

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7295128号
(P7295128)

(45)発行日 令和5年6月20日(2023.6.20)

(24)登録日 令和5年6月12日(2023.6.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 409/06 (2006.01)

C 0 7 D 409/06

C S P

A 6 1 K 31/4436(2006.01)

A 6 1 K 31/4436

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

請求項の数 3 (全34頁)

(21)出願番号 特願2020-545672(P2020-545672)

(86)(22)出願日 平成31年2月26日(2019.2.26)

(65)公表番号 特表2021-515011(P2021-515011
A)

(43)公表日 令和3年6月17日(2021.6.17)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/019576

(87)国際公開番号 WO2019/168842

(87)国際公開日 令和1年9月6日(2019.9.6)

審査請求日 令和4年2月17日(2022.2.17)

(31)優先権主張番号 62/637,884

(32)優先日 平成30年3月2日(2018.3.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 508070909

オレゴン ヘルス アンド サイエンス ユ
ニバーシティアメリカ合衆国 9 7 2 3 9 オレゴン州
ポートランド サウスウエスト サム ジ
ャクソン パーク ロード 3 1 8 1 メー
ル コード エル 1 0 6 ティーティー

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

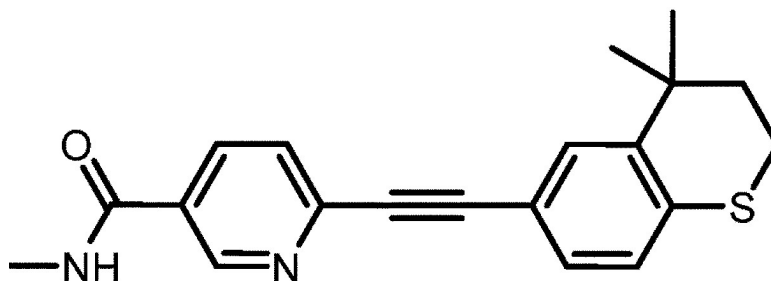
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 小分子核内受容体モジュレータのアミドプロドラッグ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下：



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

薬学的有効量の請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項3】

中枢神経系(CNS)疾患の治療のための薬剤の調製における、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、血液脳関門通過を完了する能力が増強された中枢神経系薬剤の新しいアミドプロドラッグ形態に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

核内受容体モジュレータは、ステロイドホルモン、親油性ビタミン、ステロール、及び胆汁酸に対する受容体を含み、治療上の関心が大きい重要な種類の治療法の標的である（米国食品医薬品局によって承認された新薬の10～15%を包含する）。最も重要な関心領域には、中枢神経系疾患、たとえばアルツハイマー病、パーキンソン病、脱髄疾患、及び膠芽腫がある。

【0003】

核内受容体モジュレータは強力な治療効果を示すが、多くは、末梢における受容体の結合からの有害な影響も特徴とする。血液脳関門通過能力を伴う治療化合物が依然として求められている。

【発明の概要】

【0004】

本明細書では、中枢神経系（CNS）疾患の治療において有用な薬学的に活性な化合物の新しいアミドプロドラッグが提供される。

【0005】

ほとんどの核内受容体リガンドは、所望の受容体による標的結合のための官能基を伴う非極性小分子である。一般的な官能基はカルボン酸であり、生理的pHにおいてカルボン酸塩として脱プロトン化され、カルボン酸塩は（リン酸塩とともに）最も強い水素結合アクセプタであり、それらの持続的な負電荷は受容体との強い静電相互作用を形成する。しかし、それらの持続的な負電荷は、関門の表面における電荷斥力が原因で、血液脳関門を横断する際の重大な障害である。他方で、最新の強力なモジュレータは、関門の通過を可能にするカルボン酸塩の他の官能基への等配電子置換を有している。しかし、それらは、身体の至る所で等効力であり、末梢における特定の悪影響のために臨床ではうまくいかない。

【0006】

本明細書では、CNS（特に、脳を含む）に活性作用物質を送達することができる、活性作用物質のアミド誘導体またはその薬学的に許容される塩が提供される。

[本発明1001]

化学式（I）、化学式（I I I）、化学式（V）、化学式（V I I）、化学式（I X）、化学式（X I）、化学式（X I I I）、化学式（X V）、及び化学式（X V I I）：

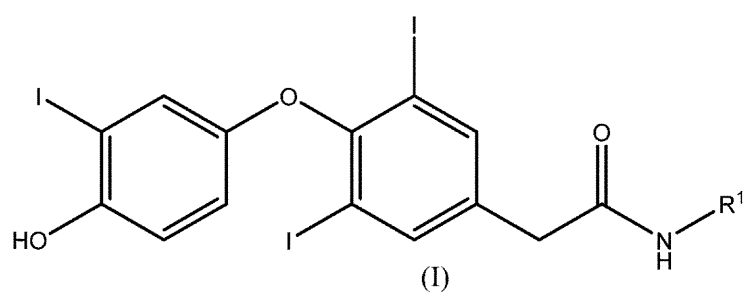
10

20

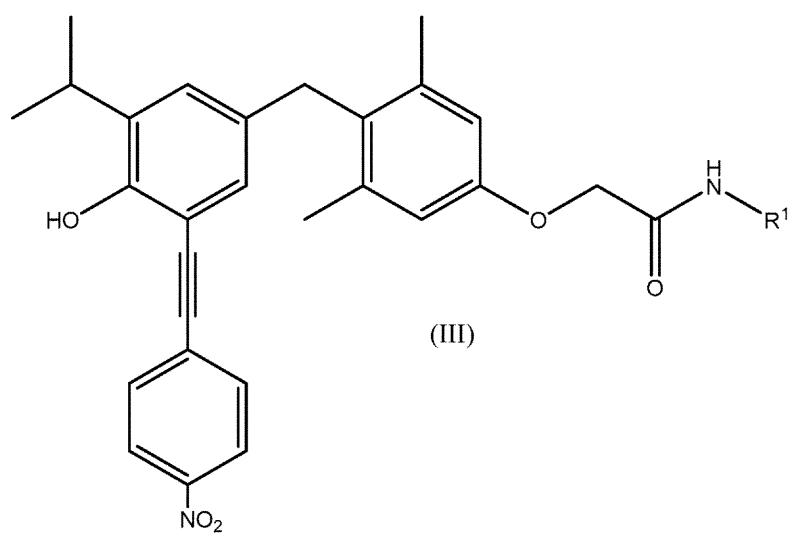
30

40

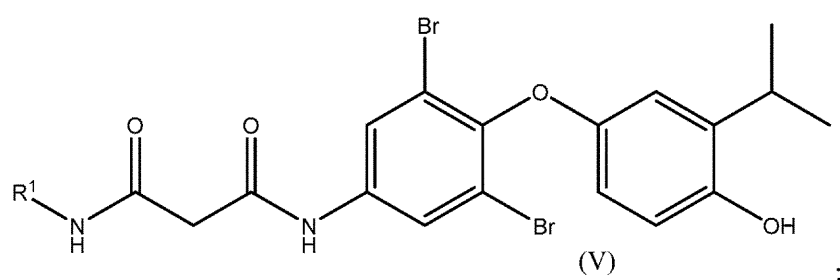
50



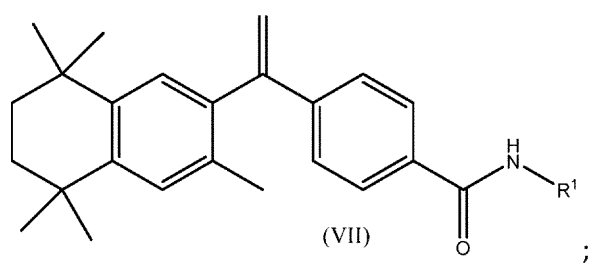
;



;



;



;

10

20

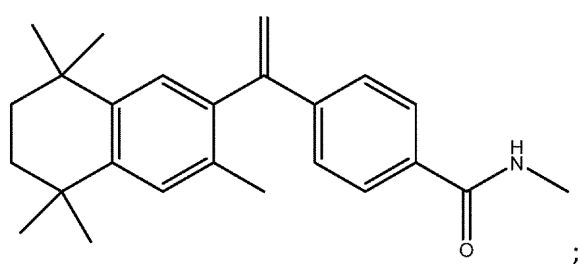
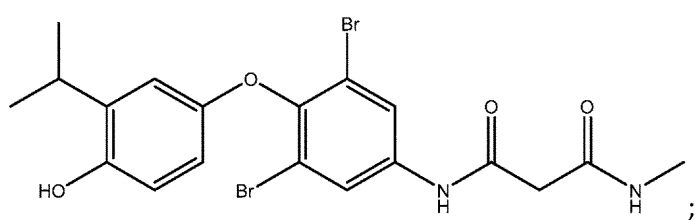
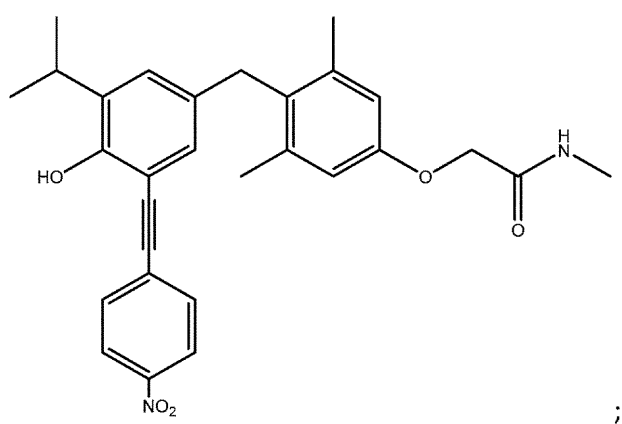
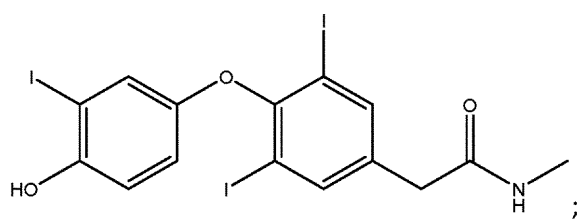
30

40

50



50



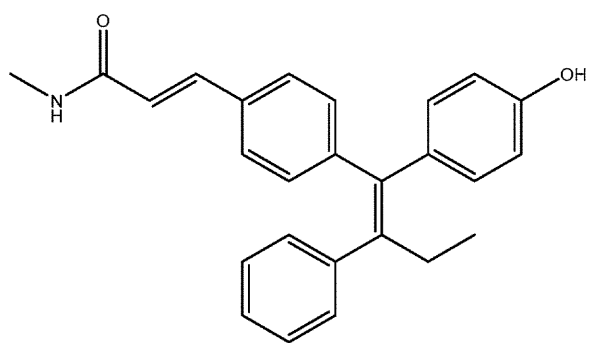
10

20

30

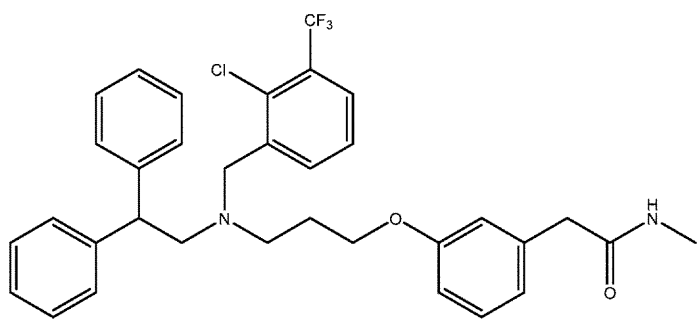
40

50



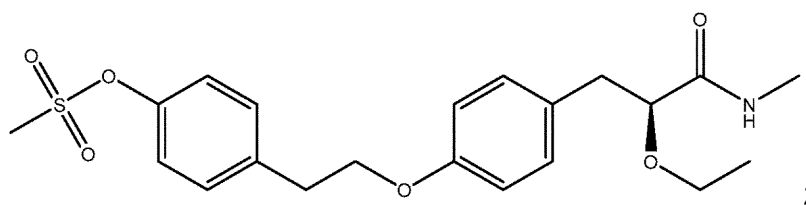
;

10

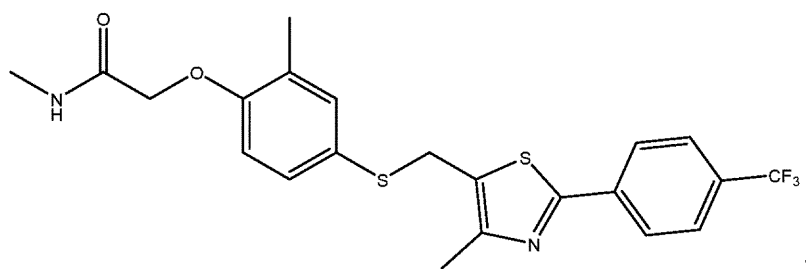


;

20

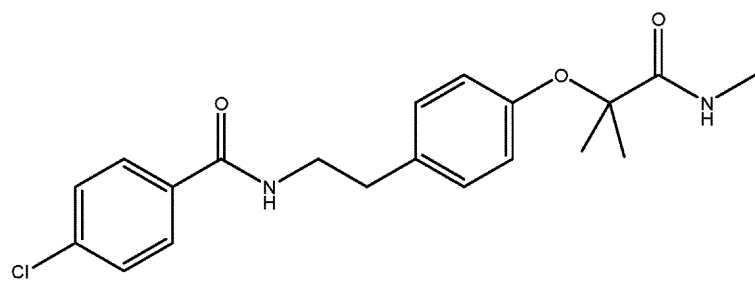


;



;

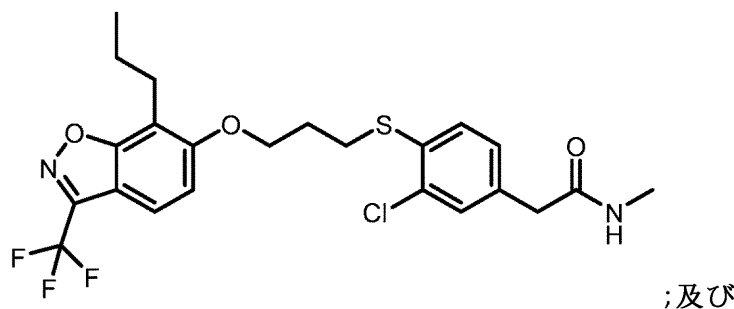
30



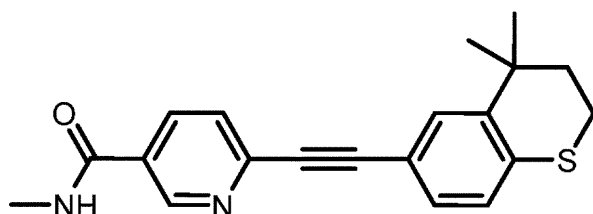
;

40

50



10



の群から選択される、本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1003]

薬学的有効量の本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

20

[本発明1004]

前記化合物が、本発明1002の化合物またはその薬学的に許容される塩の群から選択される、本発明1003の医薬組成物。

[本発明1005]

薬剤の調製における本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

[本発明1006]

薬剤の調製において使用する前記化合物が、本発明1002の化合物またはその薬学的に許容される塩の群から選択される、本発明1003の使用。

【図面の簡単な説明】

【0007】

30

【図1】 活性作用物質に変換する前に血液脳関門の通過に成功する、強力な核内受容体モジュレート化合物のアミドプロドラッグ形態を示す図である。

【図2】 Aは、マウス脳内に投与した後に特定したNH3及びNMRA-2に対する脳AUCを表す図である。Bは、マウス血清内に投与した後に特定されNH3及びNMRA-2に対する血清AUCを表す図である。

【図3】 Aは、マウス脳内に投与した後に特定したトリアック及びNMRA-1に対する脳AUCを表す図である。Bは、マウス血清内に投与した後に特定したトリアック及びNMRA-1に対する血清AUCを表す図である。

【図4】 Aは、マウス脳内に投与した後に特定したGW3965及びNMRA-3に対する脳AUCを表す図である。Bは、マウス血清内に投与した後に特定したGW3965及びNMRA-3に対する血清AUCを表す図である。

40

【図5】 Aは、マウス脳内に投与した後に特定したベキサロテン及びNMRA-4に対する脳AUCを表す図である。Bは、マウス血清内に投与した後に特定したベキサロテン及びNMRA-4に対する血清AUCを表す図である。

【図6】 Aは、マウス脳内に投与した後に特定したGW7604及びNMRA-5に対する脳AUCを表す図である。Bは、マウス血清内に投与した後に特定したGW7604及びNMRA-5に対する血清AUCを表す図である。

【図7】 Aは、マウス脳内に投与した後に特定したGW501516及びNMRA-6に対する脳AUCを表す図である。Bは、マウス血清内に投与した後に特定したGW501516及びNMRA-6に対する血清AUCを表す図である。

50

【図 8】 A は、マウス脳内に投与した後に特定したテサグリタザール及び NMRA-7 に対する脳 AUC を表す図である。 B は、マウス血清内に投与した後に特定したテサグリタザール及び NMRA-7 に対する血清 AUC を表す図である。

【図 9】 A は、マウス脳内に投与した後に特定したベザフィブラート及び NMRA-8 に対する脳 AUC を表す図である。 B は、マウス血清内に投与した後に特定したベザフィブラート及び NMRA-8 に対する血清 AUC を表す図である。

【図 10】 A は、マウス脳内に投与した後に特定したタザロテン酸及び NMRA-10 に対する脳 AUC を表す図である。 B は、マウス血清内に投与した後に特定したタザロテン酸及び NMRA-10 に対する血清 AUC を表す図である。

【図 11】 A は、3 種の薬及びそれらの対応するメチルアミドプロドラッグの脳 AUC を示す図である。 B は、3 種の薬及びそれらの対応するメチルアミドプロドラッグの脳／血清比を示す図である。

【図 12】 NH-3 プロドラッグは FAAH 酵素に対する基質であるというインビボ検証を示す図である。

【図 13】 テストした化合物に対する脳 AUC 値の比較を示す図である。

【図 14】 テストした化合物に対する血清 AUC 値の比較を示す図である。

【図 15】 テストした化合物に対する脳／血清 AUC 比を表す図である。

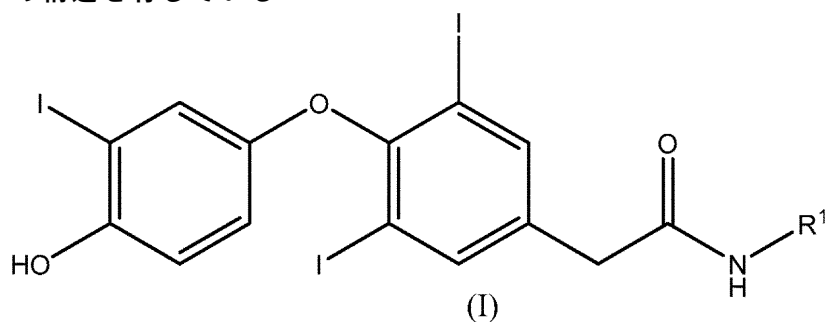
【図 16】 テストした化合物及び組み合わせに対する FAAH 阻害の比較を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0008】

発明の詳細な説明

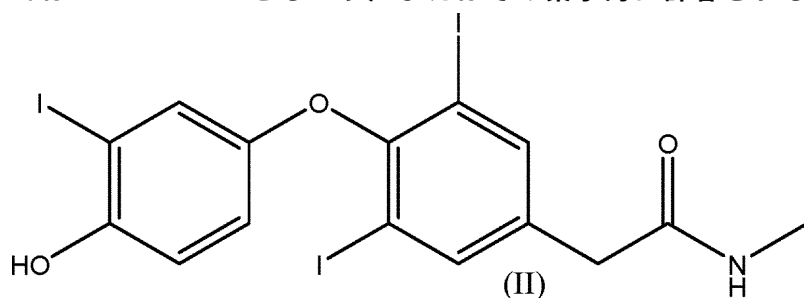
一実施形態では、チラトリコールのアミド類似体（トリアック、Triacana、及び 2-（4-（4-ヒドロキシ-3-ヨードフェノキシ）-3,5-ジヨードフェニル）酢酸としても知られている）またはその薬学的に許容される塩が提供され、それは以下の構造を有している：



ここで、R¹ は、C₁～C₄ の直鎖または分岐アルキルである。

【0009】

この群におけるアミドの例は、2-（4-（4-ヒドロキシ-3-ヨードフェノキシ）-3,5-ジヨードフェニル）-N-メチルアセタミド（以下に構造を示す）（本明細書では NMRA-1 ともいう）またはその薬学的に許容される塩である。

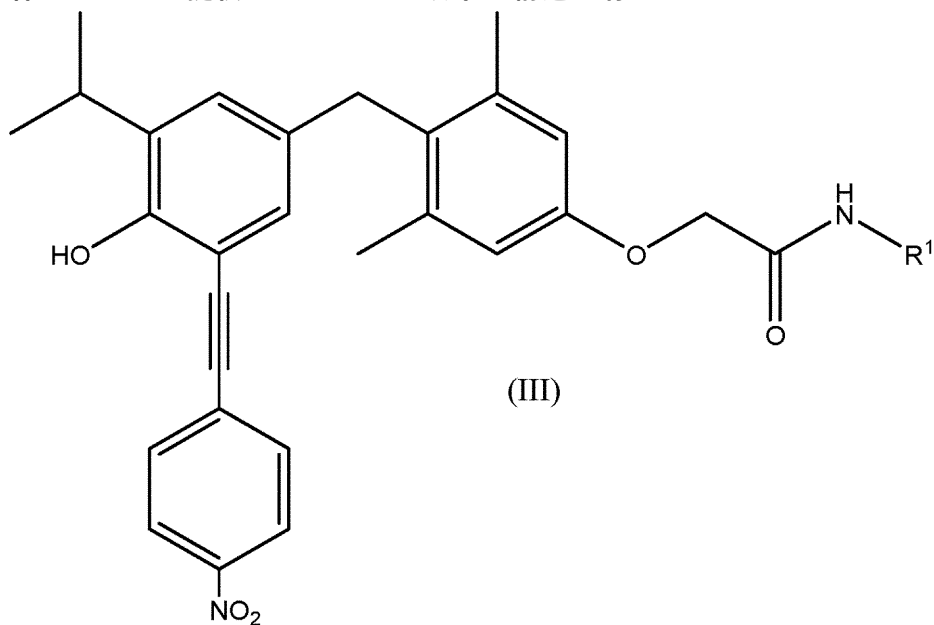


【0010】

前述の化学式（Ⅰ）及び（ⅠⅠ）のアミドプロドラッグは、神経変性疾患（たとえば、運動ニューロン損傷、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脊髄損傷、脱髄疾患、及び脊髄症）に対する治療方法において有用である。それぞれの個々の方法には、それを必要とする対象に、化学式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容される塩の薬学的有効量を投与することが含まれる。

【0011】

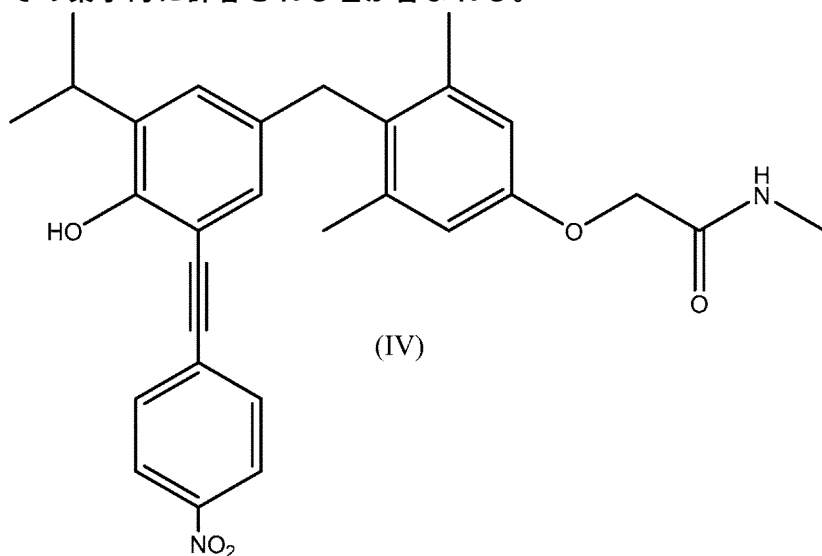
一実施形態では、NH-3のアミド類似体（NH 3（受容体拮抗薬）及び2-（4-（4-ヒドロキシ-3-イソプロピル-5-（（4-ニトロフェニル）エチニル）ベンジル）-3,5-ジメチルフェノキシ）酢酸としても知られている）またはその薬学的に許容される塩が提供され、それは以下の構造を有している：



ここで、R¹は、C₁～C₄の直鎖または分岐アルキルである。

【0012】

この群におけるアミドの例には、2-（4-（4-ヒドロキシ-3-イソプロピル-5-（（4-ニトロフェニル）エチニル）ベンジル）-3,5-ジメチルフェノキシ）-N-メチルアセタミド（以下に構造を示す）（本明細書ではNRMA-2ともいう）またはその薬学的に許容される塩が含まれる。

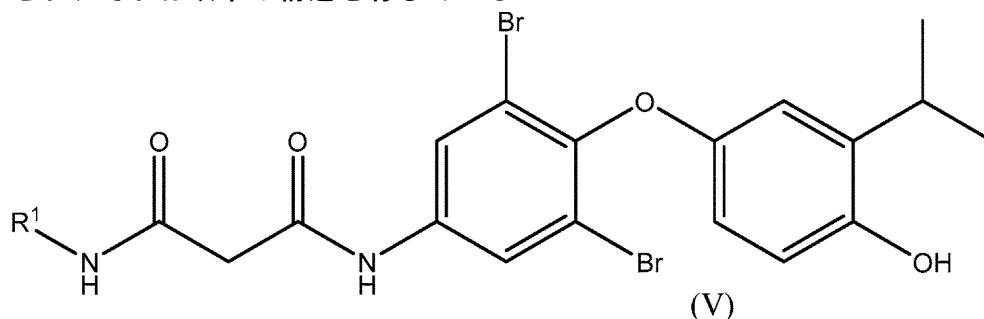


【 0 0 1 3 】

前述の化学式（ⅠⅠⅠ）及び（ⅠⅤ）のアミドプロドラッグは、神経変性疾患（たとえば、運動ニューロン損傷、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脊髄損傷、脱髄疾患、及び脊髄症）に対する治療方法において有用である。それぞれの個々の方法には、必要とする被験対象に、化学式（ⅠⅠⅠ）の化合物またはその薬学的に許容される塩の薬学的有効量を投与することが含まれる。

【 0 0 1 4 】

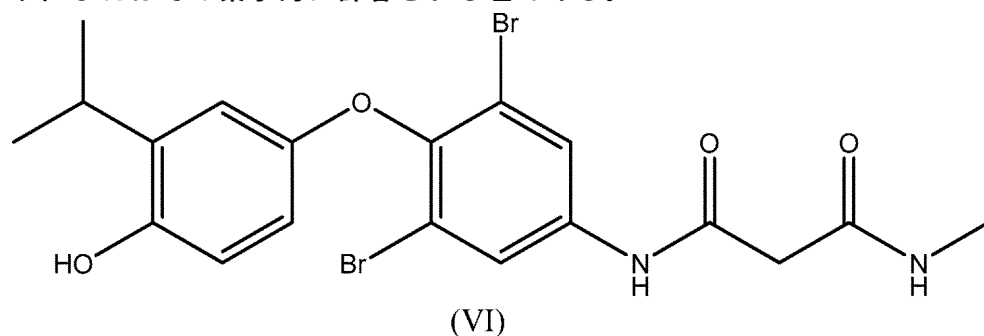
別の実施形態では、エプロチロームのアミド類似体（ＫＢ２１１５及び３－（（３，５－ジブロモ－４－（４－ヒドロキシ－３－イソプロピルフェノキシ）フェニル）アミノ）－３－オキソプロパン酸としても知られている）またはその薬学的に許容される塩が提供され、それは以下の構造を有している：



ここで、 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖または分岐アルキルである。

【 0 0 1 5 】

前述の群におけるアミドの例は、 $N1-(3,5-ジブロモ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)フェニル)-N3-メチルマロンアミド$ （以下に構造を示す）またはその薬学的に許容される塩である。



【 0 0 1 6 】

前述の化学式（Ⅴ）及び（ⅤⅠ）のアミドプロドラッグは、神経変性疾患（たとえば、運動ニューロン損傷、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脊髄損傷、脱髄疾患（たとえば、多発性硬化症）、及び脊髄症）に対する治療方法において有用である。それぞれの個々の方法には、必要とする対象に、化学式（Ⅴ）の化合物またはその薬学的に許容される塩の薬学的有効量を投与することが含まれる。

【 0 0 1 7 】

さらなる実施形態では、ベキサロテンのアミド類似体またはその薬学的に許容される塩が提供され、それは以下の構造を有している：

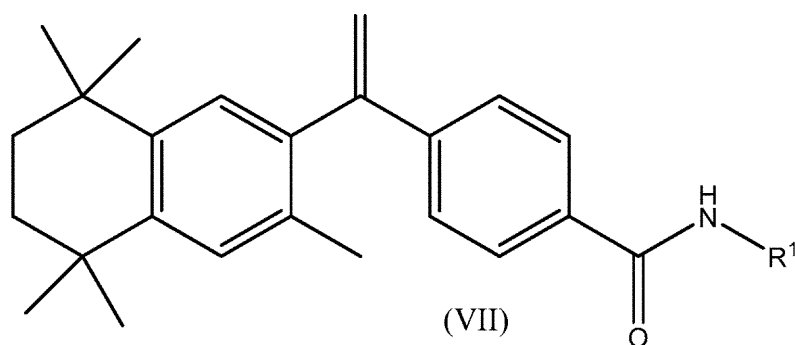
10

20

30

40

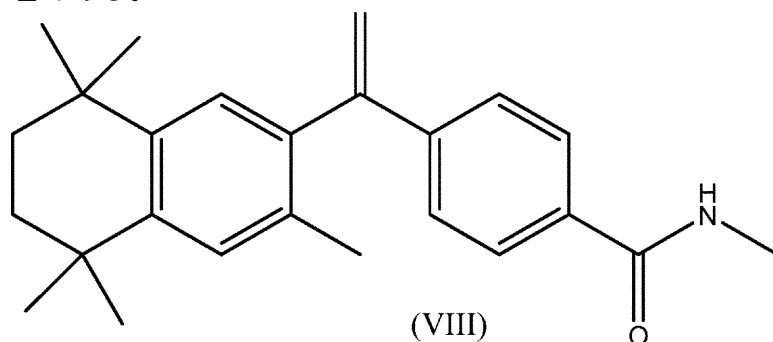
50



ここで、 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖または分岐アルキルである。

【0018】

これらの化合物の具体例は、N-メチル-4-(1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ビニル)ベンズアミド（以下に構造を示す）（本明細書ではNRMA-4ともいう）またはその薬学的に許容される塩である。

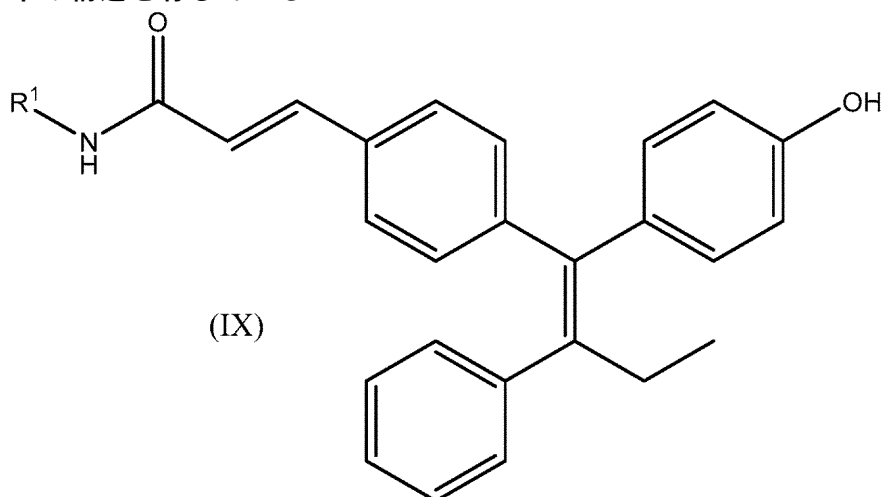


【0019】

前述の化学式(VII)及び(VIII)のアミドプロドラッグは、神経変性疾患（たとえば、アルツハイマー病及びパーキンソン病、たとえば、運動ニューロン損傷、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脊髄損傷、脱髄疾患、及び脊髄症）に対する治療方法において有用である。それぞれの個々の方法には、必要とする対象に、化学式(VII)の化合物またはその薬学的に許容される塩の薬学的有効量を投与することが含まれる。

【0020】

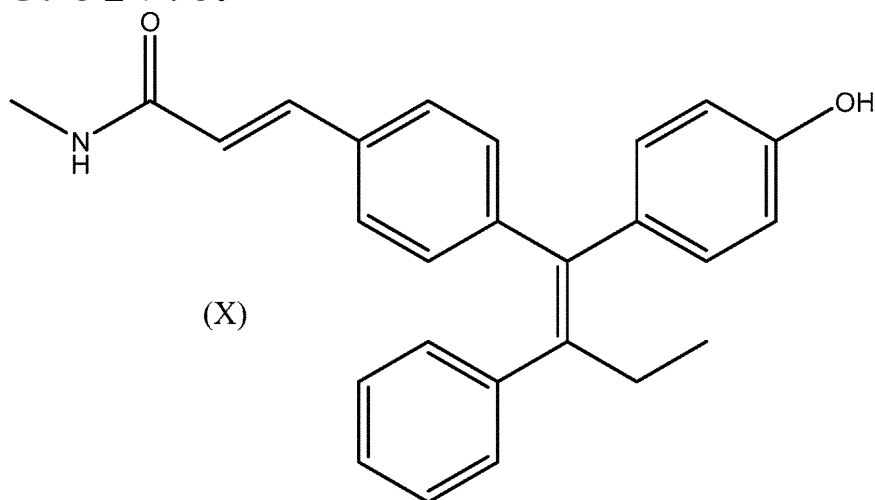
さらなる実施形態では、GW7064のアミド類似体(E)-3-(4-((E)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェニル)アクリル酸としても知られている）またはその薬学的に許容される塩が提供され、それは以下の構造を有している：



ここで、 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖または分岐アルキルである。

【0021】

この群からの化合物の例は、(E)-3-(4-((E)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブタ-1-エン-1-イル)フェニル)-N-メチルアクリルアミド（以下に構造を示す）（本明細書ではNRMA-5ともいう）またはその薬学的に許容される塩である。

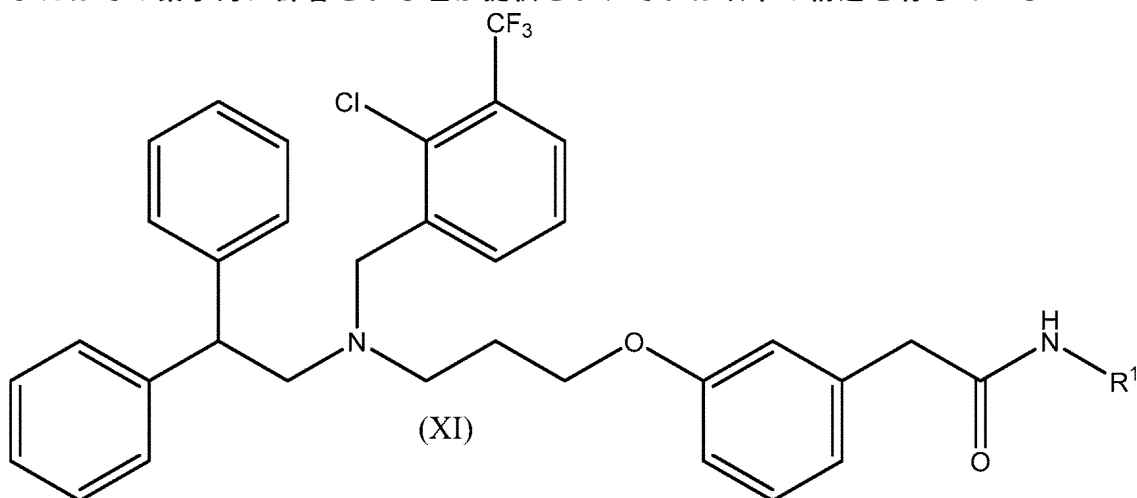


【0022】

前述の化学式 (IX) 及び (X) のアミドプロドラッグは、中枢神経系（脳を含む）における転移性乳癌に対する治療方法において有用である。それぞれの個々の方法には、必要とする対象に、化学式 (IX) の化合物またはその薬学的に許容される塩の薬学的有効量を投与することが含まれる。

【0023】

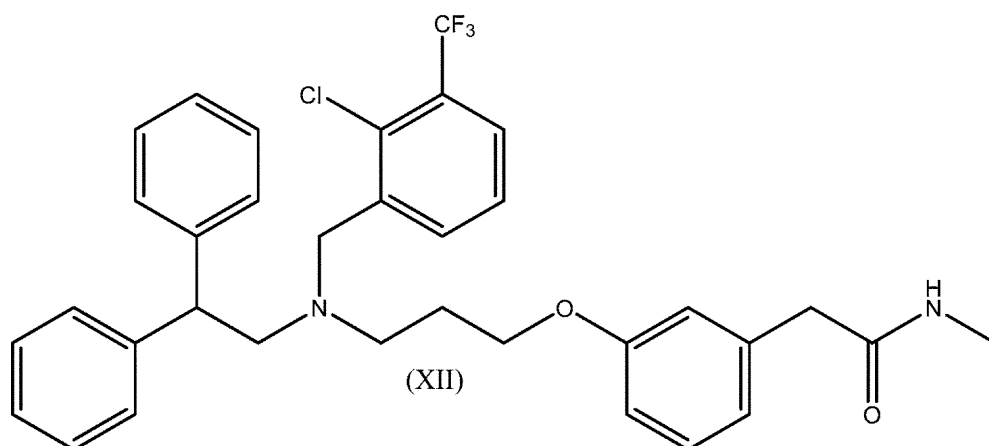
さらなる実施形態では、GW3965のアミド類似体 (GW3965A及び2-(3-(3-(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)(2,2-ジフェニルエチル)アミノ)プロポキシ)フェニル)-N-メチルアセタミドとしても知られている）またはその薬学的に許容される塩が提供され、それは以下の構造を有している：



ここで、 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖または分岐アルキルである。

【0024】

この群の化合物の例は、2-(3-(3-(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)(2,2-ジフェニルエチル)アミノ)プロポキシ)フェニル)-N-メチルアセタミド（以下に構造を示す）（本明細書ではNMRA-3ともいう）またはその薬学的に許容される塩である。



10

【0025】

前述の化学式 (XI) 及び (XII) のアミドプロドラッグは、神経変性疾患（たとえば、パーキンソン病、ハンチントン病、加齢黄斑変性 (AMD)、及び認知症、たとえば、レビー小体型認知症 (DLB)、シヌクレイン病、ジスキネジア、（たとえば、動作緩徐、無動及びジストニア）、アルツハイマー病 (AD)、複数のシステム萎縮 (MSA)、たとえば、シャイドレーガー症候群、純粋な自律神経障害 (PAF)、またはピック病 (PID)）に対する治療方法において有用である。それぞれの個々の方法には、必要とする対象に、化学式 (VII) の化合物またはその薬学的に許容される塩の薬学的有効量を投与することが含まれる。

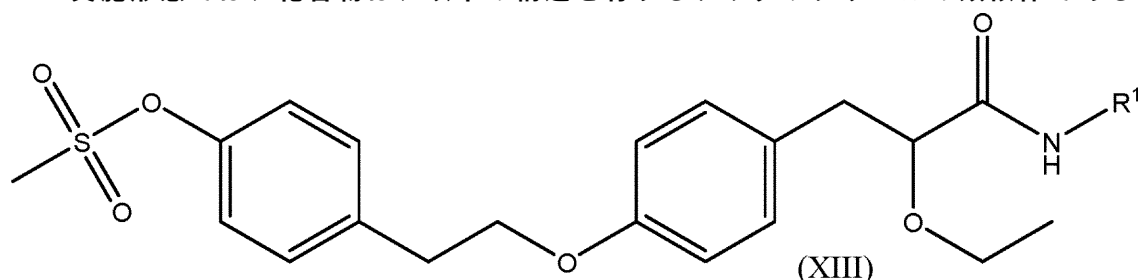
20

【0026】

また、PPARモジュレータのアミドプロドラッグ（たとえば、以下のもの）も有用である。

【0027】

一実施形態では、化合物は、以下の構造を有するテサグリタザールの類似体である：



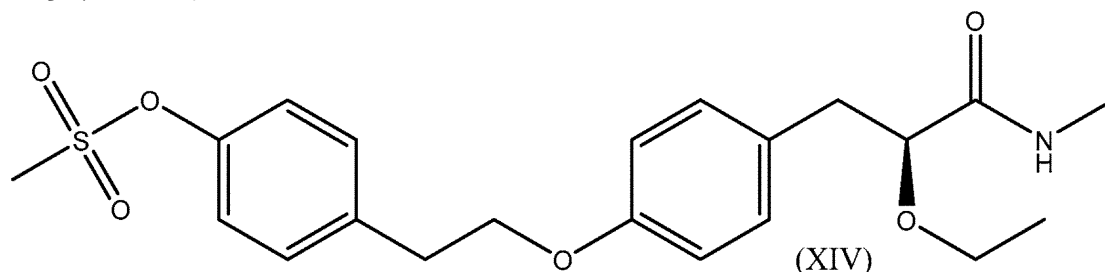
30

ここで、 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖もしくは分岐アルキルまたはその薬学的に許容される塩である。

【0028】

この群の例としては、化合物 (S) - 4 - (2 - (4 - (2 - エトキシ - 3 - (メチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) フェノキシ) エチル) メタンスルホン酸フェニル（以下に構造を示す）（本明細書では NMA-7 ともいう）またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

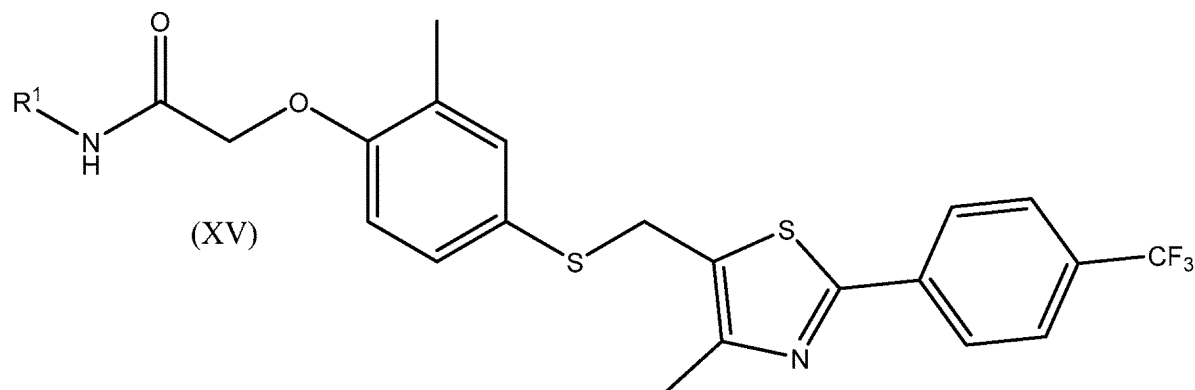
40



50

【 0 0 2 9 】

さらなる実施形態では、GW501516のアミド類似体（GW1516及び2-（2-メチル-4-（（4-メチル-2-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）チアゾール-5-イル）メチル）チオ）フェノキシ）酢酸としても知られている）またはその薬学的に許容される塩が提供され、それは以下の構造を有している：

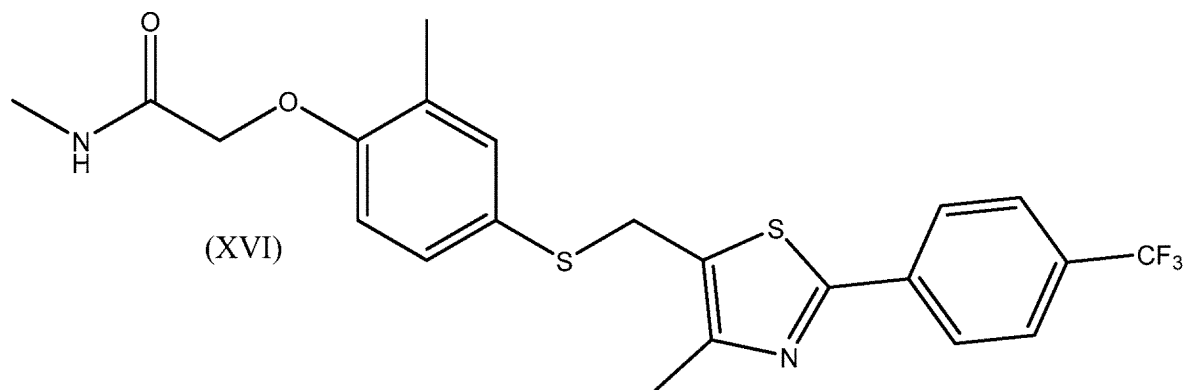


10

ここで、 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖または分岐アルキルである。

【 0 0 3 0 】

この群の化合物の例は、N-メチル-2-（2-メチル-4-（（4-メチル-2-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）チアゾール-5-イル）メチル）チオ）フェノキシ）アセトアミド（以下に構造を示す）（本明細書ではNRMA-6ともいう）またはその薬学的に許容される塩である。

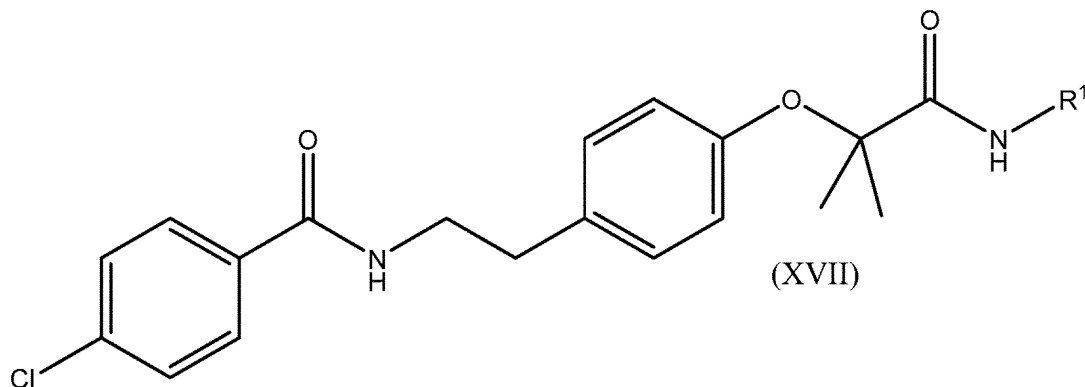


20

30

【 0 0 3 1 】

さらなる他の実施形態では、化合物はベザフィブラートの類似体（BM15075、ベフィザール、ベンゾフィブラート、及び2-[4-[2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]エチル]フェノキシ]-2-メチルプロパン酸としても知られている）であり、それは以下の構造を有している：



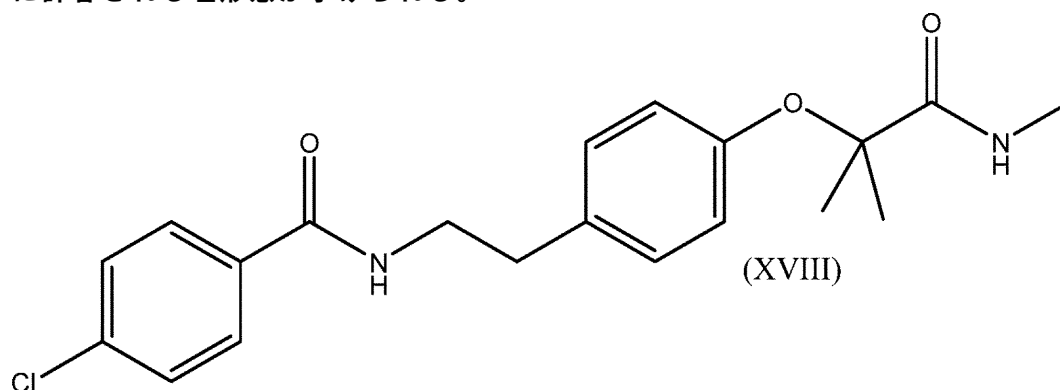
40

50

ここで、 R^1 は、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖もしくは分岐アルキルまたはその薬学的に許容される塩である。

【0032】

この群からのアミドプロドラッグの例としては、4-クロロ-N-(4-(2-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)フェネチル)ベンズアミド(以下に構造を示す)(本明細書ではNMRA-8ともいう)またはその薬学的に許容される塩形態が挙げられる。



10

【0033】

前述の化学式(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、及び(XVIII)のアミドプロドラッグは、神経変性疾患(たとえば、アルツハイマー病及びパーキンソン病、ピック病、たとえば、運動ニューロン損傷、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脊髄損傷、脱髄疾患、脊髄症、及び膠芽腫)に対する治療方法において有用である。それぞれの個々の方法には、必要とする対象に、化学式(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、及び(XVIII)の群のそれらから選択されるものの化合物またはその薬学的に許容される塩の薬学的有効量を投与することが含まれる。

20

【0034】

前述の各実施形態において、化合物は、 $C_1 \sim C_4$ の直鎖または分岐アルキル(1、2、3、または4炭素原子のアルキル基を示す)を含む R^1 として規定される。これには、直鎖メチル、エチル、プロピル、及びブチル基、ならびにイソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、及びtert-ブチルの分岐アルキル鎖が含まれると理解される。前述の各実施形態における別個の実施形態では、 R^1 は $C_1 \sim C_3$ の直鎖もしくは分岐アルキルまたはその薬学的に許容される塩である、図示した化合物が含まれる。前述の各実施形態における別の別個の実施形態では、 R^1 がメチル及びエチルまたはその薬学的に許容される塩から選択される、図示した化合物が含まれる。

30

【0035】

また、化学式(I)～(XVIII)の前述の化合物群及び個々の化合物のそれぞれまたはその薬学的に許容される塩の薬学的有効量と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、別個の医薬組成物も提供される。

40

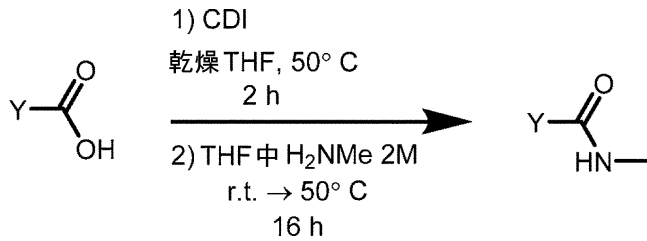
【0036】

また、化学式(I)～(XVIII)のいずれかから選択される化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬剤の調製において使用することも提供される。

【0037】

合成スキーム

50



プロドラッグ N-メチルアミドのモジュラー合成が開発された。親薬物のカルボン酸をカルボニルジイミダゾール (CDI) を用いて活性化させた後に、THF 中の過剰なメチルアミンを添加することによって、N-メチルアミドプロドラッグが中程度から良好な収率で得られる。この方法の利点は、このような割高な親薬物出発物質のアミド結合に対する温和な条件に関係している。これによって、典型的に、アミド生成物と出発物質のみの生成物混合物が生じる。

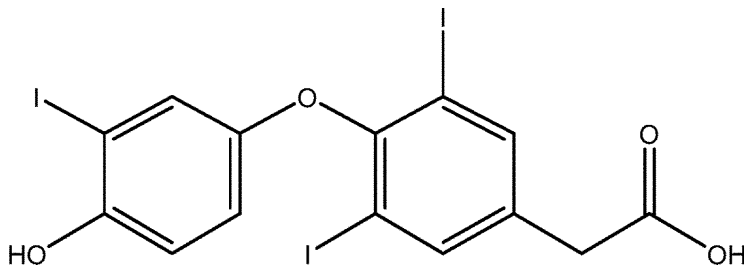
【0038】

親薬物略語

すべての親薬物は商業的供給源から購入した。例外は NH-3 で、これは本発明者らの実験室で合成した¹。

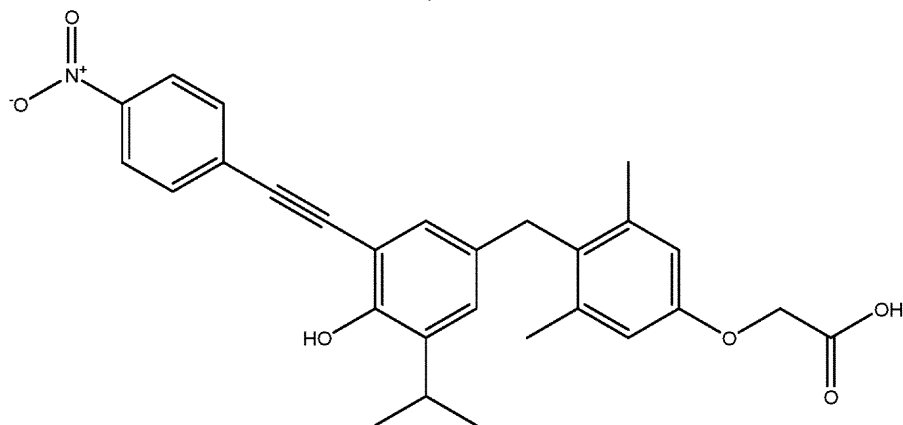
【0039】

トライアック (チラトリコール及び Triacana としても知られている) = 2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヨードフェノキシ) - 3, 5 - ジヨードフェニル) 酢酸



【0040】

NH-3 = 2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - イソプロピル - 5 - ((4 - ニトロフェニル) エチニル) ベンジル) - 3, 5 - ジメチルフェノキシ) 酢酸



【0041】

GW3965 = 2 - (3 - (3 - ((2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) (2, 2 - ジフェニルエチル) アミノ) プロポキシ) フェニル) 酢酸

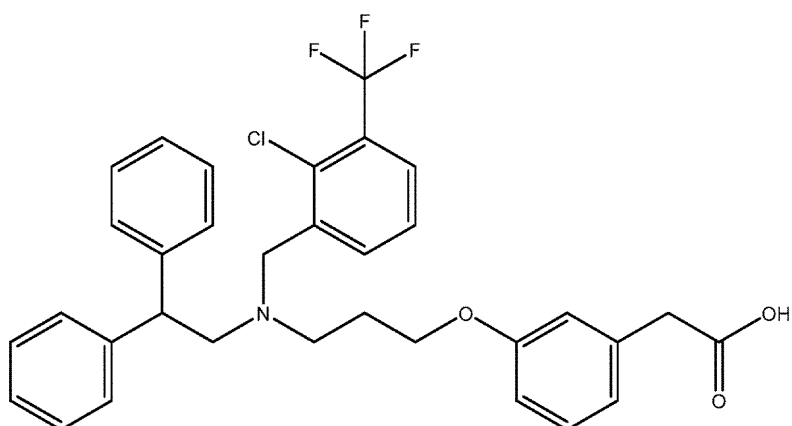
10

20

30

40

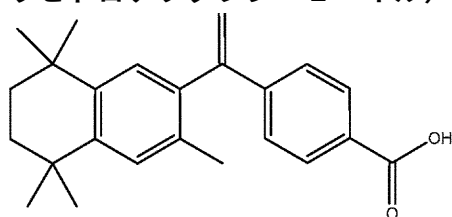
50



10

【 0 0 4 2 】

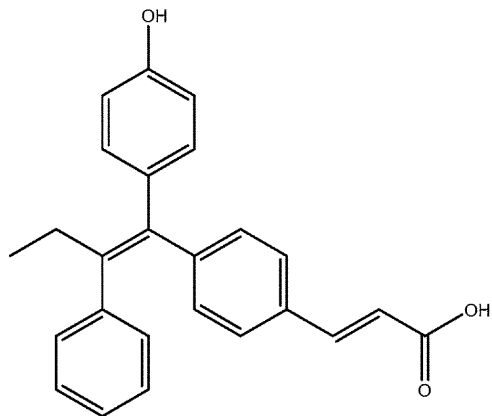
ベキサロテン＝4－（1－（3，5，5，8，8－ペンタメチル－5，6，7，8－テトラヒドロナフタレン－2－イル）ビニル）安息香酸



20

【 0 0 4 3 】

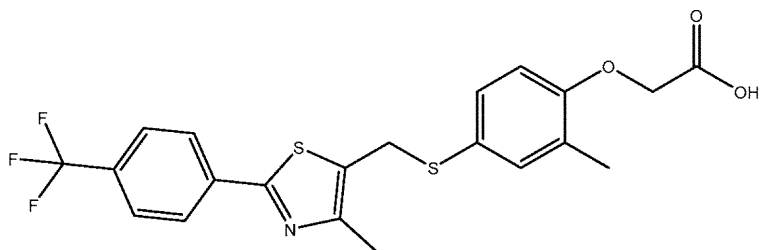
GW7604＝（E）－3－（4－（（E）－1－（4－ヒドロキシフェニル）－2－フェニルブタ－1－エン－1－イル）フェニル）アクリル酸



30

【 0 0 4 4 】

GW501516＝2－（2－メチル－4－（（（4－メチル－2－（4－（トリフルオロメチル）フェニル）チアゾール－5－イル）メチル）チオ）フェノキシ）酢酸



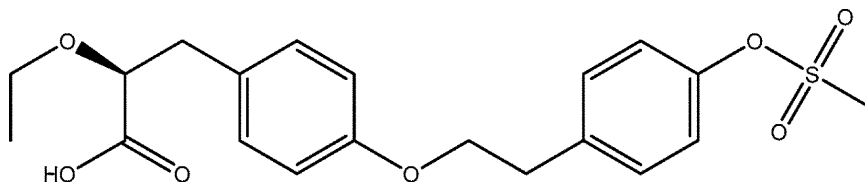
40

【 0 0 4 5 】

テサグリタザール＝（S）－2－エトキシ－3－（4－（4－（（メチルスルホニル）オ

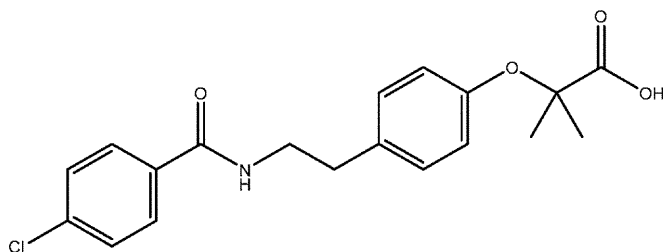
50

キシ) フェネトキシ) フェニル) プロパン酸



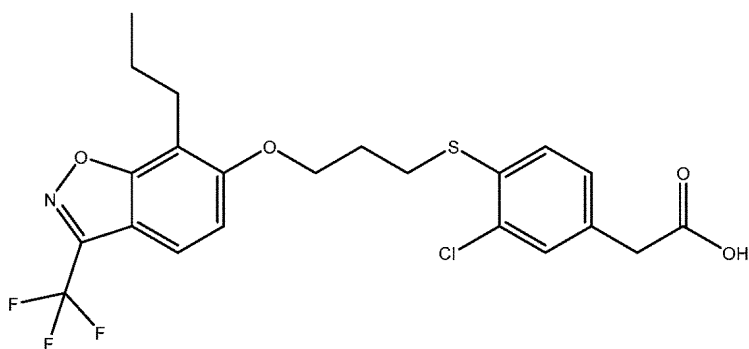
【0046】

ベザフィブラート＝2－（4－（2－（4－クロロベンザミド）エチル）フェノキシ）－
2－メチルプロパン酸



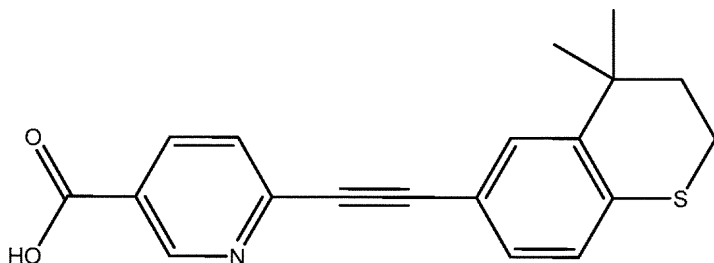
【0047】

F3MethylAA＝2－（3－クロロ－4－（（3－（（7－プロピル－3－（トリ
フルオロメチル）ベンゾ[d]イソキサゾール－6－イル）オキシ）プロピル）チオ）フ
ェニル）酢酸



【0048】

タザロテン酸＝6－（（4，4－ジメチルチオクロマン－6－イル）エチニル）ニコチン酸



【0049】

1) Placzek, A. T. 及び Scanlan, T. S. (2015) New synthetic routes to thyroid hormone analogs: d6-sobetirome, 3H-sobetirome, and the antagonist NH-3. Tetrahedron 71, 5946–5951.

【実施例】

【0050】

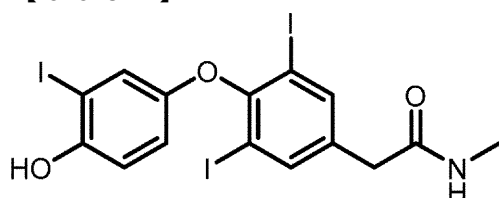
実験

概略的な合成法：

35 mg (1 当量) の親薬物のカルボン酸を、カルボニルジイミダゾール (CDI、1.2 当量)、攪拌棒、及び 3 mL の乾燥 THF を含む厚肉管の中に入れた。管をシールし、真空下に置いて、アルゴンを 3 回補充した。アルゴン下で混合物を 50℃ で 2 時間加熱した後に、室温まで冷却した。3 回のさらなる真空／アルゴン補充を行った後に、過剰なメチルアミン (約 10 当量、THF 中に 2 M) を注射器によって添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した後に、約 14 時間 50℃ に加熱した。冷却したら、生成物混合物をジクロロメタンを用いて希釈して、1 N の HCl 及び塩水を用いて洗浄した。すべての有機層を混合して、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、乾燥状態まで蒸発させて、典型的に出発物質と生成物のみを含む粗生成物混合物を得た。生成物を、DCM 中の 1～10% MeOH を用いて、通常は第 1 のバンドとして、シリカ上で分離した。

10

【0051】



NRMA-1

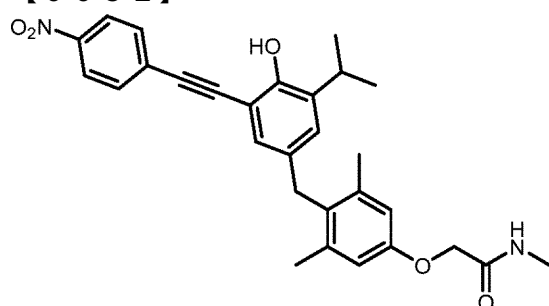
2-(4-(4-ヒドロキシ-3-ヨードフェノキシ)-3,5-ジヨードフェニル)-N-メチルアセタミド

20

35 mg のトライアック (0.056 mmol) から 30.45 mg (0.048 mmol、87%) の生成物が、オフホワイトの粉末として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.78 (s, 2H), 7.10 (dd, $J = 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 6.94–6.87 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (s, 2H). HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{I}_3\text{N}_1\text{O}_3^+$ 要求値 635.8024, 測定値 635.8049.

【0052】



30

NRMA-2

2-(4-(4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピル-5-((4-ニトロフェニル)エチニル)ベンジル)-3,5-ジメチルフェノキシ)-N-メチルアセタミド

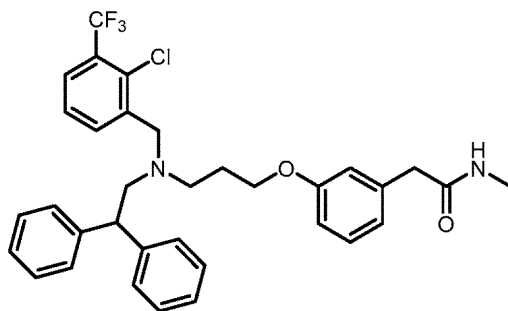
40

35 mg の NH-3 (0.074 mmol) から 18.7 mg (0.038 mmol、52%) の生成物が、黄色い粉末として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.29 (七重項, 1H), 2.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.26 (s, 6H), 1.26 (t, $J = 6.1$ Hz, 6H). HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5^+$ 要求値 487.2227, 測定値 487.2225.

【0053】

50



NRMA-3

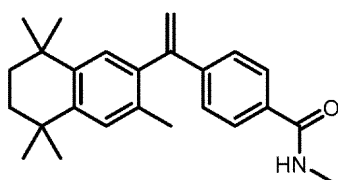
2-(3-(3-(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)(2,2-ジフェニルエチル)アミノ)プロポキシ)フェニル)-N-メチルアセタミド

35 mg の GW3965 (0.06 mmol) から 13.6 mg (0.023 mmol、38%) の生成物が、無色の残留物として得られた。注意：ワークアップ中に、未精製の反応性混合物を 0.5 M の NaOH (水溶液) を用いて洗浄し、カラム上で分離して、電荷中性種を得た。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.16-7.29 (m, 12H), 6.96 (t, 1H), 6.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.74-6.64 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.16 (t, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 1.88 (五重項, 2H). HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$ $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2^+$

要求値 595.2339, 測定値 595.2332.

【0054】



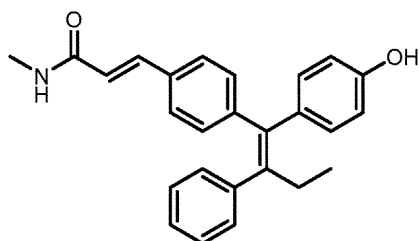
NRMA-4

N-メチル-4-(1-(3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ビニル)ベンズアミド

35 mg のベキサロテン (0.1 mmol) から 29.3 mg (0.081 mmol) の生成物が、白色粉末として得られた。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.67 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.01 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.69 (s, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.27 (s, 6H). HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_1\text{O}_1^+$ 要求値 362.2478, 測定値 362.2486.

【0055】



NRMA-5

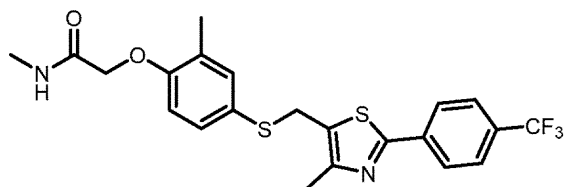
(E)-3-(4-((E)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルブター-1

－エン－１－イル）フェニル）－N－メチルアクリルアミド

35 mg の GW 7 6 0 4 (0 . 0 9 4 mmol) から 8 . 3 mg (0 . 0 2 1 mmol 、 2 3 %) の生成物が、黄色がかった残留物として得られた。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.20-7.07 (m, 3H), 6.87 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 2.96 (d, J = 19.8 Hz, 3H), 2.52 (q, 2H), 0.95 (t, 3H). HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_1\text{O}_2^+$ 要求値 384.1958, 測定値 384.1958.

【 0 0 5 6 】



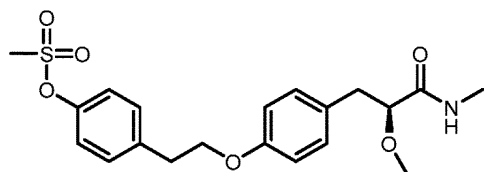
NRMA-6

N－メチル－２－（２－メチル－４－（（４－メチル－２－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）チアゾール－５－イル）メチル）チオ）フェノキシ）アセトアミド

35 mg の GW 5 0 1 5 1 6 (0 . 0 7 7 mmol) から 27 . 7 mg (0 . 0 5 9 mmol 、 7 7 %) の生成物が、オフホワイトの粉末として得られた。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.94 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2^+$ 要求値 467.1069, 測定値 467.1067.

【 0 0 5 7 】



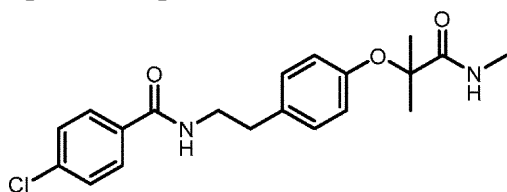
NRMA-7

(S)－４－（２－（４－（２－エトキシ－３－（メチルアミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）エチル）メタンスルホン酸フェニル

35 mg の テサグリタザール (0 . 0 8 6 mmol) から 15 . 6 mg (0 . 0 3 7 mmol 、 4 3 %) の生成物が、黄色油として得られた。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.79 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.15 (t, 3H). HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_1\text{O}_6\text{S}_1^+$ 要求値 422.1632, 測定値 422.1638.

【 0 0 5 8 】



10

20

30

40

50

NRMA-8

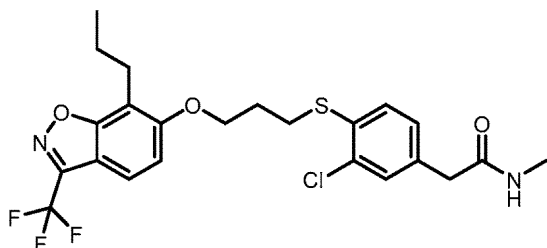
4-クロロ-N-(4-(2-メチル-1-(メチルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)フェニル)ベンズアミド

35 mg ベザフィブラート (0.097 mmol) から 29.8 mg (0.079 mmol、82%) の生成物が、白色粉末として得られた。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.67 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.48 (s, 6H). HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_3$ + 要求値 375.1470, 測定値 375.1472.

10

【0059】



NRMA-9

2-(3-クロロ-4-(3-(7-プロピル-3-(トリフルオロメチル)ベンゾ[d]イソキサゾール-6-イル)オキシ)プロピル)チオ)フェニル)-N-メチルアセタミド

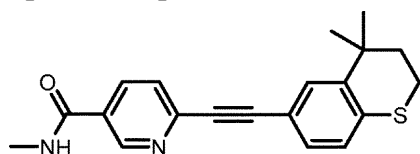
35 mg の F3MethylAA (0.072 mmol) から 11.2 mg (0.022 mmol、31%) の生成物が、白色粉末として得られた。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (m, J = 3.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.20 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.24 (五重項, 2H), 1.72 (六重項, J = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, 3H). HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_1$ + 要求値 501.1221, 測定値 501.1218.

20

30

【0060】



NRMA-10

6-(4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル)-N-メチルニコチンアミド

35 mg のタザロテン酸 (0.11 mmol) から 29.2 mg (0.087 mmol、79%) の生成物が、黄色い粉末として得られた。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.95 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.64–7.54 (m, 2H), 7.31–7.21 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.10–3.02 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.00–1.92 (m, 2H), 1.34 (s, 6H). HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+1]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_1\text{S}_1$ + 要求値 337.1369, 測定値 337.1374.

40

【0061】

定義

用語「治療有効量」または「薬学的有効量」は、治療を必要とする対象（たとえば、哺

50

乳動物、たとえばヒト)に投与したときに、以下に規定するように、治療に効果をもたらすのに十分な量を指す。治療または薬学的有効量は、治療している対象及び病状、対象の体重及び年齢、病状の重症度、投与の方法など(これらは当業者によって容易に判定することができる)に応じて変化する。たとえば、本明細書で説明する化合物または薬学的に許容される塩もしくはその共結晶の「治療有効量」または「薬学的有効量」は、意図する生理学的標的の発現または活性を調節し、その結果、兆候に苦しむ対象(たとえば、ヒト)を治療するかまたは兆候の既存の症状を改善もしくは軽減するのに十分な量である。たとえば、治療または薬学的有効量は、意図する生理作用の阻害に応答して疾患または状態の症状を軽減するのに十分な量であってもよい。

【0062】

「治療」または「治療する」は、臨床結果を含む有用または所望の結果を取得するためのアプローチである。有用または所望の臨床結果には、以下のうちの1つ以上が含まれていてもよい。(i) 疾患または状態を抑止すること(たとえば、疾患または状態に起因する1つ以上の症状を軽減すること、及び/または疾患または状態の程度を減少させること)、(ii) 疾患または状態に付随する1つ以上の臨床症状の進行を遅くするかまたは停止させること(たとえば、疾患または状態を安定させること、疾患または状態の悪化または進行を防ぐかまたは遅らせること、及び/または疾患または状態の拡散(たとえば、転移)を防ぐかまたは遅らせること)、及び/または(iii) 疾患を軽減すること、すなわち、臨床症状の退行を起こすこと(たとえば、病態を寛解させること、疾患または状態の部分または完全寛解をもたらすこと、別の薬剤の効果を増強させること、疾患の進行を遅らせること、生活の質を上げること、及び/または生存を延ばすこと)。

【0063】

「薬学的に許容される塩」には、たとえば、無機酸による塩及び有機酸による塩が含まれる。塩の例として以下を挙げてもよい。塩酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルフィン酸塩、硝酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、p-トルエンスルホン酸塩(トシル酸塩)、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、及びアルカン酸塩(たとえば酢酸塩、 $\text{HOOC}-\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$ (n は0~4))。加えて、本明細書で説明する化合物が酸付加塩として得られる場合、酸性塩の溶液を塩基性化することによって、遊離塩基を得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、塩基化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従って、好適な有機溶媒に遊離塩基を溶解して、溶液を酸で処置することによって、付加塩(特に、薬学的に許容される付加塩)を生成してもよい。当業者であれば、無毒性の薬学的に許容される付加塩を調製するために用いてもよい種々の合成方法を理解する。

【0064】

「対象」は、治療、観察、または実験の対象であるかまたはなるであろう動物(たとえば、哺乳動物)を指す。本明細書で説明する方法は、ヒトの治療及び獣医用途の両方で有用であり得る。いくつかの実施形態では対象は哺乳動物である。いくつかの実施形態では対象はヒトである。またいくつかの実施形態では対象は猫及び犬から選択される。「それを必要とする対象」または「それを必要とするヒト」は、特定の治療から利益を得るであろう疾患または状態にあり得るかまたはあると思われる対象(たとえば、ヒト)を指す。特定の治療とは、たとえば、本明細書で説明する化合物、または本明細書で説明するように、その薬学的に許容される塩または共結晶を用いた治療である。これには、このような疾患または状態の危険があるかまたはその影響を受けやすいと判定され得る対象が含まれ、治療によって疾患または状態の進行が防がれる。

【0065】

本明細書で用いる場合、「薬学的に許容される賦形剤」は、薬学的に許容されるビヒクルであり、限定することなく、すべての担体、溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌及び抗真菌剤、等張及び吸収遅延剤などが含まれる。このような媒体及び薬剤を薬学的に活性

10

20

30

40

50

な物質に対して用いることは、当該技術分野では良く知られている。従来の何らかの媒体または薬剤が活性成分とは適合しない場合を除いて、治療用組成物においてそれを用いることが考えられる。補足的な活性成分を組成物内に組み込むこともできる。

【0066】

用語「担体」は、限定することなく、希釈剤、錠剤分解物質、沈殿抑制剤、界面活性剤、流動促進剤、結合剤、潤滑剤などが含まれる賦形剤またはビヒクルを指し、これらとともに化合物が投与される。担体は本明細書では概略的に記述され、また「Remington's Pharmaceutical Sciences」(E. W. Martin)にも記述されている。担体の例としては以下が挙げられる(しかし、これらに限定されない)。モノステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸アルミニウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスポビドン、イソステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシオクタコサニルヒドロキシステアリン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、乳糖、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、ポロキサマー124、ポロキサマー181、ポロキサマー182、ポロキサマー188、ポロキサマー237、ポロキサマー407、ポビドン、二酸化ケイ素、コロイド状の二酸化ケイ素、シリコン、シリコン接着剤4102、及びシリコンエマルジョン。しかし当然のことながら、医薬組成物に対して選択した担体、及びこのような担体の組成物中での量は、製剤化の方法(たとえば、乾式造粒製剤化、固体分散製剤化)に応じて変化してもよい。

【0067】

医薬組成物及び投与

本明細書で説明する化合物またはその薬学的に許容される塩または共結晶は通常、医薬組成物の形態で投与される。したがって、本開示で提供される医薬組成物には、活性成分として、説明した化合物のうちの1つ以上、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、もしくは薬学的に許容されるエステル、及び1つ以上の薬学的に許容されるビヒクル、たとえば、賦形剤、担体、たとえば、不活性固体希釈剤及び充填剤、希釈剤、たとえば、滅菌水溶液及び種々の有機溶媒、透過促進剤、可溶化剤、及びアジュバントが含まれる。医薬組成物を単独でまたは他の治療薬と組み合わせて投与してもよい。このような組成物を製薬分野で良く知られた方法で調製する(たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985)及びModern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.)を参照)。

【0068】

医薬組成物を、単一または複数の投与量で、同様の有用性を有する薬剤の許容された投与方式のいずれかによって投与してもよい。たとえば、参照により組み込まれている特許及び特許出願で説明されているように(たとえば、直腸、頬側、鼻孔内及び経皮経路、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所によって、吸入剤として、または浸透性もしくはコーティングされたデバイスを介して、たとえばステント、たとえば、または動脈挿入された円柱形ポリマーを介して)投与してもよい。

【0069】

投与のための1つの方式は、非経口、特に注射によるものである。本明細書で説明する化合物またはその薬学的に許容される塩または共結晶を、注射投与のために組み込み得る形態としては、水性または油性懸濁液、または乳濁液、ゴマ油、コーン油、綿実油、またはピーナッツオイル、ならびにエリキシル剤、マンニトール、ブドウ糖、または滅菌水溶液、及び同様の賦形薬が挙げられる。生理食塩水中の水溶液も従来、注射のために用い得る。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール、など(及びその好適な混合物)、シクロデキストリン誘導体、及び植物油を用いてもよい

。適切な流動性を、たとえば、コーティング、たとえばレシチンを用いることによって、分散の場合に必要な粒径を維持することによって、及び界面活性剤を用いることによって、維持することができる。種々の抗菌及び抗真菌剤、たとえば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによって、微生物の作用を防止することができる。

【0070】

本開示による化合物を必要な量で適切な溶媒に、必要に応じて前述した種々の他の原材料とともに組み込み、それに続いて滅菌を実施することによって、滅菌注射用溶液の調製を行う。一般的に、分散物の調製は、基本的な分散媒と前述したものからの必要な他の原材料とを含む滅菌したビヒクルに、種々の滅菌した活性成分を組み込むことによって行う。滅菌注射用溶液を調製するために滅菌粉末を用いる場合、好ましい調製方法は真空乾燥及び凍結乾燥技術であり、その結果、活性成分プラス任意のさらなる所望の成分の粉末が、前もって滅菌ろ過したその溶液から得られる。いくつかの実施形態では、非経口投与の場合、滅菌注射用溶液として、本明細書で説明した化合物またはその薬学的に許容される塩または共結晶の治療有効量（たとえば、0.1～1000mg）を含むものを調製する。しかし、当然のことながら、実際に投与される化合物の量は通常、関連する状況の観点から医師が決定する。このような状況には、治療すべき状態、選択する投与経路、投与する実際の化合物、及びその相対活性、個々の対象の年齢、体重、及び反応、対象の症状の重症度などが含まれる。

【0071】

経口投与は、本明細書で説明する化合物またはその薬学的に許容される塩または共結晶を投与するための別の経路である。投与はカプセルまたは腸溶錠などを介して行ってもよい。本明細書で説明する化合物またはその薬学的に許容される塩または共結晶を含む医薬組成物を作るとき、活性成分は通常、賦形剤によって希釈され、及び／またはカプセル、サシェ剤、紙、もしくは他の容器の形態とすることができる担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能するとき、それを固体、半固体、または液体材料（前述のように）の形態とすることができ、活性成分に対するビヒクル、担体、または媒体として働く。したがって、組成物は以下の形態とすることができる。錠剤、ピル、粉末、薬用ドロップ、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ剤、エアロゾル（固体としてまたは液体媒体中の）、軟膏（たとえば、最大で10重量%の活性化合物を含む）、軟及び硬ゼラチンカプセル、滅菌注射用溶液、及び滅菌封入粉末剤。

【0072】

経口製剤中の好適な賦形剤のいくつかの例としては、乳糖、ブドウ糖、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ剤、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤にはさらに、平滑剤、たとえばタルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱油；湿潤剤；乳化及び懸濁化剤；保存剤たとえばメチル及びプロピルヒドロキシ安息香酸塩；甘味剤；及び着香剤を含めることができる。

【0073】

本明細書で説明する医薬組成物を製剤化して活性成分の急速、持続、または遅延放出を行うことが、当該技術分野で知られた手順を用いて対象に投与した後に可能である。経口投与のための制御放出薬物送達システムには、浸透性ポンプシステム及び溶解システム（ポリマーコーティングされた貯蔵器または薬ポリマーマトリクス製剤を含む）が含まれる。制御放出システムの例が米国特許第3,845,770号、第4,326,525号、第4,902,514号、及び第5,616,345号に与えられている。本開示の方法で用いる別の製剤では、経皮送達デバイス（パッチ）を用いている。このような経皮パッチを用いて、本開示の化合物の連続または不連続注入を、量を制御した状態で行い得る。医薬を送達するための経皮パッチの構成及び使用は当該技術分野において良く知られている。たとえば、米国特許第5,023,252号、第4,992,445号、及び第5,

10

20

30

40

50

001, 139号を参照。このようなパッチを、医薬の連続、脈動、またはオンデマンド送達を行うために構成してもよい。

【0074】

いくつかの実施形態では、非経口投与の場合、各用量単位には、本明細書で説明する化合物またはその薬学的に許容される塩または共結晶が0.1mg~1g、0.1mg~700mg、または0.1mg~100mg含まれる。

【0075】

しかし、本明細書で説明する用量単位のいずれについても、当然のことながら、実際に投与される化合物の量は通常、関連する状況の観点から医師が決定する。このような状況には、治療すべき状態、選択する投与経路、投与する実際の化合物、及びその相対活性、個々の対象の年齢、体重、及び反応、対象の症状の重症度、などが含まれる。

【0076】

錠剤などの固体組成物を調製する場合、主要な活性成分を医薬用賦形剤と混合して、本明細書で説明する化合物またはその薬学的に許容される塩または共結晶の均一混合物を含む固体予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成物が均一であるというとき、活性成分が組成物の全体にわたって一様に分散されているため、組成物が、等しく有効な単位剤形（たとえば、錠剤、ピル、及びカプセル）に容易に再分割され得ることを意味する。

【0077】

本明細書で説明する錠剤またはピルをコーティングするかそうでなければ混合して、持続性作用の利点をもたらす剤形を提供するかまたは胃の酸性条件から保護してもよい。たとえば、錠剤またはピルには、内部用量成分及び外部用量成分を含めることができる。後者は前者に対するエンベロープの形態である。2つの成分を、胃での分解に耐える働きをする腸溶性層によって分離することができ、2つの成分によって、内部成分が十二指腸内へと無傷で通ることまたはその放出を遅らせることができる。このような腸溶性層またはコーティングには種々の材料を用いることができる。このような材料には、多くのポリマー酸、及びポリマー酸とセラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースなどの材料との混合物が含まれる。

【0078】

吸入または吹送用の組成物には、薬学的に許容される水溶媒または有機溶媒またはそれらの混合物と粉末との溶液及び懸濁液が含まれていてもよい。本明細書で説明する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含む液体または固体組成物には、前述した好適な薬学的に許容される賦形剤が含まれていてもよい。好ましくは、組成物は、局所的または全身的な効果を得るために経口または経鼻呼吸経路によって投与される。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物を、不活性ガスを用いることによって噴霧してもよい。噴霧された溶液を噴霧デバイスから直接吸入してもよいし、または噴霧デバイスをフェースマスク Tent または間欠的陽圧呼吸機に取り付けてもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物を、製剤を適切な方法で送達するデバイスから好ましくは経口または経鼻で投与してもよい。

【0079】

製造物品及びキット

本明細書で説明する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶を含む組成物（たとえば、製剤及び単位用量を含む）を調製して適切な容器内に配置し、指示された条件の治療用にラベル付けすることができる。したがって、製造物品も提供される。たとえば、化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の単位剤形を含む容器、及び化合物の使用上の注意を含むラベルである。いくつかの実施形態では、製造物品は、化学式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは共結晶の単位剤形を含む容器、及び少なくとも1つの薬学的に許容されるビヒクルである。製造物品は、ボトル、バイアル、アンプル、1回だけ使う使い捨てのアプリケーションタなどに、本開示で提供される医薬組成物が含まれたものであってもよい。容器は、種々の材料、たとえばガラスまたはプラスチックから形成してもよく、一態様では、容器上にまたは容器に付随して、がんまたは炎

10

20

30

40

50

症状態の治療における使用方法を示すラベルが含まれていてもよい。当然のことながら、活性成分を、化学的及び物理的安定性を改善することができる任意の材料（たとえば、アルミホイルバッグ）に封入してもよい。いくつかの実施形態では、ラベル上に示される疾患または状態には、たとえば、がんの治療を含めることができる。

【0080】

本開示で提供される任意の医薬組成物を製造物品で用いてもよく、ひとつひとつの組成物を、製造物品で用いるために具体的及び別個に列記したのと同じである。

【0081】

個々のキットもまた提供される。それぞれには、本明細書で説明する化合物、またはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される共結晶、薬学的に許容されるエステル、立体異性体、立体異性体の混合物、もしくは互変異性体が含まれる。キットには、それを必要とする対象（たとえば、ヒト）の疾患または状態の治療において化合物を用いるためのラベル及び／または指示が含まれていてもよい。

【0082】

サンプル収集及び処理

動物実験

実験プロトコルは、National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animalsに従うものであり、Oregon Health & Science University Institutional Animal Care & Use Committeeにより承認された。生後8～10週の野生型雄C57BL/6マウスを、12時間の明暗サイクルの環境制御された部屋に、食物及び水を自由に摂取できる状態で収容した。マウスに、 $9.14 \mu\text{mol/kg}$ の親薬物またはプロドラッグの腹腔内（i.p.）注射を1回行った。3匹のマウスを以下の時点：0.5時間、2時間、及び6時間（別に表記されていない限り）で安楽死させ、組織及び血液を採取した。組織をすぐに凍らせて、血液を氷の上に最低でも30分間保持した後に、 $7500 \times g$ で15分間遠心沈殿させた。血清（ $100 \mu\text{L}$ ）を収集して、サンプルを処理するまで組織とともに -80°C で保管した。

【0083】

血清処理

血清サンプルを室温に加温して、 $10 \mu\text{L}$ の $2.99 \mu\text{M}$ 内部標準（ d_6 -ソベチロム）を添加した。アセトニトリル（ $500 \mu\text{L}$ ）を添加して、サンプルを20秒間ボルテックスした。次にサンプルを、 4°C にて10,000gで15分間遠心分離した。次に上澄みの90%をガラス試験管に移し、 45°C で1.5時間Speed Vacを用いて濃縮した。次に、乾燥したサンプルを、 $400 \mu\text{L}$ の10%ACN中DMFに溶解して、20秒間ボルテックスした。結果として得られる混合物をエッペンドルフに移して、10,000gで15分間遠心分離した。上澄みを $0.22 \mu\text{m}$ 遠心ろ過機を用いてろ過して、LC-MS/MS分析にかけた。ビヒクル（DMSO）のみを注射した生後8～10週のマウスから得た $100 \mu\text{L}$ の血清を用いて標準曲線を形成した。サンプルをろ過した後に7バイアルに分けた以外は、処理を正確に同じに行った。7バイアルのうちの6バイアルに親薬物を添加して、マトリクス中の終濃度を形成した（ $0.1 \text{ pg}/\mu\text{L}$ 、 $0.5 \text{ pg}/\mu\text{L}$ 、 $1 \text{ pg}/\mu\text{L}$ 、 $10 \text{ pg}/\mu\text{L}$ 、 $100 \text{ pg}/\mu\text{L}$ 、及び $500 \text{ pg}/\mu\text{L}$ ）。

【0084】

脳処理

脳サンプルを室温に加温して、3つのGold Spec 1/8クロム鋼球を含む事前に重量を計ったホモジナイザーチューブ（Applied Industrial Technologies）に移した。結果として得られるチューブの重量を計ってから、 1 mL の H_2O を添加し、続いて $10 \mu\text{L}$ の $2.99 \mu\text{M}$ 内部標準（ d_6 -ソベチロム）を添加した。チューブをBead Bugを用いて30秒間均質化した後に、 3 mL のACNを含むファルコンチューブに移した。ACN（ 1 mL ）を用いてホモジナイザーチューブを

洗浄し、溶液をファルコンチューブに戻した。次にサンプルを、血清処理と同じ方法を用いて処理した。ただし、45℃で4時間Speed Vacを用いてサンプルをガラス管内で濃縮した。

【0085】

FAAH阻害試験

3匹のマウスの2つのコホートに、9.14 $\mu\text{mol/kg}$ のプロドラッグを1回腹腔内注射した(i.p.)。1つのコホートには、プロドラッグを投与する1時間前に、FAAH阻害剤PF-3845を1mg/kg投与量で注射した。プロドラッグを注射した1時間後に各コホートを安楽死させ、組織及び血液を採取した。組織をすぐに凍らせて、血液を氷の上で最低でも30分間保持した後に、7500×gで15分間遠心沈殿させた。血清(100 μL)を収集して、サンプルを処理するまで組織とともに-80℃で保管した。前述したようにサンプルを処理した。

【0086】

親薬物及びプロドラッグに対するLC-MS/MS分析

すべての親薬物及びd6-ソベチロム内部標準を、エレクトロスプレーイオン化(ESI)を伴うQTRAP 4000ハイブリッド/トリプル四重極線形イオントラップ質量分析計(Applied biosystems)をネガティブモードで用いて、分析した。質量分析計を、Shimadzu(Columbia, MD)SIL-20ACXRオートサンプラーとそれに続く2LC-20ADXR LCポンプに接続して機能させて、Applied Biosystems/SCIEX QTRAP 4000機器(Foster City, CA)上で分析した。機器を以下の設定で動作させた。電源電圧は-4500kV、GS1は50、GS2は60、CURは15、TEM650、及びCAD MEDIUM。スケジュールされた多重反応モニタリング(MRM)遷移は、前駆イオンm/z及びその対応する診断用生成物イオンに基づいている。化合物を別個に注入して、機器パラメータを各MRM遷移に対して最適化した。MRMパラメータを補足情報に示す。勾配移動相を流量0.5mL/分で送出した。勾配移動相は2種の溶媒からなっていた。A:水中の10mMギ酸アンモニウム、及びB:90%アセトニトリル、10%水中の10mMギ酸アンモニウム。Imtakt Scherzo SS-C18、50×2mm、3 μm (製品番号SS022)を、Imtakt Guard cartridge Scherzo SS-C18、5×2mm、3 μm プレカラム(製品番号GCSS0S)とともに用いて、40℃で保持し、オートサンプラーを30℃で保持した。勾配は以下のようであった。Bの初期濃度は10%で、0.5分間保持した後に、4.5分間で98%Bまで増加させ、0.9分間保持して、0.1分間で10%Bまで後退させて、2分間10%Bで保持し、合計実行時間は8分であった。データをSCIEX Analyst 1.6.2ソフトウェア(Framingham, MA, USA)を用いて取得して、Multiquant 3.0.2を用いて分析した。

【0087】

統計学

両側スチューデントt検定を用いて、個々の群と適切なビヒクル群とを、述べたように比較して、統計分析を行った。有意水準<0.05に設定し、P値を以下の記号を用いて例示した。ns=非有意、* $P \leq 0.05$ 、** $P \leq 0.01$ 、及び*** $P \leq 0.001$ 。すべてのデータは平均±SEMを表す。動物群数を、以前の作業から情報を得て、実験あたりの合計動物数を必要に応じて最小限にした。AUC値を計算して、データをGraphPad Prism7を用いてプロット及び分析した。

【0088】

図16に、プロドラッグが投与されたか、またはプロドラッグが投与される1時間前にグローバルFAAH阻害剤PF-3845が与えられたマウスコホート(n=3)間の比較を示す。すべての場合において、FAAH阻害剤がない場合のプロドラッグ投与により、投与後1時間の時点で、より多くの親薬物が脳に送達されている。ほとんどの比較において、同じプロドラッグコホート間の統計的差異が得られており、脳に親薬物を送達する

ことはプロドラッグのFAAH切断を介して機能することが示唆されている。

【0089】

(表1) 親薬物及びプロドラッグのAUC値の表

化合物 (9.14 mmol/kg, ip)	脳 AUC _{0.5-6h} (ng/g*h)	血清 AUC _{0.5-6h} (ng/g*h)	脳／血清比
トリアック	88.9	5108	0.017
NRMA-1	155.8	4020	0.039
NH-3	11.9	756.9	0.016
NRMA-2	73.8	49.5	1.5
GW501516	41.8	2330	0.018
NRMA-6	146.3	2705	0.054
テサグリタザール	7.3	2107	0.004
NRMA-7	21.9	374.1	0.06
ベザフィブラート	5.5	420.7	0.013
NRMA-8	26.3	470.6	0.06
タザロテン酸	38.5	314.5	0.12
NRMA-10	104	51.34	2.03

【0090】

表2は、3種の薬及びそれらの対応するメチルアミドプロドラッグの、脳AUC、血清AUC、及び脳／血清比を示す。

【0091】

(表2)

化合物 (9.14 mmol/kg, ip)	脳 AUC	血清 AUC	脳／血清比
NH-3	11.9	756.9	0.016
NH-3 プロドラッグ	73.8	49.5	1.5
テサグリタザール	7.3	2107	0.004
テサグリタザールプロドラッグ	21.9	374.1	0.06
ベキサロテン	665.5	639	1.04
ベキサロテンプロドラッグ	1.6	1.7	0.9

10

20

30

40

50

【 0 0 9 2 】

表 3 は、NH3、NH-3 プロドラッグ、及びテサグリタザールの、脳 AUC、血清 AUC、及び脳／血清比を示す。

【 0 0 9 3 】

(表 3)

化合物 (9.14 mmol/kg, ip)	脳 AUC (ng/g*h)	血清 AUC (ng/g*h)	脳／血清比
NH-3	11.9	756.9	0.016
NH-3 プロドラッグ	73.8	49.5	1.5
テサグリタザール	7.3	2107	0.004

10

20

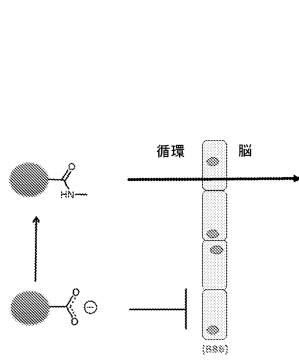
30

40

50

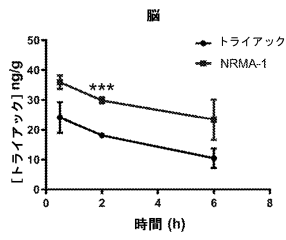
【図面】

【図 1】

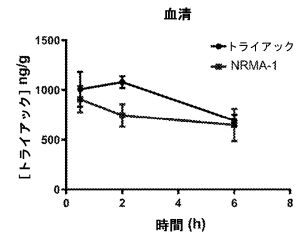


【図 2】

(A)

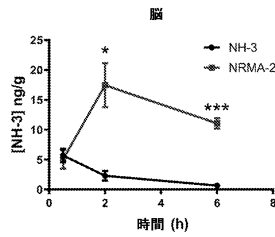


(B)

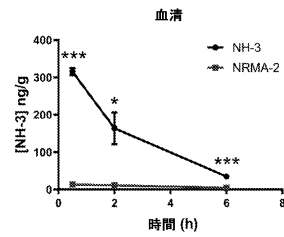


【図 3】

(A)

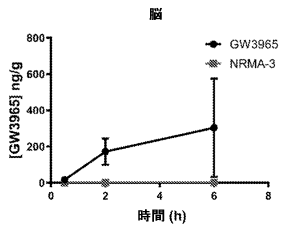


(B)

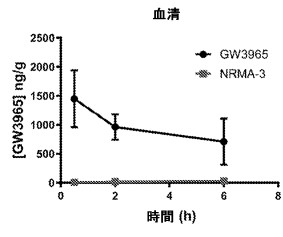


【図 4】

(A)

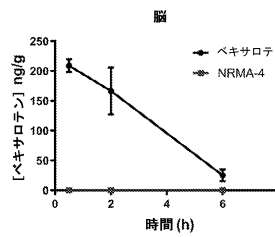


(B)

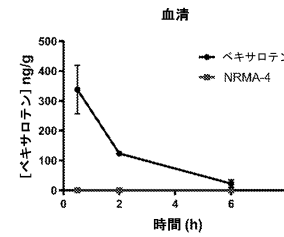


【図 5】

(A)

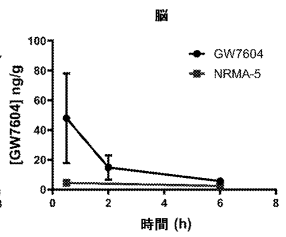


(B)

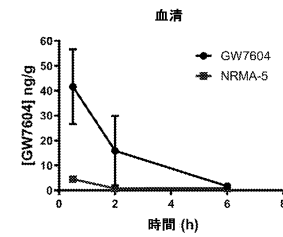


【図 6】

(A)



(B)



10

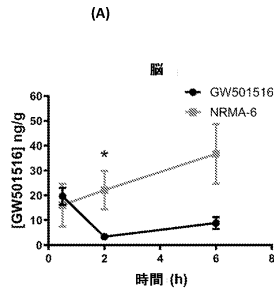
20

30

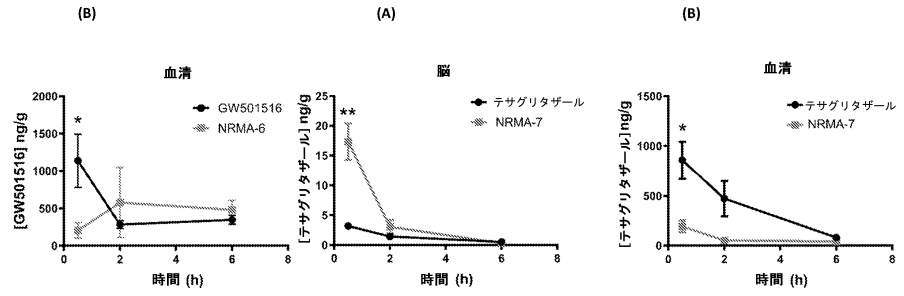
40

50

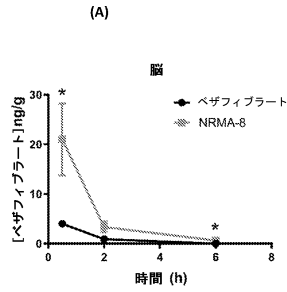
【図 7】



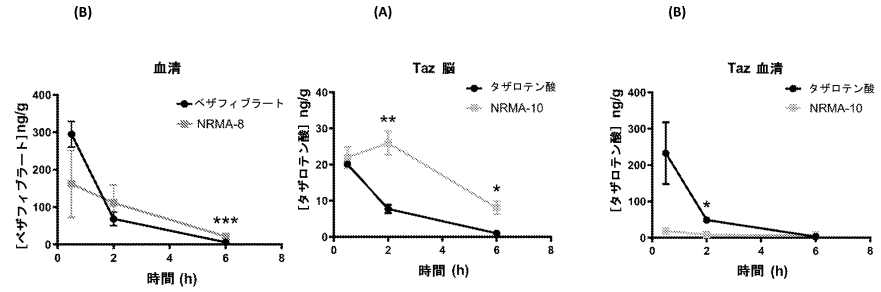
【図 8】



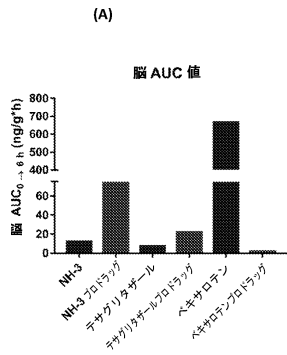
【図 9】



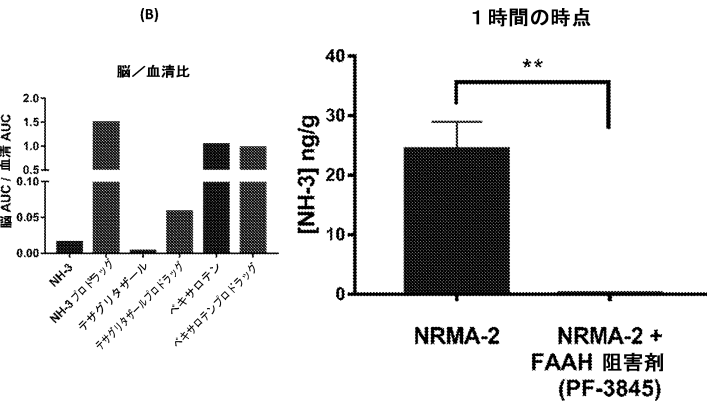
【図 10】



【図 11】



【図 12】



10

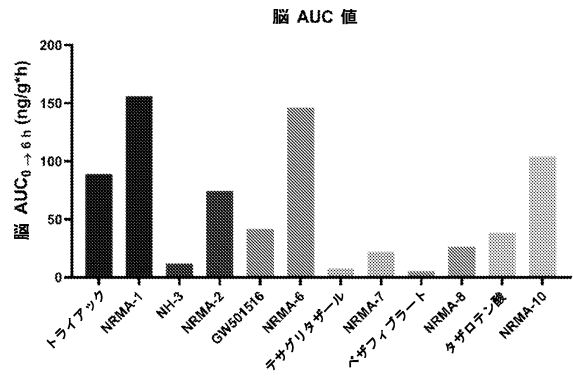
20

30

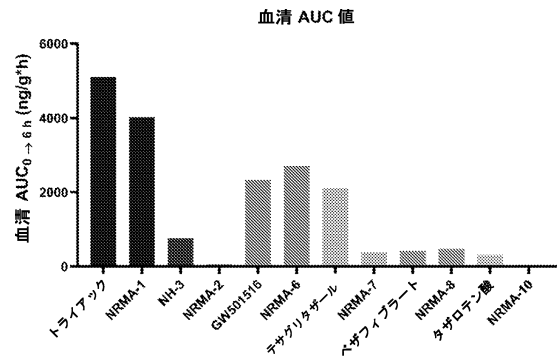
40

50

【図 1 3】

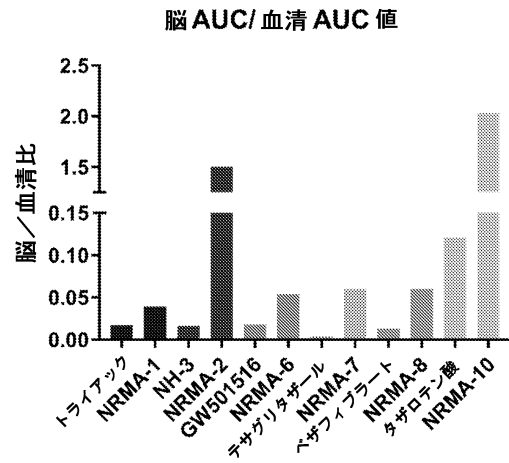


【図 1 4】

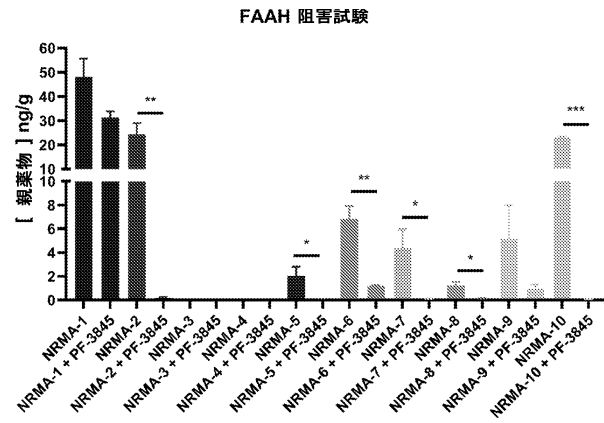


10

【図 1 5】



【図 1 6】



20

30

40

50

フロントページの続き

- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 スカンラン トーマス エス.
アメリカ合衆国 97239 オレゴン州 ポートランド サウスウェスト バンクロフト ストリート
0690 オレゴン ヘルス アンド サイエンス ユニバーシティ
- (72)発明者 フェラーラ スカイラー ジェイ.
アメリカ合衆国 97239 オレゴン州 ポートランド サウスウェスト バンクロフト ストリート
0690 オレゴン ヘルス アンド サイエンス ユニバーシティ
- 審査官 土橋 敬介
- (56)参考文献 特表2006-514925 (JP, A)
国際公開第2013/006734 (WO, A1)
ACTIS, M. ET AL, Small molecule inhibitors of PCNA/PIP-box interaction suppress translesion DNA synthesis, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2013年, 21(7), 1972-1977
MEINIG, J. M. ET AL, Targeting Fatty-Acid Amide Hydrolase with Prodrugs for CNS-Selective Therapy, ACS Chemical Neuroscience, 2017年, 8(11), 2468-2476
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07C
C07D
A61K
Caplus/REGISTRY (STN)