

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6669499号
(P6669499)

(45) 発行日 令和2年3月18日(2020.3.18)

(24) 登録日 令和2年3月2日(2020.3.2)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 491/107 (2006.01)	C O 7 D 491/107 C S P
C O 7 D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12
C O 7 D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517

請求項の数 38 (全 206 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-558148 (P2015-558148)
(86) (22) 出願日	平成26年2月14日 (2014. 2. 14)
(65) 公表番号	特表2016-513108 (P2016-513108A)
(43) 公表日	平成28年5月12日 (2016. 5. 12)
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/016439
(87) 国際公開番号	W02014/127214
(87) 国際公開日	平成26年8月21日 (2014. 8. 21)
審査請求日	平成29年2月13日 (2017. 2. 13)
(31) 優先権主張番号	61/765, 487
(32) 優先日	平成25年2月15日 (2013. 2. 15)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/898, 778
(32) 優先日	平成25年11月1日 (2013. 11. 1)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)

(73) 特許権者	515224511 カラ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 02472 マサチューセッツ州 ウォータータウン スイート120 アーセナルウェイ490
(74) 代理人	100095407 弁理士 木村 満
(74) 代理人	100132883 弁理士 森川 泰司
(74) 代理人	100148633 弁理士 桜田 圭
(74) 代理人	100147924 弁理士 美恵 英樹

最終頁に続く

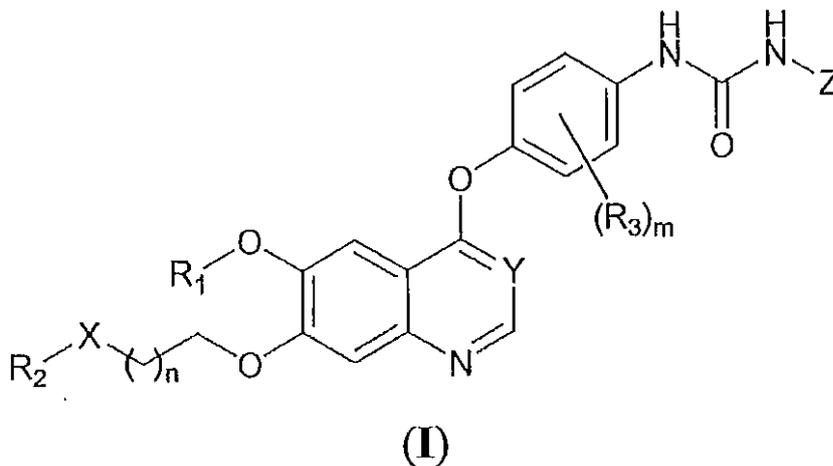
(54) 【発明の名称】 治療用化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化1】

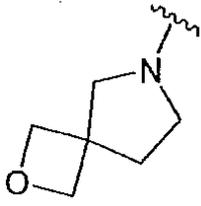


(式中、

R₁ は、水素または C₁ - 6 アルキルであり、

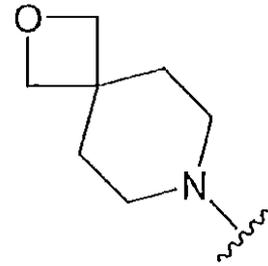
R₂ は、

【化2】



または

【化3】



10

であり、

Xは、結合であり、

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり、

20

R₃は、出現ごとに、独立して、水素、F、Cl、Br、I、CNまたはOHであり、

Yは、CHまたはNであり、

Zは、置換されていてもよいC₁-8アルキル、置換されていてもよいC₂-8アルケニル、置換されていてもよいC₂-8アルキニル、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいフェニル、または、置換されていてもよい5員単環ヘテロアリアルである、窒素、酸素、および硫黄からそれぞれ選ばれる1から2個のヘテロ原子を含むヘテロアリアルであり、

mは、独立して0、1、2、3または4である)

【請求項2】

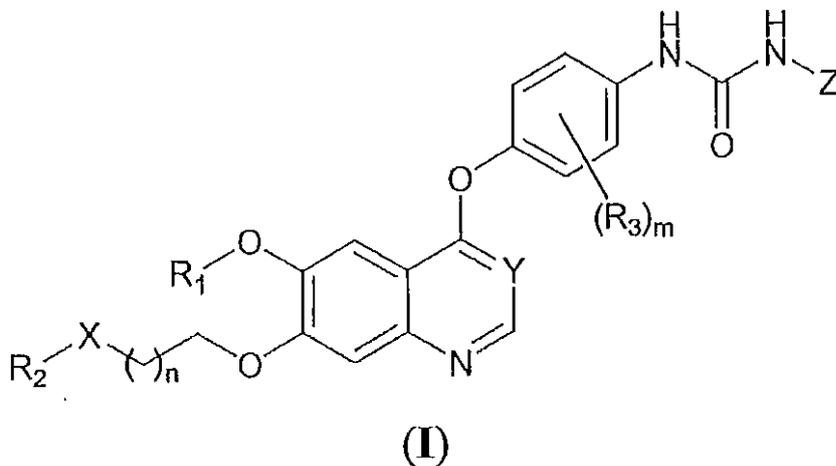
R₁はメチルである、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項3】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化4】

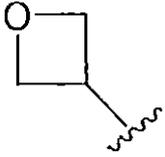


40

(式中、

R₁は、水素または置換されていてもよいC₁-6アルキルであり、R₂は、

【化5】



であり、

Xは、結合、-O-または-C(=O)-であり、

R₃は、出現ごとに、独立して、水素、F、Cl、Br、I、CNまたはOHであり、

Yは、CHまたはNであり、

Zは、置換されていてもよいC₁-₈アルキル、置換されていてもよいC₂-₈アルケニル、置換されていてもよいC₂-₈アルキニル、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいキノリルであり、

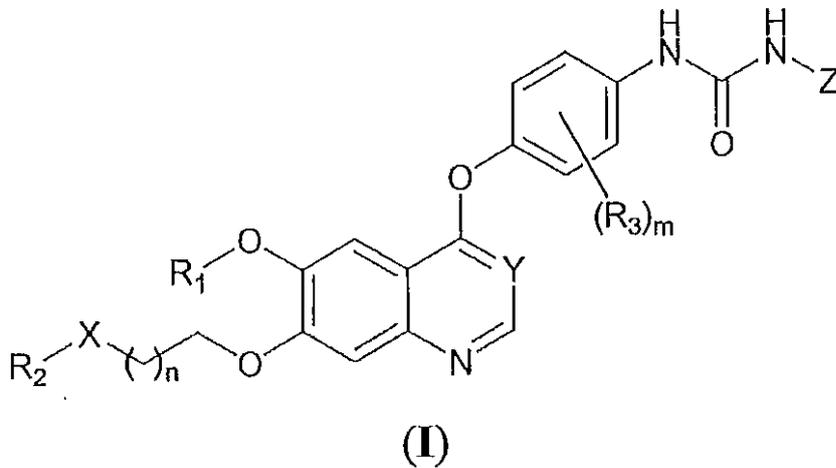
mは、独立して0、1、2、3または4であり、

nは、独立して0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である)

【請求項4】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化6】

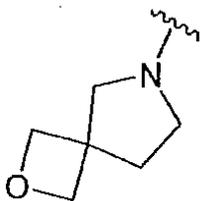


(式中、

R₁は、水素または置換されていてもよいC₁-₆アルキルであり、

R₂は、

【化7】



または

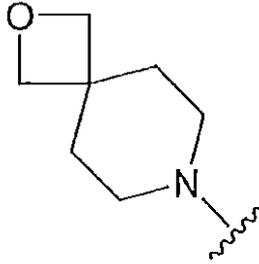
10

20

30

40

【化 8】



であり、

Xは、結合、 $-O-$ または $-C(=O)-$ であり、

R_3 は、出現ごとに、独立して、水素、F、Cl、Br、I、CNまたはOHであり、

Yは、CHまたはNであり、

Zは、置換されていてもよい C_1-8 アルキル、置換されていてもよい C_2-8 アルケニル、置換されていてもよい C_2-8 アルキニル、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいキノリルであり、

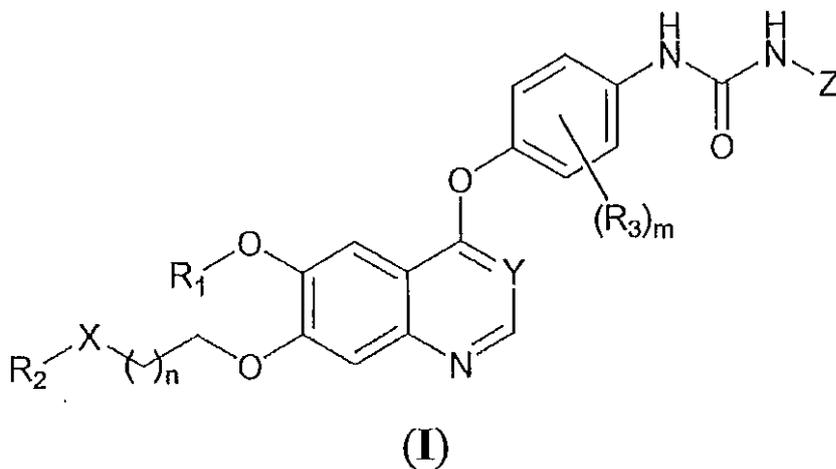
mは、独立して0、1、2、3または4であり、

nは、独立して0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である)

【請求項 5】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化 9】

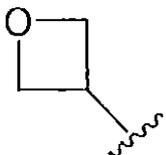


(式中、

R_1 は、水素または C_1-6 アルキルであり、

R_2 は、

【化 10】



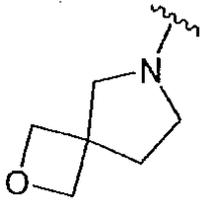
10

20

30

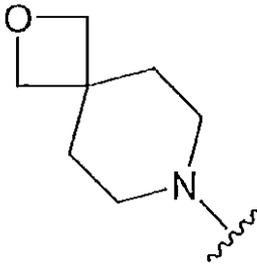
40

【化 1 1】



または

【化 1 2】



10

であり、

Xは、- O - であり、

R₃は、出現ごとに、独立して、水素、F、Cl、Br、I、CNまたはOHであり、

20

Yは、CHまたはNであり、

Zは、置換されていてもよいC₁ - 8アルキル、置換されていてもよいC₂ - 8アルケニル、置換されていてもよいC₂ - 8アルキニル、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいフェニル、または、置換されていてもよい5員単環ヘテロアリアルである、窒素、酸素、および硫黄からそれぞれ選ばれる1から2個のヘテロ原子を含むヘテロアリアルであり、

mは、独立して0、1、2、3または4であり、

nは、独立して0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である)

【請求項 6】

nは1または2である、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項 7】

YはCHである、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物。

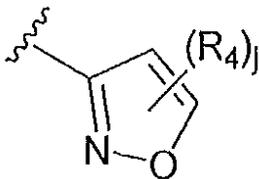
【請求項 8】

YはNである、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 9】

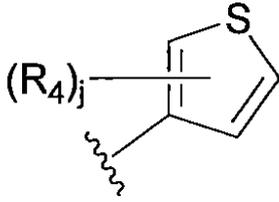
Zは、C₁ - 8アルキル、C₂ - 8アルケニル、C₂ - 8アルキニル、ヘテロシクリルアルキル、または、以下の式のいずれかで示されるものである、請求項1から8のいずれか1項に記載の化合物。

【化 1 3】

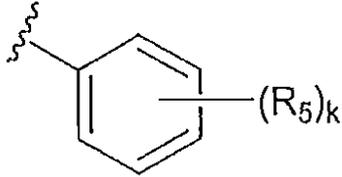


40

【化14】



【化15】



10

(式中、

R_4 は、出現ごとに、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、F、Cl、Br、I、およびCNからなる群から選択され、

R_5 は、出現ごとに、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、F、Cl、Br、I、およびCNからなる群から選択され、

j は、0、1、2または3であり、

k は、0、1、2、3、4または5である)

20

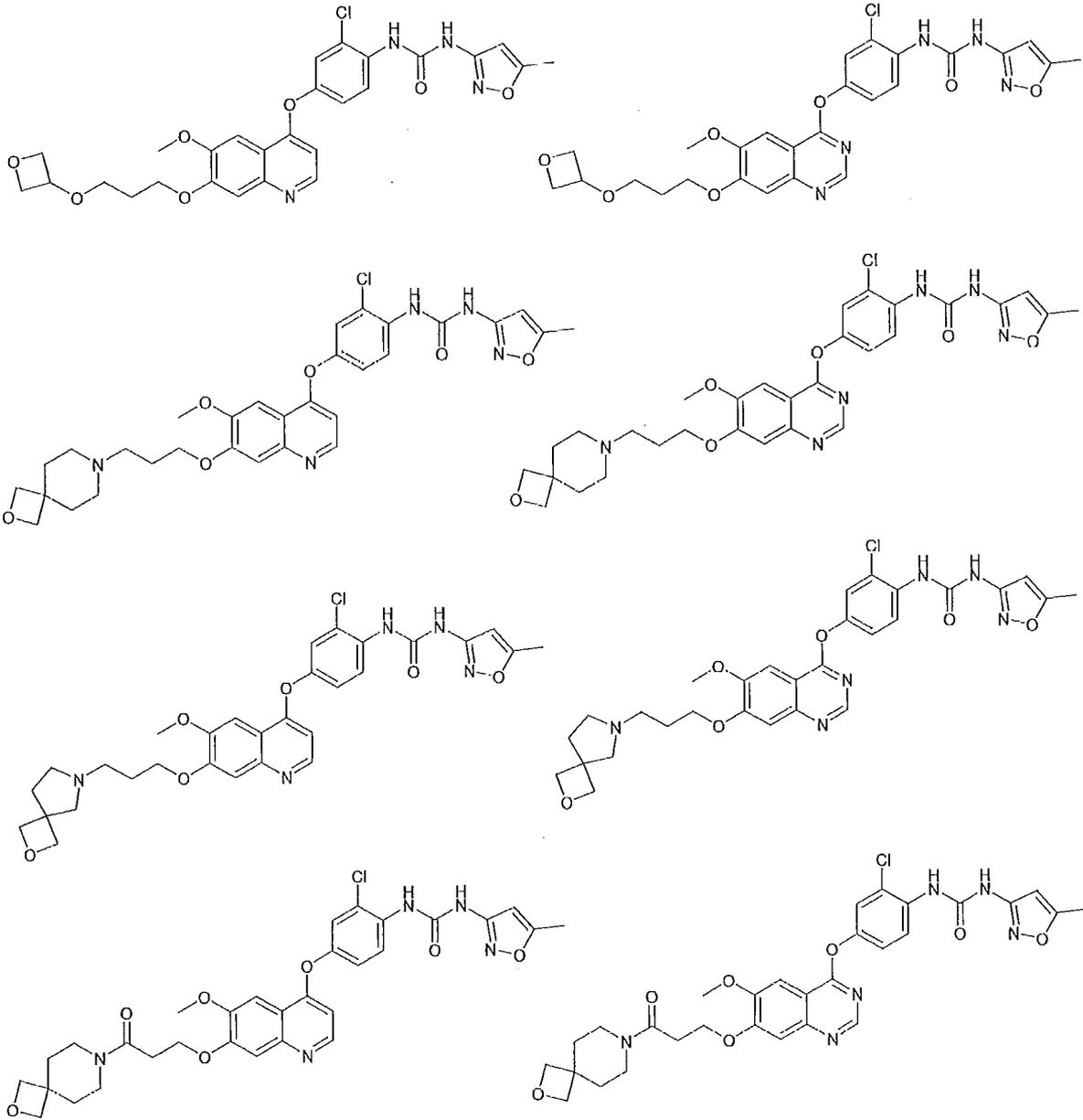
【請求項10】

Zは非置換 C_{1-6} アルキルである、請求項1から9のいずれか1項に記載の化合物。

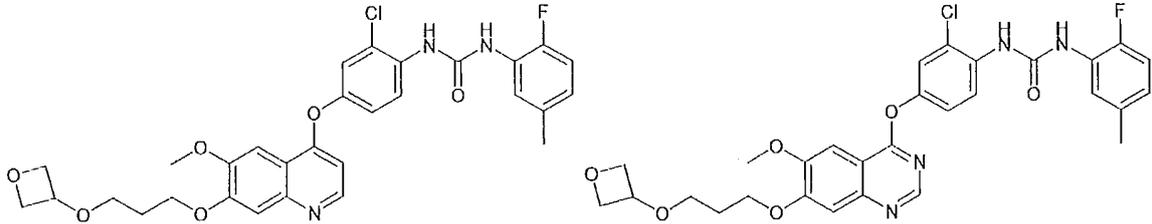
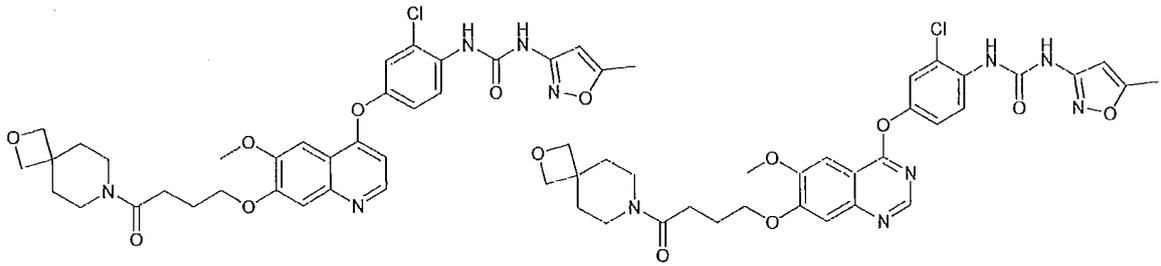
【請求項11】

以下の式のうちの1つで示される、化合物またはその薬学的に許容される塩。

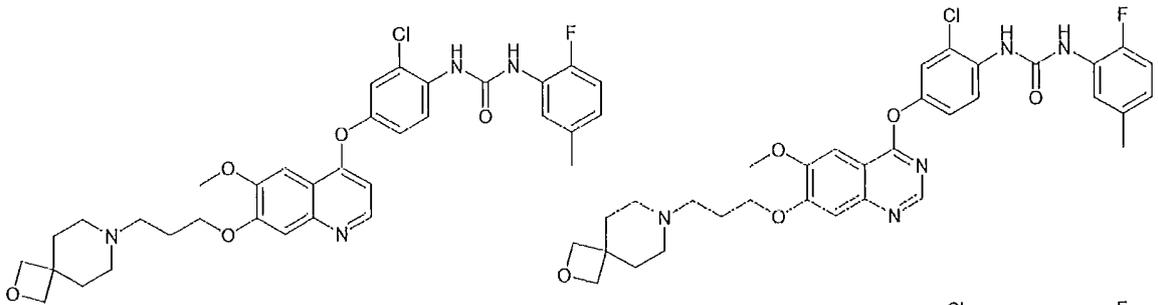
【化 16】



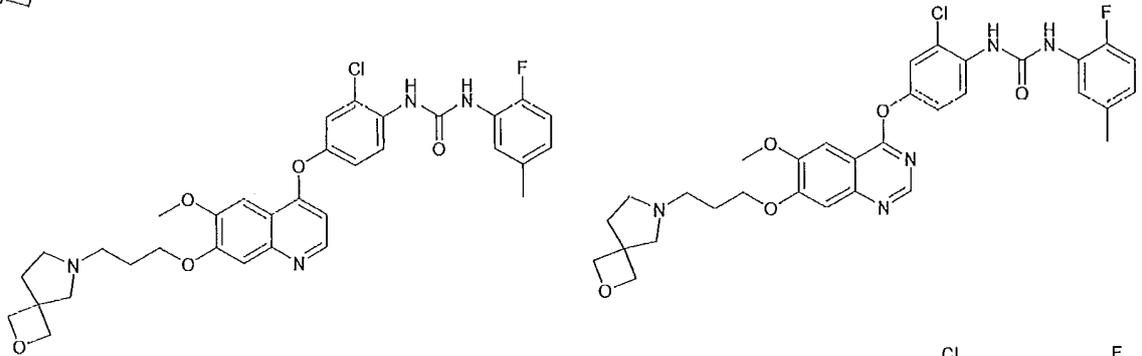
【化 17】



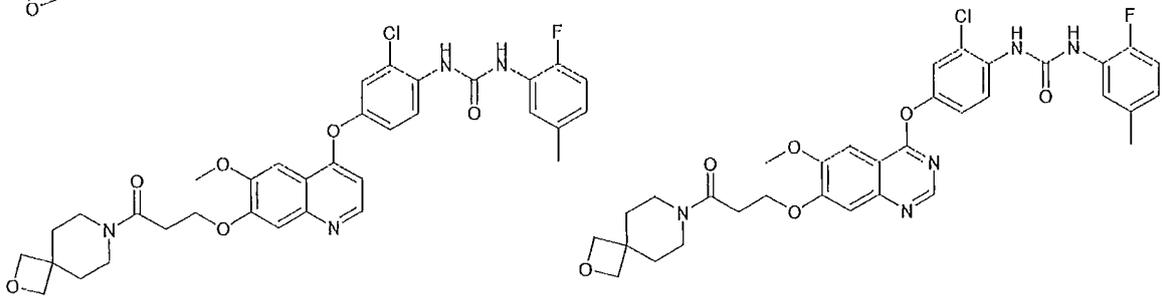
10



20

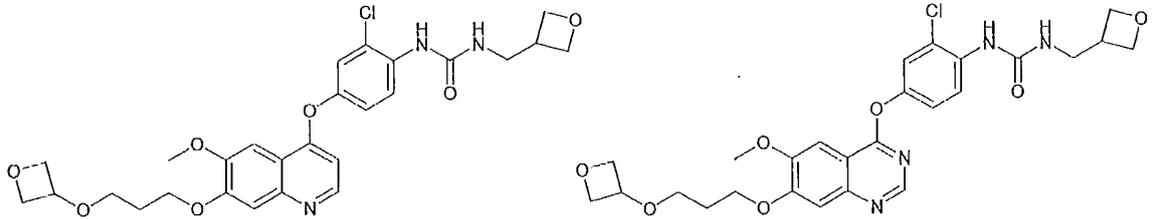
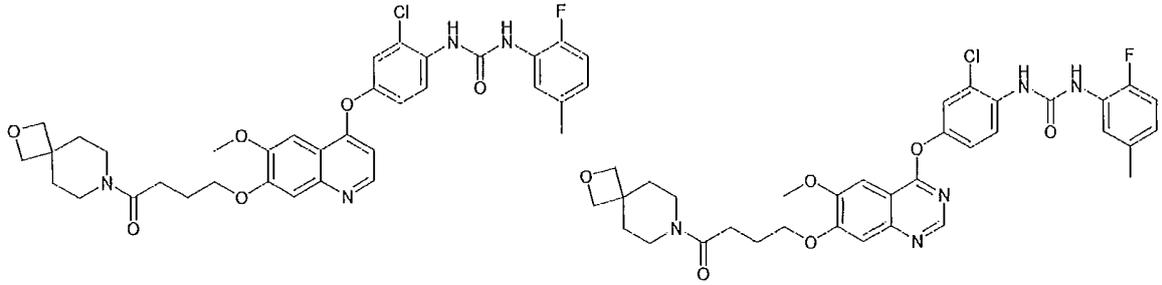


30

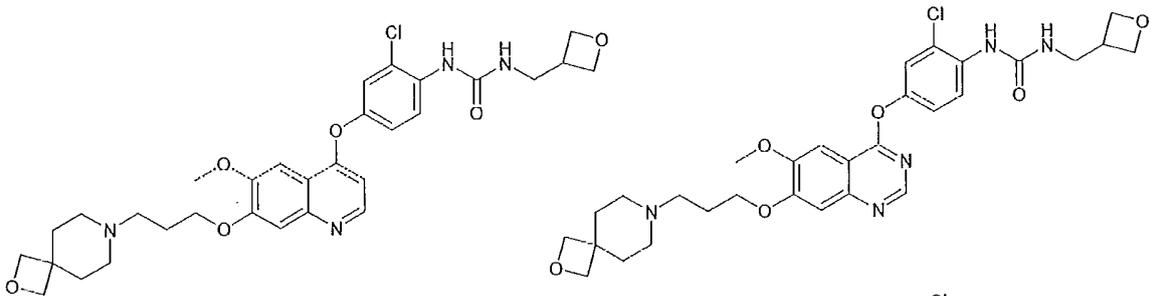


40

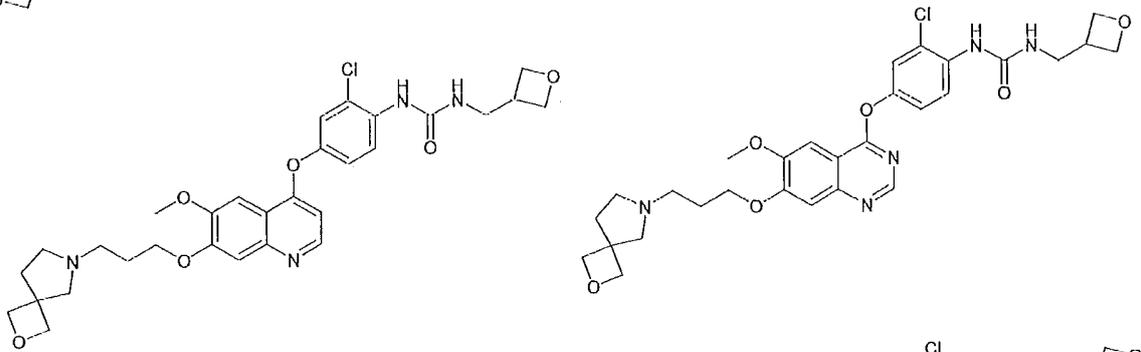
【化 1 8】



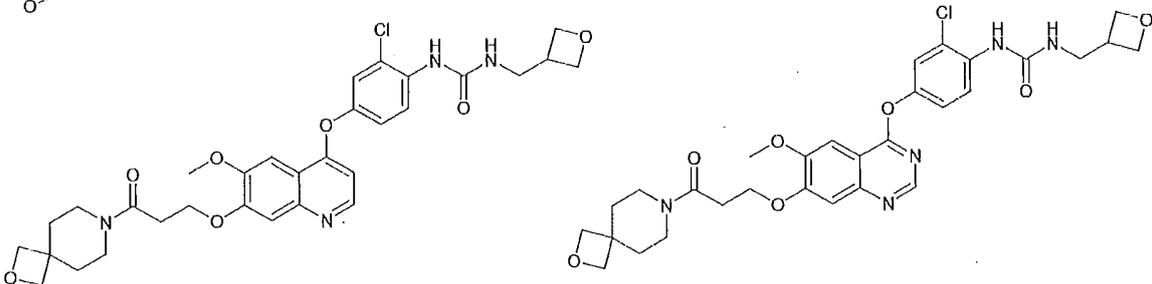
10



20

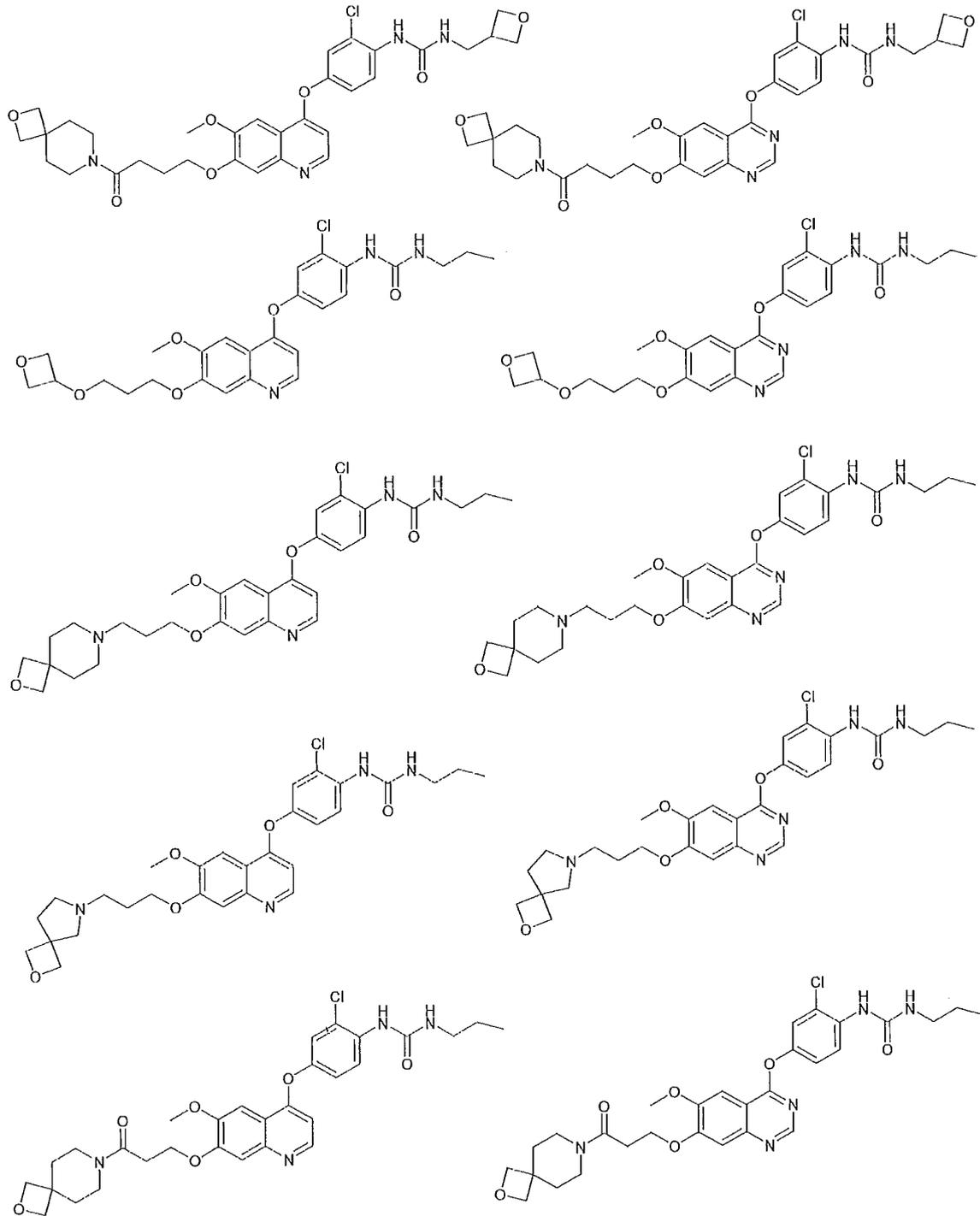


30



40

【化 19】

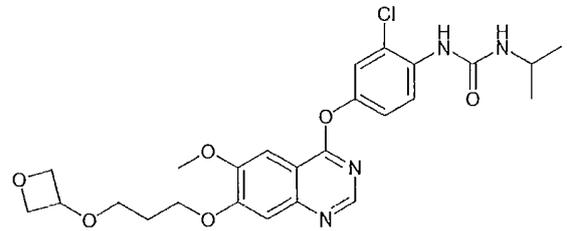
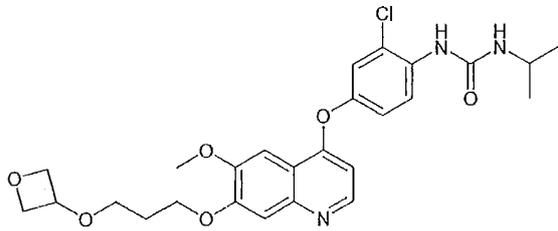
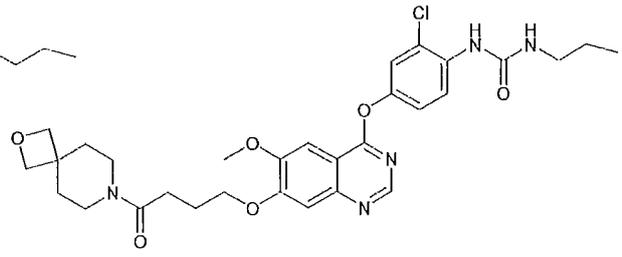
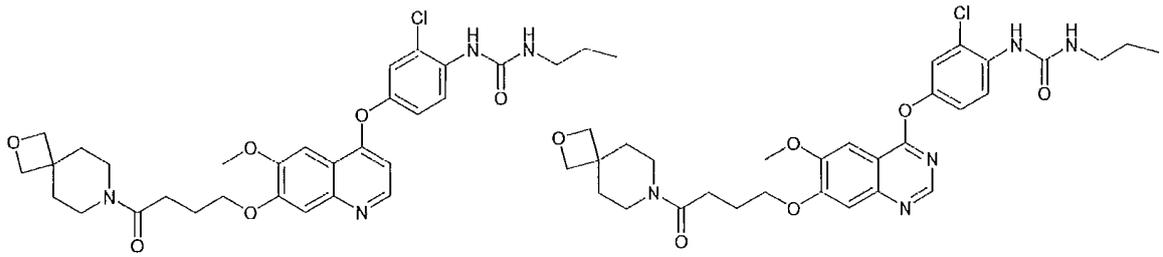


10

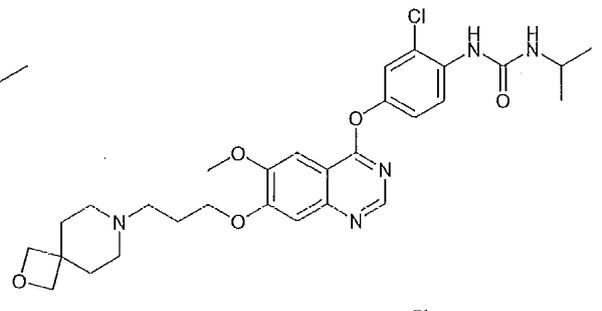
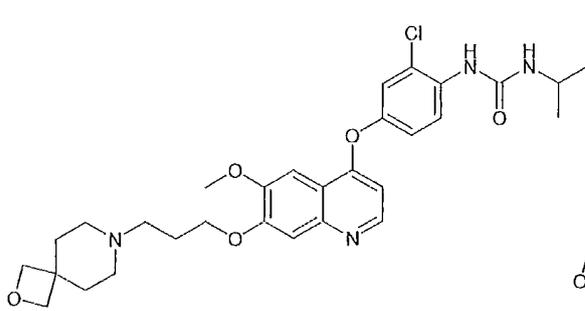
20

30

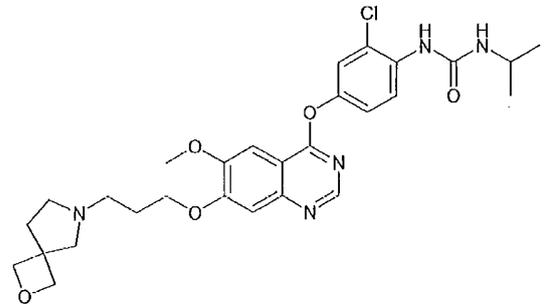
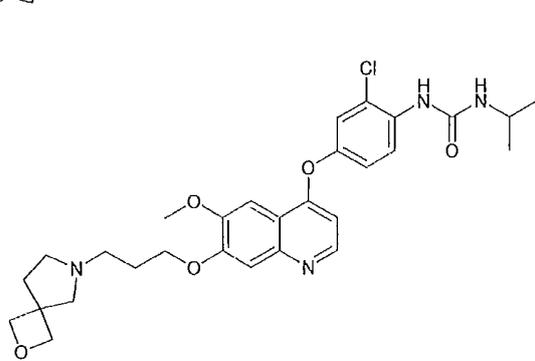
【化 20】



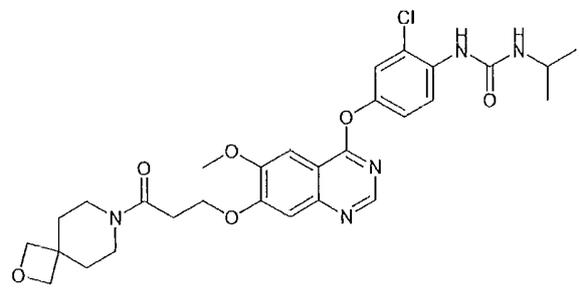
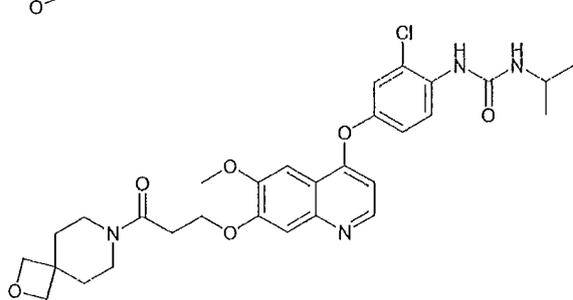
10



20

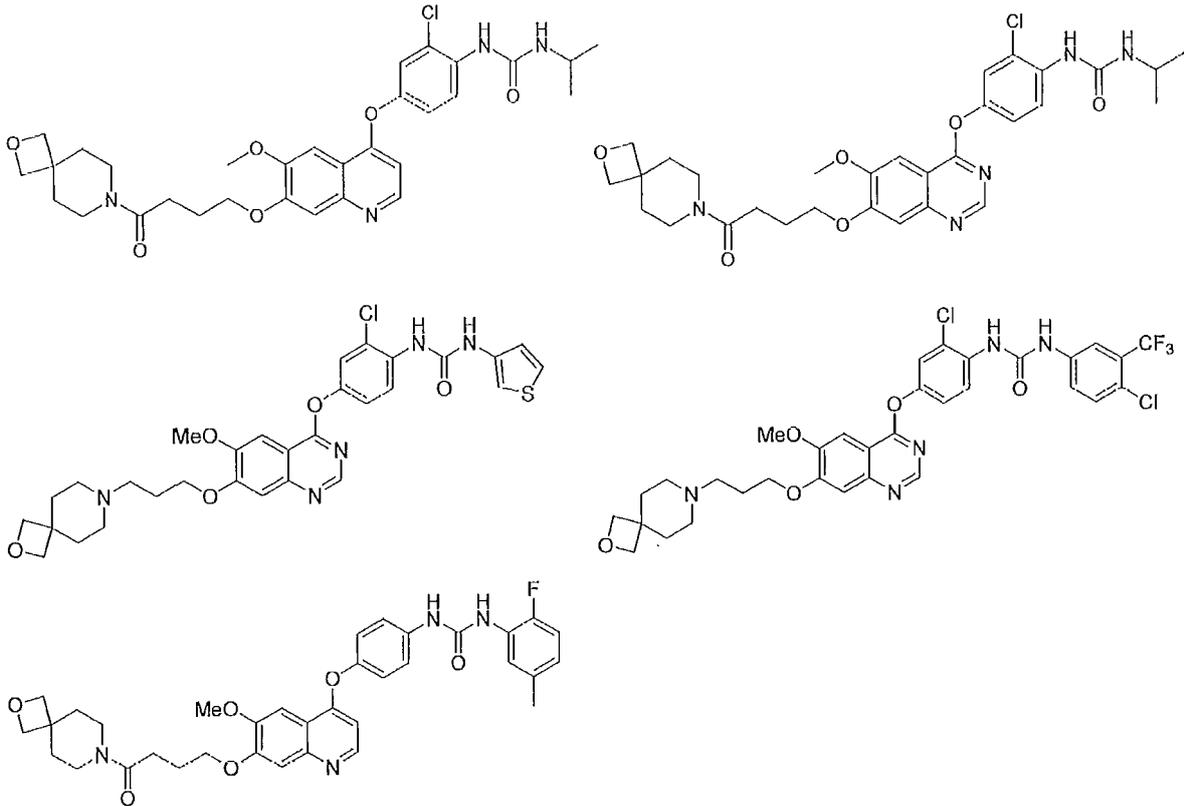


30



40

【化 2 1】



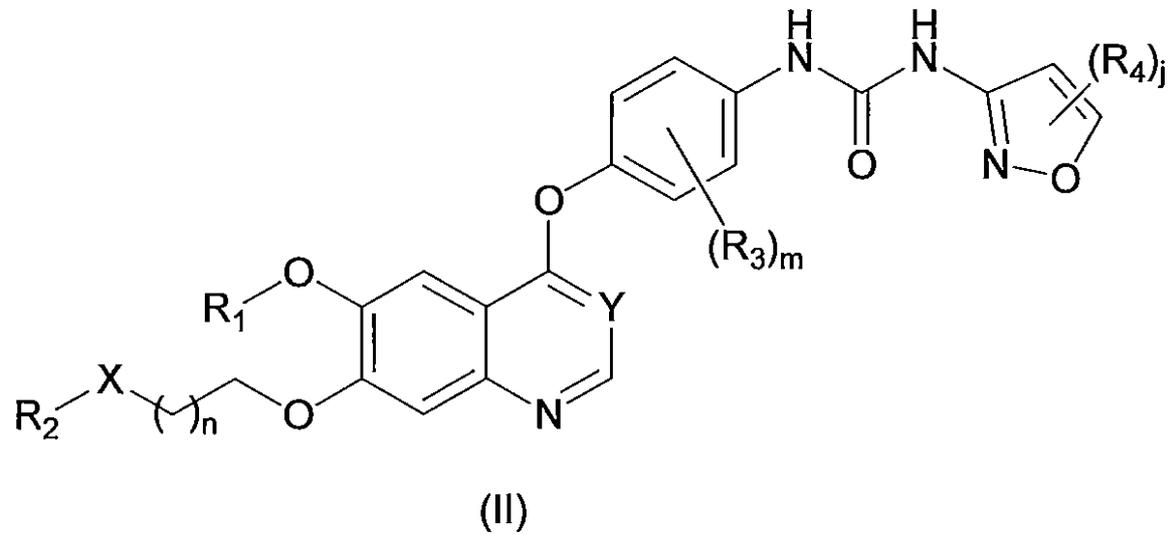
10

20

【請求項 1 2】

前記化合物が式 (II) または式 (III) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1、3、4 または 5 に記載の化合物。

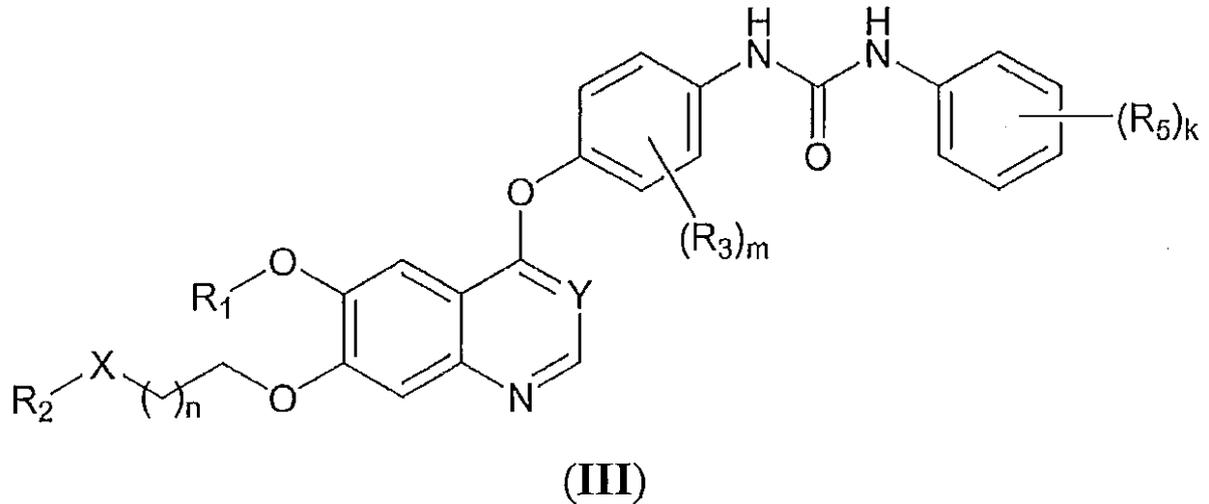
【化 2 2】



30

40

【化 2 3】



10

(式中、

R_4 は、出現ごとに、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、F、Cl、Br、I または CN であり、

R_5 は、出現ごとに、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、F、Cl、Br、I または CN であり、

20

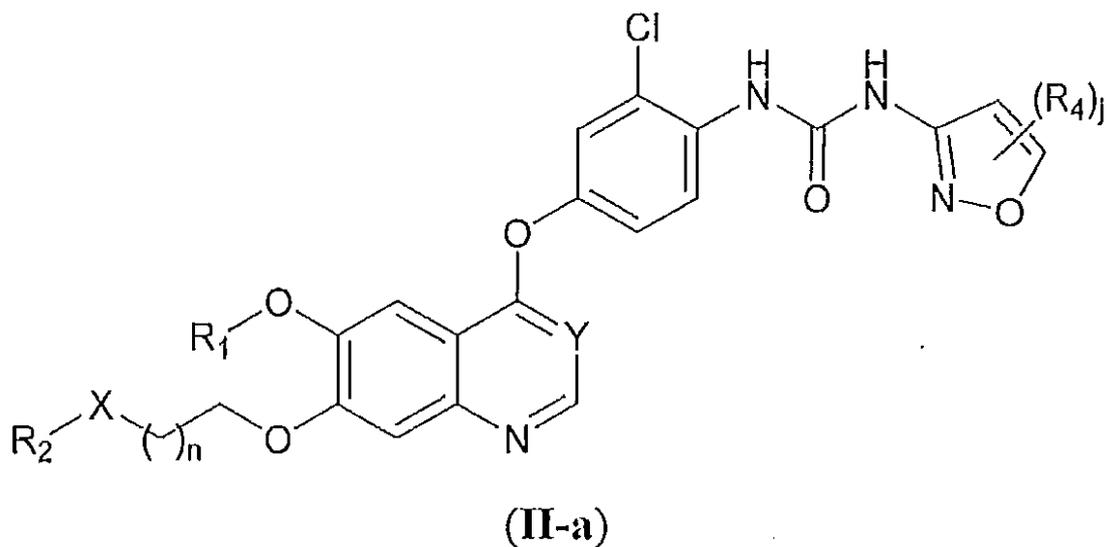
j は、0、1、2 または 3 であり、

k は、0、1、2、3、4 または 5 である)

【請求項 1 3】

前記化合物が式 (II-a) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【化 2 4】



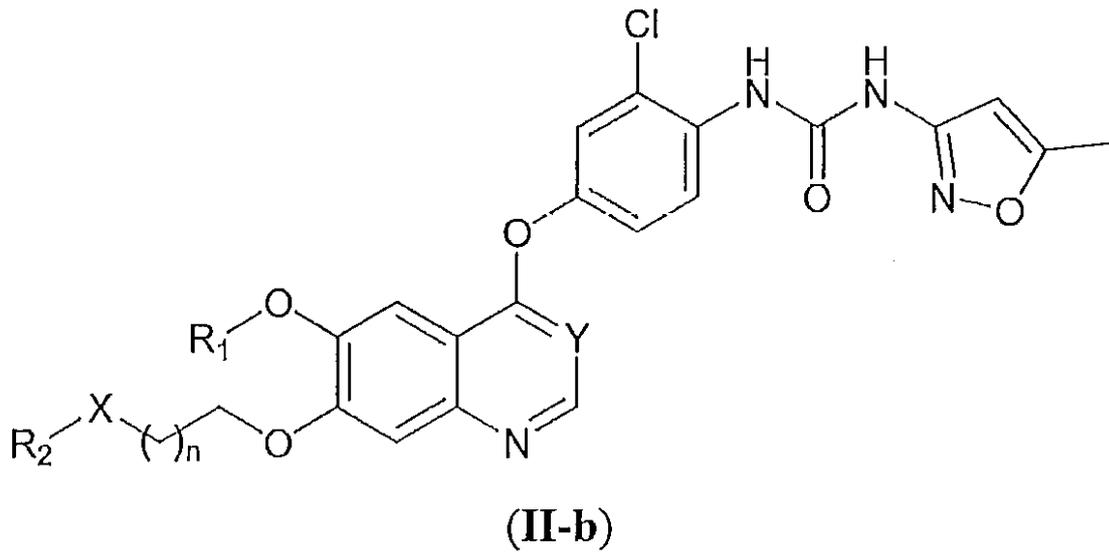
30

40

【請求項 1 4】

前記化合物が式 (II-b) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【化 2 5】



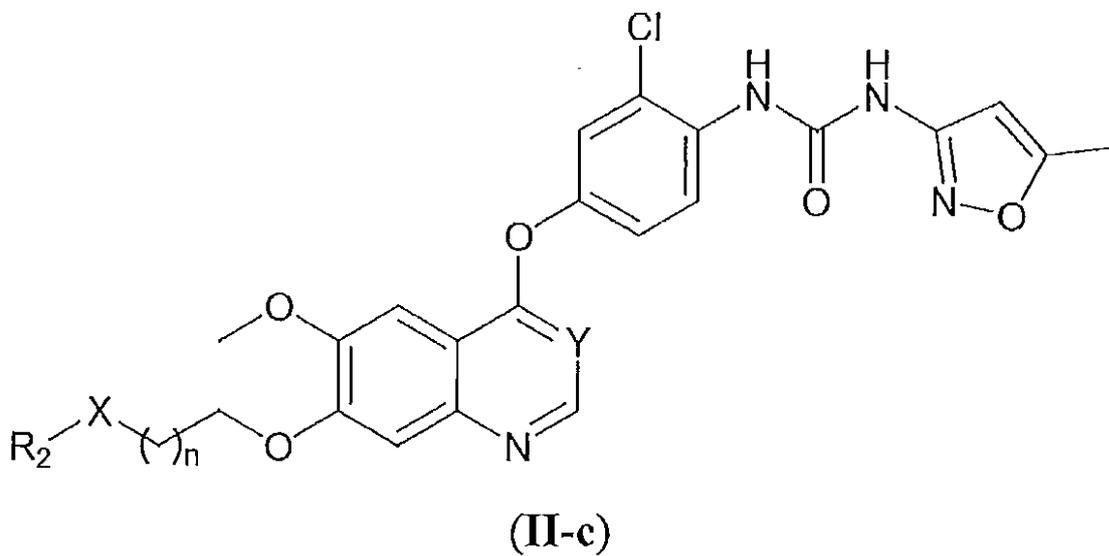
10

【請求項 1 5】

前記化合物が式 (II-c) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 2 に記載の化合物。

20

【化 2 6】



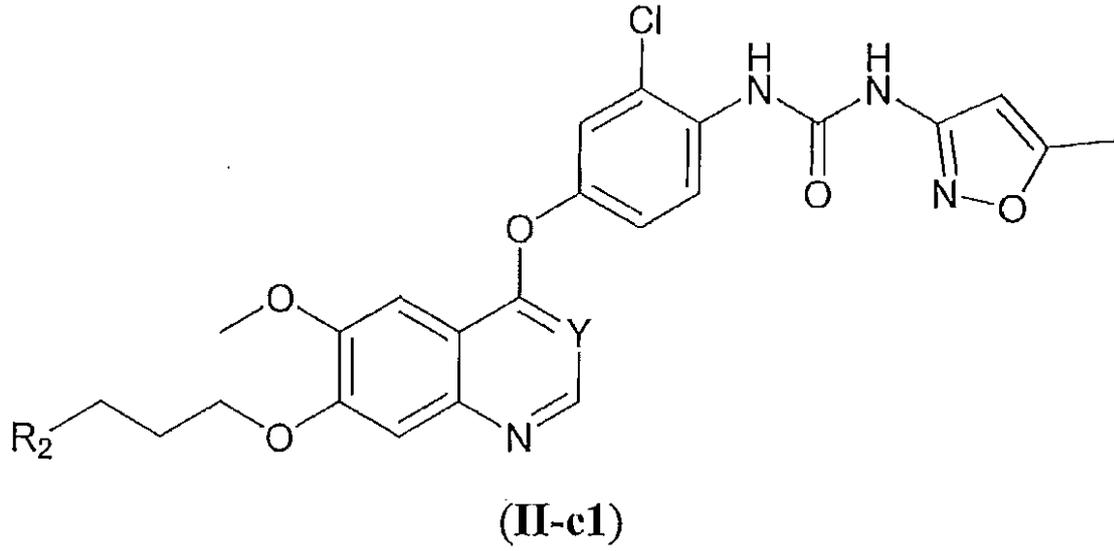
30

【請求項 1 6】

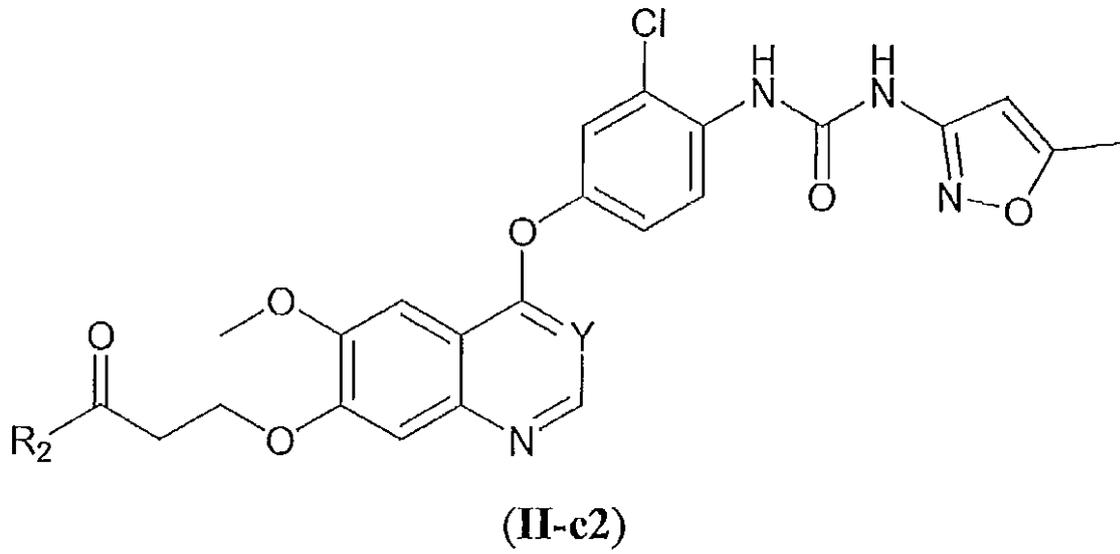
前記化合物が式 (II-c 1)、式 (II-c 2)、式 (II-c 3)、または式 (II-c 4) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 2 に記載の化合物。

40

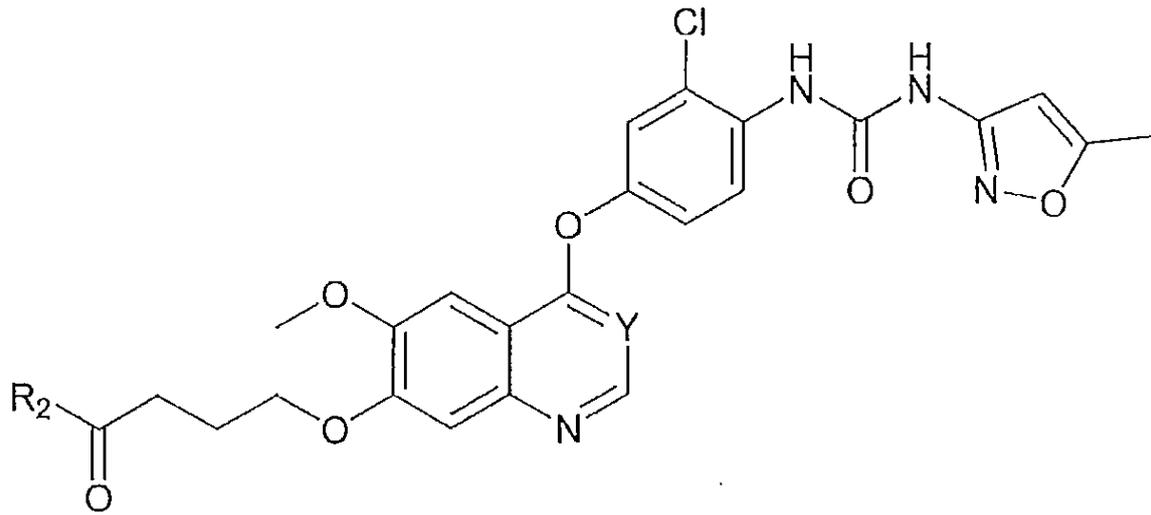
【化 2 7】



【化 2 8】



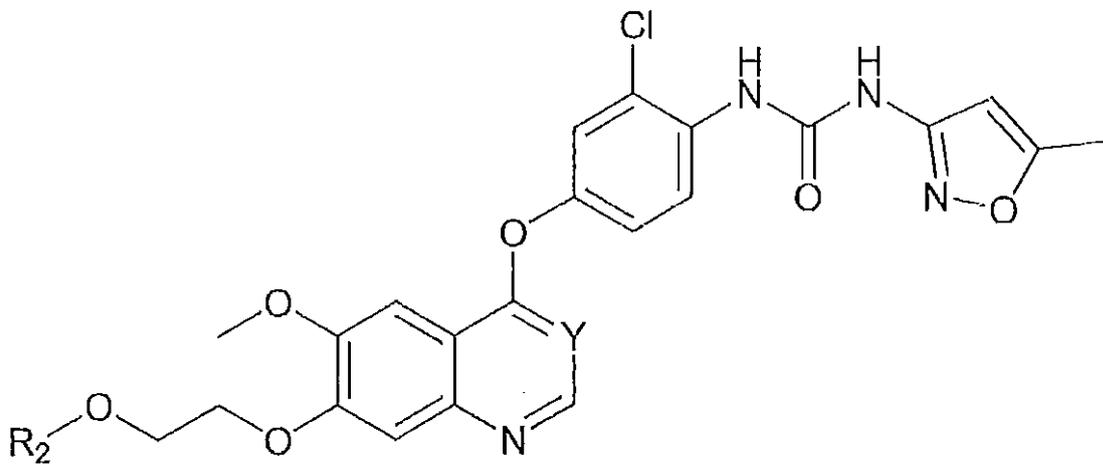
【化 2 9】



(II-c3)

10

【化 3 0】



(II-c4)

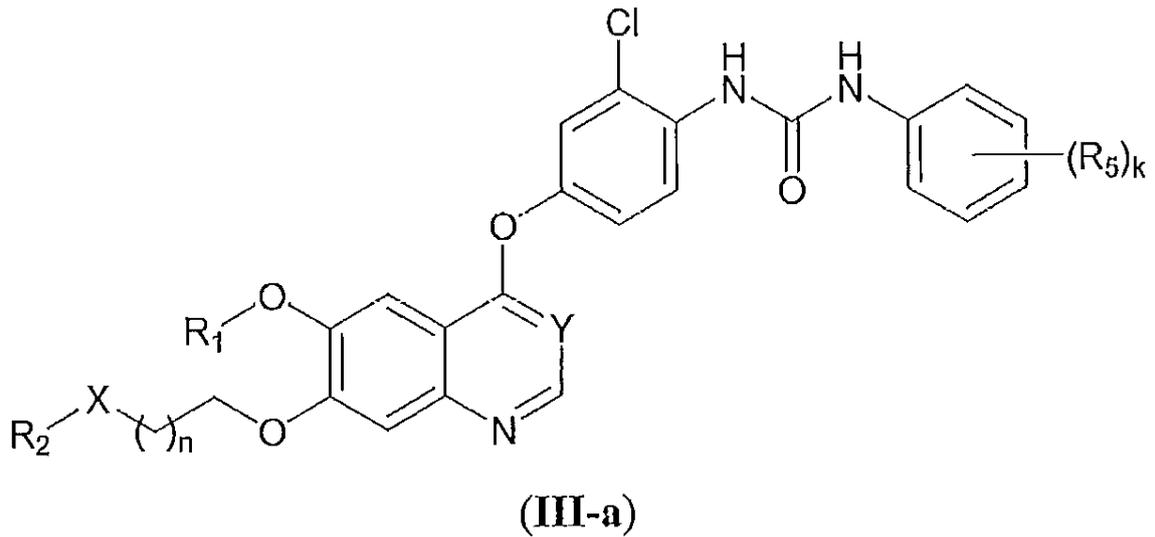
20

30

【請求項 1 7】

前記化合物が式 (I I I - a) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【化 3 1】

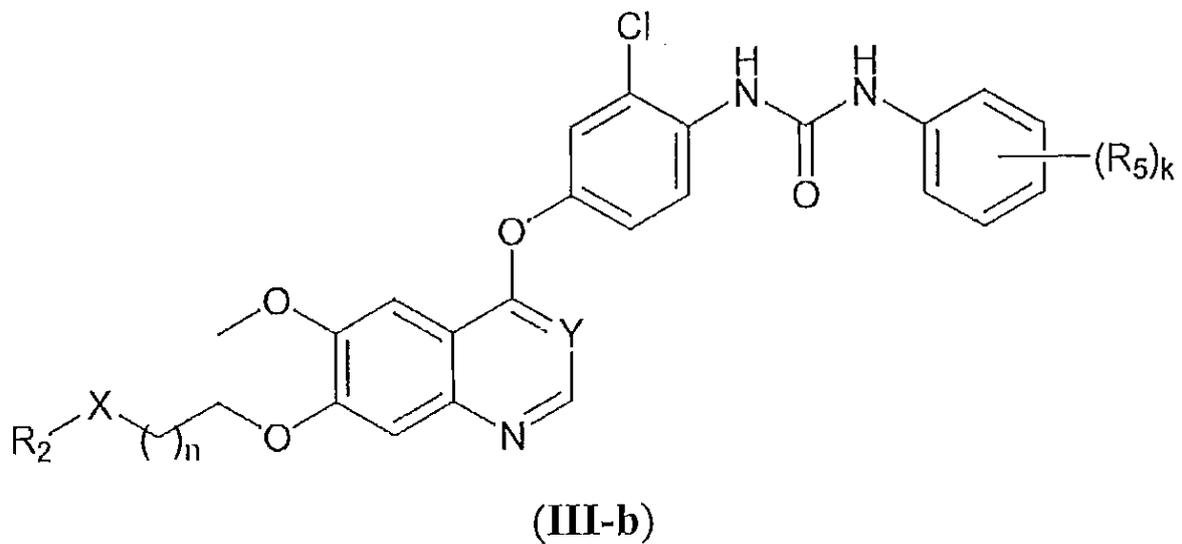


10

【請求項 1 8】

前記化合物が式 (III-b) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【化 3 2】



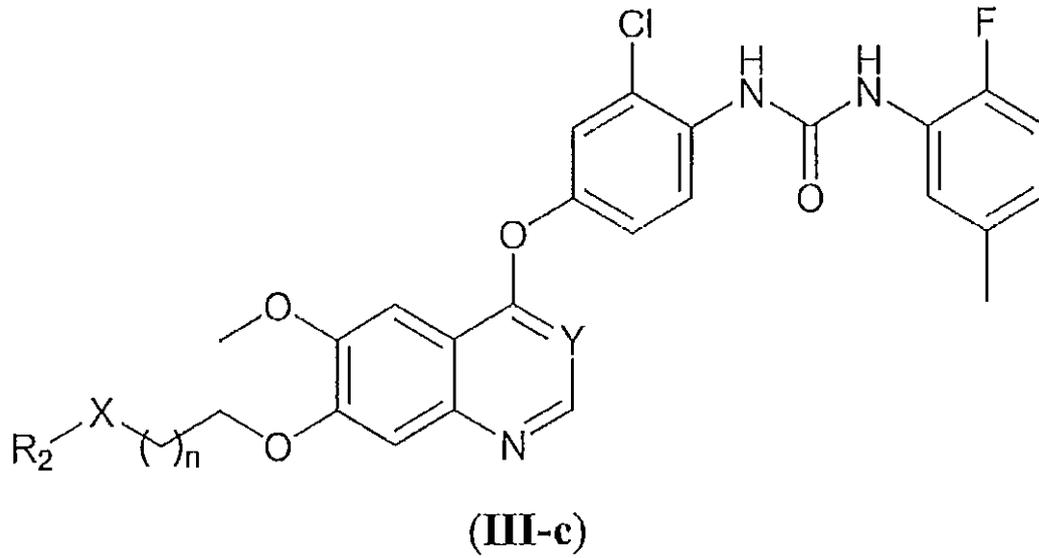
20

30

【請求項 1 9】

前記化合物が式 (III-c) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【化 3 3】



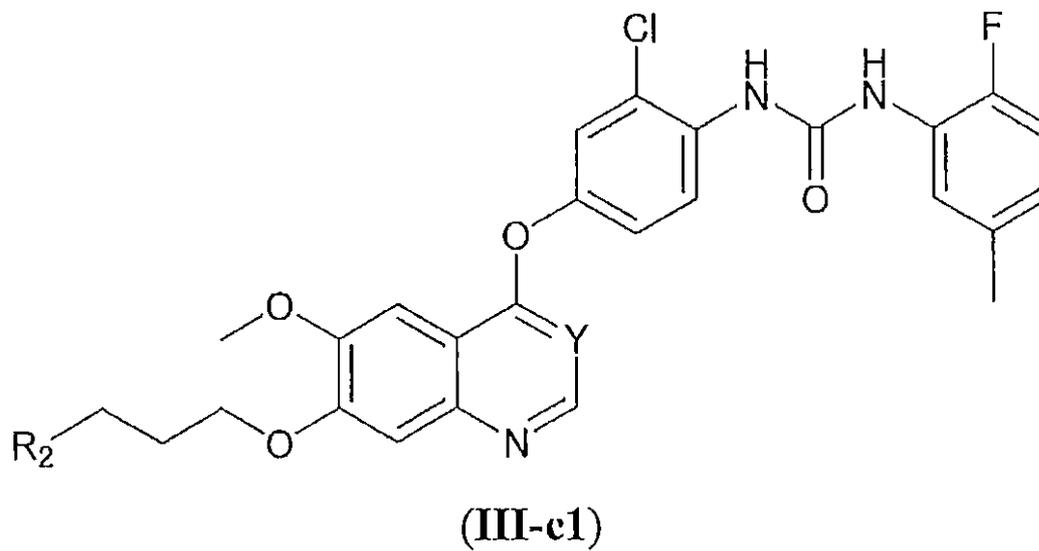
10

【請求項 2 0】

前記化合物が式 (I I I - c 1)、式 (I I I - c 2)、式 (I I I - c 3)、または式 (I I I - c 4) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1

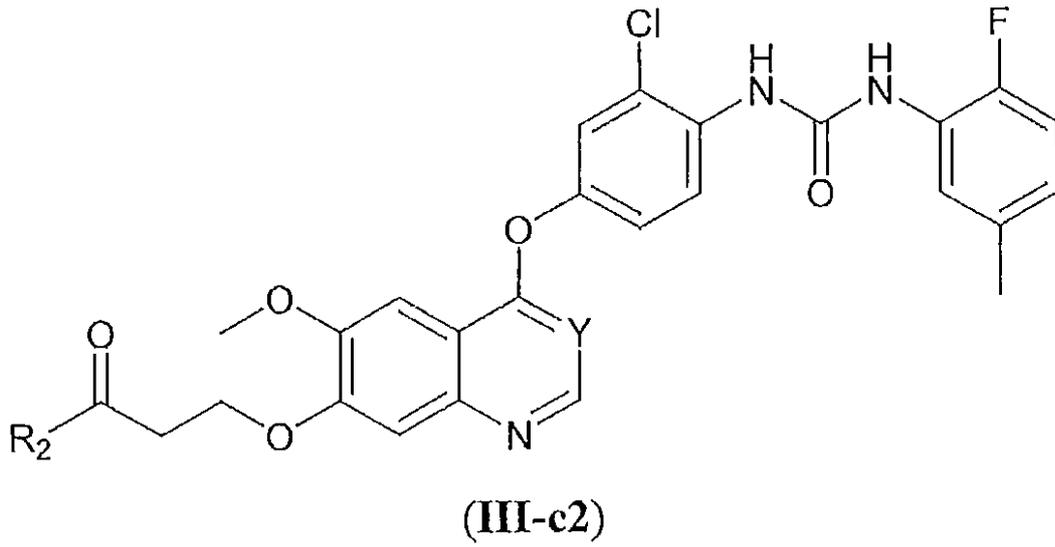
20

【化 3 4】



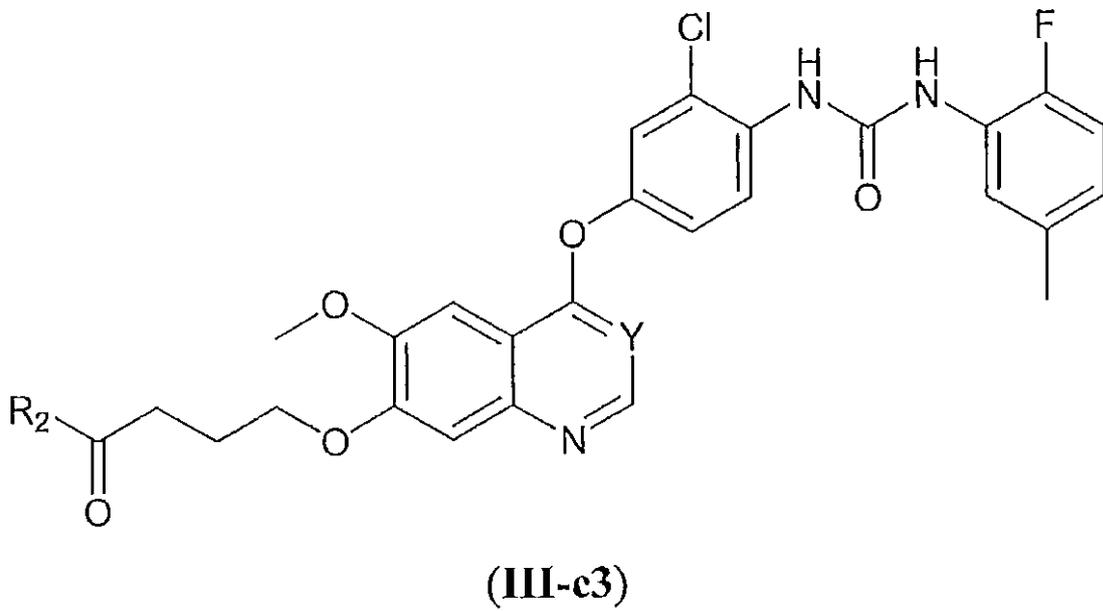
30

【化 3 5】



10

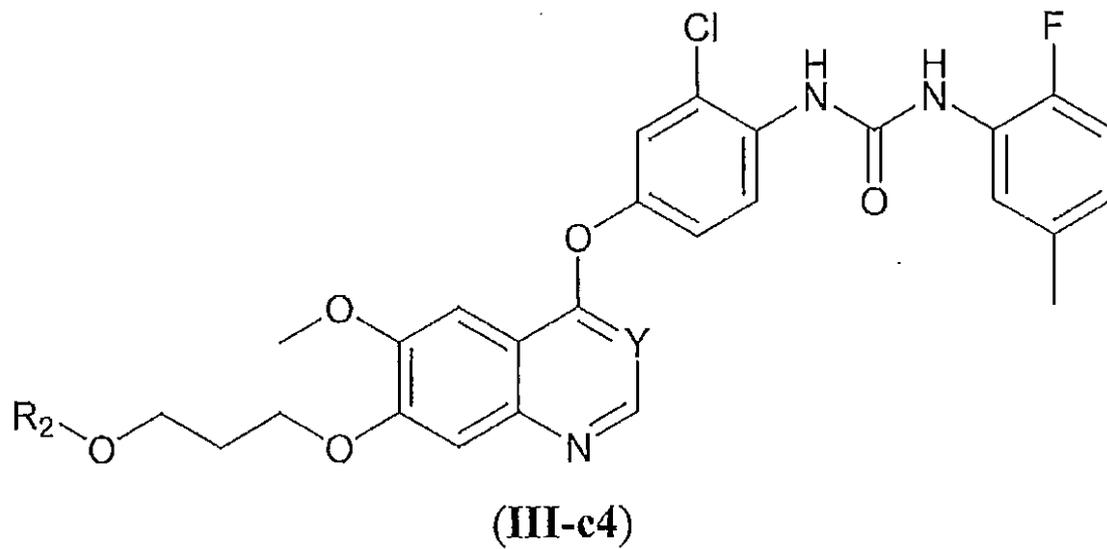
【化 3 6】



20

30

【化 3 7】



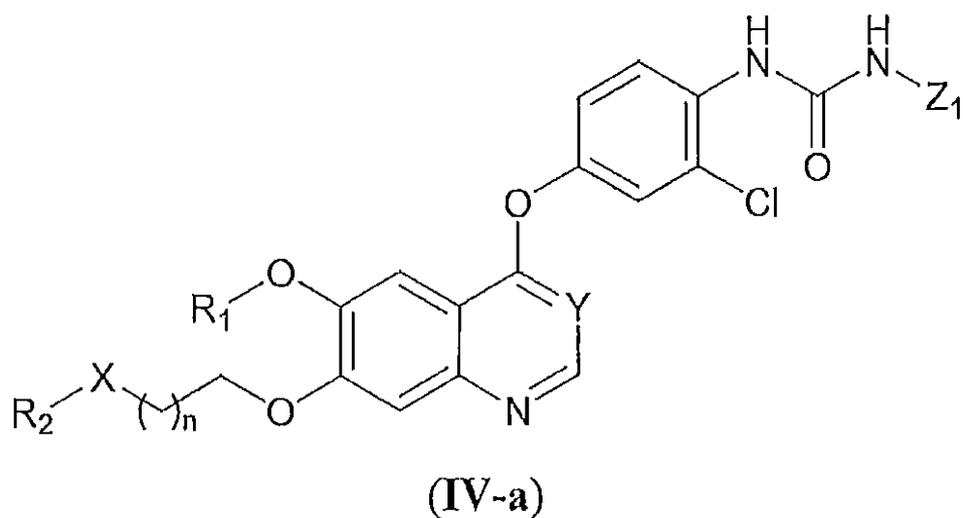
40

50

【請求項 2 1】

前記化合物が式(IV-a)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 9 に記載の化合物。

【化 3 8】



10

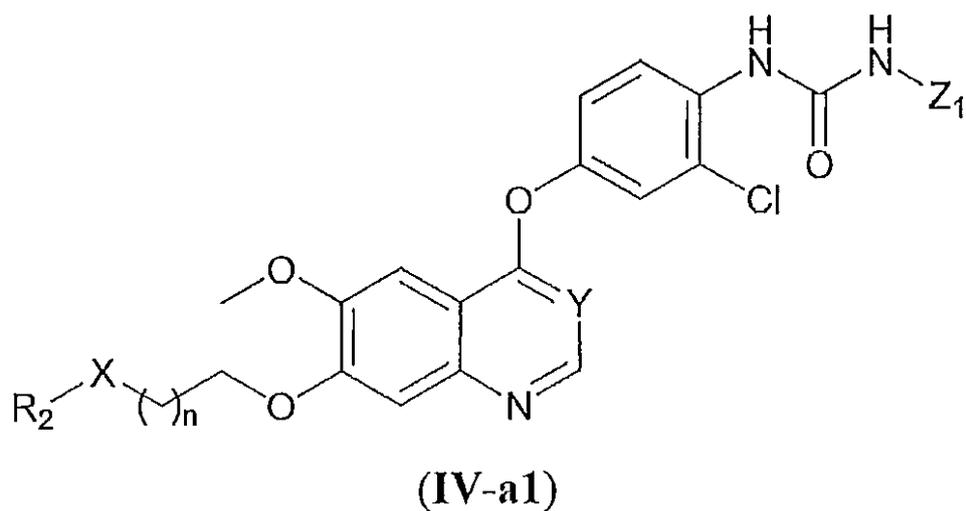
(式中、Z₁はZである)

20

【請求項 2 2】

前記化合物が式(IV-a1)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 9 に記載の化合物。

【化 3 9】



30

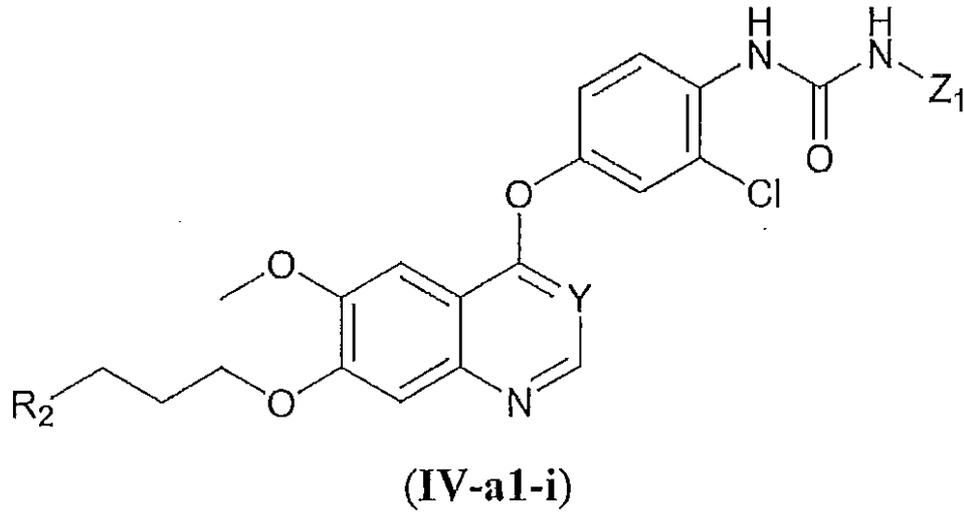
(式中、Z₁はZである)

40

【請求項 2 3】

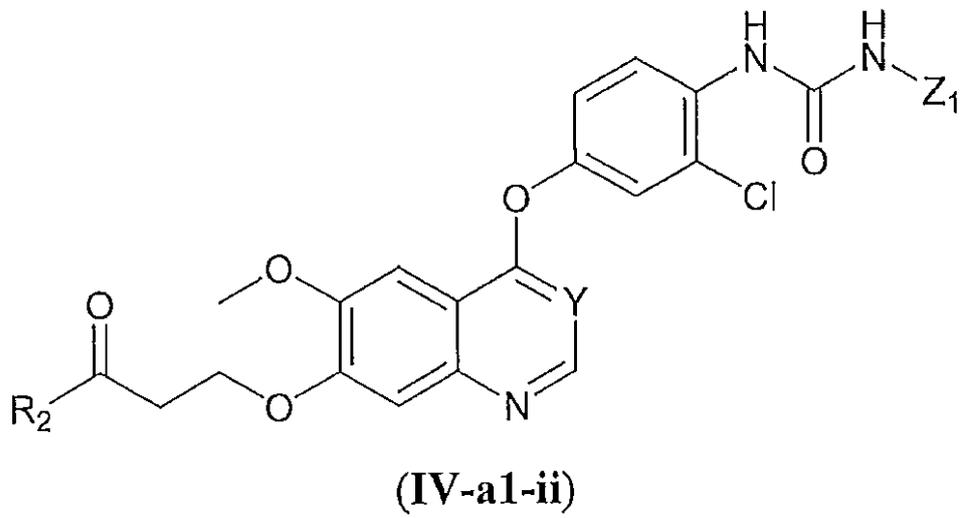
前記化合物が式(IV-a1-i)、式(IV-a1-ii)、式(IV-a1-iii)、または式(IV-a1-iv)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 9 に記載の化合物。

【化 4 0】



10

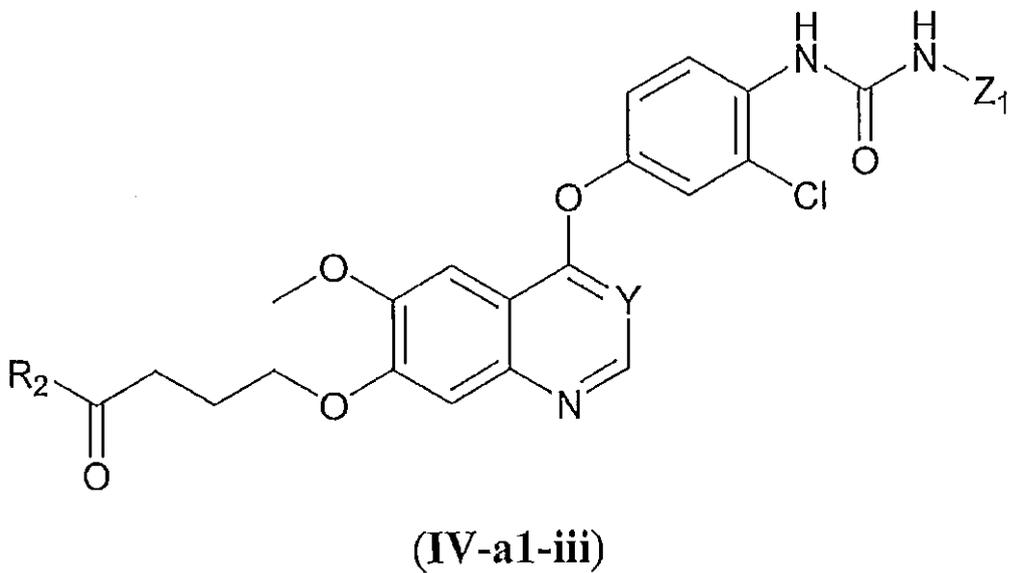
【化 4 1】



20

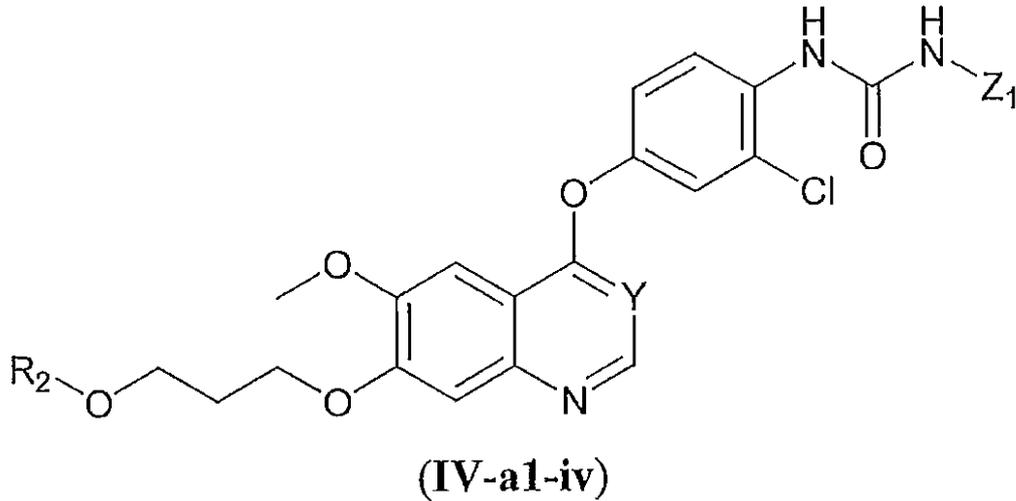
30

【化 4 2】



40

【化43】



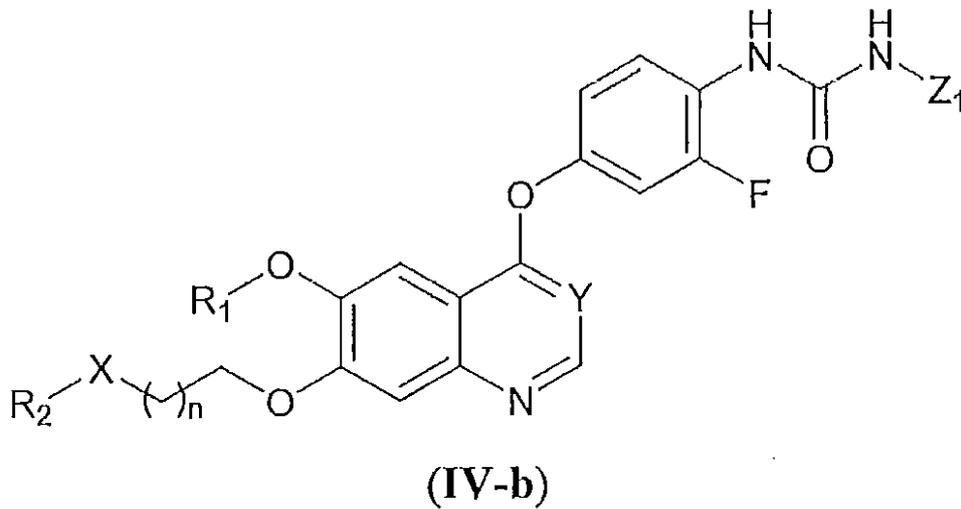
10

(式中、Z₁はZである)

【請求項24】

前記化合物が式(IV-b)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項9に記載の化合物。

【化44】



20

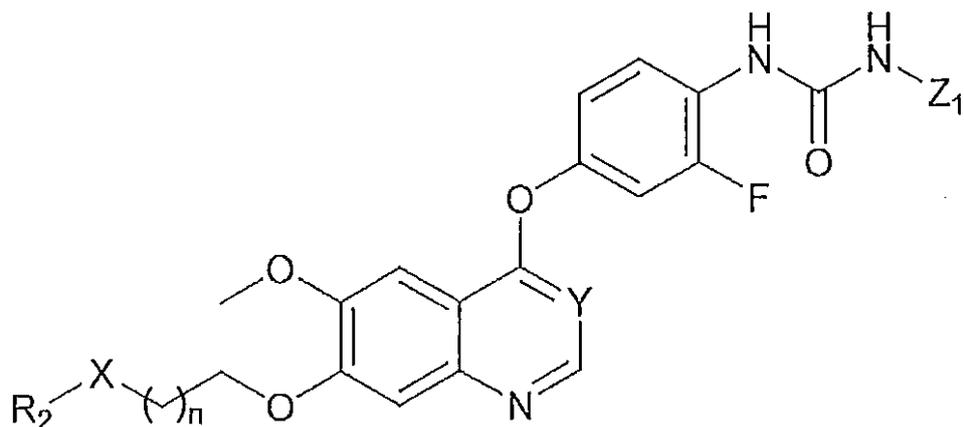
30

(式中、Z₁はZである)

【請求項25】

前記化合物が式(IV-b1)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項9に記載の化合物。

【化45】



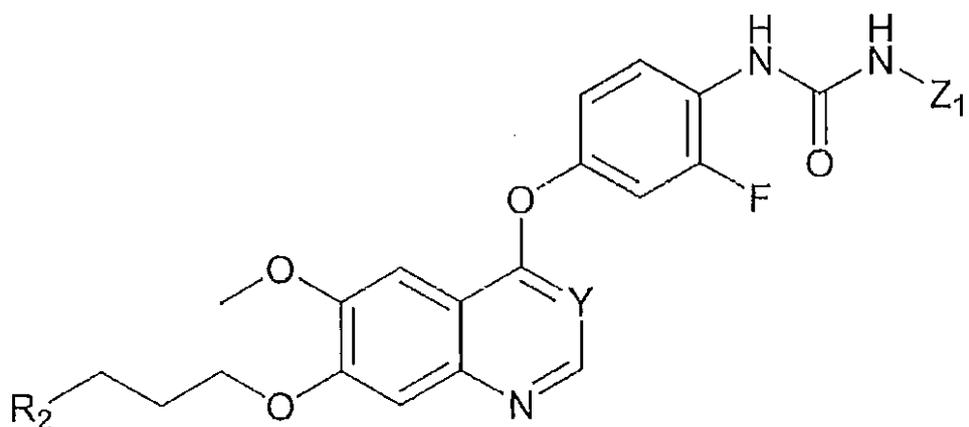
(IV-b1)

(式中、Z₁はZである)

【請求項26】

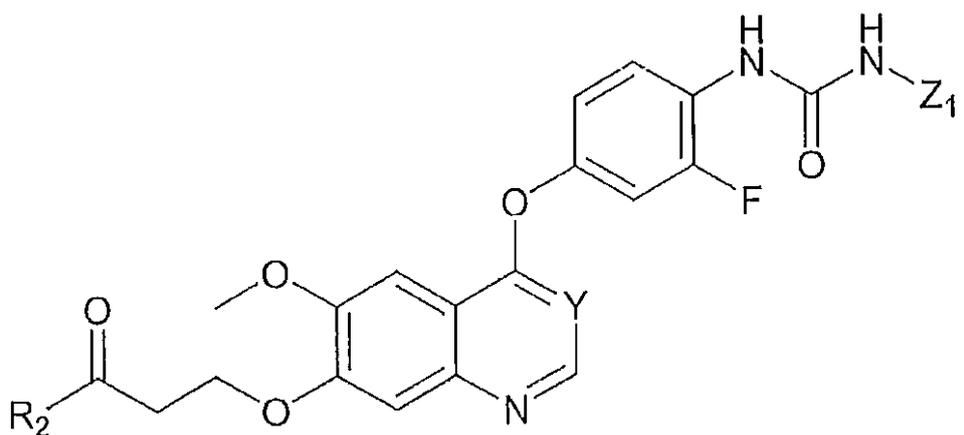
前記化合物が式(IV-b1-i)、式(IV-b1-ii)、式(IV-b1-iii)、または式(IV-b1-iv)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項9に記載の化合物。

【化46】



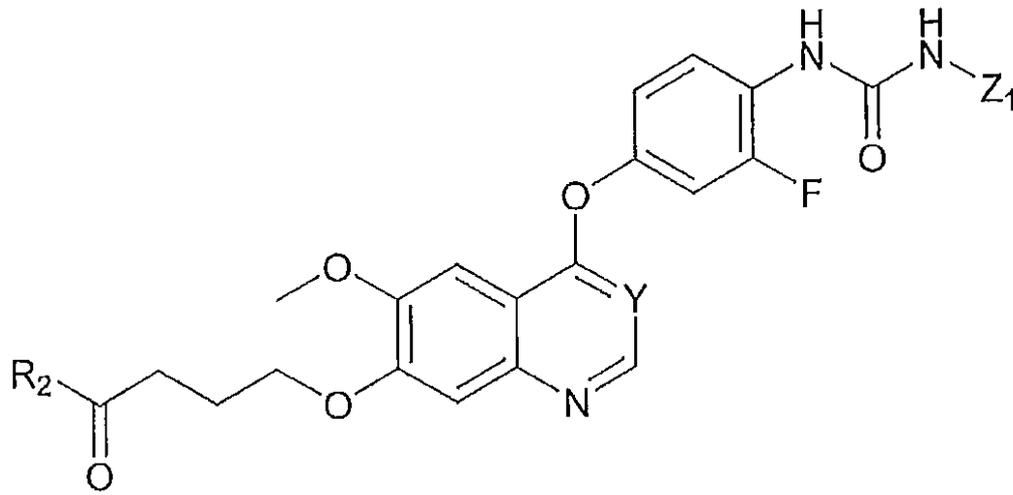
(IV-b1-i)

【化47】



(IV-b1-ii)

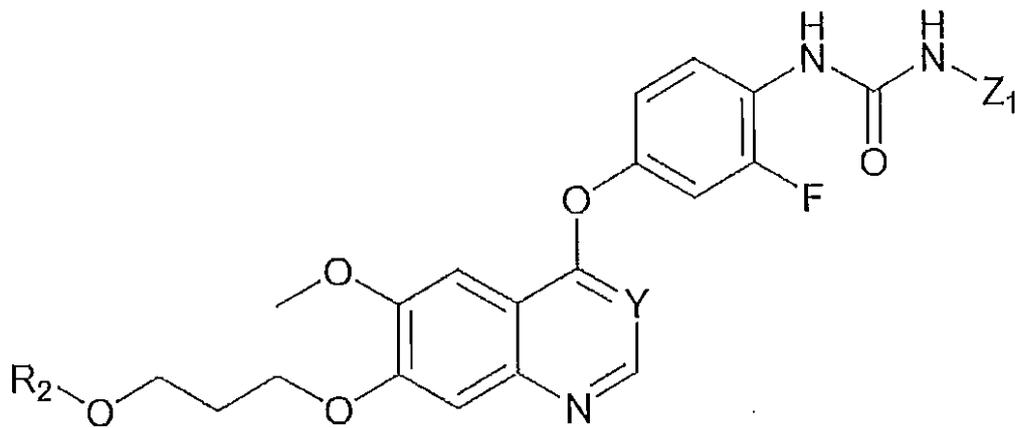
【化 4 8】



10

(IV-b1-iii)

【化 4 9】



20

(IV-b1-iv)

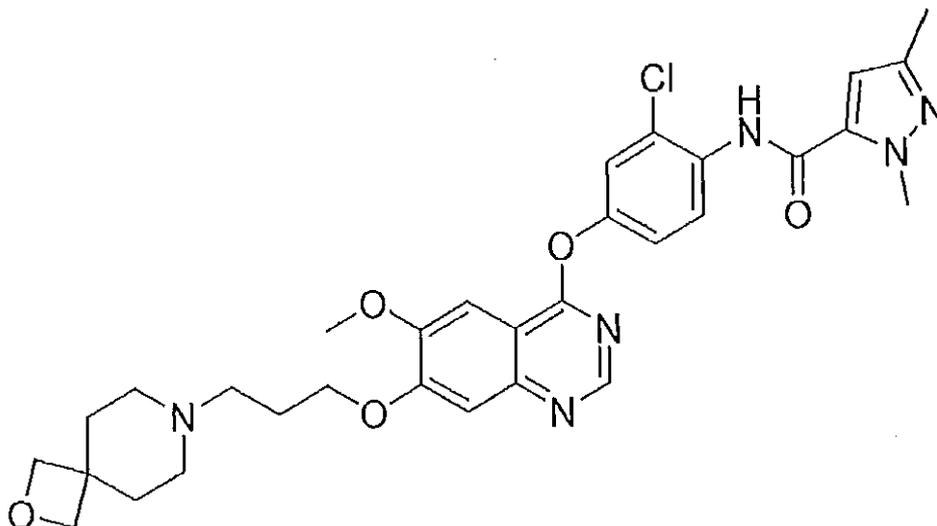
30

(式中、Z₁はZである)

【請求項 27】

以下の式のうちの1つで示される、化合物またはその薬学的に許容される塩。

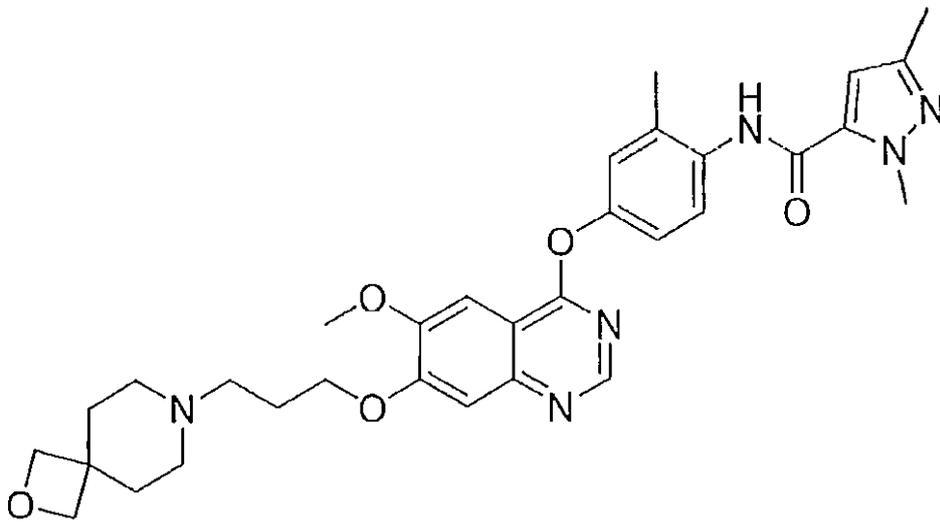
【化 5 0】



40

50

【化 5 1】



10

【請求項 2 8】

請求項 1 から 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 9】

眼への送達に適する、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 3 0】

請求項 1 から 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、または、請求項 2 8 または 2 9 に記載の医薬組成物であり、治療上有効量で患者に投与される疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 3 1】

疾患が眼疾患である、請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

眼疾患が、網膜症、加齢黄斑変性 (AMD) または緑内障である、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 3 3】

疾患を治療するための薬剤の製造に用いられる、請求項 1 から 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

疾患が眼疾患である、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

眼疾患が、網膜症、加齢黄斑変性 (AMD) または緑内障である、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

疾患を治療するための薬剤の製造に用いられる、請求項 2 8 または 2 9 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 3 7】

疾患が眼疾患である、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

眼疾患が、網膜症、加齢黄斑変性 (AMD) または緑内障である、請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、治療用化合物ならびにがんなどの増殖性疾患および血管新生に関連する疾患

50

ならびに黄斑変性を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

成長因子は、血管新生、リンパ脈管新生および脈管形成に重要な役割を果たしている。成長因子は、胚発生、創傷治癒および女性生殖機能のいくつかの態様を含む様々な過程における血管新生を制御する。望ましくないまたは病的血管新生は、糖尿病性網膜症、乾癬、がん、関節リウマチ、アテローム、カポシ肉腫および血管腫を含む疾患に関連する (Fan et al., 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31)。眼の血管新生状態は、先進国における不可逆性失明の主な原因である。米国では、例えば、未熟児網膜症、糖尿病性網膜症および加齢黄斑変性がそれぞれ乳児、労働年齢の成人および高齢者における失明の主要な原因である。これらの状態の治療における血管新生を促進するための努力がなされてきた (R. Roskoski Jr., Critical Reviews in Oncology/Hematology, 62(2007), 179-213)。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

したがって、がん、黄斑変性および糖尿病網膜症などの成長因子の異常なシグナル伝達に関連する疾患の治療のための新たな治療用化合物が必要である。

【課題を解決するための手段】

【0004】

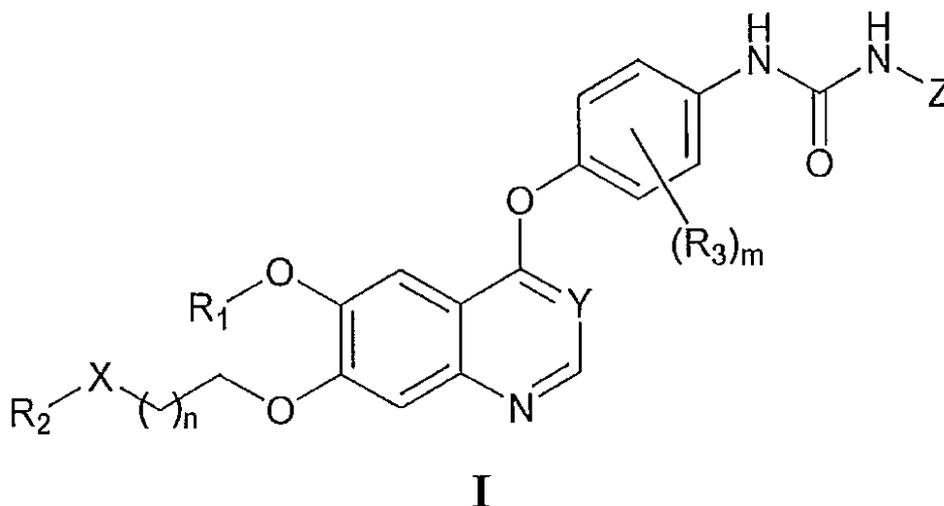
本発明は、増殖性疾患、眼疾患、皮膚病、炎症疾患または代謝疾患を治療するための式(I)~(VI)の化合物、その医薬組成およびキットを提供する。本発明はまた、成長因子シグナル伝達の阻害を研究し、かつ/または増殖性疾患、眼疾患、皮膚病、炎症疾患もしくは代謝疾患を治療し、かつ/または予防するための本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共晶物、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体もしくはプロドラッグならびにその組成物を使用する方法を提供する。本発明の化合物は、血管新生に関連する疾患を治療するのに特に有用である。

20

1つの態様において、本発明は、式(I)の化合物およびその薬学的に許容される塩を提供し、

【化1】

30

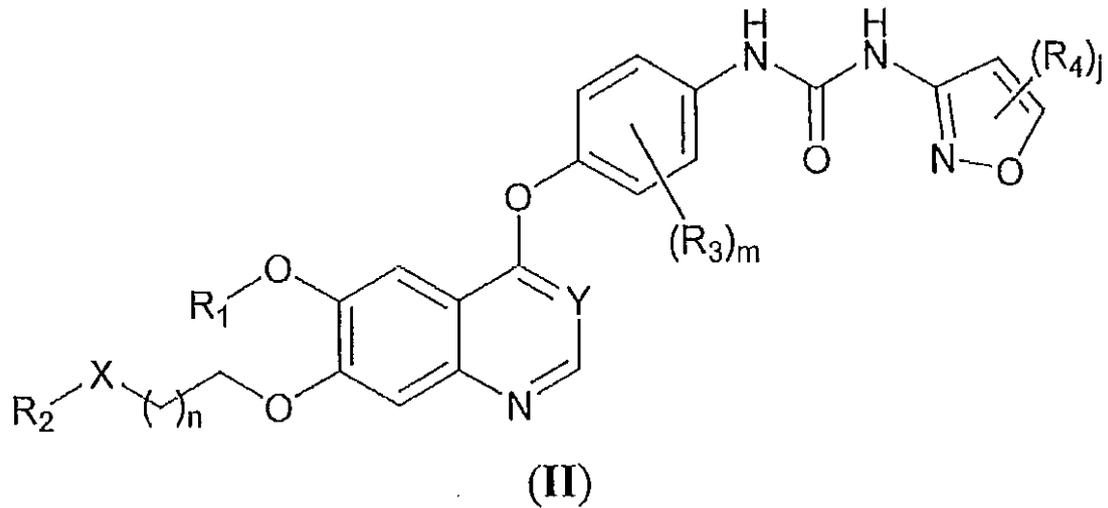


40

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 、 Z 、 m および n は、本明細書で定義する通りである。

1つの態様において、本発明は、式(II)の化合物およびその薬学的に許容される塩

【化2】



10

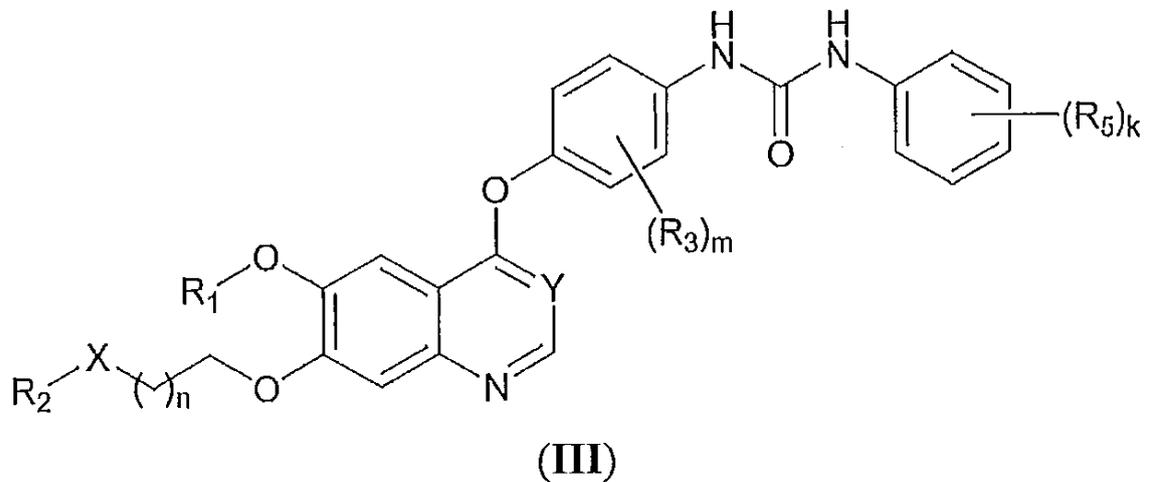
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 、 Y 、 m 、 n および j は、本明細書で定義する通りである)を提供する。

【0005】

1つの態様において、本発明は、式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩

20

【化3】



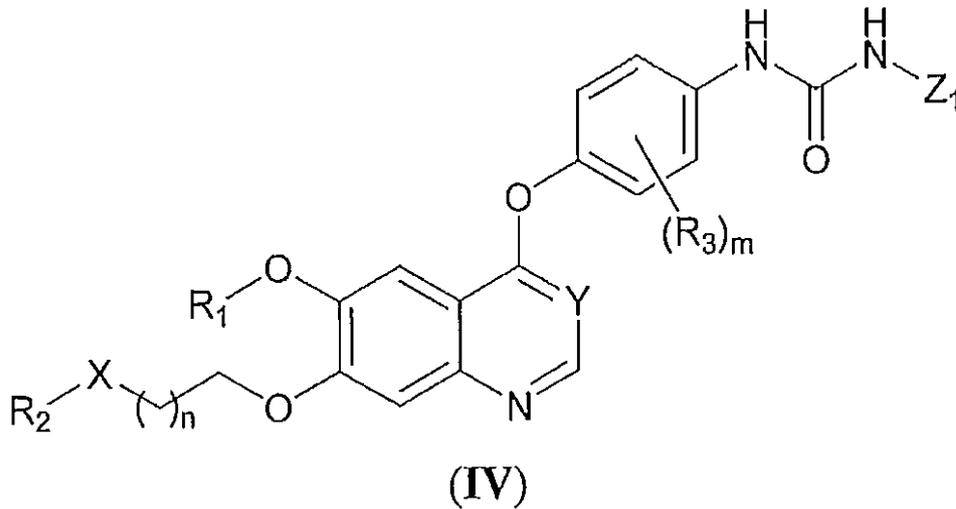
30

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 X 、 Y 、 m 、 n および k は、本明細書で定義する通りである)を提供する。

【0006】

1つの態様において、本発明は、式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩

【化4】



10

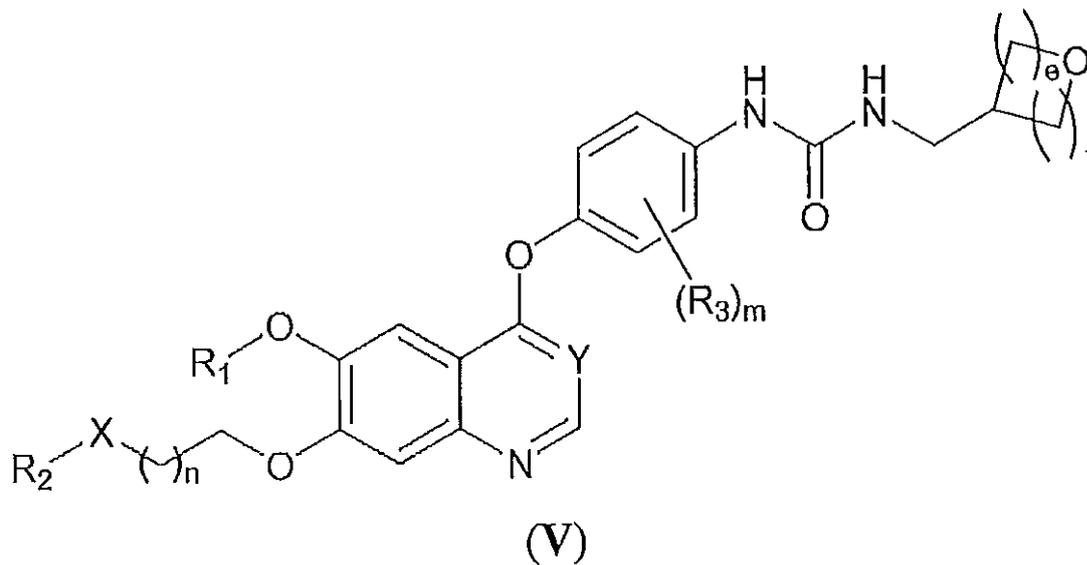
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 、 Z_1 、 m および n は、本明細書で定義する通りである)を提供する。

【0007】

1つの態様において、本発明は、式(V)の化合物またはその薬学的に許容される塩

20

【化5】



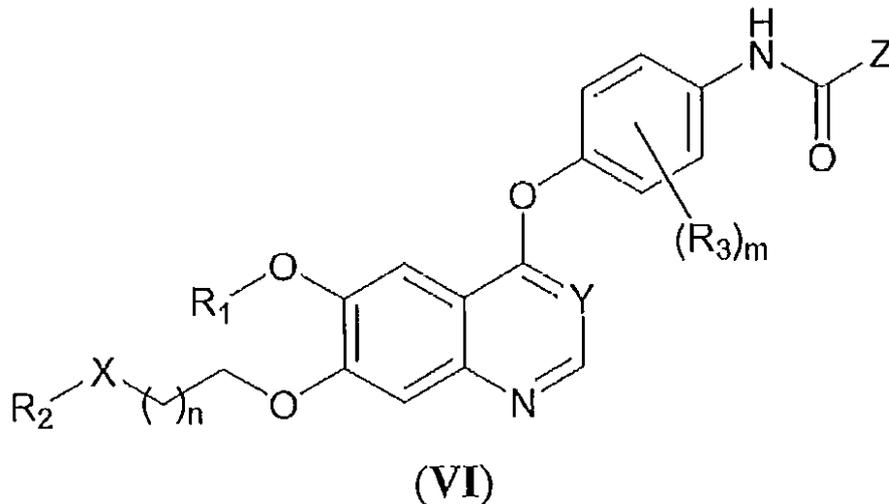
30

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 、 e 、 f 、 m および n は、本明細書で定義する通りである)を提供する。

【0008】

1つの態様において、本発明は、式(VI)の化合物またはその薬学的に許容される塩

【化6】



10

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 、 Z 、 m および n は、本明細書で定義する通りである)を提供する。

【0009】

他の態様において、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共晶物、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體もしくはプロドラッグ、任意選択で薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、本明細書で述べる医薬組成物は、治療上有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共晶物、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體もしくはプロドラッグを含む。医薬組成物は、増殖性疾患、眼疾患、皮膚病、炎症疾患または代謝疾患を治療するのに有用であり得る。特定の実施形態において、治療される眼疾患は、黄斑変性である。

20

【0010】

他の態様において、本発明は、式(VI)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共晶物、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體もしくはプロドラッグ、任意選択で薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、本明細書で述べる医薬組成物は、治療上有効量の式(VI)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共晶物、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體もしくはプロドラッグを含む。医薬組成物は、増殖性疾患、眼疾患、皮膚病、炎症疾患または代謝疾患を治療するのに有用であり得る。特定の実施形態において、治療される眼疾患は、黄斑変性である。

30

【0011】

いくつかの実施形態において、本明細書で述べる化合物は、ほとんどの異物(例えば、微生物、粒子、塵埃)を捕捉する粘弾性および粘着性物質である、粘液を有する対象の組織(例えば、眼、気道、消化管、尿生殖路)における送達のためのものであり得る。有効な薬物の送達については、粘液に固定化されている化合物または粒子は、粘液クリアランスメカニズムにより速やかに除去され、したがって、意図される治療効果を効果的にもたらしることができない。これらの組織においては、化合物が有効であるためには、それは、粘液に速やかに浸透し、かつ/または粘液クリアランスメカニズムを避けなければならない。したがって、粘膜付着性を低減するためにコーティングにより粘膜付着性化合物または化合物含有粒子を修飾すること、および化合物の粒子のサイズを減少させることは、有効な送達および治療効果につながり得る。

40

【0012】

本発明の1つの態様において、本明細書で述べる化合物は、粘液を有する対象の組織(例えば、眼、気道、消化管、尿生殖路)への投与(例えば、局所または吸入)に適する粘液浸透性粒子または粘液浸透性結晶(総称して、MPP)に製剤化する。特定の実施形態

50

において、本発明の化合物は、結晶性である。

他の態様において、本発明は、本明細書で述べる化合物を含む粒子または本明細書で述べる化合物からなる粒子を提供する。特定の実施形態において、粒子は、粘液浸透性である。本発明の粒子は、コアを取り囲むコーティングを含んでいてもよい。コアは、本発明の化合物を主として含み得る。またはコアは、ポリマーに封入された化合物を含むポリマーコアであり得る。特定の実施形態において、本発明の粒子は、ナノ粒子（例えば、少なくとも約10nmおよび約1μm未満の平均直径を有する粒子）である。本発明の粒子は、医薬品を対象に送達するのに有用であり得る。特定の実施形態において、本発明の粒子は、医薬品を対象の粘液にまたは粘液を通して送達することができる。

本発明の他の態様は、発明の化合物および/または複数の発明の粒子を含む医薬組成物に関する。特定の実施形態において、医薬組成物は、医薬品（例えば、本発明の化合物）を対象に送達するのに有用である。

【0013】

本発明の他の態様において、本発明は、(i)本明細書で述べる本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を含むコア、および(ii)1nm²当たり少なくとも0.01表面改変剤の密度でコアの外表面に存在する、コアを取り囲む表面改変剤のコーティング、任意選択で少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む、複数の粒子を構成する医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、表面改変剤は、(親水性ブロック) - (疎水性ブロック) - (親水性ブロック)構造のトリブロックコポリマーである。いくつかの態様において、トリブロックコポリマーは、プルロニック(PLURONIC)またはポロキサマーである。

【0014】

特定の実施形態において、化合物、粒子または医薬組成物は、粘液浸透性であるように製剤化する。

他の態様において、本発明は、治療上有効量の式(I)の化合物を、それを必要とする対象に投与することにより疾患を治療または予防する方法を提供する。疾患は、増殖性疾患、眼疾患（例えば、黄斑変性）、皮膚病、炎症疾患および代謝疾患を含む。

他の態様において、本発明は、治療上有効量の式(VI)の化合物を、それを必要とする対象に投与することにより疾患を治療または予防する方法を提供する。疾患は、増殖性疾患、眼疾患（例えば、黄斑変性）、皮膚病、炎症疾患および代謝疾患を含む。

【0015】

他の態様において、本発明は、式(I)もしくは(VI)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共晶物、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体もしくはプロドラッグ、またはその医薬組成物を含むキットを提供する。本発明のキットは、1回量または複数回量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共晶物、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体もしくはプロドラッグ、またはその医薬組成物を含んでいてもよい。提供されるキットは、増殖性疾患、眼疾患、皮膚病、炎症疾患または代謝疾患の治療に有用であり得る。特定の実施形態において、本明細書で述べるキットは、式(I)もしくは(VI)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共晶物、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体もしくはプロドラッグ、またはその医薬組成物を投与することに関する指示書をさらに含む。キットはまた、対象または医療従事者向けの使用または処方情報を記述している包装情報を含んでいてもよい。そのような情報は、米国食品医薬品局(FDA)などの規制当局により要求されることがあり得る。キットはまた、化合物または組成物の投与用の器具、例えば、眼投与用の点滴器または非経口投与用の注射器を含んでもよい。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明の特定の実施形態の詳細を本明細書で述べる。本発明の他の特徴、目的および利点は、詳細な説明、図面、実施例および特許請求の範囲から明らかとなる。

10

20

30

40

50

定義

化学的定義

特定の官能基および化学用語の定義を以下でより詳細に述べる。化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.の表紙の内側のC A S版の元素の周期表に従って同定され、特定の官能基は、一般的にそこで説明された通りに定義される。さらに、有機化学の一般的原則ならびに特定の官能部分および反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001、Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989およびCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

10

【0017】

本明細書で述べる化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含み得、したがって、様々な異性体、例えば、鏡像異性体および/またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書で述べる化合物は、個々の鏡像異性体、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形であり得る、あるいはラセミ混合物および1つまたは複数の立体異性体に富む混合物を含む立体異性体の混合物の形であり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に公知の方法により混合物から単離することができる。あるいは好ましい異性体を不斉合成により調製することができる。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)、Wilens et al., Tetrahedron 33:2725 (1977)、Elieid, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)およびWilens, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照されたい。本発明は、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての、あるいは様々な異性体の混合物としての本明細書で述べる化合物をさらに含む。

20

【0018】

値の範囲を記載する場合、それは、各値および部分的範囲を含むものとする。例えば、「C₁₋₆」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅ およびC₅₋₆ を含むものとする。

30

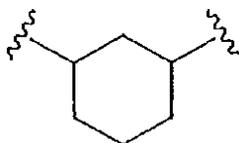
【0019】

本明細書で用いているように、「炭化水素鎖」は、置換または非置換2価アルキル、アルケニルまたはアルキニル基を意味する。炭化水素鎖は、少なくとも1つの鎖を含み、その各節(「炭素単位」)が炭化水素鎖の2つのラジカル間に少なくとも1つの炭素原子を含む。例えば、炭化水素鎖 - C^AH (C^BH₂C^CH₃) - は、1つの炭素単位C^Aのみを含む。xが正の整数である、「C_x炭化水素鎖」という用語は、炭化水素鎖の2つのラジカル間にxの数の炭素単位(単数または複数)を含む炭化水素鎖を意味する。xの複数の可能な値が存在する場合、xの最小の可能な値を炭化水素鎖の定義に用いる。例えば、-CH(C₂H₅)- は、C₁炭化水素鎖であり、

40

【0020】

【化7】



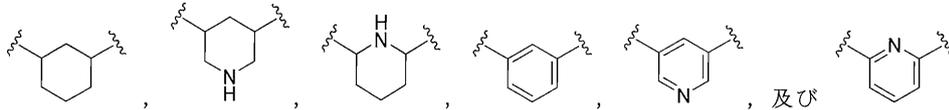
は、C₃炭化水素鎖である。値の範囲を用いる場合、例えば、C₁₋₆炭化水素鎖で、範囲の意味は、本明細書で述べた通りである。炭化水素鎖は、飽和であり得る(例えば、-

50

(CH_2)₄-)。炭化水素鎖は、不飽和でもあり、炭化水素鎖におけるいずれかの位置に1つもしくは複数の $\text{C}=\text{C}$ および/または $\text{C}-\text{C}$ 結合を含んでいてもよい。例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (CH_2)₂-、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C})-\text{CH}_2-$ および $-\text{C}(\text{C})-\text{CH}=\text{CH}-$ はすべて、非置換かつ不飽和炭化水素鎖の例である。特定の実施形態において、炭化水素鎖は、非置換である(例えば、 $-(\text{CH}_2)_4-$)。特定の実施形態において、炭化水素鎖は、置換されている(例えば、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ および $-\text{CF}_2-$)。炭化水素鎖上のいずれか2つの置換基は、結合して、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し得る。例えば、

【0021】

【化8】

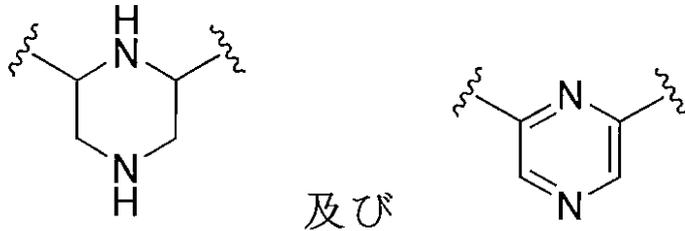


10

はすべて、炭化水素鎖の例である、これに対して、特定の実施形態において、

【0022】

【化9】



20

は、本明細書で述べる炭化水素鎖の範囲内にはない。

【0023】

「アルキル」は、1~20個の炭素原子を有する直鎖または分枝飽和炭化水素基のラジカル(「 C_{1-20} アルキル」)を意味する。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~10個の炭素原子を有する(「 C_{1-10} アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~9個の炭素原子を有する(「 C_{1-9} アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~8個の炭素原子を有する(「 C_{1-8} アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~7個の炭素原子を有する(「 C_{1-7} アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~6個の炭素原子を有する(「 C_{1-6} アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~5個の炭素原子を有する(「 C_{1-5} アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~4個の炭素原子を有する(「 C_{1-4} アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~3個の炭素原子を有する(「 C_{1-3} アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1~2個の炭素原子を有する(「 C_{1-2} アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、1個の炭素原子を有する(「 C_1 アルキル」)。いくつかの実施形態において、アルキル基は、2~6個の炭素原子を有する(「 C_{2-6} アルキル」)。 C_{1-6} アルキル基の例は、メチル(C_1)、エチル(C_2)、*n*-プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、*n*-ブチル(C_4)、*tert*-ブチル(C_4)、*sec*-ブチル(C_4)、イソブチル(C_4)、*n*-ペンチル(C_5)、3-ペンタニル(C_5)、アミル(C_5)、ネオペンチル(C_5)、3-メチル-2-ブタニル(C_5)、第三級アミル(C_5)および*n*-ヘキシル(C_6)を含む。アルキル基のさらなる例は、*n*-ヘプチル(C_7)、*n*-オクチル(C_8)などを含む。特に指定のない限り、アルキル基は、出現ごとに、独立に置換されていてもよい、すなわち、非置換(「非置換アルキル」)であるかまたは1つもしくは複数の置換基で置換されてい

30

40

50

る(「置換アルキル」)。特定の実施形態において、アルキル基は、非置換 C_{1-10} アルキル(例えば、 $-CH_3$)である。特定の実施形態において、アルキル基は、置換 C_{1-10} アルキルである。

【0024】

「アルケニル」は、2~20個の炭素原子、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有し、三重結合を有さない直鎖または分枝炭化水素基のラジカル(「 C_{2-20} アルケニル」)を意味する。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2~10個の炭素原子を有する(「 C_{2-10} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2~9個の炭素原子を有する(「 C_{2-9} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2~8個の炭素原子を有する(「 C_{2-8} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2~7個の炭素原子を有する(「 C_{2-7} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2~6個の炭素原子を有する(「 C_{2-6} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2~5個の炭素原子を有する(「 C_{2-5} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2~4個の炭素原子を有する(「 C_{2-4} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2~3個の炭素原子を有する(「 C_{2-3} アルケニル」)。いくつかの実施形態において、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する(「 C_2 アルケニル」)。1つまたは複数の炭素-炭素二重結合は、内部(2-ブテニルにおけるように)または末端(1-ブテニルにおけるように)に存在し得る。 C_{2-4} アルケニル基の例は、エテニル(C_2)、1-プロペニル(C_3)、2-プロペニル(C_3)、1-ブテニル(C_4)、2-ブテニル(C_4)、ブタジエニル(C_4)などを含む。 C_{2-6} アルケニル基の例は、上記の C_{2-4} アルケニル基ならびにペンテニル(C_5)、ペンタジエニル(C_5)、ヘキセニル(C_6)などを含む。アルケニルのさらなる例は、ヘプテニル(C_7)、オクテニル(C_8)、オクタトリエニル(C_8)などを含む。特に指定のない限り、アルケニル基は、出現ごとに、独立に置換されていてもよい、すなわち、非置換(「非置換アルケニル」)であるかまたは1つもしくは複数の置換基で置換されている(「置換アルケニル」)。特定の実施形態において、アルケニル基は、非置換 C_{2-10} アルケニルである。特定の実施形態において、アルケニル基は、置換 C_{2-10} アルケニルである。

【0025】

「アルキニル」は、2~20個の炭素原子、1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を有し、1つまたは複数の二重結合を有していてもよい直鎖または分枝炭化水素基のラジカル(「 C_{2-20} アルキニル」)を意味する。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2~10個の炭素原子を有する(「 C_{2-10} アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2~9個の炭素原子を有する(「 C_{2-9} アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2~8個の炭素原子を有する(「 C_{2-8} アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2~7個の炭素原子を有する(「 C_{2-7} アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2~6個の炭素原子を有する(「 C_{2-6} アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2~5個の炭素原子を有する(「 C_{2-5} アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2~4個の炭素原子を有する(「 C_{2-4} アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2~3個の炭素原子を有する(「 C_{2-3} アルキニル」)。いくつかの実施形態において、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する(「 C_2 アルキニル」)。1つまたは複数の炭素-炭素三重結合は、内部(2-ブチニルにおけるように)または末端(1-ブチニルにおけるように)に存在し得る。 C_{2-4} アルキニル基の例は、これらに限定されないが、エチニル(C_2)、1-プロピニル(C_3)、2-プロピニル(C_3)、1-ブチニル(C_4)、2-ブチニル(C_4)、などを含む。 C_{2-6} アルキニル基の例は、上記の C_{2-4} アルキニル基ならびにペンチニル(C_5)、ヘキシニル(C_6)などを含む。アルキニルのさらなる例は、ヘプチニル(C_7)、オクチニル(C_8)などを含む。特に指定のない限り、アルキニル基は

、出現ごとに、独立に置換されていてもよい、すなわち、非置換（「非置換アルキニル」）であるかまたは1つもしくは複数の置換基で置換されている（「置換アルケニル」）。特定の実施形態において、アルキニル基は、非置換 C_{2-10} アルキニルである。特定の実施形態において、アルキニル基は、置換 C_{2-10} アルキニルである。

【0026】

「カルボシクリル」または「炭素環式」は、非芳香環系において3～10個の環炭素原子（「 C_{3-10} カルボシクリル」）およびゼロ個のヘテロ原子を有する非芳香環式炭化水素基のラジカルを意味する。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「 C_{3-8} カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「 C_{3-6} カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「 C_{3-6} カルボシクリル」）。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「 C_{5-10} カルボシクリル」）。例示的な C_{3-6} カルボシクリル基は、これらに限定されないが、シクロプロピル（ C_3 ）、シクロプロペニル（ C_3 ）、シクロブチル（ C_4 ）、シクロブテニル（ C_4 ）、シクロペンチル（ C_5 ）、シクロペンテニル（ C_5 ）、シクロヘキシル（ C_6 ）、シクロヘキセニル（ C_6 ）、シクロヘキサジエニル（ C_6 ）などを含む。例示的な C_{3-8} カルボシクリル基は、これらに限定されないが、上記の C_{3-6} カルボシクリル基ならびにシクロヘプチル（ C_7 ）、シクロヘブテニル（ C_7 ）、シクロヘプタジエニル（ C_7 ）、シクロヘプタトリエニル（ C_7 ）、シクロオクチル（ C_8 ）、シクロオクテニル（ C_8 ）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（ C_7 ）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（ C_8 ）などを含む。例示的な C_{3-10} カルボシクリル基は、これらに限定されないが、上記の C_{3-8} カルボシクリル基ならびにシクロノニル（ C_9 ）、シクロノネニル（ C_9 ）、シクロデシル（ C_{10} ）、シクロデセニル（ C_{10} ）、オクタヒドロ-1H-インデニル（ C_9 ）、デカヒドロナフタレニル（ C_{10} ）、スピロ[4.5]デカニル（ C_{10} ）などを含む。上記の例に示すように、特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であるか、または二環系（「二環式カルボシクリル」）などの縮合、架橋もしくはスピロ環系を含み、飽和または部分に不飽和であり得る。「カルボシクリル」はまた、上で定義した、炭素環が1つもしくは複数のアリアルまたはヘテロアリアル基と縮合しており、結合点が炭素環上にある環系を含み、そのような場合、炭素の数は、炭素環系における炭素の数を示し続ける。特に指定のない限り、カルボシクリル基は、出現ごとに、独立に置換されていてもよい、すなわち、非置換（「非置換カルボシクリル」）であるかまたは1つもしくは複数の置換基で置換されている（「置換カルボシクリル」）。特定の実施形態において、カルボシクリル基は、非置換 C_{3-10} カルボシクリルである。特定の実施形態において、カルボシクリル基は、置換 C_{3-10} カルボシクリルである。いくつかの実施形態において、「カルボシクリル」は、3～10個の環炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基（「 C_{3-10} シクロアルキル」）である。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「 C_{3-8} シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「 C_{3-6} シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子を有する（「 C_{5-6} シクロアルキル」）。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「 C_{5-10} シクロアルキル」）。 C_{5-6} シクロアルキル基の例は、シクロペンチル（ C_5 ）およびシクロヘキシル（ C_5 ）を含む。 C_{3-6} シクロアルキル基の例は、上記の C_{5-6} シクロアルキル基ならびにシクロプロピル（ C_3 ）およびシクロブチル（ C_4 ）を含む。 C_{3-8} シクロアルキル基の例は、上記の C_{3-6} シクロアルキル基ならびにシクロヘプチル（ C_7 ）およびシクロオクチル（ C_8 ）を含む。特に指定のない限り、シクロアルキル基は、出現ごとに、独立に非置換（「非置換シクロアルキル」）であるかまたは1つもしくは複数の置換基で置換されている（「置換シクロアルキル」）。特定の実施形態において、シクロアルキル基は、非置換 C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態において

10

20

30

40

50

、シクロアルキル基は、置換 C_{3-10} シクロアルキルである。

【0027】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リンおよびケイ素から独立に選択される、3～10員非芳香環系（「3～10員ヘテロシクリル」）のラジカルを意味する。特定の実施形態において、ヘテロ原子は、窒素、硫黄および酸素から独立に選択される。1個または複数個の窒素原子を含むヘテロシクリル基において、結合点は、原子価により許容されるとき、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）であるか、または二環系（「二環式ヘテロシクリル」）などの縮合、架橋もしくはスピロ環系であり、飽和または部分に不飽和であり得る。ヘテロシクリル二環系は、1つまたは両方の環に1個または複数個のヘテロ原子を含んでいてもよい。

「ヘテロシクリル」はまた、上で定義した、ヘテロシクリル環が1つもしくは複数のカルボシクリル基と縮合しており、結合点がカルボシクリルまたはヘテロシクリル環上にある環系、または上で定義した、ヘテロシクリル環が1つもしくは複数のアリールまたはヘテロアリール基と縮合しており、結合点がヘテロシクリル環上にある環系を含み、そのような場合、環員の数は、ヘテロ環系における環員の数を示し続ける。特に指定のない限り、ヘテロシクリルは、出現ごとに、独立に置換されていてもよい、すなわち、非置換（「非置換ヘテロシクリル」）であるかまたは1つもしくは複数の置換基で置換されている（「置換ヘテロシクリル」）。特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、非置換3～10員ヘテロシクリルである。特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、置換3～10員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リンおよびケイ素から独立に選択される、5～10員非芳香環系（「5～10員ヘテロシクリル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から独立に選択される、5～8員非芳香環系（「5～8員ヘテロシクリル」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から独立に選択される、5～6員非芳香環系（「5～6員ヘテロシクリル」）である。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

【0028】

1個のヘテロ原子を含む例示的な3員ヘテロシクリル基は、これらに限定されないが、アジリジニル（aziridinyl）、オキシラニルおよびチオレニルを含む。1個のヘテロ原子を含む例示的な4員ヘテロシクリル基は、これらに限定されないが、アゼチジニル、オキセタニルおよびチエタニルを含む。1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基は、これらに限定されないが、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリルおよびピロリル-2,5-ジオンを含む。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基は、これらに限定されないが、ジオキサニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニルおよびオキサゾリジン-2-オンを含む。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロシクリル基は、これらに限定されないが、トリアゾリニル、オキサジアゾリニルおよびチアゾリニルを含む。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基は、これらに限定されないが、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニルおよびチアニルを含む。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基は、これらに限定されないが、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニルおよびジオキサニルを含む。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロシクリル基は、これらに限定されないが、トリアジナニルを含む。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロシクリル基は、これらに

限定されないが、アゼパニル、オキセパニルおよびチエパニルを含む。1個のヘテロ原子を含む例示的な8員ヘテロシクリル基は、これらに限定されないが、アゾカニル、オキセカニルおよびチオカニルを含む。 C_6 アリール環に縮合した例示的な5員ヘテロシクリル基(本明細書で5,6-二環式ヘテロ環とも呼ぶ)は、これらに限定されないが、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどを含む。アリール環に縮合した例示的な6員ヘテロシクリル基(本明細書で6,6-二環式ヘテロ環とも呼ぶ)は、これらに限定されないが、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどを含む。

【0029】

「アリール」は、芳香環系における6~14個の環炭素原子およびゼロ個のヘテロ原子を有する単環式または多環式(例えば、二環式または三環式) $4n+2$ 芳香環系(例えば、環状アレイに共有された6,10または14電子を有する)のラジカル(「 C_{6-14} アリール」)を意味する。いくつかの実施形態において、アリール基は、6個の環炭素原子を有する(「 C_6 アリール」、例えば、フェニル)。いくつかの実施形態において、アリール基は、10個の環炭素原子を有する(「 C_{10} アリール」、例えば、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル)。いくつかの実施形態において、アリール基は、14個の環炭素原子を有する(「 C_{14} アリール」、例えば、アントラシル)。「アリール」はまた、上で定義した、アリール環が1つもしくは複数のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、ラジカルまたは結合点がアリール環上にある環系を含み、そのような場合、炭素原子の数は、アリール環系における炭素原子の数を示し続ける。特に指定のない限り、アリール基は、出現ごとに、独立に置換されていてもよい、すなわち、非置換(「非置換アリール」)であるかまたは1つもしくは複数の置換基で置換されている(「置換アリール」)。特定の実施形態において、アリール基は、非置換 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態において、アリール基は、置換 C_{6-14} アリールである。

【0030】

「アリールアルキル」は、本明細書で定義した、アルキルおよびアリールの下位集合であり、置換されていてもよいアリール基により置換された、置換されていてもよいアルキル基を意味する。特定の実施形態において、アラルキルは、置換されていてもよいベンジルである。特定の実施形態において、アラルキルは、ベンジルである。特定の実施形態において、アラルキルは、置換されていてもよいフェネチルである。特定の実施形態において、アラルキルは、フェネチルである。

【0031】

「ヘテロアリール」は、芳香環系中に配備された環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から独立に選択される、5~10員単環式または二環式 $4n+2$ 芳香環系(例えば、環状アレイに共有された6または14電子を有する)のラジカル(「5~10員ヘテロアリール」)を意味する。1個または複数個の窒素原子を含むヘテロアリール基において、結合点は、原子価により許容されるとき、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環系は、1つまたは両方の環に1個または複数個のヘテロ原子を含んでいてもよい。「ヘテロアリール」は、上で定義した、ヘテロアリール環が1つもしくは複数のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、結合点がヘテロアリール環上にある環系を含み、そのような場合、環員の数は、ヘテロアリール環系における環員の数を示し続ける。「ヘテロアリール」はまた、上で定義した、ヘテロアリール環が1つまたは複数のアリール基と縮合しており、結合点がアリールまたはヘテロアリール環上にある環系を含み、そのような場合、環員の数は、縮合(アリール/ヘテロアリール)環系における環員の数を示す。二環式ヘテロアリール基で、1つの環は、ヘテロ原子を含まず(例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど)、結合点は、いずれかの環、すなわち、ヘテロ原子を有する環(例えば、2-インドリル)またはヘテロ原子を含まない環(例えば、5-インドリル)上にあり得る。

【0032】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、芳香環系中に配備された環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から独立に選択される、5～10員芳香環系（「5～10員ヘテロアリール」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、芳香環系中に配備された環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から独立に選択される、5～8員芳香環系（「5～8員ヘテロアリール」）である。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、芳香環系中に配備された環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素および硫黄から独立に選択される、5～6員芳香環系（「5～6員ヘテロアリール」）である。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、5～6員ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。特に指定のない限り、ヘテロアリール基は、出現ごとに、独立に置換されていてもよい、すなわち、非置換（「非置換ヘテロアリール」）であるかまたは1つもしくは複数の置換基で置換されている（「置換ヘテロアリール」）。特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、非置換5～14員ヘテロアリールである。特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、置換5～14員ヘテロアリールである。

10

【0033】

1個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基は、これらに限定されないが、ピロリル、フラニルおよびチオフエニルを含む。2個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基は、これらに限定されないが、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルおよびイソチアゾリルを含む。3個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基は、これらに限定されないが、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルを含む。4個のヘテロ原子を含む例示的な5員ヘテロアリール基は、これらに限定されないが、テトラゾリルを含む。1個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基は、これらに限定されないが、ピリジニルを含む。2個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基は、これらに限定されないが、ピリダジニル、ピリミジニルおよびピラジニルを含む。3または4個のヘテロ原子を含む例示的な6員ヘテロアリール基は、これらに限定されないが、それぞれトリアジニルおよびテトラジニルを含む。1個のヘテロ原子を含む例示的な7員ヘテロアリール基は、これらに限定されないが、アゼピニル、オキセピニルおよびチエピニルを含む。例示的な5, 6-二環式ヘテロアリール基は、これらに限定されないが、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニルおよびプリニルを含む。例示的な6, 6-二環式ヘテロアリール基は、これらに限定されないが、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニルおよびキナゾリニルを含む。

20

30

【0034】

「ヘテロアルキル」は、本明細書で定義した、アルキルおよびヘテロアリールの下位集合であり、置換されていてもよいヘテロアリール基により置換された、置換されていてもよいアルキル基を意味する。

40

【0035】

「部分不飽和」は、少なくとも1つの二重または三重結合を含む基に適用する。「部分不飽和」環系は、さらに複数の不飽和部位を有する環を含むものとするが、本明細書で定義した芳香族基（例えば、アリールまたはヘテロアリール基）を含むものではない。同様に、「飽和」は、二重または三重結合を含まない、すなわち、すべて単結合を含む基に適用する。

【0036】

50

2価架橋基である、本明細書で定義した、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール基はさらに、接尾辞 - エンを用いること、例えば、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、カルボシクリレン、ヘテロシクリレン、アリーレンおよびヘテロアリーレンを意味する。

【0037】

本明細書で用いているように、「置換されていてもよい」という用語は、ある部分が置換されているかまたは非置換であることを意味する。

【0038】

本明細書で定義した、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール基は、置換されていてもよい（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」アルケニル、「置換」もしくは「非置換」アルキニル、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」アリールまたは「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）。一般的に、「置換された」という用語は、「~されてもよい」という用語が付くか否かにかかわらず、基（例えば、炭素または窒素原子）上に存在する少なくとも1つの水素が許容される置換基、例えば、置換により、安定化合物、例えば、転位、環化、脱離または他の反応などによる変換を自発的に受けない化合物をもたらす置換基で置換されていることを意味する。特に示さない限り、「置換された」基は、基の1つまたは複数の置換可能位置に置換基を有し、所定の構造における複数の位置が置換される場合、置換基は、各位置において同じまたは異なる。「置換された」という用語は、有機化合物のすべての許容される置換基、安定化合物の形成をもたらす本明細書で述べる置換基のいずれかによる置換を含むと意図される。本発明は、安定化合物に到達するためにありとあらゆるそのような組合せを意図する。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および/またはヘテロ原子の原子価を満たし、安定な部分の形成をもたらす本明細書で述べるあらゆる適切な置換基を有し得る。

【0039】

例示的な炭素原子置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5~14員ヘテロアリールを含むが、これらに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、0、1、2、3

10

20

30

40

50

、4または5個のR^{d d}基で独立に置換されており、

あるいは炭素原子上の2つのジェミナル水素は、=O、=S、=NN(R^{b b})₂、=NNR^{b b}C(=O)R^{a a}、=NNR^{b b}C(=O)OR^{a a}、=NNR^{b b}S(=O)₂R^{a a}、=NR^{b b}または=NR^{c c}基で置換されており、

R^{a a}は、出現ごとに、独立にC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ペルハロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆₋₁₄アリールおよび5~14員ヘテロアリールから選択され、あるいは2つのR^{a a}基は、結合して、3~14員ヘテロシクリルまたは5~14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、0、1、2、3、4または5個のR^{d d}基で独立に置換されており、

【0040】

R^{b b}は、出現ごとに、独立に水素、-OH、-OR^{a a}、-N(R^{c c})₂、-CN、-C(=O)R^{a a}、-C(=O)N(R^{c c})₂、-CO₂R^{a a}、-SO₂R^{a a}、-C(=NR^{c c})OR^{a a}、-C(=NR^{c c})N(R^{c c})₂、-SO₂N(R^{c c})₂、-SO₂R^{c c}、-SO₂OR^{c c}、-SOR^{a a}、-C(=S)N(R^{c c})₂、-C(=O)SR^{c c}、-C(=S)SR^{c c}、-P(=O)₂R^{a a}、-P(=O)(R^{a a})₂、-P(=O)₂N(R^{c c})₂、-P(=O)(NR^{c c})₂、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ペルハロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆₋₁₄アリール、および5~14員ヘテロアリールから選択され、あるいは2つのR^{b b}基は、結合して、3~14員ヘテロシクリルまたは5~14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、0、1、2、3、4または5個のR^{d d}基で独立に置換されており、

R^{c c}は、出現ごとに、独立に水素、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ペルハロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆₋₁₄アリールおよび5~14員ヘテロアリールから選択され、あるいは2つのR^{c c}基は、結合して、3~14員ヘテロシクリルまたは5~14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、0、1、2、3、4または5個のR^{d d}基で独立に置換されており、

【0041】

R^{d d}は、出現ごとに、独立にハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{e e}、-ON(R^{f f})₂、-N(R^{f f})₂、-N(R^{f f})₃⁺X⁻、-N(OR^{e e})R^{f f}、-SH、-SR^{e e}、-SSR^{e e}、-C(=O)R^{e e}、-CO₂H、-CO₂R^{e e}、-OC(=O)R^{e e}、-OCO₂R^{e e}、-C(=O)N(R^{f f})₂、-OC(=O)N(R^{f f})₂、-NR^{f f}C(=O)R^{e e}、-NR^{f f}CO₂R^{e e}、-NR^{f f}C(=O)N(R^{f f})₂、-C(=NR^{f f})OR^{e e}、-OC(=NR^{f f})R^{e e}、-OC(=NR^{f f})OR^{e e}、-C(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-OC(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-NR^{f f}C(=NR^{f f})N(R^{f f})₂、-NR^{f f}SO₂R^{e e}、-SO₂N(R^{f f})₂、-SO₂R^{e e}、-SO₂OR^{e e}、-OSO₂R^{e e}、-S(=O)R^{e e}、-Si(R^{e e})₃、-OSi(R^{e e})₃、-C(=S)N(R^{f f})₂、-C(=O)SR^{e e}、-C(=S)SR^{e e}、-SC(=S)SR^{e e}、-P(=O)₂R^{e e}、-P(=O)(R^{e e})₂、-OP(=O)(R^{e e})₂、-OP(=O)(OR^{e e})₂、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ペルハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀アリール、5~10員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、0、1、2、3、4または5個のR^{g g}基で独立に置換されており、あるいは2つのジェミナルR^{d d}置換基は、結合して、=Oまた

10

20

30

40

50

は = S を形成することができ、

【 0 0 4 2 】

R^{e e} は、出現ごとに、独立に C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ペルハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ カルボシクリル、C₆₋₁₀ アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリルおよび 3 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、0、1、2、3、4 または 5 個の R^{g g} 基で独立に置換されており、

R^{f f} は、出現ごとに、独立に水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ペルハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ カルボシクリル、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、C₆₋₁₀ アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択され、あるいは 2 つの R^{f f} 基は、結合して、3 ~ 14 員ヘテロシクリルまたは 5 ~ 14 員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、0、1、2、3、4 または 5 個の R^{g g} 基で独立に置換されており、

【 0 0 4 3 】

R^{g g} は、出現ごとに、独立にハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆ アルキル、-ON(C₁₋₆ アルキル)₂、-N(C₁₋₆ アルキル)₂、-N(C₁₋₆ アルキル)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆ アルキル)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆ アルキル)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆ アルキル)(C₁₋₆ アルキル)、-N(OH)(C₁₋₆ アルキル)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆ アルキル、-SS(C₁₋₆ アルキル)、-C(=O)(C₁₋₆ アルキル)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆ アルキル)、-OC(=O)(C₁₋₆ アルキル)、-OCO₂(C₁₋₆ アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆ アルキル)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆ アルキル)、-NHC(=O)(C₁₋₆ アルキル)、-N(C₁₋₆ アルキル)C(=O)(C₁₋₆ アルキル)、-NHC(=O)₂(C₁₋₆ アルキル)、-NHC(=O)N(C₁₋₆ アルキル)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆ アルキル)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆ アルキル)、-OC(=NH)(C₁₋₆ アルキル)、-OC(=NH)OC₁₋₆ アルキル、-C(=NH)N(C₁₋₆ アルキル)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆ アルキル)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆ アルキル)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆ アルキル)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆ アルキル)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NH₂SO₂(C₁₋₆ アルキル)、-SO₂N(C₁₋₆ アルキル)₂、-SO₂NH(C₁₋₆ アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆ アルキル、-SO₂OC₁₋₆ アルキル、-OSO₂C₁₋₆ アルキル、-SOC₁₋₆ アルキル、-Si(C₁₋₆ アルキル)₃、-OSi(C₁₋₆ アルキル)₃-C(=S)N(C₁₋₆ アルキル)₂、C(=S)NH(C₁₋₆ アルキル)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆ アルキル)、-C(=S)SC₁₋₆ アルキル、-SC(=S)SC₁₋₆ アルキル、-P(=O)₂(C₁₋₆ アルキル)、-P(=O)(C₁₋₆ アルキル)₂、-OP(=O)(C₁₋₆ アルキル)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆ アルキル)₂、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ペルハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ カルボシクリル、C₆₋₁₀ アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、あるいは 2 つのジェミナル R^{g g} 置換基は、結合して、=O または =S を形成することができ、X⁻ は、対イオンである。

【 0 0 4 4 】

「対イオン」または「アニオン対イオン」は、静電気的中性を維持するためにカチオン性第四級アミノ基と結合した負に荷電した基である。例示的な対イオンは、ハロゲン化物イオン(例えば、F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻)、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HSO₄⁻、スルホネートイオン(例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、10-カン

10

20

30

40

50

ファースルホネート、ナフタレン - 2 - スルホネート、ナフタレン - 1 - スルホン酸 - 5 - スルホネート、エタン - 1 - スルホン酸 - 2 - スルホネートなど) およびカルボン酸イオン(例えば、酢酸、エタン酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸など)を含む。

【0045】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素(フルオロ、-F)、塩素(クロロ、-Cl)、臭素(ブロモ、-Br)またはヨウ素(ヨード、-I)を意味する。

【0046】

「アシル」は、本明細書で用いているように $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CHO$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、および $-C(=S)SR^{aa}$ からなる群から選択される部分を意味し、 R^{aa} および R^{bb} は、本明細書で定義した通りである。

10

【0047】

窒素原子は、原子価により許容されるとき置換または非置換であり得、第一級、第二級、第三級および第四級窒素原子を含んでいてもよい。例示的な窒素原子置換基は、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5~14員ヘテロアリールを含むが、これらに限定されず、あるいは窒素原子に結合している2つの R^{cc} 基は、結合して、3~14員ヘテロシクリルまたは5~14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で独立に置換されており、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} および R^{dd} は、上で定義した通りである。

20

30

【0048】

特定の実施形態において、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基(アミノ保護基とも呼ばれる)である。窒素保護基は、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 C_{1-10} アルキル(例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル)、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5~14員ヘテロアリール基を含むが、これらに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリールおよびヘテロアリールは、0、1、2、3、4または5個の R^{dd} 基で独立に置換されており、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} および R^{dd} は、本明細書で定義した通りである。窒素保護基は、当技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に記載されるものを含む。

40

【0049】

例えば、アミド基(例えば、 $-C(=O)R^{aa}$)などの窒素保護基は、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリ

50

ジルカルボキサミド、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p - フェニルベンズアミド、o - ニトフェニルアセトアミド、o - ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N' - ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3 - (p - ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3 - (o - ニトロフェニル)プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (o - ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (o - フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4 - クロロブタンアミド、3 - メチル - 3 - ニトロブタンアミド、o - ニトロシニアミド、N - アセチルメチオニン誘導体、o - ニトロベンズアミド、およびo - (ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドを含むが、これらに限定されない。

【0050】

カルバメート基(例えば、-C(=O)OR^a)などの窒素保護基は、メチルカルバメート、エチルカルバメート、9 - フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、9 - (2 - スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9 - (2, 7 - ジブromo)フルオロエニルメチルカルバメート、2, 7 - ジ - t - ブチル - [9 - (10, 10 - ジオキソ - 10, 10, 10, 10 - テトラヒドロチオキサントール)]メチルカルバメート(DBD-Tmoc)、4 - メトキシフェナシルカルバメート(Phenoc)、2, 2, 2 - トリクロロエチルカルバメート(Troc)、2 - トリメチルシリルエチルカルバメート(Teoc)、2 - フェニルエチルカルバメート(hZ)、1 - (1 - アダマンチル) - 1 - メチルエチルカルバメート(Adpoc)、1, 1 - ジメチル - 2 - ハロエチルカルバメート、1, 1 - ジメチル - 2, 2 - ジブromoエチルカルバメート(DB - t - BOC)、1, 1 - ジメチル - 2, 2 - トリクロロエチルカルバメート(TCBOC)、1 - メチル - 1 - (4 - ビフェニル)エチルカルバメート(Bpoc)、1 - (3, 5 - ジ - t - ブチルフェニル) - 1 - メチルエチルカルバメート(t - Bumeoc)、2 - (2' - および4' - ピリジル)エチルカルバメート(Pyoc)、2 - (N, N - ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、t - ブチルカルバメート(BOC)、1 - アダマンチルカルバメート(Adoc)、ビニルカルバメート(Voc)、アリルカルバメート(Alloc)、1 - イソプロピルアリルカルバメート(Ipaoc)、シナミルカルバメート(Coc)、4 - ニトロシナミルカルバメート(Noc)、8 - キノリルカルバメート、N - ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート(Cbz)、p - メトキシベンジルカルバメート(Moz)、p - ニトロベンジルカルバメート、p - ブromoベンジルカルバメート、p - クロロベンジルカルバメート、2, 4 - ジクロロベンジルカルバメート、4 - メチルスルフィニルベンジルカルバメート(Msz)、9 - アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2 - メチルチオエチルカルバメート、2 - メチルスルホニルエチルカルバメート、2 - (p - トルエンスルホニル)エチルカルバメート、[2 - (1, 3 - ジチアニル)]メチルカルバメート(Dmoc)、4 - メチルチオフェニルカルバメート(Mtpc)、2, 4 - ジメチルチオフェニルカルバメート(Bmpc)、2 - ホスホニオエチルカルバメート(Peoc)、2 - トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート(Ppoc)、1, 1 - ジメチル - 2 - シアノエチルカルバメート、m - クロロ - p - アシロキシベンジルカルバメート、p - (ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5 - ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、2 - (トリフルオロメチル) - 6 - クロモニルメチルカルバメート(Tcroc)、m - ニトロフェニルカルバメート、3, 5 - ジメトキシベンジルカルバメート、o - ニトロベンジルカルバメート、3, 4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジルカルバメート、フェニル(o - ニトロフェニル)メチルカルバメート、t - アミルカルバメート、S - ベンジルチオカルバメート、p - シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、p - デシロキシベンジルカルバメート、2, 2 - ジメトキシアシルビニルカルバメート、o - (N, N - ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1, 1 - ジメチル - 3 - (N, N - ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1, 1 - ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2 - ピリ

10

20

30

40

50

ジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボリルカルバメート(isoborynl)、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-メチルシクロヘキシルカルバメート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバメート、1-メチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p-(フェニルアゾ)ベンジルカルバメート、2,4,6-トリ-t-ブチルフェニルカルバメート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバメート、および2,4,6-トリメチルベンジルカルバメートを含むが、これらに限定されない。

10

【0051】

スルホンアミド基(例えば、 $-S(=O)_2R^{a,a}$)などの窒素保護基は、p-トルエンスルホンアミド(Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2,3,6,-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mtr)、2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド(Mtb)、2,6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Pme)、2,3,5,6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mte)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mbs)、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホンアミド(Mts)、2,6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(iMds)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド(Pmc)、メタンスルホンアミド(Ms)、-トリメチルシリルエタンスルホンアミド(SEs)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4',8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド(DNMBs)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドを含むが、これらに限定されない。

20

【0052】

他の窒素保護基は、フェノチアジニル-(10)-アシル誘導体、N'-p-トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノチオアシル誘導体、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N-アセチルメチオニン誘導体、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジチアスクシンイミド(Dts)、N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,5-ジメチルピロール、N-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体(STABASE)、5置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5置換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン(SEM)、N-3-アセトキシプロピルアミン、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロオリン-3-イル)アミン、第四級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルアミン(Tr)、N-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン(MMTr)、N-9-フェニルフルオレニルアミン(PhF)、N-2,7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ(Fcm)、N-2-ピコリルアミノN'-オキシド、N-1,1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミン、N-p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-[(2-ピリジル)メチル]メチレンアミン、N-(N',N'-ジメチルアミノメチレン)アミン、N,N'-イソプロピリデンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-(5,5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボリン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタアシルクロム-またはタングステン)アシル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェ

30

40

50

ニルホスフィンアミド (D p p)、ジメチルチオホスフィンアミド (M p t)、ジフェニルチオホスフィンアミド (P p t)、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、*o*-ニトロベンゼンスルフェンアミド (N p s)、2, 4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミドおよび3-ニトロピリジンスルフェンアミド (N p y s) を含むが、これらに限定されない。

【0053】

特定の実施形態において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基 (ヒドロキシル保護基とも呼ばれる) である。酸素保護基は、 $-R^{a a}$ 、 $-N(R^{b b})_2$ 、 $-C(=O)SR^{a a}$ 、 $-C(=O)R^{a a}$ 、 $-CO_2R^{a a}$ 、 $-C(=O)N(R^{b b})_2$ 、 $-C(=NR^{b b})R^{a a}$ 、 $-C(=NR^{b b})OR^{a a}$ 、 $-C(=NR^{b b})N(R^{b b})_2$ 、 $-S(=O)R^{a a}$ 、 $-SO_2R^{a a}$ 、 $-Si(R^{a a})_3$ 、 $-P(R^{c c})_2$ 、 $-P(R^{c c})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{a a}$ 、 $-P(=O)(R^{a a})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{c c})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{b b})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{b b})_2$ を含むが、これらに限定されず、 $R^{a a}$ 、 $R^{b b}$ および $R^{c c}$ は、本明細書で定義した通りである。酸素保護基は、当技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に記載されるものを含む。

【0054】

例示的な酸素保護基は、メチル、メトキシメチル (MOM)、メチルチオメチル (MTM)、*t*-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル (SMOM)、ベンジルオキシメチル (BOM)、*p*-メトキシベンジルオキシメチル (PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル (*p*-AOM)、グアイアコールメチル (GUM)、*t*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル (POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル (MEM)、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEMOR)、テトラヒドロピラニル (THP)、3-プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル (MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS、S-ジオキソド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル (CTMP)、1, 4-ジオキサソ-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、*t*-ブチル、アリル、*p*-クロロフェニル、*p*-メトキシフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、ベンジル (Bn)、*p*-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベンジル、*p*-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、*p*, *p*'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、*n*-ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(*p*-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(*p*-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-プロモフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4, 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(レプリノイルオキシフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4', 4''-ジメトキシフェニル)メチル、1, 1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサントニル、9-(9-フ

10

20

30

40

50

エニル - 10 - オキソ) アントリル、1, 3 - ベンゾジスルフラン - 2 - イル、ベンゾイ
 ソチアゾリル S, S - ジオキシド、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (T
 ES)、トリアイソプロピルシリル (TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル (IPDM
 S)、ジエチルイソプロピルシリル (DEIPS)、ジメチルテキシルシリル、t - ブチ
 ルジメチルシリル (TBDMs)、t - ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、トリベ
 ンジルシリル、tri - p - キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシ
 リル (DPMS)、t - ブチルメトキシフェニルシリル (TBMPs)、ホルメート、ベン
 ゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロ
 アセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセ
 テート、フェノキシアセテート、p - クロロフェノキシアセテート、3 - フェニルプロピ
 オネート、4 - オキソペンタノエート (レプリネート)、4, 4 - (エチレンジチオ) ペ
 ンタノエート (レプリノイルジチオアセタール)、ピバロエート、アダマントエート、ク
 ロトネート、4 - メトキシクロトネート、ベンゾエート、p - フェニルベンゾエート、2
 , 4, 6 - トリメチルベンゾエート (メシトエート)、アルキルメチルカルボネート、9
 - フルオレニルメチルカルボネート (Fmoc)、アルキルエチルカルボネート、アルキ
 ル 2, 2, 2 - トリクロロエチルカルボネート (Troc)、2 - (トリメチルシリル)
 エチルカルボネート (TMSEC)、2 - (フェニルスルホニル) エチルカルボネート (P
 sec)、2 - (トリフェニルホスホニオ) エチルカルボネート (Peoc)、アルキ
 ルイソブチルカルボネート、アルキルビニルカルボネート、アルキルアリルカルボネ
 ート、t - ブチルカルボネート (BOC)、アルキル p - ニトロフェニルカルボネート、アル
 キルベンジルカルボネート、アルキル p - メトキシベンジルカルボネート、アルキル 3,
 4 - ジメトキシベンジルカルボネート、アルキル o - ニトロベンジルカルボネート、アル
 キル p - ニトロベンジルカルボネート、アルキル S - ベンジルチオカルボネート、4 - エ
 トキシ - 1 - ナフチル (napththyl) カルボネート、メチルジチオカルボネート
 、2 - ヨードベンゾエート、4 - アジドブチレート、4 - ニトロ - 4 - メチルペンタノエ
 ート、o - (ジブromoメチル) ベンゾエート、2 - ホルミルベンゼンスルホネート、2 -
 (メチルチオメトキシ) エチル、4 - (メチルチオメトキシ) ブチレート、2 - (メチル
 チオメトキシメチル) ベンゾエート、2, 6 - ジクロロ - 4 - メチルフェノキシアセテ
 ート、2, 6 - ジクロロ - 4 - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチル) フェノキシアセテ
 ート、2, 4 - ビス (1, 1 - ジメチルプロピル) フェノキシアセテート、クロロジフェ
 ニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、(E) - 2 - メチル - 2 - ブテ
 ノエート、o - (メトキシアシル) ベンゾエート、 - ナフトエート、ニトレート、アル
 キル N, N, N', N' - テトラメチルホスホロジアミデート、アルキル N - フェニルカ
 ルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル 2, 4 - ジニトロフェ
 ニルスルフェネート、スルフェート、メタンスルホネート (メシレート)、ベンジルスルホ
 ネート、およびトシレート (Ts) を含むが、これらに限定されない。

【0055】

特定の実施形態において、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基 (チオール保護
 基とも呼ばれる) である。硫黄保護基は、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ を含むが、
 これらに限定されず、 R^{aa} 、 R^{bb} および R^{cc} は、本明細書で定義した通りである。
 硫黄保護基は、当技術分野で周知であり、参照により本明細書に組み込まれる、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 に記載されるものを含む。

【0056】

これらおよび他の例示的な置換基は、詳細な説明、図面、実施例および特許請求の範囲

により詳細に記載されている。本発明は、置換基の上記の例示的な列挙によりどのような形ででも限定されるものではない。

【0057】

他の定義

以下の定義は、本願書を通して用いるより一般的な用語である。

【0058】

本明細書で用いているように、「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴うことなくヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適し、妥当なベネフィット/リスク比に見合う塩を意味する。薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、Bergeらは、参照により本明細書に組み込まれる、*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19に薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、適切な無機および有機酸ならびに塩基に由来するものを含む。薬学的に許容される非毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸により、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸により、またはイオン交換などの当技術分野で公知の他の方法を用いることにより形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩は、アジピン酸、アルギン酸、アルコールピン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重硫酸、ホウ酸、酪酸、ショウノウ酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グリセロリン酸、グルコン酸、ヘミ硫酸、ヘプタン酸、ヘキサ酸、ヨウ化水素酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ラクトビオン酸、乳酸、ラウリン酸、ラウリル硫酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、ペクチン酸、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸、リン酸、ピクリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカン酸、吉草酸塩などを含む。適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4^-$ 塩を含む。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらなる薬学的に許容される塩は、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸およびアリールスルホン酸などの対イオンを用いて形成される非毒性アンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミンカチオンを含む。

【0059】

「溶媒和物」という用語は、通常加溶媒分解反応により、溶媒と会合している化合物の形態を意味する。この物理的会合は、水素結合を含んでいてもよい。通常の溶媒は、水、メタノール、エタノール、酢酸、DMSO、THF、ジエチルエーテルなどを含む。式(I)の化合物は、例えば、結晶の形態で調製することができ、溶媒和させることができる。適切な溶媒和物は、薬学的に許容される溶媒和物を含み、化学量論的溶媒和物および非化学量論的溶媒和物の両方をさらに含む。特定の例において、溶媒和物は、例えば、1つまたは複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に取り込まれている場合、単離することができる。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を含む。代表的な溶媒和物は、水和物、エタノール付加物およびメタノール付加物を含む。

【0060】

「水和物」という用語は、水と会合している化合物を意味する。一般的に、化合物の水和物に含まれる水分子の数は、水和物中の化合物分子の数との一定の比率で存在する。したがって、化合物の水和物は、例えば、一般式 $R \cdot x H_2O$ により表すことができ、式中、Rは、化合物であり、xは、0より大きい数である。所定の化合物は、例えば、一水和物(xが1である)、低次水和物(lower hydrates)(xが0より大きく、1より小さい数である、例えば、ヘミ水和物($R \cdot 0.5 H_2O$))ならびに多水和物(xが1より大

10

20

30

40

50

きい数である、例えば、二水和物 ($R \cdot 2H_2O$) および六水和物 ($R \cdot 6H_2O$) を含む、複数の種類の水和物を形成し得る。

【0061】

本明細書で用いているように、「互変異性体」という用語は、水素原子の少なくとも1つの形式的な移動および原子価の少なくとも1つの変化(例えば、単結合から二重結合への、三重から二重結合へのまたは逆も同様)に起因する2つ以上の相互変換性の形態を含む。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒およびpHを含むいくつかの因子に依存する。互変異性(すなわち、反応が互変異性体対をもたらず)は、酸または塩基により触媒され得る。例示的な互変異性は、ケト-エノール、アミド-イミド、ラクタム-ラクチム、エナミン-イミンおよびエナミン-(異なる)エナミン互変異性を含む。

10

【0062】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは順序または空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれることも理解すべきである。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。

互いの鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像であるものは、「鏡像異性体」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する場合、例えば、それが4つの異なる基に結合している場合、鏡像異性体の対が可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対配置により特徴づけることができ、カーンおよびプレローグのRおよびS順位則により、または分子が偏光面を回転させる仕方により記述され、右旋性もしくは左旋性(すなわち、それぞれ(+))もしくは(-)異性体と)と呼ばれる。キラル化合物は、個別の鏡像異性体としてまたはその混合物として存在し得る。等しい割合の鏡像異性体を含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

20

【0063】

「多形」という用語は、特定の結晶充填配置の化合物(またはその塩、水和物または溶媒和物)の結晶形を意味する。すべての多形は、同じ化学組成を有する。異なる結晶形は、通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性ならびに/または溶解度を有する。再結晶溶媒、結晶化の速度、保存温度および他の因子が1つの結晶形が優勢となる原因であり得る。異なる条件下での結晶化により、化合物の様々な多形を調製することができる。

「プロドラッグ」という用語は、開裂可能な基を有し、加水分解によりまたは生理的条件下で、*in vivo*で薬学的に活性である式(I)の化合物に変換される、式(I)の化合物の誘導体を含む化合物を意味する。そのような例は、コリンエステル誘導体など、N-アルキルモルホリンエステルなどを含むが、これらに限定されない。本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸および酸誘導体形で活性を有するが、酸感受性形で、しばしば溶解度、哺乳類生物における組織適合性または遅延放出などの利点がある(Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985参照)。プロドラッグは、例えば、親酸と適切なアルコールとの反応により調製したエステル、または親酸性化合物と置換もしくは非置換アミンとの反応により調製したアミド、または酸無水物、または混合無水物などの当業者に周知の酸誘導体を含む。本発明の化合物上の酸性基ペ
ンダントに由来する単純脂肪族または芳香族エステル、アミドおよび無水物は、特別な
プロドラッグである。場合によって、(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコ
キシカルボニル)オキシ)アルキルエステルなどの二重エステル型プロドラッグを調製す
ることが望ましい。式(I)の化合物のC₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C
2~C₈アルキニル、アリール、C₇~C₁₂置換アリールおよびC₇~C₁₂アリール
アルキルエステルは、特定の場面に好ましい可能性がある。

30

40

【0064】

投与が予期される「対象」は、ヒト(すなわち、あらゆる年齢群の男性または女性、例えば、小児科対象(例えば、幼児、小児、青年期)または成人対象(例えば、若年成人、中年成人もしくは高齢成人))および/または他の非ヒト動物、例えば、哺乳動物(例えば、霊長類(例えば、カニクイザル、アカゲザル)、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、

50

ネコおよび/またはイヌなどの商業上関連性のある哺乳動物)ならびに鳥(例えば、ニワトリ、アヒル、ガチョウおよび/または七面鳥などの商業上関連性のある鳥)を含むが、これらに限定されない。特定の実施形態において、動物は、哺乳動物である。動物は、雄または雌であり得、あらゆる発達の段階にあるものであり得る。非ヒト動物は、形質転換動物であり得る。

【0065】

「投与する」、「投与すること」または「投与」という用語は、本明細書で用いているように、本発明の化合物またはその医薬組成物を埋植すること、吸収すること、摂取すること、注射すること、吸入すること、または別の方法で導入することを意味する。

【0066】

本明細書で用いているように、「治療」、「治療する」および「治療すること」という用語は、本明細書で述べる「病的状態」(例えば、疾患、障害もしくは状態、またはその1つもしくは複数の徴候もしくは症状)を逆転させること、軽減させること、その発症を遅延させること、またはその進行を抑制することを意味する。いくつかの実施形態において、治療は、1または複数の徴候または症状が発現したまたは観察された後に施され得る。他の実施形態において、治療は、疾患または状態の徴候または症状が存在しない場合に施され得る。例えば、治療は、症状の発現の前に感受性の個人に施され得る(例えば、症状の既往歴に照らして、かつ/または遺伝もしくは他の感受性因子に照らして)。治療はまた、症状が消失した後に、例えば、再発を遅延させるまたは予防するために継続され得る。

本明細書で用いているように、「状態」、「疾患」および「障害」という用語は、同義で用いられる。

【0067】

式(I)~(VI)の化合物の「有効量」は、所望の生物学的反応をもたらす、すなわち状態を治療するのに、十分な量を意味する。当業者により十分に理解されるように、式(I)~(VI)の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療される状態、投与方法ならびに対象の年齢および健康状態のような因子によって異なり得る。有効量は、治療的および予防的処置を包含する。例えば、がんを治療することにおいて、有効量の本発明の化合物は、腫瘍負荷を低減させまたは腫瘍の成長もしくは広がりを阻止し得る。黄斑変性を治療することにおいて、有効量の本発明の化合物は、視力を改善し、失明のリスクを低減し、または中心視野の喪失の悪化を予防し得る。

【0068】

式(I)~(VI)の化合物の「治療上有効量」は、状態の治療における治療効果をもたらすのに、または状態に関連する1つもしくは複数の症状を遅延もしくは最小限にするのに十分な量である。化合物の治療上有効量は、状態の治療における治療効果をもたらす、単独または他の療法との併用での、治療薬の量を意味する。「治療上有効量」という用語は、全体的治療を改善し、状態の症状もしくは原因を低減もしくは回避する、または他の治療薬の治療効力を増大させる量を含んでいてもよい。

式(I)~(VI)の化合物の「予防上有効量」は、状態またはその状態に関連する1つもしくは複数の症状を予防するあるいはその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防上有効量は、状態の予防における予防効果をもたらす、単独または他の薬剤との併用での、治療薬の量を意味する。「予防上有効量」という用語は、全体的予防を改善するまたは他の予防薬の予防効力を増大させる量を含んでいてもよい。

「増殖性疾患」は細胞の増殖による異常な成長または伸長に起因して起こる疾患を意味する(Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990)。増殖性疾患は、1)正常静止細胞の病的増殖、2)それらの正常な位置からの細胞の病的移動(例えば、腫瘍細胞の転移)、3)マトリックスメタロプロテイナーゼなどのタンパク質溶解酵素(例えば、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼおよびエラストラーゼ)の病的発現または4)増殖性網膜症および腫瘍転移におけるような病的血管新生に関連し得る。例示的な増殖性疾患は、がん(すなわち、「悪性新生物」)、良性腫瘍、血

10

20

30

40

50

管新生、炎症性疾患、自己炎症性疾患および自己免疫疾患を含む。

【 0 0 6 9 】

「新生物」および「腫瘍」という用語は、本明細書において同義で用られ、組織の集合体の成長が正常組織の成長を超え、それと調和しない、組織の異常な集合体を意味する。新生物または腫瘍は、以下の特性、すなわち細胞の分化（形態および機能を含む）の程度、成長の速度、局所浸潤および転移に応じて「良性」の場合もあるし、または「悪性」の場合もある。「良性新生物」は、一般的に十分に分化し、悪性新生物より特徴的に遅い成長を有し、起始部位に局在したままである。さらに、良性新生物は、遠隔部位に浸潤、侵入または転移する能力を有さない。例示的な良性新生物は、脂肪腫、軟骨腫、腺腫、先端線維性軟肉腫、老人血管腫、脂漏性角化症、黒子および皮脂腺過形成を含むが、これらに限定されない。場合によって、特定の「良性」腫瘍は、後に悪性新生物を生じる可能性があり、これは、腫瘍の新生細胞の亜集団のさらなる遺伝的变化に起因する可能性があり、これらの腫瘍は、「前悪性新生物」と呼ばれる。前悪性新生物の例は、奇形腫である。これに対して、「悪性新生物」は、一般的に不十分に分化し（退形成）、進行性の浸潤、侵入および周囲組織の破壊を伴う、特徴的に急速な成長を有する。さらに、悪性新生物は、一般的に遠隔部位に転移する能力を有する。

10

【 0 0 7 0 】

「転移」、「転移性」または「転移性する」という用語は、初発性または原発性腫瘍からのがん性細胞の他の臓器または組織への広がりまたは移動を意味し、初発性または原発性腫瘍の組織型のものであって、二次性（転移性）腫瘍が位置する臓器または組織の組織型のものでない、「二次性腫瘍」または「二次性細胞塊」の存在によって一般的に識別可能である。例えば、骨に移動した前立腺がんは、転移した前立腺がんであると言われ、骨組織において成長しつつあるがん性前立腺がん細胞を含む。

20

【 0 0 7 1 】

本明細書で用いているように、「がん」という用語は、悪性新生物を意味する（Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990）。例示的ながんは、聴神経腫；腺癌；副腎がん；肛門がん；血管肉腫（例えば、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、血管肉腫）；虫垂がん；良性単一免疫グロブリン血症；胆道がん（例えば、胆管癌）；膀胱がん；乳がん（例えば、乳腺腺癌、乳房の乳頭癌、乳房のがん、乳房の髄様癌）；脳がん（例えば、髄膜腫、神経膠芽腫、神経膠腫（例えば、星細胞腫、希突起神経膠腫）、髄芽細胞腫）；気管支がん；カルチノイド腫瘍；子宮頸部がん（例えば、子宮頸部腺癌）；絨毛癌；脊索腫；頭蓋咽頭腫；結腸直腸がん（例えば、結腸がん、直腸がん、結腸直腸腺癌）；結合組織がん；上皮癌；上皮細胞腫；内皮肉腫（例えば、カポシ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）；子宮内膜がん（例えば、子宮がん、子宮肉腫）；食道がん（例えば、食道の腺癌、パレット腺癌）；ユーイング肉腫；眼のがん（例えば、眼内黒色腫、網膜芽腫）；家族性過好酸球増加症；胆嚢がん；胃がん（例えば、胃腺癌）；胃腸間質腫瘍（GIST）；胚細胞がん；頭頸部がん（例えば、頭頸部扁平上皮癌、口腔がん（例えば、口腔扁平上皮癌）、咽喉がん（例えば、喉頭がん、咽頭がん、鼻咽頭がん、中咽頭がん））；造血器がん（例えば、急性リンパ球性白血病（ALL）（例えば、B細胞ALL、T細胞ALL）、急性骨髄性白血病（AML）（例えば、B細胞AML、T細胞AML）、慢性骨髄性白血病（CML）（例えば、B細胞CML、T細胞CML）および慢性リンパ球性白血病（CLL）（例えば、B細胞CLL、T細胞CLL）などの白血病）；ホジキンリンパ腫（HL）（例えば、B細胞HL、T細胞HL）および非ホジキンリンパ腫（NHL）（例えば、びまん性大細胞リンパ腫（DLCL）（例えば、びまん性大B細胞リンパ腫などのB細胞NHL）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL／SLL）、マンテル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯B細胞リンパ腫（例えば、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、結節辺縁帯B細胞リンパ腫、脾節辺縁帯B細胞リンパ腫）、原発性縦隔B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、リンパ形質球性リンパ腫（すなわち、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症）、毛様細胞白血病（HCL）、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆Bリンパ芽

30

40

50

球性リンパ腫および原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫；ならびに前駆Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢T細胞リンパ腫（PTCL）（例えば、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）（例えば、菌状息肉腫、セザリー症候群）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞リンパ腫、腸症型T細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫および未分化大細胞型細胞リンパ腫などのT細胞NHLLなどのリンパ腫；上述の1つまたは複数の白血病／リンパ腫の混合；ならびに多発性骨髄腫（MM）、重鎖病（例えば、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病）；血管芽腫；下咽頭がん；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；免疫細胞性アミロイド症；腎臓がん（例えば、ウィルムス腫瘍としても公知である腎芽細胞腫、腎細胞癌）；肝臓がん（例えば、肝細胞がん（HCC）、悪性ヘパトーマ）；肺がん（例えば、気管支原性癌、小細胞肺がん（SCLC）、非小細胞肺がん（NSCLC）、肺の腺癌）；平滑筋肉腫（LMS）；肥満細胞症（例えば、全身性肥満細胞症）、筋がん；骨髄異形成症候群（MDS）；中皮腫；骨髄増殖性障害（MPD）（例えば、真性多血症（PV）、本態性血小板増加症（ET）、骨髄線維症（MF）としても公知である特発性骨髄化生（AMM）、慢性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、好酸球増加症候群（HES））；神経芽細胞腫；神経線維腫（例えば、1型または2型神経線維腫症（NF）、神経鞘腫症）；神経内分泌がん（例えば、消化管膵神経内分泌腫瘍（GEP-NET）、カルチノイド腫瘍）；骨肉腫（例えば、骨がん）；卵巣がん（例えば、嚢胞腺癌、卵巣胎芽性癌、卵巣腺癌）；乳頭腺癌；膵臓がん（例えば、膵腺癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、島細胞腫瘍）；陰茎がん（例えば、陰茎および陰囊のパジェット病）；松果体腫；原始神経外胚葉腫瘍（PNT）；形質細胞腫瘍；腫瘍随伴症候群；皮内新生物；前立腺がん（例えば、前立腺腺癌）；直腸がん；横紋筋肉腫；唾液腺がん；皮膚がん（例えば、扁平上皮癌（SCC）、角化棘細胞腫（KA）；黒色腫、基底細胞癌（BCC））；小腸がん（例えば、虫垂がん）；軟組織肉腫（例えば、悪性線維性組織球腫（MFH）、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘（MPNST）、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫）；皮脂腺癌；小腸がん；汗腺癌；滑液腫瘍；精巣がん（例えば、精上皮腫、精巣胎児性癌）；甲状腺がん（例えば、甲状腺の乳頭癌、乳頭甲状腺腫（PTC）、甲状腺髄様がん）；尿道がん；膣がん；および外陰部がん（例えば、外陰部のパジェット病）を含むが、これらに限定されない。

10

20

【0072】

「血管新生」という用語は、新しい血管の形成および成長を意味する。正常な血管新生は、創傷治癒時および傷害後の組織への血流を回復させるために対象の健康体において起こる。健康体は、多くの手段、例えば、血管新生刺激成長因子および血管新生阻害因子により血管新生を制御している。がん、糖尿病性失明、加齢黄斑変性、関節リウマチおよび乾癬などの多くの疾患状態は、異常な（すなわち、亢進したまたは過度の）血管新生を特徴とする。異常な血管新生は、正常な身体では、とりわけ正常な血管新生（例えば、月経または創傷治癒）に関連しない成人における血管新生より大きい血管新生を意味する。異常な血管新生は、罹患組織に供給し、かつ／または正常組織を破壊する新しい血管をもたらすことができ、がんの場合には、新しい血管は、腫瘍細胞が循環中に脱出し、他の臓器にとどまる（腫瘍転移）ことを可能にすることができる。

30

【0073】

本明細書で用いているように、「炎症性疾患」は、炎症により引き起こされる、炎症に起因する、または炎症をもたらす疾患を意味する。「炎症性疾患」という用語は、異常な組織損傷および／または細胞死につながるマクロファージ、顆粒球および／またはTリンパ球による過剰な反応を引き起こす無調節な炎症反応も意味し得る。炎症性疾患は、急性または慢性炎症状態であり得、感染または非感染性の原因に起因し得る。炎症性疾患は、アテローム動脈硬化症、動脈硬化症、自己免疫疾患、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、リウマチ性多発性筋痛症（PMR）、痛風性関節炎、変形性関節炎、腱炎、滑液包炎、乾癬、嚢胞性線維症、骨関節症、関節リウマチ、炎症性関節炎、シェーグレン症候群、巨細胞動脈炎、進行性全身性硬化症（強皮症）、強直性脊椎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、天疱瘡、類天疱瘡、糖尿病（例えば、I型）、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、グレーブス病、

40

50

グッドパスチャー病、混合結合組織病、硬化性胆管炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、悪性貧血、炎症性皮膚症、通常型間質性肺炎（UIP）、石綿症、珪肺症、気管支拡張症、ベリリウム中毒、滑石肺、塵肺、サルコイドーシス、剥離性間質性肺炎、リンパ球様間質性肺炎、巨細胞性間質性肺炎、細胞性間質性肺炎、外因性アレルギー肺肺炎、ヴェーゲナー肉芽腫症および関連する形の血管炎（側頭動脈炎および結節性多発性動脈炎）、炎症性皮膚症、肝炎、遅延型過敏性反応（例えば、毒ツタ皮膚炎）、肺炎、気道炎症、成人呼吸促迫症候群（ARDS）、脳炎、即時型過敏性反応、喘息、枯草熱、アレルギー、急性アナフィラキシー、リウマチ熱、糸球体腎炎、腎盂腎炎、蜂巣炎、膀胱炎、慢性胆嚢炎、虚血（虚血性傷害）、再灌流傷害、同種移植片拒絶、宿主対移植片拒絶反応、虫垂炎、動脈炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、子宮頸管炎、胆管炎、絨毛羊膜炎、涙腺炎、皮膚筋炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、回腸炎、虹彩炎、喉頭炎、脊髄炎、心筋炎、腎炎、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、鼻炎、卵管炎、静脈洞炎、口内炎、滑膜炎、精巣炎、扁桃炎、尿道炎、膀胱炎、ぶどう膜炎、膣炎、脈管炎、外陰炎、外陰膣炎、血管炎、慢性細気管支炎、骨髄炎、視神経炎、側頭動脈炎、横断性脊髄炎、壊死性筋膜炎および壊死性全腸炎を含むが、これらに限定されない。

【0074】

本明細書で用いているように、「自己免疫疾患」は、身体に通常存在する物質および組織に対する対象の身体における不適切な免疫応答により生じる疾患を意味する。言い換えれば、免疫系が身体の一部の部分を病原体と間違え、それ自身の細胞を攻撃する。これは、特定の臓器に限定される（例えば、自己免疫甲状腺炎）か、または異なる場所における特定の組織を侵す（例えば、肺および腎臓の両方における基底膜を侵す可能性があるグッドパスチャー病）可能性がある。自己免疫疾患の治療は、一般的に免疫抑制剤、例えば、免疫応答を低下させる薬剤による。例示的な自己免疫疾患系球体腎炎、グッドパスチャー症候群、壊死性脈管炎、リンパ節炎、結節性動脈周囲炎、全身性紅斑性狼瘡、関節リウマチ、乾癬性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、潰瘍性大腸炎、全身性硬化症、皮膚筋炎/多発性筋炎、抗リン脂質抗体症候群、強皮症、尋常性天疱瘡、ANCA関連脈管炎（例えば、ヴェーゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発性血管炎）、ぶどう膜炎、シェーグレン症候群、クローン病、ライター症候群、強直性脊椎炎、ライム関節炎、ギラン-バレー症候群、橋本甲状腺炎および心筋症を含むが、これらに限定されない。

【0075】

「自己炎症性疾患」という用語は、自己免疫疾患に類似しているが、それと異なる疾患のカテゴリーを意味する。自己炎症性および自己免疫疾患は、両群の障害が、免疫系が対象自身の組織を攻撃することに起因し、炎症の亢進をもたらすという点で共通の特性を共有する。自己炎症性疾患においては、対象の先天免疫系が不明の原因で炎症を引き起こす。先天免疫系は、以前に遭遇しなかったにもかかわらず、対象における自己抗体または抗原と反応する。自己炎症性障害は、発熱、皮疹または関節腫脹のような症状をもたらす炎症の強烈なエピソードを特徴とする。これらの疾患は、生命維持に必要な器官における血液タンパク質の潜在的に致命的な蓄積である、アミロイド症のリスクも有する。自己炎症性疾患は、家族性地中海熱（FMF）、新生児発症多臓器性炎症性疾患（NOMID）、腫瘍壊死因子（TNF）受容体関連周期熱症候群（TRAPS）、インターロイキン1受容体アンタゴニスト欠損症（DIRA）およびベーチェット病を含むが、これらに限定されない。

【0076】

「生物学的試料」という用語は、組織試料（組織切片および組織の針生検など）、細胞試料（例えば、細胞学的塗抹標本（パブ塗抹標本または血液塗抹標本など）または顕微解剖により得られた細胞の試料）、丸ごとの生物の試料（酵母または細菌の試料など）、あるいは細胞画分、断片またはオルガネラ（例えば細胞を溶解し、遠心分離または別の方法によりその成分を分離することにより得られるもの）を含むあらゆる試料を意味する。

10

20

30

40

50

生物学的試料の他の例は、血液、血清、尿、精液、糞便、脳脊髄液、間質液、粘液、溜涙液、汗、膿、生検組織（例えば、外科的生検または針生検により得られる）、乳頭吸引液、乳汁、膿液、唾液、スワブ（口腔スワブなど）または第1の生物学的試料から得られる生体分子を含むあらゆる物質を含む。生物学的試料は、形質転換卵母細胞、精子細胞、胚盤胞、胚、胎児、ドナー細胞または細胞核などの形質転換されている生物学的試料も含む。

【0077】

「タンパク質」または「ペプチド」は、ペプチド結合により連結されたアミノ酸残基のポリマーを含む。該用語は、本明細書で用いているように、あらゆるサイズ、構造または機能のタンパク質、ポリペプチドおよびペプチドを意味する。一般的に、タンパク質は、少なくとも3アミノ酸長である。タンパク質は、個々のタンパク質またはタンパク質の集合を意味し得る。非天然アミノ酸（すなわち、天然に存在しないが、ポリペプチド鎖に組み込むことができる化合物）および/またはアミノ酸類似体は、当技術分野で公知のように代わりに用いることができるが、発明のタンパク質は、好ましくは天然アミノ酸のみを含む。また、発明のタンパク質における1つまたは複数のアミノ酸は、例えば、炭水化物基、ヒドロキシル基、リン酸基、ファルネシル基、イソファルネシル基、脂肪酸基、コンジュゲーションもしくは官能基化のためのリンカーなどの化学物質の付加、または他の修飾により修飾することができる。またタンパク質は、単一の分子であってもよいし、または多分子錯体であってもよい。タンパク質は、天然に存在するタンパク質であってもよいし、またはペプチドの断片であってもよいし、。タンパク質は、天然、組換え、もしくは合成であってもよいし、またはこれらの組合せであってもよい。

【0078】

「キナーゼ」という用語は、タンパク質の残基へのリン酸基の付加を触媒する酵素を意味する。例えば、セリンキナーゼは、タンパク質のセリン残基へのリン酸基の付加を触媒する。

【0079】

「眼疾患」または「眼障害」という用語は、あらゆる眼の疾患および/または障害を意味する。例えば、眼疾患は、眼瞼、涙器系および眼窩の障害、結膜の障害、強膜、角膜、虹彩および毛様体の障害、脈絡膜および網膜の障害、緑内障、視神経および視覚伝導路の障害または眼筋の障害であり得る。さらに、眼疾患は、傷害、手術またはレーザー治療後の不快感も意味し得る。眼の疾患および障害は、黄斑変性、眼乾燥症候群、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎、緑内障および酒さ（眼の）を含むが、これらに限定されない。別名、乾性角結膜炎（KCS）、乾燥角膜炎、乾燥症候群または眼球乾燥症として公知である、眼乾燥症候群（DES）は、ヒトおよび一部の動物に一般的に認められる涙液の産生の減少または涙膜の蒸発の増加によって引き起こされる眼疾患である。ぶどう膜炎または虹彩毛様体炎は、眼の中間層（「ぶどう膜」）の炎症を意味し、一般的用法では、眼の内部を侵す炎症過程を意味し得る。アレルギー性結膜炎は、アレルギーに起因する結膜（眼の白い部分を覆う膜）の炎症である。緑内障は、視神経を侵し、特徴的なパターンの網膜神経節細胞の喪失、すなわち、一種の視神経症を伴う疾患の一群を意味する。眼内圧の上昇が緑内障を発現する重要な危険因子であり（22 mmHgまたは2.9 kPa以上）、炎症過程、例えば、ぶどう膜がこの眼内圧の上昇を引き起こし得る。酒さは、顔面紅斑を特徴とする慢性炎症状態であるが、眼に影響を及ぼすこともある。

「黄斑変性」、「加齢黄斑変性」、「萎縮型AMD」および「中心地図状萎縮」という用語は、本明細書において同義で用いられる。これらの用語は、網膜の中心部における光受容体（桿体および錐体）の喪失による失明をもたらす、網膜神経感覚上皮の下の網膜色素上皮層の萎縮に起因する疾患を意味する。

【0080】

「VEGF」という用語は、本明細書で血管内皮成長因子と同義で用いる。これは、胎盤成長因子（PGF）、VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-EおよびVEGF-FなどのVEGF関連タンパク質を含むが、これらに限定さ

10

20

30

40

50

れない。VEGFという用語は、単一の8エクソンVEGF遺伝子からのmRNAの選択的スプライシングにより得られる2つのファミリーの多くのタンパク質も対象として含む。2種の異なるファミリーは、それらの末端エクソン(エクソン8)スプライス部位に従って、近位スプライス部位(VEGF_{xxx})または遠位スプライス部位(VEGF_{xxb})を指す。さらに、エクソン6および7の選択的スプライシングは、それらのヘパリン結合親和力およびアミノ酸数を変化させる(ヒトでは、VEGF₁₂₁、VEGF_{121b}、VEGF₁₄₅、VEGF₁₆₅、VEGF_{165b}、VEGF₁₈₉、VEGF₂₀₆;これらのタンパク質のげっ歯類オルソログは、1つ少ないアミノ酸を含む)。これらのドメインは、VEGFスプライス変異体に対する重要な機能的帰結を有する。その理由は、末端(エクソン8)スプライス部位が、タンパク質が血管新生促進性(近位スプライス部位、血管新生時に発現する)であるかまたは血管新生抑制性(遠位スプライス部位、正常組織において発現する)であるかを決定づけるからである。さらに、エクソン6および7の包含または除外は、細胞表面上のヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSPGs)およびニューロピリン共受容体との相互作用を媒介し、VEGF受容体(VEGFRs)に結合し、活性化するそれらの能力を増大させる。「VEGF」という用語は、VEGF受容体も含む。1、2および3と番号付けされる、VEGFRの3つの主要なサブタイプが存在する。また、それらは、選択的スプライシングによって、膜結合性(mbVEGFR)または可溶性(sVEGFR)であり得る。

10

【0081】

「粒子」という用語は、単一元素、無機物質、有機物質またはその混合物であり得る物質の小物体、断片または部分を意味する。粒子の例は、ポリマー粒子、単相エマルジョン粒子(single-emulsion particle)、二相エマルジョン粒子(double-emulsion particle)、コアセルベート、リポソーム、ミクロ粒子、ナノ粒子、巨視的粒子、ペレット、結晶(例えば、結晶形の化合物または活性医薬品)、凝集体、組成物、粉碎した、磨砕したまたは別の方法により崩壊させたマトリックスおよび架橋タンパク質または多糖粒子を含み、それらのそれぞれは、粒子の特性寸法または「臨界寸法」が粒子の最小断面寸法である場合、約1mm未満で、少なくとも1nmの平均特性寸法を有する。粒子は、単一物質または複数の物質で構成され得る。特定の実施形態において、粒子は、ウイルス粒子でない。他の実施形態において、粒子は、リポソームでない。特定の実施形態において、粒子は、ミセルでない。特定の実施形態において、粒子は、一貫して実質的に固体である。特定の実施形態において、粒子は、ナノ粒子である。特定の実施形態において、粒子は、ミクロ粒子である。

20

30

【0082】

「ナノ粒子」という用語は、粒子の特性寸法が粒子の最小断面寸法である場合、約1マイクロメートル未満で、少なくとも約1ナノメートルの特性寸法を有する粒子を意味する。結晶性ナノ粒子は、「ナノ結晶」と呼ばれる。

「ミクロ粒子」という用語は、粒子の特性寸法が粒子の最小断面寸法である場合、約1ミリメートル未満で、少なくとも約1マイクロメートルの特性寸法を有する粒子を意味する。

【0083】

「ナノ構造」という用語は、約1000nm未満、例えば、約300nm未満、約200nm未満、約100nm未満、または約50nm未満の寸法を有する少なくとも1つの領域または特性寸法を有する構造を意味する。一般的に、領域または特性寸法は、構造の最小の軸に沿ったものである。そのような構造の例は、ナノワイヤー、ナノロッド、ナノチューブ、分枝ナノ結晶、ナノテトラポッド、トリポッド、バイポッド、ナノ結晶、ナノドット、量子ドット、ナノ粒子、分枝テトラポッド(例えば、無機 dendrimer)などを含む。ナノ構造は、材料特性が実質的に均一であり得るか、あるいは特定の実施形態では、不均一であり得る(例えば、ヘテロ構造)。ナノ構造は、例えば、実質的に結晶性、実質的に単結晶性、多結晶性、非晶性またはそれらの組合せであり得る。1つの態様において、ナノ構造の3つの寸法のそれぞれが約1000nm未満、例えば、約300nm未満

40

50

、約200nm未満、約100nm未満、または約50nm未満の寸法を有する。ナノ構造は、1つまたは複数の表面リガンド（例えば、界面活性剤）を含んでいてもよい。

【0084】

「結晶性」または「実質的に結晶性」という用語は、ナノ構造に関して用いる場合、ナノ構造が一般的に構造の1つまたは複数の次元にわたって長距離秩序を示すという事実を意味する。「長距離秩序」という用語が個別のナノ構造の絶対サイズに依存することは、当業者により理解されるであろう。その理由は、単結晶の秩序は、結晶の境界を超えて広がりにくいからである。この場合、「長距離秩序」は、ナノ構造の少なくとも大部分の次元にわたる実質的な秩序を意味する。場合によっては、ナノ構造は、酸化物または他のコーティングを有し得るか、あるいはコアおよび少なくとも1つのシェルで構成され得る。そのような場合、酸化物、シェル（単数または複数）または他のコーティングがそのような秩序を示す必要がない（例えば、それが非晶性、多結晶性または他の状態であり得る）ことは、理解されよう。そのような場合、「結晶性」、「実質的に結晶性」、「実質的に単結晶性」または「単結晶性」という語句は、ナノ構造の中心コアに適用される（コーティング層またはシェルを除く）。「結晶性」または「実質的に結晶性」という用語は、本明細書で用いているように、構造が実質的な長距離秩序（例えば、ナノ構造またはそのコアの少なくとも1つの軸の長さの少なくとも約80%にわたる秩序）を示す限りは、様々な欠陥、積層欠陥、原子置換などを含む構造も含むものとする。さらに、コアとナノ構造の外側との間またはコアと隣接シェルとの間またはシェルと第2の隣接シェルとの間の界面が非結晶性領域を含み、非晶性でさえあり得ることは、十分に理解されよう。これは、ナノ構造が本明細書で定義した結晶性または実質的に結晶性であることを妨げない。「単結晶性」という用語は、ナノ構造に関して用いる場合、ナノ構造が実質的に結晶性であり、単結晶を実質的に含むことを示す。コアおよび1つまたは複数のシェルを含むナノ構造のヘテロ構造に関して用いる場合、「単結晶性」は、コアが実質的に結晶性であり、単結晶を実質的に含むことを示す。ナノ構造に関して用いない場合、「単結晶性」という用語は、実質的に同じサイズおよび配向の単結晶から実質的になる物質に適用される。

【0085】

「ナノ結晶」は、実質的に単結晶性であるナノ構造である。ナノ結晶は、したがって、約1000nm未満、例えば、約300nm未満、約200nm未満、約100nm未満、または約50nm未満の寸法を有する少なくとも1つの領域または特性寸法を有する。一般的に、領域または特性寸法は、構造の最小の軸に沿ったものである。そのような構造の例は、ナノワイヤー、ナノロッド、ナノチューブ、分枝ナノワイヤー、ナノテトラポッド、ナノトリポッド、ナノバイポッド、ナノ結晶、ナノドット、量子ドット、ナノ粒子、ナノリボンなどを含む。ナノ構造は、材料特性が実質的に均一であり得るか、あるいは特定の実施形態では、不均一であり得る（例えば、ヘテロ構造）。ナノ結晶は、1つまたは複数の表面リガンド（例えば、界面活性剤）を含んでいてもよい。ナノ結晶は、構造が実質的に単結晶（「単結晶構造」または「単結晶性構造」であってよい。本発明に用いるナノ構造は、本質的にあらゆる好都合の材料または材料から調製することができるが、好ましくはナノ構造を無機材料、例えば、無機伝導性または半導体性材料から調製する。伝導性または半導体性ナノ構造は、しばしば1次元量子閉じ込めを示す。例えば、電子がしばしば構造の1つの次元のみに沿って移動することができる。ナノ結晶は、材料特性が実質的に均一であり得るか、または特定の実施形態において不均一（例えば、ヘテロ構造）であり得る。「ナノ結晶」という用語は、様々な欠陥、積層欠陥、原子置換などを含む実質的に単結晶性ナノ構造、ならびにそのような欠陥、欠点または置換を含まない実質的に単結晶性ナノ構造を含むものとする。コアおよび1つまたは複数のシェルを含むナノ結晶ヘテロ構造の場合、ナノ結晶のコアは、一般的に実質的に単結晶性であるが、シェル（単数または複数）はそうである必要はない。ナノ結晶は、あらゆる好都合な材料または複数の材料から調製することができる。

【0086】

「多結晶」という用語は、様々なサイズおよび配向の多くの微結晶からなる物質を意味

10

20

30

40

50

する。ナノ構造に関して用いる場合、「多結晶」という用語は、単結晶でない結晶性ナノ構造を意味する。

【0087】

「生体適合性」物質は、対象に挿入または注射した場合、有害反応を一般的に誘発しない物質を意味する。有害反応は、対象の免疫系による、例えば、T細胞媒介性反応による著しい炎症および/または物質の急性拒絶を含む。「生体適合性」は関連用語であり、対象の生組織と高度に適合性である物質に対してさえもある程度の免疫応答を予期すべきであることが認識される。しかし、本明細書で用いているように、「生体適合性」は、免疫系の少なくとも一部による物質の急性拒絶を意味する。すなわち、対象において生体適合性を欠く（すなわち、非生体適合性である）物質は、免疫系による物質の拒絶を十分に制御することができないように十分に重症であり、しばしば、対象が対象に非生体適合性物質が導入された前の状態にあったことに加えて、その状態にあるために物質を対象から除去しなければならないような程度である対象において免疫応答を引き起こす。物質の生体適合性を判定するための1つの試験は、物質を細胞（例えば、線維芽細胞または上皮細胞）に *in vitro* で曝露することであり、物質が中等度の濃度、例えば、 $50 \mu\text{g} / 10^6$ 細胞の濃度で著しい細胞死をもたらさない場合、物質は生体適合性であるとみなされる。特定の実施形態において、たとえ細胞により貪食または別の方法により取り込まれても約20%未満の細胞が死亡する場合、著しい細胞死は存在しない。いくつかの実施形態において、物質を *in vitro* で細胞と接触させることにより20%未満の細胞死がもたらされる場合および *in vivo* での物質の投与により望ましくない炎症または他の有害反応が誘発されない場合、物質は生体適合性である。特定の実施形態において、生体適合性物質は、生分解性である。生体適合性物質の非限定的な例は、生体適合性ポリマー（生体適合性コポリマーを含む）である。

【0088】

「生分解性」物質は、体内または細胞に導入された場合などの生理的環境内で化学的かつ/または生物学的に（例えば、加水分解または酵素活性により）分解することができる物質を意味する。例えば、物質は、水への曝露により（例えば、対象の体内で）自発的に加水分解するものであり得、かつ/または熱（例えば、約37℃の温度での）への曝露により分解し得る。物質の分解は、用いられる物質によって、様々な速度で起こり得る。例えば、物質の半減期（物質の50%がより小さい成分に分解される時間）は、日、週、月または年などの時間であり得る。物質は、例えば、酵素活性または細胞装置により、例えば、リゾチームへの曝露により生物学的に分解され得る。いくつかの実施形態において、物質は、細胞が細胞に対する重大な毒性作用を伴うことなく（例えば、成分が細胞に *in vitro* で加えられる場合、約20%より少ない細胞が殺滅される）再使用または処理することができるより小さい成分に分解され得る。生分解性物質の非限定的な例は、生分解性ポリマー（生分解性コポリマーを含む）である。生分解性ポリマーの例は、ポリ（エチレングリコール）-ポリ（プロピレンオキシド）-ポリ（エチレングリコール）トリブロックコポリマー、ポリ（ビニルアルコール）（PVA）、ポリ（ラクチド）（またはポリ（乳酸））、ポリ（グリコリド）（またはポリ（グリコール酸））、ポリ（オルトエステル）、ポリ（カプロラクトン）、ポリリシン、ポリ（エチレンジミン）、ポリ（アクリル酸）、ポリ（ウレタン）、ポリ（酸無水物）、ポリ（エステル）、ポリ（トリメチレンカーボネート）、ポリ（エチレンジミン）、ポリ（アクリル酸）、ポリ（ウレタン）、ポリ（ベータアミノエステル）およびそれらのコポリマー（例えば、ポリ（ラクチド-グリコリドコポリマー）（PLGA）を含むが、これらに限定されない。

【0089】

本明細書で用いているように、「医薬組成物」および「製剤」という用語は、同義で用いられる。

【0090】

本明細書で用いているように、「医薬品」および「薬物」という用語は、同義で用いられる。

10

20

30

40

50

【0091】

特定の実施形態の詳細な説明

本発明は、式(I)~(VI)の化合物を提供する。増殖性疾患、眼疾患、皮膚病、炎症性疾患または代謝疾患を治療するために、式(I)~(VI)の化合物を使用する方法も提供する。本発明は、例えば、成長因子活性または血管新生に関連する疾患の治療および/または予防における療法としての式(I)~(VI)の化合物を使用する方法をさらに提供する。特定の実施形態において、治療される疾患は、増殖性疾患である。例示的な増殖性疾患は、がん、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患および自己免疫疾患を含むが、これらに限定されない。特定の実施形態において、疾患は、眼疾患である。例示的な眼疾患は、黄斑変性、眼乾燥症候群、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎、緑内障および酒さを含むが、これらに限定されない。

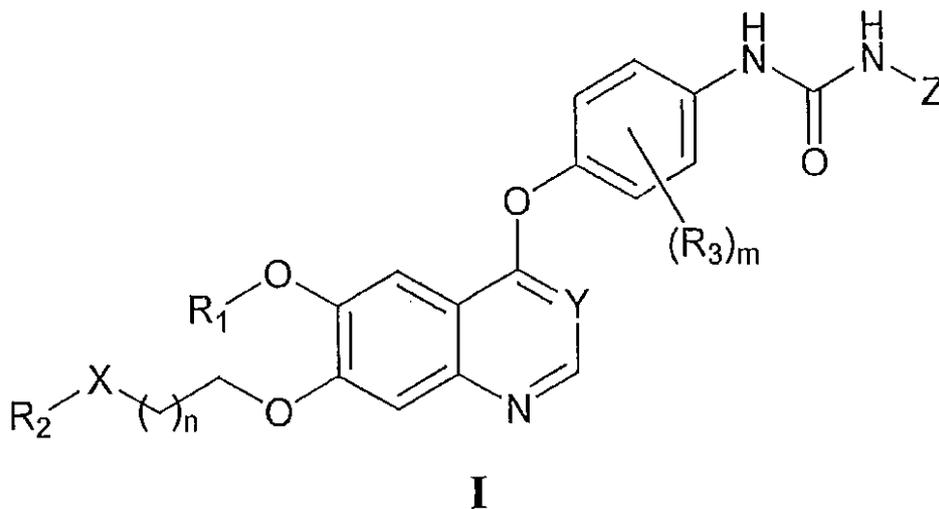
10

【0092】

化合物

本明細書で一般的に述べるように、本開示は、式(I)の化合物を提供する。

【化10】



20

(式中、

R^1 は、独立に水素または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、

R^2 は、水素、置換カルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであってもよく、

X は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{A1}-$ 、 $-C(=O)-$ または置換されていてもよい分枝もしくは非分枝 C_{1-6} アルキレンであり、 R^{A1} は、独立に水素、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルキルまたは窒素保護基であり、

Y は、N または CH であり、

R^3 は、出現ごとに、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{D1a}$ 、 $-N(R^{D1a})_2$ 、 $-SR^{D1a}$ 、 $-CH_2OR^{D1a}$ 、 $-CH_2N(R^{D1a})_2$ 、 $-CH_2SR^{D1a}$ 、 $-C(=O)R^{D1a}$ 、 $-C(=O)OR^{D1a}$ 、 $-C(=O)SR^{D1a}$ 、 $-C(=O)N(R^{D1a})_2$ 、 $-C(=S)R^{D1a}$ 、 $-C(=S)OR^{D1a}$ 、 $-C(=S)SR^{D1a}$ 、 $-C(=S)N(R^{D1a})_2$ 、 $-C(=NR^{D1a})R^{D1a}$ 、 $-C(=NR^{D1a})OR^{D1a}$ 、 $-C(=NR^{D1a})SR^{D1a}$ 、および $C(=NR^{D1a})N(R^{D1a})_2$ からなる群から独立に選択され、出現するごとの R^{D1a} は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換

30

40

50

されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から独立に選択され、または2つの R^{D1a} 基は、結合して、置換されていてもよいヘテロ環を形成しており、

Zは、独立に置換されていてもよい脂肪族、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキルまたは置換されていてもよいキノリルであり、

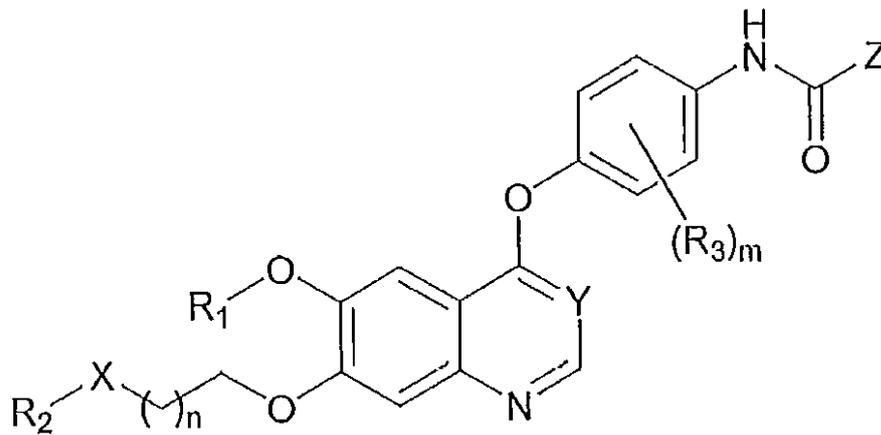
mは、0、1、2、3または4であり、

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である)

【0093】

他の態様において、本開示は、式(VI)の化合物を提供する。

【化11】



VI

(式中、

R^1 は、独立に水素または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、

R^2 は、水素、置換カルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであってもよく、

Xは、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{A1}-$ 、 $-C(=O)-$ または置換されていてもよい分枝もしくは非分枝 C_{1-6} アルキレンであり、 R^{A1} は、独立に水素、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルキルまたは窒素保護基であり、

Yは、NまたはCHであり、

R^3 は、出現ごとに、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{D1a}$ 、 $-N(R^{D1a})_2$ 、 $-SR^{D1a}$ 、 $-CH_2OR^{D1a}$ 、 $-CH_2N(R^{D1a})_2$ 、 $-CH_2SR^{D1a}$ 、 $-C(=O)R^{D1a}$ 、 $-C(=O)OR^{D1a}$ 、 $-C(=O)SR^{D1a}$ 、 $-C(=O)N(R^{D1a})_2$ 、 $-C(=S)R^{D1a}$ 、 $-C(=S)OR^{D1a}$ 、 $-C(=S)SR^{D1a}$ 、 $-C(=S)N(R^{D1a})_2$ 、 $-C(=NR^{D1a})R^{D1a}$ 、 $-C(=NR^{D1a})OR^{D1a}$ 、 $-C(=NR^{D1a})SR^{D1a}$ 、および $C(=NR^{D1a})N(R^{D1a})_2$ からなる群から独立に選択され、出現するごとの R^{D1a} は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から独立に選択され、または2つの R^{D1a} 基は、結合して、置換されていてもよいヘテロ環を形成しており、

Zは、独立に置換されていてもよい脂肪族、置換されていてもよいヘテロシクリル、置

10

20

30

40

50

換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキルまたは置換されていてもよいキノリルであり、

mは、0、1、2、3または4であり、

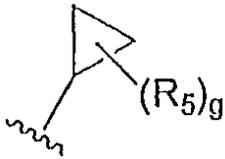
nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である)

【0094】

上で一般的に述べたように、Zは、独立に置換されていてもよい脂肪族、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアルキルまたは置換されていてもよいキノリルである。特定の実施形態において、Zは、置換されていてもよい、非環式または環式C₁₋₆アルキルである。特定の実施形態において、Zは、置換されていてもよい非環式C₁₋₆アルキルである。特定の実施形態において、Zは、置換されていてもよい環式C₁₋₆アルキルである。特定の実施形態において、Zは、置換C₁₋₆アルキルである。特定の実施形態において、Zは、非置換C₁₋₆アルキルである。特定の実施形態において、Zは、置換メチルである。特定の実施形態において、Zは、非置換メチルである。特定の実施形態において、Zは、置換エチルである。特定の実施形態において、Zは、非置換エチルである。特定の実施形態において、Zは、置換プロピルである。特定の実施形態において、Zは、非置換プロピルである。特定の実施形態において、Zは、置換n-プロピルである。特定の実施形態において、Zは、非置換n-プロピルである。特定の実施形態において、Zは、置換イソプロピルである。特定の実施形態において、Zは、非置換イソプロピルである。特定の実施形態において、Zは、式

【0095】

【化12】



で示される。特定の実施形態において、Zは、式

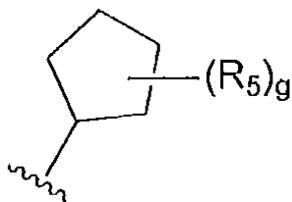
【化13】



で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【0096】

【化14】



で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【0097】

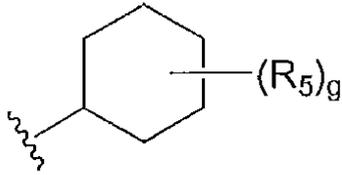
10

20

30

40

【化 1 5】



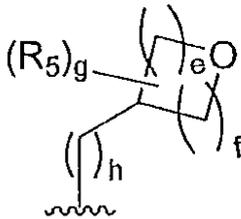
で示される。上で用いているように、 g は、0、1、2、3、4、5、6、7または8である。特定の実施形態において、 g は、0である。特定の実施形態において、 g は、1である。特定の実施形態において、 g は、2である。特定の実施形態において、 g は、3である。特定の実施形態において、 g は、4である。特定の実施形態において、 g は、5である。特定の実施形態において、 g は、6である。特定の実施形態において、 g は、7である。特定の実施形態において、 g は、8である。

10

【0098】

特定の実施形態において、 Z は、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキルである。特定の実施形態において、 Z は、1つの窒素を有する置換されていてもよいヘテロシクリルアルキルである。特定の実施形態において、 Z は、1つの酸素を有する置換されていてもよいヘテロシクリルアルキルである。特定の実施形態において、 Z は、式

【化 1 6】

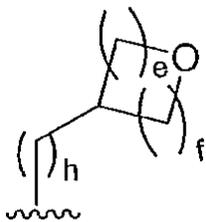


20

で示され、式中、 h は、1、2、3、4、5、6、7または8であり、 e および f のそれぞれは、独立に1、2または3である。特定の実施形態において、 h は、1である。特定の実施形態において、 h は、2である。特定の実施形態において、 h は、3である。特定の実施形態において、 h は、4である。特定の実施形態において、 h は、5である。特定の実施形態において、 h は、6である。特定の実施形態において、 h は、7である。特定の実施形態において、 h は、8である。特定の実施形態において、 Z は、式

30

【化 1 7】

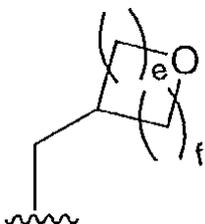


40

で示される。特定の実施形態において、 Z は、式

【0099】

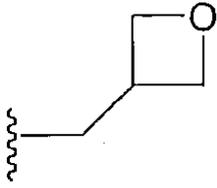
【化 1 8】



で示される。特定の実施形態において、 Z は、式

50

【化19】

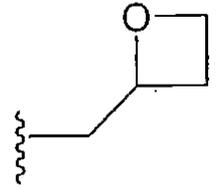


で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【0100】

【化20】

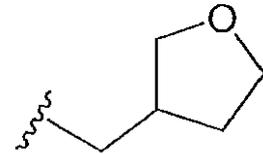
10



で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【化21】

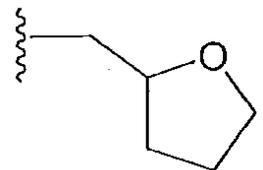
20



で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【0101】

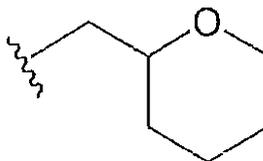
【化22】



30

で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【化23】

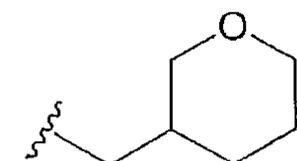


40

で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【0102】

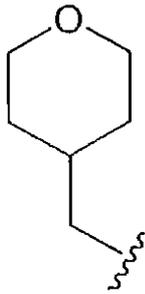
【化24】



50

で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【化25】

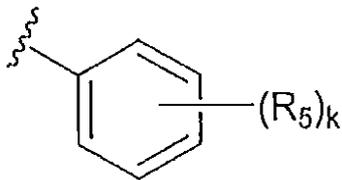


で示される。

【0103】

特定の実施形態において、Zは、置換されていてもよいアリールである。特定の実施形態において、Zは、置換されていてもよい単環式アリールである。特定の実施形態において、Zは、式

【化26】



で示される。

【0104】

R_5 は、出現ごとに、独立に水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、 $-OR^{5A}$ 、 $-N(R^{5A})_2$ 、 $-SR^{5A}$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{5A}$ 、 $-C(=O)OR^{5A}$ 、 $-C(=O)N(R^{5A})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N(R^{5A})_3^+X^-$ であり、 X^- は、対イオン、 $-OC(=O)R^{5A}$ または $-OC(=O)OR^{5A}$ であり、あるいは2つの R^{5A} 基は、結合して、置換されていてもよい炭素環式、置換されていてもよいヘテロ環式、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール環を形成しており、それぞれの出現ごとの R^{5A} は、独立に水素、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、窒素原子に結合している場合窒素保護基または酸素原子に結合している場合酸素保護基であり、あるいは2つの R^{5A} 基は、結合して、置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成しており、 k は、0、1、2、3、4または5である。特定の実施形態において、 k は、0である。特定の実施形態において、 k は、1である。特定の実施形態において、 k は、2である。特定の実施形態において、 k は、3である。特定の実施形態において、 k は、4である。特定の実施形態において、 k は、5である。特定の実施形態において、 R_5 は、水素である。特定の実施形態において、 R_5 は、置換されていてもよい分枝または非分枝 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R_5 は、非置換メチルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換メチルである。特定の実施形態において、 R_5 は、トリフルオロメチルである。特定の実施形態において、 R_5 は、非置換エチルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換エチルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換されていてもよいプロピルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換 n -プロピルである。特定の実施形態において、 R_5 は、非置換 n -プロピルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換イソプロピルである。特定の実施形態において、 R_5 は、非置換イソプロピルで

10

20

30

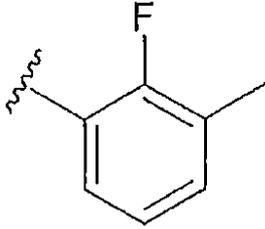
40

50

ある。特定の実施形態において、 R_5 は、ハロゲンである。特定の実施形態において、 R_5 は、Iである。特定の実施形態において、 R_5 は、Brである。特定の実施形態において、 R_5 は、Clである。特定の実施形態において、 R_5 は、Fである。特定の実施形態において、 R_5 は、 NO_2 である。特定の実施形態において、 R_5 は、 $-OH$ である。特定の実施形態において、 R_5 は、 $-CN$ である。特定の実施形態において、Zは、式

【0105】

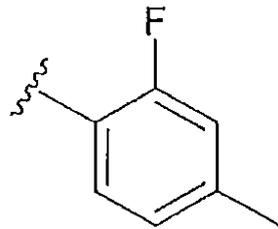
【化27】



10

で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【化28】

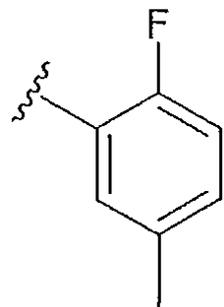


20

で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【0106】

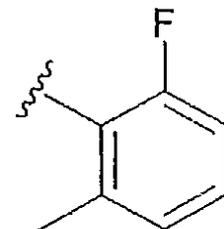
【化29】



30

で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【化30】

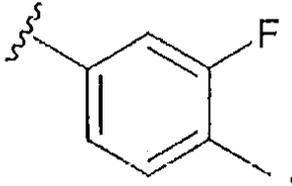


40

で示される。特定の実施形態において、Zは、式

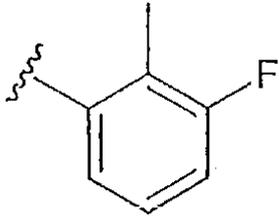
【0107】

【化31】



で示される。特定の実施形態において、Zは、式【化32】

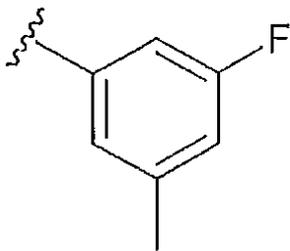
10



で示される。特定の実施形態において、Zは、式【0108】

【化33】

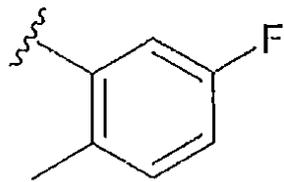
20



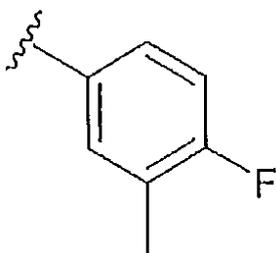
で示される。特定の実施形態において、Zは、式【0109】

【化34】

30



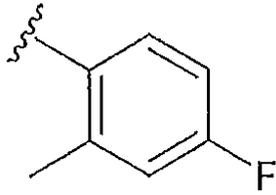
で示される。特定の実施形態において、Zは、式【化35】



40

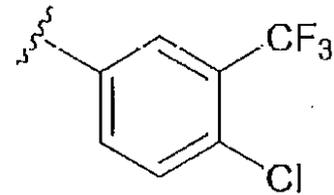
で示される。特定の実施形態において、Zは、式【0110】

【化 3 6】



で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【化 3 7】

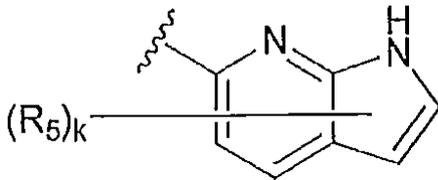


で示される。

【0 1 1 1】

特定の実施形態において、Zは、置換されていてもよいヘテロアリールである。特定の実施形態において、Zは、置換されていてもよい二環式ヘテロアリールである。特定の実施形態において、Zは、置換されていてもよいインドールである。特定の実施形態において、Zは、置換されていてもよいアザインドールである。特定の実施形態において、Zは、式

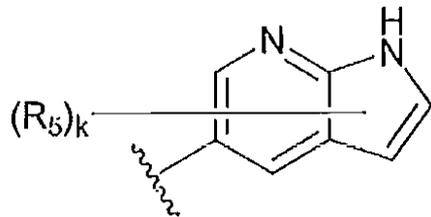
【化 3 8】



で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【0 1 1 2】

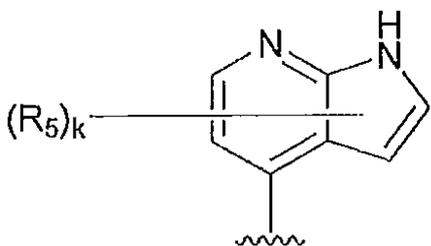
【化 3 9】



で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【0 1 1 3】

【化 4 0】



10

20

30

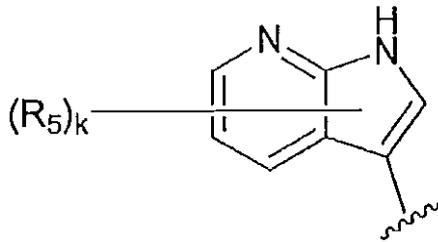
40

50

で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【0114】

【化41】

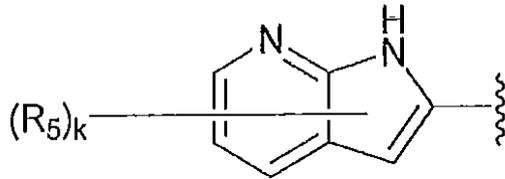


10

で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【0115】

【化42】



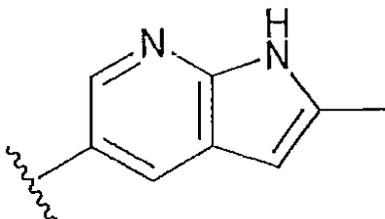
で示される。kは、出現ごとに、0、1、2、3または4である。特定の実施形態において、kは、0である。特定の実施形態において、kは、1である。特定の実施形態において、kは、2である。特定の実施形態において、kは、3である。特定の実施形態において、kは、4である。特定の実施形態において、 R_5 は、水素である。特定の実施形態において、 R_5 は、置換されていてもよい分枝または非分枝 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換メチルである。特定の実施形態において、 R_5 は、非置換メチルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換エチルである。特定の実施形態において、 R_5 は、非置換エチルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換されていてもよいプロピルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換n-プロピルである。特定の実施形態において、 R_5 は、非置換n-プロピルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換イソプロピルである。特定の実施形態において、 R_5 は、非置換イソプロピルである。特定の実施形態において、 R_5 は、ハロゲンである。特定の実施形態において、 R_5 は、Iである。特定の実施形態において、 R_5 は、Brである。特定の実施形態において、 R_5 は、Clである。特定の実施形態において、 R_5 は、Fである。特定の実施形態において、 R_5 は、 NO_2 である。特定の実施形態において、 R_5 は、-OHである。特定の実施形態において、 R_5 は、水素、メチルまたはFである。特定の実施形態において、Zは、式

20

30

【0116】

【化43】

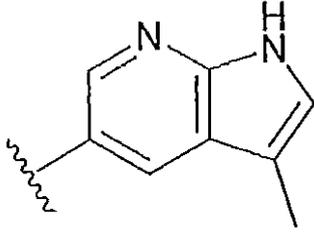


40

で示される。特定の実施形態において、Zは、式

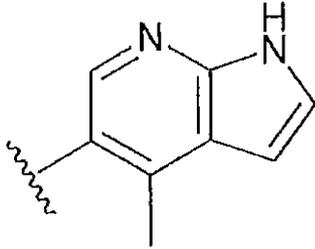
【0117】

【化44】



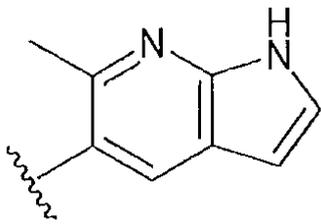
で示される。特定の実施形態において、Zは、式
【化45】

10



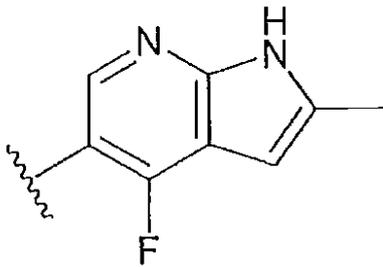
で示される。特定の実施形態において、Zは、式
【0118】
【化46】

20



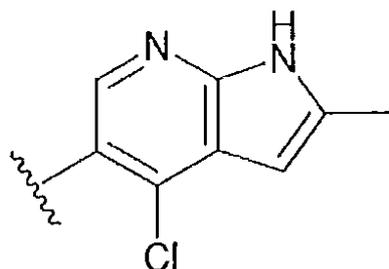
で示される。特定の実施形態において、Zは、式
【化47】

30



で示される。特定の実施形態において、Zは、式
【0119】
【化48】

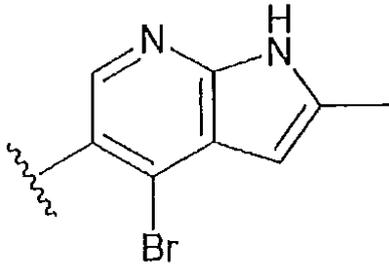
40



で示される。特定の実施形態において、Zは、式

50

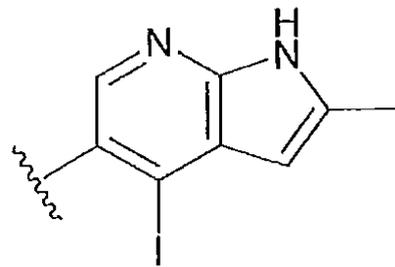
【化49】



で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【0120】

【化50】

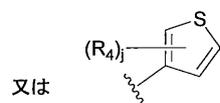
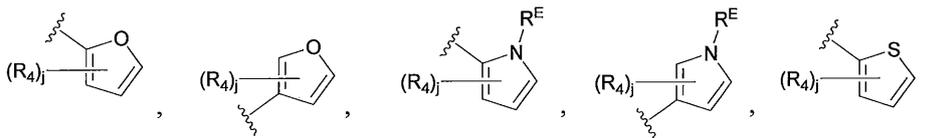


で示される。

【0121】

特定の実施形態において、Zは、5員単環式ヘテロアリール環であって、5個の環炭素原子の1個は、窒素、酸素または硫黄により独立に置換されている。特定の実施形態において、Zは、式

【化51】



で示される。

【0122】

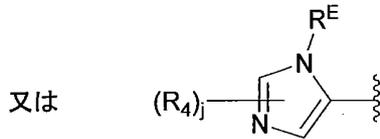
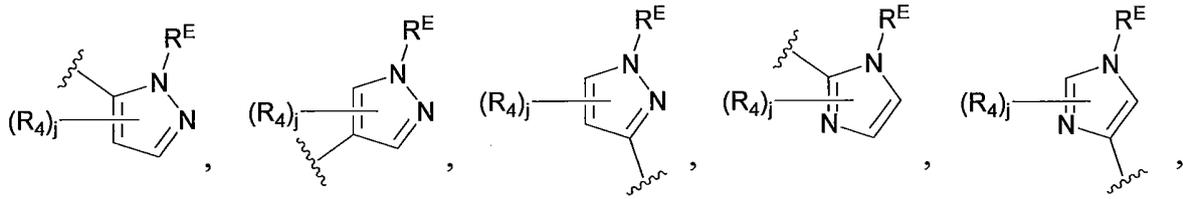
特定の実施形態において、Zは、5員単環式ヘテロアリール環であって、5個の環炭素原子の2個は、窒素、酸素または硫黄により独立に置換されている。特定の実施形態において、Zは、式

10

20

30

【化52】

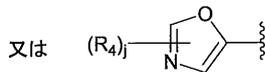
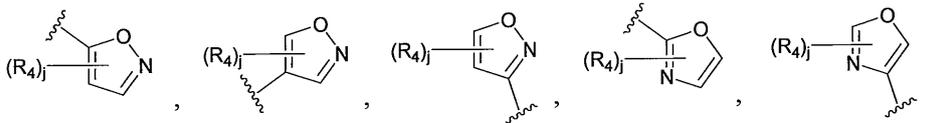


10

のうちの1つである。特定の実施形態において、Zは、式

【0123】

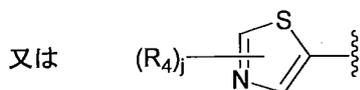
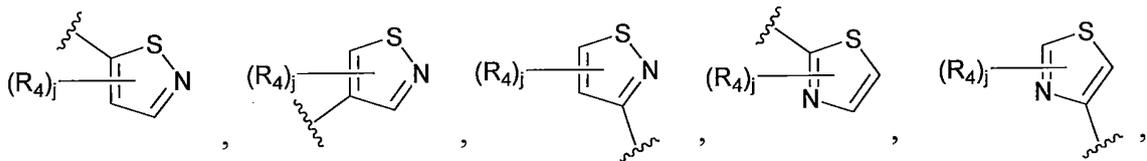
【化53】



20

で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【化54】



30

で示される。

【0124】

R₄は、出現ごとに、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、-OR^{4A}、-N(R^{4A})₂、-SR^{4A}、-CN、
 -C(=O)R^{4A}、-C(=O)OR^{4A}、-C(=O)SR^{4A}、-C(=O)N(R^{4A})₂、-NO₂、-N₃、-N(R^{4A})₃⁺X⁻からなる群から独立に選択され、X⁻は、対イオンであり、あるいは2つのR⁴基は、結合して、置換されていてもよい炭素環式、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール環を形成しており、それぞれの出現ごとのR^{4A}は、水素、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、窒素原子に結合している場合窒素保護基、酸素原子に結合している場合酸素保護基および硫黄原子に結合している場合硫黄保護基からなる群から独

40

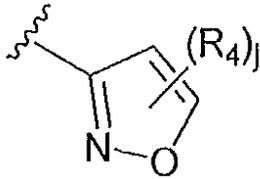
50

立に選択され、あるいは2つの R_4^A 基は、結合して、置換されていてもよいヘテロ環を形成しており、 e は、0、1、2、3、4または5である。

【0125】

特定の実施形態において、 Z は、式

【化55】

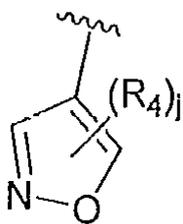


10

で示される。特定の実施形態において、 Z は、式

【0126】

【化56】

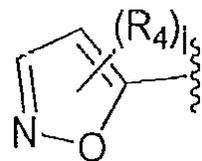


20

で示される。特定の実施形態において、 Z は、式

【0127】

【化57】

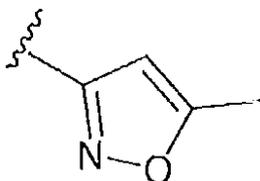


で示される。特定の実施形態において、 R_4 は、水素である。特定の実施形態において、 R_4 は、置換されていてもよい分枝または非分枝アルキルである。特定の実施形態において、 R_4 は、置換されていてもよい分枝または非分枝 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R_4 は、置換エチルである。特定の実施形態において、 R_4 は、非置換エチルである。特定の実施形態において、 R_4 は、置換メチルである。特定の実施形態において、 R_4 は、非置換メチルである。特定の実施形態において、 R_4 は、ハロゲンである。特定の実施形態において、 R_4 は、Fである。特定の実施形態において、 R_4 は、Clである。特定の実施形態において、 R_4 は、Brである。特定の実施形態において、 R_4 は、Iである。特定の実施形態において、 j は、0である。特定の実施形態において、 j は、1である。特定の実施形態において、 j は、2である。特定の実施形態において、 Z は、式

30

【0128】

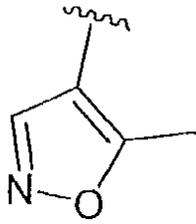
【化58】



40

で示される。特定の実施形態において、 Z は、式

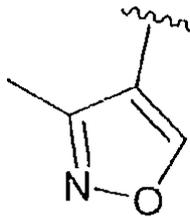
【化59】



で示される。特定の実施形態において、Zは、式

【0129】

【化60】

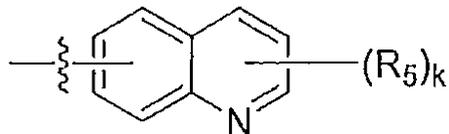


で示される。

【0130】

特定の実施形態において、Zは、置換されていてもよいキノリルである。特定の実施形態において、Zは、式

【化61】



で示される。

【0131】

R_5 は、出現ごとに、独立に水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、 $-OR^{5A}$ 、 $-N(R^{5A})_2$ 、 $-SR^{5A}$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{5A}$ 、 $-C(=O)OR^{5A}$ 、 $-C(=O)N(R^{5A})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-N(R^{5A})_3^+X^-$ であり、 X^- は、対イオン、 $-OC(=O)R^{5A}$ または $-OC(=O)OR^{5A}$ であり、あるいは2つの R^{5A} 基は、結合して、置換されていてもよい炭素環式、置換されていてもよいヘテロ環式、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール環を形成しており、それぞれの出現ごとの R^{5A} は、独立に水素、メチル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいカルボシクリル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、窒素原子に結合している場合窒素保護基または酸素原子に結合している場合酸素保護基であり、あるいは2つの R^{5A} 基は、結合して、置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成しており、 k は、0、1、2、3、4または5である。特定の実施形態において、 k は、0である。特定の実施形態において、 k は、1である。特定の実施形態において、 k は、2である。特定の実施形態において、 k は、3である。特定の実施形態において、 k は、4である。特定の実施形態において、 k は、5である。特定の実施形態において、 R_5 は、水素である。特定の実施形態において、 R_5 は、置換されていてもよい分枝または非分枝 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R_5 は、非置換メチルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換メチルである。特定の実施形態において、 R_5 は、トリフルオ

10

20

30

40

50

ロメチルである。特定の実施形態において、 R_5 は、非置換エチルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換エチルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換されていてもよいプロピルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換 n - プロピルである。特定の実施形態において、 R_5 は、非置換 n - プロピルである。特定の実施形態において、 R_5 は、置換イソプロピルである。特定の実施形態において、 R_5 は、非置換イソプロピルである。特定の実施形態において、 R_5 は、ハロゲンである。特定の実施形態において、 R_5 は、 I である。特定の実施形態において、 R_5 は、 Br である。特定の実施形態において、 R_5 は、 Cl である。特定の実施形態において、 R_5 は、 F である。特定の実施形態において、 R_5 は、 NO_2 である。特定の実施形態において、 R_5 は、 $-OH$ である。特定の実施形態において、 R_5 は、 $-CN$ である。

10

【0132】

式 (I) の化合物において、 Y は、 N または CH である。特定の実施形態において、 Y は、 N である。特定の実施形態において、 Y は、 CH である。式 (VI) の化合物において、 Y は、 N または CH である。特定の実施形態において、 Y は、 N である。特定の実施形態において、 Y は、 CH である。

【0133】

式 (I) または (VI) の化合物において、リンカー X は、二価リンカー部分である。 X は、 X の主鎖に 0 ~ 4 個の炭素原子またはヘテロ原子を含んでもよい。 X は、置換または非置換であり得る。 X は、分枝または非分枝であり得る。特定の実施形態において、 X は、結合である。特定の実施形態において、 X は、 $-C(=O)-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-O-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-S-$ である。特定の実施形態において、 X は、置換 C_{1-6} 炭化水素鎖である。特定の実施形態において、 X は、非置換 C_{1-6} 炭化水素鎖である。特定の実施形態において、 X は、 $-CH_2-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-(CH_2)_2-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-(CH_2)_3-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-(CH_2)_4-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-(CH_2)_5-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-(CH_2)_6-$ である。特定の実施形態において、 X は、置換されていてもよい C_{1-6} 炭化水素鎖であって、炭化水素鎖の 1 つまたは複数の炭素単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{X^a}-$ 、 $-NR^{X^a}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{X^a}-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^{X^a}C(=S)-$ 、 $-C(=S)NR^{X^a}-$ 、 $trans-CR^{L^2b}=CR^{L^2b}-$ 、 $cis-CR^{X^b}=CR^{X^b}-$ 、 $-C-C-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{X^a}-$ 、または $-NR^{X^a}S(=O)_2-$ で置換されており、 R^{X^a} は、置換されていてもよいアルキルまたは窒素保護基であり、 R^{X^b} は、置換されていてもよいアルキルである。特定の実施形態において、 X は、 $-(C=O)(CH_2)_5-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-(C=O)(CH_2)_4-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-(C=O)(CH_2)_3-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-(C=O)(CH_2)_2-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-(C=O)CH_2-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-O(CH_2)_5-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-O(CH_2)_4-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-O(CH_2)_3-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-O(CH_2)_2-$ である。特定の実施形態において、 X は、 $-OCH_2-$ である。

20

30

40

【0134】

上で一般的に定義したように、 R_2 は、置換されていてもよい炭素環、置換されていてもよいヘテロ環、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール環である。特定の実施形態において、 R_2 は、非置換である。特定の実施形態において、 R_2 は、1 つ、2 つまたは 3 つの R^{B^1} 基で置換されている。特定の実施形態において、 R_2 は、置換されていてもよい単環式または二環式炭素環である。特定の実施形態において、 R_2 は、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい単環式または二環式ヘテロ環である。特定の実施形態において

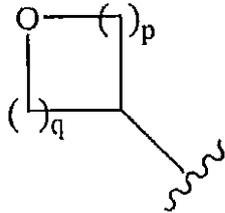
50

、 R_2 は、置換されていてもよい単環式または二環式ヘテロアリール環である。

【0135】

特定の実施形態において、 R_2 は、1~4個の酸素を有する置換されていてもよい単環式ヘテロ環である。特定の実施形態において、 R_2 は、1個の酸素を有する置換されていてもよい単環である。特定の実施形態において、 R_2 は、式

【化62】



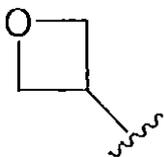
10

で示される。特定の実施形態において、 p は、0であり、 R_2 は、ヒドロキシアルキルである。特定の実施形態において、 p は、1である。特定の実施形態において、 p は、2である。特定の実施形態において、 p は、3である。特定の実施形態において、 p は、4である。特定の実施形態において、 q は、0であり、 R_2 は、ヒドロキシアルキルである。特定の実施形態において、 q は、1である。特定の実施形態において、 q は、2である。特定の実施形態において、 q は、3である。特定の実施形態において、 q は、4である。特定の実施形態において、 p は、1であり、 q は、1である。特定の実施形態において、 p は、1であり、 q は、2である。特定の実施形態において、 p は、1であり、 q は、3である。特定の実施形態において、 p は、1であり、 q は、4である。特定の実施形態において、 p は、2であり、 q は、2である。特定の実施形態において、 p は、2であり、 q は、3である。特定の実施形態において、 p は、2であり、 q は、4である。特定の実施形態において、 p は、3であり、 q は、3である。特定の実施形態において、 p は、3であり、 q は、4である。特定の実施形態において、 p は、4であり、 q は、4である。特定の実施形態において、 R_2 は、式

20

【0136】

【化63】



30

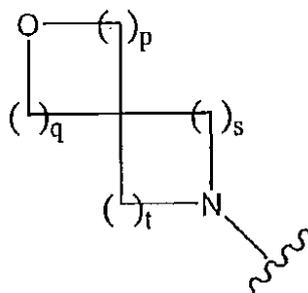
で示される。

【0137】

特定の実施形態において、 R_2 は、窒素および酸素から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい二環式ヘテロ環である。特定の実施形態において、 R_2 は、1つの窒素および1つの酸素を含む置換されていてもよい二環式ヘテロ環である。特定の実施形態において、 R_2 は、式

40

【化64】

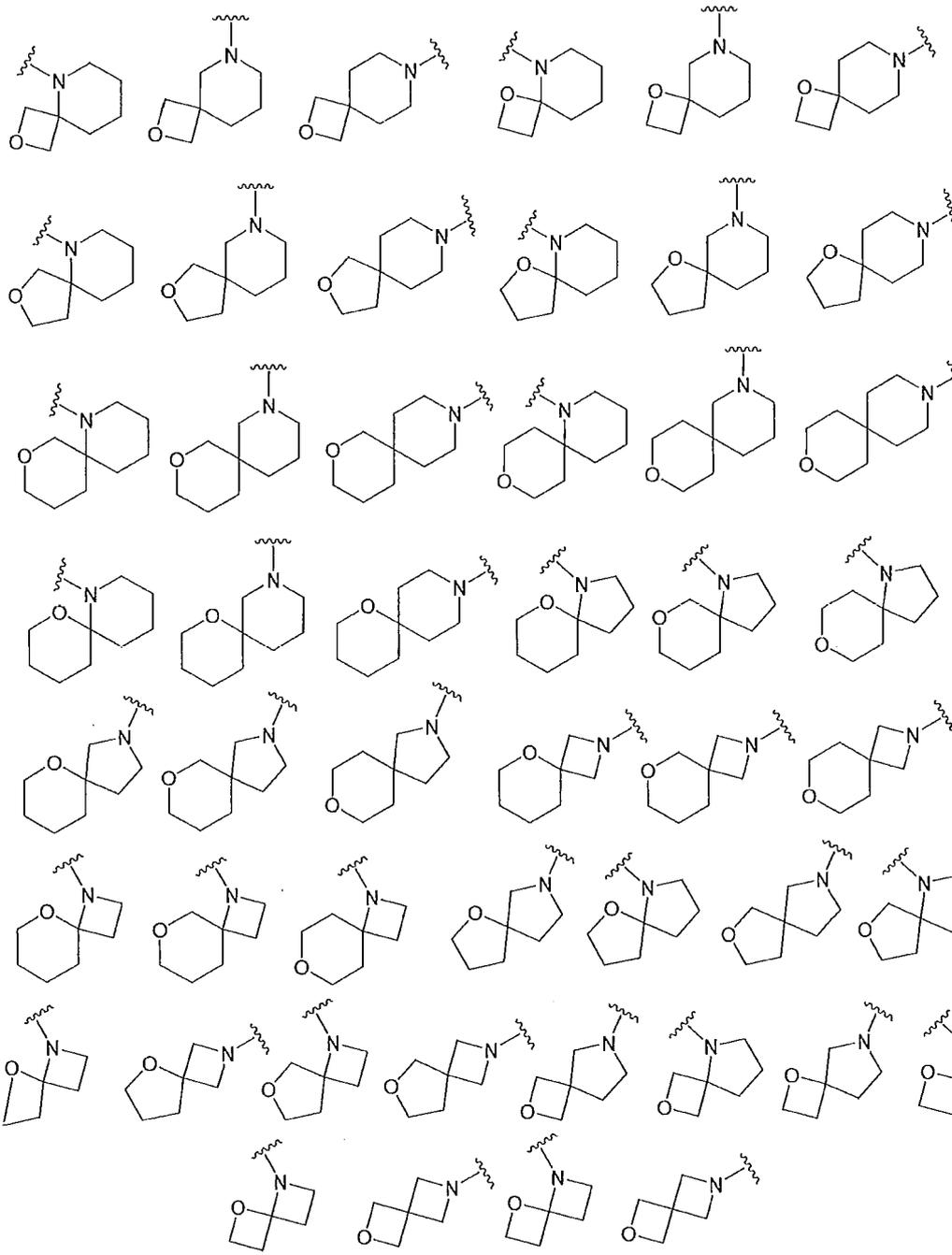


50

で示される。特定の実施形態において、pは、1であり、qは、1であり、sは、1であり、tは、1である。特定の実施形態において、pは、1であり、qは、1であり、sは、1であり、tは、2である。特定の実施形態において、pは、1であり、qは、1であり、sは、1であり、tは、3である。特定の実施形態において、pは、1であり、qは、1であり、sは、2であり、tは、2である。特定の実施形態において、pは、1であり、qは、1であり、sは、2であり、tは、3である。特定の実施形態において、pは、1であり、qは、1であり、sは、3であり、tは、3である。特定の実施形態において、pは、1であり、qは、1であり、sは、1であり、tは、1である。特定の実施形態において、pは、1であり、qは、2であり、sは、1であり、tは、2である。特定の
10 実施形態において、pは、1であり、qは、2であり、sは、1であり、tは、3である。特定の実施形態において、pは、1であり、qは、2であり、sは、2であり、tは、2である。特定の実施形態において、pは、1であり、qは、2であり、sは、2であり、tは、3である。特定の実施形態において、pは、1であり、qは、2であり、sは、3であり、tは、3である。特定の実施形態において、pは、2であり、qは、2であり、sは、1であり、tは、1である。特定の実施形態において、pは、2であり、qは、2であり、sは、1であり、tは、2である。特定の実施形態において、pは、2であり、qは、2であり、sは、1であり、tは、3である。特定の実施形態において、pは、2であり、qは、2であり、sは、2であり、tは、2である。特定の実施形態において、pは、2であり、qは、2であり、sは、2であり、tは、3である。特定の
20 実施形態において、pは、2であり、qは、2であり、sは、3であり、tは、3である。特定の
実施形態において、 R_2 は、以下の構造の1つで示される。

【 0 1 3 8 】

【化65】



10

20

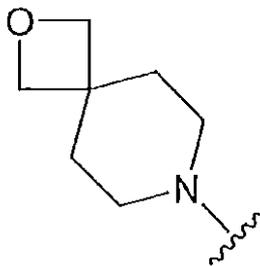
30

特定の実施形態において、R₂は、式

【0139】

【化66】

40



で示される。

【0140】

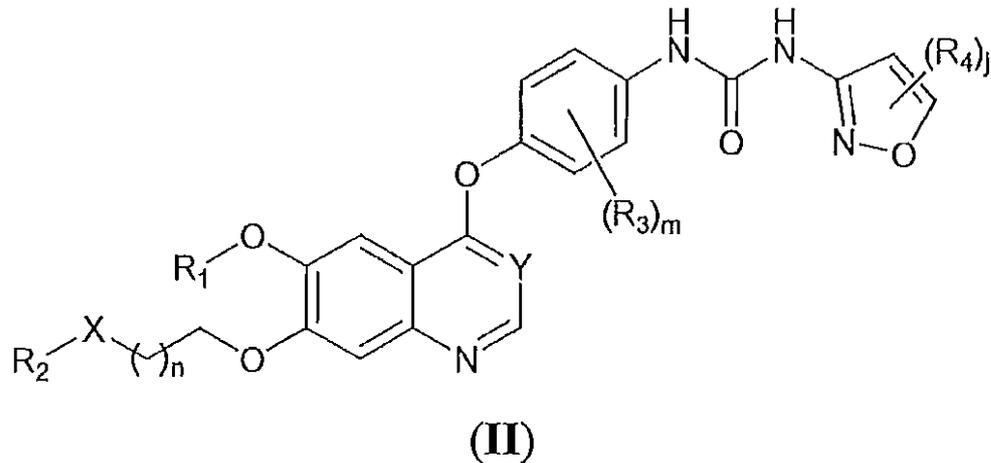
50

特定の実施形態において、 R_1 は、水素である。特定の実施形態において、 R_1 は、置換されていてもよい分枝または非分枝 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R_1 は、置換メチルである。特定の実施形態において、 R_1 は、非置換メチルである。特定の実施形態において、 R_1 は、置換エチルである。特定の実施形態において、 R_1 は、非置換エチルである。特定の実施形態において、 R_1 は、置換されていてもよいプロピルである。特定の実施形態において、 R_1 は、置換 n -プロピルである。特定の実施形態において、 R_1 は、非置換 n -プロピルである。特定の実施形態において、 R_1 は、置換イソプロピルである。特定の実施形態において、 R_1 は、非置換イソプロピルである。

【0141】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(II)で示されるもの【化67】

10

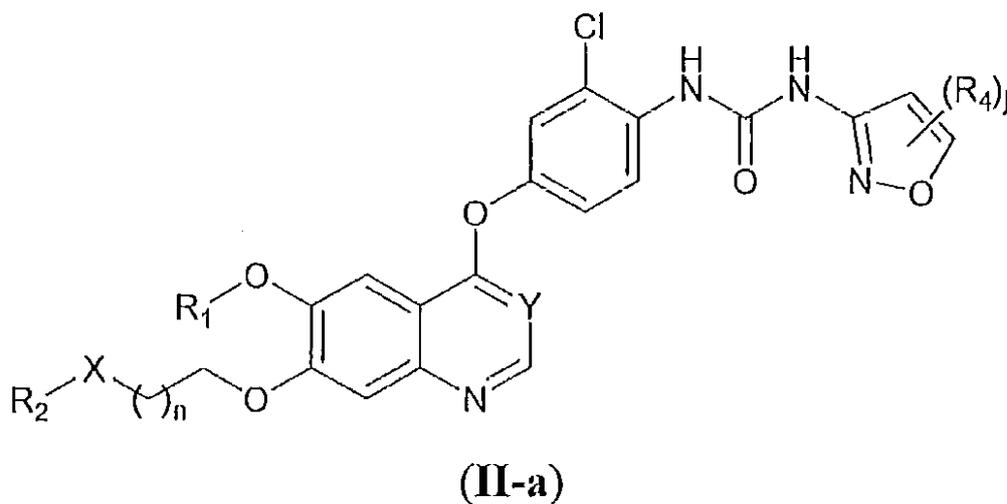


20

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 、 Y 、 m 、 n および j は、本明細書で述べる通りである。

【0142】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(II-a)で示されるもの【化68】



30

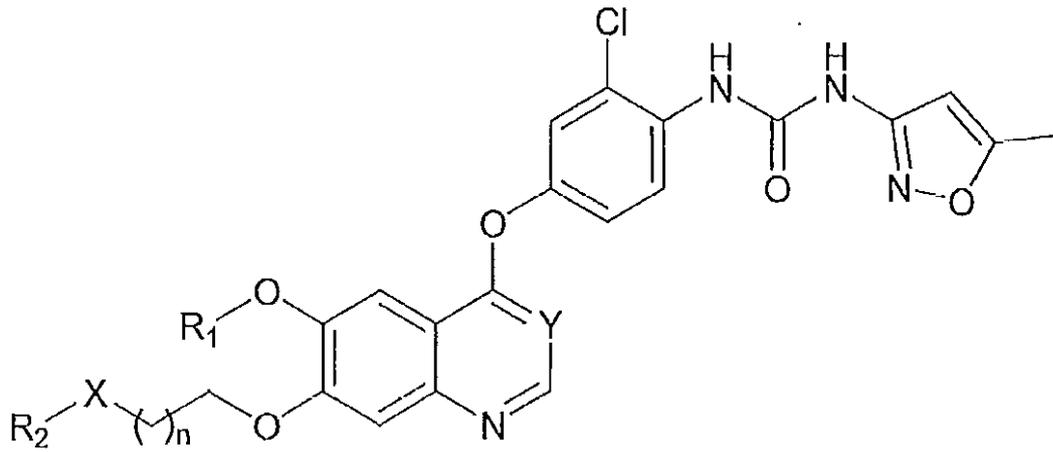
40

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 X 、 Y 、 n および j は、本明細書で述べる通りである。

【0143】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(II-b)で示されるもの

【化69】



10

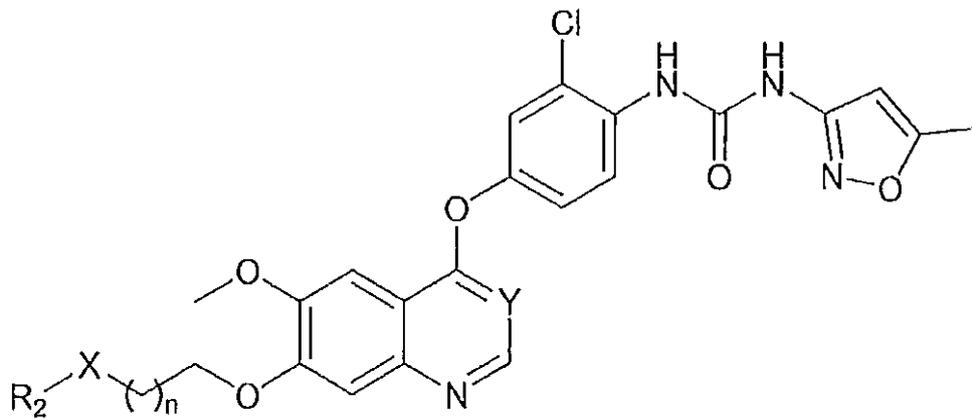
(II-b)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_1 、 R_2 、 X 、 Y および n は、本明細書で述べる通りである。

【0144】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(II-c)で示されるもの
【化70】

20



30

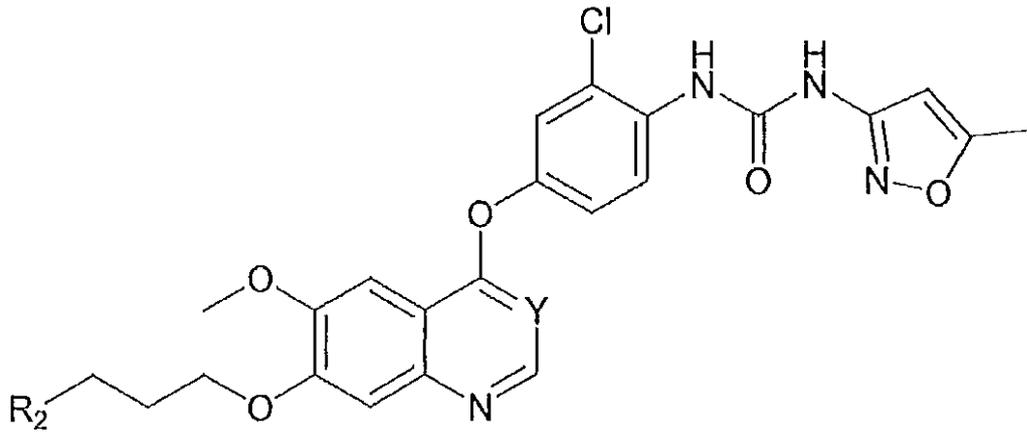
(II-c)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 、 X 、 Y および n は、本明細書で述べる通りである。

【0145】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(II-c1)で示されるもの

【化71】



10

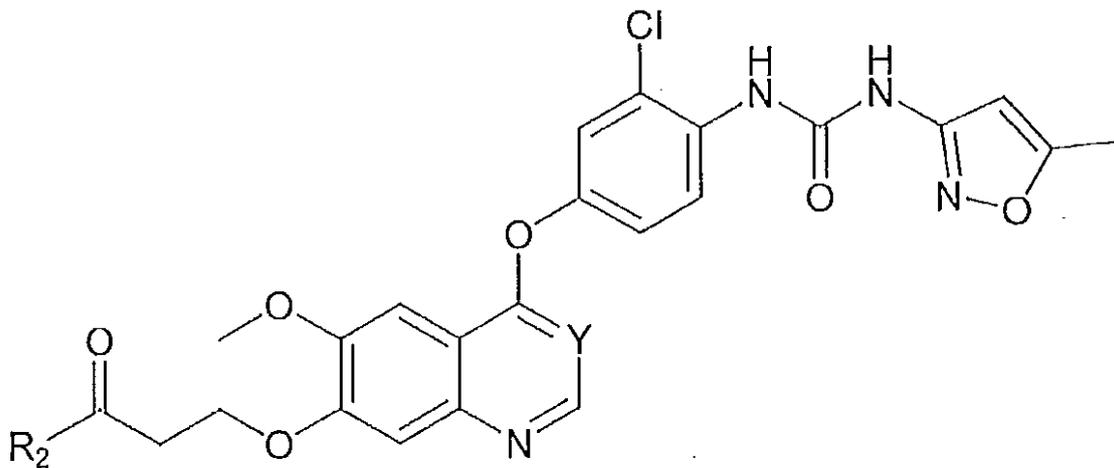
(II-c1)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂ および Y は、本明細書で述べる通りである。

【0146】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(II-c2)で示されるもの

20



30

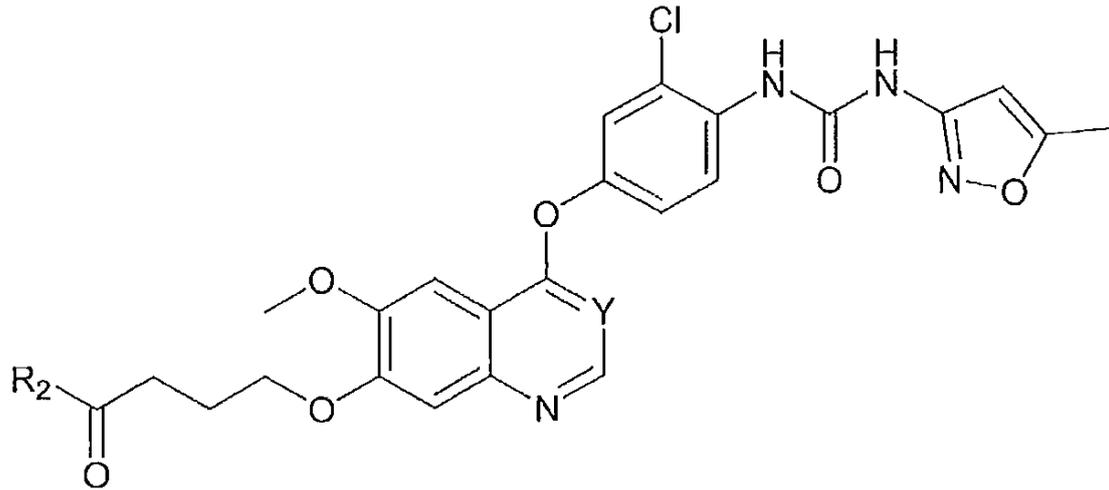
(II-c2)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂ および Y は、本明細書で述べる通りである。

【0147】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(II-c3)で示されるもの

【化73】



10

(II-c3)

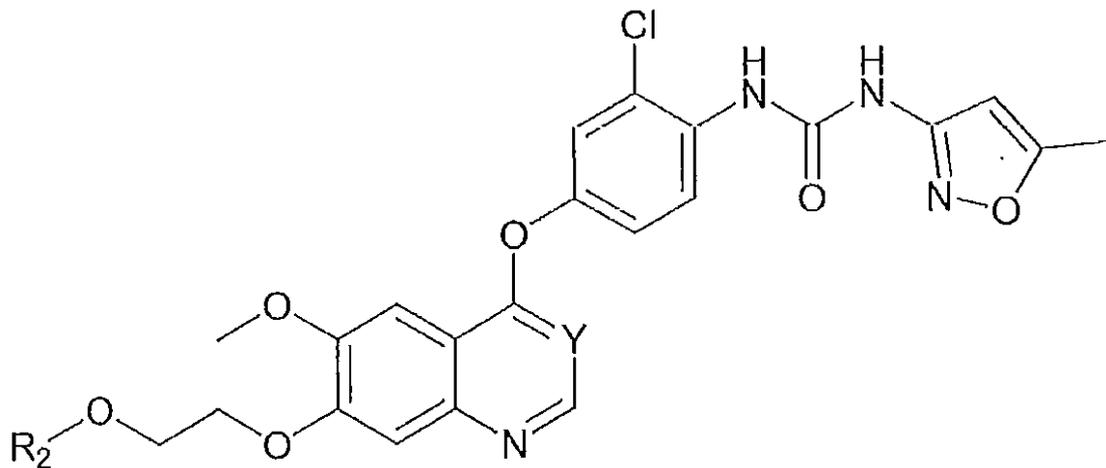
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 および Y は、本明細書で述べる通りである。

【0148】

20

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(II-c4)で示されるもの

【化74】



30

(II-c4)

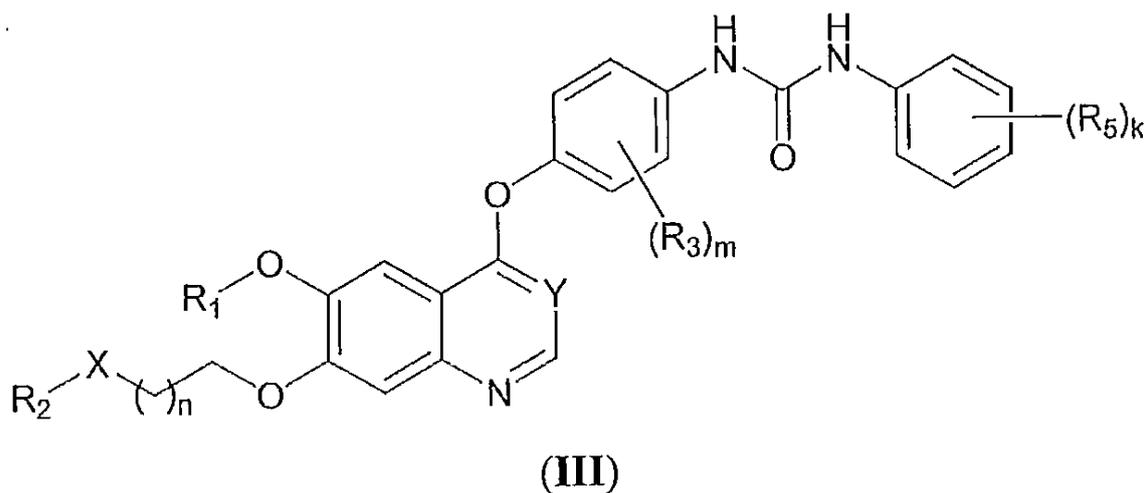
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 および Y は、本明細書で述べる通りである。

【0149】

40

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(III)で示されるもの

【化75】



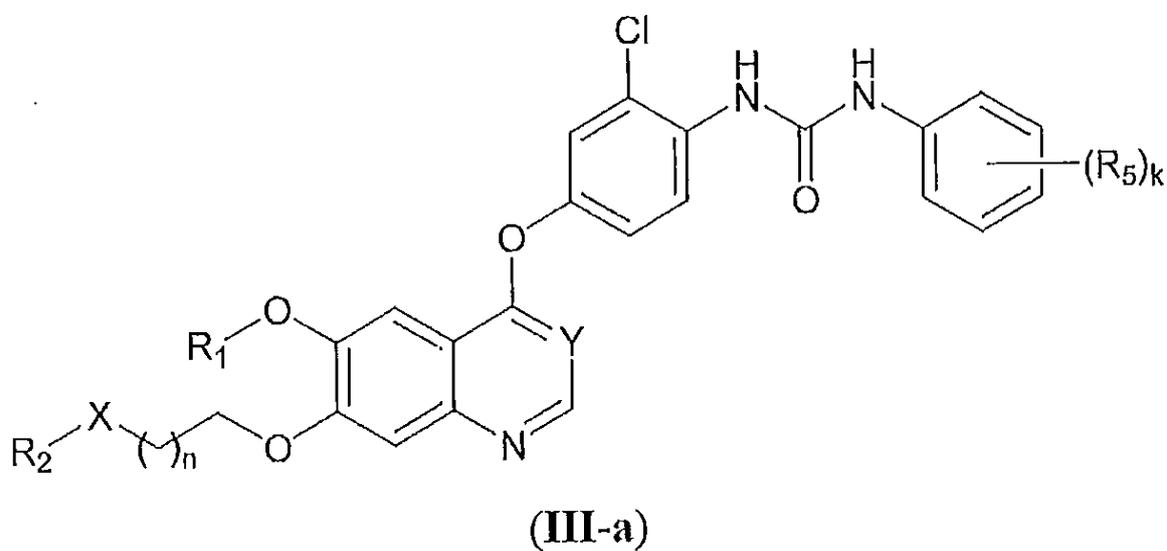
10

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 X 、 Y 、 m 、 n および k は、本明細書で述べる通りである。

【0150】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(III-a)で示されるもの【化76】

20



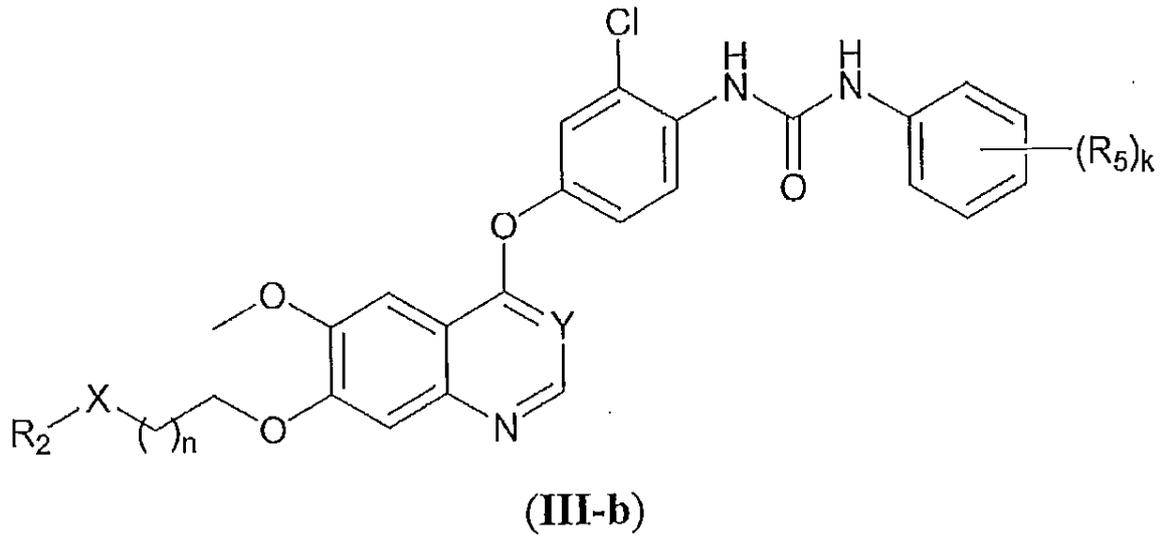
30

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 X 、 Y 、 n および k は、本明細書で述べる通りである。

【0151】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(III-b)で示されるもの

【化77】



10

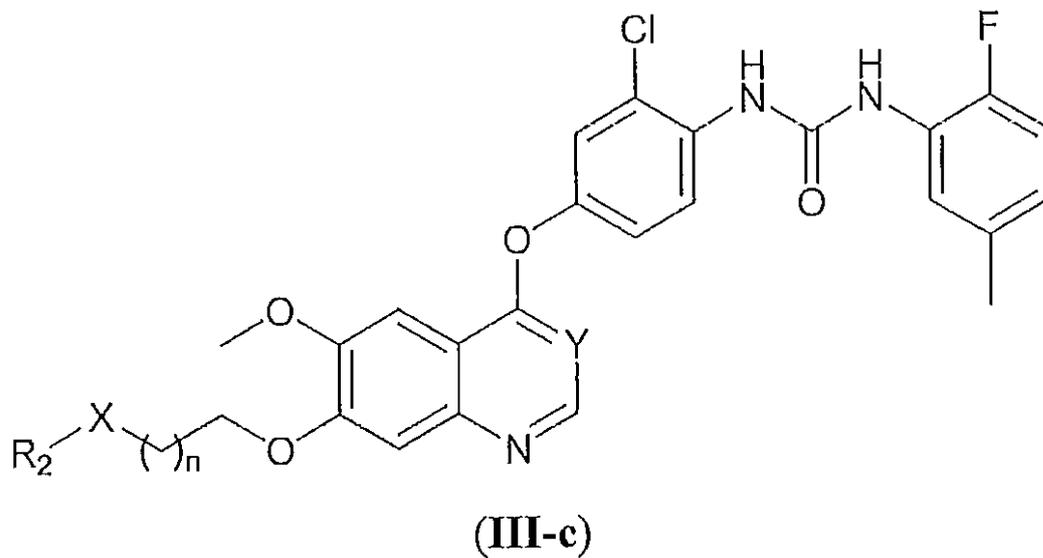
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂、R₅、X、Y、nおよびkは、本明細書で述べる通りである。

【0152】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(III-c)で示されるもの

20

【化78】



30

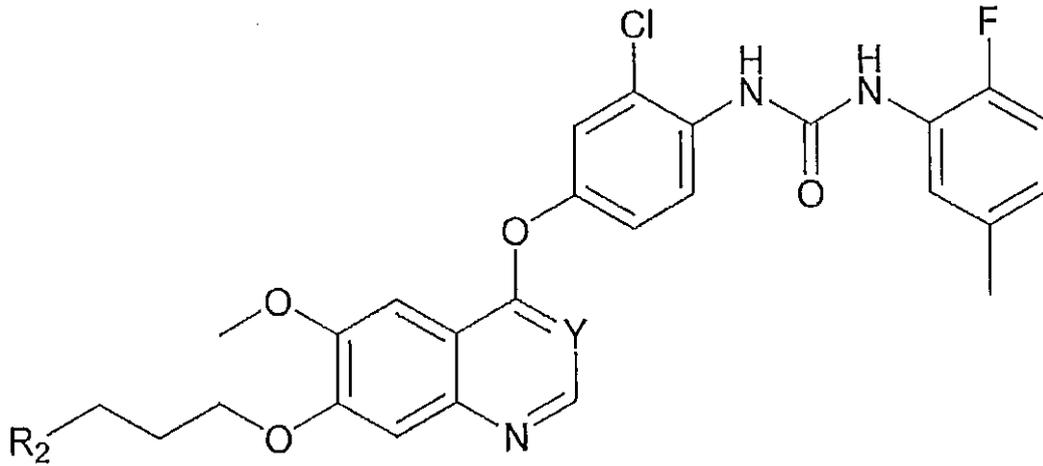
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂、X、Yおよびnは、本明細書で述べる通りである。

【0153】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(III-c1)で示されるもの

40

【化79】



10

(III-c1)

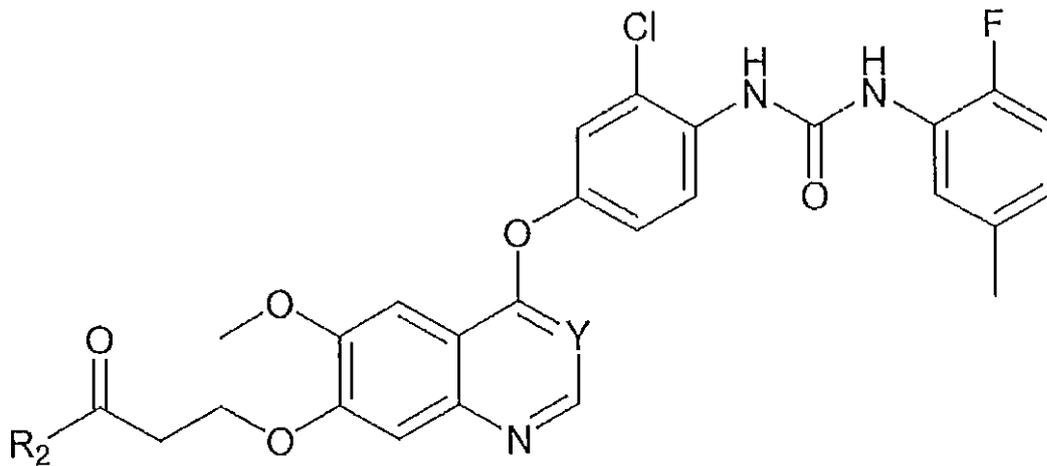
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 および Y は、本明細書で述べる通りである。

【0154】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(III-c2)で示されるもの

20

【化80】



30

(III-c2)

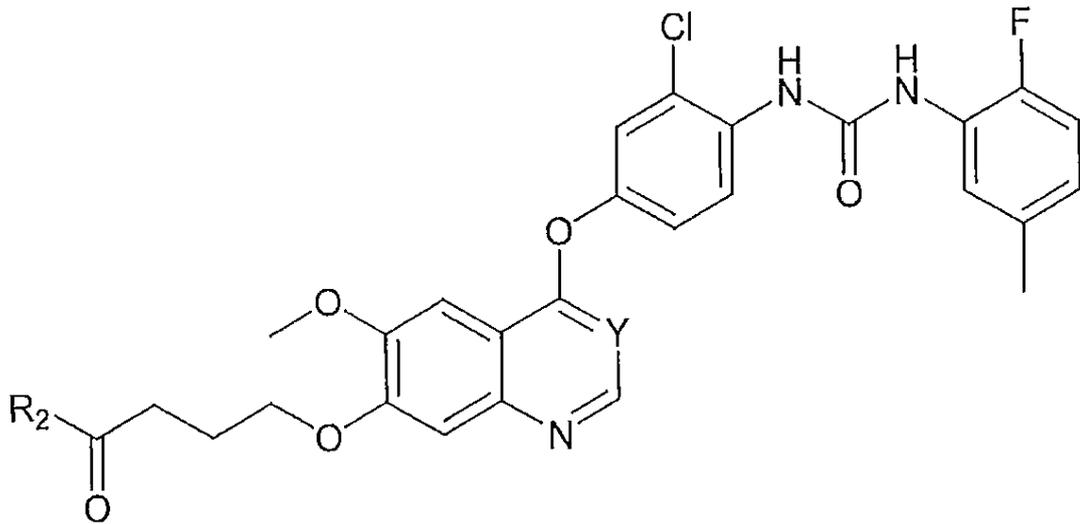
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 および Y は、本明細書で述べる通りである。

【0155】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(III-c3)で示されるもの

40

【化 8 1】



10

(III-c3)

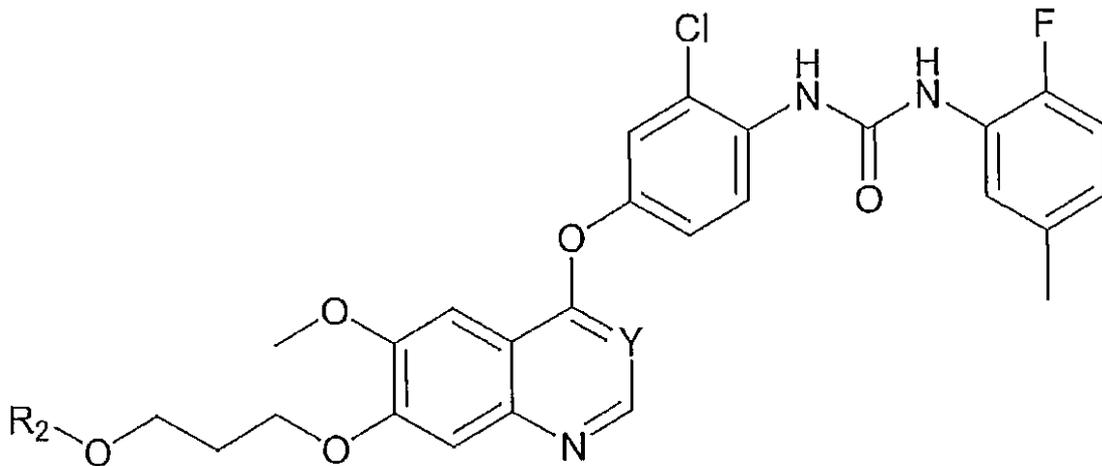
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂ および Y は、本明細書で述べる通りである。

【 0 1 5 6 】

20

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I I I - c 4) で示されるもの

【化 8 2】



30

(III-c4)

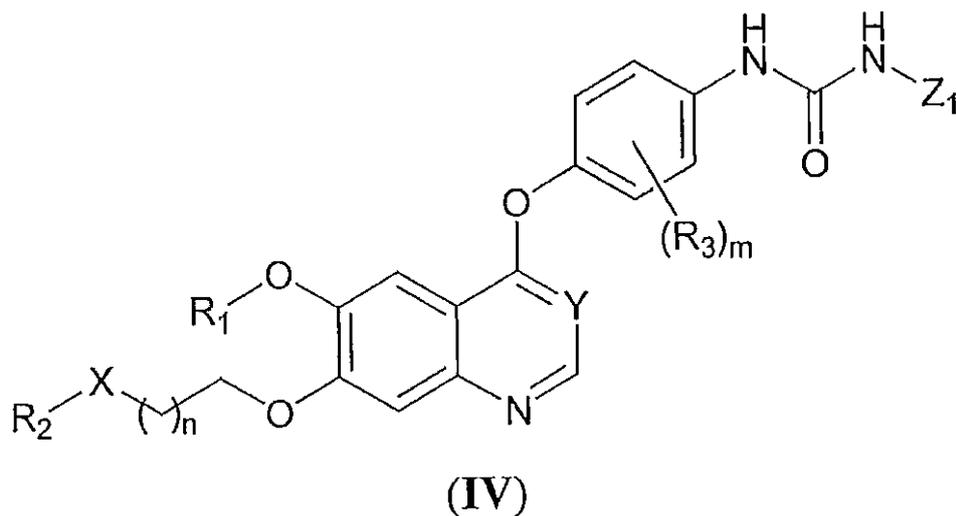
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂ および Y は、本明細書で述べる通りである。

【 0 1 5 7 】

40

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (V I) で示されるもの

【化 8 3】



10

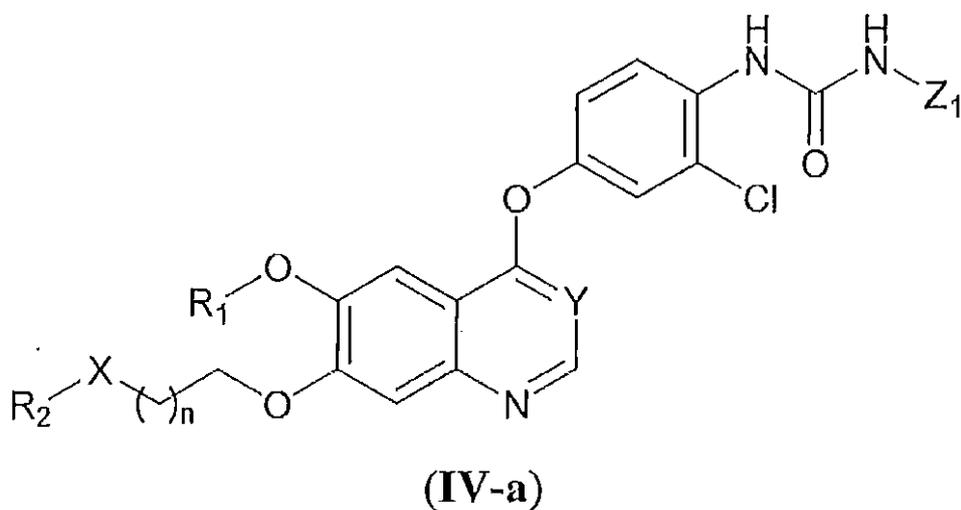
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 、 m および n は、本明細書で述べる通りであり、 Z_1 は、分枝または非分枝、非環式または環式 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 Z_1 は、非環式 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 Z_1 は、環式 C_{1-6} アルキルである。

【0158】

20

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IV-a)で示されるもの

【化 8 4】



30

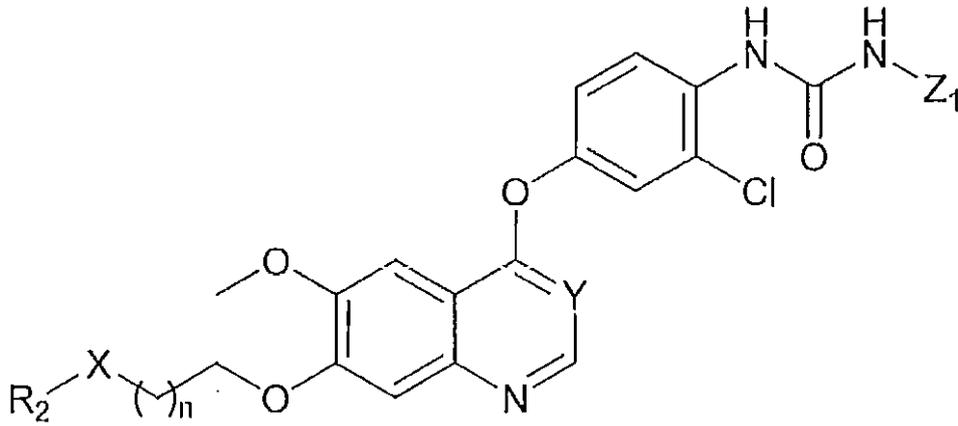
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_1 、 R_2 、 X 、 Y 、 Z_1 および n は、本明細書で述べる通りである。

【0159】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IV-a1)で示されるもの

40

【化 8 5】



10

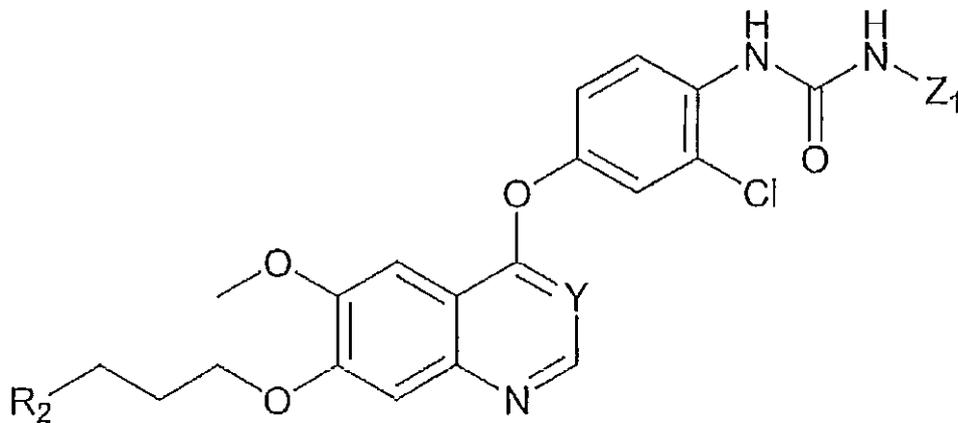
(IV-a1)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂、n、X、YおよびZ₁は、本明細書で述べる通りである。

【0160】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IV-a1-i)で示されるもの【化86】

20



30

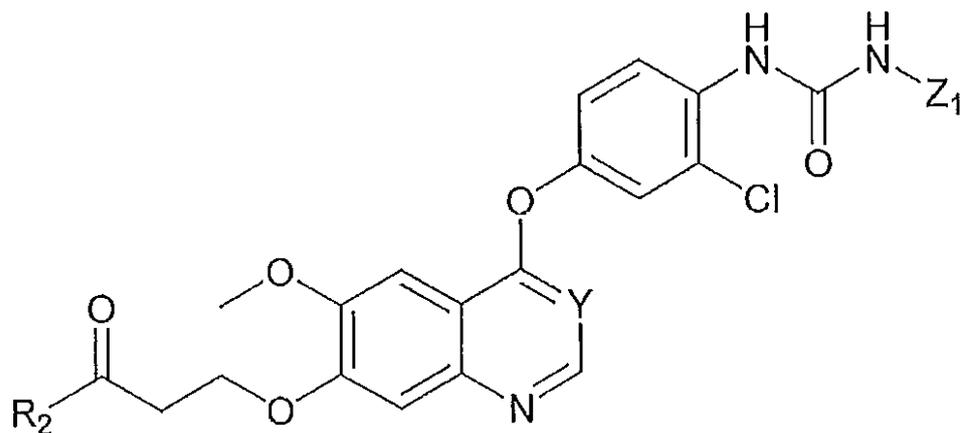
(IV-a1-i)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂、YおよびZ₁は、本明細書で述べる通りである。

【0161】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IV-a1-ii)で示されるもの

【化 8 7】



10

(IV-a1-ii)

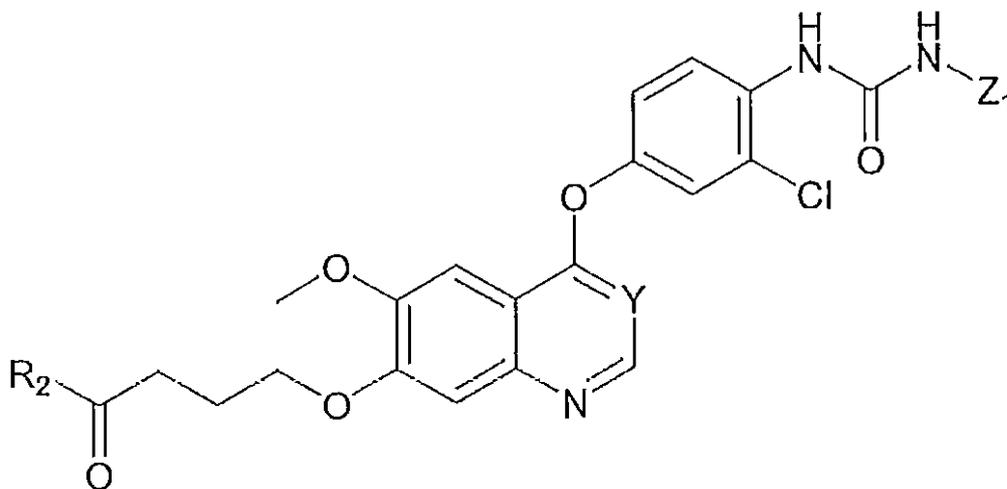
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂、YおよびZ₁は、本明細書で述べる通りである。

【0162】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IV-a1-iii)で示されるもの

20

【化 8 8】



30

(IV-a1-iii)

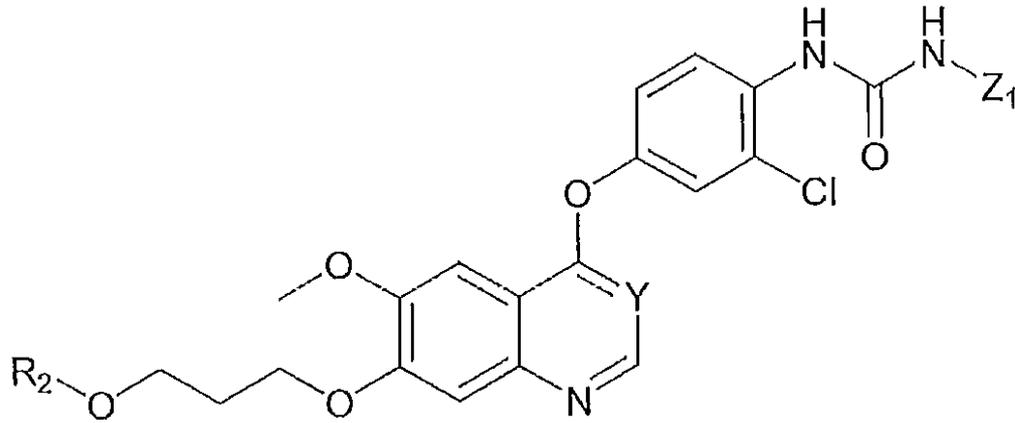
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂、YおよびZ₁は、本明細書で述べる通りである。

【0163】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IV-a1-iv)で示されるもの

40

【化 8 9】



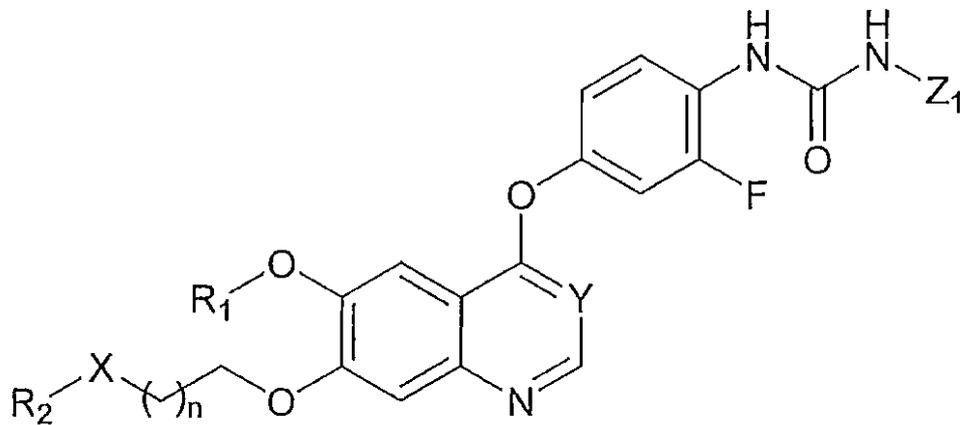
(IV-a1-iv)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 、 Y および Z_1 は、本明細書で述べる通りである。

【0164】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IV-b)で示されるもの

【化 9 0】



(IV-b)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_1 、 R_2 、 X 、 Y および n は、本明細書で述べる通りである。

【0165】

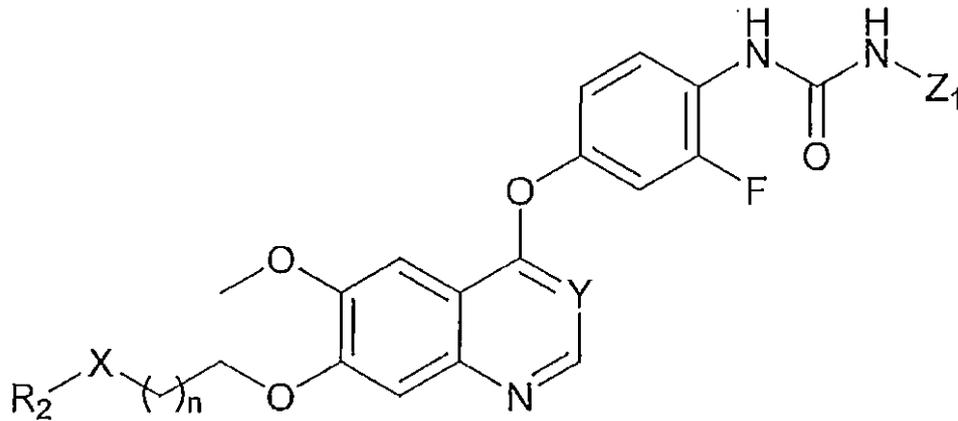
特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IV-b1)で示されるもの

10

20

30

【化91】



10

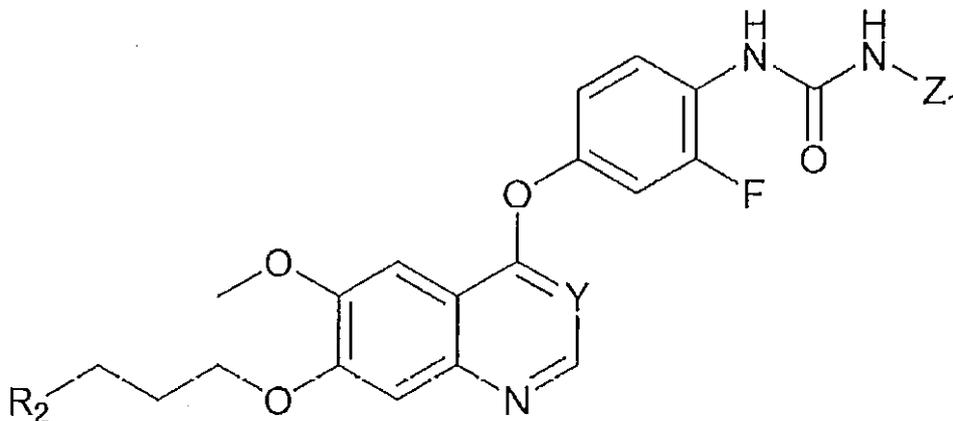
(IV-b1)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 、 n 、 X 、 Y および Z_1 は、本明細書で述べる通りである。

【0166】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IV-b1-i)で示されるもの【化92】

20



30

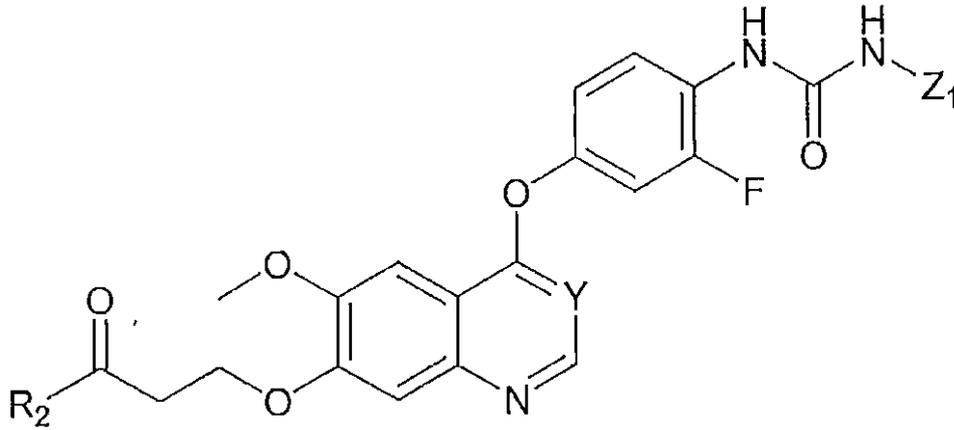
(IV-b1-i)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 、 Y および Z_1 は、本明細書で述べる通りである。

【0167】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IV-b1-ii)で示されるもの

【化93】



10

(IV-b1-ii)

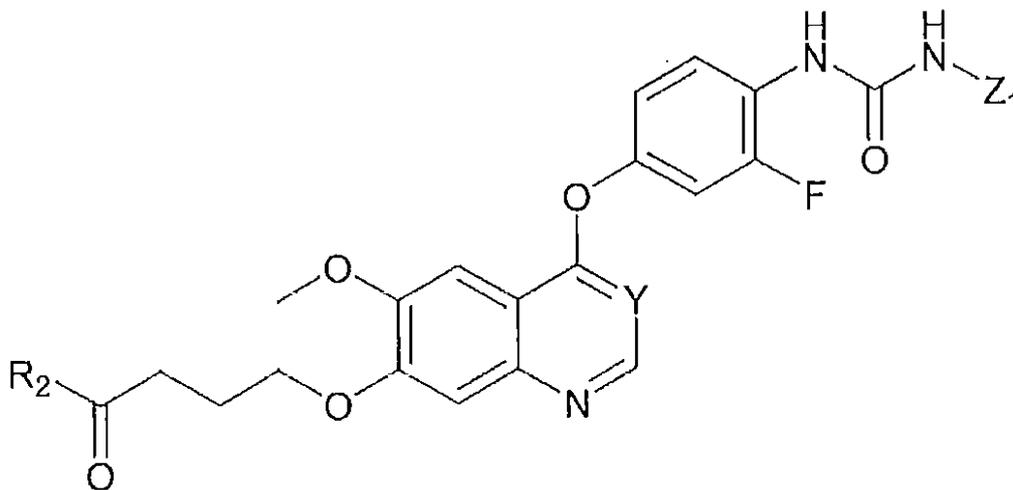
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂、YおよびZ₁は、本明細書で述べる通りである。

【0168】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IV-b1-iii)で示されるもの

20

【化94】



30

(IV-b1-iii)

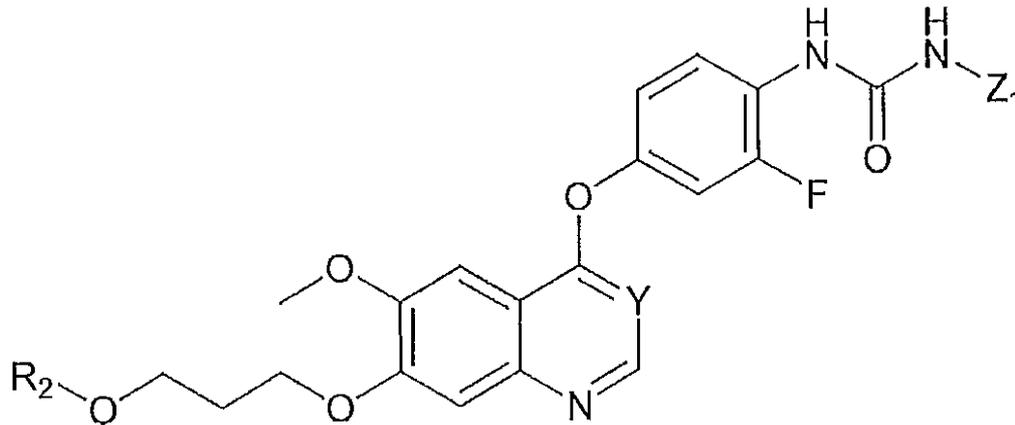
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂、YおよびZ₁は、本明細書で述べる通りである。

【0169】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IV-b1-iv)で示されるもの

40

【化95】



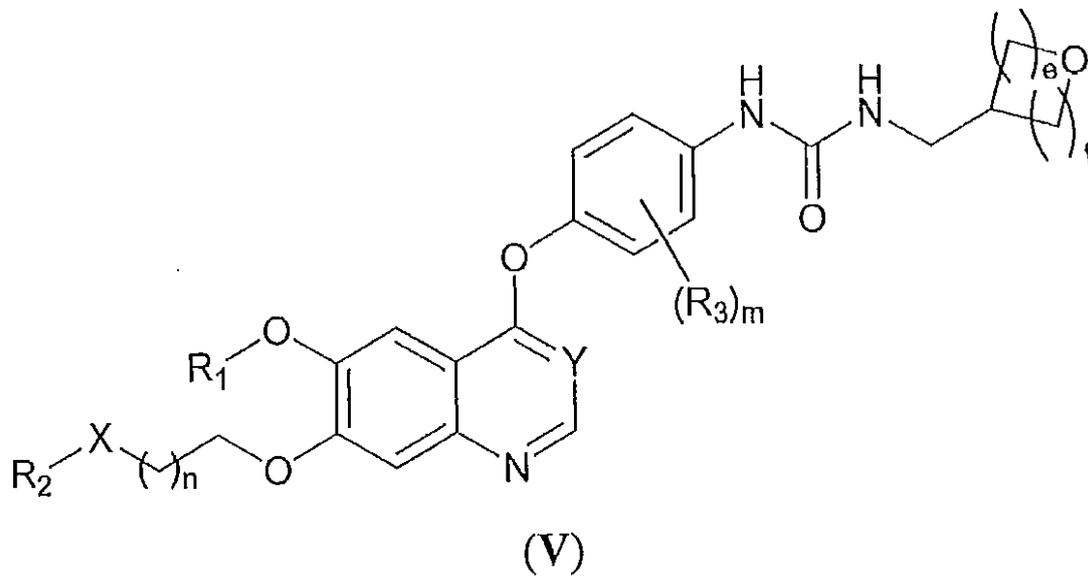
(IV-b1-iv)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂、YおよびZ₁は、本明細書で述べる通りである。

【0170】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(V)で示されるもの

【化96】



(V)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₁、R₂、R₃、X、Y、e、f、mおよびnは、本明細書で述べる通りである。

【0171】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(V-a)で示されるもの

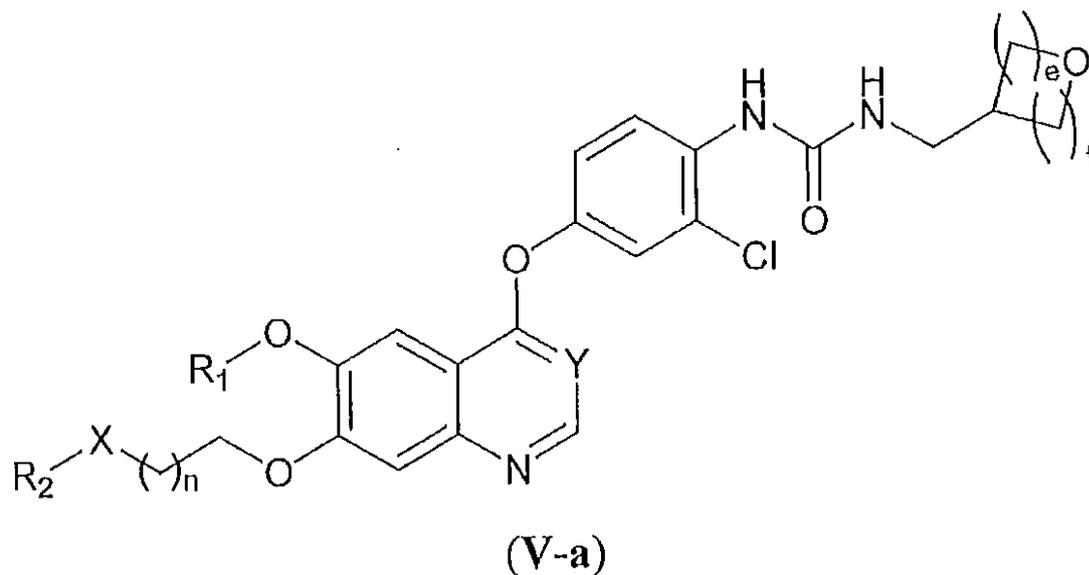
10

20

30

40

【化97】



10

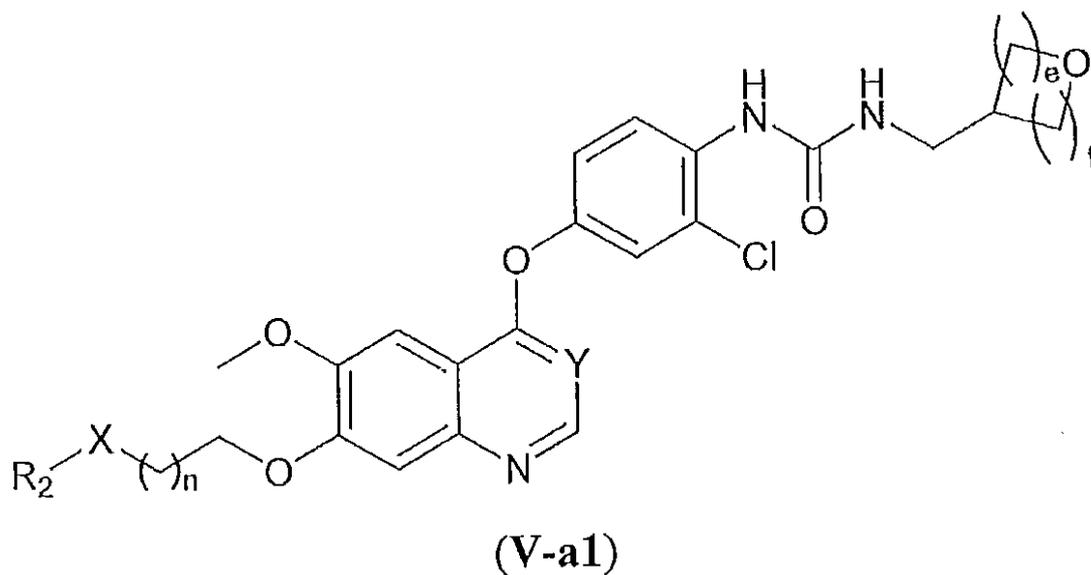
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_1 、 R_2 、 X 、 Y 、 e 、 f および n は、本明細書で述べる通りである。

【0172】

20

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(V-a1)で示されるもの

【化98】



30

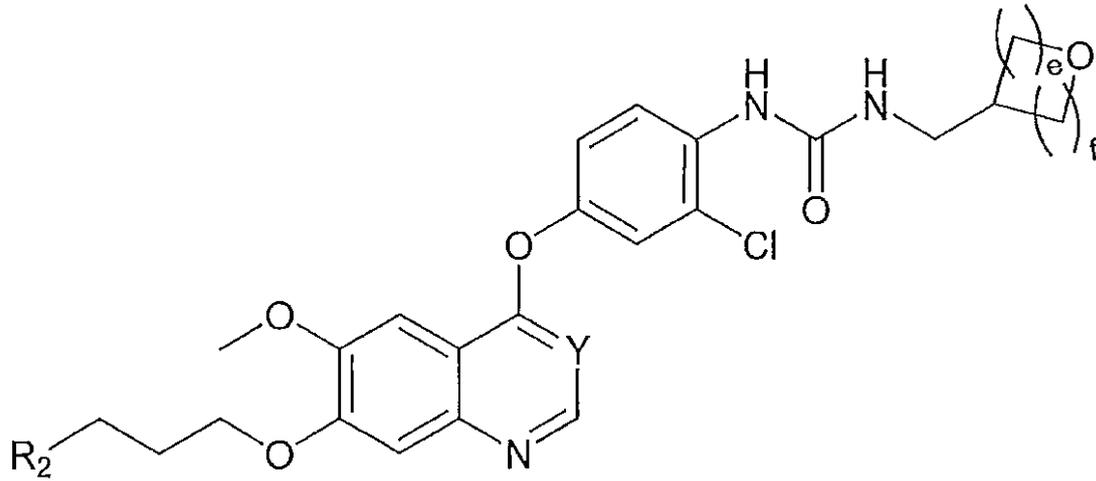
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 、 X 、 Y 、 n 、 e および f は、本明細書で述べる通りである。

【0173】

40

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(V-a1-i)で示されるもの

【化99】



10

(V-a1-i)

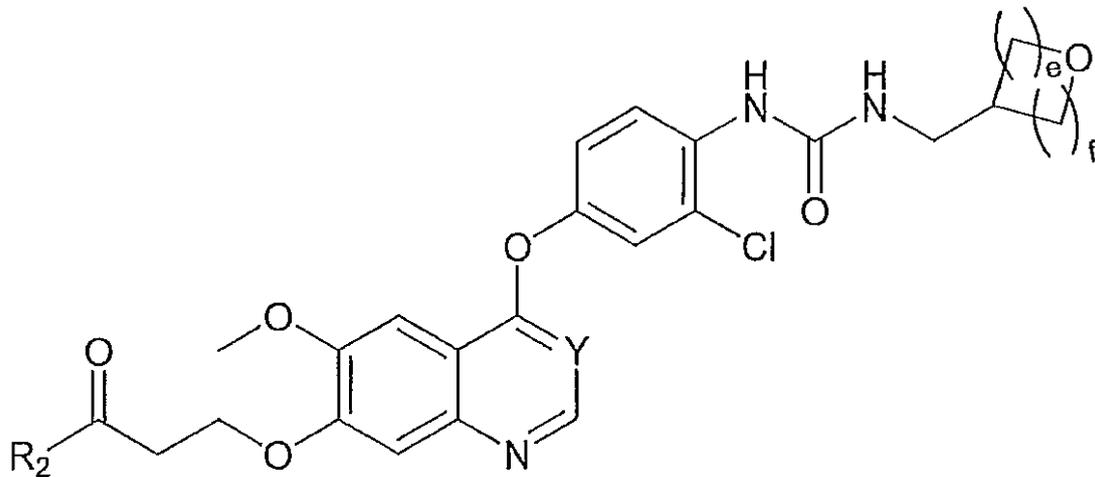
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂、Y、eおよびfは、本明細書で述べる通りである。

【0174】

20

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(V-a1-ii)で示されるもの

【化100】



30

(V-a1-ii)

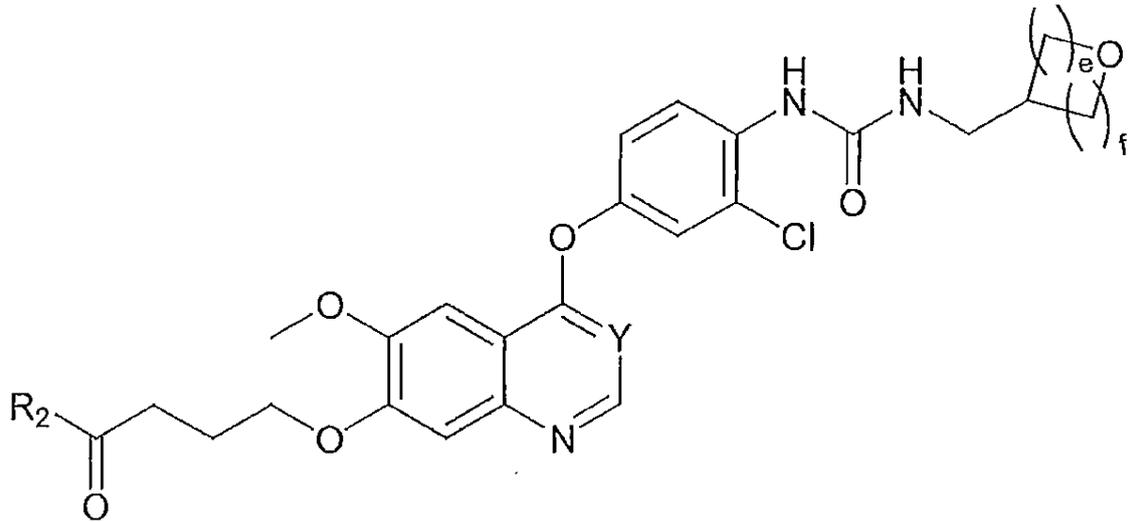
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂、Y、eおよびfは、本明細書で述べる通りである。

【0175】

40

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(V-a1-iii)で示されるもの

【化101】



10

(V-a1-iii)

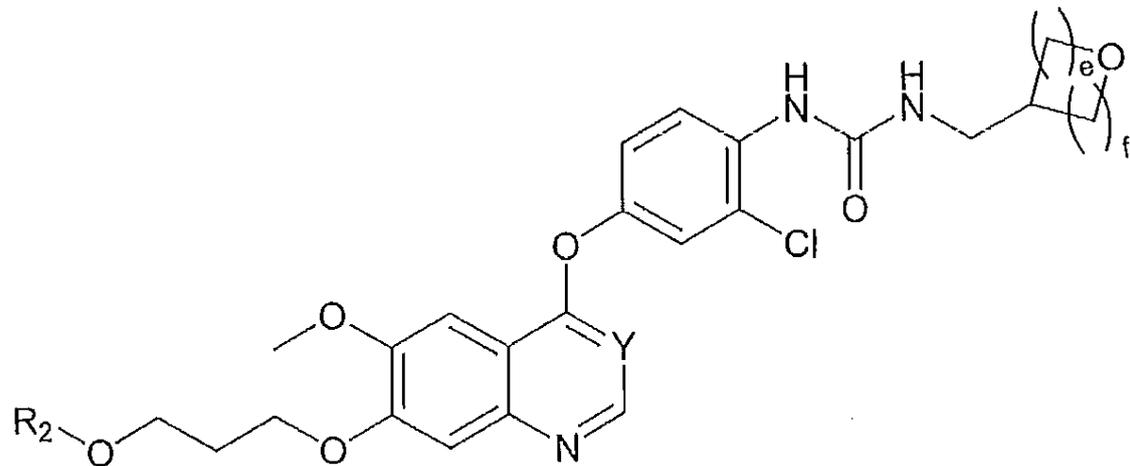
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂、Y、eおよびfは、本明細書で述べる通りである。

【0176】

20

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(V-a1-iv)で示されるもの

【化102】



30

(V-a1-iv)

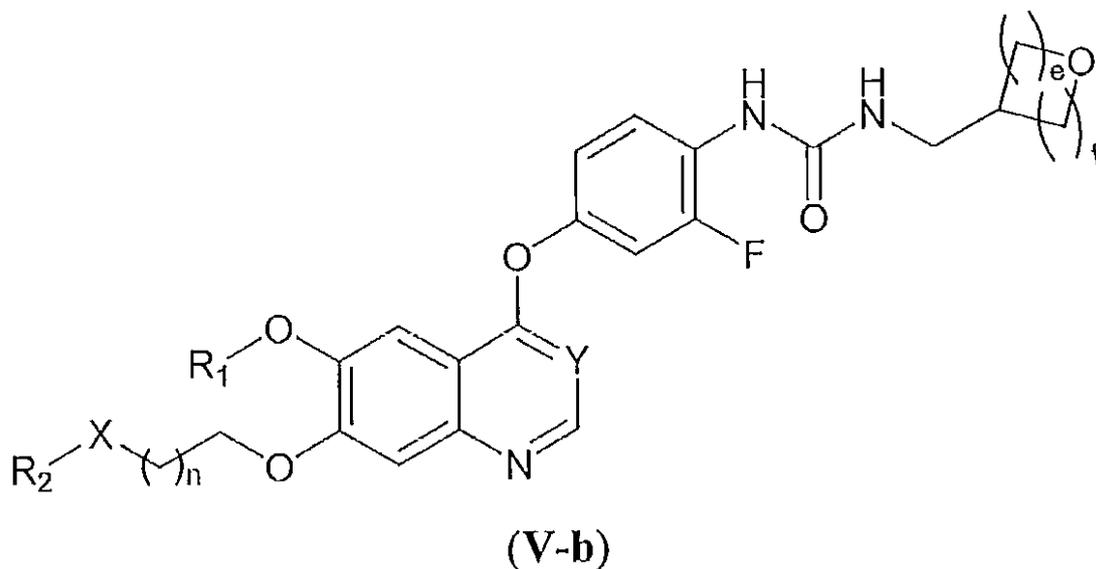
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂、Y、eおよびfは、本明細書で述べる通りである。

【0177】

40

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(V-b)で示されるもの

【化103】



10

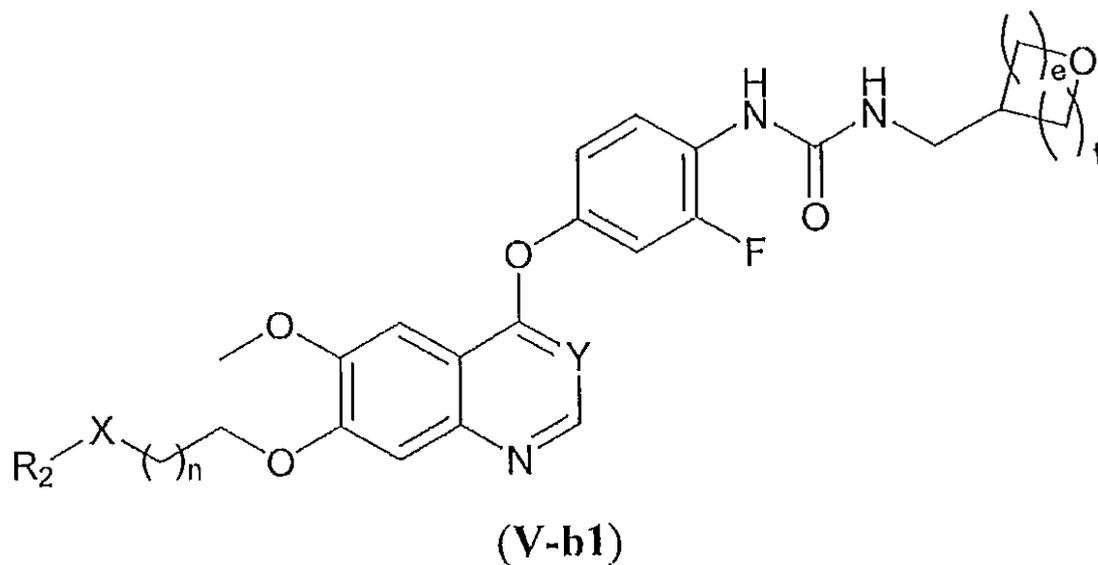
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₁、R₂、X、Y、n、eおよびfは、本明細書で述べる通りである。

【0178】

20

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(V-b1)で示されるもの

【化104】



30

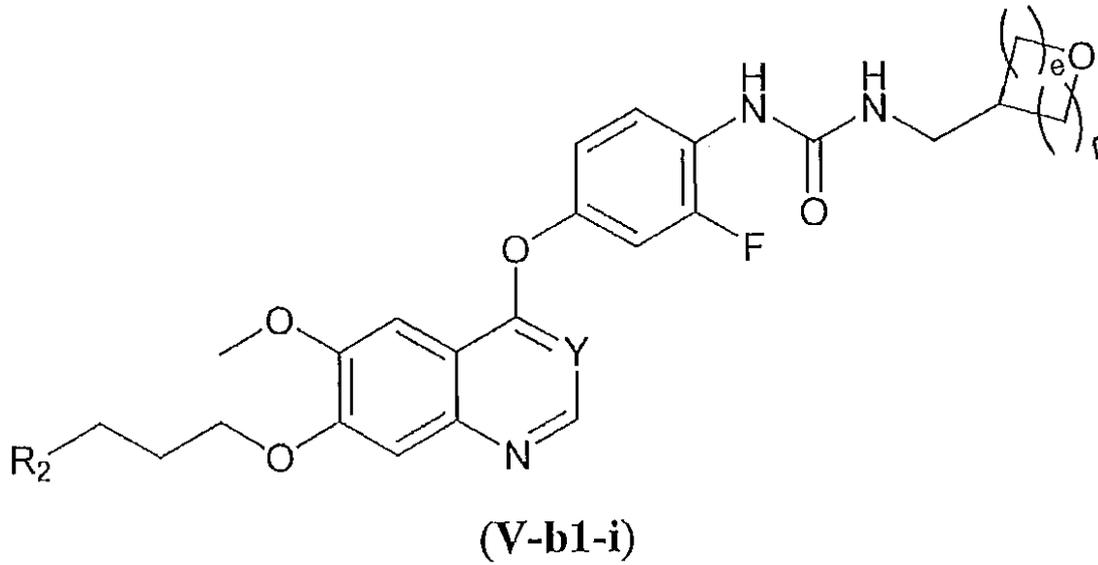
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R₂、X、Y、n、eおよびfは、本明細書で述べる通りである。

【0179】

40

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(V-b1-i)で示されるもの

【化105】



10

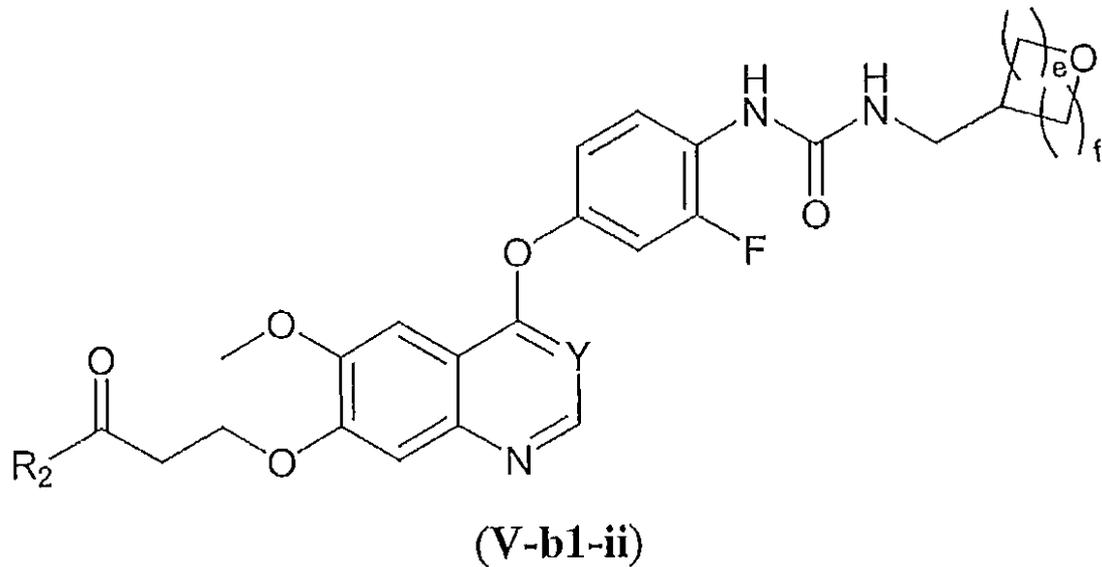
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 、 Y 、 e および f は、本明細書で述べる通りである。

【0180】

20

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(V-b1-ii)で示されるもの

【化106】



30

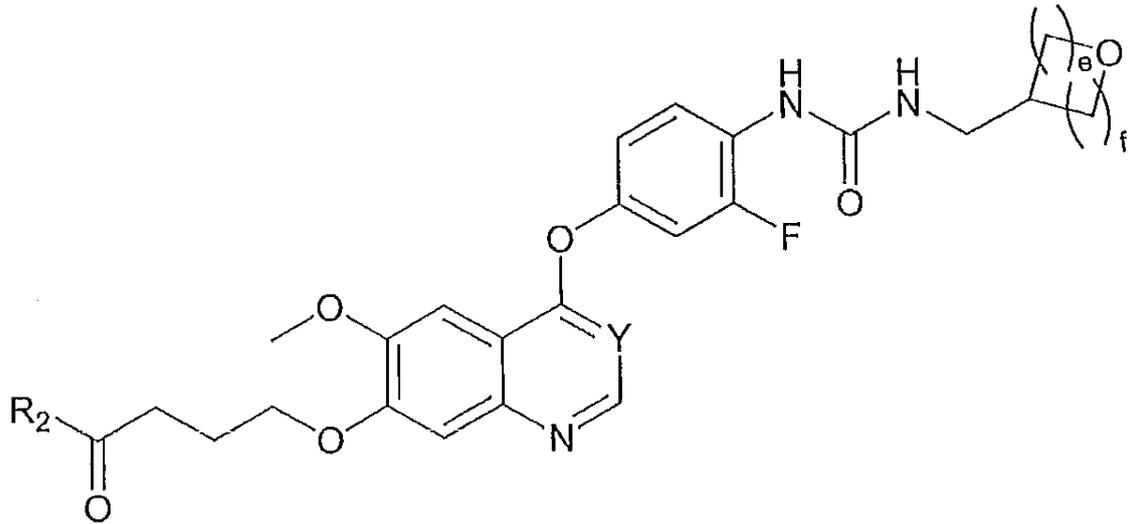
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 、 Y 、 e および f は、本明細書で述べる通りである。

【0181】

40

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(V-b1-iii)で示されるもの

【化107】



10

(V-b1-iii)

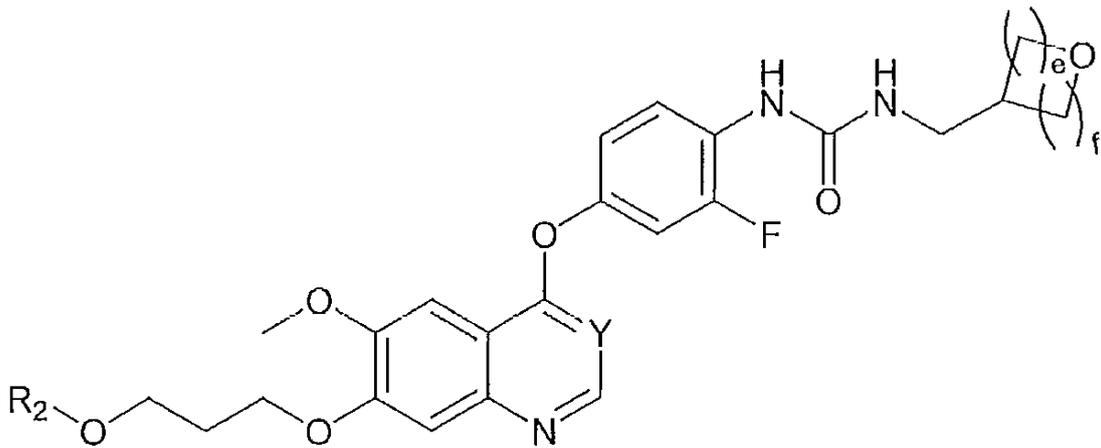
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 、 Y 、 e および f は、本明細書で述べる通りである。

【0182】

20

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(V-b1-iv)で示されるもの

【化108】



30

(V-b1-iv)

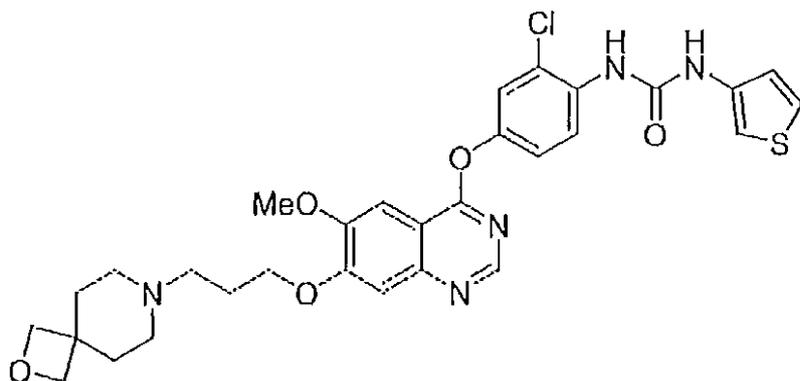
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R_2 、 Y 、 e および f は、本明細書で述べる通りである。

【0183】

40

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、

【化109】



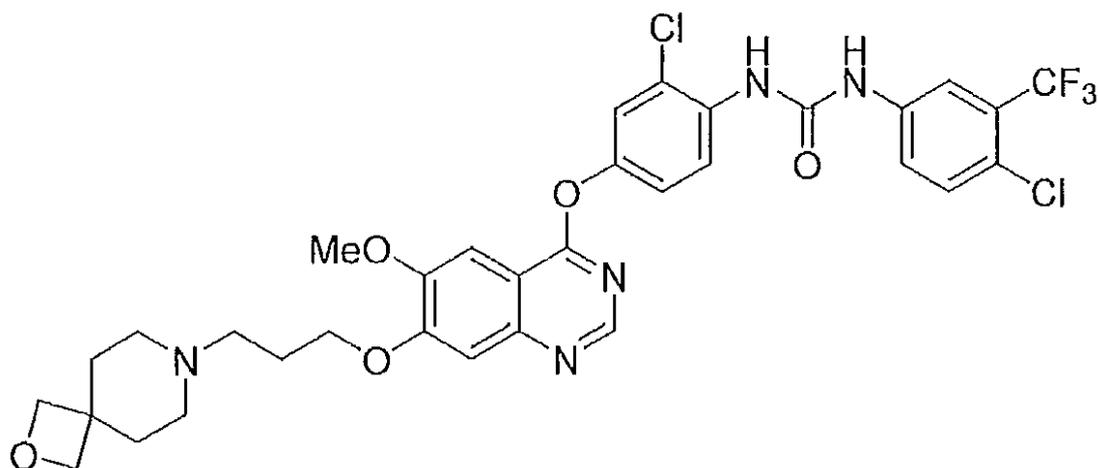
10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共晶体、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体もしくはプロドラッグである。

【0184】

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、

【化110】



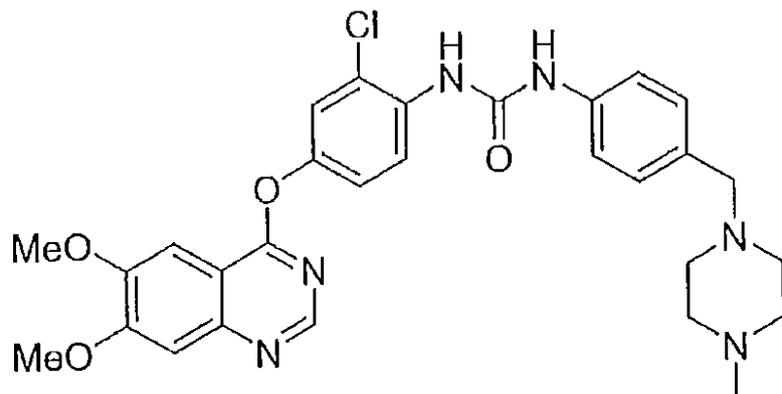
20

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共晶体、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体もしくはプロドラッグである。

【0185】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、

【化111】



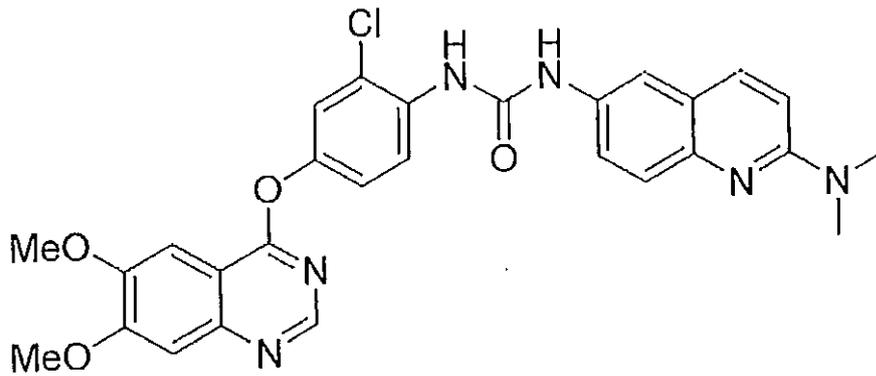
40

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共晶体、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体もしくはプロドラッグである。

【0186】

50

特定の実施形態において、本発明の化合物は、
【化 1 1 2】



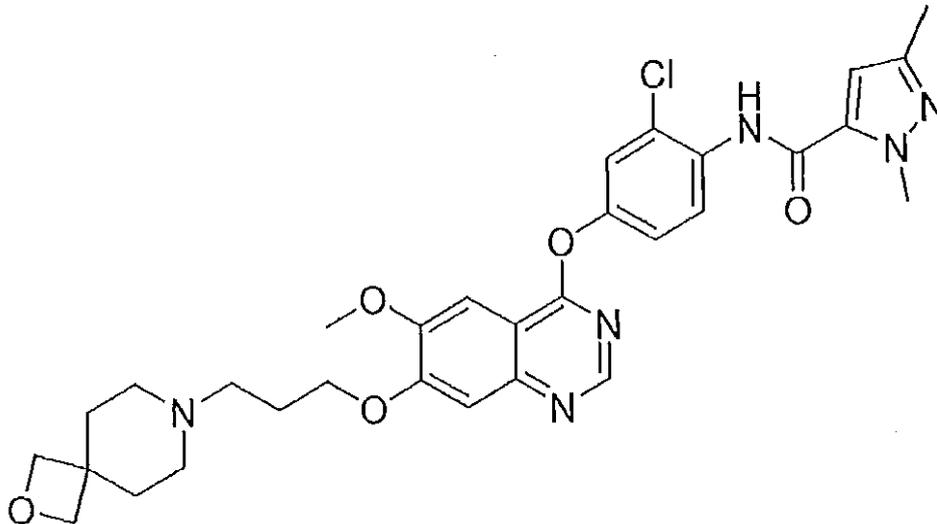
10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共晶体、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體もしくはプロドラッグである。

【 0 1 8 7 】

特定の実施形態において、式 (V I) の化合物は、

【化 1 1 3】



20

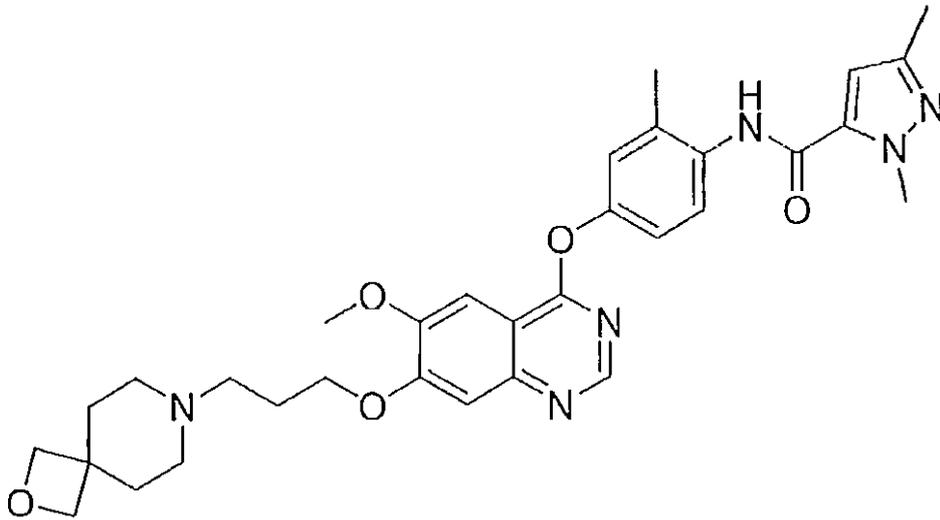
またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共晶体、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體もしくはプロドラッグである。

【 0 1 8 8 】

特定の実施形態において、式 (V I) の化合物は、

30

【化 1 1 4】



10

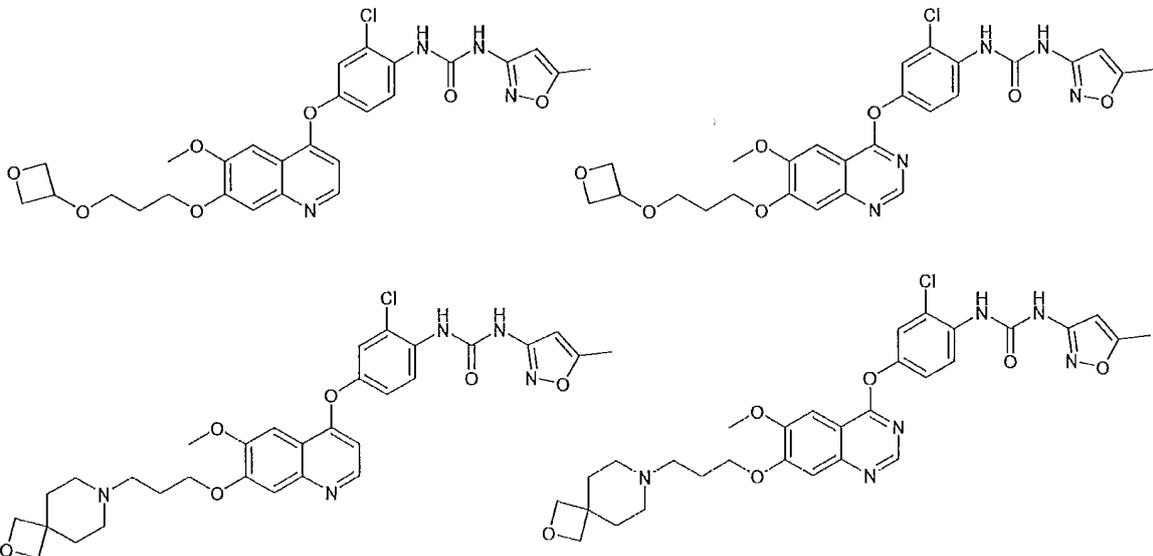
またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、共晶体、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体もしくはプロドラッグである。

【 0 1 8 9】

式 (I) の例示的な化合物は、以下を含むが、それらに限定されない。

20

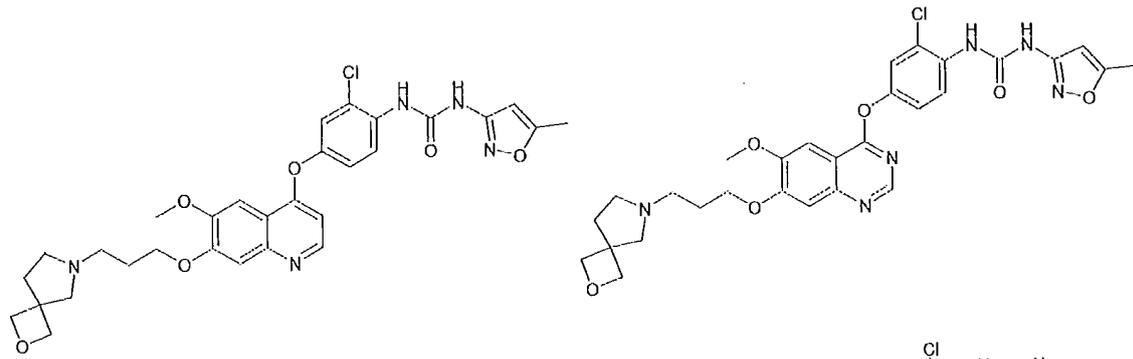
【化 1 1 5】



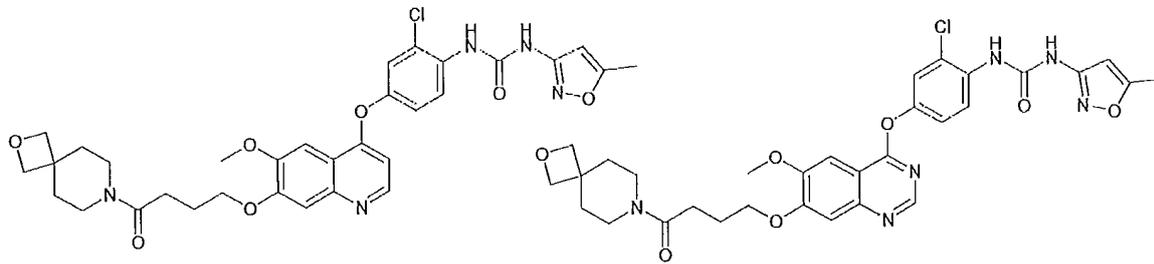
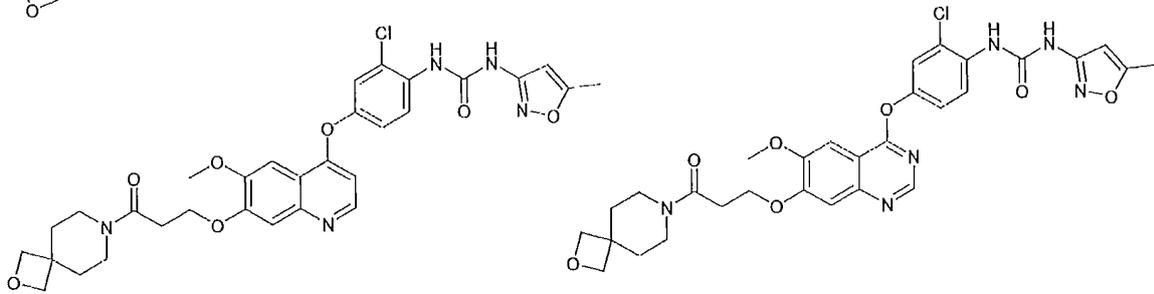
30

【 0 1 9 0】

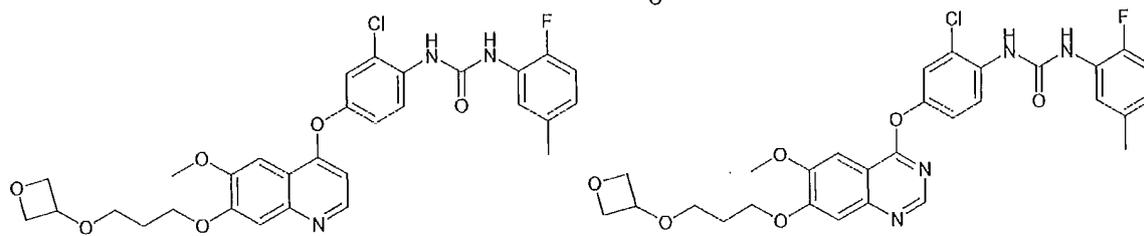
【化 1 1 6】



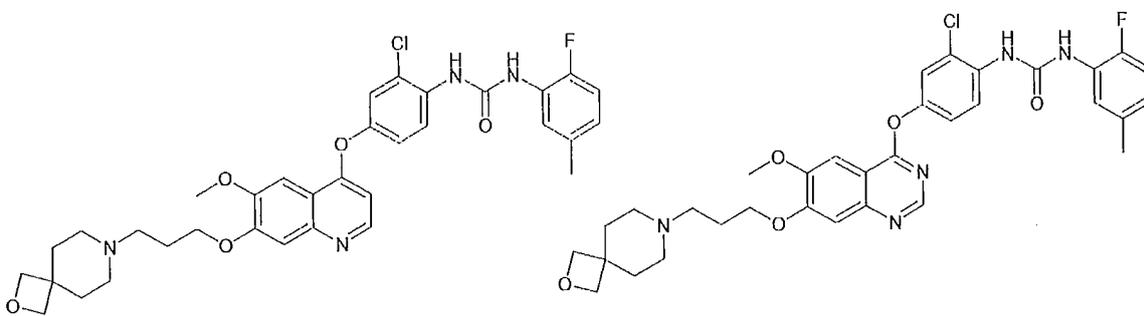
10



20



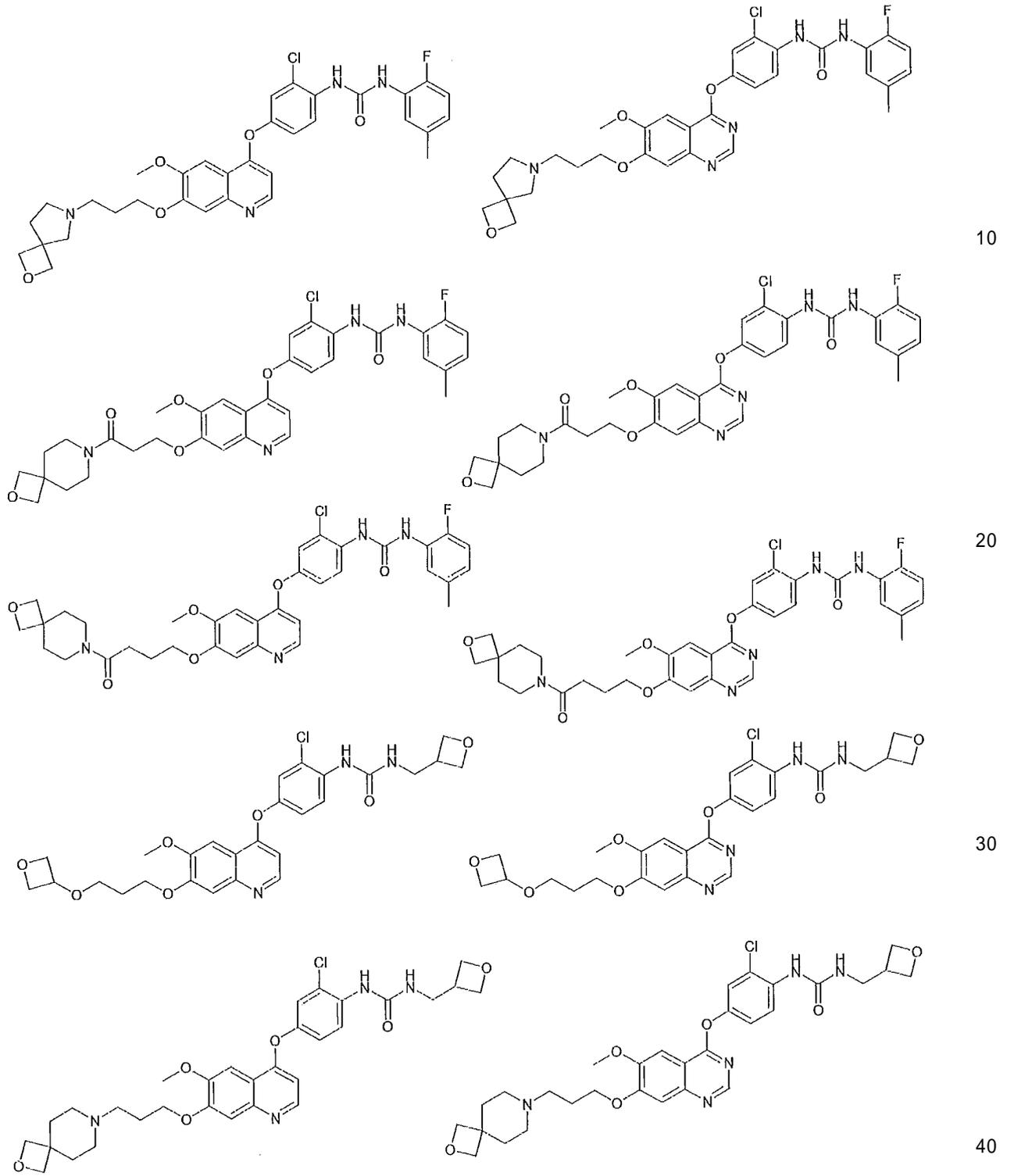
30



40

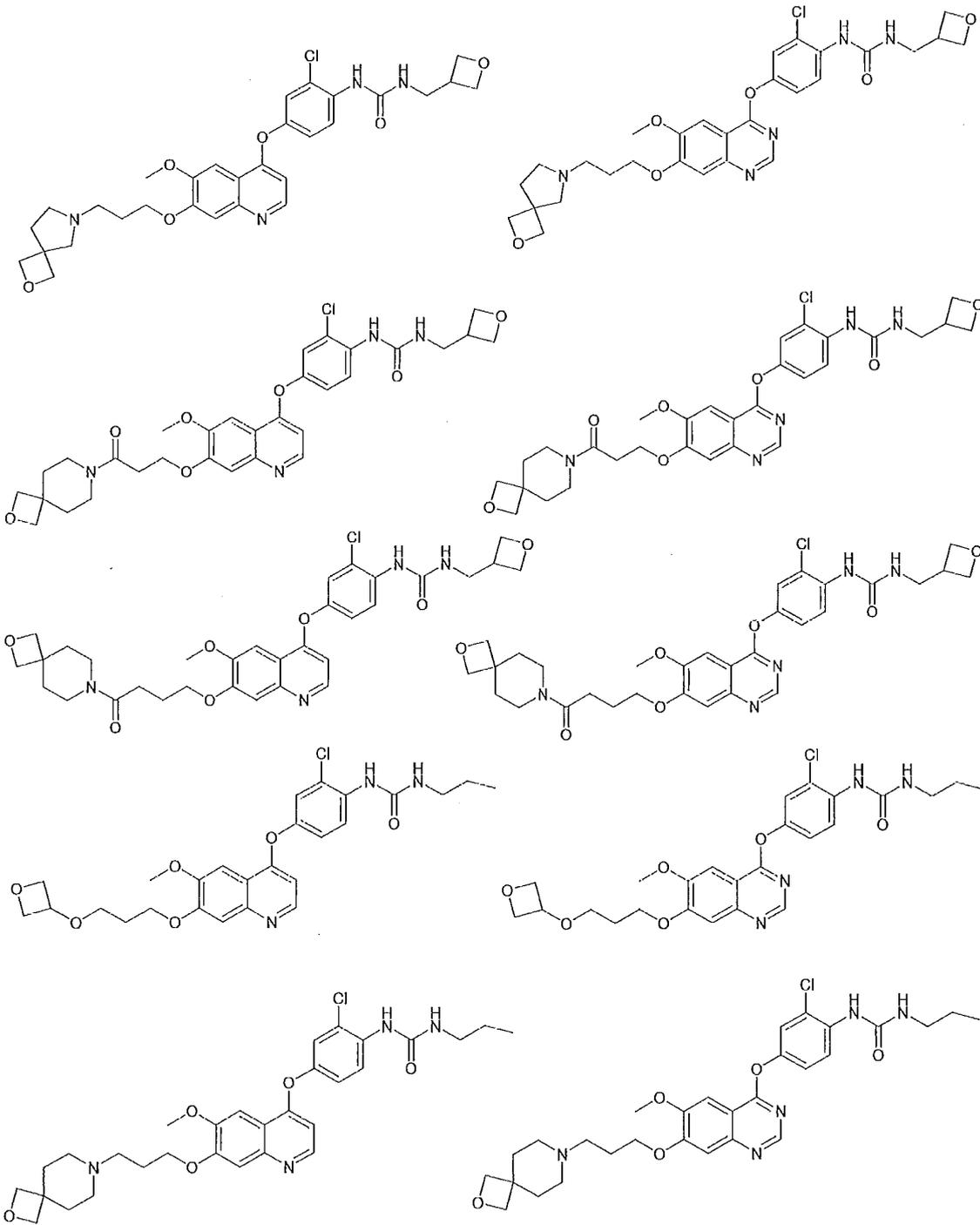
【 0 1 9 1】

【化 1 1 7】



【 0 1 9 2】

【化 1 1 8】



10

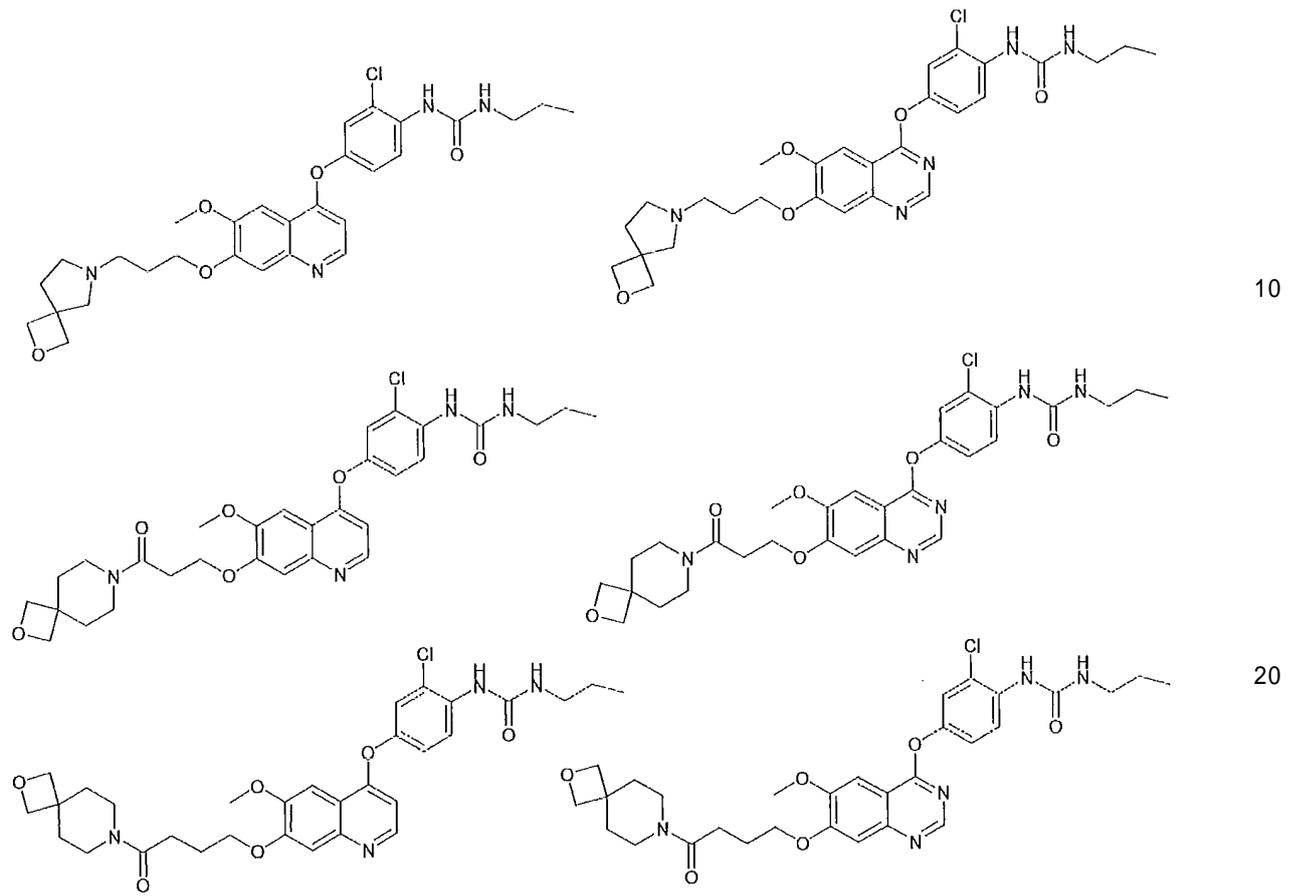
20

30

40

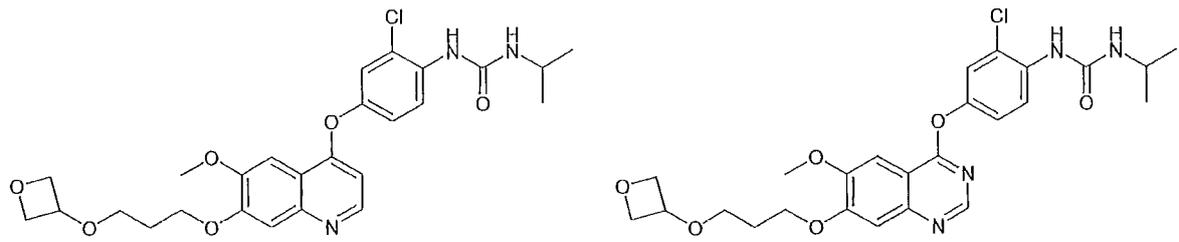
【 0 1 9 3】

【化 1 1 9】

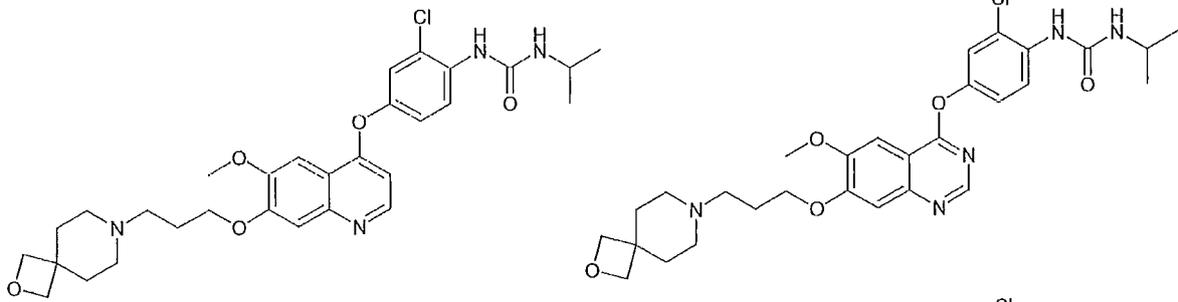


【 0 1 9 4】

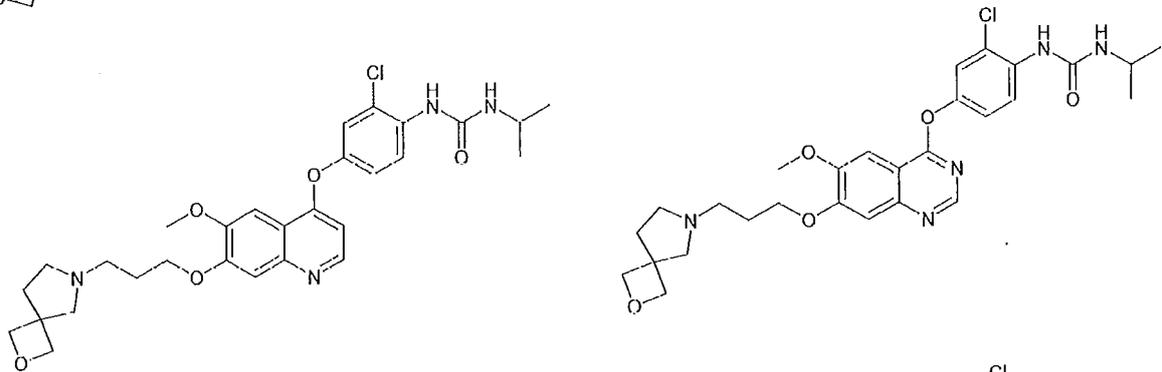
【化120】



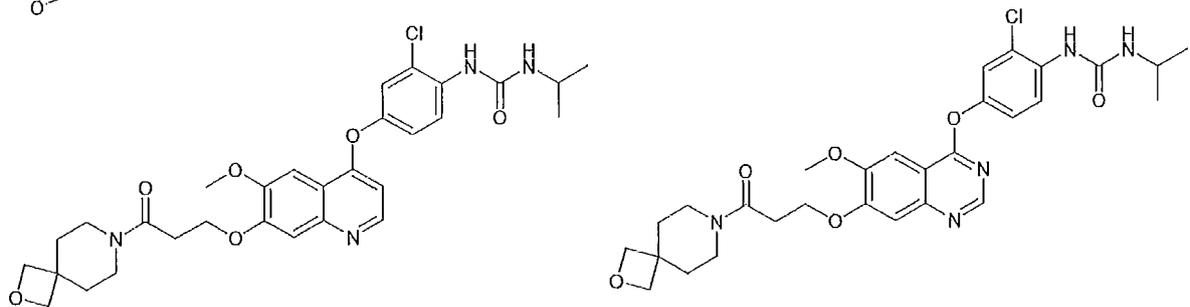
10



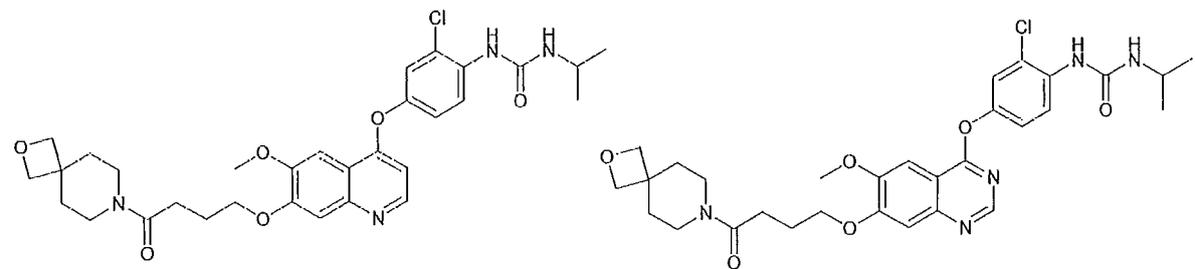
20



30

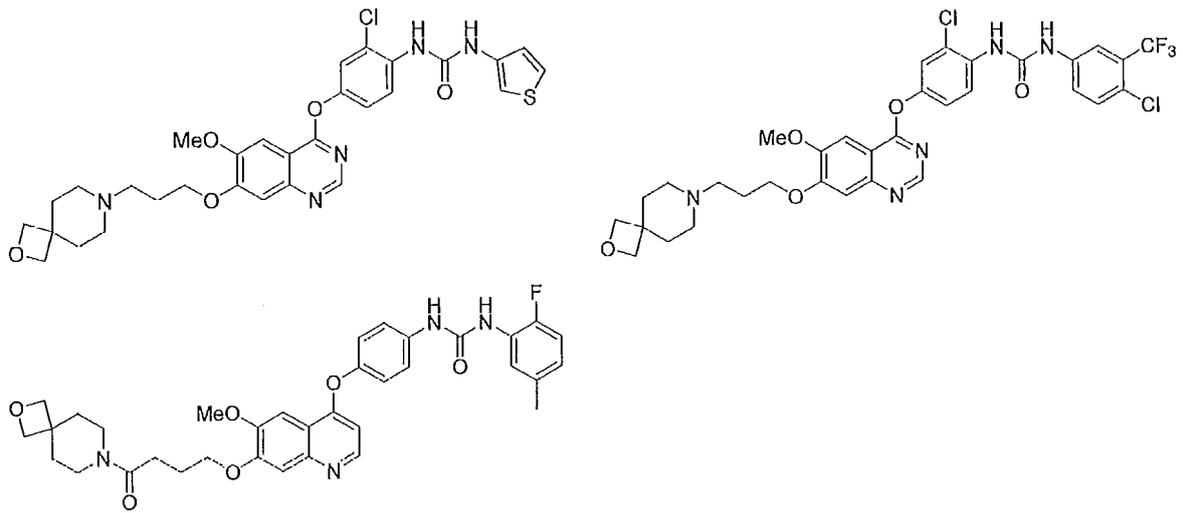


40



【0195】

【化 1 2 1】

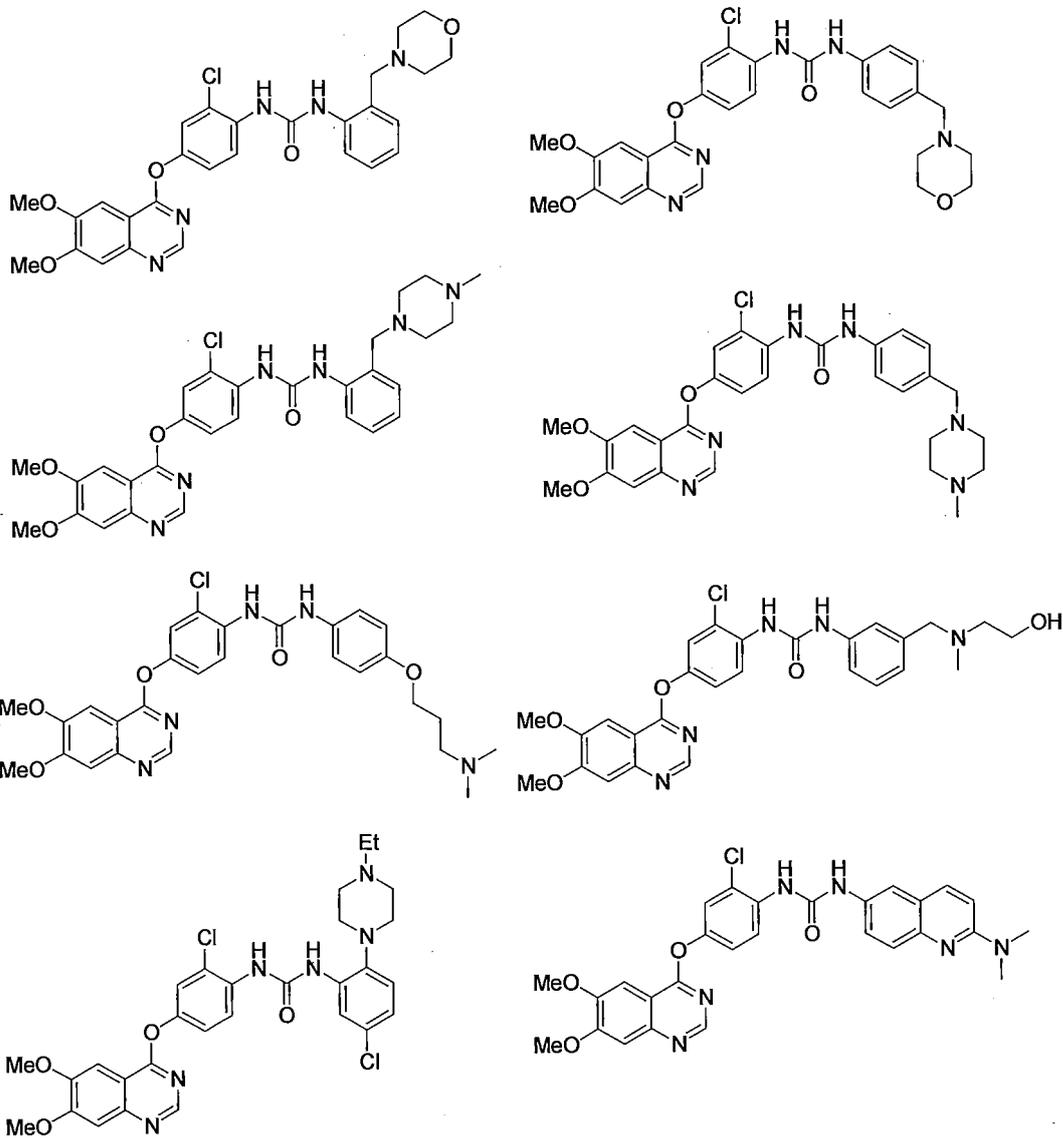


10

【 0 1 9 6】

本発明の他の例示的な化合物は、以下を含むが、それらに限定されない。

【化 1 2 2】



20

30

40

50

【0197】

本発明の化合物は、結晶性であり得る。特定の実施形態において、本発明の化合物は、単結晶性である。特定の実施形態において、本発明の化合物は、多結晶性である。

【0198】

本発明の化合物は、比較的低い水溶解度（すなわち、水への溶解度、1つまたは複数の緩衝剤を含んでもよい）も有し得る。例えば、本発明の化合物は、25 で約3 mg/mL以下、約1 mg/mL未満、約0.3 mg/mL未満、約0.1 mg/mL未満、約0.03 mg/mL未満、約0.01 mg/mL未満、約1 µg/mL未満、約0.1 µg/mL未満、約0.01 µg/mL未満、約1 ng/mL未満、約0.1 ng/mL未満または約0.01 ng/mL未満の水溶解度を有し得る。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、25 で少なくとも約1 pg/mL、少なくとも約10 pg/mL、少なくとも約0.1 ng/mL、少なくとも約1 ng/mL、少なくとも約10 ng/mL、少なくとも約0.1 µg/mL、少なくとも約1 µg/mL、少なくとも約3 µg/mL、少なくとも約0.01 mg/mL、少なくとも約0.03 mg/mL、少なくとも約0.1 mg/mL、少なくとも約0.3 mg/mL、少なくとも約1.0 mg/mLまたは少なくとも約3 mg/mLの水溶解度を有する。上記の範囲の組合せが可能である（例えば、少なくとも約10 pg/mLと約1 mg/mL未満の水溶解度）。他の範囲も可能である。本発明の化合物は、pH範囲の全域における任意のポイントで（例えば、約pH 7におけるまたはpH 1 ~ pH 14）これらまたは他の範囲の水溶解度を有し得る。

10

【0199】

本発明の化合物は、粘液浸透性医薬組成物（例えば、粒子または結晶）に処理するのに適し得る。特定の実施形態において、本発明の化合物は、磨砕（例えば、ナノ磨砕）に適する。特定の実施形態において、本発明の化合物は、析出（例えば、ミクロ析出、ナノ析出、晶出または制御晶出）に適する。特定の実施形態において、本発明の化合物は、乳化に適する。特定の実施形態において、本発明の化合物は、凍結乾燥に適する。

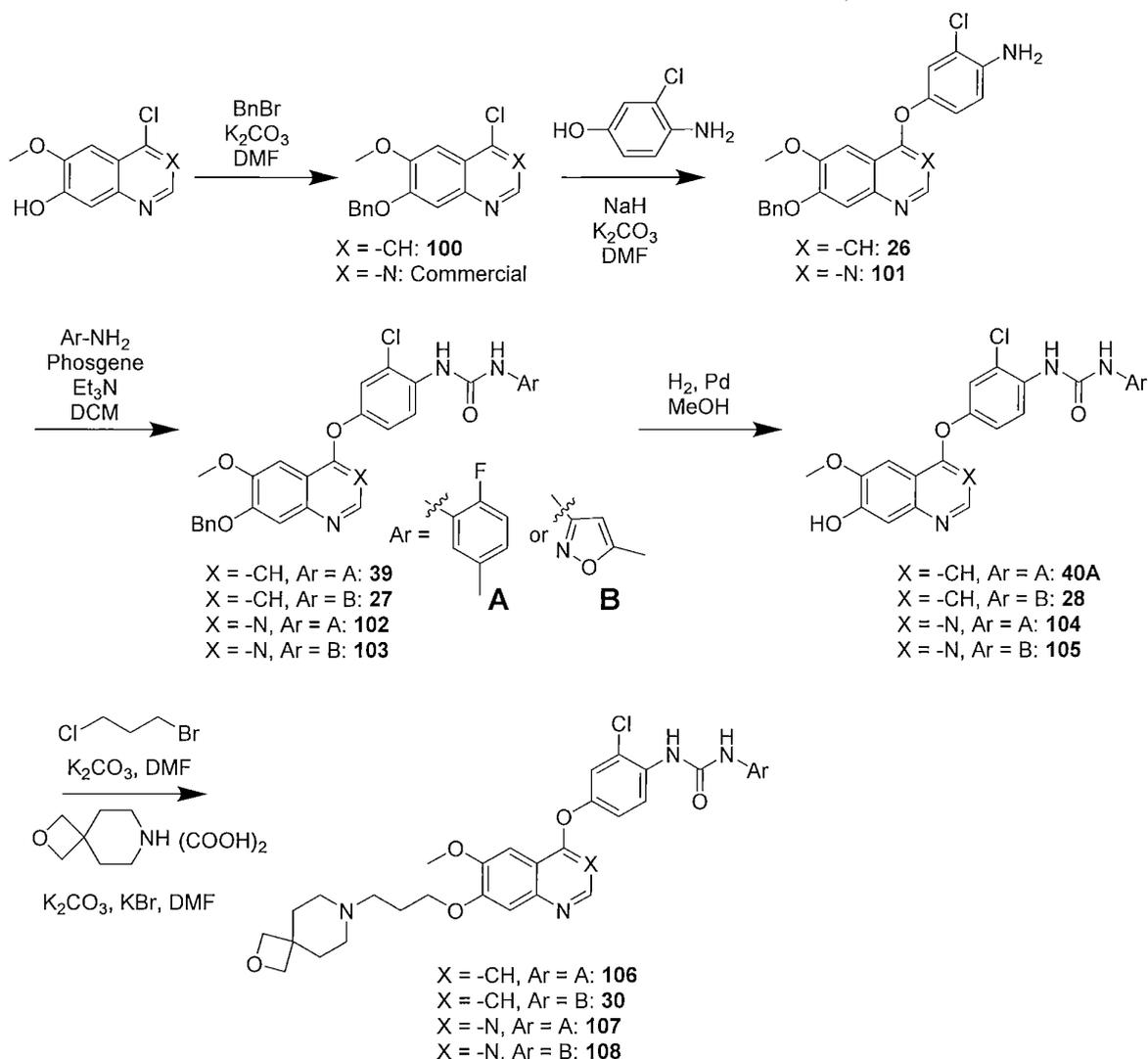
20

【0200】

合成方法

いくつかの実施形態において、本明細書で述べる化合物は、以下のスキーム1に示す方法を用いて調製することができる。

【化 1 2 3】



10

20

30

スキーム 1

【0201】

医薬組成物、キットおよび使用方法

本発明は、本明細書で述べた化合物、例えば、式(I)の化合物もしくは式(VI)の化合物、または本明細書で述べたような、その薬学的に許容される塩を含み、薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい医薬組成物を提供する。本明細書で述べた化合物またはその塩は、水和物、溶媒和物または多形として存在し得ることは、当業者により理解されよう。特定の実施形態において、提供される組成物は、本明細書で述べた2つ以上の化合物を含む。特定の実施形態において、本明細書で述べた化合物またはその薬学的に許容される塩は、有効量で医薬組成物に加える。特定の実施形態において、有効量は、治療上有効量である。特定の実施形態において、有効量は、疾患を治療するのに有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、成長因子媒介性疾患を治療するのに有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、VEGF媒介性疾患を治療するのに有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、予防上有効量である。特定の実施形態において、有効量は、成長因子媒介性疾患を治療するのに有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、VEGF媒介性疾患を予防するのに有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、アテローム動脈硬化症、高血圧、腫瘍成長、炎症、関節リウマチ、滲出型黄斑変性、脈絡膜血管新生、網膜血管新生および糖尿病性網膜症などの異常な血管新生関連疾患を治療するのに有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、がんを治療するのに有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、黄斑変性を治療するのに

40

50

有効な量である。

【0202】

本明細書で述べた医薬組成物は、薬理学の分野で公知の方法により調製することができる。一般的に、そのような調製方法は、本明細書で述べた化合物（「有効成分」）を担体および/または1つもしくは複数の他の補助成分と結合させるステップと、次に必要および/または所望ならば、生成物を所望の1回または複数回分用量単位に成形および/または包装するステップとを含む。

特定の実施形態において、70kg成人ヒトに1日1回または複数回投与するための化合物の有効量は、単位剤形当たり約0.0001mg~約3000mg、約0.0001mg~約2000mg、約0.0001mg~約1000mg、約0.001mg~約1000mg、約0.1mg~約1000mg、約1mg~約1000mg、約10mg~約1000mg、約100mgまたは約100mg~約1000mgの化合物を含んでいてもよい。

【0203】

キット（例えば、医薬パック）も本開示により含まれる。提供されるキットは、提供される医薬組成物または化合物および容器（例えば、バイアル、アンプル、ビン、注射器および/またはディスペンサーパッケージあるいは他の適切な容器）を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、提供されるキットは、提供される医薬組成物または化合物の希釈または懸濁のための医薬品賦形剤を含む第2の容器をさらに含んでもよい。いくつかの実施形態において、容器および第2の容器に入れて提供される提供される医薬組成物または化合物を合わせて、1つの単位剤形を形成する。いくつかの実施形態において、提供されるキットは、使用説明書をさらに含む。

また粘液中に浸透し得る粒子、その医薬組成物、キットならびに粒子およびその医薬組成物を使用し、調製する方法が本発明により提供される。医薬組成物、キットおよび方法は、低い水溶解度を有する医薬品の粒子のような粒子の表面コーティングを改質することに関連し得る。そのような医薬組成物、キットおよび方法は、対象における粘液バリアを通しての本発明の化合物を含む粒子の効率のよい輸送を達成するために用いることができる。

【0204】

特定の実施形態において、本発明の化合物、粒子、医薬組成物、キットおよび方法は、眼疾患（例えば、黄斑変性、眼乾燥症候群、ぶどう膜炎、アレルギー性結膜炎、緑内障および酒さ）を治療し、かつ/または予防することなどの眼における使用に有用である。

本発明の粒子（例えば、ナノ粒子およびマイクロ粒子）は、本発明の化合物を含む。本発明の粒子はまた、粘液への粒子の付着を低減し、かつ/または粘液を通しての粒子の浸透を促進するために粒子の表面を改質する表面改質剤を含む。

本発明はまた、本発明の粒子を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、対象の眼に局所投与することができる。局所医薬組成物は、注射によりまたは経口的に投与される医薬組成物と比較して好都合である。

粒子

本発明はまた、粘膜浸透性であり得、医薬品（例えば、本発明の化合物）を含み得る、本発明の複数の粒子を含む医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、対象の眼に医薬品を送達するのに、ならびに対象の眼疾患を治療し、かつ/または予防するのに有用であり得る。

理論により拘束されることを望むものではないが、従来の粒子（CPS、例えば、非MPP）は、粘液層（例えば、眼ムチン）に捕捉され、対象から容易に除去されると考えられる。したがって、従来の粒子は、粒子に含まれる薬物が標的組織または部位に輸送され得る（例えば、拡散または他のメカニズムにより）前に除去される可能性がある。これと対照的に、粘液浸透性粒子として処方された本発明の化合物の粒子は、分泌ムチンへの付着を回避し、それにより、粒子の保持を延期させ得、薬物の放出を持続させ得る。

【0205】

いくつかの実施形態において、本発明の粒子は、コア - シェル構造を有する。コアは、固体医薬品（比較的低い水溶解度を有する医薬品を含むが、これらに限定されない）を含んでいてもよく、あるいは医薬品ならびにポリマー担体、脂質および/またはタンパク質を含んでいてもよい。コアは、ゲルまたは液体も含み得る。コアは、粘液中の粒子の移動を促進する表面改変剤を含むコーティングまたはシェルで被覆することができる。下文でより詳細に述べるように、表面改変剤は、ポリマーの主鎖にペンダントヒドロキシル基を有するポリマー（例えば、合成または天然ポリマー）を含んでいてもよい。ポリマーの分子量および/または加水分解度は、粘液を通しての輸送の増加などの特定の輸送特性を粒子に付与するように選択することができる。特定の実施形態において、表面改変剤は、（親水性ブロック） - （疎水性ブロック） - （親水性ブロック）構造を含むトリブロックコポリマーを含んでいてもよい。ブロックのそれぞれの分子量は、粘液を通しての輸送の増加などの特定の輸送特性を粒子に付与するように選択することができる。いくつかの実施形態において、本発明の少なくとも1つの粒子は、コアおよびコアを取り囲むコーティングを含む。コアおよびコア上のコーティングを含む粒子は、「被覆粒子」と呼ばれる。特定の実施形態において、本発明の少なくとも1つの粒子は、コアを含むが、コア上のコーティングを含まない。コアを含むが、コア上のコーティングを含まない粒子は、「非被覆粒子」と呼ばれる。

10

【0206】

いくつかの実施形態において、コアの実質的な部分は、有益かつ/または治療効果をもたらし得る1つまたは複数の固体医薬品（例えば、本発明の化合物）から構成されている。コアは、例えば、式（I）の化合物または式（VI）の化合物のナノ結晶（すなわち、ナノ結晶性粒子）であり得る。特定の実施形態において、コアは、ポリマー担体を式（I）または式（VI）の化合物とともに含み、コアにより封入されたまたは他の状態で結合した1つまたは複数の医薬品とともに含んでいてもよい。特定の実施形態において、コアは、脂質、タンパク質、ゲル、液体および/または対象に送達するのに適する他の物質を含む。コアは、1つまたは複数の表面改変剤を結合させることができる表面を含む。いくつかの実施形態において、コアは、内表面および外表面を含むコーティングにより取り囲まれている。コーティングは、少なくとも一部分において、コアの表面と結合させることができる、ポリマー（例えば、ペンダントヒドロキシル基を有するブロックコポリマーおよび/またはポリマー）などの、1つまたは複数の表面改変剤から構成され得る。表面改変剤は、例えば、コア粒子に共有結合により結合させる、コア粒子に非共有結合により結合させる、コアに吸着させる、あるいはイオン相互作用、疎水および/または親水相互作用、静電相互作用、ファンデルワールス相互作用またはそれらの組合せによりコアに結合させることによって、コア粒子と結合させることができる。いくつかの実施形態において、表面改変剤またはその一部は、粘膜バリア（例えば、粘液または粘膜）を通してのまたは内部への粒子の輸送を促進するように選択する。本明細書で述べる特定の実施形態において、1つまたは複数の表面改変剤は、コーティング中で特定の配置で配向している。表面改変剤が、（親水性ブロック） - （疎水性ブロック） - （親水性ブロック）構造を有するトリブロックコポリマーなどのトリブロックコポリマーである、いくつかの実施形態において、疎水性ブロックは、コアの表面に向かって配向し、親水性ブロックは、コア表面から離れて（例えば、粒子の外部に向かって）配向し得る。親水性ブロックは、下文でより詳細に述べるように、粘膜バリアを経る粒子の輸送を促進する特性を有し得る。

20

30

40

【0207】

本明細書で述べたもの以外の成分および構造は、特定の粒子および医薬組成物に適する可能性があり、述べた成分のすべてがいくつかの実施形態において必ずしも存在するとは限らないことを理解すべきである。

【0208】

いくつかの実施形態において、式（I）または式（VI）の化合物を含む本発明の粒子は、対象に導入した場合、粘液、細胞、組織、臓器、粒子、体液（例えば、血液）、微生物およびそれらの一部または組合せなどの対象における1つまたは複数の構成要素と相互

50

作用し得る。いくつかの実施形態において、本発明の粒子のコーティングは、対象からの1つまたは複数の物質との好ましい相互作用（例えば、輸送、結合および吸着）を可能にする特性を有する表面改変剤または他の成分を含むように設計することができる。例えば、コーティングは、対象における特定の相互作用を促進または低減するための特定の親水性、疎水性、表面電荷、官能基、結合に対する特異性および/または密度を有する表面改変剤または他の成分を含んでもよい。1つの例は、粘液中の粒子の移動度を増大させるために、粒子と対象の粘液との物理的および/または化学的相互作用を低減させるように1つまたは複数の表面改変剤の親水性、疎水性、表面電荷、官能基、結合に対する特異性および/または密度を選択することである。他の例は、下文でより詳細に述べる。

【0209】

いくつかの実施形態において、粒子を対象における粘膜バリア（例えば、粘液または粘膜）中にかつ/または越えて輸送することに成功したならば、粒子と対象とのさらなる相互作用が起こり得る。コアが本発明の医薬品または化合物を含む、いくつかの実施形態において、粒子からの医薬品の変換、分解、放出および/または輸送は、対象における特定の有益かつ/または治療効果をもたらす得る。したがって、本発明の粒子は、特定の疾患の治療および/または予防のために用いることができる。

【0210】

本発明の粒子の使用の例は、対象における粘膜バリア（例えば、粘液または粘膜）への投与に適する状況について下文で示す。本明細書における実施形態の多くは、この状況について、また粘膜バリアを越える物質の輸送を伴う疾患に対して恩恵をもたらす状況について述べるが、本発明は、それ自体は限定されず、本発明の粒子、医薬組成物およびキットは、他の疾患の治療および/または予防に用いることができることを十分に理解すべきである。

【0211】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を含み、少なくとも1つの追加の医薬品を含んでもよく、それらのそれぞれが封入または他の方法によりポリマー担体と結合している、MPPを含む。他の実施形態において、本発明の医薬組成物は、ポリマー担体を含まないまたはポリマー担体の最小限の使用を伴うMPPを含む。ポリマーベースのMPPは、いくつかの実施形態において1つまたは複数の特有の限界を有し得る。特に、薬物送達応用の観点から、これらの限界としては、以下の1つまたは複数のものを挙げるることができる。A) 低い薬物封入効率および低い薬物負荷：使用される薬物の総量の一般的に10%未満が製造中に粒子に封入され、さらに、50%超の薬物負荷がほとんど達成されないことから、ポリマー粒子への薬物の封入は、しばしば非効率的である。B) 用法の利便性：一般に薬物負荷ポリマー粒子に基づく医薬組成は、時期早尚の薬物の放出を避けるために乾燥粉末として保存することが一般的に必要であり、したがって、実際に使用する場所での再構成または高性能な投与装置を必要とする。C) 生体適合性：繰り返しの投与後のゆっくり崩壊するポリマー担体の蓄積と長期にわたるそれらの毒性が、ポリマーの薬物担体に関する主要な懸念をもたらす。D) 化学的および物理的安定性：ポリマーの分解は、封入薬物の安定性を損なう可能性がある。多くの封入法において、薬物は、溶液相から固相への転移を受けるが、これは、出現する固相の物理的形態（すなわち、非晶性対結晶性対結晶性多形）に関して十分に制御されず、これは、物理的および化学的安定性ならびに放出速度論を含む医薬組成物の性能の複数の側面に関する問題である。E) 製造の複雑さ：薬物負荷ポリマーMPPの製造、とりわけ拡張可能性は、多段階およびかなりの量の有毒な有機溶媒を必要とし得るかなり複雑な工程である。したがって、医薬品をポリマー担体に封入する必要を回避または最小限にすることによって、薬物負荷、用法の利便性、生体適合性、安定性および/または製造の複雑さに関するポリマーMPPの特定の限界に対処することができる。

【0212】

しかし、他の実施形態では、医薬品を封入または他の方法によりポリマー担体と結合させることができることを理解すべきである。したがって、本明細書に示す説明は、この点

10

20

30

40

50

において限定されない。例えば、ポリマー担体を含む特定の粘液浸透性粒子の上述の欠点にもかかわらず、特定の実施形態において、そのような粒子が好ましいことがあり得る。例えば、放出の制御の目的のためおよび/または粒子に製剤化することが困難である特定の医薬品を封入するためにポリマー担体を使用することが好ましいことがあり得る。したがって、本明細書で述べるいくつかの実施形態において、ポリマー担体を含む粒子を述べる。

【0213】

いくつかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、粘液中の粒子の輸送を促進するためにポリ(ビニルアルコール)(PVA)の使用を必要とする。医薬組成物は、例えば、特定のPVAの存在下での乳化法により粘液浸透性粒子を調製することを必要とし得る。特定の実施形態において、医薬組成物および方法は、あらかじめ製造した粒子から特定のPVAを用いた非共有結合性コーティングにより粘液浸透性粒子を調製することを含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物および方法は、ポリマー担体を使用せずまたはポリマー担体の最小限の使用により特定のPVAの存在下で粘液浸透性粒子を調製することを含む。しかし、他の実施形態において、ポリマー担体を用いることができることを理解すべきである。

PVAは、水溶性の非イオン性合成ポリマーである。その表面活性特性のため、PVAは、エマルジョンの安定化剤として、および特に、乳化法による様々な化合物の封入を可能にするために食品および医薬品産業で広く用いられている。PVAは、食品医薬品局(FDA)により「一般的に安全と認定された」(GRAS)状態を有し、耳内、筋肉内、眼内、硝子体内、イオン導入、眼科用、経口、局所および経皮製剤および/または薬物送達システムに用いられている。粘膜浸透性粒子は、以前には公知でなかった、PVAの加水分解度および/または分子量を調整することにより調製することができる。この発見は、MPPを製造するために適用できる技術および成分の集積を著しく拡大するものである。

【0214】

他の実施形態において、本発明の医薬組成物ならびに本発明の粒子および医薬組成物を調製する方法は、PVAを他のポリマーとともに必要とするか、またはPVAを全く必要としない。例えば、PEGおよび/またはPLURONICS(登録商標)(ポロキサマー)は、PVAに加えてまたは代わりに、本発明の医薬組成物ならびに本発明の粒子および医薬組成物を調製する方法に含めることができる。本明細書で述べたような他のポリマーも用いることができる。

【0215】

粒子のコア

粘液に浸透するように製剤化された本発明の式(I)または(VI)の化合物の粒子は、コアを含む。本発明の粒子のコアは、有機物質、無機物質、ポリマー、脂質、タンパク質またはそれらの組合せなどの適切な物質から構成され得る。いくつかの実施形態において、コアは、固体である。固体は、例えば、本発明の式(I)または(VI)の化合物あるいはその塩の結晶性、半結晶性または非晶性固体などの結晶性、半結晶性または非晶性固体であり得る。特定の実施形態において、コアは、ゲルまたは液体(例えば、水中油型または油中水型エマルジョン)である。特定の実施形態において、コアは、ナノ結晶である。

本発明の化合物は、あらゆる適切な量でコアに存在し得る(例えば、コアの少なくとも約80重量%、約100重量%未満)。他の範囲も可能である。

特定の実施形態において、本発明の粒子のコアは、疎水性である。特定の実施形態において、コアは、実質的に疎水性である。特定の実施形態において、コアは、親水性である。特定の実施形態において、コアは、実質的に親水性である。

【0216】

いくつかの実施形態において、コアは、合成ポリマーおよび/または天然ポリマーなどの1つまたは複数の有機物質を含む。合成ポリマーの例は、非分解性ポリマー(例えば、

ポリメタクリレート)および分解性ポリマー(例えば、ポリ乳酸およびポリグリコール酸)ならびにそれらのコポリマーを含む。天然ポリマーの例は、ヒアルロン酸、キトサンおよびコラーゲンを含む。コアの一部に適し得るポリマーの他の例は、本明細書で述べたように、粒子上のコーティングを形成するのに適するものを含む。場合によって、コアに存在する1つまたは複数のポリマーを1つまたは複数の医薬品を封入または吸着するために用いることができる。

【0217】

ポリマーがコアに存在する場合、ポリマーは、あらゆる適切な量で、例えば、約100重量%未満、約80重量%未満、約60重量%未満、約50重量%未満、約40重量%未満、約30重量%未満、約20重量%未満、約10重量%未満、約5重量%未満または約1重量%未満の量でコアに存在し得る。場合によって、ポリマーは、コアに少なくとも約1重量%、少なくとも約5重量%、少なくとも約10重量%、少なくとも約20重量%、少なくとも約30重量%、少なくとも約40重量%、少なくとも約50重量%、少なくとも約75重量%、少なくとも約90重量%または少なくとも約99重量%の量で存在し得る。上述した範囲の組合せも可能である(例えば、少なくとも約1重量%、約20重量%未満の量で存在する)。他の範囲も可能である。いくつかの実施形態において、コアはポリマー成分を実質的に含まない。

【0218】

コアは、適切な形状および/またはサイズを有し得る。例えば、コアは、実質的に球形、非球形、楕円形、ロッド形、ピラミッド形、立方体様、円盤状、ワイヤー様または不規則形状であり得る。コアは、例えば、約10 μ m未満、約3 μ m未満、約1 μ m未満、約500nm未満、400nm未満、300nm未満、200nm未満、100nm未満、約30nm未満または約10nm未満の最大または最小断面寸法を有し得る。場合によって、コアは、例えば、少なくとも約10nm、少なくとも約30nm、少なくとも約100nm、少なくとも約200nm、少なくとも約300nm、少なくとも約400nm、少なくとも約500nm、少なくとも約1 μ mまたは少なくとも約3 μ mの最大または最小断面寸法を有し得る。上述した範囲の組合せも可能である(例えば、少なくとも約30nmおよび約500nm未満の最大または最小断面寸法)。他の範囲も可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で述べた方法により形成されるコアのサイズは、ガウス型分布を有する。特に示さない限り、粒径またはコアサイズの測定は、最小断面寸法を意味する。

【0219】

粒子のサイズ(例えば、最小または最大断面寸法)を測定する技術は、当技術分野で公知である。適切な技術の例は、動的光散乱法(DLS)、透過型電子顕微鏡法、走査型電子顕微鏡法、電気抵抗計数法およびレーザー回折を含む。粒子のサイズを測定するための多くの方法が公知であるが、本明細書で述べたサイズ(例えば、平均粒径および厚さ)は、DLSにより測定されるものを指す。

粒子のコーティング

本発明の粒子は、コーティングを含んでもよい。コーティングを含む式(I)または(VI)の化合物を含む本発明の粒子は、本発明の被覆粒子と呼ぶことができる。コーティングを含まない発明の粒子は、本発明の非被覆粒子と呼ぶことができる。いくつかの実施形態において、コーティングは、コアの表面上に配置された1つもしくは複数の表面改変剤または他の分子により構成されている。コーティングの特定の化学的構成および/または成分ならびに表面改変剤(単数または複数)は、粘膜バリアを通しての輸送の増加などの特定の機能性を粒子に付与するように選択することができる。

【0220】

そのような実施形態は可能であり得るが、コアを取り囲むコーティングがコアを完全に取り囲む必要はないことを理解すべきである。例えば、コーティングは、コアの表面積の少なくとも約10%、少なくとも約30%、少なくとも約50%、少なくとも約70%、少なくとも約90%または少なくとも約99%を取り囲んでもよい。ある場合には、

10

20

30

40

50

コーティングは、コアを実質的に取り囲んでいる。他の場合には、コーティングは、コアを完全に取り囲んでいる。他の実施形態において、コーティングは、コアの表面積の約100%未満、約90%未満、約70%未満または約50%未満を取り囲んでいる。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、コアの表面積の少なくとも70%および100%未満を取り囲んでいる）。

【0221】

コーティングの材料は、ある場合にはコアの表面にわたって均一に、他の場合には不均一に分布し得る。例えば、コーティングは、材料を含まない部分（例えば、穴）を含んでもよい。所望の場合、コーティングは、コーティング内へのまたはコーティングからの特定の分子および成分の浸透および/または輸送を可能にするように設計することができるが、コーティング内へのまたはコーティングからの他の分子および成分の浸透および/または輸送を防ぐことができる。コーティング内にかつ/またはそれを越えて浸透するかつ/または輸送される特定の分子の能力は、例えば、コーティングを構成する表面改変剤の充填密度ならびにコーティングを構成する成分の化学的および物理的特性に依存し得る。本明細書で述べたように、コーティングは、材料の1つの層（すなわち、単層）または材料の多層を含んでもよい。単一型または複合型の表面改変剤が存在し得る。

本発明の粒子のコーティングは、適切な厚さを有し得る。例えば、コーティングは、少なくとも約1nm、少なくとも約3nm、少なくとも約10nm、少なくとも約30nm、少なくとも約100nm、少なくとも約300nm、少なくとも約1 μ mまたは少なくとも約3 μ mの平均厚さを有し得る。ある場合には、コーティングの平均厚さは、約3 μ m未満、約1 μ m未満、約300nm未満、約100nm未満、約30nm未満、約10nm未満または約3nm未満である。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、少なくとも約1nmおよび約100nm未満の平均厚さ）。他の範囲も可能である。多重コーティングを有する粒子については、各コーティングが本明細書で述べた厚さの1つを有し得る。

【0222】

本発明の医薬組成物は、コアの表面への表面改変構成成分の共有結合を必要せずに親水性表面改変構成成分による本発明の粒子のコーティングを可能にし得る。いくつかの実施形態において、疎水性表面を有するコアを本明細書で述べたポリマーで被覆し、それにより、コア自体の特性を実質的に変化させずに複数の表面改変構成成分をコアの表面上に存在させる。例えば、表面改変剤は、コアの外表面に存在（例えば、吸着）し得る。他の実施形態において、表面改変剤は、コアに共有結合する。

表面改変剤がコアの表面上に吸着される特定の実施形態において、表面改変剤は、溶液中の表面改変剤の他の分子と平衡状態にあり得、また他の成分（例えば、医薬組成物中の）と平衡状態にあってもよい。ある場合には、吸着された表面改変剤は、本明細書で述べた密度でコアの表面上に存在し得る。表面改変剤が溶液中の他の成分と平衡状態にあるので、密度は、平均密度であり得る。

【0223】

本発明の粒子のコーティングおよび/または表面改変剤は、疎水性物質、親水性物質および/または両親媒性物質などの適切な物質を含んでもよい。いくつかの実施形態において、コーティングは、ポリマーを含む。特定の実施形態において、ポリマーは、合成ポリマー（すなわち、天然で産出されないポリマー）である。他の実施形態において、ポリマーは、天然ポリマー（例えば、タンパク質、多糖またはゴム）である。特定の実施形態において、ポリマーは、表面活性ポリマーである。特定の実施形態において、ポリマーは、非イオン性ポリマーである。特定の実施形態において、ポリマーは、線状合成非イオン性ポリマーである。特定の実施形態において、ポリマーは、非イオン性ブロックコポリマーである。ポリマーは、コポリマーであり得る。特定の実施形態において、コポリマーの1つの反復単位は、比較的疎水性であり、コポリマーの他の反復単位は、比較的親水性である。コポリマーは、例えば、ジブロック、トリブロック、交互またはランダムコポリマーであり得る。ポリマーは、荷電しているかまたは非荷電であり得る。

【0224】

いくつかの実施形態において、本発明の粒子のコーティングは、ポリマーの主鎖にペンダントヒドロキシル基を有する合成ポリマーを含む。合成ポリマーの例は、本明細書で述べる通りである。理論により拘束されることを望むものでないが、ポリマーの主鎖にペンダントヒドロキシル基を有する合成ポリマーを含むコーティングを含む粒子は、少なくとも一部は、粒子表面上に複数のヒドロキシル基が露呈しているため、対照粒子と比較して低い粘膜炎着を示し得る。低い粘膜炎着の1つの可能なメカニズムは、ヒドロキシル基が、例えば、粒子/粘膜炎環境における水および他の分子を配列させることにより、粒子の微小環境を変化させることである。追加または代わりとなる可能なメカニズムは、ヒドロキシル基がムチン線維の付着ドメインを遮蔽し、それにより、粒子の付着を減少させ、粒子の輸送を加速することである。

10

【0225】

さらに、ポリマーの主鎖にペンダントヒドロキシル基を有する合成ポリマーにより被覆された粒子の粘膜炎浸透性である能力も、少なくとも一部は、ポリマーの加水分解度に依存し得る。いくつかの実施形態において、ポリマーの疎水性部分（例えば、加水分解されないポリマーの部分）は、ポリマーがコアの表面に接着されることを可能にし（例えば、コアの表面が疎水性である場合）、それにより、コアとポリマーとの強い結合を可能にする。ポリマーの主鎖にペンダントヒドロキシル基を有する合成ポリマーは、適切な加水分解度（および、したがって、様々な量のヒドロキシル基）を有し得る。適切な加水分解のレベルは、ポリマーの分子量、コアの医薬組成物およびコアの疎水性などのさらなる因子に依存し得る。いくつかの実施形態において、合成ポリマーは、少なくとも約30%加水分解される、少なくとも約40%加水分解される、少なくとも約50%加水分解される、少なくとも約60%加水分解される、少なくとも約70%加水分解される、少なくとも約80%加水分解される、少なくとも約90%加水分解されるまたは少なくとも約95%加水分解される。いくつかの実施形態において、合成ポリマーは、約100%未満加水分解される、約95%未満加水分解される、約90%未満加水分解される、約80%未満加水分解される、約70%未満加水分解されるまたは約60%未満加水分解される。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、少なくとも約80%および約95%未満加水分解される合成ポリマー）。他の範囲も可能である。

20

【0226】

本明細書で述べる合成ポリマー（例えば、ポリマーの主鎖にペンダントヒドロキシル基を有するもの）は、分子量は、コアの粘膜炎着を減少させ、ポリマーとコアとの十分な結合を保證するように選択することができる。特定の実施形態において、合成ポリマーの分子量は、少なくとも約1kDa、少なくとも約2kDa、少なくとも約5kDa、少なくとも約8kDa、少なくとも約9kDa、少なくとも約10kDa、少なくとも約12kDa、少なくとも約15kDa、少なくとも約20kDa、少なくとも約25kDa、少なくとも約30kDa、少なくとも約40kDa、少なくとも約50kDa、少なくとも約60kDa、少なくとも約70kDa、少なくとも約80kDa、少なくとも約90kDa、少なくとも約100kDa、少なくとも約110kDa、少なくとも約120kDa、少なくとも約130kDa、少なくとも約140kDa、少なくとも約150kDa、少なくとも約200kDa、少なくとも約500kDaまたは少なくとも約1000kDaである。いくつかの実施形態において、合成ポリマーの分子量は、約1000kDa未満、約500kDa未満、約200kDa未満、約150kDa未満、約130kDa未満、約120kDa未満、約100kDa未満、約85kDa未満、約70kDa未満、約65kDa未満、約60kDa未満、約50kDa未満または約40kDa未満、約30kDa未満、約20kDa未満、約15kDa未満または約10kDa未満である。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、少なくとも約10kDaおよび約30kDa未満の分子量）。上述の分子量範囲は、適切なポリマーを形成するために上述の加水分解範囲と組み合わせることもできる。

30

40

【0227】

50

いくつかの実施形態において、本明細書で述べる合成ポリマーは、PVAであるかまたはそれを含む。いくつかの実施形態において、本明細書で述べる合成ポリマーは、部分的に加水分解されたPVAであるかまたはそれを含む。部分的に加水分解されたPVAは、ビニルアルコール単位および残存酢酸ビニル単位の2種類の反復単位を含む。ビニルアルコール単位は、比較的親水性であり、酢酸ビニル単位は、比較的疎水性である。ある場合に、ビニルアルコール単位および酢酸ビニル単位の配列分布は、ブロック状である。例えば、一連のビニルアルコール単位に一連の酢酸ビニル単位を後続させ、さらにより多くのビニルアルコール単位を後続させて、各単位がブロック状に分布した、混合ブロックコポリマー型の配置を有するポリマーを形成することができる。特定の実施形態において、反復単位は、コポリマー、例えば、ジブロック、トリブロック、交互またはランダムコポリマーを形成する。PVA以外のポリマーも親水性単位および疎水性単位のこれらの配置を有し得る。

10

【0228】

いくつかの実施形態において、本明細書で述べる合成ポリマーの親水性単位は、本発明の粒子の外表面に実質的に存在する。例えば、親水性単位は、コーティングの外表面の大部分を形成することができる。粒子を含む水溶液中の粒子を安定化させる助けとなり得る。疎水性単位は、コーティングの内部および/またはコアの表面に実質的に存在して、例えば、コアへのコーティングの付着を促進することができる。

【0229】

本明細書で述べる合成ポリマーの比較的親水性の単位および比較的疎水性の単位のモル分率は、それぞれコアへの粘膜付着を減少させ、ポリマーとコアとの十分な結合を保证するように選択することができる。本明細書で述べたように、ポリマーの疎水性単位のモル分率は、ポリマーとコアとの十分な結合が起こり、それにより、ポリマーがコアに接着されたままである可能性を増加させるように選択することができる。合成ポリマーの比較的親水性の単位と比較的疎水性の単位とのモル分率は、例えば、少なくとも0.5:1、少なくとも1:1、少なくとも2:1、少なくとも3:1、少なくとも5:1、少なくとも10:1、少なくとも20:1、少なくとも30:1、少なくとも50:1または少なくとも100:1であり得る。いくつかの実施形態において、合成ポリマーの比較的親水性の単位と比較的疎水性の単位とのモル分率は、例えば、100:1未満、50:1未満、30:1未満、20:1未満、10:1未満、5:1未満、3:1未満、2:1未満または1:1未満であり得る。上述の範囲の組合せも可能である(例えば、少なくとも1:1および50:1未満の比)。他の範囲も可能である。

20

30

【0230】

PVAポリマーの分子量も、粒子を粘液浸透性にするポリマーの有効性を増大させるように調整することができる。様々な分子量および加水分解度を有するPVAポリマーの例を表1に示す。

【表 1】

表 1. 様々なポリビニルアルコール(PVA)の分子量(MW)および加水分解度^a

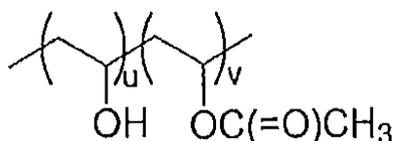
PVA	MW (kDa)	加水分解度 (%)
2K75	2	75-79
9K80	9-10	80
13K87	13-23	87-89
13K98	13-23	98
31K87	31-50	87-89
31K98	31-50	98-99
57K86	57-60	86-89
85K87	85-124	87-89
85K99	85-124	99+
95K95	95	95
105K80	104	80
130K87	130	87-89

^aPVA の分子量および加水分解度の値は、PVA の製造業者により提供された。

【0231】

特定の実施形態において、合成ポリマーは、以下の式により表される。

【化124】



(式中、

u は、0 から 2 2 7 3 0 まで (0 および 2 2 7 3 0 を含む) の整数であり、

v は、0 から 1 1 6 3 0 まで (0 および 1 1 6 3 0 を含む) の整数である)

【0232】

いくつかの実施形態において、本発明の粒子は、比較的親水性のブロックおよび比較的疎水性のブロックを有するブロックコポリマーを含むコーティングを含む。ある場合には、親水性ブロックは、粒子の外表面に実質的に存在し得る。例えば、親水性ブロックは、コーティングの外表面の大部分を構成し、粒子を含む水溶液中の粒子を安定化させる助けとなり得る。疎水性ブロックは、コーティングの内部および/またはコアの表面に実質的に存在して、例えば、コアへのコーティングの付着を促進し得る。いくつかの実施形態において、コーティングは、トリブロックコポリマーを含む表面改変剤を含み、トリブロックコポリマーは、(親水性ブロック) - (疎水性ブロック) - (親水性ブロック) 構造を含む。(親水性ブロック) - (疎水性ブロック) 構造を有するジブロックコポリマーも可能である。ブロックコポリマーとコーティングとしての使用に適する他のポリマーとの組合せも可能である。クシ型、ブラシ型または星型コポリマーなどの非線状ブロック構造も可能である。いくつかの実施形態において、比較的親水性のブロックは、ポリマー(例えば、PVA)の主鎖にペンダントヒドロキシル基を有する合成ポリマーを含む。

【0233】

本明細書で述べるブロックコポリマーの親水性ブロックおよび疎水性ブロックの分子量は、それぞれコアの粘膜付着を減少させ、ブロックコポリマーとコアとの十分な結合を保証するように選択することができる。ブロックコポリマーの疎水性ブロックの分子量は、ブロックコポリマーとコアとの十分な結合が起こり、それにより、ブロックコポリマーが

コアに接着されたままである可能性を増加させるように選択することができる。

【0234】

特定の実施形態において、ブロックコポリマーの（1つまたは複数の）比較的疎水性のブロックの各ブロックまたは合わせたブロックの分子量は、少なくとも約0.5 kDa、少なくとも約1 kDa、少なくとも約1.8 kDa、少なくとも約2 kDa、少なくとも約3 kDa、少なくとも約4 kDa、少なくとも約5 kDa、少なくとも約6 kDa、少なくとも約10 kDa、少なくとも約12 kDa、少なくとも約15 kDa、少なくとも約20 kDaまたは少なくとも約50 kDa、少なくとも約60 kDa、少なくとも約70 kDa、少なくとも約80 kDa、少なくとも約90 kDa、少なくとも約100 kDa、少なくとも約110 kDa、少なくとも約120 kDa、少なくとも約130 kDa、少なくとも約140 kDa、少なくとも約150 kDa、少なくとも約200 kDa、少なくとも約500 kDaまたは少なくとも約1000 kDaである。いくつかの実施形態において、（1つまたは複数の）比較的疎水性のブロックの各ブロックまたは合わせたブロックの分子量は、約1000 kDa未満、約500 kDa未満、約200 kDa未満、約150 kDa未満、約140 kDa未満、約130 kDa未満、約120 kDa未満、約110 kDa未満、約100 kDa未満、約90 kDa未満、約80 kDa未満、約50 kDa未満、約20 kDa未満、約15 kDa未満、約13 kDa未満、約12 kDa未満、約10 kDa未満、約8 kDa未満または約6 kDa未満である。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、少なくとも約3 kDaおよび約15 kDa未満）。他の範囲も可能である。

10

20

【0235】

いくつかの実施形態において、ブロックコポリマー（例えば、トリブロックコポリマー）の合わせた比較的親水性ブロック（例えば、トリブロックコポリマーの2つの親水性ブロック）は、ブロックコポリマーの少なくとも約10重量%、少なくとも約20重量%、少なくとも約30重量%、少なくとも約40重量%、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%または少なくとも約70重量%を構成する。いくつかの実施形態において、ブロックコポリマーの合わせた（1つまたは複数の）比較的親水性ブロックは、ブロックコポリマーの約90%未満、約80%未満、約60%未満、約50%未満または約40%未満を構成する。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、少なくとも約30重量%および約70重量%未満）。他の範囲も可能である。

30

【0236】

いくつかの実施形態において、ブロックコポリマーの（1つまたは複数の）比較的親水性のブロックの各ブロックまたは合わせたブロックの分子量は、少なくとも約0.5 kDa、少なくとも約1 kDa、少なくとも約1.8 kDa、少なくとも約2 kDa、少なくとも約3 kDa、少なくとも約4 kDa、少なくとも約5 kDa、少なくとも約6 kDa、少なくとも約10 kDa、少なくとも約12 kDa、少なくとも約15 kDa、少なくとも約20 kDaまたは少なくとも約50 kDa、少なくとも約60 kDa、少なくとも約70 kDa、少なくとも約80 kDa、少なくとも約90 kDa、少なくとも約100 kDa、少なくとも約110 kDa、少なくとも約120 kDa、少なくとも約130 kDa、少なくとも約140 kDa、少なくとも約150 kDa、少なくとも約200 kDa、少なくとも約500 kDaまたは少なくとも約1000 kDaであり得る。特定の実施形態において、（1つまたは複数の）比較的親水性のブロックの各ブロックまたは合わせたブロックの分子量は、約1000 kDa未満、約500 kDa未満、約200 kDa未満、約150 kDa未満、約140 kDa未満、約130 kDa未満、約120 kDa未満、約110 kDa未満、約100 kDa未満、約90 kDa未満、約80 kDa未満、約50 kDa未満、約20 kDa未満、約15 kDa未満、約13 kDa未満、約12 kDa未満、約10 kDa未満、約8 kDa未満、約6 kDa未満、約5 kDa未満、約3 kDa未満、約2 kDa未満または約1 kDa未満である。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、少なくとも約0.5 kDaおよび約3 kDa未満）。他の範囲も可能である。2つの親水性ブロックが疎水性ブロックの両側に隣接している実施形態において、

40

50

ある。特定の実施形態において、qは、5から70までの整数（5と70を含む）である。特定の実施形態において、pは、出現ごとに、独立にqの少なくとも2倍、qの3倍またはqの4倍である。

【0240】

特定の実施形態において、表面改変剤は、単独でまたはポリマー（例えば、PVA）の主鎖にペンダントヒドロキシル基を有する合成ポリマーなどの他のポリマーと一緒にコーティング中に存在する（ポリ（エチレングリコール））-（ポリ（プロピレンオキシド））-（ポリ（エチレングリコール））トリブロックコポリマー（PEG-PPO-PEGトリブロックコポリマー）を含む。PEG-PPO-PEGトリブロックコポリマーのPEGおよびPPOセグメントの分子量は、本明細書で述べたように、粒子の粘膜付着を減少させるように選択することができる。理論により拘束されることを望むものではないが、PEG-PPO-PEGトリブロックコポリマーを含むコーティングを有する本発明の粒子は、少なくとも一部は、本発明の粒子の表面上のPEGセグメントに起因して、対照粒子と比較して少ない粘膜付着を有し得る。PPOセグメントは、コアの表面に付着させることができ（例えば、コアの表面が疎水性である場合に）、それによりコアとトリブロックコポリマーとの強い結合が可能となる。いくつかの実施形態において、PEG-PPO-PEGトリブロックコポリマーは、非共有結合によりコアと結合する。比較の目的のために、対照粒子は、例えば、本発明の粒子と同様のサイズのカルボキシレート修飾ポリスチレン粒子であり得る。

【0241】

特定の実施形態において、表面改変剤は、PLURONIC（登録商標）という商品名を有する、ポロキサマーを含むポリマーを含む。本明細書で述べる実施形態において有用であり得るPLURONIC（登録商標）ポリマーは、F127、F38、F108、F68、F77、F87、F88、F98、L101、L121、L31、L35、L43、L44、L61、L62、L64、L81、L92、N3、P103、P104、P105、P123、P65、P84およびP85を含むが、これらに限定されない。特定のPLURONIC（登録商標）ポリマーの分子量の例を表2に示す。

【0242】

【表2】

表2. PLURONIC(登録商標)ポリマーの分子量(MW)

PLURONIC(登録商標)	平均 MW (Da)	PPO 部分の MW (Da)	PEG 重量%	PEG 部分の MW (Da)
F127	12000	3600	70	8400
L44	2000	1200	40	800
L81	2667	2400	10	267
L101	3333	3000	10	333
P65	3600	1800	50	1800
L121	4000	3600	10	400
P103	4286	3000	30	1286
F38	4500	900	80	3600
P123	5143	3600	30	1543
P105	6000	3000	50	3000
F87	8000	2400	70	5600
F68	9000	1800	80	7200
P123	5750	4030	30	1730

【0243】

他の範囲が可能であり得るが、いくつかの実施形態において、PEG-PPO-PEGトリブロックコポリマーの疎水性ブロックは、上述の分子量の1つ（例えば、少なくとも約3kDaおよび約15kDa未満）を有し、合わせた親水性ブロックは、上述の範囲の1つにおけるポリマーに関する重量百分率を有する（例えば、少なくとも約15重量%、少なくとも約20重量%、少なくとも約25重量%または少なくとも約30重量%および約80重量%未満）。これらの基準内に入る特定のPLURONIC（登録商標）ポリマーは、例えば、F127（ポロキサマー407）、F108（ポロキサマー338）、P

105およびP103を含む。特定の実施形態において、これらの基準内に入るPLURONIC（登録商標）ポリマーを含む本発明の粒子は、これらの基準内に入らなかったPLURONIC（登録商標）ポリマーを含む粒子よりも粘液浸透性である。粒子を粘液浸透性にしない材料は、ポリビニルピロリドン（PVP/KOLLIDON）、ポリビニルアルコール-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（KOLLICOAT IR）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（METHOCEL）などの特定のポリマー、TWEEN20、TWEEN80、ソルトールHS15、TRITON X100、チロキサポールおよびCREMOPHOR RH40などのオリゴマーならびにSPAN20、SPAN80、オクチルグルコシド、セチトリメチルアンモニウムプロミド（CTAB）およびドデシル硫酸ナトリウム（SDS）などの小分子も含む。

10

【0244】

本明細書における記述の多くは、（親水性ブロック）-（疎水性ブロック）-（親水性ブロック）構造（例えば、PEG-PPO-PEGトリブロックコポリマー）を含むコーティングまたはペンダントヒドロキシル基を有する合成ポリマーを含むコーティングに関連するものであり得るが、コーティングはこれらの構造および材料に限定されず、他の構造および材料も可能であることを理解すべきである。

【0245】

さらに、本明細書で述べた実施形態の多くは、単一コーティングに関連するものであるが、他の実施形態では、粒子は、複数のコーティング（例えば、少なくとも2つ、3つ、4つ、5つまたはそれ以上のコーティング）を含んでいてもよく、各コーティングが粘液浸透性物質から構成されているまたは含む必要はない。いくつかの実施形態において、中間コーティング（すなわち、コア表面と外側コーティングとの間のコーティング）は、外側コーティングのコア表面への付着を促進するポリマーを含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、粒子の外側コーティングは、粘液中の粒子の輸送を促進する物質を含むポリマーを含む。

20

【0246】

本発明の粒子のコーティング（例えば、内側コーティング、中間コーティングおよび/または外側コーティング）は、適切なポリマーを含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、コーティングのポリマーは、生体適合性かつ/または生分解性である。いくつかの実施形態において、コーティングのポリマーは、複数の種類のポリマー（例えば、少なくとも2、3、4、5またはそれ以上の種類のポリマー）を含む。いくつかの実施形態において、コーティングのポリマーは、本明細書で述べたようにランダムコポリマーまたはブロックコポリマー（例えば、ジブロックまたはトリブロックコポリマー）である。

30

【0247】

コーティングの適切なポリマーの非限定的な例は、ポリアミン、ポリエーテル、ポリアミド、ポリエステル、ポリカルバメート、ポリ尿素、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリイミド、ポリスルホン、ポリウレタン、ポリアセチレン、ポリエチレン、ポリエチレンイミン、ポリイソシアネート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリアクリロニトリルおよびポリアリレートを含んでいてもよい。特定のポリマーの非限定的な例は、ポリ（カプロラクトン）（PCL）、エチレン酢酸ビニルポリマー（EVA）、ポリ（乳酸）（PLA）、ポリ（L-乳酸）（PLLA）、ポリ（グリコール酸）（PGA）、ポリ（乳酸-コ-グリコール酸）（PLGA）、ポリ（L-乳酸-コ-グリコール酸）（PLLGA）、ポリ（D,L-ラクチド）（PDLA）、ポリ（L-ラクチド）（PLLA）、ポリ（D,L-ラクチド-コ-カプロラクトン）、ポリ（D,L-ラクチド-コ-カプロラクトン-コ-グリコリド）、ポリ（D,L-ラクチド-コ-PEO-コ-D,L-ラクチド）、ポリ（D,L-ラクチド-コ-PPO-コ-D,L-ラクチド）、ポリアルキルシアノアクリレート、ポリウレタン、ポリL-リシン（PLL）、ヒドロキシプロピルメタクリレート（HPMA）、ポリ（エチレングリコール）、ポリL-グルタミン酸、ポリ（ヒドロキシ酸）、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリ（エステルアミド）、ポリアミド、ポリ（エステルエーテル）、ポリカーボネート、ポリエチレンおよびポリプロ

40

50

ピレンなどのポリアルキレン、ポリ(エチレングリコール)(PEG)などのポリアルキレングリコール、ポリ(エチレンテレフタレート)などのポリアルキレンテレフタレート、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルエーテル、ポリ(酢酸ビニル)などのポリビニルエステル、ポリ(塩化ビニル)(PVC)などのポリハロゲン化ビニル、ポリビニルピロリドン、ポリシロキサン、ポリスチレン(PS)、ポリウレタン、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロースヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースなどの誘導体化セルロース、ポリメチル(メタ)アクリレート(PMMA)、ポリエチル(メタ)アクリレート、ポリブチル(メタ)アクリレート、ポリイソブチル(メタ)アクリレート、ポリヘキシル(メタ)アクリレート、ポリイソデシル(メタ)アクリレート、ポリラウリル(メタ)アクリレート、ポリフェニル(メタ)アクリレート、ポリメチルアクリレート、ポリイソプロプルアクリレート、ポリイソブチルアクリレート、ポリオクタデシルアクリレートなどのアクリル酸のポリマー(本明細書で「ポリアクリル酸」と総称する)ならびにそれらのコポリマーおよび混合物、ポリジオキサノンおよびそのコポリマー、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリプロピレンフマレート、ポリオキシメチレン、ポロキサマー、ポリ(オルト)エステル、ポリ酪酸、ポリ吉草酸、ポリラクチド-カプロラクトンコポリマーおよびトリメチレンカーボネートを含む。

【0248】

コーティングのポリマーの分子量は、異なり得る。いくつかの実施形態において、コーティングのポリマーの分子量は、少なくとも約0.5kDa、少なくとも約1kDa、少なくとも約1.8kDa、少なくとも約2kDa、少なくとも約3kDa、少なくとも約4kDa、少なくとも約5kDa、少なくとも約6kDa、少なくとも約8kDa、少なくとも約10kDa、少なくとも約12kDa、少なくとも約15kDa、少なくとも約20kDa、少なくとも約30kDa、少なくとも約40kDaまたは少なくとも約50kDaである。いくつかの実施形態において、コーティングのポリマーの分子量は、約50kDa未満、約40kDa未満、約30kDa未満、約20kDa未満、約12kDa未満、約10kDa未満、約8kDa未満、約6kDa未満、約5kDa未満または約4kDa未満である。上述の範囲の組合せも可能である(例えば、少なくとも約2kDaおよび約15kDa未満の分子量)。他の範囲も可能である。コーティングのポリマーの分子量は、光散乱法およびゲルパーミエーションクロマトグラフィーなどの公知の技術を用いて測定することができる。他の方法も当技術分野で公知である。

特定の実施形態において、(親水性ブロック)-(疎水性ブロック)-(親水性ブロック)構造のトリブロックコポリマーの疎水性ブロックの分子量は、少なくとも約2kDaであり、2つの親水性ブロックは、トリブロックコポリマーの少なくとも約15重量%を構成する。

【0249】

特定の実施形態において、コーティングのポリマーは、生体適合性である。特定の実施形態において、コーティングのポリマーは、生分解性である。すべての生体適合性ポリマーおよび生分解性ポリマーは、本発明の範囲内にあると考えられる。特定の実施形態において、ポリマーは、所望の用途について許容される期間内に*in vivo*で分解する。例えば、*in vivo*での療法において、ポリマーは、約25~約37の温度を有する約6~約8のpHの生理的環境への曝露により約5年未満、約1年未満、約6カ月未満、約3カ月未満、約1カ月未満、約2週間未満、約1週間未満、約3日未満、約1日未満、約6時間未満または約1時間未満の期間中に分解する。いくつかの実施形態において、コーティングのポリマーは、所望の用途によって、約1時間から数週間までの期間に分解する。

本発明の粒子およびそのコーティングは、それぞれポリマーを含んでいてもよいが、いくつかの実施形態において、本発明の粒子は、ポリマーまたは医薬品でない疎水性物質を含む。非ポリマー疎水性物質の非限定的な例は、例えば、金属、ワックスおよび有機物質(例えば、有機シランおよび過フッ化またはフッ化有機物質)を含む。

【0250】

低い粘膜附着を有する粒子

本発明の被覆粒子は、低い粘膜附着性を有し得る。粘液中の拡散の増大を必要とする物質は、疎水性である可能性であり、多くの水素結合ドナーまたはアクセプターを含む可能性があり、かつ/または高度に荷電している可能性がある。ある場合には、物質は、結晶性または非晶性固体物質を含む可能性がある。コアとしての役割を果たし得る物質は、本明細書で述べた適切なポリマーで被覆し、それにより、表面上に複数の表面改変部分を有する粒子を形成することができ、低い粘膜附着がもたらされる。あるいは、低い粘膜附着を有する本発明の粒子は、粒子が陰性対照粒子より速く粘液中を輸送されることを意味する、粘液中の輸送の増加を有する、粘液中で可動性である、または粘液浸透性である（すなわち、粘液浸透性粒子）と特徴づけることができる。陰性対照粒子は、粘膜附着性であることが公知である粒子、例えば、200 nmカルボキシル化ポリスチレン粒子などの、本明細書で述べたコーティングで被覆されていない非修飾粒子またはコアであり得る。

10

【0251】

本発明の被覆粒子は、対象の粘液または粘膜表面への送達（例えば、眼送達）に適応することができる。表面改変部分を有する粒子は、例えば、低い粘膜附着により、対象の粘膜表面に送達させることができ、対象における粘膜バリアを通過し、かつ/または粘膜表面における粒子の長期にわたる保持および/もしくは均一分布の向上をもたらすことができる。

【0252】

さらに、いくつかの実施形態において、低い粘膜附着を有する本発明の被覆粒子は、より粘膜附着性である粒子と比較して、対象の組織の表面における粒子のより良好な分布を促進し、かつ/または組織の表面における長期にわたる存在を示す。例えば、消化管などの管腔は、粘液被覆表面により取り囲まれている。そのような腔に送達された粘膜附着性粒子は、一般的に対象の自然クリアランス機構によって管腔および粘液被覆表面から除去される。低い粘膜附着を有する本発明の粒子は、粘膜附着性粒子と比較して比較的長い期間にわたり管腔内に留まり得る。このような長期にわたる存在は、粒子のクリアランスを妨げるまたは低減する可能性があり、かつ/または組織の表面上の粒子のより良好な分布をもたらす可能性がある。長期にわたる存在は、管腔中の粒子の輸送に対しても影響を及ぼす可能性がある。例えば、粒子は、粘液層中に分布し、下の上皮に到達する可能性がある。

20

30

特定の実施形態において、コーティングのポリマーで被覆された本発明の粒子のコアは、対象における粘液または粘膜バリアを通過し、長期にわたる保持を示し、かつ/または粘膜表面における粒子の均一な分布を向上させる可能性がある。例えば、そのような物質は、本発明の陰性対照粒子と比較して対象の身体からゆっくりと（例えば、少なくとも2倍、約5倍、約10倍または少なくとも約20倍ゆっくりと）除去される。

【0253】

粘液中の本発明の粒子の可動性は、例えば、粒子の相対速度および/または拡散率により特徴づけることができる。特定の実施形態において、本発明の粒子は、以下のように定義される特定の相対速度 $\langle V_{mean} \rangle_{rel}$ を有する。

40

【数1】

$$\langle V_{mean} \rangle_{rel} = \frac{\langle V_{mean} \rangle_{Sample} - \langle V_{mean} \rangle_{Negative\ control}}{\langle V_{mean} \rangle_{Positive\ control} - \langle V_{mean} \rangle_{Negative\ control}} \quad (式1)$$

式中、

$\langle V_{mean} \rangle$ は、集合体平均軌跡平均速度であり、

V_{mean} は、その軌跡にわたり平均した個々の粒子の速度であり、

試料は、対象の粒子であり、

陰性対照は、200 nmカルボキシル化ポリスチレン粒子であり、

陽性対照は、2 ~ 5 kDaのPEGにより高密度にPEG化した200 nmポリスチレ

50

ン粒子である。

【0254】

相対速度は、複数粒子追跡技術により測定することができる。例えば、CCDカメラを装着した蛍光顕微鏡を用いて、試料、陰性対照および陽性対照の各種類の粒子の各試料内の数箇所から1000倍の倍率のもとで66.7m秒(15コマ/秒)の時間分解能で15秒映画を記録することができる。試料、陰性対照および陽性対照は、追跡を観測するために蛍光粒子であり得る。あるいは、非蛍光粒子を蛍光分子、蛍光標識表面処理剤または蛍光標識ポリマーで被覆することができる。高度な画像処理ソフトウェア(例えば、IMAGE PROまたはMETAMORPH)を用いて、少なくとも3.335秒(50コマ)の時間スケールにわたる複数の粒子の個々の軌跡を測定することができる。

10

【0255】

いくつかの実施形態において、本発明の粒子は、粘液中で約0.3以上、約0.5以上、約0.7以上、約1.0以上、約1.5以上または約2.0以上の相対速度を有する。いくつかの実施形態において、本発明の粒子は、粘液中で約10.0未満、約6.0未満、約2.0未満、約1.5未満、約1.0未満または0.7未満の相対速度を有する。上記の範囲の組合せが可能である(例えば、約0.5以上および約6.0未満の相対速度)。他の範囲も可能である。

【0256】

特定の実施形態において、本発明の粒子は、陰性対照粒子または対応する粒子(例えば、非修飾であり、かつ/または本明細書で述べたコーティングで被覆されていない粒子)よりも大きい速度または拡散率で粘液または粘膜バリアを通して拡散する。いくつかの実施形態において、本発明の粒子は、対照粒子または対応する粒子よりも少なくとも約10倍、約30倍、約100倍、約300倍、約1000倍、約3000倍、約10000倍高い速度または(of)拡散率で粘液または粘膜バリアを通過する。いくつかの実施形態において、本発明の粒子は、陰性対照粒子または対応する粒子よりも約10000倍未満高い、約3000倍未満高い、約1000倍未満高い、約300倍未満高い、約100倍未満高い、約30倍未満高いまたは約10倍未満高い速度または(of)拡散率で粘液または粘膜バリアを通過する。上述の範囲の組合せも可能である(例えば、陰性対照粒子または対応する粒子よりも少なくとも約10倍および約1000倍未満高い)。他の範囲も可能である。

20

30

【0257】

本明細書で述べた比較の目的のために、対応する粒子は、本発明の粒子とほぼ同じサイズ、形状および/または密度であり得るが、本発明の粒子を粘液中で可動性にするコーティングを欠くものである。いくつかの実施形態において、粒子(例えば、対応する粒子および本発明の粒子)の幾何平均二乗変位および速度または(of)拡散率の測定は、約1秒、約3秒または約10秒の時間スケールに基づいている。幾何平均二乗変位および速度または拡散率を求める方法は、当技術分野で公知である。本発明の粒子は、対応する粒子または陰性対照粒子よりも少なくとも約10倍、約30倍、約100倍、約300倍、約1000倍、約3000倍、約10000倍高い幾何平均二乗変位で粘液または粘膜バリアを通過し得る。いくつかの実施形態において、本発明の粒子は、陰性対照粒子または対応する粒子よりも約10000倍未満高い、約3000倍未満高い、約1000倍未満高い、約300倍未満高い、約100倍未満高い、約30倍未満高いまたは約10倍未満高い幾何平均二乗変位で粘液または粘膜バリアを通過する。上述の範囲の組合せも可能である(例えば、陰性対照粒子または対応する粒子よりも少なくとも約10倍および約1000倍未満高い)。他の範囲も可能である。

40

【0258】

いくつかの実施形態において、本発明の被覆粒子は、粒子が水を通して拡散することができる速度または拡散率に近い速度で粘膜バリアを通して拡散する。いくつかの実施形態において、本発明の粒子は、粒子が同様の条件下で水を通して拡散する拡散率の約1/100未満、約1/300未満、約1/1000未満、約1/3000未満、約1/100

50

00未満である速度または拡散率で粘膜バリアを通過する。いくつかの実施形態において、本発明の粒子は、粒子が同様の条件下で水を通して拡散する拡散率の約 $1/10000$ 以上、約 $1/3000$ 以上、約 $1/1000$ 以上、約 $1/300$ 以上または約 $1/100$ 以上である速度または拡散率で粘膜バリアを通過する。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、粒子が同様の条件下で水を通して拡散する拡散率の約 $1/3000$ 以上および $1/300$ 未満）。他の範囲も可能である。拡散率の測定は、約1秒、または約0.5秒、または約2秒、または約5秒、または約10秒の時間スケールに基づいていてもよい。

いくつかの実施形態において、本発明の被覆粒子は、粒子が水を通して拡散する拡散率の約 $1/500$ 未満である拡散率でヒト子宮頸管腔粘液を通して拡散する。いくつかの実施形態において、拡散率の測定は、約1秒、または約0.5秒、または約2秒、または約5秒、または約10秒の時間スケールに基づいている。

10

【0259】

特定の実施形態において、本発明の被覆粒子は、特定の絶対拡散率で、ヒト子宮頸管腔粘液などの粘液中を移動する。例えば、本発明の粒子は、少なくとも約 $1 \times 10^{-4} \mu\text{m}/\text{秒}$ 、約 $3 \times 10^{-4} \mu\text{m}/\text{秒}$ 、約 $1 \times 10^{-3} \mu\text{m}/\text{秒}$ 、約 $3 \times 10^{-3} \mu\text{m}/\text{秒}$ 、約 $1 \times 10^{-2} \mu\text{m}/\text{秒}$ 、約 $3 \times 10^{-2} \mu\text{m}/\text{秒}$ 、約 $1 \times 10^{-1} \mu\text{m}/\text{秒}$ 、約 $3 \times 10^{-1} \mu\text{m}/\text{秒}$ 、約 $1 \mu\text{m}/\text{秒}$ または約 $3 \mu\text{m}/\text{秒}$ の拡散率で移動し得る。いくつかの実施形態において、粒子は、約 $3 \mu\text{m}/\text{秒}$ 未満、約 $1 \mu\text{m}/\text{秒}$ 未満、約 $3 \times 10^{-1} \mu\text{m}/\text{秒}$ 未満、約 $1 \times 10^{-1} \mu\text{m}/\text{秒}$ 未満、約 $3 \times 10^{-2} \mu\text{m}/\text{秒}$ 未満、約 $1 \times 10^{-2} \mu\text{m}/\text{秒}$ 未満、約 $3 \times 10^{-3} \mu\text{m}/\text{秒}$ 未満、約 $1 \times 10^{-3} \mu\text{m}/\text{秒}$ 未満、約 $3 \times 10^{-4} \mu\text{m}/\text{秒}$ 未満または約 $1 \times 10^{-4} \mu\text{m}/\text{秒}$ 未満の拡散率で移動し得る。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、約 $3 \times 10^{-4} \mu\text{m}/\text{秒}$ 以上および約 $1 \times 10^{-1} \mu\text{m}/\text{秒}$ 未満）。他の範囲も可能である。ある場合に、拡散率の測定は、約1秒、または約0.5秒、または約2秒、または約5秒、または約10秒の時間スケールに基づいている。

20

【0260】

本発明の被覆粒子の可動性（例えば、相対速度および拡散率）をヒト子宮頸管腔粘液において測定することができるが、可動性は他の種類の粘液においても測定することができることを理解すべきである。

【0261】

特定の実施形態において、本発明の粒子は、所定の密度の表面改変部分を含む。表面改変部分は、例えば、粒子を含む溶媒に曝露されている表面改変剤の部分であり得る。1つの例において、PVAの加水分解された単位/ブロックは、表面改変剤PVAの表面改変部分であり得る。他の例において、PEGセグメントは、表面改変剤PEG-PPG-PEGの表面改変部分であり得る。いくつかの実施形態において、表面改変部分および/または表面改変剤は、 1 nm^2 当たり少なくとも約0.001単位もしくは分子、 1 nm^2 当たり少なくとも約0.003、少なくとも約0.01、少なくとも約0.03、少なくとも約0.1、少なくとも約0.3、少なくとも約1、少なくとも約3、少なくとも約10、少なくとも約30、少なくとも約100単位もしくは分子、または 1 nm^2 当たりより多くの単位もしくは分子の密度で存在する。ある場合には、表面改変部分および/または表面改変剤は、 1 nm^2 当たり約100未満単位もしくは分子、 1 nm^2 当たり約30未満、約10未満、約3未満、約1未満、約0.3未満、約0.1未満、約0.03未満、または約0.01未満単位もしくは分子の密度で存在する。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、 1 nm^2 当たり少なくとも約0.01および約1未満単位もしくは分子の密度）。他の範囲も可能である。いくつかの実施形態において、表面改変剤は、溶液中の他の成分と平衡状態にあるので、本明細書で述べる密度値は、平均密度である。

30

40

【0262】

当業者は、表面改変部分の平均密度を推定する方法を知っているであろう（例えば、Bujdijono et al., Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 2010, 360, 105-110; Joshi et al., Anal. Chim. Acta 1979, 104, 153-160参照）。例えば、本明細書で述べるように、表面改変部分の平均密度は、HPLC定量およびDLS分析を用いて測

50

定することができる。表面密度の測定を目的とする粒子の懸濁液についてDLSを用いて最初に粒径を計測する。少量を適切な濃度（例えば、約100 μg/mL）に希釈し、z平均直径を粒径の代表的な測定値として測定する。残りの懸濁液を次に2つのアリコートに分割する。HPLCを用いて、第1のアリコートをコア物質の総濃度および表面改変部分の総濃度について分析する。再びHPLCを用いて、第2のアリコートを遊離または非結合の表面改変部分の濃度について分析する。第2のアリコートから遊離または非結合の表面改変部分のみを得るために、粒子、およびしたがって結合表面改変部分を超遠心分離により除去する。表面改変部分の総濃度から非結合表面改変部分の濃度を差し引くことにより、結合表面改変部分の濃度を算定することができる。コア物質の総濃度も第1のアリコートから測定したので、コア物質と表面改変部分との質量比を算定することができる。表面改変部分の分子量を用いて、コア物質の質量に対する表面改変部分の数を計算することができる。この数を表面密度測定値に転換するために、コア物質の質量当たりの表面積を計算する必要がある。粒子の体積をDLSにより得られた直径を有する球の体積と近似して、コア物質の質量当たりの表面積の計算が可能である。この方法で、表面積当たりの表面改変部分の数を算定することができる。

10

【0263】

特定の実施形態において、本発明の被覆粒子は、粒子のゼータ電位に影響を及ぼす表面改変部分および/または物質を含む。粒子のゼータ電位は、例えば、少なくとも約-100 mV、少なくとも約-30 mV、少なくとも約-10 mV、少なくとも約-3 mV、少なくとも約3 mV、少なくとも約10 mV、少なくとも約30 mVまたは少なくとも約100 mVであり得る。粒子のゼータ電位は、例えば、約100 mV未満、約30 mV未満、約10 mV未満、約3 mV未満、約-3 mV未満、約-10 mV未満、約-30 mV未満または約-100 mV未満でもあり得る。上述の範囲の組合せが可能である（例えば、少なくとも約-30 mVおよび約30 mV未満のゼータ電位）。他の範囲も可能である。

20

【0264】

本発明の被覆粒子は、適切な形状および/またはサイズを有し得る。いくつかの実施形態において、粒子は、コアの形状と実質的に類似した形状を有する。いくつかの実施形態において、粒子は、ナノ粒子である。いくつかの実施形態において、粒子は、マイクロ粒子である。複数の粒子は、いくつかの実施形態において、平均サイズ（例えば、複数の粒子の平均最大断面寸法または平均最小断面寸法）によって特徴づけることもできる。複数の粒子は、例えば、約10 μm未満、約3 μm未満、約1 μm未満、約500 nm未満、約400 nm未満、約300 nm未満、約200 nm未満、約100 nm未満、約50 nm未満、約30 nm未満、または約10 nm未満の平均サイズを有し得る。ある場合には、複数の粒子は、例えば、少なくとも約10 nm、少なくとも約30 nm、少なくとも約50 nm、少なくとも約100 nm、少なくとも約200 nm、少なくとも約300 nm、少なくとも約400 nm、少なくとも約500 nm、少なくとも約1 μm、または少なくとも約3 μmの平均サイズを有し得る。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、少なくとも約30 nmおよび約50 nm未満の平均サイズ）。他の範囲も可能である。いくつかの実施形態において、本発明の粒子のコアのサイズは、ガウス型分布を有する。いくつかの実施形態において、本発明の粒子のサイズは、ガウス型分布を有する。

30

40

【0265】

医薬品

本発明の粒子または医薬組成物は、式(I)または式(VI)の少なくとも1つの医薬品を含んでもよい。特定の実施形態において、本明細書で述べる医薬品は、他の医薬品の薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体またはプロドラッグである。特定の実施形態において、医薬品は、他の物質（例えば、溶媒、タンパク質または他の医薬品）との共晶体である。医薬品は、粒子のコアおよび/または1つもしくは複数のコーティングに存在し得る（例えば、コアおよび/またはコーティングの全体にわたって分散している）。いくつかの実施形態において、医薬品は、粒子の表面（例えば、1つもしくは複数のコーティングの外表面もしくは内面または

50

コアの表面)に配置することができる。医薬品は、一般的に公知の技術(例えば、コーティング、吸着、共有結合および封入)を用いて粒子内に含め、かつ/または粒子の一部に配置することができる。いくつかの実施形態において、医薬品は、コアの形成時に存在する。他の実施形態において、医薬品は、コアの形成時に存在しない。特定の実施形態において、医薬品は、コアのコーティング時に存在する。特定の実施形態において、医薬品は、粒子のコアである。

【0266】

いくつかの実施形態において、本発明の粒子または医薬組成物に含まれる医薬品は、標的とされる粘膜組織において治療および/または予防効果を有する。粘膜組織の非限定的な例は、眼、呼吸器(例えば、鼻、咽頭、気管および気管支膜を含む)、口腔(例えば、頬および食道膜ならびに扁桃腺表面を含む)、胃腸(例えば、胃、小腸、大腸、結腸、直腸を含む)、鼻および性器(例えば、膣、子宮頸管および尿道膜を含む)組織を含む。

10

【0267】

適切な数の医薬品が本発明の粒子または医薬組成物に存在し得る。例えば、少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つまたはそれ以上の医薬品が本発明の粒子または医薬組成物に存在し得る。特定の実施形態において、10種未満の医薬品が本発明の粒子または医薬組成物に存在する。

【0268】

特定の実施形態において、本発明の粒子または医薬組成物中の医薬品は、本発明の式(I)の化合物または式(VI)の化合物である。本明細書で述べる医薬品(例えば、本発明の化合物)は、ポリマー、脂質、タンパク質またはそれらの組合せに封入することができる。

20

医薬組成物

他の態様において、本発明は、発明の式(I)の化合物または式(VI)の化合物の複数の粒子を含む医薬組成物を提供する。

【0269】

特定の実施形態において、医薬組成物は、対象における粘液または粘膜表面を経るまたはそれへの本明細書で述べた医薬品(例えば、本発明の化合物)の送達に有用である。医薬組成物は、対象における粘膜表面に送達することができ、例えば、低い粘膜付着に起因して、対象における粘膜バリア(例えば、粘液)を通過することができ、かつ/または粘膜表面における本発明の粒子の長期にわたる保持および/または均一分布の向上を示すことができる。特定の実施形態において、医薬組成物は、対象における医薬品の生物学的利用能を増大させるのに有用である。特定の実施形態において、医薬組成物は、対象における医薬品の濃度を上昇させるのに有用である。特定の実施形態において、医薬組成物は、対象における医薬品の曝露を増大させるのに有用である。さらに、医薬組成物は、対象における疾患(例えば、眼疾患)を治療し、かつ/または予防するのに有用であり得る。

30

【0270】

さらに、医薬組成物は、注射剤(静脈内、筋肉内または皮下)、滴下注入製剤または坐剤として非経口的に投与することができる。眼科用については、医薬組成物は、注射(例えば、眼内、基質内、硝子体内または前房内)により、または眼粘膜経路により投与することができる。懸濁剤(例えば、点眼剤)または軟膏剤などの、医薬組成物は、局所投与することができる。

40

【0271】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物などの、本明細書で述べた1つまたは複数の医薬品を含んでいてもよい。特定の実施形態において、医薬組成物は、粒子のコアおよび/またはコーティングに1つまたは複数の医薬品を含む本発明の複数の粒子を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物中に存在する医薬品の各1つの重量と1つまたは複数の表面改変剤(例えば、PLURONIC(登録商標)F127)の各1つの重量との比は、約100:1以上、約30:1以上、約1:10以上、約1:3以上、約1:1以上、約3:1以上、約10:1以上、約30:1以上または約100:1以上である。いく

50

成物中への1つまたは複数のイオン性等張化剤の添加により低下する、比較的一定である、または感知できるほどに変化しない。例えば、いくつかの実施形態において、医薬組成物の多分散性は、追加イオン強度の存在下で、かつ/または医薬組成物の追加イオン強度を比較的一定に維持もしくは増加させる場合(例えば、本明細書で述べる形成および/または希釈工程中)に比較的一定である。特定の実施形態において、イオン強度が少なくとも50%増加する場合、多分散性は、約300%未満、約100%未満、約30%未満、約10%未満、約3%未満、または約1%未満増加する。特定の実施形態において、イオン強度が少なくとも50%増加する場合、多分散性は、約1%以上、約3%以上、約10%以上、約30%以上、または約100%以上増加する。上記の範囲の組合せが可能である(例えば、30%未満および3%以上の多分散性の増加)。他の範囲も可能である。

10

【0275】

本発明の医薬組成物のイオン強度は、医薬組成物への1つまたは複数のイオン性等張化剤(例えば、NaClなどの塩)の添加などの様々な手段により制御する(例えば、増加させる、低下させるまたは維持する)ことができる。特定の実施形態において、本発明の医薬組成物のイオン強度は、約0.0003M以上、約0.001M以上、約0.003M以上、約0.01M以上、約0.03M以上、約0.1M以上、約0.3M以上、約1M以上、約3M以上、または約10M以上である。特定の実施形態において、本発明の医薬組成物のイオン強度は、約10M未満、約3M未満、約1M未満、約0.3M未満、約0.1M未満、約0.03M未満、約0.01M未満、約0.003M未満、約0.001M未満、または約0.0003M未満である。上記の範囲の組合せが可能である(例えば、約0.01M以上および約1M未満のイオン強度)。他の範囲も可能である。特定の実施形態において、本発明の医薬組成物のイオン強度は、約0.1M、約0.15M、または約0.3Mである。

20

【0276】

特定の実施形態において、医薬組成物の多分散性は、医薬組成物への1つまたは複数のイオン性等張化剤の添加により変化しない。特定の実施形態において、多分散性は、医薬組成物への1つまたは複数のイオン性等張化剤の添加により著しく増加しない。特定の実施形態において、多分散性は、医薬組成物への1つまたは複数のイオン性等張化剤の添加により本明細書で述べたレベルに増加する。

本発明の複数の粒子を含む発明の医薬組成物の多分散性は、多分散性指数(PDI)により測定することができる。特定の実施形態において、医薬組成物のPDIは、約1未満、約0.8未満、約0.6未満、約0.4未満、約0.3未満、約0.2未満、約0.15未満、約0.1未満、約0.05未満、約0.01未満、または約0.005未満である。特定の実施形態において、医薬組成物のPDIは、約0.005以上、約0.01以上、約0.05以上、約0.1以上、約0.15以上、約0.2以上、約0.3以上、約0.4以上、約0.6以上、約0.8以上、または約1以上である。上記の範囲の組合せが可能である(例えば、約0.1以上および約0.5未満のPDI)。他の範囲も可能である。特定の実施形態において、医薬組成物のPDIは、約0.1、約0.15、または約0.2である。特定の実施形態において、医薬組成物は、高度に分散性であり、凝集体を形成する傾向はない。粒子が凝集体を形成する場合でさえも、凝集体は、医薬組成物を激しくかき混ぜることなく個々の粒子に容易に分散させることができる。

30

40

【0277】

粒子およびその医薬組成物の調製の方法

1つの態様において、本発明は、本発明の粒子を調製する方法を提供する。類似の粒子を調製する方法は、それぞれが参照によりその全体として本明細書に組み込まれる2013年5月3日に出願された米国特許出願第13/886,493号および2013年5月3日に出願された米国特許出願第13/886,602号および2013年5月3日に出願された米国特許出願第13/886,658号に記載された。

【0278】

粒子のコアは、適切な方法により形成することができる。適切な方法は、例えば、トッ

50

ブダウン技術、すなわち、比較的大きい粒子のより小さい粒子へのサイズの低減に基づく技術（例えば、磨砕または均質化）またはボトムアップ技術、すなわち、より小さい粒子または個々の分子からの粒子の成長に基づく技術（例えば、液体中への析出または噴霧凍結）を含むことができる。

いくつかの実施形態において、粒子のコアをコーティングにより被覆することができる。例えば、コアを第1のステップで準備または形成することができ、次いで、コアを第2のステップで被覆することができる。いくつかの実施形態において、コア粒子を形成し、実質的に同時に被覆する（例えば、単一ステップで）。

【0279】

いくつかの実施形態において、粒子は、製剤法（formulation process）、磨砕法および/または希釈法を用いること含む方法により形成する。特定の実施形態において、粒子を形成する方法は、磨砕法を含み、製剤法および/または希釈法と一緒に用いてもよい。製剤法は、それぞれが本明細書で述べる通りである、コア材料、一つもしくは複数の表面改変剤ならびに溶媒、等張化剤、キレート剤、塩および/または緩衝液（例えば、クエン酸ナトリウムおよびクエン酸緩衝液）などの他の成分を含む懸濁液を形成するために用いることができる。製剤法は、製剤容器を用いて実施することができる。コア材料および他の成分は、製剤容器中に同時または異なる時点に加えることができる。コア材料および/または一つもしくは複数の他の成分の混合物を容器中で攪拌かつ/または振とうし、あるいは他の方法でかき混ぜて、成分の懸濁を促進して、懸濁液を形成することができる。懸濁過程を促進するために、コア材料、他の成分および/または混合物の温度および/または圧力も個別に増加または減少させることができる。いくつかの実施形態において、コア材料および他の成分を、製剤容器中で不活性雰囲気（例えば、窒素またはアルゴン）下でかつ/または遮光して本明細書で述べるように処理する。製剤容器から得られた懸濁液は、その後、希釈法を後続させることができる磨砕法にかけることができる。

【0280】

固体物質（例えば、本発明の結晶性化合物）を含むコアに関連するいくつかの実施形態において、磨砕法を用いて、固体物質のサイズを減少させて、マイクロメートルからナノメートルまでのサイズ範囲の粒子を形成することができる。磨砕法は、磨砕機または他の適切な装置を用いて実施することができる。ジェットミル磨砕、凍結磨砕、ボールミル磨砕、媒体磨砕、音波処理および均質化などの乾式および湿式磨砕法が公知であり、本発明の方法において用いることができる。例えば、湿式磨砕法では、コアを形成するために用いる固体物質（「コア材料」）の懸濁液を賦形剤を含めてまたは含めずにかき混ぜて、形成されるコアのサイズを減少させる。乾式磨砕法は、コア材料を賦形剤を含めてまたは含めずに磨砕媒体と混合して、形成するコアのサイズを減少させる方法である。凍結磨砕法では、コア材料の懸濁液を冷温下で賦形剤を含めてまたは含めずに磨砕媒体と混合する。特定の実施形態において、表面改変剤を用いる場合、被覆粒子を含む懸濁液が磨砕法により得られる。特定の実施形態において、表面改変剤を用いない場合、非被覆粒子を含む懸濁液が磨砕法により得られる。

【0281】

磨砕法による得られる本発明の粒子（被覆または非被覆）の懸濁液は、希釈法によりさらに処理することができる。希釈法は、表面改変剤および/または他の成分を含めたまたは含めない、磨砕工程中に形成された粒子の懸濁液を希釈することにより標的投与濃度を達成するために用いることができる。特定の実施形態において、第1の表面改変剤を含む被覆粒子の懸濁液を第2の表面改変剤を含めた希釈法により処理する場合、第2の表面改変剤を含む被覆粒子の懸濁液が希釈法により得られる。特定の実施形態において、表面改変剤を含む被覆粒子の懸濁液を、表面改変剤を含めないまたは同じ表面改変剤を含めた希釈法により処理する場合、表面改変剤を含む被覆粒子の懸濁液が希釈法により得られる。特定の実施形態において、非被覆粒子の懸濁液を、表面改変剤を含めた希釈法により処理する場合、表面改変剤を含む被覆粒子の懸濁液が希釈法により得られる。希釈法は、製品容器または他の適切な装置を用いて実施することができる。特定の実施形態において、粒

10

20

30

40

50

子の懸濁液を製品容器中で希釈する、すなわち希釈剤と混合または希釈剤により他の方法で処理する。希釈剤は、本明細書で述べたような、溶媒、表面改変剤、等張化剤、キレート化剤、塩またはそれらの組合せを含んでいてもよい。懸濁液および希釈剤は、製品容器に同時または異なる時点に加えることができる。特定の実施形態において、懸濁液を磨砕媒体を含めた磨砕法により得る場合、懸濁液を製品容器に加える前に磨砕媒体を懸濁液から分離することができる。懸濁液、希釈剤または懸濁液と希釈剤の混合物を攪拌かつ/または振とうし、あるいは他の方法でかき混ぜて、本発明の粒子および/または医薬組成物を形成することができる。被覆粒子を形成するために懸濁液、希釈剤または混合物の温度および/または圧力も個別に増加または低下させることができる。いくつかの実施形態において、懸濁液および希釈剤は、製品容器中で不活性雰囲気（例えば、窒素またはアルゴン）下でかつ/または遮光して処理する。

10

【0282】

いくつかの実施形態において、コアおよび/または被覆粒子は、1つまたは複数の表面改変剤の存在下で固体物質（例えば、医薬品）の磨砕により生成することができる。固体物質の小粒子は、溶液中の集合または凝集を伴うことなく粒子の懸濁を安定化するために、いくつかの実施形態において安定剤として機能し得る、1つまたは複数の表面改変剤の存在を必要とし得る。いくつかのそのような実施形態において、安定剤は、本発明の被覆粒子を形成する、表面改変剤としての役割を果たし得る。

本明細書で述べたように、コアおよび/または被覆粒子を形成する方法は、磨砕法およびコア上へのコーティングの形成の両方に適する表面改変剤を選択することを含み得るのであって、コーティングは、粒子を粘液浸透性にするものである。

20

【0283】

湿式磨砕法では、磨砕は、少なくとも1つの表面改変剤、粉碎媒体、磨砕される固体（例えば、固形医薬品）および溶媒を含む分散体（例えば、水性分散体）中で実施することができる。本明細書で述べる溶媒は、単一溶媒または種々の溶媒の混合物を含む。適量の表面改変剤を溶媒に加えることができる。いくつかの実施形態において、表面改変剤は、溶媒の少なくとも約0.001%（重量%または重量容量%（重量：容量））、少なくとも約0.01%、少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約3%、少なくとも約10%、少なくとも約30%、または少なくとも約60%の量で溶媒中に存在し得る。ある場合には、表面改変剤は、約100%の量で溶媒中に存在し得る（例えば、表面改変剤が溶媒である場合）。他の実施形態において、表面改変剤は、溶媒の約100%未満、約60%未満、約30%未満、約10%未満、約3%未満、または約1%未満の量で溶媒中に存在し得る。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、溶媒の約3%未満および少なくとも約1%の量）。他の範囲も可能である。特定の実施形態において、表面改変剤は、溶媒の約0.01~2%、約0.2~20%、約0.1%、約0.4%、約1%、約2%、約5%、または約10%の量で溶媒中に存在する。

30

【0284】

選択される特定の範囲は、粒子表面上の表面改変剤のコーティングの安定性、粒子上の表面改変剤のコーティングの平均厚さ、粒子上の表面改変剤の配向、粒子上の表面改変剤の密度、表面改変剤と医薬品との比、医薬品の濃度、形成される粒子のサイズ、分散性および多分散性ならびに形成される粒子の形態などの粘液中に浸透する粒子の能力に影響を及ぼす可能性がある因子に影響を及ぼす可能性がある。

40

医薬品は、適切な量で溶媒中に存在し得る。いくつかの実施形態において、医薬品は、溶媒の少なくとも約0.001%（重量%または重量容量%（重量：容量））、少なくとも約0.01%、少なくとも約0.1%、少なくとも約1%、少なくとも約3%、少なくとも約10%、少なくとも約30%、または少なくとも約60%の量で存在する。ある場合には、医薬品は、溶媒の約100%未満、約60%未満、約30%未満、約10%未満、約3%未満、または約1%未満の量で溶媒中に存在し得る。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、溶媒の約30%未満および少なくとも約1%の量）。

【0285】

50

溶媒中の表面改変剤と医薬品との比も異なり得る。いくつかの実施形態において、表面改変剤と医薬品との比は、少なくとも約0.001:1(重量比、モル比または重量:容積)、少なくとも約0.01:1、少なくとも約0.01:1、少なくとも約1:1、少なくとも約2:1、少なくとも約3:1、少なくとも約5:1、少なくとも約10:1、少なくとも約30:1、少なくとも約100:1、または少なくとも約1000:1である。いくつかの実施形態において、表面改変剤と医薬品との比は、約1000:1未満(重量比、モル比または重量:容積)、約100:1未満、約30:1未満、約10:1未満、約5:1未満、約3:1未満、約2:1未満、約1:1未満、または約0.1:1未満である。上述の範囲の組合せが可能である(例えば、少なくとも約5:1および約30:1未満の比)。他の範囲も可能である。

10

【0286】

安定剤として作用し得る本明細書で述べる表面改変剤は、例えば、ポリマーまたは界面活性剤であり得る。ポリマーの例は、ポリビニルアルコールおよびPLURONICS(登録商標)などの本発明の粒子のコーティングに用いるのに適するものを含む。界面活性剤の例は、L-ホスファチジルコリン(PC)、1,2-ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)、オレイン酸、ソルビタントリオレート、ソルビタンモノオレート、ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、天然レシチン、オレイルポリオキシエチレンエーテル、ステアシルポリオキシエチレンエーテル、ラウリルポリオキシエチレンエーテル、オキシエチレンおよびオキシプロピレンのブロックコポリマー、合成レシチン、ジエチレングリコールジオレート、テトラヒドロフルフリルオレート、エチルオレート、イソプロピルミリステート、グリセリルモノオレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノリシノレート、セチルアルコール、ステアシルアルコール、ポリエチレングリコール、セチルピリジニウムクロリド、ベンザルコニウムクロリド、オリーブ油、グリセリルモノラウレート、トウモロコシ油、綿実油およびヒマワリ油を含む。

20

【0287】

磨砕に用いる安定剤は、本発明の粒子のコーティングを形成し得るものであって、該コーティングは、粒子を粘液浸透性にする。安定剤は、粒子が形成された後に1つまたは複数の表面改変剤と交換することもできる。例えば、第1の安定剤/表面改変剤は、磨砕工程中に用いることができ、本発明の粒子の第1のコーティングを形成し、次に第1の安定剤/表面改変剤のすべてまたは一部を第2の安定剤/表面改変剤と交換して、粒子の第2のコーティングを形成することができる。いくつかの実施形態において、第2の安定剤/表面改変剤は、第1の安定剤/表面改変剤よりも粒子を高度に粘液浸透性にし得る。いくつかの実施形態において、複数の表面改変剤を含む複数のコーティングを含む粒子は、本発明の方法により形成される。

30

【0288】

適切な粉碎媒体を磨砕に用いることができる。いくつかの実施形態において、セラミックおよび/またはポリマー材料および/または金属を用いることができる。適切な材料の例は、酸化ジルコニウム、炭化ケイ素、酸化ケイ素、窒化ケイ素、ケイ酸ジルコニウム、酸化イットリウム、ガラス、アルミナ、アルファ-アルミナ、酸化アルミニウム、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、チタンおよび鋼鉄を含む。粉碎媒体は、適切なサイズを有し得る。例えば、粉碎媒体は、少なくとも約0.1mm、少なくとも約0.2mm、少なくとも約0.5mm、少なくとも約0.8mm、少なくとも約1mm、少なくとも約2mm、または少なくとも約5mmの平均直径を有し得る。ある場合には、粉碎媒体は、約5mm未満、約2mm未満、約1mm未満、約0.8mm未満、約0.5mm未満、または約0.2mm未満の平均直径を有し得る。上述の範囲の組合せも可能である(例えば、少なくとも約0.5mmおよび約1mm未満の平均直径)。他の範囲も可能である。

40

【0289】

溶媒を磨砕に用いることができる。磨砕に適する溶媒の選択は、磨砕される固体物質(例えば、固形医薬品)、特定の種類の安定剤/表面改変剤(例えば、粒子を粘液浸透性に

50

し得るもの)および粉碎材料のような因子に依存し得る。磨砕に適する溶媒は、固体材料または粉碎材料を実質的に溶解しないが、安定剤/表面改変剤を適切な程度に溶解する溶媒の1つであり得る。磨砕に適する溶媒の例は、水、水溶液、緩衝溶液、アルコール(例えば、エタノール、メタノールおよびブタノール)およびそれらの混合物を含み、それらのそれぞれが1つまたは複数の賦形剤、ポリマー、医薬品、塩、保存剤、粘度調整剤、張性調整剤、矯味剤、抗酸化剤およびpH調整剤などの他の成分を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、磨砕に適する溶媒は、有機溶媒である。

【0290】

本明細書で述べる医薬品(例えば、本発明の化合物)は、水溶解度またはコーティング溶液への溶解度について本明細書で述べた1つまたは複数の範囲の溶解度などの、磨砕に適する溶媒への適切な溶解度を有し得る。物質が磨砕されるためには、本明細書で述べる磨砕法は、一般的に物質(例えば、医薬品)が固体であることを必要とするので、溶媒(例えば、水またはコーティング溶液)への比較的低い溶解度を有する医薬品が好ましい可能性がある。ある場合には、磨砕される物質が磨砕法で用いられる溶媒(例えば、水またはコーティング溶液)への比較的高い溶解度を有する場合、磨砕される物質の溶媒へのかなりまたは完全な溶解が起こるので、磨砕を行うことができない。特定の実施形態において、固体物質(例えば、固形医薬品)の溶媒への比較的高い溶解度は、25で少なくとも約1mg/mL、少なくとも約3mg/mLまたは少なくとも約10mg/mLである。特定の実施形態において、物質(例えば、医薬品)の溶媒への比較的低い溶解度は、25で約1mg/mL未満、約0.3mg/mL未満、約0.1mg/mL未満、約0.03mg/mL未満、約0.01mg/mL未満、約0.003mg/mL未満、または約0.001mg/mL未満である。固体物質は、pH範囲(例えばpH1~pH14)全域におけるいずれかの箇所においてこれらまたは他の範囲の溶解度を有し得る。磨砕法に用いる溶媒への比較的高い溶解度を有する医薬品は、該医薬品のプロドラッグを形成するために修飾することができる。プロドラッグは、比較的低い溶解度を有し得、したがって磨砕法に適し得る。プロドラッグを含む粒子または医薬組成物を対象に投与した時点または後に、プロドラッグは、変換され、医薬品を形成し得る、あるいは言い換えれば、「放出」し得る。

【0291】

他の実施形態において、コアおよび/または被覆粒子は、当技術分野で公知の乳化法または技術(乳化)により形成することができる。例えば、米国特許出願第13/886,602号を参照されたい。コアおよび/または被覆粒子は、析出法または技術(析出)によっても形成することができる。析出技術(例えば、ミクロ析出、ナノ析出、晶出および制御晶出)は、コア(例えば、医薬品)を形成することができる材料および第1の溶媒を含む第1の溶液を形成することを含む場合があり、該材料は、第1の溶媒への比較的高い溶解度を有する。第1の溶液を、材料が比較的低い溶解度を有する、貧溶媒である第2の溶媒を含む第2の溶液に加え、それにより、材料を含む複数の粒子を形成することができる。いくつかの実施形態において、第2の溶媒は第1の溶媒と混和性である。いくつかの実施形態において、1つまたは複数の表面改変剤および/または界面活性剤が第1および/または第2の溶液中に存在していてもよい。コーティングは、コアの析出の過程に形成されて(例えば、粒子のコーティングは、析出が行われるときに実質的に同時に形成され得る)、本発明の被覆粒子を形成し得る。

他の実施形態において、析出技術を用いてまず本発明の粒子のコアを形成し、その後、表面改変剤によりコアをコーティングして、本発明の被覆粒子を形成する。

【0292】

いくつかの実施形態において、析出技術を用いて、医薬品を含むまたは含まない本発明の粒子のポリマーコアを形成することができる。一般的に、析出技術は、コアを形成することができるポリマーを医薬品の存在下または非存在下で第1の溶媒に溶解して、溶液を形成することを必要とする。次いで、溶液を1つまたは複数の賦形剤の存在下または非存在下で、貧溶媒であり、第1の溶媒と混和性である第2の溶媒に加えて、粒子のコアを形

10

20

30

40

50

成する。いくつかの実施形態において、析出は、比較的低い水溶解度を有する1つまたは複数の医薬品を含むポリマーコアを調製するのに有用である。

本明細書で述べる析出は、第1の溶媒の使用を必要とする。析出のための適切な第1の溶媒の例は、有機溶媒（例えば、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、2-ピロリドンおよびテトラヒドロフラン）ならびに無機溶媒を含む。

【0293】

本明細書で述べる析出は、第2の溶媒の使用も必要とする。特定の実施形態において、析出に適する第2の溶媒は、貧溶媒である。析出に適する第2の溶媒の例は、磨砕に用いることができる本明細書で述べた溶媒を含む。いくつかの実施形態において、析出に適する第2の溶媒は、医薬賦形剤、ポリマーおよび医薬品などの1つまたは複数の他の成分を含んでいてもよい、水、水溶液（例えば、緩衝溶液）、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノールもしくはブタノール）またはそれらの混合物である。

【0294】

本明細書で述べた乳化および析出用の表面改変剤は、磨砕に用いることができる本明細書で述べた表面改変剤を含む、ポリマーまたは界面活性剤であり得る。

乳化または析出により本発明の粒子のコアのすべてまたは一部を形成するのに適するポリマーの例は、本明細書で述べたポリマー（コポリマーを含む）を含む。

【0295】

いくつかの実施形態において、析出技術は、医薬品（例えば、本発明の化合物）から主としてなる粒子を形成するために用いることができる。特定の実施形態において、析出技術により形成される本発明の粒子は、ナノ結晶である医薬品から主としてなる。一般的に、そのような析出技術は、コアを形成することができる医薬品を第1の溶媒に溶解し、次いでこれを1つまたは複数の医薬賦形剤の存在下または非存在下で、医薬品が比較的低い溶解度を有する、貧溶媒である第2の溶媒に加えて、コアまたは非被覆粒子を形成することを必要とする。いくつかの実施形態において、この技術は、例えば、水溶液に溶けにくい（ $1 \sim 10 \text{ mg/mL}$ ）、極めて溶けにくい（ $0.1 \sim 1 \text{ mg/mL}$ ）またはほとんど溶けない（ $< 0.1 \text{ mg/mL}$ ）医薬品（例えば、比較的低い水溶解度を有する薬剤）の粒子を調製するのに有用であり得る。

【0296】

本明細書で述べた医薬品（例えば、本発明の化合物）は、水溶解度またはコーティング溶液への溶解度について本明細書で述べた1つまたは複数の範囲の溶解度などの、析出に適する第1および第2の溶媒への適切な溶解度を有し得る。第1溶媒（例えば、有機溶媒）への比較的高い溶解度を有する医薬品が好ましい可能性がある。特定の実施形態において、該医薬品は、第1溶媒に実質的または完全に溶解する。第2の溶媒（例えば、水またはコーティング溶液）への比較的低い溶解度を有する医薬品も好ましい可能性がある。特定の実施形態において、第1および第2の溶媒の混合物に対する医薬品の溶解度は、第1溶媒に対する医薬品の溶解度より低い。比較的高い溶解度および比較的低い溶解度は、本明細書で述べた通りである。第2の溶媒への比較的高い溶解度を有する医薬品を修飾して、医薬品のプロドラッグを形成することができる。該プロドラッグは、第2の溶媒への比較的低い溶解度を有し、第1溶媒への比較的高い溶解度を依然として有する可能性があり、したがって、析出に適する可能性がある。プロドラッグを含む粒子または医薬組成物を対象に投与した時点または後に、プロドラッグは、変換され、医薬品を形成し得る、あるいは言い換えれば、「放出」し得る。

【0297】

塩または錯体の形成による析出は、医薬品の塩または錯体から主としてなる粒子を形成するのにも用いることができる。特定の実施形態において、この特有の析出技術により形成される粒子は、主としてナノ結晶である医薬品である。一般的に、塩または錯体の形成による析出は、コアを形成することができる医薬品を1つまたは複数の賦形剤の存在下または非存在下で溶媒に溶解し、その後、医薬品との塩または錯体を形成する、対イオンま

10

20

30

40

50

たは錯化剤を加えて、コアを形成することを必要とする。本明細書で述べるすべての対イオンは、本発明の範囲内にあると考えられる。この技術は、第2の溶媒（例えば、水およびコーティング溶液）に対する比較的高い溶解度を有する医薬品を含む粒子を調製するのに有用であり得る。特定の実施形態において、医薬品は、第2の溶媒に対する比較的高い溶解度を有し、医薬品の塩または錯体は、第2の溶媒に対する比較的低い溶解度を有する。比較的高い溶解度および比較的低い溶解度は、本明細書で定義する通りである。いくつかの実施形態において、1つまたは複数の荷電またはイオン性基を有する医薬品は、対イオン（例えば、陽イオンまたは陰イオン）と相互作用して、塩または錯体を形成する。

【0298】

様々な酸を、塩または錯体の形成を伴う析出法に用いることができる。析出に適する酸の例は、デカン酸 (decanoic acid)、ヘキサン酸、ムチン酸、オクタン酸を含む。他の実施形態において、適切な酸は、酢酸、アジピン酸、L-アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、カプリン酸（デカン酸）、炭酸、クエン酸、フマル酸、ガラクトール酸、D-グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、塩酸、DL-乳酸、ラウリン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、パルミチン酸、リン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、(+)-L-酒石酸またはチオシアン酸を含んでいてもよい。他の実施形態において、適切な酸は、アルギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、(+)-ショウノウ酸、カプリン酸（オクタン酸）、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシゲンチジン酸、グルタル酸、2-オキソイソ酪酸、ラクトピオン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、2-ナフトエ酸、1-ヒドロキシニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パモ酸（エンボン酸）、プロピオン酸、(-)-L-ピログルタミン酸またはp-トルエンスルホン酸を含んでいてもよい。さらに他の実施形態において、適切な酸は、酢酸、2,2-ジクロロ安息香酸、4-アセトアミド-、(+)-カンファー-10-スルホン酸、カブロン酸（ヘキサン酸）、ケイ皮酸、ギ酸、臭化水素酸、DL-マンデル酸、硝酸、サリチル酸、サリチル酸、4-アミノ-、およびウンデシレン酸（ウンデカ-10-エン酸）を含んでいてもよい。2つ以上の酸の混合物も用いることができる。

【0299】

様々な塩基も、塩または錯体の形成を伴う析出法に用いることができる。析出に適する塩基の例は、アンモニア、L-アルギニン、水酸化カルシウム、コリン、グルカミン、N-メチルリシン、水酸化マグネシウム、水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムを含む。他の実施形態において、適切な塩基は、ベネタミン、ベンザチン、ベタイン、デアノール、ジエチルアミン、エタノール、2-(ジエチルアミノ)ヒドラパミン、モルホリン、4-(2-ヒドロキシエチル)、ピロリジン、1-(2-ヒドロキシエチル)またはトロメタミンを含んでいてもよい。他の実施形態において、適切な塩基は、ジエタノールアミン(2,2'-イミノビス(エタノール))、エタノールアミン(2-アミノエタノール)、エチレンジアミン、1H-イミダゾール、ピペラジン、トリエタノールアミン(2,2',2''-ニトリロトリス(エタノール))および水酸化亜鉛を含んでいてもよい。2つ以上の塩基の混合物も用いることができる。

【0300】

塩または錯体の形成を伴う析出に適する溶媒の例は、摩砕に用いることができる本明細書で述べた溶媒を含む。いくつかの実施形態において、塩または錯体の形成を伴う析出に適する第1または第2の溶媒は、医薬賦形剤、ポリマーおよび医薬品などの1つまたは複数の他の成分を含んでもよい、水、水溶液（例えば、緩衝溶液）、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノールもしくはブタノール）またはそれらの混合物である。

【0301】

析出に適する第1または第2の溶媒は、本明細書で述べた1つまたは複数の表面改変剤

10

20

30

40

50

を含んでいてもよく、したがって、1つまたは複数の表面改変剤を含むコーティングをコアの周りに形成させて、それらが溶液から析出するときに本発明の被覆粒子を得ることができる。1つまたは複数の表面改変剤は、少なくとも約0.001%（重量/容量）、少なくとも約0.003%（重量/容量）、少なくとも約0.01%（重量/容量）、少なくとも約0.03%（重量/容量）、少なくとも約0.1%（重量/容量）、少なくとも約0.3%（重量/容量）、少なくとも約1%（重量/容量）、または少なくとも約3%（重量/容量）の濃度などの適切な濃度で第1または第2の溶媒中に存在し得る。いくつかの実施形態において、1つまたは複数の表面改変剤は、約3%（重量/容量）未満、約1%（重量/容量）未満、約0.3%（重量/容量）未満、約0.1%（重量/容量）未満、約0.05%（重量/容量）未満、約0.01%（重量/容量）未満、または約0.003%（重量/容量）未満の濃度で第1または第2の溶媒中に存在する。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、少なくとも約0.01%（重量/容量）および約1%（重量/容量）未満の濃度）。他の範囲も可能である。特定の実施形態において、1つまたは複数の表面改変剤は、第1の溶媒中に存在するが、第2の溶媒中には存在しない。特定の実施形態において、1つまたは複数の表面改変剤は、第2の溶媒中に存在するが、第1の溶媒中には存在しない。特定の実施形態において、1つまたは複数の表面改変剤は、第1および第2の溶媒の両方に存在する。

10

コアおよび/または被覆粒子を形成する他の例示的な方法は、当技術分野で公知の凍結乾燥法または技術である。例えば、米国特許出願第13/886,602号を参照されたい。

20

【0302】

コア粒子を形成する他の方法も可能である。例えば、コアおよび/または被覆粒子を形成するさらなる技術は、コアセルベーション相分離、溶融分散法、界面沈着法、*in situ*重合、巨大分子の自己集合（例えば、高分子電解質錯体または高分子電解質界面活性剤錯体の形成）、噴霧乾燥および噴霧凝固法、エレクトロスプレー、エアースペンションコーティング、パンコーティングおよびスプレーコーティング、凍結乾燥、空気乾燥、真空乾燥、流動層乾燥、析出（例えば、ナノ析出、マイクロ析出）、臨界流体抽出およびリソグラフィアプローチ（例えば、ソフトリソグラフィ、ステップアンドフラッシュインプリントリソグラフィ、干渉リソグラフィおよびフォトリソグラフィ）を含む。本明細書で述べた方法の組合せも可能である。いくつかの実施形態において、医薬品のコアを最初に析出により形成し、次いで、磨砕法によりコアのサイズを減少させ、磨砕法によりコーティングをコア上に形成してもよい。

30

【0303】

医薬品を含む粒子のコアの形成の後に、コアを、コアと結合し、かつ/または被覆し得る（第2の）表面改変剤を含む溶液に曝露してもよい。医薬品が既に第1の表面改変剤のコーティングを含んでいる実施形態において、第1の表面改変剤のすべてまたは一部を第2の表面改変剤と交換することができる。いくつかの実施形態において、第2の表面改変剤は、第1の表面改変剤以上に粒子を粘液浸透性にする。いくつかの実施形態において、複数の表面改変剤を含むコーティングを有する粒子が形成される（例えば、単層または多層の）。いくつかの実施形態において、複数のコーティング（例えば、それぞれのコーティングが異なる表面改変剤を含んでもよい）を有する粒子が形成され得る。いくつかの実施形態において、コーティングは、表面改変剤の単層の形である。他の構造も可能である。

40

【0304】

本明細書で述べた方法のいずれかにおいて、表面改変剤を含むコーティングは、コアを表面改変剤を含む溶液中で少なくとも約1分、少なくとも約3分、少なくとも約10分、少なくとも約20分、少なくとも約30分、少なくとも約60分またはそれ以上の期間にわたりインキュベートすることによって本発明の粒子のコア上に形成させることができる。ある場合には、インキュベーションは、約10時間未満、約3時間未満、または約60分未満の期間にわたり行うことができる。上述の範囲の組合せも可能である（例えば、6

50

0分未満および少なくとも約1分のインキュベーション期間)。

【0305】

治療/使用の方法

本発明は、疾患を治療するための化合物、粒子およびその組成物を提供する。いくつかの実施形態において、治療を必要とする対象に有効量の式(I)の化合物または式(VI)の化合物を投与することを含む対象における疾患を治療する方法を提供する。特定の実施形態において、有効量は、治療上有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、予防上有効な量である。特定の実施形態において、対象は、成長因子関連疾患に罹患している。特定の実施形態において、対象は、成長因子関連疾患に罹りやすい。特定の実施形態において、対象は、黄斑変性を発現するリスクがある。

10

本発明は、細胞におけるVEGF活性またはシグナル伝達を阻害する方法をさらに提供する。いくつかの実施形態において、そのような方法は、細胞を、有効量の式(I)の化合物または式(VI)の化合物と接触させることを含む。いくつかの実施形態において、細胞は、*in vitro*で存在する。いくつかの実施形態において、細胞は、*in vivo*に存在する。

【0306】

本明細書で用いているように、「成長因子関連疾患」という用語は、成長因子が役割を果たすことが公知である疾患を意味する。したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、成長因子が役割を果たすことが公知である疾患を治療することに関する。そのような疾患は、増殖性疾患、眼疾患、皮膚病、炎症疾患および代謝疾患を含む。

20

いくつかの実施形態において、本開示は、生物学的試料を有効量の式(I)の化合物と接触させることを含む疾患を治療する方法を提供する。他の実施形態において、本開示は、生物学的試料を有効量の式(VI)の化合物と接触させることを含む疾患を治療する方法を提供する。特定の実施形態において、生物学的試料は、細胞または組織を含む。いくつかの実施形態において、方法は、細胞、組織または対象における成長因子シグナル伝達を阻害することを含む。いくつかの実施形態において、生物学的試料は、眼組織である。特定の実施形態において、方法は、*in vitro*方法である。特定の実施形態において、方法は、*in vivo*方法である。阻害のレベルが100%である必要がないことは、当業者により理解される。阻害のレベルは、少なくとも10%の阻害、約10%~約25%の阻害、約25%~約50%の阻害、約50%~約75%の阻害、少なくとも50%の阻害、約70%の阻害、約80%の阻害、約90%の阻害、または90%以上の阻害であり得る。

30

【0307】

いくつかの実施形態において、本開示は、眼疾患、すなわち、眼または眼の1つもしくは複数の部位もしくは領域を冒すもしくは侵す疾患、病気または状態を治療または予防する方法を提供する。

【0308】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象の眼の前部における眼疾患を治療または予防するための方法を提供する。眼の前部の眼疾患は、手術後炎症、ぶどう膜炎、感染、無水晶体症、偽水晶体、乱視、眼瞼けいれん、白内障、結膜疾患、結膜炎、角膜疾患、角膜潰瘍、眼乾燥症、眼乾燥症候群、眼瞼疾患、涙器疾患、涙管閉塞、近視、老眼、瞳孔疾患、角膜血管新生、屈折障害および斜視を含む。緑内障は、いくつかの実施形態において眼の前部の眼の状態であるとみなすことができる。その理由は、緑内障治療の臨床的目的は、眼の前房における房水の圧力亢進を低下させる(すなわち、眼内圧を低下させる)ことであり得るからである。

40

【0309】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象の網膜、脈絡膜および/または強膜などの眼の後部もしくは背後部内の部位を標的とし、かつ/または治療する方法を提供する。一般的に、眼の背後部または後部眼疾患は、本明細書で述べたような、眼の背後部の組織または体液を主として冒すもしくは侵す疾患、病気または状態である。後部眼疾患は、眼

50

内黒色腫、急性黄斑神経網膜症、ベーチェット病、脈絡膜血管新生、ぶどう膜炎、糖尿病性ぶどう膜炎、ヒストプラスマ症、真菌またはウイルスにより引き起こされる感染などの感染、急性黄斑変性、非滲出性加齢黄斑変性および滲出性加齢黄斑変性などの黄斑変性、黄斑浮腫、類嚢胞黄斑浮腫および糖尿病性黄斑浮腫などの浮腫、多病巣性脈絡膜炎、後眼部位または位置を冒す眼外傷、眼腫瘍、中心網膜静脈閉塞、糖尿病性網膜症（増殖性糖尿病性網膜症を含む）、増殖性硝子体網膜症（PVR）、網膜動脈閉塞性疾患、網膜剥離、ぶどう膜網膜疾患などの網膜障害、交感性眼炎、フォークト - 小柳 - 原田（VKH）症候群、ぶどう膜散乱（uveal diffusion）、眼レーザー治療により引き起こされたまたは影響を受けた後部の眼の状態、光線力学療法、光凝固により引き起こされたまたは影響を受けた後部の眼の状態、放射線網膜症、網膜上膜障害、網膜静脈分枝閉塞症、前部虚血性視神経症、非網膜症糖尿病性網膜機能障害、網膜色素変性症、網膜芽細胞腫および緑内障などの疾患、病気、または状態を含んでもよい。緑内障は、治療目的が網膜細胞または視神経細胞の損傷もしくは喪失に起因する視力の喪失を予防または視力の喪失の発生を低減すること（すなわち、神経保護）であるので、いくつかの実施形態において後眼の状態とみなすことができる。いくつかの実施形態において、本開示は、対象における緑内障を治療または予防する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、対象におけるぶどう膜炎を治療または予防する方法を提供する。

10

【0310】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象における眼乾燥症を治療または予防する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本明細書で述べる組成物は、適切な組織への医薬品の効果的な送達を促進し、眼表面にわたるより均一かつ/または広範囲の被覆を促進し、かつ/または医薬品のクリアランスを避けもしくは最小限にすることによってこれらの問題に対応し得る。

20

いくつかの実施形態において、本開示は、対象の眼における炎症を治療または予防する方法を提供する。炎症は、様々な眼疾患に関連する。炎症は、白内障手術を含む、多くの眼の外科手術にも起因し得る。コルチコステロイドは、眼の抗炎症薬としてしばしば用いられるが、一般的に頻繁な投与を必要とする。

いくつかの実施形態において、本開示は、対象における加齢黄斑変性（AMD）を治療または予防する方法を提供する。AMDは、一般的に高齢者を冒し、網膜の損傷により視野の中心（黄斑）における視力の喪失をもたらす医学的状態である。それは、「乾燥」および「湿潤」型として発症する。それは、高齢者（>50歳）における失明および視力障害の主要な原因である。乾燥（非滲出）型では、ドルーゼと呼ばれる細胞デブリが網膜と脈絡膜との間に蓄積し、網膜が剥離した状態になり得る。より重症である、湿潤（滲出）型では、血管が網膜の背後の脈絡膜から成長し、網膜が剥離した状態にもなり得る。

30

【0311】

特定の実施形態において、本明細書で述べた化合物、粒子、組成物および/または製剤は、すぐ使用できる常温保存可能懸濁剤として包装する。点眼製剤は、伝統的に、点眼びん（標準的な1滴容量の液体を投薬する）または個別使用点眼容器（一般的に1回使用および廃棄の保存剤不含有点眼剤に用いられる）に包装することができる液体製剤（溶液または懸濁液）である。これらの製剤は、すぐ使用でき、自己投与することができる。ある場合には、製剤の均一性を保証するために使用前にびんを振とうすべきであるが、他の製剤では、必要であり得ない。これは、眼送達の最も簡単かつ最も好都合な方法であり得る。本明細書で述べた組成物および/または製剤は、伝統的な点眼製剤と同じ方法で包装することができる。

40

いくつかの実施形態において、本明細書で述べた化合物は、がん、良性新生物などの増殖性疾患、自己免疫疾患または炎症性疾患を治療するのに有用である。

【0312】

いくつかの実施形態において、提供される化合物は、がんを治療するのに有用である。いくつかの実施形態において、本開示は、がんを治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、提供される化合物は、がんの発症を遅らせる、その進行を遅くする、または

50

その症状を改善するのに有用である。いくつかの実施形態において、提供する化合物は、がんを治療するために他の化合物、薬物または療法と併用して投与する。

【0313】

いくつかの実施形態において、本明細書で述べた化合物は、聴神経腫、腺癌、副腎がん、肛門がん、血管肉腫（例えば、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、血管肉腫）、虫垂がん、良性単一免疫グロブリン血症、胆道がん（例えば、胆管癌）、膀胱がん、乳がん（例えば、乳腺腺癌、乳房の乳頭癌、乳房のがん、乳房の髄様癌）、脳がん（例えば、髄膜腫；神経膠腫、例えば、星細胞腫、希突起神経膠腫；髄芽細胞腫）、気管支がん、カルチノイド腫瘍、子宮頸部がん（例えば、子宮頸部腺癌）、絨毛癌、脊索腫、頭蓋咽頭腫、結腸直腸がん（例えば、結腸がん、直腸がん、結腸直腸腺癌）、上皮癌、上皮細胞腫、内皮肉腫（例えば、カポシ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）、子宮内膜がん（例えば、子宮がん、子宮肉腫）、食道がん（例えば、食道の腺癌、バレット腺癌）、ユーイング肉腫、眼のがん（例えば、眼内黒色腫、網膜芽腫）、家族性過好酸球増加症、胆嚢がん、胃がん（例えば、胃腺癌）、胃腸間質腫瘍（GIST）、頭頸部がん（例えば、頭頸部扁平上皮癌、口腔がん（例えば、口腔扁平上皮癌（OSCC）、咽喉がん（例えば、喉頭がん、咽頭がん、鼻咽頭がん、中咽頭がん））、造血器がん（例えば、急性リンパ球性白血病（ALL）（例えば、B細胞ALL、T細胞ALL）、急性骨髄性白血病（AML）（例えば、B細胞AML、T細胞AML）、慢性骨髄性白血病（CML）（例えば、B細胞CML、T細胞CML）および慢性リンパ球性白血病（CLL）（例えば、B細胞CLL、T細胞CLL）などの白血病）；ホジキンリンパ腫（HL）（例えば、B細胞HL、T細胞HL）および非ホジキンリンパ腫（NHL）（例えば、びまん性大細胞リンパ腫（DLCL）（例えば、びまん性大B細胞リンパ腫（DLBCL）などのB細胞NHL）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL／SLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯B細胞リンパ腫（例えば、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、結節辺縁帯B細胞リンパ腫、脾節辺縁帯B細胞リンパ腫）、原発性縦隔B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、リンパ形質球性リンパ腫（すなわち、「ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症」）、毛様細胞白血病（HCL）、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫および原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫；ならびに前駆Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢T細胞リンパ腫（PTCL）（例えば、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）（例えば、菌状息肉腫、セザリー症候群）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞リンパ腫、腸症型T細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫、未分化大細胞型細胞リンパ腫などのT細胞NHLなどのリンパ腫、上述の1つまたは複数の白血病／リンパ腫の混合；ならびに多発性骨髄腫（MM））、重鎖病（例えば、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病）、血管芽腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、免疫細胞性アミロイド症、腎臓がん（例えば、ウィルムス腫瘍としても公知である腎芽細胞腫、腎細胞癌）、肝臓がん（例えば、肝細胞がん（HCC）、悪性ヘパトーマ）、肺がん（例えば、気管支原性癌、小細胞肺がん（SCLC）、非小細胞肺がん（NSCLC）、肺の腺癌）、平滑筋肉腫（LMS）、肥満細胞症（例えば、全身性肥満細胞症）、骨髄異形成症候群（MDS）、中皮腫、骨髄増殖性障害（MPD）（例えば、真性多血症（PV）、本態性血小板増加症（ET）、骨髄線維症（MF）としても公知である特発性骨髄化生（AMM）、慢性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、好酸球増加症候群（HES））、神経芽細胞腫、神経線維腫（例えば、1型または2型神経線維腫症（NF）、神経鞘腫症）、神経内分泌がん（例えば、消化管膵神経内分泌腫瘍（GEP-NET）、カルチノイド腫瘍）、骨肉腫、卵巣がん（例えば、嚢胞腺癌、卵巣胎芽性癌、卵巣腺癌）、乳頭腺癌、膵臓がん（例えば、膵腺癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、島細胞腫瘍）、陰茎がん（例えば、陰茎および陰嚢のパジェット病）、松果体腫、原始神経外胚葉腫瘍（PNT）、前立腺がん（例えば、前立腺腺癌）、直腸がん、横紋筋肉腫、唾液腺がん、皮膚がん（例えば、扁平上皮癌（SCC）、角化棘細胞腫（KA）、黒色腫、基底細胞癌（BCC））、小腸がん（例えば、虫垂がん）、軟組織肉腫（例えば、悪性線維性組織球腫（MFH）、脂肪肉腫、悪性末

10

20

30

40

50

梢神経鞘 (MPNST)、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫)、皮脂腺癌、汗腺癌、滑液腫瘍、精巣がん (例えば、精上皮腫、精巣胎児性癌)、甲状腺がん (例えば、甲状腺の乳頭癌、乳頭甲状腺腫 (PTC)、甲状腺髄様がん)、尿道がん、膣がん、および外陰部がん (例えば、外陰部のパジェット病) を含むが、これらに限定されないがんを治療するのに有用である。

【0314】

いくつかの実施形態において、提供する化合物は、糖尿病または肥満症などの代謝疾患を治療するのに有用である。いくつかの実施形態において、提供する化合物は、糖尿病の発症を遅らせる、その進行を遅くする、またはその症状を改善するのに有用である。いくつかの実施形態において、糖尿病は、1型糖尿病である。いくつかの実施形態において、糖尿病は、2型糖尿病である。いくつかの実施形態において、提供する化合物は、肥満症の発症を遅らせる、その進行を遅くする、またはその症状を改善するのに有用である。いくつかの実施形態において、提供する化合物は、糖尿病および/または肥満症を治療するために、他の化合物、薬物または療法と併用して使用することができる。

10

【実施例】

【0315】

本明細書に記載されている発明をより十分に理解できるように、以下の実施例を説明する。これらの実施例は、例示目的に過ぎず、決して本発明を限定すると解釈されないことを理解すべきである。

(例1) スキーム1における化合物の合成

20

化合物100

遊離フェノール (1当量) および炭酸カリウム (5当量) を N, N - ジメチルホルムアミド中に懸濁する。臭化ベンジル (1.1当量) を滴下して加え、この反応物を 45 で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、残存した固い表面を H₂O 中で懸濁した。このスラリーに音波照射を行い、固体を濾過した。濾過ケーキを H₂O およびヘキサンにより洗浄し、次に、高真空下で乾燥した。100 が薄茶色固体として単離された。収率 = 1.7 g (95%)、m/z 300 (M + H)⁺。

【0316】

化合物26および101

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール塩酸塩 (1.1 ~ 1.5 当量) を N, N - ジメチルホルムアミド (dimethylformamide) に懸濁した。この懸濁液に窒素をパージし、水素化ナトリウム (2 当量、油中 60% の懸濁物)、次いで炭酸カリウム (2 当量) を加えた。100 (1 当量) を加え、この懸濁液を窒素により再度、パージした。この懸濁液を、油浴中、100 で 2 時間加熱した。溶媒を蒸発させた。残留物を水により処理し、音波照射した。この固体を濾過して水およびヘキサンにより洗浄し、次に、高真空下で一晩乾燥した。26 が紫色固体として単離された。収率 = 1.42 g (98%)、m/z = 407 (M + H)⁺。100 の代わりに 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - ベンジルオキシキナゾリン (1 当量) を使用し、この方法を繰り返した。これから、101 がオフホワイトの固体として単離された。収率 = 2.70 g (100%)、m/z = 408 (M + H)⁺。

30

40

【0317】

化合物39、27、102および103

26 (1 当量) をジクロロメタンに溶解した。トリエチルアミン (4 当量) を加え、この溶液を - 78 まで冷却した。ホスゲン (1.1 当量、トルエン中、15% 溶液) を加え、この溶液を - 78 で 30 分間、攪拌した。これを 30 分間かけて室温まで温め、室温で 30 分間、攪拌した。Ar - NH₂ (3 当量) を加え、この反応物を一晩、攪拌した。溶媒を蒸発させて、残留物をジエチルエーテルに懸濁した。エーテルを蒸発させて、粗製残留物を再度、ジエチルエーテルに懸濁して、音波照射した。固体を濾別し、飽和水性炭酸水素ナトリウムに懸濁した。この固体を濾過して水およびヘキサンにより洗浄し、次に、高真空下で一晩乾燥した。スキーム1中に記載されている、Ar = A を使用したとこ

50

ろ、39が赤茶色固体として単離され(収率=0.64g(72%)、 $m/z = 559 (M+H)^+$)、スキーム1中に記載されている、Ar=Bを使用したところ、27が赤茶色固体として単離された(収率=0.86g(92%)、 $m/z = 531 (M+H)^+$)。

26の代わりに101を使用して、この方法を繰り返した。この方法から、スキーム1中に記載されている、Ar=Aを使用したところ、102が黄色固体として単離され(収率=1.57g(85%)、 $m/z = 559 (M+H)^+$)、スキーム1中に記載されている、Ar=Bを使用したところ、103が黄色固体として単離された(収率=1.72g(100%)、 $m/z = 533 (M+H)^+$)。

【0318】

化合物40A、28、104および105

個別の方法において、39、27、102および103(1当量)の各々をメタノールまたはメタノール-テトラヒドロフラン混合物(4:1)に溶解した。パラジウム触媒(20または50%質量、炭素担持10%)を加え、この溶液を40~50psiの水素で水素化した。この触媒をセライトパッド上で濾別し、濾液を蒸発させた。生成物はヘキサン/ジクロロメタン(90:10)から沈殿させて濾過し、次に、高真空下で乾燥した。

【0319】

あるいは、水素化は、水素移動条件を使用して行うことができる。ベンジル保護ウレア(1当量)をトリフルオロ酢酸に溶解した。パラジウム触媒(15%質量、炭素担持10%)を加えた。トリエチルシランを1時間かけて滴下して加え、この溶液を2時間、撹拌した。この触媒を小さなセライトパッド上で濾別し、溶媒を蒸発させた。残留物をヘキサンと飽和炭酸水素ナトリウム(1:1)の間に分配し、音波照射した。この固体を濾過し、次に、酢酸エチル-メタノール(9:1)に溶解した。溶媒を蒸発させて体積を小さくし、次に、ジエチルエーテルを加えて、この懸濁液に音波照射した。固体を濾過し、高真空下で乾燥した。39を使用した場合、40Aが茶色固体として単離された。収率=0.32g(90%)、 $m/z = 468 (M+H)^+$ 。102を使用した場合、水素化分解によりオフホワイトの固体(収率=0.36g(86%))として、または移動水素化により黄色固体(収率=1.24g(99%)、 $m/z = 469 (M+H)^+$)として、104が単離された。27を使用した場合、28が銅褐色粉末(収率=0.63g(94%)、 $m/z = 441 (M+H)^+$)として単離された。103を使用した場合、105がクリーム色固体(収率=0.41g(100%)、 $m/z = 443 (M+H)^+$)として単離された。

【0320】

化合物106、30、107および108

個別の方法で、40A、28、104、および105(1当量)をそれぞれ、N,N-ジメチルホルムアミドに溶解した。炭酸カリウム(3当量)、次いで1-ブロモ-3-クロロプロパン(3当量)を加えた。この懸濁液を45℃で3時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、この残留物を水性炭酸水素ナトリウムにより処理し、音波照射した。この沈殿物を濾別し、水およびヘキサンにより洗浄した。この沈殿物を酢酸エチル-メタノール(4:1)に溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥した。次に、溶媒を蒸発させて、生成物をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解した。臭化カリウム(1.5当量)、次いで炭酸カリウム(5当量)および2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナンシウ酸塩(2当量)を加えた。この懸濁液を85℃で4時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、この残留物を水性炭酸水素ナトリウムに懸濁し、音波照射した。沈殿物を濾過し、高真空下で乾燥した。最終精製は、分取HPLCにより達成した。40Aを使用した場合、106がオフホワイトの固体として単離された。収率=100mg(63%)、 $m/z = 636 (M+H)^+$ 、 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.89 (4h, m), 2.12 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.52 (2H, t), 4.01 (3H, s), 4.24 (2H, t), 4.42 (4H, s), 6.49 (1H, d), 6.86 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.14 (2H, d), 7.23 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.42, (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.88 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.50 (1H, d)。104を使用した場合、107が白色固体として単離された。収

10

20

30

40

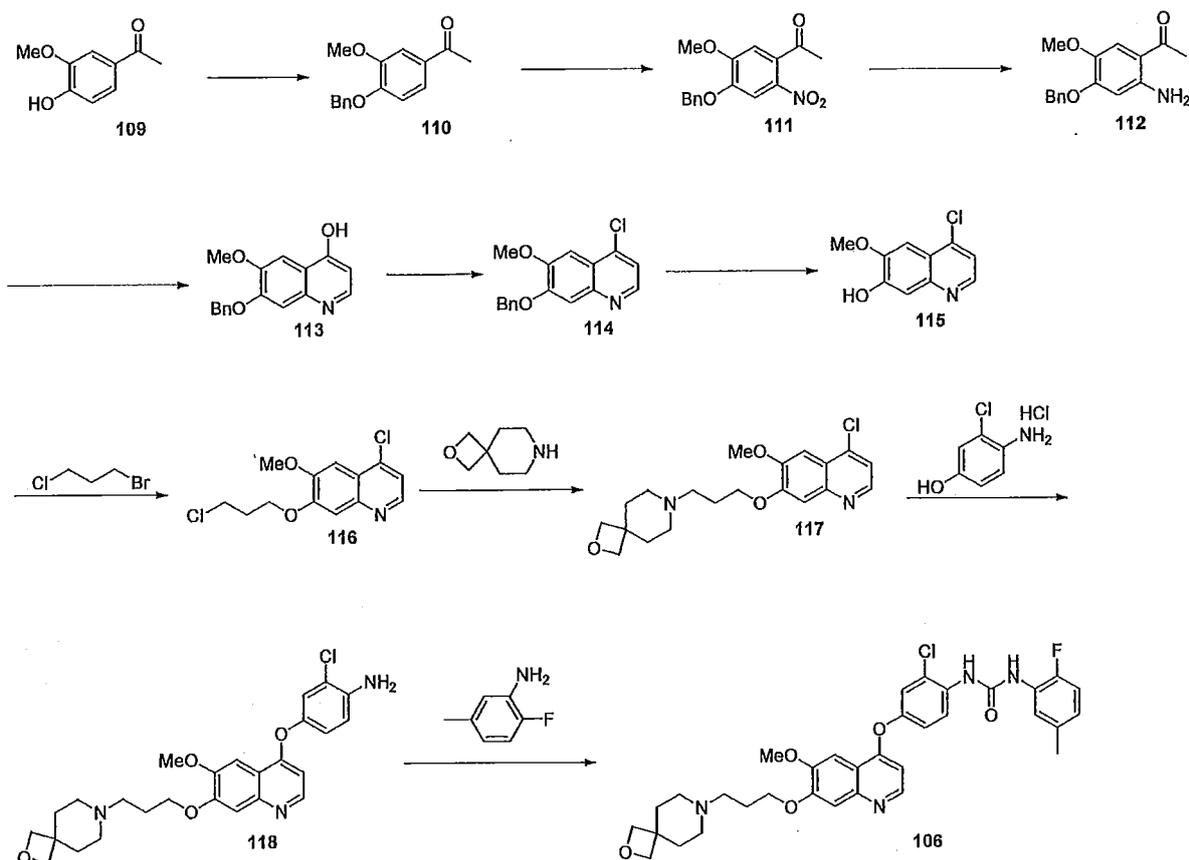
50

率 = 57 mg (38%), $m/z = 636 (M+H)^+$, $^1H-NMR (CDCl_3, 400 MHz)$: 1.59 (4H, s), 1.89 (4H, s), 2.12 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.51 (2H, t), 4.05 (3H, s), 4.26 (2H, t), 4.42 (4H, s), 6.85 (1H, m), 6.96 (2H, m), 7.21 (2H, dd), 7.33, (2H, s), 7.51 (1H, s), 7.88 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.62 (1H, s). 28を使用した場合、30が赤茶色固体として単離された。収率 = 25 mg (10%), $m/z = 609 (M+1)$, $^1H-NMR (CDCl_3, 400 MHz)$: 1.88 (4H, m), 2.12 (2H, m), 2.36 (4H, bs), 2.43 (3H, s), 2.52 (2H, t), 4.01 (3H, s), 4.24 (2H, t), 4.41 (4H, s), 6.04 (1H, s), 6.50 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 7.27, (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.50 (1H, d). 105を使用した場合、108が灰色の固体として単離された。収率 = 10 mg (4%), $m/z = 610 (M+1)$, $^1H-NMR (CDCl_3, 400 MHz)$: 1.60 (3H, s), 1.88 (4H, m), 2.12 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.51 (2H, t), 4.04 (3H, s), 4.26 (2H, t), 4.41 (4H, s), 6.01 (1H, s), 7.20 (1H, dd), 7.32, (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.50 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.61 (1H, s).

【0321】

(例2) 化合物106の調製

【化126】



スキーム2

【0322】

化合物110

N, N - ジメチルホルムアミド (2000 mL) 中の、109 (100.0 g、601.68 mmol)、臭化ベンジル (79.0 mL、649.81 mmol) および炭酸カリウム (249.0 g、1.8 mol) の混合物を一晩、40 に加熱した。この溶液を室温まで冷却し、氷水 (1500 mL) に注ぎ入れ、1時間、攪拌した。得られた固体を濾過して H_2O (2 x 500 mL) により洗浄し、乾燥すると110 (148.8 g、収率 = 96.5%) が白色固体として得られた。

【0323】

10

20

30

40

50

化合物 1 1 1

1 1 0 (1 4 8 . 8 g、5 8 0 . 5 7 m m o l) のジクロロメタン (2 5 0 0 m L) 溶液に、0 で HNO_3 (6 0 . 9 m L) を滴下して加えた。この反応混合物を 0 で 2 0 分間攪拌した。 H_2SO_4 (4 7 . 2 m L) を加え、この混合物をさらに 4 5 分間、攪拌した。追加の HNO_3 (4 1 . 5 m L) を 2 0 分かけて、滴下して加えた。この反応混合物を氷水 (1 5 0 0 m L) に注ぎ入れ、3 0 分間、攪拌した。有機相を分離して水 (4 × 1 0 0 0 m L) および飽和 NaHCO_3 (8 0 0 m L) により洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水して真空で濃縮した。残留物を還流して、メタノール (5 0 0 m L) により 3 回、粉末化した。この固体を濾過し、高真空で乾燥すると、1 1 1 (1 2 6 . 9 g、収率 = 7 2 . 5 %) が薄黄色固体として得られた。

10

【 0 3 2 4 】

化合物 1 1 2

トルエン / H_2O (1 1 5 0 m L / 1 1 5 0 m L) の混合物中の、1 1 1 (7 0 g、2 3 2 . 3 3 m m o l)、 Fe (6 1 . 6 g、9 2 9 . 3 2 m m o l) および酢酸アンモニウム (8 9 . 1 g、9 7 5 . 7 9 m m o l) の懸濁液を 1 0 5 で一晩、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (1 5 0 0 m L) により希釈して室温で 3 時間攪拌し、濾過した。濾液を H_2O (2 × 5 0 0 m L) およびブライン (5 0 0 m L) により洗浄し、次に、 Na_2SO_4 で脱水した。この溶液を真空で濃縮すると、1 1 2 (6 3 . 8 g、収率 = 1 0 0 %) が薄茶色固体として得られた。

20

【 0 3 2 5 】

化合物 1 1 3

1 1 2 (5 9 . 2 g、2 1 8 . 2 1 m m o l) のジメトキシエタン (1 5 0 0 m L) 溶液に、ナトリウムメトキシド (4 7 . 1 g、8 7 3 m m o l) を加えた。この反応混合物を N_2 下、3 0 分間攪拌した。ギ酸エチルを加え、この混合物を一晩、攪拌した。この反応混合物を H_2O (8 0 0 m L) により希釈し、1 M HCl により酸性にして pH 7 とした。沈殿物を濾過して水 (2 × 3 0 0 m L) により洗浄し、次に高真空下で乾燥すると 1 1 3 (3 8 . 9 g、収率 = 6 3 . 4 %) が茶色固体として得られた。

化合物 1 1 4

1 1 3 (3 8 . 5 g、1 3 6 . 8 6 m m o l) に POCl_3 (3 8 5 m L) を加え、この混合物を還流温度で 6 時間、攪拌した。約 3 0 0 m L の POCl_3 を真空により除去した。この残留物を注意深く氷水 (6 0 0 m L) に注ぎ入れ、pH を飽和 NaHCO_3 により 8 に調節した。この溶液を 4 時間攪拌した。この固体を濾過して水により洗浄し、次に乾燥すると 1 1 4 (2 8 . 6 g、収率 = 6 9 . 7 %) が茶色固体として得られた。

30

【 0 3 2 6 】

化合物 1 1 5

化合物 1 1 4 (1 6 g、5 3 . 3 7 m m o l) をトリフルオロ酢酸 (1 0 0 m L) に溶解し、 MeSO_3H (6 . 1 m L、9 3 . 9 4 m m o l) を 1 回で加えた。この反応混合物を 3 時間還流して攪拌し、次に室温まで冷却した。溶媒を蒸発させて、2 . 5 N NaOH により残留物の pH を 7 に調節した。得られた固体を小片に砕き、この混合物を激しく 2 時間攪拌した。この固体を濾過して高真空下で乾燥すると 1 1 5 (1 1 . 3 g、収率 = 1 0 0 %) が薄茶色固体として得られた。

40

化合物 1 1 6

化合物 1 1 5 (3 6 . 5 g、1 7 4 . 1 4 m m o l)、1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン (1 2 3 . 5 m L) および K_2CO_3 (2 3 9 . 9 g、1 7 3 8 . 1 1 m m o l) を N 、 N - ジメチルホルムアミド (1 5 0 0 m L) に懸濁し、室温で 1 6 時間、攪拌した。この懸濁液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチル (1 0 0 0 m L) および H_2O (1 0 0 0 m L) により希釈した。この水相を酢酸エチル (5 0 0 m L × 2) により抽出し、合わせた有機相を H_2O (1 0 0 0 m L) およびブライン (5 0 0 m L × 6) により洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水して真空で濃縮すると、1 1 6 (3 8 . 9 g、収率 = 7 8 . 1 %) が茶色固体として得られた。

50

【0327】

化合物117

116 (12.3 g、42.9 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (1500 mL) 溶液に、2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン (16.6 g、129 mmol)、 K_2CO_3 (29.7 g、215.2 mmol) および NaI (9.7 g、64.92 mmol) を加えた。N₂ 下、反応物を 70 で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (2 L) を加えた。酢酸エチルにより抽出した後、合わせた有機相を H₂O (2 × 500 mL)、ブライン (6 × 300 mL) により洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。この溶液を真空で濃縮すると、茶色固体が得られた。この茶色固体をヘキサン / 酢酸エチル (200 mL / 4 mL) の混合物中で 2 時間、攪拌し、濾過して乾燥すると 117 (13.7 g、収率 = 84.6%) が薄茶色固体として得られた。

10

【0328】

化合物118

117 (5.3 g、14 mmol) のジメチルアセトアミド (30 mL) 溶液に、カリウム tert - ブトキシド (4.7 g、42 mmol) および 4 - アミノ - 3 - クロロフェノール塩酸塩 (3.1 g、16.8 mmol) を加えた。N₂ 下、この溶液を 98 で一晩、攪拌した。反応が完了すると、この反応混合物を室温まで冷却し、氷水 (100 mL) に注ぎ入れた。この溶液を酢酸エチル (3 × 100 mL) により抽出した。合わせた有機相をブライン (5 × 100 mL) により洗浄し、Na₂SO₄ で脱水して濃縮すると、茶色固体が得られた。粗生成物をゲル - シリカ (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 20) により精製すると、118 (4.4 g、収率 = 64.7%) が茶色固体として得られた。

20

【0329】

化合物106

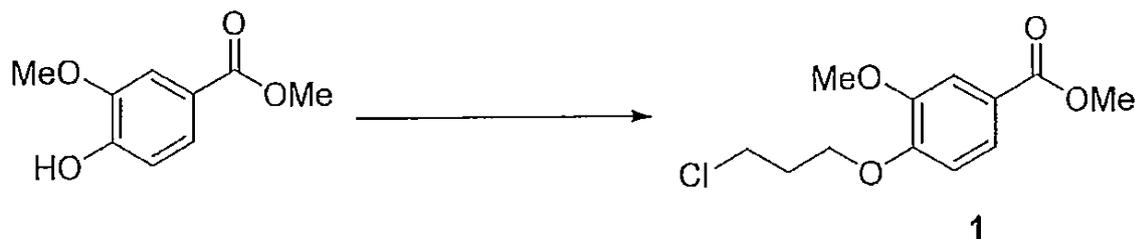
トリホスゲン (11.2 g、40.5 mmol) のトルエン (80 mL) 溶液に、0 でトルエン (70 mL) 中の 2 - フルオロ - 5 - メチルアニリン (4.6 g、36.8 mmol) およびトリエチルアミン (7.4 g、73.6 mmol) の混合物を滴下して加えた。この反応物を室温で 3 時間、次に 80 で 2 時間、攪拌した。トルエンを濃縮により除去した。得られた残留物に、トルエン (80 mL) 中の 118 (4.4 g、9.1 mmol) を加え、反応混合物を 70 で一晩攪拌した。次に、この反応混合物を室温まで冷却し、氷水 (100 mL) に注ぎ入れ、2 時間攪拌した。固体を濾過して H₂O (3 × 30 mL) および酢酸エチル (30 mL) により洗浄し、次に、Na₂SO₄ で脱水して濃縮すると、106 (2.9 g、収率 = 50.2%) がオフホワイトの固体として得られた。m/z 635.4 [M + H]⁺。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.94 (4H, bs); 2.16 (2H, bs); 2.43 (9H, m); 4.01 (3H, s); 4.22 (2H, t); 4.43 (4H, s); 6.48 (1H, d); 6.85 (1H, m); 6.95 (1H, dd); 7.12 (1H, dd); 7.22 (1H, d); 7.34 (1H, s); 7.45 (4H, m); 7.89 (1H, m); 8.30 (1H, d); 8.50 (1H, d)。

30

【0330】

(例3) 化合物9の調製

【化127】



40

化合物1

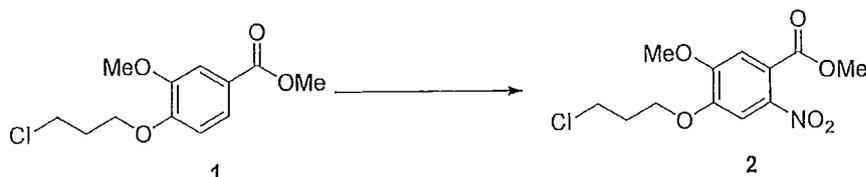
バニリン酸メチル (150 g、0.82 mol) の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド

50

(DMF) (1200 mL) 溶液に、1-ブロモ-3-クロロプロパン (259.6 g、1.65 mol) および K_2CO_3 (341 g、2.47 mol) を加えた。この混合物を 50 で一晩撹拌した。この反応混合物を水 (300 mL) に注ぎ入れて、濾過し、固体を水 (500 mL)、次にヘキサン (250 mL) により洗浄し、乾燥すると 209 g (収率 = 97.9%) の 1 が白色固体として得られた。

【0331】

【化128】



10

【0332】

化合物 2

1 (160 g、0.62 mol) を酢酸 (1100 mL) にとり、無水酢酸 (90 mL) を加えた。この溶液を 0 °C まで冷却し、硝酸 (90 mL) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間、撹拌し、次に 5 時間、50 まで加熱した。この反応混合物を冷却し、酢酸エチル (5000 mL) により希釈した。酢酸エチル層を水性 $NaHCO_3$ (2000 mL) により洗浄して濃縮すると、180 g (収率 = 95.8%) の 2 が黄色固体として

20

【0333】

【化129】



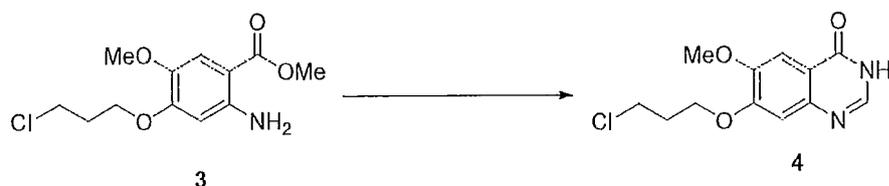
化合物 3

2 (170 g、559 mmol) の酢酸エチル/メタノール (1500 mL、3:1) 溶液に、ウエット Pd/C (10% / w、17.0 g) を加えた。この反応物を H_2 風船下、室温で一晩撹拌した。この反応混合物をセライトパッドにより濾過し、濾液を濃縮すると、170 g (収率 = 100%) の 3 が黄色固体として得られた。

30

【0334】

【化130】



40

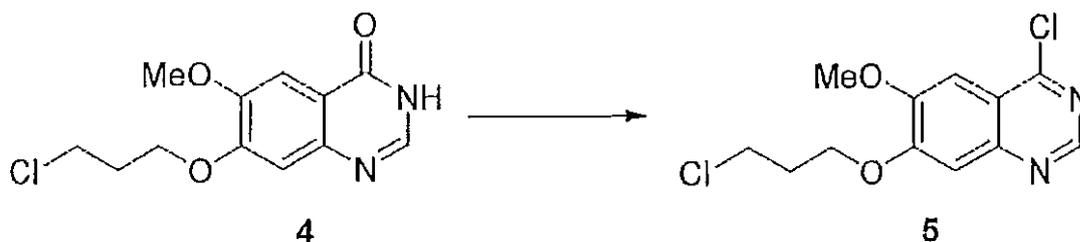
化合物 4

3 (48 g、175 mmol) のメタノール (150 mL) 溶液に、オルトギ酸メチル (46.4 g、438 mmol)、酢酸アンモニウム (33.7 g、438 mmol) を加えた。この反応混合物を還流して、5 時間撹拌した。この反応混合物に水 (200 mL) を加えると、結晶性生成物が沈殿した。この結晶性生成物を濾過により採集し、水 (200 mL) およびメタノール (50 mL) により洗浄し、次に、減圧下で乾燥すると 44 g の 4 (収率 = 93.4%) が白色固体として得られた。

【0335】

50

【化131】

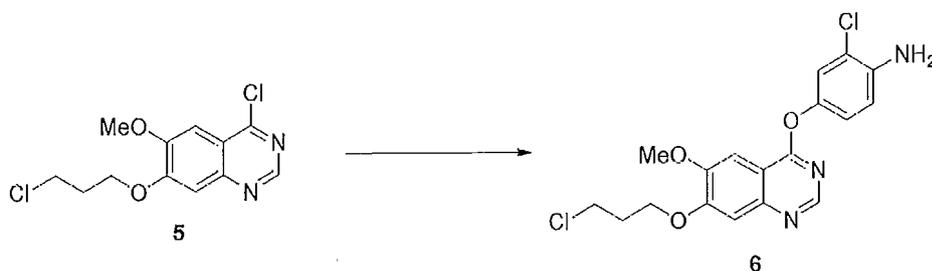


化合物5

トルエン（500 mL）中の4（75 g、279 mmol）および POCl_3 （100 mL）の混合物を、この溶液に濁りがなくなるまで、還流して撹拌した。この溶液を減圧下で濃縮し、残留物を氷水に注ぎ入れた。濾過後、この固体を水（500 mL \times 2）により洗浄して乾燥すると、65 g（収率 = 81.2%）の5が黄色固体として得られた。

【0336】

【化132】

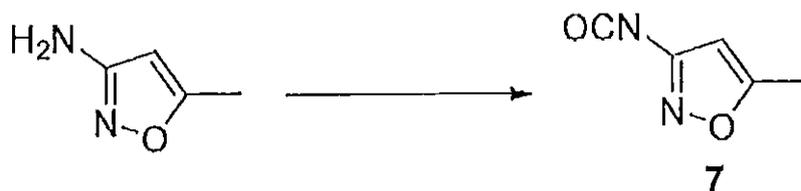


化合物6

THF（60 mL）中の5（5 g、17.4 mmol）、4-アミノ-3-クロロフェノール・HCl（5.33 g、29.6 mmol）、および Cs_2CO_3 （17 g、52.3 mmol）の混合物を50 $^\circ\text{C}$ で一晩、撹拌した。反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、酢酸エチル層を水（50 mL \times 1）およびブライン（50 mL \times 1）により連続して洗浄した。有機層を Na_2SO_4 により乾燥して、濃縮乾固した。残留物をシリカカラム（石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1）により精製すると、4.6 g（収率 = 67%）の6がピンク色固体として得られた。

【0337】

【化133】



化合物7

トリホスゲンのトルエン（30 mL）溶液に、トルエン（20 mL）中の3-アミノ-5-メチルイソキサゾール（4.85 g、49.5 mmol）およびトリエチルアミン（10 g、99 mmol）の混合物を0 $^\circ\text{C}$ で滴下して加えた。この反応混合物を室温で3時間、次に80 $^\circ\text{C}$ で2時間撹拌した。この反応溶液を真空中で濃縮すると、7が白色固体として得られた。

【0338】

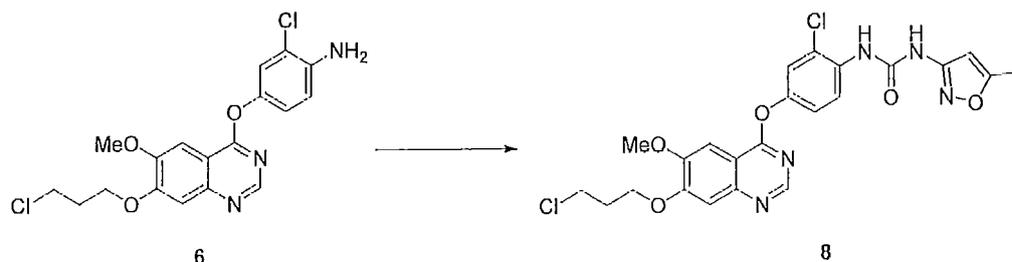
10

20

30

40

【化 1 3 4】



【 0 3 3 9】

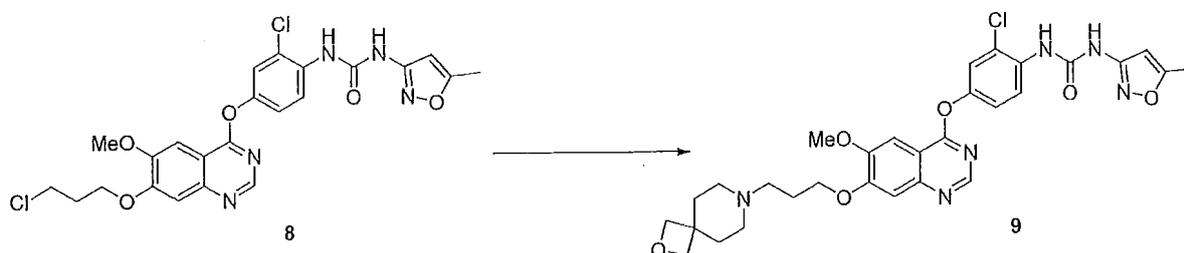
10

化合物 8

化合物 7 をトルエン (5 0 m L) に溶解し、6 (1 3 g 、 3 3 m m o l) を加えた。この混合物を 7 0 ° で 4 時間、加熱した。この反応混合物を氷水 (1 0 0 m L) に注ぎ入れ、酢酸エチル (2 0 0 m L × 2) により抽出した。有機相をブライン (1 0 0 m L × 4) により洗浄して硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物をシリカカラム (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 1 : 1) により精製すると、1 5 g (純度 = 8 0 % 、収率 = 8 7 . 8 %) の 8 がピンク色固体として得られた。

【 0 3 4 0】

【化 1 3 5】



20

【 0 3 4 1】

化合物 9

8 (1 5 g 、 2 9 m m o l 、 8 0 % 純度) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 2 0 m L) 溶液に、2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナンヘミシュウ酸塩 (9 . 1 9 g 、 7 2 . 4 m m o l) 、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (1 0 . 6 9 g 、 2 9 m m o l) 、およびジイソプロピルエチルアミン (1 1 . 2 g 、 8 6 . 9 m m o l) を加えた。この混合物を 6 0 ° で一晩、加熱した。反応溶液を酢酸エチル (2 0 0 m L) により希釈し、ブライン (1 0 0 m L × 5) により洗浄した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水して濃縮すると、粗生成物が黒色固体として得られた。粗生成物をシリカカラム (ジクロロメタン : メタノール = 5 0 : 1 ~ 1 0 : 1) により精製すると、5 . 1 g (収率 = 2 8 . 9 %) の 9 がピンク色固体として得られた。m / z 6 0 9 . 4 [M + H] ⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.75 (4H, s); 1.92 (2H, m); 2.26 (4H, m); 2.26 (5H, s); 3.95 (3H, s); 4.10 (6H, m); 6.50 (1H, s); 7.29 (2H, m); 7.31 (2H, m); 8.17 (1H, d); 8.54 (1H, s); 8.74 (1H, s); 10.16 (1H, s).

30

40

【 0 3 4 2】

(例 4) 化合物 1 2 の調製

【化136】



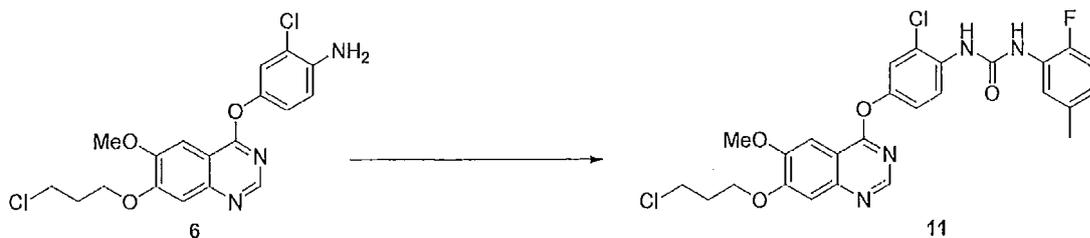
10

化合物10

トリホスゲンのトルエン (30 mL) 溶液に、トルエン (20 mL) 中の2-フルオロ-5-メチルアニリン (4.76 g、38.07 mmol) およびトリエチルアミン (7.69 g、76.14 mmol) の混合物を0 で滴下して加えた。この反応混合物を室温で3時間、次に80 で2時間撹拌した。この反応溶液を真空下で濃縮すると、粗生成物10が白色固体として得られた。

【0343】

【化137】



11

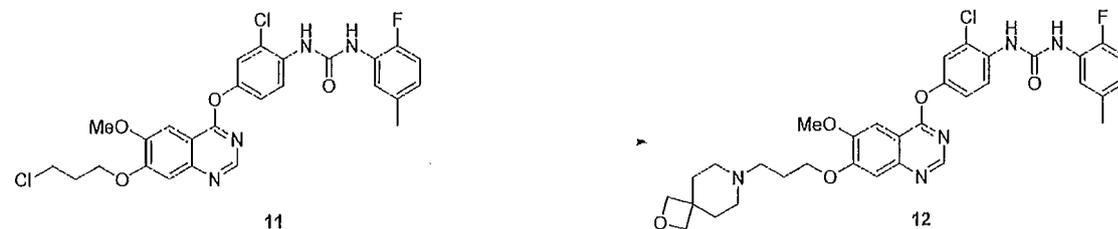
【0344】

化合物11

化合物10をトルエン (50 mL) に溶解し、6 (10 g、25.38 mmol) を加えた。この混合物を4時間、70 まで加熱した。この反応混合物を氷水に注ぎ入れ、酢酸エチル (200 mL x 2) により抽出した。有機相を合わせてブライン (100 mL x 4) により洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水して濃縮した。残留物をシリカカラム (石油エーテル：酢酸エチル = 2 : 1) により精製すると、1.2 g (純度 = 80%、収率 = 86.8%) の11がピンク色固体として得られた。

【0345】

【化138】



11

12

【0346】

化合物12

11 (1.5 g、27.5 mmol、80%純度) のN,N-ジメチルホルムアミド (120 mL) 溶液に、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナンヘミシュウ酸塩 (9.10 g、71.56 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (10.16 g、27.52 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (10.65 g、82.57 mmol) を加えた。この混合物を60 で一晩、加熱した。この反応溶液を酢酸エチル (200 mL) により希釈し、ブライン (100 mL x 5) により洗浄して濃縮すると、粗生成物が黒色固体として得られた。粗生成物をシリカカラム (ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1) により精製すると、5.3 g (収率 = 30.3%) の12がピン

10

20

30

40

50

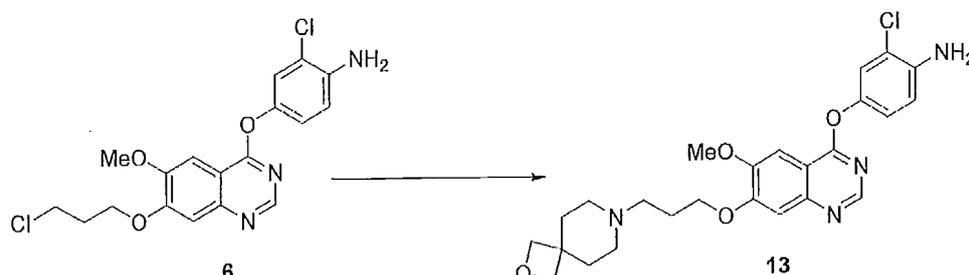
ク色固体として得られた。m/z 636.4 [M+H]⁺。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz):

1.25 (2H, s); 2.01 (4H, bs); 2.20 (5H, m); 2.68 (4H, m); 4.03 (3H, s); 4.23 (2H, t); 4.44 (4H, s); 6.81 (1H, m); 6.92 (1H, dd); 7.19 (1H, dd); 7.32 (2H, m); 7.44 (1H, m); 7.52 (2H, m); 7.91 (1H, d); 8.31 (1H, d); 8.59 (1H, s)。

【0347】

(例5) 化合物14の調製

【化139】



10

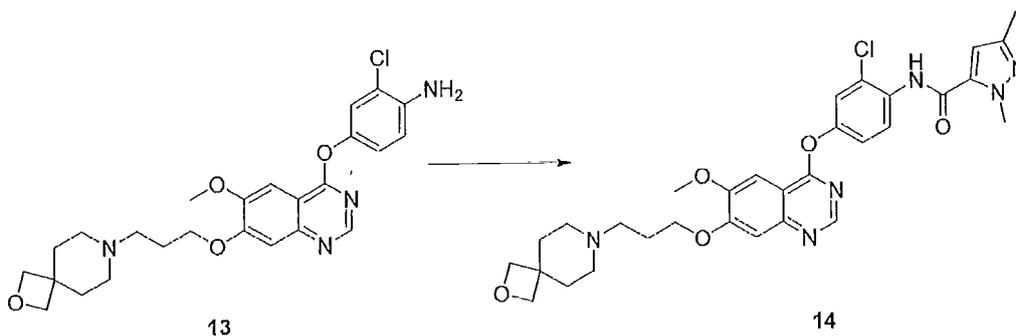
化合物13

6 (17.30 g、43.91 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(150 mL) 溶液に、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナンヘミシュウ酸塩(11.15 g、87.82 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム(16.20 g、43.91 mmol)、およびDIPEA(16.99 g、131.73 mmol)を加えた。この反応混合物を60℃まで加熱し、一晩、撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(200 mL)により希釈し、ブライン(100 mL x 5)により洗浄した。有機相を濃縮すると、粗生成物が黒色固体として得られた。粗生成物をシリカカラム(ジクロロメタン:メタノール=50:1~10:1)により精製すると、15 g(収率=70.4%)の13が薄茶色固体として得られた。

20

【0348】

【化140】



30

【0349】

化合物14

1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(0.10 g、0.69 mmol)をジクロロメタン(3 mL)に懸濁した。塩化オキサリル(0.25 mL、2.9 mmol)、次いで触媒量のN,N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加えた。この溶液を2時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物をジクロロメタン(5 mL)に再溶解した。溶媒を再度除去すると、油状物が残った。この物質をジクロロメタン(3 mL)に溶解して、アニリン13(0.24 g、0.5 mmol)およびトリエチルアミン(0.15 mL、1.0 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に加えた。この溶液を2時間、撹拌し、次に、酢酸エチルと水性炭酸水素ナトリウムの間に分配した。この有機溶液を硫酸マグネシウムにより乾燥し、蒸発させると、油状物(0.4 g)が残った。逆相フラッシュクロマトグラフィーを使用して精製を行うと、14がオフホワイトの固体(84 mg)として得られた。m/z: 607.2 [M+H]⁺。¹H NMR: (DMSO-d₆): 10.02 (s,

40

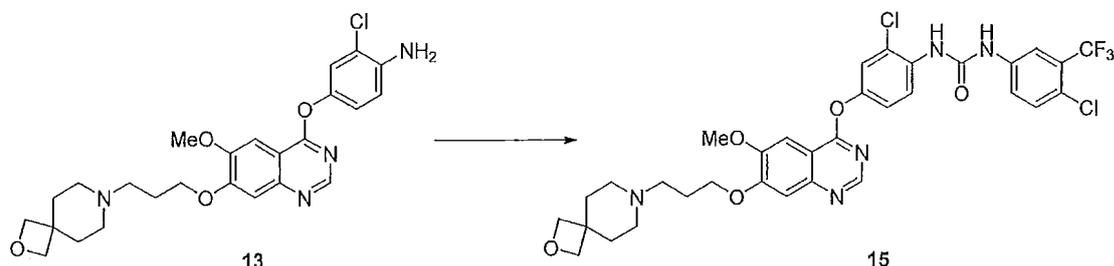
50

1H), 8.58 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.23 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.40 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.34-2.18 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 4H).

【0350】

(例6) 化合物15の調製

【化141】



10

【0351】

化合物15

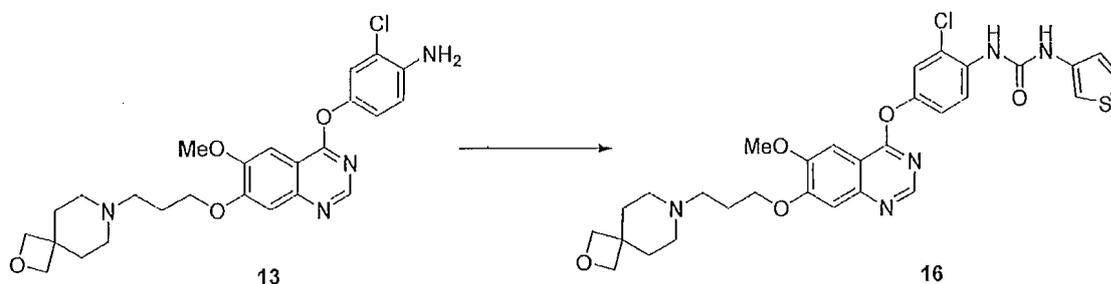
13 (970 mg, 2 mmol) のジクロロメタン溶液に、トリエチルアミン (1.12 mL, 8 mmol) を加え、-78 に冷却した。ホスゲン (トルエン中15%溶液、1.45 mL, 2.2 mmol) を滴下して加え、この反応物を -78 で30分間、次に室温で30分間、撹拌した。4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン (1.17 g, 6 mmol) のジクロロメタン溶液を滴下して加え、この反応物を一晩、撹拌した。少量のメタノールを加え、溶媒を回転式蒸発器により蒸発させた。ジクロロメタンを加え、溶媒を再度、蒸発させた。粗生成物をジエチルエーテルまたはヘキサン/ジクロロメタンから沈殿させ、濾過した。最終精製は、分取LCにより達成し、79 mg (0.11 mmol, 収率 = 6%) の15が白色固体として得られた。m/z: 706.2 [M]. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 1.77 (6H, t); 1.96 (3H, m); 2.40 (4H, t); 3.97 (5H, s); 4.22 (3H, t); 4.27 (7H, s); 7.30 (1H, dd); 7.37 (1H, s); 7.54 (1H, s); 7.56 (1H, d); 7.64 (3H, m); 8.15 (3H, m); 8.56 (1H, s).

20

【0352】

(例7) 化合物16の調製

【化142】



30

40

【0353】

化合物16

13 (1 g, 2.06 mmol) のジクロロメタン溶液に、トリエチルアミン (1.15 mL, 8.24 mmol) を加え、-78 に冷却した。ホスゲン (トルエン中15%溶液、3 mL, 4.52 mmol) を滴下して加え、この反応物を -78 で30分間、次に室温で30分間、撹拌した。ジクロロメタン (2 mL) 中の3-アミノチオフェン (612 mg, 6.18 mmol) を滴下して加え、この反応物を一晩、撹拌した。少量のメタノールを加え、溶媒を回転式蒸発器により蒸発させた。ジクロロメタンを加え、溶媒を再度、蒸発させた。粗生成物をジエチルエーテル/ジクロロメタンから沈殿させて、濾過するとピンク色固体が得られた。1.25 gの粗製物を飽和水性NaHCO₃に懸濁し

50

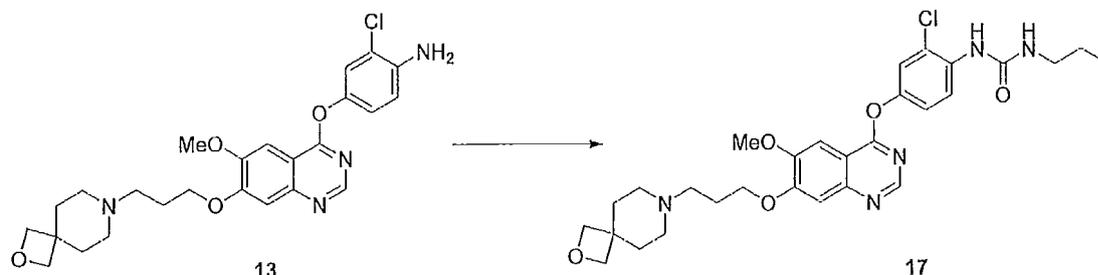
、10%メタノール/ジクロロメタンにより抽出した。有機物を $MgSO_4$ で脱水して濾過し、回転式蒸発器により蒸発させた。残存固体を酢酸エチル(10mL)に溶解し、音波照射すると結晶化が誘発された。結晶性生成物を濾過し、高真空下で一晩乾燥すると、325mg(収率=6.47%)の16が黄褐色粉末として得られた。 m/z 610.2 [M].

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1.77 (4H, t); 1.96 (2H, m); 2.28 (4H, bs); 2.41 (2H, t); 3.97 (3H, s); 4.22 (2H, t); 4.27 (4H, s); 5.76 (1H, s); 7.05 (1H, d); 7.31 (2H, m); 7.36 (1H, s); 7.47 (1H, dd); 7.54 (2H, s); 8.23 (1H, d); 8.33 (1H, s); 9.68 (1H, s).

【0354】

(例8) 化合物17の調製

【化143】



【0355】

化合物17

13 (1g、2.06mmol)のジクロロメタン溶液に、トリエチルアミン(1.15mL、8mmol)を加え、-78℃に冷却した。ホスゲン(トルエン中15%溶液、3mL、4.52mmol)を滴下して加え、この反応物を-78℃で30分間、次に室温で30分間、撹拌した。DCM(2mL)中のプロピルアミン(508 μ L、6.18mmol)を滴下して加え、この反応物を一晩、撹拌した。少量のメタノールを加え、溶媒を回転式蒸発器により蒸発させた。ジクロロメタンを加え、溶媒を再度、蒸発させた。粗生成物を10:1ヘキサン/ジクロロメタンから沈殿させ、濾過した。粗製物を飽和水性 $NaHCO_3$ に懸濁し、10%メタノール/ジクロロメタンにより抽出した。有機物を $MgSO_4$ で脱水して濾過し、回転式蒸発器により蒸発させた。残存固体を酢酸エチル(10mL)に溶解し、音波照射すると結晶化が誘発された。結晶性生成物を濾過し、高真空下で一晩乾燥すると、900mg(1.58mmol、収率=77%)の17がオフホワイトの固体として得られた。 m/z 570.3 [M]. 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 0.89 (3H, t); 1.45 (2H, q); 1.76 (4H, m); 1.94 (2H, m); 3.06 (2H, q); 3.95 (3H, s); 4.20 (2H, t); 4.22 (4H, s); 5.74 (1H, s); 6.98 (1H, t); 7.20 (1H, dd); 7.35 (1H, s); 7.45 (1H, d); 7.52 (1H, s); 8.03 (1H, s); 8.19 (1H, d); 8.53 (1H, s).

【0356】

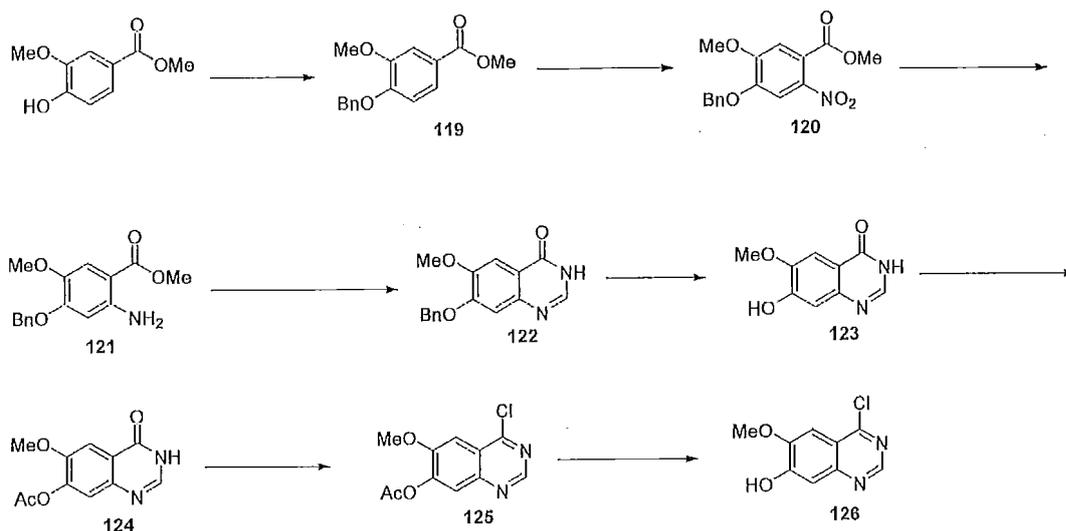
(例9) 化合物126(4-クロロ-6-メトキシ-キナゾリン-7-オール)の調製

10

20

30

【化 1 4 4】



10

スキーム 3

【 0 3 5 7 】

化合物 1 1 9

20

N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 0 0 m L) 中のパニリン酸メチル (3 0 0 . 0 g 、 1 . 6 5 m o l) 、 塩化ベンジル (2 3 0 m L 、 1 . 8 1 m o l) および炭酸カリウム (3 4 5 g 、 2 . 5 m o l) の混合物を 3 時間、 1 0 0 に加熱した。反応物を室温まで冷却し、氷水 (1 5 0 0 m L) に注ぎ入れ、 1 時間、 攪拌した。得られた固体を濾過して水 (3 0 0 m L × 3) により洗浄し、次に乾燥すると 1 1 9 (4 4 0 g 、 収率 = 9 8 . 0 %) が白色固体として得られた。

【 0 3 5 8 】

化合物 1 2 0

氷浴中に H N O ₃ (9 5 % 、 1 0 0 0 m L) および酢酸 (1 0 0 0 m L) の混合物を入れ、攪拌した。酢酸 (2 5 0 0 m L) 中の化合物 1 1 9 (4 4 0 g 、 1 . 6 2 m o l) を - 1 0 で滴下して加えた。添加後、この混合物を - 1 0 で 2 0 分間攪拌し、次に、氷および水の混合物 (2 L) 上に注ぎ入れた。飽和水酸化ナトリウム水溶液を添加することにより、この混合物を p H 7 まで中和し、固体が沈殿した。この沈殿物を濾過により採集し、水 (3 0 0 m L × 3) により洗浄して乾燥すると 1 2 0 (4 9 5 g 、 収率 9 7 . 1 %) が灰色固体として得られた。

30

【 0 3 5 9 】

化合物 1 2 1

メタノール / H ₂ O (1 5 0 0 m L / 5 0 0 m L) の混合物中の、 1 2 0 (4 9 5 g 、 1 . 5 6 m o l) 、 F e (3 0 5 . 7 g 、 5 . 4 6 m o l) および N H ₄ C l (3 3 7 . 0 g 、 6 . 2 4 m o l) の懸濁液を 1 0 5 で一晩、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (1 5 0 0 m L) により希釈して室温で 3 時間攪拌し、濾過した。濾液を水 (5 0 0 m L × 3) およびブライン (5 0 0 m L × 3) により洗浄し、次に、 N a ₂ S O ₄ で脱水した。この溶液を真空で濃縮すると、 1 2 1 (3 6 3 . 8 g 、 収率 = 8 1 %) が薄茶色固体として得られた。

40

【 0 3 6 0 】

化合物 1 2 2

攪拌器、温度計、および圧力ゲージを備えた 3 L 容積のステンレス製耐圧容器中に、 1 2 1 (3 6 3 . 8 g 、 1 . 2 6 7 m o l) 、 オルトギ酸メチル (3 3 6 . 0 g 、 3 . 1 6 7 m o l) 、 酢酸アンモニウム (2 4 3 . 9 g 、 3 . 1 6 7 m o l) 、 およびメタノール (1 5 0 0 m L) を入れた。この容器を閉じ、反応を 1 0 0 で一晩、実施した。反応が

50

完了した後、水 (1500 mL) をこの反応混合物に加えた。この混合物を 0 ~ 10 で 1 時間攪拌すると、結晶性生成物が生成した。この結晶性生成物を濾過により採集し、水 (300 mL × 3) により洗浄して乾燥すると 122 (247 g、収率 = 69%) が淡色固体として得られた。

化合物 123

化合物 122 (247 g、875.6 mmol) をトリフルオロ酢酸 (800 mL) に溶解し、 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (127 mL) を 1 回で加えた。この反応物を 3 時間、加熱して還流し、次に室温まで冷却して濃縮した。水性 2.5 N NaOH を加えて、この溶液の pH を 7 に調節すると、沈殿が起こった。得られた固体を砕き、1 時間、激しく攪拌し、次に濾過した。この固体を採集して高真空下で乾燥すると、123 (148 g、収率 = 88%) が茶色固体として得られた。

10

【0361】

化合物 124

無水酢酸 (800 mL) 中の 123 (148 g、770.15 mmol) の懸濁液にピリジン (145 mL) を加えた。この反応混合物を 3 時間、120 に加熱し、この間に固体が溶解した。この反応混合物を冷却し、次に、氷水に注ぎ入れた。反応混合物を 1 時間、攪拌し、次に、固体を濾過により除去して脱水すると、124 (100 g、収率 = 55.4%) が茶色固体として得られた。

化合物 125

124 (100 g、426.97 mmol) の SOCl_2 (300 mL) 溶液に N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL、触媒) を加え、この反応混合物を 1.5 時間、加熱して還流した。室温まで冷却すると、 SOCl_2 を真空で除去し、トルエン (100 mL × 3) により共沸すると、125 が得られた。

20

【0362】

化合物 126 (4 - クロロ - 6 - メトキシ - キナゾリン (Quinazoline) - 7 - オール)

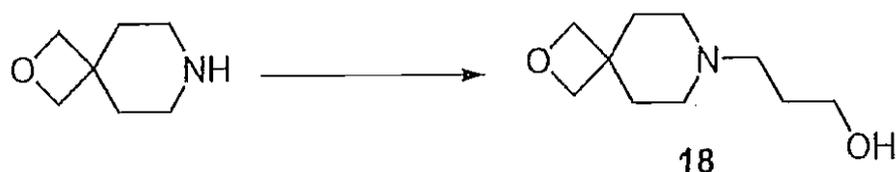
残留物 125 をジクロロメタンにより希釈し、10% NH_3 / メタノール溶液を加え、この混合物を 80 で 10 分間、加熱した。室温まで冷却し、溶媒を除去して水を加え、 HCl (4 N) によりこの混合物の pH を 7 に調節した。得られた沈殿物を濾過により採集し、真空で乾燥すると、126 である 4 - クロロ - 6 - メトキシ - キナゾリン - 7 - オール (2 ステップで 47 g、収率 = 52.3%) が淡色固体として得られた。

30

【0363】

(例 10) 化合物 21 の調製

【化 145】



40

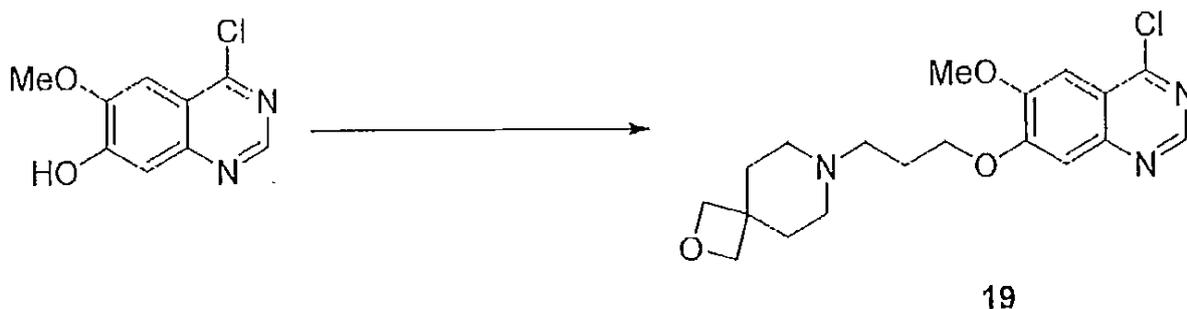
化合物 18

2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナンヘミシュウ酸塩 (18.6 g、146.46 mmol) のアセトニトリル (200 mL) 溶液に、3 - クロロプロパン - 1 - オール (20.76 g、219.69 mmol)、炭酸カリウム (40.42 g、292.91 mmol)、およびヨウ化カリウム (24.31 g、146.46 mmol) を加えた。この混合物を加熱して還流し、一晩、攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (200 mL) により希釈し、濾過して固体を除去した。この濾液を濃縮乾固し、残留物を水に溶解し、凍結乾燥して乾固すると 18 (17 g、収率 = 62.7%) が黄色油状物として得られた。

【0364】

50

【化146】



10

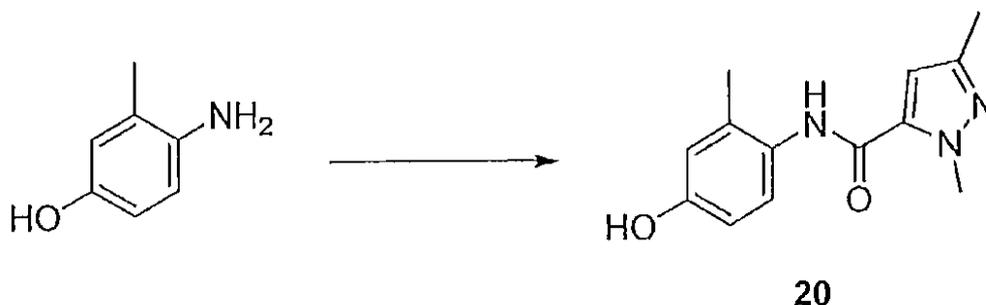
化合物19

4-クロロ-6-メトキシ-キナゾリン-7-オール(9.5g、45.11mmol)、18(10.03g、54.13mmol)、およびトリフェニルホスフィン(23.73g、90.22mmol)をテトラヒドロフラン(300mL)中で攪拌し、氷浴中で冷却した。テトラヒドロフラン(80mL)中のジベンジルアゾジカルボキシレート(20.75g、90.22mmol)を滴下して加え、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応溶液を酢酸エチル(300mL)により希釈し、水(200mL×2)により洗浄した。有機相を濃縮すると、粗生成物が茶色油状物として得られた。粗生成物のカラムクロマトグラフィーにより、19(5.1g、収率=29.9%)が黄色固体として得られた。

20

【0365】

【化147】



30

【0366】

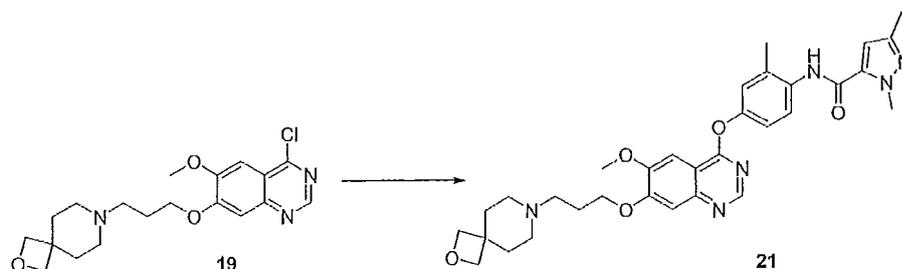
化合物20

1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(0.70g、5.0mmol)をジクロロメタン(10mL)に懸濁した。塩化オキサリル(1.0mL、11.6mmol)、次いで触媒量のN,N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加えた。この溶液を2時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物をジクロロメタン(10mL)に再溶解した。溶媒を再度除去すると、油状物が残った。この物質をジクロロメタン(5mL)に溶解して、4-アミノ-3-メチルフェノール(0.62g、5.0mmol)およびトリエチルアミン(1.0mL、7.0mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に加えた。この溶液を3時間攪拌し、次に蒸発させた。残留物を水性炭酸水素ナトリウムにより処理した。固体を濾別し、水により洗浄した。高真空下で乾燥すると、20がオフホワイトの固体(1.20g)として得られた。

40

【0367】

【化 1 4 8】



【 0 3 6 8】

10

化合物 2 1

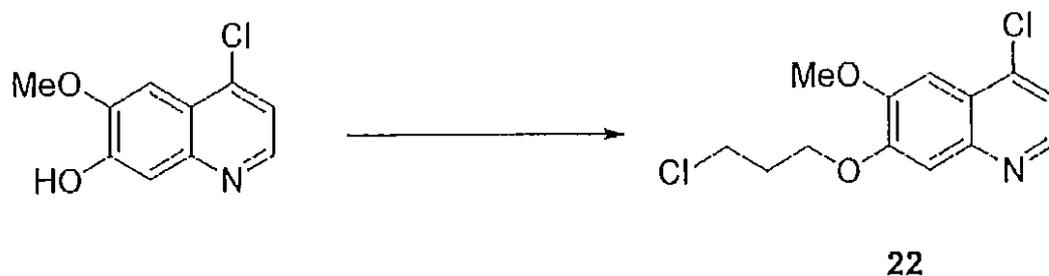
化合物 1 9 (0 . 3 8 g、1 . 0 m m o l)、N - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチルフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (0 . 2 5 g、1 . 0 m m o l) および炭酸カリウム (0 . 4 1 g、3 . 0 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) に懸濁した。この溶液を 4 時間、9 0 に加熱した。溶媒を蒸発させて、残留物を水により希釈した。固体を濾別し、高真空で乾燥した。逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、2 1 がオフホワイトの固体 (3 3 8 m g) として得られた。m / z : 5 8 7 . 3 [M + H] ⁺。¹H NMR: (DMSO-d₆): 9.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.5 Hz, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.22 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.41 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.33-2.21 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 4H).

20

【 0 3 6 9】

(例 1 1) 化合物 2 5 の調製

【化 1 4 9】



30

【 0 3 7 0】

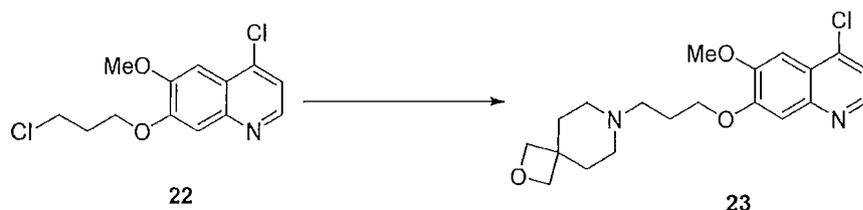
化合物 2 2

例 9 の化合物 1 2 6 (3 6 . 5 g、1 7 4 . 1 4 m m o l)、1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン (1 2 3 . 5 m L) および炭酸カリウム (2 3 9 . 9 g、1 7 3 8 . 1 1 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 0 0 m L) に懸濁し、室温で 1 6 時間、撹拌した。この懸濁液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチル (1 0 0 0 m L) および水 (1 0 0 0 m L) により希釈した。この水相を酢酸エチル (5 0 0 m L × 2) により抽出し、合わせた有機相を水 (1 0 0 0 m L) およびブライン (5 0 0 m L × 6) により洗浄し、Na₂SO₄ で脱水して真空で濃縮すると、2 2 (3 8 . 9 g、収率 = 7 8 . 1 %) が茶色固体として得られた。

40

【 0 3 7 1】

【化150】

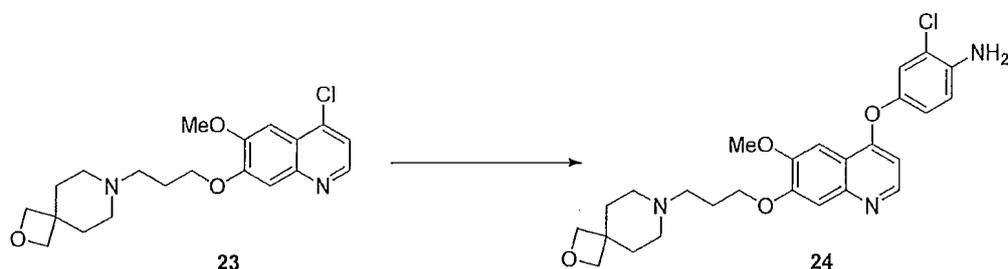


化合物23

22 (12.3 g、42.9 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド (1500 mL) 溶液に、2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン (16.6 g、129 mmol)、炭酸カリウム (29.7 g、215.2 mmol) およびヨウ化ナトリウム (9.7 g、64.92 mmol) を加え、N₂ 下、70 で16時間、撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、水 (2 L) を加えた。酢酸エチルにより抽出した後、合わせた有機相を水 (500 mL × 2)、ブライン (300 mL × 6) により洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。この溶液を真空で濃縮すると、茶色固体が得られた。この茶色固体をヘキサン / 酢酸エチル (200 mL / 4 mL) の混合物中で2時間、撹拌して濾過し、乾燥すると23 (13.7 g、収率 = 84.6%) が薄茶色固体として得られた。

【0372】

【化151】

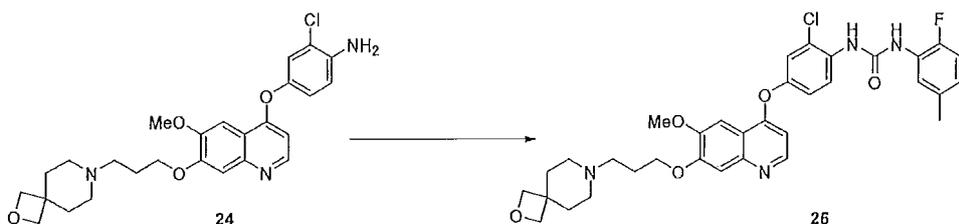


化合物24

23 (5.3 g、14 mmol) の DMA (30 mL) 溶液にカリウム tert - ブトキシド (4.7 g、42 mmol) および 4 - アミノ - 3 - クロロフェノール・HCl (3.1 g、16.8 mmol) を加えた。N₂ 下、この溶液を98で一晩、撹拌した。反応が完結すると、室温まで冷却し、氷水 (100 mL) に注ぎ入れた。この溶液を酢酸エチル (100 mL × 3) により抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL × 5) により洗浄し、Na₂SO₄ で脱水して濃縮すると、茶色固体が得られた。粗生成物をゲル - シリカ (メタノール : ジクロロメタン = 1 : 20) により精製すると、24 (4.4 g、収率 = 64.7%) が茶色固体として得られた。

【0373】

【化152】



【0374】

化合物25

トリホスゲン (11.2 g、40.5 mmol) のトルエン (80 mL) 溶液に、0 でトルエン (70 mL) に溶解した 2 - フルオロ - 5 - メチルアニリン (4.6 g、36.8 mmol) およびトリエチルアミン (7.4 g、73.6 mmol) の混合物を滴下

して加えた。次に、この反応物を室温で3時間、次に80℃で2時間、撹拌した。トルエンを濃縮により除去した。得られた残留物に、トルエン(80 mL)中の24(4.4 g、9.1 mmol)を加え、反応混合物を70℃で一晩撹拌した。次に、この反応混合物を室温まで冷却し、氷水(100 mL)に注ぎ入れ、2時間撹拌した。固体を濾過して水(30 mL × 3)および酢酸エチル(30 mL)により洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮すると、25(2.9 g、収率 = 50.2%)がオフホワイトの固体として得られた。
 m/z 635.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.94 (4H, bs); 2.16 (2H, bs); 2.43 (9H, m); 4.01 (3H, s); 4.22 (2H, t); 4.43 (4H, s); 6.48 (1H, d); 6.85 (1H, m); 6.95 (1H, dd); 7.12 (1H, dd); 7.22 (1H, d); 7.34 (1H, s); 7.45 (4H, m); 7.89 (1H, m); 8.30 (1H, d); 8.50 (1H, d).

10

【0375】

(例12)化合物30の調製

【化153】



20

【0376】

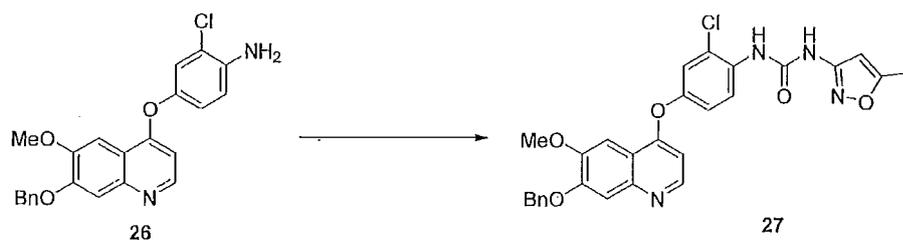
化合物26

4-アミノ-3-クロロフェノールHCl(828 mg、4.6 mmol)および水素化ナトリウム(鉱物油中に60%分散、368 mg、9.2 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液にN₂を吹き付けた。炭酸カリウム(1.27 g、9.2 mmol)、次いで7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-メトキシ-キノリン(932 mg、3.12 mmol)を加えた。この反応物を100℃で17時間、撹拌し、次に室温まで冷却し、溶媒を回転式蒸発器により除去した。粗製残留物を水に懸濁し、酢酸エチル(100 mL × 4)により抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で脱水して濾過し、溶媒を蒸発させた。最終生成物を水から沈殿させて、濾過し、高真空下で乾燥すると、1.37 g(3.37 mmol、収率 = 93%)の26が紫色固体として得られた。

30

【0377】

【化154】



40

化合物27

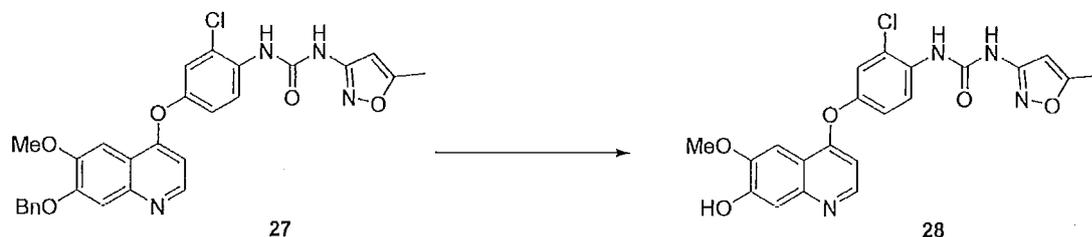
26(712 mg、1.75 mmol)およびトリエチルアミン(978 μL、7.01 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液を-78℃に冷却した。ホスゲン(トルエン中15%、1.27 mL、1.93 mmol)を滴下して加え、この反応物を30分間、次に室温で30分間、撹拌した。3-アミノ-5-メチルイソキサゾール(516 mg、5.26 mmol)のジクロロメタン(10 mL)溶液を滴下して加え、この反応

50

物を一晩、撹拌した。溶媒を回転式蒸発器により除去し、粗製物をジエチルエーテル（50 mL）により共蒸発させた。生成物をジエチルエーテルから沈殿させて、濾過し、次に飽和水性炭酸水素ナトリウムに懸濁し、濾過した。この生成物を高真空下で乾燥すると、937 mg（1.75 mmol、収率 = 99%）の27が、チョコレートブラウン色粉末として得られた。

【0378】

【化155】



10

【0379】

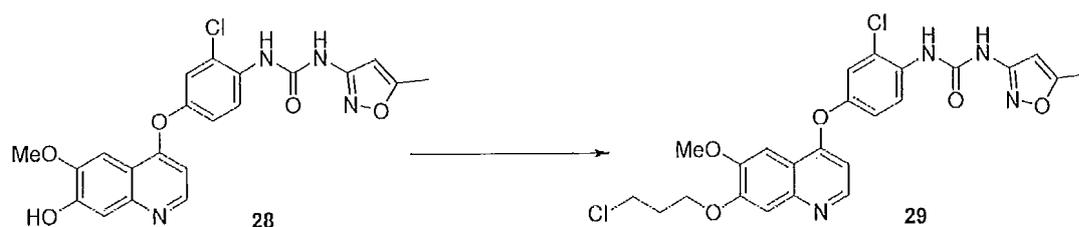
化合物28

化合物27（806 mg、1.52 mmol）をメタノール（200 mL）に溶解し、100 mLを Parr 容器に投入した。水酸化パラジウム（200 mg、50%質量）を加え、この反応を50 psiのH₂下で撹拌した。2時間後に反応を停止し、スラリーをセライトにより濾過した。濾液を蒸発させて、次にジクロロメタン（50 mL）およびジエチルエーテル（50 mL）とそれぞれ共蒸発させた。生成物を10：1ヘキサン/ジクロロメタンから沈殿させ、濾過して高真空下、乾燥した。残存出発原料を用いて手順を繰り返した後、625 mg（1.42 mmol、収率 = 93%）の28が銅茶色固体として単離された。

20

【0380】

【化156】



30

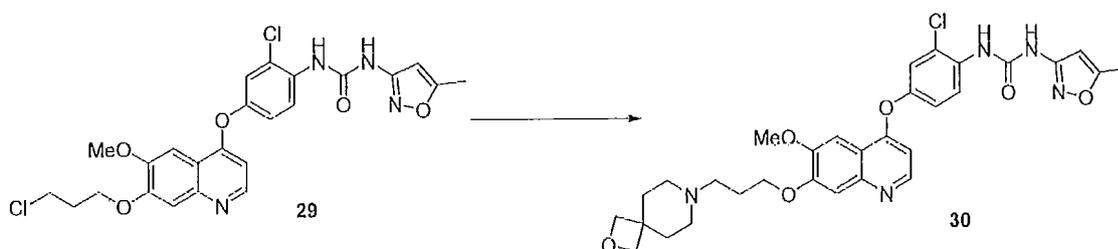
化合物29

化合物28（310 mg、0.7 mmol）および炭酸カリウム（292 mg、2.11 mmol）を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）に懸濁した。1-ブロモ-3-クロロプロパン（208 μL、2.11 mmol）を滴下して加え、この反応物を50で2時間、撹拌した。溶媒を回転式蒸発器により除去し、粗製残留物を飽和水性炭酸水素ナトリウムと酢酸エチルとの間に分配した。有機物を分離し、MgSO₄で脱水して濾過し、溶媒を蒸発させた。生成物である残留物をシリカプラグに担持し、まずジクロロメタン（60 mL）、次いで20%メタノール/酢酸エチル（120 mL）により洗浄した。生成物をメタノール/酢酸エチルのフラクションから回収し、溶媒を蒸発させた。29をジクロロメタンにより共蒸発させ、さらに精製することなく次の反応に使用した。

40

【0381】

【化157】



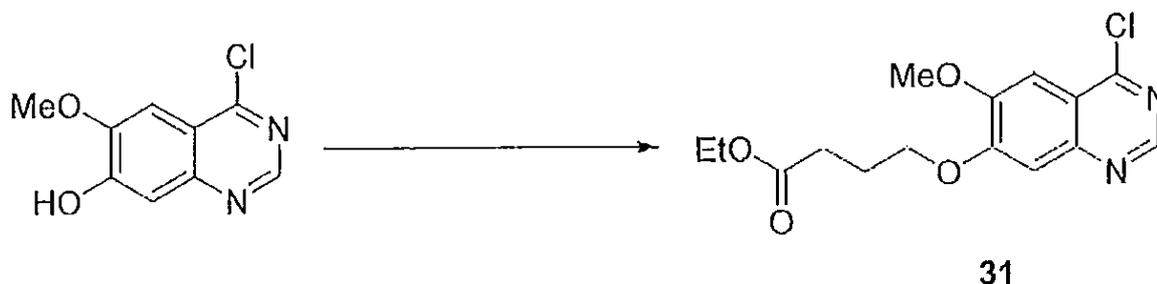
【0382】

化合物30 化合物29 (210 mg、0.41 mmol)、炭酸カリウム (280 mg、2.03 mmol) および臭化カリウム (97 mg、0.81 mmol) を乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に懸濁した。2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナンヘミシュウ酸塩を加え、この反応を 80 で 5 時間、撹拌した。溶媒を回転式蒸発器により除去し、粗製残留物を飽和水性炭酸水素ナトリウムと 10% メタノール / 酢酸エチルとの間に分配した。有機物を分離し、MgSO₄ で脱水して濾過し、溶媒を蒸発させた。残留物をジクロロメタン (50 mL × 2) により共蒸発させ、粗生成物を高真空下で乾燥した。最終精製は、分取 LC により達成した。6 mg (0.01 mmol、収率 = 2%) の薄茶色粉末 30 が単離された。m/z 608.2 [M]。¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.89 (4H, m); 2.12 (2H, m); 2.43 (3H, s); 2.53 (2H, t); 4.02 (3H, s); 4.25 (2H, t); 4.42 (4H, s); 6.04 (1H, bs); 6.50 (1H, d); 7.14 (1H, dd); 7.26 (1H, s); 7.42 (1H, s); 7.49 (1H, s); 8.38 (1H, d); 8.50 (1H, d). 10 20

【0383】

(例13) 化合物35の調製

【化158】



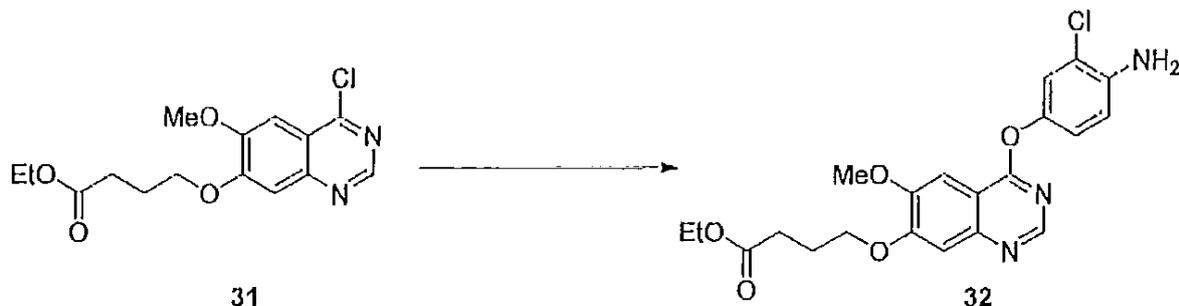
【0384】

化合物31

例9の126 (3.0 g、14.25 mmol) およびエチル - 4 - プロモブチレート (4.53 g、28.49 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、K₂CO₃ (5.90 g、42.74 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩、撹拌した。この反応混合物を水 (60 mL) により希釈し、酢酸エチル (100 mL × 2) により抽出した。合わせた有機相を濃縮すると、粗生成物が黄色固体として得られた。粗生成物をシリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1) により精製すると、3.7 g (収率 = 80%) の31が黄色固体として得られた。 40

【0385】

【化159】



10

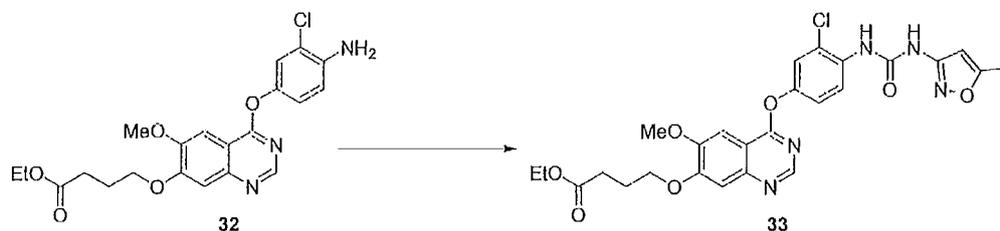
化合物32

31 (2 g、6.16 mmol) および 4-アミノ-3-クロロフェノール・HCl (1.55 g、8.62 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (6.02 g、18.47 mmol) を加えた。この混合物を 50 で 2 時間、撹拌した。TLC により、31 が消費したことが示された。固体を濾過により除去し、この濾液を真空下で濃縮すると、茶色固体が得られた。この茶色固体を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、水 (50 mL × 2) により洗浄した。有機相を濃縮し、残留物をシリカカラム (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 ~ 1 : 1) により精製すると、1.7 g (収率 = 63.9%) の 32 が紫色固体として得られた。

【0386】

20

【化160】



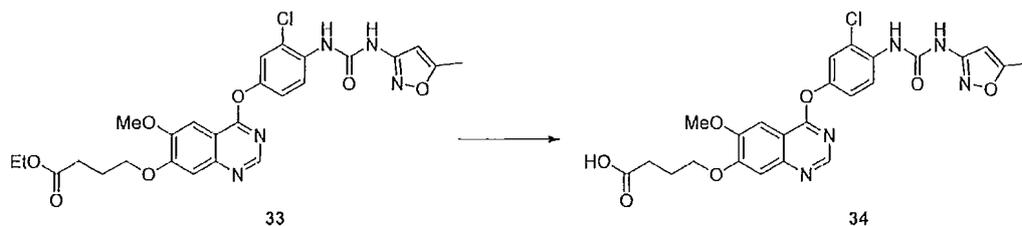
化合物33

32 (6.00 g、13.89 mmol) および 10 (6.00 g、粗製) のジクロロメタン (200 mL) 溶液を室温で 4 時間、撹拌した。この反応混合物を水 (100 mL × 2) により洗浄した。有機層を真空下で濃縮すると残留物が得られ、これをシリカカラム (ジクロロメタンからジクロロメタン：メタノール = 25 : 1) により精製すると、6.50 g (収率 = 84.2%) の 33 が紫色固体として得られた。

【0387】

30

【化161】



40

【0388】

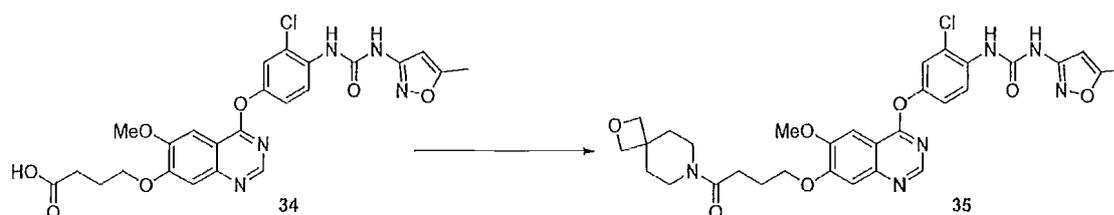
化合物34

33 (8.60 g、15.47 mmol) のテトラヒドロフラン (400 mL) 溶液に、LiOH 水溶液 (1.0 N、77.34 mL) を滴下して加えた。この反応混合物を室温で一晩、撹拌した。この反応混合物を濃縮乾固すると、9.6 g の粗生成物 34 が茶色固体として得られた。この粗生成物をさらに精製することなく、次のステップに直接使用した。

50

【 0 3 8 9 】

【 化 1 6 2 】



化合物 3 5

10

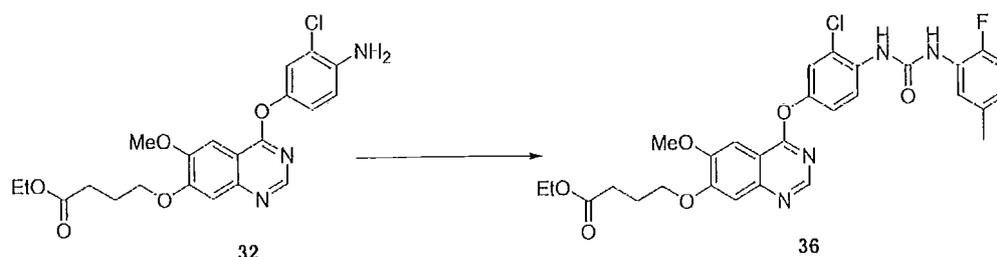
34 (400 mg、0.76 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (204 mg、1.52 mmol)、12 (144 mg、1.14 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (293 mg、2.27 mmol) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (290 mg、1.52 mmol) を逐次加えた。この反応混合物を室温で一晩、撹拌した。この反応混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れると、灰色固体が沈殿した。この固体を濾過により採集した。この固体をシリカカラム (ジクロロメタンからジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) により精製すると、ピンク色の固体が得られた。このピンク色固体をジクロロメタン : メタノール (5 : 1) 5 mL に溶解した。ジクロロメタンを真空下で除去し、ピンク色の固体をメタノールから沈殿させた。このピンク色固体を濾過により採集すると、200 mg の 35 (収率 = 41.4%) が得られた。m/z 637.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.72 (4H, m); 2.28 (2H, t); 2.42 (3H, s); 2.60 (2H, t); 4.04 (3H, s); 4.27 (2H, t); 4.29 (4H, q); 6.01 (1H, s); 7.18 (1H, dd); 7.34 (2H, s); 7.50 (1H, s); 8.40 (1H, d); 8.62 (2H, s)

20

【 0 3 9 0 】

(例 14) 化合物 38 の調製

【 化 1 6 3 】



30

【 0 3 9 1 】

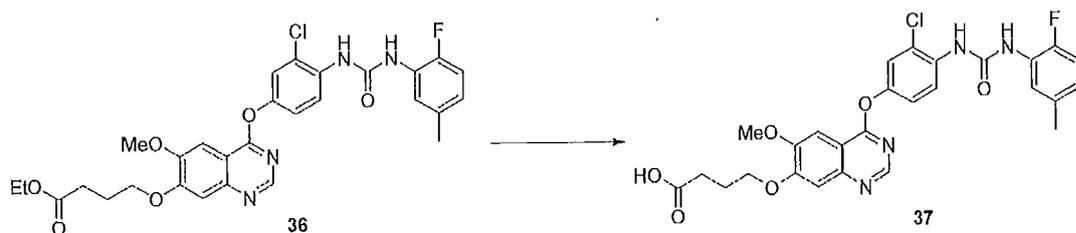
化合物 3 6

トルエン (15 mL) 中の 32 (900 mg、2.08 mmol) および 10 (900 mg、粗製物) の混合物を 70 °C で 3 時間、撹拌した。この反応混合物を真空下で濃縮すると、残留物が得られた。この残留物をジクロロメタン (50 mL) により希釈し、水 (50 mL x 2) により洗浄した。有機層を濃縮し、残留物をシリカカラム (ジクロロメタン : メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1) により精製すると、1.15 g (収率 = 94.7%) の 36 が紫色固体として得られた。

40

【 0 3 9 2 】

【化164】

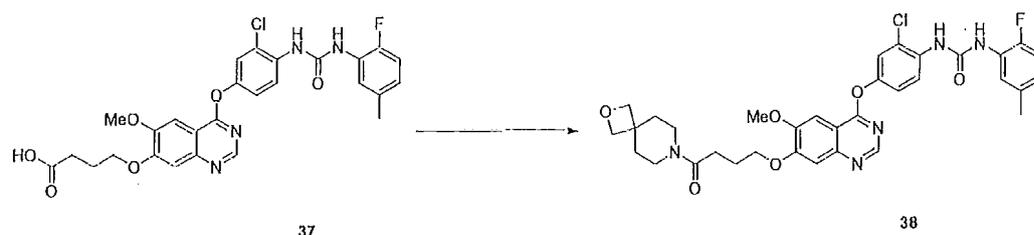


化合物37

36 (1.15 g, 1.97 mmol) のテトラヒドロフラン (55 mL) 溶液に、LiOH水溶液 (1 N, 13.31 mL) を滴下して加えた。この反応混合物を室温で一晩、攪拌した。この反応溶液を濃縮乾固すると、9.6 g の粗生成物37が茶色固体として得られた。この粗生成物をさらに精製することなく、次のステップに直接使用した。

【0393】

【化165】



【0394】

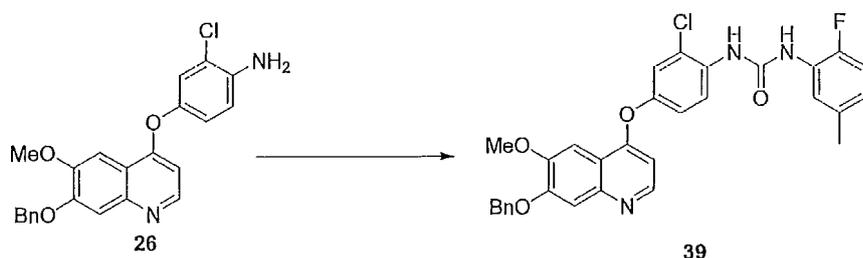
化合物38

37 (1.20 g, 2.16 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (12 mL) 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (580 mg, 4.32 mmol)、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン (410 mg, 3.24 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (840 mg, 6.49 mmol) およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (830 mg, 4.32 mmol) を逐次加えた。この反応混合物を室温で一晩、攪拌し、次に水 (100 mL) に注ぎ入れた。灰色の固体が沈殿し、濾過により採集した。この固体をシリカカラム (ジクロロメタン~ジクロロメタン:メタノール=10:1) により精製すると、1.07 g (収率=74.5%) の38がピンク色の固体として得られた。 m/z 664.4 $[M+H]^+$. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.83 (4H, dt); 2.10 (2H, m); 2.29 (3H, s); 2.61 (2H, t); 3.42 (2H, t); 3.54 (2H, t); 4.03 (3H, s); 4.27 (2H, t); 4.45 (4H, q); 6.85 (1H, m); 6.95 (1H, m); 6.99 (1H, s); 7.17 (1H, dd); 7.29 (2H, d); 7.36 (1H, s); 7.50 (1H, s); 7.89 (1H, m); 8.32 (1H, d); 8.62 (1H, s).

【0395】

(例15) 化合物43A / 43Bの調製

【化166】



化合物39: 26 (812 mg, 2 mmol) およびトリエチルアミン (1.12 mL, 8 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を -78 に冷却した。ホスゲン (ト

10

20

30

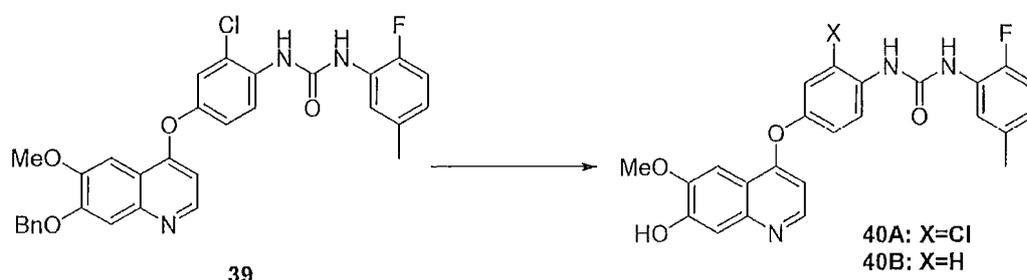
40

50

ルエン中15%、1.45 mL、2.2 mmol)を滴下して加え、この反応物を30分間、次に室温で30分間、撹拌した。2-フルオロ-5-メチルアニリン(677 μ L、6 mmol)のジクロロメタン(10 mL)溶液を滴下して加え、この反応物を一晩、撹拌した。溶媒を回転式蒸発器により除去し、粗製物をジエチルエーテル(50 mL)により共蒸発させた。生成物をジエチルエーテルから沈殿させて、濾過し、次に飽和水性NaHCO₃に懸濁し、濾過した。この生成物を高真空下で乾燥すると、1.05 g(1.88 mmol、94%)の39が、薄茶色固体として得られた。

【0396】

【化167】



10

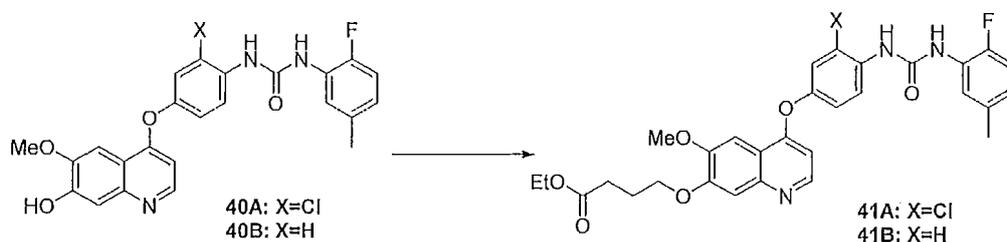
【0397】

化合物40: 化合物39(500 mg、0.9 mmol)を4:1 MeOH/THF(125 mL)に溶解し、Parr容器に投入した。Pd(OH)₂(200 mg、40%質量)を加え、この反応物を50 psiのH₂下で撹拌した。90分後に反応を停止し、スラリーをセライトにより濾過した。濾液を蒸発させて、次にジクロロメタン(50 mL)と共蒸発させた。生成物を10:1ヘキサン/ジクロロメタンから沈殿させ、濾過した。かなりの脱クロロ化が観察された。別の回分X(534 mg、0.96 mmol)およびより少ない量のPd(OH)₂(105 mg、20%質量)により、手順を繰り返した。脱クロロ化が依然として観察された。沈殿物を合わせ、高真空下で乾燥すると745 mg(1.6 mmol、Y=86%)の40A/40Bが薄茶色固体として得られた(65:35クロロ化/脱クロロ化)。

20

【0398】

【化168】



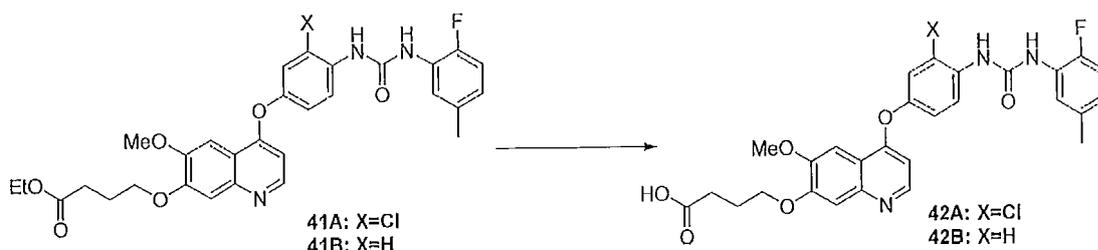
30

化合物41: 40(643 mg、1.38 mmol)および4-プロモ酪酸エチル(491 mg、2.5 mmol)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(12 mL)に溶解した。K₂CO₃(380 mg、2.75 mmol)を加え、この反応物を45°Cで一晩撹拌した。溶媒を回転式蒸発器により除去し、残留物をジクロロメタン(50 mL)により共蒸発させた。生成物を水から沈殿させて、濾過し、高真空下で乾燥すると、587 mg(1.01 mmol、Y=73%)の41A/41Bが茶色粉末として得られた。

40

【0399】

【化169】

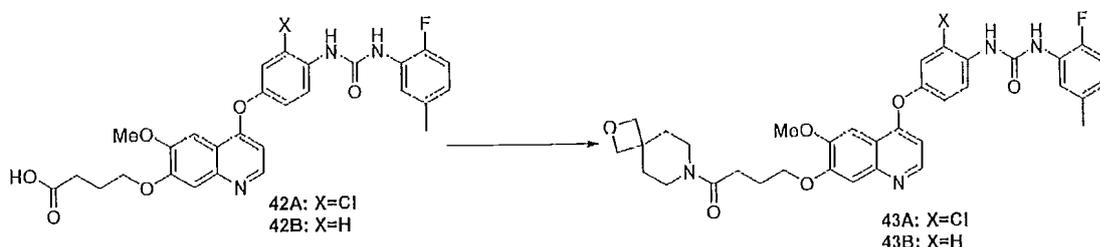


【0400】

化合物42: NaOHペレット(400mg、10mmol)を1:1 THF/H₂O(10mL)に溶解した。41(1.13g、2mmol)を加え、この反応物を4時間、撹拌した。溶媒を回転式蒸発器により除去し、得られた固い表面をH₂Oに懸濁した。溶液を濃HClを使用して、pH1へと酸性にした。スラリーを濾過すると、粘着性のある吸湿性固体が得られた。固体を-80の冷凍庫内で凍結すると、472mg(0.85mmol、43%)の42A/42Bが暗茶色粉末として得られ、これをさらに精製することなく、次の反応に使用した。

【0401】

【化170】



【0402】

化合物43: 2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナンヘミシユウ酸塩(221mg、1.01mmol)を、Amberjet4200(3g、12mmol)を含む水(3mL)中で撹拌した。90分後、スラリーを濾過し、この濾液を凍結乾燥すると、遊離塩基が白色泡状物として得られた。遊離塩基42A/42B(373mg、0.68mmol)およびN,N-ジメチルピリジン-4-アミン(83mg、0.68mmol)を乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解した。N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(169mg、0.88mmol)を加え、この反応物を一晩、撹拌した。溶媒を回転式蒸発器により除去し、生成物を飽和水性NaHCO₃から沈殿させた。スラリーを濾過してヘキサンにより洗浄すると、非常に粘着性のガム状物が得られ、これを高真空下で乾燥すると、379mg(0.57mmol、84%)のチョコレートブラウン色の粉末(3:1クロロ化/脱クロロ化)が得られた。最終生成物の精製および分離は、分取LCにより達成した。

78mg(0.12mmol)の43Aを白色固体として単離した。m/z 663.3 [M].
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.85 (4H, m); 2.28 (2H, m); 2.35 (3H, s); 3.42 (2H, t); 3.54 (2H, t); 4.02 (3H, s); 4.25 (2H, t); 4.45 (4H, q); 6.48 (1H, d); 6.86 (1H, m); 6.99 (1H, dd); 7.08 (1H, s); 7.13 (1H, dd); 7.21 (1H, d); 7.31 (1H, s); 7.43 (1H, s); 7.50 (1H, s); 7.89 (1H, m); 8.30 (1H, d); 8.49 (1H, d). 1.9mgの43Bが白色固体として得られた。m/z 629.3 [M+H]⁺.
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.85 (4H, dt); 2.28 (5H, m); 2.58 (2H, t); 3.41 (2H, t); 3.53 (2H, t); 4.00 (3H, s); 4.21 (2H, m); 4.44 (4H, q); 6.34 (1H, d); 6.74 (1H, m); 6.86 (1H, t); 6.99 (2H, d); 7.44 (1H, s); 7.51 (3H, m); 7.91 (1H, d); 8.42 (1H, d).

【0403】

10

20

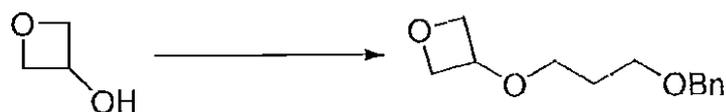
30

40

50

(例16) 化合物48の調製

【化171】



44

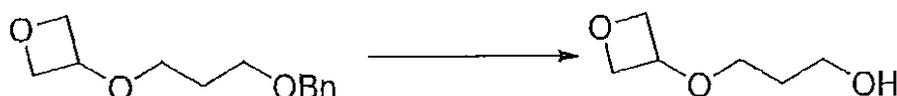
【0404】

化合物44

3-オキシタノール(21.0g、283.80mmol)および3-(フェニルメトキシ)-1-プロパノール(65g、283.80mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(200mL)溶液に、NaI(8.51g、56.76mmol)およびNaH(29.3g、709.50mmol、鉱物油中60%)を加えた。得られた懸濁液を室温で一晩、撹拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、水(200mL)、次いで6N HCl(200mL)によりクエンチした。この混合物を酢酸エチル(300mL×2)により抽出し、合わせた有機相を真空で濃縮すると、粗生成物が茶色油状物として得られた。粗生成物をシリカカラム(石油エーテル:酢酸エチル=25:1~10:1)により精製すると、30g(収率=47.6%)の44が無色油状物として得られた。

【0405】

【化172】



44

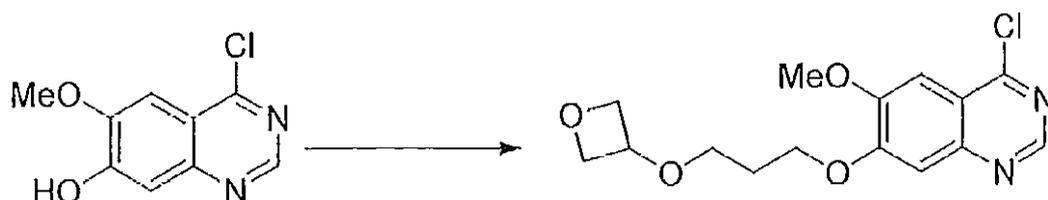
45

化合物45

44(30.0g、135.14mmol)のエタノール(400mL)溶液に、Pd/C(3.0g)を加え、次に、この混合物をH₂(1atm)下、室温で48時間撹拌した。この反応混合物をセライトパッドにより濾過し、固体を除去した。この濾液を減圧下で濃縮すると、16g(収率=89.7%)の45が無色油状物として得られた。

【0406】

【化173】



46

化合物46

45(30.0g、142.45mmol)、例9の化合物126(22.56g、170.94mmol)、およびトリフェニルホスフィン(74.64g、284.90mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(800mL)溶液に、乾燥テトラヒドロフラン(100mL)中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート(57.55g、284.90mmol)を0℃で滴下して加えた。添加後、この反応混合物の温度を室温まで上昇し、3時間、撹拌した。この反応混合物を真空で濃縮すると、残留物が得られた。この残留物を酢酸エチル(1.0L)により希釈し、水(500mL×2)により洗浄した。有機相を濃縮すると、粗生成物が茶色残留物として得られた。この粗生成物をシリカカラム(石油

10

20

30

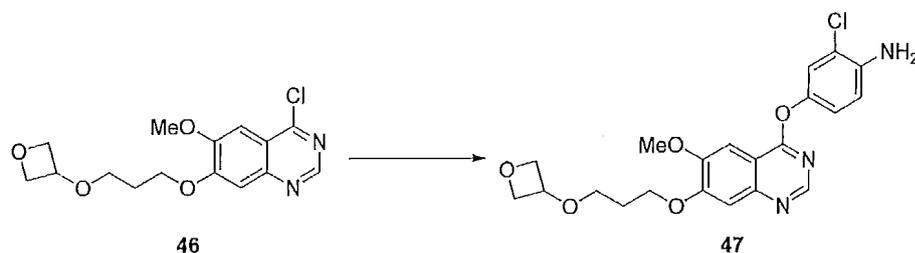
40

50

エーテル：酢酸エチル = 5 : 1 ~ 1 : 1) により精製すると、48.9 g (収率 = 105.7%) の 46 が薄黄色固体として得られた (この生成物は、トリフェニルホスフィンオキサイドを含有しており、さらに精製することなく次のステップに直接使用した)。

【0407】

【化174】



10

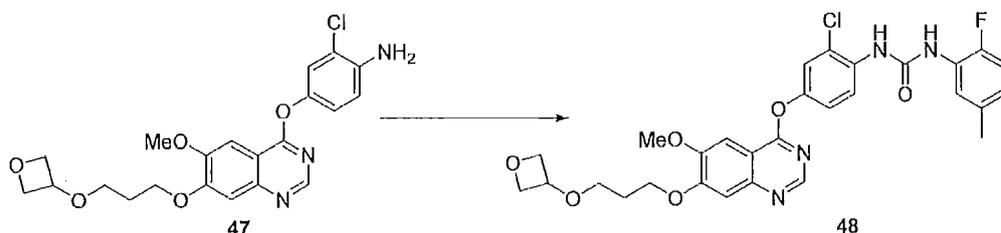
化合物 47

テトラヒドロフラン (500 mL) 中の 46 (48.90 g、150.55 mmol)、7 (13.55 g、75.28 mmol)、および Cs_2CO_3 (49.05 g、150.55 mmol) の混合物を 50 で一晩、撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (500 mL) により希釈し、水 (500 mL \times 2) およびブライン (500 mL) により連続して洗浄した。有機層を Na_2SO_4 により乾燥して、濃縮乾固した。残留物をシリカカラム (ジクロロメタン：メタノール = 50 : 2) により精製すると、25.2 g (収率 = 38.8%) の 47 が茶色固体として得られた。

20

【0408】

【化175】



【0409】

30

化合物 48

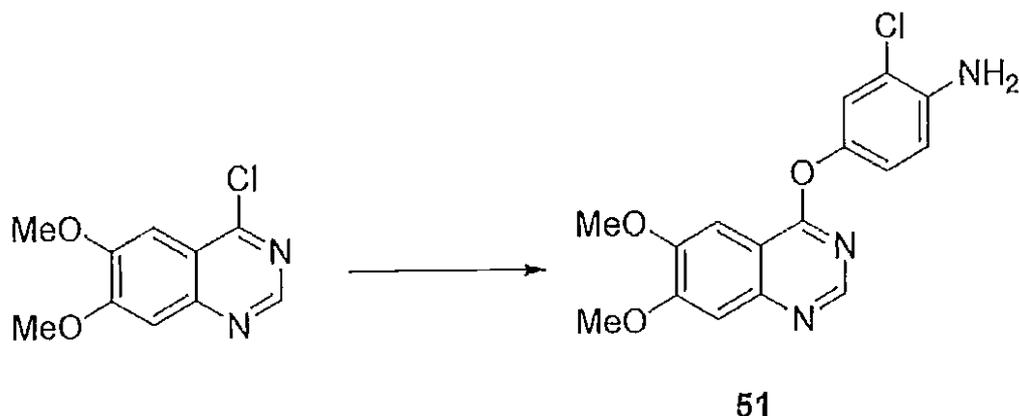
トルエン (100 mL) 中の 47 (9 g、20.84 mmol) および 10 (9 g、粗製物) の混合物を 70 で 3 時間、撹拌した。この反応混合物を真空で濃縮し、残留物をジクロロメタン (200 mL) により希釈し、水 (100 mL \times 2) により洗浄した。有機層を濃縮し、残留物をシリカカラム (ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1 ~ 10 : 1) により精製すると、6 g の固体が得られた。この固体をトルエン (20 mL) により洗浄すると、5.1 g (収率 = 42%) の 48 がオフホワイトの固体として得られた。m/z 583.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.18 (2H, m); 2.30 (3H, s); 3.59 (2H, t); 4.04 (3H, s); 4.30 (2H, t); 4.59 (3H, m); 4.79 (2H, t); 6.77 (1H, m); 6.88 (1H, m); 7.18 (1H, dd); 7.26 (1H, s); 7.35 (1H, s); 7.52 (1H, s); 7.60 (2H, d); 7.93 (1H, d); 8.31 (1H, d); 8.63 (1H, s).

40

【0410】

(例 17) 化合物 49 の調製

【化178】



10

【0415】

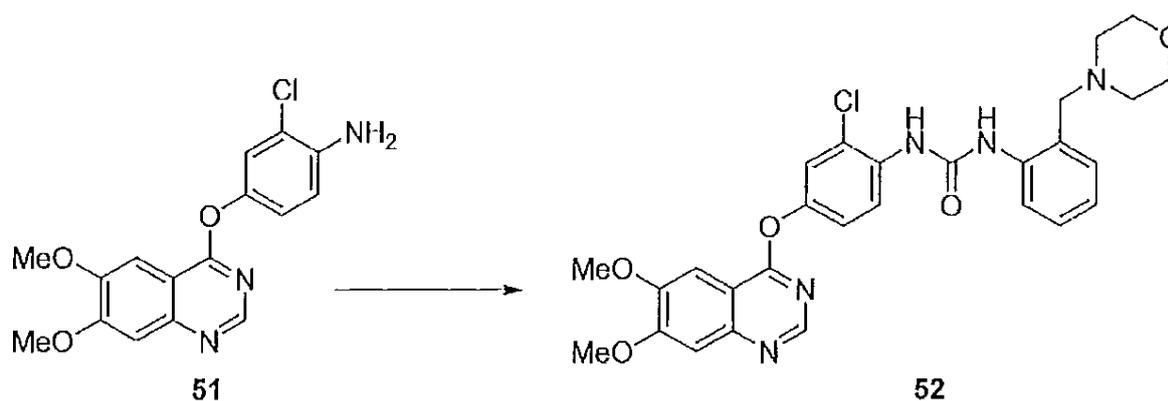
化合物51

NaH (鋇物油中60%分散物 3.6 g、90 mmol)、炭酸カリウム (12.42 g、90 mmol)、および4-アミノ-3-クロロフェノール・HCl (8 g、44 mmol) を逐次添加している間、4-クロロ-6、7-ジメトキシキノザリン (7.23 g、30 mmol) の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド (72 mL) 溶液にN₂ を吹き付けた。反応を100 °Cまで加熱し、2時間、撹拌した。溶液を室温まで冷却し、溶媒を回転式蒸留器により蒸発させた。残存している残留物をジクロロメタン (50 mL) により共蒸発させて、残存した固い表面を水に懸濁し、音波照射して濾過した。生成物を高真空下で乾燥すると、5.88 g (17.76 mmol、収率 = 59%) の紫色粉末51が得られ、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

20

【0416】

【化179】



30

【0417】

化合物52

51 (100 mg、0.3 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (168 μL、1.21 mmol) を加え、-78 °C に冷却した。ホスゲン (トルエン中15%溶液を218 μL、0.33 mmol) を滴下して加え、この反応物を-78 °C で30分間、次に室温で30分間、撹拌した。2-(モルホリン-4-イルメチル) アニン (175 mg、0.91 mmol) を加え、この反応物を一晩、撹拌した。溶媒を回転式蒸留器により蒸発させ、次に、ジエチルエーテル (20 mL) により共蒸発させた。粗製固体をジエチルエーテルから沈殿させて、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、86 mg (0.16 mmol、収率 = 52%) の52が淡いピンク色固体として得られた。m/z 550.2 [M]. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): (4H, s); 3.54 (2H, s); 3.58 (4H, s); 3.98 (6H, d); 7.01 (1H, t); 7.25 (2H, t); 7.32 (1H, dd);

40

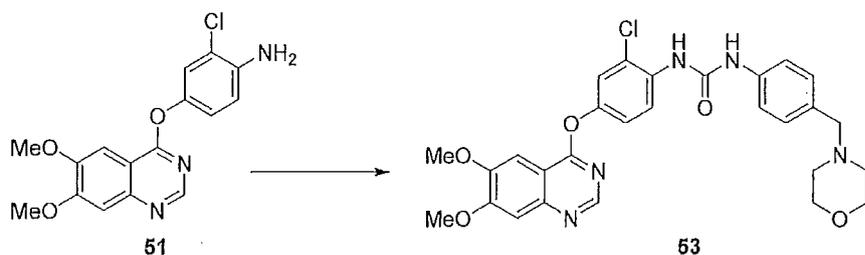
50

7.40 (1H, s); 7.56 (1H, s); 7.58 (1H, d); 7.88 (1H, d); 7.97 (1H, d); 8.58 (1H, s); 8.75 (1H, s); 9.09 (1H, s).

【0418】

(例20) 化合物53の調製

【化180】



10

【0419】

化合物53

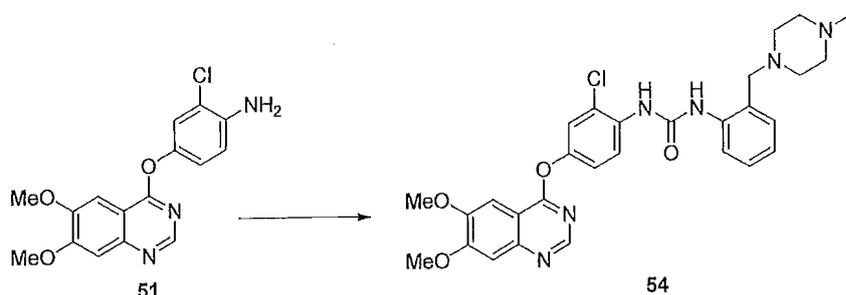
51 (100 mg, 0.3 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (168 μ L, 1.21 mmol) を加え、-78 に冷却した。ホスゲン (トルエン中15% 溶液を218 μ L, 0.33 mmol) を滴下して加え、この反応物を -78 で30分間、次に室温で30分間、撹拌した。4-(モルホリン-4-イルメチル) アニリン (175 mg, 0.91 mmol) を加え、この反応物を一晩、撹拌した。溶媒を回転式蒸発器により蒸発させ、次に、ジエチルエーテル (20 mL) により共蒸発させた。粗製固体をジエチルエーテルから沈殿させて、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、25 mg (0.05 mmol, 収率 = 15%) の53が淡いピンク色固体として得られた。m/z 550.2 [M]. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500 MHz): (4H, s); 3.40 (2H, s); 3.57 (4H, s); 3.98 (6H, d); 7.23 (2H, d); 7.29 (1H, dd); 7.40 (1H, s); 7.43 (2H, d); 7.55 (1H, m); 8.22 (1H, d); 8.36 (1H, s); 8.57 (1H, s); 9.40 (1H, s).

20

【0420】

(例21) 化合物54の調製

【化181】



30

【0421】

化合物54

51 (100 mg, 0.3 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (168 μ L, 1.21 mmol) を加え、-78 に冷却した。ホスゲン (トルエン中15% 溶液を218 μ L, 0.33 mmol) を滴下して加え、この反応物を -78 で30分間、次に室温で30分間、撹拌した。2-[(4-ピペラジン-1-イル)メチル] アニリン (187 mg, 0.91 mmol) を加え、この反応物を一晩、撹拌した。溶媒を回転式蒸発器により蒸発させ、次に、ジエチルエーテル (20 mL) により共蒸発させた。粗製固体をジエチルエーテルから沈殿させて、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、52 mg (0.09 mmol, 収率 = 31%) の54が薄茶色固体として得られた。m/z 563.2 [M]. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 500 MHz): 2.50 (11H, m); 3.59 (2H, s); 3.98 (6H, d); 7.03 (1H, t); 7.27 (1H, t); 7.31 (1H, dd); 7.55 (1

40

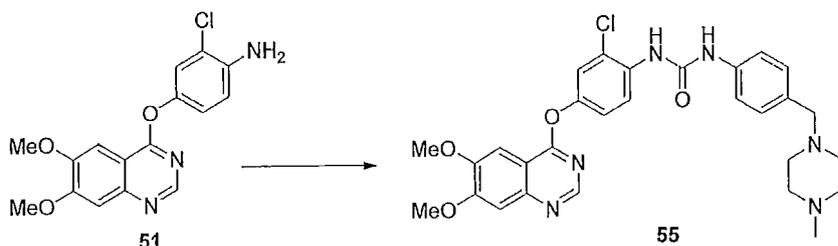
50

H, s); 7.58 (1H, d); 7.86 (1H, d); 8.00 (1H, d); 8.58 (1H, s); 8.80 (1H, s); 9.03 (1H, s).

【0422】

(例22) 化合物55の調製

【化182】



10

【0423】

化合物55

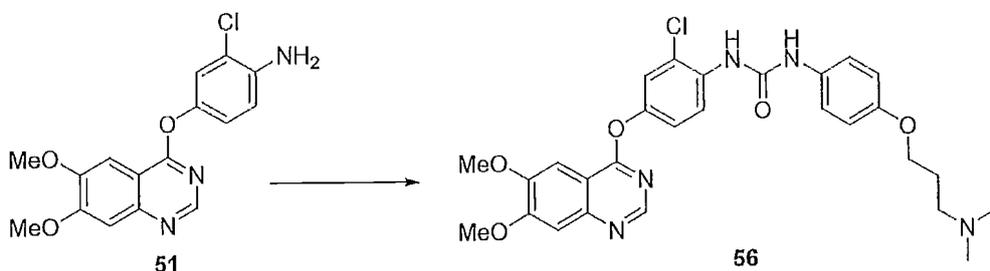
51 (300 mg, 0.91 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、トリエチルアミン (505 μ L, 3.63 mmol) を加え、-78 に冷却した。ホスゲン (トルエン中15% 溶液を661 μ L, 1.00 mmol) を滴下して加え、この反応物を -78 で30分間、次に室温で30分間、撹拌した。4-[(4-ピペラジン-1-イル)メチル]アニリン (557 mg, 2.72 mmol) を加え、この反応物を一晩、撹拌した。溶媒を回転式蒸発器により蒸発させ、次に、ジエチルエーテル (20 mL) により共蒸発させた。粗製固体をジエチルエーテルから沈殿させて、次に、10%メタノール/ジクロロメタンに溶解した。有機物を飽和水性炭酸水素ナトリウムにより洗浄し、MgSO₄で脱水して濾過した。溶媒を回転式蒸発器により蒸発させて、生成物を高真空下で乾燥すると、311 mg (0.55 mmol, 収率=61%) の55が黄褐色固体として得られた。m/z 563.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 2.30 (3H, s); 2.48 (8H, bs); 3.49 (2H, t); 4.07 (6H, d); 6.79 (1H, s); 7.13 (1H, s); 7.20 (1H, dd); 7.31 (1H, d); 7.33 (1H, s); 7.34 (3H, s); 7.52 (1H, s); 8.35 (1H, d); 8.63 (1H, s).

20

【0424】

(例23) 化合物56の調製

【化183】



30

40

【0425】

化合物56

51 (100 mg, 0.3 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (168 μ L, 1.21 mmol) を加え、-78 に冷却した。ホスゲン (トルエン中15% 溶液を218 μ L, 0.33 mmol) を滴下して加え、この反応物を -78 で30分間、次に室温で30分間、撹拌した。4-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-フェニルアミン二塩酸塩 (243 mg, 0.91 mmol) およびトリエチルアミン (254 μ L, 1.82 mmol) のジクロロメタン溶液を加え、この反応物を一晩、撹拌した。溶媒を回転式蒸発器により蒸発させ、次に、ジエチルエーテル (20 mL) により共蒸発させた。粗製固体をジエチルエーテルから沈殿させ、逆相フラッシュクロマ

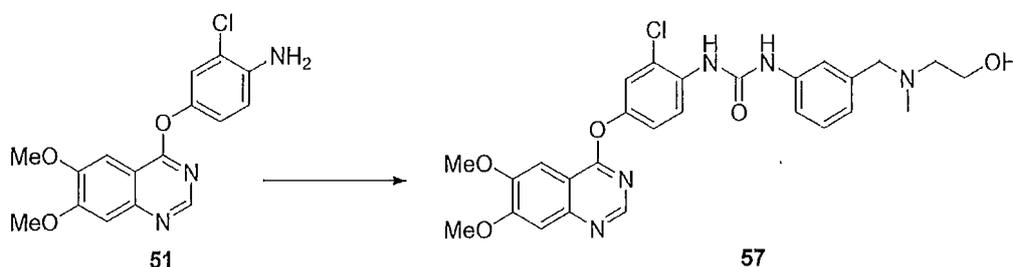
50

トグラフィーにより精製すると、39 mg (0.07 mmol、収率 = 24%) の56が、黄褐色固体として得られた。m/z 552.2 [M]. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.88 (2H, m); 2.27 (6H, s); 3.98 (8H, m); 6.89 (2H, d); 7.29 (1H, dd); 7.38 (3H, m); 8.22 (1H, d); 8.31 (1H, s); 8.57 (1H, s); 9.28 (1H, s).

【0426】

(例24) 化合物57の調製

【化184】



10

【0427】

化合物57

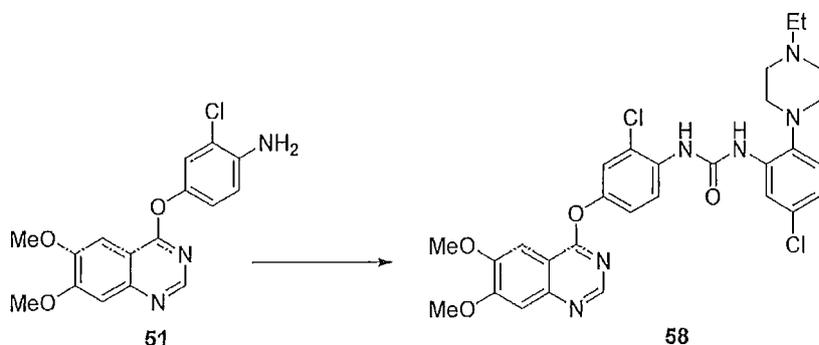
51 (100 mg、0.3 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (168 μL、1.21 mmol) を加え、-78 に冷却した。ホスゲン (トルエン中15%溶液を218 μL、0.33 mmol) を滴下して加え、この反応物を -78 で30分間、次に室温で30分間、撹拌した。2-[(3-アミノベンジル)(メチル)アミノ]エタノール二塩酸塩 (230 mg、0.91 mmol) およびトリエチルアミン (254 μL、1.82 mmol) のジクロロメタン溶液を加え、この反応物を一晩、撹拌した。溶媒を回転式蒸発器により蒸発させ、次に、ジエチルエーテル (20 mL) により共蒸発させた。粗製固体をジエチルエーテルから沈殿させ、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、84 mg (0.16 mmol、収率 = 52%) の57が、薄茶色固体として得られた。m/z 538.2 [M]. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 3.57 (4H, s); 3.96 (8H, m); 6.98 (1H, m); 7.29 (2H, m); 7.40 (2H, m); 7.56 (2H, s); 8.22 (1H, d); 8.39 (1H, s); 8.58 (1H, s); 9.50 (1H, s)

20

【0428】

(例25) 化合物58の調製

【化185】



40

【0429】

化合物58

51 (100 mg、0.3 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (168 μL、1.21 mmol) を加え、-78 に冷却した。ホスゲン (トルエン中15%溶液を218 μL、0.33 mmol) を滴下して加え、この反応物を -78 で30分間、次に室温で30分間、撹拌した。5-クロロ-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)アニリン (218 mg、0.91 mmol) を加え、この反応物を一晩、撹拌した。溶媒を回転式蒸発器により蒸発させ、次に、ジエチルアミン (20 mL)

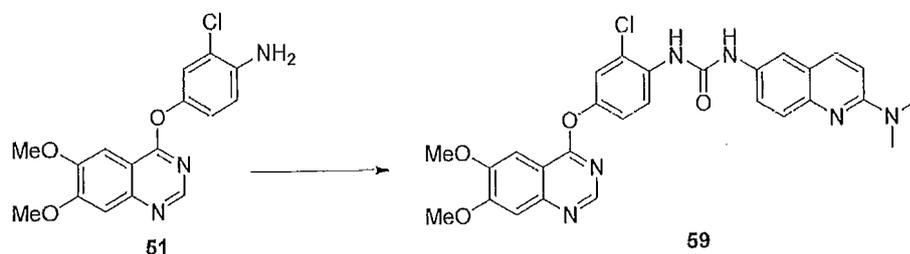
50

により共蒸発させた。粗製固体をジエチルアミンから沈殿させて、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、22 mg (0.04 mmol, 収率 = 12%) の58が薄茶色固体として得られた。m/z 597.2 [M]. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 1.04 (3H, t); 2.42 (2H, d); 2.53 (2H, s); 2.61 (3H, s); 2.82 (4H, s); 3.98 (6H, d); 7.03 (1H, d); 7.17 (1H, d); 7.32 (1H, d); 7.40 (1H, s); 7.57 (1H, d); 8.00 (1H, dd); 8.58 (1H, s); 9.24 (1H, s).

【0430】

(例26) 化合物59の調製

【化186】



10

【0431】

化合物59

51 (200 mg, 0.6 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (335 μL, 2.4 mmol) を加え、-78 に冷却した。ホスゲン (トルエン中15%溶液を436 μL, 0.66 mmol) を滴下して加え、この反応物を-78で30分間、次に室温で30分間、攪拌した。N₂、N₂-ジメチルキノリン-2,6-ジアミン (339 mg, 1.8 mmol) を加え、この反応物を一晩、攪拌した。溶媒を回転式蒸発器により蒸発させ、次に、ジエチルエーテル (20 mL) により共蒸発させた。粗製固体をジエチルエーテルから沈殿させて、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、82 mg (0.15 mmol, 収率 = 25%) の59が暗緑色固体として得られた。m/z 545.2 [M]. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 3.14 (6H, s); 3.98 (6H, d); 7.06 (1H, d); 7.31 (1H, d); 7.40 (1H, s); 7.54 (3H, d); 7.91 (1H, s); 7.96 (1H, d); 8.25 (1H, d); 8.58 (1H, s).

20

30

【0432】

(例27) VEGFR2結合アッセイ

標的としてDNAタグ付き血管内皮増殖受容体2 (VEGFR2) を使用する、化合物が固定化アデノシン三リン酸 (ATP) 部位指向性リガンドの結合に競合する能力を測定するために、競合結合アッセイ (DISCOVERX KINOMESCAN (商標)) を使用した。試験化合物が固定化リガンドと競合する能力は、DNAタグの定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) を使用して測定した (Fabian, M.A. et al., 23 Nature Biotechnology 329-336 (2005); Karaman, M.W. et al., 26 Nature Biotechnology 127-132 (2008))。

【0433】

VEGFR2タグ付きT7ファージ株は、BL21株に由来する、大腸菌 (*Escherichia coli*) (*E. coli*) で調製した。大腸菌 (*E. coli*) は、対数期まで増殖させて、VEGFR2タグ付きT7ファージに感染させて、次に、溶解するまで振とうしながら32でインキュベートした。次に、キナーゼを含有する溶解物を遠心分離して濾過し、細胞破片を除去した。ストレプトアビジンコーティング磁気ビーズをビオチン化低分子リガンドにより室温で30分間処理することにより、VEGFR2アッセイ用のアフィニティ樹脂を調製した。このビーズを過剰のビオチンによりブロッキングし、次に、ブロッキング用緩衝液 (SEABLOCK (PIERCE)、1%ウシ血清アルブミン、0.17%リン酸緩衝化生理食塩水、0.05%TWEEN20、6mMジチオトレイトール) により洗浄した。結合反応は、ポリスチレン製96-ウェルプレートの

40

50

ウェル中で、0.135 ml の最終体積中、DNA タグ付き VEGFR2、リガンド化アフィニティビーズ、および 1X 結合用緩衝液 (20% SEABLOCK、0.17X リン酸緩衝化生理食塩水、0.05% TWEEN20、6 mM ジチオトレイトール) 中で段階希釈された試験化合物を混合することにより開始した。このアッセイプレート室温で振とうしながら 1 時間、インキュベートし、次にビーズを洗浄用緩衝液 (1X リン酸緩衝化生理食塩水、0.05% TWEEN20) により洗浄した。このビーズを溶出用緩衝液 (1X リン酸緩衝化生理食塩水、0.05% TWEEN20、0.05 μ M 非ビオチン化アフィニティリガンド) 中に再懸濁させ、振とうしながら室温で 30 分間、インキュベートした。溶出液中の VEGFR2 濃度は、qPCR を使用して測定した。

【0434】

1 μ M から開始した 3 倍の段階希釈した試験化合物の 11 点の用量応答曲線を使用して、VEGFR2 結合定数 (K_d) を決定した。本化合物は 100X 最終試験濃度の 100% DMSO 中で調製し、最終 DMSO 濃度 1% に対するアッセイにおいて希釈物を 1X にした。結合定数は、ヒル傾きを -1 に設定したヒルの式を使用して、標準用量応答曲線により算出した。曲線は、レーベンバーグ-マーカートアルゴリズムにあてはめた非線形最小二乗法を使用してあてはめを行った。

【0435】

【表 3】

表 3. 選択化合物の K_d 値

化合物 ID	K_d
9	0.49
12	3.2
14	37
15	20
16	0.52
17	1
21	58
25	4.8
30	0.69
35	1.3
38	10
43a	31
43b	8.7
48	14
49	0.98
50	25
52	120
53	3.3
54	27
55	1.7
56	2.4
57	1.3
58	10

10

20

30

40

【0436】

(例 28) 粘液浸透性粒子 (Mucus Penetrating Particle) (MPP) として調製される新規化合物

上の例に従って合成した本発明のいくつかの化合物を粘液浸透性粒子 (MPP) として製剤化した。具体的には、PLURONIC F127 (F127) が、1) 数百ナノメ

50

ートルまで粒子サイズが低下するのを補助するかどうか、および2) 粘液構成物との粒子の相互作用を最小化し粘液への接着を防止する粘液不活性コーティング剤 (m u c o i n e r t c o a t i n g) により生成するナノ粒子の表面を物理的 (非共有結合性) にコーティングするかどうかを決定するために、F 1 2 7 の存在下で、化合物 9、25、12、49、48、35、38、55、15 および 16 をそれぞれミル粉碎した。

【0437】

薬物の粗粒子および P L U R O N I C F 1 2 7 (F 1 2 7) を含有する水性分散液を、動的光散乱法により測定すると粒子サイズが 400 nm 未満に低下するまで、粉碎用媒体と一緒にミル粉碎する、ミル粉碎手順を使用した。表 4 は、この技法を使用して生成する、粒子のサイズおよび多分散指数 (粒子サイズ分布の幅の尺度) を一覧表示している。

10

この例では、懸濁液は、等張性でありかつ生理的に関連する pH を有する懸濁液が生じる、D P B S (ダルベッコのリン酸緩衝化生理食塩水) を使用して緩衝化した。

【0438】

【表 4】

表 4. MPP として製剤化された化合物の粒子サイズ

化合物 ID	粒子サイズ (nm)	多分散指数 (PDI)
9	241	0.179
25	203	0.164
12	313	0.165
49	222	0.133
48	167	0.166
35	189	0.223
38	242	0.211
55	190	0.314
15	137	0.247
16	225	0.197

20

生成したナノ粒子がムチンとの低下した相互作用を有し、したがって捕捉されることなく粘液内に移動することができるかどうかを決定するために、粒子をヒト頸腔粘液 (C V M) と共にインキュベートし、暗視野検鏡により観察した。典型的な実験では、1 μ L のナノ粒子の懸濁液を C V M 20 μ l に加えた。観察は C V M 試料の 3 つの異なる無作為に選択された、最小限の領域で行った。既知の挙動を有する対照となる粒子を使用して、アッセイに適切な C V M 試料を認定した。表 4 に一覧表示されているすべての化合物 (化合物 55 を除く) について、粘液中の可動性を観察し、したがって、ナノ粒子は有効な M P P になると思われた。化合物 55 は C V M の低 pH には可溶であり、これは中性 pH を有する、眼などの意図しない標的部位におけるアッセイにおける唯一の問題である。

30

【0439】

(例 29) 新規化合物 M P P の局所注入に由来する眼の奥への薬物曝露

40

化合物 9、25 および 12 の M P P 製剤の局所注入により、眼の奥が薬物曝露されることを実証するために、例 28 に従って M P P として製剤化したこれらの化合物の薬物動態 (P K) 検討を行った。典型的な検討設計を表 5 に示す。ダッチベルテッドウサギをこれらの検討に使用した。

【0440】

【表 5】

表 5. 新規化合物の MPP の PK 評価のための検討設計

群	試験品	動物数 (n/時点)	投与体積	頻度/期間	最終時点(時間)
1	MPP, 0.5%	4	50 μ L	BID 5 日間	0.5
2	MPP, 0.5%	4	50 μ L	BID 5 日間	1
3	MPP, 0.5%	4	50 μ L	BID 5 日間	2
4	MPP, 0.5%	4	50 μ L	BID 5 日間	4
5	MPP, 0.5%	6	50 μ L	BID 5 日間	8
6	MPP, 0.5%	6	50 μ L	BID 5 日間	12

BID=1 日 2 回

【0441】

表 6 に、眼の奥において達成された薬物曝露を示す。

【表 6】

表 6. PK において試験した化合物に関する C_{max} および AUC_{0-last} 薬物濃度

化合物 ID	C_{max} 網膜 (nM)	C_{max} 脈絡膜 (nM)	AUC_{0-last} 網膜 (nM \cdot h)	AUC_{0-last} 脈絡膜 (nM \cdot h)
9	110	693	915	5400
25	33	574	297	5790
12	39	265	308	2450

【0442】

採集して分析した網膜および脈絡膜の一部は、ヒトにおいて粘液があるところを 8 mm の円形の型抜きしたものであった。これらの結果は、新規化合物の MPP の局所注入により、*in vivo* で網膜および脈絡膜において薬物曝露されることを実証している。さらに、これらの結果により、試験された様々な化合物に関して様々な曝露レベルが測定されているので、分子の設計自体が薬物曝露に影響を及ぼすことが実証される。

ドレイズ眼刺激評価もこれらの検討中に行い、製剤のいずれに関しても刺激は見られなかった。

【0443】

同等物および範囲

特許請求の範囲において、「a」、「an」および「the」などの冠詞は、そうではないことが示されるかまたは文脈から明らかでない限り、1 つまたは複数を意味することができる。群の 1 つまたは複数の項目間に「または」を含む請求項または説明は、そうではないことが示されるかまたは文脈から明らかでない限り、群の項目の 1 つ、複数またはすべてが所定の生成物または方法に存在する、用いられているまたは別の状態で関連している場合には、充足されるとみなされる。本発明は、群の正確に 1 つの項目が所定の生成物または方法に存在する、用いられているまたは別の状態で関連している実施形態を含む。本発明は、群項目の複数またはすべてが所定の生成物または方法に存在する、用いられているまたは別の状態で関連している実施形態を含む。

【0444】

さらに、本発明は、1 つまたは複数の列挙された請求項から 1 つまたは複数の制限、要素、節および記述用語が他の請求項に導入されるすべての変動、組合せおよび順序を含む。例えば、他の請求項に従属するあらゆる請求項は、同じ基本請求項に従属する他の請求項に見いだされる 1 つまたは複数の制限を含むように修正することができる。要素が例え

10

20

30

40

50

ば、マーカッシュ群形式でリストとして示されている場合、要素の各亜群も開示され、任意の要素（単数または複数）が群から除去され得る。一般的に、本発明または本発明の態様が特定の要素および/または特徴を含むと称されている場合、本発明の特定の実施形態または本発明の態様は、そのような要素および/または特徴からなる、または本質的になることを理解すべきである。簡潔の目的のために、それらの実施形態は、本明細書でその通りの言葉で具体的に示さなかった。「含む」および「含有する」という用語は、制限のないものとし、追加の要素またはステップの包含を許容することも指摘される。範囲が示される場合、端点も含まれる。さらに、特に示さない限りまたは文脈上および当業者の理解から特に明らかでない限り、範囲として表される値は、文脈上特に明確に示されない限り、範囲の下限の単位の10分の1までの、本発明の異なる実施形態における記載されている範囲内の特定の値または部分的範囲をとり得る。

10

【0445】

本出願は、それらのすべてが参照により本明細書に組み込まれる、様々な発行済み特許、公開特許出願、雑誌論文および他の刊行物を参照している。組み込まれた参考文献と本明細書との間に不一致がある場合、本明細書が優先されるものとする。さらに、従来技術の範囲内に含まれる本発明の特定の実施形態は、1つまたは複数の請求項から明確に除外される場合がある。そのような実施形態は当業者公知と考えられるので、本明細書において除外が明示されていないとしても、除外される場合がある。本発明の特定の実施形態は、従来技術の存在に関連するか否かにかかわらず、あらゆる理由により特許請求の範囲から除外することができる。

20

【0446】

当業者は、単に常用の実験を用いて本明細書で述べた特定の実施形態の多くの同等物を認識または確認することができるであろう。本明細書で述べた本発明の実施形態の範囲は、上記の明細書に限定されるものではなく、添付の特許請求の範囲に示されている通りである。当業者は、この説明の様々な変更および修正は、以下の特許請求の範囲に規定されている、本発明の精神または範囲から逸脱することなく行うことができることを十分に理解するであろう。

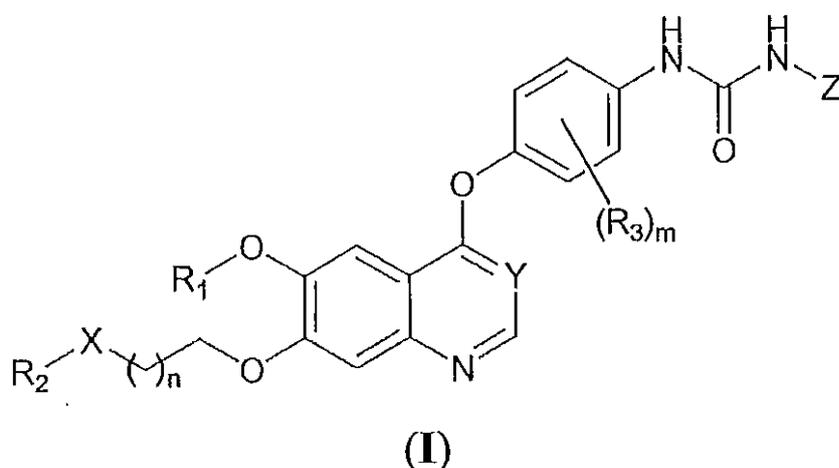
[付記]

[付記1]

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【化187】



40

(式中、

R_1 は、水素または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、

R_2 は、ヘテロシクリルであり、

X は、結合、 $-O-$ または $-C(=O)-$ であり、

R_3 は、出現ごとに、独立して、水素、F、Cl、Br、I、CN、およびOHからなる群から選択され、

50

Y は、C H または N であり、

Z は、置換されていてもよい脂肪族、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいキノリルであり、

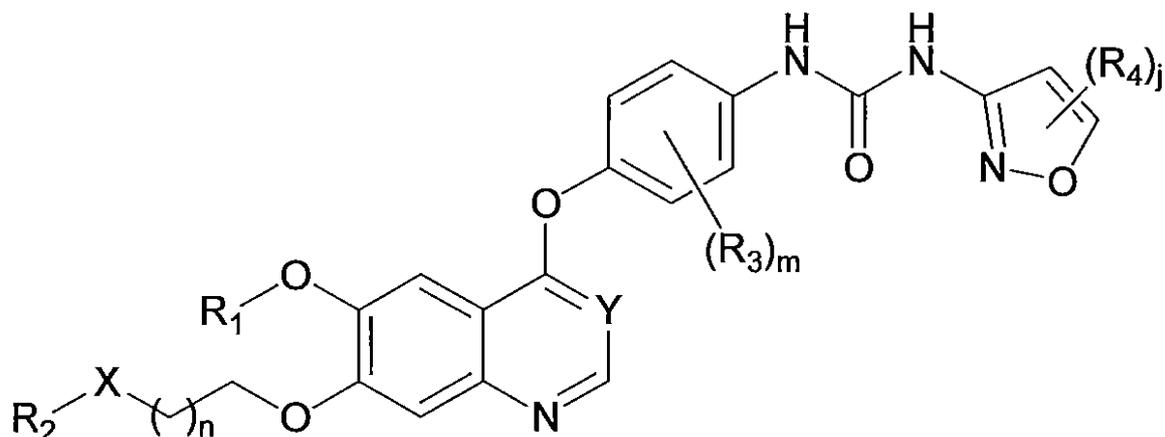
m は、独立して 0、1、2、3 または 4 であり、

n は、独立して 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 である)

[付記 2]

化合物が式 (I I) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 1 8 8】



(II)

(式中、

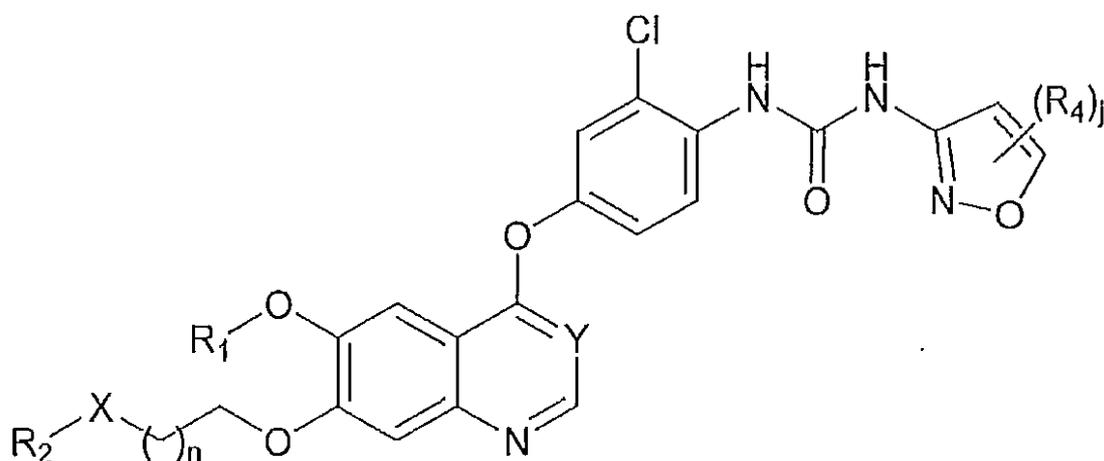
R₄ は、出現ごとに、独立して、水素、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル、F、Cl、Br、I または CN であり、

j は、0、1 または 2 である)

[付記 3]

化合物が式 (I I - a) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 1 8 9】



(II-a)

[付記 4]

化合物が式 (I I - b) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付

10

20

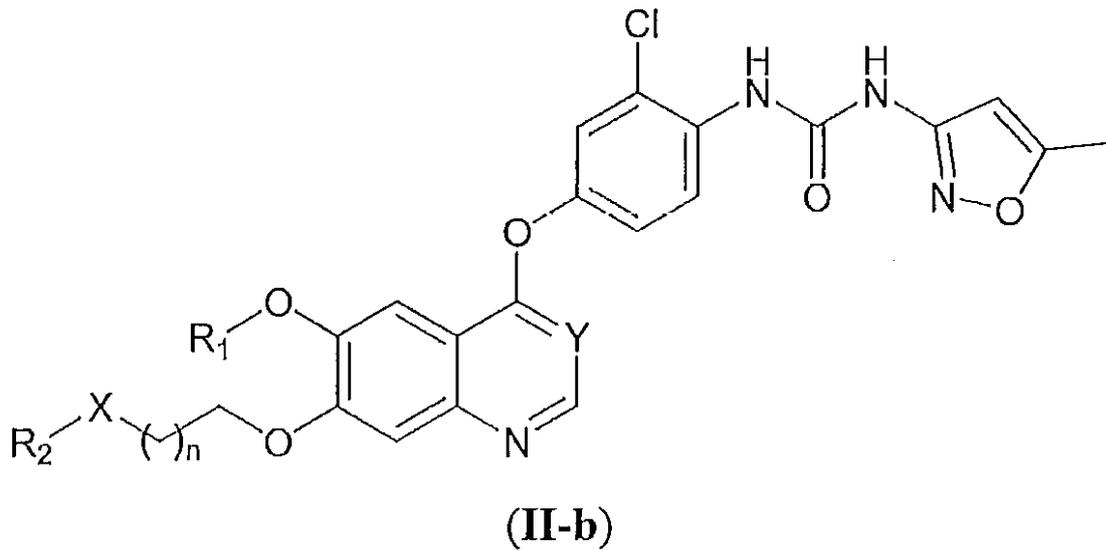
30

40

50

記 1 に記載の化合物。

【化 1 9 0】



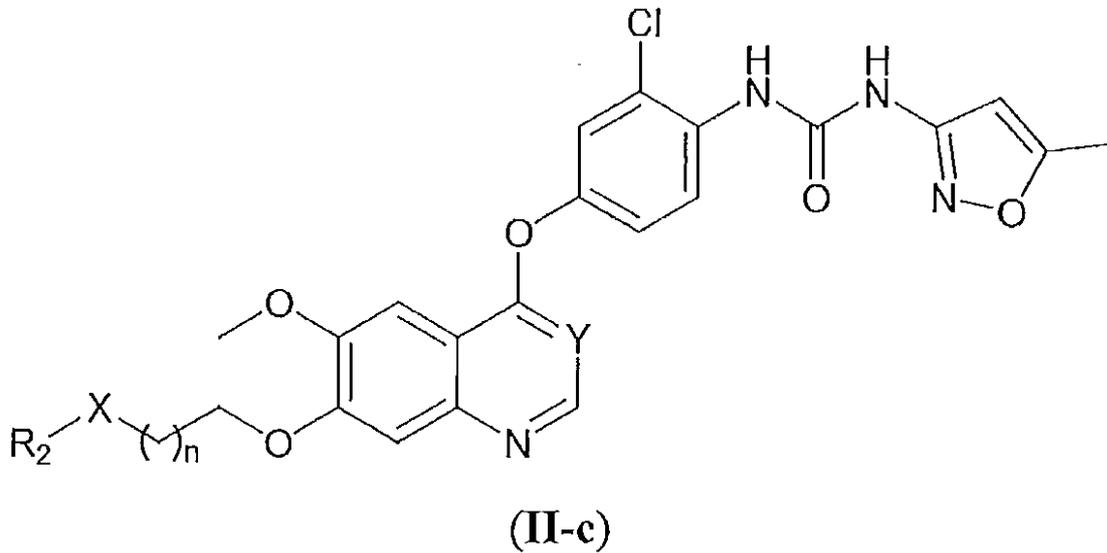
10

[付記 5]

化合物が式 (I I - c) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

20

【化 1 9 1】



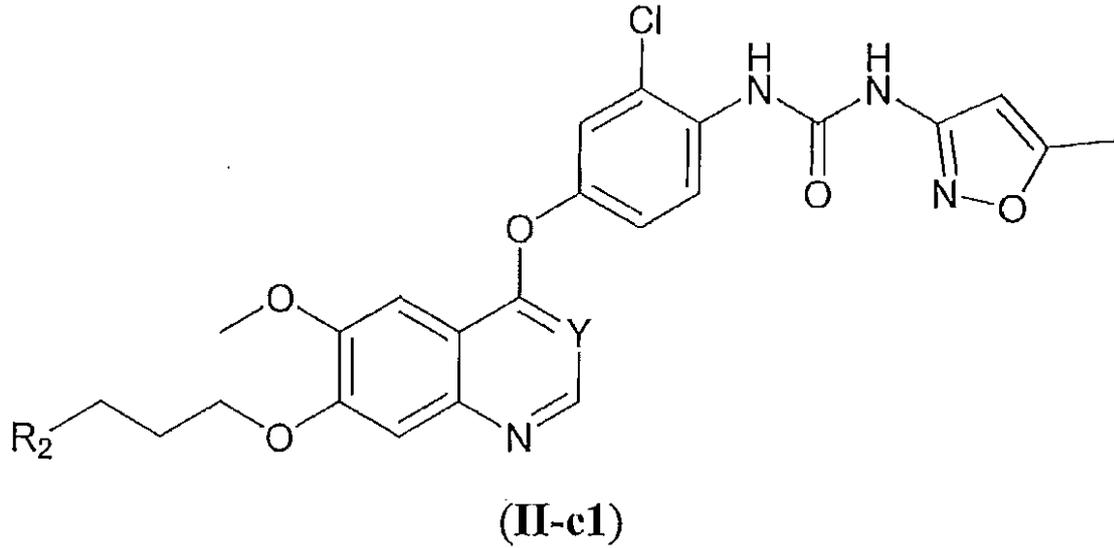
30

[付記 6]

化合物が式 (I I - c 1) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

40

【化 1 9 2】

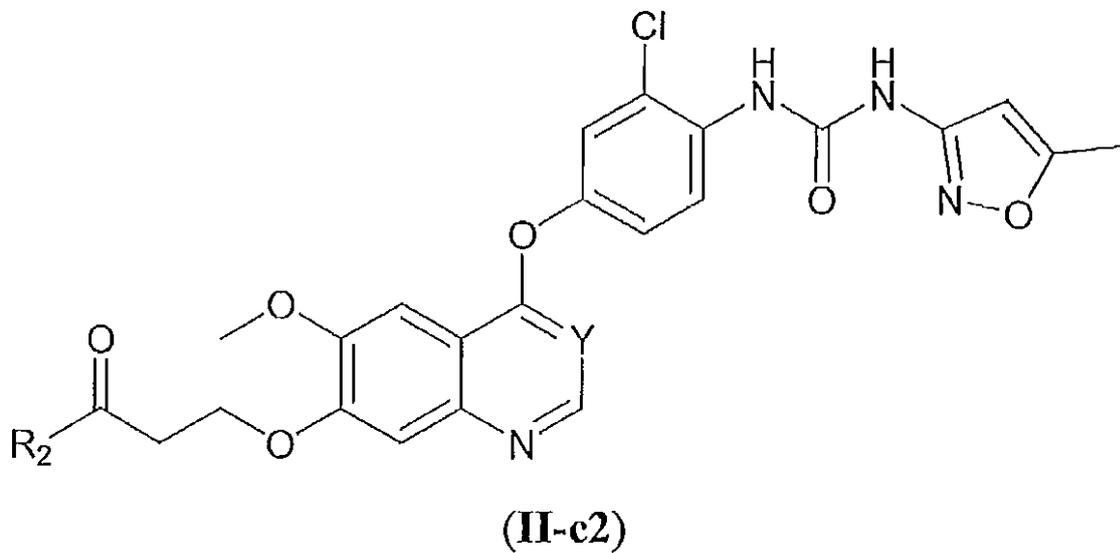


10

[付記 7]

化合物が式 (II - c 2) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、
付記 1 に記載の化合物。

【化 1 9 3】



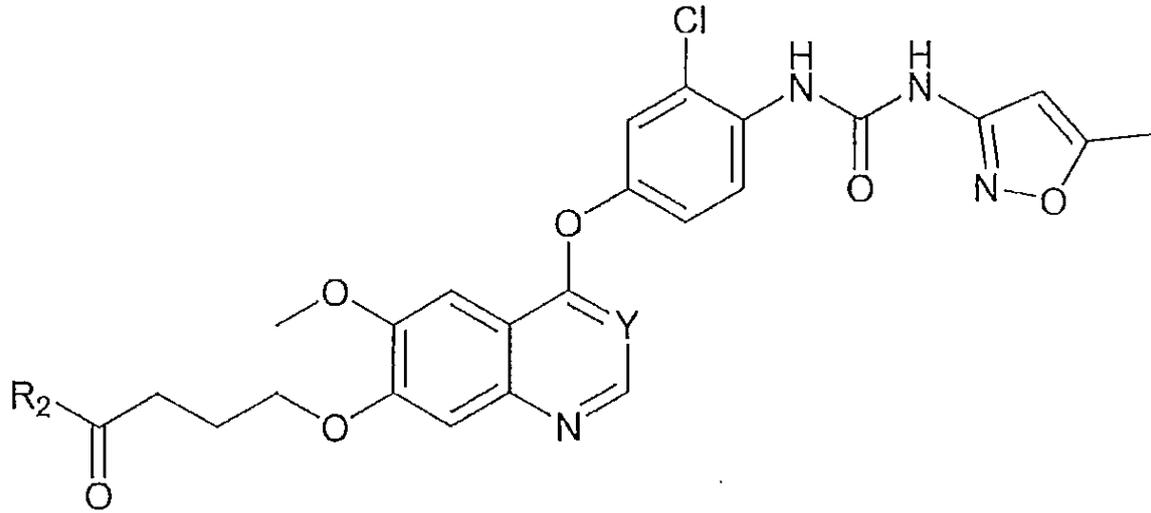
20

30

[付記 8]

化合物が式 (II - c 3) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、
付記 1 に記載の化合物。

【化194】



10

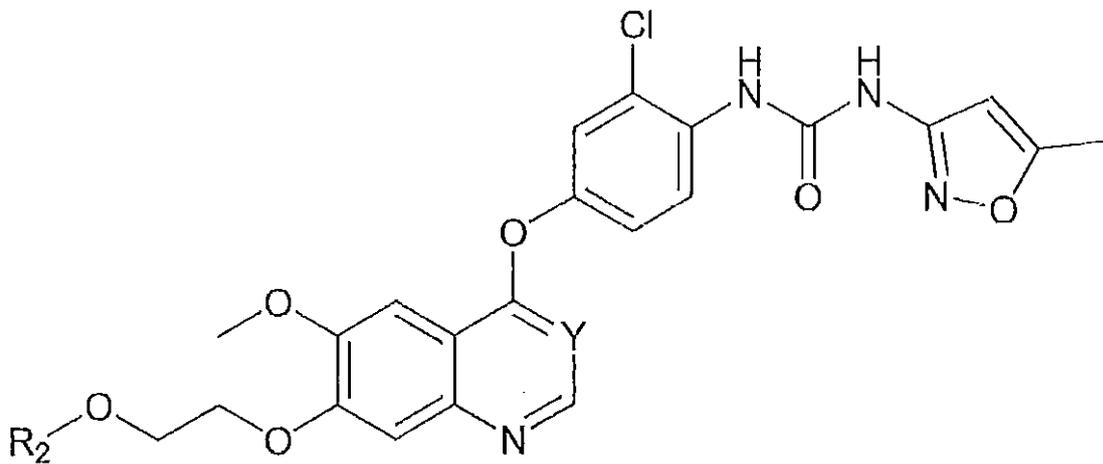
(II-c3)

[付記9]

化合物が式(II-c4)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、
付記1に記載の化合物。

20

【化195】



30

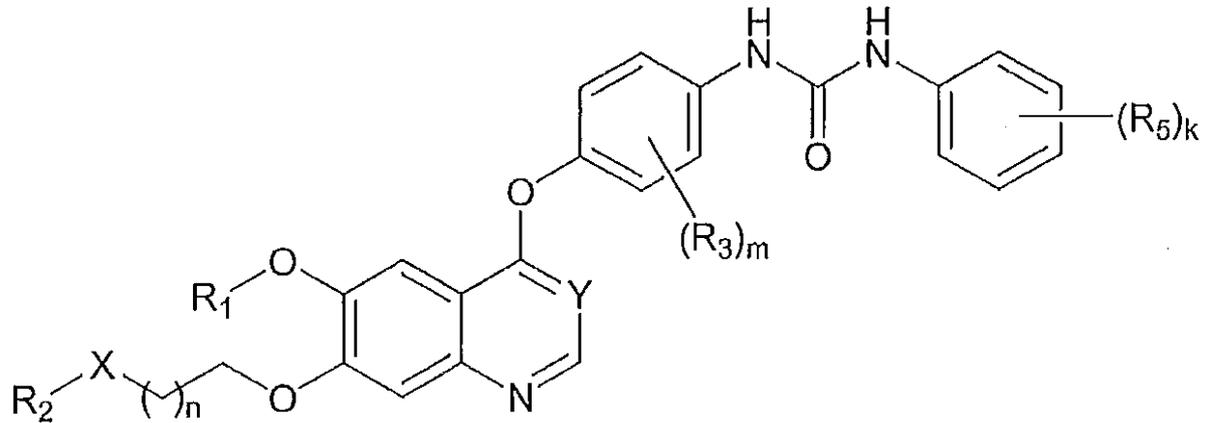
(II-c4)

[付記10]

化合物が式(III)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、
付記1に記載の化合物。

40

【化196】



10

(III)

〔式中、

R₅は、出現ごとに、独立して、水素、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、F、Cl、Br、IまたはCNであり、

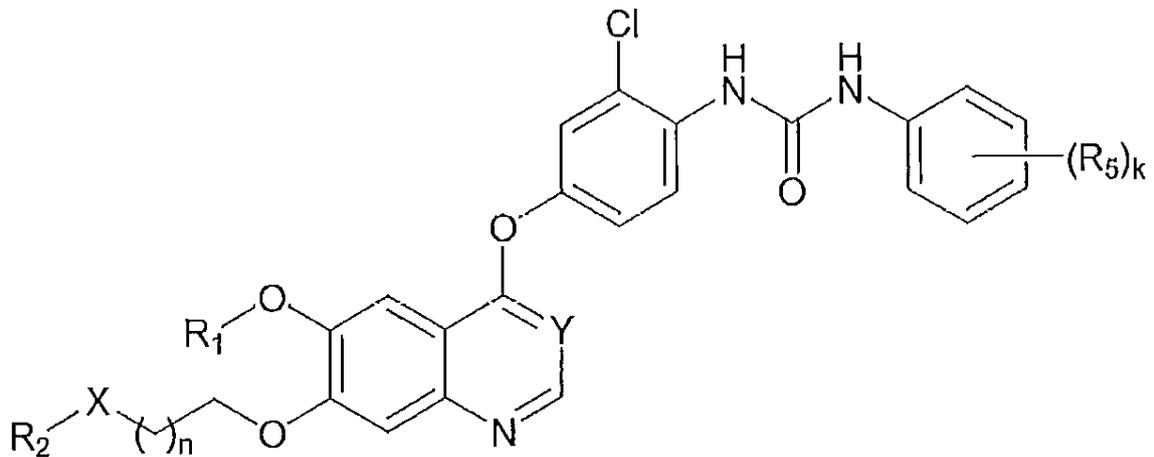
kは、0、1、2、3、4または5である）

〔付記11〕

化合物が式(III-a)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記1に記載の化合物。

20

【化197】



30

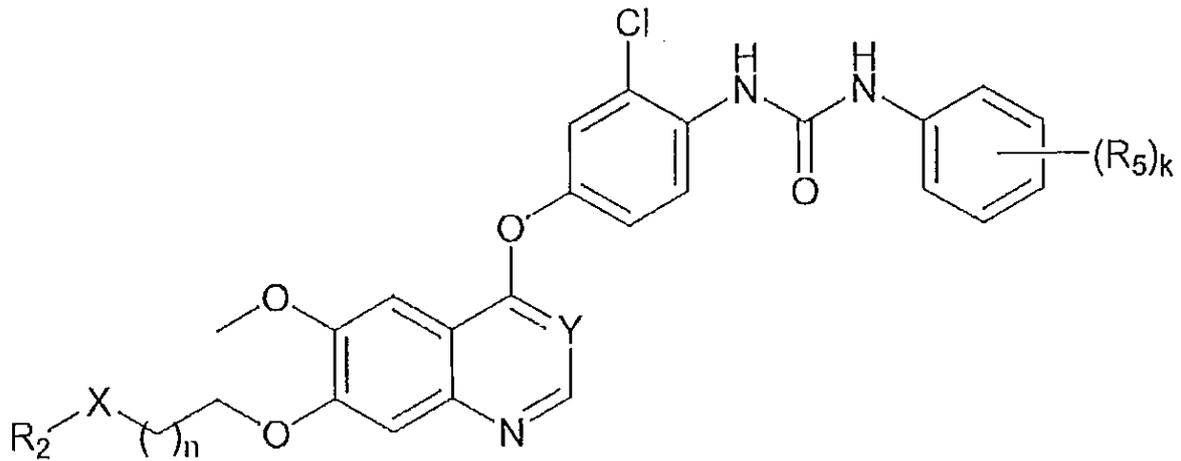
(III-a)

〔付記12〕

化合物が式(III-b)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記1に記載の化合物。

40

【化198】



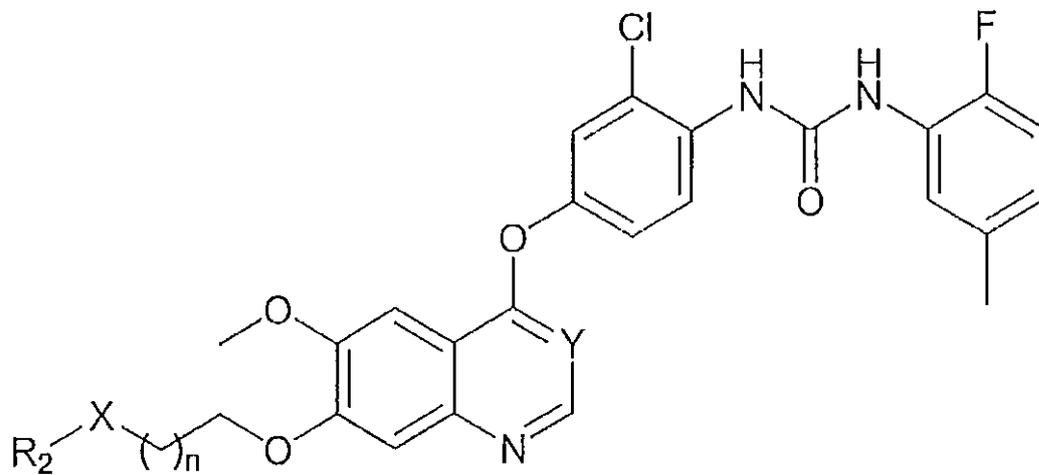
10

(III-b)

[付記13]

化合物が式(III-c)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、
付記1に記載の化合物。

【化199】



20

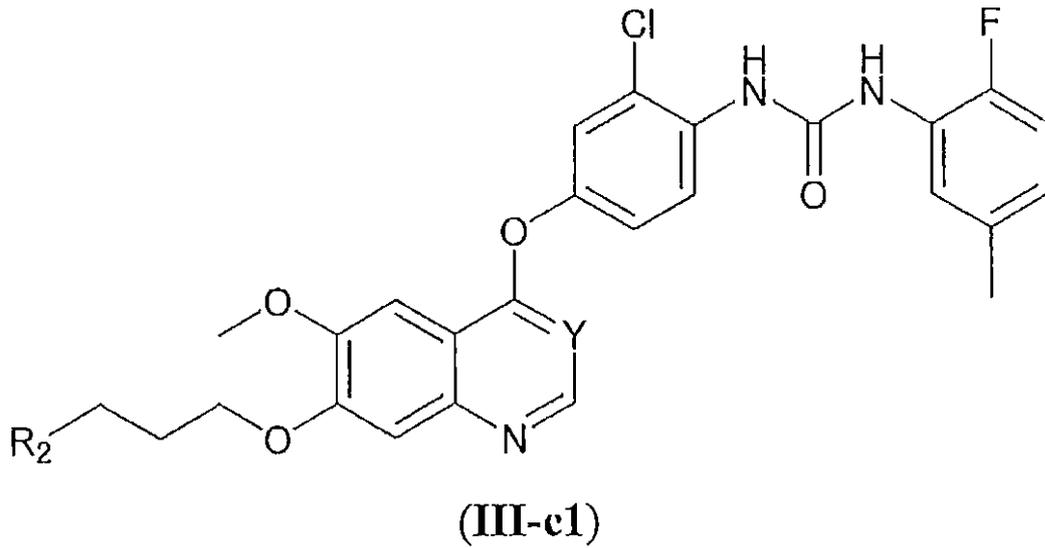
30

(III-c)

[付記14]

化合物が式(III-c1)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、
付記1に記載の化合物。

【化200】



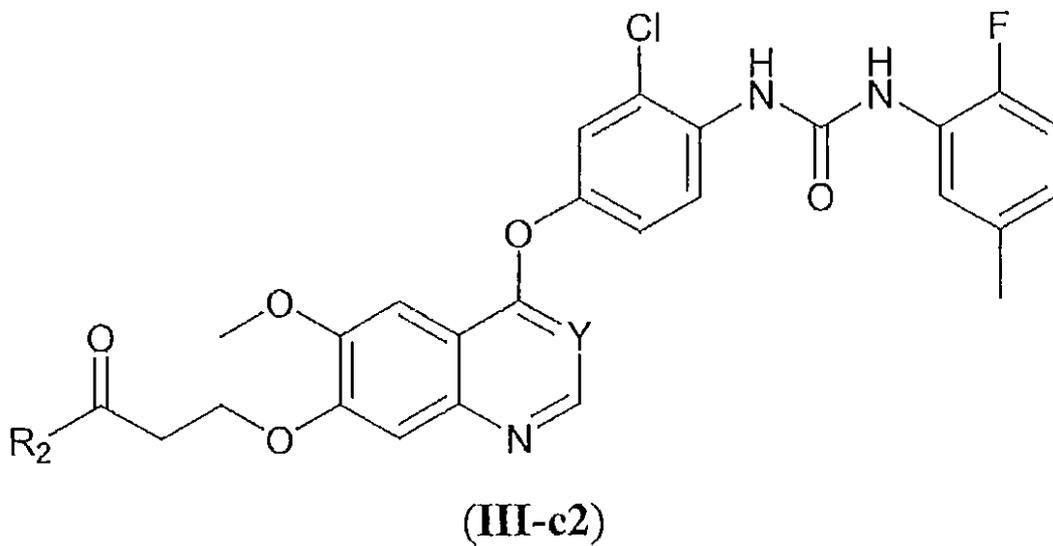
10

[付記 1 5]

化合物が式 (I I I - c 2) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

20

【化201】

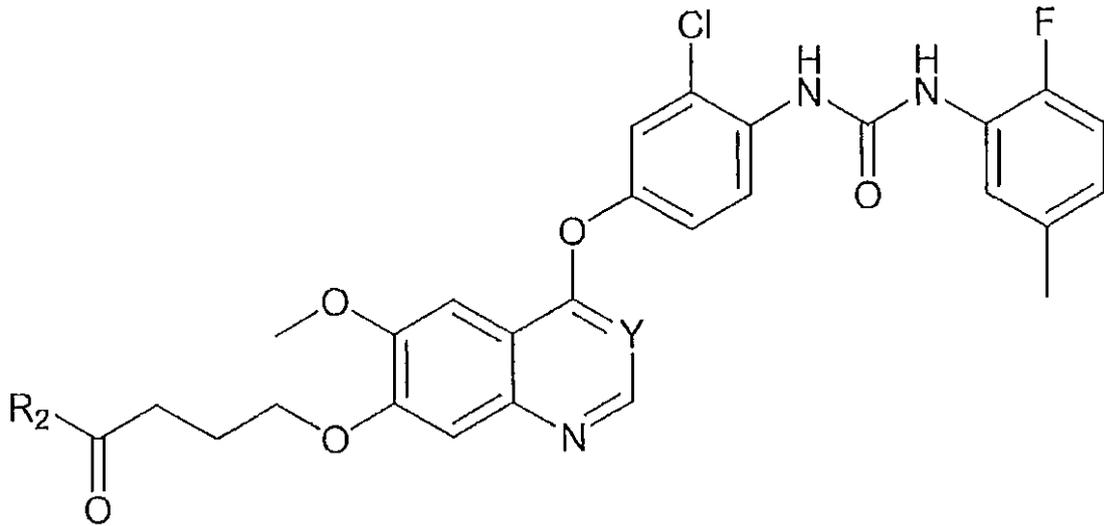


30

[付記 1 6]

化合物が式 (I I I - c 3) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化202】



10

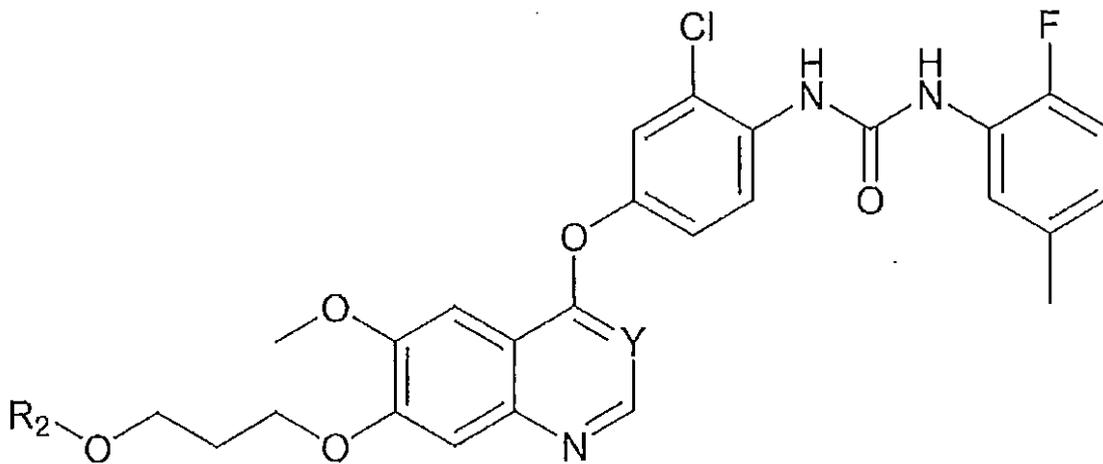
(III-c3)

[付記17]

化合物が式(III-c4)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記1に記載の化合物。

20

【化203】



30

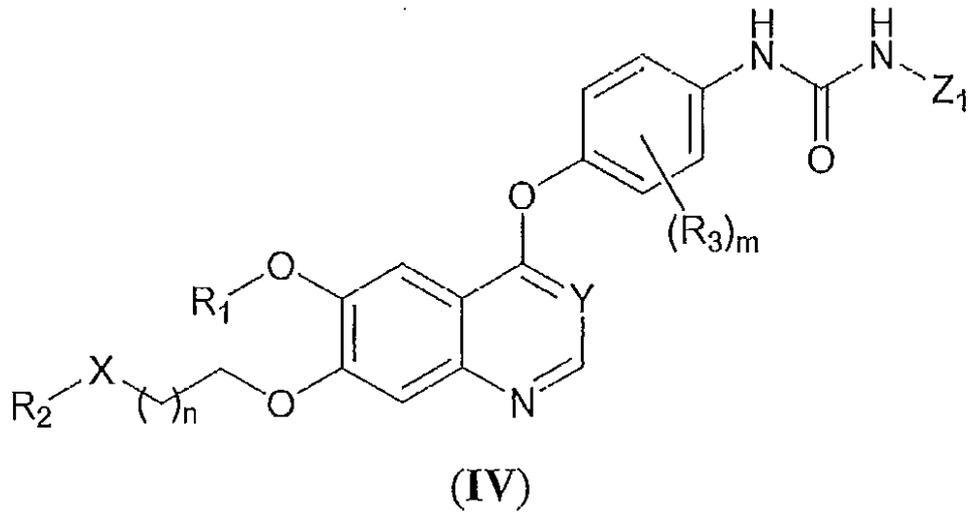
(III-c4)

[付記18]

化合物が式(IV)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記1に記載の化合物。

40

【化204】



10

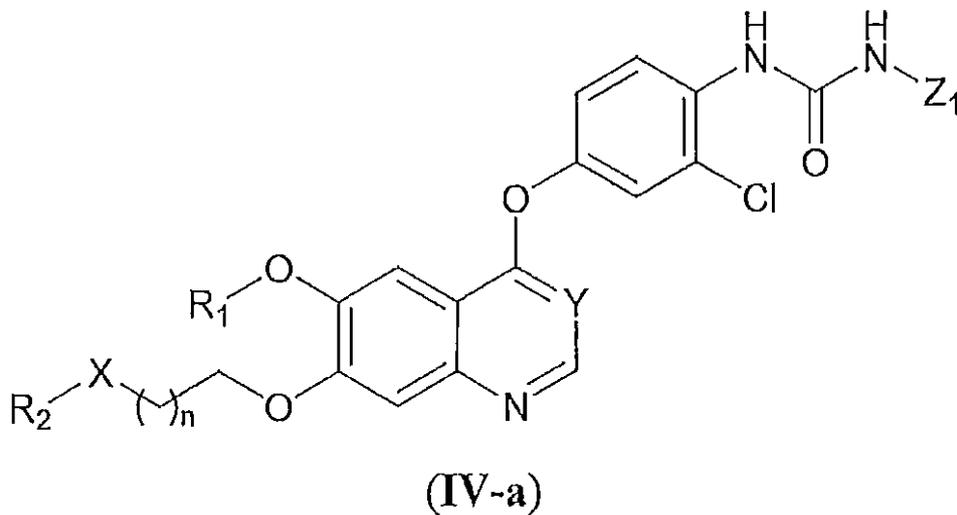
(式中、 Z_1 は、分枝または非分枝非環式または環式 C_{1-6} アルキルである)

[付記19]

化合物が式(IV-a)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記1に記載の化合物。

【化205】

20

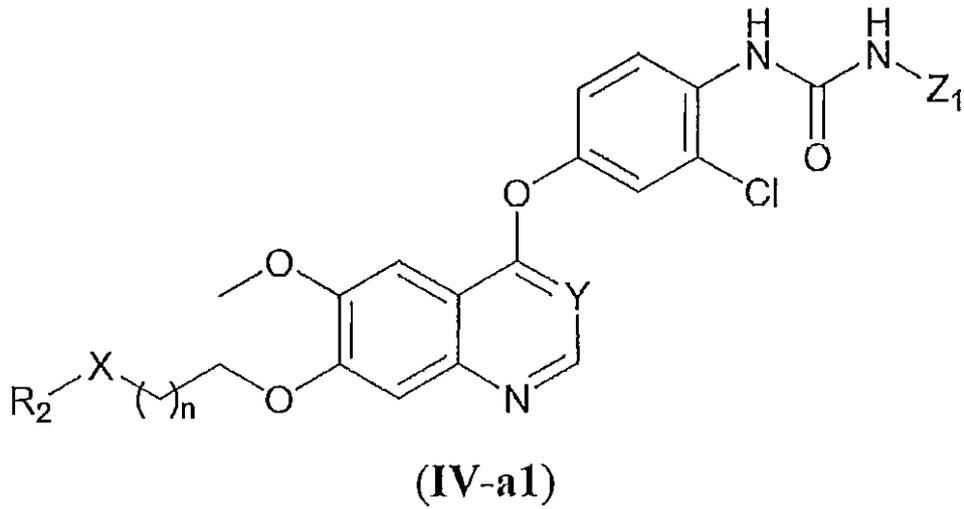


30

[付記20]

化合物が式(IV-a1)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記1に記載の化合物。

【化206】

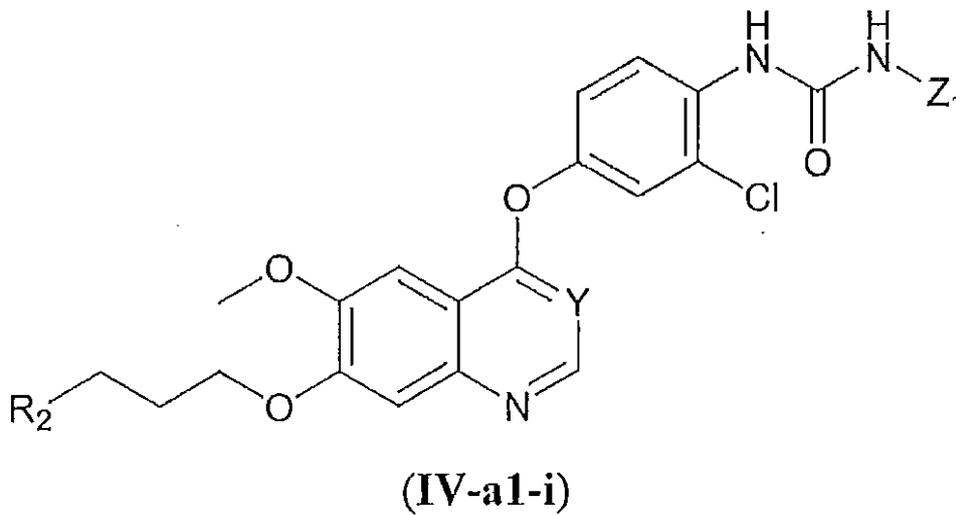


10

[付記21]

化合物が式(IV-a1-i)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記1に記載の化合物。

【化207】



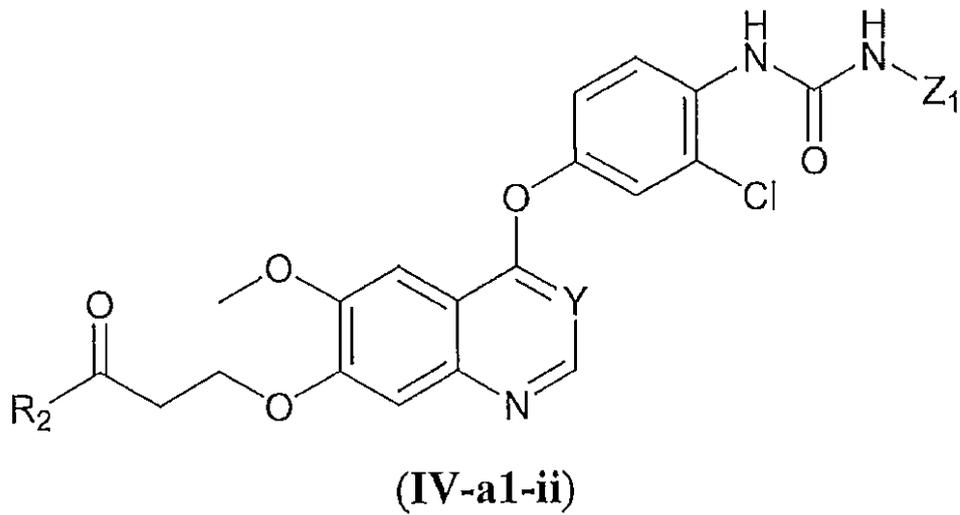
20

30

[付記22]

化合物が式(IV-a1-ii)で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記1に記載の化合物。

【化208】



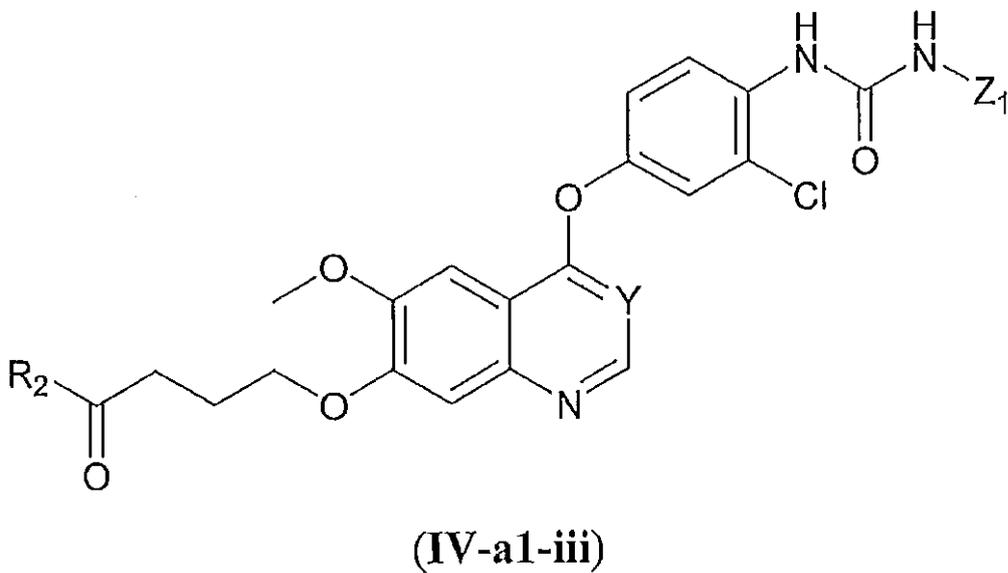
10

[付記 2 3]

化合物が式 (I V - a 1 - i i i) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化209】

20

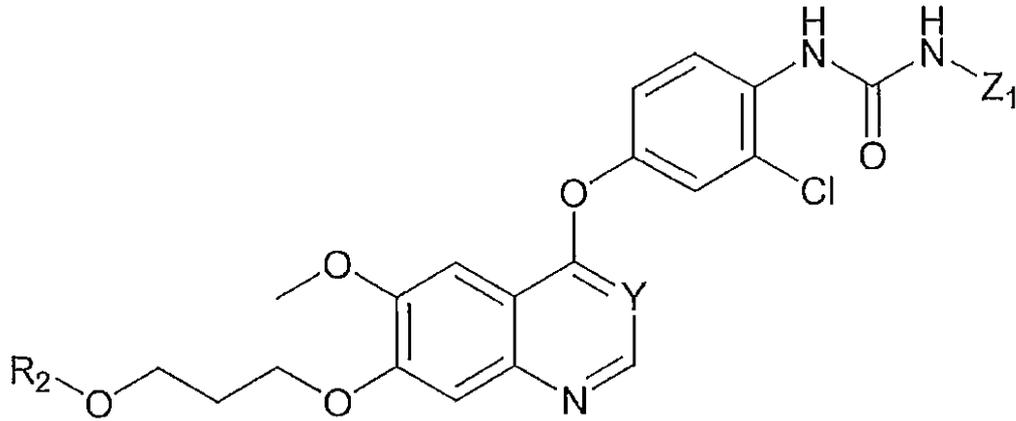


30

[付記 2 4]

化合物が式 (I V - a 1 - i v) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 1 0】



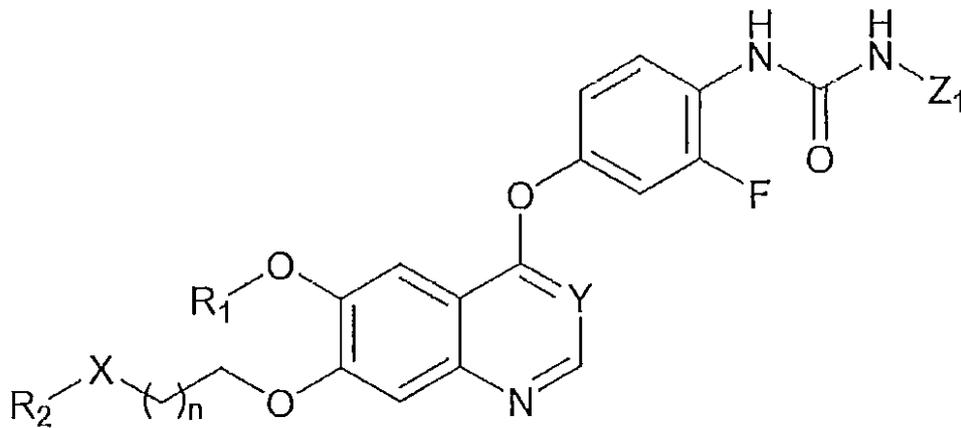
10

(IV-a1-iv)

[付 記 2 5]

化合物が式 (I V - b) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 1 1】



20

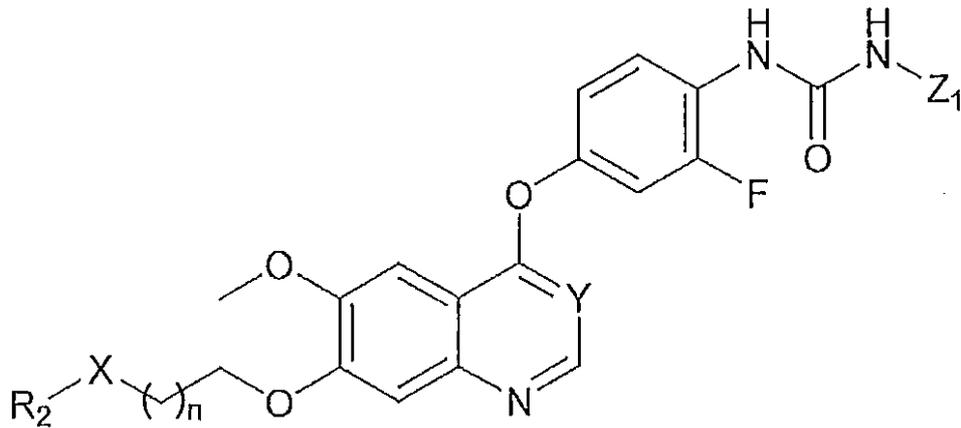
30

(IV-b)

[付 記 2 6]

化合物が式 (I V - b 1) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 1 2】



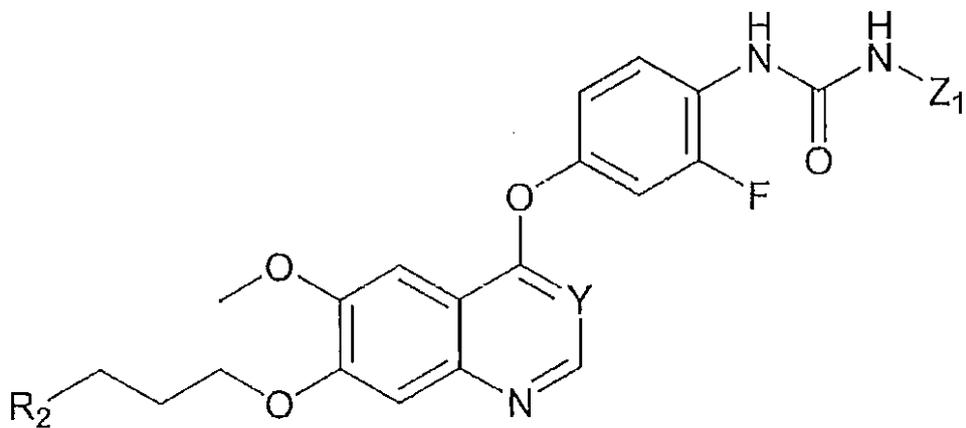
10

(IV-b1)

[付記 2 7]

化合物が式 (I V - b 1 - i) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 1 3】



20

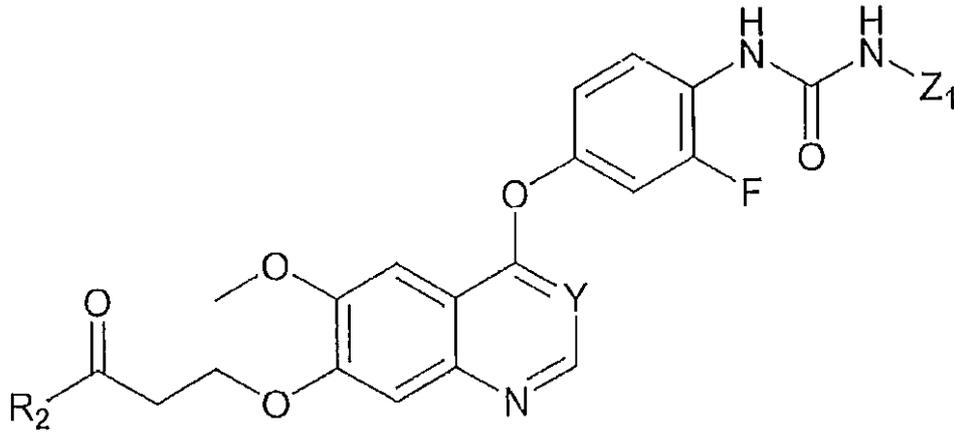
30

(IV-b1-i)

[付記 2 8]

化合物が式 (I V - b 1 - i i) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 1 4】



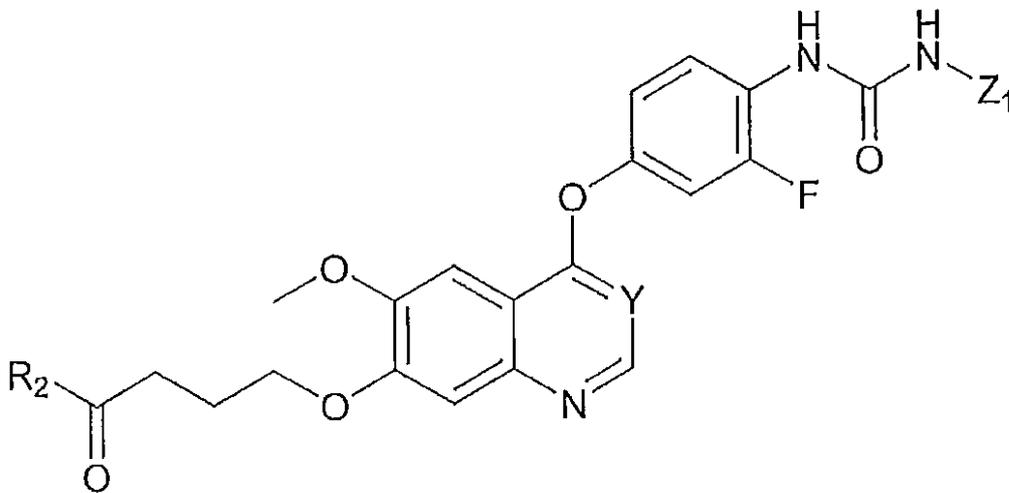
10

(IV-b1-ii)

[付記 2 9]

化合物が式 (I V - a 1 - i i i) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 1 5】



20

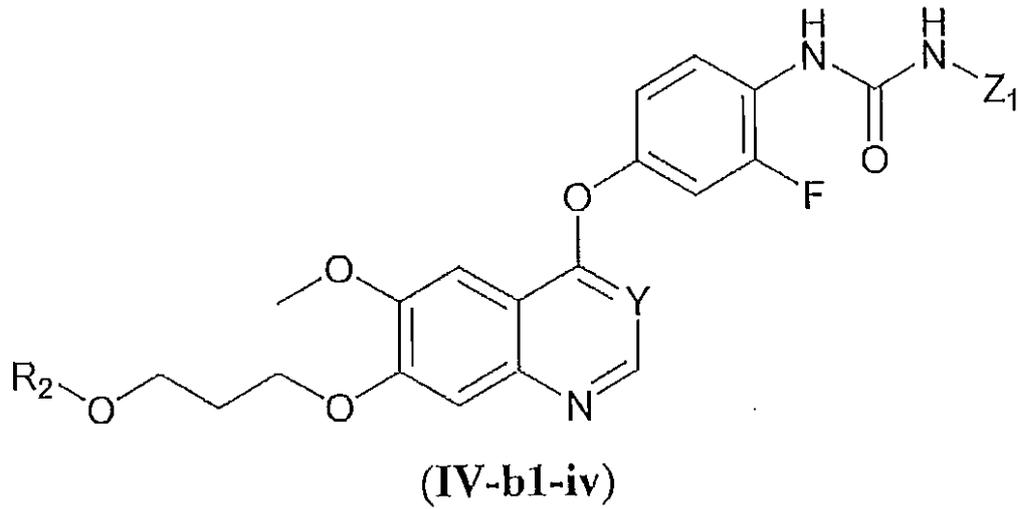
30

(IV-b1-iii)

[付記 3 0]

化合物が式 (I V - b 1 - i v) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 1 6】

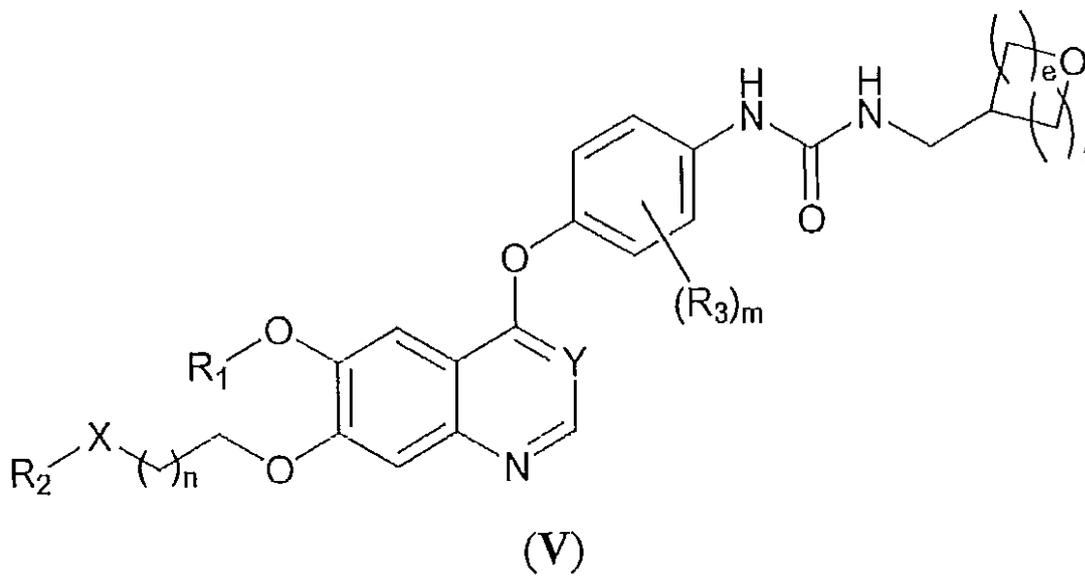


10

[付記 3 1]

化合物が式 (V) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 1 7】



20

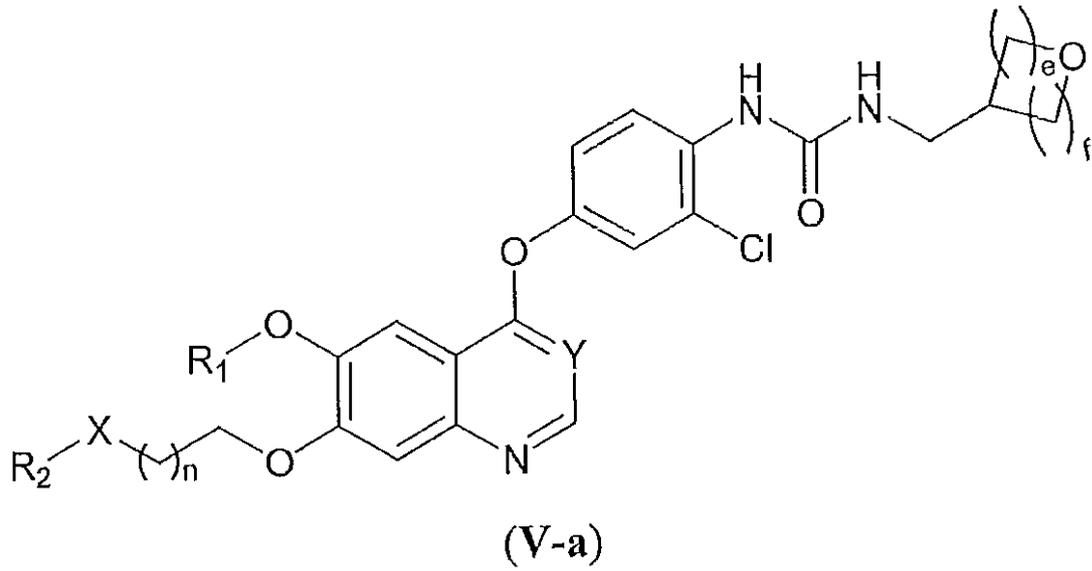
30

(式中、 e および f のそれぞれは、独立して 1、2 または 3 である)

[付記 3 2]

化合物が式 (V - a) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 1 8】



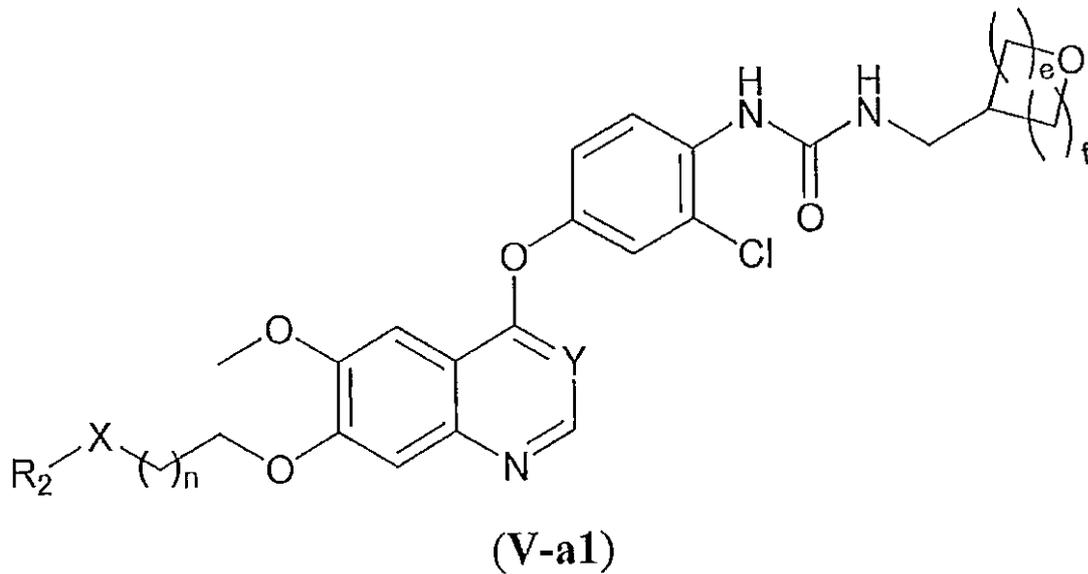
10

[付記 3 3]

化合物が式 (V - a 1) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

20

【化 2 1 9】

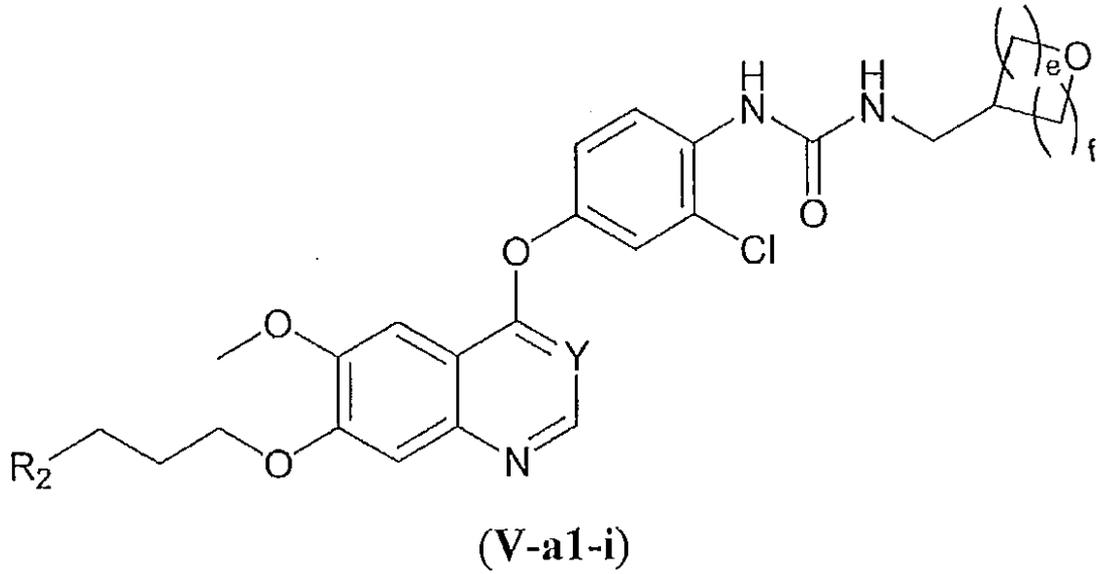


30

[付記 3 4]

化合物が式 (V - a 1 - i) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 2 0】

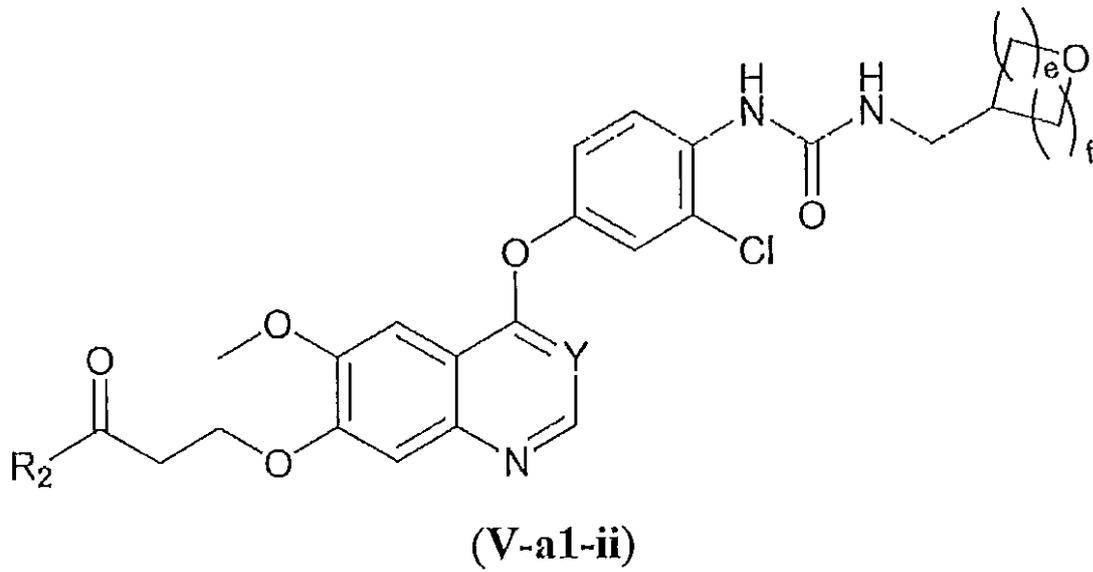


10

[付 記 3 5]

化合物が式 (V - a 1 - i i) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 2 1】



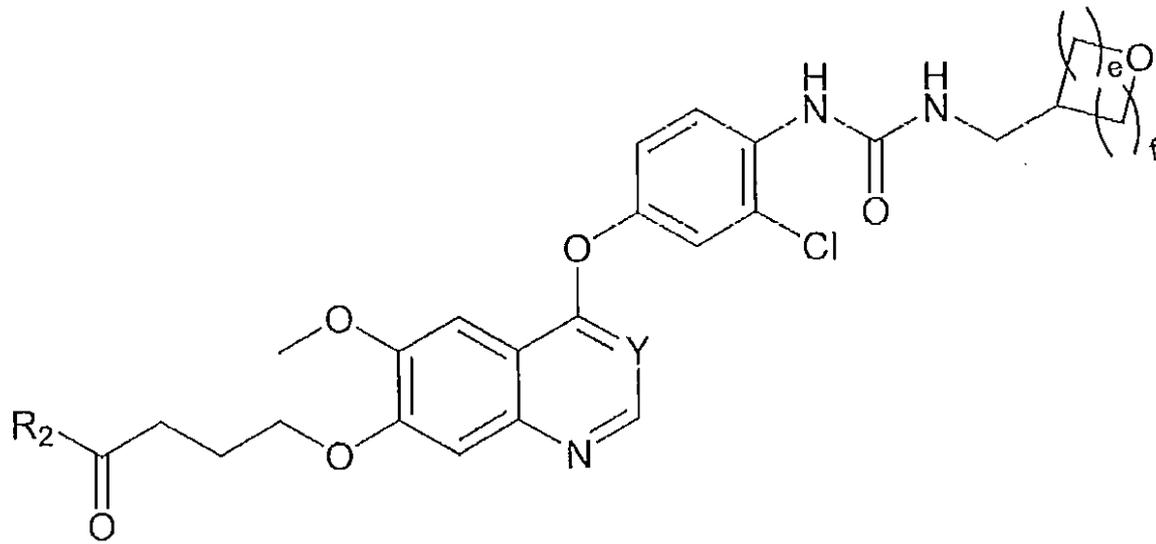
20

30

[付 記 3 6]

化合物が式 (V - a 1 - i i i) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 2 2】



10

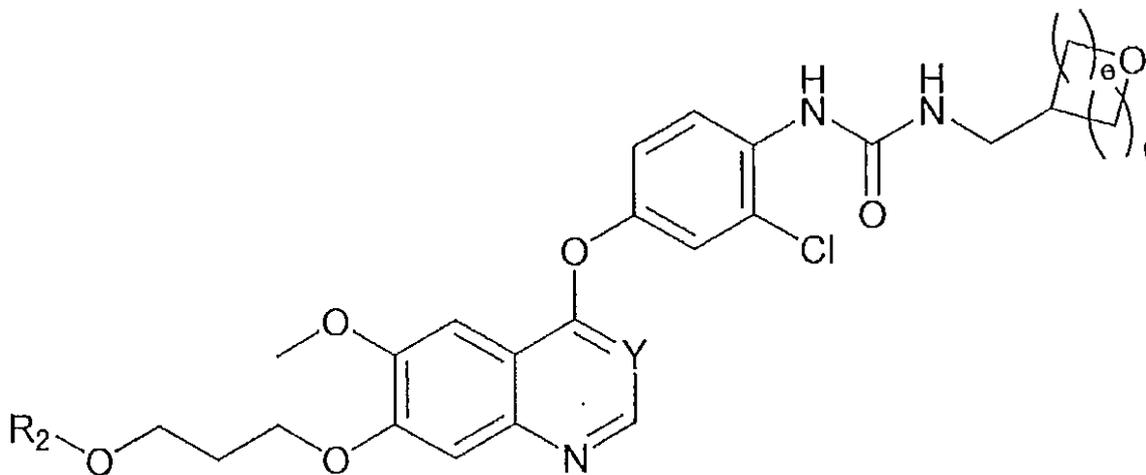
(V-a1-iii)

[付 記 3 7]

化合物が式 (V - a 1 - i v) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

20

【化 2 2 3】



30

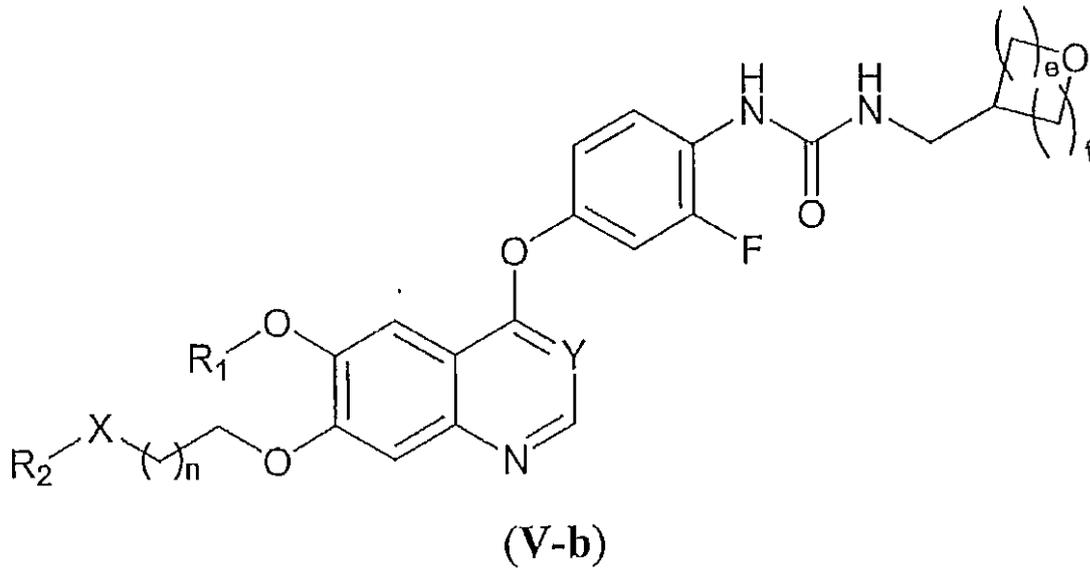
(V-a1-iv)

[付 記 3 8]

化合物が式 (V - b) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

40

【化 2 2 4】



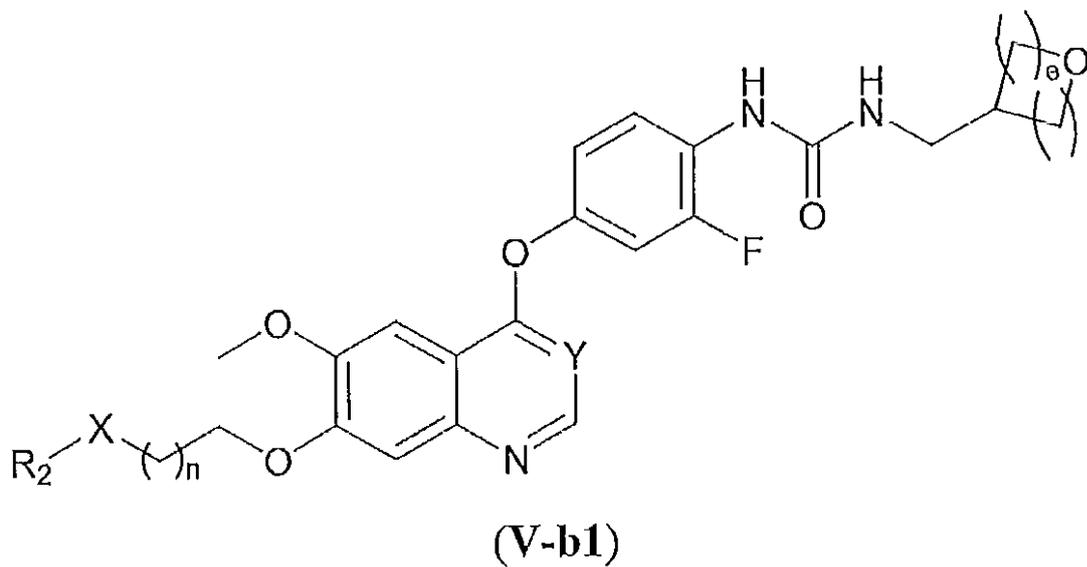
10

[付記 3 9]

化合物が式 (V - b 1) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

20

【化 2 2 5】



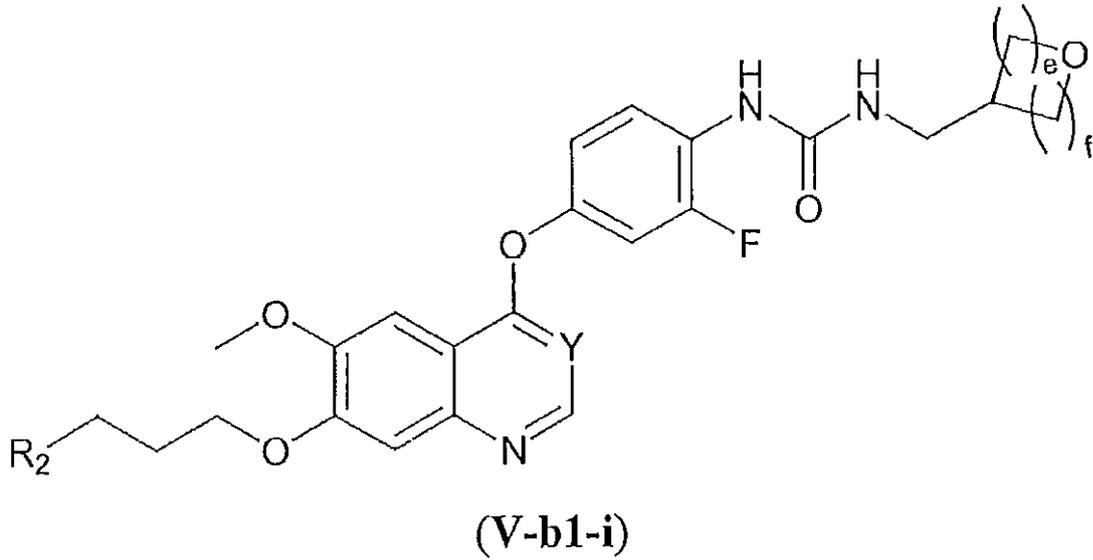
30

[付記 4 0]

化合物が式 (V - b 1 - i) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

40

【化 2 2 6】

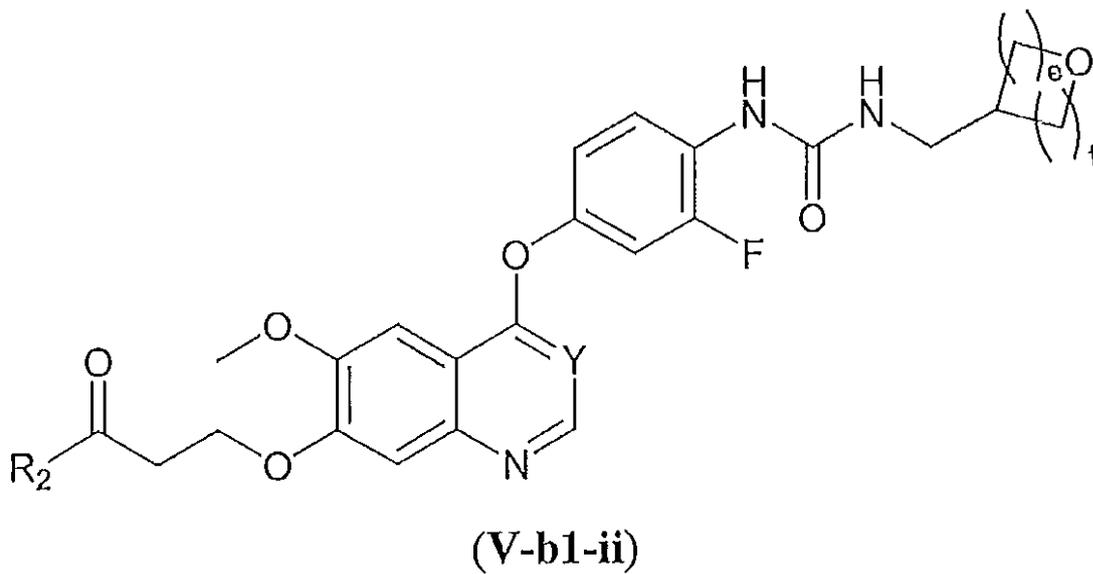


10

[付記 4 1]

化合物が式 (V - b 1 - i i) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 2 7】



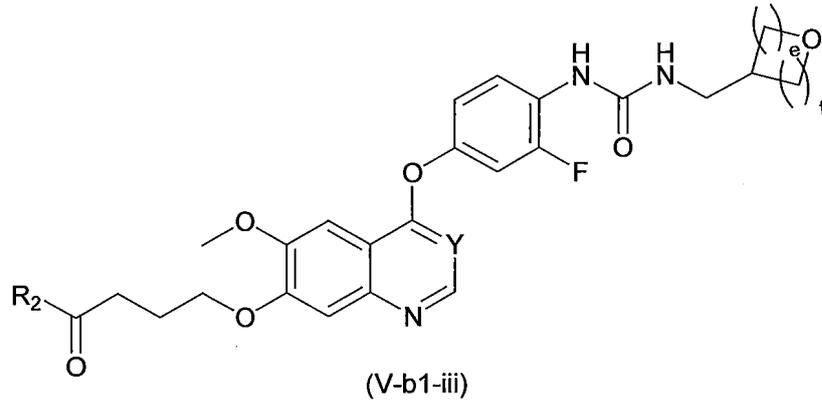
20

30

[付記 4 2]

化合物が式 (V - b 1 - i i i) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 2 8】

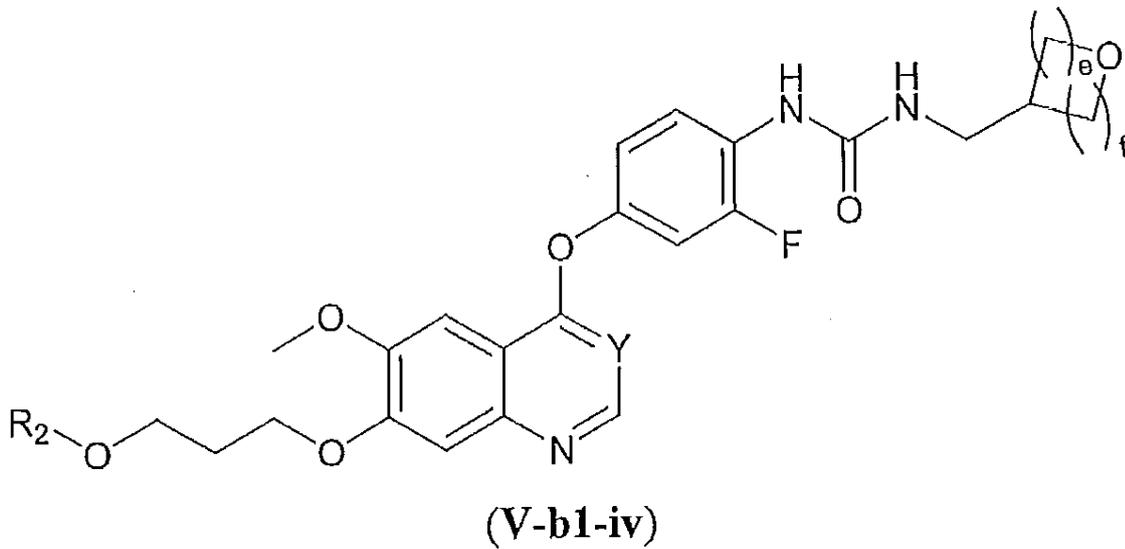


10

[付記 4 3]

化合物が式 (V - b 1 - i v) で示されるもの、またはその薬学的に許容される塩である、付記 1 に記載の化合物。

【化 2 2 9】



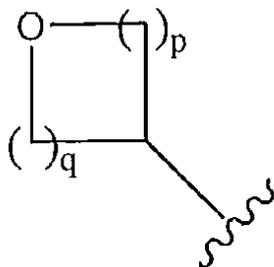
20

30

[付記 4 4]

R_2 が以下の式で示される、付記 1 から 4 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【化 2 3 0】



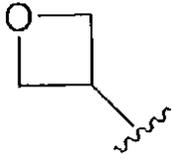
40

(式中、p および q は、出現ごとに、独立して、0、1、2、3 または 4 である)

[付記 4 5]

R_2 が以下の式で示される、付記 4 4 に記載の化合物。

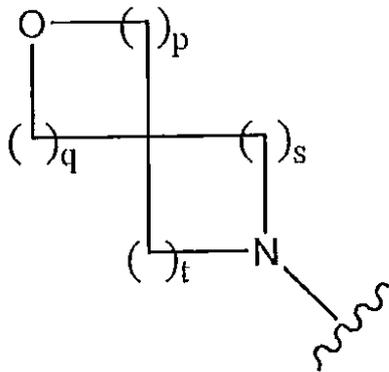
【化 2 3 1】



[付記 4 6]

R_2 が以下の式で示される、付記 1 から 4 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【化 2 3 2】



10

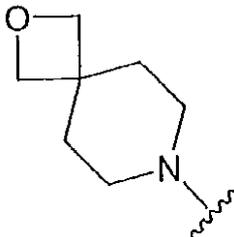
20

(式中、 p 、 q 、 s および t は、出現ごとに、独立して、0、1、2、3 または 4 である)

[付記 4 7]

R_2 が以下の式で示される、付記 4 6 に記載の化合物。

【化 2 3 3】

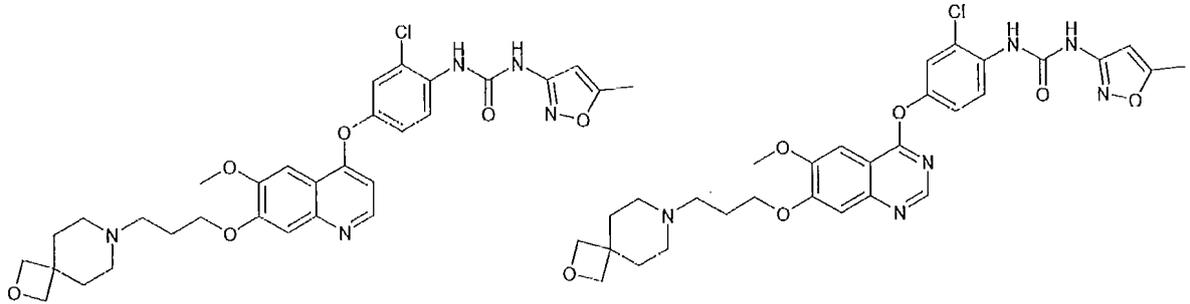
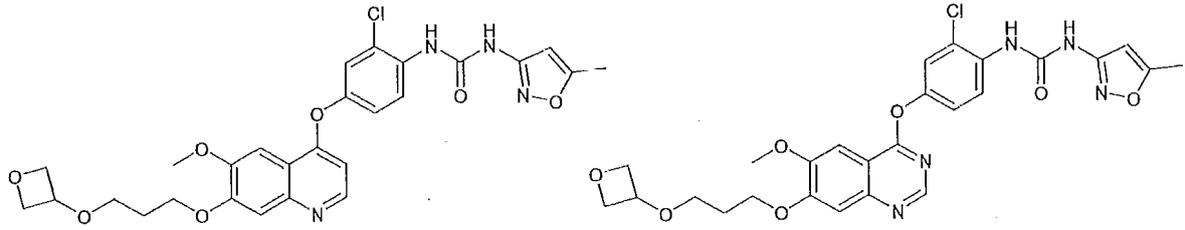


30

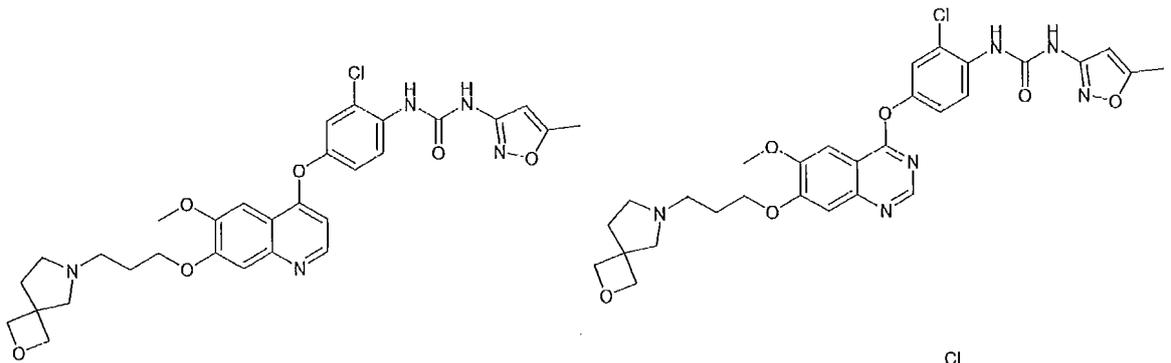
[付記 4 8]

以下の式のうちの 1 つで示される、付記 1 に記載の化合物。

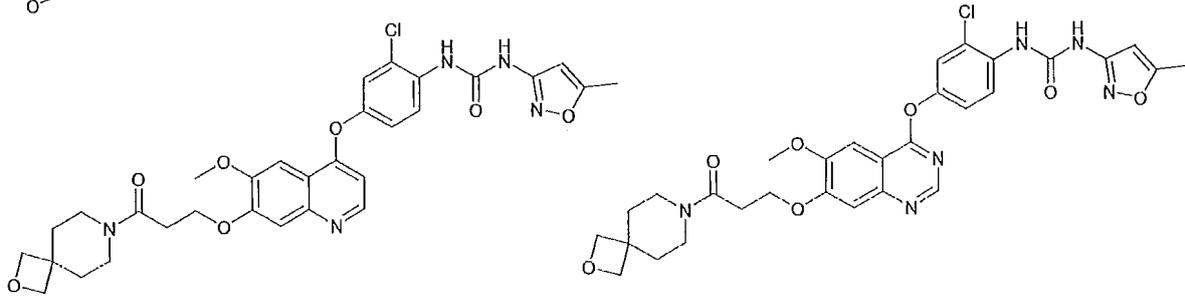
【化 2 3 4】



10

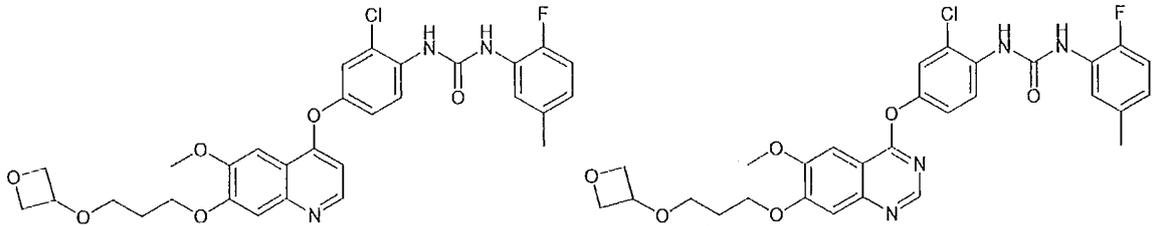
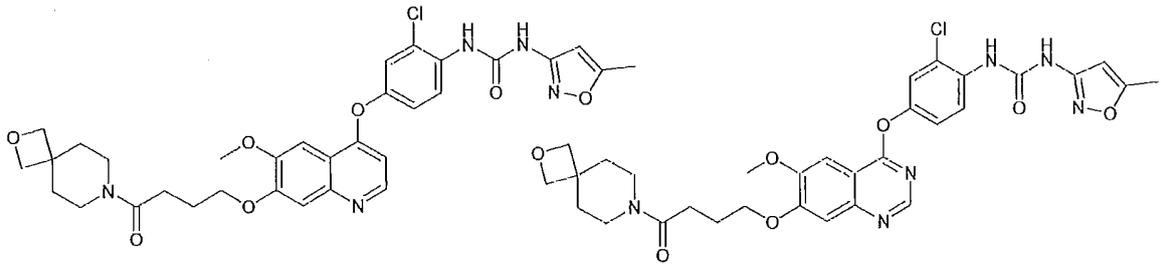


20

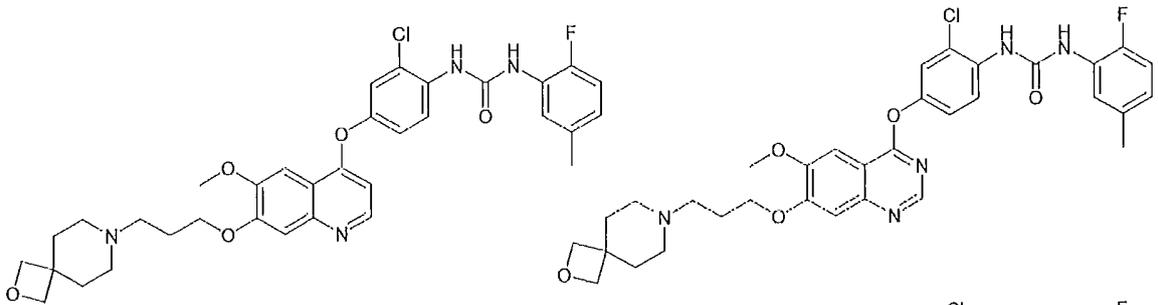


30

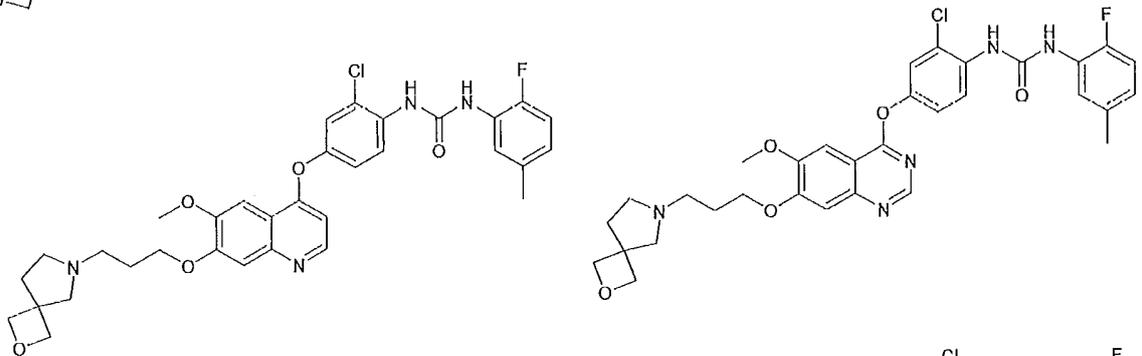
【化 2 3 5】



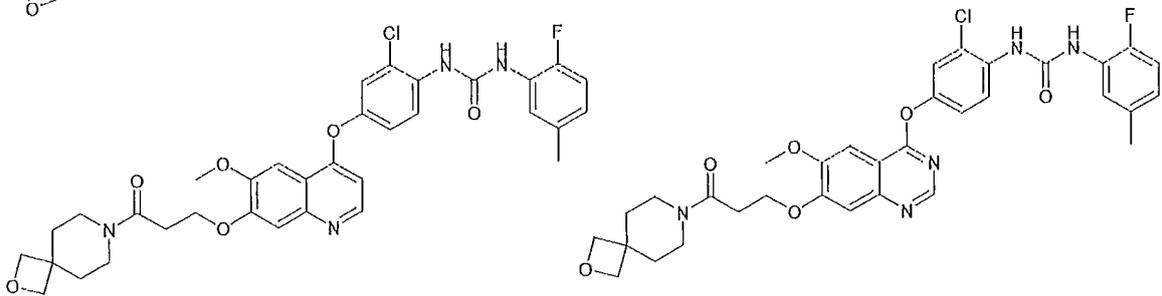
10



20

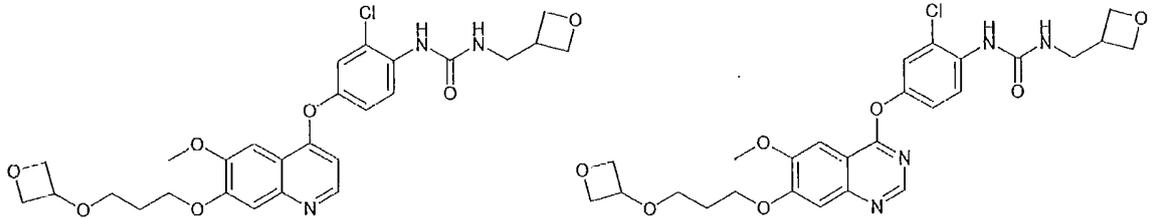
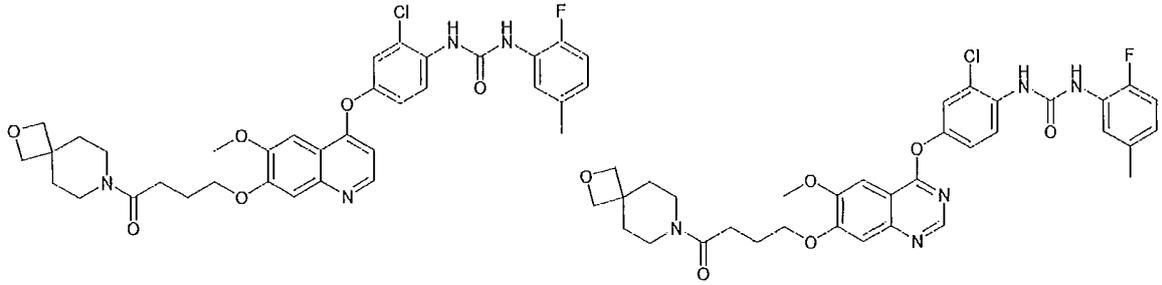


30

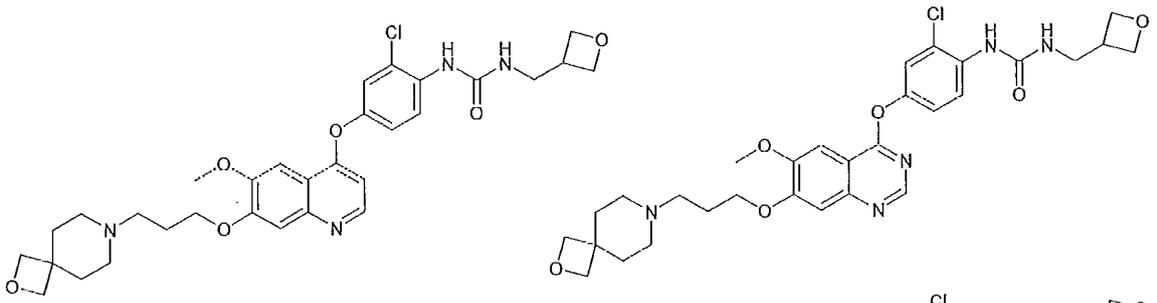


40

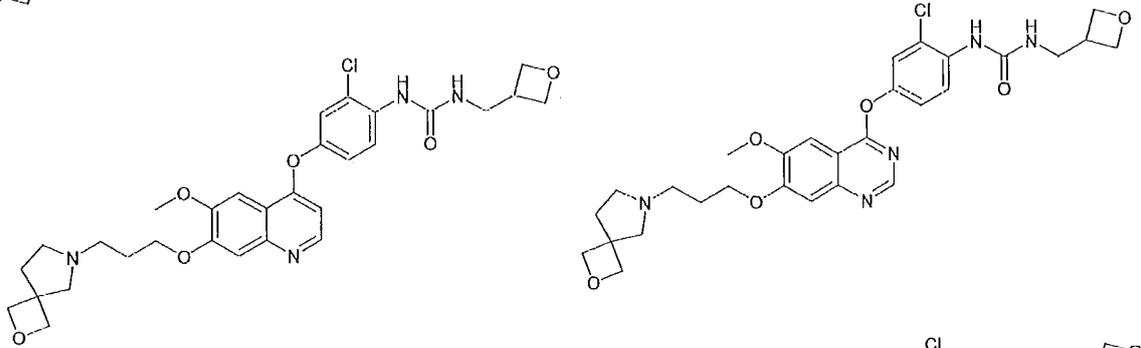
【化 2 3 6】



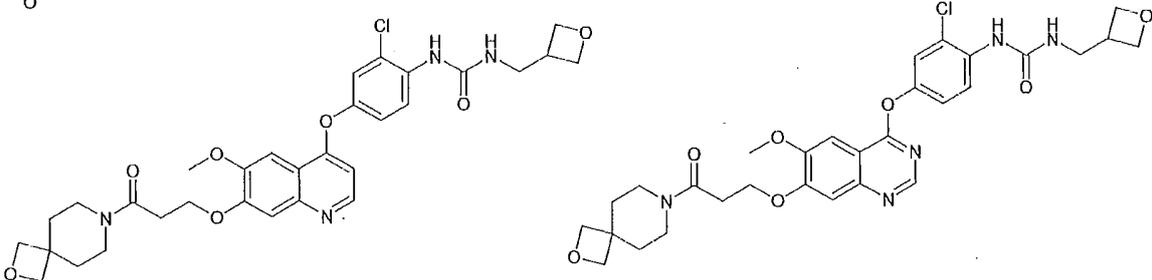
10



20

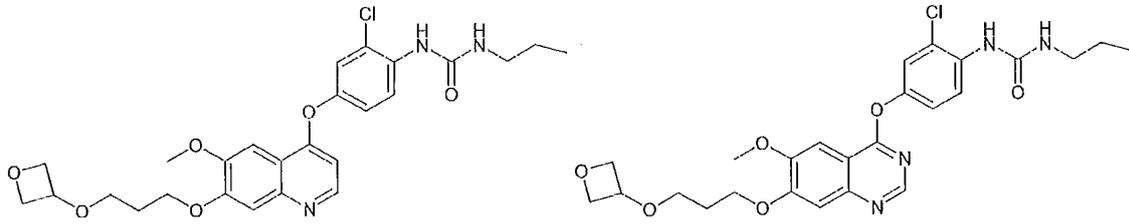
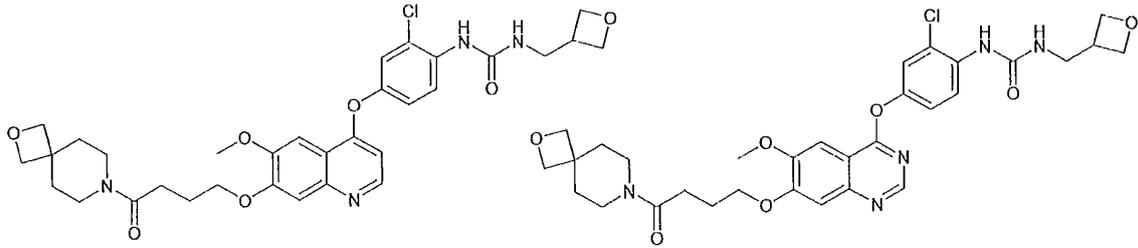


30

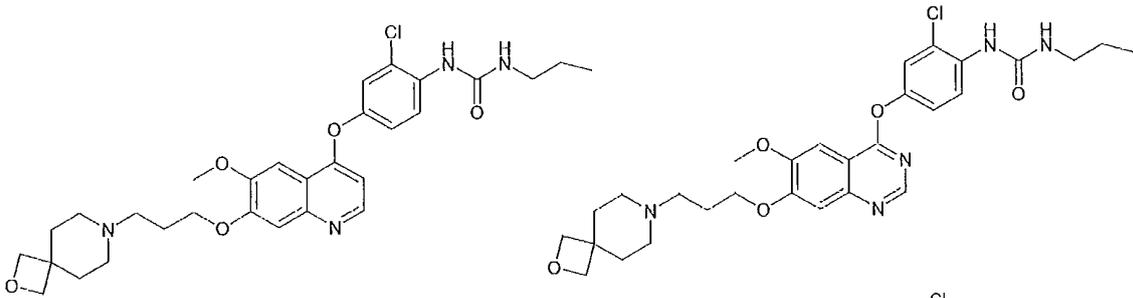


40

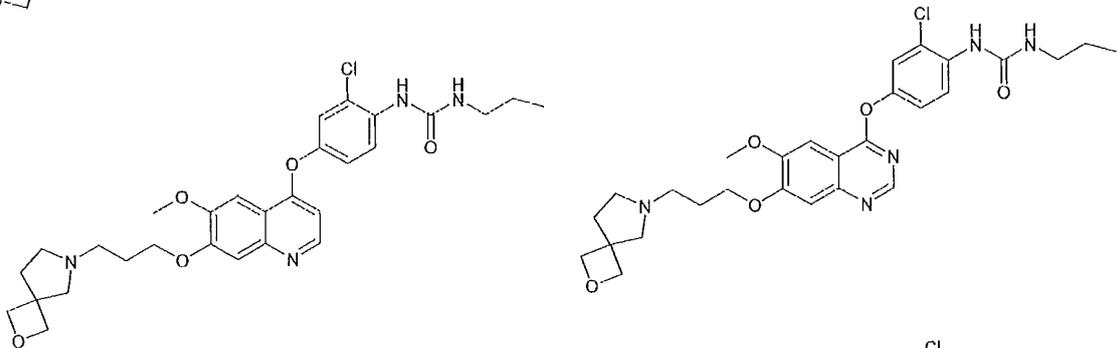
【化 2 3 7】



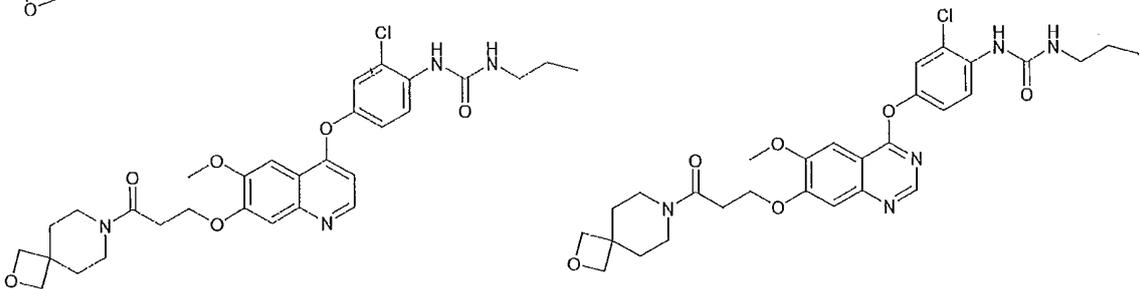
10



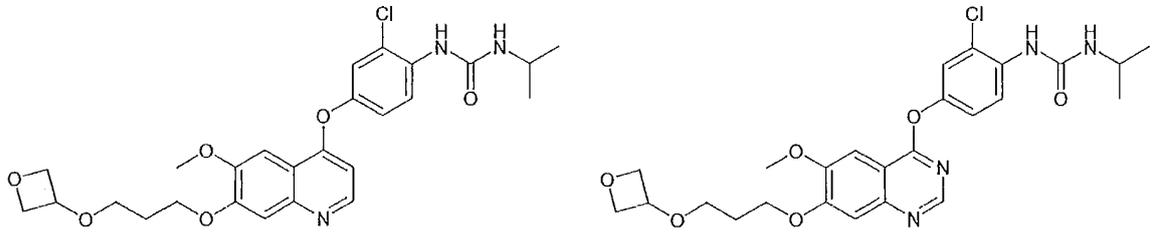
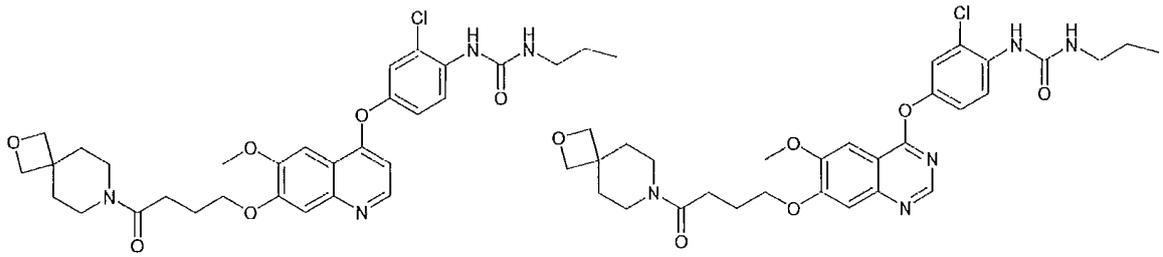
20



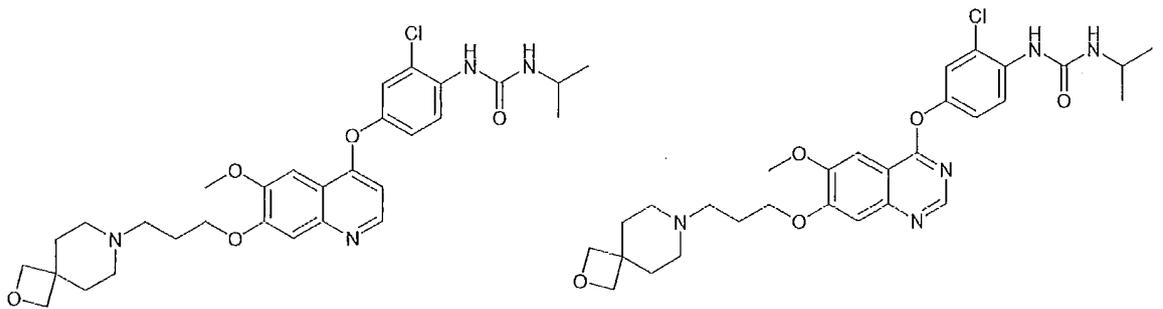
30



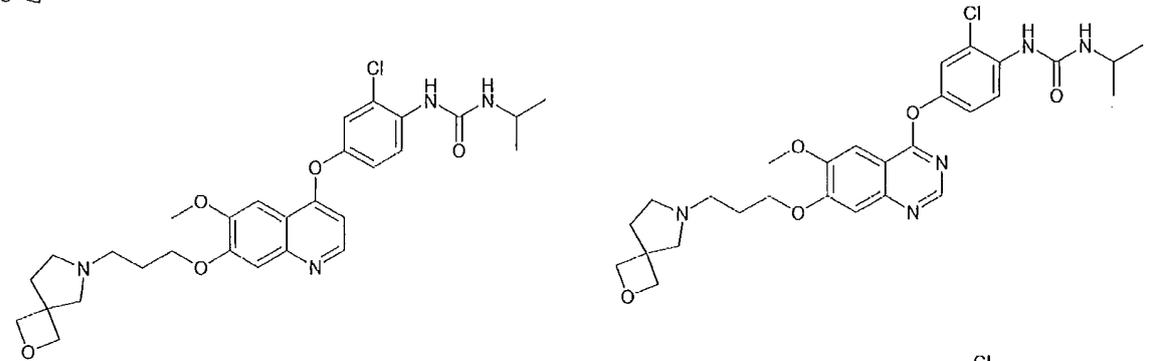
【化 2 3 8】



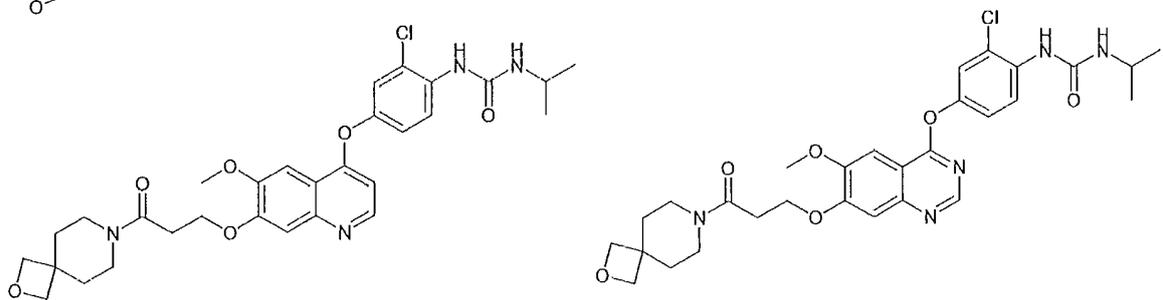
10



20

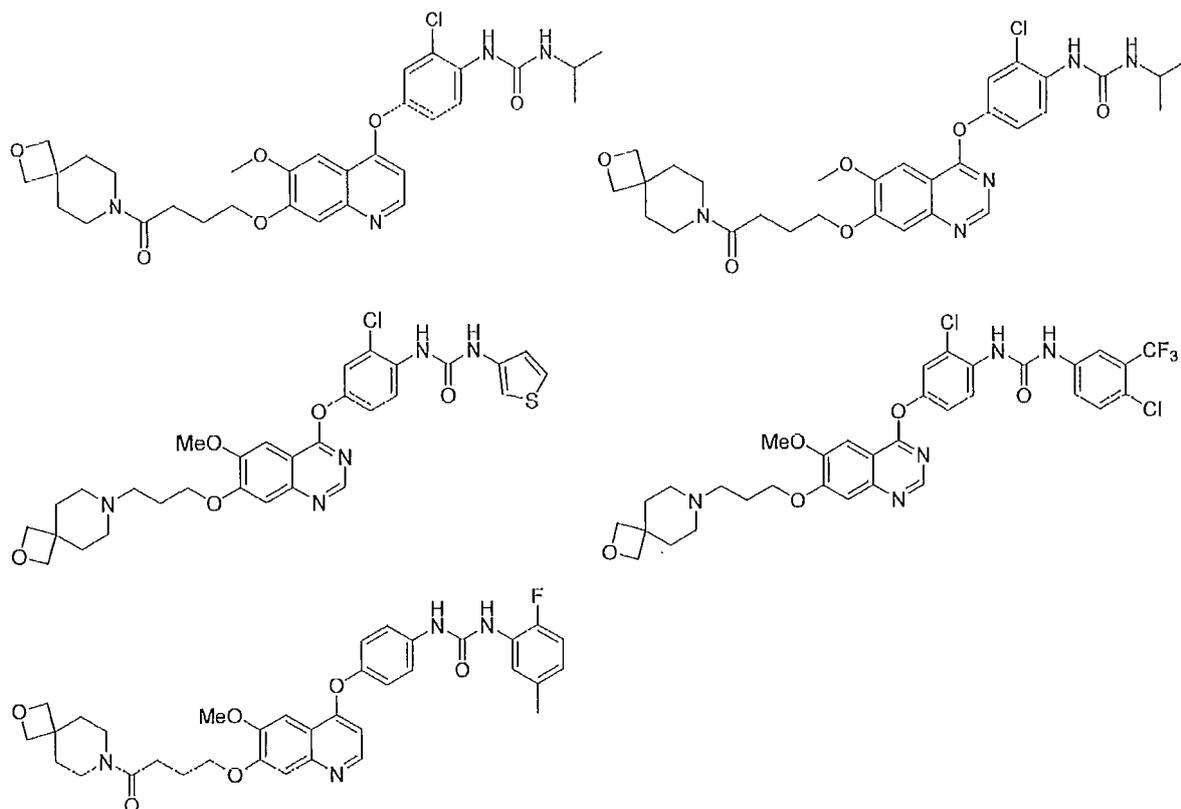


30



40

【化 2 3 9】



10

20

[付記 4 9]

付記 1 から 4 8 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

[付記 5 0]

眼への送達に適する、付記 4 9 に記載の医薬組成物。

[付記 5 1]

治療上有効量の付記 1 から 4 8 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩または付記 4 9 または 5 0 に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、疾患を治療する方法。

30

[付記 5 2]

疾患が増殖性疾患である、付記 5 1 に記載の方法。

[付記 5 3]

疾患ががんである、付記 5 2 に記載の方法。

[付記 5 4]

疾患が眼疾患である、付記 5 1 に記載の方法。

[付記 5 5]

眼疾患が網膜症である、付記 5 4 に記載の方法。

40

[付記 5 6]

眼疾患が加齢黄斑変性 (AMD) である、付記 5 4 に記載の方法。

[付記 5 7]

眼疾患が緑内障である、付記 5 4 に記載の方法。

[付記 5 8]

治療上有効量の付記 1 から 4 8 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩または付記 4 9 または 5 0 に記載の医薬組成物を、対象に投与することを含む、成長因子シグナル伝達を阻害する方法。

[付記 5 9]

前記化合物または前記組成物が局所投与される、付記 5 1 から 5 8 のいずれか 1 つに記

50

載の方法。

[付記 6 0]

前記化合物または前記組成物が経口投与される、付記 5 1 から 5 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

[付記 6 1]

前記化合物または前記組成物が眼に投与される、付記 5 1 から 5 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

[付記 6 2]

細胞を、有効量の付記 1 から 4 8 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩または付記 4 9 または 5 0 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、成長因子シグナル伝達を阻害する方法。

10

[付記 6 3]

前記細胞が *in vitro* で存在する、付記 6 2 に記載の方法。

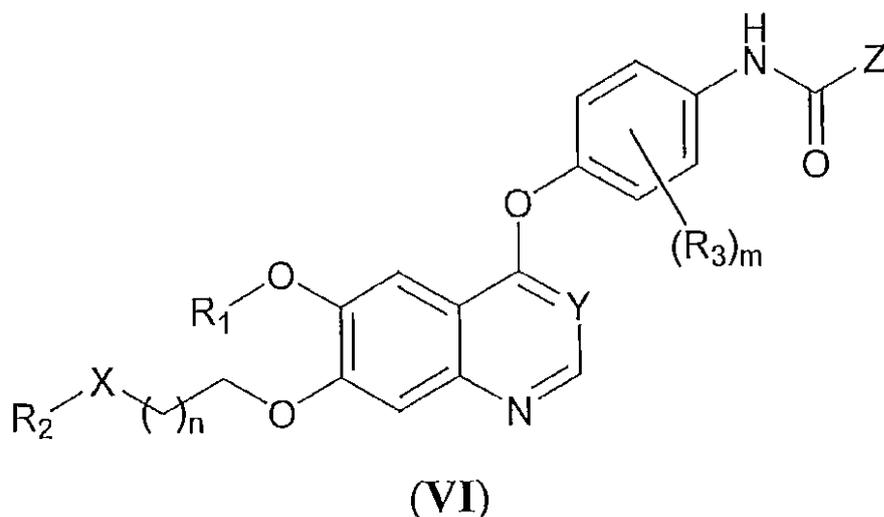
[付記 6 4]

付記 1 から 4 8 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩または付記 4 9 または 5 0 に記載の医薬組成物、および、その使用説明書を含む、キット。

[付記 6 5]

式 (VI) の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化 2 4 0】



20

30

(式中、

R_1 は、水素または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、

R_2 は、ヘテロシクリルであり、

X は、結合、 $-O-$ または $-C(=O)-$ であり、

R_3 は、出現ごとに、独立して、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、および OH からなる群から選択され、

Y は、 CH または N であり、

40

Z は、置換されていてもよい脂肪族、置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいキノリルであり、

m は、独立して 0、1、2、3 または 4 であり、

n は、独立して 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 である)

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	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

前置審査

- (72)発明者 オン ウィンストン ザパンタ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 8 0 ストーンハム サマー ストリート 3 5
- (72)発明者 ノヴァク パヴェル ヴォイチェフ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 6 7 7 ウッドクリフ レイク ヘアブルック ド
ライヴ 3 3
- (72)発明者 アスキュー ベン シー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 0 5 0 マーシュフィールド アロー ヘッド ロード
2 6 6
- (72)発明者 キム ジンス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 5 ブライントン コルボーン ロード 2 4 #
1 2

審査官 伊藤 佑一

- (56)参考文献 国際公開第2012/008564 (WO, A1)
国際公開第2000/043366 (WO, A1)
中国特許出願公開第102311395 (CN, A)
国際公開第2012/008563 (WO, A1)
国際公開第2003/093238 (WO, A1)
国際公開第2003/033472 (WO, A1)
国際公開第2004/039782 (WO, A1)
国際公開第2012/028332 (WO, A1)
国際公開第2012/011548 (WO, A1)
特表2009-539878 (JP, A)
特表2008-540390 (JP, A)
中国特許出願公開第102086211 (CN, A)
特表2011-529021 (JP, A)
国際公開第2003/000660 (WO, A1)
国際公開第97/017329 (WO, A1)
国際公開第2008/001956 (WO, A1)
特表2010-521473 (JP, A)
国際公開第2005/097137 (WO, A1)
特開2002-030083 (JP, A)
国際公開第2012/153154 (WO, A1)
国際公開第2012/055884 (WO, A1)
Holladay, Mark W. et al., 4-Quinazolinylloxy-diaryl ureas as novel BRAFV600E inhibitors
, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011年, vol.21 no.18, pp.5342-5346
Sharma, B. K. et al., A quantitative structure-activity relationship study of novel, p
otent, orally active, selective VEGFR-2 and PDGFR tyrosine kinase inhibitors: Deriva
tives of N-Phenyl-N'-(4-(4-quinolyloxy)phenyl)urea as antitumor agents, Journal of Enz

yme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2008年, vol.23 no.2, pp.168-173
Nakamura, Kazuhide et al., KR633: A selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase that suppresses tumor angiogenesis and growth, Molecular Cancer Therapeutics, 2004年, vol.3 no.12, pp.1639-1649

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAplus / REGISTRY (STN)