

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02018/199174

発行日 令和2年2月27日(2020.2.27)

(43) 国際公開日 平成30年11月1日(2018.11.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>CO8B 11/145 (2006.01)</b>	CO8B 11/145	4C076
<b>CO8B 37/08 (2006.01)</b>	CO8B 37/08	4C086
<b>CO8B 37/04 (2006.01)</b>	CO8B 37/04	4C090
<b>A61K 31/4178 (2006.01)</b>	A61K 31/4178	
<b>A61K 31/4453 (2006.01)</b>	A61K 31/4453	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 95 頁) 最終頁に続く		

出願番号 特願2019-514581 (P2019-514581)	(71) 出願人 000195524 生化学工業株式会社 東京都千代田区丸の内一丁目6番1号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2018/016843	
(22) 国際出願日 平成30年4月25日(2018.4.25)	
(31) 優先権主張番号 特願2017-86223 (P2017-86223)	(74) 代理人 110001508 特許業務法人 津国
(32) 優先日 平成29年4月25日(2017.4.25)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)	(72) 発明者 小林 信雄 東京都千代田区丸の内一丁目6番1号 生 化学工業株式会社内
	(72) 発明者 安田 洋祐 東京都千代田区丸の内一丁目6番1号 生 化学工業株式会社内
	(72) 発明者 生津 賢一 東京都千代田区丸の内一丁目6番1号 生 化学工業株式会社内
	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 第3級アミン化合物又はイミン化合物-ポリマーコンジュゲートとその製造方法

## (57) 【要約】

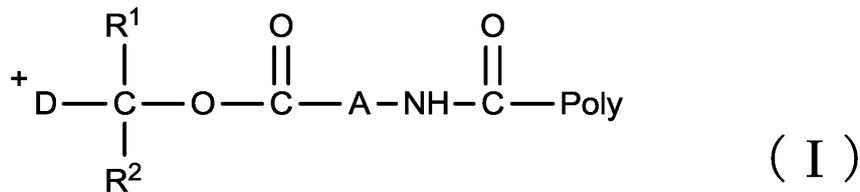
薬剤として有用な第3級アミン化合物又はイミン化合物をポリマーとコンジュゲート化した化合物として、第3級アミン化合物又はイミン化合物Dが第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成した構造D<sup>+</sup>と、カルボキシ基を有するポリマー残基Polyとが、構造-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)OC(=O)ANHC(=O)-を介して結合している、化合物を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 ( I ) で示される化合物又はその薬学的に許容される塩；

## 【化 1 3 2】



10

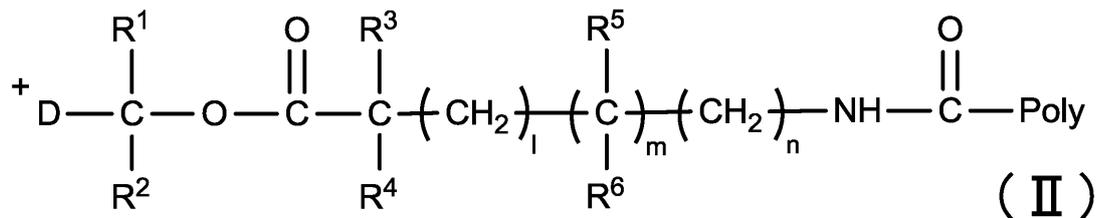
[ 式 ( I ) 中、 $\text{D}^+$  は第 3 級アミン化合物又はイミン化合物  $\text{D}$  が第 4 級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成した構造であり、第 4 級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成する窒素原子と  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  が結合する炭素原子とが結合しており、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  はそれぞれ独立して、水素原子、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のアルケニル基、置換若しくは無置換のシクロアルケニル基、置換若しくは無置換のアルキニル基、置換若しくは無置換の芳香族基又は置換若しくは無置換の複素環基であり、 $\text{A}$  は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子で両端以外の炭素が置き換えられていてもよい 2 価の炭化水素基であり、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{A}$  のうち任意の 2 つ又は 3 つの基が一体となって環を形成することもでき、 $\text{Poly}$  はカルボキシ基を有するポリマー残基を表す ]。

20

## 【請求項 2】

式 ( II ) で示される化合物又はその薬学的に許容される塩；

## 【化 1 3 3】



30

[ 式 ( II ) 中、 $\text{D}^+$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{Poly}$  は請求項 1 に定義されるとおりであり、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  及び  $\text{R}^6$  はそれぞれ独立して、水素原子、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のアルケニル基、置換若しくは無置換のシクロアルケニル基、置換若しくは無置換のアルキニル基、置換若しくは無置換の芳香族基又は置換若しくは無置換の複素環基であり、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  及び  $\text{R}^6$  はそれぞれ任意の 2 つ又は 3 つの基が一体となって環を形成することもでき、 $l$  及び  $n$  はそれぞれ独立して 0、1 又は 2 であり、 $m$  は 0 又は 1 である ]。

40

## 【請求項 3】

式 ( I ) 又は ( II ) 中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  及び  $\text{R}^6$  が、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは無置換の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキル基、置換若しくは無置換の炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル基、置換若しくは無置換の炭素数 2 ~ 6 の直鎖状若しくは分岐状アルケニル基、置換若しくは無置換の炭素数 3 ~ 8 のシクロアルケニル基、置換若しくは無置換の炭素数 2 ~ 6 の直鎖状若しくは分岐状のアルキニル基、置換若しくは無置換の炭素数 6 ~ 14 の単環式若しくは多環式芳香族基、又は環構成原子として窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を少なくとも 1 つ含む置換若しくは無置換の 3 ~ 8 員環の複素環基である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 4】

50

式 (I) 又は (II) 中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  で表される基におけるアルキルの置換基、シクロアルキル基の置換基、アルケニル基の置換基、シクロアルケニル基の置換基、アルキニル基の置換基、芳香族基の置換基及び複素環基の置換基が、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、芳香族基、複素環基、アルコキシ基、グアニジノ基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アリーロキシ基、アリールチオ基、アシル基、置換スルホニル基、ヘテロシクリルオキシ基、ヘテロシクリルチオ基、アミド基、ウレイド基、カルボキシ基、カルバモイル基、オキソ基、チオキソ基、スルファモイル基、スルホ基、シアノ基、ニトロ基、アシルオキシ基、アジド基、スルホンアミド基、メルカプト基、アルコキシカルボニルアミノ基、アミノカルボニルオキシ基、置換スルフィニル基、スルファミド基、アミノスルホニルオキシ基、アルコキシスルホニルアミノ基、置換スルホニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルオキシ基、アルコキシスルホニル基、 $R_x(R_y)N$  基及び  $R_x(R_y)(R_z)N^+$  基から選ばれる基であり、 $R_x$ 、 $R_y$  及び  $R_z$  はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、芳香族炭化水素基及び複素環基からなる群から選択され、このとき、 $R_x$ 、 $R_y$  及び  $R_z$  のうち 2 つ以上が一体となって飽和若しくは不飽和の複素環を形成してもよい、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

## 【請求項 5】

式 (I) 又は (II) 中、Poly が水溶性ポリマー残基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

## 【請求項 6】

式 (I) 又は (II) 中、Poly が多糖残基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 7】

式 (I) 又は (II) 中、Poly がグリコサミノグリカン残基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 8】

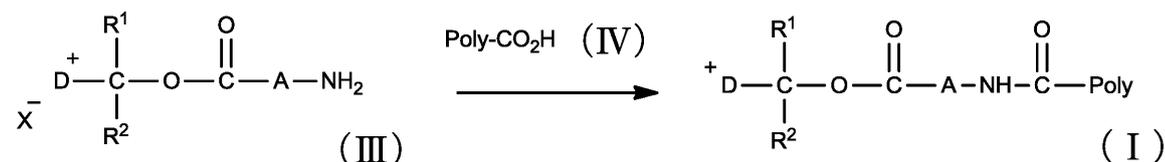
式 (I) 又は (II) 中、Poly がコンドロイチン、コンドロイチン硫酸又はヒアルロン酸残基である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

## 【請求項 9】

下記式 (III) で示される化合物と下記式 (IV) で示されるカルボキシ基を有するポリマーとを縮合する工程を含む、下記式 (I) で示される化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法：

## 【化 134】



40

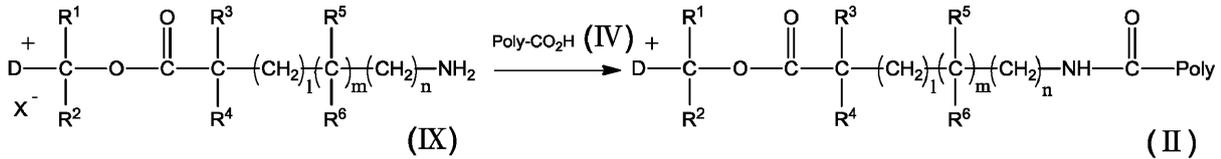
[式 (I)、(III) 及び (IV) 中、 $D^+$ 、 $A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  及び Poly は請求項 1 に定義されるとおりであり、 $X^-$  は  $D^+$  のカウンターアニオンであり、また式 (III) で示される化合物は無機酸又は有機酸との塩を形成していてもよい]。

## 【請求項 10】

前記式 (III) で示される化合物が下記式 (IX) で示される化合物であり、前記式 (I) で示される化合物が下記式 (II) で示される化合物である、請求項 9 に記載の製造方法。

50

## 【化 1 3 5】



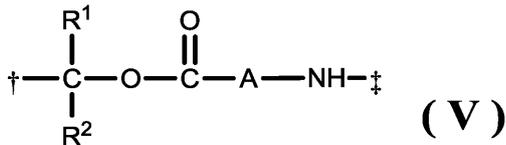
[ 式 ( I I )、( I V ) 及び ( I X ) 中、 $\text{D}^+$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び Poly は請求項 1 に定義されるとおりであり、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $l$ 、 $n$  及び  $m$  は、請求項 2 に定義されるとおりであり、 $\text{X}^-$  は  $\text{D}^+$  のカウンターアニオンであり、また式 ( I X ) で示される化合物は無機酸又は有機酸との塩を形成していてもよい。]

10

## 【請求項 1 1】

第 4 級アンモニウム塩を形成可能な窒素原子を含む第 3 級アミン化合物又はイミニウム塩を形成可能なイミン化合物と、カルボキシ基を有するポリマーとを結合させるための、下記式 ( V ) で示されるリンカー：

## 【化 1 3 6】



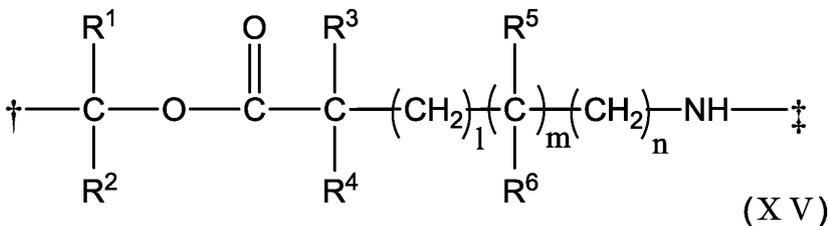
20

(ここで、上記の ( V ) における  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{A}$  は、請求項 1 に定義されるとおりであり、記号  $\dagger$  は、第 4 級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成する窒素原子との結合点を表し、記号  $\ddagger$  はカルボキシ基を有するポリマーのカルボキシ基の水酸基を除いた部分との結合点を意味する。)

## 【請求項 1 2】

前記リンカーが、下記式 ( X V ) で示される、請求項 1 1 に記載のリンカー：

## 【化 1 3 7】



30

(ここで、上記の ( X V ) における  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $l$ 、 $m$  及び  $n$  は、請求項 2 に定義されるとおりであり、記号  $\dagger$  は、第 4 級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成する窒素原子との結合点を表し、記号  $\ddagger$  はカルボキシ基を有するポリマーのカルボキシ基の水酸基を除いた部分との結合点を意味する。)

40

## 【請求項 1 3】

第 4 級アンモニウム塩を形成可能な窒素原子を含む第 3 級アミン化合物又はイミニウム塩を形成可能なイミン化合物と、カルボキシ基を有するポリマーとを、請求項 1 1 又は 1 2 に記載のリンカーを介して結合させる工程を含む、コンジュゲートの製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、第 3 級アミン化合物又はイミン化合物とポリマーとの新規なコンジュゲートとその製造方法に関するものである。詳しくは、本発明は放出速度制御可能なアミノアシ

50

ルオキシメチル基をリンカーとした第3級アミン化合物又はイミン化合物とポリマーとの新規なコンジュゲートとその製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

薬剤とポリマーとのコンジュゲートはプロドラッグ又はドラッグデリバリーシステム(DDS)の領域で広く検討されており、放出制御、吸収改善、生体内安定化又は目的組織へのターゲティング等の機能を持たせるうえで重要な手段の一つになっている。

【0003】

例えば、ポリアミノ酸の一つであるポリグルタミン酸を使用したコンジュゲートが特表2003-511423号公報に報告されている。医薬品添加剤として使用されているカルボキシメチルセルロース(CMC)を使用したゴシポールとのコンジュゲートが特許第5690944号公報に報告されている。多糖類の中でも食物繊維の一つであるアルギン酸も検討されており、各種薬剤とのコンジュゲートが特開平8-24325号公報に報告されている。また、天然多糖のグリコサミノグリカンも広く検討されており、ヒアルロン酸又はコンドロイチン硫酸とペプチドとのコンジュゲートが米国特許第5955578号明細書に報告されている。またヘパリンを用いたコンジュゲートがW01993/18793号パンフレットに報告されている。また、ヒアルロン酸を用いたコンジュゲートについても関節疾患領域での応用や(W02005/085294号パンフレット)、抗癌剤とのコンジュゲートも検討されている(特表2006-504747号公報)。

10

【0004】

一方、ポリマーと薬剤をコンジュゲートする方法は、1)ポリマーと薬物を直接結合させる方法(特表2006-504747号公報)、2)リンカーを介してポリマーと薬物を結合させる方法(特表2003-511423号公報)の2種に大別される。

20

ポリマーと結合されコンジュゲート化される薬剤側の構造を確認すると、分子内に官能基としてアミノ基、カルボキシ基又は水酸基を有する薬剤が利用されている。その結合様式は、第1級若しくは第2級アミノ基薬剤に対しては、第1級アミノ基薬剤との還元的アミノ化により結合する方法(特表2000-501082号公報)、第1級若しくは第2級アミノ基薬剤とアミド結合を形成する方法(特開平8-24325号公報)が知られている。

【先行技術文献】

30

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特表2003-511423号公報

【特許文献2】特許第5690944号公報

【特許文献3】特開平8-24325号公報

【特許文献4】米国特許第5955578号明細書

【特許文献5】W01993/18793号パンフレット

【特許文献6】W02005/085294号パンフレット

【特許文献7】特表2006-504747号公報

【特許文献8】特表2000-501082号公報

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

カルボキシ基ポリマーは非常に魅力的な担体であるが、これまでコンジュゲート化の対象となる活性化合物は第1級若しくは第2級アミノ基、カルボキシ基又は水酸基を官能基として有するものに限ってコンジュゲート化が実現されてきた。一方で、第3級アミン化合物又はイミン化合物は薬剤として有用なものが多く存在するものの、第3級アミン化合物又はイミン化合物をポリマーとコンジュゲート化したものは知られていなかった。コンジュゲート化は薬剤の有する官能基に従って反応が選択されるため、従来の方法で第3級アミン化合物又はイミン化合物に対するコンジュゲートを得ることはできず、新規な方法

50

の構築が望まれている。また、コンジュゲートは生体内で薬剤を遊離することが好ましく、第3級アミン化合物又はイミン化合物とのコンジュゲート化に適したポリマー又はリンカーの探索も要求される。

【0007】

本発明は、新規な第3級アミン化合物又はイミン化合物とカルボキシ基を有するポリマーとのコンジュゲートの提供とその製造方法を提供することを目的とする。

【0008】

本発明者らは、第3級アミン化合物又はイミン化合物とカルボキシ基を有するポリマーとのコンジュゲートを作成可能なリンカーについて鋭意検討した結果、放出速度制御可能なアミノアシルオキシメチル基リンカーを見出した。本発明は、これまで存在しなかった第3級アミン化合物又はイミン化合物とカルボキシ基を有するポリマーとを遊離速度制御可能な形で結合できるリンカーを見出したことに基づくものであり、新規な第3級アミン化合物又はイミン化合物 - ポリマーコンジュゲートとその製造方法に関する。

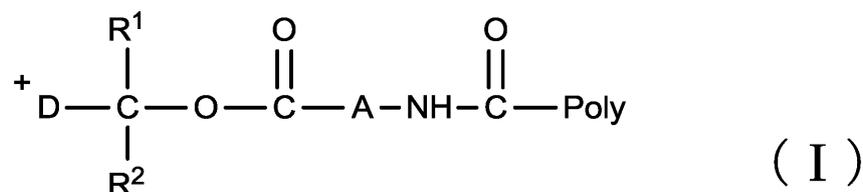
10

【0009】

本発明は、以下の各項で特定される発明に関する。

1. 式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩；

【化1】



20

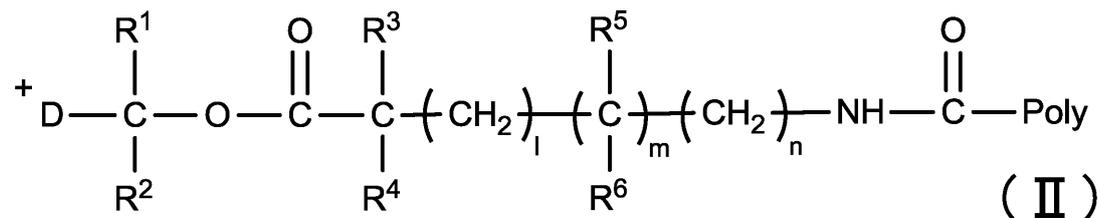
[式(I)中、D<sup>+</sup>は第3級アミン化合物又はイミン化合物Dが第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成した構造であり、第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成する窒素原子とR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が結合する炭素原子とが結合しており、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のアルケニル基、置換若しくは無置換のシクロアルケニル基、置換若しくは無置換のアルキニル基、置換若しくは無置換の芳香族基又は置換若しくは無置換の複素環基であり、Aは酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子で両端以外の炭素が置き換えられていてもよい2価の炭化水素基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びAのうち任意の2つ又は3つの基が一体となって環を形成することもでき、Polyはカルボキシ基を有するポリマー残基を表す]。

30

【0010】

2. 式(II)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩；

【化2】



40

[式(II)中、D<sup>+</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びPolyは前記定義のとおりであり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のアルケニル基、置換若しくは無置換のシクロアルケニル基、置換若しくは無置換のアルキニル基、置換若しくは無置換の芳香族基又は置換若しくは無置換の複素環基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR

50

<sup>6</sup> はそれぞれ任意の 2 つ又は 3 つの基が一体となって環を形成することもでき、 $l$  及び  $n$  はそれぞれ独立して 0、1 又は 2 であり、 $m$  は 0 又は 1 である ]。

【 0 0 1 1 】

3 . 式 ( I ) 又は ( I I ) 中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  が、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは無置換の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキル基、置換若しくは無置換の炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル基、置換若しくは無置換の炭素数 2 ~ 6 の直鎖状若しくは分岐状アルケニル基、置換若しくは無置換の炭素数 3 ~ 8 のシクロアルケニル基、置換若しくは無置換の炭素数 2 ~ 6 の直鎖状若しくは分岐状のアルキニル基、置換若しくは無置換の炭素数 6 ~ 14 の単環式若しくは多環式芳香族基、又は環構成原子として窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を少なくとも 1 つ含む置換若しくは無置換の 3 ~ 8 員環の複素環基であることを特徴とする、前記 1 又は 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【 0 0 1 2 】

4 . 式 ( I ) 又は ( I I ) 中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  で表される基におけるアルキルの置換基、シクロアルキル基の置換基、アルケニル基の置換基、シクロアルケニル基の置換基、アルキニル基の置換基、芳香族基の置換基及び複素環基の置換基が、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、芳香族基、複素環基、アルコキシ基、グアニジノ基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アリーロキシ基、アリールチオ基、アシル基、置換スルホニル基、ヘテロシクリルオキシ基、ヘテロシクリルチオ基、アミド基、ウレイド基、カルボキシ基、カルバモイル基、オキソ基、チオキソ基、スルファモイル基、スルホ基、シアノ基、ニトロ基、アシルオキシ基、アジド基、スルホンアミド基、メルカプト基、アルコキシカルボニルアミノ基、アミノカルボニルオキシ基、置換スルフィニル基、スルファミド基、アミノスルホニルオキシ基、アルコキシスルホニルアミノ基、置換スルホニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルオキシ基、アルコキシスルホニル基、 $R_x(R_y)N$  基及び  $R_x(R_y)(R_z)N^+$  基から選ばれる基であり、 $R_x$ 、 $R_y$  及び  $R_z$  はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、芳香族炭化水素基及び複素環基からなる群から選択され、このとき、 $R_x$ 、 $R_y$  及び  $R_z$  のうち 2 つ以上が一体となって飽和若しくは不飽和の複素環を形成してもよい、前記 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

30

【 0 0 1 3 】

5 . 式 ( I ) 又は ( I I ) 中、Poly が水溶性ポリマー残基である、前記 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 1 4 】

6 . 式 ( I ) 又は ( I I ) 中、Poly が多糖残基である、前記 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 1 5 】

7 . 式 ( I ) 又は ( I I ) 中、Poly がグリコサミノグリカン残基である、前記 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

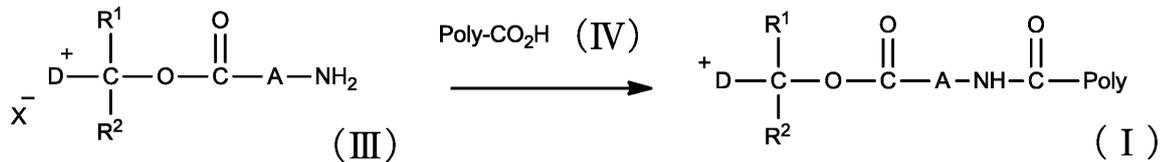
【 0 0 1 6 】

8 . 式 ( I ) 又は ( I I ) 中、Poly がコンドロイチン、コンドロイチン硫酸又はヒアルロン酸残基である、前記 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【 0 0 1 7 】

9 . 下記式 ( I I I ) で示される化合物と下記式 ( I V ) で示されるカルボキシ基を有するポリマーとを縮合する工程を含む、下記式 ( I ) で示される化合物又はその薬学的に許容される塩の製造方法：

## 【化 3】



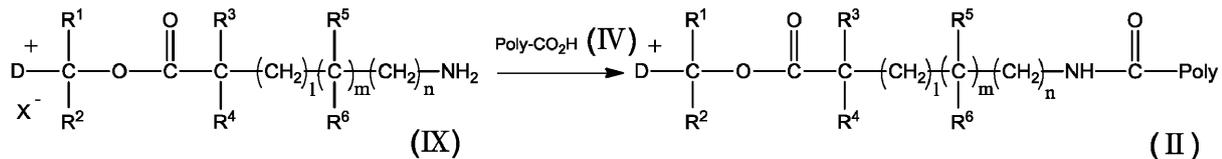
【式 (I)、(III) 及び (IV) 中、D<sup>+</sup>、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び Poly は前記定義のとおりであり、X<sup>-</sup> は D<sup>+</sup> のカウンターアニオンであり、また式 (III) で示される化合物は無機酸又は有機酸との塩を形成していてもよい】

10

## 【0018】

10. 前記式 (III) で示される化合物が下記式 (IX) で示される化合物であり、前記式 (I) で示される化合物が下記式 (II) で示される化合物である、前記 9 に記載の製造方法。

## 【化 4】



20

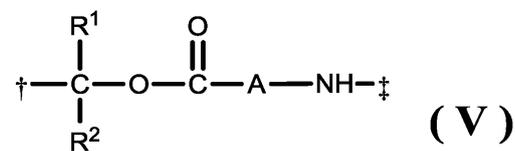
【式 (II)、(IV) 及び (IX) 中、D<sup>+</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、l、n、m 及び Poly は、前記定義のとおりであり、X<sup>-</sup> は D<sup>+</sup> のカウンターアニオンであり、また式 (IX) で示される化合物は無機酸又は有機酸との塩を形成していてもよい。】

## 【0019】

11. 第 4 級アンモニウム塩を形成可能な窒素原子を含む第 3 級アミン化合物又はイミニウム塩を形成可能なイミン化合物と、カルボキシ基を有するポリマーとを結合させるための、下記式 (V) で示されるリンカー：

30

## 【化 5】



(ここで、上記の (V) における R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び A は、前記定義のとおりであり、記号 † は、第 4 級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成する窒素原子との結合点を表し、記号 ‡ はカルボキシ基を有するポリマーのカルボキシ基の水酸基を除いた部分との結合点を意味する。)

40

## 【0020】

12. 前記リンカーが、下記式 (XV) で示される、前記 11 に記載のリンカー：



構造を有するリンカーはこれまで調製不可能であったこれらの第3級アミン化合物又はイミン化合物とカルボキシ基を有するポリマーとのコンジュゲートを製造可能とするものであり、その医療等への貢献度は多大なものである。

#### 【0024】

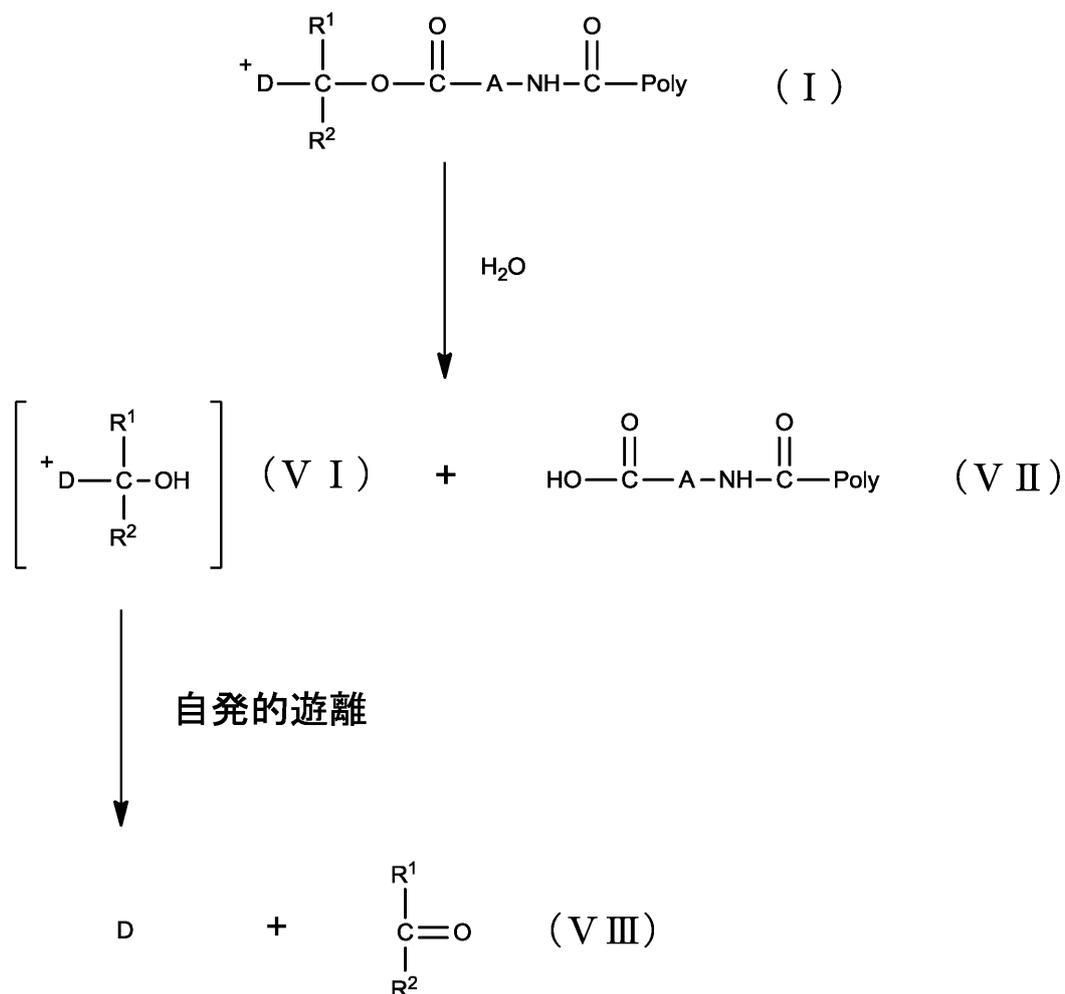
コンジュゲートは、ポリマー残基のカルボキシ基がアミド結合を形成することでリンカーの炭化水素鎖と結合する。上記式(I)においてAで表される2価の炭化水素基は、炭素数1以上の炭素鎖であればよく、分岐構造、環状構造をとっていてもよい。炭素数が3以上の場合、両端以外の炭素原子は窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子により置き換えられていてもよい。さらに、 $R^1$ 及び/又は $R^2$ と一体となって環を形成することもできる。Aは、好ましくは下記式(II)が有するような、 $C(R^3)(R^4)-(CH_2)_1-(C(R^5)(R^6))_m-(CH_2)_n$ で表される2価の炭化水素基である(ここで、 $R^3 \sim R^6$ 、 $l$ 、 $m$ 、 $n$ は、先に定義したとおりである)。設計、原料入手の容易さから、Aは炭素数1~10の直鎖状又は分岐状アルキレン基であることが好ましく、Aは炭素数1~6であることがさらに好ましい。

該炭化水素基のアミド結合と逆側の末端は、エステル結合を介して、前記式(I)において $-C(R^1)(R^2)-$ で表される、置換又は無置換のメチレン基と結合している。当該メチレン基は、式(I)におけるエステル結合の酸素原子-当該メチレン基-第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩の窒素原子、の順で結合を形成する。メチレン基は無置換でも、置換されていてもよく、前記2価の炭化水素基と結合して環を形成していてもよい。第3級アミン化合物又はイミン化合物は、リンカーを介して、第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩としてコンジュゲートの構造中に存在する。

#### 【0025】

コンジュゲートの末端にある、第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成した構造 $D^+$ は、これに結合するオキシメチレン基の存在により、速やかに第3級アミン化合物又はイミン化合物Dを遊離することができる。この機構を前記式(I)で示される化合物を用いて説明すると、以下のとおりである。前記式(I)で示される第3級アミン化合物又はイミン化合物-ポリマーコンジュゲートは、水の存在下ではエステル結合部分の加水分解が進行し、式(VI)で示されるヒドロキシメチル体と式(VII)で示されるカルボン酸体とに分解される。更に式(VI)で示されるヒドロキシメチル体は、第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩構造を有することから構造的に不安定であり、生成と同時に第3級アミン化合物又はイミン化合物Dと式(VIII)で示されるアルデヒド体(又はケトン体)とに分解される。ここで生成した第3級アミン化合物又はイミン化合物の持つ機能が発揮されるものである。故に、前記式(I)で示される第3級アミン化合物又はイミン化合物-ポリマーコンジュゲートは、エステル結合部分の加水分解速度を制御することにより、第3級アミン化合物又はイミン化合物の放出を制御し、その第3級アミン化合物又はイミン化合物の持つ機能の持続力を制御することが可能である。

【化 8】



10

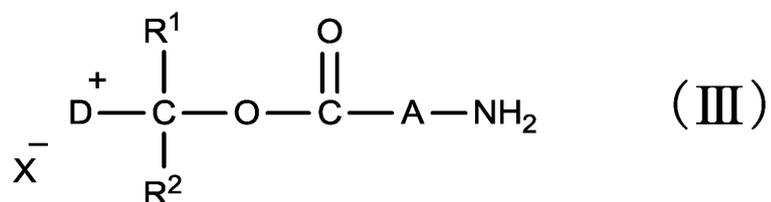
20

【0026】

本発明の第3級アミン化合物又はイミン化合物 - ポリマーコンジュゲートの一つの態様は、前記式 (I) 又は (II) で示される化合物であり、(I) 又は (II) で示される化合物の重要中間体であるアミン体は、以下の式 (III) 又は (IX) で示される化合物である。

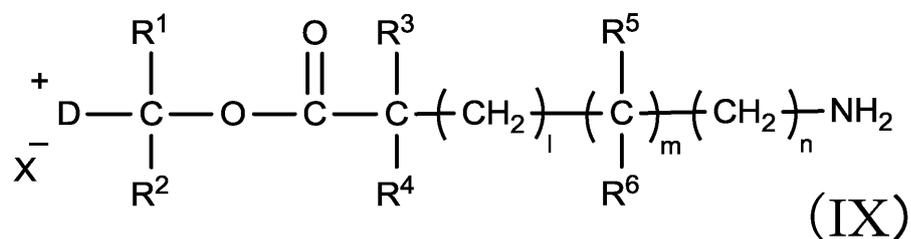
30

【化 9】



40

【化 10】



50

[式(III)又は(IX)中、 $D^+$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $A$ 、 $l$ 、 $m$ 及び $n$ は、先に定義したとおりであり、 $X^-$ は $D^+$ における第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩のカウンターアニオンである]。上記式(III)又は(IX)で示される化合物は、更に無機酸又は有機酸との塩を形成してもよい。

## 【0027】

式(I)、(II)、(III)及び(IX)において置換基 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ で示される基が包含するアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、芳香族基及び複素環基としては、具体的には以下の基が挙げられる。

## 【0028】

アルキル基としては、直鎖状、分枝鎖状のアルキル基のいずれでもよく、炭素数は好ましくは1、2、3、4、5又は6である。アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、2-プロピル、 $n$ -ブチル基、1-メチルプロピル基、1,1-ジメチルエチル基、2-メチルプロピル基、 $n$ -ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、 $n$ -ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等を挙げることができる。

## 【0029】

シクロアルキル基は、結合点の炭素原子が環を構成する原子として含まれるものであればいずれでもよく、シクロアルカン、シクロアルケン、芳香族環又は複素環と縮合しても、スピロ環を形成してもよく、炭素数は好ましくは3、4、5、6、7又は8である。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基を挙げることができる。

## 【0030】

アルケニル基としては、直鎖状、分枝鎖状又は環状のアルケニル基のいずれでもよく、炭素数は好ましくは2、3、4、5又は6である。アルケニル基の例としては、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-メチルビニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-エチルビニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-プロピルビニル基、1-メチル-1-ブテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、1-メチル-3-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、1-エチル-1-プロペニル基、1-エチル-2-プロペニル基、1-(2-メチルエチル)ビニル基、1,2-ジメチル-1-プロペニル基、1,2-ジメチル-2-プロペニル基、1,1-ジメチル-2-プロペニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1-ブチルビニル基、1-メチル-1-ペンテニル基、1-メチル-2-ペンテニル基、1-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-4-ペンテニル基、2-メチル-1-ペンテニル基、2-メチル-2-ペンテニル基、2-メチル-3-ペンテニル基、2-メチル-4-ペンテニル基、3-メチル-1-ペンテニル基、3-メチル-2-ペンテニル基、3-メチル-3-ペンテニル基、3-メチル-4-ペンテニル基、4-メチル-1-ペンテニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、4-メチル-4-ペンテニル基、1-プロピル-1-プロペニル基、1-プロピル-2-プロペニル基、1-エチル-1-ブテニル基、1-エチル-2-ブテニル基、1-エチル-3-

10

20

30

40

50

ブテニル基、2 - エチル - 1 - ブテニル基、2 - エチル - 2 - ブテニル基、2 - エチル - 3 - ブテニル基、1 - (2 - メチルプロピル) ビニル基、1, 2 - ジメチル - 1 - ブテニル基、1, 2 - ジメチル - 2 - ブテニル基、1, 2 - ジメチル - 3 - ブテニル基、1 - (3 - メチルプロピル) ビニル基、1, 3 - ジメチル - 1 - ブテニル基、1, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル基、1, 3 - ジメチル - 3 - ブテニル基、2, 3 - ジメチル - 1 - ブテニル基、2, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル基、2, 3 - ジメチル - 3 - ブテニル基、3, 3 - ジメチル - 1 - ブテニル基、2, 2 - ジメチル - 3 - ブテニル基、1, 1 - ジメチル - 2 - ブテニル基、1, 1 - ジメチル - 3 - ブテニル基、1, 1, 2 - トリメチル - 2 - プロペニル基、1 - エチル - 1 - メチル - 2 - プロペニル基、1 - エチル - 2 - メチル - 1 - プロペニル基、1 - エチル - 2 - メチル - 2 - プロペニル基、1 - (1 - メチルエチル) - 1 - プロペニル基、1 - (1 - メチルエチル) - 2 - プロペニル基等を挙げることができる。

10

## 【0031】

シクロアルケニル基は、結合点の炭素原子及びC=C二重結合が環を構成する原子として含まれるものであればいずれでもよく、シクロアルカン、シクロアルケン、芳香族環又は複素環と縮合しても、スピロ環を形成してもよく、炭素数は好ましくは3、4、5、6、7又は8である。シクロアルケニル基の例としては、1 - シクロプロペン - 1 - イル基、2 - シクロプロペン - 1 - イル基、1 - シクロブテン - 1 - イル基、2 - シクロブテン - 1 - イル基、1 - シクロペンテン - 1 - イル基、2 - シクロペンテン - 1 - イル基、3 - シクロペンテン - 1 - イル基、1 - シクロヘキセン - 1 - イル基、2 - シクロヘキセン - 1 - イル基、3 - シクロヘキセン - 1 - イル基、1 - シクロヘプテン - 1 - イル基、2 - シクロヘプテン - 1 - イル基、3 - シクロヘプテン - 1 - イル基、4 - シクロヘプテン - 1 - イル基、1 - シクロオクテン - 1 - イル基、2 - シクロオクテン - 1 - イル基、3 - シクロオクテン - 1 - イル基、4 - シクロオクテン - 1 - イル基、1, 3 - シクロペンタジエン - 1 - イル基、2, 4 - シクロペンタジエン - 1 - イル基、1, 3 - シクロヘキサジエン - 1 - イル基、1, 4 - シクロヘキサジエン - 1 - イル基、1, 5 - シクロヘキサジエン - 1 - イル基、2, 4 - シクロヘキサジエン - 1 - イル基、2, 5 - シクロヘキサジエン - 1 - イル基、1, 3 - シクロヘプタジエン - 1 - イル基、1, 4 - シクロヘプタジエン - 1 - イル基、1, 5 - シクロヘプタジエン - 1 - イル基、1, 6 - シクロヘプタジエン - 1 - イル基、2, 4 - シクロヘプタジエン - 1 - イル基、2, 5 - シクロヘプタジエン - 1 - イル基、2, 6 - シクロヘプタジエン - 1 - イル基、1, 4 - シクロヘプタジエン - 1 - イル基、1, 5 - シクロヘプタジエン - 1 - イル基、3, 5 - シクロヘプタジエン - 1 - イル基、1, 3 - シクロオクタジエン - 1 - イル基、1, 4 - シクロオクタジエン - 1 - イル基、1, 5 - シクロオクタジエン - 1 - イル基、1, 6 - シクロオクタジエン - 1 - イル基、1, 7 - シクロオクタジエン - 1 - イル基、2, 4 - シクロオクタジエン - 1 - イル基、2, 5 - シクロオクタジエン - 1 - イル基、2, 6 - シクロオクタジエン - 1 - イル基、2, 7 - シクロオクタジエン - 1 - イル基、3, 5 - シクロオクタジエン - 1 - イル基、3, 6 - シクロオクタジエン - 1 - イル基、1, 3, 5 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル基、1, 3, 6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル基、1, 4, 6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル基、2, 4, 6 - シクロヘプタトリエン - 1 - イル基、1, 3, 5 - シクロオクタトリエン - 1 - イル基、1, 3, 6 - シクロオクタトリエン - 1 - イル基、1, 3, 7 - シクロオクタトリエン - 1 - イル基、1, 4, 6 - シクロオクタトリエン - 1 - イル基、1, 4, 7 - シクロオクタトリエン - 1 - イル基、1, 5, 7 - シクロオクタトリエン - 1 - イル基、2, 4, 6 - シクロオクタトリエン - 1 - イル基、2, 4, 7 - シクロオクタトリエン - 1 - イル基、シクロオクタテトラエン - 1 - イル基等を挙げることができる。

20

30

40

## 【0032】

アルキニル基としては、直鎖状、分岐鎖状又は環状の何れでもよく、炭素数は好ましくは2、3、4、5又は6である。アルキニル基の例としては、エチニル基、1 - プロピニル基、2 - プロピニル基、1 - ブチニル基、2 - ブチニル基、3 - ブチニル基、1 - メチ

50

ル - 2 - プロピニル基、1 - ペンチニル基、2 - ペンチニル基、3 - ペンチニル基、4 - ペンチニル基、1 - メチル - 2 - ブチニル基、1 - メチル - 3 - ブチニル基、2 - メチル - 3 - ブチニル基、3 - メチル - 1 - ブチニル基、1 - エチル - 2 - プロピニル基、1、1 - ジメチル - 2 - プロピニル基、1 - ヘキシニル基、2 - ヘキシニル基、3 - ヘキシニル基、4 - ヘキシニル基、1 - メチル - 2 - ペンチニル基、1 - メチル - 3 - ペンチニル基、1 - メチル - 4 - ペンチニル基、2 - メチル - 3 - ペンチニル基、2 - メチル - 4 - ペンチニル基、3 - メチル - 1 - ペンチニル基、3 - メチル - 4 - ペンチニル基、4 - メチル - 1 - ペンチニル基、4 - メチル - 2 - ペンチニル基、1 - ブチル - 2 - プロピニル基、1 - エチル - 2 - ブチニル基、1 - エチル - 3 - ブチニル基、2 - エチル - 3 - ブチニル基、1、1 - ジメチル - 2 - ブチニル基、1、1 - ジメチル - 3 - ブチニル基、1、2 - ジメチル - 3 - ブチニル基、2、2 - ジメチル - 3 - ブチニル基、3、3 - ジメチル - 1 - ブチニル基、1 - エチル - 1 - メチル - 2 - プロピニル基、1 - (2 - メチルエチル) - 2 - プロピニル基、2 - シクロヘキシン - 1 - イル基、3 - シクロヘキシン - 1 - イル基等を挙げることができる。

10

## 【0033】

芳香族基としては、単環式でも多環式でもよく、シクロアルカン、シクロアルケン、芳香族環又は複素環と縮合してもよく、炭素数は好ましくは6、7、8、9、10、11、12、13又は14である。芳香族基の例としては、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基等を挙げることができる。

20

## 【0034】

複素環基としては、環構成原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子等の複素原子を少なくとも1以上含み、これらはシクロアルカン、シクロアルケン、芳香族環又は複素環と縮合しても、スピロ環を形成してもよく、環の大きさは好ましくは3、4、5、6、7又は8員環である。複素環基の例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ジアゼチジニル基、ピロリジニル基、ペペリジノ基、ホモペペリジノ基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、トリアゾリジニル基、テトラゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、オキサジアゾリジニル基、チアジアゾリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、トリアゼパニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、キヌクリジニル基、トロパニル基、ピロリニル基、ピラゾリニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、チアゾリニル基、イソオキサゾリニル基、イソチアゾリニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、テトラヒドロオキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ジヒドロイソオキサゾリル基、テトラヒドロイソオキサゾリル基、チアゾリル基、ジヒドロチアゾリル基、テトラヒドロチアゾリル基、イソチアゾリル基、ジヒドロイソチアゾリル基、テトラヒドロイソチアゾリル基、トリアゾリニル基、トリアゾリル基、オキソジアゾリル基、ジヒドロオキソジアゾリル基、テトラヒドロオキソジアゾリル基、チアジアゾリル基、ジヒドロチアジアゾリル基、テトラヒドロチアジアゾリル基、テトラゾリニル基、テトラゾリル基、フラザニル基、ジヒドロフラザニル基、テトラヒドロフラザニル基、ペペリデイニル基、トリアジナニル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ピラジニル基、ジヒドロピラジニル基、テトラヒドロピラジニル基、ピリミジニル基、ジヒドロピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、パーヒドロピリミジニル基、ピリダジニル基、ジヒドロピリダジニル基、テトラヒドロピリダジニル基、パーヒドロピリダジニル基、トリアジニル基、ジヒドロトリアジニル基、テトラヒドロトリアジニル基、オキサジニル基、ジヒドロオキサジニル基、テトラヒドロオキサジニル基、オキサジアジニル基、ジヒドロオキサジアジニル基、テトラヒドロオキサジアジニル基、チアジニル基、ジヒドロチアジニル基、テトラヒドロチアジニル基、チアジアジニル基、ジヒドロチアジアジニル基、テトラヒドロチアジアジニル基、アゼピニル基、ジヒドロアゼピニル基、テトラヒドロアゼピニル基、パーヒドロアゼピニル基、ジアゼピニル基、ジヒドロジアゼピニル基、テトラヒドロジアゼピニル基、パーヒドロジアゼピニル基、オキサゼピニル基、ジヒドロオキサゼピニル基、テトラヒドロオキサゼピニル基、パーヒドロオキ

30

40

50

サゼピニル基、オキサジアゼピニル基、ジヒドロオキサジアゼピニル基、テトラヒドロオ  
 キサジアゼピニル基、パーヒドロオキサジアゼピニル基、チアゼピニル基、ジヒドロチア  
 ゼピニル基、テトラヒドロチアゼピニル基、パーヒドロチアゼピニル基、チアジアゼピニ  
 ル基、ジヒドロチアジアゼピニル基、テトラヒドロチアジアゼピニル基、パーヒドロチア  
 ジアゼピニル基、トリアゼピニル基、ジヒドロトリアゼピニル基、テトラヒドロトリアゼ  
 ピニル基、パーヒドロトリアゼピニル基、アゾシニル基、ジヒドロアゾシニル基、テトラ  
 ヒドロアゾシニル基、オキシヒドロアゾシニル基、パーヒドロアゾシニル基、モルファニ  
 ル基、ベンザゾシニル基、アゼピンドリル基、インドリニル基、インドレニニル基、イソ  
 インドリニル基、イソインドレニニル基、インドリル基、パーヒドロインドリル基、イソ  
 インドリル基、パーヒドロイソインドリル基、インドリジニル基、インドリジジニル基、  
 イミダゾピリジノ基、インダゾリル基、ジヒドロインダゾリル基、パーヒドロインダゾリ  
 ル基、ベンゾイミダゾリル基、ジヒドロベンゾイミダゾリル基、パーヒドロベンゾイミダ  
 ザリル基、ベンゾオキサゾリル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基、パーヒドロベンゾオ  
 キサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ジヒドロベンゾチアゾリル基、パーヒドロベンゾチ  
 アゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾトリアゾリル  
 基、プリニル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、テトラヒドロキノリル基、パーヒド  
 ロキノリル基、キノリジニル基、ジヒドロキノリジニル基、テトラヒドロキノリジニル基  
 、イソキノリニル基、ジヒドロイソキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基、パー  
 ヒドロイソキノリニル基、シンノリニル基、ジヒドロシンノリニル基、テトラヒドロシン  
 ノリニル基、パーヒドロシンノリニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テ  
 トラヒドロキナゾリニル基、パーヒドロキナゾリニル基、フタラジニル基、ジヒドロフタ  
 ラジニル基、テトラヒドロフタラジニル基、パーヒドロフタラジニル基、キノキサリニル  
 基、ジヒドロキノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、パーヒドロキノキサリ  
 ニル基、ナフチリジニル基、ジヒドロナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基  
 、パーヒドロナフチリジニル基、プテリジニル基、キノリリジニル基、ジヒドロベンゾオ  
 キサジニル基、ジヒドロベンゾチアジニル基、ベンゾアゼピニル基、ジヒドロベンゾアゼ  
 ピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ジヒドロベンゾジ  
 アゼピニル基、テトラヒドロベンゾジアゼピニル基、ベンゾオキサゼピニル基、ジヒドロ  
 ベンゾオキサゼピニル基、テトラヒドロベンゾオキサゼピニル基、ベンゾチアゼピニル基  
 、ジヒドロベンゾチアゼピニル基、テトラヒドロベンゾチアゼピニル基、ベンゾオキサジ  
 アゼピニル基、ベンゾチアゼアゼピニル基、ベンザゼピニル基、ピリドアゼピニル基、カル  
 バゾリル基、ジヒドロカルバゾリル基、テトラヒドロカルバゾリル基、パーヒドロカル  
 バゾリル基、カルボリニル基、ジヒドロカルボリニル基、テトラヒドロカル  
 ボリニル基、パーヒドロカルボリニル基、アクリジニル基、ジヒドロアクリジニル基  
 、テトラヒドロアクリジニル基、パーヒドロアクリジニル基、フェナジニル基、ジヒドロ  
 フェナジニル基、テトラヒドロフェナジニル基、パーヒドロフェナジニル基、フェノチア  
 ジニル基、ジヒドロヒドロフェノチアジニル基、テトラヒドロフェノチアジニル基、パー  
 ヒドロフェノチアジニル基、フェノキサジニル基、ジヒドロフェノキサジニル基、テトラ  
 ヒドロフェノキサジニル基、パーヒドロフェノキサジニル基、フェナルサジニル基、フェ  
 ナントリジニル基、ジヒドロフェナントリジニル基、テトラヒドロフェナントリジニル基  
 、パーヒドロフェナントリジニル基、フェナントロリニル基、ジヒドロフェナントロリニ  
 ル基、テトラヒドロフェナントロリニル基、パーヒドロフェナントロリニル基、ペリミジ  
 ニル基、ジヒドロペリミジニル基、テトラヒドロペリミジニル基、パーヒドロペリミジニ  
 ル基、プテリニル基、ピロリリジニル基、モルフィナニル基、ハスバナニル基、フリル基  
 、ジヒドロフリル基、テトラヒドロフリル基、ピラニル基、ジヒドロピラニル基、テトラ  
 ヒドロピラニル基、オキセピニル基、ジヒドロオキセピニル基、テトラヒドロオキセピニ  
 ル基、パーヒドロオキセピニル基、チエニル基、ジヒドロチエニル基、テトラヒドロチエ  
 ニル基、チオピラニル基、ジヒドロチオピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、チエ  
 ピニル基、ジヒドロチエピニル基、テトラヒドロチエピニル基、パーヒドロチエピニル基  
 、ベンゾフリル基、ジヒドロベンゾフリル基、テトラヒドロベンゾフリル基、パーヒドロ

10

20

30

40

50

ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、ジヒドロイソベンゾフリル基、テトラヒドロイソベンゾフリル基、パーヒドロイソベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ジヒドロベンゾチエニル基、テトラヒドロベンゾチエニル基、パーヒドロベンゾチエニル基、イソベンゾチエニル基、ジヒドロイソベンゾチエニル基、テトラヒドロイソベンゾチエニル基、パーヒドロイソベンゾチエニル基、ベンゾピラニル基、ジヒドロベンゾピラニル基、パーヒドロベンゾピラニル基、ベンゾチオピラニル基、ジヒドロベンゾチオピラニル基、パーヒドロベンゾチオピラニル基、ベンゾオキセピニル基、ジヒドロベンゾオキセピニル基、テトラヒドロベンゾオキセピニル基、パーヒドロベンゾオキセピニル基、ベンゾチエピニル基、ジヒドロベンゾチエピニル基、テトラヒドロベンゾチエピニル基、パーヒドロベンゾチエピニル基、ベンゾフリル基、ジヒドロジベンゾフリル基、テトラヒドロジベンゾフリル基、パーヒドロジベンゾフリル基、キサントニル基、ジヒドロキサントニル基、テトラヒドロキサントニル基、パーヒドロキサントニル基、ベンゾチエニル基、ジヒドロジベンゾチエニル基、テトラヒドロジベンゾチエニル基、パーヒドロジベンゾチエニル基、チオキサントニル基、ジヒドロチオキサントニル基、テトラヒドロチオキサントニル基、パーヒドロチオキサントニル基、フェノキサチニル基、ジヒドロフェノキサチニル基、テトラヒドロフェノキサチニル基、パーヒドロフェノキサチニル基、ジベンゾジオキシニル基、ジヒドロジベンゾジオキシニル基、テトラヒドロジベンゾジオキシニル基、パーヒドロジベンゾジオキシニル基、チアンスレニル基、ジヒドロチアンスレニル基、テトラヒドロチアンスレニル基、パーヒドロチアンスレニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、チイラニル基、チエタニル基、オキサチニル基、ジヒドロオキサチニル基、テトラヒドロオキサチニル基、ベンゾオキサチニル基、ジヒドロベンゾオキサチニル基、テトラヒドロベンゾオキサチニル基、パーヒドロベンゾオキサチニル基、ベンゾジオキセパニル基、ジオキサニル基、ジチオラニル基、ジチアニル基、ジオキソインダニル基、ベンゾジオキサニル基、クロマニル基、ベンゾジチオラニル基、ベンゾジチアニル基等を挙げることができ、不飽和複素環基の場合は少なくとも一部が水素化された複素環基も含む。

【 0 0 3 5 】

また、置換基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  はそれぞれ任意の 2 つ又は 3 つの基が一体となって環を形成してもよい。その環としては例えばシクロプロパン、シクロプロペン、シクロブタン、シクロブテン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロヘプタトリエン、シクロオクタン、シクロオクテン、シクロオクタジエン、シクロオクタトリエン、アジリジン、アゼチジン、ジアゼチジン、ピロリジン、ペペリジン、ホモペペリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、キサゾジアゾリジン、チアジアゾリジン、ピペラジン、ホモピペラジン。トリアゼパン、モルホリン、チオモルホリン、キヌクリジン、トロパン、ピロリン、ピラゾリン、イミダゾリン、オキサゾリン、チアゾリン、イソオキサゾリン、イソチアゾリン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、トリアゾリン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ペペリジン、トリアジナン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、オキサジン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、オキサジアジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、チアジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、チアジアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジア

10

20

30

40

50

ゼピン、オキサゼピン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロ  
 オキサゼピン、オキサジアゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジア  
 ゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、チアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロ  
 チアゼピン、パーヒドロチアゼピン、チアジアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラ  
 ヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、トリアゼピン、ジヒドロトリアゼピ  
 ン、テトラヒドロトリアゼピン、パーヒドロトリアゼピン、アゾシン、ジヒドロアゾシン  
 、テトラヒドロアゾシン、オキソヒドロアゾシン、パーヒドロアゾシン、モルファン、ア  
 ゼピンドール、インドリン、インドレニン、イソインドリン、イソインドレニン、パーヒ  
 ドロインドール、パーヒドロイソインドール、パーヒドロイソインドール、インドリジジ  
 ン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パ  
 ーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾ  
 ール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロキノリン、テ  
 トラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、キノリジン、ジヒドロキノリジン、テトラヒ  
 ドロキノリジン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキ  
 ノリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒド  
 ロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロフタラジン、  
 テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロ  
 キノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリ  
 ジン、パーヒドロナフチリジン、キノリリジン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベ  
 ンゾチアジン、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、パーヒドロベン  
 ゴアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、パーヒドロベ  
 ンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、パー  
 ヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロベンゾチアゼピン、テトラヒドロベンゾチアゼピン  
 、パーヒドロベンゾチアゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パ  
 ーヒドロカルバゾール、ジヒドロカルボリン、テトラヒドロカルボリン、パーヒ  
 ドロカルボリン、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリ  
 ジン、ジヒドロフェナジン、テトラヒドロフェナジン、パーヒドロフェナジン、ジヒドロ  
 ヒドロフェノチアジン、テトラヒドロフェノチアジン、パーヒドロフェノチアジン、ジヒ  
 ドロフェノキサジン、テトラヒドロフェノキサジン、パーヒドロフェノキサジン、ジヒド  
 ロフェナントリジン、テトラヒドロフェナントリジン、パーヒドロフェナントリジン、ジ  
 ヒドロフェナントロリン、テトラヒドロフェナントロリン、パーヒドロフェナントロリン  
 、ジヒドロペリミジン、テトラヒドロペリミジン、パーヒドロペリミジン、ピロリリジン  
 、モルフィナン、ハスバナン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ピラン、ジヒドロ  
 ピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒド  
 ロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、チオピラン、ジヒドロチ  
 オピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒ  
 ドロチエピン、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフ  
 ラン、ジヒドロイソベンゾフラン、テトラヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベン  
 ゴフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、テトラヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベン  
 ゴチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、テトラヒドロベンゾチオフエン、パーヒ  
 ドロベンゾチオフエン、ベンゾピラン、ジヒドロベンゾピラン、パーヒドロベンゾピラン  
 、ベンゾチオピラン、ジヒドロベンゾチオピラン、パーヒドロベンゾチオピラン、ジヒド  
 ロベンゾオキセピン、テトラヒドロベンゾオキセピン、パーヒドロベンゾオキセピン、ジ  
 ヒドロベンゾチエピン、テトラヒドロベンゾチエピン、パーヒドロベンゾチエピン、ジヒ  
 ドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾフラン、キサン  
 テン、ジヒドロキサンテン、テトラヒドロキサンテン、パーヒドロキサンテン、ジヒドロ  
 ジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾチオフエン  
 、チオキサンテン、ジヒドロチオキサンテン、テトラヒドロチオキサンテン、パーヒドロ  
 チオキサンテン、ジヒドロフェノキサチン、テトラヒドロフェノキサチン、パーヒド  
 ロフェノキサチン、ジヒドロジベンゾジオキシシ、テトラヒドロジベンゾジオキシシ、

10

20

30

40

50

パーヒドロジベンゾジオキシシ、ジヒドロチアンスレン、テトラヒドロチアンスレン、パーヒドロチアンスレン、オキシラン、オキセタン、チイラン、チエタン、ジヒドロオキサチン、テトラヒドロオキサチン、ジヒドロベンゾオキサチン、テトラヒドロベンゾオキサチン、パーヒドロベンゾオキサチン、ベンゾジオキセパン、ジオキシラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキシインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン等を挙げることができ、不飽和環の場合は少なくとも一部が水素化された環も含む。また、環を形成する場合は $R^3 \sim R^6$ の任意の2置換基で環を形成することが好ましい。

【0036】

また、上記アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、芳香族基、及び複素環基が有し得る置換基は、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、芳香族基、複素環基、アルコキシ基、グアニジノ基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アリアルオキシ基、アリアルチオ基、アシル基、置換スルホニル基、ヘテロシクリルオキシ基、ヘテロシクリルチオ基、アミド基、ウレイド基、カルボキシ基、カルバモイル基、オキソ基、チオキソ基、スルファモイル基、スルホ基、シアノ基、ニトロ基、アシルオキシ基、アジド基、スルホンアミド基、メルカプト基、アルコキシカルボニルアミノ基、アミノカルボニルオキシ基、置換スルフィニル基、スルファミド基、アミノスルホニルオキシ基、アルコキシスルホニルアミノ基、置換スルホニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルオキシ基、アルコキシスルホニル基、 $R_x(R_y)N$ 基及び $R_x(R_y)(R_z)N^+$ 基から選ばれる基が挙げられる。ここで、 $R_x$ 、 $R_y$ 及び $R_z$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、芳香族炭化水素基又は複素環基を表す。また、 $R_x$ 、 $R_y$ 及び $R_z$ が結合して飽和若しくは不飽和の複素環を形成してもよく、その環は脂肪族環或いは複素環とで縮合環或いはスピロ環を形成することもでき、芳香族環とは縮合環を形成することもできる。

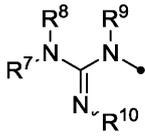
【0037】

なお、ここに挙げた水素原子である場合を除く $R_x$ 、 $R_y$ 、 $R_z$ 及び置換基としてのアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、芳香族基、複素環基は、前記 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ で示される基と同類の基を含む。また、置換基としてのアルコキシ基、アルキルチオ基のアルキル基は前記 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ におけるアルキル基の定義と同義であり、アリアルオキシ基、アリアルチオ基のアリアル基は前記 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ における芳香族基の定義と同義である。

また、置換基としてのグアニジノ基、アシル基、置換スルホニル基、ヘテロシクリルオキシ基、ヘテロシクリルチオ基、カルバモイル基、ウレイド基、アミド基、スルファモイル基、アシルオキシ基、スルホンアミド基、アルコキシカルボニルアミノ基、アミノカルボニルオキシ基、置換スルフィニル基、スルファミド基、アミノスルホニルオキシ基、アルコキシスルホニルアミノ基、置換スルホニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルオキシ基、アルコキシスルホニル基の例示を以下に示す。

## 【化 1 1】

グアニジノ基



アシル基



置換スルホニル基



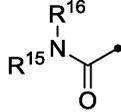
ヘテロシクリルオキシ基



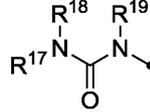
ヘテロシクリルチオ基



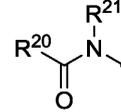
カルバモイル基



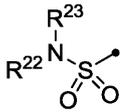
ウレイド基



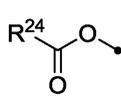
アミド基



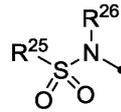
スルファモイル基



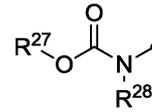
アシルオキシ基



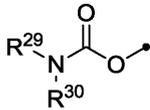
スルホンアミド基



アルコキシカルボニルアミノ



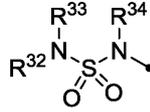
アミノカルボニルオキシ基



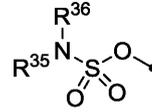
置換スルフィニル基



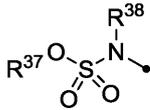
スルファミド基



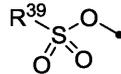
アミノスルホニルオキシ基



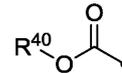
アルコキシスルホニルアミノ基



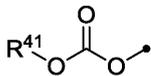
置換スルホニルオキシ基



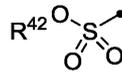
アルコキシカルボニル基



アルコキシカルボニルオキシ基



アルコキシスルホニル基



( 上記例示基中、 $R^7 \sim R^{12}$ 、 $R^{15} \sim R^{24}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{28} \sim R^{36}$  及び  $R^{38} \sim R^{39}$  は、水素原子、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のアルケニル基、置換若しくは無置換のシクロアルケニル基、置換若しくは無置換のアルキニル基、置換若しくは無置換の芳香族基、置換若しくは無置換の複素環基を表す。 $R^{25}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{37}$  及び  $R^{40} \sim R^{42}$  は、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のアルケニル基、置換若しくは無置換のシクロアルケニル基、置換若しくは無置換のアルキニル基、置換若しくは無置換の芳香族基、置換若しくは無置換の複素環基を表す。 $R^{13}$  及び  $R^{14}$  は、置換若しくは無置換の複素環基を表す。また、これら置換アルキル基、置換シクロアルキル基、置換アルケニル基、置換シクロアルケニル基、置換アルキニル基、置換芳香族基、置換複素環基の置換基としては、前記  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  におけるこれらの基の置換基と同様のものが挙げられる。 )

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 8 】

R<sup>1</sup> ~ R<sup>6</sup> で示される基は、各々独立して、水素原子又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基であるか、R<sup>3</sup> ~ R<sup>6</sup> のうち 2 つが連結して炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル基を形成するものであることが、原料の入手容易性の面から好ましい。特に、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、共に水素原子であるか又は一方がメチル基であることが好ましい。

## 【 0 0 3 9 】

本発明の式 ( I ) 又は ( I I ) で示される第 3 級アミン化合物又はイミン化合物 - ポリマーコンジュゲート、及び式 ( I I I ) 又は ( I X ) で示される重要中間体であるアミン体において、D<sup>+</sup> は第 3 級アミン化合物又はイミン化合物 D が第 4 級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成した構造であり、D は具体的には下記式 ( X ) で示される化合物である。

10

## 【 化 1 2 】



R<sup>43</sup>、R<sup>44</sup> 及び R<sup>45</sup> はそれぞれ独立して、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のアルケニル基、置換若しくは無置換のシクロアルケニル基、置換若しくは無置換のアルキニル基、置換若しくは無置換の芳香族基又は置換若しくは無置換の複素環基、R<sup>46</sup>O - 基、R<sup>47</sup>S - 基又は R<sup>48</sup>(R<sup>49</sup>)N - 基 (ここで、R<sup>46</sup>、R<sup>47</sup>、R<sup>48</sup> 及び R<sup>49</sup> は、それぞれ独立して、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のアルケニル基、置換若しくは無置換のシクロアルケニル基、置換若しくは無置換のアルキニル基、置換若しくは無置換の芳香族基又は置換、無置換の複素環基、若しくは R<sub>x</sub>(R<sub>y</sub>)N 基である) であり、R<sup>43</sup>、R<sup>44</sup> 及び R<sup>45</sup> は 2 つが一体となって二重結合を形成して中心の N とイミノ基若しくはアゾ基を形成してもよく、また R<sup>43</sup>、R<sup>44</sup> 及び R<sup>45</sup> の少なくとも 2 つが結合して飽和若しくは不飽和の複素環を形成してもよく、その環は脂肪族環又は複素環とで縮合環又はスピロ環を形成することもでき、芳香族環とは縮合環を形成することもできる。ここでのアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、芳香族基又は複素環基は、前記 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> での定義と同義である。また、ここでの R<sub>x</sub> 及び R<sub>y</sub> は前記 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> の置換基である R<sub>x</sub>(R<sub>y</sub>)N 基における R<sub>x</sub> 及び R<sub>y</sub> の定義と同義である。

20

30

## 【 0 0 4 0 】

R<sup>43</sup>、R<sup>44</sup> 及び R<sup>45</sup> が結合して作られる飽和若しくは不飽和の複素環としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ジアゼチジン、ピロリジン、ペペリジン、ホモペペリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、オキサジアゾリジン、チアジアゾリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、トリアゼパン、モルホリン、チオモルホリン、キヌクリジン、トロパン、ピロリン、ピラゾリン、イミダゾリン、オキサゾリン、チアゾリン、イソオキサゾリン、イソチアゾリン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、イソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、チアゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、イソチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、トリアゾリン、トリアゾール、オキソジアゾール、ジヒドロオキソジアゾール、テトラヒドロオキソジアゾール、チアジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール、テトラゾリン、テトラゾール、フラザン、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ペペリジン、トリアジナン、ピリジン、ジヒドロピリジン

40

50

、テトラヒドロピリジン、ピラジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピリミジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ピリダジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、トリアジン、ジヒドロトリアジン、テトラヒドロトリアジン、オキサジン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、オキサジアジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、チアジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、チアジアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、アゼピン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキサゼピン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、オキサジアゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、チアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、チアジアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、トリアゼピン、ジヒドロトリアゼピン、テトラヒドロトリアゼピン、パーヒドロトリアゼピン、アゾシン、ジヒドロアゾシン、テトラヒドロアゾシン、オキソヒドロアゾシン、パーヒドロアゾシン、モルファン、ベンザゾシン、アゼピンドール、インドリン、インドレニン、イソインドリン、イソインドレニン、インドール、パーヒドロインドール、イソインドール、パーヒドロイソインドール、インドリジン、インドリジジン、イミダゾピリジン、インダゾール、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、プリン、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、キノリジン、ジヒドロキノリジン、テトラヒドロキノリジン、イソキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、シンノリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、フタラジン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、キノキサリン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ナフチリジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、プテリジン、キノリリジン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾオキサゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ベンゾチアゼピン、ジヒドロベンゾチアゼピン、テトラヒドロベンゾチアゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアゼアゼピン、ベンザゼピン、ピリダアゼピン、カルバゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、カルボリン、ジヒドロカルボリン、テトラヒドロカルボリン、パーヒドロカルボリン、アクリジン、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、フェナジン、ジヒドロフェナジン、テトラヒドロフェナジン、パーヒドロフェナジン、フェノチアジン、ジヒドロヒドロフェノチアジン、テトラヒドロフェノチアジン、パーヒドロフェノチアジン、フェノキサジン、ジヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフェノキサジン、パーヒドロフェノキサジン、フェナルサジン、フェナントリジン、ジヒドロフェナントリジン、テトラヒドロフェナントリジン、パーヒドロフェナントリジン、フェナントロリン、ジヒドロフェナントロリン、テトラヒドロフェナントロリン、パーヒドロフェナントロリン、ペリミジン、ジヒドロペリミジン、テトラヒドロペリミジン、パーヒドロペリミジン、プテリン、ピロリリジン、モルフィナン、ハスバナン、ピリジノモルホリン等を挙げることができ、不飽和複素環の場合は少なくとも一部が水素化された複素環も含むものである。また、これらの構造が2つ以上、直接又はアルキレン基を介して結合した構造も採用することもでき、該複素環基は、前記 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> で

10

20

30

40

50

示される複素環基と同じ定義であり、置換基を有することができる。具体的な構造については第3級アミン又はイミン化合物の構造を有しアンモニウム塩又はイミニウム塩を形成可能であれば特に制限されることはないが、4-シアノグアニジノピリジン若しくは3-カルバモイルピリジン骨格を有する構造をとらないことが好ましい。

【0041】

上記アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、芳香族基、複素環基、 $R^{4,6}O$ -基、 $R^{4,7}S$ -基又は $R^{4,8}(R^{4,9})N$ -基並びに $R^{4,3}$ 、 $R^{4,4}$ 及び $R^{4,5}$ が結合して形成した飽和若しくは不飽和の複素環が有し得る置換基は、前記 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ におけるこれらの基の置換基と同様のものが挙げられる。

10

【0042】

また、 $D^+$ は第3級アミン化合物又はイミン化合物Dが第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成した構造であり、その第3級アミン化合物又はイミン化合物Dは生物活性を有する化合物であることが好ましい。生物活性を有する化合物として、例えば、医薬品、医薬部外品、医療機器、体外診断用医薬品、再生医療等製品、動物用医薬品、農薬、サプリメント等を挙げることができる。遊離した第3級アミン化合物又はイミン化合物Dが生物活性を有し、第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩構造を形成しうるものであれば、化合物の構造に制限はなく、生物活性を有する化合物として利用可能な公知の化合物を第3級アミン化合物又はイミン化合物Dとして用いることができる。

20

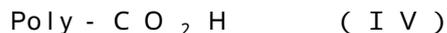
【0043】

式(III)又は(IX)で示されるアミン体において、 $X^-$ は $D^+$ における第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩のカウンターアニオンであり、例えば、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン等ハロゲン化物イオン、硫酸イオン、硝酸イオンのような無機酸のアニオン；トリフルオロ酢酸イオン、メタンスルホン酸イオン、トルエンスルホン酸イオン又はトリフルオロメタンスルホン酸イオン等のような有機酸のアニオンが挙げられる。また式(III)又は(IX)で示されるアミン体は無機酸、有機酸と塩を形成してもよく、無機酸としては塩酸、硫酸、硝酸等が、有機酸としてはトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びトリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられる。無機酸又は有機酸との塩は、好ましくは、式(III)又は(IX)で示されるアミン体の分子末端に存在するアミノ基と、無機酸又は有機酸とで塩を形成している。

30

【0044】

カルボキシ基を有するポリマーに由来する構造は、分子内に1つ又は複数のカルボキシ基を有しているポリマーである、式(IV)：



で示される構造に由来する。以下、Polyの部分を「カルボキシ基を有するポリマー残基」ということがある。該ポリマーは、天然由来のポリマーでも人工的に合成したポリマーでもよい。人工的に合成したポリマーとしては、例えば、カルボキシ基を有するモノマーが重合して得られるポリマーでも、本来カルボキシ基を有していないポリマーが化学修飾によりカルボキシ基が導入されたものでもよい。また、複数のカルボキシ基を有する場合、式(III)又は(IX)で示されるアミン体は複数縮合されてよいものであり、式(III)又は(IX)で示されるアミン体と縮合せずに残ったカルボキシ基は遊離のカルボキシ基として存在していてもよく、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム又はカルシウム等の金属、又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン等の有機塩基を用いて塩を形成していてもよく、又はテトラブチルアンモニウムヒドロキシドを用いて塩を形成していてもよい。カルボキシ基を有するポリマーとしては、例えば、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリマレイン酸、ポリ乳酸(PLA)、ポリグリコール酸(PGA)、乳酸・グルコール酸共重合体(PLGA)、ポリカプロラクトン、ポリカルボキシソプロピルアクリルアミド、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、及びカルボキシ基修飾ポリエチレングリール等の合成ポリマー、アルギン酸、ヒア

40

50

ルロン酸、ヘパリン、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸（A、B、C、D及びE）、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、ペクチン（ホモガラクトナン及びラムガラクトナン）、キサンタンガム、キシラン及びサクラン等の天然多糖類、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルキチン、カルボキシメチルキトサン、カルボキシメチルデキストラン、カルボキシメチルアミロース、サクシニルキトサン及びカルボキシ基が挿入されたポリエチレングリコール等の半合成ポリマー、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸及びタンパク質等のポリアミノ酸、カルボキシ基が導入されたデオキシリボ核酸等の核酸が挙げられる。カルボキシ基を有する水溶性ポリマーとして、例えば、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリマレイン酸、ポリカルボキシイソプロピルアクリルアミド及びカルボキシ基修飾ポリエチレングリコール等の合成ポリマー、アルギン酸、ヒアルロン酸、ヘパリン、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸（A、B、C、D及びE）、ケラタン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、ペクチン（ホモガラクトナン及びラムガラクトナン）、キサンタンガム、キシラン及びサクラン等の天然多糖類、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルキチン、カルボキシメチルキトサン、カルボキシメチルデキストラン、カルボキシメチルアミロース、サクシニルキトサン及びカルボキシ基が挿入されたポリエチレングリコール等の半合成ポリマー、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸及びタンパク質等のポリアミノ酸、カルボキシ基が導入されたデオキシリボ核酸等の核酸が挙げられる。これらカルボキシ基を有するポリマーは各種方法によって、更に修飾又は架橋される場合もある。

10

#### 【0045】

20

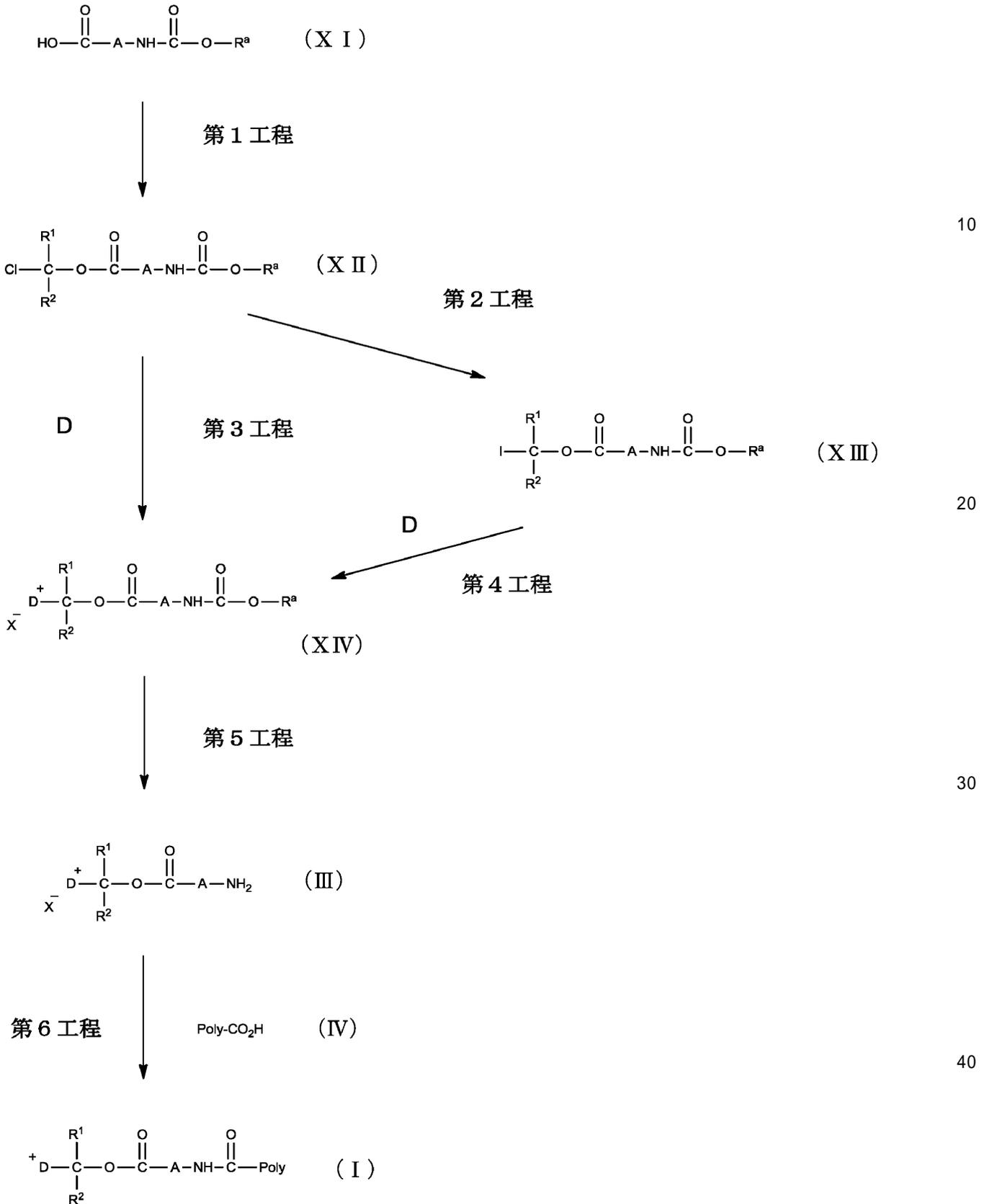
カルボキシ基を有するポリマー残基Polyとは、式（III）又は（IX）で示されるアミン体との縮合に利用されたカルボキシ基部分を除いた、前記式（IV）で示されるカルボキシ基を有するポリマーの部分構造を意味するものである。ポリマー残基Polyとしては、水溶性ポリマー残基、多糖残基、グリコサミノグリカン残基、コンドロイチン残基、コンドロイチン硫酸残基及びヒアルロン酸残基を好ましい態様として例示することができる。これらはそれぞれ、化合物（III）又は（IX）と縮合したカルボキシ基を除いた水溶性ポリマー、多糖、グリコサミノグリカン、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸及びヒアルロン酸の部分構造を意味するものである。

#### 【0046】

本発明の式（I）で示される第3級アミン化合物又はイミン化合物 - ポリマーコンジュゲートの製造例を以下に示す。

30

【化 1 3】



10

20

30

40

(式中、 $\text{R}^a$  はベンジル基又は  $t$ -ブチル基を表し、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ 、 $\text{D}^+$ 、 $\text{X}^-$ 、 $\text{A}$ 、 $l$ 、 $m$ 、 $n$  及び  $\text{Poly}$  は、先に定義したとおりである。)

【0047】

50

## 第1工程

本工程は前記式(XI)で示される保護アミノ酸から前記式(XII)で示されるクロロメチルエステル体を製造する工程である。本工程は塩基存在下、クロロアルキルクロロスルホネートを反応させて実施することができる。塩基としては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等を用いることができる。クロロアルキルスルホニルクロリドとしては、例えばクロロメチルクロロスルホネート又は1-クロロエチルクロロスルホネート等を用いることができる。

## 【0048】

本工程を実施するにあたっては、溶媒中で行うことが好ましく、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、酢酸エチル、アセトン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン等の有機溶媒を用いることができ、必要に応じて有機溶媒と水の混合溶媒を用いることができる。また、必要に応じて相関移動触媒を用いることができ、相関移動触媒としては、例えばテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムプロミド、テトラブチルアンモニウムヨージド等を用いることができる。反応温度としては、通常-30 ~ 200 の範囲で、好ましくは-15 ~ 80 の範囲内で進行させることができる。

10

## 【0049】

## 第2工程

本工程は前記式(XII)で示されるクロロメチルエステル体をヨウ素化し前記式(XIII)で示されるヨードメチルエステル体を製造する工程である。本工程で用いるヨウ素化剤は、例えばヨウ化ナトリウム又はヨウ化カリウム等を用いることができる。

20

## 【0050】

本工程を実施するにあたっては、溶媒中で行うことが好ましく、例えば酢酸エチル、アセトン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン等の有機溶媒を用いることができる。反応温度としては、通常0 ~ 200 の範囲で、好ましくは10 ~ 150 の範囲内で進行させることができる。

30

## 【0051】

## 第3工程

本工程は前記式(XII)で示されるクロロメチルエステル体と前記Dで表される第3級アミン化合物又はイミン化合物とを反応させて前記式(XIV)で示される第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩を製造する工程である。

## 【0052】

本工程を実施するにあたっては、有機溶媒中又は無溶媒で実施することができる。有機溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、酢酸エチル、アセトン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等を用いることができる。反応温度としては、通常0 ~ 200 の範囲で、好ましくは20 ~ 150 の範囲内で進行させることができる。

40

## 【0053】

## 第4工程

本工程は前記式(XIII)で示されるヨードメチルエステルと前記Dで表される第3級アミン化合物又はイミン化合物とを反応させて前記式(XIV)で示される第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩を製造する工程である。

## 【0054】

本工程を実施するにあたっては、有機溶媒中又は無溶媒で実施することができる。有機

50

溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、酢酸エチル、アセトン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等を用いることができる。反応温度としては、通常0 ~ 200 の範囲で、好ましくは10 ~ 100 の範囲内で進行させることができる。

#### 【0055】

また、本工程は前記式(XIII)で示されるヨードメチルエステル体を単離せず、反応系内で発生させて反応を進行させることもできる。つまり、ヨウ素化剤存在下、前記式(XII)で示されるクロロメチルエステル体とDで表される第3級アミン化合物又はイミン化合物とを反応させることもできる。この場合、ヨウ素化剤としては、例えばヨウ化ナトリウム又はヨウ化カリウム等を用いることができ、溶媒としてはアセトン、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応温度としては、通常0 ~ 200 の範囲で、好ましくは10 ~ 150 の範囲内で進行させることができる。

10

#### 【0056】

##### 第5工程

本工程は前記式(XIV)で示される第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩を脱保護して前記式(III)で示されるアミン体を製造する工程である。

本工程でR<sup>a</sup>がベンジル基の場合、接触水素添加により脱保護して前記式(III)で示されるアミン体を製造することができる。用いる金属触媒としては、例えば酸化白金やプラチナカーボン等の白金触媒、パラジウムカーボン、パラジウムブラック又は酸化パラジウム等のパラジウム触媒、ラネーニッケル等のニッケル触媒を用いることができる。本工程を実施するにあたっては、溶媒中で行うことが好ましく、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、水等を用いることができる。反応温度としては、通常-50 ~ 200 の範囲で、好ましくは10 ~ 100 の範囲内で進行させることができる。

20

本工程でR<sup>a</sup>がt-ブチル基の場合、酸を用いて脱保護して前記式(III)で示されるアミン体を製造することができる。酸としては、例えば塩化水素、塩酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等を用いることができる。本工程で得られる前記式(III)で示されるアミン体はこれらの酸との塩を形成して製造されるものである。本工程は無溶媒又は溶媒中で反応を進行させることができ、溶媒としては例えば、酢酸エチル、ジオキサン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、水等を用いることができる。反応温度としては、通常-50 ~ 200 の範囲で、好ましくは0 ~ 120 の範囲内で進行させることができる。

30

#### 【0057】

##### 第6工程

本工程は前記式(III)で示されるアミン体と前記式(IV)で示されるカルボキシ基を有するポリマーとを縮合して前記式(I)で示される第3級アミン化合物又はイミン化合物-ポリマーコンジュゲートを製造する工程である。ここで用いる縮合剤としては、例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC又はWSC)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(DMT-MM)、フルオロ-テトラメチルホルムアミジウムヘキサフルオロフォスフェート(TFFH)、フルオロ-ビス(テトラメチレン)ホルムアミジウムヘキサフルオロフォスフェート(BTFFH)等を用いることができる。また、カルボキシ基を有するポリマーのカルボキシ基がN-ヒドロキシスクシンイミドエステル或いはp-ニトロフェニルエステル等の活性エステルに誘導体化された場合、縮合剤の添加は必要なく、式(III)で示されるアミン体との混合のみ、又は必要に応じて塩基を添加することで縮合することも可能である。

40

50

## 【 0 0 5 8 】

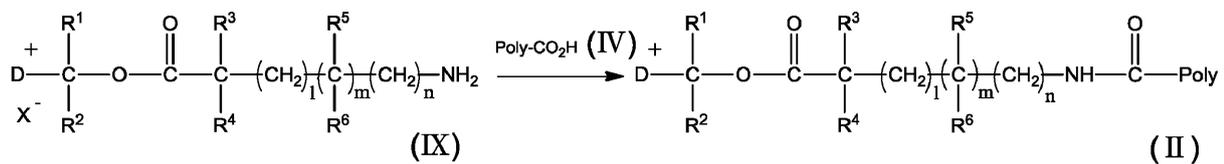
本工程は溶媒中で行うことが好ましく、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド、ホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、エチレングリコール等の有機溶媒又は水を用いることができる。また、これら有機溶媒と水との任意の割合での混合溶媒として使用することもできる。

## 【 0 0 5 9 】

本工程は、より詳しくは、下記式 (IX) で示される化合物と下記式 (IV) で示されるカルボキシ基を有するポリマーとを縮合する工程を含む、下記式 (II) で示されるコンジュゲートを製造する工程である。

10

## 【 化 1 4 】



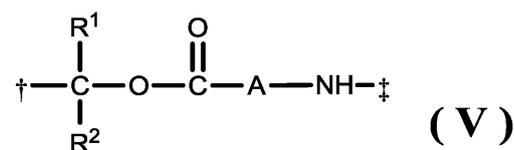
[式 (II)、(IV) 及び (IX) 中、D<sup>+</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、l、n、m 及び Poly は、先に定義されるとおりであり、X<sup>-</sup> は D<sup>+</sup> のカウンターアニオンであり、また式 (IX) で示される化合物は無機酸又は有機酸との塩を形成していてもよい。]

20

## 【 0 0 6 0 】

本発明の更なる一つの態様は、第4級アンモニウム塩を形成可能な窒素原子を含む第3級アミン化合物又はイミニウム塩を形成可能なイミン化合物と、カルボキシ基を有するポリマーとを結合させるための、下記式 (V) で示されるリンカーである。

## 【 化 1 5 】



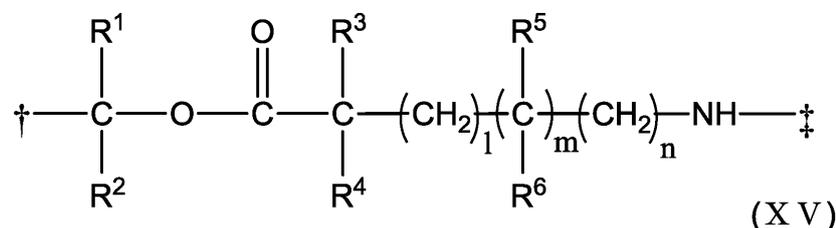
30

(ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び A は、先に定義したとおりである。記号 † は、第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成する窒素原子との結合点を表し、記号 ‡ はカルボキシ基を有するポリマーのカルボキシ基の水酸基を除いた部分との結合点を意味する。)

式 (V) で示されるリンカーを用いて、上記工程 1 ~ 6 に例示されるような方法によって、本発明のコンジュゲートを得ることができる。よって本発明の更なる一つの態様は、式 (V) で示されるリンカーを用いて、第4級アンモニウム塩を形成可能な窒素原子を含む第3級アミン化合物又はイミニウム塩を形成可能なイミン化合物と、カルボキシ基を有するポリマーとをリンカーを介して結合させる工程を含む、式 (I) で示される化合物を製造する方法である。前記リンカーは、より詳しくは、下記式 (XV) で示される：

40

## 【 化 1 6 】



50

(ここで、上記の(XV)における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $l$ 、 $m$ 及び $n$ は、先に定義したとおりであり、記号 $\dagger$ は、第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成する窒素原子との結合点を表し、記号 $\ddagger$ はカルボキシ基を有するポリマーのカルボキシ基の水酸基を除いた部分との結合点を意味する。)

【0061】

本発明の第3級アミン化合物又はイミン化合物-ポリマーコンジュゲートは、後述する試験例から明らかなように、遊離速度が制御可能なコンジュゲートであり、医薬等への利用が期待されるものである。

【実施例】

【0062】

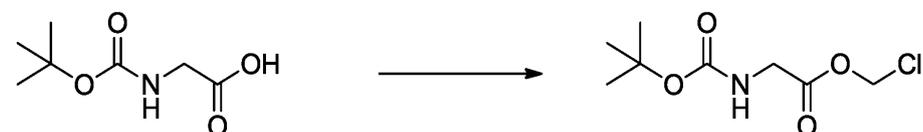
以下に、本発明を参考例及び実施例により詳細に説明するが、本発明は、その要旨を超えない限りこれらの例に限定されるものではない。

また、本発明の第3級アミン化合物又はイミン化合物-ポリマーコンジュゲートを製造するための中間体である前記式(XII)で示されるクロロメチル エステル体、前記式(XIII)で示されるヨードメチル エステル体、前記式(XIV)で示される第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩の合成例を参考例として示す。

【0063】

参考例1

N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-グリシン クロロメチル エステル  
【化17】



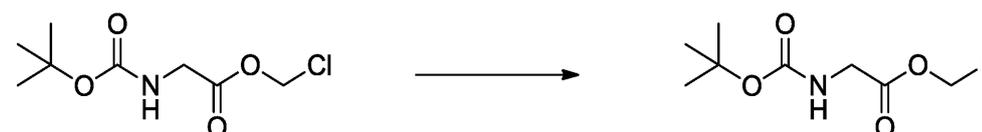
氷冷下、N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-グリシン1.75g(10mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩340mg(1mmol)及び炭酸水素ナトリウム3.36g(40mmol)の水20ml-塩化メチレン20ml混合溶液にクロロメチル クロロスルホネート1.98g(12mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取し、飽和食塩水にて洗浄後に無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%~20%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製して標記化合物1.85g(83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.46(9H, S), 4.00(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.98(1H, br-s), 5.75(2H, s)

【0064】

参考例2

N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-グリシン ヨードメチル エステル  
【化18】



N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-グリシン クロロメチル エステル1.85g(8.3mmol)及びヨウ化ナトリウム7.95g(50mmol)のアセトン50ml懸濁液を遮光下で2時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下に濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて攪拌後、不溶物をろ過して除き、ろ液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%~20%酢酸エチル/ヘキサン)に

10

20

30

40

50

て精製して標記化合物2.04g(78%)を得た。

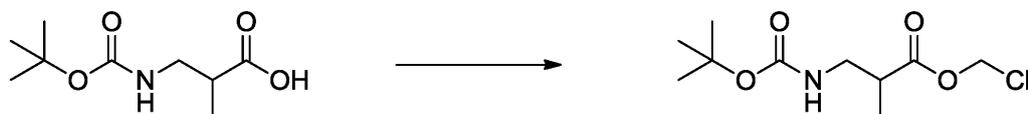
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \quad )$ : 1.48(9H, s), 3.93(2H, d, J=6Hz), 4.97(1H, br-s), 5.95(2H, s)

【0065】

参考例3

3 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 - メチルプロパン酸  
クロロメチル エステル

【化19】



10

氷冷下、3 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 - メチルプロパン酸1.02g(5mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩170mg(0.5mmol)及び炭酸水素ナトリウム1.68g(20mmol)の水10ml - 塩化メチレン10ml混合溶液にクロロメチルクロロスルホネート990mg(6mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取して飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%~20%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製して標記化合物1.12g(89%)を得た。

20

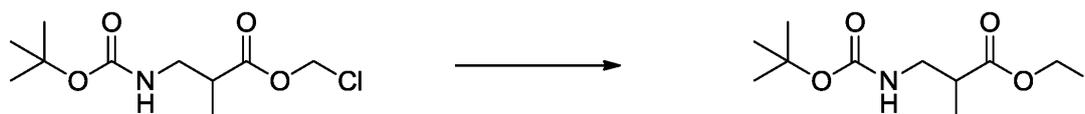
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \quad )$ : 1.20(3H, d, J=7Hz), 1.43(9H, s), 2.69-2.82(1H, m), 3.20-3.41(2H, m), 4.88(1H, br-s), 5.69(1H, d, J=6Hz), 5.75(1H, d, J=6Hz)

【0066】

参考例4

3 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 - メチルプロパン酸  
ヨードメチル エステル

【化20】



30

3 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 - メチルプロパン酸クロロメチル エステル1.12g(8.9mmol)及びヨウ化ナトリウム3.30g(22mmol)のアセトン懸濁液を遮光下で2時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下に濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて攪拌後、不溶物をろ過して除き、ろ液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%~20%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製して標記化合物1.21g(79%)を得た。

40

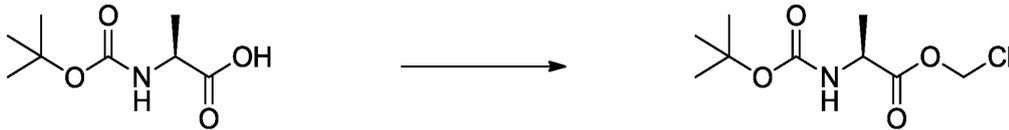
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \quad )$ : 1.16(3H, d, J=7Hz), 1.44(9H, s), 2.67-2.78(1H, m), 3.20-3.39(2H, m), 4.87(1H, br-s), 5.90(1H, d, J=5Hz), 5.95(1H, d, J=5Hz)

【0067】

参考例5

N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - アラニン クロロメチル エステル

## 【化 2 1】



氷冷下、N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - アラニン 3.78g (20mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 679mg (2.0mmol) 及び炭酸水素ナトリウム 6.72g (80mmol) の水 40ml - 塩化メチレン 40ml 混合溶液にクロロメチル クロロスルホネート 3.96g (24mmol) の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取して飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥して減圧下に溶媒を留去した。残留物を再度ジエチルエーテルに溶解して水洗した。水層を少量のジエチルエーテルにて抽出して有機層に合わせた。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物 4.33g (91%) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 1.41 (3H, d, J=7Hz), 1.44 (9H, s), 4.31-4.42 (1H, m), 4.96 (1H, br-s), 5.65 (1H, d, J=5Hz), 5.84 (1H, d, J=5Hz)

10

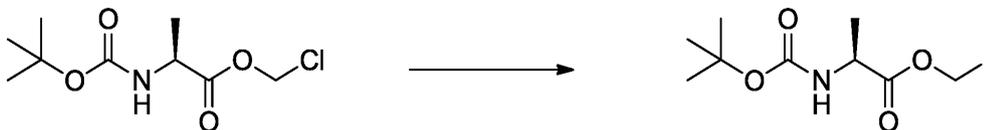
## 【 0 0 6 8 】

## 参考例 6

N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - アラニン ヨードメチル エステル

20

## 【化 2 2】



N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - アラニン クロロメチル エステル 4.33g (18.2mmol) 及びヨウ化ナトリウム 15.0g (0.1mol) のアセトン懸濁液を遮光下で 2 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下に濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて攪拌後、不溶物をろ過して除き、ろ液を 10% 酢酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% ~ 20% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製して標記化合物 5.37g (90%) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 1.36 (3H, d, J=7Hz), 1.43 (9H, s), 4.26-4.37 (1H, m), 4.95 (1H, br-s), 5.87 (1H, d, J=4Hz), 6.03 (1H, d, J=4Hz)

30

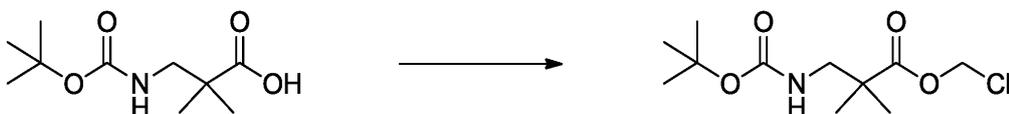
## 【 0 0 6 9 】

## 参考例 7

3 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 クロロメチル エステル

40

## 【化 2 3】



氷冷下、3 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 491mg (2.3mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 77mg (0.2mmol) 及

50

び炭酸水素ナトリウム759mg(9.0mmol)の水5ml - 塩化メチレン5ml混合溶液にクロロメチルクロロスルホネート447mg(2.7mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取して飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥して減圧下に溶媒を留去した。残留物を再度ジエチルエーテルに溶解して水洗した。水層を少量のジエチルエーテルにて抽出して有機層に合わせた。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物563mg(94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.25(6H, s), 1.43(9H, s), 3.28(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.88(1H, br-s), 5.72(2H, s)

【0070】

参考例 8

3 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 ヨードメチル エステル

【化24】



3 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 クロロメチル エステル563mg(2.1mmol)及びヨウ化ナトリウム1.69g(11.3mol)のアセトン懸濁液を遮光下で2時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下に濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて攪拌後、不溶物をろ過して除き、ろ液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%~20%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製して標記化合物588mg(68%)を得た。

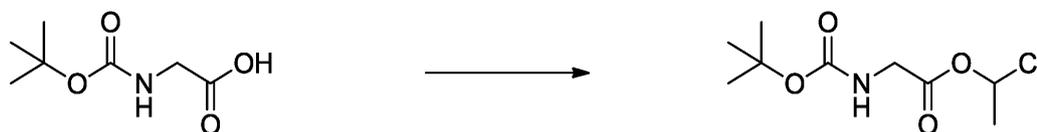
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.16(6H, s), 1.43(9H, s), 3.26(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.88(1H, br-s), 5.93(2H, s)

【0071】

参考例 9

N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - グリシン 1 - クロロエチル エステル

【化25】



氷冷下、N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] グリシン3.50g(20mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩679mg(2mmol)及び炭酸水素ナトリウム6.72g(80mmol)の水40ml - 塩化メチレン40ml混合溶液に1 - クロロエチル クロロスルホネート5.01g(28mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取して飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%~20%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製して標記化合物3.49g(74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.44(9H, s), 1.80(3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.89(1H, dd,  $J=19\text{Hz}$ , 5Hz), 4.02(1H, dd,  $J=19\text{Hz}$ , 6Hz), 4.97(1H, br-s), 6.57(1H, q,  $J=6\text{Hz}$ )

【0072】

10

20

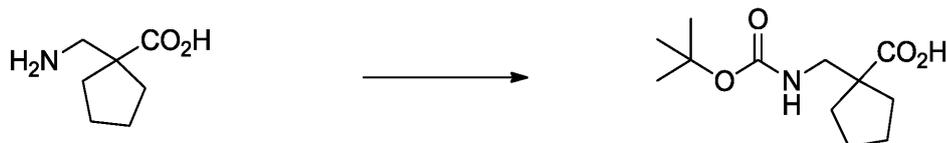
30

40

50

## 参考例 1 0

1 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] シクロペンタン  
カルボン酸  
【化 2 6】



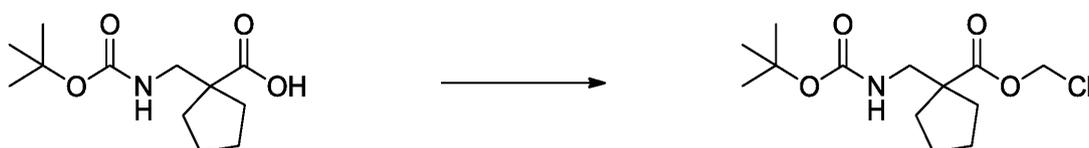
1 - ( アミノメチル ) シクロペンタンカルボン酸500mg(2.8mmol)及びトリエチルアミン  
844mg(8.3mmol)の水 - ジオキサン混合溶液に二炭酸 - tert - ブチル601mg(2.8mmol)を加え  
、室温にて一晚撹拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解して10%  
硫酸水素カリウム溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾  
燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物69mg(定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.44(9H, s), 1.58-1.81(6H, m), 1.96-2.07(2H, m), 3.28(2H, d,  
J=6Hz), 5.10(1H, br-s)

【 0 0 7 3 】

## 参考例 1 1

1 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] シクロペンタン  
カルボン酸 クロロメチル エステル  
【化 2 7】



氷冷下、1 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] シク  
ロペンタンカルボン酸610mg(2.8mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩95mg(0.28m  
ol)及び炭酸水素ナトリウム941mg(11.2mmol)の水6ml - 塩化メチレン6ml混合溶液にクロ  
ロメチル クロロスルホネート561mg(3.4mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を  
室温に戻して一晚撹拌した。反応液の塩化メチレン層を分取し、飽和食塩水にて洗浄後に  
無水硫酸ナトリウムにて乾燥して、次いで減圧下に溶媒を留去した。残留物を再度ジエチ  
ルエーテルに溶解して水洗した。水層を少量のジエチルエーテルにて抽出して有機層に合  
わせた。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒  
を留去して標記化合物756mg(93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.43(9H, s), 1.60-1.79(6H, m), 1.92-2.03(2H, m), 3.32(2H, d,  
J=7Hz), 4.96(1H, s), 5.73(2H, s)

【 0 0 7 4 】

## 参考例 1 2

1 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] シクロペンタン  
カルボン酸 ヨードメチル エステル  
【化 2 8】



10

20

30

40

50

1 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] シクロペンタンカルボン酸 クロロメチル エステル756mg(2.6mmol)及びヨウ化ナトリウム2.1g(14mmol)のアセトン懸濁液を遮光下で2時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下に濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて攪拌後、不溶物をろ過して除き、ろ液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製して標記化合物591mg(59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.43(9H, s), 1.57-1.65(2H, m), 1.68-1.76(4H, m), 1.91-1.99(2H, m), 3.30(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.95(1H, br-s), 5.94(2H, s)

【 0 0 7 5 】

参考例 1 3

1 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] シクロプロパンカルボン酸 エチル エステル

【 化 2 9 】



1 - シアノシクロプロパンカルボン酸 エチル エステル2.0g(14.4mmol)のメタノール100mlに塩化コバルト6水和物6.84g(28.8mmol)を加えた。水浴で冷却しながら、混合液に水素化ホウ素ナトリウム5.44g(143.7mmol)を少量ずつ加え、その後室温にて30分攪拌した。反応液に2N塩酸237mlを加えて室温にて2時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン57.7g(569mmol)を加えて1時間攪拌後、二炭酸-tert-ブチル3.27g(15mmol)を加えて室温にて一晩攪拌した。不溶物をろ取し、酢酸エチルにて3回洗浄した。得られたろ液を合わせ、有機層を分取後、水層部分を酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥して減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5~10%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、標記化合物2.00g(57%)を得た。

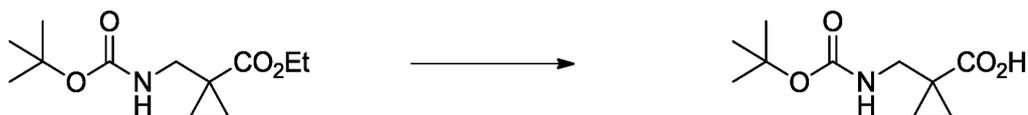
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.88-0.97(2H, m), 1.17-1.25(2H, m), 1.23(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.44(9H, s), 3.28(2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.12(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.16(1H, br-s)

【 0 0 7 6 】

参考例 1 4

1 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] シクロプロパンカルボン酸

【 化 3 0 】



1 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] シクロプロパンカルボン酸 エチル エステル2.00g(8.2mmol)のテトラヒドロフラン30ml溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液20mlを加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物にジエチルエーテルを加え、水にて2回抽出した。水層に硫酸水素カリウム6.13g(45mmol)を加えて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物1.73g(98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.00-1.11(2H, m), 1.27-1.34(2H, m), 1.43(9H, s), 3.28(2H, d,

10

20

30

40

50

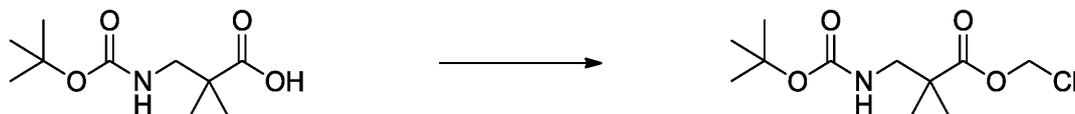
J=6Hz), 5.19(1H, br-s)

【 0 0 7 7 】

参考例 1 5

1 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] シクロプロパン  
カルボン酸 クロロメチル エステル

【 化 3 1 】



10

氷冷下、1 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] シク  
ロプロパンカルボン酸1.73g(8mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩272mg(0.8mmo  
l)及び炭酸水素ナトリウム2.69g(32mmol)の水8ml - 塩化メチレン8ml混合溶液にクロロメ  
チル クロロスルホネート1.59g(9.6mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温  
に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取し、飽和食塩水にて洗浄後に無水  
硫酸ナトリウムにて乾燥して減圧下に溶媒を留去した。残留物を再度ジエチルエーテルに  
溶解して水洗した。水層を少量のジエチルエーテルにて抽出して有機層に合わせた。有機  
層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標  
記化合物1.95g(92%)を得た。

20

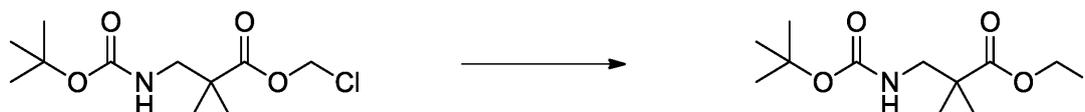
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.03-1.12(2H, m), 1.29-1.36(2H, m), 1.44(9H, s), 3.32(2H, d,  
J=6Hz), 5.14(1H, br-s), 5.71(2H, s)

【 0 0 7 8 】

参考例 1 6

1 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] シクロプロパン  
カルボン酸 ヨードメチル エステル

【 化 3 2 】



30

1 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] シクロプロパ  
ンカルボン酸 クロロメチル エステル1.95g(7.4mmol)及びヨウ化ナトリウム5.55g(37mm  
ol)のアセトン懸濁液を遮光下で2時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下に濃  
縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて攪拌後、不溶物をろ過して除き、ろ液を10%  
チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムに  
て乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%  
~10%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製して標記化合物1.38g(53%)を得た。

40

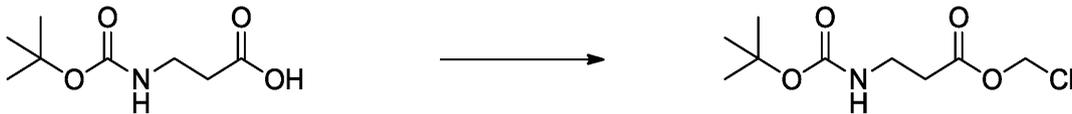
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.98-1.05(2H, m), 1.23-1.31(2H, m), 1.44(9H, s), 3.30(2H, d,  
J=6Hz), 5.11(1H, br-s), 5.91(2H, s)

【 0 0 7 9 】

参考例 1 7

N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - - アラニン クロロメチル エス  
テル

## 【化33】



氷冷下、N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - アラニン 1.10g (5.8mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 197mg (0.58mmol) 及び炭酸水素ナトリウム 1.95g (23.2mmol) の水 10ml - 塩化メチレン 10ml の混合溶液にクロロメチル クロロスルホネート 1.15g (7.0mmol) の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取し、飽和食塩水にて洗浄後に無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、次いで減圧下に溶媒を留去した。残留物を再度ジエチルエーテルに溶解して水洗した。水層を少量のジエチルエーテルにて抽出して有機層に合わせた。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物 1.20g (87%) を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.44 (9H, s), 2.62 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.37-3.46 (2H, m), 4.95 (1H, br-s), 5.71 (2H, s)

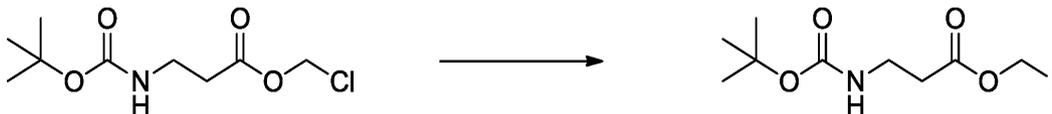
## 【0080】

参考例 18

N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - アラニン ヨードメチル エステル

20

## 【化34】



N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - アラニン クロロメチル エステル 1.20g (5.1mmol) 及びヨウ化ナトリウム 4.35g (29mmol) のアセトン懸濁液を遮光下で 2 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下に濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて攪拌後、不溶物をろ過して除き、ろ液を 10% 酢酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% ~ 30% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製して標記化合物 1.33g (80%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.44 (9H, s), 2.57 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.36-3.45 (2H, m), 4.95 (1H, br-s), 5.91 (2H, s)

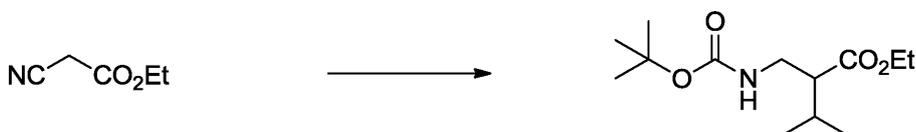
## 【0081】

参考例 19

2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 - メチルブタン酸 エチル エステル

40

## 【化35】



乾燥エタノール 60ml に金属ナトリウム 1.38g (60mmol) を加えて溶解した後、室温にてシアノ酢酸エチル 5.66g (50mmol) を加え 15 分間攪拌した。反応液に 2 - ヨードプロパン 10.71

50

g(63mmol)の乾燥エタノール15ml溶液を室温にてゆっくり加え、3時間攪拌した。反応液を1時間加熱還流後、室温に戻して10%硫酸水素ナトリウムを加えて反応を停止させた。反応液にジエチルエーテルを加え、水層をジエチルエーテルにて抽出した。有機層を合わせ、10%チオ硫酸ナトリウム及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去して、粗製の2-シアノ-3-メチルブタン酸 エチル エステルを得た。得られた粗2-シアノ-3-メチルブタン酸 エチル エステルをメタノール200mlに溶解し、塩化コバルト6水和物23.8g(0.1mol)を加えた。水浴で冷却しながら、混合液に水素化ホウ素ナトリウム18.9g(0.5mol)を少量ずつ加え、その後室温にて30分攪拌した。氷冷下、反応液に6N 塩酸200ml並びに2N 塩酸225mlを加えて室温にて2時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン200g(1.98mol)を加えて1時間攪拌後、二炭酸-tert-ブチル11.35g(52mmol)を加えて室温にて一晩攪拌した。不溶物をろ取り、酢酸エチルにて3回洗浄した。得られたろ液を合わせ、有機層を分取後、水層部分を酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%~10%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、標記化合物7.02g(54%)を得た。

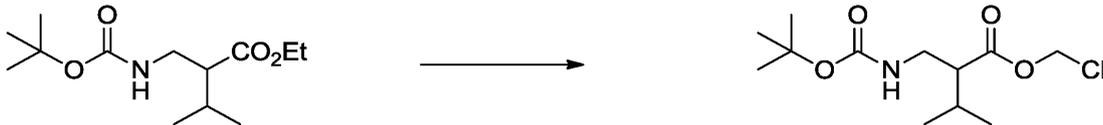
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.95(3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.98(3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.27(3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.44(9H, s), 1.90-2.00(1H, m), 2.35-2.48(1H, m), 3.13-3.47(2H, m), 4.11-4.23(2H, m), 4.82(1H, br-s)

【0082】

参考例20

2-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-3-メチル-ブタン酸 クロロメチル エステル

【化36】



2-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-3-メチルブタン酸 エチル エステル7.02g(27mmol)のテトラヒドロフラン50ml溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液56mlを加え、一晩加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物にジエチルエーテルを加え、水にて2回抽出した。水層に硫酸水素カリウムを加えて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、減圧下に溶媒を留去した。残留物にヘキサンを加えて攪拌し、析出した結晶をろ取りして2-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-3-メチルブタン酸4.19g(68%)を得た。得られた2-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-3-メチルブタン酸4.19g(18mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩615mg(1.8mmol)及び炭酸水素ナトリウム6.08g(72mmol)の水40ml-塩化メチレン40mlの混合溶液にクロロメチル クロロスルホネート3.58g(22mmol)の塩化メチレン溶液を氷冷下に滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取して飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥して減圧下に溶媒を留去した。残留物を再度ジエチルエーテルに溶解して水洗した。水層を少量のジエチルエーテルにて抽出して有機層に合わせた。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物4.78g(94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.98(3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.99(3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.43(9H, s), 1.94-2.06(1H, m), 2.45-2.59(1H, m), 3.18-3.52(2H, m), 4.77(1H, br-s), 5.68(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.79(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

【0083】

参考例21

10

20

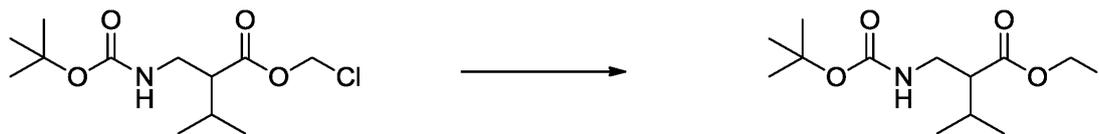
30

40

50

2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 - メチルブタン酸 ヨードメチル エステル

【化 3 7】



2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 - メチルブタン酸 クロロメチル エステル4.78g(17.1mmol)及びヨウ化ナトリウム12.7g(85.5mmol)のアセトン懸濁液を遮光下で2時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下に濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて攪拌後、不溶物をろ過して除き、ろ液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6%~10%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製して標記化合物5.00g(79%)を得た。

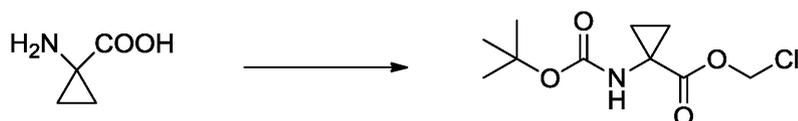
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.98(6H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.43(9H, s), 1.92-2.04(1H, m), 2.47-2.55(1H, m), 3.18-3.28(1H, m), 3.42-3.52(1H, m), 4.77(1H, br-s), 5.89(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5.97(1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

【 0 0 8 4】

参考例 2 2

1 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロプロパンカルボン酸 クロロメチル エステル

【化 3 8】



1 - アミノシクロプロパンカルボン酸5.0g(49.5mmol)及びトリエチルアミン10.0g(98.9mmol)の水 - ジオキサン混合溶液に二炭酸-tert-ブチル10.79g(49.5mmol)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解して10%硫酸水素カリウム溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物にヘキサンを加えて攪拌し、析出した結晶をろ取して1 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロプロパンカルボン酸9.23g(93%)を得た。得られた1 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロプロパンカルボン酸2.01g(10mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩340mg(1mmol)及び炭酸水素ナトリウム3.36g(40mmol)の水20ml - 塩化メチレン20mlの混合溶液にクロロメチル クロロスルホネート1.98g(12mmol)の塩化メチレン溶液を氷冷下に滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取し、飽和食塩水にて洗浄後に無水硫酸ナトリウムにて乾燥して減圧下に溶媒を留去した。残留物を再度ジエチルエーテルに溶解して水洗した。水層を少量のジエチルエーテルにて抽出して有機層に合わせた。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物2.41g(96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.27(2H, br-s), 1.45(9H, s), 1.61(2H, br-s), 5.13(1H, br-s), 5.71(2H, s)

【 0 0 8 5】

参考例 2 3

1 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロプロパンカルボン酸 ヨードメチル エステル

10

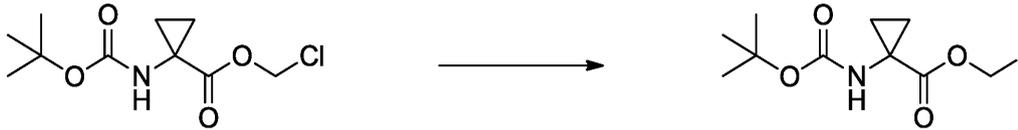
20

30

40

50

## 【化39】



1 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロプロパンカルボン酸 クロロメチル エステル 2.41g (9.6mmol) 及びヨウ化ナトリウム 7.20g (48mmol) のアセトン懸濁液を遮光下で 1 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下に濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて攪拌後、不溶物をろ過して除き、ろ液を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% ~ 20% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製して標記化合物 2.78g (85%) を得た。

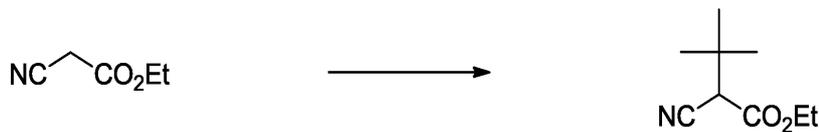
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.22 (2H, br-s), 1.46 (9H, s), 1.51-1.62 (2H, m), 5.12 (1H, br-s), 5.92 (2H, s)

## 【0086】

参考例 2 4

2 - シアノ - 3 , 3 - ジメチルブタン酸 エチル エステル

## 【化40】



35 ~ 45 で、シアノ酢酸エチル 6.80g (60mmol) の乾燥トルエン 60ml 溶液に 0.86mol/L ジエチルアルミニウムクロリド ヘキサン溶液 70ml (60mmol) を滴下した。反応液を同温度で 30 分間攪拌後、tert - ブチルクロリド 5.55g (60mmol) の乾燥トルエン 30ml 溶液を滴下し、同温度で 2 時間攪拌した。20 ~ 50 で、反応液を 15% 塩酸 74ml にゆっくり滴下し、その後室温にて 1 時間攪拌した。反応液を 60 で 1 時間攪拌後、室温に戻して有機層を分取し、水層をトルエンで抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、次いで有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去して標記化合物 8.26g (81%) を得た。

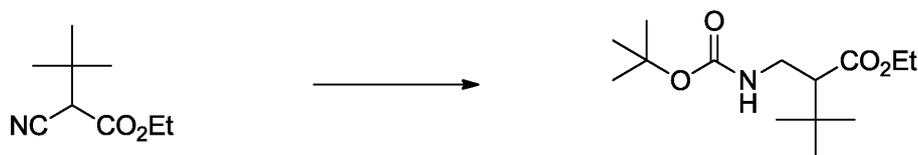
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.18 (9H, s), 1.32 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.27 (1H, s), 4.19-4.32 (2H, m)

## 【0087】

参考例 2 5

2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 , 3 - ジメチルブタン酸 エチル エステル

## 【化41】



2 - シアノ - 3 , 3 - ジメチルブタン酸 エチル エステル 8.26g (48.8mmol) のメタノール 200ml 溶液に塩化コバルト 6 水和物 23.2g (97.6mmol) を加えた。水浴で冷却しながら、混合液に水素化ホウ素ナトリウム 18.5g (488mmol) を少量ずつ加えた後、室温にて 30 分攪拌

した。氷冷下、反応液に6N 塩酸195ml並びに2N塩酸220mlを加えて室温にて2時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン196g(1.93mol)を加えて1時間攪拌後、二炭酸-tert-ブチル11.1g(51mmol)を加えて室温にて一晩攪拌した。不溶物をろ取り、酢酸エチルにて3回洗浄した。得られたる液を合わせ、有機層を分取後、水層部分を酢酸エチルにて抽出した。有機層に合わせ、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥して減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%~10%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、標記化合物9.91g(74%)を得た。

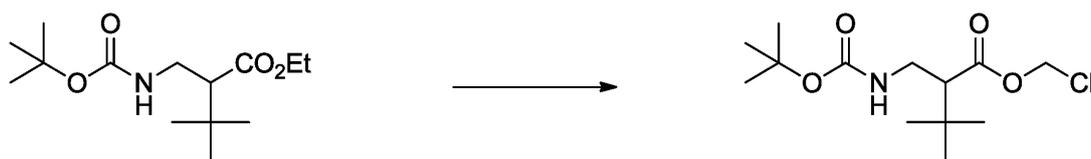
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.99(9H, s), 1.27(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.44(9H, s), 2.45-2.54(1H, m), 3.17-3.27(1H, m), 3.45-3.54(1H, m), 4.17(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.43(1H, br-s)

【0088】

参考例26

2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 , 3 - ジメチルブタン酸 クロロメチル エステル

【化42】



2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 , 3 - ジメチルブタン酸 エチル エステル6.87g(25.1mmol)の水50ml - メタノール50ml混合溶液に水酸化カリウム5.6g(84.8mmol)を加え、30時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物にジエチルエーテルを加え、水にて2回抽出した。水層に硫酸水素カリウムを加えて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、減圧下に溶媒を留去した。残留物にヘキサンを加えて攪拌後、析出した結晶をろ取して2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 , 3 - ジメチルブタン酸4.01g(65%)を得た。得られた2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 , 3 - ジメチルブタン酸1.05g(4.28mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩145mg(0.4mmol)及び炭酸水素ナトリウム1.44g(17.1mmol)の水10ml - 塩化メチレン10mlの混合溶液にクロロメチル クロロスルホネート847mg(5.14mmol)の塩化メチレン溶液を氷冷下に滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取し、飽和食塩水にて洗浄後に無水硫酸ナトリウムにて乾燥して減圧下に溶媒を留去した。残留物を再度ジエチルエーテルに溶解して水洗した。水層を少量のジエチルエーテルにて抽出して有機層に合わせた。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物1.16g(92%)を得た。

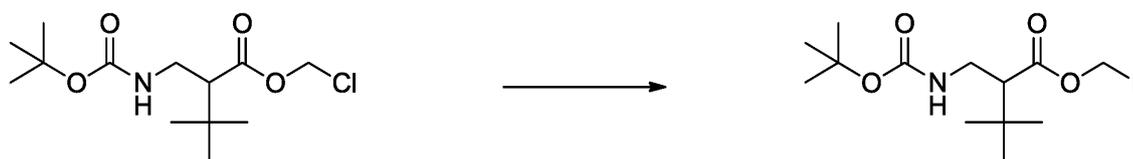
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.02(9H, s), 1.42(9H, s), 2.59-2.68(1H, m), 3.19-3.29(1H, m), 3.49-3.59(1H, m), 4.64(1H, br-s), 5.68(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.79(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

【0089】

参考例27

2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 , 3 - ジメチルブタン酸 ヨードメチル エステル

【化43】



2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 , 3 - ジ

10

20

30

40

50

メチルブタン酸 クロロメチル エステル1.16g(3.96mmol)及びヨウ化ナトリウム2.96g(19.8mmol)のアセトン懸濁液を遮光下で2時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下に濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて攪拌後、不溶物をろ過して除き、ろ液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6%~10%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製して標記化合物1.29g(85%)を得た。

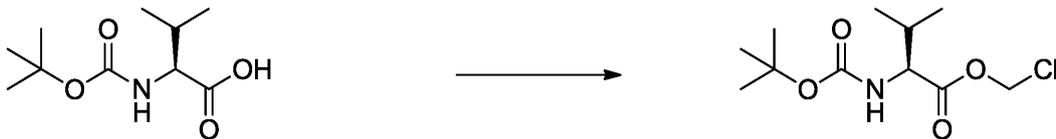
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.01(9H, s), 1.43(9H, s), 2.55-2.64(1H, m), 3.18-3.28(1H, m), 3.50-3.60(1H, m), 4.63(1H, br-s), 5.90(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 5.94(1H, d,  $J=4\text{Hz}$ )

【0090】

参考例28

N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - バリン クロロメチル エステル

【化44】



氷冷下、N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - バリン1.09(5.0mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩170mg(0.5mmol)及び炭酸水素ナトリウム1.68g(20.0mmol)の水10ml - 塩化メチレン10ml混合溶液にクロロメチル クロロスルホネート825mg(6.0mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取し、飽和食塩水にて洗浄後に無水硫酸ナトリウムにて乾燥して減圧下に溶媒を留去した。残留物を再度ジエチルエーテルに溶解して水洗した。水層を少量のジエチルエーテルにて抽出して有機層に合わせた。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物1.26g(95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.93(3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.01(3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.45(9H, s), 2.11-2.24(1H, m), 4.21-4.31(1H, m), 4.97(1H, br-s), 5.62(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.88(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

【0091】

参考例29

N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - バリン ヨードメチル エステル

【化45】



N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - バリン クロロメチル エステル1.26g(4.72mmol)及びヨウ化ナトリウム3.54g(23.6mmol)のアセトン懸濁液を遮光下で2時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下に濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて攪拌後、不溶物をろ過して除き、ろ液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%~10%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製して標記化合物1.47g(87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.92(3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.00(3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.46(9H, s), 2.11-2.2

10

20

30

40

50

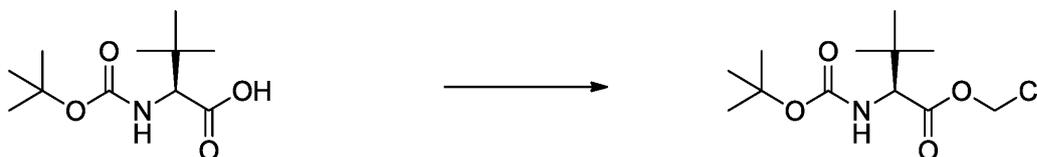
3(1H, m), 4.17-4.26(1H, m), 4.95(1H, d, J=8Hz), 9.85(1H, d, J=5Hz), 6.04(1H, d, J=5Hz)

【0092】

参考例 3 0

N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - tert - ロイシン クロロ  
メチル エステル

【化 4 6】



10

氷冷下、N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - tert - ロイシ  
ン1.16(5.0mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩170mg(0.5mmol)及び炭酸水素ナ  
トリウム1.68g(20.0mmol)の水10ml - 塩化メチレン10ml混合溶液にクロロメチル クロロ  
スルホネート825mg(6.0mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩  
攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取し、飽和食塩水にて洗浄後に無水硫酸ナトリウ  
ムにて乾燥して減圧下に溶媒を留去した。残留物を再度ジエチルエーテルに溶解して水洗  
した。水層を少量のジエチルエーテルにて抽出して有機層に合わせた。有機層を飽和食塩  
水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物1.31  
gg(94%)を得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 1.02(9H, s), 1.45(9H, s), 4.13(1H, d, J=8Hz), 5.05(1H, d, J=8  
Hz), 5.61(1H, d, J=6Hz), 5.88(1H, d, J=6Hz)

【0093】

参考例 3 1

N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - tert - ロイシン ヨード  
メチル エステル

【化 4 7】



30

N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - tert - ロイシン クロ  
ロメチル エステル1.31g(4.68mmol)及びヨウ化ナトリウム3.50g(23.4mmol)のアセトン懸  
濁液を遮光下で2時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下に濃縮した。残留物に  
ジエチルエーテルを加えて攪拌後、不溶物をろ過して除き、ろ液を10%チオ硫酸ナトリウ  
ム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下  
に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%~10%酢酸エチル/  
ヘキサン)にて精製して標記化合物1.51g(86%)を得た。

40

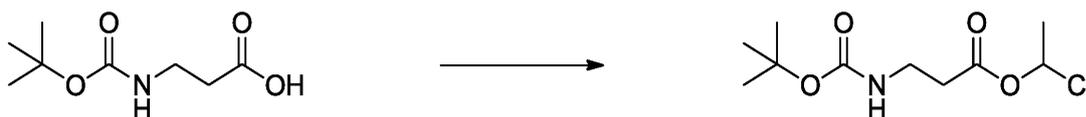
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 1.01(9H, s), 1.44(9H, s), 4.09(1H, d, J=8Hz), 5.04(1H, d, J=8  
Hz), 5.83(1H, d, J=6Hz), 6.02(1H, d, J=6Hz)

【0094】

参考例 3 2

N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - - アラニン 1 - クロロエチル  
エステル

## 【化48】



氷冷下、N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - アラニン9.46g(50mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩1.70g(5mmol)及び炭酸水素ナトリウム16.8g(0.2mol)の水100ml - 塩化メチレン100ml混合溶液に1 - クロロエチル クロロスルホネート10.74g(60mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取して飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%~20%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製して標記化合物6.88g(55%)を得た。

10

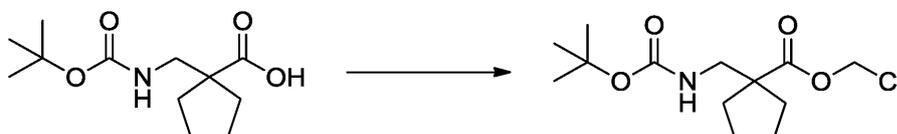
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.44(9H, s), 1.79(3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.58(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.42(2H, dd,  $J=12\text{Hz}$ , 6Hz), 4.96(1H, br-s), 6.54(1H, q,  $J=6\text{Hz}$ )

## 【0095】

## 参考例33

2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 2 - エチルブタン酸クロロメチル エステル

## 【化49】



20

氷冷下、2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 2 - エチルブタン酸1.23g(5.01mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩170mg(0.50mmol)及び炭酸水素ナトリウム3.4g(40mmol)の水20ml - 塩化メチレン20ml混合溶液にクロロメチル クロロスルホネート1.49g(10.02mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取して飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%~40%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製して標記化合物1.31g(89%)を得た。

30

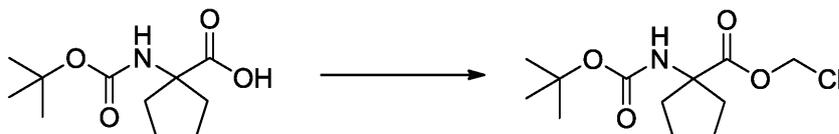
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.87(6H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.43(9H, s), 1.64(4H, q,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.36(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.72(1H, br-s), 5.74(2H, s)

## 【0096】

## 参考例34

1 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロペンタンカルボン酸クロロメチル エステル

## 【化50】



40

氷冷下、1 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロペンタンカルボン酸2.00g(8.72mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩296mg(0.87mmol)及び炭酸水素ナトリウム2.93g(34.88mmol)の水20ml - 塩化メチレン20ml混合溶液にクロロメチル クロロスルホネート2.60g(17.44mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温

50

に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取して飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5%~40%酢酸エチル/ヘキサン）にて精製して標記化合物2.25g(93%)を得た。

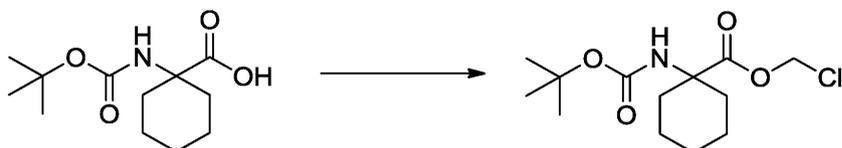
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.44(9H, s), 1.77-1.80(4H, m), 1.88-1.90(2H, m), 2.22-2.28(2H, m), 4.85(1H, br-s), 5.75(2H, s)

【0097】

参考例35

1 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロヘキサンカルボン酸クロロメチル エステル

【化51】



氷冷下、1 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロヘキサンカルボン酸2.35g(9.66mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩329mg(0.97mmol)及び炭酸水素ナトリウム23.24g(38.64mmol)の水20ml - 塩化メチレン20ml混合溶液にクロロメチルクロロスルホネート2.88g(19.31mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取して飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製して標記化合物2.59g(92%)を得た。

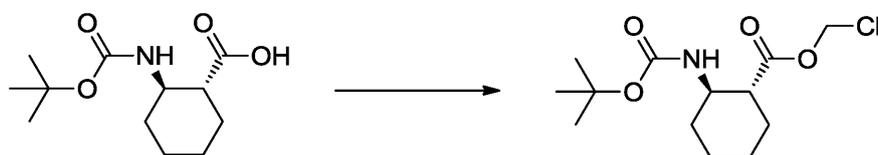
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.25-1.68(15H, m), 1.86(2H, td,  $J=13$ , 7Hz), 1.95-1.98(2H, m), 4.73(1H, br-s), 5.74(2H, s)

【0098】

参考例36

( 1 R , 2 R ) - r e l - 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロヘキサンカルボン酸クロロメチル エステル

【化52】



氷冷下、( 1 R , 2 R ) - r e l - 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロヘキサンカルボン酸300mg(1.23mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩41mg(0.12mmol)及び炭酸水素ナトリウム413mg(4.92mmol)の水5ml - 塩化メチレン6ml混合溶液にクロロメチルクロロスルホネート367mg(2.47mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取して飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）にて精製して標記化合物311mg(87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.17-1.27(2H, m), 1.41(9H, s), 1.57-1.66(2H, m), 1.72-1.77(2H, m), 1.92-2.05(2H, m), 2.34(1H, td,  $J=12$ , 4Hz), 3.65-3.70(1H, m), 4.48(1H, br-s), 5.69(2H, s)

【0099】

参考例37

10

20

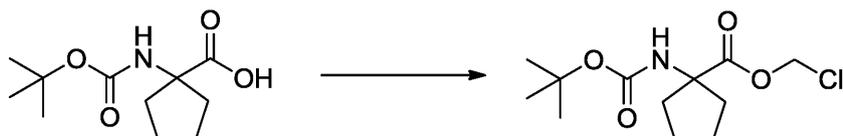
30

40

50

2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 - エチルブタン酸 クロロメチル エステル

【化 5 3】



氷冷下、2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 - エチルブタン酸804mg(3.48mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩118mg(0.35mmol)及び炭酸水素ナトリウム1169mg(13.92mmol)の水15ml - 塩化メチレン15ml混合溶液にクロロメチルクロロスルホネート1036mg(6.96mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取して飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)にて精製して標記化合物882mg(91%)を得た。

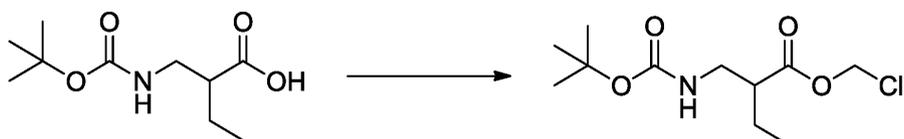
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.81(6H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.44(9H, s), 1.79-1.87(2H, m), 2.22(2H, br-s), 5.28(1H, br-s), 5.77(2H, s)

【 0 1 0 0 】

参考例 3 8

2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] ブタン酸 クロロメチル エステル

【化 5 4】



氷冷下、2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] ブタン酸1.93mg(8.88mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩302mg(0.89mmol)及び炭酸水素ナトリウム2.98g(35.54mmol)の水20ml - 塩化メチレン20ml混合溶液にクロロメチルクロロスルホネート2.65g(17.77mmol)の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取して飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)にて精製して標記化合物1.97mg(84%)を得た。

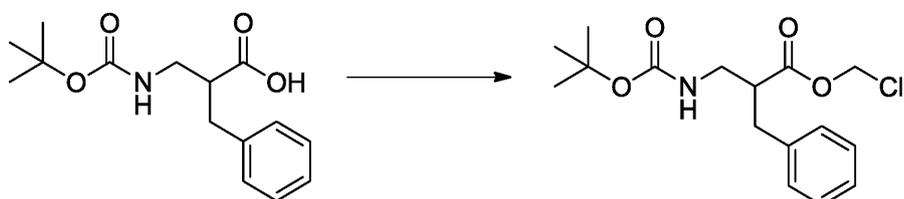
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.96(3/2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 0.97(3/2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.43(9H, s), 1.57-1.74(2H, m), 2.65(1H, br-s), 3.27-3.31(1H, m), 3.39-3.42(1H, m), 4.83(1H, br-s), 5.69-5.78(2H, m)

【 0 1 0 1 】

参考例 3 9

2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 - フェニルブタン酸 クロロメチル エステル

【化 5 5】



10

20

30

40

50

氷冷下、2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 - フェニ  
ルブタン酸 1.74g (6.23mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 212mg (0.62mmol) 及び  
炭酸水素ナトリウム 2.09g (24.92mmol) の水 20ml - 塩化メチレン 20ml 混合溶液にクロロメチル  
クロロスルホネート 1.86g (12.46mol) の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温  
に戻して一晩攪拌した。反応液の塩化メチレン層を分取して飽和食塩水にて洗浄後、無水  
硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) にて精製して標記化合物 1.65g (81%) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.42 (9H, s), 2.82-2.86 (1H, m), 2.96-3.03 (2H, m), 3.26-3.32 (1  
H, m), 3.40-3.43 (1H, m), 5.30 (1H, br-s), 5.66 (2H, s), 7.17-7.30 (5H, m)

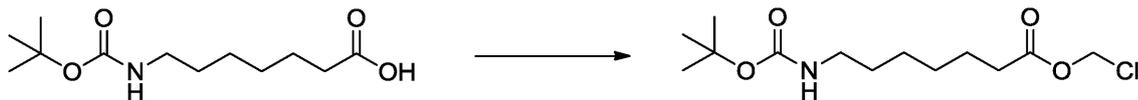
10

【 0 1 0 2 】

参考例 4 0

7 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] ヘプタン酸 クロロメチ  
ル エステル

【 化 5 6 】



20

氷冷下、7 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] ヘプタン酸 1.  
00g (4.08mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 139mg (0.41mmol) 及び炭酸水素ナト  
リウム 1.37g (16.32mmol) の水 15ml - 塩化メチレン 15ml 混合溶液にクロロメチル クロロス  
ルホネート 1.21g (8.15mol) の塩化メチレン溶液を滴下した。反応液を室温に戻して一晩攪  
拌した。反応液の塩化メチレン層を分取して飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウム  
にて乾燥した。溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 酢  
酸エチル/ヘキサン) にて精製して標記化合物 1.11g (92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.32-1.37 (4H, m), 1.44-1.51 (11H, m), 1.63-1.67 (2H, m), 2.38 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.10-3.11 (2H, m), 4.50 (1H, br-s), 5.70 (2H, s)

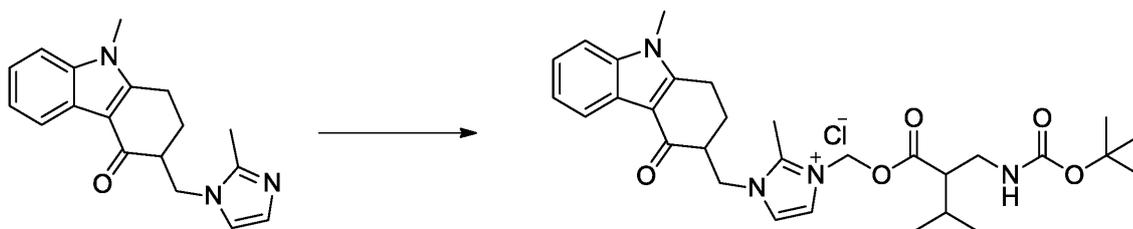
30

【 0 1 0 3 】

参考例 4 1

3 - [ [ 2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 -  
メチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラ  
ヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イ  
ミダゾリウム クロリド

【 化 5 7 】



40

室温にて、3 - メチル - 2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ]  
] メチル ] ブタン酸 クロロメチル エステル 191mg (0.68mmol) のアセトニトリル溶液に  
オンダンセトロン 400mg (1.36mmol) を加え、100 で一晩攪拌した。水浴 40 にて反応液を  
濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 20%メタノール/クロロホ  
ルム) にて精製し、標記化合物 251mg (64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.87 (3/2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 0.89 (3/2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 0.93 (3/2H, d,  $J=8$

50

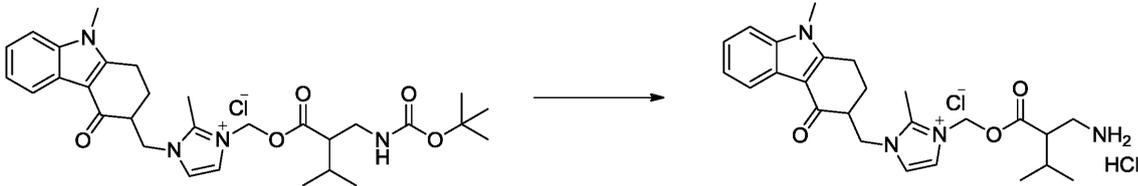
Hz), 0.94(3/2H, d, J=8Hz), 1.36(9/2H, s), 1.39(9/2H, s), 1.91-2.12(2H, m), 2.50-2.57(1H, m), 2.77(1H, br-s), 3.03(3/2H, s), 3.05(3/2H, s), 3.11-3.43(5H, m), 3.70(3/2H, s), 3.71(3/2H, s), 4.55-4.61(1H, m), 4.74(1H, dd, J=14,7Hz), 5.06(1/2H, br-s), 5.10(1/2H, br-s), 6.12-6.20(2H, m), 7.25-7.33(3H, m), 7.40(1/2H, d, J=2Hz), 7.42(1/2H, d, J=2Hz), 7.88-7.90(1H, m), 8.07-8.10(1H, m)

【0104】

実施例 1

3 - [ [ 2 - (アミノメチル) - 3 - メチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩

【化58】



3 - [ [ 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 - メチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 213mg(0.37mmol) のクロロホルム溶液 8ml に氷冷下にて 4N 塩酸 / ジオキサン溶液 8ml を加えた。反応液を室温に戻して 2 時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて 1 時間撹拌した。結晶をろ取して標記化合物 214mg(定量的)を得た。

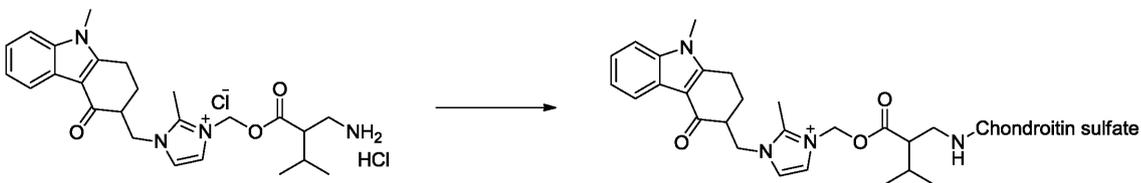
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ) : 0.82-0.84(3H, m), 0.87-0.88(3H, m), 1.99-2.18(3H, m), 2.72(1H, br-s), 2.81(3/2H, s), 2.82(3/2H, s), 2.94-3.19(5H, m), 3.75(3/2H, s), 3.76(3/2H, s), 4.35-4.37(1H, m), 4.72-4.76(1H, m), 6.20(2H, br-s), 7.22(1H, td, J=8, 3 Hz), 7.27(1H, td, J=8, 3Hz), 7.57(1H, dd, J=8, 3Hz), 7.81(1H, d, J=2Hz), 7.88(1H, d, J=2Hz), 7.98(1H, dd, J=8,3Hz), 8.28(3H, br-s)

【0105】

実施例 2

[ 3 - メチル - 2 - [ [ ( オンダンセトロン ) メトキシ ] カルボニル ] プチル ] アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【化59】



5% コンドロイチン硫酸水溶液 4.0g(0.398mmol) (コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製) に、撹拌しながらゆっくりとエタノール 1ml を滴下した。混合液に 3 - [ [ 2 - (アミノメチル) - 3 - メチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩 41mg(0.080mmol) のエタノール 3ml、水 1ml の混合溶液、次いで 4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド ( D M T - M M ) 38mg(0.08mmol) のエタノール 2ml、水 1ml の混合溶液を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に 20% 塩化ナトリウ

10

20

30

40

50

ム水溶液100  $\mu$ lを加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(3ml)。反応液を90%エタノール8mlに攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール11mlを加えて1時間攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物216mgを得た。 $^1\text{H-NMR}$ の積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオンダンセトロン<sup>®</sup>の導入率は23%であった。

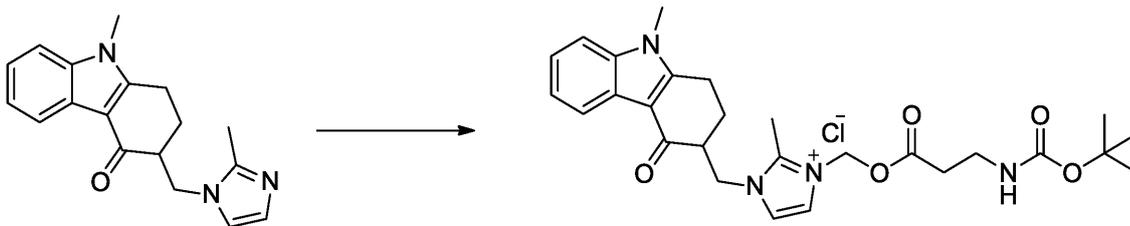
【0106】

参考例42

3 - [ [ 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 1 - オキソプロポキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド

10

【化60】



20

室温にて、N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - アラニン クロロメチル エステル164mg(0.68mmol)のアセトニトリル溶液にオンダンセトロン400mg(1.36mmol)を加え、100 で一晩攪拌した。水浴40 にて反応液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(12 20%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物230mg(64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.37(9/2H, s), 1.40(9/2H, s), 2.05(1H, br-s), 2.60-2.64(2H, m), 2.76(1H, br-s), 3.02(3/2H, s), 3.04(3/2H, s), 3.10-3.38(5H, m), 3.67(3/2H, s), 3.70(3/2H, s), 4.53-4.59(1H, m), 4.72-4.77(1H, m), 5.08(1H, br-s), 6.14-6.19(2H, m), 7.23-7.33(3H, m), 7.40(1/2H, br-s), 7.42(1/2H, br-s), 7.83(1/2H, br-s), 7.85(1/2H, br-s), 8.08-8.10(1H, m)

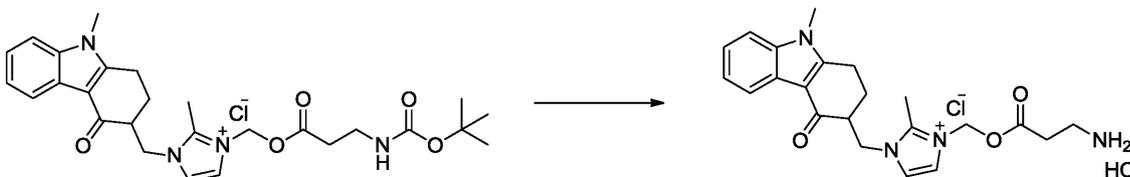
30

【0107】

実施例3

3 - [ ( 2 - アミノ - 1 - オキソプロポキシ ) メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩

【化61】



40

3 - [ [ 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 1 - オキソプロポキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド230mg(0.43mmol)のクロロホルム溶液3mlに氷冷下にて4N塩酸/ジオキサン溶液3mlを加えた。反応液を室温に戻して2時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて2.5時間攪拌した。結晶をろ取して標記化合物127mg(63%)を得

50

た。

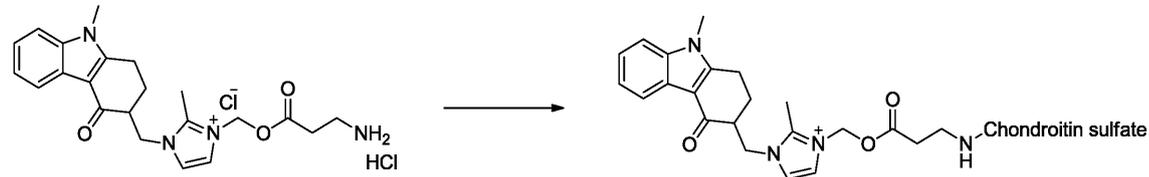
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ) : 1.95-2.02(1H, m), 2.18-2.21(1H, m), 2.79(3H, s), 2.84(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.98-3.19(5H, m), 3.75(3H, s), 4.35(1H, dd,  $J=15, 7\text{Hz}$ ), 4.72(1H, dd,  $J=15, 6\text{Hz}$ ), 6.15(2H, s), 7.22(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.57(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.33(3H, br-s)

【0108】

実施例 4

[3 - [(オランダセトロン)メトキシ] - 3 - オキソプロピル]アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【化62】



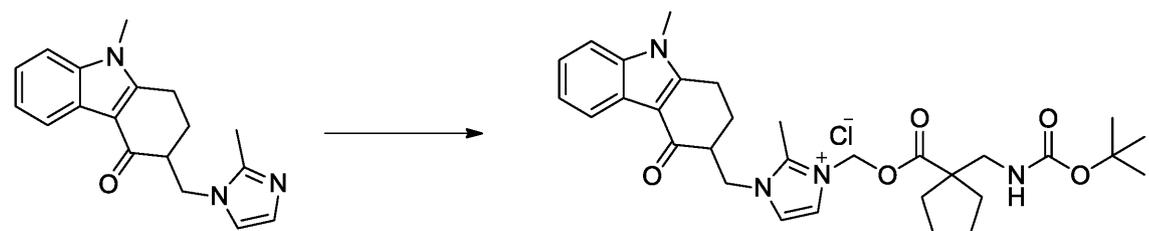
5%コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、攪拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に3 - [(2 - アミノ - 1 - オキソプロポキシ)メチル] - 2 - メチル - 1 - [(2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル)メチル] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩37mg(0.080mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド (DMT-MM) 38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100 $\mu\text{l}$ を加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて1時間攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物217mgを得た。 $^1\text{H-NMR}$ の積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオランダセトロン の導入率は20%であった。

【0109】

参考例 4 3

3 - [[2 - [[[(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル] - 2 - エチル - 1 - オキソプロキシ]メチル] - 2 - メチル - 1 - [(2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル)メチル] - 1 H - イミダゾリウム クロリド

【化63】



室温にて、2 - エチル - 2 - [[[(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]ブタン酸 クロロメチル エステル190mg(0.65mmol)のアセトニトリル溶液にオランダセトロン379mg(1.29mmol)を加え、100 で一晩攪拌した。水浴40 にて反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15 20%メタノール/クロロ

10

20

30

40

50

ホルム)にて精製し、標記化合物297mg(78%)を得た。

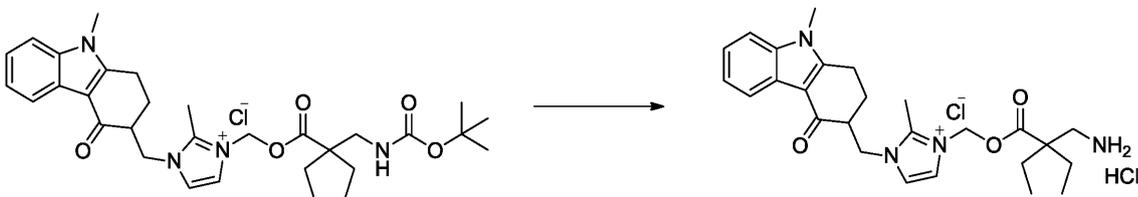
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.77(6H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.38(9H, s), 1.55-1.65(4H, m), 2.05(1H, q,  $J=12$ , 5Hz), 2.80-2.82(1H, m), 3.06(3H, s), 3.13-3.37(5H, m), 3.70(3H, s), 4.57(1H, dd,  $J=14$ , 5Hz), 4.67(1H, br-s), 4.76(1H, dd,  $J=14$ , 7Hz), 6.12(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 6.18(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 7.25-7.33(3H, m), 7.36(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.09-8.11(1H, m)

【 0 1 1 0 】

実施例 5

3 - [ [ 2 - (アミノメチル) - 2 - エチル - 1 - オキシプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキシ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩 10

【化 6 4】



3 - [ [ 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 2 - エチル - 1 - オキシプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキシ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 295mg(0.50mmol) のクロロホルム溶液2mlに4N塩酸 / ジオキサソ 20  
溶液2mlを加えた。反応液を室温に戻して1時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて1時間撹拌した。結晶をろ取して標記化合物220mg(84%)を得た。

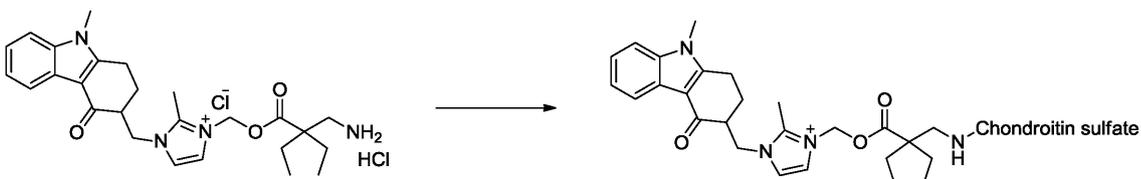
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ) : 0.71(6H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.65(4H, q,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.97(1H, qd,  $J=12$ , 5Hz), 2.14-2.18(1H, m), 2.81(3H, s), 2.98-3.20(5H, m), 3.75(3H, s), 4.37(1H, dd,  $J=14$ , 7Hz), 4.73(1H, dd,  $J=14$ , 7Hz), 6.18(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 6.21(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 7.22(1H, td,  $J=8$ , 1Hz), 7.27(1H, td,  $J=8$ , 1Hz), 7.56(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.81(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.97(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.28(3H, br-s) 30

【 0 1 1 1 】

実施例 6

[ 2 - エチル - 2 - [ [ ( オンダンセトロン ) メトキシ ] カルボニル ] プチル ] アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【化 6 5】



5% コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、撹拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に3 - [ [ 2 - (アミノメチル) - 2 - エチル - 1 - オキシプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキシ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩42mg(0.080mmol)のエタノール1 ml 溶液、次いで4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド ( D M T - M M ) 38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を 40  
50



を留去した。残留物にジエチルエーテルを加えて1時間攪拌した。結晶をろ取して標記化合物337mg(83%)を得た。

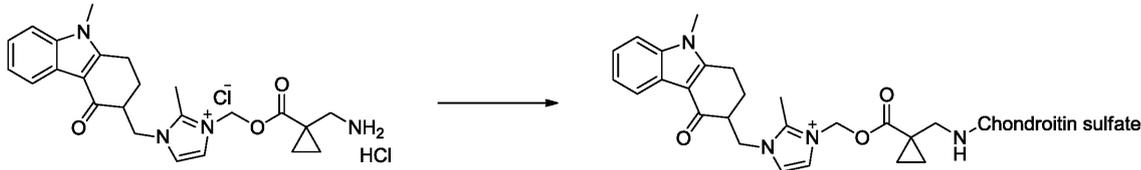
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ) : 1.28(4H, s), 1.99(1H, qd,  $J=13, 5\text{Hz}$ ), 2.18-2.21(1H, m), 2.78(3H, s), 2.98-3.20(5H, m), 3.75(3H, s), 4.35(1H, dd,  $J=15, 7\text{Hz}$ ), 4.72(1H, dd,  $J=15, 7\text{Hz}$ ), 6.11(2H, s), 7.22(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.56(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.82(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.99(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.22(3H, br-s)

【0114】

実施例8

[[1 - [[(オndanセトロン)メトキシ]カルボニル]シクロプロピル]メチル]アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【化68】



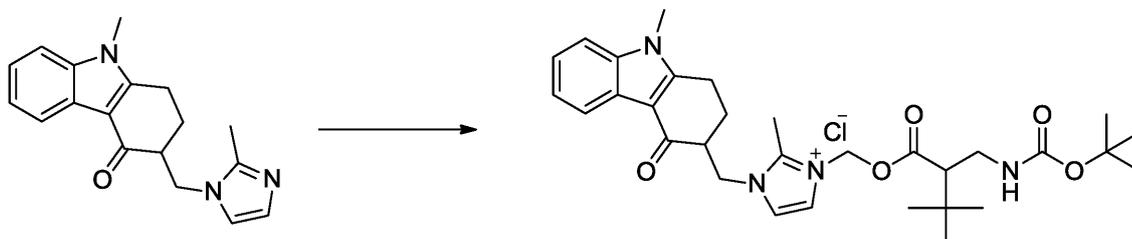
5% コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、攪拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に3 - [[[[1 - (アミノメチル)シクロプロピル]カルボニル]オキシ]メチル] - 2 - メチル - 1 - [(2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1H - カルバゾール - 3 - イル)メチル] - 1H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩40mg(0.080mmol)のエタノール1.5ml溶液、次いで4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド (DMT - MM) 38mg(0.08mmol)のエタノール0.5ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100 $\mu\text{l}$ を加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて1時間攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物217mgを得た。 $^1\text{H-NMR}$ の積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオndanセトロンの導入率は19%であった。

【0115】

参考例45

3 - [[2 - [[[(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル] - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソプトキシ]メチル] - 2 - メチル - 1 - [(2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1H - カルバゾール - 3 - イル)メチル] - 1H - イミダゾリウム クロリド

【化69】



室温にて、2 - [[[(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル] 3, 3 - ジメチル - ブタン酸 クロロメチル エステル180mg(0.61mmol)のアセトニトリル溶液にオndanセトロン360mg(1.22mmol)を加え、100 $^\circ\text{C}$ で一晩攪拌した。水浴40 $^\circ\text{C}$ にて

10

20

30

40

50

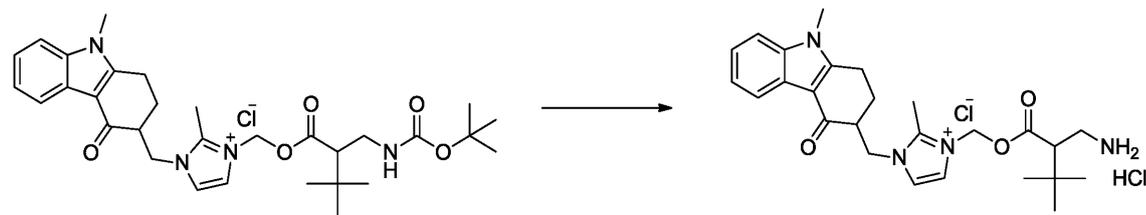
反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物233mg(69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.94(9/2H, s), 0.96(9/2H, s), 1.35(9/2H, s), 1.39(9/2H, s), 2.02-2.17(1H, m), 2.60-2.67(1H, m), 2.75-2.78(1H, m), 3.01(3/2H, s), 3.05(3/2H, s), 3.11-3.48(5H, m), 3.70(3/2H, s), 3.72(3/2H, s), 4.56-4.63(1H, m), 4.72(1H, d,  $J=15$ , 8Hz), 5.05(1/2H, br-s), 5.15(1/2H, br-s), 6.13-6.16(2H, m), 7.24-7.33(3H, m), 7.37(1/2H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.39(1/2H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.85(1/2H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.90(1/2H, br-s), 8.06-8.09(1H, m)

【0116】

実施例 9

3 - [ [ 2 - (アミノメチル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキシプロキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキシ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩  
【化70】



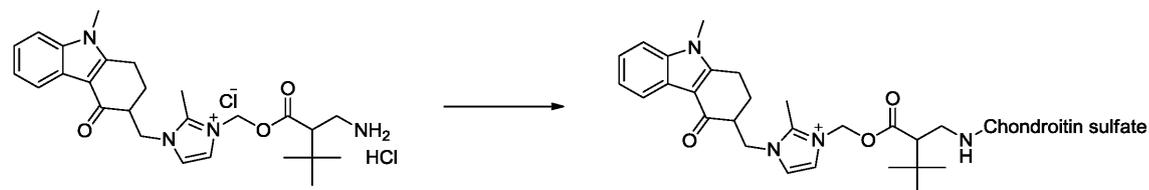
3 - [ [ 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキシプロキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキシ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 233mg(0.42mmol)のクロロホルム溶液2mlに4N塩酸/ジオキサソラン溶液2mlを加えた。反応液を室温に戻して1時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて3時間撹拌した。結晶をろ取して標記化合物180mg(82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ) : 0.88(9/2H, s), 0.89(9/2H, s), 1.97(1H, qd,  $J=12$ , 5Hz), 2.13-2.16(1H, m), 2.49-2.57(1H, m), 2.81(3/2H, s), 2.82(3/2H, s), 2.97-3.19(5H, m), 3.74(3H, s), 4.36(1/2H, dd,  $J=15$ , 7Hz), 4.37(1/2H, dd,  $J=15$ , 7Hz), 4.73(1H, dd,  $J=15$ , 7Hz), 6.14(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 6.22(1/2H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 6.23(1/2H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 7.20-7.28(2H, m), 7.56(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.80-7.81(1H, m), 7.87-7.88(1H, m), 7.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.19(3H, br-s)

【0117】

実施例 10

[ 3 , 3 - ジメチル - 2 - [ [ ( オンダンセトロン ) メトキシ ] カルボニル ] プチル ] アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート  
【化71】



5% コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、撹拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に3 - [ [ 2 - (アミノメチル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキシプロキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキシ - 1 H - カルバゾール -

3 - イル)メチル] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩42mg(0.080mmol)のエタノール1.5ml溶液、次いで4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド (DMT - MM) 38mg(0.08mmol)のエタノール0.5ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100 $\mu$ lを加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに撹拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて1時間撹拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物217mgを得た。<sup>1</sup>H-NMRの積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオンダンセトロン<sup>1</sup>の導入率は22%であった。

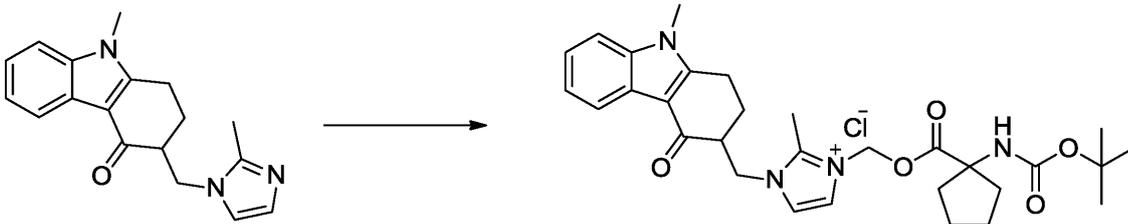
10

【0118】

参考例46

3 - [ [ [ [ 1 - [ [ ( 1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]シクロペンチル]カルボニル]オキシ]メチル] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル)メチル] - 1 H - イミダゾリウム クロリド

【化72】



20

室温にて、1 - [ [ ( 1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]シクロペンタンカルボン酸 クロロメチル エステル218mg(0.78mmol)のアセトニトリル溶液にオンダンセトロン<sup>1</sup>461mg(1.57mmol)を加え、100 $^{\circ}$ Cで一晩撹拌した。水浴40 $^{\circ}$ Cにて反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物226mg(51%)を得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.34(9H, s), 1.76-1.87(6H, m), 1.99-2.22(3H, m), 2.73-2.75(1H, m), 3.04(3H, s), 3.08-3.34(3H, m), 3.70(3H, s), 4.49(1H, dd, J=14, 6Hz), 4.75(1H, dd, J=14, 6Hz), 4.91(1H, br-s), 6.19(1H, d, J=12Hz), 6.26(1H, d, J=12Hz), 7.26-7.32(3H, m), 7.41(1H, d, J=3Hz), 7.77(1H, br-s), 8.11-8.12(1H, m)

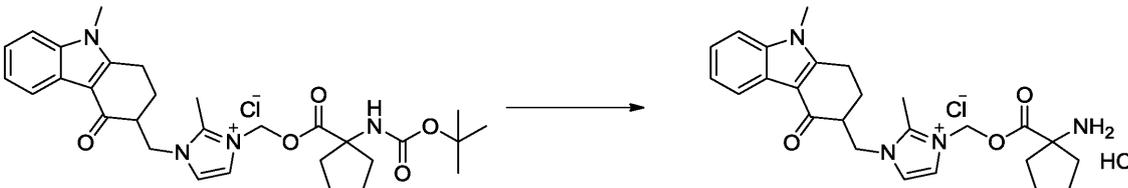
【0119】

実施例11

3 - [ [ [ ( 1 - アミノシクロペンチル)カルボニル]オキシ]メチル] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル)メチル] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩

【化73】

40



3 - [ [ [ [ 1 - [ [ ( 1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]シクロペンチル]カルボニル]オキシ]メチル] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル)メチル] - 1 H - イミ

50

ダゾリウム クロリド210mg(0.37mmol)のクロロホルム溶液2mlに4N塩酸/ジオキサン溶液2mlを加えた。反応液を室温に戻して1時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて1時間撹拌した。結晶をろ取して標記化合物185mg(99%)を得た。

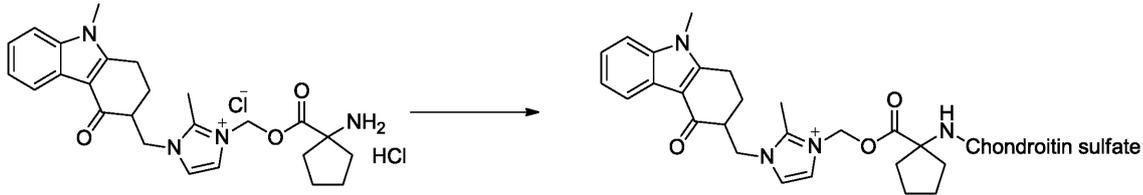
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ) : 1.74-2.20(10H, m), 2.80(3H, s), 3.00-3.19(3H, m), 3.75(3H, s), 4.36(1H, dd, J=14, 7Hz), 4.74(1H, dd, J=14, 7Hz), 6.25(1H, d, J=10Hz), 6.29(1H, d, J=10Hz), 7.22(1H, t, J=8Hz), 7.27(1H, t, J=8Hz), 7.56(1H, d, J=8Hz), 7.80(1H, s), 7.85(1H, s), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.78(3H, br-s)

【0120】

実施例12

[1 - [ [ (オندانセトロン)メトキシ]カルボニル]シクロペンチル]アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【化74】



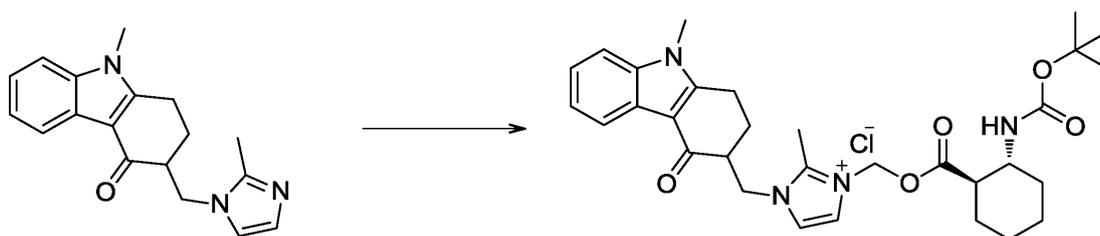
5%コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、撹拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に3 - [ [ [ (1 - アミノシクロペンチル)カルボニル]オキシ]メチル] - 2 - メチル - 1 - [ (2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル)メチル] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩41mg(0.080mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド (DMT - MM) 38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100 $\mu\text{l}$ を加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに撹拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて1時間撹拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物185mgを得た。 $^1\text{H-NMR}$ の積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオندانセトロンの導入率は0.4%であった。

【0121】

参考例47

3 - [ [ [ [ (1R, 2R) - rel - 2 - [ [ (1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]シクロヘキシル]カルボニル]オキシ]メチル] - 2 - メチル - 1 - [ (2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル)メチル] - 1 H - イミダゾリウム クロリド

【化75】



室温にて、(1R, 2R) - rel - 2 - [ [ (1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]シクロヘキシル]カルボニル]オキシ]メチル] - 2 - メチル - 1 - [ (2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル)メチル] - 1 H - イミダゾリウム クロリド

10

20

30

40

50

ル]アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 クロロメチル エステル125mg(0.43mmol)のアセトニトリル溶液にオンダンセトロン251mg(0.86mmol)を加え、100 で一晩撹拌した。水浴40 にて反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物114mg(45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.14-1.27(4H, m), 1.37(9H, s), 1.50-2.01(4H, m), 2.02-2.11(1H, m), 2.33-2.35(1H, m), 2.76-2.79(1H, m), 3.02(3/2H, s), 3.03(3/2H, s), 3.12-3.34(3H, m), 3.64(1H, br-s), 3.70(3/2H, s), 3.71(3/2H, s), 4.55-4.68(2H, m), 4.75(1/2H, dd,  $J=14$ , 7Hz), 4.76(1/2H, dd,  $J=14$ , 7Hz), 6.04-6.12(2H, m), 7.24-7.32(3H, m), 7.41(1/2H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.42(1/2H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.83-7.90(1H, m), 8.08-8.10(1H, m)

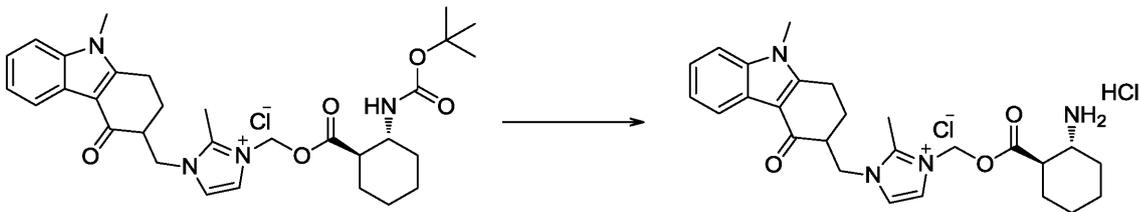
10

【0122】

実施例13

3 - [ [ [ [ (1R, 2R) - rel - 2 - アミノシクロヘキシル ] カルボニル ] オキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ (2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩

【化76】



20

3 - [ [ [ [ (1R, 2R) - rel - 2 - [ [ (1, 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロヘキシル ] カルボニル ] オキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ (2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1H - イミダゾリウム クロリド114mg(0.19mmol)のクロロホルム溶液2mlに4N塩酸/ジオキサソール溶液2mlを加えた。反応液を室温に戻して2時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて1時間撹拌した。結晶をろ取して標記化合物86mg(87%)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ) : 1.15-1.42(4H, m), 1.64-1.73(2H, m), 1.95-2.03(3H, m), 2.17-2.20(1H, m), 2.61-2.66(1H, m), 2.80(3H, s), 2.99-3.25(4H, m), 3.75(3H, s), 4.36(1H, dd,  $J=14$ , 7Hz), 4.72(1H, dd,  $J=14$ , 7Hz), 6.16(1H, d,  $J=13\text{Hz}$ ), 6.19(1H, d,  $J=13\text{Hz}$ ), 7.22(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.25-7.28(1H, m), 7.56(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.87(1/2H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.88(1/2H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.98(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.36(3H, br-s)

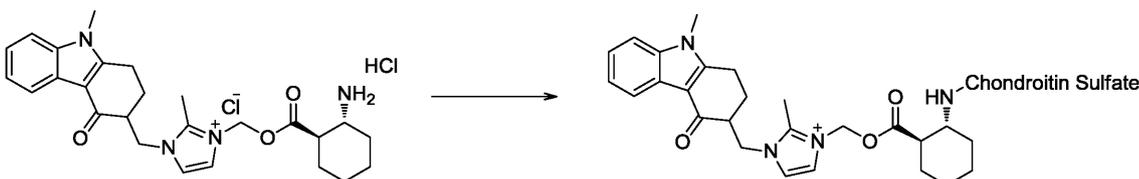
【0123】

実施例14

[ 2 - [ [ (オンダンセトロン)メトキシ ] カルボニル ] - (1R, 2R) - rel - シクロヘキシル ] アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

40

【化77】



5%コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解

50

して調製)に、攪拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に3 - [ [ [ [ ( 1 R, 2 R ) - r e l - 2 - アミノシクロヘキシル ] カルボニル ] オキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩41mg(0.080mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4 - ( 4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド ( D M T - M M ) 38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100 $\mu$ lを加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて1時間攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物193mgを得た。<sup>1</sup>H-NMRの積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオンダンセトロンの導入率は6%であった。

10

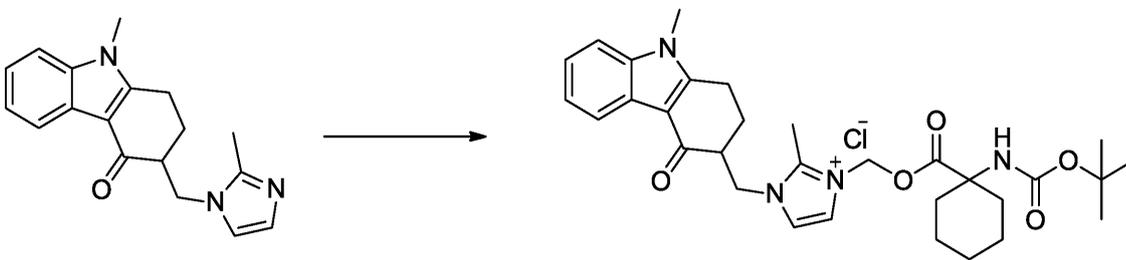
【 0 1 2 4 】

参考例 4 8

3 - [ [ [ [ 1 - [ [ ( 1, 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロヘキシル ] カルボニル ] オキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド

20

【 化 7 8 】



30

室温にて、1 - [ [ ( 1, 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロヘキサンカルボン酸 クロロメチル エステル238mg(0.82mmol)のアセトニトリル溶液にオンダンセトロン481mg(1.64mmol)を加え、100 $^{\circ}$ で一晩攪拌した。水浴40 $^{\circ}$ にて反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物115mg(24%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.32(9H, s), 1.44-1.88(10H, m), 1.98-2.08(1H, m), 2.73-2.75(1H, m), 3.04(3H, s), 3.10-3.34(3H, m), 3.70(3H, s), 4.48(1H, dd, J=14, 6Hz), 4.75(1H, dd, J=14, 6Hz), 4.85(1H, br-s), 6.19(1H, d, J=11Hz), 6.25(1H, d, J=11Hz), 7.25-7.33(3H, m), 7.40(1H, d, J=2Hz), 7.75(1H, br-s), 8.11-8.12(1H, m)

40

【 0 1 2 5 】

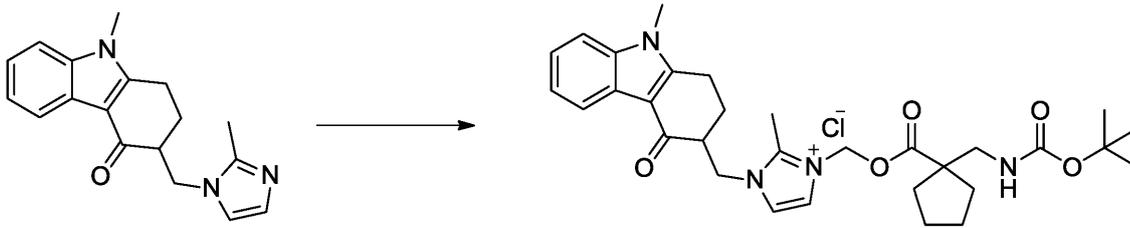
実施例 1 5

3 - [ [ [ ( 1 - アミノシクロヘキシル ) カルボニル ] オキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩



テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド

【化 8 1】



10

室温にて、1 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] シクロペンタンカルボン酸 クロロメチル エステル249mg(0.85mmol) のアセトニトリル溶液にオンダンセトロン500mg(1.70mmol)を加え、100 で一晩撹拌した。水浴40 にて反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物408mg(82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.38(9H, s), 1.60-1.97(8H, m), 2.06(1H, qd,  $J=12$ , 5Hz), 2.76-2.78(1H, m), 3.03(3H, s), 3.12-3.34(5H, m), 3.70(3H, s), 4.57(1H, dd,  $J=14$ , 5Hz), 4.75(1H, dd,  $J=14$ , 7Hz), 5.03(1H, br-s), 6.14(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 6.18(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 7.25-7.33(3H, m), 7.43(1H, br-s), 7.88(1H, br-s), 8.09(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

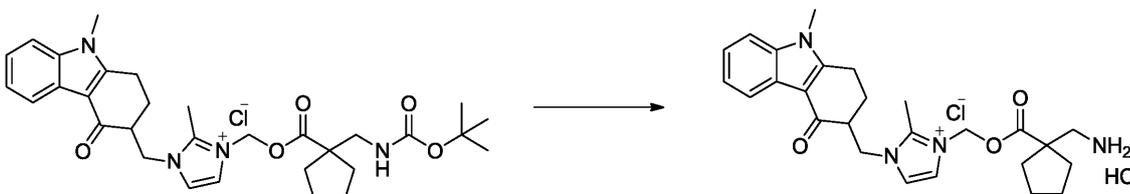
20

【 0 1 2 8】

実施例 1 7

3 - [ [ [ [ 1 - ( アミノメチル ) シクロペンチル ] カルボニル ] オキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩

【化 8 2】



30

3 - [ [ [ [ 1 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] シクロペンチル ] カルボニル ] オキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド408mg(0.70mmol) のクロロホルム溶液2mlに4N塩酸 / ジオキサン溶液2mlを加えた。反応液を室温に戻して1時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エステルを加えて1時間撹拌した。結晶をろ取して標記化合物294mg(80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ) : 1.65-1.72(6H, m), 1.95-2.03(3H, m), 2.16-2.20(1H, m), 2.78(3H, s), 2.98-3.04(3H, m), 3.12-3.20(2H, m), 3.75(3H, s), 4.36(1H, dd,  $J=14$ , 7Hz), 4.72(1H, dd,  $J=14$ , 7Hz), 6.13(1H, d,  $J=11$ ), 6.15(1H, d,  $J=11$ ), 7.20-7.23(1H, m), 7.27(1H, td,  $J=8$ , 2Hz), 7.56(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.97(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.22(3H, br-s)

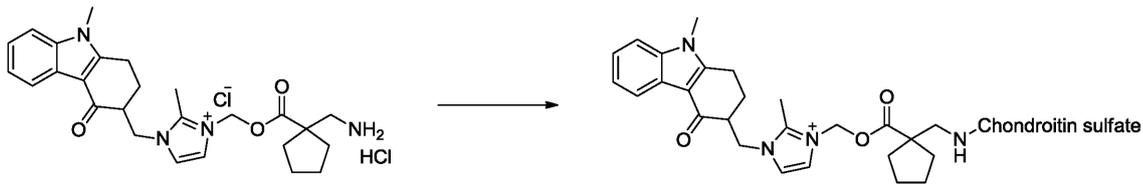
40

【 0 1 2 9】

実施例 1 8

[ [ 1 - [ [ ( オンダンセトロン ) メトキシ ] カルボニル ] シクロペンチル ] メチル ] アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

## 【化 8 3】



5%コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、攪拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に3-[[[1-(アミノメチル)シクロペンチル]カルボニル]オキシ]メチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウム クロリド 塩酸塩42mg(0.080mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド(DMT-MM)38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100 $\mu$ lを加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて1時間攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物188mgを得た。<sup>1</sup>H-NMRの積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオンダンセトロン<sup>1</sup>の導入率は21%であった。

10

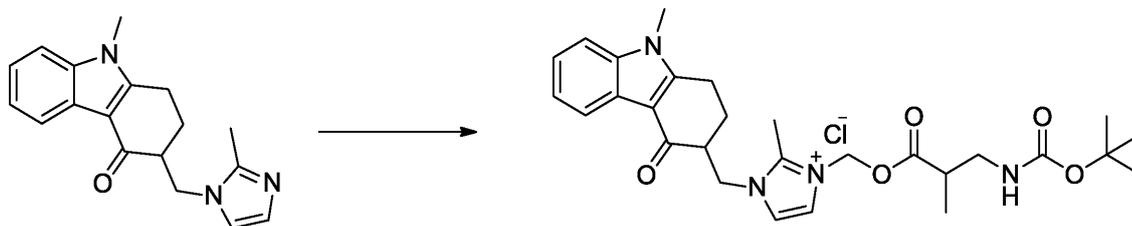
20

## 【0130】

## 参考例50

3-[[[3-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-2-メチル-1-オキソプロポキシ]メチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウム クロリド

## 【化 8 4】



30

室温にて、3-[[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-2-メチルプロパン酸 クロロメチル エステル170mg(0.68mmol)のアセトニトリル溶液にオンダンセトロン396mg(1.35mmol)を加え、100 で一晩攪拌した。水浴40 にて反応液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物83mg(22%)を得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 1.16(3/2H, d, J=5Hz), 1.18(3/2H, d, J=5Hz), 1.39(9H, s), 2.08-2.09(1H, m), 2.75-2.80(2H, m), 3.02(3/2H, s), 3.03(3/2H, s), 3.17-3.37(5H, m), 3.70(3/2H, s), 3.71(3/2H, s), 4.57-4.69(1H, m), 4.73-4.76(1H, m), 5.21(1H, br-s), 6.16(2H, br-s), 7.26-7.31(3H, m), 7.45(1H, br-s), 7.81-7.85(1H, m), 8.09(1H, br-s)

## 【0131】

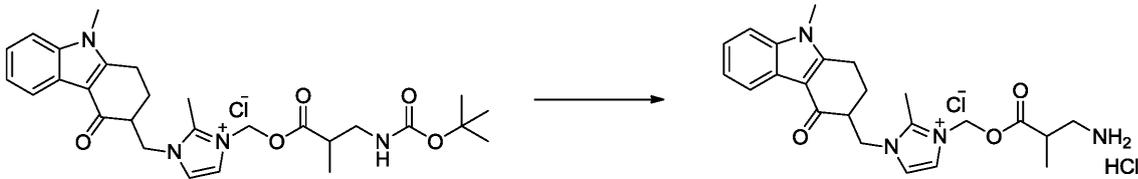
## 実施例19

3-[(3-アミノ-2-メチル-1-オキソプロポキシ)メチル]-2-メチル-1-

50

[ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩

【化 8 5】



10

3 - [ [ 3 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 83mg (0.15mmol) のクロロホルム溶液 2ml に氷冷下にて 4N 塩酸 / ジオキサソラン溶液 2ml を加えた。反応液を室温に戻して 1 時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物にメタノール、ジクロロメタンを加えて再度乾固し、標記化合物 76mg (定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ) : 1.20 (3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.99 (1H, qd,  $J=13, 5\text{Hz}$ ), 2.18-2.21 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.89-2.91 (1H, m), 2.98-3.21 (5H, m), 3.75 (3H, s), 4.36 (1H, dd,  $J=14, 7\text{Hz}$ ), 4.73 (1H, dd,  $J=14, 7\text{Hz}$ ), 6.16 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 6.18 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 7.21-7.29 (2H, m), 7.57 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.88-7.89 (1H, m), 7.98 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.46 (3H, br-s)

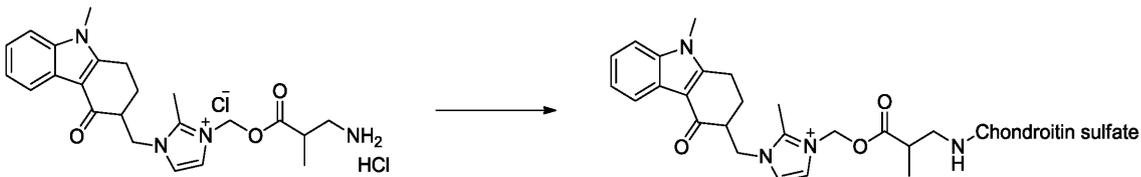
20

【 0 1 3 2 】

実施例 2 0

[ 2 - メチル - 3 - [ [ ( オンダンセトロン ) メトキシ ] - 3 - オキソプロピル ] アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【化 8 6】



30

5% コンドロイチン硫酸水溶液 4.0g (0.398mmol) (コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製) に、攪拌しながらゆっくりとエタノール 2ml を滴下した。混合液に 3 - [ ( 3 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ ) メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩 39mg (0.080mmol) のエタノール 1ml 溶液、次いで 4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド ( D M T - M M ) 38mg (0.08mmol) のエタノール 1ml 溶液を加え、更にエタノール 1ml、水 1ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に 20% 塩化ナトリウム水溶液 100  $\mu\text{l}$  を加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した ( 2ml ) 。反応液を 90% エタノール 8ml に攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール 9ml を加えて 1 時間攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90% エタノールで 2 回、エタノールで 2 回、更にジエチルエーテルにて 2 回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物 218mg を得た。 $^1\text{H-NMR}$  の積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位 ( グルクロン酸 ) あたりのオンダンセトロンの導入率は 17% であった。

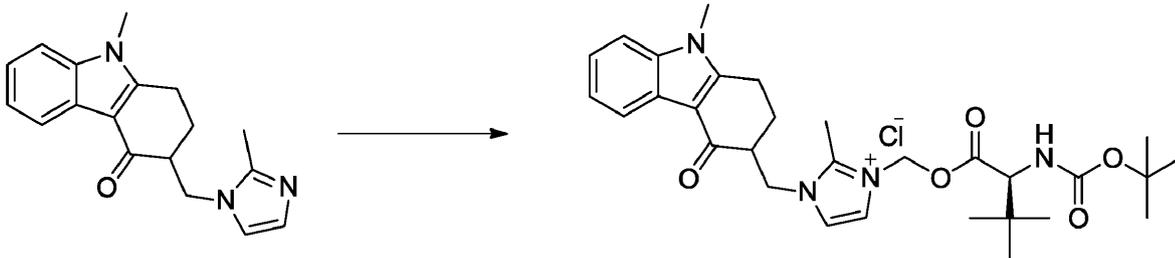
40

【 0 1 3 3 】

参考例 5 1

50

3 - [ [ ( S ) - 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド  
【化 8 7】



10

室温にて、N - [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - tert - ロイシン クロロメチル エステル200mg(0.72mmol)のアセトニトリル溶液にオンダンセトロン274mg(0.94mmol)を加え、100 で一晩撹拌した。水浴40 にて反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物67mg(16%)を得た。

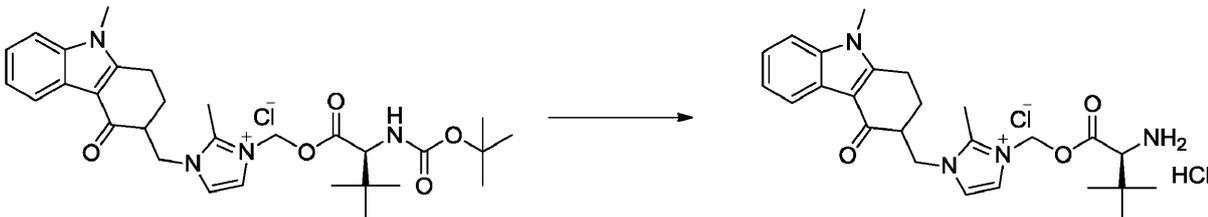
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.95(9/2H, s), 0.96(9/2H, s), 1.37(9/2H, s), 1.38(9/2H, s), 2.00-2.08(1H, m), 2.72-2.78(1H, m), 3.05(3H, s), 3.10-3.34(3H, m), 3.70(3H, s), 3.99(1/2H, s), 4.00(1/2H, s), 4.50-4.54(1H, m), 4.73-4.80(1H, m), 4.99(1H, br-s), 6.19-6.29(2H, m), 7.26-7.33(3H, m), 7.38(1/2H, d, J=2Hz), 7.39(1/2H, d, J=2Hz), 7.78(1/2H, d, J=2Hz), 7.81(1/2H, d, J=2Hz), 8.11-8.13(1H, m)

【 0 1 3 4 】

実施例 2 1

3 - [ ( S ) - ( 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソプトキシ ) メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩

【化 8 8】



30

3 - [ [ ( S ) - 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド67mg(0.12mmol)のクロロホルム溶液1mlに4N塩酸/ジオキサン溶液1mlを加えた。反応液を室温に戻して1時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて撹拌した。結晶をろ取して標記化合物41mg(67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ) : 1.00(9H, s), 1.91-2.02(1H, m), 2.18-2.20(1H, m), 2.83(3/2H, s), 2.84(3/2H, s), 2.99-3.21(3H, m), 3.75(3H, s), 3.81(1H, br-s), 4.35(1H, dd, J=15, 7Hz), 4.75(1H, dd, J=15, 7Hz), 6.27-6.34(2H, m), 7.22(1H, t, J=8Hz), 7.25-7.29(1H, m), 7.57(1H, d, J=8Hz), 7.81(1H, d, J=2Hz), 7.86(1H, br-s), 7.99(1H, d, J=8Hz), 8.72(3H, br-s)

40

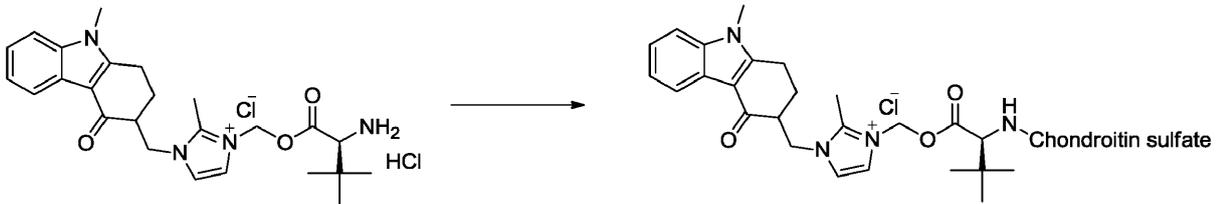
50

【 0 1 3 5 】

実施例 2 2

[ ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - 1 - [ [ ( オンダンセトロン ) メトキシ ] カルボニル ] プロピル ] アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【 化 8 9 】



10

5% コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、攪拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に3 - [ ( S ) - ( 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキシプロキシ ) メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキシ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩41mg(0.080mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド ( D M T - M M ) 38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100 $\mu$ lを加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて1時間攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晚乾燥して標記化合物212mgを得た。<sup>1</sup>H-NMRの積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオンダンセトロン導入率は16%であった。

20

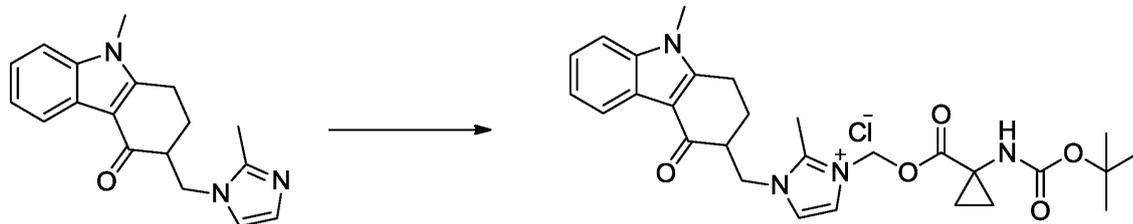
【 0 1 3 6 】

参考例 5 2

3 - [ [ [ [ 1 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロプロピル ] カルボニル ] オキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキシ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド

30

【 化 9 0 】



40

室温にて、1 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロプロパンカルボン酸 クロロメチル エステル300mg(0.12mmol)のアセトニトリル溶液にオンダンセトロン458mg(1.56mmol)を加え、100 $^{\circ}$ で一晩攪拌した。水浴40 $^{\circ}$ にて反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(12%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物158mg(24%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.26-1.30(4H, m), 1.42(9H, s), 2.05(1H, qd, J=13, 5Hz), 2.72-2.74(1H, m), 3.02(3H, s), 3.01-3.34(3H, m), 3.70(3H, s), 4.48(1H, dd, J=14, 6Hz), 4.79(1H, dd, J=14, 6Hz), 5.36(1H, br-s), 6.15(1H, d, J=12Hz), 6.21(1H, d, J=12 Hz), 7.26-7.37(3H, m), 7.38(1H, d, J=2Hz), 7.67(1H, br-s), 8.13(1H, dd, J=7, 2Hz

50

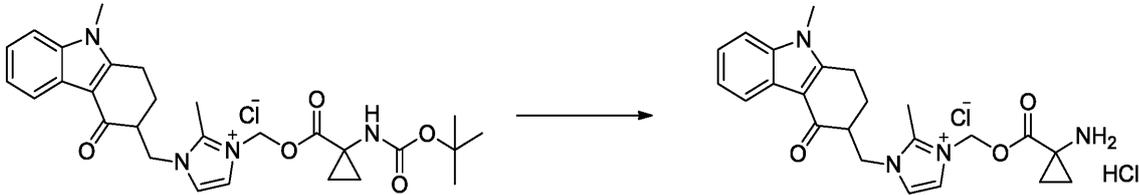
)

【 0 1 3 7 】

実施例 2 3

3 - [ [ [ ( 1 - アミノシクロプロピル ) カルボニル ] オキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩

【 化 9 1 】



10

3 - [ [ [ [ 1 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] シクロプロピル ] カルボニル ] オキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 158mg (0.29mmol) の酢酸エチル溶液 2ml に 4N 塩酸 / ジオキサン溶液 2ml を加えた。反応液を室温に戻して 1 時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去して標記化合物 118mg (85%) を得た。

20

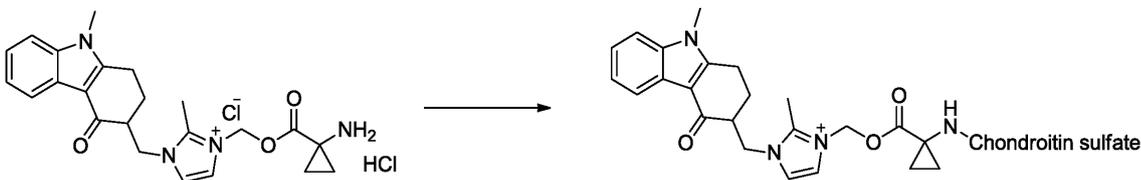
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , ) : 1.50 (4H, br-s), 1.95-2.03 (1H, m), 2.18-2.21 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.99-3.19 (3H, m), 3.75 (3H, s), 4.36 (1H, dd,  $J=15, 7\text{Hz}$ ), 4.73 (1H, dd,  $J=15, 7\text{Hz}$ ), 6.21 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 6.24 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.99 (3H, br-s)

【 0 1 3 8 】

実施例 2 4

[ 1 - [ [ ( オンダンセトロン ) メトキシ ] カルボニル ] シクロプロピル ] アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【 化 9 2 】



30

5% コンドロイチン硫酸水溶液 4.0g (0.398mmol) (コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製) に、攪拌しながらゆっくりとエタノール 2ml を滴下した。混合液に 3 - [ [ [ ( 1 - アミノシクロプロピル ) カルボニル ] オキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩 38mg (0.080mmol) のエタノール 1.5ml 溶液、次いで 4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド ( D M T - M M ) 38mg (0.08mmol) のエタノール 0.5ml 溶液を加え、更にエタノール 1ml、水 1ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に 20% 塩化ナトリウム水溶液 100  $\mu\text{l}$  を加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した ( 2ml ) 。反応液を 90% エタノール 8ml に攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール 9ml を加えて 1 時間攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90% エタノールで 2 回、エタノールで 2 回、更にジエチルエーテルにて 2 回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物 212mg を得た。 $^1\text{H-NMR}$  の積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位

40

50

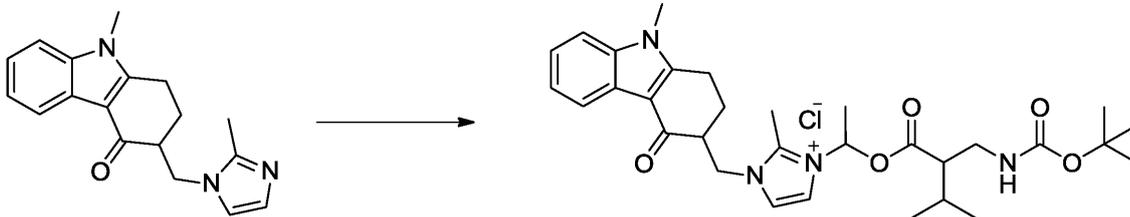
(グルクロン酸)あたりのオンダンセトロンの導入率は18%であった。

【0139】

参考例53

3-[1-[2-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-3-メチル-1-オキソプトキシ]エチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウム クロリド

【化93】



10

参考例32の方法に従い、2-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-3-メチルブタン酸と1-クロロエチル クロロスルホネートを用いて、2-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-3-メチルブタン酸 1-クロロエチル エステルを合成した。得られた2-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-3-メチルブタン酸 1-クロロエチル

20

エステル232mg(0.79mmol)のアセトニトリル溶液に室温にてオンダンセトロン463mg(1.58mmol)を加え、100℃で一晩撹拌した。水浴40℃にて反応液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6% 10%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物163mg(35%)を得た。

30

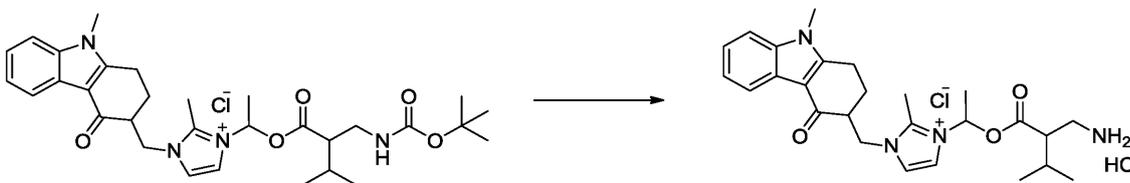
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.82-1.02(6H, m), 1.39-1.43(9H, m), 1.88-1.97 (4H, m), 2.02-2.26(1H, m), 2.50-2.57(1H, m), 2.80-2.81 (1H, m), 3.07(3/2H, s), 3.08(3/2H, s), 3.13-3.48(5H, m), 3.70-3.73(3H, m), 4.55-4.77(2H, m), 4.93(3/10H, br-s), 5.10 (1/5H, br-s), 5.21(3/10H, br-s), 5.54(1/5H, br-s), 6.73-6.82(1H, m), 7.25-7.33(4H, m), 7.89-8.23(3H, br-s)

【0140】

実施例25

3-[1-[2-(アミノメチル)-3-メチル-1-オキソプトキシ]エチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウム クロリド 塩酸塩

【化94】



40

3-[1-[2-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-3-メチル-1-オキソプトキシ]エチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウム クロリド163mg(0.28mmol)のクロロホルム溶液1.5mlに氷冷下にて4N塩酸/ジオキサン溶液1.5mlを加えた。反応液を室温に戻して1時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去し、標記化合物107mg(75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 0.75-0.91(6H, m), 1.82(3/2H, d, J=6Hz), 1.83(3/2H, d, J=6Hz)

50

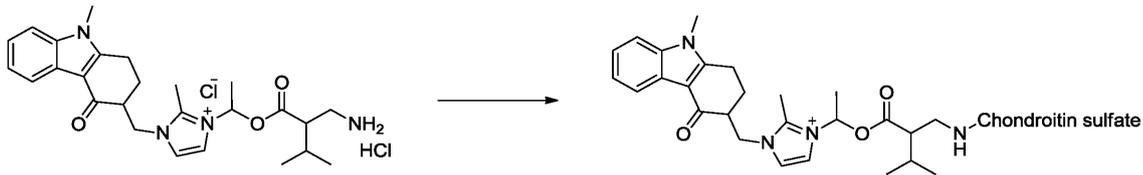
) 1.96-2.17(3H, m), 2.70-2.71(1H, m), 2.84(3/2H, s), 2.85(3/2H, s), 2.94-3.12(5H, m), 3.75(3H, s), 4.32-4.38(1H, m), 4.72-4.75(1H, m), 6.88-6.94(1H, m), 7.22-7.28(2H, m), 7.56(1H, d, J=8Hz), 7.86-7.89(1H, m), 7.96-8.00(1H, m), 8.10-8.16(1H, m), 8.30(2H, br-s)

【0141】

実施例 26

[3-メチル-2-[[1-(オンダンセトロン)エトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【化95】



10

5%コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、攪拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に3-[1-[2-(アミノメチル)-3-メチル-1-オキソプトキシ]エチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウム クロリド 塩酸塩42mg(0.080mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド(DMT-MM)38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100 $\mu$ lを加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて1時間攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晚乾燥して標記化合物212mgを得た。<sup>1</sup>H-NMRの積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオンダンセトロン導入率は18%であった。

20

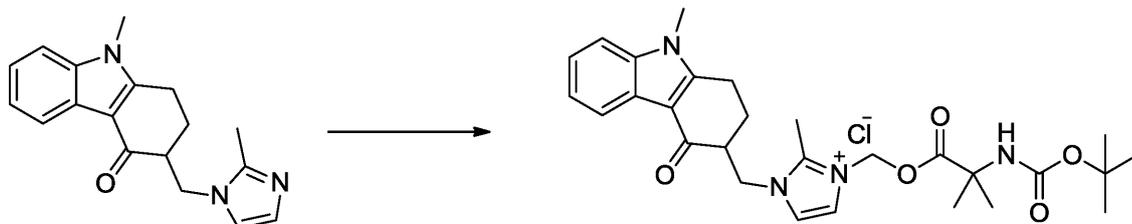
30

【0142】

参考例 54

3-[[2-[[1,1-ジメチルエトキシ]カルボニル]アミノ]-2-メチル-1-オキソプロポキシ]メチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウム クロリド

【化96】



40

室温にて、2-[[1,1-ジメチルエトキシ]カルボニル]アミノ]-2-メチルプロパン酸 クロロメチル エステル200mg(0.79mmol)のアセトニトリル溶液にオンダンセトロン466mg(1.59mmol)を加え、100 $^{\circ}$ で一晩攪拌した。水浴40 $^{\circ}$ にて反応液を濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物248mg(58%)を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 1.32(9H, s), 1.45(3H, s), 1.46(3H, s), 2.03(1H, qd,  $J=13$ , 5Hz), 2.70-2.75(1H, m), 3.03(3H, s), 3.09-3.33(3H, m), 3.69(3H, s), 4.48(1H, dd,  $J=14$ , 6Hz), 4.75(1H, dd,  $J=14$ , 6Hz), 4.90(1H, br-s), 6.21(1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 6.27(1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 7.26-7.33(3H, m), 7.43(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.11-8.13(1H, m)

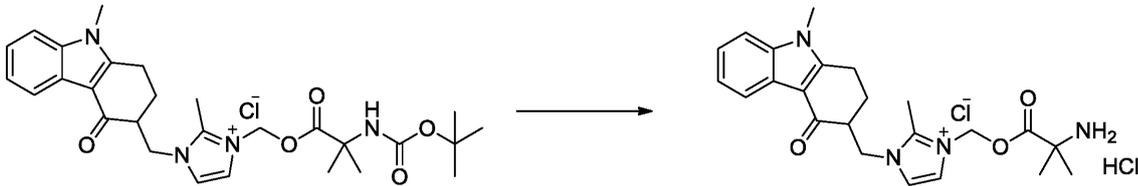
【 0 1 4 3 】

実施例 2 7

3 - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ ) メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩

10

【 化 9 7 】



3 - [ [ 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 248mg(0.45mmol) の酢酸エチル溶液 1.5ml に 4N 塩酸 / ジオキサン溶液 1.5ml を加えた。反応液を室温に戻して 1 時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて 1 時間撹拌した。結晶をろ取して標記化合物 284mg(定量的)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ) : 1.52 (6H, s), 1.95-2.03 (1H, m), 2.18-2.22 (1H, m), 2.82(3H, s), 2.99-3.21(3H, m), 3.75(3H, s), 4.34(1H, dd,  $J=15$ , 7Hz), 4.73(1H, dd,  $J=15$ , 7Hz), 6.26(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 6.29(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 7.20-7.28(2H, m), 7.56(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.96(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.95(3H, br-s)

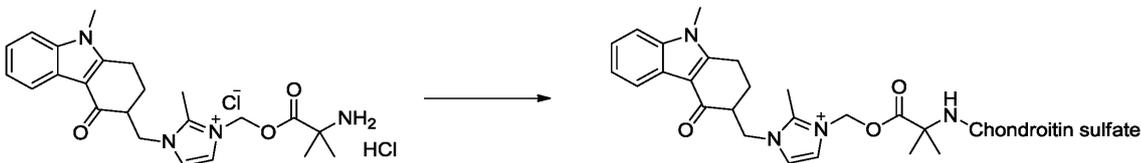
30

【 0 1 4 4 】

実施例 2 8

[ 1 , 1 - ジメチル - 2 - [ ( オンダンセトロン ) メトキシ ] - 2 - オキソエチル ] アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【 化 9 8 】



40

5% コンドロイチン硫酸水溶液 4.0g(0.398mmol) (コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製) に、撹拌しながらゆっくりとエタノール 2ml を滴下した。混合液に 3 - [ ( 2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ ) メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩 39mg(0.080mmol) のエタノール 1ml 溶液、次いで 4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド ( D M T - M M ) 38mg(0.08mmol) のエタノール 1ml 溶液を加え、更にエタノール 1ml、水 1ml を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に 20% 塩化ナトリウム水

50

溶液100  $\mu$ lを加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて1時間攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物152mgを得た。 $^1\text{H-NMR}$ の積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオランダセトロン<sup>®</sup>の導入率は0.3%であった。

【0145】

参考例55

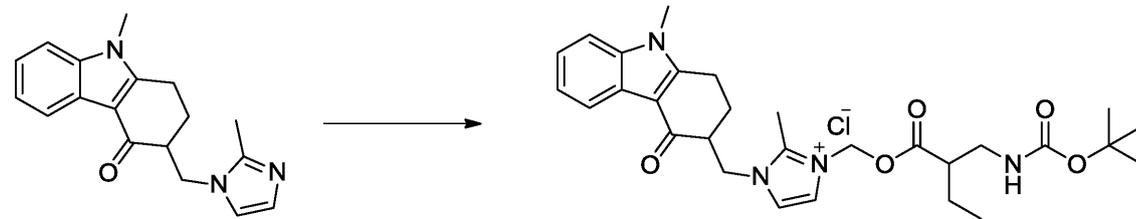
3 - [ [ 2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 -

10

メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム

クロリド

【化99】



20

室温にて、2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 2 - メチルブタン酸 クロロメチル エステル287mg(0.93mmol)のアセトニトリル溶液にオランダセトロン<sup>®</sup>543mg(1.85mmol)を加え、100 で一晩攪拌した。水浴40 にて反応液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(12%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物517mg(99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.89-0.90(3H, m), 1.37(9/2H, s), 1.39(9/2H, s), 1.54-1.55 (2H, m), 2.08(1H, br-s), 2.64-2.76(2H, m), 3.03-3.39 (8H, m), 3.71(3H, s), 4.56-4.60(1H, m), 4.74(1H, dd,  $J=14$ , 7Hz), 5.13 (1H, br-s), 6.14(1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 6.17(1H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 7.26-7.33(3H, m), 7.41-7.42(1H, m), 7.83-7.85(1H, m), 8.08(1H, br-s)

30

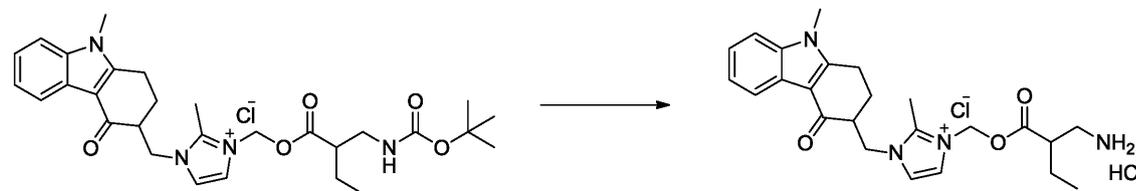
【0146】

実施例29

3 - [ [ 2 - ( アミノメチル ) - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム

クロリド 塩酸塩

【化100】



40

3 - [ [ 2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム

クロリド517mg(0.92mmol)のクロロホルム溶液3mlに氷冷下にて4N塩酸/ジオキサン溶液3mlを加えた。反応液を室温に戻して1時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて1時間攪拌した。結晶をろ取して標記化合物439mg(95%)を得た。

50

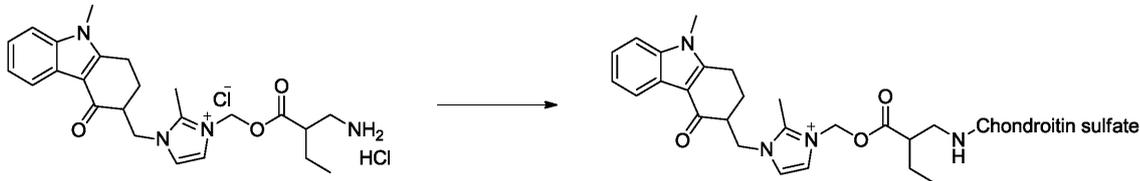
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ) : 0.80(3/2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 0.81(3/2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 1.57-1.68(2H, m), 1.91-2.02(1H, m), 2.14-2.20(1H, m), 2.80-2.84(4H, m), 2.92-3.20(5H, m), 3.74(3/2H, s), 3.75(3/2H, s), 4.35(1/2H, dd,  $J=14, 7\text{Hz}$ ), 4.36(1/2H, dd,  $J=14, 7\text{Hz}$ ), 4.73(1H, dd, 14, 7Hz), 6.14-6.21(2H, m), 7.20-7.23(1H, m), 7.27(1H, td,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.54-7.57(1H, m), 7.80(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.87-7.88(1H, m), 7.97-8.00(1H, m), 8.30(3H, br-s)

【 0 1 4 7 】

実施例 3 0

[ 2 - [ [ ( オンダンセトロン ) メトキシ ] カルボニル ] プチル ] アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【 化 1 0 1 】



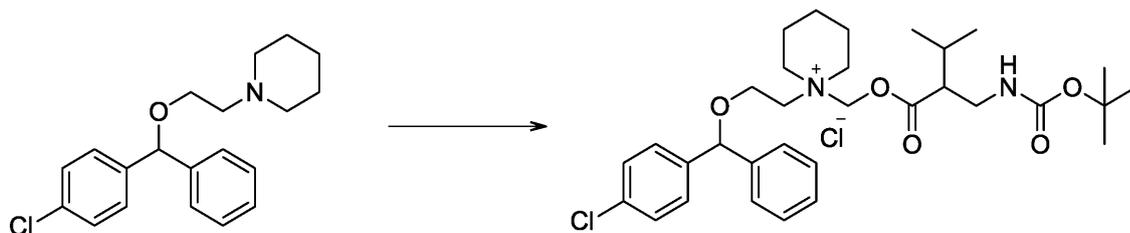
5% コンドロイチン硫酸水溶液4.0 g (0.398mmol) (コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製) に、攪拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に3 - [ [ 2 - ( アミノメチル ) - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩40mg(0.080mmol)のエタノール2ml溶液、次いで4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド ( D M T - M M ) 38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100  $\mu\text{l}$ を加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて1時間攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物50mgを得た。 $^1\text{H-NMR}$ の積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオンダンセトロンの導入率は14%であった。

【 0 1 4 8 】

参考例 5 6

1 - [ 2 - [ ( 4 - クロロフェニル ) フェニルメトキシ ] エチル ] - 1 - [ [ 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 - メチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] ピペリジニウム クロリド

【 化 1 0 2 】



室温にて、2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 - メチルブタン酸 クロロメチル エステル200mg(0.71mmol)のジクロロメタン溶液にクロペラスチン472mg(1.43mmol)を加え、70  $^{\circ}\text{C}$ にて反応液を1時間かけて濃縮したのち、同温度で一晩攪拌した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2 10%メタノー

10

20

30

40

50

ルノクロホルム)にて精製し、標記化合物367mg(85%)を得た。

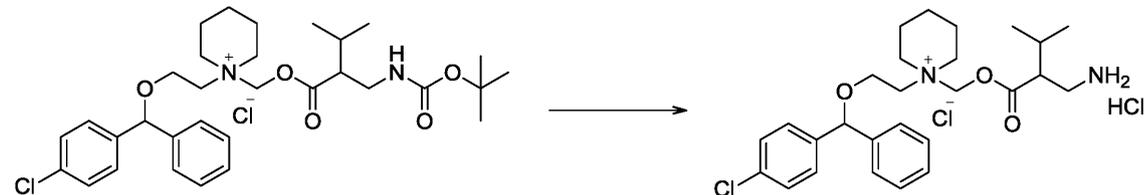
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.94(3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.97(3H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.40(9H, s), 1.77-1.99(7H, m), 2.59(1H, br-s), 3.29-3.43(2H, m), 3.65-3.76(2H, m), 3.95-4.05(4H, m), 4.16-4.24(2H, m), 5.07(1H, br-s), 5.48(1H, s), 5.71-5.84(2H, m), 7.25-7.35(9H, m)

【0149】

実施例31

1 - [ 2 - [ ( 4 - クロロフェニル ) フェニルメトキシ ] エチル ] - 1 - [ [ 2 - ( アミノメチル ) - 3 - メチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] ピペリジニウム クロリド 塩酸塩

【化103】



1 - [ 2 - [ ( 4 - クロロフェニル ) フェニルメトキシ ] エチル ] - 1 - [ [ 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 - メチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] ピペリジニウム クロリド367mg(0.60mmol)の酢酸エチル溶液2mlに氷冷下にて4N塩酸ノジオキサソル溶液2mlを加えた。反応液を室温に戻して2時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて1時間撹拌した。結晶をろ取して標記化合物229mg(70%)を得た。

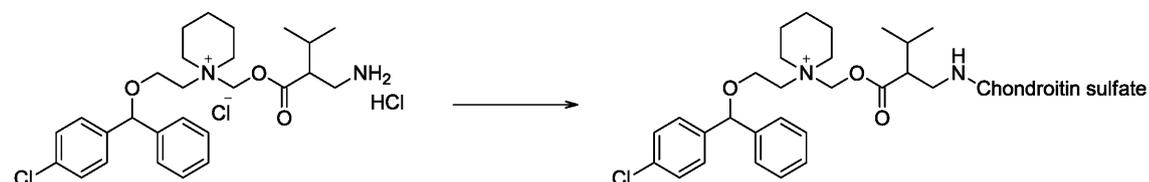
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ) : 0.92-0.99(6H, m), 1.64-1.93(6H, m), 2.06-2.14(1H, m), 2.99-3.01(3H, m), 3.60-3.63(4H, m), 3.89(4H, br-s), 5.46-5.70(3H, m), 7.30-7.43(9H, m), 8.57(3H, br-s)

【0150】

実施例32

[ 2 - [ [ ( クロペラスチン ) メトキシ ] カルボニル ] - 3 - メチルブチル ] アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【化104】



5%コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、撹拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に1 - [ 2 - [ ( 4 - クロロフェニル ) フェニルメトキシ ] エチル ] - 1 - [ [ 2 - ( アミノメチル ) - 3 - メチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] ピペリジニウム クロリド 塩酸塩44mg(0.80mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド ( DMT - MM ) 38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100 $\mu\text{l}$ を加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(6ml)。反応液を90%エタノール8mlに撹拌しながら滴下し、混合液にエタノール6mlを加えて撹拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物214mgを得た。 $^1\text{H-NMR}$ の積分値より、コンドロイチン

10

20

30

40

50

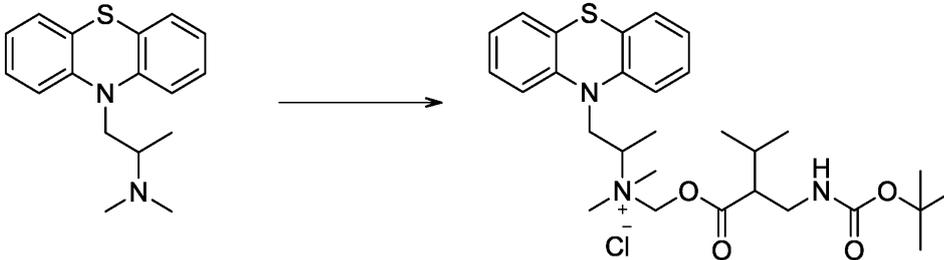
硫酸の全二糖単位（グルクロン酸）あたりのクロペラスチンの導入率は16%であった。

【0151】

参考例57

N - [ [ 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 - メチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - N , N , - トリメチル - 10 H - フェノチアジン - 10 - エタンアミニウム クロリド

【化105】



10

室温にて、2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 - メチルブタン酸 クロロメチル エステル197mg(0.70mmol)のジクロロメタン溶液にプロメタジン400mg(1.40mmol)を加え、70 にて反応液を1時間かけて濃縮したのち、同温度で一晩攪拌した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 20%メタノール / クロロホルム)にて精製し、標記化合物369mg(94%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ) : 0.84(3/2H, d, J=7Hz), 0.86(3/2H, d, J=7Hz), 0.88(3/2H, d, J=7Hz), 0.91(3/2H, d, J=7Hz), 1.37(9/2H, s), 1.40(9/2H, s), 1.66(3/2H, d, J=7Hz), 1.67(3/2H, d, J=7Hz), 1.74-1.86(1H, m), 2.43-2.44(1H, m), 3.18-3.23(1H, m), 3.32-3.38(1H, m), 3.42(3/2H, s), 3.45(3/2H, s), 3.52(3/2H, s), 3.57(3/2H, s), 4.13-4.15(1H, m), 4.28-4.34(1H, m), 4.90(1/2H, d, J=6Hz), 4.93(1/2H, d, J=6Hz), 5.14(1/2H, br-s), 5.22(1/2H, br-s), 5.73-5.77(1H, m), 5.86(1/2H, d, J=9Hz), 5.91(1/2H, d, J=9Hz), 7.01-7.05(2H, m), 7.13-7.16(2H, m), 7.22-7.29(4H, m)

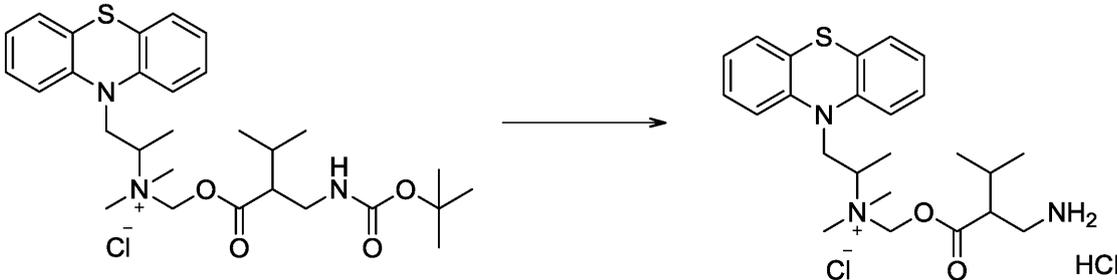
30

【0152】

実施例33

N - [ [ 2 - ( アミノメチル ) - 3 - メチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - N , N , - トリメチル - 10 H - フェノチアジン - 10 - エタンアミニウム クロリド 塩酸塩

【化106】



40

N - [ [ 2 - [ [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] メチル ] - 3 - メチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - N , N , - トリメチル - 10 H - フェノチアジン - 10 - エタンアミニウム クロリド369mg(0.66mmol)の酢酸エチル溶液4mlに氷冷下にて4N塩酸 / ジオキサン溶液4mlを加えた。反応液を室温に戻して2時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて1時間攪拌した。結晶をろ取して標記化合物298mg(91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ) : 0.82(3H, d, J=7Hz), 0.86-0.89(3H, m), 1.45(3H, d, J=7Hz), 1.91-2.00(1H, m), 2.79(1/2H, q, J=5Hz), 2.80(1/2H, q, J=5Hz), 2.95-3.10(2H, m), 3

50

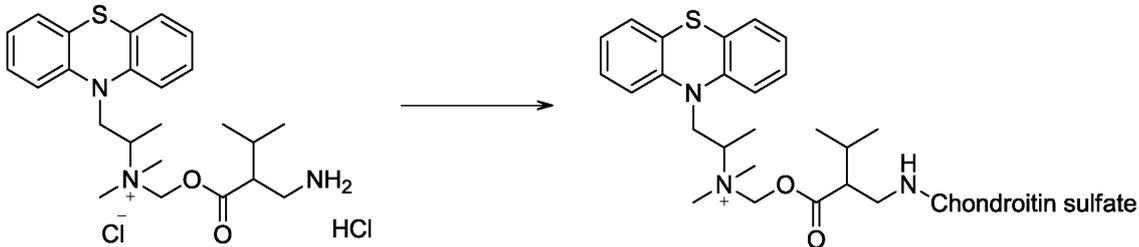
.10-3.30(6H, m), 3.89-3.97(1H, m), 4.15-4.21(1H, m), 4.69-4.73(1H, m), 5.42(1/2H, d, J=9Hz), 5.45(1/2H, d, J=9Hz), 5.55(1/2H, d, J=9Hz), 5.56(1/2H, d, J=9Hz), 7.06-7.09(2H, m), 7.26-7.35(6H, m), 8.27(3H, br-s)

【0153】

実施例34

[3-メチル-2-[[プロメタジン)メトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【化107】



10

5%コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、攪拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液にN-[[2-(アミノメチル)-3-メチル-1-オキソプトキシ]メチル]-N,N, -トリメチル-10H-フェノチアジン-10-エタンアミニウム クロリド 塩酸塩44mg(0.080mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド(DMT-MM)38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100 $\mu$ lを加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(3ml)。反応液を90%エタノール8mlに攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール7mlを加えて攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物177mgを得た。<sup>1</sup>H-NMRの積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのプロメタジンの導入率は18%であった。

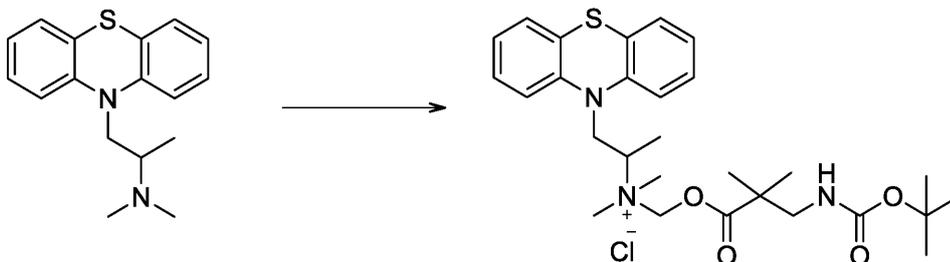
20

【0154】

参考例58

N-[[3-[[1,1-ジメチルエトキシ]カルボニル]アミノ]-2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ]メチル]-N,N, -トリメチル-10H-フェノチアジン-10-エタンアミニウム クロリド

【化108】



40

室温にて、3-[[1,1-ジメチルエトキシ]カルボニル]アミノ]-2,2-ジメチルプロパン酸 クロロメチル エステル186mg(0.70mmol)のジクロロメタン溶液にプロメタジン400mg(1.40mmol)を加え、70 $^{\circ}$ Cにて反応液を1時間かけて濃縮したのち、同温度で一晩攪拌した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5-10%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物185mg(48%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.01(3H, s), 1.06(3H, s), 1.40(9H, s), 1.68(3H, d, J=7Hz), 3.

50

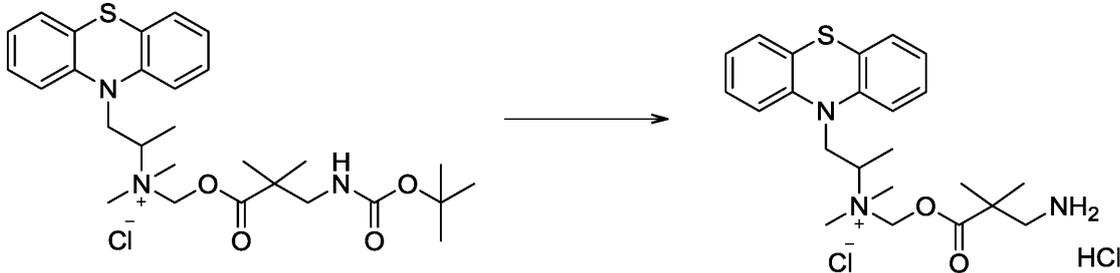
04-3.14(2H, m), 3.46(3H, s), 3.51(3H, s), 4.12(1H, br-s), 4.24(1H, dd, J=16, 5Hz), 4.90(1H, dd, J=16, 7Hz), 5.05(1H, br-s), 5.64(1H, d, J=8Hz), 5.76(1H, d, J=8Hz), 7.01-7.04(2H, m), 7.10-7.11(2H, m), 7.22-7.28(4H, m)

【0155】

実施例35

N - [ ( 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 1 - オキソプロポキシ ) メチル ] - N , N ,  
- トリメチル - 10 H - フェノチアジン - 10 - エタンアミニウム クロリド 塩酸塩

【化109】



10

N - [ [ 3 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 , 2 - ジメチル - 1 - オキソプロポキシ ] メチル ] - N , N , - トリメチル - 10 H - フェノチアジン - 10 - エタンアミニウム クロリド 176mg(0.32mmol) のクロロホルム溶液1mlに氷冷下にて4N塩酸 / ジオキサソール溶液1mlを加えた。反応液を室温に戻して1.5時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物にジエチルエーテルを加えて1時間撹拌した。結晶をろ取して標記化合物120mg(77%)を得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ) : 1.18(3H, s), 1.21(3H, s), 1.45(3H, d, J=7Hz), 2.99(2H, br-s), 3.19(3H, s), 3.24(3H, s), 3.91-3.94(1H, m), 4.18(1H, dd, J=15, 8Hz), 4.70-4.72(1H, m), 5.42(1H, d, J=8Hz), 5.48(1H, d, J=8Hz), 7.05-7.08(2H, m), 7.26-7.32(6H, m), 8.43(3H, br-s)

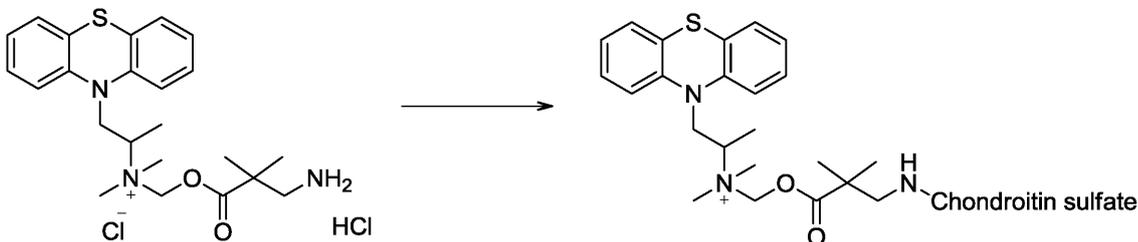
【0156】

実施例36

[ 2 - メチル - 2 - [ [ ( プロメタジン ) メトキシ ] カルボニル ] プロピル ] アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

30

【化110】



40

5%コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、撹拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液にN - [ ( 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 1 - オキソプロポキシ ) メチル ] - N , N , - トリメチル - 10 H - フェノチアジン - 10 - エタンアミニウム クロリド 塩酸塩44mg(0.080mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド ( D M T - M M ) 38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100μlを加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに撹拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて撹拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、

50

エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物201mgを得た。<sup>1</sup>H-NMRの積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのプロメタジンの導入率は20%であった。

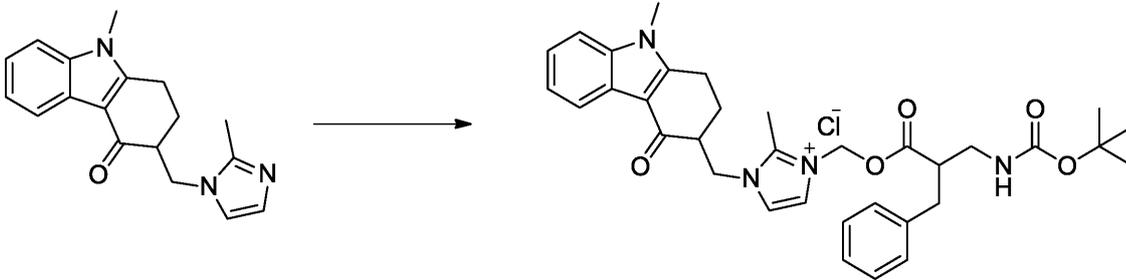
【0157】

参考例59

3-[[3-フェニル-2-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-1-オキソプロキシ]メチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウムクロリド

【化111】

10



室温にて、2-ベンジル-3-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]プロパン酸クロロメチルエステル320mg(0.98mmol)のアセトニトリル溶液にオンダンセトロン575mg(1.96mmol)を加え、100℃で一晩撹拌した。水浴40℃にて反応液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(13%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物371mg(61%)を得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.39(9/2H, s), 1.41(9/2H, s), 1.98-2.07(1H, m), 2.74-2.86(7H, m), 2.95-3.45(5H, m), 3.69(3/2H, s), 3.70(3/2H, s), 4.41-4.52(1H, m), 4.65-4.74(1H, m), 5.12(1H, br-s), 5.98-6.07(2H, m), 7.05-7.09(2H, m), 7.17-7.33(7H, m), 7.72-7.74(1H, m), 8.09(1H, d, J=7Hz)

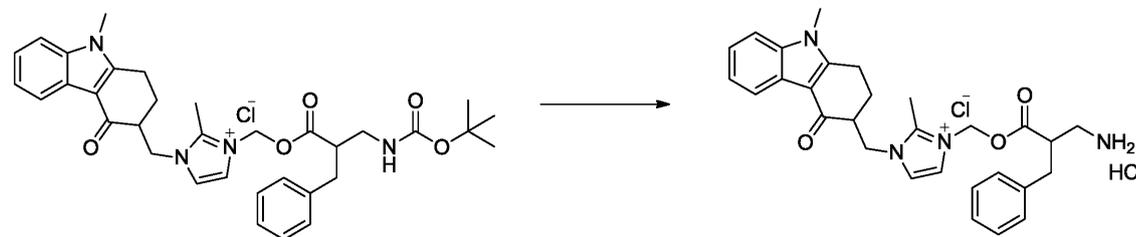
【0158】

実施例37

3-[[2-(アミノメチル)-3-フェニル-1-オキソプロポキシ]メチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウムクロリド塩酸塩

30

【化112】



40

3-[[3-フェニル-2-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]メチル]-1-オキソプロキシ]メチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウムクロリド371mg(0.60mmol)のジクロロメタン溶液2mlに氷冷下にて4N塩酸/ジオキサン溶液2mlを加えた。反応液を室温に戻して1.5時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて1時間撹拌した。結晶をろ取して標記化合物290mg(87%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.91-2.01(1H, m), 2.14-2.21(1H, m), 2.64-2.66(3H, m), 2.82-

50

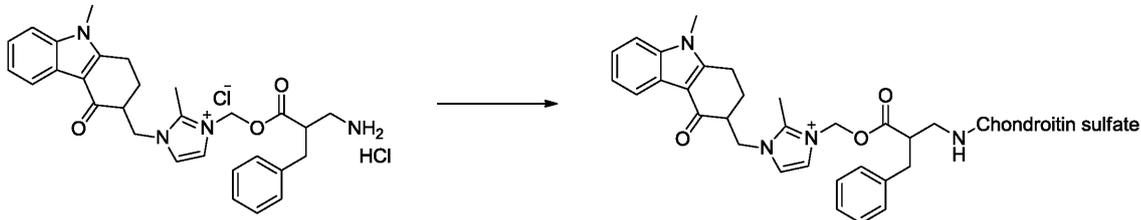
3.27(8H, m), 3.74(3/2H, s), 3.75(3/2H, s), 4.34-4.39(1H, m), 4.63-4.75(1H, m), 6.05-6.15(2H, m), 7.11-7.13(2H, m), 7.19-7.28(4H, m), 7.55-7.57(2H, m), 7.75-7.79(2H, m), 7.97-8.00(1H, m), 8.53(3H, br-s)

【0159】

実施例38

[3-フェニル-2-[[ (オndanセトロン) メトキシ ] カルボニル ] プロピル ] アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【化113】



10

5%コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、攪拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に3-[ [2-(アミノメチル)-3-フェニル-1-オキソプロポキシ]メチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウム クロリド 塩酸塩45mg(0.080mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド (DMT-MM) 38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100 $\mu$ lを加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて1時間攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物50mgを得た。<sup>1</sup>H-NMRの積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオndanセトロンの導入率は25%であった。

20

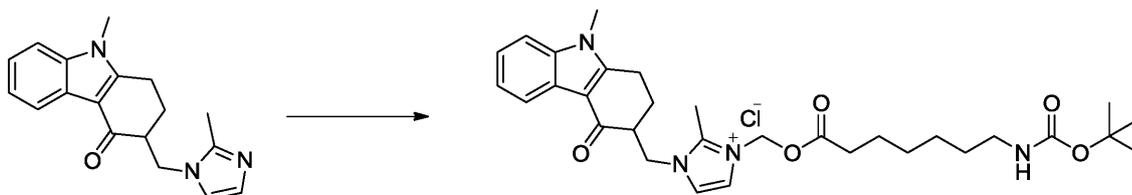
30

【0160】

参考例60

3-[ [ [7- [ [ (1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ] -1-オキソヘプチル]オキシ]メチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウム クロリド

【化114】



40

室温にて、7-[ [ (1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]ヘプタン酸クロロメチル エステル253mg(0.86mmol)のアセトニトリル溶液にオndanセトロン379mg(1.29mmol)を加え、100 $^{\circ}$ で一晩攪拌した。水浴40 $^{\circ}$ にて反応液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(13 $\times$ 20%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物387mg(82%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.29-1.31(5H, m), 1.43(9H, s), 1.58-1.64(3H, m), 2.25-2.30(1H

50

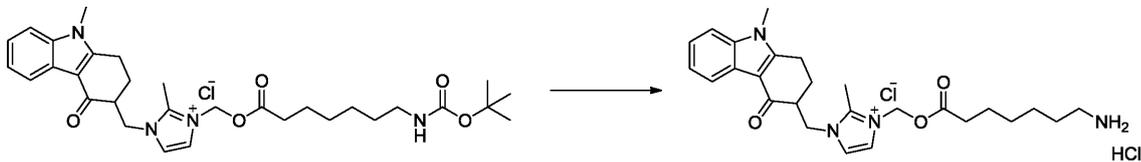
, m), 2.39(2H, t, J=8Hz), 2.74-2.77(1H, m), 2.95-3.33(8H, m), 3.69(3H, s), 4.56-4.62(2H, m), 4.75(1H, dd, J=14, 7Hz), 6.12(1H, d, J=12Hz), 6.14(1H, d, J=12Hz), 7.19-7.34(3H, m), 7.42(1H, d, J=2Hz), 7.88(1H, d, J=2Hz), 8.08-8.10(1H, m)

【0161】

実施例 39

3 - [ [ ( 7 - アミノ - 1 - オキシヘブチル ) オキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキシ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩

【化115】



10

3 - [ [ [ 7 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 1 - オキシヘブチル ] オキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキシ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 387mg(0.70mmol) のクロロホルム溶液3mlに氷冷下にて4N塩酸/ジオキサン溶液3mlを加えた。反応液を室温に戻して0.5時間静置した。その後、減圧下に溶媒を除去した。残留物に酢酸エチルを加えて1時間撹拌した。結晶をろ取して標記化合物269mg(74%)を得た。

20

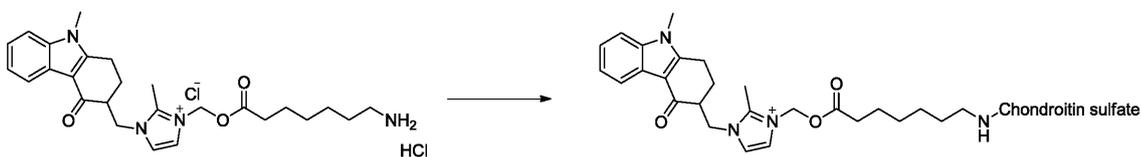
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ) : 1.25-1.31(4H, m), 1.52-1.57(4H, m), 1.91-2.03(1H, m), 2.14-2.22(1H, m), 2.42(2H, t, J=7Hz), 2.69-2.75(2H, m), 2.77(3H, s), 2.96-3.21(3H, m), 3.75(3H, s), 4.37(1H, dd, J=14, 7Hz), 4.72(1H, dd, J=14, 7Hz), 6.14(2H, s), 7.22(1H, t, J=8Hz), 7.27(1H, t, J=8Hz), 7.55-7.58(1H, m), 7.84(2H, s), 7.97-8.00(1H, m), 8.16(3H, br-s)

【0162】

実施例 40

[ 7 - [ ( オンダンセトロン ) メトキシ ] - 1 - オキシヘブチル ] アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【化116】



30

5%コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、撹拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に3 - [ [ ( 7 - アミノ - 1 - オキシヘブチル ) オキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキシ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩42mg(0.080mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド ( D M T - M M ) 38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜撹拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100μlを加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに撹拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて1時間撹拌し

40

50

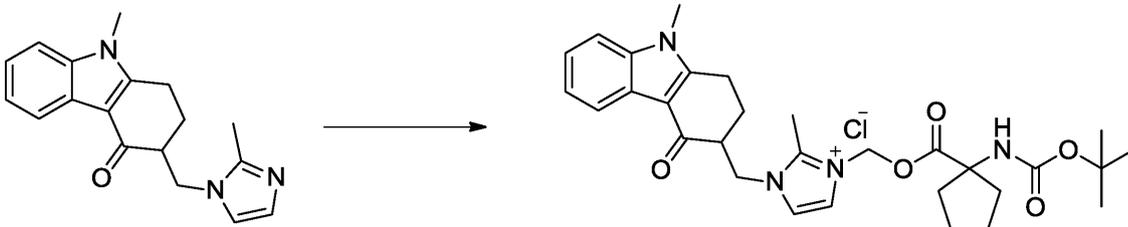
た。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物50mgを得た。<sup>1</sup>H-NMRの積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオンダンセトロンの導入率は11%であった。

【0163】

参考例61

3 - [ [ 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 - エチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド

【化117】



室温にて、2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ - 2 - エチルブタン酸 クロロメチル エステル278mg(0.99mmol)のアセトニトリル溶液にオンダンセトロン437mg(1.49mmol)を加え、100 で一晩撹拌した。水浴40 にて反応液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物308mg(54%)を得た。

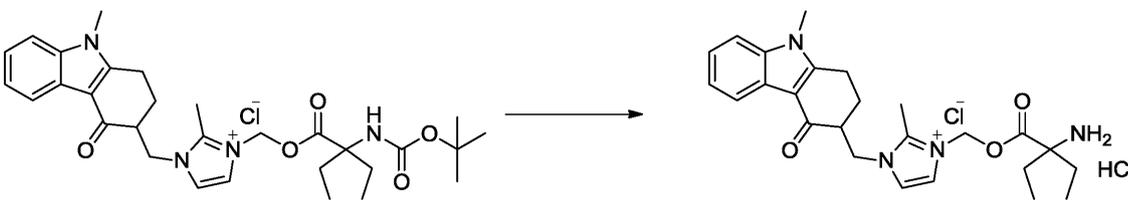
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ) : 0.75(6H, t, J=7Hz), 1.35(9H, s), 1.80-2.06(5H, m), 2.69-2.74(1H, m), 3.05(3H, s), 3.09-3.33(3H, m), 3.69(3H, s), 4.49(1H, dd, J=14, 6Hz), 4.74(1H, dd, J=14, 6Hz), 4.91(1H, br-s), 6.23(1H, d, J=12Hz), 6.29(1H, d, J=12Hz), 7.26-7.32(3H, m), 7.42(1H, d, J=2Hz), 7.78(1H, d, J=2Hz), 8.10-8.12(1H, m)

【0164】

実施例41

3 - [ ( 2 - アミノ - 2 - エチル - 1 - オキソプトキシ ) メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩

【化118】



3 - [ [ 2 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 - エチル - 1 - オキソプトキシ ] メチル ] - 2 - メチル - 1 - [ ( 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - カルバゾール - 3 - イル ) メチル ] - 1 H - イミダゾリウム クロリド293mg(0.51mmol)のクロロホルム溶液1.5mlに氷冷下にて4N塩酸/ジオキサン溶液1.5mlを加えた。反応液を室温に戻して1時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて1時間撹拌した。結晶をろ取して標記化合物213mg(77%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ) : 0.86(6H, t, J=8Hz), 1.87(4H, q, J=8Hz), 1.94-2.02(1H, m), 2.16-2.19(1H, m), 2.83(3H, s), 2.99-3.05(1H, m), 3.14-3.19(2H, m), 3.75(3H, s), 4

10

20

30

40

50

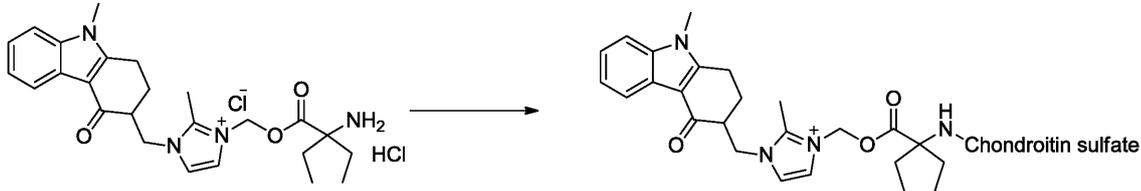
.37(1H, dd, J=14, 7Hz), 4.74(1H, dd, J=14, 7Hz), 6.32(1H, d, 12Hz), 6.35(1H, d, J=12Hz), 7.20-7.28(2H, m), 7.56(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=2Hz), 7.88(1H, d, J=2Hz), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.79(3H, br-s)

【0165】

実施例42

[1-エチル-1-[[ (オndanセトロン)メトキシ]カルボニル]プロピル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【化119】



10

5%コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、攪拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に3-[ (2-アミノ-2-エチル-1-オキソプロトキシ)メチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウム クロリド 塩酸塩41mg(0.080mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド (DMT-MM) 38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100 $\mu$ lを加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて1時間攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物50mgを得た。<sup>1</sup>H-NMRの積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオndanセトロンの導入率は11%であった。

20

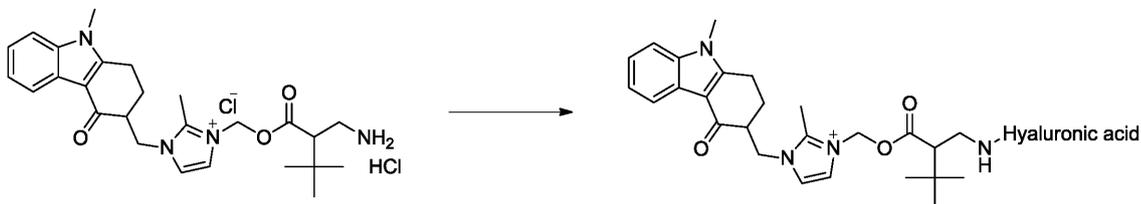
30

【0166】

実施例43

[3,3-ジメチル-2-[[ (オndanセトロン)メトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ-ヒアルロン酸 コンジュゲート

【化120】



40

1%ヒアルロン酸水溶液10 g (0.249mmol)(ヒアルロン酸ナトリウムを溶解して調製)に、攪拌しながらゆっくりとエタノール10mlを滴下した。混合液に3-[[2-(アミノメチル)-3,3-ジメチル-1-オキソプロトキシ]メチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウム クロリド 塩酸塩3.3mg(0.006mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド (DMT-MM) 2.9mg(0.006mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール0.5ml、水2.5mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液1.5ml、エタノール30mlを加え、沈殿を形成し、懸濁液の上清を除去し

50

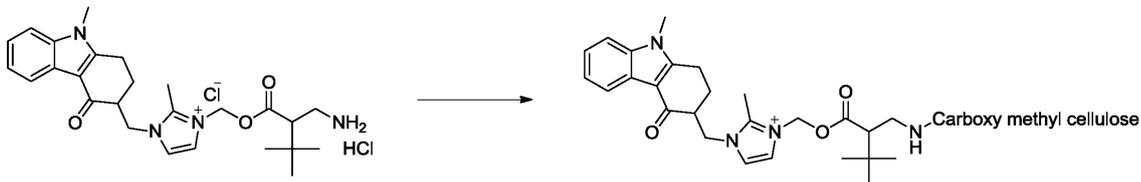
た。更にエタノールを12ml加え、上清を除去した。その後90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晚乾燥して標記化合物89mgを得た。<sup>1</sup>H-NMRの積分値より、ヒアルロン酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのオンダンセトロンの導入率は3%であった。

【0167】

実施例44

[3, 3 ジメチル - 2 - [ [(オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ - カルボキシメチルセルロース コンジュゲート

【化121】



10

1%カルボキシメチルセルロース水溶液10g(0.426mmol)(カルボキシメチルセルロースナトリウムを溶解して調製)に、攪拌しながらゆっくりとエタノール10mlを滴下した。混合液に3-[ [2-(アミノメチル)-3,3-ジメチル-1-オキソプトキシ]メチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウムクロリド塩酸塩5.6mg(0.0106mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(DMT-MM)5.00mg(0.0106mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール0.5ml、水2.5mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液1ml、エタノール30mlを加え、沈殿を形成し、懸濁液の上清を除去した。更にエタノールを14mL加え、上清を除去した。その後90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晚乾燥して標記化合物78mgを得た。分光光度計の測定結果(247nm)より、ポリマーコンジュゲート総重量あたりのオンダンセトロンの導入率は3wt%であった。

20

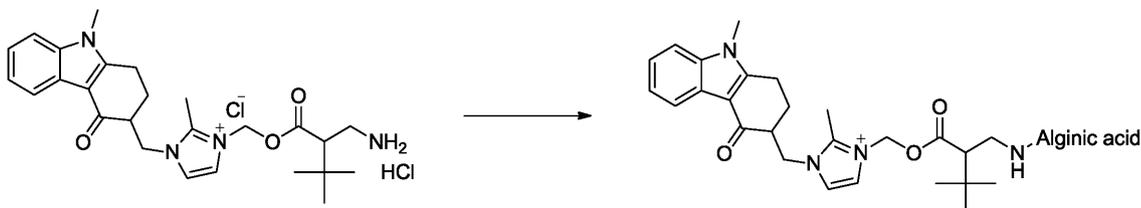
30

【0168】

実施例45

[3, 3 ジメチル - 2 - [ [(オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ - アルギン酸 コンジュゲート

【化122】



40

1%アルギン酸ナトリウム水溶液10g(0.505mmol)に、水3ml、攪拌しながらゆっくりとエタノール12mlを滴下した。混合液に3-[ [2-(アミノメチル)-3,3-ジメチル-1-オキソプトキシ]メチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキソ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウムクロリド塩酸塩6.6mg(0.0126mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(DMT-MM)5.9mg(0.0126mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水2mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液1.5mlを

50

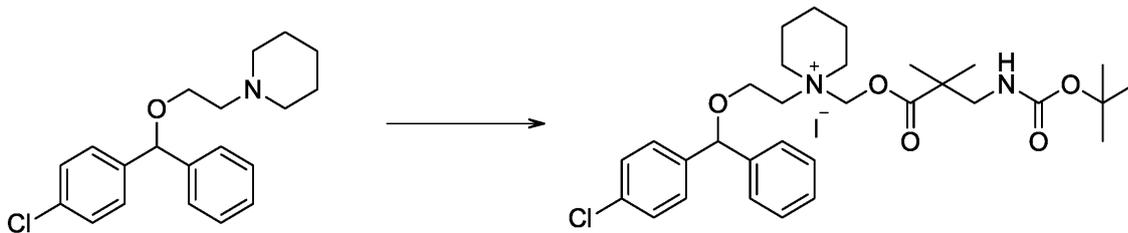
加えて攪拌した。反応液にアセトン200mlを加えたところ、沈殿を形成した。その後、懸濁液の上清を除去した。更に90%アセトンを90mL加え、上清を除去した。そののち90%アセトンで2回、アセトンで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物84mgを得た。分光光度計の測定結果(247nm)より、ポリマーコンジュゲート総重量あたりのオンダンセトロン<sup>®</sup>の導入率は3wt%であった。

【0169】

参考例62

1 - [ 2 - [ ( 4 - クロロフェニル ) フェニルメトキシ ] エチル ] - 1 - [ [ 3 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 , 2 - ジメチル - 1 - オキソプロポキシ ] メチル ] ピペリジニウム ヨージド

【化123】



室温にて、3 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 ヨードメチル エステル443mg(1.24mmol)のジクロロメタン溶液にクロペラスチン409mg(1.24mmol)を加え、70℃にて反応液を1時間かけて濃縮したのち、同温度で2時間攪拌した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/クロロホルム)にて精製し、標記化合物668mg(78%)を得た。

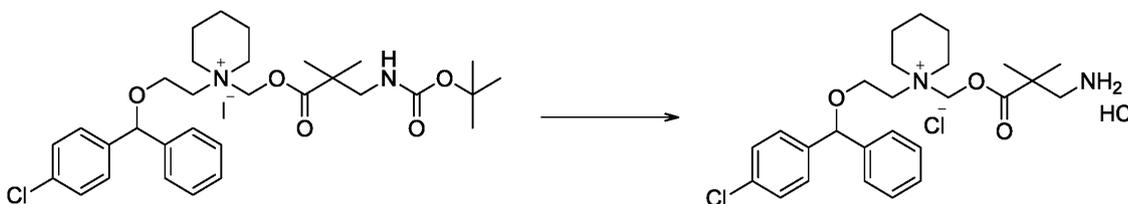
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.22(6H, s), 1.34(9H, s), 1.77-2.01(6H, m), 3.25(2H, d, J=7Hz), 3.64-3.71(2H, m), 3.98-3.99(2H, m), 4.03-4.05(2H, m), 4.15-4.16(2H, m), 4.88(1H, br-s), 5.57(1H, s), 5.59(1H, d, J=9Hz), 5.62(1H, d, J=9Hz), 7.26-7.36(9H, m)

【0170】

実施例46

1 - [ ( 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチル - 1 - オキソプロポキシ ) メチル ] - 1 - [ 2 - [ ( 4 - クロロフェニル ) フェニルメトキシ ] エチル ] - ピペリジニウム クロリド 塩酸塩

【化124】



1 - [ 2 - [ ( 4 - クロロフェニル ) フェニルメトキシ ] エチル ] - 1 - [ [ 3 - [ [ ( 1 , 1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] アミノ ] - 2 , 2 - ジメチル - 1 - オキソプロポキシ ] メチル ] ピペリジニウム ヨージド668mg(0.97mmol)のクロロホルム溶液2mlに氷冷下にて4N塩酸/ジオキサン溶液2mlを加えた。反応液を室温に戻して1.5時間静置した。その後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をメタノールに溶解して2mlのCl<sup>-</sup>形イオン交換樹脂(DOWEX(登録商標)1X4 100-200 mesh)に通し、溶出液を減圧下に濃縮した。残留物に酢酸エチルを加えて2時間攪拌した。析出した結晶をろ取して標記化合物365mg(70%)を得た。

10

20

30

40

50

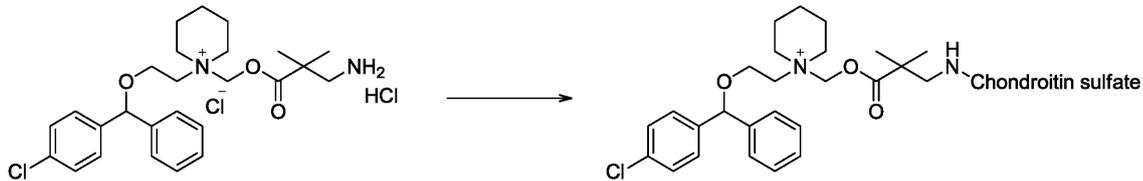
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ) : 1.26(3H, s), 1.33(3H, s), 1.55-1.62(2H, m), 1.82-1.91(4H, m), 3.02-3.06(2H, m), 3.42-3.64(5H, m), 3.84-3.88(3H, m), 5.47-5.49(2H, m), 5.71-5.77(1H, m), 7.27-7.51(9H, m), 8.66(3H, br-s)

【0171】

実施例 47

[3 - [(クロペラスチン)メトキシ] - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソプロピル] アミノ - コンドロイチン硫酸 コンジュゲート

【化125】



10

5% コンドロイチン硫酸水溶液4.0g(0.398mmol)(コンドロイチン硫酸ナトリウムを溶解して調製)に、攪拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に1 - [(3 - アミノ - 2, 2 - ジメチル - 1 - オキソプロポキシ)メチル] - 1 - [2 - [(4 - クロロフェニル)フェニルメトキシ]エチル] - ピペリジニウム クロリド 塩酸塩43mg(0.080mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド (DMT - MM) 38mg(0.08mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール1ml、水1mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100 $\mu\text{l}$ を加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(2ml)。反応液を90%エタノール8mlに攪拌しながら滴下し、混合液にエタノール9mlを加えて1時間攪拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物181mgを得た。 $^1\text{H-NMR}$ の積分値より、コンドロイチン硫酸の全二糖単位(グルクロン酸)あたりのクロペラスチンの導入率は7%であった。

20

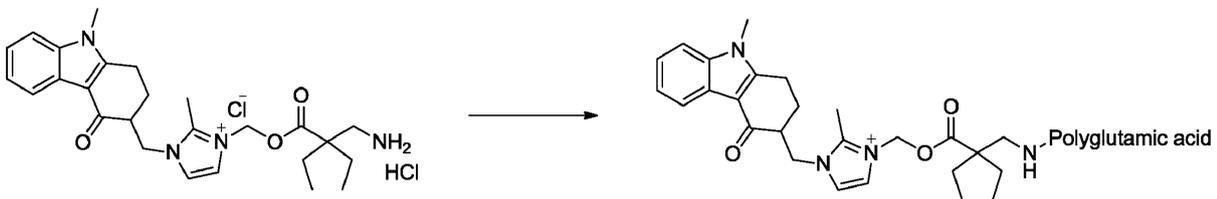
30

【0172】

実施例 48

[2 エチル - 2 - [[(オندانセトロン)メトキシ]カルボニル]ブチル] アミノ - ポリグルタミン酸 コンジュゲート

【化126】



40

3% ポリグルタミン酸ナトリウム水溶液3.33g (0.662mmol)に、攪拌しながらゆっくりとエタノール2mlを滴下した。混合液に3 - [[2 - (アミノメチル) - 2 - エチル - 1 - オキソプロキシ]メチル] - 2 - メチル - 1 - [(2, 3, 4, 9 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 1H - カルバゾール - 3 - イル)メチル] - 1H - イミダゾリウム クロリド 塩酸塩17.3mg(0.033mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウム クロリド (DMT - MM) 15.2mg(0.033mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール3ml、水3.7mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に20%塩化ナトリウム水溶液100 $\mu\text{l}$ を加え、更に反応液が白濁する直前までエタノールを滴下した(4ml)。反応液を90%エタノール1

50

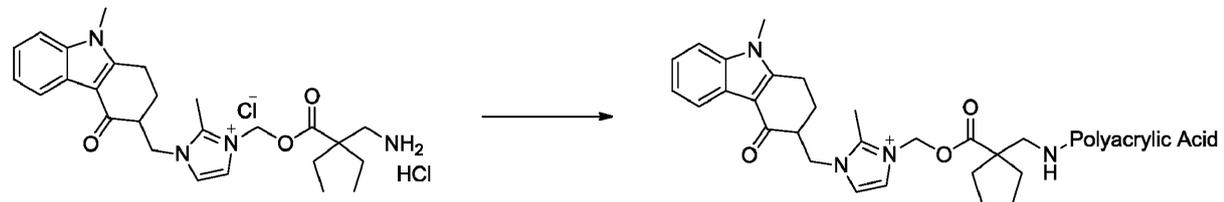
0mlに撹拌しながら滴下し、混合液にエタノール4mlを加えて2時間撹拌した。遠心分離機を用いて沈殿を分取し、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた沈殿を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物62mgを得た。分光光度計の測定結果(247nm)より、ポリマーコンジュゲート総重量あたりのオンダンセトロン(OND)の導入率は6wt%であった。

【0173】

実施例49

[2-エチル-2-[[ (オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ-ポリアクリル酸コンジュゲート

【化127】



2%ポリアクリル酸ナトリウム水溶液5g(1.06mmol)に、撹拌しながらゆっくりとエタノール3mlを滴下した。混合液に3-[[2-(アミノメチル)-2-エチル-1-オキシブトキシ]メチル]-2-メチル-1-[(2,3,4,9-テトラヒドロ-9-メチル-4-オキシ-1H-カルバゾール-3-イル)メチル]-1H-イミダゾリウムクロリド塩酸塩14.1mg(0.027mmol)のエタノール1ml溶液、次いで4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(DMT-MM)12.2mg(0.027mmol)のエタノール1ml溶液を加え、更にエタノール3ml、水5mlを加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を濃縮し、エタノールを留去したのち、凍結乾燥した。得られた固体を90%エタノールで2回、90%エタノールで2回、エタノールで2回、更にジエチルエーテルにて2回洗浄した。得られた固体を真空ポンプにて一晩乾燥して標記化合物65mgを得た。分光光度計の測定結果(247nm)より、ポリマーコンジュゲート総重量あたりのオンダンセトロン(OND)の導入率は6wt%であった。

【0174】

試験例1 薬物-ポリマーコンジュゲートの薬物遊離試験

[操作]

リン酸ナトリウム緩衝液pH7.0に、表1に示される各評価ポリマーコンジュゲートを1.5mg/mlの濃度で溶解し分注した。溶解直後に、初期状態(保存0日)として溶液中に存在する薬物-ポリマーコンジュゲートと遊離薬物量をSEC-HPLCにて分析した。他の分注液を溶解直後から36時間の保存条件に付し、各時間経過後の薬物量を同様に分析した。こうして得られた各時点での遊離薬物量と薬物-ポリマーコンジュゲート量の比から、薬物の遊離率(%)を算出した。時間と薬物の遊離率との関係は図1~5に示すとおりである。

HPLC条件は以下のとおりである。

カラム: TSGgel - 3000 (7.8mm x 300mm)

流速: 0.5mL/min

温度: 35

移動相: アセトニトリル/生理食塩水 = 1/2

【0175】

10

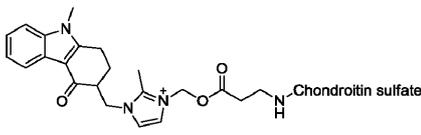
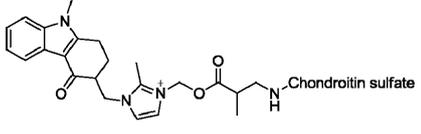
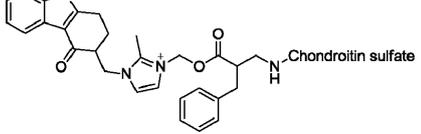
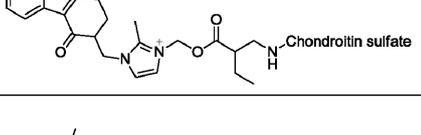
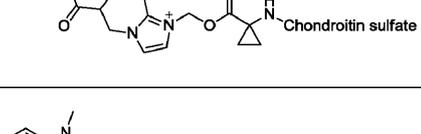
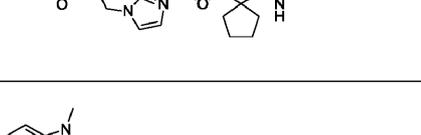
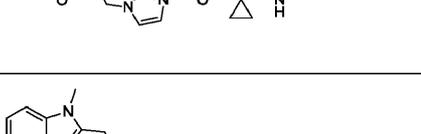
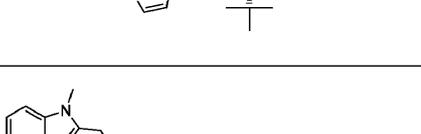
20

30

40

【表 1】

[評価ポリマーコンジュゲート]

実施例番号	化合物名	構造
実施例 4	[3-[(オンダンセトロン)メトキシ]-3-オキソプロピル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート	
実施例 20	[2-メチル-3-[[[(オンダンセトロン)メトキシ]-3-オキソプロピル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート	
実施例 38	[3-フェニル-2-[[[(オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]プロピル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート	
実施例 30	[2-[[[(オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート	
実施例 24	[1-[[[(オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]シクロプロピル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート	
実施例 18	[[1-[[[(オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]シクロペンチル]メチル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート	
実施例 8	[[1-[[[(オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]シクロプロピル]メチル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート	
実施例 22	[(S)-2,2-ジメチル-1-[[[(オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]プロピル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート	
実施例 2	[3-メチル-2-[[[(オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート	

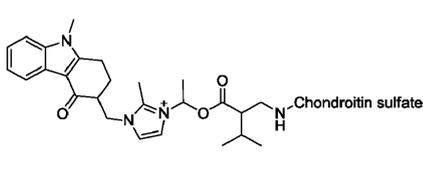
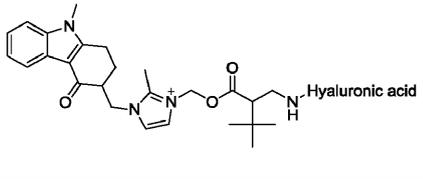
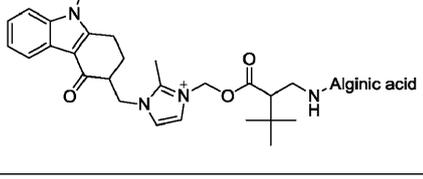
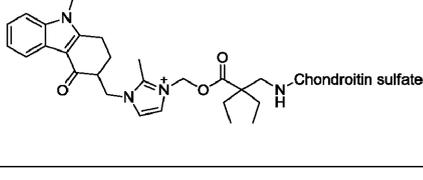
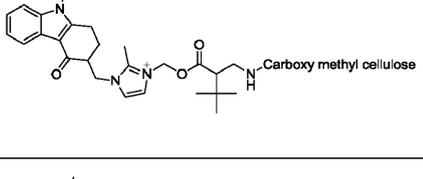
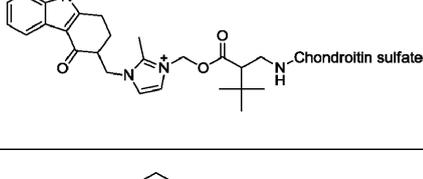
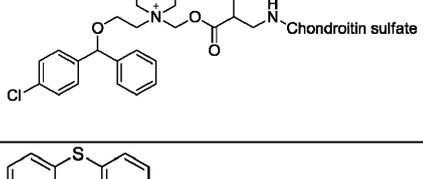
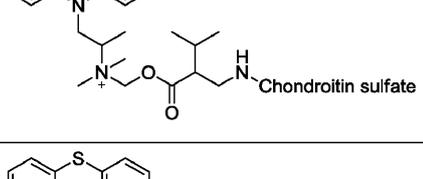
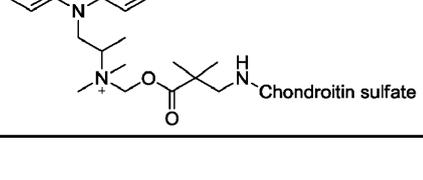
10

20

30

40

50

実施例 26	[3-メチル-2-[[1-(オンダンセトロン)エトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート		
実施例 43	[3,3-ジメチル-2-[[1-(オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ-ヒアルロン酸 コンジュゲート		10
実施例 45	[3,3-ジメチル-2-[[1-(オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ-アルギン酸 コンジュゲート		
実施例 6	[2-エチル-2-[[1-(オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート		20
実施例 44	[3,3-ジメチル-2-[[1-(オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ-カルボキシメチルセルロース コンジュゲート		
実施例 10	[3,3-ジメチル-2-[[1-(オンダンセトロン)メトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート		30
実施例 32	[2-[[1-(クロペラスチン)メトキシ]カルボニル]-3-メチルブチル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート		
実施例 34	[3-メチル-2-[[1-(プロメタジン)メトキシ]カルボニル]ブチル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート		40
実施例 36	[2-メチル-2-[[1-(プロメタジン)メトキシ]カルボニル]プロピル]アミノ-コンドロイチン硫酸 コンジュゲート		

## 【0176】

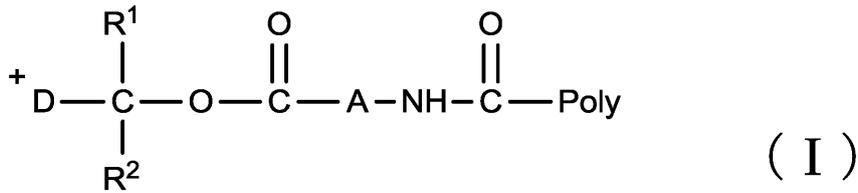
図1~5が示すように、本発明のコンジュゲートは加水分解にはじまる種々の第3級アミン系薬剤の遊離を行うことが可能であり、またその遊離速度もリンカーの構造によって調節することが可能である。

## 【 0 1 7 7 】

本発明は、以下の各項で特定される発明を包含する。

1. 式 ( I ) で示される化合物 ;

## 【 化 1 2 8 】



10

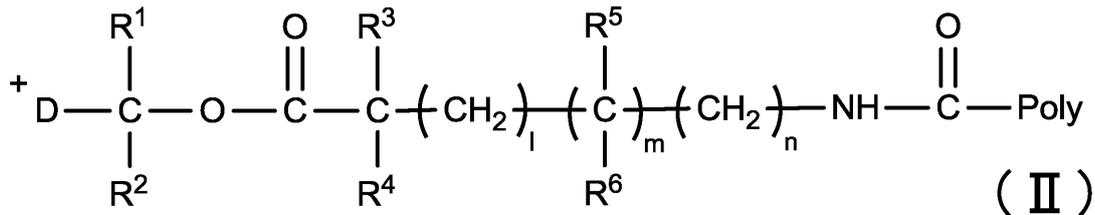
[ 式中、D<sup>+</sup> は第 3 級アミン型化合物又はイミン型化合物 D が第 4 級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成した構造であり、第 4 級アンモニウム塩又はイミニウム塩を形成する窒素原子上で R<sup>1</sup> が結合する炭素原子と結合しており、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のアルケニル基、置換若しくは無置換のシクロアルケニル基、置換若しくは無置換のアルキニル基、置換若しくは無置換の芳香族基又は置換若しくは無置換の複素環基であり、A は酸素原子、窒素原子、硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子で末端以外の炭素が置き換えられていてもよい 2 価の炭化水素基であり、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は両置換基同士又は A の部分構造と一体となって環を形成することもでき、Poly はカルボキシ基を有するポリマー残基を表す ]。

20

## 【 0 1 7 8 】

2. 式 ( II ) で示される化合物 ;

## 【 化 1 2 9 】



30

[ 式中、D<sup>+</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び Poly は前記定義のとおりであり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、置換若しくは無置換のアルキル基、置換若しくは無置換のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のアルケニル基、置換若しくは無置換のシクロアルケニル基、置換若しくは無置換のアルキニル基、置換若しくは無置換の芳香族基又は置換若しくは無置換の複素環基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> はそれぞれ任意の 2 又は 3 置換基が一体となって環を形成することもでき、l、n はそれぞれ独立して 0、1 又は 2 であり、m は 0 又は 1 である ]。

40

## 【 0 1 7 9 】

3. 式 ( I ) 又は ( II ) 中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> が、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは無置換の炭素数 1 ~ 6 の直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキル基、置換若しくは無置換の炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル基、置換若しくは無置換の炭素数 2 ~ 6 の直鎖状若しくは分岐状アルケニル基、置換若しくは無置換の炭素数 3 ~ 8 のシクロアルケニル基、置換若しくは無置換の炭素数 2 ~ 6 の直鎖状若しくは分岐状のアルキニル基、置換若しくは無置換の炭素数 6 ~ 14 の単環式若しくは多環式芳香族基、又は環構成原子として窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を少なくとも 1 つ含む置換若しくは無置換の 3 ~ 8 員環の複素環基であることを特徴とする、前記 1 又は 2 記載の化合物。

## 【 0 1 8 0 】

4. 式 ( I ) 又は ( II ) 中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> で表される基にお

50

けるアルキルの置換基、シクロアルキル基の置換基、アルケニル基の置換基、シクロアルケニル基の置換基、アルキニル基の置換基、芳香族基の置換基及び複素環基の置換基が、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、芳香族基、複素環基、アルコキシ基、グアニジノ基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アリーロキシ基、アリールチオ基、アシル基、置換スルホニル基、ヘテロシクリルオキシ基、ヘテロシクリルチオ基、アミド基、ウレイド基、カルボキシ基、カルバモイル基、オキソ基、チオキソ基、スルファモイル基、スルホ基、シアノ基、ニトロ基、アシルオキシ基、アジド基、スルホンアミド基、メルカプト基、アルコキシカルボニルアミノ基、アミノカルボニルオキシ基、置換スルフィニル基、スルファミド基、アミノスルホニルオキシ基、アルコキシスルホニルアミノ基、置換スルホニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルオキシ基、アルコキシスルホニル基、 $R_x(R_y)N$ 基及び $R_x(R_y)(R_z)N^+$ 基(ここで、 $R_x$ 、 $R_y$ 及び $R_z$ はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、芳香族炭化水素基又は複素環基を表す。また、 $R_x$ 、 $R_y$ 及び $R_z$ が結合して飽和若しくは不飽和の複素環を形成してもよく、その環は脂肪族環又は複素環とで縮合環或いはスピロ環を形成することもでき、芳香族環とは縮合環を形成することもできる)から選ばれる基であることを特徴とする、前記1~3のいずれかに記載の化合物。

10

【0181】

5. 式(I)又は(II)中、Polyが水溶性ポリマー残基である、前記1~4のいずれかに記載の化合物。

20

【0182】

6. 式(I)又は(II)中、Polyが多糖残基である、前記1~4のいずれかに記載の化合物。

【0183】

7. 式(I)又は(II)中、Polyがグルコサミノグリカン残基である、前記1~4のいずれかに記載の化合物。

【0184】

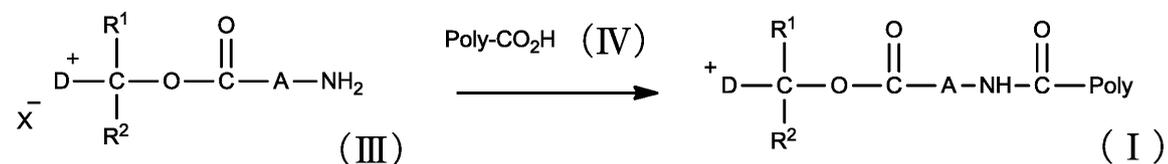
8. 式(I)又は(II)中、Polyがコンドロイチン、コンドロイチン硫酸又はヒアルロン酸残基残基である、前記1~4のいずれかに記載の化合物。

30

【0185】

9. 下記式(III)で示される化合物と下記式(IV)で示されるカルボキシ基を有するポリマーとを縮合する工程を含む、下記式(I)で示される化合物を製造する方法。

【化130】



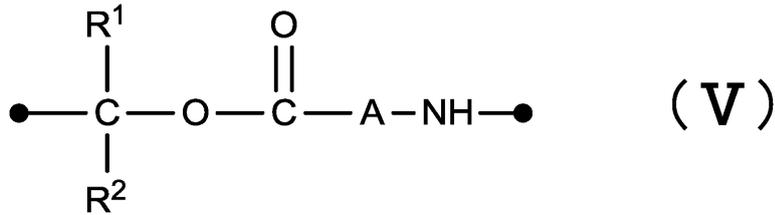
40

(ここで、上記の(I)、(III)及び(IV)における $D^+$ 、A及びPolyは、前記定義のとおりであり、 $X^-$ は第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩のカウンターアニオンであり、また(III)は無機酸又は有機酸との塩を形成していてもよい。)

【0186】

10. 第4級アンモニウム塩を形成可能な窒素原子を含む第3級アミン型化合物又はイミニウム塩を形成可能なイミン型化合物と、カルボキシ基を有するポリマーとを結合させるための、下記式(V)で示されるリンカー。

【化 1 3 1】



(ここで、上記の(V)における $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及びAは、前記定義のとおりであり、両端の $\bullet$ は、左側が第4級アンモニウム塩又はイミニウム塩との結合点を表し、右側がカルボキシ基を有するポリマーと縮合したカルボニルとの結合点を意味する。)

10

【0187】

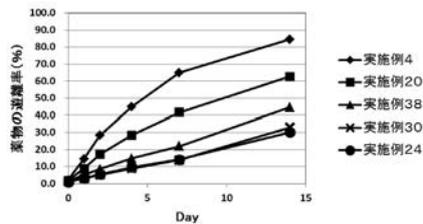
11. 前記10記載のリンカーを用いて、第4級アンモニウム塩を形成可能な窒素原子を含む第3級アミン型化合物又はイミニウム塩を形成可能なイミン型化合物と、カルボキシ基を有するポリマーとをリンカーを介して結合させる工程を含む、前記1記載の式(I)で示される化合物を製造する方法。

【0188】

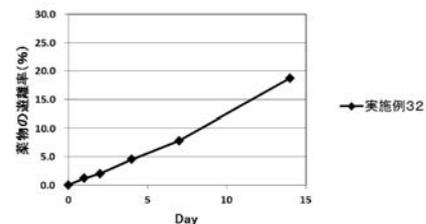
日本国特許出願2017-086223号(出願日:2017年4月25日)の開示はその全体が参照により本明細書に取り込まれる。

20

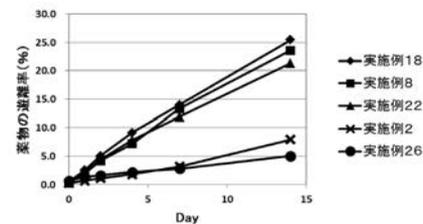
【図1】



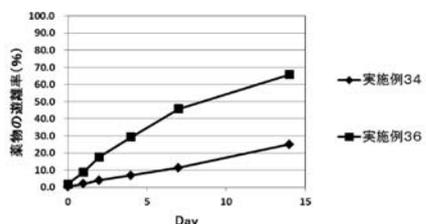
【図4】



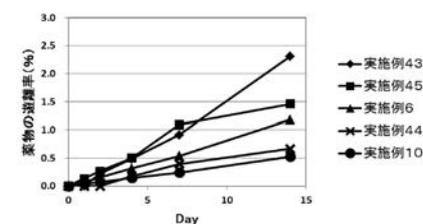
【図2】



【図5】



【図3】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2018/016843
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl. C08B11/145 (2006.01) i, A61K31/4178 (2006.01) i, A61K31/452 (2006.01) i, A61K31/5415 (2006.01) i, A61K47/61 (2017.01) i, C08B37/04 (2006.01) i, C08B37/08 (2006.01) i, C08FS/30 (2006.01) i, C08G69/48 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. C08B, A61K31/4178, A61K31/452, A61K31/5415, A61K47/00, C08F8/30, C08G69/48 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018 Registered utility model specifications of Japan 1996-2018 Published registered utility model applications of Japan 1994-2018 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2014-522816 A (VYOME BIOSCIENCES PVT LTD.) 08 September 2014, claims, fig. 6A, 6D & US 2014/0364595 A1, claims, fig. 6A, 6D & WO 2012/177986 A2 & EP 2723452 A2 & CN 103857440 A & KR 10-2014-0057414 A	1-8, 11-12 9-10, 13
X	JP 2006-523237 A (SEMAFORE PHARMACEUTICALS, INC.) 12 October 2006, claims, paragraphs [0059]-[0063], [0093], [0095]-[0096], [0175]-[0177] & US 2004/0242631 A1, claims, paragraphs [0098]-[0102], [0140], [0142]-[0143], [0228] & US 2005/0203173 A1 & US 2008/0188423 A1 & WO 2004/089925 A1 & EP 1611119 A1 & CN 1826331 A & KR 10-2007-0087266 A	1, 3-5, 11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 10 July 2018 (10.07.2018)		Date of mailing of the international search report 17 July 2018 (17.07.2018)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/016843

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2009-543858 A (RAMOT AT TEL AVIV UNIVERSITY LTD.) 10 December 2009, paragraphs [0203]-[0205] & US 2010/0144869 A1, paragraph [0228] & US 2009/0304584 A1 & US 2013/0059910 A1 & WO 2008/010222 A2 & EP 2051735 A2 & KR 10-2009-0048462 A & CN 101511388 A	11-12
X	JP 2004-520282 A (LEO PHARMA A/S) 08 July 2004, paragraph [0029], preparations 11, 12, 21, 22 & US 2002/0165201 A1, paragraph [0065], preparations 11, 12, 21, 22 & WO 2002/042265 A2 & WO 2002/042276 A1 & EP 1339686 A2 & EP 2894149 A1	11-12
Y	JP 2015-524394 A (ONYX THERAPEUTICS, INC.) 24 August 2015, page 108, compounds 60, 61, page 109, compound 62, page 162, quaternary salts in table, paragraphs [0727], [0843]-[0846] & US 2014/0100154 A1, page 53, compounds no. 60-62, page 126 Quaternary Salts, paragraphs [0893]-[0894], [1061]-[1065] & US 2014/0100168 A1 & US 2014/0105921 A1 & US 2016/0263234 A1 & WO 2014/011695 A2 & EP 2869820 A2	9-10, 13
Y	WO 2015/005458 A1 (SEIKAGAKU CORPORATION) 15 January 2015, claims, examples & US 2016/0151506 A1, claims, examples & EP 3023108 A1	9-10, 13
A	JP 2014-508129 A (ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED) 03 April 2014, claims, paragraphs [0058]-[0094] & US 2012/0202823 A1, claims, paragraphs [0078]-[0114] & US 2016/0024011 A1 & WO 2012/088441 A1 & EP 2655314 A1	1-13
A	ICHIKAWA et al., "Optically Active Antifungal Azoles. XII. Synthesis and Anti fungal Activity of the Water-Soluble Prodrugs of 1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-Difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl) propyl]-3-[4-(1H-1-tetrazolyl)phenyl]-2-imidazolidinone", Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2001, vol. 49, no. 9, pp. 1102-1109, ISSN 1347-5223	1-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/016843

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BODOR et al., "Soft Drugs. 1. Labile Quaternary Ammonium Salts as Soft Antimicrobials", Journal of Medicinal Chemistry, May 1980, vol. 23, no. 5, pp. 469-474, ISSN 0022-2623	1-13
A	JP 2014-514300 A (SPHAERA PHARMA PTE. LTD.) 19 June 2014, claims, paragraph [0004], examples & US 2014/0121367 A1, claims, paragraph [0019], examples & WO 2012/137225 A1 & EP 2693876 A1 & CN 103607888 A	1-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/016843

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The invention in claim 1 lacks novelty in light of the documents (for example, JP 2014-522816 A) cited in section C. Therefore, the invention in claim 1 does not have a "special technical feature" within the meaning of the second paragraph of PCT Rule 13.2.

Therefore, since the inventions in claims 1-13 are not in a technical relationship in which there are one or more identical or corresponding special technical features between the inventions in claims 1-13, the inventions are not considered to be linked so as to form a single general inventive concept.

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 1 6 8 4 3	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C08B11/145(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/452(2006.01)i, A61K31/5415(2006.01)i, A61K47/61(2017.01)i, C08B37/04(2006.01)i, C08B37/08(2006.01)i, C08F8/30(2006.01)i, C08G69/48(2006.01)i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C08B, A61K31/4178, A61K31/452, A61K31/5415, A61K47/00, C08F8/30, C08G69/48			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2018年 日本国実用新案登録公報 1996-2018年 日本国登録実用新案公報 1994-2018年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Caplus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X Y	JP 2014-522816 A (ビョーメ バイオサイエンシズ ピーブイティ ー、リミテッド) 2014.09.08, 【特許請求の範囲】、【図6A】、【図 6D】 & US 2014/0364595 A1, Claims, Fig. 6A, Fig. 6D & WO 2012/177986 A2 & EP 2723452 A2 & CN 103857440 A & KR 10-2014-0057414 A	1-8, 11-12 9-10, 13	
X	JP 2006-523237 A (セマフォア ファーマシューティカルズ、イン コーポレイテッド) 2006.10.12, 【特許請求の範囲】、【0059】	1, 3-5, 11	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 10.07.2018		国際調査報告の発送日 17.07.2018	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 佐藤 玲奈	4 P 3639
		電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2018/016843
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	<p>—【0063】、【0093】、【0095】—【0096】、【0175】—【0177】  &amp; US 2004/0242631 A1, Claims, [0098]-[0102], [0140], [0142]-[0143], [0228]  &amp; US 2005/0203173 A1 &amp; US 2008/0188423 A1 &amp; WO 2004/089925 A1 &amp; EP 1611119 A1 &amp; CN 1826331 A &amp; KR 10-2007-0087266 A</p>	
X	<p>JP 2009-543858 A (ラモット・アット・テル・アビブ・ユニバーシティ・リミテッド) 2009.12.10, 【0203】—【0205】  &amp; US 2010/0144869 A1, [0228]  &amp; US 2009/0304584 A1 &amp; US 2013/0059910 A1 &amp; WO 2008/010222 A2 &amp; EP 2051735 A2 &amp; KR 10-2009-0048462 A &amp; CN 101511388 A</p>	11-12
X	<p>JP 2004-520282 A (レオ・ファーマ・アクティージェルスカブ) 2004.07.08, 【0029】、調製例11、12、21、22  &amp; US 2002/0165201 A1, [0065], Preparations 11,12,21,22  &amp; WO 2002/042265 A2 &amp; WO 2002/042276 A1 &amp; EP 1339686 A2 &amp; EP 2894149 A1</p>	11-12
Y	<p>JP 2015-524394 A (オニキス セラピューティクス, インク) 2015.08.24, 第108頁化合物60、61、第109頁化合物62、第162頁表の4級塩、【0727】、【0843】—【0846】  &amp; US 2014/0100154 A1, p. 53 Compounds no. 60-62, p. 126 Quaternary Salts, [0893]-[0894], [1061]-[1065]  &amp; US 2014/0100168 A1 &amp; US 2014/0105921 A1 &amp; US 2016/0263234 A1 &amp; WO 2014/011695 A2 &amp; EP 2869820 A2</p>	9-10, 13
Y	<p>WO 2015/005458 A1 (生化学工業株式会社) 2015.01.15, 請求の範囲、実施例  &amp; US 2016/0151506 A1, Claims, Examples  &amp; EP 3023108 A1</p>	9-10, 13
A	<p>JP 2014-508129 A (アルカーメス ファーマ アイルランド リミテッド) 2014.04.03, 【特許請求の範囲】、【0058】—【0094】  &amp; US 2012/0202823 A1, Claims, [0078]-[0114]  &amp; US 2016/0024011 A1 &amp; WO 2012/088441 A1 &amp; EP 2655314 A1</p>	1-13
A	<p>ICHIKAWA et al., Optically Active Antifungal Azoles. XII. Synthesis and Antifungal Activity of the Water-Soluble Prodrugs of</p>	1-13

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2018/016843
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-Difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl)propyl]-3-[4-(1H-1-tetrazolyl)phenyl]-2-imidazolidinone, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2001, Vol. 49, No. 9, p. 1102-1109, ISSN 1347-5223	
A	BODOR et al., Soft Drugs. 1. Labile Quaternary Ammonium Salts as Soft Antimicrobials, Journal of Medicinal Chemistry, 1980. 05, vol. 23, No. 5, pp. 469-474, ISSN 0022-2623	1-13
A	JP 2014-514300 A (スファエラ ファーマ ピーティイー リミテッド) 2014. 06. 19, 【特許請求の範囲】、【0004】、実施例 & US 2014/0121367 A1, Claims, [0019], Examples & WO 2012/137225 A1 & EP 2693876 A1 & CN 103607888 A	1-13

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 1 6 8 4 3

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求項 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2.  請求項 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求項 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

請求項1に係る発明は、C欄に記載の文献(例えばJP 2014-522816 A)に記載されるとおり、新規でない。したがって、請求項1に係る発明は、PCT規則13.2の第2文の意味における「特別な技術的特徴」を有さない。

よって、請求項1-13に係る発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係がなく、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(2)) (2015年1月)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/5415 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5415	
<b>A 6 1 K 47/61 (2017.01)</b>	A 6 1 K 47/61	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

Fターム(参考) 4C076 AA95 CC01 CC15 CC16 CC42 EE30 EE36 EE37 EE59 FF31  
 4C086 AA01 AA02 BC21 BC38 DA26 GA07 MA01 MA05 NA15 ZA02  
 ZA62 ZA71  
 4C090 AA02 AA05 AA09 BA62 BA66 BA67 BA72 BB99 BD03 CA46  
 DA23

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。