

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5203701号  
(P5203701)

(45) 発行日 平成25年6月5日(2013.6.5)

(24) 登録日 平成25年2月22日(2013.2.22)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C07C 311/08</b> (2006.01)	C07C 311/08 CSP
<b>A61K 31/18</b> (2006.01)	A61K 31/18
<b>A61P 25/28</b> (2006.01)	A61P 25/28
<b>A61P 25/00</b> (2006.01)	A61P 25/00
<b>A61P 3/10</b> (2006.01)	A61P 3/10

請求項の数 11 (全 84 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-513368 (P2007-513368)  
 (86) (22) 出願日 平成17年5月12日 (2005.5.12)  
 (65) 公表番号 特表2007-537287 (P2007-537287A)  
 (43) 公表日 平成19年12月20日 (2007.12.20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/016677  
 (87) 国際公開番号 W02005/113489  
 (87) 国際公開日 平成17年12月1日 (2005.12.1)  
 審査請求日 平成20年4月30日 (2008.4.30)  
 (31) 優先権主張番号 60/570,669  
 (32) 優先日 平成16年5月12日 (2004.5.12)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/629,525  
 (32) 優先日 平成16年11月18日 (2004.11.18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 502234824  
 プロテオテック・インコーポレイテッド  
 PROTEOTECH, INC.  
 アメリカ合衆国98034ワシントン州カ  
 ークランド、115アベニュー・ノース・  
 イースト12040番  
 (74) 代理人 100097456  
 弁理士 石川 徹  
 (72) 発明者 アラン ディー. スノウ  
 アメリカ合衆国 98037 ワシントン  
 州 リンウッド SW 167番プレイ  
 ス 3812

最終頁に続く

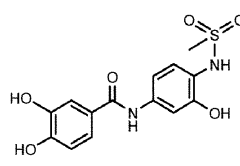
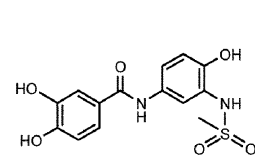
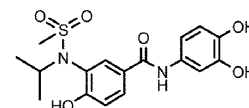
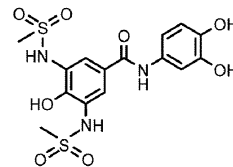
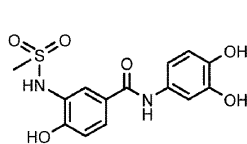
(54) 【発明の名称】 アミロイド疾患、及びシヌクレイノパチー治療用置換N-アリアルベンズアミド、及び関連化合物

(57) 【特許請求の範囲】

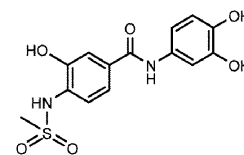
【請求項1】

下記から選択される化合物：

【化1】



又は



10

【請求項2】

請求項1記載の化合物、及び医薬として許容し得る賦形剤を含む医薬組成物。

20

## 【請求項 3】

包装材料；包装材料内に含まれ、アミロイド線維の形成、沈着、蓄積、又は残留の治療、又は予防に用いられる、請求項 1 記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩；及び該化合物、又はその医薬として許容し得る塩が、アミロイド線維の形成、沈着、蓄積、又は残留の治療、又は予防に用いられることを示す表示、を含む製品。

## 【請求項 4】

アミロイド線維の形成、沈着、蓄積、又は残留の治療又は予防に用いられる薬剤の製造のための、請求項 1 記載の化合物の使用。

## 【請求項 5】

前記アミロイド線維がA アミロイド線維である、請求項 4 記載の使用。

10

## 【請求項 6】

前記アミロイド線維がIAPPアミロイド線維である、請求項 4 記載の使用。

## 【請求項 7】

シヌクレイン線維の形成、沈着、蓄積、又は残留の治療又は予防に用いられる薬剤の製造のための、請求項 1 記載の化合物の使用。

## 【請求項 8】

前記シヌクレイン線維が $\alpha$ -シヌクレイン線維である、請求項 7 記載の使用。

## 【請求項 9】

請求項 1 記載の化合物が、0.1 mg / Kg / 日 ~ 1000 mg / Kg / 日の量で薬剤に配合される、請求項 4 記載の使用。

20

## 【請求項 10】

前記量が、1 mg / Kg / 日 ~ 100 mg / Kg / 日である、請求項 9 記載の使用。

## 【請求項 11】

前記量が、10 mg / Kg / 日 ~ 100 mg / Kg / 日である、請求項 9 記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、35 U.S.C. § 119(e)に基づいて、2004年5月12日に出願された、Snowらに対する"アミロイド疾患、及びシヌクレイノパチー治療用置換N-アリアルベンズアミド、及び関連化合物"と題する米国特許仮出願第60/570,669号、及び2004年11月18日に出願された、Snowらに対する"アミロイド疾患、及びシヌクレイノパチー治療用置換N-アリアルベンズアミド、及び関連化合物"と題する米国仮出願第60/629,525号への優先権を主張する。該仮出願の内容は、引用により本明細書に取り込まれるものとする。

30

## 【0002】

## (技術分野)

アルツハイマー病、及びダウン症などで観察されるベータ アミロイドタンパク質(A $\beta$ )、2型糖尿病などで観察される膵島アミロイドポリペプチド(IAPP)、及びパーキンソン病などで観察されるアルファ シヌクレインなどのアミロイド疾患治療用置換N-アリアルベンザミド、及び関連化合物、医薬組成物、及び治療方法を、本明細書中に提供する。

## 【背景技術】

40

## 【0003】

## (背景)

アルツハイマー病は、細胞外アミロイド斑、及び脳血管の壁中のアミロイドとして存在する、線維状形態の $\beta$ -アミロイドタンパク質、又はA $\beta$  と称された、39~43個のアミノ酸ペプチドの蓄積により特徴付けられている。アルツハイマー病における線維状A $\beta$  アミロイド沈着は、該患者に対して有害であると考えられており、最終的に、アルツハイマー病特有の特徴である毒性、及び神経細胞死をもたらす。多くの証拠から、アミロイド、より具体的にはA $\beta$  線維の形成、沈着、蓄積、及び/又は残留が、アルツハイマー病の発症機序の主要な原因となる因子として示唆される。さらに、アルツハイマー病に加えて多くの他のアミロイド疾患が、A $\beta$  線維の形成、沈着、蓄積、及び残留を伴い、例を挙げると

50

、ダウン症、限定されないがオランダ型遺伝性脳出血などのコンゴ親和性(congophilic)アンギオパチー、封入体筋炎、拳闘家痴呆、脳 - アミロイド血管障害、進行性核上性麻痺に関連した認知症、皮質基底核変性症に関連した認知症、及び軽度認知障害などがある。

#### 【 0 0 0 4 】

パーキンソン病は、アミロイドの多くの特性を示す異常線維状タンパク質沈着物の形成、沈着、蓄積、及び/又は残留によって特徴付けられる、別のヒト疾患である。パーキンソン病において、 $\alpha$ -シヌクレイン/NAC(非A成分)のフィラメントからなる、細胞質性レビー小体の蓄積は、該発症機序に重要であり、かつ治療標的として重要であると考えられている。 $\alpha$ -シヌクレイン、及び/又はNACの形成、沈着、蓄積、及び/又は残留を阻害できる、又は予め形成された $\alpha$ -シヌクレイン/NAC線維(又はその部分)を破壊できる、新規の薬剤、又は化合物は、パーキンソン病、及び関連シヌクレイノパチーの治療の可能性のある治療薬とみなされる。NACは、 $\alpha$ -シヌクレインの35個のアミノ酸断片であり、インビトロで、又はパーキンソン病患者の脳で観察されるように、アミロイド様線維を形成し得る。 $\alpha$ -シヌクレインのNAC断片が、比較的重要な治療標的であるのは、 $\alpha$ -シヌクレインのこの部分がパーキンソン病、シヌクレイノパチー、及び関連疾患の全ての患者で観察されるレビー小体形成に重要であると考えられているためである。

#### 【 0 0 0 5 】

様々な他のヒト疾患もまたアミロイド沈着を示し、かつ通常全身の器官(すなわち、中枢神経系の外側に位置する器官、又は組織)が関与し、アミロイド蓄積が器官機能不全、又は器官不全をもたらす。多数の異なる器官、及び組織における著しいアミロイド蓄積をもたらす(下記に論じた)これらのアミロイド疾患は、全身性アミロイドーシスとして知られている。他のアミロイド疾患においては、2型糖尿病患者の90%における膵臓など、1つの器官が影響され得る。この型のアミロイド疾患では、膵臓中のランゲルハンス島細胞が、主に膵島アミロイドポリペプチド(IAPP)として知られているタンパク質からなる線維状アミロイド沈着物の蓄積により破壊されると考えられている。このようなIAPPアミロイド線維の形成、沈着、蓄積、及び残留を阻害するか、又は減少させることは、2型糖尿病のための新規の有効な治療をもたらすと考えられている。アルツハイマー病、パーキンソン病、及び"全身性"アミロイド疾患において、現在治療法、又は効果的な治療はなく、通常、患者は疾患発症から3~10年以内に死亡する。

#### 【 0 0 0 6 】

アミロイド疾患(アミロイドーシス)は、本来の疾患と同様に、アミロイドタンパク質の型に従って分類される。アミロイド疾患は、各アミロイドが、独特の型のアミロイドタンパク質からなることなどの、多くの共通の特徴を有する。アミロイド疾患には、アルツハイマー病、ダウン症、オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性脳出血、拳闘家痴呆、封入体筋炎(Askanasらの論文、Ann. Neurol. 43:521-560, 1993)、及び軽度認知障害に関連するアミロイド(ここで、特定のアミロイドは $\alpha$ -アミロイドタンパク質、又はAといわれる)、慢性炎症、様々な形態の悪性腫瘍、及び家族性地中海熱に関連するアミロイド(ここで、特定のアミロイドは、AAアミロイド、又は炎症関連アミロイドーシスといわれる)、多発性骨髄腫、及び他のB細胞疾患に関連するアミロイド(ここで、特定のアミロイドは、ALアミロイドといわれる)、2型糖尿病に関連するアミロイド(ここで、特定のアミロイドタンパク質は、アミリン、又は膵島アミロイドポリペプチド、又はIAPPといわれる)、クロイツフェルト ヤコブ病、ゲルストマン ストロイスラー症候群、クールー、及び動物スクレイピーなどのプリオン病に関連するアミロイド(ここで、特定のアミロイドは、PrPアミロイドといわれる)、長期間の血液透析、及び手根管症候群に関連するアミロイド(ここで、特定のアミロイドは、 $\beta_2$ -ミクログロブリンアミロイドといわれる)、老年性心臓アミロイドーシス、及び家族性アミロイド多発性神経障害に関連するアミロイド(ここで、特定のアミロイドは、トランスサイレチン、又はプレアルブミンといわれる)、及び甲状腺髄様癌などの内分泌腫瘍に関連するアミロイド(ここで、特定のアミロイドは、プロカルシトニンの変異体といわれる)などがあるが、それらに限定されない。さらに

、アミロイド様線維を形成し、コンゴレッド、及びチオフラビンS(アミロイド線維状沈着物を検出するために用いられる具体的な染色)に陽性である - シヌクレインタンパク質は、パーキンソン病、レビー小体疾患(Lewandowski編「神経学ハンドブック」(Springer, Berlin, 1912)中のレビー(920~933ページ); Pollanenらの論文、J. Neuropath. Exp. Neurol. 52:183-191, 1993; Spillantiniらの論文、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:6469-6473, 1998; Araiらの論文、Neurosci. Lett. 259:83-86, 1999)、多系統萎縮症(Wakabayashiらの論文、Acta Neuropath. 96:445-452, 1998)、レビー小体型認知症、及びアルツハイマー病のレビー小体変異体の患者の脳でレビー小体の一部として見いだされる。本開示の目的のために、パーキンソン病は、(コンゴレッド、及びチオフラビンSに陽性であり、かつ顕著なプリーツ付 - シート二次構造を含む)線維がこの疾患患者の脳で進行するという事実のため、ここで、アミロイド様疾患の特性も示す疾患とみなす。

10

## 【0007】

全身性アミロイドーシスには、慢性炎症、様々な形態の悪性腫瘍、及び家族性地中海熱に関連するアミロイド(すなわち、AAアミロイド、又は炎症関連アミロイドーシス)(Benson、及びCohenの論文、Arth. Rheum. 22:36-42, 1979; Kameiらの論文、Acta Path. Jpn. 32:123-133, 1982; McAdamらの論文、Lancet 2:572-573, 1975; Metaxasの論文、Kidney Int. 20:676-685, 1981)、及び多発性骨髄腫、及び他のB細胞疾患に関連するアミロイド(すなわち、ALアミロイド)(Haradaらの論文、J. Histochem. Cytochem. 19:1-15, 1971)などがあり、通常中枢神経系の外に位置する様々な異なる器官、及び組織におけるアミロイド沈着を伴うことが知られている。これらの疾患におけるアミロイド沈着は、例えば、肝臓、心臓、脾臓、胃腸管、腎臓、皮膚、及び/又は肺において起こり得る(Johnsonらの論文、N. Engl. J. Med. 321:513-518, 1989)。これらのアミロイドーシスの大部分において、明確な治療法、又は効果的な治療はなく、アミロイド沈着の結果は該患者に有害であり得る。例えば、腎臓におけるアミロイド沈着は、腎不全をもたらし得る一方、心臓におけるアミロイド沈着は、心不全をもたらし得る。これらの患者では、全身の器官におけるアミロイド蓄積により、通常3~5年の以内に最終的に死亡に至る。他のアミロイドーシスは、下記に観察されるとおり、単一の器官、又は組織に影響し得る。例えば、Aアミロイド沈着物は、アルツハイマー病、及びダウン症の患者の脳において見いだされ; PrPアミロイド沈着物は、クロイツフェルトヤコブ病、ゲルストマンストロイスラー症候群、及びクールの患者の脳において見いだされ; 膵島アミロイド(IAPP)沈着物は、2型糖尿病患者の90%の膵臓ランゲルハンス島において見いだされ(Johnsonらの論文、N. Engl. J. Med. 321:513-518, 1989; Lab. Invest. 66:522-535, 1992);<sub>2</sub>-ミクログロブリンアミロイド沈着物は、長期間血液透析を受けている患者で観察された手根管症候群を引き起こす正中神経中であり(Geyjoらの論文、Biochem. Biophys. Res. Comm. 129:701-706, 1985; Kidney Int. 30:385-390, 1986); プレアルブミン/トランスサイレチンアミロイドは、老年性心臓アミロイド患者の心臓において観察され; かつプレアルブミン/トランスサイレチンアミロイドは、家族性アミロイド多発性神経障害患者の末梢神経において観察される(Skinner、及びCohenの論文、Biochem. Biophys. Res. Comm. 99:1326-1332, 1981; Saraivaらの論文、J. Lab. Clin. Med. 102:590-603, 1983; J. Clin. Invest. 74:104-119, 1984; Tawaraらの論文、J. Lab. Clin. Med. 98:811-822, 1989)。

20

30

40

## 【0008】

また、アルツハイマー病は、社会に重い経済的負担となる。最近の研究から、家庭、又は介護施設において重度認知障害を有する1人のアルツハイマー病患者を介護する費用は、1年当たり\$47,000以上であると推定された(「アルツハイマー病、及び関連疾患を理解する手引き」)。2~20年にわたり得る疾患のために、家族、及び社会に対するアルツハイマー病の全費用は驚くべきほどである。医療費用、及び患者、介護人の逸失賃金に関する、米国におけるアルツハイマー病の年間経済代価は、800億ドル~1,000億ドルと推定されている(「2003年アルツハイマー病に関する経過報告」)。

## 【0009】

(アルツハイマー病の治療標的としてのアミロイド)

50

アルツハイマー病は、ベータ - アミロイドタンパク質、A $\beta$ 、または A $\beta$ 42と称された、39~43個のアミノ酸ペプチドの沈着、及び蓄積によって特徴付けられる (Glennner、及びWongの論文、Biochem. Biophys. Res. Comm. 120:885-890, 1984; Mastersらの論文、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:4245-4249, 1985; Husbyらの論文、Bull. WHO 71:105-108, 1993)。A $\beta$  は、幾つかの選択的にスプライシングされた変異体が存在する、 $\beta$  - アミロイド前駆体タンパク質(APP)と称されたより大きな前駆体タンパク質から、プロテアーゼ切断により得られる。APPの最も多い形態には、695個、751個、及び770個のアミノ酸からなるタンパク質などがある (Tanziらの論文、Nature 31:528-530, 1988)。

#### 【 0 0 1 0 】

小さいA $\beta$  ペプチドは、アルツハイマー病患者の脳における、"斑"のアミロイド沈着物を作り上げる主要な成分である。さらに、アルツハイマー病は、神経細胞質中に異常に蓄積する、組になったらせん状フィラメントからなる多くの神経原線維の"もつれ(tangles)"の存在により特徴付けられる(Grundke-Iqbalらの論文、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:4913-4917, 1986; Kosikらの論文、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83:4044-4048, 1986; Leeらの論文、Science 251:675-678, 1991)。従って、アルツハイマー病の病理的特徴は、斑の中核に沈着しているアミロイドと共に、"斑"、及び"もつれ"の存在である。アルツハイマー病で見い出される他の主要型の病変は、脳実質内と、脳の外側に位置する髄膜血管壁中の両方の、血管壁におけるアミロイドの沈着である。血管壁に局在化したアミロイド沈着物を、脳血管性アミロイド、又はコンゴ親和性アンギオパチーと言う(Mandyburの論文、J. Neuropath. Exp. Neurol. 45:79-90, 1986; Pardridgeらの論文、J. Neurochem. 49:1394-1401, 1987)。

#### 【 0 0 1 1 】

長年、アルツハイマー病における"アミロイド"の重要性、及びこの疾患の"斑"、及び"もつれ"の特徴が該疾患の原因であるのか、或いは単に結果にすぎないのかに関して進行中の科学上の論争がある。ここ数年間で、研究から、今や、アミロイドが確かにアルツハイマー病の原因因子であり、単なる無害な第三者とみなすべきではないことが示されている。細胞培養におけるアルツハイマー病のA $\beta$  タンパク質は、短期間で神経細胞の変性を起こすことが示されている (Pikeらの論文、Br. Res. 563:311-314, 1991; J. Neurochem. 64:253-265, 1995)。研究から、神経毒性効果の原因であるものは、全てのアミロイドの特徴である(顕著なプリーツ付  $\beta$  - シート二次構造からなる)線維状構造であることが示唆される。また、A $\beta$  は海馬のスライス培養において神経毒性があり(Harriganらの論文、Neurobiol. Aging 16:779-789, 1995)、トランスジェニックマウスにおいて、神経細胞死をもたらす(Gamesらの論文、Nature 373:523-527, 1995; Hsiaoらの論文、Science 274:99-102, 1996)ことが見い出されている。また、アルツハイマー病のA $\beta$  のラットの脳への注入は、記憶障害、及び神経機能不全を起こす(Floodらの論文、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:3363-3366, 1991; Br. Res. 663:271-276, 1994)。

#### 【 0 0 1 2 】

おそらく、A $\beta$  アミロイドが直接的にアルツハイマー病の発症機序に関与する最も説得力のある証拠は、遺伝学研究に由来する。A $\beta$  の生産が遺伝子のコード化、その前駆体である  $\beta$  - アミロイド前駆体タンパク質における変異に起因し得ることが見い出された(Van Broeckhovenらの論文、Science 248:1120-1122, 1990; Murrellらの論文、Science 254:97-99, 1991; Haassらの論文、Nature Med. 1:1291-1296, 1995)。早発性家族性アルツハイマー病の原因である、 $\beta$  - アミロイド前駆体タンパク質遺伝子における変異の同定は、アミロイドがこの疾患の根底にある発症過程の中心であるという、最も強い論拠である。4つの報告された病原性変異が見い出されており、それにより(Hardyの論文(Nature Genet. 1:233-234, 1992)中で概説された)家族性アルツハイマー病の発症におけるA $\beta$  の重要性が示される。これらの全ての研究から、ヒト患者の脳におけるA $\beta$  線維の形成、沈着、蓄積、及び $\beta$  / $\beta$ 又は残留を減少させる、除去する、又は予防する薬剤を提供することが、有効な治療薬となり得ることが示唆される。

#### 【 0 0 1 3 】

10

20

30

40

50

(パーキンソン病、及びシヌクレイノパチー)

パーキンソン病は、細胞質内レビー小体の存在により病理学的に特徴付けられる神経変性疾患であり (Lewandowski 編「神経学ハンドブック」(Springer, Berlin, 1912)中のレビー (920~933ページ); Pollanenらの論文、J. Neuropath. Exp. Neurol. 52:183-191, 1993)、その主要成分は、140個のアミノ酸タンパク質である(Uedaらの論文、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:11282-11286, 1993) - シヌクレインからなるフィラメントである (Spillantiniらの論文、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:6469-6473, 1998; Araiらの論文、Neurosci. Lett. 259:83-86, 1999)。家族性早発性パーキンソン病の病因となる、  
 - シヌクレインにおける2つの顕著な変異が記載されてきており、それは、レビー小体がパーキンソン病、及び関連疾患における神経変性に構造的に寄与することを示唆している (Polymeropoulosらの論文、Science 276:2045-2047, 1997; Krugerらの論文、Nature Genet. 18:106-108, 1998)。最近、インビトロの研究から、組み換え - シヌクレインが、実際にレビー小体様線維を形成し得ることが示された (Conwayらの論文、Nature Med. 4:1318-1320, 1998; Hashimotoらの論文、Brain Res. 799:301-306, 1998; Nahriらの論文、J. Biol. Chem. 274:9843-9846, 1999)。非常に重要なことに、両方のパーキンソン病関連の - シヌクレイン変異が、この凝集過程を加速し、それは、そのようなインビトロ研究がパーキンソン病の発症機序に関連し得ることを示している。 - シヌクレイン凝集、及び線維形成は、核形成依存性重合過程の基準を満たす(Woodらの論文、J. Biol. Chem. 274:19509-19512, 1999)。この点で、 - シヌクレイン線維形成は、アルツハイマー病の  
 - アミロイドタンパク質(A $\beta$ )線維の線維形成と類似している。 - シヌクレイン組み  
 換えタンパク質、及び - シヌクレインの35個のアミノ酸ペプチド断片である(NACとして知られている)非A $\beta$ 成分は、共に37 $\mu$ Mでインキュベートした場合、線維を形成する能力を有し、かつ(偏光下で観察すると赤/緑複屈折(birefringence)を示す)コンゴレッド、及び(蛍光陽性を示す)チオフラビンS(Hashimotoらの論文、Brain Res. 799:301-306, 1998; Uedaらの論文、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:11282-11286, 1993)などのアミロイド染色で陽性である。

#### 【0014】

シヌクレインは、 - 、 - 、及び - シヌクレインからなる、シナプス前部の神経細胞小タンパク質のファミリーであり、その中で、 - シヌクレインの凝集のみがいくつかの神経疾患と関連している (Ivanenkoらの論文、Clinical Neurosc. Res. 1:445-455, 2001; Trojanowski、及びLeeの論文、Neurotoxicology 23:457-460, 2002)。多くの神経変性疾患、及び/又はアミロイド疾患の病因における、シヌクレイン(特に - シヌクレイン)の役割は、いくつかの観察から明らかとなっている。病理学的に、シヌクレインは、パーキンソン病の特徴的な封入体であるレビー小体の主要成分として同定され、かつその断片が、異なる神経疾患であるアルツハイマー病のアミロイド斑から単離された。生化学的に、組み換え - シヌクレインは、レビー小体型認知症、パーキンソン病、及び多系統萎縮症の患者から単離されたアルファ - シヌクレインの微細構造的特徴が再現された、アミロイド様線維を形成することが示された。さらに、該シヌクレイン遺伝子内の変異の同定から、家族性パーキンソン病の稀な場合ではあるが、シヌクレイン病理と神経変性疾患との間に明確な関連が示された。パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、及びアルツハイマー病のレビー小体変異体などの多種多様の疾患疾患における、 - シヌクレインの共通の関与から、これらの疾患は"シヌクレイノパチー"の総称の下に分類されてきている。

#### 【0015】

また、パーキンソン病の - シヌクレイン線維は、アルツハイマー病のA $\beta$ 線維のように、顕著なプリーツ付 - シート構造からなる。従って、アルツハイマー病のA $\beta$ アミロイド線維形成を阻害することが見いだされた化合物は、本明細書中に提供された実施例から示されるとおり、 - シヌクレイン/NAC線維形成の阻害にも有効であると予想される。従って、これらの化合物は、アルツハイマー病、2型糖尿病、及び他のアミロイド疾患に対する治療薬として有効である上に、パーキンソン病、及び他のシヌクレイノパチーの

10

20

30

40

50

治療薬にもなり得る。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

アルツハイマー病、パーキンソン病、2型糖尿病、及び他のアミロイドーシスにおいて起こる、アミロイドの形成、沈着、蓄積、及び/又は残留を阻止する可能性のある治療薬として、新規化合物、又は薬剤の発見、及び同定が、切に求められている。

【課題を解決するための手段】

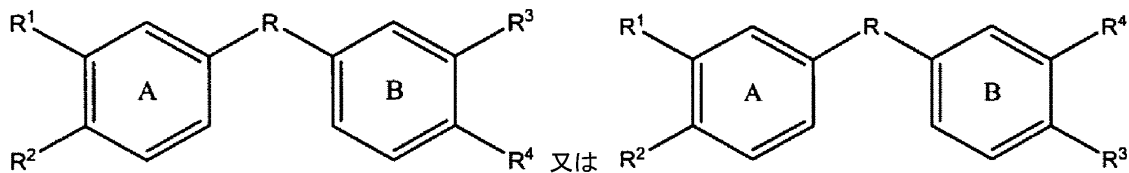
【0017】

(要約)

10

下記式を有する化合物、又はその医薬として許容し得る誘導体を含む化合物、及び医薬組成物を本明細書中に提供する：

【化1】



(式中、Rは1) CONR<sup>1</sup>、及び2) C<sub>1</sub>C<sub>10</sub> アルキレン基から選択され、ここで、(a)炭素原子数が少なくとも2である場合、任意に、1、又は2個の二重結合があり；(b)1～3個の隣接しないメチレン基は、任意に、NR<sup>1</sup>、0、又はSにより置換され；(c)1、又は2個のメチレン基は、任意に、カルボニル、又はヒドロキシメチレン基により置換され；かつ(d)1、又は2個のメチレン基は、任意に、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基により置換され、それは、任意に、低級アルキル、NR<sup>1</sup>、0、又はSから選択された1個以上の置換基で置換される；

20

R<sup>1</sup>は、H、アルキル、又はアシルであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>は、各々独立に下記から選択される：

i) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>は、各々独立にOH、NR<sup>5</sup>C(=O)R<sup>6</sup>、及びNR<sup>7</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>8</sup>から選択される、ここで、R<sup>5</sup>、及びR<sup>7</sup>は、各々独立に水素原子、置換、又は非置換アルキル、置換、又は非置換アリール、置換、又は非置換アラルキル、置換、又は非置換ヘテロアリール、置換、又は非置換ヘテロアラルキル、置換、又は非置換ヘテロシクリル、又は置換、又は非置換ヘテロシクリルアルキルであり；かつR<sup>6</sup>、及びR<sup>8</sup>は、各々独立に置換、又は非置換アルコキシ、置換、又は非置換アラルコキシ、置換、又は非置換アルキル、置換、又は非置換ヘテロアリール、置換、又は非置換ヘテロシクリル、置換、又は非置換アリール、又はNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>である、ここで、R<sup>9</sup>、及びR<sup>10</sup>は、各々独立に水素原子、アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、又はヘテロシクリルである、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>の少なくとも1つはOH以外である；

30

ii) R<sup>1</sup>、及びR<sup>2</sup>、及び/又はR<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>は共に、NHC(=O)NH、NHS(O<sub>2</sub>)NH、CH<sub>2</sub>C(=O)NH、又はCH<sub>2</sub>S(O<sub>2</sub>)NHであり、置換される炭素原子と共に五員複素環を形成し、かつR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>の他のものは、各々独立にi)のとおり選択される；或いは、

40

iii) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>の少なくとも1つは、NHCR<sup>a</sup>=CR<sup>b</sup>、又はNHS(O<sub>2</sub>)CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>であり、該フェニル環の2個の隣接した炭素原子と共に置換、又は非置換複素環、又は置換、又は非置換芳香族複素環を形成し、かつR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>の他のものは、各々独立にi)、又はii)のとおり選択される；

ここで、環A、及び環Bは、電子吸引基から選択された1個以上の置換基で置換されており、例を挙げると、ハロ、擬ハロ、ニトロ、<sup>+</sup>NH<sub>3</sub>、SO<sub>3</sub>H、カルボキシ、及びハロアルキルがあるが、それらに限定されない。)

【0018】

一実施態様においては、R<sup>1</sup>～R<sup>10</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、及びR<sup>d</sup>を生体利用効率、薬物動態、血

50

液脳関門の浸透などの物理化学、及び/又は生物学的特性を最適化するために適切に選択し、代謝を最適化し、アミロイド疾患、及びシヌクレイノパチーの治療効率を高める。

また、塩、エステル、エノールエーテル、又はエステル、アセタール、ケタール、オルトエステル、ヘミアセタール、ヘミケタール、溶媒和物、水和物、又は該化合物のプロドラッグなどの、任意の医薬として許容し得る誘導体を提供する。医薬として許容し得る塩は、限定されないが、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミン、及び他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-パラ-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチルベンゾイミダゾール、ジエチルアミン、及び他のアルキルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどのアミノ塩、限定されないが、リチウム、カリウム、及びナトリウムなどのアルカリ金属塩、限定されないが、バリウム、カルシウム、及びマグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、限定されないが、亜鉛などの遷移金属塩、及び限定されないが、リン酸水素ナトリウム、及びリン酸二ナトリウムなどの他の金属塩、また限定されないが、塩酸塩、及び硫酸塩などの鉱酸の塩、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、及びフマル酸塩などの有機酸の塩などがあるが、それらに限定されない。

#### 【0019】

また、有効な濃度の、本明細書中に提供された1つ以上の該化合物、又はアミロイド疾患の治療に効果的な量を送達する該化合物の塩、エステル、エノールエーテル、又はエステル、アセタール、ケタール、オルトエステル、ヘミアセタール、ヘミケタール、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグなどの、その医薬として許容し得る誘導体を含有する、適切な経路、又は手段による投与用の医薬製剤を提供する。

#### 【0020】

該製剤は、任意の所望される経路による投与に適切な組成物であり、溶液、懸濁液、乳剤、錠剤、分散性錠剤、丸薬、カプセル剤、粉剤、吸入のための乾燥粉末剤、徐放性製剤、経鼻、及び呼吸器系送達のためのエアロゾル、経皮送達、及び任意の他の適切な経路のためのパッチ剤などがある。該組成物は、経口投与、注入可能な水性、又は油性溶液、又は乳剤として、皮下、筋肉内、又は静脈内などの注射による非経口投与、経皮投与、及び他の選択された経路に適切であるべきである。

そのような化合物、及び組成物を用いて、アミロイド、又はシヌクレイン線維を破壊させる、解離させる、及びアミロイド、又はシヌクレイン線維の除去、減少、又は撤去を起こす方法を提供し、それにより、アミロイド疾患、及びシヌクレイノパチーの新規な治療を提供する。

#### 【0021】

また、A アミロイド、AAアミロイド、ALアミロイド、IAPPアミロイド、PrPアミロイド、 $\alpha_2$ -ミクログロブリンアミロイド、トランスサイレチン、プレアルブミン、及びプロカルシトニンから選択された、アミロイドタンパク質の線維などの、アミロイド線維の形成、沈着、蓄積、又は残留に関連する疾患など、それらに限定されないが、アミロイド疾患、又はアミロイドーシスの1つ以上の症状の治療、予防、又は改善の方法を提供する。

#### 【0022】

アミロイド疾患の治療方法には、アルツハイマー病、ダウン症、拳闘家痴呆、多系統萎縮症、封入体筋炎、オランダ型アミロイドーシスを伴う脳出血、ニーマンピック病C型、脳 -アミロイドアンギオパチー、皮質基底核変性症に関連する認知症、2型糖尿病のアミロイドーシス、慢性炎症のアミロイドーシス、悪性腫瘍、及び家族性地中海熱のアミロイドーシス、多発性骨髄腫、及びB細胞疾患のアミロイドーシス、プリオン病のアミロイドーシス、クロイツフェルト ヤコブ病、ゲルストマン ストロイスラー症候群、クールー、スクレイピー、手根管症候群に関連したアミロイドーシス、老人性心臓アミロイドーシス、家族性アミロイド多発性神経障害、及び内分泌腫瘍に関連したアミロイドーシスなどがあるが、それらに限定されない。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 3 】

また、シヌクレイン疾患、又はシヌクレイノパチーの1つ以上の症状の治療、予防、又は改善の方法を提供する。一実施態様においては、該方法は、シヌクレイン/NAC線維形成を阻害、又は予防し、シヌクレイン/NAC線維増大を阻害、又は予防し、かつ/或いは予め形成されたシヌクレイン/NAC線維、及びシヌクレイン/NAC関連タンパク質沈着物の分解、破壊、及び/又は解離を引き起こす。シヌクレイン疾患には、パーキンソン病、家族性パーキンソン病、レビー小体疾患、アルツハイマー病のレビー小体変異体、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、及びグアムのパーキンソン痴呆複合などがあるが、それらに限定されない。

## 【 発明を実施するための最良の形態 】

10

## 【 0 0 2 4 】

( 詳細な記載 )

## ( A. 定義 )

他に定義しない限り、本明細書で用いられる全ての技術、及び科学用語は、一般に本発明が属する分野の当業者により理解されるとおり、同じ意味を有する。全ての特許、出願、公開された出願、及び他の出版物は、その全体が、引用により本明細書に取り込まれるものとする。本明細書中の用語に複数の定義がある場合、他に記載しなければ、この項の定義が優先する。

## 【 0 0 2 5 】

本明細書で使われる"アミロイド疾患"、又は"アミロイドーシス"とは、限定はされないが、A アミロイド、AAアミロイド、ALアミロイド、IAPPアミロイド、PrPアミロイド、 $\alpha_2$ -ミクログロブリンアミロイド、トランスサイレチン、プレアルブミン、プロカルシトニンから選択された、アミロイドタンパク質の線維などの、アミロイド繊維の形成、沈着、蓄積、又は残留に関連する疾患である。そのような疾患は、例を挙げると、アルツハイマー病、ダウン症、拳闘家痴呆、多系統萎縮症、封入体筋炎、オランダ型アミロイドーシスを伴う脳出血、ニーマンピック病C型、脳  $\beta$ -アミロイドアンギオパチー、皮質基底核変性症に関連する認知症、2型糖尿病のアミロイドーシス、慢性炎症のアミロイドーシス、悪性腫瘍、及び家族性地中海熱のアミロイドーシス、多発性骨髄腫、及びB細胞疾患のアミロイドーシス、プリオン病のアミロイドーシス、クロイツフェルト ヤコブ病、ゲルストマン ストロイスラー症候群、クールー、スクレイピー、手根管症候群に関連したアミロイドーシス、老人性心臓アミロイドーシス、家族性アミロイド多発性神経障害、及び内分泌腫瘍に関連したアミロイドーシスがあるが、それらに限定されない。

20

30

## 【 0 0 2 6 】

本明細書で使われる"シヌクレイン疾患"、又は"シヌクレイノパチー"とは、限定されないが、 $\alpha$ -シヌクレインなどのシヌクレイン線維の形成、沈着、蓄積、又は残留に関連した疾患である。そのような疾患には、パーキンソン病、家族性パーキンソン病、レビー小体疾患、アルツハイマー病のレビー小体変異体、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、及びグアムのパーキンソン痴呆複合などがあるが、それらに限定されない。

## 【 0 0 2 7 】

"線維生成(fibrillogenesis)"とは、アミロイド線維、フィラメント、封入体、沈着物と同様に、(通常、 $\alpha$ -シヌクレインが関与する)シヌクレイン、及び/又はNAC線維、フィラメント、封入体、沈着物、又はそのようなものの、形成、沈着、蓄積、及び/又は残留のことをいう。

40

"線維生成の阻害"とは、そのようなアミロイド線維、又はシヌクレイン線維様沈着物の形成、沈着、蓄積、及び/又は残留の阻害のことをいう。

## 【 0 0 2 8 】

"線維、又は線維生成の破壊"とは、通常ブリーツ付  $\beta$ -シート二次構造で存在する、予め形成されたアミロイド、又はシヌクレイン線維の破壊のことをいう。本明細書中に提供された化合物によるそのような破壊は、本明細書にある実施例により示されたチオフラビンT 蛍光測定法、コンゴレッド結合、SDS-PAGE/ウエスタンブロットなどの様々な方法で

50

評価されるとおり、アミロイド、又はシヌクレイン線維の著しい減少、又は分解に関わり得る。

【0029】

"哺乳動物"とは、ヒトと、ペット(ネコ、イヌ、及びそのようなもの)、実験動物(マウス、ラット、モルモット、及びそのようなもの)、及び家畜(ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、及びそのようなもの)などのヒト以外の哺乳動物の両方を含む。

"医薬として許容し得る賦形剤"とは、一般に安全で、無毒性で、かつ望ましい医薬組成物を調製するのに慣習的に有用な賦形剤を意味し、動物用、又はヒト医薬用として許容し得る賦形剤を含む。そのような賦形剤は、固体、液体、半固体、又はエアロゾル組成物の場合は気体であり得る。

10

【0030】

"治療上効果的な量"とは、疾患を治療するために、対象、又はヒトに投与する時に、該疾患に対して望ましい程度の治療、予防、又は症状改善に影響を与えるのに十分な量を意味する。特定の実施態様における"治療上効果的な量"、又は"治療上効果的な投与量"は、未処理の対象と比較して、一実施態様においては測定可能な量で、少なくとも20%、他の実施態様においては少なくとも40%、他の実施態様では少なくとも60%、さらに他の実施態様においては少なくとも80%、アミロイド、又はシヌクレイン線維形成、沈着、蓄積、及び/又は残留を阻害する、減少させる、崩壊する、分解するか、或いはアミロイド疾患、又はシヌクレイノパチーなどの、これらの条件に関連した疾患の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善する。哺乳動物対象の治療に関して、本明細書中に提供された化合物、又はその組成物の有効量は、約1~約100 mg/Kg/日、他の実施態様では約10~約100 mg/Kg/日など、約0.1~約1000/対象の体重Kg/日である。幅広い範囲の開示された組成物の投与量が、安全で、かつ有効であると考えられる。

20

【0031】

"徐放成分"という用語は、本明細書中で、該有効成分の徐放を容易にする1つ以上の化合物と定義し、ポリマー、ポリマーマトリックス、ゲル、透過膜、リボソーム、マイクロフェア、又はそのようなもの、又はその組合せなどがあるが、それらに限定されない。

該複合体が水溶性であるならば、リン酸緩衝生理食塩水、又は他の生理的に適合する溶液などの、適切な緩衝液中で製剤することができる。代わりとして、該結果として得られる複合体が水性溶媒に難溶性であるならば、Tween、又はポリエチレングリコールなどの非イオン性界面活性剤で製剤することができる。従って、該化合物、及びそれらの生理学的溶媒は、例として、(口、又は鼻のいずれかを介して)吸入(inhalation)、又は吸入(insufflation)による投与用、又は経口、口腔、非経口、又は直腸投与用に製剤することができる。

30

【0032】

本明細書で使われる化合物の医薬として許容し得る誘導体には、塩、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、アセタール、ケタール、オルトエステル、ヘミアセタール、ヘミケタール、溶媒和物、水和物、又はそのプロドラッグなどがある。そのような誘導体は、当業者により、そのような誘導体化の公知の方法を用いて容易に製造できる。製造された化合物を、実質的な毒性効果なく、動物、又はヒトに投与することができ、医薬として活性があるか、或いはプロドラッグであるかのいずれかである。医薬として許容し得る塩は、限定されないが、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミン、及び他のヒドロキシアシルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-パラ-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチル-ベンゾイミダゾール、ジエチルアミン、及び他のアルキルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどのアミノ塩; 限定されないが、リチウム、カリウム、及びナトリウムなどのアルカリ金属塩; 限定されないが、バリウム、カルシウム、及びマグネシウムなどのアルカリ土類金属塩; 限定されないが、亜鉛などの遷移金属塩; 及び限定されないが、リン酸水素ナトリウム、及びリン酸二ナトリウムなどの他の金属塩; また限定されないが、塩酸塩、及び硫酸塩などの

40

50

鉍酸の塩；酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、及びフマル酸塩などの有機酸の塩などがあるが、それらに限定されない。医薬として許容し得るエステルは、限定されないが、カルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、スルホン酸、スルフィン酸、及びボロン酸などの酸性基の、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、及びヘテロシクリルエステルなどがあるが、それらに限定されない。医薬として許容し得るエノールエーテルは、式 $C=C(OR)$ （式中、Rは水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルである）の誘導体などであるが、それらに限定されない。医薬として許容し得るエノールエステルは、式 $C=C(OC(O)R)$ （式中、Rは水素原子、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルである）の誘導体などであるが、それらに限定されない。医薬として許容し得る溶媒和物、及び水和物は、1以上の溶媒、又は水分子、又は、1～約100、又は1～約10、又は1～約2、3、又は4の溶媒、又は水分子との化合物の複合体である。

10

**【0033】**

本明細書で使われる治療とは、疾患、又は障害の1つ以上の症状が改善されるか、そうでなければ有益に変化される方法を意味する。また、疾患の治療には、予め形成されたアミロイド、又はシヌクレイン線維の破壊などにより、疾患にかかる傾向があり得るが、まだ該疾患の症状を経験したり、示したりしていない対象において、該疾患を未然に防ぐこと（予防的治療）、該疾患を阻害すること（その進行を遅らせること、又は阻止すること）、（緩和治療など）該疾患の症状、又は副作用から寛解をもたらすこと、該疾患を緩和すること（該疾患の退縮をもたらすこと）などがある。その予防的な治療の1つは、軽度認知障害(MCI)の治療のための本開示化合物の使用であり得る。

20

**【0034】**

本明細書で使われる、特定の化合物、又は医薬組成物の投与による特定の障害の症状の改善とは、恒久的か一時的か、持続性か一過性かにかかわらず、該組成物の投与に起因、又は関連し得る任意の軽減のことをいう。

本明細書で使われる"NAC（非A成分）"は、 $\alpha$ -シヌクレインの35個のアミノ酸ペプチド断片であり、 $\alpha$ -シヌクレインの様に、37でインキュベートした場合、アミロイド様線維を形成する能力を有し、（偏光下で観察すると赤/緑複屈折を示す）コンゴレッド、及び（蛍光陽性を示す）チオフラビンSなどのアミロイド染色で陽性である（Hashimotoらの論文、Brain Res. 799:301-306, 1998；Uedaらの論文、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:11282-11286, 1993）。NAC線維の形成、沈着、蓄積、及び/又は残留の阻害は、パーキンソン病、レビー小体疾患、及び多系統萎縮症などの $\alpha$ -シヌクレインが関与する多くの疾患に有効な治療であると考えられている。

30

**【0035】**

本明細書で使われるプロドラッグとは、インビボ投与の時点で、その化合物の生物学的に、医薬として、又は治療上活性がある形態に1つ以上の工程、又は過程により代謝されるか、又は別に変換される化合物である。プロドラッグを製造するためには、医薬として活性がある化合物を、該活性化化合物が代謝過程により再生されるように修飾する。該プロドラッグを設計し、薬剤の代謝活性、又は輸送特性を変えること、副作用、又は毒性を表に出さないようにすること、薬剤の風味を改良すること、又は薬剤の他の特徴、又は特性を変えることができる。インビボにおける薬力学的過程、及び薬剤代謝の知識によって、当業者は、医薬として活性がある化合物がわかった時点で、該化合物のプロドラッグを設計できる（例えば、Nogradyの著書「医薬品化学 生化学的研究法」（1985, Oxford University Press, New York）の388～392ページを参照されたい）。

40

**【0036】**

当然のことながら、本明細書中に提供された該化合物は、キラル中心を含み得る。そのようなキラル中心は、(R)、又は(S)立体配置のいずれかであり得るか、或いはその混合物

50

であり得る。従って、本明細書中に提供された該化合物は、エナンチオマー的に純粋であり得るか、或いは立体異性体の、又はジアステレオマーの混合物であり得る。アミノ酸残基の場合、その残基はL型、又はD型のいずれかであり得る。通常、天然アミノ酸残基の立体配置はLである。明記しないときは、該残基はL型である。本明細書中で使われる"アミノ酸"という用語は、ラセミ体であるか、或いはD立体配置、又はL立体配置である -アミノ酸のことをいう。アミノ酸表記に先立つ"d"という表記(例えば、dAla、dSer、dVal、など)は、該アミノ酸のD異性体のことをいう。アミノ酸表記に先立つ"dl"という表記(例えば、dlPip)は、該アミノ酸のL異性体とD異性体の混合物のことをいう。当然のことながら、本明細書中で提供された該化合物のキラル中心は、インピボでエピマー化され得る。そのため、当業者は、インピボでエピマー化される化合物に関しては、(R)型の化合物の投与は、(S)型の該化合物の投与と同等であると認識するであろう。

10

## 【0037】

本明細書中に使われる実質上純粋なとは、純度などを評価するために当業者により用いられる、薄層クロマトグラフィー(TLC)、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、及び質量分析法(MS)などの標準分析法により決定される、容易に検出可能な不純物がないように、十分に均一であること、又はさらなる精製により、該物質の酵素活性、及び生物活性などの物理化学的特性が検出できるほど変わらないような十分に純粋であることをいう。実質上化学的に純粋な化合物を製造する該化合物の精製方法は、当業者に知られている。しかしながら、実質上化学的に純粋な化合物は、立体異性体の混合物であり得る。そのような場合、さらなる精製により、該化合物の特定の活性を増大させることができる。

20

## 【0038】

本明細書中で使われるアルキル、アルケニル、及びアルキニル炭素鎖とは、明記しなければ、1~20個の炭素、又は1、又は2~16個の炭素を含み、直鎖、又は分岐鎖である。特定の実施態様においては、2~20個の炭素のアルケニル炭素鎖は1~8個の二重結合を含み、特定の実施態様においては、2~16個の炭素のアルケニル炭素鎖は1~5個の二重結合を含む。特定の実施態様においては、2~20個の炭素のアルキニル炭素鎖は1~8個の三重結合を含み、特定の実施態様においては、2~16個の炭素のアルキニル炭素鎖は1~5個の三重結合を含む。本明細書中の典型的なアルキル、アルケニル、及びアルキニル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、イソヘキシル、アリル(プロベニル)、及びプロパルギル(プロピニル)などがあるが、それらに限定されない。本明細書中で使われる低級アルキル、低級アルケニル、及び低級アルキニルとは、約1個、又は約2個の炭素原子から約6個の炭素原子までを有する炭素鎖のことをいう。本明細書中で使われる"アルキル(alk(en)(yn)yl)"とは、少なくとも1個の二重結合、及び少なくとも1個の三重結合を含むアルキル基のことをいう。

30

## 【0039】

本明細書で使われる"シクロアルキル"とは、特定の実施態様においては、3~10炭素原子の、他の実施態様においては、3~6炭素原子の、飽和単環系、又は多環系のことをいい；シクロアルケニル、及びシクロアルキニルとは、各々、少なくとも1個の二重結合、及び少なくとも1個の三重結合を含む、単環系、又は多環形のことをいう。特定の実施態様においては、シクロアルケニル、及びシクロアルキニル基は、3~10個の炭素原子を含み、さらなる実施態様においては、シクロアルケニル基は4~7個の炭素原子を含み、さらなる実施態様においては、シクロアルキニル基は8~10個の炭素原子を含む。シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニル基の該環系は、1個の環、又は縮合、架橋、又はスピロ結合方法で結合されている2個以上の環からなり得る。"シクロアルキル(cycloalk(en)(yn)yl)"とは、少なくとも1個の二重結合、及び少なくとも1個の三重結合を含むシクロアルキル基のことをいう。

40

## 【0040】

本明細書で用いられる"アリール"とは、6~19個の炭素原子を含む芳香族単環基、又は

50

多環基のことをいう。アリール基には、非置換、又は置換フルオレニル、非置換、又は置換フェニル、及び非置換、又は置換ナフチルなどがあるが、それらに限定されない。

本明細書で使われる"ヘテロアリール"とは、特定の実施態様では約5～約15員の単環、又は多環の芳香環系のことをいい、ここで該環系の原子の1個以上、一実施態様においては1～3個がヘテロ原子、すなわち、限定されないが、窒素、酸素、又は硫黄などの炭素以外の元素である。該ヘテロアリール基は、任意にベンゼン環に縮合し得る。ヘテロアリール基には、フリル、イミダゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、チエニル、ピリジル、ピロリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、キノリニル、及びイソキノリニルなどがあるが、それらに限定されない。

【0041】

本明細書で使われる"ヘテロシクリル"とは、一実施態様においては3～10員の、他の実施態様においては4～7員の、さらなる実施態様においては5～6員の単環、又は多環の非芳香環系のことをいい、ここで、該環系の1個以上、特定の実施態様においては1～3個がヘテロ原子、すなわち、限定されないが、窒素、酸素、又は硫黄などの炭素以外の元素である。該ヘテロ原子が窒素である実施態様においては、該窒素は、任意に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、グアニジノで置換されるか、又は該窒素を四級化し、該置換基が上記のとおり選択されるアンモニウム基を形成することができる。

【0042】

本明細書で使われる"アラルキル"基とは、アルキルの水素原子の1個がアリール基により置換されているアルキル基のことをいう。

本明細書で使われる"ヘテロアラルキル"とは、アルキルの水素原子の1個がヘテロアリール基により置換されているアルキル基のことをいう。

【0043】

本明細書で使われる"ハロ"、"ハロゲン"、又は"ハロゲン化物"とは、F、Cl、Br、又はIのことをいう。

本明細書で使われる擬ハロゲン化物、又は擬ハロ基とは、実質上ハロゲン化物と同様に振る舞う基のことをいう。そのような化合物をハロゲン化物と同様に用いること、及び同様に処理することができる。擬ハロゲン化物には、シアニド、シアネート、チオシアネート、セレノシアネート、トリフルオロメトキシ、及びアジドなどがあるが、それらに限定されない。

【0044】

本明細書で使われる"ハロアルキル"とは、1個以上のその水素原子がハロゲンにより置換されているアルキル基のことをいう。そのような基には、クロロメチル、トリフルオロメチル、及び1-クロロ-2-フルオロエチルをなどがあるが、それらに限定されない。

本明細書で使われる"ハロアルコキシ"とは、R<sub>0</sub>- (式中、Rはハロアルキル基である。)のことをいう。

【0045】

本明細書で使われる"スルフィニル"、又は"チオニル"とは、-S(O)-のことをいう。本明細書で使われる"スルホニル"、又は"スルフリル"とは、-S(O)<sub>2</sub>-のことをいう。本明細書で使われる"スルホ"とは、-S(O)<sub>2</sub>O-のことをいう。

本明細書で使われる"カルボキシ"とは、二価ラジカルである-C(O)O-のことをいう。

本明細書で使われる"アミノカルボニル"とは、-C(O)NH<sub>2</sub>のことをいう。

【0046】

本明細書で使われる"アルキルアミノカルボニル"とは、-C(O)NHR (式中、Rは低級アルキルなどのアルキルである。)のことをいう。本明細書で使われる"ジアルキルアミノカルボニル"とは、-C(O)NR'R' (式中、R'、及びRは、各々独立に低級アルキルなどのアルキルである。)のことをいい;"カルボキサミド"とは、式-NR'COR (式中、R'、及びRは、各々独立に低級アルキルなどのアルキルである。)の官能基のことをいう。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 7 】

本明細書で使われる"アリアルアルキルアミノカルボニル"とは、 $-C(O)NRR'$  (式中、R、及びR'のうち1つは、フェニルなどの低級アリアルを含む、アリアルであり、かつR、及びR'の他方は、低級アルキルなどのアルキルである。)のことをいう。

本明細書で使われる"アリアルアミノカルボニル"とは、 $-C(O)NHR$  (式中、Rは、フェニルなどの低級アリアルを含む、アリアルである。)のことをいう。

## 【 0 0 4 8 】

本明細書で使われる"ヒドロキシカルボニル"とは、 $-COOH$ のことをいう。

本明細書で使われる"アルコキシカルボニル"とは、 $-C(O)OR$  (式中、Rは、低級アルキルなどのアルキルである。)のことをいう。

10

本明細書で使われる"アリアルオキシカルボニル"とは、 $-C(O)OR$  (式中、Rは、フェニルなどの低級アリアルを含む、アリアルである。)のことをいう。

## 【 0 0 4 9 】

本明細書で使われる"アルコキシ"、及び"アルキルチオ"とは、 $RO-$ 、及び $RS-$  (式中、Rは、低級アルキルなどのアルキルである。)のことをいう。

本明細書で使われる"アリアルオキシ"、及び"アリアルチオ"とは、 $RO-$ 、及び $RS-$  (式中、フェニルなどの低級アリアルを含む、アリアルである。)のことをいう。

## 【 0 0 5 0 】

本明細書で使われる"アルキレン"とは、直鎖、分岐鎖、又は環状であり、特定の実施態様においては、直鎖、又は分岐鎖の二価炭化水素基、一実施態様においては、1~約20個の炭素原子を有し、他の実施態様においては、1~12個の炭素原子を有するものである。さらなる実施態様においては、アルキレンは、低級アルキレンを含む。任意に、該アルキレン基に、 $S(=O)$ 、及び $S(=O)_2$ 基などの1個以上の酸素原子、硫黄原子、又は $-NR-$ 、及び $N^+RR-$ 基などの置換、又は非置換窒素原子を挿入することができ、ここで、該窒素置換基は、アルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、又は $COR'$ 、ここで、R'はアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、 $-OY$ 、又は $-NYY$ であり、ここで、Yは、水素原子、アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、又はヘテロシクリルアルキレン基である。アルキレン基には、メチレン( $-CH_2-$ )、エチレン( $-CH_2CH_2-$ )、プロピレン( $-(CH_2)_3-$ )、メチレンジオキシ( $-O-CH_2-O-$ )、及びエチレンジオキシ( $-O-(CH_2)_2-O-$ )などがあるが、それらに限定されない。"低級アルキレン"という用語は、1~6個の炭素原子を有するアルキレン基のことをいう。特定の実施態様において、アルキレン基は、1~3個の炭素原子のアルキレンなどの低級アルキレンである。

20

30

## 【 0 0 5 1 】

本明細書で使われる"アザアルキレン"とは、 $-(CRR)_n-NR-(CRR)_m-$  (式中、n、及びmは、各々独立に0~4の整数である。)のことをいう。本明細書で使われる"オキサアルキレン"とは、 $-(CRR)_n-O-(CRR)_m-$  (式中、n、及びmは、各々独立に0~4の整数である。)のことをいう。本明細書で使われる"チアルキレン"とは、 $-(CRR)_n-S-(CRR)_m-$ 、 $-(CRR)_n-S(=O)-(CRR)_m-$ 、及び $-(CRR)_n-S(=O)_2-(CRR)_m-$  (式中、n、及びmは、各々独立に0~4の整数である。)のことをいう。

40

## 【 0 0 5 2 】

本明細書で使われる"アルケニレン"とは、直鎖、分岐鎖、又は環状であり、一実施態様においては、直鎖、又は分岐鎖の二価脂肪族炭化水素基であり、特定の実施態様においては、2~約20個の炭素原子、及び少なくとも1個の二重結合を有し、他の実施態様においては、1~12個の炭素原子を有するものである。さらなる実施態様においては、アルケニレン基は低級アルケニレンを含む。任意に、該アルケニレン基に、1個以上の酸素原子、硫黄原子、置換、又は非置換窒素原子を挿入することができ、ここで、該窒素置換基はアルキルである。アルケニレン基には、 $CH=CHCH=CH$ 、及び $-CH=CH-CH_2-$ などがあるが、それらに限定されない。"低級アルケニレン"という用語は、2~6個の炭素原子を有するアルケニレン基のことをいう。特定の実施態様においては、アルケニレン基は、3~4個の炭素原子

50

のアルケニレンなどの低級アルケニレンである。

【0053】

本明細書で使われる"アルキニレン"とは、直鎖、分岐鎖、又は環状であり、特定の実施態様においては、直鎖、又は分岐鎖の二価脂肪族炭化水素基であり、一実施態様においては、2~20個の炭素原子、及び少なくとも1個の三重結合を有し、他の実施態様においては、1~12個の炭素原子を有するものである。さらなる実施態様においては、アルキニレンは低級アルキニレンを含む。任意に、該アルキニレン基に、1個以上の酸素原子、硫黄原子、又は置換、又は非置換窒素原子を挿入することができ、ここで、該窒素置換基はアルキルである。アルキニレン基には、CCCC、-CC-、及び-CC-CH<sub>2</sub>-などがあるが、それらに限定されない。"低級アルキニレン"という用語は、2~6個の炭素原子を有するアルキニレン基のことをいう。特定の実施態様において、アルキニレン基は、3~4個の炭素原子のアルキニレンなどの、低級アルキニレンである。

10

【0054】

本明細書で使われる"アル(ケン)(キン)キレン(alk(en)(yn)ylene)"とは、直鎖、分岐鎖、又は環状であり、特定の実施態様においては、直鎖、又は分岐鎖の二価脂肪族炭化水素基であり、一実施態様においては、2~約20個の炭素原子、及び少なくとも1個の三重結合、及び少なくとも1個の二重結合を有し；他の実施態様においては、1~12個の炭素原子を有するものである。さらなる実施態様においては、アル(ケン)(キン)キレンは低級アル(ケン)(キン)キレンを含む。任意に、該アルキニレン基に、1個以上の酸素原子、硫黄原子、又は置換、又は非置換窒素原子を挿入することができ、ここで、該窒素置換基はアルキルである。アル(ケン)(キン)キレン基には、C=C(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CC(式中、nは1、又は2である。)などがあるが、それらに限定されない。"低級アル(ケン)(キン)キレン"とは、6個までの炭素原子を有するアル(ケン)(キン)キレン基のことをいう。特定の実施態様においては、アル(ケン)(キン)キレン基は、約4個の炭素原子を有する

20

【0055】

本明細書で使われる"シクロアルキレン"とは、特定の実施態様においては3~10個の炭素原子の、他の実施態様においては3~6個の炭素原子の、二価の飽和単環、又は多環系のことをいい；シクロアルケニレン、及びシクロアルキニレンとは、各々、少なくとも1個の二重結合、及び少なくとも1個の三重結合を含む、二価の単環、又は多環系のことをいう。特定の実施態様においては、シクロアルケニレン、及びシクロアルキニレン基は、3~10個の炭素原子を含むことができ、特定の実施態様においては、シクロアルケニレン基は4~7個の炭素原子を含み、特定の実施態様においては、シクロアルキニレン基は8~10炭素原子を含む。該シクロアルキレン、シクロアルケニレン、及びシクロアルキニレン基の該環系は、1個の環、又は縮合、架橋、又はスピロ結合方法で結合され得る2個以上の環からなり得る。"シクロアルキレン(cycloalk(en)(yn)ylene)"とは、少なくとも1個の二重結合、及び少なくとも1個の三重結合を含むシクロアルキレン基のことをいう。

30

【0056】

本明細書で使われる"アリーレン"とは、単環、又は多環であり、特定の実施態様においては、二価単環芳香族基であり、一実施態様においては、5~約20個の炭素原子、及び少なくとも1個の芳香環を有し、他の実施態様においては、5~12個の炭素原子を有するものである。さらなる実施態様においては、アリーレンは、低級アリーレンを含む。アリーレン基には、1,2-、1,3-、及び1,4-フェニレンなどがあるが、それらに限定されない。"低級アリーレン"という用語は、6個の炭素原子を有するアリーレン基のことをいう。

40

【0057】

本明細書で使われる"ヘテロアリーレン"とは、一実施態様においては、環に約5~約15個の原子の二価の単環、又は多環性芳香環系のことをいい、ここで該環系の原子の1個以上、一実施態様においては1~3個がヘテロ原子、すなわち、限定されないが、窒素、酸素、又は硫黄などの炭素以外の元素である。"低級ヘテロアリーレン"という用語は、該環に5、又は6個の原子を有するヘテロアリーレンのことをいう。

50

## 【0058】

本明細書で使われる"ヘテロシクリレン"とは、特定の実施態様においては3~10員の、一実施態様においては4~7員の、他の実施態様においては5~6員の二価単環、又は多環性非芳香環系のことをいい、ここで、該環系の1~3個などの1個以上の原子がヘテロ原子、すなわち、限定されないが、窒素、酸素、又は硫黄などの炭素以外の元素である。

## 【0059】

本明細書で使われる"置換アルキル"、"置換アルケニル"、"置換アルキニル"、"置換シクロアルキル"、"置換シクロアルケニル"、"置換シクロアルキニル"、"置換アリール"、"置換ヘテロアリール"、"置換ヘテロシクリル"、"置換アルキレン"、"置換アルケニレン"、"置換アルキニレン"、"置換シクロアルキレン"、"置換シクロアルケニレン"、"置換シクロアルキニレン"、"置換アリーレン"、"置換ヘテロアリーレン"、及び"置換ヘテロシクリレン"とは、各々、1個以上の置換基、特定の実施態様においては、1、2、3、又は4個の置換基で置換されている、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、シクロアルケニレン、シクロアルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、及びヘテロシクリレン基のことをいい、ここで、該置換基は本明細書中に定義のとおりであり、一実施態様においては、Q<sup>1</sup>から選択される。

10

## 【0060】

本明細書で使われる"アルキリデン"とは、他の基の1個の原子に付属して二重結合を形成する、=CR'R"などの二価基のことをいう。アルキリデン基には、メチリデン(=CH<sub>2</sub>)、及びエチリデン(=CHCH<sub>3</sub>)などがあるが、それらに限定されない。本明細書中で使われる"アリールアルキリデン"とは、R'、又はR"のいずれかがアリール基であるアルキリデン基のことをいう。"シクロアルキリデン"基とは、R'、及びR"がリンクされて炭素環を形成するアルキリデン基のことをいう。"ヘテロシクリリデン"基とは、R'、及びR"の少なくとも1つが該鎖にヘテロ原子含み、かつR'、及びR"がリンクされて複素環を形成するアルキリデン基のことをいう。

20

## 【0061】

本明細書で使われる"アミド"とは、二価基-C(O)NH-のことをいう。"チオアミド"とは、二価基-C(S)NH-のことをいう。"オキシアミド"とは、二価基-OC(O)NH-のことをいう。"チアアミド"とは、二価基-SC(O)NH-のことをいう。"ジチアアミド"とは、二価基-SC(S)NH-のことをいう。"ウレイド"とは、二価基-HNC(O)NH-のことをいう。"チオウレイド"とは、二価基-HNC(S)NH-のことをいう。

30

## 【0062】

本明細書で使われる"セミカルバジド"とは、-NHC(O)NHNH-のことをいう。"カルバザート"とは、二価基-OC(O)NHNH-のことをいう。"イソチオカルバザート"とは、二価基-SC(O)NHNH-のことをいう。"チオイソチオカルバザート"とは、二価基-OC(S)NHNH-のことをいう。"スルホニルヒドラジド"とは、二価基-SO<sub>2</sub>NHNH-のことをいう。"ヒドラジド"とは、二価基-C(O)NHNH-のことをいう。"アゾ"とは、二価基-N=N-のことをいう。"ヒドラジニル"とは、二価基-NH-NH-のことをいう。

40

## 【0063】

任意の特定の置換基の数が明記されていない場合(例えば、ハロアルキル)は、1個以上の置換基が存在し得る。例えば、"ハロアルキル"は、1個以上の同一、又は異なるハロゲンを含むことができる。他の例として、"C<sub>1-3</sub>アルコキシフェニル"は、1、2、又は3個の炭素原子を含む、1個以上の同一、又は異なるアルコキシ基を含むことができる。

本明細書で使われる任意の保護基、アミノ酸、及び他の化合物の略語は、他に表示しなければ、それらの一般的用法、公認された略語、又は「IUPAC-IUB生化学命名規則」((1972) Biochem. 11:942-944を参照されたい)に一致している。

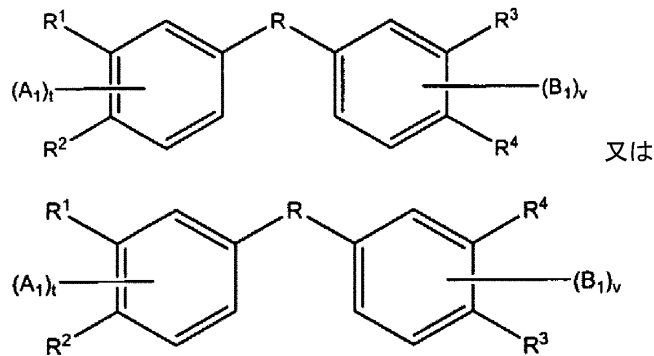
## 【0064】

(B. 化合物)

50

下記式を有する化合物、又はその医薬として許容し得る誘導体を含有する化合物、及び医薬組成物を本明細書中に提供する：

【化2】



10

(式中、Rは、下記のとおり選択される：1)RはCONR'である、或いは2)RはC<sub>1</sub>C<sub>10</sub>アルキレン基であり、ここで、(a)炭素原子数が少なくとも2である場合、任意に、1、又は2個の二重結合があり；(b)1~3個の隣接しないメチレン基は、任意に、NR'、0、又はSにより置換され；(c)1、又は2個のメチレン基は、任意に、カルボニル、又はヒドロキシメチレン基により置換され；かつ(d)1、又は2個のメチレン基は、任意に、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基により置換され、それは、任意に、低級アルキル、NR'、0、又はSから

20

選択された1個以上の置換基で置換されている；

R'は、H、アルキル、又はアシルであり；

A<sub>1</sub>、及びB<sub>1</sub>は、各々独立にハロゲン、擬ハロ、ニトロ、<sup>+</sup>NH<sub>3</sub>、SO<sub>3</sub>H、カルボキシ、及びハロアルキルから選択され；

t、及びvは、各々独立に0~3であり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>は、各々独立に下記から選択される：

【0065】

i) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>は、各々独立にOH、NR<sup>5</sup>C(=O)R<sup>6</sup>、及びNR<sup>7</sup>S(O<sub>2</sub>)R<sup>8</sup>から選択される、ここで、R<sup>5</sup>、及びR<sup>7</sup>は、各々独立に水素原子、置換、又は非置換アルキル、置換、又は非置換アリール、置換、又は非置換アラルキル、置換、又は非置換ヘテロアリール、置換、又は非置換ヘテロアラルキル、置換、又は非置換ヘテロシクリル、又は置換、又は非置換ヘテロシクリルアルキルであり；かつR<sup>6</sup>、及びR<sup>8</sup>は、各々独立に置換、又は非置換アルコキシ、置換、又は非置換アラルコキシ、置換、又は非置換アルキル、置換、又は非置換ヘテロアリール、置換、又は非置換ヘテロシクリル、置換、又は非置換アリール、又はNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>である、ここで、R<sup>9</sup>、及びR<sup>10</sup>は、各々独立に水素原子、アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、又はヘテロシクリルである、但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>の少なくとも1つはOH以外である；

30

ii) R<sup>1</sup>、及びR<sup>2</sup>、及び/又はR<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>は共に、NHC(=O)NH、NHS(O<sub>2</sub>)NH、CH<sub>2</sub>C(=O)NH、又はCH<sub>2</sub>S(O<sub>2</sub>)NHであり、置換される炭素原子と共に五員複素環を形成し、かつR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>の他のものは、各々独立にi)のとおり選択される；或いは、

40

【0066】

iii) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>の少なくとも1つは、NHCR<sup>a</sup>=CR<sup>b</sup>、又はNHS(O<sub>2</sub>)CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>であり、該フェニル環の2個の隣接した炭素原子と共に置換、又は非置換複素環、又は置換、又は非置換芳香族複素環を形成し、かつR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>の他のものは、各々独立にi)、又はii)のとおり選択される、ここで、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、及びR<sup>d</sup>は、各々独立に水素原子、又は置換、又は非置換アルキルであり、

該置換基は、存在するときは、1個以上の置換基から選択され、一実施態様においては、1~3、又は4個の置換基が、各々独立にQ<sup>1</sup>から選択される、ここで、Q<sup>1</sup>は、ハロ、擬ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チア、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアル

50

キル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、1～2個の二重結合を含有するアルケニル、  
 1～2個の三重結合を含有するアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、  
 ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ア  
 ラルケニル、アラルキニル、ヘテロアリールアルキル、トリアルキルシリル、ジアルキル  
 アリールシリル、アルキルジアリールシリル、トリアリールシリル、アルキリデン、ア  
 リールアルキリデン、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボ  
 ニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボ  
 ニル、アリールオキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニル、アラルコキシカルボ  
 ニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボ  
 ニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアミノカルボ  
 ニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロア  
 リールオキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルコキシ、ペ  
 ルフルオロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルコキシ、アル  
 キルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、  
 アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アラルコキシカル  
 ボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジ  
 アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアリールアミノカルボニルオキシ、グ  
 アニジノ、イソチオウレイド、ウレイド、N-アルキルウレイド、N-アリールウレイド、  
 N'-アルキルウレイド、N',N'-ジアルキルウレイド、N'-アルキル-N'-アリールウレ  
 イド、N',N'-ジアリールウレイド、N'-アリールウレイド、N,N'-ジアルキルウレ  
 イド、N-アルキル-N'-アリールウレイド、N,N'-ジアリールウレイド、N,N'-  
 ジアリールウレイド、N,N'-トリアルキルウレイド、N,N'-ジアルキル-N'-ア  
 リールウレイド、N-アルキル-N',N'-ジアリールウレイド、N-アリール-N',  
 N'-ジアルキルウレイド、N,N'-ジアリール-N'-アルキルウレイド、N,N',N'-  
 トリアリールウレイド、アミジノ、アルキルアミジノ、アリールアミジノ、イ  
 ミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アリールオキシイミノ、ア  
 ラルコキシイミノ、アルキルアゾ、アリールアゾ、アラルキルアゾ、アミノ  
 チオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボ  
 ニル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルア  
 ミノアルキル、ジアリールアミノアルキル、アルキルアリールアミノアルキル、  
 アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、アリールアミノ、  
 ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、  
 アルコキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アリールカル  
 ボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキル、アリールオキシカルボ  
 ニルアミノアルキル、アリールオキシアリールカルボニルアミノ、アリー  
 ルオキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホ  
 ニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニル  
 アミノ、ヘテロアリールチオ、アジド、 $N^+R^{51}R^{52}R^{53}$ 、 $P(R^{50})_2$ 、 $P(=O)(R^{50})_2$ 、 $OP(=O)(R^{50})_2$ 、 $NR^{60}C(=O)R^{63}$ 、  
 ジアルキルホスホニル、アルキルアリールホスホニル、ジアリールホスホ  
 ニル、ヒドロキシホスホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ペ  
 ルフルオロアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、チオシ  
 アノ、イソチオシアノ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキル  
 スルホニルオキシ、アリールスルフィニルオキシ、アリールスルホニル  
 オキシ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、  
 アミノスルホニルオキシ、アルキルアミノスルホニルオキシ、ジ  
 アルキルアミノスルホニルオキシ、ジアリールアミノスルホニル  
 オキシ、アルキルアリールアミノスルホニルオキシ、アルキル  
 スルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリー  
 ルスルホニル、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、ア  
 ミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルア  
 ミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジア  
 リールアミノスルホニル、又はアルキルアリールア  
 ミノスルホニル；又は2個の $Q^1$ 官能基で、それが1,2、  
 又は1,3配置で原子を置換し、共にアルケレンジ  
 オキシ(すなわち、 $O_2$ ) $_yO$ 、チオアルケ  
 レンオキシ(すなわち、 $S_2$ ) $_yO$ 、又はアルケ  
 レンジチオキシ(すなわち、 $S_2$ ) $_yS$ を形成し、  
 ここで、yは、1、又は2である；又は2個の $Q^1$ 官  
 能基で、それが同一原子を

10

20

30

40

50

置換し、共にアルキレンを形成する；ここで、

$R^{50}$ は、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルコキシ、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又は $NR^{70}R^{71}$ であり、ここで $R^{70}$ 、及び $R^{71}$ は、各々独立に水素原子、アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、又はヘテロシクリルであるか、或いは $R^{70}$ 、及び $R^{71}$ は共にアルキレン、アザアルキレン、オキサアルキレン、又はチアアルキレンを形成し；

$R^{51}$ 、 $R^{52}$ 、及び $R^{53}$ は、各々独立に水素原子、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキルであり；

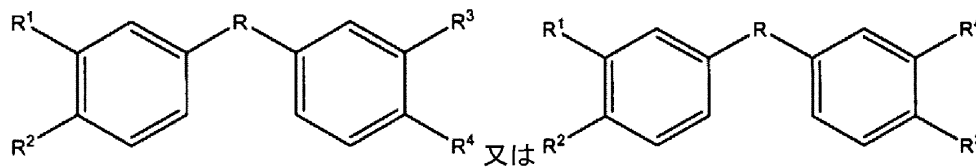
$R^{60}$ は、水素原子、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキルであり；かつ

$R^{63}$ は、アルコキシ、アラルコキシ、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又は $NR^{70}R^{71}$ である。 )。

【 0 0 6 7 】

特定の実施態様においては、本明細書で提供された該化合物は、下記式、又はその医薬として許容し得る誘導体を有する：

【 化 3 】



( 式中、Rは $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン基から選択され、ここで、(a)炭素原子数が炭素原子数が少なくとも2である場合、任意に、1、又は2個の二重結合があり；(b)1～3個の隣接しないメチレン基は、任意に、 $NR^1$  ( 式中、 $R^1$ はH、アルキル、又はアシルである。 )、0、又はSにより置換され；(c)1、又は2個のメチレン基は、任意に、カルボニル、又はヒドロキシメチレン基により置換され；かつ(d)1、又は2個のメチレン基は、任意に、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基により置換され、それは、任意に、低級アルキル、 $NR^1$  ( 式中、 $R^1$ はH、アルキル、又はアシルである。 )、0、又はSから選択された1個以上の置換基で置換されている；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は、各々独立に下記から選択される：

【 0 0 6 8 】

i)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は、各々独立にOH、 $NR^5C(=O)R^6$ 、及び $NR^7S(O_2)R^8$ から選択される、ここで、 $R^5$ 、及び $R^7$ は、各々独立に水素原子、置換、又は非置換アルキル、置換、又は非置換アリール、置換、又は非置換アラルキル、置換、又は非置換ヘテロアリール、置換、又は非置換ヘテロアラルキル、置換、又は非置換ヘテロシクリル、又は置換、又は非置換ヘテロシクリルアルキルであり；かつ $R^6$ 、及び $R^8$ は、各々独立に置換、又は非置換アルコキシ、置換、又は非置換アラルコキシ、置換、又は非置換アルキル、置換、又は非置換ヘテロアリール、置換、又は非置換ヘテロシクリル、置換、又は非置換アリール、又は $NR^9R^{10}$ である、ここで、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、各々独立に水素原子、アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、又はヘテロシクリルである、但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の少なくとも1つはOH以外である；

ii)  $R^1$ 、及び $R^2$ 、及び/又は $R^3$ 、及び $R^4$ は共に、 $NHC(=O)NH$ 、 $NHS(O_2)NH$ 、 $CH_2C(=O)NH$ 、又は $CH_2S(O_2)NH$ であり、置換される炭素原子と共に五員複素環を形成し、かつ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の他のものは、各々独立にi)のとおり選択される；或いは、

【 0 0 6 9 】

iii)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の少なくとも1つは、 $NHCR^a=CR^b$ 、又は $NHS(O_2)CR^cR^d$ であり、該フェニル環の2個の隣接した炭素原子と共に置換、又は非置換複素環、又は置換、又は非置換芳香族複素環を形成し、かつ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の他のものは、各々独立にi)、又はii)のとおり選択される、ここで、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、及び $R^d$ は、各々独立に水素原子、又は置

10

20

30

40

50

換、又は非置換アルキルであり、

該置換基は、存在するときは、1個以上の置換基から選択され、一実施態様においては、1~3、又は4個の置換基が、各々独立に $Q^1$ から選択される、ここで、 $Q^1$ は、ハロ、擬ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チア、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、1~2個の二重結合を含有するアルケニル、1~2個の三重結合を含有するアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロアリールアルキル、トリアルキルシリル、ジアルキルアリールシリル、アルキルジアリールシリル、トリアリールシリル、アルキリデン、アリールアルキリデン、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールオキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ジアリールアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルコキシ、ペルフルオロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アラルコキシカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアリールアミノカルボニルオキシ、ジアリールアミノカルボニルオキシ、グアニジノ、イソチオウレイド、ウレイド、N-アルキルウレイド、N-アリールウレイド、N'-アルキルウレイド、N',N'-ジアルキルウレイド、N'-アルキル-N'-アリールウレイド、N',N'-ジアリールウレイド、N'-アリールウレイド、N,N'-ジアルキルウレイド、N-アルキル-N'-アリールウレイド、N-アリール-N'-アルキルウレイド、N,N'-ジアリールウレイド、N,N',N'-トリアルキルウレイド、N,N'-ジアルキル-N'-アリールウレイド、N-アルキル-N',N'-ジアリールウレイド、N-アリール-N',N'-ジアルキルウレイド、N,N'-ジアリール-N'-アルキルウレイド、N,N',N'-トリアリールウレイド、アミジノ、アルキルアミジノ、アリールアミジノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アリールオキシイミノ、アラルコキシイミノ、アルキルアゾ、アリールアゾ、アラルキルアゾ、アミノチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アリールアミノチオカルボニル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリールアミノアルキル、ジアリールアミノアルキル、アルキルアリールアミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノアルキル、アリールオキシカルボニルアミノアルキル、アリールオキシアリールカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロアリールチオ、アジド、 $N^+R^{51}R^{52}R^{53}$ 、 $P(R^{50})_2$ 、 $P(=O)(R^{50})_2$ 、 $OP(=O)(R^{50})_2$ 、 $NR^{60}C(=O)R^{63}$ 、ジアルキルホスホニル、アルキルアリールホスホニル、ジアリールホスホニル、ヒドロキシホスホニル、アルキルチオ、アリールチオ、ペルフルオロアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、チオシアノ、イソチオシアノ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフィニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アミノスルホニルオキシ、アルキルアミノスルホニルオキシ、ジアルキルアミノスルホニルオキシ、アリールアミノスルホニルオキシ、ジアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アミノスルホニル、アルキル

10

20

30

40

50

アミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアリー  
ルアミノスルホニル、又はアルキルアリールアミノスルホニル；又は2個の $Q^1$ 官能基で、  
それが1,2、又は1,3配置で原子を置換し、共にアルキレンジオキシ（すなわち、 $O_2$ ） $_yO$ 、  
チオアルキレンジオキシ（すなわち、 $S_2$ ） $_yO$ 、又はアルキレンジチオキシ（すなわち、 $S_2$ ） $_yS$   
を形成し、ここで、 $y$ は、1、又は2である；又は2個の $Q^1$ 官能基で、それが同一原子を  
置換し、共にアルキレンを形成する；ここで、

$R^{50}$ は、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルコキシ、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシ  
クリル、アリール、又は $NR^{70}R^{71}$ であり、ここで $R^{70}$ 、及び $R^{71}$ は、各々独立に水素原子、  
アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、又はヘテロシク  
リルであるか、或いは $R^{70}$ 、及び $R^{71}$ は共にアルキレン、アザアルキレン、オキサアルキレ  
ン、又はチアアルキレンを形成し；

$R^{51}$ 、 $R^{52}$ 、及び $R^{53}$ は、各々独立に水素原子、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロ  
アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキルであり；

$R^{60}$ は、水素原子、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキ  
ル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキルであり；かつ

$R^{63}$ は、アルコキシ、アラルコキシ、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリ  
ール、又は $NR^{70}R^{71}$ である。 )。

#### 【 0 0 7 0 】

特定の実施態様においては、 $Q^1$ は、オキソ、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキ  
ル、アミノアルキル、ジアミノアルキル、1~2個の二重結合を含むアルケニル、1~2個の  
三重結合を含むアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル  
、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アラルケニル、ア  
ラルキニル、又はヘテロアリールアルキルである。

#### 【 0 0 7 1 】

特定の実施態様においては、 $Q^1$ はオキソ、又はアルキルである。特定の実施態様におい  
ては、 $Q^1$ はオキソである。特定の実施態様においては、 $Q^1$ はアルキルである。特定の実施  
態様においては、 $Q^1$ は低級アルキルである。実施態様においては、 $Q^1$ はメチルである。

特定の実施態様においては、 $R'$ はH、又はアルキルである。他の実施態様においては、 $R'$   
はHである。

特定の実施態様においては、 $t$ は0、1、又は2である。特定の実施態様においては、 $t$ は0  
、又は1である。特定の実施態様においては、 $t$ は1である。特定の実施態様においては、 $v$   
は0、1、又は2である。特定の実施態様においては、 $v$ は0、又は1である。特定の実施態様  
においては、 $v$ は1である。

#### 【 0 0 7 2 】

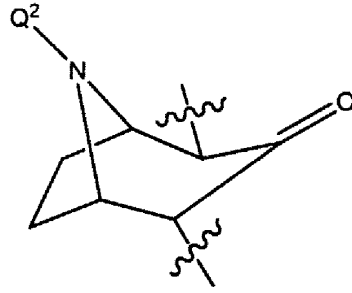
特定の実施態様においては、 $R$ は $(CH_2)_mC(O)(CH_2)_sNH(CH_2)_r$ 、 $(CH_2)_p$ 、又は $(CH_2)_sY(CH_2)_r$   
であり、ここで、 $Y$ はシクロアルキル、又はヘテロシクリル基であり、任意に、アルキ  
ル、 $NR'$ 、 $O$ 、又は $S$ から選択された1個以上の置換基で置換され； $p$ は1~10であり；かつ $m$   
、 $s$ 、及び $r$ は、各々独立に0~6である。

一実施態様においては、 $R$ は $C(O)NH$ 、 $CH_2CH_2$ 、又は $(CH_2)Y(CH_2)$ である。一実施態様にお  
いては、 $R$ は $C(O)NH_2$ である。一実施態様においては、 $R$ は $CH_2CH_2$ である。一実施態様にお  
いては、 $R$ は $(CH_2)Y(CH_2)$ である。

#### 【 0 0 7 3 】

一実施態様においては、 $Y$ はヘテロシクリルであり、任意に、アルキル、及びオキソか  
ら選択された1個以上の置換基で置換されている。一実施態様においては、 $Y$ は架橋ヘテロ  
シクリルであり、任意に、アルキル、及びオキソから選択された1個以上の置換基で置換  
されている。一実施態様においては、 $Y$ は、メチル、及びオキソで置換されたピシクロヘ  
テロシクリルである。一実施態様においては、 $Y$ は、該ヘテロ原子がNであるピシクロヘテ  
ロシクリルである。他の実施態様においては、 $Y$ は、下記である：

## 【化4】



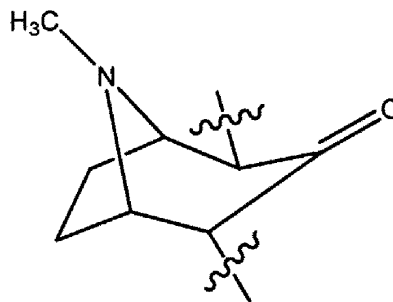
10

(式中、Q<sup>2</sup>はアルキルである)。

## 【0074】

特定の実施態様においては、Yは、下記である：

## 【化5】



20

## 【0075】

特定の実施態様においては、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアラルキルで置換されている。

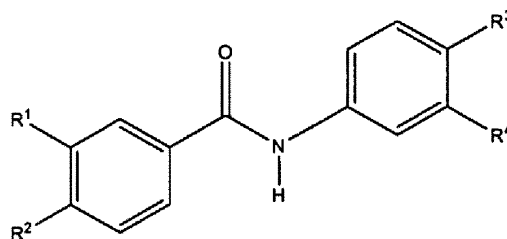
特定の実施態様においては、Rはアルキルで置換されている。他の実施態様においては、Rは低級アルキルで置換されている。特定の実施態様においては、Rはメチルで置換されている。

30

## 【0076】

他の実施態様においては、本明細書中に提供された該組成物、及び方法で用いる該化合物は、下記式を有する：

## 【化6】

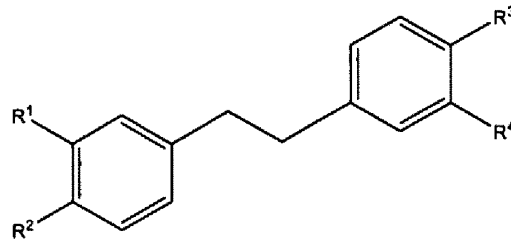


40

## 【0077】

他の実施態様においては、本明細書中に提供された該組成物、及び方法で用いる該化合物は、下記式を有する：

## 【化7】



## 【0078】

特定の実施態様においては、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は、各々独立に下記から選択される：

i) OH、ホルミルアミド、アルキルアミド、アルキルアリアルアミド、アラルキルアミド、アリアルアミド、N-アルキル-N-アルキルスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルアリアルスルホンアミド、アリアルスルホンアミド、又はアラルキルスルホンアミドであるが、但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の少なくとも1つはOH以外である；

ii)  $R^1$ 、及び $R^2$ 、及び/又は $R^3$ 、及び $R^4$ が、共に $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{NHS}(\text{O}_2)\text{NH}$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 、又は $\text{CH}_2\text{S}(\text{O}_2)\text{NH}$ であり、置換される炭素原子と共に五員複素環を形成し、かつ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の他のものは、各々独立にi)のとおり選択される；或いは、

iii)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の少なくとも1つが、 $\text{NHCR}^a=\text{CR}^b$ 、又は $\text{NHS}(\text{O}_2)\text{CR}^c\text{R}^d$ であり、該フェニル環の2個の隣接した炭素原子と共に置換、又は非置換複素環、又は置換、又は非置換芳香族複素環を形成し、かつ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の他のものは、各々独立にi)、又はii)のとおり選択される、ここで、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、及び $R^d$ は、各々独立に水素原子、又はアルキルである。

## 【0079】

一実施態様においては、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ が、各々独立にOH、ホルミルアミド、アルキルアミド、アルキルアリアルアミド、アラルキルアミド、アリアルアミド、アルキルスルホンアミド、N-アルキル-N-アルキルスルホンアミド、アルキルアリアルスルホンアミド、アリアルスルホンアミド、又はアラルキルスルホンアミドであるが、但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の少なくとも1つはOH以外である。

## 【0080】

他の実施態様においては、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ が、各々独立にOH、ホルミルアミド、又はアルキルスルホンアミドであるが、但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の少なくとも1つはOH以外である。

他の実施態様においては、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ が、各々独立にOH、ホルミルアミド、又はメチルスルホンアミドであるが、但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の少なくとも1つはOH以外である。

## 【0081】

他の実施態様においては、 $R^1$ 、及び $R^2$ 、及び/又は $R^3$ 、及び $R^4$ が共に $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ であり、かつ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の他のものが、各々独立にOH、ホルミルアミド、アルキルスルホンアミドである。別の実施態様においては、 $R^1$ 、及び $R^2$ が共に $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ であり、かつ $R^3$ 、及び $R^4$ が、各々独立にOH、ホルミルアミド、又はメチルスルホンアミドである。

他の実施態様においては、 $R^3$ 、及び $R^4$ が共に $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ であり、 $R^1$ 、及び $R^2$ は、各々独立にOH、ホルミルアミド、又はメチルスルホンアミドである。

## 【0082】

他の実施態様においては、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、又は $R^4$ の少なくとも1つは $\text{NHCR}^a=\text{CR}^b$ 、又は $\text{NHS}(\text{O}_2)\text{CR}^c\text{R}^d$ であり、該フェニル環の2個の隣接した炭素原子と共に置換、又は非置換複素環、又は置換、又は非置換芳香族複素環を形成し、かつ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の他のものは、各々独立にi)、又はii)のとおり選択され；ここで、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、及び $R^d$ は、各々独立に水素原子、又はアルキルあり、かつ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の他のものは、各々独立にOH、

10

20

30

40

50

ホルミルアミド、アルキルアミド、アルキルアリアルアミド、アラルキルアミド、アリアルアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルアリアルスルホンアミド、アリアルスルホンアミド、及びアラルキルスルホンアミドから選択される。

【0083】

他の実施態様においては、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の少なくとも1つがNHCH=CHであり、該フェニル環の2個の隣接した炭素原子と共にインドール環を形成し、かつ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の他のものは、各々独立にOH、ホルミルアミド、アルキルアミド、アルキルアリアルアミド、アラルキルアミド、アリアルアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルアリアルスルホンアミド、アリアルスルホンアミド、及びアラルキルスルホンアミドから選択される。

10

【0084】

他の実施態様においては、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の少なくとも1つがNHCH=CHであり、該フェニル環の2個の隣接した炭素原子と共にインドール環を形成し、かつ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の他のものは、各々独立にOH、ホルミルアミド、及びメチルスルホンアミドから選択される。

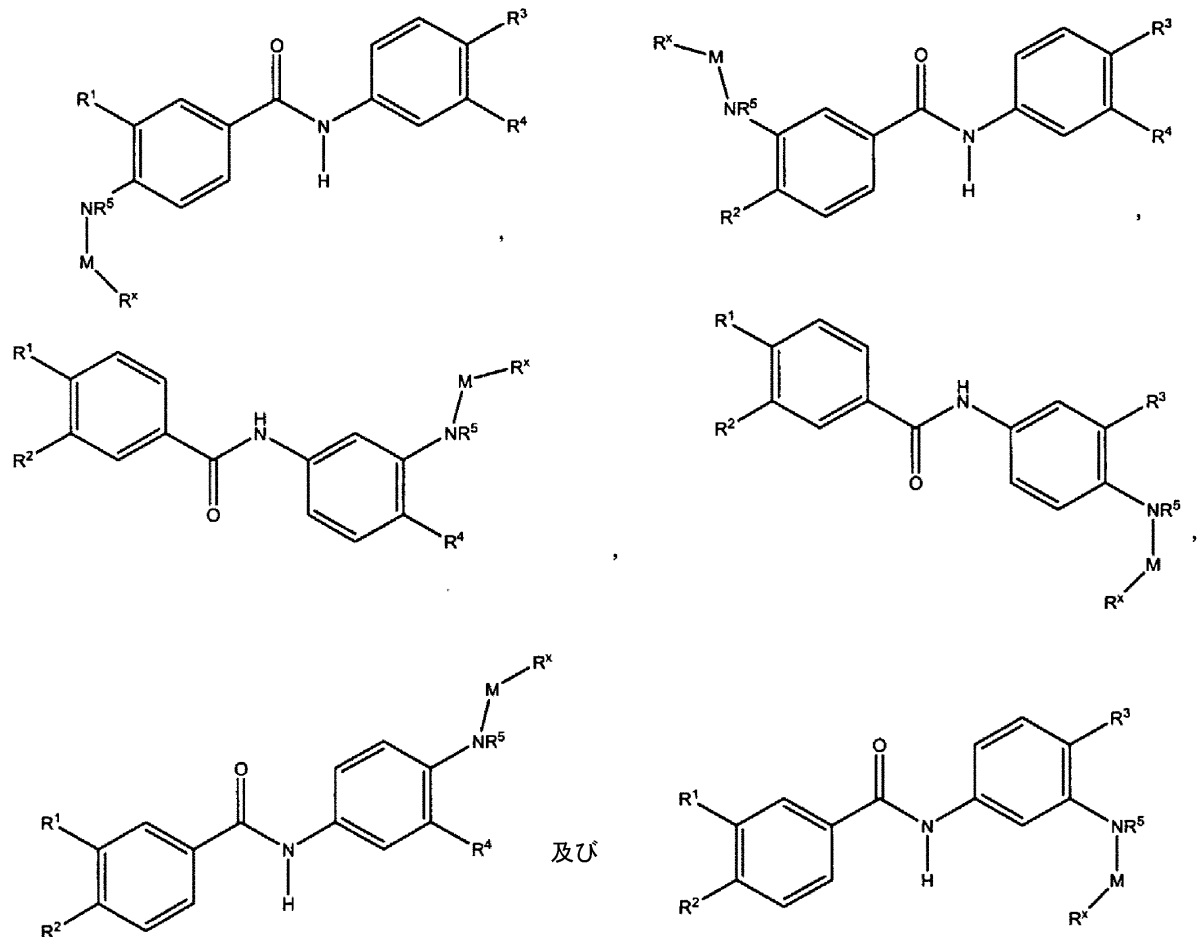
他の実施態様においては、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、又は $R^4$ の少なくとも1つがNHS(O<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>であり、該フェニル環の2個の隣接した炭素原子と共にベンゾイソチアゾール-1,1-ジオキシドを形成し、かつ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の他のものは、各々独立にOH、ホルミルアミド、及びメチルスルホンアミドから選択される。

【0085】

20

特定の実施態様においては、該化合物は下記から選択された式を有する：

【化8】



30

40

(式中、

i)  $M$ がC(0)であるとき、 $R^x$ は水素原子、又はアルキルであり、

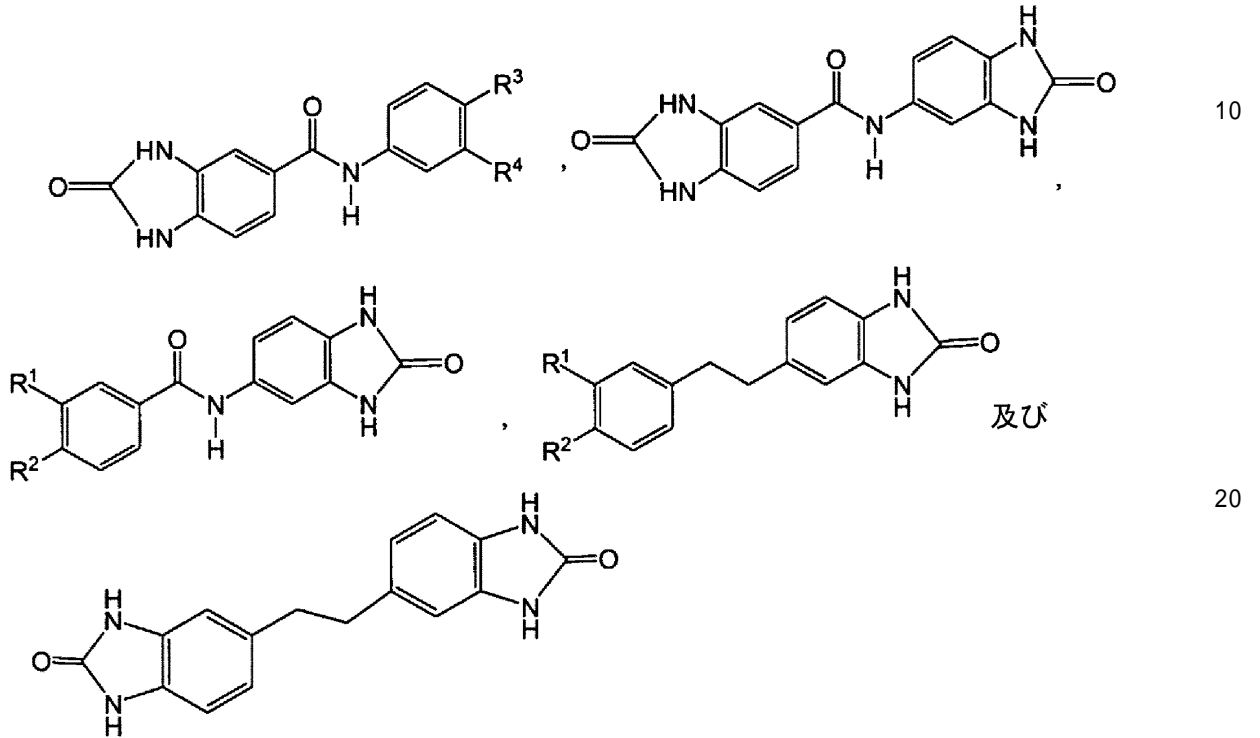
50

ii) MがS(O)<sub>2</sub>であるとき、R<sup>x</sup>はアルキルである。) 。一実施態様においては、MがC(O)であり、かつR<sup>5</sup>がイソプロピルである。一実施態様においては、MがS(O)<sub>2</sub>であり、かつR<sup>x</sup>がメチルである。

【0086】

特定の実施態様においては、該化合物は下記から選択された式を有する：

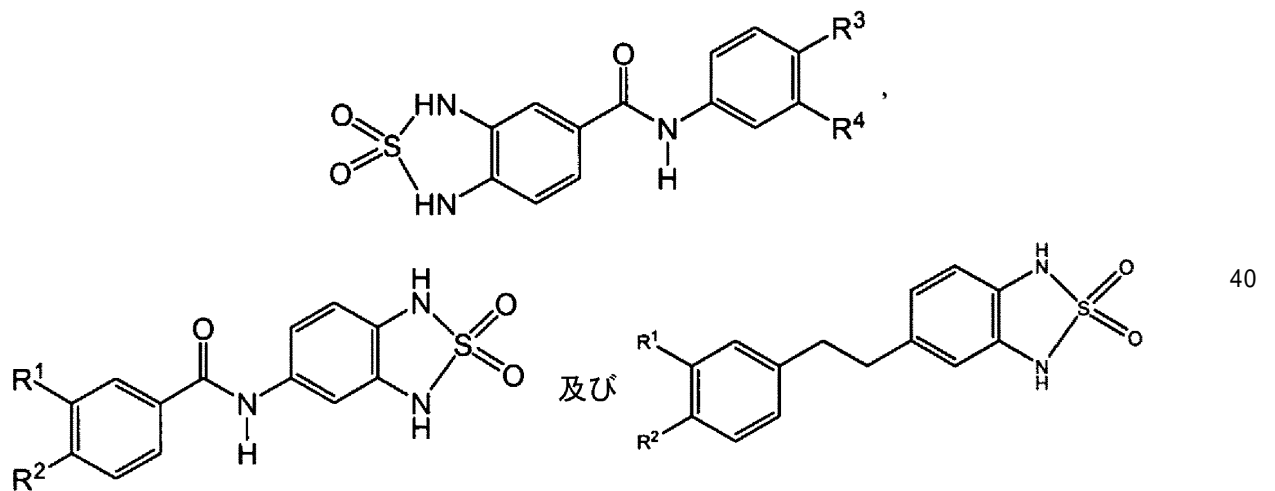
【化9】



【0087】

特定の実施態様においては、該化合物は下記から選択された式を有する：

【化10】

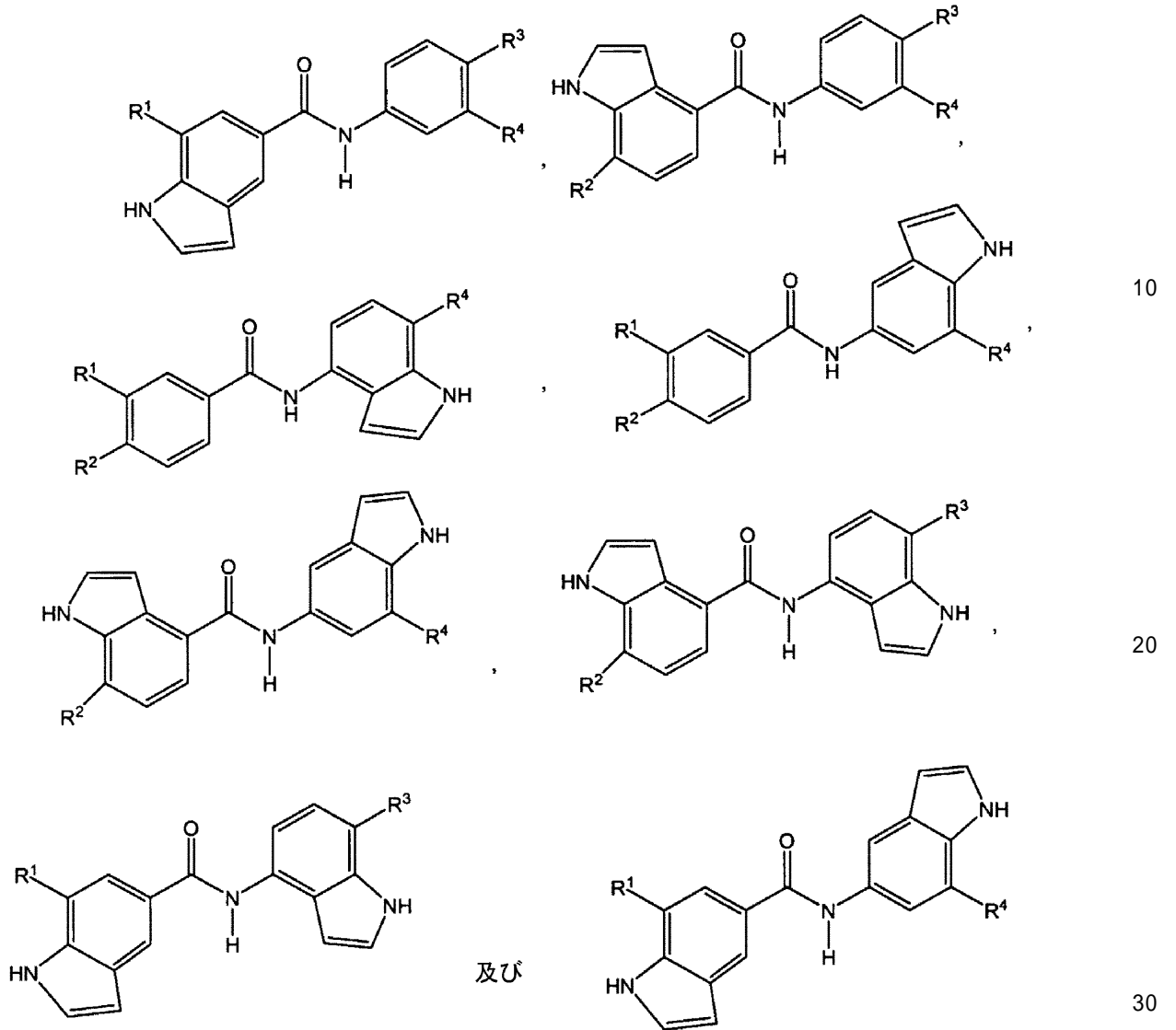


【0088】

他の実施態様においては、該化合物は下記式から選択される：

50

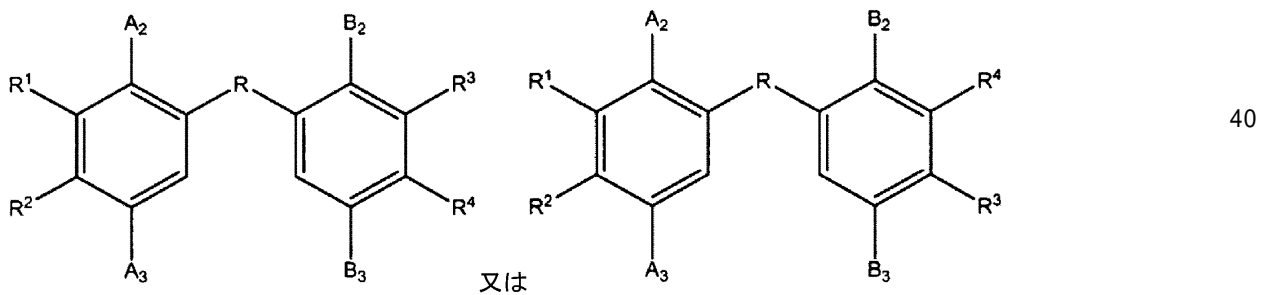
## 【化11】



## 【0089】

特定の実施態様においては、該化合物は下記式を有する：

## 【化12】



(式中、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、B<sub>2</sub>、及びB<sub>3</sub>は、各々独立にハロゲン、シアニド、シアネート、チオシアネート、セレンシアネート、トリフルオロメチル、アジド、ニトロ、及びトリフルオロメチルから選択され；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>は下記のとおり選択される：

i) R<sup>1</sup>、及びR<sup>2</sup>はOHであり、かつR<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>は、各々独立に本明細書中に別記のとおり選

択される；或いは、

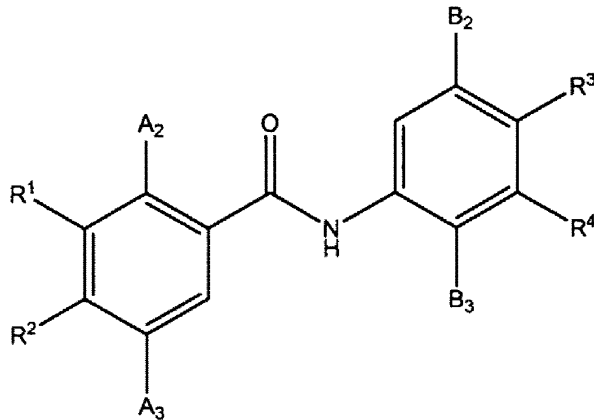
ii)  $R^3$ 、及び $R^4$ はOHであり、かつ $R^1$ 、及び $R^2$ は、各々独立に本明細書中に別記のとおり選択され；

他の変数は、本明細書中に記載のとおりである。 )。

【0090】

特定の実施態様においては、該化合物は下記式を有する：

【化13】



10

20

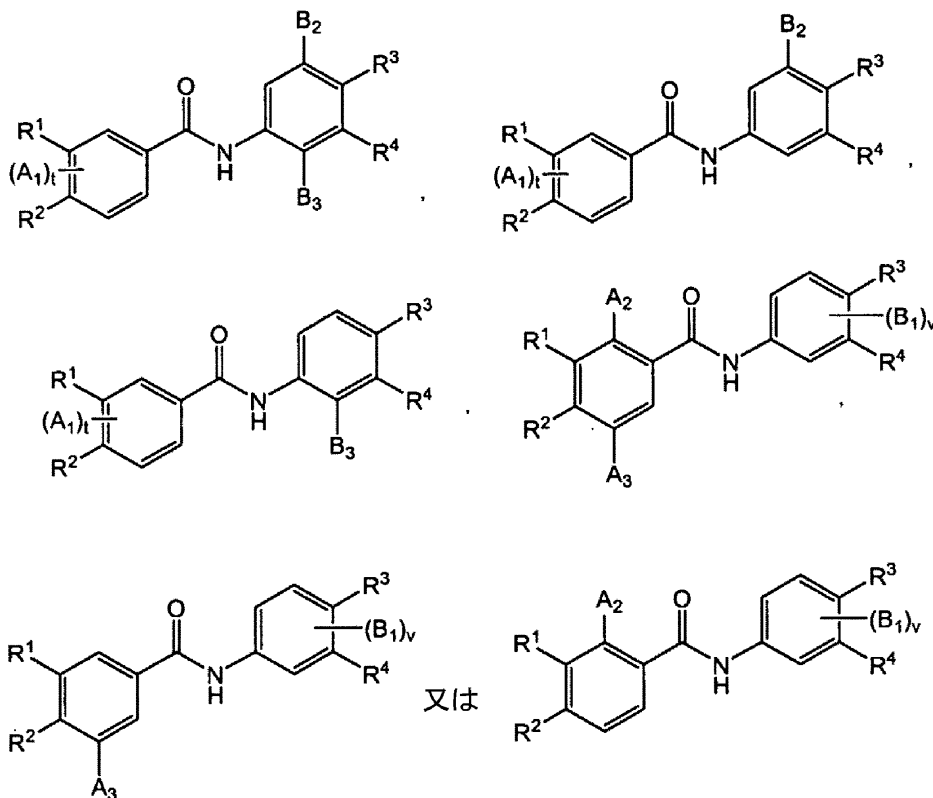
(式中、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $B_2$ 、及び $B_3$ は、各々独立にハロゲン、擬ハロ、ニトロ、 $+NH_3$ 、 $SO_3H$ 、カルボキシ、及びハロアルキルから選択され；

他の変数は、本明細書中に別記のとおりである。 )。

【0091】

特定の実施態様においては、該化合物は下記式を有する：

【化14】



30

40

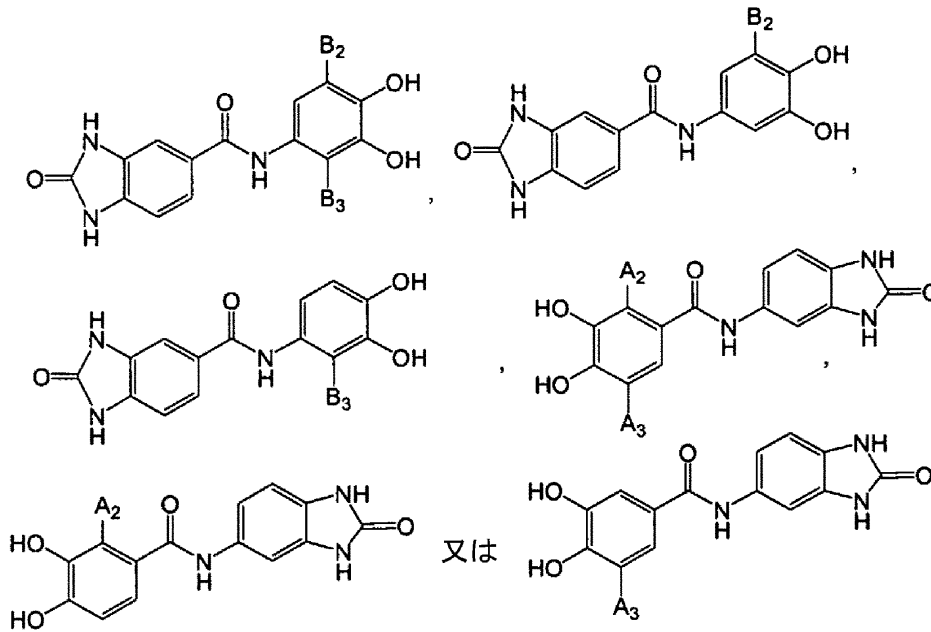
(式中、変数は、本明細書中に別記のとおりである。 )。

50

## 【0092】

特定の実施態様においては、該化合物は下記式を有する：

## 【化15】



(式中、変数は、本明細書中に別記のとおりである。)

## 【0093】

一実施態様においては、該化合物は、2-オキソ-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシド；N-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド；及び3,4-ジヒドロキシ-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ベンズアミドから選択される。

## 【0094】

一実施態様においては、該化合物は、下記群から選択される：

3,4,3',4'-テトラヒドロキシベンゾイン；3,4,3',4'-テトラヒドロキシデスオキシベンゾイン；3,4,3',4'-テトラヒドロキシジフェニルメタン；1,2-ビス(3,4-ジヒドロキシフェニル)エタン；1,3-ビス(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロパン；3,4,3',4'-テトラヒドロキシカルコン；3,5-ビス(3,4-ジヒドロキシフェニル)-1-メチル-2-ピラゾリン；4,6-ビス(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3シアノ-2メチルピリジン；1,4-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)ピペラジン；N,N'-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)-N,N'-ジメチルエチレンジアミン；2,5-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)-2,5-ジアザ[2.2.1]ピシクロヘプタン；N,N'-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)-trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン；N,N'-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)-trans-1,4-ジアミノシクロヘキサン；N,N'-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)-cis-1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン；N-ジヒドロキシベンジル)プロリン 3,4-ジヒドロキシベンジルアミド；2-(3,4-ジヒドロキシベンジル)イソキノリン-3カルボン酸 3,4-ジヒドロキシフェネチルアミド；2,6-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)シクロヘキサノン；3,5-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)-1メチル-4ピペリジノン；2,4-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)-3-トロピノン；トリス(3,4-ジヒドロキシベンジル)メタン；(3,4-ジヒドロキシベンズアミド)-3,4-ジヒドロキシケイ皮酸 3,4-ジヒドロキシベンジルアミド；4-(3,4-ジヒドロキシベンジルアミノメチレン)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)オキサゾリン-5-オン；1,4-ビス(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)ピペラジン；N,N'-ビス(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)-N,N'-ジメチルエチレンジアミン；2,5-ビス(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)-2,5-ジアザ[2.2.1]ピシクロヘプタン；N,N'-ビス(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)-trans-1,2-ジアミノシクロヘキサン；N,N'-ビス(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)-cis-1,

30

40

50

3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン; 3,6ビス(3,4ジヒドロキシベンジル)-2,5ジケトピペラジン; 3,6-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジリデン)-1,4-ジメチル-2,5-ジケトピペラジン; Nジヒドロキシフェニルアセチル)プロリン-3,4-ジヒドロキシアニリド; 2,3-ビス(3,4-ジヒドロキシフェニル)ブタン; 1,3ビス(3,4ジヒドロキシベンジル)ベンゼン; 1,4-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)ベンゼン; 2,6-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)ピリジン; 2,5-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)チオフェン; 2,3ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)チオフェン; 1,2ビス(3,4ジヒドロキシフェニル)シクロヘキサン; 1,4-ビス(3,4-ジヒドロキシフェニル)シクロヘキサン; 3,7ビス(3,4ジヒドロキシフェニル)ビスクロ[3.3.0]オクタン; 2,3-ビス(3,4-ジヒドロキシフェニル)-1,7,7トリメチル-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン; 1,2ビス(3,4-ジヒドロキシフェノキシ)エタン; 1,3ビス(3,4-ジヒドロキシフェノキシ)プロパン; trans-1,2-ビス(3,4-ジヒドロキシフェノキシ)シクロペンタン; N-(3,4-ジヒドロキシベンジル)-3-(3,4-ジヒドロキシフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピルアミン; 3,4ジヒドロキシフェノキシ酢酸 3,4-ジヒドロキシアニリド; 3,4ジヒドロキシフェノキシ酢酸 3,4ジヒドロキシフェニルアミド; 3,4-ジヒドロキシフェノキシ酢酸 3,4-ジヒドロキシフェネチルアミド; 3,4-ジヒドロキシ安息香酸 pジヒドロキシフェノキシ)アニリド; 3,4ジヒドロキシ安息香酸 o-(3,4-ジヒドロキシフェノキシ)アニリド; 2,6ビス(3,4ジヒドロキシフェノキシ)ピリジン; 3,4ジヒドロキシ安息香酸3,4-ジヒドロキシアニリド; 3,4ジヒドロキシ安息香酸 3,4ジヒドロキシベンジルアミド; 3,4-ジヒドロキシ安息香酸 3,4ジヒドロキシフェネチルアミド; 3,4ジヒドロキシフェニル酢酸 3,4-ジヒドロキシアニリド; 3,4ジヒドロキシフェニル酢酸 3,4-ジヒドロキシベンジルアミド; 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 3,4-ジヒドロキシフェネチルアミド; 3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸 3,4-ジヒドロキシアニリド; 3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸 3,4ジヒドロキシベンジルアミド; 3ジヒドロキシフェニル)プロピオン酸3,4-ジヒドロキシフェネチルアミド; 3,4ジヒドロキシケイ皮酸 3,4ジヒドロキシアニリド; 3,4-ジヒドロキシケイ皮酸3,4ジヒドロキシベンジルアミド; 3,4-ジヒドロキシケイ皮酸3,4-ジヒドロキシフェネチルアミド; シュウ酸ビス(3,4-ジヒドロキシアニリド); シュウ酸ビス(3,4-ジヒドロキシベンジルアミド); シュウ酸ビス(3,4-ジヒドロキシフェネチルアミド); コハク酸ビス(3,4-ジヒドロキシアニリド); コハク酸ビス(3,4-ジヒドロキシベンジルアミド); コハク酸ビス(3,4-ジヒドロキシフェネチルアミド); マレイン酸 ビス(3,4ジヒドロキシアニリド); マレイン酸ビス(3,4-ジヒドロキシベンジルアミド); フマル酸ビス(3,4ジヒドロキシアニリド); フマル酸 ビス(3,4-ジヒドロキシベンジルアミド); ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)アミン; N-(3,4-ジヒドロキシベンジル)-3,4-ジヒドロキシフェネチルアミン; トリス(3,4-ジヒドロキシベンジル)アミン; 1,3ビス(3,4ジヒドロキシフェニル)尿素; 1-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-(3,4-ジヒドロキシベンジル)尿素; 1ジヒドロキシフェニル)-3-(3,4-ジヒドロキシフェネチル)尿素; 3-デオキシ-3-(3,4-ジヒドロキシベンジル)アミノエピカテキン; 3-デオキシ-3ジヒドロキシフェネチル)アミノエピカテキン; 2,3,6,7-テトラヒドロキシ-9,10-エポキシ-9,10-ジヒドロアクリジン; 10-アミノアントラセン-1,2,7,8テトラオール; アクリジン-1,2,6,7-テトラオール; フェノキサジン-2,3,7,8,10ペンタオール; ジベンゾ[c, f][2,7]ナフチリジン-2,3,10,11-テトラオール; 及び6メチル-5,6,6a,7-テトラヒドロ-4H-ジベンゾ[de, g]キノリン-2,10,11-トリオールである:

ここで該化合物の少なくとも1個のフェノール性ヒドロキシ基は下記により置換されている:

【0095】

i)  $\text{NR}^5\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{NR}^7\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^8$ 、ここで $\text{R}^5$ 、及び $\text{R}^7$ は、各々独立に水素原子、置換、又は非置換アルキル、置換、又は非置換アリール、置換、又は非置換アラルキル、置換、又は非置換ヘテロアリール、置換、又は非置換ヘテロアラルキル、置換、又は非置換ヘテロシクリル、又は置換、又は非置換ヘテロシクリルアルキルであり; かつ $\text{R}^6$ 、及び $\text{R}^8$ は、各々独立に置換、又は非置換アルコキシ、置換、又は非置換アラルコキシ、置換、又は非置換アルキル、置換、又は非置換ヘテロアリール、置換、又は非置換ヘテロシクリル、置換又

10

20

30

40

50

は非置換アリアル、又は $NR^9R^{10}$ である、ここで $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、各々独立に水素原子、アルキル、アラルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロアラルキル、又はヘテロシクリルである；

ii)  $R^1$ 、及び $R^2$ 、及び/又は $R^3$ 、及び $R^4$ が共に、ベンゾイミダゾリノン、ベンゾチアジアゾリジン-S,S-ジオキシド、又はベンゾキサゾリノンを形成する；或いは

【 0 0 9 6 】

iii)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ の少なくとも1つが、隣接する炭素原子と共に、置換、又は非置換複素環、又は置換、又は非置換芳香族複素環を形成し；

該置換基は、存在するときは、1個以上の置換基から選択され、一実施態様においては、

1 ~ 3、又は4個の官能基が、各々独立に $Q^1$ から選択される、ここで $Q^1$ は、

ハロ、擬ハロ、ヒドロキシ、オキソ、チア、ニトリル、ニトロ、ホルミル、メルカプト、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルキル、ハロアルキル、ポリハロアルキル、

アミノアルキル、ジアミノアルキル、1 ~ 2個の二重結合を含有するアルケニル、1 ~ 2個の三重結合を含有するアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル、アラルケニル、アラルキニル、ヘテロアリアルアルキル、トリアルキルシリル、ジアルキルアリアルシリル、アルキルジアリアルシリル、トリアリアルシリル、アルキリデン、アリアルアルキリデン、

アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、ヘテロアリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アリアルオキシカルボニル、アリアルオキシカルボニルアルキル、アラルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル

アルキル、アリアルカルボニルアルキル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アリアルアミノカルボニル、ジアリアルアミノカルボニル、アリアルアルキルアミノカルボニル、アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアラルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、シクロアルコキシ、ペルフルオロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アラルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アラルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、アラルコキシカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシ、アルキルアミノカルボニルオキシ、ジアルキルアミノカルボニルオキシ、アルキルアリアルアミノカルボニルオキシ、ジアリアルアミノカルボニルオキシ、グアニジノ、イソチオウレイド、ウレイド、N-アルキルウレイド、N-アリアルウレイド、N'-アルキルウレイド、N',N'-ジアルキルウレイド、N'-アルキル-N'-アリアルウレイド、N',N'-ジアリアルウレイド、N'-アリアルウレイド、N,N'-ジアルキルウレイド、N-アルキル-N'-アリアルウレイド、N,N'-ジアリアルウレイド、N,N'-ジアルキル-N'-アリアルウレイド、N-アルキル-N',N'-ジリアルウレイド、N-アリアル-N',N'-ジアルキルウレイド、N,N'-ジリアル-N'-アルキルウレイド、N,N',N'-トリアルキルウレイド、N,N'-ジアルキル-N'-アリアルウレイド、N-アルキル-N',N'-ジリアルウレイド、N-アリアル-N',N'-ジアルキルウレイド、N,N'-ジリアル-N'-アルキルウレイド、N,N',N'-トリアリアルウレイド、アミジノ、アルキルアミジノ、アリアルアミジノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アリアルオキシイミノ、アラルコキシイミノ、アルキルアゾ、アリアルアゾ、アラルキルアゾ、アミノチオカルボニル、アルキルアミノチオカルボニル、アリアルアミノチオカルボニル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アリアルアミノアルキル

、ジアリアルアミノアルキル、アルキルアリアルアミノアルキル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、アルキルアリアルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アラルコキシカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノアルキル、アリアルオキシカルボニルアミノアルキル、アリアルオキシアリアルカルボニルアミノ、アリアルオキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノ、ヘテロアリアルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロアリアルチオ、アジド、 $N^+R^{51}R^{52}R^{53}$ 、 $P(R^{50})_2$ 、 $P(=O)(R^{50})_2$ 、 $OP(=O)(R^{50})_2$ 、 $NR^{60}C(=O)R^{63}$ 、ジアルキルホスホニル、アルキルアリアルホスホニル、ジアリアルホスホニル、ヒドロキシホスホニル、アルキルチオ、アリアルチオ、ペルフルオロアルキルチオ、ヒドロキシカルボ

ニル、

10

20

30

40

50

ニルアルキルチオ、チオシアノ、イソチオシアノ、アルキルスルフィニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、アリールスルフィニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシスルホニルオキシ、アミノスルホニルオキシ、アルキルアミノスルホニルオキシ、ジアルキルアミノスルホニルオキシ、アリールアミノスルホニルオキシ、ジアアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルアリールアミノスルホニルオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、ヒドロキシスルホニル、アルコキシスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアアリールアミノスルホニル、アルキルアリールアミノスルホニル；又は2個の $Q^1$ 官能基で、それが1,2、又は1,3配置で原子を置換し、共にアルキレンジオキシ(すなわち、 $O_2$ ) $_yO$ 、チオアルキレンオキシ(すなわち、 $S_2$ ) $_yO$ 、又はアルキレンジチオキシ(すなわち、 $S_2$ ) $_yS$ を形成し、ここで、 $y$ は、1、又は2である；又は2個の $Q^1$ 官能基で、それが同一原子を置換し、共にアルキレンを形成する；ここで、

10

$R^{50}$ は、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルコキシ、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又は $NR^{70}R^{71}$ であり、ここで $R^{70}$ 、及び $R^{71}$ は、各々独立に水素原子、アルキル、アラルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、又はヘテロシクリルであるか、或いは $R^{70}$ 、及び $R^{71}$ は共にアルキレン、アザアルキレン、オキサアルキレン、又はチアアルキレンを形成し；

$R^{51}$ 、 $R^{52}$ 、及び $R^{53}$ は、各々独立に水素原子、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキルであり；

20

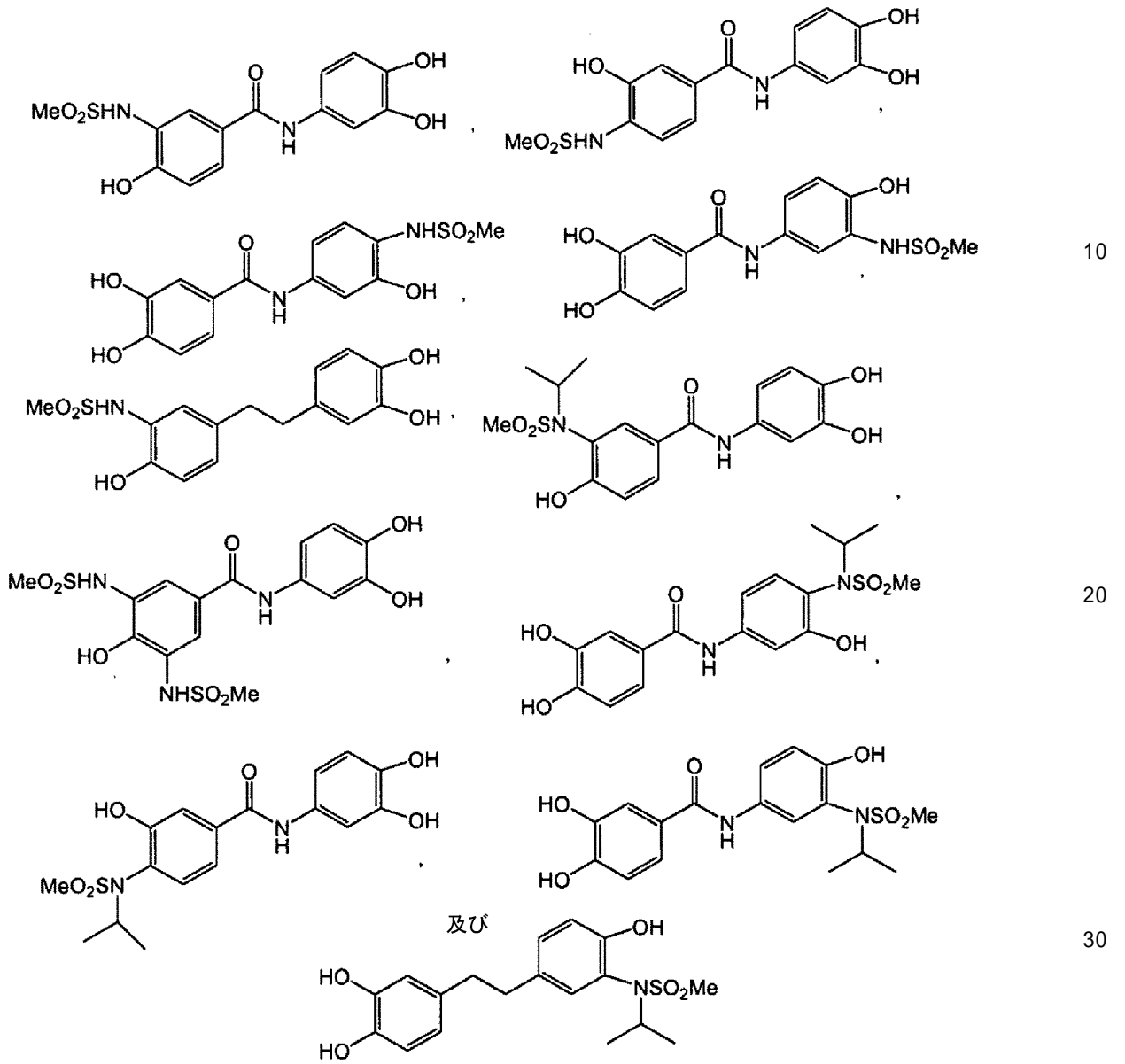
$R^{60}$ は、水素原子、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキルであり；かつ

$R^{63}$ は、アルコキシ、アラルコキシ、アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、又は $NR^{70}R^{71}$ である。

【0097】

特定の実施態様においては、該化合物は下記から選択される：

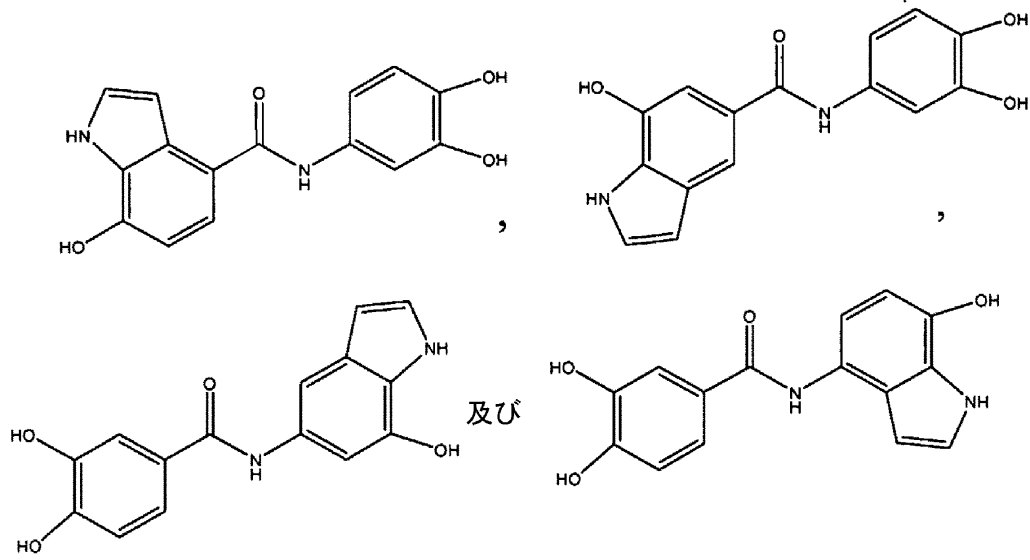
【化16】



【0098】

他の実施態様においては、該化合物は下記から選択される：

【化17】



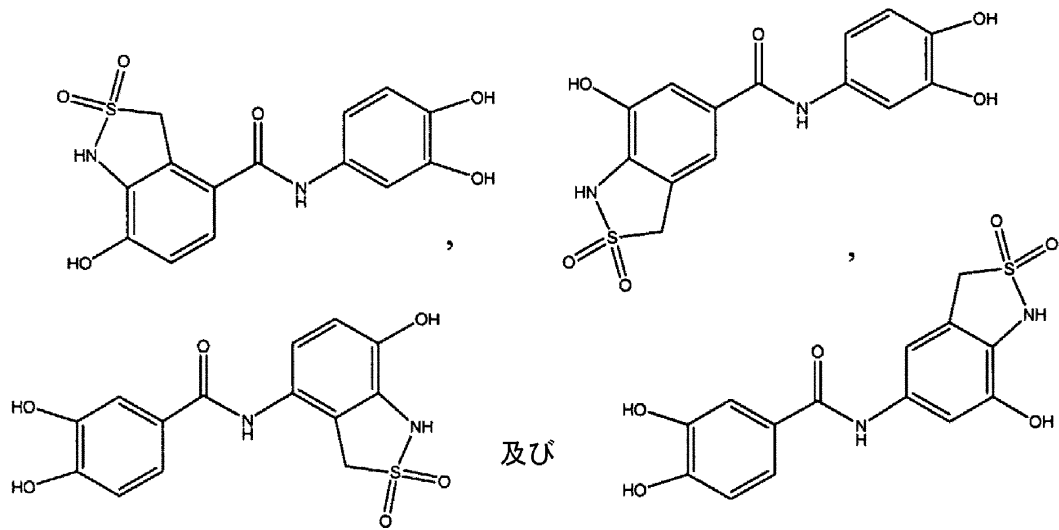
10

【0099】

他の実施態様においては、該化合物は下記から選択される：

20

【化18】

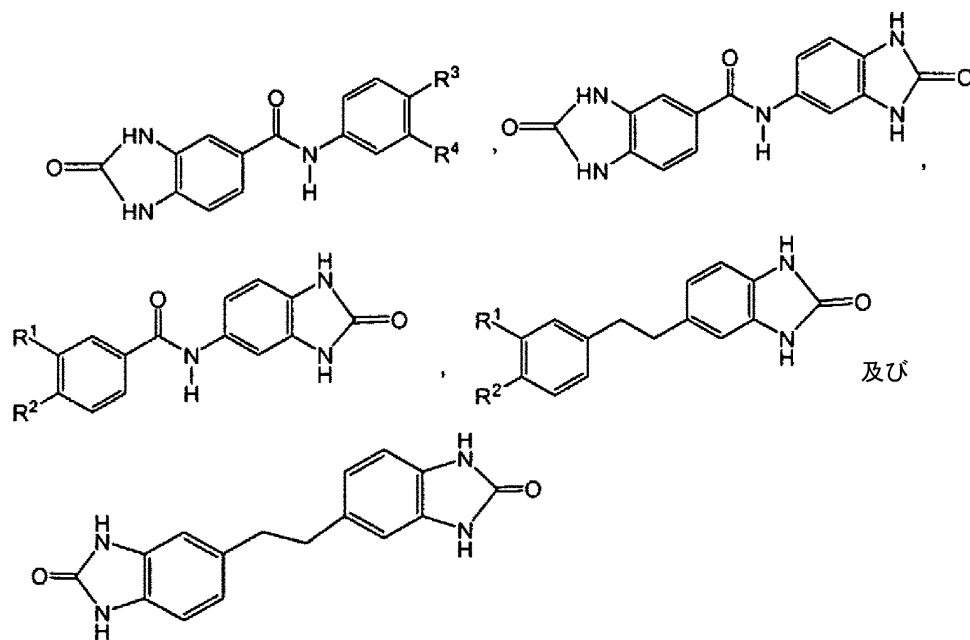


30

【0100】

特定の実施態様においては、該化合物は下記から選択される：

## 【化19】

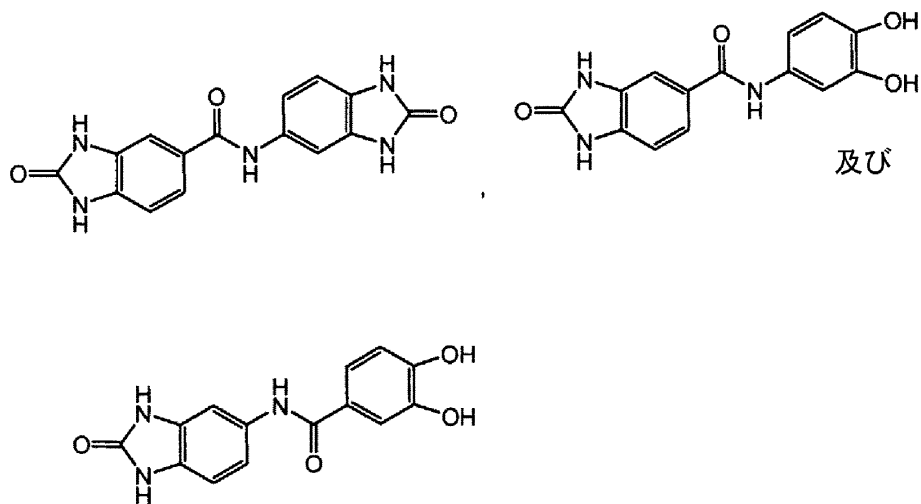


10

20

。特定の実施態様においては、該化合物は下記から選択される：

## 【化20】



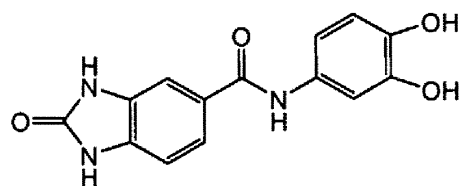
30

## 【0101】

特定の実施態様においては、該化合物は下記である：

40

## 【化21】

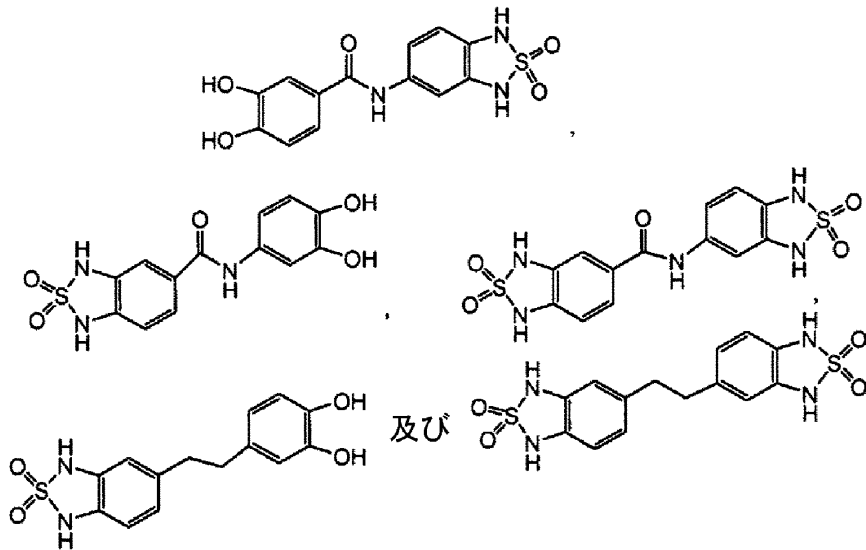


## 【0102】

50

他の実施態様においては、該化合物は下記から選択される：

【化22】

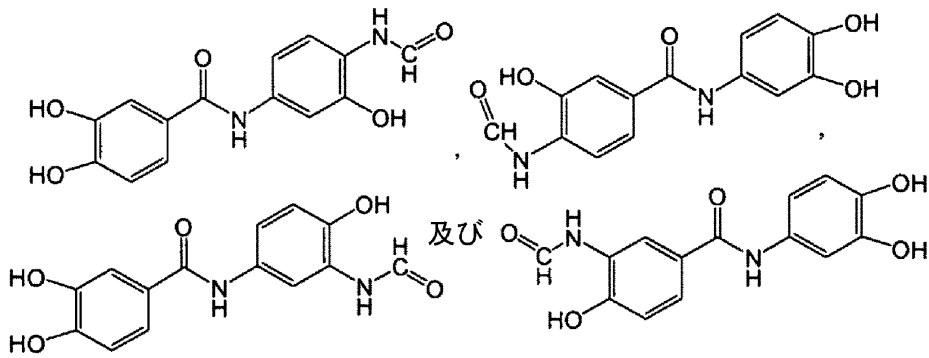


10

【0103】

他の実施態様においては、該化合物は下記から選択される：

【化23】

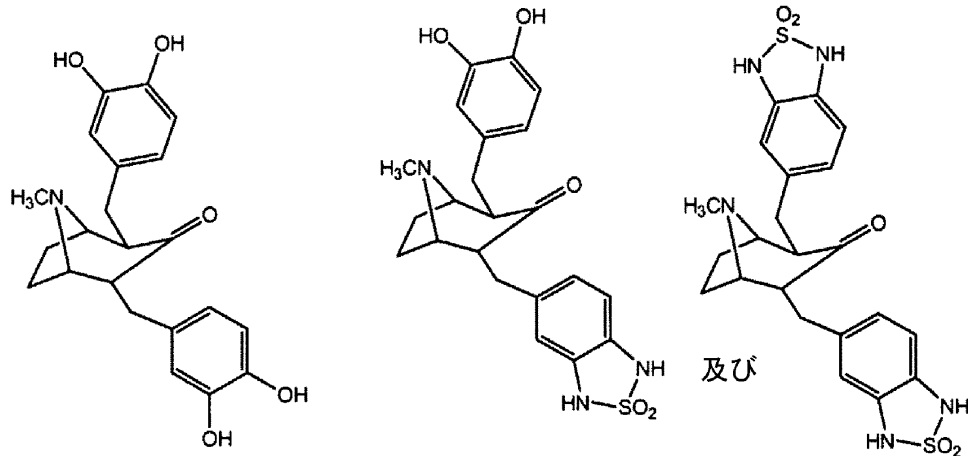


30

【0104】

特定の実施態様においては、該化合物は下記から選択される：

## 【化24】



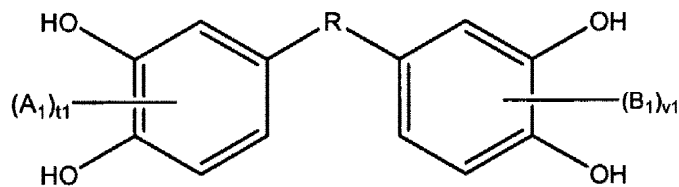
10

2,4-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)-8-メチル  
-8-アザ-ビシクロ[3,2,1]オクタン-3-オン

## 【0105】

特定の実施態様においては、本明細書中で提供された該化合物は、下記式を有する：

## 【化25】



20

(式中、 $A_1$ 、及び $B_1$ は、各々独立にハロゲン、擬ハロ、ニトロ、 $^+NH_3$ 、 $SO_3H$ 、カルボキシ、及びハロアルキルから選択され；かつ $t_1$ 、及び $v_1$ は、各々独立に1~3であり；かつ他の変数は、本明細書中に別記のとおりである。)

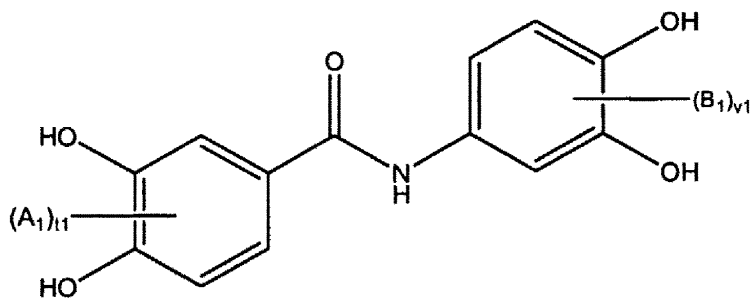
30

特定の実施態様においては、 $t_1$ 、及び $v_1$ は、各々独立に1、又は2である。特定の実施態様においては、 $t_1$ は1である。特定の実施態様においては、 $v_1$ は1である。

## 【0106】

特定の実施態様においては、該化合物は下記から選択される：

## 【化26】



40

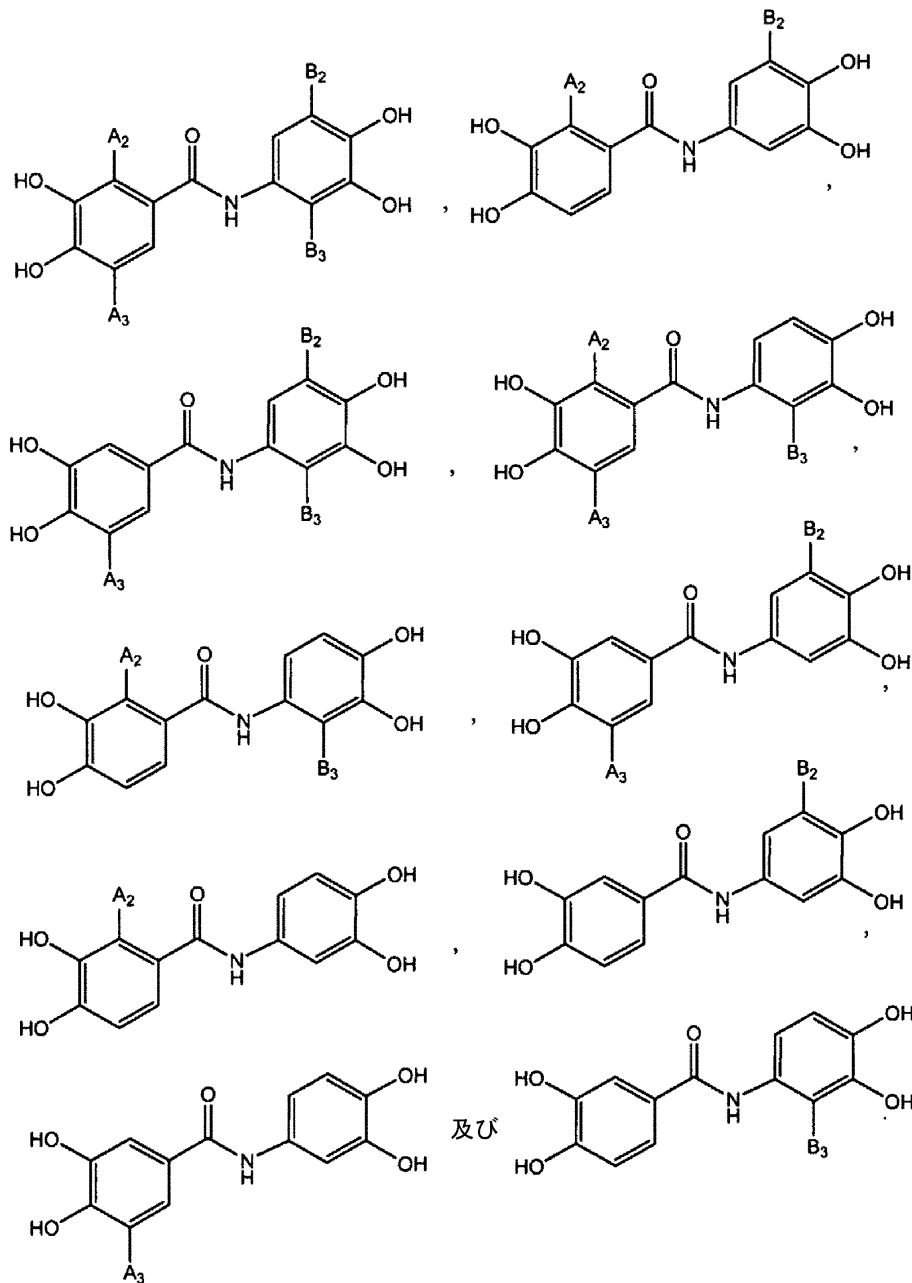
(式中、変数は本明細書中に別記のとおりである。)

## 【0107】

特定の実施態様においては、該化合物は下記から選択される：

50

【化 27】



(式中、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、B<sub>2</sub>、及びB<sub>3</sub>は、各々独立にCl、F、シアニド、シアネート、チオシアネート、セレンシアネート、トリフルオロメトキシ、アジド、ニトロ、及びトリフルオロメチルである。)

【0108】

(C. 該化合物の製造)

本明細書中に提供された該化合物を、当技術分野で公知の標準合成法により製造することができ、本明細書中に提供された一般的なスキームに示す。続く実施例には、典型的な実施態様が記載されており、請求対象の範囲を限定する目的ではない。本明細書は下記の実施例と共に、これらの実施例に続く請求項により示されている本請求対象の範囲と精神を有する、典型例でしかないことを意図している。本明細書中の請求の範囲内の他の実施態様は、本明細書中に記載のとおり明細書の検討から、当業者にとっては明らかであろう。

【0109】

これらの化合物を製造するのに用いられた出発材料、及び試薬は、Aldrich Chemical社

10

20

30

40

50

(Milwaukee, WI)、Bachem (Torrance, CA)、Sigma (St. Louis, MO)、又はLancaster Synthesis社 (Windham, NH)などの業務用仕入先から入手可能であるか、Fieser及び Fieserの著書「有機合成の試薬」1~17巻 (John Wiley and Sons, New York, NY, 1991) ; 「Roddの炭素化合物の化学」1~5巻、及び補巻 (Elsevier Science Publishers, 1989) ; 「有機反応」1~40巻 (John Wiley and Sons, New York, NY, 1991) ; March J.の著書「上級有機化学」第4版、(Wiley and Sons, New York, NY) ;及びLarockの著書「総合有機変換」(VCH Publishers, New York, 1989)などの参考文献に記載された手順に従い、当業者に公知の方法により製造される。

【0110】

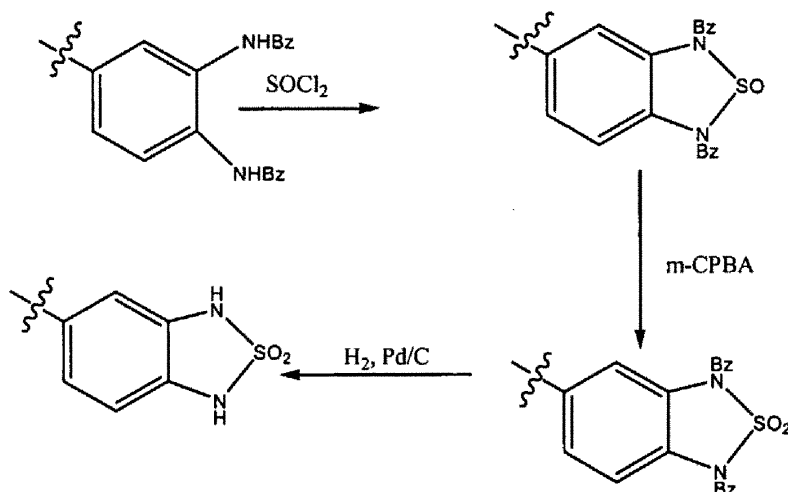
多くの場合、該ヒドロキシ基の保護基を導入し、最後に除去する。適切な保護基は、Greeneらの著書「有機合成における保護基」第2版 (John Wiley and Sons, New York, 1991)に記載されている。他の出発材料、又は初期の中間体を、当業者に公知の方法などにより、先に記載の詳細により製造できる。該出発材料、中間体、及び本明細書中に提供された化合物を、沈殿、ろ過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー、及びそのようなものなどの従来の技術を用いて、単離、及び精製できる。該化合物を、物理定数、及び分光法などの従来の方法を用いて、特徴付けることができる。

【0111】

典型的な化合物の製造のための一般的反応スキームを、本明細書中に提供する。

i) Achesonらの論文 (J. Med. Chem. (1981) 24, 1300-1304)には、下記のとおり、ベンクス(benx)チアジアゾリジン S,S-ジオキシドを製造する塩化チオニルの使用が記載されている：

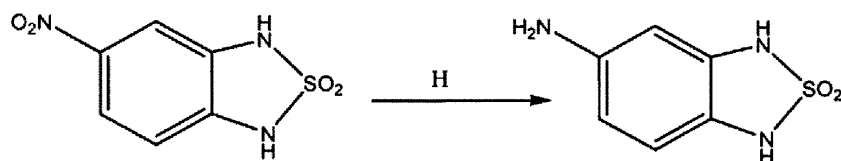
【化28】



【0112】

ii) ニトロベンゾチアジアゾリジン S,S-ジオキシドの製造は、下記のとおり、Burkeらの論文 (JCS Perkin Transactions (1984) 11, 1851-4)により記載されている：

【化29】



【0113】

本明細書中に提供されたさらなる化合物を、下記のとおり、文献に記載された反応によ

10

20

30

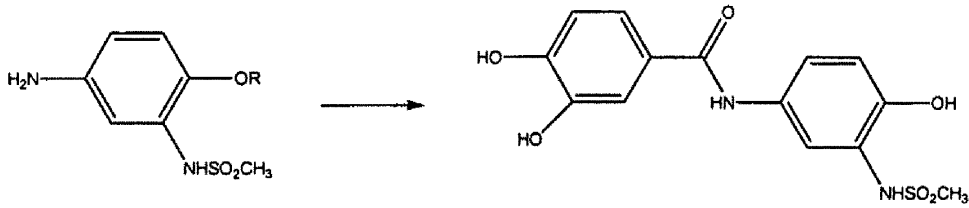
40

50

り製造できる：

iii) 下記：

【化30】

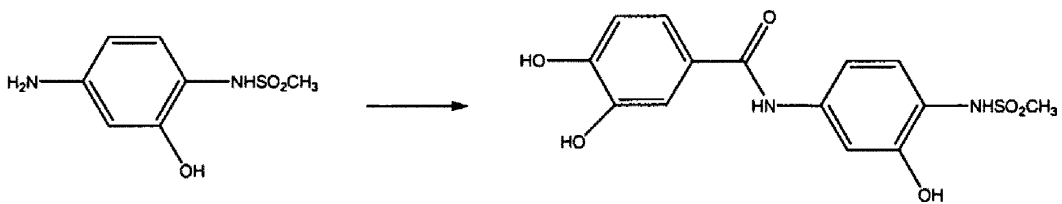


10

(Robertsらの論文(J.O.Chem. (1997) 62, 568-577)を参照されたい。)

iv) 下記：

【化31】



20

(Hughesらの論文(J. Med.Chem. (1957) 18, 1077-1088)を参照されたい。)

【0114】

(D. 医薬組成物、及び投与)

本明細書中に提供された該化合物を、無機酸、又は有機酸由来の医薬として許容し得る塩の形態で投与したり、又は1個以上の医薬として許容し得る賦形剤と組み合わせて用いたりして、用いることができる。"医薬として許容し得る塩"という句は、信頼できる医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、及びそのようなものなしに、組織と接触しての使用に適し、かつ妥当なベネフィット/リスク比にふさわしい塩のことをいう。医薬として許容し得る塩は、当技術分野においてよく知られている。該塩を、本明細書中に提供された化合物の最終単離、及び精製中そのまま、又は別途に、酸性、又は塩基性薬剤を、各々適切な塩基、又は酸と反応させることにより製造できる。有機酸、又は無機酸に由来する典型的な塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、二硫酸塩、グルコン酸塩、フマル酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミトレイン酸塩、ペクチネート、コハク酸塩、酒石酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、及び炭酸水素塩などがあるが、それらに限定されない。有機塩基、又は無機塩基に由来する典型的な塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、メグルミンなどのモノアルキルアンモニウム、ジアルキルアンモニウム、トリアルキルアンモニウム、及びテトラアルキルアンモニウムなどがあるが、それらに限定され

30

40

【0115】

特定の実施態様においては、該組成物は、少なくとも実質上純粋である、本明細書中に提供された化合物を含む。一般に、"純粋な"とは95%以上純粋なことを意味し、"実質上純粋な"とは、治療用量を考慮するのに使用可能なように作成されるような、化合物が、従来の精製過程により容易にも合理的にも除去できない不純物のみを有するように合成された化合物のことを意味する。

【0116】

医薬組成物の投与形態は、経口、直腸、静脈内、筋肉内、嚢内、腔内、腹腔内、口腔、皮下、胸骨内、経鼻、又は局所であり得る。また、該組成物を、カテーテル、冠動脈内ス

50

テント（細い金網からなる管状デバイス）、生分解性ポリマー、又は限定されないが、抗体、ピオチン アビジン複合体、及びそのようなものなどの生物学的担体を介して標的部位に送達できる。本明細書中に提供された化合物の局所投与の剤形には、粉剤、噴霧剤、軟膏、及び吸入剤などがある。該活性化合物を、無菌状態で、医薬として許容し得る担体、任意の必要な保存料、緩衝剤、又は噴射剤と混合する。また、眼科製剤、眼軟膏、粉剤、及び溶液を本明細書中に提供する。

#### 【0117】

活性成分の実際の用量、及び本明細書中に提供された該医薬組成物の投与形態は、特定の患者に対して効果的な治療応答を達成するために変えることができる。本明細書中に提供された該化合物の"治療上効果的な量"とは、任意の医療に適用される妥当なベネフィット/リスク比で、疾患を治療するのに十分な該化合物の量を意味する。しかしながら、当然のことながら、提供された該化合物、及び組成物の総日用量は、信頼できる医学的判断の範囲内で、主治医により決定される。本明細書中に提供された該化合物の総日用量は、約0.0001～約1000 mg/kg/日に及び得る。経口投与の目的に関しては、用量は約0.001～約5 mg/kg/日の範囲内であり得る。所望ならば、該効果的な日用量を、投与の目的上、複数回投与に分けることができる；その結果、単回投与組成物は、そのような量、又はその約数を含み、該日用量を補うことができる。任意の特定な患者に関する具体的な治療上効果的な服用レベルは、様々な要因に依存し得る。例として、治療される疾患、及び該疾患の程度；該患者の病歴、使用された具体的な化合物の活性；使用された具体的な組成物、該患者の年齢、体重、一般的な健康、性別、及び食習慣、投与の時間、投与の経路、治療の期間、使用された特定の化合物の排出速度、使用された特定の化合物と組合せて、又は偶然用いられた薬剤；及びそのようなものがある。

#### 【0118】

提供された該化合物を、1つ以上の非毒性の医薬として許容し得る希釈剤、担体、アジュバント、及びパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、及びそのようなものなどの、抗菌剤、及び抗真菌剤と共に製剤することができる。適切な流動性を、レシチンなどのコーティング剤の使用、分散液の場合においては所要の粒子の大きさの維持、及び界面活性剤の使用などにより維持できる。場合によっては、該薬剤の効果を持続させるために、皮下、又は筋肉内注射からの該薬剤の吸収速度を減少させることが所望される。これは、結晶性、又は非晶性の薬剤を、油などの難水溶性を有する媒体中に懸濁することにより達成できる。そのとき、該薬剤の吸収速度はその溶解速度に依存し、それは、言い換えると、結晶の大きさ、及び結晶形態に依存し得る。注入可能な医薬形態の持続的吸収を、モノステアリン酸アルミニウム、又はゼラチンなどの吸収遅延剤の使用により達成できる。

#### 【0119】

本明細書中に提供された該化合物を、固体、又は液体形態で経腸、又は非経口的に投与できる。非経口注入に適した組成物は、生理学上許容し得る無菌等張水溶液、又は非水溶液、分散剤、懸濁剤、又は乳剤、及び注入可能な無菌溶液、又は分散液を再構成するための無菌粉剤を含むことができる。適切な水溶性、及び非水溶性担体、希釈剤、溶媒、又は媒体の例には、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、及びそのようなもの）、植物油（オリーブ油など）、オレイン酸エチルなどの注入可能な有機エステル、及びその適切な混合物などがある。また、これらの組成物は、保存料、湿潤剤、乳化剤、及び分散化剤などのアジュバントを含むことができる。懸濁剤は、該活性化合物に加えて、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ペントナイト、寒天、トラガカント、又はこれらの物質の混合物などの懸濁化剤を含むことができる。

#### 【0120】

また、本明細書中に提供された該化合物を、皮下、又は静脈内のいずれかに、又は筋肉内に、又は胸骨内に、又は鼻腔内に注射、又は注入により、又は無菌注射剤、又は油性懸

10

20

30

40

50

濁液の形態で注入技術により投与できる。該化合物は、無菌注入可能な水溶性、又は油性懸濁剤の形態であり得る。これらの懸濁液は、先に記載されている湿潤剤、及び懸濁化剤の適切な調剤を用いて、公知の技術に従って製剤することができる。また、無菌注射剤製造は、1,3-ブタンジオールにおける溶液など、無毒性で非経口的に許容し得る希釈剤、又は溶媒における、注入可能な無菌溶液、又は懸濁剤であり得る。使用できる、許容し得る媒体、及び溶媒の中には、水、リンガー溶液、等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌固定油を、溶媒、又は懸濁化剤として慣習的に使用する。この目的に関して、合成モノ、又はジグリセリドなどの任意の無菌固定油を、慣習的に使用できる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の製造において使用される。用法を調節し、最適な治療効果を提供できる。例えば、いくつかに分けられた投与量を毎日投与できるし、或いは該投与量を、治療状況の緊急度により示されるとおり、比例的に減少させることができる。

10

## 【0121】

注入可能な持続性形態を、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に薬物のマイクロカプセル充填物を形成することにより作成できる。ポリマーに対する薬剤の割合、及び使用された特定のポリマーの性質次第で、薬剤放出速度を制御できる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)、及びポリ(無水物)などがある。また、持続性注射製剤を、体組織に適合するリポソーム、又はマイクロエマルジョン中に薬剤を封入することにより製造する。該注射製剤を、細菌保持性フィルターを介したる過により、又は使用直前に無菌水、又は他の無菌注射剤中に溶解、又は分散できる無菌固体組成物の形態に、滅菌剤を取り入れることにより、無菌化できる。

20

## 【0122】

経口投与用の固形剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤、及び顆粒剤などがある。そのような固形剤形においては、該活性化化合物を、クエン酸ナトリウム、又はリン酸二カルシウムなどの、少なくとも1つの不活性な医薬として許容し得る賦形剤、又は担体、及び/又は(a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤、又は増量剤；(b) カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤；(c) グリセロールなどの湿潤剤；(d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ、又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；(e) パラフィンなどの溶液緩染剤；(f) 第四アンモニウム化合物などの吸収促進剤；(g) アセチルアルコール、及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤；(h) カオリン、及びベントナイト粘土などの吸着剤、及び(i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びその混合物などの潤滑剤と混合できる。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合においては、該剤形は、緩衝剤も含む。また、同様の固形組成物を、高分子ポリエチレングリコール、及びそのようなものと同様に、ラクトース、又は乳糖などの賦形剤を用いて、軟ゼラチン、及び硬ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

30

## 【0123】

錠剤、ドラジェ(dragee)、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固形剤形を、腸溶性コーティング、及び医薬製剤分野において公知の他のコーティングなどのコーティング、及び殻と製造できる。それらは、任意に隠蔽剤を含むことができ、それらが腸管の特定の部分で活性成分だけ、又は選択的に、任意に遅延様式で放出するような組成物のものでもあり得る。用いることができる包埋組成物の例には、ポリマー物質、及びワックスなどがある。錠剤は、該化合物を、錠剤の製造に適した、無毒性で医薬として許容し得る賦形剤との混合物中に含む。これらの賦形剤は、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプン、又はアルギン酸などの造粒剤、及び崩壊剤；トウモロコシデンプン、ゼラチン、又はアカシアなどの結合剤、及びステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はテール(tale)などの潤滑剤などであり得る。該錠剤はコーティングされていなくてもよいし、或いはそれらを公知の技術によりコーティングし、胃腸管における崩壊、及び吸収を遅らせることができ

40

50

、それにより、長期間にわたる持続作用を提供する。例えば、モノステアリン酸グリセロール、又はジステアリン酸グリセロールなどの時間遅延材料を使用できる。また、経口用製剤を、該化合物が炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又はカオリンなどの不活性固体希釈剤と混合されている硬ゼラチンカプセル剤として、又は該活性成分が水、又はピーナッツ油、液体パラフィン、又はオリーブ油などの油性媒体と混合されている軟カプセル剤として呈することができる。

#### 【0124】

経口投与用の液体剤形には、医薬として許容し得る乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤などがある。該活性化合物に加えて、該液体剤形は、当技術分野で一般的に用いられる不活性希釈剤を含むことができ、例として、水、又は他の溶媒、可溶化剤、及びエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジル安息香酸塩、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステルなどの乳化剤、及びそれらの混合物がある。不活性希釈剤の他に、該経口組成物は、湿潤剤、乳化剤、及び懸濁化剤、甘味料、香料(flavoring)及び香料(perfuming agent)などのアジュバントを含むこともできる。

#### 【0125】

水性懸濁剤は、該化合物を水溶性懸濁剤の製造に適した賦形剤との混合物中に含む。そのような賦形剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカント、及びゴムアカシアなどの懸濁化剤であり；分散剤、又は湿潤剤は、レシチンなどの天然リン脂質、又はステアリン酸ポリオキシエチレンなどの、アルキレンオキシドの脂肪酸との縮合生成物、ヘプタデカエチレンオキシセタノールなどのエチレンオキシドの長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールなどの、ヘキシトールなどの脂肪酸由来の部分的エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物、モノオレイン酸ポリエチレンソルビタンなどの、脂肪酸、及びヘキシトール無水物由来の部分的エステルとのエチレンオキシドの縮合生成物であり得る。また、該水性懸濁剤は、エチル、又はn-プロピルp-ヒドロキシ安息香酸塩などの1つ以上の保存料、1つ以上の着香料、又はスクロース、又はサッカリンなどの1つ以上の甘味料を含むことができる。

#### 【0126】

油性懸濁剤を、該化合物をラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、ココナッツ油などの植物油中、又は液体パラフィンなどの鉱物油中に懸濁することにより製剤することができる。該油性懸濁剤は、ミツロウ、固形パラフィン、又はアセチルアルコールなどの増粘剤を含むことができる。下記に示したものなどの甘味料、及び着香料を加え、口当たりのよい経口製剤を提供できる。これらの組成物を、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加により保存できる。水の添加による水性懸濁剤の製造に適した分散性粉末剤、及び顆粒剤は、該活性成分を、分散剤、又は湿潤剤、懸濁化剤、及び1つ以上の保存料との混合物中に提供する。適切な分散剤、又は湿潤剤、及び懸濁化剤は、既に先に記載されたものにより例示される。また、甘味料、着香料、及び薬剤などのさらなる賦形剤が存在し得る。

#### 【0127】

また、本明細書中に提供された該化合物は、水中油型乳剤の形態であり得る。該油相は、オリーブ油、ラッカセイ油などの植物油、又は液体パラフィンなどの鉱物油、又はそれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、アカシアゴム、又はトラガカントなどの天然ゴム、大豆、レシチンなどの天然リン脂質、モノオレイン酸ソルビタンなどの、脂肪酸、及びヘキシトール無水物由来のエステル、又は部分的エステル、及びポリオキシエチレンモノオレイン酸ソルビタンなどの、エチレンオキシドとの該部分的エステルの縮合生成物であり得る。また、該乳剤は、甘味料、及び着香料を含む。シロップ剤、及びエリキシル剤

10

20

30

40

50

を、グリセロール、ソルビトール、スクロースなどの甘味料と製剤することができる。また、そのような製剤は、粘滑剤、保存料、及び着香料、及び着色料を含むことができる。

【0128】

一実施態様においては、該化合物を、投与の容易さ、及び投与量の均一性のために、投与量単位の形に製剤することができる。本明細書中で使われる投与量単位の形とは、治療されるべき個体の単位投与量として適した物理的に別々の単位のことをいい；各々は、治療上効果的な量の該化合物、及び少なくとも1つの医薬賦形剤を含む。製剤は、表示されている、或いはアルツハイマー病などのアミロイドーシス、又はパーキンソン病などの-シヌクレイン/NAC線維形成に関連した疾患の治療などの、対象とする治療方法を示す表示を伴う、容器内に投与量単位の形を含むことができる。好ましくは、直腸、又は腔内投与の組成物は、本明細書中に提供された該化合物を、常温では固体であるが体温では液体であり、従って直腸腔、又は腔内で融解し、該活性化化合物を放出する、ココアバター、ポリエチレングリコール、又は坐薬用ワックスなどの、適切な非刺激性賦形剤、又は担体と混合することにより製造することができる坐薬である。

10

【0129】

また、本明細書中に提供された該化合物を、リポソームの形態で投与することができる。リポソームを形成する方法は、当技術分野で知られている (Prescott編「細胞生物学の方法」14巻(1976, Academic Press, New York, N.Y.))。当技術分野で知られているとおり、リポソームは、一般にリン脂質、又は他の脂質物質に由来する。リポソームを、水性媒体に分散される単層、又は多重層の水和液晶により形成する。リポソームを形成できる任意の無毒性の生理学上許容し得る、かつ代謝可能な脂質を用いることができる。リポソーム形態中の本化合物は、本明細書中に提供された化合物に加えて、安定剤、保存剤、賦形剤、及びそのようなものを含むことができる。好ましい脂質は、天然、及び合成リン脂質、及びホスファチジルコリン(レシチン)である。

20

【0130】

また、本明細書中に提供された該化合物を、式1~3により表示される活性医薬成分を、体内でエステラーゼ、及びホスファターゼなどの加水分解酵素と接触した時点でインビボで放出する'プロドラッグ'の形態で投与することができる。本明細書中で使われる"医薬として許容されるプロドラッグ"とは、本明細書中に提供された該化合物のプロドラッグのことを意味し、それらは、信頼できる医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、及びそのようなものがなく、組織と接触しての使用に適し、妥当なベネフィット/リスク比にふさわしく、かつそれらの目的用途に有効である。徹底的な考察はT. Higuchi、及びV. Stellaの編書(Higuchi, T.、及びStella, V. 編「新規送達系としてのプロドラッグ」(A.C.S.シンポジウムシリーズ第14巻)；Edward B. Roche編「薬物設計における生物可逆性(Bioreversible)担体」(1987, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press))に提供されており、それは、引用により、本明細書中に取り込まれるものとする。

30

【0131】

また、本明細書中に提供された該化合物、又はその医薬として許容し得る誘導体を、治療される個体の身体の特定の組織、受容体、又は他の区域に標的されるべく製剤することができる。多くのそのような標的方法が、当業者によく知られている。該簡便組成物における使用のために、そのような標的方法の全てを本明細書中に意図する。標的方法の限定されない例として、米国特許第6,316,652号、第6,274,552号、第6,271,359号、第6,253,872号、第6,139,865号、第6,131,570号、第6,120,751号、第6,071,495号、第6,060,082号、第6,048,736号、第6,039,975号、第6,004,534号、第5,985,307号、第5,972,366号、第5,900,252号、第5,840,674号、第5,759,542号、及び第5,709,874などを参照されたい。

40

【0132】

一実施態様においては、腫瘍標的化リポソームなどの組織標的化リポソームを含む、リポソーム懸濁液は、医薬として許容し得る担体として適切であり得る。これらを、当業者に公知の方法に従って製造できる。例えば、リポソーム製剤を、米国特許第4,522,811号

50

に記載のとおり製造できる。簡潔に、多重層小胞(MLV)などのリポソームを、卵ホスファチジルコリン、及び脳ホスファチジルセリン(7:3モル比)をフラスコ内側に乾燥させ、形成することができる。二価カチオンが欠けているリン酸緩衝食塩水中本明細書中に提供された該化合物の溶液を加え、該フラスコを該脂質フィルムが分散するまで振盪する。結果として得られた小胞を洗浄し、未封入の化合物を除き、遠心分離によりペレット化し、その後PBS中に再懸濁する。

【0133】

(製品)

該化合物、又はその医薬として許容し得る誘導体を、包装材料；包装材料内の、アミロイドーシス、及びシヌクレイン疾患の1つ以上の症状の治療、予防、又は改善に有効である、本明細書中に提供された化合物、又はその医薬として許容し得る誘導体；及び該化合物、又はその医薬として許容し得る誘導体がアミロイドーシス、及びシヌクレイン疾患の1つ以上の症状の治療、予防、又は改善に用いられることを示す表示を含む製品として包装できる。

10

【0134】

本明細書中に提供された該製品は、包装材料を含む。医薬製品を包装するために用いる包装材料は、当業者によく知られている。米国特許第5,323,907号、第5,052,558号、及び第5,033,252号などを参照されたい。医薬包装材料の例には、プリスターパック、瓶、管、吸入器、ポンプ、袋、バイアル、容器、注射器、及び選択された製剤、及び目的とする投与形態と治療に適した任意の包装材料などがあるが、それらに限定されない。様々なアミロイドーシス、及びシヌクレイン疾患の治療があるとおり、本明細書中に提供された化合物、及び組成物の幅広い製剤を意図する。

20

【0135】

(徐放性製剤)

また、該化合物を所望される標的(すなわち、脳、又は全身器官)に高血中濃度( $10^{-9}$  ~  $10^{-4}$  Mの間)で送達するための徐放性製剤を提供する。アルツハイマー病、又はパーキンソン病の治療に関する特定の実施態様においては、該化合物の血中濃度を、最高 $10^{-7}$  Mまで維持する。該濃度が、患者内で全身的に循環しているか、或いは一実施態様においては、脳組織内にあり、他の実施態様においては、脳、又は他の組織のアミロイド、又はシヌクレイン線維沈着物に局在する。

30

該化合物濃度を、所望され、かつ当業者により容易に決定できるとおり、長期間維持することは当然である。一実施態様においては、該治療化合物の持続性濃度を血清中 $10^{-8}$  ~  $10^{-6}$  M間で48 ~ 96時間維持するように、徐放性製剤の投与を行う。

【0136】

そのような徐放性、及び/又は時限性製剤を、当業者によく知られている送達デバイスの徐放手段により作成できる。例えば、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；第4,008,719号；第4,710,384号；第5,674,533号；第5,059,595号；第5,591,767号；第5,120,548号；第5,073,543号；第5,639,476号；第5,354,556号；及び第5,733,566に記載されたものがあり、それらの開示は、各々、引用により本明細書中に取り込まれるものとする。これらの医薬組成物を用いて、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透圧系、多層コーティング、微小粒子、リポソーム、ミクロスフェア、又はそのようなものなどを用いながら、1つ以上の該活性化合物の緩速、又は徐放性放出を提供できる。本明細書中に提供された医薬組成物との使用のために、本明細書中に記載されたものなどの、当業者に公知の適切な徐放製剤を容易に選択できる。従って、限定はされないが、錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤、カプレット剤、粉剤、及びそのようなものなどの、徐放に適合された経口投与に適した単一単位剤形を、本明細書中に意図する。

40

【0137】

一実施態様においては、該徐放製剤は、活性化合物を含み、例として、微結晶セルロース、マルトデキストリン、エチルセルロース、及びステアリン酸マグネシウムなどがある

50

が、それらに限定されない。先に記載のとおり、該開示化合物の特性と適合する全ての公知の封入方法を、本明細書中に意図する。該徐放製剤を、本明細書中に提供された該医薬化合物の粒子、又は顆粒を、様々な厚さの緩速可溶性ポリマーでコーティングすることにより、又はマイクロカプセル化により封入する。一実施態様においては、徐放製剤を、哺乳動物に投与後約48～約72時間に該医薬組成物の溶出をもたらすような、様々な厚さ（約1ミクロン～200ミクロンなど）のコーティング材料で封入する。他の実施態様においては、該コーティング材料は、食品認可添加物である。

【0138】

他の実施態様においては、叙放製剤は、該薬剤を緩速可溶性ポリマー担体と共に錠剤に圧縮することにより製造される、マトリックス溶出デバイスである。一実施態様においては、該コーティングされた粒子は、米国特許第4,710,384号、及び第5,354,556号に開示されたとおり、約0.1～約300ミクロンの間の範囲の大きさであり、それら全体が、引用により本明細書中に取り込まれるものとする。該粒子の各々は、該活性成分が該ポリマー全体に均等に分散された、マイクロマトリックスの形態である。

10

【0139】

十分な柔軟性を可能にし圧縮中の実質的な破損を防ぐために、該コーティングに比較的高い割合の可塑剤を有する、その全体が引用により本明細書に取り込まれている米国特許第4,710,384号に記載されたものなどの徐放製剤を開示する。可塑剤の具体的な量は、該コーティング、及び用いられた特定の可塑剤の性質に依存し変わる。該量を、形成された錠剤の放出特性を調べることにより、容易に実験的に決定できる。該薬剤があまりにも速く放出されるならば、より多くの可塑剤を使う。放出特性は、該コーティングの厚さの関数でもある。相当量の可塑剤を使う場合は、該コーティングの徐放能力は減少する。従って、該コーティングの厚さをわずかに増加させ、可塑剤の量の増加を補うことができる。一般に、そのような実施態様における可塑剤は、該コーティング中の徐放材料の約15～30%、一実施態様においては20～25%の量であり得て、コーティングの量は該活性材料の重量の約10～25%、他の実施態様においては、該活性材料の重量の約15～20%であり得る。任意の従来の医薬として許容し得る可塑剤を該コーティングに取り込むことができる。

20

【0140】

本明細書中に提供された該化合物を、徐放、及び/又は時限性製剤として製剤することができる。全ての徐放医薬製品には、薬剤治療をそれらの非徐放相当物により到達されたもの以上に改良する共通の目標がある。理想的には、医療における最適に設計された徐放製剤の使用は、その状況を治療、又は制御するために使用されている最小限の薬剤を特徴とする。徐放製剤の利点には、1) 該組成物の活性の延長、2) 投与頻度の減少、及び3) 患者の薬剤服用順守の増加などがあり得る。その上、徐放製剤を用いて、作用開始時間、又は該化合物の血中濃度などの他の特徴に影響することができ、従って、副作用の発生に影響を及ぼすことができる。

30

【0141】

本明細書中に提供された徐放製剤は、最初に速やかに所望される治療効果をもたらす治療組成物の量を放出し、長期間にわたりこの治療効果の程度を維持するために他の量の組成物を徐々に継続的に放出するように設計されている。体内でこの一定濃度を維持するために、該治療組成物は、代謝される、及び身体から排出される該組成物を補う速度で、該剤形から放出されなければならない。

40

活性成分の徐放を、pH、温度、酵素、水、又は他の生理的条件、又は化合物などの様々な誘発剤により促進できる。

【0142】

経口投与用製剤は、活性化合物の制御された放出を生じさせるように、適切に製剤することができる。一実施態様においては、該化合物を、速やかに液体形態に製剤することができる、個別の微粒子の放出制御粉剤として製造する。該徐放粉末剤は、活性成分、及び任意に少なくとも1つの無毒性ポリマーを有する賦形剤を含有する粒子を含む。

【0143】

50

該粉剤を液体媒体中に分散、又は懸濁することができ、有用な期間、その徐放の特性を維持できる。これらの分散剤、又は懸濁剤は、化学安定性、及び溶出速度に関する安定性の両方を有する。該粉剤は、可溶性、不溶性、透過性、不透過性、又は生分解性であり得るポリマーを含む賦形剤を含むことができる。該ポリマーは、ポリマー、又はコポリマーであり得る。該ポリマーは、天然、又は合成ポリマーであり得る。天然ポリマーには、ポリペプチド（ゼインなど）、多糖類（セルロースなど）、及びアルギン酸などであり得る。典型的な合成ポリマーには、その全体が引用により本明細書中に取り込まれている、米国特許第5,354,556号の第3段、33～45行目に記載されたものなどがあるが、それらに限定されない。特に適切なポリマーは、その全体が引用により本明細書中に取り込まれている、米国特許第5,354,556号の第3段46行目～第4段8行目に記載されたものなどがあるが、それらに限定されない。

10

## 【0144】

本明細書中に提供された徐放組成物を、筋肉内注射、又は皮下組織、及び様々な体腔用のインプラント、及び経皮デバイスによるなどの非経口投与用に製剤することができる。一実施態様においては、筋肉内注射を、水性、又は油性懸濁剤として製剤する。水性懸濁液においては、該徐放効果は、部分的に、錯体形成時の該活性化合物の溶解性の減少、又は溶出速度の減少に起因する。油性懸濁液、及び溶液で、同様の方法を取り、ここで活性化合物の放出速度は、該活性化合物の該油から周囲の水性媒体中への分配により決定される。油溶性であり、かつ所望される分配特性を有する活性化合物のみが、適している。筋肉内注射に用いることができる油には、ゴマ油、オリーブ油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、アーモンド油、ダイズ油、綿実油、及びヒマシ油などがあるが、それらに限定されない。

20

## 【0145】

数日から数年の範囲の期間にわたって徐放をもたらす高度に発達した薬物送達の形態は、薬剤付きのポリマーデバイスを皮下、又は様々な体腔にインプラントすることである。インプラントに用いられる該ポリマー材料は、生体適合性があり、かつ無毒でなければならず、ヒドロゲル、シリコン、ポリエチレン、エチレン-ビニル酢酸コポリマー、又は生分解性ポリマーなどがあるが、それらに限定されない。

## 【0146】

## (E. 該化合物の活性の評価)

アルツハイマー病 - アミロイドタンパク質 (A<sub>β</sub>) 線維、2型糖尿病 IAPP 線維、及びパーキンソン病 NAC 線維の破壊剤 / 阻害剤としての該化合物の生物学活性を、予め形成されたアルツハイマー病の (すなわち、A<sub>β</sub> 1-42 線維からなる) アミロイド線維、IAPP 線維、及びパーキンソン病の NAC 線維の分解 / 崩壊をもたらす該化合物の有効性を決定することにより評価した。一研究においては、チオフラビン T 蛍光測定法を用いて、該化合物、及び (ネガティブコントロールとして) EDTA の効果を測定した。この測定法において、チオフラビン T は線維状アミロイドと特異的に結合し、この結合が 485 nm での蛍光強化をもたらし、それが存在する線維の量にそのまま比例している。蛍光性が高ければ高いほど、存在する線維の量が多い (Nakiらの論文、Lab. Invest. 65:104-110, 1991; Levine IIIの論文、Protein Sci. 2:404-410, 1993; Amyloid: Int. J. Exp. Clin. Invest. 2:1-6, 1995)。A<sub>β</sub> 1-42の崩壊を、そのモノマー型でさえ、SDS-PAGE、及びウエスタンブロット法の使用を含む研究により確認した。

30

40

## 【0147】

コンゴレッド結合測定法においては、任意の試験化合物の、コンゴレッドに結合しているアミロイド (A<sub>β</sub> 1-42 線維、IAPP 線維、又は NAC 線維) を変える能力を定量した。この測定法においては、A<sub>β</sub> 1-42 線維、IAPP 線維、又は NAC 線維、及び試験化合物を3日間インキュベートし、その後 0.2 μm フィルターで真空ろ過した。その後、フィルター中に残留した A<sub>β</sub> 1-42 線維、IAPP 線維、又は NAC 線維を定量し、続いてコンゴレッドで該フィルターを染色した。フィルターの適切な洗浄の後、(該試験化合物の非存在下でのアミロイドタンパク質のコンゴレッド染色に比べて) 該試験化合物存在下でのフィルター上のコンゴレ

50

ド色の低下は、該化合物の、凝集して、かつコンゴ親和性のA 1-42 線維、IAPP線維、又はNAC繊維の量を減少させる / 変化させる能力を示唆した。

【0148】

(F. 併用療法)

他の実施態様において、該化合物を、他の治療薬と組合せて、又は連続的に投与できる。そのような他の治療薬には、アミロイドーシス、及びシヌクレイン疾患の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善で知られているものなどがある。そのような治療薬には、塩酸ドネベジル (Aracept)、酒石酸リバスティグミン (Exelon)、塩酸タクリン (Cognex)、及び臭化水素酸ガランタミン (Reminyl) などがあるが、それらに限定されない。

【0149】

(G. 該化合物、及び組成物の使用方法)

本明細書中に提供された該化合物、及び組成物は、限定されないが、アミロイド線維の形成、沈着、蓄積、又は残留に関連する疾患などの、アミロイド疾患、又は障害の1つ以上の症状の治療、予防、又は改善の方法において有用である。一実施態様においては、該アミロイドタンパク質の線維は、A アミロイド、AAアミロイド、ALアミロイド、IAPPアミロイド、PrPアミロイド、 $\beta_2$ -ミクログロブリンアミロイド、トランスサイレチン、プレアルブミン、及びプロカルシトニンの群から選択される。特定の実施態様においては、該アミロイドタンパク質の線維は、A アミロイド、及びIAPPアミロイドである。特定の実施態様においては、本明細書中に提供された該化合物、及び組成物を、下記疾患の1つ以上の症状の治療、予防、又は改善のために用いる：アルツハイマー病、ダウン症、拳闘家痴呆、多系統萎縮症、封入体筋炎、オランダ型アミロイドーシスを伴う脳出血、ニーマンピック病C型、脳  $\beta$ -アミロイドアンギオパチー、皮質基底核変性症に関連する認知症、2型糖尿病のアミロイドーシス、慢性炎症のアミロイドーシス、悪性腫瘍、及び家族性地中海熱のアミロイドーシス、多発性骨髄腫、及びB細胞疾患のアミロイドーシス、プリオン病のアミロイドーシス、クロイツフェルト ヤコブ病、ゲルストマン ストロイスラー症候群、クールー、スクレイピー、手根管症候群に関連したアミロイドーシス、老人性心臓アミロイドーシス、家族性アミロイド多発性神経障害、及び内分泌腫瘍に関連したアミロイドーシスなどがあるが、それらに限定されない。特定の実施態様においては、該疾患は、アルツハイマー病、又は2型糖尿病である。

【0150】

また、シヌクレイン / NAC線維形成を阻害、又は予防する方法、 $\beta$ -シヌクレイン / NAC線維成長を阻害、又は予防する方法、及び予め形成されたシヌクレイン / NAC線維、及びシヌクレイン / NAC関連タンパク質沈着物の分解、破碎、及び / 又は解離を起こす方法を提供する。

特定の実施態様において、本明細書中に提供された該化合物、及び組成物により治療、又は予防された、又はそれらの症状が改善されるシヌクレイン疾患、又はシヌクレイン / NAC線維には、 $\beta$ -シヌクレイン線維などのシヌクレイン繊維の形成、沈着、蓄積、又は残留に関連した疾患があるが、それらに限定されない。特定の実施態様においては、そのような疾患には、パーキンソン病、家族性パーキンソン病、レビー小体疾患、アルツハイマー病のレビー小体変異体、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、及びグアムのパーキンソン痴呆複合などがある。

下記の限定されない実施例を例としてのみ示し、本対象の限定とはみなさず、本発明の精神、又は範囲から離れることなく、その多くの明白な変更が可能である。

【実施例】

【0151】

(一般的な実験手順)

全ての溶媒は、使用前に蒸留し、35 ° までの温度でロータリーエバポレーションにより除去した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーには、Merck silica gel 60 (200 ~ 400メッシュ、40 ~ 63  $\mu$ m)を用いた。TLCをMerck DC・plastikfoien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>を用いて行い、最初に UVランプで可視化し、その後、バニリン溶液 (EtOH 中に1% バニ

10

20

30

40

50

リン、1% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)中にさっと浸し、加熱することにより可視化した。質量スペクトルをKratos MS-80装置上に記録した。25 °でのNMRスペクトルは、Varian INOVA-500、又はVXR-300分光計上に、<sup>1</sup>Hに関しては500、又は300 MHz、<sup>13</sup>Cに関しては125、又は75 MHzで記録した。化学シフトは、7.25 ppmでのCHCl<sub>3</sub>と77.0ppmでのCDCl<sub>3</sub>、又は2.15 ppmでの(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COと30.5 ppmでの(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO、又は3.30 ppmでのCH<sub>3</sub>ODと39.0 ppmでのCD<sub>3</sub>ODの溶媒ピークを基準にして、尺度上ppmで示す。

【 0 1 5 2 】

(HPLC条件)

分析用HPLC装置は、方法2に関しては、Waters 717オートサンプラー、600ポンプ、及びコントローラー、及びOmegaソフトウェアにより制御された2487 UV検出器、及び方法1に関しては、Waters 717オートサンプラー、600ポンプ、及びコントローラー、及びMillenniumソフトウェアにより制御された490 UV検出器から構成されていた。試料を、RP-18 半調製カラム (Phenomenex Prodigy 5 mm C18 100A、250 x 4.6 mm)を30 で適合させたガードカラム (C18 ODS 4 x 3 mm, 5 mmカラムを含有するPhenomenex SecurityGuard カートリッジ)と共に用いることにより分析した。試料 (5 mL)を、5.0 mL/分の移動相流速を用いて、280 nmでのUV検出で分析した。

溶媒 A - CH<sub>3</sub>CN

溶媒 B 0.1%TFA含有H<sub>2</sub>O

【表 1 - 1】

方法 1

時間 (分)	溶媒 A	溶媒 B
0	11	89
20	11	89
30	100	0
31	11	89
40	11	89

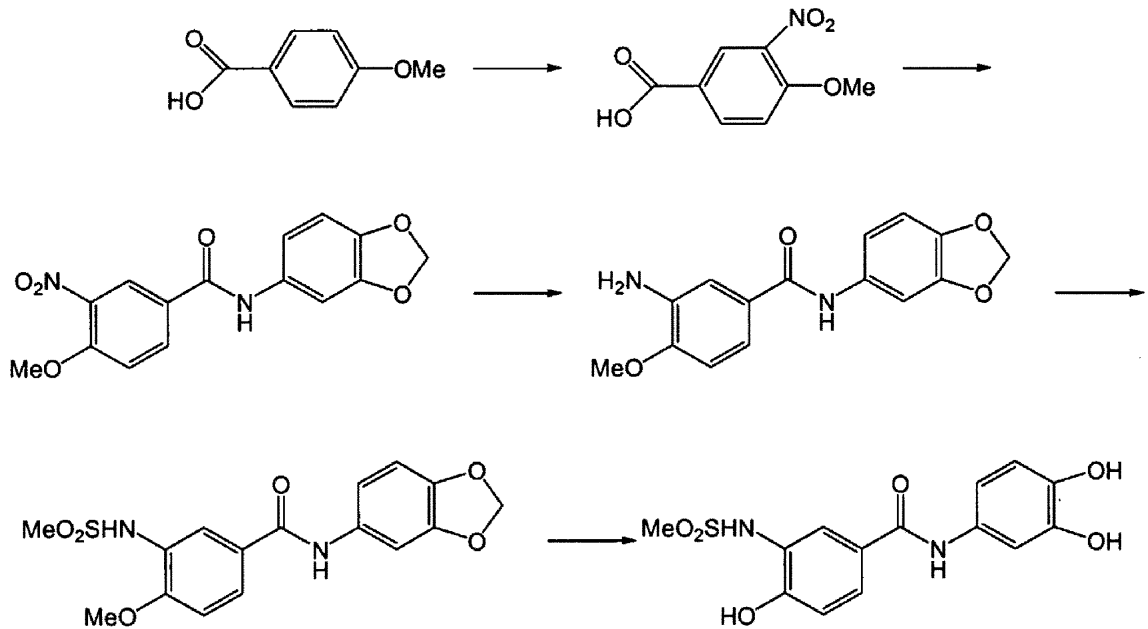
HPLC 方法 2 (DC-0051-B1 からDC-0051-B4までの化合物用)

該方法2は、2.1 X 50mm 寸法を有するC18カラムを用いて構成する。実行時間を7分に設定する。該移動相は、(A) 0.05%TFA含有アセトニトリル、及び(B) 0.05%TFA 含有水を含んだ。方法2での全ての実行には、溶媒Aの10%~90%グラジエント溶離を使用した。

【 0 1 5 3 】

(実施例 1 : 3-メタンスルホニルアミノ-4-ヒドロキシ安息香酸 3,4-ジヒドロキシアニリド (DC-0051-S1; DC-0051-CBともいう)の合成)

## 【化32】



20

アミドDC-0051のメタンスルホニルアミン誘導体の形成を、最初に公知の3-ニトロ-4-メトキシ安息香酸の形成、その後、3-ニトロ-4-メトキシ-アミドをもたらす3,4-メチレンジオキシアニンとの該アミドの形成により行った。触媒還元続く速やかなメシル化により、メシルアミンを得て、それを単純に三臭化ホウ素との反応により脱メチル化し、3-メタンスルホニルアミノ-4-ヒドロキシ安息香酸3,4-ジヒドロキシアニリド (DC-0051-S1; DC-0051-CBともいう)を得た。

## 【0154】

## A) 3-ニトロ-4-メトキシ安息香酸

0 での無水酢酸(20 ml)中p-アニス酸の(3 g)懸濁液に、濃硝酸(6 ml)を滴下した。結果として得られた透明溶液を室温に達するようさせ、その後30分間置いた。該混合物を氷(100 ml)上に注ぎ、形成された白色固形物をろ過し、その後さらに冷水で洗浄し、該生成物を得た(2.8 g、72%)。

30

<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) 8.44 (1 H, d, J 2Hz)、8.29 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、7.51 (1 H, d, J 8Hz)、及び4.11 (3H, s)。

## 【0155】

## B) 3-ニトロ-4-メトキシ安息香酸3,4-メチレンジオキシアニリド

塩化チオニル(10 ml)中3-ニトロ-4-メトキシ安息香酸(1.4 g)の懸濁液を還流で1時間加熱した。該溶媒を真空で除去し、酸クロライドを白色固形物として得た。それを無水ジクロロメタン(20 ml)中に再溶解し、ピリジン(1ml)、と、ジクロロメタン(5 ml)中3,4-メチレンジオキシアニン(1 g)の溶液の混合物を滴下した。該混合物を常温に24時間置いて、その後、さらにジクロロメタン(50 ml)、及び塩酸(1 M、50 ml)を加え、該沈殿物をろ過し、水で洗浄し、3-ニトロ-4-メトキシ安息香酸3,4-メチレンジオキシアニリド(1.72 g、72%)を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) 9.79 (1 H, bs, NH)、8.58 (1H, d, J 2Hz)、8.41 (1 H, dd, J 2, 8 Hz)、7.63 (1 H, d, J 2Hz)、7.62 (1 H, d, J 8Hz)、7.35 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、6.96 (1 H, d, J 8Hz)、6.15 (2H, s)、及び 4.22 (3H, s)。

## 【0156】

## C) 3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシ安息香酸3,4-メチレンジオキシアニリド

ギ酸(1 ml)を有するメタノール(20 ml)中3-ニトロ-4-メトキシ安息香酸3,4-メチレンジオキシアニリド(0.44 g)の懸濁液を、水素下、水酸化パラジウム炭素(10%、200 mg)と

50

5時間攪拌した。該混合物を脱脂綿を介してろ過し、該溶媒を真空で除去した。ジクロロメタン中20~100%酢酸エチルの溶液で溶出するシリカゲル上の、カラムクロマトグラフィによる精製から、該純粋アミン(270 mg、68%)を得た。これをピリジン(5 ml)中に速やかに溶解し、メタンスルホニルクロライド(0.2 ml)を滴下し、その後、該混合物を常温で一晩置いた。塩酸(1 M、100 ml)、及び酢酸エチル(100 ml)を加え、その後該有機層を乾燥させ、真空で濃縮し、該粗生成物を得た。ジクロロメタンからの結晶化から、3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシ安息香酸 3,4-メチレンジオキシアニリド を白色結晶として得た(155 mg、47%)。

<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) 9.62 (1 H, bs, NH)、8.07 (1 H, d, J 2Hz)、7.97 (1 H, bs, NH)、7.87 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、7.55 (1 H, d, J 2Hz)、7.22 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、7.21 (1 H, d, J 8Hz)、6.83 (1 H, d, J 8Hz)、6.13 (2H, s)、4.14 (3H, s)、及び3.16 (3H, s)。

【0157】

D) 3-メタンスルホニルアミノ-4-ヒドロキシ安息香酸3,4-ジヒドロキシアニリド (DC0051-S1) (J. van Alphen. Rec. trav. Chim. 1929, 48, 1112-23を参照されたい)

窒素下、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)中3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシ安息香酸3,4-メチレンジオキシアニリド(100 mg)の攪拌懸濁液に、三臭化ホウ素 (0.2 ml)を加え、さらに20時間攪拌を続けた。メタノール(50 ml-)を慎重に加え、その後、該溶媒を1 mlの容積まで真空で濃縮した。これをさらに2回繰り返した。メタノールからの結晶化による精製から、3-メタンスルホニルアミノ-4-ヒドロキシ安息香酸-3,4-ジヒドロキシアニリド(DC0051-A1)を薄茶色の結晶として得た(45 mg、47%)。

<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) 9.68 (1 H, bs, NH)、9.27 (1 H, bs, NH)、8.03 (1 H, d, J 2Hz)、8.02 (1 H, bs, OH)、7.91 (1 H, bs, OH)、7.76 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、7.75 (1 H, bs, OH)、7.49 (1 H, d, J 2Hz)、7.10 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、7.09 (1 H, d, J 8Hz)、6.79 (1 H, d, J 8Hz)、及び3.05 (3H, s)。

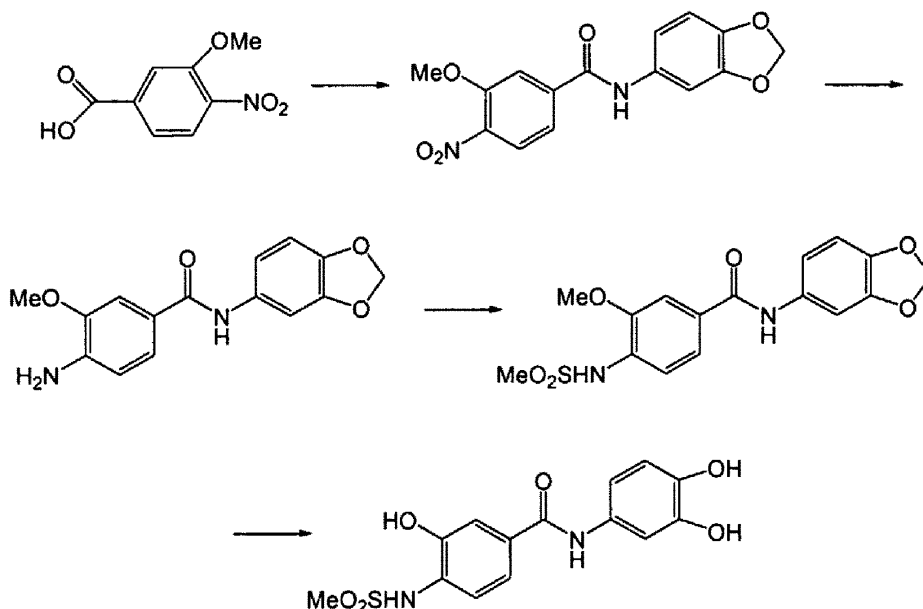
M/z 337 ((M -H), 100%)。

Hplc (方法1) 21.1分。

【0158】

(実施例2: 3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノ-N-(3,4-ジヒドロキシフェニル)ベンズアミド (DC0051-S8; DC-0051-DBともいう))

【化33】



3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸の3,4-メチレンジオキシアニリンとのアニリドの形成が

10

20

30

40

50

ら、3-ニトロ-4-メトキシ-アミドを得た。接触水素化による還元が続く速やかなメシル化から、メシルアミンを得た。これを三臭化フッ素との反応により脱メシル化し、3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノ-N-(3,4-ジヒドロキシフェニル)ベンズアミド (DC-0051-S8; DC0051-BDともいう)を得た。

【 0 1 5 9 】

A) 3-メトキシ-4-ニトロ-N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズアミド

塩化チオニル(10 ml)中3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸(0.5 g)の懸濁液を還流で1時間加熱した。該溶媒を真空で除去し、酸クロライドを白色固形物として得た。該酸クロライドを無水ジクロロメタン(10 ml)に溶解し、ピリジン(0.5 ml)と、ジクロロメタン(5 ml)中3,4-メチレンジオキシアニリン(0.4 g)の溶液の混合物を滴下した。該混合物を常温で24時間置き、その後、ジクロロメタン(50 ml)と塩酸(1 M、50 ml)を加え、該沈殿物をろ過し、水で洗浄し、3-メトキシ-4-ニトロ-N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズアミドを得た(0.43 g、54%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) 9.79 (1 H, bs, NH)、8.03 (1 H, d, J 8Hz)、7.98 (1 H, d, J 2Hz)、7.78 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、7.63 (1 H, d, J 2Hz)、7.32 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、6.93 (1 H, d, J 8Hz)、6.11 (2H, s)、及び4.17 (3H, s)。

【 0 1 6 0 】

B) 3-メトキシ-4-メタンスルホニルアミノ-N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズアミド

メタノール(20 ml)中3-メトキシ-4-ニトロ-N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズアミド(100 mg)の懸濁液を、水素下、パラジウム炭素(10%、50 mg)と18時間攪拌した。該溶媒を真空で除去し、茶色のゴム状物質を得た。該残渣をピリジン(0.5 ml)中に溶解し、メタンスルホニルクロライド(0.1 ml)を加えたときに0℃まで冷却した。該混合物をさらに30分間0℃に保ち、その後、1時間かけて室温にした。希塩酸(10 ml、1 M)、及びジクロロメタンを加え、有機層を分離し、乾燥し、真空で濃縮し、該生成物を茶色のゴム状物質として得た。酢酸エチル(0~100%)を含有するジクロロメタンで溶出するシリカゲル上の、カラムクロマトグラフィーによる精製から、3-メトキシ-4-メタンスルホニルアミノ-N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズアミドを白色固形物として得た(65 mg、55%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) 9.52 (1 H, bs, NH)、8.13 (1 H, bs, NH)、7.74 (1 H, d, J 2Hz)、7.72 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、7.64 (1 H, d, J 8Hz)、7.62 (1 H, d, J 2Hz)、7.26 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、6.91 (1 H, d, J 8Hz)、6.09 (2H, s)、4.07 (3H, s)、及び3.16 (3H, s)。

【 0 1 6 1 】

C) 3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノ-N-(3,4-ジヒドロキシフェニル)ベンズアミド (DC0051-S8)

窒素下、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 ml)中3-メトキシ-4-メタンスルホニルアミノ-N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ベンズアミド(200 mg)の攪拌懸濁液に、三臭化ホウ素(0.3 ml)を加え、その後、さらに20時間攪拌を続けた。メタノール(50 ml)を慎重に加え、その後、該溶媒を真空で1 mlの容積まで濃縮した。これをさらに2回繰り返した。メタノール(10~20%)を含有するクロロホルムで溶出するシリカゲル上の、カラムクロマトグラフィーによる精製から、3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノ-N-(3,4-ジヒドロキシフェニル)ベンズアミド(DC51-DB)を薄茶色の結晶として得た(65 mg、34%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.45 ( $^1\text{H}$ , d, J 8Hz)、7.40 (1 H, d, J 2Hz)、7.36 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、7.20 ( $^1\text{H}$ , d, J 2Hz)、6.88 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、6.73 (1 H, d, J 8Hz)、及び2.98 (3H, s)。

M/z 337 ( $(\text{M} - \text{H})^-$ , 100%)

Hplc (方法1) 29.2分

【 0 1 6 2 】

(実施例3 : N-(3-メタンスルホニルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロキシベ

10

20

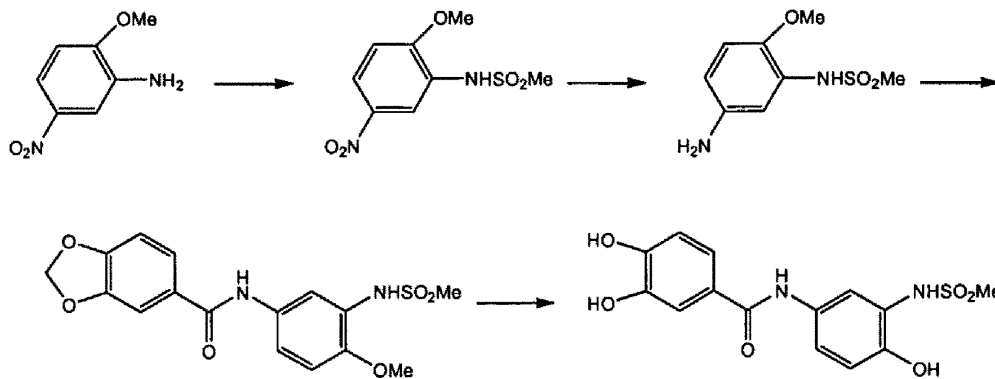
30

40

50

ンズアミド (DC0051-S6; DC-0051-AEともいう)

【化34】



10

市販の2-メトキシ-5-ニトロアニリンのメタンスルホニルクロライドとの処理から、メシルアミンを得た。その後、該ニトロ基の接触還元から、3,4-メチレンジオキシベンゾイルクロライドと縮合するために必要なアニリンを得て、該アニリドを得た。その後、三臭化ホウ素での該メトキシ、及びメチレンジオキシ基の除去から、N-(3-メタンスルホニルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロキシベンズアミド (DC0051-S6; DC0051-AE

20

ともいう)を得た。

【0163】

A) 2-メトキシ-5-ニトロ-メタンスルホニルアミノベンゼン

0 でピリジン(25 ml)中2-メトキシ-5-ニトロアニリン(5 g)の溶液に、メタンスルホニルクロライド(3.5 ml)、その後ピリジン(0.5 ml)を滴下した。該混合物を0 で1時間置き、その後、2時間かけて常温にした。該混合物を氷(100 g)、及び希塩酸(3M、100 ml)上に注ぎ、形成された固形物をろ過し、その後、水で洗浄し、2-メトキシ-5-ニトロメタンスルホニルアミノベンゼンをオフホワイト色の結晶性固形物として得た(5.29、71%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.39 (1 H, d, J 2Hz)、8.05 ( $^1\text{H}$ , dd, J 2, 8Hz)、6.99 (1H, d, J 8Hz)、及び6.98 (1H, bs, NH)。

30

【0164】

B) 2-メトキシ-5-アミノ-メタンスルホニルアミノベンゼン

パラジウム炭素(10%、100 mg)を含有するメタノール(20 ml)中2-メトキシ-5-ニトロ-メタンスルホニルアミノベンゼン(1 g)の溶液を、水素下、常温で48 時間攪拌した。該混合物をセライトを介してろ過し、その後、濃縮し、2-メトキシ-5-アミノメタンスルホニルアミノベンゼンを茶色のゴム状物質として得た。これを精製せずに下記の反応に用いた。

【0165】

C) N-(3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシフェニル)3,4-メチレンジオキシベンズアミド

40

塩化チオニル(10 ml)中3,4-メチレンジオキシ安息香酸(300 mg)の懸濁液を、還流で1時間加熱した。該溶媒を真空で除去し、該酸クロライドを白色固形物として得た。(先の反応由来の)2-メトキシ-5-アミノメタンスルホニルアミノベンゼンをピリジン(20 ml)中に溶解し、該酸クロライドに滴下した。該混合物を常温で24時間置き、その後、氷(50 g)、及び塩酸(3 M、100 ml)上に注ぎ、該沈殿物をろ過し、水で洗浄しN-(3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシフェニル)-3,4-メチレンジオキシベンズアミド(1.37 g、93%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) 9.52 (1 H, bs, NH)、7.88 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、7.87 (1 H, d, J 2Hz)、7.71 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、7.59 (1 H, d, J 2Hz)、7.14 (1 H, d, J 8Hz)、7.04 (1 H, d, J 8Hz)、6.20 (2H, s)、4.00 (3H, s)、及び3.10 (3H, s)。

【0166】

50

D) N-(3-メタンスルホニルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロキシベンズアミド

窒素下、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) 中N-(3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシフェニル)-3,4-メチレンジオキシベンズアミド (200 mg) の攪拌懸濁液に、三臭化ホウ素 (0.3 ml) を加え、その後、さらに20時間攪拌を続けた。メタノール (50 ml) を慎重に加え、その後、該溶媒を真空で1 ml の容積になるまで濃縮した。これをさらに2回繰り返した。メタノール (10~20%) を含有するクロロホルムで溶出するシリカゲル上の、カラムクロマトグラフィーによる精製から、N-(3-メタンスルホニルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-3,4-ジヒドロキシベンズアミド (62 mg, 33%) を薄茶色の結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) 7.87 (1 H, d, J 2Hz)、7.70 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、7.65 (1 H, d, J 2Hz)、7.05 (1 H, d, J 8Hz)、7.00 (1 H, d, J 8Hz)、及び3.12 (3H, s)。

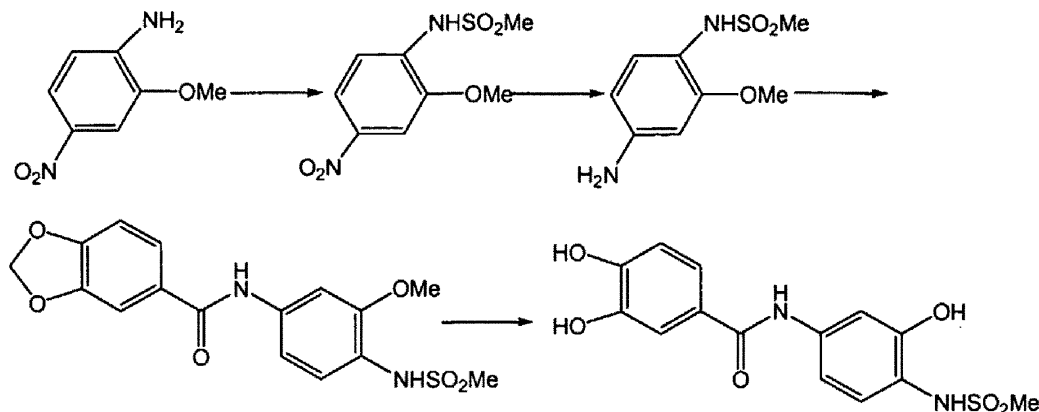
M/z 337 ( $(\text{M} - \text{H})^-$ , 100%)

Hplc (方法1) 22.1分。

【0167】

(実施例4 : N-(3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノフェニル)-3,4-ジヒドロキシベンズアミド (DC-0051-S7; DC-0051-AFともいう))

【化35】



市販の2-メトキシ-5-ニトロアニリンのメタンスルホニルクロライドとの処理から、該メシルアミンを得た。その後、該ニトロ基の接触水素化による還元から、3,4-メチレンジオキシベンズアミドと縮合するために必要なアニリンを得て、該アミドを得た。その後、三臭化ホウ素での該メトキシ、及びメチレンジオキシ基の除去から、N-(3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノフェニル)-3,4-ジヒドロキシベンズアミド (DC-0051-S7; DC-0051-AFともいう) を得た。

【0168】

A) 2-メトキシ-4-ニトロ-メタンスルホニルアミノベンゼン

0 でピリジン (25 ml) 中2-メトキシ-4-ニトロアニリン (5 g) の溶液に、メタンスルホニルクロライド (3.5 ml)、その後ピリジン (0.5 ml) を滴下した。該混合物を0 で1時間置き、その後、2時間かけて常温にした。該混合物を氷 (100 g)、及び希塩酸 (3M、100 ml) 上に注ぎ、形成された固形物をろ過し、その後、水で洗浄し、2-メトキシ-4-ニトロメタンスルホニルアミノベンゼンをオフホワイト色の結晶性固形物として得た (7.32 g, 98%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.92 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、7.78 (1 H, d, J 2Hz)、7.64 (1 H, d, J 8Hz)、及び7.23 ( $^1\text{H}$ , bs, NH)。

【0169】

B) 2-メトキシ-4-アミノメタンスルホニルアミノベンゼン

パラジウム炭素 (10%、100 mg) を含有するメタノール (20 ml) 中2-メトキシ-4-ニトロ-メタンスルホニルアミノベンゼン (1 g) の溶液を、水素下、常温で48時間攪拌した。該混合物をセライトを介してろ過し、その後、濃縮し、2-メトキシ-4-アミノメタンスルホニ

10

20

30

40

50

ルアミノベンゼンを茶色のゴム状物質として得た。これを精製せずに下記の反応に用いた。

【 0 1 7 0 】

C) N-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルアミノフェニル)-3,4-メチレンジオキシベンズアミド

塩化チオニル(10 ml)中3,4-メチレンジオキシ安息香酸(300 mg)の懸濁液を、還流で1時間加熱した。該溶媒を真空で除去し、該酸クロライドを白色固形物として得た。(先の反応由来の)2-メトキシ-4-アミノ-メタンスルホニルアミノベンゼンをピリジン(20 ml)中に溶解し、該酸クロライドに滴下した。該混合物を常温で24時間置き、その後、氷(50 g)、及び塩酸(3M、100 ml)上に注ぎ、該沈殿物をろ過し、水で洗浄しN-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルアミノフェニル)-3,4-メチレンジオキシベンズアミドを得た(1.37 g、93%)

10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.81 (1 H, d, J 2Hz)、7.70 (1 H, bs, NH)、7.47 (1 H, d, J 8Hz)、7.38 (1 H dd, J 2, 8Hz)、7.34 (1 H, d, J 2Hz)、6.88 (1 H, d, J 8Hz)、6.79 (1 H, d, J 2, 8Hz)、6.63 (1 H, bs, NH)、6.06 (2H, s)、3.92 (3H, s)、及び2.91 (3H, s)。

【 0 1 7 1 】

D) N-(3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノフェニル)-3,4-ジヒドロキシベンズアミド

窒素下、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 ml)中N-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルアミノフェニル)-3,4-メチレンジオキシベンズアミド(200 mg)の攪拌懸濁液に、三臭化ホウ素(0.3 ml)を加え、その後、さらに20時間攪拌を続けた。メタノール(50 ml)を慎重に加え、その後、該溶媒を真空で1 mlの容積になるまで濃縮した。これをさらに2回繰り返した。メタノール(10~20%)を含有するクロロホルムで溶出するシリカゲル上の、カラムクロマトグラフィーによる精製から、N-(3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノフェニル)-3,4-ジヒドロキシベンズアミドを薄茶色の結晶として得た(62 mg、33%)。

20

<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) 7.86 (1 H, d, J 2Hz)、7.60 (1 H, d, J 2Hz)、7.51 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、7.40 (1 H, d, J 8Hz)、7.30 (1 H, dd, J 2, 8Hz)、7.00 (1 H, d, J 8Hz)、及び3.06 (3H, s)。

M/z 337 ((M-H)<sup>-</sup>, 100%)

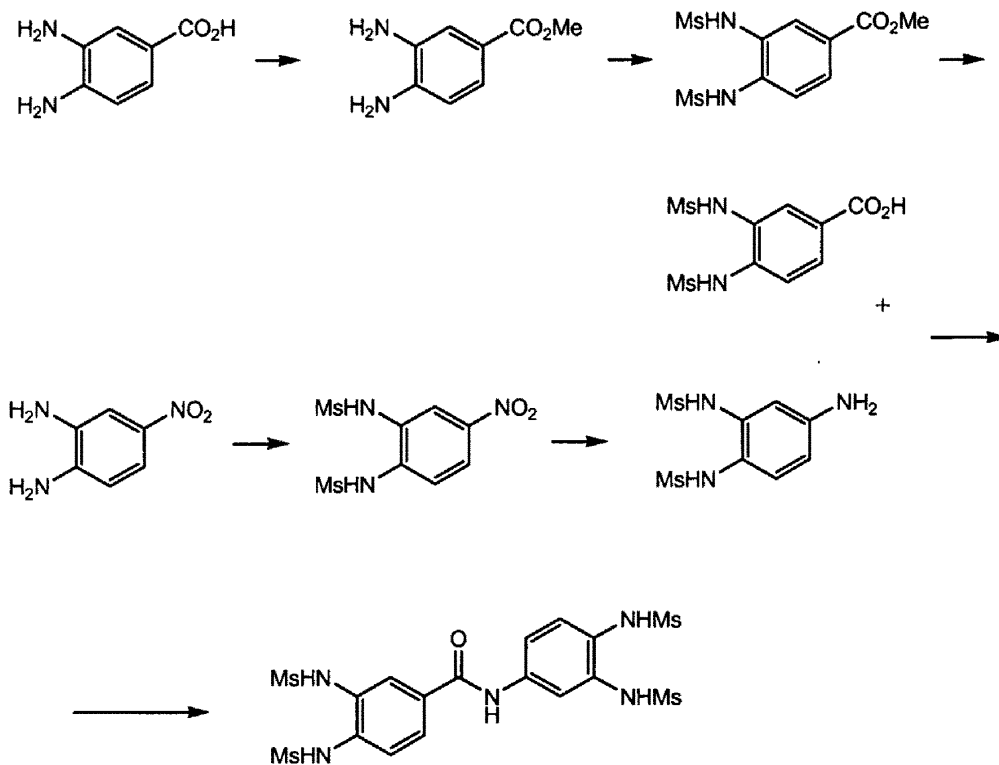
Hplc (方法1) 29.5分。

30

【 0 1 7 2 】

(実施例5:3,4-ジメタンスルホニルアミノ-N-(3,4-ジメタンスルホニルアミノフェニル)ベンズアミド(DC0051-GHという))

## 【化36】



10

20

3,4-ジアミノ安息香酸の酸触媒されたメチルエステルの形成に続くメシル化から、ジメシルアミノ安息香酸塩を得た。その後、該エステルの塩基性加水分解から必要な3,4-ジメタンスルホニルアミノ安息香酸を得た。4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミンのメシル化から該ジメシルアミノ生成物を得て、触媒水素化の後、必要なアニリンを得た。その後、DC存在下、該酸の該アミンとの縮合から該テトラメシルアミノ-アミドを得た。

## 【0173】

## A) メチル-3,4-ジアミノ安息香酸塩

30

無水メタノール(20 ml)に、攪拌しながら、塩化チオニル(1 ml)を慎重に滴下した。室温で、攪拌しながら、該3,4-ジアミノ安息香酸(1 g)を少しずつ加え、その後、該混合物を還流で3時間加熱した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を該混合物が塩基性になるまで加え、その後、25%メタノールを含有するクロロホルム中に抽出した。該抽出物を乾燥させ、真空で濃縮し、該生成物を茶色の結晶性固形物として得た(0.88 g、81%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.46 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.40(1H, d, J 2Hz)、6.67 (1H, d, J 8Hz)、及び3.84 (3H, s)。

## 【0174】

## B) メチル-3,4-ジメタンスルホニルアミノ安息香酸塩

40

0 でのピリジン(10 ml)中ジアミン(0.88 g)の溶液を、メタンスルホニルクロライド(2 ml)で処理した。該混合物を常温で12時間置き、氷、及び塩酸(3M、50 ml)上に注ぎ、該混合物をろ過し、該生成物を白色の結晶性固形物として得た(0.54 g、32%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) 9.39 (2H, bs)、8.11 (1H, d, J 2Hz)、7.95(1H, dd, J 2, 8Hz)、7.75 (1H, d, J 8Hz)、3.97 (3H, s)、3.28 (3H, s)、及び3.17 (3H, s)。

## 【0175】

## C) 3,4-ジメタンスルホニルアミノ安息香酸

アセトン(25 ml)中該エステル(0.5 g)の懸濁液を水酸化ナトリウム溶液(3M、5 ml)で処理し、得られた橙色の溶液を室温で2時間置いた。塩酸水溶液(3M)を、該溶液が酸性になるまで加え、その後、25%メタノールを含む酢酸エチル中への抽出から、該酸を茶色の固形物として得た(0.36 g、75%)。

50

$^1\text{H NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) 9.30 (2H, bs)、8.10 (1H, d, J 2Hz)、7.93 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.72 (1H, d, J 8Hz)、3.27 (3H, s)、及び3.17 (3H, s)。

【 0 1 7 6 】

D) 3,4-ジメタンスルホニルアミノ-ニトロベンゼン

0 でのピリジン(10 ml)中該ジアミン(2 g)の溶液を、メタンスルホニルクロライド(3 ml)で処理した。該混合物を室温で12時間置き、その後、氷、及び塩酸(3M、50 ml)上に注ぎ、該混合物をろ過し、該生成物を白色の結晶性固形物として得た(1.21 g、30%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) 8.37 (1H, d, J 2Hz)、8.24 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.86 (1H, d, J 8 Hz)、3.34 (3H, s)、及び3.24 (3H, s)。

【 0 1 7 7 】

10

E) 3,4-ジメタンスルホニルアミノ-アニリン

水素大気下、メタノール(50 ml)と酢酸エチル(50 ml)中3,4-ジメタンスルホニルアミノ-ニトロベンゼン(1.2 g)の懸濁液を、パラジウム炭素(10%、10 mg)と18時間攪拌した。該触媒をセライトを介するろ過により除去し、該溶媒を真空で除去し、該アミン(1.0 g)を茶色のゴム状物質として得た。これを、さらなる精製をせずに用いた。

【 0 1 7 8 】

F) N-(3,4-ジメタンスルホニルアミノフェニル)-3,4-ジメタンスルホニルアミノベンズアミド (DC0051-GHという)

無水THF(100 ml)中該酸(1.5 g)、及び該アミン(1.5 g)の懸濁液を、DCC(1.5 g)と共に12時間攪拌し、その後、該溶媒を真空で除去した。メタノール(50 ml)を該残渣に加え、白色固形物をろ過した。さらなるメタノール(50 ml)中での該残渣の懸濁に続くろ過から、該粗生成物を残渣として、オフホワイト色の固形物として得た。アセトン(4 x 50 ml)における該固形物の懸濁、ろ過、及び真空での該溶媒の除去から、該ろ液中に、該純粋な生成物を白色固形物として得た。

20

$^1\text{H NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) 10.03 (1H, bs)、8.45 (2H, bs)、8.28 (1H, d, J 2Hz)、8.12 (1H, d, J 2Hz)、8.09 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.93 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.85 (1H, d, J 8Hz)、7.63 (1H, d, J 8Hz)、3.24 (3H, s)、3.23 (3H, s)、3.19 (3H, s)、及び3.17 (3H, s)。

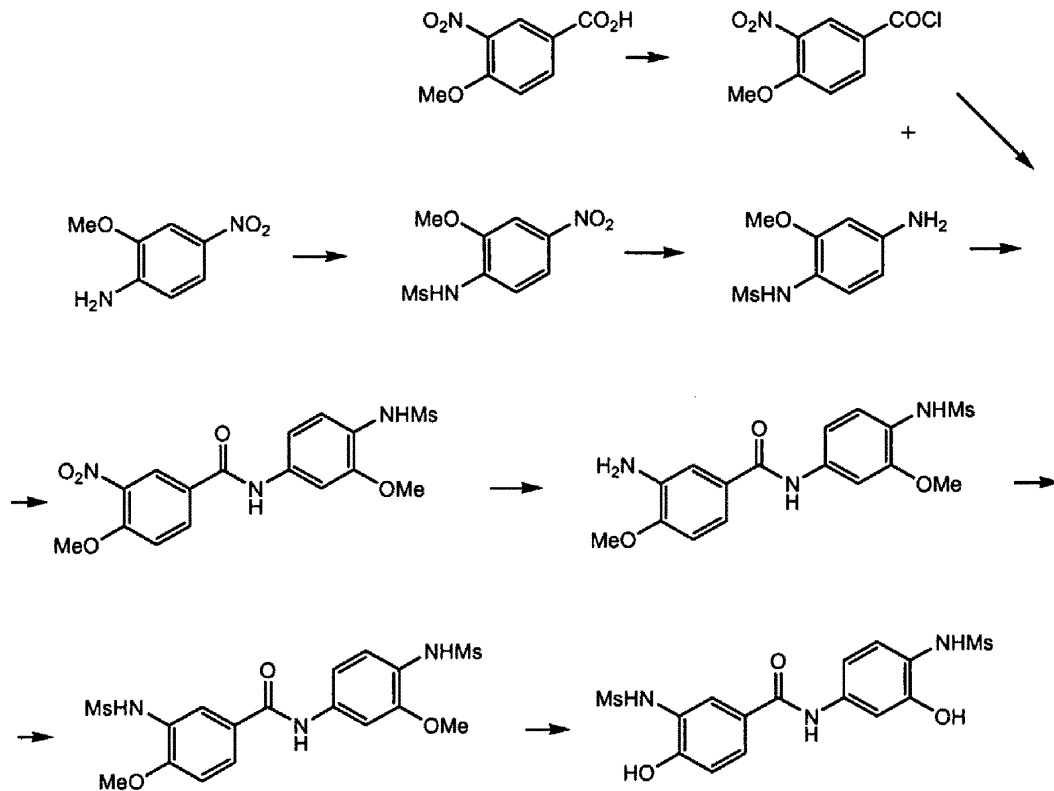
hplc 30.3分。

【 0 1 7 9 】

30

(実施例 6 : 4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノ-N-(3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノフェニル)ベンズアミド(DC0051-CFという))

## 【化37】



市販の2-メトキシ-4-ニトロアニリンのメタンスルホニルクロライドとの処理から、該メシルアミンを得た。その後、該ニトロ基の触媒還元から、4-メトキシ-3-ニトロベンゾイルクロライドと縮合するために必要なアニリンを得て、該アニリドを得た。接触水素化による還元が続く速やかなメシル化から、該メシルアミンを得た。これを三臭化ホウ素との反応により脱メチル化し、4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノ-N-(3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノフェニル)ベンズアミド (DC0051-CF)を得た。

30

## 【0180】

## A) 2-メトキシ-4-ニトロ-メタンスルホニルアミノベンゼン

0 でのピリジン(25 ml)中2-メトキシ-4-ニトロアニリン(5 g)の溶液に、メタンスルホニルクロライド(3.5 ml)を滴下した。該混合物を0 で1時間置き、その後、2時間かけて常温にした。該混合物を氷(100 g)、及び希塩酸(3M、100 ml)上に注ぎ、形成された固形物をろ過し、その後、水で洗浄し、2-メトキシ-4-ニトロ-メタンスルホニルアミノベンゼンをオフホワイト色の結晶性固形物として得た(7.32 g、98%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.93 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.78 (1H, d, J 2Hz)、7.65 (1H, d, J 8Hz)、7.23 (1H, bs)、4.00 (3H, s)、及び3.09 (3H, s)。

## 【0181】

## B) 2-メトキシ-4-アミノ-メタンスルホニルアミノベンゼン

パラジウム炭素(10%、100 mg)を含有するメタノール(20 ml)中2-メトキシ-4-ニトロ-メタンスルホニルアミノベンゼン(1 g)の溶液を、水素下、常温で48時間攪拌した。該混合物をセライトを介してろ過し、その後、濃縮し、2-メトキシ-4-アミノメタンスルホニルアミノベンゼンを茶色のゴム状物質として得た。これを精製せずに下記の反応に用いた。

## 【0182】

## C) 4-メトキシ-3-ニトロ-N-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メトキシフェニル)ベンズアミド

塩化チオニル(20 ml)中4-メトキシ-3-ニトロ安息香酸(1 g)の懸濁液を、還流で2時間加

50

熱した。過剰の塩化チオニルを真空で除去し、該酸クロライドを白色固形物として得た。該酸クロライドを無水ジクロロメタン(25 ml)に溶解し、ピリジン(1 ml)と、ジクロロメタン(5 ml)中2-メトキシ-4-アミノ-メタンスルホニルアミノベンゼン(0.4 g)の液の混合物に滴下した。該混合物を室温で24時間置き、その後、ジクロロメタン(50 ml)、及び塩酸(1M、50 ml)を加え、該沈殿物をろ過し、水で洗浄し、4-メトキシ-3-ニトロ-N-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メトキシフェニル)ベンズアミドを得た(0.43 g、54%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) 8.57 (1H, d, J 2Hz)、8.41 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.89 (1H, d, J 2 Hz)、7.61 (1H, d, J 8Hz)、7.47 (1H, d, J 8Hz)、7.40 (1H, dd, J 2, 8Hz)、4.18 (3H, s)、4.02 (3H, s)、及び3.03 (3H, s)。

【0183】

D) 4-メトキシ-3-メタンスルホニルアミノ-N-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルアミノフェニル)-ベンズアミド

メタノール(20 ml)中4-メトキシ-3-ニトロ-N-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メトキシフェニル)ベンズアミド(100 mg)の懸濁液を、水素下、パラジウム炭素(10%、50 mg)と18時間攪拌した。該溶媒を真空で除去し、茶色のゴム状物質を得た。該残渣をピリジン(0.5 ml)に溶解し、メタンスルホニルクロライド(0.1 ml)を加えるときに、0 まで冷却した。該混合物をさらに30分間0 に保ち、その後、1時間かけて常温にした。希塩酸(10 ml、1 M)及びジクロロメタンを加え、該有機層を分離し、乾燥させ、真空で濃縮し、該生成物を茶色のゴム状物質として得た。酢酸エチル(0~100%)を含有するジクロロメタンで溶出するシリカゲル上の、カラムクロマトグラフィーによる精製から、3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシ-N-(3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシフェニル)ベンズアミドを白色固形物として得た(65 mg、56%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) 9.61 (1H, bs, NH)、8.11 (1H, d, J 2Hz)、7.96 (1H, bs, NH)、7.90 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.85 (1H, d, J 2Hz)、7.67 (1H, bs, NH)、7.39 (1H, d, J 8Hz)、7.34 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.23 (1H, d, J 8Hz)、4.02 (3H, s)、3.94 (3H, s)、3.04 (3H, s)、及び2.95 (3H, s)。

【0184】

E) 4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノ-N-(3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノフェニル)-ベンズアミド

窒素下、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 ml)中3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシ-N-(3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシフェニル)ベンズアミド(200 mg)の攪拌懸濁液に、三臭化ホウ素(0.3 ml)を加え、その後、さらに20時間攪拌を続けた。メタノール(50 ml)を慎重に加え、その後、該溶媒を真空で1 mlの容積になるまで濃縮した。これをさらに2回繰り返した。メタノール(10~20%)を含有するクロロホルムで溶出するシリカゲル上の、カラムクロマトグラフィーによる精製から、4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノ-N-(3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノフェニル)-ベンズアミド(62 mg、33%)を薄茶色の結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.92 (1H, d, J 2Hz)、7.68 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.51 (1H, d, J 2Hz)、7.26 (1H, d, J 8Hz)、6.99 (1H, dd, J 2, 8Hz)、6.98 (1H, d, J 8Hz)、2.99 (3H, s)、及び2.92 (3H, s)。

Hplc (方法1) 29.0分。

【0185】

(実施例7:3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノ-N-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)ベンズアミド(DC0051-DEともいう))

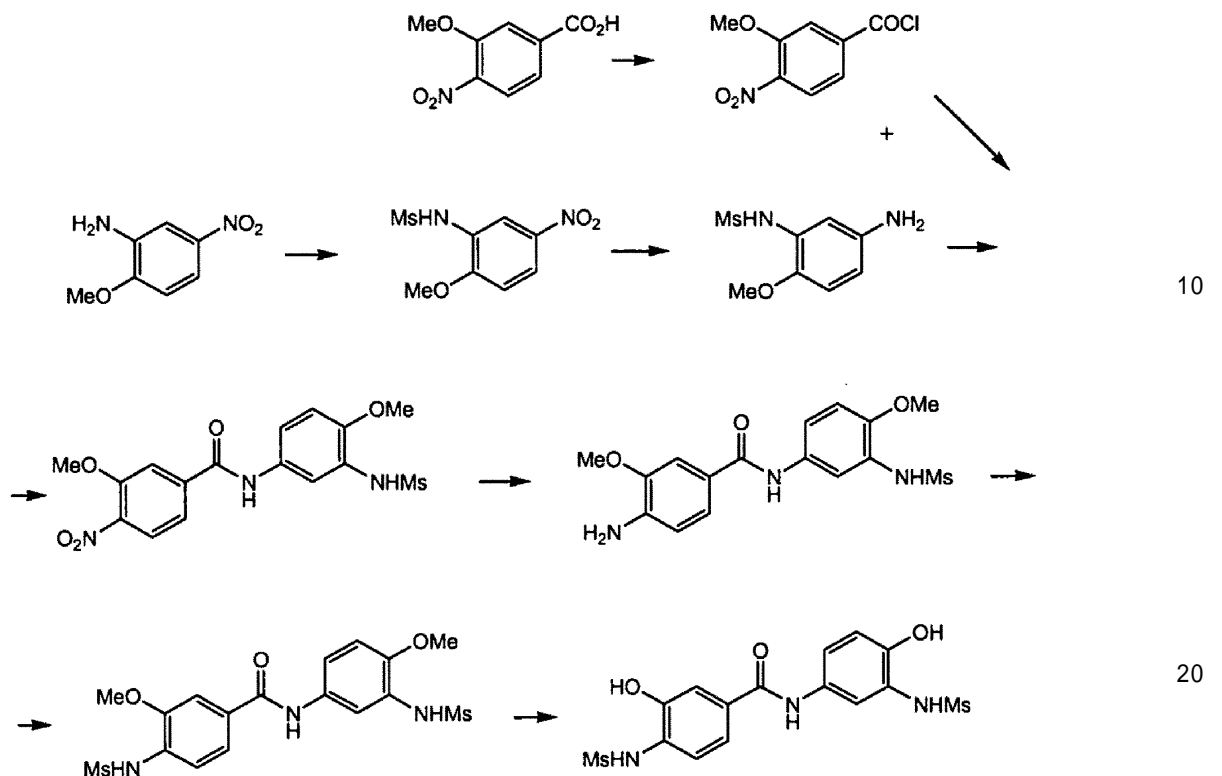
10

20

30

40

## 【化38】



市販の2-メトキシ-5-ニトロアニリンのメタンスルホニルクロライドとの処理から、該メシルアミンを得た。その後、該ニトロ基の触媒還元から、3-メトキシ-4-ニトロベンゾイルクロライドと縮合するために必要なアニリンを得て、該アニリドを得た。接触水素化による還元が続く速やかなメシル化から、該メシルアミンを得た。これを三臭化ホウ素との反応により脱メチル化し、低収率の3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノ-N-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)ベンズアミド (DC0051-DE)を大量の安定な

30

## 【0186】

## A) 2-メトキシ-5-ニトロ-メタンスルホニルアミノベンゼン

0 でのピリジン(25 ml)中2-メトキシ-5-ニトロアニリン(5 g)の溶液に、メタンスルホニルクロライド(3.5 ml)、その後ピリジン(0.5 ml)を滴下した。該混合物を0 で1時間置き、その後、2時間かけて常温にした。該混合物を氷(100 g)、及び希塩酸(3M、100 ml)上に注ぎ、形成された固形物をろ過し、その後、水で洗浄し、2-メトキシ-5-ニトロ-メタンスルホニルアミノベンゼン をオフホワイト色の結晶性固形物として得た(5.2 g、71%)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.39 (1H, d, J 2Hz)、8.05 (1H, dd, J 2, 8Hz)、6.99 (1H, d, J 8Hz)、6.97 (1H, bs, NH)、4.01 (3H, s)、及び3.07 (3H, s)。

40

## 【0187】

## B) 2-メトキシ-5-アミノ-メタンスルホニルアミノベンゼン

パラジウム炭素(10%、100 mg)を含有するメタノール(20 ml)中2-メトキシ-5-ニトロ-メタンスルホニルアミノベンゼン(1 g)の溶液を、水素下、常温で48時間攪拌した。該混合物をセライトを介してろ過し、その後、濃縮し、2-メトキシ-5-アミノ-メタンスルホニルアミノベンゼンを茶色のゴム状物質として得た。これを精製せずに下記の反応に用いた。

## 【0188】

## C) 3-メトキシ-4-ニトロ-N-(3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシフェニル)ベンズアミ

50

ド

塩化チオニル(25 ml)中3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 (1.5 g)の懸濁液を、還流で2時間加熱した。過剰の塩化チオニルを真空で除去し、該酸クロライドを白色固形物として得た。該酸クロライドを無水ジクロロメタン(50 ml)に溶解し、ピリジン(1.5 ml)と、ジクロロメタン(50 ml)中4-メトキシ-3-メタンシルホニルアミノ-アニリン(1.8 g)の混合液に滴下した。該混合物を常温で24時間置き、その後、ジクロロメタン(100 ml)、及び塩酸(1 M、100 ml)を加え、該沈殿物をろ過し、水で洗浄し、3-メトキシ-4-ニトロ-N-(3-メタンシルホニルアミノ-4-メトキシフェニル)ベンズアミドを得た(2.41 g、80%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) 9.88 (1H, bs, NH)、8.03 (1H, d, J 8Hz)、7.99 (1H, d, J 2Hz)、7.87 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.86 (1H, d, J 2Hz)、7.81 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.19 (1H, d, J 8Hz)、4.17 (3H, s)、4.02 (3H, s)、及び3.11 (3H, s)。

10

【0189】

D) 3-メトキシ-4-メタンシルホニルアミノ-N-(3-メタンシルホニルアミノ-4-メトキシフェニル)ベンズアミド

メタノール(20 ml)中3-メトキシ-4-ニトロ-N-(3-メタンシルホニルアミノ-4-メトキシフェニル)ベンズアミド (1.4 g)の懸濁液を、水素下、パラジウム炭素(10%、50 mg)と18時間攪拌した。該溶媒を真空で除き、茶色のゴム状物質を得た。該残渣をピリジン(5 ml)に溶解し、メタンシルホニルクロライド(0.5 ml)を加えるときに、0 まで冷却した。該混合物をさらに2時間0 に保ち、その後、1時間かけて常温にした。該混合物を氷(50 g)、及び塩酸 (3M、50 g)上に注ぎ、結果として得られた茶色固形物をろ過し、水で洗浄し、4-メタンシルホニルアミノ-3-メトキシ-N-(3-メタンシルホニルアミノ-4-メトキシフェニル)ベンズアミドを茶色固形物として得た(1.26 g、86%)。

20

$^1\text{H NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) 9.66 (1H, bs, NH)、8.11 (1H, bs, NH)、7.88 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.87 (1H, d, J 2Hz)、7.84 (1H, bs, NH)、7.79 (1H, d, J 2Hz)、7.76 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.65(1H, d, J 8Hz)、7.17 (1H, d, J 8Hz)、4.08 (3H, s)、4.01 (3H, s)、3.16 (3H, s)、及び3.11 (3H, s)。

【0190】

E) 3-ヒドロキシ-4-メタンシルホニルアミノ-N-(3-メタンシルホニルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド

窒素下、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 ml)中4-メタンシルホニルアミノ-3-メトキシ-N-(3-メタンシルホニルアミノ-4-メトキシフェニル)ベンズアミド(1.25 g)の攪拌懸濁液に、三臭化ホウ素 (1.5 ml)を加え、その後、さらに20時間攪拌を続けた。メタノール(50 ml)を慎重に加え、その後、該溶媒を真空で1 mlの容積になるまで濃縮した。これをさらに2回繰り返した。メタノール(10~20%)を含有するクロロホルムで溶出するシリカゲル上の、カラムクロマトグラフィーによる精製から、3-ヒドロキシ-4-メタンシルホニルアミノ-N-(3-メタンシルホニルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミドをオフホワイト色の固形物として得た(143 mg、15%)。

30

$^1\text{H NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ) 9.55 (1H, bs)、8.82 (1H, bs)、7.87 (1H, d, J 2Hz) 7.73 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.69 (1H, d, J 2Hz)、7.64 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.59 (1H, d, J 8Hz)、7.04 (1H, d, J 8Hz)、3.16 (3H, s)、及び3.12 (3H, s)。

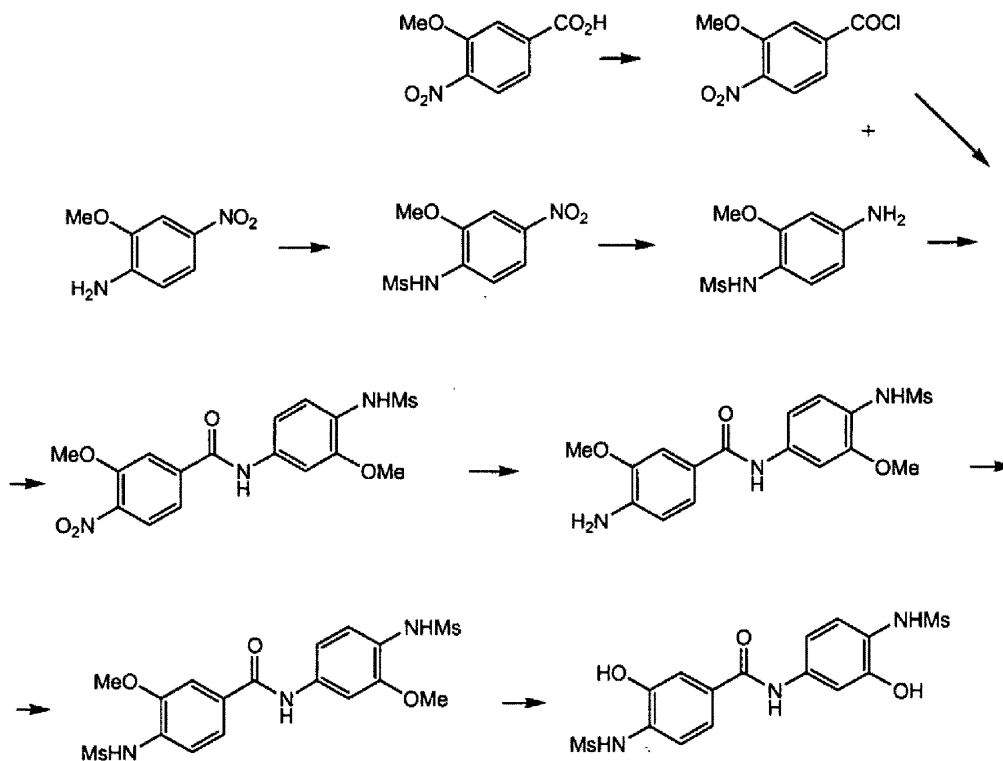
40

Hplc (方法1) 29.5分。

【0191】

(実施例8 : 3-ヒドロキシ-4-メタンシルホニルアミノ-N-(3-ヒドロキシ-4-メタンシルホニルアミノフェニル)ベンズアミド(DC0051-DFともいう))

## 【化39】



10

20

市販の2-メトキシ-4-ニトロアニリンのメタンスルホニルクロライドとの処理から、該メシルアミンを得た。その後、該ニトロ基の触媒還元から、3-メトキシ-4-ニトロベンゾイルクロライドと縮合するために必要なアニリンを得て、該アニリドを得た。接触水素化による還元が続く速やかなメシル化から、該メシルアミンを得た。これを三臭化ホウ素との反応により脱メチル化し、3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノ-N-(3-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルアミノフェニル)ベンズアミド (DC0051-DF)を得た。

## 【0192】

30

## A) 2-メトキシ-4-ニトロ-メタンスルホニルアミノベンゼン

0 でのピリジン(25 ml)中2-メトキシ-4-ニトロアニリン(5 g)の溶液に、メタンスルホニルクロライド(3.5 ml)を滴下した。該混合物を0 で1時間置き、その後、2時間かけて常温にした。該混合物を氷(100 g)、及び希塩酸(3M、100 ml)上に注ぎ、形成された固形物をろ過し、その後、水で洗浄し、乾燥させ、2-メトキシ-4-ニトロ-メタンスルホニルアミノベンゼンをオフホワイト色の結晶性固形物として得た(7.32 g、98%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.93 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.78 (1H, d, J 2Hz)、7.65 (1H, d, J 8Hz)、7.23 (1H, bs)、4.00 (3H, s)、及び3.09 (3H, s)。

## 【0193】

## B) 2-メトキシ-4-アミノ-メタンスルホニルアミノベンゼン

40

パラジウム炭素(10%、100 mg)を含有するメタノール(20 ml)中2-メトキシ-4-ニトロ-メタンスルホニルアミノベンゼン(1 g)の溶液を、水素下、常温で48時間攪拌した。該混合物をセライトを介してろ過し、その後、濃縮し、2-メトキシ-4-アミノメタンスルホニルアミノベンゼンを茶色のゴム状物質として得た。これを精製せずに下記の反応に用いた。

## 【0194】

## C) 3-メトキシ-4-ニトロ-N-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メトキシフェニル)ベンズアミド

塩化チオニル(20 ml)中3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸(1.5 g)の懸濁液を、還流で2時間加熱した。過剰の塩化チオニルを真空で除去し、該酸クロライドを白色固形物として得た

50

。無水ジクロロメタン(50 ml)中該酸クロライド(1.64g)の溶液を、ジクロロメタン(50 ml)中4-メシルアミノ-3-メトキシアニリン(1.75g)の懸濁液に加え、その後、ピリジン(1.5ml)を加えた。該混合物を共に2時間還流し、その後、常温で一晩置いた。結果として得られた混合物を、ジクロロメタン(100 ml)、及び塩酸(3M、50ml)に加え、結果として得られた沈殿物をろ過し、水(100ml)で洗浄し、その後、乾燥させ、3-メトキシ-4-ニトロ-N-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メトキシフェニル)ベンズアミドを得た(2.03 g、67%)。

<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) 9.91 (1H, bs, NH)、8.05 (1H, d, J 8Hz)、7.98 (1H, d, J 2Hz)、7.90 (1H, d, J 2Hz)、7.81 (1H, bs, NH)、7.80 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.50 (1H, d, J 8Hz)、7.39 (1H, dd, J 2, 8Hz)、4.18 (3H, s)、4.02 (3H, s)、及び3.04 (3H, s)。

【0195】

D) 4-メタンスルホニルアミノ-3-メトキシ-N-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メトキシフェニル)ベンズアミド

メタノール(50 ml)と酢酸エチル(50 ml)中3-メトキシ-4-ニトロ-N-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メトキシフェニル)ベンズアミド(2.03 g)の懸濁液を、水素下、パラジウム炭素(10%、50 mg)と18時間攪拌した。該溶媒を真空で除き、茶色のゴム状物質を得た。該残渣をピリジン(5 ml)に溶解し、メタンスルホニルクロライド(1 ml)を加えるときに、0

まで冷却した。該混合物をさらに2時間0 に保ち、その後、1時間かけて常温にした。該混合物を氷(50 g)、及び塩酸(3 M、50 g)上に注ぎ、結果として得られた茶色固形物をろ過し、水で洗浄し、4-メタンスルホニルアミノ-3-メトキシ-N-(4-メタンスルホニルアミノ-3-メトキシフェニル)ベンズアミドを薄茶色固形物として得た(2.1 g、100%)。

<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) 9.69 (1H, bs, NH)、8.15 (1H, bs, NH)、7.93 (1H, d, J 2Hz)、7.78 (1H, d, J 2Hz)、7.76 (1H, bs, NH)、7.74 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.66 (1H, d, J 8Hz)、7.47 (1H, d, J 8Hz)、7.40 (1H, dd, J 2, 8Hz)、4.09 (3H, s)、4.02 (3H, s)、3.17 (3H, s)、及び3.03 (3H, s)。

【0196】

E) 4-メタンスルホニルアミノ-3-ヒドロキシ-N-(4-メタンスルホニルアミノ-3-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド

窒素下、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 ml)中4-メタンスルホニルアミノ-3-メトキシ-N-(3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシフェニル)ベンズアミド(2 g)の攪拌懸濁液に、三臭化ホウ素(2 ml)を加え、結果として得られる橙色懸濁液を3時間置いた。メタノール(50 ml)を慎重に加え、該溶液を一晩置いた。該溶媒を真空で1 mlの容積になるまで濃縮し、その後、メタノール(50 ml)を加えた。これをさらに2回繰り返した。メタノール(10~20%)を含有するクロロホルムで溶出するシリカゲル上の、カラムクロマトグラフィーによる精製から、4-メタンスルホニルアミノ-3-ヒドロキシ-N-(4-メタンスルホニルアミノ-3-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド(DC0051-DF)を薄茶色のゴム状物質として得た(0.74 g、40%)。

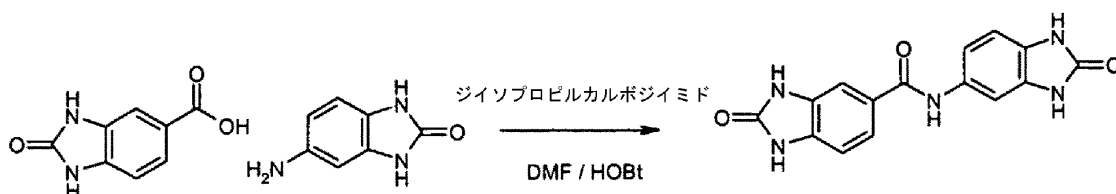
<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) 10.37 (1H, bs, NH)、10.21 (1H, bs, NH)、10.01 (1H, bs, NH)、9.05 (1H, bs, OH)、8.76 (1H, bs, OH)、7.68 (1H, bs)、7.53 (1H, bs)、7.51 (1H, dd, J 2, 8Hz)、7.45 (1H, d, J 8Hz)、7.21 (2H, bs)、3.14 (3H, s)、及び3.03 (3H, s)。

Hplc (方法1) 29.4分。

【0197】

(実施例9: 2-オキソ-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシド(DC-0051-B1という))

【化40】



10

20

30

40

50

1,3-N,N-ジイソプロピルカルボジイミド、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸を5-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-オンと反応させることにより、該アミドを合成した。

【0198】

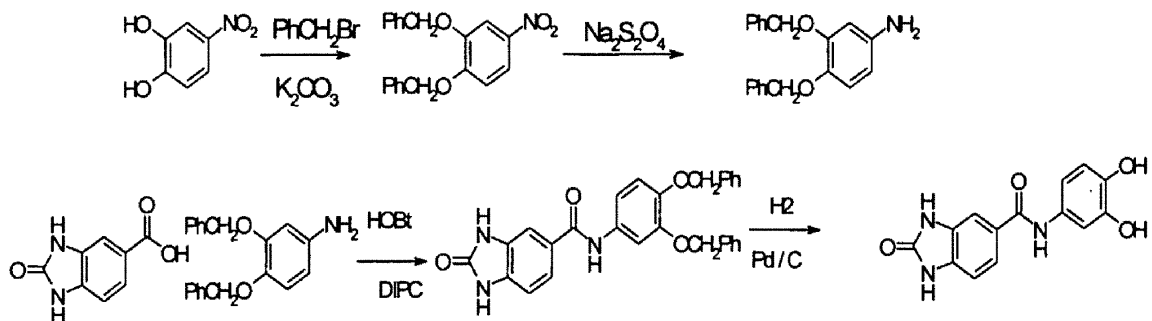
1,3-N,N-ジイソプロピルカルボジイミド(0.504 g; 4 mmol)を、無水N,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)中2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(0.448 g; 2.5 mmol)、5-アミノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.34 g; 2.5 mmol)の溶液に加えた。該反応混合物を、40 °Cで12時間攪拌した。該沈殿生成物を、該反応混合物のろ過により単離し、N,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)でさらに3回洗浄した。該生成物をジメチルスルホキシド(5 ml)に溶解し、該溶液をアセトニトリル(60 ml)で希釈し、沈殿させた。ろ過、及び真空下での乾燥から、2-オキソ-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキシド (DC-0051-B1ともいう)を得た(0.22 g; 28%)。

$^1\text{H NMR}$  (( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$  10.62 (1H, s, NH)、10.53 (1H, s, NH)、9.98 (1H, s, NH) 7.65 (1H, d, J 8Hz) 7.55 (2H, bs) 7.23 (1H, d, J 8Hz) 7.05 (1H, d, J 8Hz) 7.85 (1H, d, J 8Hz)。

【0199】

(実施例10 : N-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (DC-0051-B2ともいう))

【化41】



3,4-ジヒドロキシ-1-ニトロベンゼンを、アセトン中で、臭化ベンジルと、塩基として炭酸カリウムと共に還流しベンジル化し、亜ジチオン酸ナトリウムでの還元から、3,4-ジベンジルオキシアニリンを得た。これを、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、N,N-1,3-ジイソプロピルカルボジイミドを用いて、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸に結合させ、該アミドを得た。その後、該アミドを、パラジウム炭素存在下、水素化により脱ベンジル化した。

【0200】

A) 3,4-ジベンジルオキシ-1-ニトロベンゼン

炭酸カリウム(4.14 g; 30 mmol)を、アセトン(100 ml)中3,4-ジヒドロキシ-1-ニトロベンゼン(1.55 g; 10 mmol)、及び臭化ベンジル(3.42 g; 20 mmol)の溶液に加えた。該反応混合物を12時間還流した。減圧下で該溶媒の除去後、該残渣を酢酸エチル(150 ml)と水(50 ml)との間で分配した。該酢酸エチル層を水(100 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去後、2.37 gの3,4-ジベンジルオキシ-1-ニトロベンゼンを得た(収率 = 70%)。

$^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$  7.85 (1H, d, J 8Hz) 7.8 (1H, s) 7.28-7.50 (m, 10H) 6.95 (1H, d, J 8 Hz) 5.24 (s, 2H) 5.21 (s, 2H)。

【0201】

B) 3,4-ジベンジルオキシアニリン

10

20

30

40

50

亜ジチオン酸ナトリウム(2 g)を、メタノール(30 ml) / アンモニア水(5 ml)の混合物中3, 4-ジベンジルオキシ-1-ニトロベンゼン(2.37 gm)の溶液に加えた。常温で12時間攪拌後、該溶媒を減圧下で除去した。該残渣を、酢酸エチル(75 ml)と水(75 ml)の間で分配した。該酢酸エチル層を水(25 ml)、塩水(25 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。酢酸エチル / ヘキサン(1:1)で溶出するシリカゲル上の、フラッシュクロマトグラフィーによる精製から、1.0 gの1-ベンジルオキシ-2-メトキシ-5-アミノベンゼンを得た(収率 = 47%)。

$^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$  7.27-7.47 (10H, m) 6.8 (1H, d, J 8Hz) 6.37 (1H, s) 6.22 (1H, d, J 8 Hz) 5.13 (2H, s) 5.06 (2H, s) 3.49 (2H, bs,  $\text{NH}_2$ )。

【 0 2 0 2 】

10

C) 2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾリル-5-カルボキシル(1-N-3,4-ジベンジルオキシフェニル)アミド

1,3-N,N-ジイソプロピルカルボジイミド(0.412 g; 3.27 mmol)を、無水 N, N-ジメチルホルムアミド(15 ml)中2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(0.584 g; 3.27 mmol)、3,4-ジベンジルオキシアニリン(1.0 g、3.27 mmol)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.442 g、3.27 mmol)の溶液に加えた。常温で16時間攪拌後、該反応混合物を水(150 ml)中に注いだ。該混合物のpHを、1N 塩酸で2まで調整し、30分間攪拌した。ろ過、及び該生成物の酢酸エチル(3 x 10 ml)での洗浄から、1.12グラムの2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾリル-5-カルボキシル(1-N-3,4-ジベンジルオキシフェニル)アミドを得た。

20

収率 = 73.6%。

$^1\text{H NMR}$   $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  10.5 (1H, s, NH) 7.65 (1H, d, J 8Hz) 7.6 (1H, s) 7.2 7.6 (m, 12 H) 7.0 (2H, d, J 8Hz) 5.15 (4H, s)。

【 0 2 0 3 】

D) N-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

酢酸(100 ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(25 ml)の混合物中2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾリル-5-カルボキシル(1-N-3,4-ジベンジルオキシフェニル)アミド(1.10 g)の溶液を、10%パラジウム炭素存在下、常温40 Psiで12時間水素化した。ろ過による該触媒の除去後、該溶媒を減圧下で除去した。該残渣をN, N-ジメチルホルムアミド(15 ml)中に溶解し、該生成物をヘキサン / 酢酸エチル(1:1)の混合物(100 ml)で希釈し、沈殿させた。ろ過から、0.550 gのN-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドを得た。収率 = 81%。

30

$^1\text{H NMR}$   $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  10.94 (1H, bs) 9.86 (1H, s) 8.85 (1H, bs) 7.61 (1H, d J 8Hz) 7.59 (1H, s) 7.3 (1H, s) 7.0 (1H, d, J 8 Hz) 6.96 (1H, d, J 8 Hz) 6.66 (1H, d, J 8 Hz)。

M/z (286 ( $\text{M}^+$   $\text{H}^+$ ), 308 ( $\text{M}^+$   $\text{Na}^+$  100%)。

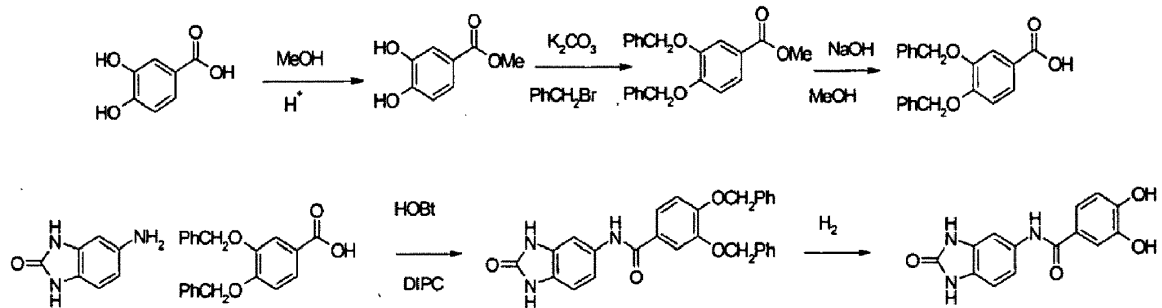
HPLC (方法2) 3.256分。

【 0 2 0 4 】

(実施例 1 1 : 3,4-ジヒドロキシ-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ベンズアミド (DC-0051-B3という))

40

## 【化42】



10

3, 4-ジヒドロキシ安息香酸を、酸存在下、メタノール中で還流し、そのメチルエステルに変換した。該ジヒドロキシ基を臭化ベンジル、及び炭酸カリウムで処理し、そのベンジルエーテルとして保護した。水酸化ナトリウムを用いた該エステルの加水分解から、該酸を得て、それを、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール存在下、N, N-1, 3-ジイソプロピルカルボジイミドを用いて、5-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-オンに結合させ、該アミドを得た。該アミドを、パラジウム炭素存在下、水素化により脱ベンジル化した。

## 【0205】

## A) 3, 4-ジヒドロキシ安息香酸メチルエステル

20

メタノール(150 ml)中3,4-ジヒドロキシ安息香酸(2.8 g)の溶液を、濃塩酸(0.5 ml)存在下、12時間還流した。減圧下で濃縮後、該残渣を酢酸エチル(150 ml)中に溶解し、水(50 ml)、10%炭酸水素ナトリウム溶液(50 ml)、塩水(50 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。減圧下で該溶媒の除去から、2.64 gの3,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルエステルを得た(収率 = 86.5%)。

$^1\text{H NMR CDCl}_3$  7.7 (1H, s) 7.63 (1H, d, J 8Hz) 6.92 (1H, d, J 8Hz) 5.7(2H, bs) 3.92 (3H, s)。

## 【0206】

## B) 3,4-ジベンジルオキシ安息香酸メチルエステル

30

炭酸カリウム(6.5 g; 47 mmol)を、アセトン(100 ml)中3,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルエステル(2.6 g; 15.7 mmol)、及び臭化ベンジル(5.37 g; 31.4 mmol)の溶液に加えた。該反応混合物を12時間還流した。減圧下で該溶媒の除去後、該残渣を酢酸エチル(150 ml)と水(50 ml)の間で分配した。該酢酸エチル層を水(50 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。減圧下で該溶媒を除去し、3.36 gの3,4-ジベンジルオキシ安息香酸メチルエステルを得た(収率 = 86.6%)。

$^1\text{H NMR CDCl}_3$  7.67 (1H, s) 7.65 (1H, d, J 8Hz) 7.28-7.50 (m, 10H) 6.95 (1H, d, J 8Hz) 5.24 (s, 2H) 5.21 (s, 2H) 3.89 (s, 3H)。

## 【0207】

## C) 3, 4-ジベンジルオキシ安息香酸

40

メタノール(100 ml)中水酸化ナトリウム(1.2 g)の溶液を、メタノール(50 ml)中3, 4-ジベンジルオキシ安息香酸メチルエステル(4.64 g)の溶液に加え、4時間還流した。減圧下でメタノールの除去後、該残渣を水(100 ml)中に溶解し、酢酸エチル(2 x 50 ml)で洗浄した。該水層を、2N 塩酸でpH 2まで酸性化した。該沈殿生成物をろ過により回収し、真空下で乾燥させ、2.4 gの3,4-ベンジルオキシ安息香酸を得た(収率 = 74%)。

$^1\text{H NMR CDCl}_3$  7.7 (2H, b, s) 7.27 -7.5 (10H, m) 6.98 (1H, d, J 8Hz) 5.26 (2H, s) 5.22 (2H, s)。

## 【0208】

## D) 3, 4-ジベンジルオキシ-(5-N-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾリル)ベンズアミド

1,3-N,N-ジイソプロピルカルボジイミド(0.945 g; 7.5 mmol)を、無水N,Nジメチルホル

50

ムアミド(20 ml)中3,4-ジベンジルオキシ安息香酸(1.67 g、5 mmol)、5-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-オン(0.745 g、5 mmol)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.675 g、5 mmol)の溶液に加えた。常温で16時間攪拌後、該反応混合物を水(100 ml)中に注いだ。該混合物のpHを1N 塩酸で2まで調整し、30分間攪拌した。ろ過、及び該生成物の酢酸エチル(3 x 10 ml)での洗浄から、1.06グラムの3,4-ジベンジルオキシ-(5-N-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾリル)ベンズアミドを得た(収率 = 45.7%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$  9.94 (1H, s) 7.65 7.2 (14H, m) 7.09 (2H, d, J 8Hz) 5.1 (4H, s)。

【0209】

E) 3,4-ジヒドロキシ-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ベンズアミド

酢酸(120 ml)中3,4-ジベンジルオキシ-(5-N-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾリル)ベンズアミド(1.06 g; 2.28 mmol)を、10%パラジウム炭素の存在下、常温40 Psiで12時間水素化した。ろ過による該触媒の除去後、該溶媒を減圧下で除去した。該残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(15 ml)中に溶解し、該生成物をヘキサン/酢酸エチル(1:1)の混合物(100 ml)で希釈し、沈殿させた。ろ過から、0.334 gの3,4-ジヒドロキシ-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ベンズアミドを得た。収率 = 50%。

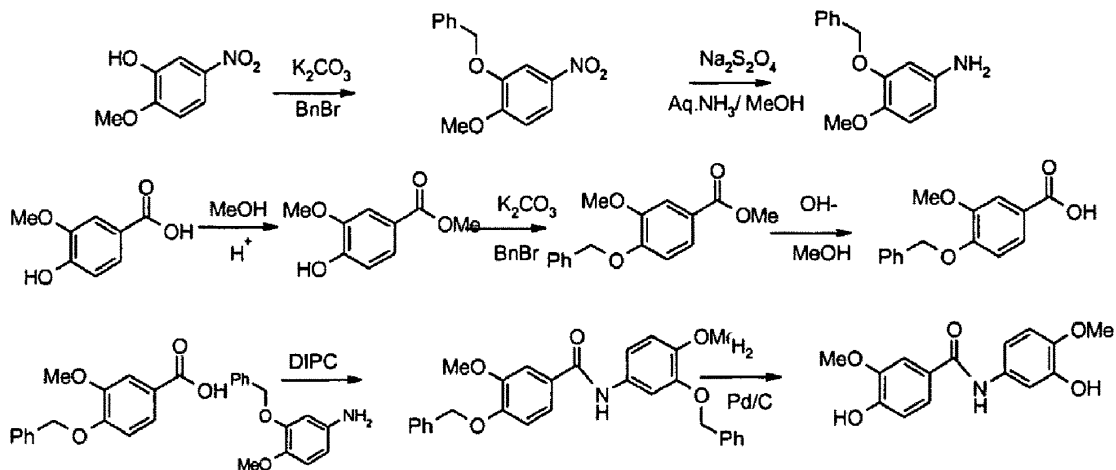
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$  10.54 (1H, bs) 9.78 (1H, s) 9.41 (1H, bs) 7.54 (1H, s) 7.37 (1H, s) 7.32 (1H, d, J 8 Hz) 7.23 (1H, d, J 8Hz) 6.85 (1H, d, J 8Hz) 6.80 (1H, d, J 8Hz)。

M/z (286 (M+ H<sup>+</sup>) 100%, 308 (M+ Na<sup>+</sup>)). HPLC (方法2) 2.34分。

【0210】

(実施例12:3-ヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシベンズアミド(DC-0051-B4という))

【化43】



3-ヒドロキシ-4-メトキシ-1-ニトロベンゼンを、アセトン中で、臭化ベンジルと、塩基として炭酸カリウムと共に還流しベンジル化し、亜ジチオン酸ナトリウムでの還元から、3-ベンジルオキシ-4-メトキシアニリンを得た。4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸を、酸存在下、メタノール中で還流し、そのメチルエステルに変換した。該ヒドロキシルを、臭化ベンジル、及び炭酸カリウムを用いてベンジル化した。該エステルを水酸化ナトリウムで加水分解し、該酸を得た。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール存在下、該アニリンと該酸を、N,N-1,3-ジイソプロピルカルボジイミドを用いて結合させ、該アミドを得た。最後に、該ベンジル基を、パラジウム炭素存在下、水素化により除去した。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 1 1 】

## A) 1-ベンジルオキシ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン

炭酸カリウム(1.65 g; 12 mmol)を、アセトン(60 ml)中2-メトキシ-5-ニトロフェノール(1.69 g; 10 mmol)、及び臭化ベンジル(1.71 g; 10 mmol)の溶液に加えた。該反応混合物を12時間還流した。減圧下で該溶媒を除去し、該残渣を酢酸エチル(150 ml)と水(50 ml)の間で分配した。該酢酸エチル層を分離し、水(2 x 50 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。減圧下で該溶媒の除去し、2.5 gの1-ベンジルオキシ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼンを得た(収率 = 96.5%)。

$^1\text{H NMR CDCl}_3$  7.95 (1H, d, J 8Hz) 7.81 (1H, s) 7.3-7.5 (5H, m) 6.92 (1H, d, J 8Hz) 5.15 (2H, s) 3.95 (3H, s)。

10

## 【 0 2 1 2 】

## B) 1-ベンジルオキシ-2-メトキシ-5-アミノベンゼン

亜ジチオン酸ナトリウム(1.5 g)を、メタノール(20 ml) / アンモニア水(4 ml)の混合物中1-ベンジルオキシ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン(2.5 gm)の溶液に加えた。常温で12時間攪拌後、該溶媒を減圧下で除去した。該残渣を酢酸エチル(75 ml)と水(50 ml)の間で分配した。該酢酸エチル層を水(25 ml)、塩水(25 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。酢酸エチル / ヘキサン(1:1)で溶出するシリカゲル上の、フラッシュクロマトグラフィーによる精製から、0.771 gの 1-ベンジルオキシ-2-メトキシ-5-アミノベンゼンを得た(収率 = 35%)。

$^1\text{H NMR CDCl}_3$  7.25-7.5 (5H, m) 6.78 (1H, d, J 8Hz) 6.35 (1H, s) 6.28 (1H, d, J 8Hz) 5.1 (2H, s) 3.8 (3H, s)。

20

## 【 0 2 1 3 】

## C) 4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチルエステル

メタノール(150 ml)中4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸(7.2 g)の溶液を、濃塩酸(0.5 ml)の存在下、12時間還流した。減圧下で濃縮した後、該残渣を酢酸エチル(200 ml)中に溶解し、水(50 ml)、10%炭酸水素ナトリウム溶液(2 x 50 ml)、水(50 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。減圧下で溶媒を除去し、7.25 gの 4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチルエステル(収率 = 91.5%)を得た。

$^1\text{H NMR CDCl}_3$  7.65 (1H, d, J 8Hz) 7.55 (1H, s) 6.95 (1H, d, J 8Hz) 6.15 (1H, bs, -OH) 3.95 (3H, s) 3.9 (3H, s)。

30

## 【 0 2 1 4 】

## D) 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸メチルエステル

炭酸カリウム(3.45 g; 25 mmol)をアセトン(100 ml)中4-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸メチルエステル(3.6 g; 20 mmol)、及び臭化ベンジル(3.42 g; 20 mmol)の溶液に加えた。該反応混合物を12時間還流した。減圧下で該溶媒の除去後、該残渣を酢酸エチル(150 ml)と(50 ml)の間で分配した。該酢酸エチル層を水(50 ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。減圧下で該溶媒を除去し、4.64 gの4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸メチルエステルを得た(収率 = 86.6%)。

## 【 0 2 1 5 】

## E) 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸

メタノール(50 ml)中水酸化ナトリウム(2.0 g)の溶液を、メタノール(50 ml)中4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸メチルエステル(4.64 g)に加え、4時間還流した。減圧下でメタノールの除去後、該残渣を水(150 ml)中に溶解し、酢酸エチル(2 x 50 ml)で洗浄した。該水層を、2N 塩酸でpH 2まで酸性化した。該沈殿生成物をろ過により回収し、真空下で乾燥させ、4.17 gの4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸を得た(収率 = 74%)。

$^1\text{H NMR CDCl}_3$  7.7 (1H, d, J = 8Hz) 7.63 (1H, s) 7.3 -7.5 (5H, m) 6.92 (1H, d, J 8 Hz) 5.25 (2H, s) 3.98 (3H, s)。

40

## 【 0 2 1 6 】

## F) 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)ベンズアミド

50

N,N-1,3-ジイソプロピルカルボジイミド(0.40 g、3.36 mmol)を、N, N-ジメチルホルムアミド(15 ml)中1-ベンジルオキシ-2-メトキシ-5-アミノベンゼン(0.771 g、3.36 mmol)、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸(0.87 g、3.36 mmol)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.454 g、3.36 mmol)の溶液に加え、12時間攪拌した。該生成物を、酢酸エチル/ヘキサン(1:1)の混合物(120ml)で希釈し、沈殿させた。該反応混合物のろ過から、1.12 g の4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)ベンズアミドを得た。収率 = 69%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$  9.93 (1H, s) 7.29-7.59 (14H, m) 7.16 (1H, d, J 8Hz) 6.96 (1H, d, J 8Hz) 5.18 (2H, s) 5.06 (2H, s) 3.85 (3H, s) 3.76 (3H, s)。

【 0 2 1 7 】

10

G) 3-ヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシベンズアミド

N,N-ジメチルホルムアミド/メタノール(1:5、120 ml)中該4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)ベンズアミド(1.05 g)の溶液を、10%パラジウム炭素存在下、常温40 Psiで12時間水素化した。ろ過による触媒の除去、及び65%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲル上の、フラッシュクロマトグラフィーによる精製から、0.26 g の3-ヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4-メトキシベンズアミドを得た。収率 = 41.6%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$  9.73 (1H, s) 9.62 (1H, bs) 8.99 (1H, bs) 7.5 (1H, s) 7.45 (1H, d, J 8 Hz) 7.29 (1H, s) 7.09 (1H, d, J 8Hz) 6.85 (1H, d, J 8Hz) 3.84 (3H, s) 3.74 (3H, s)。

20

M/z (290 (M+ H<sup>+</sup>), 312 (M+ Na<sup>+</sup>), 100%)。HPLC (方法2) 3.86分。

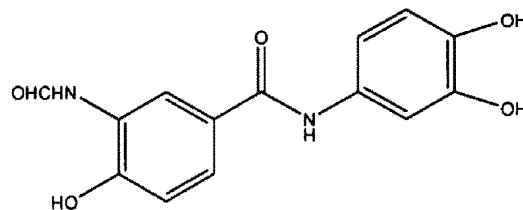
【 0 2 1 8 】

( 実施例 1 3 )

下記の化合物を、本明細書中に記載されたものと類似の方法を用いて製造した。

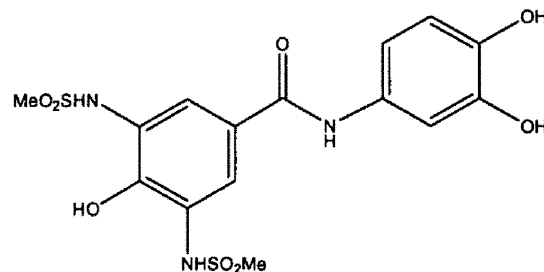
【 化 4 4 】

i) DC-0051-A2 ; DC-0051-S2 ともいう



30

ii) DC-0051-A3 ; DC-0051-S3 ともいう

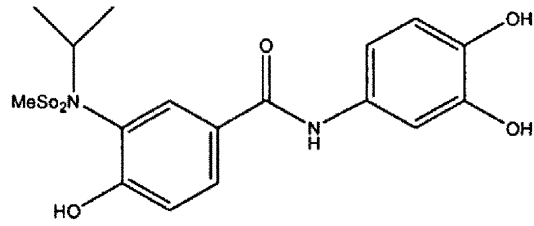


40

。

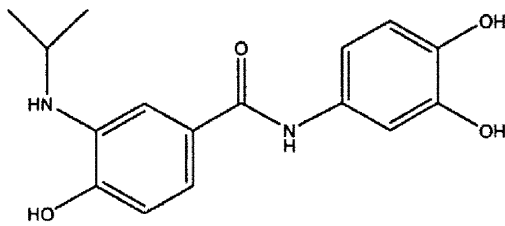
## 【化 4 5】

iii) DC-0051-A4 ; DC-0051-S4 ともいう



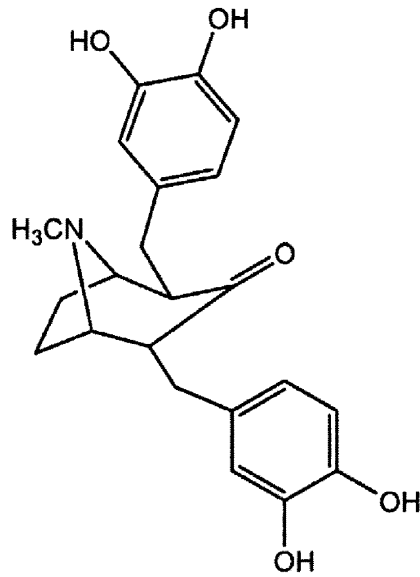
10

iv) DC-0051-A5 ; DC-0051-S5 ともいう



20

v)



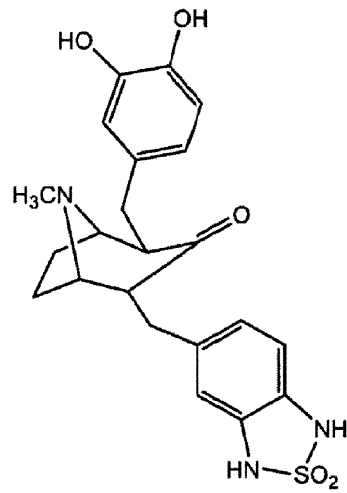
30

2,4-ビス(3,4-ジヒドロキシベンジル)-8-メチル  
-8-アザ-ビスクロ[3,2,1]オクタン-3-オン

40

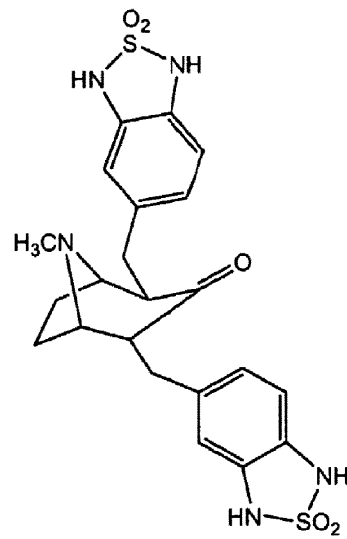
## 【化 4 6】

vi)



10

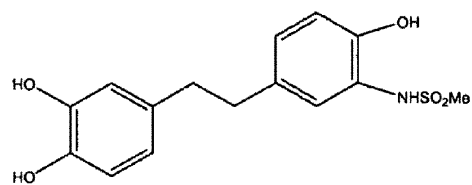
vii)



20

30

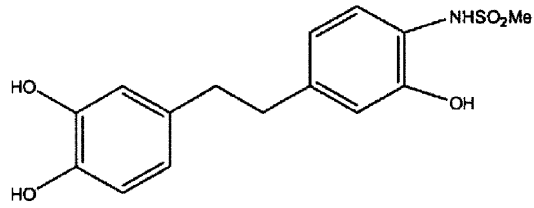
viii)



40

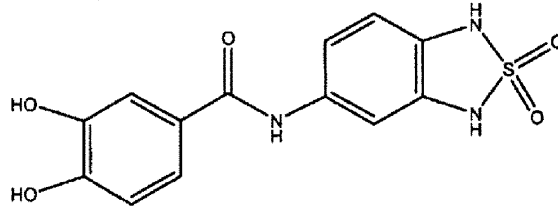
## 【化 4 7】

ix)



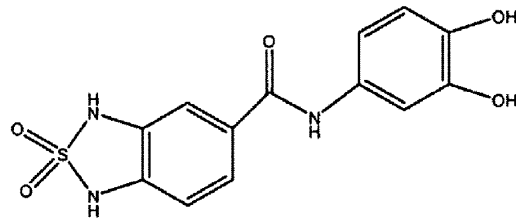
x)

10



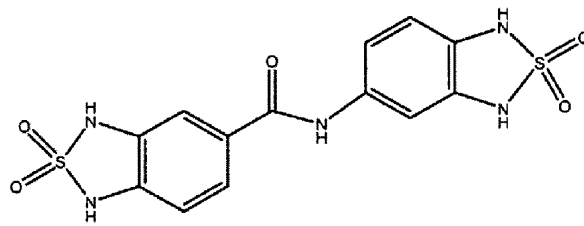
xi)

20



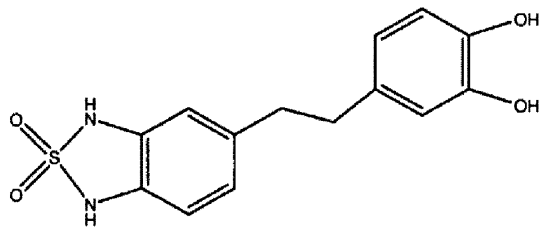
xii)

30



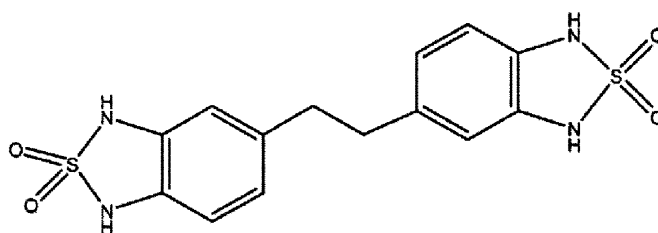
xiii)

40



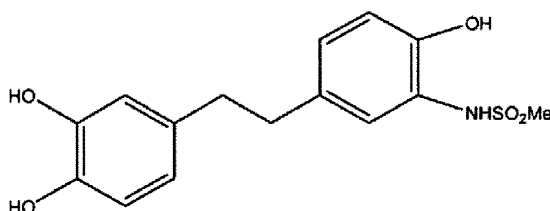
## 【化48】

xiv)

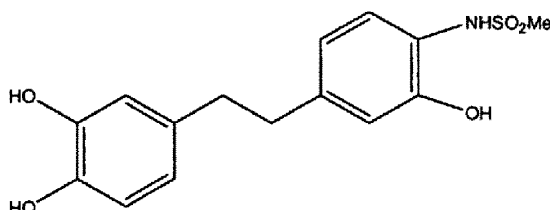


10

xv)



xvi)



20

## 【0219】

(実施例14: 4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノ-N-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-ベンズアミドホウ酸錯体 (DC0051-CE ホウ酸錯体という))

市販の2-メトキシ-5-ニトロアニリンのメタンスルホニルクロライドとの処理から、該メシルアミンを得た。その後、該ニトロ基の触媒還元から、4-メトキシ-3-ニトロベンゾ  
イルクロライドと縮合するために必要なアニリンを得て、該アニリドを得た。接触水素化  
による還元が続く速やかなメシル化から、該メシルアミンを得た。通常条件下の脱メチル  
化から、必要な生成物の安定なホウ酸錯体を得た。

30

## 【0220】

(実施例15: 本明細書中に提供された化合物は、アルツハイマー病A 1-42線維の有力な破壊剤である)

先の実施例で製造された該化合物が、アルツハイマー病A 1-42線維の有力な破壊剤 / 阻害剤であることが見いだされた。一連の研究において、本明細書中に提供された特定の化合物の、予め形成されたアルツハイマー病の(すなわち、A 1-42線維からなる)アミ  
ロイド線維の分解 / 破壊を起こす有効性を分析した。

40

## 【0221】

(パートA- チオフラビンT蛍光測定法データ)

一研究においては、チオフラビンT 蛍光測定法を用いて、該化合物、及び(ネガティブコントロールとして) EDTA の効果を測定した。この測定法において、チオフラビンTは線維状アミロイドと特異的に結合し、この結合が485 nmでの蛍光強化をもたらし、それは形成されたアミロイド線維の量にそのまま比例している。蛍光性が高ければ高いほど、形成されたアミロイド線維の量が多い(Nakiらの論文、Lab. Invest. 65:104-110, 1991; Levine IIIの論文、Protein Sci. 2:404-410, 1993; Amyloid: Int. J. Exp. Clin. Invest. 2:1-6, 1995)。

## 【0222】

50

この研究において、25  $\mu$ Mの予め線維化されたA $\beta$  1-42 (Bachem社)を、単独で、又は(A $\beta$  : 試験化合物重量比1:1、1:0.1、1:0.01、又は1:0.001で)該化合物の1つ、又はEDTA存在下、37  $^{\circ}$ Cで3日間インキュベートした。3日間共にインキュベーションした後、50  $\mu$ lの各インキュベーション混合物を、150  $\mu$ lの蒸留水、及び50  $\mu$ lのチオフラビンT溶液(すなわち、250 mM リン酸緩衝液(pH 6.8)中500 mM チオフラビンTの溶液)を含有する96穴マイクロタイタープレート中に移した。485 nm(励起波長444 nm)での蛍光を、ELISAプレート蛍光光度計を用いて、緩衝液のみ、又は化合物のみをブランクとして引いた後、読み取った。

【 0 2 2 3 】

3日間のインキュベーションの結果を下記に示す。例えば、EDTAは、調べた全ての濃度で有意なA $\beta$  1-42線維の阻害/破壊を起こさなかったが、該化合物(DC-0051、DC-0051-S1、S3、S4、S5、S6、S7、S8、及びS9)は全て、ある程度、予め形成されたA $\beta$  1-42線維の用量依存性の破壊/分解を起こした(表1)。例えば、A $\beta$  : 試験化合物 wt/wt比を1:0.1で用いた場合、化合物DC-0051-S8は、有意な( $p < 0.01$ ) 87.9+ / - 0.78% 阻害を起こし、A $\beta$  : 試験化合物 wt/wt比を1:0.01で用いた場合、有意な56.0+ / - 11.32% 阻害を起こした(表1)。同条件(すなわち、A $\beta$  : 試験化合物wt/wt比1:0.01)下、化合物DC-0051は、89.5+ / - 3.26%破壊を起こし、化合物DC-0051-S5は、80.0+ / - 0.63%破壊を起こし、かつ化合物DC-0051-S9は、84.1+ / - 4.28%の破壊を起こした。この研究から、本明細書中に提供された該化合物はアルツハイマー病型A $\beta$  線維の破壊剤/阻害剤であり、かつ通常、用量依存性でそれらの効果を与えることが示唆された。

【 0 2 2 4 】

10

20

## 【表 1 - 2】

表 1: チオフラビン T 蛍光測定法データ- 試験化合物による A $\beta$  1-42 線維の破壊  
(A $\beta$  の % 阻害 ; 特定の wt/wt 比での A $\beta$  : 試験化合物に関して)

試験化合物 #	1:1 (wt/wt)	1:0.1 (wt/wt)	1:0.01 (wt/wt)	1:0.001 (wt/wt)
EDTA (コントロール)	0.0 $\pm$ 3.59%	0.0 $\pm$ 4.41%	0.2 $\pm$ 3.03%	0.0 $\pm$ 1.54%
DC-0051	98.7 $\pm$ 0.07%	89.5 $\pm$ 3.26%	32.0 $\pm$ 4.31%	10.9 $\pm$ 2.24%
DC0051-S1	96.4 $\pm$ 0.58%	74.6 $\pm$ 3.71%	20.8 $\pm$ 4.63%	9.0 $\pm$ 3.53%
DC0051-S3	92.5 $\pm$ 0.47%	59.9 $\pm$ 1.34%	16.1 $\pm$ 2.04%	14.6 $\pm$ 2.90%
DC0051-S4	95.2 $\pm$ 0.42%	70.2 $\pm$ 7.01%	18.2 $\pm$ 3.68%	16.6 $\pm$ 4.14%
DC0051-S5	99.0 $\pm$ 0.25%	80.0 $\pm$ 0.63%	28.4 $\pm$ 0.74%	20.3 $\pm$ 6.71%
DC0051-S6	95.4 $\pm$ 0.72%	53.5 $\pm$ 14.88%	4.0 $\pm$ 4.33%	9.5 $\pm$ 1.64%
DC0051-S7	92.8 $\pm$ 1.92%	50.2 $\pm$ 6.94%	10.1 $\pm$ 5.82%	13.4 $\pm$ 3.42%
DC0051-S8	96.7 $\pm$ 0.73%	87.9 $\pm$ 0.78%	56.0 $\pm$ 11.32%	32.9 $\pm$ 2.70%
DC0051-S9	98.8 $\pm$ 0.26%	84.1 $\pm$ 4.28%	60.7 $\pm$ 12.57%	13.6 $\pm$ 2.08%

10

20

30

## 【 0 2 2 5 】

(パートB: SDS-PAGE / ウェスタンブロットデータ)

該A 1-42の破壊を、そのモノマーの形態でも、SDS-PAGE、及びウェスタンブロット法の使用を含む研究により確認した(図示せず)。この後者の研究においては、三組の予め形成されたA 1-42(25  $\mu$ M)を、単独で、又は該化合物、又はEDTA存在下で、37  $^{\circ}$ Cで3日間インキュベートした。その後、5マイクログラムの各試料を、0.2  $\mu$ mフィルターを介してろ過した。その後、ろ液から回収されたタンパク質を負荷し、10~20%トリス-トリシンSDS-PAGE上で流し、ニトロセルロースにブロットし、A 抗体(クローン 6E10; Senetek社)を用いて検出した。この研究においては、A 1-42は、単独で、又はEDTAの存在下、3日間インキュベートした後には、~4キログルトンバンド(すなわち、モノマーA)として検出された。例えば、A 1-42を化合物DC-0051、DC-0051-S1、DC-0051-S5、DC-0051-S8、及びDC-0051-S9とインキュベートした後には、A 1-42モノマーは検出されなかった。このことは、(先に記載された)該チオフラビン T 蛍光測定法データとよく相関しており、これらの化合物が、モノマーA 1-42の消失を起こすことができることを示唆している。この研究から、これらの化合物がモノマー型A 1-42の破壊/除去を起こすことができることが確認された。

40

## 【 0 2 2 6 】

(パートC: コンゴレッド結合データ)

50

コンゴレット結合測定法においては、試験化合物の、コンゴレットに結合しているアミロイド（この場合、A<sub>1-42</sub>）を変える能力を定量する。この測定法において、A<sub>1-42</sub>、及び試験化合物を3日間インキュベートし、その後、0.2 μmフィルターを介して真空ろ過した。該フィルター中に残留したA<sub>1-42</sub>線維を定量し、続いてコンゴレットで該フィルターを染色した。フィルターの適切な洗浄の後、（該試験化合物の非存在下での該アミロイドタンパク質のコンゴレット染色に比べて）該試験化合物存在下でのフィルター上のコンゴレット色の低下は、該試験化合物の、凝集して、かつコンゴ親和性のA<sub>1-42</sub>の量を減少させる／変化させる能力を示唆した。この特定の測定法は、チオフラビンT 蛍光測定法より、性質が厳しいと思われる、他の測定法により評価されるより、A<sub>1-42</sub>線維へのコンゴレット結合を除去することはより困難である。従って、通常、有力な化合物とでさえ観察された%阻害は、チオフラビンT 蛍光測定法など他の測定法により測定される時に観察されたものより低い。

10

## 【 0 2 2 7 】

一研究においては、(A<sub>1-42</sub> : 試験化合物重量比1:0.001、1:0.01、1:0.1、及び1:1で)増加する量の該化合物、又はEDTAの非存在、又は存在下、A<sub>1-42</sub>線維のコンゴレットに結合する能力を測定した。3日間のインキュベーションの結果を下記表2に示した。EDTAは、コンゴレットに結合しているA<sub>1-42</sub>線維の有意な阻害を起こさなかったが、該化合物 (DC-0051、DC-0051-S1、S3、S4、S5、S6、S7、S8、及びS9)は、コンゴレットに結合しているA<sub>1-42</sub>の用量依存性阻害を起こした（表2）。例えば、A<sub>1-42</sub> : 試験化合物 wt/wt比を1:1で用いた場合、化合物DC-0051-S5は、A<sub>1-42</sub>へのコンゴレット結合の有意な82.3 + / - 0.59% 阻害を起こし、A<sub>1-42</sub> : 試験化合物 wt/wt比を1:0.1で用いた場合、有意な40.3 + / - 5.81% 阻害を起こした（表2）。A<sub>1-42</sub> : 試験化合物wt/wt比を1:0.1と比較すると、他の良好な阻害剤は、DC-0051-S1(19.7 + / - 2.97% 阻害)、DC-0051(40.3 + / - 5.81% 阻害)、DC-0051-S6(17.1 + / - 4.94% 阻害)、DC-0051-S8 (19.8 + / - 2.43% 阻害)、及びDC-0051-S9 (17.4 + / - 6.11% 阻害)であると思われた。

20

## 【 0 2 2 8 】

## 【表 2】

表2：コンゴレッド結合データ- 試験化合物によるAβ1-42 線維の阻害

(Aβ の%阻害；特定の wt/wt 比での Aβ :試験化合物に関して)

試験化合物 #	1:1 (wt/wt)	1:0.1 (wt/wt)	1:0.01 (wt/wt)	1:0.001 (wt/wt)
EDTA (コントロール)	3.9+/-1.37%	0.0±0.76%	0.0+/-0.49%	0.0±0.62%
DC-0051	76.7+/-1.22%	40.3+/-5.81%	3.3+/-0.95%	1.7+/-0.10%
DC0051-S1	48.6+/-2.01%	19.7+/-2.97%	2.4+/-0.92%	1.0+/-2.11%
DC0051-S3	36.2+/-2.51%	16.6+/-1.87%	0.0+/-2.11%	0.0+/-2.12%
DC0051-S4	48.8+/-2.29%	15.1+/-4.17%	0.0+/-2.13%	1.5+/-1.42%
DC0051-S5	82.3+/-0.59%	17.5+/-1.23%	0.2+/-1.97%	0.0+/-1.37%
DC0051-S6	48.5+/-3.58%	17.1+/-4.94%	2.1+/-1.14%	3.1+/-0.97%
DC0051-S7	44.6+/-4.59%	8.8+/-1.70%	0.0+/-0.29%	2.4+/-2.23%
DC0051-S8	41.2+/-6.83%	19.8+/-2.43%	3.9+/-0.54%	2.3+/-3.16%
DC0051-S9	60.8+/-2.12%	17.4+/-6.11%	3.8+/-3.90%	0.0+/-1.27%

## 【 0 2 2 9 】

(実施例 16：本明細書中に提供されたさらなる化合物は、アルツハイマー病A 1-42線維の有力な破壊剤である)

先の実施例で製造された該化合物は、アルツハイマー病A 線維の有力な破壊剤/阻害剤であることが見いだされた。別の一連の研究においては、本明細書中に提供された(DC-0051-B2、DC-0051-B3、及びDC-0051-B4という)特定の化合物の、アルツハイマー病の(すなわち、A 1-42線維からなる)予め形成されたアミロイド線維の分解/破壊をもたらす有効性を分析した。

## 【 0 2 3 0 】

(チオフラビンT蛍光測定法データ)

一研究においては、チオフラビンT 蛍光測定法を用いて、該化合物、及び(ネガティブコントロールとして)EDTA の効果を測定した。この測定法において、チオフラビンTは線維状アミロイドと特異的に結合し、この結合が485 nmでの蛍光強化をもたらし、それは形成されたアミロイド線維の量にそのまま比例している。蛍光性が高ければ高いほど、形成されたアミロイド線維の量が多い(Nakiらの論文、Lab. Invest. 65:104-110, 1991; Levine IIIの論文、Protein Sci. 2:404-410, 1993; Amyloid: Int. J. Exp. Clin. Invest. 2:1-6, 1995)。

## 【 0 2 3 1 】

この研究において、25 μMの予め線維化されたAβ 1-42 (Bachem社)を、単独で、又は該化合物 (DC-0051-B2、DC-0051-B3、又はDC-0051-B4) の1つの存在下、37 °Cで3日間インキュベートした。3日間共にインキュベーションした後、50 μlの各インキュベーション混合物を、150 μlの蒸留水、及び50 μlのチオフラビンT溶液(すなわち、250 mM リン酸緩衝液(pH 6.8)中500 mM チオフラビンTの溶液)を含有する96穴マイクロタイタープレート中に移した。485 nm(励起波長444 nm)での蛍光を、ELISAプレート蛍光光度計を用いて、緩衝液のみ、又は化合物のみをブランクとして引いた後、読み取った。

【 0 2 3 2 】

3日間のインキュベーションの結果を下記に示す。例えば、EDTAは、調べた全ての濃度で有意なAβ 1-42線維の阻害/破壊を起こさなかったが、該化合物(DC-0051-B2、DC-0051-B3、及びDC-0051-B4)は全て、ある程度、予め形成されたAβ 1-42線維の用量依存性の破壊/分解を起こした(表3)。チオフラビンT 蛍光測定法により評価したとき、予め形成されたAβ 1-42線維を破壊するのに最も有効な化合物は、DC-0051-B2であるように思われる。例えば、Aβ : 試験化合物 wt/wt比を1:0.1で用いた場合、化合物DC-0051-B2は、有意な (p<0.01) 65.8+/-2.01% 阻害を起こし、Aβ : 試験化合物 wt/wt比を1:1で用いた場合、有意な85.5+/-1.27% 阻害を起こした(表3)。この研究から、本明細書中に提供されたさらなる化合物はアルツハイマー病型Aβ 線維の破壊剤/阻害剤であり、かつ通常、用量依存性でそれらの効果を与えることが示唆された。

【 0 2 3 3 】

【表3】

表3: チオフラビン蛍光測定法データ- 試験化合物によるAβ 1-42 線維の破壊

(Aβ の%阻害; 特定の wt/wt 比でのAβ :試験化合物に関して)

試験化合物 #	1:1 (wt/wt)	1:0.1 (wt/wt)	1:0.01 (wt/wt)	1:0.001 (wt/wt)
EDTA (コントロール)	5.0+/-11.39%	0.0+/-1.18%	0.0+/-2.26%	10.3+/-10.81%
DC-0051	98.5+/-0.56%	88.8+/-0.76%	41.1+/-2.52%	18.6+/-8.89%
DC0051-B2	85.5+/-1.27%	65.8+/-2.01%	19.2+/-6.18%	10.2+/-9.49%
DC0051-B3	17.9+/-16.85%	22.2+/-2.63%	1.0+/-1.62%	15.7+/-7.34%
DC0051-B4	28.1+/-3.06%	21.1+/-4.00%	3.6+/-4.96%	17.2+/-4.32%

【 0 2 3 4 】

(実施例 17 : 本明細書中に提供された化合物は、2型糖尿病IAPP線維の有力な破壊剤である)

先の実施例で製造された該化合物は、2型糖尿病IAPP線維の有力な破壊剤/阻害剤であることも見い出された。一連の研究においては、本明細書中に提供された特定の化合物の、2型糖尿病の(すなわち、IAPP線維からなる)予め形成されたアミロイド線維の分解/破壊をもたらす有効性を分析した。

【 0 2 3 5 】

(パートA- チオフラビンT 蛍光測定法データ)

ー研究においては、チオフラビンT 蛍光測定法を用いて、該化合物、及び（ネガティブコントロールとして）EDTA の効果を測定した。この測定法において、チオフラビンTは線維状アミロイドと特異的に結合し、この結合が485 nmでの蛍光強化をもたらし、それは形成されたアミロイド線維の量にそのまま比例している。蛍光性が高ければ高いほど、形成されたアミロイド線維の量が多い（Nakiらの論文、Lab. Invest. 65:104-110, 1991；Levine IIIの論文、Protein Sci. 2:404-410, 1993；Amyloid: Int. J. Exp. Clin. Invest. 2:1-6, 1995）。

**【 0 2 3 6 】**

この研究において、25  $\mu$ MのIAPP (Bachem社)を、単独で、又は(A : 試験化合物重量比1:1、1:0.1、1:0.01、又は1:0.001で)該化合物の1つ、又はEDTA 存在下、37  $^{\circ}$ Cで3日間インキュベートした。3日間共にインキュベーションした後、50  $\mu$ lの各インキュベーション混合物を、150  $\mu$ lの蒸留水、及び50  $\mu$ lのチオフラビンT溶液(すなわち、250 mM リン酸緩衝液(pH 6.8)中500 mM チオフラビンTの溶液)を含有する96穴マイクロタイタープレート中に移した。485 nm(励起波長444 nm)での蛍光を、ELISAプレート蛍光光度計を用いて、緩衝液のみ、又は化合物のみをブランクとして引いた後、読み取った。

**【 0 2 3 7 】**

3日間のインキュベーションの結果を下記に示す。例えば、EDTAは、調べた全ての濃度で有意なIAPP線維の阻害/破壊を起こさなかったが、該化合物(DC-0051、DC-0051-S1、S3、S4、S5、S6、S7、S8、及びS9)は全て、ある程度、予め形成されたA $\beta$ 1-42線維の用量依存性の破壊/分解を起こした(表4)。例えば、A : 試験化合物 wt/wt比を1:0.1で用いた場合、化合物DC-0051-S8は、有意な ( $p < 0.01$ ) 91.4 + / - 1.06% 阻害を起こし、A : 試験化合物 wt/wt比を1:0.01で用いた場合、有意な52.2 + / - 0.45% 阻害を起こした(表4)。同条件(すなわち、A : 試験化合物wt/wt比1:0.01)下、化合物DC-0051は、63.9 + / - 0.56% 破壊をもたらし、化合物DC-0051-S1は、47.2 + / - 5.48% 破壊を起こし、かつ化合物DC-0051-S9は、49.3 + / - 0.65%の破壊を起こした。この研究から、本明細書中に提供された該化合物は2型糖尿病IAPP線維の破壊剤/阻害剤でもあり、かつ通常、用量依存性でそれらの効果を与えることが示唆された。

**【 0 2 3 8 】**

10

20

## 【表4】

表4：チオフラビンT 蛍光測定法データ- 試験化合物による IAPP 線維の破壊  
(Aβの%阻害；特定の wt/wt 比での Aβ：試験化合物に関して)

試験化合物 #	1:1 (wt/wt)	1:0.1 (wt/wt)	1:0.01 (wt/wt)	1:0.001 (wt/wt)
EDTA (コントロール)	0.0±1.31%	1.6+/-5.86%	4.+/-3.152%	0.0+/-0.56%
DC-0051	99.6+/-0.12%	95.6+/-0.31%	63.9+/-0.56%	32.5+/-1.51%
DC0051-S1	98.5+/-0.12%	86.2+/-1.95%	47.2+/-5.48%	6.7+/-0.64%
DC0051-S3	98.7+/-0.24%	87.2+/-1.48%	49.3+/-0.65%	19.0+/-2.70%
DC0051-S4	97.5+/-0.11%	80.2+/-1.59%	36.7+/-0.74%	14.3+/-1.57%
DC0051-S5	99.3+/-0.21%	87.1+/-1.46%	36.1+/-1.29%	15.0+/-2.38%
DC0051-S6	98.7+/-0.52%	74.4+/-12.17%	19.7+/-1.64%	0.0+/-1.68%
DC0051-S7	98.6+/-0.18%	77.7+/-2.68%	30.3+/-6.06%	7.7+/-2.60%
DC0051-S8	99.5+/-0.32%	91.4+/-1.06%	52.2+/-0.45%	8.8+/-0.55%
DC0051-S9	99.5+/-0.15%	82.8+/-4.28%	34.8+/-1.07%	7.0+/-2.49%

## 【0239】

(パートB：コンゴレッド結合データ)

コンゴレット結合測定法においては、試験化合物の、コンゴレットに結合しているアミロイド(この場合、IAPP)を変える能力を定量する。この測定法において、IAPP、及び試験化合物を3日間インキュベートし、その後、0.2 μmフィルターを介して真空ろ過した。該フィルター中に残留したIAPP線維を定量し、続いてコンゴレットで該フィルターを染色した。該フィルターの適切な洗浄の後、(該試験化合物の非存在下での該アミロイドタンパク質のコンゴレット染色に比べて)該試験化合物存在下でのフィルター上のコンゴレット色の低下は、該試験化合物の、凝集して、かつコンゴ親和性のIAPPの量を減少させる/変化させる能力を示唆した。この特定の測定法は、チオフラビンT 蛍光測定法より、性質が厳しいと思われる、他の測定法により評価されるより、IAPP線維へのコンゴレット結合を除去することはより困難である。従って、通常、有力な化合物で観察された%阻害でさえ、チオフラビンT 蛍光測定法など他の測定法により測定される時に観察されたものより低い。

## 【0240】

一研究においては、(A : 試験化合物重量比1:0.001、1:0.01、1:0.1、及び1:1で)増加する量の該化合物、又はEDTAの非存在、又は存在下、IAPP線維のコンゴレットに結合する能力を測定した。3日間のインキュベーションの結果を下記表5に示した。EDTAは、コン

ゴレッドに結合しているIAPP線維の有意な阻害を起こさなかったが、該化合物 (DC-0051、DC-0051-S1、S3、S4、S5、S6、S7、S8、及びS9)は、コンゴレッドに結合しているIAPPの用量依存性阻害を起こした (表5)。例えば、IAPP：試験化合物 wt/wt比を1:1で用いた場合、化合物DC-0051-S8は、IAPPへのコンゴレッド結合の有意な41.0+/-4.15%阻害を起こし、A：試験化合物 wt/wt比を1:0.1で用いた場合、有意な26.7+/-0.82%阻害を起こした (表5)。IAPP：試験化合物wt/wt比を1:0.1と比較すると、他の良好な阻害剤は、DC-0051 (51.+/-0.63%阻害)、DC-0051-S1 (24.1+/-1.99%阻害)、DC-0051-S4 (22.0+/-0.26%阻害)、及びDC-0051-S9 (21.2+/-2.70%阻害)であると思われる。

【0241】

【表5】

10

表5：コンゴレッド結合データ- 試験化合物による IAPP 線維の破壊

(IAPP の%阻害；特定の wt/wt 比での Aβ：試験化合物に関して)

試験化合物 #	1:1 (wt/wt)	1:0.1 (wt/wt)	1:0.01 (wt/wt)	1:0.001 (wt/wt)
EDTA (コントロール)	13.9+/-4.71%	0.0+/-2.40%	0.0+/-1.65%	0.0±1.82%
DC-0051	73.6+/-2.15%	51.0+/-0.63%	8.7+/-2.60%	0.0+/-4.07%
DC0051-S1	44.1+/-1.03%	24.1+/-1.99%	0.0+/-2.55%	0.0+/-3.60%
DC0051-S3	52.5+/-1.84%	17.4+/-2.21%	3.4+/-3.63%	0.0+/-1.94%
DC0051-S4	30.0+/-1.38%	22.0+/-0.26%	2.4+/-3.24%	0.0+/-2.89%
DC0051-S5	59.3+/-0.93%	11.0+/-3.94%	0.0+/-1.50%	0.0+/-2.26%
DC0051-S6	46.0+/-0.65%	7.7+/-5.15%	0.0+/-4.57%	0.0+/-1.41%
DC0051-S7	42.7+/-2.82%	3.6+/-1.15%	3.0+/-3.54%	1.8+/-3.25%
DC0051-S8	41.0+/-4.15%	26.7+/-0.82%	0.0+/-5.19%	0.3+/-2.37%
DC0051-S9	52.3+/-1.00%	21.2+/-2.70%	1.1+/-5.40%	2.5+/-5.02%

20

30

【0242】

(実施例18)

(本明細書中に提供された化合物は、アルファ-シヌクレイン線維の有力な破壊剤である)

先の実施例で製造された該化合物は、アルファ-シヌクレイン線維の有力な破壊剤/阻害剤であることも見い出された。一連の研究においては、本明細書中に提供された特定の化合物の、パーキンソン病の(すなわち、アルファ-シヌクレイン線維からなる)予め形成されたアミロイド様線維の分解/破壊を起こす有効性を分析した。

【0243】

(チオフラビンT蛍光測定法データ)

一研究においては、チオフラビンT 蛍光測定法を用いて、該化合物、及び(ネガティブコントロールとして) EDTA の効果を測定した。この測定法において、チオフラビンTは線

40

50

維状アミロイドと特異的に結合し、この結合が485 nmでの蛍光強化をもたらし、それは形成されたアミロイド線維の量にそのまま比例している。蛍光性が高ければ高いほど、形成されたアミロイド線維の量が多い (Nakiらの論文、Lab. Invest. 65:104-110, 1991 ; Levine IIIの論文、Protein Sci. 2:404-410, 1993 ; Amyloid: Int. J. Exp. Clin. Invest. 2:1-6, 1995)。

#### 【 0 2 4 4 】

この研究において、最初に、25  $\mu$ Mのアルファ-シヌクレイン(組み換えペプチド)を、ヘパリン(Sigma社)と55 で2日間インキュベートし、アルファ-シヌクレインの凝集、及び線維形成を起こした。ヘパリンは、アミロイドタンパク質の凝集を起こすことが知られている高度に硫酸化されたグリコサミノグリカンである。最初のアルファ-シヌクレインの線維化に続いて、アルファ-シヌクレイン+ヘパリンを、単独で、又は(A : 試験化合物の重量比1:1、1:0.1、1:0.01、又は1:0.001で)該化合物の1つ、又はEDTA 存在下、37 で3日間インキュベートした。3日間共にインキュベーションした後、50  $\mu$ lの各インキュベーション混合物を、150  $\mu$ lの蒸留水、及び50  $\mu$ lのチオフラビンT溶液 (すなわち、250 mM リン酸緩衝液(pH 6.8)中500 mM チオフラビンTの溶液)を含有する96穴マイクロタイタープレート中に移した。485 nm(励起波長444 nm)での蛍光を、ELISAプレート蛍光光度計を用いて、緩衝液のみ、又は化合物のみをブランクとして引いた後、読み取った。

10

#### 【 0 2 4 5 】

3日間のインキュベーションの結果を下記に示す。該化合物(DC-0051、DC-0051-S1、S3、S4、S5、S6、S7、S8、及びS9)は全て、ある程度、予め形成されたアルファ-シヌクレイン線維の用量依存性の破壊/分解を起こした(表6)。例えば、A : 試験化合物 wt/wt比を1:0.1で用いた場合、化合物DC-0051-S1は、有意な ( $p < 0.01$ ) 94.5+ / - 2.11% 阻害を起こし、A : 試験化合物 wt/wt比を1:1で用いた場合、有意な99.1+ / - 0.12% 阻害を起こした(表6)。その一方で、A : 試験化合物 wt/wt比を1:0.1で用いた場合、化合物DC-0051-S8は、有意な ( $p < 0.01$ ) 84.6+ / - 0.47% 阻害を起こし、A : 試験化合物 wt/wt比を1:1で用いた場合、有意な96.1+ / - 1.14% 阻害を起こした(表6)。この研究から、本明細書中に提供された該化合物がパーキンソン病アルファ-シヌクレイン線維の有力な破壊剤/阻害剤でもあり、かつ通常、用量依存性でそれらの効果を与えることが示唆された。

20

#### 【 0 2 4 6 】

30

## 【表 6】

表 6: チオフラビン T 蛍光測定法データ-試験化合物によるアルファ-シヌクレイン線維の破壊

(Aβ の % 阻害 ; 特定の wt/wt 比での Aβ : 試験化合物に関して)

試験化合物 #	1:1 (wt/wt)	1:0.1 (wt/wt)	1:0.01 (wt/wt)	1:0.001 (wt/wt)
DC-0051	99.7+/-0.09%	98.6+/-0.26%	82.7+/-2.40%	64.5+/-1.64%
DC0051-S1	99.1+/-0.12%	94.5+/-2.11%	55.9+/-13.31%	52.9+/-1.34%
DC0051-S3	97.0+/-0.85%	87.6+/-4.07%	43.6+/-11.73%	37.6+/-5.18%
DC0051-S4	96.0+/-0.50%	86.8+/-1.55%	53.7+/-10.98%	41.1+/-6.53%
DC0051-S5	98.5+/-0.09%	91.6+/-0.37%	65.0+/-4.42%	49.1+/-2.61%
DC0051-S6	96.0+/-1.65%	66.6+/-5.77%	46.9+/-5.52%	53.3+/-1.70%
DC0051-S7	96.0+/-0.78%	82.1+/-8.94%	33.4+/-4.77%	47.9+/-6.32%
DC0051-S8	96.1+/-1.14%	84.6+/-0.47%	44.1+/-2.19%	38.7+/-4.76%
DC0051-S9	99.6+/-0.19%	96.1+/-0.65%	64.5+/-5.56%	50.9+/-1.86%

10

20

30

## 【 0 2 4 7 】

(実施例 19 : 本明細書中に提供された化合物の組成物)

本明細書中に提供された該化合物を、先に述べたとおり、医薬組成物の形態で望ましく投与する。適切な医薬組成物、及びそれらの製造方法は、当業者によく知られており、かつ Gennaro 編「Remington: 薬学の科学と実践」第 20 版 (Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA) などの専門書に記載されている。

典型的な組成物は下記のとおりである :

## 【 0 2 4 8 】

(経口錠剤製剤)

本明細書中に提供された化合物の経口錠剤製剤を、下記のとおり製造する :

40

% w/w

本明細書中に提供された化合物 10.0

ステアリン酸マグネシウム 0.5

デンプン 2.0

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1.0

微結晶セルロース 86.5

## 【 0 2 4 9 】

該成分を均一になるまで混合し、その後、水の助けで顆粒化し、該顆粒を乾燥させる。その後、該顆粒を、該化合物の適切な用量を与える大きさの錠剤に圧縮する。任意に、フィルム形成剤 (ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど)、顔料 (チタンジオキsid など

50

)、及び可塑剤（フタル酸ジエチルなど）の懸濁液を適用し、該溶媒の蒸発により該フィルムを乾燥させることにより、該錠剤をコーティングした。該フィルムコーティングは、例えば、該錠剤重量の2～6%含むことができる。

【0250】

（経口カプセル製剤）

この実施例の先の項由来の顆粒を、意図された用量に適切な大きさの硬ゼラチンカプセルに充填する。所望ならば、該カプセルを密封のために留める。

（ソフトジェル製剤）

ソフトジェル製剤を、下記のとおり製造する：

% w/w

本明細書中に提供された化合物20.0

ポリエチレングリコール40080.0

該化合物を、ポリエチレングリコールに溶解、又は分散し、必要であれば、増粘剤を加える。その後、所望される用量の該化合物を提供するのに十分な量の製剤を、ソフトジェル中に充填する。

【0251】

（非経口製剤）

非経口製剤を、下記のとおり製造する：

% w/w

本明細書中に提供された化合物 1.0

標準生理食塩水99.0

該化合物を該生理食塩水に溶解し、結果として得られた溶液を無菌化し、バイアル、アンプルに充填する、及び必要に応じて、注射器に予め充填する。

【0252】

（制御放出経口製剤）

徐放製剤を、米国特許第4,710,384号の方法により、下記のとおり製造する：

1 Kgの本明細書中に提供された化合物を、改良型Uni-Glatt粉末コーティング器中で、Dow Type 10 エチルセルロースでコーティングした。該噴霧溶液は、90%アセトン-10%エタノール中エチルセルロースの8%溶液である。ヒマシ油を、可塑剤として、存在するエチルセルロースの20%に相当する量加える。該噴霧条件は下記のとおりである：1) 速度、1 リットル/時間；2) フラップ、10～15%；3) 入口温度、50 ；4) 出口温度、30 ；5) コーティングのパーセント、17%。該コーティングされた化合物を、74～210ミクロンの粒子サイズに篩過する。その範囲内の異なるサイズの粒子の良好な混合を確保するように注意する。400 mgの該コーティングされた粒子を、100 mgの デンプンと混合し、該混合物をハンドプレスで1.5トンまで圧縮し、500 mg 制御放出錠剤を製造する。

【0253】

本請求主題は、本明細書中に記載された具体的な実施態様による範囲に限定されない。実際、記載されたことに加えて、具体的な実施態様の様々な修正は、先の記載から当業者に明らかである。そのような修正は、添付の請求項の範囲内であることを意図する。様々な出版物が本明細書中に引用されており、それらの開示は、その全体が、引用により本明細書中に取り込まれるものとする。

10

20

30

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5

(72)発明者 ベス ピー . ングイエン  
 アメリカ合衆国 9 8 0 1 2 ワシントン州 ボセルル SW 1 8 9 番ブレイス 2 2 3

(72)発明者 トマス ピー . レイク  
 アメリカ合衆国 9 8 2 9 6 ワシントン州 スノホミシェ インテルルバン ブルーバード 7  
 7 3 2

(72)発明者 ゲラルド エム . カスチルロ  
 アメリカ合衆国 9 8 0 2 1 ワシントン州 ボセルル SE 3 7 番アベニュー 2 0 7 1 6

(72)発明者 マンフレド ウェイゲレ  
 アメリカ合衆国 0 2 1 4 1 ワシントン州 ケンブリッジ # 6 0 1 カナル パーク 6

審査官 柿崎 美陶

(56)参考文献 特開昭59-016871(JP,A)  
 特開昭63-132237(JP,A)  
 特開平03-056431(JP,A)  
 特開平04-285955(JP,A)  
 特開2001-181249(JP,A)  
 特表2002-516274(JP,A)  
 特表2002-528432(JP,A)  
 国際公開第2003/101927(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 C07C 235/56,237/28,311/08  
 A61K 31/167,31/18  
 CA/REGISTRY/MARPAT(STN)