

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6838966号
(P6838966)

(45) 発行日 令和3年3月3日(2021.3.3)

(24) 登録日 令和3年2月16日(2021.2.16)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 417/04	(2006.01)	C07D 417/04	CSP
A61P 7/00	(2006.01)	A61P 7/00	
A61P 39/02	(2006.01)	A61P 39/02	
A61P 39/06	(2006.01)	A61P 39/06	
A61P 7/06	(2006.01)	A61P 7/06	

請求項の数 13 (全 207 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-533648 (P2016-533648)
(86) (22) 出願日	平成26年11月21日 (2014.11.21)
(65) 公表番号	特表2017-500295 (P2017-500295A)
(43) 公表日	平成29年1月5日 (2017.1.5)
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/066965
(87) 国際公開番号	W02015/077655
(87) 国際公開日	平成27年5月28日 (2015.5.28)
審査請求日	平成29年11月20日 (2017.11.20)
(31) 優先権主張番号	61/907, 913
(32) 優先日	平成25年11月22日 (2013.11.22)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者	501453307 ユニバーシティー オブ フロリダ リサーチ ファウンデーション, インク. アメリカ合衆国 32611 フロリダ州 ゲインズビル グリントーホール 223
(74) 代理人	100102842 弁理士 葛和 清司
(72) 発明者	バーゲロン, レイモンド, ジェイ., ジュニア アメリカ合衆国 フロリダ州 32653 -3117、ゲインズビル、エヌダブリュー フィフティシックス レーン 6220

最終頁に続く

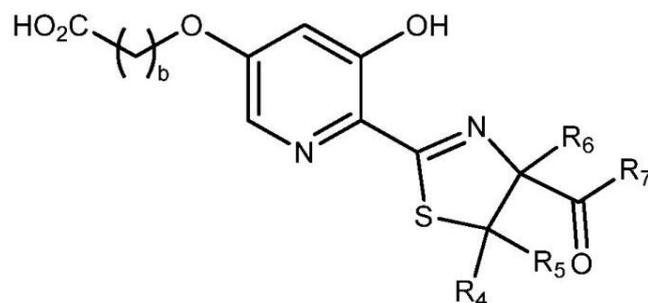
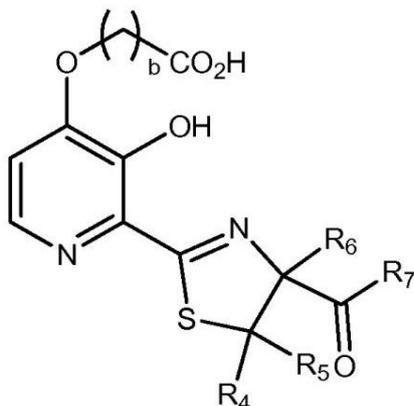
(54) 【発明の名称】 デスフェリチオンシム類似体およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】

式中、R₄、R₅ および R₆ が、各々独立して水素またはアルキルであり、R₇ が、-OH または -O(C₁₋₆アルキル) であり、および

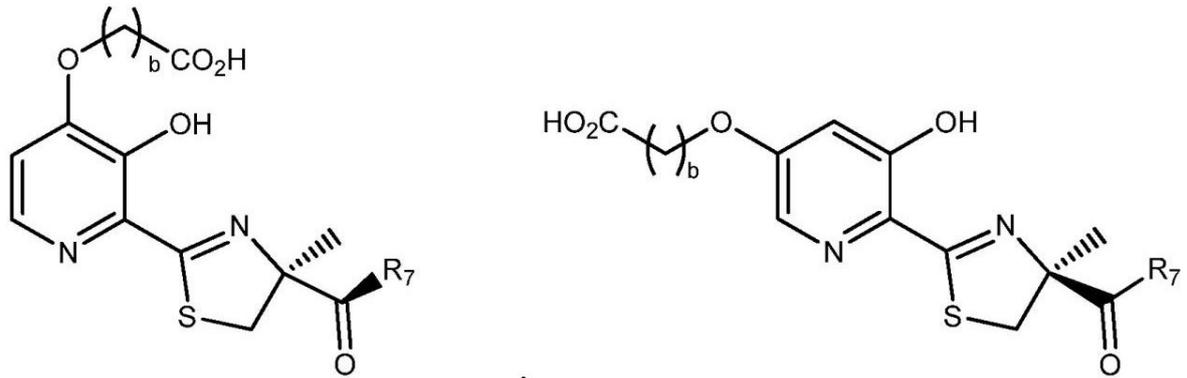
b が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 である、

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒物、水和物、または多形。

【請求項 2】

化合物が、式：

【化 2】



10

で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、または多形。

【請求項 3】

- (CH₂)_b - CO₂H に該当する部分が、- CH₂ - CO₂H、- (CH₂)₃ - CO₂H、- (CH₂)₄ - CO₂H、- (CH₂)₅ - CO₂H、- (CH₂)₆ - CO₂H、または - (CH₂)₇ - CO₂H である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、または多形。

20

【請求項 4】

R₄ および R₅ がそれぞれ水素である、請求項 1 または 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、または多形。

【請求項 5】

R₆ が - CH₃ である、請求項 1、3 および 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、または多形。

【請求項 6】

R₇ が - OMe、- OEt、- OPr、または - OBu である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、または多形。

30

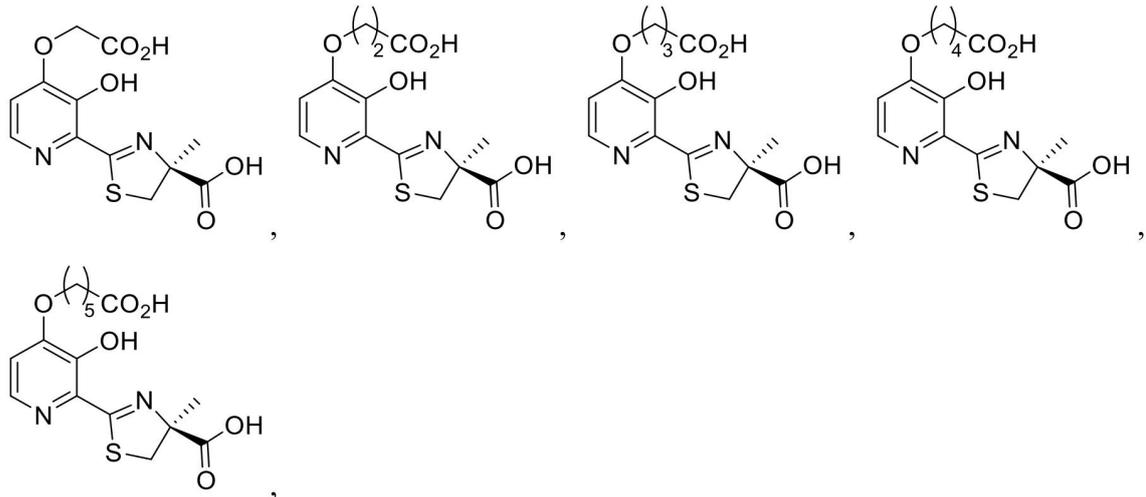
【請求項 7】

R₇ が - OH である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、または多形。

【請求項 8】

化合物が、式：

【化 3】

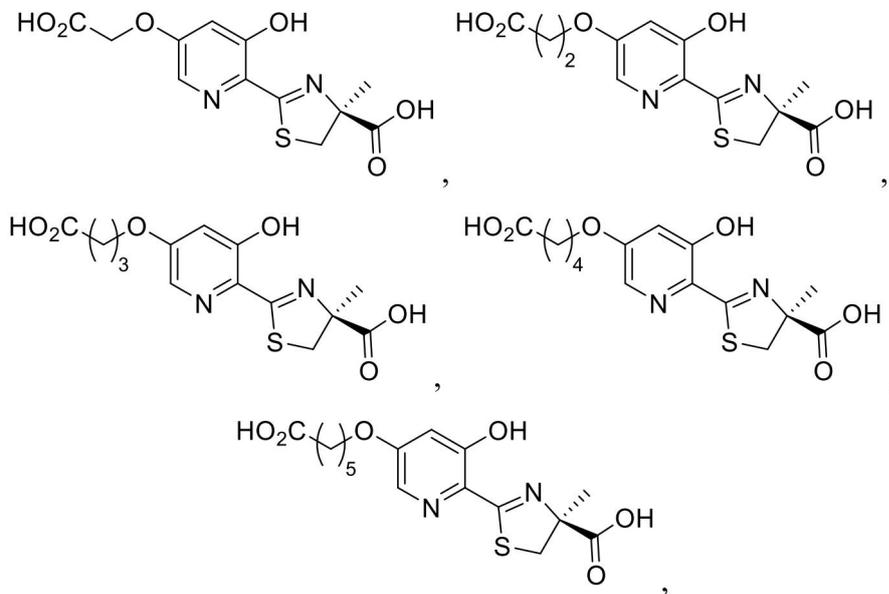


で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、または多形。

【請求項 9】

化合物が、式：

【化 4】



で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、または多形。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、または多形、および任意に薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物。

40

【請求項 11】

対象における、鉄過剰負荷、アルミニウム過剰負荷、ランタニド過剰負荷、アクチニド過剰負荷、酸化ストレス、輸血鉄過剰負荷、サラセミア、原発性ヘモクロマトーシス、二次性ヘモクロマトーシス、糖尿病、肝臓病、心臓病、がん、放射線損傷、神経学的または神経変性障害、フリードライヒ運動失調症 (FRDA)、黄斑変性症、閉鎖性頭部損傷、過敏性腸疾患、再灌流損傷、および感染性疾患からなる群から選択される病的状態を処置する方法における使用のための、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

対象における、鉄過剰負荷、アルミニウム過剰負荷、ランタニド過剰負荷、アクチニド過剰負荷、酸化ストレス、輸血鉄過剰負荷、サラセミア、原発性ヘモクロマトーシス、二次性ヘモクロマトーシス、糖尿病、肝臓病、心臓病、がん、放射線損傷、神経学的または神経変性障害、フリードライヒ運動失調症 (FRDA)、黄斑変性症、閉鎖性頭部損傷、過敏性腸疾患、再灌流損傷、および感染性疾患からなる群から選択される病的状態を処置する方法における使用のための混合物であって、

血液および請求項 10 に記載の医薬組成物を含む、前記混合物。

【請求項 13】

対象における、鉄過剰負荷、アルミニウム過剰負荷、ランタニド過剰負荷、アクチニド過剰負荷、酸化ストレス、輸血鉄過剰負荷、サラセミア、原発性ヘモクロマトーシス、二次性ヘモクロマトーシス、糖尿病、肝臓病、心臓病、がん、放射線損傷、神経学的または神経変性障害、フリードライヒ運動失調症 (FRDA)、黄斑変性症、閉鎖性頭部損傷、過敏性腸疾患、再灌流損傷、および感染性疾患からなる群から選択される病的状態を処置するためのキットであって、

10

治療有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、または多形または請求項 10 に記載の医薬組成物、が入っている第 1 の容器と；

病的状態を処置するために対象に該化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、または該医薬組成物を投与するための説明書と

を含むキット。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、35 U.S.C. § 119 (e) のもと 2013 年 11 月 22 日に出願された米国仮出願 U.S.S.N. 61/907,913 に対し優先権を主張し、参照によりこれを本明細書に組み込む。

【0002】

政府支援

本発明は、米国国立衛生研究所によって授与された承認番号 R37DK049108 のもと米国政府の支援を受けて行われた。米国政府は本発明において一定の権利を有する。

30

【背景技術】

【0003】

ほぼすべての生物は、鉄を微量栄養素として必要とする。しかしながら、生物圏における該金属の優勢な形態である、鉄 (III) 水酸化物の低い溶解度 ($K_{sp} = 1 \times 10^{-39}$) (Raymond et al., "Coordination Chemistry and Microbial Iron Transport." *Acc. Chem. Res.* 1979, 12, 183-190) は、自然において、洗練された鉄貯蔵および輸送系の発達を必要とした。微生物は、低分子量の、第二鉄特異的なキレーター、シデロフォアを利用し (Byers et al., "Microbial Iron Transport: Iron Acquisition by Pathogenic Microorganisms." *Met. Ions Biol. Syst.* 1998, 35, 37-66) ; 真核生物は、鉄を輸送し貯蔵するのにタンパク質を採用する傾向がある (Bergeron, "Iron: A Controlling Micronutrient in Proliferative Processes." *Trends Biochem. Sci.* 1986, 11, 133-136; Theil et al., "Ferritin Mineralization: Ferroxidation and Beyond." *J. Inorg. Biochem.* 1997, 67, 30; Ponka et al., "Function and Regulation of Transferrin and Ferritin." *Semin. Hematol.* 1998, 35, 35-54)。ヒトは、毎日約 1 mg の金属を吸収および排出する、高度に効率的な鉄管理系を進化させてきた；過剰な鉄を排出するメカニズムは存在しない (Brittenham, "Disorders of Iron Metabolism: Iron Deficiency and Overload." *Hematology: Basic Principles and Practice*; 3rd ed. より; Hoffman et al., Eds.; Churchill Livingstone: New York, 2000; pp 397-428)。輸血の赤血球由来であるか (Olivieri et al., "Iron-chelating Therapy and the Treatment of

40

50

Thalassemia.” Blood 1997, 89, 739-761 ; Vichinsky, “ Current Issues with Blood Transfusions in Sickle Cell Disease.” Semin. Hematol. 2001, 38, 14-22 ; Kersten et al., “ Long-Term Treatment of Transfusional Iron Overload with the Oral Iron Chelator Deferiprone (LI): A Dutch Multicenter Trial.” Ann. Hematol. 1996, 73, 247-252)、または食事性の鉄吸収の増加によるか (Conrad et al., “ Iron Absorption and Transport.” Am. J. Med. Sci. 1999, 318, 213-229 ; Lieu et al., “ The Roles of Iron in Health and Disease.” Mol. Aspects Med. 2001, 22, 1-87) に関わらず、効果的な処置なくしては、体内の鉄は進行的に増加して、肝臓、心臓、脾臓および他の部分に沈着する (鉄過剰負荷疾患) 。

【 0 0 0 4 】

鉄過剰負荷疾患の患者において、毒性は、鉄の活性酸素種との相互作用に由来する (Graf et al., “ Iron-Catalyzed Hydroxyl Radical Formation. Stringent Requirement for Free Iron Coordination Site.” J. Biol. Chem. 1984, 259, 3620-3624 ; Halliwell, “ Free Radicals and Antioxidants: A Personal View.” Nutr. Rev. 1994, 52, 253-265 ; Halliwell, “ Oxidative Damage, and Chelating Agents.” The Development of Iron Chelators for Clinical Useより ; Bergeron et al., Eds.; CRC: Boca Raton, FL, 1994; pp 33-56 ; Koppenol, “ Kinetics and Mechanism of the Fenton Reaction: Implications for Iron Toxicity.” Iron Chelators: New Development Strategiesより ; Badman et al., Eds.; Saratoga: Ponte Vedra Beach, FL, 2000, pp 3-10)。例えば、Fe (II) の存在下では、フェントン反応により、内因性の H₂O₂ が還元され、非常に反応性の高い種であるヒドロキシルラジカル (HO[•]) と、HO[•] とを生じる。ヒドロキシルラジカルは、様々な細胞構成成分と非常に急速に反応し、フリーラジカルの生成を開始させ、ならびに、DNA および膜に損傷を与えたり発癌物質を作ったりするラジカル媒介連鎖プロセスを開始させ得る (Halliwell, “ Free Radicals and Antioxidants: A Personal View.” Nutr. Rev. 1994, 52, 253-265 ; Babbs, “ Oxygen Radicals in Ulcerative Colitis.” Free Radical Biol. Med. 1992, 13, 169-181 ; Hazen et al., “ Human Neutrophils Employ the Myeloperoxidase-Hydrogen Peroxide-Chloride System to Oxidize α -Amino Acids to a Family of Reactive Aldehydes. Mechanistic Studies Identifying Labile Intermediates along the Reaction Pathway.” J. Biol. Chem. 1998, 273, 4997-5005)。遊離した Fe (III) は様々な生物学的な還元剤 (例えば、アスコルビン酸、グルタチオン) を介して還元されて Fe (II) に戻り、それは問題のあるサイクルである。

【 0 0 0 5 】

鉄媒介の損傷は、再灌流損傷 (Millan et al., “ Biological Signatures of Brain Damage Associated with High Serum Ferritin Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke and Thrombolytic Treatment.” Dis. Markers 2008, 25, 181-188)、パーキンソン病 (Zecca et al., “ Neuromelanin Can Protect Against Iron-Mediated Oxidative Damage in System Modeling Iron Overload of Brain Aging and Parkinson’s Disease.” J. Neurochem. 2008, 106, 1866-1875)、フリードライヒ運動失調症 (Pietrangelo, “ Iron Chelation Beyond Transfusion Iron Overload.” Am. J. Hematol. 2007, 82, 1142-1146)、黄斑変性症 (Dunaief, “ Iron Induced Oxidative Damage as a Potential Factor in Age-Related Macular Degeneration: The Cogan Lecture” Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006, 47, 4660-4664)、および出血性卒中 (Hua et al., “ Long-Term Effects of Experimental Intracerebral Hemorrhage: The Role of Iron.” J. Neurosurg. 2006, 104, 305-312) におけるもののように、局所的であり得る。あるいは、輸血鉄過剰負荷、例えばサラセミア (Pippard, “ Iron Overload and Iron Chelation Therapy in Thalassemia and Sickle Cell Haemoglobinopathies.” Acta. Haematol. 1987, 78, 206-211)、鎌状赤血球病 (Pippard, “ Iron Overload and Iron Chelation Therapy in Thalassemia and Sickle Cell Haemoglobinopathies.” Acta. Haematol. 1987, 78, 206-211 ; Olivieri, “ Progression of Iron Overload in Sickle Cell Disease.” Semi

10

20

30

40

50

n. Hematol. 2001, 38, 57-62) および骨髄異形成 (Malcovati, "Impact of Transfusion Dependency and Secondary Iron Overload on the Survival of Patients with Myelodysplastic Syndromes." Leukemia Res. 2007, 31, S2-S6) におけるもののよう、全身的で、複数の臓器の関与を伴うものであり得る。両者のシナリオにおける解決策は同じで、管理されない過剰な鉄のキレート化および排出促進である。

【 0 0 0 6 】

鉄を封鎖し体からの排出を許すキレート化薬剤を用いた処置は、採り得る唯一の治療アプローチである。いくつかの現在使用されているか臨床的に評価された鉄キレート化薬剤には、デスフェリオキサミン B メシル酸 (D F O ^a) (Desferal; Novartis Pharmaceuticals Corporation: East Hanover, NJ, 2008; www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/desferal.pdf)、1, 2 - ジメチル - 3 - ヒドロキシ - 4 - ピリジノン (デフェリプロン、L 1) (Hoffbrand, "Long-Term Trial of Deferiprone in 51 Transfusion-Dependent Iron Overloaded Patients." Blood 1998, 91, 295-300; Olivieri, "Long-Term Therapy with Deferiprone." Acta Haematol. 1996, 95, 37-48; Olivieri, "Long-Term Safety and Effectiveness of Iron-Chelation Therapy with Deferiprone from Thalassaemia Major." N. Engl. J. Med. 1998, 339, 417-423; Richardson, "The Controversial Role of Deferiprone in the Treatment of Thalassaemia." J. Lab. Clin. Med. 2001, 137, 324-329)、および 4 - [3, 5 - ビス (2 - ヒドロキシフェニル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] 安息香酸 (デフェラシロクス、I C L 6 7 0 A) (Nisbet-Brown et al., "Effectiveness and Safety of ICL670 in Iron-Loaded Patients with Thalassaemia: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Trial." Lancet, 2003, 361, 1597-1602; Galanello et al., "Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ICL670, a New Orally Active Iron-Chelating Agent in Patients with Transfusion-Dependent Iron Overload Due to β -Thalassaemia." J. Clin. Pharmacol. 2003, 43, 565-572; Cappellini, "Iron-Chelating Therapy with the New Oral Agent ICL670 (Exjade)." Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2005, 18, 289-298) が含まれる。これらの化合物はそれぞれ欠点も呈する。D F O は、例えば 1 日 1 2 時間で週 5 日といった、長い時間をかけて、皮下 (s c) に与えなければならず、深刻な患者のコンプライアンスの問題となる (Olivieri et al., "Iron-Chelating Therapy and the Treatment of Thalassaemia." Blood 1997, 89, 739-761; Pippard, "Desferrioxamine-Induced Iron Excretion in Humans." Bailliere ' s Clin. Haematol. 1989, 2, 323-343; Giardina et al., "Chelation Therapy in β -Thalassaemia: An Optimistic Update." Semin. Hematol. 2001, 38, 360-366)。デフェリプロンは、経口で活性がある一方、単純に、患者の鉄バランスを負に維持するには十分な鉄を取り除かない (Hoffbrand, "Long-Term Trial of Deferiprone in 51 Transfusion-Dependent Iron Overloaded Patients." Blood 1998, 91, 295-30; Olivieri, "Long-Term Therapy with Deferiprone." Acta Haematol. 1996, 95, 37-48; Olivieri, "Long-Term Safety and Effectiveness of Iron-Chelation Therapy with Deferiprone from Thalassaemia Major." N. Engl. J. Med. 1998, 339, 417-423; Richardson, "The Controversial Role of Deferiprone in the Treatment of Thalassaemia." J. Lab. Clin. Med. 2001, 137, 324-329)。デフェラシロクスは D F O に対して非劣性を示さず、腎毒性などを含む多くの副作用と関連している (Nisbet-Brown et al., "Effectiveness and Safety of ICL670 in Iron-Loaded Patients with Thalassaemia: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Trial." Lancet, 2003, 361, 1597-1602; Galanello et al., "Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ICL670, a New Orally Active Iron-Chelating Agent in Patients with Transfusion-Dependent Iron Overload Due to β -Thalassaemia." J. Clin. Pharmacol. 2003, 43, 565-572; Cappellini, "Iron-Chelating Therapy with the New Oral Agent ICL670 (Exjade)." Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2005, 18, 289-298)。

【 0 0 0 7 】

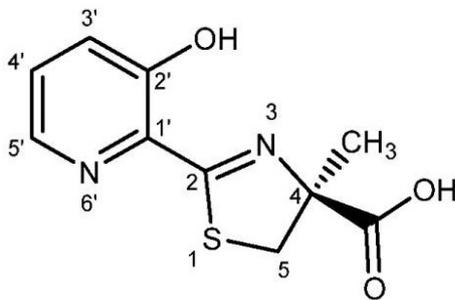
上記の金属キレート化薬剤についての取り組みにもかかわらず、依然として、対象における病的状態に対するよりよい処置および/または予防のための、より望ましい特性（例えば、改善された物理化学的、薬物動態、薬力学的、および/または毒物学的な特性、例えば吸収性、分布性、金属除去効率、および毒性など）を持った他のキレターへのニーズがある。

【発明の概要】

【0008】

本発明は、金属をキレート化する、デスフェリチオシン 1（下記）に基づいた新規なデスフェリチオシン類似体、およびその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、および多形を提供する。また本発明は、病的状態の処置および/または予防のために本発明のデスフェリチオシン類似体、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形、ならびにその医薬組成物を使用する方法を提供する。いかなる特定の理論に縛られることも望まないが、本発明の化合物は、鉄および/またはその他の金属（例えば、アルミニウム、タリウム、クロム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、ニッケル、マンガン、コバルト、銅、亜鉛、銀、ナトリウム、カリウム、カドミウム、水銀、鉛、アンチモン、モリブデン、タングステン、ランタニド（例えば、セリウム）、またはアクチニド（例えば、ウラン））をキレート化するものと考えられる。したがって、金属過剰負荷、金属中毒、および金属過剰負荷と関連性のあるその他の病的状態（例えば、酸化ストレス、輸血鉄過剰負荷、サラセミア、原発性ヘモクロマトーシス、二次性ヘモクロマトーシス、糖尿病、肝臓病、心臓病、がん、放射線損傷、神経学的または神経変性障害、フリードライヒ運動失調症（FRDA）、黄斑変性症、閉鎖性頭部損傷、過敏性腸疾患、および、再灌流損傷）が本発明の方法により処置および/または予防され得る。本発明の方法は、感染性疾患（例えば、マラリア）の処置および/または予防にも有用であり得る。鉄は通常、微生物の成長に必要な栄養素である。その生物から鉄をキレート化しおよび/または取り除いて鉄を奪うことが、感染性疾患の処置および/または予防に寄与し得る。本発明によるとさらに、1以上の本発明のデスフェリチオシン類似体、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形、またはその医薬組成物を含む、病的状態（例えば、鉄過剰負荷）の処置および/または予防のためのキットが提供される。

【化 1】

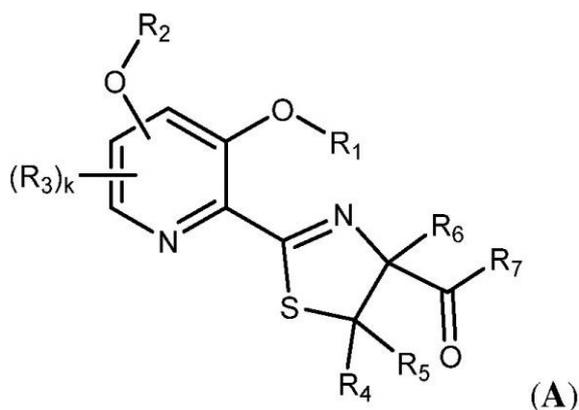


1

【0009】

ある側面では、式（A）で表される化合物、およびその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、および多形が提供される。

【化2】



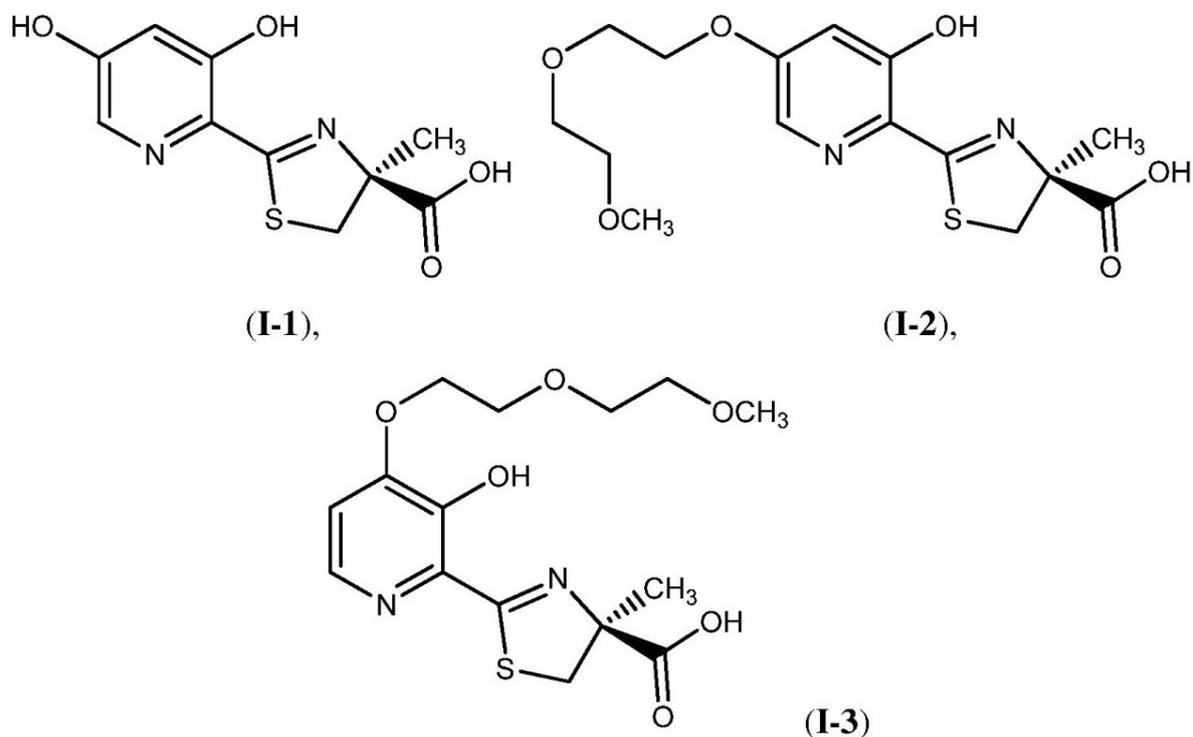
10

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および k は、本明細書に記載したとおりである。式(A)で表される化合物は、少なくとも1つの炭水化物部分を含み、炭水化物部分のC1位が、式(A)で表される化合物のピリジル環またはカルボニル基に、任意にリンカーを介して付いている。ある態様において、リンカーは、ポリエチレングリコール(PEG)部分である。

【0010】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

【化3】



20

30

40

で表されるものまたはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

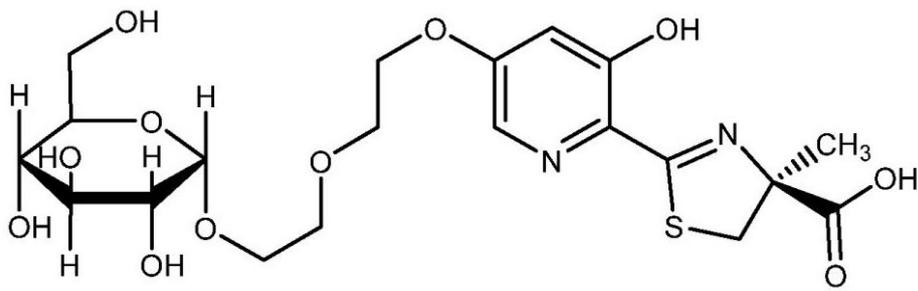
【0011】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式(I-1)、(I-2)、(I-3)で表されるものでなく、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形、ではない。ある態様において、式(A)で表される化合物は、式(I-1)、(I-2)または(I-3)で表されるものではない。

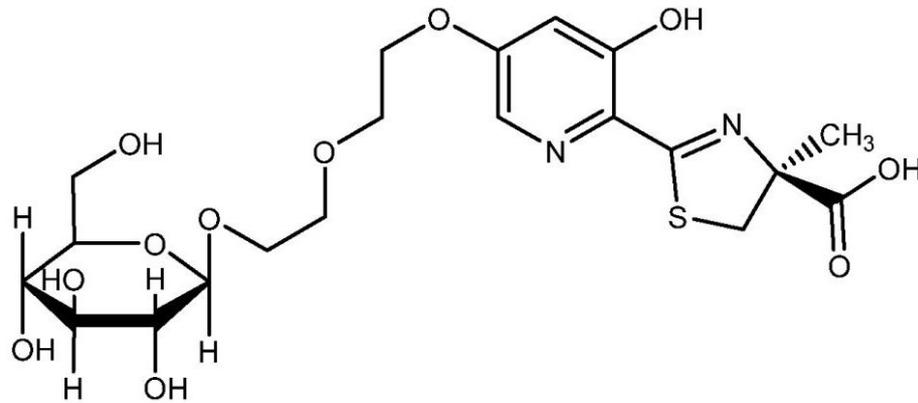
【0012】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

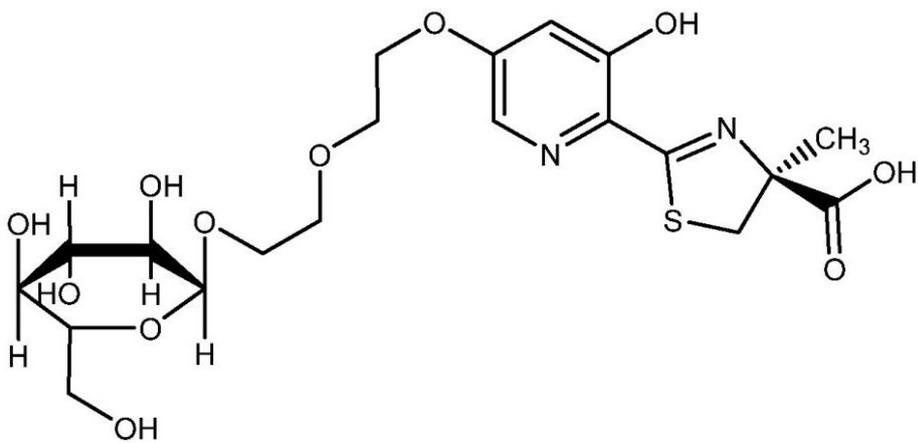
【化4】



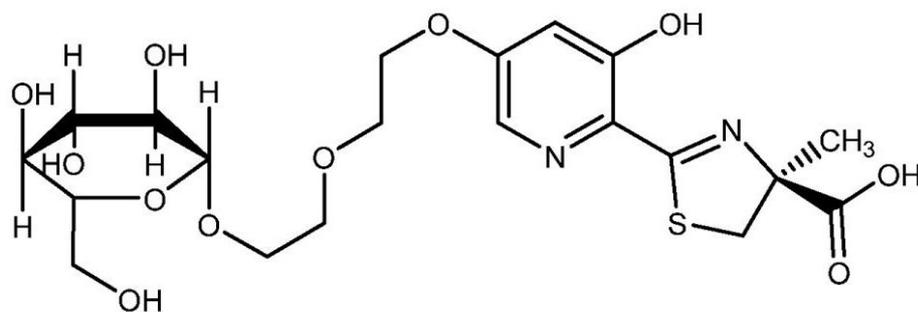
10



20



30



40

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0013】

いかなる特定の理論に縛られることも望まないが、デスフェリチオシン1のピリジニル環に $-OR_2$ 基を導入することで、結果として得られる本発明の化合物は親化合物1よりも腎毒性が低く、および/または、改善された金属除去特性を有する。

【0014】

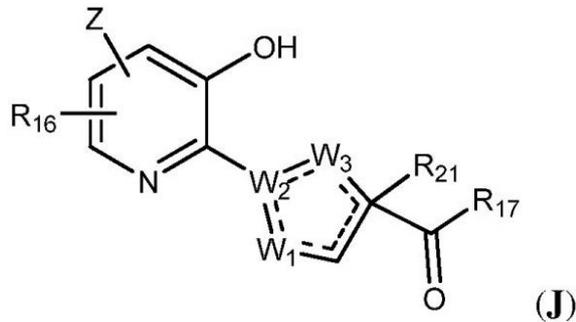
50

ある態様において、本発明の化合物はまた、1以上の炭水化物（例えば、 $-D-$ 、 $-D-$ 、 $-L-$ および $-L-$ グルコースを含む、グルコース）部分を含んでいてもよい。かかる化合物は、親化合物1および/または炭水化物部分を含まないデスフェリチオシン類似体と比較して、より優れた物理化学的、薬物動態、および/または薬力学的特性（例えば、より大きな溶解性、透過性、および生物学的利用能；改善された分布性、吸収性、代謝性、および鉄除去効率；ならびに、減少したクリアランス、排出、および毒性）を示すことが期待される。

【0015】

別の側面では、式(J)で表される化合物、およびその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、および多形が提供される。

【化5】



式中、

【化6】

W_1 、 W_2 、 W_3 、 Z 、 R_{16} 、 R_{17} 、および R_{21} は、本明細書に記載したとおりである。

【0016】

別の側面では、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形、および任意に薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、治療有効量または予防有効量の本発明の化合物を含んでいてもよい。

【0017】

また別の側面では、本発明は、本発明の化合物、またはその医薬組成物を、対象の病的状態の処置および/または予防のために使用する方法を提供する。ある態様において、病的状態は、金属のキレート化または封鎖に応答性を有する。ある態様において、金属は鉄（例えば、 $Fe(III)$ ）である。ある態様において、金属は、アルミニウム、タリウム、クロム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、ニッケル、マンガン、コバルト、銅、亜鉛、銀、ナトリウム、カリウム、カドミウム、水銀、鉛、アンチモン、モリブデン、タングステン、ランタニド（例えば、セリウム）、またはアクチニド（例えば、ウラン）である。ある態様において、金属は三価の金属である。ある態様において、金属は一価、二価、四価、五価、または六価の金属である。ある態様において、対象はヒトである。ある態様において、病的状態は金属過剰負荷（例えば、鉄過剰負荷、アルミニウム過剰負荷、クロム過剰負荷、マグネシウム過剰負荷、カルシウム過剰負荷、ストロンチウム過剰負荷、ニッケル過剰負荷、マンガン過剰負荷、コバルト過剰負荷、銅過剰負荷、亜鉛過剰負荷、銀過剰負荷、ナトリウム過剰負荷、カリウム過剰負荷、カドミウム過剰負荷、水銀過剰負荷、鉛過剰負荷、モリブデン過剰負荷、タングステン過剰負荷、またはアクチニド過剰負荷（例えば、ウラン過剰負荷））である。ある態様において、病的状態は鉄過剰負荷である。ある態様において、病的状態は金属中毒（例えば、鉄中毒、アルミニウム中毒、タリウム中毒、クロム中毒、マグネシウム中毒、カルシウム中毒、ストロンチウム中毒、ニッケル中毒、マンガン中毒、コバルト中毒、銅中毒、亜鉛中毒、銀中毒、ナトリウム中毒、カリウム中毒、カドミウム中毒、水銀中毒、鉛中毒、アンチモン中毒、モリブ

デン中毒、タングステン中毒、ランタニド中毒（例えば、セリウム中毒）、またはアクチニド中毒（例えば、ウラン中毒）である。ある態様において、病的状態は、酸化ストレス、輸血鉄過剰負荷、サラセミア、原発性ヘモクロマトーシス、二次性ヘモクロマトーシス、糖尿病、肝臓病、心臓病、がん、放射線損傷、神経学的または神経変性障害、フリードライヒ運動失調症（FRDA）、黄斑変性症、閉鎖性頭部損傷、過敏性腸疾患、および再灌流損傷である。ある態様において、病的状態は感染性疾患（例えば、マラリア）である。ある態様において、処置および/または予防の方法は、治療有効量または予防有効量の、本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形、またはその医薬組成物を、対象に投与することを含む。

【0018】

さらにまた別の側面では、本発明は、対象における病的状態の処置および/または予防のためのキットを提供する。本発明のキットは、治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形、またはその医薬組成物、が入っている第1の容器と；病的状態を処置および/または予防するために対象に該化合物を投与するための説明書と、を含む。本発明のキットは、例えば、複数日間の処置のため複数の単位用量（unit dosages）を含んでもよい。

【0019】

本発明の1以上の態様の詳細は、本明細書に記載されている。本発明の他の特徴、目的、および利点は、詳細な説明、図面、実施例、および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【0020】

定義

具体的な官能基および化学用語の定義は、より詳細に以下に記載する。本発明の目的のために、化学元素は、元素の周期表、CAS version、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.の内表紙に従って同定し、具体的な官能基はその中に記載されているとおり一般的に定義する。また、有機化学、ならびに具体的な官能部分および反応性の一般的な原理は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0021】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質または順序、あるいはそれらの原子の空間配置が異なる化合物が、「異性体」と呼ばれることを理解すべきである。原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いの鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いの重ね合わせることができない鏡像であるものは、「エナンチオマー」と呼ばれる。ある化合物が不斉中心を有しているとき、例えば、化合物の炭素原子が4つの異なる基に結合しているとき、一対のエナンチオマーが存在し得る。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対立体配置によって特徴づけることができ、カーン・プレローグのR-およびS-順位則で記載されるか、あるいは分子が平面偏光された光を旋回させる方式で、右旋性または左旋性で（すなわち、それぞれ（+）または（-）-異性体として）示される。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとして存在することもできるし、エナンチオマーの混合物として存在することもできる。エナンチオマーを同じ比率で含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。例えば、本明細書に記載された化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形であってもよいし、あるいは、ラセミ混合物や、一以上の立体異性体に富んだ混合物を含む、立体異性体の混合物の形であってもよい。異性体は、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、キラル塩の形成および結晶化を含めた、当業者に知られている方法によって混合物から単離してもよく、あるいは、好ましい異性体を不斉合成によって調製してもよい。例え

10

20

30

40

50

ば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照。本発明は、さらに、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての、またはそれに代えて、種々の異性体の混合物としての、本明細書に記載の化合物を包含する。

【 0 0 2 2 】

異性体 / エナンチオマーが好まれる場合、それは、いくつかの態様において、対応するエナンチオマーを実質的に含まず、提供されてもよく、また「光学的に富んだ (optically enriched)」または「エナンチオマー的に富んだ (enantiomerically enriched)」と称してもよい。「光学的に富んだ」および「エナンチオマー的に富んだ」は、提供される化合物が有意に高い割合の1つのエナンチオマーで構成されていることを意味する。ある態様において、本発明の化合物は、少なくとも約70重量%の好ましいエナンチオマーで構成されている。ある態様において、本発明の化合物は、少なくとも約80重量%の好ましいエナンチオマーで構成されている。ある態様において、本発明の化合物は、少なくとも約90重量%の好ましいエナンチオマーで構成されている。他の態様において、化合物は、少なくとも約95重量%、98重量%または99重量%の好ましいエナンチオマーで構成されている。好ましいエナンチオマーは、キラル高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、キラル塩の形成および結晶化を含めた、当業者に知られている任意の方法によってラセミ混合物から単離してもよく、または不斉合成によって調製されてもよい。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照。

【 0 0 2 3 】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造はまた、1以上の同位体的に富んだ原子の存在の点においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素またはトリチウムによる水素の置き換えの点、または ^{13}C または ^{14}C による炭素の置き換えの点でのみ異なる、示された構造を有する化合物は本発明の範囲内である。かかる化合物は、例えば、本発明に従って、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または治療薬剤として有用である。

【 0 0 2 4 】

式中において、

【 化 7 】

~~~~

はそれに直に付いている部分の立体化学が特定されていない単結合であり、

【 化 8 】

---

は不存在または単結合であり、そして

【 化 9 】

==

または

【 化 1 0 】

==

は、単結合もしくは二重結合である。

【 0 0 2 5 】

値の範囲が列挙されている場合、その範囲内の各値およびサブ範囲を包含することが意図される。例えば、「 $\text{C}_{1-6}$ 」は $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 、 $\text{C}_1$

10

20

30

40

50

- 5、 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{2-5}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_{2-3}$ 、 $C_{3-6}$ 、 $C_{3-5}$ 、 $C_{3-4}$ 、 $C_{4-6}$ 、 $C_{4-5}$  および  $C_{5-6}$  を包含することを意味する。

【0026】

用語「精製された」、「実質的に精製された」および「単離された」は、本発明に有用な化合物が、自然状態であれば当該化合物に通常付随しているような他の異種の化合物を含んでおらず、当該有用な化合物が所与の試料または組成物の量の少なくとも0.5重量%、1重量%、5重量%、10重量%、20重量%、50重量%、75重量%、80重量%、85重量%、90重量%、95重量%、96重量%、97重量%、98重量%、99重量%、99.5重量%、99.9重量%を含むことをいう。一態様において、これらの用語は、当該化合物が所与の試料または組成物の量の少なくとも95重量%、98重量%、99重量%または99.9重量%を含むことをいう。

10

【0027】

用語「アシル」は、一般式  $-C(=O)R^{X1}$ 、 $-C(=O)OR^{X1}$ 、 $-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}$ 、 $-C(=O)SR^{X1}$ 、 $-C(=O)N(R^{X1})_2$ 、 $-C(=S)R^{X1}$ 、 $-C(=S)N(R^{X1})_2$ 、および  $-C(=S)S(R^{X1})$ 、 $-C(=NR^{X1})R^{X1}$ 、 $-C(=NR^{X1})OR^{X1}$ 、 $-C(=NR^{X1})SR^{X1}$ 、および  $-C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$  を有する基をいい、式中  $R^{X1}$  は、水素；ハロゲン；置換されたもしくは非置換のヒドロキシル；置換されたもしくは非置換のチオール；置換されたもしくは非置換のアミノ；置換されたもしくは非置換のアシル、環式もしくは非環式、置換されたもしくは非置換の、分枝もしくは非分枝の脂肪族；環式もしくは非環式、置換されたもしくは非置換の、分枝もしくは非分枝のヘテロ脂肪族；環式もしくは非環式、置換されたもしくは非置換の、分枝もしくは非分枝のアルキル；環式もしくは非環式、置換されたもしくは非置換の、分枝もしくは非分枝のアルケニル；置換されたもしくは非置換のアルキニル；置換されたもしくは非置換のアリール、置換されたもしくは非置換のヘテロアリール、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、モノ-もしくはジ-脂肪族アミノ、モノ-もしくはジ-ヘテロ脂肪族アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、モノ-もしくはジ-ヘテロアルキルアミノ、モノ-もしくはジ-アリールアミノまたはモノ-もしくはジ-ヘテロアリールアミノ；あるいは2個の  $R^{X1}$  基が一緒になって5-~6-員ヘテロ環式環を形成する。例示のアシル基は、アルデヒド ( $-CHO$ )、カルボン酸 ( $-CO_2H$ )、ケトン、ハロゲン化アシル、エステル、アミド、イミン、カルボナート、カルバマートおよび尿素を含む。アシルの置換基は、限定するものではないが、安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載した置換基のいずれかを含む(例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキシ、イミノ、チオオキシ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどであり、これらの各々はさらに置換されていても、いなくてもよい)。

20

30

40

【0028】

用語「アシルオキシ」は、式 ( $-OR^i$ ) で表される「置換されたヒドロキシル」をいい、式中  $R^i$  は、本明細書で定義されているとおりの任意に置換されていてもよいアシル基であり、酸素部分は、親分子に直接付いている。

【0029】

用語「脂肪族」は、飽和および不飽和両方の、非芳香族の、直鎖(すなわち、非分枝)、分枝、非環式、および環式(すなわち、炭素環式)炭化水素を含み、これらは任意に1

50

以上の官能基で置換されていてもよい。当業者によって理解されるように、「脂肪族」は、本明細書において、限定するものではないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニル部分を含むことを意図する。よって、用語「アルキル」は直鎖、分枝および環式アルキル基を含む。類似の規則を、「アルケニル」、「アルキニル」などの他の一般用語に適用する。さらに、用語「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」などは、置換された基および非置換の基の両方を包含する。ある態様において、「脂肪族」は、1～20個の炭素原子を有するそれらの脂肪族基（環式、非環式、置換された、非置換の、分枝または非分枝）を示すために使用される。脂肪族基の置換基は、限定するものではないが、安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載した置換基のいずれかを含む（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどであり、これらの各々はさらに置換されていても、いなくてもよい）。

#### 【0030】

本明細書で使用する用語「アルキル」は、1つの水素原子を取り除くことによる、1～20個の炭素原子を含有する炭化水素部分由来の飽和、直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルをいう。いくつかの態様において、本発明で用いられるアルキル基は1～20個の炭素原子を含有する。別の態様において、用いられるアルキル基は1～15個の炭素原子を含有する。別の態様において、用いられるアルキル基は1～10個の炭素原子を含有する。別の態様において、用いられるアルキル基は1～8個の炭素原子を含有する。別の態様において、用いられるアルキル基は1～5個の炭素原子を含有する。アルキルラジカルの例は、限定するものではないが、メチル（例えば、非置換メチル（Me））、エチル（例えば、非置換エチル（Et））、プロピル（例えば、非置換プロピル（Pr））、n-プロピル、イソプロピル、ブチル（例えば、非置換ブチル（Bu））、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、sec-ペンチル、イソ-ペンチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、sec-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-デシル、n-ウンデシル、ドデシルなどを含み、これは1以上の置換基をもっている。アルキル基の置換基は、限定するものではないが、安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載した置換基のいずれかを含む（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどであり、これらの各々はさらに置換されていても、いなくてもよい）。

#### 【0031】

用語「アルケニル」は、1つの水素原子を取り除くことによる、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖炭化水素部分由来の一価の基を示す。ある態様において、本発明で用いられるアルケニル基は2～20個の炭素原子を含有する。いくつかの態様において、本発明で用いられるアルケニル基は2～15個の炭素原子を含有する。別の態様において、用いられるアルケニル基は2～10個の炭素原子を含有する。また別の態様において、アルケニル基は2～8個の炭素原子を含有する。さらにまた別の態様において、アルケニル基は2～5個の炭素原子を含有する。アルケニル基は、例えば、エ

10

20

30

40

50

テニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イルなどを含み、これは1以上の置換基をもっているてもよい。アルケニル基の置換基は、限定するものではないが、安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載した置換基のいずれかを含む(例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどであり、これらの各々はさらに置換されていても、いなくてもよい)。

10

【0032】

用語「アルキニル」は、1つの水素原子を取り除くことによる、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖炭化水素由来の一価の基をいう。ある態様において、本発明で用いられるアルキニル基は2~20個の炭素原子を含有する。いくつかの態様において、本発明で用いられるアルキニル基は2~15個の炭素原子を含有する。別の態様において、用いられるアルキニル基は2~10個の炭素原子を含有する。また別の態様において、アルキニル基は2~8個の炭素原子を含有する。また別の態様において、アルキニル基は2~5個の炭素原子を含有する。代表的なアルキニル基は、限定するものではないが、例えば、エチニル、2-プロピニル(プロパルギル)、1-プロピニルなどを含み、これは1以上の置換基をもっているてもよい。アルキニル基の置換基は、限定するものではないが、安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載した置換基のいずれかを含む(例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどであり、これらの各々はさらに置換されていても、いなくてもよい)。

20

30

【0033】

例示の炭素原子の置換基は、限定するものではないが、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sup>a a</sup>、-ON(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b b</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OR<sup>c c</sup>)R<sup>b b</sup>、-SH、-SR<sup>a a</sup>、-SSR<sup>c c</sup>、-C(=O)R<sup>a a</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CHO、-C(OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-OC(=O)R<sup>a a</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-C(=O)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>b b</sup>C(=O)R<sup>a a</sup>、-NR<sup>b b</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-NR<sup>b b</sup>C(=O)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>b b</sup>)R<sup>a a</sup>、-C(=NR<sup>b b</sup>)OR<sup>a a</sup>、-OC(=NR<sup>b b</sup>)R<sup>a a</sup>、-OC(=NR<sup>b b</sup>)OR<sup>a a</sup>、-C(=NR<sup>b b</sup>)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>b b</sup>)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>b b</sup>C(=NR<sup>b b</sup>)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>b b</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-NR<sup>b b</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>a a</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-S(=O)R<sup>a a</sup>、-OS(=O)R<sup>a a</sup>、-Si(R<sup>a a</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>a a</sup>)<sub>3</sub>-C(=S)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>a a</sup>、-C(=S)SR<sup>a a</sup>、-SC(=S)SR<sup>a a</sup>、-SC(=O)SR<sup>a a</sup>、-OC(=O)SR<sup>a a</sup>、-SC(=O)OR<sup>a a</sup>、-SC(=O)R<sup>a a</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-OP(=O)<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-P(=O)(R<sup>a a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>a a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>b b</sup>

40

50

)<sub>2</sub>、-OP(=O)(NR<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>b b</sup>P(=O)(OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>b b</sup>P(=O)(NR<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>c c</sup>)<sub>3</sub>、-OP(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-OP(R<sup>c c</sup>)<sub>3</sub>、-B(R<sup>a a</sup>)<sub>2</sub>、-B(OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-BR<sup>a a</sup>(OR<sup>c c</sup>)、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>パーハロアルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>2-10</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、3~14員のヘテロシクリル、C<sub>6-14</sub>アリーールおよび5~14員のヘテロアリーールを含み、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールは、独立して0、1、2、3、4、または5個のR<sup>d d</sup>基で置換され；

あるいは、1つの炭素上の2つのジェミナル水素が、=O、=S、=NN(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、=NNR<sup>b b</sup>C(=O)R<sup>a a</sup>、=NNR<sup>b b</sup>C(=O)OR<sup>a a</sup>、=NNR<sup>b b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、=NR<sup>b b</sup>または=NR<sup>c c</sup>基で置き換えられ；

10

各R<sup>a a</sup>の例は、独立して、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>パーハロアルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>2-10</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、3~14員のヘテロシクリル、C<sub>6-14</sub>アリーールおよび5~14員のヘテロアリーールから選択され、または2つのR<sup>a a</sup>基が結合して3~14員のヘテロシクリルもしくは5~14員のヘテロアリーール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリーール、およびヘテロアリーールは、独立して0、1、2、3、4、または5個のR<sup>d d</sup>基で置換され；

各R<sup>b b</sup>の例は、独立して、水素、-OH、-OR<sup>a a</sup>、-N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sup>a a</sup>、-C(=O)N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-C(=NR<sup>c c</sup>)OR<sup>a a</sup>、-C(=NR<sup>c c</sup>)N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c c</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>c c</sup>、-SOR<sup>a a</sup>、-C(=S)N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>c c</sup>、-C(=S)SR<sup>c c</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-P(=O)(R<sup>a a</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>パーハロアルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>2-10</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、3~14員のヘテロシクリル、C<sub>6-14</sub>アリーールおよび5~14員のヘテロアリーールから選択され、または2つのR<sup>b b</sup>基が結合して3~14員のヘテロシクリルもしくは5~14員のヘテロアリーール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリーール、およびヘテロアリーールは、独立して0、1、2、3、4、または5個のR<sup>d d</sup>基で置換され；

20

30

各R<sup>c c</sup>の例は、独立して、水素、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>パーハロアルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>2-10</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>カルボシクリル、3~14員のヘテロシクリル、C<sub>6-14</sub>アリーールおよび5~14員のヘテロアリーールから選択され、または2つのR<sup>c c</sup>基が結合して3~14員のヘテロシクリルもしくは5~14員のヘテロアリーール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリーール、およびヘテロアリーールは、独立して0、1、2、3、4、または5個のR<sup>d d</sup>基で置換され；

各R<sup>d d</sup>の例は、独立して、水素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sup>e e</sup>、-ON(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>f f</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OR<sup>e e</sup>)R<sup>f f</sup>、-SH、-SR<sup>e e</sup>、-SSR<sup>e e</sup>、-C(=O)R<sup>e e</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>e e</sup>、-OC(=O)R<sup>e e</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>e e</sup>、-C(=O)N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>f f</sup>C(=O)R<sup>e e</sup>、-NR<sup>f f</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>e e</sup>、-NR<sup>f f</sup>C(=O)N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>f f</sup>)OR<sup>e e</sup>、-OC(=NR<sup>f f</sup>)R<sup>e e</sup>、-OC(=NR<sup>f f</sup>)OR<sup>e e</sup>、-C(=NR<sup>f f</sup>)N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>f f</sup>)N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>f f</sup>C(=NR<sup>f f</sup>)N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>f f</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e e</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>e e</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>e e</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>e e</sup>、-S(=O)R<sup>e e</sup>、-Si(R<sup>e e</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>e e</sup>)<sub>3</sub>、-C(=S)N(R<sup>f f</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>e e</sup>、-C(=S)SR<sup>e e</sup>、-SC(=S)SR<sup>e e</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>e e</sup>、-P(=O)(R<sup>e e</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>e e</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>e e</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル、C

40

50

1 - 6 パーハロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>3-10</sub> カルボシクリル、3 ~ 10 員のヘテロシクリル、C<sub>6-10</sub> アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、3 ~ 10 員のヘテロシクリル、C<sub>6-10</sub> アリールおよび 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して 0、1、2、3、4、または 5 個の R<sup>g g</sup> 基で置換されるか、または 2 つのジェミナル R<sup>d d</sup> 置換基が、= O または = S を形成するために結合することができ；

各 R<sup>e e</sup> の例は、独立して、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> パーハロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>3-10</sub> カルボシクリル、C<sub>6-10</sub> アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクリル、および 3 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して 0、1、2、3、4、または 5 個の R<sup>g g</sup> 基で置換され；

10

各 R<sup>f f</sup> の例は、独立して、水素、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> パーハロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>3-10</sub> カルボシクリル、3 ~ 10 員のヘテロシクリル、C<sub>6-10</sub> アリール、および 5 ~ 10 員のヘテロアリールから選択され、または 2 つの R<sup>f f</sup> 基が結合して 3 ~ 14 員のヘテロシクリルもしくは 5 ~ 14 員のヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して 0、1、2、3、4、または 5 個の R<sup>g g</sup> 基で置換され；

20

各 R<sup>g g</sup> の例は、独立して、水素、- CN、- NO<sub>2</sub>、- N<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>H、- SO<sub>3</sub>H、- OH、- OC<sub>1-6</sub> アルキル、- ON(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、- NH(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、- NH<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>、- NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、- N(OC<sub>1-6</sub> アルキル)(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- N(OH)(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- NH(OH)、- SH、- SC<sub>1-6</sub> アルキル、- SS(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- C(=O)(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- CO<sub>2</sub>H、- CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- OC(=O)(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- C(=O)NH<sub>2</sub>、- C(=O)N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- NHC(=O)(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- N(C<sub>1-6</sub> アルキル)C(=O)(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- NHC(=O)(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- NHC(=O)NH(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- NHC(=O)NH<sub>2</sub>、- C(=NH)O(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- OC(=NH)(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- OC(=NH)OC<sub>1-6</sub> アルキル、- C(=NH)N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- C(=NH)NH<sub>2</sub>、- OC(=NH)N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、OC(NH)NH(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- OC(NH)NH<sub>2</sub>、- NHC(NH)N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、- NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> アルキル、- SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub> アルキル、- OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> アルキル、- SOC<sub>1-6</sub> アルキル、- Si(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>3</sub>、- OSi(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>3</sub>、- C(=S)N(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- C(=S)NH(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- C(=S)NH<sub>2</sub>、- C(=O)S(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- C(=S)SC<sub>1-6</sub> アルキル、- SC(=S)SC<sub>1-6</sub> アルキル、- P(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> アルキル)、- P(=O)(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- OP(=O)(C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- OP(=O)(OC<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> パーハロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>3-10</sub> カルボシクリル、C<sub>6-10</sub> アリール、3 ~ 10 員のヘテロシクリル、5 ~ 10 員のヘテロアリールであるか；または 2 つのジェミナル R<sup>g g</sup> 置換基が、= O もしくは = S を形成するために結合することができ；式中、X<sup>-</sup> は対イオンである。

30

40

【0034】

用語「アミノ」は、式(-NH<sub>2</sub>)で表される基を指す。「置換されたアミノ」は、一

50

置換アミン( - NHR<sup>h</sup> )または二置換アミン( - NR<sup>h</sup><sub>2</sub> )のいずれかをいい、式中、R<sup>h</sup>置換基は安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載した任意の置換基である(例えば、好適なアミノ保護基; 脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミノ、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどであり、これらの各々はさらに置換されていても、いなくてもよい)。ある態様において、二置換アミン( - NR<sup>h</sup><sub>2</sub> )基のR<sup>h</sup>置換基は5 - ~ 6 - 員のヘテロシクリル環を形成する。

10

## 【0035】

用語「アルコキシ」は、式( - OR<sup>i</sup> )で表される「置換されたヒドロキシル」をいい、式中R<sup>i</sup>は、本明細書中で定義されているとおりの任意に置換されていてもよいアルキル基であり、酸素部分は、親分子に直接付いている。

## 【0036】

用語「アルキルチオキシ」は、式( - SR<sup>r</sup> )で表される「置換されたチオール」をいい、式中R<sup>r</sup>は、本明細書中で定義されているとおりの任意に置換されていてもよいアルキル基であり、硫黄部分は、親分子に直接付いている。

20

## 【0037】

用語「アルキルアミノ」は、式( - NR<sup>h</sup><sub>2</sub> )で表される「置換されたアミノ」をいい、式中R<sup>h</sup>は、独立して、水素または本明細書中で定義されているとおりの任意に置換されていてもよいアルキル基であり、窒素部分は、親分子に直接付いている。

## 【0038】

用語「アリール」は、全ての環原子が炭素である3 ~ 20個の環原子を有する安定な芳香族単環式または多環式環系をいい、これは置換されていても、非置換でもよい。本発明のある態様において、「アリール」は、1個、2個、または3個の芳香環を有する単環式、二環式または三環式C<sub>4</sub> ~ C<sub>20</sub>芳香環をいい、限定するものではないが、1以上の置換基をもっているもよいフェニル、ピフェニル、ナフチルなどを含む。アリールの置換基は、限定するものではないが、安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載した置換基のいずれかを含む(例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキシ、イミノ、チオオキシ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどであり、これらの各々はさらに置換されていても、いなくてもよい)。

30

40

## 【0039】

用語「アリールアルキル」は、アリール置換アルキル基をいい、ここで用語「アリール」および「アルキル」は本明細書に定義されたものであり、およびここでアリール基は、次に親分子に付いたアルキル基に付いている。例示のアリールアルキル基は、ベンジルおよびフェネチルである。

## 【0040】

用語「アリールオキシ」は、式( - OR<sup>i</sup> )で表される「置換されたヒドロキシル」をいい、式中R<sup>i</sup>は、本明細書中で定義されているとおりの任意に置換されていてもよいアリール基であり、酸素部分は、親分子に直接付いている。

## 【0041】

50

用語「アリールアミノ」は、式( - NR<sup>h</sup><sub>2</sub> )で表される「置換されたアミノ」をいい、式中R<sup>h</sup>は、独立して、水素または本明細書中で定義されているとおりの任意に置換されていてもよいアリール基であり、窒素部分は、親分子に直接付いている。

## 【0042】

用語「アリールチオキシ」は、式( - SR<sup>r</sup> )で表される「置換されたチオール」をいい、式中R<sup>r</sup>は、本明細書中で定義されているとおりの任意に置換されていてもよいアリール基であり、硫黄部分は、親分子に直接付いている。

## 【0043】

用語「ハロ」および「ハロゲン」は、フッ素(フルオロ、 - F)、塩素(クロロ、 - Cl)、臭素(ブロモ、 - Br)およびヨウ素(ヨード、 - I)から選択される原子をいう。

10

## 【0044】

用語「ヘテロ脂肪族」は、本明細書中で定義されているとおりの脂肪族部分をいい、これは飽和および不飽和両方の、非芳香族、直鎖(すなわち、非分枝)、分枝、非環式、環式(すなわち、ヘテロ環)もしくは多環式の炭化水素を含み、これらは任意に1以上の官能基で置換されていてもよく、これらは1以上の酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素原子を、例えば炭素原子に代えて、含有している。ある態様において、ヘテロ脂肪族部分は、その水素原子の1以上が独立に1以上の置換基で置き換えられることによって置換されている。当業者によって理解されるように、用語「ヘテロ脂肪族」は、本明細書において、限定するものではないが、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニルおよびヘテロシクロアルキニル部分を含むことを意図する。よって、用語「ヘテロ脂肪族」は、用語「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、「ヘテロアルキニル」などを含む。さらに、用語「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、「ヘテロアルキニル」などは、置換された基および非置換の基の両方を包含する。ある態様において、「ヘテロ脂肪族」は、1~20個の炭素原子を有するそれらのヘテロ脂肪族基(環式、非環式、置換された、非置換の、分枝または非分枝)を示すために使用される。ヘテロ脂肪族基の置換基は、限定するものではないが、安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載した置換基のいずれかを含む(例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、スルフィニル、スルホニル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどであり、これらの各々はさらに置換されていても、いなくてもよい)。

20

30

## 【0045】

用語「ヘテロアルキル」は、本明細書で定義されるとおりのアルキル部分であって、例えば炭素原子に代えて、1以上の酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素原子などを含有しているものをいう。

40

## 【0046】

用語「ヘテロアルケニル」は、本明細書で定義されるとおりのアルケニル部分であって、例えば炭素原子に代えて、1以上の酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素原子などを含有しているものをいう。

## 【0047】

用語「ヘテロアルキニル」は、本明細書で定義されるとおりのアルキニル部分であって、例えば炭素原子に代えて、1以上の酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素原子などを含有しているものをいう。

## 【0048】

50

用語「ヘテロアルキルアミノ」は、式( -NR<sup>h</sup><sub>2</sub> )で表される「置換されたアミノ」をいい、式中R<sup>h</sup>は、独立して、水素または本明細書中で定義されているとおりの任意に置換されていてもよいヘテロアルキル基であり、窒素部分は、親分子に直接付いている。

【0049】

用語「ヘテロアルキルオキシ」は、式( -OR<sup>i</sup> )で表される「置換されたヒドロキシル」をいい、式中R<sup>i</sup>は、本明細書中で定義されているとおりの任意に置換されていてもよいヘテロアルキル基であり、酸素部分は、親分子に直接付いている。

【0050】

用語「ヘテロアルキルチオキシ」は、式( -SR<sup>r</sup> )で表される「置換されたチオール」をいい、式中R<sup>r</sup>は、本明細書中で定義されているとおりの任意に置換されていてもよいヘテロアルキル基であり、硫黄部分は、親分子に直接付いている。

10

【0051】

用語「カルボシクリル」または「炭素環式」は、3～14個の環炭素原子を有し(「C<sub>3-14</sub>カルボシクリル」)、かつ、非芳香族環系中のヘテロ原子が0個である、非芳香族環式炭化水素基のラジカルをいう。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3～10個の環炭素原子を有する(「C<sub>3-10</sub>カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3～8個の環炭素原子を有する(「C<sub>3-8</sub>カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3～7個の環炭素原子を有する(「C<sub>3-7</sub>カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子を有する(「C<sub>3-6</sub>カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、4～6個の環炭素原子を有する(「C<sub>4-6</sub>カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、5～6個の環炭素原子を有する(「C<sub>5-6</sub>カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子を有する(「C<sub>5-10</sub>カルボシクリル」)。例示のC<sub>3-6</sub>カルボシクリル基は、限定するものではないが、シクロプロピル(C<sub>3</sub>)、シクロブチル(C<sub>4</sub>)、シクロペンチル(C<sub>5</sub>)、シクロヘキシル(C<sub>6</sub>)、シクロヘキセニル(C<sub>6</sub>)、シクロヘキサジエニル(C<sub>6</sub>)などを含む。例示のC<sub>3-8</sub>カルボシクリル基は、限定するものではないが、上述したC<sub>3-6</sub>カルボシクリル基、および、シクロヘプチル(C<sub>7</sub>)、シクロヘプテニル(C<sub>7</sub>)、シクロヘプタジエニル(C<sub>7</sub>)、シクロヘプタトリエニル(C<sub>7</sub>)、シクロオクチル(C<sub>8</sub>)、シクロオクテニル(C<sub>8</sub>)、ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタニル(C<sub>7</sub>)、ビスクロ[2, 2, 2]オクタニル(C<sub>8</sub>)などを含む。例示のC<sub>3-10</sub>カルボシクリル基は、限定するものではないが、上述したC<sub>3-8</sub>カルボシクリル基、および、シクロノニル(C<sub>9</sub>)、シクロノネニル(C<sub>9</sub>)、シクロデシル(C<sub>10</sub>)、シクロデセニル(C<sub>10</sub>)、オクタヒドロ-1H-インデニル(C<sub>9</sub>)、デカヒドロナフタレニル(C<sub>10</sub>)、スピロ[4.5]デカニル(C<sub>10</sub>)などを含む。前述の例が例証するように、ある態様において、カルボシクリル基は単環(「単環式カルボシクリル」)でも、多環(例えば、二環系(「二環式カルボシクリル」)や三環系(「三環式カルボシクリル」)などの、縮合、架橋またはスピロ環系を含有するもの)でもどちらでもよく、また、飽和されていてもよいし、1以上の炭素-炭素二重結合もしくは三重結合を含有してもよい。

「カルボシクリル」はまた、環系であって、そのうちの、上記で定義されたとおりのカルボシクリル環が、1以上のアリールもしくはヘテロアリール基と縮合しており、その付着点がカルボシクリル環上であるものを含み、かかる例では、炭素数は、引き続き、炭素環系の炭素数を示すものとする。特に他に特定しない限り、カルボシクリル基の各例は、独立して、非置換であるか(「非置換カルボシクリル」)、または1以上の置換基で置換されたものとする(「置換カルボシクリル」)。ある態様において、カルボシクリル基は、非置換C<sub>3-14</sub>カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリル基は、置換C<sub>3-14</sub>カルボシクリルである。

20

30

40

【0052】

ある態様において、「カルボシクリル」は、3～14個の環炭素原子を有する単環式の

50

飽和カルボシクリル基である（「 $C_{3-14}$ シクロアルキル」）。ある態様において、シクロアルキル基は3～10個の環炭素原子を有する（「 $C_{3-10}$ シクロアルキル」）。ある態様において、シクロアルキル基は3～8個の環炭素原子を有する（「 $C_{3-8}$ シクロアルキル」）。ある態様において、シクロアルキル基は3～6個の環炭素原子を有する（「 $C_{3-6}$ シクロアルキル」）。ある態様において、シクロアルキル基は4～6個の環炭素原子を有する（「 $C_{4-6}$ シクロアルキル」）。ある態様において、シクロアルキル基は5～6個の環炭素原子を有する（「 $C_{5-6}$ シクロアルキル」）。ある態様において、シクロアルキル基は5～10個の環炭素原子を有する（「 $C_{5-10}$ シクロアルキル」）。 $C_{5-6}$ シクロアルキル基の例は、シクロペンチル（ $C_5$ ）およびシクロヘキシル（ $C_6$ ）を含む。 $C_{3-6}$ シクロアルキル基の例は、上述した $C_{5-6}$ シクロアルキル基、および、シクロプロピル（ $C_3$ ）およびシクロブチル（ $C_4$ ）を含む。 $C_{3-8}$ シクロアルキル基の例は、上述した $C_{3-6}$ シクロアルキル基、および、シクロヘプチル（ $C_7$ ）およびシクロオクチル（ $C_8$ ）を含む。特に他に特定しない限り、シクロアルキル基の各例は、独立して、非置換であるか（「非置換シクロアルキル」）、または1以上の置換基で置換されたものとする（「置換シクロアルキル」）。ある態様において、シクロアルキル基は、非置換 $C_{3-14}$ シクロアルキルである。ある態様において、シクロアルキル基は、置換 $C_{3-14}$ シクロアルキルである。

### 【0053】

用語「ヘテロ環式」、「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」は、環式のヘテロ脂肪族基をいう。ヘテロ環式基は、非芳香族の、部分不飽和または完全に飽和の、3～12員の環系をいい、これはサイズが3～8個の原子の単環、および非芳香族環と縮合した芳香族の5～または6員のアリールまたはヘテロアリール基を含んでもよい二環式および三環式環系を含む。これらのヘテロ環式環は、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するものを含み、ここで窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてもよい。ある態様において、ヘテロ環式という用語は、非芳香族の5、6または7員の環または多環式基であって、そのうちの少なくとも1つの環原子が、O、SおよびNから選択されるヘテロ原子であり（窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよい）、残りの環原子が炭素であり、ラジカルが環原子のいずれかを介して分子の残りに結合しているものをいう。ヘテロシクリル基は、限定するものではないが、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する、縮合した5、6または7員の環を含んでなるものである二環式または三環式基を含み、ここで(i)各5員環は0～2個の二重結合を有し、各6員環は0～2個の二重結合を有し、および各7員環は0～3個の二重結合を有し、(ii)窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよく、(iii)窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてもよく、および(iv)上記ヘテロ環式環のいずれかはアリールまたはヘテロアリール環に縮合していてもよい。例示のヘテロ環は、アザシクロプロパニル、アザシクロブタニル、1,3-ジアザチジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゾカニル、チアラニル、チエタニル、テトラヒドロチオフェニル、ジチオラニル、チアシクロヘキサニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロプラニル、ジオキサニル、オキサチオラニル、モルホリニル、チオキサニル、テトラヒドロナフチルなどを含み、これは1以上の置換基をもっている。置換基は、限定するものではないが、安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載した置換基のいずれかを含む（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、スルフィニル、スルホニル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシ

10

20

30

40

50

ルオキシなどであり、これらの各々はさらに置換されていても、いなくてもよい)。

【0054】

用語「ヘテロアリール」は、その1つの環原子がS、OおよびNから選択される、3～20個の環原子を有する安定な芳香族単環式または多環式環系であって；0、1または2個の環原子はS、OおよびNから独立して選択されるさらなるヘテロ原子であり；および残りの環原子は炭素であり、ラジカルは環原子のいずれかを介して分子の残りとは結合しているものをいう。例示のヘテロアリールは、限定するものではないが、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル(ピリジル)、プリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、ピロリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、フタラジニル、ナフトリジニル、キノキサリニル、チオフェニル、チアナフテニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアジオリル、オキサジアジオリルなどを含み、これは1以上の置換基をもっている。ヘテロアリールの置換基は、限定するものではないが、安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載した置換基のいずれかを含む(例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、スルフィニル、スルホニル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなどであり、これらの各々はさらに置換されていても、いなくてもよい)。

10

20

【0055】

用語「ヘテロアリールアミノ」は、式( $-NR^h_2$ )で表される「置換されたアミノ」をいい、式中 $R^h$ は、独立して、水素または本明細書中で定義されているとおりの任意に置換されていてもよいヘテロアリール基であり、窒素部分は、親分子に直接付いている。

【0056】

用語「ヘテロアリールオキシ」は、式( $-OR^i$ )で表される「置換されたヒドロキシル」をいい、式中 $R^i$ は、本明細書中で定義されているとおりの任意に置換されていてもよいヘテロアリール基であり、酸素部分は、親分子に直接付いている。

30

【0057】

用語「ヘテロアリールチオキシ」は、式( $-SR^r$ )で表される「置換されたチオール」をいい、式中 $R^r$ は、本明細書中で定義されているとおりの任意に置換されていてもよいヘテロアリール基であり、硫黄部分は、親分子に直接付いている。

【0058】

用語「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、式( $-OH$ )で表される基をいう。「置換されたヒドロキシル」は、式( $-OR^i$ )で表される基をいい、式中 $R^i$ は、安定な部分をもたらす任意の置換基であり得る(例えば、好適なヒドロキシル保護基；脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、ニトロ、アルキルアリール、アリールアルキルなどであり、これらの各々はさらに置換されていても、いなくてもよい)。

40

【0059】

用語「イミノ」は、式( $=NR^r$ )で表される基をいい、式中 $R^r$ は、水素、または、本明細書に記載したとおりの任意の置換基に対応し、安定な部分の形成をもたらす(例えば、好適なアミノ保護基；脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、アミノ、ヒドロキシル、アルキルアリール、アリールアルキルなどであり、これらの各々はさらに置換されていても、いなくて

50

もよい)。ある態様において、イミノは、R「が水素である = NHをいう。

【0060】

用語「ニトロ」は、式( -NO<sub>2</sub> )で表される基をいう。

【0061】

用語「オキソ」は、式( =O )で表される基をいう。

【0062】

「保護基」は当技術分野において周知であり、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, P. G. M. Wuts and T. W. Greene, 4th edition, Wiley-Interscience, 2006に詳細に記載されたものを含み、この全体を参照により本明細書に組み込む。好適な「アミノ保護基」(「窒素保護基」ともいう)は、メチルカルバマート、エチルカルバマート、9-フルオレニルメチルカルバマート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバマート、9-(2,7-ジブromo)フルオロエニルメチルカルバマート、2,7-ジ-t-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサントール)]メチルカルバマート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバマート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバマート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバマート(hz)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバマート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバマート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバマート(DB-t-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エチルカルバマート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバマート(t-Bumeoc)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバマート(Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバマート、t-ブチルカルバマート(BOCまたはBoc)、1-アダマンチルカルバマート(Adoc)、ビニルカルバマート(Voc)、アリルカルバマート(Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバマート(Ipaoc)、シンナミルカルバマート(Coc)、4-ニトロシンナミルカルバマート(Noc)、8-キノリルカルバマート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバマート、アルキルジチオカルバマート、ベンジルカルバマート(Cbz)、p-メトキシベンジルカルバマート(Moz)、p-ニトロベンジルカルバマート、p-ブromoベンジルカルバマート、p-クロロベンジルカルバマート、2,4-ジクロロベンジルカルバマート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバマート(Msz)、9-アントリルメチルカルバマート、ジフェニルメチルカルバマート、2-メチルチオエチルカルバマート、2-メチルスルホニルエチルカルバマート、2-(p-トルエンスルホニル)エチルカルバマート、[2-(1,3-ジチアニル)]メチルカルバマート(Dmoc)、4-メチルチオフェニルカルバマート(Mtpc)、2,4-ジメチルチオフェニルカルバマート(Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバマート(Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバマート(Ppoc)、1,1-ジメチル-2-シアノエチルカルバマート、m-クロロ-p-アシルオキシベンジルカルバマート、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバマート、5-ベンジソキサゾリルメチルカルバマート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバマート(Tcroc)、m-ニトロフェニルカルバマート、3,5-ジメトキシベンジルカルバマート、o-ニトロベンジルカルバマート、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバマート、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルカルバマート、フェノチアジニル-(10)-カルボニル誘導体、N'-p-トルエンスルホニルアミノカルボニル誘導体、N'-フェニルアミノチオカルボニル誘導体、t-アミルカルバマート、S-ベンジルチオカルバマート、p-シアノベンジルカルバマート、シクロブチルカルバマート、シクロヘキシルカルバマート、シクロペンチルカルバマート、シクロプロピルメチルカルバマート、p-デシルオキシベンジルカルバマート、2,2-ジメトキシカルボニルビニルカルバマート、o-(N,N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバマート、1,1-ジメチル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバマート、1,

10

20

30

40

50

1 - ジメチルプロピニルカルバマート、ジ(2 - ピリジル)メチルカルバマート、2 - フ  
 ラニルメチルカルバマート、2 - ヨードエチルカルバマート、イソボルニルカルバマート  
 、イソブチルカルバマート、イソニコチニルカルバマート、p - (p' - メトキシフェニ  
 ルアゾ)ベンジルカルバマート、1 - メチルシクロブチルカルバマート、1 - メチルシク  
 ロヘキシルカルバマート、1 - メチル - 1 - シクロプロピルメチルカルバマート、1 - メ  
 チル - 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル)エチルカルバマート、1 - メチル - 1 - (p  
 - フェニルアゾフェニル)エチルカルバマート、1 - メチル - 1 - フェニルエチルカルバ  
 マート、1 - メチル - 1 - (4 - ピリジル)エチルカルバマート、フェニルカルバマート  
 、p - (フェニルアゾ)ベンジルカルバマート、2, 4, 6 - トリ - t - ブチルフェニル  
 カルバマート、4 - (トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバマート、2, 4, 6 - ト  
 リメチルベンジルカルバマート、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリ  
 クロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3 - フェニ  
 ルプロパンアミド、ピコリンアミド、3 - ピリジルカルボキサミド、N - ベンゾイルフェ  
 ニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p - フェニルベンズアミド、o - ニトロフェニルアセ  
 トアミド、o - ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N' - ジチオベ  
 ンジルオキシカルボニルアミノ)アセトアミド、3 - (p - ヒドロキシフェニル)プロパ  
 ンアミド、3 - (o - ニトロフェニル)プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (o - ニトロ  
 フェノキシ)プロパンアミド、2 - メチル - 2 - (o - フェニルアゾフェノキシ)プロパ  
 ンアミド、4 - クロロブタンアミド、3 - メチル - 3 - ニトロブタンアミド、o - ニトロ  
 シンナミド、N - アセチルメチオニン誘導体、o - ニトロベンズアミド、o - (ベンゾイ  
 ルオキシメチル)ベンズアミド、4, 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン、N  
 - フタルイミド、N - ジチアスクシンイミド(Dts)、N - 2, 3 - ジフェニルマレイ  
 ミド、N - 2, 5 - ジメチルピロール、N - 1, 1, 4, 4 - テトラメチルジシリルアザ  
 シクロペンタン付加物(STABASE)、5 - 置換1, 3 - ジメチル - 1, 3, 5 - ト  
 リアザシクロヘキサン - 2 - オン、5 - 置換1, 3 - ジベンジル - 1, 3, 5 - トリアザ  
 シクロヘキサン - 2 - オン、1 - 置換3, 5 - ジニトロ - 4 - ピリドン、N - メチルアミン、  
 N - アリルアミン、N - [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン(SE  
 M)、N - 3 - アセトキシプロピルアミン、N - (1 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 2 -  
 オキソ - 3 - ピロオリン - 3 - イル)アミン、第四級アンモニウム塩、N - ベンジルアミ  
 ン、N - ジ(4 - メトキシフェニル)メチルアミン、N - 5 - ジベンゾスベリルアミン、  
 N - トリフェニルメチルアミン(Tr)、N - [(4 - メトキシフェニル)ジフェニルメ  
 チル]アミン(MMTr)、N - 9 - フェニルフルオレニルアミン(PhF)、N - 2,  
 7 - ジクロロ - 9 - フルオレニルメチレンアミン、N - フェロセニルメチルアミノ(Fc  
 m)、N - 2 - ピコリルアミノN' - オキシド、N - 1, 1 - ジメチルチオメチレンアミ  
 ン、N - ベンジリデンアミン、N - p - メトキシベンジリデンアミン、N - ジフェニルメ  
 チレンアミン、N - [(2 - ピリジル)メチル]メチレンアミン、N - (N', N' -  
 ジメチルアミノメチレン)アミン、N, N' - イソプロピリデンジアミン、N - p - ニト  
 ロベンジリデンアミン、N - サリチリデンアミン、N - 5 - クロロサリチリデンアミン、  
 N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N - シクロヘキ  
 シリデンアミン、N - (5, 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル)アミン  
 、N - ボラン誘導体、N - ジフェニルボリン酸誘導体、N - [フェニル(ペンタカルボニ  
 ルクロムまたはタングステン)カルボニル]アミン、N - 銅キレート、N - 亜鉛キレート  
 、N - ニトロアミン、N - ニトロソアミン、アミンN - オキシド、ジフェニルホスフィン  
 アミド(Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド(Mpt)、ジフェニルチオホスフィ  
 ンアミド(Ppt)、ジアルキルホスホルアミダート類、ジベンジルホスホルアミダート  
 、ジフェニルホスホルアミダート、ベンゼンスルフェンアミド、o - ニトロベンゼンスル  
 フェンアミド(Nps)、2, 4 - ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベ  
 ンゼンスルフェンアミド、2 - ニトロ - 4 - メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフ  
 ェニルメチルスルフェンアミド、3 - ニトロピリジンスルフェンアミド(Npys)、p  
 - トルエンスルホンアミド(Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6, - トリメチ

10

20

30

40

50

ル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (Mtr)、2, 4, 6 - トリメトキシベンゼンスルホンアミド (Mtb)、2, 6 - ジメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (Pme)、2, 3, 5, 6 - テトラメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (Mte)、4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (Mbs)、2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホンアミド (Mts)、2, 6 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド (iMds)、2, 2, 5, 7, 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - スルホンアミド (Pmc)、メタンスルホンアミド (Ms)、 - トリメチルシリルエタンスルホンアミド (SES)、9 - アントラセンスルホンアミド、4 - (4', 8' - ジメトキシナフチルメチル) ベンゼンスルホンアミド (DNMBS)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミドおよびフェナシルスルホンアミドを含む。

10

## 【0063】

「ヒドロキシル保護基」(「酸素保護基」ともいう)は、当技術分野において周知であり、Greene (1999)に詳細に記載されているものを含む。好適なヒドロキシル保護基は、メチル、メトキシメチル (MOM)、メチルチオメチル (MTM)、t - ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル (SMOM)、ベンジルオキシメチル (BOM)、p - メトキシベンジルオキシメチル (PMBM)、(4 - メトキシフェノキシ)メチル (p - AOM)、グアイアコールメチル (GUM)、t - ブトキシメチル、4 - ペンテニルオキシメチル (POM)、シロキシメチル、2 - メトキシエトキシメチル (MEM)、2, 2, 2 - トリクロロエトキシメチル、ビス (2 - クロロエトキシ)メチル、2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル (SEMOR)、テトラヒドロピラニル (THP)、3 - プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1 - メトキシシクロヘキシル、4 - メトキシテトラヒドロピラニル (MTHP)、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニル、4 - メトキシテトラヒドロチオピラニル S, S - ジオキシド、1 - [(2 - クロロ - 4 - メチル)フェニル] - 4 - メトキシピペリジン - 4 - イル (CTMP)、1, 4 - ジオキサソ - 2 - イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a - オクタヒドロ - 7, 8, 8 - トリメチル - 4, 7 - メタノベンゾフラン - 2 - イル、1 - エトキシエチル、1 - (2 - クロロエトキシ)エチル、1 - メチル - 1 - メトキシエチル、1 - メチル - 1 - ベンジルオキシエチル、1 - メチル - 1 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、2 - トリメチルシリルエチル、2 - (フェニルセレニル)エチル、t - ブチル、アリル、p - クロロフェニル、p - メトキシフェニル、2, 4 - ジニトロフェニル、ベンジル、p - メトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、o - ニトロベンジル、p - ニトロベンジル、p - ハロベンジル、2, 6 - ジクロロベンジル、p - シアノベンジル、p - フェニルベンジル、2 - ピコリル、4 - ピコリル、3 - メチル - 2 - ピコリル N - オキシド、ジフェニルメチル、p, p' - ジニトロベンズヒドリル、5 - ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、 - ナフチルジフェニルメチル、p - メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ (p - メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ (p - メトキシフェニル)メチル、4 - (4' - プロモフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4, 4', 4'' - トリス (4, 5 - ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4, 4', 4'' - トリス (レブリノイルオキシフェニル)メチル、4, 4', 4'' - トリス (ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3 - (イミダゾール - 1 - イル)ビス (4', 4'' - ジメトキシフェニル)メチル、1, 1 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1' - ピレニルメチル、9 - アントリル、9 - (9 - フェニル)キサントニル、9 - (9 - フェニル - 10 - オキソ)アントリル、1, 3 - ベンゾジチオラン - 2 - イル、ベンジソチアゾリル S, S - ジオキシド、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (TES)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル (IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル (DEIPS)、ジメチルテキシルシリル、t - ブチルジメチルシリル (TBDMS)、t - ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ - p - キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル (DPMS)、t - ブチルメトキシフェニルシリル (TBMP S)、ホルマー、ベンゾイルホルマー、アセタート、

20

30

40

50

クロロアセタート、ジクロロアセタート、トリクロロアセタート、トリフルオロアセタート、メトキシアセタート、トリフェニルメトキシアセタート、フェノキシアセタート、p-クロロフェノキシアセタート、3-フェニルプロピオナート、4-オキソペンタノアート(レプリン酸)、4,4-(エチレンジチオ)ペンタノアート(レプリノイルジチオアセタール)、ピバロアート、アダマントアート、クロトナート、4-メトキシクロトナート、ベンゾアート、p-フェニルベンゾアート、2,4,6-トリメチルベンゾアート(メシトアート)、アルキルメチルカルボナート、9-フルオレニルメチルカルボナート(Fmoc)、アルキルエチルカルボナート、アルキル2,2,2-トリクロロエチルカルボナート(Troc)、2-(トリメチルシリル)エチルカルボナート(TMSEC)、2-(フェニルスルホニル)エチルカルボナート(Psec)、2-(トリフェニルホスホニオ)エチルカルボナート(Peoc)、アルキルイソブチルカルボナート、アルキルビニルカルボナート、アルキルアリルカルボナート、アルキルp-ニトロフェニルカルボナート、アルキルベンジルカルボナート、アルキルp-メトキシベンジルカルボナート、アルキル3,4-ジメトキシベンジルカルボナート、アルキルo-ニトロベンジルカルボナート、アルキルp-ニトロベンジルカルボナート、アルキルS-ベンジルチオカルボナート、4-エトキシ-1-ナフチルカルボナート、メチルジチオカルボナート、2-ヨードベンゾアート、4-アジドブチラート、4-ニトロ-4-メチルペンタノアート、o-(ジプロモメチル)ベンゾアート、2-ホルミルベンゼンスルホナート、2-(メチルチオメトキシ)エチル、4-(メチルチオメトキシ)ブチラート、2-(メチルチオメトキシメチル)ベンゾアート、2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセタート、2,6-ジクロロ-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノキシアセタート、2,4-ビス(1,1-ジメチルプロピル)フェノキシアセタート、クロロジフェニルアセタート、イソブチラート、モノスクシナート、(E)-2-メチル-2-ブテノアート、o-(メトキシカルボニル)ベンゾアート、-ナフトアート、ニトラート、アルキルN,N,N'-テトラメチルホスホロジアミダート、アルキルN-フェニルカルバマート、ボラート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2,4-ジニトロフェニルスルフェナート、スルファート、メタンスルホナート(メシラート)、ベンジルスルホナートおよびトシラート(Ts)を含む。1,2-または1,3-ジオールを保護するための保護基は、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、1-t-ブチルエチリデンケタール、1-フェニルエチリデンケタール、(4-メトキシフェニル)エチリデンアセタール、2,2,2-トリクロロエチリデンアセタール、アセトニド、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタール、ベンジリデンアセタール、p-メトキシベンジリデンアセタール、2,4-ジメトキシベンジリデンケタール、3,4-ジメトキシベンジリデンアセタール、2-ニトロベンジリデンアセタール、メトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタール、ジメトキシメチレンオルトエステル、1-メトキシエチリデンオルトエステル、1-エトキシエチリジンオルトエステル、1,2-ジメトキシエチリデンオルトエステル、-メトキシベンジリデンオルトエステル、1-(N,N-ジメチルアミノ)エチリデン誘導体、-(N,N'-ジメチルアミノ)ベンジリデン誘導体、2-オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジ-t-ブチルシリレン基(DTBS)、1,3-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサニリデン)誘導体(TIPDS)、テトラ-t-ブトキシジシロキサン-1,3-ジイリデン誘導体(TBDS)、環状カルボナート類、環状ボロナート類、エチルボロナートおよびフェニルボロナートを含む。

#### 【0064】

ある態様において、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基(「チオール保護基」ともいう)である。硫黄保護基は、限定するものではないが、 $-R^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)SR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-Si(R^a)_3$ 、 $-P(R^c)_2$ 、 $-P(R^c)_3$ 、 $-P(=O)_2R^a$ 、 $-P(=O)(R^a)_2$ 、 $-P(=O)(OR^c)$

10

20

30

40

50

)<sub>2</sub>、 $-P(=O)_2N(R^{b b})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{b b})_2$ を含み、ここで、 $R^{a a}$ 、 $R^{b b}$ 、および $R^{c c}$ は、本明細書に定義されているとおりである。硫黄保護基は当技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されたものを含み、これを参照により本明細書に組み込む。

【0065】

用語「炭水化物」または「糖類(saccharide)」は、多価アルコールのアルデヒドまたはケトン誘導体をいう。炭水化物は、比較的低分子の化合物(例えば、糖)を含み、高分子または重合物質(例えば、デンプン、グリコゲン、およびセルロース多糖)も含む。用語「糖」は、単糖、二糖、または多糖をいう。単糖は、それらがより小さな炭水化物に加水分解されることができないという点で、最も単純な炭水化物である。ほとんどの単糖は、一般式 $C_yH_{2y}O_y$ で表すことができ(例えば、 $C_6H_{12}O_6$ (グルコースなどのヘキソース))、式中 $y$ は3以上の整数である。上述の一般式で表されない特定の多価アルコールもまた、単糖であると考えられることができる。例えば、デオキシリボースは式 $C_5H_{10}O_4$ で表されるが、単糖である。単糖は通常、5個または6個の炭素原子からなるものであり、それぞれペントースおよびヘキソースという。単糖がアルデヒドを含有していればアルドースといい;ケトン含有していればケトースという。単糖はまた、アルドースまたはケトース形態で3個、4個、または7個の炭素原子からなるものであってもよく、それぞれトリオース、テトロース、およびヘプトースという。グリセルアルデヒドおよびジヒドロキシアセトン、それぞれ、アルドトリオース糖およびケトトリオース糖であると考  
10  
20  
30  
40  
50

えられている。アルドテトロース糖の例にはエリトロースおよびトレオースが含まれ;ケトテトロース糖にはエリトルロースが含まれる。アルドペントース糖にはリボース、アラビノース、キシロース、およびリキソースが含まれ;ケトペントース糖にはリブロース、アラブロース、キシルロース、およびリキスロースが含まれる。アルドヘキソース糖の例にはグルコース(例えば、デキストロース)、マンノース、ガラクトース、アロース、アルトロース、タロース、グロース、およびイドースが含まれ;ケトヘキソース糖にはフルクトース、プシコース、ソルボース、およびタガトースが含まれる。ケトヘプトース糖にはセドヘプツロースが含まれる。単糖の、最初と最後の炭素を除いて、ヒドロキシル基(-OH)をもつ各炭素原子は不斉であり、その炭素原子を立体中心として2つの配置(RまたはS)が存在し得る。この不斉のため、任意の所与の単糖の式に対していくつかの異性体が存在し得る。例えば、アルドヘキソースのD-グルコースは、式として $C_6H_{12}O_6$ を有し、その6個の炭素原子のうち2個を除いたものはステレオジェニックであり、したがってD-グルコースは16個の(すなわち $2^4$ 個の)存在し得る立体異性体のうちの1つである。DまたはLの割り当ては、カルボニル基から最も遠い不斉炭素の向きに従ってなされる:標準的なフィッシャー投影式においては、ヒドロキシル基が分子の右側にある場合はD糖であり、そうでない場合はL糖である。直鎖状の単糖のアルデヒド基またはケトン基は、異なる炭素原子上のヒドロキシル基と可逆的に反応してヘミアセタールまたはヘミケタールを形成するようになっており、そこでは2つの炭素原子間に酸素架橋を有する複素環を形成する。5個または6個の原子の環は、それぞれフラノースおよびピラノース形態と呼ばれ、直鎖形態と平衡して存在する。直鎖形態から環状形態への変換の間には、アノマー炭素と呼ばれるカルボニル酸素を含有する炭素原子が、2つの存在し得る配置を伴う立体中心となる:酸素原子は、環の平面の上側または下側のいずれかの位置をとることができる。結果として得られる、存在し得る一对の立体異性体は、アノマーと呼ばれる。アノマーでは、アノマー炭素上の-OH置換基が、-CH<sub>2</sub>OH側の枝から見て環の反対側(トランス)に載っている。代替する形態である、-CH<sub>2</sub>OH置換基とアノマーヒドロキシルとが環の平面の同じ側(シス)にあるものは、アノマーと呼ばれる。2つのまたはそれより多くの結合した単糖単位を含む炭水化物はそれぞれ、二糖または多糖(例えば、三糖)と呼ばれる。2つ以上の単糖単位が、脱水反応を介して形成されるグリコシド結合として知られる共有結合により一緒に結合し、そこでは一方の単糖から水素原子の、他方の単糖からはヒドロキシル基の喪失が生じる。例示の二糖は、

スクロース、ラクチュロース、ラクトース、マルトース、イソマルトース、トレハロース、セロビオース、キシロビオース、ラミナリビオース、ゲンチオビオース、マンノビオース、メリビオース、ニゲロース、およびルチノースを含む。例示の三糖は、限定するものではないが、イソマルトトリオース、ニゲロトリオース、マルトトリオース、メレジットース、マルトトリウロース、ラフィノース、およびケストースを含む。炭水化物という用語はまた、本明細書に記載された炭水化物の、他の自然または合成の立体異性体も含む。

【0066】

用語「薬学的に許容し得る塩」は、適切な医学的判断の範囲内で、不当な毒性、刺激、アレルギー反応などを引き起こすことなく、妥当な利益/リスク比に相応の、ヒトおよびその他の動物の組織に接触して用いるために適した塩をいう。薬学的に許容し得る塩は、当技術分野において周知である。たとえばBergeらが*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19において、薬学的に許容し得る塩を詳細に記載しており、これを参照により本明細書に組み込む。本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩は、好適な無機および有機の酸および塩基に由来するものを含む。塩は、化合物の最終単離および精製がなされる間に、または別々に、適当な化合物の遊離塩基の形態と好適な酸とを反応させることによって、調製することができる。代表的な酸付加塩は、アセタート、アジパート、アルギナート、L-アスコルビン酸、アスパルタート、ベンゾアート、ベンゼンスルホナート（ベシラート）、ビスルファート、ブチラート、カンホラート、カンファースルホナート、シトラート、ジグルコナート、ホルマート、フマラート、ゲンチサート、グルタラート、グリセロホスファート、グリコラート、ヘミスルファート、ヘプタノアート、ヘキサノアート、ヒプラート、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホナート（イセチオナート）、ラクタート、マレアート、マロナート、DL-マンデラート、メシチレンスルホナート、メタンスルホナート、ナフチレンスルホナート、ニコチナート、2-ナフタレンスルホナート、オキサラート、パモアート、ペクチナート、パーсульファート、3-フェニルプロプリオナート、ホスホナート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、ピログルタマート、スクシナート、スルホナート、タルトラート、L-タルトラート、トリクロロアセタート、トリフルオロアセタート、ホスファート、グルタマート、ピカルボナート、パラ-トルエンスルホナート（p-トシラート）、およびウンデカノアートを含む。また、本明細書に開示された化合物中の塩基性基は、メチル、エチル、プロピル、およびブチルの、塩化物、臭化物、およびヨウ化物；ジメチル、ジエチル、ジウチルおよびジアミルスルファート；デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステリルの、塩化物、臭化物、およびヨウ化物；ならびにベンジルおよびフェネチル臭化物で四級化されてもよい。治療上許容される塩を形成するために用いることができる酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸などの無機酸；ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸などの有機酸を含む。「塩基付加塩」は、適当な塩基に由来する塩をいい、これらの塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、および第四級アミン塩を含む。ゆえに、本発明は、本明細書に開示された化合物のナトリウム、カリウム、マグネシウム、およびカルシウム塩なども意図している。塩基付加塩は、化合物の最終単離および精製がなされる間に調製することができ、多くの場合、カルボキシル基を、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩などの好適な塩基と、あるいは、アンモニアまたは有機第一級、第二級、もしくは第三級アミンとを反応させることによってできる。治療上許容される塩におけるカチオンは、リチウム、ナトリウム（例えばNaOHを使用することによる）、カリウム（例えばKOHを使用することによる）、カルシウム（例えばCa(OH)<sub>2</sub>を使用することによる）、マグネシウム（例えばMg(OH)<sub>2</sub>や酢酸マグネシウムを使用することによる）、亜鉛（例えばZn(OH)<sub>2</sub>や酢酸亜鉛を使用することによる）、およびアルミニウムを含み、また、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミ

10

20

30

40

50

ン、およびN, N - ジベンジルエチレンジアミンなどの非毒性の第四級アミンカチオンも含む。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンは、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジン、水酸化コリン、ヒドロキシエチルモルホリン、ヒドロキシエチルピロリドン、イミダゾール、n - メチル - d - グルカミン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、N, N' - ジエチルエタノールアミン、N, N' - ジメチルエタノールアミン、トリエタノールアミン、およびトロメタミンを含む。塩基性アミノ酸（例えば、1 - グリシンおよび1 - アルギニン）、および中性pHで両性イオン性であってもよいアミノ酸（例えば、ベタイン（N, N, N - トリメチルグリシン））も意図している。

【0067】

用語「互変異性体」は、化合物の特定の異性体であって、水素と二重結合とが分子における他の原子に対して位置を変更したものをいう。一对の互変異性体が存在するためには、相互変換のためのメカニズムが存在しなければならない。互変異性体の例は、ケト - エノール型、イミン - エナミン型、アミド - イミノアルコール型、アミジン - アミニジン型、ニトロソ - オキシム型、チオケトン - エンチオール型、N - ニトロソ - ヒドロキシアゾ型、ニトロ - aci - ニトロ型、ラクタム - ラクテム型、ケテン - イノール型、エナミン - イナミン型、およびピリドン - ヒドロキシピリジン型を含む。

【0068】

用語「多形」は、化合物（またはその塩、水和物、もしくは溶媒和物）の結晶形態をいう。多形はすべて、同じ元素組成を有する。異なる結晶形態は通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶の形状、光学特性および電子特性、安定性ならびに溶解度を有する。再結晶溶媒、結晶化の速度、保存温度、および他の要因が、1つの結晶形態を優勢に生じさせ得る。種々の化合物の多形が、異なる条件下での結晶化によって、調製され得る。

【0069】

用語「溶媒和物」は、通常は加溶媒分解反応によって、溶媒と会合した化合物またはその塩の形態をいう。この物理的会合は、水素結合を含んでもよい。慣用的な溶媒は、水、メタノール、エタノール、酢酸、DMSO、THF、ジエチルエーテルなどを含む。本発明の化合物は、例えば、結晶形態で調製され得、そして溶媒和され得る。好適な溶媒和物は、薬学的に許容し得る溶媒和物を含み、さらに、化学量論的溶媒和物および非化学量論的溶媒和物の両方を含む。ある例においては、溶媒和物は単離可能となり、それは例えば、1以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれている場合である。「溶媒」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的な溶媒和物は、水和物、エタノラート、およびメタノラートを含む。

【0070】

用語「水和物」は、水と会合した化合物をいう。典型的には、化合物の水和物が含有する水分子の数は、水和物中の化合物分子の数に対して一定の比率である。したがって、ある化合物の水和物は、例えば、一般式 $R \cdot x H_2O$ で表すことができ、式中、Rはその化合物であり、xは0より大きい数である。所与の化合物は、複数種類の水和物を形成し得、それは例えば、一水和物（xが1）、低水和物（lower hydrates）（xが0より大きく1より小さい数である、例えば、半水和物（ $R \cdot 0.5 H_2O$ ））、およびポリ水和物（xが1より大きい数である、例えば、二水和物（ $R \cdot 2 H_2O$ ）や六水和物（ $R \cdot 6 H_2O$ ））を含む。

【0071】

用語「対象」は、任意の動物をいう。ある態様において、対象は哺乳動物である。ある態様において、対象はヒト（例えば、男性、女性または子供）である。ヒトは、男女のいずれでもよく、任意の発達段階にあってもよい。ある態様において、対象は処置されるべき状態または疾患と診断されている。他の態様において、対象はその状態または疾患を発症するリスクがある。ある態様において、対象は実験動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ブタ、または霊長類）である。実験動物は、遺伝子操作されていてもよい。

10

20

30

40

50

ある態様において、対象は、家畜（例えば、イヌ、ネコ、トリ、ウマ、ウシ、ヤギ、ヒツジ）である。

【0072】

用語「投与する」、「投与すること」または「投与」は、本発明の化合物またはその医薬組成物を、インプラント、吸収、摂取、注射、吸入、または他の方法で導入することをいう。

【0073】

用語「処置」、「処置する」および「処置すること」は、本明細書に記載の「病的状態」（例えば、疾患、障害、または状態、またはそれらの1以上の兆候もしくは症状）を、逆転させること、軽減すること、発病を遅延させること、または進行を阻害することを指す。いくつかの態様において、処置は、1以上の徴候または症状が発症した後または観察された後に、投与されてもよい。他の態様において、処置は、疾患または状態の兆候または症状の不存在下で投与されてもよい。例えば、症状の発症前に、感受性のある個体に（例えば、症状の履歴に照らしておよび/または遺伝的もしくは他の感受性因子に照らして）、処置が投与されてもよい。処置はまた、症状が回復した後に、例えば再発を遅延または防止するために継続してもよい。

10

【0074】

用語「状態」、「疾患」および「障害」は同義的に使用される。

【0075】

本発明の化合物またはその医薬組成物の「有効量」は、所望の生物学的応答、すなわち状態を処置することを誘発するのに十分な量をいう。当業者によって理解されるように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置される状態、投与の様式、および対象の年齢や健康状態などの要因に応じて変わり得る。ある態様において、有効量は、治療有効量である。ある態様において、有効量は、予防処置のための有効量である。ある態様において、有効量は、単回投与における本発明の化合物の量である。ある態様において、有効量は、複数回投与における、本明細書に記載の化合物の合計量である。

20

【0076】

本発明の化合物またはその医薬組成物の「治療有効量」とは、状態、例えば鉄過剰負荷の、処置において治療上の利益を提供するか、または状態に関連する1以上の症状を遅延させもしくは最小限に抑えるのに十分な量である。化合物の治療有効量は、状態の処置における治療上の利益を提供するのに十分な、単独または他の治療法との組み合わせでの治療薬剤の量を意味する。用語「治療有効量」は、全体的な治療法を改善し、症状をまたはその状態の原因を減少させもしくは回避させ、および/または別の治療薬剤の治療効能を増強させる量を包含することができる。ある態様において、治療有効量は、本明細書に記載された金属をキレート化するのに十分な量である。ある態様において、治療有効量は、本明細書に記載された病的状態を処置するのに十分な量である。ある態様において、治療有効量は、本明細書に記載された金属をキレート化するのに、および本明細書に記載された病的状態を処置するのに十分な量である。

30

【0077】

本発明の化合物の「予防有効量」とは、状態、例えば鉄過剰負荷を、または状態に関連する1以上の症状を、防止しまたはその再発を防止するのに十分な量である。化合物の予防有効量は、状態の防止における予防上の利益を提供するのに十分な、単独または他の治療薬剤との組み合わせでの治療薬剤の量を意味する。用語「予防有効量」は、全体的な予防法を改善し、または別の予防薬剤の予防効能を増強させる量を包含することができる。ある態様において、予防有効量は、本明細書に記載された金属をキレート化するのに十分な量である。ある態様において、予防有効量は、本明細書に記載された病的状態を防止するのに十分な量である。ある態様において、予防有効量は、本明細書に記載された金属をキレート化するのに、および本明細書に記載された病的状態を防止するのに十分な量である。

40

50

## 【0078】

用語「生物学的試料」は、組織試料（組織切片、および組織の針生検）；細胞試料（例えば、細胞学的塗抹（Papまたは血液塗抹など）、または顕微解剖により得られた細胞の試料）；生物全体の試料（酵母またはバクテリアの試料など）；または、細胞画分、フラグメントもしくは細胞小器官（細胞を溶解し、遠心分離その他の方法によってその構成成分を分離して得られたものなど）を含む任意の試料をいう。生物学的試料の他の例は、血液、血清、尿、精液、糞便の物質、脳脊髄液、間質液、粘液、涙、汗、膿、生検組織（例えば、外科生検又は針生検で得られたもの）、乳頭吸引液、乳汁、膣液、唾液、スワブ（頬スワブなど）、または第1の生物学的試料に由来する生体分子を含有する任意の素材を含む。

10

## 【0079】

「キレート化」「キレート化すること」「封鎖」「封鎖すること」とは、多座（多結合）の化合物と単一の中心原子との間に、2以上の別々の配位結合が形成されることまたは存在することである。多座の化合物は、典型的には有機化合物であり、「キレーター」、「キレート剤」、「キレート化薬剤」、「封鎖剤（sequesterant）」、「封鎖剤（sequestering agent）」または「リガンド」といわれる。中心原子は通常、金属原子または金属イオン（例えば、鉄（例えばFe（III））、Al（III）、クロム（例えば、Cr（III）もしくはCr（VI））、およびウラン（例えばU（VI））などの本明細書に記載の金属原子または金属イオン）である。キレーターは、配位結合を通じて中心原子と安定な錯体を形成し得、中心原子が他の分子または原子と反応しにくくなるように中心原子を不活性にする。

20

## 【0080】

用語「金属除去効率」または「MCE」は、所与の濃度のキレーターの、金属原子または金属イオン（例えば、鉄（例えばFe（III））、Al（III）、クロム（例えば、Cr（III）もしくはCr（VI））、およびウラン（例えばU（VI））などの本明細書に記載の金属原子または金属イオン）を体からまたはそのうちの臓器もしくは部位の1つから除去（clearing）する効能をいう。次に、有効性は、単位時間当たりの、標的の系（例えば、体全体、臓器、または組織）から取り除かれた金属原子または金属イオンの量に関係する。金属原子または金属イオンのキレーターは、3つの臨床場面：（1）金属原子又は金属イオンの摂取又は注入からの急性金属毒性のため；（2）輸血または過剰な金属の吸収に対して二次的に全身の金属を減少させるため；および、（3）全身の金属が満足に減少され、毎日の食事からの金属のみが排出される必要がある場合の金属バランスの維持のため、のうち1以上で必要とされる。実際面では、したがって、輸血に二次的な慢性の金属過剰負荷に対しては、0.3～0.5 mg/kg/d（すなわち、mg鉄/対象の体重kg当たり/1日当たり）が排出される必要があることが推奨される。維持の処置のためには、0.25～1 mg/kg/dで十分である。他の範囲もまた可能である。ある態様において、金属除去効率は鉄除去効率、または「ICE」である。ある態様において、金属除去効率はアルミニウム除去効率である。ある態様において、金属除去効率はクロム除去効率である。ある態様において、金属除去効率はウラン除去効率である。

30

## 【0081】

用語「局所的な鉄過剰負荷」は、組織または臓器における管理されない鉄の蓄積が関与する任意の疾患または状態をいう。局所的な鉄過剰負荷は、典型的には、対象の体全体に関与するには満たないが、1以上の臓器または組織に関与し得る。いずれかの組織または臓器におけるにおける管理されない鉄は、典型的には望ましくないものであり、本発明の処置の焦点になり得る。処置は、組織または臓器からなるべく多くの鉄を取り除くことに関わるものでもよく、あるいは、過剰な鉄を取り除くことのみに関わるものでもよい。局所的な鉄過剰負荷に関連する疾患及び状態の例は、限定するものではないが、黄斑変性症、IBD、再灌流損傷、出血性卒中を含む脳卒中、および閉鎖性頭部損傷を含む；しかしながら、局所的な鉄過剰負荷の任意の疾患または状態が、本明細書に記載したとおり、処置され得る。ある態様において、用語「局所的な鉄過剰負荷」は、全身的な鉄過剰負荷に

40

50

関連する疾患または状態（例えば、長期間の輸血療法に関連する全身的鉄過剰負荷、遺伝性ヘモクロマトーシスなど）を含まない。局所的な鉄過剰負荷の処置は、有効量の本発明の化合物またはその医薬組成物の、全身投与または局所投与であり得る。

#### 【0082】

用語「活性酸素種」または「ROS」は、酸素の不完全な還元によって形成された分子またはイオンをいう。活性酸素種は、スーパーオキシドアニオン（ $O_2^{\cdot -}$ ）、過酸化水素（ $H_2O_2$ ）などの過酸化物、ヒドロキシルラジカル（ $HO^{\cdot}$ ）、および次亜塩素酸（ $HClO$ ）を含む。これらの分子は、典型的には化学的に活性である。活性酸素種は、任意の数のメカニズムによって（例えば、酵素的に、電離放射線によって、酸素と金属との反応によって）形成され得る。ある態様において、活性酸素種は $Fe^{+2}$ などの鉄イオンにより、酸素の還元によって形成される。

10

#### 【0083】

「原発性ヘモクロマトーシス」は、組織の損傷をもたらす過剰な鉄の蓄積によって特徴づけられる遺伝的な障害である。所見は、全身症状、肝臓障害、心筋症、糖尿病、勃起不全、および関節症を含む。正常な体内総鉄分量は、女性で約2.5g、男性で約3.5gである。鉄の蓄積が過剰となるまで症状が遅れる可能性があるため、ヘモクロマトーシスは体内総鉄分量が $>10g$ となるまで、またはしばしばその数倍大きくなるまで、認識されないこともあり得る。女性では、月経（および、時には妊娠や出産）による鉄の損失が鉄の蓄積を相殺する傾向があるため、閉経前の臨床所見はめったにない。鉄の過剰負荷の1つのメカニズムは、消化管からの鉄吸収の増加であり、それは慢性的な組織内への鉄の沈着につながる。肝臓由来のペプチドであるヘプチジンは、鉄の吸収のための重要なコントロールメカニズムである。ヘプチジンは、正常なHFE遺伝子とともに、過剰な鉄吸収および貯蔵を、正常な人においては防止する。原発性ヘモクロマトーシスを有する対象における組織損傷は、組織中に沈着した鉄によりその形成を触媒されたときに生成される活性フリーヒドロキシルラジカルに起因し得る。他のメカニズムは、特定の臓器に影響を与え得る（例えば、皮膚の色素沈着過剰は、メラニンの増加および鉄の蓄積に起因し得る）。

20

#### 【0084】

「二次性ヘモクロマトーシス」は、鉄過剰負荷を引き起こす別の疾患、または輸血、あるいはその両方による結果としてもたらされた状態であり、典型的には、肝臓および体内総鉄分量の増加、ならびに肝臓におけるはっきりとした門脈性肝硬変によって特徴づけられる。二次性ヘモクロマトーシスは、通常、赤血球産生障害（例えば、サラセミア、鎌状赤血球貧血、X連鎖性鉄芽球性貧血、ピルビン酸キナーゼ欠損症、遺伝性球状赤血球症、および先天性赤血球形成異常性貧血（CDA））と、それらの疾患に対する輸血による処置によって引き起こされる。マクロファージにより輸血赤血球が損傷された後、ヘムから解放された鉄が体内（例えば、肝臓、心臓、または皮膚内）に蓄積される。

30

#### 【0085】

「糖尿病（diabetes）」または「糖尿病（diabetes mellitus）」は、血中のグルコースのレベルが高くなる代謝障害である。糖尿病は、インスリン（膵臓で作られる血糖をコントロールするためのホルモン）の量が不十分であること、または対象のインスリンへの抵抗性、あるいはその両方によって引き起こされ得る。糖尿病には3つの主な型がある：1型、2型および妊娠性糖尿病である。1型糖尿病は、通常、子供や若年成人で診断され、以前は若年性糖尿病として知られていた。1型糖尿病では、体がインスリンを作らず、これは膵臓における膵島細胞が破壊された結果によるものであり得る。2型糖尿病、またはインスリン非依存型糖尿病（NIDDM）、または成人発症型糖尿病は、最もよく見られる糖尿病の型である。2型糖尿病は、インスリン抵抗性および相対的なインスリン欠乏という背景での高血糖によって特徴づけられる。これは、絶対的なインスリン欠乏のある1型糖尿病とは対照的である。遺伝的に肥満に罹りやすい対象では、肥満が2型糖尿病の主要な原因の1つと考えられている。妊娠性糖尿病は、妊娠前に糖尿病を有しない女性で、妊娠中に発症する高血糖によって特徴づけられる。妊娠性糖尿病は、インスリンに対す

40

50

る身体の応答を妨害し得る種々の妊娠ホルモンによって引き起こされ得る。

【0086】

用語「閉鎖性頭部損傷」は、頭蓋骨を貫通しない頭部への任意の損傷をいう。閉鎖性頭部損傷は、落下、突風、車両事故を含めた事故および暴行に起因し得る。閉鎖性頭部損傷は、出血または脳腫脹につながることもあり、これは頭蓋内圧亢進をもたらすことがあり、これは次に永続する脳障害または死にさえもつながり得る。様々な種類の閉鎖性頭部損傷は、脳震盪、脳挫傷、びまん性軸索損傷および血腫を包含する。

【0087】

「サラセミア」は、地中海地域に起源をもつ常染色体劣性の遺伝性の血液障害である。サラセミアを有する対象では、変異または欠失であり得る遺伝的欠陥によって、ヘモグロビンを構成するグロビン鎖の1つの合成率の減少または合成されなくなることがもたらされる。これは異常ヘモグロビン分子の形成を引き起こし得、それによって貧血を引き起こし得る。サラセミアには2つの主要な型がある：アルファおよびベータサラセミアである。アルファサラセミアは、アルファグロビタンパク質に関する1つまたは複数の遺伝子が欠けている場合または変化した（すなわち、変異した）場合に起こる。ベータサラセミアは、類似の遺伝的欠陥がベータグロビタンパク質の生産に影響を与えた場合に起こる。アルファおよびベータサラセミアの各々は2つの型を含む：サラセミアメジャーおよびサラセミアマイナーである。ベータサラセミアマイナーは、クーリー貧血症または地中海貧血症ともいう。

【0088】

「フリードライヒ運動失調症」または「FRDA」は、対象の神経系への進行性の損傷を引き起こす遺伝性疾患であり、筋脱力、発話の問題、および心臓病を含む症状をもたらす。フリードライヒ運動失調症を有する対象では、脊髄および末梢神経が変性し細くなる。バランス及び運動を調整する脳の部位である小脳も、より少ない程度まで変性する。この損傷は、ぎこちない不安定な運動と、損なわれた感覚機能とをもたらす。フリードライヒ運動失調症は心臓や背骨にも問題を引き起こし、その状態を有する一部の対象は糖尿病を発症する。しかしながら、この障害は、思考や推論などの認知機能には、通常は影響しない。フリードライヒ運動失調症は、FXNとラベルされた遺伝子における変異の結果であり得る欠陥によって引き起こされる。この障害は劣性であり、それは、欠陥のある遺伝子のコピーを、両親の各々から1つずつで2つ引き継いだ人にもみ起こるという意味である。

【0089】

「黄斑変性症」は、対象の網膜に影響を与える疾患である。網膜は、眼の裏の内側を覆う薄い組織である。網膜中の感光性細胞は、光を電気インパルスに変換することを担っており、電気インパルスは次いで視神経を介して脳に送られ翻訳される。網膜の中心には黄斑がある。網膜は、シャープな、きめ細かい、及び中心の視野を担う錐体と呼ばれる感光性細胞を最も高い濃度で含有する。黄斑変性では、黄斑の領域の細胞が死滅し始め、それが、盲点や歪んだ視野をもたらす。黄斑変性は、60歳以上のヒトにおける失明の主要な原因である。黄斑変性には2つの形態がある：乾性および湿性黄斑変性である。対象は両方の形態を患うことがあり得、それは片方または両方の目に影響を与えることがあり得、疾患はゆっくりとまたは早く進行することがあり得る。乾性黄斑変性は、最もよく見られる黄斑変性の型であり、黄斑の感光細胞がゆっくりと分解する。網膜の下で、網膜色素上皮細胞（RPE）層と網膜を支えるブルッフ膜との間に、ドルーゼンと呼ばれる黄色の沈着物（代謝による細胞外の老廃物）が形成され蓄積される。時間とともに、ドルーゼンは、黄斑の劣化、そしてRPEおよび感光細胞の死滅に関連しており、それは、はっきりしたまっすぐ前方の視野に、ぼやけまたはムラ状の欠けをもたらす。このプロセスは、いかなる痛みも引き起こさない。疾患の早い段階では、対象は、視野のわずかなぼやけに気づき得る。しかしながら、細胞のより多くが死滅するにつれて、中心視野が悪化する。乾性黄斑変性は、疾患の湿性の形態に変わることなく進んで失明を引き起こし得る。しかしながら、早い段階の乾性の形態が、黄斑変性の湿性の形態に変わることあり得る。湿性黄

10

20

30

40

50

斑変性は、RPEおよび感光細胞が死滅するにつれて黄斑の後ろで異常な血管が成長したときに起こる。ブルッフ膜が、通常はドルーゼンの沈着物の近くで分解し始め、新しい血管が成長する。これらの血管は非常にもろく、液体や血液を漏出させ得る。それにより黄斑の瘢痕化と重度の損傷が生じ得る。まっすぐ前方の視野は、短期間で歪むかまたは完全に失われ得る。

【図面の簡単な説明】

【0090】

【図1-1】図1は、あるキレート化合物の化学構造を示す。図1Aは、デスフェリチオシン(DFT、1)が構造修飾されたことでデサザデスフェリチオシン(DADFT)類似体2-5を与えたことを例証する。

10

【図1-2】図1Bは、さらなるデサザデスフェリチオシン類似体(7および9)の化学構造および本発明のデスフェリチオシン類似体の数個の例を示す(I-1、I-2、およびI-3)。

【0091】

【図2】図2は、DFT類似体I-1、I-2およびI-3のFe(III)錯体のジョブプロット(Job's plot)を示す。DFT類似体/Fe(III)を異なる比で含有する溶液が、pH7.4でトリス-HCl緩衝液中で[DFT類似体]+[Fe(III)]=1.0mMとなるように調製された。2:1のDFT類似体:Fe錯体についての最大の理論上のモル分率は、0.667である(矢印で表示されている)。I-1、I-2およびI-3についての観察された最大値は、それぞれ、0.669、0.676および0.677である。光学密度(y軸)は、I-1、I-2およびI-3について、それぞれ、498、484および485nmと決定された。

20

【0092】

【図3】図3は、胆管にカニューレを挿入されたラットにおけるDFT類似体(I-1、I-2およびI-3)およびDADFT類似体(3、7および9)の胆管の鉄動態を示す。化合物は、p.oで300μmol/kg与えられた。

【0093】

【図4】図4は、胆管にカニューレを挿入されたラットにおける、DFT類似体I-1、I-2およびI-3についての、鉄除去効率対logP<sub>app</sub>を示すプロットである。化合物1は、p.oで150μmol/kgの投与量で与えられ、化合物I-1、I-2およびI-3はp.oで300μmol/kgで投与された。

30

【0094】

【図5-1】図5は、DFT類似体(1(図5A)、I-1(図5C)、I-2(図5D)もしくはI-3(図5F))またはDADFT類似体(3(図5B)もしくは7(図5E))で処置されたラットの、Kim-1として表現される腎臓損傷分子-1(Kim-1)の尿中排出(ng/kg/24h)を示す棒グラフを含む。ラットは、化合物をp.oで毎日2回(BID)、237μmol/kg/dose(474μmol/kg/d)の投与量で7日まで与えられた。ラットのいずれも、計画された7日間の1への曝露を生き延びなかった。1、I-1、7、I-2およびI-3についてはN=5;化合物3についてはN=3である。

40

【図5-2】図5は、DFT類似体(1(図5A)、I-1(図5C)、I-2(図5D)もしくはI-3(図5F))またはDADFT類似体(3(図5B)もしくは7(図5E))で処置されたラットの、Kim-1として表現される腎臓損傷分子-1(Kim-1)の尿中排出(ng/kg/24h)を示す棒グラフを含む。ラットは、化合物をp.oで毎日2回(BID)、237μmol/kg/dose(474μmol/kg/d)の投与量で7日まで与えられた。ラットのいずれも、計画された7日間の1への曝露を生き延びなかった。1、I-1、7、I-2およびI-3についてはN=5;化合物3についてはN=3である。

【図5-3】図5は、DFT類似体(1(図5A)、I-1(図5C)、I-2(図5D)もしくはI-3(図5F))またはDADFT類似体(3(図5B)もしくは7(図5

50

E))で処置されたラットの、Kim-1として表現される腎臓損傷分子-1(Kim-1)の尿中排出(ng/kg/24h)を示す棒グラフを含む。ラットは、化合物をp.oで毎日2回(BID)、237μmol/kg/dose(474μmol/kg/d)の投与量で7日まで与えられた。ラットのいずれも、計画された7日間の1への曝露を生き延びなかった。1、I-1、7、I-2およびI-3についてはN=5;化合物3についてはN=3である。

【図5-4】図5は、DFT類似体(1(図5A)、I-1(図5C)、I-2(図5D)もしくはI-3(図5F))またはDADFT類似体(3(図5B)もしくは7(図5E))で処置されたラットの、Kim-1として表現される腎臓損傷分子-1(Kim-1)の尿中排出(ng/kg/24h)を示す棒グラフを含む。ラットは、化合物をp.o

10

毎日2回(BID)、237μmol/kg/dose(474μmol/kg/d)の投与量で7日まで与えられた。ラットのいずれも、計画された7日間の1への曝露を生き延びなかった。1、I-1、7、I-2およびI-3についてはN=5;化合物3についてはN=3である。

20

【図5-5】図5は、DFT類似体(1(図5A)、I-1(図5C)、I-2(図5D)もしくはI-3(図5F))またはDADFT類似体(3(図5B)もしくは7(図5E))で処置されたラットの、Kim-1として表現される腎臓損傷分子-1(Kim-1)の尿中排出(ng/kg/24h)を示す棒グラフを含む。ラットは、化合物をp.o

30

【発明を実施するための形態】

【0095】

本発明のある態様の詳細な説明

輸血療法、高鉄分食、急性鉄摂取、または吸収不良に起因する鉄過剰負荷の処置における使用のために、種々のデサザデスフェリチオシン類似体が記載されている。かかる類似体は、特定の組織または臓器中の鉄の局所濃度が病的なプロセスに寄与する局所的な鉄過剰負荷を処置するためにも使用され得る。例えば、組織または臓器中の管理されないFe<sup>+2</sup>イオンは、組織もしくは細胞の損傷につながるヒドロキシルラジカルその他の活性酸素種の生産をもたらし得る。類似体のフェニル環をピリジニル環で置き換えることによるデサザデスフェリチオシン類似体の構造修飾は、デスフェリチオシン(1)などのデスフェリチオシン類似体を生じさせる。1への構造修飾で、とりわけ、1以上の炭水化物(例えば、-D-、-D-、-L-および-L-グルコースを含むグルコースなどの、糖)部分を、任意にリンカーを通じてでもよいが、1に付けることによるものは、式(A)または(J)で表される新規なデスフェリチオシン類似体を生じさせる。これらの本発明の化合物は、親化合物1および/または他のデスフェリチオシン類似体と比較して、1以上のより優れた特性(例えば、より大きな溶解性、透過性、および生物学的利用能;改善された分布性、吸収性、代謝性、および鉄除去効率;ならびに、減少したクリアランス、排出、および毒性など)を有し得る。本発明の化合物はまた、効率的に細胞内に届けられまたは細胞に取り込まれて細胞内に保持されるものであり得、そのことは本発明の化合物を使用して対象における病的状態の処置および/または予防をするうえで望ましい。

40

50

例えば、炭水化物部分は親水性であり、これらの部分をもった本発明の化合物は、より溶解性がよくおよび/または細胞に入るためのより高い能力を有し得る。しかも、炭水化物部分は、本発明の化合物の細胞内への取り込みにつなげる膜輸送タンパク質によって認識され得る。その結果、炭水化物部分の付いた本発明の化合物は、より効率よく対象の細胞内に輸送され得る。加えて、炭水化物部分とデスフェリチオシン1とを接続するリンカーは、細胞内で加水分解して炭水化物部分なしのデスフェリチオシン類似体を生じさせ得る。この類似体は、それ以降は膜輸送タンパク質によって認識されなくなり得るので、したがって、細胞内に保持され得る。この類似体はまた、細胞から抜け出すために細胞膜を通過するにはあまりにも類似体に極性があるからという理由でも細胞内に留まり得る。生理学的条件下で加水分解可能な任意のリンカーが、本発明では使用され得る。例えば、 - ポリエーテル - (例えば、PEG部分) がリンカーとして採用された場合、本発明の化合物は式：

10

デスフェリチオシン - ポリエーテル - 炭水化物

で表されるものである。ある態様においては、ポリエーテルリンカーの酸素分子の1つが、炭水化物部分のアノマー炭素(すなわち、C1)に付いている。このポリエーテル - C1結合は、生理学的条件下で加水分解され得、加水分解生成物の、アルコールであるデスフェリチオシン - ポリエーテル - Hが生成し得る。

【0096】

ある態様において、 - ポリエーテル - NHCO - がリンカーとして使用され、本発明の化合物は式：

20

デスフェリチオシン - ポリエーテル - NHCO - 炭水化物

で表されるものである。カルバマート部分 - NHCO - は、生理学的条件下で加水分解され得、正に帯電した加水分解生成物のデスフェリチオシン - ポリエーテル - NH<sub>3</sub><sup>+</sup>が形成され得る。

【0097】

化学式(A)および(J)で表されるデスフェリチオシン類似体は、限定するものではないが、金属過剰負荷(例えば、鉄過剰負荷、アルミニウム過剰負荷、クロム過剰負荷、マグネシウム過剰負荷、カルシウム過剰負荷、ストロンチウム過剰負荷、ニッケル過剰負荷、マンガン過剰負荷、コバルト過剰負荷、銅過剰負荷、亜鉛過剰負荷、銀過剰負荷、ナトリウム過剰負荷、カリウム過剰負荷、カドミウム過剰負荷、水銀過剰負荷、鉛過剰負荷、モリブデン過剰負荷、タングステン過剰負荷、またはアクチニド過剰負荷(例えば、ウラン過剰負荷))、金属中毒(例えば、鉄中毒、アルミニウム中毒、タリウム中毒、クロム中毒、マグネシウム中毒、カルシウム中毒、ストロンチウム中毒、ニッケル中毒、マンガン中毒、コバルト中毒、銅中毒、亜鉛中毒、銀中毒、ナトリウム中毒、カリウム中毒、カドミウム中毒、水銀中毒、鉛中毒、アンチモン中毒、モリブデン中毒、タングステン中毒、ランタニド中毒(例えば、セリウム中毒)、またはアクチニド中毒(例えば、ウラン中毒))、酸化ストレス、輸血鉄過剰負荷、サラセミア、原発性ヘモクロマトーシス、二次性ヘモクロマトーシス、糖尿病、肝臓病、心臓病、がん、放射線損傷、神経学的または神経変性障害、フリードライヒ運動失調症(FRDA)、黄斑変性症、閉鎖性頭部損傷、過敏性腸疾患、および再灌流損傷を含む、幅広い病的状態の処置および/または予防に有用であることが期待される。いかなる特定の理論に縛られることも望まないが、本発明の化合物は、金属(例えば、鉄、アルミニウム、タリウム、クロム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、ニッケル、マンガン、コバルト、銅、亜鉛、銀、ナトリウム、カリウム、カドミウム、水銀、鉛、アンチモン、モリブデン、タングステン、ランタニド(例えば、セリウム)、またはアクチニド(例えば、ウラン))をキレート化するものと考えられる。本発明の化合物は、鉄を活性酸素種の生成に関与させることを防止し得る。しかも、本発明の化合物は、フリーラジカル捕捉剤の役割を果たし得、それによって活性酸素種その他のラジカルによる損傷を制限し得る。

30

40

【0098】

本発明の化合物は、感染性疾患(例えば、マラリア)の処置および/または予防にも有

50

用であり得る。感染性疾患は、細菌、真菌、および寄生虫などの微生物によって引き起こされる。これらの病原性微生物は、典型的には、生命を維持するために1以上の金属（例えば、鉄、カルシウム、マグネシウム、ストロンチウム、カリウム、ナトリウム、クロム、銅、マンガン、モリブデン、亜鉛、およびタングステン）を必要とする。例えば、鉄はシトクロムによって使用され、電子輸送タンパク質における酵素の補因子として使用される。いかなる特定の理論に縛られることも望まないが、本発明の化合物は、鉄をキレート化することで、微生物の代謝プロセスに必要な鉄を奪うと考えられる。

【0099】

本発明は、したがって、新規な炭水化物修飾されたデスフェリチオシン類似体を提供し；ならびに、病的状態を処置および/または予防するための、各々本発明の化合物が関与するものである方法、医薬組成物、使用、およびキットを提供する。

10

【0100】

化合物

デスフェリチオシン(DFT)1(図1A)は、*Streptomyces antibioticus*から単離された天然産物の鉄キレーターである(Naegeli et al., "Metabolites of Microorganisms. Part 193. Ferrithiocin." *Helv. Chim. Acta* 1980, 63, 1400-1406)。それは、Fe(III)と2:1錯体を形成し、累積形成定数(cumulative formation constant)は $4 \times 10^{29} \text{ M}^{-1}$ である(Hahn et al., "Coordination Chemistry of Microbial Iron Transport. 42. Structural and Spectroscopic Characterization of Diastereomeric Cr(III) and Co(III) Complexes of Desferriferrithiocin." *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1854-1860; Anderegg et al., "Metal Complex Formation of a New Siderophore Desferrithiocin and of Three Related Ligands." *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990, 1194-1196)。該化合物は、ラットに経口投与(p.o.)したときに(Bergeron et al., "Evaluation of Desferrithiocin and Its Synthetic Analogs as Orally Effective Iron Chelators." *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2072-2078)、また霊長類においても(Bergeron et al., "A Comparative Evaluation of Iron Clearance Models." *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1990, 612, 378-393; Wolfe et al., "A Non-Human Primate Model for the Study of Oral Iron Chelators." *Br. J. Haematol.* 1989, 72, 456-461)、優れた除鉄薬剤(deferration agent)であることが示されたが、ラットに重度の腎毒性を引き起こした(Bergeron et al., "A Comparative Study of the Iron-Clearing Properties of Desferrithiocin Analogs with Desferrioxamine B in a Cebus Monkey Model." *Blood* 1993, 81, 2166-2173)。それでもなお、該化合物の経口活性は、経口的に活性で安全なDFT類似体を同定することを狙いとするDFTプラットフォームに焦点を当てたSAR研究に拍車をかけた(Bergeron et al., "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs." *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2432-2440; Bergeron et al., "Methoxylation of Desazadesferrithiocin Analogs: Enhanced Iron Clearing Efficiency." *J. Med. Chem.* 2003, 46, 1470-1477; Bergeron et al., "Desazadesmethyl Desferrithiocin Analogs as Orally Effective Iron Chelators." *J. Med. Chem.* 1999, 42, 95-108)。効果的にキレート化をして生物系から金属を取り除く種々のデサザデスフェリチオシン類似体が開発されてきた。PCT国際出願の、1997年10月9日発行のWO 1997/036885号；2000年3月30日発行のWO 2000/016763号；2000年3月9日発行のWO 2000/012493号；2004年3月4日発行のWO 2004/017959号；2005年4月21日発行のWO 2005/034949号；2005年3月17日発行のWO 2005/023310号；2006年10月12日発行のWO 2006/107626号；2008年10月30日発行のWO 2008/130395号；2008年9月25日発行のWO 2008/115433号；2011年3月10日発行のWO 2011/028255号；2013年6月20日発行のWO 2013/090750号；および2013年6月20日発行のWO 2013/090766号を参照、これらの各々を参照により本明細書に組み込む。また、米国特許US 5,840,73

20

30

40

50

9号; US 6, 864, 270号; US 7, 144, 904号; US 7, 879, 886号; US RE 39, 132号; US RE 39, 132号; US 6, 083, 966号; US 6, 521, 652号; US 6, 525, 080号; US 6, 559, 315号; US 8, 278, 458号; およびUS 8, 324, 397号を参照、これらの各々を参照により本明細書に組み込む。また、米国特許出願公開US 2004/044220号; US 2004/132789号; US 2005/234113号; US 2008/255081号; US 2006/211746号; US 2006/211773号; US 2008/096974号; US 2013/030028号; US 2010/137346号; US 2013/210870号; およびUS 2012/184586号を参照、これらの各々を参照により本明細書に組み込む。

10

1におけるピリジン窒素を取り除いたことで、デサザデスフェリチオシン(DADFT)シリーズの親化合物である2が提供された(図1A)(Bergeron et al., "Desazades methyldeferrithiocin Analogs as Orally Effective Iron Chelators." J. Med. Chem. 1999, 42, 95-108)。興味深いことに、2はあからさまに腎毒性ではなかったが、深刻な胃腸(GI)の問題を誘発した(Bergeron et al., "A Comparative Study of the Iron-Clearing Properties of Desferrithiocin Analogs with Desferrioxamine B in a Cebus Monkey Model." Blood 1993, 81, 2166-2173; Bergeron et al., "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440; Bergeron et al., "Desazadesmethyldeferrithiocin Analogs as Orally Effective Iron Chelators." J. Med. Chem. 1999, 42, 95-108)。そのGI毒性にもかかわらず、該化合物の優れた鉄除去効率(ICE)、また、その腎毒性がないことは、このファーマコフォアを前提としたさらなるSAR研究を促した。これは、DADFT類似体の親油性(オクタノールと水との間で分配させ、オクタノール層中の分配率の対数 $\log P_{app}$ として表現)(Sangster, Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry; John Wiley and Sons: West Sussex, England, 1997; Vol. 2)が、化合物のICE、臓器分布性、および毒性プロファイルに対して重大な効果を有する可能性があるという発見につながった(Bergeron et al., "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440; Bergeron et al., "Iron Chelators and Therapeutic Uses." Abraham, ed. Burger's Medicinal Chemistry. 6th. Wileyより; New York: 2003. pp. 479-561; Bergeron et al., "Desferrithiocin Analogs and Nephrotoxicity." J. Med. Chem. 2008, 51, 5993-6004)。デスフェリチオシン類似体は、鉄その他の金属をキレート化し取り除くと報告されている。PCT国際出願の、1997年10月9日発行のWO 1997/036885号; 2000年3月30日発行のWO 2000/016763号; 2000年3月9日発行のWO 2000/012493号; および2004年3月4日発行のWO 2004/017959号を参照、これらの各々を参照により本明細書に組み込む。また、米国特許US 5, 840, 739号; US 6, 864, 270号; US 7, 144, 904号; US 7, 879, 886号; US RE 39, 132号; US RE 39, 132号; US 6, 083, 966号; US 6, 521, 652号; US 6, 525, 080号; およびUS 6, 559, 315号を参照、これらの各々を参照により本明細書に組み込む。また、米国特許出願公開US 2004/044220号; US 2004/132789号; US 2005/234113号; およびUS 2008/255081号を参照、これらの各々を参照により本明細書に組み込む。

20

30

40

#### 【0101】

最終的には、DADFTおよびいくつかの異なる類似体における3'-、4'-、または5'-位のヒドロキシル化が、非常に効率的な、経口的に活性で1や2よりも毒性が少ない鉄キレーターとなる化合物をもたらしたと決定された(Bergeron et al., "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440; Ber

50

geron et al., "Iron Chelators and Therapeutic Uses." Abraham, ed. *Burger's Medicinal Chemistry*. 6th. Wileyより; New York: 2003. pp. 479-561)。ヒドロキシル化は、毒性減少に有意な効果を有していた。これらの化合物の1つである、3は、ジェンザイム社 (Genzyme) によりヒトの臨床試験で研究された (Galanello et al., "A Dose Escalation Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Deferitron, an Oral Iron Chelator in Beta Thalassemia Patients." *ASH Annu. Meet. Abstr.* 2007, 110, 2669)。

【0102】

化合物3が、その4'-位に3,6,9-トリオキサデシルオキシ基を導入することによって再構築され (reengineered)、4が得られた (図1A) (Bergeron et al., "(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers: A Solution to Nephrotoxicity." *J. Med. Chem.* 2006, 49, 2772-2783)。これは、著しく効率的な、経口的に活性のある鉄キレーターを提供し、それはラットに毎日1回または2回与えられた場合に事実上腎毒性がなかった (Bergeron et al., "(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers: A Solution to Nephrotoxicity." *J. Med. Chem.* 2006, 49, 2772-2783)。これは、DADFTのファーマコフォアの3'-、4'-、または5'-位に種々のポリエーテル骨格が取り付けられた場合にもまた真であることが判明した (Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Bharti, N.; Singh, S.; Rocca, J. R. Impact of 3,6,9-Trioxadecyloxy Group on Desazadesferrithiocin Analog Iron Chelators and Organ Distribution. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 3302-3313; Bergeron et al., "Design, Synthesis, and Testing of Non-Nephrotoxic Desazadesferrithiocin Polyether Analogs." *J. Med. Chem.* 2008, 51, 3913-3923; Bergeron et al., "The Impact of Polyether Chain Length on the Iron Clearing Efficiency and Physicochemical Properties of Desferrithiocin Analogs." *J. Med. Chem.* 2010, 53, 2843-2853; Bergeron et al., "Desferrithiocin Analog Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity." *Biometals*, 2011, 24, 239-258)。実際に、(S)-4,5-ジヒドロ-2-[2-ヒドロキシ-3-(3,6,9-トリオキサデシルオキシ)-4-メチル-4-チアゾールカルボン酸] ((S)-3'-(HO)-DADFT-PE、5; 図1A) は現在臨床試験へと前に進められている。このように、DADFTの骨組みにポリエーテルフラグメントを取り付けることもまた、3によって誘発される腎毒性をさらに減少させるうえで一様に効果的なツールであるかのように見られた。

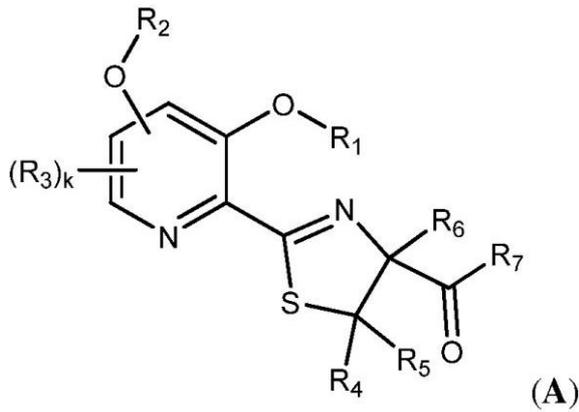
【0103】

化合物クラスとしてDFTおよびDADFT類似体は金属キレート化薬剤として有望であると見られるが、対象における病的状態に対するよりよい処置および/または予防のための安全で効果的な化合物を提供するという目的のために、これらの化合物の吸収性、分布性、金属除去効率、および毒性などの、物理化学的、薬物動態、薬力学的、および/または毒物学的な特性を改善するには、多くのなすべき作業が残っている。本発明は、1以上の炭水化物 (例えば、-D-、-D-、-L-および-L-グルコースを含むグルコースなどの、糖) 部分を含む新規なDFT類似体を提供する。炭水化物部分は、親化合物のDFT1上の異なる位置、例えば、ピリジニル環上の2'-、3'-、4'-および/または5'-位、および/またはカルボキシル基に、直接またはリンカー部分を通じて付けられ得る。本発明の化合物は、様々な病的状態の処置および/または予防に有用であり得る。

【0104】

本発明のある側面では、式(A)：

## 【化11】

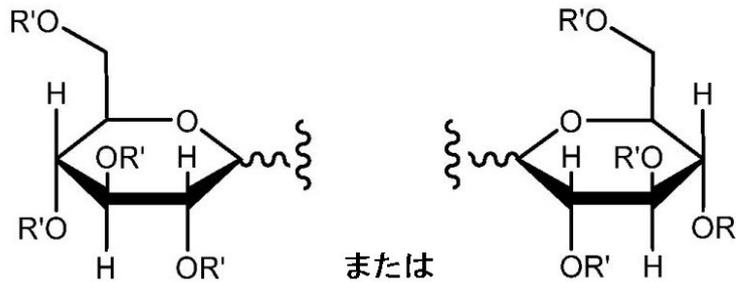


10

で表される化合物およびその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、および多形が提供され、式中：

$R_1$  は、水素、アルキル、アシル、酸素保護基、

## 【化12】



20

であり；

$R_2$  は、水素、アルキル、アシル、酸素保護基、 $-[(CH_2)_n - O]_x - [(CH_2)_n - O]_y - R''$ 、または $-[(CH_2)_n - O]_x - [(CH_2)_n - O]_y - (CH_2)_n - NR_{10} - C(=O)O - R''$ であり；

各  $R_3$  の出現は、独立して、アルキル、アリーラルキル、または  $-OR_8$  であり；

$R_4$  は、水素またはアルキルであり；

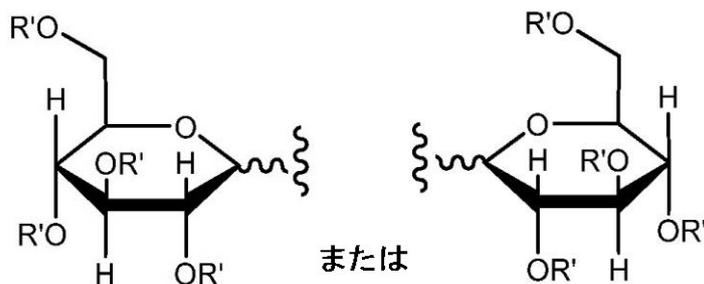
$R_5$  は、水素またはアルキルであり；

$R_6$  は、水素またはアルキルであり；

$R_7$  は、 $-OR_9$  または  $-SR_9$  であり；

$R_8$  は、水素、アルキル、アシル、酸素保護基、

## 【化13】

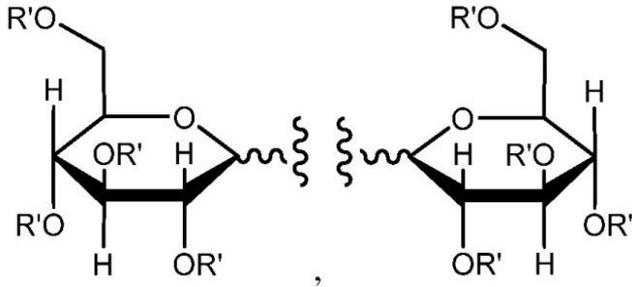


40

であり；

$R_9$  は、水素、アルキル、

【化14】



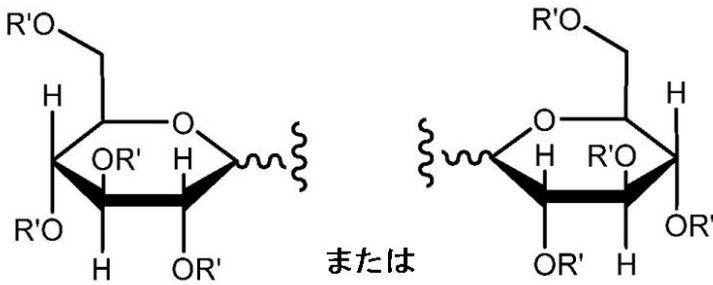
、酸素保護基（酸素原子に付いている場合）、または硫黄保護基（硫黄原子に付いている場合）であり； 10

R<sub>10</sub> は、水素、アルキル、アシル、または窒素保護基であり；

R' は、水素または酸素保護基であり；

R'' は、水素、アルキル、アシル、酸素保護基、

【化15】



20

であり；

各 n の出現は、独立して 1 ~ 8 の整数であり；

k は、0 ~ 2 の整数であり；

x は、1 ~ 8 の整数であり；および

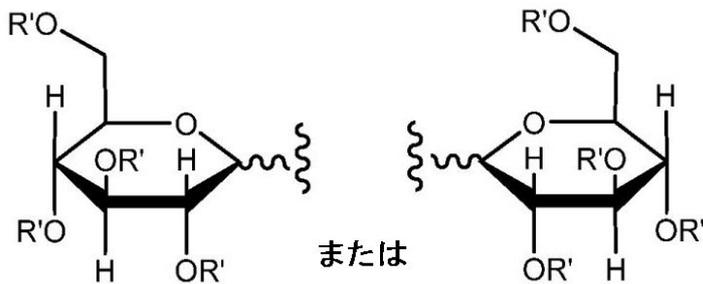
y は、0 ~ 8 の整数である。

【0105】

30

ある態様において、R<sub>1</sub> および R<sub>9</sub> の少なくとも一方が、

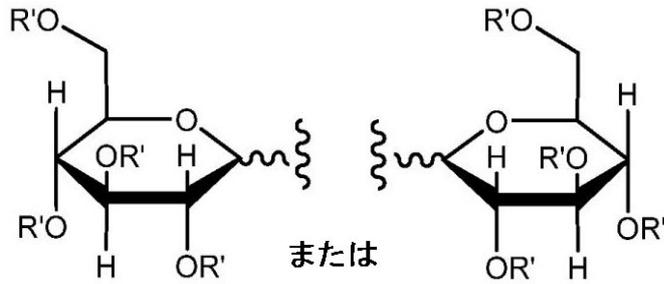
【化16】



40

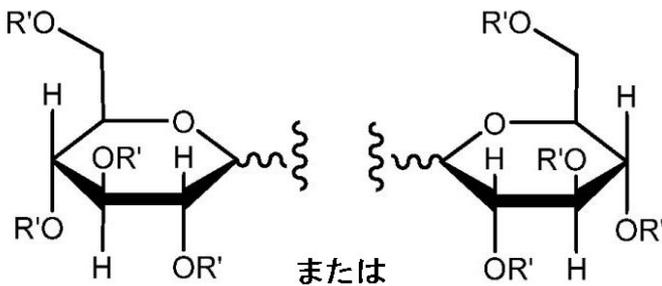
であるか；あるいは、R<sub>2</sub> が - [ (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O ]<sub>x</sub> - [ (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O ]<sub>y</sub> - R''  
または - [ (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O ]<sub>x</sub> - [ (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O ]<sub>y</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - NR<sub>10</sub> -  
C(=O)O - R'' であり、かつ、R'' が

## 【化17】



であるか；あるいは、  
 $R_3$  が  $-OR_8$  であり、 $R_8$  が

## 【化18】



であり、かつ、 $k$  が 1 または 2 である。

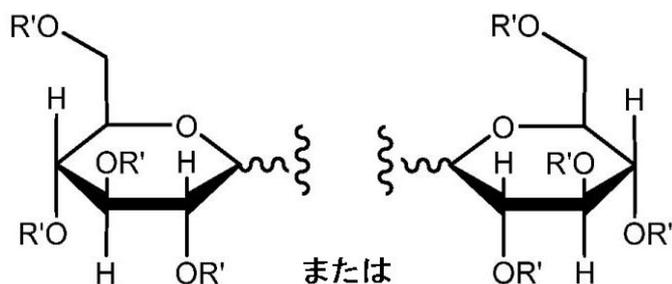
## 【0106】

ある態様において、 $R_1$  は、水素、アルキル、アシル、または酸素保護基であり；  
 $R_2$  は、水素、アルキル、アシル、酸素保護基、 $-[(CH_2)_n - O]_x - [(CH_2)_n - O]_y - R''$ 、または  $-[(CH_2)_n - O]_x - [(CH_2)_n - O]_y - (CH_2)_n - NR_{10} - C(=O)O - R''$  であり；  
 各  $R_3$  の出現は、独立して、アルキル、アリーラルキル、または  $-OR_8$  であり；  
 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  は、各々独立して、水素またはアルキルであり；  
 $R_7$  は、 $-OR_9$  または  $-SR_9$  であり；  
 $R_8$  は、水素、アルキル、アシル、または酸素保護基であり；  
 $R_9$  は、水素、アルキル、酸素保護基（酸素原子に付いている場合）、または硫黄保護基（硫黄原子に付いている場合）であり；  
 $R_{10}$  は、水素、アルキル、アシル、または窒素保護基であり；  
 $R'$  は、水素または酸素保護基であり；  
 $R''$  は、水素、アルキル、アシル、または酸素保護基であり；  
 各  $n$  の出現は、独立して 1 ~ 8 の整数であり；  
 $k$  は、0 ~ 2 の整数であり；  
 $x$  は、1 ~ 8 の整数であり；および、  
 $y$  は、0 ~ 8 の整数である。

## 【0107】

式(A)で表される化合物において、 $R_1$  は、水素、アルキル、アシル、酸素保護基、

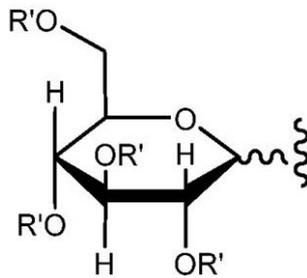
## 【化19】



である。ある態様において、 $R_1$  は水素である。ある態様において、 $R_1$  はアルキルである。ある態様において、 $R_1$  は $C_{1-6}$ アルキルである。ある態様において、 $R_1$  はメチルである。ある態様において、 $R_1$  はエチルである。ある態様において、 $R_1$  はプロピルである。ある態様において、 $R_1$  はブチルである。ある態様において、 $R_1$  はアシルである。ある態様において、 $R_1$  はアセチルである。ある態様において、 $R_1$  はピバロイルである。ある態様において、 $R_1$  は酸素保護基である。ある態様において、 $R_1$  はシリルである。ある態様において、 $R_1$  はTBDPS、TBDMS、TIPS、TES、またはTMSである。ある態様において、 $R_1$  はMOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzである。ある態様において、 $R_1$  は

【化20】

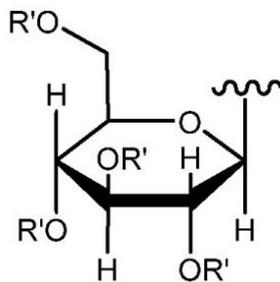
10



である。ある態様において、 $R_1$  は

【化21】

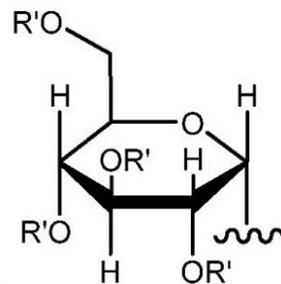
20



である。ある態様において、 $R_1$  は

【化22】

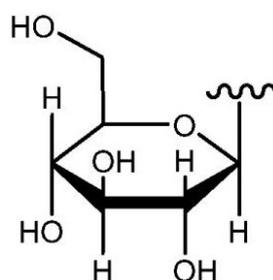
30



である。ある態様において、 $R_1$  は

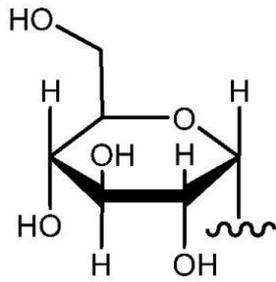
【化23】

40



である。ある態様において、 $R_1$  は

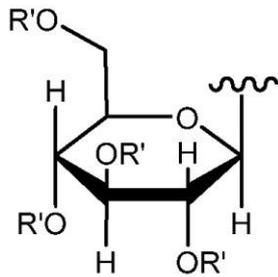
【化 2 4】



である。ある態様において、 $R_1$  は

10

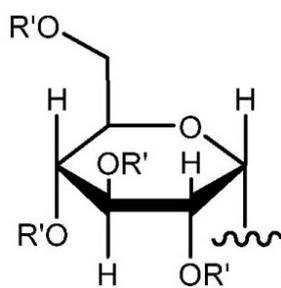
【化 2 5】



であって；式中、すべての  $R'$  が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_1$  は

20

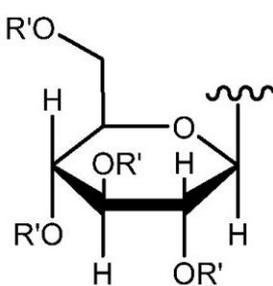
【化 2 6】



であって；式中、すべての  $R'$  が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_1$  は

30

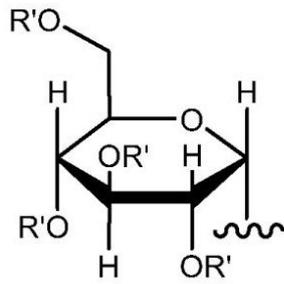
【化 2 7】



であって；式中、すべての  $R'$  が、シリル、TB D P S、TB D M S、T I P S、T E S、T M S、M O M、T H P、t - B u、B n、アリル、アセチル、ピバロイル、または B z であるものである。ある態様において、 $R_1$  は

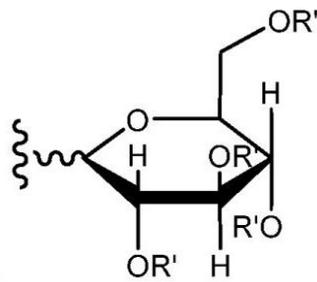
40

【化 2 8】



であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>1</sub>は

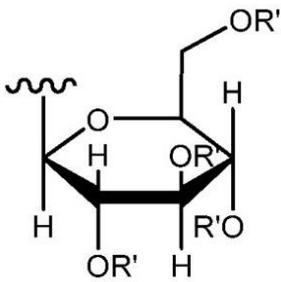
【化 2 9】



20

である。ある態様において、R<sub>1</sub>は

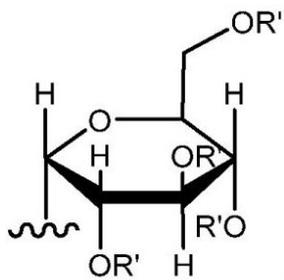
【化 3 0】



30

である。ある態様において、R<sub>1</sub>は

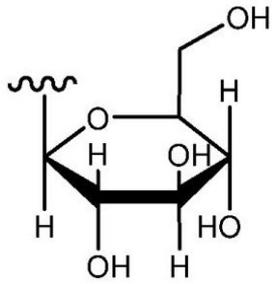
【化 3 1】



40

である。ある態様において、R<sub>1</sub>は

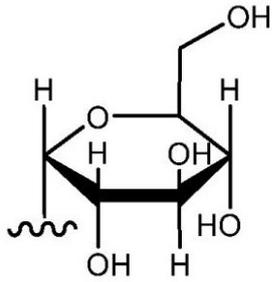
【化3 2】



である。ある態様において、 $R_1$  は

10

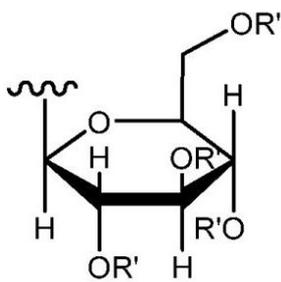
【化3 3】



である。ある態様において、 $R_1$  は

20

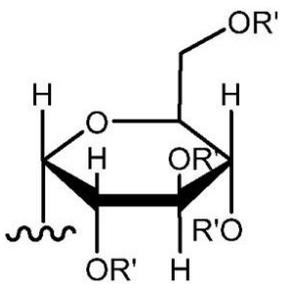
【化3 4】



であって；式中、すべての  $R'$  が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_1$  は

30

【化3 5】



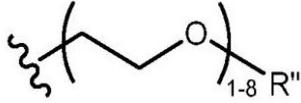
であって；式中、すべての  $R'$  が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_1$  は

40



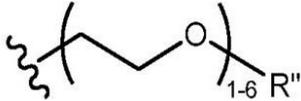
BDMS、TIPS、TES、またはTMSである。ある態様において、 $R_2$ はMOM、THP、*t*-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzである。ある態様において、 $R_2$ は $-[(CH_2)_n-O]_x-[(CH_2)_n-O]_y-R''$ である。ある態様において、 $R_2$ は

【化38】



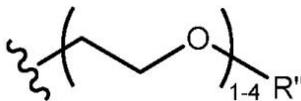
である。ある態様において、 $R_2$ は

【化39】



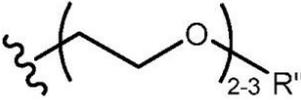
である。ある態様において、 $R_2$ は

【化40】



である。ある態様において、 $R_2$ は

【化41】



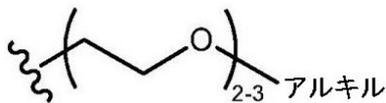
である。ある態様において、 $R_2$ は

【化42】



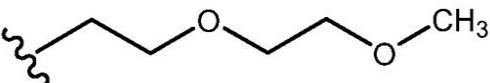
である。ある態様において、 $R_2$ は

【化43】



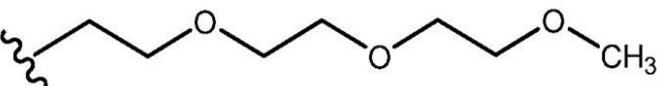
である。ある態様において、 $R_2$ は

【化44】



である。ある態様において、 $R_2$ は

【化45】



10

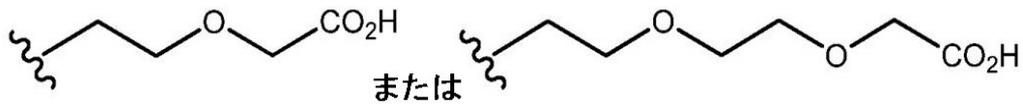
20

30

40

50

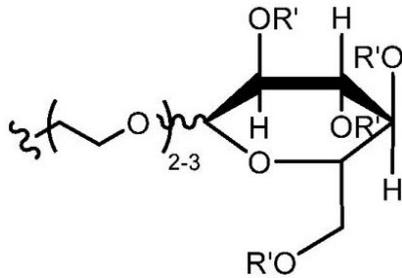
である。ある態様において、 $R_2$  は  
【化 4 6】



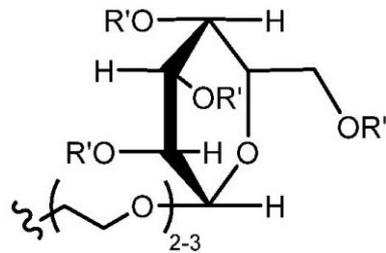
である。  
ある態様において、 $R_2$  は  
【化 4 7】



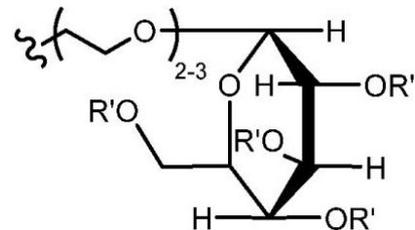
であって、式中、 $R_{32}$  が、置換されたもしくは非置換の  $C_{1-6}$  アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）であるものである。ある態様において、 $R_2$  は  
【化 4 8】



である。ある態様において、 $R_2$  は  
【化 4 9】



である。ある態様において、 $R_2$  は  
【化 5 0】



である。ある態様において、 $R_2$  は

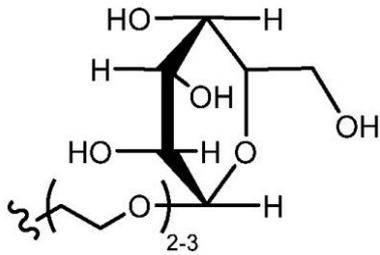
10

20

30

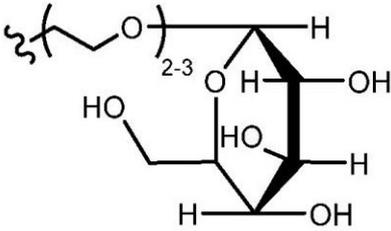
40

【化 5 1】



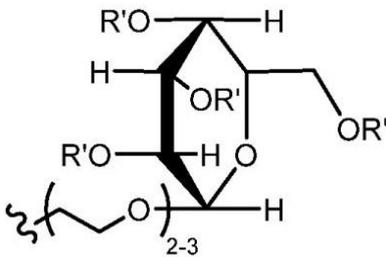
である。ある態様において、 $R_2$  は

【化 5 2】



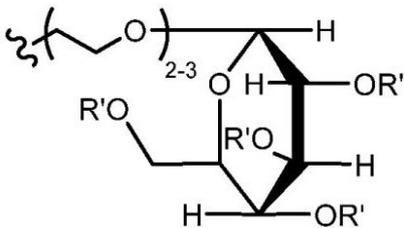
である。ある態様において、 $R_2$  は

【化 5 3】



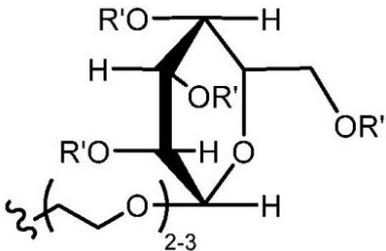
であって；式中、すべての  $R'$  が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_2$  は

【化 5 4】



であって；式中、すべての  $R'$  が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_2$  は

【化 5 5】



であって；式中、すべての  $R'$  が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、*t*-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、 $R_2$  は

10

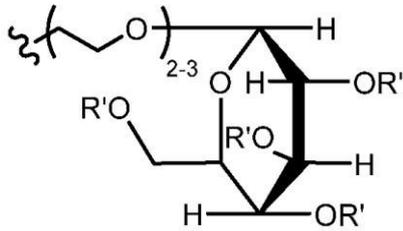
20

30

40

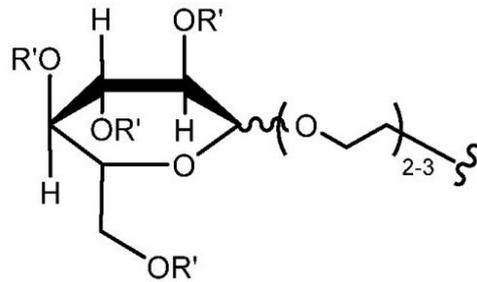
50

【化56】



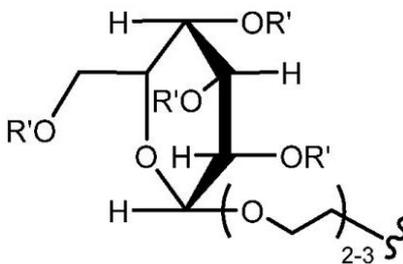
であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>2</sub>は

【化57】



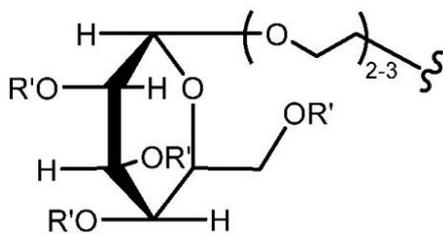
である。ある態様において、R<sub>2</sub>は

【化58】



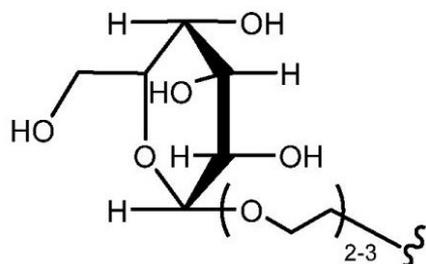
である。ある態様において、R<sub>2</sub>は

【化59】



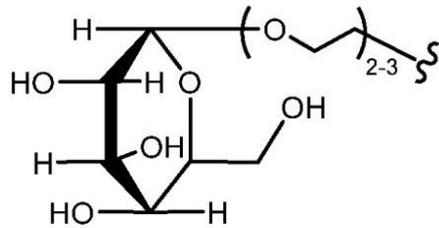
である。ある態様において、R<sub>2</sub>は

【化60】



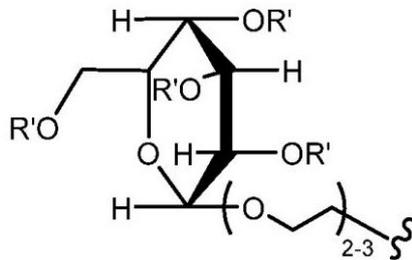
である。ある態様において、R<sub>2</sub>は

【化 6 1】



である。ある態様において、 $R_2$  は

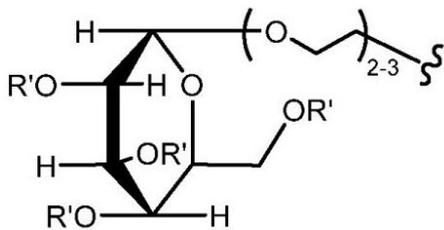
【化 6 2】



10

であって；式中、すべての  $R'$  が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_2$  は

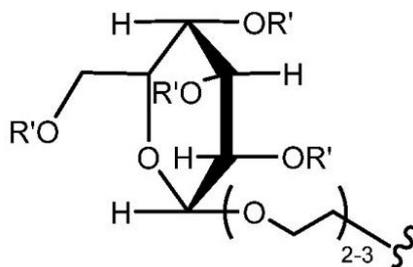
【化 6 3】



20

であって；式中、すべての  $R'$  が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_2$  は

【化 6 4】

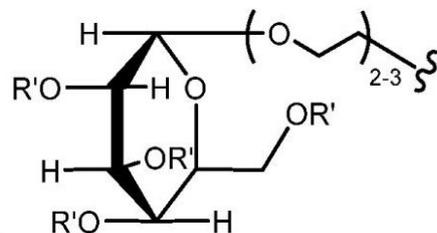


30

であって；式中、すべての  $R'$  が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、 $R_2$  は

40

【化 6 5】

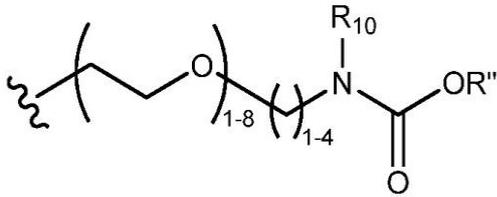


であって；式中、すべての  $R'$  が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES

50

、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、 $R_2$ は $-(CH_2)_n-O)_x-(CH_2)_n-O)_y-(CH_2)_n-NR_{10}-C(=O)O-R''$ である。ある態様において、 $R_2$ は $-(CH_2)_n-O)_x-(CH_2)_n-O)_y-(CH_2)_n-NH-C(=O)O-R''$ である。ある態様において、 $R_2$ は

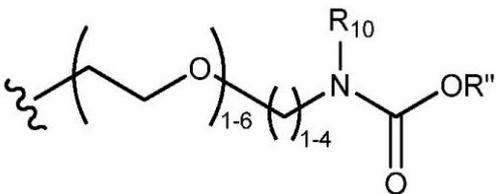
【化66】



10

である。ある態様において、 $R_2$ は

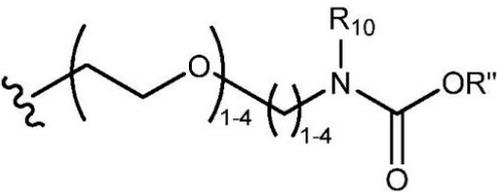
【化67】



20

である。ある態様において、 $R_2$ は

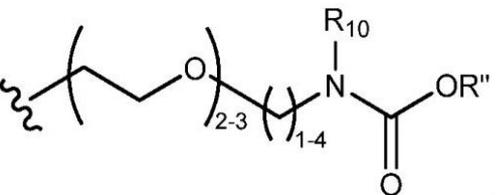
【化68】



である。ある態様において、 $R_2$ は

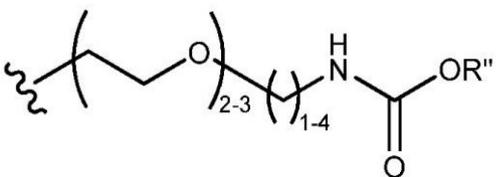
【化69】

30



である。ある態様において、 $R_2$ は

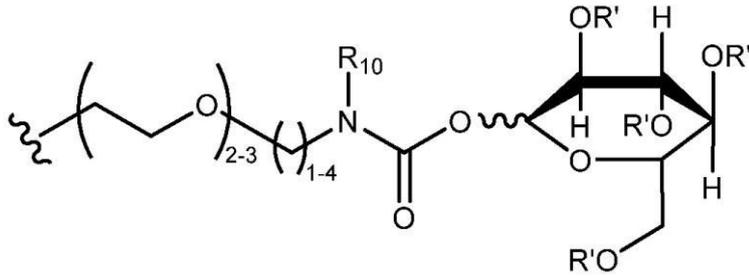
【化70】



40

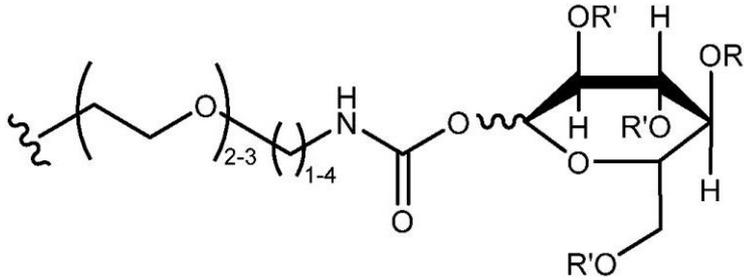
である。ある態様において、 $R_2$ は

【化71】

である。ある態様において、 $R_2$  は

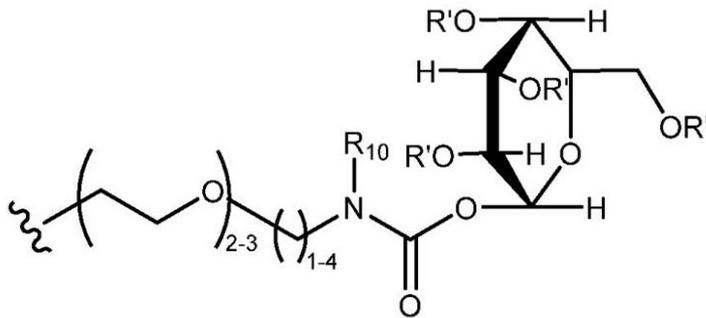
10

【化72】

である。ある態様において、 $R_2$  は

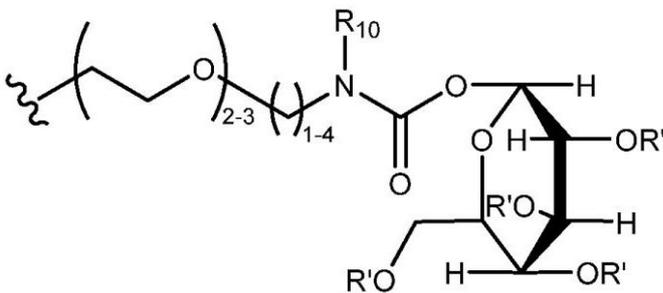
20

【化73】

である。ある態様において、 $R_2$  は

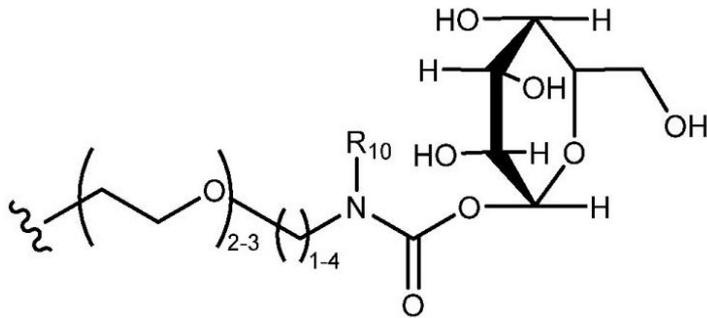
30

【化74】

である。ある態様において、 $R_2$  は

40

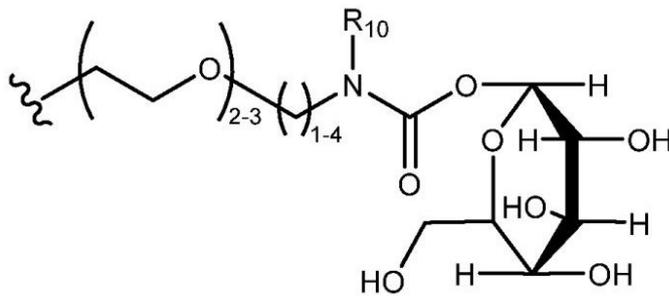
【化75】



10

である。ある態様において、R<sub>2</sub>は

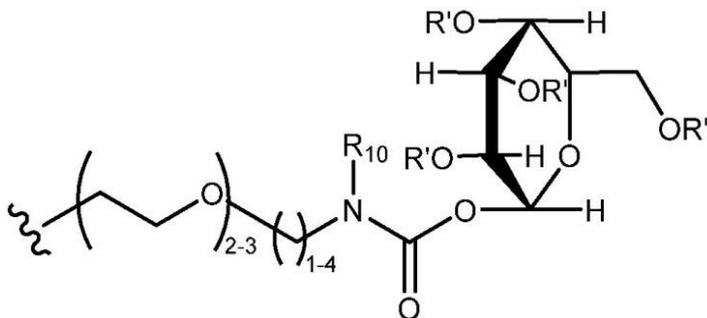
【化76】



20

である。ある態様において、R<sub>2</sub>は

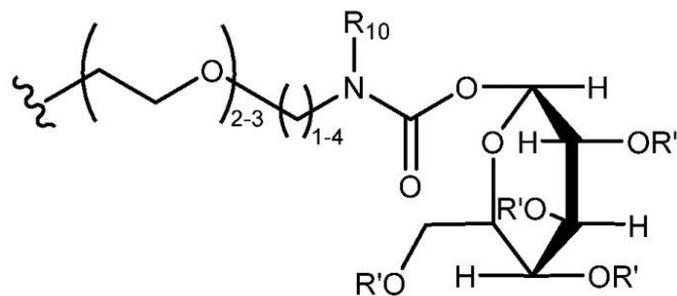
【化77】



30

であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>2</sub>は

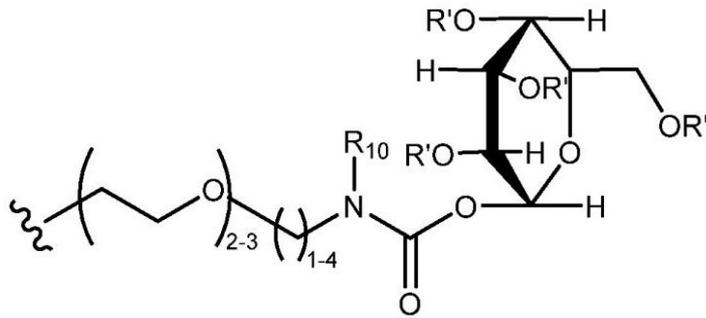
【化78】



40

であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>2</sub>は

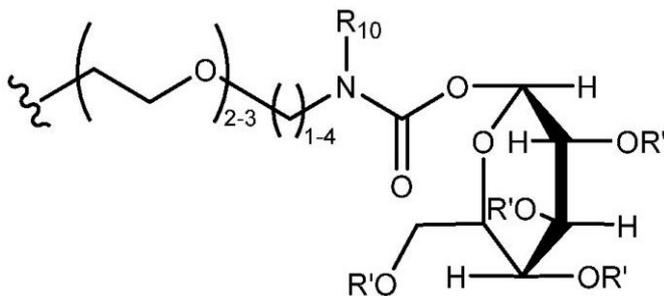
【化79】



10

であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>2</sub>は

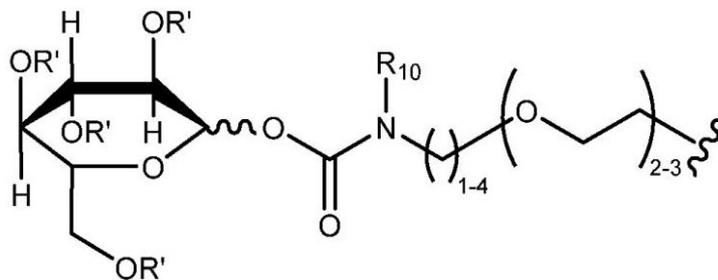
【化80】



20

であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>2</sub>は

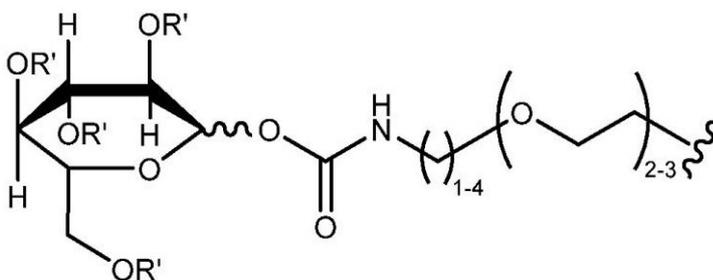
【化81】



30

である。ある態様において、R<sub>2</sub>は

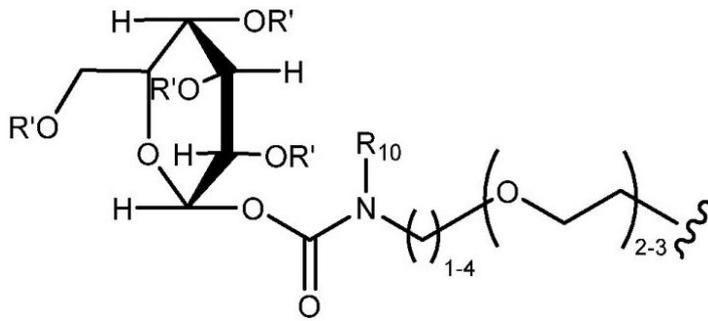
【化82】



40

である。ある態様において、R<sub>2</sub>は

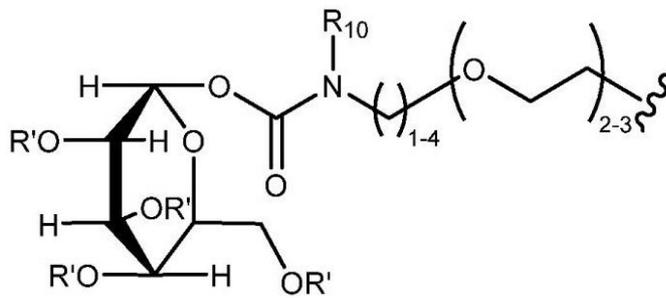
【化 8 3】



10

である。ある態様において、 $R_2$  は

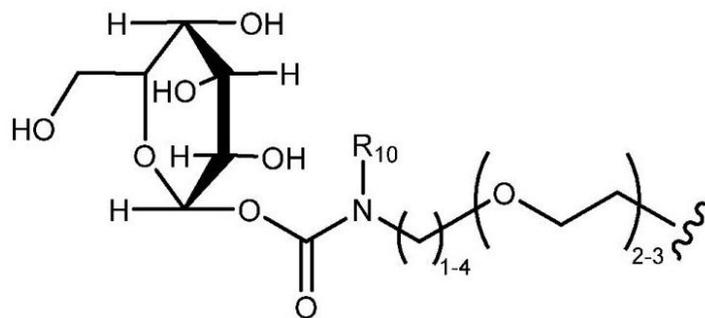
【化 8 4】



20

である。ある態様において、 $R_2$  は

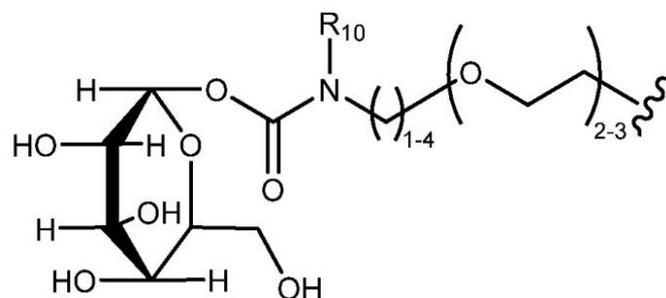
【化 8 5】



30

である。ある態様において、 $R_2$  は

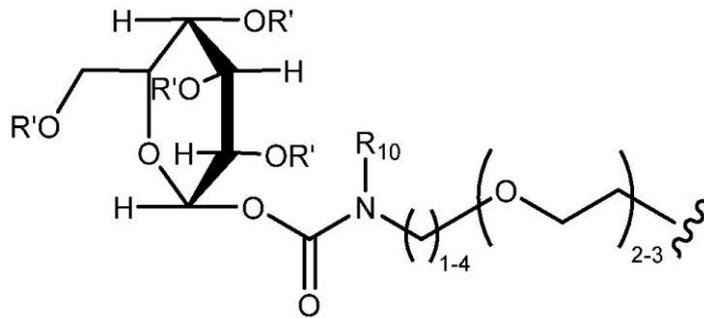
【化 8 6】



40

である。ある態様において、 $R_2$  は

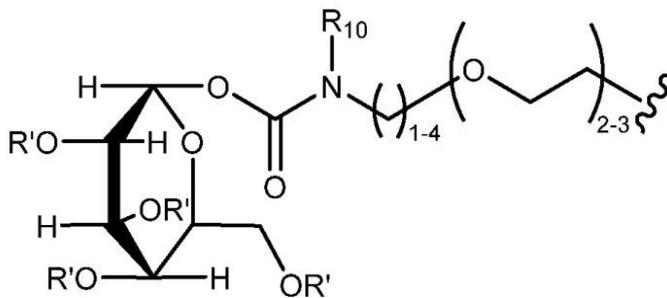
【化 8 7】



10

であって；式中、すべての R' が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>2</sub> は

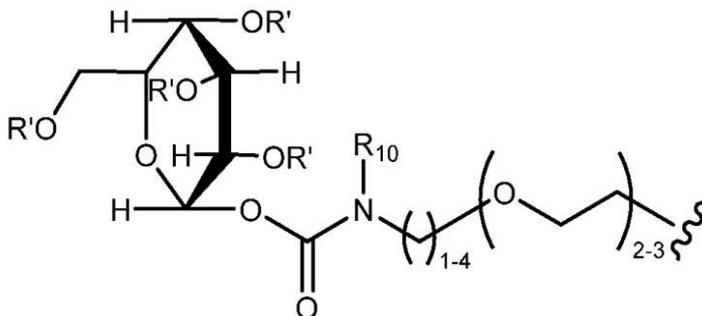
【化 8 8】



20

であって；式中、すべての R' が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>2</sub> は

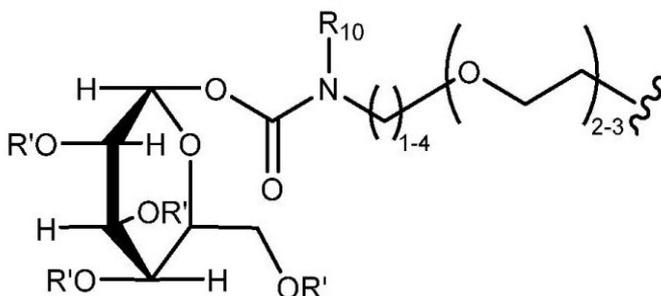
【化 8 9】



30

であって；式中、すべての R' が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>2</sub> は

【化 9 0】



40

であって；式中、すべての R' が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。

50

## 【0109】

ある態様において、 $R_1$  および  $R_2$  が両方とも水素である。

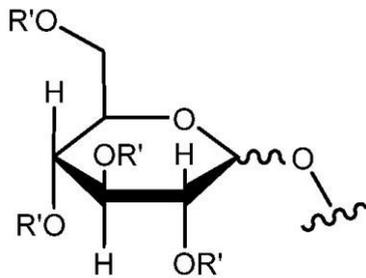
## 【0110】

式(A)で表される化合物において、各  $R_3$  の出現は、独立して、アルキル、アリールアルキル、または  $-OR_8$  である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つはアルキルである。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは  $C_{1-6}$  アルキルである。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つはメチルである。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つはエチルである。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つはプロピルである。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つはブチルである。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つはアリールアルキルである。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つはベンジルである。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは  $-OR_8$  である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは  $-OH$  である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは  $-O$ -アルキルである。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは  $-O$ - ( $C_{1-6}$  アルキル) である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは  $-OMe$  である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは  $-OEt$  である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは  $-OPr$  である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは  $-OBu$  である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは  $-O$ -アシルである。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは  $-O-C(=O)-CH_3$  である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは

10

20

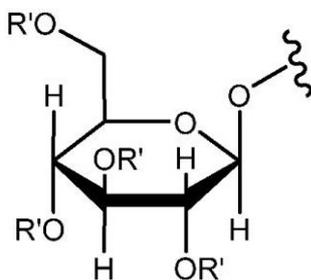
## 【化91】



である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは

30

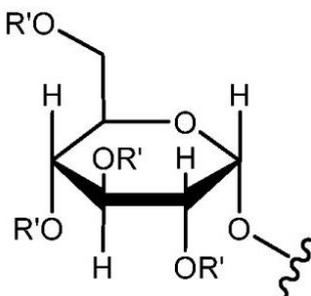
## 【化92】



である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは

40

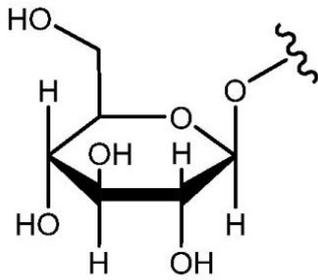
## 【化93】



である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは

50

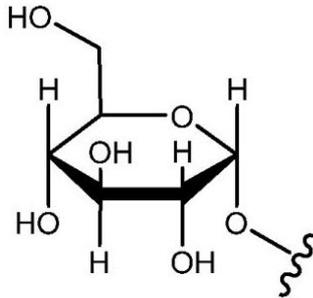
【化94】



である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは

10

【化95】

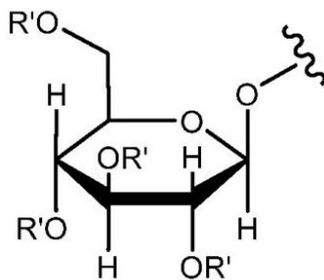


である。

20

ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは

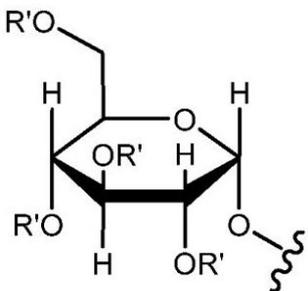
【化96】



30

であって；式中、すべての $R'$ が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_3$ の出現の少なくとも1つは

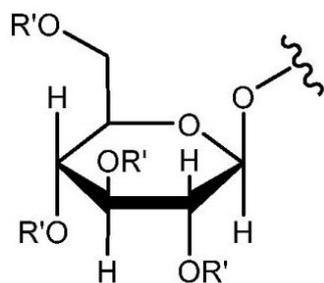
【化97】



40

であって；式中、すべての $R'$ が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_3$ の出現の少なくとも1つは

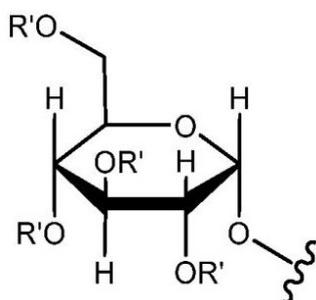
【化 9 8】



であって；式中、すべての $R'$ が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、*t*-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、 $R_3$ の出現の少なくとも1つは

10

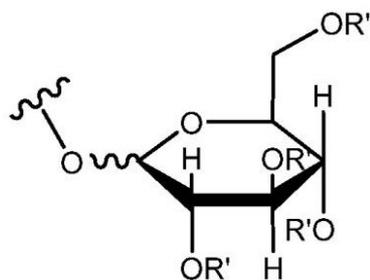
【化 9 9】



20

であって；式中、すべての $R'$ が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、*t*-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、 $R_3$ の出現の少なくとも1つは

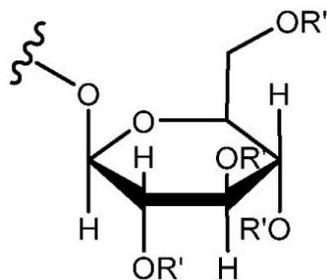
【化 1 0 0】



30

である。ある態様において、 $R_3$ の出現の少なくとも1つは

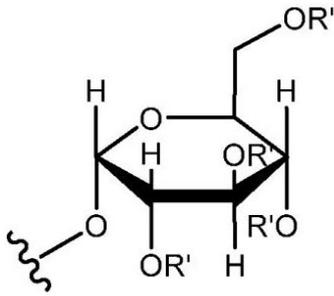
【化 1 0 1】



40

である。ある態様において、 $R_3$ の出現の少なくとも1つは

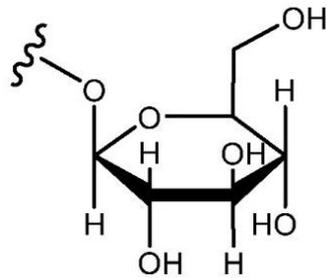
【化102】



である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは

10

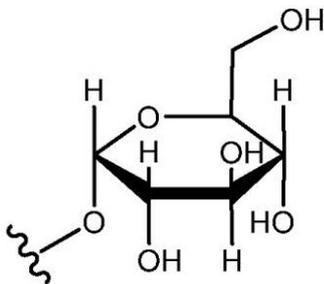
【化103】



である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは

20

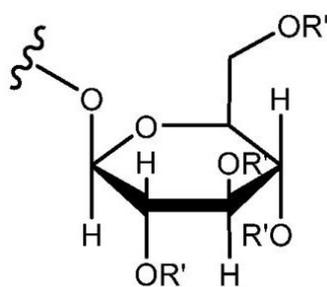
【化104】



である。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは

30

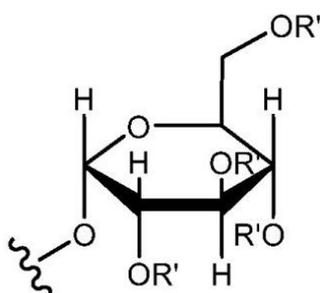
【化105】



であって；式中、すべての  $R'$  が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_3$  の出現の少なくとも1つは

40

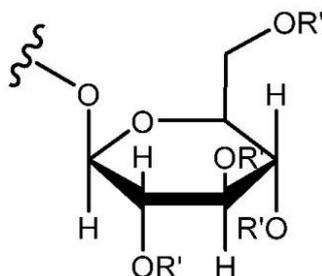
【化106】



50

であって；式中、すべての $R'$ が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_3$ の出現の少なくとも1つは

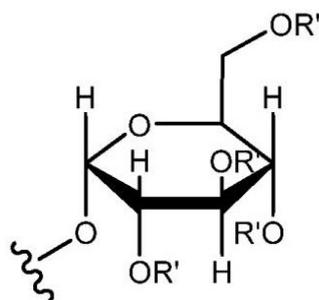
【化107】



10

であって；式中、すべての $R'$ が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、 $R_3$ の出現の少なくとも1つは

【化108】



20

であって；式中、すべての $R'$ が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。

【0111】

式(A)で表される化合物において、 $R_4$ は、水素またはアルキルである。ある態様において、 $R_4$ は水素である。ある態様において、 $R_4$ はアルキルである。ある態様において、 $R_4$ は $C_{1-6}$ アルキルである。ある態様において、 $R_4$ はメチルである。ある態様において、 $R_4$ はエチルである。ある態様において、 $R_4$ はプロピルである。ある態様において、 $R_4$ はブチルである。

30

【0112】

式(A)で表される化合物において、 $R_5$ は、水素またはアルキルである。ある態様において、 $R_5$ は水素である。ある態様において、 $R_5$ はアルキルである。ある態様において、 $R_5$ は $C_{1-6}$ アルキルである。ある態様において、 $R_5$ はメチルである。ある態様において、 $R_5$ はエチルである。ある態様において、 $R_5$ はプロピルである。ある態様において、 $R_5$ はブチルである。

【0113】

ある態様において、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれ水素である。ある態様において、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれアルキルである。ある態様において、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれ $C_{1-6}$ アルキルである。ある態様において、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれメチルである。ある態様において、 $R_4$ および $R_5$ がそれぞれエチルである。

40

【0114】

式(A)で表される化合物において、 $R_6$ は、水素またはアルキルである。ある態様において、 $R_6$ は水素である。ある態様において、 $R_6$ はアルキルである。ある態様において、 $R_6$ は $C_{1-6}$ アルキルである。ある態様において、 $R_6$ はメチルである。ある態様において、 $R_6$ はエチルである。ある態様において、 $R_6$ はプロピルである。ある態様において、 $R_6$ はブチルである。

50

## 【0115】

ある態様において、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ水素であり； $R_6$  がアルキルである。ある態様において、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ水素であり； $R_6$  が  $C_{1-6}$  アルキルである。ある態様において、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ水素であり； $R_6$  がメチルである。ある態様において、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ水素であり； $R_6$  がエチルである。ある態様において、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ水素であり； $R_6$  がプロピルである。ある態様において、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ水素であり； $R_6$  がブチルである。

## 【0116】

ある態様において、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれアルキルであり； $R_6$  がメチルである。ある態様において、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ  $C_{1-6}$  アルキルであり； $R_6$  がメチルである。ある態様において、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれメチルであり； $R_6$  がメチルである。ある態様において、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれエチルであり； $R_6$  がメチルである。

10

## 【0117】

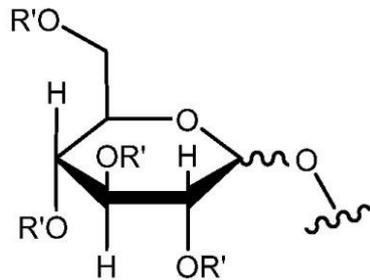
ある態様において、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれアルキルであり； $R_6$  が水素である。ある態様において、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれ  $C_{1-6}$  アルキルであり； $R_6$  が水素である。ある態様において、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれメチルであり； $R_6$  が水素である。ある態様において、 $R_4$  および  $R_5$  がそれぞれエチルであり； $R_6$  が水素である。ある態様において、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  がそれぞれ水素である。

## 【0118】

式(A)で表される化合物において、 $R_7$  は、 $-OR_9$  または  $-SR_9$  である。ある態様において、 $R_7$  は  $-OH$  である。ある態様において、 $R_7$  は  $-O$ -アルキルである。ある態様において、 $R_7$  は  $-O$ - ( $C_{1-6}$  アルキル) である。ある態様において、 $R_7$  は  $-OMe$  である。ある態様において、 $R_7$  は  $-OEt$  である。ある態様において、 $R_7$  は  $-OPr$  である。ある態様において、 $R_7$  は

20

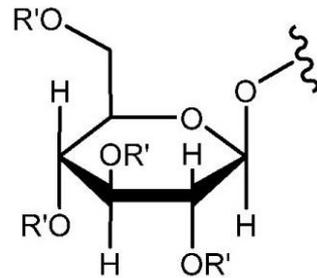
## 【化109】



30

である。ある態様において、 $R_7$  は

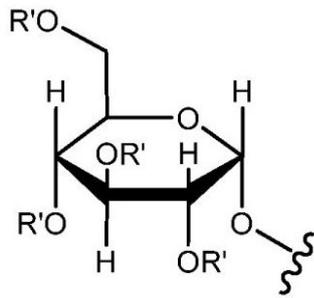
## 【化110】



40

である。ある態様において、 $R_7$  は

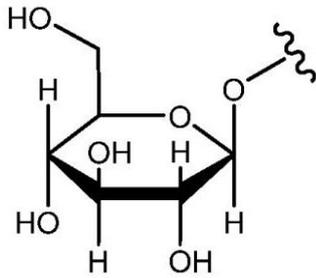
【化 1 1 1】



である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

10

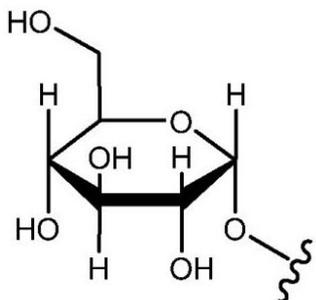
【化 1 1 2】



である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

20

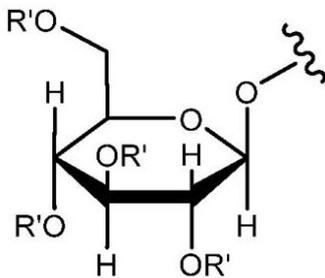
【化 1 1 3】



である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

30

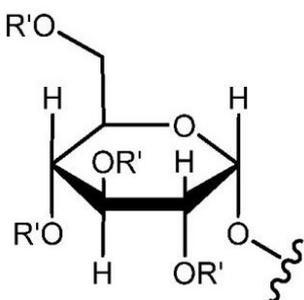
【化 1 1 4】



であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>7</sub>は

40

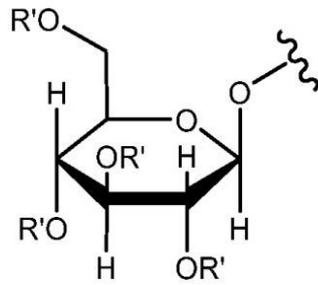
【化 1 1 5】



50

であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>7</sub>は

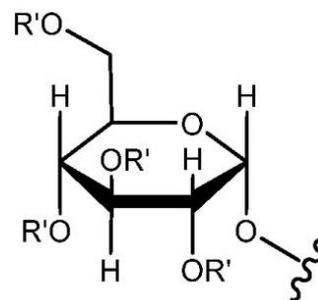
【化116】



10

であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>7</sub>は

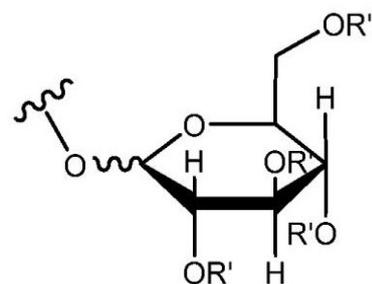
【化117】



20

であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>7</sub>は

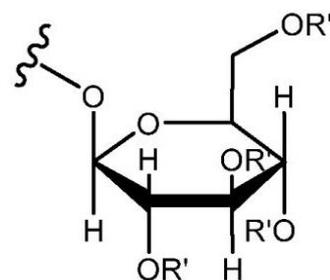
【化118】



30

である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

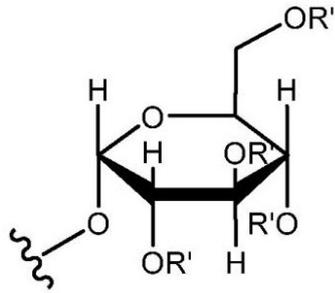
【化119】



40

である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

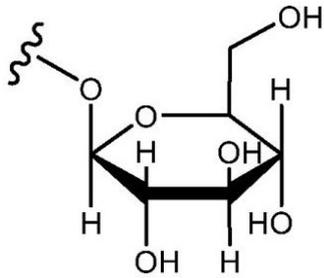
【化120】



である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

10

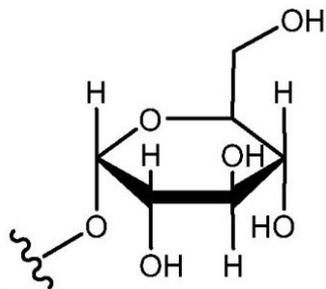
【化121】



である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

20

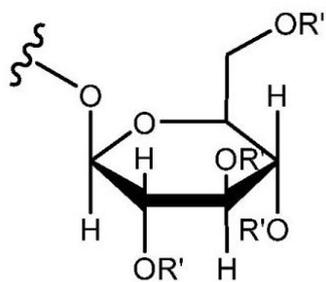
【化122】



である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

30

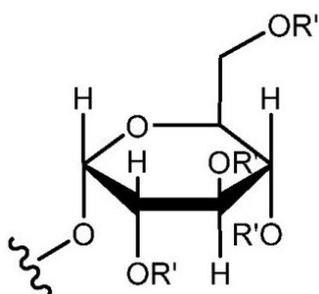
【化123】



であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>7</sub>は

40

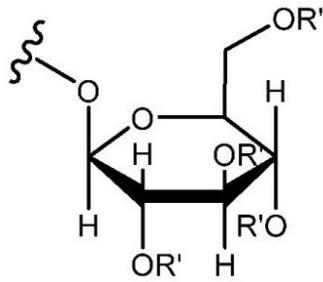
【化124】



50

であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>7</sub>は

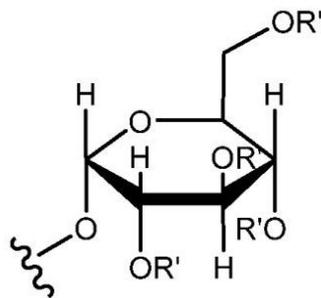
【化125】



10

であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>7</sub>は

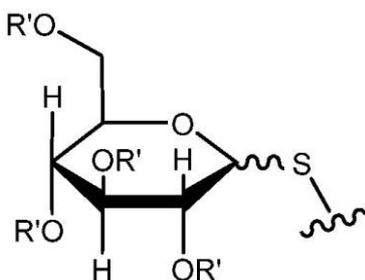
【化126】



20

であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>7</sub>は

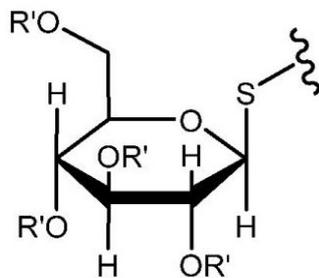
【化127】



30

である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

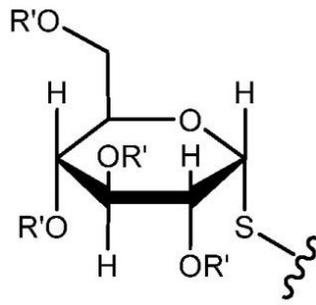
【化128】



40

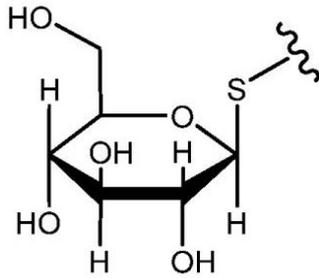
である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

【化 1 2 9】

である。ある態様において、 $R_7$  は

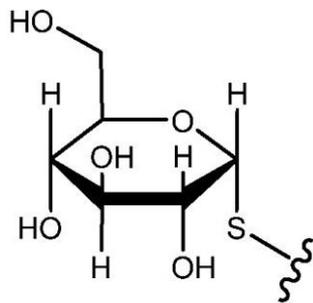
10

【化 1 3 0】

である。ある態様において、 $R_7$  は

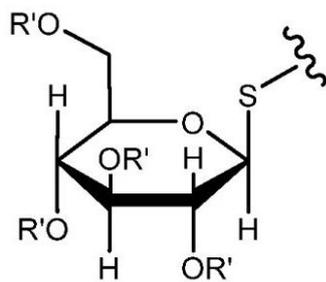
20

【化 1 3 1】

である。ある態様において、 $R_7$  は

30

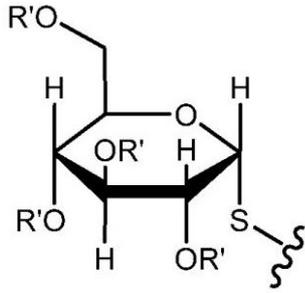
【化 1 3 2】



であって；式中、すべての  $R'$  が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_7$  は

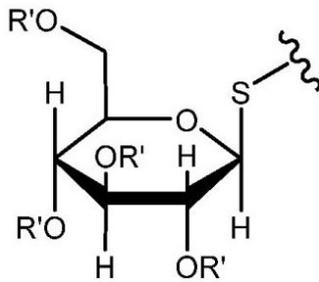
40

## 【化133】



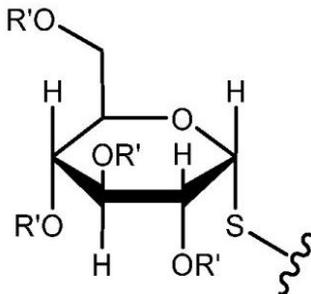
であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>7</sub>は

## 【化134】



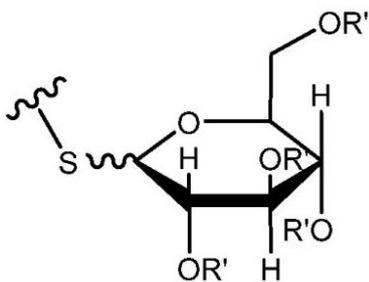
であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>7</sub>は

## 【化135】



であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>7</sub>は

## 【化136】



である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

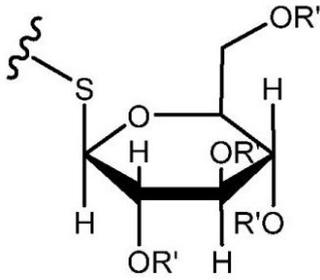
10

20

30

40

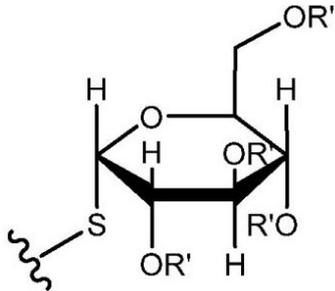
【化137】



である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

10

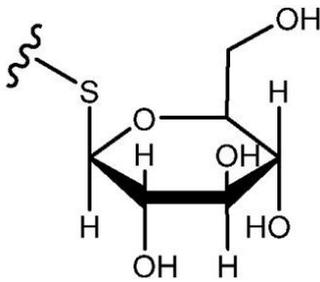
【化138】



である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

20

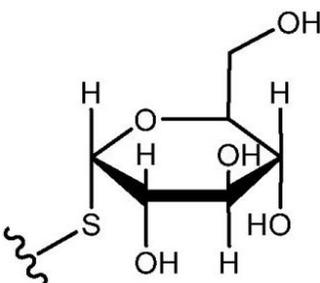
【化139】



である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

30

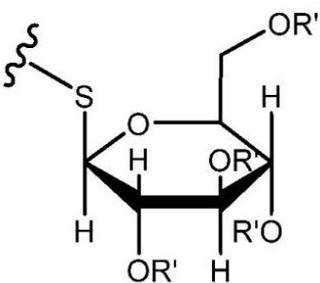
【化140】



である。ある態様において、R<sub>7</sub>は

40

【化141】

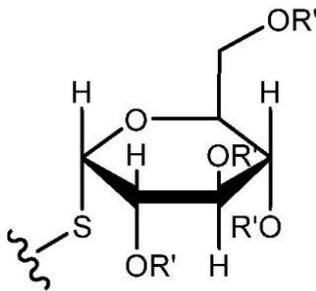


であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>7</sub>

50

は

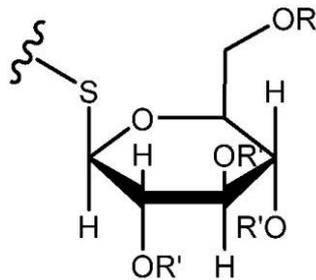
【化142】



10

であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>7</sub>は

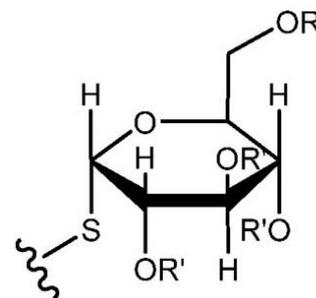
【化143】



20

であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>7</sub>は

【化144】



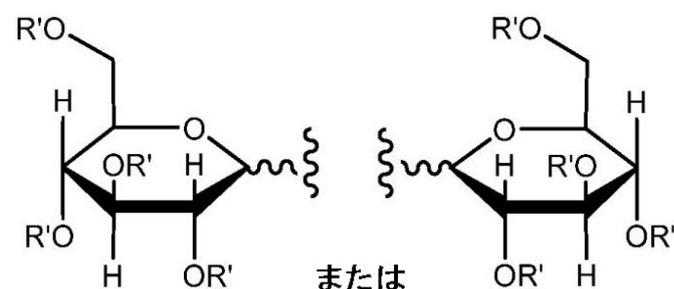
30

であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。

【0119】

式(A)で表される化合物において、R<sub>8</sub>は、水素、アルキル、アシル、酸素保護基、

【化145】



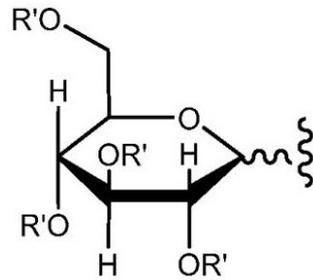
40

である。ある態様において、R<sub>8</sub>は水素である。ある態様において、R<sub>8</sub>はアルキルである。ある態様において、R<sub>8</sub>はC<sub>1-6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sub>8</sub>はメチルである。ある態様において、R<sub>8</sub>はエチルである。ある態様において、R<sub>8</sub>はプロピル

50

である。ある態様において、 $R_8$  はブチルである。ある態様において、 $R_8$  はアシルである。ある態様において、 $R_8$  はアセチルである。ある態様において、 $R_8$  はピバロイルである。ある態様において、 $R_8$  は酸素保護基である。ある態様において、 $R_8$  はシリルである。ある態様において、 $R_8$  は TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、または TMS である。ある態様において、 $R_8$  は MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、または Bz である。ある態様において、 $R_8$  は

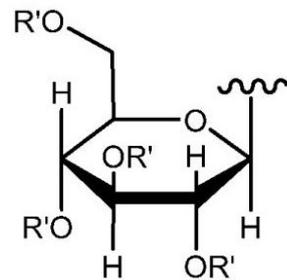
【化 1 4 6】



10

である。ある態様において、 $R_8$  は

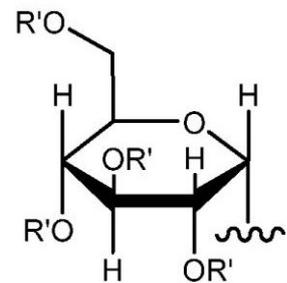
【化 1 4 7】



20

である。ある態様において、 $R_8$  は

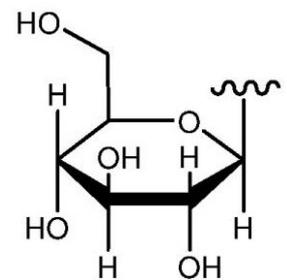
【化 1 4 8】



30

である。ある態様において、 $R_8$  は

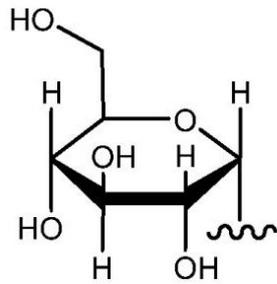
【化 1 4 9】



40

である。ある態様において、 $R_8$  は

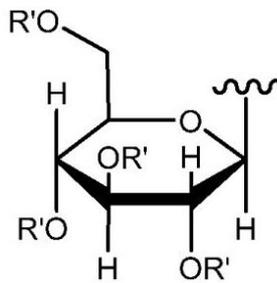
【化150】



である。ある態様において、 $R_8$  は

10

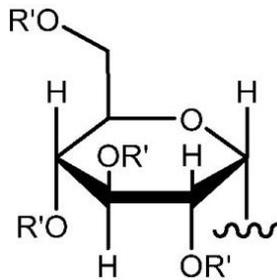
【化151】



であって；式中、すべての $R'$ が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_8$  は

20

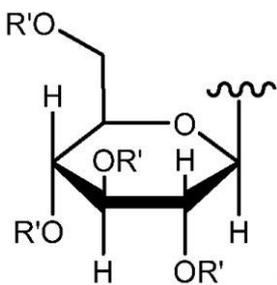
【化152】



であって；式中、すべての $R'$ が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_8$  は

30

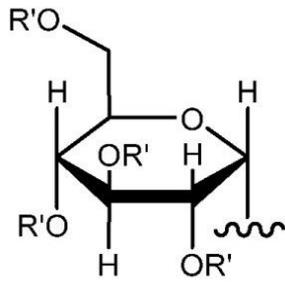
【化153】



であって；式中、すべての $R'$ が、シリル、TB D P S、TB D M S、T I P S、T E S、T M S、M O M、T H P、t - B u、B n、アリル、アセチル、ピバロイル、またはB zであるものである。ある態様において、 $R_8$  は

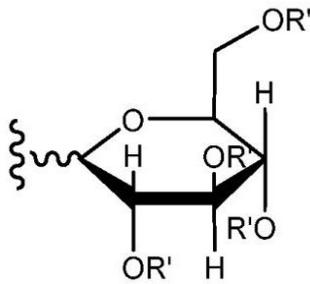
40

【化154】



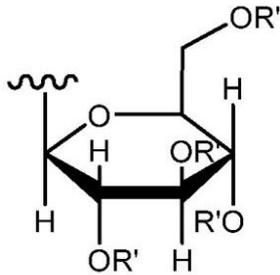
であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>8</sub>は

【化155】



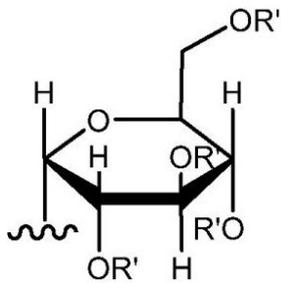
である。ある態様において、R<sub>8</sub>は

【化156】



である。ある態様において、R<sub>8</sub>は

【化157】



である。ある態様において、R<sub>8</sub>は

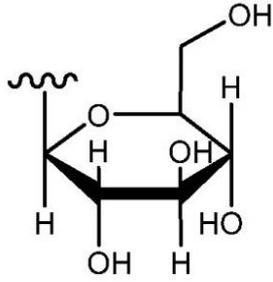
10

20

30

40

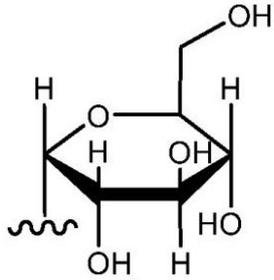
【化158】



である。ある態様において、 $R_8$  は

10

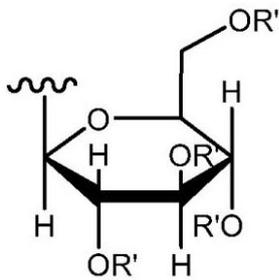
【化159】



である。ある態様において、 $R_8$  は

20

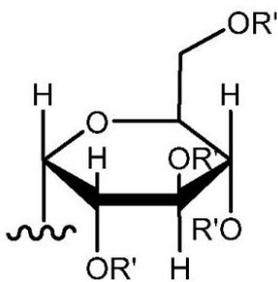
【化160】



であって；式中、すべての  $R'$  が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_8$  は

30

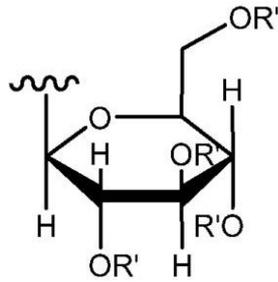
【化161】



であって；式中、すべての  $R'$  が酸素保護基であるものである。ある態様において、 $R_8$  は

40

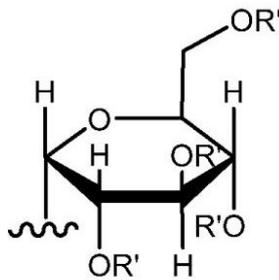
## 【化162】



であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>8</sub>は

10

## 【化163】



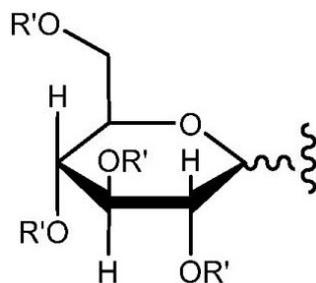
20

であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。

## 【0120】

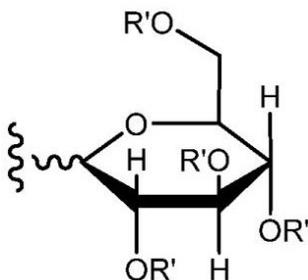
式(A)で表される化合物において、R<sub>9</sub>は、水素、アルキル、

## 【化164】



30

## 【化165】

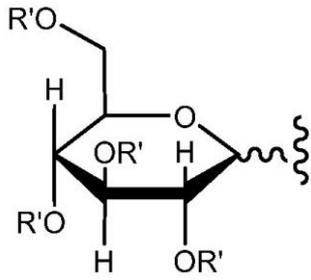


40

、酸素保護基（酸素原子に付いている場合）、または硫黄保護基（硫黄原子に付いている場合）である。ある態様において、R<sub>9</sub>は水素である。ある態様において、R<sub>9</sub>はアルキルである。ある態様において、R<sub>9</sub>はC<sub>1-6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sub>9</sub>はメチルである。ある態様において、R<sub>9</sub>はエチルである。ある態様において、R<sub>9</sub>はプロピルである。ある態様において、R<sub>9</sub>はブチルである。ある態様において、R<sub>9</sub>は

50

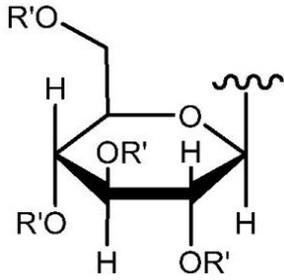
【化166】



である。ある態様において、R<sub>9</sub>は

10

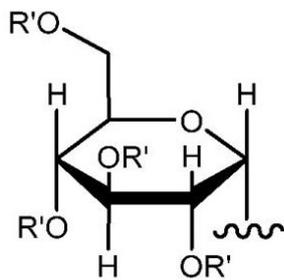
【化167】



である。ある態様において、R<sub>9</sub>は

20

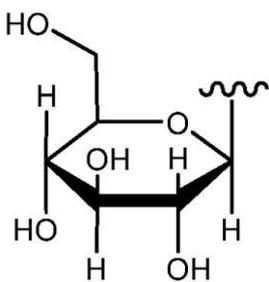
【化168】



である。ある態様において、R<sub>9</sub>は

30

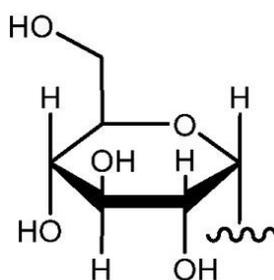
【化169】



である。ある態様において、R<sub>9</sub>は

40

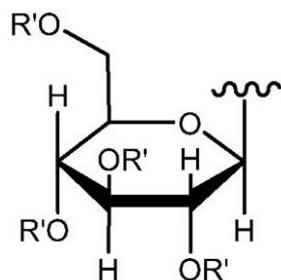
【化170】



である。ある態様において、R<sub>9</sub>は

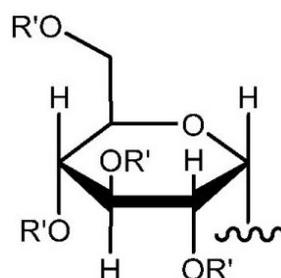
50

## 【化171】



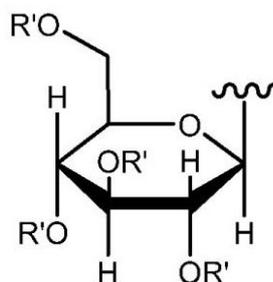
であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>9</sub>は

## 【化172】



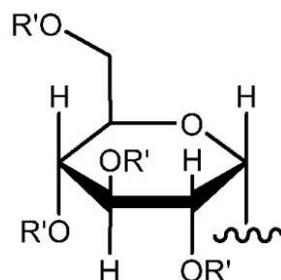
であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>9</sub>は

## 【化173】



であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>9</sub>は

## 【化174】



であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>9</sub>は

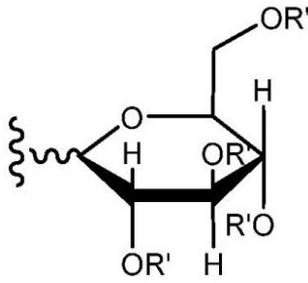
10

20

30

40

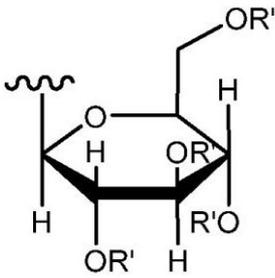
【化175】



である。ある態様において、R<sub>9</sub>は

10

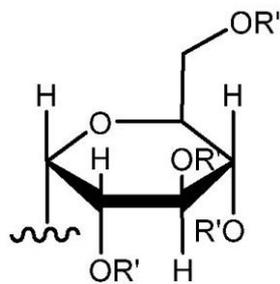
【化176】



である。ある態様において、R<sub>9</sub>は

20

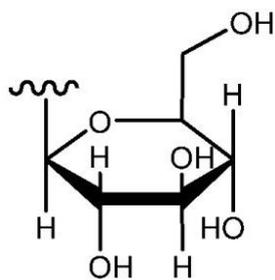
【化177】



である。ある態様において、R<sub>9</sub>は

30

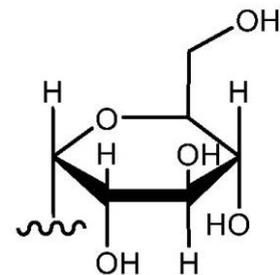
【化178】



である。ある態様において、R<sub>9</sub>は

40

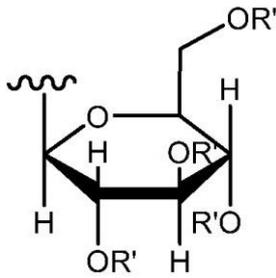
【化179】



である。ある態様において、R<sub>9</sub>は

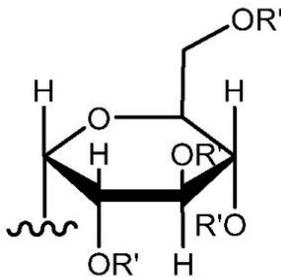
50

## 【化180】



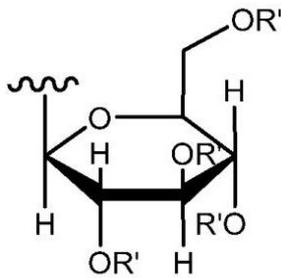
であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>9</sub>は

## 【化181】



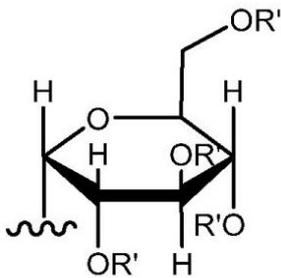
であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R<sub>9</sub>は

## 【化182】



であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>9</sub>は

## 【化183】



であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R<sub>9</sub>は酸素保護基（酸素原子に付いている場合）である。ある態様において、酸素原子に付いている場合、R<sub>9</sub>はシリルである。ある態様において、酸素原子に付いている場合、R<sub>9</sub>はTBDPS、TBDMS、TIPS、TES、またはTMSである。ある態様において、酸素原子に付いている場合、R<sub>9</sub>はMOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzである。ある

10

20

30

40

50

態様において、 $R_9$  は硫黄保護基（硫黄原子に付いている場合）である。ある態様において、硫黄原子に付いている場合、 $R_9$  はアセトアミドメチル、 $t$ -Bu、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル、2-ピリジンスルフェニル、またはトリフェニルメチルである。

【0121】

式(A)で表される化合物において、 $R_{10}$  は、水素、アルキル、アシル、または窒素保護基である。ある態様において、 $R_{10}$  は水素である。ある態様において、 $R_{10}$  はアルキルである。ある態様において、 $R_{10}$  は $C_{1-6}$ アルキルである。ある態様において、 $R_{10}$  はメチルである。ある態様において、 $R_{10}$  はエチルである。ある態様において、 $R_{10}$  はプロピルである。ある態様において、 $R_{10}$  はブチルである。ある態様において、 $R_{10}$  はアシルである。ある態様において、 $R_{10}$  はアセチルである。ある態様において、 $R_{10}$  はピバロイルである。ある態様において、 $R_{10}$  は窒素保護基である。ある態様において、 $R_{10}$  はBn、Boc、Cbz、Fmoc、トリフロロアセチル、トリフェニルメチル、またはTsである。

10

【0122】

式(A)で表される化合物において、少なくとも1つの $R'$ は、水素または酸素保護基である。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ は水素である。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ は酸素保護基である。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ はシリルである。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ はTB DPSである。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ はTB DMSである。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ はTI PSである。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ はTE Sである。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ はTMSである。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ はMOMである。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ はTH Pである。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ は $t$ -Buである。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ はBnである。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ はアリルである。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ はアセチルである。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ はピバロイルである。ある態様において、少なくとも1つの $R'$ はBzである。ある態様において、すべての $R'$ は水素である。ある態様において、すべての $R'$ は酸素保護基である。ある態様において、すべての $R'$ はシリルである。ある態様において、すべての $R'$ はTB DPSである。ある態様において、すべての $R'$ はTB DMSである。ある態様において、すべての $R'$ はTI PSである。ある態様において、すべての $R'$ はTE Sである。ある態様において、すべての $R'$ はTMSである。ある態様において、すべての $R'$ はMOMである。ある態様において、すべての $R'$ はTH Pである。ある態様において、すべての $R'$ は $t$ -Buである。ある態様において、すべての $R'$ はBnである。ある態様において、すべての $R'$ はアリルである。ある態様において、すべての $R'$ はアセチルである。ある態様において、すべての $R'$ はピバロイルである。ある態様において、すべての $R'$ はBzである。

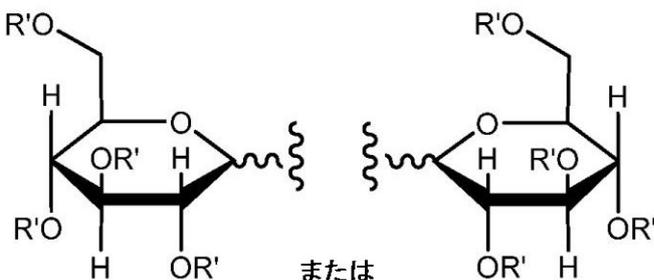
20

30

【0123】

式(A)で表される化合物において、 $R''$ は、水素、アルキル、アシル、酸素保護基、

40



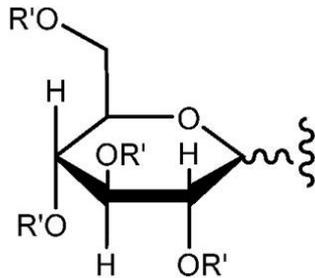
である。ある態様において、 $R''$  は水素である。ある態様において、 $R''$  はアルキルである。ある態様において、 $R''$  は $C_{1-6}$ アルキルである。ある態様において、 $R''$  はメチ

50

ルである。ある態様において、R'' は置換されたメチルである。ある態様において、R'' は -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H である。ある態様において、R'' は -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H (置換されたまたは非置換の C<sub>1-6</sub> アルキル) (例えば、-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me) である。ある態様において、R'' はエチルである。ある態様において、R'' はプロピルである。ある態様において、R'' はブチルである。ある態様において、R'' はアシルである。ある態様において、R'' はアセチルである。ある態様において、R'' はピバロイルである。ある態様において、R'' は酸素保護基である。ある態様において、R'' はシリルである。ある態様において、R'' は TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、または TMS である。ある態様において、R'' は MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、または Bz である。ある態様において、R'' は

10

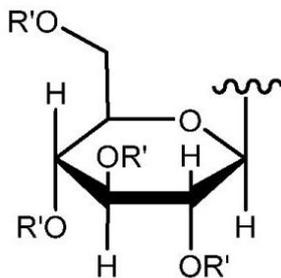
【化185】



である。ある態様において、R'' は

20

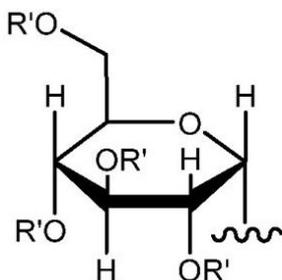
【化186】



である。ある態様において、R'' は

30

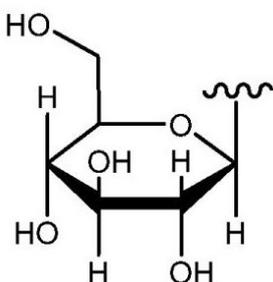
【化187】



である。ある態様において、R'' は

40

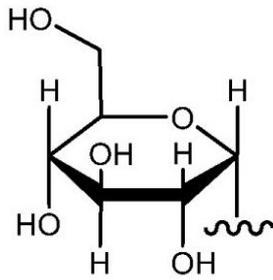
【化188】



である。ある態様において、R'' は

50

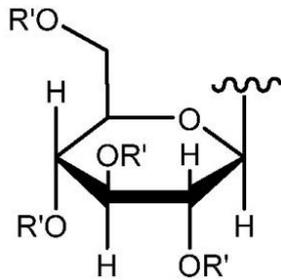
【化189】



である。ある態様において、R''は

10

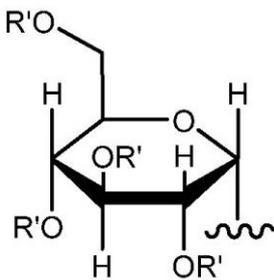
【化190】



であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R''は

20

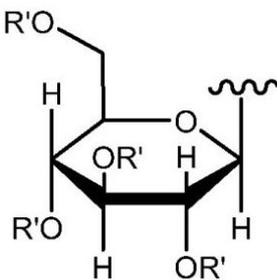
【化191】



であって；式中、すべてのR'が酸素保護基であるものである。ある態様において、R''は

30

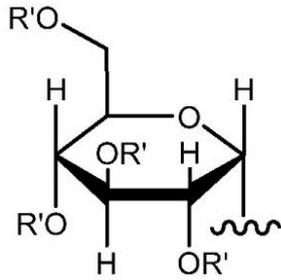
【化192】



であって；式中、すべてのR'が、シリル、TB D P S、TB D M S、T I P S、T E S、T M S、M O M、T H P、t - B u、B n、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R''は

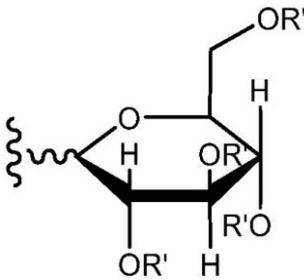
40

【化193】



であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R''は

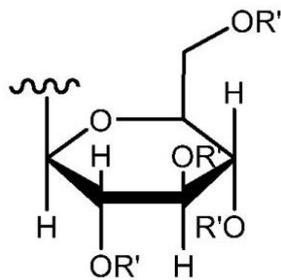
【化194】



20

である。ある態様において、R''は

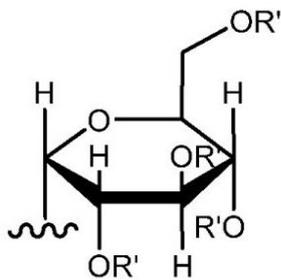
【化195】



30

である。ある態様において、R''は

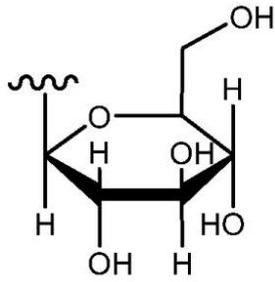
【化196】



40

である。ある態様において、R''は

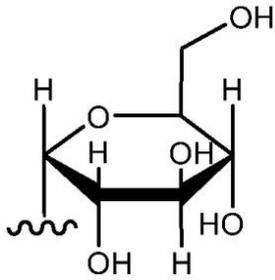
【化 1 9 7】



である。ある態様において、R'' は

10

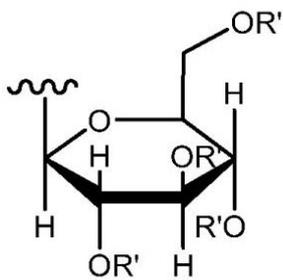
【化 1 9 8】



である。ある態様において、R'' は

20

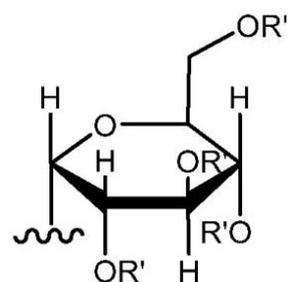
【化 1 9 9】



であって；式中、すべての R' が酸素保護基であるものである。ある態様において、R'' は

30

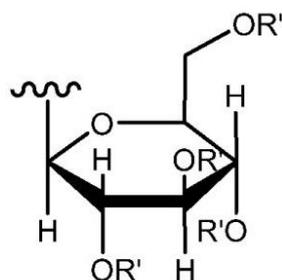
【化 2 0 0】



であって；式中、すべての R' が酸素保護基であるものである。ある態様において、R'' は

40

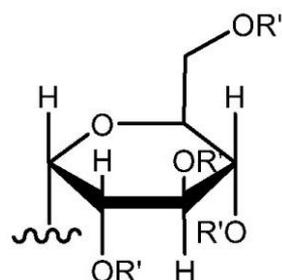
## 【化201】



であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。ある態様において、R''は

10

## 【化202】



20

であって；式中、すべてのR'が、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはBzであるものである。

## 【0124】

式(A)で表される化合物において、各nの出現は、独立して1~8の整数である。ある態様において、nの出現の少なくとも1つは1である。ある態様において、nの出現の少なくとも1つは2である。ある態様において、nの出現の少なくとも1つは3である。ある態様において、nの出現の少なくとも1つは4である。ある態様において、nの出現の少なくとも1つは5である。ある態様において、nの出現の少なくとも1つは6である。ある態様において、nの出現の少なくとも1つは7である。ある態様において、nの出現の少なくとも1つは8である。

30

## 【0125】

式(A)で表される化合物において、kは、0~2の整数である。ある態様において、kは0である。ある態様において、kは1である。ある態様において、kは2である。

## 【0126】

式(A)で表される化合物において、xは、1~8の整数である。ある態様において、xは1である。ある態様において、xは2である。ある態様において、xは3である。ある態様において、xは4である。ある態様において、xは5である。ある態様において、xは6である。ある態様において、xは7である。ある態様において、xは8である。

40

## 【0127】

式(A)で表される化合物において、yは、0~8の整数である。ある態様において、yは0である。ある態様において、yは1である。ある態様において、yは2である。ある態様において、yは3である。ある態様において、yは4である。ある態様において、yは5である。ある態様において、yは6である。ある態様において、yは7である。ある態様において、yは8である。

## 【0128】

式(A)で表される化合物において、n、xおよびyのすべての組み合わせが意図されている。ある態様において、nが2であり；xが0であり；およびyが1である。ある態様において、nが2であり；xが0であり；およびyが2である。ある態様において、n

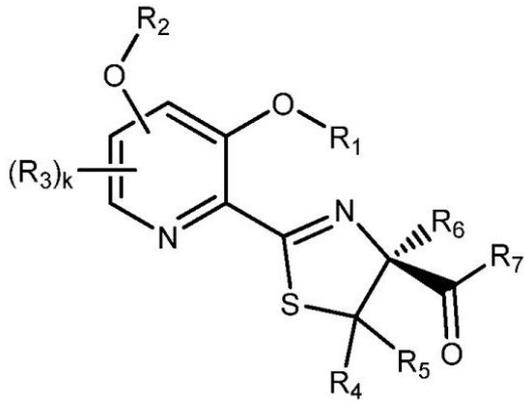
50

が 2 であり ; x が 0 であり ; および y が 3 である。ある態様において、n が 2 であり ; x が 0 であり ; および y が 4 である。

【 0 1 2 9 】

式 ( A ) で表される化合物は、1 以上のキラル中心を有していてもよい。ある態様において、式 ( A ) で表される化合物は、式 ( B ) :

【 化 2 0 3 】



10

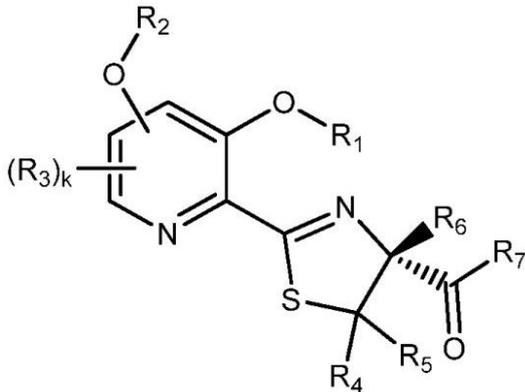
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【 0 1 3 0 】

20

他の態様において、式 ( A ) で表される化合物は、式 :

【 化 2 0 4 】



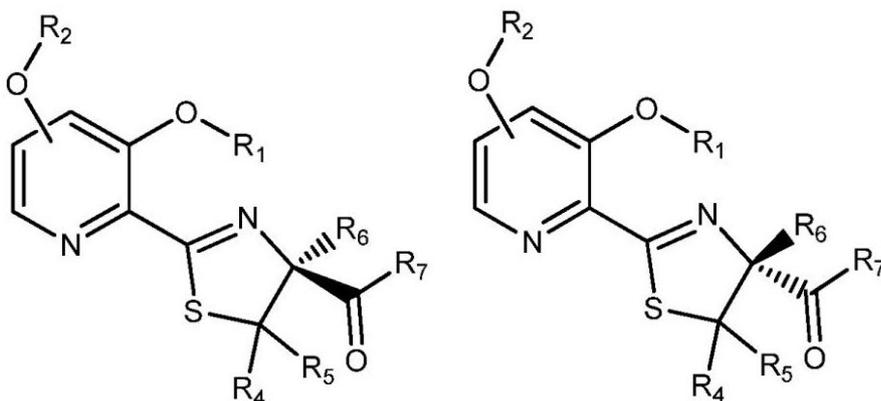
30

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【 0 1 3 1 】

ある態様において、式 ( A ) で表される化合物は、式 :

【 化 2 0 5 】



40

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物

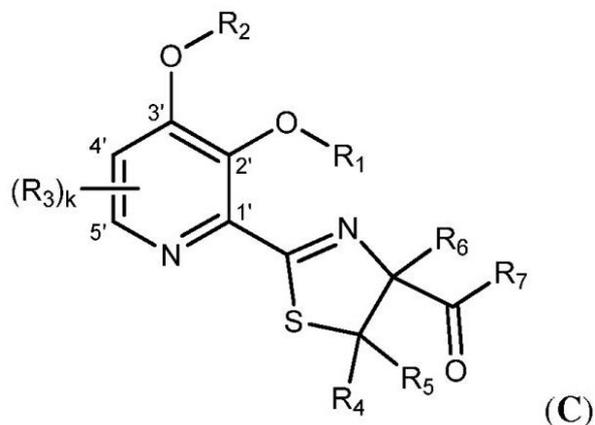
50

、水和物、もしくは多形である。

【0132】

式(A)の $-OR_2$ 基は、原子価が許す限り、式(A)のピリジル環のどの位置にあってもよい。ある態様において、式(A)の $-OR_2$ 基は式(A)のピリジル環の3'-位にあり、そして式(A)で表される化合物は、式(C)：

【化206】



10

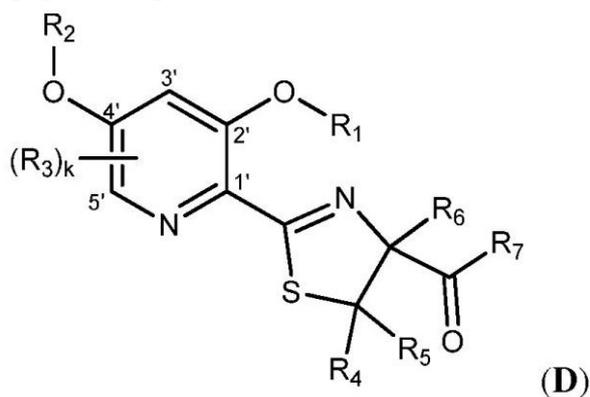
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

20

【0133】

ある態様において、式(A)の $-OR_2$ 基は式(A)のピリジル環の4'-位にあり、そして式(A)で表される化合物は、式(D)：

【化207】



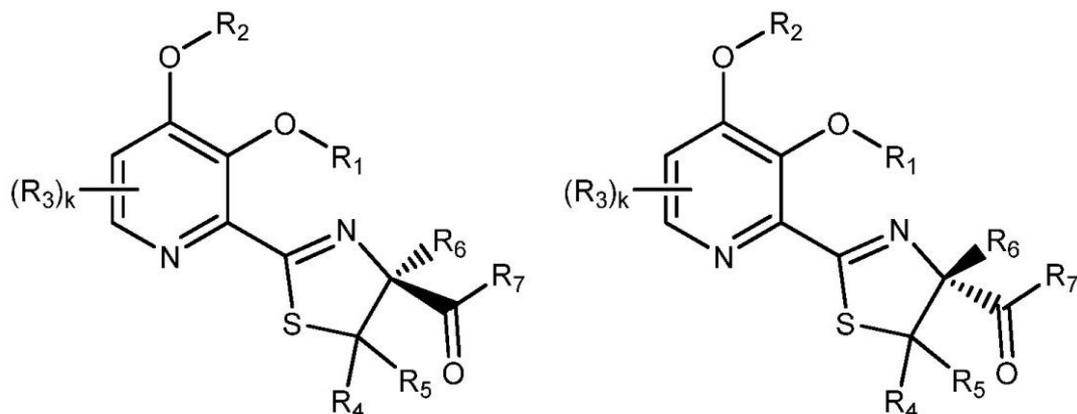
30

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0134】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

【化208】



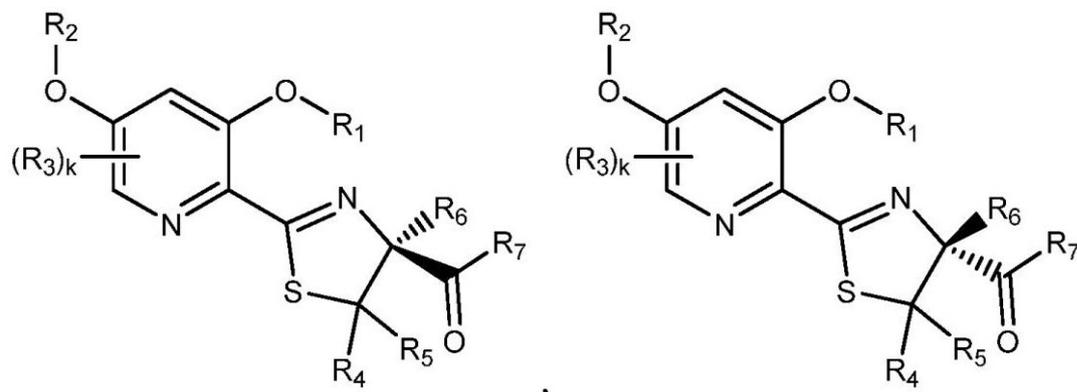
10

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0135】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

【化209】



20

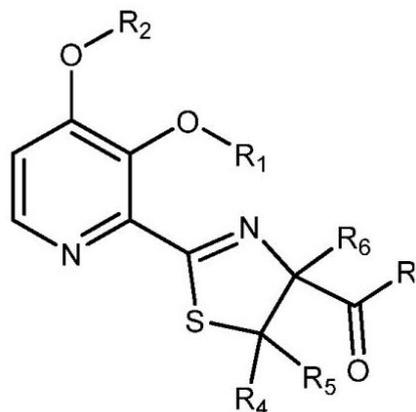
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

30

【0136】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

【化210】



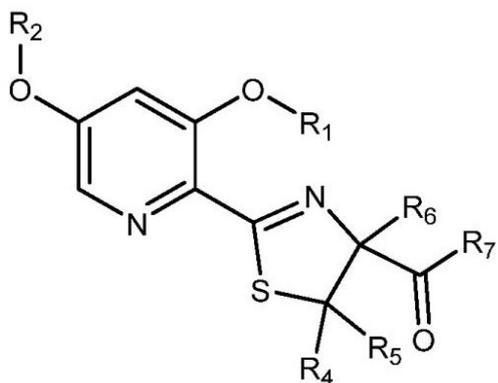
40

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0137】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

【化 2 1 1】



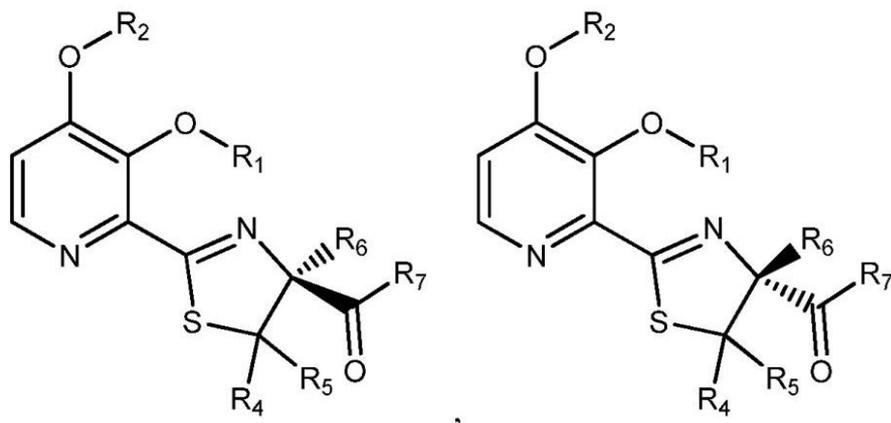
10

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0 1 3 8】

ある態様において、式 (A) で表される化合物は、式：

【化 2 1 2】



20

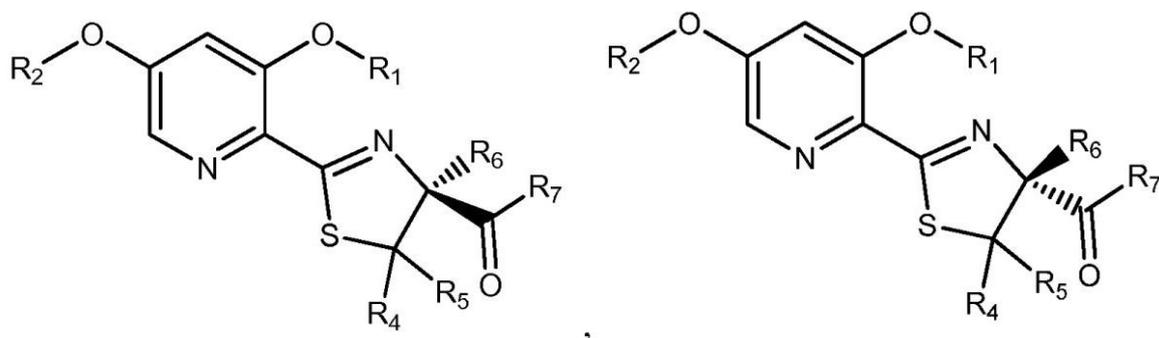
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

30

【0 1 3 9】

ある態様において、式 (A) で表される化合物は、式：

【化 2 1 3】



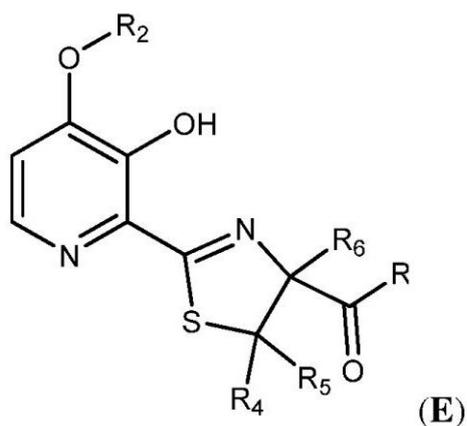
40

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0 1 4 0】

ある態様において、式 (A) で表される化合物は、式 (E)：

【化 2 1 4】



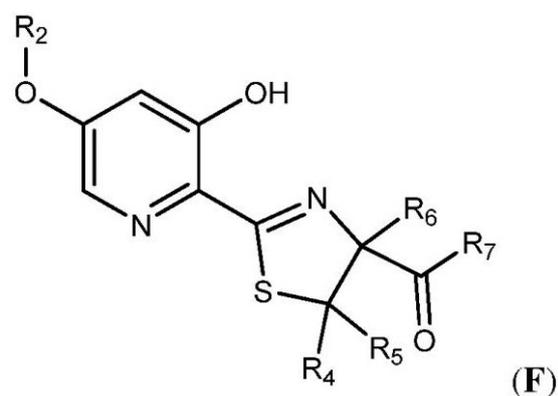
10

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0 1 4 1】

ある態様において、式 (A) で表される化合物は、式 (F) :

【化 2 1 5】



20

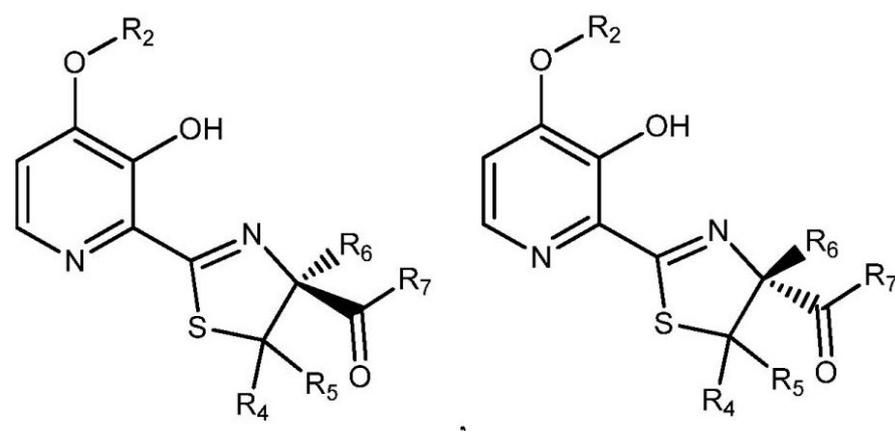
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

30

【0 1 4 2】

ある態様において、式 (A) で表される化合物は、式 :

【化 2 1 6】



40

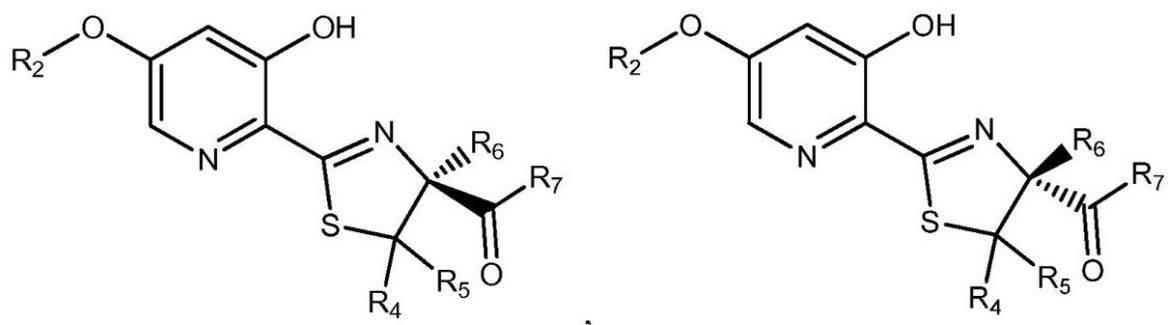
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0 1 4 3】

ある態様において、式 (A) で表される化合物は、式 :

50

【化 2 1 7】

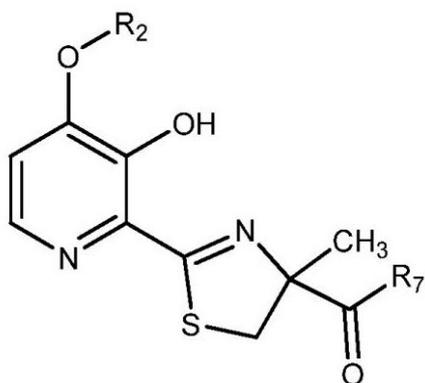


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0 1 4 4】

ある態様において、式 (A) で表される化合物は、式：

【化 2 1 8】

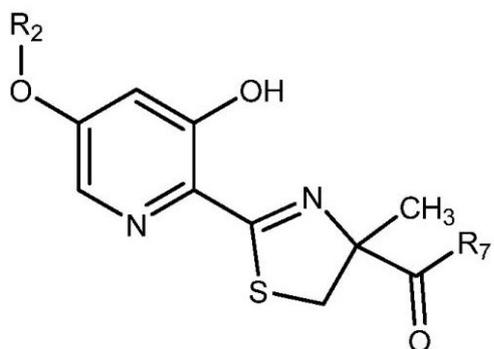


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0 1 4 5】

ある態様において、式 (A) で表される化合物は、式：

【化 2 1 9】

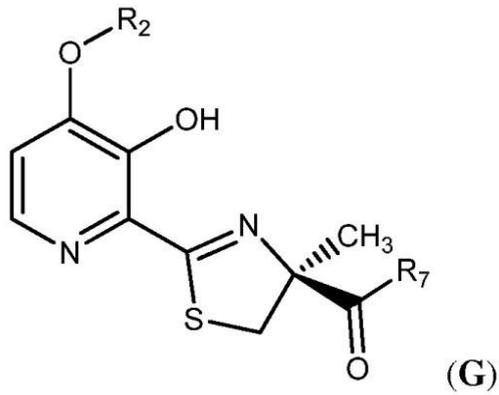


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0 1 4 6】

ある態様において、式 (A) で表される化合物は、式 (G)：

【化 2 2 0】



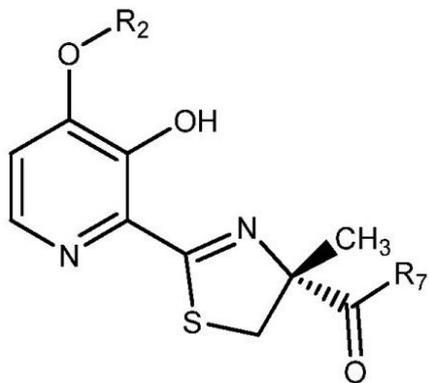
10

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0 1 4 7】

ある態様において、式 (A) で表される化合物は、式：

【化 2 2 1】



20

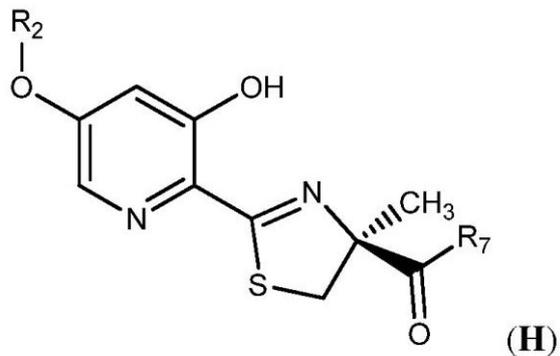
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

30

【0 1 4 8】

ある態様において、式 (A) で表される化合物は、式 (H)：

【化 2 2 2】



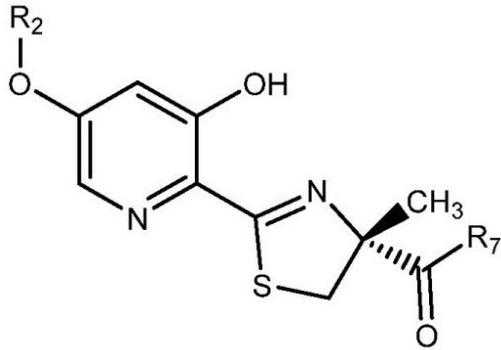
40

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0 1 4 9】

ある態様において、式 (A) で表される化合物は、式：

【化 2 2 3】



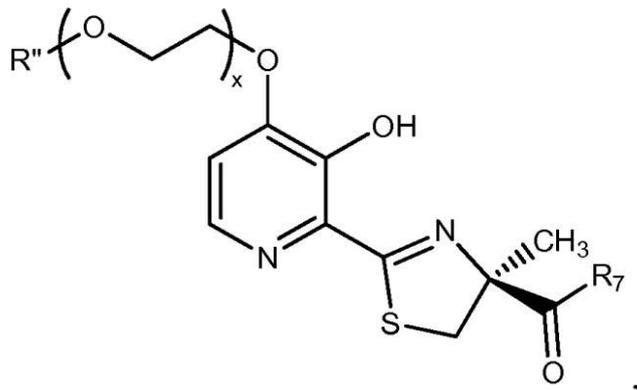
10

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

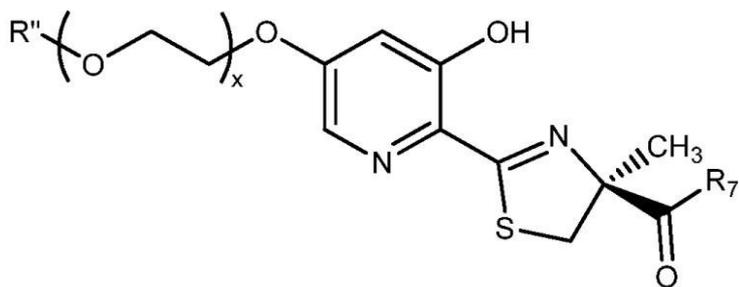
【0150】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

【化 2 2 4】



20



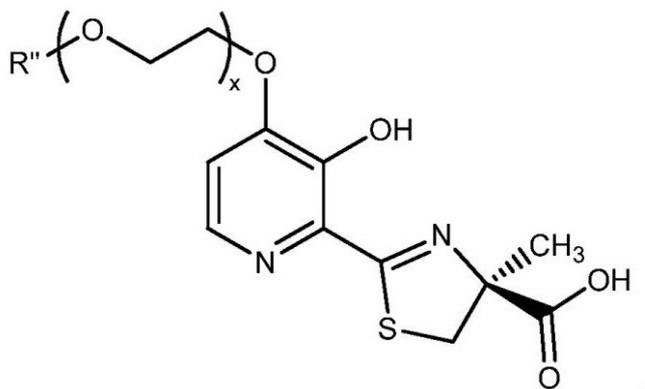
30

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

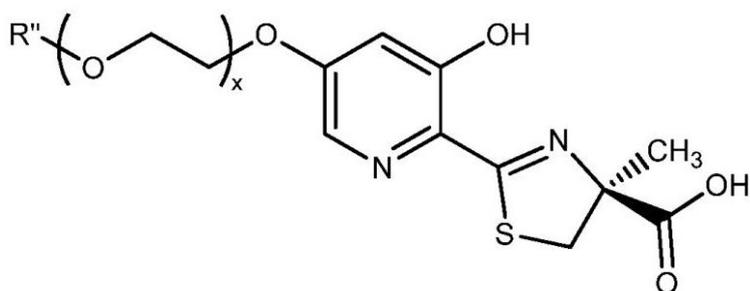
【0151】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

【化 2 2 5】



10



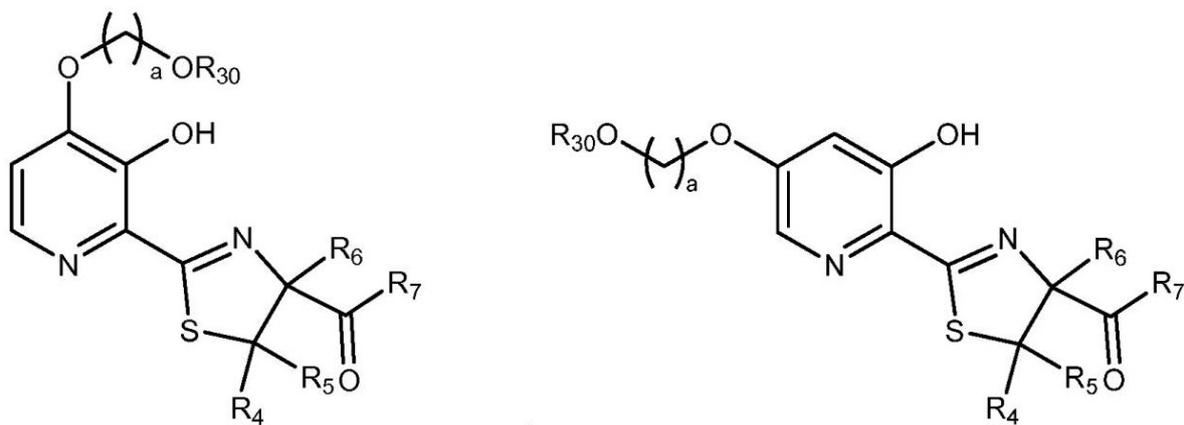
20

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【 0 1 5 2】

ある態様において、式 (A) で表される化合物は、式：

【化 2 2 6】



30

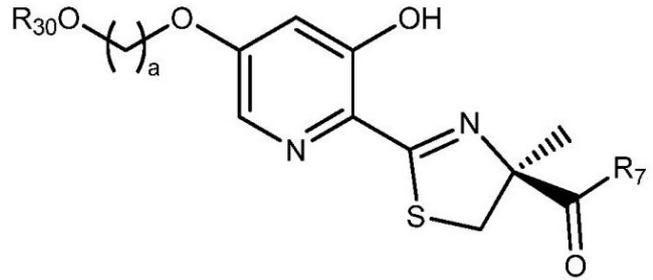
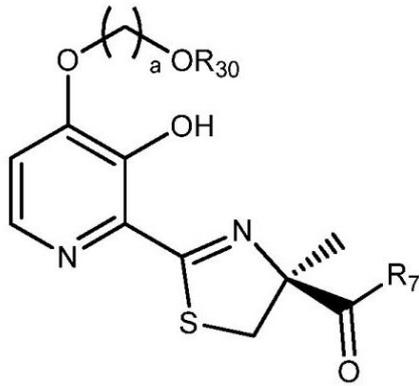
で表され、式中、R<sub>30</sub>が、H、置換されたもしくは非置換のC<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、-CH<sub>3</sub>）、または酸素保護基であり；aが、2、3、4、5、6、7、8、9、または10（例えば、4、5、6、7、または8）であるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

40

【 0 1 5 3】

ある態様において、式 (A) で表される化合物は、式：

【化 2 2 7】



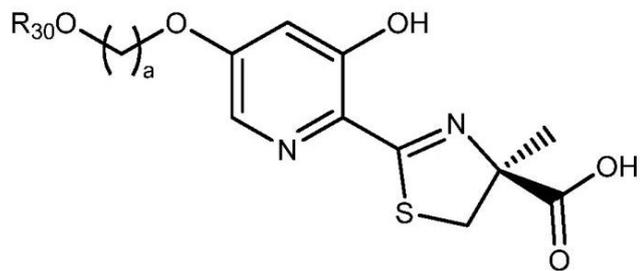
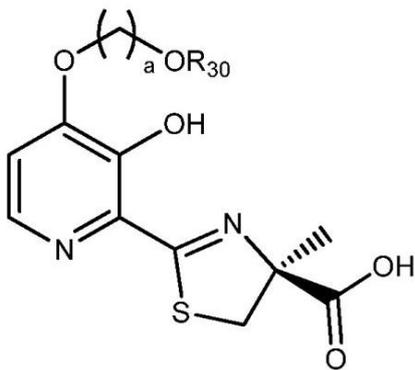
10

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0154】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

【化 2 2 8】



20

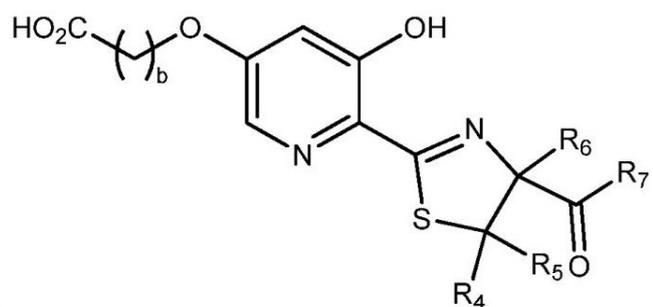
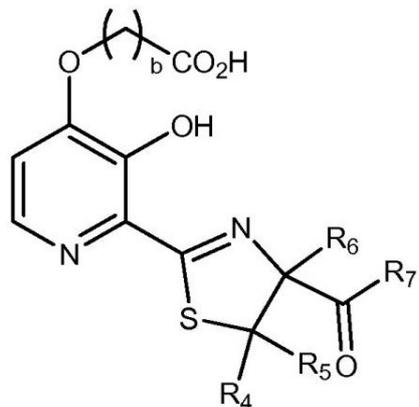
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

30

【0155】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

【化 2 2 9】



40

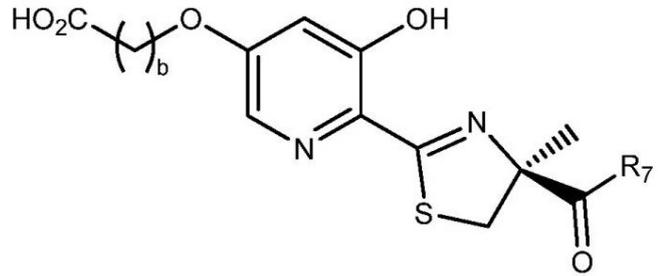
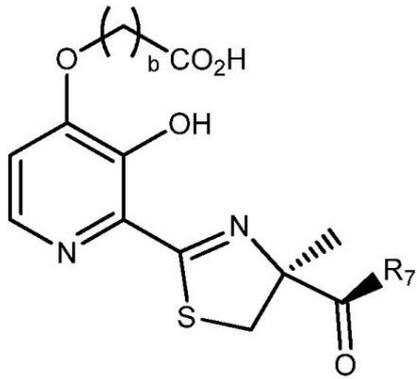
で表され、式中、bが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10（例えば、1、2、3、4、または5）であるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0156】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

50

【化230】



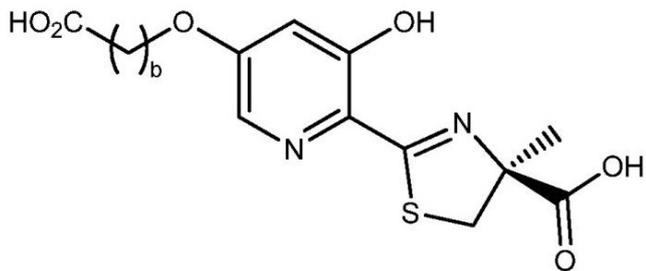
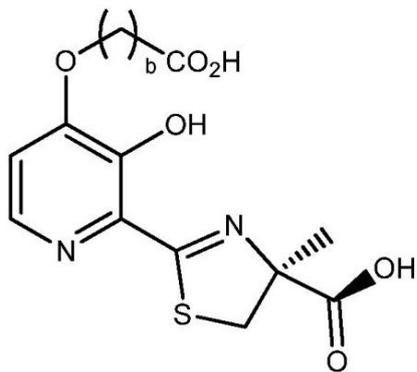
10

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0157】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

【化231】



20

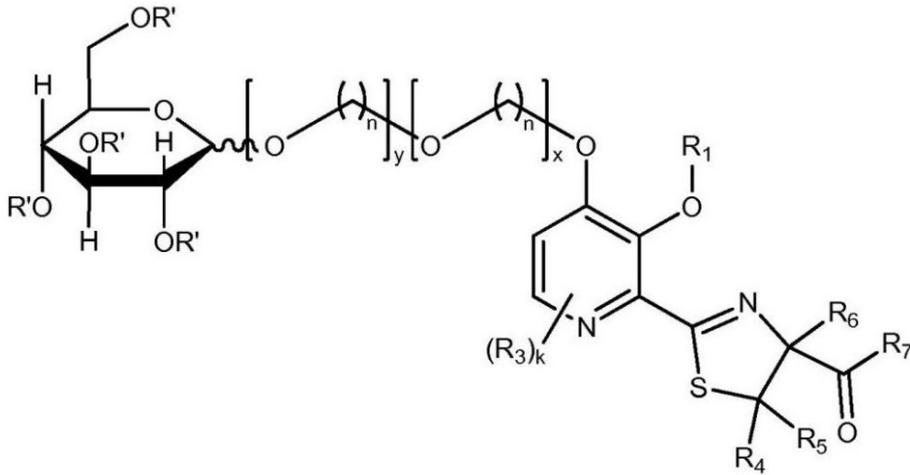
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0158】

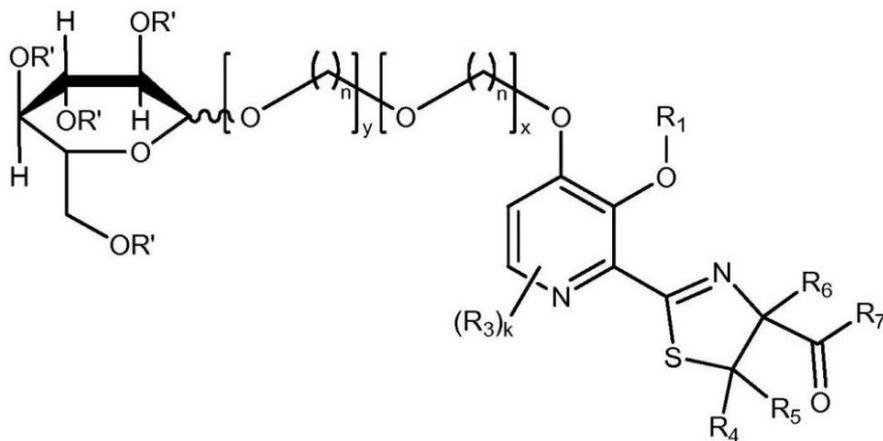
ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

30

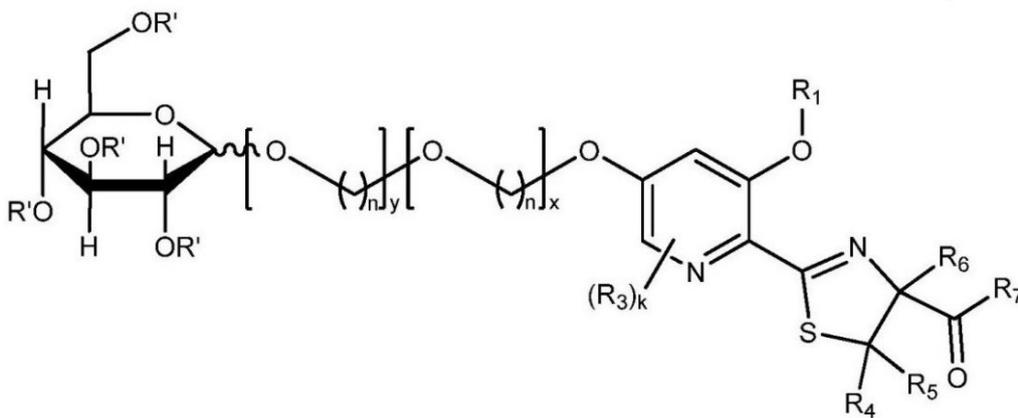
【化 2 3 2】



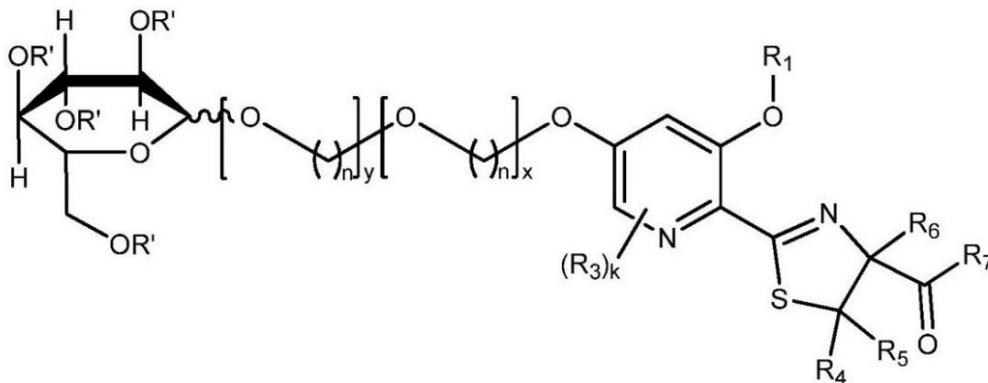
10



20



30



40

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物

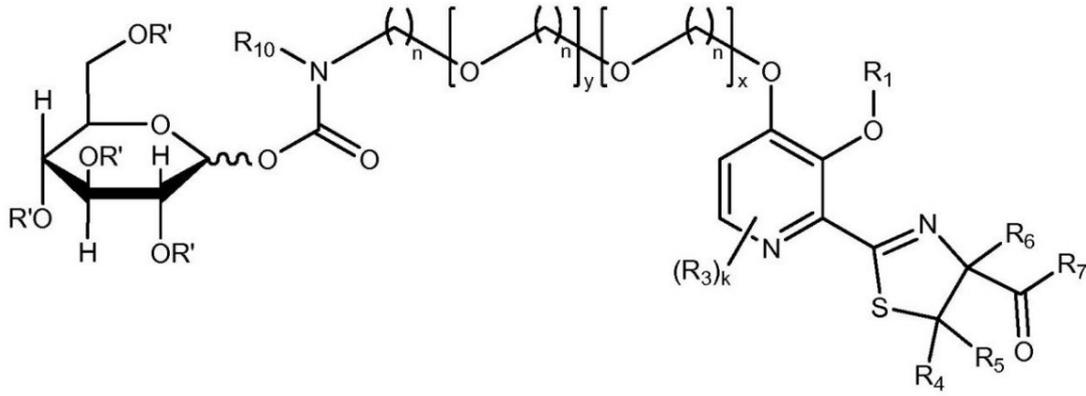
50

、水和物、もしくは多形である。

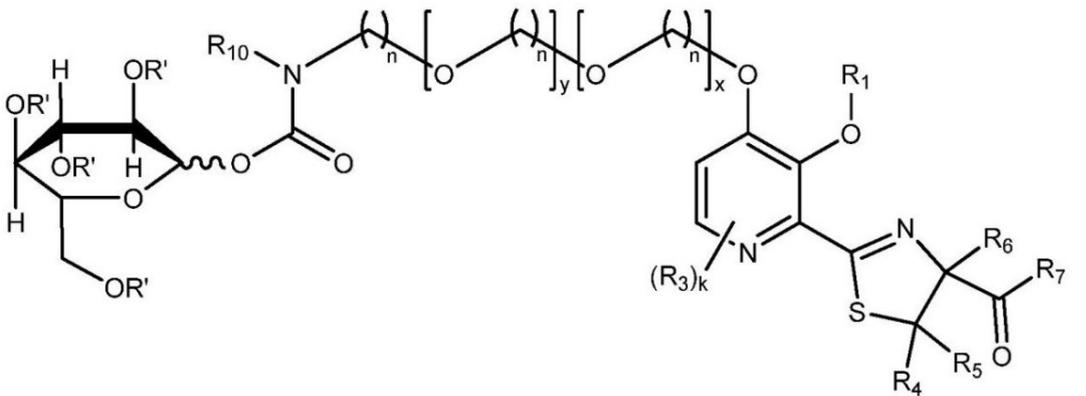
【 0 1 5 9 】

ある態様において、式 ( A ) で表される化合物は、式：

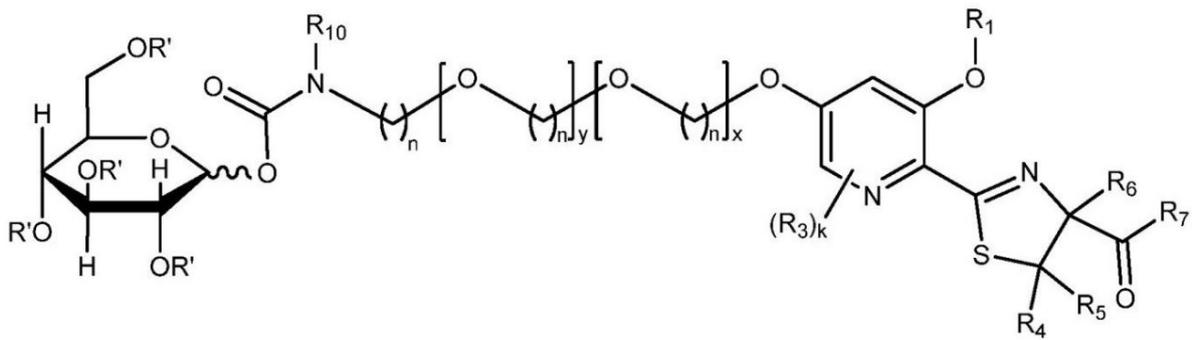
【 化 2 3 3 】



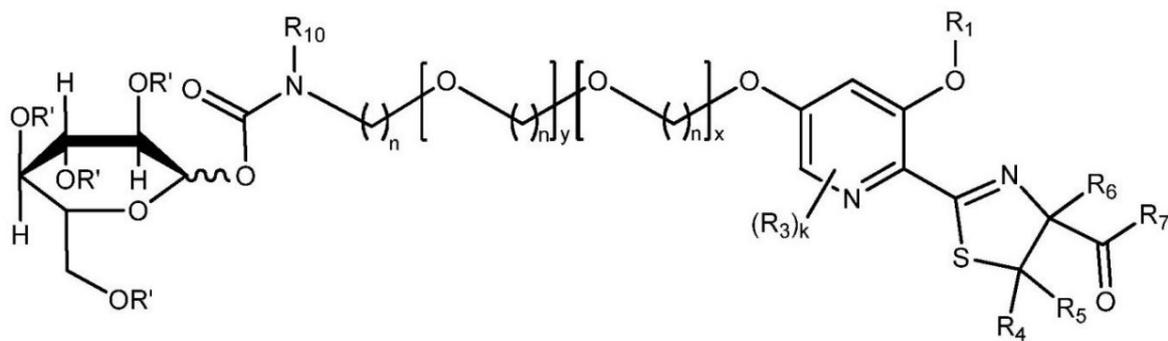
10



20



30



40

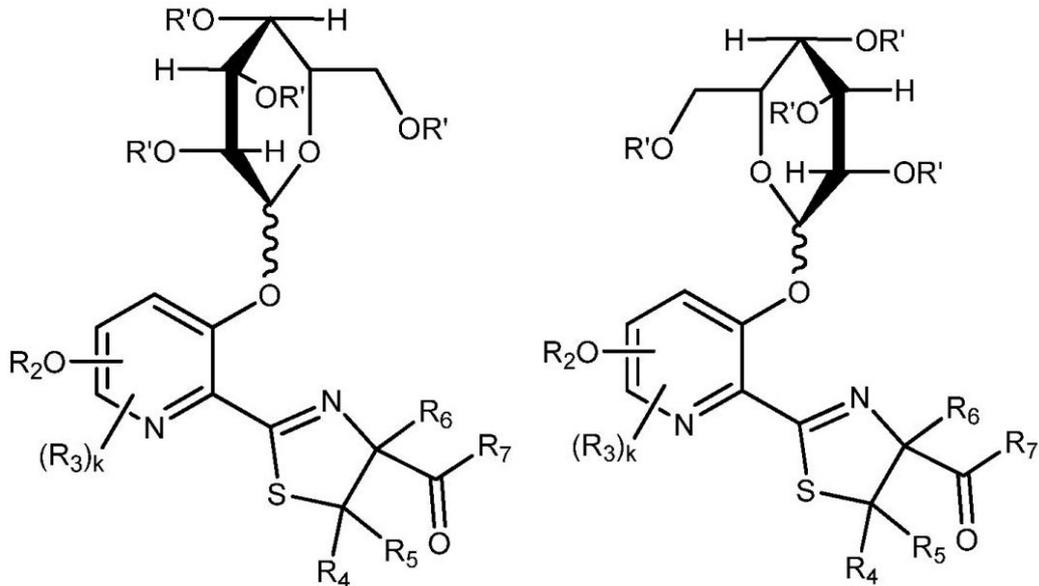
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【 0 1 6 0 】

ある態様において、式 ( A ) で表される化合物は、式：

50

【化 2 3 4】



10

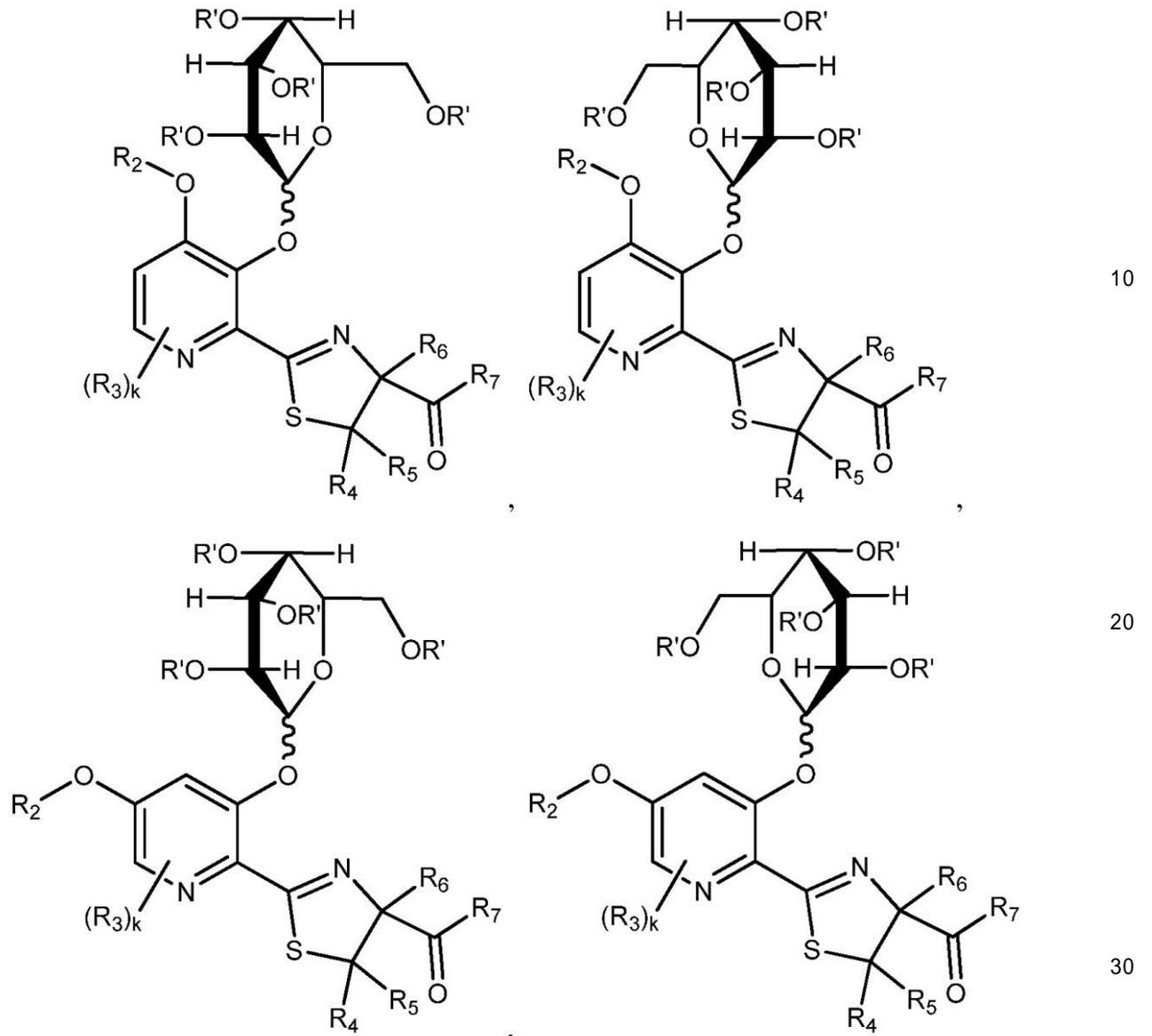
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0161】

20

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

## 【化 2 3 5】

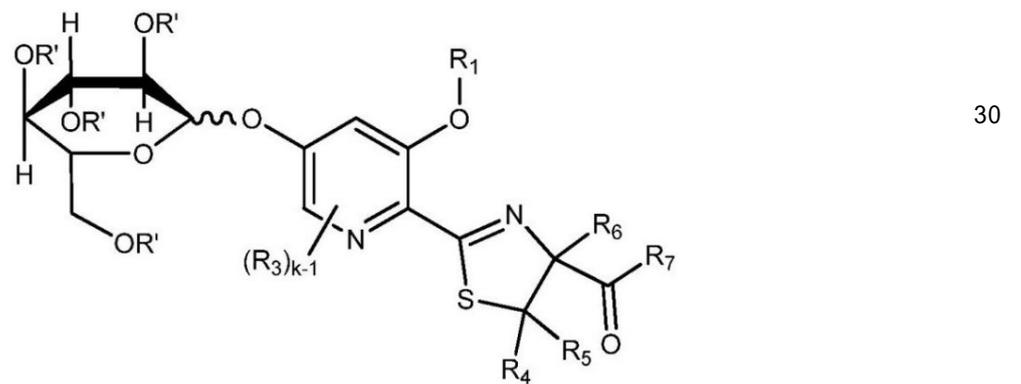
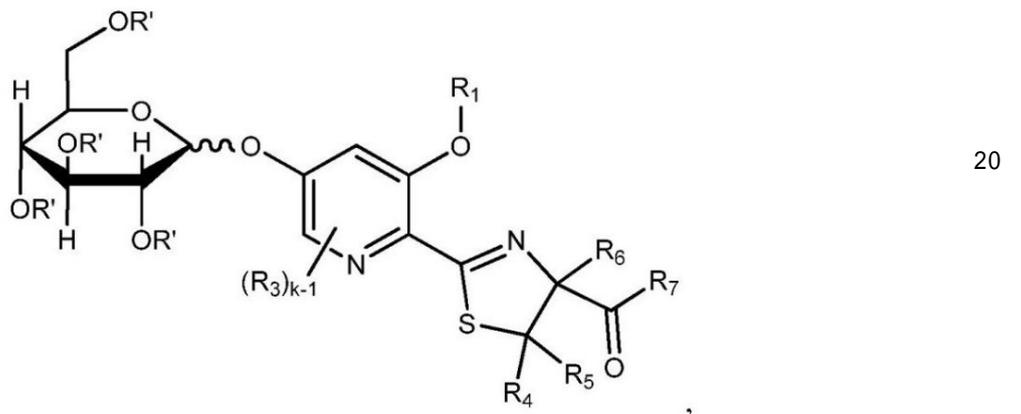
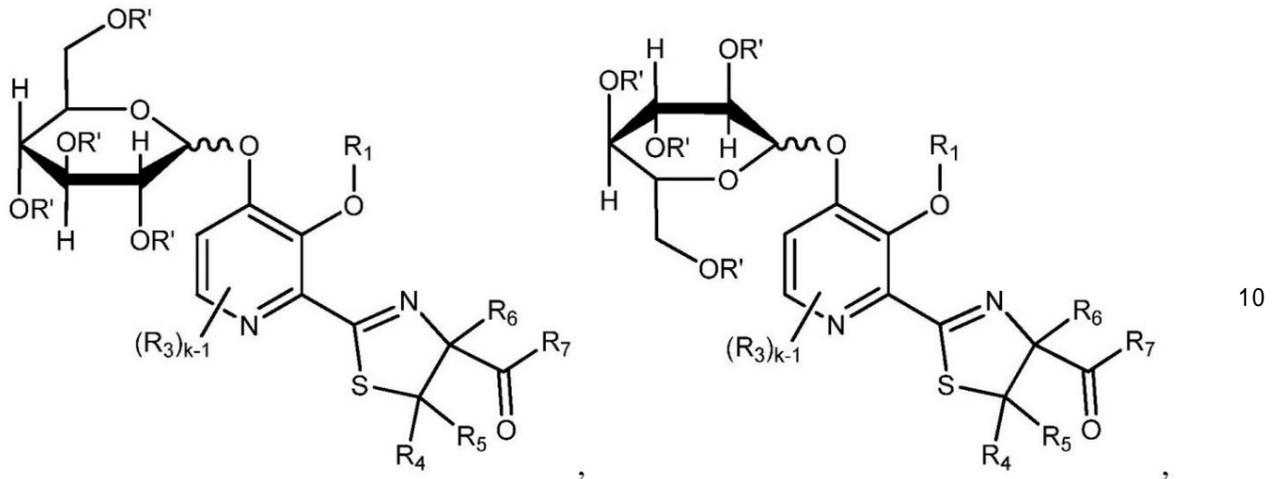


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

## 【0162】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

## 【化236】



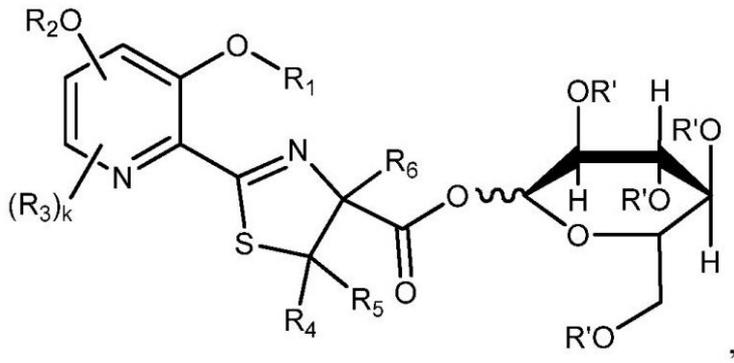
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

## 【0163】

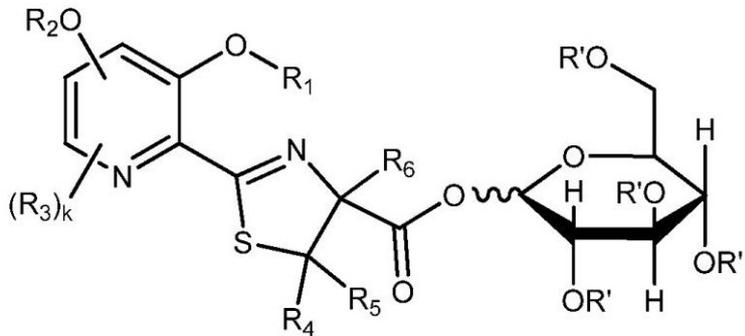
ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

40

【化237】



10



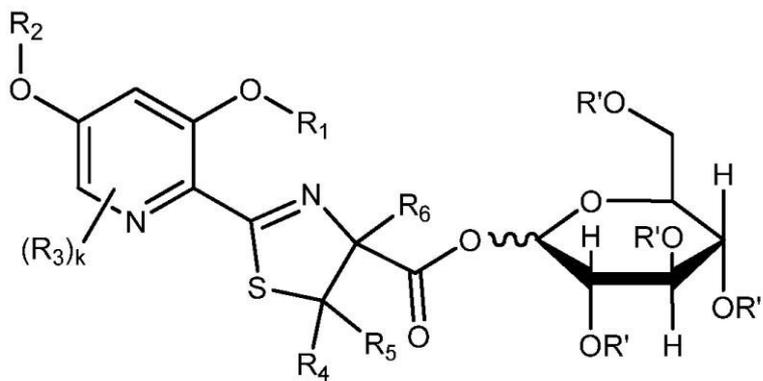
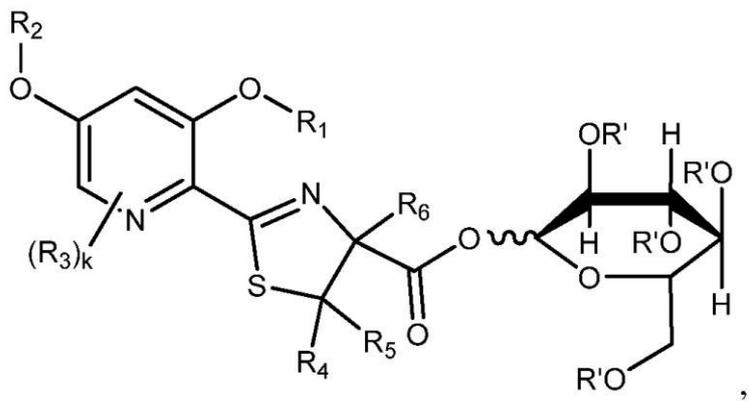
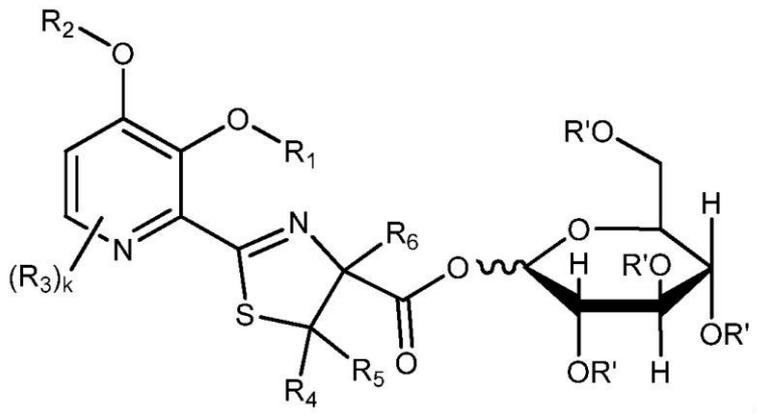
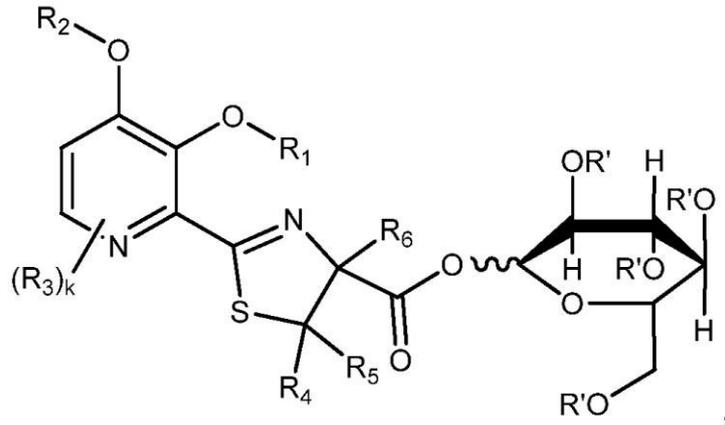
20

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0164】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

## 【化238】

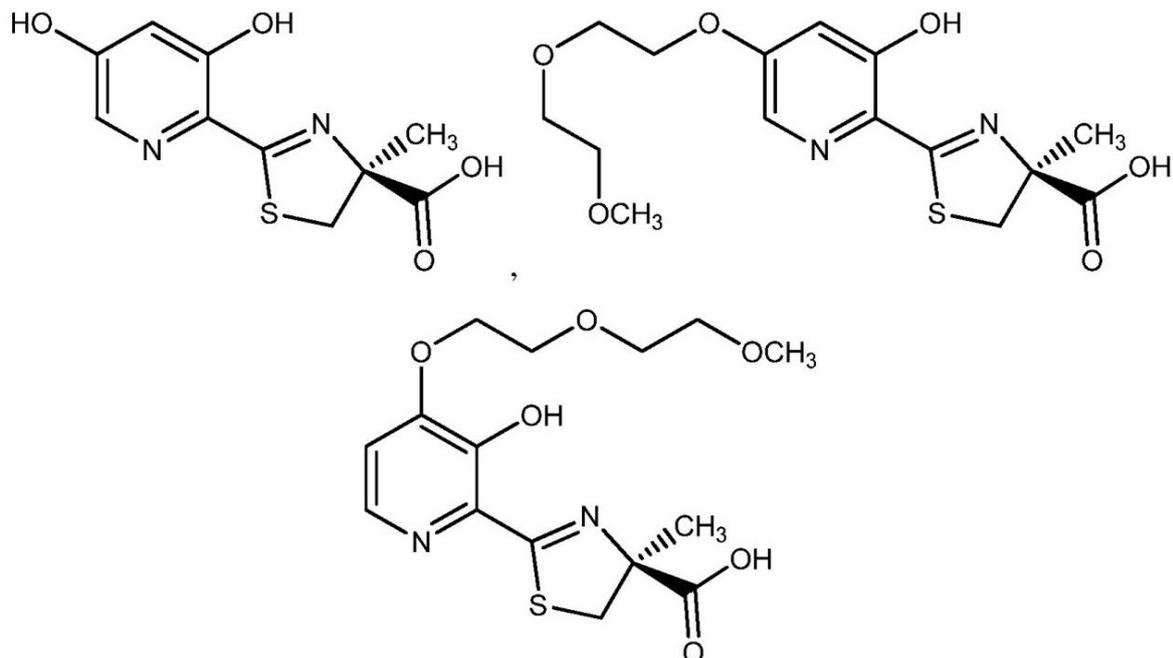


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

## 【0165】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

## 【化239】



10

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

20

## 【0166】

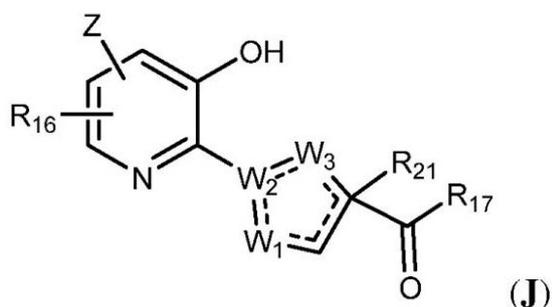
ある態様において、 $R_7$  が  $-OH$  である場合、 $R_2$  は  $H$  または  $-(CH_2CH_2O)_2CH_3$  ではない。ある態様において、 $R_7$  が  $-OH$  である場合、 $R_2$  は  $H$  または  $-(CH_2)_n-O$  ではない。ある態様において、 $R_7$  が  $-OH$  である場合、 $R_2$  はピリジニル環の 5'-位に付いている。

## 【0167】

別の側面において、新規な DFT 類似体は、とりわけ、DFT1 のチアゾリニル環を他の 5 員環に変えることによって得られるものである。ある態様において、本発明における有用な化合物は、式 (J) :

30

## 【化240】



(J)

40

式中：

## 【化241】

=====

は、単結合または二重結合を表し；

$W_1 \sim W_3$  は、独立して  $CR_{22}$ 、 $NR_{23}$ 、酸素、または硫黄であり、ただし：

$W_3$  が窒素である場合、 $R_{23}$  は空白であり、

$R_{21}$  がメチルまたは水素である場合、 $W_1$  は硫黄ではなく；

$Z$  は、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、モルホリン、または任意に置換されてもよいピペラジニルであり；

50

$R_{11}$  は、 $-[(CH_2)_p - O]_u - [(CH_2)_q - O]_v - R_{14}$ 、 $-[(CH_2)_p - NH]_u - [(CH_2)_q - NR_{14}]_v - R_{15}$ 、または  $-[(CH_2)_p - O]_u - [(CH_2)_q - NR_{14}]_v - R_{15}$  であり；

$R_{12}$  は、水素、アルキル、 $-[(CH_2)_p - O]_u - [(CH_2)_q - O]_v - R_{14}$ 、 $-[(CH_2)_p - NH]_u - [(CH_2)_q - NR_{14}]_v - R_{15}$ 、または  $-[(CH_2)_p - O]_u - [(CH_2)_q - NR_{14}]_v - R_{15}$  であり；

$R_{13}$  は、水素またはアルキルであり；

$p$  および  $q$  は、独立して 1 ~ 8 の整数であり；

$u$  は、0 ~ 8 の整数であり；

$v$  は、1 ~ 8 の整数であり；

$R_{14}$  および  $R_{15}$  は、独立して水素、アルキル、またはアシルであり；

$R_{16}$  は、水素、アルキル、またはアルコキシルであり；

$R_{17}$  は、 $-OR_{18}$  または  $-N(OH)R_{19}$  であり；

$R_{18}$  は、水素、アルキル、またはアリールアルキルであり；

$R_{19}$  は、アルキルまたは  $-(CH_2)_s - N(OH)C(=O)R_{20}$  であり；

$s$  は、1 ~ 8 の整数であり；

$R_{20}$  は、アルキルであり；

$R_{21}$  は、水素またはアルキルであり；

各  $R_{22}$  の出現は、独立して空白、水素、またはアルキルであり；

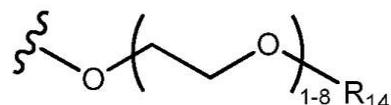
各  $R_{23}$  の出現は、独立して空白、水素、またはアルキルである；

で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0168】

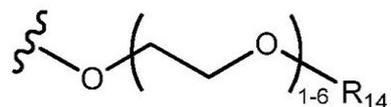
式 (J) で表される化合物において、 $Z$  は、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、モルホリン、または任意に置換されてもよいピペラジニルである。ある態様において、 $Z$  は  $-OR_{11}$  である。ある態様において、 $Z$  は  $-O - [(CH_2)_p - O]_u - [(CH_2)_q - O]_v - R_{14}$  である。ある態様において、 $Z$  は

【化242】



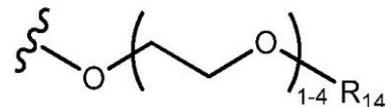
である。ある態様において、 $Z$  は

【化243】



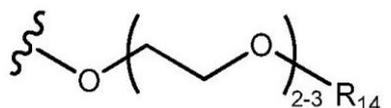
である。ある態様において、 $Z$  は

【化244】



である。ある態様において、 $Z$  は

【化245】



10

20

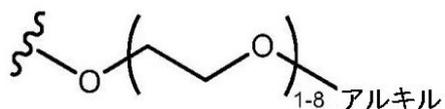
30

40

50

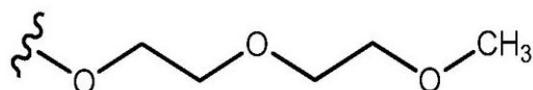
である。ある態様において、Zは

【化246】



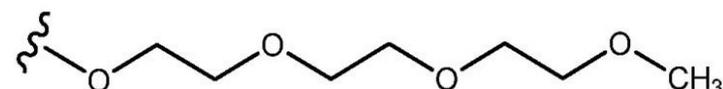
である。ある態様において、Zは

【化247】



である。ある態様において、Zは

【化248】

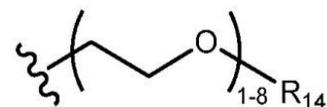


である。ある態様において、Zは  $-O-[(CH_2)_p-NH]_u-[(CH_2)_q-NR_{14}]_v-R_{15}$  である。ある態様において、Zは  $-O-[(CH_2)_p-O]_u-[(CH_2)_q-NR_{14}]_v-R_{15}$  である。ある態様において、Zは  $-NR_{12}R_{13}$  である。ある態様において、Zはモルホリンである。ある態様において、Zは非置換のピペラジニルである。ある態様において、Zは置換されたピペラジニルである。ある態様において、Zは、任意に置換されてもよいアルキルで4位を置換されたピペラジニルである。ある態様において、Zは4-(2-ヒドロキシエチル)-ピペラジン-1-イルである。

【0169】

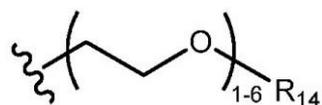
式(J)で表される化合物において、 $R_{11}$ は、 $-[(CH_2)_p-O]_u-[(CH_2)_q-O]_v-R_{14}$ 、 $-[(CH_2)_p-NH]_u-[(CH_2)_q-NR_{14}]_v-R_{15}$ 、または  $-[(CH_2)_p-O]_u-[(CH_2)_q-NR_{14}]_v-R_{15}$  である。ある態様において、 $R_{11}$ は  $-[(CH_2)_p-O]_u-[(CH_2)_q-O]_v-R_{14}$  である。ある態様において、 $R_{11}$ は

【化249】



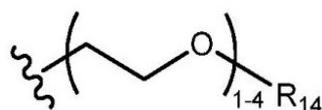
である。ある態様において、 $R_{11}$ は

【化250】



である。ある態様において、 $R_{11}$ は

【化251】



である。

ある態様において、 $R_{11}$ は

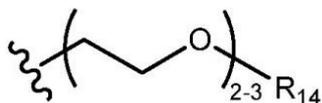
10

20

30

40

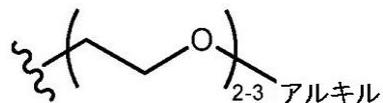
【化252】



である。

ある態様において、 $R_{11}$ は

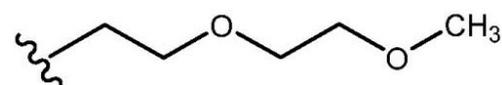
【化253】



である。

ある態様において、 $R_{11}$ は

【化254】

である。ある態様において、 $R_{11}$ は

【化255】

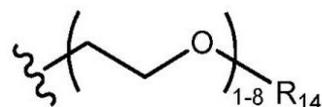


である。ある態様において、 $R_{11}$ は  $-[(CH_2)_p - NH]_u - [(CH_2)_q - NR_{14}]_v - R_{15}$  である。ある態様において、 $R_{11}$ は  $-[(CH_2)_p - O]_u - [(CH_2)_q - NR_{14}]_v - R_{15}$  である。

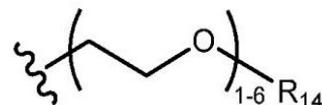
【0170】

式(J)で表される化合物において、 $R_{12}$ は、水素、アルキル、 $-[(CH_2)_p - O]_u - [(CH_2)_q - O]_v - R_{14}$ 、 $-[(CH_2)_p - NH]_u - [(CH_2)_q - NR_{14}]_v - R_{15}$ 、または  $-[(CH_2)_p - O]_u - [(CH_2)_q - NR_{14}]_v - R_{15}$  である。ある態様において、 $R_{12}$ は水素である。ある態様において、 $R_{12}$ はアルキルである。ある態様において、 $R_{12}$ は $C_{1-6}$ アルキルである。ある態様において、 $R_{12}$ はメチルである。ある態様において、 $R_{12}$ はエチルである。ある態様において、 $R_{12}$ はプロピルである。ある態様において、 $R_{12}$ はブチルである。ある態様において、 $R_{12}$ は  $-[(CH_2)_p - O]_u - [(CH_2)_q - O]_v - R_{14}$  である。ある態様において、 $R_{12}$ は

【化256】

である。ある態様において、 $R_{12}$ は

【化257】

である。ある態様において、 $R_{12}$ は

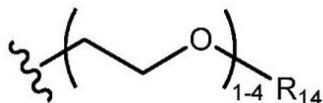
10

20

30

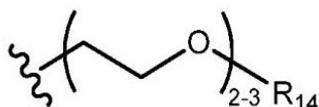
40

【化258】



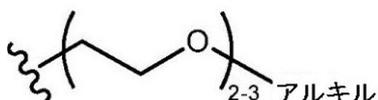
である。ある態様において、 $R_{12}$ は

【化259】



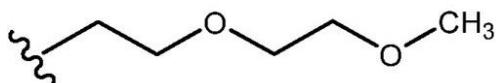
である。ある態様において、 $R_{12}$ は

【化260】



である。ある態様において、 $R_{12}$ は

【化261】



である。ある態様において、 $R_{12}$ は

【化262】



である。ある態様において、 $R_{12}$ は  $-[(CH_2)_p - NH]_u - [(CH_2)_q - NR_{14}]_v - R_{15}$  である。ある態様において、 $R_{12}$ は  $-[(CH_2)_p - O]_u - [(CH_2)_q - NR_{14}]_v - R_{15}$  である。

【0171】

式(J)で表される化合物において、 $R_{13}$ は、水素またはアルキルである。ある態様において、 $R_{13}$ は水素である。ある態様において、 $R_{13}$ はアルキルである。ある態様において、 $R_{13}$ は $C_{1-6}$ アルキルである。ある態様において、 $R_{13}$ はメチルである。ある態様において、 $R_{13}$ はエチルである。ある態様において、 $R_{13}$ はプロピルである。ある態様において、 $R_{13}$ はブチルである。

【0172】

式(J)で表される化合物において、 $p$ は、1~8の整数である。ある態様において、 $p$ は1である。ある態様において、 $p$ は2である。ある態様において、 $p$ は3である。ある態様において、 $p$ は4である。ある態様において、 $p$ は5である。ある態様において、 $p$ は6である。ある態様において、 $p$ は7である。ある態様において、 $p$ は8である。

【0173】

式(J)で表される化合物において、 $q$ は、1~8の整数である。ある態様において、 $q$ は1である。ある態様において、 $q$ は2である。ある態様において、 $q$ は3である。ある態様において、 $q$ は4である。ある態様において、 $q$ は5である。ある態様において、 $q$ は6である。ある態様において、 $q$ は7である。ある態様において、 $q$ は8である。

【0174】

式(J)で表される化合物において、 $u$ は、0~8の整数である。ある態様において、 $u$ は0である。ある態様において、 $u$ は1である。ある態様において、 $u$ は2である。ある態様において、 $u$ は3である。ある態様において、 $u$ は4である。ある態様において、 $u$ は5である。ある態様において、 $u$ は6である。ある態様において、 $u$ は7である。ある態様において、 $u$ は8である。

ある態様において、 $u$ は7である。あ 50

10

20

30

40

る態様において、 $u$  は 8 である。

【0175】

式 (J) で表される化合物において、 $v$  は、1 ~ 8 の整数である。ある態様において、 $v$  は 1 である。ある態様において、 $v$  は 2 である。ある態様において、 $v$  は 3 である。ある態様において、 $v$  は 4 である。ある態様において、 $v$  は 5 である。ある態様において、 $v$  は 6 である。ある態様において、 $v$  は 7 である。ある態様において、 $v$  は 8 である。

【0176】

式 (J) で表される化合物において、 $R_{14}$  は、水素、アルキル、またはアシルである。ある態様において、 $R_{14}$  は水素である。ある態様において、 $R_{14}$  はアルキルである。ある態様において、 $R_{14}$  は  $C_{1-6}$  アルキルである。ある態様において、 $R_{14}$  はメチルである。ある態様において、 $R_{14}$  はエチルである。ある態様において、 $R_{14}$  はプロピルである。ある態様において、 $R_{14}$  はブチルである。ある態様において、 $R_{14}$  はアシルである。ある態様において、 $R_{14}$  はアセチルである。

10

【0177】

式 (J) で表される化合物において、 $R_{15}$  は、水素、アルキル、またはアシルである。ある態様において、 $R_{15}$  は水素である。ある態様において、 $R_{15}$  はアルキルである。ある態様において、 $R_{15}$  は  $C_{1-6}$  アルキルである。ある態様において、 $R_{15}$  はメチルである。ある態様において、 $R_{15}$  はエチルである。ある態様において、 $R_{15}$  はプロピルである。ある態様において、 $R_{15}$  はブチルである。ある態様において、 $R_{15}$  はアシルである。ある態様において、 $R_{15}$  はアセチルである。

20

【0178】

式 (J) で表される化合物において、 $R_{16}$  は、水素、アルキル、またはアルコキシルである。ある態様において、 $R_{16}$  は水素である。ある態様において、 $R_{16}$  はアルキルである。ある態様において、 $R_{16}$  は  $C_{1-6}$  アルキルである。ある態様において、 $R_{16}$  はメチルである。ある態様において、 $R_{16}$  はエチルである。ある態様において、 $R_{16}$  はプロピルである。ある態様において、 $R_{16}$  はブチルである。ある態様において、 $R_{16}$  はアルコキシルである。ある態様において、 $R_{16}$  は  $C_{1-6}$  アルコキシルである。ある態様において、 $R_{16}$  はメトキシルである。ある態様において、 $R_{16}$  はエトキシルである。ある態様において、 $R_{16}$  はプロポキシルである。ある態様において、 $R_{16}$  はブトキシルである。

30

【0179】

式 (J) で表される化合物において、 $R_{17}$  は、 $-OR_{18}$  または  $-N(OH)R_{19}$  である。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-OR_{18}$  である。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-OH$  である。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-O$ -アルキルである。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-O$ - ( $C_{1-6}$  アルキル) である。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-OMe$  である。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-OEt$  である。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-OPr$  である。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-OBu$  である。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-O$ -アリーールアルキルである。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-O$ -フェナルキル (phenalkyl) である。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-O$ - $Bn$  である。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-O$ -フェネチルである。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-N(OH)R_{19}$  である。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-N(OH)$ -アルキルである。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-N(OH)$ - ( $C_{1-6}$  アルキル) である。ある態様において、 $R_{17}$  は  $-N(OH)$ - ( $CH_2$ )<sub>5</sub>- $N(OH)C(=O)R_{20}$  である。

40

【0180】

式 (J) で表される化合物において、 $R_{18}$  は、水素、アルキル、またはアリーールアルキルである。ある態様において、 $R_{18}$  は水素である。ある態様において、 $R_{18}$  はアルキルである。ある態様において、 $R_{18}$  は  $C_{1-6}$  アルキルである。ある態様において、 $R_{18}$  はメチルである。ある態様において、 $R_{18}$  はエチルである。ある態様において、 $R_{18}$  はプロピルである。ある態様において、 $R_{18}$  はブチルである。ある態様において、 $R_{18}$  はアリーールアルキルである。ある態様において、 $R_{18}$  はアリーール- ( $C_{1-6}$

50

アルキル)である。ある態様において、 $R_{18}$ はフェニル-( $C_{1-6}$ アルキル)である。ある態様において、 $R_{18}$ は $Bn$ である。ある態様において、 $R_{18}$ はフェネチルである。

## 【0181】

式(J)で表される化合物において、 $R_{19}$ は、アルキルまたは $-(CH_2)_s-N(OH)C(=O)R_{20}$ である。

## 【0182】

ある態様において、 $R_{19}$ はアルキルである。ある態様において、 $R_{19}$ は $C_{1-6}$ アルキルである。ある態様において、 $R_{19}$ はメチルである。ある態様において、 $R_{19}$ はエチルである。ある態様において、 $R_{19}$ はプロピルである。ある態様において、 $R_{19}$ はブチルである。ある態様において、 $R_{19}$ は $-(CH_2)_s-N(OH)C(=O)R_{20}$ である。

10

## 【0183】

式(J)で表される化合物において、 $s$ は、1~8の整数である。ある態様において、 $s$ は1である。ある態様において、 $s$ は2である。ある態様において、 $s$ は3である。ある態様において、 $s$ は4である。ある態様において、 $s$ は5である。ある態様において、 $s$ は6である。ある態様において、 $s$ は7である。ある態様において、 $s$ は8である。

## 【0184】

式(J)で表される化合物において、 $R_{20}$ は、アルキルである。ある態様において、 $R_{20}$ は $C_{1-6}$ アルキルである。ある態様において、 $R_{20}$ はメチルである。ある態様において、 $R_{20}$ はエチルである。ある態様において、 $R_{20}$ はプロピルである。ある態様において、 $R_{20}$ はブチルである。

20

## 【0185】

式(J)で表される化合物において、 $R_{21}$ は、水素またはアルキルである。ある態様において、 $R_{21}$ は水素である。ある態様において、 $R_{21}$ はアルキルである。ある態様において、 $R_{21}$ は $C_{1-6}$ アルキルである。ある態様において、 $R_{21}$ はメチルである。ある態様において、 $R_{21}$ はエチルである。ある態様において、 $R_{21}$ はプロピルである。ある態様において、 $R_{21}$ はブチルである。

## 【0186】

式(J)で表される化合物において、各 $R_{22}$ の出現は、独立して空白、水素、またはアルキルである。ある態様において、少なくとも1つの $R_{22}$ は空白である。ある態様において、少なくとも1つの $R_{22}$ は水素である。ある態様において、少なくとも1つの $R_{22}$ はアルキルである。少なくとも1つの $R_{22}$ は $C_{1-6}$ アルキルである。ある態様において、少なくとも1つの $R_{22}$ はメチルである。ある態様において、少なくとも1つの $R_{22}$ はエチルである。ある態様において、少なくとも1つの $R_{22}$ はプロピルである。ある態様において、少なくとも1つの $R_{22}$ はブチルである。

30

## 【0187】

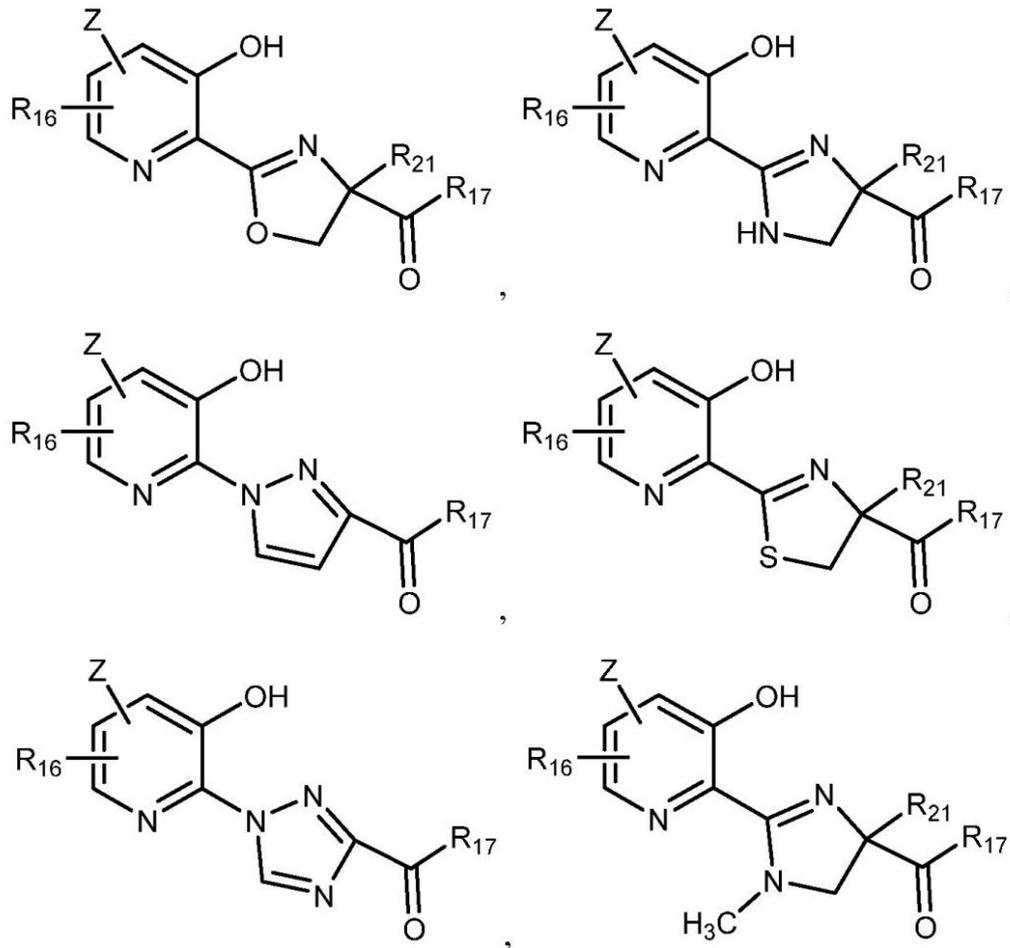
式(J)で表される化合物において、各 $R_{23}$ の出現は、独立して空白、水素、またはアルキルである。ある態様において、少なくとも1つの $R_{23}$ は空白である。ある態様において、少なくとも1つの $R_{23}$ は水素である。ある態様において、少なくとも1つの $R_{23}$ はアルキルである。少なくとも1つの $R_{23}$ は $C_{1-6}$ アルキルである。ある態様において、少なくとも1つの $R_{23}$ はメチルである。ある態様において、少なくとも1つの $R_{23}$ はエチルである。ある態様において、少なくとも1つの $R_{23}$ はプロピルである。ある態様において、少なくとも1つの $R_{23}$ はブチルである。

40

## 【0188】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式：

## 【化263】



10

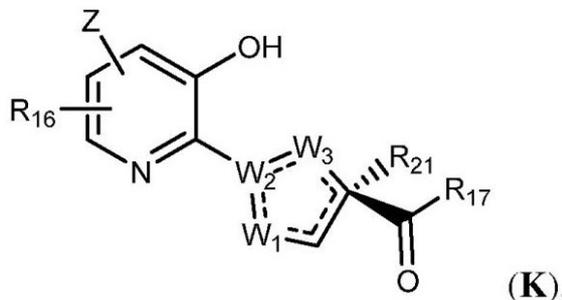
20

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

## 【0189】

式(J)で表される化合物は、1以上のキラル中心を有していてもよい。ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(K)：

## 【化264】



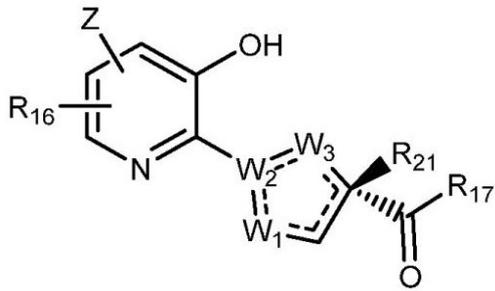
40

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

## 【0190】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式：

【化265】

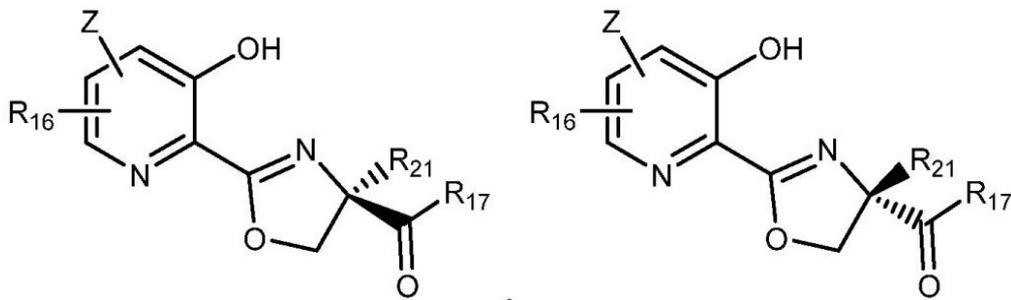


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。 10

【0191】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式：

【化266】

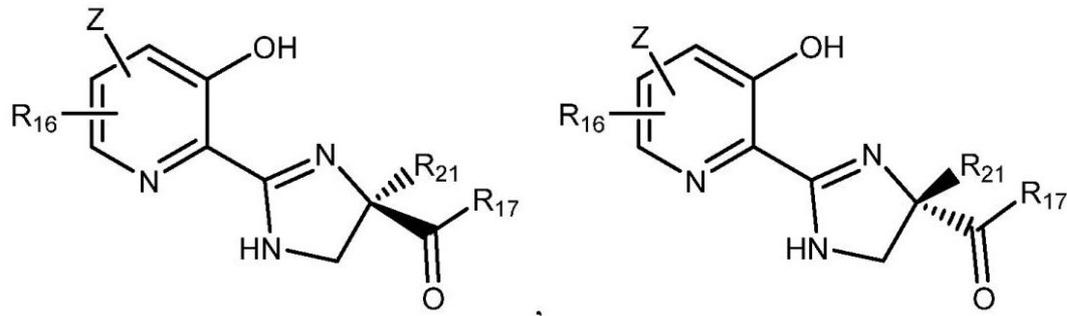


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。 20

【0192】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式：

【化267】

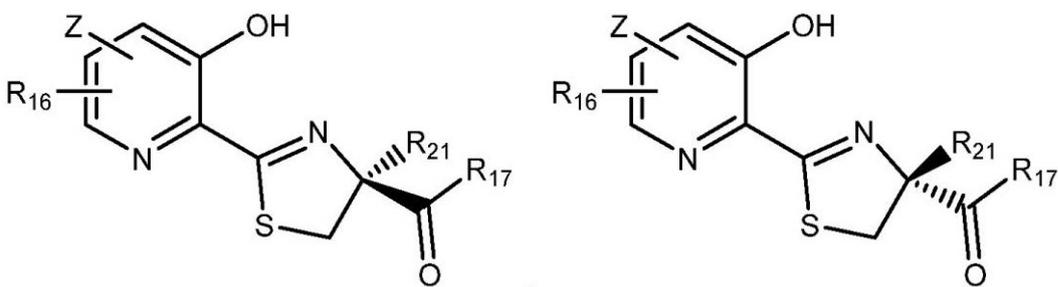


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。 30

【0193】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式：

【化268】



で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。 40

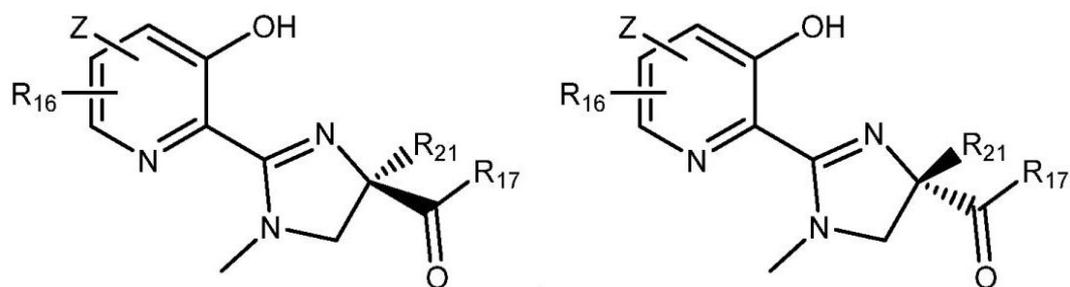
50

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0194】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式：

【化269】



10

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0195】

本発明の化合物は、種々の塩の形態で提供されてもよい。ある態様において、本発明の化合物は、アルカリ金属塩として提供される。ある態様において、本発明の化合物は、アルカリ土類金属塩として提供される。ある態様において、R<sub>9</sub>が-OHである場合、該化合物は、正に帯電した対イオンとのカルボン酸塩として提供され得る。ある態様において、対イオンは、ベタイン、水酸化コリン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、ヒドロキシエチルモルホリン、4-(2-ヒドロキシエチルモルホリン)、1-(2-ヒドロキシエチルピロリジン)、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピペリジン、1,2-EDSA、HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、MSA、p-TSA、ヒドロキシエチルピロリジン、イミダゾール、リシン(例えば、L-リシン)、アルギニン(例えば、L-アルギニン)、ヒスチジン(例えば、L-ヒスチジン)、N-メチル-D-グルカミン(NMG)、N,N'-ジベンジル-エチレンジアミン、N,N'-ジベンジル-エタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、カルシウム(例えば、Ca(OH)<sub>2</sub>)、マグネシウム(例えば、Mg(OH)<sub>2</sub>、酢酸マグネシウム)、カリウム(例えば、KOH、2-エチルヘキサン酸カリウム)、ナトリウム(例えば、NaOH、酢酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸ナトリウム)、亜鉛(例えば、Zn(OH)<sub>2</sub>、酢酸亜鉛)、Zn(OH)<sub>2</sub>/Mg(OH)<sub>2</sub>、EDA、またはピペラジニルである。ある態様において、対イオンはリシンである。ある態様において、対イオンはN-メチル-D-グルカミン(NMG)である。ある態様において、対イオンはトロメタミンである。ある態様において、対イオンはカルシウムである。ある態様において、対イオンはマグネシウムである。ある態様において、対イオンはセシウムである。ある態様において、対イオンはカリウムである。ある態様において、対イオンはナトリウムである。ある態様において、対イオンはリチウムである。ある態様において、対イオンは亜鉛である。ある態様において、対イオンは亜鉛である。ある態様において、対イオンはピペラジン(piperzine)である。ある態様において、対イオンはMgOH<sup>+</sup>である。ある態様において、対イオンはZnOH<sup>+</sup>である。

20

30

40

【0196】

ある態様においては、本発明の化合物の塩の多形が提供される。ある態様において、本発明の化合物のマグネシウム塩の多形が提供される。ある態様において、本発明の化合物のNa<sup>+</sup>塩の多形が提供される。ある態様において、本発明におけるR<sub>9</sub>が-OHであるカルボン酸化合物の塩の多形が提供される。ある態様において、本発明におけるR<sub>9</sub>が-OHであるカルボン酸化合物のマグネシウム塩の多形が提供される。ある態様において、本発明におけるR<sub>9</sub>が-OHであるカルボン酸化合物のNa<sup>+</sup>塩の多形が提供される。

【0197】

本明細書に開示された塩におけるカチオンとアニオンとは1:1のモル比で組み合わせ

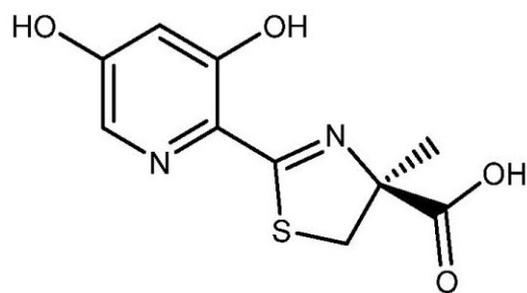
50

れてもよい。他のモル比（例えば、1 : 1.5、1 : 2、1 : 6、および2 : 1）もまたあり得る。本明細書で示す塩は、ただ表記のうえでの利便性のみを目的として、1 : 1の比で示され得る。存在し得るすべての化学量論的なアレンジが、本発明の範囲に包含される。

【0198】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式(I-1)：

【化270】



10

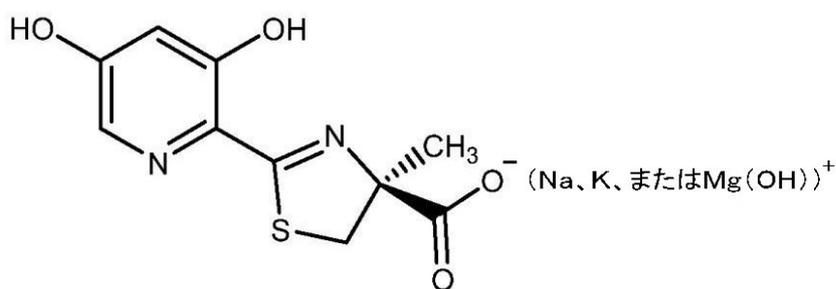
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0199】

ある態様において、式(I-1)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(I-1)で表される化合物の塩が、式(I-1-i)：

20

【化271】



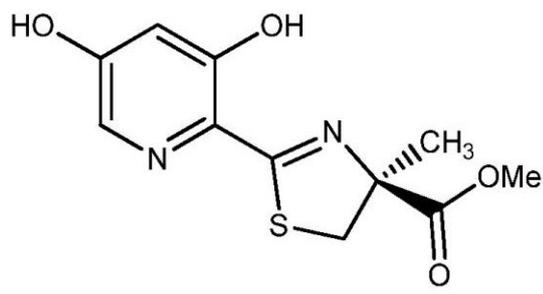
30

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

【0200】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式(I-1-ii)：

【化272】



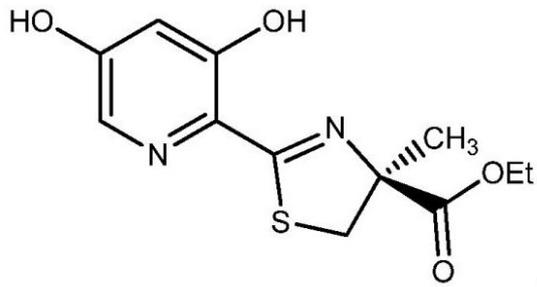
40

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0201】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式(I-1-iii)：

【化273】

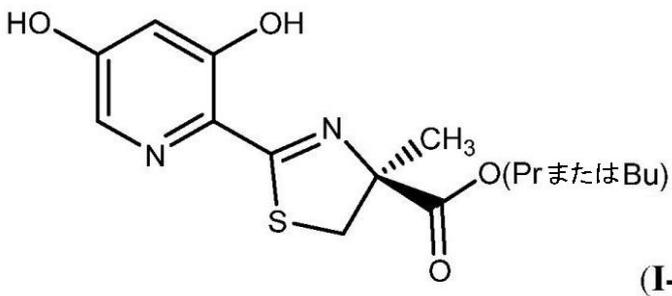


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。 10

【0202】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式(I-1-iv)：

【化274】



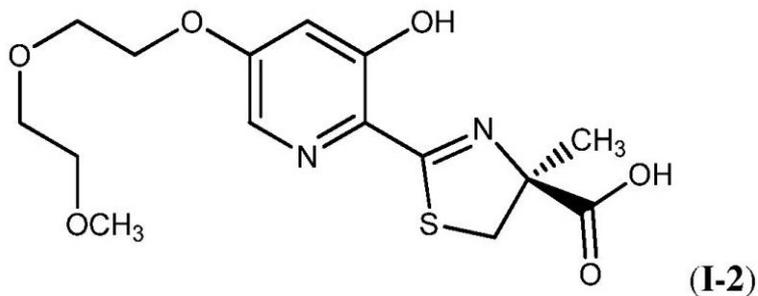
20

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0203】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式(I-2)：

【化275】



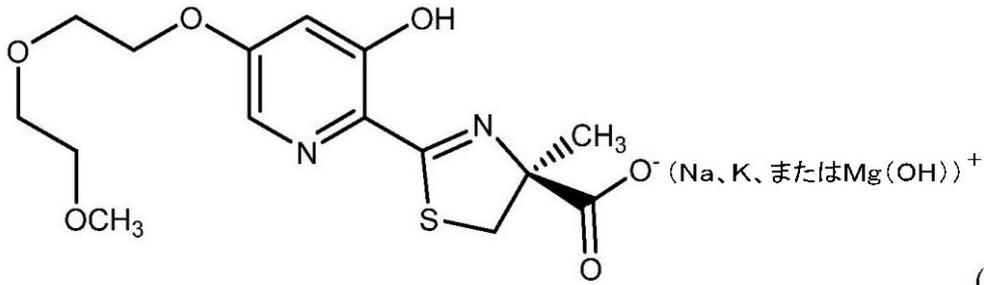
30

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0204】

ある態様において、式(I-2)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(I-2)で表される化合物の塩が、式(I-2-i)： 40

【化276】



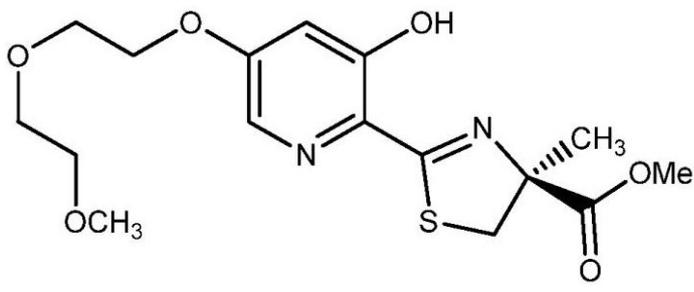
10

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

【0205】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式(I-2-ii)：

【化277】



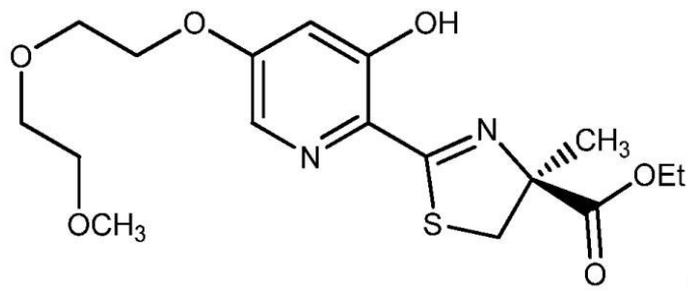
20

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0206】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式(I-2-iii)：

【化278】



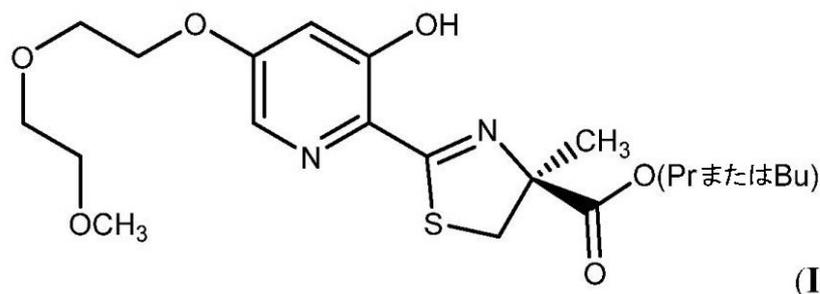
30

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0207】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式(I-2-iv)：

【化279】



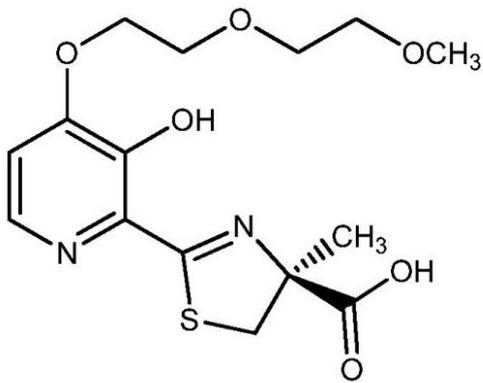
50

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0208】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式(I-3)：

【化280】



(I-3)

10

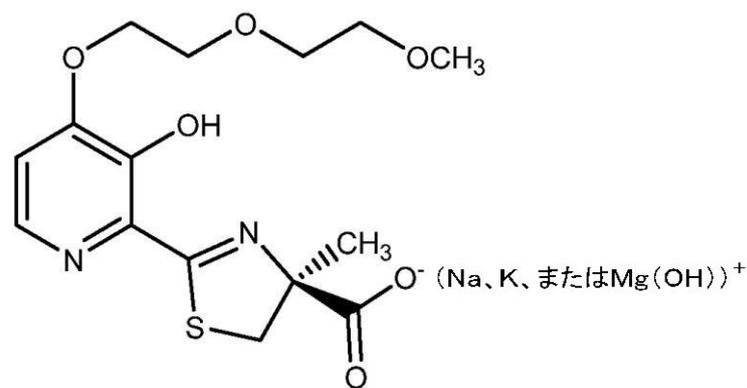
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0209】

ある態様において、式(I-3)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(I-3)で表される化合物の塩が、式(I-3-i)：

20

【化281】



(I-3-i)

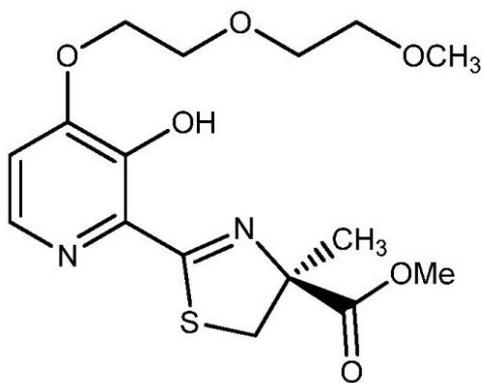
30

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

【0210】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式(I-3-ii)：

【化282】



(I-3-ii)

40

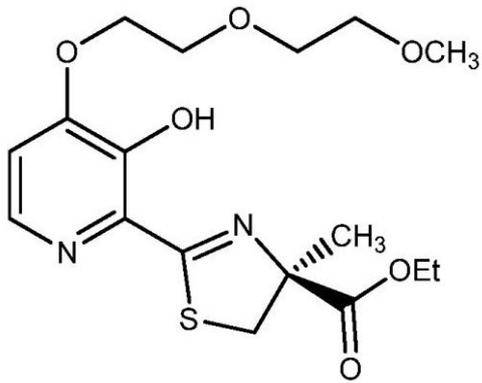
50

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0211】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式(I-3-iii)：

【化283】



(I-3-iii)

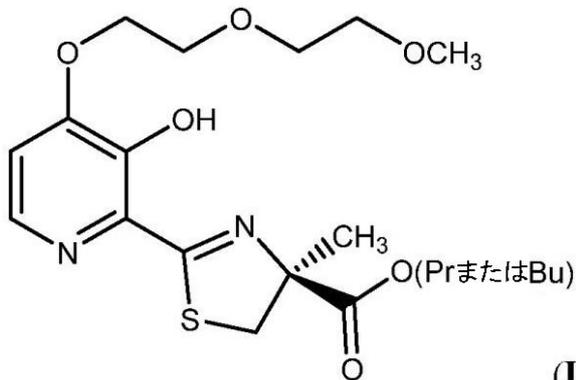
10

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0212】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式(I-3-iv)：

【化284】



(I-3-iv)

20

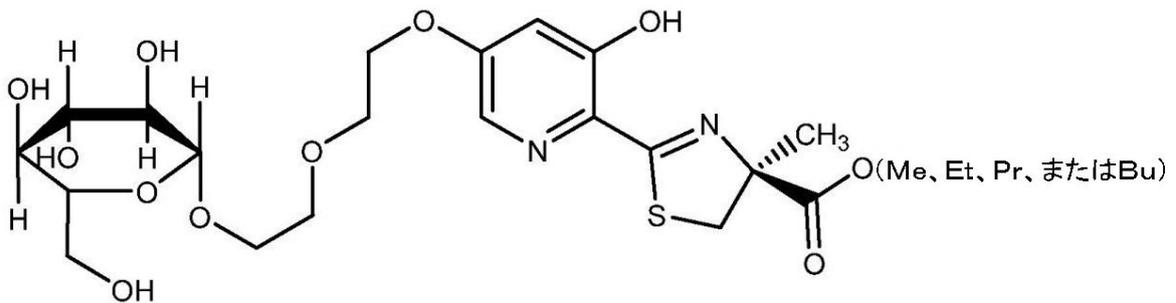
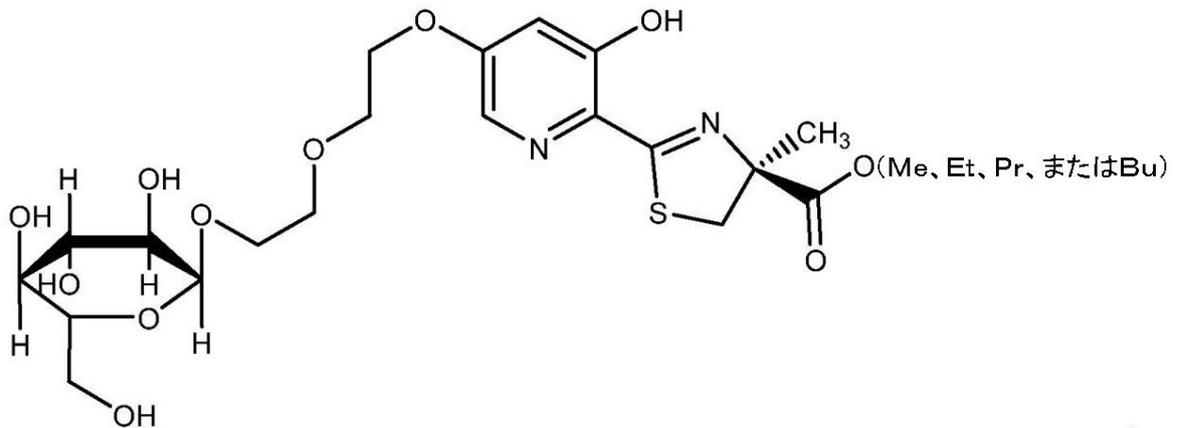
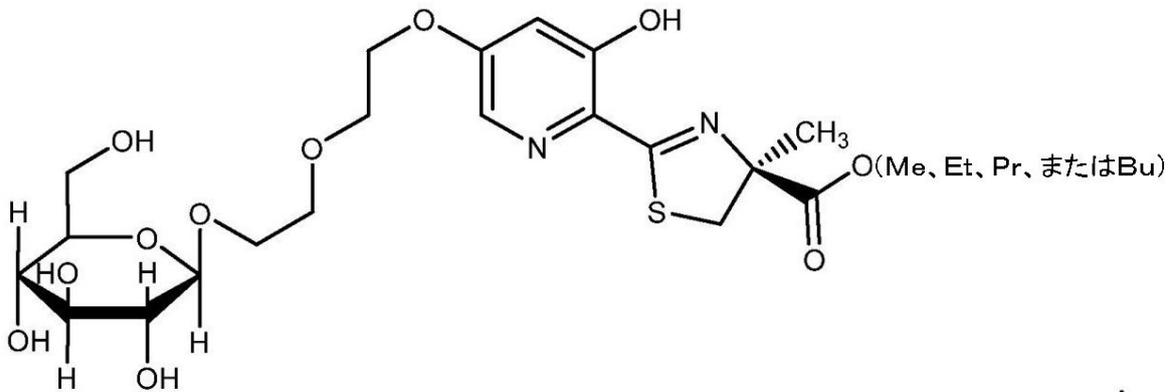
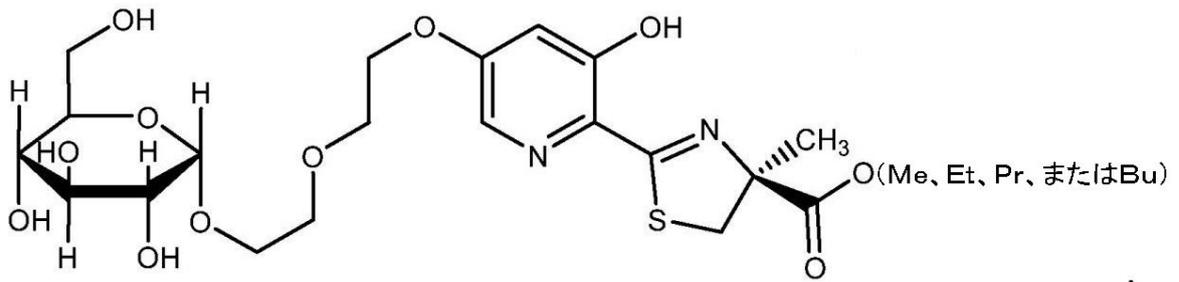
30

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0213】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

## 【化 2 8 5】

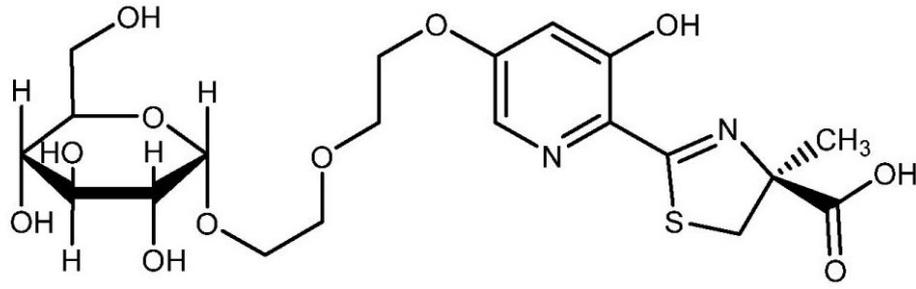


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

## 【0 2 1 4】

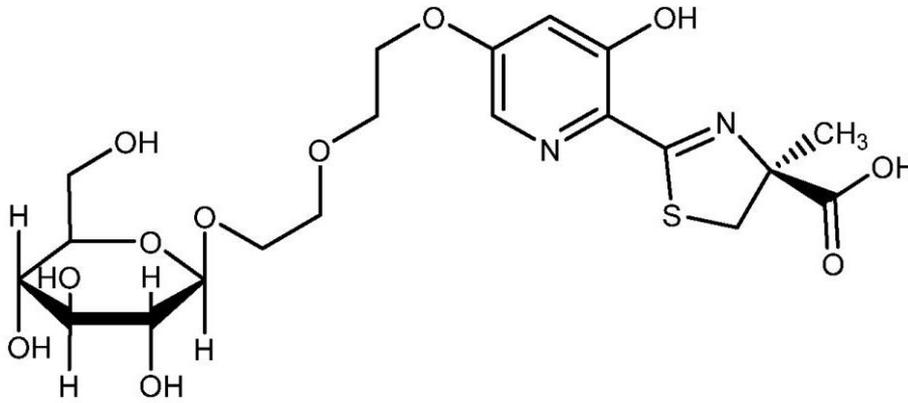
ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

## 【化 2 8 6】



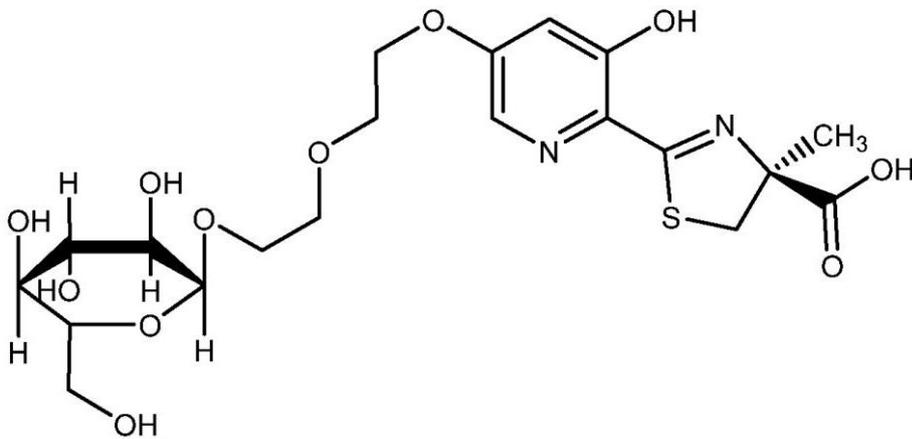
,

10



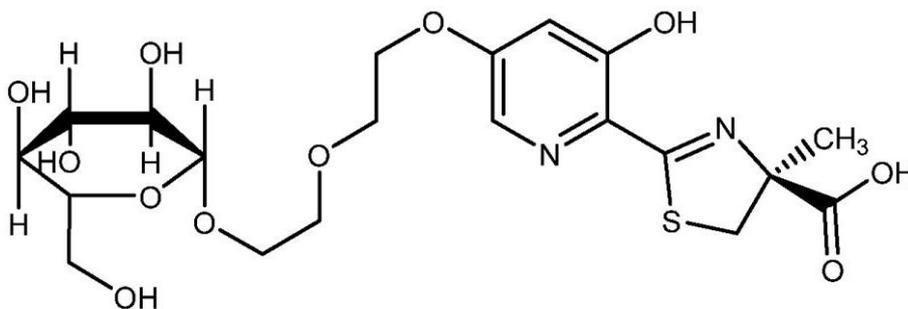
,

20



,

30



,

40

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

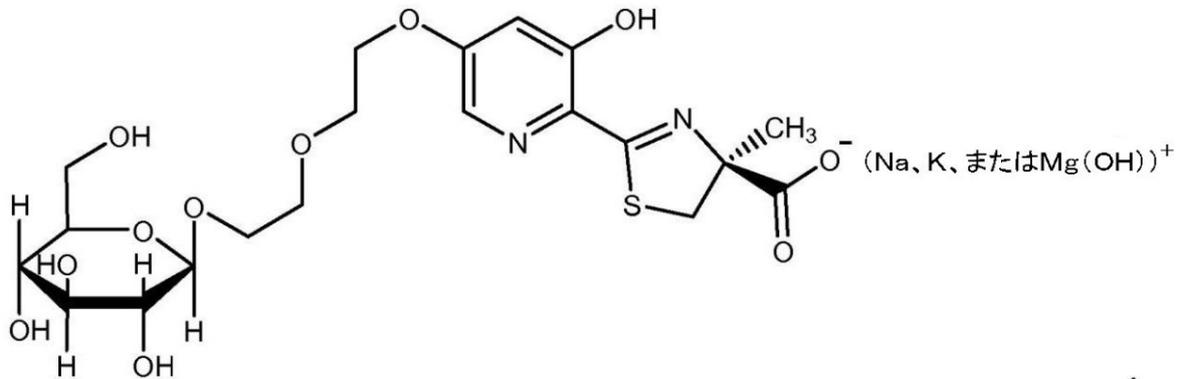
## 【0 2 1 5】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

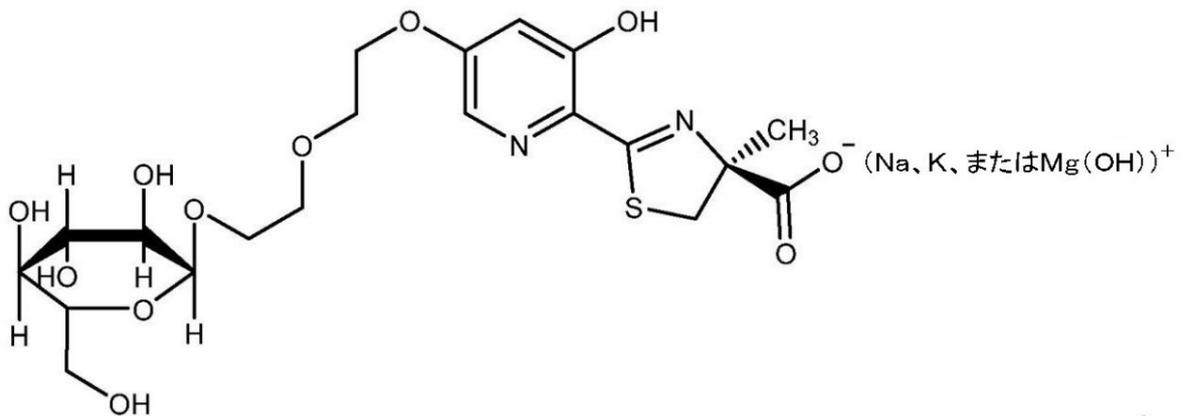
## 【化 2 8 7】



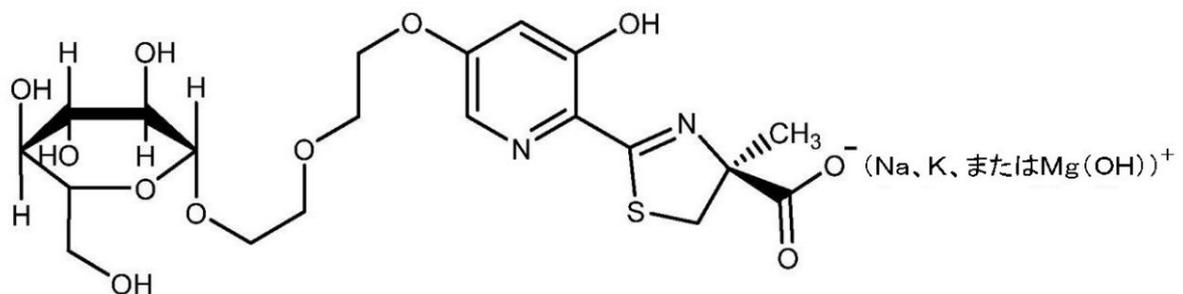
10



20



30



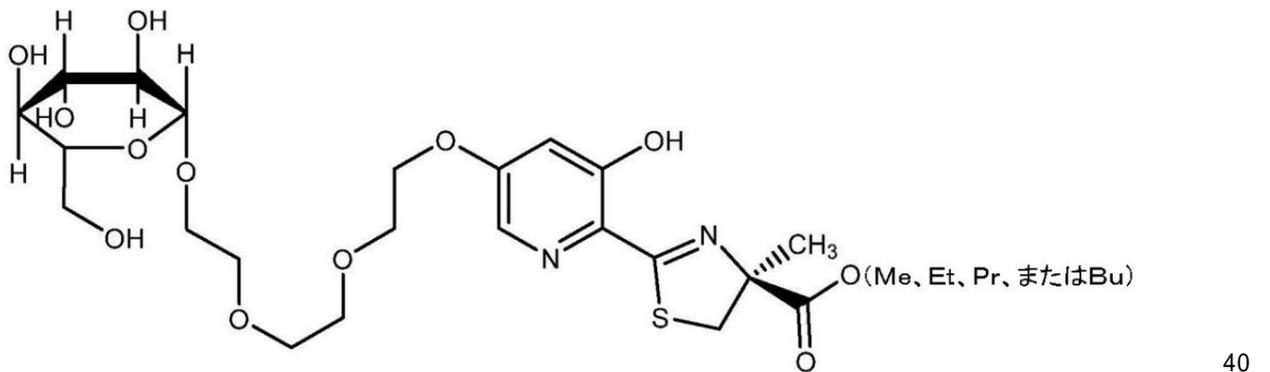
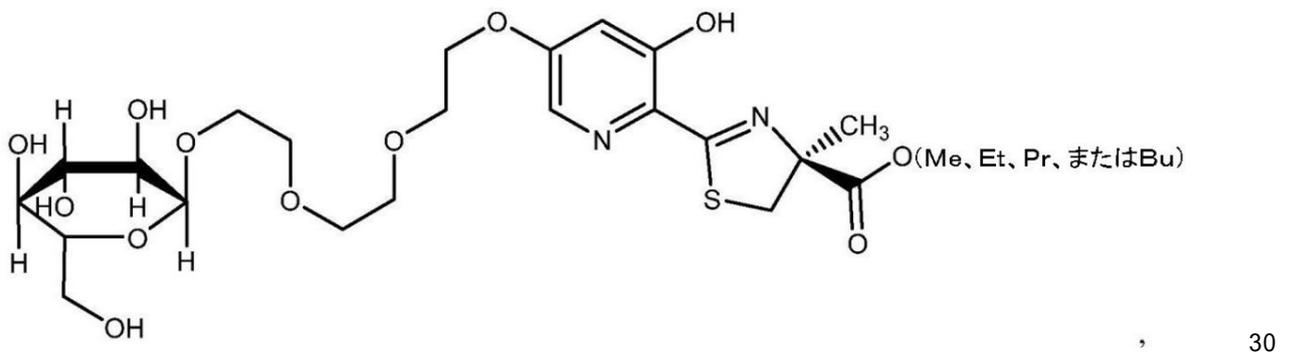
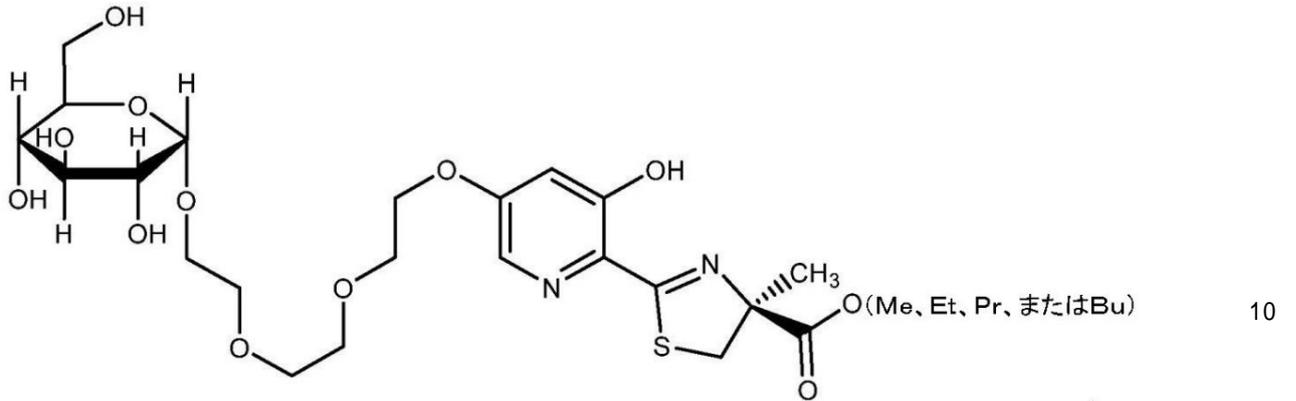
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

40

## 【0 2 1 6】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

## 【化 2 8 8】

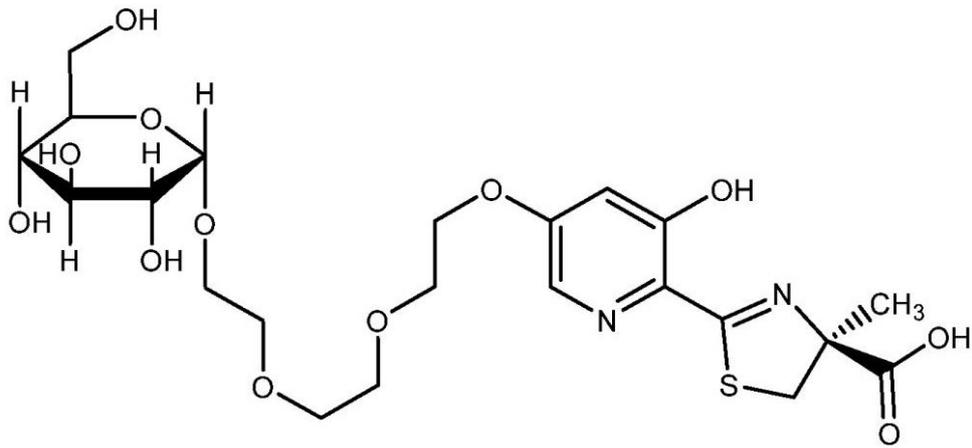


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

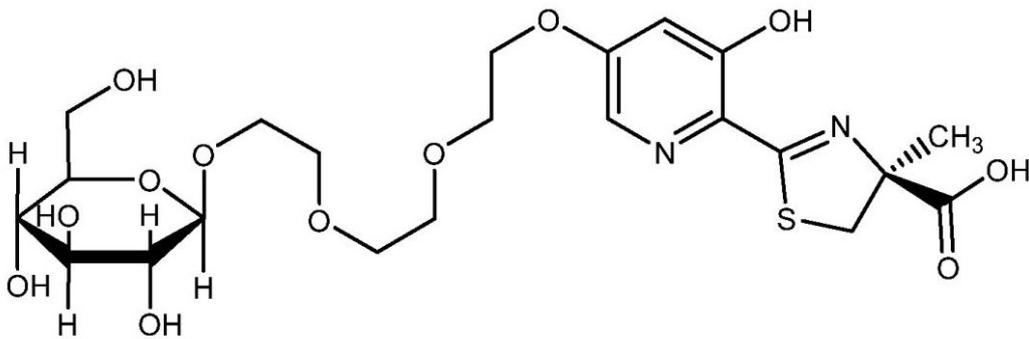
## 【0 2 1 7】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

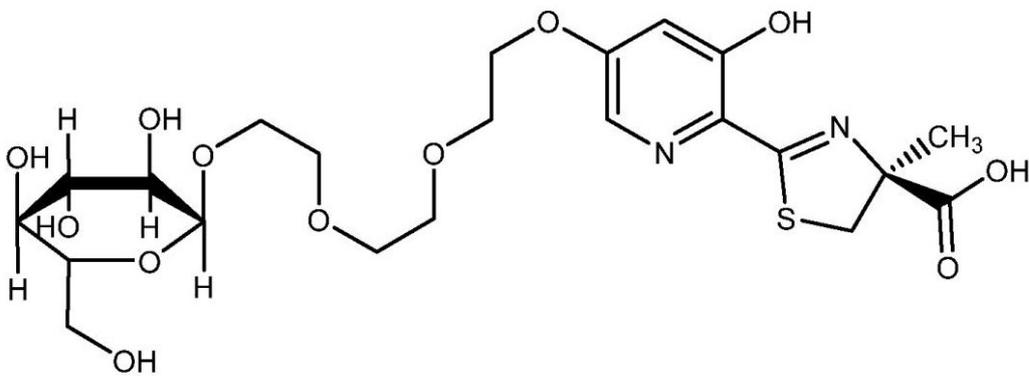
【化 2 8 9】



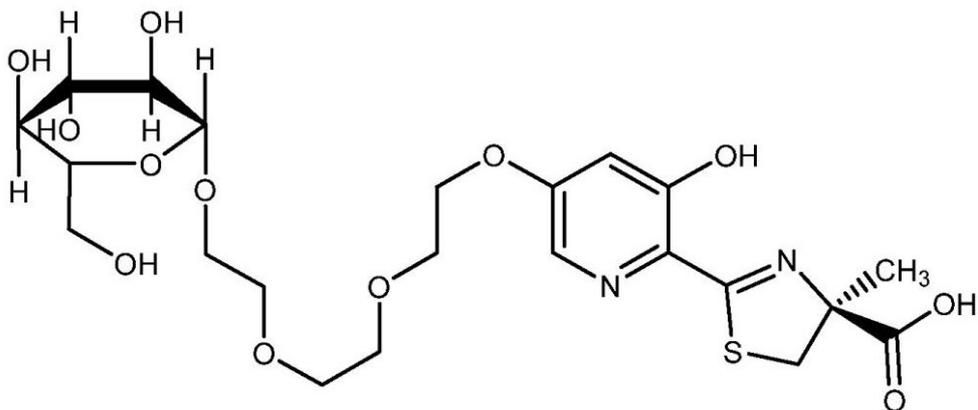
10



20



30



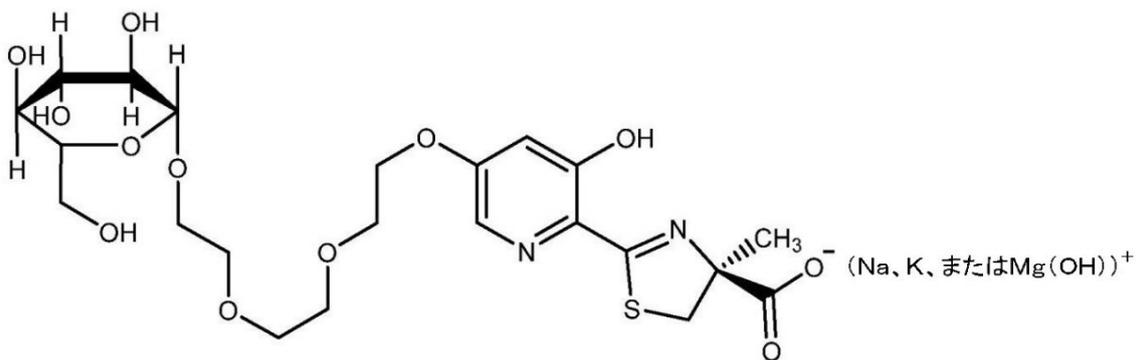
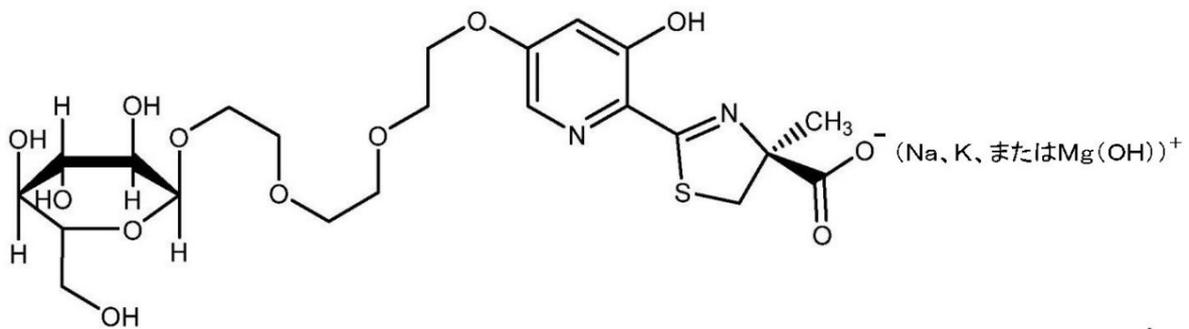
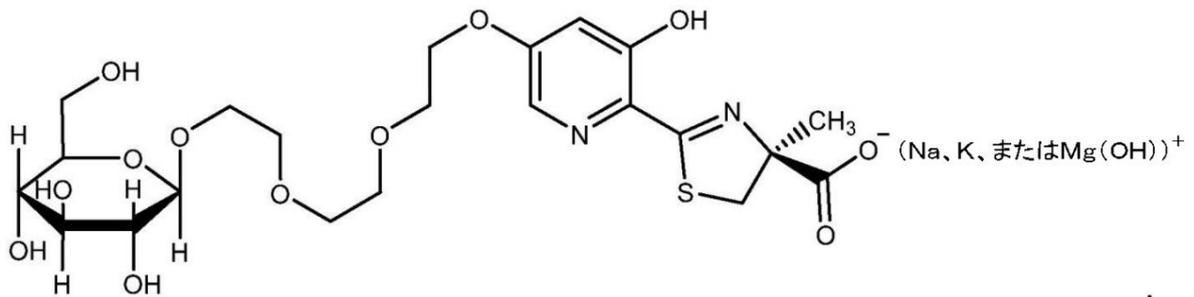
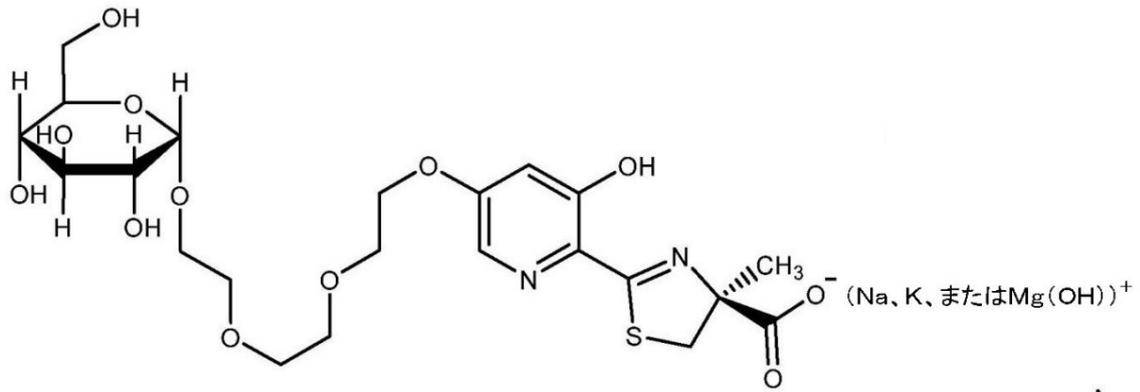
40

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0 2 1 8】

ある態様において、式(A)で表される化合物は、式：

## 【化290】

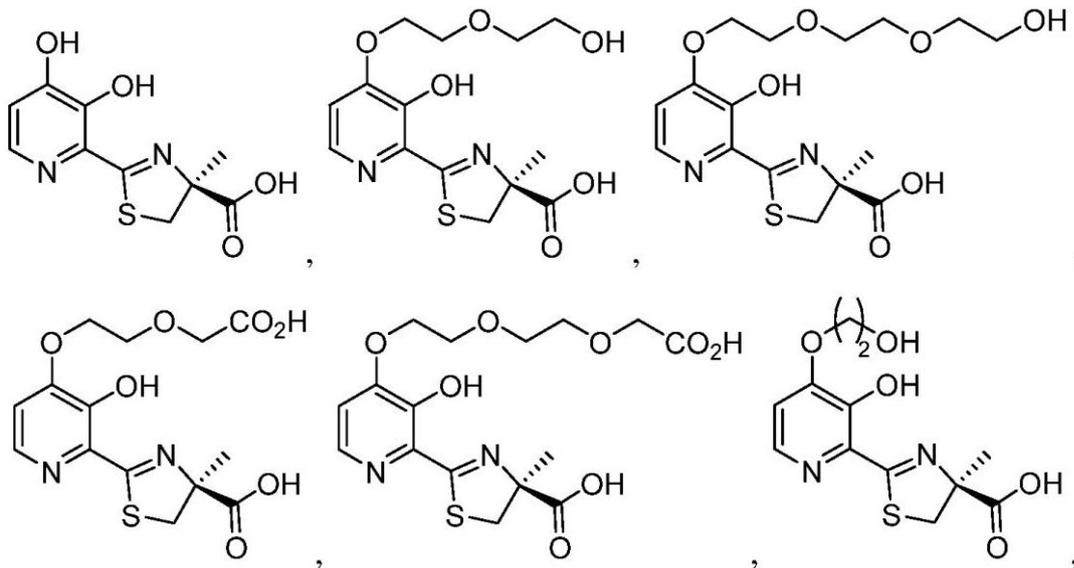


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

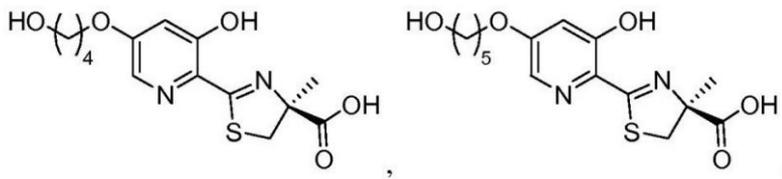
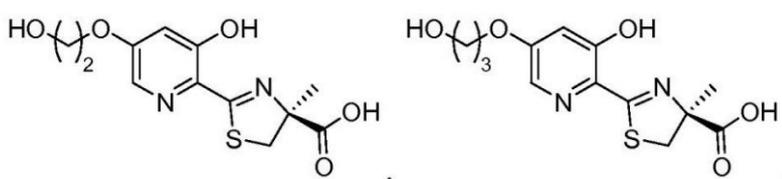
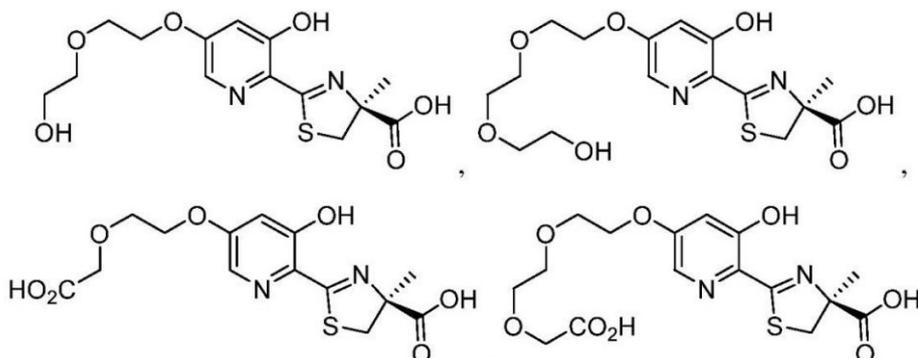
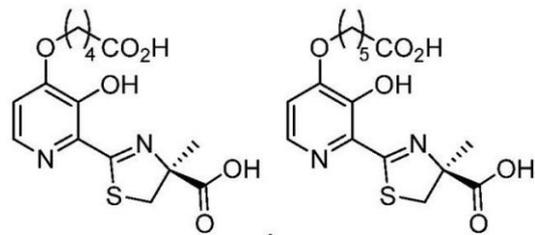
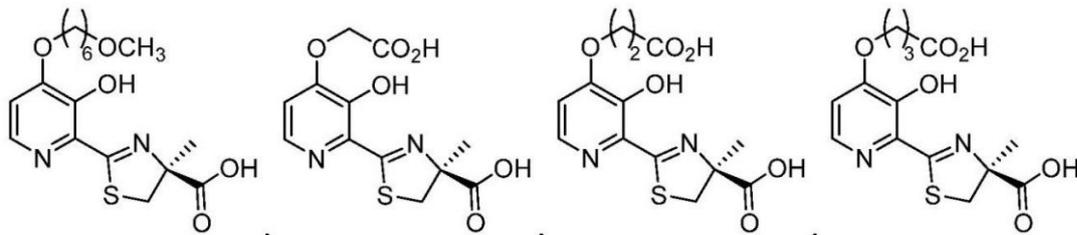
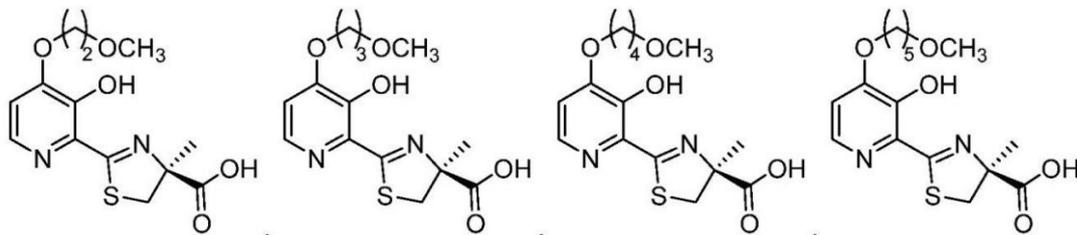
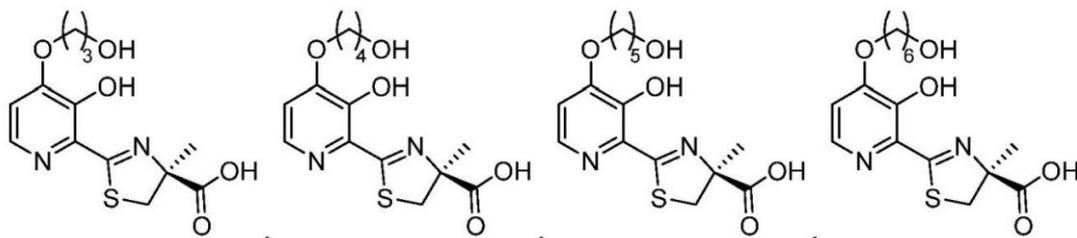
## 【0219】

式(A)で表されるさらなる例示の化合物は、限定するものではないが、

【化 2 9 1 - 1】



【化 2 9 1 - 2】



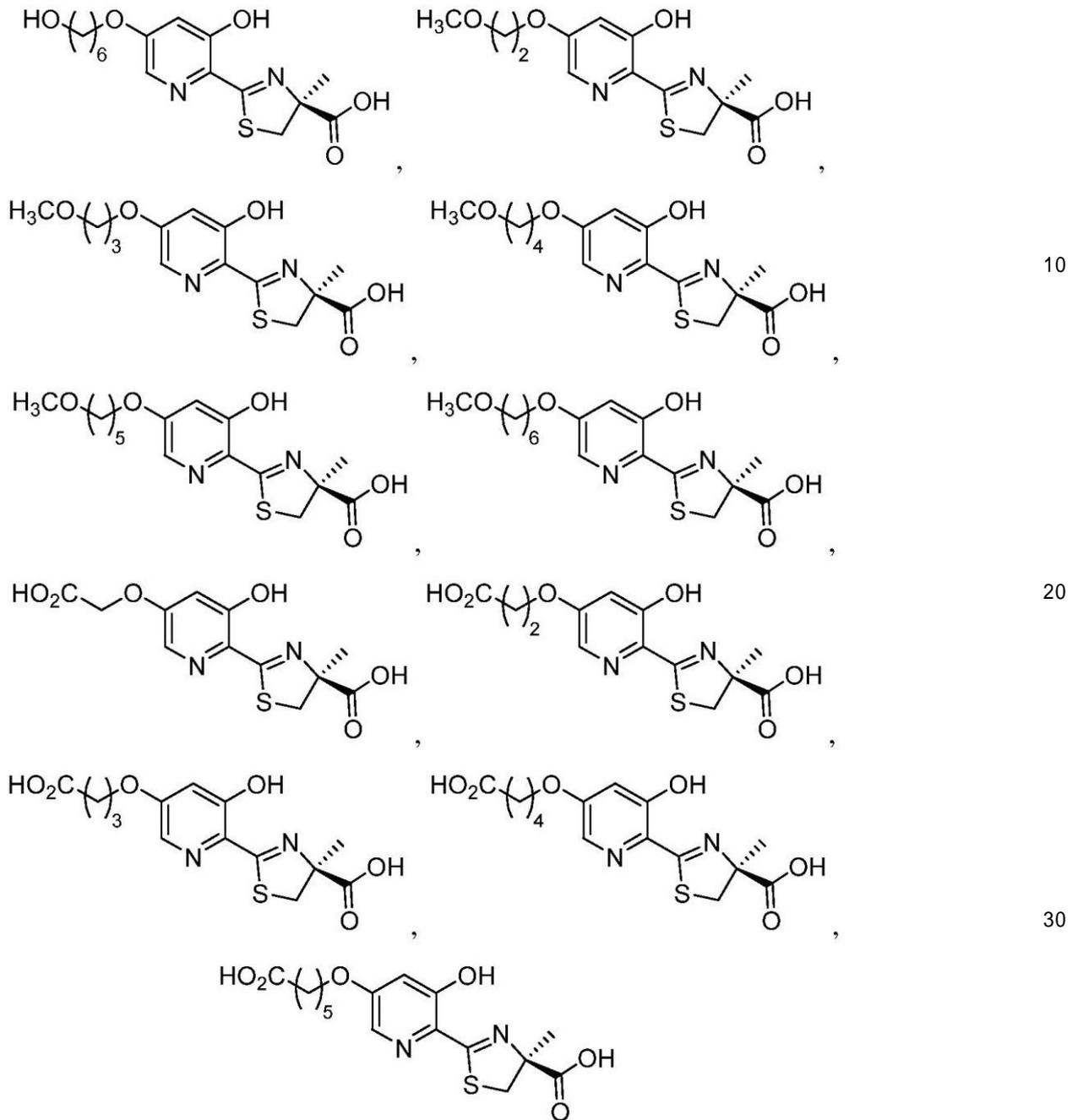
10

20

30

40

## 【化291-3】



およびその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、および多形を含む。

## 【0220】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-1)：

## 【化292】



40

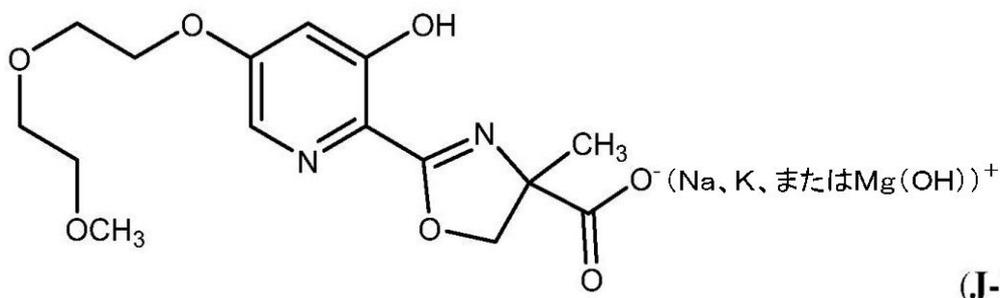
50

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0221】

ある態様において、式(J-1)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(J-1)で表される化合物の塩が、式(J-1-i)：

【化293】

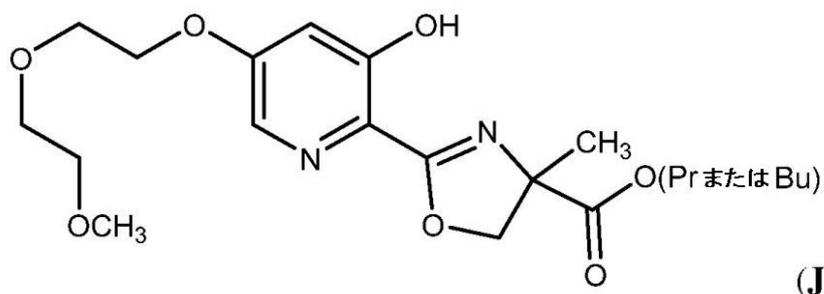
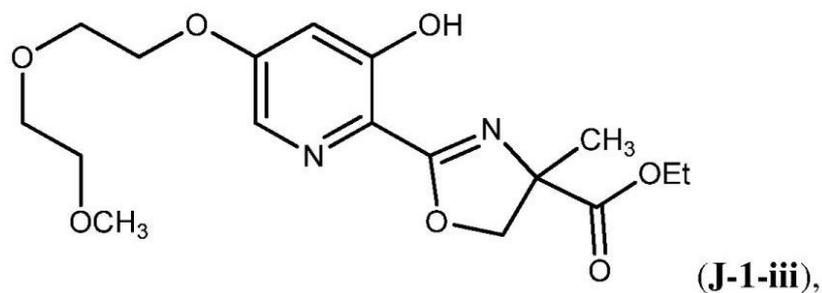
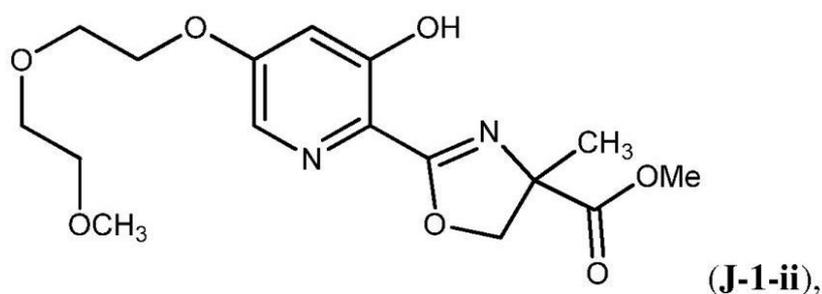


に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

【0222】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-1-ii)~(J-1-iv)：

【化294】

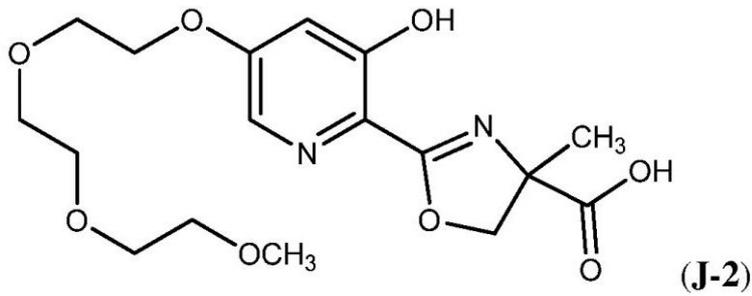


のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0223】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-2)：

【化295】

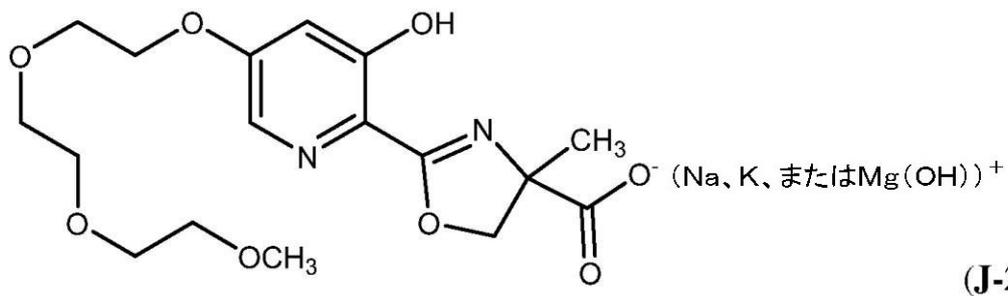


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。 10

【0224】

ある態様において、式(J-2)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(J-2)で表される化合物の塩が、式(J-2-i)：

【化296】



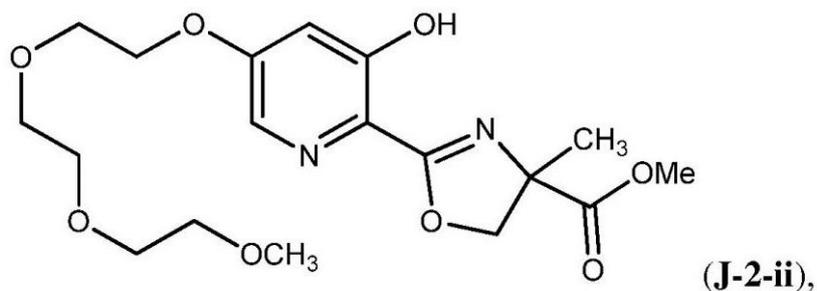
20

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

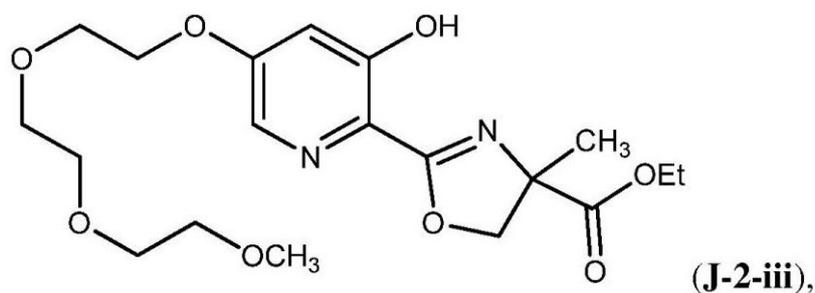
【0225】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-2-ii)~(J-2-iv)：

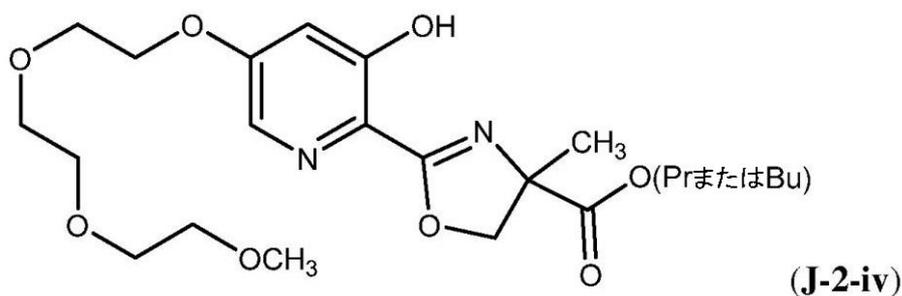
【化297】



10



20



のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0226】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-3)：

30

【化298】



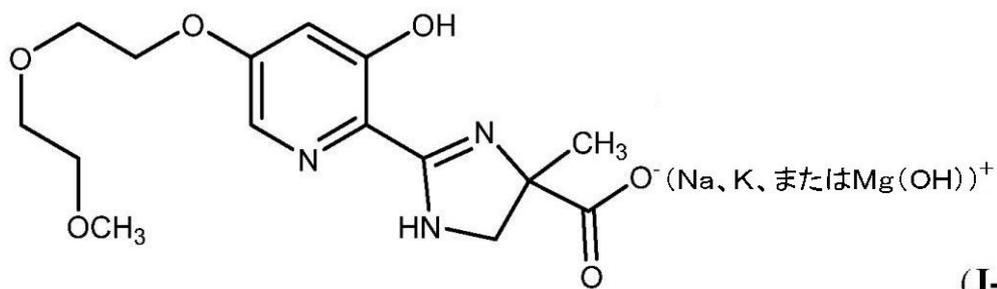
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

40

【0227】

ある態様において、式(J-3)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(J-3)で表される化合物の塩が、式(J-3-i)：

【化299】



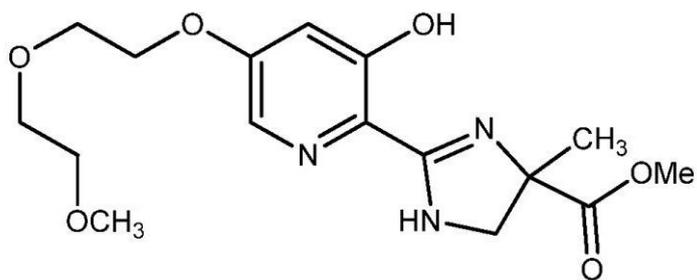
10

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

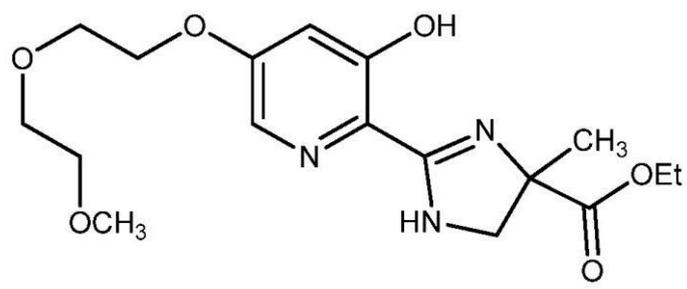
【0228】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-3-i)~(J-3-iv) :

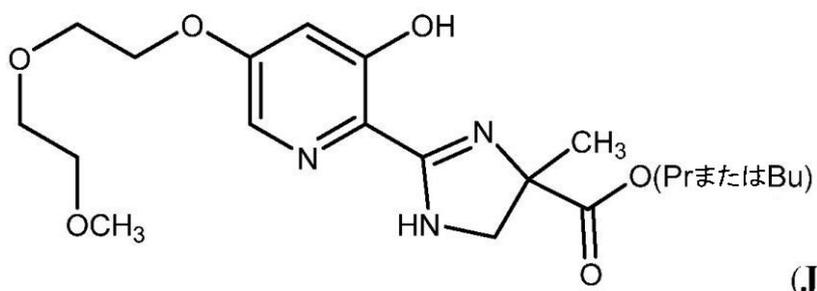
【化300】



20



30



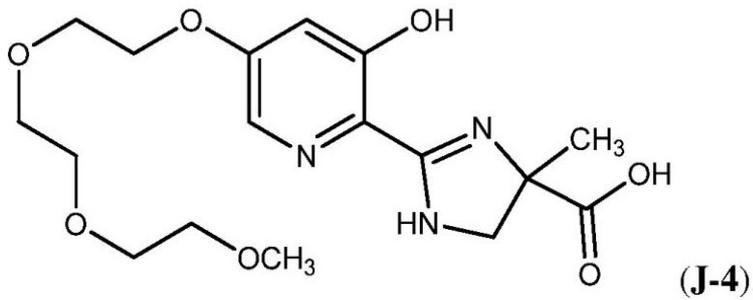
40

のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0229】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-4) :

【化301】

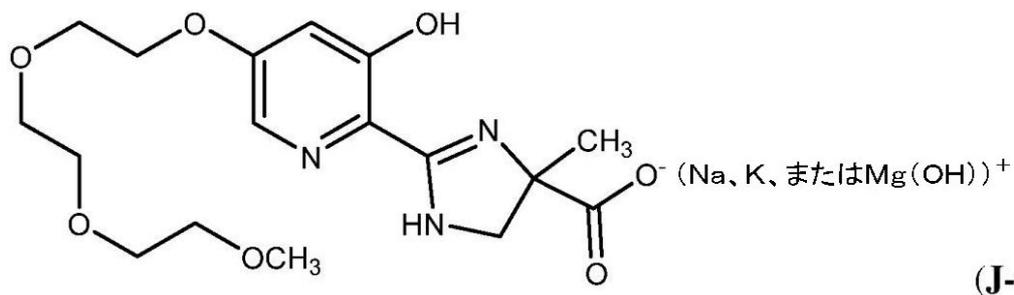


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。 10

【0230】

ある態様において、式(J-4)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(J-4)で表される化合物の塩が、式(J-4-i)：

【化302】



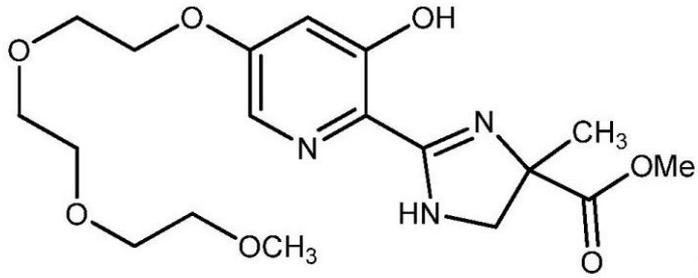
20

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

【0231】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-4-ii)~(J-4-iv)：

【化303】



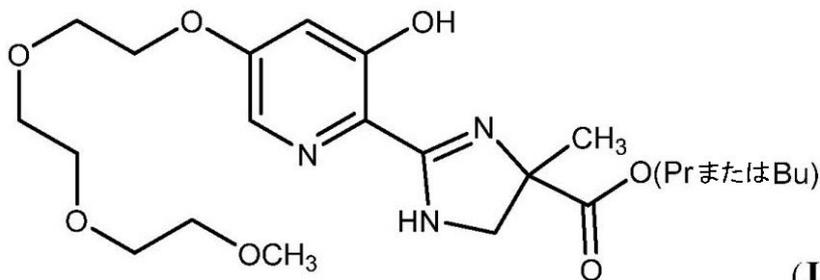
(J-4-ii),

10



(J-4-iii),

20



(J-4-iv)

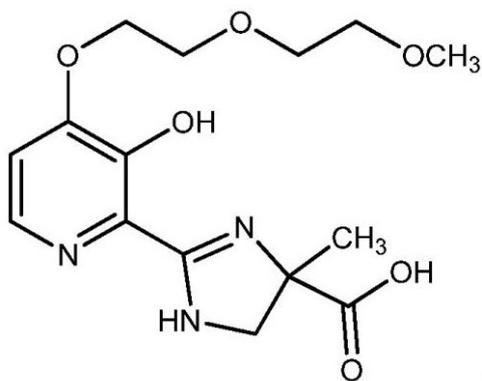
のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0232】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-5)：

30

【化304】



(J-5)

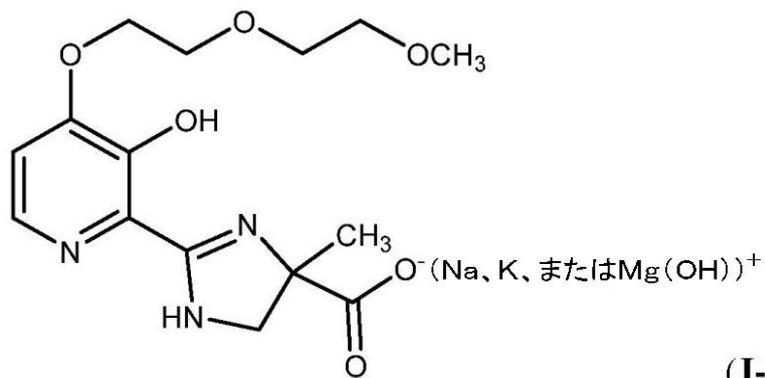
40

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0233】

ある態様において、式(J-5)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(J-5)で表される化合物の塩が、式(J-5-i)：

【化305】



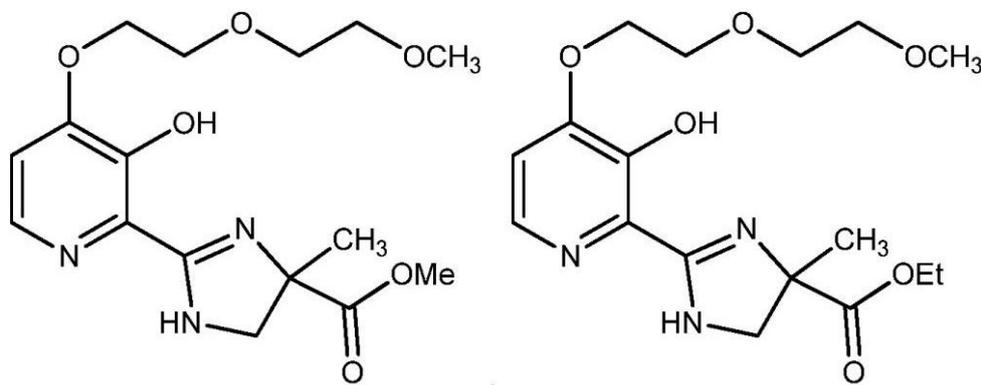
10

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

【0234】

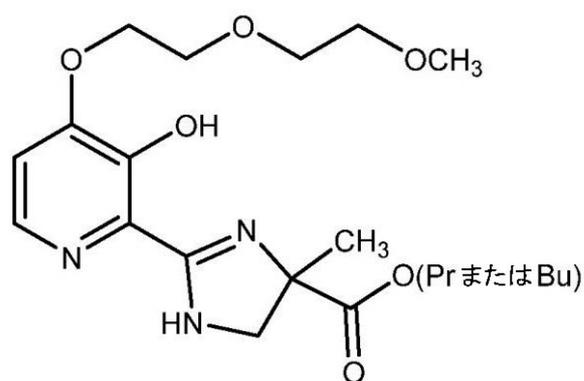
ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-5-ii)~(J-5-iv) :

【化306】

**(J-5-ii)****(J-5-iii)**

20

30

**(J-5-iv)**

40

のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0235】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-6) :

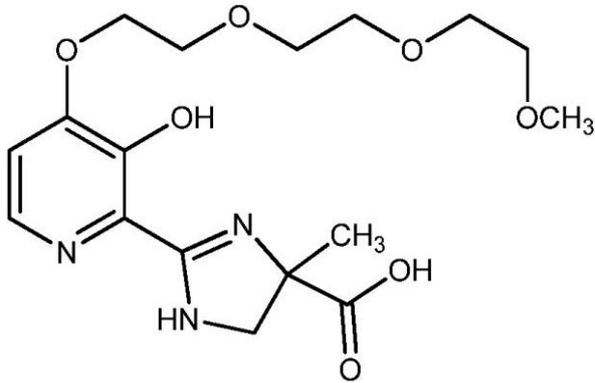


性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0238】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-7)：

【化310】



(J-7)

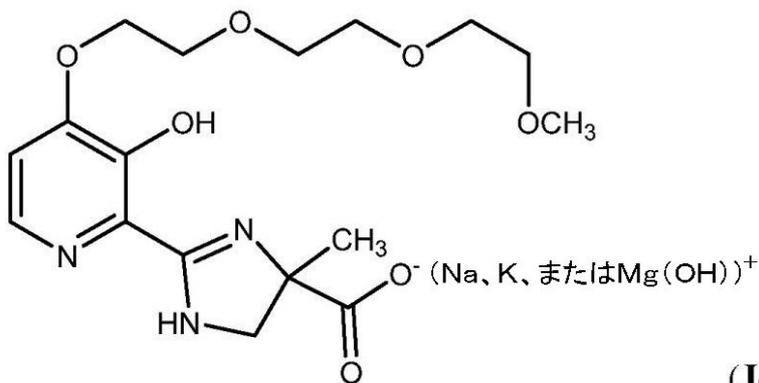
10

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0239】

ある態様において、式(J-7)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(J-7)で表される化合物の塩が、式(J-7-i)：

【化311】



(J-7-i)

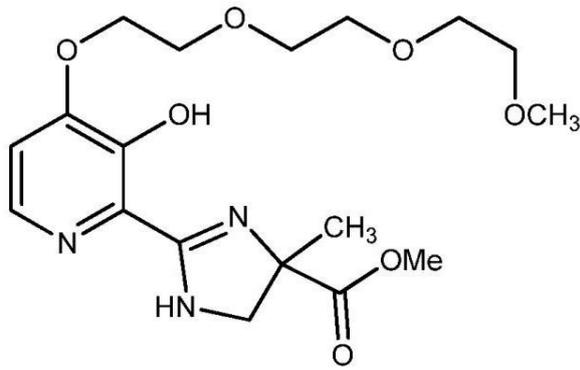
30

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

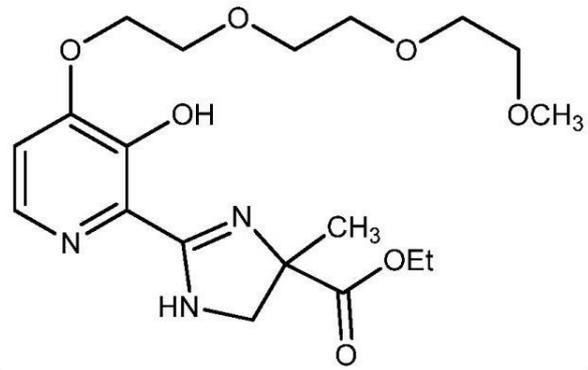
【0240】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-7-ii)~(J-7-iv)：

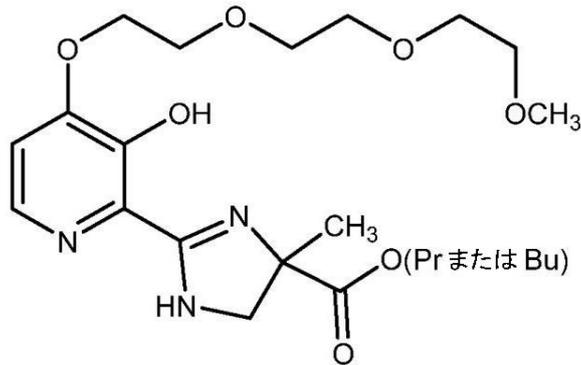
## 【化 3 1 2】



(J-7-ii)



(J-7-iii)



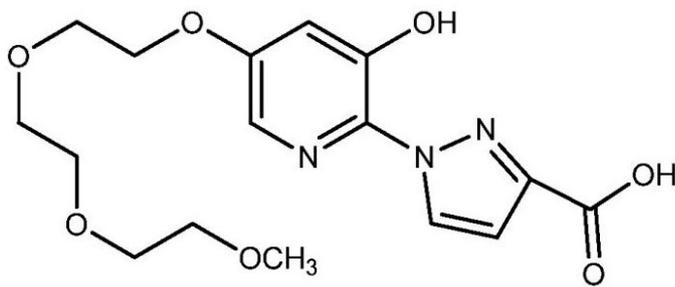
(J-7-iv)

のいずれか 1 つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

## 【 0 2 4 1】

ある態様において、式 ( J ) で表される化合物は、式 ( J - 8 ) :

## 【化 3 1 3】



(J-8)

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

## 【 0 2 4 2】

ある態様において、式 ( J - 8 ) で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式 ( J - 8 ) で表される化合物の塩が、式 ( J - 8 - i ) :

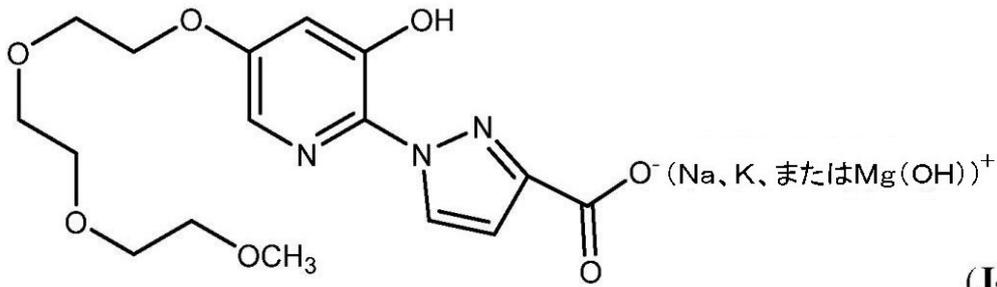
10

20

30

40

【化314】



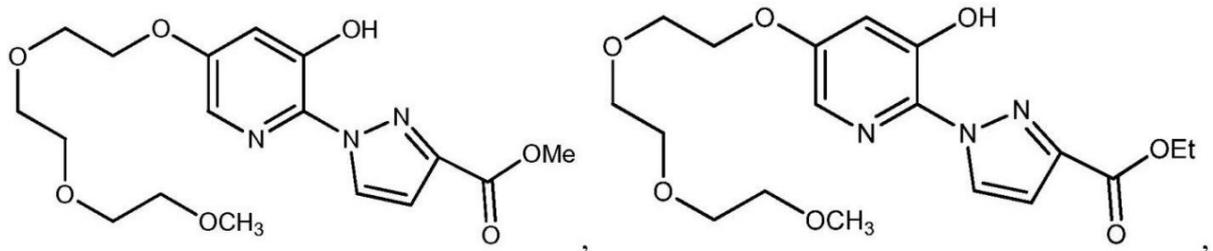
10

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

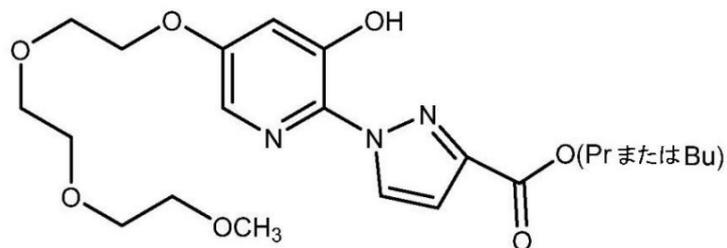
【0243】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-8-ii)~(J-8-iv) :

【化315】



20



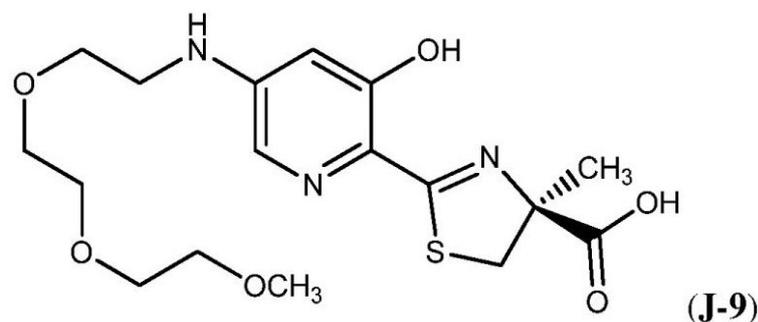
30

のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0244】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-9) :

【化316】



40

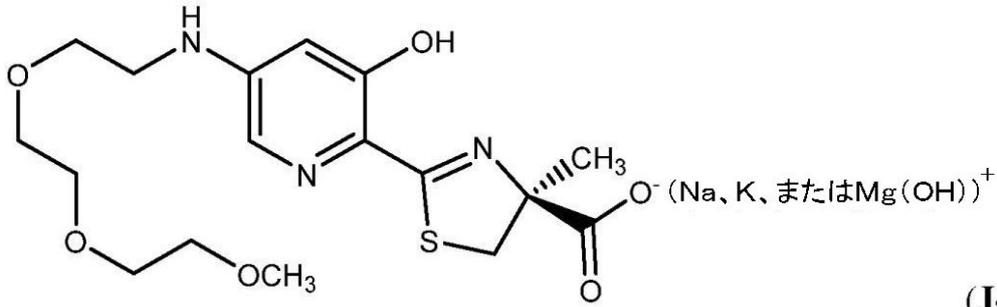
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0245】

50

ある態様において、式 ( J - 9 ) で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式 ( J - 9 ) で表される化合物の塩が、式 ( J - 9 - i ) :

【化 3 1 7】



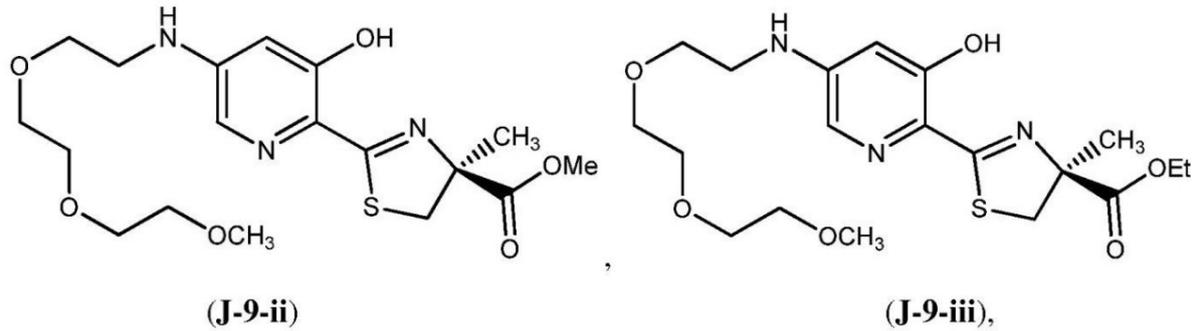
10

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

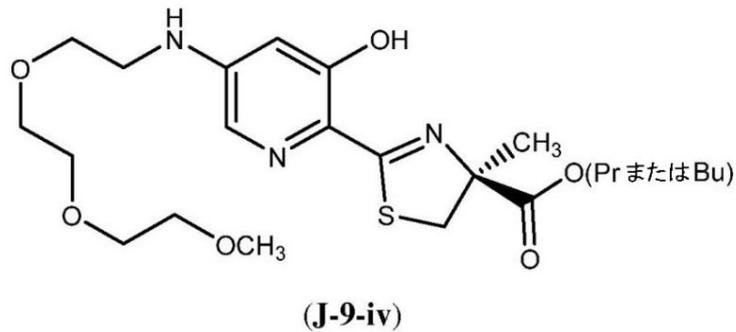
【 0 2 4 6】

ある態様において、式 ( J ) で表される化合物は、式 ( J - 9 - i i ) ~ ( J - 9 - i v ) :

【化 3 1 8】



20



30

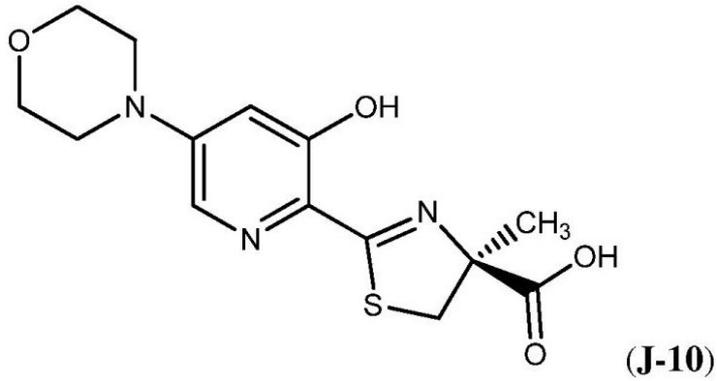
のいずれか 1 つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【 0 2 4 7】

ある態様において、式 ( J ) で表される化合物は、式 ( J - 1 0 ) :

40

【化 3 1 9】



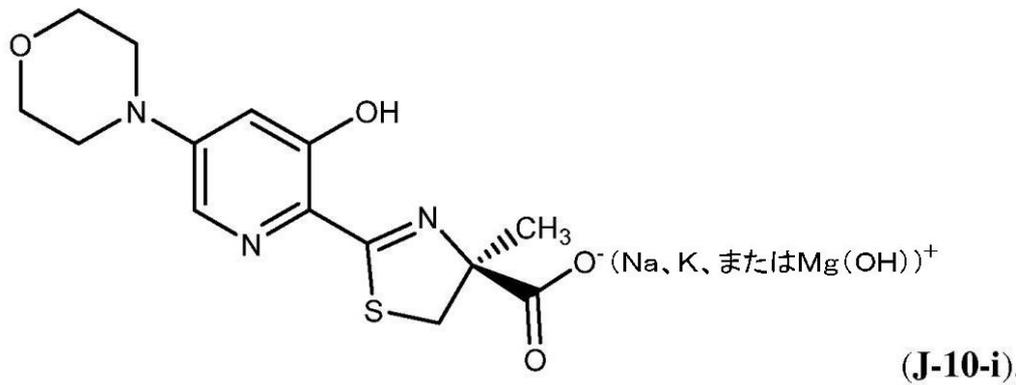
10

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0 2 4 8】

ある態様において、式 ( J - 1 0 ) で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式 ( J - 1 0 ) で表される化合物の塩が、式 ( J - 1 0 - i ) :

【化 3 2 0】



20

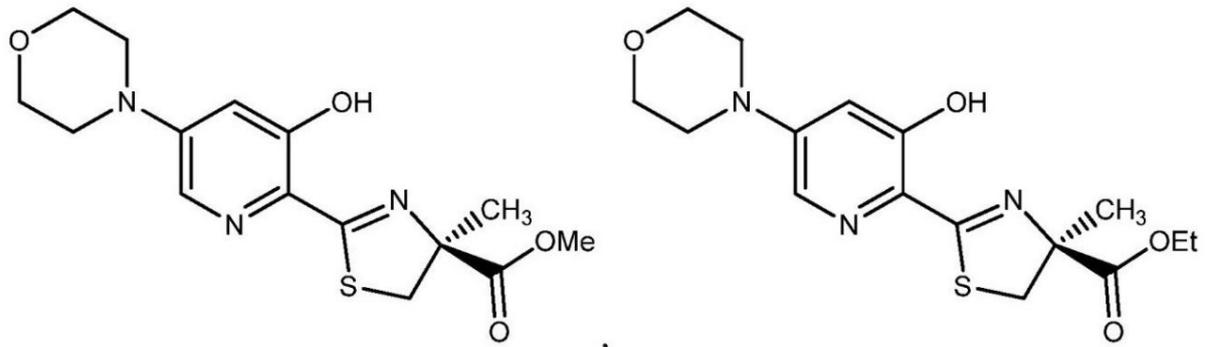
に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

30

【0 2 4 9】

ある態様において、式 ( J ) で表される化合物は、式 ( J - 1 0 - i i ) ~ ( J - 1 0 - i v ) :

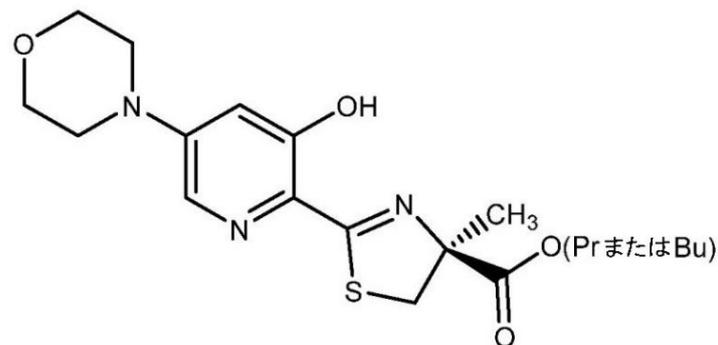
【化321】



(J-10-ii)

(J-10-iii),

10



(J-10-iv)

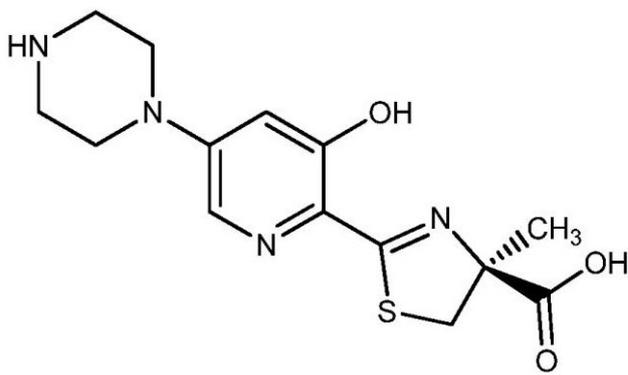
20

のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0250】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-11)：

【化322】



(J-11)

30

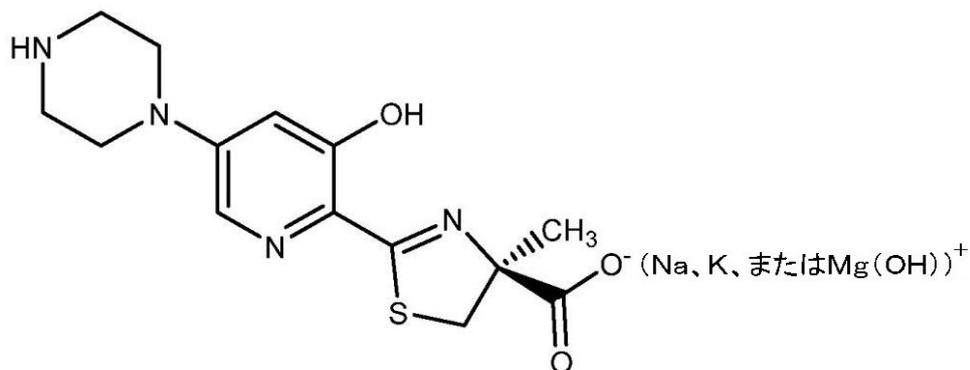
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

40

【0251】

ある態様において、式(J-11)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(J-1)で表される化合物の塩が、式(J-11-i)：

【化323】



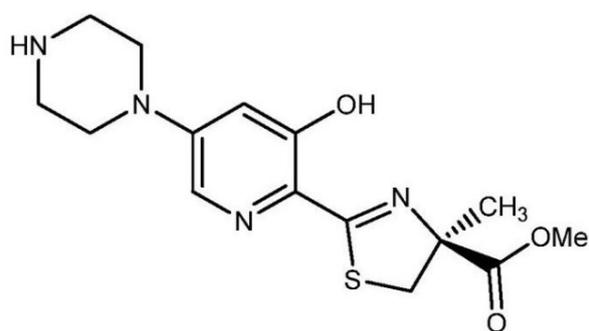
(J-11-i)

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

【0252】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-11-ii)~(J-11-iv) :

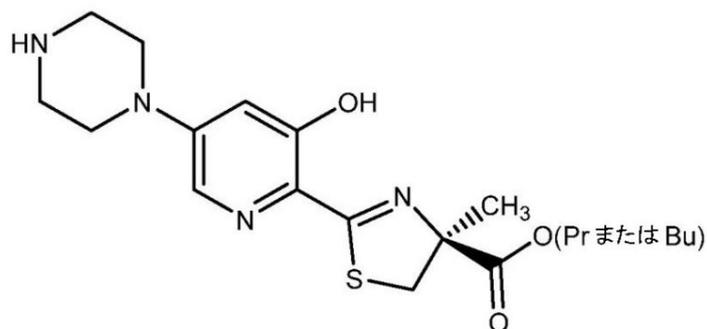
【化324】



(J-11-ii)



(J-11-iii),



(J-11-iv)

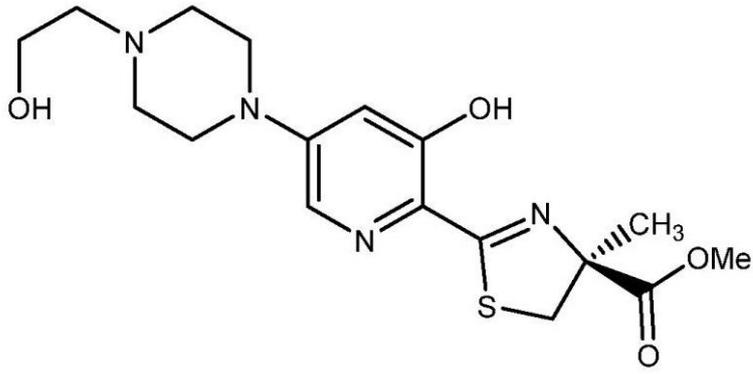
のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0253】

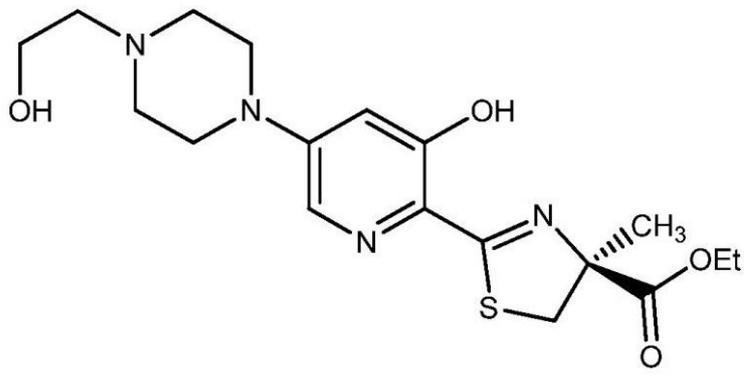
ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-12) :



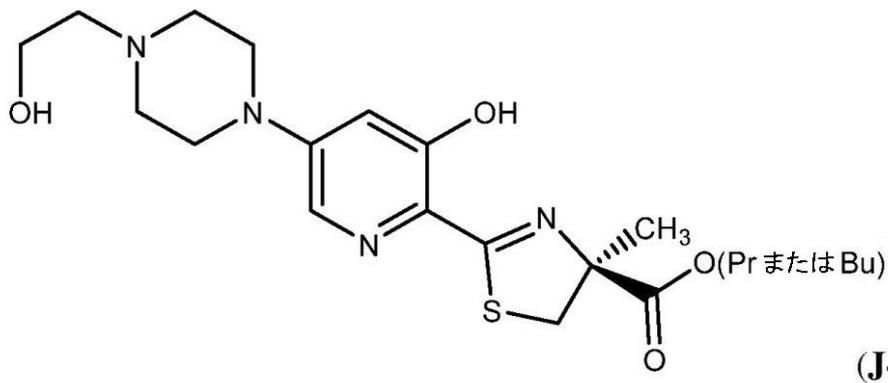
【化327】



10



20



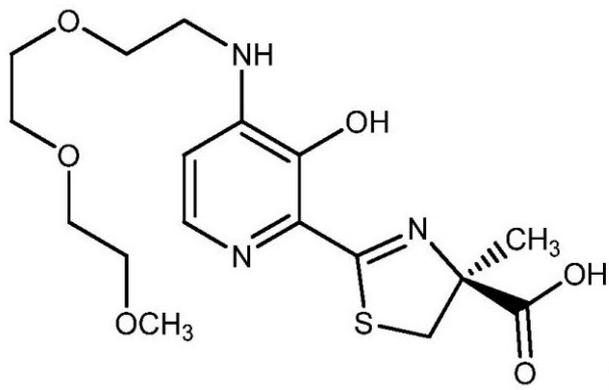
30

のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0256】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-13)：

【化328】



40

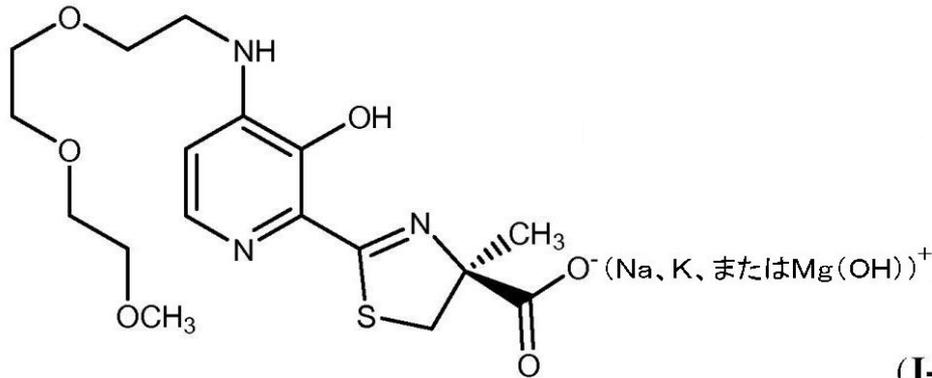
で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

50

【0257】

ある態様において、式(J-13)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(J-13)で表される化合物の塩が、式(J-13-i)：

【化329】

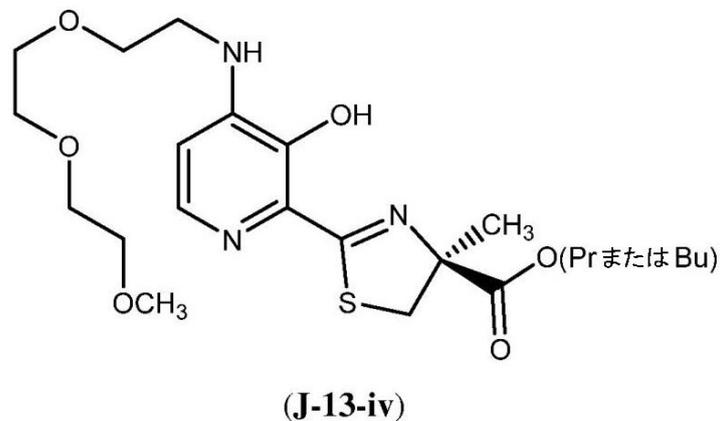
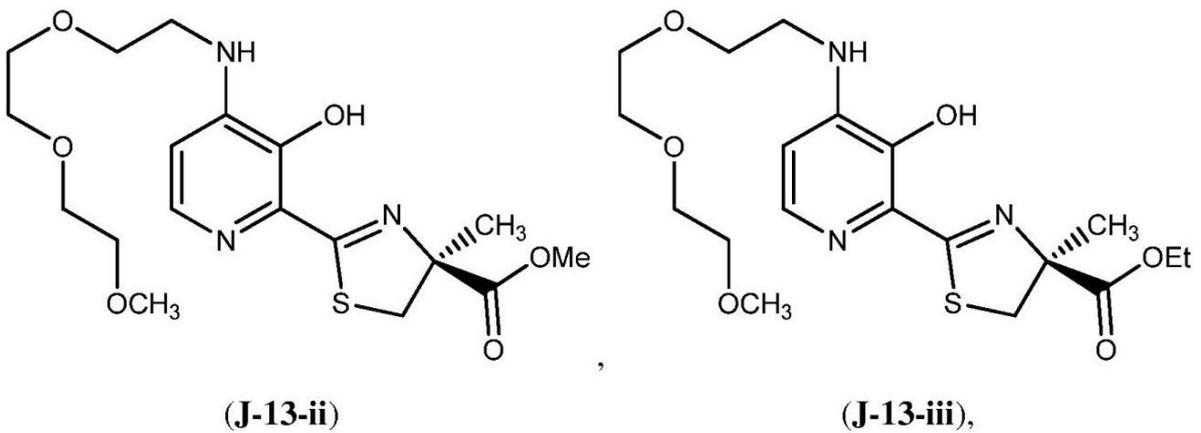


に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

【0258】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-13-ii)~(J-13-iv)：

【化330】

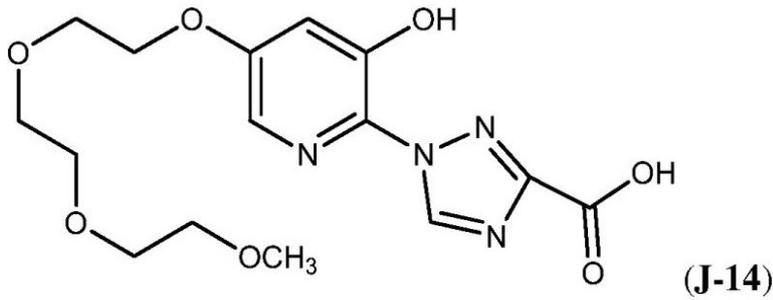


のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0259】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-14)：

【化331】

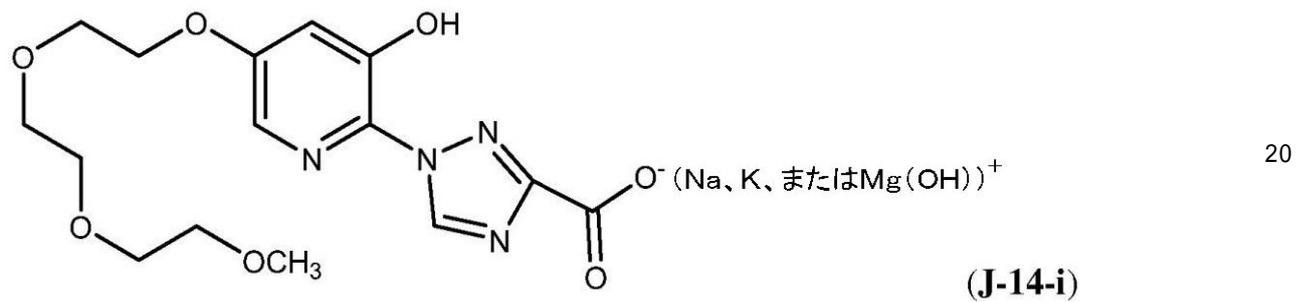


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。 10

【0260】

ある態様において、式(J-14)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(J-14)で表される化合物の塩が、式(J-14-i)：

【化332】

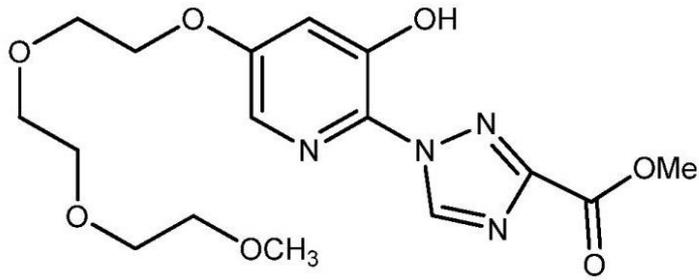


に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

【0261】

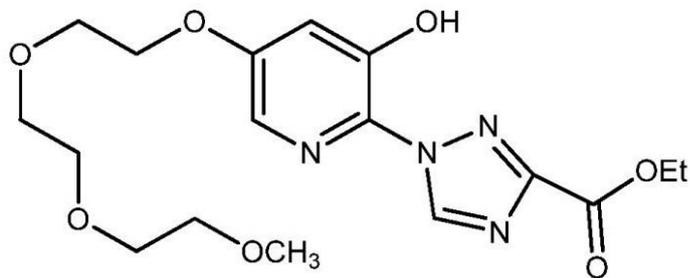
ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-14-ii)~(J-14-iv)：

【化 3 3 3】



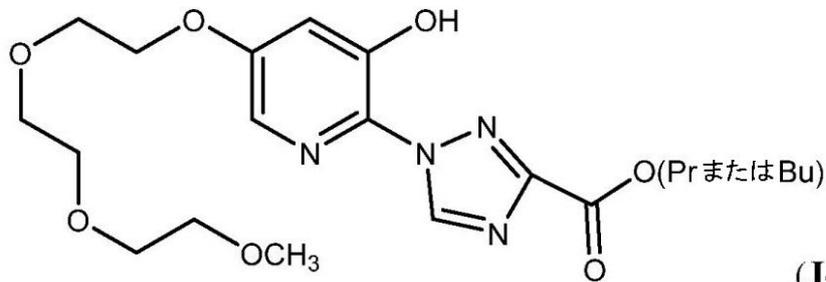
(J-14-ii),

10



(J-14-iii),

20



(J-14-iv)

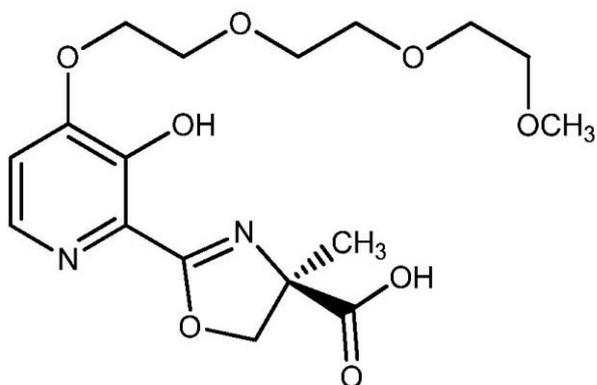
のいずれか 1 つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0 2 6 2】

ある態様において、式 ( J ) で表される化合物は、式 ( J - 1 5 ) :

30

【化 3 3 4】



(J-15)

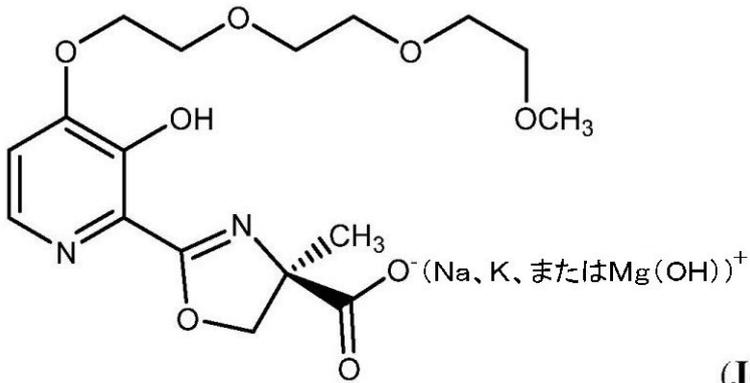
40

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0 2 6 3】

ある態様において、式 ( J - 1 5 ) で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式 ( J - 1 5 ) で表される化合物の塩が、式 ( J - 1 5 - i ) :

【化335】



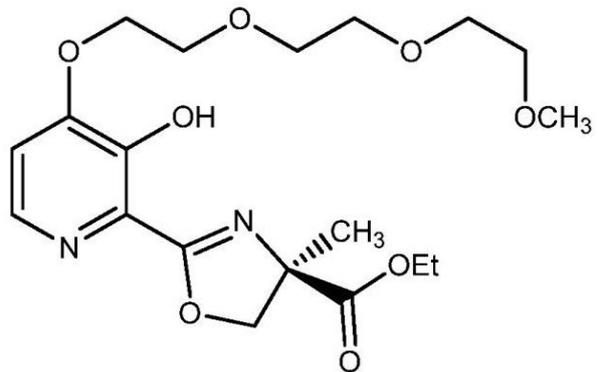
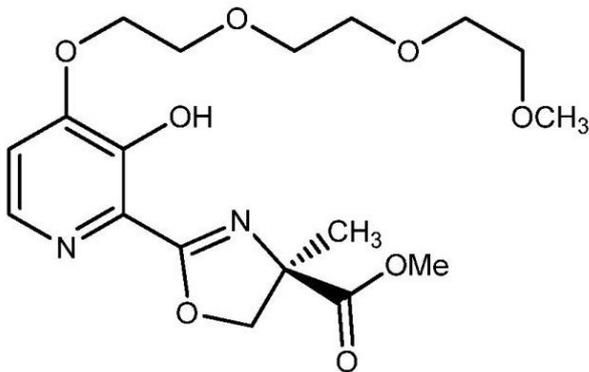
10

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

【0264】

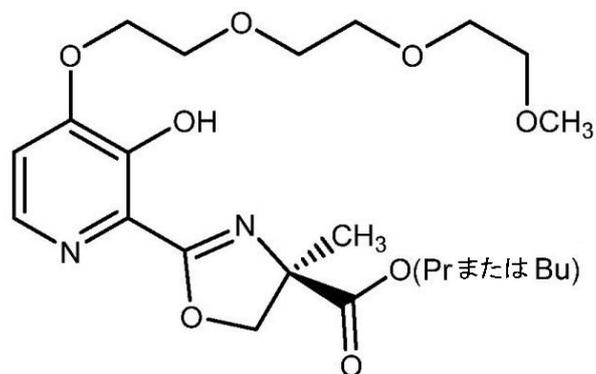
ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-15-ii)~(J-15-iv) :

【化336】



20

30



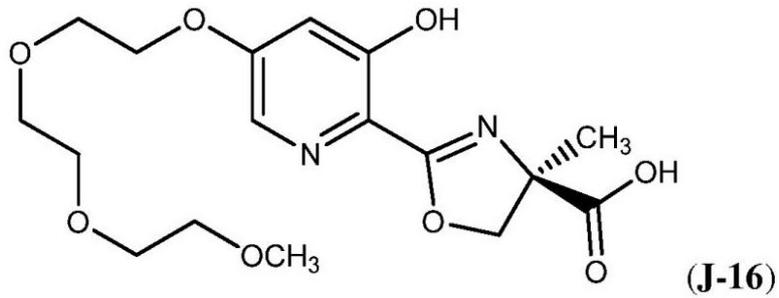
40

のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0265】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-16) :

【化 3 3 7】

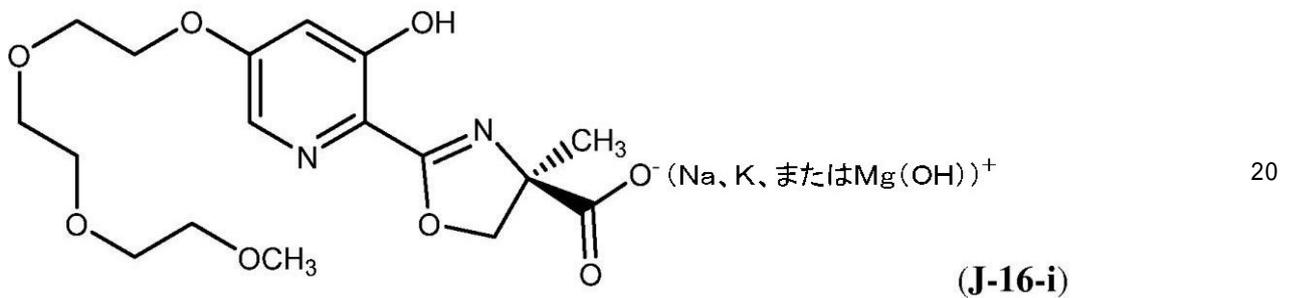


で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。 10

【0 2 6 6】

ある態様において、式 ( J - 1 6 ) で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式 ( J - 1 ) で表される化合物の塩が、式 ( J - 1 6 - i ) :

【化 3 3 8】

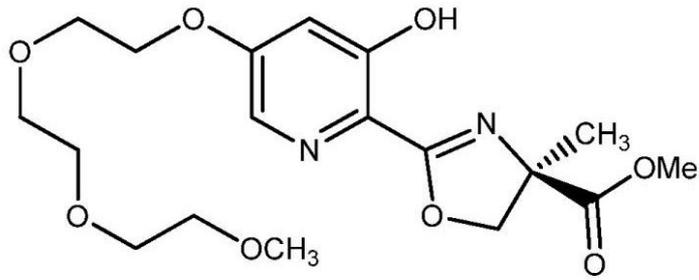


に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

【0 2 6 7】

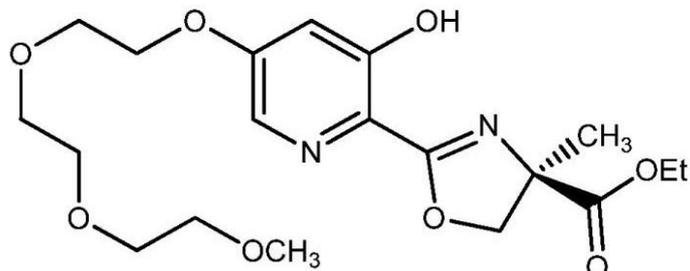
ある態様において、式 ( J ) で表される化合物は、式 ( J - 1 6 - i i ) ~ ( J - 1 6 - i v ) :

【化339】



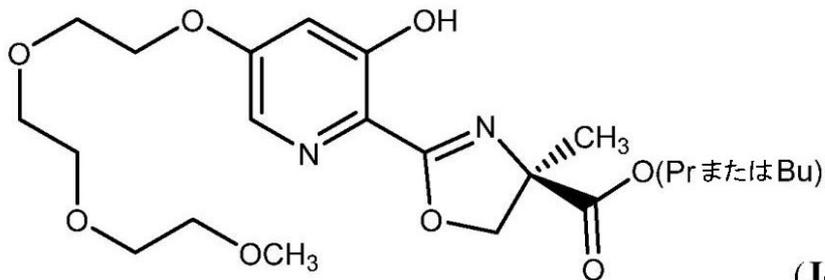
(J-16-ii),

10



(J-16-iii),

20



(J-16-iv)

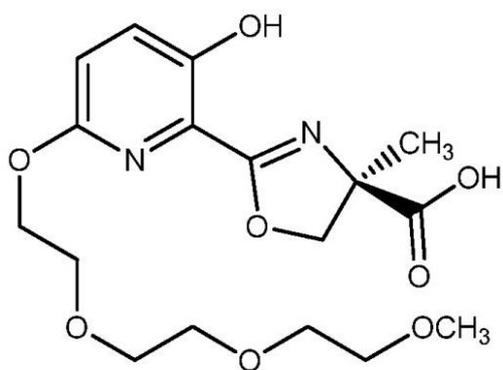
のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0268】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-17)：

30

【化340】



(J-17)

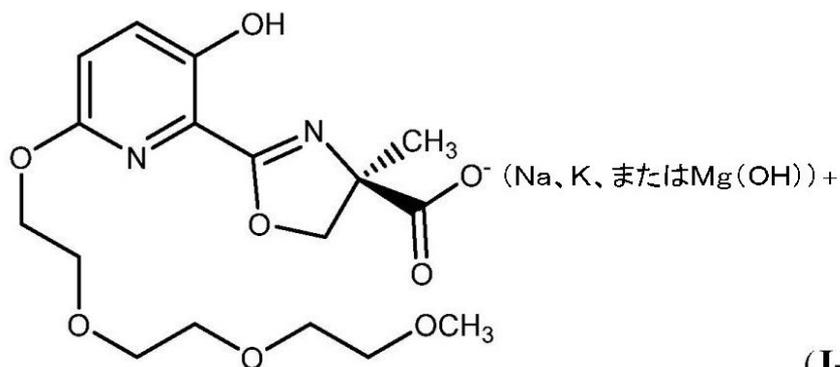
40

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0269】

ある態様において、式(J-17)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(J-17)で表される化合物の塩が、式(J-17-i)：

【化341】



(J-17-i)

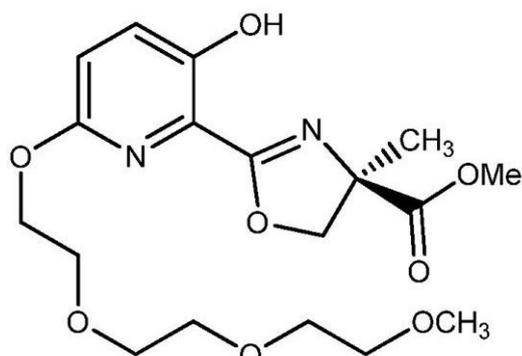
10

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

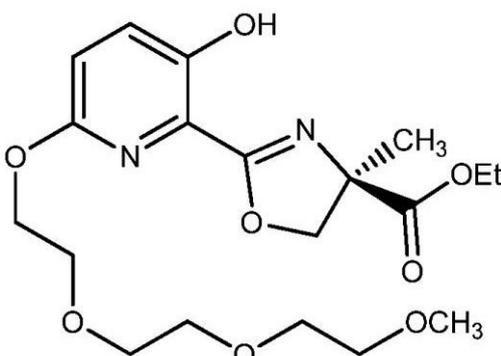
【0270】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-17-ii)~(J-17-iv) :

【化342】



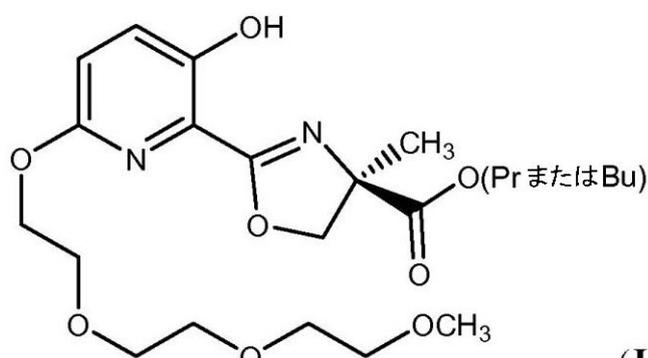
(J-17-ii)



(J-17-iii),

20

30



(J-17-iv)

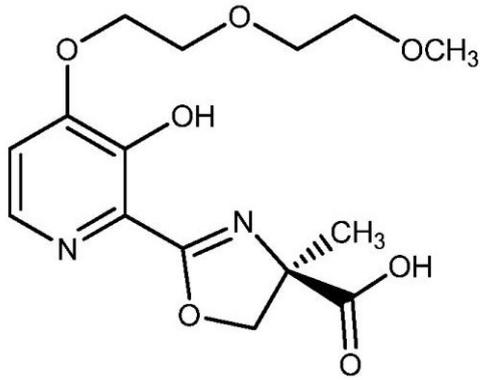
40

のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0271】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-18) :

【化 3 4 3】



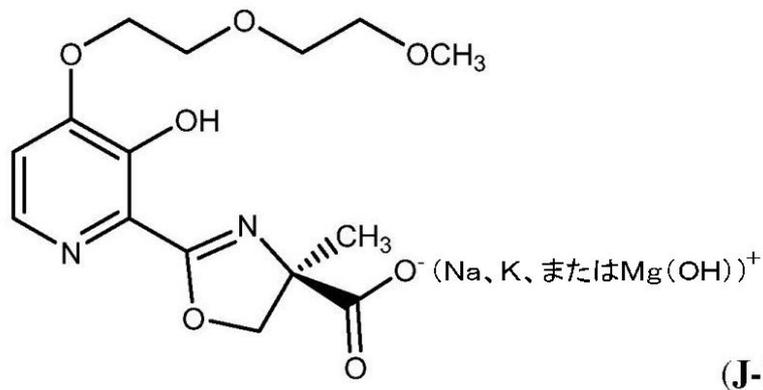
10

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0 2 7 2】

ある態様において、式 ( J - 1 8 ) で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式 ( J - 1 8 ) で表される化合物の塩が、式 ( J - 1 8 - i ) :

【化 3 4 4】



20

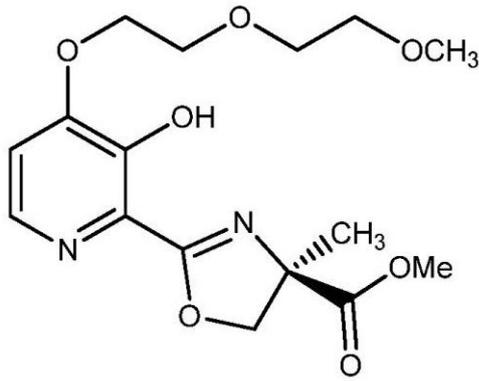
に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

30

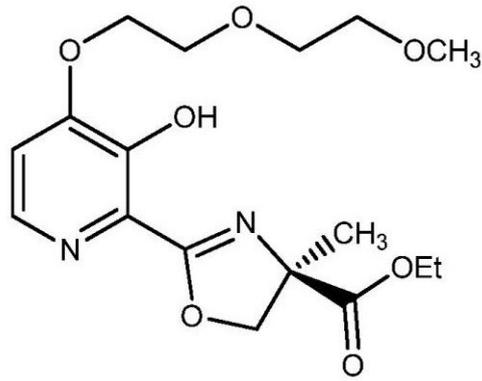
【0 2 7 3】

ある態様において、式 ( J ) で表される化合物は、式 ( J - 1 8 - i i ) ~ ( J - 1 8 - i v ) :

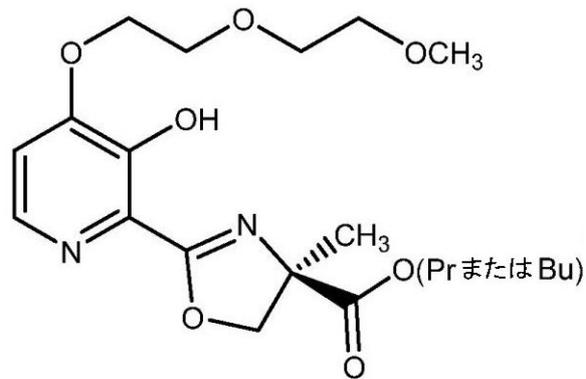
【化345】



(J-18-ii)



(J-18-iii),



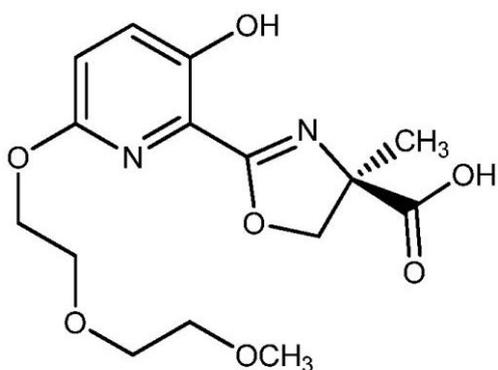
(J-18-iv)

のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0274】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-19)：

【化346】



(J-19)

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0275】

ある態様において、式(J-19)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(J-19)で表される化合物の塩が、式(J-19-i)：

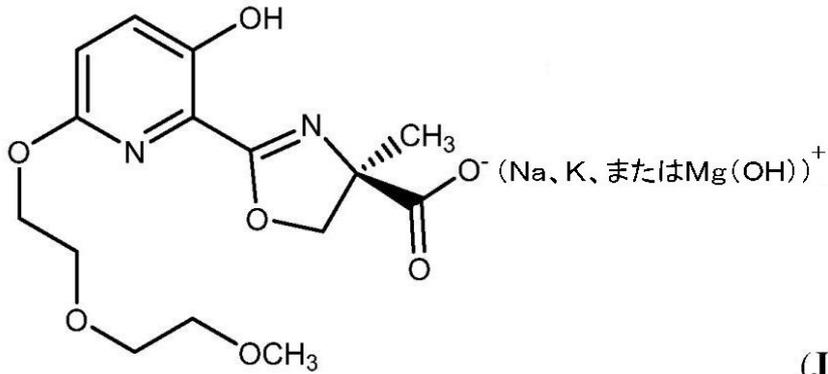
10

20

30

40

【化347】



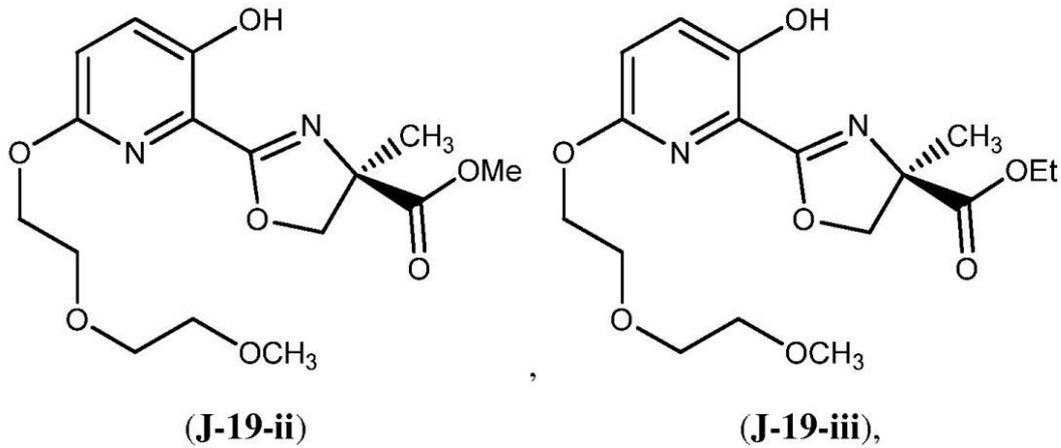
10

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

【0276】

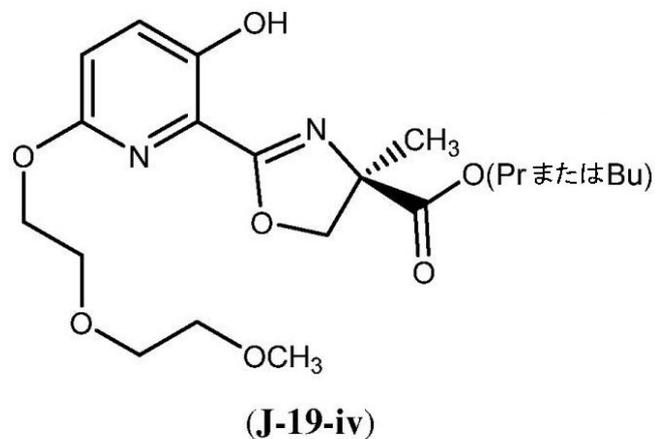
ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-19-ii)~(J-19-iv) :

【化348】



20

30



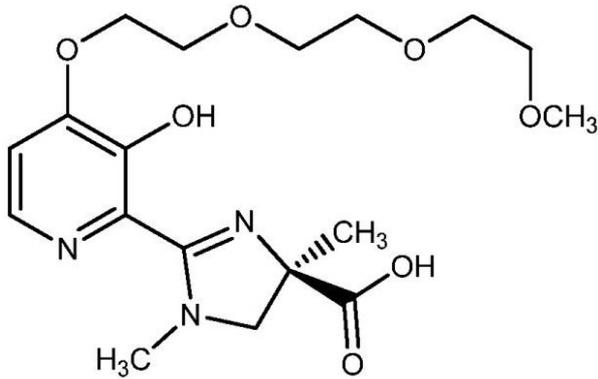
40

のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0277】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-20) :

【化349】



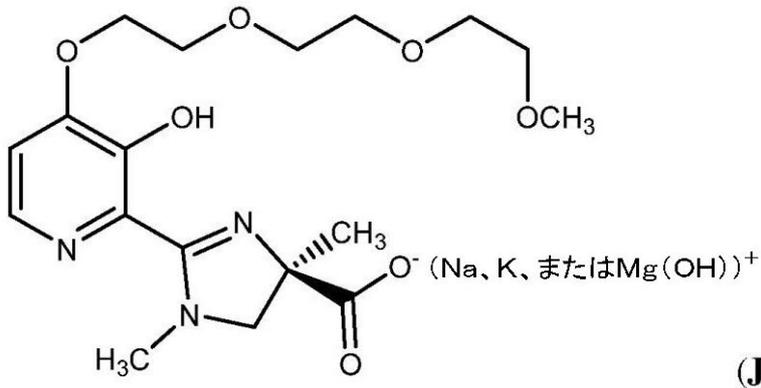
10

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0278】

ある態様において、式(J-20)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(J-20)で表される化合物の塩が、式(J-20-i)：

【化350】



20

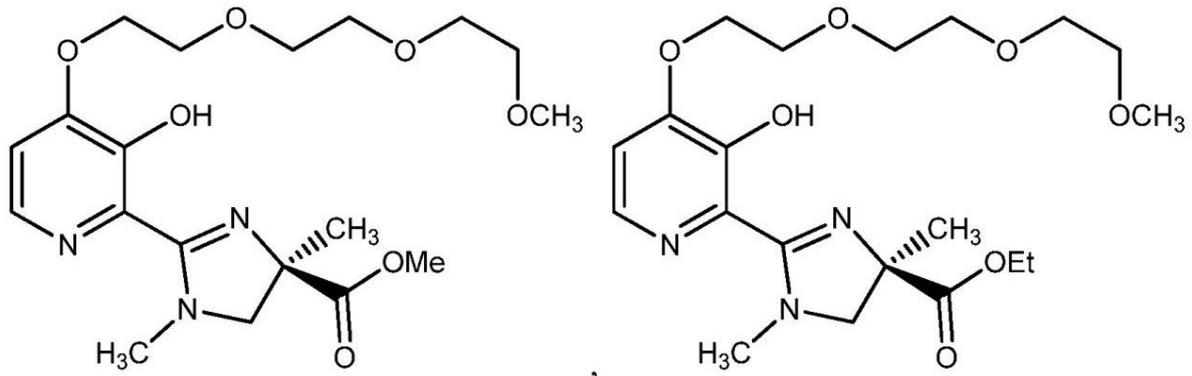
に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

30

【0279】

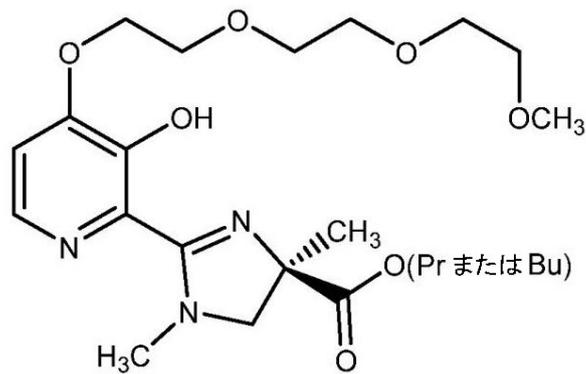
ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-20-ii)~(J-20-iv)：

【化351】



(J-20-ii)

(J-20-iii),



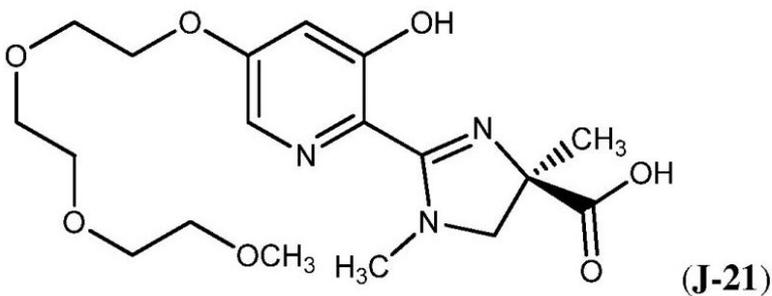
(J-20-iv)

のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0280】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-21)：

【化352】



(J-21)

で表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0281】

ある態様において、式(J-21)で表される化合物の塩が提供される。ある態様において、式(J-21)で表される化合物の塩が、式(J-21-i)：

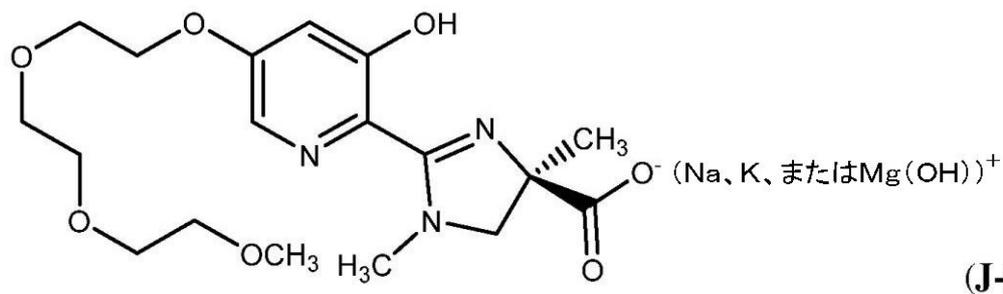
10

20

30

40

【化353】



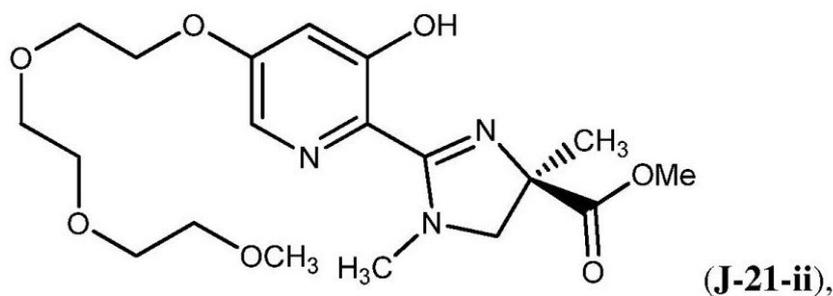
10

に示すとおり、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形が提供される。

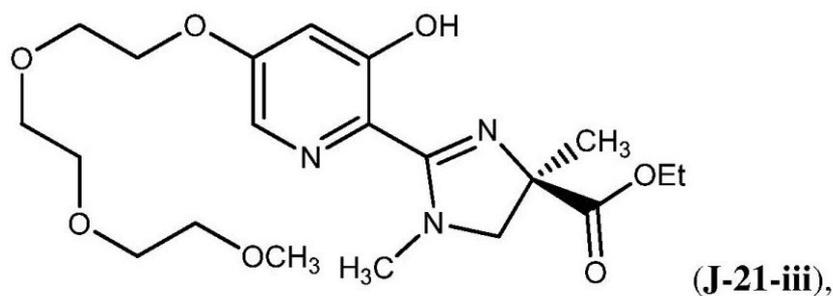
【0282】

ある態様において、式(J)で表される化合物は、式(J-21-ii)~(J-21-iv) :

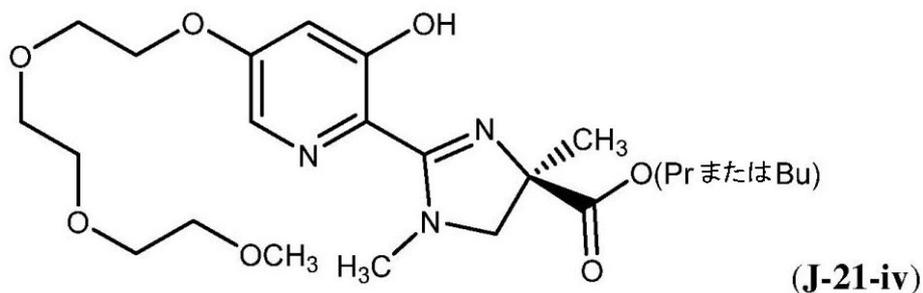
【化354】



20



30



40

のいずれか1つで表されるもの、またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形である。

【0283】

医薬組成物、キット、および投与

本発明は、本発明の化合物およびその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、および多形、ならびに、任意に薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。ある態様において、本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る塩は、医薬組成物中に有効量で提供される。ある態様において、有効量は治療有効量である。ある態様において、有効量は予防有効量である。

50

## 【0284】

本明細書に記載された医薬組成物は、薬学の技術分野において知られている任意の方法で調製することができる。一般に、かかる調製方法は、本発明の化合物（「活性成分」）を担体もしくは賦形剤および／または1以上の他の副成分と会合させ、そしてその後、必要であればおよび／または望ましければ、造形し、および／または、産物を所望の単回投与の単位もしくはマルチドーズ（multi-dose）の単位にパッケージ化する工程を含む。

## 【0285】

医薬組成物は、バルクで、単回単位用量として、および／または複数の単回単位用量として調製され、パッケージ化され、および／または販売されることができる。「単位用量（unit dose）」は、所定の量の活性成分を含む医薬組成物の個別の量である。活性成分の量は、対象に投与されることとなる活性成分の用量および／またはかかる用量に対するきりのよい比率（例えば、半分または3分の1など）に、概ね等しい。

10

## 【0286】

本発明の医薬組成物中の活性成分、薬学的に許容し得る賦形剤、および／または任意の副成分の相対的な量は、処置される対象の性質（identity）、サイズ、および状態に応じて、さらに、化合物の投与される経路に応じて変わり得る。一例として、組成物は、0.1%～100%（w/w）の間の活性成分を含むものであり得る。

## 【0287】

提供される医薬組成物の製造に使用される薬学的に許容し得る賦形剤は、不活性希釈剤、分散および／または造粒剤、表面活性剤および／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存剤、緩衝剤、潤滑剤および／または油を含む。組成物中には、ココアバターおよび坐剤用ワックスなどの賦形剤、着色剤、コーティング剤、甘味料、香味料および香料もまた、存在してもよい。

20

## 【0288】

例示の希釈剤は、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉砂糖、およびそれらの混合物を含む。

## 【0289】

例示の造粒および／または分散剤は、ジャガイモデンプン、コーンスターチ、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、柑橘類の果肉、寒天、ベントナイト、セルロースおよび木材、天然の海綿、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスボビドン）、カルボキシメチルデンプンナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、アルファ化デンプン（スターチ1500）、微晶質デンプン、非水溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム（ビーガム（Veegum））、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物、およびそれらの混合物を含む。

30

40

## 【0290】

例示の表面活性剤および／または乳化剤は、天然乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス（chondrux）、コレステロール、キサントラン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックスおよびレシチン）、コロイド状粘土（例えば、ベントナイト（ケイ酸アルミニウム）およびビーガム（Veegum）（ケイ酸マグネシウムアルミニウム））、長鎖アミノ酸誘導体、高分子アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリアセチンモノステアラート、エチレングリコールジステアラート、グリセリルモノステアラート、およびプロピレングリコールモノステアラート、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル

50

酸ポリマーおよびカルボキシビニルポリマー)、カラギーナン、セルロース誘導体(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース)、ソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウラート(Tween 20)、ポリオキシエチレンソルビタン(Tween 60)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(Tween 80)、ソルビタンモノパルミタート(Span 40)、ソルビタンモノステアラート(Span 60)、ソルビタントリモノステアラート(Span 65)、モノオレイン酸グリセリル、ソルビタンモノオレアート(Span 80))、ポリオキシエチレンエステル(例えば、ポリオキシエチレンモノステアラート(Myrij 45)、ポリオキシエチレン水素化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアラート、およびソルトール(Solutol))、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例えば、クレモフォール(Cremophor<sup>TM</sup>))、ポリオキシエチレンエーテル(例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル(Brij 30))、ポリ(ビニルピロリドン)、ジエチレングリコールモノラウラート、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、プルロニックF-68(Pluronic F-68)、ポロキサマー188(Poloxamer 188)、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウム、および/またはそれらの混合物を含む。

【0291】

例示の結合剤は、デンプン(例えば、コーンスターチおよびデンプン糊)、ゼラチン、糖(例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトールなど)、天然および合成のゴム(例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンワー(panwar)ゴム、ガッチ(ghatti)ゴム、イサポール(isapol)の殻の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微晶質セルロース、酢酸セルロース、ポリ(ビニルピロリドン)、ケイ酸マグネシウムアルミニウム(ビーガム(Veegum))、およびカラマツアラボガラクタン)、アルギナート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリラート、ワックス、水、アルコール、および/またはそれらの混合物を含む。

【0292】

例示の保存剤は、酸化防止剤、キレート化薬剤、抗菌性保存剤、抗真菌性保存剤、アルコール性保存剤、酸性保存剤、および他の保存剤を含む。

【0293】

例示の酸化防止剤は、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、プロピルガラート、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムを含む。

【0294】

例示のキレート化薬剤は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)ならびにその塩および水和物(例えばエデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウムなど)、クエン酸ならびにその塩および水和物(例えばクエン酸一水和物)、フマル酸ならびにその塩および水和物、リンゴ酸ならびにその塩および水和物、リン酸ならびにその塩および水和物、ならびに酒石酸ならびにその塩および水和物を含む。例示の抗菌性保存剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリ

10

20

30

40

50

コール、およびチメロサールを含む。

【0295】

例示の抗真菌性保存剤は、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびソルビン酸を含む。

【0296】

例示のアルコール性保存剤は、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシ安息香酸、およびフェニルエチルアルコールを含む。

【0297】

例示の酸性保存剤は、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータ-カロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、およびフィチン酸を含む。

【0298】

他の保存剤は、トコフェロール、酢酸トコフェロール、デテロキシムメシラート (deteroxime mesylate)、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール (BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム (SLS)、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム (SLES)、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、グリダントプラス (Glydant Plus)、フェノニブ (Phenonip)、メチルパラベン、ジェルマー 115 (Germall 115)、ゲルマベン II (Germaben II)、ネオロン (Neolone)、カトン (Kathon)、およびユーキシル (Euxyl) を含む。ある態様において、保存剤は抗酸化剤である。他の態様において、保存剤はキレート化薬剤である。

【0299】

例示の緩衝剤は、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルピオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、リン酸水素カルシウム (dibasic calcium phosphate)、リン酸、第三リン酸カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、リン酸水素二カリウム (dibasic potassium phosphate)、リン酸二水素カリウム (monobasic potassium phosphate)、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム (dibasic sodium phosphate)、リン酸二水素ナトリウム (monobasic sodium phosphate)、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱物質不含水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、およびそれらの混合物を含む。

【0300】

例示の潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク、モルト、グリセリルベハナート (glyceryl behanate)、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物を含む。

【0301】

例示の天然の油は、アーモンド、杏仁、アボカド、パパス、ベルガモット、ブラックカラント種子、ルリジサ、ケード、カモミール、カノーラ、カラウエー、カルナバ、ヒマシ油、桂皮、ココアバター、ココナッツ、タラ肝油、コーヒー、コーン油、綿実、エミュー、ユーカリ、月見草、魚油、アマニ、ゲラニオール、ヒョウタン、グレープ種子、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイナッツ、ラバンジン、ラベンダー、レモン、リツェアクベバ、マカデミアナッツ、アオイ、マンゴー種子、メドウフォーム種子、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレンジラフィー、パーム、パーム核、ピーチカーネル、ピーナッツ、ケシ種子、カボチャ種子、菜種、米ぬか、ロー

10

20

30

40

50

ズマリー、ベニバナ、サンダルウッド、サザンカ (sasquana)、セイバリー、シーバックソーン、ゴマ、シアバター、シリコン、ダイズ、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、ツバキ、ベチベル、クルミ、およびコムギ胚種油を含む。例示の合成の油は、限定するものではないが、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン 360、ミリスチン酸イソプロピル、鉱物油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコン油、およびそれらの混合物を含む。

#### 【0302】

経口投与および非経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容し得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシル剤が含まれる。活性成分に加えて、液体剤形は、当技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤（例えば、水または他の溶媒など）、可溶化剤、ならびに、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば、綿実、ラッカセイ、コーン、胚芽、オリーブ、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステルなどの乳化剤、ならびにそれらの混合物を含むことができる。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤などのアジュバント、甘味料、香味料および香料も含み得る。非経口投与のためのある態様において、本発明の抱合体 (conjugate) は、(クレモフォール (Cremophor<sup>TM</sup>))、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルバート、シクロデキストリン、ポリマー、およびそれらの組み合わせなどの可溶化剤と混合される。

#### 【0303】

注射可能な調製物、例えば、滅菌された注射可能な水性または油性懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、公知の技術に従って製剤することができる。滅菌された注射可能な調製物は、非毒性の非経口で許容し得る希釈剤または溶媒での、滅菌された注射可能な溶液、懸濁液、またはエマルジョンであり得、例えば、1,3-ブタンジオール溶液としてのものであり得る。採用することができる許容し得るビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、U.S.P.、および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌された不揮発性油が、慣用的に溶媒または懸濁媒質として採用されている。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含めて任意の無菌 (bland) の不揮発性油を採用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製で使用される。

#### 【0304】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターでの濾過によって、または、使用前に滅菌水または他の滅菌された注射可能な媒質に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

#### 【0305】

薬物の効果を延長するために、しばしば、皮下注射または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅くすることが望ましい。これは、難水溶性の結晶またはアモルファス材料の液体懸濁液の使用によって達成することができる。次いで、薬物の吸収率は、その溶解率に依存し、ひいては、結晶のサイズおよび結晶の形態に依存し得る。またはそれに代えて、非経口投与される薬物の吸収を遅延させることは、油ビヒクルへの薬物の溶解または懸濁によっても達成される。

#### 【0306】

直腸または膣投与のための組成物は、典型的には、本発明の抱合体を、ココアバター、ポリエチレングリコール、または周囲温度で固体であるが体温で液体であり、直腸または膣腔で融解して活性成分を放出する坐剤用ワックスなどの、好適な非刺激性の賦形剤または担体と混合することによって調製することができる坐剤である。

#### 【0307】

本明細書に開示された化合物またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形は、そのまま経口で投与されるものとしてもよく、一方、医薬製剤または用量として提示することも可能である。経口投与のための固体剤形は、カプセル、錠剤、丸剤、粉末および顆粒を含む。かかる固体剤形において、活性成分は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性の薬学的に許容し得る賦形剤または担体、ならびに/または、(a)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの、充填剤または増量剤、(b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、(c)グリセロールなどの保湿剤、(d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、(e)パラフィンなどの溶解遅延剤、(f)第四級アンモニウム化合物など吸収促進剤、(g)例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアラートなどの湿潤剤、(h)カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、ならびに(i)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物などの潤滑剤と、混合される。カプセル、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含んでもよい。

10

**【0308】**

同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として採用することもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒の固体剤形は、腸溶コーティングおよび医薬製剤の技術分野で公知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。それらは、任意に不透明化剤を含んでもよく、腸管の特定の部分においてのみもしくは優先的に、任意で遅延様式にて、活性成分を放出する組成物とすることもできる。使用することができる包埋組成物は、ポリマー物質およびワックスを含む。同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として採用することもできる。

20

**【0309】**

活性成分は、上述したとおりの1以上の賦形剤と共に、マイクロカプセル化形態とすることができる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤および顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび医薬製剤の技術分野で公知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。かかる固体剤形において、活性成分は、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と混ぜ合わせられてもよい。かかる剤形はまた、通常の慣行どおり、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、剤化潤滑剤および他の錠剤助剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなども含み得る。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合において、剤形はまた緩衝剤を含んでもよい。それらは、任意に不透明化剤を含んでもよく、腸管の特定の部分においてのみもしくは優先的に、任意で遅延様式にて、活性成分を放出する組成物とすることもできる。使用することができる包埋組成物は、ポリマー物質およびワックスを含む。

30

40

**【0310】**

本発明の化合物の局所および/または経皮投与に好適な剤形は、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤および/またはパッチを含み得る。一般的には、活性成分は薬学的に許容し得る賦形剤、および/または、必要とされ得るとおり、任意に必要な保存剤および/または緩衝液と滅菌条件下で混ぜ合わせられる。加えて、本発明は、しばしば身体への活性成分のコントロールされた送達を提供するという追加の利点を有する経皮パッチの使用も意図している。かかる剤形は、例えば、適切な媒質に活性成分を溶解および/または分注することによって調製することができる。これに代えて、あるいはこれに加えて、速度は、速度制御膜を提供すること、および

50

／または活性成分をポリマーマトリックスおよび／もしくはゲル中に分散させることのおよび／または、コントロールすることができる。

#### 【0311】

本明細書に記載された皮内医薬組成物を送達するために使用するために好適なデバイスには、米国特許4,886,499号；5,190,521号；5,328,483号；5,527,288号；4,270,537号；5,015,235号；5,141,496号；および5,417,662号に記載されたものなどのような短い針デバイスが含まれる。皮内組成物は、PCT国際出願公開WO99/34850号に記載されたものおよびその機能的な均等物などの、皮膚への針の有効貫入長を制限するデバイスによって投与することができる。液体ジェット注射器を介しておよび／または、角質層を貫通し真皮に到達するジェットを作る針を介して真皮に液体ワクチンを送るジェット注射デバイスは、好適である。ジェット注射デバイスは、例えば、米国特許5,480,381号；5,599,302号；5,334,144号；5,993,412号；5,649,912号；5,569,189号；5,704,911号；5,383,851号；5,893,397号；5,466,220号；5,339,163号；5,312,335号；5,503,627号；5,064,413号；5,520,639号；4,596,556号；4,790,824号；4,941,880号；4,940,460号；ならびにPCT国際出願公開WO97/37705号およびWO97/13537号に記載されている。皮膚の外層を通して真皮へと粉末形態のワクチンを加速させるために圧縮ガスを使用したバリスティック式(ballistic)の粉末／粒子送達デバイスは、好適である。これに代えて、あるいはこれに加えて、慣用的なシリンジを、皮内投与の古典的なマントー法で使用することができる。

10

20

#### 【0312】

局所投与に好適な製剤は、限定するものではないが、リニメント剤、ローション剤、また、クリーム剤、軟膏剤、および／またはペースト剤などの水中油型および／もしくは油中水型エマルジョン、および／または溶液、および／または懸濁液などの、液体および／または半液体調製物を含む。活性成分の濃度は溶媒中の活性成分の溶解限度と同じくらい高くすることができるが、局所投与可能な製剤は、例えば、約1%～約10%(w/w)の活性成分を含み得る。局所投与のための製剤は、本明細書に記載された副成分の1以上をさらに含んでもよい。

30

#### 【0313】

低沸点噴霧剤は、一般的には大気圧で65°F以下の沸点を有する液体噴霧剤を含む。一般的には、噴霧剤は、組成物の50～99.9%(w/w)を構成し、活性成分が組成物の0.1～2.0%(w/w)を構成し得る。噴霧剤は、液体非イオン性および／または固体アニオン性界面活性剤および／または固体希釈剤(活性成分を含む粒子と同じ程度の粒子径を有し得る)などの副成分をさらに含んでもよい。

#### 【0314】

経肺送達のために製剤された本発明の医薬組成物は、活性成分を、溶液および／または懸濁液の液滴の形態で提供することができる。かかる製剤は、任意に滅菌され、活性成分を含む水性および／または希アルコール性溶液および／または懸濁液として調製され、パッケージ化され、および／または販売されることができ、好都合には、任意の噴霧および／または微粒化デバイスを使用して投与され得る。かかる製剤は、限定するものではないが、サッカリンナトリウムなどの香味料、揮発性油、緩衝剤、表面活性剤、および／またはヒドロキシ安息香酸メチルなどの保存剤を含む1以上の副成分をさらに含んでもよい。この投与経路により提供される液滴は、平均直径が約0.1～約200ナノメートルの範囲であってもよい。

40

#### 【0315】

経肺送達に有用であるものとして本明細書に記載された製剤は、本発明の医薬組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に好適な別の製剤は、活性成分を含み、約0.2～500マイクロメートルの平均粒子を有する粗粉末である。かかる製剤は、鼻孔に近づけて

50

保持した粉末の容器から鼻道を通して急速吸入により投与される。

【0316】

経鼻投与のための製剤は、例えば、約0.1% (w/w)の少量から100% (w/w)の多量の活性成分を含むものであり得、また、本明細書に記載された副成分の1以上をさらに含んでもよい。本発明の医薬組成物は、口腔投与のための製剤として調製され、パッケージ化され、および/または販売されることができる。かかる製剤は、例えば慣用的な方法で作製された錠剤および/またはトローチ剤の形態であり得、また、例えば、0.1~20% (w/w)の活性成分と、経口的に溶解可能および/または分解可能な組成物、および任意に本明細書に記載された副成分の1以上を含む残余とを、含有し得る。代わって、口腔投与のための製剤は、活性成分を含む粉末および/またはアエロゾル化および/もしくは微粒化溶液および/もしくは懸濁液を含んでもよい。かかる粉末化、アエロゾル化、および/またはアエロゾル化された製剤は、分散された場合に約0.1~約200ナノメートルの範囲の平均粒子および/または液滴径を有するものであり得、また、本明細書に記載された副成分の1以上をさらに含んでもよい。

10

【0317】

本発明の医薬組成物は、経眼投与のための製剤として調製され、パッケージ化され、および/または販売されることができる。かかる製剤は、例えば、活性成分の、水性または油性の液体担体もしくは賦形剤中における0.1~1.0% (w/w)溶液および/または懸濁液を含む点眼剤の形態であり得る。かかる液滴は、緩衝剤、塩、および/または本明細書に記載された他の副成分の1以上をさらに含んでもよい。他の有用な経眼投与のための製剤は、活性成分を微結晶形態でおよび/またはリポソーム調製物として含んでいるものを含む。点耳剤および/または点眼剤は、本発明の範囲内として意図される。

20

【0318】

本明細書で提供される医薬組成物の説明は、主にヒトへの投与に好適な医薬組成物に向けられているが、当業者は、かかる組成物が一般的にはすべての種類の動物への投与に好適であることを理解するであろう。ヒトへの投与に好適な医薬組成物を、様々な動物への投与に好適な組成物にするために変更することはよく理解されており、通常の熟練した獣医薬理学者は、かかる変更を通常の実験法により設計および/または実行可能である。

【0319】

本明細書で提供される化合物は、典型的には投与の容易性および用量の均一性のため投与単位形態で処方される。しかしながら、本発明の組成物の1日の合計使用量は、適切な医学的判断の範囲内で主治医により決定されることが理解されるであろう。任意の特定の対象または生物にとっての具体的な治療有効用量レベルは、処置する疾患、および障害の重症度；採用した具体的な活性成分の活性；対象の年齢、体重、健康全般、性別、および食餌；投与の時間、投与経路、および採用した具体的な活性成分の排出速度；処置期間；採用した具体的な活性成分と組み合わせるまたは偶然一緒に使用される薬物；ならびに医療の技術分野で公知の同様の因子を含む、様々な因子に依存するであろう。

30

【0320】

本明細書で提供される化合物および組成物は、経腸（例えば、経口）、非経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、皮下、心室内、経皮、皮内、直腸、膻内、腹腔内、局所（粉末、軟膏剤、クリーム剤、および/または液滴として）、粘膜、経鼻、口腔内、舌下；気管内点滴注入、気管支点滴注入、および/または吸入によって；ならびに/または、経口スプレー、経鼻スプレー、および/またはアエロゾルとして、を含む、任意の経路で投与することができる。具体的に意図される経路は、経口投与、静脈内投与（例えば、全身静脈内注射）、血液および/またはリンパ液供給による領域投与、および/または、影響を受けた部位への直接投与である。本発明の化合物および組成物はまた、血液とエクスピボで混合されてもよく、得られた混合物が、対象に（例えば、静脈内に）投与されてもよい。一般に、最も適切な投与経路は、薬剤の性質（例えば、胃腸管の環境におけるその安定性）および/または対象の状態（例えば、対象が経口投与に耐えられるかどうか）を含む様々な因子に依存するであろう。

40

50

## 【0321】

有効量を実現するのに必要な化合物の正確な量は、対象ごとに異なり、例えば、種、年齢、対象の一般的な状態、副作用または障害の重症度、特定の化合物の性質 (identity)、投与の様式、などに依存するであろう。有効量は、単回投与 (例えば、単回経口投与) に含まれていてもよいし、複数回投与 (例えば、複数回経口投与) に含まれていてもよい。ある態様において、複数回投与が対象に投与され、または組織もしくは細胞に適用されるとき、複数回投与のうちの任意の2回の投与は、異なる量のまたは実質的に同じ量の本明細書に記載の化合物を含む。ある態様において、複数回投与が対象に投与され、または組織もしくは細胞に適用されるとき、対象への複数回投与の投与または組織もしくは細胞への適用の頻度は、1日3回投与、1日2回投与、1日1回投与、1日おきに1回投与、3日ごとに1回投与、1週間に1回投与、2週間に1回投与、3週間に1回投与、または4週間に1回投与である。ある態様において、対象への複数回投与の投与または組織もしくは細胞への適用の頻度は、1日につき1回投与である。ある態様において、対象への複数回投与の投与または組織もしくは細胞への適用の頻度は、1日につき2回投与である。ある態様において、対象への複数回投与の投与または組織もしくは細胞への適用の頻度は、1日につき3回投与である。ある態様において、複数回投与が対象に投与され、または組織もしくは細胞に適用されるとき、複数回投与における初回投与と最終投与との間の期間は、1日、2日、4日、1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、6ヶ月、9か月、1年、2年、3年、4年、5年、7年、10年、15年、20年、あるいは、対象、組織または細胞の一生である。ある態様において、複数回投与における初回投与と最終投与との間の期間は、3ヶ月、6ヶ月、または1年である。ある態様において、複数回投与における初回投与と最終投与との間の期間は、対象、組織または細胞の一生である。ある態様において、本明細書に記載された投与量 (dose) (例えば、単回投与、または複数回投与のいずれかの投与) は、独立して、本明細書に記載された化合物の  $0.1 \mu\text{g} \sim 1 \mu\text{g}$ 、 $0.001 \text{mg} \sim 0.01 \text{mg}$ 、 $0.01 \text{mg} \sim 0.1 \text{mg}$ 、 $0.1 \text{mg} \sim 1 \text{mg}$ 、 $1 \text{mg} \sim 3 \text{mg}$ 、 $3 \text{mg} \sim 10 \text{mg}$ 、 $10 \text{mg} \sim 30 \text{mg}$ 、 $30 \text{mg} \sim 100 \text{mg}$ 、 $100 \text{mg} \sim 300 \text{mg}$ 、 $300 \text{mg} \sim 1,000 \text{mg}$ 、または  $1 \sim 10 \text{g}$  を含む。ある態様において、本明細書に記載された投与量は、独立して、本明細書に記載された化合物の  $1 \text{mg} \sim 3 \text{mg}$  を含む。ある態様において、本明細書に記載された投与量は、独立して、本明細書に記載された化合物の  $3 \text{mg} \sim 10 \text{mg}$  を含む。ある態様において、本明細書に記載された投与量は、独立して、本明細書に記載された化合物の  $10 \text{mg} \sim 30 \text{mg}$  を含む。ある態様において、本明細書に記載された投与量は、独立して、本明細書に記載された化合物の  $30 \text{mg} \sim 100 \text{mg}$  を含む。

## 【0322】

本明細書に記載したとおりの用量範囲は、提供される医薬組成物の成人への投与の指標を提供するものであると理解されるであろう。例えば小児または青年への投与量は、医療従事者または当業者により決定可能であり、成人への投与量より少量または同量とすることが可能である。

## 【0323】

本明細書に記載したとおりの化合物または組成物は、1以上のさらなる治療的に活性な薬剤と組み合わせ投与することが可能であることもまた理解されるであろう。当該化合物または組成物は、それらの生物学的利用能を改善する、それらの代謝を低減および/または変更する、それらの排出を抑制する、ならびに/またはそれらの体内での分布性を変更するものである、さらなる治療的に活性な薬剤と組み合わせ投与することが可能である。採用される治療法は、同じ障害に対して所望の効果を実現してもよいし、および/または異なる効果を実現してもよいこともまた理解されるであろう。

## 【0324】

化合物または組成物は、1以上のさらなる治療的に活性な薬剤と共に同時か、その前か、またはその後投与してもよい。一般に、各薬剤は、1回の投与でおよび/またはその薬剤のために決められたタイムスケジュールで投与されるであろう。この組み合わせにお

10

20

30

40

50

いて利用されるさらなる治療的に活性な薬剤は、1つの組成物中で一緒に投与されても異なる組成物で別々に投与されてもよいことが、さらに理解されるであろう。投薬計画において採用される特定の組み合わせは、本発明の化合物とさらなる治療的に活性な薬剤との適合性および/または実現したい所望の治療効果を考慮する。一般に、組み合わせにおけるさらなる治療的に活性な薬剤は、それらが個別に利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが期待される。いくつかの態様において、組み合わせにおいて利用されるレベルは、個別に利用されるそれらのレベルよりも低くなるであろう。

#### 【0325】

例示のさらなる治療的に活性な薬剤は、限定するものではないが、抗がん剤、抗糖尿病薬、抗炎症薬、免疫抑制剤、および鎮痛剤を含む。治療的に活性な薬剤は、薬物化合物(例えば、連邦規則集(CFR)に提示されている、食品医薬品局によって認可された化合物)などの小有機分子、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチド若しくはタンパク質、タンパク質に結合した小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、および細胞を含む。

10

#### 【0326】

本発明には、キット(例えば、医薬パック)もまた包含される。提供されるキットは、本発明の医薬組成物または化合物と容器(例えば、バイアル、アンプル、瓶、シリンジ、および/またはディスペンサーパッケージ、または他の好適な容器)とを含み得る。いくつかの態様において、提供されるキットは、本発明の医薬組成物または化合物を希釈または懸濁するための医薬賦形剤が入っている第2の容器を、任意にさらに含み得る。いくつかの態様において、第1の容器で提供される本発明の医薬組成物または化合物と、当該第2の容器とが、組み合わせられて1つの単位用量形態を形成する。

20

#### 【0327】

よって、別の側面において、対象の病的状態の処置および/または予防のためのキットが提供される。ある態様において、該キットは、本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形もしくは組成物が入っている第1の容器と;病的状態を処置および/または予防するために対象に該化合物またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形もしくは組成物を投与するための説明書と、を含む。ある態様において、本発明のキットは、併用治療法としての使用のための1以上のさらなる認可済みの治療薬剤を含む。ある態様において、説明書は、医薬品の製造、使用、または販売を規制する政府機関によって規定された形式の通知を含み、その通知は、ヒトへの投与のための製造、使用、または販売についての該機関による認可を反映する。

30

#### 【0328】

処置方法および使用

本発明の化合物およびそれらの医薬組成物は、対象における病的状態の処置および/または予防に有用であることが期待される。ある側面では、本明細書では、対象における病的状態を処置および/または予防する方法が提供され、該方法は、治療有効量または予防有効量の、本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形を、および任意に薬学的に許容し得る賦形剤を、対象に投与することを含む。

40

#### 【0329】

本発明の別の側面において、病的状態を処置および/または予防する方法が提供され、該方法は、血液またはその構成成分(例えば、赤血球)を、治療有効量または予防有効量の、本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形、または本発明の医薬組成物と、混合させることと;その血液またはその構成成分(例えば、赤血球)と該化合物またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、もしくは多形、または該医薬組成物との混合

50

物を対象に投与することと、を含む。血液は、全血でもよく、あるいは、全血のうちの1以上の構成要素（例えば、赤血球、白血球、血漿、血液凝固因子、及び血小板）を含む体液でもよい。ある態様において、混合物は対象に静脈内投与される。

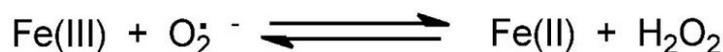
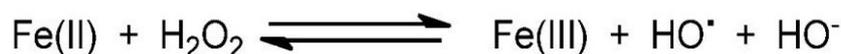
【0330】

本発明の別の側面では、対象の病的状態の処置および/または予防における使用のための、本発明の化合物およびその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、および多形が提供される。

【0331】

本発明は、酸化ストレス、輸血鉄過剰負荷、サラセミア、原発性ヘモクロマトーシス、二次性ヘモクロマトーシス、糖尿病、肝臓病、心臓病、がん、放射線損傷、神経学的または神経変性障害、フリードライヒ運動失調症（FRDA）、黄斑変性症、閉鎖性頭部損傷、過敏性腸疾患、再灌流損傷、およびその他の病的状態を含む種々の病的状態の病因は、遊離鉄、ならびに、スーパーオキシドアニオン、過酸化水素、次亜塩素酸、およびヒドロキシルラジカルを含む活性酸素種（ROS）およびその他のより長い寿命のフリーラジカルの生成を伴う、という認識に端を発する。かかるラジカルは、現在、これらの病的状態にとって重要な寄与要因であると認識されている。遊離鉄は、活性酸素種の形成に寄与することが知られている。例えば、生物系中の  $Fe^{+2}$  イオンは、酸素種と反応して、フェントン反応を介して反応性の高いヒドロキシルラジカルを作る（下記スキームを参照）。ヒドロキシルラジカルは、効果の高い酸化剤であり、核酸、タンパク質および脂質などのほとんどの有機種と拡散制御された速度で反応する。さらに、スーパーオキシドアニオンまたは生物学的な還元剤（例えば、アスコルビン酸）は、もたらされた  $Fe^{+3}$  イオンを、継続的な過酸化物の還元のために  $Fe^{+2}$  に還元して戻すことができ、よって問題のあるサイクルである。

【化355】



【0332】

したがって、出血および/または炎症性応答につながる疾患または状態は、活性酸素種が  $Fe^{+2}$  イオンと接触し、反応性が高く有害なヒドロキシルラジカルを作る可能性を伴う。すなわち、赤血球から放出された鉄は、好中球などの炎症細胞によって作られた活性酸素種と反応して、細胞および組織損傷を引き起こすヒドロキシルラジカルを作る。したがって、解決策は、管理されていない鉄のキレート化および取り除くことである。

【0333】

いかなる特定の理論に縛られることも望まないが、本発明の化合物は、金属をキレート化または封鎖するものと考えられ、そして、ある態様において、病的状態は、金属のキレート化または封鎖に応答性を有する。ある態様において、金属は、鉄（例えば、 $Fe(II)$ ）または  $Fe(III)$ ）、アルミニウム、タリウム（例えば、 $Tl(I)$ ）または  $Tl(III)$ ）、クロム（例えば、 $Cr(III)$ ）または  $Cr(VI)$ ）、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、ニッケル（例えば、 $Ni(II)$ ）、マンガン（例えば、 $Mn(II)$ ）、コバルト（例えば、 $Co(II)$ ）または  $Co(III)$ ）、銅（例えば、 $Cu(I)$ ）または  $Cu(II)$ ）、亜鉛、銀（例えば、 $Ag(I)$ ）、ナトリウム、カリウム、カドミウム（例えば、 $Cd(II)$ ）、水銀（例えば、 $Hg(I)$ ）または  $Hg(II)$ ）、鉛（例えば、 $Pb(II)$ ）または  $Pb(IV)$ ）、アンチモン（例えば、 $Sb(III)$ ）または  $Sb(V)$ ）、モリブデン（例えば、 $Mo(III)$ ）または  $Mo(VI)$ ）、タングステン（例えば、 $W(VI)$ ）、ランタニド（例えば、 $Ce(III)$ ）または  $Ce(IV)$ ）などのセリウム）、またはアクチニド（例えば、 $U(VI)$ ）などのウラン）である。ある態様において、金属は三価の金属である。ある態様において、金属は鉄

(例えば、Fe(III))である。ある態様において、金属はアルミニウムである。ある態様において、金属は、Tl(III)、Cr(III)、Co(III)、Sb(III)、Mo(III)、またはCe(III)である。ある態様において、金属は一価の金属(例えば、Tl(I)、Cu(I)、Ag(I)、Na(I)、K(I)、またはHg(I))である。ある態様において、金属は二価の金属(例えば、Fe(II)、Mg(II)、Ca(II)、Sr(II)、Ni(II)、Mn(II)、Co(II)、Cu(II)、Zn(II)、Cd(II)、Hg(II)、またはPb(II))である。ある態様において、金属は四価の金属(例えば、Pb(IV)またはCe(IV))である。ある態様において、金属は五価の金属(例えば、Sb(V))である。ある態様において、金属は六価の金属(例えば、Cr(VI)、Mo(VI)、W(VI)、またはU(VI))である。

10

**【0334】**

ある態様において、本発明の化合物または医薬組成物を投与される対象は哺乳動物である。ある態様において、対象はヒトである。ある態様において、対象は、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの家畜である。ある態様において、対象は、イヌまたはネコなどのコンパニオンアニマルである。ある態様において、対象は、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの家畜動物である。ある態様において、対象は、動物園の動物である。別の態様において、対象は、げっ歯類または非ヒト霊長類などの実験動物である。

**【0335】**

20

本発明の化合物、医薬組成物、および方法は、対象における感染性疾患の処置および/または予防にも有用であり得る。感染性疾患は、典型的には、対象(「宿主」)の細胞(「宿主細胞」)内への微生物(例えば、ウイルス、細菌、寄生虫(例えば、原虫および多細胞性寄生虫)、および真菌)によって引き起こされる。鉄は、酸化剤であり、数多くの微生物にとっての栄養素である。生き残り、複製するためには、微生物病原体は、それらの宿主から鉄を取得する必要がある。強毒性の微生物菌株は通常、宿主から鉄を得るための強力なメカニズムを保有する。病原性微生物から鉄を奪うことは、それらの活動を阻害し得、微生物によって引き起こされる感染性疾患の処置および/または予防に有用であり得る。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物、および方法によって処置および/または予防される病的状態はウイルス感染である。ある態様において、病的状態は細菌感染である。ある態様において、病的状態は寄生虫感染である。ある態様において、病的状態は原虫感染である。ある態様において、病的状態はマラリアである。マラリアは、典型的には、Plasmodium属(Apicomplexa門)(限定するものではないが、P. falciparum、P. malariae、P. ovale、P. vivax、およびP. knowlesi種を含む)の寄生によって引き起こされる。ある態様において、病的状態は多細胞性寄生虫感染である。ある態様において、病的状態は真菌感染である。

30

**【0336】**

ある態様において、対象における金属過剰負荷の処置および/または予防に有用な方法が、本明細書中で提供される。金属の貯蔵能力が不十分であるときまたは金属貯蔵系に金属の放出につながるような異常があるときなどに、対象の中で(例えば、血清中でまたは細胞内で)遊離金属(例えば、鉄(III)またはアルミニウムなどの三価の金属)の量が上昇し得る。ある態様において、金属過剰負荷は鉄過剰負荷(例えば、Fe(III)過剰負荷またはFe(II)過剰負荷)である。

40

**【0337】**

鉄過剰負荷状態または疾患は、全身的な鉄過剰負荷または局所的な鉄過剰負荷によって特徴づけることができる。全身的な鉄過剰負荷状態は、一般的に、複数の組織中の過剰な鉄、または、生物のあらゆる場所に位置する過剰な鉄を伴う。全身的な鉄過剰負荷状態は、対象による過剰な鉄の取り込み、鉄の過剰な貯蔵および/または貯留、例えば、食事性の鉄または輸血から、によってもたらされ得る。全身的な鉄過剰負荷状態の1つは原発性ヘモクロマトーシスであり、これは典型的には遺伝的な障害である。2つめの全身的な鉄

50

過剰負荷状態は二次性ヘモクロマトーシスであり、これは典型的には複数の（長期間の）輸血を受けた結果である。輸血はしばしば、サラセミアまたは鎌状赤血球貧血を患っている対象のために必要である。食事性の鉄過剰負荷のタイプはバンツー血鉄症（Bantu siderosis）といわれ、鉄含有量の高い自家醸造ビールの摂取と関連がある。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および／または予防され得る病的状態は、全身的な鉄過剰負荷である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および／または予防され得る病的状態は、局所的な鉄過剰負荷である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および／または予防され得る病的状態は、原発性ヘモクロマトーシスである。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および／または予防され得る病的状態は、二次性ヘモクロマトーシスである。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および／または予防され得る病的状態は、バンツー血鉄症である。

10

## 【0338】

局所的な鉄過剰負荷状態では、過剰な鉄は、1つまたは数種の細胞タイプまたは組織、または特定の臓器に限られる。あるいは、過剰な鉄に関連した症状は、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、または脳などの個別の臓器に限られる。局所的な鉄過剰負荷は、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、ニューロフェリチノパチー（neuroferritinopathy）、筋萎縮性側索硬化症、および多発性硬化症などの神経学的または神経変性障害につながる可能性があるとされている。金属のキレート化または封鎖から利益がある病的状態は、しばしば、対象の組織中における金属の沈着と関連がある。沈着は、全身的にまたは局所的に起こる可能性がある。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および／または予防され得る病的状態は、神経学的または神経変性障害である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および／または予防され得る病的状態は、神経学的障害である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および／または予防され得る病的状態は、神経変性障害である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および／または予防され得る病的状態は、パーキンソン病である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および／または予防され得る病的状態は、アルツハイマー病である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および／または予防され得る病的状態は、ハンチントン病である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および／または予防され得る病的状態は、ニューロフェリチノパチーである。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および／または予防され得る病的状態は、筋萎縮性側索硬化症である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および／または予防され得る病的状態は、多発性硬化症である。

20

30

## 【0339】

ヒトは、毎日約1mgの鉄を吸収および排出する、高度に効率的な鉄管理系を有する一方、過剰な金属の排出のための導管がない。サラセミアのような輸血依存性の貧血は、肝臓、心臓、脾臓、および他の部分における鉄の増大につながり、その結果として(i)肝硬変に進行し得る肝臓病（Angelucci et al., "Hepatic Iron Concentration and Total Body Iron Stores in Thalassemia Major." *N. Engl. J. Med.* 2000, 343, 327-331; Bonkovsky et al., "Iron-Induced Liver Injury." *Clin. Liver Dis.* 2000, 4, 409-429; Peitangelo, "Mechanism of Iron Toxicity." *Adv. Exp. Med. Biol.* 2002, 509, 19-43）、(ii)鉄によって誘導された脾臓ベータ細胞分泌の低下および肝臓のインスリン抵抗性の増加の両方と関係がある糖尿病（Cario et al., "Insulin Sensitivity and  $\beta$ -Cell Secretion in Thalassemia Major with Secondary Haemochromatosis: Assessment by Oral Glucose Tolerance Test." *Eur. J. Pediatr.* 2004, 162, 139-146; Wojcik et al., "Natural History of C282Y Homozygotes for Haemochromatosis." *Can. J. Gastroenterol.* 2002, 16, 297-302）、および(iii)心臓病をもたらす。相対的過

40

50

剰な鉄は、心臓病のリスク増加と関連づけられてきた。サラセミアメジャーおよび関係した輸血鉄過剰負荷の形態では、心不全が依然として主な死の原因である (Brittenham, "Disorders of Iron Metabolism: Iron Deficiency and Overload." Hoffman et al., ed itors. Hematology: Basic Principles and Practice. 3. Churchill Livingstoneより; New York: 2000. pp. 397-428 ; Brittenham et al., "Efficacy of Deferoxamine in Preventing Complications of Iron Overload in Patients with Thalassemia Major." N. Engl. J. Med. 1994, 331, 567-573 ; Zurlo et al., "Survival and Causes of Death in Thalassemia Major." Lancet. 1989, 2, 27-30)。血清フェリチンレベル、C反応性タンパクなどの炎症バイオマーカー、およびインターロイキン - 1の間には強い相関があり、および死亡率は、末梢動脈疾患の患者のサブセットであり；瀉血および鉄のキレート化が、そのリスクを和らげるために使用されている。鉄キレーターを用いた処置は、鉄の貯蔵を減少させ、血清フェリチンを減少させ、潜在的には心臓病および脳卒中の発生率を減少させる。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および/または予防され得る病的状態は、輸血鉄過剰負荷である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および/または予防され得る病的状態は、輸血依存性の貧血である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および/または予防され得る病的状態は、サラセミアである。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および/または予防され得る病的状態は、肝臓病 (例えば、B型肝炎、C型肝炎、および肝硬変) である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および/または予防され得る病的状態は、心臓病 (例えば、心筋症、冠状動脈性心疾患、炎症性心疾患、虚血性心疾患、弁膜心疾患、高血圧性心疾患、およびアテローム性動脈硬化症) である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および/または予防され得る病的状態は、膵臓疾患である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および/または予防され得る病的状態は、糖尿病である。

#### 【0340】

しかも、本発明の化合物、医薬組成物、および方法は、金属が鉄ではない金属過剰負荷の処置および/または予防に有用であり得る。本明細書に記載された全ての金属が、本発明の化合物によるキレート化のために意図されている。ある態様において、金属はアルミニウムである。ある態様において、金属は、Tl (III)、Cr (III)、Co (III)、Sb (III)、Mo (III)、またはCe (III) である。ある態様において、金属は、一価の金属 (例えば、Tl (I)、Cu (I)、Ag (I)、Na (I)、K (I)、またはHg (I)) である。ある態様において、金属は、二価の金属 (例えば、Fe (II)、Mg (II)、Ca (II)、Sr (II)、Ni (II)、Mn (II)、Co (II)、Cu (II)、Zn (II)、Cd (II)、Hg (II)、またはPb (II)) である。ある態様において、金属は、四価の金属 (例えば、Pb (IV) またはCe (IV)) である。ある態様において、金属は、五価の金属 (例えば、Sb (V)) である。ある態様において、金属は、六価の金属 (例えば、Cr (VI)、Mo (VI)、W (VI)、またはU (VI)) である。

#### 【0341】

ある態様において、金属過剰負荷は、アルミニウム過剰負荷、クロム過剰負荷、マグネシウム過剰負荷、カルシウム過剰負荷、ストロンチウム過剰負荷、ニッケル過剰負荷、マンガン過剰負荷、コバルト過剰負荷、銅過剰負荷、亜鉛過剰負荷、銀過剰負荷、ナトリウム過剰負荷、カリウム過剰負荷、カドミウム過剰負荷、水銀過剰負荷、鉛過剰負荷、モリブデン過剰負荷、タングステン過剰負荷、またはアクチニド過剰負荷 (例えば、ウラン過剰負荷) である。ある態様において、金属過剰負荷は、三価金属過剰負荷である。ある態様において、金属過剰負荷はアルミニウム過剰負荷である。ある態様において、金属過剰負荷は、Cr (III) 過剰負荷、Mo (III) 過剰負荷、またはCo (III) 過剰負荷である。ある態様において、金属過剰負荷は、一価金属過剰負荷 (例えば、Cu (I) 過剰負荷、Ag (I) 過剰負荷、Na (I) 過剰負荷、K (I) 過剰負荷、またはHg

10

20

30

40

50

(I)過剰負荷)である。ある態様において、金属過剰負荷は、二価金属過剰負荷(例えば、Mg(II)過剰負荷、Ca(II)過剰負荷、Sr(II)過剰負荷、Ni(II)過剰負荷、Mn(II)過剰負荷、Co(II)過剰負荷、Cu(II)過剰負荷、Zn(II)過剰負荷、Cd(II)過剰負荷、Hg(II)過剰負荷、またはPb(II)過剰負荷)である。ある態様において、金属過剰負荷は、四価金属過剰負荷(例えば、Pb(IV)過剰負荷)である。ある態様において、金属過剰負荷は、五価金属過剰負荷である。ある態様において、金属過剰負荷は、六価金属過剰負荷(例えば、Cr(VI)過剰負荷、Mo(VI)過剰負荷、W(VI)過剰負荷、またはU(VI)過剰負荷)である。

#### 【0342】

本発明の化合物、医薬組成物、および方法はさらに、対象における金属中毒の処置および/または予防にも有用であり得る。金属中毒は、対象への金属毒性によって引き起こされ得る。例えば、内因的な機能をほとんどまたは全く持たない金属が対象の体内に入る途を見つけて損傷を引き起こし得る。Hg(II)などの重金属イオンが、Zn(II)イオンなどの金属タンパク質中のイオンに置き換わりそれらを活性のない状態にし、その結果、患者の死亡または出生異常に至る可能性がある深刻な急性または慢性毒性をもたらす。さらにもっと著しくは、ランタニド(例えば、セリウム)およびアクチニド(例えば、ウラン)シリーズの放射性同位体は、口、空気、または皮膚の接触によりそれらに曝露された個人に重篤な病気を引き起こす可能性がある。かかる曝露は、核爆弾の爆発または核廃棄物からなる「汚染爆弾」からのみならず、原子力施設の破壊からももたらされる可能性がある。ある態様において、金属中毒は、鉄中毒、アルミニウム中毒、タリウム中毒、クロム中毒、マグネシウム中毒、カルシウム中毒、ストロンチウム中毒、ニッケル中毒、マンガン中毒、コバルト中毒、銅中毒、亜鉛中毒、銀中毒、ナトリウム中毒、カリウム中毒、カドミウム中毒、水銀中毒、鉛中毒、アンチモン中毒、モリブデン中毒、タングステン中毒、ランタニド中毒(例えば、セリウム中毒)、またはアクチニド中毒(例えば、ウラン中毒)である。ある態様において、金属中毒は鉄中毒(例えば、Fe(II)中毒またはFe(III)中毒)である。ある態様において、金属中毒はアルミニウム中毒である。ある態様において、金属中毒は、三価金属中毒(例えば、Fe(III)中毒、Al(III)中毒、Tl(III)中毒、Cr(III)中毒、Co(III)中毒、Sb(III)中毒、Mo(III)中毒、またはCe(III)中毒)である。ある態様において、金属中毒は、一価金属中毒(例えば、Tl(I)中毒、Cu(I)中毒、Ag(I)中毒、Na(I)中毒、K(I)中毒、またはHg(I)中毒)である。ある態様において、金属中毒は、二価金属中毒(例えば、Fe(II)中毒、Mg(II)中毒、Ca(II)中毒、Sr(II)中毒、Ni(II)中毒、Mn(II)中毒、Co(II)中毒、Cu(II)中毒、Zn(II)中毒、Cd(II)中毒、Hg(II)中毒、またはPb(II)中毒)である。ある態様において、金属中毒は、四価金属中毒(例えば、Pb(IV)中毒またはCe(IV)中毒)である。ある態様において、金属中毒は、五価金属中毒(例えば、Sb(V)中毒)である。ある態様において、金属中毒は、六価金属中毒(例えば、Cr(VI)中毒、Mo(VI)中毒、W(VI)中毒、またはU(VI)中毒)である。

#### 【0343】

本発明の化合物、医薬組成物、および方法はさらに、対象における酸化ストレスの処置および/または予防にも有用であり得る。酸化ストレスを患い、よって酸化ストレスの減少を必要としている対象において、対象の赤血球から放出された鉄は好中球などの炎症細胞によって作られた酸素種と反応し得、細胞および組織損傷を引き起こすヒドロキシルラジカルを作る。管理されていない鉄のキレート化および取り除くことは、これらの危険な反応を防止しまたは妨げ得るので、したがって酸化ストレスを減少させる。酸化ストレスの減少を必要としている対象は、次の状態の1以上を有している可能性がある：還元剤のレベルの低下、活性酸素種のレベルの増加、抗酸化酵素の変異またはレベルの低下(例えば、Cu/Znスーパーオキシドディスムターゼ、Mnスーパーオキシドディスムターゼ

10

20

30

40

50

、グルタチオンレダクターゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、チオレドキシン、チオレドキシンペルオキシダーゼ、DT-ジアホラーゼ)、金属結合タンパク質の変異またはレベルの低下(例えば、トランスフェリン、フェリチン、セルロプラスミン、アルブミン、メタロチオネイン)、スーパーオキシドを作ることが可能な、変異したまたは過活動な酵素(例えば、一酸化窒素合成酵素、NADPHオキシダーゼ、キサンチンオキシダーゼ、NADHオキシダーゼ、アルデヒドオキシダーゼ、ジヒドロオロト酸オキシダーゼ、シトクロムcオキシダーゼ)、および放射線損傷。還元剤、活性酸素種およびタンパク質の増加または低下したレベルは、かかる物質の健康な人間において典型的に見出される量に対して相対的に決定される。酸化ストレスの減少を必要としている対象は、虚血性エピソードを患っている可能性がある。虚血性エピソードは、動脈狭窄または分断などからの、機械的な血液供給の閉塞があるときに起こる可能性がある。狭心症や心筋梗塞を生じさせる可能性がある心筋虚血は、心筋への血液の不十分な循環、通常は冠動脈疾患によるもの、からもたらされる。脳における虚血性エピソードであって24時間以内に解決するものは、一過性脳虚血発作といわれる。より長く続く虚血性エピソードである脳卒中は、不可逆的な脳損傷を伴い、その症状のタイプおよび重症度は、血液循環へのアクセスに支障をきたした脳組織の場所および程度に依存する。典型的には、虚血性エピソードを患うリスクのある対象は、アテローム性動脈硬化症、その他の血管の障害、血液凝固傾向の増加、または心臓病を患っている。

#### 【0344】

酸化ストレスの減少を必要としている対象は、炎症を患っている可能性がある。炎症は、損傷または物理的、化学的、もしくは生物学的薬剤によって引き起こされる異常な刺激に応答した、血管および隣接する組織において起こる細胞学的および化学反応の複合からなる、基本的な病的プロセスである。炎症性障害(inflammatory disorder)は、長く延びた期間にわたって続く(例えば、慢性炎症)か、または組織を損傷する、特徴づけられた炎症である。かかる炎症性障害は、気道、関節、腸、および軟組織などの広く様々な組織に影響を与えることを可能とする。本発明の化合物または医薬組成物は、これらの病的状態を処置するのに使用することができる。特定の理論に縛られることを望まないが、本発明の化合物は、酸化ストレスを減少させるそれらの能力を、種々のメカニズムを通して導き出すとされている。1つのメカニズムでは、化合物が金属、特に酸化還元活性な金属(例えば、鉄)に結合し、金属の全ての配位部位を埋める。金属の配位部位が全て埋まっているとき、酸化および/または還元剤は、金属と相互作用して酸化還元サイクルを引き起こす能力が弱まるとされている。別のメカニズムでは、化合物は金属を、それが酸化還元サイクルをより受けにくくなるように、特定の酸化状態に安定させる。さらに別のメカニズムでは、化合物そのものが抗酸化活性(例えば、フリーラジカル捕捉、活性酸素または窒素種の捕捉)を有している。デスフェリチオシンおよびデサザデスフェリチオシン、およびそれらの誘導体および類似体は、2004年3月4日発行で現在は放棄された米国特許出願公開2004/0044220号;現在は放棄された2004年7月8日発行の米国特許出願公開2004/0132789号;2004年3月4日発行のPCT国際出願公開WO2004/017959号;2005年10月20日発行で現在は放棄された米国特許出願公開2005/0234113号;2008年10月16日発行で現在は放棄された米国特許出願公開2008/0255081号;2003年12月25日発行で現在は放棄された米国特許出願公開2003/0236417号;2011年12月16日出願の米国特許出願U.S.S.N.61/576,920号;2011年12月16日出願の米国特許出願U.S.S.N.61/576,913号;ならびに米国特許6,083,966号;6,559,315号;6,525,080号;6,521,652号;7,126,004号;7,531,563号;および8,008,502号(これらの各々を参照により本明細書に組み込む)に記載されるように、内在的な抗酸化活性を有することが知られている。本発明の化合物は、これらの病的状態を処置するのに使用することができる。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および/または予防され得る病的状態は、酸化ストレスである。ある態様において、本

10

20

30

40

50

発明の化合物、医薬組成物、および方法は、酸化ストレスを減少させるのに有用である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および/または予防され得る病的状態は、放射線損傷である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および/または予防され得る病的状態は、炎症である。

【0345】

また本発明は、黄斑変性の処置のための化合物、医薬組成物および方法も提供する。いかなる特定の理論に縛られることも望まないが、本発明の化合物は、眼の中に入ることができる。例えば、2011年12月16日出願の米国特許出願U.S.S.N.61/576,920号;2011年12月16日出願の米国特許出願U.S.S.N.61/576,913号;2013年6月20日発行のPCT国際出願公開WO2013/090750号;および2013年6月20日発行のPCT国際出願公開WO2013/090750号を参照。本発明の化合物は次いで眼から鉄をキレート化して取り除くことができ、 $Fe^{+2}$ が活性酸素種を生成するのをそれによって防ぐことができる。鉄の局所的な蓄積は、黄斑変性に寄与すると考えられている。したがって、眼(網膜を含む)から鉄を取り除くことは、黄斑変性を予防し処置することができる。黄斑変性の処置において、本発明の化合物またはその医薬組成物は、全身的にまたは眼に投与され得る。ある態様において、該化合物または組成物は経口投与される。他の態様において、該化合物または組成物は、眼に点眼剤または眼への投与のために好適な軟膏剤を使用して投与される。

【0346】

本発明の化合物およびその医薬組成物は、頭部損傷、特に脳または中枢神経系の他の部分への出血を伴うそれらの、治療に有用であることが期待される。いかなる特定の理論に縛られることも望まないが、本発明の化合物は、頭部損傷から生じた血液における赤血球から鉄をキレート化すると考えられており、鉄イオンが活性酸素種を生成するのをそれによって防ぐと考えられている。脈管構造に支障をきたしている、中枢神経系への出血をもたらす頭部損傷の場合には、使用される化合物は血液脳関門を通過する能力を有していても有していなくてもよい。ある態様において、対象における頭部損傷を処置するのに使用される化合物は、血液脳関門を通過することができる。他の態様において、化合物は、血液脳関門を通過することができない。本発明のある化合物は、全身投与(経口(po)及び皮下(sc))後のCSF中に見出されている。

【0347】

頭部損傷には種々の形態があり、種々の原因からもたらされる。ある態様において、該損傷は、頭蓋骨を貫通する頭部への損傷である。他の態様において、処置される頭部損傷は、頭蓋骨を貫通しない閉鎖性頭部損傷である。閉鎖性頭部損傷は、車両事故を含めた事故、落下、および暴行を含む様々な原因によってもたらされる。閉鎖性頭部損傷のタイプは、脳震盪、脳挫傷、びまん性軸索損傷、および血腫を含む。ある態様において、本発明で処置される閉鎖性頭部損傷は、脳の血管外への血液をもたらす閉鎖性頭部損傷を含む。

【0348】

出血による鉄の局所的な蓄積は、閉鎖性頭部損傷に関連した後遺症に寄与すると考えられている。脳からの鉄の除去を助けることによって、出血の影響は最小限に抑えられる。

【0349】

閉鎖性頭部損傷の処置において、本発明の化合物またはその医薬組成物は、全身的に、例えば、非経口または経口投与され得る。ある態様において、該化合物または組成物は経口投与される。他の態様において、該化合物または組成物は、非経口(例えば、静脈内)投与される。

【0350】

活性酸素種は、過敏性腸疾患(IBD)の病因に関係があるとされてきた。Grisham et al., "Neutrophil-mediated mucosal injury. Role of reactive oxygen metabolites." Dig. Dis. Sci. 33:6S-15S, 1988; Allgayer "Clinical relevance of oxygen radicals in inflammatory bowel disease-facts and fashion." Klin. Wochenschr. 69:1001-1003, 1991; Ymamada et al. "Role of neutrophil-derived oxidants in the pathoge

10

20

30

40

50

nesis of intestinal inflammation.” *Klin. Wochenschr.* 69:988-944, 1991 ; Babbs, “Oxygen radicals in ulcerative colitis.” *Free Radic. Biol. Med.* 13:169-181, 1992。本発明は、IBDの処置または予防を提供する。鉄キレーターであるDFOが、IBDの動物モデルであるラットにおいて酢酸誘発性大腸炎を防ぐことが発見されている。例えば、2011年12月16日出願の米国特許出願U.S.S.N. 61/576,920号；2011年12月16日出願の米国特許出願U.S.S.N. 61/576,913号；Bergeron et al., “Prevention of Acetic Acid-Induced Colitis by Desferrithiocin Analogs in a Rat Model.” *Digestive Diseases and Sciences*, 48(2):399-407, February 2003を参照。本発明の処置に用いられる化合物は、活性酸素種またはその他のより長い寿命のより安定なラジカル、それらはIBDを有する対象で見られる組織損傷および炎症の原因であり得る、の生成を防止または排除すると考えられている。本発明において有用な化合物の別のあり得る作用のメカニズムは、ヒドロキシルラジカルおよび過酸化水素などの細胞損傷を引き起こす活性酸素種の生成に寄与し得る鉄などの金属のキレート化である。

10

#### 【0351】

本発明はさらに、IBDと診断された対象を処置するのにも有用であり得る。処置は対象を長期間処置するために使用しても、または突発のIBDを有する対象を処置するために使用してもよい。本発明の化合物またはその医薬組成物の治療有効量が、IBDの処置のためにこれらを必要とする対象に投与される。ある態様において、本発明の化合物での処置は、腸内、具体的には腸粘膜の活性酸素種のレベルの減少につながる。化合物またはその組成物は、IBDの処置において、対象に1回または複数回、投与され得る。

20

#### 【0352】

IBDの処置において、本発明の化合物またはその医薬組成物は、全身的に、例えば、非経口または経口投与され得る。ある態様において、該化合物または組成物は経口投与される。他の態様において、該化合物または組成物は、非経口（例えば、静脈内）投与される。ある態様において、該化合物または組成物は経口投与される。他の態様において、該化合物または組成物は、直腸投与される。

#### 【0353】

本発明の方法はさらに、脳卒中の処置および/または予防にも有用であり得る。本発明の処置は、典型的には、脳卒中からのよりよいおよび/またはより早い回復につながる。処置される脳卒中は、虚血性脳卒中または出血性卒中のいずれでもよい。虚血性脳卒中の治療では、本発明の化合物またはその医薬組成物は、脳の影響を受けた部分への血液供給が修復された後の再灌流障害による損傷を防止するかまたは最小限に抑えるために対象に投与される。該化合物は、活性酸素種の生成を、かかる種の生成を担う鉄をキレート化すること、および/またはかかるラジカル種をそれらが発生してしまったときにクエンチ（quenching）することのいずれかによって防止すると考えられている。出血性卒中では、おそらく脳内の血液からの鉄の封鎖が本発明の処置が働く主なメカニズムであるが、該化合物が類似のメカニズムで働くと考えられている。本発明の化合物の作用のメカニズムは、頭部損傷の処置におけるそれと似ている。

30

#### 【0354】

処置に使用される化合物は、血液脳関門を通過する能力を有してもよい。ある態様において、対象が虚血性脳卒中と診断されている場合、処置に使用される化合物は血液脳関門を通過可能である。

40

#### 【0355】

しかも、本発明は、対象が脳卒中を有すると診断された後の当該対象の処置に有用であり得、あるいは脳卒中にかかりやすい対象に、脳卒中の影響を予防しまたは最小限に抑えるために本発明の化合物またはその組成物を投与してもよい。ある態様において、化合物は、対象が脳卒中を有すると診断された後にできるだけ速やかに投与される。ある態様において、化合物は、脳卒中が依然起こっている間に対象に投与される。ある態様において、化合物またはその組成物は、脳卒中の履歴を有するか、または、対象の根底にある医学

50

的条件的ため脳卒中にかかりやすい対象に、投与される。化合物またはその組成物は、脳卒中の処置において、1回または複数回、投与され得る。

【0356】

脳卒中の処置において、本発明の化合物またはその医薬組成物は、全身的に、例えば、非経口または経口投与され得る。ある態様において、該化合物または組成物は経口投与される。他の態様において、該化合物または組成物は、非経口（例えば、静脈内）投与される。

【0357】

また本発明は、再灌流損傷の処置を提供する。再灌流損傷は、身体のいずれかの血液供給に支障をきたしたエリアで起こり得る。ある態様において、処置される再灌流損傷は、心臓で起こる。ある態様において、再灌流損傷は、例えば脳卒中についての文脈で上に述べたとおり、脳で起こる。本発明の処置は、影響を受けた臓器または組織への血液供給が修復されると、再灌流損傷を最小限に抑える。再灌流損傷の処置または予防において、本発明の化合物またはその医薬組成物は、組織または臓器の虚血を患っている対象に投与される。いかなる特定の理論に縛られることも望まないが、本発明の化合物は、該化合物は、活性酸素種の生成を、かかる種の生成を担う鉄をキレート化すること、および/またはかかるラジカル種をそれらが発生してしまったときにクエンチすることのいずれかによって防止すると考えられている。

【0358】

本発明は、対象が特定の臓器または組織の虚血と診断された後の当該対象の処置に有用であり得る。本発明の化合物またはその組成物の治療有効量が、再灌流損傷を予防または最小限に抑えるために対象に投与される。ある態様において、化合物は、対象が特定の臓器または組織の虚血と診断された後にできるだけ速やかに投与される。ある態様において、化合物は、虚血のリスクがある対象に投与される。ある態様において、化合物またはその組成物は、臓器または組織の虚血につながり得る手当て（例えば、心臓手術）を受けようとしている対象に投与される。ある態様において、化合物またはその組成物は、移植臓器における再灌流損傷を防止するために使用される。ある態様において、化合物またはその組成物は、寄付のために準備される摘出臓器を灌流するために使用される。化合物またはその組成物は、再灌流損傷の処置において、対象に1回または複数回、投与され得る。

【0359】

再灌流損傷の予防または処置において、本発明の化合物またはその医薬組成物は、全身的に、例えば、非経口または経口投与され得る。ある態様において、該化合物または組成物は経口投与される。他の態様において、該化合物または組成物は、非経口（例えば、静脈内）投与される。ある態様において、該化合物または組成物は、虚血を患っている臓器または組織に局所的に投与される。

【0360】

本発明の化合物またはその医薬組成物はさらに、新生物性疾患または新生物発生前状態（preneoplastic condition）の処置および/または予防にも有用であり得る。新生物性疾患（例えば、新生物）は、正常な組織よりも速い細胞増殖で成長する異常な組織によって特徴づけられる。この異常な組織は、新生物を発生開始させた刺激が止まった後も成長し続ける。新生物は、構造的機構および正常な組織との機能的協調の部分的なまたは完全な欠如を示し、通常、良性または悪性であり得る明確な組織塊を形成する。悪性の新生物性疾患は、がんとしても知られている。新生物は、例えば、脳、皮膚、口、鼻、食道、肺、胃、膵臓、肝臓、膀胱、卵巣、子宮、睾丸、結腸、および骨を含む広く様々な組織、ならびに、免疫系（リンパ節）および内分泌系（甲状腺、副甲状腺、副腎、胸腺、下垂体、松果体）で起こる可能性がある。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および/または予防され得る病的状態は、良性の新生物性疾患である。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成物および方法によって処置および/または予防され得る病的状態は、がんである。ある態様において、本発明の化合物、医薬組成

10

20

30

40

50

物および方法によって処置および/または予防され得る病的状態は、聴神経腫；腺癌；副腎がん；肛門がん；血管肉腫（angiosarcoma）（例えば、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫（lymphangiomasarcoma）、血管肉腫（hemangiosarcoma））；虫垂がん；良性単クローン性ガンマグロブリン血症；胆管がん（例えば、胆管癌）；膀胱がん；乳がん（例えば、乳房の腺癌、乳房の乳頭癌、乳腺がん、乳房の髄様癌）；脳のがん（例えば、髄膜腫、膠芽腫、神経膠腫（例えば、星状細胞腫、乏突起細胞腫）、髄芽腫）；気管支がん；カルチノイド腫瘍；子宮頸がん（子宮頸部腺癌）；絨毛癌；脊索腫；頭蓋咽頭腫；結腸直腸がん（大腸がん、直腸がん、結腸直腸腺癌）；結合組織がん；上皮癌；上皮腫；内皮肉腫（例えば、カポジー肉腫、多発性特発性出血性肉腫）；子宮体がん（例えば、子宮がん、子宮肉腫）；食道がん（例えば、食道腺癌、バレット腺癌）；ユーイング肉腫；眼の癌（例えば、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫）；家族性の過好酸球増加症；胆嚢がん；胃がん（例えば、胃腺癌）；消化管間質腫瘍（GIST）；生殖細胞がん；頭頸部がん（例えば、頭頸部扁平上皮癌、口腔がん（例えば、口腔扁平上皮癌）、咽喉がん（例えば、喉頭がん、咽頭がん、鼻咽頭がん、口腔咽頭がん））；造血器がん（例えば、急性リンパ性白血病（ALL）（例えば、B細胞性ALL、T細胞性ALL）、急性骨髄性白血病（AML）（例えば、B細胞性AML、T細胞性AML）、慢性骨髄性白血病（CML）（例えば、B細胞性CML、T細胞性CML）、および慢性リンパ球性白血病（CLL）（例えば、B細胞性CLL、T細胞性CLL）などの白血病）；ホジキンリンパ腫（HL）（例えば、B細胞性HL、T細胞性HL）および非ホジキンリンパ腫（NHL）（例えば、びまん性大細胞型リンパ腫（DLCL）（例えば、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯B細胞リンパ腫（例えば、粘膜関連リンパ組織型（MALT）リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾B細胞辺縁帯リンパ腫）、原発性縦隔B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（すなわち、ワルデンストレームマクログロブリン血症）、有毛細胞白血病（HCL）、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆B細胞リンパ芽球性リンパ腫、および一次中枢神経系（CNS）リンパ腫などのB細胞性NHL；および、前駆T細胞リンパ芽球性リンパ腫/白血病、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）（例えば、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）（例えば、菌状息肉症、セザリー症候群）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性鼻型ナチュラルキラーT細胞リンパ腫、腸管症型T細胞リンパ腫、皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫、および未分化大細胞リンパ腫）などのT細胞性NHL；上記のとおりリンパ腫/白血病の1つ以上の混合；および多発性骨髄腫（MM）、重鎖病（例えば、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病）、などのリンパ腫；血管芽細胞腫；下咽頭がん；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；免疫細胞性アミロイドーシス；腎臓がん（例えば、腎芽細胞腫（ウィルムス腫瘍としても知られる）、腎細胞癌）；肝臓がん（例えば、肝細胞がん（HCC）、悪性肝癌）；肺がん（例えば、気管支癌、小細胞肺がん（SCLC）、非小細胞肺がん（NSCLC）、肺の腺癌）；平滑筋肉腫（LMS）；肥満細胞症（例えば、全身性肥満細胞症）；筋肉のがん；骨髄異形成症候群（MDS）；中皮腫；骨髄増殖性障害（MPD）（例えば、真性多血症（PV）、本態性血小板血症（ET）、原因不明骨髄化生（AMM）（骨髄線維症（MF）としても知られる）、慢性突発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、過好酸球増加症候群（HES））；神経芽細胞腫；神経線維腫（例えば、神経線維腫症（NF）1型または2型、神経鞘腫症）；神経内分泌がん（例えば、胃・腸・膵神経内分泌腫瘍（GEP-NET）、カルチノイド腫瘍）；骨肉腫（例えば、骨がん）；卵巣がん（例えば、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌）；乳頭腺癌；膵臓がん（例えば、膵臓腺癌、膵管内乳頭粘液性新生物（IPMN）、膵島細胞腫瘍）；陰茎がん（例えば、陰茎および陰嚢のページェット病）；松果体腫；原始神経外胚葉腫瘍（PNT）；形質細胞新生物；腫瘍随伴症候群；上皮内新生物；前立腺がん（例えば、前立腺腺癌）；直腸がん；横紋筋肉腫；唾液腺がん；皮膚がん（例えば、扁平上皮癌（SCC）、角化棘細胞腫（KA）、黒色腫、基底細胞癌（BCC））；小腸がん（例えば、虫垂がん）；軟部組織肉腫（例えば、悪性線維性組織球腫（MFH）、脂肪肉腫、悪性末

10

20

30

40

50

梢神経鞘腫瘍 (MPNST)、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫) ; 皮脂腺癌 ; 小腸がん ; 汗腺癌 ; 骨膜腫 ; 精巣がん (例えば、精上皮腫、卵巣胎児性癌) ; 甲状腺がん (例えば、甲状腺の乳頭癌、甲状腺乳頭癌 (PTC)、甲状腺髄様がん) ; 尿道がん ; 膣がん ; または外陰がん (例えば、外陰部のページェット病) である。

#### 【0361】

新生物発生前状態は、良性または悪性新生物の形成に先立つ。典型的には悪性新生物の前に前がん病変が形成される。新生物発生前状態は、限定するものではないが、光線皮膚炎、X線皮膚炎、タール皮膚炎、ヒ素皮膚炎、狼瘡皮膚炎、老人性角化症、ページェット病、コンジローム、火傷瘢痕、梅毒瘢痕、瘻孔瘢痕、下腿潰瘍瘢痕、慢性潰瘍、静脈瘤性潰瘍、骨の瘻孔、直腸瘻、パレット食道、胃潰瘍、胃炎、胆石症、外陰萎縮症、色素性母斑、ポーエン皮膚炎、色素性乾皮症、紅色肥厚症、白斑症、骨のページェット病、外骨腫、外軟骨腫、線維性骨炎、骨性獅子面症、神経線維腫症、ポリープ症、胞状奇胎、腺腫様過形成及び結節性甲状腺腫を含む。本発明の化合物、医薬組成物および方法は、これらの新生物発生前状態を処置および/または予防するのに使用することができる。

10

#### 【0362】

本発明の化合物の金属塩を対象に投与した後で、1以上の臓器、組織、腫瘍、またはそれらの組み合わせのイメージングまたは検査を行うことができる。イメージングおよび検査の方法は、X線法 (CTスキャンおよび慣用的なX線画像を含む)、磁気イメージング (磁気共鳴イメージング、電子常磁性共鳴イメージング)、および放射化学的方法などの、診断に使用される種々の機器技術を包含することが意図される。典型的には、イメージングまたは検査で使用される該金属塩は、造影剤としての役割をもつ。したがって、1つの態様において、本発明の化合物の金属錯体または金属塩は、例えば、1以上の臓器、例えば胃腸管のイメージングまたは検査において、造影剤として使用することができる。造影剤としての役割をもつことができる金属は、ガドリニウム、鉄、マンガン、クロム、ジスプロシウム、テクネチウム、スカンジウム、バリウム、アルミニウム、およびホルミウムを含み、より好ましくは三価のカチオンである。放射性金属塩は、 $^{241}\text{Am}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ 、 $^{60}\text{Co}$ 、 $^{57}\text{Co}$ 、 $^{58}\text{Co}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{153}\text{Gd}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{198}\text{Au}$ 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{59}\text{Fe}$ 、 $^{55}\text{Fe}$ 、 $^{197}\text{Hg}$ 、 $^{203}\text{Hg}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、および $^{169}\text{Yb}$ 、を含む同位体から作製することができ、先と同様に、より好ましくは金属が三価のカチオンとして存在している場合である。

20

30

#### 【0363】

例

本明細書に記載の本発明がより完全に理解されるために、以下の例を示す。なお、これらの例は例示のみを目的としたものであり、いかなる方法でも本発明を限定するものとして解釈されるべきではないことが理解されるべきである。

#### 【0364】

例1. 化合物の合成

(S)-4,5-ジヒドロ-2-(3,5-ジヒドロキシ-2-ピリジニル)-4-メチル-4-チアゾールカルボン酸、((S)-5'-(HO)-DFIT、I-1)、(S)-4,5-ジヒドロ-2-[3-ヒドロキシ-5-(3,6-ジオキサヘプチルオキシ)-2-ピリジニル]-4-メチル-4-チアゾールカルボン酸、((S)-5'-(HO)-DFIT-ノルPE、I-2)、および(S)-4,5-ジヒドロ-2-[3-ヒドロキシ-4-(3,6-ジオキサヘプチルオキシ)-2-ピリジニル]-4-メチル-4-チアゾールカルボン酸、((S)-4'-(HO)-DFIT-ノルPE、I-2)などの新規なDFIT類似体が合成された (化学構造は図1Bに示す)。

40

#### 【0365】

5'-ヒドロキシデスフェリチオシン (I-1) およびその5'-ノルポリエーテル (I-2) の調製は、2-シアノ-3,5-ジフルオロピリジン (11) から始まり、それは2-シアノ-3,5-ジヒドロキシピリジン (13) に2段階で変換された (スキーム1)。11の、4-メトキシベンジルアルコールのアニオン (NaH、2.5当量) とと

50

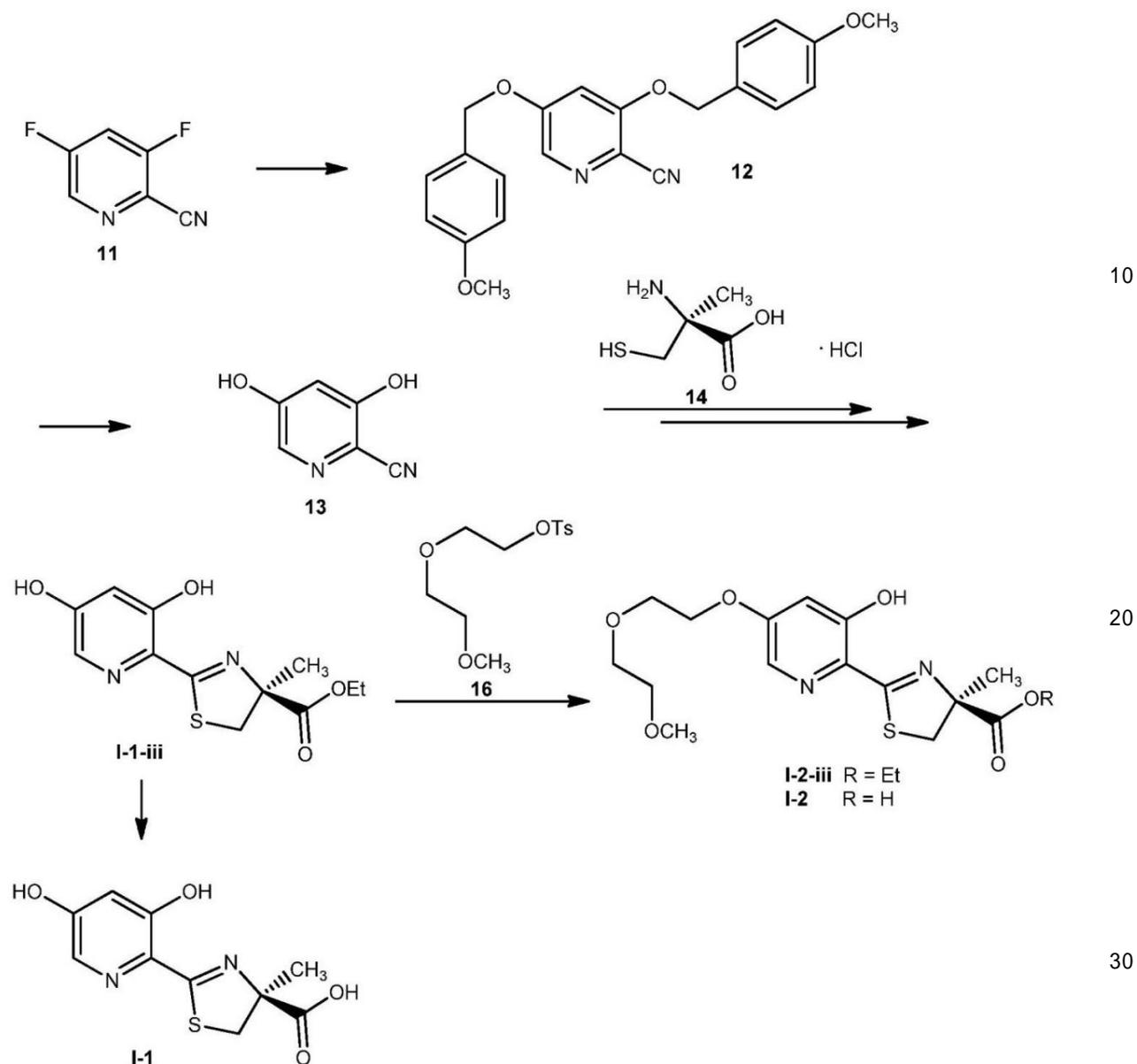
もにDMF中での加熱 (Feau et al., "Preparation and Optical Properties of Novel 3-Alkoxy carbonyl Aza- and Diazacoumarins." Synth. Commun. 2010, 40, 3033-3045 ; Ornelas et al., "An Efficient Synthesis of Highly Functionalized Chiral Lactams." Tetrahedron Lett. 2011, 52, 4760-4763) を 95 で 18 時間行ったことで、保護されたジオール 12 が収率 73% で与えられた。過剰のトリフルオロ酢酸 (TFA) (White et al., "Total Synthesis of Geodiamolide A, a Novel Cyclodepsipeptide of Marine Origin." J. Org. Chem. 1989, 54, 736-738) およびペンタメチルベンゼン (Marriott et al., "Synthesis of the Farnesyl Ether 2,3,5-Trifluoro-6-hydroxy-4-[(E,E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yloxy]nitrobenzene, and Related Compounds Containing a Substituted Hydroxytrifluorophenyl Residue: Novel Inhibitors of Protein Farnesyltransferase, Geranylgeranyltransferase I and Squalene Synthase." J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2000, 1, 4265-4278) を使用して室温で 22 時間、12 の 4 - メトキシベンジル基を取り除くことで、定量的収率のニトリル 13 を提供した。pH 6 で緩衝化した CH<sub>3</sub>OH 水溶液中にて 75 で 45 時間、13 を (S) - 2 - メチルシステイン (14) と環状縮合させ、続いて粗製の酸 I - 1 を DMF 中でヨードエタンおよび N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (1.3 当量ずつ) とエステル化させたことで、(S) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 - (3, 5 - ジヒドロキシ - 2 - ピリジニル) - 4 - メチル - 4 - チアゾールカルボン酸エチル (I - 1 - iii) を収率 70% で作った。I - 1 - iii の、CH<sub>3</sub>OH 中、NaOH 水溶液を用いた室温での加水分解によって、(S) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 - (3, 5 - ジヒドロキシ - 2 - ピリジニル) - 4 - メチル - 4 - チアゾールカルボン酸 (I - 1) が固体として収率 96% で生成された。また、エステル I - 1 - iii は、ピリジン窒素の存在下において、トシラート 16 および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いて還流アセトン中で、妨げが少ないほうの (less hindered) フェノールがアルキル化され (Bergeron et al., "The Impact of Polyether Chain Length on the Iron Clearing Efficiency and Physicochemical Properties of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 2010, 53, 2843-2853)、化合物前駆体 I - 2 - iii が収率 65% で得られた。該カルボン酸塩が、アルカリ条件下で脱マスクング (unmasked) されたことによって、(S) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 - [3 - ヒドロキシ - 5 - (3, 6 - ジオキサヘプチルオキシ) - 2 - ピリジニル] - 4 - メチル - 4 - チアゾールカルボン酸 (I - 2) が油として収率 97% で与えられた。

10

20

30

## 【化 3 5 6】



スキーム1. I-1およびI-2の合成例

## 【0366】

I-2の異性体である4'-ノルポリエーテルデスフェリチオシン類似体(I-3)(  
 図1B)の合成は、マルトールから2段階で入手可能である、2-メチル-3-(ベンジ  
 ルオキシ)-4-ピリドン(18)から出発して行われた(Piyamongkol et al., "Nove  
 l Synthetic Approach to 2-(1'-Hydroxyalkyl)- and 2-Amido-3-Hydroxypyridin-4-ones  
 ." Tetrahedron 2001, 57, 3479-3486)(スキーム2)。還流アセトニトリル中、トシ  
 ラート16および $K_2CO_3$ を用いた18のO-アルキル化によって(Li et al., "Syn  
 thesis of Coumarin-Appended Pyridyl Tricarbonylrhenium (I) 2,2'-Bipyridyl Comple  
 xes with Oligoether Spacer and Their Fluorescence Resonance Energy Transfer Stud  
 ies." Organometallics 2009, 28, 1620-1630)、2-メチル-3-(ベンジルオキシ)  
 -4-(3,6-ジオキサヘプチルオキシ)ピリジン(19)が収率68%で得られ、それ  
 は既知の技法によってアルデヒド21に酸化された(Piyamongkol et al., "Novel Sy  
 nthetic Approach to 2-(1'-Hydroxyalkyl)- and 2-Amido-3-Hydroxypyridin-4-ones."  
 Tetrahedron 2001, 57, 3479-3486)。具体的には、19を $CH_2Cl_2$ 中で3-クロロ  
 過安息香酸によって処理し、得られたN-酸化物を無水酢酸中、還流下で加熱した。塩基

10

20

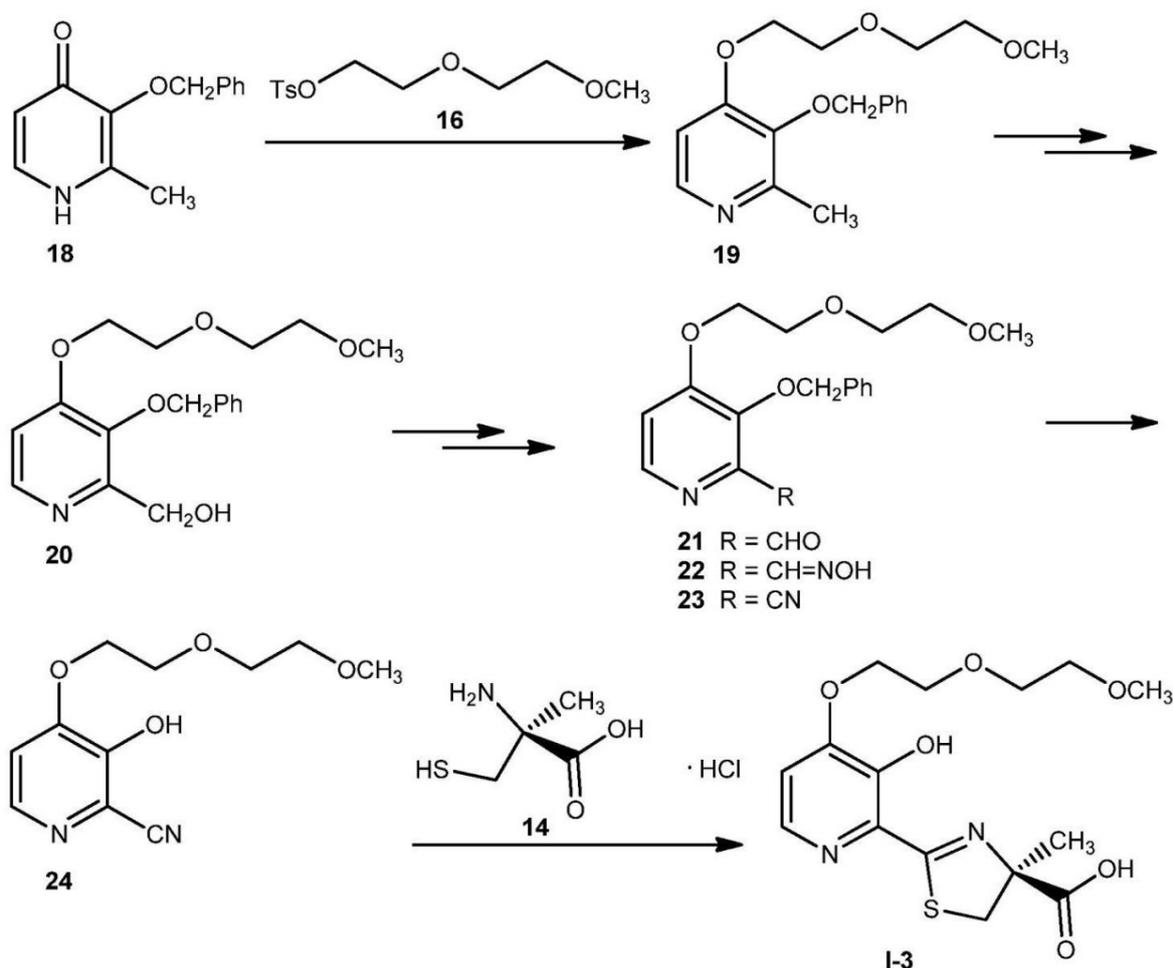
30

40

50

による酢酸エステルの開裂によって、2-ピリジンメタノール20が全体収率87%で与えられた。第一級アルコール20は、DMSOおよびCHCl<sub>3</sub>中にて、三酸化硫黄-ピリジン錯体およびNEt<sub>3</sub>を用いて、収率83%でアルデヒド21へとさらに酸化された。標準条件下にて収率90%で生成されたオキシム22は、無水酢酸と還流下で加熱されたことで、対応するニトリル23を収率94%で供給した。シアノ基およびピリジル環の存在下での水素化分解(1気圧、10%Pd-C、CH<sub>3</sub>OH)により23からベンジル保護基を取り除いたことで、4-(3,6-ジオキサヘプチルオキシ)-3-ヒドロキシ-2-ピリジンカルボニトリル(24)を収率81%で作った。pH6で緩衝化したCH<sub>3</sub>OH水溶液中、アミノ酸14とともに24を加熱したことによって、(S)-4,5-ジヒドロ-2-[3-ヒドロキシ-4-(3,6-ジオキサヘプチルオキシ)-2-ピリジニル]-4-メチル-4-チアゾールカルボン酸(I-3)が収率95%で生成された。

【化357】



スキーム2. I-3の合成例

【0367】

試薬はAldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI) より購入した。化合物11はMatrix Scientific (Columbia, SC) より得た。Fisher Optimaグレードの溶媒を日常的に用いた。反応は、窒素雰囲気下で行われ、有機抽出物は硫酸ナトリウムで乾燥させた。SiliCycle, Inc. (Quebec City, Quebec, Canada) からのシリカゲル40-63を、カラムクロマトグラフィに用いた。融点は校正していない。3NのHClに15分間予め浸漬し、蒸留水および蒸留EtOHで洗浄し、オープン乾燥されたガラス製品を、I-1、I-2およびI-3の単離の間に使用した。旋光度測定は、589nm(ナトリウムD線)で20に

10

20

30

40

50

てPerkin-Elmer 341偏光計を用いて行われ、 $c$ は $\text{CHCl}_3$ の100 mLあたりの化合物のグラム数で表した濃度である。 $^1\text{H NMR}$ スペクトルは、(他に示していない限り) $\text{CHCl}_3$ 中にて400 MHzで行われており、化学シフト( )は、テトラメチルシランから低磁場に百万分率で与えられる。 $^{13}\text{C NMR}$ スペクトルは、(他に示していない限り)100 MHzで測定されており、化学シフト( )は、(示していないとき) $\text{CDCl}_3$ についての77.16である、あるいは $\text{DMSO}-d_6$ についての39.52である、残存溶媒共鳴(residual solvent resonance)を基準としている。カップリング定数(J)はヘルツで表す。ESI-FTICR質量スペクトルを報告する。元素分析がAtlantic Microlabs (Norcross, GA)によって行われ、計算値の $\pm 0.4\%$ 以内であった。化合物の純度は、高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)(I-1、I-2、およびI-3について95%)および元素分析によって支持されている。

10

## 【0368】

3,5-ビス(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン-2-カルボニトリル(12)。水素化ナトリウム(60%、3.66 g、91.5 mmol)を、DMF(89 mL)中の4-メトキシベンジルアルコール(11.5 mL、92.6 mmol)に加えた。反応混合物を50分間攪拌し、氷水浴で冷却し、続いて11(5.13 g、36.6 mmol)を加えた。30分間室温で攪拌し、95~100 で18時間加熱した後、反応をEtOHによって0 でクエンチし、高真空下で回転蒸発により濃縮させた。残留物を、 $\text{H}_2\text{O}$ (250 mL)で処理し、温EtOAc(400 mL、 $2 \times 100$  mL)で抽出した。有機抽出物を、飽和NaCl(150 mL)で洗浄した。2%アセトン/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製によって、10.11 gの12(73%)が、白色の固体として与えられ、融点122~122.5 :  $^1\text{H NMR}$  3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.85 (d, 1H, J = 2.0), 6.92 (dd, 4H, J = 8.6, 6.6), 7.31 (d, 4H, J = 8.6), 8.01 (d, 1H, J = 2.0).  $^{13}\text{C NMR}$  55.44, 55.47, 70.98, 71.00, 106.86, 114.41, 115.63, 116.26, 126.83, 126.94, 129.04, 129.56, 131.98, 158.41, 159.10, 160.00, 160.14. HRMS m/z 計算値( $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ について)、377.1496 (M+H); found: 377.1500. Anal. ( $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ ) C, H, N .であった。

20

30

## 【0369】

3,5-ジヒドロキシ-2-ピリジンカルボニトリル(13)。トリフルオロ酢酸(477 g)を26分かけて、12(3.448 g、41.05 mmol)およびペンタメチルベンゼン(38.22 g、0.2579 mol)に、氷浴で冷却しながら加えた。反応混合物を室温で22時間攪拌し、揮発物を回転蒸発により取り除いた。残留物を、2Nの冷NaOH(180 mL)とEt<sub>2</sub>O(350 mL)とで分配させて分離させた。Et<sub>2</sub>O層を0.5NのNaOH(80 mL)で逆抽出した。合わせた水層を、Et<sub>2</sub>O(100 mL)で抽出し、氷水浴で冷却し、そして2Mの冷HCl(220 mL)および飽和NaCl(100 mL)と合わせた。水層をEtOAc(250 mL、 $2 \times 120$  mL)で抽出した。後の方の有機抽出物を、飽和NaOH(150 mL)で洗浄し、真空中で濃縮させたことによって、3.70 gの13(定量的)が、薄い褐色の固体として与えられ： $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 6.80 (d, 1H, J = 2.4), 7.74 (d, 1H, J = 2.0), 10.98 (s, 1H), 11.39 (s, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 108.69, 111.17, 116.74, 132.54, 158.10, 159.21. HRMS m/z 計算値( $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_2$ について)、135.0200 (M-H); found: 135.0196.であった。分析試料は、水性EtOHから再結晶された。300 より大で、試料は暗色になったが、融解しなかった。 Anal. ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$ ) C, H, N .

40

## 【0370】

50

(S) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 - ( 3, 5 - ジヒドロキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - メチル - 4 - チアゾールカルボン酸エチル ( I - 1 - i i i )。脱気した 0.1 M のリン酸緩衝液 ( pH 6, 310 mL ) および  $\text{CH}_3\text{OH}$  ( 300 mL ) を 13 ( 4.04 g, 29.7 mmol ) および 14 ( 6.95 g, 40.5 mmol ) に加えた。  $\text{NaHCO}_3$  ( 4.92 g, 58.6 mmol ) を用いて反応溶液の pH を 6.0 に調節した。反応混合物を攪拌しながら 73 ~ 76 で 45 時間加熱し、0 に冷却し、回転蒸発によって体積減少させた。残留物を、2 N の冷  $\text{HCl}$  ( 61 mL ) でおおよそ pH 1 まで酸性化させ、続いて  $\text{EtOAc}$  ( 300 mL, 2 x 100 mL ) で抽出した。有機層を飽和  $\text{NaCl}$  ( 100 mL ) で洗浄し、真空中で濃縮させてトルエンで乾燥させた結果、6.30 g の I - 1 が得られた。ヨードエタン ( 3.0 mL, 37.5 mmol ) および DIEA ( 6.5 mL, 37.3 mmol ) を、DMF ( 130 mL ) 中の I - 1 に連続的に加え、その溶液を室温で 47 時間攪拌した。高真空下で溶媒を取り除いた後、残留物を 12 : 5 の 0.5 M  $\text{HCl}$  / 飽和  $\text{NaCl}$  ( 170 mL ) で処理し、続いて  $\text{EtOAc}$  ( 150 mL, 4 x 70 mL ) で抽出した。  $\text{EtOAc}$  層を、100 mL 部分の 1%  $\text{NaHSO}_3$  および飽和  $\text{NaCl}$  で洗浄し、溶媒を蒸発させた。( 5% アセトン /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) を使用したカラムクロマトグラフィーによる精製によって、5.88 g の I - 1 - i i i ( 70% ) が、淡い黄色の固体として与えられ、融点 85 ~ 87.5 : [ ] + 35.6 ° ( c 0.74 )。  $^1\text{H NMR}$  1.32 ( t, 3 H, J = 7.2 ), 1.69 ( s, 3 H ), 3.20 ( d, 1 H, J = 11.7 ), 3.79 ( d, 1 H, J = 11.7 ), 4.27 ( q, 2 H, J = 7.2 ), 6.77 ( d, 1 H, J = 2.4 ), 7.82 ( d, 1 H, J = 2.3 )。  $^{13}\text{C NMR}$  14.23, 24.78, 39.60, 62.33, 83.67, 110.11, 127.71, 130.80, 156.17, 157.79, 173.21, 174.02。 HRMS m/z 計算値 (  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  について )、283.0747 ( M+H ), 305.0567 ( M+Na ); found : 283.0751, 305.0573。 Anal. (  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  ) C, H, N. であった。

## 【 0371 】

(S) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 - ( 3, 5 - ジヒドロキシ - 2 - ピリジニル ) - 4 - メチル - 4 - チアゾールカルボン酸 ( I - 1 )。  $\text{CH}_3\text{OH}$  ( 135 mL ) 中の 50% ( w/w )  $\text{NaOH}$  ( 13.7 g, 0.171 mol ) の溶液を、0 で 13 分かけて、  $\text{CH}_3\text{OH}$  ( 125 mL ) 中の I - 1 - i i i ( 4.85 g, 17.2 mmol ) に加えた。反応混合物を、19 時間かけて室温まで温め、大部分の溶媒を回転蒸発によって取り除いた。濃縮物を希釈  $\text{NaCl}$  ( 150 mL ) で処理し、  $\text{Et}_2\text{O}$  ( 2 x 100 mL ) で抽出した。水層を氷中で冷却し、6 N の冷  $\text{HCl}$  ( 30 mL ) で酸性化させ、  $\text{EtOAc}$  ( 250 mL, 2 x 100 mL ) で抽出した。  $\text{EtOAc}$  による抽出物を飽和  $\text{NaCl}$  ( 80 mL ) で洗浄した。真空中で溶媒を取り除いたことによって、4.18 g の I - 1 ( 96% ) が、オフホワイトの固体として提供され、融点 226 ~ 227 ( 分解された ) : [ ] + 46.0 ° ( c 0.82, DMF )。  $^1\text{H NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ) 1.58 ( s, 3 H ), 3.27 ( d, 1 H, J = 11.7 ), 3.69 ( d, 1 H, J = 11.7 ), 6.72 ( d, 1 H, J = 2.4 ), 7.80 ( d, 1 H, J = 2.0 ), 10.82 ( s, 1 H ), 12.32 ( s, 1 H ), 13.20 ( s, 1 H )。  $^{13}\text{C NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ) 24.32, 38.48, 82.98, 108.59, 125.88, 131.13, 156.68, 157.58, 173.30, 173.74。 HRMS m/z 計算値 (  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  について )、255.0434 ( M+H ), 277.0253 ( M+Na ), 299.0073 ( M-H+2Na ), 320.9892 ( M-2H+3Na ); found : 255.0439, 277.0255, 299.0077, 320.9899。 Anal. (  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  ) C, H, N. であった。

## 【 0372 】

(S) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 - [ 3 - ヒドロキシ - 5 - ( 3, 6 - ジオキサヘプチル

オキシ) - 2 - ピリジニル] - 4 - メチル - 4 - チアゾールカルボン酸エチル (I - 2 - i i i)。フレイム活性化 (flame activated)  $K_2CO_3$  (0.72 g、5.25 mol) を、乾燥アセトン (25 mL) 中の 16 (0.96 g、3.5 mmol) と I - 1 - i i i (0.90 g、3.19 mmol) との混合物に加えた。反応混合物を、24 時間、還流下で加熱した。室温まで冷却した後、溶媒を回転蒸発により取り除いた。残留物を 0.2 N の HCl / 飽和 NaCl (50 mL) で処理し、EtOAc (4 × 30 mL) で抽出した。有機抽出物を飽和 NaCl (50 mL) で洗浄し、真空中で溶媒を取り除いた。1 : 2 : 7 の  $CH_3OH$  / ヘキサン /  $CH_2Cl_2$  を使用したカラムクロマトグラフィーによって、0.80 g の I - 2 - i i i (65%) が、粘性の油として供給され： [ ] + 30.9 ° (c 1.12)。<sup>1</sup>H NMR 1.30 (t, 3H, J = 7.0), 1.67 (s, 3H), 3.19 (d, 1H, J = 11.3), 3.40 (s, 3H), 3.56 - 3.62 (m, 2H), 3.70 - 3.75 (m, 2H), 3.80 (d, 1H, J = 11.7), 3.86 - 3.93 (m, 2H), 4.19 (t, 2H, J = 4.7), 4.25 (q, 2H, J = 7.0), 6.80 (d, 1H, J = 2.3), 7.95 (d, 1H, J = 2.3), 12.37 (s, 1H)。<sup>13</sup>C NMR 14.23, 24.77, 39.45, 59.25, 62.04, 68.11, 69.46, 70.99, 72.01, 83.84, 107.63, 127.72, 131.49, 157.39, 158.22, 172.87, 173.96。HRMS m/z 計算値 ( $C_{17}H_{25}N_2O_6S$  について)、385.1428 (M+H), 407.1247 (M+Na); found: 385.1432, 407.1266。Anal. ( $C_{17}H_{24}N_2O_6S$ ) C, H, N. であった。

10

20

## 【0373】

(S) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 - [3 - ヒドロキシ - 5 - (3, 6 - ジオキサヘプチルオキシ) - 2 - ピリジニル] - 4 - メチル - 4 - チアゾールカルボン酸 (I - 2)。 $CH_3OH$  (40 mL) 中の 50% (w/w) NaOH (1.46 mL、47.0 mmol) の溶液を、0 で  $CH_3OH$  (20 mL) 中の I - 2 - i i i (1.66 g、4.31 mmol) の溶液に滴下して加えた。反応混合物を、室温で 6 時間攪拌し、大部分の溶媒を減圧下で取り除いた。残留物を希釈 NaCl (50 mL) で処理し、Et<sub>2</sub>O (2 × 30 mL) で抽出した。水層を氷中で冷却し、2 N の HCl で pH = 2 まで酸性化させ、EtOAc (5 × 40 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 層を飽和 NaCl (60 mL) で洗浄した。真空中で溶媒を取り除いたことによって、1.49 g の I - 2 (97%) が、黄色の油として供給され： [ ] + 25.3 ° (c 0.88)。<sup>1</sup>H NMR 1.73 (s, 3H), 3.22 (d, 1H, J = 12.0), 3.41 (s, 3H), 3.59 - 3.61 (m, 2H), 3.72 - 3.74 (m, 2H), 3.83 (d, 1H, J = 11.6), 3.88 (t, 2H, J = 4.8), 4.19 (t, 2H, J = 4.4), 6.84 (d, 1H, J = 2.4), 7.94 (d, 1H, J = 2.4)。<sup>13</sup>C NMR 24.62, 39.13, 58.98, 67.99, 69.28, 70.63, 71.81, 82.83, 107.67, 126.98, 131.64, 158.15, 158.44, 174.59, 175.94。HRMS m/z 計算値 ( $C_{15}H_{21}N_2O_6S$  について)、357.1115 (M+H); found: 357.1125。Anal. ( $C_{15}H_{20}N_2O_6S$ ) C, H, N. であった。

30

40

## 【0374】

2 - メチル - 3 - (ベンジルオキシ) - 4 - (3, 6 - ジオキサヘプチルオキシ) ピリジン (19)。フレイム活性化 (flame activated)  $K_2CO_3$  (27.6 g、0.20 mol) および 16 (27.4 g、0.10 mol) を、乾燥  $CH_3CN$  (500 mL) 中の 18 (21.5 g、0.10 mol) に加えた。反応混合物を、24 時間、還流下で加熱した。室温まで冷却した後、溶媒を回転蒸発により蒸発させた。残留物を 10% NaCl (200 mL) で処理し、 $CH_2Cl_2$  (4 × 150 mL) で抽出した。有機抽出物を飽和 NaCl (300 mL) で洗浄した。真空中で溶媒を取り除いた後、4 : 4 : 2 の EtOAc / 石油エーテル / アセトンを使用したカラムクロマトグラフィーによって、2

50

1.5 gの19 (68%)が、無色の粘性の油として供給され：<sup>1</sup>H NMR 2.42 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.51 - 3.53 (m, 2H), 3.69 - 3.71 (m, 2H), 3.91 (t, 2H, J = 4.8), 4.24 (t, 2H, J = 4.4), 5.02 (s, 2H), 6.72 (d, 1H, J = 5.6), 7.31 - 7.40 (m, 3H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 8.12 (d, 1H, J = 5.6). <sup>13</sup>C NMR 19.34, 59.16, 67.86, 69.45, 70.92, 71.99, 74.57, 106.68, 128.21, 128.45, 128.49, 137.53, 142.32, 145.41, 153.40, 157.64. HRMS m/z 計算値 (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>について)、318.1700 (M+H); found: 318.1714. Anal. (C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O) C, H, N.であった。

10

## 【0375】

4 - (3, 6 - ジオキサヘプチルオキシ) - 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピリジンメタノール (20)。氷冷された、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) 中の3 - クロロ過安息香酸 (3.67 g、36.0 mmol) の溶液を、0 で15分かけて、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 中の19 (10.4 g、32.8 mmol) にゆっくりと加えた。反応混合物を室温まで温め、6時間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) で希釈した。反応混合物を5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 × 100 mL) および飽和NaCl (100 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮させたことによって、無色の油が与えられた。無水酢酸 (80 mL、0.85 mol) を加え、反応混合物を130 で2時間加熱した。溶媒を減圧下で取り除き、残留物をH<sub>2</sub>O (100 mL) 中に溶解させた。2Nの水酸化ナトリウムを用いて水溶液のpHを8に調節し、水溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) で抽出した。有機画分を合わせ、飽和NaCl (100 mL) で洗浄し、真空中で濃縮させた。残留物をCH<sub>3</sub>OH中に溶解させ、脱色炭 (decolorizing charcoal) で処理し、濾過し、濃縮させたことによって茶褐色の油が得られ、それをEtOH (40 mL) 中に溶解させた。水酸化ナトリウム (1 M、80 mL) を加え、反応混合物を4時間還流させて冷却した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 100 mL) で抽出し、飽和NaCl (100 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮させ、10% CH<sub>3</sub>OH / CHCl<sub>3</sub> を用いたカラムクロマトグラフィーによって、9.52 g (87%) の20が、薄い茶褐色の油として提供され：<sup>1</sup>H NMR 3.34 (s, 3H), 3.52 - 3.54 (m, 2H), 3.69 - 3.71 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, J = 5.2), 4.28 (t, 2H, J = 4.4), 4.65 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.32 - 7.39 (m, 3H), 7.40 - 7.44 (m, 2H), 8.19 (d, 1H, J = 5.6). <sup>13</sup>C NMR 59.20, 60.23, 68.13, 69.44, 70.96, 72.04, 74.79, 107.83, 128.49, 128.54, 128.63, 137.15, 140.53, 144.66, 152.98, 157.52. HRMS m/z 計算値 (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>について)、334.1649 (M+H), 356.1468 (M+Na); found: 334.1648, 356.1455. Anal. (C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>) C, H, N.であった。

20

30

## 【0376】

4 - (3, 6 - ジオキサヘプチルオキシ) - 3 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 - カルボキシアリデヒド (21)。トリエチルアミン (70 mL、0.29 mol)、続けてDMSO (70 mL) を、CHCl<sub>3</sub> (100 mL) 中の20 (16.5 g、49.0 mmol) に加えた。三酸化硫黄 - ピリジン錯体 (35 g、0.22 mol) を、35分かけて、反応混合物に氷浴で冷却しながらゆっくりと加えた。室温まで温めた後、反応混合物を一晩攪拌し、CHCl<sub>3</sub> (200 mL) で希釈した。有機相をH<sub>2</sub>O (3 × 200 mL) および飽和NaCl (100 mL) で洗浄した。真空中で溶媒を取り除いた後、5 : 5 : 1のEtOAc / CHCl<sub>3</sub> / CH<sub>3</sub>OHを使用したカラムクロマトグラフィーによって、13.61 gの21 (83%) が、無色の粘性の油として供給され：<sup>1</sup>H NMR 3.34 (s, 3H), 3.52 - 3.54 (m, 2H), 3.70 - 3.72 (m, 2H), 3.95 (t, 2H, J = 4.4), 4.30 (t, 2H, J = 4.4), 5.2

40

50

4 (s, 2H), 7.02 (d, 1H, J = 5.2), 7.32 - 7.39 (m, 3H), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 8.39 (d, 1H, J = 5.6), 10.25 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$ NMR 59.17, 68.54, 69.23, 70.94, 71.97, 76.24, 111.69, 128.68, 128.75, 128.87, 136.16, 145.87, 146.90, 148.14, 159.49, 189.87. HRMSm/z 計算値 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5$  について)、354.1312 (M+Na); found: 354.1326. Anal. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ ) C, H, N. であった。

## 【0377】

4 - (3, 6 - ジオキサヘプチルオキシ) - 3 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 - カルボキシアリデヒドオキシム (22)。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.2 g、60.0 mmol) および NaOAc (5.2 g、60.0 mmol) を、 $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 mL) 中の 21 (13.5 g、40.7 mmol) の溶液に加えて、反応混合物を、2時間、還流下で加熱した。反応混合物を回転蒸発により濃縮させ、残留物を飽和 NaCl (100 mL) および 0.1 M のクエン酸 (100 mL) で処理し、次いで EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) および飽和 NaCl (100 mL) で洗浄した。真空中で溶媒を取り除いたことによって、12.7 g (90%) の 22 が、淡い色の固体として提供され、融点 72 ~ 73 :  $^1\text{H}$ NMR 3.34 (s, 3H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 3.64 - 3.71 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, J = 4.4), 4.27 (t, 2H, J = 4.4), 5.10 (s, 2H), 6.85 (d, 1H, J = 5.6), 7.29 - 7.46 (m, 5H), 8.28 (d, 1H, J = 5.2), 8.46 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$ NMR 59.14, 68.12, 69.28, 70.86, 71.94, 75.67, 108.62, 128.42, 128.55, 128.59, 136.70, 143.43, 144.81, 145.23, 146.71, 158.66. HRMSm/z 計算値 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NaNO}_5$  について)、354.1312 (M+Na); found: 354.1326. Anal. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ ) C, H, N. であった。

## 【0378】

4 - (3, 6 - ジオキサヘプチルオキシ) - 3 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 2 - カルボニトリル (23)。化合物 22 を  $\text{Ac}_2\text{O}$  (40 mL) 中に溶解させ、ドライライトチューブ (Drierite tube) 下で、8時間、還流下で加熱した。反応混合物を濃縮させ、8%  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) 中に溶解させ、 $\text{CHCl}_3$  (100 mL、2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機画分を 4%  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) および飽和 NaCl (100 mL) で洗浄し、続けて真空中で溶媒を取り除いた。10%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を溶出に用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、11.31 g (94%) の 23 が、淡い色の固体として与えられ、融点 34 ~ 35 :  $^1\text{H}$ NMR 3.34 (s, 3H), 3.53 - 3.55 (m, 2H), 3.70 - 3.72 (m, 2H), 3.93 (t, 2H, J = 4.8), 4.27 (t, 2H, J = 4.4), 5.31 (s, 2H), 6.98 (d, 1H, J = 5.6), 7.31 - 7.38 (m, 3H), 7.49 - 7.52 (m, 2H), 8.21 (d, 1H, J = 5.2).  $^{13}\text{C}$ NMR 59.14, 68.59, 69.09, 70.92, 71.94, 75.84, 111.27, 115.43, 128.60, 128.66, 128.73, 128.84, 135.78, 147.21, 148.28, 158.42. HRMSm/z 計算値 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_4$  について)、351.1315 (M+Na); found: 351.1325. Anal. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ ) C, H, N. であった。

## 【0379】

4 - (3, 6 - ジオキサヘプチルオキシ) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ピリジンカルボニトリル (24)。パラジウム炭素 (10%、0.065 g) を、 $\text{CH}_3\text{OH}$  (15 mL) 中の 23 (1.3 g、3.95 mmol) の溶液に加え、混合物を、大気圧の  $\text{H}_2$  下で 2時間攪拌した。反応混合物を、セライト (Celite) (登録商標) を通して濾過し、残留物を

10

20

30

40

50

CH<sub>3</sub>OH (3 × 5 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮させ、残留物を、10% CH<sub>3</sub>OH / EtOAc を溶出に用いたカラムクロマトグラフィーにかけたことによって、0.80 g (85%) の24が、無色の油として供給され：<sup>1</sup>H NMR 3.42 (s, 3H), 3.61 - 3.63 (m, 2H), 3.75 - 3.77 (m, 2H), 3.92 (t, 2H, J = 4.8), 4.24 (t, 2H, J = 4.4), 6.91 (d, 1H, J = 4.8), 8.10 (d, 1H, J = 5.6). <sup>13</sup>C NMR 58.92, 68.66, 69.05, 70.52, 71.78, 110.68, 115.28, 120.29, 143.49, 148.84, 153.72. HRMS m/z 計算値 (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> について)、261.0846 (M + Na); found: 261.0849. Anal. (C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N. であった。

10

## 【0380】

(S)-4,5-ジヒドロ-2-[3-ヒドロキシ-4-(3,6-ジオキサヘプチルオキシ)-2-ピリジニル]-4-メチル-4-チアゾールカルボン酸(I-3)。化合物14(0.78g, 4.58mmol)、pH6のリン酸緩衝液(30mL)、およびNaHCO<sub>3</sub>(0.44g, 5.23mmol)を、脱気したCH<sub>3</sub>OH(30mL)中の24(0.78g, 3.27mmol)の溶液に、連続的に加えた。反応混合物を攪拌しながら75℃で48時間加熱し、室温まで冷却し、回転蒸発によって濃縮させた。残留物を蒸留H<sub>2</sub>O(25mL)中に溶解させ、水層を2Nの冷HClで<pH2まで酸性化させ、続いてEtOAc(5×50mL)で抽出した。真空中で濃縮させた結果、1.15gのI-3(95%)が淡黄色の油として得られ：<sup>1</sup>H NMR 1.73 (s, 3H), 3.24 (d, 1H, J = 11.6), 3.39 (s, 3H), 3.56 - 3.58 (m, 2H), 3.73 - 3.75 (m, 2H), 3.85 (d, 1H, J = 11.6), 3.94 (t, 2H, J = 4.8), 4.27 (t, 2H, J = 4.8), 6.88 (d, 1H, J = 5.2), 8.08 (d, 1H, J = 4.8). <sup>13</sup>C NMR 24.65, 39.52, 59.08, 68.57, 69.31, 70.87, 71.94, 83.67, 109.81, 133.20, 141.56, 147.16, 154.39, 175.11, 176.26. HRMS m/z 計算値 (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S について)、357.1115 (M + H); found: 357.1115. Anal. (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S) C, H, N. であった。

20

## 【0381】

30

## 例2. 鉄(III)の錯体および化合物の化学量論

AndereggとRaberによる、1についての以前の研究は、キレーターがFe(III)と2:1錯体を形成することを示した(Anderegg et al., "Metal Complex Formation of a New Siderophore Desferrithiocin and of Three Related Ligands." J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1990, 1194-1196)。この錯体の累積形成定数(cumulative formation constant)は4 × 10<sup>29</sup> M<sup>-1</sup>であると決定された。Hahnらは、最終的に および の1-Cr(III)錯体を両方とも、Fe(III)の代理として働くクロムを用いて単離することができた(Hahn et al., "Coordination Chemistry of Microbial Iron Transport. 42. Structural and Spectroscopic Characterization of Diastereomeric Cr(III) and Co(III) Complexes of Desferriferri-thiocin." J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 1854-1860)。期待されたとおり、錯体の結晶構造は、はっきりと2:1のリガンドの金属に対する比を実証した。以降の研究において、3(Bergeron et al., "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogues." J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440)、およびその対応するデスメチル類似体(Bergeron et al., "Desazadesmethyl-desferrithiocin Analogues as Orally Effective Iron Chelators." J. Med. Chem. 1999, 42, 95-108)についてのジョブプロット(Job's plot)もまた、これらのリガンドがFe(III)と2:1錯体を形成することを示した。それは、キレーターの供与基、芳香族ヒドロキシル、チアゾリン窒素、およびカルボン酸が1そのものにおけるものと同じであるという事実に沿っている。さらに、3の構造(Bergeron et al., "Iron Chelation Promoted b

40

50

y Desazadesferrithiocin Analogs: An Enantioselective Barrier.” Chirality 2003, 15, 593-599) の、1 との比較は、配位部位の配置が本質的に同じであることを明らかにする。

#### 【0382】

Fe(III) と DFT 類似体 I-1、I-2 および I-3 との錯体の化学量論は、ジョブプロット (Job's plot) を使用して分光光度法で決定された (図 2)。各例において、DFT 類似体は Fe(III) と 2:1 錯体を形成した。溶液は、Fe(III) 錯体の可視  $\lambda_{max}$  (I-1 について 498 nm、I-2 について 484 nm、および I-3 について 485 nm) でモニターされた。100 mM のトリス HCl 緩衝液が、pH を 7.4 に維持するために使用された。異なる DFT 類似体 / Fe(III) 比を含有する溶液を、適当な体積の 1.0 mM の DFT 類似体溶液と 1.0 mM の Fe(III) - ニトリロ酢酸塩 (NTA) とをトリス - HCl 緩衝液中で混合することによって調製した。DFT 類似体のストック溶液を、モノナトリウム塩である DFT 類似体を pH 7.4 でトリス - HCl 緩衝液中に溶解させたことによって調製したのに対し、1.0 mM の Fe(III) - NTA 溶液は、41.6 mM の Fe(III) - NTA のストック溶液をトリス HCl 緩衝液で希釈したことによって使用の直前に調製した。Fe(III) - NTA のストック溶液は、等体積の 90 mM の FeCl<sub>3</sub> と 180 mM の NTA 三ナトリウムとを混合することによって調製した。Fe(III) - NTA 溶液中の鉄含有量は、原子吸光光度法 (AAS) によって証明した。

10

#### 【0383】

##### 例 3 . 化合物の分配特性

オクタノールと水との間の分配値 (pH 7.4、トリス緩衝液において) は、 $\log P_{A_{pp}}$  値を測定する「振盪フラスコ」の直接的な方法を使用して決定した (Sangster et al., Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry; John Wiley and Sons: West Sussex, England, 1997; Vol. 2)。オクタノール層中の化合物の分配率は、次いで  $\log P_{A_{pp}}$  として表現される。値は広範にわたって異なるが (表 1)、一方、1 つの観察結果が突出する: DFT およびその類似体は、常にそれらの DADFT の対応物よりも、すなわち、1 が 2 に対して、I-1 が 3 に対して、I-2 が 7 に対して、および I-3 が 9 に対して、より親水性である。これは、DFT 類似体上の、適度に良好な水素結合の受け手である芳香族窒素の存在による可能性が高い。DFT と DADFT との間の親油性の差とは相対的に、ポリエーテル骨格を DFT または DADFT のファーマコフォアのいずれかに取り付けたことは、よりいっそう適度な効果を有した (表 1)。

20

30

【表 1】

表1. 各々のLogP<sub>app</sub>値でげっ歯類および霊長類に投与したデスフェリチオシン類似体の鉄除去効率

| 化合物構造 | 化合物番号 | げっ歯類鉄除去効率 <sup>a</sup> (%)        | 霊長類鉄除去効率 <sup>c</sup> (%)                                            | LogP <sub>app</sub> | PR <sup>d</sup> |
|-------|-------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|
|       | 1     | 5.5 ± 3.2<br>[93/7]               | 16.1 ± 8.5<br>[78/22]                                                | -1.77               | 2.9             |
|       | 2     | 2.7 ± 0.5<br>[100/0]              | 21.5 ± 12.0<br>[76/24]                                               | -0.34               | 8.0             |
|       | 3     | 1.1 ± 0.8<br>[100/0]              | 16.8 ± 7.2<br>[88/12]                                                | -1.05               | 15.3            |
|       | I-1   | 9.0 ± 3.8<br>[97/3]               | 10.0 ± 2.9<br>[58/42]                                                | -1.68               | 1.1             |
|       | 7     | 26.7 ± 4.7 <sup>b</sup><br>[97/3] | 26.3 ± 9.9<br>[93/7]<br>(カプセル)<br>28.7 ± 12.4<br>[83/17]<br>(ナトリウム塩) | -0.89               | 1.0<br>1.1      |
|       | I-2   | 11.7 ± 1.2<br>[97/3]              | 18 ± 5.2<br>[63/37]                                                  | -1.59               | 1.5             |
|       | 9     | 15.1 ± 2.0 <sup>b</sup><br>[99/1] | 22.5 ± 6.4<br>[86/14]                                                | -0.96               | 1.5             |
|       | I-3   | 14.2 ± 2.4<br>[98/2]              | 6.1 ± 1.8 (po)<br>[40/60]<br>16.9 ± 7.3 (sc)<br>[64/36]              | -1.38               | 0.4<br>1.2      |

<sup>a</sup> げっ歯類 [ n = 3 ( 7 ) , 4 ( 2、I - 3 ) , 5 ( 1、I - 1、I - 2、9 ) , または 8 ( 3 ) ] では、化合物は po で 150 μmol / kg ( I - 2 ) または 300 μmol / kg ( 3、I - 1、7、I - 2、9、および I - 3 ) の投与量で与えられた。化合物はカプセルで投与され ( 7 )、40% のクレモフォル ( Cremophor ) RH - 40 / 水で可溶化され ( 1、2 )、または、蒸留水中における遊離酸の懸濁液に 1 当量の NaOH を加えることで調製されたそれらのモノナトリウム塩として与えられた ( 3、I - 1、I - 2、9、および I - 3 )。各化合物の効率は、コントロール動物における 24 または 48 時間の鉄の排出を、処置された動物の鉄の排出から差し引くことで、算出された。次いで、数値を理論上の排出量で割った；結果は百分率で表現している。胆汁中および尿中の排出された鉄の相対的な百分率を、角括弧内に表している。鉄除去効率 ( ICE ) のデータは：1 については Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Dionis, J. B.; Egli-Karmakka, M.; Frei, J.; Huxley-Tencer, A.; Peter, H. H. Evaluation of Desferrithiocin and Its Synthetic Analogs as Orally Effective Iron Chelators. J. Med. Chem. 1991, 34, 2072

10

20

30

40

50

-2078からであり；2についてはBergeron et al., "A Comparative Study of the Iron-Clearing Properties of Desferrithiocin Analogs with Desferrioxamine B in a Cebus Monkey Model." Blood 1993, 81, 2166-2173からであり；3についてはBergeron et al., "Iron Chelators and Therapeutic Uses." Abraham, ed. Burger's Medicinal Chemistry. 6th. Wileyより；New York: 2003. pp. 479-561からであり；7についてはBergeron et al., "The Impact of Polyether Chain Length on the Iron Clearing Efficiency and Physicochemical Properties of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 2010, 53, 2843-2853からであり；および9についてはBergeron et al., "Desferrithiocin Analog Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity." Biometals, 2011, 24, 239-258からである。

<sup>b</sup> I C E は 4 8 時間 の 試 料 回 収 期 間 に 基 づ く。

<sup>c</sup> 霊長類 [ n = 4 ( 1、2、I - 1、カプセル中の7、I - 2、9、およびI - 3 ) , または6 ( 3 ) , または7 ( モノナトリウム塩としての7 ) ] では、化合物は p o で 7 5 μ m o l / k g ( 2、I - 1、7、I - 2、9、およびI - 3 ) または 1 5 0 μ m o l / k g ( 1、3 ) の投与量で与えられた。化合物 I - 3 はまた霊長類に s c で 7 5 μ m o l / k g の投与量でも与えられた。化合物はカプセルで投与され ( 7 )、4 0 % のクレモフォル ( Cremophor ) R H - 4 0 / 水 で 可 溶 化 さ れ ( 1、2 )、または、蒸留水中における遊離酸の懸濁液に 1 当量の N a O H を加えることで調製されたそれらのモノナトリウム塩として与えられた ( 1、2、3、I - 1、I - 2、9、およびI - 3 )。効率は、化合物の前 4 日の鉄の排出量を平均化し、それらの数値を化合物の投与後 2 日の鉄の除去から差し引いて、次いで理論上の排出量で割ることで算出した；結果は百分率で表現している。I C E のデータは：I - 3 についてはBergeron et al., "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440からであり；7についてはBergeron et al., "The Impact of Polyether Chain Length on the Iron Clearing Efficiency and Physicochemical Properties of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 2010, 53, 2843-2853からであり；および9についてはBergeron et al., "Desferrithiocin Analog Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity." Biometals, 2011, 24, 239-258からである。胆汁中および尿中の排出された鉄の相対的な百分率を、角括弧内に表している。

<sup>d</sup> 性能比 ( P R ) は、平均 I C E 霊長類 / I C E げっ歯類として定義されている。

【 0 3 8 4 】

例 4 . 化合物の生物学的アッセイ

全ての動物実験処置プロトコルは、University of Florida ' s Institutional Animal Care and Use Committeeによってレビューされ認可された。

【 0 3 8 5 】

雄のSprague-Dawleyラットを、Harlan Sprague-Dawley ( Indianapolis, IN) から調達した。雄のCebus apellaサル ( 3 . 3 ~ 4 k g ) を、World Wide Primates ( Miami, FL) から得た。超高純度の塩を、Johnson Matthey Electronics ( Royston, UK) から得た。全ての血液学的および生化学的研究は、Antech Diagnostics ( Tampa, FL) で実行した。原子吸収 ( A A ) 測定は、Perkin-Elmer model 5100 PC ( Norwalk, CT) で行った。ラット尿中の腎臓損傷分子 - 1 ( K i m - 1 ) の検出のためのR-Rena-strip Lateral-flow KitをBio Assay Works ( Ijamsville, MD) から得た。Chromatoreader ReaScan ( 大塚電子株式会社、日本) を利用して、試験紙を読み、ラット尿中の K i m - 1 の計量を可能にした。

【 0 3 8 6 】

<sup>1</sup> H N M R 水素 - 重水素交換の研究

化合物 3、I - 1 および I - 2 を、0 . 1 M の p D 7 . 0 のリン酸緩衝液に 5 . 4 m M の濃度で：3 ( 1 . 1 m g、4 . 3 4 μ m o l ) および I - 1 ( 1 . 1 m g、4 . 3 3 μ m o l ) を緩衝液 ( 0 . 8 0 m L ) 中に、ならびに、I - 2 ( 1 . 8 m g、5 . 0 5 μ m o l ) を緩衝液 ( 0 . 9 3 3 m L ) 中に、溶解させた。[ 3 ] ( 交換されなかった) の [

10

20

30

40

50

3] (元のもの) に対する比を、104分までの時点の 6.39 (d, H-5', J=9.0) の積分に対する相対的な 6.33 (d, H-3', J=2.3) の縮小によって測定した。[I-1] (交換されなかった) の [I-1] (元のもの) に対する比を、16時間までの時点の 7.54 (d, H-6', J=2.3) の積分に対する相対的な 6.41 (d, H-4', J=2.3) の縮小によって測定した。3およびI-1のための一次速度定数(表2)とともに、[化合物] (交換されなかった) の自然対数の対時間のプロットは線形である。I-2の 6.76 (d, H-4', J=2.0) の 7.72 (d, H-6', J=2.3) に対する1:1の比は、17時間までに変わりがないことが観察された。

【表2】

表2 化合物3、I-1およびI-2の水素-重水素交換速度

| 化合物番号 | 交換速度 <sup>a</sup> (s <sup>-1</sup> ) |
|-------|--------------------------------------|
| 3     | $5.5 \times 10^{-4}$                 |
| I-1   | $3.3 \times 10^{-6}$                 |
| I-2   | 交換なし                                 |

<sup>a</sup>交換の研究は25°C、pH7.0、リン酸緩衝液(0.1M)中で実施された。

【0387】

鉄過剰負荷なしのラットにおける胆管のカニューレ挿管

カニューレ挿管は以前に記載している(Bergeron et al., "A Comparative Study of the Iron-Clearing Properties of Desferrithiocin Analogs with Desferrioxamine B in a Cebus Monkey Model." Blood 1993, 81, 2166-2173; Bergeron et al., "A Comparative Evaluation of Iron Clearance Models." Ann. N.Y. Acad. Sci. 1990, 612, 378-393)。胆汁の試料を雄のSprague-Dawleyラット(400~450g)から3時間間隔で48時間まで回収した。尿の試料を24時間間隔で採った。試料の回収および取扱いは、以前に記載したとおりである(Bergeron et al., "A Comparative Study of the Iron-Clearing Properties of Desferrithiocin Analogs with Desferrioxamine B in a Cebus Monkey Model." Blood 1993, 81, 2166-2173; Bergeron et al., "A Comparative Evaluation of Iron Clearance Models." Ann. N.Y. Acad. Sci. 1990, 612, 378-393)。

【0388】

C. apellaサルへの鉄の負荷

以前の文献(Bergeron et al., "A Comparative Evaluation of Iron Clearance Models." Ann. N.Y. Acad. Sci. 1990, 612, 378-393; Bergeron et al., "A Comparison of the Iron-Clearing Properties of 1,2-Dimethyl-3-Hydroxypyrid-4-one, 1,2-Diethyl-3-Hydroxypyrid-4-one, and Deferoxamine." Blood 1992, 79, 1882-1890)で特定したとおりに、静脈内へのデキストラン鉄により、サルに鉄過剰負荷をかけたことで、体重kgあたり約500mgの鉄を提供し;血清トランスフェリン鉄飽和度が70~80%の間にまで上昇した。いずれかの動物を鉄キレート化薬剤の評価の実験に使用する前に、少なくとも20半減期である60日(Wood et al., "The Metabolism of Iron-Dextran Given As a Total-Dose Infusion to Iron Deficient Jamaican Subjects." Br. J. Haematol. 1968, 14, 119-129)が経過した。

【0389】

霊長類の糞便および尿の試料

糞便および尿の試料を24時間間隔で回収し、以前に記載したとおりにプロセスした(Bergeron et al., "A Comparative Study of the Iron-Clearing Properties of Desferrithiocin Analogs with Desferrioxamine B in a Cebus Monkey Model." Blood 1993, 81, 2166-2173; Bergeron et al., "A Comparative Evaluation of Iron Clearance Models." Ann. N.Y. Acad. Sci. 1990, 612, 378-393; Bergeron et al., "HBED: A Potent

10

20

30

40

50

tial Alternative to Deferoxamine for Iron-Chelating Therapy.” *Blood* 1998, 91, 1446-1452)。簡単には、試験化合物の投与の4日前に回収が始まり、化合物が与えられた後で追加の5日間続けられた。鉄濃度を、他の文献に提示したとおり、フレイム吸光分析によって決定した (Bergeron et al., “A Comparative Evaluation of Iron Clearance Models.” *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1990, 612, 378-393; Bergeron et al., “Synthesis and Biological Evaluation of Naphthyl Desferrithiocin Iron Chelators.” *J. Med. Chem.* 1996, 39, 1575-1581)。

#### 【0390】

化合物の調製および投与：鉄除去

鉄除去実験において、ラットには、I - 1、I - 2 および I - 3 が p o で  $300 \mu\text{mol} / \text{kg}$  の投与量で与えられた。霊長類には、I - 1、I - 2 および I - 3 が p o で  $75 \mu\text{mol} / \text{kg}$  の投与量で与えられ；化合物 I - 3 はまた s c で  $75 \mu\text{mol} / \text{kg}$  の投与量でも与えられた。化合物は、それらのモノナトリウム塩（蒸留水中における遊離酸の懸濁液に1当量の NaOH を加えることで調製された）として、ラットおよび霊長類に投与された。1、I - 1、I - 2、および I - 3 が関与するげっ歯類の尿中 Kim - 1 排出の研究のための化合物の調製は、以下に記載するとおりである。

#### 【0391】

鉄除去効率の算出

以下の文において、用語「鉄除去効率」(ICE)は、キレーターにより誘発された鉄排出の量を測定した大きさとして使用する。ICEは、百分率として表現され、(化合物に誘発された鉄排出 / 理論上の鉄排出)  $\times 100$  として算出されている。例証すると、Fe(III)と1:1錯体を形成する六座のキレーターであるデスフェリオキサミンBメシル酸(DFO)(図3)を1ミリモル投与した後の理論上の鉄排出は、1ミリ-g-原子(milli-g-atom)の鉄である。Fe(III)と2:1錯体を形成する三座の鉄キレーターであるデスフェリチオシン(DFT)(表1)の2ミリモルが、1ミリ-g-原子の鉄の理論上の排出のために必要である。キレーターの理論上の鉄の排出量は、2:1の化合物:鉄の錯体をベースとして生成された。ラットおよびサルにおける効率を、他の所で記載したとおりに算出した (Bergeron et al., “Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs.” *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2432-2440; Bergeron et al., “HBED: A Potential Alternative to Deferoxamine for Iron-Chelating Therapy.” *Blood* 1998, 91, 1446-1452)。データは平均  $\pm$  平均の標準誤差として提示される；p-値は分散の不均等性を想定した片側スチューデントのt検定(one-tailed Student's t-test)を介して生成された；および、p-値  $< 0.05$  を有意と考えた。

#### 【0392】

化合物の調製および投与：げっ歯類毒性 / 尿中 Kim - 1 排出の研究

化合物1、I - 1、I - 2、および I - 3 の尿中 Kim - 1 に及ぼす影響を、げっ歯類において評価した。化合物を、上記のとおり調製したそれらのモノナトリウム塩として p o でラットに、毎日2回、 $237 \mu\text{mol} / \text{kg} / \text{dose}$  ( $474 \mu\text{mol} / \text{kg} / \text{d}$ ) の投与量で7日まで投与した。正常な鉄貯蔵のラットについて研究を実行した。ラットに一晩絶食させ、朝一番に化合物の初回投与を与えた。ラットには投与後およそ3時間で餌を与え、一晩絶食させる前に、食事へのアクセスをおよそ5時間有した。

#### 【0393】

Kim - 1 の研究のための尿の回収

ラットは個々の代謝ケージで飼育した。尿の試料を代謝ケージから24時間間隔で回収した。ベースライン(0日目)の尿の試料を回収し、その Kim - 1 含有量のために調べた；各動物が、それ自身のコントロールとされた。以前に記載したとおりに、尿を冷やして回収した (Bergeron et al., “Desferrithiocin Analog Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity.” *Biometals*, 2011, 24, 239-258)。

10

20

30

40

50

## 【0394】

## 尿中Kim-1の研究の実行

冷やした尿を回収し、ポルテックスし、室温まで温めた；試料中のいかなる沈殿物も沈殿させた。製造者の説明書に従ってRat Kim-1 Rapid Test Kitを使用してKim-1含有量を調べた。ReaScan Test Readerを使用して結果を読んだ。1日あたりの尿中に排出されたKim-1の量を、Kim-1の濃度 (ng/ml尿) × 24時間分の尿の体積の乗算をし、動物の重量で割ることによって算出した。結果は、尿中Kim-1 (ng/kg/24h)として表現する。データは平均 ± 平均の標準誤差として提示される；p-値は分散の不均等性を想定した片側スチューデントのt検定を介して生成された；および、p-値 < 0.05を有意と考えた。

10

## 【0395】

## 結果

キレーターにより誘発された鉄排出の量を測定した大きさは、その鉄除去効率 (ICE) によって最も良く記載される。ICEは、百分率として表現され、(化合物に誘発された鉄排出 / 理論上の鉄排出) × 100として算出されている。例証すると、Fe(III)と1:1錯体を形成する六座のキレーターであるDFO(図3)を1ミリモル投与した後の理論上の鉄排出は、1ミリ-g-原子の鉄である。Fe(III)と2:1錯体を形成する三座のキレーターであるデスフェリチオン(DFT, 1)(表1)の2ミリモルが、1ミリ-g-原子の鉄の理論上の排出のために必要である。

## 【0396】

化合物1、2、3、7および9(表1)のためのICE値は履歴のものであり、比較を目的に含められている(Bergeron et al., "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440; Bergeron et al., "(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers: A Solution to Nephrotoxicity." J. Med. Chem. 2006, 49, 2772-2783; Bergeron et al., "Evaluation of Desferrithiocin and Its Synthetic Analogs as Orally Effective Iron Chelators." J. Med. Chem. 1991, 34, 2072-2078; Bergeron et al., "The Impact of Polyether Chain Length on the Iron Clearing Efficiency and Physicochemical Properties of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 2010, 53, 2843-2853; Bergeron et al., "Desferrithiocin Analog Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity." Biometals, 2011, 24, 239-258)。化合物3、I-1、7、I-2、9およびI-3の胆管の鉄動態プロファイルが図3に提示される。これらの研究におけるラットの各々は、300 μmol/kgの投与量で化合物の単回投与を与えられた。化合物1および2のための胆管の鉄動態データは含まれておらず、単純に、これらの動物が150 μmol/kgで投与を受けたので、曲線が300 μmol/kgのデータと厳密に比較可能でないという理由からである。これらの結果は、以前に発行された(Bergeron et al., "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440; Bergeron et al., "Evaluation of Desferrithiocin and Its Synthetic Analogs as Orally Effective Iron Chelators." J. Med. Chem. 1991, 34, 2072-2078)。

20

30

40

## 【0397】

ラットに150 μmol/kgの投与量で与えられたDFT(1)は、5.5 ± 3.2%のICEを有した(Bergeron et al., "Evaluation of Desferrithiocin and Its Synthetic Analogs as Orally Effective Iron Chelators." J. Med. Chem. 1991, 34, 2072-2078)。最大鉄除去(MIC)は3時間で出現したが、12時間までには、除鉄(deferration)がベースラインレベルまで戻った。DFTのデサザ類似体である2は、150 μmol/kgで、2.7 ± 0.5%のICEを有した(Bergeron et al., "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and

50

Toxicity of Desferrithiocin Analogs.” J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440)。該化合物では6時間でM I Cに到達し、投与後12時間までにはベースラインの鉄排出に戻った。

【0398】

化合物3は最も効果が少ない化合物であり、I C Eが $1.1 \pm 0.8\%$ であった (Bergeron et al., “(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazole carboxylic Acid Polyethers: A Solution to Nephrotoxicity.” J. Med. Chem. 2006, 49, 2772-2783)。それはM I Cを3時間で提示し; 除鉄は事実上9時間で終わりであった (図3)。3のD F T類似体である化合物I - 1は、3よりも有意によりよいI C E、 $9.0 \pm 3.8\%$  ( $p < 0.005$ )を有した。M I Cは6時間で出現し、その鉄の除去 (decorporation)は、24時間までに、ゆっくりとベースラインレベル付近まで下がっていった。最も効果的な化合物である7は、 $26.7 \pm 4.7\%$ のI C Eを有した (Bergeron et al., “The Impact of Polyether Chain Length on the Iron Clearing Efficiency and Physicochemical Properties of Desferrithiocin Analogs.” J. Med. Chem. 2010, 53, 2843-2853)。該化合物はまた、非常に長くの鉄除去を有した; そのM I Cは12時間辺りで出現したにもかかわらず、それは48時間でも依然として活性であった。7の、胆管の鉄動態の曲線は、二相性に見え得るが (図3)、この通常ではない線の形状の理由は、数体の動物が一時的に胆汁の流れを閉塞されたことである。閉塞が解決されると、胆汁の体積および全体的な鉄排出は正常化した。

【0399】

D F T類似体I - 2は、7のそれよりも有意に少ないI C Eを有した ( $11.7 \pm 1.2\%$ 対 $26.7 \pm 4.7\%$ 、それぞれI - 2および7について、 $p < 0.02$ )。化合物I - 2はまた、7よりも早くM I Cを実現し (6時間対12時間、図3)、I - 2により誘発される鉄除去は、基本的には21時間までに終わりであった。最後に、D A D F T類似体9 (Bergeron et al., “Desferrithiocin Analog Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity.” Biometals, 2011, 24, 239-258)およびその対応するD F T類似体I - 3では、提示したI C Eは似ていたが (およそ15%)、胆管の鉄動態が非常に異なっていた (図3)。両方の化合物が、M I Cを6時間で達成した。しかしながら、化合物9に誘発された鉄除去が24時間までにはベースラインに戻った一方、I - 3は依然としてかなり活性であった。

【0400】

最後に、D F T類似体1、I - 1、I - 2およびI - 3の間で、げっ歯類におけるI C Eと $\log P_{app}$ との間に優れた相関がある (図4)。最も親油性の化合物が、最も活性でもある。このI C E対 $\log P_{app}$ のパターンが、以前に観察されている (Bergeron et al., “Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs.” J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440; Bergeron et al., “Iron Chelators and Therapeutic Uses.” Abraham, ed. Burger's Medicinal Chemistry. 6th. Wileyより; New York: 2003. pp. 479-561; Bergeron et al., “Desferrithiocin Analogs and Nephrotoxicity.” J. Med. Chem. 2008, 51, 5993-6004)。以前の観察に沿って、D F Tおよびその類似体のためのI C E /  $\log P_{app}$ 曲線は、 $-1.4$ 辺りを最適 $\log P_{app}$ にして折り返し始めているように見える。これは、 $\log P_{app}$ がおおよそ $0.5$ であったD A D F T類似体についてのもの (Bergeron et al., “Desferrithiocin Analogs and Nephrotoxicity.” J. Med. Chem. 2008, 51, 5993-6004)より、非常に異なっている。

【0401】

霊長類の鉄除去のデータが表1に提供される。化合物1、2、3、7および9のためのI C E値は報告されていて、比較を目的に含められている (Bergeron et al., “Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs.” J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440; Bergeron et al., “The Impact of Polyether Chain Length on the Iron Clearing Effici

ency and Physiochemical Properties of Desferrithiocin Analogs.” J. Med. Chem. 2010, 53, 2843-2853; Bergeron et al., “Desferrithiocin Analog Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity.” Biometals, 2011, 24, 239-258)。化合物は霊長類に p o で  $75 \mu\text{mol} / \text{kg}$  (2、I - 1、7、I - 2、9、および I - 3) または  $150 \mu\text{mol} / \text{kg}$  (1、3) の投与量で与えられ; I - 3 はまた霊長類に s c で  $75 \mu\text{mol} / \text{kg}$  の投与量でも与えられた。化合物 1 は  $16.1 \pm 8.5\%$  の I C E を有することが見出された (Bergeron et al., “Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs.” J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440)。ピリジン窒素を取り除いたことで 2 が得られたことは、I C E を  $21.5 \pm 12\%$  に増加させた (Bergeron et al., “Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs.” J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440)。しかしながら、I C E の増加は有意ではなかった ( $p > 0.05$ )。2 の 4' - 位へのヒドロキシル基の導入は類似体 3 を提供し、結果として化合物の I C E が  $16.8 \pm 7.2\%$  であった (Bergeron et al., “Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs.” J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440)、これは 1 および 2 のために見出された I C E の誤差以内である ( $p > 0.05$ )。D A D F T 類似体 3 へのピリジン窒素の再導入で D F T 類似体 I - 1 を提供したことは (表 1)、I C E を、その D A D F T の対応物 3 より有意に少ない ( $p < 0.05$ )、 $10.0 \pm 2.9\%$  に低下させた。ポリエーテルフラグメントが I - 1 の 5' - 位に付いたことで I - 2 が得られたときには、I C E は  $18.0 \pm 5.2\%$  に増加し、先と同様に、対応する D A D F T 類似体 7 によって実現されたものより少なかった。同じように、p o で与えられた I - 3 の I C E もまた、D A D F T 類似体 9 のそれより少なかった (表 1)。実際に、D A D F T 類似体は一貫して、霊長類において、対応する D F T 類似体よりもよりよい除鉄をする薬剤であった (表 1)。

#### 【0402】

いくつかの一般化を、表 1 から導き出すことができる。性能の比である性能比 (P R) 値 (すなわち、 $I C E_{\text{霊長類}} / I C E_{\text{げっ歯類}}$ ) (表 1) は、化合物が、同じくらい効果的であるか、または、霊長類においてげっ歯類よりもよりよい鉄除去であるかのいずれかであることを示している。これに対する例外は化合物 I - 3 である。霊長類に p o で投与されたこの化合物の I C E は  $6.1 \pm 1.8\%$  であり、一方、ラットにおいては  $14.2 \pm 2.4\%$  である。その P R 値は 0.4 で、霊長類においてげっ歯類よりもはるかに低効率であることが示された。げっ歯類に対して相対的に霊長類において鉄除去がよくないことは驚くべきことであった。説明づけを求めて 2 つのシナリオを評価した: 化合物 - 血漿結合 (compound-plasma binding) および潜在的な G I 吸収の問題。

#### 【0403】

化合物 - 血漿結合実験を実行した、ここではげっ歯類および霊長類の血漿を別々に、化合物 I - 3 と 37 で 4 時間インキュベートした。各試料は、次いで、ミリポアアミコンウルトラ (Millipore Amicon Ultra) 再生セルロースフィルター (3, 000 MWCO) を通過した。濾液を I - 3 のためにアッセイした。げっ歯類または霊長類のどちらの血漿とも、化合物の結合は、たとえあったとしてもほとんどなかったという結果が示された。これは、化合物 - 血漿結合ではげっ歯類対霊長類の I C E 値の差異が説明されない、ということを示唆する。しかしながら、霊長類に化合物 I - 3 を s c で与えたときに、I C E は  $16.9 \pm 7.3\%$  に上昇し、これはげっ歯類に I - 3 を経口的に与えたときに見られたものと似ている (表 1)。この観察結果は、霊長類は化合物 I - 3 を、該化合物が経口的に投与されたときにはよく吸収しない、という考え方と一致する。

#### 【0404】

I - 1 を作るための 1 への、または、3 を生成するための 2 への、第 2 のヒドロキシルの導入の、潜在的な問題の 1 つは、加えたヒドロキシルとイミン結合との間の 1, 4 -

10

20

30

40

50

の関係性があるために、キノンが形成される潜在性である。キノンの形成は、酸化還元サイクルを、および細胞レベルで厄介な副作用をもたらすおそれがある。これを評価するため、水素 - 重水素交換の研究を、25 °C、pH 7.0、リン酸緩衝液 (0.1 M) 中で、化合物 3、I - 1 および I - 2 を用いて実施した (表 2)。該研究は、3 の 3' - (H) が非常に不安定であり、3 のデスメチル類似体の 3' - (H) がそうであったとおりである (Bergeron et al., "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440) ことを、I - 1 については 4' - (H) での 3' - (H) - 重水素交換がより少ないこと、I - 2 については全くないこととともに、明らかにした (表 2)。交換速度の順位は、理解できる。最も交換されやすい 3 における 3' - (H) は、I - 1 における 4' - (H) よりもさらにまたいっそう速く交換され、そこではエノラート/エノールの形成の間に芳香族窒素の隣で電子密度の増加が起こる。

10

#### 【0405】

以前の研究において、1 は正常な鉄貯蔵のラットに p.o. で毎日 1 回 384 μmol/kg/d (100 mg/kg/d) の投与量で与えられた。全てのラットは、計画された 10 日間の実験の 5 日目までに死亡した。該化合物は極度に腎毒性であるということが見出された (Bergeron et al., "A Comparative Study of the Iron-Clearing Properties of Desferrithiocin Analogs with Desferrioxamine B in a Cebus Monkey Model." Blood 1993, 81, 2166-2173)。病理医は、多巣性の空胞変性および壊死を伴うびまん性で重度の近位尿細管の空胞化に注目した。それでもなお、該化合物の顕著な経口活性は、経口的に活性で、非毒性の DFT 類似体の開発を狙いとした一連の SAR 研究を開始させた。これは、3 (表 1) の開発につながり、臨床試験まで到達した (Galanello et al., "A Dose Escalation Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Deferitri n, an Oral Iron Chelator in Beta Thalassaemia Patients." ASH Annu. Meet. Abstr. 2007, 110, 2669)。該化合物は、毎日 1 回与えられたとき、患者から鉄を除去しており、前に進められた。残念なことに、該化合物は毎日 2 回投与されたときに近位尿細管の腎毒性を誘発するということが発見され、試験は中止された (Galanello et al., "A Dose Escalation Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Deferitri n, an Oral Iron Chelator in Beta Thalassaemia Patients." ASH Annu. Meet. Abstr. 2007, 110, 2669)。該化合物は再構築され、3 の 3' - または 4' - 位にポリエーテルフラグメントを取り付けること、例えば、4 および 5 (図 1)、または 7 (表 1) によって、腎毒性が事実上消失したと決定された (Bergeron et al., "(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers: A Solution to Nephrotoxicity." J. Med. Chem. 2006, 49, 2772-2783; Bergeron et al., "Design, Synthesis, and Testing of Non-Nephrotoxic Desazadesferrithiocin Polyether Analogs." J. Med. Chem. 2008, 51, 3913-3923; Bergeron et al., "The Impact of Polyether Chain Length on the Iron Clearing Efficiency and Physicochemical Properties of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 2010, 53, 2843-2853; Bergeron et al., "Desferrithiocin Analog Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity." Biometals, 2011, 24, 239-258)。この成果は、ヒドロキシル基またはポリエーテルフラグメントのいずれかの、DFT そのものへの直接的な導入が、化合物の腎毒性を減少させ得ることを示唆した。そのため、化合物 I - 1、I - 2 および I - 3 を合成して、1 に対して相対的なそれらのげっ歯類における毒性のために調べた。

20

30

40

#### 【0406】

キレーターに誘発された損傷された腎機能の調査は、伝統的に、血中尿素窒素 (BUN) および/または血清クレアチニン (Scr) の上昇の検出を頼りにしてきた。しかしながら、腎臓の機能的な予備のおかげで、これらのパラメーターはしばしば急性腎臓損傷の指標として信頼できないことがある; 最終的な答えには組織病理学を必要とする。Critical Path研究所の安全性予測試験コンソーシアム (Predictive Safety Testing Consortiu

50

m) (PSTC)は、腎臓損傷分子-1 (Kim-1、ラット)または(KIM-1、ヒト)を、急性腎細管毒性をモニターするための早期診断のバイオマーカーとして特定した (Goodsaid et al., "Novel Biomarkers of Acute Kidney Toxicity." Clin. Pharmacol. Ther. 2009, 86, 490-496; Hoffmann et al., "Evaluation of a Urinary Kidney Biomarker Panel in Rat Models of Acute and Subchronic Nephrotoxicity." Toxicology 2010, 277, 49-58)。Kim-1は、近位尿細管の上皮細胞に位置する1型膜貫通タンパクである (Han et al., "Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A Novel Biomarker for Human Renal Proximal Tubule Injury." Kidney Int. 2002, 62, 237-244; Bonventre, "Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A Urinary Biomarker and Much More." Nephro. Dial. Transplant 2009, 24, 3265-3268)。損傷、例えば、腎毒性の薬剤または虚血への曝露の後、Kim-1の細胞外ドメインは、近位尿細管の腎臓上皮細胞から尿中へ放出される (Zhou et al., "Comparison of Kidney Injury Molecule-1 and other Nephrotoxicity Biomarkers in Urine and Kidney Following Acute Exposure to Gentamicin, Mercury, and Chromium." Toxicol. Sci. 2008, 101, 159-170; Vaidya et al., "Urinary Kidney Injury Molecule-1: A Sensitive Quantitative Biomarker for Early Detection of Kidney Tubular Injury." Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2006, 290, F517-F529; Bailly et al., "Shedding of Kidney Injury Molecule-1, A Putative Adhesion Protein Involved in Renal Regeneration." J. Biol. Chem. 2002 277, 39739-39748)。BioAssay Worksは、昨今、直接側方流動イムノクロマトグラフィアッセイであるRenaStickを開発してきており、これは、尿中Kim-1 (ラット)またはKIM-1 (ヒト)の排出の迅速な検出 (30分未満)、および計量を可能にする。本研究では、ラットに1、I-1、I-2およびI-3をp.o.で毎日2回、237  $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{dose}$  (474  $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{d}$ )の投与量で7日まで与えることで処置した。尿中Kim-1レベルを24時間間隔で調べた (図5)。研究は正常な鉄貯蔵のラットについて実行した;各動物が、それ自身のコントロールとされた。化合物3および7のためのデータは報告されていて、比較を目的に含められている (Bergeron et al., "Desferrithiocin Analog Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity." Biometals, 2011, 24, 239-258)。

#### 【0407】

1で処置されたラット ( $n = 5$ )のいずれも、計画された7日間の化合物への曝露を生き延びなかった。2匹のラットが瀕死になり、化合物を4日間与えた後で犠牲になった。3匹の残った動物は6日目の朝に死亡して見つかった;それらは5日間化合物を受けていた。霊長類のいずれも、5日目には全く尿を出さなかった。1で処置されたラットのベースライン (0日目)の尿中Kim-1値は、 $< 20 \text{ ng}/\text{kg}/24 \text{ h}$ であった (図5A)。1日の1の後、Kim-1は10倍近くの $192 \pm 315 \text{ ng}/\text{kg}/24 \text{ h}$ に増加した。3日間の1の後、Kim-1はさらに $1528 \pm 539 \text{ ng}/\text{kg}/24 \text{ h}$ に増加した。血液を2匹の瀕死の動物から、犠牲にする直前に取った;血清をそのBUNおよびSCrの含有量のために調べた。ラットのBUNは $139 \pm 8 \text{ mg}/\text{dl}$ であった (正常範囲は $9 \sim 30 \text{ mg}/\text{dl}$ であると報告されている (Antech Diagnostics: [www.antechdiagnostics.com/#](http://www.antechdiagnostics.com/#)))、一方、それらのSCrは $5.1 \pm 0.3 \text{ mg}/\text{dl}$ であった (正常は $0.4 \sim 1 \text{ mg}/\text{dl}$ ) (Antech Diagnostics: [www.antechdiagnostics.com/#](http://www.antechdiagnostics.com/#))。加えて、死亡して見つかった3匹の動物からは血が得られていないので、これらの値は、これらのパラメーターに1が実際に及ぼす影響には過小評価である可能性が高い。

#### 【0408】

対照的に、尿中Kim-1排出に3が及ぼす影響を調べた以前の研究 (Bergeron et al., "Desferrithiocin Analog Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity." Biometals, 2011, 24, 239-258)では、全ての処置されたラット ( $n = 3$ )が、237  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  毎日2回 (474  $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{d}$ )  $\times$  7日の投与期間を生き延びた。ラットのベースライン (0日目)の尿中Kim-1含有量は、 $< 20 \text{ ng}/\text{kg}/24 \text{ h}$ であった (図5B)。3日間の3への曝露の後、尿中

Kim-1は $69 \pm 47 \text{ ng/kg/24h}$ に増加した。7日の投与期間の終わりには、尿中Kim-1はさらに $189 \pm 187 \text{ ng/kg/24h}$ に増加した(図5B)。ラットを8日目に安楽死させた；それらのその時のBUNは $32 \pm 13 \text{ mg/dl}$ であった、一方、それらのSCrは $1.3 \pm 1.0 \text{ mg/dl}$ であった。

#### 【0409】

本研究ではまた、対応するヒドロキシル化されたDFT類似体であるI-1の毎日2回の $237 \mu\text{mol/kg}$ で処置された全ての動物もまた、処置の全7日間を生き延びた。ラットのベースライン(0日目)の尿中Kim-1含有量は、 $< 20 \text{ ng/kg/24h}$ であった、および、5日目まで $< 50 \text{ ng/kg/24h}$ にとどまっていた(図5)。6日目にKim-1は $125 \pm 48 \text{ ng/kg/24h}$ に増加し、7日目には $435 \pm 269 \text{ ng/kg/24h}$ にさらに増加した(図5C)。Kim-1の増加はI-1で処置されたラットについては3で処置された動物についてよりも大きかったが、増加は統計的に有意ではなかった( $p > 0.05$ )。ラットを8日目に安楽死させた；それらのその時のBUNは $13 \pm 2 \text{ mg/dl}$ であった、一方、それらのSCrは $0.5 \pm 0.1 \text{ mg/dl}$ であった。よって、DADFTおよびDFT、例えばそれぞれ3およびI-1、の両方における芳香環の単純なヒドロキシル化によって、結果としてDFTそのものよりもいっ

10

#### 【0410】

DADFTファーマコフォアの3'-または4'-位にポリエーテルフラグメントを導入したことで、著しく効率的な、経口的に活性のある鉄キレーターであって、3よりもいっ

そう低毒性であったものが提供されたことが、以前に実証されている(Bergeron et al., " (S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers: A Solution to Nephrotoxicity." J. Med. Chem. 2006, 49, 2772-2783; Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Bharti, N.; Singh, S.; Rocca, J. R. Impact of 3,6,9-Trioxadecyloxy Group on Desazadesferrithiocin Analog Iron Chelators and Organ Distribution. J. Med. Chem. 2007, 50, 3302-3313; Bergeron et al., "Design, Synthesis, and Testing of Non-Nephrotoxic Desazadesferrithiocin Polyether Analogs." J. Med. Chem. 2008, 51, 3913-3923; Bergeron et al., "The Impact of Polyether Chain Length on the Iron Clearing Efficiency and Physicochemical Properties of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 2010, 53, 2843-2853; Bergeron et al., "Desferrithiocin Analog Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity." Biometals, 2011, 24, 239-258)。例えば、尿中Kim-1排出への化合物7の及ぼす影響を、該化合物をp.o.で与えたときについて決定した：1) 28日毒性試験の経過中に毎日1回；2)  $384 \mu\text{mol/kg/dose}$ の投与量で毎日1回、および3)  $237 \mu\text{mol/kg/dose}$  ( $474 \mu\text{mol/kg/d}$ )の投与量で毎日2回×7日(Bergeron et al., "Desferrithiocin Analog Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity." Biometals, 2011, 24, 239-258)。全てのラットが、投与期間を生き延びた。ラットのベースライン(0日目)の尿中Kim-1含有量は、 $< 20 \text{ ng/kg/24h}$ であった、および、化合物への曝露の期間、この値の誤差以内のままであった。 $237 \mu\text{mol/kg}$ 毎日2回( $474 \mu\text{mol/kg/d}$ )×7日投薬計画(Bergeron et al., "Desferrithiocin Analog Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity." Biometals, 2011, 24, 239-258)からのデータは、図5Eに示されている。加えて、7で処置された全てのラットのBUNおよびSCrは十分に正常範囲内であった。

20

30

40

#### 【0411】

本研究では、ポリエーテルフラグメントをDFTそのものに取り付けることが腎毒性に及ぼし得る影響を評価した。In the present study, the impact was evaluated that affixing a polyether fragment to DFT itself would have on nephrotoxicity. Accordinglyそのため、ラットの群( $n = 5$ )にI-2またはI-3をp.o.で毎日2回、 $237 \mu$

50

mol/kg/dose (474 μmol/kg/d) × 7日与えた。全ての動物が、化合物投与の投薬計画を生き延びた。動物の尿中Kim-1排出は、ベースライン(0日目)レベルの誤差以内にとどまっていた(図5Dおよび5F)。加えて、I-2またはI-3で処置された全てのラットのBUNおよびScrは十分に正常範囲内であった。よって、DADFTのファーマコアでそうであったように、DFTの骨組みにポリエーテルフラグメントを取り付けることは、腎毒性をさらに減少させるうえで効果的なツールであった。

#### 【0412】

##### 結論

1と関連した重度の腎毒性は、1のピリジン窒素を取り除いて2を提供し、および2の芳香環の単純なヒドロキシル化により3が得られることによって(図1)、改善され得たことが、以前に実証されていた(Bergeron et al., "Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 1999, 42, 2432-2440; Bergeron et al., "Iron Chelators and Therapeutic Uses." Abraham, ed. Burger's Medicinal Chemistry. 6th. Wileyより; New York: 2003. pp. 479-561)。化合物をpoで237 μmol/kgの毎日2回で与えたときに観察された3に誘発される腎毒性の、さらなる減少が、ポリエーテルフラグメントの付加によって、例えば、4、5および7で、達成された(図1および表1)( ) Further reduction in 3-induced nephrotoxicity, observed when the compound was given po at 237 μmol/kg twice daily, was accomplished by the addition of polyether fragments, e.g., 4, 5, and 7 (Figure 1 and Table 1) (Bergeron et al., "(S)-4,5-Dihydro-2-(2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers: A Solution to Nephrotoxicity." J. Med. Chem. 2006, 49, 2772-2783; Bergeron et al., "Design, Synthesis, and Testing of Non-Nephrotoxic Desazadesferrithiocin Polyether Analogs." J. Med. Chem. 2008, 51, 3913-3923; Bergeron et al., "The Impact of Polyether Chain Length on the Iron Clearing Efficiency and Physicochemical Properties of Desferrithiocin Analogs." J. Med. Chem. 2010, 53, 2843-2853; Bergeron et al., "Desferrithiocin Analog Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity." Biometals, 2011, 24, 239-258)。本研究の目的は、これらの同じ構造修飾をDFTそのものに行うことが、新たな化合物のICEおよび腎毒性にどう影響を及ぼすかを決定することであった。そのため、I-1、I-2およびI-3の3つのDFT類似体を合成して、それらの親油性、ラットおよび霊長類におけるICE特性、およびそれらのラットにおける毒性のために調べた。

#### 【0413】

DFT(1)(表1)およびその類似体は全て、対応するDADFT類似体よりも、例えば、1が2に対して、I-1が3に対して、I-2が7に対して、およびI-3が9に対して、有意に水溶性が大きかった(より低いlog P<sub>app</sub>)。より親油性の化合物がより大きなICEを有するので、DFT類似体1、I-1、I-2およびI-3の間で、げっ歯類におけるICEとlog P<sub>app</sub>との間に優れた相関があった(図4)。この動向は、より親油性の化合物がよいICE特性を有するという以前の観察に沿っている。DFTおよびDADFT化合物の、胆管にカニキュレを挿入されたラットにおける胆管の鉄動態(図3)は、似た時間特性を有し、例外は化合物7である。この化合物は、最も高いICEと、非常に長い鉄除去時間を有する。

#### 【0414】

霊長類において、DADFT類似体は一貫して、対応するDFT類似体よりもよりよい除鉄薬剤であった(表1)。最も通常ではない調査結果は、1の4'-位に4'-(3,6-ジオキサヘプチルオキシ)エーテル官能性が取り付けられたDFT類似体である化合物I-3についてであった。該化合物が霊長類にpoで与えられたとき、そのICEはたったの6.1 ± 1.8%であった、ラットにおける14.2 ± 2.4%に対してであり、

10

20

30

40

50

および0.4のPR値であった(表1)。しかしながら、サルが該化合物をscで与えられたとき、そのICEは $16.9 \pm 7.3\%$ に増加し、ここでPR値は1.2であった。これは、化合物I-3が単純に霊長類には経口的によく吸収されなかったという考え方と一致する。

#### 【0415】

DF Tの腎毒性に対する、DF Tへの構造修飾の効果を、ラットにおいて、尿中Kim-1(腎臓損傷分子)アッセイを使用して調べ、ならびに、BUNおよびSCrをモニターした。最も注目すべき調査結果は、ヒドロキシル基またはポリエーテルフラグメントをDF Tの芳香環に取り付けたことで、結果として、DADFTと同じ修飾をした後に見られたのと同じに近い腎毒性の減少をもたらしたということであった(図5)。ヒドロキシル化されたDADFTおよびDF T類似体、それぞれ3およびI-1、の両方について、いくらかの腎毒性が注目されたが、どちらもファーマコフォア中へのポリエーテル基の導入により、結果として、腎機能に及ぼす影響がほとんどない~全くない化合物が得られた、例えば、7、I-2、およびI-3(図5E、5D、および5F)。

#### 【0416】

要約すると、DF Tの芳香環の操作、例えば、ヒドロキシル化、またはポリエーテル官能性の導入は、化合物のICEおよび腎毒性に対して、際立った、かつ、予想外の効果を有する可能性がある(表1および図5)。結果として得られたDF Tのキレーターは、一般的にげっ歯類においてはそれらのDADFTの対応物と同じくらい効果的であったが、これらは霊長類においてはより低活性であった。しかしながら、げっ歯類におけるI-1、I-2およびI-3の組織分布性は解明されるべく残っている。重要な標的臓器、すなわち、肝臓、心臓、および膵臓において、これらの類似体のより高いレベルは、それらの幾分低いICE値を容易に補償することもできた可能性がある。それでもなお、少なくともDF Tポリエーテル1(I-2)は、げっ歯類(ICE =  $11.7 \pm 1.2\%$ )および霊長類(ICE =  $18.0 \pm 5.2\%$ )において鉄除去について十分に効果的であり、許容される毒性プロファイルを有していたので、さらなる研究に値する。

#### 【0417】

均等物および範囲

クレームにおいて、「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」などの冠詞は、逆が示されているかまたは文脈から別であることが明らかでない限り、1または1より多いことを意味することができる。1つの群の1つ以上のメンバー(members)の間に「または」を含む請求項や説明は、逆が示されているかまたは文脈から別であることが明らかでない限り、その群のメンバーのうち1つ、1つより多く、または全てが、所与の物(product)もしくは方法(process)中に、存在するか、採用されるか、またはその他の関連の仕方をする場合には、満たされていると考えるものとする。本発明は、群のちょうど1つのメンバーが、所与の物もしくは方法中に、存在するか、採用されるか、またはその他の関連の仕方をする態様を含む。本発明は、群のメンバーのうち1つより多く、または全てが、所与の物もしくは方法中に、存在するか、採用されるか、またはその他の関連の仕方をする態様を含む。

#### 【0418】

さらに、本発明は、1以上の列挙された請求項からの1以上の限定事項、要素、節、記載用語等を別のクレームに導入した変形物、組み合わせ、および並べ替え(permutation)の全てを包含する。例えば、他の請求項に従属している任意の請求項は、同じ基本クレームに従属している他の任意の請求項に見出される1以上の限定事項を含むように改変することができる。要素が列挙で提示されている場合、例えばマーカッシュグループ形式で提示されている場合、要素の各サブグループもまた開示され、任意の要素を群から取り除くことができる。一般に、発明または発明の側面が、特定の要素および/または特徴を含む(comprising)という場合、発明のある態様または発明の側面は、かかる要素および/または特徴からなるか、または実質的にこれらからなることが、理解されるべきである。簡単にするため、それらの態様は本明細書に具体的にこの通りの文言での記載はしていな

10

20

30

40

50

い。さらに、用語「含む (comprising)」および「含有する (containing)」は、開かれていることを意図し、追加の要素またはステップも含まれることを許容することに留意されたい。範囲が与えられている場合、両端点が含まれる。さらに、他に示していない限り、または他に文脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表された値は、発明の異なる態様において、その述べられた範囲内の任意の具体的な値またはサブ範囲を、文脈から明確にそれ以外が指示されている場合を除いて、その範囲の下限の十分の一まで (to the tenth of the unit of the lower limit of the range) で想定することができる。

【0419】

本出願は種々の交付済み特許、発行された特許出願、雑誌記事、およびその他の刊行物に言及しているが、それらのすべての各々を参照により本明細書に組み込む。組み込まれた参照文献のいずれかと本明細書との間に矛盾がある場合には、本明細書が優先するものとする。加えて、本発明のいずれかの特定の態様で先行技術の範囲内に収まるものは、請求項のいずれか1以上から明白に除外され得る。かかる態様は、当業者に知られていると見なされるため、それらはたとえ除外する旨が本明細書に明白に記載されていなくても除外され得る。本発明のいずれかの特定の態様は、先行技術の有無を問わず、任意の理由で、いずれかの請求項から除外することができる。

10

【0420】

当業者は、日常的な実験を実施するだけで、本明細書に記載される本発明の具体的な態様についての数多くの均等物を認め又は確認することができるであろう。本明細書に記載した本発明の態様の範囲は、上記の説明に限定することは意図されず、むしろ添付した請求項に記載したとおりである。当業者は、下記の請求項に定義されたとおり、本発明の要旨または範囲から逸脱することなく、この説明についての種々の変更や改変を行い得ることを理解するであろう。

20

【図1-1】

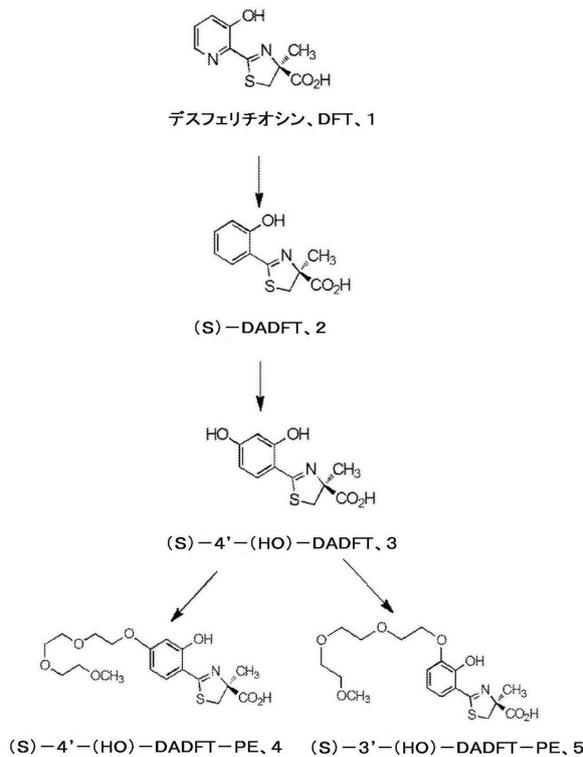


図1A

【図1-2】

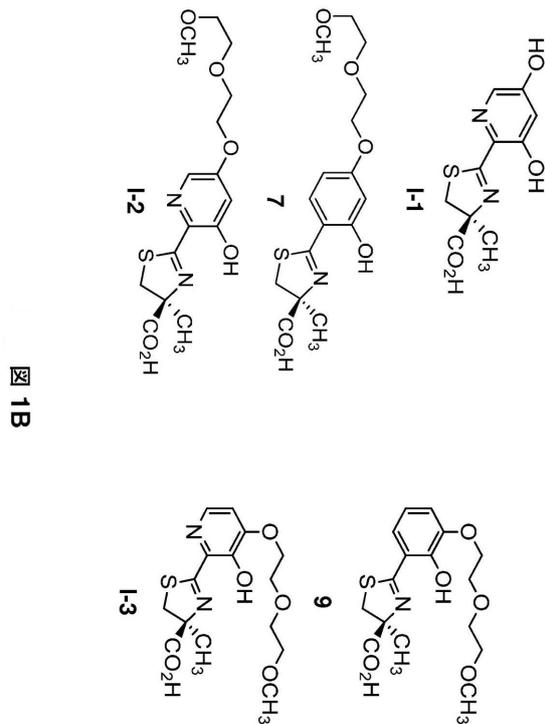
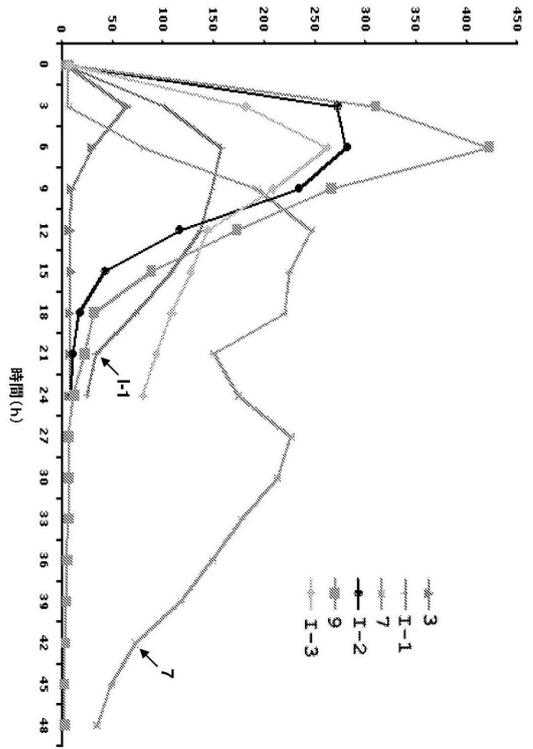
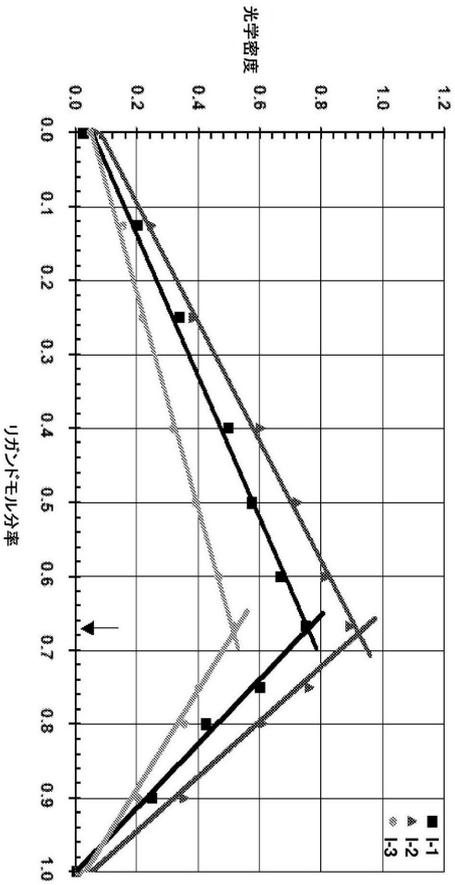


図1B



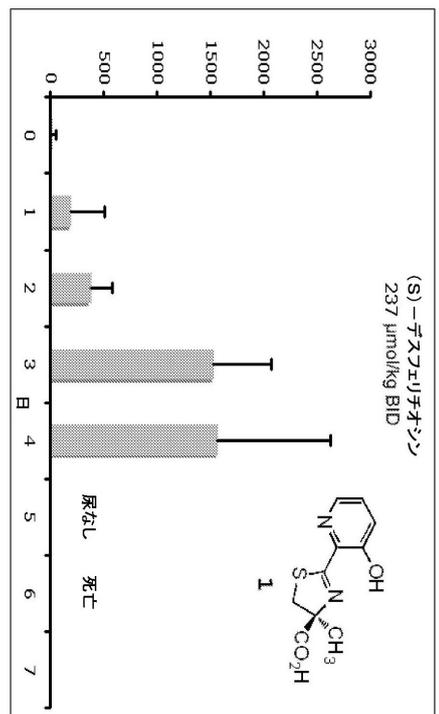
【 図 3 】

図 3



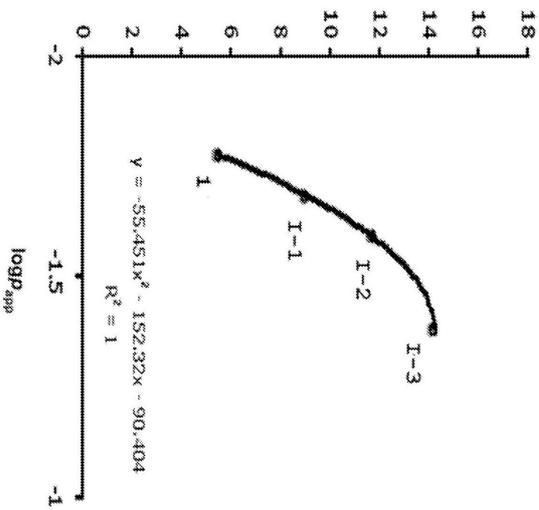
【 図 2 】

図 2



【 図 5A 】

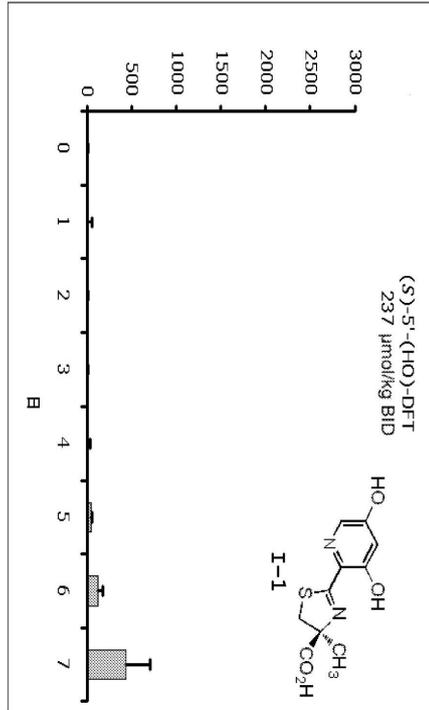
図 5A



【 図 4 】

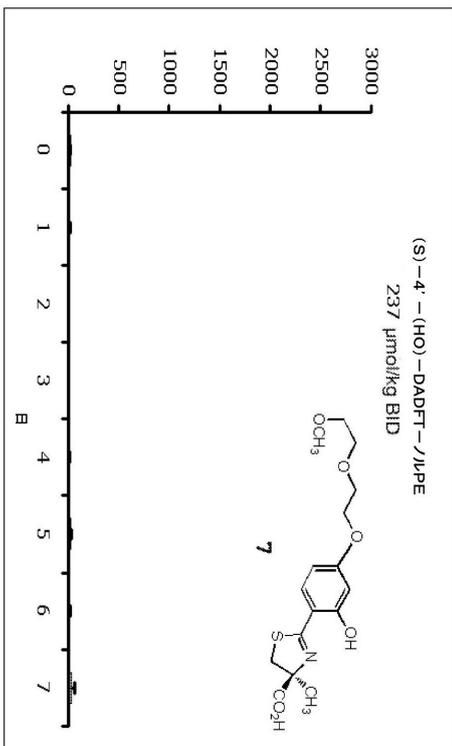
図 4

【 5 - 3 】



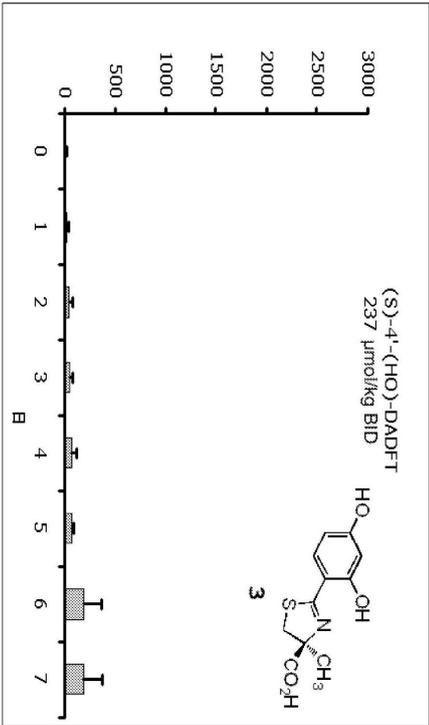
5C

【 5 - 5 】



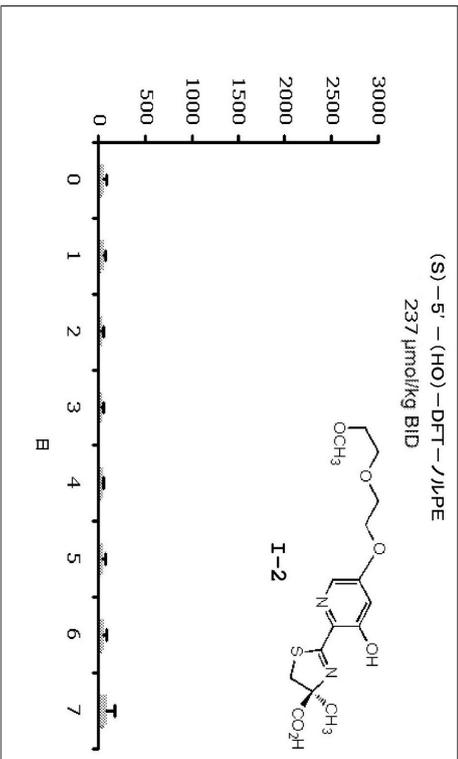
5E

【 5 - 2 】



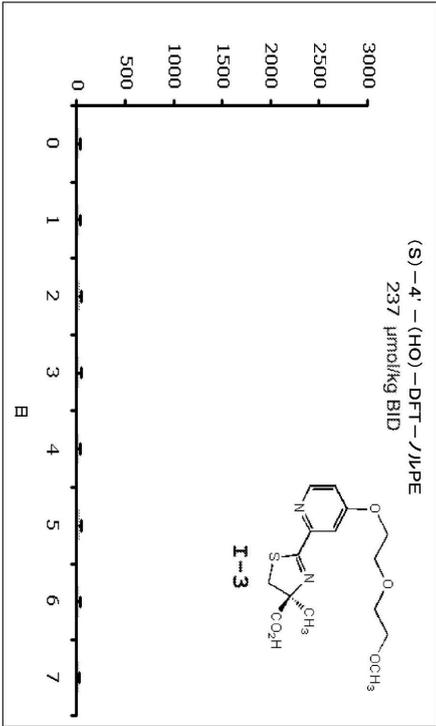
5B

【 5 - 4 】



5D

【 5 - 6 】



5F

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. |                   | F I             |
|-------------|-------------------|-----------------|
| A 6 1 P     | 3/10 (2006.01)    | A 6 1 P 3/10    |
| A 6 1 P     | 1/16 (2006.01)    | A 6 1 P 1/16    |
| A 6 1 P     | 9/00 (2006.01)    | A 6 1 P 9/00    |
| A 6 1 P     | 35/00 (2006.01)   | A 6 1 P 35/00   |
| A 6 1 P     | 25/28 (2006.01)   | A 6 1 P 25/28   |
| A 6 1 P     | 25/00 (2006.01)   | A 6 1 P 25/00   |
| A 6 1 P     | 27/02 (2006.01)   | A 6 1 P 27/02   |
| A 6 1 P     | 1/00 (2006.01)    | A 6 1 P 1/00    |
| A 6 1 P     | 31/00 (2006.01)   | A 6 1 P 31/00   |
| A 6 1 K     | 31/4436 (2006.01) | A 6 1 K 31/4436 |

審査官 佐溝 茂良

- (56)参考文献 特表2010-521471(JP,A)  
 特表2013-525495(JP,A)  
 国際公開第2013/086312(WO,A1)  
 特表2011-528037(JP,A)  
 国際公開第2013/090766(WO,A1)  
 国際公開第2013/090750(WO,A1)  
 特表2013-503160(JP,A)  
 特表2008-536833(JP,A)  
 特表2002-523500(JP,A)  
 米国特許出願公開第2003/0083349(US,A1)  
 特表2013-500342(JP,A)  
 BERGERON, R. J. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1999年, 42, p.95-108  
 BERGERON, R. J. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2012年, 55(16), p.7090-7103  
 BERGERON, R. J. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2010年, 53, p.2843-2853  
 製剤学・物理薬剤学, 2012年, 2版1刷, p.259-66  
 BERGERON, R. J. et al., Substituent Effects on Desferrithiocin and Desferrithiocin Analogue Iron Clearing and Toxicity Profiles, Journal of Medicinal Chemistry, 2012年, 55(16), p.7090-7103  
 BERGERON, R. J. et al., Desazadesmethyldesferrithiocin Analogues as Orally Effective Iron Chelators, Journal of Medicinal Chemistry, 1999年, 42, p.95-108

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 1 7 / 0 4  
 A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 6  
 A 6 1 P 1 / 0 0  
 A 6 1 P 1 / 1 6  
 A 6 1 P 3 / 1 0  
 A 6 1 P 7 / 0 0  
 A 6 1 P 7 / 0 6  
 A 6 1 P 9 / 0 0  
 A 6 1 P 2 5 / 0 0  
 A 6 1 P 2 5 / 2 8  
 A 6 1 P 2 7 / 0 2

A61P 31/00

A61P 35/00

A61P 39/02

A61P 39/06

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAplus/REGISTRY(STN)