

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7110094号

(P7110094)

(45)発行日 令和4年8月1日(2022.8.1)

(24)登録日 令和4年7月22日(2022.7.22)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 277/82 (2006.01)

C 0 7 D 277/82

C S P

C 0 7 F 9/6541(2006.01)

C 0 7 F 9/6541

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 3

A 6 1 K 31/428(2006.01)

A 6 1 K 31/428

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 K 47/54

請求項の数 2 (全40頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-526135(P2018-526135)

(86)(22)出願日 平成28年11月17日(2016.11.17)

(65)公表番号 特表2019-501877(P2019-501877
A)

(43)公表日 平成31年1月24日(2019.1.24)

(86)国際出願番号 PCT/US2016/062400

(87)国際公開番号 WO2017/087594

(87)国際公開日 平成29年5月26日(2017.5.26)

審査請求日 令和1年11月15日(2019.11.15)

(31)優先権主張番号 62/257,533

(32)優先日 平成27年11月19日(2015.11.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 517178900

バイオハイブン・ファーマシューティカ
ル・ホールディング・カンパニー・リミ
テッドBiohaven Pharmaceu
tical Holding Compa
ny Ltd.アメリカ合衆国06510コネチカット
州ニュー・ヘイブン、チャーチ・ストリ
ート215番

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 アンソニー・マーファット

最終頁に続く

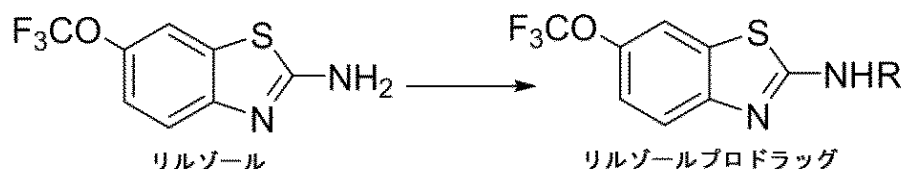
(54)【発明の名称】 医薬化合物のアミノプロドラッグ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

1以上のプロドラッグ付加部分をリルゾール分子に結合する工程を含む、リルゾールプロドラッグの製造法。

【化1】



10

〔式中、

Rはプロドラッグ付加部分であり、

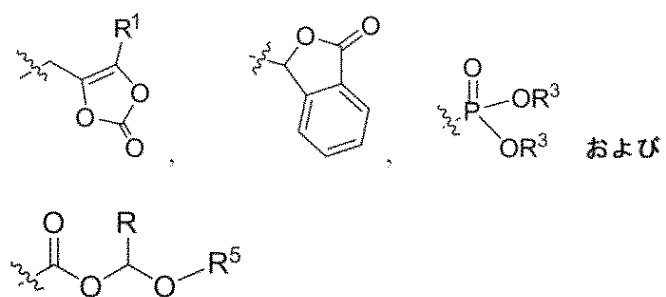
プロドラッグ付加部分はリルゾール分子のアミン部分に結合し、独立して、

20

10

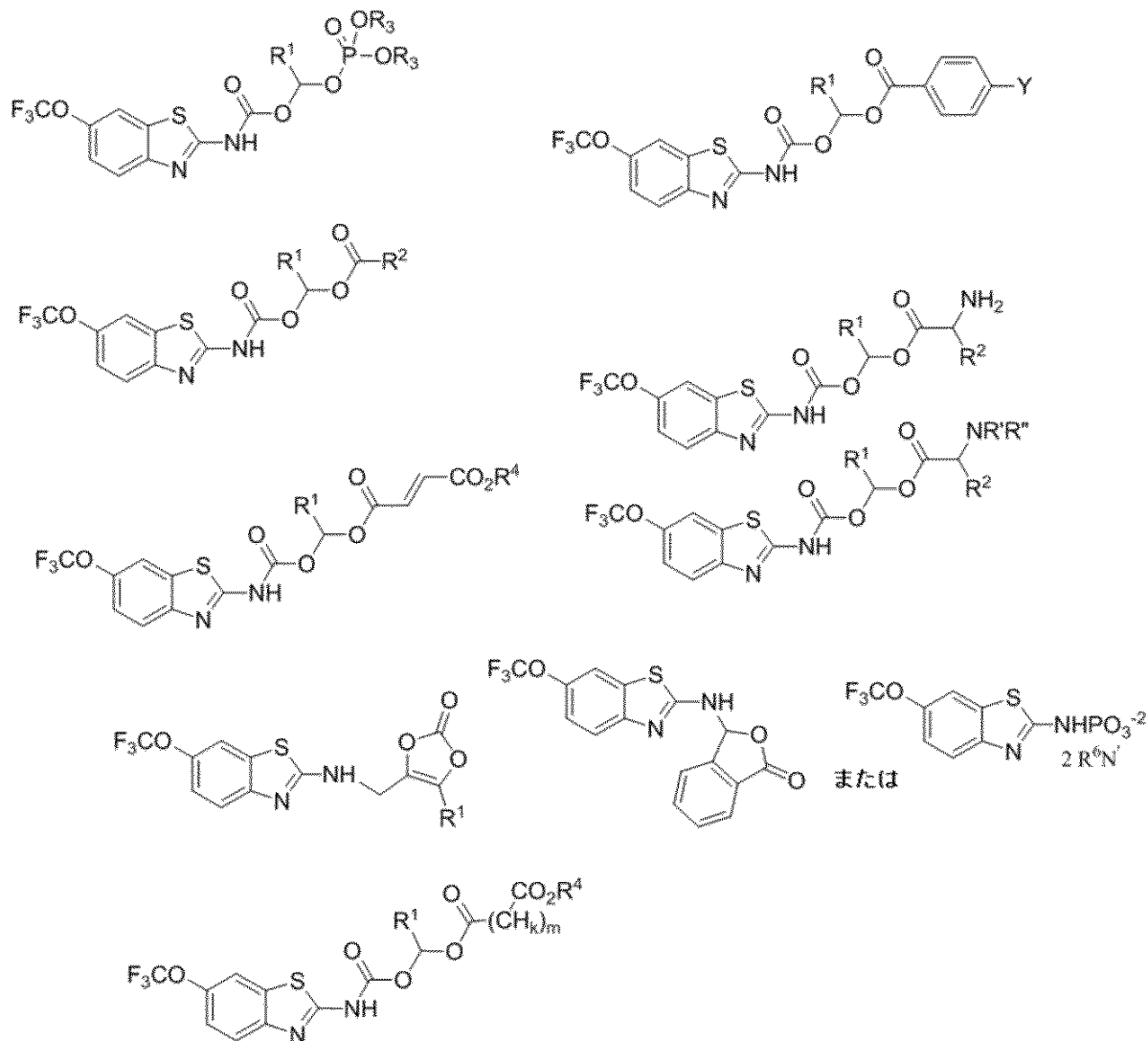


30



から成る群から選択され、ここでリルゾールプロドラッグが

【化 4】



から成る群から選択され、ここで
式中、

R¹ は H または アルキル であり；

R² は 置換 または 非置換 である アルキル、シクロアルキル、アリール もしくは ヘテロアリール または ハロアルキル であり；

R³ は H、金属、R² または 置換 もしくは 非置換 一級、二級 もしくは 三級 アミン であり；

R⁴ は H、金属、アンモニウム塩 または アルキル であり；

R⁵ は 置換 または 非置換 天然 アミノ酸 であり；

R⁶ は アルキル、シクロアルキル、アリール もしくは ヘテロアリール または ハロアルキル であり；

Y は (CH₂)_n P(=O)(OR³)₂ であり；

k は 1 または 2 であり、m は 2 ~ 22 であり、または (CH_k)_m は 飽和、不飽和 もしくは 共役炭化水素 であり；

n は 0 ~ 2 であり；

m は 2 ~ 12 であり；

金属 は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn であり、そして

R' または R'' は 環状 または 非環状 アルキル であり、

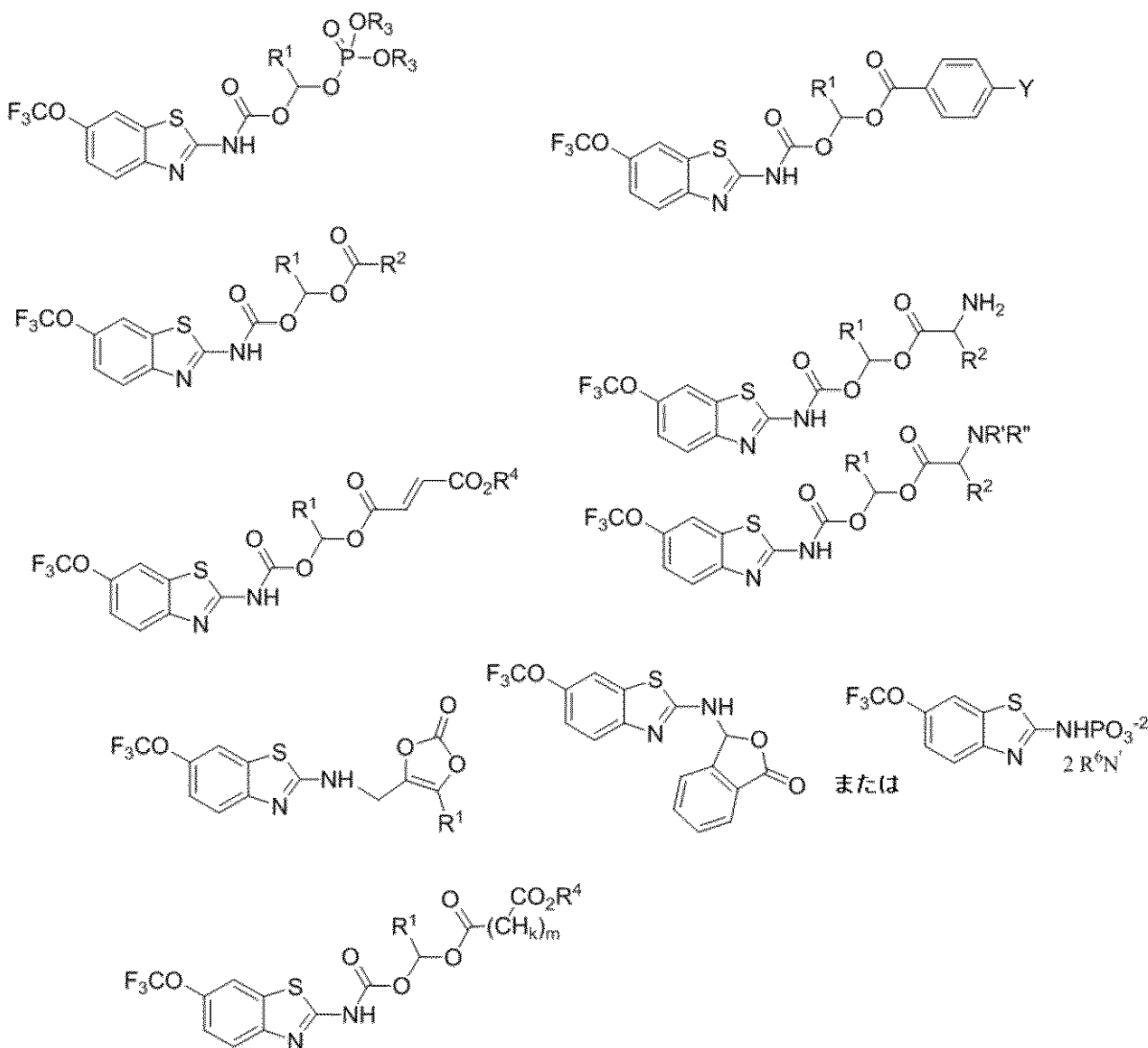
ここで、「置換」とは水素原子をそれぞれ置換する同一または異なる 1 以上の置換基をいい、ここで 1 以上の置換基は、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、シアノ、ニトロ、メルカ

プト、オキソ、チオ、イミノ、ホルミル、カルバミド、カルバミル、カルボキシル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、アルキル、アルケニル、アルコキシ、メルカプトアルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびシクリルから選択され、ここでアルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アリール、ヘテロアリールおよびシクリルは、場合により、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、メルカプト、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソまたはイミノにより置換されているよい]

【請求項 2】

次の

【化 5】



〔式中、

R¹ は H または アルキル であり；

R² は 置換 または 非置換 である アルキル、シクロアルキル、アリール もしくは ヘテロアリール または ハロアルキル であり；

R³ は H、金属、R² または 置換 もしくは 非置換 一級、二級 もしくは 三級 アミン であり；

R⁴ は H、金属、アンモニウム塩 または アルキル であり；

R⁶ は アルキル、シクロアルキル、アリール もしくは ヘテロアリール または ハロアルキル であり；

k は 1 または 2 であり、m は 2 ~ 22 であり、または (C H_k)_m は 飽和、不飽和 もしくは 共役炭化水素 であり；

10

20

30

40

50

N' は置換または非置換である一級、二級および三級アミン、または金属塩であり；
Y は PO_3H 、 $\text{CH}_2\text{PO}_2\text{H}$ またはそれらの塩であり；
金属は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn であり；そして
R' または R'' は環状または非環状アルキルであり、
ここで、「置換」とは水素原子をそれぞれ置換する同一または異なる 1 以上の置換基をい
い、ここで 1 以上の置換基は、F、Cl、Br、I、ヒドロキシル、アミノ、アルキルア
ミノ、アリールアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、シアノ、ニトロ、メルカ
プト、オキソ、チオ、イミノ、ホルミル、カルバミド、カルバミル、カルボキシル、チオ
ウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、ア
ルキル、アルケニル、アルコキシ、メルカプトアルコキシ、アリール、ヘテロアリールお
よびシクリルから選択され、ここでアルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アリール、
ヘテロアリールおよびシクリルは、場合により、アルキル、アリール、ヘテロアリール、
ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、メルカプト、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソまた
はイミノにより置換されていてよい）
から選択される構造を有する、リルゾールプロドラッグ。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は 2015 年 1 月 19 日に出願された米国仮出願番号第 62/257,533 号
の利益および優先権を主張するものであり、その開示はその全体を参照により本明細書に
包含させる

20

【0002】

技術分野

本発明はアミンプロドラッグおよびその合成法に関する。アミンプロドラッグは薬物分
子および少なくとも 1 以上のプロドラッグ付加(appendage)部分を含む。アミンプロドラ
ッグの合成法は薬物分子と少なくとも 1 以上のプロドラッグ付加部分をカップリングさせ
る工程を含む。

【背景技術】

【0003】

30

新規プロドラッグの発見は、現在の医薬品産業において不可欠な部分である。プロドラ
ッグはある薬物の別の形態であり、該薬物の吸収、分布、代謝および排出(ADME)特性
を改善するために代わりに使用される。プロドラッグは不活性形態または低活性形態で投
与され、続いて対象において加水分解または他の化学反応のような通常の代謝過程により
その活性薬物に変換される。

【0004】

商業的に入手可能なプロドラッグ製品の中で、カペシタビン(ゼローダ)、ドカルパミン
、プルリフロキサシン、ギャバペンチンエンカプリルおよびアルトロフロキサシンのよう
なアミンプロドラッグは上市が成功している。一級または二級アミンプロドラッグが実質
的に製造されており、さらに三級アミンまたは四級アミンのプロドラッグもまた製造され
、同様に臨床開発に進んでいる(Prodrugs of Amines, Ana L. Simplicio et al, Molec
ules, 2008,13 519-547; Prodrugs of Amines, Jeffrey Krise et al, Prodrugs, Ch
allenges and Rewards Part 1 and Part 2, Springer new York, 2007; Drug Synt
hesis II, presentation by Tapio Nevalainen, University of Eastern Finland, 2012)。

40

【0005】

したがって、他のアミンプロドラッグは薬剤開発の潜在的な候補物質である。

【発明の概要】

【0006】

本発明はアミンプロドラッグおよびその合成法を提供する。

【0007】

50

ある態様において、本発明は薬剤分子および少なくとも 1 以上のプロドラッグ付加部分を含むプロドラッグを提供する。プロドラッグは以下のとおり形成され得る。

【化 1】



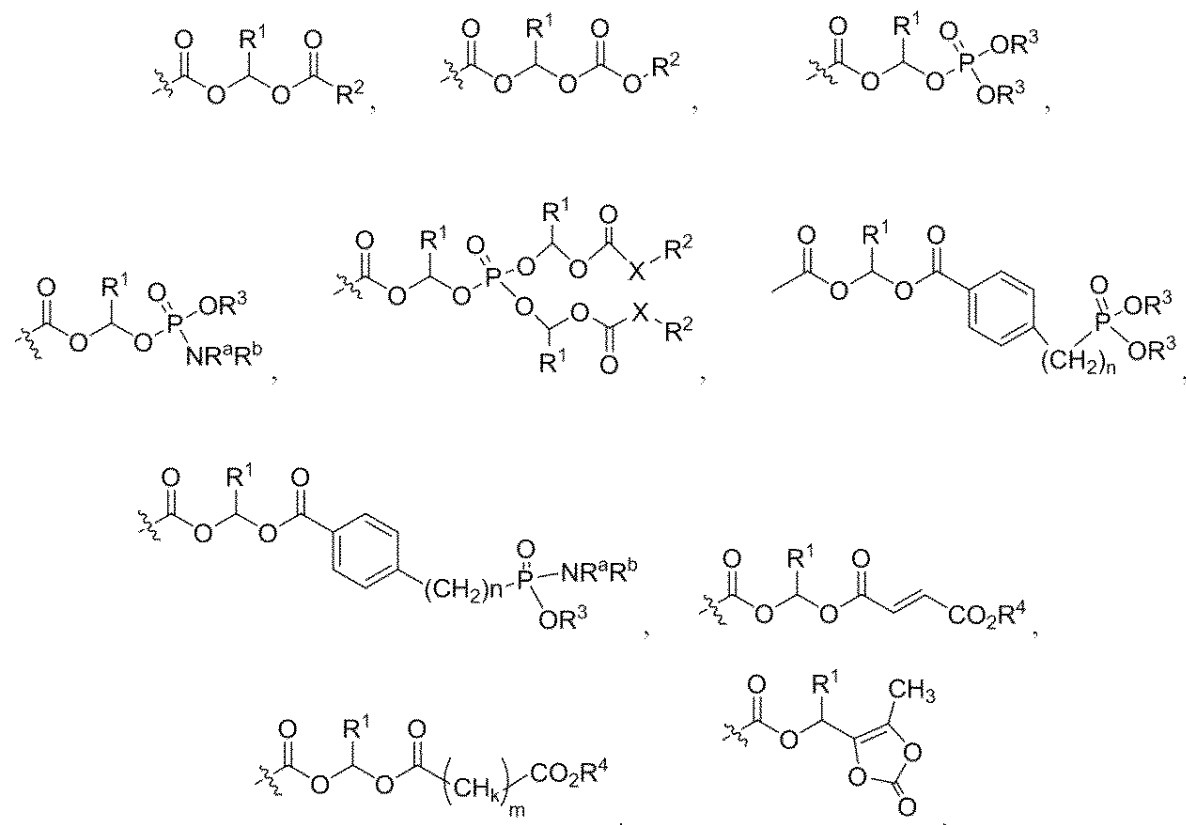
【 0 0 0 8 】

特に、プロドラッグ付加部分は薬剤分子のアミンと結合され得る。本発明のプロドラッグにおいて、 i は 1 または 2 でよく、 j は 0 または 1 でよい。例えば、 i は 1 であり、 j は 1 である；または i は 2 であり、 j は 0 である。

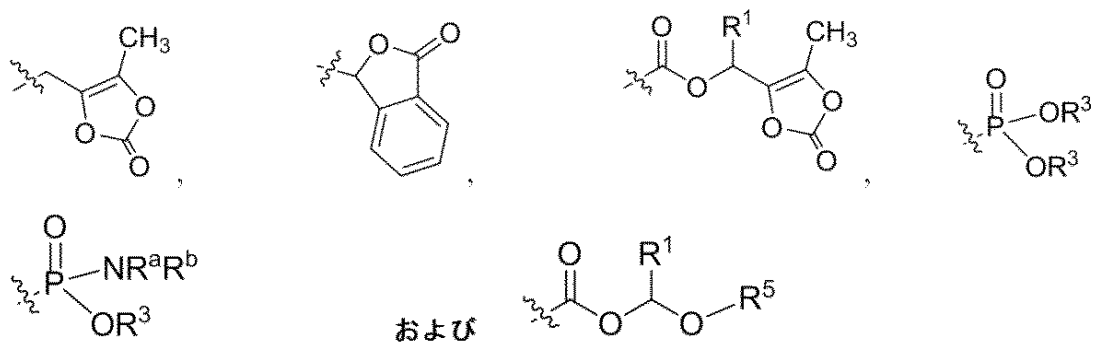
【 0 0 0 9 】

プロドラッグ付加部分は独立して、

【化 2】



【化 3】



R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルでよく；
R² は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルでよく、
R³ は H、金属、R² または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンでよく；
R⁴ は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルでよく；
R⁵ は置換または非置換天然アミノ酸でよく；
R^a または R^b は H、アルキルまたはアリールでよく；または N R^a または N R^b はアミノ酸でよく；
X は C または O でよく；
k は 1 または 2 でよく、m は 2 ~ 22 でよく、または (C H_k)_m は飽和、不飽和または共役炭化水素でよく；
n は 0 ~ 2 でよく；そして
金属は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn である〕
から成る群から選択され得る。例示的な実施態様において、薬剤分子はリルゾールであり得る。

別の態様において、本発明はプロドラッグの製造法を提供する。

ある実施態様において、リルゾールプロドラッグの製造法が提供される。該方法は、以下に記載のとおり 1 以上のプロドラッグ付加部分をリルゾール分子にカップリングさせる工程を含む。

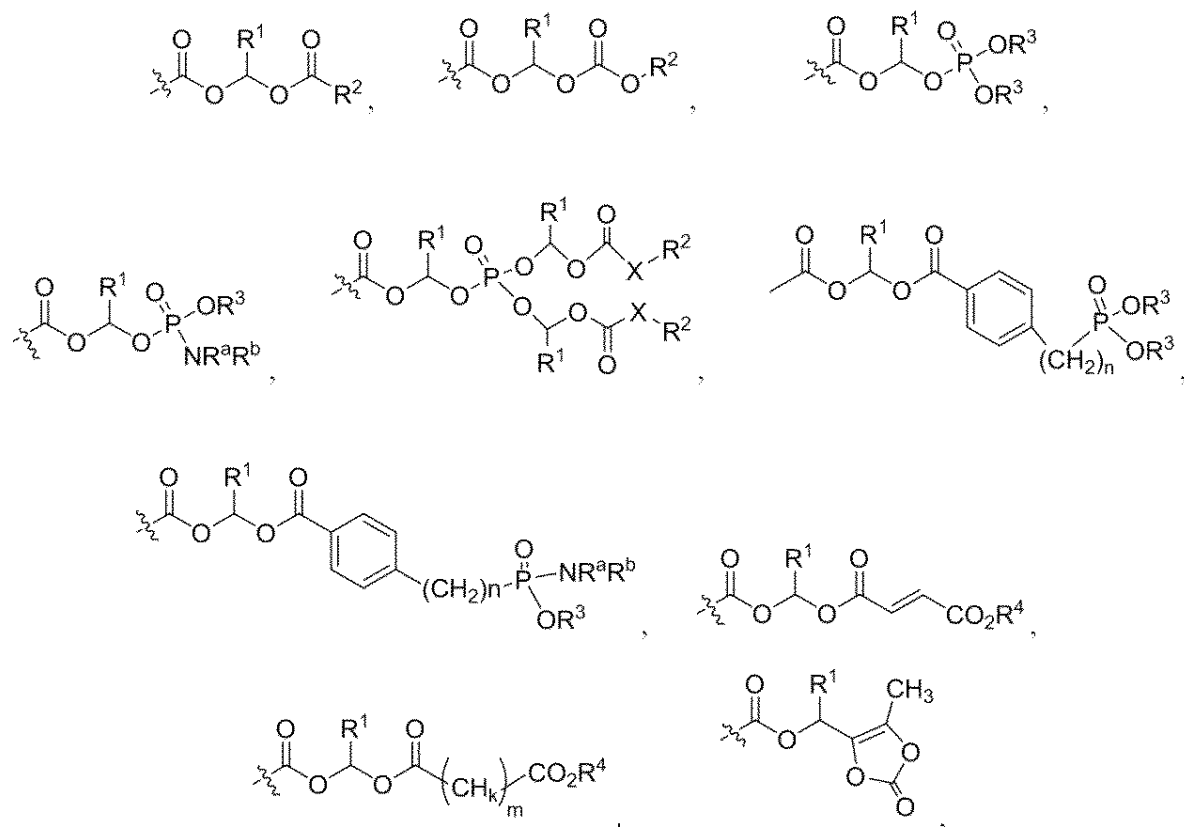
Fc1ccc2c(c1)c3c(c2)nc(N)cs3
 \longrightarrow
Fc1ccc2c(c1)c3c(c2)nc(NR)cs3

リルゾール
 リルゾールプロドラッグ

特に、 i が 1 または 2 であり得て、 j が 0 または 1 であり得る場合、プロドラッグ付加部分はリルゾール分子のアミンに結合し得る。例えば、 i は 1 であり、 j は 1 であり；または i は 2 であり、 j は 0 である。

プロドラッグ付加部分は独立して、

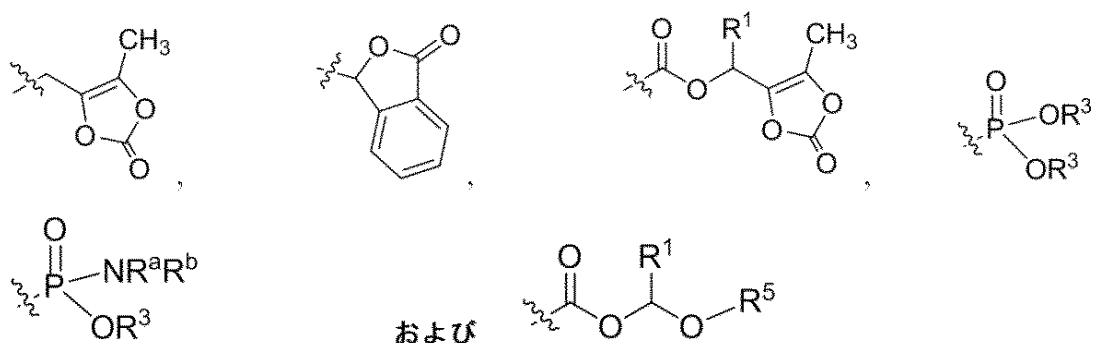
【化 5】



10

20

【化 6】



30

〔式中、

 R^1 は H、アルキルまたは特に $C_1 - C_8$ アルキルでよく； R^2 は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルでよく、

40

 R^3 は H、金属、 R^2 または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンでよく； R^4 は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルでよく； R^5 は置換または非置換天然アミノ酸でよく； R^a または R^b は H、アルキルまたはアリールでよく；または $N R^a$ または $N R^b$ はアミノ酸でよく； X は C または O でよく； k は 1 または 2 でよく、 m は 2 ~ 22 でよく、または $(CH_k)_m$ は飽和、不飽和または共役炭化水素でよく； n は 0 ~ 2 でよく；そして

金属は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn でよい〕

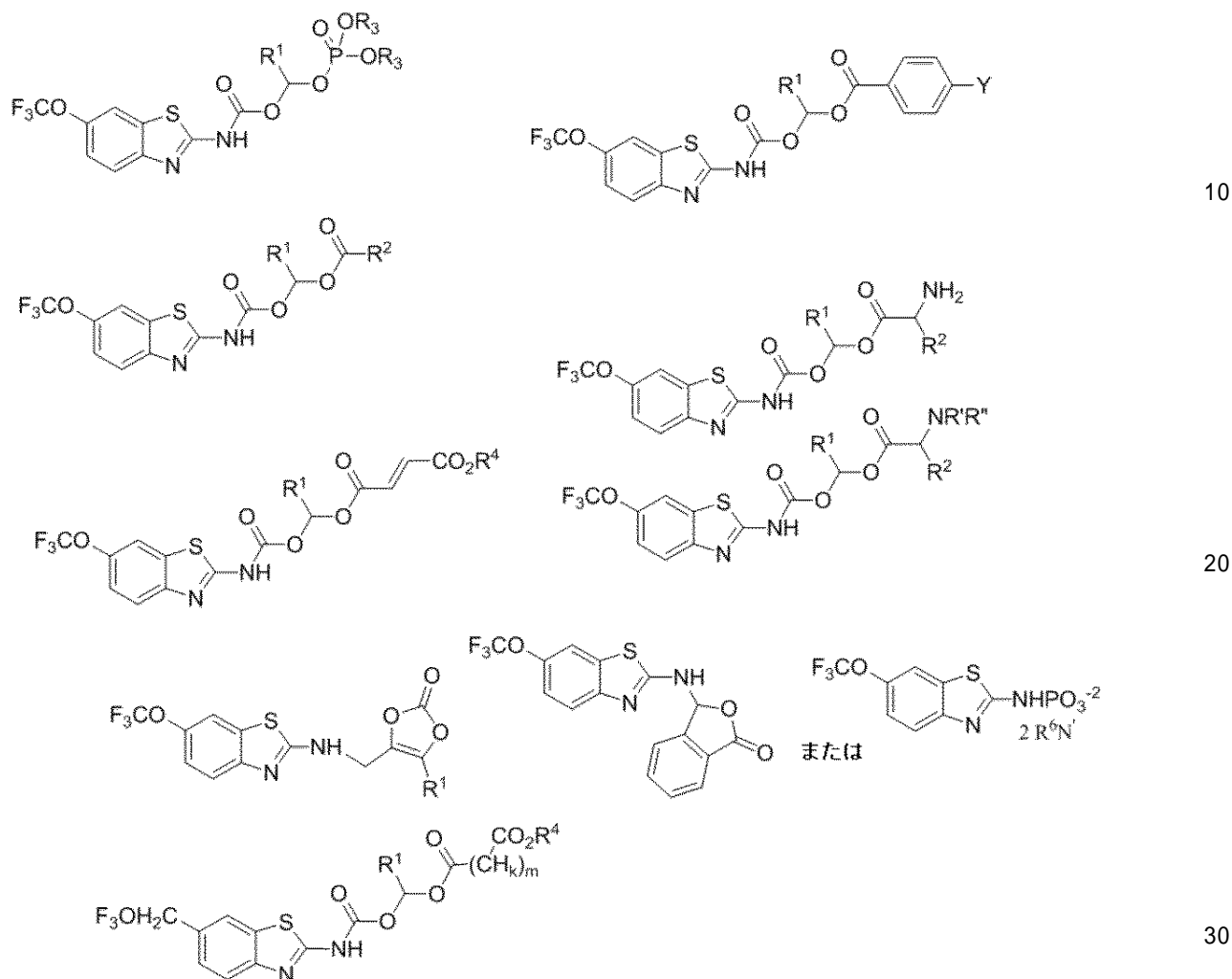
50

から成る群から選択され得る。

【 0 0 1 4 】

例示的なリルゾールプロドラッグは、

【 化 7 】



〔 式 中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルでよく；

R² は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルでよく；

R³ は H、金属、R² または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンでよく；

R⁴ は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルでよく；

R⁶ はアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルでよく；

N' は置換または非置換であり得る一級、二級および三級アミン、または金属塩でよく；そして

Y は PO₃H、CH₂PO₂H またはそれらの塩でよい〕

であり得る。特に、金属は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn でよい。

【 0 0 1 5 】

本発明はまた、リルゾールプロドラッグの合成法を提供する。

【 0 0 1 6 】

ある実施態様において、該方法はリルゾールと

10

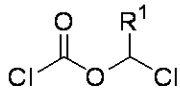
20

30

40

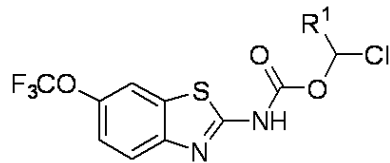
50

【化 8】



を反応させて

【化 9】



10

を製造する工程を含む。

【 0 0 1 7】

該方法はさらに、

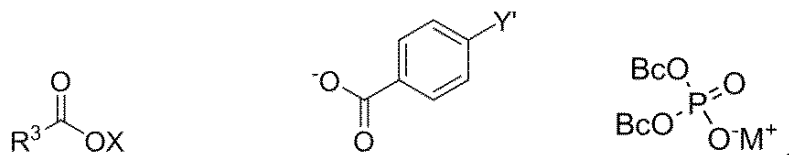
【化 1 0】



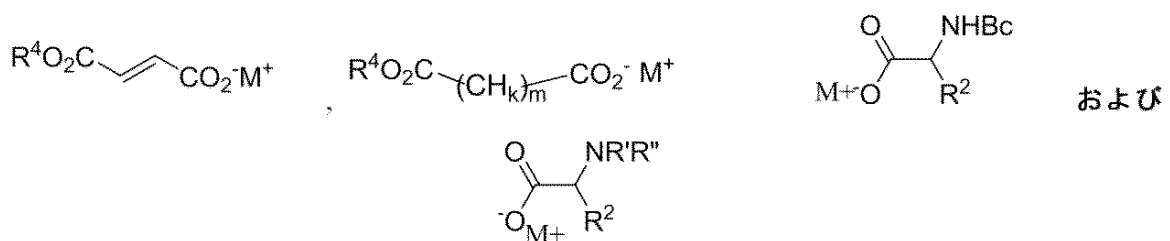
20

を

【化 1 1】



30



および

〔式中、

40

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルでよく；R² は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルでよく；R⁴ は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルでよく；k は 1 または 2 でよく、m は 2 ~ 22 でよく、または (CH_k)_m は飽和、不飽和または共役炭化水素でよく；

Bc は保護基でよく；

Y' は H、PO₃Bc₂、CH₂PO₂Bc、MPO₃Bc もしくはそれらの塩または N(R_a)₄⁺ であり、ここで R_a は H またはアルキルであり；

M は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn のような金属でよく；そして

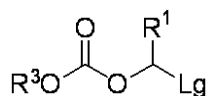
50

R' または R'' は環状または非環状アルキルでよい〕
から成る群から選択される化合物と反応させる工程を含む。

【 0 0 1 8 】

ある実施態様において、リルゾールプロドラッグの合成法はリルゾールを CO_2 、 Cs
 2CO_3 と反応させ、得られた化合物を

【 化 1 2 】



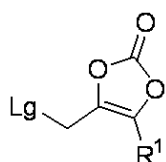
10

〔 式中、Lg は脱離基である 〕
と反応させる工程を含む。

【 0 0 1 9 】

ある実施態様において、リルゾールプロドラッグの合成法は、リルゾールを

【 化 1 3 】



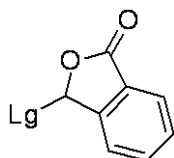
20

〔 式中、Lg は脱離基であり、
R1 は H または C1 - C8 アルキルでよい 〕
と反応させる工程を含む。

【 0 0 2 0 】

ある実施態様において、リルゾールプロドラッグの合成法は、リルゾールを

【 化 1 4 】



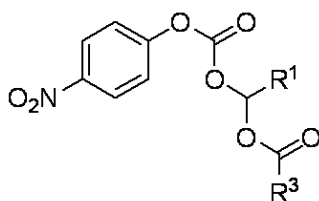
30

〔 式中、Lg は脱離基である 〕
と反応させる工程を含む。

【 0 0 2 1 】

ある実施態様において、リルゾールプロドラッグの合成法は、リルゾールを

【 化 1 5 】



40

〔 式中、
R1 は H、アルキルまたは特に C1 - C8 アルキルでよく；
R2 は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロ
アリールまたはハロアルキルでよく；そして
R3 は H、金属、R2 または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンでよい 〕
と反応させる工程を含む。

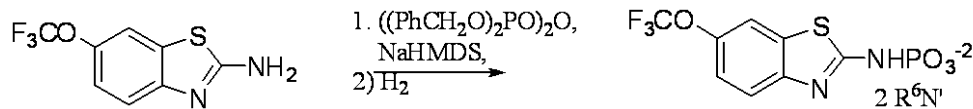
【 0 0 2 2 】

ある実施態様において、リルゾールプロドラッグの合成法は、リルゾールを ((PhCH2

50

O)₂PO)₂Oおよびナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(NaHMDS)と反応させ、得られた化合物をその後水素と反応させる工程を含む。

【化16】



〔式中、

R⁶はアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルでよく；そして

N'は置換または非置換であり得る一級、二級および三級アミン、または金属塩でよい〕

【0023】

本発明の他の態様を以下に開示する。

【0024】

本発明の詳細な説明

以下は、本発明の実施において当業者を補助するために提供される詳細な説明である。当業者は本発明の概念および範囲を逸脱することなく、本明細書に記載の実施態様において修飾および変更を実施し得る。特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術的および科学的用語は、本発明の属する技術分野の当業者により一般的に理解されるのと同じの意義を有する。本明細書で使用される専門用語は、特定の実施態様を説明するためのみのものであり、限定することを意図しない。本明細書で言及する全ての公報、特許出願、特許、図および他の引用文献は、それらの全体を参照することにより明示的に包含させる。

【0025】

以下の用語は本発明を説明するために使用される。用語が本明細書において具体的に定義されない場合、その用語は、その用語を本発明を説明する際に使用される文脈に適用することにより、当業者により、当分野で認識される意味を与えられる。

【0026】

本発明の説明および添付の特許請求の範囲で使用される単数形「ある(a)」、「ある(an)」および「その(the)」は、文脈から異なる解釈が明確に示されない限り、相互交換可能に使用され、複数形もまた含み、それぞれの意味に入ることを意図する。また、本明細書で使用される「および/または」とは、列挙された項目の1以上の任意のおよび全ての可能性のある組合せ、ならびに選択肢(「または」と解釈されるときは組合せの欠如をいい、包含する。特に明記されない限り、単数形は複数形を含むことを意図し、同様に本明細書において適宜相互交換可能に使用され、それぞれの意味を包含する。

【0027】

本明細書で使用される用語「プロドラッグ」は、別の形態または低活性形態で投与され得る薬物の前駆物質である。プロドラッグは加水分解または他の代謝経路により生理学的環境で活性薬物形態に変換され得る。プロドラッグは薬物の治療効果を向上させるための改善した生理化学的または生理学的特性を提供し得る。

【0028】

本明細書で使用される用語「プロドラッグ付加部分」は、薬物分子に共有結合または非共有結合し、それにより薬物のプロドラッグ形態を生成する化学基または部分をいう。プロドラッグ付加部分は分子内転位または開裂により薬剤分子の薬物動態コアまたは性質を変化させないことがある。特定の実施態様において、限定されないが、多数のプロドラッグ付加部分は薬剤分子に結合し得る。さらにプロドラッグ付加部分は、限定されないが、1以上の薬剤分子に結合し得る。

【0029】

本明細書で使用される用語「リルゾール」は、一般的に筋萎縮性側索硬化症(ALS)を処置するために使用される薬物、6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾチアゾール-2-ア

10

20

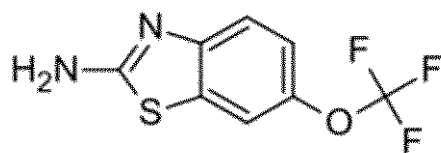
30

40

50

ミンをいう。これはまた、R I L U T E K（登録商標）として市販されている。

【化 17】



6-(トリフルオロメトキシ)ベンゾチアゾール-2-アミン

【0030】

本明細書で使用される用語「脱離基」または「L G」は、当該基に関与する化学反応の過程で脱離する任意の基をいい、限定されないが、例えばハロゲン基、プロシレート基、メシレート基、トシレート基、トリフレート基、p - ニトロベンゾエート基、ホスホネート基を含む。

【0031】

本明細書で使用される用語「アルキル」は、1 ~ 18 個(例えば、C₁ - C₁₈(両端を含む)；および任意のその部分範囲)の炭素原子を含む直鎖または分岐炭化水素基をいう。用語「低級アルキル」は、C₁ - C₆ アルキル鎖をいう。アルキル基の例は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、ペンチル(n - ペンチル、sec - ペンチル、tert - ペンチル)およびビバロイルを含む。アルキル基は1以上の置換基で場合により置換されていてよい。

【0032】

用語「シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルのような3 ~ 12 個の炭素原子の非芳香族性単環式または多環式環系を示し、多環式シクロアルキル基の例は、パーヒドロナフチル、アダマンチルおよびノルボルニル基、架橋環式基またはスピロ二環式基、例えばスピロ(4,4)ノン - 2 - イルを含む。

【0033】

本明細書で使用する用語「ハロゲン」または「ハライド」は、- F、- Cl、- Br または - I を意味する。

【0034】

本明細書で使用される用語「ハロアルキル」は1以上(全てを含む)の水素基がハロ基により置換されたアルキル基を意味し、ここで各ハロ基は独立して - F、- Cl、- Br および - I から選択される。用語「ハロメチル」は1 ~ 3 個の水素基がハロ基により置換されたメチルを意味する。代表的なハロアルキル基はトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ブromoメチル、1,2 - ジクロロエチル、4 - ヨードブチル、2 - フルオロペンチルなどを含む。用語「パーハロアルキル」は、全ての水素原子がハロ基により置換されたアルキル基(例えば、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル)をいう。特定の実施態様において、ハロアルキルは活性化アルキルであり得る。

【0035】

用語「シクロアルキル」は、少なくとも1つの非芳香環を有する3 ~ 8 員単環式または7 ~ 14 員二環式環系炭化水素をいう。シクロアルキル基は1以上の置換基で場合により置換されていてよい。ある実施態様において、シクロアルキル基の各環の0 個、1 個、2 個、3 個または4 個の原子は置換基により置換されていてよい。シクロアルキル基の代表的な例はシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブチル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシルを含む。

【0036】

用語「アリール」は、単環式、二環式または三環式芳香環系の炭化水素をいう。アリール基は1以上の置換基で場合により置換されていてよいある実施態様において、アリール基の各環の0 個、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個または6 個の原子は置換基により置換されていてよい。アリール基の例はフェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、

10

20

30

40

50

インデニル、アズレニルなどを含む。

【 0 0 3 7 】

用語「ヘテロアリアル」は、単環式ならば 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子、二環式ならば 1 ~ 6 個のヘテロ原子、または三環式ならば 1 ~ 9 個のヘテロ原子を有し、前記ヘテロ原子が O、N、または S から選択され、残りの環原子が炭素(特に断らない限り、適切な水素原子を有する)である芳香族性単環式、二環式または三環式環系をいう。ヘテロアリアル基は 1 以上の置換基で場合により置換されていてよい。ある実施態様において、ヘテロアリアル基の各環の 0 個、1 個、2 個、3 個または 4 個の原子は置換基により置換されていてよい。ヘテロアリアル基の例はピリジル、1 - オキソ - ピリジル、フラニル、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、ベンゾ[1,4]ジオキシニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、インドリジニル、イミダゾピリジル、テトラゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、インドリル、テトラヒドロインドリル、アザインドリル、イミダゾピリジル、キナゾリニル、プリニル、ピロロ[2,3]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4]ピリミジニル、およびベンゾ(b)チエニル、3 H - チアゾロ[2,3 - c][1,2,4]チアジアゾリル、イミダゾ[1,2 - d] - 1,2,4 - チアジアゾリル、イミダゾ[2,1 - b] - 1,3,4 - チアジアゾリル、1 H,2 H - フロ[3,4 - d] - 1,2,3 - チアジアゾリル、1 H - ピラゾロ[5,1 - c] - 1,2,4 - トリアゾリル、ピロロ[3,4 - d] - 1,2,3 - トリアゾリル、シクロペンタトリアゾリル、3 H - ピロロ[3,4 - c]イソオキサゾリル、1 H,3 H - ピロロ[1,2 - c]オキサゾリル、ピロロ[2,1 b]オキサゾリルなどを含む。

【 0 0 3 8 】

本明細書で使用される用語「置換基(substituent)」または「置換された(substituted)」は、化合物上の水素基または基(例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクリル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクリル基)が化合物の安定性に実質的に悪影響を及ぼさない、任意の望ましい基で置換されることをいう。ある実施態様において、望ましい置換基は化合物の活性に悪影響を与えない置換基である。用語「置換された」とは、水素原子をそれぞれ置換する 1 以上の置換基(同一であっても異なってもよい)をいう。置換基の例は、限定されないが、ハロゲン(F、Cl、Br または I)、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリアルアミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、オキソ(すなわち、カルボニル)、チオ、イミノ、ホルミル、カルバミド、カルバミル、カルボキシル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリアル、アルキル、アルケニル、アルコキシ、メルカプトアルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、シクリル、ヘテロシクリルを含み、ここでアルキル、アルケニル、アルキルオキシ、アリアル、ヘテロアリアル、シクリルおよびヘテロシクリルはアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、メルカプト、シアノ、ニトロ、オキソ(= O)、チオキソ(= S)またはイミノ(= NR)で場合により置換されていてよく、ここで R は本明細書で定義される。いずれかの基(例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルケニル)上の置換基はその基の任意の原子上にあり、ここで置換され得るいずれかの基(例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクリル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクリル)は、水素原子をそれぞれ置換する 1 以上の置換基(同一であっても異なってもよい)で場合により置換されていてよい。適当な置換基の例は、限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクリル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アリアル、ヘテロアリアル

、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキル、オキソ(すなわち、カルボニル)、カルボキシル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリーールオキシカルボニル、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシカルボニル、チオ、メルカプト、メルカプトアルキル、アリーールスルホニル、アミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニルまたはアルコキシカルボニルアミノ；アルキルアミノ、アリーールアミノ、ジアリーールアミノ、アルキルカルボニルまたはアリーールアミノ置換アリーール；アリーールアルキルアミノ、アラルキルアミノカルボニル、アミド、アルキルアミノスルホニル、アリーールアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリーールスルホニルアミノ、イミノ、カルバミド、カルバミル、チオウレイド、チオシアナト、スルホアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリーールまたはメルカプトアルコキシを含む。

【 0 0 3 9 】

アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、アラルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクリル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクリル上のさらなる適切な置換基は、限定されないが、ハロゲン、CN、NO₂、OR¹⁵、SR¹⁵、S(O)₂OR¹⁵、NR¹⁵R¹⁶、C₁-C₂パーフルオロアルキル、C₁-C₂パーフルオロアルコキシ、1,2-メチレンジオキシ、(=O)、(=S)、(=NR¹⁵)、C(O)OR¹⁵、C(O)NR¹⁵R¹⁶、OC(O)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁶、C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶、NR¹⁵C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶、S(O)₂NR¹⁵R¹⁶、R¹⁷、C(O)H、C(O)R¹⁷、NR¹⁵C(O)R¹⁷、Si(R¹⁵)₃、OSi(R¹⁵)₃、Si(OH)₂R¹⁵、P(O)(OR¹⁵)₂、S(O)R¹⁷またはS(O)₂R¹⁷を含む。各R¹⁵は独立して、水素、シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリル、アリーールもしくはヘテロアリーールで場合により置換されていてよいC₁-C₆アルキルである。各R¹⁶は独立して、水素、C₃-C₆シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、C₁-C₄アルキルもしくはC₃-C₆シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリルアリーールまたはヘテロアリーールで置換されたC₁-C₄アルキルである。各R¹⁷は独立して、C₃-C₆シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、C₁-C₄アルキルまたはC₃-C₆シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリーールで置換されたC₁-C₄アルキルである。各R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷における各C₃-C₆シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーールおよびC₁-C₄アルキルは、ハロゲン、CN、C₁-C₄アルキル、OH、C₁-C₄アルコキシ、COOH、C(O)OC₁-C₄アルキル、NH₂、C₁-C₄アルキルアミノまたはC₁-C₄ジアルキルアミノで場合により置換されていてよい。

【 0 0 4 0 】

本明細書における可変基のあらゆる定義における化学基の一覧の記載は、その可変基の任意の単一の基または列記された基の組合せとしての定義を含む。本明細書における可変基についての実施形態の記載は、任意の単一の実施態様または任意の他の実施態様もしくははその一部との組合せとしてのその実施形態を含む。

【 0 0 4 1 】

本発明で開示される化合物は商業的に入手可能であるか、または本明細書で説明される試薬および技術を含む、当分野で知られる試薬および技術を用いて合成できる。合成経路において使用される化学物質は、例えば溶媒、試薬、触媒ならびに保護および脱保護試薬を含み得る。上記の方法はまた、最終的に本明細書に記載の化合物の合成を可能にするために適切な保護基を付加または除去するための工程を、本明細書に具体的に記載される工程の前または後にさらに含む。さらに、種々の合成工程は、所望の化合物を得るために別の順序または順番で実施され得る。適切な化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基法(保護および脱保護)は当分野で知られており、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wu ts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (19

10

20

30

40

50

99); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser 's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)およびその後続版に記載されている合成化学変換および保護基法を含む。

【0042】

プロドラッグ付加部分

ある態様において、本発明はアミンプロドラッグの新規なデザインを提供する。特に、プロドラッグは少なくとも1つのアミン基および少なくとも1つの親薬物分子のアミンに結合したプロドラッグ付加部分を有する親薬物分子を含み得る。

【化18】



〔式中、

Rはプロドラッグ付加部分であり、

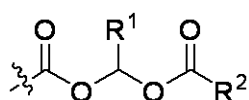
iは1または2でよく、jは0または1でよい〕。

例えば、iは1であり、jは1であり；またはiは2であり、jは0である。

【0043】

特定の例示的な実施態様において、Rは

【化19】



〔式中、

R¹はH、アルキルまたは特にC₁-C₈アルキルでよく；

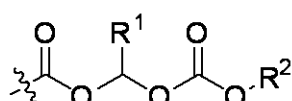
R²は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルでよい〕

である。

【0044】

特定の例示的な実施態様において、Rは

【化20】



〔式中、

R¹はH、アルキルまたは特にC₁-C₈アルキルでよく；そして

R²は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルでよい〕

である。

【0045】

特定の例示的な実施態様において、Rは

10

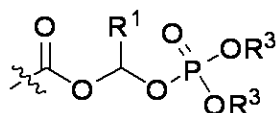
20

30

40

50

【化 2 1】



〔式中、

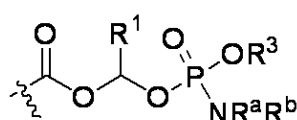
R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルでよく；R² は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルでよく；そしてR³ は H、金属、R² または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンでよい。〕

10

【0046】

特定の例示的な実施態様において、R は

【化 2 2】



〔式中、

20

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルでよく；R² は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルでよく；そしてR³ は H、金属、R² または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンでよく；そしてR^a または R^b は H、アルキルまたはアリールでよいか、または N R^a または N R^b はアミノ酸でよい。

金属は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn でよい〕

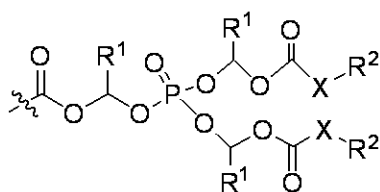
である。

【0047】

30

特定の例示的な実施態様において、R は

【化 2 3】



〔式中、

40

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルでよく；R² は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルでよく；そして

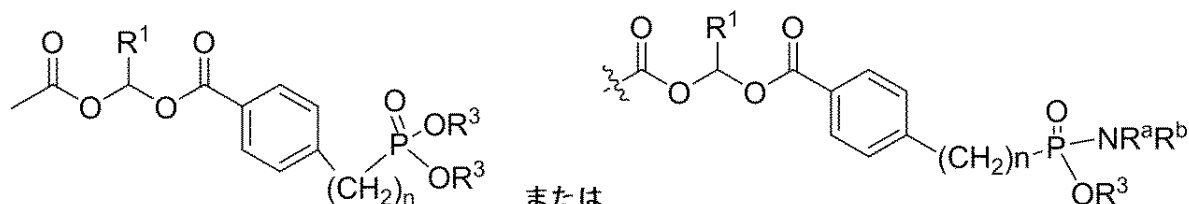
X は C または O である〕

である。

【0048】

特定の例示的な実施態様において、R は

【化 2 4】



〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルでよく；R² は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルでよく；そしてR³ は H、金属、R² または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンでよく；そしてR^a または R^b は H、アルキルまたはアリールでよい、または N R^a または N R^b はアミノ酸でよい。

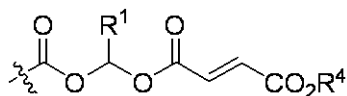
n は 0 ~ 2 でよい〕

である。

【0049】

特定の例示的な実施態様において、R は

【化 2 5】



〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルでよく；そしてR⁴ は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルでよく；

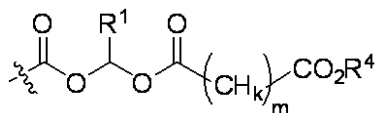
特に、金属は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn でよい〕

である。

【0050】

特定の例示的な実施態様において、R は

【化 2 6】



〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルでよく；そしてR⁴ は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルでよく；k は 1 または 2 でよく、m は 2 ~ 22 でよく、または (CH₂)_m は飽和、不飽和または共役炭化水素でよい。〕

である。特に、金属は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn でよい。

【0051】

特定の例示的な実施態様において、R は

10

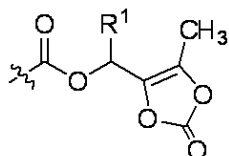
20

30

40

50

【化 2 7】

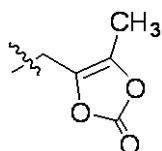


〔式中、 R^1 は H、アルキルまたは特に $C_1 - C_8$ アルキルでよい〕である。

【0052】

特定の例示的な実施態様において、 R は

【化 2 8】

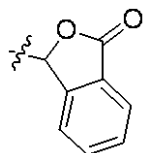


である。

【0053】

特定の例示的な実施態様において、 R は

【化 2 9】

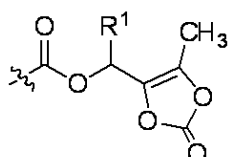


である。

【0054】

特定の例示的な実施態様において、 R は

【化 3 0】

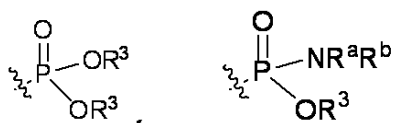


である。

【0055】

特定の例示的な実施態様において、 R は

【化 3 1】



〔式中、

R^3 は H、金属、置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルでよいが、または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンでよく；

R^a または R^b は H、アルキルまたはアリールでよいが、または NR^a もしくは NR^b は

10

20

30

40

50

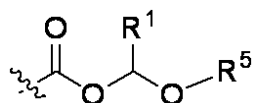
アミノ酸でよい]

である。

【0056】

特定の例示的な実施態様において、Rは

【化32】



〔式中、

R¹はH、アルキルまたは特にC₁-C₈アルキルでよく；そして

R⁵は置換または非置換天然アミノ酸でよい]

である。特定の実施態様において、iは1であり、jは1である。

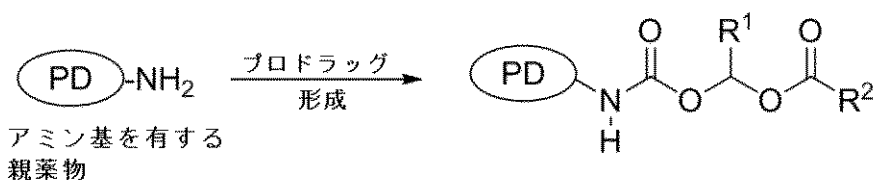
【0057】

特定の実施態様において、iは2であり、jは0である。

【0058】

例示的な実施態様において、アミンプロドラッグは以下のとおり形成されるN-アシルオキシカルバメートプロドラッグであり得る。

【化33】



〔式中、

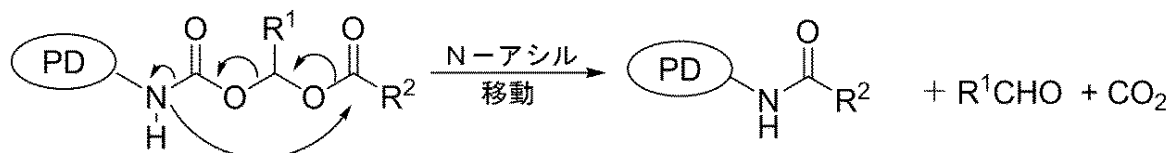
R¹はHまたはCH₃であり；

R²は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルである]

【0059】

特定の例示的な実施態様において、プロドラッグのアミンが一級または二級アミンであるとき、N-アシルオキシカルバメートプロドラッグそれ自体は、OからNへの分子内アシル移動により自然にN-アシル化合物へさらに変換され得る。スキームAに示すとおり、N-アシル化合物が結果として遊離され得て、安定なカルバメート化合物を実質的に提供し得る。

【化34】



スキームA

【0060】

特定の例示的な実施態様において、アミンプロドラッグは改善された生理化学的安定性を有し得て、それにより単離、結晶化度、固体状態安定性、溶解度、製剤などにおいて利益を与える。

【0061】

10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

【 0 0 6 3 】

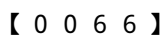
10

【 0 0 6 4 】

【 0 0 6 5 】

20

【化 3 5】



30

【 0 0 6 7 】

【化 3 6】



40

【 0 0 6 8 】

【化 3 7】



〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルであり；そして

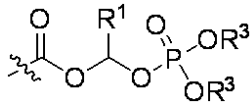
R² は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルである〕

である。

【0069】

特定の例示的な実施態様において、R は

【化38】



10

〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルであり；

R² は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして

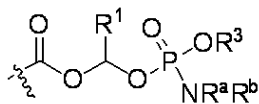
R³ は H、金属、R² または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンである〕

である。

【0070】

特定の例示的な実施態様において、R は

【化39】



20

〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルであり；

R² 置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして

R³ は H、金属、R² または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；

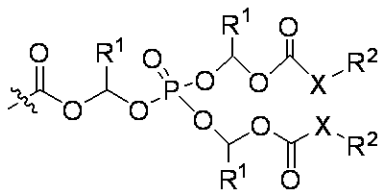
そして R^a または R^b は H、アルキルまたはアリールであるか、または N R^a または N R^b はアミノ酸である〕

である。

【0071】

特定の例示的な実施態様において、R は

【化40】



40

〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルであり；

R² 置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして

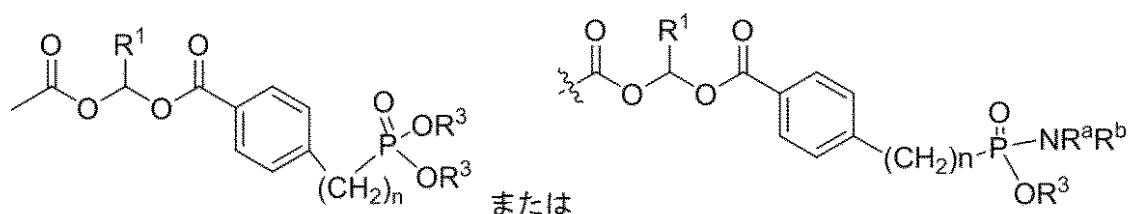
X は C または O である〕

である。

【0072】

50

特定の例示的な実施態様において、Rは
【化41】



〔式中、

R¹はH、アルキルまたは特にC₁-C₈アルキルであり；

R²置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして

R³はH、金属、R²または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；そして

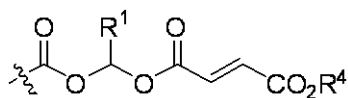
R^aまたはR^bはH、アルキルまたはアリールであるか、またはNR^aまたはNR^bはアミノ酸である〕

である。

【0073】

特定の例示的な実施態様において、Rは

【化42】



〔式中、

R¹はH、アルキルまたは特にC₁-C₈アルキルであり；そして

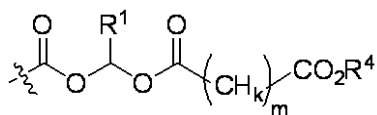
R⁴はH、金属、アンモニウム塩またはアルキルである〕

である。特に、金属はNa、K、Li、Ca、Mg、AgまたはZnである。

【0074】

特定の例示的な実施態様において、Rは

【化43】



〔式中、

R¹はH、アルキルまたは特にC₁-C₈アルキルであり；そして

R⁴はH、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；

kは1または2であり、mは2~22であるか、または(CH₂)_mは飽和、不飽和もしくは共役炭化水素である〕

である。

特に、金属はNa、K、Li、Ca、Mg、AgまたはZnである。

【0075】

特定の例示的な実施態様において、Rは

10

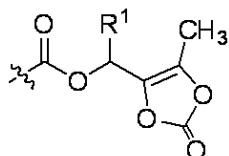
20

30

40

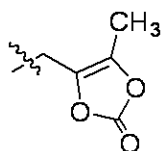
50

【化 4 4】



〔式中、 R^1 はH、アルキルまたは特に $C_1 - C_8$ アルキルである〕
である。特定の例示的な実施態様において、 R は

【化 4 5】

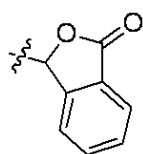


である。

【0076】

特定の例示的な実施態様において、 R は

【化 4 6】

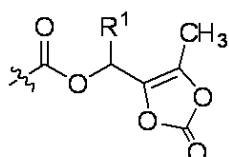


である。

【0077】

特定の例示的な実施態様において、 R は

【化 4 7】

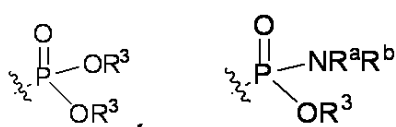


である。

【0078】

特定の例示的な実施態様において、 R は

【化 4 8】



〔式中、

R^3 はH、金属、置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであるか、または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり； R^a または R^b はH、アルキル、アリールであるか、または NR^a または NR^b はアミノ酸である〕

である。

【0079】

10

20

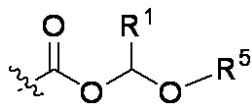
30

40

50

特定の例示的な実施態様において、Rは

【化49】



〔式中、

R¹はH、アルキルまたは特にC₁-C₈アルキルであり；そして

R⁵は置換または非置換天然アミノ酸である〕

である。

【0080】

特定の実施態様において、iは1であり、jは1である。

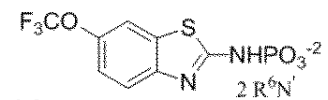
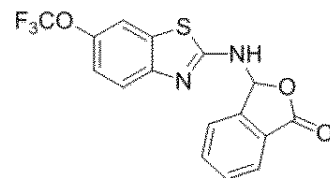
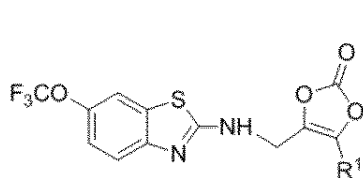
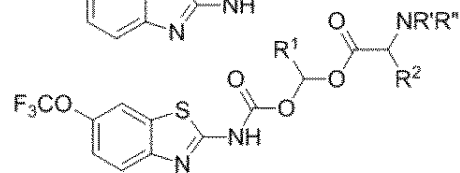
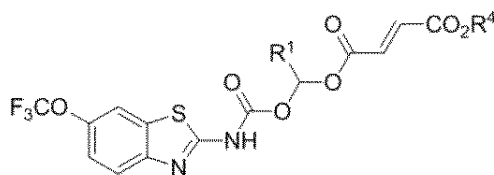
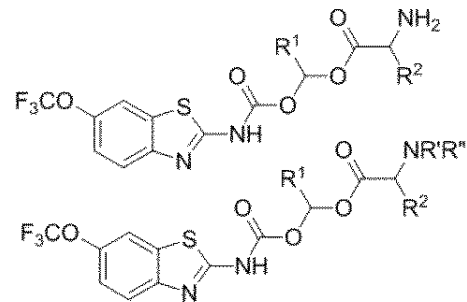
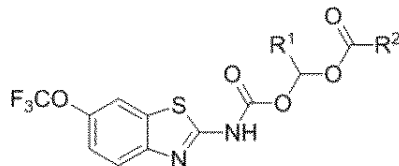
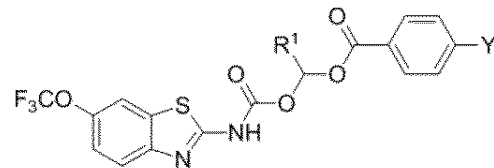
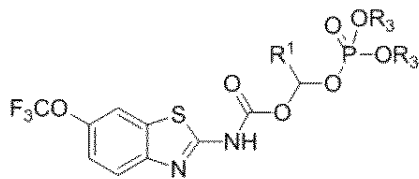
【0081】

特定の実施態様において、iは2であり、jは0である。

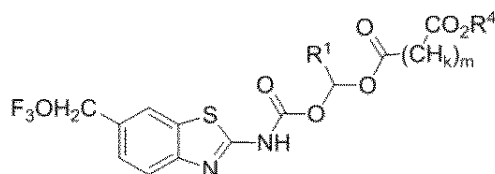
【0082】

例示的なリゾールプロドラッグは、限定されないが、以下のものであり得る。

【化50】



または



〔式中、

R¹はH、アルキルまたは特にC₁-C₈アルキルであり；

R²は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；

10

20

30

40

50

R³ は H、金属、R² または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；
 R⁴ は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；
 R⁶ はアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；

k は 1 または 2 であり、m は 2 ~ 22 であるか、または (C H_k)_m は飽和、不飽和もしくは共役炭化水素であり；

N' は置換または非置換であり得る一級、二級および三級アミン、または金属塩であり；そして

Y は P O₃ H、C H₂ P O₂ H またはそれらの塩である]

である。特に、金属は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn である。

10

【0083】

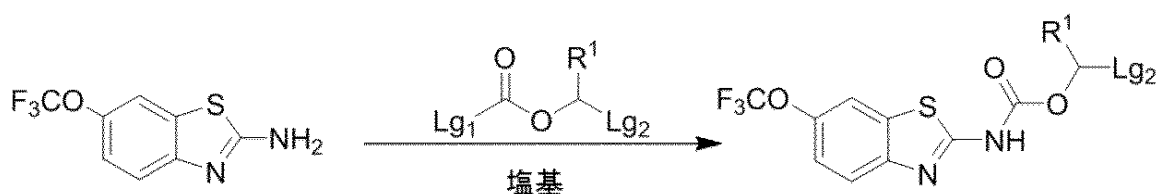
リルゾールプロドラッグの合成

ある態様において、リルゾールプロドラッグは中間体形態を経て合成され得る。

【0084】

ある実施態様において、リルゾールは塩基性条件で活性化され、メチルカルボキシル基との反応により中間体を生成する。

【化51】



20

【0085】

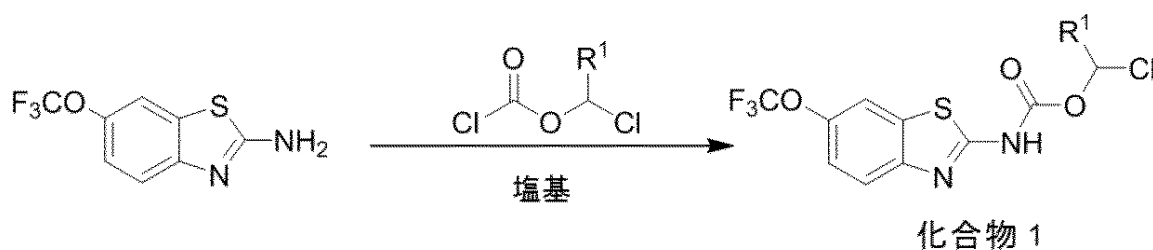
中間体はハライドのような良好な脱離基を含み得て、他の求核試薬からの求核攻撃の影響を受けることがある。例示的な脱離基は、限定されないが、Cl、Br または I であり得る。

【0086】

例示的な反応は以下のとおり記載できる。

30

【化52】

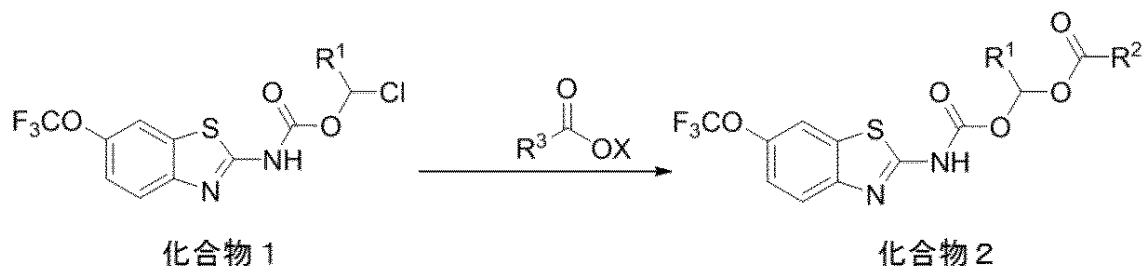


【0087】

40

ある例示的な実施態様において、リルゾールプロドラッグは以下のスキーム 1 により形成され得る。スキーム 1 において、化合物 1 はカルボキシレート金属と反応して化合物 2 を生成する。

【化 5 3】



10

スキーム 1

〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルであり；R² は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして

X は Na、K、Li、Ag または Zn である〕

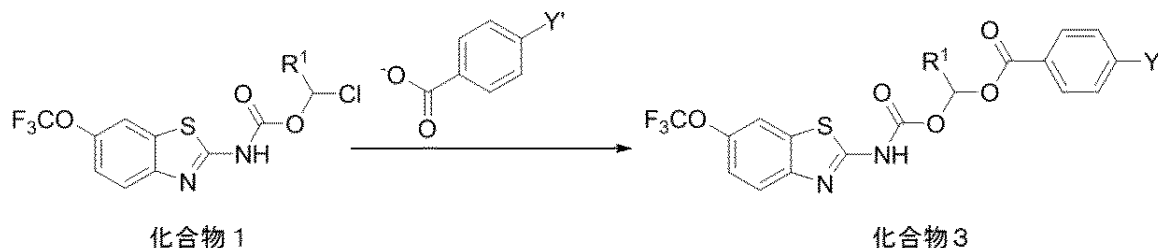
さらに、金属は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn である。

【0088】

20

ある例示的な実施態様において、リルゾールプロドラッグは以下のスキーム 2 により形成され得る。スキーム 2 において、化合物 1 は塩基性条件下でフェニルカルボキシレートと反応して化合物 3 を生成する。

【化 5 4】



30

スキーム 2

〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルであり；Y は PO₃H、CH₂PO₃H またはそれらの塩であり；Y' は H、PO₃Bc₂、CH₂PO₂Bc、MPO₃Bc またはそれらの塩であるか、または R_a が H またはアルキルである N(R_a)₄⁺ である〕

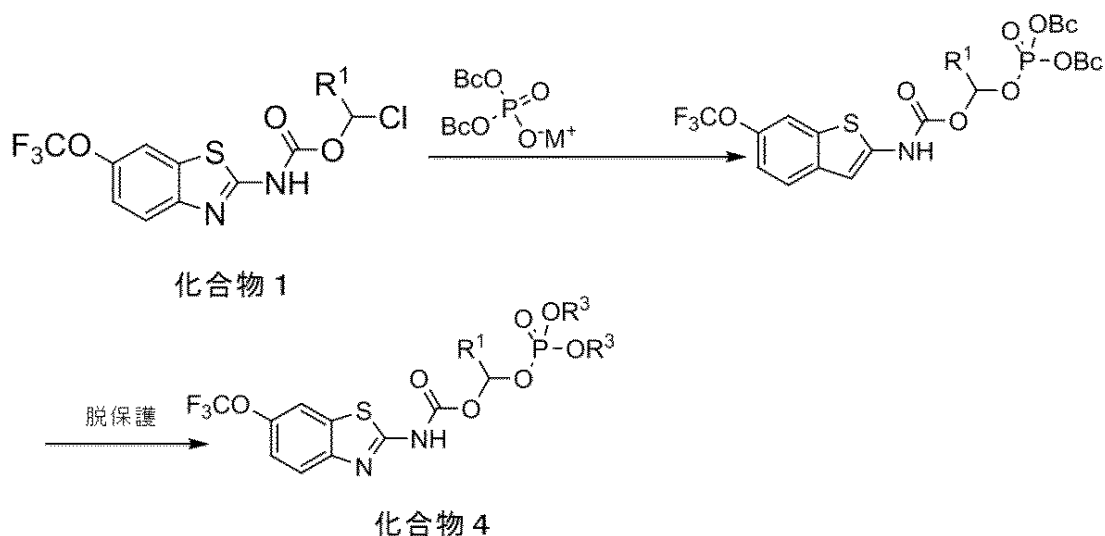
40

【0089】

ある例示的な実施態様において、リルゾールプロドラッグは以下のスキーム 3 により形成され得る。スキーム 3 において、化合物 1 は保護されたホスフェートと反応し、得られた化合物は脱保護されて化合物 3 を生成する。

50

【化 5 5】



10

スキーム 3

〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルであり；R² は置換または非置換アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；R³ は H、金属、R² または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；
そして

Bc は保護基である。

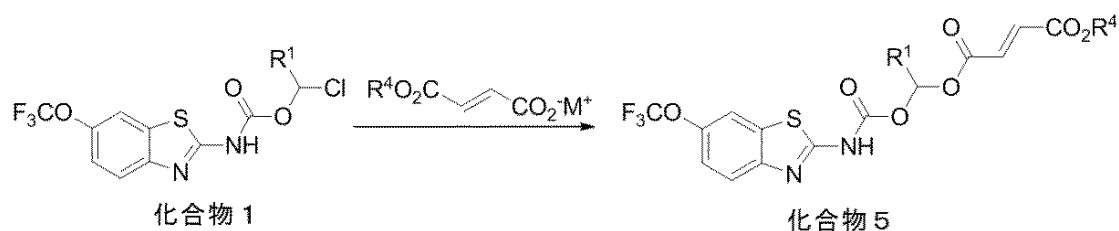
M は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn を含む金属である〕

【0090】

ある例示的な実施態様において、リルゾールプロドラッグは以下のスキーム 4 およびスキーム 4' により形成され得る。スキーム 4 において、化合物 1 はフマレートと反応して化合物 5 を生成する。

30

【化 5 6】



スキーム 4

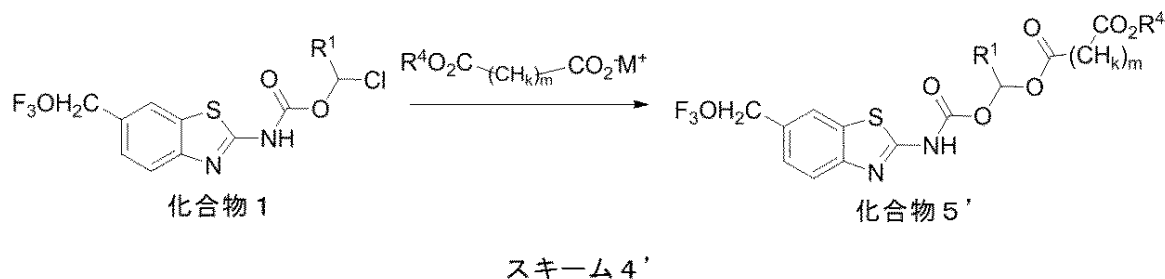
40

【0091】

スキーム 4' において、化合物は飽和、不飽和または共役ジカルボン酸と反応して化合物 5' を生成する。

50

【化 5 7】



10

【0092】

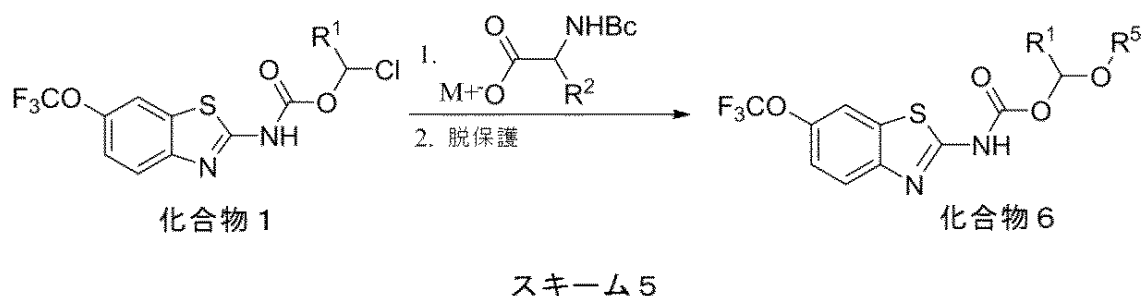
スキーム 4 および 4' において、R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルであり；R⁴ は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；k は 1 または 2 であり、m は 2 ~ 22 であるか、または (CH₂)_m は飽和、不飽和共役炭化水素であり；そして M は Na、K、Li、Mg、Ca、Ag または Zn を含む金属である。

【0093】

ある例示的な実施態様、リルゾールプロドラッグは以下のスキーム 5 により形成され得る。スキーム 5 において、化合物 1 は保護されたアミノアセテートと反応し、得られた化合物は脱保護されて化合物 6 を生成する。

20

【化 5 8】



30

〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルであり；R² は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして

R⁵ は置換または非置換天然アミノ酸であり；そして

M は Na、K、Li、Mg、Ca、Ag または Zn を含む金属である。

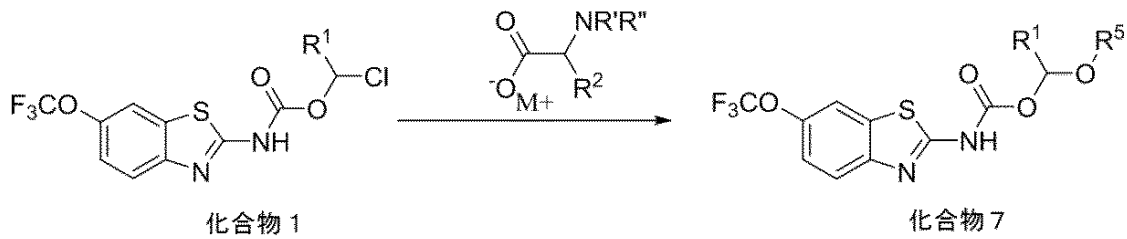
Bc は保護基である〕

【0094】

ある例示的な実施態様において、リルゾールプロドラッグは以下のスキーム 6 により形成され得る。スキーム 6 において、化合物 1 はアミノアセテートと反応し化合物 7 を生成する。

40

【化 5 9】



スキーム 6

10

〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルであり；R⁵ は置換または非置換天然アミノ酸であり；そして

X は Na、K、Li、Ag または Zn である〕

【0095】

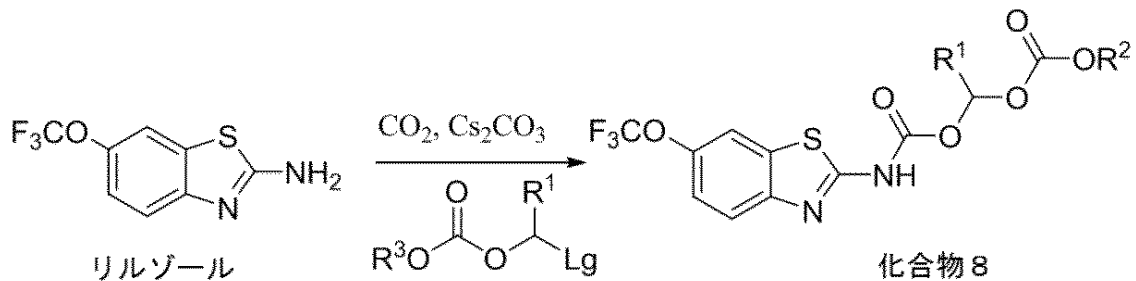
別の実施態様において、リルゾールプロドラッグはアミンのカルボアミノ化のために、炭酸セシウムを使用して効率的に形成され得る。

【0096】

ある例示的な実施態様において、リルゾールプロドラッグは N - アシルオキシカルバメート形態で形成され得る。スキーム 7 において、活性化されたカルボン酸と二酸化炭素がリルゾールと縮合してプロドラッグ(化合物 8)を形成する。

20

【化 6 0】



30

スキーム 7

〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルであり；

Lg は脱離基であり；

R² は置換または非置換であり得るアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルである。

40

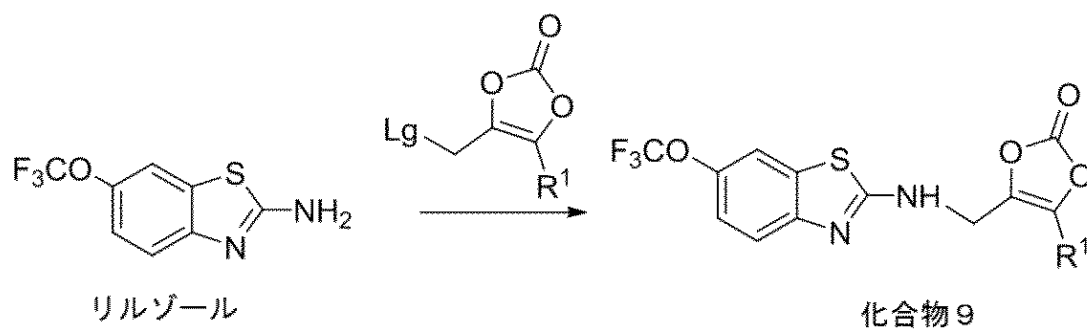
特に、Lg は F、Cl、Br および I のようなハライドであってよい〕

【0097】

スキーム 8 において、リルゾールは 4 - メチル - 1,3 - ジオキソール - 2 - オンと反応して化合物 9 を生成する。例示的な実施態様において、プロドラッグは以下のとおり合成できる。

50

【化 6 1】



10

スキーム 8

〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C₁ - C₈ アルキルであり；

Lg は脱離基である。

特に、Lg は F、Cl、Br および I のようなハライドであってよい〕

【0098】

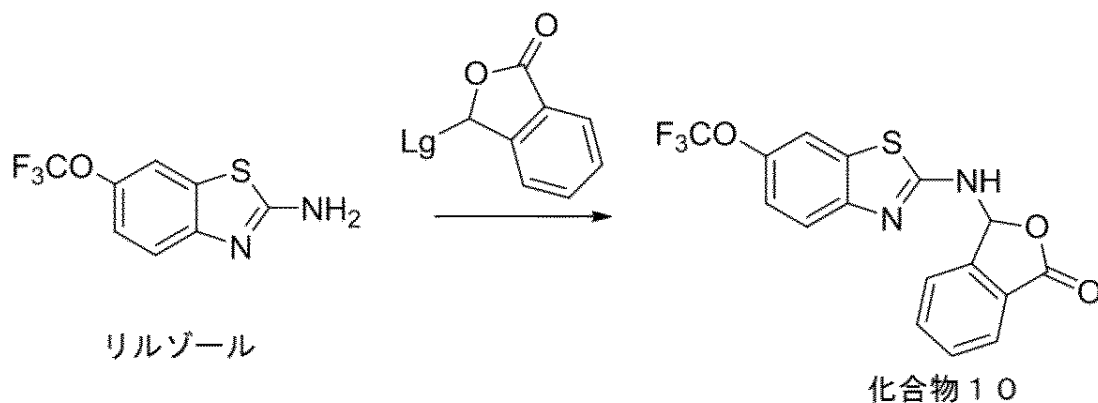
スキーム 9 において、リルゾールはイソベンゾフラン - 1 - オンと反応して化合物 10 を生成する。

20

【0099】

例示的な実施態様において、プロドラッグは以下のとおり合成できる。

【化 6 2】



30

スキーム 9

40

【0100】

特に、Lg は脱離基である。Lg は F、Cl、Br および I のようなハライドであってよい。

【0101】

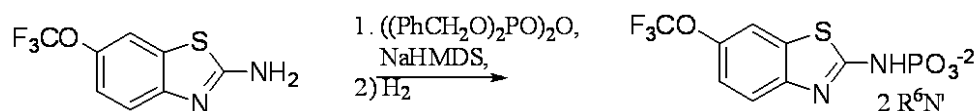
スキーム 10 において、リルゾールは((PhCH₂O)₂PO)₂Oおよびナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(NaHMDS)と反応し、得られた化合物は水素ガスと反応して化合物 11 を生成する。

【0102】

例示的な実施態様において、プロドラッグは以下のとおり合成され得る。

50

【化 6 3】



〔式中、

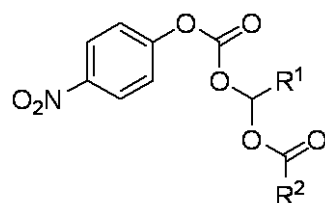
R⁶ はアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；そして

N' は置換もしくは非置換一級、二級および三級アミン、または金属塩である〕

【0103】

ある例示的な実施態様において、N - アシルオキシカルバメートプロドラッグもまた、(4 - (ニトロフェノキシ)カルボニルオキシ)メチル ホルメート

【化 6 4】



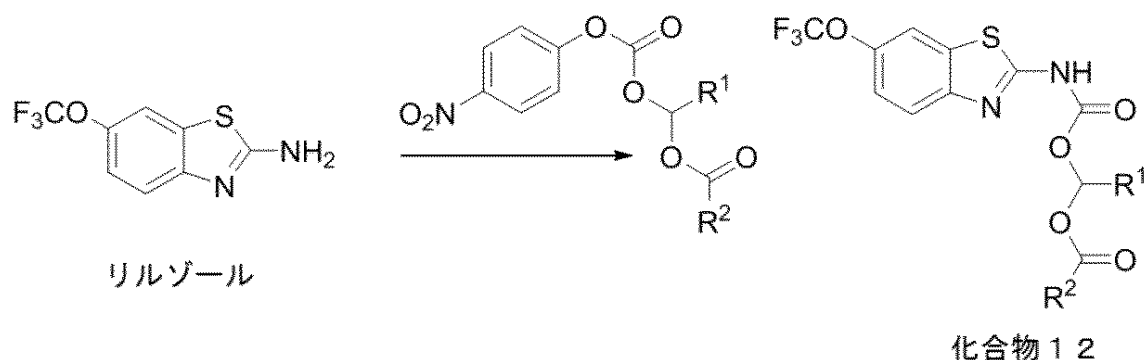
〔式中、

R¹ はH、アルキルまたは特にC₁ - C₈アルキルであり；そして

R² は置換または非置換アルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルである〕

を用いて合成され得る。例示的な反応スキームを以下に示す。スキーム11において、リルゾールは((4 - ニトロフェノキシ)カルボニルオキシ)メチル ホルメートと反応して化合物12を生成する。

【化 6 5】



スキーム 1 1

【0104】

本明細書で引用される全ての特許、公開特許出願および他の引用文献の内容は、参照によりそれらの全体を本明細書に明確に包含させる。

【0105】

当業者は、本明細書に記載の特定の方法についての多数の均等物を認識し、または所定の実験のみを用いてそれらを解明することができる。このような均等物は本発明の範囲内であると考えられ、以下の請求項により包含される。

本発明はさらに、次の態様を含む。

項 1. 薬剤分子および少なくとも 1 以上のプロドラッグ付加部分を含む、次のとおり形成されるプロドラッグ。

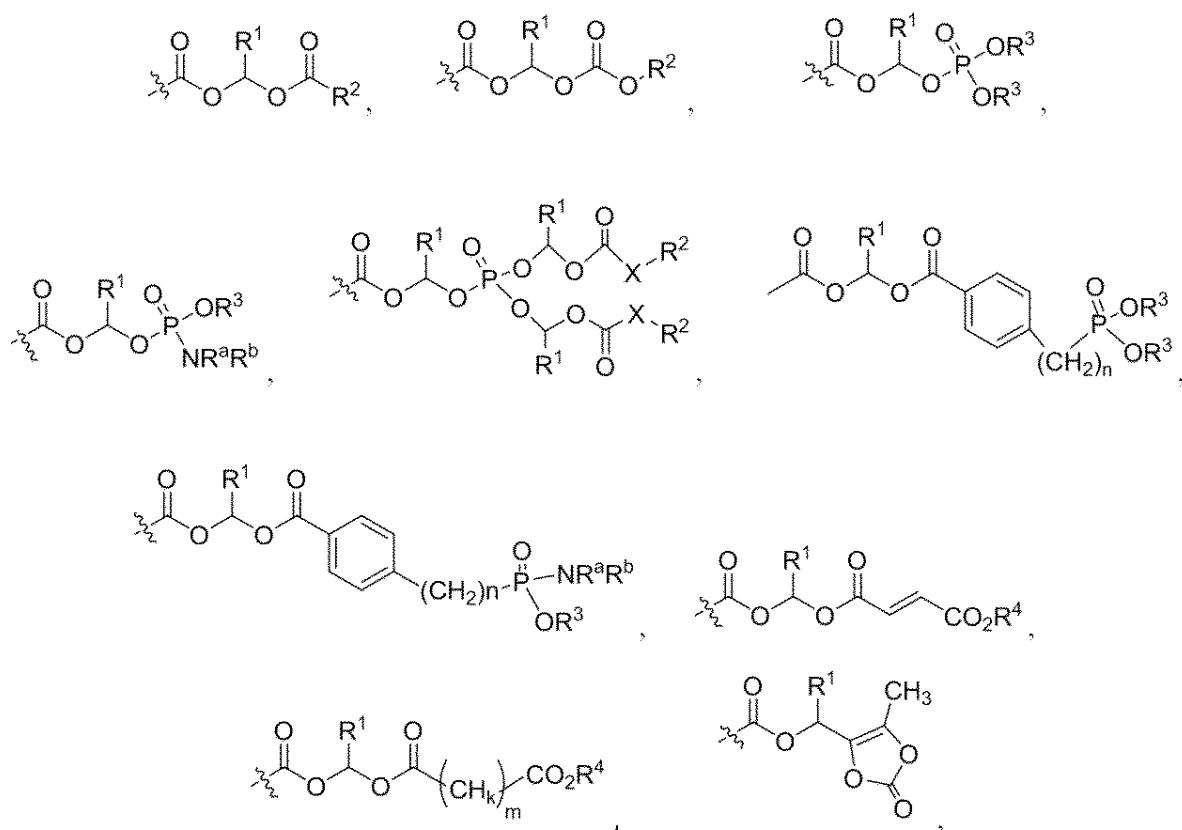
【化 6 6】



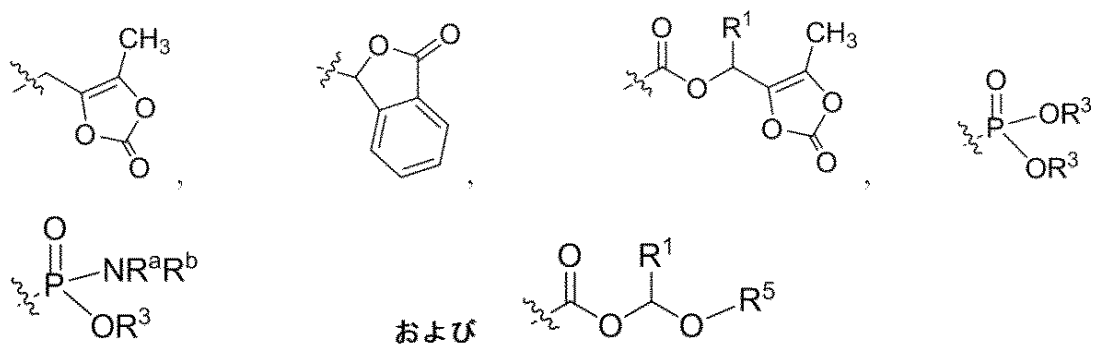
〔式中、
プロドラッグ付加部分は薬剤分子のアミンと結合し、
 i は 1 または 2 であり、
 j は 0 または 1 である〕

項 2 . プロドラッグ付加部分が独立して、

【化 6 7】



【化 6 8】



〔式中、

R₁はH、アルキルまたは特にC₁-C₈アルキルであり；

R²は置換または非置換であるアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり、

R³はH、金属、R²または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；

R⁴はH、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；

R 5は置換または非置換天然アミノ酸であり；

R^aまたはR^bはH、アルキルまたはアリールでよく；またはNR^aまたはNR^bはアミノ酸であり；

X は C または 0 であり ;

kは1または2であり、mは2～22であり、または(C H_k)_mは飽和、不飽和もしくは共役炭化水素であり；

n は $0 \sim 2$ であり ; そして

金属はNa、K、Li、Ca、Mg、AgまたはZnである]

から成る群から選択される、項 1 に記載のプロドラッグ。

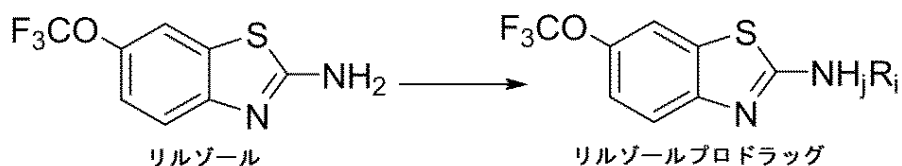
項 3. i が 1 であり、 j が 1 である、項 1 に記載のプロドラッグ。

項 4 . i が 2 であり、 j が 0 である、項 1 に記載のプロドラッグ。

項 5 . 薬剤分子がリルゾールである、項 1 に記載のプロドラッグ。

項 6 . 1 以上のプロドラッグ付加部分をリルゾール分子に結合する工程を含む、リルゾールプロドラッグの製造法。

【化 6 9】



〔式中、

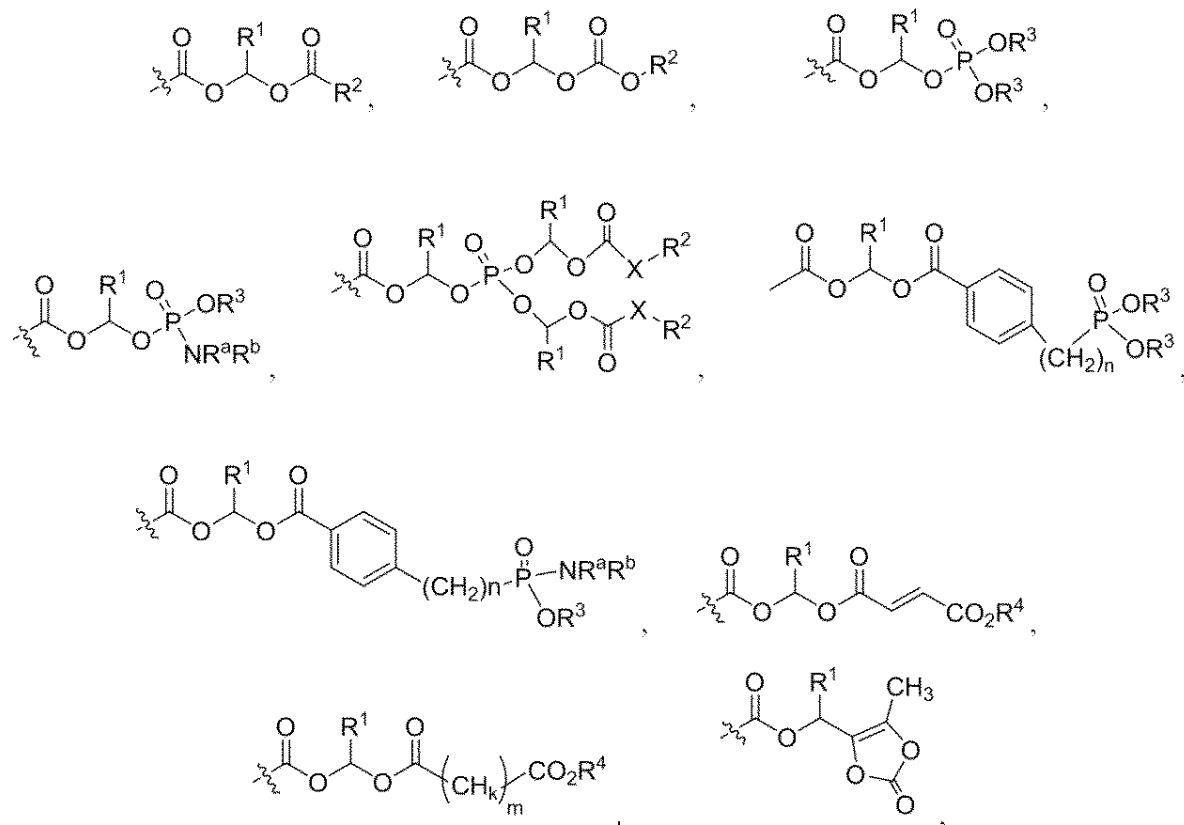
プロドラッグ付加部分はリルゾール分子のアミン部分に結合し、

i は 1 または 2 であり、

i は 0 または 1 である

項 7 . プロドラッグ付加部分が独立して、

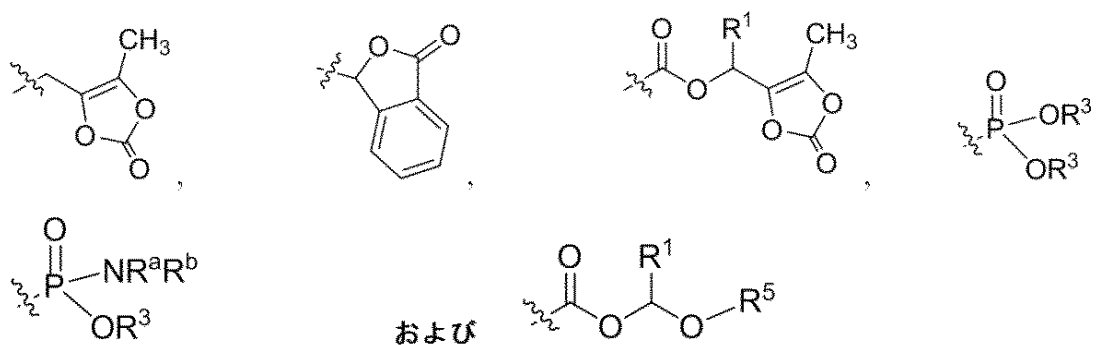
【化 7 0】



10

20

【化 7 1】



30

〔式中、

 R^1 は H、アルキルまたは特に C_{1-8} アルキルであり； R^2 は置換または非置換であるアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり、 R^3 は H、金属、 R^2 または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり； R^4 は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり； R^5 は置換または非置換天然アミノ酸であり； R^a または R^b は H、アルキルまたはアリールであり；または NR^a または NR^b はアミノ酸であり； X は C または O であり； k は 1 または 2 であり、 m は 2 ~ 22 であり、または $(CH_k)_m$ は飽和、不飽和または共役炭化水素であり； n は 0 ~ 2 であり； m は 2 ~ 12 であり；そして

40

50

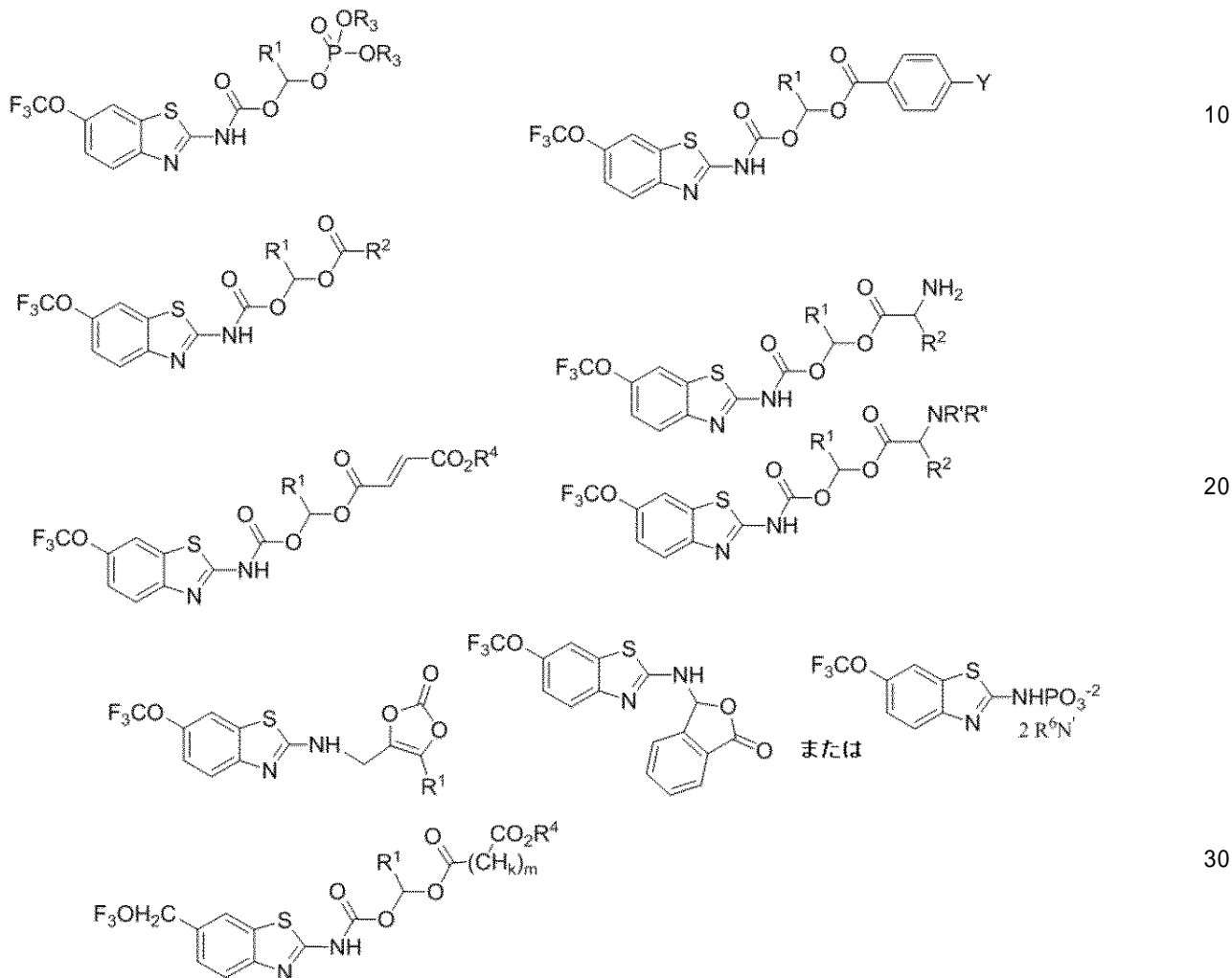
金属はNa、K、Li、Ca、Mg、AgまたはZnである〕
 からなる群から選択される、項6に記載の方法。

項8、iが1であり、jが1である、項6に記載の方法。

項9、iが2であり、jが0である、項6に記載の方法。

項10、リルゾールプロドラッグが

【化72】



〔式中、

R₁はH、アルキルまたは特にC₁-C₈アルキルであり；

R₂は置換または非置換であるアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；

R₃はH、金属、R₂または置換もしくは非置換一級、二級もしくは三級アミンであり；

R₄はH、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；

R₅は置換または非置換天然アミノ酸であり、

R₆はアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；

kは1または2であり、mは2～22であるか、または(CH₂)_mは飽和、不飽和もしくは共役炭化水素であり；

N'は置換もしくは非置換一級、二級および三級アミン、または金属塩であり；そして

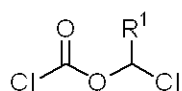
YはPO₃H、CH₂PO₂Hまたはそれらの塩であり；そして

金属はNa、K、Li、Ca、Mg、AgまたはZnである〕

から成る群から選択される、項6に記載の方法。

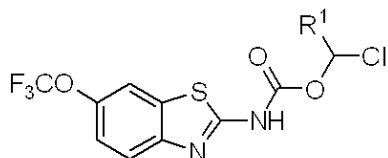
項 1 1 . リルゾールを

【化 7 3】



と反応させて

【化 7 4】

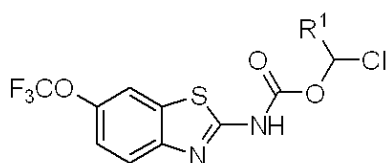


10

を製造する工程を含む、リルゾールプロドラッグの合成法。

項 1 2 . 項 1 1 に記載の方法であって、

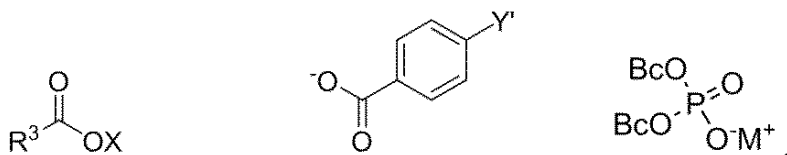
【化 7 5】



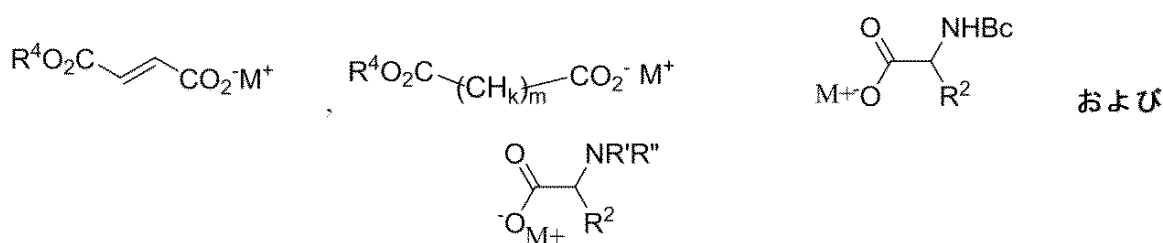
20

を

【化 7 6】



30



および

〔式中、

40

R_1 は H、アルキルまたは特に C_{1-8} アルキルであり；

R_2 は置換または非置換であるアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；

R_4 は H、金属、アンモニウム塩またはアルキルであり；

k は 1 または 2 であり、 m は 2 ~ 22 であり、または $(CH_k)_m$ は飽和、不飽和もしくは共役炭化水素であり；

Bc は保護基であり；

Y' は H、 PO_3Bc_2 、 CH_2PO_2Bc 、 MPO_3Bc もしくはそれらの塩または $N(R_a)_4^+$ であり、ここで R_a は H またはアルキルであり；

M は Na、K、Li、Ca、Mg、Ag または Zn であり；そして

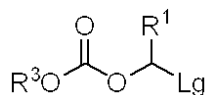
50

R' または R'' は環状または非環状アルキルである]

から成る群から選択される化合物とさらに反応させる工程を含む、方法。

項 1 3 . リルゾールを C O 2、C s 2、C O 3 と反応させ、得られた化合物を

【化 7 7】



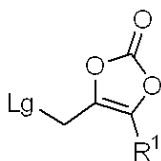
〔式中、L は脱離基である〕

と反応させる工程を含む、リルゾールプロドラッグの合成法。

10

項 1 4 . リルゾールを

【化 7 8】



〔式中、

L は脱離基であり、

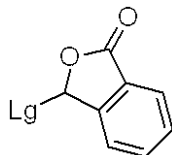
R¹ は C 1 - C 8 アルキルである〕

20

と反応させる工程を含む、リルゾールプロドラッグの合成法。

項 1 5 . リルゾールを

【化 7 9】



〔式中、

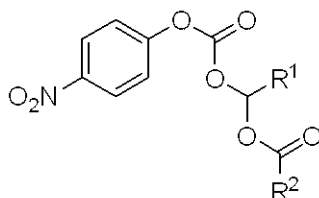
L g は脱離基である〕

30

と反応させる工程を含む、リルゾールプロドラッグの合成法。

項 1 6 . リルゾールを

【化 8 0】



40

〔式中、

R¹ は H、アルキルまたは特に C 1 - C 8 アルキルであり；そして

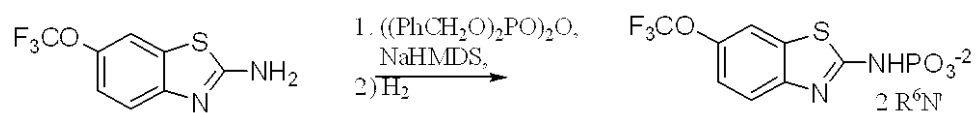
R² は置換または非置換アルキル、シクロアルキル、アリアルもしくはヘテロアリアルまたはハロアルキルである〕

と反応させる工程を含む、リルゾールプロドラッグの合成法。

項 1 7 . リルゾールを ((P h C H 2 O) 2 P O) 2 O およびナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (N a H M D S) と反応させ、得られた化合物をその後水素と反応させる工程を含む、リルゾールプロドラッグの合成法。

50

【化 8 1】



〔式中、

R' はアルキル、シクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールまたはハロアルキルであり；

N' は置換もしくは非置換である一級、二級および三級アミン、または金属塩である〕

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/59	(2017.01)	A 6 1 K	47/59	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
C 0 7 D	417/12	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
			C 0 7 D	417/12	

アメリカ合衆国 0 6 3 5 5 コネチカット州 ミスティック、ランターン・ヒル・ロード 3 3 3 番

審査官 早川 裕之

(56)参考文献

特開平 0 8 - 3 3 7 5 8 9 (J P , A)
 特表 2 0 1 5 - 5 2 4 3 9 4 (J P , A)
 特表 2 0 0 3 - 5 3 4 3 1 2 (J P , A)
 特表 2 0 1 1 - 5 2 2 8 3 8 (J P , A)
 特表 2 0 0 6 - 5 1 0 6 1 8 (J P , A)
 特表 2 0 0 9 - 5 0 4 6 7 7 (J P , A)
 特表 2 0 0 8 - 5 1 8 9 7 0 (J P , A)
 特表 2 0 1 0 - 5 3 9 1 9 1 (J P , A)
 特表 2 0 1 5 - 5 2 1 5 9 8 (J P , A)
 特表 2 0 1 4 - 5 3 3 7 1 8 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 2 8 4 1 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 1 / 1 0 9 7 6 7 (W O , A 1)
 米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 1 1 1 9 3 2 (U S , A 1)
 HOLGER STARK , ENZYME-CATALYZED PRODRUG APPROACHES FOR THE HISTAMINE H3
 -RECEPTOR AGONIST (R)- -METHYLHISTAMINE , BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTR
 Y , 2000年12月15日 , VOL:9 , PAGE(S):191 - 198 , [https://www.sciencedirect.com/scienc
 e/article/pii/S0968089600002376?via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089600002376?via%3Dihub)
 JEFFREY J. HALE , PHOSPHORYLATED MORPHOLINE ACETAL HUMAN NEUROKININ-1 RE
 CEPTOR ANTAGONISTS AS WATER-SOLUBLE PRODRUGS , JOURNAL OF MEDICINAL CHE
 MISTRY , 2000年02月25日 , VOL:43 , PAGE(S):1234 - 1241 , [http://dx.doi.org/10.1021/j
 m990617v](http://dx.doi.org/10.1021/jm990617v)
 J. Med. Chem. , 1988年 , 3 1 , 3 1 8 - 3 2 2
 Pharm. Res. , 1993年 , 1 0 , 1 3 5 0 - 1 3 5 5
 Bioorg. Med. Chem. Lett. , 2013年 , 2 3 , 3 0 2 8 - 3 0 3 3
 J. Heterocyclic Chem. , 1985年 , 2 2 , 4 2 9 - 4 3 2
 Bioorg. Med. Chem. Lett. , 2005年 , 1 5 , 7 0 9 - 7 1 3

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 2 7 7 / 8 2
 C 0 7 F 9 / 6 5 4 1
 A 6 1 P 4 3 / 0 0
 A 6 1 K 3 1 / 4 2 8
 A 6 1 K 4 7 / 5 4
 A 6 1 K 4 7 / 5 9
 A 6 1 P 2 1 / 0 0
 A 6 1 P 2 5 / 0 2
 C 0 7 D 4 1 7 / 1 2
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)