

明 細 書

発明の名称：

自己分解型CDK9阻害剤プロドラッグ及びそれを内封するリポソーム

技術分野

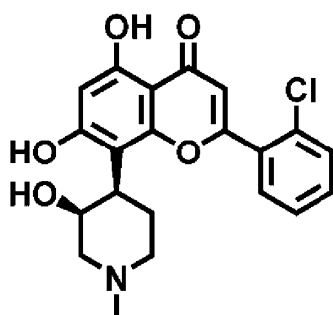
[0001] 本開示は、CDK9阻害剤であるアルボシジブのプロドラッグ、その製薬学的に許容される塩、又はこれらの水和物もしくは溶媒和物に関する。また、本開示はこれらを含む医薬組成物等に関する。

背景技術

[0002] サイクリン依存性キナーゼ（CDK）は、細胞周期の進行等を調節する重要な制御因子であり、選択的CDKインヒビターは、有用な化学療法剤となる。

[0003] アルボシジブ（フラボピリドール）は、下記の構造：

[化5]



を有する合成フラボンである。

[0004] アルボシジブは、CDKの強力且つ選択的なインヒビターであり、ヒトの肺がん及び乳がんなどの種々の腫瘍細胞系に対して抗腫瘍活性を有し、マウス担がんモデルの腫瘍成長を阻害する。アルボシジブは、CDK9阻害によるポリメラーゼII駆動転写を阻害する。アルボシジブを処置することにより、陽性転写伸長因子、又はP-TEFbとして公知の複合体の一部を形成するCDK9が阻害され、MYCなどの重要ながん遺伝子、及びMCL1な

どの重要な抗アポトーシスタンパク質の発現を減少させる。したがって、アルボシジブは、魅力的ながんの治療剤であり、現在、血液がんを用途とする臨床開発が進められている。

- [0005] 一方で、アルボシジブは優れた薬理作用を有する反面、臨床試験においては下痢や好中球数減少症等に係る副作用を多く発現することが報告されており、その臨床応用が限定される可能性がある。これまでの臨床試験では副作用を低減することを目的としてアルボシジブの長時間静脈投与（例えば24時間又は72時間連続投与）等が検討されているが、副作用の明確な改善には至っていない（非特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：：国際公開第2016/187316号
特許文献2：：国際公開第2018/094275号
特許文献3：：国際公開第2019/059344号

非特許文献

- [0007] 非特許文献1：：Suoping Zhai et al., The Annals of Pharmacotherapy 36: 905-911, (2002)
非特許文献2：：Atiar M. Rahman et al., International Journal of Nanomedicine 2(4): 567-583, (2007)
非特許文献3：：Yechezkel (Chezy) Barenholz, Journal of Controlled Release 160: 117-134, (2012)
非特許文献4：：Xiaojuan Yang et al., International Journal of Pharmaceutics 365: 170-174, (2009)

発明の概要

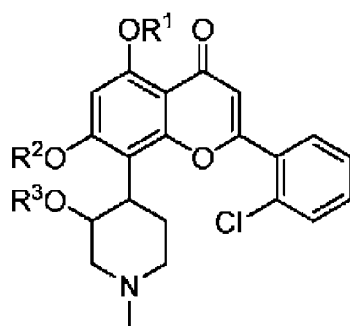
課題を解決するための手段

- [0008] 本開示は、優れた薬理作用を有するアルボシジブ誘導体を提供する。本開示のアルボシジブ誘導体は、抗腫瘍活性を有する。本開示のアルボシジブ誘導体は、臨床応用を限定する副作用を有さない。本開示のアルボシジブ誘導体は、リポソームから徐放的に放出され得る。本開示は、リモートローディング法によってリポソームへ高効率で内封され、リポソームから徐放的に放出され、放出後、生体内環境において、効率よくアルボシジブに変換されるアルボシジブプロドラッグを提供する。
- [0009] 近年、化合物をリポソームに内封させたリポソーム化製剤が臨床応用されている。これらのリポソーム化製剤は従来の低分子化合物の直接投与と比較して、化合物の生体内分布を変化させること、及びその生体内における滞留性を向上させることが報告されている（非特許文献2）。
- [0010] 化合物のリポソームへの内封には溶解度勾配の原理を利用したリモートローディング法が多く利用されている。リモートローディング法は一般に高効率での化合物の内封が可能であるという利点があるが（非特許文献3）、リモートローディング法を利用するためには化合物が高い水溶性を有する必要があるとともに、pHまたはイオン濃度に依存した溶解度勾配を示す必要がある。従って、リモートローディング法が適応できる化合物は限られている。
- [0011] 高効率でリポソーム内に化合物を内封させることができれば、リポソーム製剤化段階における化合物のロスが低減されるため、極めて重要である。
- [0012] 非特許文献4では、リモートローディング法により、リポソームにアルボシジブが内封されることが開示されている。しかしながら、調製されたリポソーム溶液の濃度についていかなる開示も示唆もない。さらに、マウスにおけるリポソーム化アルボシジブの半減期（ $T_{1/2\beta}$ ）は340分であり、アルボシジブ単体に比べると延長されているものの、その効果は不十分である。同様に、AUCについても、アルボシジブ単体（3.4 min μmol

／L) に比べてリポソーム化アルボシジブでは $10.8 \text{ min } \mu\text{mol} / \text{L}$ (ともに $2.5 \text{ mg} / \text{kg}$ 投与時) に留まっており、理想的な薬物動態を示さない。

[0013] 特許文献 1 には、アルボシジブのリン酸型のプロドラッグとして下記化合物が記載されている。

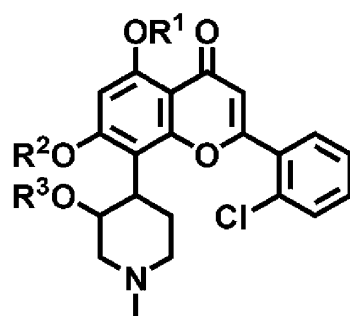
[化6]



[式中、 R^1 、 R^2 、又は R^3 のうち1つは、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ であり、 R^1 、 R^2 、及び R^3 のうちの他の2つはそれぞれ水素原子である。]

[0014] 特許文献 2 には、アルボシジブのプロドラッグとして下記化合物が記載されている。

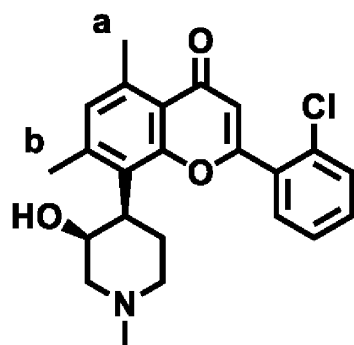
[化7]



[式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、独立して、水素原子、又は $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 等であり、 R^a は、置換されていてもよい直鎖の C_{1-12} アルキル等である。]

[0015] 特許文献 3 には、アルボシジブのプロドラッグとして下記化合物が記載されている。

[化8]



[式中、 X^1 及び X^2 は、同一又は異なって、各々独立して、水酸基、又は一
 $O-C(=O)-Y-(C(R^{1A})(R^{1B}))_n-NH-R^2$ であり、ここに
 において、 X^1 及び X^2 は同時に水酸基ではなく、 n は、2、3、又は4であり
 、 Y は、酸素原子、又は $-NR^4$ であり、 R^{1A} 及び R^{1B} は、同一又は異なって
 、各々独立して、水素原子等であり、 R^2 は、水素原子等である。]

[0016] 特許文献1、2及び3に記載のプロドラッグは、本願発明に係るプロドラッグとはプロドラッグ部分の構造が大きく相違する。また、リポソームに内封され、優れた薬物動態を示すことについていかなる開示も示唆もない。

[0017] 本発明者らは、非特許文献4の知見に基づき、リモートローディング法を用いて、アルボシジブのリポソームへの内封を試みたところ、高効率で高含量のアルボシジブ内封リポソームを得ることができたものの、予想に反して即座にアルボシジブがリポソームから放出され、本開示が目的とする徐放性効果を示さない、新たな課題を見出した。

[0018] 本願発明者らは鋭意検討した結果、カルバメート型のアルボシジブプロドラッグであって、カルバメートの窒素原子上の置換基が、「(1)アルキル基」と「(2)環内に第二級アミンを1つ有する4～9員の単環式の飽和複素環基で置換されたメチル基、又はエチル基」である式(1)、式(1')

、式（1 A）、及び式（1 A'）の化合物が、種間差なく化学的分解により速やかにアルボシジブへと変換されることを見出した。さらに、本開示に係るアルボシジブプロドラッグは、リポソームに効率よく内封され、保存安定性に優れ、優れた薬物動態を示すことを見出した。加えて、本開示に係るアルボシジブプロドラッグ内封リポソーム製剤をマウス担がんモデルに投与したところ、優れた抗腫瘍活性を示しつつ、副作用である体重減少を起こさない格別かつ異質な効果を見出し、本開示を完成させるに至った。

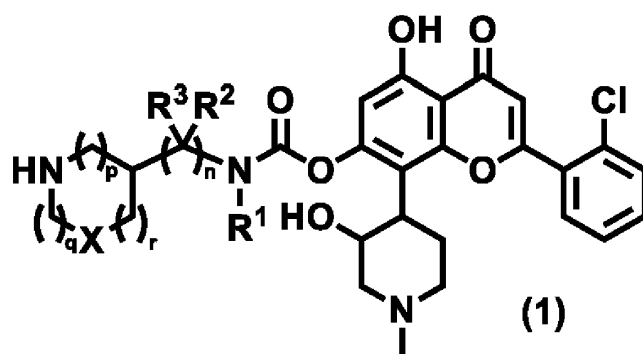
[0019] 本開示によれば、長時間の連続投与は患者への負担となる。比較的短時間の投与が可能であり、かつ生体内におけるアルボシジブの動態を変化させることが達成でき、患者への負担を軽減でき、副作用を低減できる。本開示は、このような理想的な薬物動態及び投与方法を示すアルボシジブ製剤を実現するものである。

[0020] すなわち、本開示は、以下の通りである。

[0021] [項 1]

式（1）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩

[化9]



[式中、

R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、

R^2 及び R^3 は、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、

Xは、 CH_2 又は酸素原子であり、

n は、1 又は 2 であり、

p は、0、1 又は 2 であり、

q は、1 又は 2 であり、

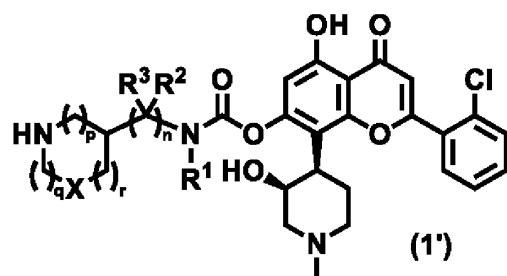
r は、0、1 又は 2 であり、

ここにおいて、X が酸素原子であるとき、q は 2 である。]

[0022] [項 2]

式 (1) が、式 (1') で表される以下の構造：

[化10]



である、項 1 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0023] [項 3]

R¹、R²、及び R³ における置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基の置換基が、

それぞれ独立して

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) カルボキシル基、
- (4) スルフィン酸基、
- (5) スルホン酸基、
- (6) リン酸基、
- (7) 置換されていてもよい C₃₋₈ シクロアルキル基、
- (8) 置換されていてもよい C₆₋₁₀ アリール基、
- (9) 置換されていてもよい 5 員～10 員のヘテロアリール基、

- (10) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (11) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基、
- (12) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- (13) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、
- (14) 置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基、
- (15) $-NR^4R^5$ 、
- (16) $-CO_2R^4$ 、
- (17) グアニジン基、
- (18) $-CONR^4R^5$ 、
- (19) $-SO_2R^4$ 、
- (20) $-SO_2NR^4R^5$ 、及び
- (21) シアノ

からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい基であり、

ここにおいて、前記(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)

)、及び(14)における置換基は、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) C_{1-6} アルキル基、
- (d) C_{1-6} アルコキシ基、
- (e) シアノ基、
- (f) カルボキシ基、
- (g) スルフィン酸基、
- (h) スルホン酸基、
- (i) リン酸基、
- (j) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- (k) C_{1-6} アルキルカルボニル基、

- (l) $-NR^4R^5$ 、
- (m) $-CO_2R^4$ 、
- (n) グアニジン基、
- (o) $-CONR^4R^5$ 、
- (p) $-SO_2R^4$ 、及び
- (q) $-SO_2NR^4R^5$

からなる群から選択される同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい基であり、

R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、又はハロゲン原子及びカルボキシル基からなる群から選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基であり、ここにおいて、 R^4 及び R^5 が共に C_{1-10} アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3～10 員の含窒素飽和複素環基を形成していてもよい、

項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0024] [項 4]

R^1 、 R^2 、及び R^3 における置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基の置換基が、

それぞれ独立して

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) カルボキシル基、
- (4) スルフィン酸基、
- (5) スルホン酸基、
- (6) リン酸基
- (7) C_{6-10} アリール基、
- (8) C_{1-6} アルコキシ、
- (9) $-NR^4R^5$ 、
- (10) $-CO_2R^4$ 、

(11) $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、

(12) $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、及び

(13) $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$

からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい基であり、

R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、又はハロゲン原子及びカルボキシル基からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基であり、ここにおいて、 R^4 及び R^5 が共に C_{1-10} アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3～10員の含窒素飽和複素環基を形成していてもよい、

項1～3のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0025] [項5]

p が、0、又は1である、

項1～4のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0026] [項6]

p が、0である、

項1～5のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0027] [項7]

q が、1である、

項1～6のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0028] [項8]

r が、2である、

項1～7のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0029] [項 9]

n が、1 である、項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0030] [項 10]

R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、各々独立して、

(1) 水素原子、又は

(2) フッ素原子、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、

項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0031] [項 11]

R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、各々独立して、

(1) 水素原子、又は

(2) 1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、

項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0032] [項 12]

R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又は C_{1-3} アルキル基である、

項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0033] [項 13]

R^2 及び R^3 が、水素原子である、

項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0034] [項 14]

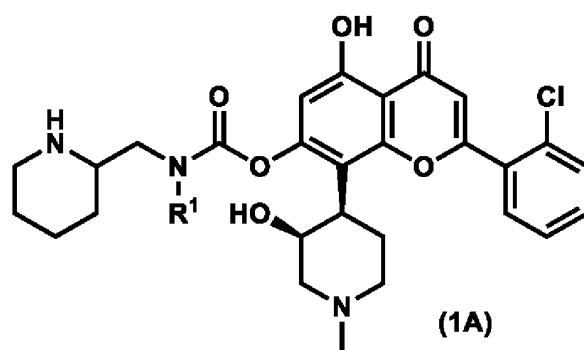
X が、 CH_2 である、

項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0035] [項 1 5]

式 (1) が、式 (1 A) で表される以下の構造式：

[化11]

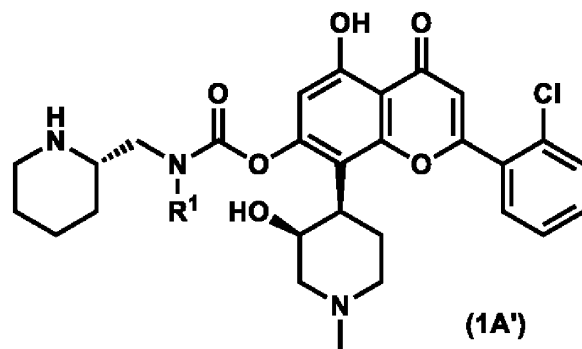


である、項 1 ～ 1 4 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0036] [項 1 6]

式 (1 A) が、式 (1 A') で表される以下の構造：

[化12]



である、項 1 5 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0037] [項 1 7]

R^1 が、ハロゲン原子、 C_{6-10} アリール基、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^4R^5$ 、 $-C$

O_2R^4 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、及び $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、
項1～16のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0038] [項18]

R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、又はフッ素原子及びカルボキシル基からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、ここにおいて、 R^4 及び R^5 が共に C_{1-6} アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環基を形成していてもよい、
項1～17のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0039] [項19]

R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基である、
項1～18のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0040] [項20]

R^1 が、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-6} アルコキシ、及び $-\text{CO}_2\text{R}^4$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、
項1～19のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0041] [項21]

R^1 が、フッ素原子、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、
項1～20のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される

塩。

[0042] [項 2 2]

R¹が、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である、

項 1～2 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0043] [項 2 3]

R¹が、C₁₋₆アルキル基である、

項 1～2 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0044] [項 2 4]

R¹が、メチル基、エチル基、又はプロピル基である、

項 1～2 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0045] [項 2 5]

R¹が、エチル基である、

項 1～2 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0046] [項 2 6]

以下の化合物から選択される、項 1 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩：

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル {〔（2S）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート（実施例 1）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル {〔（2R）-ピペリジン-2-イル

] メチル} カルバメート (実施例 2)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル { [(2S)-ピペリジン-2-イル]

] メチル} カルバメート (実施例 3)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル { [(2R)-ピペリジン-2-イル]

] メチル} カルバメート (実施例 4)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル { [(2S)-ピペリジン-2-イル] メチル

} プロピルカルバメート (実施例 5)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル { [(2R)-ピペリジン-2-イル] メチル

} プロピルカルバメート (実施例 6)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル [(ピペリジン-2-イル) メチル]

カルバメート (実施例 7)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル [(ピペリジン-2-イル) メチル]

カルバメート (実施例 8)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル [(ピペリジン-2-イル) メチル] プロピ

ルカルバメート（実施例9）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル 〔（ピペリジン-2-イル）メチル〕プロパン-2-イルカルバメート（実施例10）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル （2-フルオロエチル）〔（ピペリジン-2-イル）メチル〕カルバメート（実施例11）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル （2-メトキシエチル）〔（ピペリジン-2-イル）メチル〕カルバメート（実施例12）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル 〔（ピペリジン-2-イル）メチル〕（3, 3, 3-トリフルオロプロピル）カルバメート（実施例13）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル 〔（ピペリジン-2-イル）メチル〕（4, 4, 4-トリフルオロブチル）カルバメート（実施例14）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル ベンジル 〔（ピペリジン-2-イル）メチル〕カルバメート（実施例15）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル〔2-（ピペリジン-2-イル）エチ

ル] カルバメート (実施例 16)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル{[(3R)-モルホリン-3-イル]メチル} カルバメート (実施例 17)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル[(ピロリジン-2-イル)メチル] カルバメート (実施例 18)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル{1-[(2R)-ピペリジン-2-イル]エチル} カルバメート (実施例 19)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル{1-[(2S)-ピペリジン-2-イル]エチル} カルバメート (実施例 20)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル[(ピペリジン-3-イル)メチル] カルバメート (実施例 21)、又は

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル[(ピロリジン-3-イル)メチル] カルバメート (実施例 22)。

[0047] [項 27]

以下の化合物から選択される、項 1、2、15、又は 16 のいずれか一項に記載の化合

物、又はその製薬学的に許容される塩：

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル {〔（2S）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート（実施例1）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル {〔（2R）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート（実施例2）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル {〔（2S）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート（実施例3）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル {〔（2R）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート（実施例4）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル {〔（2S）-ピペリジン-2-イル〕メチル} プロピルカルバメート（実施例5）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル {〔（2R）-ピペリジン-2-イル〕メチル} プロピルカルバメート（実施例6）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル〔（ピペリジン-2-イル）メチル〕

カルバメート（実施例 7）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル〔（ピペリジン-2-イル）メチル〕

カルバメート（実施例 8）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル 〔（ピペリジン-2-イル）メチル〕プロピ

ルカルバメート（実施例 9）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル 〔（ピペリジン-2-イル）メチル〕プロパ

ン-2-イルカルバメート（実施例 10）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル （2-フルオロエチル）〔（ピペリジン-2-イル）メチル〕

カルバメート（実施例 11）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル （2-メトキシエチル）〔（ピペリジン-2-イル）メチル〕

カルバメート（実施例 12）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル 〔（ピペリジン-2-イル）メチル〕（3,

3, 3-トリフルオロプロピル）カルバメート（実施例 13）、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S, 4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル 〔（ピペリジン-2-イル）メチル〕（4,

4, 4-トリフルオロブチル) カルバメート (実施例 14)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル ベンジル [(ピペリジン-2-イル) メチル] カルバメート (実施例 15)。

[0048] [項 28]

以下の化合物から選択される、項 1、2、15、又は 16 のいずれか一項に記載の化合

物、又はその製薬学的に許容される塩：

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル {[(2S)-ピペリジン-2-イル] メチル} カルバメート (実施例 1)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル {[(2R)-ピペリジン-2-イル] メチル} カルバメート (実施例 2)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル {[(2S)-ピペリジン-2-イル] メチル} カルバメート (実施例 3)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル {[(2R)-ピペリジン-2-イル] メチル} カルバメート (実施例 4)、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル {[(2S)-ピペリジン-2-イル] メチ

ル} プロピルカルバメート（実施例 5）

、又は

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3 S, 4 R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル {〔（2 R）-ピペリジン-2-イル〕メチル} プロピルカルバメート（実施例 6）。

[0049] [項 29]

以下の化合物から選択される、項 1、2、15、又は 16 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩：

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3 S, 4 R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル {〔（2 S）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート（実施例 1）、

又は

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3 S, 4 R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル {〔（2 R）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート（実施例 2）。

[0050] [項 30]

以下の化合物から選択される、項 1、2、15、又は 16 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩：

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3 S, 4 R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル {〔（2 S）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート（実施例 1）。

[0051] [項 31]

項 1～30 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[0052] [項 3 2]

項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含むリポソーム。

[0053] [項 3 3]

項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を内封したリポソームを含有する医薬組成物。

[0054] [項 3 4]

前記リポソームが、

(1) 項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、及び

(2) リン脂質、
を含む、項 3 3 に記載の医薬組成物。

[0055] [項 3 5]

リン脂質が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、大豆レシチン、卵黄レシチン、水素添加卵黄レシチン、及び水素添加大豆レシチンからなる群より選択される一種又はそれらの二種以上の組み合わせ物である、項 3 3 に記載の医薬組成物。

[0056] [項 3 6]

前記リポソームが、さらにステロール類を含むことを特徴とする、項 3 3 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[0057] [項 3 7]

ステロール類が、コレステロールである、項 3 6 に記載の医薬組成物。

[0058] [項 3 8]

前記リポソームが、さらにポリマー修飾脂質を含むことを特徴とする、項 3 3 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[0059] [項 3 9]

ポリマー修飾脂質のポリマー部分が、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メトキシポリエチレングリコール、メトキシポリプロピレングリコール、メトキシポリビニルアルコール、メトキシポリビニルピロリドン、エトキシポリエチレングリコール、エトキシポリプロピレングリコール、エトキシポリビニルアルコール、エトキシポリビニルピロリドン、プロポキシポリエチレングリコール、プロポキシポリプロピレングリコール、プロポキシポリビニルアルコール、又はプロポキシポリビニルピロリドンである、項 38 に記載の医薬組成物。

[0060] [項 40]

ポリマー修飾脂質の脂質部分が、ホスファチジルエタノールアミン又はジアシルグリセロールである、項 38、又は項 39 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[0061] [項 41]

前記リポソームが、さらに、無機酸、無機酸塩、有機酸、有機酸塩、糖類、緩衝剤、酸化防止剤、及びポリマー類からなる群から選択される添加物を含むことを特徴とする、項 33～40 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[0062] [項 42]

項 1～30 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、がんの治療剤及び／又は予防剤。

[0063] [項 43]

前記がんが、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫

瘍、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び

軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種のがんである、項 4 2 に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[0064] [項 4 4]

治療及び／又は予防が必要な被験者に、治療及び／又は予防上の有効量の項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは項 3 1、3 3 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物、或いは項 4 2 に記載のリポソーム、或いは項 4 2 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤を投与することを含む、該被験者においてがんの治療及び／又は予防するための方法。

[0065] [項 4 5]

前記がんが、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び

軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種のがんである、項 4 4 に記載の治療剤及び／又は予防するための方法。

[0066] [項 4 6]

がんの治療剤及び／又は予防剤を製造するための、項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは項 3 1、3 3 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物、或いは項 3 1 に記載のリポソーム、或いは項 4 2 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤

の使用。

[0067] [項 4 7]

前記がんが、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユースティング肉腫、及び

軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種のがんである、項 4 6 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは医薬組成物、或いはリポソーム、或いは治療剤及び／または予防剤の使用。

[0068] [項 4 8]

がんの治療及び／又は予防に使用するための、項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは項 3 1、3 3 ～ 4 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物或いは項 3 1 に記載のリポソーム、或いは項 4 2 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[0069] [項 4 9]

前記がんが、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユース

イング肉腫、及び

軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種のがんである、項４８に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは医薬組成物、或いはリポソーム、或いは治療剤及び／または予防剤。

[0070] [項５０]

併用薬物又はその製薬学的に許容される塩と併用して、がんを治療するための、項１～３０のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは項３２に記載のリポソーム、或いは請求項３１、３３～４１のいずれか一項に記載の医薬組成物、或いは請求項４２～４３のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤であって、当該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤、及び細胞増殖因子又はその受容体作用を阻害する薬剤からなる群から選択される少なくとも１種以上である、項１～３０のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは項３２に記載

のリポソーム、或いは請求項３１、３３～４１のいずれか一項に記載の医薬組成物、或いは請求項４２～４３のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[0071] [項５１]

併用薬物と組み合わせてなる、項１～３０のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは請求項３１に記載のリポソームを含む医薬組成物、或いは項３１、３３～４１のいずれか一項に記載の医薬組成物、或いは請求項４２～４３のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤であって、当該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤ならびに細胞増殖因子及びその受容体作用を阻害する薬剤からなる群から選択される少なくとも１種以上である、医薬組成物、或いは請求項４２～４３のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[0072] [項５２]

項１～３０のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容され

る塩、或いは項 3 1 に記載のリポソーム、或いは項 3 1、3 3～4 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物、或いは項 4 2～4 3 のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤と併用薬物との組み合わせ物であって、当該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤ならびに細胞増殖因子及びその受容体作用を阻害する薬剤からなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、組み合わせ物。

[0073] [項 5 3]

項 1～3 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは項 3 2 に記載のリポソーム、或いは項 3 1、3 3～4 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物、或いは項 4 2～4 3 のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤であって、該化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは医薬組成物、或いはリポソーム、或いは治療剤及び／または予防剤は、併用薬物又はその製薬学的に許容される塩と組み合わせて投与されることを特徴とし、該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤ならびに細胞増殖因子及びその受容体作用を阻害する薬剤からなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは医薬組成物、或いはリポソーム、或いは治療剤及び／または予防剤。

[0074] 本開示はまた、上記以外にも本開示の化合物、その製薬学的に許容される塩、リポソーム内封体、医薬組成物、治療剤または予防剤を用いた治療方法、予防方法、使用等を提供し、それらの方法や使用のさらなる詳細や実施形態は本明細書の記載から当業者が理解することができる。

[0075] 上述の特徴は、1 または複数をさらに組み合わせて用いることができることが理解される。これらの本開示のなおさらなる実施形態及び利点は、必要に応じて以下の詳細な説明を読んで理解すれば、当業者に認識される。

発明の効果

[0076] アルボシジブは、CDK の強力且つ選択的なインヒビターであり、ヒトの肺がん及び乳がんなどの種々の腫瘍細胞系に対して抗腫瘍活性を有すること

から、魅力的ながんの治療剤として期待されている。しかしながら、アルボシジブの薬物動態に基づく副作用から、臨床応用が限定される可能性があるが、本開示はこのような限定を解決することができた。さらに、本開示は、本発明者らにより見出された、アルボシジブが、その物性からリポソーム化製剤への応用が制限されている課題を解決することができた。

発明を実施するための形態

- [0077] 以下、本開示につき、さらに詳しく説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語及び科学技術用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。
- [0078] 本開示の化合物は、水和物及び／又は溶媒和物の形で存在することもあるので、式（1）、式（1'）、式（1A）、式（1A'）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩の水和物及び／又は溶媒和物もまた本開示の化合物に包含される。
- [0079] 式（1）、式（1'）、式（1A）、式（1A'）で表される化合物は、1個又は場合によりそれ以上の不斉炭素原子を有する場合があり、また幾何異性や軸性キラリティーを生じることがあるので、数種の立体異性体として存在することがある。本開示においては、これらの立体異性体、それらの混合物及びラセミ体も本開示の化合物に包含される。
- [0080] また、式（1）、式（1'）、式（1A）、式（1A'）で表される化合物のいずれか1つ又は2つ以上の¹Hを²H（D）に変換した重水素変換体も

式(1)、式(1')、式(1A)、式(1A')で表される化合物に包含される。

[0081] 結晶として得られる式(1)、式(1')、式(1A)、式(1A')で表される化合物及びその製薬学的に許容される塩には、結晶多型が存在する場合があります、本開示の化合物には、あらゆる結晶形のものが含まれる。

[0082] つぎに、本明細書における用語について以下に説明する。

[0083] 本明細書において、「置換されていてもよい」で定義される基における置換基の数は、特に指示した場合を除き、置換可能であれば特に制限はなく、1又は複数である。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分又は置換基である場合にも該当する。

[0084] 本開示における置換基としては、水素原子、水酸基、カルボキシ基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、グアニジン基、シアノ基、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子等）、アルキル基、アルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルスルフィニル基、シクロアルキルスルフィニル基、アルコキシ基、シクロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールカルボニル基、アリールチオ基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロアリール基、複素環基、アミノ基、環状アミノ基、アミノカルボニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、複素環オキシカルボニル基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基、複素環カルボニル基、アルキルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルホニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、トリフェニルホスホニウムカチオン基が挙げられる。上記置換基は、上述の置換基でさらに置換されていてもよい。

[0085] 本明細書において、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子が挙げられる。好ましくはフッ素原子、

又は塩素原子である。

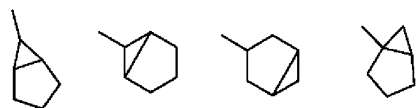
- [0086] 「アルキル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、例えば、「C₁₋₄アルキル基」又は「C₆アルキル基」とは炭素原子数が1～4又は6のアルキル基を意味する。他の数字の場合も同様である。
- [0087] 「C₁₋₁₀アルキル基」としては、好ましくは「C₁₋₆アルキル基」が挙げられる。より好ましくは、「C₁₋₃アルキル基」が挙げられる。
- [0088] 「C₁₋₁₀アルキル基」の具体例として、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、3-メチルブチル基、2-メチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、又はデシル基等が挙げられる。プロピル基としては、1-プロピル基（n-プロピル基）および1-メチルエチル基（イソプロピル基）が挙げられる。
- [0089] 「C₁₋₆アルキル基」の具体例としては、「C₁₋₁₀アルキル基」の具体例における炭素数1～6の例示が挙げられる。「C₁₋₆アルキル基」の具体例として、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、3-メチルブチル基、2-メチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基等が挙げられる。
- [0090] 「C₁₋₃アルキル基」の具体例としては、「C₁₋₁₀アルキル基」の具体例における炭素数1～3の例示が挙げられる。「C₁₋₃アルキル基」の具体例として、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基等が挙げられる。

[0091] 「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは炭素原子数が3～8の環状アルキルを意味し、一部架橋された構造のものも含まれる。「 C_{3-8} シクロアルキル基」として、好ましくは「 C_{3-6} シクロアルキル基」が挙げられる。「 C_{3-8} シクロアルキル基」の具体例としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基又はシクロオクチル基等が挙げられる。

[0092] 「 C_{3-6} シクロアルキル基」の具体例としては、「 C_{3-8} シクロアルキル基」の具体例における炭素数3～6の例示が挙げられる。

[0093] 前記「 C_{3-8} シクロアルキル基」には、飽和ビスシクロ環基も包含される。具体例としては、例えば、下記群で表される基等が挙げられる。

[化13]



[0094] 「 C_{1-6} アルコキシ基」とは「 C_{1-6} アルキルオキシ基」のことであり、「 C_{1-6} アルキル」部分は、前記「 C_{1-6} アルキル基」と同義である。

[0095] 「 C_{1-6} アルコキシ基」の具体例としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、2-メチルプロポキシ基、1-メチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルエトキシ基、ペンチロキシ基、3-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、ヘキシロキシ基、4-メチルペンチロキシ基、3-メチルペンチロキシ基、2-メチルペンチロキシ基、1-メチルペンチロキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、又は1, 2-ジメチルブトキシ基、等が挙げられる。

[0096] 「 C_{3-8} シクロアルコキシ基」とは「 C_{3-8} シクロアルキルオキシ基」のことであり、「 C_{3-8} シクロアルキル」部分は、前記「 C_{3-8} シクロアルキル基

」と同義である。「 C_{3-8} シクロアルコキシ基」として好ましくは「 C_{3-6} シクロアルコキシ基」が挙げられる。「 C_{3-8} シクロアルコキシ基」の具体例としては、例えば、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチロキシ基、シクロヘキシロキシ基、シクロヘプチロキシ基、シクロオクチロキシ基等が挙げられる。

[0097] 「 C_{3-6} シクロアルコキシ基」の具体例としては、「 C_{3-10} シクロアルコキシ基」の具体例における炭素数3～6の例示が挙げられる。

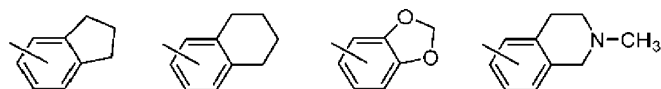
[0098] 「 C_{1-6} アルコキシカルボニル基」の「 C_{1-6} アルコキシ」部分は、前記「 C_{1-6} アルコキシ基」と同義である。「 C_{1-6} アルコキシカルボニル基」の具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、1-メチルエトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、2-メチルプロポキシカルボニル基、1-メチルプロポキシカルボニル基、又は1, 1-ジメチルエトキシカルボニル基等が挙げられる。

[0099] 「 C_{1-6} アルキルカルボニル基」の「 C_{1-6} アルキル」部分は、前記の「 C_{1-6} アルキル基」と同義である。「 C_{1-6} アルキルカルボニル基」の具体例としては、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、1-メチルエチルカルボニル基、ブチルカルボニル基、2-メチルプロピルカルボニル基、1-メチルプロピルカルボニル基、又は1, 1-ジメチルエチルカルボニル基等が挙げられる。

[0100] 「 C_{6-10} アリール基」とは、炭素原子数が6～10の芳香族炭化水素基を意味する。「 C_{6-10} アリール基」の具体例としては、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、又は2-ナフチル基等が挙げられる。中でも好ましくは、フェニル基が挙げられる。

[0101] 該「 C_{6-10} アリール基」には、芳香環基と C_{4-6} シクロアルカンが縮合した8員～14員の多環式の基、或いは、芳香環基と例えば、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択される同一又は異なる原子を1～3個有する5員～6員の複素環が縮合した9員～14員の多環式の基も包含される。具体例としては、例えば、下記で表される基等が挙げられる。

[化14]



[0102] 「5員～10員のヘテロアリール基」としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ばれる1から4個の原子を含み、単環の5～7員環の芳香族複素環基（「5員～7員のヘテロアリール基」）及び2環の8～10員の芳香族複素環基（「8員～10員のヘテロアリール基」）を含む。

[0103] 「5員～10員のヘテロアリール基」として好ましくは、単環の5～7員環の芳香族複素環基（「5員～7員のヘテロアリール基」）が挙げられ、さらに好ましくは、5員もしくは6員の単環の芳香族複素環基（「5員～6員のヘテロアリール基」）が挙げられ、最も好ましくは6員の単環の芳香族複素環基（「6員のヘテロアリール基」）が挙げられる。

[0104] 「5員～10員のヘテロアリール基」として、具体的にはピリジル基、ピリダジニル基、イソチアゾリル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、チアジアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラジニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、キノキサリル基、ナフチリジニル基、ピロロ[3, 2-c]ピリジニル基、ピロロ[3, 2-c]ピリジニル基、ピリド[3, 2-d]ピリジニル基、ピリド[3, 2-d]ピリミジニル基、イミダゾロ[4, 5-c]ピリジル基、又は2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジニル基等が挙げられる。

[0105] 「5員～10員のヘテロアリール基」として好ましくは、ピリジル基、ピ

リミジニル基、イミダゾリル基、又はピリダジニル基であり、より好ましくは、ピリジル基、ピリミジニル基、又はイミダゾリル基である。

[0106] 「3～10員の飽和複素環基」としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ばれる1から4個の原子を含む、単環式又は多環式の飽和複素環基等が挙げられる。

[0107] 前記窒素原子、酸素原子、硫黄原子はいずれも環を構成する原子である。

[0108] 該飽和複素環基には、オキソ基で置換された飽和複素環基、及び架橋構造を有する飽和複素環基も含まれる。該飽和複素環基は、環を構成する窒素原子が、「基」の結合の手となってもよい。

[0109] 「3～10員の飽和複素環基」として好ましくは、「3員～6員の飽和複素環基」が挙げられ、より好ましくは「4員～6員の飽和複素環基」が挙げられる。

[0110] 「3～10員の飽和複素環基」の具体例としては、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロフラノニル基、ジヒドロフラニル基、ジオキサラニル基、ジオキサラノニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、モルホリニル基、モルホリノニル基、オキセパニル基、ジオキセパニル基、オキサチエパニル基、オキサチエパノニル基、オキサゼパニル基、オキサゼパノニル基、オキサビシクロオクタニル基、オキサビシクロヘプタニル基、オキサビシクロオクタノニル基、オキサビシクロヘプタノニル基、オキサアザビシクロオクタニル基、オキサアザビシクロオクタノニル基、ジオキサスピロノナニル基、オクタヒドロピラノピリジニル基、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピロリジノリル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリジノニル基、オキサゾリジニル基、オキサゾリジノニル基、イソオキサゾリジニル基、イソオキサゾリジノニル基、チアゾリジニル基、チアゾリジノニル基、イソチアゾリジニル基、イソチアゾリジノニル基、ピペリジニル基、ピペリジノニル基、チオモルホリニル基、チオモルホリノニル基、チオモルホリンジオキシニル基、テトラヒドロピリミジノニル基、ピペラジニル基、ピペラジノニル基、ジケトピペラジニル基

、アゼパニル基、チアゼパニル基、チアゼパノニル基、ジアゼパニル基、ジアゼパノニル基、アザビシクロオクタニル基、アザビシクロオクタノニル基、アザビシクロヘプタニル基、アザビシクロペプタノニル基、ジアザビシクロオクタニル基、ジアザビシクロオクタノニル基、ジアザビシクロペプタニル基、ジアザビシクロヘプタノニル基、アザスピロノナニル基、デカヒドロナフチリジニル基、デカヒドロキノリル基又はデカヒドロイソキノリル基等が挙げられる。

[0111] 「3～10員の飽和複素環基」として好ましくは、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、オキセタニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、又はアゼチジニル基が挙げられる。

[0112] 「3～10員の含窒素飽和複素環基」としては、環を構成する1から4個の窒素原子を含む、単環式又は多環式の飽和複素環基等が挙げられる。

[0113] 該含窒素飽和複素環基には、オキソ基で置換された含窒素飽和複素環基、及び架橋構造を有する含窒素飽和複素環基も含まれる。該含窒素飽和複素環基は、環を構成する窒素原子が、「基」の結合の手となってもよい。

[0114] 「3～10員の含窒素飽和複素環基」として好ましくは、「3員～6員の含窒素飽和複素環基」が挙げられ、より好ましくは「4員～6員の含窒素飽和複素環基」が挙げられる。

[0115] 「3～10員の含窒素飽和複素環基」の具体例としては、モルホリニル基、モルホリノニル基、オキサゼパニル基、オキサゼパノニル基、オキサアザビシクロオクタニル基、オキサアザビシクロオクタノニル基、オクタヒドロピラノピリジニル基、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピロリジノリル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリジノニル基、オキサゾリジニル基、オキサゾリジノニル基、イソオキサゾリジニル基、イソオキサゾリジノニル基、チアゾリジニル基、チアゾリジノニル基、イソチアゾリジニル基、イソチアゾリジノニル基、ピペリジニル基、ピペリジノニル基、チオモルホリニル基、チオモルホリノニル基、チオモルホリンジオキシニル基、テトラヒドロピリミジノニル基、ピペラジニル基、ピペラジノニル基、ジケ

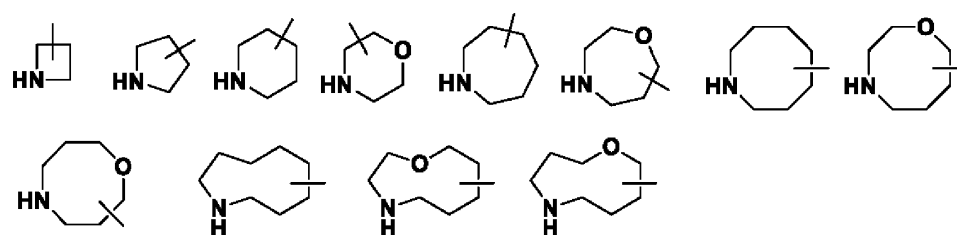
トピペラジニル基、アゼパニル基、チアゼパニル基、チアゼパノニル基、ジアゼパニル基、ジアゼパノニル基、アザビスクロオクタニル基、アザビスクロオクタノニル基、アザビスクロヘプタニル基、アザビスクロペプタノニル基、ジアザビスクロオクタニル基、ジアザビスクロオクタノニル基、ジアザビスクロペプタニル基、ジアザビスクロヘプタノニル基、アザスピロノナニル基、デカヒドロナフチリジニル基、デカヒドロキノリル基又はデカヒドロイソキノリル基等が挙げられる。

[0116] 「3～10員の含窒素飽和複素環基」として好ましくは、ピペリジニル基、ピロリジニル基、又はアゼチジニル基が挙げられる。

[0117] 「環内に第二級アミンを1つ有する4～9員の単環式の飽和複素環基」とは、水素で置換された窒素原子を環内に1つ含む、4～9員の単環式の複素環基を意味する。「環内に第二級アミンを1つ有する4～9員の単環式の飽和複素環基」として、好ましくは「環内に第二級アミンを1つ有する4～7員の単環式の飽和複素環基」が挙げられる。より好ましくは、「環内に第二級アミンを1つ有する5～6員の単環式の飽和複素環基」が挙げられる。最も好ましくは、「環内に第二級アミンを1つ有する6員の単環式の飽和複素環基」が挙げられる。

[0118] 「環内に第二級アミンを1つ有する4～9員の単環式の飽和複素環基」として具体的には、下記で表される基等が挙げられる。

[化15]



[0119] 式(1)、式(1')、式(1A)、式(1A')で表される本開示の化合物の中でも、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X、n、p、q及びrで、好ましいものは以下のとおりであるが、本開示の技術的範囲は下記に挙げる化合物

の範囲に限定されるものではない。

- [0120] R^1 として好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、 C_{6-10} アリール基、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^4R^5$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2R^4$ 、及び $-SO_2NR^4R^5$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。）が挙げられる。 R^1 としてより好ましくは、 C_{1-6} アルキル基（該アルキル基は、フッ素原子、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。）が挙げられる。

R^1 として更に好ましくは、メチル基、エチル基又はプロピル基が挙げられる。

R^1 として最も好ましくは、エチル基が挙げられる。

- [0121] R^2 として好ましくは、水素原子又は C_{1-6} アルキル基（該アルキル基は、フッ素原子、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。）が挙げられる。

R^2 としてより好ましくは、水素原子又は1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

R^2 として更に好ましくは、水素原子又は C_{1-3} アルキル基が挙げられる。

R^2 として最も好ましくは、水素原子が挙げられる。

- [0122] R^3 として好ましくは、水素原子又は C_{1-6} アルキル基（該アルキル基は、フッ素原子、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。）が挙げられる。

R^3 としてより好ましくは、水素原子又は1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

R^3 として更に好ましくは、水素原子又は C_{1-3} アルキル基が挙げられる。

R^3 として最も好ましくは、水素原子が挙げられる。

- [0123] R^4 として好ましくは、水素原子、又はフッ素原子及びカルボキシル基からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキ

ル基が挙げられる。

R^4 としてより好ましくは、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基が挙げられる

。

R^4 として更に好ましくは、水素原子、又は C_{1-3} アルキルが挙げられる。

R^4 として最も好ましくは、水素原子、又はメチル基が挙げられる。

[0124] R^5 として好ましくは、水素原子、又はフッ素原子及びカルボキシル基からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

R^5 としてより好ましくは、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基が挙げられる

。

R^5 として更に好ましくは、水素原子、又は C_{1-3} アルキルが挙げられる。

R^5 として最も好ましくは、水素原子、又はメチル基が挙げられる。

[0125] X として好ましくは、 CH_2 又は酸素原子が挙げられる。

X としてより好ましくは、 CH_2 が挙げられる。

[0126] n として好ましくは、1又は2が挙げられる。

n としてより好ましくは、1が挙げられる。

n としてより好ましくは、2が挙げられる。

[0127] p として好ましくは、0、1又は2が挙げられる。

p としてより好ましくは、0又は1が挙げられる。

p として更に好ましくは、0が挙げられる。

[0128] q として好ましくは、1又は2が挙げられる。

q としてより好ましくは、1が挙げられる。

[0129] r として好ましくは、0、1又は2が挙げられる。

r としてより好ましくは、1又は2が挙げられる。

r として更に好ましくは、2が挙げられる。

[0130] 式(1)で表される化合物のうちで、好ましい化合物としては、以下のよ
うな化合物又はその製薬学的に許容される塩が挙げられる。

[0131] 式(1)又は式(1')で表される化合物のうちで、好ましい態様として

は、以下の（A）が挙げられる。

（A）

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、 C_{6-10} アリール基、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^4R^5$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2R^4$ 、及び $-SO_2NR^4R^5$ からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。）であり、

R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル基（該アルキル基は、フッ素原子、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）らなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。）であり、

R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又はフッ素原子及びカルボキシル基からなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、ここにおいて、 R^3 及び R^4 が共に C_{1-10} アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3～10員の含窒素飽和複素環基を形成していてもよく、

Xが、 CH_2 又は酸素原子であり、

nが、1又は2であり、

pが、0、1又は2であり、

qが、1又は2であり、

rが、0、1又は2である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0132] 式（1）又は式（1'）で表される化合物のうちで、より好ましい態様としては、以下の（B）が挙げられる。

（B）

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基（該アルキル基は、フッ素原子、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。）であり、

R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子又は1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、

X が、 CH_2 であり、

n が、1又は2であり、

p が、0又は1であり、

q が、1であり、

r が、1又は2である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0133] 式(1)又は式(1')で表される化合物のうちで、別のより好ましい態様としては、

以下の(C)が挙げられる。

(C)

R^1 が、 C_{1-6} アルキル基(該アルキル基は、フッ素原子、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。)であり、

R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子又は1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、

X が、酸素原子であり、

n が、1又は2であり、

p が、0であり、

q が、2であり、

r が、1である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0134] 式(1)又は式(1')で表される化合物のうちで、更に好ましい態様としては、以下の(D)が挙げられる。

(D)

R^1 が、メチル基、エチル基又はプロピル基であり、

R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子又は C_{1-3} アル

キル基であり、

Xが、 CH_2 であり、

nが、1であり、

pが、0であり、

qが、1であり、

rが、2である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0135] 式(1)又は式(1')で表される化合物のうちで、別の更に好ましい態様としては、

以下の(E)が挙げられる。

(E)

R^1 が、メチル基、エチル基又はプロピル基であり、

R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキル基であり、

Xが、 CH_2 であり、

nが、2であり、

pが、0であり、

qが、1であり、

rが、2である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0136] 式(1)又は式(1')で表される化合物のうちで、最も好ましい態様としては、以下の(F)が挙げられる。

(F)

R^1 が、エチル基であり、

R^2 及び R^3 が、水素原子であり、

Xが、 CH_2 であり、

nが、1であり、

pが、0であり、

q が、1 であり、

r が、2 である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0137] 「製薬学的に許容される塩」としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、又はクエン酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラートルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩、アルミニウム塩等の無機塩基塩、又はトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピコリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン [トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン]、tert-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチルアミン等の有機塩基塩等が挙げられ、さらにはアルギニン、リジン、オルニチン、アスパラギン酸、又はグルタミン酸などの塩基性又は酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

[0138] 出発化合物及び目的化合物の好適な塩及び製薬学的に許容される塩は、慣用の無毒性塩であり、それらとしては、有機酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩又はパラートルエンスルホン酸塩など）及び無機酸塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩又はリン酸塩など）のような酸付加塩、アミノ酸（例えばアルギニン、アスパラギン酸又はグルタミン酸など）との塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩又はカリウム塩など）及びアルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩又はマグネシウム塩など）などの金属塩、アンモニウム塩、又は有機塩基塩（例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン

塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩又はN，N'－ジベンジルエチレンジアミン塩など）などの他、当業者が適宜選択することができる。

[0139] 本開示の化合物の塩を取得したいとき、本開示の化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸又は塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

[0140] また、本開示の化合物及びその製薬学的に許容される塩は、水或いは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本開示に含まれる。

[0141] また、本開示には、式（1）、式（1'）、式（1A）、式（1A'）で表される化合物、又はその製薬学的に許容される塩が含まれる。また、これらの水和物又はエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、本開示には、式（1）、式（1'）、式（1A）、式（1A'）で表される本開示の化合物のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、及びあらゆる様態の結晶形のものも含まれる。

[0142] 式（1）、式（1'）、式（1A）、式（1A'）で表される本開示の化合物の中には、光学活性中心に基づく光学異性体、分子内回転の束縛により生じた軸性又は面性キラリティーに基づくアトロプ異性体、その他の立体異性体、互変異性体、及び幾何異性体などが存在し得るものがあるが、これらを含め、全ての可能な異性体及びそれらの混合物は本開示の範囲に含まれる。

[0143] 特に光学異性体やアトロプ異性体は、ラセミ体として、又は光学活性の出発原料や中間体が用いられた場合には光学活性体として、それぞれ得ることができる。必要であれば、下記製造法の適切な段階で、対応する原料、中間体又は最終品のラセミ体を、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法などの公知の分離方法によって、物理的に又は化学的にそれらの光学対掌体に分割することができる。具体的には、例えばジアステレオマー法では、光学分割剤を用いる反応によってラセミ体から2種のジアステレオマーを形成す

る。この異なるジアステレオマーは一般に物理的性質が異なるため、分別結晶化などの公知の

方法によって分割することができる。

[0144] 本開示にかかわる化合物の製造方法について以下に述べる。式(1)、式(1')、式(1A)、式(1A')で表される本開示にかかわる化合物又はその製薬学的に許容される塩は、公知化合物から、例えば以下の製造法A～Fの方法及びそれに準じた方法、又は当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせることで製造することができる。

[0145] なお、反応中の化合物は、塩を形成している場合も含み、このような塩としては、例えば式(1)、式(1')、式(1A)、式(1A')で表される化合物における塩と同様のものなどが用いられる。

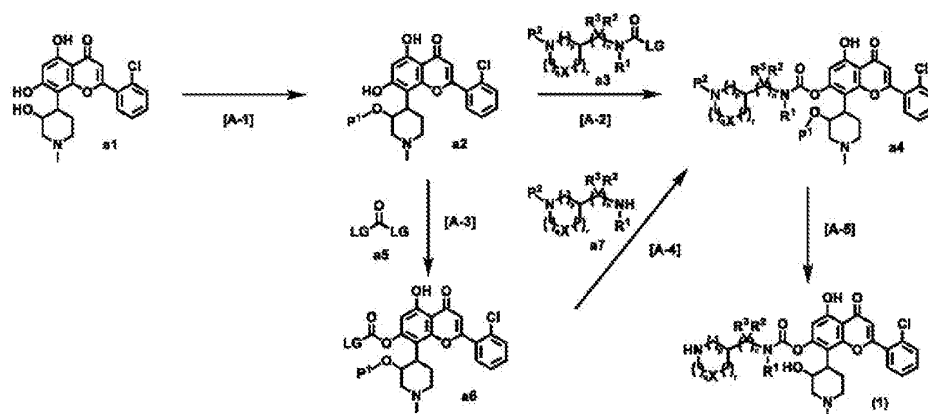
[0146] また、各工程で得られた化合物は反応液のままか組成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って、反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの分離手段により容易に精製することができる。

[0147] 以下の反応における化合物の各記号は、特に記載のない限り、前記と同意義を示す。

[0148] 製造法A

式(1)で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化16]

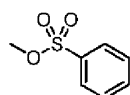


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 n 、 p 、 q 及び r は項1に定義されるとおりであり、 P^1 はアルコールの保護基を意味し、 P^2 はアミノ基の保護基を意味し、 LG は脱離基を意味する。]

[0149] 保護基 P^1 又は P^2 は、各々、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、2014年)に記載されている、アルコールの保護基又はアミノ基の保護基として記載されているものを挙げることができる。

[0150] LG は、脱離基であり、ハロゲン、アルコキシ基、スルホニルオキシ基又はイミダゾール基などが挙げられる。スルホニルオキシ基としては、フェニルスルホニルオキシ基

[化17]



等が挙げられる。

[0151] [A-1工程]

本工程は化合物 a 1 から化合物 a 2 を得る工程である。本工程は Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、2014 年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0152] [A-2 工程]

本工程は化合物 a 2 に、塩基存在下、適当な溶媒中、下記の製造法により得られる化合物 a 3 を反応させることにより化合物 a 4 を得る工程である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸セシウム、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくは塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン (THF)、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチル-2-ピロリドン、アセトニトリルが挙げられる。反応時間は、通常、約 0.5 時間～約 48 時間であり、好ましくは約 0.5 時間～約 10 時間である。反応温度は、通常、約 -20℃～約 180℃、好ましくは、約 0℃～約 80℃である。

[0153] [A-3 工程]

本工程は化合物 a 2 に、塩基存在下、適当な溶媒中、化合物 a 5 を反応させることにより化合物 a 6 を得る工程である。化合物 a 5 は、市販のものをを用いるか、または公知化合物から当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせで製造することができ、好ましくはトリホスゲンが挙げられる。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸セシウム、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくは

塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン（THF）、トルエン、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）、N－メチル－2－ピロリドン、アセトニトリルが挙げられる。反応時間は、通常、約0.5時間～約48時間であり、好ましくは約0.5時間～約10時間である。反応温度は、通常、約－20℃～約180℃、好ましくは、約0℃～約80℃である。

[0154] [A－4工程]

本工程は化合物a6に、塩基存在下、適当な溶媒中、下記の製造法により得られる化合物a7を反応させることにより化合物a4を得る工程である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸セシウム、4－ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくは塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン（THF）、トルエン、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）、N－メチル－2－ピロリドン、アセトニトリルが挙げられる。反応時間は、通常、約0.5時間～約48時間であり、好ましくは約0.5時間～約10時間である。反応温度は、通常、約－20℃～約180℃、好ましくは、約0℃～約80℃である。

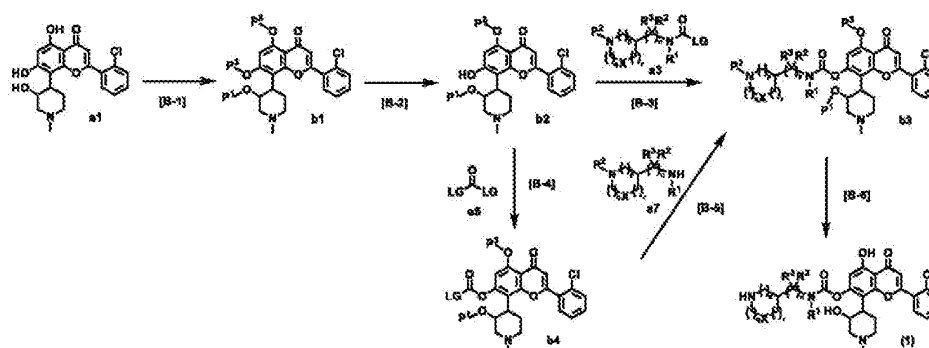
[0155] [A－5工程]

本工程は化合物a4から式（1）で表される化合物を得る工程である。本工程はGreene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、2014年)に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0156] 製造法B

式（1）で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化18]

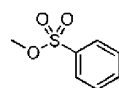


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 n 、 p 、 q 及び r は項1に定義されるとおりであり、 P^1 はアルコールの保護基であり、 P^2 はアミノ基の保護基であり、 P^3 はフェノールの保護基であり、 LG は脱離基を意味する。]

[0157] 保護基 P^1 、 P^2 、又は P^3 は、各々、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、2014年)に記載されている、アルコールの保護基、アミノ基の保護基、又はフェノールの保護基として記載されているものを挙げる事ができる。

[0158] LG は、脱離基であり、ハロゲン、アルコキシ基、スルホニルオキシ基、又はイミダゾール基等が挙げられる。スルホニルオキシ基としては、フェニルスルホニルオキシ基

[化19]



等が挙げられる。

[0159] [B-1工程]

本工程は化合物a1から化合物b1を得る工程である。本工程はGreene

ne's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、2014年)に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0160] [B-2工程]

本工程は化合物 b 1 に、塩基存在下、アルコール溶媒中、保護基 P³ を除去ことにより化合物 b 2 を得る工程である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸セシウム、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。本工程において使用されるアルコール溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはメタノール、エタノールが挙げられる。反応時間は、通常、約 0.5 時間～約 48 時間であり、好ましくは約 0.5 時間～約 10 時間である。反応温度は、通常、約 -20℃～約 180℃、好ましくは、室温～約 100℃である。好ましくは、室温は、1～30℃である。

[0161] [B-3工程]

本工程は化合物 b 2 に、塩基存在下、適当な溶媒中、下記の製造法により得られる化合物 a 3 を反応させることにより化合物 b 3 を得る工程である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸セシウム、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくは塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン (THF)、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチル-2-ピロリドン、アセトニトリルが挙げられる。反応時間は、通常、約 0.5 時間～約 48 時間であり、好ましくは約 0.5 時間～約 10 時間である。反応温度は、通常、約 -20℃～約 180℃、好ましくは、約 0℃～約 80℃であ

る。

[0162] [B-4 工程]

本工程は化合物 b 2 に、塩基存在下、適当な溶媒中、化合物 a 5 を反応させることにより化合物 b 4 を得る工程である。化合物 a 5 は、市販のものを用いるか、または公知化合物から当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせで製造することができ、好ましくはトリホスゲンが挙げられる。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸セシウム、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくは塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン (THF)、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチル-2-ピロリドン、アセトニトリルが挙げられる。反応時間は、通常、約 0.5 時間～約 48 時間であり、好ましくは約 0.5 時間～約 10 時間である。反応温度は、通常、約 -20℃～約 180℃、好ましくは、約 0℃～約 80℃である。

[0163] [B-5 工程]

本工程は化合物 b 4 に、塩基存在下、適当な溶媒中、下記の製造法により得られる化合物 a 7 を反応させることにより化合物 b 3 を得る工程である。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸セシウム、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくは塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン (THF)、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチル-2-ピロリドン、アセトニトリルが挙げられる。反応時間は、通常、約 0.5 時間～約 48 時間であり、好ましくは約 0.5 時間～約 10 時間である。反応温度は、通常、約 -20℃～約 180℃、好ましくは、約 0℃～約 80℃である。

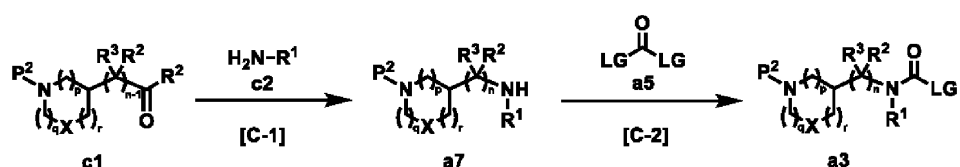
[0164] [B-6工程]

本工程は化合物b3から式(1)の化合物を得る工程である。本工程はGreene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、2014年)に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0165] 製造法C (中間体の製法)

上記a3で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化20]

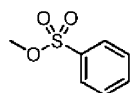


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 、 n 、 p 、 q 及び r は項1に定義されるとおりであり、 P^2 はアミノ基の保護基を意味し、 LG は脱離基を意味する。]

[0166] 保護基 P^2 は、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、2014年)にアミノ基の保護基として記載されているものを挙げることができる。

[0167] LG は、脱離基であり、ハロゲン、アルコキシ基、スルホニルオキシ基又はイミダゾール基等が挙げられる。スルホニルオキシ基としては、フェニルスルホニルオキシ基

[化21]



等が挙げられる。

[0168] [C-1 工程]

本工程は化合物 c 1 に、還元剤存在下、適当な酸及び溶媒中、化合物 c 2 を反応させることにより化合物 a 7 を得る工程である。化合物 c 1 及び c 2 は、市販のものを用いるか、または公知化合物から当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせて製造することができる。本工程において使用される還元剤としては、例えば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。または、パラジウム／炭素、水酸化パラジウム／炭素等の触媒存在下、水素雰囲気下で反応させることもできる。本工程において使用される酸としては、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸が挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはメタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン（THF）、酢酸エチル、アセトニトリルが挙げられる。反応時間は、通常、約 0.5 時間～約 48 時間であり、好ましくは約 0.5 時間～約 10 時間である。反応温度は、通常、約 -20℃～約 180℃、好ましくは、約 0℃～約 80℃である。

[0169] [C-2 工程]

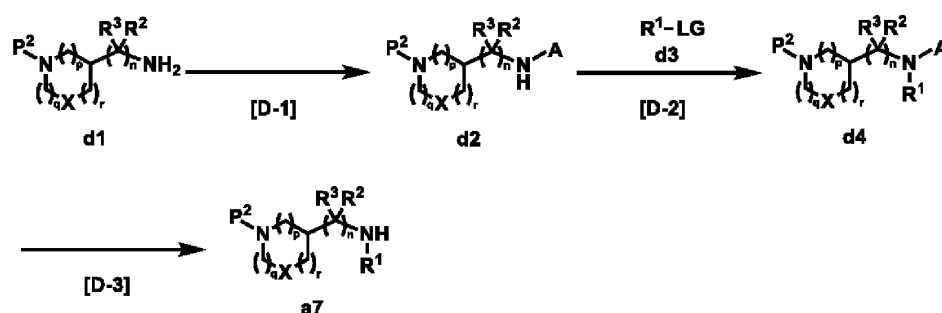
本工程は化合物 a 7 に、塩基存在下、適当な溶媒中、化合物 a 5 を反応させることにより化合物 a 3 を得る工程である。化合物 a 5 は、市販のものを用いるか、または公知化合物から当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせて製造することができ、好ましくは、トリホスゲンである。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸セシウム、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミ

ン、N、N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくは塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン（THF）、トルエン、N、N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチル-2-ピロリドン、アセトニトリルが挙げられる。反応時間は、通常、約0.5時間～約48時間であり、好ましくは約0.5時間～約10時間である。反応温度は、通常、約-20℃～約180℃、好ましくは、約0℃～約80℃である。

[0170] 製造法D（中間体の製法）

上記a7で表される化合物は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化22]

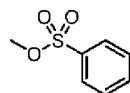


[式中、R¹、R²、R³、X、n、p、q及びrは項1に定義されるとおりであり、P²はアミノ基の保護基を意味し、Aはアミノ基の活性化基を意味し、LGは脱離基を意味する。]

[0171] 保護基P²は、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、2014年) にアミノ基の保護基として記載されているものを挙げることができる。

[0172] LGは、脱離基であり、ハロゲン、アルコキシ基、スルホニルオキシ基又はイミダゾール基等が挙げられる。スルホニルオキシ基としては、フェニルスルホニルオキシ基

[化23]



等が挙げられる。

[0173] Aは、活性化基であり、トリフルオロアセチル基、アセチル基、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、2-ニトロベンゼンスルホニル基、4-ニトロベンゼンスルホニル基又は2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基等が挙げられる。

[0174] [D-1工程]

本工程は化合物d1から化合物d2を得る工程である。本工程はGreene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、2014年)に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0175] [D-2工程]

本工程は化合物d2に、塩基存在下、適当な溶媒中、化合物d3を反応させることにより化合物d4を得る工程である。化合物d3は、市販のものを用いるか、または公知化合物から当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせて製造することができる。本工程において使用される塩基は、後記に例示する塩基等から選択されるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウムが挙げられる。本工程において使用される溶媒は、後記に例示する溶媒等から選択されるが、好ましくはテトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチル-2-ピロリドン、アセトニトリルが挙げられる。反応時間は、通常、約0.5時間～約48時間であり、好ましくは約0.5時間～約10時間である。反応温度は、通常、約-20℃～約180℃、好ましくは、約0℃～

約80℃である。

[0176] [D-3工程]

本工程は化合物d4から化合物a7を得る工程である。本工程はGreene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、2014年)に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0177] 上記において説明した製造法の各反応において、具体的に保護基の使用を明示した場合以外でも、反応点以外のいずれかの官能基が説明した反応条件下で変化する、もしくは、説明した方法を実施するのに不適切な場合には、反応点以外を必要に応じて保護し、反応終了後又は一連の反応を行った後に脱保護することにより目的化合物を得ることができる。

[0178] 保護基としては、文献（例えば、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th ed., T. W. Greene, John Wiley & Sons, Inc. (2014)等）に記載されているような通常の保護基を用いることができ、更に具体的には、アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル又はベンジル等を、またアルコール及びフェノールの保護基としては、例えばトリメチルシリル又はtert-ブチルジメチルシリル等のトリアルキルシリル基、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル又はベンジル等を、それぞれ挙げるることができる。

[0179] 保護基の導入及び脱離は、有機合成化学で常用される方法（例えば前述のGreene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th ed. 参照）又はそれらに準じた方法により行うことができる。

[0180] 上記の各工程において使用される塩基は、反応や原料化合物の種類等によ

って適宜選択されるべきであるが、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第三級アミン類等が挙げられる。

[0181] 上記の各工程において使用される溶媒は、反応や原料化合物の種類等によって適宜選択されるべきであるが、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、アセトン、エチルメチルケトンのようなケトン類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサンのようなエーテル類、トルエン、ベンゼンのような芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチル-2-ピロリドンのようなアミド類、ジメチルスルホキシド (DMSO) のようなスルホキシド類、アセトニトリルのようなニトリル類が挙げられ、これらの溶媒は単独或いは2種類以上混合して用いることができる。また反応の種類によっては、有機塩基類を溶媒として用いてもよい。

[0182] 本開示の化合物は、例えば抗がん剤として提供され、その適応されるがん種は問わないが、具体例としては急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞

腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫を挙げることができる。

- [0183] 本明細書において、「癌」および「がん」は、交換可能に同義を指すものとして使用され、上皮細胞から発生するがん、非上皮細胞から発生する肉腫、造血器から発生する血液がんを含む概念であり、血液がんとは、リンパ腫、白血病を含む概念である。本開示の化合物は、がんを予防／又は治療する目的で、がん腫を縮小若しくは消滅させるか又はがん腫を増大させない効果を有するものである。なお、本開示において、「予防」とは、疾患を発症していない健常人に対して本開示の有効成分を投与する行為であり、例えば、疾患の発症を防止することを目的とするものである。「治療」とは、医師により疾患を発症していると診断をされた人（患者または被験者）に対して本開示の有効成分を投与する行為であり、例えば、疾患や症状を軽減すること、がん腫を増大させないこと又は疾患発症前の状態に戻すことを目的とするものである。また、投与の目的が疾患や症状の悪化防止又はがん腫の増大防止であっても、投与されるのが患者または被験者であれば、治療行為である。
- [0184] 本開示の化合物等を投与する場合、その使用量は、症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば、静脈内注射の場合には、成人に対して、1日当たり、下限として、0.01mg（好ましくは0.1mg）、上限として、1000mg（好ましくは100mg）を、1回または数回に分けて、症状に応じて投与することにより効果が期待される。その投与スケジュールとしては、例えば単回投与、1日1回3日間連日投与、又は1日2回1週間連続投与、等を挙げることができる。さらに上記記載の各投与方法を、約1日間～約60日間の間隔をあけて繰り返すこともできる。
- [0185] 本開示の化合物は、非経口投与又は経口投与により投与しうるが、好ましくは非経口的な方法、より好ましくは静脈内注射により投与される。また、本開示の化合物は、投与後に製剤中から徐放的な放出がなされ、生体内環境においてアルボンジブに変換されるという特性を有することから、医薬的に許容されるキャリア、例えばリポソームとして製剤化し投与されることが好ま

しい。

- [0186] 本開示は、本開示の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含むリボソームを提供する。
- [0187] 本開示の化合物を内封するリボソームは、少なくとも1種以上の「リン脂質」を含む。
- [0188] 「リン脂質」としては、例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジリノシトール、スフィンゴミエリンなどが挙げられる。
- [0189] 「リン脂質」として好ましくは、ホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルエタノールアミン、スフィンゴミエリンが挙げられる。
- [0190] 「リン脂質」としてより好ましくは、ホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルエタノールアミンが挙げられる。
- [0191] 「リン脂質」としてさらに好ましくは、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンが挙げられる。
- [0192] 「リン脂質」として最も好ましくは、ホスファチジルコリンが挙げられる。
- [0193] 「リン脂質」における脂肪酸残基は特に限定されないが、例えば、炭素数14～18の飽和または不飽和の脂肪酸残基が挙げられ、具体的には、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸等の脂肪酸由来のアシル基が挙げられる。また、卵黄レシチン、大豆レシチン等の天然物由来のリン脂質、及びその不飽和脂肪酸残基に水素添加した水素添加卵黄レシチン、水素添加大豆レシチン（水素添加大豆リン脂質、または水素添加大豆ホスファチジルコリンともいう）等を用いることもできる。
- [0194] リボソーム膜成分全体に対するリン脂質の配合量（モル分率）は特に限定されないが、好ましくは30～80%が挙げられ、より好ましくは40～70%が挙げられる。

- [0195] また、本開示の化合物を内封するリポソームは、ステロール類を含むことができる。ステロール類としては、コレステロール、 β -シトステロール、スチグマステロール、カンペステロール、ブラシカステロール、エルゴステロール、及びフコステロール等が挙げられる。
- [0196] ステロール類として好ましくは、コレステロールが挙げられる。
- [0197] リポソーム膜成分全体に対するステロール類の配合量（モル分率）は特に限定されないが、好ましくは0～60%が挙げられ、より好ましくは10～50%が挙げられ、さらに好ましくは30～50%が挙げられる。
- [0198] 本開示の化合物を内封するリポソームは、*in vivo*における滞留性を向上させるために、ポリマー修飾脂質を含むことができる。
- [0199] ポリマー修飾脂質とは、ポリマーで修飾された脂質を意味する。ポリマー修飾脂質は、「「脂質」－「ポリマー」」で表される。ポリマー修飾脂質は、リポソームの脂質膜の成分であり得る。
- [0200] リポソーム膜成分全体に対するポリマー修飾脂質の配合量（モル分率）は特に限定されないが、好ましくは0～20%が挙げられ、より好ましくは1～10%が挙げられ、さらに好ましくは2～6%が挙げられる。
- [0201] ポリマー修飾脂質のポリマー部分としては、親水性ポリマーが好ましく、より好ましくは、脂質と結合していないポリマーの末端がアルコキシ化されている親水性ポリマーが好ましい。ポリマー修飾脂質のポリマー部分として更に好ましくは、脂質と結合していないポリマーの末端がメトキシ化、エトキシ化又はプロポキシ化されている親水性ポリマーが挙げられる。ポリマー修飾脂質のポリマー部分として最も好ましくは、脂質と結合していないポリマーの末端がメトキシ化されている親水性ポリマーが挙げられる。
- [0202] ポリマー修飾脂質のポリマー部分としては、具体的には、特に限定されないが、例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メトキシポリエチレングリコール、メトキシポリプロピレングリコール、メトキシポリビニルアルコール、メトキシポリビニルピロリドン、エトキシポリエチレングリコール、エトキ

シポリプロピレングリコール、エトキシポリビニルアルコール、エトキシポリビニルピロリドン、プロポキシポリエチレングリコール、プロポキシポリプロピレングリコール、プロポキシポリビニルアルコール、及びプロポキシポリビニルピロリドンが挙げられる。ポリマー修飾脂質のポリマー部分として、好ましくはポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、メトキシポリプロピレングリコール、エトキシポリエチレングリコール、エトキシポリプロピレングリコール、プロポキシポリエチレングリコール、及びプロポキシポリプロピレングリコールが挙げられる。ポリマー修飾脂質のポリマー部分として、より好ましくはポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、エトキシポリエチレングリコール、エトキシポリプロピレングリコール、及びプロポキシポリエチレングリコールが挙げられる。ポリマー修飾脂質のポリマー部分として、更により好ましくはポリエチレングリコール、及びメトキシポリエチレングリコールが挙げられる。ポリマー修飾脂質のポリマー部分として、最も好ましくはメトキシポリエチレングリコールが挙げられる。ポリマー修飾脂質のポリマー部分の分子量は特に限定されないが、例えば、100～10000ダルトンが挙げられ、好ましくは500～8000ダルトンが挙げられ、より好ましくは1000～7000ダルトンが挙げられ、さらに好ましくは1500～5000ダルトンが挙げられ、最も好ましくは1500～3000ダルトンが挙げられる。

[0203] ポリマー修飾脂質の脂質部分としては、具体的には特に限定されないが、例えば、ホスファチジルエタノールアミン、及びジアシルグリセロールが挙げられる。ポリマー修飾脂質の脂質部分として好ましくは、炭素数14～18の飽和または不飽和の脂肪酸残基を有するホスファチジルエタノールアミン、及び炭素数14～18の飽和または不飽和の脂肪酸残基を有するジアシルグリセロールが挙げられ、より好ましくは炭素数14～18の飽和脂肪酸残基を有するホスファチジルエタノールアミン、及び炭素数14～18の飽和脂肪酸残基を有するジアシルグリセロールが挙げられ、更に好ましくは、パルミトイル基またはステアロイル基を有するホスファチジルエタノールア

ミン、及びパルミトイル基またはステアロイル基を有するジアシルグリセロールが挙げられる。ポリマー修飾脂質の脂質部分として最も好ましくは、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンが挙げられる。

[0204] 本開示の化合物を内封するリポソームは、医薬的に許容される添加物を含むことができる。添加物として、例えば、無機酸、無機酸塩、有機酸、有機酸塩、糖類、緩衝剤、抗酸化剤、及びポリマー類が挙げられる。

[0205] 無機酸としては、例えば、リン酸、塩酸、及び硫酸が挙げられる。

[0206] 無機酸塩としては、例えば、リン酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、硫酸アンモニウム、及び硫酸マグネシウムが挙げられる。

[0207] 有機酸としては、例えば、クエン酸、酢酸、コハク酸、及び酒石酸が挙げられる。

[0208] 有機酸塩としては、例えば、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、及び酒石酸ナトリウムが挙げられる。

[0209] 糖類としては、例えば、グルコース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、及びトレハロースが挙げられる。

[0210] 緩衝剤としては、例えば、Ｌ－アルギニン、Ｌ－ヒスチジン、トロメタモール（トリスヒドロキシメチルアミノメタン、T r i s）及びそれらの塩が挙げられる。

[0211] 抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、Ｌ－システイン、チオグリコール酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、及びトコフェロールが挙げられる。

[0212] ポリマー類としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。ポリマー類は、一般的な注射剤に用いられる添加剤の一つの例である。ポリマー類は、ポリマー修飾脂質におけるポリマーは別物である。

[0213] リポソームの製造方法

本開示の化合物を内封するリポソームは、例えば以下のようにして作成す

ることができる。

- [0214] 工程 1：リン脂質、コレステロール等の膜構成成分をクロロホルム等の有機溶媒に溶解し、フラスコ内で有機溶媒を留去することによりフラスコ内壁に脂質混合物の薄膜を形成させる。上記の代わりに、*tert*-ブチルアルコール等に溶解後、凍結乾燥することで凍結乾燥物として脂質混合物を得ることもよい。
- [0215] 工程 2：工程 1 で得られた脂質混合物に硫酸アンモニウム水溶液等の内水相溶液を加え、分散することにより、粗リポソーム分散液を得る。
- [0216] 工程 3：エクストルーダーを用いて、工程 2 で得られた粗リポソーム分散液をフィルターに通過させることにより、所望の粒子径にする。又は、工程 2 で得られた粗リポソーム分散液を高圧ホモジナイザーを用いて高圧でノズルから吐出させることにより所望の粒子径にする。
- [0217] リポソームの粒子径は特に限定されないが、例えば、10 nm～200 nm、好ましくは30 nm～150 nm、より好ましくは40 nm～140 nm、さらに好ましくは50～120 nm、最も好ましくは60～100 nm である。リポソームの粒子径は、動的光散乱法により測定される平均値であり、例えば、Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments) を用いて測定することができる。
- [0218] 工程 4：工程 3 で得られたリポソーム液を、ゲルろ過、透析、タンジェンシャルフローフィルトレーション又は超遠心等により外水相を置換する。
- [0219] 工程 5：工程 4 で得られた外水相を置換したリポソーム液を、内封したい化合物とともにインキュベーションすることにより、化合物をリポソームに内封する。
- [0220] 工程 6：工程 5 で得た化合物を内封したリポソームを、ゲルろ過、透析、タンジェンシャルフローフィルトレーション又は超遠心等を行うことにより、内封されていない化合物を除去する。
- [0221] リポソーム製剤内での化合物の状態は、使用する化合物の形態（フリー体、塩、水和物等）によらず、「リポソーム内水層の添加物に依拠する」と考

えられる。例えば、リポソーム内水層の添加物が「硫酸アンモニウム」であれば、リポソーム製剤内で化合物は硫酸塩の形態で存在すると考えられる。また、リポソーム内水層の添加物が「クエン酸」であれば、リポソーム製剤内で化合物はクエン酸塩の形態で存在すると考えられる。この他に、リポソーム内には水が存在するため、水和物の形態で存在している可能性もある。

[0222] (1) 本開示の化合物の有効量を投与することと、(2) (i) 他の抗がん剤の有効量を投与すること、(i i) ホルモン療法剤の有効量を投与すること、及び(i i i) 非薬剤療法からなる群からなる群から選ばれる1ないし3種とを組み合わせることにより、より効果的にがんを予防治療することができる。非薬剤療法としては、例えば、手術、放射線療法、遺伝子治療、温熱療法、凍結療法、レーザー灼熱療法などが挙げられ、これらを2種以上組み合わせることもできる。

[0223] 本開示の化合物は、その効果の増強を目的として、他の薬物と併用して用いることができる。具体的には、本開示の化合物は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞増殖因子ならびにその受容体作用を阻害する薬剤等の薬物と併用して用いることができる。以下、本開示の化合物と併用し得る薬物を併用薬物と略記する。

[0224] 本開示の化合物は単剤として使用しても優れた抗がん作用を示すが、さらに前記併用薬物の一つまたは幾つかと併用（多剤併用）することによって、その効果をより一層増強または患者のQOLを改善させることができる。

[0225] 「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、ジエノゲスト、アソプリスニル、アリルエストレノール、ゲストリノン、ノメゲストール、タデナン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例えば、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン等）、ピル製剤、メピチオスタン、テストトラクトン、アミノグルテチイミド、LH-RH誘導体（LH-RHアゴ

ニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリンなど）、
LH-RHアンタゴニスト）、ドロキシフェン、エピチオスタノール、ス
ルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例えば、塩酸フ
アドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾ
ール、フォルメスタンなど）、抗アンドロゲン（例えば、フルタミド、エン
ザルタミド、アパルタミド、ピカルタミド、ニルタミドなど）、副腎皮質ホ
ルモン系薬剤（例えば、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、
トリウムシノロンなど）、アンドロゲン合成阻害薬（例えば、アピラテロン
など）、レチノイド、及びレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例えば、リア
ロゾールなど）などが挙げられる。

[0226] 「化学療法剤」としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗がん性
抗生物質、植物由来抗がん剤、分子標的治療剤、免疫調節剤、その他の化学
療法剤などが用いられる。代表的な例を次に記載する。

[0227] 「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナ
イトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスフ
アミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルフ
アン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、
ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエ
チレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾジン、ピボプロ
マン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダ
プラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブ
ロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチ
ン、テモゾロミド、レオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンス
チマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン及びそれらのDD
S製剤などが挙げられる。

[0228] 「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプ
リンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エオシ
タビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、

５－ＦＵ系薬剤（例えば、フルオロウラシル、テガフル、ＵＦＴ、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル、カペシタビンなど）、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコポリンカルシウム、タブロイド、プトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルパミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチン、及びそれらのＤＤＳ製剤などが挙げられる。

[0229] 「抗がん性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンＤ、アクチノマイシンＣ、マイトマイシンＣ、クロモマイシンＡ３、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン、エリブリン、及びそれらのＤＤＳ製剤などが挙げられる。

[0230] 「植物由来抗がん剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタクセル、ＤＪ－９２７、ビノレルビン、イリノテカン、トポテカン、及びそれらのＤＤＳ製剤などが挙げられる。

[0231] 「分子標的治療剤」としては、例えば、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、ラパチニブ、パゾパニブ、ルキシロチニブ、クリゾチニブ、ベムラフェニブ、バンデタニブ、ポナチニブ、カボザンチニブ、トファシチニブ、レゴラフェニブ、ボスチニブ、アキシチニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、ニンテダニブ、イデラリシブ、セリチニブ、レンバチニブ、パルボシクリブ、アレクチニブ、アフアチニブ、オシメルチニブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、ブリガチニブ、ネラチニブ、コパンリシブ、コビメチニブ、イブルチニブ、アカラブルチニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ、バリシチニブ、フォスタ

マチニブ、ロルラチニブ、エルダフィチニブ、エントレクチニブ、ダコミチニブ、シロリムス、エベロリムス、テムシロリムス、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、ベネトクラックス、アザシチジン、デシタビン、ボリノスタット、パノビノスタット、ロミデプシン、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、及びイキサゾミブなどが挙げられる。

[0232] 「免疫調節剤」としては、例えば、レナリドミド及びポマリドミドなどが挙げられる。

[0233] 「その他の化学療法剤」としては、例えば、ソブゾキサンなどが挙げられる。

[0234] 「免疫療法剤 (Biological Response Modifier ; BRM)」として、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTLA4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、Toll-like Receptors作動薬（例えば、TLR7作動薬、TLR8作動薬、TLR9作動薬など）が挙げられる。

[0235] 細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤における細胞増殖因子としては、細胞増殖を促進する物質であれば、どのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子があげられる。具体的には、EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質（例えば、TGFA α など）、インスリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質（例えば、インスリン、IGF (insulin-like growth factor) -1、IGF-2など）、FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一のアッセイを有する物質（例えば、酸性FGF、塩基性

FGF、KGK (keratinocyte growth factor)、FGF-10など)、及び、その他の細胞増殖因子(例えば、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF- β (transforming growth factor β)、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor)、ヘレグリン、アンジオポエチンなど)が挙げられる。

[0236] 本開示の化合物、及び併用薬物の投与期間は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本開示の化合物と併用薬物の合剤としてもよい。併用薬物の投与量は、臨床用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本開示の化合物と併用薬物の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本開示の化合物1重量部に対し、併用薬物を0.01~100重量部用いればよい。また、その副作用抑制の目的として、制吐剤、睡眠導入剤、抗癌薬などの薬剤(併用薬物)と組み合わせて用いることができる。

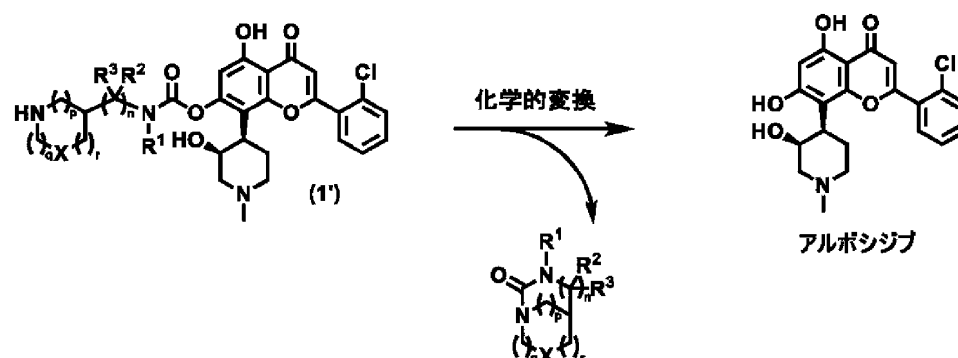
[0237] 式(1)、式(1')、式(1A)、式(1A')で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩(本開示の化合物と称する場合もある。)は、カルバメート型のアルボシジブプロドラッグであって、カルバメートの窒素原子上に「(1)アルキル基」と「(2)環内に第二級アミンを1つ有する4~9員の単環式の飽和複素環基(ピペリジン)で置換されたメチル基、又はエチル基」を有する。本開示の化合物は、カルバメートの窒素原子が、シクロアルキルや飽和複素環基といった環状構造を有する置換基で直接置換されていない特徴を有する。

- [0238] 1つの実施形態として、本開示の化合物は、カルバメート型のアルボシジブプロドラッグのカルバメート部分は、カルバメートの窒素原子上に「(1)置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」と「(2)環内に第二級アミンを1つ有する4～9員の単環式の飽和複素環基で置換されたメチル基、又はエチル基」を有する。
- [0239] 1つの実施形態として、本開示の化合物は、カルバメート型のアルボシジブプロドラッグのカルバメート部分は、カルバメートの窒素原子上に「(1)置換されていてもよいC₁₋₃アルキル基」と「(2)環内に第二級アミンを1つ有する5～6員の単環式の飽和複素環基で置換されたメチル基、又はエチル基」を有する。
- [0240] 1つの実施形態として、本開示の化合物は、カルバメート型のアルボシジブプロドラッグのカルバメート部分は、カルバメートの窒素原子上に「(1)置換されていてもよいメチル基、エチル基、又はプロピル基」と「(2)ピペリジニル基、ピロリジニル基又はモルホリニル基で置換されたメチル基、又はエチル基」を有する。
- [0241] 本開示の化合物は、酸性条件下での安定性に優れ、中性条件下では種間差なく化学的分解により速やかにアルボシジブへと変換される。さらに、本開示に係るアルボシジブプロドラッグは、リボソームに効率よく内封され、保存安定性に優れ、優れた薬物動態を示す。本開示に係るアルボシジブプロドラッグ内封リボソーム製剤をマウス担がんモデルに投与したところ、優れた抗腫瘍活性を示しつつ、副作用である体重減少を起こさず、がんの予防及び／又は治療に奏功する医薬として有用である。
- [0242] すなわち、本開示の化合物は、保存安定性に優れ、高効率でリボソームへ内封され得、本内封リボソームは優れた血中滞留性を有する。本内封リボソームからアルボシジブプロドラッグが徐放的に放出され、放出されたプロドラッグは化学的分解により速やかにアルボシジブに変換されることから、副作用が低減され、がんの予防及び／又は治療に奏功する医薬として有用である。本開示の化合物のリボソーム製剤は安定である。本開示の化合物は、i

*n v i v o*において、顕著な腫瘍増殖抑制効果を有する。

[0243] 式(1)、式(1')、式(1A)、式(1A')で表される本開示の化合物は、その構造的特徴により、化学的変換によって活性化体へと変換される。ここにおいて、化学的変換とは、生体内で酵素以外の経路によって活性化体へと変換されることを意味する。例えば、下記式：

[0244] [化24]



で表されるように、式(1')で表される式(1)の化合物は、末端に環状第二級アミン構造を有し、生体内において側鎖の環状第二級アミンの窒素原子がカルバメート基の根本のカルボニル炭素を攻撃することにより、化学的に活性体であるアルボシジブへと変換される。

[0245] 以下に参考例、実施例及び試験例を挙げて本開示を更に具体的に説明するが、これらは本開示を限定するものではない。なお、化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、高速液体クロマト質量分析計；LC-MS、NMRスペクトル、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等により行った。

実施例

[0246] 以下に本開示を、参考例、実施例及び試験例により、さらに具体的に説明するが、本開示はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。なお、記載の簡略化のために略語を使用することもあるが、これらの略号は前記記載と同義である。

本明細書において次の略号を使用することもある。

参考例ならびに実施例のNMR、MSデータにおいては以下の略号を使用する。

[0247] Me : メチル基

tert : ターシャリー

t-Bu : tert-ブチル基

CPME : シクロペンチルメチルエーテル

s : シングレット (singlet)

brs : ブロードシングレット (broad singlet)

d : ダブルット (doublet)

dd : ダブルットオブダブルツ (doublet of doublets)

t : トリプレット (triplet)

td : トリプレットオブダブルツ (triplet of doublets)

m : マルチプレット (multiplet)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

CDCl₃ : 重クロロホルム

DMSO-D₆ : 重ジメチルスルホキシド

hr : 時間

min : 分

[0248] 高速液体クロマト質量分析計 ; LC-MSの測定条件は、以下の通りであり、観察された質量分析の値 [MS (m/z)] を [M+H]⁺又は [M+2H]²⁺、保持時間をR_t (分、min) で示す。

[0249] 測定条件A

検出機器 : Waters ACQUITY

Column : ACQUITY UPLC BEH 1.7 μm C18

2. 1 mm ×

30 mm

Solvent: A液: 0.06%ギ酸/H₂O、 B液: 0.06%ギ酸/
MeCN

Gradient condition: 0–1.3 min: linear
gradient

from B2% to 96%

Flow rate: 0.8 mL/min

UV: 220 nm and 254 nm

[0250] 測定条件B

検出機器: Shimadzu LCMS-2020

Column: Phenomenex Kinetex 1.7 μm C1
8 2.1

mm × 50 mm

Solvent: A液: MeCN, B液 : 0.05% TFA/H₂O

Gradient condition:

0 min: A/B = 10:90

0–1.70 min: A/B = 10:90–99:1 (li
near g
radient)

1.71–1.90 min: A/B = 99:1

1.91–3.00 min: A/B = 10:90

Flow Rate: 0.5 mL/min

UV: 220 nm

カラム温度: 40°C

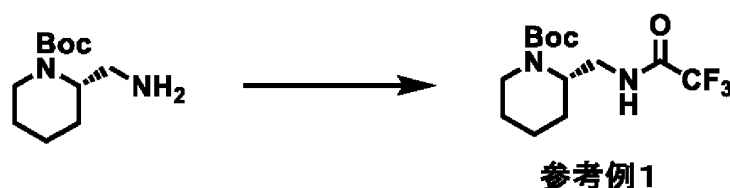
[0251] 化合物同定に用いたNMR (Nuclear Magnetic Res
onance) データは、日本電子株式会社のJNM-ECS400型核磁
気共鳴装置 (400 MHz) により取得した。

NMRの測定結果に用いられる記号としては、sは一重線、dは二重線、ddは二重線の二重線、tは三重線、tdは三重線の二重線、mは多重線、brsは幅広い一重線及びJは結合定数を意味する。

[0252] 参考例 1

tert-ブチル (S)-2-[(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

[化25]



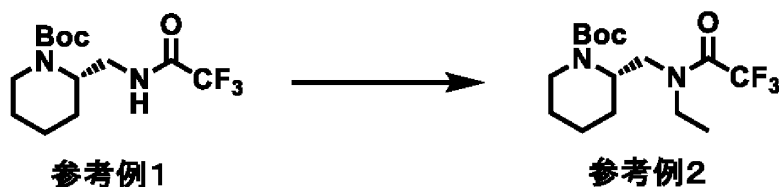
[0253] tert-ブチル (S)-2-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート及びトリエチルアミンのジクロロメタン溶液にトリフルオロ酢酸無水物を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち濾過し、濾液を減圧濃縮することで参考例1を得た。

(LC-MS: [M+H]⁺/Rt (min)) = 311/0.951 (測定条件A)

[0254] 参考例 2

tert-ブチル (S)-2-[(N-エチル-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

[化26]



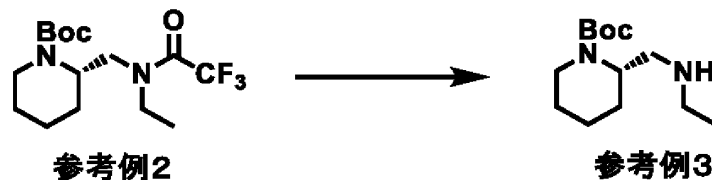
[0255] 参考例1 (3.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液

を氷冷し、水素化ナトリウム (0.548 g, >55%, dispersion in paraffin liquid) を加え氷下で30分攪拌した。反応液にヨードエタン (1.56 mL) を加え、70℃に加熱し、3時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち濾過し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、参考例2 (1.93 g) を得た。

(LC-MS: $[M+H]^+$ /Rt (min)) = 339/1.101 (測定条件A)

[0256] 参考例3

tert-ブチル (S)-2-[(エチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート
シレート
[化27]



[0257] 参考例2 (1.93 g) のメタノール (20 mL) 溶液に水酸化ナトリウム (0.228 g) 及び水 (2 mL) を加え、5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち濾過し、濾液を減圧濃縮することで参考例3 (1.27 g) を得た。

(LC-MS: $[M+H]^+$ /Rt (min)) = 243/0.525 (測定条件A)

[0258] 参考例4～8 (参考例3類似化合物)

対応する原料化合物を用いて、参考例1、参考例2及び参考例3で記載さ

れた反応・処理を行い表 1 に示す化合物を得た。

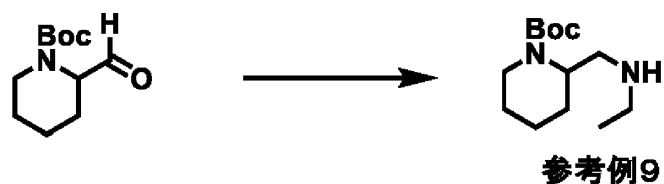
[0259] [表1]

参考例	化学構造式	LC-MS [M+H] ⁺ /R _t (min)	測定 条件
4		243 / 0.566	A
5		229 / 0.591	A
6		229 / 0.596	A
7		257 / 0.749	A
8		257 / 0.751	A

[0260] 参考例 9

tert-ブチル 2-[(エチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-カル
ボキシレート

[化28]



[0261] tert-ブチル 2-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート (1
0g) のテトラヒドロフラン (100mL) -メタノール (100mL) 溶

液にエチルアミン（117 mL, 2 mol/L テトラヒドロフラン溶液）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（5.3 g）及び酢酸（26.8 mL）を氷冷下に加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち濾過し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することで、参考例9（8.0 g）を得た。

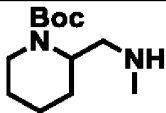
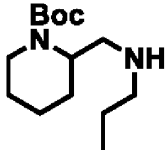
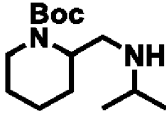
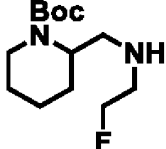
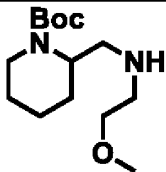
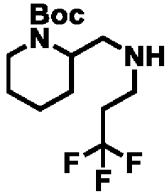
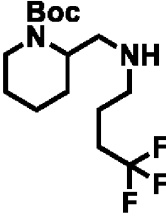
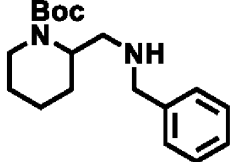
（LC-MS：[M+H]⁺/R_t（min））=243/0.582（測定条件A）

[0262] 参考例10～17（参考例9類似化合物）

対応する原料化合物を用いて、参考例9で記載された反応・処理を行い表2に示す化合物を得た。

[0263]

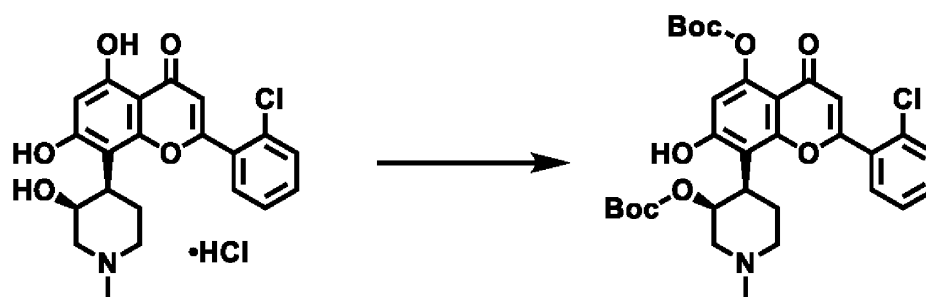
[表2]

参考例	化学構造式	LC-MS [M+H] ⁺ /R _t (min)	測定 条件
10		229/ 0.561	A
11		257/ 0.677	A
12		257/ 0.561	A
13		261/ 0.553	A
14		273/ 0.525	A
15		311/ 0.584	A
16		325/ 0.610	A
17		305/ 0.698	A

[0264] 参考例 18

(3S, 4R) - 4 - {5 - [(tert-ブトキシカルボニル) オキシ] - 2 - (2-クロロフェニル) - 7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-8-イル} - 1-メチルピペリジン-3-イル tert-ブチル カルボネート

[化29]



参考例18

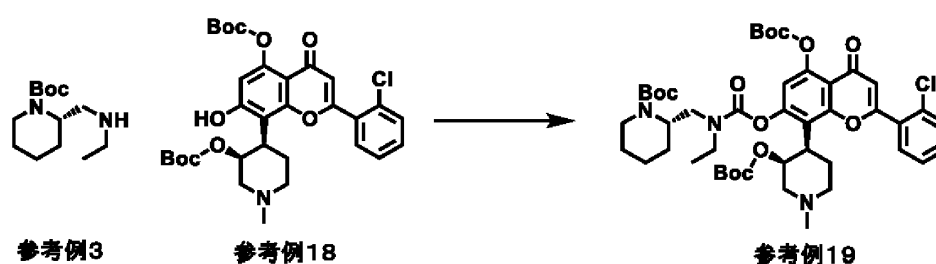
[0265] 2 - (2-クロロフェニル) - 5, 7-ジヒドロキシ-8 - [(3S, 4R) - 3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル] - 4H-クロメン-4-オン・塩酸塩 (10.0 g)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (19.92 g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (17.93 mL)、及びN, N-ジメチルアミノピリジン (279 mg) のアセトニトリル溶液 (150 mL) を室温にて終夜撹拌した。反応溶液にメタノール (150 mL)、炭酸カリウム (9.46 g) を加えた後、加熱還流下で2時間撹拌した。反応溶液に水を加えた後に酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム／メタノール) により精製することで、参考例 18 (15.0 g) を得た。

(LC-MS : [M+H]⁺/Rt (min)) = 602/0.851 (測定条件A)

[0266] 参考例 19

tert-ブチル (2S)-2-({[({5-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-8-{{(3S, 4R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)オキシ]-1-メチルピペリジン-4-イル}}-2-(2-クロロフェニル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル}オキシ)カルボニル] (エチル) アミノ}メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

[化30]



[0267] 参考例3 (0.805 g) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.16 mL) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に氷冷下でトリホスゲン (0.394 g) を加え、室温で1時間攪拌したのち反応液を減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、参考例18 (1.0 g)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.16 mL) 及びN, N-ジメチルアミノピリジン (0.020 g) を加え室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することで、参考例19 (1.52 g) を得た。

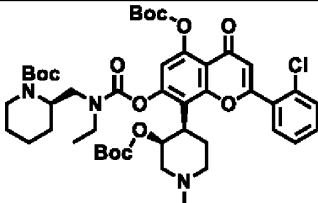
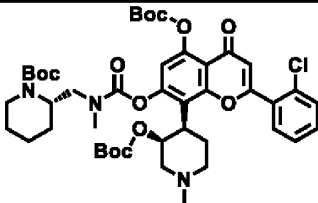
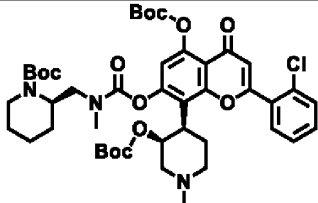
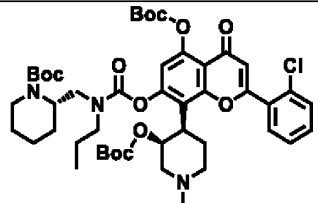
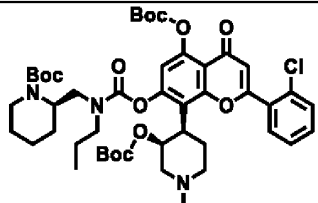
(LC-MS: $[M+H]^+$ /Rt (min)) = 870/1.056 (測定条件A)

[0268] 参考例20~24 (参考例19類似化合物)

対応する原料化合物を用いて、参考例19で記載された反応・処理を行い表3に示す化合物を得た。

[0269]

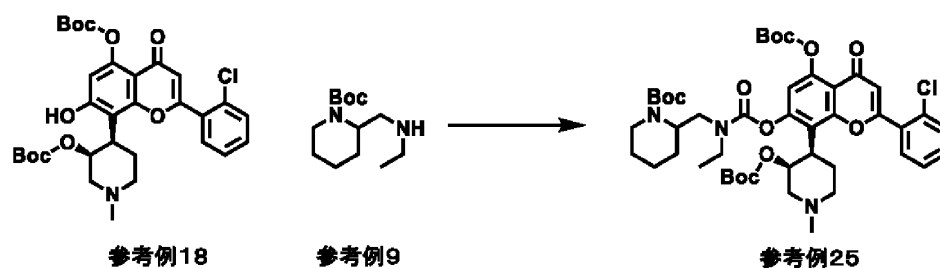
[表3]

参考例	化学構造式	LC-MS [M+H] ⁺ /R _t (min)	測定 条件
20		870 / 1.064	A
21		856 / 1.053	A
22		856 / 1.025	A
23		884 / 1.301	A
24		884 / 1.236	A

[0270] 参考例 25

tert-ブチル 2- ({ [({ 5- [(tert-ブトキシカルボニル) オキシ] - 8- { (3S, 4R) - 3- [(tert-ブトキシカルボニル) オキシ] - 1-メチルピペリジン-4-イル} - 2- (2-クロロフェニル) - 4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル} オキシ) カルボ

ニル] (エチル) アミノ} メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート
[化31]



[0271] 参考例18 (1.8 g) 及びトリエチルアミン (2.084 mL) のジクロロメタン (20 mL) 溶液にトリホスゲン (0.293 g) を加え、室温で1時間攪拌したのち、参考例9 (1.449 g)、及びN,N-ジメチルアミノピリジン (0.037 g) を加え室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製することで、参考例25 (0.908 g) を得た。
(LC-MS: $[M+H]^+ / R_t (min)$) = 870 / 1.352 (測定条件A)

[0272] 参考例26～33 (参考例25類似化合物)

対応する原料化合物を用いて、参考例25で記載された反応・処理を行い表4に示す化合物を得た。

[0273]

[表4-1]

参考例	化学構造式	LC-MS [M+H] ⁺ /R _t (min)	測定 条件
26		856 / 1.319	A
27		884 / 2.150	B
28		884 / 1.492	A
29		888 / 1.492	A
30		900 / 2.033	B
31		938 / 1.465	A

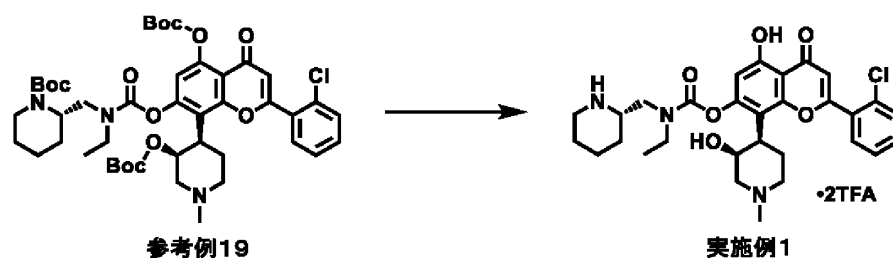
[表4-2]

3 2		9 5 2 / 2 . 2 5 0	B
3 3		9 3 2 / 1 . 4 3 6	A

[0274] 実施例 1

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S,4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル{[(2S)-ピペリジン-2-イル]メチル}カルバメート ニトリフルオロ酢酸塩

[化32]



[0275] 参考例19 (1.52 g) に 4 mol/L 塩酸/CPME 溶液 (21.8 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ODSカラム、水/アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸) で精製することで、実施例1 (0.775 g) を得た。

[0276] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.96–12.83 (1H, m),

9.37 (1H, brs), 9.00–8.70 (1H, m), 8.52 (1H, brs), 7.89–7.82 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.65 (1H, td, $J=7.6, 1.2$ Hz), 7.59 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.04–6.88 (1H, m), 6.80–6.74 (1H, m), 5.63 (1H, brs), 4.01 (1H, s), 3.91–2.83 (13H, m), 2.77–2.69 (3H, m), 1.97–1.69 (4H, m), 1.67–1.33 (3H, m), 1.28–1.07 (3H, m).

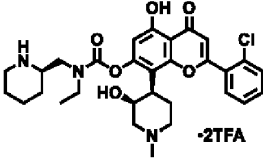
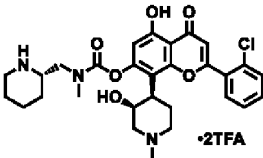
(LC-MS: $[M+2H]^{2+}/R_t$ (min)) = 286/0.599 (測定条件A)

[0277] 実施例2～6 (実施例1類似化合物)

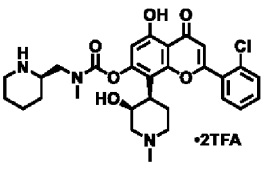
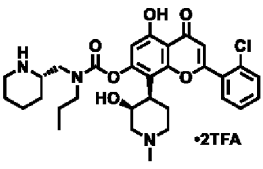
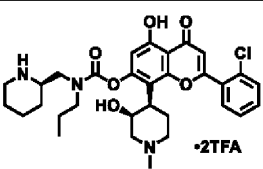
対応する原料化合物を用いて、実施例1で記載された反応・処理を行い表5に示す化合物を得た。

[0278]

[表5-1]

実施例	化学構造式	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ	LC-MS [M+2H] $^{2+}$ / Rt (min)	測定条件
2		12.93–12.84 (1H, m), 9.34 (1H, brs), 8.88–8.66 (1H, m), 8.62–8.43 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.72 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.66 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.59 (1H, t, J=7.6 Hz), 6.98–6.74 (2H, m), 5.73–5.47 (1H, m), 4.04–3.94 (1H, m), 3.86–2.80 (13H, m), 2.78–2.69 (3H, m), 1.93–1.69 (4H, m), 1.64–1.30 (3H, m), 1.27–1.07 (3H, m).	286/ 0.781	A
3		12.88 (1H, s), 9.34 (1H, brs), 8.95–8.65 (1H, m), 8.58–8.40 (1H, m), 7.89–7.81 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.66 (1H, td, J=7.6, 1.8 Hz), 7.61–7.56 (1H, m), 7.00–6.74 (2H, m), 5.60 (1H, s), 4.01 (1H, s), 3.90–3.63 (1H, m), 3.53–2.85 (13H, m), 2.78–2.68 (3H, m), 1.96–1.69 (4H, m), 1.68–1.31 (3H, m).	279/ 0.542	A

[表5-2]

4		12.89–12.83 (1H, m), 9.33 (1H, br s), 8.91–8.65 (1H, m), 8.62–8.39 (1H, m), 7.89–7.80 (1H, m), 7.74–7.69 (1H, m), 7.66 (1H, td, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.61–7.56 (1H, m), 6.97–6.75 (2H, m), 5.66–5.52 (1H, m), 4.08–3.94 (1H, m), 3.72–2.87 (14H, m), 2.78–2.68 (3H, m), 1.92–1.70 (4H, m), 1.66–1.32 (3H, m).	279/ 0.504	A
5		12.95–12.85 (1H, m), 9.34 (1H, br s), 8.93–8.61 (1H, m), 8.55–8.39 (1H, m), 7.88–7.82 (1H, m), 7.74–7.69 (1H, m), 7.66 (1H, td, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.58 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.01–6.74 (2H, m), 5.75–5.49 (1H, m), 3.99 (1H, s), 3.93–3.57 (1H, m), 3.47–2.83 (12H, m), 2.78–2.67 (3H, m), 1.98–1.67 (4H, m), 1.66–1.32 (5H, m), 0.96–0.77 (3H, m).	293/ 0.773	A
6		12.93–12.84 (1H, m), 9.34 (1H, br s), 8.84–8.68 (1H, m), 8.64–8.43 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.72 (1	293/ 0.760	A

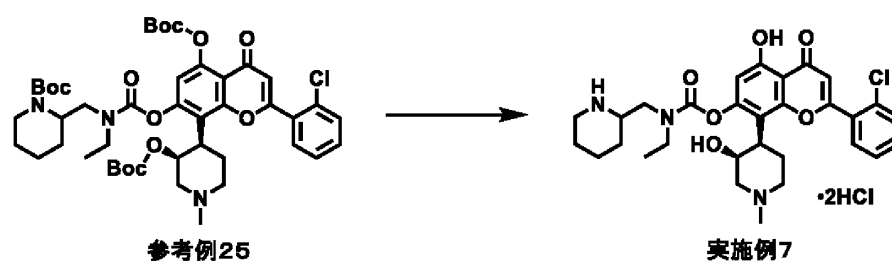
[表5-3]

		H, d d, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.68–7.63 (1H, m), 7.61–7.56 (1H, m), 6.92–6.76 (2H, m), 5.74–5.49 (1H, m), 4.03–3.96 (1H, m), 3.89–2.82 (13H, m), 2.78–2.68 (3H, m), 1.92–1.72 (4H, m), 1.70–1.29 (5H, m), 0.95–0.82 (3H, m).		
--	--	--	--	--

[0279] 実施例 7

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル[(ピペリジン-2-イル)メチル]カルバメート 二塩酸塩

[化33]



[0280] 参考例25 (0.908 g) に4 mol/L 塩酸/CPME溶液 (26.1 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することで、実施例7 (0.705 g) を得た。

[0281] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.99–12.78 (1H, m), 9.74–8.72 (3H, m), 7.93–7.86 (1H, m), 7.

7.4–7.69 (1H, m), 7.67–7.57 (2H, m), 6.91–6.74 (2H, m), 5.68–5.55 (1H, m), 4.02–3.95 (1H, m), 3.64–2.78 (13H, m), 2.76–2.68 (3H, m), 1.93–1.36 (7H, m), 1.28–1.08 (3H, m).

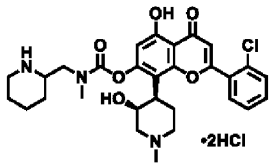
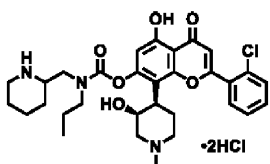
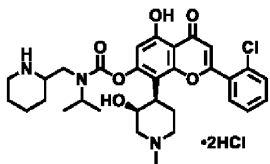
(LC-MS: $[M+2H]^{2+}/Rt\ (min) = 286/0.652$ (測定条件A))

[0282] 実施例 8～15 (実施例 7 類似化合物)

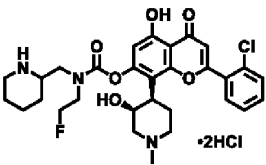
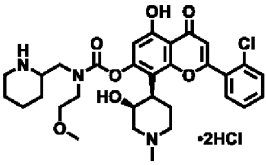
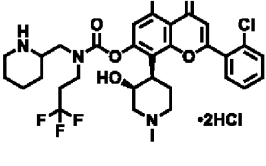
対応する原料化合物を用いて、実施例 7 で記載された反応・処理を行い表 6 に示す化合物を得た。

[0283]

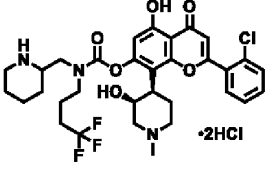
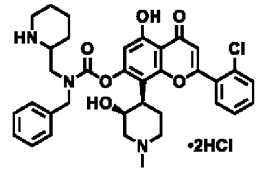
[表6-1]

実施例	化学構造式	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ	LC-MS [M+2H] $^{2+}$ / Rt (min)	測定条件
8		12.90-12.82 (1H, m), 9.74-8.67 (3H, m), 7.93-7.85 (1H, m), 7.74-7.68 (1H, m), 7.67-7.58 (2H, m), 6.94-6.74 (2H, m), 5.67-5.50 (1H, m), 4.08-3.95 (1H, m), 3.72-2.78 (14H, m), 2.75-2.67 (3H, m), 1.92-1.56 (5H, m), 1.53-1.31 (2H, m).	279/ 0.533	A
9		12.94-12.83 (1H, m), 9.66-8.65 (3H, m), 7.93-7.84 (1H, m), 7.71 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.69-7.56 (2H, m), 6.91-6.75 (2H, m), 5.70-5.55 (1H, m), 4.04-3.94 (1H, m), 3.65-2.78 (13H, m), 2.76-2.67 (3H, m), 1.92-1.32 (9H, m), 0.96-0.83 (3H, m).	293/ 0.739	A
10		12.94-12.81 (1H, m), 9.67-8.42 (3H, m), 7.88 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.71 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.69-7.56 (1H, m), 6.99-6.75 (2H, m), 5.72-5.54 (1H, m), 4.32-3.76 (2H, m), 3.58-2.78 (11H, m).	293/ 0.733	A

[表6-2]

		m), 2.78–2.68 (3 H, m), 1.99–1.55 (5H, m), 1.55–1.38 (2H, m), 1.38–1.13 (6H, m).		
1 1		12.94–12.84 (1 H, m), 9.65–8.66 (3H, m), 7.93–7.85 (1H, m), 7.71 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.69–7.56 (2 H, m), 6.96–6.75 (2H, m), 5.69–5.55 (1H, m), 4.85–4.52 (2H, m), 4.10–2.78 (14H, m), 2.77–2.68 (3H, m), 1.92–1.09 (7 H, m).	295/ 0.785	A
1 2		12.93–12.85 (1 H, m), 9.74–8.42 (3H, m), 7.95–7.84 (1H, m), 7.75–7.69 (1H, m), 7.68–7.57 (2H, m), 6.93–6.74 (2H, m), 5.70–5.54 (1 H, m), 4.09–2.78 (19H, m), 2.77–2.68 (3H, m), 1.91–1.09 (7H, m).	301/ 0.874	A
1 3		12.95–12.82 (1 H, m), 9.99–8.58 (3H, m), 7.97–7.83 (1H, m), 7.71 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.69–7.56 (2 H, m), 6.96–6.74 (2H, m), 5.66–5.52 (1H, m), 4.07–2.63 (19H, m), 1.94–1.32 (6H, m), 1.28–1.10 (1H, m).	320/ 0.760	A

[表6-3]

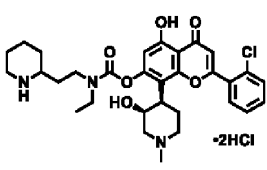
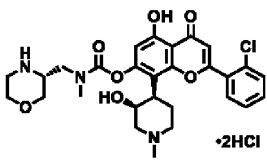
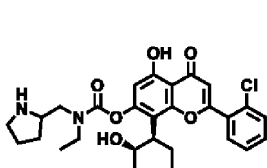
14		12.99–12.83 (1 H, m), 9.69–8.41 (3 H, m), 7.94–7.86 (1 H, m), 7.75–7.66 (1 H, m), 7.6–7.48 (2 H, m), 6.95–6.75 (2 H, m), 5.69–5.53 (1 H, m), 4.10–3.77 (2 H, m), 3.70–2.80 (14 H, m), 2.76–2.67 (3 H, m), 2.40–1.06 (9 H, m).	327 / 0.832	A
15		12.98–12.87 (1 H, m), 9.57–8.66 (3 H, m), 7.86 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.76–7.54 (3 H, m), 7.50–7.28 (5 H, m), 6.92–6.72 (2 H, m), 5.70–5.47 (1 H, m), 4.92–4.37 (2 H, m), 4.04–3.90 (1 H, m), 3.79–3.06 (8 H, m), 3.02–2.80 (3 H, m), 2.76–2.59 (3 H, m), 1.89–1.56 (5 H, m), 1.54–1.34 (2 H, m).	317 / 1.074	A

[0284] 実施例 16～22

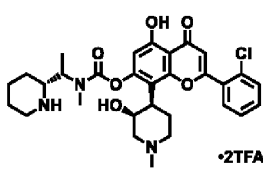
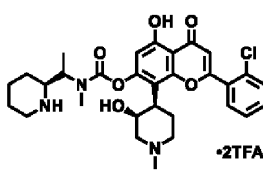
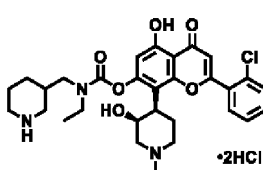
対応する原料化合物を用いて、参考例 1、参考例 2、参考例 3、参考例 9、参考例 19、参考例 25、実施例 1 及び実施例 7 で記載された反応・処理を行い表 7 に示す化合物を得た。

[0285]

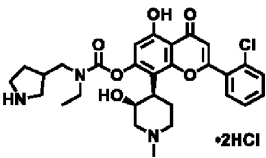
[表7-1]

实施 例	化学構造式	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ	LC - MS [M+2 H] $^{2+}/$ R t (min)	測定 条件
16		12.91–12.81 (1 H, m), 9.69–8.62 (3 H, m), 7.91–7.82 (1 H, m), 7.74–7.69 (1 H, m), 7.68–7.57 (2 H, m), 6.79–6.62 (2 H, m), 5.65–5.49 (1 H, m), 4.07–3.97 (1 H, m), 3.83–2.62 (16 H, m), 2.19–1.10 (12 H, m).	293/ 0.866	A
17		12.86 (1 H, s), 10.10–8.39 (3 H, m), 7.89 (1 H, dd, J=7.3, 1.8 Hz), 7.73–7.69 (1 H, m), 7.69–7.56 (2 H, m), 6.97–6.74 (2 H, m), 5.68–5.53 (1 H, m), 4.14–2.81 (19 H, m), 2.77–2.63 (3 H, m), 1.94–1.77 (1 H, m).	280/ 0.621	A
18		12.94–12.81 (1 H, m), 10.15–8.51 (3 H, m), 7.88 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.71 (1 H, dd, J=7.9, 1.2 Hz), 7.69–7.57 (2 H, m), 6.88–6.75 (2 H, m), 5.71–5.51 (1 H, m), 4.00 (1 H, s), 3.78–2.87 (13 H, m), 2.78–2.67 (3 H, m), 2.16–1.51 (5 H, m), 1.28–1.09 (3 H, m).	279/ 0.527	A

[表7-2]

19	 •2TFA	12.93–12.81 (1 H, m), 9.33 (1 H, br s), 8.70–8.43 (2 H, m), 7.88–7.79 (1 H, m), 7.75–7.69 (1 H, m), 7.69–7.63 (1 H, m), 7.62–7.56 (1 H, m), 6.94–6.74 (2 H, m), 5.71–5.47 (1 H, m), 4.20–3.96 (2 H, m), 3.47–2.82 (11 H, m), 2.78–2.68 (3 H, m), 2.00–1.08 (13 H, m).	286 / 0.694	A
20	 •2TFA	12.93–12.82 (1 H, m), 9.38–9.23 (1 H, m), 8.63–8.32 (2 H, m), 7.88–7.79 (1 H, m), 7.74–7.51 (3 H, m), 6.96–6.84 (2 H, m), 5.67–5.47 (1 H, m), 4.41–3.99 (2 H, m), 3.63–2.86 (11 H, m), 2.79–2.68 (3 H, m), 2.02–1.03 (13 H, m).	286 / 0.688	A
21	 •2HCl	12.90–12.86 (1 H, m), 9.59 (1 H, br s), 9.28–8.88 (2 H, m), 7.87 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.71 (1 H, dd, J=7.9, 1.2 Hz), 7.68–7.58 (2 H, m), 6.79–6.64 (2 H, m), 5.65–5.56 (1 H, m), 4.00 (1 H, s), 3.61–2.91 (13 H, m), 2.82–2.55 (4 H, m), 2.30–2.13 (1 H, m), 1.91–1.62 (3 H, m), 1.32–1.10 (5 H, m).	286 / 0.796	A

[表7-3]

		m) .		
2 2		1 2. 8 7 (1 H, s) , 9. 6 7 - 8. 9 1 (3 H, m) , 7. 8 7 (1 H, d d, J = 7. 6, 1. 5 H z) , 7. 7 1 (1 H, d d, J = 7. 9, 1. 8 H z) , 7. 6 9 - 7. 5 8 (2 H, m) , 6. 8 4 - 6. 5 3 (2 H, m) , 5. 6 1 (1 H, s) , 3. 9 9 (1 H, s) , 3. 8 1 - 2. 5 7 (1 7 H, m) , 2. 1 5 - 1. 5 0 (4 H, m) , 1. 2 9 - 1. 0 8 (3 H, m) .	2 7 9 / 0. 8 7 1	A

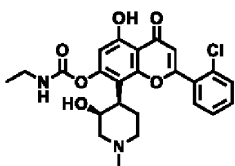
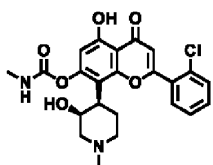
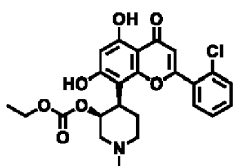
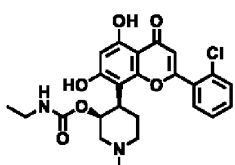
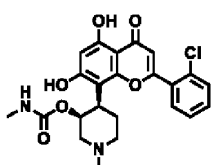
[0286] 試験例

以下に、本開示の代表的化合物について試験結果を示し、該化合物についての化学的特徴、薬物動態及び薬効を説明するが、本開示はこれらの試験例に限定されるものではない。

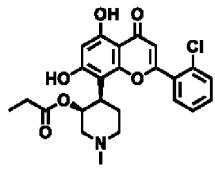
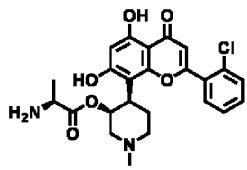
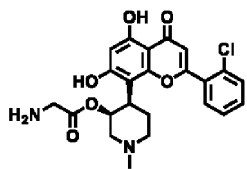
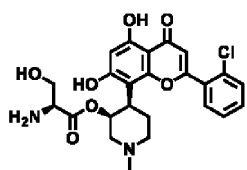
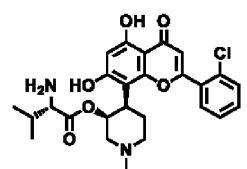
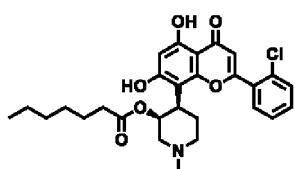
[0287] 比較例化合物の説明

以下に示す試験例においては、特許文献 1 ～ 3 に記載された化合物との比較試験を行った。比較例として使用した化合物は、以下の通りである。

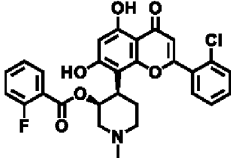
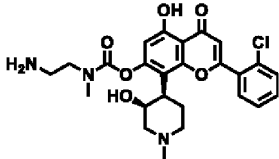
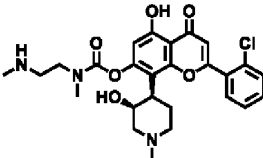
[表8-1]

比較例	化学構造式	特許文献
比較例 1		特許文献 2 化合物 8
比較例 2		特許文献 2 化合物 9
比較例 3		特許文献 2 化合物 10
比較例 4		特許文献 2 化合物 12
比較例 5		特許文献 2 化合物 13

[表8-2]

比較例 6		特許文献 2 化合物 1 6
比較例 7		特許文献 2 化合物 2 7
比較例 8		特許文献 2 化合物 2 8
比較例 9		特許文献 2 化合物 2 9
比較例 1 0		特許文献 2 化合物 3 0
比較例 1 1		特許文献 2 化合物 3 1

[表8-3]

比較例 1 2		特許文献 2 化合物 3 4
比較例 1 3		特許文献 3 実施例 8
比較例 1 4		特許文献 3 実施例 1 0

[0288] 試験例 1. 緩衝液中における活性体への変換率評価

実施例 1 ～ 1 6、比較例 1 ～ 1 4 について、緩衝液中における試験化合物の減少率及びアルボシジブへの変換率を以下の方法により算出した。

[0289] 実施例 1 ～ 1 6、比較例 1 ～ 1 4 を、それぞれ pH 5. 0、5. 5、6. 0、6. 5、7. 0、及び 7. 4 に調整した緩衝液中に 2 5 μ mol/L の濃度で、3 7℃で放置し、0、0. 5、1、2、及び 3 時間後に、実施例 1 ～ 2 2、及び比較例 3 ～ 1 4 の化合物の残存率及びアルボシジブの生成率を H P L C にて測定した。

各 pH で用いた緩衝液は下記のとおりである。

pH 5. 0 : 5 0 mM クエン酸緩衝液 (pH 5. 0)

pH 5. 5 : 5 0 mM クエン酸緩衝液 (pH 5. 5)

pH 6. 0 : 5 0 mM リン酸緩衝液 (pH 6. 0)

pH 6. 5 : 5 0 mM リン酸緩衝液 (pH 6. 5)

pH 7. 0 : 5 0 mM リン酸緩衝液 (pH 7. 0)

pH 7.4 : 50 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4)

[0290] HPLC の測定条件は下記のとおりである。

<HPLC 条件>

カラム : Acquity UPLC BEH C18, 1.7 μ m, 50 x 2.1 mm

カラム温度 : 40 °C

移動相 : A : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水

B : アセトニトリル

A/B (min) : 95/5 (0) → 0/100 (3.5) → 0/100 (4) → 95/5 (4.01) → 95/5 (5)

または

A/B (min) : 80/20 (0) → 70/30 (3) → 0/100 (3.5) → 0/100 (4) → 80/20 (4.01) → 80/20 (5)

または

A/B (min) : 80/20 (0) → 75/25 (3) → 0/100 (3.5) → 0/100 (4) → 80/20 (4.01) → 80/20 (5)

または

A/B (min) : 95/5 (0) → 50/50 (3) → 0/100 (3.5) → 0/100 (4) → 95/5 (4.01) → 95/5 (5)

流速 : 0.8 mL/min

検出 : 紫外可視検出器 測定波長 254 nm

注入量 : 2 ~ 5 μ L

[0291] 試験例 1 の試験結果を表 9 ~ 表 68 に示す。実施例 1、実施例 2、実施例 3、実施例 4、実施例 5、実施例 6、実施例 7、実施例 8、実施例 9、実施例 10、実施例 11、実施例 12、実施例 13、実施例 14、実施例 15、及び実施例 16 の化合物は、pH 5 においては安定であり、2 時間後又は 3 時間後においても高い化合物残存率を示すのに対し、pH 7.4 においては速やかにアルボシジブへと変換されることが確認された。実施例 1、実施例

5、実施例9、及び実施例10においては特に高効率でアルボシジブへと変換されていることが確認された。

[0292] 一方、比較例1、比較例2、比較例7、比較例8、比較例9、比較例13、及び比較例14の化合物は、pH5においても不安定であり、3時間後までにアルボシジブ生成率が経時的に増加することが確認された。特に、比較例1、比較例2及び比較例14はpH5において不安定であり、大部分が3時間後までにアルボシジブへと変換されることが確認された。

また、比較例3、比較例4、比較例5、比較例6、比較例10、比較例11、及び比較例12の化合物は、pH7.4においてもアルボシジブへの変換が遅く、3時間後においても大部分がアルボシジブへと変換されていないことが確認された。

[0293] 以上より、本開示の化合物は、酸性条件下では安定であるのに対し、中性条件下では速やかに分解されるという特徴を有することから、安定に保存可能であり、かつ血中で速やかに分解されアルボシジブへと変換される医薬製剤としての格別な効果を有することが示された。

[0294] [表9]

(実施例1の残存率%)

時間 (hr)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	98.7	98.4	98.1	97.4	96.9
pH5.5	98.8	97.3	97.1	95.3	93.8
pH6.0	99.2	95.5	92.5	86.8	81.8
pH6.5	98.4	90.2	82.0	68.4	57.7
pH7.0	98.9	75.0	57.8	33.5	21.0
pH7.4	98.5	53.8	29.3	11.3	6.9

[0295]

[表10]

(実施例 1 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	0. 0	0. 4	0. 7	1. 3	1. 8
p H 5. 5	0. 0	1. 0	1. 8	3. 5	5. 1
p H 6. 0	0. 0	3. 3	6. 3	12. 0	17. 0
p H 6. 5	0. 0	8. 7	16. 4	30. 1	40. 7
p H 7. 0	0. 0	23. 2	41. 1	65. 3	77. 1
p H 7. 4	0. 4	44. 9	69. 3	87. 6	91. 4

[0296] [表11]

(実施例 2 の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	95. 5	95. 4	95. 1	94. 7	94. 1
p H 5. 5	95. 8	95. 1	94. 3	92. 5	90. 4
p H 6. 0	95. 5	93. 0	89. 6	81. 0	74. 5
p H 6. 5	95. 9	87. 4	75. 4	57. 4	45. 1
p H 7. 0	95. 4	66. 7	44. 8	19. 9	9. 8
p H 7. 4	95. 4	41. 7	17. 1	3. 5	1. 5

[0297] [表12]

(実施例 2 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	0. 0	0. 3	0. 5	1. 1	1. 6
p H 5. 5	0. 0	0. 8	1. 7	3. 2	5. 3
p H 6. 0	0. 0	2. 9	5. 7	11. 1	15. 7
p H 6. 5	0. 0	7. 9	15. 1	27. 2	36. 1
p H 7. 0	0. 0	21. 0	38. 0	53. 4	60. 8
p H 7. 4	0. 2	38. 7	56. 4	66. 0	67. 6

[0298]

[表13]

(実施例3の残存率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	99.8	99.1	98.7	97.8	96.9
pH5.5	99.7	98.2	97.3	95.3	93.5
pH6.0	99.7	95.5	92.2	85.3	79.4
pH6.5	99.7	88.9	80.9	65.3	53.9
pH7.0	99.4	72.2	55.3	20.2	8.0
pH7.4	99.1	49.4	17.0	0.0	0.0

[0299] [表14]

(実施例3からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	0.2	0.9	1.3	2.2	3.1
pH5.5	0.3	1.8	2.7	4.7	6.5
pH6.0	0.3	4.5	7.6	14.1	19.8
pH6.5	0.3	10.6	18.3	33.5	44.6
pH7.0	0.6	26.8	43.2	65.2	74.5
pH7.4	0.9	49.0	67.8	80.4	82.5

[0300] [表15]

(実施例4の残存率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	99.3	98.5	98.0	96.8	95.6
pH5.5	99.2	97.1	95.5	91.4	87.9
pH6.0	99.3	91.9	85.6	72.4	61.7
pH6.5	99.3	79.5	65.1	39.7	24.9
pH7.0	98.8	51.3	27.7	0.0	0.0
pH7.4	98.4	21.5	0.0	0.0	0.0

[0301]

[表16]

(実施例 4 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH 5.0	0.5	0.8	1.1	1.7	2.3
pH 5.5	0.4	1.5	2.2	4.0	5.5
pH 6.0	0.4	3.7	6.4	12.0	16.6
pH 6.5	0.5	9.0	15.1	26.1	32.7
pH 7.0	0.6	21.3	31.6	41.1	43.3
pH 7.4	0.8	34.8	42.0	44.6	44.6

[0302] [表17]

(実施例 5 の残存率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH 5.0	98.7	98.3	97.8	96.7	95.8
pH 5.5	98.3	97.2	96.4	94.5	92.7
pH 6.0	98.7	95.2	92.2	85.7	79.8
pH 6.5	98.4	88.9	80.9	65.5	52.6
pH 7.0	98.4	72.7	55.0	28.7	15.0
pH 7.4	98.7	49.4	25.9	5.9	1.5

[0303] [表18]

(実施例 5 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH 5.0	0.0	0.6	1.1	2.3	3.4
pH 5.5	0.0	1.2	2.1	3.9	5.7
pH 6.0	0.0	3.6	6.6	12.8	18.6
pH 6.5	0.0	9.5	17.1	32.1	44.2
pH 7.0	0.0	25.0	41.9	66.7	79.9
pH 7.4	0.0	47.5	69.8	88.9	93.2

[0304]

[表19]

(実施例6の残存率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	99.3	99.1	98.7	97.8	96.8
pH5.5	99.5	98.1	97.0	94.2	91.9
pH6.0	99.4	94.8	90.7	82.5	75.2
pH6.5	99.4	86.6	75.3	56.9	42.3
pH7.0	99.3	63.7	40.4	16.1	6.8
pH7.4	99.1	36.3	12.7	2.7	0.7

[0305] [表20]

(実施例6からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	0.5	0.9	1.3	2.0	2.6
pH5.5	0.5	1.6	2.5	4.3	6.2
pH6.0	0.6	4.0	7.1	13.2	18.6
pH6.5	0.6	10.1	18.6	31.9	42.8
pH7.0	0.7	27.0	44.4	62.8	69.8
pH7.4	0.9	47.8	65.7	73.6	75.3

[0306] [表21]

(実施例7の残存率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	100.0	100.0	100.0	98.5	97.7
pH5.5	100.0	98.8	98.0	96.2	94.9
pH6.0	98.9	96.0	94.6	87.5	83.4
pH6.5	96.7	87.6	84.0	73.2	64.8
pH7.0	89.1	72.7	62.0	47.1	29.5
pH7.4	81.0	49.8	39.2	31.0	19.0

[0307]

[表22]

(実施例7からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	0.0	0.0	0.0	1.5	2.3
pH5.5	0.0	1.2	2.0	3.8	5.1
pH6.0	1.1	4.0	5.4	12.5	16.6
pH6.5	3.3	12.4	16.0	26.8	35.2
pH7.0	10.9	27.3	38.0	52.9	70.5
pH7.4	19.0	50.2	60.8	69.0	81.0

[0308] [表23]

(実施例8の残存率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	95.4	95.1	95.0	94.7	—
pH5.5	95.9	95.0	94.3	93.4	—
pH6.0	95.7	92.1	89.4	86.5	—
pH6.5	95.0	85.3	77.7	71.2	—
pH7.0	92.5	69.3	56.7	49.0	—
pH7.4	86.7	51.4	41.7	38.4	—

[0309] [表24]

(実施例8からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	0.7	1.2	1.6	2.0	—
pH5.5	0.5	1.6	2.5	3.5	—
pH6.0	0.8	4.4	7.3	10.3	—
pH6.5	1.5	11.2	18.9	25.6	—
pH7.0	4.0	27.3	40.0	48.2	—
pH7.4	9.7	45.1	55.2	58.2	—

[0310]

[表25]

(実施例9の残存率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	96.2	95.9	95.6	94.9	94.0
pH5.5	96.2	95.2	94.4	92.5	90.5
pH6.0	96.2	92.9	89.5	83.0	76.6
pH6.5	95.9	86.4	77.3	61.9	48.4
pH7.0	95.4	73.1	55.1	31.0	16.7
pH7.4	94.3	48.7	23.7	5.6	1.1

[0311] [表26]

(実施例9からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	1.4	1.7	2.1	2.8	3.6
pH5.5	1.4	2.4	3.4	5.2	7.2
pH6.0	1.5	4.9	8.2	14.4	20.8
pH6.5	1.7	11.2	20.2	35.4	49.0
pH7.0	2.2	24.1	42.0	66.1	81.0
pH7.4	3.4	48.7	73.6	92.4	96.7

[0312] [表27]

(実施例10の残存率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	90.6	90.4	90.8	90.1	89.5
pH5.5	90.7	90.4	89.5	87.9	86.3
pH6.0	90.7	88.2	85.2	79.4	74.1
pH6.5	91.3	82.4	73.9	59.6	47.1
pH7.0	90.7	70.0	52.8	29.6	0.8
pH7.4	89.9	46.5	22.6	0.9	0.8

[0313]

[表28]

(実施例 10 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	1. 6	2. 1	2. 5	3. 1	3. 9
p H 5. 5	1. 6	2. 7	3. 6	5. 4	7. 2
p H 6. 0	1. 7	4. 9	8. 1	14. 1	19. 8
p H 6. 5	1. 9	10. 8	19. 4	34. 6	46. 2
p H 7. 0	2. 2	22. 8	40. 0	63. 6	76. 4
p H 7. 4	3. 1	46. 1	71. 5	87. 2	91. 6

[0314] [表29]

(実施例 11 の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	83. 2	82. 7	81. 3	80. 5	79. 1
p H 5. 5	83. 6	81. 8	79. 2	75. 0	70. 2
p H 6. 0	83. 7	76. 0	66. 6	49. 8	44. 8
p H 6. 5	81. 4	60. 4	35. 6	23. 7	21. 4
p H 7. 0	80. 0	30. 1	22. 0	17. 1	12. 4
p H 7. 4	79. 7	16. 2	16. 7	16. 2	15. 9

[0315] [表30]

(実施例 11 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	0. 2	0. 9	1. 8	3. 3	4. 8
p H 5. 5	0. 2	2. 5	4. 8	9. 4	14. 0
p H 6. 0	0. 3	8. 5	16. 9	32. 6	39. 4
p H 6. 5	0. 8	23. 6	46. 5	60. 2	62. 7
p H 7. 0	2. 1	53. 4	62. 1	67. 0	71. 6
p H 7. 4	4. 6	68. 3	67. 0	67. 9	67. 3

[0316]

[表31]

(実施例 1 2 の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	8 0. 7	8 0. 3	7 9. 6	7 9. 6	7 7. 3
p H 5. 5	8 0. 6	7 9. 9	7 7. 5	7 3. 8	7 1. 2
p H 6. 0	8 0. 8	7 5. 4	7 0. 3	5 6. 2	5 4. 0
p H 6. 5	8 0. 4	6 3. 8	3 9. 4	2 6. 2	1 3. 4
p H 7. 0	8 0. 2	3 5. 8	1 5. 4	0. 0	0. 0
p H 7. 4	7 7. 3	1 0. 8	0. 0	0. 0	0. 0

[0317] [表32]

(実施例 1 2 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	0. 5	1. 1	1. 5	2. 3	3. 9
p H 5. 5	0. 5	1. 9	3. 8	6. 9	9. 8
p H 6. 0	0. 6	6. 2	1 1. 0	2 2. 5	2 6. 9
p H 6. 5	1. 0	1 6. 6	3 1. 8	4 0. 5	5 2. 2
p H 7. 0	1. 7	3 3. 8	5 1. 2	6 0. 2	6 2. 7
p H 7. 4	3. 9	5 1. 0	6 5. 9	6 7. 3	6 3. 6

[0318] [表33]

(実施例 1 3 の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	8 2. 1	8 1. 7	8 0. 3	7 8. 0	7 6. 1
p H 5. 5	8 2. 7	7 9. 2	7 4. 6	6 7. 1	6 1. 8
p H 6. 0	8 1. 3	6 9. 8	5 6. 6	4 0. 2	2 8. 3
p H 6. 5	8 1. 4	4 7. 7	2 2. 2	9. 9	2. 8
p H 7. 0	7 8. 3	1 8. 7	2. 7	0. 4	0. 0
p H 7. 4	6 8. 5	2. 2	0. 2	0. 0	0. 0

[0319]

[表34]

(実施例 1 3 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	2. 1	3. 9	4. 9	6. 3	8. 0
p H 5. 5	2. 5	5. 5	8. 6	1 3. 9	1 7. 7
p H 6. 0	3. 3	1 1. 6	2 1. 6	3 3. 3	4 2. 5
p H 6. 5	3. 7	2 7. 5	4 7. 7	5 6. 7	6 5. 5
p H 7. 0	5. 4	4 9. 3	6 5. 9	6 5. 1	6 9. 9
p H 7. 4	9. 2	6 5. 8	6 5. 5	6 8. 6	6 6. 1

[0320] [表35]

(実施例 1 4 の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	5 6. 6	5 4. 6	5 3. 0	5 1. 0	5 2. 7
p H 5. 5	5 7. 5	5 5. 8	5 4. 3	4 8. 6	4 7. 7
p H 6. 0	5 5. 8	4 9. 7	4 4. 8	3 1. 8	2 4. 5
p H 6. 5	5 2. 2	3 5. 2	2 2. 9	1 4. 0	5. 1
p H 7. 0	5 3. 4	1 6. 3	8. 4	1. 1	0. 4
p H 7. 4	4 5. 8	4. 6	0. 7	0. 2	0. 3

[0321] [表36-1]

(実施例 1 4 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	2 9. 2	2 9. 9	3 1. 7	3 3. 1	3 3. 4
p H 5. 5	2 9. 0	3 0. 9	3 2. 7	3 5. 4	3 7. 9
p H 6. 0	2 9. 1	3 4. 4	3 9. 1	5 0. 2	5 5. 9
p H 6. 5	3 1. 6	4 5. 8	5 7. 1	6 3. 0	7 2. 6
p H 7. 0	3 0. 7	6 2. 0	6 8. 0	7 5. 5	7 5. 2
p H 7. 4	3 5. 9	7 1. 6	7 6. 6	7 5. 6	7 5. 7

[0322] 試験例 1 で試験した実施例 1 4 は、2 8. 2 %のアルボシジブとの混合物として取得された。表 3 6 - 1 において、p H に依拠して生成したアルボシジブの量を明らかにすべく、全体から当該 2 8. 2 %を除して、表 3 6 - 2 を作成した。

[表36-2]

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
pH5. 0	1. 0	1. 7	3. 5	4. 9	5. 2
pH5. 5	0. 8	2. 7	4. 5	7. 2	9. 7
pH6. 0	0. 9	6. 2	10. 9	22. 0	27. 7
pH6. 5	3. 4	17. 6	28. 9	34. 8	44. 4
pH7. 0	2. 5	33. 8	39. 8	47. 3	47. 0
pH7. 4	7. 7	43. 4	48. 4	47. 4	47. 5

[0323] [表37]

(実施例15の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
pH5. 0	95. 6	95. 2	94. 7	93. 5	92. 5
pH5. 5	95. 6	94. 2	92. 7	89. 5	87. 8
pH6. 0	95. 5	91. 0	84. 7	62. 8	56. 7
pH6. 5	94. 8	82. 2	56. 3	32. 9	24. 3
pH7. 0	94. 1	38. 5	7. 1	3. 8	3. 9
pH7. 4	92. 2	21. 1	8. 0	3. 1	2. 9

[0324] [表38]

(実施例15からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
pH5. 0	1. 4	1. 9	2. 6	3. 8	4. 6
pH5. 5	1. 4	2. 8	4. 5	7. 8	9. 5
pH6. 0	1. 5	6. 2	12. 4	22. 3	25. 7
pH6. 5	1. 9	15. 1	26. 1	44. 6	52. 4
pH7. 0	2. 8	40. 7	56. 9	69. 8	69. 9
pH7. 4	4. 8	54. 7	67. 3	75. 2	77. 2

[0325]

[表39]

(実施例 16 の残存率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH 5.0	84.3	84.9	86.4	86.1	86.1
pH 5.5	84.9	85.8	86.3	85.7	86.6
pH 6.0	85.3	84.3	71.7	63.0	55.6
pH 6.5	86.0	67.6	61.4	37.4	34.9
pH 7.0	86.2	54.8	35.7	16.9	7.7
pH 7.4	85.3	23.2	5.9	2.2	0.0

[0326] [表40]

(実施例 16 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH 5.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
pH 5.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
pH 6.0	0.0	0.0	12.8	21.6	29.3
pH 6.5	0.0	16.4	25.3	47.1	51.5
pH 7.0	0.0	30.5	50.2	68.6	78.2
pH 7.4	0.9	59.0	77.8	82.1	85.8

[0327] [表41]

(比較例 1 の残存率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH 5.0	91.6	62.1	41.5	17.9	8.2
pH 5.5	91.2	25.3	7.3	1.1	0.7
pH 6.0	89.9	3.7	1.5	1.3	1.0
pH 6.5	87.1	1.3	1.0	1.1	0.8
pH 7.0	77.8	1.0	0.9	1.0	0.9
pH 7.4	59.8	0.9	1.1	1.0	0.7

[0328]

[表42]

(比較例 1 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	8. 4	3 7. 9	5 8. 5	8 2. 1	9 1. 8
p H 5. 5	8. 8	7 4. 7	9 2. 7	9 8. 9	9 9. 3
p H 6. 0	1 0. 1	9 6. 3	9 8. 3	9 8. 5	9 9. 0
p H 6. 5	1 2. 9	9 8. 7	9 9. 0	9 8. 9	9 9. 2
p H 7. 0	2 2. 2	9 9. 0	9 9. 1	9 8. 8	9 9. 1
p H 7. 4	4 0. 2	9 9. 1	9 8. 9	9 9. 1	9 9. 3

[0329] [表43]

(比較例 2 の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	9 6. 6	6 6. 9	4 5. 1	1 9. 3	8. 5
p H 5. 5	9 6. 4	2 8. 0	7. 5	0. 6	0. 0
p H 6. 0	9 5. 1	2. 5	0. 0	0. 0	0. 0
p H 6. 5	9 1. 5	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0
p H 7. 0	8 1. 8	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0
p H 7. 4	6 3. 9	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0

[0330] [表44]

(比較例 2 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	2. 0	3 1. 8	5 3. 2	7 9. 0	9 0. 0
p H 5. 5	2. 4	7 0. 5	9 0. 8	9 7. 6	9 8. 6
p H 6. 0	3. 3	9 5. 7	9 8. 2	9 8. 3	9 8. 6
p H 6. 5	7. 1	9 8. 3	9 8. 3	9 8. 5	9 8. 2
p H 7. 0	1 7. 0	9 8. 6	9 8. 3	9 8. 3	9 8. 3
p H 7. 4	3 4. 5	9 8. 4	9 8. 2	9 8. 5	9 8. 5

[0331]

[表45]

(比較例3の残存率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	90.6	90.6	90.7	90.2	90.6
pH5.5	90.9	90.9	90.6	89.9	90.7
pH6.0	91.0	90.8	90.9	90.0	90.9
pH6.5	90.8	90.9	90.8	89.9	90.8
pH7.0	91.0	91.0	90.9	89.8	90.8
pH7.4	91.0	91.0	91.0	90.1	90.8

[0332] [表46]

(比較例3からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	1.2	1.2	1.2	1.3	1.2
pH5.5	1.1	1.1	1.2	1.2	1.1
pH6.0	1.1	1.2	1.1	1.2	1.2
pH6.5	1.1	1.1	1.2	1.3	1.2
pH7.0	1.1	1.2	1.2	1.4	1.3
pH7.4	1.1	1.2	1.2	1.4	1.3

[0333] [表47]

(比較例4の残存率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	97.7	97.8	97.8	97.7	97.7
pH5.5	97.8	97.6	97.7	97.8	97.6
pH6.0	97.8	97.7	97.7	97.7	97.7
pH6.5	97.7	97.6	97.7	97.8	97.7
pH7.0	97.7	97.7	97.6	97.6	97.7
pH7.4	97.7	97.6	97.7	97.7	97.8

[0334]

[表48]

(比較例 4 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	1. 7	1. 8	1. 7	1. 8	1. 8
p H 5. 5	1. 8	1. 8	1. 8	1. 8	1. 8
p H 6. 0	1. 8	1. 8	1. 7	1. 8	1. 8
p H 6. 5	1. 8	1. 8	1. 8	1. 8	1. 8
p H 7. 0	1. 8	1. 8	1. 8	1. 8	1. 8
p H 7. 4	1. 8	1. 8	1. 7	1. 8	1. 8

[0335] [表49]

(比較例 5 の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	93. 9	93. 5	93. 4	93. 9	93. 9
p H 5. 5	93. 9	93. 8	93. 8	94. 0	93. 6
p H 6. 0	93. 5	94. 0	93. 5	93. 9	94. 0
p H 6. 5	93. 5	93. 9	93. 6	93. 5	93. 5
p H 7. 0	93. 9	93. 4	93. 8	93. 9	93. 3
p H 7. 4	93. 3	93. 9	93. 9	93. 4	93. 4

[0336] [表50]

(比較例 5 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0
p H 5. 5	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0
p H 6. 0	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0
p H 6. 5	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0
p H 7. 0	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0
p H 7. 4	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0

[0337]

[表51]

(比較例6の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	—	—	—	—	—
p H 5. 5	—	—	—	—	—
p H 6. 0	—	—	—	—	—
p H 6. 5	—	—	—	—	—
p H 7. 0	—	—	—	—	—
p H 7. 4	9 3. 7	9 3. 6	9 5. 1	9 4. 9	—

[0338] [表52]

(比較例6からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	—	—	—	—	—
p H 5. 5	—	—	—	—	—
p H 6. 0	—	—	—	—	—
p H 6. 5	—	—	—	—	—
p H 7. 0	—	—	—	—	—
p H 7. 4	4. 3	4. 4	4. 5	4. 7	—

[0339] [表53]

(比較例7の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	9 6. 8	9 3. 9	9 0. 1	8 3. 8	7 7. 6
p H 5. 5	9 7. 0	9 1. 9	8 5. 4	7 5. 9	6 6. 6
p H 6. 0	9 6. 4	7 3. 9	5 1. 7	2 8. 9	1 5. 2
p H 6. 5	9 6. 0	6 5. 3	3 8. 8	1 6. 8	6. 6
p H 7. 0	9 5. 9	6 2. 6	3 5. 5	1 4. 2	5. 1
p H 7. 4	9 5. 3	6 3. 0	3 6. 3	1 5. 3	5. 6

[0340]

[表54]

(比較例 7 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	2. 8	5. 7	9. 7	15. 7	21. 9
p H 5. 5	2. 7	7. 9	14. 3	23. 8	33. 1
p H 6. 0	3. 4	26. 1	48. 3	70. 9	84. 8
p H 6. 5	3. 9	34. 7	61. 2	83. 2	93. 4
p H 7. 0	4. 1	37. 3	64. 3	85. 8	94. 9
p H 7. 4	4. 2	36. 7	63. 5	84. 7	94. 4

[0341] [表55]

(比較例 8 の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	83. 4	81. 9	80. 4	78. 1	73. 9
p H 5. 5	83. 4	80. 7	78. 3	73. 5	67. 6
p H 6. 0	83. 5	72. 6	63. 5	36. 7	34. 5
p H 6. 5	83. 3	66. 7	53. 9	45. 2	20. 4
p H 7. 0	83. 1	64. 4	50. 5	32. 1	16. 4
p H 7. 4	83. 1	65. 6	52. 4	32. 7	18. 5

[0342] [表56]

(比較例 8 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	16. 1	17. 7	19. 2	21. 6	25. 7
p H 5. 5	16. 1	18. 8	21. 4	26. 2	32. 0
p H 6. 0	16. 3	27. 2	36. 3	62. 9	65. 4
p H 6. 5	16. 5	33. 1	45. 9	54. 4	79. 4
p H 7. 0	16. 6	35. 4	49. 3	67. 6	83. 5
p H 7. 4	16. 7	34. 2	47. 4	67. 0	81. 4

[0343]

[表57]

(比較例9の残存率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	85.7	84.0	82.6	79.4	77.0
pH5.5	86.0	83.3	81.1	78.4	74.2
pH6.0	86.0	76.5	69.2	53.9	44.3
pH6.5	86.0	74.7	66.2	49.4	39.1
pH7.0	85.9	75.8	68.1	52.8	42.9
pH7.4	85.3	76.2	70.3	56.0	46.7

[0344] [表58]

(比較例9からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	5.0	7.1	8.7	12.8	15.6
pH5.5	4.9	8.5	11.3	17.7	22.4
pH6.0	5.0	17.1	26.0	43.4	54.0
pH6.5	5.1	20.9	31.1	49.6	60.2
pH7.0	5.3	21.7	30.7	47.2	57.1
pH7.4	5.6	22.1	29.7	44.0	53.3

[0345] [表59]

(比較例10の残存率%)

時間 (h r)	0	0.5	1	2	3
pH5.0	93.4	93.2	92.7	91.4	91.2
pH5.5	93.2	92.7	91.7	89.9	88.7
pH6.0	93.1	90.7	88.6	83.1	79.7
pH6.5	93.2	90.9	87.4	81.1	76.6
pH7.0	93.2	92.3	88.2	81.5	75.7
pH7.4	93.2	92.2	89.3	82.9	78.4

[0346]

[表60]

(比較例 1 0 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	2. 0	2. 3	2. 7	3. 7	4. 2
p H 5. 5	2. 0	2. 7	3. 7	5. 5	6. 8
p H 6. 0	2. 1	4. 4	7. 2	12. 8	16. 3
p H 6. 5	2. 3	5. 1	8. 8	15. 6	20. 2
p H 7. 0	2. 1	5. 2	8. 5	15. 5	19. 5
p H 7. 4	2. 1	4. 6	7. 5	13. 3	17. 1

[0347] [表61]

(比較例 1 1 の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	—	—	—	—	—
p H 5. 5	—	—	—	—	—
p H 6. 0	—	—	—	—	—
p H 6. 5	—	—	—	—	—
p H 7. 0	—	—	—	—	—
p H 7. 4	92. 9	92. 3	91. 8	91. 3	—

[0348] [表62]

(比較例 1 1 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	—	—	—	—	—
p H 5. 5	—	—	—	—	—
p H 6. 0	—	—	—	—	—
p H 6. 5	—	—	—	—	—
p H 7. 0	—	—	—	—	—
p H 7. 4	1. 0	1. 2	1. 3	1. 5	—

[0349]

[表63]

(比較例 1 2 の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	—	—	—	—	—
p H 5. 5	—	—	—	—	—
p H 6. 0	—	—	—	—	—
p H 6. 5	—	—	—	—	—
p H 7. 0	—	—	—	—	—
p H 7. 4	9 8. 0	9 7. 5	9 7. 6	9 7. 6	—

[0350] [表64]

(比較例 1 2 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	—	—	—	—	—
p H 5. 5	—	—	—	—	—
p H 6. 0	—	—	—	—	—
p H 6. 5	—	—	—	—	—
p H 7. 0	—	—	—	—	—
p H 7. 4	1. 4	1. 5	1. 6	1. 8	—

[0351] [表65]

(比較例 1 3 の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	9 9. 8	9 6. 0	9 4. 0	9 0. 8	8 6. 5
p H 5. 5	9 8. 3	9 1. 3	8 5. 5	7 3. 9	6 4. 7
p H 6. 0	9 8. 7	7 2. 9	5 6. 3	3 0. 4	1 6. 8
p H 6. 5	9 9. 5	4 2. 2	2 0. 0	3. 8	0. 9
p H 7. 0	9 7. 8	9. 3	1. 3	0. 0	0. 0
p H 7. 4	9 7. 2	0. 8	0. 0	0. 0	0. 0

[0352]

[表66]

(比較例 1 3 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	0. 0	2. 2	4. 1	8. 3	12. 3
p H 5. 5	0. 0	6. 5	11. 9	22. 6	32. 2
p H 6. 0	0. 0	23. 8	40. 3	63. 0	75. 5
p H 6. 5	0. 2	51. 7	73. 5	87. 1	90. 0
p H 7. 0	0. 5	82. 2	89. 7	91. 0	91. 0
p H 7. 4	1. 3	90. 5	91. 2	91. 4	92. 1

[0353] [表67]

(比較例 1 4 の残存率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	97. 3	80. 3	66. 8	45. 6	30. 7
p H 5. 5	97. 2	53. 8	30. 3	8. 7	2. 9
p H 6. 0	96. 7	9. 0	1. 2	0. 0	0. 0
p H 6. 5	95. 4	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0
p H 7. 0	91. 7	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0
p H 7. 4	84. 4	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0

[0354] [表68]

(比較例 1 4 からアルボシジブの生成率%)

時間 (h r)	0	0. 5	1	2	3
p H 5. 0	1. 2	17. 9	31. 1	53. 7	68. 5
p H 5. 5	1. 4	44. 2	67. 2	88. 5	93. 9
p H 6. 0	1. 9	88. 1	95. 7	97. 0	97. 1
p H 6. 5	3. 2	97. 0	96. 7	98. 2	97. 6
p H 7. 0	6. 9	96. 8	96. 8	96. 7	96. 7
p H 7. 4	14. 2	97. 3	97. 2	97. 2	97. 2

[0355] 試験例 2. 溶液製剤の安定性評価

実施例 1、実施例 2、実施例 5、実施例 6、比較例 1 3 及び比較例 1 4 について、溶液製剤中における試験化合物の減少率及びアルボシジブへの変換率を以下の方法により算出した。

[0356] 実施例 1、実施例 2、実施例 5、実施例 6、比較例 1 3 及び比較例 1 4 を

それぞれ pH 3.0、4.0、及び 5.0 に調整した緩衝液中に 0.1 mg / mL の濃度で添加し、5℃で放置して、0、1、2 及び 4 週間後に、実施例 1、実施例 2、実施例 3、実施例 4、比較例 13 及び比較例 14 の化合物の残存率及びアルボシジブの生成率を HPLC にて測定した。

各 pH で用いた緩衝液は下記のとおりである。

pH 3.0 : 5 mM 酒石酸緩衝液 / 10% スクロース溶液 (pH 3.0)

pH 4.0 : 5 mM 酒石酸緩衝液 / 10% スクロース溶液 (pH 4.0)

pH 5.0 : 5 mM 酒石酸緩衝液 / 10% スクロース溶液 (pH 5.0)

[0357] HPLC の測定条件は下記のとおりである。

<HPLC 条件>

カラム : Acquity UPLC BEH C18, 1.7 µm, 50 × 2.1 mm

カラム温度 : 40℃

移動相 : A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有水

B : アセトニトリル

A/B (min) : 80/20 (0) → 75/25 (3) → 0/100 (3.5) → 0/

100 (4) → 80/20 (4.01) → 80/20 (5)

流速 : 0.8 mL/min

検出 : 紫外可視検出器 測定波長 254 nm

注入量 : 3 µL

[0358] 試験例 2 の試験結果を表 69～表 80 に示す。実施例 1、実施例 2、実施例 5 及び実施例 6 の化合物は、pH 3 及び pH 4 においては安定であり、4 週間後においてもほとんどアルボシジブへの変換が進行しなかった。pH 5 においては、徐々にアルボシジブへと変換されたものの、アルボシジブの生

成率は5%以下であった。

[0359] 一方、比較例13の化合物は、pH3においては安定であったものの、pH4においては徐々にアルボシジブへと変換され、pH5においては4週間後に約40%がアルボシジブへと変換された。また、比較例14の化合物は、pH3において徐々にアルボシジブへと変換され、pH5においては4週間後にはほぼ完全にアルボシジブへと変換されることが確認された。

[0360] 以上より、本開示の化合物は、5℃、pH3～pH5における保存条件下では安定であるという特徴を有することから、安定に保存可能な溶液製剤としての格別な効果を有することが示された。

[0361] [表69]

(実施例1の残存率%)

時間 (週間)	0	1	2	4
pH3.0	99.2	99.2	99.0	99.0
pH4.0	99.5	99.3	99.1	99.1
pH5.0	99.4	98.5	97.6	96.5

[0362] [表70]

(実施例1からアルボシジブの生成率%)

時間 (週間)	0	1	2	4
pH3.0	0.0	0.0	0.1	0.1
pH4.0	0.0	0.1	0.2	0.4
pH5.0	0.1	1.2	1.9	3.2

[0363] [表71]

(実施例2の残存率%)

時間 (週間)	0	1	2	4
pH3.0	96.5	96.5	96.4	96.5
pH4.0	96.4	96.5	96.4	96.4
pH5.0	96.4	95.5	94.5	93.0

[0364] [表72]

(実施例 2 からアルボシジブの生成率%)

時間 (週間)	0	1	2	4
p H 3. 0	0. 0	0. 0	0. 0	0. 1
p H 4. 0	0. 0	0. 1	0. 2	0. 3
p H 5. 0	0. 1	1. 1	1. 9	3. 1

[0365] [表73]

(実施例 5 の残存率%)

時間 (週間)	0	1	2	4
p H 3. 0	9 8. 2	9 8. 2	9 8. 1	9 8. 1
p H 4. 0	9 8. 2	9 8. 2	9 8. 1	9 8. 1
p H 5. 0	9 8. 1	9 7. 2	9 6. 6	9 5. 0

[0366] [表74]

(実施例 5 からアルボシジブの生成率%)

時間 (週間)	0	1	2	4
p H 3. 0	0. 2	0. 2	0. 3	0. 3
p H 4. 0	0. 2	0. 3	0. 4	0. 5
p H 5. 0	0. 4	1. 2	2. 1	3. 7

[0367] [表75]

(実施例 6 の残存率%)

時間 (週間)	0	1	2	4
p H 3. 0	9 8. 8	9 8. 8	9 8. 8	9 8. 8
p H 4. 0	9 8. 8	9 8. 7	9 8. 5	9 8. 2
p H 5. 0	9 8. 7	9 7. 0	9 5. 3	9 1. 8

[0368]

[表76]

(実施例 6 からアルボシジブの生成率%)

時間 (週間)	0	1	2	4
p H 3. 0	0. 5	0. 5	0. 6	0. 6
p H 4. 0	0. 5	0. 7	0. 8	0. 9
p H 5. 0	0. 7	1. 6	2. 6	4. 6

[0369] [表77]

(比較例 1 3 の残存率%)

時間 (週間)	0	1	2	4
p H 3. 0	99. 6	99. 3	99. 5	99. 1
p H 4. 0	99. 4	98. 1	97. 4	94. 4
p H 5. 0	98. 1	84. 3	71. 7	55. 9

[0370] [表78]

(比較例 1 3 からアルボシジブの生成率%)

時間 (週間)	0	1	2	4
p H 3. 0	0. 1	0. 2	0. 3	0. 6
p H 4. 0	0. 2	1. 2	2. 2	4. 8
p H 5. 0	1. 4	13. 7	25. 3	39. 4

[0371] [表79]

(比較例 1 4 の残存率%)

時間 (週間)	0	1	2	4
p H 3. 0	98. 5	97. 1	95. 8	93. 6
p H 4. 0	97. 5	86. 7	78. 3	63. 0
p H 5. 0	86. 4	25. 7	8. 1	1. 1

[0372]

[表80]

(比較例 1 4 からアルボシジブの生成率%)

時間 (週間)	0	1	2	4
p H 3. 0	1. 3	2. 7	3. 9	6. 1
p H 4. 0	2. 2	1 2. 8	2 1. 1	3 6. 2
p H 5. 0	1 3. 2	7 2. 5	9 0. 1	9 7. 1

[0373] 試験例 3. ヒト血漿、及び B A L B / c マウス血漿における活性体への変換率評価

実施例 1、実施例 2、実施例 3、実施例 4、実施例 5、実施例 6、比較例 3、比較例 4、比較例 6、比較例 7、比較例 8、比較例 9、比較例 1 0 及び比較例 1 2 について、ヒト血漿、及び B A L B / c マウス血漿における試験化合物の減少率及びアルボシジブへの変換率を以下の方法により算出した。

[0374] ヒト血漿もしくは B A L B / c マウス血漿に試験化合物を $0.2 \mu\text{mol/L}$ の濃度になるよう添加したのち 37°C でインキュベートした。実施例 1、実施例 2、実施例 3、実施例 4、実施例 5 及び実施例 6 については 0、30 及び 60 分後、比較例 3、比較例 4、比較例 6、比較例 7、比較例 8、比較例 9、比較例 1 0 及び比較例 1 2 については 0、60 及び 120 分後のサンプル中における試験化合物及びアルボシジブのピークエリアを LC-MS/MS にて算出し、以下の式から試験化合物の減少率及びアルボシジブへの変換率を算出した。

[0375] 試験化合物の減少率 (%) : (サンプル中における試験化合物のピークエリア / 0 分後のサンプル中における試験化合物のピークエリア) $\times 100$
 アルボシジブへの変換率 (%) : (サンプル中におけるアルボシジブのピークエリア / $0.2 \mu\text{mol/L}$ アルボシジブ含有反応溶液中におけるアルボシジブのピークエリア) $\times 100$

[0376] LC-MS/MS の測定条件は下記の通りである。

HPLC : Prominence システム (島津製作所)

MS/MS :

実施例1、実施例2、実施例3、実施例4、実施例5、実施例6、比較例8
(マウス)、比較例10(マウス)及び比較例12(マウス)

QTRAP5500(SCIEX)

比較例6、比較例7、比較例8(ヒト)、比較例9、比較例10(ヒト)及
び比較例12(ヒト)

4000 QTRAP(SCIEX)

カラム:

実施例3及び実施例4以外

Cadenza CD-C18, 3 μ m, 50 $\times$ 2mm(インタクト株式会
社)

実施例3及び実施例4

Kinetex C8, 2.6 μ m, 50 $\times$ 2.1mm(Phenomen
ex)

カラム温度: 40 $^{\circ}$ C

移動相: A: 0.1%ギ酸含有水

B: 0.1%ギ酸含有アセトニトリル

A/B(min):

実施例1、実施例2、実施例5、実施例6、比較例8(マウス)、比較例1
0(マウス)及び比較例12(マウス)

90/10(0) $\rightarrow$ 40/60(5.0) $\rightarrow$ 10/90(5.1) $\rightarrow$ 10/
90(6.5) $\rightarrow$ 90/10(6.6) $\rightarrow$ 90/10(8.0)

実施例3及び実施例4

86/14(0) $\rightarrow$ 86/14(3.5) $\rightarrow$ 10/90(5.5) $\rightarrow$ 10/
90(6.5) $\rightarrow$ 86/14(6.6) $\rightarrow$ 86/14(9.5)

比較例6、比較例7、比較例8(ヒト)、比較例9、比較例10(ヒト)及
び比較例12(ヒト)

90/10(0) $\rightarrow$ 10/90(2.5) $\rightarrow$ 10/90(3.5) $\rightarrow$ 90/
10(3.6) $\rightarrow$ 90/10(5.0)

流速：0.4 mL/min

検出：ESI (positive mode)

注入量：1～5 μ L

[0377] 試験例3の試験結果を表81に示す。実施例1、実施例2、実施例3、実施例4、実施例5及び実施例6の化合物のアルボシジブへの変換は、ヒト血漿及びBALB/cマウス血漿いずれの条件においても速やかに進行し、種間差が小さいことが確認された。

[0378] 一方、比較例3、比較例4、比較例6、比較例7、比較例8、比較例9、比較例10及び比較例12の化合物においては、ヒト血漿では120分後においても大部分がアルボシジブへと変換されず、未変化体のままであった。また、比較例6及び比較例7においては、BALB/cマウス血漿では効率的にアルボシジブへと変換された一方、ヒト血漿では変換率が低く、種間差が大きいことが確認された。

[0379] 以上より、本開示の化合物は、ヒト血漿及びBALB/cマウス血漿で種間差なく速やかに分解されアルボシジブへと変換されるプロドラッグとしての格別な効果を有することが示された。

[0380]

[表81-1]

化合物名	時間 (分)	ヒト血漿		マウス血漿	
		試験化合物の 残存率 (%)	アルボシジブ の生成率 (%)	試験化合物の 残存率 (%)	アルボシジブ の生成率 (%)
実施例 1	0	100	0	100	0
	30	6	83	24	58
	60	0	85	3	79
実施例 2	0	100	1	100	0
	30	4	85	25	74
	60	2	87	4	87
実施例 3	0	100	0	100	0
	30	3	105	8	90
	60	0	104	0	108
実施例 4	0	100	1	100	0
	30	4	78	5	75
	60	4	83	3	86
実施例 5	0	100	2	100	2
	30	1	90	36	61
	60	0	92	8	90
実施例 6	0	100	1	100	0
	30	3	88	26	70
	60	2	92	2	89
比較例 3	0	100	1	100	1
	60	78	1	90	7
	120	101	2	78	13
比較例 4	0	100	2	100	2
	60	101	3	94	3
	120	134	3	92	3
比較例 6	0	100	5	100	6
	60	89	12	48	48
	120	89	15	33	66
比較例 7	0	100	6	100	1
	60	77	26	25	64
	120	65	32	10	79
比較例 8	0	100	4	100	19
	60	87	12	14	94
	120	94	16	4	107
比較例 9	0	100	3	100	3
	60	85	18	70	33
	120	80	25	54	43
比較例 10	0	100	0	100	1
	60	104	2	84	5

[表81-2]

	1 2 0	1 0 5	3	8 9	6
比較例 1 2	0	1 0 0	0	1 0 0	2
	6 0	7 4	2 3	8 5	1 9
	1 2 0	5 8	3 2	7 6	2 7

[0381] 試験例 4. リボソーム内封試験

実施例 1、実施例 2、実施例 3、実施例 4、実施例 5、実施例 6、実施例 7、実施例 8、実施例 9、実施例 10、実施例 11、実施例 12、実施例 13、実施例 14、実施例 15、実施例 16、実施例 17、及びアルボシジブについてリモートローディング法によるリボソームへの内封試験を実施した。

[0382] <実施例 1、実施例 2、実施例 5、実施例 6、実施例 9、実施例 10、実施例 11、実施例 12、実施例 13、実施例 14、実施例 15、及び実施例 16 のリボソーム内封試験>

水素添加大豆ホスファチジルコリン (COATSOME NC-21E、日油株式会社製) 7.77 g、コレステロール (Sigma 社製) 2.78 g 及びジステアロイルホスファチジリエタノールアミン-メトキシポリエチレングリコール 2000 (SUNBRIGHT DSPE-020CN、日油株式会社製) 2.47 g を 65℃ に加温した tert-ブチルアルコール 720 mL に溶解した。この溶液をナス型フラスコに入れドライアイス・アセトン浴により凍結させた後、減圧留去により tert-ブチルアルコールを除去し、脂質混合物を得た。

[0383] 上記脂質混合物に 250 mM 硫酸アンモニウム溶液 240 mL を添加して 65℃ に加温し、ホモジナイザー (ULTRA-TURRAX、IKA 社製) で分散して粗リボソーム分散液を得た。さらに、粗リボソーム分散液を高圧ホモジナイザー (Nano-Mizer NM2、吉田機械興業製) で 100 MPa の圧力で分散し、平均粒子径 (Z-average) 約 80 nm のリボソームを得た。透析カセット (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO、Thermo Scientific 社製) を用いて、リボソーム外液を 10 mM L-

ヒスチジン／１０％スクロース溶液（ｐＨ６．５）に置換することで、空リポソーム液を得た。０．２２μｍメンブランフィルターにてろ過し、１０ｍＭ　Ｌ－ヒスチジン／１０％スクロース溶液（ｐＨ６．５）を加えて総脂質濃度が５０ｍＭ（５０μｍｏｌ／ｍＬ）となるよう調整した。脂質濃度の定量は、ＨＰＬＣにてコレステロールを定量分析し、脂質混合比率より総脂質濃度を算出することにより行った。なお、調製量は適宜増減した。

[0384] 化合物１０ｍｇを秤取し、総脂質濃度５０ｍＭの空リポソーム液１ｍＬを加え、必要に応じて１ｍｏｌ／Ｌ塩酸または１ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液を加えてｐＨ５～６に調整し、６５℃の水浴で２～３分間加温した後氷冷した。１５，０００×ｇで５分間遠心し、不溶物を沈殿させ除去した。

[0385] 不溶物除去後のリポソーム液１００μＬを限外ろ過フィルター（Ａｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ、１００Ｋ、０．５ｍＬ、メルク社製）にとり、４℃、１５，０００×ｇで１０分間遠心した。不溶物除去後のリポソーム液と、限外ろ過後のろ液中の化合物濃度をＨＰＬＣで測定し、下式により内封率、内封効率及び脂質５０μｍｏｌ当たりの化合物内封量を算出した。

[0386] 内封率（％）＝（リポソーム液中の化合物濃度－ろ液中の化合物濃度）×１００／リポソーム液中の化合物濃度

内封効率（％）＝（リポソーム液中の化合物濃度－ろ液中の化合物濃度）×１００／化合物導入時濃度

脂質５０μｍｏｌ当たりの化合物内封量（ｍｇ）＝リポソーム液中の化合物濃度×内封率（％）／１００

[0387] ＨＰＬＣの測定条件は下記の通りである。

ＨＰＬＣ条件

カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８，１．７μｍ，５０×２．１ｍｍ

カラム温度：４０℃

移動相：Ａ：０．１％　トリフルオロ酢酸含有水

Ｂ：アセトニトリル

A/B (min) : 95/5 (0) → 0/100 (3.5) → 0/100 (4) → 95/5 (4.01) → 95/5 (5)

または

A/B (min) : 80/20 (0) → 70/30 (3) → 0/100 (3.5) → 0/100 (4) → 80/20 (4.01) → 80/20 (5)

または

A/B (min) : 80/20 (0) → 75/25 (3) → 0/100 (3.5) → 0/100 (4) → 80/20 (4.01) → 80/20 (5)

または

A/B (min) : 95/5 (0) → 70/30 (7) → 0/100 (8) → 0/100 (8.5) → 95/5 (8.51) → 95/5 (10)

流速 : 0.8 mL/min

検出 : 紫外可視検出器 測定波長 254 nm

注入量 : 2~5 μ L

[0388] <実施例3及び実施例4のリポソーム内封試験>

上記実施例化合物群と同様の手順により、総脂質濃度 75 mM の空リポソーム液を調製した。各化合物を秤取し、化合物濃度が 15 mg/mL となるように総脂質濃度 75 mM の空リポソーム液を加え、1 mol/L 塩酸または 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 5~6 に調整し、65 °C の水浴で 3 分間加温した後氷冷した。以下、上記実施例化合物群と同様の手順により、内封率及び内封効率を算出した。脂質 50 μ mol 当たりの化合物内封量は以下により算出した。

脂質 50 μ mol 当たりの化合物内封量 (mg) = リポソーム液中の化合物濃度 × 内封率 (%) × 50 / 75 / 100

[0389] <実施例7、実施例8及び実施例17のリポソーム内封試験>

水素添加大豆ホスファチジルコリン (COAT SOME NC-21E、日油株式会社製) 1.727 g、コレステロール (Sigma 社製) 0.619 g 及びジステアロイルホスファチジルエタノールアミン-メトキシポリ

エチレングリコール2000 (SUNBRIGHT DSPE-020CN、日油株式会社製) 0.550gを60℃に加温したtert-ブチルアルコール130mLに溶解した。この溶液をガラス瓶に入れドライアイス・アセトン浴により凍結させた後、減圧留去によりtert-ブチルアルコールを除去し、脂質混合物を得た。

[0390] 上記脂質混合物に250mM硫酸アンモニウム溶液80mLを添加して65℃に加温し、超音波照射で分散して粗リポソーム分散液を得た。さらに、粗リポソーム分散液を高圧ホモジナイザー (Nano-Mizer NM2、吉田機械興業製) で100MPaの圧力で分散し、平均粒子径 (Z-average) 約80nmのリポソームを得た。透析カセット (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO、Thermo Scientific社製) を用いて、リポソーム外液を10mMリン酸緩衝液/10%スクロース溶液 (pH6.5) に置換することで、空リポソーム液を得た。0.22μmメンブランフィルターにてろ過し、10mMリン酸緩衝液/10%スクロース溶液 (pH6.5) を加えて総脂質濃度が50mM (50μmol/mL) となるよう調整した。なお、調製量は適宜増減した。

[0391] 脂質濃度の定量は、リポソーム液に10% Triton X-100を添加して65℃10分間加温することでリポソームを破壊した後、リン脂質測定キット (ラボアッセイりん脂質、富士フィルム和光純薬株式会社製) にて水素添加大豆ホスファチジルコリンを定量分析し、脂質混合比率より総脂質濃度を算出することにより行った。

[0392] 化合物10mgを秤取し、上記総脂質濃度50mMの空リポソーム液1mLを加え、必要に応じて1mol/L塩酸または1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH3~6に調整し、65℃の水浴で10~30分間加温した後氷冷した。以下、上記実施例化合物群と同様の手順により、内封率、内封効率及び脂質50μmol当たりの化合物内封量を算出した。

[0393] <アルボシジブ塩酸塩のリポソーム内封試験>

実施例 7、実施例 8 及び実施例 17 の化合物と同様の手順により、総脂質濃度 50 mM の空リポソーム液を調製した。アルボシジブ塩酸塩 2.5 mg 及び 5 mg を秤取し、総脂質濃度 50 mM の空リポソーム液 0.5 mL を加え、65℃の水浴で 60 分間加温した後氷冷した。以下、実施例 2 の化合物と同様の手順により、内封率、内封効率及び脂質 50 μmol 当たりの化合物内封量を算出した。

[0394] 試験例 4 の試験結果を表 82 に示す。

特に、実施例 1、実施例 2、実施例 3、実施例 4、実施例 5、実施例 6、実施例 7、実施例 8 及び実施例 9 の各化合物は、高い内封率、内封効率及び脂質 50 μmol 当たりの化合物内封量を達成できることが確認された。また、アルボシジブ塩酸塩を 10 mg/mL では、液がゲル化してリポソームに内封することができず、化合物濃度を 5 mg/mL まで下げることでリポソームへの内封が可能となった。

[0395] 以上より、本開示の化合物は、リポソームへ効率よく内封されるという格別な効果を有する。

[0396]

[表82]

化合物	内封時化合物濃度 (mg/mL)	内封率 (%)	内封効率 (%)	脂質 50 μ mol 当 たりの化合物内封量 (mg)
実施例 1	1.0	82.9	73.2	7.3
実施例 2	1.0	81.1	71.1	7.1
実施例 3	1.5	61.0	60.2	6.0
実施例 4	1.5	72.2	71.2	7.1
実施例 5	1.0	75.7	71.6	7.2
実施例 6	1.0	73.8	65.9	6.6
実施例 7	1.0	81.1	72.8	7.3
実施例 8	1.0	60.6	61.1	6.1
実施例 9	1.0	78.5	72.1	7.2
実施例 10	1.0	22.8	23.0	2.3
実施例 11	1.0	45.5	46.1	4.6
実施例 12	1.0	35.8	36.2	3.6
実施例 13	1.0	35.2	34.6	3.5
実施例 14	1.0	26.6	28.4	2.8
実施例 15	1.0	23.6	22.2	2.2
実施例 16	1.0	20.7	21.7	2.2
実施例 17	1.0	26.5	23.8	2.4
アルボシジブ塩 酸塩	1.0	ゲル化により内封不可		
アルボシジブ塩 酸塩	5	99.5	96.2	4.8

[0397] 試験例 5. リポソーム製剤の保存条件下での安定性評価

実施例 1、実施例 2、実施例 5、実施例 6、実施例 7、実施例 8、比較例 7、及び比較例 9 について、リポソーム製剤の保存安定性を以下の方法により評価した。

[0398] 実施例 1、実施例 2、実施例 5、実施例 6、実施例 7、実施例 8、比較例 7、及び比較例 9 のリポソーム製剤について、Sephadex G-25 カラム (PD-10、GE Healthcare 社製) 又は透析カセット (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO、Thermo Scientific 社製) を用いて、リポソーム外液を 10% スクロース溶液、又は 10 mM 酒石酸緩衝液 / 10% スクロース溶液 (pH 4) に置換することで、未内封化合物を除去した。このリポソーム製剤を 0.22 μ m メンブランフィルターにてろ過し

、5℃で保管した。0～18か月後に、実施例1、実施例2、実施例5、実施例6、実施例7、実施例8、比較例7、及び比較例9のリポソーム製剤中のアルボシジブの含有率をHPLCにて測定した。

[0399] HPLCの測定条件は下記のとおりである。

＜HPLC条件＞

カラム：Acquity UPLC BEH C18, 1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm

カラム温度：40℃

移動相：A：0.1% トリフルオロ酢酸含有水

B：アセトニトリル

A/B (min) : 95/5 (0) $\rightarrow$ 0/100 (3.5) $\rightarrow$ 0/100 (4) $\rightarrow$ 95/5 (4.01) $\rightarrow$ 95/5 (5)

または

A/B (min) : 80/20 (0) $\rightarrow$ 70/30 (3) $\rightarrow$ 0/100 (3.5) $\rightarrow$ 0/100 (4) $\rightarrow$ 80/20 (4.01) $\rightarrow$ 80/20 (5)

または

A/B (min) : 80/20 (0) $\rightarrow$ 75/25 (3) $\rightarrow$ 0/100 (3.5) $\rightarrow$ 0/100 (4) $\rightarrow$ 80/20 (4.01) $\rightarrow$ 80/20 (5)

流速：0.8 mL/min

検出：紫外可視検出器 測定波長 254 nm

注入量：3～5 μ L

[0400] 試験例5での試験結果を表83及び表84に示す。実施例1、実施例2、実施例5、実施例6、実施例7及び実施例8の化合物のリポソーム製剤は、5℃条件下で3か月以上安定であることが確認された。特に、実施例7では15か月後、実施例8においては18か月後においてもアルボシジブの含有率はほとんど増加しなかった。

一方、比較例7、及び比較例9の化合物のリポソーム製剤においては、5℃条件下で6～7か月後の時点において、アルボシジブの含有率の顕著な増

加が確認された。

以上より、本開示の化合物は、保存安定性に優れたリポソーム製剤として利用できる格別な効果を有することが示された。

[0401] [表83]

(リポソーム製剤中のアルボシジブの含有率%)

時間 (か月)	実施例 1	実施例 2	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
0	0.88	0.88	2.64	1.63	0.89	1.86
1	0.88	0.87	2.59	1.60	—	1.93
2	0.89	0.89	2.66	1.64	—	—
3	0.90	0.91	2.69	1.66	—	—
15	—	—	—	—	1.17	—
18	—	—	—	—	—	2.03

[0402] [表84]

(リポソーム製剤中のアルボシジブの含有率%)

時間 (か月)	比較例 7	比較例 9
0	0.56	1.17
6	—	27.2
7	23.2	—

[0403] 試験例 6. 薬物動態試験

実施例 1、実施例 2、実施例 3、実施例 4、実施例 5、実施例 6、実施例 11 及び比較例 6 の各溶液製剤、及びリポソーム製剤について、マウス静脈内投与を行い、血液中における化合物及びアルボシジブの濃度測定を行った。

[0404] 実施例 1、実施例 2、実施例 3、実施例 4、実施例 5、実施例 6、実施例 11 及び比較例 6 の溶液製剤には、被験化合物を 5% マンニトール含有 10 mmol/L グリシン水溶液 (pH 2) に溶解後、0.22 μ m メンブランフィルターにてろ過したものを使用した。

[0405] 実施例 1、実施例 2、実施例 3、実施例 4、実施例 5、実施例 6、実施例 11 及び比較例 6 のリポソーム製剤は、試験例 4 と同様の方法により被験化合物を内封したリポソームを調製し、Sephadex G-25 カラム (

PD-10、GE Healthcare社製）を用いて、リポソーム外液を10%スクロース溶液、10mMリン酸緩衝液/10%スクロース溶液（pH6.5）、又は10mM酒石酸緩衝液/10%スクロース溶液（pH4）に置換後、0.22μmメンブランフィルターにてろ過し、濃度を調整したものを使用した。

[0406] 実施例1のリポソーム製剤は、上記方法にて調製したもののほか、以下の方法で調製したリポソーム製剤も用いた（リポソーム製剤B）。

[0407] 水素添加大豆ホスファチジルコリン（COATSOME NC-21E、日油株式会社製）3.238g、コレステロール（Sigma社製）1.160g及び1,2-Distearoyl-rac-glycerol-3-methylpolyoxyethylen2000（SUNBRIGHT GS-020、日油株式会社製）0.983gを65℃に加温したtert-ブチルアルコール300mLに溶解した。この溶液をナス型フラスコに入れドライアイス・アセトン浴により凍結させた後、減圧留去によりtert-ブチルアルコールを除去し、脂質混合物を得た。

[0408] 上記脂質混合物に250mM硫酸アンモニウム溶液100mLを添加して65℃に加温し、ホモジナイザー（ULTRA-TURRAX、IKA社製）で分散して粗リポソーム分散液を得た。さらに、粗リポソーム分散液を高圧ホモジナイザー（Nano-Mizer NM2、吉田機械興業製）で100MPaの圧力で分散し、平均粒子径（Z-average）約80nmのリポソームを得た。透析カセット（Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO、Thermo Scientific社製）を用いて、リポソーム外液を10mM L-ヒスチジン/9.

4%スクロース溶液（pH6.5）に置換することで、空リポソーム液を得た。0.22μmメンブランフィルターにてろ過し、総脂質濃度が75mM（75μmol/mL）となるよう調整した。実施例1の化合物150mgを秤取し、総脂質濃度75mMの空リポソーム液10mLを加え、1mol

／L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 5～6 に調整し、65℃の水浴で 3 分間加温した後氷冷した。透析カセット (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO、Thermo Scientific 社製) を用いて、リポソーム外液を 10 mM 酒石酸緩衝液／10%スクロース溶液 (pH 4) に置換後、0.22 μm メンブランフィルターにてろ過し、濃度を調整した。

[0409] 溶液製剤もしくはリポソーム製剤を 7 週齢、雌の BALB/c マウスに静脈内瞬時投与し、溶液製剤投与群は投与後 24 時間まで、リポソーム製剤投与群は投与後 72 時間まで、無麻酔下にて頸静脈より経時的に血液を採取した。得られた血液に 46%クエン酸を 1%量添加し、遠心して血漿を得た。採取した血漿に 0.1 mol/L HCl 含有アセトニトリルを 20 倍量 (ただし実施例 1 及び実施例 5 溶液製剤のみ 33 倍量) 添加し、血漿試料とした。血漿試料を遠心分離し、得られた上清中の被験化合物及びアルボシジブ濃度を LC-MS/MS にて定量した。

[0410] LC-MS/MS の測定条件は下記の通りである。

HPLC: Prominence システム (島津製作所)

MS/MS:

実施例 1、実施例 2、実施例 3、実施例 4、実施例 5 及び実施例 6

QTRAP 5500 (SCIEX)

実施例 11

4000 QTRAP (SCIEX)

カラム: Cadenza CD-C18, 3 μm, 50×2 mm (インタクト株式会社)

カラム温度: 40℃

移動相: A: 0.1%ギ酸含有水

B: 0.1%ギ酸含有アセトニトリル

A/B (min):

実施例 1、実施例 2、実施例 5、及び実施例 6

90/10 (0) → 40/60 (5.0) → 10/90 (5.1) → 10/
90 (6.5) → 90/10 (6.6) → 90/10 (8.0)

実施例3及び実施例4

90/10 (0) → 50/50 (4.0) → 10/90 (4.2) → 10/
90 (5.2) → 90/10 (5.3) → 90/10 (7.0)

実施例11及び比較例6

90/10 (0) → 10/90 (2.5) → 10/90 (3.5) → 90/
10 (3.6) → 90/10 (5.0)

流速: 0.4 mL/min

検出: ESI (positive mode)

注入量: 0.1 ~ 5 µL

[0411] 試験例6の試験結果を表85~102に示す。表中、「mean」は平均を、「S. D.」は標準偏差をそれぞれ意味する。実施例1、実施例2、実施例3、実施例4、実施例5、実施例6又は実施例11を内包するリポソーム製剤を静脈内投与したところ、対応する溶液製剤と比較して、高い血中滞留性を示した。一方で、比較例6を内包するリポソーム製剤を静脈したところ、比較例6の溶液製剤と比較して、血中滞留性の向上を示さなかった。

[0412] 本試験結果に加え、試験例1及び試験例3の結果を考慮することにより、一連の本開示の化合物は、ヒトにおいてもマウスの場合と同様に、活性体の生成が期待できることから、リポソーム製剤としての利用が制限されるアルボンジブの使用拡大が期待でき、極めて有用である。

[0413]

[表85]

実施例1 溶液製剤

1. 0 mg/kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例1 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0. 083 hr	839	235	108	25.3
0. 25 hr	384	56.3	157	34.9
0. 50 hr	147	35.6	161	7.64
1 hr	77.6	26.9	126	13.8
2 hr	19.4	1.78	54.3	13.3
6 hr	11.9	2.38	48.4	4.56
24 hr	<6.02	—	<8.54	—

[0414] [表86]

実施例1 内封リポソーム

1. 0 mg/kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例1 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0. 083 hr	99600	3070	67.1	2.96
0. 25 hr	105100	8670	62.7	6.87
0. 50 hr	85100	2630	48.3	5
1 hr	91600	14400	42.5	6.29
6 hr	45900	3040	25.7	1.21
24 hr	16700	3950	19.5	2.89
48 hr	4670	782	<15.7	—
72 hr	1130	231	<15.7	—

[0415] [表87]

実施例1 内封リポソーム (リポソーム製剤B)

1. 0 mg/kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例1 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0. 083 hr	111500	20200	124	13.5
0. 25 hr	123600	13400	120	21.7
0. 50 hr	84200	12100	75.4	4.97
1 hr	72100	59600	76.6	7.75
6 hr	56100	15300	55.1	14.4
24 hr	23000	1270	30.4	8.44
48 hr	6170	1680	<15.7	—
72 hr	2570	864	<15.7	—

[0416] [表88]

実施例2溶液製剤

1. 0 mg/kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例2 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0. 083 hr	1490	25. 2	4. 78	0. 902
0. 25 hr	510	51. 2	6. 25	1. 45
0. 50 hr	147	16. 1	5. 73	0. 376
1 hr	94. 4	3. 43	4. 67	1. 13
2 hr	46. 7	25	2. 59	0. 287
6 hr	17. 9	2. 63	2. 05	0. 339
24 hr	5. 29	0. 556	<1. 57	—

[0417] [表89]

実施例2内封リボソーム

1. 0 mg/kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例2 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0. 083 hr	11080 0	3880	62. 7	3. 42
0. 25 hr	10180 0	7120	49. 9	4. 12
0. 50 hr	80400	4160	39. 5	8. 37
1 hr	95000	4050	41. 2	4. 67
6 hr	45200	7480	24. 9	3. 1
24 hr	16300	2020	17	0. 651
48 hr	2280	221	<15. 7	—
72 hr	830	216	<15. 7	—

[0418] [表90]

実施例3溶液製剤

1. 0 mg/kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例3 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0. 083 hr	649	180	93. 3	20. 9
0. 25 hr	<113	—	96	6. 44
0. 50 hr	<113	—	96. 1	13. 8
1 hr	<113	—	82. 8	6. 45
2 hr	<113	—	51. 1	11. 1
6 hr	<113	—	37. 3	7. 18
24 hr	<113	—	<15. 7	—

[0419] [表91]

実施例3内封リボソーム

1. 0 mg / kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例3 化合物濃度 (10^{-9} mol / L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol / L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0. 083 hr	66600	10100	48.3	8.6
0. 25 hr	76200	11200	43.8	15.3
0. 50 hr	63900	3500	33	4.26
1 hr	73600	3740	35	6.24
6 hr	28900	3940	<15.7	—
24 hr	13600	3650	<15.7	—
48 hr	3030	350	<15.7	—
72 hr	636	500	<15.7	—

[0420] [表92]

実施例4溶液製剤

1. 0 mg / kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例4 化合物濃度 (10^{-9} mol / L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol / L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0. 083 hr	661	284	59.2	14.8
0. 25 hr	<113	—	83.2	9.76
0. 50 hr	<113	—	67.8	4.14
1 hr	<113	—	79.5	5.75
2 hr	<113	—	43.9	7.52
6 hr	<113	—	29.1	8.75
24 hr	<113	—	<15.7	—

[0421] [表93]

実施例4内封リボソーム

1. 0 mg / kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例4 化合物濃度 (10^{-9} mol / L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol / L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0. 083 hr	68700	7090	29	6.92
0. 25 hr	83000	7210	32.7	7.86
0. 50 hr	69300	3030	32.9	1.89
1 hr	62800	5090	20.1	4.47
6 hr	29600	3460	<15.7	—
24 hr	11300	200	<15.7	—
48 hr	2700	921	<15.7	—
72 hr	606	232	<15.7	—

[0422]

[表94]

実施例5溶液製剤

1. 0mg/kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例5 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0.083hr	1400	180	118	36.7
0.25hr	476	98.2	204	17.2
0.50hr	241	36	224	15.1
1hr	72.1	17.2	152	40.1
2hr	36.2	1.45	99.6	15.2
6hr	16.5	1.67	59.4	11.8
24hr	<5.87	—	<8.54	—

[0423] [表95]

実施例5内封リボソーム

1. 0mg/kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例5 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0.083hr	102000	18600	220	52
0.25hr	94800	36400	195	68.9
0.50hr	89100	14600	157	11.9
1hr	80600	4780	142	14.8
6hr	41400	7740	77	10.2
24hr	10300	1420	44.6	4.31
48hr	2740	1750	<15.7	—
72hr	<1080	—	<15.7	—

[0424] [表96]

実施例6溶液製剤

1. 0mg/kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例6 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0.083hr	729	364	109	44.4
0.25hr	224	35.5	144	9.61
0.50hr	98.7	14.9	125	58.3
1hr	38.3	8.55	66.9	6.25
2hr	19.9	1.75	67	9.31
6hr	8.28	1.24	39.4	13.3
24hr	<3.6	—	<15.7	—

[0425]

[表97]

実施例6内封リポソーム

1. 0mg/kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例6 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0. 083hr	11010 0	11700	161	34. 7
0. 25hr	10020 0	8350	163	31. 2
0. 50hr	95800	14200	143	27. 2
1hr	82300	8370	112	5. 29
6hr	43600	3270	77	3. 2
24hr	6450	1640	30. 3	8. 43
48hr	375	50. 1	<15. 7	—
72hr	<108	—	<15. 7	—

[0426] [表98]

実施例11溶液製剤

1. 0mg/kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例11 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0. 083hr	497	99. 3	175	50. 3
0. 25hr	<107	—	278	33. 7
0. 50hr	<107	—	214	18
1hr	<107	—	142	15. 7
2hr	<107	—	104	14. 8
6hr	<107	—	45. 5	3. 72
24hr	<107	—	<15. 7	—

[0427] [表99]

実施例11内封リポソーム

1. 0mg/kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	実施例11 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol/L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0. 083hr	65700	19900	124	36. 5
0. 25hr	92400	7430	146	20. 6
0. 50hr	36100	14600	83	32. 5
1hr	69300	7190	58	21. 8
6hr	28600	2570	26. 4	4. 33
24hr	11700	1580	<15. 7	—
48hr	2110	258	<15. 7	—
72hr	541	321	<15. 7	—

[0428] [表100]

比較例6溶液製剤

1. 0 mg / kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	比較例6 化合物濃度 (10^{-9} mol / L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol / L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0. 083 hr	2200	276	206	32
0. 25 hr	1100	261	255	44. 7
0. 50 hr	493	44. 5	236	28. 8
1 hr	178	52. 6	144	17. 2
2 hr	17. 4	3. 63	86. 1	14. 2
6 hr	< 4. 59	—	43. 8	16. 2
24 hr	< 4. 59	—	< 15. 7	—

[0429] [表101]

比較例6内封リボソーム

1. 0 mg / kg (アルボシジブ相当) i. v. 投与	比較例6 化合物濃度 (10^{-9} mol / L)		アルボシジブ 化合物濃度 (10^{-9} mol / L)	
経過時間	mean	S. D.	mean	S. D.
0. 083 hr	2700	11. 5	111	4. 73
0. 25 hr	1160	245	168	3. 06
0. 50 hr	688	193	159	27. 3
1 hr	105	64. 9	79. 6	13. 6
6 hr	< 4. 59	—	45. 3	14
24 hr	< 4. 59	—	< 15. 7	—
48 hr	< 4. 59	—	< 15. 7	—
72 hr	< 4. 59	—	< 15. 7	—

[0430]

[表102]

化合物	半減期 (h r)	AUC _{0-t} (nmol・hr/L)
実施例1 溶液製剤	2.3	412
実施例1 内封リポソーム	12.4	1230000
実施例2 溶液製剤	7.8	823
実施例2 内封リポソーム	10.2	1140000
実施例3 溶液製剤	NA	54.1
実施例3 内封リポソーム	10.8	879000
実施例4 溶液製剤	NA	55.1
実施例4 内封リポソーム	11.4	811000
実施例5 溶液製剤	2.6	606
実施例5 内封リポソーム	10.8	924000
実施例6 溶液製剤	2.5	305
実施例6 内封リポソーム	6.1	802000
実施例11 溶液製剤	NA	NA
実施例11 内封リポソーム	11.3	792000
比較例6 溶液製剤	0.3	896
比較例6 内封リポソーム	0.2	965

[0431] 試験例7. EMT6を細胞移植した担がんマウスを用いた薬効評価試験

本開示の化合物を内封したリポソーム製剤を処置し、抗腫瘍作用を評価した。

[0432] リポソーム製剤は、試験例4と同様の方法により実施例3、及び実施例4の化合物を内封したリポソームを調製し、Sephadex G-25カラム(PD-10、GE Healthcare社製)を用いて、リポソーム外液を10mM酒石酸緩衝液/10%スクロース溶液(pH4)に置換後、限外ろ過フィルター(AmiconUltra、100K、15mL、メルク社製)にて濃縮、0.22μmメンブランフィルターにてろ過したものを使用した。

[0433] 5週齢のBALB/cマウス(BALB/cAnNCrICrlj、雌性、日本チャールス・リバー)にEMT6細胞(ATCC)を 5×10^5 cells/mouseとなるように腹側部周辺に皮内移植した。移植5日後にEMT6細胞の生着を確認した後、腫瘍径及び体重により群分けを実施し、実施例3、及び実施例4を内封したリポソーム製剤を25mg/kg及び50

mg/kgの用量で1週間に2回尾静脈投与した。投与開始から経時的に腫瘍容積を測定し、化合物投与による腫瘍容積の縮小作用を評価した。腫瘍容積は電子ノギス（Mitutoyo）にて計測した腫瘍の短径、長径を用いて、次式にて算

出した。本試験の比較には試験例1と同様の方法により調製した空リポソーム液を使用した。

[0434] 腫瘍容積 $[mm^3] = 0.5 \times (\text{短径} [mm])^2 \times \text{長径} [mm]$

[0435] 空リポソーム液を投与した対照投与群と、本開示の化合物投与群を比較し、以下の式で

T/Cを算出し、抗腫瘍効果を評価した。

[0436] $T/C (\%) = (\text{本開示の化合物投与群の投与終了時の腫瘍容積} - \text{本開示の化合物投与群の投与開始時の腫瘍容積}) / (\text{対照投与群の投与終了時の腫瘍容積} - \text{対照投与群の投与開始時の腫瘍容積}) \times 100$

[0437] 表103に、本開示の化合物の各投与量、投与期間における、EMT6を細胞移植した担がんマウスに対するT/C(%)を示す。実施例3及び実施例4の化合物を内封したリポソーム製剤は、腫瘍容積の増大を顕著に抑制した。

[0438] [表103]

	投与量 (mg/kg) (アルボシジブ相当)	投与期間 (日)	スケジュール (回/週)	T/C (%)
実施例3内封 リポソーム	25	10	2	26
実施例3内封 リポソーム	50	10	2	28
実施例4内封 リポソーム	25	10	2	28
実施例4内封 リポソーム	50	10	2	47

[0439] 試験例8. A673を細胞移植した担がんマウスを用いた薬効評価試験

本開示の化合物を内封したリポソーム製剤を処置し、抗腫瘍作用及び体重

減少作用を評価した。

- [0440] リポソーム製剤は、試験例4と同様の方法により実施例1、実施例2、実施例5及び実施例6の化合物を内封したリポソームを調製し、透析カセット (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO、Thermo Scientific社製) を用いてリポソーム外液を10mM酒石酸緩衝液／10%スクロース溶液 (pH 4.0) に置換後、0.22 μ mメンブランフィルターにてろ過したものを使用した。
- [0441] 5週齢のBALB/c-nuマウス (CAnN, Cg-Foxn1nu/CrlCrlj、雌性、日本チャールス・リバー) にA673細胞 (ATCC) を 3×10^6 cells/mouseとなるように腹側部周辺に皮内移植した。移植6日後にA673細胞の生着を確認した後、腫瘍径及び体重により群分けを実施し、実施例1、実施例2、実施例5及び実施例6の化合物を内封したリポソーム製剤を50mg/kgの用量で1週間に2回尾静脈投与した。なお、化合物投与群において投与開始時と比較して10%以上の体重減少作用が見られた場合は休薬または37.5mg/kgの用量に減量した。投与開始から経時的に腫瘍容積を測定し、化合物投与による腫瘍容積の縮小作用を評価した。腫瘍容積は電子ノギス (Mitutoyo) にて計測した腫瘍の短径、長径を用いて、次式にて算出した。本試験の比較には試験例1と同様の方法により調製した空リポソーム液を使用した。
- [0442] 腫瘍容積 [mm^3] = $0.5 \times (\text{短径} [\text{mm}])^2 \times \text{長径} [\text{mm}]$
- [0443] 空リポソーム液を投与した対照投与群と、本開示の化合物投与群を比較し、以下の式でT/Cを算出し、抗腫瘍効果を評価した。
- [0444] $T/C (\%) = (\text{本開示の化合物投与群の投与終了時の腫瘍容積} - \text{本開示の化合物投与群の投与開始時の腫瘍容積}) / (\text{対照投与群の投与終了時の腫瘍容積} - \text{対照投与群の投与開始時の腫瘍容積}) \times 100$
- [0445] 表104に、本開示の化合物の各投与期間、投与量、投与スケジュールにおける、A673を細胞移植した担がんマウスに対するT/C (%) 及び投与

開始時と比較して10%以上の体重減少作用の有無を示す。

実施例1、実施例2、実施例5及び実施例6を内封したりポソーム製剤は、腫瘍容積の増大を抑制した。なかでも、実施例1及び実施例2を内封したりポソーム製剤は体重減少作用を示すことなく腫瘍容積の増大を抑制した。特に、実施例1を内封したりポソーム製剤は体重減少作用を示すことなく顕著に腫瘍容積の増大を抑制した。

[0446] [表104]

	投与期間 (日)	投与量 (アルボシジブ 相当)、投与スケジュール	T/C (%)	体重減少作用
実施例1内封リ ポソーム	13	50 mg/kg × 4 (2回/週)	33	なし
実施例2内封リ ポソーム	13	50 mg/kg × 4 (2回/週)	51	なし
実施例5内封リ ポソーム	13	50 mg/kg、単回 (1回投与後、休薬)	67	あり
実施例6内封リ ポソーム	13	50 mg/kg × 1 回、 37.5 mg/kg × 2回	58	あり

[0447] 本開示は、アルボシジブのプロドラッグに関するものである。本発明者らは、リポソームへアルボシジブの内封を試みたところ、予想に反して即座にアルボシジブがリポソームから放出される課題を見出した。本発明者らは鋭意検討を行ったところ、式(1)、式(1')、式(1A)、及び式(1A')の化合物が、当該課題を克服し、中でも式(1A)又は式(1A')で表される化合物が、優れた抗腫瘍活性を示しつつ、副作用である体重減少を起こさない格別かつ異質な効果を見出し、本開示を完成させるに至った。

[0448] 具体的には、特に式(1A)又は式(1A')で示される一連の化合物は、酸性条件下では安定であるのに対し、中性条件下では速やかに分解されるという特徴を有することから、安定に保存可能であり、かつ血中で速やかに分解されアルボシジブへと変換される医薬製剤としての格別顕著な効果を有することを見出した。特許文献2又は3で記載された化合物はpH5の緩衝液中で不安定であるか、pH7.4で活性化体に変換されず、当該格別顕著な効果は先

行技術文献に記載の化合物では認められなかった（試験例1）。また特許文献3に記載の化合物は、溶液安定性に課題があったことに対して、特に式（1 A）又は式（1 A'）で表される一連の化合物は、溶液中で安定であった（試験例2）。

[0449] 特に式（1 A）又は式（1 A'）で表される一連の化合物は、ヒト血漿及びマウス血漿において、種間差なく速やかにアルボシジブへと変換された（試験例3）。一方、特許文献2に記載の化合物では、ヒト血漿で活性化体へ効率よく変換されなかった。

[0450] 特に式（1 A）又は式（1 A'）で表される一連の化合物は、効率よくリポソームに内封され（試験例4）、当該リポソーム製剤は安定で（試験例5）、かつ高い血中滞留性を示した（試験例6）。一方、特許文献2に記載の化合物は、リポソーム製剤中で不安定であった。

[0451] 特に式（1 A）又は式（1 A'）で表される一連の化合物で示される一連の化合物のリポソーム製剤は、in vivoモデルマウスにおいて、腫瘍容積の増大を顕著に抑制するという格別顕著な効果を示した（試験例7、8）。式（1 A）又は式（1 A'）で表される化合物の中でも、実施例1及び2は、in vivoモデルマウスにおいて、体重減少作用を示さず、腫瘍容積の増大を顕著に抑制するという格別顕著な効果及び異質な効果を示すことを見出し（試験例8）、本願発明を完成させた。

[0452] 本願発明により、患者への負担が大きい長時間の連続投与ではなく、比較的短時間投与が可能となり、副作用を低減させつつ、顕著な抗がん作用が期待できる。

[0453] 以上に示すように、本開示の化合物は抗腫瘍効果に係る格別な効果を有することが示された。

[0454] 以上のように、本開示の好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本願は、日本国出願である特願2021-135603（2021年8月23日出願）に対して優先権を主張するものであり、そ

の内容はその全体が本明細書において参考として援用される。本明細書において引用した特許、特許出願及び他の文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

産業上の利用可能性

- [0455] アルボシジブプロドラッグ、その製薬学的に許容される塩、又はその水和物もしくは溶媒和物を含有する医薬組成物は、アルボシジブに特定の構造を有する側鎖を導入することで、優れたアルボシジブへの変換効率、保存安定性、リポソームへの内封効率、及び血中滞留性を示す。さらにリポソームより放出された薬剤は速やかにアルボシジブへと変換されることで薬効を示すことができる。よって本開示の化合物は、そのリポソームからの速やかな放出により、リポソーム製剤としての使用が制限されているアルボシジブの使用拡大を行うことができるため、極めて有用である。

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩
。

[請求項3] R^1 、 R^2 、及び R^3 における置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が、それぞれ独立して

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) カルボキシ基、
- (4) スルフィン酸基、
- (5) スルホン酸基、
- (6) リン酸基、
- (7) 置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
- (8) 置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、
- (9) 置換されていてもよい5員～10員のヘテロアリール基、
- (10) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (11) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルコキシ基、
- (12) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- (13) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、
- (14) 置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基、
- (15) $-NR^4R^5$ 、
- (16) $-CO_2R^4$ 、
- (17) グアニジン基、
- (18) $-CONR^4R^5$ 、
- (19) $-SO_2R^4$ 、
- (20) $-SO_2NR^4R^5$ 、及び
- (21) シアノ

からなる群から独立して選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、

ここにおいて、前記（７）、（８）、（９）、（１０）、（１１）、（１２）、（１３）、及び（１４）における置換基は、

- （a）ハロゲン原子、
- （b）水酸基、
- （c） C_{1-6} アルキル基、
- （d） C_{1-6} アルコキシ基、
- （e）シアノ基、
- （f）カルボキシル基、
- （g）スルフィン酸基、
- （h）スルホン酸基、
- （i）リン酸基、
- （j） C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- （k） C_{1-6} アルキルカルボニル基、
- （l） $-NR^4R^5$ 、
- （m） $-CO_2R^4$ 、
- （n）グアニジン基、
- （o） $-CONR^4R^5$ 、
- （p） $-SO_2R^4$ 、及び
- （q） $-SO_2NR^4R^5$

からなる群から選択される同一又は異なる１～５個の置換基で置換されていてもよい基であり、

R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、又はハロゲン原子及びカルボキシル基からなる群から選択される各々独立して同一又は異なる１～２個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基であり、ここにおいて、 R^4 及び R^5 が共に C_{1-10} アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒に、３～１０員の含窒素飽和複素環基を形成していてもよい、

請求項１又は２に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項4] R^1 、 R^2 、及び R^3 における置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が、それぞれ独立して

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) カルボキシル基、
- (4) スルフィン酸基、
- (5) スルホン酸基、
- (6) リン酸基
- (7) C_{6-10} アリール基、
- (8) C_{1-6} アルコキシ、
- (9) $-NR^4R^5$ 、
- (10) $-CO_2R^4$ 、
- (11) $-CONR^4R^5$ 、
- (12) $-SO_2R^4$ 、及び
- (13) $-SO_2NR^4R^5$

からなる群から独立して選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、

R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、又はハロゲン原子及びカルボキシル基からなる群から選択される各々独立して同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基であり、ここにおいて、 R^4 及び R^5 が共に C_{1-10} アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒に、3～10員の含窒素飽和複素環基を形成していてもよい、

請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項5] p が、0、又は1である、

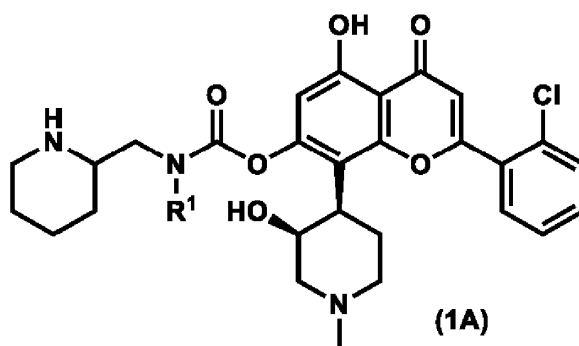
請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

- [請求項6] p が、0である、
請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項7] q が、1である、
請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項8] r が、2である、
請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項9] n が、1である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項10] R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、各々独立して、
(1) 水素原子、又は
(2) フッ素原子、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される各々独立して同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、
請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項11] R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、各々独立して、
(1) 水素原子、又は
(2) 1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、
請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項12] R^2 及び R^3 が、同一又は異なって、各々独立して、水素原子、又は C_{1-3} アルキル基である、
請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項13] R^2 及び R^3 が、水素原子である、
請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

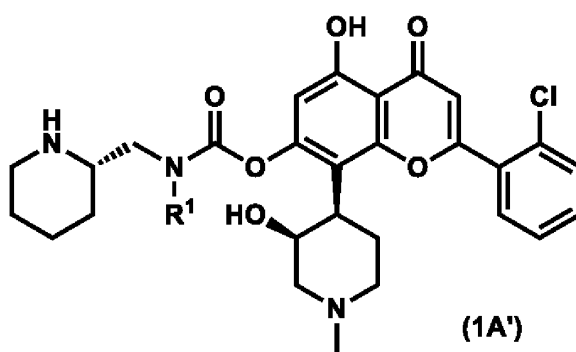
[請求項14] X が、 CH_2 である、
請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項15] 式 (1) が、式 (1A) で表される以下の構造式：
[化3]



である、請求項 14 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項16] 式 (1A) が、式 (1A') で表される以下の構造：
[化4]



である、請求項 15 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される

塩。

[請求項17] R^1 が、ハロゲン原子、 C_{6-10} アリール基、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^4R^5$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2R^4$ 、及び $-SO_2NR^4R^5$ からなる群から選択される各々独立して同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項18] R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、又はフッ素原子及びカルボキシル基からなる群から選択される各々独立して同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、ここにおいて、 R^4 及び R^5 が共に C_{1-6} アルキル基のとき、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環基を形成していてもよい、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項19] R^4 及び R^5 が、同一又は異なって、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基である、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項20] R^1 が、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-6} アルコキシ、及び $-CO_2R^4$ からなる群から選択される各々独立して同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項21] R^1 が、フッ素原子、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される各々独立して同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、

請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項22] R^1 が、1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、
請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項23] R^1 が、 C_{1-6} アルキル基である、
請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項24] R^1 が、メチル基、エチル基、又はプロピル基である、
請求項 1 ～ 23 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項25] R^1 が、エチル基である、
請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項26] 以下の化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩：

2- (2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8- [(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル { [(2S)-ピペリジン-2-イル] メチル } カルバメート、

2- (2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8- [(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル { [(2R)-ピペリジン-2-イル] メチル } カルバメート、

2- (2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8- [(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オ

キソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル { [(2 S)-ピペリジン-2-イル] メチル} カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3 S, 4 R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル { [(2 R)-ピペリジン-2-イル] メチル} カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3 S, 4 R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル { [(2 S)-ピペリジン-2-イル] メチル} プロピルカルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3 S, 4 R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル { [(2 R)-ピペリジン-2-イル] メチル} プロピルカルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3 S, 4 R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル [(ピペリジン-2-イル) メチル] カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3 S, 4 R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル [(ピペリジン-2-イル) メチル] カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3 S, 4 R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル [(ピペリジン-2-イル) メチル] プロピルカルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3 S, 4 R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オ

キソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル [(ピペリジン-2-イル) メチル] プロパン-2-イルカルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル (2-フルオロエチル) [(ピペリジン-2-イル) メチル] カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル (2-メトキシエチル) [(ピペリジン-2-イル) メチル] カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル [(ピペリジン-2-イル) メチル] (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル [(ピペリジン-2-イル) メチル] (4, 4, 4-トリフルオロブチル) カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル ベンジル [(ピペリジン-2-イル) メチル] カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル [2-(ピペリジン-2-イル) エチル] カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オ

キソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル { [(3 R) -モルホリン-3-イル] メチル} カルバメート、

2- (2-クロロフェニル) -5-ヒドロキシ-8- [(3 S, 4 R) -3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル] -4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル [(ピロリジン-2-イル) メチル] カルバメート、

2- (2-クロロフェニル) -5-ヒドロキシ-8- [(3 S, 4 R) -3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル] -4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル {1- [(2 R) -ピペリジン-2-イル] エチル} カルバメート、

2- (2-クロロフェニル) -5-ヒドロキシ-8- [(3 S, 4 R) -3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル] -4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル {1- [(2 S) -ピペリジン-2-イル] エチル} カルバメート、

2- (2-クロロフェニル) -5-ヒドロキシ-8- [(3 S, 4 R) -3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル] -4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル [(ピペリジン-3-イル) メチル] カルバメート、又は

2- (2-クロロフェニル) -5-ヒドロキシ-8- [(3 S, 4 R) -3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル] -4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル [(ピロリジン-3-イル) メチル] カルバメート。

【請求項27】 以下の化合物から選択される、請求項1、2、15、又は16のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩：

2- (2-クロロフェニル) -5-ヒドロキシ-8- [(3 S, 4 R) -3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル] -4-オキソ-4 H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル { [(2 S) -ピペリジン-2-イル] メチル} カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル { [(2R)-ピペリジン-2-イル] メチル} カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル { [(2S)-ピペリジン-2-イル] メチル} カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル { [(2R)-ピペリジン-2-イル] メチル} カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル { [(2S)-ピペリジン-2-イル] メチル} プロピルカルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル { [(2R)-ピペリジン-2-イル] メチル} プロピルカルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル [(ピペリジン-2-イル) メチル] カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル [(ピペリジン-2-イル) メチル] カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル [(ピペリジン-2-イル)メチル] プロピルカルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル [(ピペリジン-2-イル)メチル] プロパン-2-イルカルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル (2-フルオロエチル) [(ピペリジン-2-イル)メチル] カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル (2-メトキシエチル) [(ピペリジン-2-イル)メチル] カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル [(ピペリジン-2-イル)メチル] (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル [(ピペリジン-2-イル)メチル] (4, 4, 4-トリフルオロブチル) カルバメート、

2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-8-[(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル ベンジル [(ピペリジン-2-イル)メチル] カルバメート。

[請求項28] 以下の化合物から選択される、請求項1、2、15、又は16のいずれか一項に記載の

化合物、又はその製薬学的に許容される塩：

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S，4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル {〔（2S）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S，4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル {〔（2R）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S，4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル {〔（2S）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S，4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル メチル {〔（2R）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート、

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S，4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル {〔（2S）-ピペリジン-2-イル〕メチル} プロピルカルバメート、又は

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S，4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル {〔（2R）-ピペリジン-2-イル〕メチル} プロピルカルバメート。

[請求項29] 以下の化合物から選択される、請求項1、2、15、又は16のい

いずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩：

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S，4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル {〔（2S）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート、又は

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S，4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル {〔（2R）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート。

[請求項30] 以下の化合物から選択される、請求項1、2、15、又は16のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩：

2-（2-クロロフェニル）-5-ヒドロキシ-8-〔（3S，4R）-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル〕-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-7-イル エチル {〔（2S）-ピペリジン-2-イル〕メチル} カルバメート。

[請求項31] 請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項32] 請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含むリポソーム。

[請求項33] 請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を内封したリポソーム、または請求項32に記載のリポソームを含有する医薬組成物。

[請求項34] 前記リポソームが、

（1）請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、及び

（2）リン脂質、
を含む、請求項33に記載の医薬組成物。

[請求項35] リン脂質が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール

、ホスファチジン酸、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、大豆レシチン、卵黄レシチン、水素添加卵黄レシチン、及び水素添加大豆レシチンからなる群より選択される一種又はそれらの二種以上の組み合わせ物

である、請求項 34 に記載の医薬組成物。

[請求項36] 前記リポソームが、さらにステロール類を含むことを特徴とする、請求項 33～35 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項37] ステロール類が、コレステロールである、請求項 36 に記載の医薬組成物。

[請求項38] 前記リポソームが、さらにポリマー修飾脂質を含むことを特徴とする、請求項 33～37 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項39] ポリマー修飾脂質のポリマー部分が、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メトキシポリエチレングリコール、メトキシポリプロピレングリコール、メトキシポリビニルアルコール、メトキシポリビニルピロリドン、エトキシポリエチレングリコール、エトキシポリプロピレングリコール、エトキシポリビニルアルコール、エトキシポリビニルピロリドン、プロポキシポリエチレングリコール、プロポキシポリプロピレングリコール、プロポキシポリビニルアルコール、又はプロポキシポリビニルピロリドンである、請求項 38 に記載の医薬組成物。

[請求項40] ポリマー修飾脂質の脂質部分が、ホスファチジルエタノールアミン又はジアシルグリセロールである、請求項 38、又は請求項 39 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項41] 前記リポソームが、さらに、無機酸、無機酸塩、有機酸、有機酸塩、糖類、緩衝剤、酸化防止剤、及びポリマー類からなる群から選択される添加物を含むことを特徴とする、請求項 33～40 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

- [請求項42] 請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、がんの治療剤及び／又は予防剤。
- [請求項43] 前記がんが、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睪丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウイルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種のがんである、請求項42に記載の治療剤及び／又は予防剤。
- [請求項44] 治療及び／又は予防が必要な被験者に、治療及び／又は予防上の有効量の請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは請求項31、33～41のいずれか一項に記載の医薬組成物、或いは請求項32に記載のリボソーム、或いは請求項42～43のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤を投与することを含む、該被験者においてがんの治療及び／又は予防するための方法。
- [請求項45] 前記がんが、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞が

ん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び

軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種のがんである、請求項44に記載の方法。

[請求項46] がんの治療及び／又は予防のための医薬を製造するための、請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは請求項31、33～41のいずれか一項に記載の医薬組成物、或いは請求項32に記載のリポソーム、或いは請求項42～43のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤の使用。

[請求項47] 前記がんが、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺癌ん、非小細胞肺癌ん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種のがんである、請求項46に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは医薬組成物、或いはリポソーム、或いは治療剤及び／または予防剤の使用。

[請求項48] がんの治療及び／又は予防に使用するための、請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは請求項31、33～41のいずれか一項に記載の医薬組成物或いは請求項32に記載のリポソーム、或いは請求項42～43のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[請求項49] 前記がんが、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウィルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種のがんである、請求項48に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは医薬組成物、或いはリポソーム、或いは治療剤及び／または予防剤。

[請求項50] 併用薬物又はその製薬学的に許容される塩と併用して、がんを治療するための、請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは請求項32に記載のリポソーム、或いは請求項31、33～41のいずれか一項に記載の医薬組成物、或いは請求項42～43のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤であって、当該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤、及び細胞増殖因子又はその受容体作用を阻害する薬剤からなる群から選択される少なくとも1種以上である、請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは請求項32に記載のリポソーム、或いは請求項31、33～41のいずれか一項に記載の医薬組成物、或いは請求項42～43のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[請求項51] 併用薬物又はその製薬学的に許容される塩と組み合わせてなる、請求項1～30のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは請求項32に記載のリポソームを含む医薬組成物

、或いは請求項 3 1、3 3～4 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物、或いは請求項 4 2～4 3 のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤であって、当該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤ならびに細胞増殖因子及びその受容体作用を阻害する薬剤からなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、医薬組成物、或いは治療剤及び／又は予防剤。

[請求項52] 請求項 1～3 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは請求項 3 2 に記載のリポソーム、或いは請求項 3 1、3 3～4 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物、或いは請求項 4 2～4 3 のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤と併用薬物又はその製薬学的に許容される塩との組み合わせ物であって、当該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤ならびに細胞増殖因子及びその受容体作用を阻害する薬剤からなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、組み合わせ物。

[請求項53] 請求項 1～3 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは請求項 3 2 に記載のリポソーム、或いは請求項 3 1、3 3～4 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物、或いは請求項 4 2～4 3 のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤であって、該化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは医薬組成物、或いはリポソーム、或いは治療剤及び／または予防剤は、併用薬物又はその製薬学的に許容される塩と組み合わせて投与されることを特徴とし、該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤ならびに細胞増殖因子及びその受容体作用を阻害する薬剤からなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは医薬組成物、或いはリポソーム、或いは治療剤及び／または予防剤。