

(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2018-532809

(P2018-532809A)

(43) 公表日 平成30年11月8日(2018.11.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/77 (2006.01)	A 6 1 K 31/77	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 119 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-543272 (P2018-543272)	(71) 出願人	518162050
(86) (22) 出願日	平成28年11月3日 (2016.11.3)		サン ファーマ グローバル エフジーイー
(85) 翻訳文提出日	平成30年7月9日 (2018.7.9)		アラブ首長国連邦 シャルジャ, ピー. オー. ボックス # 1 2 2 3 0 4, エスエーアイエフ ゾーン, ブロック ワイ, # 4 3
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/060391	(74) 代理人	100149076
(87) 国際公開番号	W02017/083167		弁理士 梅田 慎介
(87) 国際公開日	平成29年5月18日 (2017.5.18)	(74) 代理人	100119183
(31) 優先権主張番号	62/253, 569		弁理士 松任谷 優子
(32) 優先日	平成27年11月10日 (2015.11.10)	(74) 代理人	100173185
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森田 裕
		(74) 代理人	100162503
			弁理士 今野 智介
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 局所製剤およびその使用

(57) 【要約】

本明細書において提供されるものには、眼科用製剤等の局所投与用の製剤、およびそのような製剤を使用する方法が含まれる。一部の態様および実施形態においては、本製剤は、ポリオキシシル脂質もしくは脂肪酸、および/またはポリアルコキシシル化アルコールを含み得、ナノミセルを含み得る。眼疾患または眼状態等の疾患または状態を治療または予防する方法もまた含まれる。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリオキシシル脂質または脂肪酸と、ポリアルコキシシル化アルコールとを含む製剤であって、
混合ナノミセルを含み、
有機溶媒を含まず、
眼状態の特定の治療のための、規制上の承認を受けた、いかなる薬学的活性薬剤も含有しない、製剤。

【請求項 2】

前記ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 1 % 以上の量で存在する、請求項 1 に記載の製剤。

10

【請求項 3】

0.05 ~ 5 % の、HCO - 40、HCO - 60、HCO - 80、HCO - 100、ステアリン酸ポリオキシシル 40、およびポリオキシシル 35 ヒマシ油からなる群から選択される 1 つまたは複数のポリオキシシル脂質と、約 0.01 ~ 0.1 % のオクトキシノール - 40 とを含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 4】

カルシニューリン阻害剤、mTOR 阻害剤、ペプチド、エイコサノイド（例えば、プロスタサイクリンおよびプロスタグランジン）、抗炎症薬（NSAID 等）、自律神経作用薬（例えば、ベータ遮断薬、アルファ遮断薬、ベータアゴニスト、およびアルファアゴニスト）、生物製剤、遺伝子療法剤（例えば、ウイルスベクター）、抗感染症薬（例えば、抗真菌薬、抗生物質、および抗ウイルス剤）、レチノイド、RNAi、光増感剤、ステロイド（例えば、エストロゲンおよびその誘導体、ならびにコルチコステロイド）、混合物、免疫調節物質、化学療法剤、Gタンパク質共役受容体アンタゴニスト、受容体型チロシンキナーゼ（RTK）阻害剤、成長ホルモン阻害剤、インテグリン阻害剤、Sdf1/CXCR4 経路阻害剤、ならびに nAch 受容体アンタゴニスト、レゾルビン（またはレゾルビン様化合物）、リポキシン、ならびにオキシリピンからなる群から選択される、いかなる活性薬剤も含まない、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の製剤。

20

【請求項 5】

レゾルビンを含まない、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の製剤。

30

【請求項 6】

化合物 1001 を含まない、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 7】

シクロスポリン A、ボクロスポリン、アスコマイシン、タクロリムス、ピメクロリムス、それらの類似体、または薬学的に許容されるそれらの塩を含まない、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の眼科用製剤。

【請求項 8】

シクロスポリン A を含まない、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の製剤を局所的に投与することを含む、眼疾患または眼状態を治療または予防する方法。

40

【請求項 10】

眼科用製剤を製造する方法であって、(a) ポリオキシシル脂質または脂肪酸、(b) ポリアルコキシシル化アルコール、および (c) 任意選択で、活性薬剤を、液化 / 溶融および混合することと、続いて緩衝剤および生理食塩水を添加することとを含む、方法。

【請求項 11】

前記ポリアルコキシシル化アルコールが、オクトキシノール - 40 である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 12】

オクトキシノール - 40 が、溶液の 0.002 ~ 4 % の量で存在する、請求項 11 に記

50

載の製剤。

【請求項 1 3】

ポリオキシル脂質が、HCO - 40、HCO - 60、HCO - 80、HCO - 100、ステアリン酸ポリオキシル40、およびポリオキシル35ヒマシ油からなる群から選択される1つまたは複数を含み、前記ポリアルコキシル化アルコールがオクトキシノール - 40である、請求項1に記載の製剤。

【請求項 1 4】

前記ポリオキシル脂質が、HCO - 40、HCO - 60、HCO - 80、HCO - 100、ステアリン酸ポリオキシル40、およびポリオキシル35ヒマシ油からなる群から選択される1つまたは複数を含み、溶液の0.5～2%の量で存在し、前記ポリアルコキシル化アルコールが、オクトキシノール - 40であり、溶液の0.002～4%の量で存在する、請求項1に記載の製剤。

10

【請求項 1 5】

前記ポリオキシル脂質が、HCO - 40、HCO - 60、HCO - 80、HCO - 100、ステアリン酸ポリオキシル40、およびポリオキシル35ヒマシ油からなる群から選択される1つまたは複数を含み、溶液の0.5～1.5%の量で存在し、前記ポリアルコキシル化アルコールが、オクトキシノール - 40であり、溶液の0.02～0.1%の量で存在する、請求項1に記載の製剤。

【請求項 1 6】

前記ポリオキシル脂質が、HCO - 40、HCO - 60、HCO - 80、HCO - 100、ステアリン酸ポリオキシル40、およびポリオキシル35ヒマシ油からなる群から選択される1つまたは複数を含み、溶液の0.5～5%の量で存在し、前記ポリアルコキシル化アルコールが、オクトキシノール - 40であり、溶液の0.02～4%の量で存在する、請求項1に記載の製剤。

20

【請求項 1 7】

前記ポリオキシル脂質が、HCO - 40、HCO - 60、HCO - 80、HCO - 100、ステアリン酸ポリオキシル40、およびポリオキシル35ヒマシ油からなる群から選択される1つまたは複数を含み、溶液の0.5～1.5%の量で存在し、前記ポリアルコキシル化アルコールが、オクトキシノール - 40であり、溶液の0.02～0.1%の量で存在する、請求項1に記載の製剤。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、眼科用製剤等の局所投与用の製剤、およびそのような製剤を使用する方法の分野に関する。

【背景技術】

【0002】

本明細書において提供される情報および引用される参考文献は、読者の理解を補助することのみを目的として提供されており、これらの参考文献または情報のいずれかが本開示に対する従来技術であることを認めるものではない。

40

【0003】

米国特許出願第2010/0310462号および同第2009/0092665号は、ビタミンE TPGSを含むナノミセルを有する、眼科での使用のための薬物送達系について開示している。

【0004】

トラボプロストは、HCO - 40およびプロスタグランジン類似体を活性成分として含む、緑内障または高眼圧症用の製剤を伴う。ワールドワイドウェブ上の、daily.med.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=338e7ff4-0d91-4208-a45d-bfa2be52334dを参照されたい。活性成分は、0.004%で存在する。製剤は、プロピレングリコールを含んで

50

おり、ナノミセルは含んでいない。HCO-40がトラボプロストにおいては0.5%で存在している。ワールドワイドウェブ上の、ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000665/WC500038389.pdfを参照されたい。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許出願第2010/0310462号

【特許文献2】米国特許出願第2009/0092665号

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本開示は、眼投与にとって好適な製剤等の、局所製剤に関する。ある特定の態様および実施形態においては、本開示の製剤は、ポリオキシル脂質もしくは脂肪酸、および/またはポリアルコキシル化アルコールを含み得、ナノミセルを含み得る。ある特定の態様および実施形態においては、本開示の製剤は、ポリオキシル脂質もしくは脂肪酸、および/またはポリアルコキシル化アルコールを含み得、ナノミセルを含み得る。ある特定の態様および実施形態においては、本開示の製剤は、任意の薬学的活性薬剤の不在下において、すなわち、眼状態の治療のための、規制上の承認を受けた、いかなる非脂質非界面活性の薬学的活性薬剤も伴わずに製剤化される。本明細書で使用する場合、用語「製剤」は、成分または構成成分が、薬学的活性薬剤、すなわち、眼状態の治療のための、規制上の承認を受けた、任意の非脂質非界面活性の活性薬剤と組み合わせられることの示唆を意図するものではない。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

本明細書に記載されるある特定の態様および実施形態においては、本明細書に記載される製剤は、本開示以前には予想することができなかった、驚くべきある特定の特色および利点を有し得る。

【0008】

30

一部の実施形態においては、本開示の製剤は、高温、例えば摂氏約40よりも高い温度において驚くほど安定である。一部の態様および実施形態においては、本明細書に記載される一部の製剤のナノミセル的性質は、眼組織での分散の改善を可能にする。ある特定の態様および実施形態においては、本明細書に記載される製剤は、前眼部への送達、または後眼部への送達、または前眼部および後眼部への送達にとって特に好適である。

【0009】

したがって、第1の態様において提供されるのは、ポリオキシル脂質または脂肪酸と、ポリアルコキシル化アルコールとを含み、活性薬剤を含まない、製剤である。一部の実施形態においては、本製剤はナノミセルを含む。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、ポリオキシルヒマシ油である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、HCO-40、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100から選択される1つまたは複数である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸(HCO-40、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100等のポリオキシルヒマシ油等)は、本製剤の、1~6重量%、もしくは2~6重量%、もしくは2~6重量%、もしくは3~6重量%、もしくは4~6重量%、もしくは2~5重量%、もしくは3~5重量%、もしくは3~5重量%、もしくは2~6重量%、または約4重量%、もしくは0.7重量%超、もしくは1重量%超、もしくは1.5重量%超、もしくは2重量%超、もしくは3重量%超、もしくは4重量%超で存在する。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質はHCO-60である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質はHCO-80である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質

40

50

はHCO-100である。一部の実施形態においては、本製剤は、オクトキシノール-40であるポリアルコキシル化アルコールを含む。一部の実施形態においては、本製剤は、本製剤の、0.002~4重量%、もしくは0.005~3重量%、もしくは0.005~2重量%、もしくは0.005~1重量%、もしくは0.005~0.5重量%、もしくは0.005~0.1重量%、もしくは0.005~0.05重量%、もしくは0.008~0.02重量%、または約0.01重量%で存在するポリアルコキシル化アルコール（オクトキシノール-40等）を含む。

【0010】

本明細書で使用する場合、用語「ポリオキシル脂質または脂肪酸」は、脂質または脂肪酸と、ポリオキシエチレンジオールとのモノエステルおよびジエステルを指す。ポリオキシル脂質または脂肪酸は、当該技術分野において広く理解されているように、オキシエチレン単位の平均のポリマー長（例えば、40、60、80、100）に従って番号付け（「n」）され得る。用語「n 40ポリオキシル脂質」は、そのポリオキシル脂質または脂肪酸が、40単位以上の平均のオキシエチレンポリマー長を有することを意味する。ステアリン酸硬化ヒマシ油およびヒマシ油は、ポリオキシル脂質または脂肪酸として市販される一般的な脂質/脂肪酸であるが、任意の脂質または脂肪酸が、本発明において企図されるポリオキシル脂質または脂肪酸になるようにポリオキシル化され得ることが、理解される。ポリオキシル脂質または脂肪酸の例としては、限定されるものではないが、HCO-40、HCO-60、HCO-80、HCO-100、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシル35ヒマシ油が挙げられる。

【0011】

本明細書で使用する場合、用語「ミセル」または「ナノミセル」は、界面活性剤分子の凝集体（または集合体）を指す。ミセルは、界面活性剤の濃度が臨界ミセル濃度（CMC）を上回る時にのみ形成される。界面活性剤とは両親媒性の化学物質であり、これは、界面活性剤が疎水基および親水基の両方を含むことを意味する。ミセルは、球状、円筒状、および円板状等の異なる形状で存在し得る。少なくとも2つの異なる分子種を含むミセルは、混合ミセルである。一部の実施形態においては、本開示の眼科用組成物は、透明な混合ミセル水溶液を含む。

【0012】

第2の態様においては、提供されるのは、 $n > 40$ ポリオキシル脂質または脂肪酸と、任意選択で、活性薬剤とを含む、製剤である。一部の実施形態においては、本製剤はナノミセルを含む。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、ポリオキシルヒマシ油である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、HCO-40、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100から選択される1つまたは複数である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸（HCO-40、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100等のポリオキシルヒマシ油等）は、本製剤の、0.5~2重量%、もしくは0.7~2重量%、もしくは1~6重量%；もしくは2~6重量%；もしくは2~6重量%；もしくは3~6重量%；もしくは4~6重量%；もしくは2~5重量%；もしくは3~5重量%；もしくは3~5重量%；もしくは2~6重量%；または約4重量%；もしくは0.7重量%超；もしくは1重量%超、もしくは1.5重量%超；もしくは2重量%超；もしくは3重量%超；もしくは4重量%超で存在する。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質はHCO-60である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質はHCO-80である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質はHCO-100である。一部の実施形態においては、本製剤は、ポリアルコキシル化アルコールをさらに含む。一部の実施形態においては、本製剤は、オクトキシノール-40であるポリアルコキシル化アルコールをさらに含む。一部の実施形態においては、本製剤は、本製剤の、0.002~4重量%；もしくは0.005~3重量%；もしくは0.005~2重量%；もしくは0.005~1重量%；もしくは0.005~0.5重量%；もしくは0.005~0.1重量%；もしくは0.005~0.05重量%；もしくは0.008~0.02重量%；もしくは0.01~0.1重量%

；もしくは0.02～0.08重量%；もしくは0.005～0.08重量%；または約0.05重量%、もしくは約0.01重量%で存在するポリアルコキシル化アルコール（オクトキシノール-40等）を含む。

【0013】

第3の態様においては、提供されるのは、ポリオキシル脂質または脂肪酸とを含むが、活性薬剤を含まない製剤であり、該ポリオキシル脂質または脂肪酸は、該製剤の1%以上の量で存在する。類似の態様においては、提供されるのは、ポリオキシル脂質または脂肪酸とを含むが、活性薬剤を含まない製剤であり、該ポリオキシル脂質または脂肪酸は、該製剤の0.05%以上の量で存在する。一部の実施形態においては、本製剤はナノミセルを含む。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、ポリオキシルヒマシ油である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、HCO-40、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100から選択される1つまたは複数である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸（HCO-60、HCO-80、またはHCO-100等のポリオキシルヒマシ油等）は、本製剤の、0.5～2重量%、もしくは0.7～2重量%、もしくは1～6重量%；もしくは2～6重量%；もしくは2～6重量%；もしくは3～6重量%；もしくは4～6重量%；もしくは2～5重量%；もしくは3～5重量%；もしくは3～5重量%；もしくは2～6重量%；または約4重量%；もしくは1.5重量%超；もしくは2重量%超；もしくは3重量%超；もしくは4重量%超で存在する。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質はHCO-40である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質はHCO-60である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質はHCO-80である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質はHCO-100である。一部の実施形態においては、本製剤は、ポリアルコキシル化アルコールをさらに含む。一部の実施形態においては、本製剤は、オクトキシノール-40であるポリアルコキシル化アルコールをさらに含む。一部の実施形態においては、本製剤は、本製剤の、0.002～4重量%；もしくは0.005～3重量%；もしくは0.005～2重量%；もしくは0.005～1重量%；もしくは0.005～0.5重量%；もしくは0.005～0.1重量%；もしくは0.005～0.05重量%；もしくは0.008～0.02重量%；もしくは0.01～0.1重量%；もしくは0.02～0.08重量%；もしくは0.005～0.08重量%；または約0.05重量%、もしくは約0.01重量%で存在するポリアルコキシル化アルコール（オクトキシノール-40等）を含む。

10

20

30

【0014】

第4の態様においては、提供されるのは、ポリオキシル脂質または脂肪酸を含むが、活性薬剤を含まない製剤であり、該製剤はナノミセルを含む。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、ポリオキシルヒマシ油である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、HCO-40、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100から選択される1つまたは複数である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸（HCO-40、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100等のポリオキシルヒマシ油等）は、本製剤の、0.5～2重量%、もしくは0.7～2重量%、もしくは1～6重量%；もしくは2～6重量%；もしくは2～6重量%；もしくは3～6重量%；もしくは4～6重量%；もしくは2～5重量%；もしくは3～5重量%；もしくは3～5重量%；もしくは2～6重量%；または約4重量%；もしくは0.7重量%超；もしくは1重量%超、もしくは1.5重量%超；もしくは2重量%超；もしくは3重量%超；もしくは4重量%超で存在する。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質はHCO-40である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質はHCO-60である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質はHCO-80である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質はHCO-100である。一部の実施形態においては、本製剤は、ポリアルコキシル化アルコールをさらに含む。一部の実施形態においては、本製剤は、オクトキシノール-40であるポリアルコキシル化アルコールをさらに含む。一部の実施形態においては、本製剤は、本製剤の、0.002～4重量

40

50

% ; もしくは 0 . 0 0 5 ~ 3 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 5 ~ 2 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 5 ~ 1 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 5 ~ 0 . 5 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 5 ~ 0 . 1 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 5 ~ 0 . 0 5 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 8 ~ 0 . 0 2 重量 % ; もしくは 0 . 0 1 ~ 0 . 1 重量 % ; もしくは 0 . 0 2 ~ 0 . 0 8 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 5 ~ 0 . 0 8 重量 % ; または約 0 . 0 5 重量 %、もしくは約 0 . 0 1 重量 % で存在するポリアルコキシル化アルコール (オクトキシノール - 4 0 等) を含む。

【 0 0 1 5 】

さらなる態様においては、提供されるのは、1 ~ 5 % の、H C O - 4 0、H C O - 6 0、H C O - 8 0、および H C O - 1 0 0 からなる群から選択される 1 つまたは複数のポリオキシル脂質と、約 0 . 0 1 % のオクトキシノール - 4 0 とを含み、活性薬剤を含まない、製剤である。

10

【 0 0 1 6 】

別の態様においては、提供されるのは、1 ~ 5 % の、H C O - 4 0、H C O - 6 0、H C O - 8 0、および H C O - 1 0 0 からなる群から選択される 1 つまたは複数のポリオキシル脂質と、約 0 . 0 1 % のオクトキシノール - 4 0 とを含み、活性薬剤を含まない、製剤である。

【 0 0 1 7 】

なおも別の態様においては、提供されるのは、1 ~ 5 % の、H C O - 4 0、H C O - 6 0、H C O - 8 0、および H C O - 1 0 0 からなる群から選択される 1 つまたは複数のポリオキシル脂質と、約 0 . 0 1 % のオクトキシノール - 4 0 とを含み、活性薬剤を含まない、製剤である。

20

【 0 0 1 8 】

一態様においては、提供されるのは、1 ~ 5 % の、H C O - 4 0、H C O - 6 0、H C O - 8 0、および H C O - 1 0 0 からなる群から選択される 1 つまたは複数のポリオキシル脂質と、約 0 . 0 1 % のオクトキシノール - 4 0 とを含み、活性薬剤を含まない、製剤である。

【 0 0 1 9 】

さらなる態様においては、提供されるのは、約 4 % の H C O - 6 0 と、約 0 . 0 1 % のオクトキシノール - 4 0 とを含み、活性薬剤を含まない、製剤である。

【 0 0 2 0 】

別の態様においては、提供されるのは、0 . 7 ~ 1 . 5 % の、H C O - 4 0、H C O - 6 0、H C O - 8 0、および H C O - 1 0 0 からなる群から選択される 1 つまたは複数のポリオキシル脂質と、約 0 . 0 5 % のオクトキシノール - 4 0 とを含み、活性薬剤を含まない、製剤である。

30

【 0 0 2 1 】

別の態様においては、提供されるのは、0 . 7 ~ 1 . 5 % の、H C O - 4 0、H C O - 6 0、H C O - 8 0、および H C O - 1 0 0 からなる群から選択される 1 つまたは複数のポリオキシル脂質と、約 0 . 0 5 % のオクトキシノール - 4 0 とを含み、活性薬剤を含まない、製剤である。

【 0 0 2 2 】

なおも別の態様においては、提供されるのは、0 . 7 ~ 1 . 5 % の、H C O - 4 0、H C O - 6 0、H C O - 8 0、および H C O - 1 0 0 からなる群から選択される 1 つまたは複数のポリオキシル脂質と、約 0 . 0 5 % のオクトキシノール - 4 0 とを含み、活性薬剤を含まない、製剤である。

40

【 0 0 2 3 】

一態様においては、提供されるのは、0 . 7 ~ 1 . 5 % の、H C O - 4 0、H C O - 6 0、H C O - 8 0、および H C O - 1 0 0 からなる群から選択される 1 つまたは複数のポリオキシル脂質と、約 0 . 0 5 % のオクトキシノール - 4 0 とを含み、活性薬剤を含まない、製剤である。

【 0 0 2 4 】

50

さらなる態様においては、提供されるのは、約 1 % の H C O - 6 0 と、約 0 . 0 5 % のオクトキシノール - 4 0 とを含み、活性薬剤を含まない、製剤である。

【 0 0 2 5 】

本明細書に記載される態様および実施形態のうちのいずれかの、様々な実施形態においては、本製剤はナノミセルを含む。

【 0 0 2 6 】

本明細書に記載される態様および実施形態のうちの、一部の実施形態においては、本製剤はポリオキシル脂質または脂肪酸を含む。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、ポリオキシルヒマシ油である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、H C O - 4 0、H C O - 6 0、H C O - 8 0、または H C O - 1 0 0 から選択される 1 つまたは複数である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質または脂肪酸 (H C O - 6 0、H C O - 8 0、または H C O - 1 0 0 等のポリオキシルヒマシ油等) は、本製剤の、0 . 5 ~ 2 重量 %、もしくは 0 . 7 ~ 2 重量 %、もしくは 1 ~ 6 重量 % ; もしくは 2 ~ 6 重量 % ; もしくは 2 ~ 6 重量 % ; もしくは 3 ~ 6 重量 % ; もしくは 4 ~ 6 重量 % ; もしくは 2 ~ 5 重量 % ; もしくは 3 ~ 5 重量 % ; もしくは 3 ~ 5 重量 % ; もしくは 2 ~ 6 重量 % ; または約 4 重量 % ; もしくは 0 . 7 重量 % 超 ; もしくは 1 重量 % 超、もしくは 1 . 5 重量 % 超 ; もしくは 2 重量 % 超 ; もしくは 3 重量 % 超 ; もしくは 4 重量 % 超で存在する。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質は H C O - 4 0 である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質は H C O - 6 0 である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質は H C O - 8 0 である。一部の実施形態においては、ポリオキシル脂質は H C O - 1 0 0 である。

10

20

【 0 0 2 7 】

本明細書に記載される態様および実施形態のうちの、一部の実施形態においては、本製剤はポリアルコキシル化アルコールを含む。一部の実施形態においては、本製剤は、オクトキシノール - 4 0 であるポリアルコキシル化アルコールを含む。一部の実施形態においては、本製剤は、本製剤の、0 . 0 0 2 ~ 4 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 5 ~ 3 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 5 ~ 2 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 5 ~ 1 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 5 ~ 0 . 5 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 5 ~ 0 . 1 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 5 ~ 0 . 0 5 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 8 ~ 0 . 0 2 重量 % ; もしくは 0 . 0 1 ~ 0 . 1 重量 % ; もしくは 0 . 0 2 ~ 0 . 0 8 重量 % ; もしくは 0 . 0 0 5 ~ 0 . 0 8 重量 % ; または約 0 . 0 5 重量 %、もしくは約 0 . 0 1 重量 % で存在するポリアルコキシル化アルコール (オクトキシノール - 4 0 等) を含む。

30

【 0 0 2 8 】

本明細書に開示されるある特定の態様および実施形態においては、本開示の製剤は、任意の薬学的活性薬剤、すなわち、眼状態の治療のための、規制上の承認を受けた、任意の非脂質非界面活性の薬学的活性薬剤の不在下において製剤化される。

【 0 0 2 9 】

本開示の製剤から任意選択で除外される例示的活性薬剤としては、カルシニューリン阻害剤、m T O R 阻害剤、ペプチド、エイコサノイド (例えば、プロスタサイクリンおよびプロスタグランジン)、抗炎症薬 (N S A I D 等)、自律神経作用薬 (例えば、ベータ遮断薬、アルファ遮断薬、ベータアゴニスト、およびアルファアゴニスト)、生物製剤、遺伝子療法剤 (例えば、ウイルスベクター)、抗感染症薬 (例えば、抗真菌薬、抗生物質、および抗ウイルス剤)、レチノイド、R N A i、光増感剤、ステロイド (例えば、エストロゲンおよびその誘導体、ならびにコルチコステロイド)、混合薬物、免疫調節物質、化学療法剤、G タンパク質共役受容体アンタゴニスト、受容体型チロシンキナーゼ (R T K) 阻害剤、成長ホルモン阻害剤、インテグリン阻害剤、S d f 1 / C X C R 4 経路阻害剤、ならびに n A C h 受容体アンタゴニスト、レゾルビン (レゾルビン様化合物)、リポキシン、ノイロプロテクチン、マレシン、ならびにオキシリピンからなる群から選択される 1 つまたは複数が挙げられる。

40

【 0 0 3 0 】

50

一部の実施形態においては、本開示の製剤から任意選択で除外される活性成分としては、シクロスポリン A、ボクロスポリン、アスコマイシン、タクロリムス、ピメクロリムス、それらの類似体、または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される 1 つまたは複数が挙げられる。一実施形態においては、活性薬剤はシクロスポリン A である。一実施形態においては、活性薬剤はボクロスポリンである。

【0031】

一部の実施形態においては、本開示の製剤から任意選択で除外される活性成分としては、シロリムス（ラパマイシン）、テムシロリムス、エベロリムス、それらの類似体、または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される 1 つまたは複数が挙げられる。

10

【0032】

本明細書に開示されるある特定の態様および実施形態においては、本開示の製剤から任意選択で除外される活性薬剤としては、レゾルピンまたはレゾルピン様化合物が挙げられる。本明細書で使用する場合、レゾルピン様化合物は、レゾルピンと、同様の構造および/または特色を有する化合物とを含む。レゾルピンおよびレゾルピン様化合物は、式 A の化合物、式 1 ~ 49 のいずれか 1 つの化合物、式 I ~ IX のいずれか 1 つの化合物、リボキシン化合物、オキシリピン化合物、前述のもののいずれかのプロドラッグ、または薬学的に許容される前述のもののいずれかの塩を含む。一部の実施形態においては、本開示の製剤から任意選択で除外される活性薬剤としては、式 1 ~ 115 のいずれか 1 つの化合物から選択される化合物が挙げられる。

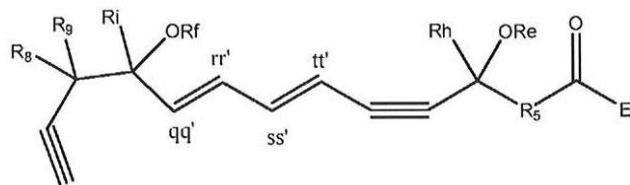
20

【0033】

本明細書に開示される態様および実施形態のいずれかの一部の実施形態においては、本開示の製剤から任意選択で除外される活性薬剤としては、式 I の化合物、

【0034】

【化 1】



(I)

30

および薬学的に許容されるその塩 [式中、

炭素 $q q'$ と炭素 $r r'$ との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、

炭素 $s s'$ と炭素 $t t'$ との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、

$R e$ および $R f$ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル（例えば、アルコキシアシル、アミノアシル）、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、またはシリルから選択され、

E は、イソプロポキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、3-メチルブトキシ、2, 2-ジメチルプロポキシ、または 1, 1, 2-トリメチルプロポキシ等の分岐状アルコキシであり、

40

$R h$ および $R i$ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、

R_5 は、以下の $i \sim i v$: i) $C H_2 C H (R_6) C H_2$ (式中、 R_6 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フルオロ、ヒドロキシル、またはアルコキシである)、 $i i$) $C H_2 C (R_6 R_7) C H_2$ (式中、 R_6 および R_7 は、それぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、もしくはフルオロであるか、または R_6 および R_7 は、一緒に接続されて、炭素環式環もしくは複素環式環を形成する)、 $i i i$) $C H_2 O C H_2$ 、 $C H_2 C (O) C H_2$ 、または $C H_2 C H_2$ 、あるいは $i v$) R_5 は、炭素環式環、複

50

素環式環、アリール環、またはヘテロアリール環であることから選択され、かつ
 R_8 および R_9 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロ
 アルキル、アルコキシ、アリール、もしくはヘテロアリールから選択されるか、または R_8
 R_9 は、一緒に接続されて、炭素環式環もしくは複素環式環を形成する] が挙げ
 られる。

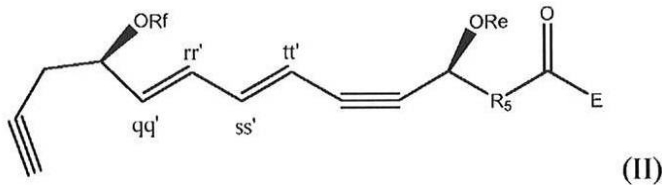
【0035】

ある特定の実施形態においては、本開示の製剤から任意選択で除外される式 I の化合物
 は、式 I I、

【0036】

【化2】

10



および薬学的に許容されるその塩 [式中、
 炭素 qq' と炭素 rr' との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、
 炭素 ss' と炭素 tt' との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、かつ
 Re 、 Rf 、 R_5 、および E は、上に定義された通りである] によって表される。

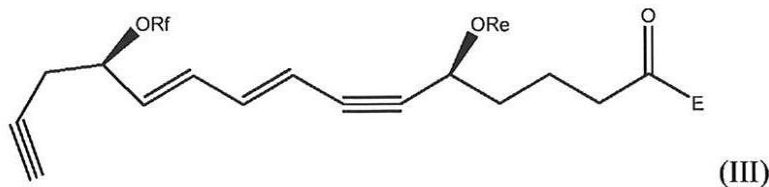
20

【0037】

ある特定の実施形態においては、本開示の製剤から任意選択で除外される式 I または I
 I の化合物は、式 I I I、

【0038】

【化3】



30

および薬学的に許容されるその塩 [式中、
 Re 、 Rf 、および E は、上に定義された通りである] によって表される。

【0039】

本明細書に開示される態様のいずれかの一部の実施形態においては、本開示の製剤から
 任意選択で除外される活性薬剤は、式 I の化合物 [式中、 Re 、 Rf 、 Rh 、 Ri 、 R_8
 、および R_9 は水素であり、 E は、分枝状アルコキシ (イソプロピル等) であり、かつ R_5
 R_5 は、 $CH_2CH_2CH_2$ である] である。

【0040】

40

本明細書に開示される態様のいずれかの一部の実施形態においては、本開示の製剤から
 任意選択で除外される活性薬剤は、化合物 1001 または薬学的に許容されるその塩であ
 る。

【0041】

用語「アシル」は、当該技術分野においては認識されており、一般式、ヒドロカルビル
 $C(O)-$ 、好ましくはアルキル $C(O)-$ によって表される基を指す。

【0042】

用語「アシルアミノ」は、当該技術分野においては認識されており、アシル基によって
 置換されたアミノ基を指し、例えば、式、ヒドロカルビル $C(O)NH-$ によって表すこ
 とができる。

50

【 0 0 4 3 】

用語「アシルオキシ」は、当該技術分野においては認識されており、一般式、ヒドロカルビルC(O) O -、好ましくはアルキルC(O) O - によって表される基を指す。

【 0 0 4 4 】

用語「アルコキシ」は、酸素が結合したアルキル基、好ましくは低級アルキル基を指す。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert - ブトキシ等が挙げられる。

【 0 0 4 5 】

用語「アルコキシアルキル」は、アルコキシ基によって置換されたアルキル基を指し、一般式、アルキル - O - アルキルによって表すことができる。

10

【 0 0 4 6 】

用語「アルケニル」は、本明細書で使用する場合、少なくとも1つの二重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」および「置換アルケニル」（これらのうち後者は、アルケニル基の1つまたは複数の炭素における水素を置き換える置換基を有するアルケニル部分を指す）の両方を含むことが意図される。そのような置換基は、1つまたは複数の二重結合に含まれるまたは含まれない、1つまたは複数の炭素において出現し得る。また、そのような置換基には、安定性が禁止的である場合を除き、下で考察されるようなアルキル基に関して企図されるものが全て含まれる。例えば、1つまたは複数のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基によるアルケニル基の置換が企図される。

20

【 0 0 4 7 】

用語「アルキル」は、飽和脂肪族基のラジカルを指し、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基が含まれる。好ましい実施形態において、直鎖または分岐鎖アルキルは、その主鎖において30個以下の炭素原子を有し（例えば、直鎖の場合にはC₁ ~ C₃₀、分岐鎖の場合にはC₃ ~ C₃₀）、より好ましくは、20個以下を有する。同様に、好ましいシクロアルキルは、それらの環構造において3 ~ 10個の炭素原子を有し、より好ましくは、環構造において5、6、または7個の炭素を有する。

【 0 0 4 8 】

また、用語「アルキル」（または「低級アルキル」）は、本明細書、実施例、および特許請求の範囲全体を通じて使用する場合、「非置換アルキル」および「置換アルキル」（これらのうち後者は、炭化水素主鎖の1つまたは複数の炭素における水素を置き換える置換基を有するアルキル部分を指す）の両方を含むことが意図される。そのような置換基としては、別途特定されていない場合、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、もしくはアシル等）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、もしくはチオホルメート）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を挙げることができる。当業者であれば、適切な場合には、炭化水素鎖において置換された部分自体が置換され得ることを理解するであろう。例えば、置換アルキルの置換基としては、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネートおよびホスフィネートが含まれる）、スルホニル（スルフェート、スルホンアミド、スルファモイル、およびスルホネートが含まれる）、ならびにシリル基、ならびにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、およびエステルが含まれる）、- CF₃、- CN等の置換形態および非置換形態を挙げることができる。例示的な置換アルキルについては下に記載する。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、- CF₃、- CN等でさらに置換されてもよい。

30

40

【 0 0 4 9 】

50

用語「 C_{x-y} 」は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ等の化学部分と併せて使用される場合、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する基を含むことを意図する。例えば、用語「 C_{x-y} アルキル」は、置換または非置換の飽和炭化水素基を指し、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する直鎖アルキル基および分岐鎖アルキル基が挙げられ、トリフルオロメチルおよび 2, 2, 2 - トリフルオロエチル等のハロアルキル基が含まれる。 C_0 アルキルは、その基が末端位置にある場合には水素を示し、内部にある場合には結合を示す。用語「 C_{2-y} アルケニル」および「 C_{2-y} アルキニル」は、長さおよび可能な置換において上記のアルキルと類似するが、それぞれ、少なくとも 1 つの二重結合または三重結合を含む、置換または非置換の不飽和脂肪族基を指す。

【0050】

10

用語「アルキルアミノ」は、本明細書で使用する場合、少なくとも 1 つのアルキル基によって置換されたアミノ基を指す。

【0051】

用語「アルキルチオ」は、本明細書で使用する場合、アルキル基によって置換されたチオール基を指し、一般式、アルキル S - によって表すことができる。

【0052】

用語「アルキニル」は、本明細書で使用する場合、少なくとも 1 つの三重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルキニル」および「置換アルキニル」（これらのうち後者は、アルキニル基の 1 つまたは複数の炭素における水素を置き換える置換基を有するアルキニル部分を指す）の両方を含むことが意図される。そのような置換基は、1 つまたは複数の三重結合に含まれるまたは含まれない、1 つまたは複数の炭素において出現し得る。また、そのような置換基には、安定性が禁止的である場合を除き、上で考察したようなアルキル基に関して企図されるものが全て含まれる。例えば、1 つまたは複数のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が企図される。

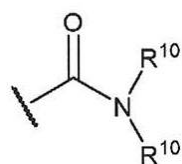
20

【0053】

用語「アミド」は、本明細書で使用する場合、以下の基、

【0054】

【化 4】



30

[式中、各 R^{10} は独立して、水素またはヒドロカルビル基を表すか、あるいは 2 つの R^{10} が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、環構造中に 4 ~ 8 個の原子を有する複素環を完結させる] を指す。

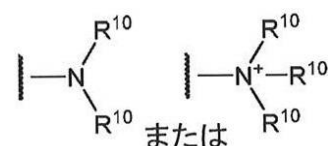
【0055】

用語「アミン」および「アミノ」は、当該技術分野においては認識されており、非置換アミンおよび置換アミンの両方、ならびにそれらの塩、例えば、以下の式、

40

【0056】

【化 5】



[式中、各 R^{10} は独立して、水素またはヒドロカルビル基を表すか、あるいは 2 つの R^{10} が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、環構造中に 4 ~ 8 個の原子を有す

50

る複素環を完結させる]によって表すことができる部分を指す。

【0057】

用語「アミノアルキル」は、本明細書で使用する場合、アミノ基によって置換されたアルキル基を指す。

【0058】

用語「アラルキル」は、本明細書で使用する場合、アリール基によって置換されたアルキル基を指す。

【0059】

用語「アリール」は、本明細書で使用する場合、環の各原子が炭素である、置換または非置換の単環芳香族基を含む。好ましくは、環は5～7員環であり、より好ましくは、6員環である。また、用語「アリール」には、隣接する2つの環において2つ以上の炭素が共有されており、それらの環のうち少なくとも一方が芳香族である、2つ以上の環状環を有する多環式環系が含まれ、例えば、他方の環状環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルであってよい。アリール基としては、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリン等が挙げられる。

10

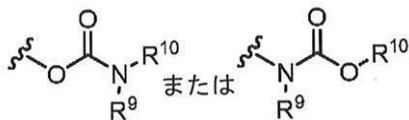
【0060】

用語「カルバメート」は、当該技術分野においては認識されており、以下の基、

【0061】

【化6】

20



[式中、 R^9 および R^{10} は、独立して、水素またはアルキル基等のヒドロカルビル基を表すか、あるいは R^9 および R^{10} が、介在原子（複数可）と一緒にあって、環構造中に4～8個の原子を有する複素環を完結させる]を指す。

【0062】

用語「炭素環」、「カルボシクリル」、および「炭素環式」は、本明細書で使用する場合、環の各原子が炭素である、置換または非置換の非芳香族環を指す。好ましくは、炭素環は、3～10個の原子を含有し、より好ましくは、5～7個の原子を含有する。

30

【0063】

用語「カルボシクリルアルキル」は、本明細書で使用する場合、炭素環基によって置換されたアルキル基を指す。

【0064】

用語「カーボネート」は、当該技術分野においては認識されており、基、 $-OCO_2R^{10}$ [式中、 R^{10} はヒドロカルビル基を表す]を指す。

【0065】

用語「カルボキシ」は、本明細書で使用する場合、式、 $-CO_2H$ によって表される基を指す。

40

【0066】

用語「エステル」は、本明細書で使用する場合、基、 $-C(O)OR^{10}$ [式中、 R^{10} はヒドロカルビル基を表す]を指す。

【0067】

用語「エーテル」は、本明細書で使用する場合、酸素を通じて別のヒドロカルビル基に結合したヒドロカルビル基を指す。したがって、ヒドロカルビル基のエーテル置換基は、ヒドロカルビル-Oであってよい。エーテルは、対称的であっても、あるいは非対称的であってもよい。エーテルの例としては、限定されるものではないが、複素環-O-複素環、およびアリール-O-複素環が挙げられる。エーテルには、一般式、アルキル-O-ア

50

ルキルによって表すことができる「アルコキシアルキル」基が含まれる。

【0068】

用語「ハロ」および「ハロゲン」は、本明細書で使用する場合、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、プロモ、およびヨードが挙げられる。

【0069】

用語「ヘタラルキル」および「ヘテロアラルキル」は、本明細書で使用する場合、ヘタリール基によって置換されたアルキル基を指す。

【0070】

用語「ヘテロアルキル」は、本明細書で使用する場合、炭素原子と少なくとも1つのヘテロ原子との飽和鎖または不飽和鎖（2つのヘテロ原子が隣接してはいない）を指す。

10

【0071】

用語「ヘテロアリール」および「ヘタリール」には、置換または非置換の芳香族単環構造、好ましくは5～7員環、より好ましくは5～6員環が含まれ、それらの環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む。また、用語「ヘテロアリール」および「ヘタリール」には、隣接する2つの環において2つ以上の炭素が共有されており、それらの環のうち少なくとも一方がヘテロ芳香族である、2つ以上の環状環を有する多環式環系が含まれ、例えば、他方の環状環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルであってよい。ヘテロアリール基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジン等が挙げられる。

20

【0072】

用語「ヘテロ原子」は、本明細書で使用する場合、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄である。

【0073】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」、および「複素環式」は、置換または非置換の非芳香族環構造、好ましくは3～10員環、より好ましくは3～7員環を指し、それらの環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む。また、用語「ヘテロシクリル」および「複素環式」には、隣接する2つの環において2つ以上の炭素が共有されており、それらの環のうち少なくとも一方が複素環式である、2つ以上の環状環を有する多環式環系が含まれ、例えば、他方の環状環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルであってよい。ヘテロシクリル基としては、例えば、ペペリジン、ペペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム等が挙げられる。

30

【0074】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、本明細書で使用する場合、複素環基によって置換されたアルキル基を指す。

【0075】

用語「ヒドロカルビル」は、本明細書で使用する場合、炭素原子を通じて結合しており、=Oまたは=S置換基を有せず、典型的には少なくとも1つの炭素-水素結合と、主に炭素主鎖とを有するが、任意選択でヘテロ原子を含んでもよい基を指す。したがって、本出願の目的のために、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル、およびトリフルオロメチルのような基はヒドロカルビルとみなされるが、アセチル（結合している炭素上に=O置換基を有する）およびエトキシ（炭素ではなく、酸素を通じて結合している）等の置換基は、ヒドロカルビルとはみなされない。ヒドロカルビル基としては、限定されるものではないが、アリール、ヘテロアリール、炭素環、複素環、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0076】

用語「ヒドロキシアルキル」は、本明細書で使用する場合、ヒドロキシ基によって置換

50

されたアルキル基を指す。

【0077】

用語「低級」は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ等の化学部分と併せて使用される場合、置換基中に10個以下、好ましくは6個以下の非水素原子が存在する基を含むことを意図する。「低級アルキル」は、例えば、10個以下、好ましくは6個以下の炭素原子を含有するアルキル基を指す。ある特定の実施形態においては、本明細書において定義されるアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ置換基は、それらが単独で現れようとも、あるいはヒドロキシアルキルおよびアラルキル（この場合、例えば、アルキル置換基の炭素原子を数える際、アリール基内の原子は数えられない）等の列挙のように、他の置換基と組み合わせられて現れようとも、それぞれ、低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルコキシである。

10

【0078】

また、用語「ポリシクリル」、「多環」、および「多環式」は、隣接する2つの環において2つ以上の原子が共有されている2つ以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリル）を指し、例えば、これらの環は「縮合環」である。多環の環のそれぞれは、置換されていても、あるいは非置換であってもよい。ある特定の実施形態においては、多環のそれぞれの環は、環中に3～10個、好ましくは5～7個の原子を含有する。

20

【0079】

用語「シリル」は、3つのヒドロカルビル部分が結合したケイ素部分を指す。

【0080】

用語「置換された」は、主鎖の1つまたは複数の炭素における水素を置き換える置換基を有する部分を指す。「置換」または「～によって置換された」には、そのような置換が、置換される原子と置換基との許容された価数に従うものであり、置換によって安定した化合物、例えば、転位、環化、脱離等による変換を自発的に受けることがない化合物がもたらされるという暗黙の条件が含まれていることが理解されるであろう。本明細書で使用する場合、用語「置換された」には、有機化合物の全ての許容可能な置換基が含まれることが企図される。広い態様においては、許容可能な置換基としては、非環状および環状、分岐状および非分岐状、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族である、有機化合物の置換基が挙げられる。許容可能な置換基は、適切な有機化合物に関して、1つまたは複数であってもよく、同じであってもあるいは異なってもよい。本開示の目的のために、窒素等のヘテロ原子は、そのヘテロ原子の価数を満たす、水素置換基および/または本明細書に記載される有機化合物の任意の許容可能な置換基を有し得る。置換基としては、本明細書に記載される任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、もしくはアシル等）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、もしくはチオホルメート）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を挙げることができる。当業者であれば、適切な場合には、炭化水素鎖において置換された部分自体が置換され得ることを理解するであろう。具体的に「非置換である」と述べられていない限り、本明細書における化学部分に対する言及は、置換された変異体を含むとして理解される。例えば、「アリール」基または部分への言及は、暗に、置換および非置換の変異体の両方を含む。

30

40

【0081】

用語「スルフェート」は、当該技術分野においては認識されており、 $-OSO_3H$ 基、または薬学的に許容されるその塩を指す。

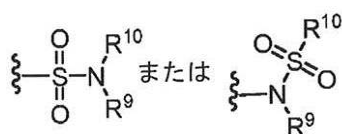
【0082】

用語「スルホンアミド」は、当該技術分野においては認識されており、一般式、

50

【 0 0 8 3 】

【 化 7 】



[式中、 R^9 および R^{10} は、独立して、水素またはアルキル等のヒドロカルビルを表すか、あるいは R^9 および R^{10} が、介在原子（複数可）と一緒にあって、環構造中に 4 ~ 8 個の原子を有する複素環を完結させる] によって表される基を指す。

10

【 0 0 8 4 】

用語「スルホキッド」は、当該技術分野においては認識されており、 $-S(O)-R^{10}$ 基 [式中、 R^{10} はヒドロカルビルを表す] を指す。

【 0 0 8 5 】

用語「スルホネート」は、当該技術分野においては認識されており、 SO_3H 基、または薬学的に許容されるその塩を指す。

【 0 0 8 6 】

用語「スルホン」は、当該技術分野においては認識されており、 $-S(O)_2-R^{10}$ 基 [式中、 R^{10} はヒドロカルビルを表す] を指す。

20

【 0 0 8 7 】

用語「チオアルキル」は、本明細書で使用する場合、チオール基によって置換されたアルキル基を指す。

【 0 0 8 8 】

用語「チオエステル」は、本明細書で使用する場合、 $-C(O)SR^{10}$ 基または $-SC(O)R^{10}$ 基 [式中、 R^{10} はヒドロカルビルを表す] を指す。

【 0 0 8 9 】

用語「チオエーテル」は、本明細書で使用する場合、酸素が硫黄によって置き換えられたエーテルと同等である。

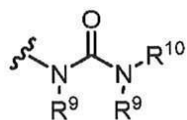
【 0 0 9 0 】

用語「ウレア」は、当該技術分野においては認識されており、一般式、

30

【 0 0 9 1 】

【 化 8 】



[式中、 R^9 および R^{10} は、独立して、水素またはアルキル等のヒドロカルビルを表すか、あるいはいずれかの R^9 の出現が、 R^{10} および介在原子（複数可）と一緒にあって、環構造中に 4 ~ 8 個の原子を有する複素環を完結させる] によって表すことができる。

40

【 0 0 9 2 】

「保護基」は、分子中の反応性の官能基に結合した際に、その官能基の反応性をマスク、低減、または防止する原子団を指す。典型的には、保護基は、合成の過程で、所望に応じて選択的に取り除くことができる。保護基の例は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY および Harrison et al, Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1 - 8, 1971 - 1996, John Wiley & Sons, NY において見出すことができる。代表的な窒素保護基としては、限定されるものではないが、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジル

50

オキシカルボニル(「CBZ」)、tert-ブトキシカルボニル(「Boc」)、トリメチルシリル(「TMS」)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル(「TES」)、トリチル基および置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(「FMOC」)、ニトロ-ベラトリルオキシカルボニル(「NVOC」)等が挙げられる。代表的なヒドロキシル保護基としては、限定されるものではないが、ヒドロキシル基がアシル化(エステル化)またはアルキル化されたもの、例えば、ベンジルおよびトリチルエーテル、ならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル(例えば、TMSまたはTIPS基)、グリコールエーテル、例えばエチレングリコールおよびプロピレングリコール誘導体、ならびにアリルエーテルが挙げられる。

10

【0093】

本開示はさらに、例えば本明細書に記載される製剤の局所投与による、眼疾患または障害の治療または予防に関する。

【0094】

本開示の化合物または方法のいずれかによって治療される患者または対象は、ヒトまたは非ヒト動物であり得る。ある実施形態においては、本開示は、治療を必要とするヒト患者における眼疾患を治療するための方法を提供する。ある実施形態においては、本開示は、治療を必要とするヒト患者における炎症性眼疾患を治療するための方法を提供する。別の実施形態においては、本開示は、限定されるものではないが、イヌ、ウマ、ネコ、ウサギ、スナネズミ、ハムスター、げっ歯類、鳥、水性哺乳動物、ウシ、ブタ、ラクダ科、および他の動物学上の動物を含む、治療を必要とする動物患者における眼疾患を治療するための方法を提供する。

20

【0095】

本明細書に記載される組成物および方法の一部の実施形態においては、活性薬剤は、存在する場合、2つ以上の異なる活性成分の組み合わせを含んでもよい。一部の実施形態においては、活性薬剤は、存在する場合、レゾルビンまたはレゾルビン様化合物、ステロイド(コルチコステロイド等)、シクロスポリンA、およびボクロスポリンからなる群から選択される2つ以上の活性薬剤を含んでもよい。一部の実施形態においては、活性薬剤は、存在する場合、レゾルビンおよびシクロスポリンAを含んでもよい。一部の実施形態においては、活性薬剤は、存在する場合、レゾルビンおよびコルチコステロイドを含んでもよい。一部の実施形態においては、活性薬剤は、存在する場合、シクロスポリンAおよびコルチコステロイドを含んでもよい。一部の実施形態においては、活性薬剤は、存在する場合、レゾルビン、シクロスポリンA、およびコルチコステロイドを含んでもよい。一部の実施形態においては、活性薬剤は、存在する場合、2つ以上の活性薬剤を含んでもよく、該活性薬剤の1つは、抗生物質、例えば、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ベシフロキサシン、およびレボフロキサシンからなる群から選択される1つまたは複数の抗生物質である。一部の実施形態においては、活性薬剤は、存在する場合、2つ以上の活性薬剤を含んでもよく、活性薬剤の1つは、抗生物質、例えば、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ベシフロキサシン、およびレボフロキサシンからなる群から選択される1つまたは複数の抗生物質であり、そのような薬剤の第2のものは、本明細書に記載されているもの等のレゾルビン(限定されるものではないが、化合物1001が挙げられる)である。一部の実施形態においては、活性薬剤は、存在する場合、2つ以上の活性薬剤を含んでもよく、該活性薬剤の1つは、抗ウイルス剤、例えば、ガンシクロビル、トリフルリジン、アシクロビル、ファムシクロビル、パラシクロビル、ペンシクロビル、およびシドフォビルからなる群から選択される1つまたは複数の抗ウイルス剤である。一部の実施形態においては、活性薬剤は、存在する場合、2つ以上の活性薬剤を含んでもよく、活性薬剤の1つは、抗生物質、例えば、ガンシクロビル、トリフルリジン、アシクロビル、ファムシクロビル、パラシクロビル、ペンシクロビル、およびシドフォビルからなる群から選択される1つまた

30

40

50

は複数の抗ウイルス剤であり、そのような活性薬剤の第2のものは、本明細書に記載されているもの等のレゾルピン（限定されるものではないが、化合物1001が挙げられる）である。

【0096】

用語「治療する」とは、疾患、障害、および／もしくは状態に容易に罹患し得るが、未だそれを有すると診断されてはいない細胞、組織、系、動物、もしくはヒトにおいて、その疾患、障害、もしくは状態の発生を予防すること；疾患、障害、もしくは状態を安定化すること、すなわちその進展を阻止すること；ならびに／または疾患、障害、もしくは状態の1つまたは複数の症状を緩和すること、すなわち疾患、障害、および／もしくは状態の回帰をもたらすことを指す。

10

【0097】

本明細書で使用する場合、障害または状態を「予防」する治療剤とは、統計的サンプルにおいて、治療していない対照サンプルと比較して、治療したサンプルにおけるその障害または状態の発生を低減するか、あるいは治療していない対照サンプルと比較して、その障害または状態の1つまたは複数の症状の発症を遅延させる、またはその重症度を低減する、化合物を指す。

【0098】

本明細書で使用する場合、用語「眼疾患」、「眼状態」、「眼の疾患」、および「眼の状態」は、視力を脅かす可能性があり、眼の不快感につながる可能性があり、全身的な健康問題の前兆となり得る、眼の疾患／状態を指す。

20

【0099】

本明細書で使用する場合、用語「前部疾患」は、眼の表面、前眼房、虹彩および毛様体、ならびに眼の水晶体に影響を及ぼす全ての障害を指す。眼の表面は、角膜、結膜、まぶた、涙腺およびマイボーム腺、ならびに相互接続する神経から構成される。

【0100】

本明細書で使用する場合、用語「後部眼疾患」および「眼の後部の疾患」は、眼の後部に影響を及ぼす全ての障害を指す。後部眼疾患は、脈絡膜または強膜、硝子質、硝子体腔、網膜、視神経、ならびに後部の眼の部位において血管新生または神経支配する、血管および神経等の後部の眼の部位に主に影響を及ぼす疾患である。

【0101】

30

したがって、一態様においては、提供されるのは、本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかの製剤を局所的に投与することを含む、眼疾患または眼状態を治療または予防する方法である。一部の実施形態においては、眼疾患は前部の疾患である。一部の実施形態においては、眼疾患は後部の疾患である。一部の実施形態においては、眼疾患は、ドライアイ症候群、シェーグレン症候群、ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎（虹彩炎）、脈絡網膜炎、後部ぶどう膜炎、結膜炎、アレルギー性結膜炎、角膜炎、角結膜炎、春季角結膜炎（VKC）、アトピー性角結膜炎、全身性免疫介在性疾患、例えば瘢痕性結膜炎および他の眼表面の自己免疫障害等、眼瞼炎、強膜炎、加齢性黄斑変性症（AMD）、糖尿病性網膜症（DR）、糖尿病性黄斑浮腫（DME）、眼血管新生、加齢性黄斑変性症（ARM）、増殖性硝子体網膜症（PVR）、サイトメガロウイルス（CMV）網膜炎、視神経炎、球後視神経炎、ならびに黄斑パッカーからなる群から選択される1つまたは複数である。一実施形態においては、眼疾患はドライアイである。一実施形態においては、眼疾患はアレルギー性結膜炎である。一実施形態においては、眼疾患は加齢性黄斑変性症（AMD）である。一実施形態においては、眼疾患は糖尿病性網膜症である。一態様においては、本明細書に開示される態様または実施形態のいずれかの製剤は、人工涙液として使用される。例えば、これらの製剤は、眼を湿らせ、潤滑させるために使用され得る。本明細書に提供される製剤はまた、あるいは代替的に、コンタクトレンズを湿らせるため、またはコンタクトレンズの存在下で眼を湿らせるために使用され得る。ある特定の実施形態においては、本明細書に提供される製剤は、「店頭薬」であり得、すなわち、医療供給者からの処方箋を必要とせずに、消費者に対して直接提供することができる。

40

50

【発明を実施するための形態】

【0102】

活性薬剤

本明細書に提供される方法および組成物の様々な態様および実施形態に従って、本開示の製剤は、任意の薬学的活性薬剤、すなわち、眼状態の治療のための、規制上の承認を受けた、任意の非脂質非界面活性の薬学的活性薬剤の不在下において製剤化される。

【0103】

一部の実施形態においては、本発明の製剤の様々な実施形態から特に除外され得る活性薬剤は、生物学的過程に影響を及ぼすことが可能である任意の薬剤、特に、眼状態の治療のための、規制上の承認を受けた薬剤であり得る。本発明において除外が企図される活性薬剤（活性成分という用語は、本明細書において、活性薬剤という用語と交換可能に使用される）としては、薬物、ホルモン、サイトカイン、毒素、治療剤、ビタミン等が挙げられる。一部の実施形態においては、本明細書に開示される態様および実施形態に従う、本発明において除外が企図される活性薬剤は、疾患または状態を治療または予防することが可能な、またはそのために認可された薬剤であり、例えば、一部の実施形態においては、活性薬剤は、眼疾患または眼状態を治療または予防することが可能であるか、またはそのために認可されている。

【0104】

本開示の組成物は、疎水性水不溶性薬物を含む、様々な活性薬剤を送達するための、局所適用または局所注入薬物送達プラットフォームとして使用することができる。本開示の組成物によって送達を増進することができるが、本開示の組成物から除外され得る活性薬剤としては、カルシニューリン阻害剤またはmTOR阻害剤、ペプチド、エイコサノイド（例えば、プロスタサイクリンおよびプロスタグランジン）、抗炎症薬、自律神経作用薬（例えば、ベータ遮断薬、アルファ遮断薬、ベータアゴニスト、およびアルファアゴニスト）、生物製剤、遺伝子療法剤（例えば、ウイルスベクター）、抗感染症薬（例えば、抗真菌薬、抗生物質、および抗ウイルス剤）、レチノイド、RNAi、光増感剤、ステロイド（例えば、エストロゲンおよびその誘導体）、混合薬物、免疫調節物質、化学療法剤、Gタンパク質共役受容体アンタゴニスト、受容体型チロシンキナーゼ（RTK）阻害剤、成長ホルモン阻害剤、インテグリン阻害剤、Sdf1/CXCR4経路阻害剤、ならびにnAch受容体アンタゴニスト、レゾルビン、リポキシン、オキシリピン等を挙げることができる。一部の実施形態においては、本開示の組成物によって送達を増進することができるが、本開示の組成物から除外され得る活性薬剤は、コルチコステロイドであり、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、およびブデソニドである。ある特定の実施形態においては、本開示の組成物によって送達を増進することができるが、本開示の組成物から除外され得る活性成分は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、例えば、セレコキシブ、ルボキシスタウリン、ニメスリド等のCOX-2阻害剤であり得る。ある特定の実施形態においては、本開示の組成物によって送達を増進することができるが、本開示の組成物から除外され得る活性薬剤は、抗成長因子分子であり得、限定されるものではないが、ペガプタニブ（マクジェン）、ラニズマブ（ルセンチス）、およびベバシズマブ（アバスチン）等の血管内皮成長因子（VEGF）阻害剤が挙げられる。一部の実施形態においては、本開示の組成物によって送達を増進することができるが、本開示の組成物から除外され得る活性薬剤は、抗生物質、例えば、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ベシフロキサシン、およびレボフロキサシンからなる群から選択される1つまたは複数の抗生物質である。一部の実施形態においては、本開示の組成物によって送達を増進することができるが、本開示の組成物から除外され得る活性薬剤は、抗ウイルス剤、例えば、ガンシクロビル、トリフルリジン、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ペンシクロビル、およびシドフォビルからなる群から選択される1つまたは複数の抗ウイルス剤である。

【0105】

一部の実施形態においては、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、2つの活性薬剤の組み合わせが使用されてもよく、限定されるものではないが、血管内皮成長因子（VEGF）阻害剤および血小板由来成長因子（PDGF）のアンタゴニストが挙げられる。

【0106】

本明細書に開示される態様および実施形態のいずれかの一部の実施形態においては、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、以下の活性薬剤：カルシニューリン阻害剤、例えばシクロスポリンA、ボクロスポリン、アスコマイシン、タクロリムス、ピメクロリムス、それらの類似体、または薬学的に許容されるそれらの塩等が、本開示の組成物から除外され得る。

【0107】

本明細書に開示される態様および実施形態のいずれかの一部の実施形態においては、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、以下の活性薬剤：mTOR阻害剤、例えばシロリムス（ラパマイシン）、テムシロリムス、エベロリムス、それらの類似体、または薬学的に許容されるそれらの塩等が、本開示の組成物から除外され得る。

【0108】

レゾルピン、リポキシン等

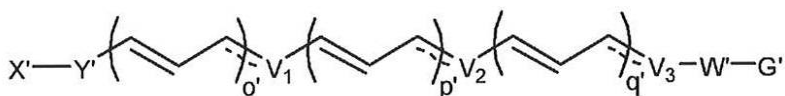
本明細書に記載される一部の態様および実施形態においては、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、レゾルピンが、活性薬剤として除外される。ある特定の態様および実施形態においては、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、式Aの化合物が、活性薬剤として除外され、式1～49のいずれか1つの化合物が、活性薬剤として除外され、式I～IXのいずれか1つの化合物が、活性薬剤として除外され、リポキシン化合物が、活性薬剤として除外され、オキシリピン化合物が、活性薬剤として除外され、前述のもののいずれかのプロドラッグ、または薬学的に許容される前述のもののいずれかの塩が、活性薬剤として除外される。

【0109】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、本開示の態様および実施形態に従う活性薬剤としての使用から任意選択で除外される化合物としては、式Aのもの、

【0110】

【化9】

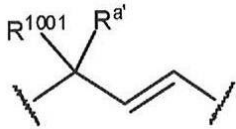


[式中、

W'およびY'のそれぞれは、結合、または最大20個の原子を含有する環もしくは最大20個の原子の鎖から独立して選択されるリンカーであるが、ただし、W'およびY'が、独立して、1つまたは複数の窒素、酸素、硫黄、またはリン原子を含んでもよいことを条件とし、さらに、W'およびY'が、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、クロロ、ヨード、ブロモ、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキサミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル、またはスルホニルから独立して選択される1つまたは複数の置換基を含んでもよいことを条件とし、さらに、W'およびY'が、独立して、1つまたは複数の縮合した炭素環式環、複素環式環、アリール環、またはヘテロアリール環を含有してもよいことを条件とし、さらに、o'が0であり、V₁が

【0111】

【化 1 0】

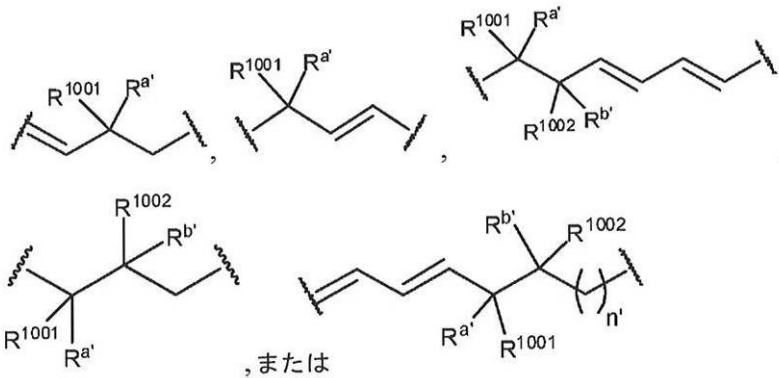


である場合、Y' は炭素原子を介して V₁ に接続されることを条件とし、
V₁ は、

【0 1 1 2】

【化 1 1】

10



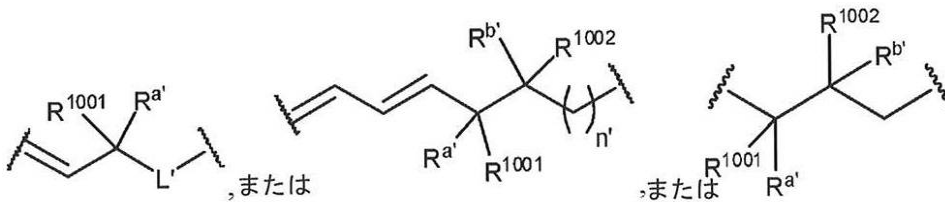
20

から選択され、ここで、q' が 0 であり、V₃ が結合である場合、n' は 0 または 1 であり、
さもなければ n' は 1 であり、

V₂ は、結合、

【0 1 1 3】

【化 1 2】



30

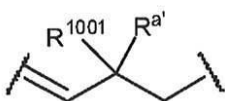
から選択され、ここで、

L' は -C(R¹⁰⁰³)(R¹⁰⁰⁴)- から選択され、ここで、R¹⁰⁰³ および R¹⁰⁰⁴ のそれぞれは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アルコキシ、アリール、もしくはヘテロアリールから選択されるか、または R¹⁰⁰³ および R¹⁰⁰⁴ は、一緒に接続されて、炭素環式環もしくは複素環式環を形成し、V₃ が

【0 1 1 4】

40

【化 1 3】

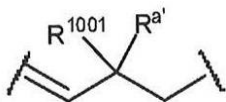


である場合、L' は W' から追加的に選択され、n' は 0 または 1 であり、

V₃ は、結合または

【0 1 1 5】

【化 1 4】



から選択され、ここで、

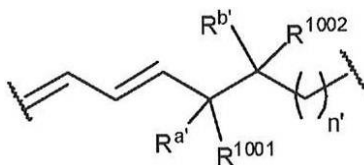
各 R^{1001} および R^{1002} は、各出現に関して独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルコキシ、またはハロから選択され、ここで、該アルキルまたはアリール含有部分は、任意選択で、最大3つの独立して選択される置換基によって置換されており、

$R^{a'}$ および $R^{b'}$ のそれぞれは、各出現に関して独立して、 $-OR'$ もしくは $-N(R')$ から選択されるか、または隣接する $R^{a'}$ および $R^{b'}$ が一緒になって、シス配置もしくはトランス配置を有するエポキシド環を形成し、ここで、各 R' は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシル、アミノアシル、アミノカルボニル、アルコシカルボニル、または保護基から選択され、

あるいは V_1 が

【0 1 1 6】

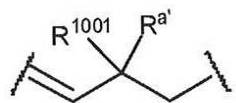
【化 1 5】



であり、 V_2 が

【0 1 1 7】

【化 1 6】



である場合、 R^{1002} および $R^{b'}$ は両方とも水素であり、

X' は、 $-CN$ 、 $-C(NH)N(R'')(R'')$ 、 $-C(S)-A'$ 、 $-C(S)R''$ 、 $-C(O)-A'$ 、 $-C(O)-R''$ 、 $-C(O)-SR''$ 、 $-C(O)-NH-S(O)_2-R''$ 、 $-S(O)_2-A'$ 、 $-S(O)_2-R''$ 、 $S(O)_2N(R'')(R'')$ 、 $-P(O)_2-A'$ 、 $-PO(OR'')-A'$ 、 $-$ テトラゾール、アルキルテトラゾール、または $-CH_2OH$ から選択され、ここで、 A' は、 $-OR''$ 、 $-N(R'')(R'')$ 、または $-OM'$ から選択され、

各 R'' は、独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、または検出可能な標識分子から選択され、ここで、任意のアルキル、アリール、またはヘテロアリール含有部分は、任意選択で、最大3つの独立して選択される置換基によって置換されており、かつ

M' はカチオンであり、

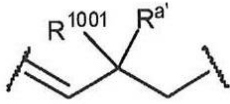
G' は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキサミド、または検出可能な標識分子から選択され、ここで、任意のアルキル、アリール、またはヘテロアリール含有部分は、任意選択で、最大3つの独立して選択される置換基によって置換されており、

o' は、0、1、2、3、4、または5であり、

p' は、0、1、2、3、4、または5であり、
 q' は、0、1、または2であり、かつ
 $o' + p' + q'$ は、1、2、3、4、5、または6であり、
 ここで、
 V_2 が結合である場合、 q' は0であり、 V_3 は結合であり、
 V_3 が

【0118】

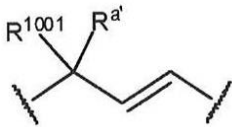
【化17】



10

である場合、 o' は0であり、 V_1 は
 【0119】

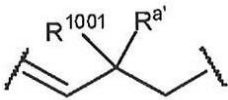
【化18】



20

であり、 p' は1であり、 V_2 は
 【0120】

【化19】

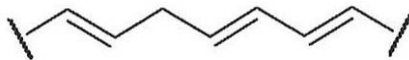


であり、あらゆる非環式二重結合は、シス配置であっても、もしくはトランス配置であっ
 てもよく、または任意選択で、三重結合によって置き換えられ、
 化合物のいずれか1つの

30

【0121】

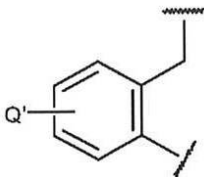
【化20】



部分は、存在する場合、任意選択で、

【0122】

【化21】

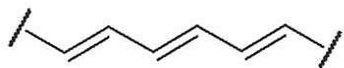


40

によって置き換えられ、あるいは化合物の1つの

【0123】

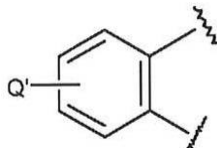
【化 2 2】



部分は、存在する場合、任意選択で、

【0 1 2 4】

【化 2 3】



10

によって置き換えられ、ここで、 Q' は、1つまたは複数の置換基を表し、各 Q' は、独立して、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコシカルボニル、アリールオシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、アルコシカルボニルオキシ、アリールオシカルボニルオキシ、またはアミノカルボニルから選択される] が挙げられる。

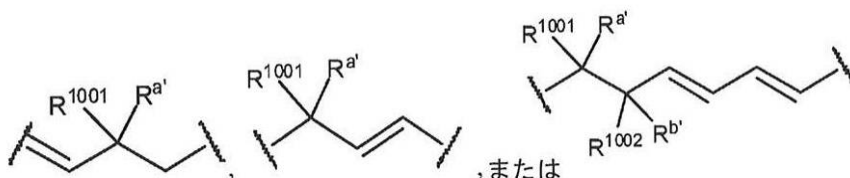
20

【0 1 2 5】

ある特定の実施形態においては、 V_1 は、

【0 1 2 6】

【化 2 4】



30

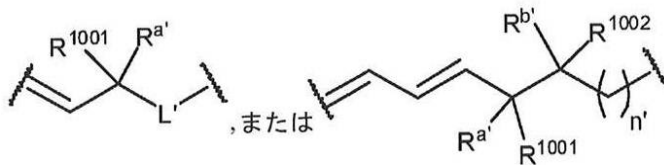
から選択される。

【0 1 2 7】

ある特定の実施形態においては、 V_2 は、結合、

【0 1 2 8】

【化 2 5】



40

から選択される。

【0 1 2 9】

ある特定の実施形態においては、 q' が 0 であり、 V_3 が結合である場合、 n' は 0 または 1 であり、さもなければ n' は 1 である。

【0 1 3 0】

ある特定の実施形態においては、 p' は、0、1、2、3、または 5 である。

【0 1 3 1】

ある特定の実施形態においては、 q' は、0 または 1 である。

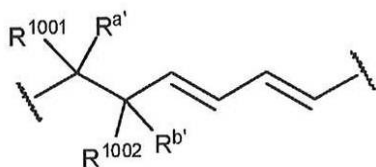
【0 1 3 2】

50

ある特定の実施形態においては、 V_1 が

【 0 1 3 3 】

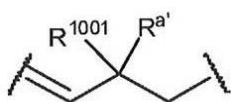
【 化 2 6 】



である場合、 o' は 0 または 1 であり、 p' は 1 または 2 であり、 $o' + p'$ は 1 または 2 であり、 V_2 は

【 0 1 3 4 】

【 化 2 7 】



であり、 V_3 は結合である。

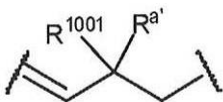
【 0 1 3 5 】

20

ある特定の実施形態においては、 V_1 が

【 0 1 3 6 】

【 化 2 8 】



である場合、 o' は 3、4、または 5 であり、 p' は 0、1、または 2 であり、 $o' + p'$ は 4 または 5 であり、 V_2 は結合である。

30

【 0 1 3 7 】

ある特定の実施形態においては、 V_2 が結合である場合、 o' は 0、3、4、または 5 であり、 p' は 0、1、2、または 5 であり、 $o' + p'$ は 4 または 5 であり、 q' は 0 であり、 V_3 は結合である。

【 0 1 3 8 】

ある特定の実施形態においては、 W' および Y' のそれぞれは、独立して、結合、またはアルケニル、アルキニル、アリール、クロロ、ヨード、プロモ、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、もしくはオキソから独立して選択される 1 つもしくは複数の置換基によって任意選択で置換された低級アルキルもしくはヘテロアルキルから選択される。

【 0 1 3 9 】

40

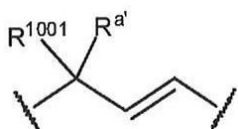
ある特定の実施形態においては、式 A の化合物は、式 4 8、4 8 a、4 8 b、4 8 c、または 4 8 d の化合物以外である。

【 0 1 4 0 】

式 A のある特定の実施形態においては、 o' が 2 であり、 V_1 が

【 0 1 4 1 】

【 化 2 9 】

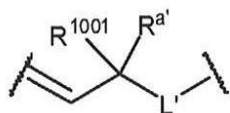


50

であり、 p' が 1 であり、 V_2 が

【 0 1 4 2 】

【 化 3 0 】



であり、 q' が 1 であり、 V_3 が結合である場合、 R^{1001} の少なくとも 1 つの出現は、水素以外である。

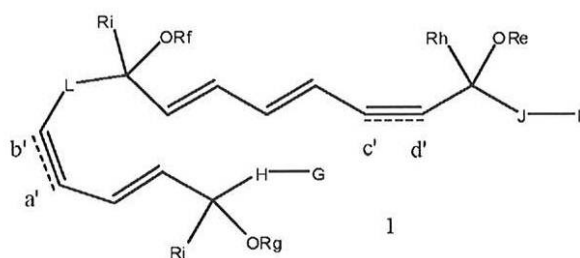
10

【 0 1 4 3 】

本開示の活性薬剤としての使用から任意選択で除外される化合物としては、式 1 のもの

【 0 1 4 4 】

【 化 3 1 】



20

[式中、

炭素 a' および b' は、二重結合または三重結合によって接続されており、

炭素 c' および d' は、二重結合または三重結合によって接続されており、

Re 、 Rf 、および Rg は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル（例えば、アルコキシアシル、アミノアシル）、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、またはシリルから選択され、

Rh 、 Ri 、および Rj は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、

30

I は、 $-C(O)-E$ 、 $-SO_2-E$ 、 $-PO(OR)-E$ から選択され、ここで、 E はヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、またはアリールアミノであり、 R は水素またはアルキルであり、

J 、 L 、および H は、最大 20 個の原子を含有する環または最大 20 個の原子の鎖から独立して選択されるリンカーであるが、ただし、 J 、 L 、および H が、独立して、1 つまたは複数の窒素、酸素、硫黄、またはリン原子を含んでもよいことを条件とし、さらに、 J 、 L 、および H が、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、クロロ、ヨード、ブロモ、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキサミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル、およびスルホニルから選択される 1 つまたは複数の置換基を含んでもよいことを条件とし、さらに、 J 、 L 、および H がまた、1 つまたは複数の縮合した炭素環式環、複素環式環、アリール環、またはヘテロアリール環を含有してもよいことを条件とし、リンカー J が、炭素原子を介して、隣接する $C(R)OR$ 基に接続されることを条件とし、

40

G は、水素、アルキル、ペルフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、クロロ、ヨード、ブロモ、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、またはカルボキサミドから選択される]、

50

または薬学的に許容されるその塩が挙げられる。

【 0 1 4 5 】

ある特定の実施形態においては、薬学的に許容される化合物の塩は、-OMであるEを誘導体化することによって形成され、ここで、Mは、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、Na、K、Mg、およびZnから選択されるカチオンである。

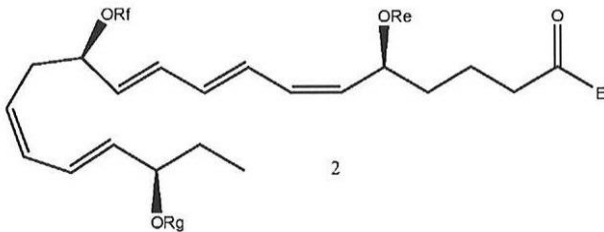
【 0 1 4 6 】

ある特定の実施形態においては、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、式2によって表される式1の化合物が、そのような組成物から任意選択で除外される：

【 0 1 4 7 】

【 化 3 2 】

10



[式中、

E、Re、Rf、およびRgは、上に定義された通りである]。

20

【 0 1 4 8 】

ある特定の実施形態においては、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、-OMであるEを誘導体化することによって形成される薬学的に許容される化合物の塩[ここで、Mは、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、Na、K、Mg、およびZnから選択されるカチオンである]が、そのような組成物から任意選択で除外される。

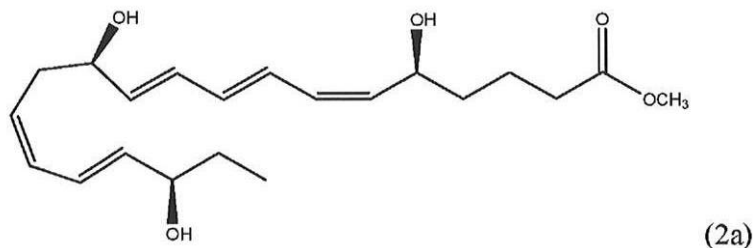
【 0 1 4 9 】

そのような組成物から任意選択で除外される式2の例示的化合物としては、化合物2a

【 0 1 5 0 】

【 化 3 3 】

30



が挙げられる。

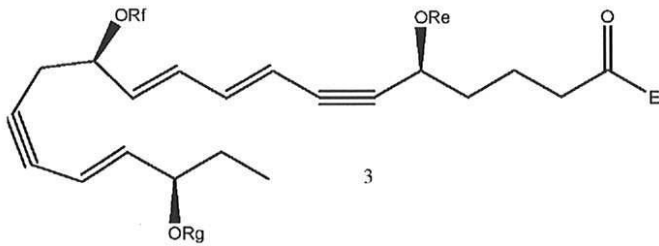
【 0 1 5 1 】

40

ある特定の実施形態においては、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、式3によって表される式1の化合物が、そのような組成物から任意選択で除外される：

【 0 1 5 2 】

【化 3 4】



[式中、

10

E、Re、Rf、およびRgは、上に定義された通りである]。

【 0 1 5 3 】

ある特定の実施形態においては、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、-OMであるEを誘導体化することによって形成される薬学的に許容される化合物の塩[ここで、Mは、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、Na、K、Mg、およびZnから選択されるカチオンである]が、そのような組成物から任意選択で除外される。

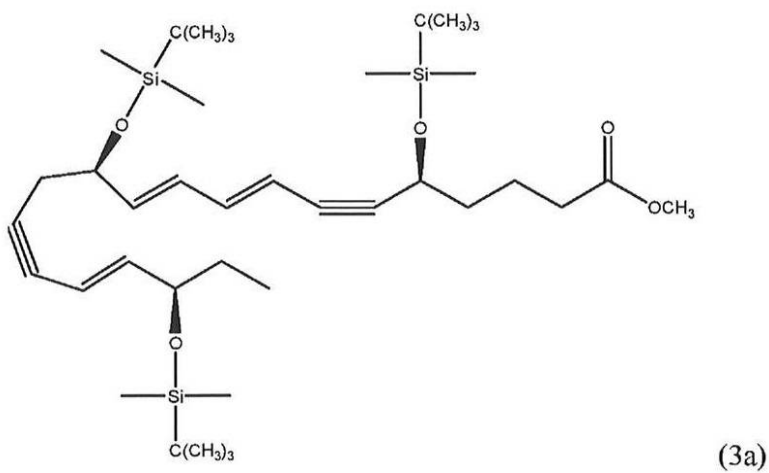
【 0 1 5 4 】

そのような組成物から任意選択で除外される式3の例示的化合物としては、化合物3a

【 0 1 5 5 】

20

【化 3 5】

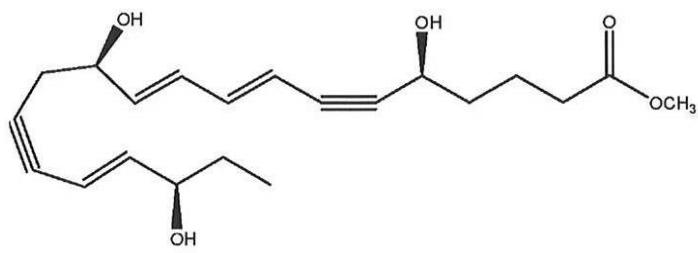


30

および化合物3b、

【 0 1 5 6 】

【化 3 6】



40

が挙げられる。

【 0 1 5 7 】

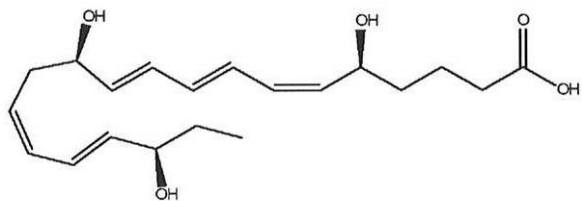
そのような組成物から任意選択で除外される式1のさらなる例示的化合物としては、化

50

合物 X、

【 0 1 5 8 】

【 化 3 7 】



(X)

10

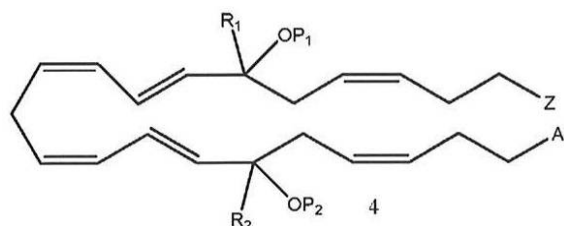
ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステルが挙げられる。

【 0 1 5 9 】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性成分としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 4 のもの、

【 0 1 6 0 】

【 化 3 8 】



20

[式中、

A は、H または $-OP_4$ であり、

P_1 、 P_2 、および P_4 は、それぞれ個別に、保護基または水素原子であり、

R_1 および R_2 は、それぞれ個別に、置換または非置換の、分岐状または非分岐状アルキル、アルケニル、またはアルキニル基、置換または非置換のアリール基、置換または非置換の、分岐状または非分岐状アルキルアリール基、ハロゲン原子、水素原子であり、

Z は、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(NH)NR^cR^c$ 、 $-C(S)H$ 、 $-C(S)OR^d$ 、 $-C(S)NR^cR^c$ 、 $-CN$ 、好ましくはカルボン酸、エステル、アミド、チオエステル、チオカルボキサミド、またはニトリルであり、

30

各 R^a は、存在する場合、水素、 $(C1 - C6)$ アルキル、 $(C2 - C6)$ アルケニル、 $(C2 - C6)$ アルキニル、 $(C3 - C8)$ シクロアルキル、シクロヘキシル、 $(C4 - C11)$ シクロアルキルアルキル、 $(C5 - C10)$ アリール、フェニル、 $(C6 - C16)$ アリールアルキル、ベンジル、2 ~ 6 員ヘテロアルキル、3 ~ 8 員ヘテロシクリル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジニル、4 ~ 11 員ヘテロシクリルアルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、および 6 ~ 16 員ヘテロアリールアルキルから独立して選択され、

40

各 R^b は、存在する場合、 $=O$ 、 $-OR^d$ 、 $(C1 \sim C3)$ ハロアルキルオキシ、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^d$ 、 $=NR^d$ 、 $=NOR^d$ 、 $-NR^cR^c$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-S(O)_2OR^d$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-OS(O)R^d$ 、 $-OS(O)_2R^d$ 、 $-OS(O)_2OR^d$ 、 $-OS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NH)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^cR^c$ 、 $-C(NOH)R^a$ 、 $-C(NOH)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-OC(O)OR^d$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-OC(NH)NR^cR^c$ 、 $-OC(NR^a)NR^cR^c$ 、 $-[NHC(O)]_nR^d$ 、 $-[NR^aC(O)]_nR^d$ 、 $-[NHC(O)]_nOR^d$ 、 $-[NR^aC(O)]_nOR^d$ 、 $[NH$

50

$C(O)]_n NR^c R^c$ 、 $-[NR^a C(O)]_n NR^c R^c$ 、 $-[NHC(NH)]_n NR^c R^c$ および $-[NR^a C(NR^a)]_n NR^c R^c$ から独立して選択される好適な基であり、

各 R^c は、存在する場合、独立して、保護基もしくは R^a であるか、または代替的に、2つの R^c が、それらが結合している窒素原子と一緒に、1つもしくは複数の追加的なヘテロ原子を任意選択で含み、同じもしくは異なった R^a 、もしくは好適な R^b 基の1つまたは複数によって任意選択で置換された、5～8員ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールを形成し、

各 n は、独立して、0～3の整数であり、

各 R^d は、独立して、保護基または R^a である]

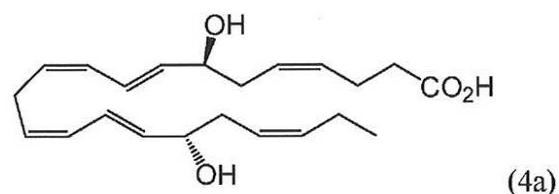
または薬学的に許容されるその塩が挙げられる。

【0161】

そのような組成物から任意選択で除外される式4の例示的化合物としては、化合物4a

【0162】

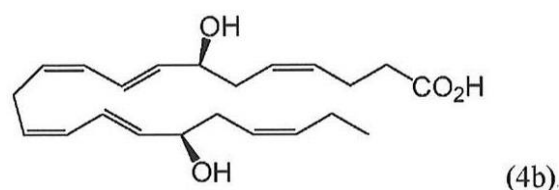
【化39】



化合物4b、

【0163】

【化40】



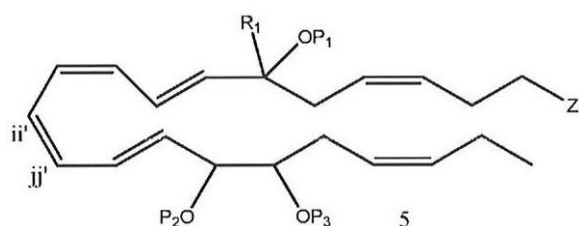
ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステルが挙げられる。

【0164】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式5のもの、

【0165】

【化41】



または薬学的に許容されるその塩[式中、

炭素 $i i'$ と炭素 $j j'$ との結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、

P_3 は、保護基または水素原子であり、かつ

P_1 、 P_2 、 R_1 、および Z は、式4において上に定義された通りである]が挙げられる

。

【 0 1 6 6 】

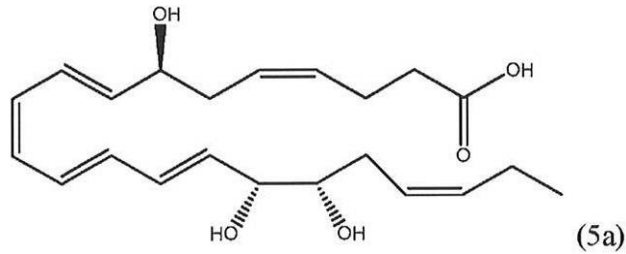
ある特定の実施形態においては、炭素 $i i'$ と炭素 $j j'$ との結合の立体化学は、トランスである。

【 0 1 6 7 】

そのような組成物から任意選択で除外される式 5 の例示的化合物としては、化合物 5 a

【 0 1 6 8 】

【 化 4 2 】

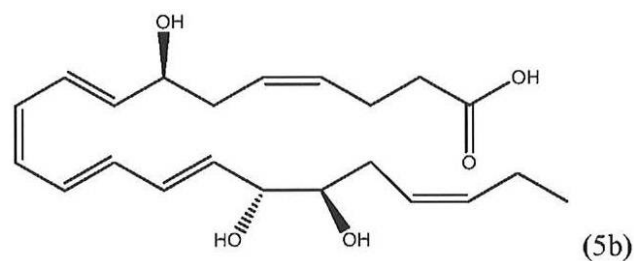


10

化合物 5 b、

【 0 1 6 9 】

【 化 4 3 】



20

ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステルが挙げられる。

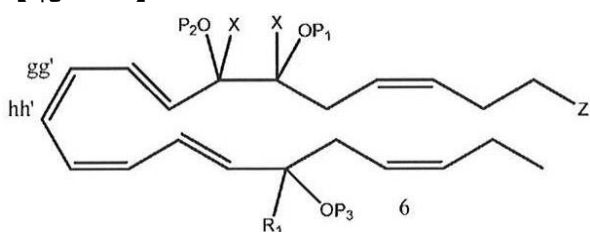
【 0 1 7 0 】

30

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 6 のもの、

【 0 1 7 1 】

【 化 4 4 】



40

または薬学的に許容されるその塩 [式中、

炭素 $g g'$ と炭素 $h h'$ との結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、

各 X は、水素を表すか、または 3 員環が形成されるように、両方の X 基が一緒になって、1つの置換もしくは非置換のメチレン、酸素原子、置換もしくは非置換の N 原子、もしくは硫黄原子を表し、かつ

P_1 、 P_2 、 P_3 、 R_1 、および Z は、上に定義された通りである] が挙げられる。

【 0 1 7 2 】

ある特定の実施形態においては、炭素 $g g'$ と炭素 $h h'$ との結合の立体化学は、トランスである。

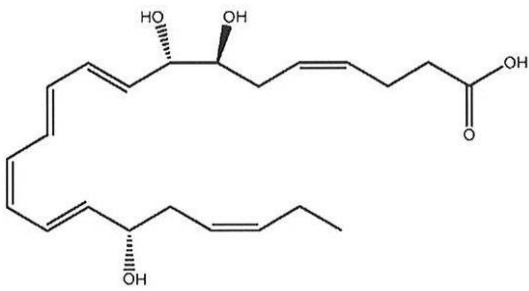
50

【 0 1 7 3 】

そのような組成物から任意選択で除外される式 6 の例示的化合物としては、化合物 6 a

【 0 1 7 4 】

【 化 4 5 】



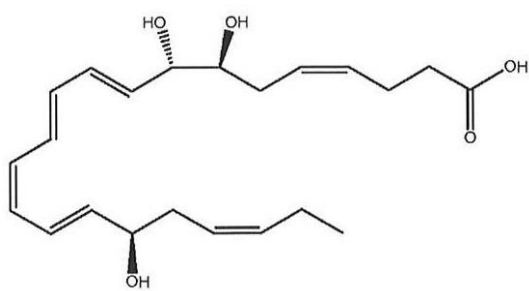
(6a)

10

化合物 6 b、

【 0 1 7 5 】

【 化 4 6 】



(6b)

20

ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステルが挙げられる。

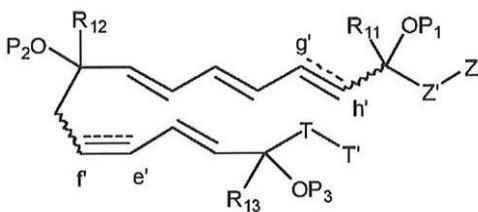
【 0 1 7 6 】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 7 のもの、

30

【 0 1 7 7 】

【 化 4 7 】



7

40

または薬学的に許容されるその塩〔式中、

炭素 e' および f' は、二重結合または三重結合によって接続されており、炭素 e' が二重結合を通じて炭素 f' に接続されている場合、その立体化学はシスまたはトランスであり、

炭素 g' および h' は、二重結合または三重結合によって接続されており、炭素 g' が二重結合を通じて炭素 h' に接続されている場合、その立体化学はシスまたはトランスであり、

m は、0 または 1 であり、

T' は、水素、(C 1 - C 6) アルキル、(C 2 - C 6) アルケニル、(C 2 - C 6) アルキニル、(C 5 - C 1 4) アリール、(C 6 - C 1 6) アリールアルキル、5 ~ 1 4 員

50

ヘテロアリール、6～16員ヘテロアリールアルキル、または $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ であり、

Tは、 $-(\text{CH}_2)_q-$ または $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-$ であり、ここで、qは、0～6の整数であり、

Z'は、1、2、3、4、5、もしくは6個の同じもしくは異なったハロゲン原子によって任意選択で置換された(C1-C6)アルキレン、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{CH}_2-$ であり、ここで、pは、0～4の整数であり、

R₁₁、R₁₂、およびR₁₃は、それぞれ個別に、置換もしくは非置換の、分岐状もしくは非分岐状アルキル、アルケニル、もしくはアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換の、分岐状もしくは非分岐状アルキルアリール基、C₁₋₄アルコキシ、ハロゲン原子、 $-\text{CH}_2\text{R}_{14}$ 、 $-\text{CHR}_{14}\text{R}_{14}$ 、 $-\text{CR}_{14}\text{R}_{14}\text{R}_{14}$ 、またはハロゲン原子であり、

R₁₄は、各出現に関して独立して、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、またはハロゲンから選択され、かつ

P₁、P₂、P₃、およびZは、上に定義された通りである]が挙げられる。

【0178】

ある特定の実施形態においては、炭素e'およびf'は、シス二重結合によって接続されている。

【0179】

ある特定の実施形態においては、炭素g'およびh'は、二重結合によって接続されている。

【0180】

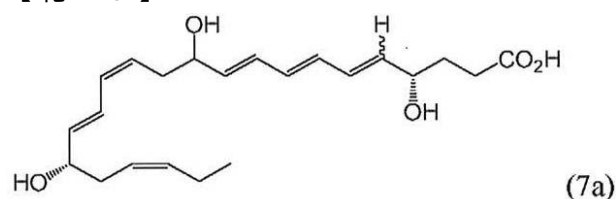
ある特定の実施形態においては、炭素e'およびf'は、シス二重結合によって接続されており、炭素g'およびh'は、二重結合によって接続されている。

【0181】

そのような組成物から任意選択で除外される式7の例示的化合物としては、化合物7a

【0182】

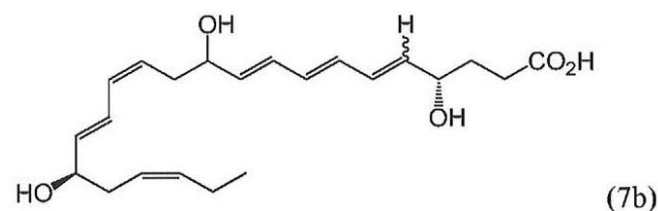
【化48】



化合物7b、

【0183】

【化49】



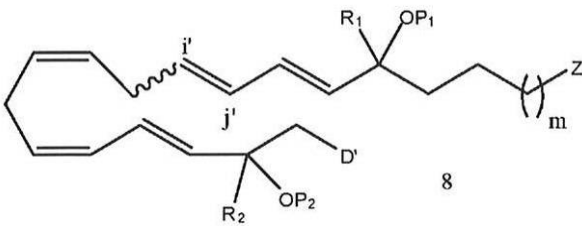
ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステルが挙げられる。

【0184】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式8のもの、

【 0 1 8 5 】

【 化 5 0 】



10

または薬学的に許容されるその塩〔式中、

炭素 i' と炭素 j' との結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、

m は、0 または 1 であり、

D' は、 CH_3 、 $-CH=CHCH_2U$ 、または $-CH=CHCH_2CH_2A$ であり、

U は、分岐状または非分岐状の、置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アルコキシカルボニルオキシ、およびアリールオキシカルボニルオキシ基であり、

A は、 H または $-OP_4$ であり、

P_1 、 P_2 、 P_4 、 R_1 、 R_2 、および Z は、上に定義された通りである〕が挙げられる

20

【 0 1 8 6 】

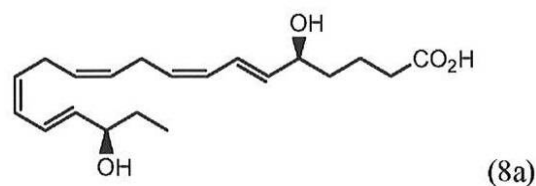
ある特定の実施形態においては、炭素 i' と炭素 j' との結合の立体化学は、シスである。

【 0 1 8 7 】

そのような組成物から任意選択で除外される式 8 の例示的化合物としては、化合物 8 a

【 0 1 8 8 】

【 化 5 1 】

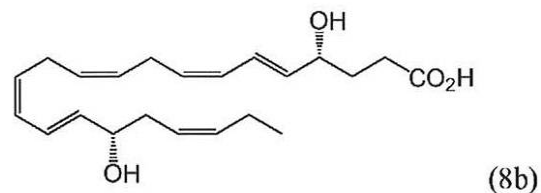


30

化合物 8 b、

【 0 1 8 9 】

【 化 5 2 】

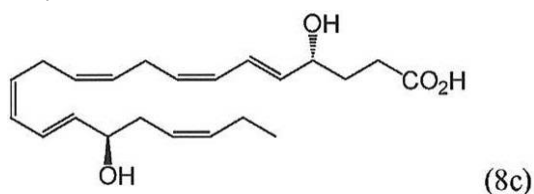


40

化合物 8 c、

【 0 1 9 0 】

【化 5 3】



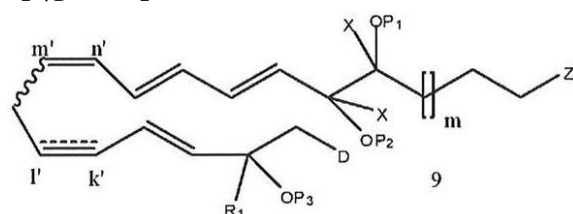
ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステルが挙げられる。

【 0 1 9 1】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 9 のもの、

【 0 1 9 2】

【化 5 4】



または薬学的に許容されるその塩〔式中、

炭素 k' および l' は、二重結合または三重結合によって接続されており、炭素 k' が二重結合を通じて炭素 l' に接続されている場合、その立体化学はシスまたはトランスであり、

炭素 m' と炭素 n' との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、

m は、0 または 1 であり、

D は、 $-CH_3$ または $-CH=CHCH_2CH_3$ であり、

P_1 、 P_2 、 P_3 、 R_1 、 X 、および Z は、上に定義された通りである〕が挙げられる。

【 0 1 9 3】

ある特定の実施形態においては、炭素 m' と炭素 n' との二重結合の立体化学は、シスである。

【 0 1 9 4】

ある特定の実施形態においては、炭素 k' および l' は、シス二重結合によって接続されている。

【 0 1 9 5】

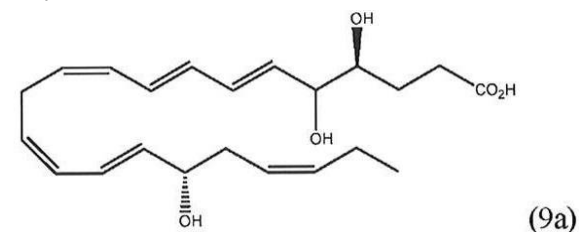
ある特定の実施形態においては、炭素 m' と炭素 n' との二重結合の立体化学は、シスであり、炭素 k' および l' は、シス二重結合によって接続されている。

【 0 1 9 6】

そのような組成物から任意選択で除外される式 9 の例示的化合物としては、化合物 9 a

【 0 1 9 7】

【化 5 5】



10

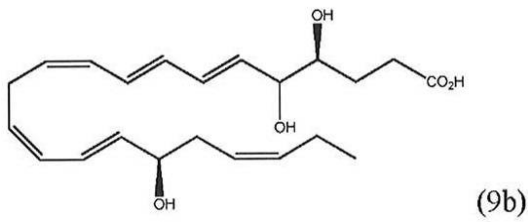
20

30

40

50

化合物 9 b、
【 0 1 9 8 】
【 化 5 6 】



10

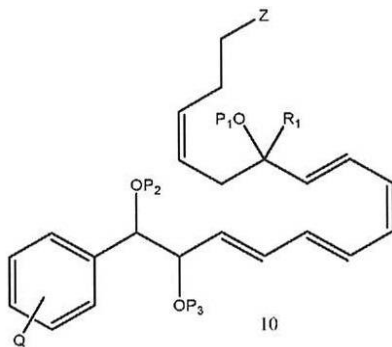
ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステルが挙げられる。

【 0 1 9 9 】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 10 のもの、

【 0 2 0 0 】

【 化 5 7 】



20

または薬学的に許容されるその塩〔式中、

P_1 、 P_2 、 P_3 、 R_1 、および Z は、上に定義された通りであり、かつ

Q は、1 つまたは複数の置換基を表し、各 Q' は、存在する場合、個別に、ハロゲン原子、または分岐状もしくは非分岐状の、置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコシカルボニル、アリールオシカルボニル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、アルコシカルボニルオキシ、アリールオシカルボニルオキシ、もしくはアミノカルボニル基である〕が挙げられる。

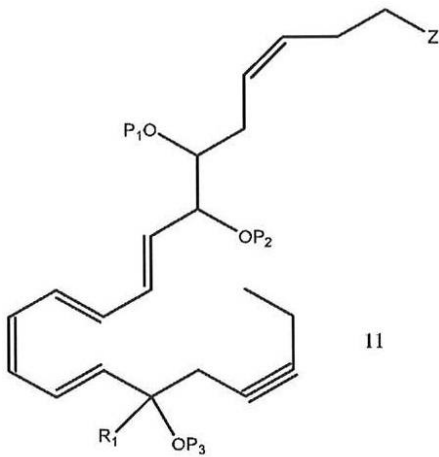
30

【 0 2 0 1 】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 11 のもの、

【 0 2 0 2 】

【化 5 8】



10

または薬学的に許容されるその塩〔式中、

P_1 、 P_2 、 P_3 、 R_1 、および Z は、上に定義された通りである〕が挙げられる。

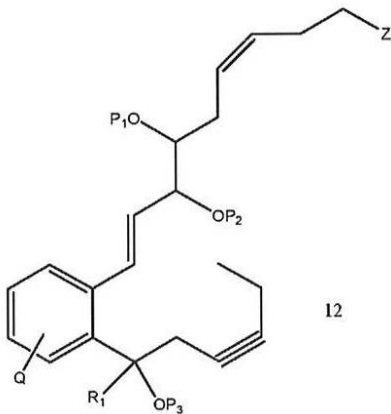
【0203】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式12のもの、

20

【0204】

【化 5 9】



30

または薬学的に許容されるその塩〔式中、

P_1 、 P_2 、 P_3 、 Q 、 R_1 、および Z は、上に定義された通りである〕が挙げられる。

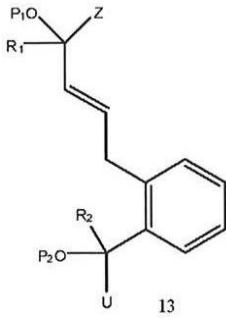
【0205】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式13のもの、

40

【0206】

【化 6 0】



10

または薬学的に許容されるその塩〔式中、

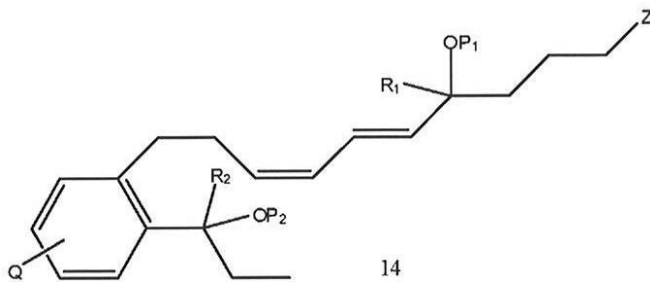
P_1 、 P_2 、 R_1 、 R_2 、 U 、および Z は、上に定義された通りである〕が挙げられる。

【0207】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式14のもの、

【0208】

【化 6 1】



20

または薬学的に許容されるその塩〔式中、

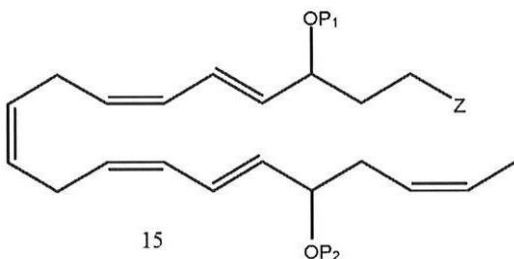
P_1 、 P_2 、 R_1 、 R_2 、 Q 、および Z は、上に定義された通りである〕が挙げられる。

【0209】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式15のもの、

【0210】

【化 6 2】



40

または薬学的に許容されるその塩〔式中、

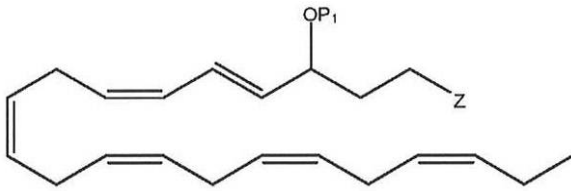
P_1 、 P_2 、および Z は、上に定義された通りである〕が挙げられる。

【0211】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式16のもの、

【0212】

【化 6 3】



16

または薬学的に許容されるその塩〔式中、
P₁ および Z は、上に定義された通りである〕が挙げられる。

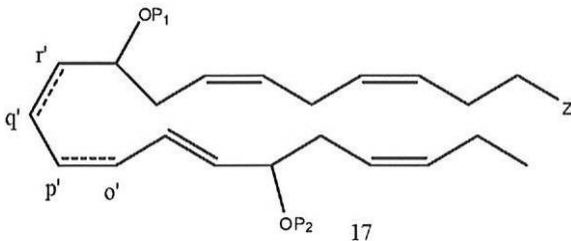
10

【0 2 1 3】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 1 7 のもの、

【0 2 1 4】

【化 6 4】



17

20

または薬学的に許容されるその塩〔式中、
炭素 o' および p' は、単結合または二重結合（例えば、シスもしくははトランス二重結合）によって接続されており、
炭素 q' および r' は、単結合または二重結合（例えば、シスもしくははトランス二重結合）によって接続されており、
P₁、P₂、および Z は、上に定義された通りである〕が挙げられる。

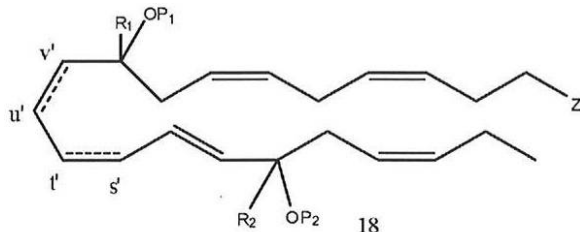
30

【0 2 1 5】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 1 8 のもの、

【0 2 1 6】

【化 6 5】



18

40

または薬学的に許容されるその塩〔式中、
炭素 s' と炭素 t' との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、
炭素 u' と炭素 v' との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、かつ
P₁、P₂、R₁、R₂、および Z は、上に定義された通りである〕が挙げられる。

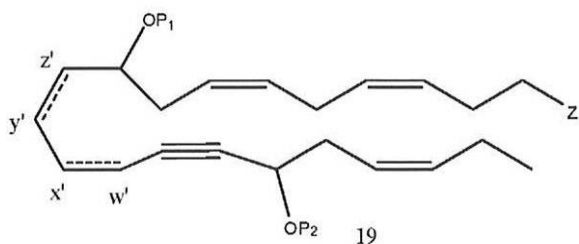
【0 2 1 7】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 1 9 のもの、

50

【 0 2 1 8 】

【 化 6 6 】



10

または薬学的に許容されるその塩〔式中、炭素 w' および x' は、単結合または二重結合によって接続されており、炭素 y' および z' は、単結合または二重結合によって接続されており、かつ P_1 、 P_2 、および Z は、上に定義された通りである〕が挙げられる。

【 0 2 1 9 】

式 4 ~ 19 のある特定の実施形態においては、各 R^b は、存在する場合、 $=O$ 、 $-OR^d$ 、 $(C1 \sim C3)$ ハロアルキルオキシ、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^d$ 、 $=NR^d$ 、 $=NOR^d$ 、 $-NR^cR^c$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^d$ 、 $-S(O)_2R^d$ 、 $-S(O)_2OR^d$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-OS(O)R^d$ 、 $-OS(O)_2R^d$ 、 $-OS(O)_2OR^d$ 、 $-OS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(NH)NR^cR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^cR^c$ 、 $-C(NOH)R^a$ 、 $-C(NOH)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-OC(O)OR^d$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-OC(NH)NR^cR^c$ 、 $-OC(NR^a)NR^cR^c$ 、 $-[NHC(O)]_nR^d$ 、 $-[NR^aC(O)]_nR^d$ 、 $-[NHC(O)]_nOR^d$ 、 $[NHC(O)]_nNR^cR^c$ 、 $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$ 、 $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ および $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$ から独立して選択される好適な基である。

20

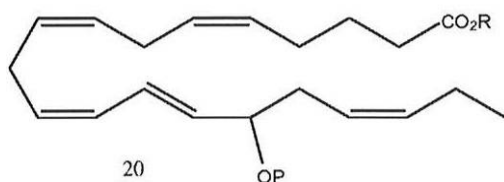
【 0 2 2 0 】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような化合物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 20 のもの、

30

【 0 2 2 1 】

【 化 6 7 】

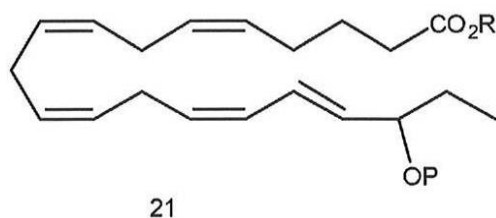


40

式 21 のもの、

【 0 2 2 2 】

【 化 6 8 】

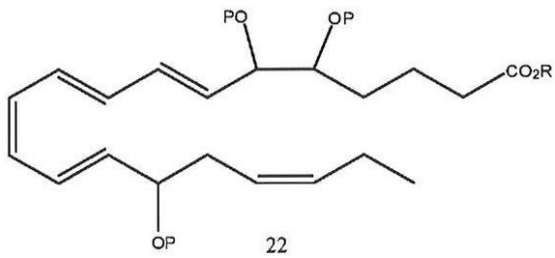


50

式 2 2 のもの、

【 0 2 2 3 】

【 化 6 9 】

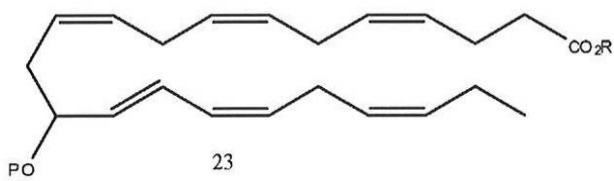


10

式 2 3 のもの、

【 0 2 2 4 】

【 化 7 0 】

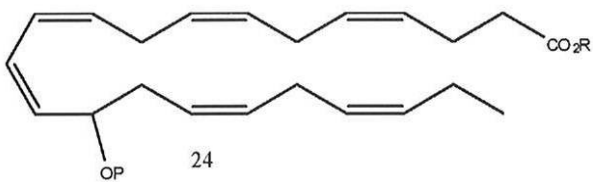


20

式 2 4 のもの、

【 0 2 2 5 】

【 化 7 1 】

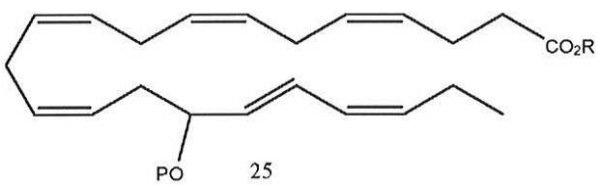


30

式 2 5 のもの、

【 0 2 2 6 】

【 化 7 2 】

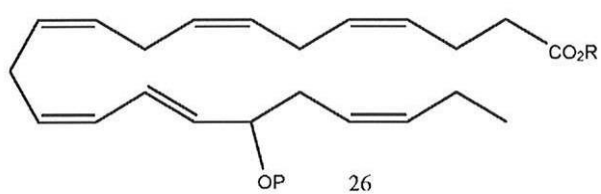


40

式 2 6 のもの、

【 0 2 2 7 】

【 化 7 3 】

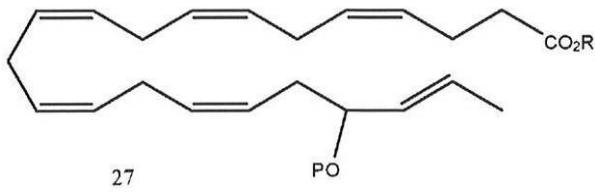


50

式 27 のもの、

【 0 2 2 8 】

【 化 7 4 】

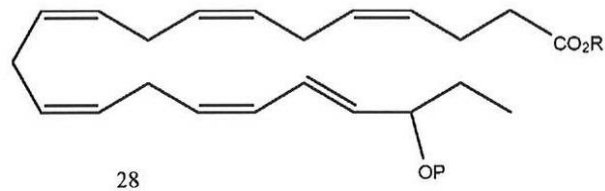


10

もしくは式 28 のもの、

【 0 2 2 9 】

【 化 7 5 】



20

または薬学的に許容される上記のいずれかの塩〔式中、

各 P は、H または保護基から個別に選択され、かつ

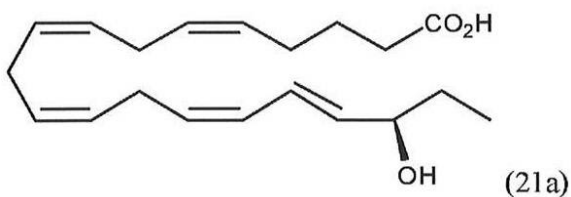
R は、H、 C_{1-6} アルキル（例えば、メチル、エチル、グリセロール）、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルである〕が挙げられる。

【 0 2 3 0 】

そのような組成物から任意選択で除外される式 21 の例示的化合物としては、化合物 21 a、

【 0 2 3 1 】

【 化 7 6 】



30

ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステルが挙げられる。

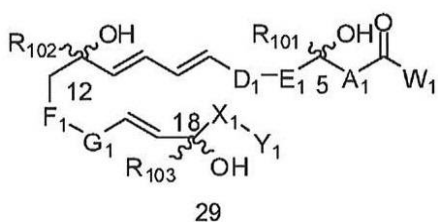
【 0 2 3 2 】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 29 のもの、

40

【 0 2 3 3 】

【 化 7 7 】



ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物および溶媒和物〔式中、

50

$D_1 - E_1$ および $F_1 - G_1$ は、独立して、シスもしくはトランス - $C = C -$ 、または - $C - C -$ であり、

R_{101} 、 R_{102} 、および R_{103} は、独立して、水素、($C_1 - C_4$) 直鎖または分岐状アルキル、($C_2 - C_4$) アルケニル、($C_2 - C_4$) アルキニル、($C_1 - C_4$) アルコキシ、 $-CH_2R_{104}$ 、 $-CHR_{104}R_{104}$ 、および $-CR_{104}R_{104}$ から選択され、

各 R_{104} は、独立して、 CN 、 $-NO_2$ 、およびハロゲンから選択され、

W_1 は、 $-R_{105}$ 、 $-OR_{105}$ 、 $-SR_{105}$ 、および $-NR_{105}R_{105}$ から選択され、

各 R_{105} は、独立して、水素、同じまたは異なった R 基の 1 つまたは複数によって任意選択で置換された、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニルまたは ($C_2 - C_6$) アルキニル、同じまたは異なった R 基の 1 つまたは複数によって任意選択で置換された ($C_5 - C_{14}$) アリール、同じまたは異なった R 基の 1 つまたは複数によって任意選択で置換されたフェニル、同じまたは異なった R 基の 1 つまたは複数によって任意選択で置換された ($C_6 - C_{16}$) アリールアルキル、同じまたは異なった R 基の 1 つまたは複数によって任意選択で置換された 5 ~ 14 員ヘテロアリール、同じまたは異なった R 基の 1 つまたは複数によって任意選択で置換された 6 ~ 16 員ヘテロアリールアルキル、および検出可能な標識分子から選択され、

A_1 は、1、2、3、4、5、もしくは 6 個の同じもしくは異なったハロゲン原子によって任意選択で置換された ($C_1 - C_6$) アルキレン、 $-(CH_2)_m - O - CH_2 -$ 、および $-(CH_2)_m - S - CH_2 -$ から選択され、ここで、 m は、0 ~ 4 の整数であり、 X_1 は、 $-(CH_2)_n -$ および $-(CH_2)_n - O -$ から選択され、ここで、 n は、0 ~ 6 の整数であり、

Y_1 は、水素、同じまたは異なった R_{100} 基の 1 つまたは複数によって任意選択で置換された、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニルまたは ($C_2 - C_6$) アルキニル、同じまたは異なった R_{100} 基の 1 つまたは複数によって任意選択で置換された ($C_5 - C_{14}$) アリール、同じまたは異なった R_{100} 基の 1 つまたは複数によって任意選択で置換されたフェニル、同じまたは異なった R_{100} 基の 1 つまたは複数によって任意選択で置換された ($C_6 - C_{16}$) アリールアルキル、同じまたは異なった R_{100} 基の 1 つまたは複数によって任意選択で置換された 5 ~ 14 員ヘテロアリール、同じまたは異なった R_{100} 基の 1 つまたは複数によって任意選択で置換された 6 ~ 16 員ヘテロアリールアルキル、および検出可能な標識分子から選択され、

各 R_{100} は、独立して、電気陰性基、 $=O$ 、 $-OR^{a1}$ 、($C_1 \sim C_3$) ハロアルキルオキシ、 $=S$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $=NR^{a1}$ 、 $=NONR^{a1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 、 $-S(O)_2OR^{a1}$ 、 $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-OS(O)R^{a1}$ 、 $-OS(O)_2R^{a1}$ 、 $-OS(O)_2OR^{a1}$ 、 $-OS(O)_2NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-C(NH)NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)OR^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-OC(NH)NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-NHC(O)R^{a1}$ 、 $-NHC(O)OR^{a1}$ 、 $-NHC(O)NR^{c1}R^{c1}$ および $-NHC(NH)NR^{c1}R^{c1}$ から選択され、

各 R^{a1} は、独立して、水素、($C_1 - C_4$) アルキル、($C_2 - C_4$) アルケニル、または ($C_2 - C_4$) アルキニルから選択され、かつ

各 R^{c1} は、独立して、 R^{a1} であるか、または代替的に、 $R^{c1}R^{c1}$ が、それが結合している窒素原子と一緒にあって、5 員環もしくは 6 員環を形成する] が挙げられる。

【0234】

式 29 のある特定の実施形態においては、 $X_1 - Y_1$ が $-CH_2CH_3$ である場合、 R_{101} 、 R_{102} 、または R_{103} の少なくとも 1 つは、水素以外である。

【0235】

10

20

30

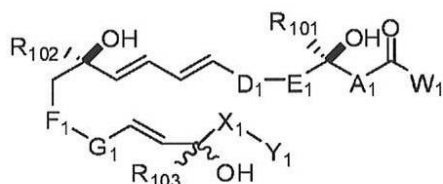
40

50

ある特定の実施形態においては、式 30 によって表されるような式 29 の化合物、

【 0 2 3 6 】

【 化 7 8 】



30

10

ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物および溶媒和物 [式中、

$D_1 - E_1$ および $F_1 - G_1$ は、独立して、シスもしくはトランス - $C = C -$ 、または - $C - C -$ であり、かつ

R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 W_1 、 R_{105} 、 A_1 、 X_1 、 n 、 Y_1 、 R_{100} 、 R^a 、および R^c は、上に定義された通りである] が、そのような組成物から任意選択で除外される。

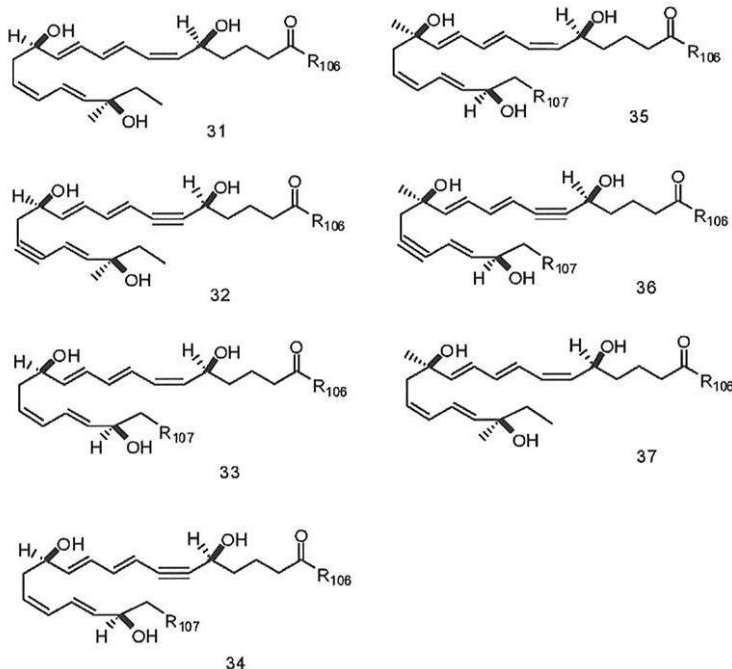
【 0 2 3 7 】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 31 ~ 37 のもの、

20

【 0 2 3 8 】

【 化 7 9 】



30

40

ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物および溶媒和物

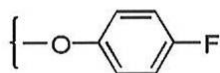
[式中、

R_{106} は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、または $-NHCH_2CH_3$ であり、かつ

R_{107} は、

【 0 2 3 9 】

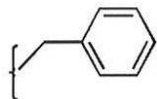
【化 8 0】



または

【 0 2 4 0】

【化 8 1】



10

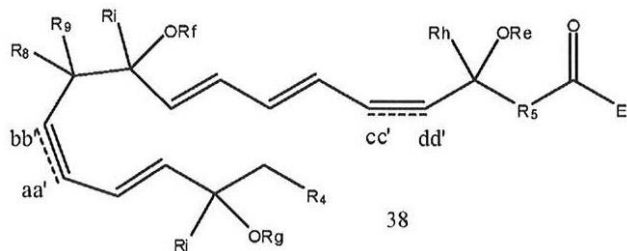
である] が挙げられる。

【 0 2 4 1】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 3 8 のもの、

【 0 2 4 2】

【化 8 2】



20

[式中、

炭素 a a ' および b b ' は、二重結合または三重結合によって接続されており、

炭素 c c ' および d d ' は、二重結合または三重結合によって接続されており、

R e 、 R f 、 および R g は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル（例えば、アルコキシアシル、アミノアシル）、アミノカルボニル、アルコシカルボニル、またはシリルから選択され、

30

E は、ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、またはアリールアミノであり、

R h 、 R i 、 および R j は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、

R 4 は、水素、アルキル、ペルフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フルオロ、ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシから選択され、

R 5 は、以下の i ~ i v : i) C H 2 C H (R 6) C H 2 (式中、 R 6 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フルオロ、ヒドロキシル、またはアルコキシである) 、 i i) C H 2 C (R 6 R 7) C H 2 (式中、 R 6 および R 7 は、それぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、もしくはフルオロであるか、または R 6 および R 7 は、一緒に接続されて、炭素環式環もしくは複素環式環を形成する) 、 i i i) C H 2 O C H 2 、 C H 2 C (O) C H 2 、または C H 2 C H 2 、あるいは i v) R 5 は、炭素環式環、複素環式環、アリール環、またはヘテロアリール環であることから選択され、かつ

40

R 8 および R 9 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アルコキシ、アリール、もしくはヘテロアリールから選択されるか、または R 8 および R 9 は、一緒に接続されて、炭素環式環もしくは複素環式環を形成する]

または薬学的に許容されるその塩が挙げられる。

50

【 0 2 4 3 】

ある特定の実施形態においては、 R_8 および R_9 は水素である。

【 0 2 4 4 】

ある特定の実施形態においては、 $-OM$ である E を誘導体化することによって形成される薬学的に許容される化合物の塩〔ここで、 M は、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、 Na 、 K 、 Mg 、および Zn から選択されるカチオンである〕が、そのような組成物から任意選択で除外される。

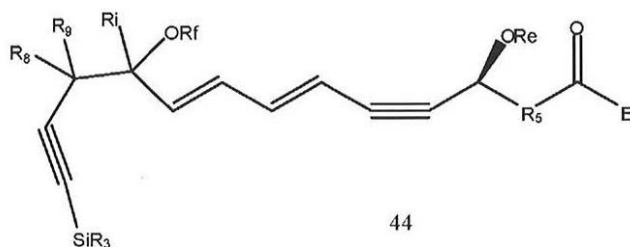
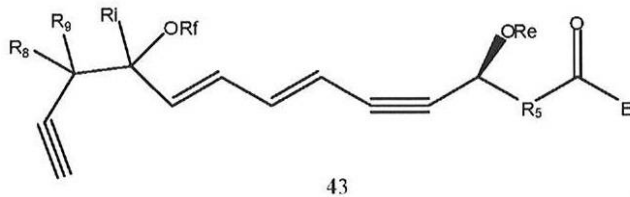
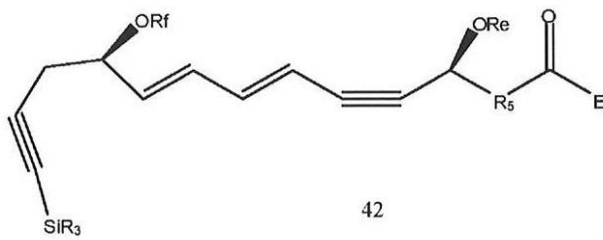
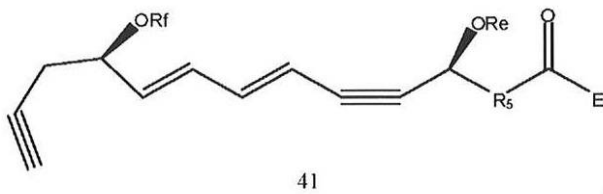
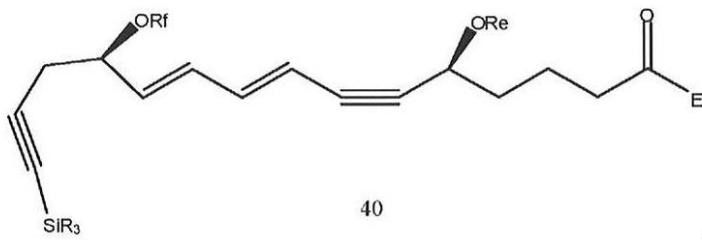
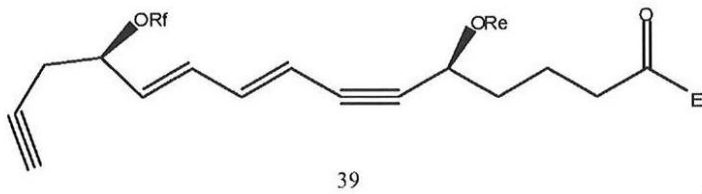
【 0 2 4 5 】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 39 ~ 44 のもの、

10

【 0 2 4 6 】

【 化 8 3 】



20

30

40

50

および薬学的に許容されるその塩〔式中、

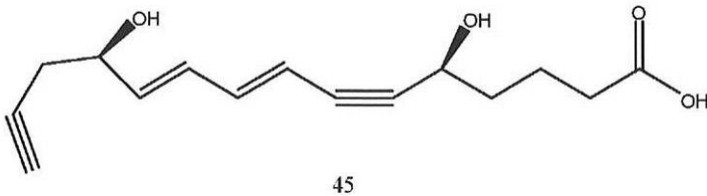
R_e 、 R_f 、 E 、 R_i 、 R_5 、 R_8 、および R_9 は、上に定義された通りである〕が挙げられる。

【0247】

式39、41、および43の例示的化合物としては、

【0248】

【化84】



10

ならびに薬学的に許容されるその塩およびエステルが挙げられる。

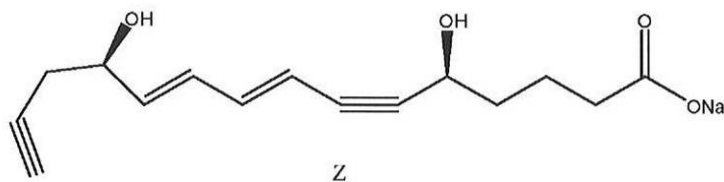
【0249】

ある特定の実施形態においては、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、-OMであるEを誘導体化することによって形成される薬学的に許容される化合物の塩〔ここで、Mは、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、Na、K、Mg、およびZnから選択されるカチオンである〕が、そのような組成物から任意選択で除外される。そのような化合物の例としては、化合物Zが挙げられる。

20

【0250】

【化85】



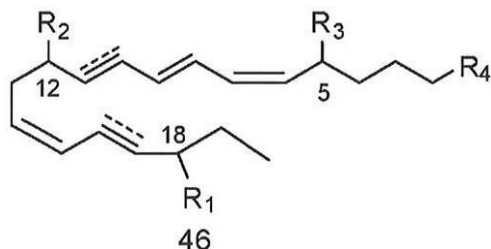
30

【0251】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式46のもの、

【0252】

【化86】



40

または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグ〔式中、各

【0253】

【化87】

=====

50

は、独立して、二重結合または三重結合を示し、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ独立して、 OR 、 OX^1 、 SR 、 SX^2 、 $N(R)_2$ 、 NHX^3 、 $NRC(O)R$ 、 $NRC(O)N(R)_2$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 SO_2R 、 $NRSO_2R$ 、 $C(O)R$ 、または $SO_2N(R)_2$ であり、

各 R は、独立して、水素、または0～4個の、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択されるヘテロ原子を有する、 C_{1-6} 脂肪族、3～8員飽和、部分不飽和、もしくはアリール環から選択される、任意選択で置換された基から選択されるか、あるいは同じ窒素における2つの R が、その窒素と一緒に、1～3個の、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択されるヘテロ原子を有する、5～8員ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、

各 X^1 は、独立して、好適なヒドロキシル保護基であり、

各 X^2 は、独立して、好適なチオール保護基であり、

各 X^3 は、独立して、好適なアミノ保護基であり、かつ

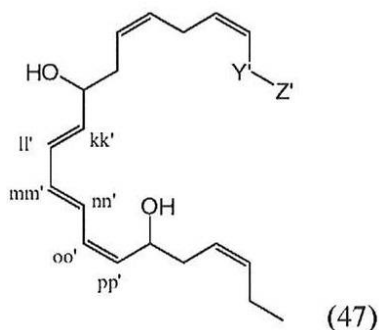
R^4 は、 $NRC(O)R$ 、 $NRC(O)N(R)_2$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 SO_2R 、 $NRSO_2R$ 、 $C(O)R$ 、または $SO_2N(R)_2$ である]が挙げられる。

【0254】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式47のもの、

【0255】

【化88】



または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグ[式中、

炭素 kk' と炭素 ll' との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、

炭素 mm' と炭素 nn' との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、

炭素 oo' と炭素 pp' との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、

Y' は、結合、または最大20個の原子を含有する環もしくは最大20個の原子の鎖から選択されるリンカーであるが、ただし、 Y' が、1つまたは複数の窒素、酸素、硫黄、またはリン原子を含んでもよいことを条件とし、さらに、 Y' が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、クロロ、ヨード、ブロモ、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキサミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル、またはスルホニルから独立して選択される1つまたは複数の置換基を含んでもよいことを条件とし、さらに、 Y' が、1つまたは複数の縮合した炭素環式環、複素環式環、アリール環、またはヘテロアリール環を含有してもよいことを条件とし、

Z' は、 $-CN$ 、 $-C(NH)N(R'')(R'')$ 、 $-C(S)-A'$ 、 $-C(S)R''$ 、 $-C(O)-A'$ 、 $-C(O)-R''$ 、 $-C(O)-SR''$ 、 $-C(O)-NH-S(O)_2-R''$ 、 $-S(O)_2-A'$ 、 $-S(O)_2-R''$ 、 $S(O)_2N(R'')(R'')$ 、 $-P(O)_2-A'$ 、 $-PO(OR'')-A'$ 、 $-テトラゾール$ 、 $アルキルテトラゾール$ 、または $-CH_2OH$ から選択され、ここで、

10

20

30

40

50

A' は、-OR''、-N(R'')(R'')、または-OM' から選択され、
 各R'' は、独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、
 ヘテロアリールアルキル、または検出可能な標識分子から選択され、ここで、任意のアル
 キル、アリール、またはヘテロアリール含有部分は、任意選択で、最大3つの独立して選
 択される置換基によって置換されており、かつ
 M' はカチオンである] が挙げられる。

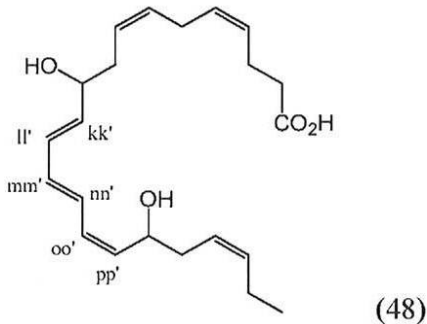
【0256】

ある特定の実施形態においては、式47の化合物は、式48、

【0257】

【化89】

10



20

または薬学的に許容されるその塩およびエステル[式中、
 炭素kk'と炭素ll'との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、
 炭素mm'と炭素nn'との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、
 炭素oo'と炭素pp'との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスである]によっ
 て表される。

【0258】

ある特定の実施形態においては、炭素kk'と炭素ll'との二重結合の立体化学は、
 トランスである。

【0259】

ある特定の実施形態においては、炭素mm'と炭素nn'との二重結合の立体化学は、
 トランスである。

30

【0260】

ある特定の実施形態においては、炭素oo'と炭素pp'との二重結合の立体化学は、
 シスである。

【0261】

ある特定の実施形態においては、炭素kk'と炭素ll'との二重結合の立体化学は、
 トランスであり、炭素mm'と炭素nn'との二重結合の立体化学は、トランスであり、
 かつ炭素oo'と炭素pp'との二重結合の立体化学は、シスである。

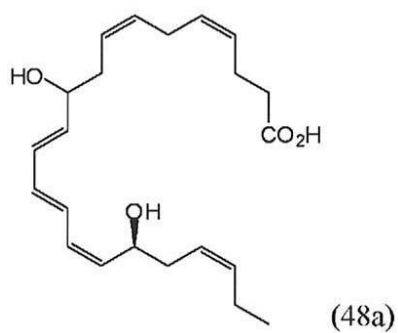
【0262】

ある特定の実施形態においては、式47の化合物は、化合物48a、

40

【0263】

【化 9 0】

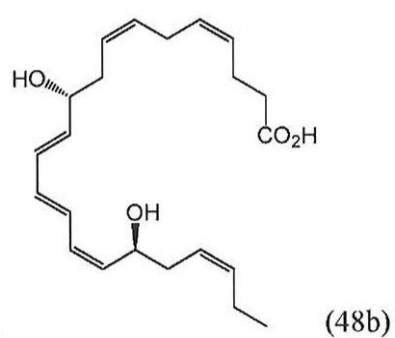


10

化合物 4 8 b、

【 0 2 6 4】

【化 9 1】

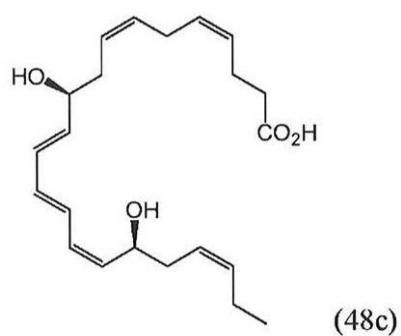


20

化合物 4 8 c、

【 0 2 6 5】

【化 9 2】



30

または薬学的に許容されるその塩およびエステルによって表される。

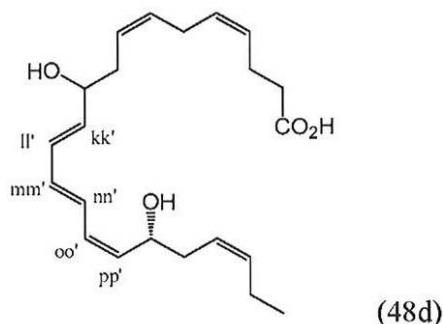
【 0 2 6 6】

ある特定の実施形態においては、式 4 7 の化合物は、式 4 8 d、

【 0 2 6 7】

40

【化 9 3】



10

または薬学的に許容されるその塩およびエステル〔式中、炭素 kk' と炭素 ll' との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、炭素 mm' と炭素 nn' との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、炭素 oo' と炭素 pp' との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスである〕によって表される。

【0268】

ある特定の実施形態においては、式 47 の化合物は、式 48、48a、48b、48c、または 48d の化合物以外である。

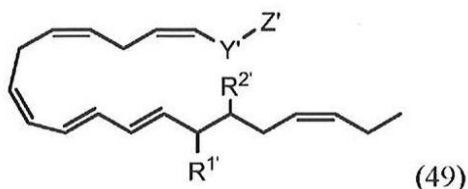
【0269】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式 49 のもの、

20

【0270】

【化 9 4】



30

または薬学的に許容されるその塩もしくはプロドラッグ〔式中、 Y' は、結合、または最大 20 個の原子を含有する環もしくは最大 20 個の原子の鎖から選択されるリンカーであるが、ただし、 Y' が、1 つまたは複数の窒素、酸素、硫黄、またはリン原子を含んでもよいことを条件とし、さらに、 Y' が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、クロロ、ヨード、ブロモ、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキサミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル、またはスルホニルから独立して選択される 1 つまたは複数の置換基を含んでもよいことを条件とし、さらに、 Y' が、1 つまたは複数の縮合した炭素環式環、複素環式環、アリール環、またはヘテロアリール環を含有してもよいことを条件とし、

40

Z' は、 $-CN$ 、 $-C(NH)N(R'')(R'')$ 、 $-C(S)-A'$ 、 $-C(S)R''$ 、 $-C(O)-A'$ 、 $-C(O)-R''$ 、 $-C(O)-SR''$ 、 $-C(O)-NH-S(O)_2-R''$ 、 $-S(O)_2-A'$ 、 $-S(O)_2-R''$ 、 $S(O)_2N(R'')(R'')$ 、 $-P(O)_2-A'$ 、 $-PO(OR'')-A'$ 、 $-$ テトラゾール、アルキルテトラゾール、または $-CH_2OH$ から選択され、ここで、

A' は、 $-OR''$ 、 $-N(R'')(R'')$ 、または $-OM'$ から選択され、

各 R'' は、独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、または検出可能な標識分子から選択され、ここで、任意のアル

50

キル、アリール、またはヘテロアリール含有部分は、任意選択で、最大３つの独立して選択される置換基によって置換されており、かつ

M' はカチオンであり、かつ

R^a および R^b のそれぞれは、各出現に関して独立して、-OR' から選択されるか、または隣接する R^a および R^b が一緒になって、シス配置もしくはトランス配置を有するエポキシド環を形成し、ここで、各 R' は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシル、アミノアシル、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、または保護基から選択される] が挙げられる。

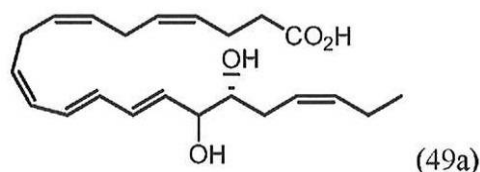
【 0 2 7 1 】

10

式 49 の例示的化合物としては、化合物 49 a、

【 0 2 7 2 】

【 化 9 5 】

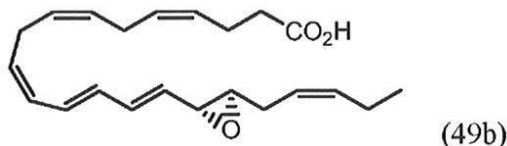


20

化合物 49 b、

【 0 2 7 3 】

【 化 9 6 】



または薬学的に許容されるその塩およびエステルが挙げられる。

30

【 0 2 7 4 】

上記の化合物（例えば、式 A または式 1 ~ 49 の化合物）は、炎症または炎症性疾患の治療または予防において有用であることが公知である。そのような化合物の例は、以下の特許および出願：米国特許出願第 2003 / 0191184 号、国際公開第 WO2004 / 014835 号、同第 WO2004 / 078143 号、米国特許第 6670396 号、米国特許出願第 2003 / 0236423 号、同第 2005 / 0228047 号、同第 2005 / 0238589 号、および同第 2005 / 0261255 号に開示されている。これらの化合物は、本開示の方法における使用に関して任意選択で除外される。

【 0 2 7 5 】

40

本開示の組成物によって送達を増進することができるが、本開示の組成物から除外され得る他の化合物は、上に明示した式 A または式 1 ~ 49 の化合物のいずれかの化学的に類似する変異体である化合物である。用語「化学的に類似する変異体」には、限定されるものではないが、公知のバイオステレス (biosteres) による様々な部分の置き換え、上記化合物のうちの 1 つの末端基の、任意の他の上記化合物の対応する末端基による置き換え、化合物中の任意の二重結合の配置の修正、任意の化合物中における任意の二重結合の、三重結合による置き換え、および上記化合物のうちの 1 つに存在する 1 つまたは複数の置換基の、任意の他の化合物の対応する置換基による置き換えが含まれる。

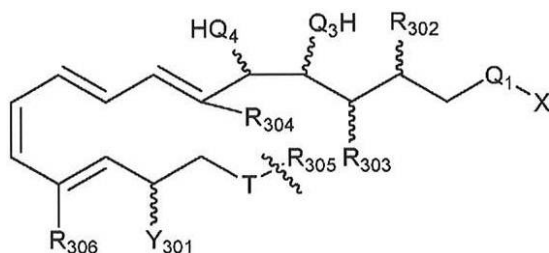
【 0 2 7 6 】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外されるリポキシン化合物としては、式 50 のもの、

50

【 0 2 7 7 】

【 化 9 7 】



10

[式中、

X は、 R_{301} 、 OR_{301} 、または SR_{301} であり、 R_{301} は、

(a) 水素原子、

(b) 直鎖であってももしくは分岐状であってもよい、1 ~ 8 個の炭素原子 (両端を含む) のアルキル、

(c) 3 ~ 10 個の炭素原子のシクロアルキル、

(d) 7 ~ 12 個の炭素原子のアラルキル、

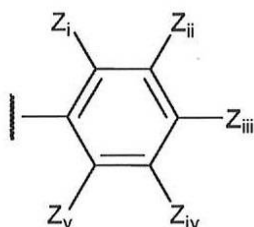
(e) フェニル、

(f) 置換フェニル

20

【 0 2 7 8 】

【 化 9 8 】



30

(式中、 Z_i 、 Z_{ii} 、 Z_{iii} 、 Z_{iv} 、および Z_v は、それぞれ独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)-R_{301}$ 、 $-SO_3H$ 、水素原子、ハロゲン、メチル、 $-OR_x$ (ここで、 R_x は、1 ~ 8 個の炭素原子 (両端を含む) であり、直鎖であってもまたは分岐状であってもよい)、およびヒドロキシルから選択され、ここで、 Z_i 、 Z_{ii} 、 Z_{iii} 、 Z_{iv} 、または Z_v のいずれかが $C(=O)-R_{301}$ である場合、該 Z_i 、 Z_{ii} 、 Z_{iii} 、 Z_{iv} 、または Z_v は、別の $C(=O)-R_{301}$ によって置換されていない)

(g) 検出可能な標識分子、または

(h) 2 ~ 8 個の炭素原子 (両端を含む) の直鎖もしくは分岐鎖アルケニルであり、

Q_1 は、 $(C=O)$ 、 SO_2 、または (CN) であるが、ただし、 Q_1 が CN である場合、X は存在せず、

 Q_3 および Q_4 は、それぞれ独立して、O、S、または NH であり、 R_{302} および R_{303} の一方は水素原子であり、他方は、

(a) H、

(b) 直鎖であってももしくは分岐状であってもよい、1 ~ 8 個の炭素原子 (両端を含む) のアルキル、

(c) 3 ~ 6 個の炭素原子 (両端を含む) のシクロアルキル、

(d) 直鎖であってももしくは分岐状であってもよい、2 ~ 8 個の炭素原子 (両端を含む) のアルケニル、または

(e) $R_k Q_2 R_1$ (式中、 Q_2 は $-O-$ または $-S-$ であり、ここで、 R_k は、直鎖で

50

あってもまたは分岐状であってもよい、0～6個の炭素原子（両端を含む）のアルキレンであり、 R_1 は、直鎖であってもまたは分岐状であってもよい、0～8個の炭素原子（両端を含む）のアルキルであるが、ただし、 R_1 が0である場合、 R_1 は水素原子であることを条件とする）であり、

R_{304} は、

(a) H、

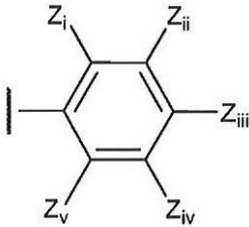
(b) 直鎖であってもまたは分岐状であってもよい、1～6個の炭素原子（両端を含む）のアルキルであり、

R_{305} は、

【0279】

【化99】

10



(式中、 Z_i 、 Z_{ii} 、 Z_{iii} 、 Z_{iv} 、および Z_v は、上と同様に定義される)であり、

20

R_{306} は、

(a) H、

(b) 直鎖または分岐状の、1～4個の炭素原子（両端を含む）のアルキルであり、ここで、 Y_{301} は、-OH、メチル、-SH、直鎖または分岐状の、2～4個の炭素原子（両端を含む）のアルキル、1～4個の炭素原子（両端を含む）のアルコキシ、または $(CH)_p(Z)_q$ （式中、 $p+q=3$ であり、 $p=0\sim3$ であり、 $q=0\sim3$ であり、かつ Z はシアノ、ニトロ、もしくはハロゲンである）であり、かつ

TはOまたはSである]または薬学的に許容されるその塩が挙げられる。

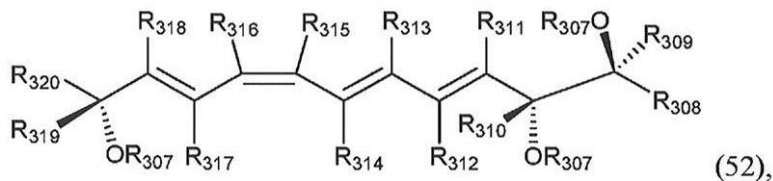
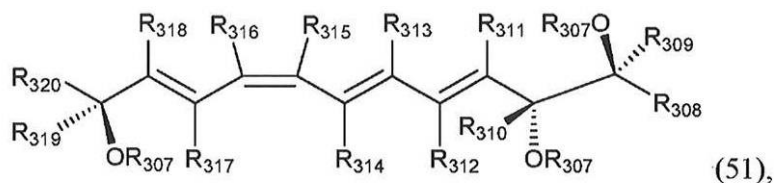
【0280】

30

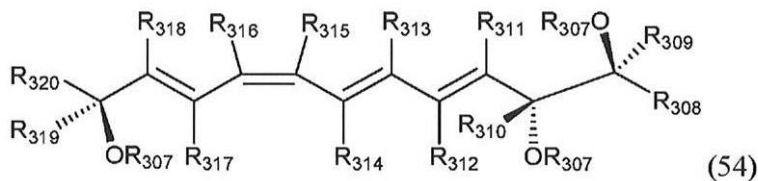
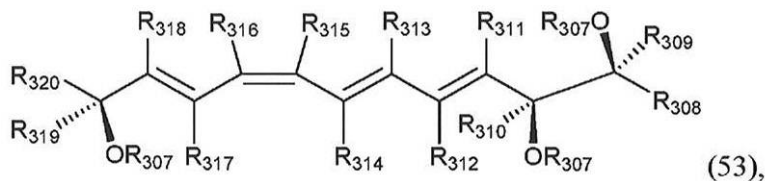
本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外されるリボキシン化合物としては、式51、52、53、または54のもの、

【0281】

【化 1 0 0】



10



20

[式中、

各 R_{307} は、独立して、水素、および 1 ~ 20 個の炭素原子を有する、直鎖、分岐状、環状、飽和、または不飽和のアルキルから選択され、

R_{308} 、 R_{309} 、 R_{310} 、 R_{319} 、および R_{320} は、独立して、

(a) 水素、

(b) 1 ~ 20 個の炭素原子を有する、直鎖、分岐状、環状、飽和、または不飽和のアルキル、

(c) 1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換アルキル（ここで、アルキルは、1 つまたは複数の、ハロ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、アルキルチオ、アリールチオ、カルボキシ、カルボキサミド、カルボアルコキシ、アリール、およびヘテロアリールから選択される置換基によって置換されている）、

30

(d) 置換アリールまたはヘテロアリール（ここで、アリールまたはヘテロアリールは、1 つまたは複数の、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、およびカルボキサミドから選択される置換基によって置換されている）、ならびに

(e) Z - Y（式中、

Z は、1 ~ 20 個の炭素原子を有する、直鎖、分岐状、環状、飽和、または不飽和のアルキル；置換低級アルキル（ここで、アルキルは、1 つまたは複数の、ハロ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、アルキルチオ、アリールチオ、カルボキシ、カルボキサミド、カルボアルコキシ、アリール、およびヘテロアリールから選択される置換基によって置換されている）；ならびに置換アリールまたはヘテロアリール（ここで、アリールまたはヘテロアリールは、1 つまたは複数の、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、およびカルボキサミドから選択される置換基によって置換されている）から選択され、かつ

40

Y は、水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシル、カルボキサミド、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたはヘテロアリール（ここで、アリールまたはヘテロアリ

50

ールは、1つまたは複数の、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、およびカルボキサミドから選択される置換基によって置換されている)から選択される)から選択され、かつ

$R_{311} \sim R_{318}$ は、独立して、

(a) 水素、

(b) ハロ、

(c) 1 ~ 20 個の炭素原子を有する、直鎖、分岐状、環状、飽和、または不飽和のアルキル、

(d) 1 ~ 20 個の炭素原子を有する置換アルキル(ここで、アルキルは、1つまたは複数の、ハロ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アリールアミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、アルキルチオ、アリールチオ、カルボキシ、カルボキサミド、カルボアルコキシ、アリール、およびヘテロアリールから選択される置換基によって置換されている)、

(e) 置換アリールまたはヘテロアリール(ここで、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ハロ、アリール、ヘテロアリール、カルボキシル、およびカルボキサミドから選択される置換基によって置換されている)から選択されるか、あるいは

$R_{308} \sim R_{320}$ は、独立して、リボキシン主鎖とともに、炭素 - 炭素二重結合、炭素 - 炭素三重結合、または環を形成する結合であるか、あるいは

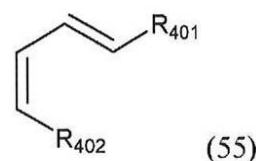
$R_{307} \sim R_{320}$ のうちのいずれか2つが、それらが結合している原子と、任意選択で、1 ~ 6 個の酸素原子、1 ~ 6 個の窒素原子、または1 ~ 6 個の酸素原子および1 ~ 6 個の窒素原子の両方と一緒に、3 ~ 20 個の原子を含有する環を形成する]が挙げられる。

【0282】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外されるリボキシン化合物としては、式55のもの、

【0283】

【化101】

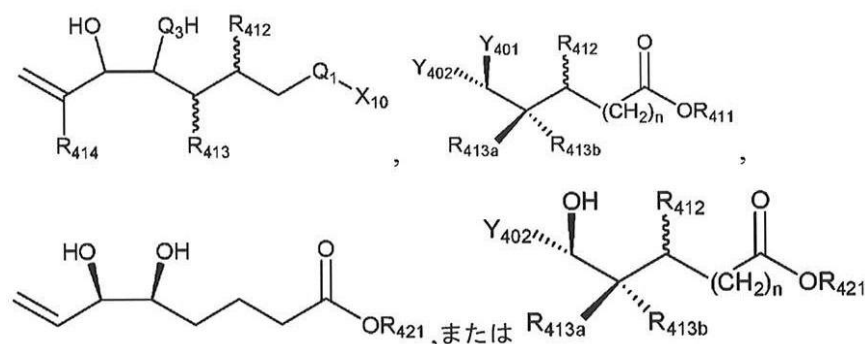


[式中、

R_{401} は、

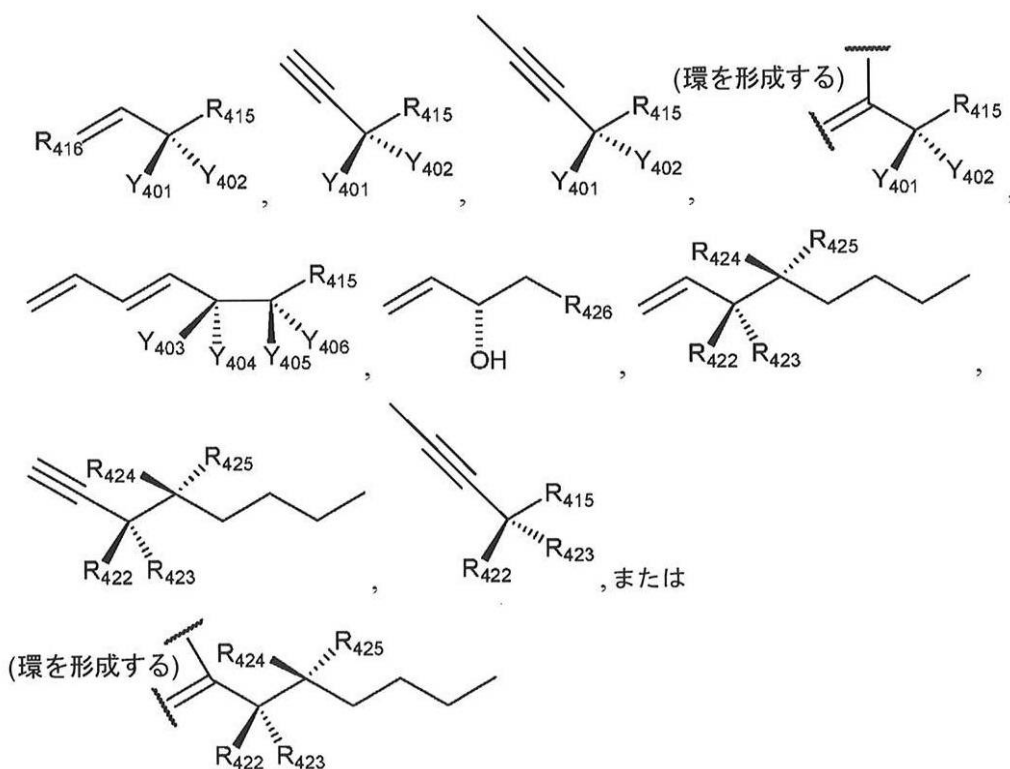
【0284】

【化102】



から選択され、

R₄₀₂ は、
 【 0 2 8 5 】
 【 化 1 0 3 】



10

20

から選択され、

X₁₀ は、R₄₁₁、OR₄₁₁、またはSR₄₁₁であり、

R₄₁₁ は、

(a) 水素原子、

(b) 直鎖であってももしくは分岐状であってもよい、1～8個の炭素原子（両端を含む）のアルキル、

(c) 3～10個の炭素原子のシクロアルキル、

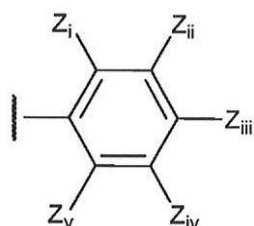
(d) 7～12個の炭素原子のアラルキル、

(e) フェニル、

(f) 置換フェニル

【 0 2 8 6 】

【 化 1 0 4 】



40

（式中、Z_i、Z_{ii}、Z_{iii}、Z_{iv}、およびZ_vは、それぞれ独立して、-NO₂、-CN、-C(=O)-R₄₁₁、-SO₃H、水素原子、ハロゲン、メチル、-OR_x（ここで、R_xは、1～8個の炭素原子（両端を含む）であり、直鎖であってもまたは分岐状であってもよい）、およびヒドロキシルから選択され、ここで、Z_i、Z_{ii}、Z_{iii}、Z_{iv}、またはZ_vのいずれかがC(=O)-R₄₁₁である場合、該Z_i、Z

50

i i 、 $Z_{i i i}$ 、 $Z_{i v}$ 、または Z_v は、別の $C(=O)-R_{4 1 1}$ によって置換されていない)

(g) 検出可能な標識分子、または

(h) 2～8個の炭素原子(両端を含む)の直鎖もしくは分岐鎖アルケニルであり、

Q_1 は、 $(C=O)$ 、 SO_2 、または (CN) であり、

Q_3 は、 O 、 S 、または NH であり、

$R_{4 1 2}$ および $R_{4 1 3}$ の一方は水素原子であり、他方は、

(a) H 、

(b) 直鎖であってももしくは分岐状であってもよい、1～8個の炭素原子(両端を含む)のアルキル、

(c) 3～6個の炭素原子(両端を含む)のシクロアルキル、

(d) 直鎖であってももしくは分岐状であってもよい、2～8個の炭素原子(両端を含む)のアルケニル、または

(e) $R_{4 3 1} Q_2 R_{4 3 2}$ (式中、 Q_2 は $-O-$ または $-S-$ であり、ここで、 $R_{4 3 1}$ は、直鎖であってもまたは分岐状であってもよい、0～6個の炭素原子(両端を含む)のアルキレンであり、 $R_{4 3 2}$ は、直鎖であってもまたは分岐状であってもよい、0～8個の炭素原子(両端を含む)のアルキルである)から選択され、

$R_{4 1 3 a}$ および $R_{4 1 3 b}$ は、それぞれ独立して、

(a) H 、

(b) 直鎖であってももしくは分岐状であってもよい、1～8個の炭素原子(両端を含む)のアルキル、

(c) 3～6個の炭素原子(両端を含む)のシクロアルキル、

(d) 直鎖であってももしくは分岐状であってもよい、2～8個の炭素原子(両端を含む)のアルケニル、または

(e) $R_{4 3 1} Q_2 R_{4 3 2}$ (式中、 $R_{4 3 1}$ 、 Q_2 、および $R_{4 3 2}$ は、上に定義された通りである)であり、

$R_{4 1 4}$ は、

(a) H 、

(b) 直鎖であってもまたは分岐状であってもよい、1～6個の炭素原子(両端を含む)のアルキルであり、

$R_{4 1 5}$ は、

(a) 直鎖であってもまたは分岐状であってもよい、1～9個の炭素原子のアルキル、

(b) $-(CH_2)_n-R_i$

(ここで、 $n=0\sim 4$ であり、 R_i は、

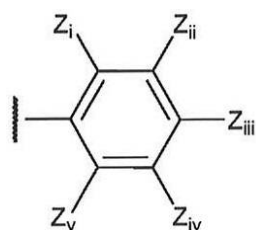
(i) 3～10個の炭素原子(両端を含む)のシクロアルキル、

(ii) フェニル、または

(iii) 置換フェニル

【0287】

【化105】



(式中、 $Z_i\sim Z_v$ は、上に定義された通りである)である)、

(c) $R_{4 3 1} Q_2 R_{4 3 2}$ (式中、 $R_{4 3 1}$ 、 Q_2 、および $R_{4 3 2}$ は、上に定義された通りである)、

(d) $-C(R_{i i i})(R_{i v})-R_i$

10

20

30

40

50

(式中、 $R_{i i i}$ および $R_{i v}$ は、それぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) $(CH)_p (Z)_q$ (ここで、 Z 、 p 、および q は、上に定義された通りである)である)、

(e) 直鎖または分岐状の、1～8個の炭素原子(両端を含む)および1～6個のハロゲン原子(両端を含む)のハロアルキルであり、

$R_{4 1 6}$ は、

(a) H、

(b) 直鎖または分岐状の、1～4個の炭素原子(両端を含む)のアルキル、

(c) ハロゲンであり、

10

$Y_{4 0 1}$ または $Y_{4 0 2}$ の一方は、-OH、メチル、または-SHであり、他方は、

(a) H、

(b) $(CH)_p (Z)_q$ (式中、 $p + q = 3$ であり、 $p = 0 \sim 3$ であり、 $q = 0 \sim 3$ であり、かつ各 Z は、独立して、シアノ、ニトロ、またはハロゲンである)、

(c) 直鎖もしくは分岐状の、2～4個の炭素原子(両端を含む)のアルキル、または

(d) 1～4個の炭素原子(両端を含む)のアルコキシから選択されるか、

あるいは $Y_{4 0 1}$ および $Y_{4 0 2}$ が一緒になって、

(a) = NH、または

(b) = Oであり、

$Y_{4 0 3}$ または $Y_{4 0 4}$ の一方は、-OH、メチル、または-SHであり、他方は、

20

(a) H、

(b) $(CH)_p (Z)_q$ (式中、 Z 、 p 、および q は、上に定義された通りである)、

(c) 直鎖もしくは分岐状の、2～4個の炭素原子(両端を含む)のアルキル、または

(d) 1～4個の炭素原子(両端を含む)のアルコキシから選択されるか、

あるいは $Y_{4 0 1}$ および $Y_{4 0 2}$ が一緒になって、

(a) = NH、または

(b) = Oであり、

$Y_{4 0 5}$ または $Y_{4 0 6}$ の一方は、-OH、メチル、または-SHであり、他方は、

(a) H、

(b) $(CH)_p (Z)_q$ (式中、 Z 、 p 、および q は、上に定義された通りである)、

30

(c) 直鎖もしくは分岐状の、2～4個の炭素原子(両端を含む)のアルキル、または

(d) 1～4個の炭素原子(両端を含む)のアルコキシから選択されるか、

あるいは $Y_{4 0 1}$ および $Y_{4 0 2}$ が一緒になって、

(a) = NH、または

(b) = Oであり、

$R_{4 2 1}$ は、

(a) H、または

(b) 1～8個の炭素原子のアルキルであり、

$R_{4 2 2}$ および $R_{4 2 3}$ は、それぞれ独立して、

(a) H、

40

(b) ヒドロキシルもしくはチオール、

(c) メチルもしくはハロメチル、

(d) ハロゲン、または

(e) 1～3個の炭素原子のアルコキシであり、

$R_{4 2 4}$ および $R_{4 2 5}$ は、それぞれ独立して、

(a) H、

(b) ヒドロキシルもしくはチオール、

(c) メチルもしくはハロメチル、

(d) ハロゲン、

(e) 1～3個の炭素原子)のアルコキシ、または

50

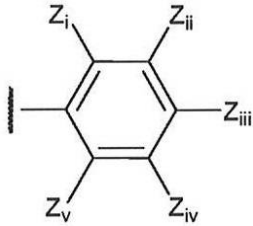
(f) 直鎖であってももしくは分岐状であってもよい、2 ～ 4 個の炭素原子 (両端を含む) のアルキルもしくはハロアルキルであり、かつ

R₄ Z₆ は、

(a) 置換フェニル

【 0 2 8 8 】

【 化 1 0 6 】



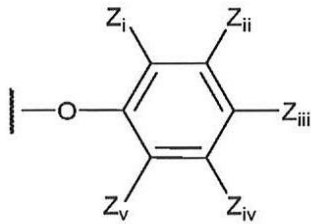
10

(式中、Z_i ～ Z_v は、上に定義された通りである)、

(b) 置換フェノキシ

【 0 2 8 9 】

【 化 1 0 7 】



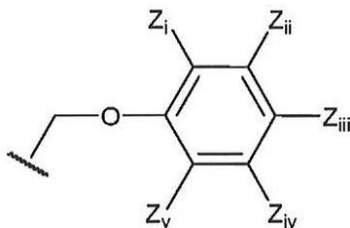
20

(式中、Z_i ～ Z_v は、上に定義された通りである)、または

(c)

【 0 2 9 0 】

【 化 1 0 8 】



30

(式中、Z_i ～ Z_v は、上に定義された通りである) である] が挙げられる。

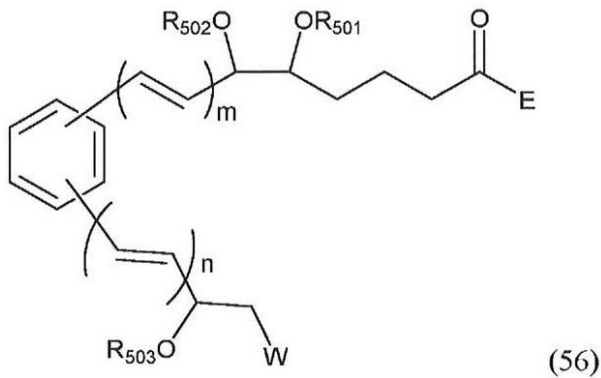
【 0 2 9 1 】

40

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外されるリボキシン化合物としては、式 5 6 のもの、

【 0 2 9 2 】

【化 1 0 9】



10

[式中、

E は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または - O M (ここで、M は、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、ならびにナトリウム、カリウム、マグネシウム、および亜鉛のカチオンから選択されるカチオンである) であり、

W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキサミド、またはスルホンアミドであり、

20

R₅₀₁ ~ R₅₀₃ のそれぞれは、独立して、水素、アルキル、アリール、アシル、またはアルコシアシルから選択され、

n は、0、1、または 2 であり、

m は、1 または 2 であり、かつ

フェニル環上の 2 つの置換基は、オルト、メタ、またはパラである] が挙げられる。

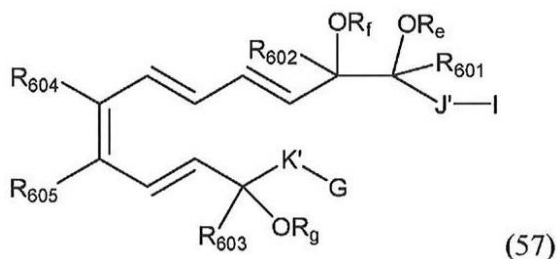
【 0 2 9 3】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外されるリポキシン化合物としては、式 5 7 のもの、

【 0 2 9 4】

【化 1 1 0】

30



40

[式中、

I は、- C (O) - E、- S O₂ - E、- P O (O R) - E から選択され、ここで、E は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または - O M (ここで、M は、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、N a、K、M g、および Z n から選択されるカチオンである) であり、かつ R はヒドロキシルまたはアルコキシであり、

J' および K' は、最大 2 0 個の原子の鎖および最大 2 0 個の原子を含有する環から独立して選択されるリンカーであるが、ただし、J' および K' が、独立して、1 つまたは複数の窒素、酸素、硫黄、またはリン原子を含んでもよいことを条件とし、さらに、J' および K' が、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、クロロ、ヨード、ブロモ、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ

50

、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキサミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル、およびスルホニルから選択される1つまたは複数の置換基を含んでもよいことを条件とし、さらに、J'およびK'がまた、1つまたは複数の縮合した炭素環式環、複素環式環、アリール環、またはヘテロアリール環を含有してもよいことを条件とし、リンカーJ'およびK'が、炭素原子またはC-ヘテロ原子結合（ここで、ヘテロ原子は酸素、硫黄、リンもしくは窒素である）を介して、隣接するC(R)OR基に接続されることを条件とし、

Gは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、クロロ、ヨード、ブロモ、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、およびカルボキサミドから選択され、

Re、Rf、およびRgは、独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコキシアシル、およびアミノアシルから選択され、

R₆₀₁、R₆₀₂、およびR₆₀₃は、独立して、水素、アルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択されるが、ただし、R₆₀₁、R₆₀₂、およびR₆₀₃が、独立して、リンカーJ'およびK'に接続されてもよいことを条件とし、

R₆₀₄およびR₆₀₅は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フルオロから選択されるが、ただし、R₆₀₄およびR₆₀₅が、一緒に結合して、炭素環式環、複素環式環、または芳香族環を形成してもよいことを条件とし、さらに、R₆₀₄およびR₆₀₅が、結合によって置き換えられて三重結合を形成してもよいことを条件とする]が挙げられる。

【0295】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物は、国際出願第WO2006055965号、同第WO2007090162号、および同第WO2008103753号に記載されているオキシリピンであり、これらの出願の化合物は、参照により本明細書に組み込まれる。そのような化合物の例は、表1に示されている、式58~115のものである。これらの化合物は、長鎖オメガ-6脂肪酸、ドコサペンタエン酸(DPA_n-6)(化合物58~73)、およびドコサテトラエン酸(DTA_n-6)(化合物74~83)、ならびにDPA_n-6のオメガ-3対応物、ドコサペンタエン酸(DPA_n-3)(化合物84~97)を含む。さらなる化合物は、ドコサノイド98~115、-リノレン酸(GLA)(化合物116~122)、およびステアリドン酸(SDA)(化合物123~132)である。

【0296】

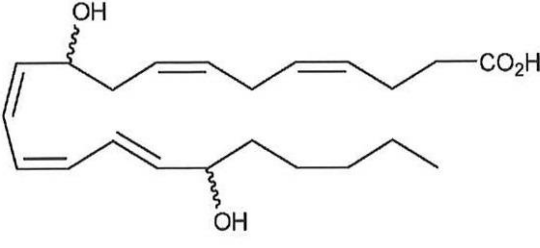
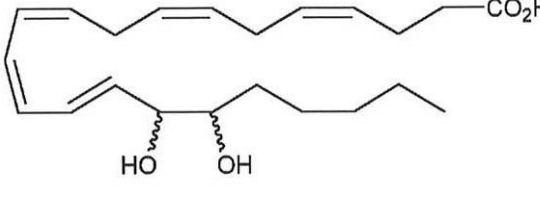
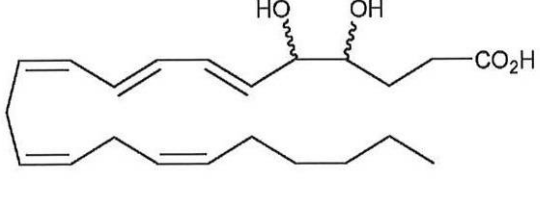
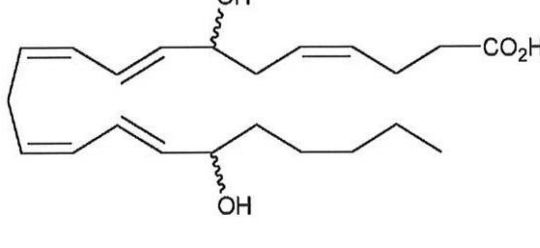
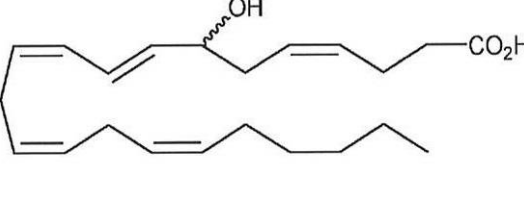
10

20

30

【表 1 - 1】

表1

10,17-ジヒドロキシDPAAn-6(58)	
16,17-ジヒドロキシDPAAn-6(59)	
4,5-ジヒドロキシDPAAn-6(60)	
7,17-ジヒドロキシDPAAn-6(61)	
7-ヒドロキシDPAAn-6(62)	

10

20

30

40

【表 1 - 2】

10-ヒドロキシDPAAn-6(63)	
13-ヒドロキシDPAAn-6(64)	
17-ヒドロキシDPAAn-6(65)	
4,5,17-トリヒドロキシDPAAn-6(66)	
7,16,17-トリヒドロキシDPAAn-6(67)	
8-ヒドロキシDPAAn-6(68)	

10

20

30

40

【表 1 - 3】

14-ヒドロキシDPAAn-6(69)	
13,17-ジヒドロキシDPAAn-6(70)	
7,14-ジヒドロキシDPAAn-6(71)	
8,14-ジヒドロキシDPAAn-6(72)	
11-ヒドロキシDPAAn-6(73)	
10,17-ジヒドロキシ-DTAn-6(74)	

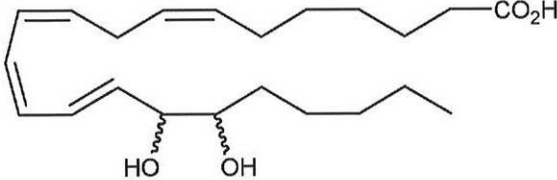
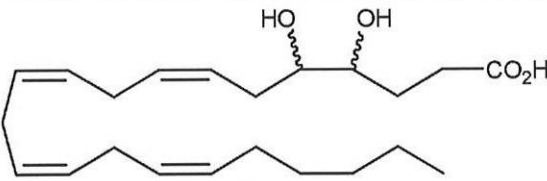
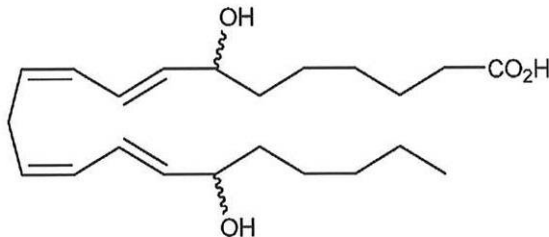
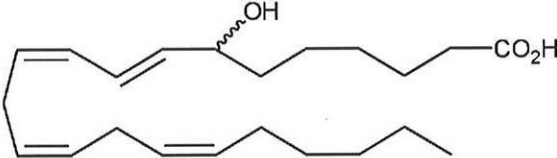
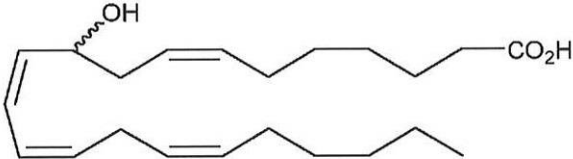
10

20

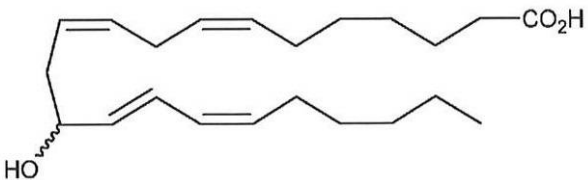
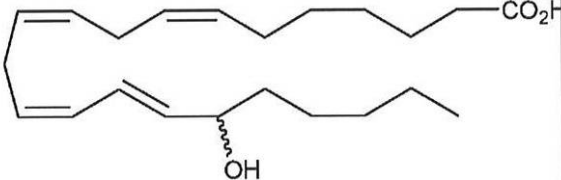
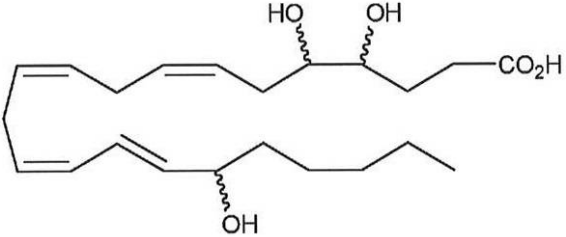
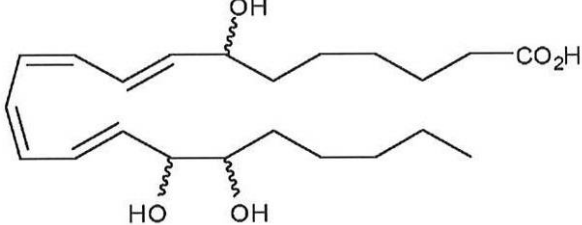
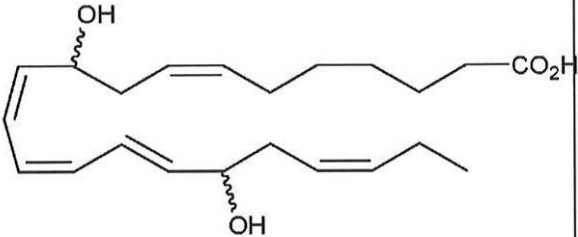
30

40

【表 1 - 4】

16,17-ジヒドロキシ-DTAn-6(75)		10
4,5-ジヒドロキシ-DTAn-6(76)		20
7,17-ジヒドロキシ-DTAn-6(77)		30
7-ヒドロキシ-DTAn-6(78)		
10-ヒドロキシ-DTAn-6(79)		40

【表 1 - 5】

13-ヒドロキシ-DTAn-6(80)	
17-ヒドロキシ-DTAn-6(81)	
4,5,17-トリヒドロキシ-DTAn-6(82)	
7,16,17-トリヒドロキシ-DTAn-6(83)	
10,17-ジヒドロキシDPAAn-3(84)	

10

20

30

40

【表 1 - 6】

10,20-ジヒドロキシDPA _n -3(85)	
13,20-ジヒドロキシDPA _n -3(86)	
16,17-ジヒドロキシDPA _n -3(87)	
7,17-ジヒドロキシDPA _n -3(88)	
7-ヒドロキシDPA _n -3(89)	

10

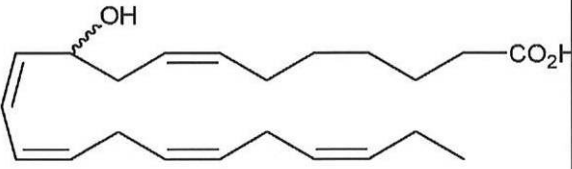
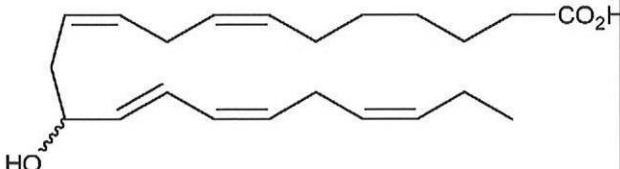
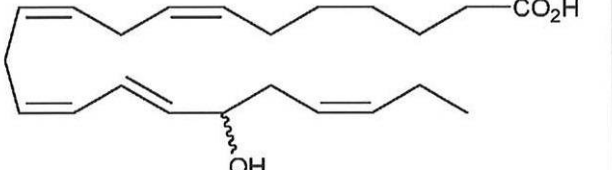
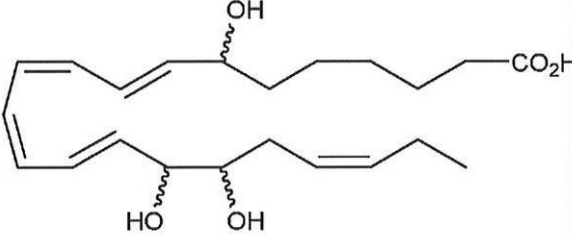
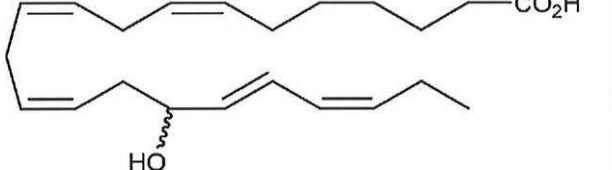
20

30

40

【 0 3 0 2 】

【表 1 - 7】

10-ヒドロキシDPA _n -3(90)	
13-ヒドロキシDPA _n -3(91)	
17-ヒドロキシDPA _n -3(92)	
7,16,17-トリヒドロキシDPA _n -3(93)	
16-ヒドロキシDPA _n -3(94)	

10

20

30

40

【 0 3 0 3 】

【表 1 - 8】

11-ヒドロキシDPAAn-3(95)	
14-ヒドロキシDPAAn-3(96)	
8,14-ジヒドロキシDPAAn-3(97)	
10,11-エポキシDHA(98)	
13,14-ジヒドロキシDHA(99)	

10

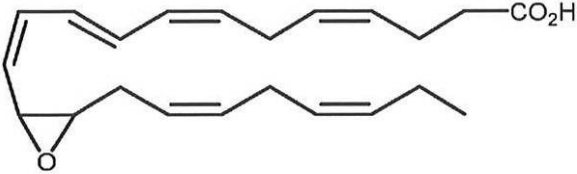
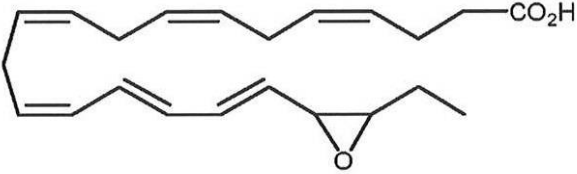
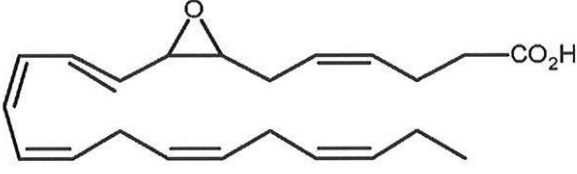
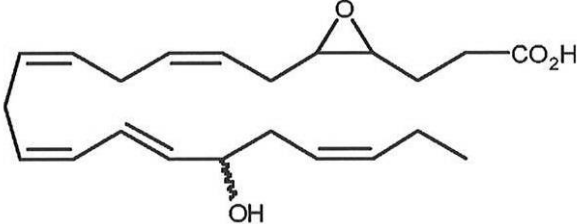
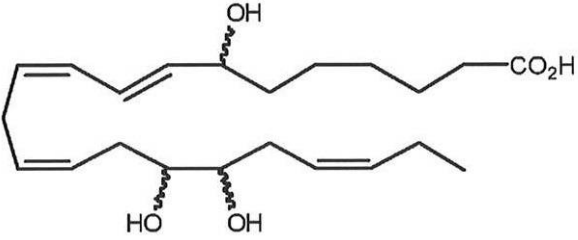
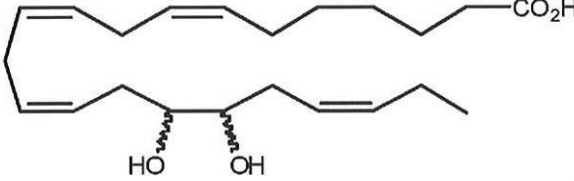
20

30

40

【 0 3 0 4 】

【表 1 - 9】

13,14-エポキシシDHA(100)	
19,20-エポキシシDHA(101)	
7,8-エポキシシDHA(102)	
4,5-エポキシ-17-OH DPA(103)	
7,16,17-トリヒドロキシDTAn-3 (104)	
16,17-ジヒドロキシDTAn-3(105)	

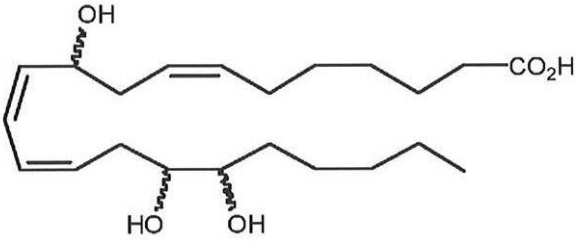
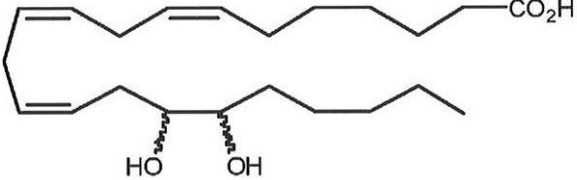
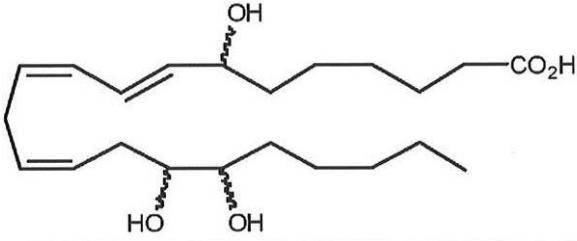
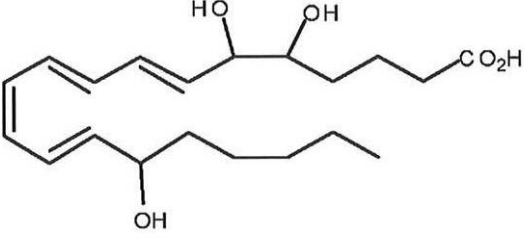
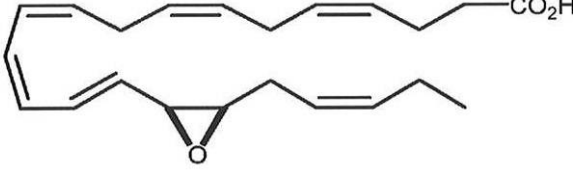
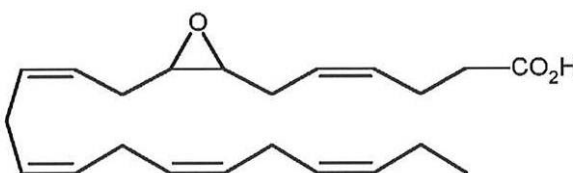
10

20

30

40

【表 1 - 10】

10,16,17-トリヒドロキシDTRAn-6(106)	
16,17-ジヒドロキシDTRAn-6(107)	
7,16,17-トリヒドロキシDTRAn-6(108)	
15-epi-リポキシンA4(109)	
16,17-エポキシDHA(110)	
7,8-エポキシDPA(111)	

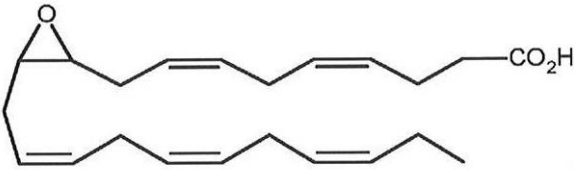
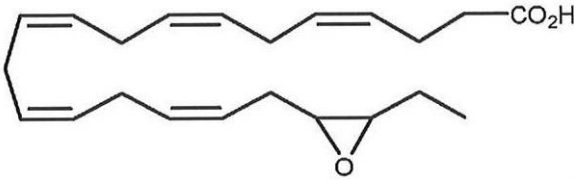
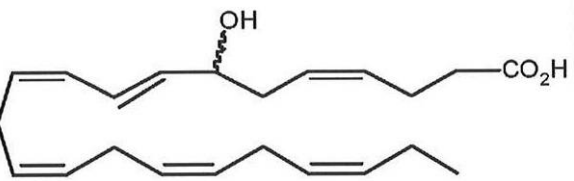
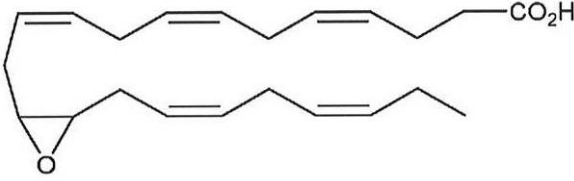
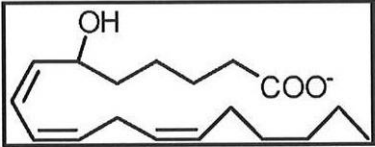
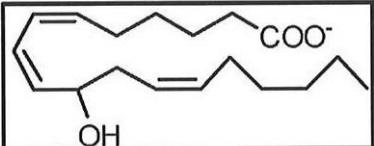
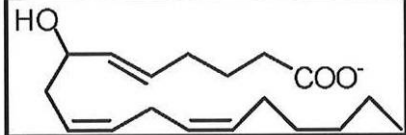
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

10,11エポキシDPA(112)	
19,20エポキシDPA(113)	
7-ヒドロキシDHA(114)	
13,14エポキシDPA(115)	
6-ヒドロキシGLA(116)	
10-ヒドロキシGLA(117)	
7-ヒドロキシGLA(118)	

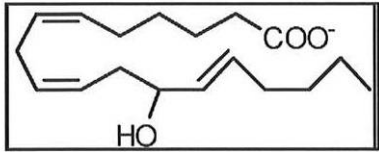
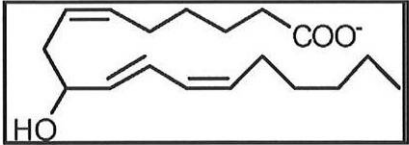
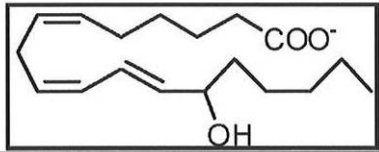
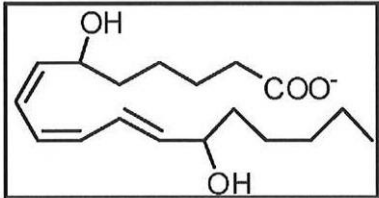
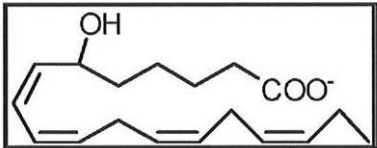
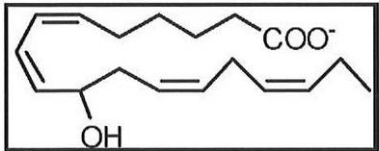
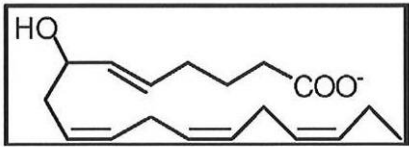
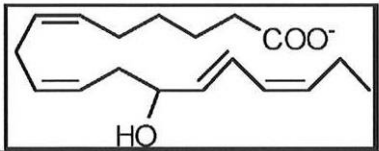
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

12-ヒドロキシGLA(119)	
9-ヒドロキシGLA(120)	
13-ヒドロキシGLA(121)	
6,13ジヒドロキシGLA(122)	
6-ヒドロキシSDA(123)	
10-ヒドロキシSDA(124)	
7-ヒドロキシSDA(125)	
12-ヒドロキシSDA(126)	

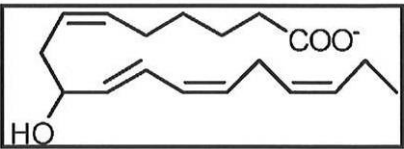
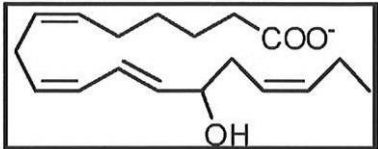
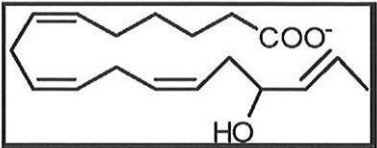
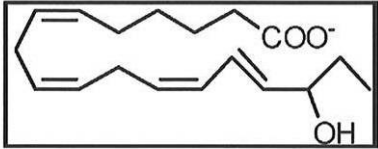
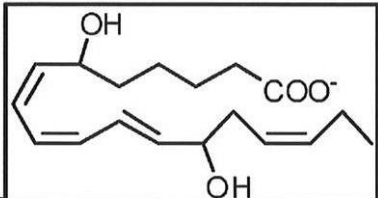
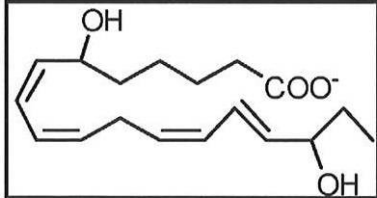
10

20

30

40

【表 1 - 13】

9-ヒドロキシSDA(127)	
13-ヒドロキシSDA(128)	
15-ヒドロキシSDA(129)	
16-ヒドロキシSDA(130)	
6,13ジヒドロキシSDA(131)	
6,16ジヒドロキシSDA(132)	

10

20

30

【0309】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他のオキシリピン化合物としては、表1に示されている化合物の類似体が挙げられる。そのような化合物としては、限定されるものではないが、1つもしくは複数の二重結合が三重結合によって置き換えられた類似体、1つもしくは複数のカルボキシ基が誘導体化されて、エステル、アミド、もしくは塩を形成している類似体、ヒドロキシルを有する炭素が（例えば、置換もしくは非置換の、分岐状もしくは非分岐状アルキル、アルケニル、もしくはアルキニル基、置換もしくは非置換のアリール基、置換もしくは非置換の、分岐状もしくは非分岐状アルキルアリール基、ハロゲン原子によって）さらに誘導体化されて、第三級アルコール（もしくはそのエーテル、エステル、もしくは他の誘導体）を形成している類似体、1つもしくは複数のヒドロキシル基が誘導体化されて、エステルもしくは保護アルコールを形成している類似体、または前述の修飾の

40

50

いずれかの組み合わせを有する類似体が挙げられる。

【0310】

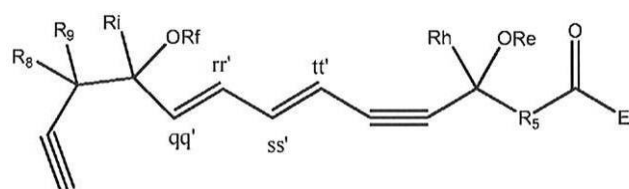
本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外されるさらなるオキシリピン化合物としては、以下：ドコサペンタエン酸の単離ドコサノイド (DPAn-6)；DPAn-6のモノヒドロキシ、ジヒドロキシ、およびトリヒドロキシ誘導体；ドコサペンタエン酸の単離ドコサノイド (DPAn-3)；DPAn-3のモノヒドロキシ、ジヒドロキシ、およびトリヒドロキシ誘導体；ドコサペンタエン酸の単離ドコサノイド (DTAn-6)；またはDTAn-6のモノヒドロキシ、ジヒドロキシ、およびトリヒドロキシ誘導体が挙げられる。

【0311】

本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物における活性薬剤としての使用に関して任意選択で除外される他の化合物としては、式Iの化合物、

【0312】

【化111】



(I)

および薬学的に許容されるその塩〔式中、

炭素 qq' と炭素 rr' との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、

炭素 ss' と炭素 tt' との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、

Re および Rf は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル（例えば、アルコキシアシル、アミノアシル）、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、またはシリル、好ましくは、水素、アシル（例えば、アルコキシアシル、アミノアシル）、アミノカルボニル、およびアルコキシカルボニル、最も好ましくは水素から選択され、

E は、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、3-メチルブトキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、または1,1,2-トリメチルプロポキシ等の分岐状アルコキシ、好ましくはイソプロポキシであり、

Rh および Ri は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、またはヘテロアリール、好ましくは水素またはアルキル、最も好ましくは水素から選択され、

R5 は、以下の i ~ iv : i) CH₂CH(R₆)CH₂ (式中、R₆ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フルオロ、ヒドロキシル、またはアルコキシである)、ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂ (式中、R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、もしくはフルオロであるか、または R₆ および R₇ は、一緒に接続されて、炭素環式環もしくは複素環式環を形成する)、iii) CH₂OCH₂、CH₂C(O)CH₂、CH₂、または CH₂CH₂、あるいは iv) R₅ は、炭素環式環、複素環式環、アリール環、またはヘテロアリール環であること、好ましくは (CH₂)₃ から選択され、かつ

R₈ および R₉ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アルコキシ、アリール、もしくはヘテロアリールから選択されるか、または R₈ および R₉ は、一緒に接続されて、炭素環式環もしくは複素環式環を形成し、好ましくは水素およびアルキル、最も好ましくは水素から選択される〕が挙げられる。

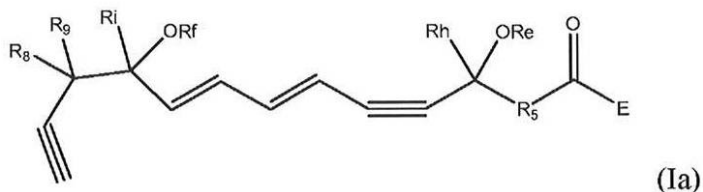
【0313】

例えば、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物から任意選択で除外

される活性薬剤は、式 I a の化合物、

【 0 3 1 4 】

【 化 1 1 2 】



10

および薬学的に許容されるその塩〔式中、

R e および R f は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル（例えば、アルコキシアシル、アミノアシル）、アミノカルボニル、アルコシカルボニル、またはシリル、好ましくは、水素、アシル（例えば、アルコキシアシル、アミノアシル）、アミノカルボニル、およびアルコシカルボニル、最も好ましくは水素から選択され、

E は、イソプロポキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、3 - メチルブトキシ、2, 2 - ジメチルプロポキシ、または 1, 1, 2 - トリメチルプロポキシ等の分岐状アルコキシ、好ましくはイソプロポキシであり、

R h および R i は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、またはヘテロアリール、好ましくは水素またはアルキル、最も好ましくは水素から選択され、

20

R₅ は、以下の i ~ iv : i) CH₂CH(R₆)CH₂ (式中、R₆ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フルオロ、ヒドロキシル、またはアルコキシである)、ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂ (式中、R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、もしくはフルオロであるか、または R₆ および R₇ は、一緒に接続されて、炭素環式環もしくは複素環式環を形成する)、iii) CH₂OCH₂、CH₂C(O)CH₂、CH₂、または CH₂CH₂、あるいは iv) R₅ は、炭素環式環、複素環式環、アリール環、またはヘテロアリール環であること、好ましくは (CH₂)₃ から選択され、かつ

30

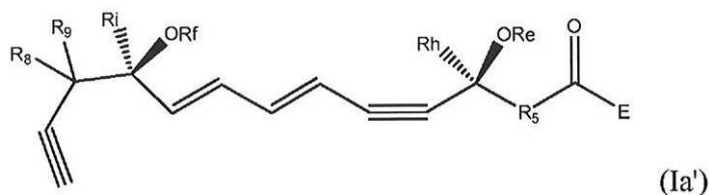
R₈ および R₉ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アルコキシ、アリール、もしくはヘテロアリールから選択されるか、または R₈ および R₉ は、一緒に接続されて、炭素環式環もしくは複素環式環を形成し、好ましくは水素およびアルキル、最も好ましくは水素から選択される〕であり得る。

【 0 3 1 5 】

式 I a のある特定の好ましい実施形態においては、- OR f および - OR e を有する炭素の立体化学は、式 I a ' に示されている通りである。

【 0 3 1 6 】

【 化 1 1 3 】



40

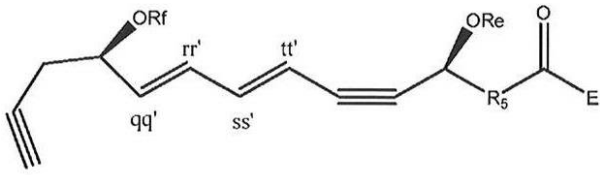
【 0 3 1 7 】

ある特定の実施形態においては、式 I の化合物は、式 I I 、

【 0 3 1 8 】

50

【化 1 1 4】



および薬学的に許容されるその塩〔式中、炭素 $q q'$ と炭素 $r r'$ との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、炭素 $s s'$ と炭素 $t t'$ との二重結合の立体化学は、シスまたはトランスであり、 $R e$ 、 $R f$ 、 R_5 、および E は、上に定義された通りである〕によって表される。

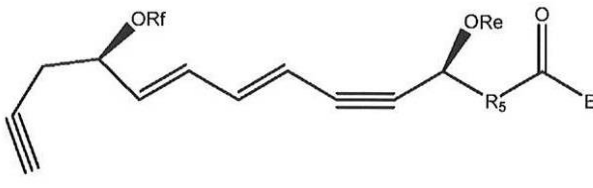
10

【0 3 1 9】

例えば、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物から任意選択で除外される活性薬剤は、式 I I a の化合物、

【0 3 2 0】

【化 1 1 5】



20

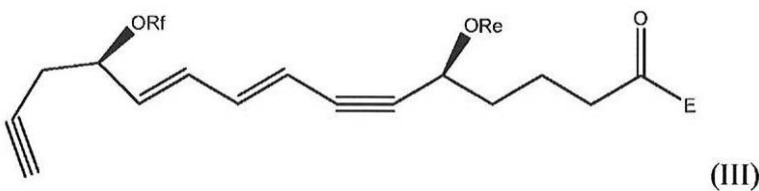
および薬学的に許容されるその塩〔式中、 $R e$ 、 $R f$ 、 R_5 、および E は、上に定義された通りである〕であり得る。

【0 3 2 1】

ある特定の実施形態においては、式 I または I I の化合物は、式 I I I、

【0 3 2 2】

【化 1 1 6】



30

および薬学的に許容されるその塩〔式中、 $R e$ 、 $R f$ 、および E は、上に定義された通りである〕によって表される。

【0 3 2 3】

式 I ~ I I I のある特定の実施形態においては、 E が $O - R$ を表す場合（式中、 R は、酸素原子に結合している位置で分岐している、アルキル基、好ましくは低級アルキル基を表す）、そのような組成物から任意選択で除外される。そのような例示的 R 部分としては、 $-CH(CH_3)_2$ （イソプロピル）、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ （*sec*-ブチル）、および $-C(CH_3)_3$ （*tert*-ブチル）が挙げられる。

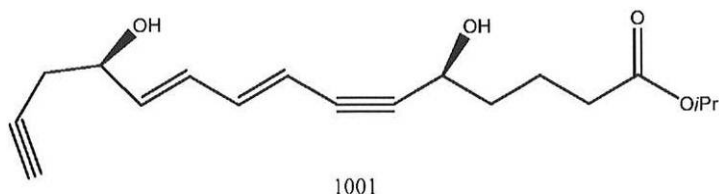
40

【0 3 2 4】

式 I、I I、および I I I の例示的化合物としては、化合物 1 0 0 1、

【0 3 2 5】

【化 1 1 7】



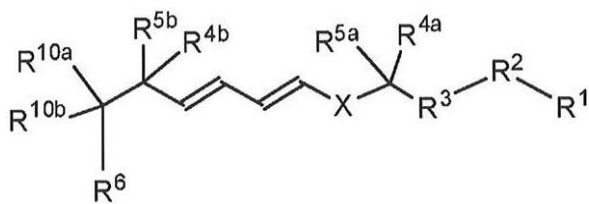
および薬学的に許容されるその塩が挙げられる。

【0 3 2 6】

一部の実施形態においては、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物から任意選択で除外される活性薬剤は、式 I V の化合物、

【0 3 2 7】

【化 1 1 8】



または薬学的に許容されるその塩〔式中、

X は、 $-C-C-$ 、 $-C(R^7)=C(R^7)-$ 、 $-(シクロプロピル)-$ 、 $-(シクロブチル)-$ 、 $-(シクロペンチル)-$ 、および $-(シクロヘキシル)-$ から選択され、

R^1 は、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)-SO_2-R^c$ 、および $-N(R^a)(R^b)$ から選択され、ここで、 R^a および R^b のそれぞれは、独立して、 H 、 C_1-C_6 -アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、 R^c は、 C_1-C_6 -アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、

R^2 は、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO(OR)-$ 、およびテトラゾールから選択され、

R は、水素およびアルキルから選択され、

R^3 は、炭素環式環、複素環式環、 $-(CH_2)_n-$ 、 $CH_2C(O)CH_2$ 、および CH_2-O-CH_2 から選択され、ここで、

n は、1 ~ 3 の整数であり、

R^3 中の任意の水素原子は、任意選択でかつ独立して、ハロ、 (C_1-C_5) -アルキル、ペルフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、または $O-(C_1-C_5)$ -アルキルによって置き換えられ、かつ

R^3 中の共通する炭素原子に結合する任意の 2 つの水素原子は、任意選択で、それらが結合している炭素原子と一緒に、炭素環式環または複素環式環を形成し、

R^{4a} および R^{4b} のそれぞれは、独立して、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $-O$ -アリール、 O -ヘテロアリール、 $-O-C(O)-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $-O-C(O)$ -アリール、 $-O-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-O-C(O)-O-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $-O-C(O)-O$ -アリール、 $-O-C(O)-O$ -ヘテロアリール、および $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$ から選択され、

ここで、任意のアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、任意選択で、最大 3 つの、ハロ、 (C_1-C_5) -アルキル、 $O-(C_1-C_5)$ -アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、エステル、アルコキシカルボニル、アシル、チオエステル、チオアシル、チオエーテル、アミノ、アミド、アシルアミノ、シアノ、およびニトロから独立して選択される置換基によって置換されており、

10

20

30

40

50

R^{5a} および R^{5b} のそれぞれは、独立して、水素、ハロ、 $(C_1 - C_5)$ - アルキル、ペルフルオロアルキル、アリール、およびヘテロアリール、好ましくは水素、ハロ、および $(C_1 - C_5)$ - アルキルから選択され、

R^6 は、 $-$ フェニル、 $-$ $(C_1 - C_5)$ - アルキル、 $-$ $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキル、 $-$ $C(C)(C)$ - フェニル、 $-$ $C(C)(C)$ - $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキル、 $-$ $C(C)(C)$ - $(C_1 - C_5)$ - アルキル、および $-$ O - フェニルから選択され、ここで、フェニルは、任意選択で、最大3つの、ハロ、 $(C_1 - C_5)$ - アルキル、O - $(C_1 - C_5)$ - アルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、エステル、アルコキシカルボニル、アシル、チオエステル、チオアシル、チオエーテル、アミノ、アミド、アシルアミノ、シアノ、およびニトロから独立して選択される置換基によって置換されており、

また、 R^6 は、以下の場合：

a) X が $-C(R^7)=C(R^7)-$ もしくは $-(シクロプロピル)-$ である場合、または

b) R^{4a} および R^{4b} のそれぞれが水素もしくはハロである場合、または

c) R^{5a} および R^{5b} のそれぞれがハロである場合、または

d) R^2 が $-CH_2-$ である場合、追加的に $-C(C)H$ から選択され、

各 R^7 は、独立して、水素および $(C_1 - C_5)$ - アルキルから選択されるか、または R^7 の2つの出現が、任意選択で、それらが結合している炭素と一緒にあって、5員環もしくは6員環を形成してもよく、

R^{10a} および R^{10b} のそれぞれは、独立して、水素、 $(C_1 - C_5)$ - アルキル、ペルフルオロアルキル、O - $(C_1 - C_5)$ - アルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択されるか、または R^{10a} および R^{10b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、炭素環式環もしくは複素環式環を形成し、

かつ各二重結合は、独立して、E配置またはZ配置である]であり得る。

【0328】

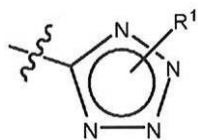
ある特定の実施形態においては、 R^1 が $-OM$ である場合、Mは、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、Na、K、Mg、およびZnから選択されるカチオンであり、そのような組成物から任意選択で除外される。

【0329】

ある特定の実施形態においては、 R_2 および R_1 は、一緒にあって、

【0330】

【化119】



である。

【0331】

ある特定の実施形態においては、Xは $-C(C)-$ である。ある特定の実施形態においては、Xは、 $-C(R^7)=C(R^7)-$ 、 $-(シクロプロピル)-$ 、 $-(シクロブチル)-$ 、 $-(シクロペンチル)-$ 、または $-(シクロヘキシル)-$ である。ある特定の実施形態においては、Xは $-C(R^7)=C(R^7)-$ である。ある特定の実施形態においては、Xは、 $-C(C)-$ 、 $-(シクロプロピル)-$ 、 $-(シクロブチル)-$ 、 $-(シクロペンチル)-$ 、または $-(シクロヘキシル)-$ である。ある特定の実施形態においては、Xは $-(シクロプロピル)-$ である。ある特定の実施形態においては、Xは、 $-C(C)-$ または $-C(R^7)=C(R^7)-$ である。Xが $-(シクロプロピル)-$ 、 $-(シクロブチル)-$ 、 $-(シクロペンチル)-$ 、または $-(シクロヘキシル)-$ である、ある特定の実施形態においては、 R^{4a} を有するオレフィンおよび炭素は、 $-(シクロプロピル)-$ 、 $-(シクロブチル)-$ 、 $-(シクロペンチル)-$ 、または $-(シクロヘキシル)-$ 環系上の

隣接する炭素に結合している。

【0332】

ある特定の実施形態においては、 R^{4b} は水素である。ある特定の実施形態においては、 R^{4b} は、ハロ、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $-O$ -アリール、 O -ヘテロアリール、 $-O-C(O)-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $-O-C(O)$ -アリール、 $-O-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-O-C(O)-O-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $-O-C(O)-O$ -アリール、 $-O-C(O)-O$ -ヘテロアリール、または $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$ であり、ここで、任意のアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、任意選択で、最大3つの、ハロ、 $(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $O-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、エステル、アルコキシカルボニル、アシル、チオエステル、チオアシル、チオエーテル、アミノ、アミド、アシルアミノ、シアノ、およびニトロから独立して選択される置換基によって置換されている。ある特定の実施形態においては、 R^{4b} はフルオロである。ある特定の実施形態においては、 R^{4b} は、水素、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $-O$ -アリール、 O -ヘテロアリール、 $-O-C(O)-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $-O-C(O)$ -アリール、 $-O-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-O-C(O)-O-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $-O-C(O)-O$ -アリール、 $-O-C(O)-O$ -ヘテロアリール、または $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$ であり、ここで、任意のアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、任意選択で、最大3つの、ハロ、 $(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $O-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、エステル、アルコキシカルボニル、アシル、チオエステル、チオアシル、チオエーテル、アミノ、アミド、アシルアミノ、シアノ、およびニトロから独立して選択される置換基によって置換されている。ある特定の実施形態においては、 R^{4b} は、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 O -アリール、 O -ヘテロアリール、 $-O-C(O)-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $O-C(O)$ -アリール、 $O-C(O)$ -ヘテロアリール、および $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$ から選択される。ある特定の実施形態においては、 R^{4b} は、水素、ハロ、 $-O-C(O)-O-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $-O-C(O)-O$ -アリール、または $-O-C(O)-O$ -ヘテロアリールであり、ここで、任意のアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、任意選択で、最大3つの、ハロ、 $(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $O-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、エステル、アルコキシカルボニル、アシル、チオエステル、チオアシル、チオエーテル、アミノ、アミド、アシルアミノ、シアノ、およびニトロから独立して選択される置換基によって置換されている。ある特定の実施形態においては、 R^{4b} は、水素、ハロ、 $-OH$ 、または $-O-(C_1 \sim C_5)$ -アルキルから選択される。ある特定の実施形態においては、 R^{4b} は、 $-O$ -アリール、 O -ヘテロアリール、 $-O-C(O)-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $-O-C(O)$ -アリール、 $-O-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-O-C(O)-O-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $-O-C(O)-O$ -アリール、 $-O-C(O)-O$ -ヘテロアリール、および $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$ から選択され、ここで、任意のアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、任意選択で、最大3つの、ハロ、 $(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、 $O-(C_1 \sim C_5)$ -アルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、エステル、アルコキシカルボニル、アシル、チオエステル、チオアシル、チオエーテル、アミノ、アミド、アシルアミノ、

10

20

30

40

50

シアノ、およびニトロから独立して選択される置換基によって置換されている。ある特定の
実施形態においては、 R^{4b} は、水素またはハロゲンから選択される。

【0333】

ある特定の実施形態においては、 R^{4b} は、(R)配置である。ある特定の実施形態に
おいては、 R^{4b} は、(S)配置である。

【0334】

ある特定の実施形態においては、 R^{4a} は水素である。ある特定の実施形態においては
、 R^{4a} は、ハロゲン、-OH、-O-($C_1 \sim C_5$)-アルキル、-O-アリール、O-ヘ
テロアリール、-O-C(O)-($C_1 \sim C_5$)-アルキル、-O-C(O)-アリール
、-O-C(O)-ヘテロアリール、-O-C(O)-O-($C_1 \sim C_5$)-アルキル、
-O-C(O)-O-アリール、-O-C(O)-O-ヘテロアリール、または-O-C
(O)-N(R^a)(R^b)であり、ここで、任意のアルキル、アリール、またはヘテロ
アリールは、任意選択で、最大3つの、ハロゲン、($C_1 \sim C_5$)-アルキル、O-($C_1 \sim$
 C_5)-アルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、エステル、アルコキシカルボニル、ア
シル、チオエステル、チオアシル、チオエーテル、アミノ、アミド、アシルアミノ、シア
ノ、およびニトロから独立して選択される置換基によって置換されている。ある特定の
実施形態においては、 R^{4a} はフルオロである。ある特定の実施形態においては、 R^{4a} は
、水素、-OH、-O-($C_1 \sim C_5$)-アルキル、-O-アリール、O-ヘテロアリ
ール、-O-C(O)-($C_1 \sim C_5$)-アルキル、-O-C(O)-アリール、-O-C
(O)-ヘテロアリール、-O-C(O)-O-($C_1 \sim C_5$)-アルキル、-O-C
(O)-O-アリール、-O-C(O)-O-ヘテロアリール、または-O-C(O)-N
(R^a)(R^b)であり、ここで、任意のアルキル、アリール、またはヘテロアリールは
、任意選択で、最大3つの、ハロゲン、($C_1 \sim C_5$)-アルキル、O-($C_1 \sim C_5$)-ア
ルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、エステル、アルコキシカルボニル、アシル、チ
オエステル、チオアシル、チオエーテル、アミノ、アミド、アシルアミノ、シアノ、お
よびニトロから独立して選択される置換基によって置換されている。ある特定の
実施形態においては、 R^{4a} は、-OH、-O-($C_1 \sim C_5$)-アルキル、O-アリール、O-ヘ
テロアリール、-O-C(O)-($C_1 \sim C_5$)-アルキル、O-C(O)-アリール、O
-C(O)-ヘテロアリール、および-O-C(O)-N(R^a)(R^b)から選択され
る。ある特定の実施形態においては、 R^{4a} は、水素、ハロゲン、-O-C(O)-O-(C
 $_1 \sim C_5$)-アルキル、-O-C(O)-O-アリール、または-O-C(O)-O-ヘ
テロアリールであり、ここで、任意のアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、
任意選択で、最大3つの、ハロゲン、($C_1 \sim C_5$)-アルキル、O-($C_1 \sim C_5$)-アルキ
ル、ヒドロキシル、カルボキシル、エステル、アルコキシカルボニル、アシル、チオエ
ステル、チオアシル、チオエーテル、アミノ、アミド、アシルアミノ、シアノ、お
よびニトロから独立して選択される置換基によって置換されている。ある特定の
実施形態においては、 R^{4a} は、水素、ハロゲン、-OH、または-O-($C_1 \sim C_5$)-アルキルから選択さ
れる。ある特定の実施形態においては、 R^{4a} は、-O-アリール、O-ヘテロアリール
、-O-C(O)-($C_1 \sim C_5$)-アルキル、-O-C(O)-アリール、-O-C(O)
(O)-ヘテロアリール、-O-C(O)-O-($C_1 \sim C_5$)-アルキル、-O-C(O)
(O)-O-アリール、-O-C(O)-O-ヘテロアリール、または-O-C(O)-N(R
 a)(R^b)であり、ここで、任意のアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、
任意選択で、最大3つの、ハロゲン、($C_1 \sim C_5$)-アルキル、O-($C_1 \sim C_5$)-アル
キル、ヒドロキシル、カルボキシル、エステル、アルコキシカルボニル、アシル、チ
オエステル、チオアシル、チオエーテル、アミノ、アミド、アシルアミノ、シアノ、お
よびニトロから独立して選択される置換基によって置換されている。ある特定の
実施形態においては、 R^{4a} は、-OH、-O-($C_1 \sim C_5$)-アルキル、-O-アリール、O-ヘ
テロアリール、-O-C(O)-($C_1 \sim C_5$)-アルキル、-O-C(O)-アリール、
-O-C(O)-ヘテロアリール、-O-C(O)-O-($C_1 \sim C_5$)-アルキル、-
O-C(O)-O-アリール、-O-C(O)-O-ヘテロアリール、および-O-C(O)-

10

20

30

40

50

O) - N (R ^a) (R ^b) から選択され、ここで、任意のアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、任意選択で、最大3つの、ハロ、(C ₁ - C ₅) - アルキル、O - (C ₁ - C ₅) - アルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、エステル、アルコキシカルボニル、アシル、チオエステル、チオアシル、チオエーテル、アミノ、アミド、アシルアミノ、シアノ、およびニトロから独立して選択される置換基によって置換されている。ある特定の実施形態においては、R ^{4 a} は、水素またはハロから選択される。

【0335】

ある特定の実施形態においては、R ^{4 a} は、(S) 配置である。ある特定の実施形態においては、R ^{4 a} は、(R) 配置である。

【0336】

R ^{4 a} が - OH である、ある特定の実施形態においては、R ^{5 a} は、水素または(C ₁ - C ₅) - アルキルから選択される。R ^{4 a} が - OH、- O - (C ₁ ~ C ₅) - アルキル、- O - アリール、O - ヘテロアリール、- O - C (O) - (C ₁ ~ C ₅) - アルキル、- O - C (O) - アリール、- O - C (O) - ヘテロアリール、- O - C (O) - O - (C ₁ ~ C ₅) - アルキル、- O - C (O) - O - アリール、- O - C (O) - O - ヘテロアリール、および - O - C (O) - N (R ^a) (R ^b) から選択される、ある特定の実施形態においては、R ^{5 a} は、水素または(C ₁ - C ₅) - アルキルから選択される。ある特定の実施形態においては、R ^{5 a} はフルオロである。ある特定の実施形態においては、R ^{5 a} は、水素および(C ₁ - C ₅) - アルキルから選択される。

10

【0337】

R ^{4 b} が - OH である、ある特定の実施形態においては、R ^{5 b} は、水素または(C ₁ - C ₅) - アルキルから選択される。R ^{4 b} が - OH、- O - (C ₁ ~ C ₅) - アルキル、- O - アリール、O - ヘテロアリール、- O - C (O) - (C ₁ ~ C ₅) - アルキル、- O - C (O) - アリール、- O - C (O) - ヘテロアリール、- O - C (O) - O - (C ₁ ~ C ₅) - アルキル、- O - C (O) - O - アリール、- O - C (O) - O - ヘテロアリール、および - O - C (O) - N (R ^a) (R ^b) から選択される、ある特定の実施形態においては、R ^{5 b} は、水素または(C ₁ - C ₅) - アルキルから選択される。ある特定の実施形態においては、R ^{5 b} はフルオロである。ある特定の実施形態においては、R ^{5 b} は、水素および(C ₁ - C ₅) - アルキルから選択される。

20

【0338】

ある特定の実施形態においては、R ² は - CH ₂ - である。ある特定の実施形態においては、R ² は - C (O) - である。

30

【0339】

ある特定の実施形態においては、R ^a は、H および(C ₁ - C ₆) - アルキルから選択される。ある特定の実施形態においては、R ^a は、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択される。

【0340】

ある特定の実施形態においては、R ^b は、H および(C ₁ - C ₆) - アルキルから選択される。ある特定の実施形態においては、R ^b は、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択される。

40

【0341】

ある特定の実施形態においては、R ^c は、C ₁ - C ₆ - アルキル、アリール、またはヘテロアリールである。ある特定の実施形態においては、R ^c は、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択される。

【0342】

R ³ が炭素環式環、複素環式環、- (CH ₂) _n -、および CH ₂ C (O) CH ₂ から選択される、ある特定の実施形態においては、R ³ 中の任意の水素原子が、任意選択でかつ独立して、ハロ、(C ₁ - C ₅) - アルキル、ペルフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、または O - (C ₁ - C ₅) - アルキルによって置き換えられる。R ³ が - CH ₂ - O - CH ₂ である、ある特定の実施形態においては、R ³ 中の任意の

50

水素原子は、任意選択でかつ独立して、ハロ、 $(C_1 - C_5)$ -アルキル、ペルフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または $O - (C_1 - C_5)$ -アルキルによって置き換えられる。ある特定の実施形態においては、 R^3 は、 $-(CH_2)_n$ -および $-CH_2-O-CH_2$ から選択され、ここで、 n は1~3の整数であり、最大2つの、 R^3 中の水素原子が、任意選択でかつ独立して、 $(C_1 - C_5)$ -アルキルによって置き換えられる。ある特定の実施形態においては、 R^3 は、炭素環式環、複素環式環、および $CH_2C(O)CH_2$ から選択され、ここで、 n は1~3の整数であり、 R^3 中の任意の水素原子は、任意選択でかつ独立して、ハロ、 $(C_1 - C_5)$ -アルキル、ペルフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、または $O - (C_1 - C_5)$ -アルキルによって置き換えられ、かつ R^3 中の共通する炭素原子に結合する任意の2つの水素原子は、任意選択で、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、炭素環式環または複素環式環を形成する。

10

【0343】

ある特定の実施形態においては、 R^{10a} は水素である。ある特定の実施形態においては、 R^{10a} は、 $(C_1 - C_5)$ -アルキル、ペルフルオロアルキル、 $O - (C_1 - C_5)$ -アルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択されるか、または R^{10a} が、 R^{10b} およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、炭素環式環もしくは複素環式環を形成する。

【0344】

ある特定の実施形態においては、 R^{10b} は水素である。ある特定の実施形態においては、 R^{10b} は、 $(C_1 - C_5)$ -アルキル、ペルフルオロアルキル、 $O - (C_1 - C_5)$ -アルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択されるか、または R^{10b} が、 R^{10a} およびそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、炭素環式環もしくは複素環式環を形成する。

20

【0345】

ある特定の実施形態においては、 R^1 は $-OR^a$ である。ある特定の実施形態においては、 R^1 は、 $-N(R^a)-SO_2-R^c$ および $-N(R^a)(R^b)$ から選択される。ある特定の実施形態においては、 R^1 は $-N(R^a)-SO_2-R^c$ である。ある特定の実施形態においては、 R^1 は、 $-OR^a$ および $-N(R^a)(R^b)$ から選択される。ある特定の実施形態においては、 R^1 は $-N(R^a)(R^b)$ である。ある特定の実施形態においては、 R^1 は、 $-OR^a$ および $-N(R^a)-SO_2-R^c$ から選択される。

30

【0346】

ある特定の実施形態においては、 R^7 は水素である。ある特定の実施形態においては、 R^7 は $(C_1 - C_5)$ -アルキルであるか、または R^7 の2つの出現が、任意選択で、それらが結合している炭素と一緒にあって、5員環もしくは6員環を形成してもよい。

【0347】

ある特定の実施形態においては、 X は $-C-C-$ であり、 R^{4b} は水素である。

【0348】

ある特定の実施形態においては、 X は $-C-C-$ であり、 R^{4a} は水素である。

【0349】

ある特定の実施形態においては、 X は $-C-C-$ であり、 R^{4a} はフルオロであり、 R^{5a} はフルオロである。

40

【0350】

ある特定の実施形態においては、 X は $-C-C-$ であり、 R^{4b} はフルオロであり、 R^{5b} はフルオロである。

【0351】

ある特定の実施形態においては、 X は $-C-C-$ であり、 R^{4a} および R^{4b} のそれぞれは、独立して、 $-OH$ 、 $-O - (C_1 - C_5)$ -アルキル、 O -アリール、 O -ヘテロアリール、 $-O - C(O) - (C_1 - C_5)$ -アルキル、 $O - C(O) -$ アリール、 $O - C(O) -$ ヘテロアリール、および $-O - C(O) - N(R^a)(R^b)$ から選択される

50

。

【0352】

ある特定の実施形態においては、Xは $-C-C-$ であり、 R^2 は $-CH_2-$ である。

【0353】

ある特定の実施形態においては、Xは、 $-(シクロプロピル)-$ 、 $-(シクロブチル)-$ 、 $-(シクロペンチル)-$ 、または $-(シクロヘキシル)-$ である。ある特定の実施形態においては、Xは $-(シクロプロピル)-$ である。

【0354】

ある特定の実施形態においては、Xは $-C(R^7)=C(R^7)-$ である。

【0355】

ある特定の実施形態においては、 R^a および R^b のそれぞれは、独立して、Hおよび C_1-C_6 -アルキルから選択され、 R^c は C_1-C_6 -アルキルであり、 R^3 は、 $-(CH_2)_n-$ および $-CH_2-O-CH_2-$ から選択され、ここで、nは1~3の整数であり、最大2つの、 R^3 中の水素原子が、任意選択でかつ独立して、 (C_1-C_5) -アルキルによって置き換えられ、 R^{4a} および R^{4b} のそれぞれは、独立して、水素、ハロ、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_5)$ -アルキルから選択され、かつ R^{10a} および R^{10b} のそれぞれは、水素である。

【0356】

ある特定の実施形態においては、各二重結合は、E配置である。ある特定の実施形態においては、各二重結合は、Z配置である。ある特定の実施形態においては、1つの二重結合がE配置であり、1つの二重結合がZ配置である。

【0357】

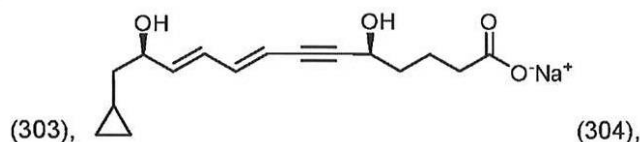
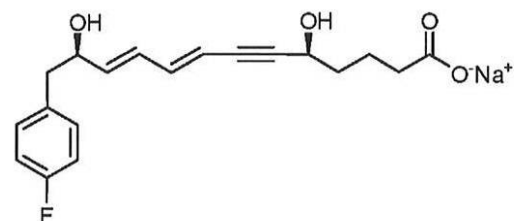
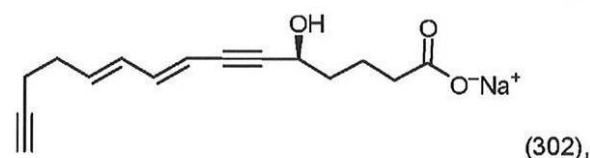
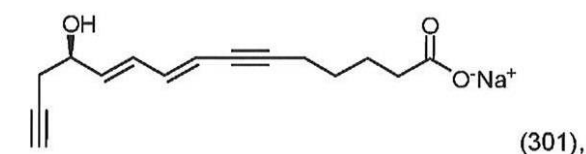
ある特定の実施形態においては、前述のものの任意の組み合わせが、本発明において企図される。当業者であれば、本明細書に開示される化合物の変換領域の個別の可能な残基の全ての具体的な組み合わせを認識するであろう。例えば、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^7 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、n、およびXが、本開示の範囲内に入る。例として、 R^{4a} に関して列挙された様々な特定の実施形態のいずれかを、Xの、列挙された様々な特定の実施形態のいずれかと組み合わせることができる。

【0358】

ある特定の実施形態においては、そのような組成物から任意選択で除外される化合物は、以下：

【0359】

【化120-1】



10

20

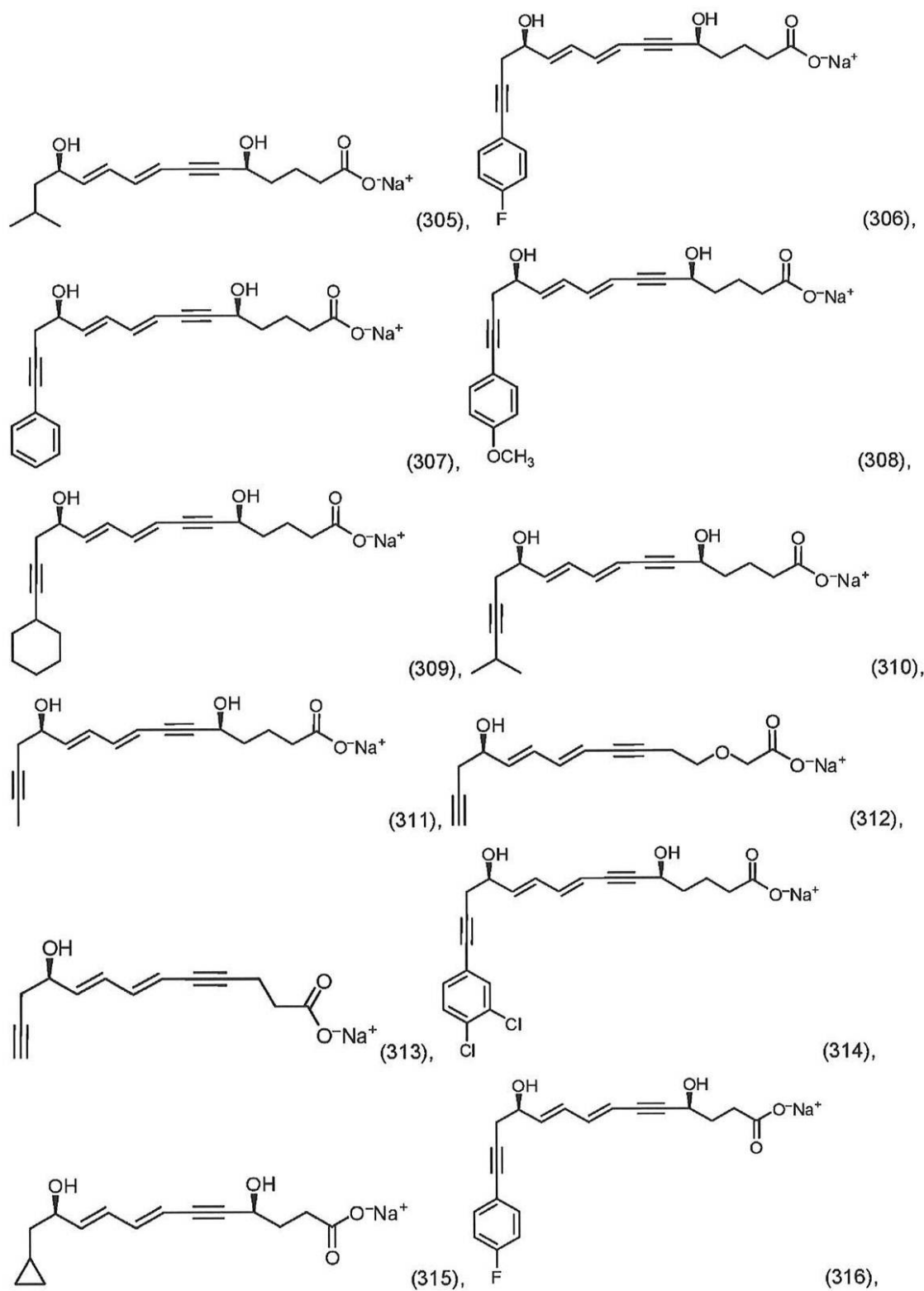
30

40

50

【 0 3 6 0 】

【 化 1 2 0 - 2 】



10

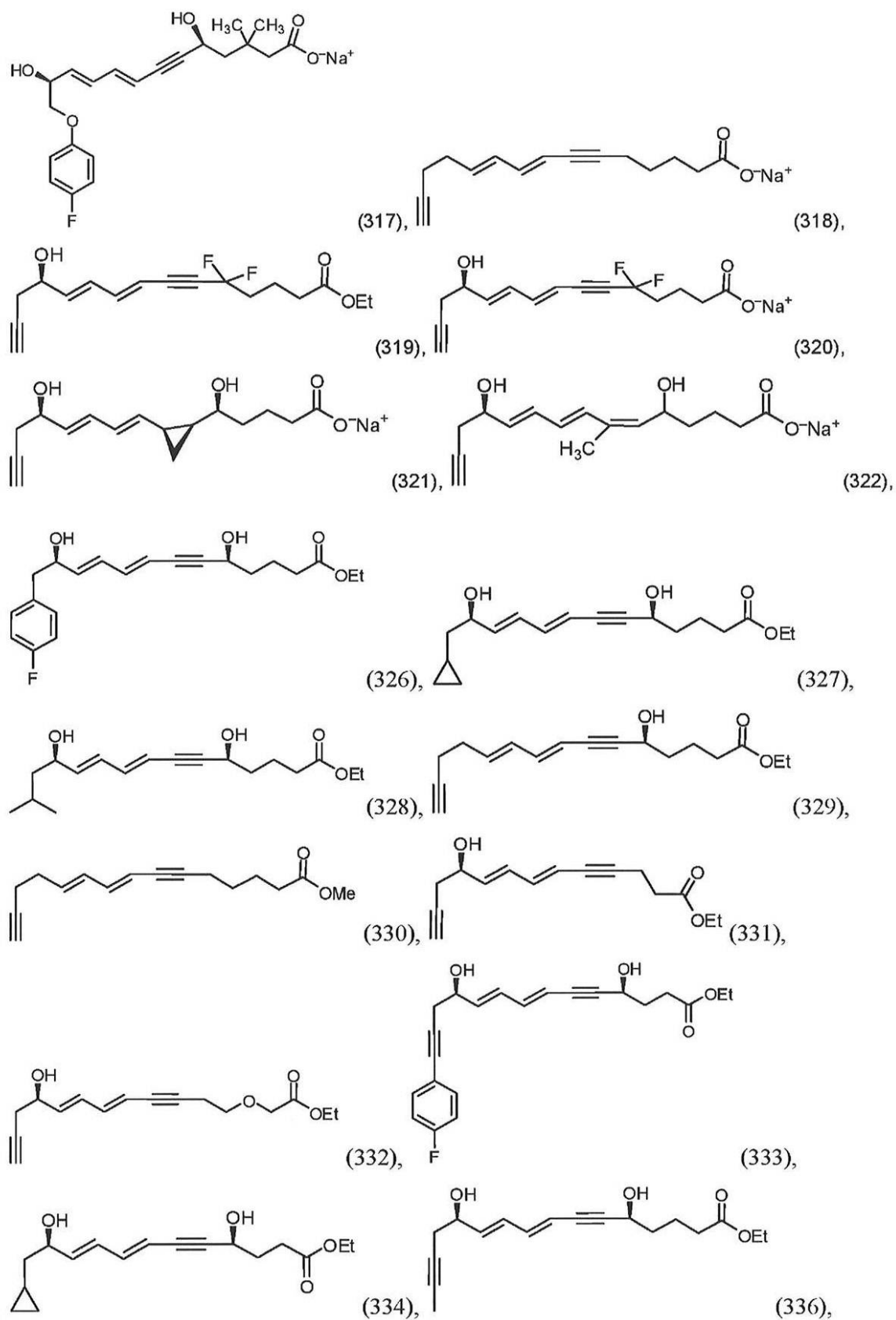
20

30

40

【 0 3 6 1 】

【化 1 2 0 - 3】



10

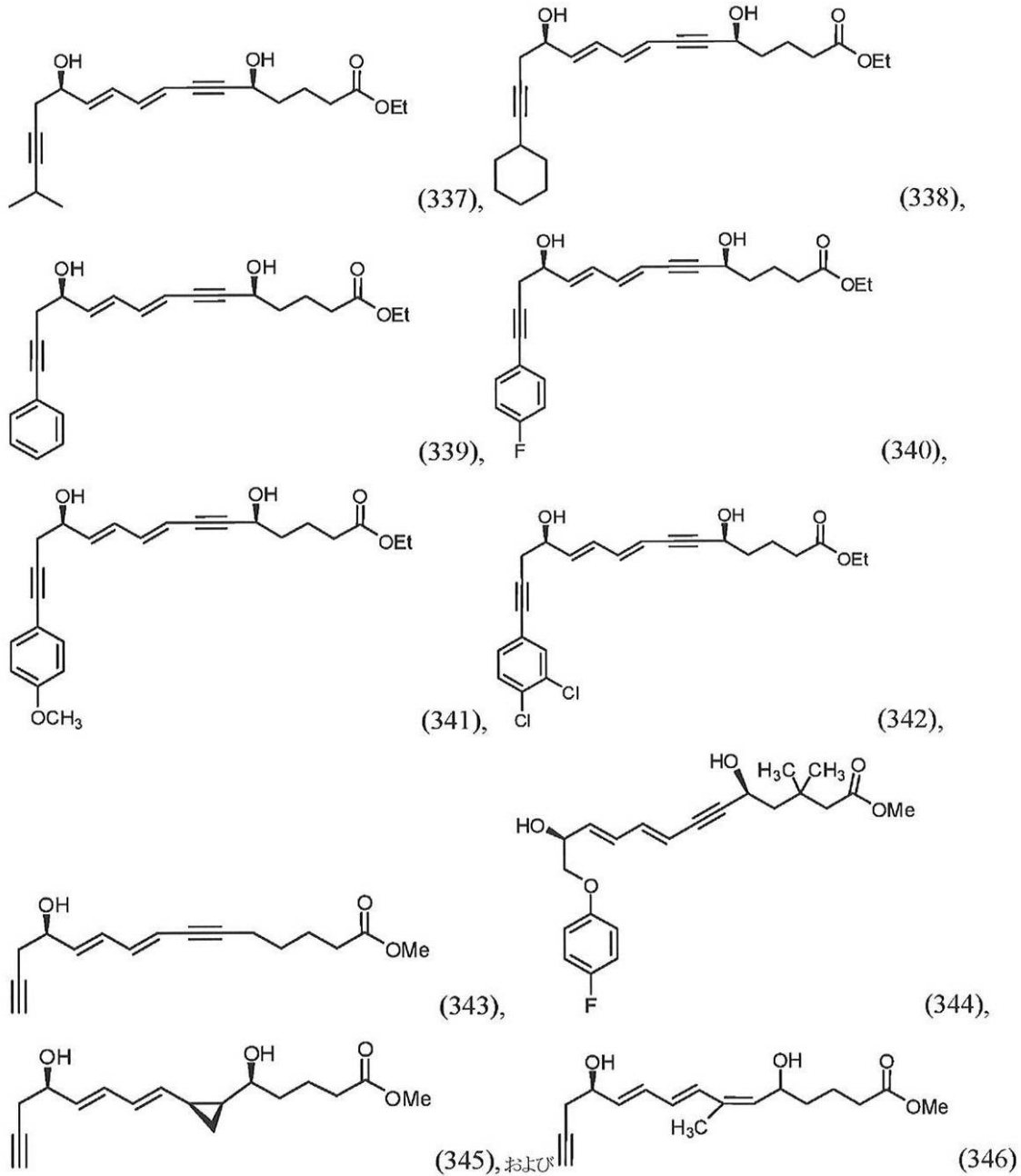
20

30

40

【 0 3 6 2】

【化 1 2 0 - 4】



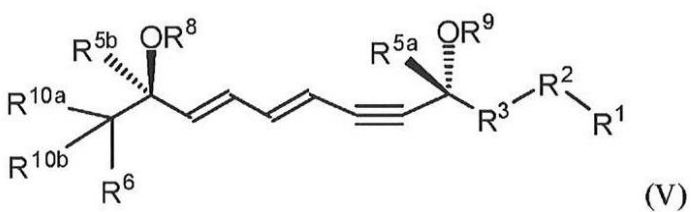
のいずれか 1 つから選択される。

【 0 3 6 3】

一部の実施形態においては、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物から任意選択で除外される活性薬剤は、式 V の化合物、

【 0 3 6 4】

【化 1 2 1】



10

20

30

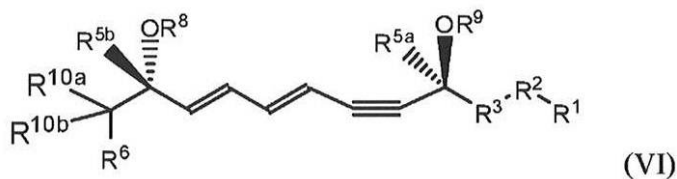
40

50

もしくは式 V I の化合物、

【 0 3 6 5 】

【 化 1 2 2 】



10

または薬学的に許容される前述のもののいずれかの塩 [式中、

R^1 は、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)-SO_2-R^c$ 、および $-N(R^a)(R^b)$ から選択され、ここで、 R^a および R^b のそれぞれは、独立して、 H 、 C_1-C_6 -アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、 R^c は、 C_1-C_6 -アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択され、

R^2 は、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO(OR)-$ 、およびテトラゾールから選択され、

R は、水素およびアルキルから選択され、

R^3 は、 $-(CH_2)_n-$ および $-CH_2-O-CH_2-$ から選択され、ここで、 n は 1 ~ 3 の整数であり、任意選択で、最大 2 つの、 R^3 中の水素原子が、独立して、ハロ、 (C_1-C_5) -アルキル、または $O-(C_1-C_5)$ -アルキルによって置き換えられ、

R^{5a} および R^{5b} のそれぞれは、独立して、水素、 (C_1-C_5) -アルキル、ペルフルオロアルキル、アリール、およびヘテロアリール、好ましくは水素および (C_1-C_5) -アルキルから選択され、

R^6 は、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-フェニル$ 、 $-(C_1-C_5)$ -アルキル、 $-(C_3-C_7)$ -シクロアルキル、 $-C(CH_3)(C_6H_5)-$ 、 $-C(CH_3)(C_6H_4)-$ 、 $-(C_3-C_7)$ -シクロアルキル、 $-C(CH_3)(C_1-C_5)$ -アルキル、および $-O-フェニル$ から選択され、ここで、フェニルは、任意選択で、最大 3 つの、ハロ、 (C_1-C_5) -アルキル、 $O-(C_1-C_5)$ -アルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、エステル、アルコキシカルボニル、アシル、チオエステル、チオアシル、チオエーテル、アミノ、アミド、アシルアミノ、シアノ、およびニトロから独立して選択される置換基によって置換されており、

R^8 および R^9 のそれぞれは、独立して、水素、 $-(C_1-C_5)$ -アルキル、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C(O)-(C_1-C_5)$ -アルキル、 $-C(O)-アリール$ 、 $-C(O)-ヘテロアリール$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_5)$ -アルキル、 $-C(O)-O-アリール$ 、 $-C(O)-O-ヘテロアリール$ 、および $-C(O)-N(R^a)(R^b)$ から選択され、ここで、任意のアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、任意選択で、最大 3 つの、ハロ、 (C_1-C_5) -アルキル、 $O-(C_1-C_5)$ -アルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、エステル、アルコキシカルボニル、アシル、チオエステル、チオアシル、チオエーテル、アミノ、アミド、アシルアミノ、シアノ、およびニトロから独立して選択される置換基によって置換されており、

R^{10a} および R^{10b} のそれぞれは、独立して、水素、 (C_1-C_5) -アルキル、ペルフルオロアルキル、 $O-(C_1-C_5)$ -アルキル、アリール、およびヘテロアリールから選択されるか、または

R^{10a} および R^{10b} が、それらが結合している炭素原子と一緒に、炭素環式環もしくは複素環式環を形成し、かつ

各二重結合は、独立して、 E 配置または Z 配置である] であり得る。

【 0 3 6 6 】

ある特定の実施形態においては、 R^1 が $-OM$ である場合、 M は、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、 Na 、 K 、 Mg 、および Zn から選択されるカチオンであり、

50

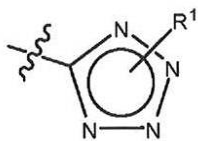
そのような組成物から任意選択で除外される。

【0367】

ある特定の実施形態においては、 R^2 および R^1 は、一緒になって、

【0368】

【化123】



10

である。

【0369】

ある特定の実施形態においては、 R^2 は $-C(O)-$ である。ある特定の実施形態においては、 R^1 は $-OR^a$ であり、ここで、 R^a は水素または $C_1 - C_6$ - アルキルである。ある特定の実施形態においては、 R^3 は $-(CH_2)_n-$ であり、ここで、 n は3である。ある特定の実施形態においては、 R^6 は $-CCH$ である。ある特定の実施形態においては、 R^{5a} は水素である。ある特定の実施形態においては、 R^{5b} は水素である。ある特定の実施形態においては、 R^{10a} は水素である。ある特定の実施形態においては、 R^{10b} は水素である。ある特定の実施形態においては、 R^2 は $-C(O)-$ であり、 R^1 は $-OR^a$ であり、ここで、 R^a は $C_1 - C_6$ - アルキルであり、 R^3 は $-(CH_2)_n-$ であり、ここで、 n は3であり、 R^6 は $-CCH$ であり、 R^{5a} は水素であり、 R^{5b} は水素であり、 R^{10a} は水素であり、かつ R^{10b} は水素である。

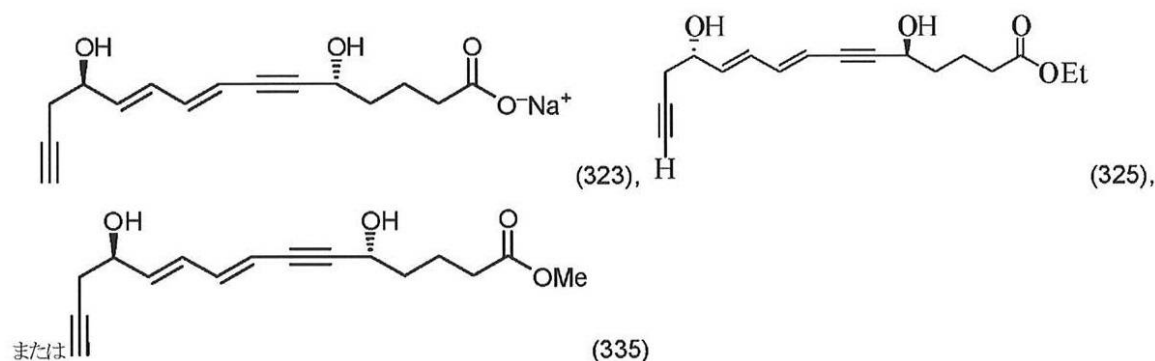
20

【0370】

ある特定の実施形態においては、そのような組成物から任意選択で除外される化合物は、以下：

【0371】

【化124】



30

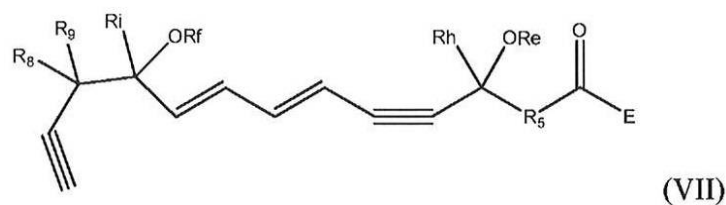
のいずれか1つから選択される。

【0372】

一部の実施形態においては、本開示の組成物が活性薬剤を含む場合、そのような組成物から任意選択で除外される活性薬剤は、式VIIの化合物、

【0373】

【化125】



(VII)

50

および薬学的に許容されるその塩〔式中、

R_eおよびR_fは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル（例えば、アルコキシアシル、アミノアシル）、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、またはシリルから選択され、

Eは、ヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、またはアリールアミノであり、

R_hおよびR_iは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、

R₅は、以下のi ~ iv : i) CH₂CH(R₆)CH₂ (式中、R₆は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フルオロ、ヒドロキシル、またはアルコキシである)、ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂ (式中、R₆およびR₇は、それぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、もしくはフルオロであるか、またはR₆およびR₇は、一緒に接続されて、炭素環式環もしくは複素環式環を形成する)、iii) CH₂OCH₂、CH₂C(O)CH₂、またはCH₂CH₂、あるいはiv) R₅は、炭素環式環、複素環式環、アリール環、またはヘテロアリール環であることから選択され、かつ

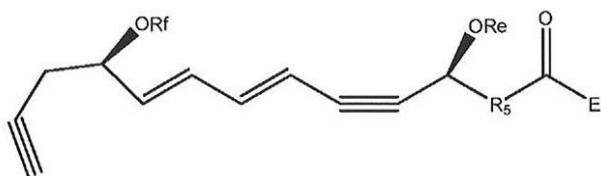
R₈およびR₉は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アルコキシ、アリール、もしくはヘテロアリールから選択されるか、またはR₈およびR₉は、一緒に接続されて、炭素環式環もしくは複素環式環を形成する〕であり得る。

【0374】

ある特定の実施形態においては、式VIIの化合物は、式VII I、

【0375】

【化126】



(VIII)

および薬学的に許容されるその塩〔式中、

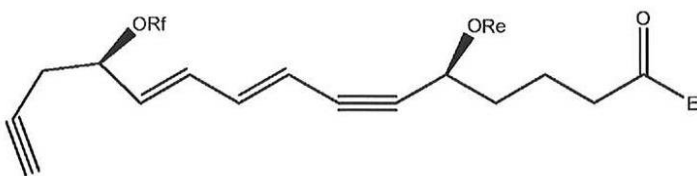
R_e、R_f、R₅、およびEは、上に定義された通りである〕によって表される。

【0376】

ある特定の実施形態においては、式VIIまたはVII Iの化合物は、式IX、

【0377】

【化127】



(IX)

および薬学的に許容されるその塩〔式中、

R_e、R_f、およびEは、上に定義された通りである〕によって表される。

【0378】

眼疾患

様々な態様および実施形態においては、本明細書に開示される製剤は、眼疾患または障

10

20

30

40

50

害を治療または予防するために使用することができる。本明細書において企図される眼疾患および障害としては、前部疾患および後部疾患が挙げられる。ある特定の実施形態において、本明細書に開示される製剤で治療することができる例示的眼疾患としては、以下が挙げられる。

【0379】

ドライアイ症候群（DES、慢性ドライアイ、乾性角膜炎、眼球乾燥症、乾性角結膜炎）は、眼の表面を維持する天然の涙液層の喪失または組成変化をもたらす様々な障害を含む状態として定義することができる。この涙液層が存在しない場合、視界が損なわれ、患者は、重度の眼部不快感に苦しむ場合がある。DESは、涙液の過剰な蒸発によって、または涙液生成部位である涙腺における涙液生成の低減によって引き起こされ得る。この状態の正確な原因は知られていないが、涙液生成の低減と、涙器の1つまたは複数の構成要素の炎症との間の関連を支持する証拠が存在する。現在入手可能なDES用の医薬品には、より有効かつ良好な、忍容性のある製品にとって十分な余地が残されている。

10

【0380】

また、DESは、自己免疫障害であるシェーグレン症候群の徴候である場合もあり、この障害では、涙液および唾液を生成する腺が破壊される。これにより、口渇症、流涙の低下、および他の乾燥粘膜をもたらされる。

【0381】

非感染性ぶどう膜炎は、視覚の著しく病的な状態と関連する、TH1/TH17介在性であることが推定される、慢性炎症性の自己免疫性疾患であり、失明につながる可能性がある。ぶどう膜炎による失明は通常、単一の炎症性エピソードから起こるのではなく、再発性の炎症エピソードに起因する累積損傷により起こる。視力喪失を結果としてもたらす炎症性後遺症としては、嚢胞様黄斑浮腫、白内障、硝子体破片、緑内障、黄斑病理（瘢痕性および萎縮型）、視神経症、ならびに網膜剥離の1つまたは複数を経験することができる。

20

【0382】

前部ぶどう膜炎（虹彩炎）は、眼の前部で起こり、ぶどう膜炎の最も一般的な形態である。周辺部ぶどう膜炎は、虹彩と脈絡膜との間の狭い領域である、毛様体扁平部の炎症である。この状態は、若い男性においてより頻繁に起こるが、通常は、別の疾患とは関連していない。後部ぶどう膜炎（軟骨炎）は、主に、ぶどう膜の後部である脈絡膜に影響を及ぼす。網膜も関与する場合には、脈絡網膜炎と呼ばれる。後部ぶどう膜炎は、自己免疫性疾患と関連して起こったり、または全身性感染症に続いて起こったりする。後部ぶどう膜炎では、炎症は、数力月から数年継続する可能性があり、治療を行っても、永続的な視力障害をもたらされる可能性がある。

30

【0383】

ぶどう膜炎は、視力障害、眼の痛み、および視力喪失をもたらし得る。米国における失明の新患の約10%は、ぶどう膜炎によってもたらされていると推定されている。米国単独で、およそ300,000人の人々がぶどう膜炎に罹患しており、彼らの大多数は、前部ぶどう膜炎に罹っている。FDAによって認可されている、ぶどう膜炎を治療するための唯一の薬効分類は、コルチコステロイドであるが、これには、高血圧症、高血糖症および高コレステロール血症、ならびに眼内の緑内障および白内障形成等の複数の副作用が認められている。

40

【0384】

結膜炎（流行性結膜炎）とは、眼瞼の内側を覆い、強膜、すなわち白眼の曝露された領域を覆う保護膜である結膜の腫脹、掻痒感、灼熱感、および発赤を引き起こす疾患群を説明するものである。

【0385】

角膜炎は、角膜（眼の前部の透明な部分）の炎症である。角膜炎は、感染症（細菌、真菌、ウイルス、寄生生物等）または非感染性媒介物（non infectious agent）（例えば、ある特定の種類の自己免疫性疾患は、様々な非感染性角膜炎と関連し

50

ている)によって引き起こされ得る。

【0386】

角結膜炎は、角膜および結膜の炎症を指す。

【0387】

春季角結膜炎(VKC)は、上眼瞼における、堅く隆起した丸石様の瘤によって特徴付けられる、再発性の眼の炎症性疾患である。また、結膜の腫脹および肥厚化が存在する場合もある。結膜は、角膜を除いた、眼瞼ならびに眼の曝露部を覆う、最外部膜である。

【0388】

アトピー性角結膜炎は、アトピーと呼ばれる状態の結果である。アトピーとは、免疫系が、与えられたアレルゲンに応答して、通常よりも多くの抗体を産生する遺伝的状态である。

10

【0389】

全身性免疫介在性疾患、例えば瘢痕性結膜炎および他の眼表面の自己免疫障害等は、急性および慢性の自己反応機構が眼に対して著しい損傷をもたらし得る、臨床的に不均質な状態群を表す。重症であり、かつ結膜の上皮および固有質に影響が及んだ場合、瘢痕形成が結果として起こり、線維症の結果として著しい機械的变化につながり得る。これらの状態は、一般的には稀であるが、深刻な病理および視覚障害の原因となり得る。

【0390】

眼瞼炎は、眼瞼の炎症を引き起こす一般的状态である。

【0391】

強膜炎は、強膜として知られる眼の白い外膜に影響を及ぼす、重度の炎症性疾患である。

20

【0392】

加齢性黄斑変性症(AMD)は、くっきりとした中心視野が徐々に損なわれる、加齢に関連する疾患である。AMDは、網膜の中心に位置する網膜黄斑に影響を及ぼす。AMDは、2つの形態：ウェット型およびドライ型で起こる。ウェット型AMDは、網膜裏側の異常な血管が、網膜黄斑の下で成長を始めた場合に起こる。これらの新しい血管は、非常に脆い傾向があり、血液や体液が漏出することが多い。血液および体液によって、網膜黄斑が、眼底においてその正常な位置から隆起される。網膜黄斑に対する損傷が急速に起こる。ドライ型AMDは、網膜黄斑の光感受性細胞がゆっくりと崩壊する場合に起こり、冒された眼の中心視野が徐々にぼやけていく。

30

【0393】

糖尿病が、いくつかの筋道で眼に影響を及ぼす。糖尿病性網膜症(DR)は、眼の後部の光を感知する組織(網膜)の血管に対する損傷に起因する、糖尿病の合併症である。初期の段階では、糖尿病性網膜症は、何ら症状を引き起こさないか、または軽度の視力問題のみ引き起こす場合がある。しかしながら、最終的には、糖尿病性網膜症は失明につながり得る。糖尿病性黄斑浮腫(DME)は、網膜黄斑内の血管からの流体の漏出に起因する、真性糖尿病における網膜の腫脹である。

【0394】

眼血管新生は、眼における血管の異常または過剰な形成である。眼血管新生は、糖尿病性網膜症および加齢性黄斑変性症(AMD)において示されている。

40

【0395】

増殖性硝子体網膜症(PVR)は、眼内の瘢痕組織の形成である。細胞が増殖するため、「増殖性」であり、問題が硝子体および網膜に関連するため、「硝子体網膜症」である。PVR瘢痕組織は網膜上にシートの形態で形成され、これが収縮する。この顕著な収縮により、網膜は眼の中心に向かって引っ張られ、網膜は重度に引きはがされ、歪められる。PVRは、前側、および円周方向の両方に網膜を折り曲げる形で、後側でも前側でも起こり得る。

【0396】

サイトメガロウイルス(CMV)は、ヘルペスウイルスに関連し、ほぼ全てのヒトに存

50

在する。疾患（HIV）、臓器移植もしくは骨髄移植、または化学療法によってヒトの免疫系が抑制されている場合に、CMVウイルスは、眼および身体他の部分に対して、損傷および疾患を引き起こし得る。CMVは、網膜への損傷を引き起こすことによって、症例の約30%において眼に影響を及ぼす。これが、CMV網膜炎と呼ばれる。

【0397】

視神経炎は、視神経が炎症を起こし、ミエリン鞘が損傷を受けるか破壊される時に発生する。眼の後ろに位置する部分の視神経において発生する神経損傷は球後視神経炎と呼ばれ、これは、視神経炎について使用される場合がある別の用語である。

【0398】

黄斑パッカーとしても知られるが、網膜上膜は、網膜黄斑上に形成される膜のような瘢痕組織である。網膜上膜は、一般的には緩徐に進行し、ぼやけおよび歪みを引き起こすことで中心視野に影響を及ぼす。進行するにつれ、網膜黄斑上の膜の引っ張りが、腫脹を引き起こす場合がある。

【0399】

ある実施形態においては、組成物は、例えば、移植後の角膜同種移植片の移植拒絶反応を予防するために使用することができる。炎症において、T-リンパ球が、外来組織の拒絶反応の媒介において極めて重要な役割を果たしていることは周知である。拒絶反応の予防は、移植された角膜の健康状態の維持にとって最も重要である。拒絶反応は、角膜、例えば角膜上皮、角膜実質、または角膜内皮を含む層のいずれにおいても起こり得る。角膜の機能は、内皮型拒絶反応後に損なわれる可能性がある。内皮層は、角膜実質から水を取り除くポンプとして作用して、角膜をコンパクトな状態に維持するように機能する。内皮層の機能が損なわれた場合、コラーゲン繊維の方向性の喪失が結果として起こり得、角膜の透明度が失われ得る。ヒトの内皮細胞は非複製的であるため、結果として、拒絶反応の状態におけるドナー細胞の喪失は不可逆性であり、移植機能および生存の低下をもたらし得る。したがって、角膜の移植レシピエントにおける拒絶反応の予防または治療のいずれの目標も、内皮細胞の喪失を最小限にすることである。本開示の組成物は、角膜同種移植片の移植後の拒絶反応を予防するために使用することができる。

【0400】

追加的な製剤成分

本開示の組成物はまた、限定されるものではないが、添加剤、アジュバント、緩衝剤、等張剤、生体付着性ポリマー、および保存剤等の他の構成成分を含有してもよい。眼への局所投与用の、本開示の組成物のいずれにおいても、混合物は約pH5～約pH8に製剤化されることが好ましい。このpH範囲は、実施例に記載されるように、組成物に緩衝剤を添加することによって達成することができる。ある実施形態においては、製剤中の組成物におけるpH範囲は、約pH6.6～約pH7.0である。本開示の組成物は、リン酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、炭酸塩、およびホウ酸塩-ポリオール複合体等の任意の一般的な緩衝剤系によって、pHおよび浸透圧を適正な生理学的値に周知の技法に従って調節して、緩衝できることを理解されたい。本開示の混合ミセル組成物は、緩衝水溶液中において安定である。つまり、緩衝剤と任意の他の構成成分との間で、組成物が不安定となるような不都合な相互作用は起こらない。

【0401】

等張剤としては、例えば、マンニトール、塩化ナトリウム、キシリトール等が挙げられる。これらの等張剤は、組成物の浸透圧を調節するために使用できる。一態様においては、本製剤の浸透圧は、約250～約350mOsmol/kgの範囲内になるように調節される。好ましい態様においては、本製剤の浸透圧は、約280～約300mOsmol/kgに調節される。

【0402】

糖、グリセロール、および他の糖アルコール等の添加剤が、本開示の組成物に含まれてもよい。薬学的添加剤は、組成物中の他の成分の効力または有効性を増加させるために添加することができる。例えば、薬学的添加剤は、カルシニューリン阻害剤またはmTOR

阻害剤の安定性を改善するために、組成物の浸透圧を調節するために、組成物の粘度を調節するために、または薬物送達をもたらすこと等別の理由のために、本開示の組成物に添加することができる。本開示の薬学的添加剤の非限定的例としては、トレハロース、マンノース、D-ガラクトース、およびラクトース等の糖が挙げられる。ある実施形態においては、糖は、薄いフィルムを水和させる前に、組成物に組み込んでもよい（すなわち、内部的に）。別の実施形態においては、糖は、水和ステップ中に、組成物に組み込んでもよい（すなわち、外部的に）（実施例17を参照）。ある実施形態においては、本開示の透明な混合ミセル水溶液は、糖等の添加剤を含む。

【0403】

ある実施形態においては、本開示の組成物は、1つまたは複数の生体付着性ポリマーをさらに含む。生体付着性とは、ある特定の合成高分子および生体高分子、ならびに親水コロイドが、生体組織に付着する能力を指す。生体付着は、ポリマー、生体組織、および周辺環境の特性に部分的には依存する、複雑な現象である。いくつかの因子：水素橋を形成できる官能基（-OH、COOH）の存在、アニオン性電荷の存在と強度、高分子鎖が粘液層に浸透するための十分な弾性、および高分子量が、ポリマーの生体付着能力に寄与することが確認されている。生体付着システムは、歯科医学、整形外科、眼科学において、および外科的用途において使用されている。しかしながら、近年、軟組織に基づく人口置換術、および生体活性剤の局所放出のための放出制御システム等の他の分野において、生体付着性材料の使用に対する関心が著しく現れてきている。そのような用途としては、頬側口腔または鼻腔における薬物の放出のためのシステム、および腸内投与または直腸投与のためのシステムが挙げられる。

【0404】

ある実施形態においては、本開示の組成物は、少なくとも1つの生体付着性ポリマーを含む。生体付着性ポリマーは、組成物の粘度を増進させ、それによって眼内での滞留時間を増加させることができる。本開示の生体付着性ポリマーとしては、例えば、Carbopol（登録商標）（カルボマー）のようなカルボン酸系ポリマー、Novelon（登録商標）（ポリカルボフィル）、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースのようなアルキルおよびヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシメチルセルロースを含むセルロース誘導体、ローカストビーン（locust beam）、キサンタン、アガロース、カラヤ、グアーのようなガム、ならびに限定されるものではないが、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、Pluronic（登録商標）（ポロキサマー）、トラガント、およびヒアルロン酸；封入された薬物の眼への持続的かつ制御された送達を提供するための相転移ポリマー（例えば、アルギン酸、カラゲナン（例えば、Eucheuma）、キサンタンとローカストビーンガムとの混合物、ペクチン、酢酸フタル酸セルロース、アルキルヒドロキシアルキルセルロースおよびその誘導体、ヒドロキシアルキル化ポリアクリル酸およびその誘導体、ポロキサマーおよびその誘導体等の他のポリマーが挙げられる。これらのポリマーの物理的特性は、イオン強度、pH、または温度等の環境因子における変化によって、単独で、または他の因子と共に調整（mediate）することができる。ある実施形態においては、任意選択の、1つまたは複数の生体付着性ポリマーが、約0.01重量%～約10重量%/体積、好ましくは約0.1～約5重量%/体積で組成物中に存在する。ある実施形態においては、本開示の組成物は、例えば、PVP-K-30、PVP-K-90、HPMC、HEC、およびポリカルボフィルから選択される、少なくとも1つの親水性ポリマー賦形剤をさらに含む。ある実施形態においては、ポリマー賦形剤は、PVP-K-90、PVP-K-30、またはHPMCから選択される。ある実施形態においては、ポリマー賦形剤は、PVP-K-90またはPVP-K-30から選択される。

【0405】

ある実施形態においては、保存剤が所望される場合、組成物は任意選択で、EDTAを伴う/伴わないベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、Cosmocil（登録商標）CQ、またはDowicil（登録商標）200を含む、多くの

周知の保存剤のうちのいずれかで保存されてもよい。ある特定の実施形態においては、本明細書に開示される製剤は、いかなる保存剤も含まないことが望ましい場合がある。この点に関して、一部の実施形態においては、保存剤は、単回使用容器内に含まれる製剤においては不必要であるか、または望ましくない場合がある。製剤が複数回使用容器内に含まれる、ある特定の実施形態の場合等、他の実施形態においては、保存剤を含むことが有利である場合がある。

【0406】

眼科用組成物は、生体適合性の透明な混合ミセル水溶液として、眼に対して局所的に投与することができる。組成物は、薬物を、水性媒体中に分散するミセル中に組み込み、かつ/または封入する。

【0407】

例示的实施形態の非限定的リスト

本開示の他の場所において記載および提供される態様および実施形態に加えて、以下の特定の実施形態の非限定的リストが、具体的に企図される。

1. ポリオキシル脂質または脂肪酸と、ポリアルコキシル化アルコールとを含む製剤であって、

混合ナノミセルを含み、

有機溶媒を含まず、

眼状態の特定の治療のための、規制上の承認を受けた、いかなる薬学的活性薬剤も含有しない、製剤。

2. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の1%以上の量で存在する、実施形態1に記載の製剤。

3. 1~5%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1つまたは複数のポリオキシル脂質と、約0.01~0.1%のオクトキシノール-40とを含む、実施形態1に記載の製剤。

4. 1.5~4%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1つまたは複数のポリオキシル脂質と、約0.01~0.1%のオクトキシノール-40とを含む、実施形態1に記載の製剤。

5. 約4%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1つまたは複数のポリオキシル脂質と、約0.01~0.1%のオクトキシノール-40とを含む、実施形態1に記載の製剤。

6. 約4%のHCO-60と、約0.01~0.1%のオクトキシノール-40とを含む、実施形態1に記載の製剤。

7. 1~5%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1つまたは複数のポリオキシル脂質と、約0.01%のオクトキシノール-40とを含む、実施形態1に記載の製剤。

8. 1.5~4%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1つまたは複数のポリオキシル脂質と、約0.01%のオクトキシノール-40とを含む、実施形態1に記載の製剤。

9. 1.5~4%のポリオキシル脂質または脂肪酸と、約0.01%のオクトキシノール-40とを含む、実施形態1に記載の製剤。

10. 約4%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1つまたは複数のポリオキシル脂質と、約0.01%のオクトキシノール-40とを含む、実施形態1に記載の製剤。

11. 約4%のHCO-60と、約0.01%のオクトキシノール-40とを含む、実施形態1に記載の製剤。

12. 該ポリオキシル脂質または脂肪酸が、該製剤の0.5~6重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

13. 該ポリオキシル脂質または脂肪酸が、該製剤の0.5~2重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

10

20

30

40

50

14．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の0.5～3重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

15．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の0.5～4重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

16．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の0.5～5重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

17．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の1～6重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

18．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の1～2重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

19．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の1～3重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

20．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の1～4重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

21．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の1～5重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

22．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の1～6重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

23．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の2～6重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

24．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の3～6重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

25．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の4～6重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

26．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の2～5重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

27．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の3～5重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

28．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の約4重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

29．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の約0.7重量%超である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

30．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の約1重量%超である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

31．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の約1.5重量%超である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

32．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の約2重量%超である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

33．該ポリオキシシル脂質または脂肪酸が、該製剤の約3重量%超である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

34．該ポリアルコキシシル化アルコールが、存在する場合、該製剤の0.002～4重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

35．該ポリアルコキシシル化アルコールが、存在する場合、該製剤の0.005～3重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

36．該ポリアルコキシシル化アルコールが、存在する場合、該製剤の0.005～2重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

37．該ポリアルコキシシル化アルコールが、存在する場合、該製剤の0.005～1重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

38．該ポリアルコキシシル化アルコールが、存在する場合、該製剤の0.005～0.5重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

10

20

30

40

50

39. 該ポリアルコキシル化アルコールが、存在する場合、該製剤の0.005～0.1重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

40. 該ポリアルコキシル化アルコールが、存在する場合、該製剤の0.005～0.05重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

41. 該ポリアルコキシル化アルコールが、存在する場合、該製剤の0.008～0.02重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

42. 該ポリアルコキシル化アルコールが、存在する場合、該製剤の約0.01重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

43. レゾルピンまたはレゾルピン様化合物を含まない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

44. レゾルピンを含まない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

45. 該ポリオキシル脂質または脂肪酸が、ポリオキシルヒマシ油である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

46. 該ポリオキシル脂質または脂肪酸が、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100から選択される1つまたは複数である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

47. 該ポリオキシル脂質または脂肪酸が、HCO-60である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

48. 該ポリアルコキシル化アルコールが、存在する場合、オクトキシノール-40である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

49. カルシニューリン阻害剤、mTOR阻害剤、ペプチド、エイコサノイド（例えば、プロスタサイクリンおよびプロスタグランジン）、抗炎症薬（NSAID等）、自律神経作用薬（例えば、ベータ遮断薬、アルファ遮断薬、ベータアゴニスト、およびアルファアゴニスト）、生物製剤、遺伝子療法剤（例えば、ウイルスベクター）、抗感染症薬（例えば、抗真菌薬、抗生物質、および抗ウイルス剤）、レチノイド、RNAi、光増感剤、ステロイド（例えば、エストロゲンおよびその誘導体、ならびにコルチコステロイド）、混合薬物、免疫調節物質、化学療法剤、Gタンパク質共役受容体アンタゴニスト、受容体型チロシンキナーゼ（RTK）阻害剤、成長ホルモン阻害剤、インテグリン阻害剤、Sdf1/CXCR4経路阻害剤、ならびにnAch受容体アンタゴニスト、レゾルピン（またはレゾルピン様化合物）、リポキシン、ならびにオキシリピンからなる群から選択される、いかなる活性薬剤も含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

50. シクロスポリンA、ボクロスポリン、アスコマイシン、タクロリムス、ピメクロリムス、それらの類似体、または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される、いかなる活性薬剤も含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

51. シクロスポリンAを含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

52. ボクロスポリンを含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

53. シロリムス（ラパマイシン）、テムシロリムス、エベロリムス、それらの類似体、または薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される、いかなる活性薬剤も含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

54. 式Aの化合物、式1～49、式I～IXのいずれか1つの化合物、リポキシン化合物、オキシリピン化合物、前述のもののいずれかのプロドラッグ、または薬学的に許容される前述のもののいずれかの塩を含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

55. 式Aの化合物、式1～49、式I～IXのいずれか1つの化合物、リポキシン化合物、オキシリピン化合物、前述のもののいずれかのプロドラッグ、または薬学的に許容される前述のもののいずれかの塩を含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

56. 2つの異なる活性薬剤の組み合わせを含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

57. レゾルピンまたはレゾルピン様化合物、ステロイド（コルチコステロイド等）、シ

10

20

30

40

50

クロスポリン A、およびボクロスポリンからなる群から選択される 2 つ以上の活性薬剤を含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

58．レゾルビンおよびコルチコステロイドを含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

59．シクロスポリン A およびコルチコステロイドを含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

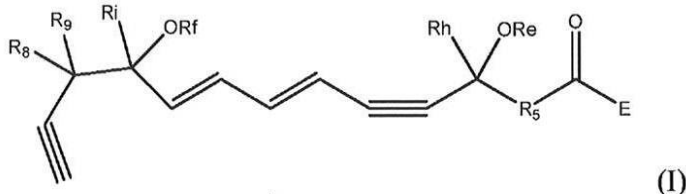
60．レゾルビン、シクロスポリン A、およびコルチコステロイドを含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

61．式 I の化合物、

【0408】

10

【化128】



または薬学的に許容されるその塩〔式中、

R_e および R_f は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル（例えば、アルコキシアシル、アミノアシル）、アミノカルボニル、アルコキシカルボニル、またはシリルから選択され、

20

E は、分岐状アルコキシであり、

R_h および R_i は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、

R₅ は、以下の i ~ iv : i) CH₂CH(R₆)CH₂ (式中、R₆ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フルオロ、ヒドロキシル、またはアルコキシである)、ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂ (式中、R₆ および R₇ は、それぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アリール、もしくはフルオロであるか、または R₆ および R₇ は、一緒に接続されて、炭素環式環もしくは複素環式環を形成する)、iii) CH₂OCH₂、CH₂C(O)CH₂、または CH₂CH₂、あるいは iv) R₅ は、炭素環式環、複素環式環、アリール環、またはヘテロアリール環であることから選択され、かつ

30

R₈ および R₉ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ペルフルオロアルキル、アルコキシ、アリール、もしくはヘテロアリールから選択されるか、または R₈ および R₉ は、一緒に接続されて、炭素環式環もしくは複素環式環を形成する〕を含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

62．式 I の化合物〔式中、

R_e、R_f、R_h、R_i、R₈、および R₉ は、水素であり、

E は、分岐状アルコキシ（イソプロピル等）であり、かつ

40

R₅ は、CH₂CH₂CH₂ である〕を含有しない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

63．該レゾルビンが、存在する場合、式 I の化合物である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

64．該レゾルビンが、存在する場合、化合物 1001 である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

65．保存剤をさらに含む、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

66．EDTA を伴う / 伴わないベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、Cosmocil（登録商標）CQ、および Dowicil（登録商標）200 からなる群から選択される 1 つまたは複数の保存剤をさらに含む、先行する実施形態の

50

いずれかに記載の製剤。

67．保存剤を含まない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

68．E D T Aを伴う／伴わないベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、C o s m o c i l（登録商標）C Q、またはD o w i c i l（登録商標）200を含まない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

69．先行する実施形態のいずれかに記載の製剤を局所的に投与することを含む、眼疾患または眼状態を治療または予防する方法。

70．先行する実施形態のいずれかに記載の製剤を局所的に投与することを含む、眼疾患または眼状態を治療または予防する方法であって、該疾患が前眼部の疾患である、方法。

71．先行する実施形態のいずれかに記載の製剤を局所的に投与することを含む、眼疾患または眼状態を治療または予防する方法であって、該疾患が後眼部の疾患である、方法。

72．先行する実施形態のいずれかに記載の製剤を局所的に投与することを含む、眼疾患または眼状態を治療または予防する方法であって、該疾患が、ドライアイ症候群、シェーグレン症候群、ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎（虹彩炎）、脈絡網膜炎、後部ぶどう膜炎、結膜炎、アレルギー性結膜炎、角膜炎、角結膜炎、春季角結膜炎（V K C）、アトピー性角結膜炎、全身性免疫介在性疾患、例えば瘢痕性結膜炎および他の眼表面の自己免疫障害等、眼瞼炎、強膜炎、加齢性黄斑変性症（A M D）、糖尿病性網膜症（D R）、糖尿病性黄斑浮腫（D M E）、眼血管新生、加齢性黄斑変性症（A R M D）、増殖性硝子体網膜症（P V R）、サイトメガロウイルス（C M V）網膜炎、視神経炎、球後視神経炎、ならびに黄斑パッカーからなる群から選択される1つまたは複数である、方法。

73．先行する実施形態のいずれかに記載の製剤を局所的に投与することを含む、眼疾患または眼状態を治療または予防する方法であって、該疾患がドライアイ症候群である、方法。

74．先行する実施形態のいずれかに記載の製剤を局所的に投与することを含む、眼疾患または眼状態を治療または予防する方法であって、該疾患がアレルギー性結膜炎である、方法。

75．先行する実施形態のいずれかに記載の製剤を局所的に投与することを含む、眼疾患または眼状態を治療または予防する方法であって、該疾患が加齢性黄斑変性症（A M D）である、方法。

【0409】

以下の実施例は、本開示の態様をさらに例証するために提供されるものである。これらの実施例は非限定的であり、本開示のいかなる態様をも限定するものとして解釈されるべきではない。

【実施例1】

【0410】

透析法を用いる混合ナノミセル製剤の調製

活性化化合物の混合ナノミセル製剤を、異なる比のポリマーおよび薬物による透析法で調製する。実験デザインソフトウェア、J M P 9.0を、実験の計画および結果の分析に使用する。正確に秤量した量の2つのポリマー、すなわち、ポリオキシル硬化ヒマシ油-60（H C O - 60）およびオクトキシノール-40（O c - 40）を、300マイクロリットルの体積のプロピレングリコールに溶解させる。活性化化合物を含有する80マイクロリットルのプロピレングリコール（またはP G中80mgの活性化化合物）を、このポリマー混合物に添加し、ボルテックス混合して透明で均質な溶液を得る。混合物の体積を、プロピレングリコールで500マイクロリットルにする。この溶液をボルテックス混合して均質な溶液を得る。体積500マイクロリットルの蒸留脱イオン水をこの混合物に添加して、合計の体積を1000マイクロリットル（1ミリリットル）とする。有機溶媒中の薬物-ポリマー混合物への水の添加は、自然にミセルを生成すべきであり、それによって薬学的活性薬剤を混合ナノミセルの疎水性コア中に封入する。

【0411】

この混合物を透析バッグ（分画分子量1000）に移し、1リットルの蒸留脱イオン水

10

20

30

40

50

が入ったビーカーに移す。ビーカーおよびその内容物を、アルミニウム箔で覆うことによって日光から保護し、室温において緩徐な一定の撹拌を続ける。混合物の透析を24時間の期間にわたって実行して、混合物から水溶性の有機溶媒、プロピレングリコールを除去する。透析チャンパ内の水を、所定の時間点：1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、および24時間において取り替える。透析の最後（24時間）に、透析バッグの内容物を15mLの遠心分離管に慎重に移し、製剤を水浴中で超音波処理に供する（0分～5分の時間範囲）。2倍リン酸緩衝生理食塩水を用いて最終体積にして、製剤のpHを6.5±0.1に調節する。結果として得られた製剤を0.22マイクロメートルのナイロンフィルターで濾過して、任意の異物である粒子状物質を除去する。

【0412】

調製した製剤を、封入効率、積載効率、混合ナノミセルのサイズ、および多分散度指数等の様々な試験に供する。

【0413】

混合ナノミセルのサイズおよび多分散度指数：製剤のサイズおよび多分散度指数を、Zetasizer, Malvern Instruments, NJで判定する。簡潔に述べれば、およそ1mLの各製剤をキュベットに移し、計器内に置く。光のレーザービームを使用して、混合ナノミセルのサイズを判定する。サイズの結果を表2に要約する。

【0414】

封入効率：製剤の封入効率を判定するため、全ての調製した製剤を封入効率試験に供する。簡潔に述べれば、製剤を均質化するためにボルテックス混合し、1mLを、新しい（1.5mL）ependorfチューブに移す。各製剤を凍結乾燥させて、ependorfチューブの底にて固体を得る。この獲得した固体を、1mLの有機溶媒（ジエチルエーテル）に懸濁させて、逆ミセルを生成し、薬物を外部の有機溶媒中に放出する。有機溶媒を、高速減圧で夜通し蒸発させる。結果として得られた逆ミセルを1mLの2-プロパノール中に再懸濁させ（希釈係数を考慮した）、さらに希釈して、各ミセル調製物中に封入されていた活性化合物の濃度を、HPLCで判定する。製剤の封入効率を、以下の式で計算する（式中、MNF = 混合ナノミセル製剤）：

$$\text{封入効率} = \frac{(\text{MNF 中の、定量化された薬物の量})}{\text{MNF 中の、添加された薬物の量}} \times 100$$

【0415】

HPLC法による薬物定量化：活性化合物のインビトロ分析を、Shimadzu HPLCポンプ（Shimadzu, Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD）、Alcottオートサンプラー（モデル718 AL）、Shimadzu UV/可視光検出器（Shimadzu, SPD-20A/20AV, USA）、40±1に温度調節されたODSカラム（5μm、150×4.6mm）、およびHewlett Packard HPLCインテグレーター（Hewlett Packard, Palo Alto, CA）を用いて、逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）法で実行する。移動相は、メタノール（MeOH）、水、およびトリフルオロ酢酸（TFA）（70：30：0.05%、v/v）で構成され、これを0.5mL/分の流量に設定する。検出波長を272nmに設定する。試料トレイの温度は4に維持する。活性化合物についての検量線（0.5～5μg/mL）を、2-プロパノール中の保存溶液から適切な希釈物を作製することで準備する。10μLの注入体積を、分析のためにHPLCカラムに注入する。全ての標準および調製した試料は、分析前および分析中、4で保存する。

【実施例2】

【0416】

酢酸エチル溶媒蒸発法を用いる混合ナノミセル製剤の調製

活性化合物を封入する混合ナノミセル製剤を、溶媒蒸発法によって、2つのステップ：
1）基本製剤の調製および2）再水和で調製する。ステップ1において、活性化合物と、HCO-60と、オクトキシノール-40とを、0.3mLの酢酸エチル中に別個に溶解

10

20

30

40

50

させる。これらの3つの溶液を、15 mLの遠心分離管において一緒に混合する。結果として得られた混合物をボルテックスして、均質な溶液を得る。酢酸エチル溶媒を、高速減圧によって除去して、固体の薄いフィルムを得る。この残留物を夜通し室温で高真空下において、残留する有機溶媒を除去する。

【0417】

ステップ2においては、結果として得られた薄いフィルムを、溶液をボルテックスすることによって、1 mLの再蒸留水で水和させる。再水和させた製剤を、2倍リン酸緩衝溶液(pH 6.5)中に懸濁させる。これを0.2 μmのナイロンフィルター膜を通して濾過し、封入されていない薬物の凝集体と他の異物である粒子とを除去する。活性化化合物の封入を、下に記載されるように、ミセルの崩壊、ならびに1001の希釈剤(2-プロパノール)中への可溶化の後に、RP-HPLCによって判定する。

10

【0418】

調製した製剤を、実施例1に記載の方法に従って、封入効率、積載効率、混合ナノミセルのサイズ、および多分散度指数等の様々な試験に供する。

【0419】

MNF中に積載される薬物の重量パーセントを、封入効率に関する方法に従って判定する。製剤のサイズおよび多分散度指数は、上記のように、Malvernのzetasizerを用いて判定する。得られた結果を下の表2に要約する。製剤の見た目は透明であり、サイズは小さく、サイズ分布は狭い。製剤の見た目は透明であり、サイズは小さく、サイズ分布は狭い。

20

【0420】

【表2】

表2

溶媒蒸発法によって化合物1001を封入する混合ナノミセル製剤の特性評価

HCO-60(重量%)	オクトキシノール-40(重量%)	(最初に添加された)活性物質重量%	(混合ミセルに積載された)活性物質重量%	混合ナノミセルのサイズ(nm)	多分散度指数	結果
4	0.01	0.035	0.033	24.90	0.442	濾過の前後で無色/透明な溶液
4	0.01	0.070	0.065	25.01	0.414	濾過の前後で無色/透明な溶液
4	0.01	0.095	0.084	24.79	0.415	濾過の前後で無色/透明な溶液
4	0.01	0.120	0.11	18.28	0.320	濾過の前後で淡黄色の透明な溶液
4	0.01	0.250	0.26	18.37	0.331	濾過の前後で黄色の溶液
4	0.01	0.300	0.32	18.29	0.345	濾過の前後で黄色の溶液
4	0.01	0.400	0.45	18.2	0.333	

30

40

【実施例3】

【0421】

溶融法を用いる混合ナノミセル製剤の調製

200ミリグラムの硬化ヒマシ油-60(HCO-60)(4重量%)を秤量し、10 mLの丸底フラスコ(RBF)に移す。丸底フラスコの首をアルミニウム箔で閉じ、パラフィルムで密閉し、40 に設定された水浴に移す。丸底フラスコを夜通しそのまま水浴中に置いて、HCO-60を液化/溶融させる。翌日、10マイクロリットルのオクトキ

50

シノール - 40 を 100 倍に希釈し、水浴中において、40 で 1 時間平衡化させる。同様に、活性化化合物（無希釈の油として）を、水浴中において、40 で 1 時間平衡化させる。HCO - 60 溶融体に対して、50 μ L の 100 倍に希釈したオクトキシノール（0.01 重量%）を 40 で添加する。上記の混合物に対して、約 20 μ L の活性化化合物を 40 で添加および攪拌する。この混合物に、40 で平衡化したおよそ 2 mL の蒸留脱イオン水を緩徐に添加および攪拌する。丸底フラスコの首をアルミニウム箔で閉じ、パラフィルムで密閉する。この溶液を、光から保護しながら（アルミニウム箔で覆う）、40 に設定した水浴中で夜通し攪拌する。翌日、上で獲得した 40 の溶液を水浴から取り出し、室温まで冷まし、透明度について観察する。2 ミリリットルのリン酸緩衝液（2 倍）を上で調製した溶液に添加する（リン酸緩衝液は予め調製しておき、pH を 5.5 に調節しておいた）。製剤の体積を、2 倍リン酸緩衝生理食塩水で 5 mL にする。調製した製剤を 0.2 μ m のナイロンフィルターで濾過して、4 で保存する。

10

【0422】

調製した製剤を、実施例 1 に記載の方法に従って、封入効率、積載効率、混合ナノミセルのサイズ、および多分散度指数等の様々な試験に供する。

【実施例 4】

【0423】

第 2 の溶融法を用いる混合ナノミセル製剤の調製

活性化化合物（無希釈の油として）を封入する MNF の調製は、2 つのステップに分けることができる。0.4 % の活性化化合物を封入する、3.0 重量% の HCO - 40 または HCO - 60 の MNF の開発の例について下に記載する。ステップ 1 においては、150 mg の HCO - 40 または HCO - 60 を水浴中で 40 に温度調節して溶融させ、結果として、透明で濃い粘性の液体を得る。この溶融ポリマーに、40 に温度調節した活性化化合物（約 20 mg）を添加し、混合して均質に分散させる。この混合物を室温まで戻し、結果として、HCO - 40 を伴う淡黄色の粘性の液体と、HCO - 60 を伴うワックス状の固体とを得る。さらに、HCO - 40 の粘性の液体を固体化するために、この混合物を 4 で保存する（冷却装置内）。

20

【0424】

ステップ 2 においては、このペレットおよび / または粘性の液体を、自然条件下で室温まで戻す。ペレットおよび / または粘性の液体を水浴中で 40 に温度調節して、一定の攪拌を行いながら、2.0 mL の蒸留水（40 に温度調節）中に再懸濁させる。これにより、0.4 % の活性化化合物の MNF の透明な水溶液が自然に生み出される。この水溶液を、自然条件下で室温まで戻す。溶液の pH を 5.5 に調節し、オクトキシノール - 40（0.01 重量%）および PVP - K - 90（1.2 重量%）を含有する 2 倍リン酸緩衝生理食塩水（pH 5.5）で体積を増やす。製剤を 0.2 μ m のナイロンフィルターを通して濾過して、任意の異物である物質を除去し、透明で均質な、活性物質を含有する水性製剤を得る。

30

【0425】

¹H NMR による定性的研究：外部水性環境中に遊離薬物が存在しないことを判定するために、定性的研究を行う。定性的プロトン核磁気共鳴（NMR）による研究を、Varian 400 MHz NMR で実行する。溶媒系として重水素化クロロホルムおよび重水を使用して、製剤を再懸濁させ、NMR による研究を行う。

40

【0426】

結果：40 で HCO - 40 または HCO - 60 に添加された化合物は、活性化化合物を封入するために使用できる。より高い温度においては、ポリマーと薬物の混合物は、粘性の液体の状態に留まる。自然条件下で室温まで戻された場合、HCO - 60 の混合物は固体化し、ワックス状の固体を生み出す。このワックス状の固体は、40 に温度調節される場合、蒸留水中における製剤の再懸濁に役立って、活性化化合物を含有する MNF が自然に生み出される。同様の観察および結果が、HCO - 40 の粘性の液体で得られる。混合物の粘度は、より低い温度（4）において改善されるようである。それ故に、この混合

50

物は、濃い粘性の液体として容器の壁にはり付くようである。室温まで戻している際、粘度は減少するようであり、混合物はその流動性を取り戻す。

【0427】

HCO-60と活性化合物との混合物によって生み出されたワックス状の固体は、薬物の保護、および不活性ガスの表層ブランケットによる、薬物分解の防止にとって有用であり得る。他のポリマー(HCO-40)は、最大およそ3.0重量%で使用された場合、室温または低い冷蔵条件(4)において、ワックス状固体を生み出さなかった。

【0428】

定性的プロトンNMRによる研究によって、水性相(D₂O)中における製剤の再懸濁は、混合ナノミセルを自然に生成し、水溶液中において遊離薬物ピークは全く明白ではないことが示される。薬物が混合ナノミセルのコアに封入されていないならば、別個の油相として表面に油が漂っているはずである。しかるに一方で、同じ製剤を重水素化クロロホルム(CDC1₃)等の有機溶媒中に再懸濁させると、ポリマーのピークと共に、薬物に対応する別個のピークが示される。これは、薬物がミセルのコア中に封入されておらず、有機溶媒中に存在する場合、自由に利用可能となっていることを示す。

【0429】

異なる温度における、混合物、異なる相の物理的外観、および最終製剤の外観に関して得られた結果を、表3a~3cに要約する。

【0430】

【表3a】

表3a

25℃でのHCO-60および活性化合物の熔融混合物、40℃で水中に再懸濁させた状態、および活性化合物を封入する混合ナノミセル製剤の最終製剤の物理的外観(HCO-60を熔融させ、活性化合物を添加して熔融させた後、室温まで冷まし、物理的外観を記録する)

HCO-60(重量%)	活性物質(重量%)	室温(25℃)における物理的外観	水中に再懸濁	最終製剤(0.01%のOc-40を含有する2倍緩衝液で体積を増やされる)
1.0	4	淡黄色の半固体および半粘性液	エマルション	エマルション
2.0	4	淡黄色の粘性固体(ワックス状かつ粘性の液体を伴う)	薄い色のエマルションが形成される	淡黄色の透明な溶液
2.25	4	淡黄色のワックス状の固体	薄い色のエマルションが形成される	淡黄色の透明な溶液
2.5	4	淡黄色のワックス状の固体	非常に薄い色のエマルションが形成される	淡黄色の透明な溶液
2.75	4	淡黄色のワックス状の固体	非常に薄い色のエマルションが形成される	透明な溶液
3.0	4	淡黄色のワックス状の固体	透明な溶液	透明な溶液
3.5	4	淡黄色のワックス状の固体	透明な溶液	透明な溶液
4.0	4	淡黄色のワックス状の固体	透明な溶液	透明な溶液

【 0 4 3 1 】

【 表 3 b 】

表3b

25℃でのHCO-40および活性化合物の熔融混合物、水中に再懸濁させた状態、および活性化合物を封入する混合ナノミセル製剤の最終製剤の物理的外観(HCO-40を熔融させ、活性化合物を添加して40℃で熔融させた後、室温まで冷まし、物理的外観を記録する)

HCO-40 (重量%)	活性物質 (重量%)	室温(25℃)における 混合物の物理的外観	水中に再懸濁	最終製剤
0.5	4	黄色の粘性液	エマルション	エマルション
0.75	4	黄色の粘性液	エマルション	エマルション
1.0	4	黄色の粘性液	エマルション	エマルション
1.25	4	黄色の粘性液	エマルション	エマルション
1.5	4	黄色の粘性液	エマルション	エマルション
1.75	4	黄色の粘性液	エマルション	エマルション
2.0	4	黄色の粘性液	エマルション	エマルション
2.25	4	黄色の粘性液	エマルション	エマルション
2.5	4	黄色の粘性液	黄色の溶液	黄色の溶液
2.75	4	黄色の粘性液	淡黄色の溶液	淡黄色の溶液
3.0	4	黄色の粘性液	透明な溶液	透明な溶液
4.0	4	黄色の粘性液	透明な溶液	透明な溶液

10

20

【 0 4 3 2 】

【表 3 c】

表3c

25℃および4℃でのHCO-40および活性化合物の溶融混合物、40℃で水中に再懸濁させた混合物、ならびに最終製剤の物理的外観。(HCO-40を溶融させ、活性化合物を添加して40℃で溶融させた後、室温まで冷まし、4℃に置き、室温まで戻す。混合物の物理的外観を全ての温度で記録する)

HCO-40(重量%)	活性物質(重量%)	室温(25℃)における混合物の物理的外観	室温(4℃)における混合物の物理的外観	室温(25℃)まで戻す	水中に再懸濁	最終製剤
0.5	4	黄色の粘性液	粘性液	粘性液	エマルション	エマルション
0.75	4	黄色の粘性液	粘性液	粘性液	エマルション	エマルション
1.0	4	黄色の粘性液	粘性液	粘性液	エマルション	エマルション
1.25	4	黄色の粘性液	粘性液	粘性液	エマルション	エマルション
1.5	4	黄色の粘性液	黄色のワックス状の固体	粘性液	エマルション	エマルション
1.75	4	黄色の粘性液	黄色のワックス状の固体	粘性液	エマルション	エマルション
2.0	4	黄色の粘性液	黄色のワックス状の固体	粘性液	エマルション	エマルション
2.25	4	黄色の粘性液	黄色のワックス状の固体	粘性液	エマルション	エマルション
2.5	4	黄色の粘性液	黄色のワックス状の固体	粘性液	黄色の溶液	黄色の溶液
2.75	4	黄色の粘性液	淡黄色のワックス状の固体	粘性液	淡黄色の溶液	非常に薄い黄色の溶液
3.0	4	黄色の粘性液	淡黄色の固体	粘性液(半固体半粘性液)	透明な溶液	透明な溶液
4.0	4	黄色の粘性液	淡黄色のワックス状の固体	淡黄色のワックス状の固体	透明な溶液	透明な溶液

【 0 4 3 3 】

結論。これらの研究により、ポリマーHCO-60が、ホットメルト法を用いて活性化合物を封入するために使用できることが示される。HCO-40は、本研究の条件の下では、より高い重量パーセント(3.0%)においてもワックス状の固体を生み出さない。一方で、HCO-60は、2.0重量%においてワックス状の固体を生み出す。この方法

は、MNFを調製する際に有機溶媒の使用を回避する、容易かつ迅速な方法であるという独特の利点を有する。また、調製方法も容易かつ迅速である。段階1で生み出されたワックス状固体は、薬物分解を防止するのに有用であり、不活性ガスのブランケットによって、室温において薬物をワックス状の固体状態に留めるのに役立ち得る。定性的プロトンNMRによる研究によって、水溶液中において再懸濁した場合でも、薬物が自由に利用可能ではないことが示される。一方で、同じ製剤が有機溶媒、 CDCl_3 中に再懸濁される場合、薬物ピークが明確に現れ、この形成に起因して、外部の有機溶媒環境中における薬物の存在が示される。

【実施例5】

【0434】

混合ナノミセル製剤の調製

活性薬剤のMNF製剤を、溶媒蒸発法によって、2つのステップ：1．基本製剤の調製および2．再水和で調製する。ステップ1において、活性薬剤と、HCO-40と、オクトキシノール-40とを、0.5 mLのエタノールアリコート中に別個に溶解させる。これらの3つの溶液を、丸底フラスコにおいて一緒に混合する。結果として得られた混合物を攪拌して、均質な溶液を得る。エタノール溶媒を、夜通し、高速減圧蒸発によって除去して、固体の薄いフィルムを得る。

【0435】

ステップ2においては、結果として得られた薄いフィルムを、2.0 mLの再蒸留脱イオン水で水和させ、夜通し攪拌しながら再懸濁させる。再水和させた製剤を、pH調節し、2倍リン酸緩衝溶液(pH 6.8)で体積を増やす。さらに、製剤を0.2 μm のナイロンフィルター膜を通して濾過し、封入されていない薬物の凝集体と他の異物である粒子とを除去する。

【0436】

先行する実施例に関して使用した、異なるポリマー重量パーセントの組み合わせを使用して、0.2重量%の活性薬剤を封入する水性MNFを生み出す。製剤は、それらの見かけ、サイズ、および多分散度指数によって特徴付けられる。これらの製剤は、透明であり、サイズは非常に小さく、多分散度指数は狭いことが確認される。結果を、表4aおよび4bに要約する。

【0437】

10

20

30

【表 4 a】

表4a

より低いポリマー濃度での混合ナノミセル製剤

HCO-40重量%	オクトキシノール-40重量%	視覚的外観	サイズ(nm)	多分散度指数
0.5	0.1	エマルション	N.D	N.D
0.75	0.1	エマルション	N.D	N.D
1	0.1	エマルション	N.D	N.D
1.25	0.1	エマルション	N.D	N.D
1.5	0.1	エマルション	N.D	N.D
1.75	0.1	透明な溶液	14.86	0.062
2.00	0.1	透明な溶液	36.14	0.884
0.5	0.5	エマルション	N.D	N.D
0.75	0.5	エマルション	N.D	N.D
1	0.5	エマルション	N.D	N.D
1.25	0.5	エマルション	N.D	N.D
1.5	0.5	エマルション	N.D	N.D
1.75	0.5	透明な溶液	14.81	0.075
2.00	0.5	透明な溶液	21.27	0.295

N.D-未判定

【 0 4 3 8 】

【表 4 b】

表4b

より高いポリマー濃度での混合ナノミセル製剤

HCO-40重量%	オクトキシノール-40重量%	視覚的外観	サイズ(nm)	多分散度指数
0.5	1.0025	透明な溶液	12.9	0.069
0.5	2	透明な溶液	18.1	0.069
2.5	0.005	透明な溶液	15.65	0.064
2.5	1.0025	透明な溶液	14.56	0.096
2.5	1.0025	透明な溶液	14.81	0.078
2.5	1.0025	透明な溶液	14.80	0.098
2.5	1.0025	透明な溶液	14.45	0.102
2.5	2	透明な溶液	13.92	0.108
4.5	0.005	透明な溶液	20.59	0.271
4.5	1.0025	透明な溶液	15.08	0.087
4.5	2	透明な溶液	15.37	0.079

【 0 4 3 9 】

水を用いた方法 (Water Method)。活性薬剤の MNF 製剤は、水を用いた方法によって調製する。1 mL の再蒸留脱イオン水を、丸底フラスコ中で 60 に加熱す

る。この加熱した水を攪拌し続ける。この加熱した水にHCO-40を添加し、一定の攪拌を続けながら溶解させる。次いで、この混合物にオクトキシノール-40を添加し、溶解させる。別個の容器中で、リン酸塩、塩化ナトリウム、ならびにCsAを数分間手で振ることで混合する。攪拌条件下において、リン酸塩/CsA/塩化ナトリウムのブレンドを、HCO-40およびオクトキシノール-40の溶液に添加して、薬物を分散させる。この混合物を攪拌しながら室温まで冷まし、薬物が完全に溶解したかを確認する。PVP K 90溶液を、残りの1mLの再蒸留脱イオン水を用いて別個に調製する。このPVP K 90溶液を、ポリマー/界面活性剤/薬物/リン酸塩/塩化ナトリウムの溶液に添加する。水を添加して最終体積にする。次いで、製剤を0.2μmのナイロン膜を通して濾過し、薬物の凝集体と他の異物である粒子とを除去する。

10

【実施例6】

【0440】

製剤のウサギにおける局所忍容性

健康な若い成体のニュージーランドアルビノウサギ(3~4Kg)を、本明細書に記載される製剤、例えば実施例1~5の製剤の局所忍容性の研究のために使用する。1滴(およそ30μL)の生理食塩水をウサギの片方の眼に入れ、1滴の製剤をもう片方の眼に入れる。各動物の両方の眼を、手持ち式の細隙灯および倒像検眼鏡を用いて獣眼科医が検査する。対照の眼および試験される眼の両方を、結膜の充血、腫脹、ならびに分泌物、房水フレア、虹彩の対光反射および合併症(involverment)、角膜薄濁の重症度および領域、パンヌス、フルオレセイン検査ならびに水晶体混濁について、Hackett/McDonald評価システムを用いて評価した(例えば、Hackett, R. B. and McDonald, T. O. Ophthalmic Toxicology and Assessing Ocular Irritation. Dermatotoxicology, 5. sup. th Edition. Ed. F. N. Marzulli and H. I. Maibach. Washington, D. C.: Hemisphere Publishing Corporation. 1996; 299-305および557-566を参照)。フルオレセイン検査においては、およそ1滴の0.9%塩化ナトリウム、USPを、フルオレセイン含浸ストリップの端部に適用し、次いで左眼および右眼の上強膜に適用する(各動物について、1つのフルオレセイン含浸ストリップが使用される)。およそ15秒間の曝露後、フルオレセイン色素は0.9%塩化ナトリウム、USPでそれぞれの眼から穏やかにすすがれる。その後、両方の眼を、コバルトブルーでフィルター処理した光源を用いて検査する。水晶体の検査の場合、瞳孔を拡張するために、およそ1滴の短時間作用型の散瞳性溶液を各眼に滴下する。容認できる拡張が発生した後、各眼の水晶体を、細隙灯顕微鏡を用いて検査する。

20

30

【0441】

水晶体を細隙灯顕微鏡の補助で観察し、直接照明法および逆光照明法によって、水晶体混濁の場所を識別する。水晶体混濁の場所を、前囊で始まる以下の水晶体の領域へと任意に分ける: 前部囊下、前皮質核、後皮質、後部囊下、後囊。水晶体を眼の評価中ルーチン的に評価して、0(正常)または1(異常)として評価する。水晶体混濁の存在について記載し、その場所を控える。

40

【実施例7】

【0442】

本開示の混合ミセル製剤における、0.05重量%、0.2重量%、および0.5重量%の製剤の眼組織分散

本開示の(点眼液)(例えば、実施例1~5の製剤)の、反復投与による時間的分散および潜在的な蓄積、性差、ならびに潜在的なメラニン結合を、眼に適用した後に、ニュージーランド白色(NZW)ウサギおよびダッチベルテッド(Dutch Belted、DB)ウサギの眼組織、涙、および血液における活性成分の濃度を判定することによって評価する。

【0443】

50

NZWウサギは、単回服用（SD）および7日間の反復服用（RD）の研究において使用する。DBウサギは、単回服用の研究において使用する）。動物は、治療しない（対照）か、または単回もしくは7日間にわたる毎日の局所的眼服用（片方または両方の眼への、混合ミセル製剤中0.05重量%、0.2重量%、または0.5重量%）を提供される。血液および眼組織濃度を評価する。

【0444】

薬物の濃度は、眼の前部（角膜、結膜、強膜）の組織、および眼の後部（網膜、視神経）の組織におけるものであるが、眼の真ん中（房水および硝子体液）においては最小であり、眼を通じた受動輸送以外の機構による薬物の輸送が示唆される。眼の後部において達成される高い薬物濃度は、本開示の組成物の局所投与を、眼の後部の疾患（例えば、緑内障等の視神経に關与する網膜の疾患）の治療にとって現実的なものにする。非常に高い濃度、特に涙腺等の標的組織における非常に高い濃度が、本開示の組成物で示されることになる。

10

【実施例8】

【0445】

ドライアイを治療するための混合ナノミセル製剤の使用

実施例1～5による混合ナノミセル製剤を、1カ月から1年以上の期間にわたって、0.05%～0.2%の濃度で、1日2回、ドライアイを有する患者に投与する。

【実施例9】

【0446】

糖尿病性網膜症を治療するための混合ナノミセル製剤の使用

実施例1～5による混合ナノミセル製剤を、1カ月から1年以上の期間にわたって、0.2%～0.5%の濃度で、1日2回、増殖性糖尿病性網膜症を有する患者に投与する。

20

【実施例10】

【0447】

混合ナノミセル製剤の忍容性および眼組織分散

活性薬剤のナノミセル製剤の忍容性および眼組織分散を、そのプラセボおよび生理的食塩水（BSS）に対して試験するために、ウサギで研究を実行した。健康なメスのニュージージーランド白色ウサギ（2～3kg）を、この研究に使用する。研究薬を、本質的に本明細書の実施例において記載された通りに、0.1%の活性薬剤を有するように調製する。下の表は、製剤およびプラセボの製剤組成を示す。

30

【0448】

【表 5】

表 5.製剤組成

	0.1 %の活性含有製剤	プラセボ
構成成分		
シクロスポリン	0.1%	0
硬化ヒマシ油-40	1.0%	1.0%
オクトキシノール-40	0.05%	0.05%
塩化ナトリウム	0.10%	0.10%
PVP-K90	0.60%	0.60%
二ナトリウム EDTA	0.05%	0.05%
塩化ベンザルコニウム	0.003%	0.003%
リン酸ナトリウム緩衝剤	約 0.4%	約 0.4%
pH	7	7

10

20

【0449】

1 滴（およそ 35 μ L）の研究薬を、右眼に、5 日間、1 日に 4 回、2 時間の間隔で適用する。1 滴の BSS を反対側の眼に適用する。

【0450】

評価される忍容性パラメーターは：診察（馴化研究リリース（acclimation study release））；生活力（毎日）；臨床観察（毎日）；Hackett - McDonald 視覚刺激スコア（各ウサギについての服用前ベースラインデータ、ならびにそれぞれの日の服用前 [1 日の最初の服用の前] および 1 日の最後の服用の 30 分後のデータ、各ウサギについての眼内圧（IOP）服用前ベースラインデータ、ならびにそれぞれの日の夜の検査の 30 分後のデータ、各ウサギについての網膜電図検査（ERG）服用前（研究前）ベースラインデータ、ならびに最後の治療の 1 時間後のデータ、ならびに安楽死時の眼の組織病理である。

30

【0451】

Hackett - McDonald 視覚刺激スコアの累計平均は、BSS 処理された左眼およびシクロスポリン処理された右眼の両方について、治療前および治療後の検査時の両方において、研究を通じて非常に極小のスコアを示す。累計平均 2 未満の炎症スコアが、TA、プラセボ、および BSS で治療された眼において観察される。これらの臨床スコアは、軽度の結膜の充血（発赤）および腫脹を表す。しかしながら、グループ間で、Hackett - McDonald 視覚刺激スコアの累計平均における有意な差は存在せず、HCO - 40 中 0.1 % の CsA、HCO - 40 プラセボ、および BSS の局所投与による炎症に差異は存在しないことが示唆される。

40

【0452】

BSS、HCO - 40、または活性薬剤で処理された眼において、IOP における変化は見られない。被験物質で 5 日間処置した後、ERG には網膜機能における毒物学的変化は確認されていない。どの群の眼の前眼部（結膜 / 角膜 / 虹彩）または後眼部（硝子体 / 網膜）においても組織学的に観察された毒物学的変化または炎症性の変化はない。

【0453】

選択された眼組織の試料（房水、硝子体液、結膜、角膜、虹彩 - 毛様体、水晶体、網膜

50

／脈絡膜、および強膜）を、5日目の最後の服用の1時間後に、HCO-40を伴う0.1%の活性薬剤を投与された2匹全てのウサギの右眼（OD）、およびBSSを投与されたこれらのウサギの左眼（OS）、ならびにプラセボのHCO-40を投与された1匹のウサギ（21号）のOD、およびこのウサギのBSSを投与されたOSから収集する。これらの試料を、活性薬剤について、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）でアッセイする。内部標準は、d₄-活性薬剤である。活性薬剤についての確立された分析的範囲は、全血については0.100～100 ng/mL、ならびに房水および硝子体液については2.00～2000 ng/mLである。固形組織についての分析的範囲は、0.125～30 ng（低範囲）および1.00～2500 ng（高範囲）である。分析した組織の量に関して補正することにより、固形組織分析の結果をng/g

10

【0454】

5日目の最後の服用の1時間後に収集された眼組織における活性薬剤の濃度を、表6に要約する。0.1%の活性薬剤-HCO-40製剤の反復投与後においては、治療された眼における活性薬剤の最も高い平均濃度は、角膜（7805 ng/g）において観察され、結膜（2125 ng/g）、強膜（720 ng/g）、虹彩-毛様体（204 ng/g）、および房水（134 ng/mL）と続く。活性薬剤の最も低い濃度は、水晶体（68.6 ng/g）、網膜／脈絡膜（54 ng/g）、および硝子体液（約8 ng/mL）において観察される。BSSで治療された付随的な眼における活性薬剤の濃度は非常に低く、薬物の全身的輸送が最小限であることが示唆される。

20

【0455】

本研究において観察された0.1%活性薬剤製剤の場合の眼組織濃度は、概して、Allerganの0.2% 3HシクロスポリンA製剤をウサギに反復投与（7日間、1日2回）した後のC_{max}の値よりも高い。（Acheampong AA, Shackleton M, Tang-Liu D, Ding S, Stern ME, Decker R Distribution of cyclosporin A in ocular tissues after topical administration to albino rabbits and beagle dogs; Current Eye Research 18(2); 1999; pp91-103を参照）。

30

【0456】

【表6】

表6:

マトリックス	ナノミセル	Allergan
	0.1% CsA	0.2% CsA
房水	134.5ng/mL	19.3 ng-当量/mL
硝子体液	8.37ng/mL	0.810 ng-当量/mL
強膜	720.5ng/g	35.2 ng-当量/g
結膜	2125ng/g	ND ng-当量/g
角膜	7805ng/g	6011 ng-当量/g
虹彩-毛様体	204ng/g	109 ng-当量/g
水晶体	68.6ng/g	39.6 ng-当量/g
網膜/脈絡膜	53.7ng/g	4.62 ng-当量/g

40

【実施例11】

【0457】

50

活性化合物混合ナノミセル製剤の忍容性および眼組織分散

活性化合物の2つのナノミセル製剤の忍容性および眼組織分散を、対応するプラセボ（表7aおよび7b）および生理的食塩水（BSS）に対して試験するために、ウサギで研究を実行する。健康なメスのニュージーランド白色ウサギ（2～3 kg）を、この研究に使用する。1滴（およそ35 μL）の研究薬を、右眼に、5日間、1日に4回、2時間の間隔で適用する。1滴のBSSを反対側の眼に適用する。

【0458】

評価される忍容性パラメーターは：診察（馴化研究リリース（acclimation study release））；生活力（毎日）；臨床観察（毎日）；Hackett - McDonald視覚刺激スコア（各ウサギについての服用前ベースラインデータ、ならびにそれぞれの日の服用前〔1日の最初の服用の前〕および1日の最後の服用の30分後のデータ、各ウサギについての眼内圧（IOP）服用前ベースラインデータ、ならびにそれぞれの日の夜の検査の30分後のデータ、各ウサギについての網膜電図検査（ERG）服用前（研究前）ベースラインデータ、ならびに最後の治療の1時間後のデータ、ならびに安楽死時の眼の組織病理である。

【0459】

【表7a】

表7a. 製剤組成:RX-10045 0.15%

	HCO-40中のRX-10045 (0.1%)	プラセボ
構成成分	百分率	百分率
RX-10045	0.1%	0
硬化ヒマシ油-40	1.0%	1.0%
オクトキシノール-40	0.05%	0.05%
塩化ナトリウム	0.10%	0.10%
PVP-K90	0.60%	0.60%
二ナトリウムEDTA	0.05%	0.05%
塩化ベンザルコニウム	0.003%	0.003%
リン酸ナトリウム緩衝剤	約0.4%	約0.4%
pH	5.5	5.5

【0460】

【表 7 b】

表7b. 製剤組成:RX-10045 0.1%

	HCO-60中のRX-10045(0.15%)	プラセボ
構成成分	百分率	百分率
RX-10045	0.15%	0
硬化ヒマシ油-60	1.0%	1.0%
オクトキシノール-40	0.05%	0.05%
塩化ナトリウム	0.10%	0.10%
PVP-K90	0.60%	0.60%
二ナトリウムEDTA	0.05%	0.05%
塩化ベンザルコニウム	0.003%	0.003%
リン酸ナトリウム緩衝剤	約0.4%	約0.4%
pH	5.5	5.5

10

20

【0461】

Hackett - McDonald 視覚刺激スコアの累計は、BSS 処理された左眼および試験物で処理された右眼の両方について、治療前および治療後の検査時の両方において、研究を通じて非常に極小の平均値を示す。グループ（表 8）間で、Hackett - McDonald 視覚刺激スコアの累計平均における有意な差は存在しない。観察された視覚刺激は、全てのグループにおいて、極小かつ一過性であると解釈される。

【0462】

【表 8】

30

表8. Hackett-McDonald 集成値(平均±s.d.)

	HCO-40 プラセボ ^a	RX-10045 0.1% ^b	HCO-60 プラセボ ^a	RX-10045 0.15% ^b
1日目服用前	0.0-0.0	0.0-0.0	0.0-0.0	0.0-0.0
1日目服用後	1.7-1.5	0.5-0.1	0.0-0.0	0.5-0.1
2日目服用前	0.0-0.0	0.0-0.0	0.0-0.0	1.0-1.2
2日目服用後	2.0-0.0	0.0-0.0	0.7-1.1	0.5-1.0
3日目服用前	0.0-0.0	0.0-0.0	0.0-0.0	0.5-1.0
3日目服用後	1.3-1.2	0.0-0.0	0.0-0.0	1.0-1.2
4日目服用前	1.3-1.2	0.0-0.0	0.3-0.6	0.5-1.0
4日目服用後	1.3-1.2	0.0-0.0	0.7-1.2	0.8-1.0
5日目服用前	0.0-0.0	0.5-1.0	1.0-1.0	0.0-0.0
5日目服用後	1.3-2.3	0.0-0.0	0.3-0.6	0.8-1.1

40

【0463】

BSS または被験物質で処置した眼に IOP の変化は示されていない。被験物質で 5 日間処置した後、ERG には網膜機能における毒物学的変化は確認されていない。どの群の眼の前眼部（結膜 / 角膜 / 虹彩）または後眼部（硝子体 / 網膜）においても組織学的に観

50

察された毒物学的変化または炎症性的変化はない。

【 0 4 6 4 】

活性薬剤（HCO - 60 中 0 . 1 5 %、HCO - 40 中 0 . 1 %）処理群では各 2 匹のウサギから、対応するプラセボ群のそれぞれでは 1 匹のウサギから採取した、眼液 / 組織（房水、硝子体液、結膜、角膜、虹彩 - 毛様体、水晶体、網膜 / 脈絡膜、および強膜）を、液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析（LC - MS / MS）によって活性化化合物に関してアッセイする。ワルファリン - d₅ および 5 - HDA を、房水および硝子体液における、それぞれ、RX - 1 0 0 4 5 およびその活性代謝物である RX - 1 0 0 0 8 の分析のための内部標準として用いる。他の眼組織（固形組織）については、ワルファリン - d₅ およびフェニル酢酸 - d₅（PAA - d₅）を、それぞれ、化合物 1 0 0 1 および RX - 1 0 0 0 8 の内部標準として用いる。固形組織の分析範囲は、0 . 1 2 5 ~ 1 0 0 n g である。分析した組織の量に関して補正することにより、固形組織分析の結果を n g / g に変換する。

【 0 4 6 5 】

散発性で比較的低い濃度の化合物 1 0 0 1 エステルプロドラッグのみが、強膜および結膜において観察される。化合物 1 0 0 1 は、大半の眼組織では検出されないか、アッセイの定量限度を下回る。これらのデータは、RX - 1 0 0 4 5 が、その活性代謝物である RX - 1 0 0 0 8 へと迅速に加水分解されることを示唆している。

【 0 4 6 6 】

親化合物（RX - 1 0 0 0 8）の組織濃度の要約を、表 9 に提示する。RX - 1 0 0 0 8 の最も高い濃度は、角膜において確認され、虹彩 - 毛様体、結膜、および強膜と続く。また、房水においても、比較的高い濃度の RX - 1 0 0 0 8 が存在する。より少ない量は、網膜 / 脈絡膜および水晶体において確認される。最も低い濃度の RX - 1 0 0 0 8 は、硝子体液において確認される。

【 0 4 6 7 】

【表 9】

表9: ニュージーランド白色ウサギに対して、眼に、5日間、1日に4回、2時間の間隔で、RX-10045(HCO-60中0.15%、HCO-40中0.1%)製剤を局所的眼投与した後の、RX-10008の眼組織濃度平均(n=2)の比較

	処理群4	処理群5
	HCO-60中0.15%のRX-10045	HCO-40中0.1%のRX-10045
	RX-1008(ng/gまたはng/mL)	
強膜	990 ^a	701
角膜	15700 ^a	9650 ^a
結膜	1132	879
水晶体	136	164
虹彩-毛様体	2725	2655
網膜/脈絡膜	410	323
硝子体液	18	15.7
房水	>2000	>2000

a. n=1

【 0 4 6 8 】

本明細書に例証的に記載される本発明は、本明細書に具体的に開示されていない任意の要素、限定の不在下において実施されてもよい。用いられている用語および表現は、限定の用語ではなく説明の用語として用いられ、かつそのような用語および表現が使用される場合に、示され、記載されている特徴またはその一部分の均等物が除外されるという意図はなく、様々な修正形が、特許請求される本発明の範囲内であり得ることが理解される。

したがって、本発明は好ましい実施形態および任意選択の特徴によって具体的に開示されているが、本明細書に開示される概念の修正形および変化形が当業者により用いられること、ならびにそのような修正形および変化形が添付の特許請求の範囲によって定められる本発明の範囲内に含まれるとみなされることを、理解されたい。

【0469】

本明細書に記載または引用される論文、特許、および特許出願、ならびに全ての他の文書および電子的に入手可能な情報の内容は、各個別の刊行物が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されるのと同程度に、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。出願者らは、任意のそのような論文、特許、特許出願、または他の文書からのありとあらゆる材料および情報を本出願に物理的に組み込む権利を有する。

10

【0470】

本明細書に例証的に記載される本発明は、本明細書に具体的に開示されていない任意の要素、限定の不在下において好適に実施され得る。したがって、例えば、用語「含む (comprising)」、「含む (including)」、「含有する」は、拡張的かつ限定することなく読まれるべきである。さらに、本明細書に用いられている用語および表現は、限定の用語ではなく説明の用語として用いられ、かつそのような用語および表現が使用される場合に、示され、記載されている特徴またはその一部分の均等物が除外されるという意図はなく、様々な修正形が、特許請求される本発明の範囲内であり得ることが理解される。したがって、本発明は好ましい実施形態および任意選択の特徴によって具体的に開示されているが、本明細書に開示されるその中に組み込まれる本発明の修正形および変化形が当業者により用いられること、ならびにそのような修正形および変化形が本発明の範囲内に含まれるとみなされることを、理解されたい。

20

【0471】

本発明は、本明細書に広義かつ包括的に記載されている。包括的な開示の範囲内に含まれるより狭義の種および下位概念の分類のそれぞれもまた、本発明の一部を成す。これには、本発明の包括的な説明が含まれるが、ただし、任意の対象を概念から除去するという条件または否定的制限を有し、これは、除外された対象が本明細書に具体的に引用されているかどうかに関わらない。

【0472】

加えて、本発明の特色または態様がマーカッシュ群に関して記載されている場合、当業者であれば、それによって本発明がまた、マーカッシュ群の任意の個別のメンバーまたはメンバーのサブグループに関しても記載されていることを認識するであろう。

30

【0473】

他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内において明示される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 16/60391															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 47/44, A61K 9/00, A61K 47/10 (2016.01) CPC - A61K 47/44, A61K 38/13, A61K 31/202 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 47/44, A61K 9/00, A61K 47/10 (2016.01) CPC - A61K 47/44, A61K 38/13, A61K 31/202 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Patents and non-patent literature (classification, keyword; search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Google Scholar (non-patent literature), Google Patents; search terms: polyoxyl lipid, polyoxyl fatty acid, polyalkoxylated alcohol, mixed nanomicelles, buffer, saline, ocular condition, ophthalmic, stearate, castor oil, octoxynol																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2015/0165048 A1 (Mitra et al.) 18 June 2015 (18.06.2015), entire document, especially abstract, para [0006], [0007], [0008], [0011], [0687]</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>---</td> <td></td> <td>1-4, 11-17</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2011/0311592 A1 (Birbara) 22 December 2011 (22.12.2011), entire document, especially abstract, para [0042], [0176], [0182]</td> <td>1-4, 11-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 5,484,597 A (Slavtcheff et al.) 16 January 1996 (16.01.1996), entire document</td> <td>1-4, 10-17</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2015/0165048 A1 (Mitra et al.) 18 June 2015 (18.06.2015), entire document, especially abstract, para [0006], [0007], [0008], [0011], [0687]	10	---		1-4, 11-17	Y	US 2011/0311592 A1 (Birbara) 22 December 2011 (22.12.2011), entire document, especially abstract, para [0042], [0176], [0182]	1-4, 11-17	A	US 5,484,597 A (Slavtcheff et al.) 16 January 1996 (16.01.1996), entire document	1-4, 10-17
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	US 2015/0165048 A1 (Mitra et al.) 18 June 2015 (18.06.2015), entire document, especially abstract, para [0006], [0007], [0008], [0011], [0687]	10															
---		1-4, 11-17															
Y	US 2011/0311592 A1 (Birbara) 22 December 2011 (22.12.2011), entire document, especially abstract, para [0042], [0176], [0182]	1-4, 11-17															
A	US 5,484,597 A (Slavtcheff et al.) 16 January 1996 (16.01.1996), entire document	1-4, 10-17															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>																	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 27 December 2016		Date of mailing of the international search report 10 JAN 2017															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/60391

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-9
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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	

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

(74)代理人 100144794

弁理士 大木 信人

(72)発明者 ウエイズ, シドニー エル.

アメリカ合衆国 0 7 8 6 9 ニュージャージー州, ランドルフ, ドーン レーン 6

F ターム(参考) 4C076 AA16 BB24 DD09F EE23F FF16 FF43 GG41

4C084 AA17 AA19 MA02 MA05 MA22 MA58 NA05 ZA331 ZC751

4C086 AA01 AA02 FA02 MA02 MA03 MA04 MA05 MA06 MA58 NA05

NA14 ZA33 ZC75