

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-540541

(P2010-540541A)

(43) 公表日 平成22年12月24日 (2010.12.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/16 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/16	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 31/192 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/192	4 H 0 0 6
<b>A 6 1 K 31/167 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/167	
<b>A 6 1 K 31/5375 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5375	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 122 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-527024 (P2010-527024)	(71) 出願人	510203762 リヴィジョン セラピューティクス, インク.
(86) (22) 出願日	平成20年9月16日 (2008.9.16)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ スイート 1 0 0 オバリンドライブ 5 6 2 6
(85) 翻訳文提出日	平成22年4月28日 (2010.4.28)	(74) 代理人	100082072 弁理士 清原 義博
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/076499	(72) 発明者	マタ, ネイサン, エル.
(87) 国際公開番号	W02009/042444		アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ マーカー・ロード 7 7 0 8
(87) 国際公開日	平成21年4月2日 (2009.4.2)		
(31) 優先権主張番号	60/975, 765		
(32) 優先日	平成19年9月27日 (2007.9.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/981, 322		
(32) 優先日	平成19年10月19日 (2007.10.19)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レチノール関連疾患を治療するための方法及び化合物

## (57) 【要約】

血清レチノールレベルを減少させる化合物は、視覚サイクルの経過中に蓄積する老廃物の過剰産生に関連する眼疾患を治療するのに用いられる。我々は、たとえば、黄斑変性及びジストロフィーを治療する、又はこのような眼疾患に関連する症状を軽減するための方法、化合物、及び組成物を記載する。

【選択図】 図 1

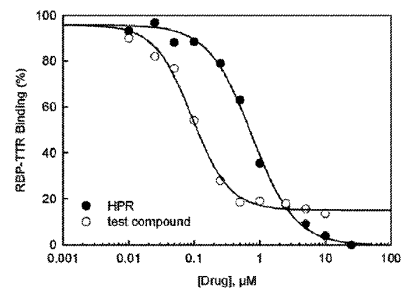


FIG. 1

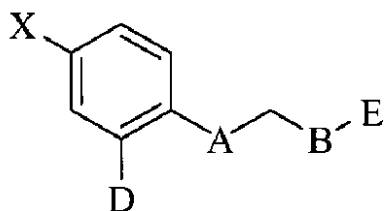
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

化学式 (I) (化 1) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物、及び

薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

## 【化 1】



化学式 (I)

10

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

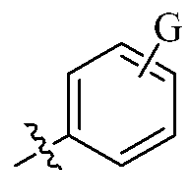
B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H 又は (化 2) であり、

## 【化 2】



30

G は、- OR<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - OR<sup>1</sup>、ハロゲン、- CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、NHR<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - NHR<sup>1</sup>、- (C=O)NHR<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - (C=O)NHR<sup>1</sup>、- NHR<sup>1</sup>(C=O)R<sup>1</sup>、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - NHR<sup>1</sup>(C=O)R<sup>1</sup> であり、

R<sup>1</sup> は、H 又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであり、

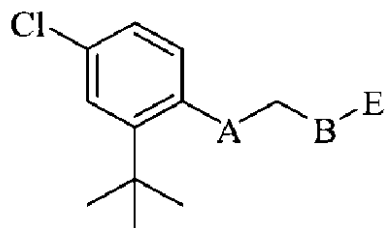
X は、ハロゲンである。]

40

## 【請求項 2】

化学式 (II) (化 3) の構造を有する化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を含むことを特徴とする請求項 1 記載の医薬組成物。

## 【化 3】



化学式 (I I)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

10

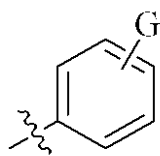
B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H 又は (化 4) であり、

20

## 【化 4】



G は、- OR<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - OR<sup>1</sup>、ハロゲン、- CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、NHR<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - NHR<sup>1</sup>、- (C=O)NHR<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - (C=O)NHR<sup>1</sup>、- NHR<sup>1</sup>(C=O)R<sup>1</sup>、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - NHR<sup>1</sup>(C=O)R<sup>1</sup> であり、

30

R<sup>1</sup> は、H 又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルである。]

## 【請求項 3】

前記 A が O であることを特徴とする請求項 2 記載の医薬組成物。

## 【請求項 4】

前記 B は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> であり且つ n が 1 - 6 である、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキルであることを特徴とする請求項 3 記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

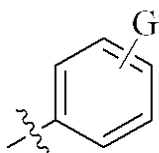
前記 E は、(C=O) - OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であることを特徴とする請求項 4 記載の医薬組成物。

40

## 【請求項 6】

前記 R が (化 5) であることを特徴とする請求項 5 記載の医薬組成物。

## 【化 5】



## 【請求項 7】

前記 E が (C = O) - ORであることを特徴とする請求項 4 記載の医薬組成物。

10

## 【請求項 8】

前記 R が Hであることを特徴とする請求項 7 記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

5 - (2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ) - N - (4 - ヒドロキシフェニル) ペンタンアミド、7 - (2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ) - N - (4 - ヒドロキシフェニル) ヘプタンアミド、4 - (5 - (2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ) ペンタンアミド) 安息香酸、4 - (3 - ((2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ) メチル) シクロペンタンアミド) 安息香酸、5 - (2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ) ペンタン酸、4 - (2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ) ブタン酸、2 - (3 - ((2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ) メチル) シクロペンチル) 酢酸、7 - (2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ) ヘプタン酸、4 - (5 - (2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ) ペンタンアミド) ベンズアミド、3 - ((2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ) メチル) シクロヘキサンカルボン酸、3 - ((2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ) メチル) シクロペンタンカルボン酸、3 - ((2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェニルアミノ) メチル) シクロペンタンアミド、4 - (3 - ((2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ) メチル) シクロペンタンカルボキシアミド) 安息香酸、及び 5 - (2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェニルチオ) ペンタン酸からなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 10】

レチノール - レチノール結合タンパク質 - トランスサイレチン複合体の形成を抑制し、該抑制の IC<sub>50</sub> が約 5 μM 未満であることを特徴とする請求項 1 記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 11】

前記抑制の IC<sub>50</sub> が約 1 μM 未満であることを特徴とする請求項 10 記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

シトクロム P<sub>450</sub> を約 50 % 未満まで抑制することを特徴とする請求項 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 13】

シトクロム P<sub>450</sub> を約 10 % 未満まで抑制することを特徴とする請求項 12 記載の医薬組成物。

40

## 【請求項 14】

前記化学式 (I) の化合物が、硝子体網膜疾患の治療に使用されることを特徴とする請求項 1 記載の医薬組成物。

## 【請求項 15】

前記硝子体網膜疾患が、乾性黄斑変性症、光受容体変性症、地図状萎縮症、黄斑ジストロフィー症、糖尿病性網膜症、湿性黄斑変性症、未熟児網膜症、及び網膜色素変性症からなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 記載の医薬組成物。

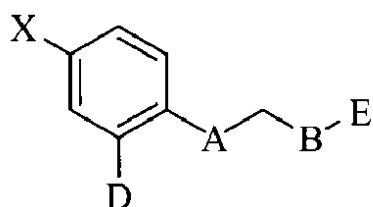
## 【請求項 16】

化学式 (I) (化 6) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物と、

50

薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含む医薬組成物。

【化 6】



化学式 (I)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

10

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

20

R は、H、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、X は、ハロゲンである。]

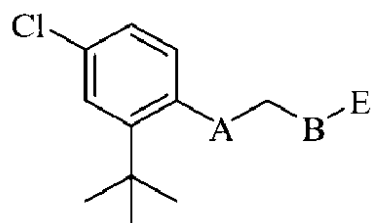
【請求項 17】

化学式 (II) (化 7) の構造を有する化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物と、

薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含むことを特徴とする請求項 16 記載の医薬組成物。

【化 7】

30



化学式 (II)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

40

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールである。

]

【請求項 18】

前記組成物が、哺乳類における血清レチノール又は眼組織レチノールのレベル又は活性

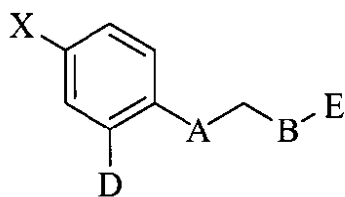
50

を下げるのに十分有効量含まれることを特徴とする請求項 16 記載の医薬組成物。

【請求項 19】

治療的に有効量の化学式 (I) (化 8) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を、哺乳類に投与する工程を備える硝子体網膜疾患を治療する方法。

【化 8】



化学式 (I)

10

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

20

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

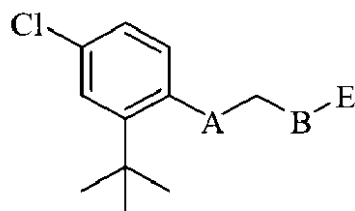
X は、ハロゲンである。]

【請求項 20】

治療的に有効量の化学式 (II) (化 9) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を、哺乳類に投与する工程を備えることを特徴とする請求項 19 記載の方法。

30

【化 9】



化学式 (II)

40

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

50

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

【請求項 2 1】

前記化合物が、哺乳類におけるレチノール結合タンパク質のレベル又は活性を調節し、前記レチノール結合タンパク質が R B P 4 であることを特徴とする請求項 1 9 又は 2 0 記載の方法。

【請求項 2 2】

前記硝子体網膜疾患が、乾性黄斑変性症、光受容体変性症、地図状萎縮症、黄斑ジストロフィー症、糖尿病性網膜症、湿性黄斑変性症、未熟児網膜症、又は網膜色素変性症から選択されることを特徴とする請求項 1 9 記載の方法。

10

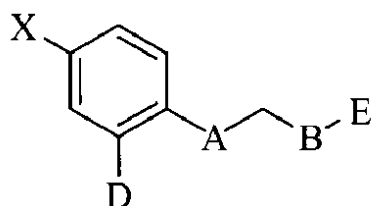
【請求項 2 3】

哺乳類における血清レチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を下げる方法であって、

治療的に有効量の化学式 (I) (化 1 0) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を、哺乳類に投与する工程を備え、

前記化学式 (I) (化 1 0) の化合物が、哺乳類における血清レチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を調節することを特徴とする方法。

【化 1 0】



20

化学式 (I)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

30

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

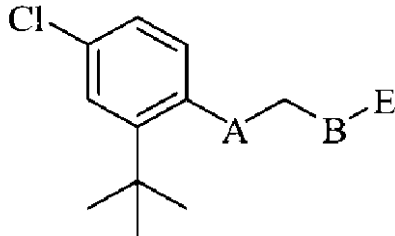
40

【請求項 2 4】

治療的に有効量の化学式 (II) (化 1 1) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、

前記化学式 (II) (化 1 1) の化合物が、哺乳類における血清レチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を調節することを特徴とする請求項 2 3 記載の方法。

## 【化 1 1】



## 化学式 (I I)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

10

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

20

## 【請求項 2 5】

前記血清レチノール結合タンパク質が RBP 4 であることを特徴とする請求項 2 3 記載の方法。

## 【請求項 2 6】

前記化学式 (I) の化合物が、哺乳類におけるレチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンの転写を抑制することを特徴とする請求項 2 3 記載の方法。

## 【請求項 2 7】

前記化学式 (I) の化合物が、哺乳類におけるレチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンの翻訳を抑制することを特徴とする請求項 2 3 記載の方法。

## 【請求項 2 8】

30

前記化学式 (I) の化合物が、レチノール結合タンパク質へのレチノールの結合を抑制することを特徴とする請求項 2 3 記載の方法。

## 【請求項 2 9】

前記化学式 (I) の化合物が、トランスサイレチンへのレチノール結合タンパク質の結合を抑制することを特徴とする請求項 2 3 記載の方法。

## 【請求項 3 0】

前記化学式 (I) の化合物が、前記哺乳類におけるレチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのクリアランスを増大させることを特徴とする請求項 2 3 記載の方法。

## 【請求項 3 1】

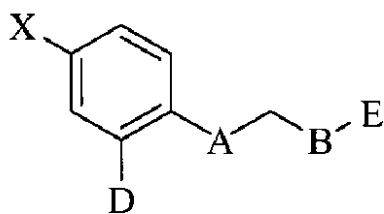
40

哺乳類におけるレチノール関連疾患を治療する方法であって、

治療的に有効量の化学式 (I) (化 1 2) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を、哺乳類に投与する工程を備えることを特徴とする方法。



## 【化 1 2】



化学式 (I)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

10

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

20

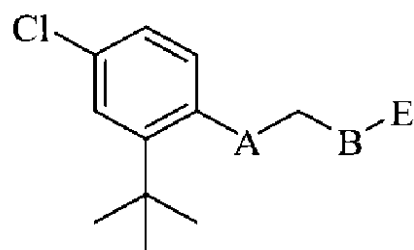
R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

## 【請求項 3 2】

治療的に有効量の化学式 (II) (化 1 3) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備える請求項 3 1 記載の方法。

## 【化 1 3】



化学式 (II)

30

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

40

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

## 【請求項 3 3】

50

前記レチノール関連疾患が、骨増殖症、特発性頭蓋内圧亢進症、アミロイドーシス、アルツハイマー病、及びアルストレム・ハルグレン症候群であることを特徴とする請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 4】

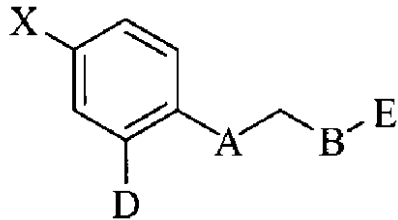
乾性加齢関連黄斑変性症を有する哺乳類において、血清レチノールレベルを下げるための方法であって、

該哺乳類に化学式 (I) (化 1 4) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、

前記化学式 (I) (化 1 4) の化合物が、視覚サイクルにおいて酵素又はタンパク質の活性を直接的に調節しないことを特徴とする方法。

10

【化 1 4】



化学式 (I)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

20

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸パイオイスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

30

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

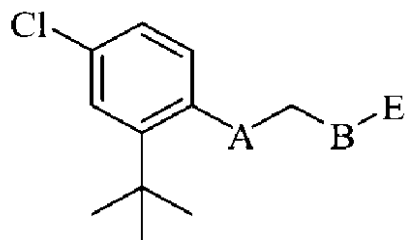
【請求項 3 5】

治療的に有効量の化学式 (II) (化 1 5) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、

前記化学式 (II) (化 1 5) の化合物が、視覚サイクルにおいて酵素又はタンパク質の活性を直接的に調節しないことを特徴とする請求項 3 4 記載の方法。

【化 1 5】

40



化学式 (II)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> -

50

C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

【請求項 36】

前記化学式 (I) の化合物が、視覚サイクルにおいて酵素又はタンパク質を直接的に抑制しない又は酵素又はタンパク質に直接的に結合しないことを特徴とする請求項 34 記載の方法。

【請求項 37】

前記化学式 (I) の化合物が、ロドプシン再生率に影響しないことを特徴とする請求項 34 記載の方法。

【請求項 38】

前記化学式 (I) の化合物が、暗順応の遅延を本質的に悪化させないことを特徴とする請求項 34 記載の方法。

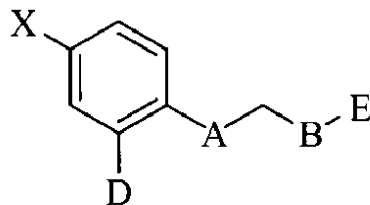
【請求項 39】

前記化学式 (I) の化合物が、地図状萎縮、暗点、暗点もしくは病斑周囲の自己蛍光の輪、又は光受容体変性の広がりを制限することを特徴とする請求項 34 記載の方法。

【請求項 40】

過剰レチノール血液状態 (hyperretinolemia) を治療する方法であって、化学式 (I) (化 16) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備える方法。

【化 16】



化学式 (I)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

【請求項 41】

10

20

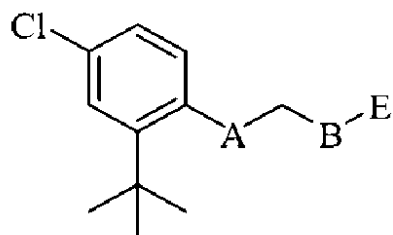
30

40

50

治療的に有効量の化学式 (I I) (化 1 7) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは溶媒和物を投与する工程を備えることを特徴とする請求項 4 0 記載の方法。

【化 1 7】



10

### 化学式 (I I)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

20

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

【請求項 4 2】

前記過剰レチノール血液状態が、硝子体網膜疾患に関連することを特徴とする請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 4 3】

前記過剰レチノール血液状態が、糖尿病又はアルツハイマー病に関連することを特徴とする請求項 4 0 記載の方法。

【請求項 4 4】

30

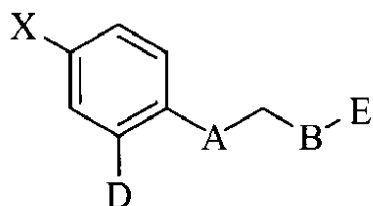
哺乳類におけるレチノール関連疾患を治療する方法であって、

該哺乳類に、有効量の化学式 (I) (化 1 8) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、

前記化学式 (I) の化合物が、レチノール - レチノール結合タンパク質 - トランスサイレチン複合体の形成を抑制し、

IC<sub>50</sub> 抑制が、約 5 μM 未満であることを特徴とする方法。

【化 1 8】



40

### 化学式 (I)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シク

50

ロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、 $(C=O)-OR$ 、 $-O-(C=O)-R$ 、 $-(C=O)-R$ 、 $-OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O)-NR^1R$ 、 $NR^1-(C=O)-R$ 、 $-(C_1-C_7)$ アルキル $-(C=O)-OR$ 、又は $-(C_1-C_7)$ アルキル $-(C=O)-NR^1R$ であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

【請求項 45】

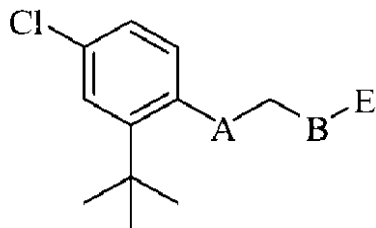
10

治療的に有効量の化学式 (I I) (化 19) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、

前記化学式 (I I) の化合物が、レチノール-レチノール結合タンパク質-トランスサイレチン複合体の形成を抑制し、

IC<sub>50</sub> 抑制が、約 5 μM 未満であることを特徴とする請求項 44 記載の方法。

【化 19】



20

化学式 (I I)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、 $-(C_2-C_7)$ アルキル、 $-(C_2-C_7)$ アルケニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_2-C_7)$ ヘテロアルキル、 $-(C_3-C_8)$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルケニル、又は $-(C_3-C_8)$ ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、 $(C=O)-OR$ 、 $-O-(C=O)-R$ 、 $-(C=O)-R$ 、 $-OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O)-NR^1R$ 、 $NR^1-(C=O)-R$ 、 $-(C_1-C_7)$ アルキル $-(C=O)-OR$ 、又は $-(C_1-C_7)$ アルキル $-(C=O)-NR^1R$ であり、

30

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

【請求項 46】

前記 IC<sub>50</sub> 抑制が、約 1 μM 未満であることを特徴とする請求項 44 記載の方法。

【請求項 47】

化学式 (I) の化合物が、さらにシトクロム P<sub>450</sub> を約 50 % 未満に抑制することを特徴とする請求項 44 記載の方法。

40

【請求項 48】

化学式 (I) の化合物が、さらにシトクロム P<sub>450</sub> を約 10 % 未満に抑制することを特徴とする請求項 47 記載の方法。

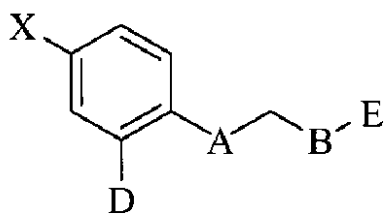
【請求項 49】

哺乳類における 1 型又は 2 型糖尿病を治療する方法であって、

該哺乳類に、治療的に有効量の化学式 (I) (化 20) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、

前記化学式 (I) の化合物が、哺乳類におけるレチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を調節することを特徴とする方法。

## 【化 2 0】



化学式 (I)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

10

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

20

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

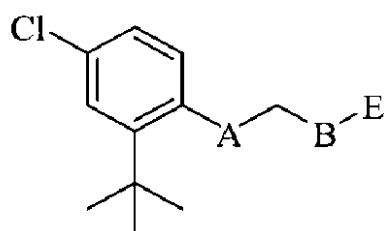
## 【請求項 5 0】

前記哺乳類に、有効量の化学式 (II) (化 2 1) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、

前記化学式 (II) の化合物が、前記哺乳類におけるレチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を調節することの特徴とする請求項 4 9 記載の方法。

30

## 【化 2 1】



化学式 (II)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

40

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

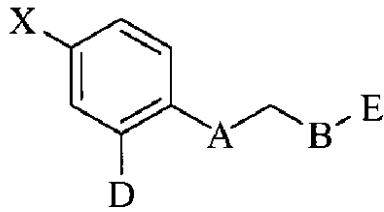
R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

## 【請求項 5 1】

50

哺乳類における血清レチノール又は眼組織レチノールのレベルを下げる方法であって、  
該哺乳類に、治療的に有効量の化学式（Ⅰ）（化２２）の化合物、その活性代謝産物、  
又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備える  
ことを特徴とする方法。

【化２２】



化学式（Ⅰ）

10

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

20

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

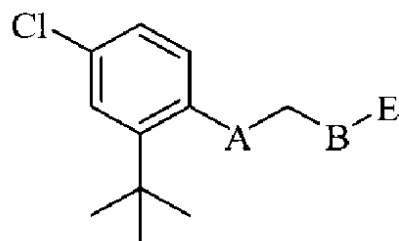
X は、ハロゲンである。]

【請求項５２】

前記哺乳類に、有効量の化学式（Ⅱ）（化２３）の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備えることを特徴とする請求項５１記載の方法。

30

【化２３】



化学式（Ⅱ）

40

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

50

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

【請求項 5 3】

前記哺乳類がヒトであることを特徴とする請求項 5 1 記載の方法。

【請求項 5 4】

前記血清レチノール又は眼組織レチノールのレベルが、少なくとも 20 % 減少することを特徴とする請求項 5 1 記載の方法。

【請求項 5 5】

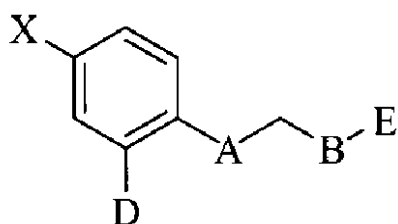
少なくとも 1 つの追加的な薬剤を投与する工程をさらに含み、該追加的な薬剤が、一酸化窒素産生の誘導物質、抗炎症剤、生理的に許容可能な酸化防止剤、生理的に許容可能なミネラル、負に帯電したリン脂質、カロチノイド、スタチン、抗血管形成剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、レスベラトロールとその他のトランス - スチルベン化合物、及び 13 - シス - レチノイン酸からなる群から選択されることを特徴とする請求項 5 1 記載の方法。

10

【請求項 5 6】

化学式 (I) (化 2 4) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を含む組成物。

【化 2 4】



20

化学式 (I)

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであるが、ただし、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキルは、窒素原子、- C (= O) -、- S -、- S (= O) -、- S (= O)<sub>2</sub> -、- NR<sup>1</sup> (C = O) -、- (C = O) NR<sup>1</sup> -、S (= O)<sub>2</sub> NR<sup>1</sup> -、- NR<sup>1</sup> S (= O)<sub>2</sub> -、- O (C = O) NR<sup>1</sup> -、- NR<sup>1</sup> (C = O) O -、- O (C = O) O -、- NR<sup>1</sup> (C = O) NR<sup>1</sup> -、- (C = O) O -、又は - O (C = O) - を含まず、

30

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、(C = O) - OR、- O - (C = O) - R、- (C = O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C = O) - NR<sup>1</sup> R、NR<sup>1</sup> - (C = O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C = O) - OR、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C = O) - NR<sup>1</sup> R、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル)、アリール、置換アリール、アリールアルキル、- C (O) R<sup>2</sup>、ヒドロキシ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、アールオキシ、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、- O - C (O) NR<sup>2</sup> R<sup>3</sup>、- NR<sup>2</sup> R<sup>3</sup> (C = O) OR<sup>1</sup>、又は - SO<sub>2</sub> NR<sup>2</sup> R<sup>3</sup> であり、

40

R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルから夫々独立して選択され、

R は、H、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールであるが、ただし、B が - S - である時 R がピリミジンではなく、B が - (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル

50



である時 R がイミダゾールではなく、

R<sup>1</sup> は、H 又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであり、

X は、ハロゲンであり、

ただし、化学式 (I) の化合物が二量体ではない。]

【請求項 57】

前記 E が、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であることを特徴とする請求項 56 記載の組成物。

【請求項 58】

前記 X が Cl であり、

前記 D がイソプロピル、tert - ブチル、又はシクロプロピルであることを特徴とする請求項 56 記載の組成物。

【請求項 59】

前記 A が O であることを特徴とする請求項 56 記載の組成物。

【請求項 60】

前記 B は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> であり且つ該 n が 1 - 6 である、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキルであることを特徴とする請求項 56 記載の組成物。

【請求項 61】

請求項 56 に記載の化合物、及び薬学的に許容可能な担体もしくは賦形剤を含む医薬組成物。

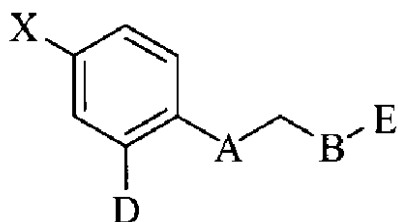
【請求項 62】

硝子体網膜疾患を治療するための方法であって、治療的に有効量の請求項 56 に記載の組成物を哺乳類に投与する工程を備えることを特徴とする方法。

【請求項 63】

化学式 (I) (化 25) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物。

【化 25】



化学式 (I)

[ 式中、A は、O であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであるが、ただし、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキルは、窒素原子、- C(=O) -、- S -、- S(=O) -、- S(=O)<sub>2</sub> -、- NR<sup>1</sup>(C=O) -、- (C=O) NR<sup>1</sup> -、S(=O)<sub>2</sub> NR<sup>1</sup> -、- NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub> -、- O(C=O) NR<sup>1</sup> -、- NR<sup>1</sup>(C=O) O -、- O(C=O) O -、- NR<sup>1</sup>(C=O) NR<sup>1</sup> -、- (C=O) O -、又は - O(C=O) - を含まず、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> -

10

20

30

40

50

C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル)、アリール、置換アリール、アリールアルキル、- C(O)R<sup>2</sup>、ヒドロキシ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、アールオキシ、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、- O - C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、- NR<sup>2</sup>(C=O)OR<sup>1</sup>、又は - SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> であり、

R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルから夫々独立して選択され、

R は、H、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルキル)、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールであるが、ただし、B が - S - である時 R がピリミジンではなく、B が - (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキルである時 R がイミダゾールではなく、

R<sup>1</sup> は、H 又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであり、

X は、ハロゲンである。]

#### 【請求項 6 4】

前記 B は、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> 且つ該 n が 1 - 6 である、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキルであることを特徴とする請求項 6 3 記載の化合物。

#### 【請求項 6 5】

前記 E が、(C=O) - OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であることを特徴とする請求項 6 4 記載の化合物。

#### 【請求項 6 6】

前記 E が、(C=O) - OR であることを特徴とする請求項 6 5 記載の化合物。

#### 【請求項 6 7】

前記 D がイソプロピル、tert - ブチル、又はシクロプロピルであることを特徴とする請求項 6 6 記載の化合物。

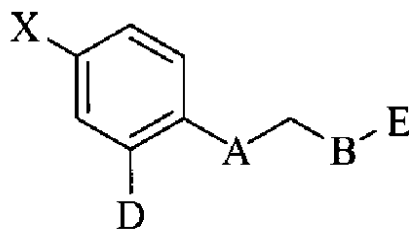
#### 【請求項 6 8】

前記 X が Cl であり、前記 D が tert - ブチルであることを特徴とする請求項 6 7 記載の化合物。

#### 【請求項 6 9】

化学式 (I) (化 2 6) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物。

#### 【化 2 6】



化学式 (I)

[ 式中、A は、NH 又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> -

10

20

30

40

50

C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル)、アリール、置換アリール、アリールアルキル、 - C(O)R<sup>2</sup>、ヒドロキシ - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、アールオキシ、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、 - O - C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、 - NR<sup>2</sup>(C=O)OR<sup>1</sup>、又は - SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> であり、

R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルから夫々独立して選択され、

R は、H、 - (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルキル)、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

R<sup>1</sup> は、H 又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであり、

X は、ハロゲンである。]

#### 【請求項 70】

前記 B は、 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> であり且つ該 n が 1 - 6 である、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキルであることを特徴とする請求項 69 記載の化合物。

#### 【請求項 71】

前記 E が、(C=O) - OR、カルボン酸バイオイソスター、 - (C=O) - NR<sup>1</sup>R、 - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であることを特徴とする請求項 70 記載の化合物。

#### 【請求項 72】

前記 E が、(C=O) - OR であることを特徴とする請求項 71 記載の化合物。

#### 【請求項 73】

前記 D が、イソプロピル、tert - ブチル、又はシクロプロピルであることを特徴とする請求項 72 記載の化合物。

#### 【請求項 74】

前記 X が Cl であり、前記 D が tert - ブチルであることを特徴とする請求項 73 記載の化合物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本出願は、米国仮特許出願第 60 / 975, 765 号（発明の名称「レチノール関連疾患を治療するための方法及び化合物」、出願日 2007 年 9 月 27 日）の利益を主張するものであり、引用することによりその全体を本願に援用する。

#### 【0002】

本明細書に記載される方法及び組成物は、被験体における血清レチノール、レチノール結合タンパク質 (RBP) 及び / 又はトランスサイレチン (TTR) の活性又は有効性を調節することによって、被験体においてレチノール関連疾患を治療することを対象とする。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

レチノイドは、正常な成長、発達、免疫、再生、視力、及びその他の生理的過程を維持するために極めて重要である。反対に、レチノイドの異常産生又は作用は、疾患過程の兆候と相関性がある。

#### 【0004】

例えば、1 億人以上の世界の子供達においてビタミン A が欠乏しており、これら子供達の中で失明及び死を引き起こしている。過剰なビタミン A レベルもまた、目等の標的器官及び組織において、多様な網膜疾患（黄斑変性を含む）を引き起こすことがある。多くの種類の疾患（一般的に、硝子体網膜疾患と称される）は、目の裏側に存在する硝子体及び網膜に影響を及ぼす可能性があり、網膜症、及び黄斑変性とジストロフィーを含む。黄斑変性は、目の疾病の 1 つのグループであり、アメリカ合衆国における 55 歳以上の罹患者

10

20

30

40

50

の失明の主な原因であり、１０００万人以上のアメリカ人に影響を及ぼす。ある研究は、次の１０年間で黄斑変性の新症例数が６倍増大すると予測しており、流行の特性を有する。加齢関連黄斑変性又はジストロフィーは、特に消耗性疾患であり、視覚が徐々に失われ、最終的には中心野に重度な損傷をもたらされることになる。

#### 【０００５】

加齢関連黄斑変性には２つの一般的な分類が存在し、乾性及び湿性型である。乾性黄斑変性は、全症例の約９０％を占め、萎縮症、非滲出性、又はドルセノイド（drusenoid）黄斑変性症としても公知である。乾性黄斑変性では、ドルーゼンが典型的に、網膜におけるＲＰＥ（網膜色素上皮）組織の下に蓄積する。そして、ドルーゼンが黄斑における光受容器の機能を妨害する場合、失明が生じ得る。この形態の黄斑変性症は、何年にもわたって視覚を徐々に消失させる。

10

#### 【０００６】

湿性黄斑変性症は、症例の約１０％を占め、脈絡膜血管新生、網膜下血管新生、滲出性又は円板状の変性としても公知である。湿性黄斑変性症では、異常な血管増殖が黄斑の下で形成し得る；これらの血管は、黄斑へと血液及び液体を漏出させ、光受容細胞を損傷し得る。研究は、乾性型の黄斑変性症が湿性型の黄斑変性症をもたらす可能性があることを示してきた。湿性型の黄斑変性症は、急速に進行し、中心視に重度の損傷を生じさせる可能性がある。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

20

#### 【０００７】

本明細書に示されるのは、ヒト被験体又は患者においてレチノール関連疾患を治療するための方法、化合物、及び組成物である。このような疾患は、黄斑変性、黄斑ジストロフィー、及び網膜ジストロフィーであり、乾性黄斑変性、地図状萎縮症、及び／又は光受容体変性を含む。また、本明細書に示されるのは、ヒト被験体又は患者において、過剰レチノール血液状態（hyperretinolemia）（過剰な血清レチノールレベル）を治療するための方法、化合物、及び組成物である。また、本明細書に示されるのは、ヒト被験体又は患者において、血清レチノール、血清ＲＢＰ（レチノール結合タンパク質）、及び／又は血清ＴＴＲ（トランスサイレチン）のレベルを下げるための方法、化合物、及び組成物である。また、本明細書に示されるのは、患者の身体内の血清レチノールのレベルが低くなるように、硝子体網膜疾患を治療するための方法、化合物、及び組成物である。ある実施形態では、硝子体網膜疾患は、黄斑変性、黄斑ジストロフィー、及び網膜ジストロフィーである。ある実施形態では、硝子体網膜疾患は、乾性黄斑変性、光受容体変性、地図状萎縮症、黄斑ジストロフィー、糖尿病性網膜症、湿性黄斑変性症、未熟児網膜症、及び／又は網膜色素変性症である。

30

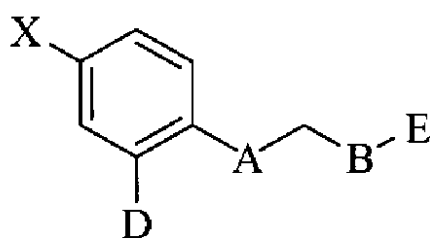
#### 【０００８】

一態様は、化学式（Ⅰ）（化１）の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物である。

#### 【０００９】

40

#### 【化１】



化学式（Ⅰ）

#### 【００１０】

50

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、sec-ペンチル、イソペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、メチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H 又は (化 2) であり、

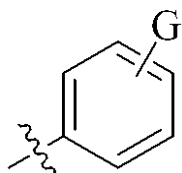
G は、- OR<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - OR<sup>1</sup>、ハロゲン、- CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、NHR<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - NHR<sup>1</sup>、- (C=O)NHR<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - (C=O)NHR<sup>1</sup>、- NHR<sup>1</sup>(C=O)R<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - NHR<sup>1</sup>(C=O)R<sup>1</sup> であり、

R<sup>1</sup> は、H 又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであり、

X は、ハロゲンである。]

【0011】

【化 2】



30

【0012】

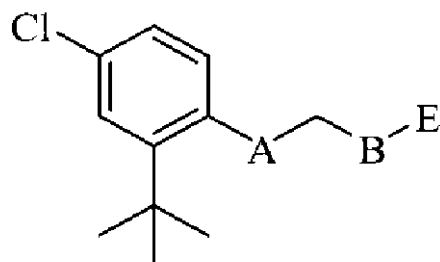
一実施形態では、医薬組成物は、化学式 (I) の化合物を全身投与するための経口医薬組成物である。

【0013】

一実施形態は、化学式 (II) (化 3) の構造を有する化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物である。

【0014】

【化 3】



化学式 (II)

【0015】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

50

B は、単結合、 $-(C_2 - C_7)$  アルキル、 $-(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $-(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $-(C_2 - C_7)$  ヘテロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$  ヘテロシクロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$  シクロアルケニル、又は  $-(C_3 - C_8)$  ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、 $(C=O) - OR$ 、 $-O - (C=O) - R$ 、 $-(C=O) - R$ 、 $-OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O) - NR^1R$ 、 $NR^1 - (C=O) - R$ 、 $-(C_1 - C_7)$  アルキル  $-(C=O) - OR$ 、又は  $-(C_1 - C_7)$  アルキル  $-(C=O) - NR^1R$  であり、

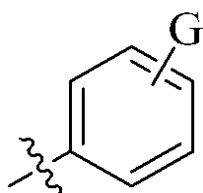
R は、H 又は (化 4) であり、

G は、 $-OR^1$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル  $-OR^1$ 、ハロゲン、 $-CO_2R^1$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル  $-CO_2R^1$ 、 $NHR^1$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル  $-NHR^1$ 、 $-(C=O)NHR^1$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル  $-(C=O)NHR^1$ 、 $-NHR^1(C=O)R^1$ 、又は  $-(C_1 - C_6)$  アルキル  $-NHR^1(C=O)R^1$  であり、

$R^1$  は、H 又は  $(C_1 - C_6)$  アルキルである。]

【0016】

【化 4】



20

【0017】

一実施形態では、医薬組成物は、化学式 (II) の化合物を全身投与するための経口医薬組成物である。

【0018】

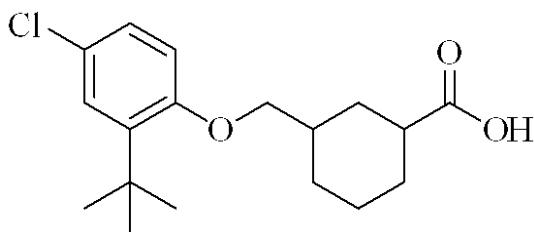
その他の実施形態は、化学式 (II) の構造を有する化合物を含む医薬組成物であり、A が O である。追加的な実施形態は、化学式 (II) の構造を有する化合物を含む医薬組成物であり、B は、 $-(CH_2)_n$  であり且つ n が 1 - 6 である、又は  $-(C_3 - C_8)$  シクロアルキルである。さらなる追加的な実施形態は、化学式 (II) の構造を有する化合物を含む医薬組成物であり、E は、 $(C=O) - OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O) - NR^1R$ 、 $-(C_1 - C_7)$  アルキル  $-(C=O) - OR$ 、又は  $-(C_1 - C_7)$  アルキル  $-(C=O) - NR^1R$  である。一実施形態は、化学式 (II) の構造を有する化合物を含む医薬組成物であり、A が O、B が  $-(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、E が  $(C=O) - OR$ 、及び R が H である。追加的な実施形態では、B がシクロヘキシル、及び R が H である。さらなる追加的な実施形態では、B がシクロペンチル、及び R が H である。さらなる追加的な実施形態は、(化 5) の構造を有する化合物である。さらなる追加的な実施形態は、(化 6) の構造を有する化合物である。

30

40

【0019】

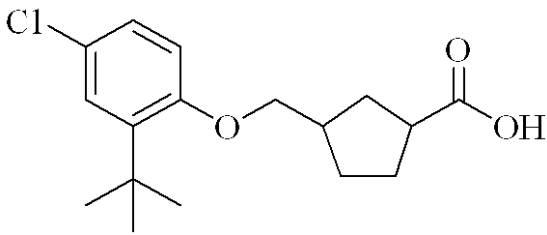
【化 5】



50

【 0 0 2 0 】

【 化 6 】

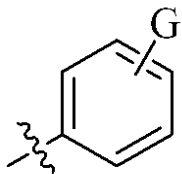


【 0 0 2 1 】

一実施形態は、化学式 ( I I ) の構造を有する化合物を含む医薬組成物であり、 R が ( 化 7 ) である。

【 0 0 2 2 】

【 化 7 】



【 0 0 2 3 】

その他の実施形態は、化学式 ( I I ) の構造を有する化合物を含む医薬組成物であり、 E が ( C = O ) - O R である。追加的な実施形態は、化学式 ( I I ) の構造を有する化合物を含む医薬組成物であり、 R が H である。さらなる追加的な実施形態は、 5 - ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) - N - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) ペンタンアミド、 7 - ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) - N - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) ヘプタンアミド、 4 - ( 5 - ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) ペンタンアミド ) 安息香酸、 4 - ( 3 - ( ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) メチル ) シクロペンタンアミド ) 安息香酸、 5 - ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) ペンタン酸、 4 - ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) ブタン酸、 2 - ( 3 - ( ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) メチル ) シクロペンチル ) 酢酸、 7 - ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) ヘプタン酸、 4 - ( 5 - ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) ペンタンアミド ) ベンズアミド、 3 - ( ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) メチル ) シクロヘキサンカルボン酸、 3 - ( ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) メチル ) シクロペンタンカルボン酸、 3 - ( ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェニルアミノ ) メチル ) シクロペンタンアミド、 4 - ( 3 - ( ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) メチル ) シクロペンタンカルボキシアミド ) 安息香酸、 及び 5 - ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェニルチオ ) ペンタン酸からなる群から選択される化学式 ( I ) の化合物を含む組成物である。

【 0 0 2 4 】

一実施形態は、レチノール - レチノール結合タンパク質 - トランスサイレチン複合体の形成を抑制する化学式 ( I ) の化合物を含む医薬組成物であって、該抑制の  $IC_{50}$  が約  $5 \mu M$  未満である。追加的な実施形態は、化学式 ( I ) の化合物を含む医薬組成物であって、該抑制の  $IC_{50}$  が約  $1 \mu M$  未満である。その他の実施形態は、シトクロム  $P_{450}$  を約 50 % 未満まで抑制する化学式 ( I ) の化合物を含む医薬組成物である。追加的な実施形態は、シトクロム  $P_{450}$  を約 10 % 未満まで抑制する化学式 ( I ) の化合物を含む医薬組成物である。その他の実施形態は、化学式 ( I ) の化合物を含む医薬組成物であって、化学式 ( I ) の化合物は、硝子体網膜疾患の治療に使用される。追加的な実施形態は

10

20

30

40

50

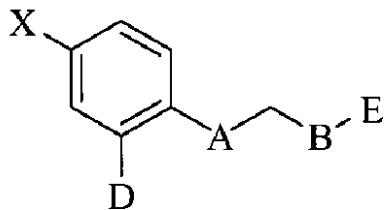
、化学式 ( I ) の化合物を含む医薬組成物であって、硝子体網膜疾患は、乾性黄斑変性症、光受容体変性症、地図状萎縮症、黄斑ジストロフィー症、糖尿病性網膜症、湿性黄斑変性症、未熟児網膜症、及び網膜色素変性症からなる群から選択される。

【 0 0 2 5 】

一態様は、化学式 ( I ) ( 化 8 ) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含む医薬組成物である。

【 0 0 2 6 】

【 化 8 】



化学式 ( I )

10

【 0 0 2 7 】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> ) アルキル、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> ) アルケニル、- ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> ) ヘテロアルキル、- ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) ヘテロシクロアルキル、- ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルケニル、( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) ヘテロシクロアルケニルであり、

20

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、sec-ペンチル、イソペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、メチレンシクロペンチルであり、

E は、( C = O ) - OR、- O - ( C = O ) - R、- ( C = O ) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- ( C = O ) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - ( C = O ) - R、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> ) アルキル - ( C = O ) - OR、又は - ( C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> ) アルキル - ( C = O ) - NR<sup>1</sup>R であり、

30

R は、H、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

【 0 0 2 8 】

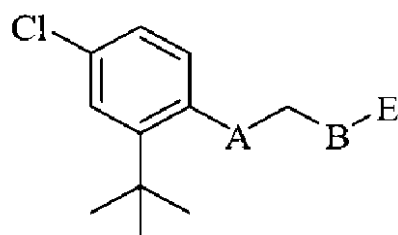
一実施形態では、医薬組成物は、化学式 ( I ) の化合物を全身投与するための経口医薬組成物である。

【 0 0 2 9 】

一実施形態は、化学式 ( I I ) ( 化 9 ) の構造を有する化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含む医薬組成物である。

【 0 0 3 0 】

【 化 9 】



化学式 ( I I )

40

【 0 0 3 1 】

50



[ 式中、A は、O、NH、又はSであり、

B は、単結合、 $-(C_2 - C_7)$ アルキル、 $-(C_2 - C_7)$ アルケニル、 $-(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_2 - C_7)$ ヘテロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$ シクロアルケニル、又は $-(C_3 - C_8)$ ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、 $(C=O) - OR$ 、 $-O - (C=O) - R$ 、 $-(C=O) - R$ 、 $-OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O) - NR^1R$ 、 $NR^1 - (C=O) - R$ 、 $-(C_1 - C_7)$ アルキル $-(C=O) - OR$ 、又は $-(C_1 - C_7)$ アルキル $-(C=O) - NR^1R$ であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールである。

10

]

【0032】

一実施形態では、医薬組成物は、化学式(II)の化合物を全身投与するための経口医薬組成物である。

【0033】

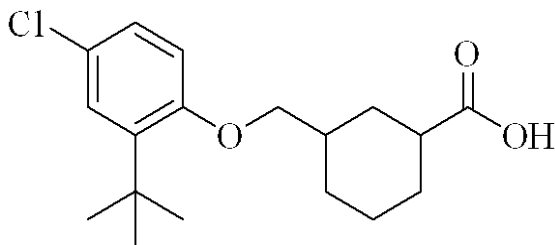
一実施形態は、化学式(II)の構造を有する化合物(AはO、Bは $(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、Eは $(C=O) - OR$ 、及びRはHである)、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含む医薬組成物である。追加的な実施形態は、化学式(II)の構造を有する化合物(AはO、Bはシクロヘキシル、及びRはHである)、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含む医薬組成物である。さらなる追加的な実施形態は、化学式(II)の構造を有する化合物(AはO、Bはシクロペンチル、及びRはHである)、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含む医薬組成物である。さらなる追加的な実施形態は、(化10)の構造を有する化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含む医薬組成物である。その他の実施形態は、(化11)の構造を有する化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含む医薬組成物である。

20

30

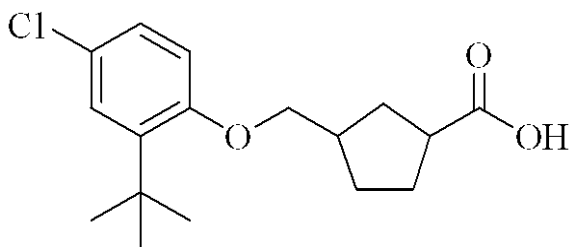
【0034】

【化10】



【0035】

【化11】



40

【0036】

その他の実施形態は、化学式(I)の化合物を含む医薬組成物であり、組成物は、哺乳

50

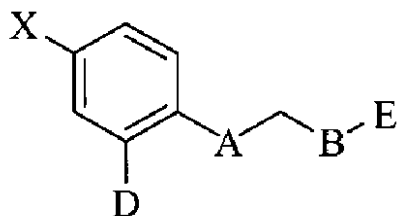
類における血清レチノール又は眼組織レチノールのレベル又は活性を調節するのに十分有効な量含まれる。

【 0 0 3 7 】

一実施形態は、乾性黄斑変性症、光受容体変性症、地図状萎縮症、黄斑ジストロフィー症、糖尿病性網膜症、湿性黄斑変性症、未熟児網膜症、又は網膜色素変性症を、必要とする患者において治療するための方法であって、患者に、治療的に有効量の化学式 (I) (化 1 2) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を、投与する工程を備える方法である。

【 0 0 3 8 】

【 化 1 2 】



化学式 (I)

10

【 0 0 3 9 】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

20

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、メチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

30

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

【 0 0 4 0 】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (I) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

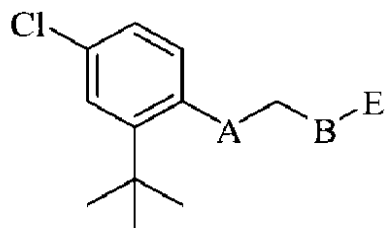
【 0 0 4 1 】

一実施形態は、乾性黄斑変性症、光受容体変性症、地図状萎縮症、黄斑ジストロフィー症、糖尿病性網膜症、湿性黄斑変性症、未熟児網膜症、及び網膜色素変性症を、必要とする患者において治療するための方法であって、患者に、治療的に有効量の化学式 (II) (化 1 3) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備える方法である。

40

【 0 0 4 2 】

## 【化 1 3】



化学式 (II)

## 【0043】

10

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

20

## 【0044】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (II) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

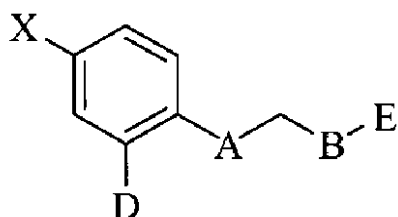
## 【0045】

一実施形態は、硝子体網膜疾患を治療する方法であって、治療的に有効量の化学式 (I) (化 1 4) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を、哺乳類に投与する工程を備える。

## 【0046】

## 【化 1 4】

30



化学式 (I)

## 【0047】

40

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、メチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R

50

<sup>1</sup> R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

【0048】

ここで、化学式 (I) の化合物は、哺乳類におけるレチノール結合タンパク質のレベル又は活性を調節する。一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (I) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

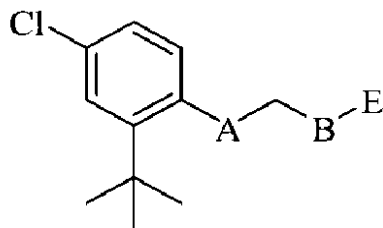
【0049】

一実施形態は、硝子体網膜疾患を治療する方法であって、治療的に有効量の化学式 (I) (化15) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を、哺乳類に投与する工程を備える。

10

【0050】

【化15】



20

化学式 (I I)

【0051】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

30

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

【0052】

ここで、化学式 (I) の化合物は、哺乳類におけるレチノール結合タンパク質のレベル又は活性を調節する。一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (I I) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

【0053】

その他の実施形態は、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (I I) の化合物を哺乳類に投与する工程を備える硝子体網膜疾患を治療する方法であって、レチノール結合タンパク質は RBP4 である。追加的な実施形態は、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (I I) の化合物を哺乳類に投与する工程を備える硝子体網膜疾患を治療する方法であって、硝子体網膜疾患は、乾性黄斑変性症、光受容体変性症、地図状萎縮症、黄斑ジストロフィー症、糖尿病性網膜症、湿性黄斑変性症、未熟児網膜症、及び網膜色素変性症である。

40

【0054】

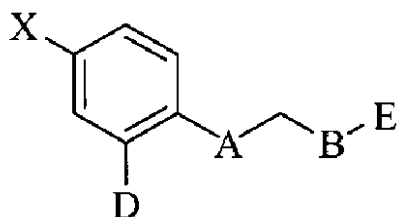
一態様は、哺乳類における血清レチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を下げる方法であって、治療的に有効量の化学式 (I) (化16) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を、哺乳類に投与する工程を備え、化学式 (I) (化16) の化合物が、哺乳類における血

50

清レチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を調節する方法である。

【 0 0 5 5 】

【 化 1 6 】



化学式 ( I )

10

【 0 0 5 6 】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、メチレンシクロペンチルであり、

20

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

【 0 0 5 7 】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 ( I ) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

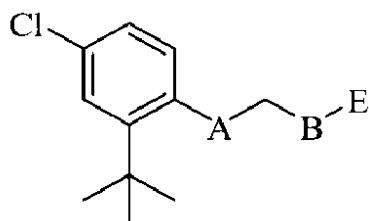
30

【 0 0 5 8 】

一態様は、哺乳類における血清レチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を下げる方法であって、治療的に有効量の化学式 ( II ) ( 化 1 7 ) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、化学式 ( II ) ( 化 1 7 ) の化合物が、哺乳類における血清レチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を調節する方法である。

【 0 0 5 9 】

【 化 1 7 】



化学式 ( II )

40

【 0 0 6 0 】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> -

50

C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸パイオイスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

#### 【0061】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (I I) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

#### 【0062】

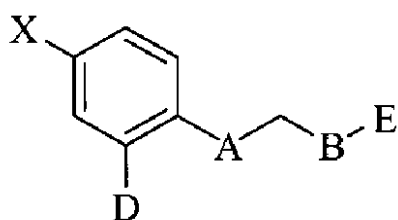
さらなる追加的な実施形態は、哺乳類における血清レチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を下げる方法であって、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (I I) の化合物を投与する工程を備え、血清レチノール結合タンパク質は、RBP4 である。一実施形態は、哺乳類における血清レチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を下げる方法であって、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (I I) の化合物を投与する工程を備え、化学式 (I) 又は (I I) の化合物が、哺乳類におけるレチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンの転写を抑制する。追加的な実施形態は、哺乳類における血清レチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を下げる方法であって、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (I I) の化合物を投与する工程を備え、化学式 (I) 又は (I I) の化合物が、哺乳類におけるレチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンの翻訳を抑制する。さらなるその他の実施形態は、哺乳類における血清レチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を下げる方法であって、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (I I) の化合物を投与する工程を備え、化学式 (I) 又は (I I) の化合物が、レチノール結合タンパク質へのレチノールの結合を抑制する。一実施形態は、哺乳類における血清レチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を下げる方法であって、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (I I) の化合物を投与する工程を備え、化学式 (I) 又は (I I) の化合物が、トランスサイレチンへのレチノール結合タンパク質の結合を抑制する。その他の実施形態は、哺乳類における血清レチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を下げる方法であって、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (I I) の化合物を投与する工程を備え、化学式 (I) 又は (I I) の化合物が、哺乳類におけるレチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのクリアランスを増大させる。

#### 【0063】

一態様は、哺乳類におけるレチノール関連疾患を治療する方法であって、治療的に有効量の化学式 (I) (化18) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を、哺乳類に投与する工程を備える方法である。

#### 【0064】

#### 【化18】



化学式 (I)

#### 【0065】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、メチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

10

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

#### 【0066】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (I) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

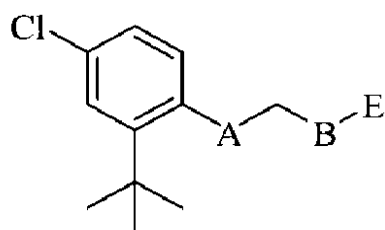
#### 【0067】

一実施形態は、哺乳類におけるレチノール関連疾患を治療する方法であって、治療的に有効量の化学式 (II) (化19) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を哺乳類に投与する工程を備える方法である。

20

#### 【0068】

#### 【化19】



30

化学式 (I I)

#### 【0069】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

40

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

#### 【0070】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (II) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

#### 【0071】

その他の実施形態は、哺乳類におけるレチノール関連疾患を治療する方法であって、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (II) の化合物を哺乳類に投与する工程を備え、レチ

50

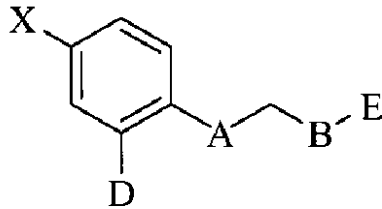
ノール関連疾患は、骨増殖症、特発性頭蓋内圧亢進症、アミロイドーシス、アルツハイマー病、及びアルストレーム - ハルグレン症候群である。

【 0 0 7 2 】

一実施形態は、乾性加齢関連黄斑変性症を有する哺乳類において、血清レチノールレベルを下げるための方法であって、哺乳類に、治療的に有効量の化学式 ( I ) ( 化 2 0 ) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、化学式 ( I ) ( 化 2 0 ) の化合物が、視覚サイクルにおいて酵素又はタンパク質の活性を直接的に調節しない方法である。

【 0 0 7 3 】

【 化 2 0 】



化学式 ( I )

10

【 0 0 7 4 】

[ 式中、Aは、O、NH、又はSであり、

20

Bは、単結合、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> ) アルキル、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> ) アルケニル、- ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルキル、- ( C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> ) ヘテロアルキル、- ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) ヘテロシクロアルキル、- ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) シクロアルケニル、又は- ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ) ヘテロシクロアルケニルであり、

Dは、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

Eは、( C = O ) - OR、- O - ( C = O ) - R、- ( C = O ) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- ( C = O ) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - ( C = O ) - R、- ( C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> ) アルキル - ( C = O ) - OR、又は- ( C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> ) アルキル - ( C = O ) - NR<sup>1</sup>Rであり、

30

Rは、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

Xは、ハロゲンである。]

【 0 0 7 5 】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 ( I ) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

【 0 0 7 6 】

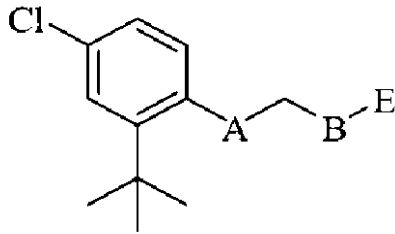
一実施形態は、乾性加齢関連黄斑変性症を有する哺乳類において、血清レチノールレベルを下げるための方法であって、治療的に有効量の化学式 ( I I ) ( 化 2 1 ) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、化学式 ( I I ) ( 化 2 1 ) の化合物が、視覚サイクルにおいて酵素又はタンパク質の活性を直接的に調節しない方法である。

40

【 0 0 7 7 】



## 【化 2 1】



## 化学式 (I I)

## 【0078】

10

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

20

## 【0079】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (I I) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

## 【0080】

その他の実施形態は、乾性加齢関連黄斑変性症を有する哺乳類において、血清レチノールレベルを下げるための方法であって、哺乳類に化学式 (I) 又は (I I) の化合物を投与する工程を備え、化学式 (I) 又は (I I) の化合物が、視覚サイクルにおいて酵素又はタンパク質を直接的に抑制しない又は酵素もしくはタンパク質に直接的に結合しない方法である。

30

## 【0081】

その他の実施形態は、乾性加齢関連黄斑変性症を有する哺乳類において、血清レチノールレベルを下げるための方法であって、哺乳類に化学式 (I) 又は (I I) の化合物を投与する工程を備え、化学式 (I) 又は (I I) の化合物が、ロドプシン再生率に影響しない方法である。

## 【0082】

さらなるその他の実施形態は、乾性加齢関連黄斑変性症を有する哺乳類において、血清レチノールレベルを下げるための方法であって、哺乳類に化学式 (I) 又は (I I) の化合物を投与する工程を備え、化学式 (I) 又は (I I) の化合物が、暗順応の遅延を悪化させない方法である。

40

## 【0083】

さらなる追加的な実施形態は、乾性加齢関連黄斑変性症を有する哺乳類において、血清レチノールレベルを下げるための方法であって、哺乳類に化学式 (I) 又は (I I) の化合物を投与する工程を備え、化学式 (I) 又は (I I) の化合物が、地図状萎縮又は光受容体変性の広がりを制限する方法である。

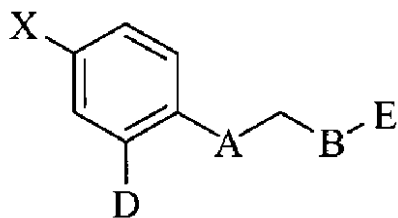
## 【0084】

一態様は、過剰レチノール血液状態 (hyperretinolemia) を治療する方法であって、治療的に有効量の化学式 (I) (化 2 2) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備える方法である。

## 【0085】

50

## 【化 2 2】



化学式 (I)

## 【0086】

10

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

20

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

## 【0087】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (I) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

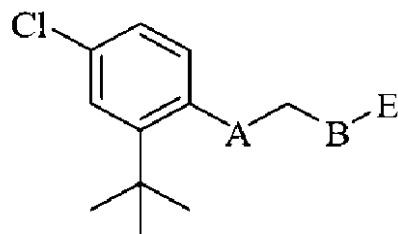
## 【0088】

その他の実施形態は、過剰レチノール血液状態を治療する方法であって、治療的に有効量の化学式 (II) (化 2 3) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは溶媒和物を投与する工程を備える方法である。

30

## 【0089】

## 【化 2 3】



化学式 (II)

40

## 【0090】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> -

50

C<sub>7</sub>) アルキル - (C = O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C = O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

【0091】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (II) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

【0092】

さらなる実施形態は、過剰レチノール血液状態を治療する方法であって、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (II) の化合物を哺乳類に投与する工程を備え、過剰レチノール血液状態が、硝子体網膜疾患に関連する方法である。

10

【0093】

さらなるその他の実施形態は、過剰レチノール血液状態を治療する方法であって、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (II) の化合物を哺乳類に投与する工程を備え、過剰レチノール血液状態が、糖尿病又はアルツハイマー病に関連する方法である。

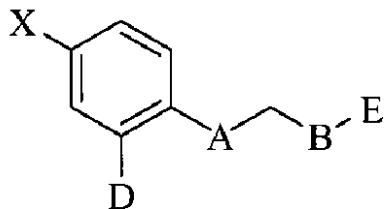
【0094】

一態様は、哺乳類におけるレチノール関連疾患を治療する方法であって、哺乳類に、有効量の化学式 (I) (化24) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、化学式 (I) の化合物が、レチノール - レチノール結合タンパク質 - トランスサイレチン複合体の形成を抑制し、I

20

【0095】

【化24】



化学式 (I)

30

【0096】

[式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、メチレンシクロペンチルであり、

40

E は、(C = O) - OR、- O - (C = O) - R、- (C = O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C = O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C = O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C = O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C = O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

【0097】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (I) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

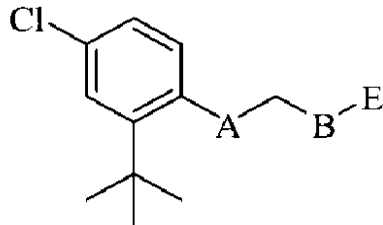
50

## 【 0 0 9 8 】

一実施形態は、哺乳類におけるレチノール関連疾患を治療する方法であって、哺乳類に、有効量の化学式 ( I I ) ( 化 2 5 ) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、化学式 ( I I ) の化合物が、レチノール - レチノール結合タンパク質 - トランスサイレチン複合体の形成を抑制し、 $IC_{50}$  抑制が、約  $5 \mu M$  未満である方法である。

## 【 0 0 9 9 】

## 【 化 2 5 】



化学式 ( I I )

## 【 0 1 0 0 】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (  $C_2 - C_7$  ) アルキル、- (  $C_2 - C_7$  ) アルケニル、- (  $C_3 - C_8$  ) シクロアルキル、- (  $C_2 - C_7$  ) ヘテロアルキル、- (  $C_3 - C_8$  ) ヘテロシクロアルキル、- (  $C_3 - C_8$  ) シクロアルケニル、- (  $C_3 - C_8$  ) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(  $C=O$  ) - OR、- O - (  $C=O$  ) - R、- (  $C=O$  ) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (  $C=O$  ) -  $NR^1R$ 、 $NR^1$  - (  $C=O$  ) - R、- (  $C_1 - C_7$  ) アルキル - (  $C=O$  ) - OR、又は - (  $C_1 - C_7$  ) アルキル - (  $C=O$  ) -  $NR^1R$  であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

## 【 0 1 0 1 】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 ( I I ) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

## 【 0 1 0 2 】

一実施形態は、哺乳類におけるレチノール関連疾患を治療する方法であって、哺乳類に、有効量の化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物を投与する工程を備え、化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物が、レチノール - レチノール結合タンパク質 - トランスサイレチン複合体の形成を抑制し、 $IC_{50}$  抑制が、約  $1 \mu M$  未満である方法である。

## 【 0 1 0 3 】

その他の実施形態は、哺乳類におけるレチノール関連疾患を治療する方法であって、哺乳類に、有効量の化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物を投与する工程を備え、化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物が、レチノール - レチノール結合タンパク質 - トランスサイレチン複合体の形成を抑制し、化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物が、さらにシトクロム  $P_{450}$  を約 50 % 未満に抑制する方法である。

## 【 0 1 0 4 】

その他の実施形態は、哺乳類におけるレチノール関連疾患を治療する方法であって、哺乳類に、有効量の化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物を投与する工程を備え、化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物が、レチノール - レチノール結合タンパク質 - トランスサイレチン複合体の形成を抑制し、化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物が、さらにシトクロム  $P_{450}$  を約 10 % 未満に抑制する方法である。

## 【 0 1 0 5 】

一態様は、哺乳類における 1 型又は 2 型糖尿病を治療する方法であって、哺乳類に、治

10

20

30

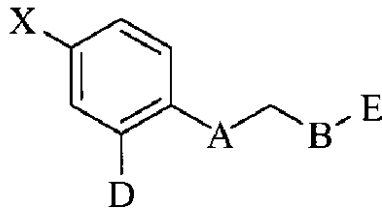
40

50

療的に有効量の化学式 (I) (化 26) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、化学式 (I) の化合物が、哺乳類におけるレチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を調節する方法である。

【0106】

【化 26】



化学式 (I)

10

【0107】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

20

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、メチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

30

【0108】

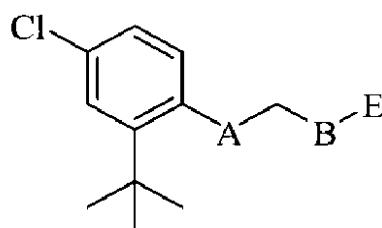
一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (I) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

【0109】

一実施形態は、哺乳類における 1 型又は 2 型糖尿病を治療する方法であって、哺乳類に、有効量の化学式 (II) (化 27) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、化学式 (II) の化合物が、哺乳類におけるレチノール結合タンパク質又はトランスサイレチンのレベル又は活性を調節する方法である。

【0110】

【化 27】



化学式 (II)

40

【0111】

50

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

10

#### 【0112】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (I) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

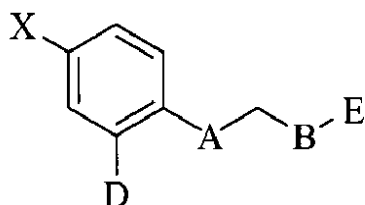
#### 【0113】

一態様は、哺乳類における血清レチノール又は眼組織レチノールのレベルを下げる方法であって、哺乳類に、治療的に有効量の化学式 (I) (化28) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備える方法である。

20

#### 【0114】

#### 【化28】



化学式 (I)

#### 【0115】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

30

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

40

R は、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

#### 【0116】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (I) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

#### 【0117】

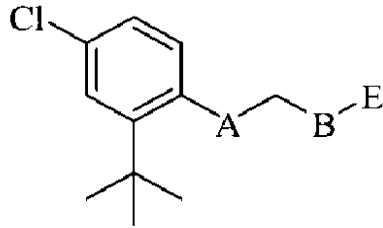
一実施形態は、哺乳類における血清レチノール又は眼組織レチノールのレベルを下げる方法であって、哺乳類に、有効量の化学式 (I) (化29) の化合物、その活性代謝産

50

物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備える方法である。

【0118】

【化29】



化学式 (II)

10

【0119】

[式中、Aは、O、NH、又はSであり、

Bは、単結合、 $-(C_2 - C_7)$ アルキル、 $-(C_2 - C_7)$ アルケニル、 $-(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_2 - C_7)$ ヘテロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$ シクロアルケニル、又は $-(C_3 - C_8)$ ヘテロシクロアルケニルであり、

Eは、 $(C=O) - OR$ 、 $-O - (C=O) - R$ 、 $-(C=O) - R$ 、 $-OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O) - NR^1R$ 、 $NR^1 - (C=O) - R$ 、 $-(C_1 - C_7)$ アルキル $-(C=O) - OR$ 、又は $-(C_1 - C_7)$ アルキル $-(C=O) - NR^1R$ であり、

20

Rは、H、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、又は任意に置換されたヘテロアリールである。]

【0120】

一実施形態では、治療的に有効量の化学式 (II) の化合物は、化合物を全身投与するための経口医薬組成物の剤形で提供される。

【0121】

一実施形態は、哺乳類における血清レチノール又は眼組織レチノールのレベルを下げる方法であって、哺乳類に、有効量の化学式 (I) 又は (II) の化合物を投与する工程を備え、哺乳類がヒトである方法である。

30

【0122】

追加的な実施形態は、哺乳類における血清レチノール又は眼組織レチノールのレベルを下げる方法であって、哺乳類に、有効量の化学式 (I) 又は (II) の化合物を投与する工程を備え、血清レチノール又は眼組織レチノールのレベルが、少なくとも20%減少する方法である。

【0123】

さらなる追加的な実施形態は、哺乳類における血清レチノール又は眼組織レチノールのレベルを下げる方法であって、哺乳類に、有効量の化学式 (I) 又は (II) の化合物を投与する工程を備え、少なくとも1つの追加的な薬剤を投与する工程をさらに含み、該追加的な薬剤が、一酸化窒素産生の誘導物質、抗炎症剤、生理的に許容可能な酸化防止剤、生理的に許容可能なミネラル、負に帯電したリン脂質、カロテノイド、スタチン、抗血管形成剤、マトリックスメタロプロテアーゼインヒビター、レスベラトロールとその他のトランス-スチルベン化合物、及び13-シス-レチノイン酸からなる群から選択される方法である。

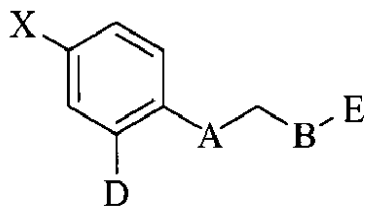
40

【0124】

一態様は、化学式 (I) (化30) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を含む組成物である。

【0125】

## 【化 3 0】



化学式 (I)

## 【0126】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

10

B は、単結合、 $-(C_2 - C_7)$  アルキル、 $-(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $-(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $-(C_2 - C_7)$  ヘテロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$  ヘテロシクロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$  シクロアルケニル、又は  $-(C_3 - C_8)$  ヘテロシクロアルケニルであるが、ただし、 $-(C_2 - C_7)$  ヘテロアルキルは、窒素原子、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^1(C=O)-$ 、 $-(C=O)NR^1-$ 、 $S(=O)_2NR^1-$ 、 $-NR^1S(=O)_2-$ 、 $-O(C=O)NR^1-$ 、 $-NR^1(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-NR^1(C=O)NR^1-$ 、 $-(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$  を含まず、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

20

E は、 $(C=O)-OR$ 、 $-O-(C=O)-R$ 、 $-(C=O)-R$ 、 $-OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O)-NR^1R$ 、 $NR^1-(C=O)-R$ 、 $-(C_1 - C_7)$  アルキル、 $-(C=O)-OR$ 、 $-(C_1 - C_7)$  アルキル、 $-(C=O)-NR^1R$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_2 - C_4$  アルキニル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $-(C_3 - C_6)$  シクロアルキル)、アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、置換アリール、アリールアルキル、 $-C(O)R^2$ 、ヒドロキシ、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル)、アールオキシ、ハロ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、 $-O-C(O)NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3(C=O)OR^1$ 、 $-SO_2NR^2R^3$  であるが、ただし、ヘテロアリールは窒素原子を含まず、

30

$R^2$  及び  $R^3$  は、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、及び  $C_3 - C_6$  シクロアルキルから夫々独立して選択され、

R は、H、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールであるが、ただし、B が  $-S-$  である時 R がピリジンではなく、B が  $-(C_2 - C_7)$  アルキルである時 R がイミダゾールではなく、

$R^1$  は、H 又は  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

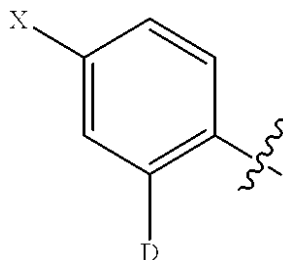
X は、ハロゲンであり、

ただし、E は (化 3 1) ではない。]

## 【0127】

## 【化 3 1】

40



## 【0128】

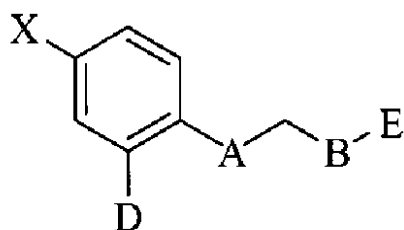
一実施形態は、化学式 (I) (化 3 2) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を含む組成物である。

50



【 0 1 2 9 】

【 化 3 2 】



化学式 (I)

10

【 0 1 3 0 】

[ 式中、Aは、O、NH、又はSであり、

Bは、単結合、 $-(C_2 - C_7)$ アルキル、 $-(C_2 - C_7)$ アルケニル、 $-(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_2 - C_7)$ ヘテロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$ シクロアルケニル、又は $-(C_3 - C_8)$ ヘテロシクロアルケニルであるが、ただし、 $-(C_2 - C_7)$ ヘテロアルキルは、窒素原子、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^1(C=O)-$ 、 $-(C=O)NR^1-$ 、 $S(=O)_2NR^1-$ 、 $-NR^1S(=O)_2-$ 、 $-O(C=O)NR^1-$ 、 $-NR^1(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-NR^1(C=O)NR^1-$ 、 $-(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ を含まず、

20

Dは、tert-ブチルであり、

Eは、 $(C=O)-OR$ 、 $-O-(C=O)-R$ 、 $-(C=O)-R$ 、 $-OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O)-NR^1R$ 、 $NR^1-(C=O)-R$ 、 $-(C_1 - C_7)$ アルキル $-(C=O)-OR$ 、 $-(C_1 - C_7)$ アルキル $-(C=O)-NR^1R$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_6)$ シクロアルキル)、アリール、置換アリール、アリールアルキル、 $-C(O)R^2$ 、ヒドロキシ $-(C_1 - C_6)$ アルキル)、アールオキシ、ハロ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、 $-O-C(O)NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3(C=O)OR^1$ 、 $-SO_2NR^2R^3$ であり、

$R^2$ 及び $R^3$ は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、及び $C_3 - C_6$ シクロアルキルから夫々独立して選択され、

30

Rは、H、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールであるが、ただし、Bが $-S-$ である時Rがピリミジンではなく、Bが $-(C_2 - C_7)$ アルキルである時Rがイミダゾールではなく、

 $R^1$ は、H又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、

Xは、Clであり、

ただし、化学式(I)の化合物が二量体ではない。]

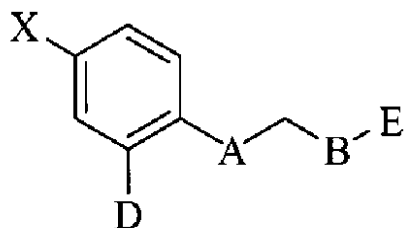
【 0 1 3 1 】

化学式(I)(化33)の化合物、及び薬学的に許容可能な担体又は賦形剤を含む医薬組成物である。

40

【 0 1 3 2 】

【 化 3 3 】



化学式 (I)

50

## 【 0 1 3 3 】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、 $-(C_2 - C_7)$  アルキル、 $-(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $-(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $-(C_2 - C_7)$  ヘテロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$  ヘテロシクロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$  シクロアルケニル、又は  $-(C_3 - C_8)$  ヘテロシクロアルケニルであるが、ただし、 $-(C_2 - C_7)$  ヘテロアルキルは、窒素原子、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^1(C=O)-$ 、 $-(C=O)NR^1-$ 、 $S(=O)_2NR^1-$ 、 $-NR^1S(=O)_2-$ 、 $-O(C=O)NR^1-$ 、 $-NR^1(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-NR^1(C=O)NR^1-$ 、 $-(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$  を含まず、

10

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、メチレンシクロペンチルであり、

E は、 $(C=O)-OR$ 、 $-O-(C=O)-R$ 、 $-(C=O)-R$ 、 $-OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O)-NR^1R$ 、 $NR^1-(C=O)-R$ 、 $-(C_1 - C_7)$  アルキル  $-(C=O)-OR$ 、 $-(C_1 - C_7)$  アルキル  $-(C=O)-NR^1R$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_2 - C_4$  アルキニル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、 $C_1 - C_4$  アルキル  $-(C_3 - C_6)$  シクロアルキル)、アリール、置換アリール、アリールアルキル、 $-C(O)R^2$ 、ヒドロキシ  $-(C_1 - C_6)$  アルキル)、アールオキシ、ハロ、 $C_1 - C_6$  - ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、 $-O-C(O)NR^2R^3$ 、 $-NR^2R^3(C=O)OR^1$ 、 $-SO_2NR^2R^3$  であり、

20

$R^2$  及び  $R^3$  は、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、及び  $C_3 - C_6$  シクロアルキルから夫々独立して選択され、

R は、H、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールであるが、ただし、B が  $-S-$  である時 R がピリミジンではなく、B が  $-(C_2 - C_7)$  アルキルである時 R がイミダゾールではなく、

$R^1$  は、H 又は  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

X は、ハロゲンであり、

ただし、化学式 (I) の化合物が二量体ではない。]

30

## 【 0 1 3 4 】

一実施形態では、医薬化合物は、化学式 (I) の化合物を全身投与するための経口医薬組成物である。

## 【 0 1 3 5 】

ある実施形態は、E が、 $(C=O)-OR$ 、 $-O-(C=O)-R$ 、 $-(C=O)-R$ 、 $-OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O)-NR^1R$ 、 $NR^1-(C=O)-R$ 、 $-(C_1 - C_7)$  アルキル  $-(C=O)-OR$ 、又は  $-(C_1 - C_7)$  アルキル  $-(C=O)-NR^1R$  である組成物である。その他の実施形態は、X が C1 であり、D がイソプロピル、tert-ブチル、又はシクロプロピルである組成物である。追加的な実施形態は、D が tert-ブチル、及び X が C1 である組成物である。ある実施形態は、B が  $-(CH_2)_n$  であり且つ該 n が 1 - 6 である、又は B が  $-(C_3 - C_8)$  シクロアルキルである組成物である。ある実施形態は、A が O である組成物である。その他の実施形態は、A が NH 又は S である組成物である。

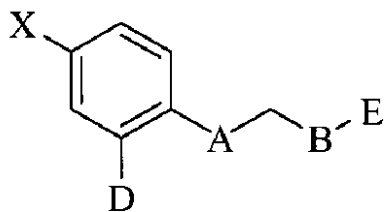
40

## 【 0 1 3 6 】

ある実施形態は、本明細書に記載される治療のための方法であり、哺乳類に、治療的に有効量の化学式 (I) (化 34) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備える方法である。

## 【 0 1 3 7 】

## 【化 3 4】



化学式 (I)

## 【0138】

10

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、又は - (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであるが、ただし、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキルは、窒素原子、- C(=O)-、- S-、- S(=O)-、- S(=O)<sub>2</sub>-、- NR<sup>1</sup>(C=O)-、- (C=O)NR<sup>1</sup>-、- S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-、- NR<sup>1</sup>S(=O)<sub>2</sub>-、- O(C=O)NR<sup>1</sup>-、- NR<sup>1</sup>(C=O)O-、- O(C=O)O-、- NR<sup>1</sup>(C=O)NR<sup>1</sup>-、- (C=O)O-、- O(C=O)- を含まず、

D は、tert-ブチルであり、

20

E は、(C=O)-OR、-O-(C=O)-R、- (C=O)-R、-OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O)-NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup>-(C=O)-R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル-(C=O)-OR、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル-(C=O)-NR<sup>1</sup>R、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル-(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル)、アリール、置換アリール、アリールアルキル、-C(O)R<sup>2</sup>、ヒドロキシ-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、アールオキシ、ハロ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、-O-C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>(C=O)OR<sup>1</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> であり、

R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルから夫々独立して選択され、

30

R は、H、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールであるが、ただし、B が -S- である時 R がピリミジンではなく、B が - (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキルである時 R がイミダゾールではなく、

R<sup>1</sup> は、H 又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであり、

X は、Cl であり、

ただし、化学式 (I) の化合物が二量体ではない。]

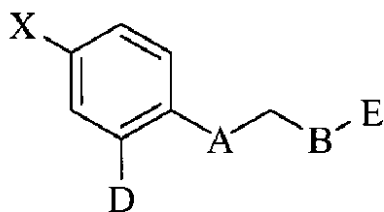
## 【0139】

一態様は、化学式 (I) (化 3 5) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物である。

## 【0140】

40

## 【化 3 5】



化学式 (I)

[ 式中、A は、O であり、

50

Bは、単結合、 $-(C_2 - C_7)$ アルキル、 $-(C_2 - C_7)$ アルケニル、 $-(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_2 - C_7)$ ヘテロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$ ヘテロシクロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$ シクロアルケニル、又は $-(C_3 - C_8)$ ヘテロシクロアルケニルであるが、ただし、 $-(C_2 - C_7)$ ヘテロアルキルは、窒素原子、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NR^1(C=O)-$ 、 $-(C=O)NR^1-$ 、 $S(=O)_2NR^1-$ 、 $-NR^1S(=O)_2-$ 、 $-O(C=O)NR^1-$ 、 $-NR^1(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-NR^1(C=O)NR^1-$ 、 $-(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ を含まず、

Dは、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、メチレンシクロペンチルであり、

Eは、 $(C=O)-OR$ 、 $-O-(C=O)-R$ 、 $-(C=O)-R$ 、 $-OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O)-NR^1R$ 、 $NR^1-(C=O)-R$ 、 $-(C_1 - C_7)$ アルキル $-(C=O)-OR$ 、 $-(C_1 - C_7)$ アルキル $-(C=O)-NR^1R$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_6)$ シクロアルキル)、アリール、置換アリール、アリールアルキル、 $-C(O)R^2$ 、ヒドロキシ $-(C_1 - C_6)$ アルキル)、アールオキシ、ハロ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、 $-O-C(O)NR^2R^3$ 、 $-NR^2(C=O)OR^1$ 、又は $-SO_2NR^2R^3$ であり、

$R^2$ 及び $R^3$ は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、及び $C_3 - C_6$ シクロアルキルから夫々独立して選択され、

Rは、H、 $-(C_2 - C_7)$ アルキル)、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールであるが、ただし、Bが $-S-$ である時Rがピリミジンではなく、Bが $-(C_2 - C_7)$ アルキルである時Rがイミダゾールではなく、

$R^1$ は、H又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、

Xは、ハロゲンである。]

#### 【0141】

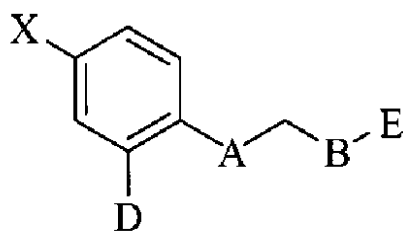
ある実施形態は、Bが $-(CH_2)_n$ 且つ該nが1-6である、又はBが $-(C_3 - C_8)$ シクロアルキルである化学式(I)の化合物である。その他の実施形態では、Eが、 $(C=O)-OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O)-NR^1R$ 、 $-(C_1 - C_7)$ アルキル $-(C=O)-OR$ 、又は $-(C_1 - C_7)$ アルキル $-(C=O)-NR^1R$ である。追加的な実施形態は、Dがイソプロピル、tert-ブチル、又はシクロプロピルである化合物である。ある実施形態では、XがClであり、Dがtert-ブチルである。

#### 【0142】

その他の態様は、化学式(I)(化36)の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0143】

#### 【化36】



化学式 (I)

#### 【0144】

[式中、Aは、NH又はSであり、

Bは、単結合、 $-(C_2 - C_7)$ アルキル、 $-(C_2 - C_7)$ アルケニル、 $-(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_2 - C_7)$ ヘテロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$ ヘテロシク

ロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$ シクロアルケニル、又は $-(C_3 - C_8)$ ヘテロシクロアルケニルであり、

Dは、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

Eは、 $(C=O)-OR$ 、 $-O-(C=O)-R$ 、 $-(C=O)-R$ 、 $-OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O)-NR^1R$ 、 $NR^1-(C=O)-R$ 、 $-(C_1 - C_7)$ アルキル $-(C=O)-OR$ 、 $-(C_1 - C_7)$ アルキル $-(C=O)-NR^1R$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_2 - C_4$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル $-(C_3 - C_6)$ シクロアルキル)、アリール、置換アリール、アリールアルキル、 $-C(O)R^2$ 、ヒドロキシ $-(C_1 - C_6)$ アルキル)、アールオキシ、ハロ、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、 $-O-C(O)NR^2R^3$ 、 $-NR^2(C=O)OR^1$ 、又は $-SO_2NR^2R^3$ であり、

$R^2$ 及び $R^3$ は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、及び $C_3 - C_6$ シクロアルキルから夫々独立して選択され、

Rは、H、 $-(C_2 - C_7)$ アルキル)、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

$R^1$ は、H又は $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、

Xは、ハロゲンである。]

#### 【0145】

ある実施形態は、Bが $-(CH_2)_n$ であり且つ該nが1-6である、又はBが $-(C_3 - C_8)$ シクロアルキルである化学式(I)の化合物である。その他の実施形態は、Eが、 $(C=O)-OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O)-NR^1R$ 、 $-(C_1 - C_7)$ アルキル $-(C=O)-OR$ 、又は $-(C_1 - C_7)$ アルキル $-(C=O)-NR^1R$ である化学式(I)の化合物である。追加的な実施形態は、Dが、イソプロピル、tert-ブチル、又はシクロプロピルである化学式(I)の化合物である。ある実施形態では、XがClであり、Dがtert-ブチルである。

#### 【0146】

本明細書に記載される方法、化合物、及び組成物のその他の目的、特性、及び利点は、以下の詳細な記載から明らかなものとなる。しかしながら、詳細な記載及び特定の実施例は、特定の実施形態を示す一方で、説明のための一例にすぎないことに留意すべきである。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0147】

【図1】試験化合物の用量反応関係をフェンレチニド(HPR)と比較して示す。データは、試験化合物(化学式Iに一致する化学構造を有する)が、RBP4-TTR相互作用の破壊において、HPRよりも約7倍効能があることを示す(夫々、 $IC_{50} = 0.1$ に対し、 $IC_{50} = 0.7$ )。

【図2】血清レチノールのHPLC分析である。マウスは、DMSO又は化学式Iの構造を有する化合物のいずれかで処置される。全血が尾静脈から採集され、血清が調製される。血清サンプルは、HPLCによって分析される。DMSOを受けたマウス(パネルA)及び試験化合物を受けたマウス(パネルB)に関し、代表的なクロマトグラフの出力が示される。レチノールのピーク及びその吸光度スペクトルが、小区画において示される。

【図3】レチノール及び試験化合物の定常状態の血清濃度を示す。マウスは、化学式Iの構造を有する試験化合物の用量が毎日投与される(20mg/kg/日、腹腔内(i.p.)、DMSO中)。処置の28日後、血液サンプルが採血され、血清がHPLC分析のために調製される。試験化合物(280nmにおける検出、破線の記録)及びレチノール(325nmにおける検出、実線の記録)の存在を示す代表的なクロマトグラムが提供される。

【図4】RBP4の免疫プロット検出及び濃度測定定量化である。RBP4のウエスタン

プロット検出が、DMSO（上側パネル、レーン1 - 5）又は化学式Iに一致する構造を有する試験化合物（パネルA、レーン6 - 10）のいずれかで処置されたマウスの血清内においてなされる。パネルAのレーン1 - 5で示されるバンドの画素密度が決定され、平均画素密度を100%とする。試験化合物で処置されたマウスにおけるRBP4の相対的なレベルもまた、画素濃度測定によって決定される。データは、ヒストグラムに示される。

【図5】毒性レチナール蛍光色素分子のクロマトグラフ分離及び同定を示す。脂溶性成分がabc a4ヌル変異マウス（BL6 / 129、6ヶ月齢）の眼杯から抽出される。眼杯抽出物は、HPLCにより、オンライン吸光度（実線）及び蛍光度（破線）検出を用いて分析される。示された蛍光色素分子（A2E前駆体及びA2E）は、年齢が一致した野生型マウスに存在していない。

【図6】abc a4変異マウスにおけるRBP4の遺伝的修飾を示す：血清レチノール、RBP4、及び毒性レチナール蛍光色素分子への影響。RBP4及びABCA4においてヘテロ接合変異を発現するマウスの系（RBP4 + / -、ABCA4 + / -）が作られ、これにより、RBP4の遺伝的減少が、RPE内のレチノール、RBP4、及び毒性レチナール蛍光色素分子の血清レベルを減少させるのに十分効果的であるか否かを決定する。RBP4 + / -、ABCA4 + / -マウスにおける血清レチノール濃度は、RBP4が正常に補われたマウス（RBP4 + / +、ABCA4 - / -）と比較して、50%を超えて減少する。この程度のレチノール減少は、HPR - 処置されたRBP4 + / +、ABCA4 - / -マウスにおいて観察されたもの（パネルA）に匹敵する。血清レチノール減少は、免疫プロット分析によって決定される如く、RBP4減少に直接的に相関する。各種マウスの系におけるRBP4のウエスタンブロット法による同定が、パネルBに示される。組織学的分析もまた実施される。RBP4 + / +、ABCA4 + / -マウス（パネルC）、RBP4 + / -、ABCA4 + / -（パネルD）及びRBP4 + / +、ABCA4 + / +（パネルE）からの組織切片が、蛍光顕微鏡検査法を用いて分析される。本分析から、リポフスチン蛍光色素分子（白色矢印で示される）が、より低い定常状態レベルのRBP4及びレチノールを有するマウスにおいて有意に減少することが明らかである。

【図7】フェンレチニド（HPR）に対する試験化合物の用量反応関係を示す。データは、試験化合物（化学名3 - （（2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ）メチル）シクロヘキサンカルボン酸を有する試験化合物2、及び化学名3 - （（2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ）メチル）シクロペンタンカルボン酸を有する試験化合物3）が、RBP4 - TTR相互作用を破壊するのに効果的であることを示す（ $IC_{50} = 0.25 - 0.70 \mu M$ ）。

【図8】試験化合物とフェンレチニド（HPR）に関するシトクロムP450の抑制プロファイルを示す。6つのシトクロムP450アイソザイムがスクリーニングされることにより、試験化合物（試験化合物2は、化学名3 - （（2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ）メチル）シクロヘキサンカルボン酸を有する試験化合物2、及び化学名3 - （（2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ）メチル）シクロペンタンカルボン酸を有する試験化合物3）及びHPR（アッセイ中に2  $\mu M$  存在する）に関連する潜在的毒性が調査される。データは、試験化合物によるシトクロムP450アイソザイムの抑制が殆どないことを示す。

【図9】試験化合物で処置後、眼レチノイドの定量化を示す。ABCA4 - / -マウスは、ATRP（対照）又はATRP + SIR - 1047のいずれかを20日間毎日投与される（ $n = 3$ マウス / グループ）。投与最終日に、100  $\mu l$ のコーンオイルに含まれた微量の[ $^3H$ ]ATROL（0.32 pモル、8  $\mu Ci$ ）が全動物に投与される。目は、5時間後に摘出される。方法に記載される如く、各動物からの一方の目がレチノイド分析に用いられ、他方の目がA2E及び関連蛍光色素分子の分析に用いられる。データは、試験化合物で処置された動物における[ $^3H$ ]ATROLの取り込みの著しい減少を示す。各レチノイドの種類分析は、視覚的発色団生合成の前駆体基質（ATRE）及びA2E生合成の直接前駆体（AT - Ox）が有意に減少したことを示す。

10

20

30

40

50

【図10】ABC A4 - / - マウスにおける全蛍光色素分子レベルの減少に対する試験化合物の効果を示す。マウスは、図1（上）に示される如く処置される。調査終了時、各動物からの一方の目が全蛍光色素分子レベルを測定するのに用いられる。簡潔に述べると、一つの全眼は、1 ml のリン酸緩衝生理食塩水（50 mM、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、150 mM  $\text{NaCl}$ 、pH 7.8）に均質化（ホモジナイズ）される。均質化後、1 ml のメタノールが添加され、サンプルは完全に混合される。混合物は、室温で5分間培養され、2 ml のヘキサンで2回抽出される。抽出物は、 $\sim 400 \mu\text{l}$ まで濃縮され、蛍光性測定に使用される。補正済蛍光スペクトルは、Spex Fluorolog-3 蛍光光度計（Jobin Yvon Horiba、エジソン、ニュージャージー州）を用い、比率モードで操作することにより得られる。サンプルは、488 nmで励起され、500 - 700 nmにおける放出が監視される。データは、試験化合物処置マウスの全蛍光色素分子レベルにおいて全面的な減少を示す。

10

【図11】ABC A4 - / - マウスにおけるA2E及びA2E前駆体であるA2PE-H2の減少に対する試験化合物の効果を示す。マウスは、図1（上）に示される如く処置される。調査終了時、各動物からの一方の目がA2E及びA2PE-H2を測定するのに用いられる。簡潔に述べると、一つの全眼は、1 ml のリン酸緩衝生理食塩水（50 mM、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、150 mM  $\text{NaCl}$ 、pH 7.8）に均質化される。均質化後、1 ml のメタノールが添加され、サンプルは完全に混合される。混合物は、室温で5分間培養され、2 ml のヘキサンで2回抽出される。溶媒は、窒素気流下で蒸発され、サンプル残留物が200  $\mu\text{l}$  イソプロパノール（IPA）にもどされ、HPLCによる分析に使用される。蛍光色素分子は、流動速度1 ml / 分において、リン脂質移動相（ヘキサン：IPA：エタノール：25 mMリン酸緩衝液：酢酸 485：376：100：37.5：0.275 v：v）に平衡であるZorbax RX-Sil 5 -  $\mu\text{m}$ カラム（250 x 4.6 - mm）に分離される。データは、試験化合物処置マウスにおいて、媒体処置マウスと比較して、A2E及びその前駆体の両方が劇的に低下したことを示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0148】

ここで、本明細書に記載される方法及び組成物の詳細な実施形態を参照する。実施形態の実施例は、以下の実施例の項に示される。

【0149】

興味深いことに、化学式（I）及び（II）の化合物は、各種の硝子体網膜疾患に罹患した患者又はその疾患の影響を受け易い患者に利益を提供するために使用される。各種の硝子体網膜疾患とは、黄斑変性及びジストロフィーを含むがこれらに限定されない。このような患者に対し、化学式（I）及び（II）の化合物は、以下に記載の利益の少なくとも1つを提供する：血清レチノール又はRBPのレベルの減少、トランスサイレチンのレベルの調節、ドルーゼン形成の減少、レチノール-レチノール結合タンパク質複合体の形成の減少、及びレチノール結合タンパク質-トランスサイレチン複合体の形成の減少。本明細書で使用される際、RBPは、タンパク質RBP4を意味する。

30

【0150】

化学式（I）及び（II）の化合物の使用は、湿性加齢関連黄斑変性の予防的治療としての使用を含む。さらに、化学式（I）及び（II）の化合物は、さらに抗血管形成活性を有するために、湿性加齢関連黄斑変性に対して更なる治療効果を提供する。

40

【0151】

< 視覚サイクル >

脊椎動物の網膜は、2種類の光受容細胞である桿体及び錐体を含む。桿体は、光量が少ない状態における視覚に特化する。錐体は、感受性がより低く、高度な一時的且つ空間的分解能における視覚を提供し、色知覚を利用可能にする。昼光の状態では、桿体応答は飽和し、視覚は完全に錐体によってもたらされる。両方の細胞の種類は、膜状円板の層を含む外節と称される構造を含む。視覚伝達の反応は、これら円板表面上で行われる。視覚の第1工程は、オプシン色素分子（ロドプシン）による光子吸収であり、これは、発色団の11 - シスからオール - トランスへの異性化に関与する。光感受性を取り戻す前に、得ら

50

れたオール - トランス - レチナールが 11 - シス - レチナールに変換されて戻る必要があり、これは、網膜近傍細胞の単分子層である網膜色素上皮において起こる複数の酵素過程においてなされる。

#### 【0152】

##### < 黄斑又は網膜変性及びジストロフィー >

黄斑変性（網膜変性とも称される）は、黄斑（網膜の中心位置にある）の悪化に關与する目の疾患である。黄斑変性の症例の約 85 % 乃至 90 % が、「乾性」（萎縮性又は非血管新生）型である。乾性黄斑変性では、網膜の悪化は、黄斑下において、ドルーゼンとして知られる小型の黄色沈着物の形成に關与する。さらに、RPE におけるリポフスチンの蓄積は、光受容体変性及び地図状萎縮を引き起こす。この現象は、黄斑の薄化と変性をもたらす。ドルーゼンによって引き起こされた網膜における薄化の位置及び量は、中心視力の低下量に直接的に關する。ドルーゼンを覆う網膜及び光受容体の色素上皮層の変性は、萎縮性となり、中心視力の緩やかな低下を引き起こす可能性がある。最終的に、網膜色素上皮及び下層の光受容細胞の損失は、地図状萎縮をもたらす。化学式（I）又は（II）の構造を有する少なくとも 1 つの化合物を哺乳類に投与することは、哺乳類の目における光受容体変性及び / 又は地図状萎縮の形成を減少させる、又はその広がりを制限する。一例でしかないが、化学式（I）又は（II）の化合物を哺乳類に投与することは、哺乳類の目における光受容体変性及び / 又は地図状萎縮を治療するのに使用される。

10

#### 【0153】

「湿性」黄斑変性において新生血管が生じる（即ち、新血管形成）ことにより、網膜組織（特に黄斑の真下）への血液供給が改善される。この黄斑の真下とは、我々の鮮明な中心視力に關与する網膜部分である。新生血管は、容易に損傷を受け、時には破裂し、周辺組織への出血及び損害を引き起こす。湿性黄斑変性は、全ての網膜変性症例の約 10 % のみ生じるが、黄斑変性関連の失明の約 90 % を占める。新血管形成は、視覚の急激な損失をもたらす、結果として網膜組織の瘢痕化及び目内の出血が引き起こされる。この瘢痕組織及び血液は、視覚に暗い歪んだ領域を作り出し、時には目の法律上の失明をもたらすことになる。湿性黄斑変性は、通常、視覚の中央領域における歪みから開始し、直線が波状となる。また、黄斑変性を患う多くの人々は、その視覚領域に不鮮明な視覚及び空白の点（暗点）を有することを報告する。成長促進タンパク質は、血管内皮成長因子、又は VEGF と呼ばれ、目内におけるこの異常血管の増殖を引き起こすことが標的であった。この発見は、VEGF を抑制又は阻害する実験的薬剤の積極的な調査を導いてきた。調査は、抗 VEGF 薬剤が異常血管の成長を阻害及び予防することを示してきた。このような抗 VEGF 薬剤は、VEGF 刺激を停止又は抑制するために、血管の成長が少ない。このような抗 VEGF 薬剤は、抗血管形成において成功するか、又は網膜下の血管成長を誘導する能力及び血管漏出を阻害することにおいて成功する。一実施形態では、化学式（I）又は（II）の構造を有する少なくとも 1 つの化合物を哺乳類に投与することは、哺乳類の目における湿性加齢関連黄斑変性の形成を減少させる、又はその広がりを制限する。一例でしかないが、化学式（I）又は（II）の化合物を哺乳類に投与することは、哺乳類の目における湿性加齢関連黄斑変性を治療するのに使用される。同様に、化学式（I）又は（II）の化合物は、哺乳類の目の脈絡膜血管新生及び黄斑真下における異常血管形成を治療するのに用いられる。一実施形態では、このような治療的利点は、幾つかの効果から得られる：血清レチノールの低下による眼レチノールレベルの低下；抗血管形成活性、及び / 又は地図状萎縮症の抑制。

20

30

40

#### 【0154】

スタルガルト病は、幼少時に発症する黄斑変性の劣性型として現れる黄斑ジストロフィーである。（例えば、Allikmets et al., Science, 277:1805-07 (1997); Lewis et al., Am. J. Hum. Genet., 64:422-34 (1999); Stone et al., Nature Genetics, 20:328-29 (1998); Allikmets, Am. J. Hum. Gen., 67:793-799 (2000); Klevering, et al, Ophthalmology, 111:546-553 (2004) 参照）。スタルガルト病は、臨床的に、中心視力の進行性消失、及び黄斑を覆う RPE の進行性萎縮によって特徴付けられる。リムタンパク質（R

50



m P ) に関するヒト A B C A 4 遺伝子における変異は、スタルガルト病に關与する。疾病経過の早期において、患者は遅延暗順応を示すがそれ以外は正常な桿体機能を示す。組織学的に、スタルガルト病は、R P E 細胞におけるリポフスチン色素顆粒の堆積に關連する。

#### 【 0 1 5 5 】

また、A B C A 4 における変異は、劣性網膜色素変性症（例えば、Cremers et al., Hum. Mol. Genet., 7:355-62 (1998)を参照）、劣性錐体 - 桿体ジストロフィー（同書を参照）、及び非滲出性加齢関連黄斑変性（Allikmets et al., Science, 277:1805-07 (1997); Lewis et al., Am. J. Hum. Genet., 64:422-34 (1999)を参照）に關係があるとされてきた。しかしながら、A M D における A B C A 4 変異の普及率は、依然として不確かである。Stone et al., Nature Genetics, 20:328-29 (1998); Allikmets, Am. J. Hum. Gen., 67:793-799 (2000); Klevering, et al, Ophthalmology, 111:546-553 (2004)を参照のこと。スタルガルト病と同様に、これら疾病は、遅延桿体暗順応に關連する。Steinmetz et al., Brit. J. Ophthalm., 77:549-54 (1993)を参照のこと。R P E 細胞におけるリポフスチン堆積は、A M D (Kliffen et al., Microsc. Res. Tech., 36:106-22 (1997)参照)、及び網膜色素変性の幾つかの症例 (Bergsma et al., Nature, 265:62-67 (1977)参照)においても、著しく見られる。さらに、スタルガルト病の常染色体優性型は、E L O V 4 遺伝子における変異によって引き起こされる (Karan, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (2005)参照)。

10

20

#### 【 0 1 5 6 】

さらに、幼児、十代の若者、又は成人に影響を及ぼす黄斑変性の幾つかのタイプが存在し、早期発症型又は若年性黄斑変性として一般的に知られている。これら種類の多くは、遺伝性であり、黄斑変性よりも黄斑ジストロフィーとしてみなされる。黄斑ジストロフィーの幾つかの例は、錐体 - 桿体ジストロフィー、角膜ジストロフィー、フックスジストロフィー、ソースビー黄斑ジストロフィー、ベスト病、若年性網膜分離症、そしてスタルガルト病を含む。

#### 【 0 1 5 7 】

##### < ビタミン A レベルの調節 >

ビタミン A (オール - トランスレチノール) は、生命維持に必要な細胞栄養素であり、デノボ合成ができないために、食事供給源から摂取する必要がある。ビタミン A は、レチノールの生物活性 (結合活性を含む) を有する任意の化合物を示すことが可能な一般名称である。1レチノール当量 (R E) は、1  $\mu$  g のオール - トランスレチノール (3 . 3 3 I U) 又は 6  $\mu$  g (1 0 I U) のベータカロチンの特異的生物活性である。ベータカロチン、レチノール、及びレチナール (ビタミン A アルデヒド) は、全て効果的及び確実なビタミン A 活性を有する。これら化合物の夫々は、植物の前駆体分子であるカロチン (カロテノイドとして知られる分子ファミリーの 1 つ) 由来である。ベータカロチンは、レチノール 2 分子からなり、それらのアルデヒド末端が連結されている。ベータカロチンは、ビタミン A のプロビタミン型とも呼ばれる。

30

40

#### 【 0 1 5 8 】

摂取された  $\beta$  - カロチンは、腸管腔において、 $\beta$  - カロチンジオキシゲナーゼによって切断されることにより、レチナールを産生する。レチナールは、レチナルデヒドレダクターゼ、腸内で酵素を必要とする N A D P H によって還元されることにより、パルミチン酸へとエステル化される。

#### 【 0 1 5 9 】

消化後、食品材料におけるレチノールは、脂質凝集体に結合する肝臓へと輸送される。Bellovino et al., Mol. Aspects Med., 24:411-20 (2003)を参照のこと。一旦肝臓に至ると、レチノールは、レチノール結合タンパク質 (R B P) と複合体を形成し、その後、血液循環に分泌される。レチノール - R B P ホロタンパク質は、肝臓以外の標的組織 (一例として目) に送達され得る前に、トランスサイレチン (T T R) と結合する必要がある (Zanotti and Berni, Vitam. Horm., 69:271-95 (2004))。レチノールが血液循環に長

50

期間残ることを可能とするのは、この第2の複合体である。TTRとの結合は、肝細胞からのRBP放出を促進し、RBP-レチノール複合体の腎臓濾過を防ぐ。レチノール-RBP-TTR複合体は、標的組織に送達され、ここでレチノールが取りこまれ、各種細胞過程に利用される。RBP-TTR複合体によって血液循環を通してレチノールを細胞に送達することは、細胞及び組織がレチノールを得る主要な経路である。

#### 【0160】

複合レチノール-RBP-TTR型からレチノールを細胞内に取り込むことは、RBPを標的細胞上の細胞受容体に結合させることによって生じる。この相互作用は、RBP-受容体複合体のエンドサイトーシス、続いて複合体からのレチノールの放出、あるいは、細胞レチノール結合タンパク質(CRBP)へのレチノールの結合、続いて細胞によるアポRBPの血漿への放出をもたらす。その他の経路は、レチノールを細胞へと進入させる(レチノール単独を細胞内に取り込むことを含む)ための代替的な機構を考慮したものである。Blomhoff (1994)を参照のこと。

#### 【0161】

本明細書に記載の方法、化合物、及び組成物は、哺乳類の被験体におけるビタミンAレベルの調節に有用である。特に、ビタミンAレベルの調節は、哺乳類におけるレチノール結合タンパク質(RBP)及びトランスサイレチン(TTR)の利用能又は活性を制御することによって生じる。本明細書に記載の方法、化合物、及び組成物は、哺乳類の被験体におけるRBP及びTTRのレベル又は活性の調節、続いてビタミンAレベルの調節を提供する。被験体におけるビタミンAレベルの増加又は減少は、標的器官及び組織におけるレチノール利用能に影響を及ぼす。したがって、レチノール又はレチノール誘導体利用能を調節する手段を提供することは、それに応じて、標的器官及び組織における局所的なレチノール又はレチノール誘導体の濃度の不足又は過剰によって引き起こされる病状を調節することになる。さらに、本明細書に記載される治療的方法は、過剰レチノール血液状態(hyperretinolemia)の治療に用いられる。過剰レチノール血液状態において、過剰レベルの血清レチノールは、硝子体網膜疾患、又は硝子体網膜疾患に関連する症状(例えば、リポフスチン又はドルーゼン形成)を引き起こす。

#### 【0162】

例えば、A2Eは、リポフスチンの主要な蛍光色素分子であり、黄斑もしくは網膜変性又はジストロフィー(加齢関連黄斑変性及びスタルガルト病)に形成され、これは、視覚サイクルレチノイドであるオール-トランス-レチンアルデヒド(A2Eの前駆体)の過剰な産生に起因するものである。したがって、網膜におけるビタミンA及びオール-トランス-レチンアルデヒドの減少は、A2E及びリポフスチン蓄積の減少、及び加齢黄斑変性の治療に有用である。

#### 【0163】

レチノールを細胞へ送達することを抑制するモジュレータ(例えば、化学式(I)及び(II)の化合物)は、レチノールとアポRBPとの結合もしくはホロRBP(RBP+レチノール)とその輸送タンパク質(TTR)との結合の遮断、あるいはRBP及びTTRの腎排せつの増加のいずれかによって、細胞へのレチノールの送達を阻害する。これにより、このモジュレータは、血清ビタミンAレベル、及び目等の標的組織におけるレチノール及びその誘導体の蓄積を下げるのに有用である。

#### 【0164】

同様に、レチノール輸送タンパク質、レチノール結合タンパク質(RBP)、及びトランスサイレチン(TTR)の利用能に影響を及ぼすモジュレータは、血清ビタミンAレベル、及びレチノール(例えば、過剰レチノール血液状態)及びその誘導体の蓄積、そして目等の標的組織における物理的発現を減少させるのに有用である。TTRは、例えば、ドルーゼン構成物質の成分となることが示されており、これは、TTRが加齢関連黄斑変性に直接的に関与することを意味する(Mullins, RF, FASEB J. 14:835-846 (2000); Pfeiffer BA, et al., Molecular Vision 10:23-30 (2004))。

#### 【0165】

10

20

30

40

50

哺乳類において R B P 及び / 又は T T R のレベル又は活性を調節するための同様の手法は、代謝異常、例えば、1 型又は 2 型糖尿病（肥満及び / 又は非肥満）、I I H、骨関連疾患、例えば骨化過剰症、タンパク質のミスフォールディング及び凝集疾患、例えば、全身性アミロイド症とアルツハイマー病、及びアルストレーム - ハルグレン症候群の治療における利用が期待される。

#### 【 0 1 6 6 】

したがって、本明細書に記載される方法、化合物、及び組成物の一実施形態は、化学式 ( I ) 又は化学式 ( I I ) の化合物の少なくとも 1 つを治療的に有効量、哺乳類に投与することにより、哺乳類における R B P 又は T T R のレベル又は活性の調節を提供する。

#### 【 0 1 6 7 】

< レチノール結合タンパク質 ( R B P ) 及びトランスサイレチン ( T T R ) >

レチノール結合タンパク質、即ち R B P は、1 本鎖ポリペプチドであり、約 2 1 k D の分子量を有する。R B P は、クローニング及びシーケンシングされており、そのアミノ酸配列は決定されている。Colantuni et al., Nuc. Acids Res., 11:7769-7776 (1983)。R B P の三次元構造は、脂溶性ビタミンレチノールに結合及び保護するように設計された特殊疎水ポケットを明らかなものとする。Newcomer et al., EMBO J., 3:1451-1454 (1984)。インビトロ実験において、培養された肝細胞は、R B P を合成及び分泌することが示されてきた。Blaner, W.S., Endocrine Rev., 10:308-316 (1989)。次に続く実験は、多くの細胞が R B P のための m R N A を含むことを示し、これは、身体全体における R B P 合成の広範囲な分布を意味する。Blaner (1989) を参照のこと。肝臓によって分泌された R B P の殆どは、レチノールを 1 : 1 のモル比で含み、R B P へのレチノール結合が正常な R B P 分泌には必要である。

#### 【 0 1 6 8 】

細胞において、R B P は、小胞体でレチノールに強固に結合し、そこで高濃度にみられる。R B P へのレチノールの結合は、小胞体からゴルジ複合体へとレチノール - R B P の移動を開始し、その後、細胞からレチノール - R B P が分泌される。肝細胞から分泌された R B P は、肝細胞から星細胞へのレチノールの移動にも有用である。この星細胞では、血漿内へのレチノール - R B P の直接的な分泌が行われる。

#### 【 0 1 6 9 】

血漿において、血漿 R B P の約 9 5 % は、1 : 1 モル / モル比でトランスサイレチン ( T T R ) に関与する。ここで、実質的には全ての血漿ビタミン A が R B P に結合している。T T R は、よく特徴付けられた血漿タンパク質であり、4 つの同一サブユニットから構成され、5 4 , 9 8 0 ダルトンの分子量を有する。完全な三次元構造は、X 線回折によって解明され、広大な  $\beta$  - シートが四面体的に配されることを明らかにした。Blake et al., J. Mol. Biol., 121:339-356 (1978)。チャネルは、チロキシンの結合部位を 2 つ含む四量体の中心を通過する。しかしながら、負の協同性のために、1 つのチロキシン分子のみが T T R に通常結合するようである。R B P - レチノールへの T T R の複合体形成は、レチノールの系球体通過を減少させると考えられており、これにより、血漿におけるレチノール及び R B P の半減期を約 3 倍に増大させる。

#### 【 0 1 7 0 】

< 被験体における R B P もしくは T T R 結合又はクリアランスの調節 >

R B P に結合されたレチノールは、目への送達のために血流に輸送される前に、T T R と複合体を形成する必要がある。レチノールが血液循環に長期間残ることを可能とするのは、この第 2 の複合体である。T T R の存在なしには、レチノール - R B P 複合体は、尿に急速に排出される。同様に、R B P の存在なしには、血流におけるレチノールの輸送及び細胞による取り込みは減少する。

#### 【 0 1 7 1 】

したがって、本明細書に記載されるその他の実施形態は、R B P 又は T T R の結合特性又はクリアランス率を下げることによって、血流内のレチノール又はレチノール - R B P への複合体形成のための R B P 又は T T R の利用能を調節することである。上述の如く、

10

20

30

40

50

R B P ホロタンパク質への T T R の結合は、R B P 及びレチノールのクリアランス率を減少させる。したがって、R B P もしくは T T R の利用能又は活性のいずれかを調節することによって、レチノールレベルは、それを必要とする被験体において同様に調節されることになる。

【 0 1 7 2 】

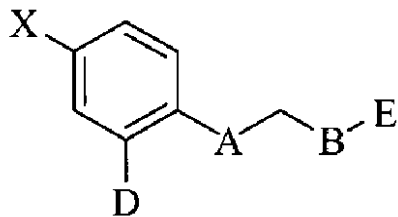
例えば、R B P へのレチノール結合の拮抗薬が、本明細書に記載の方法、化合物、及び組成物において使用される。R B P に結合するレチノールの拮抗薬は、化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物を含み、これは、R B P へのレチノールの結合と競合する。

【 0 1 7 3 】

上述した如く、レチノールへの R B P の結合が調節される 1 つの手段は、化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物と競合的に結合することである。したがって、本明細書に記載される方法及び組成物の一実施形態は、R B P レベル又は活性を、化学式 ( I ) ( 化 3 7 ) の構造を有する化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を用いて下げ、化学式 ( I ) の化合物が R B P レベル又は活性を調節することを提供する。

【 0 1 7 4 】

【 化 3 7 】



化学式 ( I )

【 0 1 7 5 】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- ( C <sub>2</sub> - C <sub>7</sub> ) アルキル、- ( C <sub>2</sub> - C <sub>7</sub> ) アルケニル、- ( C <sub>3</sub> - C <sub>8</sub> ) シクロアルキル、- ( C <sub>2</sub> - C <sub>7</sub> ) ヘテロアルキル、- ( C <sub>3</sub> - C <sub>8</sub> ) ヘテロシクロアルキル、- ( C <sub>3</sub> - C <sub>8</sub> ) シクロアルケニル、- ( C <sub>3</sub> - C <sub>8</sub> ) ヘテロシクロアルケニルであり、

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、( C = O ) - O R、- O - ( C = O ) - R、- ( C = O ) - R、- O R、カルボン酸バイオイソスター、- ( C = O ) - N R <sup>1</sup> R、N R <sup>1</sup> - ( C = O ) - R、- ( C <sub>1</sub> - C <sub>7</sub> ) アルキル - ( C = O ) - O R、又は - ( C <sub>1</sub> - C <sub>7</sub> ) アルキル - ( C = O ) - N R <sup>1</sup> R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

【 0 1 7 6 】

本明細書に開示される方法及び組成物のその他の実施形態は、R B P レベル又は活性を、化学式 ( I I ) ( 化 3 8 ) の構造を有する化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を用いて下げ、化学式 ( I I ) の化合物が R B P レベル又は活性を調節することを提供する。

【 0 1 7 7 】

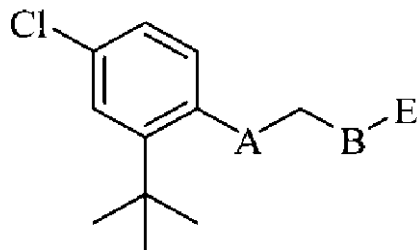
10

20

30

40

## 【化 3 8】



化学式 (I I)

10

## 【0 1 7 8】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

20

R は、H 又は (化 3 9) であり、

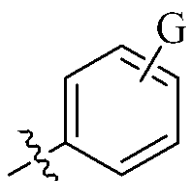
G は、- OR<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - OR<sup>1</sup>、ハロゲン、- CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、NHR<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - NHR<sup>1</sup>、- (C=O)NHR<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - (C=O)NHR<sup>1</sup>、- NHR<sup>1</sup>(C=O)R<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - NHR<sup>1</sup>(C=O)R<sup>1</sup> であり、

R<sup>1</sup> は、H 又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルである。]

## 【0 1 7 9】

## 【化 3 9】

30



## 【0 1 8 0】

## &lt; モジュレータ活性の検出 &gt;

ある実施形態では、本明細書に記載の化合物及び組成物は、従来の手段を用いて、RBP 又は TTR の利用能における摂動を検出するためのアッセイにも使用される。例えば、被験体は、本明細書に記載される任意の化合物又は組成物で治療され、RBP 又は TTR レベルは、従来のアッセイ技術を用いて定量化される。Sundaram, M., et al., Biochem. J. 362:265-271 (2002) を参照のこと。例えば、典型的な非競合サンドイッチアッセイは、米国特許第 4, 486, 530 号に記載されるアッセイであって、引用することにより本願に援用する。この方法において、サンドイッチ複合体、例えば免疫複合体は、アッセイ培地中に形成される。複合体は、検体、第 1 抗体、又は検体と第 2 抗体とに結合する結合メンバー、あるいは、検体もしくは検体の複合体と第 1 抗体とに結合する結合メンバー、あるいは、結合メンバーを含む。続いて、サンドイッチ複合体は、検出され、サンプル中の検体の存在及び / 又は量に関連する。サンドイッチ複合体は、標識複合体における存

40

50

在により検出される。ここで、第 1 抗体と第 2 抗体のいずれかもしくは両方、又は結合メンバーは、標識又は標識に結合可能な置換基を含む。例えば、サンプルは、血漿、血液、糞便、組織、粘液、涙液、唾液、又は尿であり、例えば、RBP 又は TTR のクリアランス率の調節を検出するために用いられる。本手法のより詳細な考察は、米国特許第 Re 29, 169 号及び第 4, 474, 878 号を参照のこと。この関連する開示は、引用することにより本願に援用する。

#### 【0181】

上述のサンドイッチアッセイの変態において、好適な培地におけるサンプルは、検体用の標識抗体又は結合メンバーと接触され、一定期間培養される。その後、培地は、担体と接触され、この担体に、検体用の第 2 抗体又は結合メンバーが結合する。培養期間後、担体は培地から分離され、洗浄により結合していない試薬が除去される。担体又は培地は、標識の存在が検査され、これは検体の存在又は量に関連する。本手法のより詳細な考察は、米国特許第 4, 098, 876 号を参照されたい。この関連する開示は、引用することにより本願に援用する。

10

#### 【0182】

ある実施形態において、本明細書に開示されるモジュレータは、RBP 又は TTR 活性における摂動を検出するためのインビトロアッセイにも使用される。例えば、モジュレータは、RBP、TTR 及びレチノールを含むサンプルに添加されることにより、複合体破壊を検出する。成分、例えば RBP、TTR、レチノール、又はモジュレータは、複合体形成の破壊が生じているか否かを決定するために標識付けられる。例えば、複合体形成及び次に続く破壊は、上述のサンドイッチアッセイのような従来の手段によって検出及び／又は測定される。その他の検出システムもまた、RBP 又は TTR 結合の調節を検出するために使用され、例えば、RBP - TTR - レチノール複合体形成の FRET 検出が挙げられる。米国仮特許出願第 60 / 625, 532 号「Fluorescence Assay for Modulators of Retinol Binding」を参照のこと。これを引用することにより本願に援用する。

20

#### 【0183】

さらに、その他の潜在的なモジュレータ（小分子、ポリペプチド、核酸、及び抗体を含むがこれらに限定されない）もまた、上述のインビトロ検出方法を用いてスクリーニングされる。例えば、本明細書に記載される方法及び組成物は、本明細書における教示と併せて、小分子ライブラリー、核酸ライブラリー、ペプチドライブラリー、又は抗体ライブラリーをスクリーニングするのに使用される。ライブラリーをスクリーニング（コンビナトリアルライブラリー及びその他の上述されたライブラリー等）するための方法は、例えば、米国特許第 5, 591, 646 号、第 5, 866, 341 号、及び第 6, 343, 257 号に見られ、引用することにより本願に援用する。

30

#### 【0184】

##### <モジュレータ活性のインビボ検出>

上述のインビトロ方法に加えて、ある実施形態では、本明細書に開示される方法及び組成物は、TTR 又は RBP 利用能に対するモジュレータ活性のインビボ検出及び／又は定量化と併せて使用される。例えば、標識 TTR 又は RBP が被験体に注入され、ここで候補モジュレータは、標識 TTR 又は RBP の注入の前、中、又は後に加えられる。被験体は哺乳類であり、例えば、ヒトである。しかしながら、その他の哺乳類、例えば、霊長類、ウマ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウサギ、マウス、又はラットがさらに例として挙げられる。その後、生体サンプルは、被験体から除去され、TTR 又は RBP 利用能を決定するために標識検出される。生体サンプルは、血漿、血液、尿、糞便、粘液、組織、涙液、又は唾液を含むがこれらに限定されない。本明細書に開示される標識試薬の検出は、標識の特質に応じて、任意の従来の手段を用いることにより実施する。化学発光、放射性標識、及びその他の標識化合物を監視するための装置の例が米国特許第 4, 618, 485 号、第 5, 981, 202 号にみられ、その関連する開示は、引用することにより本願に援用する。

40

#### 【0185】

50

#### < 過剰レチノール血液状態 (hyperretinolemia) >

レチノールは、脂溶性の抗酸化ビタミンである。適正レベルでは、レチノールは、視覚及び骨成長に重要であるが、過剰に存在する場合には問題となり得る。過剰レチノール血液状態は、上昇した又は異常なレベルのレチノールが血液中に存在し、病気及び疾患に関連すると考えられている。疾病及び疾患とは、1型及び2型糖尿病、骨化過剰症、例えば、びまん性特発性骨増殖症 (DISH)、及び硝子体網膜疾患、例えば、黄斑変性である。本明細書に記載される方法、化合物、及び組成物は、血液中のレチノールレベルを下げるものであり、このような病気及び疾患を治療するのに使用される。また、本明細書に示される方法、化合物、及び組成物は、目等の標的器官及び組織におけるレチノールの利用能を減少するのに効果的である。血液中のレチノール濃度を減少させることによって、肝臓等の器官におけるレチノールの利用能は、レチノール-レチノール結合タンパク質複合体の形成、及び/又はレチノール-レチノール結合タンパク質-トランスサイレチン複合体の形成を調節することができる。一実施形態では、過剰レチノール血液状態を患う患者を治療する方法は、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (II) の化合物を投与する工程を備え、化学式 (I) 又は (II) の化合物は、レチノールの血清レベル又は活性を減少させる。

10

#### 【0186】

##### < 代謝異常 >

代謝異常は、1型及び2型糖尿病 (肥満性及び/又は非肥満性) を含み、これも異常レチノールレベルに関連してきたものである。

20

##### ・ 1型糖尿病 (インスリン依存性糖尿病)

1型糖尿病は、糖尿病の重症型である。治療せずに放置すると、1型糖尿病は、患者のケトosis及び急激な悪化を生じさせる。糖尿病患者の約10 - 20%は、1型として分類され、主に若い個体を含む。非肥満性成年もまた1型糖尿病患者を構成するが、その数はより少ない。

#### 【0187】

1型糖尿病は、異化障害であり、インスリンの循環レベルが実質的に存在せず、血漿グルカゴンレベルが上昇する。1型糖尿病は、自己免疫原因を有すると考えられており、おそらく罹患者の膵臓B細胞への感染性又は毒性の環境障害に起因するものである。自己免疫の理論を支持し、インスリンと膵島細胞への自己抗体が、非糖尿病個体と比較して1型糖尿病患者に検出されてきた。

30

#### 【0188】

低レベルのレチノールは、レチノール結合タンパク質 (RBP) レベルの減少及びRBPの尿排出量の増加がともに観察され、若年者における1型糖尿病と相関してきた。Basu, TK, et al. Am. J. Clin. Nutr. 50:329-331 (1989); Durbey, SW et al., Diabetes Care 20:84-89 (1997)を参照のこと。低レベルのレチノール及びRBPは、亜鉛代謝 (肝細胞におけるRBP合成に必要な要因) における随伴性減少に伴って生じる。Cunningham, JJ, et al. Metabolism 42:1558-1562 (1994)を参照のこと。対照的に、トコフェロール、又はビタミンEレベルは、1型糖尿病患者において変化しない。TK et al (1989)を参照のこと。

40

#### 【0189】

低レベルのレチノールは、肝臓細胞においてビタミンAレベル上昇にもかかわらず観察される。Tuitoek PJ, et al. Br. J. Nutr. 75: 615-622 (1996)を参照のこと。ビタミンA状態とインスリン分泌との間の関係を示す研究は、インスリンのみの処置が、1型糖尿病被験体におけるビタミンAの抑制レベルを軽減し得ることを示す。Tuitoek, PJ et al., J. Clin. Biochem. Nutr. 19:165-169 (1996)。対照的に、ビタミンAの食事補給は、ビタミンAの代謝利用能を正常化しない (同書)。

#### 【0190】

これらの研究は、ビタミンA、及び筋細胞と脂肪細胞中へのグルコース輸送のインスリン制御の間の相互連絡を示す。さらなる研究は、正常インスリン分泌のためにビタミンA

50

が必要であることを示すことによって、この相互連絡を強化した。Chertow, BS, et al., J. Clin. Invest. 79:163-169 (1987)を参照のこと。レチノールは、ビタミンA欠損性の灌流膵島細胞からのインスリン放出に必要であることが示された(同書)。インビボ実験によると、ビタミンA欠損性ラットは、グルコース誘導性急性インスリン放出を損減したことを示し、ビタミンAの過剰を改善したに過ぎなかった(同書)。ビタミンAは、膵島細胞及びインスリン分泌細胞におけるトランスグルタミナーゼ活性の活性化を介して、インスリン分泌に対するその効果を発揮することができ(Driscoll HK, et al., Pancreas 15:69-77 (1997)を参照)、ビタミンAは、胎児の膵島発生及び成人における耐糖能障害の防止のために必要である(Matthews, KA et al., J. Nutr. 134:1958-1963 (2004)を参照)。このことは、糖尿病患者におけるインスリン放出及び血中グルコースレベル制御における、ビタミンA及びレチノールの役割をさらに強める。本明細書で示されるのは、化学式(I)及び(II)の化合物を用いて1型糖尿病を治療するための方法、化合物、及び組成物であり、レチノール及び/又はRBPのレベル又は活性が調節される。

10

#### 【0191】

##### ・2型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病)

2型糖尿病は、軽度な形態の糖尿病の混成グループを含む。2型糖尿病は、通常は、成人において発症するが、時には、幼少児においてその発症があり得る。

#### 【0192】

2型糖尿病は、古典的には、血漿グルコースレベル上昇に応答したインスリン非感受性を示す。2型糖尿病のうちの85%までが肥満であり、脂肪の腹部における分布の存在と正に相関する内因性インスリンに対して非感受性を有する。インスリン非感受性の原因は、インスリン作用におけるレセプター後欠損と関係がある。これは、過剰膨張した細胞貯蔵蓄積物(depot)(例えば、膨張した脂肪細胞及び栄養過多の肝細胞及び筋細胞)、ならびに食事後に血液循環から栄養分を除去する能力の低下と関係がある。それに続く高インスリン症はまた、細胞インスリンレセプターのさらなる下方制御を生じ得る。さらに、グルコース輸送タンパク質(例えば、GLUT4)もまた、連続的活性化の際に下方制御され、患者において高血糖状態の悪化をもたらされる。

20

#### 【0193】

1型糖尿病とは対照的に、2型糖尿病患者は、選択的にRBPレベルの上昇を示し、正常レベルから増加レベルのレチノールが観察される。Sasaki, H et al., Am. J. Med. Sci. 310:177-82 (1995); Basualdo CG, et al. J. Am Coll. Nutr. 16:39-45 (1997); Aba hausain, MA et al., Eur. J. Clin. Nutr. 53: 630-635 (1999)を参照のこと。レチノイン酸(オール-トランス-R A及び13-シスR A)レベルもまた、2型糖尿病を有する患者において低下した。Yamakoshi, Y et al., Biol. Pharm. Bull 25:1268-1271 (2002)。その他のビタミン類(ビタミンE(トコフェロール)及びカロテノイドを含む)は、糖尿病群及び対照群の両方において不変であり、亜鉛レベル、アルブミンレベル及びTTRレベル(これらは、ビタミンA代謝に影響を与える)も同様に不変であった(同書)。

30

#### 【0194】

2型糖尿病におけるRBPレベルのこの選択的な増加は、1型糖尿病における選択的なRBP低下と組み合わせると、血中グルコースレベルのインスリン制御におけるRBP及びビタミンAの役割を支持する。RBPレベルの増加は、糖尿病患者におけるインスリンレベル増加(高インスリン症)に起因してきた。Basualdo et al. (1997)。RBPレベルはまた、患者における高血糖の重症度と関係付けられてきた(同書)。レチノイドは、ヒトにおいてインスリン感受性を増加することが既に示されている。Hartmann, D. et al. Eur. J. Clin. Pharmacol. 42:523-8 (1992)を参照のこと。1型及び2型糖尿病患者におけるRBPレベルとインスリン感受性との逆相関関係は、哺乳類の被験体におけるインスリン感受性を制御する治療手段を示す。

40

#### 【0195】

##### <レチノール結合タンパク質4(RBP4)>

レチノール結合タンパク質4(RBP4)は、脂肪細胞で分泌されるタンパク質であり

50



、ビタミン A の輸送の役割が認識されている。調査は、血清 R B P 4 の上昇レベルがインスリン耐性（2 型糖尿病の主要な原因）の早期発現を示すのに役立つことを示してきた。Kahn et al., 354 New Eng. J. Med. 2552-63 (2006) を参照のこと。マウス実験もまた、上昇 R B P 4 レベルがインスリン耐性を引き起こすことを提示する。さらに、血清 R B P 4 レベルは、肥満性耐糖能障害を患う又は 2 型糖尿病の被験体、及び、2 型糖尿病の強い家族歴を有する非肥満性且つ非糖尿病被験体において、インスリン耐性の規模に相関する。血清 R B P 4 の上昇は、メタボリックシンドロームの要素に関連しており、この要素とは、ボディー・マス・インデックス、ウエストとヒップの比率、血清トリグリセリドレベル、及び収縮期血圧の増加、並びに高比重リポタンパク・コレステロールレベルの減少を含む。

10

## 【0196】

調査は、血液中の R B P 4 の量が腹部臓器を取り囲む脂肪の量に反映することを提示しており、R B P 4 を心血管系リスクのバイオマーカーとして使用できる可能性があることを示す。R B P 4 のレベルが増えるにつれて、心臓病と 2 型糖尿病のリスク増大に関連する「腹腔内脂肪」のレベルも増える。この理由は、増大した「腹腔内脂肪」が、心臓血管のリスクに関連するためである。また、研究は、R B P 4 の遺伝子発現が、皮下脂肪組織よりも内蔵脂肪組織（内臓器官周りの脂肪組織）において増えることを示す。したがって、R B P 4 のレベルは、「内蔵型」肥満を有する人が、皮下型肥満を有する人と比較して高い。

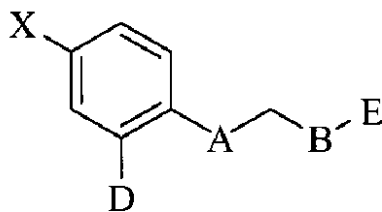
20

## 【0197】

本明細書に示されるのは、R B P 4 の過剰な血清レベルを下げる化学式（I）及び（I I）の化合物である。一実施形態は、化学式（I）（化 40）の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物であり、化学式（I）の化合物は、R B P 4 の血清レベルを下げるものである。

## 【0198】

## 【化 40】



化学式（I）

30

## 【0199】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

40

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、又はメチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H 又は (化 41) であり、

G は、- OR<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - OR<sup>1</sup>、ハロゲン、- CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル - CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、NHR<sup>1</sup>、- (C<sub>1</sub> -

50

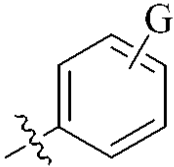
$C_6$ ) アルキル -  $NHR^1$ 、 $-(C=O)NHR^1$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル -  $(C=O)NHR^1$ 、 $-NHR^1(C=O)R^1$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル -  $NHR^1(C=O)R^1$  であり、

$R^1$  は、H 又は  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、

X は、ハロゲンである。]

【0200】

【化41】



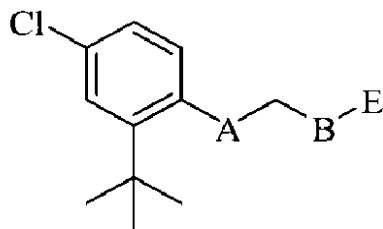
10

【0201】

その他の実施形態は、化学式 (II) (化42) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物であり、化学式 (II) の化合物は、RBP4 の血清レベルを下げるものである。

【0202】

【化42】



化学式 (II)

【0203】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、 $-(C_2 - C_7)$  アルキル、 $-(C_2 - C_7)$  アルケニル、 $-(C_3 - C_8)$  シクロアルキル、 $-(C_2 - C_7)$  ヘテロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$  ヘテロシクロアルキル、 $-(C_3 - C_8)$  シクロアルケニル、又は  $-(C_3 - C_8)$  ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、 $(C=O) - OR$ 、 $-O - (C=O) - R$ 、 $-(C=O) - R$ 、 $-OR$ 、カルボン酸バイオイソスター、 $-(C=O) - NR^1R$ 、 $NR^1 - (C=O) - R$ 、 $-(C_1 - C_7)$  アルキル -  $(C=O) - OR$ 、又は  $-(C_1 - C_7)$  アルキル -  $(C=O) - NR^1R$  であり、

R は、H 又は (化43) であり、

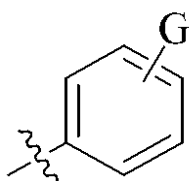
G は、 $-OR^1$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル -  $OR^1$ 、ハロゲン、 $-CO_2R^1$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル -  $CO_2R^1$ 、 $NHR^1$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル -  $NHR^1$ 、 $-(C=O)NHR^1$ 、 $-(C_1 - C_6)$  アルキル -  $(C=O)NHR^1$ 、 $-NHR^1(C=O)R^1$ 、又は  $-(C_1 - C_6)$  アルキル -  $NHR^1(C=O)R^1$  であり、

$R^1$  は、H 又は  $(C_1 - C_6)$  アルキルである。]

【0204】

40

## 【化 4 3】



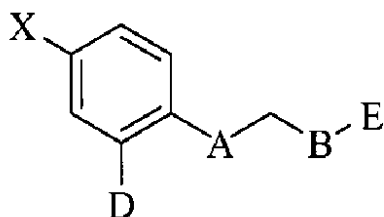
## 【 0 2 0 5】

10

さらなるその他の実施形態は、患者の糖尿病を治療する方法であり、治療的に有効量の化学式 (I I) (化 4 4) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を、患者に投与する工程を備える方法であり、治療的に有効量の化学式 (I) の化合物を投与する工程は、R B P 4 のレベルを下げる。

## 【 0 2 0 6】

## 【化 4 4】



20

化学式 (I)

## 【 0 2 0 7】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

30

D は、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、メチレンシクロペンチルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールであり、

X は、ハロゲンである。]

## 【 0 2 0 8】

40

さらなるその他の実施形態は、患者の眼疾患（一例として、黄斑変性）を治療する方法であって、患者に、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (I I) の化合物を投与する工程を備え、R B P 4 のレベルが減少する。追加的な実施形態は、血清における R B P 4 を下げる方法であって、化学式 (I) 又は (I I) の化合物を投与する工程を備える。さらなる追加的な実施形態は、組織内（一例として脂肪組織）の R B P 4 を下げる方法であって、化学式 (I) 又は (I I) の化合物を投与する工程を備える。

## 【 0 2 0 9】

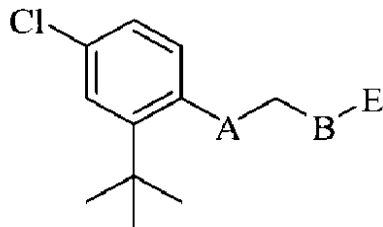
一実施形態は、患者の 1 型又は 2 型の糖尿病を治療する方法であって、患者に、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (I I) の化合物を投与する工程を備え、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (I I) の化合物は、脂肪細胞中の R B P 4 を調節する。追加的な実施

50

形態は、患者の 1 型又は 2 型の糖尿病を治療する方法であって、患者に、治療的に有効量の化学式 (I) 又は (II) の化合物を投与する工程を備え、RBP4 レベルの減少がインスリン感受性を増大させるように、RBP4 レベルが減少する。その他の実施形態は、患者の 1 型又は 2 型の糖尿病を治療する方法であって、患者に、治療的に有効量の化学式 (II) (化 45) の化合物、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグ、塩もしくは溶媒和物を投与する工程を備え、RBP4 レベルの減少がインスリン感受性を増大させるように、RBP4 のレベルが減少する。

【0210】

【化 45】



化学式 (II)

【0211】

[ 式中、A は、O、NH、又は S であり、

B は、単結合、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) アルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、- (C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>) ヘテロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルキル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルケニル、- (C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) ヘテロシクロアルケニルであり、

E は、(C=O) - OR、- O - (C=O) - R、- (C=O) - R、- OR、カルボン酸バイオイソスター、- (C=O) - NR<sup>1</sup>R、NR<sup>1</sup> - (C=O) - R、- (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - OR、又は - (C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>) アルキル - (C=O) - NR<sup>1</sup>R であり、

R は、H、任意に置換されたアリール、又は任意に置換されたヘテロアリールである。

]

【0212】

< 特発性頭蓋内圧高進症 (IIH) >

IIH (偽脳腫瘍 (PTC) としても公知である) は、脳周囲液における高圧状態であり、同定可能な原因因子がない。この状態は、殆どが、子供を生む年齢の女性において存在する。その症状は、しばしば、体重増加期間の間に開始又は悪化する。典型的な症状としては、頭痛、脈拍同期性耳鳴、及び視覚的問題 (乳頭浮腫) が挙げられ、これらは、未治療の症例において重度且つ永続的な視力喪失をもたらし得る。

【0213】

IIH の病因は未知であるが、過剰ビタミン A レベルがその候補である。この理由は、ビタミン A 過剰症の症状及び兆候は、IIH のものと類似するからである。研究によると、血清レチノールレベルは、対照群においてよりも IIH 患者においての方が、両方の群においてビタミン A 摂取又はレチニルエステル濃度が有意な差異を示さないにも関わらず、有意に高いことが示されている。Jacobson, DM et al., Neurology, 54:2192-3 (1999) を参照のこと。本明細書に含まれるのは、化学式 (I) 及び (II) の化合物を用いた、IIH 治療のための方法、化合物、及び組成物である。

【0214】

(骨関連障害)

骨化過剰症は、骨の過剰成長が生じる状態である。この状態は、正常な骨からの突出塊の形成をもたらすもので、多数の筋骨格障害において観察される。びまん性特発性骨増殖症 (DISH) は、骨化過剰症の一形態であり、流動状石灰化及び椎体の骨化によって特徴付けられる。DISH 患者における X 線撮影異常は、胸椎において最も一般的に観

10

20

30

40

50

察される。このことにより、脊柱の前部にある放射線不透過性障壁の存在が導かれる。後縦靱帯（O P L L）の骨化もまた、D I S H患者における増加頻度と関連しており、さらに、骨化過剰又は脊椎靱帯骨化の結果である脊髄損傷と関連している。骨化過剰症又はD I S Hの患者に付随する他の障害としては、急性骨折及び脊柱偽関節が挙げられる。

#### 【0215】

D I S H及びO P L Lの病因は現在未知であるが、両方の障害が、高レベルの血清レチノール及びR B Pに関連してきた。Kodama, T et al., *In vivo* 12:339-344 (1998); Kilcoyne, RF, J. *Am. Acad. Dermatol.* 19:212-216 (1988)を参照のこと。これは、D I S H及びO P L Lの病因において、ビタミンAの果たし得る役割を提示する。他の研究は、骨化過剰症患者における異常なレチノール及びR B Pレベルを伴う先天性機能的R B P欠損の発症を示してきた。De Bandt, M., et al., *J. Rheumatol.* 22:1395-8 (1995)。医学的報告書もまた、老齢患者における、変形性関節症を伴うビタミンA過剰症の発症を報告している。Romero, JB et al., *Bull Hosp. Jt. Dis.* 54:169-174 (1996)を参照のこと。したがって、本明細書に記載される方法、化合物、及び組成物は、化学式（I）及び（I I）の化合物を用いて、骨関連疾患（一例でしかないが、骨化過剰症）を治療するのに用いられる。ここで、血清レチノール及びR B Pのレベルが調節される。

10

#### 【0216】

##### <タンパク質ミスフォールディング及び凝集疾患>

タンパク質のミスフォールディング及び凝集は、一般的にはアミロイドーシスとして公知であるいくつかの疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、及び全身アミロイドーシスを含む）と関連付けられてきた。これらの疾患は、タンパク質二次構造のミスフォールディングを伴って生じ、通常可溶性タンパク質がアミロイド原線維と呼ばれる - シートリッチな構造の不溶性細胞外線維沈着物を形成し、器官機能不全を引き起こす。20種の種々の線維タンパク質（トランスサイレチン（T T R）を含む）が、ヒトアミロイドーシスにおいて記載されており、その各々は異なる臨床像を有する。

20

#### 【0217】

野生型T T Rタンパク質は、老人性全身アミロイドーシス（心臓組織におけるT T R線維の沈着から生じる散在性障害）の発症に関連している。対照的に、変異体T T Rタンパク質は、家族性アミロイド性多発ニューロパシー及び心筋症と関係があり、この沈着物は、主に、末梢及び自律神経系ならびに心臓に影響を及ぼす。組織選択的沈着の原因機構は、現在のところ知られていない。アミロイドーシス形成において、T T Rは、そのモノマー形態で線維形成と関連する。T T Rテトラマーの安定化を促進する化合物（例えば、低分子であるレスベラトロール及びピアリールアミン）は、インビトロにおいてアミロイド原線維形成を阻害する。Reixach, N. et al., *PNAS* 101:2817-2822 (2004)を参照のこと。

30

#### 【0218】

トランスサイレチンもまた、アルツハイマー病に関連しているが、アミロイドーシスにおけるアミロイド原線維の形成とは対照的に、T T Rは、インビトロ及びインビボの両方においてアミロイドベータタンパク質形成を阻害する。Schwartzman AL et al., *Amyloid* . 11:1-9 (2004); Stein, TD and Johnson, JA, *J. Neurosci.* 22:7380-7388 (2002)を参照のこと。ビタミンAはまた、インビトロにおいて抗アミロイド形成効果及びアミロイド - ベータ原線維安定化効果を提示することが示されている。Ono, K., et al., *Exp. Neurol.* 189:380-392 (2004)を参照のこと。

40

#### 【0219】

##### <嚢胞性線維症>

嚢胞性線維症は、致命的な遺伝病であり、この死亡の主要原因は、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）による再発性細菌感染に関連する過剰な肺炎症に起因する。嚢胞性線維症は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子遺伝子（C F T R）における変異によって引き起こされる。この遺伝子の産生は、汗、消化液、及び粘液を作るのに重要な塩化物イオンチャネルである。C G T R遺伝子は、染色体7のq 3 1 . 2遺伝子座に位置し、1, 480アミノ酸長であるタンパク質を作り出す。一般的な変異である F 5 0 8は、3ヌク

50

レオチドの欠損であり、タンパク質の508位置においてアミノ酸フェニルアラニンの欠損をもたらす。続いて、F508は、正常に折り畳みしないタンパク質を作り出し、細胞によって分解される。また、CFTR遺伝子によって作り出されたタンパク質は、細胞質を周囲液体につなぐ塩素イオンチャネルとして作用する。CFTRタンパク質の変異は、塩化物イオンを細胞外で捕捉する。細胞質への塩化物イオンの排除は、ナトリウムイオンを引き付け、この組み合わせは、嚢胞性線維症を患う個体の汗において多量に欠乏している塩を形成する。ある研究は、CFTRタンパク質の障害が、ナトリウムと塩化物の摂取を増大させ水の再吸収を増加させることにより、脱水及び強粘性の粘液を生じさせることを示している。

#### 【0220】

嚢胞性線維症の治療は、強粘性の粘液及び感染によって引き起こされる肺損傷の治療に集中している。バンコマイシン及びトブラマイシン等の抗生物質は、肺感染が低下した場合に使用される。フルチカゾン等の鼻用ステロイドは、鼻炎症を減少させるために使用されてきた。その他の症例において、鼻閉塞を軽減し且つさらなる感染を制限するために洞手術が使用される。

#### 【0221】

セラミドレベルの制御は、感染した肺から細菌を効率的にクリアランスするために重要であるようである。本明細書に示されるのは、嚢胞性線維症を治療するための方法であって、化学式(I)又は(II)の化合物を投与する工程を備え、化合物は、セラミド生成の仲介を通じて、細菌負荷のクリアランスに役立つ。ある実施形態は、嚢胞性線維症に関連する細菌感染を治療するための方法であり、化学式(I)又は化学式(II)の化合物を投与する工程を備える。ここで、化学式(I)又は化学式(II)の化合物は、感染した肺からの細菌のクリアランスに役立つ。その他の実施形態では、細菌は、グラム陰性細菌である。追加的な実施形態では、グラム陰性細菌は、緑膿菌である。その他の実施形態は、嚢胞性線維症を治療するための方法であって、化学式(I)又は化学式(II)の化合物を投与する工程を備え、化学式(I)又は(II)の化合物は、嚢胞性線維症関連器官におけるセラミド欠乏を正すものである。追加的なその他の実施形態では、嚢胞性線維症関連器官が肺である。

#### 【0222】

<アルストレーム - ハルグレン症候群>

アルストレーム - ハルグレン症候群(アルストレーム症候群としても公知である)は、非常に若い年齢の幼少児に罹患する、稀な常染色体劣性障害である。症状には、錐体 - 桿体ジストロフィーと関連する乳児期における失明又は重篤な視力損失、難聴、生後1年以内の肥満発症、2型糖尿病及び重篤なインスリン耐性の発症、黒色表皮症(皮膚の黒斑の発生)、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症、及び甲状腺欠損が含まれる。

#### 【0223】

アルストレーム症候群に関連する変異は、染色体2pの14.9cM領域に位置決めされている。Collin, GB et al., Hum. Mol. Gen. 6:213-219 (1997)。疾患の個々の症状発現を治療すること以外には、アルストレーム症候群の患者にとって利用可能な治療処置は現在のところ存在しない。ある実施形態は、アルストレーム - ハルグレン症候群の治療に使用される方法、化合物、及び組成物であり、化学式(I)及び(II)の構造を有する化合物を用いる。

#### 【0224】

<定義>

「アルコキシ」基は、(アルキル)O - 基を意味し、ここでアルキルは本明細書に定義される。

#### 【0225】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素を意味する。アルキル部分は、「飽和アルキル」基を含み、これは、任意のアルケン又はアルキン部分を含まないことを意味する。アルキル部分は、「非飽和アルキル」部分を含み、これは、少なくとも1つのアルケン又はアルキ

10

20

30

40

50

ン部分を含むことを意味する。「アルケン」部分は、少なくとも2つの炭素原子及び少なくとも1つの炭素-炭素二重結合から構成される基を意味する。「アルキン」部分は、少なくとも2つの炭素原子と少なくとも1つの炭素-炭素三重結合から構成される基を意味する。アルキル部分は、飽和又は非飽和のいずれであれ、分岐鎖、直鎖、又は環状を含む。

#### 【0226】

「アルキル」部分は、1乃至10の炭素原子を含む部分である（本明細書ではどこでも、「1乃至10」等の数値範囲は、与えられた範囲内の各整数を意味する：例えば、「1乃至10の炭素原子」とは、1炭素原子、2炭素原子、3炭素原子等、10までの（10を含む）炭素原子からなるアルキル基を意味する。しかしながら、本定義は、数値範囲が指定されていない用語「アルキル」の存在もまた包含する。）。アルキル基は、1乃至5炭素原子を有する「低級アルキル」であることもできる。本明細書に記載される化合物のアルキル基は、「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル」又は類似の表示で表されることができる。一例でしかないが、「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル」は、1乃至4の炭素原子がアルキル鎖に存在する、即ち、アルキル鎖が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及びt-ブチルからなる群から選択される。典型的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3（tertiary）ブチル、ペンチル、ヘキシル、エテニル、プロペニル、ブテニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を含むがこれらに限定されない。

10

20

#### 【0227】

用語「アルケニル」は、アルキル基の1種を意味し、アルキル基の最初の2原子が、芳香族基の一部ではない二重結合を形成する。即ち、アルケニル基は、原子-C(R)=C-Rにより始まり、Rは、アルケニル基の残りの部分を意味し、同じ又は異なる。アルケニル基の非制限の実施例は、-CH=CH、-C(CH<sub>3</sub>)=CH、-CH=CCH<sub>3</sub>、及び-C(CH<sub>3</sub>)=CCH<sub>3</sub>である。アルケニル部分は、分岐鎖、直鎖、又は環状を含む（この場合、「シクロアルケニル」基としても知られている）。

#### 【0228】

「アミド」は、化学式-C(O)NHR又は-NHC(O)Rを有する化学的部分であり、Rは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合される）、及びヘテロ脂環式（環炭素を介して結合される）からなる群から選択される。アミドは、化学式(I)の化合物に結合したアミノ酸又はペプチド分子を含み、これによりプロドラッグを形成する。本明細書に記載される化合物における任意のアミン、ヒドロキシル又はカルボキシル側鎖は、アミド化されることができる。このようなアミドを作るための手順及び特異的な基は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999等の参考文献にみられ、引用することにより本願に援用する。

30

#### 【0229】

用語「芳香族」又は「アリール」は、共役電子系を有する少なくとも1つの環を有するとともに、炭素環アリール（例えばフェニル）及び複素環アリール（又は「ヘテロアリール」もしくは「ヘテロ芳香族」）基（例えばピリジン）の両方を含む芳香族基を意味する。この用語は、単環、又は縮環多環（即ち、炭素原子の隣接ペアを共有する）基を含む。用語「炭素環」は、1又はそれ以上の共有結合環状構造を含む化合物を意味し、環の骨格を形成する原子は全て炭素原子である。このように、本用語は、環骨格が炭素とは異なる原子を少なくとも1つ含む複素環から、炭素環を区別する。

40

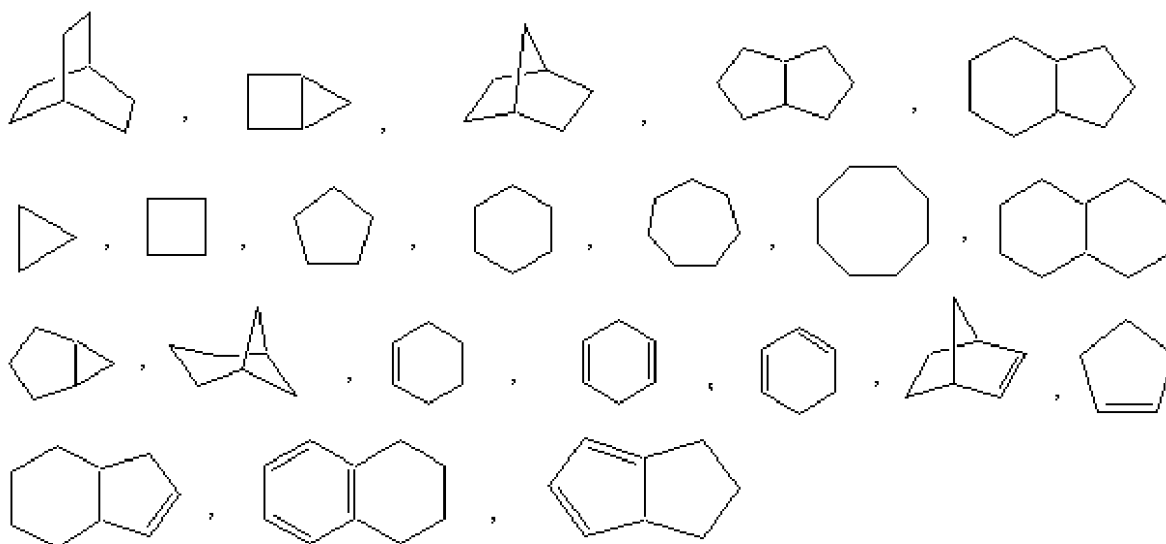
#### 【0230】

用語「シクロアルキル」は、単環又は多環ラジカルを意味し、炭素及び水素のみを含み、そして、飽和、部分不飽和、又は完全不飽和を含む。シクロアルキル基は、3乃至10の環原子を有する基を含む。シクロアルキル基の図例は、以下の部分（化46）等を含む。

#### 【0231】

50

## 【化 4 6】



10

## 【0 2 3 2】

用語「ハロ」、又は、代替的に「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ、又はヨードである。好ましいハロ基は、フルオロ、クロロ、及びプロモである。

20

## 【0 2 3 3】

用語「ヘテロアルキル」「ヘテロアルケニル」及び「ヘテロアルキニル」は、任意に置換されたアルキル、アルケニル、及びアルキニルラジカルを含み、炭素以外の原子から選択された 1 又はそれ以上の骨格鎖原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、リン、又はそれらの組み合わせ）を有する。

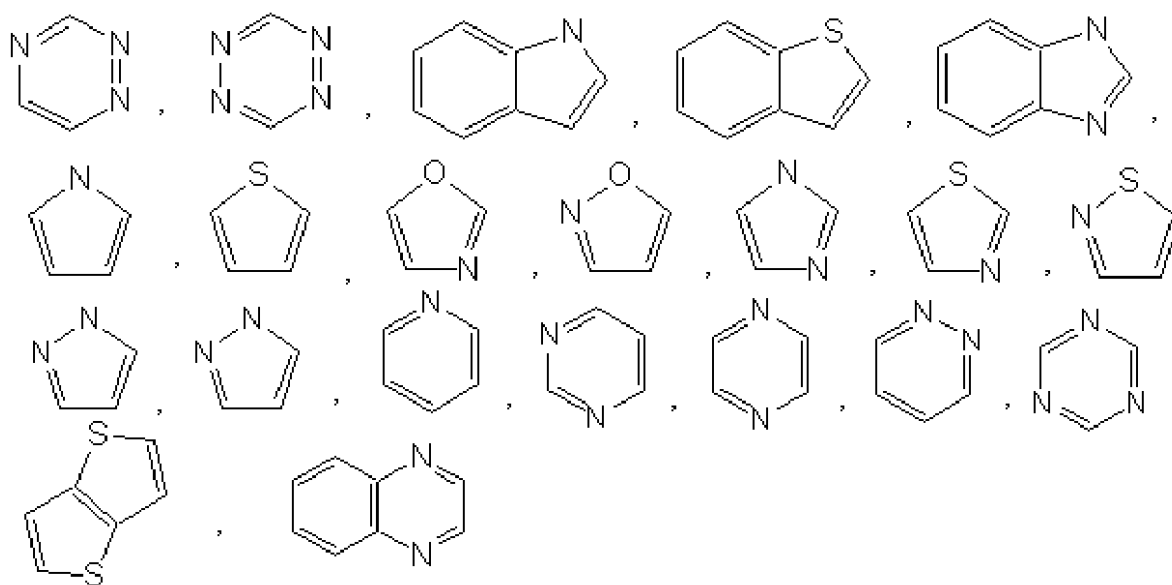
## 【0 2 3 4】

用語「ヘテロアリール」又は、代替的に、「ヘテロ芳香族」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1 又はそれ以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を意味する。N-含有「ヘテロ芳香族」又は「ヘテロアリール」部分は、環の骨格原子の少なくとも 1 つが窒素原子である芳香族基を意味する。多環ヘテロアリール基は、縮合又は非縮合を含む。ヘテロアリール基の図例は、以下の部分（化 4 7）等を含む。

30

## 【0 2 3 5】

## 【化 4 7】



40

## 【0 2 3 6】

用語「部分」は、分子の特異的区分又は官能基を意味する。化学的部分は、分子に組み

50



込まれた又は付加された化学的構成要素として認識されることが多い。

【0237】

用語「結合」又は「単結合」は、原子が結合によってつなぎ合わされた時の2原子間又は2部分間の化学的結合を意味し、より大きい部分構造の一部とみなされる。

【0238】

用語「カルボン酸バイオイソスター」は、カルボン酸基を置換可能な部分を意味する。バイオイソスターは、原子又は原子団をその他の大まかには類似する原子又は原子団と交換することを含み、カルボン酸基の空間的配置、電子物性、又は他の物理化学的特性を模倣することによって、類似の生物活性を維持する。したがって、例えば、テトラゾール、スルホン酸、及びスルホンアミドは、カルボン酸バイオイソスターである。

10

【0239】

用語「任意に置換された」は、言及された基が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、チオカルボニル、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、ニトロ、ペルハロアルキル、ペルフルオロアルキル、シリル、及びアミノ（モノ - 及びジ - 置換アミノ基を含む）、及びその保護誘導体から選択される1又はそれ以上の追加的な基で個々に独立して置換されることを含む。保護基の例は、上述したGreene and Wuts等の文献にみられる。

【0240】

ある実施形態では、本明細書に記載される化合物は、1又はそれ以上のキラル中心を所有し、各中心はR又はS配置にある。本明細書に記載される化合物は、全てのジアステレオマー、鏡像異性体、及びエピマー形態の全て、同様にそれらの好適な混合物も含む。立体異性体は、必要に応じて、例えば、キラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離により得られる。

20

【0241】

本明細書に記載される方法及び処方、化学式(I)の構造を有する化合物のN-酸化物、結晶形態（多形体としても知られる）、又は薬学的に許容可能な塩、同様に、同種の活性を有するこれら化合物の活性代謝産物の使用を含む。ある状況下では、化合物は互変異性体として存在する。全ての互変異性体は、本明細書に記載される化合物の範囲に含まれる。さらに、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和で存在し、薬学的に許容可能な溶媒（水、エタノール等）を用いた溶媒和形態でも存在する。本明細書に示される化合物の溶媒和形態もまた、本明細書に開示されていると見なされる。

30

【0242】

< 医薬組成物 >

その他の態様は、化学式(I)又は(II)の化合物、及び薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、又は担体を含む医薬組成物である。

【0243】

用語「医薬組成物」は、化学式(I)の化合物とその他の化学成分との混合物を意味する。その他の化学成分とは、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、及び/又は賦形剤である。医薬組成物は、化合物を有機体に投与することを容易にする。化合物を投与する手法は、静脈、経口、噴霧、非経口、経眼、肺、及び局所投与である。

40

【0244】

用語「担体」は、細胞又は組織内への化合物の取り込みを促進する比較的毒性の無い化学物質又は薬剤を意味する。

【0245】

用語「希釈剤」は、送達前に関心のある化合物を希釈するのに使用される化学物質を意味する。希釈剤は、化合物を安定化させるためにも用いられる。なぜなら、希釈剤は、より安定した環境を提供するからである。緩衝液に溶解した塩（pH制御又は維持も提供する）は、希釈剤として使用され、リン酸緩衝生理食塩水を含むがこれに限定されない。

【0246】

50

用語「生理的に許容可能な」は、化合物の生物学的活性又は特性を無効にすることなく、非毒性である物質（例えば、担体又は希釈剤等）を意味する。

【0247】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、その塩が投与される有機体に有意な炎症を引き起こさないとともに化合物の生物学的活性又は特性を無効にしない化合物の形態を意味する。一実施例では、薬学的に許容可能な塩は、化学式（I）の化合物を酸と反応させることによって得られる。酸とは、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸、及び同等のものである。薬学的に許容可能な塩は、化学式（I）の化合物を塩基と反応させることにより塩を形成することにより得られ、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム又はカリウム塩）アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム又はマグネシウム塩）、有機塩基（例えば、ジシクロヘキシルアミン、N - メチル - D - グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン）の塩、及びアミノ酸（例えばアルギニン、リジン、及び同様のもの）との塩である。

【0248】

本明細書に開示される化合物「代謝産物」は、化合物が代謝された時に形成される化合物の誘導体である。用語「活性代謝産物」は、化合物が代謝された時に形成される化合物の生物学的に活性な誘導体を意味する。用語「代謝された」とは、作用（加水分解反応、及び酵素によって触媒された反応を含むが、これらに限定されない）の合計を意味し、この作用によって特定物質が有機体により変化される。したがって、酵素は、化合物に特異的な構造変化を生じさせる可能性がある。例えば、シトクロムP450は、多様な酸化及び還元反応を触媒し、その一方で、ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、活性化されたグルクロン酸分子から芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、及び遊離スルフヒドリル基への転移を触媒する。さらに、代謝産物に関する情報は、The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996) から得ることができる。

【0249】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物の代謝産物は、化合物を宿主に投与し且つ宿主からの組織サンプルを分析すること、又は化合物をインビトロで肝細胞と培養し且つ得られた化合物を分析することのいずれかによって、同定される。

【0250】

「プロドラッグ」は、インビボで親薬物に変換される薬物を意味する。プロドラッグは、大抵の場合に有用である。なぜなら、ある状況下において、これらプロドラッグは、親薬物よりも投与し易いためである。ある実施例では、プロドラッグは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能であり、その一方、親薬物は利用可能ではない。例えば、プロドラッグは、親薬物よりも、医薬組成物において溶解性が改善している。一例は、制限するためのものではないが、エステルとして（「プロドラッグ」）投与される化学式（I）の化合物であり、水溶性が移動性に悪影響を及ぼす細胞膜を横断する送達を促進し、その後、水溶性が有益である細胞内に一旦入ると、代謝的にカルボン酸（活性物質）に加水分解される。プロドラッグの追加的な例は、ペプチドが代謝されて活性部分を明らかに示す箇所である酸性基に結合した短ペプチド（ポリアミノ酸）である。

【0251】

ある実施形態では、本明細書に記載される化合物は、それ自体又は医薬組成物の形態でヒト患者に投与される。医薬組成物において、化合物は、併用療法でなされる如く、その他の活性成分と、あるいは、好適な担体又は賦形剤と混合される。本応用の化合物の処方及び投与のための手法は、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed. (2000)」にみることができる。

【0252】

< 投与経路 >

投与の好適な経路は、例えば、経口、直腸、膣内、経粘膜、経皮、肺、又は腸投与；

10

20

30

40

50

非経口投与を含み、非経口投与は、筋肉内、皮下、静脈、髄内注入、同様に、髄腔内、直接的脳室内、腹腔内、又は経鼻投与を含む。

【0253】

あるいは、我々は、全身性よりもむしろ局所的に化合物を投与（例えば、化合物を直接的に器官に注入する）し、この際、貯蔵型又は持続放出型処方において投与することが多い。リポソームは、器官によって選択的に狙いを定められ、取り込まれることになる。さらに、例えば、薬剤は、急速放出处方の形態、徐放処方の形態、又は中間放出处方の形態で提供される。

【0254】

< 化合物 / 処方 >

例えば、化学式（I）又は（II）の化合物を含む医薬組成物は、混合、溶解、造粒、糖衣錠化、均質的混合、乳化、カプセル化、封入、又は圧縮過程の方法によって製造される。

【0255】

例えば、医薬組成物は、1又はそれ以上の生理的に許容可能な担体を用いて、従来の方法で処方される。生理的に許容可能な担体とは、賦形剤と助剤を含み、活性化合物を薬学的に使用される製剤へと加工することを促進する。適切な処方は、選択する投与経路に依存する。

【0256】

ある実施形態では、化学式（I）又は（II）の化合物は、多様な方法で投与され、全身的な投与を含み、例えば、経口又は静脈内投与である。

【0257】

有用な組成物は、化学式（I）又は（II）の化合物の溶解性に役立つ可溶化剤も含む。用語「可溶化剤」は、一般的には、薬剤のミセル溶液又は真溶液の形成をもたらす薬剤を含む。ある実施形態では、特定の許容可能な非イオン界面活性剤（例えばポリソルベート80）が、可溶化剤として有用であり、同様に、許容可能なグリコール、ポリグリコール（例えば、ポリエチレングリコール400）及びグリコールエーテルも挙げられる。

【0258】

有用な組成物は、1又はそれ以上のpH調整剤又は緩衝剤も含み、これは、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸、及び塩酸等の酸；水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、及びトリス・ヒドロキシメチルアミノメタン等の塩基；及び、クエン酸塩/デキストロース、重炭酸ナトリウム、及び塩化アンモニウム等の緩衝液を含む。このような酸、塩基、及び緩衝液は、許容可能な範囲内で組成物のpHを維持するのに必要な量で含まれる。

【0259】

有用な組成物は、組成物の浸透圧を許容可能な範囲内とするのに必要な量において、1又はそれ以上の許容可能な塩を含む。このような塩は、ナトリウム、カリウム、又はアンモニウム陽イオン、及び塩化物、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、チオ硫酸塩、又は亜硫酸水素塩陰イオンを含み；好適な塩は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、及び硫酸アンモニウムである。

【0260】

その他の有用な組成物は、微生物活性を抑制するために1又はそれ以上の許容可能な防腐剤も含む。好適な防腐剤は、水銀含有物質、例えば、メルフェン（merfen）及びチオマーサル；安定化された塩化二酸化物；並びに四級アンモニウム化合物、例えば、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルメチルアンモニウム、及び塩化セチルピリジニウムを含む。

【0261】

ある実施形態では、水性懸濁組成物は、単一用量の非再密閉性容器にパッケージングされる。あるいは、複数用量の再密閉可能な容器が用いられてもよく、この場合、この組成物には防腐剤が含まれることが典型的である。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 6 2 】

化学式 ( I ) 又は ( I I ) の疎水性化合物のための医薬担体は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー及び水相を含む共溶媒系である。この共溶媒系は、10%エタノール、10%ポリエチレングリコール300、10%ポリエチレングリコール40キастターオイル ( P E G - 40キастターオイル ) と70%水溶液を含む。この共溶媒系は、疎水性化合物をよく溶解して、それ自身が全身投与の際に毒性が低い。例えば、共溶媒系の割合は、その溶解度及び毒性の特性を破壊せずに著しく変化する。さらに、例えば、共溶媒成分の同一性は変化する：例えば、他の低毒性の非極性界面活性剤が P E G - 40キастターオイルの代わりに用いられ、ポリエチレングリコール300の画分サイズが変化する；ある実施形態では、他の生体適合性ポリマーが、ポリエチレングリコールを置き換える (例えば、ポリビニルピロリドン)；そして他の糖又はポリサッカライドが、この水溶液に含まれることもできる。

10

## 【 0 2 6 3 】

あるいは、疎水性の薬学的化合物のための他の送達系が使用される。リボソーム及びエマルションは、疎水性薬物の送達媒体又は担体の例である。ある実施形態では、特定の有機溶媒、例えば、N - メチルピロリドンも使用されるが、通常は、毒性が大きくなるという犠牲を伴う。さらに、この化合物は、例えば、治療薬を含む固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスのような徐放性の系を用いて送達される。徐放性のカプセルは、その化学的性質に依存して、2 ~ 3週間から100日までにわたってこの化合物を放出する。この治療用薬剤の化学的な性質及び生物学的な安定性に応じて、タンパク質安定化のための追加的な戦略が採用される。

20

## 【 0 2 6 4 】

本明細書で記載される全ての処方物は、抗酸化剤、金属キレート剤、チオール含有化合物、及び他の一般的な安定化剤から利益を得る。このような安定化剤の例としては、( a ) 約0.5% ~ 約2% ( w / v ) のグリセロール、( b ) 約0.1% ~ 約1% ( w / v ) のメチオニン、( c ) 約0.1% ~ 約2% ( w / v ) のモノチオグリセロール、( d ) 約1mM ~ 約10mMのE D T A、( e ) 約0.01% ~ 約2% ( w / v ) のアスコルビン酸、( f ) 0.003% ~ 約0.02% ( w / v ) のポリソルベート80、( g ) 0.001% ~ 約0.05% ( w / v ) のポリソルベート20、( h ) アルギニン、( i ) ヘパリン、( j ) 硫酸デキストラン、( k ) シクロデキストリン、( l ) ペントサンポリ硫酸、及び他のヘパリノイド、( m ) マグネシウム及び亜鉛等の二価陽イオン；又は( n ) それらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

30

## 【 0 2 6 5 】

ある実施形態では、式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物は、薬学的に適合性の対イオンとの塩として提供される。ある実施形態では、薬学的に適合可能な塩は、多くの酸と形成され、この酸とは、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸などを含むがこれらに限定されない。塩は、水性又は他のプロトン性の溶媒において、対応する遊離酸又は塩基形態よりも可溶性である傾向がある。

## 【 0 2 6 6 】

## &lt; 経口投与 &gt;

40

ある実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、経口投与のために、固体、半固体、又は液体の剤形で提供される。本明細書において使用される如く、経口投与は、口腔、舌、及び舌下投与を含む。適切な経口剤形は、錠剤、カプセル、ビル、トローチ ( troche )、薬用ドロップ ( lozenge )、トローチ ( pastille )、オブラートカプセル、丸薬、薬用チューイングガム、顆粒、原末、発泡もしくは非発泡粉末又は顆粒、溶液、エマルション、懸濁液、溶液、ウエハー、散布剤、エリキシル剤、及びシロップを含むがこれらに限定されない。活性成分に加えて、ある実施形態では、医薬組成物は1又はそれ以上の薬学的に許容可能な担体又は賦形剤を含む。この担体又は賦形剤は、結合剤、増量剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、潤剤、流動促進剤、着色剤、色素移動抑制剤、甘味料、及び香料を含むがこれらに限定されない。

50

## 【0267】

結合剤又は造粒剤は、圧縮後に錠剤が損傷を受けないように、錠剤に密着性を与えるものである。適切な結合剤又は造粒剤は、スターチ、例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、及びアルファ化スターチ（例えば、スターチ1500）；ゼラチン；糖、例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜、及びラクトース；天然及び合成ガム、例えば、アカシア、アルギン酸、アルギン酸塩、アイリッシュ・モスの抽出物、パンワール（panwar）ガム、ガティガム、イサゴール（isapol）殻の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）、ビーガム（Veegum）、カラマツアラボガラクトン（larch arabogalactan）、粉末トラガカント、及びグアーガム；セルロース、例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；微結晶性セルロース、例えば、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（FMC CORP.、マークスフック、ペンシルベニア州）；及びこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。適切な増量剤は、タルク、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、スターチ、アルファ化スターチ、及びこれらの混合物を含むがこれらに限定されない。ある実施形態では、結合剤又は増量剤は、本明細書に提示される医薬組成物中の約50乃至約99重量％存在する。

10

20

## 【0268】

適切な希釈剤は、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、スクロース、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、及び粉末糖を含むがこれらに限定されない。特定の希釈剤、例えば、マンニトール、ラクトース、ソルビトール、スクロース、及びイノシトールは、有効量で存在すると、特定の圧縮錠剤に、口内で噛むことによる崩壊が可能となるように特性を付与する。ある実施形態では、このような圧縮錠剤は、チュアブル錠として使用される。

## 【0269】

適切な崩壊剤は、寒天；ベントナイト；セルロース、例えば、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース；木材産物；天然海綿；陽イオン交換樹脂；アルギン酸；ガム、例えば、グアーガム及びビーガム（Veegum）HV；シトラスバルブ；架橋セルロース、例えば、クロスカルメロース；架橋ポリマー、例えば、クロスボビドン；架橋スターチ；炭酸カルシウム；結晶セルロース、例えば、グリコール酸スターチナトリウム；ボラクリリンカリウム；スターチ、例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、タピオカスターチ、及びアルファ化スターチ；クレー；調整物（aligns）；及びこれらの混合物を含むがこれらに限定されない。本明細書に記載される医薬組成物における崩壊剤の量は、処方の種類によって変動する。ある実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、約0.5乃至約15重量％、又は約1乃至約5重量％の崩壊剤を含む。

30

## 【0270】

適切な潤剤は、ステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；鉱油；軽油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；グリコール、例えば、グリセロールベヘネート、及びポリエチレングリコール（PEG）；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；タルク；硬化植物油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、及び大豆油を含む；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；エチルラウレート；寒天；スターチ；ヒカゲノカズラ；シリカ又はシリカゲル、例えば、AEROSIL（登録商標）200（W.R. Grace Co.、バルティモア、メリーランド州）、及び、CAB-O-SIL（登録商標）（Cabot Co.、ボストン、マサチューセッツ州）、及びそれらの混合物を含むがこれらに限定されない。ある実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、約0.1乃至5重量％の潤剤を含む。

40

## 【0271】

50

適切な流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素であるCAB-O-SIL（登録商標）（Cabot Co.、ボストン、マサチューセッツ州）、及びアスベスト不使用のタルクを含む。着色剤は、任意の認可済かつ保証済の水可溶性FD&C染料、及び不水溶性FD&C染料（アルミナ白に懸濁されている）、及びレーキ顔料、並びにこれらの混合物を含む。レーキ顔料は、水溶性染料の吸収による重金属の水和酸化物への組み合わせであり、染料の不水溶性形態をもたらす。香料は、植物（例えば、果実）から抽出した天然香料、及び良好な味覚を生み出す化合物（例えば、ペパーミント及びメチルサリチル酸）の合成混合物を含む。甘味剤は、スクロース、ラクトース、マンニトース、シロップ、グリセリン、及び人口甘味料、例えば、サッカリン及びアスパルテムを含む。適切な乳化剤は、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、及び界面活性剤、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（TWEEN（登録商標）20）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート80（TWEEN（登録商標）80）、及びオレイン酸トリエタノールアミンを含む。懸濁剤及び分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガント、ビーガム、アカシア、カルボメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンを含む。防腐剤は、グリセリン、メチル及びプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、及びアルコールを含む。湿潤剤は、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート、及びポリオキシエチレンラウリルエーテルを含む。溶媒は、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、及びシロップを含む。エマルジョンに用いられる非水性溶液の例は、鉱油、及び綿実油を含む。有機酸は、クエン酸及び酒石酸を含む。二酸化炭素源は、重炭酸ナトリウム及び炭酸ナトリウムを含む。

10

20

#### 【0272】

ある実施形態では、経口的に使用される医薬製剤は、ゼラチンで作られた押し込み式カプセルを含み、一例でしかないが、ゼラチンと可塑剤（例えば、グリセロール又はソルビトール）から作られた軟らかく密閉されたカプセル；あるいは、硬ゼラチンカプセル又は錠剤が挙げられる。ある実施形態では、押し込み式カプセルは、活性成分を含み、これは、増量剤（例えば、ラクトース）、結合剤（例えば、スターチ）、及び/又は潤剤（例えば、タルク、又はステアリン酸マグネシウム）及び、任意で安定化剤と混合して含まれる。ある実施形態において、軟カプセルでは、活性化化合物が、適切な溶液（例えば、脂肪油、流動パラフィン、又は液体ポリエチレングリコール）に溶解又は懸濁される。さらに、ある実施形態では、安定化剤が添加される。経口投与される全ての処方物は、そのような投与に適切な剤形である必要がある。

30

#### 【0273】

ある実施形態では、口腔内又は舌下の投与のために、この組成物は、従来の方式で処方された錠剤、トローチ、又はゲルの形態をとる。

#### 【0274】

ある実施形態では、多数の担体及び賦形剤が、同じ処方であっても幾つかの機能を果たすことは理解されるべきである。

#### 【0275】

ある実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物は、圧縮錠剤、粉薬錠剤、チュアブルトローチ、急速溶解錠剤、多重圧縮錠剤（multiple compressed tablet）、又は腸溶性コーティング錠剤、糖衣又はフィルムコート錠剤として提供される。腸溶性コーティング錠剤は、胃酸の作用に耐性があるが腸内で溶解又は分解する物質によってコーティングされることにより、胃の酸環境から活性成分を保護する圧縮錠剤である。腸溶性コーティング錠剤は、脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、ワックス、セラック、アンモニア処理したセラック、及び酢酸フタル酸セルロースを含むが、これらに限定されない。糖衣錠剤は、糖コーティングによって包まれた圧縮錠剤であり、ある実施形態では、好ましくない味又は臭いを覆い隠すこと、そして錠剤を酸化から保護することに有効である。フィルムコート錠剤は、水溶性材料の薄膜又はフィルムによって覆われた圧縮錠剤である。フィルムコーティングは、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウ

40

50

ム、ポリエチレングリコール 4000、及び酢酸フタル酸セルロースを含むがこれらに限定されない。フィルムコーティングは、糖衣と同じ一般特性を付与する。多重圧縮錠剤は、1 回以上の圧縮サイクルで製造された圧縮錠剤であって、層をなす錠剤、及び押圧コーティング又は乾燥コーティングされた錠剤を含む。

【0276】

ある実施形態では、錠剤の剤形は、粉末状、結晶状、又は顆粒状の活性成分から、単独で、又は、本明細書に記載される 1 以上の担体又は賦形剤と組み合わせて調製される。この担体又は賦形剤は、結合剤、崩壊剤、制御放出ポリマー、潤剤、希釈剤、及び/又は着色剤を含む。香料及び甘味剤は、チュアブル錠剤及びトローチの処方には特に有用である。

10

【0277】

一実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、軟又は硬カプセルとして提供され、これは、ゼラチン、メチルセルロース、スターチ、又はアルギン酸カルシウムから作られる。硬ゼラチンカプセルは、乾燥充填カプセル (dry-filled capsule (DFC)) としても知られており、2 つの区画から構成され、一方が他方上を滑るように配されることにより完全に活性成分を封入する。軟弾性カプセル (soft elastic capsule: SEC) は、軟らかい球形の殻 (例えば、ゼラチンシェル等) であり、グリセリン、ソルビトール、又は類似のポリオールの添加により可塑化されたものである。ある実施形態では、軟らかいゼラチンシェルは、防腐剤を含むことにより微生物の成長を防ぐ。適切な防腐剤は、本明細書に記載される如くであり、メチル -、及びプロピル - パラベン、及びソルビン酸を含む。ある実施形態では、本明細書で提供される液体、半固体、及び固体の剤形が、カプセル形態にカプセル化される。適切な液体及び半固体剤形は、プロピレンカーボネート、植物油、又はトリグリセリドにおける溶液及び懸濁液を含む。このような溶液を含むカプセルが調製され、例えば、米国特許第 4,328,245 号; 第 4,409,239 号; 及び第 4,410,545 号に記載される。ある実施形態では、カプセルは、コーティングされることにより、活性成分の溶解性を修正又は持続することが可能となる。

20

【0278】

ある実施形態では、本明細書に記載された医薬組成物は、液体、及び半固体剤形で提供され、エマルション、溶液、懸濁液、エリキシル剤、及びシロップを含む。エマルションは 2 相系であり、一方の液体が、その他の液体全域にわたって小型の小球形態として分散しており、水中油型又は油中水型を含む。エマルションは、薬学的に許容可能な非水溶性液体又は溶媒、乳化剤、及び防腐剤を含む。懸濁液は、薬学的に許容可能な懸濁剤及び防腐剤を含む。水性アルコール溶液は、薬学的に許容可能なアセタール、例えば、低級アルキルアルデヒド (用語「低級」は、1 乃至 6 の間の炭素原子を有するアルキル) のジ (低級アルキル) アセタール等 (例えば、アセトアルデヒドジエチルアセタール); 及び、1 又はそれ以上のヒドロキシル基を有する水混和性溶媒 (例えば、プロピレングリコール及びエタノール) を含む。エリキシル剤は、透明で甘味を有する含水アルコール溶液である。シロップは、糖 (例えばスクロース) の濃縮水溶液であり、防腐剤も含む。液体剤形に関しては、例えば、ポリエチレングリコール内の溶液は、十分量の薬学的に許容可能な液体担体 (例えば水) で希釈され、便利に測定されて投与に用いられる。

30

40

【0279】

その他の有用な液体及び半固体剤形は、本明細書に記載される活性成分を含む形態、及びジアルキル化モノ -、又はポリ - アルキレングリコール (1, 2 - ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール - 350 - ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール - 550 - ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール - 750 - ジメチルエーテルを含み、ここで、350、550、及び 750 は、ポリエチレングリコールの概算平均分子量である) を含むがこれらに限定されない。ある実施形態におけるこれらの処方は、さらに、1 又はそれ以上の抗酸化物質を含み、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール (BHA)、没食子酸プロピル、ビタミン E、ハイドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチ

50

ン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、二亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸とそのエステル、及びジチオカルバメートが挙げられる。

【0280】

ある実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、経口投与用の医薬組成物であり、リポソーム、ミセル、ミクロスフェア、又はナノシステムの形態においても提供される。ある実施形態では、ミセル剤は、米国特許第6,350,458号に記載される如く調製される。

【0281】

ある実施形態では、本明細書に提示される医薬組成物は、非発泡又は発泡性の顆粒又は粉末として提供されることにより、液体剤形へともどされる。ある実施形態では、非発泡性の顆粒又は粉末において使用される薬学的に許容可能な担体及び賦形剤は、希釈剤、甘味剤、及び湿潤剤を含む。ある実施形態では、非発泡性の顆粒又は粉末において使用される薬学的に許容可能な担体及び賦形剤は、有機酸及び二酸化炭素源を含む。

【0282】

ある実施形態では、着色及び香料が、上述した剤形全てにおいて使用される。

【0283】

ある実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、即時、又は遅延 - 、持続 - 、パルス - 、制御 - 、標的 - 、及びプログラムされた放出形態を含む調整放出剤形として処方される。

【0284】

< 非経口投与 >

ある実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、局所的又は全身性投与のために、注入、点滴、又は移植によって非経口的に投与される。本明細書で使用される非経口投与は、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液嚢内、及び皮下投与を含む。

【0285】

ある実施形態では、本明細書に提示される医薬組成物は、非経口投与に好適な任意の剤形（溶液、懸濁液、エマルジョン、ミセル、リポソーム、ミクロスフェア、ナノシステムを含む）、及び注入前に液体において溶液又は懸濁液とするのに好適な固体形態に調製される。ある実施形態では、このような剤形は、従来方法に基づき調製される（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacyを参照のこと）。

【0286】

ある実施形態では、非経口投与を対象とした医薬組成物は、1又はそれ以上の薬学的に許容可能な担体及び賦形剤を含む。担体及び賦形剤は、水性媒体、水混和性媒体、不水溶性媒体、微生物の成長に対する抗菌薬剤又は防腐剤、安定化剤、溶解度促進剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化物質、局部麻酔薬、懸濁及び分散剤、湿潤又は乳化剤、錯化剤、封鎖又はキレート剤、抗凍結剤、凍結保護剤（lyoprotectant）、増粘剤、pH調整剤、及び不活性ガスを含むがこれらに限定されない。

【0287】

適切な水性媒体は、水、食塩水、生理食塩水、又はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注入、リンゲル注入、等張デキストロース注入、滅菌水注入、デキストロース及び乳酸リンゲル注入を含むがこれらに限定されない。不水溶性媒体は、植物由来の固定油、キャスターオイル、コーン油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ペパーミント油、サフラワー油、ゴマ油、大豆油、水素化植物油、水素化大豆油、及びココナッツ油の中鎖トリグリセリド、及びパーム種油を含むがこれらに限定されない。水混和性媒体は、エタノール、1,3-ブタンジオール、液体ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール300及びポリエチレングリコール400）、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミド、及びジメチルスルホキシドを含むがこれらに限定されない。

10

20

30

40

50



## 【0288】

適切な抗菌薬又は防腐剤は、フェノール、クレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p - ヒドロキシ安息香酸メチル及びプロピル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、メチル - 及びプロピル - パラベン、及びソルビン酸を含むがこれらに限定されない。適切な等張剤は、塩化ナトリウム、グリセリン、及びデキストロースを含むがこれらに限定されない。適切な緩衝剤は、リン酸塩、及びクエン酸塩を含むがこれらに限定されない。適切な抗酸化物質は、本明細書に記載されたものであり、亜硫酸水素塩又はメタ重亜硫酸ナトリウムを含む。適切な局所的麻酔薬は、塩酸プロカインを含むがこれらに限定されない。適切な懸濁及び分散剤は、本明細書に記載されたものであり、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンを含む。適切な乳化剤は、本明細書に記載されたものであり、ポリオキシエチレンソルビタン라우リン酸モノエステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート80、及びオレイン酸トリエタノールアミンを含む。適切な封鎖剤又はキレート剤は、EDTAを含むがこれらに限定されない。適切なpH調整剤は、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、及び乳酸を含むがこれらに限定されない。適切な錯化剤は、シクロデキストリンを含むがこれらに限定されず、シクロデキストリンは、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル -  $\beta$ -シクロデキストリン、スルホンブチルエーテル -  $\beta$ -シクロデキストリン、及びスルホンブチルエーテル7 -  $\beta$ -シクロデキストリン(CAPTISOL (登録商標)、CyDex、レネクサ、カンザス州)を含む。

10

20

## 【0289】

ある実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、1回又は複数用量の投与用に処方される。1回用量の処方は、1アンプル、バイアル、又はシリンジにパッケージ化される。複数用量の非経口処方は、静菌性又は静真菌性濃度において、抗菌薬を含む必要がある。全ての非経口処方は、殺菌されている必要がある。

## 【0290】

一実施形態において、医薬組成物は、直ぐにそのまま使用できる (ready-to-use) 無菌溶液として提供される。その他の実施形態では、医薬組成物は、無菌乾燥溶解性製品 (凍結乾燥粉末及び皮下注射錠剤を含む) として提供され、使用前に媒体を用いてもどされる。さらなるその他の実施形態では、医薬組成物は、直ぐにそのまま使用できる無菌懸濁液として提供される。さらなるその他の実施形態では、医薬組成物は、無菌乾燥非溶解性製品として提供され、使用前に媒体を用いてもどされる。さらにその他の実施形態では、医薬組成物は、直ぐにそのまま使用できる無菌エマルションとして提供される。

30

## 【0291】

ある実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、即時又は調節放出剤形として処方され、これは、遅延 - 、持続 - 、パルス - 、制御 - 、標的 - 、及びプログラムされた放出形態を含む。

## 【0292】

ある実施形態では、医薬組成物は、埋め込み式持続性薬剤として投与されるために、懸濁液、固体、半固体、又はチキソトロピック溶液として処方される。一実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、固体内部マトリックスに分散され、これは、体液に不溶性であるが医薬組成物中の活性成分を通して拡散可能とする外高分子膜によって取り囲まれている。

40

## 【0293】

適切な内部マトリックスは、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化又は非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン - 酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーン炭酸塩共重合体、親水性ポリマー (アクリル酸及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲル等)、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、及び架橋且つ部分的に加水分解されたポリ

50

酢酸ビニルを含む。

【0294】

適切な外高分子膜は、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/エチルアクリレート共重合体、エチレン/酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、そして、酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン、及びプロピレンとの塩化ビニル共重合体、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロルヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、及びエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体を含む。

【0295】

ある実施形態では、静脈注射のために、化学式(I)又は(II)の化合物が、水溶液に、好ましくは生理的に適合可能な緩衝液(ハanks液、リンゲル液、又は生理食塩緩衝液)に処方される。経粘膜投与のために、バリア透過に好適な浸透剤がこの処方に使用される。その他の非経口注入のために、ある実施形態における適切な処方は、水溶液又は非水溶液を含み、好ましくは、生理的に適合可能な緩衝液又は賦形剤とともに用いる。

【0296】

ある実施形態における化合物は、注入(例えば、ボラス注射又は連続的点滴)による非経口投与のために処方される。ある実施形態における注射用処方物は、単位剤形で、例えば、アンプル又は複数回用量の容器で、防腐剤を添加されて提示される。ある実施形態における組成物は、油性又は水性媒体中で、懸濁液、溶液又はエマルションのような形態を取り、そして懸濁剤、安定化剤及び/又は分散剤のような処方剤を含む。

【0297】

非経口投与のための薬学的処方物は、水溶性型である活性化合物の水溶液を含む。さらに、ある実施形態における活性化合物の懸濁液は、必要に応じて油性注射懸濁液として調製される。適切な脂溶性溶媒又は媒体は、脂肪酸、例えば、ゴマ油、又は合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチルもしくはトリグリセリド、又はリボソームを含む。水性注射懸濁液は、ある実施形態では、この懸濁液の粘性を増大させる物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストランを含む。任意で、この懸濁液はまた、高度に濃縮された溶液の調製を可能にするために化合物の溶解度を向上させる適切な安定化剤又は薬剤を含む。

【0298】

あるいは、活性成分は、使用前に適切な媒体(例えば、滅菌パイロジェンフリー水)でもどすために粉末形態である。

【0299】

ある実施形態における化合物は、直腸組成物として処方され、直腸組成物とは、例えば、直腸のゲル、直腸泡状物質、直腸エアロゾル、坐剤又は停留浣腸(retention enemas)(例えば、ココアバターもしくは他のグリセリドのような従来の坐剤基剤を含む)である。

【0300】

上記に記載された処方に加えて、ある実施形態における化合物は、デポー製剤として処方される。このような長時間作用する処方物は、ある実施形態では、移植によって(例えば、皮下又は筋肉内)、又は筋肉内注射によって、投与される。したがって、例えば、化合物は、適切な高分子物質もしくは疎水性物質(例えば、許容可能なオイルにおけるエマルションとして)又はイオン交換樹脂とともに、あるいは難溶性の誘導体として(例えば、難溶性の塩として)処方される。

【0301】

ある実施形態における注射可能なデポー形態は、生分解性高分子中で式(I)又は(II)の化合物のマイクロカプセル化マトリックス(マイクロカプセルマトリックスとしても公知)を形成することによって作製される。高分子に対する薬物の比、及び使用される特定の高分子の性質に依存して、薬物放出の速度は制御される。ある実施形態におけるデ

10

20

30

40

50

ポー注射用処方物は、リポソーム又はマイクロエマルジョン中に薬物を閉じ込めることによって調製される。一例でしかないが、後部の強膜近傍のデポー剤は、化学式(Ⅰ)又は(Ⅱ)の構造式を有する化合物の投与の態様として用いられる。強膜は薄い無血管層であって、殆どの脊椎動物の眼を囲む高度に規則的なコラーゲンの網目状構造からなる。強膜は無血管性であるために、天然の保管貯蔵庫(デポー)として利用可能であり、この貯蔵庫からは、注入された物質が急速に除去されず、眼からの消失もされない。ある実施形態では、眼の強膜層へこの化合物を投与するために用いられる処方物は、強膜層への注入に適切な小さい直径を有するカニューレを通じて注入される際、強膜へと適用するのに適切な任意の形態である。注射可能な適用形態の例は、溶液、懸濁液又はコロイド懸濁液である。

10

### 【0302】

#### <局所投与>

ある実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、皮膚、開口部、又は粘膜に局所的に投与される。本明細書で使用される際、局所投与とは、皮膚(内)、結膜、角膜内、眼球内、眼内、耳内、経皮、経鼻、腔内、尿道内、呼吸器官、及び直腸投与を含む。

### 【0303】

ある実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、局所又は全身性効果を得るために局所投与するのに好適な任意の剤形に処方され、この剤形は、エマルジョン、溶液、懸濁液、クリーム、ゲル、ヒドロゲル、軟膏、散布剤、ドレッシング(dressing)、エリキシル剤、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、泡状物、フィルム、エアロゾル、洗浄剤、スプレー、坐薬、包帯、経皮パッチを含む。本明細書で提供される医薬組成物の局所的処方物は、ある実施形態では、リポソーム、ミセル、ミクロスフェア、ナノスフェア、又はナノ粒子、及びこれらの混合物も含む。

20

### 【0304】

化学式(Ⅰ)又は(Ⅱ)の構造を有する化合物の投与のためのその他の有用な処方物は、経皮送達デバイス(「パッチ」)を使用する。ある実施形態におけるこのような経皮パッチは、本明細書に示される化合物の連続的又は不連続な注入を制御された量で行うために用いられる。医薬品の送達のための経皮パッチの構築及び使用例は、米国特許第5,023,252号にみられる。ある実施形態におけるこのようなパッチは、医薬品の連続的、パルス、又はオンデマンド送達用として構築される。さらに追加的に、ある実施形態では、化学式(Ⅰ)又は(Ⅱ)の化合物の経皮送達は、イオントフォレーシスなパッチなどの方法で達成される。経皮パッチは、この化合物の制御された送達を提供する。ある実施形態では、吸収速度は、速度制御膜を用いることによって、又はポリマーマトリックスもしくはゲル内に化合物を捕獲することによって遅くなる。逆に、ある実施形態では、吸収促進剤を用いて吸収を向上させてもよい。ある実施形態では、経皮投与に適切な処方物は、個別パッチとして存在する、あるいは、ポリマー又は接着剤中に溶解及び/又は分散された、脂溶性のエマルジョン又は緩衝液の水溶液である。

30

### 【0305】

本明細書に記載された局所処方物において適切に使用される薬学的に許容可能な担体及び賦形剤は、水溶性媒体、水混和性媒体、非水溶性媒体、微生物の成長に対する抗菌薬又は防腐剤、安定化剤、溶解度促進剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化物質、局部麻酔薬、懸濁及び分散剤、湿潤又は乳化剤、錯化剤、封鎖又はキレート剤、浸透促進剤、抗凍結剤、凍結保護剤(lyoprotectants)、増粘剤、pH調整剤、及び不活性ガスを含むがこれらに限定されない。

40

### 【0306】

ある実施形態では、医薬組成物は、エレクトロポレーション、イオントフォレーゼ、フォノフォレーシス、ソノフォレーシス、及び極微針又は無針注射によって局所投与され、例えばPOWDERJECT(商標)(Chiron Corp、エメリービル、カリフォルニア州)、及びBIOJECT(商標)(Bioject Medical Technologies Inc.、テュアラティン、オレゴン州)が挙げ

50

られる。

【0307】

ある実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、軟膏、クリーム、及びゲル形態で提供される。好適な軟膏媒体は、油脂性又は炭化水素媒体、例えば、豚脂、安息香豚脂、オリーブ油、綿実油、及びその他の油類、白色ワセリン；乳化媒体又は吸収媒体、例えば、親水性ワセリン、ヒドロキシステアリン硫酸、及び脱水ラノリン；水除去可能な媒体、例えば、親水軟膏；水溶性軟膏媒体（可変分子量のポリエチレングリコールを含む）；油中水型（W/O）エマルション、又は水中油型（O/W）エマルションのいずれかであるエマルション媒体（セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラノリン、及びステアリン酸を含む）を含む（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supraを参照のこと）。これらの媒体は、皮膚軟化剤であるが、一般的には、酸化防止剤及び防腐剤の添加を必要とする。

10

【0308】

ある実施形態において、好適なクリーム基剤は、水中油又は油中水型である。ある実施形態では、クリーム媒体は、水洗可能であり、油相、乳化剤、及び水相を含む。油相はまた、「内部」相とも呼ばれ、一般的にはワセリン及び脂肪アルコール（セチル又はステアリルアルコール等）から構成される。水相は、必ずしもというわけではないが、通常、油相よりも量が多く一般的に保湿剤を含む。クリーム処方物における乳化剤は、非イオン、陰イオン、陽イオン、又は両性界面活性剤を含む。

【0309】

ゲルは、半固体であるとともに懸濁状の系である。単相ゲルは、液体担体の全域にわたって略均一に分布した有機高分子を含む。適切なゲル化剤は、架橋アクリル酸ポリマー、例えば、カルボマーであるカルボキシポリアルキレン（Carbopol（登録商標））；親水性ポリマー、例えば、ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体、及びポリビニルアルコール、；セルロースポリマー、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びメチルセルロース、；ガム、例えば、トラガカントガム及びキサンタンガム、；アルギン酸ナトリウム；ならびにゼラチンを含む。ある実施形態では、均一なゲルを調製するために、アルコール又はグリセリンのような分散剤が添加される、あるいは、ゲル化剤が、倍散、機械的混合、及び/又は攪拌によって分散される。

20

30

【0310】

ある実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、直腸内、尿道、腔内、腔周囲において、坐薬、ペッサリー、ブージー、湿布又はパップ、ペースト、パウダー、ドレッシング、クリーム、絆創膏、避妊薬、軟膏、溶液、エマルション、懸濁液、タンポン、ゲル、泡状物、スプレー、又は浣腸の形態で投与される。ある実施形態では、これらの剤形は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supraに記載される従来の過程を用いて製造される。

【0311】

直腸、尿道、及び腔内の坐剤は、身体の開口部へと挿入するための固形物であり、常温では固体であるが体温では溶解又は柔らかくなることにより、活性成分を開口部内で放出する。直腸及び腔内の坐剤において使用される薬学的に許容可能な担体は、本明細書に記載される医薬組成物とともに処方された時に、身体温度付近で溶融点をもたらず硬化剤等の基剤又は媒体；及び、本明細書に記載される抗酸化物質（亜硫酸水素塩及びメタ重亜硫酸ナトリウム等）を含む。適切な媒体は、ココアバター（カカオ脂）、グリセリン-ゼラチン、carbowax（ポリエチレングリコール）、クジラろう、パラフィン、白及び黄ろう、及び、脂肪酸のモノ-、ジ-、及びトリグリセリドの好適な混合物、ヒドロゲル、例えばポリビニルアルコール、メタクリル酸ヒドロキシエチル、ポリアクリル酸；グリセリン化ゼラチンを含むがこれらに限定されない。ある実施形態では、多様な媒体の組み合わせが使用される。ある実施形態における直腸及び腔内の座剤は、圧縮法又は成形により調製さ

40

50

れる。直腸及び膣内の座剤の典型的な重量は、約 2 乃至約 3 g である。

【 0 3 1 2 】

ある実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、溶液、懸濁液、軟膏、エマルジョン、ゲル形成溶液、溶液用粉末、ゲル、眼用挿入及び移植の形態で、眼に投与される。

【 0 3 1 3 】

ある実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、鼻腔内に投与される又は気道への吸入によって投与される。ある実施形態における医薬組成物は、送達のためにエアロゾル又は溶液形態で提供され、圧縮容器、ポンプ、スプレー、噴霧器（アトマイザー）（電気流体力学を用いて霧状ミストを作り出すための噴霧器等）、又はネブライザーを用いて、単独又は好適な推進剤（1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタン又は 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパン等）と組み合わせて使用される。ある実施形態における医薬組成物は、吹送のための乾燥粉末として単独、又は不活性担体（ラクトース又はリン脂質）と組み合わせて；及び点鼻薬として提供される。経鼻使用に関し、ある実施形態における粉末は、生体接着剤（キトサン又はシクロデキストリンを含む）を含む。

10

【 0 3 1 4 】

ある実施形態では、圧縮容器、ポンプ、スプレー、噴霧器（アトマイザー）、又はネブライザーにおける溶液又は懸濁液の使用は、本明細書に記載される活性成分の分散、安定化、又は持続放出のためのエタノール、水性エタノール、又は好適な代替薬を、推進剤を溶媒として、；及び/又は界面活性剤、例えば三オレイン酸ソルビタン、オレイン酸、又はオリゴ乳酸を含むように処方される。

20

【 0 3 1 5 】

ある実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、吸入による送達に好適な大きさに微粉化され、例えば、約 50 マイクロメートル以下、又は約 10 マイクロメートル以下等である。このような大きさの粒子は、ある実施形態では、スパイラルジェットミル（spiral jet milling）、流動層ジェットミル（fluid bed jet milling）、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理（supercritical fluid processing）、高圧ホモジナイゼーション又は噴霧乾燥等の粉碎方法を用いて調製される。

【 0 3 1 6 】

ある実施形態では、吸入器（inhaler 又は insufflator）における使用のためのカプセル、プリスター、及びカートリッジは、本明細書に記載される医薬組成物の粉末混合物；好適な粉末基剤（ラクトース又はスターチ等）；及び性能調整剤（1 - ロイシン、マンニトール、又はステアリン酸マグネシウム）を含むように処方される。ラクトースは、無水形態又は一水和物形態を含む。その他の適切な賦形剤又は担体は、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、及びトレハロースを含む。ある実施形態では、吸入/経鼻投与のための本明細書に記載される医薬組成物は、さらに、適切な香料（例えばメントール及びレボメントール）、又は甘味料（サッカリン又はサッカリンナトリウム）を含む。

30

【 0 3 1 7 】

ある実施形態では、局所投与のための本明細書に記載される医薬組成物は、即時放出又は調整放出をするように処方され、これは、遅延 -、持続 -、パルス -、制御 -、標的 -、及びプログラムされた放出を含む。

40

【 0 3 1 8 】

< 調整放出 >

ある実施形態において本明細書に記載された医薬組成物は、放出が調整された剤形で処方される。本明細書で使用される際、用語「調整放出」は、活性成分の放出速度又は位置が、同じ経路で投与された時の即時剤形のものと異なる剤形を意味する。調整放出剤形は、遅延 -、延長 -、長期的 -、持続 -、パルス -、制御 -、加速 -、高速 -、標的 -、プログラム - 放出を含み、胃貯留剤形を含む。調整放出剤形における医薬組成物は、多様な調整放出デバイス及び方法を用いて調製され、マトリックス制御放出デバイス、浸透圧

50

制御放出デバイス、多粒子制御放出デバイス、イオン交換樹脂、腸溶性コーティング、多層コーティング、マイクロスフェア、リポソーム、及びこれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない。ある実施形態では、活性成分の放出速度は、活性成分の粒子サイズ及び多型を変動させることによって調整される。

#### 【0319】

調整放出の例は、米国特許番号第3,845,770号;第3,916,899号;第3,536,809号;第3,598,123号;第4,008,719号;第5,674,533号;第5,059,595号;第5,591,767号;第5,120,548号;第5,073,543号;第5,639,476号;第5,354,556号;第5,639,480号;第5,733,566号;第5,739,108号;第5,891,474号;第5,922,356号;第5,972,891号;第5,980,945号;第5,993,855号;第6,045,830号;第6,087,324号;第6,113,943号;第6,197,350号;第6,248,363号;第6,264,970号;第6,267,981号;第6,376,461号;第6,419,961号;第6,589,548号;第6,613,358号;及び第6,699,500号に記載されたものを含むがこれらに限定されない。

10

#### 【0320】

##### < 1. マトリックス制御放出デバイス >

本明細書に記載される医薬組成物は、ある実施形態において調整放出剤形であり、マトリックス制御放出デバイス（例えば、Takada et al in 「Encyclopedia of Controlled Drug Delivery,」 Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999を参照のこと）を用いて製造される。

#### 【0321】

ある実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、調整放出剤形であり、浸食可能なマトリックスデバイス（水 - 膨潤性、浸食可能、又は可溶性のポリマーであり、合成ポリマー及び天然に生じるポリマー及び誘導体（多糖及びタンパク質）を含む）を用いて処方される。

20

#### 【0322】

浸食可能なマトリックスを形成するのに有用な材料は、キチン、キトサン、デキストラン、及びプルラン;アガーガム、アラビアゴム、カラヤゴム、ローカストビーンガム、トラガカントゴム、カラギーナン、ガッチ (ghatti) ガム、グアーガム、キサンタンガム、及びスクレログルカン;スターチ、例えばデキストリン及びマルトデキストリン等;親水コロイド、例えばペクチン;リン脂質、例えばレシチン;アルギン酸塩;アルギン酸プロピレングリコール;ゼラチン;コラーゲン;及びセルロース系、例えばエチルセルロース (EC)、メチルエチルセルロース (MEC)、カルボキシメチルセルロース (CMC)、CMEC、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、酢酸セルロース (CA)、プロピオン酸セルロース (CP)、酪酸セルロース (CB)、酢酸酪酸セルロース (CAB)、CAP、CAT、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、HPMCP、HPMCAS、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートトリメリテート (HPMCAT)、及びエチルヒドロキシエチルセルロース (EHEC);ポリビニルピロリドン;ポリビニルアルコール;ポリ酢酸ビニル;グリセロール脂肪酸エステル;ポリアクリルアミド;ポリアクリル酸;エタクリル酸又はメタクリル酸の共重合体 (EUDRAGIT (登録商標), Rohm America, Inc., ビスカタウェイ、ニュージャージー州);ポリ (2 - ヒドロキシエチル - メタクリル酸塩);ポリラクチド;L - グルタミン酸及びエチル - L - グルタミン酸塩の共重合体;分解性乳酸 - グリコール酸共重合体;ポリ - D - (-) - 3 - ヒドロキシ酪酸;及びその他のアクリル酸誘導体、例えば、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸 (2 - ジメチルアミノエチル)、及び塩化メタクリル酸 (トリメチルアミノエチル) のホモポリマー及び共重合体を含むがこれらに限定されない。

30

40

#### 【0323】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、非浸食マトリックスデバイスを用いて処方される。活性成分は、不活性マトリックスに溶解又は分散され、投与後、不活性マトリックスを通った拡散によって主に放出される。非浸食マトリックスデバイスとしての使用に適切な材料は、不溶性プラスチック、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン

50

、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸ブチル、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、アクリル酸メチル-メタクリル酸メチル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/エチルアクリレート共重合体、酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン、及びプロピレンとの塩化ビニル共重合体、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロルヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、及びエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体、ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーン炭酸塩共重合体、及び；親水性ポリマー、例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、クロスボイドン、及び架橋且つ部分的に加水分解されたポリ酢酸ビニル；及び脂肪族化合物、例えば、カルナバワックス、マイクロクリスタリンワックス、及びトリグリセリドを含むがこれらに限定されない。

10

#### 【0324】

マトリックス制御放出系において、例えば使用する高分子の種類、高分子の粘度、高分子及び/又は活性成分の粒子サイズ、高分子に対する活性成分の比率、及び組成物中のその他の賦形剤又は担体によって、所望の放出動態が制御可能である。

#### 【0325】

本明細書に記載される医薬組成物は、ある実施形態では調整放出剤形であり、直接圧縮、乾式又は湿式造粒法後に圧縮、溶解造粒法後に圧縮を含む方法によって調製される。

20

#### 【0326】

#### < 2 . 浸透圧制御放出デバイス >

本明細書に記載される医薬組成物は、ある実施形態では調整放出剤形であり、浸透圧制御放出デバイス(1-チャンパーシステム、2-チャンパーシステム、非対称膜技術(AMT)、及び押出コアシステム(ECS))を用いて製造される。一般的には、このようなデバイスは、少なくとも2つの要素：(a)活性成分を含むコア；及び(b)少なくとも1つの送達ポートを備えるとともにコアをカプセル化する半透性膜を有する。半透性膜は、使用する水性環境からコアへの水の流入を制御することにより、送達ポートを経由した押出による薬剤放出を引き起こす。

#### 【0327】

活性成分に加えて、浸透圧デバイスのコアは、任意で浸透圧性薬剤を含む。浸透圧性薬剤は、使用環境からデバイスのコアへと水を輸送するための原動力を作り出すものである。浸透圧性薬剤の1種である水膨潤性の親水性ポリマーは、「浸透性ポリマー(osmopolymer)」及び「ヒドロゲル」とも称され、親水性ビニル及びアクリルポリマー、多糖、例えば、アルギン酸カルシウム、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール(PPG)、ポリ(2-メタクリル酸ヒドロキシエチル)、ポリ(アクリル)酸、ポリ(メタクリル)酸、ポリビニルピロリドン(PVP)、架橋PVP、ポリビニルアルコール(PVA)、PVA/PVP共重合体、疎水性モノマー(メタクリル酸メチル及び酢酸ビニル等)とのPVA/PVP共重合体、大きいPEOブロックを含む親水性ポリウレタン、クロスカルメロースナトリウム、カラギーナン、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)、及びカルボキシエチルセルロース(CEC)、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル、ゼラチン、キサンタンガム、及びデンプングリコール酸ナトリウムを含むがこれらに限定されない。

30

40

#### 【0328】

浸透圧性薬剤のその他の1種は、オスモゲン(osmogen)であり、水を吸収する能力を有することにより、周囲コーティングのバリアを越えた浸透圧勾配に影響を与える。適切なオスモゲンは、無機塩、例えば、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、及び硫酸ナトリウム；糖類、例えば、デキ

50

ストロース、フルクトース、グルコース、イノシトール、ラクトース、マルトース、マンニトール、ラフィノース、ソルビトール、スクロース、トレハロース、及びキシリトール；有機塩、例えば、アスコルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸、p - トルエンスルホン酸、コハク酸、及び酒石酸；尿素；及びこれらの混合物を含むがこれらに限定されない。

#### 【0329】

ある実施形態における異なる溶解速度の浸透圧性薬剤は、どれだけ急速に活性薬剤が剤形からまず送達されるかに影響を与えるように採択される。例えば、糖類アモルファス（Mannogeme EZ（SPI Pharma、ルイス、デラウェア州）等）が使用され、より急速な送達を最初の数時間の間に提供して迅速に所望の治療効果を作り出し、徐々に継続して残余量を放出することにより、所望のレベルの治療的又は予防的効果を長期間にわたって維持する。この場合、代謝及び排出された活性成分の量に代わって、このような速度で活性成分が放出される。

10

#### 【0330】

ある実施形態におけるコアは、本明細書に記載されるような各種のその他の賦形剤及び担体を含むことにより、剤形の効率性を促進する、又は安定性もしくはプロセッシングを促進する。

#### 【0331】

半透膜を形成するのに有用な材料は、多様な等級のアクリル、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステル、及びセルロース誘導体を含み、これらは、生理的に適切なpHにおいて水透過性及び不水溶性であり、化学的变化（架橋等）によって不水溶性にされるといふ影響を受け易い。コーティングを形成するのに有用である適切なポリマーの例は、非可塑化、及び強化酢酸セルロース（CA）、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、プロピオン酸CA、硝酸セルロース、酢酸酪酸セルロース（CAB）、カルバミン酸エチルCA、CAP、カルバミン酸メチルCA、コハク酸CA、酢酸セルローストリメリテート（CAT）、ジメチルアミノ酢酸CA、炭酸エチルCA、クロロ酢酸CA、シュウ酸エチルCA、メチルスルホン酸CA、ブチルスルホン酸CA、p - トルエンスルホン酸CA、酢酸アガー、アミローストリアセテート、ベータグルカンアセテート、ベータグルカントリアセテート、アセトアルデヒドジメチルアセテート、ローカストビーンガムのトリアセテート、水酸化エチレン - 酢酸ビニル、EC、PEG、PPG、PEG / PPG共重合体、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、ポリ（アクリル）酸とエステル及びポリ - （メタクリル）酸とエステル及びその共重合体、スターチ、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエステル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハロゲン化合物、ポリビニルエステル及びエーテル、天然ワックス及び合成ワックスを含む。

20

30

#### 【0332】

半透膜は、ある実施形態において疎水性微多孔膜であり、細孔はガスで略充填され、水媒体によって濡れていないが、水蒸気に透過性である（米国特許第5,798,119号に記載）。このような疎水性であるが水蒸気に透過性である膜は、典型的には疎水性ポリマーから構成され、疎水性ポリマーとは、例えば、ポリアルケン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハロゲン化合物、ポリフッ化ビニリデン、ポリビニルエステル及びエーテル、天然ワックス、及び合成ワックスである。

40

#### 【0333】

半透膜上の送達ポートは、ある実施形態において、コーティング後に機械的又はレーザードリルによって形成される。送達ポートは、ある実施形態において、水溶性材料のプラグの浸食により、又はコア内の窪みを越えた膜の薄い部分の破裂により、その場（in situ）で形成される。さらに、送達ポートは、コーティング過程中に形成され、非対称膜コ

50



ーティングの場合については、米国第5,612,059号、及び第5,698,220号に開示されている。

【0334】

活性成分の全ての放出量と放出速度は、ある実施形態では、半透膜の厚み及び空隙率、コアの組成、及び送達ポートの数、大きさ、及び位置によって、実質的に調節される。

【0335】

ある実施形態において浸透圧制御放出剤形である医薬組成物は、さらに、本明細書に記載される追加的な従来の賦形剤又は担体を含むことにより、処方物の効率性又はプロセッシングを促進する。

【0336】

ある実施形態では、浸透圧制御放出剤形は、従来の方法及び技術に基づき調製される (Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27を参照のこと)。

【0337】

特定の実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、コアをコーティングする非対称浸透圧膜を含むAMT制御放出剤形として調製され、このコアは、活性成分及びその他の薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含む。米国特許第5,612,059号、及び国際公開第2002/17918号を参照のこと。ある実施形態では、AMT制御放出剤形は、直接圧縮、乾式造粒法、湿式造粒法、及び浸漬コーティング方法等の方法を用いて調製される。

【0338】

特定の実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、コアをコーティングする浸透圧膜を含むESC制御放出剤形として調製され、このコアは、活性成分、ヒドロキシエチルセルロース、及びその他の薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含む。

【0339】

< 3. 多粒子制御放出デバイス >

本明細書に記載される医薬組成物は、ある実施形態において調整放出剤形であり、多粒子制御放出デバイスで製造される。多粒子制御放出デバイスは、多数の粒子、顆粒、又はペレットを含み、直径の範囲が、約10 µm乃至約3 mm、約50 µm乃至約2.5 mm、又は約100 µm乃至約1 mmである。ある実施形態におけるこのような多粒子は、湿式 - 、乾式 - 造粒法、押出 / 球形化、ローラー圧縮、溶解 - 凝固、及びスプレーコーティングによるシードコア等の工程によって作られる。例えば、Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; and Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989を参照のこと。

【0340】

吸入による投与において、化学式(I)又は(II)の化合物は、適切な推進剤(例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又はその他の適当なガス)をともに使用し、便利にも圧縮バック又はネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で送達される。加圧されたエアロゾルの場合に、ある実施形態における投薬単位は、測定量を送達するための弁を設けることにより決定される。吸入器(inhaler又はinsufflator)で使用するための(例えばゼラチンの)カプセル及びカートリッジは、化合物と、ラクトースもしくはデンプンなどの適当な粉末基剤との粉末混合物を含有することにより処方される。

【0341】

< 治療方法、用量及び併用療法 >

用語「哺乳動物」は、ヒトを包含するすべての哺乳動物を指す。哺乳動物としては、一例ではあるが、ヒト、非ヒト霊長類、ウシ、イヌ、ネコ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、ウサギ目、ラット、マウス、及びウサギを含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 3 4 2 】

本明細書で使用される際、用語「有効量」は、化合物を投与した時に、治療する病気、疾患、又は障害の 1 又はそれ以上の症状の幾らかを緩和する化合物の量を意味する。

## 【 0 3 4 3 】

本明細書で使用される際、用語「間接的に調節する」は、哺乳動物における血清レチノールレベルを下げることにより、哺乳動物の目のレチノールレベルを減少させる薬剤を意味する。眼レチノールレベルにおけるこのような減少は、視覚サイクルタンパク質の活性の調節を導く。この調節形態（眼血清レチノールレベルの減少を介して生じる）は、本明細書では間接的調節として称される。

## 【 0 3 4 4 】

ある実施形態では、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、予防的及び / 又は治療的処置のために投与される。用語「治療」は、予防的及び / 又は治療的処置のいずれかを意味するのに用いられる。治療適用において、組成物は、既に病気、疾患、又は障害を患う患者に、病気、障害、又は疾患の症状を治癒する又は部分的にとめるのに十分な量で投与される。この使用に効果的な量は、病気、障害、又は疾患の重症度及び経過、既往治療、患者の健康状態及び薬剤への応答性、並びに治療する医者の判断に依存する。

## 【 0 3 4 5 】

予防的適用において、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、特定の病気、障害、又は疾患が起こりやすい又はその危険性がある患者に投与される。このような量は、「予防的に有効な量又は投与量」と定義される。この使用において、正確な量は、患者の健康状態、体重等にも依存する。

## 【 0 3 4 6 】

用語「向上させる」又は「向上」は、所望の効果の有効性又は持続時間のいずれかを増大させる又は長くすることを意味する。したがって、治療薬の効果を向上させることに関し、用語「向上」は、有効性又は持続時間のいずれかにおいて、系に対するその他の治療薬の効果を増大させる又は長くすることを意味する。本明細書で用いられる際、「向上有効量」は、所望の系においてその他の治療薬の効果を向上させるのに十分な量を意味する。患者に使用される際、この使用に効果的な量は、病気、障害、又は疾患の重症度及び経過、既往治療、患者の健康状態及び薬剤への応答性、並びに治療する医者の判断に依存する。

## 【 0 3 4 7 】

患者の疾患が改善しない場合、医者の裁量下において、化合物の投与は、慢性的に（即ち、患者の寿命の存続期間を含む広範囲な期間）、患者の病気又は疾患の症状を改善する又は制御もしくは制限するために与えられる。

## 【 0 3 4 8 】

患者の状況が改善しない場合、医者の裁量下において、化合物の投与は、特定の期間、継続的に又は一時的に停止される（即ち、「休薬期間」）。

## 【 0 3 4 9 】

患者の疾患に改善がみられると、必要に応じて、維持量が投与される。続いて、ある実施形態では、投与の用量もしくは頻度、又はその両方が、症状に応じて、改善した病気、障害、又は疾患が保持されるレベルにまで減らされる。ある実施形態では、患者は、症状の任意の再発が生じた場合には、長期的な間欠的治療を必要とする。

## 【 0 3 5 0 】

このような量に一致する既定薬剤の量は、特定の化合物、病状及びその重症度、治療を必要とする被験体又は宿主の独自性（例えば、重量）等の因子に応じて変動するが、症例を取り囲む特定の環境に応じて決定される。特定環境とは、例えば、投与される特定の薬剤、投与経路、治療される状態、及び治療される被験体又は宿主を含む。しかしながら、一般的に、成人のヒトの治療に使用される用量は、典型的には 1 日あたり約 0 . 0 2 乃至約 5 0 0 0 m g の範囲である。その他の実施形態では、成人のヒトの治療に使用される用量は、1 日あたり約 1 乃至約 1 5 0 0 m g の範囲である。所望の用量は、ある実施形態に

10

20

30

40

50

において、単回投与で、又は同時（又は短期間）にもしくは適切な間隔に投与される分割投与（例えば、1日あたり2、3、4、又はそれ以上の副投与）で、便利にも示される。

【0351】

特定の症例では、本明細書に記載の化合物（又は薬学的に許容可能な塩、エステル、アミド、プロドラッグ、又は溶媒和物）の少なくとも1つを、その他の治療薬と合わせて投与することが好適である。一例でしかないが、本明細書の化合物の1つを受容した際に患者が被る副作用の1つが炎症である場合、最初の治療剤と組み合わせて抗炎症剤を投与することが好適である。あるいは、一例でしかないが、本明細書に記載の化合物の1つの治療有効性は、アジュバントの投与によって向上する（即ち、アジュバント自身は最小限の治療的有用性を有するが、その他の治療薬と組み合わせると患者に対する全体的な治療的有用性が向上する）。あるいは、一例でしかないが、患者が受ける有用性は、本明細書に記載される化合物の1つを、治療的有用性を有するその他の治療薬（これもまた治療的投与方式を含む）とともに投与することによって増大する。一例でしかないが、本明細書に記載される化合物の1つの投与に関する黄斑変性の治療において、治療的に有用な結果の増大は、黄斑変性のためのその他の治療薬又は治療方法を患者に提供することによって得られる。どの場合であっても、治療される病気、障害、又は疾患にかかわらず、患者が受ける全体的な利益は2つの治療薬の単なる相加であるか又は相乗的な利益である。

10

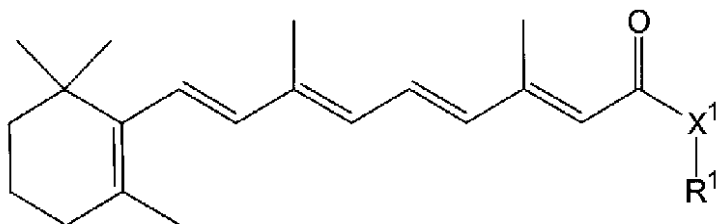
【0352】

本明細書に示されるのは、化学式（I）又は（II）の化合物を、血清レチノールのレベル又は活性のモジュレータとともに使用することを含む併用療法である。一実施形態では、組み合わせは、化学式（I）又は（II）の化合物と化学式（III）（化48）の化合物、その代謝活性産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは溶媒和物を含む。

20

【0353】

【化48】



30

化学式（III）

【0354】

式中、X<sup>1</sup>は、NR<sup>2</sup>、O、S、CHR<sup>2</sup>からなる群から選択され；R<sup>1</sup>は、(CHR<sup>2</sup>)<sub>x</sub>-L<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>であり、Xは、0、1、2、又は3であり；L<sup>1</sup>は、単結合又は-C(O)-であり；R<sup>2</sup>は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、F、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)フルオロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、-C(O)OH、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミン、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)フルオロアルキル、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミン、及び-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシからなる群から選択される部分であり；及びR<sup>3</sup>は、H、又は1-3の独立して選択される置換基で任意に置換される部分であり、該置換基が、(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)アルキニル、アリール、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキル、(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルケニル、及び複素環からなる群から選択される。

40

【0355】

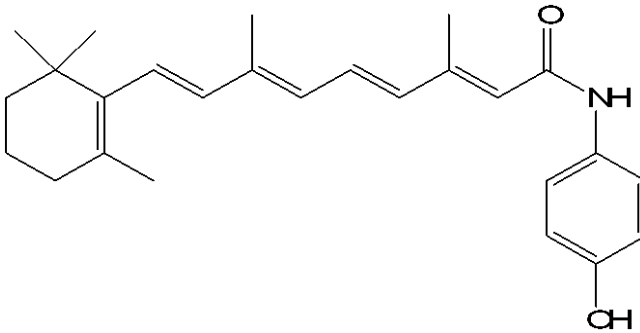
その他の実施形態では、組み合わせは、化学式（I）又は（II）の化合物と化学式（III）の化合物を含み、その組み合わせは、血清レチノールのレベル又は活性を調節する。追加的な実施形態は、化学式（I）又は（II）の化合物、及び化学式（III）の化合物を含む組み合わせであり、X<sup>1</sup>は、NR<sup>2</sup>であり、且つR<sup>2</sup>は、H又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルである。さらなる追加的な実施形態は、化学式（I）又は（II）の化合物

50

、及び化学式 ( I I I ) の化合物を含む組み合わせであり、 $x$  は 0 である。その他の実施形態では、化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物、及び化学式 ( I I I ) の化合物を含む組み合わせであり、 $x$  は 1 であり、 $L^1$  は、 $-C(O)-$  である。さらなるその他の実施形態は、化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物、及び化学式 ( I I I ) の化合物を含む組み合わせであり、 $R^3$  は、任意で置換されたヘテロアリールである。追加的な実施形態は、化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物、及び化学式 ( I I I ) の化合物を含む組み合わせであり、化学式 ( I I I ) の化合物は、(化 49)、その活性代謝産物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは溶媒和物である。

【0356】

【化 49】



10

【0357】

一実施形態は、化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物、及び化学式 ( I I I ) の化合物を含む組み合わせであり、化学式 ( I I I ) の化合物は、4-ヒドロキシフェニルレチナミドである。

20

【0358】

併用療法の特定の且つ非制限的ではない例は、化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物の少なくとも 1 つを、酸化窒素 ( NO ) 誘導剤、スタチン、負に帯電したリン脂質、抗酸化剤、ミネラル、抗炎症剤、抗血管新生剤、マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビター、及びカロテノイドと使用することを含む。幾つかの例において、適切な組み合わせの剤は、複数分類の範囲内に収まる (一例でしかないが、ルテインは、抗酸化剤であり、カロテノイドである)。さらに、ある実施形態における化学式 ( I ) 又は ( I I ) は、患者に利益を与える可能性のある追加的な薬剤 (一例でしかないが、シクロスポリン A である) とともに投与される。

30

【0359】

追加的に、ある実施形態における化学式 ( I ) 及び ( I I ) の化合物は、相加的又は相乗的有用性を患者に提供する手段と併用して用いられ、一例でしかないが、体外レオフェレーシス ( rheopheresis ) ( 膜分画濾過 ( membrane differential filtration ) としても公知) の使用、移植式超小型テレスコープの使用、ドルーゼンのレーザー光凝固術、及び微小刺激治療が挙げられる。

【0360】

抗酸化剤の使用は、黄斑変性及びジストロフィーを有する患者に利益を与えることが示されてきた。例えば、Arch. Ophthalmol., 119: 1417-36 (2001); Sparrow, et al., J. Biol. Chem., 278:18207-13 (2003) を参照のこと。化学式 ( I ) 又は ( I I ) の構造を有する少なくとも 1 つの化合物と組み合わせ使用され得る適切な抗酸化剤の例としては、ビタミン C、ビタミン E、ベータ-カロチン、及び他のカロテノイド、補酵素 Q、4-ヒドロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-N-オキシル ( テンポール ( Tempol ) としても知られる )、ルテイン、ブチル化ヒドロキシトルエン、レスベラトロール、トロロクス類似体 ( PNU-83836-E )、及びビルベリー抽出物が挙げられる。

40

【0361】

特定のミネラルの使用もまた、黄斑変性及びジストロフィーを有する患者に利益を与えることが示されてきた。例えば、Arch. Ophthalmol., 119: 1417-36 (2001) を参照のこと

50

。化学式 (I) 又は (II) の構造を有する少なくとも 1 つの化合物と組み合わせて使用され得る適切なミネラルの例としては、銅含有ミネラル (例えば、酸化銅 (一例でしかないが)) ; 亜鉛含有ミネラル (例えば、酸化亜鉛 (一例でしかないが)) ; 及びセレン含有化合物が挙げられる。

#### 【0362】

特定の負に帯電したリン脂質の使用もまた、黄斑変性及びジストロフィーを有する患者に利益を与えることが示されてきた。例えば、Shaban & Richter, Biol. Chem., 383:537-45 (2002); Shaban, et al., Exp. Eye Res., 75:99-108 (2002)を参照のこと。化学式 (I) 又は (II) の構造を有する少なくとも 1 つの化合物と組み合わせて使用され得る適切な負に帯電したリン脂質の例としては、カルジオリピン及びホスファチジルグリセロールが挙げられる。ある実施形態では、正に帯電した及び / 又は中性のリン脂質もまた、化学式 (I) 又は (II) の構造を有する化合物と組み合わせて使用する場合に、黄斑変性及びジストロフィーを有する患者に利益を提供する。

10

#### 【0363】

特定のカロテノイドの使用は、光受容体細胞において必要な光保護の維持と関連付けられている。カロテノイドは、テルペノイド群の天然に存在する黄色乃至赤色の色素であり、植物、藻類、細菌、及び特定の動物 (例えば、鳥類及び貝類) において見られることができる。カロテノイドは、分子の大きなクラスであり、このクラスにおいて、600を超える天然に存在するカロテノイドが同定されてきた。カロテノイドは、炭化水素 (カロチン) 及びその酸化したアルコール誘導体 (キサントフィル) を含む。これらは、アクチニオエリトロール (actinioerythrol)、アスタキサンチン、カンタキサンチン、カプサンシン、カプソルピン、 $\beta$ -8'-アポ-カロチナール (アポ-カロチナール)、 $\beta$ -12'-アポ-カロチナール、 $\beta$ -カロチン、 $\gamma$ -カロチン、「カロチン」 ( $\beta$ -カロチンと $\gamma$ -カロチンとの混合物)、 $\delta$ -カロチン、 $\epsilon$ -クリプトキサンチン、ルテイン、リコピン、ピオレリトリン、ゼアキサンチン、及びそのヒドロキシル-もしくはカルボキシル-含有メンバーのエステルを含む。多くのカロテノイドは、自然界でシス-及びトランス-異性体形態で生じるが、一方、合成化合物は、多くの場合ラセミ混合物である。

20

#### 【0364】

ヒトにおいて、網膜は、2種のカロテノイドを選択的に蓄積する：ゼアキサンチン及びルテイン。これらの2種のカロテノイドは、網膜の保護に役立つと考えられている。なぜなら、これらは、強力な抗酸化剤であり、青色の光を吸収するからである。ウズラによる研究は、カロテノイド欠損食物で育てた群が、低濃度のゼアキサンチンを有する網膜を有し、重度の光損傷を患っていた (非常に多くの数のアポトーシス性光受容体細胞によって明らかになった) が、一方で、高ゼアキサンチン濃度を有する群は、最小限の損傷しか有さなかったことを証明した。化学式 (I) の構造を有する少なくとも 1 つの化合物との組み合わせのための適切なカロテノイドの例は、ルテイン及びゼアキサンチン、並びに上記のカロテノイドのいずれかを含む。

30

#### 【0365】

適切な一酸化窒素誘導物質は、内因性 NO を刺激する化合物、インビボで内因性内皮由来弛緩因子 (EDRF) のレベルを上昇させる化合物、又は一酸化窒素シンターゼのための基質である化合物を含む。このような化合物は、例えば、L-アルギニン、L-ホモアルギニン、及び N-ヒドロキシ-L-アルギニン (そのニトロソ化アナログ及びニトロシル化類似体 (例えば、ニトロソ化 L-アルギニン、ニトロシル化 L-アルギニン、ニトロソ化 N-ヒドロキシ-L-アルギニン、ニトロシル化 N-ヒドロキシ-L-アルギニン、ニトロソ化 L-ホモアルギニン、及びニトロシル化 L-ホモアルギニン) を含む)、L-アルギニン及び / 又はその生理学的に許容可能な塩の前駆体 (例えば、シトルリン、オルニチン、グルタミン、リジン、これらのアミノ酸の少なくとも 1 つを含むポリペプチドを含む)、酵素アルギナーゼのインヒビター (例えば、N-ヒドロキシ-L-アルギニン、及び 2(S)-アミノ-6-ボロノヘキサン酸) 及び一酸化窒素シンターゼのための基質、サイトカイン、アデノシン、ブラジキニン、カルレティキュリン、ピサコジル、及びフ

40

50

ェノールフタレインを含む。EDRFは、内皮によって分泌される血管弛緩因子であり、一酸化窒素又はその密接に関連した誘導体として同定されている(Palmer et al, Nature, 327:524-526 (1987); Ignarro et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84:9265-9269 (1987))。

#### 【0366】

スタチンは、脂質低化剤及び/又は適切な一酸化窒素誘導剤として作用する。さらに、スタチン使用と黄斑変性の発症もしくは発現の遅延との間の関係が、実証されてきた。G. McGwin, et al., British Journal of Ophthalmology, 87:1121-25 (2003)。したがって、スタチンは、化学式(I)又は(II)の化合物と組み合わせて投与される場合に、眼疾患(例えば、黄斑変性及びジストロフィー、ならびに網膜ジストロフィー)を罹患する患者に利益を提供し得る。適切なスタチンは、一例でしかないが、ロスバスタチン、ピチバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ペロスタチン、フルバスタチン、コンパクチン、ロバスタチン、ダルバスタチン、フルインドスタチン、アトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウム(アトルバスタチンのヘミカルシウム塩である)、及びジヒドロコンパクチンを含む。

10

#### 【0367】

ある実施形態において、化学式(I)又は(II)の化合物とともに使用される適切な抗炎症剤は、一例でしかないが、アスピリン及び他のサリチル酸塩、クロモリン、ネドクロミル、テオフィリン、ジロートン、ザフィルルカスト、モンテルカスト、ブランルカスト、インドメタシン、及びリボキシゲナーゼインヒビター; 非ステロイド性抗炎症薬剤(NSAID)(例えば、イブプロフェン及びナプロキシン); プレドニゾン、デキサメタゾン、シクロオキシゲナーゼインヒビター(すなわち、Naproxen(商標)もしくはCelebrex(商標)のようなCOX-1及び/又はCOX-2インヒビター); スタチン(一例でしかないが、ロスバスタチン、ピチバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ペロスタチン、フルバスタチン、コンパクチン、ロバスタチン、ダルバスタチン、フルインドスタチン、アトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウム(アトルバスタチンのヘミカルシウム塩である)、及びジヒドロコンパクチン); ならびに分離したステロイドを含む。

20

#### 【0368】

ある実施形態において、適切なマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)インヒビターは、化学式(I)又は(II)の化合物と組み合わせて、黄斑もしくは網膜変性に関連する眼疾患もしくは症状を処置するために投与される。MMPは、細胞外マトリクスのほとんどの成分を加水分解する。これらのプロテアーゼは、多くの生物学的プロセス(例えば、正常組織の再構築、胚発生、創傷治癒、及び血管形成)において中心的な役割を果たす。しかしながら、MMPの過剰発現は、黄斑変性を含む多くの病状において観察されてきた。多くのMMPが同定されており、これらのほとんどは、マルチドメイン亜鉛エンドペプチダーゼである。多くのメタロプロテアーゼインヒビターが、公知である(例えば、Whittaker M. et al, Chemical Reviews 99(9):2735-2776 (1999)によるMMPインヒビターについての概説を参照)。MMPインヒビターの代表的な例は、メタロプロテアーゼの組織インヒビター(TIMP)(例えば、TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、又はTIMP-4)、<sub>2</sub>-マクログロブリン、テトラサイクリン類(例えば、テトラサイクリン、ミノサイクリン、及びドキシサイクリン)、ヒドロキサメート(例えば、BATIMASTAT、MARIMISTAT、及びTROCADE)、キレート剤(例えば、EDTA、システイン、アセチルシステイン、D-ペニシラミン、及び金塩)、合成MMPフラグメント、スクシニルメルカプトブリン、ホスホンアミデート、及びヒドロキサム酸を含む。化学式(I)又は(II)の化合物と組み合わせて使用されるMMPインヒビターの例は、一例でしかないが、上述のインヒビターのいずれかを含む。

30

40

#### 【0369】

抗血管新生薬物又は抗-VEGF薬物の使用もまた、黄斑変性及びジストロフィーを有する患者に利益を提供することが示されている。化学式(I)の構造を有する少なくとも

50

1つの化合物と組み合わせて使用され得る適切な抗血管新生薬物もしくは抗 - V E G F 薬物の例は、Rhufab V2 (Lucentis (商標))、トリプトファン - t R N A シンターゼ (TrpRS)、Eye001 (抗 - V E G F ペグ化アブタマー)、スクアラミン、Retaane (商標) 15 mg (デポー懸濁液のための酢酸アネコルタブ; Alcon, Inc.)、コンプレタスタチン A 4 プロドラッグ (C A 4 P)、Macugen (商標)、Mifeprex (商標) (ミフェプリストン - ru486)、テノン囊下トリウムシノロンアセトニド、硝子体内結晶性トリウムシノロンアセトニド、プリノマスタット (A G 3 3 4 0 - 合成マトリックスメタロプロテアーゼインヒビター、Pfizer)、フルオシノロンアセトニド (フルオシノロン眼内移植片を含む、Bausch & Lomb/Control Delivery Systems)、V E G F R インヒビター (Sugen)、及び VEGF - Trap (Regeneron/Aventis) を含む。レスベラトロールは、クルミ又はレッドグレイプから抽出でき、抗血管新生作用を示し、ある実施形態においては、本明細書に記載される併用療法のための第 2 又は追加的な薬剤として使用される。さらに、その他のトランス - スチルベン化合物は、類似活性を示すことが予測される。

#### 【0370】

ある実施形態では、視覚障害を緩和するために使用されてきた他の薬学的治療が、化学式 (I) 又は (II) の化合物の少なくとも 1 つと組み合わせて使用される。このような治療は、：非熱的レーザーとともに使用される Visudyne (登録商標)、P K C 4 1 2、エンドビオン (Endovion) (NeuroSearch A/S)、神経栄養因子 (例としてグリア由来の神経栄養性因子及び毛様体神経栄養因子が挙げられる)、ジアタゼム (diatazem)、ドルゾラミド、フォトリップ (Phototrop)、9 - シス - レチナール、そしてヨウ化ホスホリン (phospholine iodide) 又はエコチオフェートを含む眼の薬物適用 (エコー治療を含む)、又は炭酸脱水素酵素インヒビター、A E - 9 4 1 (AEterna Laboratories, INC.)、Sirna - 0 2 7 (Sirna Therapeutics, INC.)、ペガブタニブ (NeXstar Pharmaceuticals / Gilead Sciences)、ニューロトロフィン (一例でしかないが、NT - 4 / 5、Genentech を含む)、Cand5 (Acuity Pharmaceuticals)、ラニビズマブ (Genentech)、INS - 3721 7 (Inspire Pharmaceuticals)、インテグリンアンタゴニスト (Jerini AG 及び Abbott Laboratories からのもを含む)、EG - 3306 (Ark Therapeutics LTD.)、BDM - E (BioDie m LTD.)、サリドマイド (例えば、EntreMed, INC. によって使用される)、カルジオトロフィン - 1 (Genentech)、2 - メトキシエストラジオール (Allergan / Oculex)、D L - 8 2 3 4 (Toray Industries)、NTC - 200 (Neurotech)、テトラチオモリブデート (University of Michigan)、LYN - 002 (Lynkeus Biotech)、微細藻類化合物 (Aquasea rch / Albany, MeraPharmaceuticals)、D - 9120 (Celltech Group plc)、ATX - S10 (Ham amatsu Photonics)、TGF - ベータ 2 (Genzyme / Celtrix)、チロシンキナーゼインヒビター (Allergan, SUGEN, Pfizer)、NX - 278 - L (NeXstar Pharmaceuticals / Gilead Sciences)、Opt - 24 (OPTIS France SA)、網膜細胞神経節神経保護薬 (Cogent Neurosciences)、N - ニトロピラゾール誘導体 (Texas A & M University System)、KP - 102 (Kren itsky Pharmaceuticals)、及びシクロスポリン A を含むが、これらに限定されない。米国特許出願公報第 2 0 0 4 0 0 9 2 4 3 5 号を参照のこと。

#### 【0371】

任意の症例において、複数の治療剤 (これらのうちの 1 つは、本明細書中に記載される化合物のうちの 1 つである) は、ある実施形態において、任意の順序で投与される、又は同時にさえ投与される。同時に投与される場合、ある実施形態における複数の治療剤は、単一かつ統合された形態又は複数形態 (一例でしかないが、単一の丸剤又は 2 つの別個の丸剤のいずれか) で提供される。ある実施形態における治療剤の 1 つが複数回投与で与えられるか、又は両方とも複数回投与として与えられることができる。同時に投与されない場合、複数回投与の間のタイミングは、0 週間超乃至 4 週間未満で変動する。さらに、併用方法、組成物及び処方物は、2 種の剤のみの使用に限定されない; 我々は、複数の治療の組み合わせの使用を想定する。一例でしかないが、化学式 (I) 又は (II) の構造を有する化合物は、少なくとも 1 つの抗酸化物質及び少なくとも 1 つの負に帯電したリン脂質とともに提供される; あるいは、化学式 (I) 又は (II) の構造を有する化合物は、

少なくとも1つの抗酸化物質及び少なくとも1種の一酸化窒素生成の誘導物質とともに提供されるか；あるいは、化学式(I)又は(II)の構造を有する化合物は、少なくとも1つの一酸化窒素生成の誘導物質及び少なくとも1つの負に帯電したリン脂質とともに提供される；などである。

#### 【0372】

さらに、ある実施形態における化学式(I)又は(II)の化合物は、患者に、相加的又は相乗的な利益を提供する手順と組み合わせて使用される。視覚障害を軽減する手順は、「限定的網膜移動」、光力学療法(一例でしかないが、レセプター標的性PDT、Bristol-Myers Squibb, Co.; PDTを伴う注入用のポルフィマーナトリウム；ベルテポルフィン(QLT INC.); PDTを伴うロスタポルフィン(Miravent Medical Technologies); PDTを伴うタラポルフィンナトリウム(Nippon Petroleum); モテキサフィニルテチウム(Pharmacyclics, Inc.)を含む)、アンチセンスオリゴヌクレオチド(一例でしかないが、Novagali Pharma SAによって試験された製品及びISIS-13650(ISIS Pharmaceuticals)を含む)、レーザー光凝固療法、ドルーゼンレーザー療法、黄斑円孔手術、黄斑移動手術、移植式小型テレスコープ、ファイブモーション血管造影法(Phi-Motion Angiography)(マイクロレーザー療法及び栄養血管治療(Feeder Vessel Treatment)としても公知である)、陽子線治療、微小刺激療法(microstimulation therapy)、網膜剥離及び硝子体手術、強膜バックル、黄斑下手術、経瞳孔温熱療法、光化学系I療法、RNA干渉(RNAi)の使用、体外レオフェレーシス(膜分画濾過及びレオセラピー(Rheotherapy)としても公知である)、マイクロチップ移植、幹細胞療法、遺伝子置換療法、リボザイム遺伝子療法(低酸素応答エレメントに対する遺伝子療法(Oxford Biomedica); Lentipak(Genetix); PDEF遺伝子療法(GenVec)を含む)、光受容体/網膜細胞移植(移植可能な網膜上皮細胞(Diacrin, Inc.); 網膜細胞移植片(CELL Genesys, Inc.))、ならびに鍼治療を含むがこれらに限定されない。

10

20

30

#### 【0373】

個体に利益を与えるために使用されるさらなる組み合わせは、個体が、特定の眼疾患と相関する変異遺伝子のキャリアであるか否かを決定するために、遺伝子検査を用いることを含む。一例でしかないが、ヒトABCA4遺伝子の欠損は、シュタルガルト病、錐体-桿体ジストロフィー、加齢関連黄斑変性及び色素性網膜炎を含む5種の異なる網膜の表現型に関連すると考えられる。例えば、Allikmets et al., Science, 277:1805-07 (1997); Lewis et al., Am. J. Hum. Genet., 64:422-34 (1999); Stone et al., Nature Genetics, 20:328-29 (1998); Allikmets, Am. J. Hum. Gen., 67:793-799 (2000); Klevering, et al., Ophthalmology, 111:546-553 (2004)を参照のこと。さらに、シュタルガルト病の常染色体優性形態は、ELOV4遺伝子における変異によって引き起こされる。Karan, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (2005)を参照のこと。このような変異のいずれかを有する患者は、本明細書中に記載される方法において治療的及び/又は予防的利益を見出すことが予測される。

#### 【0374】

さらに、ある実施形態において、血清レチノールレベルの減少をもたらす化学式(I)もしくは(II)の化合物、又はその他の薬剤は、レチノール減少に起因して生じる副作用を治療又は軽減する薬剤とともに(前、中、又は後を意味する)投与される。このような副作用は、乾燥皮膚及び乾燥眼を含む。したがって、乾燥皮膚又は乾燥眼のいずれかを軽減又は治療する薬剤は、ある実施形態において、血清レチノールレベルを減少させる化学式(I)もしくは(II)又はその他の薬剤とともに投与される。

40

#### 【0375】

##### <実施例>

以下の実施例は、化学式(I)又は(II)の化合物の合成に関する事例的方法を提供する。これらの例は、説明を目的としたものにすぎず、本明細書に記載される請求項の範囲を制限するものではない。

#### 【0376】

50



< 分析的 LC / MS 方法 > :

方法 A :

器具 : UV 検出器 ( 220 nm ) と MS 検出器 ( ESI ) を備える Waters UPLC/MS

HPLC カラム : Waters Acquity BEH C18、1.7  $\mu$ m 2.1 mm x 50 mm

HPLC 勾配 : 0.6 mL / 分、1.5 分間で 95 : 5 の 20 mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (水酸化アンモニウムで pH 7.4 にしたもの) : アセトニトリルから、20 : 80 のギ酸アンモニウム緩衝液 : アセトニトリルとし、1.3 分間維持。

【 0377 】

方法 B :

器具 : DAD 検出器 ( 220 と 254 nm ) と MS 検出器 ( ESI ) を備える Waters LC/MS

HPLC カラム : Merck LiChroCART 30-4 Purospher STAR RP-18、エンドキャップ有り、3  $\mu$ m 4.6 mm x 50 mm

HPLC 勾配 : 1.5 mL / 分、2.5 分間で 95 : 5 の 20 mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (水酸化アンモニウムで pH 7.4 にしたもの) : アセトニトリルから、5 : 95 のギ酸アンモニウム緩衝液 : アセトニトリルとし、1.8 分間維持。

【 0378 】

方法 C :

器具 : UV 検出器 ( 220 nm ) と MS 検出器 ( ESI ) を備える Waters Alliance

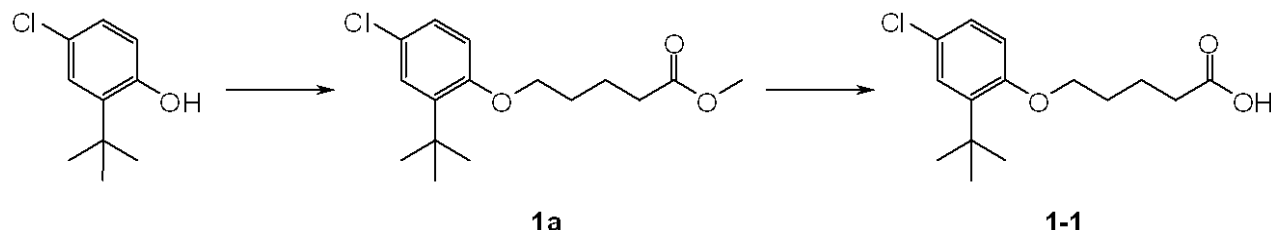
HPLC カラム : Waters XTerra MS C18、5  $\mu$ m 4.6 mm x 50 mm

HPLC 勾配 : 2 mL / 分、0.5 分間で 95 : 5 の水 + 5 % ギ酸 : アセトニトリル + 5 % ギ酸から、そして、5 分間に 5 : 95 の水性 : 有機物とし、0.5 分間維持。

【 0379 】

< 実施例 1 : 5 - ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) ペンタン酸の合成 >

【 0380 】



【 0381 】

メチル 5 - ブロモ吉草酸 ( 1.52 mL、2.09 g、10.7 mmol )、2 - tert - ブチル - 4 - クロロ - フェニル ( 2.4 g、13 mmol ) 及び炭酸カリウム ( 1.4 g、10.1 mmol ) が乾燥 DMF ( 10 mL ) に懸濁され、2 時間 120 で撹拌される。結果得られた混合物に、水が加えられ ( 80 mL )、酢酸エチル ( 3 x 20 mL ) を用いて抽出される。有機層は、2 回、10 % の水酸化ナトリウムで洗浄され ( 2 x 20 mL )、水で洗浄され ( 1 x 20 mL )、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。3.46 g ( 量 ) 粗分の 1 a が提供され、次の工程で追加的な精製は必要とせず

に用いられる。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) ppm 7.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.10 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H)、6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、3.97 (t, J = 5.8 Hz, 2H)、2.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H)、1.84-1.94 (m, 4H)、1.36 (s, 9H)。

【 0382 】

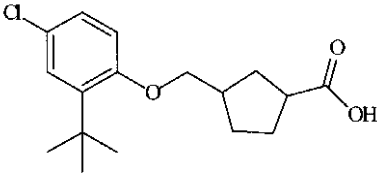
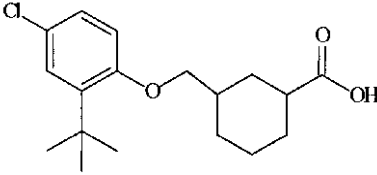
ジオキサン ( 50 mL ) における 1 a ( 3.46 g ) 及び 10 % 水酸化ナトリウム ( 10 mL ) の混合物は、室温で一晩撹拌される。ジオキサンは真空下で除去される。残りの混合物は、水で希釈され、酢酸エチルで抽出される ( 2 x 20 mL )。水層の pH は濃塩酸を用いて 4 に調整され、クロロホルム ( 1 x 20 mL ) を用いて抽出される。組み合わせられた有機層は、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。生成物は、ヘキサンで倍散され、1.87 g ( メチル 5 - ブロモ吉草酸から計算して 61 % ) の白色結晶 1 -

1 を產生した。mp. 95.4-96.4 ,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.21 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 3.97 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.46 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.84-1.94 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。

## 【 0 3 8 3 】

以下の化合物が、上記の手順により、2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノール及び好適なメタンスルホニルエステルを用いて製造される。

## 【 0 3 8 4 】

No.		NMR
1-2		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 7.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 2.6, 8.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, 8.7 Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 3H), 1.41-1.45 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.26-1.34 (m, 1H), 1.08-1.18 (m, 1H).
1-3		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 7.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 2.6, 8.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.47-2.68 (m, 1H), 2.19-2.35 (m, 1H), 1.92-2.14 (m, 3H), 1.50-1.84 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)

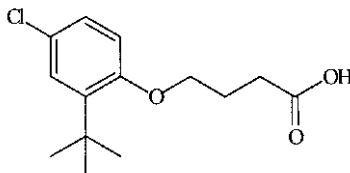
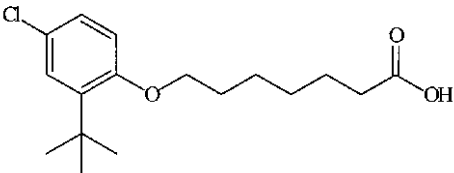
10

20

## 【 0 3 8 5 】

以下の化合物が、上記の手順により、2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノールを用い、好適なプロモエステルと炭酸セシウムを第 1 工程の基剤として、水酸化リチウムを第 2 工程に用いて製造される。

## 【 0 3 8 6 】

No.		NMR
1-4		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 7.21 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 3, 9$ Hz, 1H), 6.75 (d, 9 Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.18 (quint, $J = 6$ Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).
1-5		$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 7.21 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 3, 9$ Hz, 1H), 6.75 (d, 9 Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1.86 (quint, $J = 6$ Hz, 2H), 1.68 (quint, $J = 6$ Hz, 2H), 1.4-1.6 (m, 4H), 1.32 (s, 9H).

30

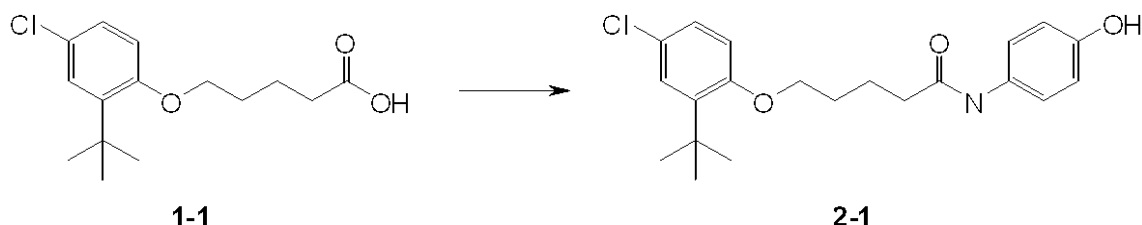
40

## 【 0 3 8 7 】

< 実施例 2 : 5 - ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) - N - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) ペンタンアミドの合成 >

50

## 【 0 3 8 8 】



## 【 0 3 8 9 】

1 - 1 ( 0 . 3 g 、 1 . 0 5 m m o l ) 及びカルボニルジイミダゾール ( 0 . 1 8 g 、 1 . 1 1 m m o l ) の混合物が、ジクロロエタン ( 2 . 5 m l ) 中で 3 0 分間撹拌される。その後、4 - アミノフェノール ( 0 . 1 3 6 g 、 1 . 2 5 m m o l ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 2 2 0  $\mu$  L 、 1 . 2 5 m m o l ) が添加される。得られた溶液は、追加的に 4 時間撹拌される。溶媒を蒸発させ、残った混合物が 2 0 m l のエーテルで希釈され、1 M 塩酸 ( 1  $\times$  2 0 m l ) で洗浄される。有機層は、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させる。生成物は、ジイソプロピルエーテルで倍散され、2 - 1 ( 6 m g 、 2 5 % ) を産生する。

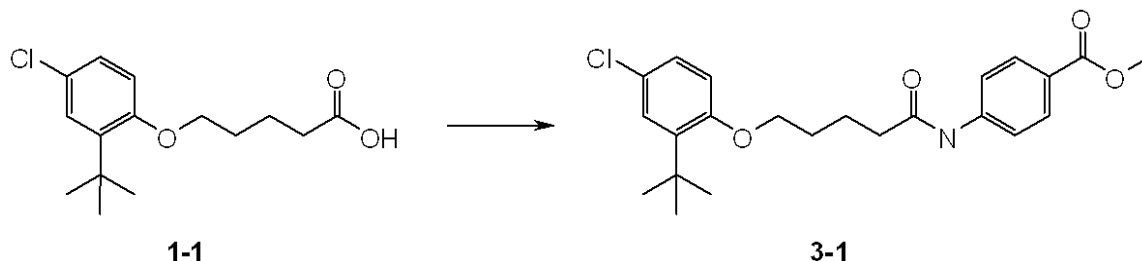
10

## 【 0 3 9 0 】

< 実施例 3 : 4 - ( 5 - ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) ペンタンアミド ) 安息香酸の合成 >

## 【 0 3 9 1 】

20



## 【 0 3 9 2 】

ジクロロエタン ( 5 m l ) における 1 - 1 ( 0 . 2 5 g 、 0 . 8 8 m m o l ) 及び塩化オキサリル ( 0 . 1 2 g 、 0 . 9 5 m m o l ) の混合物が、4 8 時間室温で撹拌される。溶媒は、真空下で除去され、残留物がジクロロエタンに溶解される。この溶液に、4 - アミノ安息香酸メチル ( 0 . 1 4 6 g 、 0 . 9 6 m m o l ) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 3 5 0  $\mu$  L 、 2 . 0 m m o l ) が添加され、室温で一晩撹拌される。混合物は、2 0 m l の 1 0 % 塩酸で洗浄される。有機酸を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去し、0 . 2 5 g ( 6 9 % ) の 3 - 1 を産生する。LCMS: 方法 A , Rt: 1.85 分 , M+H=418。

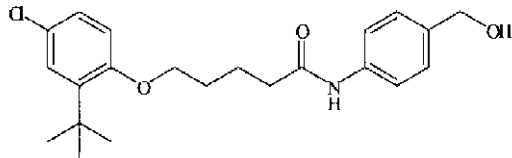
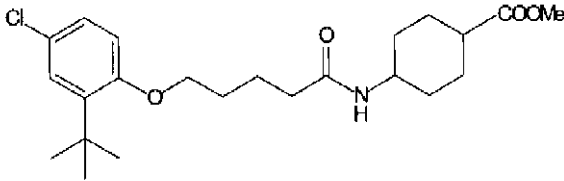
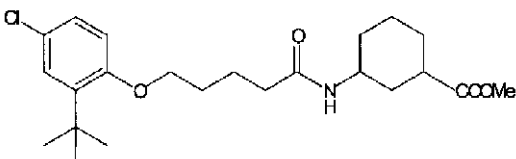
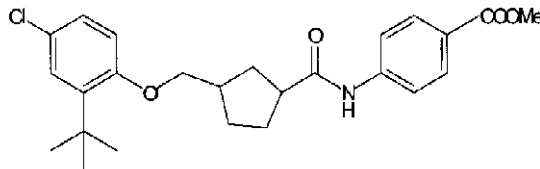
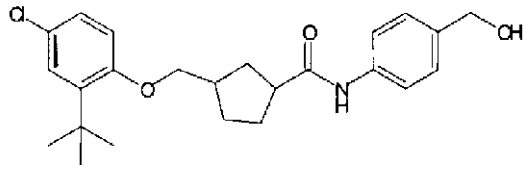
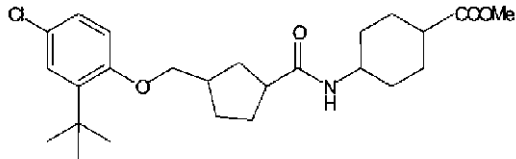
30

## 【 0 3 9 3 】

以下の化合物が、上記の手順を用いて製造され、塩化オキサリル又は塩化チオニルのいずれかを使用する。

## 【 0 3 9 4 】

40

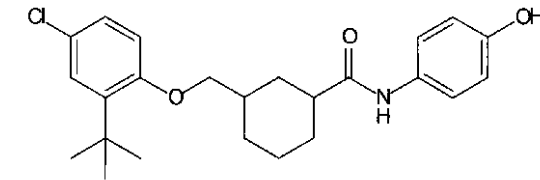
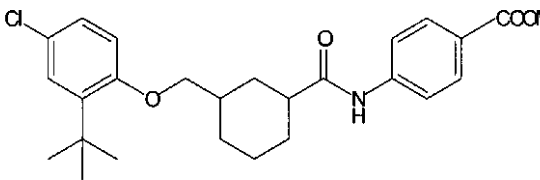
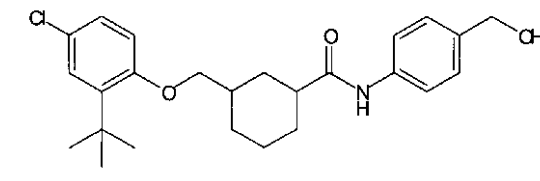
No.		MW	MH+	Rt	LCMS 方法
3-2		418	418	1.85	A
3-3		390	390	1.64	A
3-4		424	424	3.63	B
3-5		424	424	2.84	B
3-6		444	444	2.12	A
3-7		416	416	1.84	A

10

20

30

40

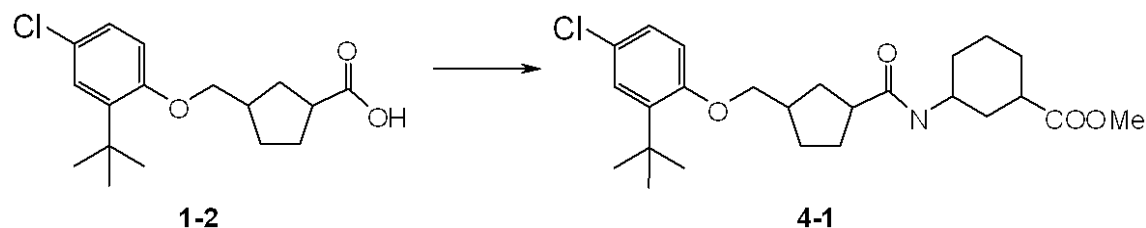
3-8		450	450	1.98	A
3-9		416	416	1.85	A
3-10		458	458	2.14	A

10

20

## 【0396】

<実施例4：メチル3-(3-(2-tert-ブチル-4-クロロフェノキシ)メチル)シクロペンタン-カルボキシアミド)シクロヘキサンカルボン酸の合成>



30

## 【0397】

乾燥DMFにおける1-2(0.109g、0.354mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.053g、0.35mmol)、及びEDC HCl(0.067g、0.35mmol)の溶液は、40分間室温で撹拌され、その後、3-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩(0.075g、0.385mmol)、及びトリエチルアミン(54μL、0.385mmol)が添加され、4時間撹拌され続けた。反応混合物は、5%の重炭酸ナトリウム(20mL)で希釈され、ジクロロメタンで抽出される(3×20mL)。組み合わせた有機層は、10%の塩酸(1×20mL)、塩水(2×20mL)で洗浄され、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒は真空下で除去され、油性

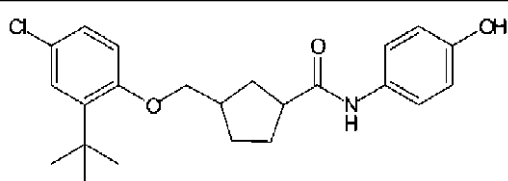
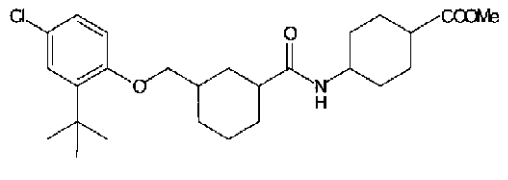
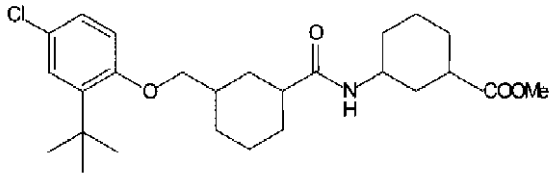
40

残留物は、クロロホルムを溶離液として用い、Kieselgel 60Hにおけるフラッシュクロマトグラフィーによって精製され、0.1g(63%)の4-1を淡黄色油として産生する。LCMS: 方法A, Rt: 1.98分, M+H=450。

## 【0398】

以下の化合物が、上記の手順を用い、適切なアミンを使用して製造される。

## 【0399】

No.		MW	MH+	Rt	LCMS 方法
4-2		402	402	5	C
4-3		464	464	1.99	A
4-4		464	464	2.02	A

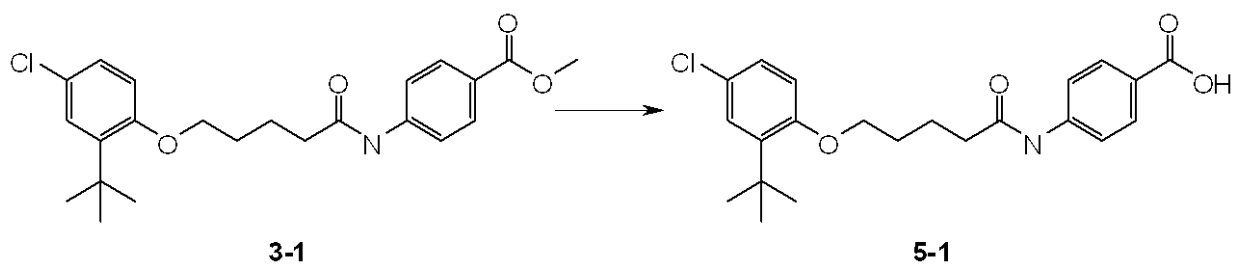
10

20

## 【0400】

< 実施例 5 : 4 - ( 5 - ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) ペンタンアミド ) 安息香酸の合成 >

## 【0401】



30

## 【0402】

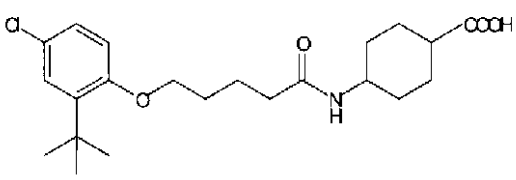
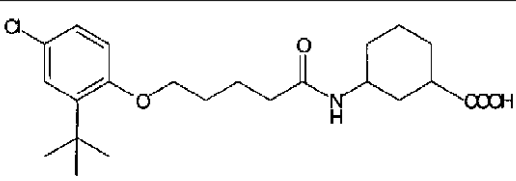
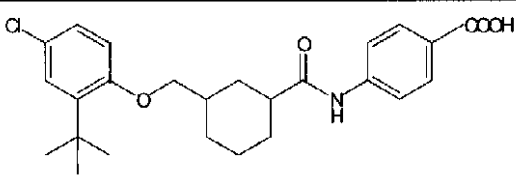
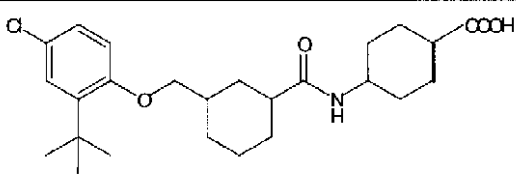
3 - 1 ( 0 . 2 5 g 、 0 . 5 9 m m o l ) 及び水酸化ナトリウム ( 1 M 、 3 m L ) の混合物は、室温で一晩撹拌される。pHは、1 Mの塩酸で4に調整される。溶液は、20 mlのジクロロメタンで抽出される。有機層は、硫酸ナトリウムで乾燥され、溶液は真空下で除去され、5 - 1 ( 0 . 2 g 、 8 3 % ) を産生する。LCMS: 方法 B , Rt: 2.08分, M+H<sub>2</sub>O=421。

40

## 【0403】

以下の化合物が、上記の手順を用い、適切なエステルを使用して製造される。

## 【0404】

No.		MW	MH+	Rt	LCMS 方法
5-2		410	410	1.94	B
5-3		410	410	4.41	A
5-4		444	444	1.67	A
5-5		450	450	1.61	A

10

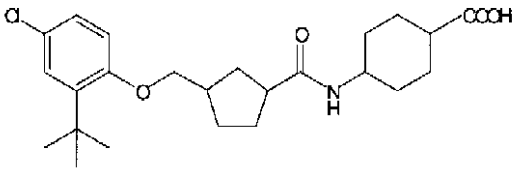
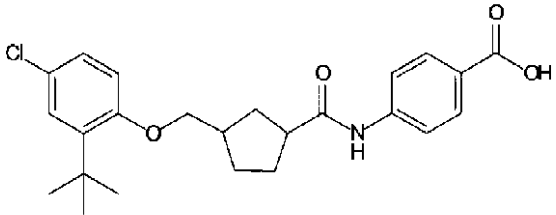
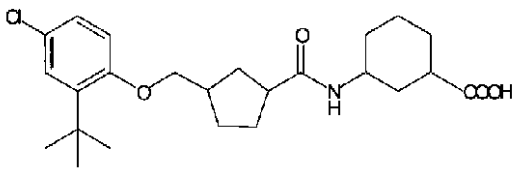
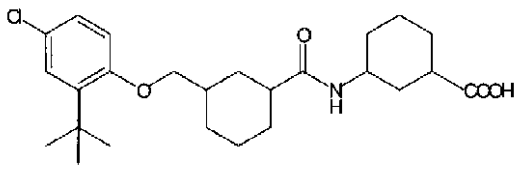
20

30

## 【 0 4 0 5 】

以下の化合物が、上記の手順を用い、適切なエステルから製造される。加水分解工程中は 50 で加熱する。

## 【 0 4 0 6 】

No.		MW	MH+	Rt	LCMS 方法
5-6		436	436	1.62	A
5-7		430	430	1.62	A
5-8		436	436	1.6	A
5-9		450	450	1.63	A

10

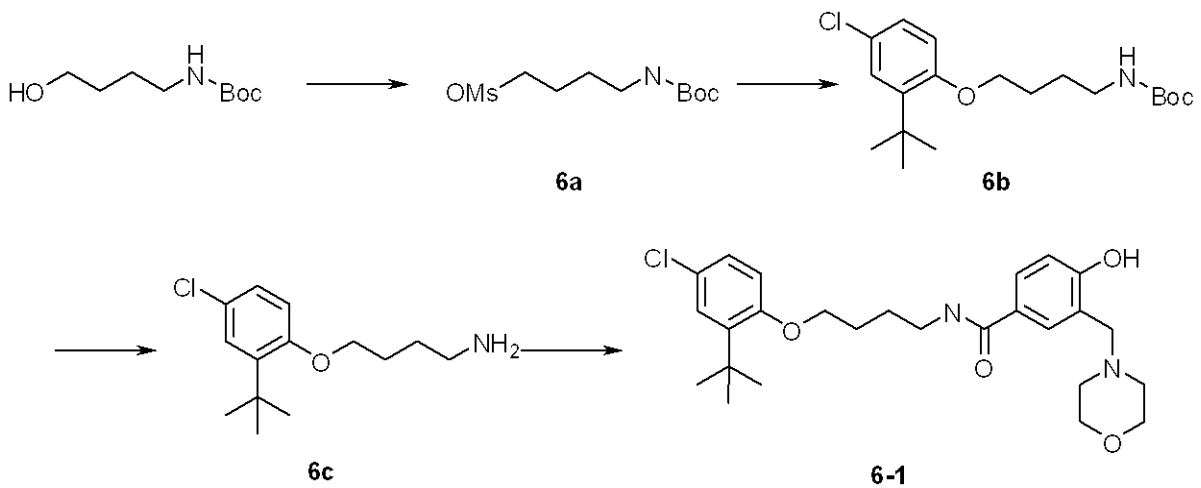
20

30

## 【 0 4 0 7 】

< 実施例 6 : N - ( 4 - ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) ブチル ) - 4 - ヒドロキシ - 3 - ( モルホリノメチル ) - ベンズアミドの合成 >

## 【 0 4 0 8 】



40

## 【 0 4 0 9 】

ジクロロエタン ( 60 ml ) における Boc - 4 - アミノブタノール ( 5 . 07 g 、 2

50



6.8 mmol) 及びトリエチルアミン (7.5 mL、53.6 mmol) の溶液に、塩化メタンスルホニル (2.3 mL、29.5 mmol) が 0 において添加される。添加完了後、混合物は、追加的に 10 分間撹拌される。反応混合物は、30 mL の冷却した飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄され、有機層は硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒を蒸発させ、9.9 g 粗分の 6a を黄色油として産生する。この粗産生物が、次の工程で使用される。

【0410】

乾燥 DMF (40 mL) における 2-tert-ブチル-4-クロロフェノール (4.0 g、21.7 mmol) 及び炭酸カリウム (6.0 g、43.4 mmol) の混合物に、乾燥 DMF (40 mL) における 24a (9.9 g, mmol) の溶液を、60 で液滴として加える。得られた混合物は、60 で一晩撹拌される。混合物は、水中に注がれ、20 mL の酢酸エチルで抽出される。有機層は硫酸ナトリウムで乾燥され、溶媒は真空下で除去される。粗生産物 (8.3 g) は、ヘキサン/ジクロロメタン (1:1) の後にジクロロメタンを用いた勾配溶離を使用し、カラムクロマトグラフィーによって精製され、2.41 g (31%) の 6b を産生する。

10

【0411】

ジオキサン (15 mL、6.5 M) における 6b (2.41 g、6.8 mmol) 及び HCl の混合物は、一晩撹拌される。混合物を蒸発させ、残留物が、ジエチルエーテルと酢酸エチルの混合物から再結晶化され、1.41 g (81%) の 6c を産生する。

20

【0412】

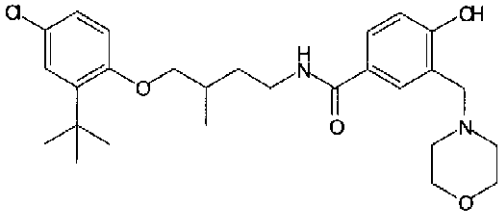
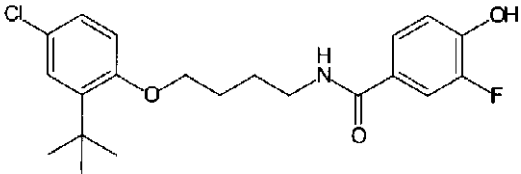
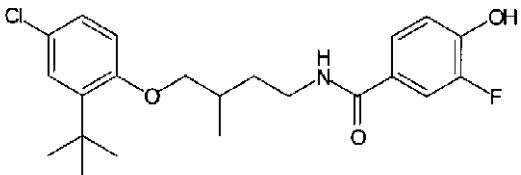
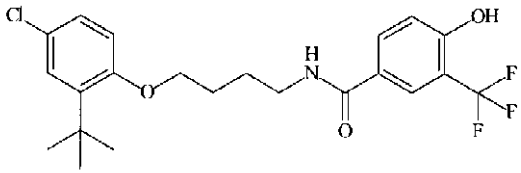
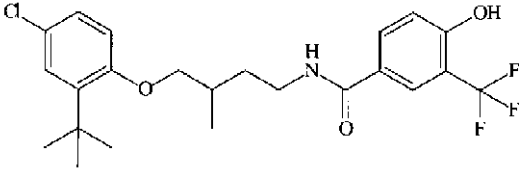
乾燥 DMF における 4-(2-tert-ブチル-4-クロロ-フェノキシ)-ブチルアミン塩酸塩 (0.102 g、0.35 mmol)、4-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルメチル-安息香酸 (0.091 g、0.385 mmol)、トリエチルアミン (54 µL、0.385 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.059 g、0.385 mmol)、EDC HCl (0.074 g、0.385 mmol) の混合物は、3 時間室温で撹拌される。20 mL の 5% 重炭酸ナトリウム溶液が添加され、反応液は、ジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出される。組み合わせさせた有機層は、10% 塩酸 (1 × 20 mL)、塩水 (2 × 20 mL) で洗浄され、硫酸ナトリウムで乾燥させる。溶媒を真空下で除去し、残留物がジエチルエーテルと酢酸エチルの混合物で倍散される。粗生産物は、クロロホルム:メタノール (10:3) を溶離液として用いて、フラッシュクロマトグラフィー (Kieselgel 60H) によって精製される。産生物: 0.070 g (42%) 6-1. LCMS: 方法 A, Rt: 1.80 分, M+H=475)。

30

【0413】

以下の化合物が、上記の手順によって、適切な酸を用いて製造される。

【0414】

No.		MW	MH+	Rt	LCMS 方法
6-2		489	489	1.88	A
6-3		394	394	1.72	A
6-4		408	408	1.84	A
6-5		444	444	1.81	A
6-6		458	458	1.88	A

10

20

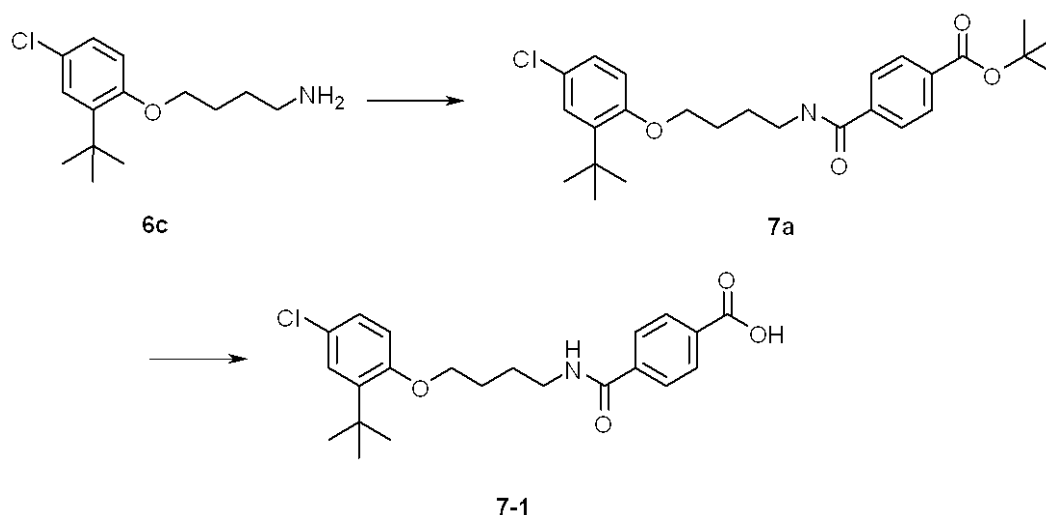
30

【0415】

< 実施例 7 : 4 - ( 4 - ( 2 - tert - ブチル - 4 - クロロフェノキシ ) ブチルカルバモイル ) 安息香酸の合成 >

40

【0416】



10

## 【0417】

乾燥DMF (5 mL)における6c (0.117 g、0.40 mmol)、テレフタル酸モノ-tert-ブチルエステル (0.098 g、0.44 mmol)、トリエチルアミン (62  $\mu$ L、0.44 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.067 g、0.44 mmol)及びEDC HCl (0.084 g、0.44 mmol)の混合物は、1時間室温で攪拌される。5%重炭酸ナトリウム溶液が添加され (20 mL)、混合物は、ジクロロメタン (3  $\times$  20 mL)で抽出される。組み合わさった有機層は、10%の塩酸 (1  $\times$  20 mL)、塩水 (2  $\times$  20 mL)で抽出され、硫酸ナトリウムで乾燥される。溶媒は真空下で除去され、0.246 gの粗分7aを産生する。

20

## 【0418】

エステル7aは、5 mLジオキサンに溶解させる。ジオキサンにおける6.5 M塩化水素を4 mL加え、混合物は室温で24時間攪拌される。反応混合物は、水に注ぎ込まれ、ジクロロメタン (2  $\times$  20 mL)で抽出される。組み合わさった有機層は、水 (1  $\times$  20 mL)で洗浄され、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させる。生成物7-1は、エーテル/ヘキサンから結晶化され、複数回エーテル/ヘキサンで濾過及び洗浄され、0.127 (59%)の白色結晶25-1を産生する。LCMS: 方法A, Rt: 1.36 分, M+H=404

30

## 【0419】

以下の化合物は、上記の手順によって製造される。

## 【0420】

No.		MW	MH+	Rt	LCMS 方法
7-2		418	418	1.39	A

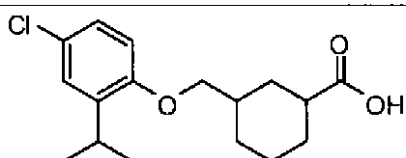
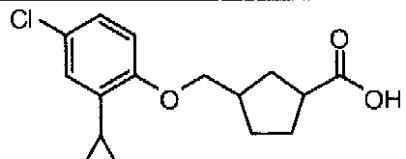
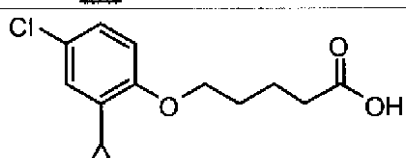
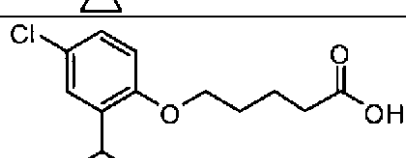
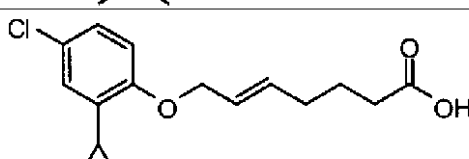
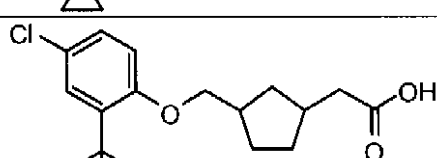
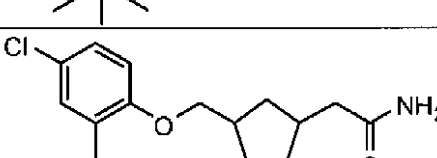
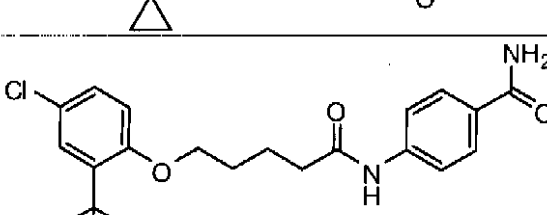
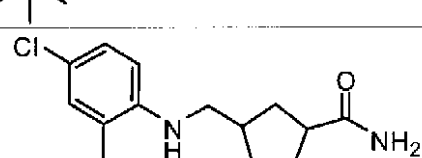
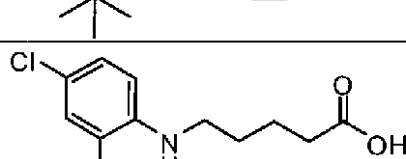
40

## 【0421】

## &lt; 実施例 8 &gt;

以下の化合物は、本明細書に記載の手順によって製造される。

## 【0422】

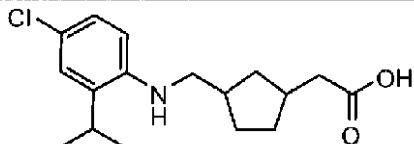
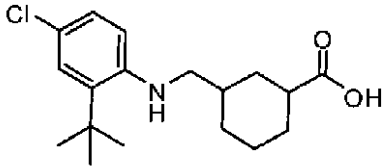
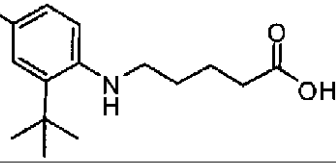
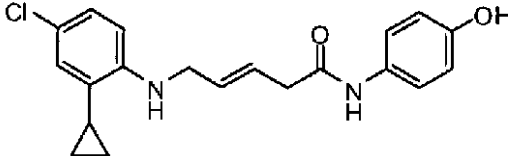
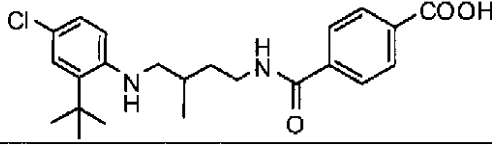
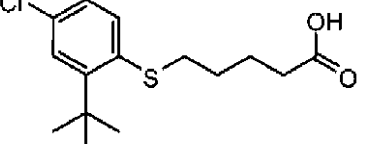
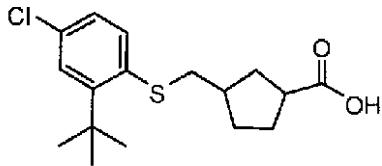
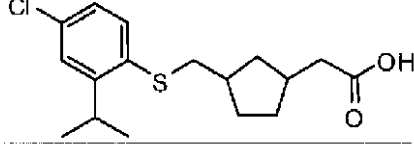
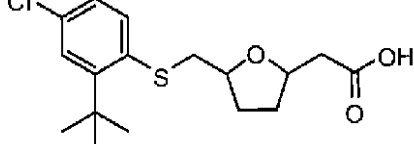
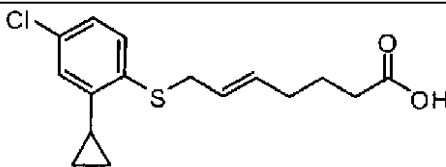
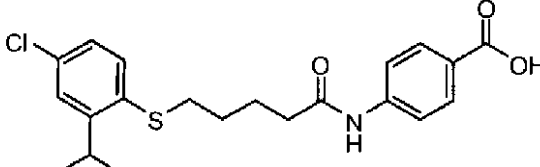
		MW
8-1		310
8-2		294
8-3		268
8-4		270
8-5		294
8-6		324
8-7		307
8-8		402
8-9		308
8-10		295

10

20

30

40

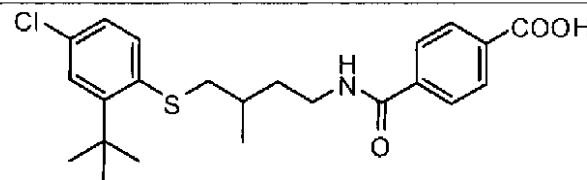
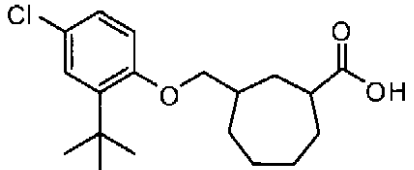
8-11		309
8-12		323
8-13		283
8-14		356
8-15		416
8-16		300
8-17		326
8-18		326
8-19		342
8-20		310
8-21		405

10

20

30

40

8-22		433
8-23		338

10

## 【0425】

以下の実施例は、化学式 (I) 又は (II) の化合物の有用性及び安全性を試験するための事例的方法を提供する。これらの実施例は、説明を目的としたものにすぎず、本明細書に記載される請求の範囲を制限するものではない。

## 【0426】

## &lt;マウス及びラット研究&gt;

a b c a 4<sup>-/-</sup> マウスにおける A2E の形成を阻害するための化学式 (I) 又は (II) の化合物の最適量は、標準用量の段階的増大研究を用いて決定される。使用する用量範囲を決定するために、RBP-TTR 相互作用を阻害するモジュレータを検出するハイスループットなインピトロアッセイが開発されてきた。RBP-TTR 相互作用の 50% 阻害 (IC<sub>50</sub> 値) を引き起こす薬剤濃度が、データから計算される。これらの実験において、フェンレチニドが陽性対照として採用され、これは、RBP-TTR 相互作用の強力な阻害剤として知られている。典型的な用量-応答実験からの代表的なデータは、図 1 に示される。化学式 (I) 又は (II) の構造を有する化合物を用いた事例のインピボ手法は、以下に示される。

20

## 【0427】

明順応マウスからの網膜におけるオール-トランス-レチナールに対する化学式 (I) 又は (II) の化合物の効果は、ヒト治療用量を包括する用量において決定される。この方法は、マウスを単回の朝の腹腔内投与で処置することを含む。ある実施形態では、注入頻度の増加が、網膜におけるオール-トランス-レチナールのレベルを一日中ずっと低く維持するために必要である。

30

## 【0428】

## (A B C A 4 ノックアウトマウス)

A B C A 4 は、r i m タンパク質 (R m P) をコードし、r i m タンパク質 (R m P) は、桿体及び錐体光受容体の外節円板における A T P - 結合カセット (A B C) トランスポーターである。R m P に関する輸送基質は知られていない。a b c a 4 遺伝子にノックアウト変異を有するように作製されるマウス (Weng et al., Cell, 98:13-23 (1999) を参照) は、R m P 機能の研究に有用であり、候補物質の有効性をインピボでスクリーニングするにも有用である。これら動物は、複雑な眼の表現型を明らかに示す: (i) 遅い光受容体変性、(i i) 露光後の桿体の感受性回復の遅延、(i i i) 光退色後の光受容体外節における a t R A L 上昇及び a t R O L 減少、(i v) 外節において構造的なホスファチジルエタノールアミン (P E) の上昇、及び (v) R P E 細胞におけるリポフスチンの蓄積。Weng et al., Cell, 98:13-23 (1999) を参照のこと。

40

## 【0429】

光受容体変性の速度は、処置及び非処置の野生型及び a b c a 4<sup>-/-</sup> マウスにおいて、2つの手法により監視される。1つは、E R G 分析による異なる時間におけるマウスの研究であり、臨床診断手順から採用される。Weng et al., Cell, 98:13-23 (1999) を参照のこと。電極が麻酔マウスの角膜表面に載置され、閃光に対する電気応答が網膜から記録される。波の振幅は、光受容体の光誘導過分極の結果であり、光受容体変性の感受性指

50

標である。Kedzierski et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 38:498-509 (1997)を参照のこと。ERGが生存中の動物に対して実施される。ある実施形態では、同じマウスが経時的研究の間、繰り返して分析される。光受容体変性を定量化する確定的手法は、網膜切片の組織学的分析である。各時間点における網膜に残存する光受容体の数は、外顆粒層における光受容体核の列を数えることによって決定される。

#### 【0430】

(組織抽出)

眼サンプルは、氷上で、1 mlのPBS (pH 7.2)に解凍され、Dualのglass-glassホモジナイザーを用いて手で均質化される。サンプルは、1 mlのクロロホルム/メタノール (2:1、v/v)を添加後にさらに均質化される。サンプルは、ハウケイ酸チューブに移動され、脂質が4 mlのクロロホルム内に抽出される。有機抽出物は、3 mlの水で洗浄され、その後サンプルは3000 × gで10分間遠心分離される。クロロホルム相が静かに移動され、水相が別の4 mlのクロロホルムで再抽出される。遠心分離後、クロロホルム相が結合され、サンプルが窒素ガス下で乾燥される。サンプル残留物は、200 μlの2-プロパノールで再懸濁され、以下に記載される如く、HPLCによって分析される。

#### 【0431】

(HPLC分析)

クロマトグラフ分離が、Agilent Zorbax Rx-Silカラム (5 μm、4.6 × 250 mm)において、蛍光及びダイオードアレイ検出器が備わるAgilent 1100シリーズ液体クロマトグラフを用いて実施される。移動相は、分当たりの規定量の所望の速度で送られる。サンプルのピーク同定は、真正基準の持続時間及び吸光度スペクトルとの比較によりなされる。データは、蛍光検出器から得られた蛍光ピーク (L.U.)として報告される。

#### 【0432】

マウスの実験群への化学式 (I) 又は (II) の化合物の投与、及びマウスの対照群へのDMSO単独の投与が実施され、A2Eの蓄積が分析される。実験群は、約10乃至約25 μlのDMSOにおいて、1日当たり約2.5乃至約20 mg/kgの化学式 (I) 又は (II) の化合物が投与される。約50 mg/kgの最高用量で効果が見られない場合には、より高い投与量が試験される。対照群には、10乃至25 μlのDMSO単独が注入される。マウスは、実験又は対照物質のいずれかが腹腔内 (i.p.) 注入により与えられ、慢性型投与計画の間、投与される。

#### 【0433】

abc a4 - / - マウス RPEにおけるA2Eの蓄積を分析するために、1日あたり、2.5乃至20 mg/kgの化学式 (I) 又は (II) の化合物が、2ヶ月齢のabc a4 - / - マウスに腹腔内投与で与えられる。所定期間後、実験及び対照マウスが殺傷され、RPEのA2EレベルがHPLCによって測定される。

#### 【0434】

<実施例9；桿体細胞死又は桿体機能障害への試験化合物の効果>

#### 【0435】

マウスの実験群への化学式 (I) 又は (II) の化合物の投与、及びマウス対照群へのDMSO単独の投与が実施され、桿体細胞死又は桿体機能障害への試験化合物の効果が実施及び分析される。実験群は、約10乃至約25 μlのDMSOにおいて約2.5乃至約20 mg/kgの化学式 (I) 又は (II) の化合物が、1日あたりに与えられる。約50 mg/kgの最高用量で効果が見られない場合には、より高い投与量が試験される。対照群は、10乃至25 μlのDMSO単独が注入される。マウスは、実験又は対照物質のいずれかが、各種実験時間点において腹腔内 (i.p.) 注入によって投与される。あるいは、マウスは、実験又は対照物質を約0.25 μl/時間の速度で、各種実験時間の期間送達するポンプが移植される。

#### 【0436】

1日あたり約2.5乃至約20 mg/kgの化学式 (I) 又は (II) の化合物で約8

10

20

30

40

50

週間処置されたマウスは、E R G記録を監視し且つ網膜組織学診断を実施することにより、網膜桿体細胞死又は桿体機能障害への化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物の効果が分析される。

#### 【 0 4 3 7 】

##### < 実施例 1 0 光損傷からの保護に関する検査 >

以下の研究は、Sieving, P.A., et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 98:1835-40 (2001) 出典のものである。慢性暴露光研究のために、7週齢のSprague - Dawley雄アルビノラットが、5ルクスの蛍光白色光で、12 : 12時間の明 / 暗周期において飼育される。0 . 18 ml の D M S O における約 2 0 乃至約 5 0 m g / k g の化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物を、腹腔内 ( i . p . ) で、慢性ラットに8週間毎日3回投与する。対照は、0 . 18 ml の D M S O を腹腔内 ( i . p . ) 注入で受容する。ラットは最終注入の2日後殺傷される。約 5 0 m g / k g の最高用量で効果が見られない場合には、より高い投与量が試験される。

10

#### 【 0 4 3 8 】

急性暴露光研究のために、ラットが一晩暗順応され、0 . 18 ml の D M S O における約 2 0 乃至約 5 0 m g / k g の試験化合物を、暗赤色灯下で、腹腔内 ( i . p . ) 単回注入され、E R G測定前に脱色光に露光される前に暗所で1時間維持される。ラットは2000ルクスの蛍光白色光に48時間露光される。E R Gが7日後記録され、組織学的診断がその後すぐに実施される。

#### 【 0 4 3 9 】

20

ラットを安楽死させ、眼を除去する。外顆粒層の厚さと桿体外節 ( R O S ) 長さの柱細胞数を、両半球にわたって200  $\mu$  m毎に測定する。そして、その数を平均し、網膜全体にわたる細胞変化の測定を得る。E R Gが、処置の4及び8週間時における慢性ラットから記録される。急性齧歯動物において、脱色光からの桿体回復は、錐体の寄与を誘発しない刺激を用いて、暗順応E R Gによって追跡される。錐体回復は、明順応E R Gを用いて監視される。E R Gの前に、動物が暗赤色灯で作製され、麻酔される。瞳孔を拡張させ、E R Gが両眼から金ワイヤ角膜ループを用いて同時に記録される。

#### 【 0 4 4 0 】

##### < 実施例 1 1 : フェンレチニドを含む併用療法 >

実施例 8 及び 9 に記載の方式でマウス及び / 又はラットが試験されるが、ただし、さらに2つのアームが用いられる。さらなるアームの1つでは、マウス及び / 又はラットの群が、1日あたり5 m g / k g ~ 1日あたり50 m g / k g という増加用量のフェンレチニドで処置される。第2のさらなるアームでは、マウス及び / 又はラットの群が、1日あたり20 m g / k g の試験化合物、及び1日あたり5 m g / k g ~ 1日あたり50 m g / k g という増加用量のフェンレチニドの組み合わせで処置される。併用療法の利点は、実施例 8 及び 9 に記載されるとおり分析される。

30

#### 【 0 4 4 1 】

< 実施例 1 2 : a b c a 4ヌル変異体マウスにおけるリポフスチン ( 及び / 又は A 2 E ) の蓄積に対する試験化合物の有効性 : I 相 - 血清レチノールに対する用量応答及び効果 >

動物及びヒトの被験体における血清レチノール減少に対する化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物の効果によって、我々は、リポフスチン及び毒性のビス - レチノイド結合体 A 2 E の減少も実現され得るという可能性を探ることになった。この手法についての原理は、科学的証拠の2つの独立した系統に依存する : 1 ) 公知の視覚サイクル酵素 ( 1 1 - シスレチノールデヒドロゲナーゼ ) の阻害を介した眼のビタミン A 濃度の減少が、リポフスチン及び A 2 E の顕著な減少を生じさせる ; 2 ) ビタミン A 欠損食で維持された動物がリポフスチン蓄積の劇的な減少を示す。したがって、この実施例の目的は、a b c a 4ヌル変異体マウスの眼の組織におけるリポフスチン及び A 2 E の膨大な蓄積を示す動物モデルにおいて、化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物の影響を試験することである。

40

#### 【 0 4 4 2 】

最初の研究は、血清レチノールに対する化学式 ( I ) 又は ( I I ) の化合物の効果を検

50



査することによって開始される。動物を群に分け、DMSOか、約20mg/kgの化学式(I)又は(II)の化合物のいずれかを少なくとも14日間与える。研究期間の最後に、血液を動物から回収して、血清を調製し、血清のアセトニトリル抽出物を逆相LC/MSによって分析する。UV可視スペクトル及び質量/電荷分析を行い、溶出ピークの同一性を確認する。DMSOか化学式(I)の構造を有する化合物のいずれかで処置されたマウスにおける血清レチノールレベルを示す代表的なクロマトグラフデータは、図9に示される。また、試験化合物(化学式(I)に一致する構造)の定常状態の血清濃度は、HPLCによって決定される(図3参照)。さらに、血清におけるRBP4のレベルは免疫ブロット法によって定量化される(図4参照)。

#### 【0443】

視覚サイクルにおいて少なくとも1つの酵素を調節せずに、患者における血清レチノールのレベルを下げる(1つ又は複数の)薬剤を投与することは、黄斑及び/又は網膜ジストロフィー又はそれに関連する症状に対する治療を提供する。本明細書に記載されるようなアッセイは、ある実施形態において、本作用を有する薬剤(選択する化学式(I)又は(II)の構造を有する化合物から選択される薬剤)をさらに選択するために使用される。

#### 【0444】

<実施例13: abc a4ヌル変異マウスにおけるリポフスチン(及び/又はA2E)の蓄積に対する試験化合物の有効性: 相II - abc a4ヌル変異マウスの慢性的処置>

abc a4ヌル変異マウスにおいてA2E及びA2E前駆体の減少に対する化学式(I)又は(II)の化合物の効果を評価するために、研究が実施される。化学式(I)又は(II)の化合物を、abc a4ヌル変異マウス(BL6/129、2ヶ月齢)に少なくとも28日間毎日、DMSO(約20mg/kg、ip)において投与する。歳/系統が一致する対照マウスは、DMSO媒体のみを受容する。マウスは、0、14、及び28日目においてサンプリング(群あたりn=3)され、その眼が摘出され、そしてクロロホルム可溶性成分(脂質、レチノイド及び脂質-レチノイド複合体)が抽出される。マウスは、頸椎脱臼によって犠牲となり、その眼が摘出され、そして個別に凍結バイアル中で急速冷凍される。次いでサンプル抽出物は、オンライン蛍光検出を備えるHPLCによって分析される。abc a4ヌル変異マウスの眼杯抽出物から得られた代表的なクロマトグラフ出力記録は、図5に示される。同様の研究は、網膜電図検査及び形態学的な表現型に対する化学式(I)又は(II)の化合物を用いた処置の効果を確かめるために行われる。

#### 【0445】

<実施例14: 試験化合物とスタチンを含む併用療法>

実施例8及び9に記載の方式でマウス及び/又はラットを試験するが、ただし、さらに2つのアームが用いられる。さらなるアームの1つでは、マウス及び/又はラットの群が、重量に基づき最適用量の適切なスタチンで処置され、例えば:Lipitor(登録商標)(アトルバスタチン)、Mevacor(登録商標)(ロバスタチン)、Pravachol(登録商標)(プラバスタチンナトリウム)、Zocor(商標)(シンバスタチン)、Leschol(フルバスタチンナトリウム)、及び同類のものである。第2のさらなるアームでは、マウス及び/又はラットの群が、1日あたり約20mg/kgの化学式(I)又は(II)の化合物と、前述の工程で使用されたスタチンの増加用量との組み合わせで治療される。このようなスタチンの推奨ヒト用量は、例えば、Lipitor(登録商標)(アトルバスタチン)が約10乃至約80mg/日、Mevacor(登録商標)(ロバスタチン)が約10乃至約80mg/日、Pravachol(登録商標)(プラバスタチンナトリウム)が約10乃至約40mg/日、Zocor(商標)(シンバスタチン)が約5乃至約80mg/日、Leschol(フルバスタチンナトリウム)が約20乃至約80mg/日である。マウス及び/又はラット被験体に対するスタチンの用量は、重量に基づき決定されるべきである。併用療法の利点は、実施例8及び9に記載されるとおり分析される。

#### 【0446】

<実施例15: 試験化合物、ビタミン、及びミネラルを含む併用療法>

マウス及び／又はラットは、実施例 13 に記載される方法で試験され、選択されたビタミン及びミネラルが用いられる。化学式 (I) 又は (II) の化合物と、ビタミン及びミネラルとを組み合わせ投与することは、黄斑変性の進行又は再発を阻害するのに有効な量で、経口又は非経口のいずれかで投与される。試験量は、まず、1 日あたり約 20 mg / kg の範囲の化学式 (I) 又は (II) の化合物と、約 100 乃至約 1000 mg のビタミン C、約 100 乃至約 600 mg のビタミン E、約 10,000 乃至約 40,000 IU のビタミン A、約 50 乃至約 200 mg の亜鉛、及び約 1 乃至約 5 mg の銅とであり、15 乃至 20 週間実施される。併用療法の利点は、実施例 8 及び 9 に記載されるとおり分析される。

【0447】

< 実施例 16 : 試験化合物の濃度に応じた血清レチノール分析 >

【0448】

ABCA4 ヌル変異マウスは、化学式 (I) 又は (II) の化合物の指示用量が DMSO 中に (i.p.) 28 日間毎日与えられた (1 用量群あたり n = 4 のマウス)。研究期間の終わりにおいて、血液サンプルが採取され、血清が調製される。血清タンパク質のアセトニトリル沈殿の後、レチノールの濃度、及び化学式 (I) もしくは (II) の化合物の濃度を、LC / MS によって可溶相から測定する。溶出した化合物の同定は、UV - 可視光の吸光分光法、及び真の基準によるサンプルピークの共溶出によって確認した (図 2 参照)。

【0449】

< 実施例 17 : TTR に結合する及び／又は TTR の遺伝子発現を阻害する化合物の同定 >

グルタチオン - S - トランスフェラーゼタンパク質を含むとともに、96 - ウェルマイクロタイタープレートのグルタチオン誘導体化ウェル上に吸着された精製 TTR ポリペプチドを、小分子ライブラリーからの試験化合物に、pH 7.0 の生理緩衝溶液内で接触させる。精製 TTR ポリペプチドは、従来技術として開示されてきた。米国特許出願番号第 20020160394 号を参照のこと。これを引用することにより、本願に援用する。ある実施形態における試験化合物は、蛍光タグを含む。サンプルは 5 分間乃至 1 時間培養される。対照サンプルは、試験化合物の不在下で培養される。

【0450】

試験化合物を含む緩衝液は、ウェルから洗浄される。TTR ポリペプチドへの試験化合物の結合は、ウェルの含有物の蛍光測定によって検出される。試験化合物が培養されていないウェルの蛍光性と比較して、ウェルにおける蛍光性を少なくとも 15 % 増大させる試験化合物は、TTR ポリペプチドに結合する化合物として同定される。

【0451】

ある実施形態において、同定された試験化合物は、TTR 発現コンストラクトでトランスフェクトされたヒト細胞の培養物に投与され、37 °C で 10 乃至 45 分間培養される。トランスフェクトされていない同種の細胞の培養物が、試験化合物を含まずに同時間培養され、陰性対照とされる。

【0452】

その後、RNA は、Chirgwin et al., Biochem. 18, 5294-99, 1979 に記載される如く、2 つの培養物から単離される。ノーザンブロットは、20 乃至 30 µg 全 RNA を用いて調製され、<sup>32</sup>P - 標識 TTR 特異的プローブでハイブリダイズされる。TTR の mRNA の転写を検出するためのプローブは、以前から記載されている。試験化合物不在下に得られる信号と比較して、TTR 特異的信号を減少させる試験化合物は、TTR 遺伝子発現のインヒビターとして同定される。

【0453】

< 実施例 18 : RBP に結合する及び／又は RBP の遺伝子発現を阻害する化合物の同定 >

精製アポ RBP を、小分子ライブラリーからの試験化合物に、pH 7.0 の生理緩衝溶

10

20

30

40

50

液内で接触させる。精製アポRBPは、従来技術として開示されてきた。米国特許出願番号第20030119715号を参照のこと。これを引用することにより、本願に援用する。ある実施形態における試験化合物は、蛍光タグを含む。サンプルは5分間乃至1時間培養される。対照サンプルは、試験化合物の不在下で培養される。ある実施形態では、ホ口RBP（レチノールと複合したRBP）の存在下における競合アッセイもまた、実施される。

#### 【0454】

試験化合物を含む緩衝溶液が、ウェルから洗浄される。アポRBPへの試験化合物の結合は、ウェルの含有物の蛍光測定によって検出される。試験化合物が培養されていないウェルの蛍光性と比較して、ウェルにおける蛍光性を少なくとも15%増大させる試験化合物は、アポRBPに結合する化合物として同定される。

10

#### 【0455】

同定された試験化合物は、RBP発現コンストラクトでトランスフェクトされたヒト細胞の培養物に投与され、37℃で10乃至45分間培養される。トランスフェクトされていない同種の細胞の培養物が、試験化合物を含まずに同時培養され、陰性対照とされる。

#### 【0456】

その後、RNAは、Chirgwin et al., Biochem. 18, 5294-99, 1979に記載される如く、2つの培養物から単離される。ノーザンブロットは、約20乃至約30 µgの全RNAを用いて調製され、<sup>32</sup>P-標識RBP特異的プローブでハイブリダイズされる。試験化合物不在下に得られる信号と比較して、RBP特異的信号を減少させる試験化合物は、RBP遺伝子発現のインヒビターとして同定される。

20

#### 【0457】

<実施例19：血清レチノール、眼杯レチノイド、及びA2Eレベルに対する試験化合物の効果の更なる分析>

（化学式（I）又は（II）化合物の治療）

化学式（I）又は（II）化合物は、毎日（25 µl DMSO中約1.5乃至約15 µg / µlで腹腔内（i.p.））、abc4-/-マウスに28日間投与される。マウスは、研究開始時に1-2ヶ月齢であり、色素性（129/SV）又はアルビノ（BALB/c）株のいずれかである。マウスは、処置期間中、12時間周期の明/暗（30-50ルクス）下で飼育され、頸椎脱臼による死亡前に、ケタミン（約200 mg / kg）に加えてキシラジン（約10 mg / kg）の腹腔内（i.p.）注入により麻酔される。

30

#### 【0458】

（血清レチノールの分析）

全血は、試験化合物の最終投与（即ち28日目）から18時間後に、試験化合物で処置されたマウスの尾静脈から採取される。血清は、1,500 × gで10分間遠心分離した後、全血から得られる。血清タンパク質は、等量の氷冷アセトニトリルの添加と遠心分離（10,000 × g、10分間）によって沈殿する。一定分量（アリコート）が、可溶相から除去され、ダイオードアレイ検出器が備わるAgilent 1100シリーズのキャピラリー液体クロマトグラフィーを用いてHPLCで分析される。クロマトグラフィーは、上述の如く実施される。

40

#### 【0459】

（レチノイド及びA2Eの抽出及び分析）

ABC4-/-マウスの眼杯におけるレチノイド及びA2Eの定常状態レベルは、化学式（I）又は（II）の化合物の毎日の投与（28日）後に決定される。マウスが犠牲となり、目が摘出され、各目の後部がレチノール又はA2Eの抽出に用いられる。目組織からレチノイドとA2Eを抽出するのに用いられる手法及びHPLC分析手法は、開示されている。例えば、Mata NL, Weng J, Travis GH. Biosynthesis of a major lipofuscin fluorophore in mice and humans with ABCR-mediated retinal and macular degeneration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:7154-7159; Weng J, et al.; Cell. 1999;98:

50

13-23; Mata NL, et al.; Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2001;42:1685-1690を参照のこと。全てのサンプルが、吸光度及び蛍光度検出を用いて、HPLCによって分析される。これら分析において、溶媒とカラムの温度を40℃に維持するためにカラムサーモスタットが使用される。示される化合物の同定は、オンラインスペクトル解析によって、及び真の基準を用いた共溶出によって確かめられる。

#### 【0460】

(血清レチノール、眼レチノイド、及びA2E間の相関関係)

採集されたデータは、血清レチノールの減少と、哺乳類の眼杯におけるレチノイドレベル及びA2Eレベルの減少との間の直接的な相関性を示す。特に、血清レチノール減少は、用量依存的に、眼レチノイドレベル及び眼A2Eレベルの両方をたどるものである。例えば、化学式(I)又は(II)の化合物による哺乳類の血清レチノールレベルの減少は、血清レチノールの減少が網膜症及び網膜変性/ジストロフィーに関連する物質(例えば、A2E)のレベルに影響を及ぼすことを示している。したがって、本明細書に記載されるような血清レチノール減少を引き起こす薬剤は、ある実施形態において、目におけるA2E及びレチノイドレベルを減少させるためにも使用され、さらに、哺乳類におけるリポフスチンベースの網膜疾患(例えば、網膜症、及び黄斑変性/ジストロフィー)を処置するためにも使用される。

#### 【0461】

<実施例20: A2Eの蓄積を抑止するための治療標的としてのRBPの検証>

リポフスチン蛍光色素分子を減少させる非薬学的手法の調査は、患者におけるRBPレベルの減少に基づく治療的手法を検証するために、実施されることになる。本研究において、RBPタンパク質レベルは、遺伝子操作によって減少することになる。レチノール結合タンパク質(RBP4)においてヘテロ接合変異を発現するマウスの2つの新しい系が作製される。第1の系は、RBP遺伝子座(RBP+/+)においてのみヘテロ接合変異を有する;第2の系はABCA4及びRBP4遺伝子座(RBP4+/+、ABCA4+/+)の両方においてヘテロ接合変異を有する。RBP+/+マウスは、ABCA4遺伝子座において野生型であり、それ故に、過剰な量のA2E蛍光色素分子を蓄積することはない。しかしながら、ABCA4+/+マウスは、ABCA4-/- (ヌルホモ接合)マウスにおいて観察される量の約50%のレベルでA2E蛍光色素分子を蓄積する。当面の問題は、RBP4+/+、ABCA4+/+マウスにおけるRBPの発現の減少が、毒性網膜蛍光色素分子(例えば、A2E)の蓄積へと影響を及ぼすか否かである。図6(パネルA)は、RBP4+/+、ABCA4-/-マウスと比較したRBP4+/+、ABCA4+/+マウスの血清レチノールにおける劇的な減少(>50%)を示す。RBP4+/+、ABCA4+/+マウスにおけるレチノール減少の程度は、HPRが28日間の間投与されたRBP4+/+、ABCA4-/-マウスにおいて観察されたレチノール減少の程度に匹敵する。これらマウスの血清におけるRBP4レベルの免疫プロット分析は、レチノールデータと一致する(図6、パネルB)。

#### 【0462】

遺伝的にRBP4の発現を減少させた(RBP4+/+、ABCA4+/+)マウスにおけるA2E及び前駆体蛍光色素分子(A2PE及びA2PE-H<sub>2</sub>)のレベルは、3ヶ月かけて毎月監視し、RBP4+/+、ABCA4+/+マウスにおける蛍光色素分子レベルと比較される。全体として、RBP4+/+、ABCA4+/+マウスは、その全蛍光色素分子レベルを、ABCA4+/+に存在するレベルと比較して、~70%減少させる(夫々、パネルD及びC)。実際には、RBP4+/+、ABCA4+/+マウスにおける測定された蛍光色素分子レベルは、野生型において観察されたものに近い(パネルD及びEを比較する)。これらのデータは、RBPが、目の蛍光色素分子レベルを減少させるための治療標的として有効であることを立証する。さらに、これらのデータは、薬剤又は方法が、患者におけるRBPの転写又は翻訳を阻害し、また、(a)患者における血清レチノールレベルを減少させ、及び(b)本明細書に記載されるレチノール関連疾患における治療的利益を提供することを示す。さらに、患者におけるRBPのクリアランスを

向上させる薬剤又は方法はまた、このような効果及び利益を生み出す。

#### 【0463】

<実施例21：眼レチノイドの定量化>

A B C A 4 - / - マウスは、A T R P（対照）又はA T R P + 試験化合物のいずれかが毎日、20日間投与される（ $n = 3$ マウス/群）。投与の最終日、 $100 \mu\text{l}$  コーンオイルにおける微量の $[^3\text{H}]$  A T R O L（ $0.32 \text{ pmol}$ 、 $8 \mu\text{Ci}$ ）が、全ての動物に投与される。目が5時間後に摘出される。方法に示される如く、各動物からの一方の目がレチノイド分析に使用され、他方の目がA 2 E及び関連蛍光色素分子の分析に使用される。データは、試験化合物で処置された動物における $[^3\text{H}]$  A T R O Lの取り込みの著しい減少を示す（図9）。各レチノイドの種類分析は、視覚的発色団生合成（A T R E）のための前駆体基質と、A 2 E生合成（A T - O x）のための直接前駆体が有意に減少したことを示す。

10

#### 【0464】

<実施例22：全体的な蛍光色素分子レベルの減少に対する試験化合物の効果>

A B C A 4 - / - マウスにおける全蛍光色素分子レベルの減少に対する試験化合物の効果。マウスは、上記の実施例13に記載される如く処置される。研究終了時、各動物からの片方の目が全体的な蛍光色素分子レベルを測定するために用いられる。簡潔に述べると、1つの全眼が $1 \text{ ml}$  リン酸緩衝食塩水（ $50 \text{ mM}$  の $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、 $150 \text{ mM}$  の $\text{NaCl}$ 、 $\text{pH} 7.8$ ）において均質化（ホモジナイズ）される。均質化後、 $1 \text{ ml}$  のメタノールが添加され、サンプルは完全に混合される。混合物は、室温で5分間培養され、 $2 \text{ ml}$  のヘキサンで2回抽出される。抽出物は、 $\sim 400 \mu\text{l}$  まで濃縮され、蛍光測定に用いられる。補正済蛍光スペクトルは、Spex Fluorolog-3 蛍光光度計（Jobin Yvon Horiba, エジソン、ニュージャージー州）を用い、比率モードで操作することにより得られる。サンプルは、 $488 \text{ nm}$  で励起され、 $500 - 700 \text{ nm}$  における放出が監視される。データは、試験化合物で処置されたマウスの全蛍光色素分子レベルにおいて全面的な減少を示す（図10）。

20

#### 【0465】

<実施例23：A 2 E及びA 2 E前駆体の減少への試験化合物の効果>

マウスは、上記の実施例13に記載される如く処置される。研究終了時、各動物からの片方の目がA 2 E及びA 2 P E - H 2を測定するために用いられる。簡潔に述べると、1つの全眼が $1 \text{ ml}$  リン酸緩衝食塩水（ $50 \text{ mM}$  の $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、 $150 \text{ mM}$  の $\text{NaCl}$ 、 $\text{pH} 7.8$ ）において均質化（ホモジナイズ）される。均質化後、 $1 \text{ ml}$  のメタノールが添加され、サンプルは完全に混合される。混合物は、室温で5分間培養され、 $2 \text{ ml}$  のヘキサンで2回抽出される。溶媒は、窒素気流下で蒸発され、サンプル残留物が $200 \mu\text{l}$  イソプロパノール（I P A）にもどされ、H P L Cによる分析に使用される。蛍光色素分子は、流動速度 $1 \text{ ml} / \text{分}$  において、リン脂質移動相（ヘキサン：I P A：エタノール： $25 \text{ mM}$  リン酸緩衝液：酢酸  $485 : 376 : 100 : 37.5 : 0.275 \text{ v} : \text{v}$ ）に平衡であるZorbax RX-Sil  $5 - \mu\text{m}$  カラム（ $250 \times 4.6 - \text{mm}$ ）に分離される。データは、媒体処置されたマウスと比較して試験化合物で処置したマウスにおいて、A 2 E及びその前駆体の両方が劇的に低下したことを示す（図11）。

30

40

#### 【0466】

（ヒト研究）

（黄斑又は網膜変性の検出）

目における異常血管の同定が、例えば血管造影図を用いて実施される。この同定は、どの患者が、候補物質の使用、又はさらなる視力の損失を遅延させるもしくは予防する他の治療方法の使用の候補者であるのかを決定するのに役立つ。血管造影図は、治療の経過観察に有用であり、また任意の新生血管成長の将来評価にも有用である。

#### 【0467】

フルオレセイン血管造影図（フルオレセイン血管造影法、フルオレセイン血管内視鏡）は、目の裏側における脈絡膜及び角膜循環の視覚化に関する技術である。フルオレセイン

50

色素が静脈内注入され、その後でマルチフレーム写真撮影（血管造影法）、検眼鏡評価（血管内視鏡）、又はハイデルベルク網膜血管造影写真（共焦点レーザー走査システム）が実施される。追加的に、網膜はOCTによって検査され、非侵襲的方法で網膜の高解像度断面像が得られる。フルオレセイン血管造影図は、網膜へと送り込まれる血管への漏れ又は損傷の可能性の分析を通じて、広範囲の網膜及び脈絡膜疾患を評価するのに使用される。また、これは、視神経及び虹彩の異常性を評価するにも使用されてきた（Berkow et al., Am. J. Ophthalmol. 97:143-7 (1984)）。

#### 【0468】

同様に、インドシアニングリーンを用いた血管造影図は、目の裏側における循環の視覚化に使用される。ここで、フルオレセインは、網膜循環を研究するのにより有効であり、インドシアニンは、より深部の脈絡膜血管層を観察するのにより良好である。インドシアニン血管造影法の使用は、フルオレセイン色素単独では新血管形成が観察されない時に有用である。

#### 【0469】

化学式（I）の構造を有する化合物の適切なヒト用量は、標準的な用量段階的研究を用いて決定されることになる。

#### 【0470】

<実施例24：黄斑変性を治療するために試験化合物の有効性を試験する臨床試験>

事前試験として、全てのヒト患者は、フルオレセイン血管造影法、視力測定、電気生理学的パラメーター、及び生化学的且つレオロジーのパラメーターを含む所定の眼科検査を受けることになる。試験対象患者基準は、以下の通りである：視力が少なくとも1つの目において20/160乃至20/32の間であり、ドルーゼン、輪紋萎縮（areolar atrophy）、色素凝集（pigment clumping）、色素上皮剥離、又は網膜下血管新生等のAMDの兆候。妊娠している患者又は活発に授乳中の幼少児はこの研究から除外する。その他の除外基準は、既に硝子体茎切除術をした人、又はその他のAMD外科的介入、重度な瘢痕化、また重度な併発眼疾患（非制御緑内障）を含む。

#### 【0471】

黄斑変性症として診断された患者、又は目においてA2E、リポフスチン、又はドルーゼンの進行性の形成を有する患者の群が、対照群及び実験群に分けられる。化学式（I）又は（II）の化合物は、毎日、実験群へと投与される。ブラシーボは、試験化合物が実験群に投与されたのと同じ投与計画で、対照群に投与される。

#### 【0472】

化学式（I）もしくは（II）の化合物、又はブラシーボは、黄斑変性の進行又は再発を阻害するのに効果的な量で、患者に経口的に又は非経口的に投与される。効果的な投与量は、一日に3回まで、約1乃至約4000mg/m<sup>2</sup>の範囲である。

#### 【0473】

対照及び実験群における黄斑変性の進行を測定する1つの方法は、Early Treatment Diabetic Retinopathy Study（ETDRS）チャート（Lighthouse, ロングアイランド, ニューヨーク州）によって測定された最適矯正視力であり、行評価及び強制選択方法（Ferris et al. Am J Ophthalmol, 94:97-98 (1982)）を用いたものである。視力は、logMARに記録される。ETDRSチャートにおける1行の変化は、0.1logMARに相当する。対照群及び実験群両方における黄斑変性の進行を測定するさらなる典型的な方法は、視野検査を含み、これは、ハンフリー視野検査、微小視野検査（例えば、NIDEKからのMicro Perimeter MP-1を使用）、及び患者の目における特定の化合物の自己蛍光の測定/監視を含むが、これらに限定されない。

#### 【0474】

対照及び実験群両方における黄斑変性の進行を測定する追加的な方法は、眼底撮影、ハイデルベルク網膜血管造影写真を用いた経時自己蛍光変化の観察（あるいは、代替的に、M. Hammer, et al. Ophthalmologie 2004 Apr. 7 [Epub ahead of patent]に記載される技術）、及び検査後の経過観察において、ベースライン、3、6、9、及び12ヶ月時点で

、フルオレセイン血管造影図を取得することを含む。形態学的変化の考証は、(a) ドルゼンの大きさ、特性、及び分布；(b) 脈絡膜血管新生の進行及び発達；(c) 他の間隔眼底 (interval fundus) の変化又は異常性；(d) 読書速度及び/又は読書視力；(e) 暗点の大きさ；又は(f) 地図状萎縮症病変の大きさ及び数における変化を含む。さらに、Amsler Grid Test及び色覚検査が、必要に応じて施行される。

【0475】

薬物投与中の視覚の改善を統計学的に評価するために、検査員は、ETDRS (LogMAR) チャート、及び標準化された屈折と視力プロトコルを使用する。利用可能な処置後の間隔を空けた来診を経たベースラインからの平均ETDRS (LogMAR) の最高矯正視力 (BCVA) の評価は、統計学的な視力の改善を測定するのに役立つ。

10

【0476】

対照群と実験群との間のANOVA (群間の分散分析) を評価するために、利用可能な処置後の間隔を空けた来診を経たETDRS (LogMAR) の視力におけるベースラインから平均の変化を、2つの群のANOVAを使用して、SAS/STAT Software (SAS Institutes Inc、カリフォルニア州、ノースカロライナ州) を使用する非構造共分散による反復測定分析と比較する。

【0477】

血清レチノールレベルは、以下の如く評価される：血清タンパク質のアセトニトリル沈殿後、レチノール濃度がLC/MSによって可溶相から決定される。あるいは、血清レチノールレベルは、Driskell et al., J Chromatogr, 1982, 231, 439-444 又は Futterman et al., Invest. Ophthalmol Vis Sci, 1975, 14, 125に記載される如く評価される。

20

【0478】

研究開始後の毒性評価は、次の年中の3ヵ月毎の検査、その翌年の4ヵ月毎の検査、及びその後の6ヵ月毎の検査を含む。試験化合物及びその代謝産物の血漿レベル、血清レチノール、及び/又はRBPはまた、これらの来診の間に評価される。毒性評価は、化学式(I)又は(II)の化合物を使用した患者、及び対照群における患者を含む。

【0479】

<実施例25：RBP-TTR及びCYP<sub>450</sub>に対する非レチノイドモジュレータ活性>

【0480】

30

【表 1】

化学式(I)の化合物	見掛けの IC <sub>50</sub>	CYP 阻害
5-(2-tert-ブチル-4-クロロフェノキシ)-N-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタンアミド,	1 μM	~50%
7-(2-tert-ブチル-4-クロロフェノキシ)-N-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタンアミド	1 μM	~40%
2-(4-(5-(2-tert-ブチル-4-クロロフェノキシ)ペンタンアミド)フェニル)酢酸	1 μM	<10%
3-((2-tert-ブチル-4-クロロフェノキシ)メチル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)シクロペンタンカルボキサミド	5 μM	<10%
4-(5-(2-tert-ブチル-4-クロロフェノキシ)ペンタンアミド)安息香酸	5 μM	<10%
4-(3-((2-tert-ブチル-4-クロロフェノキシ)メチル)シクロペンタンアミド)安息香酸	5 μM	<10%
5-(2-tert-ブチル-4-クロロフェノキシ)ペンタン酸	0.1 μM	≤10%
4-(2-tert-ブチル-4-クロロフェノキシ)ブタン酸	1 μM	~15%
2-(3-((2-tert-ブチル-4-クロロフェノキシ)メチル)シクロペンチル)酢酸	NT	NT
7-(2-tert-ブチル-4-クロロフェノキシ)ヘプタン酸	0.5 μM	~15%
4-(5-(2-tert-ブチル-4-クロロフェノキシ)ペンタンアミド)ベンズアミド	NT	NT
3-((2-tert-ブチル-4-クロロフェノキシ)メチル)シクロヘキサンカルボン酸	0.16 μM	<10%
3-((2-tert-ブチル-4-クロロフェノキシ)メチル)シクロペンタンカルボン酸	0.4 μM	<10%
3-((2-tert-ブチル-4-クロロフェニルアミノ)メチル)	NT	NT
5-(2-tert-ブチル-4-クロロフェニルチオ)ペンタン酸	NT	NT

NT: 試験せず

## 【0481】

表 1 は、化学式 (I) 及び (II) の構造を有する代表的な化合物の IC<sub>50</sub> 値とシトクロム P<sub>450</sub> 阻害の分析結果を示す。

## 【0482】

<実施例 26: A2E 産生のための化学式 (I) 又は (II) の化合物の有効性試験>

実施例 24 で記載された事前検査、投与、用量及び毒性評価プロトコルを含む同じプロトコル設計が、患者の目における A2E の産生を減少させる又は制限することに対する化学式 (I) 又は (II) の化合物の有効性を試験するのにも用いられた。

## 【0483】

A2E の形成を測定又は監視するための方法は、患者の目の内の特定の化合物の自己蛍光を測定及び / 又は監視すること、視力及び視野検査 (一例でしかないが、微小視野検査法を含む) の使用、読書速度及び / 又は読書視力試験、暗点及び / 又は地図状萎縮症病変の大きさ及び数の測定を含み、実施例 23 に記載される如くである。実施例 23 に記載され



る統計学的分析が採用される。

【0484】

<実施例27：リポフスチン産生を減少させるための化学式(I)又は(II)の化合物の有効性試験>

実施例24で記載された事前検査、投与、用量及び毒性評価プロトコルを含む同じプロトコル設計が、患者の目におけるリポフスチン産生を減少させる又は制限することに対する化学式(I)又は(II)の化合物の有効性を試験するのにも用いられた。実施例24に記載される統計学的分析が採用される。

【0485】

特定の処置の有用性のための代理マーカーとして使用される試験は、視力及び視野検査(一例でしかないが、微小視野検査法を含む)の使用、読書速度及び/又は読書視力試験、暗点及び/又は地図状萎縮症病変の大きさ及び数の測定、患者の目内の特定の化合物の自己蛍光を測定及び/又は監視することを含み、実施例24に記載される如くである。

【0486】

<実施例28：ドルーゼン産生減少のための化学式(I)又は(II)の化合物の有用性試験>

実施例24で記載された事前検査、投与、用量及び毒性評価プロトコルを含む同じプロトコル設計が、患者の目におけるドルーゼンの産生又は形成を減少させる又は制限することに対する化学式(I)又は(II)の化合物の有効性を試験するのにも用いられる。実施例24に記載される統計学的分析が採用される。

【0487】

対照及び実験群の両方におけるドルーゼンの進行性形成を測定する方法は、眼底撮影、及び検査後の経過観察において、ベースライン、3、6、9、及び12ヶ月時点で、フルオレセイン血管造影図を取得することを含む。形態学的変化の考証は、(a)ドルーゼンの大きさ、特性、及び分布；(b)脈絡膜血管新生の進行及び発達；及び(c)他の間隔眼底(interval fundus)の変化又は異常性である。特定の処置の有用性のための代理マーカーとして使用される試験は、視力及び視野検査(一例でしかないが、微小視野検査法を含む)の使用、読書速度及び/又は読書視力試験、暗点及び/又は地図状萎縮症病変の大きさ及び数の測定、患者の目内の特定の化合物の自己蛍光を測定及び/又は監視することを含み、実施例23に記載される如くである。

【0488】

<実施例29：黄斑ジストロフィーのための遺伝子試験>

ヒトABCA4遺伝子における欠損は、スタルガルト病、錐体-桿体ジストロフィー、加齢関連黄斑変性(乾性及び湿性の両方)、及び網膜色素変性を含む5つの区別可能な網膜表現型に関連すると考えられている。例えば、Allikmets et al., Science, 277:1805-07 (1997); Lewis et al., Am. J. Hum. Genet., 64:422-34 (1999); Stone et al., Nature Genetics, 20:328-29 (1998); Allikmets, Am. J. Hum. Gen., 67:793-799 (2000); Klevering, et al, Ophthalmology, 111:546-553 (2004)を参照のこと。さらに、スタルガルト病の常染色体優性型は、ELOV4遺伝子における変異によって引き起こされる。Karan, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (2005)を参照のこと。患者は、下記例のアッセイのいずれかによってスタルガルト病を有するとして診断され、

- 配列変異のためにABCA4 又は ELOV4 の全てのエクソンとその隣接するイントロンをシーケンシングすることに関連する直接シーケンシング変異検出戦略；
- ゲノムサザン解析；
- 全ての既知のABCA4 又は ELOV4 変異形を含むマイクロアレイアッセイ；及び
- 抗体を用いた免疫細胞化学的解析及びウエスタン分析を備える液体クロマトグラフィータンデム質量分析である。

【0489】

眼底撮影、フルオレセイン血管造影図、及びレーザー走査システム検眼鏡撮像は、患者、及び彼又は彼女の家族の病歴とともに、診断を予測する及び/又は確認するための方法

10

20

30

40

50

である。

【0490】

<実施例30：処方物>

(実施例30a：経口組成物)

経口送達のための医薬組成物を調製するために、化学式(I)又は化学式(II)いずれかの化合物100mgが、スターチ750mgと混合される。混合物は、経口投与に好適な、例えば硬いゼラチンカプセル用の経口用量単位形態に入れられる。

【0491】

(実施例30b：非経口組成物)

注入による投与に好適な非経口医薬組成物を調製するために、化学式(I)又は化学式(II)いずれかの化合物の水溶性塩100mgが、DMSOに溶解され、その後、10mlの0.9%無菌食塩水と混合される。混合物は、注入による投与に好適な用量単位形態に入れられる。

【0492】

(実施例30c：舌下(硬いトローチ(Lozenge))組成物)

硬いトローチのような頬内送達用医薬組成物を調製するために、化学式(I)又は化学式(II)いずれかの化合物100mgが、420mgの粉砂糖、1.6mlのライト・コーンシロップ、2.4mlの蒸留水、及び0.42mlのミント抽出物と混合される。混合物は、穏やかに混合され、型に流し込まれ、頬内投与に好適なトローチが形成される。

【0493】

(実施例30d：吸入組成物)

吸入送達用医薬組成物を調製するために、化学式(I)又は化学式(II)いずれかの化合物20mgが、50mgの無水クエン酸及び100mlの0.9%塩化ナトリウム液と混合される。混合物は、吸入投与に好適である噴霧器などの吸入送達単位に入れられる。

【0494】

(実施例30e：直腸ゲル組成物)

直腸送達用医薬組成物を調製するために、化学式(I)又は化学式(II)いずれかの化合物100mgが、2.5gのメチルセルロース(1500mPa)、100mgのメチルパラベン、5gのグリセリン、及び100mLの精製水と混合される。得られるゲル混合物は、その後、直腸投与に好適であるシリンジ等の直腸送達単位に入れられる。

【0495】

(実施例30f：局所ゲル組成物)

医薬局所ゲル組成物を調製するために、化学式(I)又は化学式(II)いずれかの化合物100mgが、1.75gのヒドロキシプロピルセルロース、10mLのプロピレングリコール、10mLのミリスチン酸イソプロピル、及び100mLの精製アルコールUSPと混合される。得られるゲル混合物は、局所投与に好適であるチューブ等の容器内に入れられる。

【0496】

(実施例30g：点眼溶液組成物)

医薬点眼溶液組成物を調製するために、化学式(I)又は化学式(II)いずれかの化合物100mgが、100mL精製水中で0.9gのNaClと混合され、0.2ミクロンフィルターを用いて濾過される。得られる等張液は、その後、眼投与に好適な目薬用容器などの眼送達ユニットへと組み込まれる。

【0497】

本明細書に記載される実施例及び実施形態は、説明を目的としたものにすぎず、提示される各種の改良又は変更は、本発明の精神と視野に含まれ、添付の請求の範囲内に含まれるものである。

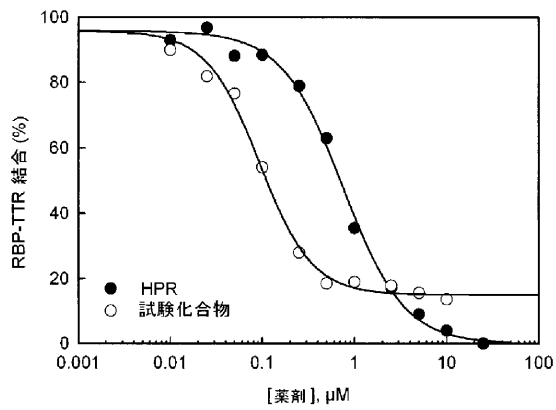
10

20

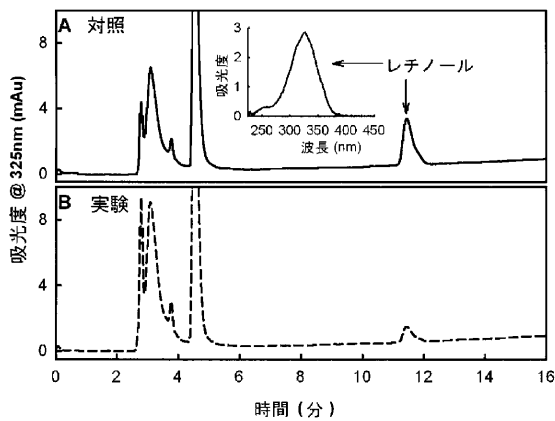
30

40

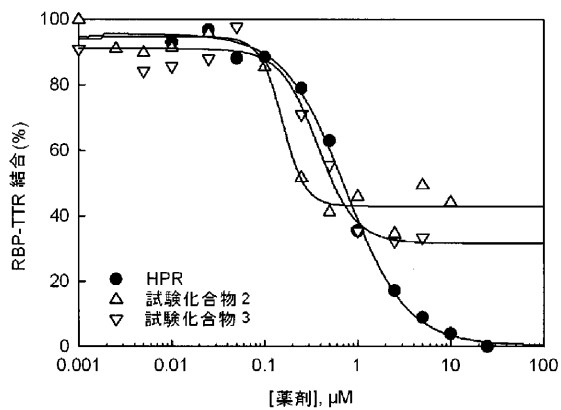
【図 1】



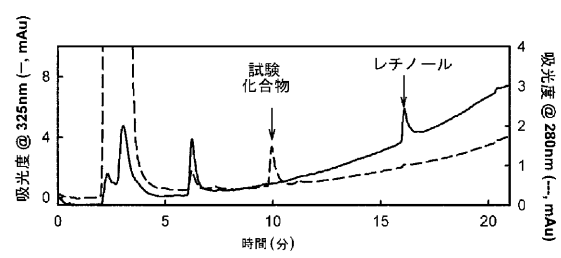
【図 2】



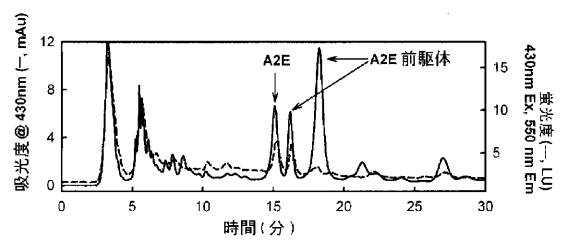
【図 7】



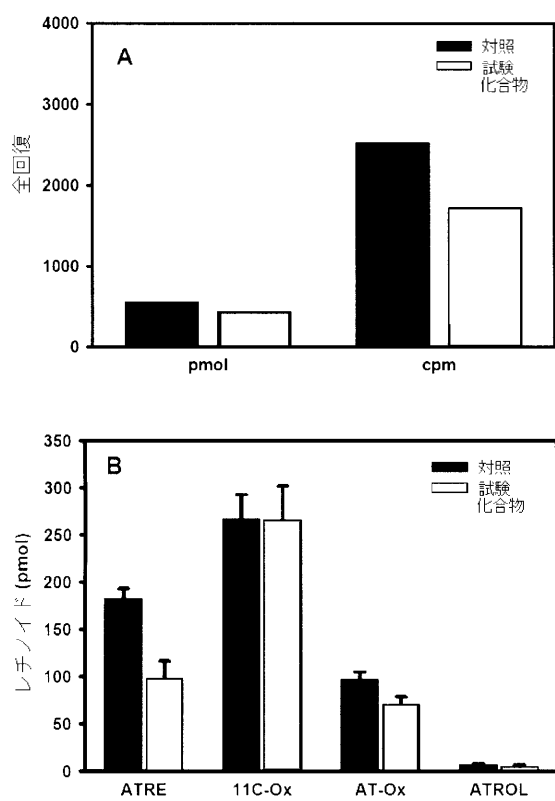
【図 3】



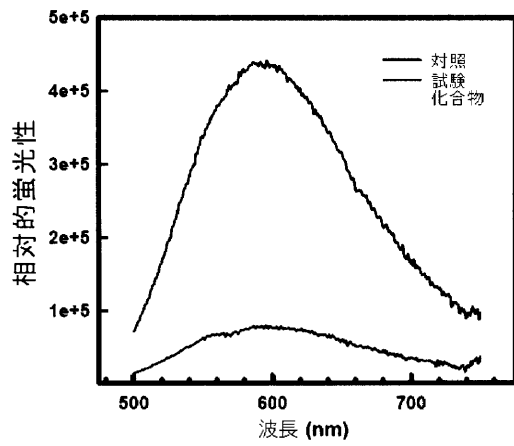
【図 5】



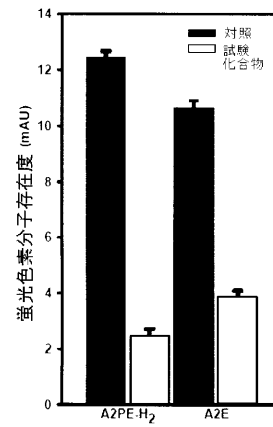
【図 9】



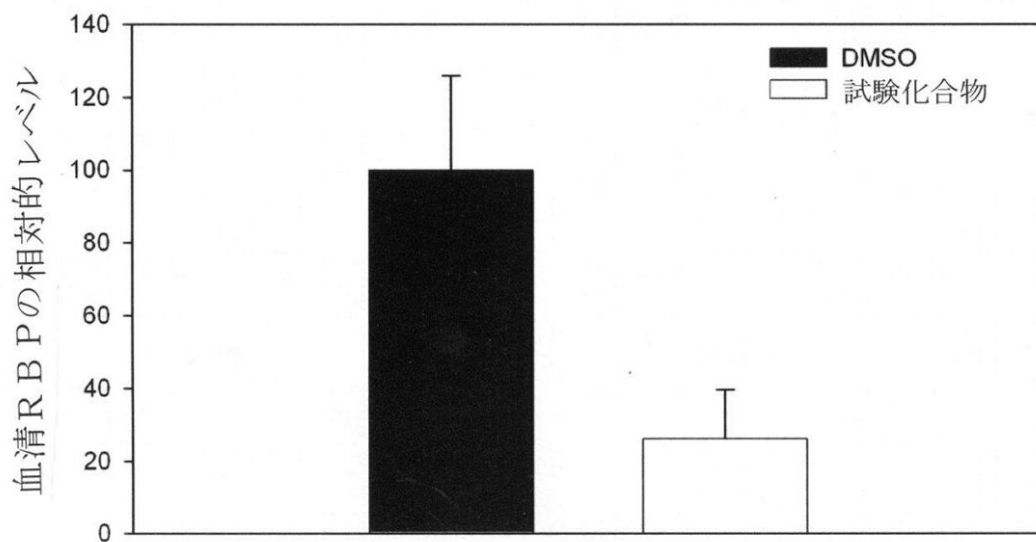
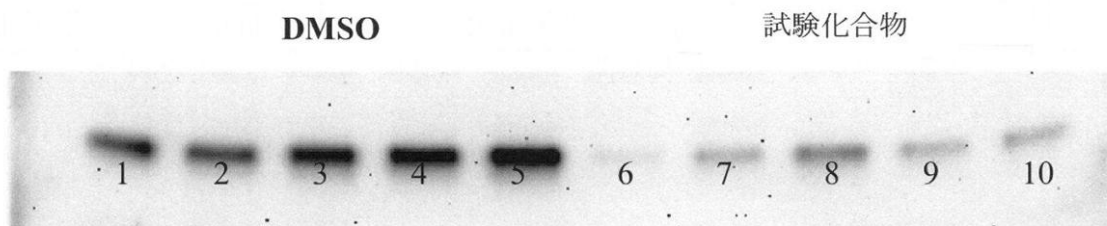
【図 10】



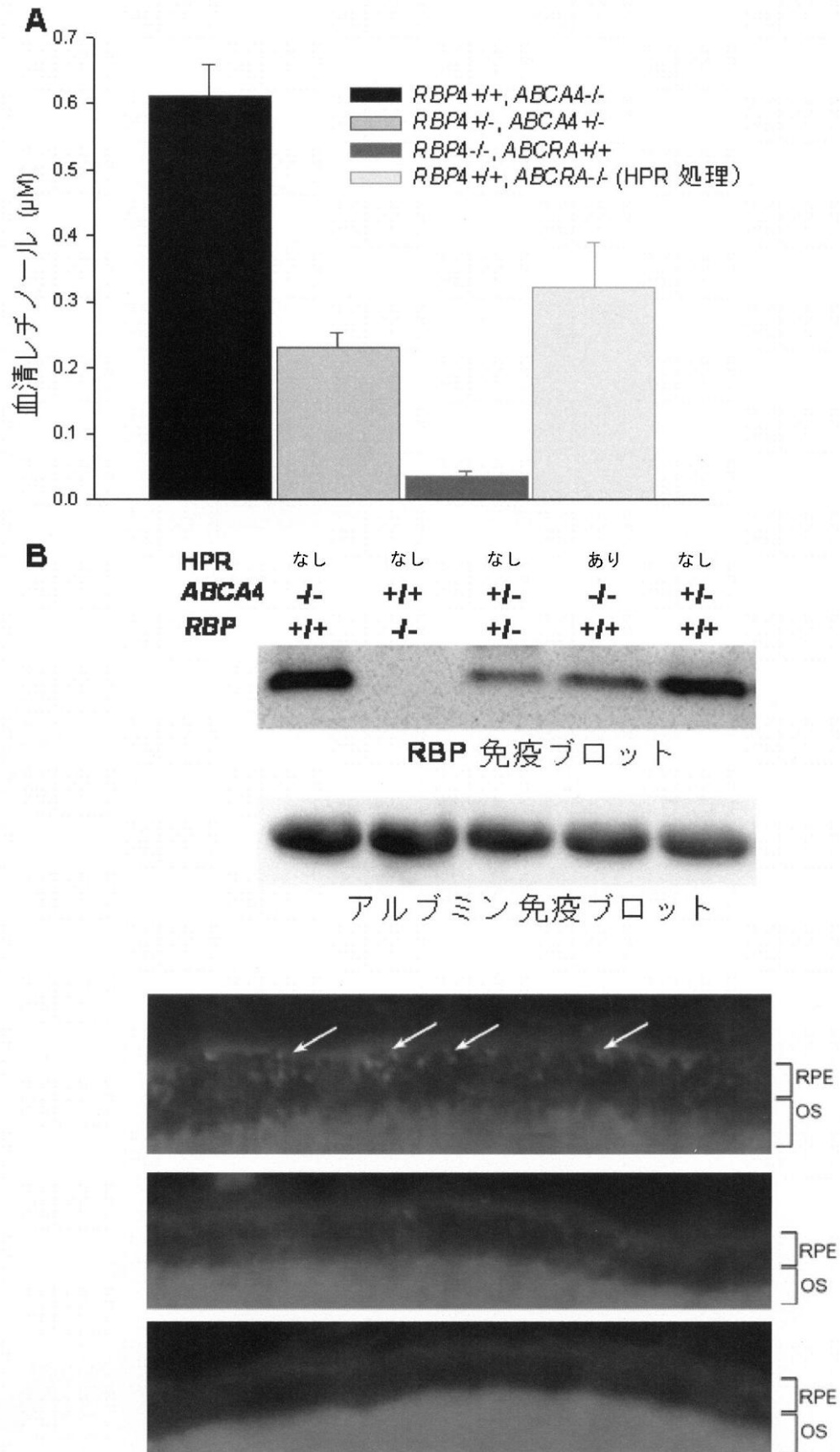
【図 11】



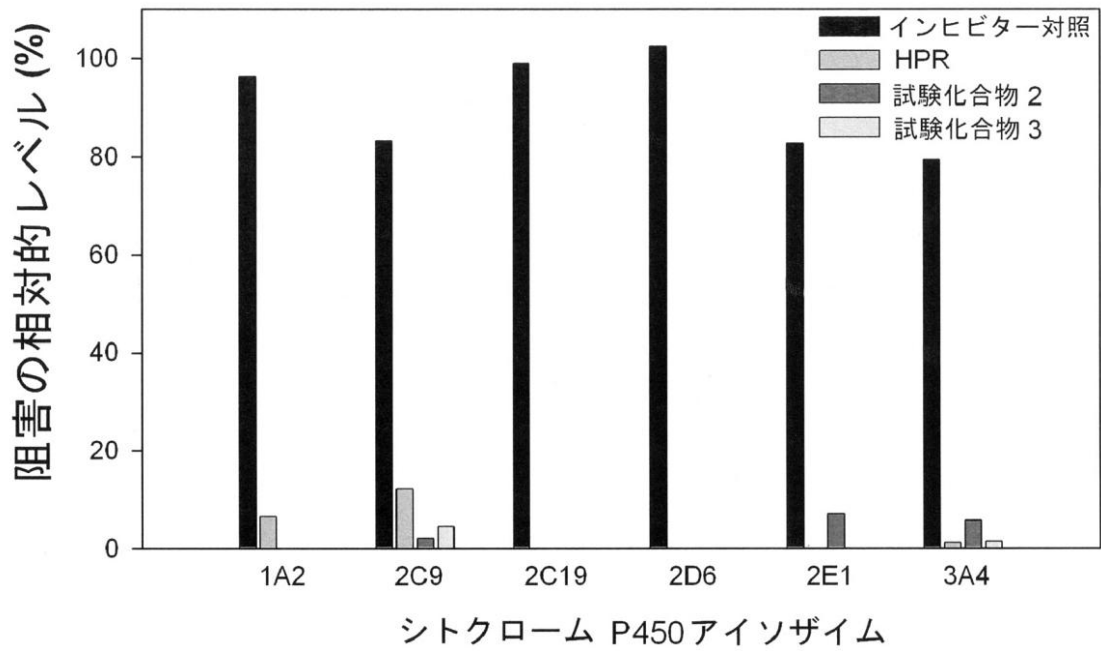
【図 4】



【図 6】





【図 8】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/US2008/076499**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<i>A61K 31/167(2006.01)i, A61K 31/21(2006.01)i, A61K 31/203(2006.01)i, A61P 27/02(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC as above		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKIPASS(KIPO internal), STN(CA plus)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005-116010 A1 (MERCK FROSST CANADA LTD.) 08 Dec 2005 See the table 1,4 and page 64-65	1-18,56-61,63-74
A	JP 57-007480 A (SANKYO CO LTD) 14 Jan 1982 See the page 620	1-18,56-61,63-74
A	SWAPNIL S. MOHILE et al., "Ionic liquids: efficient additives for Candida rugosa lipase-catalysed enantioselective hydrolysis of butyl 2-(4-chlorophenoxy)propionate", Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 1 September 2004, Vol. 30, Issues 5-6, Pages 185-188 See the scheme 1	1-18,56-61,63-74
A	US 20060140953 A1 (NEWELL et al.) 20060629 See the page 16	1-18,56-61,63-74
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 24 MARCH 2009 (24.03.2009)		Date of mailing of the international search report 24 MARCH 2009 (24.03.2009)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer YEO, Kyeong Sook Telephone No. 82-42-481-5612 

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2008/076499

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 19-55,62  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 19-55,62 pertain to methods for treatment (or screening) of the human or animal body by therapy/diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulation under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

**Remark on Protest**

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



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2008/076499**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005-116010 A1	08.12.2005	None	
JP 57-007480 A	14.01.1982	None	
US 2006-140953 A1	29.06.2006	None	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

<b>A 6 1 K 31/165 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/165</b>	
<b>C 0 7 D 295/14 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 D 295/14</b>	<b>C S P Z</b>
<b>C 0 7 C 59/135 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 59/135</b>	
<b>C 0 7 C 62/10 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 62/10</b>	
<b>C 0 7 C 235/24 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 235/24</b>	<b>A</b>
<b>C 0 7 C 235/40 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 235/24</b>	<b>C</b>
<b>C 0 7 C 235/48 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 235/40</b>	
<b>C 0 7 C 233/67 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 235/48</b>	
<b>C 0 7 C 59/68 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 233/67</b>	
<b>C 0 7 C 235/26 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 59/68</b>	
<b>C 0 7 C 237/42 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 235/26</b>	
<b>C 0 7 C 237/24 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 237/42</b>	
<b>C 0 7 C 229/18 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 237/24</b>	
<b>C 0 7 C 229/14 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 229/18</b>	
<b>C 0 7 C 323/52 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 229/14</b>	
<b>C 0 7 C 323/54 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 323/52</b>	
<b>C 0 7 C 323/53 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 323/54</b>	
<b>C 0 7 C 323/60 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 323/53</b>	
<b>C 0 7 C 323/42 (2006.01)</b>	<b>C 0 7 C 323/60</b>	
	<b>C 0 7 C 323/42</b>	

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

(72)発明者 ファン, キム, ビー.

アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォルニア州 サンディエゴ ニュー・ロシェル・ウェイ 1  
7 0 0 9

(72)発明者 ブイ, タム, ヴィー.

アメリカ合衆国 9 2 6 7 7 カリフォルニア州 ラグナ・ニグエル フライング・クラウド・ド  
ライブ 3 1 2 3 2

(72)発明者 ハッダク, ムスタファ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォルニア州 サンディエゴ ピア・マントバ 1 4 7 4 4

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 MA01 MA04 NA14 ZA33

4C206 AA01 AA02 AA03 DA16 DA17 DA28 GA07 GA30 GA31 GA34

KA01 MA01 MA04 NA14 ZA33

4H006 AA01 AA03 AB20 BJ20 BJ50 BM10 BM30 BM71 BM72 BN30

BP30 BS10 BS20 BS30 BT32 BU46 BV21 BV24 BV25 BV61

BV63 BV64 BV71 BV72 TA04 TB55