

3 (R₁ = iPr)

37 (R₁ = iPr, R₂ = 3-CH₂-インドリル)

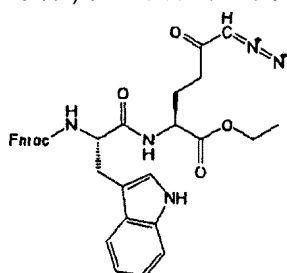
38 (R₁ = iPr, R₂ = 3-CH₂-インドリル)

試薬および条件: (a) Fmoc-NH-(L)-Trp-COOH, HBTU, DIEA, DCM 33については(66%)および37については(46%); (b) ピペリジン, DCM, 室温, 34については50%; 38については53%。

【 0 2 8 2 】

2-(2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)プロパンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(34)の合成

2-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)プロパンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(33)。



スキーム7を参照して、Fmoc-NH-(L)-Trp-COOH (353mg, 0.828mmol, 1.1当量) およびHBTU (343mg, 0.904mmol, 1.2当量) をドライDCM (5mL) に懸濁させた。DIEA (292mg, 394 μL, 2.26mmol, 3当量) 次いでドライDCM (3mL) 中の20 (150mg, 0.753mmol, 1当量) の溶液をシリンジによって加えた。反応混合物を2時間室温で不活性雰囲気下で撹拌した。DCM (

20mL)を加え、有機相を飽和NaHCO₃ (20mL)、1M HCl (20mL)、水 (30mL) および飽和NaCl (30mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。DCMを蒸発させた。粗生成物をLC(DCM/EtOAc 2 : 1、R_f0.21)によって精製し、33を淡黄色の固体 (303mg) として収率66%で与えた。

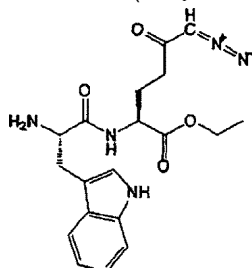
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

1.22 (3H, t, *J* = 7.2), 1.82 – 1.93 (1H, m), 2.00 – 2.26 (3H, m), 3.18 (1H, dd, *J* = 14.5, 7.1), 3.38 (1H, dd, *J* = 14.0, 5.3), 4.09 (2H, q, *J* = 8.2), 4.20 (1H, t, *J* = 7.1), 4.32 – 4.48 (3H, m), 4.50 – 4.59 (1H, m), 5.05 (1H, bs), 5.51 (1H, d, *J* = 7.9), 6.61 (1H, d, *J* = 7.5), 7.07 (1H, bs), 7.13 (1H, t, *J* = 7.4), 7.20 (1H, t, *J* = 7.2), 7.30 (2H, t, *J* = 7.5), 7.35 (1H, d, *J* = 8.0), 7.40 (2H, t, *J* = 7.5), 7.57 (2H, t, *J* = 6.6), 7.67 (1H, d, *J* = 7.9), 7.76 (2H, d, *J* = 7.6), 8.28 (1H, bs). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 14.20, 27.09, 28.51, 36.20, 47.25, 52.13, 54.86, 55.76, 61.77, 67.25, 110.29, 111.39, 118.88, 120.00, 120.10, 120.11, 122.41, 123.66, 125.25, 125.29, 126.92, 127.22 (2C), 127.62, 127.86 (2C), 136.38, 141.40, 143.87, 143.96, 156.09, 171.28, 171.48, 193.84.

旋光度: [α]_D²² - 28.6° (c 0.178, DMF). IR (KBr): 3424 s, 3308 m, sh, 2978 w, 2106 m, 1728 s, 1697 m, sh, 1654 m, 1519 m, 1478 w, 1450 m, 1382 m, sh, 1376 m, 1343 m, 1289 m, 1224 m, 1104 m-w, 1081 m-w, 1040 m, 1032 m, 877 w, 855 w, 760 m, 742 m, 621 m, 427 w, cm⁻¹. ESI MS: 630 ([M + Na]⁺). HR ESI MS: calcd for C₃₄H₃₃O₆N₅Na 630.23230; found 630.23236

【 0 2 8 3 】

2-(2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)プロパンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸エチル(34)。



スキーム7を参照して、化合物33 (303mg、0.499mmol、1当量) をドライDCM (5mL) に溶解した。ピペリジン (212mg、244 μL、2.49 mmol、5当量) をシリンジによって加えた。反応混合物を4.5時間室温で不活性雰囲気下で撹拌した。DCMを蒸発させた。粗生成物をカラムLC(CHCl₃/MeOH 20 : 1 ~ 10 : 1、R_f0.29)によって精製し無色の固体34 (96mg) が収率50%で取得された。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

1.27 (3H, t, *J* = 7.0), 1.57 (2H, bs), 1.91 – 2.01 (1H, m), 2.06 – 2.27 (3H, m), 3.05 (1H, dd, *J* = 14.4, 8.1), 3.30 (1H, dd, *J* = 14.4, 4.0), 3.75 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.2), 4.18 (1H, qd, *J* = 7.1, 2.0), 4.55 (1H, td, *J* = 8.3, 4.1), 5.11 (1H, bs), 7.09 (1H, d, *J* = 2.4), 7.12 (1H, ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1), 7.20 (1H, ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.2), 7.37 (1H, dt, *J* = 8.2, 1.0), 7.68 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.1), 7.88 (1H, d, *J* = 8.3), 8.31 (1H, bs). ¹³C NMR

(101 MHz, CDCl₃): 14.29, 27.60, 30.82, 36.58, 51.56, 54.77, 55.50, 61.71, 111.36, 111.49, 119.23, 119.79, 122.39, 123.45, 127.69, 136.52, 171.92, 175.02, 193.81.

10

旋光度: [α]_D²² - 57.6° (c 0.210, DMF). **IR** (CHCl₃): 3479 m, 3355 w, 3215

vw, 3116 w, 2982 m, 2930 m, 2872 w, 2855 w, 2110 vs, 1737 s, 1687 s, 1641 m, 1511 m, 1373 m, 1353 m, 1336 m, sh, 1191 m, 1115 w, 1092 m, 1009 w, cm⁻¹. **ESI**

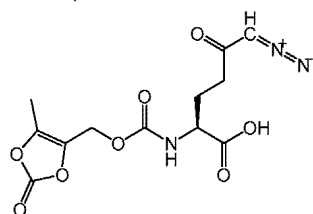
MS: 408 ([M + Na]⁺). **HR ESI MS:** calcd for C₁₉H₂₃O₄N₅Na 408.16423; found 408.16435

【 0 2 8 4 】

6-ジアゾ-2-(((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸トリエチルアンモニウム塩(35)の合成

20

6-ジアゾ-2-(((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸トリエチルアンモニウム塩(35)。



スキーム5を参照して、化合物20 (238mg、1.19mmol、1当量) をTHF (10mL) に溶解した。NaOH (48mg、1.18mL、1当量) の1M溶液を加え、混合物を1時間撹拌した。水 (4mL) およびTHF (10mL) 中の12 (389mg、1.43mmol、1.2当量) を加えた。溶液を次の2時間室温で撹拌した。反応を1Mギ酸 (1.15mL、0.95当量) でクエンチし、5分間の撹拌後、混合物を蒸発乾固させた。粗生成物をEt₃N/CH₃COOH緩衝液と共に分取HPLCによって精製した。所望の生成物35が淡橙色の固体 (50mg) として収率13%で取得された。

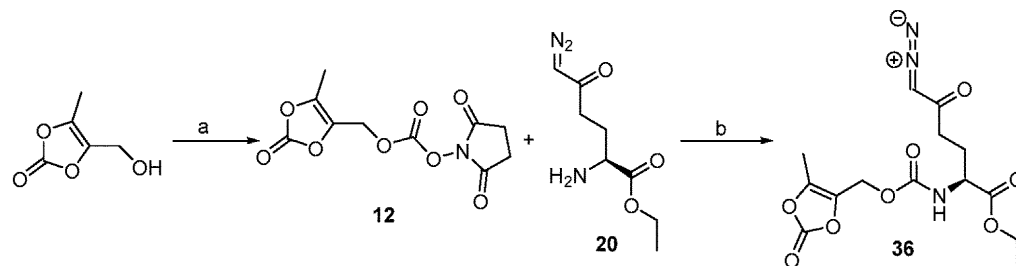
30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.96 –

2.28 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.37 – 2.70 (2H, m), 4.40 – 4.76 (1H, m), 4.98 (2H, s)

【 0 2 8 5 】

スキーム8



40

試薬および条件: (a)カルボノクロリドチオン酸S-エチル、ピリジン、Et₂O; NHS、過酢酸、DCM 58%; (b)DCM、0 ~ 室温、65%

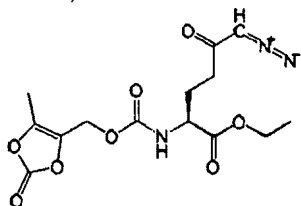
【 0 2 8 6 】

6-ジアゾ-2-(((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル)メトキシ)カルボニル)アミ

50

ノ)-5-オキソヘキサン酸エチル(36)の合成

6-ジアゾ-2-(((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸エチル(36)。



スキーム8を参照して、化合物12(180mg、0.663mmol、1.1当量)をドライDCM(5mL)に懸濁させた。反応混合物を0℃まで冷却し、ドライDCM(3mL)中の化合物20(120mg、0.602mmol、1当量)を滴下によって加えた。混合物を15分間0℃次いで1時間室温で撹拌した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン、1:1)によって精製し、所望の化合物36は収率65%(139mg)で黄色の油として取得された。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.27

(3H, t, *J* = 7.1), 1.95–2.06 (1H, m), 2.10–2.27 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.31–2.50 (2H, m), 4.19 (2H, q, *J* = 7.1), 4.29 (1H, td, *J* = 8.1, 4.8), 4.82 (2H, dd, *J* = 13.9), 5.29 (1H, brs), 5.72 (1H, d, *J* = 7.7). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 9.48, 14.24, 27.18, 36.32, 53.76, 54.58, 55.00, 61.92, 133.90, 140.08, 152.30, 155.26, 171.63, 193.52.

旋光度: [α]_D²² + 12.2° (c 0.229, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3425 m, 3345 w, vbr, 3116

w, 2111 vs, 1838 s, sh, 1820 vs, 1736 vs, 1722 vs, sh, 1640 s, 1511 s, 1229 s, 1200 s,

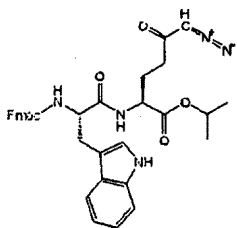
1114 m, 1097 m, 1045 s, cm⁻¹. ESI MS: 378 ([M + Na]⁺). HR ESI MS: calcd for

C₁₄H₁₇O₈N₃Na 378.09079; found 378.09102

【 0 2 8 7 】

2-(2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)プロパンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(38)の合成

2-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)プロパンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(37)。



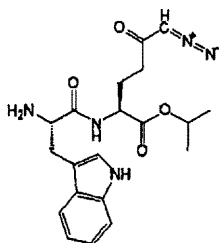
スキーム7を参照して、Fmoc-NH-(L)-Trp-COOH(880mg、2.06mmol、1.1当量)およびHBTU(854mg、2.25mmol、1.2当量)をドライDMF(14mL)に懸濁させた。DIEA(727mg、980μL、5.63mmol、3当量)次いでドライDMF(5mL)中の3(400mg、1.88mmol、1当量)の溶液をシリンジによって加えた。反応混合物を4時間室温で不活性雰囲気下で撹拌した。DMFを蒸発させ、DCM(100mL)を加え、有機相を飽和NaHCO₃(100mL)、水(100mL)、1M HCl(100mL)、水(100mL)および飽和NaCl(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。DCMを蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(DCM:EtOAc、5:1、R_f0.15)によって精製し、37を淡黄色の固体(540mg)として収率46%で与えた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.19 (3H, d, *J* = 6.3), 1.23 (3H, t, *J* = 6.3), 1.81 – 1.92 (1H, m), 2.01 – 2.28 (3H, m), 3.18 (1H, dd, *J* = 14.5, 7.1), 3.39 (1H, dd, *J* = 14.2, 5.2), 4.20 (1H, t, *J* = 7.1), 4.30 – 4.48 (3H, m), 4.54 (1H, q, *J* = 6.9), 4.88 – 4.99 (1H, m), 5.07 (1H, bs), 5.50 (1H, d, *J* = 7.9), 6.59 (1H, d, *J* = 7.4), 7.07 (1H, bs), 7.14 (1H, t, *J* = 7.0), 7.20 (1H, t, *J* = 7.2), 7.30 (2H, tdd, *J* = 7.5, 2.5, 1.1), 7.36 (1H, d, *J* = 8.0), 7.40 (2H, t, *J* = 7.5), 7.56 (2H, t, *J* = 6.6), 7.67 (1H, d, *J* = 7.9), 7.77 (2H, d, *J* = 7.6), 8.23 (1H, bs). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 21.78, 21.83, 27.20, 28.47, 36.20, 47.23, 52.19, 54.91, 55.75, 67.23, 69.22, 110.28, 111.40, 118.88, 120.03, 120.10, 120.12 (2C), 122.45, 123.66, 125.25, 125.30, 127.23 (2C), 127.61, 127.86 (2C), 136.35, 141.40 (2C), 143.85, 143.96, 156.09, 170.80, 171.42, 193.92. 旋光度: [α]²²_D - 32.0° (c 0.193, DMF). IR (KBr): 3424 s, 3300 m, 3130 vw, 2980 w, 2932 s, 2110 m, 1722 s, 1695 s, 1654 s, 1625 m, 1547 m, sh, 1532 m, 1520 m, sh, 1478 w, 1385 m, 1375 m, 1353 m, 1343 m, 1288 m, 1236 m, 1182 w, 11145 m, 1105 m, 1031 m-w, 1010 w, 852 w, 798 w, 758 m, 741 m, 621 w, 427 w-m, cm⁻¹. ESI MS: 644 ([M + Na]⁺). HR ESI MS: calcd for C₃₅H₃₅O₆N₅Na 644.24795; found 644.24811
【 0 2 8 8 】

10

20

2-(2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)プロパンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(38)。



スキーム7を参照して、化合物37 (500mg、0.804mmol、1当量) をドライDCM (15mL) に溶解した。ピペリジン (342mg、393 μL、4.02mmol、5当量) をシリンジによって加えた。反応混合物を4時間室温で不活性雰囲気下で撹拌した。DCMを蒸発させた。粗生成物をLC (CHCl₃/MeOH 30 : 1, R_f 0.14) によって精製し、38を黄色の非晶質固体 (170mg) として収率53% で与えた。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.24 (3H, d, *J* = 6.0), 1.25 (3H, d, *J* = 6.0), 1.50 (2H, bs), 1.88 – 2.00 (1H, m), 2.04 – 2.27 (3H, m), 3.04 (1H, dd, *J* = 14.4, 8.2), 3.30 (1H, ddd, *J* = 14.2, 4.2, 0.9), 3.74 (1H, dd, *J* = 8.1, 4.2), 4.51 (1H, td, *J* = 8.3, 4.0), 5.02 (1H, hept, *J* = 6.0), 5.11 (1H, bs), 7.08 (1H, d, *J* = 2.3), 7.11 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.0), 7.19 (1H, ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.1), 7.36 (1H, d, *J* = 8.1), 7.67 (1H, d, *J* = 7.9), 7.88 (1H, d, *J* = 8.2), 8.45 (1H, bs). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 21.83, 27.65, 30.81, 36.55, 51.64, 54.80, 55.51, 69.49, 111.37 (2C), 119.17, 119.72, 122.31, 123.48, 127.67, 136.53, 171.42, 175.09, 193.92. 旋光度: [α]²¹_D - 1.2° (c 0.012, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3311 m, vbr, 2980 w, 2924 w, 2874 w, vs, 2853 w, 2104 vs, 1731 s, 1650 s, br, 1618 m, sh, 1512 m, 1388 m, sh, 1375 s, 1253 m, 1232 m, 1183 m, 1145 m, 1105 s, 1010 w, 972 vw, 933 vw, 744 m, cm⁻¹. ESI MS: 422 ([M + Na]⁺). HR ESI MS: calcd for C₂₀H₂₅O₄N₅Na 422.17988; found 422.17992

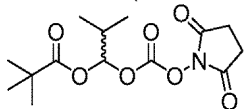
40

50

【 0 2 8 9 】

6-ジアゾ-2-(((2-メチル-1-(ピバロイルオキシ)プロポキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(40)の合成

ピバル酸1-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)-2-メチルプロピル(39)。



1-クロロ-2-メチルプロピルカルボノクロリデート (2.00g、1.71mL、11.69mmol、1当量) をドライEt₂O (20mL) に溶解した。反応混合物を0℃まで冷却し、ドライEt₂O (10mL) に溶解したEt₃N (1.18g、1.63mL、11.69mmol、1当量) およびEtSH (727mg、866 μL、11.69mmol、1当量) の混合液を10分間の間に滴下法によって加えた。反応混合物を一晩(23時間) 室温で攪拌し、析出物をセライトのパッドでろ過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物カルボノチオ酸0-(1-クロロ-2-メチルプロピル)S-エチル(無色の液体、2.20g、96%)を精製せずにさらなる工程に用いた。カルボノチオ酸0-(1-クロロ-2-メチルプロピル)S-エチル (1.20g、6.10mmol、1当量) をピバル酸 (3.74g、4.20mL、36.61mmol、6当量) に溶解し、新たに調製したピバル酸 (1.87g、2.10mL、18.31mmol、3当量) とDIEA (2.37g、3.19mL、18.31mmol、3当量) との塩を少量ずつ加えた。反応混合物を60℃まで70時間加熱した。EtOAc (100mL) を加え、有機相を水 (50mL)、飽和NaHCO₃ (3×50mL)、飽和NaCl (50mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。粗生成物ピバル酸1-(((エチルチオ)カルボニル)オキシ)-2-メチルプロピル(淡黄色の液体、1.32g、83%)を精製せずにさらなる工程に用いた。ピバル酸1-(((エチルチオ)カルボニル)オキシ)-2-メチルプロピル (1.28g、4.88mmol、1当量) をドライDCM (13mL) に溶解し、N-ヒドロキシスクシンイミド (1.12g、9.76mmol、2当量) を加え、懸濁液を0℃まで冷却した。過酢酸 (1.11g(100%)、3.09g(36%)、14.64mmol、3当量、酢酸中の36%溶液)を10分間で滴下によって加えた。最終混合物を60分間0℃でおよび2時間室温で攪拌した。DCM (40mL) を加え、有機相を水 (20mL) および飽和NaCl (20mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。DCMを蒸発させ、生成物をLC(ヘキサン/EtOAc 5 : 3、R_f0.26)によって精製した。生成物39が淡黄色の油 (863mg) として収率56% (3工程で) で取得された。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):

1.00 (6H, d, *J* = 6.9), 1.21 (9H, s), 2.08-2.19 (1H, m), 2.81 (4H, s), 6.55 (1H, d, *J* =

5.0). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 16.06, 16.38, 25.55, 26.89, 31.84, 39.05, 98.19,

150.37, 168.48, 176.14. 旋光度: [α]_D²² - 3.0° (c 0.230, CHCl₃). IR

(CHCl₃): 2978 m, 2938 w, 2878 w, 1821 s, 1795 s, 1748 vs, br, 1481 m, 1463 w,

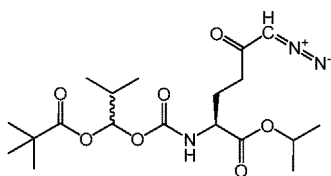
1432 m, 1396 w, 1373 m, 1366 m, sh, 1279 m, 1199 s, 1046 m, 998 m, sh, 987 m, 932

s cm⁻¹. ESI MS: 338 ([M + Na]⁺). HR ESI MS: calcd for C₁₄H₂₁O₇NNa 338.12102;

found 338.12115

【 0 2 9 0 】

6-ジアゾ-2-(((2-メチル-1-(ピバロイルオキシ)プロポキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(40)。



化合物39 (399mg、1.27mmol、0.9当量) をドライDCM (7mL) に懸濁させた。反応混合物を0℃まで冷却し、ドライDCM (3mL) 中の化合物3 (300mg、1.41mmol、1当量) を滴下した。

混合物を15分間0 および2時間室温で撹拌した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン1:2、 R_f 0.29および0.31) によって精製し、所望の化合物40が収率54% (285mg) 黄色の油 (2つの立体異性体の混合物1:1) として取得された。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 ,

立体異性体 1): 0.94 (6H, d, $J = 6.8$), 1.16 (9H, s), 1.23 (6H, t, $J = 6.3$), 1.83 – 2.50 (4H, m), 4.22 – 4.31 (1H, m), 5.02 (1H, hept, $J = 6.8$), 5.29 (1H, bs), 5.48 (1H, d, $J = 8.3$), 6.52 (1H, d, $J = 4.9$). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 立体異性体 1): 16.40,

16.54, 27.00, 28.05, 31.87, 36.29, 38.96, 53.38, 54.82, 69.64, 94.21, 154.28, 171.31,

176.56, 193.87. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 立体異性体 2): 0.93 (6H, d, $J = 6.8$),

1.18 (9H, s), 1.22 (6H, t, $J = 6.3$), 1.83 – 2.50 (4H, m), 4.22 – 4.31 (1H, m), 5.00 (1H,

sept, $J = 6.8$), 5.37 (1H, bs), 5.45 (1H, d, $J = 8.3$), 6.48 (1H, d, $J = 4.9$). $^{13}\text{C NMR}$

(101 MHz, CDCl_3 , 立体異性体 2): 16.37, 16.54, 26.98, 27.74, 31.91, 36.55, 38.92,

53.54, 54.82, 69.66, 93.87, 154.22, 171.17, 176.81, 193.58. 旋光度: $[\alpha]_D^{22} +$

11.5° (c 0.261, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3428 m, 3116 w, 2982 s, 2936 m, 2878 m, 2110

vs, 1741 vs, br, 1731 vs, sh, 1641 s, 1508 s, 1480 m, 1463 m, 1400 m, sh, 1385 s, sh,

1377 s, 1365 s, sh, 1281 s, 1231 s, 1183 m, 1146 s, 1105 s, 990 s, 941 m cm^{-1} . ESI

MS: 436 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$). HR ESI MS: calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{N}_3\text{Na}$ 436.20542; found

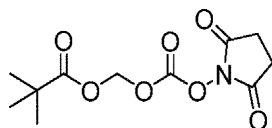
436.20553

【 0 2 9 1 】

6-ジアゾ-5-オキソ-2-((((ピバロイルオキシ)メトキシ)カルボニル)アミノ)ヘキサン酸イソプロピル(42)の合成

ピバル酸((((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)メチル(41)

。



クロロメチルカルボノクロリデート (2.00g、1.38mL、15.51mmol、1当量) をドライ Et_2O (20mL) に溶解した。反応混合物を0 まで冷却し、ドライ Et_2O (5mL) に溶解した Et_3N (1.57g、2.16mL、15.51mmol、1当量) および EtSH (964mg、1.15mL、15.51mmol、1当量) の混合物を5分間の間に滴下法によって加えた。反応混合物を一晩(25時間)室温で撹拌し、析出物をセライトのパッドでろ過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物カルボノチオ酸O-(クロロメチル)S-エチル(無色の液体)を、精製せずにさらなる工程に用いた。カルボノチオ酸O-(クロロメチル)S-エチル (2.40g、15.51mmol、1当量) をピバル酸 (9.51g、93.14mmol、6当量) に溶解し、新たに調製したピバル酸 (4.76g、46.57mmol、3当量) とDIEA (6.02g、8.1mL、46.57mmol、3当量) との塩を少量ずつ加えた。反応混合物を60 まで22時間加熱した。 EtOAc (100mL) を加え、有機相を水 (100mL)、飽和 NaHCO_3 (3×100mL)、飽和 NaCl (100mL) で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。粗生成物ピバル酸(((エチルチオ)カルボニル)オキシ)メチル(淡黄色の液体、3.30g、97%)を精製せずにさらなる工程に用いた。ピバル酸(((エチルチオ)カルボニル)オキシ)メチル (3.20g、14.53mmol、1当量) をドライDCM (40mL) に溶解し、N-ヒドロキシスクシンイミド (3.34g、29.05mmol、2当量) を加え、懸濁液を0 まで冷却した。過酢酸 (3.31g (100%)、9.21g (36%)、43.58mmol、3当量、酢酸中の36%溶液) を15分間で滴下によって加えた。最終混合物を60分間0 でおよび2時間室温で撹拌した。DCM (50mL) を加え、有機相を水 (30mL) および飽和 NaCl (30mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。DCMを蒸発させ、生成物をLC(ヘ

キサン : EtOAc、2 : 1、 R_f 0.27) によって精製した。生成物41が無色の固体 (2.54g) として収率64% (3工程で) で取得された。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.24 (9H, s), 2.84 (4H, s), 5.86 (2H, s).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 25.56 (2C), 26.86 (3C), 38.96, 83.67, 150.90, 168.34

(2C), 176.54. **IR** (CHCl_3): 2979 m, 2939 w, 2876 w, 1823 s, 1796 vs, 1649 vs, 1481

m, 1463 m, 1456 w, 1431 m, 1398 w, 1371 m, 1367 m, 1280 m, 1199 vs, 1110 vs,

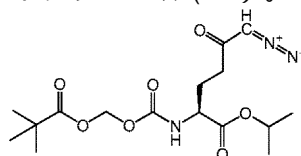
1047 m, 998 s, 986 s, 942 m, sh, 924 s, 853 w, cm^{-1} . **ESI MS**: 296 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$). **HR**

ESI MS: calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{NNa}$ 296.07407; found 296.07410

10

【 0 2 9 2 】

6-ジアゾ-5-オキソ-2-((((ピバロイルオキシ)メトキシ)カルボニル)アミノ)ヘキサン酸イソプロピル(42)。



スキーム6を参照して、化合物41 (320mg、1.17mmol、1.0当量) をドライDCM (6mL) に懸濁させた。反応混合物を0℃まで冷却し、ドライDCM (3mL) 中の $\text{NH}_2\text{-DON-COOEt}$ (250mg、1.17mmol、1当量) を滴下した。混合物を15分間0℃次いで2時間室温で撹拌した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (EtOAc : ヘキサン、1 : 2、 R_f 0.21) によって精製し、所望の化合物42が収率40% (175mg) で黄色の油として取得された。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.19 (9H, s), 1.23 (3H, d, $J = 6.2$), 1.24 (3H,

d, $J = 6.2$), 1.90 – 2.05 (1H, m), 2.14 – 2.25 (1H, m), 2.31 – 2.51 (2H, m), 4.28 (1H,

td, $J = 8.2, 4.7$), 5.03 (1H, hept, $J = 6.2$), 5.27 (1H, bs), 5.65 (1H, d, $J = 8.1$), 5.69

(1H, d, $J = 5.7$), 5.73 (1H, d, $J = 5.7$). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 21.79, 21.81,

26.97, 36.34, 38.86, 53.63, 54.90, 69.75, 80.33, 154.40, 171.01, 177.51, 193.43.

旋光度: $[\alpha]_D^{22} + 13.0^\circ$ (c 0.184, CHCl_3). **IR** (CHCl_3): 3424 m, 3354 w, br,

30

3116 w, 2984 s, 2937 m, 2875 s, 2110 vs, 1747 vs, 1730 vs, sh, 1642 s, 1512 s, 1481

m, 1466 m, 1453 m, 1377 s, 1282 s, 1182 m, 1145 s, 1105 s, 994 s, 942 m, cm^{-1} . **ESI**

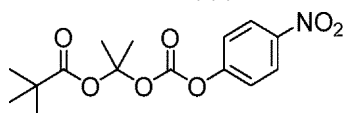
MS: 394 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$). **HR ESI MS**: calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}_3\text{Na}$ 394.15847; found

394.15855

【 0 2 9 3 】

6-ジアゾ-5-オキソ-2-((((2-(ピバロイルオキシ)プロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)ヘキサン酸イソプロピル(44)の合成

ピバル酸2-(((4-ニトロフェニルオキシ)カルボニル)オキシ)プロパン-2-イル(43)。



40

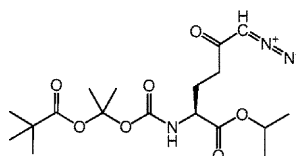
炭酸2-クロロプロパン-2-イル(4-ニトロフェニル) (US 2006/229361 A1に報告された方法によって調製、300mg、1.16mmol、1当量) をドライDCM (15mL) に溶解した。ピバル酸水銀 (559mg、1.39mmol、1.2当量) を加え、反応混合物を一晩(19時間)室温で不活性下で撹拌した。固体析出物(HgCl_2)をろ過によって除去し、DCM (15mL) を加え、RMを飽和 NaHCO_3 (15mL)、飽和ブライン (15mL) で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。生成物43が淡黄色の油 (301mg) として収率80%で取得された。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.20 (9H, s), 1.91 (6H, s), 7.34–7.40 (2H, m), 8.24–8.30 (2H, m). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 25.28 (2C), 27.02 (3C), 39.59, 107.71, 121.98 (2C), 125.40 (2C), 145.50, 149.07, 155.41, 175.97. **IR** (CHCl_3): 3031 w, 2976 w, 2875 w, 1777 m, 1736 m, 1618 w, 1595 w, 1528 m-s, 1493 m, 1481 w, 1439 w, 1396 w, 1376 w, 1349 m, 1322 w, 1264 m, 1191 m, 1112 vs, 1094 s, sh, 1030 w, 980 w, 859 m, 682 vw, 491 vw cm^{-1} . **ESI MS**: 348 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$). **HR ESI MS**: calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{NNa}$ 348.10537; found 348.10543

10

【 0 2 9 4 】

6-ジアゾ-5-オキソ-2-(((2-(ピバロイルオキシ)プロパン-2-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)ヘキサン酸イソプロピル(44)。



化合物43 (48mg、0.148mmol、1当量)をドライDMF (2mL)に溶解し、反応混合物を0℃まで冷却した。ドライDMF (1mL)に溶解した化合物3 (79mg、0.369mmol、2.5当量)をシリ

20

ンジによって加えた。反応混合物を0℃で不活性下で一晩3時間撹拌した。DMFを蒸発させ、粗混合物をLC(ヘキサン:EtOAc、2:1)によって精製した。生成物44が淡黄色の油(49mg)として収率83%で取得された。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.19 (9H, s), 1.23 (3H, d, $J=6.3$), 1.24 (3H, d, $J=6.3$), 1.80 (3H, s), 1.83 (3H, s), 1.90–2.01 (1H, m), 2.14–2.27 (1H, m), 2.29–2.51 (2H, m), 4.24 (1H, dt, $J=8.3, 4.7$), 5.05 (1H, hept, $J=6.3$), 5.31 (1H, bs), 5.44 (1H, d, $J=8.2$). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 21.80, 21.82, 25.76, 25.91, 27.07 (3C), 27.79, 36.46, 39.48, 53.26, 54.87, 69.59, 105.44, 153.16, 171.31, 176.21, 193.63. **旋光度**: $[\alpha]_D^{22} + 12.8^\circ$ (c 0.133, CHCl_3). **IR** (CHCl_3): 3430 w, 3116 w, 2984 m, 2936 m, 2874 m, 2110 s, 1732 vs, br, 1641 m, 1502 s, 1481 m, 1466 m, 1462 m, 1455 m, 1452 m, 1397 m, sh, 1384 s, 1374 s, 1365 s, sh, 1198 s, 1184 s, 1147 m, sh, 1128 s, 1112 s, 1105 s, 1045 m, 942 w cm^{-1}

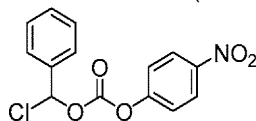
30

【 0 2 9 5 】

6-ジアゾ-5-オキソ-2-(((フェニル(ピバロイルオキシ)メトキシ)カルボニル)アミノ)ヘキサン酸イソプロピル(47)の合成

40

炭酸クロロ(フェニル)メチル(4-ニトロフェニル)(45)。



クロロ(フェニル)メチルカルボノクロリデート (US20110319422によって調製、900mg、4.39mmol、1当量)をドライDCM (20mL)に溶解した。4-ニトロフェノール (611mg、4.39mmol、1当量)を加え、混合物を0℃まで冷却した。ドライDCM (5mL)に溶解したピリジン (347mg、355 μL 、4.39 mmol、1当量)を5分間の間に滴下法によって加えた。反応混合物を2時間室温で撹拌した。DCMを蒸発させ、粗生成物をLC(DCM:ヘキサン、1:1)によって精製した。生成物45が無色の固体(520mg)として収率39%で取得された。

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.33 (1H, s), 7.41–7.50 (5H, m), 7.58–7.63 (2H, m), 8.28–8.34 (2H, m). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): 87.37, 121.83 (2C), 125.59 (2C), 126.41 (2C), 129.07 (2C), 130.56, 136.35, 145.91, 150.50, 155.07.

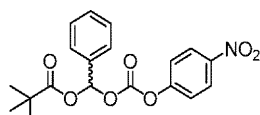
旋光度: $[\alpha]_D^{22}$ - 0.9° (c 0.318, CHCl₃). **IR** (CHCl₃): 3119 w, 3088 w, 3071

vw, 3032 w, 1788 vs, 1772 s, sh, 1619 m, 1595 m, 1530 vs, 1492 s, 1456 m, 1349 vs, 1317 m, 1296 m, 1232 vs, sh, 1178 m, sh, 1165 m, 1111 m, 1105 w, sh, 1078 m, 1054 s, 1029 m, 1014 m, 1002 w, 978 s, 920 w, 872 s, 854 s, 830 vw, 708 s, 695 m, sh, 680 w, 626 vw, 618 vw, 530 vw, 495 w, 403 w cm⁻¹. **ESI MS**: 329 ([M + Na]⁺). **HR ESI**

MS: calcd for C₁₄H₁₀O₅NCINa 330.01397; found 330.01367

【 0 2 9 6 】

ピバル酸(((4-ニトロフェニルオキシ)カルボニル)オキシ)(フェニル)メチル(46)。



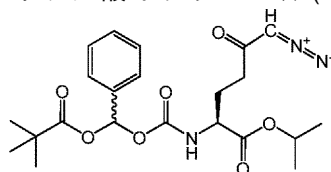
化合物45 (100mg、0.325mmol、1当量) およびピバル酸水銀 (157mg、0.390mmol、1.2当量) をドライDCM (6mL) に溶解した。反応混合物を室温で不活性下で一晩(16時間)攪拌した。DCM (10mL) を加え、反応混合物を飽和NaHCO₃ (10mL) およびブライン (10mL) で洗浄し、有機相をMgSO₄で乾燥させ、DCMを蒸発させた。生成物46 (115mg) が収率95%で取得され、何ら精製せずにさらなる工程に用いられた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.28 (9H, s), 7.38–7.43 (2H, m), 7.44–7.50 (3H, m), 7.57–7.60 (1H, m), 7.61 (1H, s), 8.23–8.33 (2H, m). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): 27.02 (3C), 39.11, 93.80, 121.86 (2C), 125.47 (2C), 126.84 (2C), 128.97 (2C), 130.48, 134.39, 145.69, 150.73, 155.32, 176.44.

旋光度: $[\alpha]_D^{22}$ - 6.0° (c 0.201, CHCl₃). **IR** (CHCl₃): 3118 w, 3087 w, 3072 w, 3031 m, 2980 m, 2875 w, 1775 vs, 1747 s, 1618 m, 1595 m, 1529 vs, 1493 s, 1480 m, 1459 m, 1399 m, 1365 m, 1349 vs, 1279 vs, 1248 vs, 1165 s, 1123 vs, 1112 s, sh, 1030 s, 1014 m, 1003 m, 970 s, br, 943 s, 918 m, 865 s, 860 s, 832 w, 697 s, 682 w, 633 w, 619 vw, 530 vw, 495 w, 403 vw cm⁻¹. **ESI MS**: 396 ([M + Na]⁺). **HR ESI MS**: calcd for C₁₉H₁₉O₇NNa 396.10537; found 396.10546

【 0 2 9 7 】

6-ジアゾ-5-オキソ-2-(((フェニル(ピバロイルオキシ)メトキシ)カルボニル)アミノ)ヘキサン酸イソプロピル(47)。



化合物46 (115mg、0.308mmol、1当量) をドライDCM (3mL) に溶解した。ドライDCM (2mL) に溶解したDON iPrエステル (72mg、0.339mmol、1.1当量) をシリンジによって加えた。反応混合物を室温で不活性下で一晩(24時間)不活性下で攪拌した。さらに、ドライDCM (2mL) に溶解したDON iPrエステル (72mg、0.339mmol、1.1当量) を加え、次の24時間攪拌を継続した。DCMを蒸発させ、粗混合物を分取HPLC (AcN/H₂O、HCOOH) によって精製した。生成物47が薄茶色の油 (66mg) として収率48%で取得された。

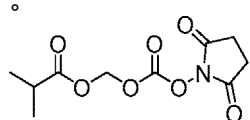
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.17 – 1.31 (15H, m), 1.90 – 2.06 (1H, m), 2.12 – 2.31 (1H, m), 2.31 – 2.54 (2H, m), 4.27 – 4.36 (1H, m), 5.03 (1H, hept, $J = 6.3$), 5.29 (1H, bs), 5.59 (1H, d, $J = 8.1$), 7.36 – 7.42 (3H, m), 7.46 – 7.51 (2H, m), 7.61 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 21.82 (2C), 26.99 (3C), 27.70, 36.35, 38.99, 53.55, 54.90, 69.79, 90.93, 126.57 (2C), 128.66 (2C), 129.64, 135.95, 153.82, 171.10, 176.33, 193.51. 旋光度: $[\alpha]_D^{22} + 12.5^\circ$ (c 0.246, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3425 w, 3116 w, 3098 vw, 3070 vw, 3029 m, 2984 m, 2937 m, 2875 w, 2110 s, 1735 vs, br, 1641 s, 1590 w, 1507 s, 1480 m, 1457 m, 1398 m, 1377 s, 1367 s, sh, 1366 s, sh, 1280 s, 1182 m, 1146 s, sh, 1133 s, 1105 s, 1085 m, 1057 s, 1027 s, 1003 m, 942 m, 918 w, 697 m, 619 vw cm^{-1} . ESI MS: 470 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$)

10

【 0 2 9 8 】

6-ジアゾ-2-(((イソブチリルオキシ)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸
イソプロピル(49)の合成

イソ酪酸(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)メチル(48)



20

クロロメチルカルボノクロリデート (1.00g, 690 μL , 7.76mmol, 1当量) をドライ Et_2O (10mL) に溶解した。反応混合物を0℃まで冷却し、ドライ Et_2O (3mL) に溶解した Et_3N (785mg, 1081 μL , 7.76mmol, 1当量) および EtSH (482mg, 574 μL , 7.76mmol, 1当量) の混合物を5分間にわたって滴下法によって加えた。反応混合物を一晩(18時間)室温で攪拌し、析出物をセライトのパッドでろ過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物カルボノチオ酸-(クロロメチル)S-エチル(無色の液体)を、精製せずにさらなる工程に用いた。カルボノチオ酸O-(クロロメチル)S-エチル (1.10g, 7.11mmol, 1当量) をイソ酪酸 (1.88g, 1.94mL, 21.35mmol, 3当量) に溶解し、新たに調製したイソ酪酸 (1.88g, 1.94 mL, 21.35mmol, 3当量) とDIEA (2.76g, 3.81mL, 21.35mmol, 3当量) との塩を少量ずつ加えた。反応混合物を60℃まで20時間加熱した。 EtOAc (50mL) を加え、有機相を水 (50mL)、飽和 NaHCO_3 (3×50mL)、飽和 NaCl (50mL) で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。粗生成物イソ酪酸(((エチルチオ)カルボニル)オキシ)メチル(淡黄色の液体, 1.14g, 72%)を精製せずにさらなる工程に用いた。イソ酪酸(((エチルチオ)カルボニル)オキシ)メチル (1.12g, 5.04mmol, 1当量) をドライDCM (15mL) に溶解し、N-ヒドロキシスクシンイミド (1.16g, 10.08mmol, 2当量) を加え、懸濁液を0℃まで冷却した。過酢酸 (1.15g (100%), 3.19g (36%), 15.12mmol, 3当量, 酢酸中の36%溶液) を10分間で滴下によって加えた。最終混合物を60分間0℃でおよび2時間室温で攪拌した。DCM (20mL) を加え、有機相を水 (15mL) および飽和 NaCl (15mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。DCMを蒸発させ、生成物をLC(ヘキサン: EtOAc , 2: 1, R_f 0.24) によって精製した。生成物48が無色の油 (842mg) として収率64% (3工程で) で取得された。

30

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.19

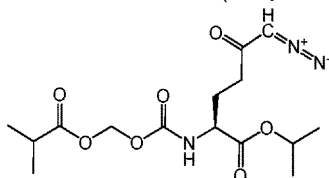
(6H, d, $J = 7.0$), 2.63 (1H, hept, $J = 7.0$), 2.83 (4H, s), 5.85 (2H, s). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 18.60, 25.54, 33.77, 83.50, 150.92, 168.39, 175.08. IR (CHCl_3): 2981 m, 2945 w, 2880 w, 1823 s, 1795 vs, 1748 vs, br, 1720 m, sh, 1471 m, 1431 m, 1389 w, 1370 m, 1231 vs, 1199 vs, 1113 s, 1045 m, 925 s, cm^{-1} . ESI MS: 282 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR ESI MS: calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_7\text{NNa}$ 282.05842; found 282.05848

50

【 0 2 9 9 】

6-ジアゾ-2-((((イソブチリルオキシ)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(49)。



化合物48 (268mg、1.03mmol、1.1当量)を無水ジクロロメタン(8mL)に溶解した。この溶液を0℃まで冷却し、ジクロロメタン(1mL)中の化合物3(200mg、0.94mmol)の溶液を滴下した。反応混合物を15分間0℃で冷却浴中で撹拌した。反応混合物を次いで室温で1時間撹拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー(クロロホルム：アセトン、10：1)に供して所望の生成物49(180mg、54%)を黄色の非晶質固体として生じた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.17 – 1.19 (6H, m), 1.25

– 1.27 (6H, m), 1.94 – 2.04 (1H, m), 2.18 – 2.26 (1H, m), 2.32 – 2.49 (2H, m), 2.59

(1H, hept, $J = 6.9$), 4.31 (1H, td, $J = 8.1, 4.7$), 5.05 (1H, hept, $J = 6.3$), 5.28 (1H, s),

5.62 (1H, d, $J = 8.0$), 5.71 (1H, d, $J = 5.8$), 5.75 (1H, d, $J = 5.8$). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz,

CDCl_3): 18.82 (2C), 21.84, 21.86, 27.67, 33.91, 36.37, 53.66, 54.99, 69.84, 80.14,

154.45, 171.03, 176.19. **IR** (CHCl_3): 3424 w, 2111 s, vs, 1750 sh, vs, 1732 vs, 1641

m, s, 1512s, 1387 sh, s, 1377 s, 1370 sh, s cm^{-1} . **旋光度**: $[\alpha]_D^{22} + 5.4^\circ$ (c

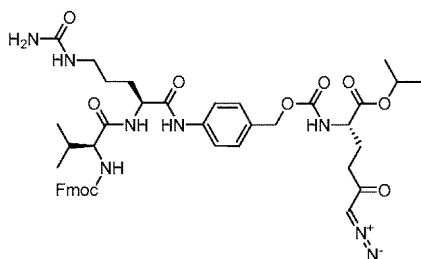
0.202, CH_2Cl_2). **ESI MS**: 380 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$). **HR ESI MS**: calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}_3\text{Na}$

380.14282; found 380.14286

【 0 3 0 0 】

2-((((4-(2-(2-アミノ-3-メチルブタンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(51)の合成

2-((((4-(2-(2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチルブタンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(50)。



炭酸9-フルオレニルメチルオキシカルボニル-パリル-シトルリル-(4-アミノベンジル)-(4-ニトロフェニル) (191mg、0.249mmol、1.2当量)をドライDMF(2.0mL)に溶解し、ドライDMF(1.0mL)中の化合物3(44mg、0.208mmol)の溶液を滴下した。この反応混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(130 μL 、0.747mmol、3当量)を滴下した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール、15：1)に供して所望の生成物50(110mg、53%)を白色の非晶質固体として得た。

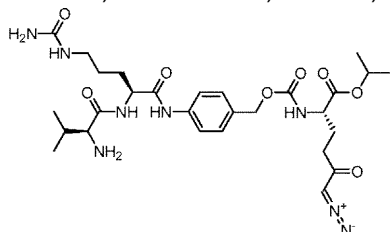
¹H NMR (400 MHz, DMSO): 0.85 (3H, d, $J = 6.8$), 0.88 (3H, d, $J = 6.9$), 1.16 (3H, d, $J = 6.6$), 1.18 (3H, d, $J = 6.6$), 1.31 – 1.49 (2H, m), 1.54 – 1.81 (3H, m), 1.89 – 2.03 (2H, m), 2.35 – 2.44 (2H, m), 2.89 – 3.05 (2H, m), 3.91 – 3.98 (2H, m), 4.20 – 4.34 (3H, m), 4.39 – 4.44 (1H, m), 4.86 – 5.00 (3H, m), 5.40 (2H, s), 5.97 (1H, t, $J = 5.9$), 6.05 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J = 8.7$), 7.32 (2H, td, $J = 7.5$, 1.2), 7.39 – 7.44 (3H, m), 7.59 (2H, d, $J = 8.3$), 7.66 (1H, d, $J = 7.7$), 7.74 (2H, t, $J = 7.8$), 7.89 (2H, d, $J = 7.6$), 8.12 (1H, d, $J = 7.5$), 10.06 (1H, s). **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO): 18.28, 19.23, 21.45, 21.52, 25.78, 26.80, 29.48, 30.46, 36.32, 38.58, 46.69, 53.10, 53.42, 60.08, 65.29, 65.69, 68.04, 118.91 (2C), 120.10 (2C), 125.37 (2C), 127.07 (2C), 127.65 (2C), 128.61 (2C), 131.65, 138.64, 140.71 (2C), 143.77, 143.90, 156.13 (2C), 158.90, 170.60, 171.28, 171.55, 194.03. **IR** (KBr): 3400 s, br, sh, 3327 s, br, 3066 w, 2964 m, 2937 m, 2106 s, 1705 vs, br, 1651 vs, 1609 s, 1533 vs, 1517 vs, sh, 1479 m, 1466 m, 1450 s, 1415 m, 1386 s, sh, 1376 s, 1334 s, 1320 s, sh, 1248 s, 1183 m, 1145 m, 1106 s, 1047 m, 1020 m, sh, 826 w, 777 w, sh, 621 w, 427 w cm^{-1} . **旋光度**: $[\alpha]_D^{22} - 15.6^\circ$ (c 0.631, DMSO). **ESI MS**: 863 ($[M + Na]^+$). **HR ESI MS**: calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{Na}$ 863.36986; found 863.36997

10

20

【 0 3 0 1 】

2-((((4-(2-(2-アミノ-3-メチルブタンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(51)。



30

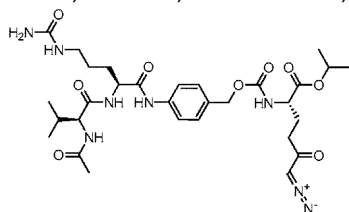
化合物50 (110mg、0.131mmol) をドライDMF (0.5mL) に溶解した。ピペリジン (32 μL 0.327mmol、2.5当量) を加え、反応混合物を室温で4時間撹拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール、2：1) に供して所望の生成物51 (70mg、87%) を白色の非晶質固体として生じた。

【 0 3 0 2 】

2-((((4-(2-(2-アセトアミド-3-メチルブタンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(52)の合成

2-((((4-(2-(2-アセトアミド-3-メチルブタンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(52)。

40



化合物51 (100mg、0.162mmol) をドライDMF (2mL) に溶解し、この溶液にジイソプロピルエチルアミン (144 μL 、0.842mmol、5.1当量) 続いて無水酢酸(acetanhydride) (76.5 μL 、0.81mmol、5.0当量) を滴下した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール

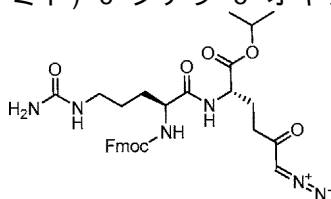
50

、7:1) に供して所望の生成物52 (97mg、91%) を黄色の非晶質固体として生じた。

【0303】

2-(2-(2-アミノ-3-メチルブタンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(56)の合成

2-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-ウレイドペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(53)。



10

Fmoc-Cit-COOH (2.05g、5.16mmol、1.1当量) およびTBTU (1.81g、5.63mmol、1.2当量) を無水DMF (40mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (2.51mL、14.07mmol、3当量) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで無水DMF (20mL) 中の3 (1.0g、4.69mmol) の溶液をシリンジによって加えた。反応混合物を2時間室温で不活性雰囲気下で攪拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール、15:1) に供して所望の生成物53 (1.84g、66%) を黄色の非晶質固体として生じた。

¹H NMR

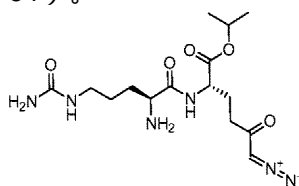
(400 MHz, DMSO): 1.16 (3H, d, $J = 4.6$), 1.17 (3H, d, $J = 4.4$), 1.37 – 1.57 (3H, m), 1.61 – 1.70 (1H, m), 1.76 – 1.86 (1H, m), 1.94 – 2.03 (1H, m), 2.33 – 2.46 (2H, m), 2.94 – 3.03 (2H, m), 4.03 – 4.08 (1H, m), 4.15 – 4.31 (4H, m), 4.88 (1H, hept, $J = 6.3$), 5.42 (2H, s), 5.96 (1H, t, $J = 5.8$), 6.01 (1H, s), 7.31 – 7.34 (2H, m), 7.39 – 7.43 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 8.1$), 7.73 – 7.74 (2H, m), 7.88 (2H, d, $J = 7.5$), 8.28 (1H, d, $J = 7.5$). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO): 21.45, 21.49, 25.91, 26.72, 29.39, 36.22, 38.77, 46.68, 51.48, 54.06, 65.67, 68.02, 120.10 (2C), 125.36 (2C), 127.09 (2C), 127.65 (2C), 140.72 (2C), 143.80, 143.91, 155.96, 158.87, 171.05, 172.29, 194.04. IR (KBr): 3435 vs, br, 3348 vs, br, sh, 3068 m, 2979 m, 2936 m, 2871 w, 2105 s, 1723 s, 1678 vs, br, 1610 s, sh, 1540 s, br, 1478 s, 1466 m, sh, 1450 m, 1386 s, sh, 1376 s, 1252 s, 1220 m, sh, 1184 m, sh, 1146 m, 1105 s, 1052 m, 1032 m, 760 m, 741 m, 621 m, 427 s cm⁻¹. ESI MS: 615 ([M + Na]⁺). HR ESI MS: calcd for C₃₀H₃₆O₇N₆Na 615.25377; found 615.25383

20

30

【0304】

2-(2-アミノ-5-ウレイドペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(54)。



40

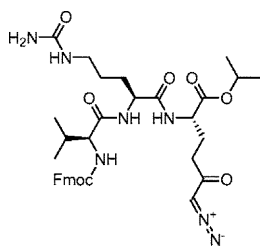
化合物53 (1.84g、3.11mmol) をドライDMF (24mL) に溶解した。ピペリジン (767 μL 7.76mmol、2.5当量) を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール、2:1) に供して所望の生成物54 (874mg、76%) を白色の非晶質固体として生じた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 1.17 (3H, d, $J = 4.4$), 1.18 (3H, d, $J = 4.3$), 1.27 – 1.47 (3H, m), 1.48 – 1.58 (1H, m), 1.76 – 1.85 (1H, m), 1.93 – 2.01 (1H, m), 2.31 – 2.43 (2H, m), 2.93 (2H, q, $J = 6.4$), 3.14 (1H, dd, $J = 7.3, 5.3$), 4.88 (1H, hept, $J = 6.3$), 5.36 (2H, s), 5.90 (1H, t, $J = 5.7$), 6.07 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 7.7$).
¹³C NMR (101 MHz, DMSO): 21.45, 21.50, 26.08, 26.48, 32.69, 36.25, 51.22, 54.21, 68.03, 158.72, 171.18, 175.56, 194.05. **IR** (CHCl₃): 3509 w, 3414 w, sh, 3446 w, 3357 m, br, sh, 3116 w, 2939 w, 2110s, 1731 s, 1664 vs, br, 1598 m, 1467 w, 1450 m, 1387 m, sh, 1377 s, 1349 m, 1183 w, 1145 m cm⁻¹. **旋光度**: $[\alpha]_D^{22} - 3.2^\circ$ (c 0.218, CH₂Cl₂). **ESI MS**: 371 ($[M + H]^+$). **HR ESI MS**: calcd for C₃₁H₄₀O₁₅N₃Na 393.18569; found 393.18575

10

【 0 3 0 5 】

11-(4-ジアゾ-3-オキソブチル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-5-イソプロピル-3,6,9-トリオキソ-8-(3-ウレイドプロピル)-2-オキサ-4,7,10-トリアザドデカン-12-酸イソプロピル(55)。



20

Fmoc-Val-COOH (484mg、1.43mmol、1.1当量) およびTBTU (499mg、1.55mmol、1.2当量) を無水DMF (10mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (677 μL、3.89mmol、3当量) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで無水DMF (5mL) 中の化合物54 (480mg、1.30mmol) の溶液をシリンジによって加えた。反応混合物を3時間室温で不活性雰囲気下で攪拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール、15：1) に供して所望の生成物55 (750mg、84%) を白色の非晶質固体として生じた。

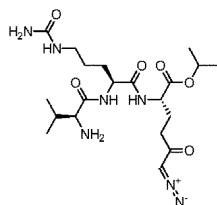
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 0.84 (3H, d, $J = 6.7$), 0.86 (3H, d, $J = 6.8$), 1.16 (3H, d, $J = 4.5$), 1.17 (3H, d, $J = 4.5$), 1.32 – 1.54 (3H, m), 1.60 – 1.68 (1H, m), 1.73 – 1.82 (1H, m), 1.91 – 2.04 (2H, m), 2.30 – 2.46 (2H, m), 2.90 – 3.02 (2H, m), 3.90 (1H, dd, $J = 9.1, 7.0$), 4.13 – 4.18 (1H, m), 4.20 – 4.34 (4H, m), 4.87 (1H, hept, $J = 6.2$), 5.41 (2H, s), 5.94 (1H, t, $J = 5.8$), 6.04 (1H, s), 7.30 – 7.34 (2H, m), 7.39 – 7.45 (3H, m), 7.72 – 7.76 (2H, m), 7.89 (2H, d, $J = 7.5$), 8.01 (1H, d, $J = 7.6$), 8.31 (1H, d, $J = 7.4$). **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO): 18.26, 19.26, 21.48, 21.52, 25.99, 26.57, 29.54, 30.51, 36.09, 38.79, 46.71, 51.37, 52.15, 60.05, 65.68, 68.04, 120.15 (2C), 125.41 (2C), 127.12 (2C), 127.68 (2C), 140.72, 140.75, 143.79, 143.93, 156.12, 158.84, 171.03, 171.11, 171.76, 194.15. **IR** (KBr): 3415 m, vbr, sh, 3360 m, br, 3283 m, 3068 w, 2964 w, 2937 w, 2873 w, 2106 m, 1727 m, 1686 s, 1655 vs, sh, 1645 vs, 1540 s, br, 1478 w, 1465 m, 1451 m, 1386 m, sh, 1376 m, 1293 m, 1249 m, 1226 m, 1183 w, sh, 1146 m, 1106 m, 1033 w, 1009 vw, 760 w, 741 w, 621 vw, 427 vw cm^{-1} . **旋光度**: $[\alpha]_D^{22} - 19.3^\circ$ (c 0.114, DMSO). **ESI MS**: 714 ($[M + Na]^+$). **HR ESI MS**: calcd for $C_{35}H_{45}N_7O_8Na$ 714.32218; found 714.32218
【 0 3 0 6 】

10

20

2-(2-(2-アミノ-3-メチルブタンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(56)。



化合物55 (200mg、0.289mmol) をドライDMF (3mL) に溶解した。ピペリジン (71 μL 0.72 3mmol、2.5当量) を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール、2：1) に供して所望の生成物56 (110mg、81%) を白色の非晶質固体として生じた。

30

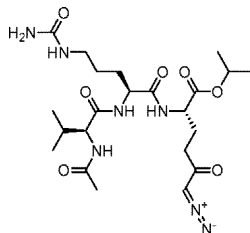
¹H NMR (400 MHz, DMSO): 0.77 (3H, d, $J = 6.8$), 0.87 (3H, d, $J = 6.9$), 1.16 (3H, d, $J = 5.3$), 1.18 (3H, d, $J = 5.2$), 1.30 – 1.52 (3H, m), 1.57 – 1.68 (1H, m), 1.73 – 1.83 (1H, m), 1.86 – 2.01 (2H, m), 2.34 – 2.44 (2H, m), 2.89 – 3.00 (2H, m), 4.06 – 4.18 (2H, m), 4.29 – 4.37 (1H, m), 4.88 (1H, hept, $J = 6.3$), 5.37 (2H, s), 5.91 (1H, t, $J = 5.8$), 6.05 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 7.8$), 8.34 (1H, d, $J = 7.4$). **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO): 17.49, 18.76, 21.46, 21.50, 25.86, 26.44, 29.61, 30.44, 36.08, 38.64, 51.45, 51.93, 57.96, 68.04, 158.99, 169.93, 170.95, 171.58, 194.03. **IR** (KBr): 3500 w, br, sh, 3338 m, vbr, 3116 w, 2984 s 2965 s, 2936 m, 2874 m, 2109 s, 1731 s, 1653 vs, br, 1602 s, br, sh, 1552 s, br, 1517 s, 1466 m, 1452 m, 1387 s, sh, 1376 s, 1234 s, 1183 m, 1145 s, 1106 s cm^{-1} . **旋光度**: $[\alpha]_D^{22} - 13.0^\circ$ (c 0.270, DMSO). **ESI MS**: 470 ($[M + H]^+$). **HR ESI MS**: calcd for $C_{20}H_{36}O_6N_7$ 470.27216; found 470.27208
【 0 3 0 7 】

40

50

2-(2-(2-アセトアミド-3-メチルブタンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(57)の合成

2-(2-(2-アセトアミド-3-メチルブタンアミド)-5-ウレイドペンタンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(57)。



10

化合物56 (50mg、0.107mmol) をドライDMF (1mL) に溶解し、この溶液にジイソプロピルエチルアミン (95 μ L、0.543mmol、5.1当量) 続いて無水酢酸 (50 μ L、0.532mmol、5.0当量) を滴下した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール、7：1) に供して所望の生成物57 (50mg、92%) を黄色の非晶質固体として生じた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 0.82 (3H, d, $J=6.9$), 0.84 (3H, d, $J=$

7.1), 1.16 (3H, d, $J=4.8$), 1.17 (3H, d, $J=4.9$), 1.31 – 1.53 (3H, m), 1.60 – 1.68 (1H, m), 1.73 – 1.82 (1H, m), 1.86 (3H, s), 1.89 – 2.00 (2H, m), 2.31 – 2.44 (2H, m), 2.93 – 2.97 (2H, m), 4.12 – 4.17 (2H, m), 4.21 – 4.26 (1H, m), 4.87 (1H, hept, $J=6.3$),

20

5.39 (2H, s), 5.92 (1H, t, $J=5.8$), 6.02 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=8.7$), 7.97 (1H, d, $J=$

7.6), 8.20 (1H, d, $J=7.5$). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 18.20, 19.21, 21.45, 21.49, 22.51, 25.95, 26.56, 29.36, 30.40, 36.10, 38.77, 51.33, 52.11, 57.67, 68.01, 158.80,

169.37, 170.97, 171.05, 171.70, 194.05. 旋光度: $[\alpha]_D^{22} - 22.6^\circ$ (c 0.257,

DMSO). **ESI MS**: 534 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$). **HR ESI MS**: calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_7\text{N}_7\text{Na}$

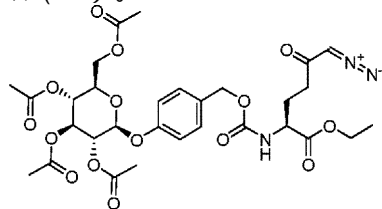
534.26467; found 513.26456

【 0 3 0 8 】

(S)-6-ジアゾ-5-オキソ-2-((((4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)ヘキサン酸(59)の合成

30

三酢酸2-(アセトキシメチル)-6-(4-(((6-ジアゾ-1-エトキシ-1,5-ジオキソヘキサン-2-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイル(58)。



40

2,3,4,6-四酢酸4-[[[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]オキシ]メチル]フェニル- β -D-グルコピラノシド(Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 5345-5348で報告されたものと類似の方法を用いて調製、800mg、1.3mmol)をドライDMF (6mL) に溶解し、ドライDMF (3mL) 中の化合物20 (330mg、1.66mmol、1.3当量) の溶液を滴下した。この反応混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (0.91mL、5.2mmol、4当量) を滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム：アセトン、7：1) に供して所望の生成物58 (596mg、68%) を黄色の非晶質固体として生じた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.25

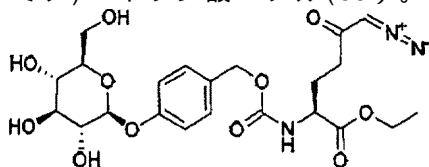
(3H, m), 1.93 – 2.04 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s),
2.15 – 2.23 (1H, m), 2.28 – 2.51 (2H, m), 3.85 (1H, ddd, *J* = 10.0, 5.3, 2.5), 4.13 –
4.20 (3H, m), 4.25 – 4.34 (2H, m), 5.03 – 5.07 (3H, m), 5.13 – 5.17 (1H, m), 5.21 –
5.31 (3H, m), 5.49 (1H, d, *J* = 7.9), 6.94 – 6.97 (2H, m), 7.27 – 7.31 (2H, m). **¹³C**
NMR (101 MHz, CDCl₃): 14.24, 20.71, 20.72, 20.80, 21.82, 27.59, 36.50, 53.61,
54.87, 61.80, 62.01, 66.56, 68.34, 71.23, 72.16, 72.78, 99.13, 117.05 (2C), 129.95
(2C), 131.38, 156.06, 156.86, 169.39, 169.50, 170.32, 170.66, 171.91, 193.55. **IR**
(CHCl₃): 3429 w, 2110 s, 1757 vs, 1744 sh, vs, 1720 sh, s, 1641 m, 1613 m, 1592 w,
1512 s, 1377 m, 1368 s, 1178 m, 1070 sh, s, 651 w cm⁻¹. **旋光度**: [α]_D²² -

3.3° (c 0.631, CH₂Cl₂). **ESI MS**: 680 ([M + H]⁺). **HR ESI MS**: calcd for

C₃₀H₃₈O₁₅N₃ 680.22974; found 680.22998

【 0 3 0 9 】

(S)-6-ジアゾ-5-オキソ-2-((((4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)ベンジル)オキシ)カルボニル)アミノ)ヘキサン酸エチル(59)。



化合物58 (833mg、1.3mmol) をメタノール (20mL) に溶解し、水中のヒドラジン水和物溶液50 ~ 60% (417 μL、7.36mmol、6.0当量) を滴下した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール7 : 1) に供して所望の生成物59 (240mg、37%) を黄色の非晶質固体として生じた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO):

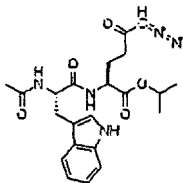
1.18 (3H, t, *J* = 7.1), 1.72 – 1.81 (1H, m), 1.91 – 2.00 (1H, m), 2.34 – 2.45 (2H, m),
3.12 – 3.19 (1H, m), 3.20 – 3.28 (2H, m), 3.29 – 3.34 (1H, m), 3.42 – 3.48 (1H, m),
3.66 – 3.71 (1H, m), 3.97 – 4.03 (1H, m), 4.05 – 4.12 (2H, m), 4.54 (1H, t, *J* = 5.8),
4.86 (1H, d, *J* = 7.3) 4.96 (2H, s), 5.01 (1H, d, *J* = 5.3), 5.08 (1H, d, *J* = 4.6), 5.30
(1H, d, *J* = 4.8), 6.05 (1H, s), 7.01 (2H, d, *J* = 8.6), 7.28 (2H, d, *J* = 8.6), 7.67 (1H, d,
J = 7.8). **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO): 14.07, 25.82, 36.30, 53.27, 60.59, 60.70,

65.30, 69.72, 73.23, 76.63, 77.04, 100.28, 116.11 (2C), 129.49 (2C), 130.09, 156.16,
157.14, 172.06, 201.32. **IR** (KBr): 3413 m, 2979 w, 2935 w, 2108 m, 1718m, 1649 m,
1614 m, 1592 w, 1513 m, 1392 m, sh, 1383 m, 1346 m, 1233 s, 1179 m, sh, 1074 s,
1046 s, sh, 1018 m, 948 w, sh, 832 w, 511 w cm⁻¹. **旋光度**: [α]_D²² - 18.9° (c
0.254, DMSO). **ESI MS**: 534 ([M + Na]⁺). **HR ESI MS**: calcd for C₂₂H₂₉O₁₁N₃Na
534.16943; found 534.16951

【 0 3 1 0 】

2-(2-アセトアミド-3-(1H-インドール-3-イル)プロパンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(60)の合成

2-(2-アセトアミド-3-(1H-インドール-3-イル)プロパンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(60)。

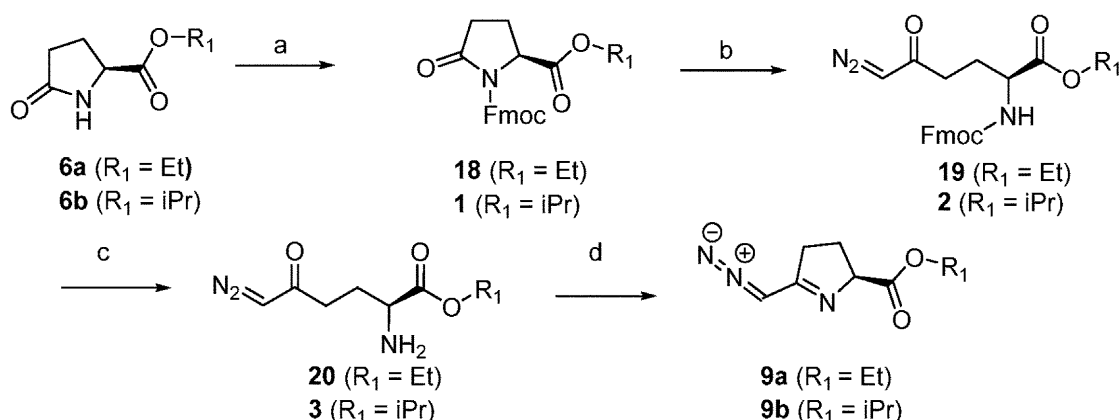


化合物38 (425mg、1.06mmol、1当量) をドライDMF (8mL) に溶解した。ピリジン (168mg、171 μ L、2.13mmol、2当量) 続いて無水酢酸 (130mg、121 μ L、1.28mmol、1.2当量) をシリンジによって加えた。反応混合物を2時間室温で不活性雰囲気下で撹拌した。DMFを蒸発させた。粗生成物をカラムLC (CHCl₃ : MeOH、20 : 1) によって精製して423mgの生成物60を黄色の非晶質固体 (収率90%) として与えた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.20 (3H, d, *J* = 6.3), 1.24 (3H, d, *J* = 6.3), 1.81 – 1.94 (1H, m), 1.98 (3H, s), 2.04 – 2.33 (3H, m), 3.17 (1H, dd, *J* = 14.6, 7.2), 3.33 (1H, dd, *J* = 14.7, 5.4), 4.37 (1H, td, *J* = 7.7, 4.4), 4.75 (1H, td, *J* = 7.4, 5.4), 4.95 (1H, hept, *J* = 6.3), 5.16 (1H, bs), 6.22 (d, *J* = 7.6), 6.64 (1H, d, *J* = 7.3), 7.09 – 7.14 (2H, m), 7.18 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.3), 7.32 – 7.38 (1H, m), 7.66 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.1), 8.31 (1H, bs). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 21.77, 21.82, 23.38, 26.97, 28.29, 36.25, 52.28, 54.07, 54.95, 69.54, 110.38, 111.42, 118.78, 119.79, 122.27, 123.57, 127.74, 136.35, 170.25, 170.85, 171.58, 194.04. 旋光度: [α]_D²² - 11.6° (c 0.284, CHCl₃). IR

(CHCl₃): 3478 m, 3417 m, 3329 w, vbr, 3117 w, 2986 m, 2934 w, 2874 vw, 2855 w, 2110 s, 1732 s, 1660 vs, br, 1635 s, sh, 1600 w, sh, 1554 m, br, sh, 1505 s, br, 1467 w, 1457 m, 1385 s, sh, 1377 w, vbr, 1350 m, 1183 m, 1146 m, 1105 s, 1093 m, sh, 1012 w. ESI MS: 464 ([M + Na]⁺). HR ESI MS: calcd for C₂₂H₂₇O₅N₃Na 464.19044; found 464.19050

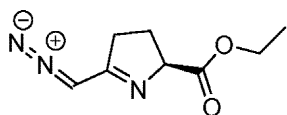
【 0 3 1 1 】
スキーム9



試薬および条件: (a) LiHMDS、FMOC-Cl、THF、-78 °C、7aについては87%、7bについては92% ; (b) n-BuLi、TMSジアゾメタン、THF、-116 ~ -78 °C、8aについては80%、8bについては85% ; (c) ピペリジン、DCM、室温、2aについては66%および2bについては66% ; (d) CH₃CN、60 °C、9aについては50% ; CDCl₃、室温、一晩、9bについては41%。

【 0 3 1 2 】

5-(ジアゾメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-2-カルボン酸エチル(9a)



スキーム9を参照して、化合物20 (117mg、0.588mmol、1当量) をCH₃CN (1mL) に溶解した。反応混合物を2時間60 °Cで不活性雰囲気下で加熱した。CH₃CNを蒸発させ、粗生成物をHPLC (CH₃CN/H₂O、HCOOH) によって精製して、薄橙色の油 (53mg) が収率50%で生じた。

¹H NMR (CDCl₃): 1.27 (3H, t, *J* =

7.1), 2.83 – 2.93 (1H, m), 2.93 – 3.07 (2H, m), 3.09 – 3.20 (1H, m), 4.24 (2H, dq, *J* =

7.1, 2.4), 5.17 (1H, dd, *J* = 9.2, 3.5), 7.43 (1H, s); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):

14.11, 19.98, 34.19, 59.06, 62.53, 126.82, 142.77, 168.70; IR (CHCl₃): 2942 w, 2910

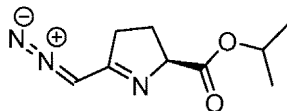
w, 2875 vw, 2103 vw, 1747 vs, 1475 w, 1676 m, 1605 vw, 1552 w, 1462 w, 1446 w,

1396 w, 1377 m, 1202 vs, 1177 m, 1116 w, 1095 m, cm⁻¹; ESI MS: 182 ([M + H]⁺);

HR ESI MS: calcd for C₈H₁₂O₂N₃ 182.0930; found 182.0931

【 0 3 1 3 】

5-(ジアゾメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-2-カルボン酸イソプロピル(9b)。



スキーム9を参照して、化合物3 (100mg、0.469mmol、1当量) をCDCl₃ (2mL) に溶解した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。CDCl₃を蒸発させ、粗生成物をHPLC (CH₃CN/H₂O、HCOOH) によって精製して、薄橙色の油 (41mg) が収率45%で取得された。

¹H NMR (CDCl₃): 1.25 (3H, d, *J* = 6.1), 1.27

(3H, d, *J* = 6.1), 2.81 – 2.95 (2H, m), 2.96 – 3.06 (1H, m), 3.08 – 3.18 (1H, m), 5.09

(1H, hept, *J* = 6.1), 5.13 (1H, dd, *J* = 9.1, 3.4), 7.43 (1H, s); ¹³C NMR (101 MHz,

CDCl₃): 20.00, 21.69 (2C), 21.75, 34.24, 59.20, 70.48, 126.84, 142.71, 168.25;

旋光度: [α]_D²² - 31.8° (c 0.110, CHCl₃); IR (CHCl₃): 2104 w, 1741 vs, 1675

w, 1644 w, 1551 w, 1465 m, 1388 m, sh, 1376 m, 1209 s, 1182 m, 1147 m, 1106 s,

cm⁻¹; ESI MS: 196 ([M + H]⁺); HR ESI MS: calcd for C₉H₁₄O₂N₃ 196.10805; found

196.10808

【 0 3 1 4 】

実施例5

DONプロドラッグの評価

概要。本開示の主題は、GBMのマウスモデルにおけるDONの顕著な有効性を実証しているが明らかな毒性が観察された。DONの治療指数を増加しようとしていくつかのDONプロドラッグを系統的に合成した。最初の手法は、エチルエステル20およびイソプロピルエステル3 (図20) などの単純なアルキルエステルでDONのカルボン酸をマスクすることを伴った。しかしながら、3および20は、特有のジアゾ-イミンを形成するように環化する化学的不安定性を呈した。この不安定性を考慮して、次にDONの第一級アミンおよびカルボキシレート両方プロドラッグ部分でマスクした。(オキシジオキシレニル)メチルカルバミン酸エステル(13および36)、ジベプチド(9および25)、およびピバロイル-オキシ-メチル(POM)系エステル(14、32および42)を含む3種類のアミノプロ部分を用いた。二重プロ部分含有プロドラッグ (プロ部分を2つ含有するプロドラッグ) は、十分な化学的安定性をもたらし、インビトロ代謝安定性アッセイにおけるさらなる評価を可能にした。すべてのプロドラッグがマウスの血漿においては急速な代謝を呈した一方で、いくつかはサルおよびヒトに

において優れた血漿中安定性を提供した。インビボで評価された場合は、最も安定したDONプロドラッグ(5c、メチル-POM-DON-イソプロピル-エステル)は、サルにおいてはDONと比べて10倍に高い脳：血漿比を達成し、よってGBM患者におけるDONの利用への見込みある臨床経路を提供する。

【0315】

化学作用。スキーム9は、DONのエステル系プロドラッグ20および3の合成および特性決定、ならびに新規なジアゾ-イミン9a-bへのそれらのその後の環化を概説している。ピログルタミン酸エステル6a-b (D'Andrea, et al., 2008) はFMOC保護され化合物18および1が生じた。ジアゾケトン19および2の形成は、TMSジアゾメタンを用いて良好な収率で達成された。ピペリジンとの急速な脱保護によりエステル系プロドラッグ20および3が生じた。穏やかな条件下(例えば、室温にてクロロホルム中で攪拌)であっても予想外に遅い環化が観察され、新規なジアゾ-イミン9aおよび9bを生じた。これが、化学文献に記載されたこの官能性基の最初の例であると考えられる。アミンをプロトン化するよう塩形成によって20および3の環化を回避しようとするるとジアゾ基が不安定性になった。さらに、ほとんどのイミンとは異なり、5員環ジアゾイミン9a-bは、酸性のpHであっても安定であることがわかり、DONエステルには戻らなかった(結果は示さず)。

【0316】

(表3) 新規なジアゾ-イミン

9a	
9b	

【0317】

それらの十分な化学的安定性を考慮して、化合物20および3を二重プロ部分プロドラッグ(プロ部分が2つのプロドラッグ)の調製のための合成中間体として利用した(スキーム8および2)。カルバミン酸(オキシジオキソレニル)メチル付加物36および13は、スキーム8および2に概説したように合成した。4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-1,3-ジオキソル-2-オンをカルボノクロリドチオン酸S-エチル (Keicher, et al., 2009) 続いてN-ヒドロキシスクシンイミドと反応させて12を提供した。12との20および3の反応は、カルバミン酸(オキシジオキソレニル)メチルエステル36および13を優れた収率で生じた。

【0318】

スキーム1、4、および7が、DONジペプチドエステルの合成を概説している。DONエステル20および3は、HBTUを用いてFmoc-L-ロイシンまたはFmoc-L-トリプトファンとカップリングされて高収率で保護ジペプチド33および37を形成した(スキーム7)。ジエチルアミンまたはピペリジンによる脱保護は、所望のロイシン-DON25(スキーム4)および9(スキーム1)ならびにトリプトファン-DONプロドラッグ34および38(スキーム7)を生じた。

【0319】

スキーム6に示すように、POM誘導体42は、POM-N-ヒドロキシコハク酸(hydroxysuccinimate)エステル (Gallop, et al., 2008) を用いて20から40%の収率で合成した。POMエス

テルにおけるメチル基の導入は、追加のキラル中心があるメチル-POM誘導体32（スキーム6）および14（スキーム2）の形成につながった。32および14は両方ピバル酸1-(((2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)エチルを用いて20および3から合成された（Gallop, et al., 2008）。32は、2つのジアステレオマーの混合物（1:1比）として収率68%で取得された。14もジアステレオマー混合物（1:1）比で取得されたが、その対応するジアステレオマー1および2までさらに精製され、そのうちジアステレオマー1は、下に記載のようにその後の生物学的試験に用いられた。

【0320】

結果および考察。

DONは、マウスGBMモデルにおいてグルタミン代謝の強力な阻害および抗腫瘍効果を示した。GBMにおけるグルタミン代謝を標的とすることの潜在的な治療有効性を表すいくつかの証拠があるにもかかわらず、GBM腫瘍成長に対するDONの効果はインビボでは未だに報告されていない。GBMのU87側腹部異種移植マウスモデルを用いて（Eshleman, et al., 2002）、DON（0.8mg/kg、i.p.）の全身投与が、他のモデル系と同様に腫瘍における内在性グルタミンの蓄積によって反映されるようにグルタミン代謝を阻害することがまず確認された（図21A； $p<0.05$ ）。（Willis, et al., 1977；Windmueller, et al., 1974）次いでその抗腫瘍効果が評価され、DONが腫瘍成長を止めるだけでなく効果的に腫瘍の退縮を誘導することも観察された。具体的には、ビヒクル処置マウスは実験の過程にわたり有意な腫瘍成長を見せた一方で、DONで処置したマウス（0.8mg/kg、i.p.、q.d.）は、腫瘍体積の>50%の低下を呈した（図21B；時間の主な影響[F(3,48)=6.049、 $p=0.0014$]；処置[F(1,16)=33.42、 $p<0.0001$]；相互作用[F(3,48)=21.70、 $p<0.0001$]）。DONは優れた抗腫瘍有効性を呈したが、DONの投与を受けたすべてのマウスが体重減少（ $12\pm4.1\%$ ）、脊柱後弯、眼瞼下垂、および嗜眠を含む有意な毒性徴候を見せた。これらの知見は、インビトロおよびインビボ両方におけるDONの有効性および毒性の他の報告と一致している。（Fogal, et al., 2015；Cervantes-Madrid, et al., 2015；Potter, et al., 2015）

【0321】

いくつかの単純なDONアルキルエステルプロドラッグは不安定であることがわかった。DONのカルボキシル官能基およびアミン官能基を両方マスクすることが、特定のプロドラッグの安定性を高めた。プロドラッグ手法は、有効性のある薬物の組織への浸透を高めかつ薬物動態パラメータを変更するためにしばしば採用される。実際に、プロドラッグ手法は、承認された世界中の薬物の5~7%がプロドラッグであるように（Rautio, et al., 2008）薬物開発においては一般的である。DONについての最初のプロドラッグ手法は、エチル20およびイソプロピル3など単純なアルキルエステルでカルボン酸をマスクすることを伴った。これらの2つの誘導体の合成は明快であり、化合物20および3を良好な収率で生じた。DONの化学作用および利用は多数のグループによって60年以上にわたって記載されてきた（Magill, et al., 1957；Dion, et al., 1956；Magill, et al., 1956；Coffey, et al., 1956）ことを考慮すると、これらの単純なDONアルキルエステルが化学文献ではこれまで報告されていなかったことは驚くべきことである。1つの考えられる理由は、20および3が不安定であり、特有のジアゾ-イミン9aおよび9bを形成するようゆっくりと環化することが発見されたことである。これらの2つの特有の誘導体は、酸性のpHであっても化学的に安定であることが分かり、DONプロドラッグとしてのそれらの使用を妨げている。

【0322】

特定の単純なエステルプロドラッグの不安定性を考慮して、DONの第一級アミンおよびカルボキシレート両方がプロドラッグ部分でマスクされた。この二重プロ部分手法が、環化の可能性を排除しかつ潜在的には親油性をさらに向上させると合理的に説明がついた。カルバミン酸(オキシジオキソレニル)メチルエステル（図20、化合物36、13）、ジペプチド（25および38）、およびピバロイル-オキシ-メチル(POM)系エステル（42、32、14）を含む3種類のアミノプロ部分が用いられた。これらのプロ部分は、それぞれパラオキシナーゼ、アミノペプチダーゼ、およびカルボキシルエステラーゼを含む明確な代謝酵素を標的とするので選ばれた。POM誘導体（表3、42）にさらなる代謝安定性を付与するために、対応する

メチル-POM類似体を調製した(32、14)。すべての二重プロ部分含有プロドラッグは、さらなる評価を可能にする十分な化学的安定性を呈した。

【0323】

すべてのDONプロドラッグは、マウスの血漿では急速に代謝されたが、32および14は、ヒトおよびサルの血漿では安定であることが分かった。表3は、DONプロドラッグ36、13、25、9、34、38、42、32および14の血漿中安定性を概説している。すべてのプロドラッグは、60分間のインキュベーション時間内にマウスの血漿では完全に代謝された。しかしながら、サルおよびヒトの血漿では、アミン上にメチル-POMおよびカルボキシレート上にエチルまたはイソプロピルエステルをそれぞれ備えたプロドラッグ32および14は、60分間のインキュベーション時間内でサルの血漿ではプロドラッグの60～75%が残存し、ヒトの血漿では80～90%残存するという中程度/高度な安定性を実証した。ヒトの血漿では14が最も良好な安定性プロファイルを示していたことを考慮して、それを薬物動態試験におけるさらなる評価のために選択し、脳に浸透してDONを遊離するその能力についてDONと比較した。

【0324】

(表4)

化合物番号	血漿中安定性		
	マウス	サル	ヒト
36	0	0	0
13	0	0	0
25	0	1	1
9	0	1	1
34	0	4	12
38	0	10	30
42	0	0	9
32	0	75	88
14	0	61	91

【0325】

リードプロドラッグ14は、サルではDONの脳送達を高めたがマウスでは高めなかった。

【0326】

マウスの血漿で完全に代謝されるDONプロドラッグから予想されるように、DON(1)(0.8 mg/kg)および14(0.8mg/kg当量)の経口投与が、マウスに投薬した場合は同様のDONの血漿(図22A)および脳(図22B)濃度プロファイルを示すことが分かった。血漿におけるDONおよび14の投与に続くDONのAUC_{0-t}は、それぞれ1.25nmol * h/mLおよび1.22nmol * h/mLであり、インビボでは14からのDONの急速かつ完全な遊離を示唆した。マウスの脳では同様に、DONまたは14の投与に続くDONのAUC_{0-t}は、それぞれ0.57nmol * h/gおよび0.69nmol * h/gであり、DONからは脳/血漿がおよそ0.46であったのに対してプロドラッグ14からは0.56であった。これらの薬物動態結果は、マウスの血漿においては14が完全にDONまで変換されることを示唆するインビトロ代謝試験を裏付けた。

【0327】

マウス試験に続いて、サルがヒト血漿中安定性プロファイルをよりよく模倣しているため、DONおよび14aの薬物動態をサルにおいて評価した。ピグテールマカクにおいて、DONおよび14(1.6mg/kgDON当量)のi.v.投与は、有意に異なるDONの血漿中プロファイルを実証した(図23A)。DONの投与は、42.7nmol * h/mLのAUC_{0-t}という高い血漿暴露を提供した。対照的に、14の投与は、5.71nmol * h/mLのAUC_{0-t}という約7倍低い血漿暴露になるDONを送

達した。CSFにおいては、14の投与後には高いDONレベルが観察されるという逆の所見が見られた。CSFにおいては投薬の30分後では、DONの投与は、0.33nmol/g DONをもたらした一方で、14では1.43nmol/g DONを送達した。30分後に血漿対CSF比率を比較すると、14は、DONに対して10倍高いDONのCSF送達を実証した（図23B）。

【0328】

グルタミンアンタゴニスト6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン（DON、1）は、前臨床および臨床試験において強い抗がん効果を示したが、その開発は著しい全身毒性のために中止された。本明細書においては、毒性が観察されたが、DONは、グルタミン代謝を阻害し、神経膠芽腫のマウスモデルにおいて抗腫瘍効果を提供することが実証された。DONの治療指数を高めるために、プロドラッグ手法を用いてその脳送達を増やし、全身暴露を制限した。意外にも、単純なアルキルエステル系プロドラッグは、特有のジアゾ-イミンを形成するように環化して化学的に不安定なため効果的ではなかった。しかしながら、DONのアミン官能基およびカルボキシル官能基を両方マスクすることが生物学的検査のための十分な化学的安定性を付与した。これらの二重部分プロドラッグは、マウスの血漿では急速な代謝を呈した一方で、いくつかは、サルおよびヒトの血漿では優れた安定性を提供した。最も安定した化合物（14、メチル-POM-DON-イソプロピル-エステル）は、サル、ヒト、ブタおよびイヌからの血漿では安定性が高いが、マウスでは急速に代謝される。サルにおいて等モル用量で評価された場合は、14は、DONと比べて、血漿へ送達されたDONのレベルは低かったが、CSFではレベルは高く、10倍高い脳：血漿比を達成した。この手法は、GBM患者におけるDONの利用へ筋道を提供する可能性がある。

【0329】

参照文献

明細書において言及したすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、本開示の主題が関連する技術分野の当業者の水準を示している。すべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、個々の刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献が参照により組み入れられることが具体的にかつ個別に示されたのと同程度に参照により本明細書に組み入れられる。多くの特許出願、特許、および他の参考文献が本明細書において参照されているが、そのような参照は、これらの文書のいずれかが当技術分野における共通の一般的な知識の一部をなしていることを認めているのではないことが理解されるであろう。明細書と組み込まれた参考文献のいずれかとの間に矛盾がある場合は、本明細書（組み込まれた参考文献に基づいている可能性があるその補正を含めて）が優先するものとする。別途示されていない限り、標準的な当技術分野で許容されている用語の意味が本明細書において用いられる。様々な用語について標準的な略語が本明細書において用いられる。

Ahluwalia, G. S.; Grem, J. L.; Hao, Z.; Cooney, D. A. Metabolism and action of amino acid analog anti-cancer agents. *Pharmacol Ther* **1990**, *46*, 243-271.

Alt, J.; Potter, M. C.; Rojas, C.; Slusher, B. S. Bioanalysis of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine in plasma and brain by ultra-performance liquid chromatography mass spectrometry. *Anal Biochem* **2015**, *474*, 28-34.

Barclay, R. K.; Phillipps, M. A. Effects of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine and other tumor inhibitors on the biosynthesis of nicotinamide adenine dinucleotide in mice. *Cancer Res* **1966**, *26*, 282-286.

10

Cervantes-Madrid, D.; Romero, Y.; Duenas-Gonzalez, A. Reviving Lonidamine and 6-Diazo-5-oxo-L-norleucine to Be Used in Combination for Metabolic Cancer Therapy. *Biomed Res Int* **2015**, *2015*, 690492.

Coffey, G. L.; Ehrlich, J.; Fisher, M. W.; Hillegas, A. B.; Kohberger, D. L.; Machamer, H. E.; Rightsel, W. A.; Roegner, F. R. 6-Diazo-5-oxo-L-norleucine, a new tumor-inhibitory substance. I. Biologic studies. *Antibiot Chemother (Northfield)* **1956**, *6*, 487-497.

20

D'Andrea, S.; Zheng, Z.; Scola, P. Inhibitors of Hepatitis C Virus. In Google Patents: 2008.

Dion, H. W.; Fusari, S. A.; Jakubowski, Z. L.; Zora, J. G.; Bartz, Q. R. 6-Diazo-5-oxo-L-norleucine, A New Tumor-inhibitory Substance. II.1 Isolation and Characterization. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 3075–3077.

Dranoff, G.; Elion, G. B.; Friedman, H. S.; Bigner, D. D. Combination chemotherapy in vitro exploiting glutamine metabolism of human glioma and medulloblastoma. *Cancer Res* **1985**, 45, 4082-4086.

Dranoff, G.; Elion, G. B.; Friedman, H. S.; Campbell, G. L.; Bigner, D. D. Influence of glutamine on the growth of human glioma and medulloblastoma in culture. *Cancer Res* **1985**, 45, 4077-4081.

10

Eagan, R. T.; Frytak, S.; Nichols, W. C.; Creagan, E. T.; Ingle, J. N. Phase II study on DON in patients with previously treated advanced lung cancer. *Cancer Treat Rep* **1982**, 66, 1665-1666.

Earhart, R. H.; Amato, D. J.; Chang, A. Y.; Borden, E. C.; Shiraki, M.; Dowd, M. E.; Comis, R. L.; Davis, T. E.; Smith, T. J. Phase II trial of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine versus aclacinomycin-A in advanced sarcomas and mesotheliomas. *Invest New Drugs* **1990**, 8, 113-119.

20

Earhart, R. H.; Koeller, J. M.; Davis, H. L. Phase I trial of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON) administered by 5-day courses. *Cancer Treat Rep* **1982**, 66, 1215-1217.

Erickson, J. W.; Cerione, R. A. Glutaminase: a hot spot for regulation of cancer cell metabolism? *Oncotarget* **2010**, 1, 734-740.

Eshleman, J. S.; Carlson, B. L.; Mladek, A. C.; Kastner, B. D.; Shide, K. L.; Sarkaria, J. N. Inhibition of the mammalian target of rapamycin sensitizes U87 xenografts to fractionated radiation therapy. *Cancer Res* **2002**, 62, 7291-7297.

30

Fogal, V.; Babic, I.; Chao, Y.; Pastorino, S.; Mukthavaram, R.; Jiang, P.; Cho, Y. J.; Pingle, S. C.; Crawford, J. R.; Piccioni, D. E.; Kesari, S. Mitochondrial p32 is upregulated in Myc expressing brain cancers and mediates glutamine addiction. *Oncotarget* **2015**, 6, 1157-1170.

Gallop, M. A.; Xu, F.; Phan, T.; Dilip, U.; Peng, G. Acyloxyalkyl carbamate prodrugs, methods of synthesis and use. In Google Patents: 2008.

40

Grayzel, A. I.; Seegmiller, J. E.; Love, E. Suppression of uric acid synthesis in the gouty human by the use of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine. *J Clin Invest* **1960**, 39, 447-454.

Gross, M. I.; Demo, S. D.; Dennison, J. B.; Chen, L.; Chernov-Rogan, T.; Goyal, B.; Janes, J. R.; Laidig, G. J.; Lewis, E. R.; Li, J.; MacKinnon, A. L.; Parlati, F.; Rodriguez, M. L. M.; Shwonek, P. J.; Sjogren, E. B.; Stanton, T. F.; Wang, T.; Yang, J.; Zhao, F. Y.; Bennett, M. K. Antitumor Activity of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Triple-Negative Breast Cancer. *Mol Cancer Ther* **2014**.

Harding, J. J. T., M.L.; Munster, P.N.; Le, M.H.; Molineaux, C.; Bennett, M.K.; Mittra, E.; Burris, H.A.; Clark, A.S.; Dunphy, M.; Meric-Bernstam, F.; Patel, M.R.; DeMichele, A.; Infante, J.R. Safety and tolerability of increasing doses of CB-839, a first-in-class, orally administered small molecule inhibitor of glutaminase, in solid tumors. *J Clin Oncol* **2015**.

10

Hensley, C. T.; Wasti, A. T.; DeBerardinis, R. J. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. *J Clin Invest* **2013**, *123*, 3678-3684.

Hofer, A.; Steverding, D.; Chabes, A.; Brun, R.; Thelander, L. Trypanosoma brucei CTP synthetase: a target for the treatment of African sleeping sickness. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2001**, *98*, 6412-6416.

20

Hu, X.; Stern, H. M.; Ge, L.; O'Brien, C.; Haydu, L.; Honchell, C. D.; Haverty, P. M.; Peters, B. A.; Wu, T. D.; Amler, L. C.; Chant, J.; Stokoe, D.; Lackner, M. R.; Cavet, G. Genetic alterations and oncogenic pathways associated with breast cancer subtypes. *Mol Cancer Res* **2009**, *7*, 511-522.

Keicher, J. D.; Roberts, C. D.; Rajwanshi, V. K.; Griffith, R. C.; Zheng, X.; Liehr, S. J. R.; Prhac, M.; Kim, C. U.; Ray, A. S. Amino tricyclic-nucleoside compounds, compositions, and methods of use. In Google Patents: 2009.

30

Konopleva, M. Y.; Flinn, I. W.; Wang, E.; DiNardo, C. D.; Bennett, M.; Molineaux, C.; Le, M.; Maris, M.; Frankfurt, O. In *Phase 1 study: Safety and tolerability of increasing doses of cb-839, an orally-administered small molecule inhibitor of glutaminase, in acute leukemia*, Haematologica, 2015; Ferrata Storti Foundation Via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, Italy: 2015; pp 378-379.

Le, A.; Lane, A. N.; Hamaker, M.; Bose, S.; Gouw, A.; Barbi, J.; Tsukamoto, T.; Rojas, C. J.; Slusher, B. S.; Zhang, H.; Zimmerman, L. J.; Liebler, D. C.; Slebos, R. J.; Lorkiewicz, P. K.; Higashi, R. M.; Fan, T. W.; Dang, C. V. Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. *Cell Metab* **2012**, *15*, 110-121.

40

Lee, Y. Z.; Yang, C. W.; Chang, H. Y.; Hsu, H. Y.; Chen, I. S.; Chang, H. S.; Lee, C. H.; Lee, J. C.; Kumar, C. R.; Qiu, Y. Q.; Chao, Y. S.; Lee, S. J. Discovery of

selective inhibitors of Glutaminase-2, which inhibit mTORC1, activate autophagy and inhibit proliferation in cancer cells. *Oncotarget* **2014**, *5*, 6087-6101.

Lynch, G.; Kemeny, N.; Casper, E. Phase II evaluation of DON (6-diazo-5-oxo-L-norleucine) in patients with advanced colorectal carcinoma. *Am J Clin Oncol* **1982**, *5*, 541-543. Magill, G. B.; Myers, W. P. Alterations in calcium metabolism in cancer patients treated with 6-diazo-5-oxo-L-norleucine. *Proc Soc Exp Biol Med* **1956**, *93*, 314-318.

Magill, G. B.; Myers, W. P.; Reilly, H. C.; Putnam, R. C.; Magill, J. W.; Sykes, M. P.; Escher, G. C.; Karnofsky, D. A.; Burchenal, J. H. Pharmacological and initial therapeutic observations on 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON) in human neoplastic disease. *Cancer* **1957**, *10*, 1138-1150.

McDermott, L. A.; Iyer, P.; Verneti, L.; Rimer, S.; Sun, J.; Bobby, M.; Yang, T.; Fioravanti, M.; O'Neill, J.; Wang, L.; Drakes, D.; Katt, W.; Huang, Q.; Cerione, R. Design and evaluation of novel glutaminase inhibitors. *Bioorg Med Chem* **2016**, *24*, 1819-1839.

Ostrom, Q. T.; Gittleman, H.; Fulop, J.; Liu, M.; Blanda, R.; Kromer, C.; Wolinsky, Y.; Kruchko, C.; Barnholtz-Sloan, J. S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* **2015**, *17 Suppl 4*, iv1-iv62.

Potter, M. C.; Baxter, V. K.; Mathey, R. W.; Alt, J.; Rojas, C.; Griffin, D. E.; Slusher, B. S. Neurological sequelae induced by alphavirus infection of the CNS are attenuated by treatment with the glutamine antagonist 6-diazo-5-oxo-L-norleucine. *J Neurovirol* **2015**, *21*, 159-173.

Rahman, A.; Smith, F. P.; Luc, P. T.; Woolley, P. V. Phase I study and clinical pharmacology of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON). *Invest New Drugs* **1985**, *3*, 369-374.

Rautio, J.; Kumpulainen, H.; Heimbach, T.; Oliyai, R.; Oh, D.; Jarvinen, T.; Savolainen, J. Prodrugs: design and clinical applications. *Nat Rev Drug Discov* **2008**, *7*, 255-270.

Ru, P.; Williams, T. M.; Chakravarti, A.; Guo, D. Tumor metabolism of malignant gliomas. *Cancers (Basel)* **2013**, *5*, 1469-1484.

Schulze, A.; Harris, A. L. How cancer metabolism is tuned for proliferation and vulnerable to disruption. *Nature* **2012**, *491*, 364-373.

10

20

30

40

Shukla, K.; Ferraris, D. V.; Thomas, A. G.; Stathis, M.; Duvall, B.; Delahanty, G.; Alt, J.; Rais, R.; Rojas, C.; Gao, P.; Xiang, Y.; Dang, C. V.; Slusher, B. S.; Tsukamoto, T. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl)ethyl sulfide 3 (BPTES) analogs as glutaminase inhibitors. *J Med Chem* **2012**, *55*, 10551-10563.

Sklaroff, R. B.; Casper, E. S.; Magill, G. B.; Young, C. W. Phase I study of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON). *Cancer Treat Rep* **1980**, *64*, 1247-1251.

Stupp, R.; Hegi, M. E.; Mason, W. P.; van den Bent, M. J.; Taphoorn, M. J.; Janzer, R. C.;

10

Ludwin, S. K.; Allgeier, A.; Fisher, B.; Belanger, K.; Hau, P.; Brandes, A. A.; Gijtenbeek, J.; Marosi, C.; Vecht, C. J.; Mokhtari, K.; Wesseling, P.; Villa, S.; Eisenhauer, E.; Gorlia, T.; Weller, M.; Lacombe, D.; Cairncross, J. G.; Mirimanoff, R. O. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* **2009**, *10*, 459-466.

20

Stupp, R.; Mason, W. P.; van den Bent, M. J.; Weller, M.; Fisher, B.; Taphoorn, M. J.; Belanger, K.; Brandes, A. A.; Marosi, C.; Bogdahn, U.; Curschmann, J.; Janzer, R. C.; Ludwin, S. K.; Gorlia, T.; Allgeier, A.; Lacombe, D.; Cairncross, J. G.; Eisenhauer, E.; Mirimanoff, R. O. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* **2005**, *352*, 987-996.

Sullivan, M. P.; Beatty, E. C., Jr.; Hyman, C. B.; Murphy, M. L.; Pierce, M. I.; Severo, N. C. A comparison of the effectiveness of standard dose 6-mercaptopurine, combination 6-mercaptopurine and DON, and high-loading 6-mercaptopurine therapies in treatment of the acute leukemias of childhood: results of a cooperative study. *Cancer Chemother Rep* **1962**, *18*, 83-95.

30

Sullivan, M. P.; Nelson, J. A.; Feldman, S.; Van Nguyen, B. Pharmacokinetic and phase I study of intravenous DON (6-diazo-5-oxo-L-norleucine) in children. *Cancer Chemother Pharmacol* **1988**, *21*, 78-84.

Tanaka, K.; Sasayama, T.; Irino, Y.; Takata, K.; Nagashima, H.; Satoh, N.; Kyotani, K.; Mizowaki, T.; Imahori, T.; Ejima, Y.; Masui, K.; Gini, B.; Yang, H.; Hosoda, K.; Sasaki, R.; Mischel, P. S.; Kohmura, E. Compensatory glutamine metabolism promotes glioblastoma resistance to mTOR inhibitor treatment. *J Clin Invest* **2015**, *125*, 1591-1602.

40

Thangavelu, K.; Chong, Q. Y.; Low, B. C.; Sivaraman, J. Structural basis for the active site inhibition mechanism of human kidney-type glutaminase (KGA). *Sci Rep* **2014**, *4*, 3827.

Upadhyay, R. K. Drug delivery systems, CNS protection, and the blood brain barrier. *Biomed Res Int* **2014**, *2014*, 869269.

Weller, M.; van den Bent, M.; Hopkins, K.; Tonn, J. C.; Stupp, R.; Falini, A.; Cohen-Jonathan-Moyal, E.; Frappaz, D.; Henriksson, R.; Balana, C.; Chinot, O.; Ram, Z.; Reifenberger, G.; Soffietti, R.; Wick, W. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* **2014**, *15*, e395-403.

10

Willis, R. C.; Seegmiller, J. E. The inhibition by 6-diazo-5-oxo-L-norleucine of glutamine catabolism of the cultured human lymphoblast. *J Cell Physiol* **1977**, *93*, 375-382.

Windmueller, H. G.; Spaeth, A. E. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J Biol Chem* **1974**, *249*, 5070-5079.

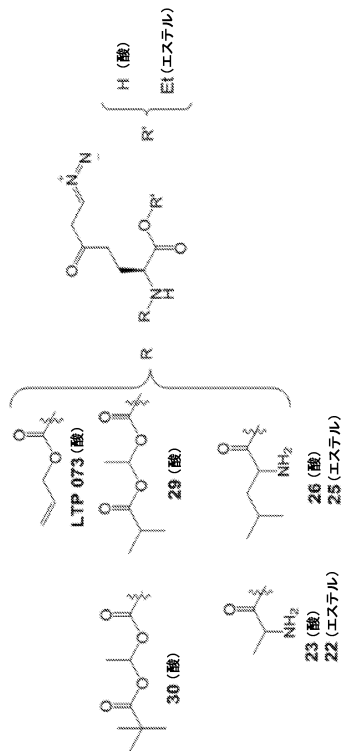
20

Wise, D. R.; Thompson, C. B. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer. *Trends Biochem Sci* **2010**, *35*, 427-433.

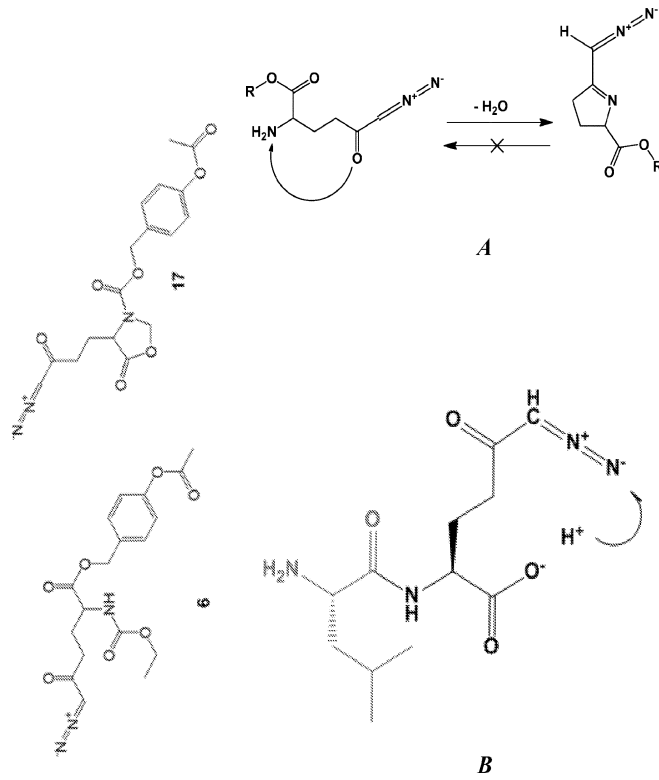
【 0 3 3 0 】

前述の主題は、理解の明瞭化を目的として図示および例示によってある程度詳細に記載したが、添付の特許請求の範囲内で何らかの変更および改変が実施され得ることが当業者には理解されるであろう。

【図 1】

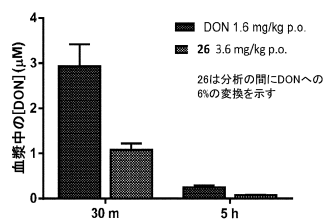


【図 2】



【図 3 - 1】

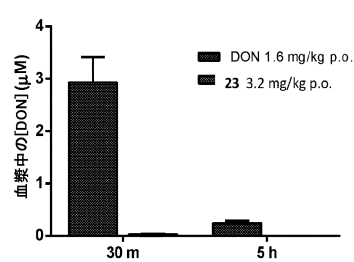
26 : マウス血漿中のDON



A

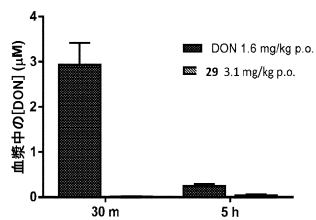
【図 3 - 2】

23 : マウス血漿中のDON



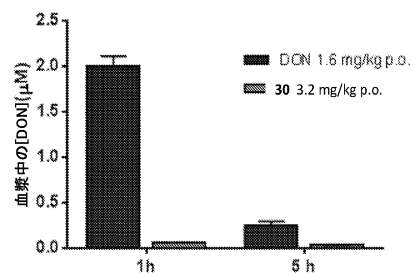
C

29 : マウス血漿中のDON



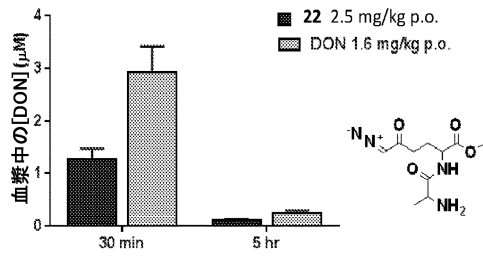
B

30 : マウス血漿中のDON



D

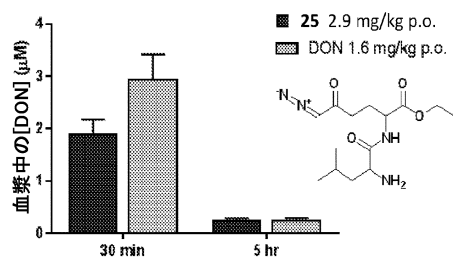
【図 4 - 1】



22

Time	Concentration [μM]	Ratio to DON (%)
0.5 h	1.3 μM	43%
5 h	0.1 μM	45%

DONと比較した割合 (%)

A

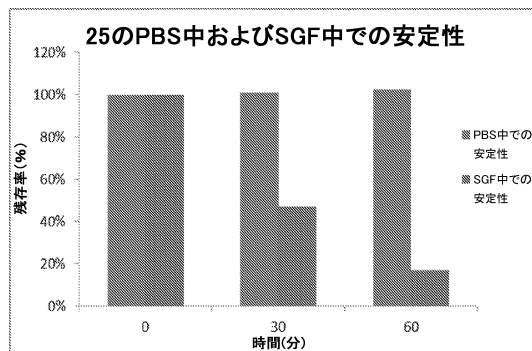
25

Time	Concentration [μM]	Ratio to DON (%)
0.5 h	1.9 μM	65%
5 h	0.2 μM	96%

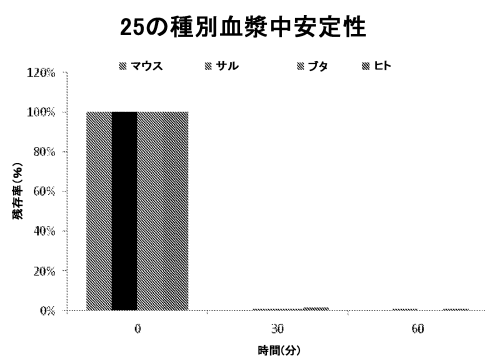
DONと比較した割合 (%)

B

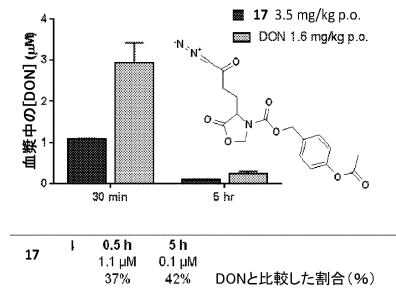
【図 5】



【図 6】



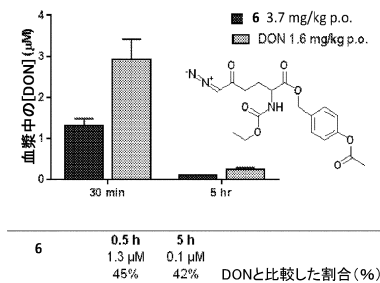
【図 4 - 2】



17

Time	Concentration [μM]	Ratio to DON (%)
0.5 h	1.1 μM	37%
5 h	0.1 μM	42%

DONと比較した割合 (%)

C

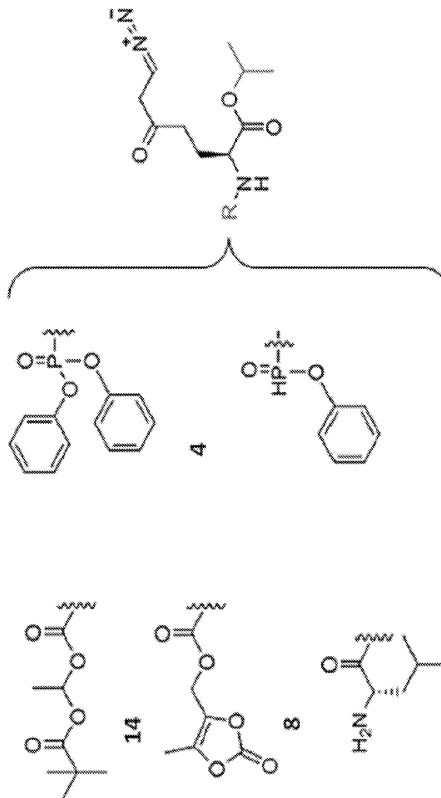
6

Time	Concentration [μM]	Ratio to DON (%)
0.5 h	1.3 μM	45%
5 h	0.1 μM	42%

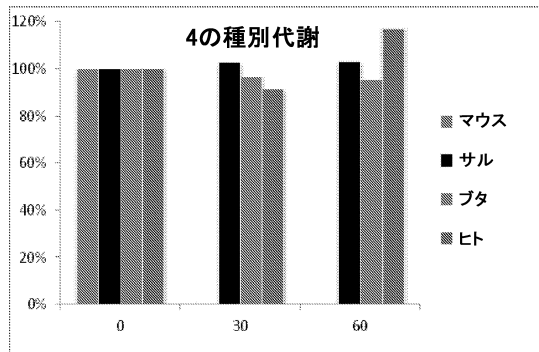
DONと比較した割合 (%)

D

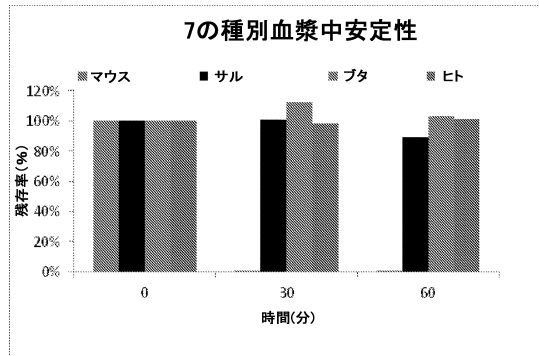
【図 7】



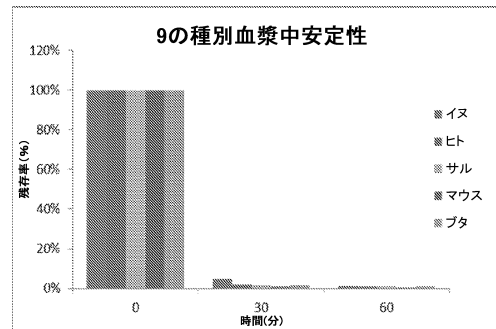
【図 8】



【図 9】

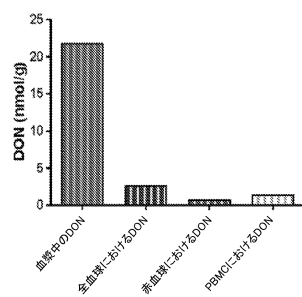


【図 10】



【図 11 - 1】

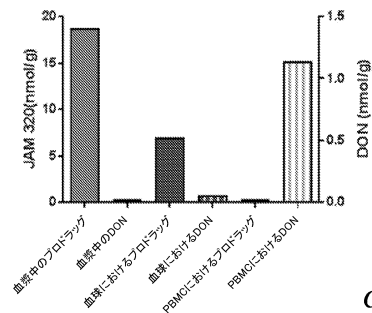
ヒトの血液に加えたDON
20 μ Mで30分間インキュベーション



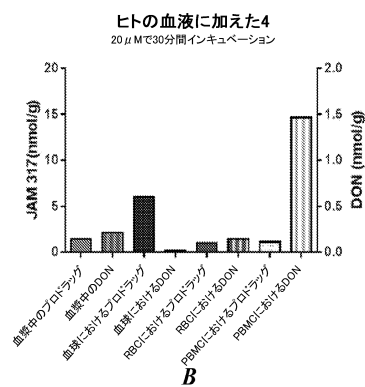
A

【図 11 - 2】

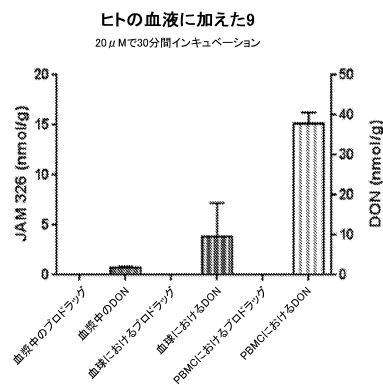
ヒトの血液に加えた7
20 μ Mで30分間インキュベーション



C



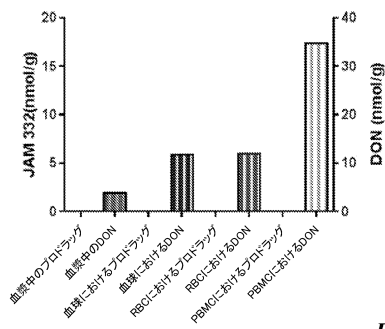
B



D

【図 1 1 - 3】

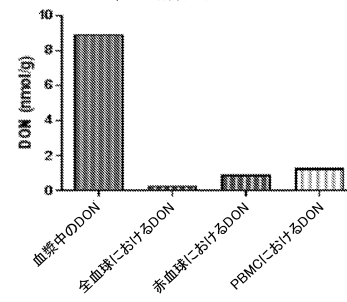
ヒトの血液に加えた13

20 μ Mで30分間インキュベーション

E

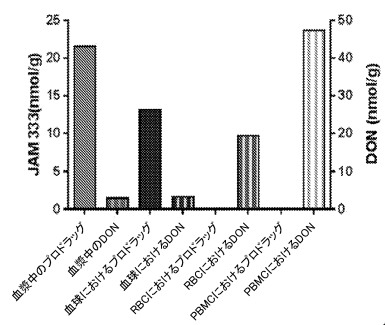
【図 1 2 - 1】

サルの血液に加えたDON

20 μ Mで30分間インキュベーション

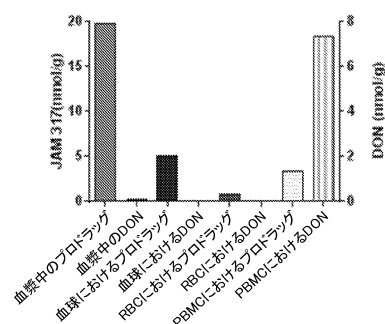
A

ヒトの血液に加えた14

20 μ Mで30分間インキュベーション

F

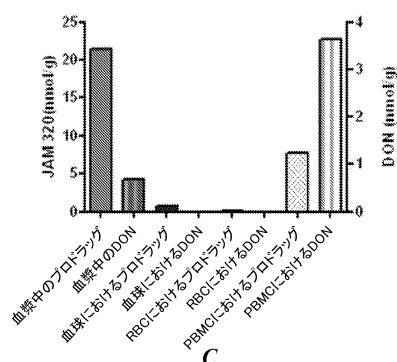
カニクイザルの血液に加えた4

20 μ Mで30分間インキュベーション

B

【図 1 2 - 2】

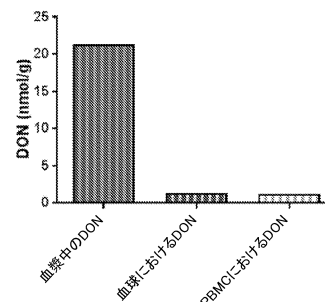
カニクイザルの血液に加えた7

20 μ Mで30分間インキュベーション

C

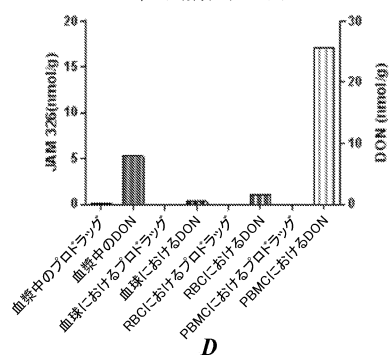
【図 1 3 - 1】

ブタの血液に加えたDON

20 μ Mで30分間インキュベーション

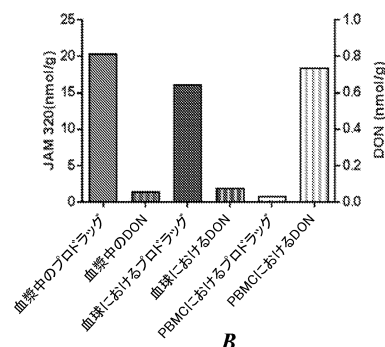
A

カニクイザルの血液に加えた9

20 μ Mで30分間インキュベーション

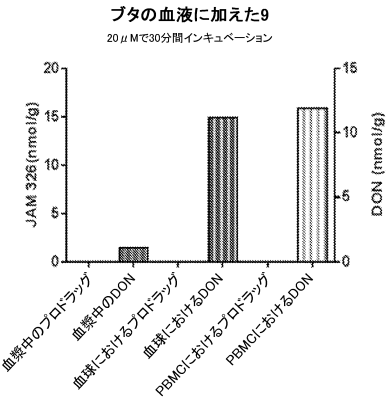
D

ブタの血液に加えた7

20 μ Mで30分間インキュベーション

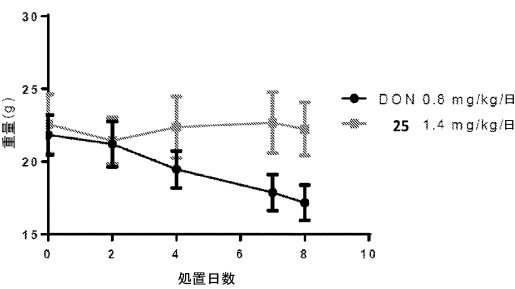
B

【図 1 3 - 2】

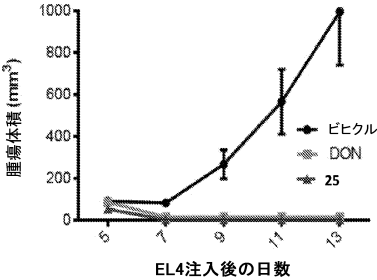


C

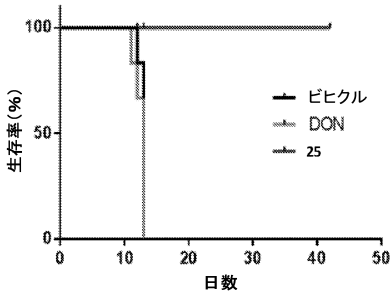
【図 1 4】



【図 1 7】



A



B

【図 1 5】

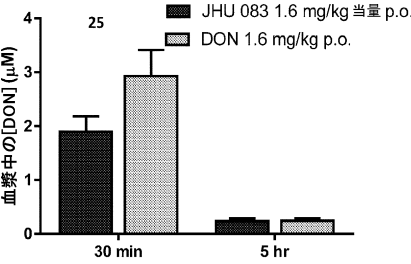
	DON	25	正常範囲
WBC	1.06	1.07	4.45-13.96 K/uL
Hgb	11.80	13.87	10.8-19.2 g/dL
Plt	315.67	715.33	841-2159 K/uL

N = 3匹のマウス/群

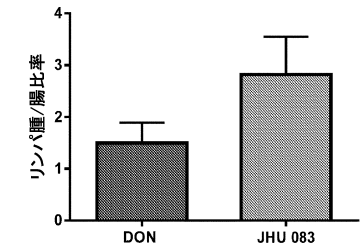
【図 1 6】

	DON (n=2)	25 (n=3)	正常範囲
AST	158	94	46-392 U/L
ALT	14	22	28-129 U/L
ALP	70	143	111-275 U/L
GGT	7	5	0-8 U/L
総タンパク質	3.9	4.7	4.8-7.0 g/dL
アルブミン	2.3	3.4	2.8-3.8 g/dL
クレアチニン	0.30	0.30	0.2-0.5 mg/dL
カルシウム	8.6	8.5	9.7-12.5 mg/dL
BUN	26	21	7-28 mg/dL
総ビリルビン	0.7	0.3	0.2-0.6 mg/dL
グルコース	228	391	172-372 mg/dL

【図 1 8 - 1】

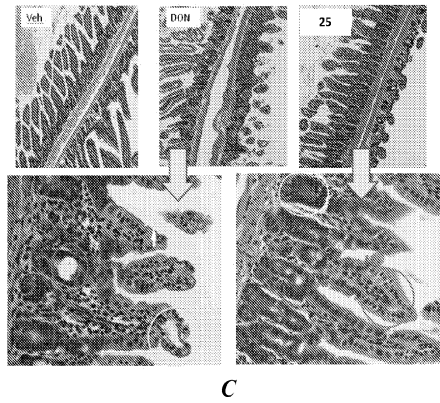


A



B

【図 18 - 2】



【図 19】

	導入および維持	BID投与	参照
WBC	11.25	11.19	4.45-13.96 K/uL
Hgb	14.73	14.57	10.8-19.2 g/dL
Plt	1567.00	1193.67	841-2159 K/uL

N = 3匹のマウス/群

導入維持投与: 5日間毎日1.0mgに続いて9日間毎日0.3mg
 BID投与: 14日間0.1mg PO BID

A

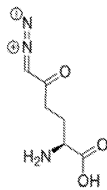
	導入に続いて 0.1mg/kg/日	導入に続いて 0.3mg/kg/日	参照
WBC	10.16	8.36	4.45-13.96 K/uL
Hgb	13.73	13.90	10.8-19.2 g/dL
Plt	1040.67	1166.00	841-2159 K/uL

N = 3匹のマウス/群

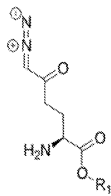
JHU-083での10日間の導入および38日間の維持療法後にマウスを評価

B

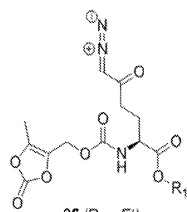
【図 20】



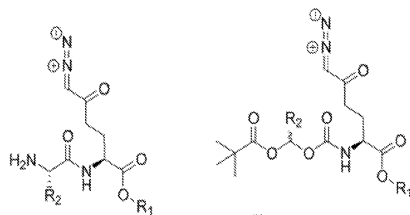
1,6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン (DON)



20 (R₁ = Et)
 3 (R₁ = iPr)

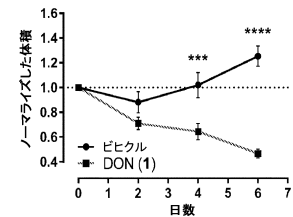
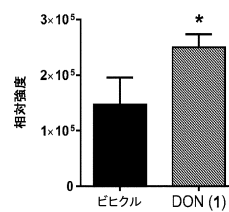


36 (R₁ = Et)
 13 (R₁ = iPr)

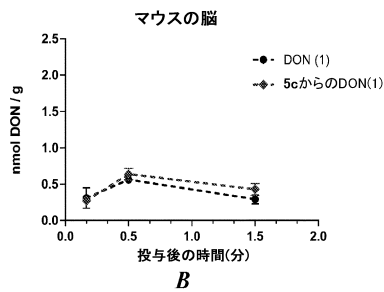
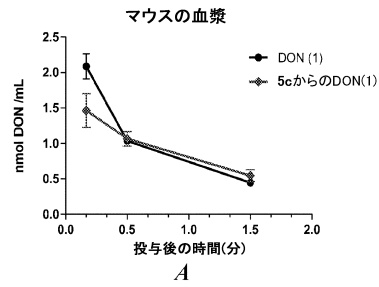


25 (R₁ = Et, R₂ = iBu)
 9 (R₁ = iPr, R₂ = iBu)
 34 (R₁ = Et, R₂ = -CH₂-3-インドリル)
 38 (R₁ = iPr, R₂ = -CH₂-3-インドリル)
 42 (R₁ = iPr, R₂ = H)
 32 (R₁ = Et, R₂ = CH₃)
 14 (R₁ = iPr, R₂ = CH₃)

【図 21】



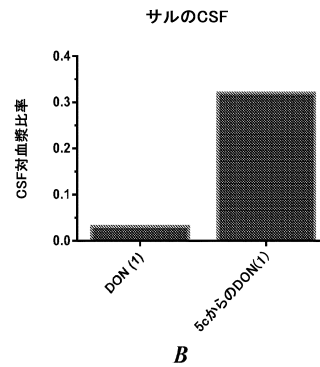
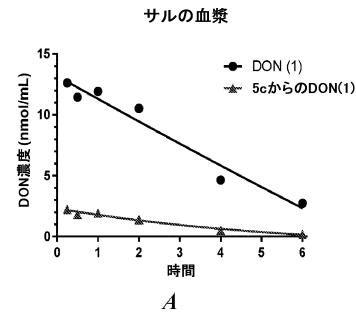
【図 2 2】



投与した化合物	用量 (mg/kg 当量)	組織	DON C _{0.5t} (nmol/mL 又は nmol/g)	DON T _{0.5t} (hr)	DON AUC ₀₋₄ (hr*nmol/mL 又は hr*nmol/g)	脳対血漿比率
DON (1)	0.8	血漿	2.2	0.17	1.25	0.46
		脳	0.56	0.50	0.57	
5c	0.8	血漿	1.5	1.50	1.22	0.57
		脳	0.64	30	0.69	

C

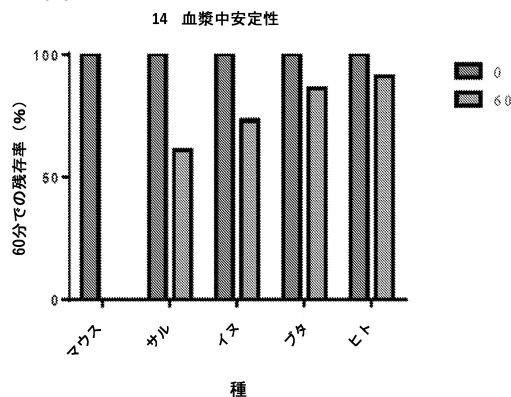
【図 2 3】



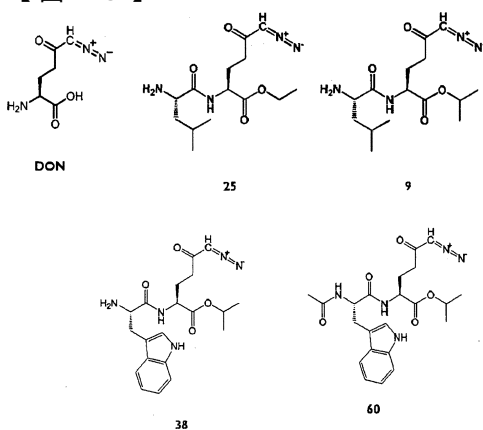
投与した化合物	用量 (mg/kg 当量)	DON C _{0.5t} (nmol/mL)	DON T _{0.5t} (hr)	DON AUC ₀₋₄ (hr*nmol/mL)
1	1.6	12.6	0.25	42.7
5c	1.6	2.23	0.25	5.71

C

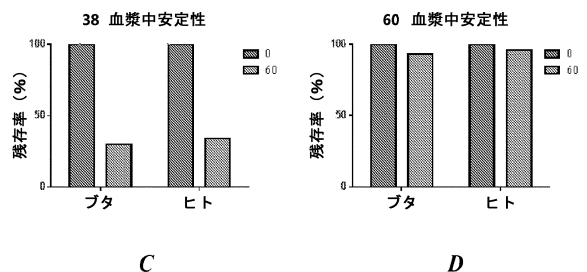
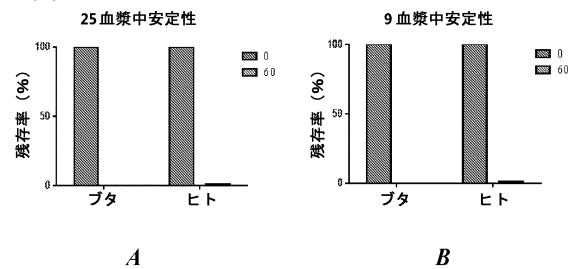
【図 2 4】



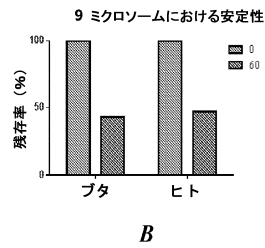
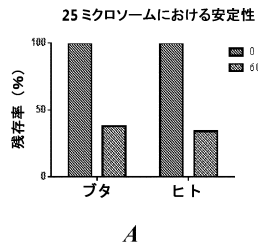
【図 2 5】



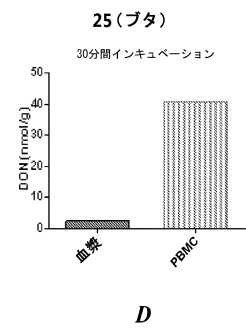
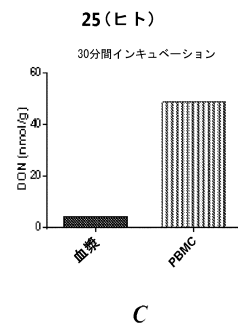
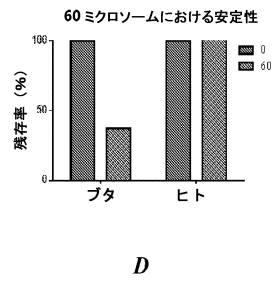
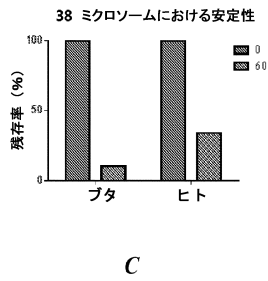
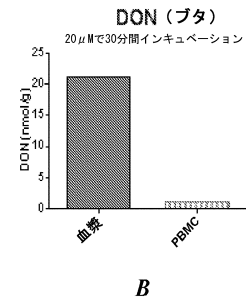
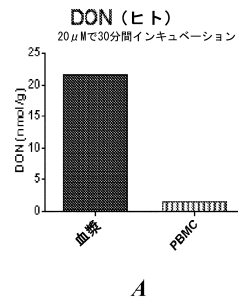
【図 2 6】



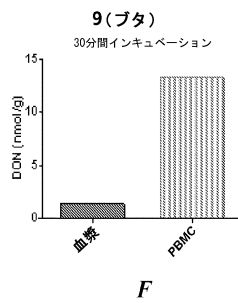
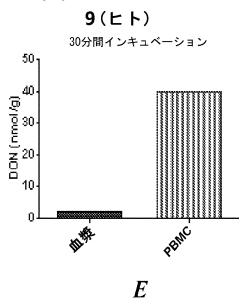
【図 27】



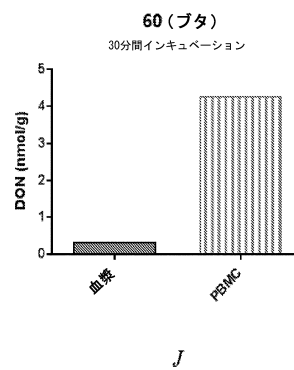
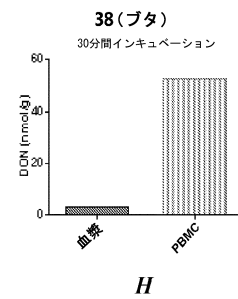
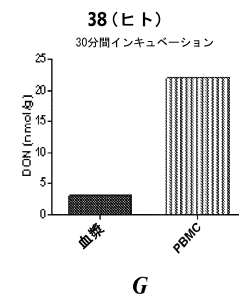
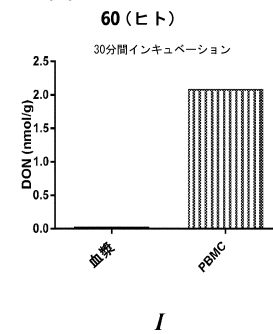
【図 28 - 1】



【図 28 - 2】

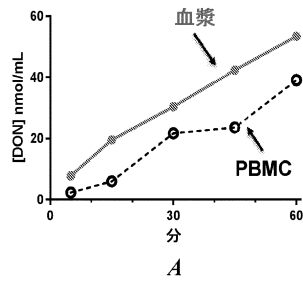


【図 28 - 3】

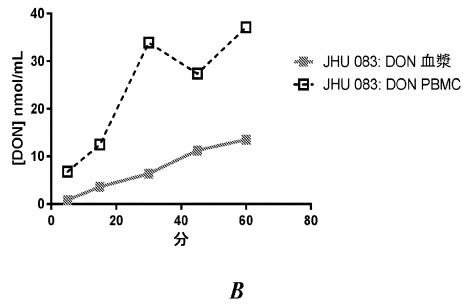


【図 29 - 1】

DON: 1 時間 i. v. 注入

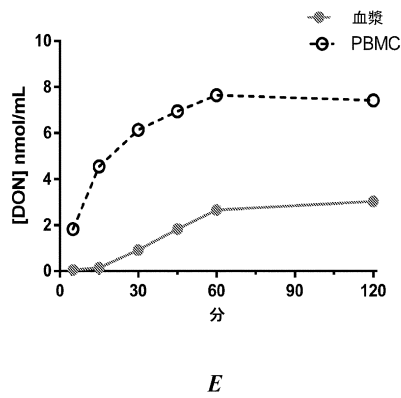


25 : 1 時間 i. v. 注入



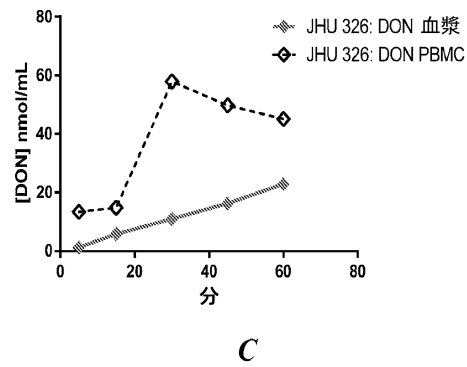
【図 29 - 3】

60 : 1 時間 i. v. 注入

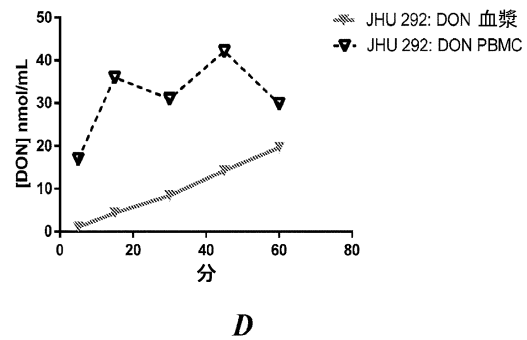


【図 29 - 2】

9 : 1 時間 i. v. 注入

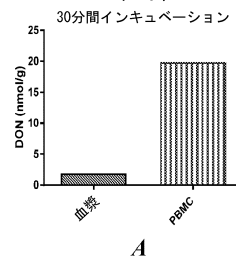


38 : 1 時間 i. v. 注入

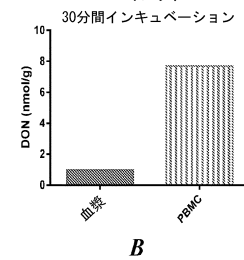


【図 30】

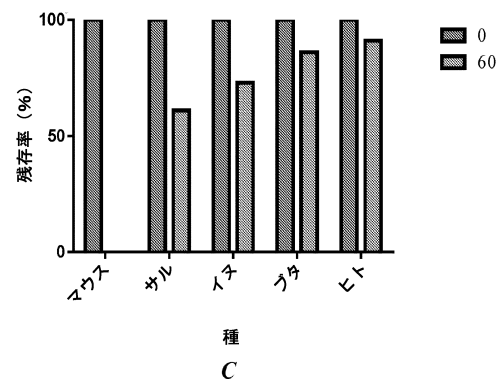
14 (ヒト)



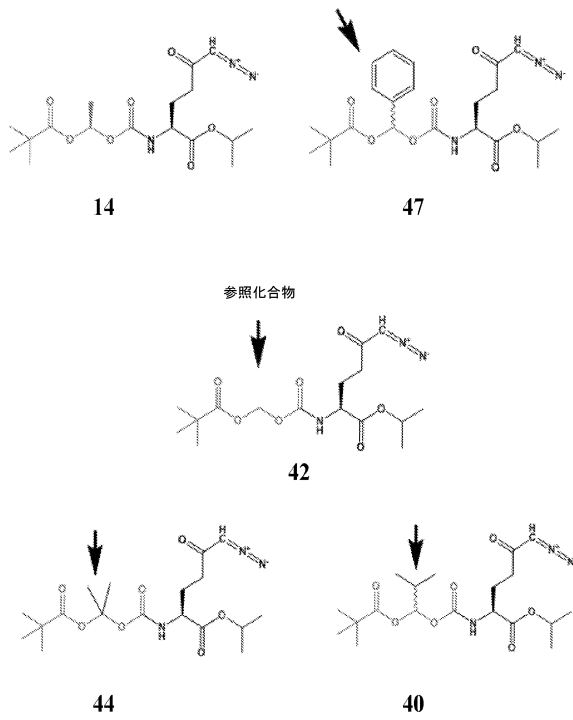
14 (ブタ)



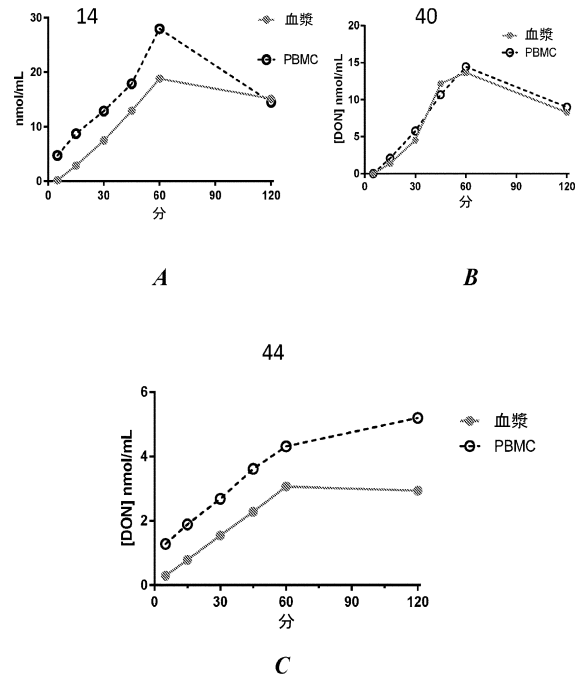
14 血漿中安定性



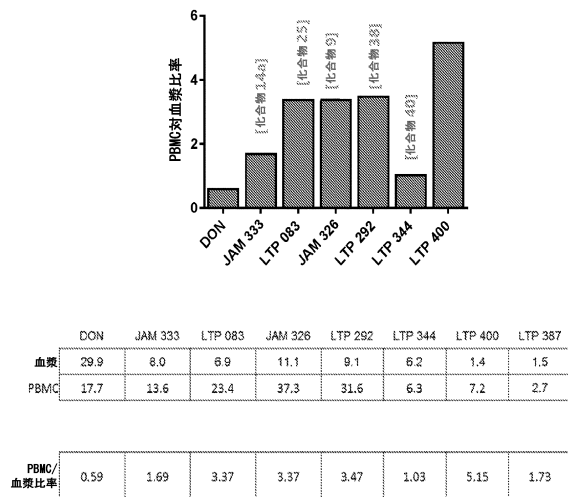
【図 3 1】



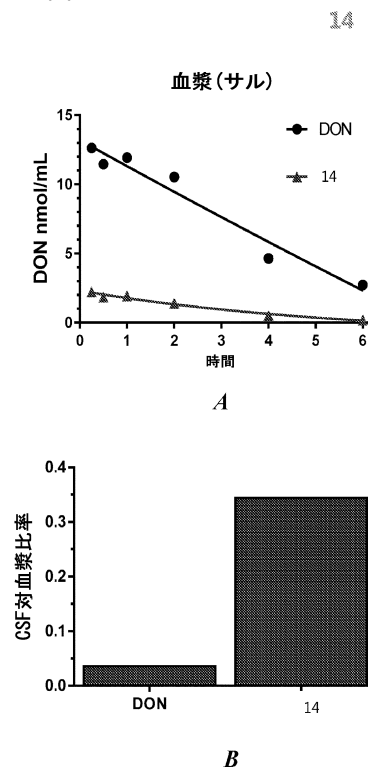
【図 3 2】



【図 3 3】

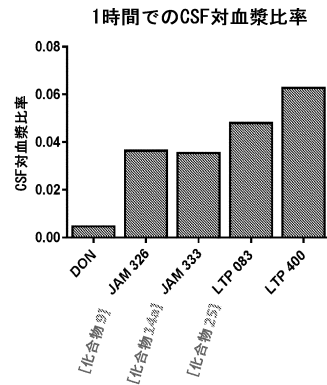


【図 3 4】



【図 35】

- LTP400注入の10および30分後のCSF BLQ (<30nM)
- 1時間 (CSFの場合は最終時点)で約170nM

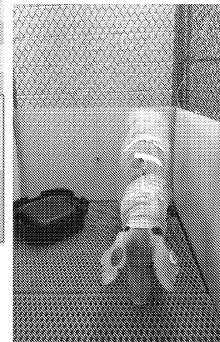


【図 36】

5日間の観察期間にわたる臨床所見

	DON		38	
	ブタ22987	ブタ23302	ブタ23172	ブタ23199
1日目	WNL	WNL	WNL	WNL
2日目	WNL	WNL	WNL	WNL
3日目	WNL	WNL	WNL	WNL
4日目	食欲不振、嗜眠	食欲不振、嗜眠、排便なし	食欲減退	WNL
5日目	食欲不振、嗜眠、中程度の下痢	食欲不振、排便なし	WNL	食欲減退

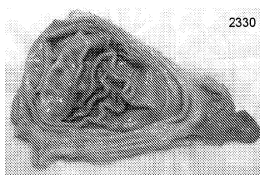
WNL (正常範囲内)
食欲不振=食物消費なし

DONで処置したブタ
#22987

- 青い耳および鼻
- うなだれた頭
- ケージ内での活動の減少
- 社会的交流の減少
- 下痢

【図 37】

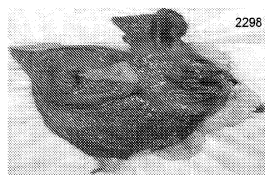
DON



局所的に中程度

A

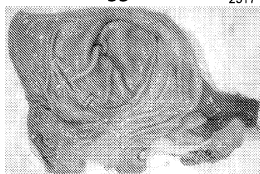
DON



全体的に重度

B

38



正常な外見の胃

C

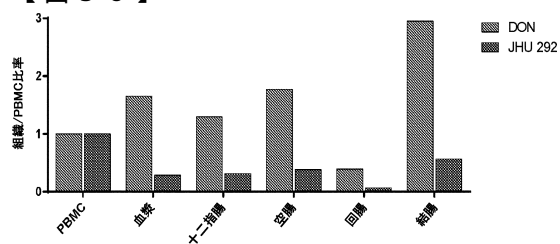
38



正常な外見の胃

D

【図 38】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 3
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
C 0 7 K	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
			C 0 7 K	5/00

- (74)代理人 100102118
弁理士 春名 雅夫
- (74)代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝
- (74)代理人 100119507
弁理士 刑部 俊
- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 スラッシャー バーバラ
アメリカ合衆国 2 1 0 8 7 メリーランド州 キングズビル ロングフィールド ドライブ 7
4 2 4
- (72)発明者 レー ラナ
アメリカ合衆国 2 1 7 9 4 メリーランド州 ウェスト フレンドシップ ビスタビュー ドラ
イブ 1 2 9 0 5
- (72)発明者 テノラ ルーカス
チェコ共和国 1 6 6 1 0 プラハ 6 フレミングボ ナメスティ 2
- (72)発明者 マイヤー パヴェル
アメリカ合衆国 2 1 7 8 4 メリーランド州 サイクスヴィル ロング メドウ ドライブ 6
2 0 1
- (72)発明者 ヤンカリク アンドレイ
チェコ共和国 7 4 2 2 1 コプジヴニツェ ボッド モラヴィー 1 3 1 5

審査官 高橋 直子

- (56)参考文献 国際公開第2014/138391(WO, A1)
国際公開第2004/028448(WO, A1)

米国特許出願公開第2006/0276438 (US, A1)

国際公開第2004/113363 (WO, A1)

International Journal of Peptide & Protein Research, 1988年, 32(3), 208-22

Chemistry and Biology, 2003年, 10, 225-231

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 245/18

A61K 31/655

A61K 38/05

A61P 25/00

A61P 29/00

A61P 31/04

A61P 35/00

A61P 37/02

A61P 43/00

C07C 271/22

C07D 209/04

C07K 5/00

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)