

(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2014-521702

(P2014-521702A)

(43) 公表日 平成26年8月28日 (2014. 8. 28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 311/62 (2006. 01)	C 0 7 D 311/62 C S P	4 C 0 6 2
A 6 1 K 31/353 (2006. 01)	A 6 1 K 31/353	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/496 (2006. 01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/36 (2006. 01)	A 6 1 K 31/36	4 C 0 8 6
C 0 7 D 407/04 (2006. 01)	C 0 7 D 407/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 74 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-524158 (P2014-524158)	(71) 出願人	514031569
(86) (22) 出願日	平成24年8月6日 (2012. 8. 6)		カーデロ セラピューティクス インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成26年4月4日 (2014. 4. 4)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/049767		085 サニーベイル サン アレーソ
(87) 国際公開番号	W02013/022846		アベニュー 725 スイート 2
(87) 国際公開日	平成25年2月14日 (2013. 2. 14)	(74) 代理人	100092093
(31) 優先権主張番号	61/515, 631		弁理士 辻居 幸一
(32) 優先日	平成23年8月5日 (2011. 8. 5)	(74) 代理人	100082005
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 フラボノイド化合物

(57) 【要約】

本発明は、ミトコンドリア機能に関連する状態の治療のための化合物、組成物、及び方法に関する。種々の態様で、本発明は、1種以上のエピカテキン誘導体を細胞内のミトコンドリア機能を刺激するのに有効な量で投与する工程を含む。本出願に記載する化合物、組成物、及び方法は、永続的虚血若しくは虚血／再灌流イベント後の心臓の梗塞サイズの縮小又は有害な心臓リモデリングの遅延、軽減若しくは予防方法を提供し、ミトコンドリア生合成障害の予防、ひいては種々の疾患及び状態におけるミトコンドリア生合成障害の結果の予防に役立ち得るのみならず、既に起こっている可能性のあるミトコンドリア欠乏の能動的療法をも提供する。

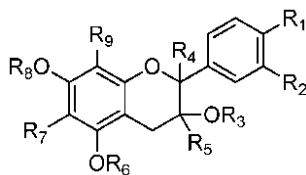
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記構造：

【化 1】



(I)

10

を有する化合物、

又はその医薬的に許容できる塩（ここで、

前記化合物は、(2R,3R)ジアステレオマー、又は(2R,3R)及び(2S,3S)ジアステレオマーのラセミ混合物であり；

R₁及びR₂は、各存在で独立に水素；ヒドロキシル；-C₁₋₆アルコキシ（該C₁₋₆アルコキシは無置換又はアミノ、ヒドロキシル、-C(O)OH、-C(O)NH₂、及び-C(O)O-(C₁₋₃アルキル)から成る群より選択される1個の置換基で置換されている）、-OCH₂-シクロプロピル、-NR₁₂R₁₃、-(CH₂)₁₋₂OR₁₁、-(CH₂)₁₋₂NR₁₂R₁₃、-C(O)R₁₁、-SO₂R₁₁、-C(O)OR₁₁、-SO₂NR₁₂R₁₃、-C(O)NR₁₂R₁₃、又は、-P(O)OR₁₂OR₁₃；-OAから成る群より選択され；かつ-R₁及び-R₂は、それらが結合している原子とひとまとめにして考えると5員若しくは6員炭素環式、ヘテロ環式、アリール又はヘテロアリール環（無置換又はハロ、メチル、及びメトキシから成るリストより独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で置換されている）を形成し；

20

R₃は、-C₁₋₆アルキル又は-C(O)R₁₄（該アルキルは無置換又は-OR₁₁、-NR₁₂R₁₃、-SO₂R₁₁、-C(O)OR₁₁、-SO₂NR₁₂R₁₃、-C(O)NR₁₂R₁₃、-P(O)OR₁₂OR₁₃から成るリストより選択される1個の置換基で置換されている）；又は-Aであり；

R₄及びR₅は、各存在で独立に水素；-C₁₋₄アルキルから成る群より選択され；かつ-R₄と-R₅は、それらが結合している原子とひとまとめにして考えると、任意に0を組み入れてよい3員環を形成し；

30

R₆及びR₈は、各存在で独立に水素；-C₁₋₄アルキル（該C₁₋₄アルキルは無置換又はアミノ、ヒドロキシル、-C(O)OH、-C(O)NH₂、及び-C(O)O-(C₁₋₃アルキル)から成る群より選択される1個の置換基で置換されている）；-OCH₂-シクロプロピル；及び-Aから成る群より選択され；

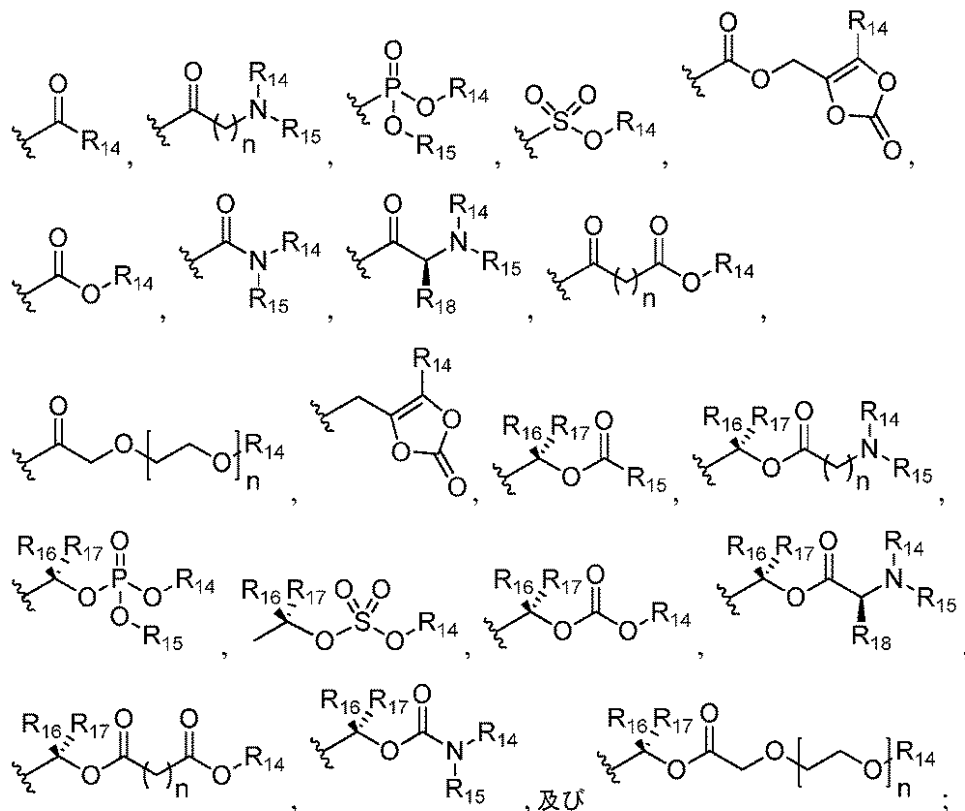
R₇及びR₉は、各存在で独立に水素；-C₁₋₆アルキル（該C₁₋₆アルキルは無置換又はアミノ、-C(O)OH、-C(O)NH₂、及び-C(O)O-(C₁₋₃アルキル)から成るリストより選択される1個の置換基で置換されている）；-NR₁₂R₁₃；-(CH₂)₁₋₂OR₁₁；-(CH₂)₁₋₂NR₁₂R₁₃；-C(O)R₁₁；-SO₂R₁₁；-C(O)OR₁₁；-SO₂NR₁₂R₁₃；-C(O)NR₁₂R₁₃；-P(O)OR₁₂OR₁₃から成る群より選択され；R₇とR₆又はR₈は、それらが結合している原子とひとまとめにして考えると、任意にN、O、又はSから選択される1若しくは2個の環ヘテロ原子を組み入れてよく、かつ無置換又はハロ、メチル及びメトキシから成るリストより独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で置換されている5～7員環を任意に形成してよく；R₉及びR₈は、それらが結合している原子とひとまとめにして考えると、任意にN、O、又はSから選択される1若しくは2個の環ヘテロ原子を組み入れてよく、かつ無置換又はハロ、メチル及びメトキシから成るリストより独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で置換されている5～7員環を任意に形成してよく；

40

nは1、2、3、又は4であり；

各Aは、下記

【化2】



10

20

から成る群より独立に選択され；

各R₁₁は、水素、C₁₋₃アルキル、又はC₁₋₃ハロアルキルから成る群より独立に選択され；
 各R₁₂及びR₁₃は、H；C₁₋₃アルキル；C₁₋₃ハロアルキルから成る群より独立に選択され；
 かつR₁₂とR₁₃は、それらが結合している原子とひとまとめにして考えると、任意にN、O、
 又はSから選択される1若しくは2個の環ヘテロ原子を組み入れてよく、任意にハロ、メチ
 ル及びメトキシから成るリストより選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい5
 ～7員環を形成し；

30

各R₁₄及びR₁₅は、H；C₁₋₆アルキル；C₁₋₆ハロアルキル；フェニル又はフェニルメチル（
 該フェニル又はフェニルメチル基のフェニル部分は、無置換又はハロ、メトキシ、トリフ
 ルオロメトキシ、又はアミノから成るリストより独立に選択される1、2、若しくは3個の
 置換基で置換されている）から成る群より独立に選択され；かつR₁₄とR₁₅は、それらが結
 合している原子とひとまとめにして考えると、任意にN、O、又はSから選択される1若しく
 は2個の環ヘテロ原子を組み入れてよく、無置換又はハロ、メチル及びメトキシから成る
 リストより独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で置換されている5～7員環を形
 成し；

R₁₆及びR₁₇は、各存在で独立に水素又はC₁₋₁₀アルキルであり；

各R₁₈は、水素及びC₁₋₆アルキルから成る群より選択され、該C₁₋₆アルキルは、無置換又
 はヒドロキシル、メトキシ、アミノ、チオ、メチルチオ、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁₋₃アルキ
 ル)、-CONH₂、フェニル（該フェニルは無置換又はハロ及びヒドロキシルから成るリスト
 より選択される置換基で置換されている）から成るリストより選択される1個の置換基で
 置換されており；

40

但し、R₇及びR₉が個々に又はいずれの組合せでもハロ又はC₁₋₆アルキル（該C₁₋₆アルキル
 は無置換又はフェニルで置換されている）であるとき、下記：R₁がメトキシであり、R₂が
 メトキシであり、R₆がメチルであり、かつR₈がメチルである；は全て真実というわけでは
 なく；R₇及びR₉が個々に又はいずれの組合せでもハロ又はC₁₋₆アルキル（該C₁₋₆アルキル
 は無置換又はフェニルで置換されている）であるとき、下記：R₁がヒドロキシルであり、
 R₂がヒドロキシルであり、R₆がHであり、かつR₈がHである；は全て真実というわけではな

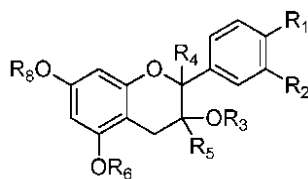
50

く； R_4 、 R_5 、 R_7 、及び R_9 が全てHであるとき、下記： R_1 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_2 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_3 がH又はメチルであり、 R_6 がH又はメチルであり、かつ R_8 がH又はメチルである；は全て真実というわけではない）。

【請求項2】

下記式：

【化3】



(II)

10

の、請求項1に記載の化合物、

又はその医薬的に許容できる塩（ここで、

前記化合物は、(2R,3R)ジアステレオマー、又は(2R,3R)及び(2S,3S)ジアステレオマーのラセミ混合物であり；

R_1 及び R_2 は、各存在で独立に水素；ヒドロキシル； $-C_{1-6}$ アルコキシ（該 C_{1-6} アルコキシは無置換又はアミノ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)O-(C_{1-3}$ アルキル)から成る群より選択される1個の置換基で置換されている）； $-OCH_2$ -シクロプロピル； $-NR_{12}R_{13}$ ； $-(CH_2)_{1-2}O$
 R_{11} ； $-(CH_2)_{1-2}NR_{12}R_{13}$ ； $-C(O)R_{11}$ ； $-SO_2R_{11}$ ； $-C(O)OR_{11}$ ； $-SO_2NR_{12}R_{13}$ ； $-C(O)NR_{12}R_{13}$ ；
 $-P(O)OR_{12}OR_{13}$ ； $-OA$ から成る群より選択され；かつ R_1 と R_2 は、それらが結合している原子
とひとまとめにして考えると、5～6員炭素環式、ヘテロ環式、アリール又はヘテロアリール環（無置換又はハロ、メチル及びメトキシから成るリストより独立に選択される1、2、
若しくは3個の置換基で置換されている）を形成し；

20

R_3 は、 $-C_{1-6}$ アルキル（該 C_{1-6} アルキルは無置換又は $-OR_{11}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SO_2R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-SO_2NR_{12}R_{13}$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-P(O)OR_{12}OR_{13}$ から成るリストより選択される1個の置換基で置換されている）；及び $-A$ から成る群より選択され；

R_4 及び R_5 は、各存在で独立に水素； $-C_{1-4}$ アルキルから成る群より選択され；かつ R_4 と R_5 は、それらが結合している原子とひとまとめにして考えると、任意にOを組み入れてよい3
員環を形成し；

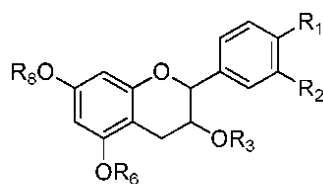
30

R_6 及び R_8 は、各存在で独立に水素； $-C_{1-4}$ アルキル；及び $-A$ から成る群より選択され；
但し、 R_4 及び R_5 が両方ともHのとき、下記： R_1 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_2 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_3 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_6 がH又はメチルであり、かつ R_8 がH又はメチルである；は全て真実というわけではない）。

【請求項3】

下記式：

【化4】



(III)

40

の、請求項2に記載の化合物、

又はその医薬的に許容できる塩（ここで、

前記化合物は、(2R,3R)ジアステレオマー、又は(2R,3R)及び(2S,3S)ジアステレオマーのラセミ混合物であり；

R_1 及び R_2 は、各存在で独立にヒドロキシル； $-C_{1-6}$ アルコキシ（該 C_{1-6} アルコキシは無置

50

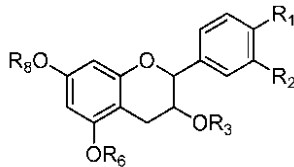
換又はアミノ、ヒドロキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)O-(C_{1-3}$ アルキル)から成る群より選択される1個の置換基で置換されている)；及び $-O-A$ から成る群より選択され； R_3 は、水素； $-C_{1-6}$ アルキル； $-A$ から成る群より選択され； R_6 及び R_8 は、各存在で独立に水素； $-C_{1-4}$ アルキル；及び $-A$ から成る群より選択され；但し、下記： R_1 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_2 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_3 がH又はメチルであり、 R_6 がH又はメチルであり、かつ R_8 がH又はメチルである；は全て真実というわけではない)。

【請求項4】

下記式：

【化5】

10



(III)

の、請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容できる塩（ここで、前記化合物は、(2R,3R)ジアステレオマー、又は(2R,3R)及び(2S,3S)ジアステレオマーのラセミ混合物であり；

20

R_1 及び R_2 は、各存在で独立にヒドロキシル；及び $-C_{1-6}$ アルコキシ（該 C_{1-6} アルコキシは無置換又はアミノ、ヒドロキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)O-(C_{1-3}$ アルキル)から成る群より選択される1個の置換基で置換されている）から成る群より選択され；

R_3 は、水素又は $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R_6 及び R_8 は、各存在で独立に水素又は $-C_{1-4}$ アルキルであり；

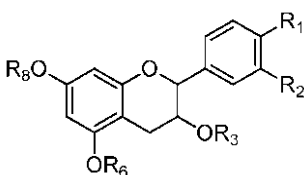
但し、下記： R_1 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_2 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_3 がH又はメチルであり、 R_6 がH又はメチルであり、かつ R_8 がH又はメチルである；は全て真実というわけではない)。

【請求項5】

下記式：

【化6】

30



(III)

の、請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容できる塩（ここで、前記化合物は、(2R,3R)ジアステレオマー、又は(2R,3R)及び(2S,3S)ジアステレオマーのラセミ混合物であり；

40

R_1 及び R_2 は、各存在で独立にヒドロキシル又は $-O-A$ であり；

R_3 は、水素又は $-A$ であり；

R_6 及び R_8 は、各存在で独立に水素又は $-A$ であり；

但し、該化合物はエピカテキンでない)。

【請求項6】

下記：

2-(4-ヒドロキシ-3-プロポキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール；

2-(3-ヒドロキシ-4-プロポキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール；

50

2-(3-エトキシ-4-ヒドロキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール;
 2-(4-エトキシ-3-ヒドロキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール;
 2-(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-3-プロポキシ-クロマン-5,7-ジオール;
 メチル 4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシベンゾア-
 ート;
 メチル 5-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシベンゾア-
 ート;
 (4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェニル)(4-
 メチルピペラジン-1-イル)メタノン;
 エチル 2-(4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェ- 10
 ノキシ)アセタート;
 エチル 2-(5-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェ-
 ノキシ)アセタート;
 2-(4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェノキシ)
 酢酸;
 エチル 2-(2-ヒドロキシ-4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)フェノキシ)
)アセタート;
 エチル 2-(2-ヒドロキシ-5-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)フェノキシ)
)アセタート;
 (2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-メトキシクロマン-5,7-ジオール; 20
 (2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-エトキシクロマン-5,7-ジオール;
 (2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル アセタート;
 1-(((2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル)オキシ)
 エチル イソブチラート;
 (((2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル)オキシ)メ-
 チル ジイソプロピルカルバマート;
 tert-ブチル (((2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-
 イル)オキシ)メチル)カルボナート;
 4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)-1,2-フェニレンジオクタノアート; 30
 (2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル オクタノア-
 ート;
 (2R,3R)-2-(3,4-ジアセトキシフェニル)クロマン-3,5,7-トリイル トリアセタート;
 4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)-1,2-フェニレン ジアセタート;
 4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)-1,2-フェニレン ジアセタート;
 (2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-メチルクロマン-3,5,7-トリオール
 から成る群より選択される化合物、
 又は(2R,3R)及び(2S,3S)ジアステレオマーのラセミ混合物;
 又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項 7】

請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又は医薬的に許容できる塩と、医薬的に許容 40
 できる賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 8】

非経口投与経路用に調合された、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ニコランジル、ニコランジル誘導体、テトラサイクリン系抗生物質、糖タンパク質IIb/
 IIIa阻害薬、ADP受容体/P2Y12阻害薬、プロスタグランジン類似体、COX阻害薬、抗血小板
 薬、抗凝固薬、ヘパリン、直接因子Xa阻害薬、直接トロンビン(II)阻害薬、及び血管拡張
 薬から成る群より独立に選択される1種以上の化合物をさらに含む、請求項7に記載の医薬
 組成物。

【請求項 10】

動物の虚血状態又は虚血／再灌流状態の治療方法、或いは虚血状態又は虚血／再灌流状態のリスクがある動物の予防方法であって、前記動物に非経口又は腸内経路で有効量の請求項1～6のいずれか1項に記載の誘導体又は医薬的に許容できる塩を投与する工程を含む方法。

【請求項11】

前記動物に請求項7～9のいずれか1項に記載の医薬組成物を投与する工程を含む、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記動物が哺乳動物である、請求項10又は11に記載の方法。

【請求項13】

前記動物がヒトである、請求項10又は11に記載の方法。

【請求項14】

前記投与が非経口経路による、請求項10又は11に記載の方法。

【請求項15】

急性虚血又は虚血／再灌流イベントの発生の48時間以内或いは急性虚血／再灌流イベントの医学的処置の提示の48時間以内に前記動物に請求項1～6のいずれか1項に記載の誘導体又は医薬的に許容できる塩を投与する、請求項10又は11に記載の方法。

【請求項16】

前記誘導体又は医薬的に許容できる塩をニコランジル、ニコランジル誘導体、テトラサイクリン系抗生物質、糖タンパク質IIb/IIIa阻害薬、ADP受容体/P2Y12阻害薬、プロスタグランジン類似体、COX阻害薬、抗血小板薬、抗凝固薬、ヘパリン、直接因子Xa阻害薬、直接トロンビン(II)阻害薬、及び血管拡張薬から成る群より独立に選択される1種以上の化合物と併用投与する、請求項10に記載の方法。

【請求項17】

前記動物が、心筋梗塞、急性虚血性腎損傷、大動脈とその分岐部の疾患、及び医療行為から生じる虚血性傷害から成る群より選択される急性虚血又は虚血／再灌流イベントを患っているか又は患う即時リスクがある、請求項10又は11に記載の方法。

【請求項18】

前記虚血又は虚血／再灌流イベントが急性虚血又は虚血／再灌流イベントである、請求項10～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

対象の虚血又は虚血／再灌流(IR)状態の治療方法であって、治療が必要な対象に、有効量の、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又は医薬的に許容できる塩を、ニコランジル、ニコランジル誘導体、テトラサイクリン系抗生物質、糖タンパク質IIb/IIIa阻害薬、ADP受容体/P2Y12阻害薬、プロスタグランジン類似体、COX阻害薬、抗血小板薬、抗凝固薬、ヘパリン、直接因子Xa阻害薬、直接トロンビン(II)阻害薬、及び血管拡張薬から成る群より独立に選択される1種以上の第2の化合物と併用投与する工程を含む方法。

【請求項20】

前記虚血又は虚血／再灌流(IR)状態が急性虚血イベントである、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記急性虚血イベントが心筋梗塞である、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記急性虚血イベントが急性狭心症イベントである、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

前記急性虚血イベントが急性腎損傷である、請求項20に記載の方法。

【請求項24】

前記急性虚血イベントが全冠動脈閉塞である、請求項20に記載の方法。

【請求項25】

前記急性虚血イベントが急性脳卒中である、請求項20に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 26】

前記急性虚血イベントが心房細動である、請求項20に記載の方法。

【請求項 27】

前記虚血又は虚血／再灌流(IR)状態が、一過性急性虚血を引き起こす医療行為の存在である、請求項19に記載の方法。

【請求項 28】

前記医療行為が、冠動脈バイパス術、心肺バイパス術を伴う心臓手術、動脈瘤修復、血管形成術、及び放射線造影剤の投与から成る群より選択される、請求項27に記載の方法。

【請求項 29】

前記医療行為前48時間と前記医療行為後48時間との間に前記併用薬物を投与する、請求項27に記載の方法。

10

【請求項 30】

前記1種以上の第2化合物が、エプチフィバチド、チロフィバン、アブシキシマブ、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル、ベタプロスト、イロプロスト、トレプロスチニル、アスプリン、アロキシプリン、ジタゾール、クロリクロメン、ジピリダモール、インドブフェン、ピコタミド、トリフルサル、クマリン、1,3-インダンジオン抗凝固薬、ヘパリン、ビバリルジン、ニコランジル、フェンドルドパム、ヒドララジン、ネシリチド、ニカルジピン、ニトログリセリン、及びニトロプルシドから成る群より選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項 31】

20

前記併用薬物が、さらに1種以上のテトラサイクリン系抗生物質を含む、請求項19に記載の方法。

【請求項 32】

前記第1化合物及び前記1種以上の第2化合物を腸内投与経路でそれぞれ送達する、請求項19に記載の方法。

【請求項 33】

前記第1化合物及び前記1種以上の第2化合物を非経口投与経路でそれぞれ送達する、請求項19に記載の方法。

【請求項 34】

血管拡張薬への耐性発現を低減する方法であって、低減が必要な対象に、1種以上の血管拡張薬と共に請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又は医薬的に許容できる塩を含む有効量の併用薬物を投与する工程を含む方法。

30

【請求項 35】

前記1種以上の血管拡張薬が、ニコランジル、ニコランジル誘導体、ニトラート供与体血管拡張薬、ACE阻害薬、及びアンジオテンシン受容体遮断薬から成る群より独立に選択される、請求項35に記載の方法。

【請求項 36】

前記1種以上の血管拡張薬が、ニコランジル、ニトロプルシド及びニトログリセリンから成る群より選択される、請求項35に記載の方法。

【請求項 37】

40

前記第1化合物及び前記1種以上の血管拡張薬をそれぞれ腸内投与経路で送達する、請求項35に記載の方法。

【請求項 38】

細胞内のミトコンドリア機能の刺激方法であって、請求項1～6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記細胞内のミトコンドリア機能を刺激するのに有効な量で投与する工程を含む方法。

【請求項 39】

前記細胞内のミトコンドリア機能の前記刺激が前記細胞内のミトコンドリアの呼吸の刺激を含む、請求項40に記載の方法。

【請求項 40】

50

前記細胞内のミトコンドリア機能の前記刺激が前記細胞内のミトコンドリアの生合成の刺激を含む、請求項40に記載の方法。

【請求項41】

前記投与が、少なくとも0.1 μ Mの、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記細胞に投与する工程を含む、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

前記少なくとも0.1 μ Mの、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物又は医薬的に許容できる塩を少なくとも30分、1時間、3時間、12時間、24時間、又は48時間維持する、請求項43に記載の方法。

【請求項43】

前記投与工程が、請求項1～6のいずれか1項に記載の前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を動物に、前記動物の細胞内のミトコンドリア機能を刺激するのに十分な量で非経口又は腸内経路によって送達する工程を含む、請求項40に記載の方法。

【請求項44】

前記動物がヒトである、請求項45に記載の方法。

【請求項45】

前記動物が、先天性ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス異常、食事性欠乏症、ビタミン欠乏症、糖尿病、代謝症候群、フリードライヒ運動失調症、肺高血圧症、慢性腎疾患(特に糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎機能不全を含め、糸球体上皮細胞傷害又は尿細管間質性線維症と関係があるもの)、急性腎損傷(血行障害、薬物効果、毒素、医療若しくは外科処置に起因するかしなくにかかわらず)、高血圧症、認知症、心不全、肥満症、高脂血症、インスリン抵抗性、ミトコンドリア機能の低下に関わる筋肉状態、加齢に関連する認知障害、血管疾患、代謝障害又は神経変性、及びミトコンドリア機能の低下に関わる神経学的状態から成る群より選択される1つ以上の状態を患っているか又は患う即時リスクがあるという診断に基づいて前記投与工程のために選択される、請求項45に記載の方法。

【請求項46】

前記動物が、前記動物の年齢に基づいて前記投与工程のために選択される、請求項45に記載の方法。

【請求項47】

前記動物が、前記動物の活動状態に基づいて前記投与工程のために選択される、請求項45に記載の方法。

【請求項48】

前記投与工程が、請求項1～6のいずれか1項に記載の前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を動物に、前記動物内で前記化合物の少なくとも0.1 μ Mの血漿中濃度を少なくとも30分、1時間、3時間、12時間、24時間、又は48時間維持するのに有効な量で経口経路によって送達する工程を含む、請求項45に記載の方法。

【請求項49】

前記投与工程が、請求項1～6のいずれか1項に記載の前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を動物に、前記動物内で前記化合物の少なくとも1 μ Mの血漿中濃度を少なくとも30分、1時間、3時間、12時間、24時間、又は48時間維持するのに有効な量で経口経路によって送達する工程を含む、請求項45に記載の方法。

【請求項50】

動物のミトコンドリア機能の低下に関わる状態の治療方法であって、請求項1～6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、前記動物の細胞内のミトコンドリア機能を刺激するのに有効な量で非経口又は腸内経路によって送達する工程を含む方法。

【請求項51】

前記ミトコンドリア機能の低下に関わる状態が、先天性ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス異常、食事性欠乏症、ビタミン欠乏症、糖尿病、代謝症候群、フリ

10

20

30

40

50

ードライヒ運動失調症、肺高血圧症、慢性腎疾患(特に糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎機能不全を含め、糸球体上皮細胞傷害又は尿細管間質性線維症と関係があるもの)、急性腎損傷(血行障害、薬物効果、毒素、医療若しくは外科処置に起因するかしないかにかかわらず)、高血圧症、認知症、心不全、肥満症、高脂血症、インスリン抵抗性、ミトコンドリア機能の低下に関わる筋肉状態、加齢に関連する認知障害、血管疾患、代謝障害又は神経変性、及びミトコンドリア機能の低下に関わる神経学的状態から成る群より選択される、請求項52に記載の方法。

【請求項52】

前記ミトコンドリア機能の低下に関わる状態が、前記動物の年齢及び／又は活動状態に関連している、請求項52に記載の方法。

10

【請求項53】

前記ミトコンドリア機能の低下に関わる状態が、前記動物の栄養状態に関連している、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

前記投与工程が、請求項1～6のいずれか1項に記載の前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、前記動物内で前記化合物の少なくとも0.1 μ Mの血漿中濃度を少なくとも30分、1時間、3時間、12時間、24時間、又は48時間維持するのに有効な量で経口経路によって送達する工程を含む、請求項52に記載の方法。

【請求項55】

請求項1～6のいずれか1項に記載の前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、前記動物内で前記化合物の少なくとも1 μ Mの血漿中濃度を少なくとも30分、1時間、3時間、12時間、24時間、又は48時間維持するのに有効な量で経口経路によって送達する工程を含む、請求項52に記載の方法。

20

【請求項56】

動物の筋肉の構造又は機能を改善する方法であって、請求項1～6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、細胞内のミトコンドリア機能を刺激し、それによって前記動物の筋肉の構造又は機能を改善するのに有効な量で投与する工程を含む方法。

【請求項57】

動物の運動と関係があるミトコンドリア効果を改善する方法であって、請求項1～6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、細胞内のミトコンドリア機能を刺激し、それによって前記動物の運動と関係があるミトコンドリア効果を改善するのに有効な量で投与する工程を含む方法。

30

【請求項58】

動物の運動能力を高める方法であって、請求項1～6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、細胞内のミトコンドリア機能を刺激し、それによって前記動物の運動能力を高めるのに有効な量で投与する工程を含む方法。

【請求項59】

動物の運動に応じて筋肉の健康と機能を高める方法であって、請求項1～6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、細胞内のミトコンドリア機能を刺激し、それによって前記動物の運動に応じて筋肉の健康と機能を高めるのに有効な量で投与する工程を含む方法。

40

【請求項60】

動物の制限された運動能力という臨床状況において筋肉の健康と機能を高める方法であって、請求項1～6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、細胞内のミトコンドリア機能を刺激し、それによって前記動物の筋肉の健康と機能を高めるのに有効な量で投与する工程を含む方法。

【請求項61】

動物の激しい活動又は激しい若しくは持続した活動と関係がある傷害からの筋肉の回復を促進する方法であって、請求項1～6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的

50

に許容できる塩を前記動物に、細胞内のミトコンドリア機能を刺激し、それによって前記動物の筋肉の回復を促進するのに有効な量で投与する工程を含む方法。

【請求項 6 2】

前記投与が、少なくとも0.1 μ Mの、請求項1~6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記細胞に投与する工程を含む、請求項52、58、59、60、61、62又は63のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記少なくとも0.1 μ Mの、請求項1~6のいずれか1項に記載の前記1種以上の前記化合物又は医薬的に許容できる塩を少なくとも30分、1時間、3時間、12時間、24時間、又は48時間維持する、請求項64に記載の方法。

10

【請求項 6 4】

前記少なくとも1 μ Mの、請求項1~6のいずれか1項に記載の前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を少なくとも30分、1時間、3時間、12時間、24時間、又は48時間維持する、請求項65に記載の方法。

【請求項 6 5】

請求項1~6のいずれか1項に記載の前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を、第1の12時間中に少なくとも1回前記動物において少なくとも0.1 μ Mの血漿中濃度を達成し、かつ前記第1の12時間直後の第2の12時間中に少なくとも1回、及び任意であるが前記第1及び第2の12時間に続く1以上の次の12時間に少なくとも1回少なくとも0.1 μ Mの血漿中濃度を達成するように送達する、請求項63に記載の方法。

20

【請求項 6 6】

請求項1~6のいずれか1項に記載の前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を、第1の24時間中に少なくとも1回前記動物において少なくとも0.1 μ Mの血漿中濃度を達成し、かつ前記第1の24時間直後の第2の24時間中に少なくとも1回、及び任意であるが前記第1及び第2の24時間に続く1以上の次の24時間に少なくとも1回少なくとも0.1 μ Mの血漿中濃度を達成するように送達する、請求項63に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記投与工程が、請求項1~6のいずれか1項に記載の前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を動物に非経口又は腸内経路で送達する工程を含む、請求項63に記載の方法。

30

【請求項 6 8】

前記動物がヒトである、請求項63に記載の方法。

【請求項 6 9】

請求項1~6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩及びニコランジル又はニコランジル誘導体を含む医薬組成物又は栄養補助組成物。

【請求項 7 0】

請求項1~6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩とニコランジル又はニコランジル誘導体の混合物を含む医薬組成物又は栄養補助組成物。

【請求項 7 1】

請求項1~6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩の、先天性ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス異常、食事性欠乏症、ビタミン欠乏症、糖尿病、代謝症候群、フリードライヒ運動失調症、肺高血圧症、慢性腎疾患(特に糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎機能不全を含め、糸球体上皮細胞傷害又は尿細管間質性線維症と関係があるもの)、急性腎損傷(血行障害、薬物効果、毒素、医療若しくは外科処置に起因するかしないかにかかわらず)、高血圧症、認知症、心不全、肥満症、高脂血症、インスリン抵抗性、ミトコンドリア機能の低下に関わる筋肉状態、加齢に関連する認知障害、血管疾患、代謝障害又は神経変性、及びミトコンドリア機能の低下に関わる神経学的状態から成る群より選択される1つ以上の状態の治療のための使用；或いは

40

先天性ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス異常、食事性欠乏症、ビタミ

50

ン欠乏症、糖尿病、代謝症候群、フリードライヒ運動失調症、肺高血圧症、慢性腎疾患(特に糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎機能不全を含め、糸球体上皮細胞傷害又は尿細管間質性線維症と関係があるもの)、急性腎損傷(血行障害、薬物効果、毒素、医療若しくは外科処置に起因するかしないかにかかわらず)、高血圧症、認知症、心不全、肥満症、高脂血症、インスリン抵抗性、ミトコンドリア機能の低下に関わる筋肉状態、加齢に関連する認知障害、血管疾患、代謝障害又は神経変性、及びミトコンドリア機能の低下に関わる神経学的状態から成る群より選択される1つ以上の状態の治療方法であって、治療が必要な患者にエピカテキン又はエピカテキン誘導体を投与する工程を含む方法；或いは

ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス障害のリスクがある動物の予防方法であって、予防が必要な患者にエピカテキン又はエピカテキン誘導体を投与する工程を含む方法。

【請求項 7 2】

請求項1~6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩の、先天性ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス異常、食事性欠乏症、ビタミン欠乏症、糖尿病、代謝症候群、フリードライヒ運動失調症、肺高血圧症、慢性腎疾患(特に糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎機能不全を含め、糸球体上皮細胞傷害又は尿細管間質性線維症と関係があるもの)、急性腎損傷(血行障害、薬物効果、毒素、医療若しくは外科処置に起因するかしないかにかかわらず)、高血圧症、認知症、心不全、肥満症、高脂血症、インスリン抵抗性、ミトコンドリア機能の低下に関わる筋肉状態、加齢に関連する認知障害、血管疾患、代謝障害又は神経変性、及びミトコンドリア機能の低下に関わる神経学的状態から成る群より選択される1つ以上の状態の治療のためのニコランジル又はニコランジル誘導体との併用；或いは

先天性ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス異常、食事性欠乏症、ビタミン欠乏症、糖尿病、代謝症候群、フリードライヒ運動失調症、肺高血圧症、慢性腎疾患(特に糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎機能不全を含め、糸球体上皮細胞傷害又は尿細管間質性線維症と関係があるもの)、急性腎損傷(血行障害、薬物効果、毒素、医療若しくは外科処置に起因するかしないかにかかわらず)、高血圧症、認知症、心不全、肥満症、高脂血症、インスリン抵抗性、ミトコンドリア機能の低下に関わる筋肉状態、加齢に関連する認知障害、血管疾患、代謝障害又は神経変性、及びミトコンドリア機能の低下に関わる神経学的状態から成る群より選択される1つ以上の状態の治療方法であって、治療が必要な患者にエピカテキン又はエピカテキン誘導体をニコランジル又はニコランジル誘導体と併用投与する工程を含む方法；或いは

ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス障害のリスクがある動物の予防方法であって、予防が必要な患者にエピカテキン又はエピカテキン誘導体をニコランジル又はニコランジル誘導体と併用投与する工程を含む方法。

【請求項 7 3】

対象のミトコンドリアの数、機能、又は構造の混乱を引き起こす化学組成物の効果を緩和する方法であって、有効量の、請求項1~6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記対象に投与する工程を含む方法。

【請求項 7 4】

前記有効量が、細胞培養においてミトコンドリア機能を刺激する、前記1種以上の化合物の血漿中濃度を達成する、請求項75に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記ミトコンドリア機能の刺激が、前記細胞培養におけるミトコンドリアの呼吸の刺激を含む、請求項75に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記ミトコンドリア機能の刺激が、前記細胞培養におけるミトコンドリアの生合成の刺激を含む、請求項75に記載の方法。

【請求項 7 7】

10

20

30

40

50

請求項1～6のいずれか1項に記載の前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を、ミトコンドリア毒性を引き起こす化学組成物と共に前記対象に投与する、請求項75に記載の方法。

【請求項78】

請求項1～6のいずれか1項に記載の前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を、ミトコンドリア毒性を引き起こす化学組成物の投与前に予防的に前記対象に投与する、請求項75に記載の方法。

【請求項79】

請求項1～6のいずれか1項に記載の前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を、前記対象によるミトコンドリア毒性の発現後に前記対象に投与する、請求項75に記載の方法。

10

【請求項80】

請求項1～6のいずれか1項に記載の前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記対象に投与して、ミオパチー、糖尿病、体重増加、認知障害、エネルギー損失、疲労、心血管系毒性、肝毒性、腎毒性、及び血清脂質の増加から成る群より選択される1つ以上の状態を治療又は予防する、請求項75に記載の方法。

【請求項81】

前記投与工程が、緑茶又はチョコレートにもともと存在するポリフェノールを含まない、請求項1～6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を送達する工程を含む、請求項75に記載の方法。

20

【請求項82】

前記投与工程が、請求項1～6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を動物に、前記対象の細胞内のミトコンドリア機能を刺激するのに有効な量で非経口又は腸内経路によって送達する工程を含む、請求項75に記載の方法。

【請求項83】

前記対象がヒトである、請求項75に記載の方法。

【請求項84】

前記方法が、治療の持続時間の増加をさらに含む（そうしないと、ミトコンドリア毒性を引き起こす化学組成物を用いる治療の持続時間はその毒性によって制限されるであろう）、請求項75に記載の方法。

30

【請求項85】

前記方法が、さらに高い濃度の、ミトコンドリア毒性を引き起こす化学組成物を投与する工程をさらに含む（そうしないと、前記さらに高い濃度はその毒性によって制限されるであろう）、請求項75に記載の方法。

【請求項86】

前記投与工程が、有効量の、請求項1～6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を有効量の、統合失調症治療薬、オランゼピン、クロザピン、リスペリドン、クエチアピン、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、ジドブジン、ブピバカイン、リドカイン、チアゾリジンジオン、ドキソルビシン、ソラフェニブ、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、セレコキシブ、ジクロフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、メフェナム酸、メロキシカム、ナプロキセン、ピロキシカム、スリンダク、アテノロール、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、イソニアジド、バルプロ酸、タモキシフェン、フルトアミド、ラミブジン、ザルシタビン、フェノホルミン、メトホルミン、ネファゾドン、アバカビル、ジダノシン、ネビラピン、テノホビル、スタブジン、ケトコナゾール、ジバルプロエクスナトリウム、シスプラチン、ゲンタマイシン、シクロスポリン、イホスファミド、スタチン、テノホビル、メトホルミン、副腎皮質ステロイド薬、コルチゾール、プレドニゾン、デキサメタゾン、トリアムシナロン、プレドニゾロン、変力物質、エピネフリン、イソプロテレノール、フィブラート系薬剤、クロフィブラート、ゲンフィブリゾール、シプロフィブラート、及びベザフィブラートから成る群より選択される1種以上の化合物と併用投与する工程を含む、請求項75に記載の方法。

40

50

【請求項 87】

前記投与工程が、有効量の、エピカテキン及びエピカテキン誘導体から成る群より選択される1種以上の化合物を投与する工程を含む、請求項75に記載の方法。

【請求項 88】

前記投与工程が、チョコレート及び／又は緑茶抽出物を投与する工程を含む、請求項75に記載の方法。

【請求項 89】

対象に投与するとミトコンドリアの数、機能、又は構造の混乱を引き起こす化学組成物と、請求項1～6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 90】

請求項1～6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩と、統合失調症治療薬、オランゼピン、クロザピン、リスペリドン、クエチアピン、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、ジドブジン、ブピバカイン、リドカイン、チアゾリジンジオン、ドキシルピシン、ソラフェニブ、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、セレコキシブ、ジクロフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、メフェナム酸、メロキシカム、ナプロキセン、ピロキシカム、スリンダク、アテノロール、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、イソニアジド、バルプロ酸、タモキシフェン、フルトアミド、ラミブジン、ザルシタビン、フェノホルミン、メトホルミン、ネファゾドン、アバカビル、ジダノシン、ネビラピン、テノホビル、スタブジン、ケトコナゾール、ジバルプロエクスナトリウム、シスプラチン、ゲンタマイシン、シクロスポリン、イホスファミド、スタチン、テノホビル、メトホルミン、副腎皮質ステロイド薬、コルチゾール、プレドニゾン、デキサメタゾン、トリアムシナロン、プレドニゾロン、変力物質、エピネフリン、イソプロテレノール、フィブラート系薬剤、クロフィブラート、ゲンフィブリゾール、シプロフィブラート、及びベザフィブラートから成る群より選択される1種以上の化合物とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 91】

対象に投与された化学組成物によって誘発されたミトコンドリアの数、機能、又は構造の混乱を改善するための、請求項1～6のいずれか1項に記載の1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、参照によってあたかもその全体を本明細書に記載したかのようにその開示内容を本明細書に援用する2011年8月5日に提出された米国仮出願第61/515,631号の優先権の利益を主張する。

本明細書では、新規フラボノイド化合物及び組成物並びに疾患の治療用医薬品としてのそれらの応用を開示する。例えば虚血／再灌流、心筋梗塞、急性虚血性腎損傷、大動脈とその分岐部の疾患；医療行為、急性虚血、急性狭心症、急性腎損傷、全冠動脈閉塞、急性脳卒中、心房細動、一過性急性虚血、冠動脈バイパス術、心肺バイパス術を伴う心臓手術、動脈瘤修復、血管形成術、放射線造影剤の投与から生じる虚血傷害；先天性ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス異常、食事性欠乏症、ビタミン欠乏症、糖尿病、代謝症候群、フリードライヒ運動失調症、肺高血圧症、慢性腎疾患(特に糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎機能不全を含め、糸球体上皮細胞傷害又は尿細管間質性線維症と関係があるもの)、急性腎損傷(血行障害、薬物効果、毒素、医療若しくは外科処置に起因するかしなくにかかわらず)、高血圧症、認知症、心不全、肥満症、高脂血症、インスリン抵抗性、ミトコンドリア機能の低下に関わる筋肉状態、加齢に関連する認知障害、血管疾患、代謝障害又は神経変性、ミトコンドリア機能の低下に関わる神経学的状態、ミオパチー、糖尿病、体重増加、認知障害、エネルギー損失、疲労、心血管系毒性、肝毒性、腎毒性、及び血清脂質の増加等の疾患の治療のためのヒト又は動物対象に

おけるミトコンドリア活性の調節方法をも提供する。

【背景技術】

【0002】

カテキンは植物に見られるポリフェノール性抗酸化物質であり、例えば、単量体フラバン-3-オールカテキン、エピカテキン、ガロカテキン、エピガロカテキン、及びエピカテキン3-O-ガラートが挙げられる。カテキンはフラボノイドであり、さらに詳しくは、フラバン-3-オールである。カテキン及びエピカテキンはエビマーであり、(-)-エピカテキン及び(+)-カテキンが自然界に見られる最も一般的な光学異性体である。カテキンは、茶品種及び成長条件に応じて総含量は大きく異なるが、新鮮茶葉の乾燥重量の約25%を構成し、ブドウ及びチョコレートにも見られる。

(-)-エピカテキンの生物学的利用能は、代謝、能動輸送、及び食物マトリックスへの結合を含めた多数の要因によって制御される。これらの要因が結び付いて親(-)-エピカテキンの非常に低い血清レベルをもたらす。ラットの主な代謝経路には、腸壁におけるウリジン5'-二リン酸グルコシルトランスフェラーゼによるグルクロン酸抱合後、肝臓におけるフェノールスルホトランスフェラーゼによる硫酸化、並びに肝臓及び腎臓におけるカテコール-O-メチルトランスフェラーゼによるO-メチル化が含まれる(J. Nutr. 2001, 131, 2885-2891)。

(-)-エピカテキンは、受動拡散と促進拡散の両方で小腸から吸収される(Ann. Nutr. Metab. 2006, 50, 59-65)。これらの輸送系には哺乳類ビリルビン輸送体ビリトランスロカーゼ及びカイロミクロン媒介輸送体が含まれ得る。ラットでは(-)-エピカテキンの吸収が(+)-カテキンによって抑制されることが示唆されている(J. Nutr. 2001, 131, 2885-2891)。ヒト腸管Caco-2細胞を用いた腸細胞吸収の研究では、(-)-エピカテキンはMRP2流出輸送体の基質であることが分かった。MK-571によるMRP2の抑制は、(-)-エピカテキンの吸収をいくらか増やした。ヒトでは、(-)-エピカテキン(チョコレートで摂取される)は、数時間以内に約30%吸収され、代謝物として排出される(Free Radic. Res. 2000, 33, 5, 635-641)。

参照によってその内容全体をここに援用するWO 2010/121232は、虚血性臓器傷害に関連する状態、及び虚血／再灌流傷害の関連状態の治療のためのカテキンの使用について記載している。このような傷害は、独立に又は協力して、種々の形態の細胞死を誘発し得るシグナル伝達分子及び代謝エフェクターの変化を伴う。これらには、細胞内pH、カルシウム、セラミド、フリーラジカルの変化、低酸素及びアデノシン三リン酸(ATP)欠乏がある。これらの全要因は、急性壊死性細胞死の結果として有意に変化し得るが、それらは特定環境下でアポトーシス死の特異的エフェクターでもあり得る。

心筋梗塞及び脳卒中等の虚血状態の臓器の機能低下へのアポトーシス細胞死及び細胞壊死の寄与は十分に確立している。心筋梗塞は一般的に心筋の細胞壊死及びアポトーシスに起因する心室機能の即時低下をもたらす。これらの梗塞が拡大する可能性もあり、究極的に有害な心臓リモデリングをもたらすカスケードシーケンスの筋細胞及び構造イベントを誘発する。多くの場合、この進行性心筋梗塞の拡大及び有害な心臓リモデリング(左心室壁の菲薄化、瘢痕組織形成)は心室機能の低下及び心不全につながる。

【0003】

参照によってその内容全体をここに援用する米国仮出願第61/493,932号は、ミトコンドリア機能に関連する状態の治療のためのカテキンの使用について記載している。ミトコンドリア機能に関連する状態という用語は、生命を維持し、成長を支えるために体が必要とするエネルギーの90%より多くを作り出すことに関与している、細胞内に存在する特別な区画であるミトコンドリアに何らかの形で起因するか又はその不全をもたらす障害を意味する。ミトコンドリア機能が損なわれると、細胞内で発生されるエネルギーが減少する。細胞傷害及び究極的に細胞死が続く。このような状態としては神経筋疾患症状(「ミトコンドリアミオパチー」と呼ばれることが多い)、糖尿病、多発性硬化症、亜急性硬化性脳症、認知症、筋神経(myoneurogenic)胃腸脳症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、精神遅滞、聴覚消失及び失明、肥満症、高脂血症、心不全、脳卒

中、ループス、眼球病態、例えば加齢黄斑変性(AMD)、及び関節リウマチを有する状態が挙げられる。該状態には運動に対する相対能力も含まれる。これには、例えば、身体部位の不働化からの回復又は単に一般運動能力の改善が含まれる。

さらに、最近は多数の薬物分類がミトコンドリアのバイオエナジェティックスに対するそれらの作用によって媒介される臓器変性又は他の副作用を誘発すると認定されている。薬物誘発ミトコンドリア機能不全の最も頻繁な標的は心臓、肝臓及び腎臓であるが、他の臓器が影響を受けることもある。米国仮出願第61/493,932号も、このような薬物誘発作用の処置におけるカテキンの使用について記載している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0004】

当該技術分野にはこのような疾患及び状態の処置に対して改善された治療プロファイルを有するカテキン化合物の必要性が残っている。

新規化合物及び医薬組成物のいくつかがミトコンドリア機能を調節することを見出し、該化合物の合成方法並びに該化合物を投与することによる患者のミトコンドリア媒介疾患の治療方法を含めた該化合物の使用方法を併せて発見した。

【課題を解決するための手段】

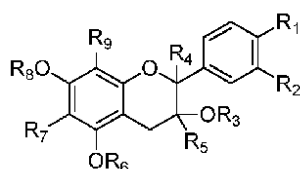
【0005】

本発明の特定の実施形態では、化合物は下記構造式I：

20

【0006】

【化1】



(I)

【0007】

を有し、

30

又はその医薬的に許容できる塩であり、ここで、

前記化合物は、(2R,3R)ジアステレオマー、又は(2R,3R)及び(2S,3S)ジアステレオマーのラセミ混合物であり；

R_1 及び R_2 は、各存在で独立に水素；ヒドロキシル； $-C_{1-6}$ アルコキシ（該 C_{1-6} アルコキシは無置換又はアミノ、ヒドロキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)O-(C_{1-3}$ アルキル)から成る群より選択される1個の置換基で置換されている）、 $-OCH_2$ -シクロプロピル、 $-NR_{12}$ R_{13} 、 $-(CH_2)_{1-2}OR_{11}$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NR_{12}R_{13}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-SO_2R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-SO_2NR_{12}R_{13}$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、又は、 $-P(O)OR_{12}OR_{13}$ ； $-OA$ から成る群より選択され；かつ $-R_1$ と $-R_2$ は、それらが結合している原子とひとまとめにして考えると5員若しくは6員炭素環式、ヘテロ環式、アリール又はヘテロアリール環（無置換又はハロ、メチル、及びメトキシから成るリストより独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で置換されている）を形成し； R_3 は、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-C(O)R_{14}$ （該アルキルは無置換又は $-OR_{11}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SO_2R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-SO_2NR_{12}R_{13}$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-P(O)OR_{12}OR_{13}$ から成るリストより選択される1個の置換基で置換されている）；又は $-A$ であり；

40

R_4 及び R_5 は、各存在で独立に水素； $-C_{1-4}$ アルキルから成る群より選択され；かつ $-R_4$ と $-R_5$ は、それらが結合している原子とひとまとめにして考えると、任意にOを組み入れてよい3員環を形成し；

R_6 及び R_8 は、各存在で独立に水素； $-C_{1-4}$ アルキル（該 C_{1-4} アルキルは無置換又はアミノ、ヒドロキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)O-(C_{1-3}$ アルキル)から成る群より選択される1個の置換基で置換されている）； $-OCH_2$ -シクロプロピル；及び $-A$ から成る群より選

50

択され；

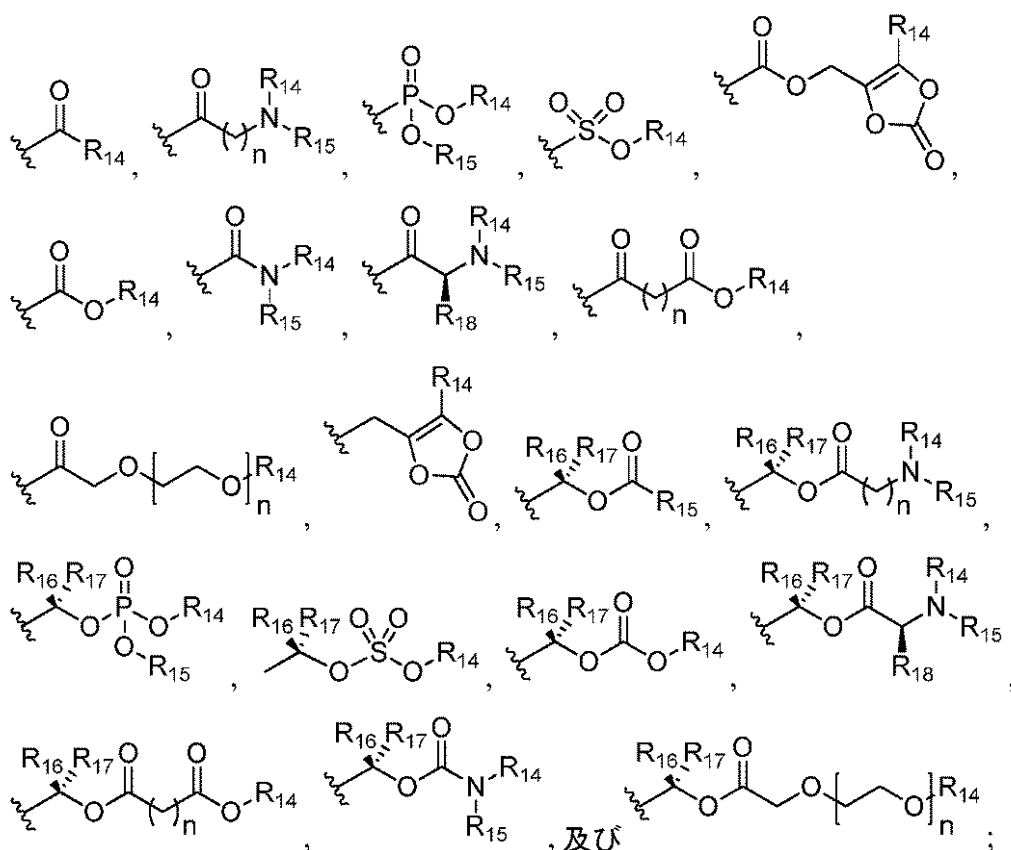
R_7 及び R_9 は、各存在で独立に水素； $-C_{1-6}$ アルキル（該 $-C_{1-6}$ アルキルは無置換又はアミノ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)O-(C_{1-3}$ アルキル)から成るリストより選択される1個の置換基で置換されている）； $-NR_{12}R_{13}$ ； $-(CH_2)_{1-2}OR_{11}$ ； $-(CH_2)_{1-2}NR_{12}R_{13}$ ； $-C(O)R_{11}$ ； $-SO_2R_{11}$ ； $-C(O)OR_{11}$ ； $-SO_2NR_{12}R_{13}$ ； $-C(O)NR_{12}R_{13}$ ； $-P(O)OR_{12}OR_{13}$ から成る群より選択され； R_7 と R_6 又は R_8 は、それらが結合している原子とひとまとめにして考えると、任意にN、O、又はSから選択される1若しくは2個の環ヘテロ原子を組み入れてよく、かつ無置換又はハロ、メチル及びメトキシから成るリストより独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で置換されている5～7員環を任意に形成してよく； R_9 及び R_8 は、それらが結合している原子とひとまとめにして考えると、任意にN、O、又はSから選択される1若しくは2個の環ヘテロ原子を組み入れてよく、かつ無置換又はハロ、メチル及びメトキシから成るリストより独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で置換されている5～7員環を任意に形成してよく；

n は1、2、3、又は4であり；

各Aは、下記

【0008】

【化2】



【0009】

から成る群より独立に選択され；

各 R_{11} は、水素、 C_{1-3} アルキル、又は C_{1-3} ハロアルキルから成る群より独立に選択され；
各 R_{12} 及び R_{13} は、H； C_{1-3} アルキル； C_{1-3} ハロアルキルから成る群より独立に選択され；
かつ R_{12} と R_{13} は、それらが結合している原子とひとまとめにして考えると、任意にN、O、又はSから選択される1若しくは2個の環ヘテロ原子を組み入れてよく、任意にハロ、メチル及びメトキシから成るリストより選択される1～4個の置換基で置換されていてもよい5～7員環を形成し；

各 R_{14} 及び R_{15} は、H； C_{1-6} アルキル； C_{1-6} ハロアルキル；フェニル又はフェニルメチル（該フェニル又はフェニルメチル基のフェニル部分は、無置換又はハロ、メトキシ、トリフ

ルオロメトキシ、又はアミノから成るリストより独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で置換されている）から成る群より独立に選択され；かつ R_{14} と R_{15} は、それらが結合している原子とひとまとめにして考えると、任意にN、O、又はSから選択される1若しくは2個の環ヘテロ原子を組み入れてよく、無置換又はハロ、メチル及びメトキシから成るリストより独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で置換されている5～7員環を形成し；

R_{16} 及び R_{17} は、各存在で独立に水素又は C_{1-10} アルキルであり；かつ

各 R_{18} は、水素及び C_{1-6} アルキルから成る群より選択され、該 C_{1-6} アルキルは、無置換又はヒドロキシル、メトキシ、アミノ、チオ、メチルチオ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-(C_{1-3}$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、フェニル（該フェニルは無置換又はハロ及びヒドロキシルから成るリストより選択される置換基で置換されている）から成るリストより選択される1個の置換基で置換されている。

10

【0010】

本明細書で開示する特定化合物はミトコンドリア活性調節活性を持つことができ、ミトコンドリア活性が積極的な役割を果たす疾患又は状態の治療又は予防に使用可能である。従って、広い態様では、特定の実施形態は、医薬的に許容できる担体と共に、本明細書で開示する1種以上の化合物を含む医薬組成物のみならず、本化合物及び組成物の製造方法並びに使用方法をも提供する。特定の実施形態は、ミトコンドリア機能の調節方法を提供する。他の実施形態は、ミトコンドリア媒介障害の治療に必要な患者の該障害の治療方法であって、前記患者に治療的に有効な量の本発明の化合物又は組成物を投与する工程を含む方法を提供する。ミトコンドリア機能の調節によって改善される疾患又は状態の治療用薬物の製造における本明細書で開示する特定化合物の使用をも提供する。

20

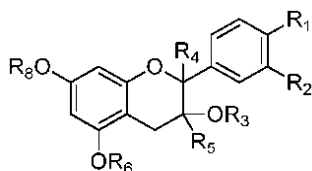
特定の実施形態では、 R_7 及び R_9 が個々に又はいずれの組合せでもハロ又は C_{1-6} アルキル（該 C_{1-6} アルキルは無置換又はフェニルで置換されている）であるとき、下記： R_1 がメトキシであり、 R_2 がメトキシであり、 R_6 がメチルであり、かつ R_8 がメチルである；は全て真実というわけではなく； R_7 及び R_9 が個々に又はいずれの組合せでもハロ又は C_{1-6} アルキル（該 C_{1-6} アルキルは無置換又はフェニルで置換されている）であるとき、下記： R_1 がヒドロキシルであり、 R_2 がヒドロキシルであり、 R_6 がHであり、かつ R_8 がHである；は全て真実というわけではなく； R_4 、 R_5 、 R_7 、及び R_9 が全てHであるとき、下記： R_1 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_2 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_3 がH又はメチルであり、 R_6 がH又はメチルであり、かつ R_8 がH又はメチルである；は全て真実というわけではない。

30

さらなる実施形態では、化合物は下記構造式II：

【0011】

【化3】



(II)

40

【0012】

を有し、

又はその医薬的に許容できる塩であり、ここで、

該化合物は、(2R,3R)ジアステレオマー、又は(2R,3R)及び(2S,3S)ジアステレオマーのラセミ混合物であり；

R_1 及び R_2 は、各存在で独立に水素；ヒドロキシル； $-C_{1-6}$ アルコキシ（該 C_{1-6} アルコキシは無置換又はアミノ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)O-(C_{1-3}$ アルキル)から成る群より選択される1個の置換基で置換されている）； $-OCH_2$ -シクロプロピル； $-NR_{12}R_{13}$ ； $-(CH_2)_{1-2}OR_{11}$ ； $-(CH_2)_{1-2}NR_{12}R_{13}$ ； $-C(O)R_{11}$ ； $-SO_2R_{11}$ ； $-C(O)OR_{11}$ ； $-SO_2NR_{12}R_{13}$ ； $-C(O)NR_{12}R_{13}$ ； $-P(O)OR_{12}OR_{13}$ ； $-OA$ から成る群より選択され；かつ R_1 と R_2 は、それらが結合している原子

50

とひとまとめにして考えると、5～6員炭素環式、ヘテロ環式、アリール又はヘテロアリール環（無置換又はハロ、メチル及びメトキシから成るリストより独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で置換されている）を形成し；

R_3 は、 $-C_{1-6}$ アルキル（該 C_{1-6} アルキルは無置換又は $-OR_{11}$ 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SO_2R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{11}$ 、 $-SO_2NR_{12}R_{13}$ 、 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-P(O)OR_{12}OR_{13}$ から成るリストより選択される1個の置換基で置換されている）；及び-Aから成る群より選択され；

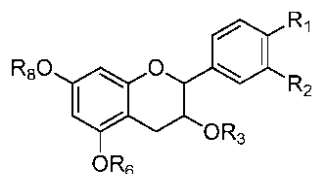
R_4 及び R_5 は、各存在で独立に水素； $-C_{1-4}$ アルキルから成る群より選択され；かつ R_4 と R_5 は、それらが結合している原子とひとまとめにして考えると、任意にOを組み入れてよい3員環を形成し；

R_6 及び R_8 は、各存在で独立に水素； $-C_{1-4}$ アルキル；及び-Aから成る群より選択され；
但し、 R_4 及び R_5 が両方ともHのとき、下記： R_1 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_2 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_3 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_6 がH又はメチルであり、かつ R_8 がH又はメチルである；は全て真実というわけではない。

さらなる実施形態では、化合物は構造式III：

【0013】

【化4】



(III)

【0014】

を有し、

又はその医薬的に許容できる塩であり、ここで、

該化合物は、(2R,3R)ジアステレオマー、又は(2R,3R)及び(2S,3S)ジアステレオマーのラセミ混合物であり；

R_1 及び R_2 は、各存在で独立にヒドロキシル； $-C_{1-6}$ アルコキシ（該 C_{1-6} アルコキシは無置換又はアミノ、ヒドロキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)O-(C_{1-3}$ アルキル)から成る群より選択される1個の置換基で置換されている）；及び-O-Aから成る群より選択され；

R_3 は、水素； $-C_{1-6}$ アルキル；-Aから成る群より選択され；

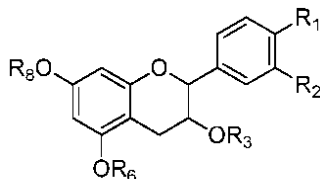
R_6 及び R_8 は、各存在で独立に水素； $-C_{1-4}$ アルキル；及び-Aから成る群より選択され；

但し、下記： R_1 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_2 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_3 がH又はメチルであり、 R_6 がH又はメチルであり、かつ R_8 がH又はメチルである；は全て真実というわけではない。

さらなる実施形態では、化合物は構造式III：

【0015】

【化5】



(III)

【0016】

を有し、

又はその医薬的に許容できる塩であり、ここで、

該化合物は、(2R,3R)ジアステレオマー、又は(2R,3R)及び(2S,3S)ジアステレオマーのラセミ混合物であり；

R_1 及び R_2 は、各存在で独立にヒドロキシル；及び $-C_{1-6}$ アルコキシ（該 C_{1-6} アルコキシは無置換又はアミノ、ヒドロキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)O-(C_{1-3}$ アルキル）から成る群より選択される1個の置換基で置換されている）から成る群より選択され；

R_3 は、水素又は $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R_6 及び R_8 は、各存在で独立に水素又は $-C_{1-4}$ アルキルであり；

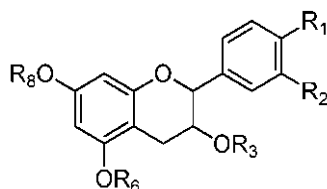
但し、下記： R_1 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_2 がヒドロキシル又はメトキシであり、 R_3 がH又はメチルであり、 R_6 がH又はメチルであり、かつ R_8 がH又はメチルである；は全て真実というわけではない。

さらなる実施形態では、化合物は構造式 III：

【0017】

10

【化6】



(III)

【0018】

を有し、

20

又はその医薬的に許容できる塩であり、ここで、

該化合物は、(2R,3R)ジアステレオマー、又は(2R,3R)及び(2S,3S)ジアステレオマーのラセミ混合物であり；

R_1 及び R_2 は、各存在で独立にヒドロキシル又は $-O-A$ であり；

R_3 は、水素又は $-A$ であり；

R_6 及び R_8 は、各存在で独立に水素又は $-A$ であり；

但し、化合物はエピカテキンでない。

【0019】

さらなる実施形態では、本明細書で開示する化合物は下記化合物から成る群より選択される：

30

2-(4-ヒドロキシ-3-プロポキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール；

2-(3-ヒドロキシ-4-プロポキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール；

2-(3-エトキシ-4-ヒドロキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール；

2-(4-エトキシ-3-ヒドロキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール；

2-(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-3-プロポキシ-クロマン-5,7-ジオール；

メチル 4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシベンゾアート；

メチル 5-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシベンゾアート；

(4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン；

40

エチル 2-(4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェノキシ)アセタート；

エチル 2-(5-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェノキシ)アセタート；

2-(4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェノキシ)酢酸；

エチル 2-(2-ヒドロキシ-4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)フェノキシ)アセタート；

エチル 2-(2-ヒドロキシ-5-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)フェノキシ

50

)アセタート;
(2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-メトキシクロマン-5,7-ジオール;
(2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-エトキシクロマン-5,7-ジオール;
(2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル アセタート;
1-(((2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル)オキシ)
エチル イソブチラート;
(((2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル)オキシ)メ
チル ジイソプロピルカルバマート;
tert-ブチル (((2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-
イル)オキシ)メチル)カルボナート;
4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)-1,2-フェニレンジオクタノアート;
(2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル オクタノア
ート;
(2R,3R)-2-(3,4-ジアセトキシフェニル)クロマン-3,5,7-トリイル トリアセタート;
4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)-1,2-フェニレン ジアセタート;
4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)-1,2-フェニレン ジアセタート;及び
(2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-メチルクロマン-3,5,7-トリオール;
又は(2R,3R)及び(2S,3S)ジアステレオマーのラセミ混合物;
又はその医薬的に許容できる塩。

10

【0020】

20

さらなる実施形態では、本明細書では、本明細書で開示する化合物又は医薬的に許容で
きる塩と、医薬的に許容できる賦形剤とを含んでなる医薬組成物を開示する。

さらなる実施形態では、本明細書では、本明細書で開示する化合物又は医薬的に許容で
きる塩と、医薬的に許容できる賦形剤とを含んでなる医薬組成物を開示する。

さらなる実施形態では、本明細書では、非経口投与経路用に調合された医薬組成物を開
示する。

さらなる実施形態では、本明細書では、ニコランジル、ニコランジル誘導体、テトラサ
イクリン系抗生物質、糖タンパク質IIb/IIIa阻害薬、ADP受容体/P2Y12阻害薬、プロスタ
グランジン類似体、COX阻害薬、抗血小板薬、抗凝固薬、ヘパリン、直接因子Xa阻害薬、
直接トロンビン(II)阻害薬、及び血管拡張薬から成る群より独立に選択される1種以上の
化合物をさらに含む医薬組成物を開示する。

30

さらなる実施形態では、本明細書では、動物の虚血状態又は虚血／再灌流状態の治療方
法、或いは虚血状態又は虚血／再灌流状態のリスクがある動物の予防方法であって、前記
動物に非経口又は腸内経路で本明細書で開示する有効量の誘導体又は医薬的に許容でき
る塩を投与する工程を含む方法を開示する。

さらなる実施形態では、前記方法は、前記動物に本明細書で開示する医薬組成物を投与
する工程を含む。

さらなる実施形態では、前記動物は哺乳動物である。

さらなる実施形態では、前記動物はヒトである。

さらなる実施形態では、前記投与は非経口経路による。

40

さらなる実施形態では、急性虚血又は虚血／再灌流イベントの発生の48時間以内或いは
急性虚血／再灌流イベントの医学的処置の提示の48時間以内に前記動物に本明細書で開
示する誘導体又は医薬的に許容できる塩を投与する。

さらなる実施形態では、前記誘導体又は医薬的に許容できる塩をニコランジル、ニコラ
ンジル誘導体、テトラサイクリン系抗生物質、糖タンパク質IIb/IIIa阻害薬、ADP受容体/
P2Y12阻害薬、プロスタグランジン類似体、COX阻害薬、抗血小板薬、抗凝固薬、ヘパリン
、直接因子Xa阻害薬、直接トロンビン(II)阻害薬、及び血管拡張薬から成る群より独立に
選択される1種以上の化合物と併用投与する。

【0021】

さらなる実施形態では、前記動物は、心筋梗塞、急性虚血性腎損傷、大動脈とその分岐

50

部の疾患、及び医療行為から生じる虚血性傷害から成る群より選択される急性虚血又は虚血／再灌流イベントを患っているか又は患う即時リスクがある。

さらなる実施形態では、前記虚血又は虚血／再灌流イベントは急性虚血又は虚血／再灌流イベントである。

さらなる実施形態では、本明細書では対象の虚血又は虚血／再灌流(IR)状態の治療方法であって、下記工程：治療が必要な対象に本明細書で開示する有効量の化合物又は医薬的に許容できる塩を、ニコランジル、ニコランジル誘導体、テトラサイクリン系抗生物質、糖タンパク質IIb/IIIa阻害薬、ADP受容体/P2Y12阻害薬、プロスタグランジン類似体、COX阻害薬、抗血小板薬、抗凝固薬、ヘパリン、直接因子Xa阻害薬、直接トロンビン(II)阻害薬、及び血管拡張薬から成る群より独立に選択される1種以上の第2の化合物と併用投与する工程を含む方法を開示する。 10

さらなる実施形態では、前記虚血又は虚血／再灌流(IR)状態は急性虚血イベントである。

さらなる実施形態では、前記急性虚血イベントは心筋梗塞である。

さらなる実施形態では、前記急性虚血イベントは急性狭心症である。

さらなる実施形態では、前記急性虚血イベントは急性腎損傷である。

さらなる実施形態では、前記急性虚血イベントは全冠動脈閉塞である。

さらなる実施形態では、前記急性虚血イベントは急性脳卒中である。

さらなる実施形態では、前記急性虚血イベントは心房細動である。

さらなる実施形態では、前記虚血又は虚血／再灌流(IR)状態は一過性急性虚血を引き起こす医療行為の存在である。 20

さらなる実施形態では、前記医療行為は、冠動脈バイパス術、心肺バイパス術を伴う心臓手術、動脈瘤修復、血管形成術、及び放射線造影剤の投与から成る群より選択される。

【0022】

さらなる実施形態では、前記医療行為前48時間と前記医療行為後48時間との間に前記併用薬物を投与する。

さらなる実施形態では、前記1種以上の第2化合物は、エプチフィバチド、チロフィバン、アブキシマブ、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル(prasgurel)、ベタプロスト(betaprost)、イロプロスト、トレプロスチニル、アスプリン(asprin)、アロキシプリン、ジタゾール、クロリクロメン、ジピリダモール、インドブフェン、ピコタミド、トリフルサル、クマリン、1,3-インダンジオン抗凝固薬、ヘパリン、ビバリルジン、ニコランジル、フェンドルドパム(fendoldopam)、ヒドララジン、ネシリチド、ニカルジピン、ニトログリセリン、及びニトロプルシドから成る群より選択される。 30

さらなる実施形態では、前記併用薬物がさらに1種以上のテトラサイクリン系抗生物質を含む。

さらなる実施形態では、前記第1化合物及び前記1種以上の第2化合物を腸内投与経路でそれぞれ送達する。

さらなる実施形態では、前記第1化合物及び前記1種以上の第2化合物を非経口投与経路でそれぞれ送達する。

さらなる実施形態では、本明細書では、血管拡張薬への耐性発現を低減する方法であって、低減が必要な対象に、1種以上の血管拡張薬と共に本明細書で開示する化合物又は医薬的に許容できる塩を含む有効量の併用薬物を投与する工程を含む方法を開示する。 40

さらなる実施形態では、前記1種以上の血管拡張薬は、ニコランジル、ニコランジル誘導体、ニトラート供与体血管拡張薬、ACE阻害薬、及びアンジオテンシン受容体遮断薬から成る群より独立に選択される。

さらなる実施形態では、前記1種以上の血管拡張薬は、ニコランジル、ニトロプルシド及びニトログリセリンから成る群より選択される。

さらなる実施形態では、前記第1化合物及び前記1種以上の血管拡張薬をそれぞれ腸内投与経路で送達する。

【0023】

さらなる実施形態では、本明細書では、細胞内のミトコンドリア機能の刺激方法であって、本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記細胞内のミトコンドリア機能を刺激するのに有効な量で投与する工程を含む方法を開示する。

さらなる実施形態では、前記細胞内のミトコンドリア機能の前記刺激が前記細胞内のミトコンドリアの呼吸の刺激を含む。

さらなる実施形態では、前記細胞内のミトコンドリア機能の前記刺激が前記細胞内のミトコンドリアの生合成の刺激を含む。

さらなる実施形態では、前記投与は、少なくとも0.1 μ Mの本明細書で開示する化合物又は医薬的に許容できる塩を前記細胞に投与する工程を含む。

さらなる実施形態では、前記少なくとも0.1 μ Mの本明細書で開示する化合物又は医薬的に許容できる塩を少なくとも30分、1時間、3時間、12時間、24時間、又は48時間維持する。

【0024】

さらなる実施形態では、本明細書では、前記投与工程が、本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を動物に、前記動物の細胞内のミトコンドリア機能を刺激するのに十分な量で非経口又は腸内経路によって送達する工程を含むことを開示する。

さらなる実施形態では、前記動物はヒトである。

さらなる実施形態では、前記動物は、先天性ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス異常、食事性欠乏症、ビタミン欠乏症、糖尿病、代謝症候群、フリードライヒ運動失調症、肺高血圧症、慢性腎疾患(特に糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎機能不全を含め、糸球体上皮細胞傷害又は尿細管間質性線維症と関係があるもの)、急性腎損傷(血行障害、薬物効果、毒素、医療若しくは外科処置に起因するかしなくにかかわらず)、高血圧症、認知症、心不全、肥満症、高脂血症、インスリン抵抗性、ミトコンドリア機能の低下に関わる筋肉状態、加齢に関連する認知障害、血管疾患、代謝障害又は神経変性、及びミトコンドリア機能の低下に関わる神経学的状態から成る群より選択される1つ以上の状態を患っているか又は患う即時リスクがあるという診断に基づいて前記投与工程のために選択される。

さらなる実施形態では、前記動物は、前記動物の年齢に基づいて前記投与工程のために選択される。

さらなる実施形態では、前記動物は、前記動物の活動状態に基づいて前記投与工程のために選択される。

さらなる実施形態では、前記投与工程は、本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を動物に、前記動物内で前記化合物の少なくとも0.1 μ Mの血漿中濃度を少なくとも30分、1時間、3時間、12時間、24時間、又は48時間維持するのに有効な量で経口経路によって送達する工程を含む。

さらなる実施形態では、前記投与工程は、本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を動物に、前記動物内で前記化合物の少なくとも1 μ Mの血漿中濃度を少なくとも30分、1時間、3時間、12時間、24時間、又は48時間維持するのに有効な量で経口経路によって送達する工程を含む。

【0025】

さらなる実施形態では、本明細書では、動物のミトコンドリア機能の低下に関わる状態の治療方法であって、本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、前記動物の細胞内のミトコンドリア機能を刺激するのに有効な量で非経口又は腸内経路によって送達する工程を含む方法を開示する。

さらなる実施形態では、前記ミトコンドリア機能の低下に関わる状態は、先天性ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス異常、食事性欠乏症、ビタミン欠乏症、糖尿病、代謝症候群、フリードライヒ運動失調症、肺高血圧症、慢性腎疾患(特に糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎機能不全を含め、糸球体上皮細胞傷害又は尿細管間質性線維症と関係があるもの)、急性腎損傷(血行障害、薬物効果、毒素、医療若し

10

20

30

40

50

くは外科処置に起因するかしないかにかかわらず)、高血圧症、認知症、心不全、肥満症、高脂血症、インスリン抵抗性、ミトコンドリア機能の低下に関わる筋肉状態、加齢に関連する認知障害、血管疾患、代謝障害又は神経変性、及びミトコンドリア機能の低下に関わる神経学的状態から成る群より選択される。

さらなる実施形態では、前記ミトコンドリア機能の低下に関わる状態は、前記動物の年齢及び／又は活動状態に関連している。

さらなる実施形態では、前記ミトコンドリア機能の低下に関わる状態は、前記動物の栄養状態に関連している。

さらなる実施形態では、前記投与工程は、本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、前記動物内で前記化合物の少なくとも0.1 μ Mの血漿中濃度を少なくとも30分、1時間、3時間、12時間、24時間、又は48時間維持するのに有効な量で経口経路によって送達する工程を含む。

さらなる実施形態では、前記方法は、本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、前記動物内で前記化合物の少なくとも1 μ Mの血漿中濃度を少なくとも30分、1時間、3時間、12時間、24時間、又は48時間維持するのに有効な量で経口経路によって送達する工程を含む。

【0026】

さらなる実施形態では、本明細書では、動物の筋肉の構造又は機能を改善する方法であって、本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、細胞内のミトコンドリア機能を刺激し、それによって前記動物の筋肉の構造又は機能を改善するのに有効な量で投与する工程を含む方法を開示する。

さらなる実施形態では、本明細書では、動物の運動と関係があるミトコンドリア効果を改善する方法であって、本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、細胞内のミトコンドリア機能を刺激し、それによって前記動物の運動と関係があるミトコンドリア効果を改善するのに有効な量で投与する工程を含む方法を開示する。

さらなる実施形態では、本明細書では、動物の運動能力を高める方法であって、本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、細胞内のミトコンドリア機能を刺激し、それによって前記動物の運動能力を高めるのに有効な量で投与する工程を含む方法を開示する。

さらなる実施形態では、本明細書では、動物の運動に応じて筋肉の健康と機能を高める方法であって、本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、細胞内のミトコンドリア機能を刺激し、それによって前記動物の運動に応じて筋肉の健康と機能を高めるのに有効な量で投与する工程を含む方法を開示する。

さらなる実施形態では、本明細書では、動物の制限された運動能力という臨床状況において筋肉の健康と機能を高める方法であって、本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、細胞内のミトコンドリア機能を刺激し、それによって前記動物の筋肉の健康と機能を高めるのに有効な量で投与する工程を含む方法を開示する。

さらなる実施形態では、本明細書では、動物の激しい活動又は激しい若しくは持続した活動と関係がある傷害からの筋肉の回復を促進する方法であって、本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記動物に、細胞内のミトコンドリア機能を刺激し、それによって前記動物の筋肉の回復を促進するのに有効な量で投与する工程を含む方法を開示する。

【0027】

さらなる実施形態では、前記投与は、少なくとも0.1 μ Mの本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記細胞に投与する工程を含む。

さらなる実施形態では、前記少なくとも0.1 μ Mの本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩は、少なくとも30分、1時間、3時間、12時間、24時間、又は48時間維持される。

さらなる実施形態では、前記少なくとも1 μ Mの本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩は、少なくとも30分、1時間、3時間、12時間、24時間、又は48時間維持される。

さらなる実施形態では、本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩は、第1の12時間中に少なくとも1回前記動物において少なくとも0.1 μ Mの血漿中濃度を達成し、かつ前記第1の12時間直後の第2の12時間中に少なくとも1回、及び任意であるが前記第1及び第2の12時間に続く1以上の次の12時間に少なくとも1回少なくとも0.1 μ Mの血漿中濃度を達成するように送達される。

さらなる実施形態では、本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩は、第1の24時間中に少なくとも1回前記動物において少なくとも0.1 μ Mの血漿中濃度を達成し、かつ前記第1の24時間直後の第2の24時間中に少なくとも1回、及び任意であるが前記第1及び第2の24時間に続く1以上の次の24時間に少なくとも1回少なくとも0.1 μ Mの血漿中濃度を達成するように送達される。

さらなる実施形態では、前記投与工程は、前記本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を動物に非経口又は腸内経路で送達する工程を含む。

さらなる実施形態では、前記動物はヒトである。

【0028】

さらなる実施形態では、本明細書では、本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩及びニコランジル又はニコランジル誘導体を含む医薬組成物又は栄養補助組成物を開示する。

さらなる実施形態では、本明細書では、本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩とニコランジル又はニコランジル誘導体の混合物を含む医薬組成物又は栄養補助組成物を開示する。

さらなる実施形態では、本明細書では、先天性ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス異常、食事性欠乏症、ビタミン欠乏症、糖尿病、代謝症候群、フリードライヒ運動失調症、肺高血圧症、慢性腎疾患(特に糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎機能不全を含め、糸球体上皮細胞傷害又は尿細管間質性線維症と関係があるもの)、急性腎損傷(血行障害、薬物効果、毒素、医療若しくは外科処置に起因するかしなくにかかわらず)、高血圧症、認知症、心不全、肥満症、高脂血症、インスリン抵抗性、ミトコンドリア機能の低下に関わる筋肉状態、加齢に関連する認知障害、血管疾患、代謝障害又は神経変性、及びミトコンドリア機能の低下に関わる神経学的状態から成る群より選択される1つ以上の状態の治療のための本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩の使用；或いは先天性ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス異常、食事性欠乏症、ビタミン欠乏症、糖尿病、代謝症候群、フリードライヒ運動失調症、肺高血圧症、慢性腎疾患(特に糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎機能不全を含め、糸球体上皮細胞傷害又は尿細管間質性線維症と関係があるもの)、急性腎損傷(血行障害、薬物効果、毒素、医療若しくは外科処置に起因するかしなくにかかわらず)、高血圧症、認知症、心不全、肥満症、高脂血症、インスリン抵抗性、ミトコンドリア機能の低下に関わる筋肉状態、加齢に関連する認知障害、血管疾患、代謝障害又は神経変性、及びミトコンドリア機能の低下に関わる神経学的状態から成る群より選択される1つ以上の状態の治療方法であって、治療が必要な患者にエピカテキン又はエピカテキン誘導体を投与する工程を含む方法；或いはミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス障害のリスクがある動物の予防方法であって、予防が必要な患者にエピカテキン又はエピカテキン誘導体を投与する工程を含む方法を開示する。

【0029】

さらなる実施形態では、本明細書では、先天性ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス異常、食事性欠乏症、ビタミン欠乏症、糖尿病、代謝症候群、フリードライヒ運動失調症、肺高血圧症、慢性腎疾患(特に糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎機能不全を含め、糸球体上皮細胞傷害又は尿細管間質性線維症と関係があるもの)、急性腎損傷(血行障害、薬物効果、毒素、医療若しくは外科処置に起因するかしなくにか

かにかかわらず)、高血圧症、認知症、心不全、肥満症、高脂血症、インスリン抵抗性、ミトコンドリア機能の低下に関わる筋肉状態、加齢に関連する認知障害、血管疾患、代謝障害又は神経変性、及びミトコンドリア機能の低下に関わる神経学的状態から成る群より選択される1つ以上の状態の治療のための本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩の、ニコランジル又はニコランジル誘導体との併用；或いは先天性ミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス異常、食事性欠乏症、ビタミン欠乏症、糖尿病、代謝症候群、フリードライヒ運動失調症、肺高血圧症、慢性腎疾患(特に糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎機能不全を含め、糸球体上皮細胞傷害又は尿細管間質性線維症と関係があるもの)、急性腎損傷(血行障害、薬物効果、毒素、医療若しくは外科処置に起因するかしないかにかかわらず)、高血圧症、認知症、心不全、肥満症、高脂血症、インスリン抵抗性、ミトコンドリア機能の低下に関わる筋肉状態、加齢に関連する認知障害、血管疾患、代謝障害又は神経変性、及びミトコンドリア機能の低下に関わる神経学的状態から成る群より選択される1つ以上の状態の治療方法であって、治療が必要な患者にエピカテキン又はエピカテキン誘導体をニコランジル又はニコランジル誘導体と併用投与する工程を含む方法；或いはミトコンドリア生合成又はバイオエナジェティックス障害のリスクがある動物の予防方法であって、予防が必要な患者にエピカテキン又はエピカテキン誘導体をニコランジル又はニコランジル誘導体と併用投与する工程を含む方法を開示する。

10

【0030】

さらなる実施形態では、本明細書では、対象のミトコンドリアの数、機能、又は構造の混乱を引き起こす化学組成物の効果を緩和する方法であって、有効量の本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記対象に投与する工程を含む方法を開示する。

20

さらなる実施形態では、前記有効量は、細胞培養においてミトコンドリア機能を刺激する、前記1種以上の化合物の血漿中濃度を達成する。

さらなる実施形態では、前記ミトコンドリア機能の刺激は、前記細胞培養におけるミトコンドリアの呼吸の刺激を含む。

さらなる実施形態では、前記ミトコンドリア機能の刺激は、前記細胞培養におけるミトコンドリアの生合成の刺激を含む。

さらなる実施形態では、本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を、ミトコンドリア毒性を引き起こす化学組成物と共に前記対象に投与する。

30

さらなる実施形態では、本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を、ミトコンドリア毒性を引き起こす化学組成物の投与前に予防的に前記対象に投与する。

さらなる実施形態では、本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を、前記対象によるミトコンドリア毒性の発現後に前記対象に投与する。

【0031】

さらなる実施形態では、本明細書で開示する前記1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を前記対象に投与して、ミオパチー、糖尿病、体重増加、認知障害、エネルギー損失、疲労、心血管系毒性、肝毒性、腎毒性、及び血清脂質の増加等から成る群より選択される1つ以上の状態を治療又は予防する。

40

さらなる実施形態では、前記投与工程は、緑茶又はチョコレートにもともと存在するポリフェノールを含まない、本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を送達する工程を含む。

さらなる実施形態では、前記投与工程は、本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を動物に、前記対象の細胞内のミトコンドリア機能を刺激するのに有効な量で非経口又は腸内経路によって送達する工程を含む。

さらなる実施形態では、前記対象はヒトである。

さらなる実施形態では、前記方法はさらに治療の持続時間の増加を含む。そうしないと、ミトコンドリア毒性を引き起こす化学組成物を用いる治療の持続時間はその毒性によ

50

て制限されるであろう。

さらなる実施形態では、前記方法は、さらに高い濃度の、ミトコンドリア毒性を引き起こす化学組成物を投与する工程をさらに含む。そうしないと、前記さらに高い濃度はその毒性によって制限されるであろう。

【0032】

さらなる実施形態では、前記投与工程は、有効量の本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩を有効量の、統合失調症治療薬、オランゼピン(olanzepine)、クロザピン、リスペリドン、クエチアピン(quetiapine)、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、ジドブジン、ブピバカイン、リドカイン、チアゾリジンジオン、ドキシルビシン、ソラフェニブ、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、セレコキシブ、ジクロフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、メフェナム酸、メロキシカム、ナプロキセン、ピロキシカム、スリンダク、アテノロール、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、イソニアジド、バルプロ酸、タモキシフェン、フルトアミド、ラミブジン、ザルシタビン、フェノホルミン、メトホルミン、ネファゾドン、アバカビル、ジダノシン、ネビラピン、テノホビル、スタブジン、ケトコナゾール、ジバルプロエクスナトリウム、シスプラチン、ゲンタマイシン、シクロスポリン、イホスファミド、スタチン、テノホビル、メトホルミン、副腎皮質ステロイド薬、コルチゾール、プレドニゾン、デキサメタゾン、トリアムシナロン、プレドニゾロン、変力物質、エピネフリン、イソプロテレノール、フィブラート系薬剤、クロフィブラート、ゲンフィブリゾール(gemfibrozil)、シプロフィブラート(ciprofibrate)、及びベザフィブラートから成る群より選択される1種以上の化合物と併用投与する工程を含む。

さらなる実施形態では、前記投与工程は、有効量の、エピカテキン及びエピカテキン誘導体から成る群より選択される1種以上の化合物を投与する工程を含む。

さらなる実施形態では、前記投与工程は、チョコレート及び／又は緑茶抽出物を投与する工程を含む。

【0033】

さらなる実施形態では、本明細書では、対象に投与するとミトコンドリアの数、機能、又は構造の混乱を引き起こす化学組成物と、本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩とを含んでなる医薬組成物を開示する。

さらなる実施形態では、本明細書では、本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩と、統合失調症治療薬、オランゼピン、クロザピン、リスペリドン、クエチアピン、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、ジドブジン、ブピバカイン、リドカイン、チアゾリジンジオン、ドキシルビシン、ソラフェニブ、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、セレコキシブ、ジクロフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、メフェナム酸、メロキシカム、ナプロキセン、ピロキシカム、スリンダク、アテノロール、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、イソニアジド、バルプロ酸、タモキシフェン、フルトアミド、ラミブジン、ザルシタビン、フェノホルミン、メトホルミン、ネファゾドン、アバカビル、ジダノシン、ネビラピン、テノホビル、スタブジン、ケトコナゾール、ジバルプロエクスナトリウム、シスプラチン、ゲンタマイシン、シクロスポリン、イホスファミド、スタチン、テノホビル、メトホルミン、副腎皮質ステロイド薬、コルチゾール、プレドニゾン、デキサメタゾン、トリアムシナロン、プレドニゾロン、変力物質、エピネフリン、イソプロテレノール、フィブラート系薬剤、クロフィブラート、ゲンフィブリゾール、シプロフィブラート、及びベザフィブラートから成る群より選択される1種以上の化合物とを含んでなる医薬組成物を開示する。

さらなる実施形態では、本明細書では、対象に投与された化学組成物によって誘発されたミトコンドリアの数、機能、又は構造の混乱を改善するための、本明細書で開示する1種以上の化合物又は医薬的に許容できる塩の使用を開示する。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】本明細書で開示するアッセイで試験した特定エピカテキン誘導体の構造を示す。

10

20

30

40

50

【図 2】 本明細書で開示するアッセイの結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0035】

本明細書では、下記用語は示した意味を有する。

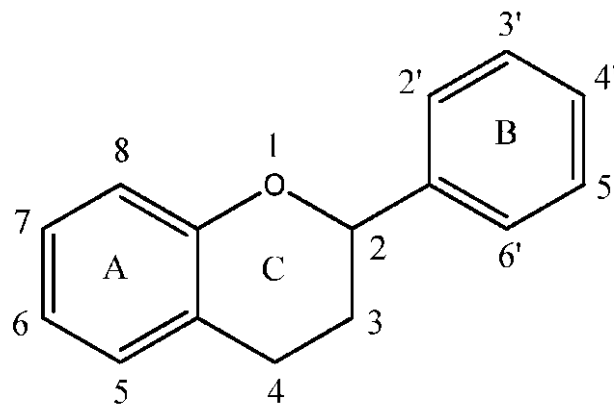
本明細書で使用する用語「エピカテキン誘導体」は、エピカテキン自体の環構造と3R(-)立体化学を保持するが、エピカテキンと比べて1個以上の置換基を含むいずれの化合物をも意味する。例えば(-)-エピガロカテキン(EGC)、(-)-エピカテキン-3-ガラート(EGC)及び(-)-エピガロカテキン-3-ガラート(EGCG)等の特定の天然に存在するエピカテキン誘導体が知られている。この用語は、対象に投与されるとエピカテキン又はその誘導体を放出する複合分子又はプロドラッグをも包含する。このような複合分子としては、例えば、加水分解性リンカー基で連結されたエピカテキンとニコランジルが挙げられる。同様に、本明細書で使用する用語「カテキン誘導体」は、カテキン自体の環構造と3R(+)立体化学を保持するが、カテキンと比べて1個以上の置換基を含むいずれの化合物をも意味する。

【0036】

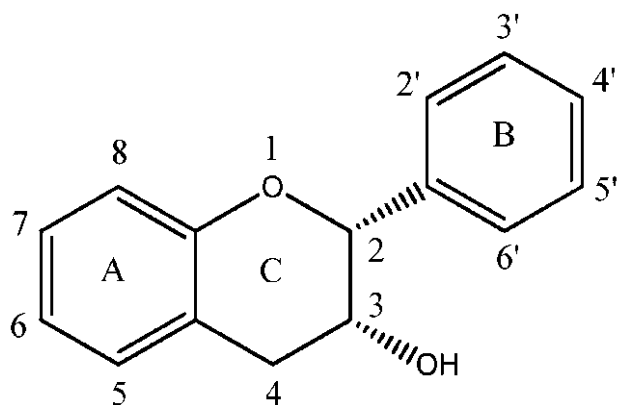
基本的フラボノイド構造

【0037】

【化 7】



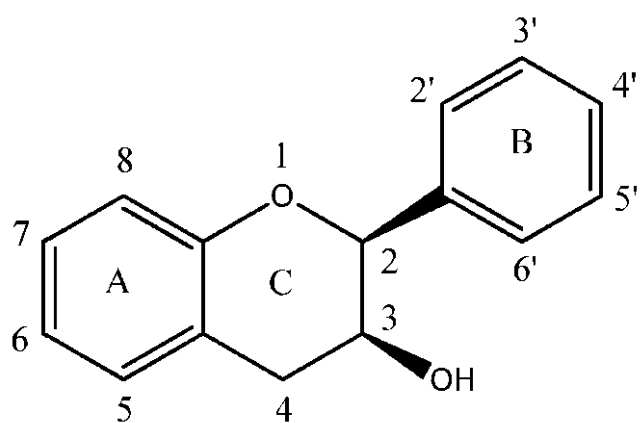
式A



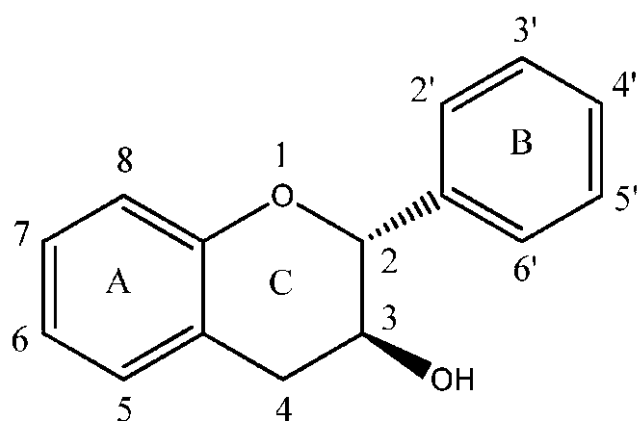
(-)-エピカテキン (2R, 3R)

【0038】

【化 8】



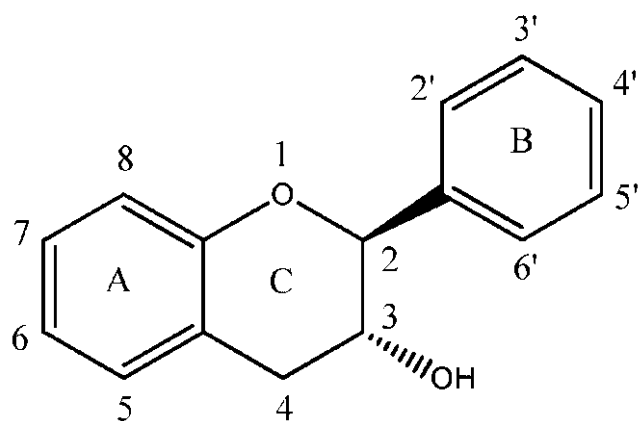
10

(+)- エピカテキン (2S, 3S)

20

(+)- カテキン (2R, 3S)

30



40

(-)- カテキン (2S, 3R)

【 0 0 3 9 】

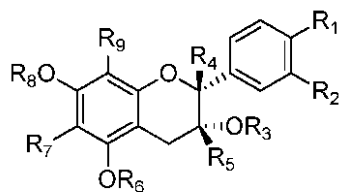
式Aは、基本的フラボノイド構造、番号付け及び環名を示す。フラボノイドは、C環の修飾に応じてさらに細分される。カテキン(又はフラバン-3-オール)ファミリーは、3-ヒドロキシ基を所有する。テキンファミリーの重要なメンバーには、(2R,3S)立体化学を有す

50

る(+)-カテキン及び(2R,3R)立体化学を有する(-)-エピカテキンがある。この開示の目的では、典型的にChemDraw 9.0.1の Cambridgesoft Struct=Nameアルゴリズムを用いてIUPAC命名法を作成した。例えば、(-)-エピカテキンは「(2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)クロマン-3,5,7-トリオール」と命名される。同様に、下記式I:

【0040】

【化9】



(I)

【0041】

(式中、 R_1 は $-O(CH_2)_2CH_3$ であり； R_2 及び R_3 は $-OH$ であり；かつ R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R_9 は $-H$ である)の化合物は「(2R,3R)-2-(3-ヒドロキシ-4-プロポキシフェニル)クロマン-3,5,7-トリオール」と命名される。式中、 R_1 が $-C(=O)OCH_3$ であり； R_2 が $-OCH_3$ であり； R_3 が $-H$ であり； R_4 、 R_5 、 R_7 、及び R_9 が $-H$ であり、かつ R_6 及び R_8 が $-CH_3$ である、式Iの化合物は「メチル 4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシベンゾアート」と命名される。

【0042】

本明細書で使用する用語「虚血」、「虚血性」、又は「虚血状態」は、脳虚血における血管攣縮又は一過性脳虚血発作(TIA)のように一時的に、又は脳虚血における血栓性閉塞のように永久に、組織部位への血液循環が妨害又は遮断されている、病理学的原因による医療イベント、又は対象に課せられている外科的処置を指す。患部は、虚血イベントの結果として酸素と栄養が欠乏している。この欠乏は患部の傷害又は梗塞につながる。本開示は、脳虚血；腸管虚血；脊髄虚血；心血管虚血；末梢動脈弁閉鎖不全症及び／又は他の形態の末梢血管疾患、慢性心不全に付随する虚血、肝虚血；腎虚血；皮膚虚血；血管収縮誘発組織虚血、例えばレイノー障害の結果；持続勃起症の結果としての陰茎虚血；及び血栓塞栓性疾患に付随する虚血；微小血管疾患；例えば糖尿病及び血管炎等；糖尿病性潰瘍；壊疽状態；外傷後症候群；心停止蘇生；並びに末梢神経障害及びニューロパチー；及び他の虚血、例えば眼の健康問題に付随する虚血、例えば、加齢黄斑変性(AMD)等を包含する。脳内の虚血は、例えば、脳卒中、心停止、傷害又は内出血による激しい失血並びに正常な血流を妨害する他の同様の状態中に起こる。心筋組織内の虚血は、例えば、アテローム性動脈硬化症及び慢性心不全の結果として起こる。組織への外傷後にも、浮腫によって生じた圧力が組織の内側の動脈及び静脈を押して平板化し、それによって組織を通して血液を運ぶ動脈及び静脈の能力を低減するので、虚血が起こり得る。脳虚血は、巨大又は微小塞栓の結果としても起こることがあり、例えば心肺バイパス術後に起こり得る。加齢黄斑変性は、虚血状態の結果としての網膜への酸化的損傷と関係があり得る。

本明細書で使用する用語「非心血管虚血状態」は、特に心肺系又は循環器系の虚血状態を除外する。

本明細書で使用する用語「非脳虚血状態」は、特に脳の虚血状態を除外する。

本明細書で使用する用語「脳虚血」、「脳虚血性」、又は「脳虚血状態」は、血管攣縮又は一過性脳虚血発作(TIA)におけるように一時的に又は血栓性閉塞におけるように永久に、脳部位への血液循環が妨害又は遮断されている、病理学的原因による医療イベント、又は対象に課せられている外科的処置を指す。患部は、虚血イベントの結果として酸素と栄養が欠乏している。この欠乏は患部の傷害又は梗塞につながる。脳内の虚血は、例えば、血栓塞栓性脳卒中、出血性脳卒中、脳血管攣縮、頭部外傷、心停止、傷害又は内出血による激しい失血並びに正常な血流を妨害する他の同様の状態中に起こる。頭部外傷後にも、浮腫によって生じた圧力が脳の内側の動脈及び静脈を押して平板化し、それによって脳

を通して血液を運ぶ動脈及び静脈の能力を低減するので、虚血が起こり得る。脳虚血は、巨大又は微小塞栓の結果としても起こることがあり、例えば心肺バイパス術後に起こり得る。

本明細書で使用する用語「急性虚血」又は「急性虚血イベント」は、進行中の慢性イベントとは対照的に、突然発症するイベントを意味する。

【0043】

本明細書で使用する用語「有害な心臓リモデリング」は、左右の心室及び／又は左右の心房への傷害後の心臓のサイズ、形状、及び関連機能の変化を指す。傷害は典型的に急性心筋梗塞(例えば、貫壁性又はST部分上昇型梗塞等)又は誘発傷害(例えば、心臓手術)に起因するが、心臓に対する圧力増加又は容量過負荷(緊張の形態)をもたらしいくつかの原因によることもある。心臓リモデリングには、肥大化、心筋の菲薄化、心筋の瘢痕形成、心筋の萎縮、心不全の進行及びその組合せが含まれる。慢性高血圧症、川崎病、心内短絡を有する先天性心疾患、及び心臓弁膜症はリモデリングにつながり得る。さらにリモデリングは、冠動脈バイパス術、心臓移植及び機械的支援装置、例えば左室補助装置(LVAD)等の適用に由来し得る。

本明細書で使用する用語「心筋梗塞サイズの減少」は、治療を受けないコントロール対象の心筋梗塞のサイズと比較した本発明の組成物で治療した対象の心筋サイズの減少を意味する。開示方法では、「減少」は心筋梗塞サイズの5%、10%、20%、30%、40%、又は50%でさえも減少のいずれかを表し得る。或いは「減少」は、心筋梗塞サイズの60%、70%又は80%の減少を表し得る。当業者に知られているように、心エコー法、心臓MRI、心臓CT、及び心臓核スキャン等の画像処理技術を利用して心筋への変化、特に心筋梗塞サイズの決定を行なうことができる。さらに、トロポニン、CK-MB(クレアチンキナーゼmb)、及びCPK(クレアチンホスホキナーゼ)を含めた1種以上のバイオマーカーの上昇は死又は瀕死心筋を示すことが知られている。バイオマーカーBNP(B型ナトリウム利尿ペプチド(Naturetic Peptide))を心臓リモデリングのマーカーとして使用できるという証拠もある。

本明細書で使用する用語「好ましい心臓リモデリング」は、房のサイズ、形状、機能の保存並びに心臓への傷害後に起こる心室壁菲薄化及び瘢痕の防止を意味する。

本明細書で使用する用語「心房細動」及び「心房粗動」はそれぞれ、心房が心室と協調して効率的に拍動しない不整脈を意味し、心拍出量の低下を伴うことが多い。

心臓組織に関して本明細書で使用する場合、「誘発傷害」は、限定するものではないが、冠動脈バイパス術、心臓移植及び機械的支援装置、例えば左心室補助装置(LVAD)の適用等の心臓手術によって生じる損傷のような損傷した心筋を表す。

【0044】

値の範囲を開示し、「 $n_1 \dots \sim n_2$ 」又は「 $n_1 \dots$ と n_2 の間」という表示法(n_1 及び n_2 は数である)を使用するとき、特に指定のない限り、この表示法は数自体及びそれらの範囲を含めるように意図される。この範囲は、末端値間の整数であるか又は連続的であってよく、かつ末端値を含める。例として、範囲「2~6個の炭素」は、炭素は整数単位なので、2、3、4、5、及び6個の炭素を含むように意図される。例として、 $1 \mu\text{M}$ 、 $3 \mu\text{M}$ を含め、かつ有効数字のいずれの数までの間の全て(例えば、 $1.255 \mu\text{M}$ 、 $2.1 \mu\text{M}$ 、 $2.9999 \mu\text{M}$ 等)をも含むように意図される範囲「 $1 \sim 3 \mu\text{M}$ (マイクロモル濃度)」と比較されたい。

本明細書で使用する用語「約」は、それが修飾する数値を和らげて、許容誤差内の変数として該値を表示するように意図される。データのチャート又は表に、平均値に対する標準偏差等の許容誤差が特に記載されていない場合、用語「約」は、記載値と、有効数字を考慮して、当該数字に切り上げ又は切り捨てすることによって含まれるであろう範囲とを包含するものと解釈すべきである。

【0045】

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アシル」は、アルケニル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロ環に付着しているカルボニル、又は該カルボニルに付着している原子が炭素である、いずれの他の部分に付着しているカルボニルをも表す。「アセチル」基は $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 基を表す。「アルキルカルボニル」又は「アル

カノイル」基は、親分子部分にカルボニル基を介して付着しているアルキル基を表す。該基の例には、メチルカルボニル及びエチルカルボニルがある。アシル基の例としては、ホルミル、アルカノイル及びアロイルが挙げられる。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アルケニル」は、1つ以上の二重結合を有し、かつ2～20個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖炭化水素基を表す。特定の実施形態では、前記アルケニルは2～6個の炭素原子を含む。用語「アルケニレン」は、2つ以上の位置で付着している炭素-炭素二重結合系、例えばエテニレン[(-CH=CH-), (-C::C-)]を意味する。適切なアルケニル基の例として、エテニル、プロペニル、2-メチルプロペニル、1,4-ブタジエニル等が挙げられる。特に指定のない限り、用語「アルケニル」には「アルケニレン」基を含めてよい。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アルコキシ」は、アルキルエーテル基を表し、このときの用語アルキルは下記定義どおりである。適切なアルキルエーテル基の例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アルキル」は、1～20個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖アルキル基を表す。特定の実施形態では、前記アルキルは1～10個の炭素原子を含む。さらなる実施形態では、前記アルキルは1～6個の炭素原子を含む。アルキル基は任意に本明細書の定義どおりに置換され得る。アルキル基の例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソ-アミル、ヘキシル、オクチル、ノニル(nonyl)等が挙げられる。単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アルキレン」は、2つ以上の位置で付着している直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素に由来する飽和脂肪族基、例えばメチレン(-CH₂-)を表す。特に指定のない限り、用語「アルキル」には「アルキレン」基を含めてよい。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アルキルアミノ」は、アミノ基を介して親分子部分に付着しているアルキル基を表す。適切なアルキルアミノ基はモノ又はジアルキル化され、例えば、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-エチルメチルアミノ等を形成し得る。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アルキリデン」は、アルケニル基であって、炭素-炭素二重結合の1個の炭素原子が、該アルケニル基が付着している部分に属している場合を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アルキルチオ」は、アルキルチオエーテル(R-S-)基を表し、このときの用語アルキルは上記定義どおりであり、硫黄は単独又は二重に酸化され得る。適切なアルキルチオエーテル基の例には、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソ-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、メタンスルホニル、エタンスルフィニル等がある。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アルキニル」は、1つ以上の三重結合を有し、2～20個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖炭化水素基を表す。特定の実施形態では、前記アルキニルは2～6個の炭素原子を含む。さらなる実施形態では、前記アルキニルは2～4個の炭素原子を含む。用語「アルキニレン」は、2つの位置で付着している炭素-炭素三重結合、例えばエチニレン(-C:::C-, -C≡C-)を表す。アルキニル基の例として、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、3-メチルブチン-1-イル、ヘキシン-2-イル等が挙げられる。特に指定のない限り、用語「アルキニル」は「アルキニレン」基を包含し得る。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アミド」及び「カルバモイル」は、カルボニル基を介して親分子部分に付着している、後述するアミノ基、或いはアミノ基を介して親分子部分に付着しているカルボニル基を表す。単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「C-アミド」は-C(O)N(RR')基を意味し、R及びR'は本明細書の定義どおりであるか又は具体的に列挙された命名「R」基によって定義されたとおりである。単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「N-アミド」はRC(O)N(R')-基を意味し、R及びR'は本明細書の定義どおりであるか又は具体的に列挙された命名「R」基によって定義されたと

10

20

30

40

50

おりである。単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アシルアミノ」は、アミノ基を介して親部分に付着しているアシル基を包含する。「アシルアミノ」基の例はアセチルアミノ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$)である。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アミノ」は-NRR'を意味し、ここで、R及びR'は、水素、アルキル、アシル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから成る群より独立に選択され、いずれの基もそれ自体任意に置換されていてもよい。さらに、RとR'が結び付いてヘテロシクロアルキルを形成してもよく、どちらも任意に置換されていてもよい。

【0046】

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アリール」は、1、2又は3個の環を含む炭素環式芳香環を意味し、該多環式環系は一緒に縮合している。用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、アントラセニル、及びフェナントリル等の芳香族基を包含する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アリールアルケニル」又は「アラルケニル」は、アルケニル基を介して親分子部分に付着しているアリール基を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アリールアルコキシ」又は「アラルコキシ」は、アルコキシ基を介して親分子部分に付着しているアリール基を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アリールアルキル」又は「アラルキル」は、アルキル基を介して親分子部分に付着しているアリール基を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アリールアルキニル」又は「アラルキニル」は、アルキニル基を介して親分子部分に付着しているアリール基を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アリールアルカノイル」又は「アラルカノイル」又は「アロイル」は、アリール置換アルカンカルボン酸に由来するアシル基、例えばベンゾイル、ナフトイル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル(ヒドロシンナモイル)、4-フェニルブチリル、(2-ナフチル)アセチル、4-クロロヒドロシンナモイル等を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「アリールオキシ」は、オキシを介して親分子部分に付着しているアリール基を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「ベンゾ」及び「ベンズ」は、ベンゼンに由来する二価基 $\text{C}_6\text{H}_4=$ を意味する。例としては、ベンゾチオフェン及びベンズイミダゾールが挙げられる。

【0047】

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「カルバマート」は、窒素又は酸末端から親分子部分に付着され得るカルバミン酸のエステル($-\text{NHC}(\text{O})-$)を意味し、任意に本明細書の定義どおりに置換されていてもよい。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「O-カルバミル」は-OC(O)NRR'基を意味し、R及びR'は本明細書の定義どおりである。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「N-カルバミル」はROC(O)NR'-基を意味し、R及びR'は本明細書の定義どおりである。

本明細書で使用する用語「カルボニル」は、単独のときはホルミル[$-\text{C}(\text{O})\text{H}$]であり、組合せのときは-C(O)-基である。

本明細書で使用する用語「カルボキシル」又は「カルボキシ」は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 又はカルボン酸塩におけるような対応する「カルボン酸」アニオンを意味する。「O-カルボキシ」基は、RC(O)O-基(Rは本明細書の定義どおり)を意味する。「C-カルボキシ」基は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 基(Rは本明細書の定義どおり)を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「シアノ」は-CNを意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「シクロアルキル」或いは「炭素環」は、飽和若しくは一部飽和単環式、二環式又は三環式アルキル基を意味し、各環部分は3~12個の炭素原子環員を含み、任意にベンゾ縮合環系(任意に本明細書の定義どおりに置換されていてもよい)であってよい。特定の実施形態では、前記シクロアルキルは5~7個の炭素原子を含む。該シクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シク

10

20

30

40

50

ロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、オクタヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、アダマンチル等が挙げられる。本明細書で使用する「二環式」及び「三環式」は、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロナフタレンのみならず、多環式(多中心)飽和若しくは一部不飽和タイプのような両縮合環系を含めるように意図される。後者のタイプの異性体は、一般的にビスクロ[1,1,1]ペンタン、カンファー、アダマンタン、及びビスクロ[3,2,1]オクタンで例示される。

【0048】

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「エステル」は、炭素原子で連結される2つの部分をカルボキシ基が架橋している場合を表す。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「エーテル」は、炭素原子で連結される2つの部分をオキシ基が架橋している場合を表す。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「ハロ」、又は「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を表す。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「ハロアルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に付着しているハロアルキル基を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「ハロアルキル」は、1個以上の水素がハロゲンと置き換わっている、本明細書の定義どおりの意味を有するアルキル基を表す。詳細にはモノハロアルキル、ジハロアルキル及びポリハロアルキル基が包含される。モノハロアルキル基は、一例では、ヨード、ブロモ、クロロ又はフルオロ原子を基内に有し得る。ジハロ及びポリハロアルキル基は、2個以上の同一ハロ原子又は異なるハロ基の組合せを有し得る。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが挙げられる。「ハロアルキレン」は、2つ以上の位置で付着しているハロアルキル基を意味する。例としてフルオロメチレン(-CFH-)、ジフルオロメチレン(-CF₂-)、クロロメチレン(-CHCl-)等が挙げられる。

【0049】

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「ヘテロアルキル」は、規定数の炭素原子と、O、N、及びSから成る群より選択される1~3個のヘテロ原子とから成り、窒素及び硫黄原子は任意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてもよい、完全飽和又は1~3度の不飽和を含む安定な直鎖若しくは分岐鎖、又は環式炭化水素基、又はその組合せを表す。ヘテロ原子O、N及びSは、ヘテロアルキル基のいずれの内部位置に配置されてもよい。例えば、-CH₂-NH-OCH₃のように2個までのヘテロ原子が連続的であってよい。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「ヘテロアリール」は、O、S、及びNから成る群より選択される少なくとも1個の原子を含む、3~15員の不飽和ヘテロ単環式環、又は縮合単環式、二環式、又は三環式環系(縮合環の少なくとも1つは芳香族である)を意味する。特定の実施形態では、前記ヘテロアリールは5~7個の炭素原子を含む。この用語は、ヘテロ環式環がアリール環と縮合しているか、ヘテロアリール環が他のヘテロアリール環と縮合しているか、ヘテロアリール環がヘテロシクロアルキル環と縮合しているか、又はヘテロアリール環がシクロアルキル環と縮合している縮合多環式基をも包含する。ヘテロアリール基の例として、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、ピラニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾロピリ

ダジニル、テトラヒドロイソキノリニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル等が挙げられる。典型的な三環式ヘテロ環式基として、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、ジベンゾフラニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニル等が挙げられる。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「ヘテロシクロアルキル」及び互換的に、「ヘテロ環」はそれぞれ、環員として少なくとも1個のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ原子は窒素、酸素、及び硫黄から成る群よりそれぞれ独立に選択され得る、飽和、一部不飽和、若しくは完全不飽和の単環式、二環式、又は三環式ヘテロ環式基を意味する。特定の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは環員として1~4個のヘテロ原子を含む。さらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは環員として1~2個のヘテロ原子を含む。特定の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、各環に3~8個の環員を含む。さらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、各環に3~7個の環員を含む。なおさらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、各環に5~6個の環員を含む。「ヘテロシクロアルキル」及び「ヘテロ環」は、スルホン、スルホキシド、三級窒素環員のN-オキシド、並びに炭素環式縮合環系及びベンゾ縮合環系を含めるように意図され；さらに、両用語はヘテロ環が、本明細書の定義どおりのアリール基、又はさらなるヘテロ環基に縮合している系をも包含する。ヘテロ環基の例として、アジリジニル、アゼチジニル、1,3-ベンゾジオキサリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロシンノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロ[1,3]オキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、イソインドリニル、モルフォリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、チオモルフォリニル等が挙げられる。ヘテロ環基は、禁止されていない限り、任意に置換されていてもよい。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「ヒドラジニル」は、単結合、すなわち、-N-N-で結び付けられた2個のアミノ基を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「ヒドロキシ」は-OHを意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「ヒドロキシアルキル」は、アルキル基を介して親分子部分に付着しているヒドロキシ基を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「イミノ」は=N-を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「イミノヒドロキシ」は=N(OH)及び=N-O-を意味する。

【0050】

「主鎖内」という表現は、本明細書で開示するいずれか1つの式の化合物への基の付着点で始まる、炭素原子の最も長い連続鎖又は隣接鎖を指す。

用語「イソシアナト」は-NCO基を意味する。

用語「イソチオシアナト」は-NCS基を意味する。

「原子の線状鎖」という表現は、炭素、窒素、酸素及び硫黄から独立に選択される原子の最も長い直鎖を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「低級」は、他に特に定義されていない場合、1~6(6を含める)個の炭素原子を含むことを意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「低級アリール」は、フェニル又はナフチルを意味し、いずれも任意に規定どおりに置換されていてもよい。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「低級ヘテロアリール」は、1)5又は6個の環員を含み、前記環員の1~4個がO、S、及びNから成る群より選択されるヘテロ原子であり得る単環式ヘテロアリール、或いは2)二環式ヘテロアリール(縮合環のそれぞれが5又は6個の環員を含み、それらの間にO、S、及びNから成る群より選択される1~4個のヘテロ原子を含む)を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「低級シクロアルキル」は、3~6個の環員を有する単環式シクロアルキルを意味する。低級シクロアルキルは不飽和であり得る。低級シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及び

シクロヘキシルが挙げられる。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「低級ヘテロシクロアルキル」は、3～6個の環員を有し、そのうちの1～4個がO、S、及びNから成る群より選択されるヘテロ原子であり得る単環式ヘテロシクロアルキルを意味する。低級ヘテロシクロアルキルの例として、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びモルフォリニルが挙げられる。低級ヘテロシクロアルキルは不飽和であってよい。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「低級アミノ」は-NRR'を意味し、R及びR'は、水素、低級アルキル、及び低級ヘテロアルキル（いずれも任意に置換されていてもよい）から成る群より独立に選択される。さらに、低級アミノ基RとR'が結び付いて5又は6員ヘテロシクロアルキル（いずれも任意に置換されていてもよい）を形成してもよい。

10

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「メルカプチル」はRS-基（Rは本明細書の定義どおり）を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「ニトロ」は-NO₂を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「オキシ」又は「オキサ」は-O-を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「オキソ」は=Oを意味する。

用語「ペルハロアルコキシ」は、全ての水素原子がハロゲン原子と置き換わっているアルコキシ基を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「ペルハロアルキル」は、全ての水素原子がハロゲン原子と置き換わっているアルキル基を意味する。

20

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「スルホナート」、「スルホン酸」、及び「スルホン」は-SO₃H基を意味し、塩の形成でスルホン酸を用いるときはそのアニオンを指す。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「スルファニル」は-S-を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「スルフィニル」は-S(0)-を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「スルホニル」は-S(0)₂-を意味する。

用語「N-スルホンアミド」はRS(=O)₂NR'-基（R及びR'は本明細書の定義どおり）を意味する。

用語「S-スルホンアミド」は-S(=O)₂NRR'基（R及びR'は本明細書の定義どおり）を意味する。

30

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「チア」及び「チオ」は-S-基又は酸素が硫黄と置き換わっているエーテルを表す。チオ基の酸化誘導体、すなわちスルフィニル及びスルホニルはチア及びチオの定義に含まれる。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「チオール」は-SH基を意味する。

本明細書で使用する用語「チオカルボニル」には、単独の場合はチオホルミル-C(S)Hが含まれ、組合せでは-C(S)-基がある。

用語「N-チオカルバミル」はROC(S)NR'-基（R及びR'は本明細書の定義どおり）を意味する。

用語「O-チオカルバミル」は-OC(S)NRR'基（R及びR'は本明細書の定義どおり）を意味する。

40

用語「チオシアナト」は-CNS基を意味する。

用語「トリハロメタンスルホンアミド」はX₃CS(0)₂NR-基（Xはハロゲンであり、Rは本明細書の定義どおり）を意味する。

用語「トリハロメタンスルホニル」はX₃CS(0)₂-基（Xはハロゲンである）を意味する。

用語「トリハロメトキシ」はX₃CO-基（Xはハロゲンである）を意味する。

単独又は組み合わせて本明細書で使用する用語「三置換シリル」は、その3つの自由原子価にて、置換アミノの定義により本明細書で列挙された基で置換されたシリコン基を意味する。例として、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリル等が挙げられる。

【0051】

50

本明細書のいずれの定義もいずれの他の定義と組み合わせて複合構造基を記述することができる。慣例により、このようないずれの定義でもその末尾要素が親部分に付着する要素である。例えば、複合基アルキルアミドは、アミド基を介して親分子に付着しているアルキル基を表し、用語アルコキシアルキルは、アルキル基を介して親分子に付着しているアルコキシ基を表すであろう。

基が「ヌル」であると定義されているとき、前記基が存在しないことを意味する。

「任意に置換されていてもよい」という表現は、先行する基が置換されていても無置換であってもよいことを意味する。置換されている場合、「任意に置換されていてもよい」基の置換基としては、限定ではなく、下記基又は特定命名セットの基から、単独又は組み合わせて独立に選択される1個以上の置換基が挙げられる：低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級ヘテロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルケニル、低級ハロアルキニル、低級ペルハロアルキル、低級ペルハロアルコキシ、低級シクロアルキル、フェニル、アリール、アリールオキシ、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、オキソ、低級アシルオキシ、カルボニル、カルボキシル、低級アルキルカルボニル、低級カルボキシエステル、低級カルボキサミド、シアノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、アミド、ニトロ、チオール、低級アルキルチオ、低級ハロアルキルチオ、低級ペルハロアルキルチオ、アリールチオ、スルホナート、スルホン酸、三置換シリル、 N_3 、SH、SCH₃、C(O)CH₃、CO₂CH₃、CO₂H、ピリジニル、チオフエン、フラニル、低級カルバマート、及び低級尿素。2個の置換基が結合して、0~3個のヘテロ原子を含む縮合5員、6員、若しくは7員炭素環式又はヘテロ環式環、例えばメチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成してもよい。任意に置換されていてもよい基は無置換(例えば、-CH₂CH₃)、完全置換(例えば、-CF₂CF₃)、一置換(例えば、-CH₂CH₂F)又は完全置換と一置換の間のどれかのレベルで置換されていてよい(例えば、-CH₂CF₃)。置換基が置換について限定されていない場合、置換形と無置換形の両方が包含される。置換基が「置換されている」と限定されている場合、置換形が特に意図される。さらに、特定部分への任意の置換基の異なるセットを必要に応じて定義することができ；この場合には、任意の置換は「任意に置換されていてもよい」という表現の直後に定義されることが多い。

【0052】

単独かつ数指定なしで現れる用語R又は用語R'は、特に定義のない限り、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルから成る群より選択され、いずれも任意に置換されていてもよい部分を意味する。該R及びR'基は、任意に本明細書の定義どおりに置換されていてもよいものと解釈すべきである。R基が数指定を有するか否かにかかわらず、R、R'及びRⁿ (n=(1、2、3、...n)を含め、あらゆるR基、あらゆる置換基、及びあらゆる用語は、群からの選択に関して他のすべてと無関係であるものと解釈すべきである。いずれの変数、置換基、又は用語(例えばアリール、ヘテロ環、R等)も式又は一般構造中に1回より多く存在する場合、各存在のその定義は、他のすべての存在の定義と無関係である。当業者はさらに、特定の基は親分子に付着し得るか又は記載どおりのどちらかの末端からの要素の鎖で位置を占め得ることを認めるであろう。従って、例のみとして、-C(O)N(R)-のような非対称基は、炭素又は窒素のどちらかで親部分に付着し得る。

本明細書で開示する化合物には不斉中心が存在する。これらの中心は、キラル炭素原子の周りの置換基の配置に応じて記号「R」又は「S」で表される。本発明は、ジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマー形のみならず、d-異性体及びl-異性体、並びにその混合物を含め、全ての立体化学的異性形を包含するものと解釈すべきである。キラル中心を含む市販の出発物質から合成によって又はエナンチオマー生成物の混合物の調製後の分離、例えばジアステレオマー混合物への変換後の分離又は再結晶、クロマトグラフ技術、キラルクロマトグラフカラム上でのエナンチオマーの直接分離、又は技術上周知の他のいずれかの方法によって、化合物の個々の立体異性体を調製することができる。特定の立体化学の出発化合物は市販されているか又は技術上周知の方法で製造及び分割可能である。

さらに、本明細書で開示する化合物は幾何異性体として存在し得る。本発明は全てのcis、trans、syn、anti、entgegen(E)、及びzusammen(Z)異性体並びにその適切な混合物を包含する。さらに、化合物は互変異性体として存在することがあり；本発明により全ての互変異性体が提供される。さらに、本明細書で開示する化合物は、非溶媒和形のみならず水、エタノール等の医薬的に許容できる溶媒との溶媒和形で存在することができる。一般的に、溶媒和形は非溶媒和形と等価と考えられる。

用語「結合」は2個の原子間、又は結合により結び付けられる原子がより大きい構造の一部であるとみなされるときには2つの部分間の共有結合を意味する。結合は、特に指定のない限り、単結合、二重結合、又は三重結合であり得る。分子図中の2個の原子間の破線は、当該位置に追加の結合が存在するか又は存在しないことを示す。

10

【0053】

本明細書で使用する用語「疾患」は、全てヒト若しくは動物の体又はその一部の正常な機能性を害し、典型的に徴候及び症状を区別することによって顕在化し、ヒト若しくは動物の持続時間又は生活の質を低下させる異常な状態を示すという点で、一般的に「障害」、「症候群」及び「状態」(医学的状态などの場合)と同義であるものとされ、互換的に用いられる。

用語「併用療法」は、本開示で記載する治療的状态又は障害を治療するために2種以上の薬剤を投与することを意味する。該投与は、実質的に同時様式で、例えば固定比の活性成分を有する単一のカプセル剤で又は各活性成分で別々の複数のカプセル剤でのこれらの治療薬の同時投与を包含する。さらに、該投与は、各タイプの治療薬を逐次様式での使用をも包含する。どちらの場合も、治療計画は本明細書に記載の状态又は障害の治療において薬物併用の有利な効果をもたらすであろう。

20

用語「ミトコンドリア活性修飾薬」は、本明細書で一般的に後述するアッセイで測定したと、ミトコンドリア活性上昇に関して約100 μ M以下、さらに典型的には約50 μ M以下の有効濃度を示す化合物を意味する。

「治療的に有効」という表現は、疾患若しくは障害の治療において又は臨床エンドポイントの影響に基づいて用いる活性成分の量を特定するように意図される。

「治療的に許容できる」という用語は、過度の毒性、刺激、及びアレルギー反応なしで患者の組織と接触して使用するのに適しており、合理的な利益／危険比で釣り合っており、かつそれらの意図した用途に有効な当該化合物(又は塩、プロドラッグ、互変異性体、双性イオン形等)を指す。

30

本明細書で使用する場合、患者の「治療」への言及は予防を含めるように意図される。治療は事実上先制的でもあり、すなわち、疾患の予防を包含し得る。疾患の予防は、例えば病原による感染の予防の場合におけるように、疾患からの完全な保護を伴うことができる、或いは疾患の進行の予防を伴うことができる。例えば、疾患の予防は、いずれのレベルの疾患に関連するいずれの効果の完全な排除をも意味しなくてよいが、臨床的に有意又は検出可能レベルまでの疾患の症状の予防を意味し得る。疾患の予防は、疾患の後期段階への疾患の進行の予防をも意味し得る。

用語「患者」は、一般的に用語「対象」と同義であり、ヒトを含めた全ての哺乳動物を包含する。患者の例としては、ヒト、家畜、例えばウシ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、及びウサギ、並びにコンパニオンアニマル、例えばイヌ、ネコ、ウサギ、及びウマが挙げられる。好ましくは、患者はヒトである。

40

【0054】

用語「プロドラッグ」は生体内でより活性になる化合物である。本明細書で開示する特定化合物は、Hydrolysis in Drug and Prodrug Methabolism : Chemistry, Biochemistry, and Enzymology (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003)に記載されているように、プロドラッグとしても存在し得る。本明細書で開示する化合物のプロドラッグは、本化合物の構造的に修飾された形態であり、生理的条件下で容易に化学変化を受けて本化合物をもたらす。さらに、プロドラッグは、生体外環境で化学的又は生化学的方法により本化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、適

50

切な酵素又は化学試薬と共に経皮パッチリザーバーに置かれると、ゆっくり本化合物に変換され得る。状況によっては、プロドラッグは本化合物、つまり親薬物より投与が容易なため有用なことが多い。例えば、プロドラッグは経口投与により生物学的に利用できるが、親薬物はそうでないことがある。プロドラッグは、医薬組成物において親薬物より改善された溶解度を有することもある。プロドラッグの加水切断又は酸化的活性化に依存するもの等の種々多様のプロドラッグ誘導体が技術上周知である。限定ではない、プロドラッグの例は、エステル(「プロドラッグ」)として投与されるが、代謝により加水分解されて、活性実体であるカルボン酸になる化合物であろう。さらなる例には、化合物のペプチジル誘導体がある。

【0055】

本明細書で開示する化合物は、治療的に許容できる塩として存在することもできる。本発明は、酸付加塩を含め、塩の形態の上記化合物を包含する。適切な塩には、有機及び無機の両方の酸で形成されるものが含まれる。このような酸付加塩は普通は医薬的に許容性であろう。しかしながら、医薬的に許容性でない塩の塩は、問題になっている化合物の調製及び精製で役立つことがある。塩基付加塩も形成可能であり、医薬的に許容性であり得る。塩の調製及び選択のさらに完全な考察のため、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)を参照されたい。

【0056】

本明細書で使用する用語「医薬的に許容できる塩」は、本明細書で定義するように水溶性若しくは油溶性又は水分散性若しくは油分散性かつ治療的に許容性である、本明細書で開示する化合物の塩又は双性イオン形を表す。塩は、化合物の最後の単離又は精製中に又は別に遊離塩基形態の適切な化合物を適切な酸と反応させることによって調製できる。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、L-アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、硫酸水素塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ゲンチジン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩(イセチオン酸塩)、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、DL-マンデル酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩(propionate)、ホスホン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピログルタミン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、炭酸水素塩、パラ-トルエンスルホン酸塩(p-トシル酸塩)、及びウンデカン酸塩が挙げられる。また、本明細書で開示する化合物の塩基性基は、メチル、エチル、プロピル、及びブチルクロリド、プロミド、及びヨージド；ジメチル、ジエチル、ジブチル、及びジアミルスルホナート；デシル、ラウリル、ミリスチル、及びステリルクロリド、プロミド、及びヨージド；並びにベンジル及びフェネチルプロミドで四級化され得る。治療的に許容できる付加塩を形成するために利用できる酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、及びホスホン酸等の無機酸、並びにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、及びクエン酸等の有機酸が挙げられる。塩は、化合物とアルカリ金属又はアルカリ土類金属イオンの配位によっても形成され得る。従って、本発明は、本明細書で開示する化合物のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、及びカルシウム塩等をも企図する。

【0057】

塩基付加塩は、化合物の最後の単離及び精製中に或いはカルボキシ基を適切な塩基、例えば金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、若しくは炭酸水素塩又はアンモニア又は有機一級、二級、若しくは三級アミンと反応させることによって調製できる。治療的に許容できる塩のカチオンとしては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム、並びに無毒の四級アミンカチオン、例えばアンモニウム、テトラメチ

10

20

30

40

50

ルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルフォリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフエネチルアミン、1-エフェナミン、及びN,N-ジベンジルエチレンジアミンが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンとしては、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、及びピペラジンが挙げられる。

化合物の塩は、遊離塩基の形態の適切な化合物を適切な酸と反応させることによって作製できる。

【0058】

主題発明の化合物を未加工の化学薬品として投与することができるが、化合物を医薬製剤として提供することもできる。従って、本明細書では、本明細書で開示す1種以上の特定化合物、又はその1種以上の医薬的に許容できる塩、エステル、プロドラッグ、アミド若しくは溶媒和物を、その1種以上の医薬的に許容できる担体及び必要に応じて1種以上の他の治療成分と共に含む医薬製剤を提供する。担体は、製剤の他の成分と適合性であり、かつそのレシピエントに有害でないという意味で「許容性」でなければならない。適正な製剤は、選ばれる投与経路に左右される。当該技術分野；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciencesで適切なように、また解釈されているようにいずれの周知の技術、担体、及び賦形剤を使用してもよい。本明細書で開示する医薬組成物は、技術上周知のいずれの方法、例えば、慣用の混合、溶解、造粒、ドラジェメイキング(dragee-making)、研和(levigating)、乳化、カプセル化、封入又は圧縮プロセスによっても製造できる。

製剤には、経口、非経口(皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内、及び髄内が挙げられる)、腹腔内、経粘膜、経皮、直腸及び局所(皮膚、頬側、舌下及び眼内が挙げられる)投与に適したものがあるが、最も好適な経路は、例えばレシピエントの状態及び障害によって決まり得る。製剤は便宜上単位剤形で提供され、薬学の分野で周知のいずれの方法によっても調製し得る。

典型的に、これらの方法は、主題発明の化合物又はその医薬的に許容できる塩、エステル、アミド、プロドラッグ若しくは溶媒和物(「活性成分」)を、1種以上の副成分を構成する担体と会合させる工程を含む。一般に、製剤は、活性成分を液体担体若しくは微粉固体担体又は両方と均一かつ密接に会合させてから、必要ならば、生成物を所望製剤に成形することによって調製される。

本明細書で開示する化合物の経口投与に適した製剤は、それぞれ所定量の活性成分を含むカプセル剤、カシェ剤又は錠剤等の個別単位として；粉末又は顆粒として；水性液若しくは非水性液中の溶液又は懸濁液として；又は水中油液体エマルション若しくは油中水液体エマルションとして提供可能である。活性成分をボーラス、舐剤又はペーストとして提供してもよい。

【0059】

経口使用できる医薬製剤として、錠剤、ゼラチン製プッシュフィットカプセル剤(push-fit capsule)、並びにゼラチンとグリセロール又はソルビトール等の可塑化剤とで製造された軟質密封カプセル剤(soft sealed capsule)が挙げられる。錠剤は、任意に1種以上の副成分を用いて圧縮又は成形により作製し得る。圧縮錠剤は、必要に応じて結合剤、不活性な希釈剤、又は潤沢剤、表面活性若しくは分散剤と混合した粉末又は顆粒等の流動性形態の活性成分を適切な機械で圧縮することによって調製し得る。成形錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作製し得る。錠剤は、任意にコーティングするか又は割線を付けてよく、また中に含まれる活性成分の遅延又は制御放出を可能にするように製剤化し得る。経口投与用の全ての製剤は、該投与に適した薬用量でなければならない。プッシュフィットカプセル剤は、ラクトース等の充填剤、デンプン等の結合剤、及び／又はタルク若しくはステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、並びに必要に応じて、安定剤との混合物中に活性成分を含むことができる。軟質カプセル剤では、活性化合物を脂肪油、液体パラフィン、若しくは液体ポリエチレングリ

コール等の適切な液体に溶解又は懸濁させてよい。さらに、安定剤を添加してよい。ドラジェ(dragee)コアは適切なコーティングを備えている。この目的では、任意にアラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液、並びに適切な有機溶媒又は溶媒混合物を含有し得る濃縮糖溶液を使用してよい。識別のため又は活性化化合物用量の異なる組合せを特徴づけるため染料又は色素を錠剤又はドラジェコーティングに添加してよい。

【0060】

注射、例えばボーラス注射又は持続注入による非経口投与用に化合物を製剤化することができる。注射用製剤は、単位剤形、例えば、アンプル又は保存剤を添加した多用量容器で提供し得る。組成物は、油性若しくは水性ビヒクル中の懸濁液、溶液又はエマルション等の形態を取ることができ、懸濁剤、安定剤及び／又は分散剤等の製剤化剤(formulatory agent)を含有し得る。製剤は、単位用量又は多用量容器、例えば密封アンプル及びバイアルで提供可能であり、また粉末形態或いは使用直前に無菌液体担体、例えば、生理食塩水又は発熱性物質除去蒸留水の添加のみを必要とする凍結乾燥状態で貯蔵可能である。前述した種類の無菌粉末、顆粒及び錠剤から即時注射溶液及び懸濁液を調製することができる。

非経口投与用製剤には、抗酸化薬、緩衝剤、静菌剤及び意図したレシピエントの血液と製剤を等張性にする溶質を含有し得る、活性化化合物の水性及び非水性(油性)無菌注射液；並びに懸濁剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性無菌懸濁液がある。適切な親油性溶媒又はビヒクルとしては、ゴマ油等の脂肪油、又はオレイン酸エチル若しくはトリグリセリド等の合成脂肪酸エステル、又はリポソームが挙げられる。水性注射用懸濁液は、懸濁液の粘度を高める物質、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、又はデキストラン等を含んでよい。任意に、懸濁液は、適切な安定剤又は化合物の溶解度を高めて高濃縮溶液の調製を可能にする薬剤を含んでもよい。

前記製剤に加えて、本化合物をデポー製剤として調合することもできる。このような長時間作用性製剤は、インプラント術(例えば皮下又は筋肉内)又は筋肉内注射によって投与可能である。従って、例えば、化合物を適切な高分子又は疎水性材料(例えば許容性油中のエマルションとして)又はイオン交換樹脂と調合するか、或いは難溶性誘導体、例えば、難溶性塩として調合してよい。

頬側又は舌下投与のためには、組成物は錠剤、ロゼンジ剤(lozenge)、香錠(pastille)、又は従来どおりに調合したゲルの形態を取り得る。該組成物は、スクロース及びアカシア及びトラガカント等の香味基礎原料中に活性成分を含み得る。

本化合物を例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、若しくはグリセリド等の通常の座剤基剤を含有する座剤又は停留かん腸等の直腸用組成物に調合してもよい。

本明細書で開示する特定化合物を局所投与、すなわち、非全身投与してよい。これには、化合物が有意には血流に入らないように、本明細書で開示する化合物の、表皮又は頬側口腔の外部への塗布及び該化合物の耳、目及び鼻への滴下注入がある。対照的に、全身投与は経口、静脈内、腹腔内及び筋肉内投与を指す。

局所投与に適した製剤としては、皮膚を通して炎症部位へ浸透するのに適した液体又は半液体製剤、例えばゲル、リニメント、ローション、クリーム、軟膏又はペースト、及び目、耳又は鼻への投与に適した点滴薬が挙げられる。局所投与用の活性成分は、例えば、製剤の0.001%~10%w/w(質量で)を構成し得る。特定の実施形態では、活性成分は10%w/wをも構成することがある。他の実施形態では、活性成分は5%w/w未満を構成する。特定の実施形態では、活性成分は2%w/w~5%w/wを構成し得る。他の実施形態では、活性成分は製剤の0.1%~1%w/wを構成し得る。

口内、例えば頬側又は舌下局所投与用製剤には、スクロース及びアカシア又はトラガカント等の香味基礎原料中に活性成分を含むロゼンジ剤、及びゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシア等の基礎原料中に活性成分を含む香錠がある。

注入による投与では、吹き入れ器、噴霧器加圧バック又は他の通常のエアロゾルスプレー送達手段から従来どおりに化合物を送達することができる。加圧バックは、適切な噴霧

剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適切なガスを含み得る。加圧エアロゾルの場合、弁を備えて定量を送達することによって薬用量単位を決定することができる。或いは、吸入又は吹き入れによる投与では、本発明の化合物は乾燥粉末組成物、例えば化合物とラクトース又はデンプン等の適切な粉末との、例えば粉末混合物の形態を取り得る。粉末組成物を単位剤形、例えば、カプセル剤、カートリッジ、ゼラチン又はブリスターパックで提供することができ、該単位剤形から吸入器又は吹き入れ器の助けを借りて粉末を投与することができる。

好ましい単位用量製剤は、本明細書で後述するように、有効用量、又はその適切な割合の活性成分を含有するものである。

【0061】

当然のことながら、特に上述した成分に加えて、上記製剤は、問題になっている製剤のタイプを考慮する技術分野で慣例の他の薬剤を含めてよく、例えば経口投与に適した薬剤には香味剤がある。

本発明の組成物を栄養補助食品組成物として調合してもよい。本明細書で使用する用語「栄養補助食品組成物」は、食品、食料、健康補助食品、栄養補助食品又は外因的に添加したカテキン及び／又はエピカテキンを含む食品若しくは食料用の補充組成物を指す。該組成物の製剤化及び投与の手法についての詳細はRemington, The Science and Practice of Pharmacy 21st Edition (Mack Publishing Co., Easton, PA) and Nielloud and Marti-Mestres, Pharmaceutical Emulsions and Suspensions: 2nd Edition (Marcel Dekker, Inc, New York)で見つけられる。

本明細書では、食品という用語はヒト又は動物が消費するのに適したいずれの食物又は飼料をも指す。食品は、調理済み及び加工食物(例えば、マヨネーズ、サラダドレッシング、パン、穀物バー、飲み物等)又は動物用飼料(例えば、押出し及びペレット化動物用飼料、粗混合飼料又はペットフード組成物)であってよい。本明細書では、食料という用語は、ヒト又は動物の消費に適合したいずれの物質をも指す。食品又は食料は、例えば、ノンアルコール及びアルコール飲料等の飲み物並びに飲料水及び流動食に添加すべき液体製剤であり、ノンアルミニウム飲料は例えばソフトドリンク、スポーツドリンク、果実ジュース、例えばオレンジジュース、アップルジュース及びグレープフルーツジュース；レモネード、茶、水に近い飲料及びミルク並びに他の健康飲料、例えばヨーグルト飲料、及びダイエット飲料等である。別の実施形態では、食品又は食料は本発明の組成物を含む固体又は半固体食物を指す。これらの形態には、限定するものではないが、焼いた食品、例えばケーキ及びクッキー、プディング、乳製品、菓子、軽食食物、又は冷凍菓子若しくは商品(例えば、アイスクリーム、ミルクセーキ)、調理済み冷凍食品、キャンディー、軽食製品(例えば、チップス)、液体食品、例えばスープ、スプレッド、ソース、サラダドレッシング等、調理済み肉製品、チーズ、ヨーグルト及び任意の他の油脂含有食物、並びに食物成分(例えば、小麦粉)が含まれる。

【0062】

ペットフード組成物を含めた動物用飼料には、必要な食餌要求のみならず、おやつ(例えば、イヌ用ビスケット)又は他の栄養補助食品の供給を意図した食物を含めると有利である。本発明の組成物を含む動物用飼料は、乾燥組成物(例えば、キブル(kibble))、半湿潤組成物、湿性組成物、又はそのいずれの混合物の形態であってもよい。これとは別に又はこれに加えて、動物用飼料は、グレイビー、飲料水、ヨーグルト、粉末、懸濁液、咀嚼、おやつ(例えば、ビスケット)又はいずれかの他の送達形態等の栄養補助食品である。

健康補助食品という用語は、単一又は複数用量単位で包装されたヒト又は動物の食事の栄養補助用の少量の化合物を指す。健康補助食品は、一般的に有意量のカロリーを提供しないが、他の微量栄養素(例えば、ビタミン又はミネラル)を含有し得る。食品又は食料という用語は、ヒトの消費用に予め包装された機能性食品及び調理済み食品をも包含する。

栄養補助食品という用語は、カロリー源と共に健康補助食品を含む組成物を意味する。いくつかの実施形態では、栄養補助食品は食事の代替品又は補充品である(例えば、栄養

10

20

30

40

50

若しくはエネルギーバー又は栄養飲料若しくは濃縮物)。

本発明の健康補助食品はいずれの適切な形式でも送達可能である。好ましい実施形態では、健康補助食品は経口送達用に調製される。本発明の健康補助食品の成分は、経口消費に許容できる賦形剤及び／又は担体中に含まれる。担体、ひいては健康補助食品自体の実際の形態は重要でない。担体は液体、ゲル、ジェルキャップ、カプセル、粉末、固体錠剤(コーティング又は非コーティング)、茶等であってよい。健康補助食品は好ましくは錠剤又はカプセル剤の形態であり、最も好ましくは硬(シェル)カプセル剤の形態である。適切な賦形剤及び／又は担体としては、マルトデキストリン、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム、リン酸三カルシウム、微結晶性セルロース、ブドウ糖、米粉、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、スクロース、植物ガム、ラクトース、メチルセルロース、ポビドン、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン等(その混合物を含めて)が挙げられる。好ましい担体としては、炭酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、マルトデキストリン、及びその混合物が挙げられる。通常的手法を利用して種々の成分及び賦形剤及び／又は担体を混合して所望の形態に形成する。約6.0~7.0のpHで溶解する腸溶コーティングで本発明の錠剤又はカプセル剤をコーティングしてよい。小腸内では溶解するが、胃内では溶解しない適切な腸溶コーティングは酢酸フタル酸セルロースである。

【0063】

他の実施形態では、健康補助食品は、消費者が飲食物に添加するのに適した粉末又は液体として提供される。例えば、いくつかの実施形態では、例えば飲み物に混入することによって、或いはプディング、トッピング、ソース、ピューレ、調理済みシリアル、又はサラダドレッシング等の半固体食物にかき混ぜながら入れることによって、或いは例えば消費直前に除去する飲食物容器の蓋で囲まれた食物若しくは健康補助食品に他の方法で添加することによって使用すべき粉末の形態で健康補助食品を個体に投与することができる。健康補助食品は、特に該健康補助食品により食事に添加されるカロリー数を制限するのが望ましい場合には、1種以上の不活性成分を含むことができる。例えば、本発明の健康補助食品は、例えば、ハーブ、ビタミン、ミネラル、エンハンサー、着色料、甘味料、香味料、不活性成分等を含め、任意成分を含有してもよい。

いくつかの実施形態では、健康補助食品はさらにビタミン及びミネラルを含み、これには、限定するものではないが、リン酸カルシウム又は酢酸カルシウム、三塩基性；リン酸カリウム、二塩基性；硫酸マグネシウム又は酸化マグネシウム；塩(塩化ナトリウム)；塩化カリウム又は酢酸カリウム；アスコルビン酸；リン酸第二鉄(ferric orthophosphate)；ナイアシンアミド；硫酸亜鉛又は酸化亜鉛；パントテン酸カルシウム；グルコン酸銅；リボフラビン；βカロテン；ピリドキシン塩酸塩；チアミン・モノニトレート；葉酸；ビオチン；塩化クロム又はピコリン酸クロム(chromium picolinate)；ヨウ化カリウム；セレン酸ナトリウム；モリブデン酸ナトリウム；フィロキノン；ビタミンD3；シアノコバラミン；亜セレン酸ナトリウム；硫酸銅；ビタミンA；ビタミンC；イノシトール；ヨウ化カリウムが挙げられる。ビタミン及びミネラルの適切な用量は、例えば、米国RDAガイドラインを調べることによって得られる。

【0064】

他の実施形態では、本発明は、本発明の組成物を含む栄養補助食品(例えば、エネルギーバー又は食事代替バー若しくは飲み物)を提供する。栄養補助食品は食事又は軽食代替品として働くことができ、一般的に栄養カロリーを提供する。好ましくは、栄養補助食品は、バランスのとれた量で炭水化物、タンパク質、及び脂肪を提供する。栄養補助食品はさらに炭水化物、単糖、中鎖長糖、若しくは多糖、又はその組合せを含むことができる。望ましい感覚刺激特性のために単糖を選ぶことができる。未調理コーンスターチは複合炭水化物の一例である。複合炭水化物の高分子構造を維持するのが望ましい場合、熱は複合炭水化物を単純炭水化物(単純炭水化物は単糖又は二糖である)に分解するので、調理又は熱加工されない食品製剤又はその一部にのみ複合炭水化物を含めるべきである。栄養補助食品は、一実施形態では、三段階の鎖長の炭水化物源(単、中及び複合；例えば、スク

10

20

30

40

50

ロース、マルトデキストリン、及び未調理コーンスターチ)の組合せを含有する。

本発明の栄養補助食品に組み入れるべきタンパク質源は栄養製剤に利用されるいずれの適切なタンパク質であってもよく、乳漿タンパク質、乳漿タンパク質濃縮物、乳漿粉末、卵、大豆粉、豆乳大豆タンパク質、大豆タンパク質分離物、カゼイン塩(例えば、カゼイン酸ナトリウム、カゼイン酸カルシウムナトリウム、カゼイン酸カルシウム、カゼイン酸カリウム)、動物及び植物タンパク質並びにその加水分解物又は混合物が挙げられる。タンパク質源を選ぶとき、まずタンパク質の生物価を考慮すべきであり、最高の生物価はカゼイン、乳漿、ラクトアルブミン、卵白アルブミン及び全卵タンパク質に見られる。好ましい実施形態では、タンパク質は乳漿タンパク質濃縮物とカゼイン酸カルシウムの組合せである。これらのタンパク質は高い生物価を有し；すなわち、それらは高率の必須アミノ酸を有する。Modern Nutrition in Health and Disease, 8th ed., Lea & Febiger, 1986、特にVolume 1、30～32ページを参照されたい。栄養補助食品は他の成分、例えば他のビタミン、ミネラル、抗酸化薬、繊維及び他の健康補助食品(例えば、タンパク質、アミノ酸、コリン、レシチン)の1種又は組合せを含有することもできる。1又は数種のこれらの成分の選択は製剤化、デザイン、消費者の好み及びエンドユーザーの問題である。当業者には本発明の健康補助食品に添加されるこれらの成分の量が容易に分かる。該量への指針は子供及び成人用の米国RDA用量によって提供され得る。添加できるさらなるビタミン及びミネラルとしては、限定するものではないが、リン酸カルシウム又は酢酸カルシウム、三塩基性；リン酸カリウム、二塩基性；硫酸マグネシウム又は酸化マグネシウム；塩(塩化ナトリウム)；塩化カリウム又は酢酸カリウム；アスコルビン酸；リン酸第二鉄；ナイアシンアミド；硫酸亜鉛又は酸化亜鉛；パントテン酸カルシウム；グルコン酸銅；リボフラビン；βカロテン；ピリドキシン塩酸塩；チアミン・モノニトレート；葉酸；ビオチン；塩化クロム又はピコリン酸クロム(chromium picolinate)；ヨウ化カリウム；セレン酸ナトリウム；モリブデン酸ナトリウム；フィロキノン；ビタミンD3；シアノコバラミン；亜セレン酸ナトリウム；硫酸銅；ビタミンA；ビタミンC；イノシトール；ヨウ化カリウムが挙げられる。

栄養補助食品は種々の形態で提供可能であり、種々の製造方法によって提供され得る。好ましい実施形態では、食物バーを製造するため、液体成分を調理し；液体成分と共に乾燥成分をミキサーに加えて生地相に達するまで混合し；生地を押出し機に入れて押し出し；押し出し生地を適切な長さにカットし；この生成物を調理する。バーは、ここに具体的に列挙した成分に加えて、他の栄養素及び風味を向上させるための充填剤を含有し得る。

当業者には当然のことながら、栄養補助食品の加工又は製造のため、ここに記載した成分に他の成分、例えば、充填剤、乳化剤、保存剤等を添加することができる。

さらに、香料、着色剤、スパイス、ナッツ等を栄養補助食品に組み入れてよい。香味料は、香味抽出物、揮発油、チョコレート香味料、ピーナツバター香味料、クッキー小片、クリスプライス、バニラ又はいずれの市販香味料の形態であってもよい。有用な香味料の例としては、限定するものではないが、純粋アニスエキス、模倣バナナエキス、模倣サクラランボエキス、チョコレートエキス、純粋レモンエキス、純粋オレンジエキス、純粋ペパーミントエキス、模倣パイナップルエキス、模倣ラムエキス、模倣イチゴエキス、又は純粋バニラエキス；又は揮発油、例えばバーム油(balm oil)、ベイ油(bay oil)、ベルガモット油、セダーウッド油(cedarwood oil)、クルミ油、サクラランボ油、シナモン油、チョウジ油、又はペパーミント油；ピーナツバター、チョコレート香味料、バニラクッキー小片、バタースコッチ又はタフィーが挙げられる。一実施形態では、健康補助食品はココア又はチョコレートを含有する。

【0065】

栄養組成物の安定性のため乳化剤を添加してよい。適切な乳化剤の例としては、限定するものではないが、レシチン(例えば、卵又は大豆由来)、及び／又はモノグリセリドとジグリセリドが挙げられる。当業者には他の乳化剤が容易に分かり、適切な乳化剤の選択は、部分的に、製剤及び最終製品によって決まる。栄養補助食品に保存料を添加して製品の有効期間を延長することもできる。好ましくは、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸ナトリ

ウム、安息香酸カリウム、安息香酸ナトリウム又はカルシウム二ナトリウムEDTA等の保存料を使用する。

上記炭水化物に加えて、栄養組成物は天然又は人工(好ましくは低カロリー)甘味料、例えば、サッカリド、シクラマート、アスパルタミン(aspartamine)、アスパルテム、アセスルファムK、及び／又はソルビトールを含有し得る。栄養補助食品が過体重若しくは肥満の個体、又は高血糖になりやすいII型糖尿病の個体の消費を意図している場合、このような人工甘味料が望ましいことがある。

さらに、マルチビタミン及びミネラル補助食品を本発明の栄養組成物に添加して、食事によっては欠けている十分量の必須栄養素を得ることができる。マルチビタミン及びミネラル補助食品は、疾患の予防並びにライフスタイルパターンに起因する栄養損失及び欠損症から保護するのにも役立ち得る。

【0066】

栄養補助食品によって投与されるカテキン及び／又はエピカテキン並びに追加成分の用量及び割合は、例えば特定組成物の生理学的特性及びその投与態様と投与経路；レシピエントの年齢、健康及び体重；治療頻度；及び普通の試験、又は栄養組成物の処方に関する通常の考慮すべき事柄を用いて当業者が決定できる所望効果等の既知要因によって異なるであろう。

化合物は、経口又は注射により1日当たり0.1~500mg/kgの用量で投与してよい。成人ヒトの用量範囲は一般的に5mg~2g/日である。錠剤又は個別単位で提供される体裁の他の形態は便宜上、該用量で有効であるか又は該用量の倍数として有効な量の1種以上の化合物、例えば、5mg~500mg、通常は約10mg~200mgを含有する単位を含んでよい。

特定の実施形態では、本明細書で開示する化合物は少なくとも0.1 μ M、少なくとも0.25 μ M、少なくとも0.5 μ M、及び少なくとも1 μ Mの血漿又は細胞濃度を達成するように投与される。

種々の実施形態では、所望濃度は少なくとも30分、1時間、3時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、又はそれより長く維持される。種々の他の実施形態では、所望濃度は、少なくとも24時間、48時間、72時間、1週間、1カ月、又はそれより長くにわたって12時間毎に少なくとも1回；或いは少なくとも48時間、72時間、1週間、1カ月、又はそれより長くにわたって24時間毎に少なくとも1回達成される。所望濃度を所望時間維持するために、1種以上の化合物の複数回投与を利用してよい。投与間隔は、興味のある各化合物の、体からのクリアランスのための半減期に基づいて決定可能である。

単一剤形を作製するために担体材料と併用し得る活性成分の量は、治療宿主及び特定の投与様式によって異なる。

本化合物は種々の様式、例えば、経口、局所、又は注射により投与可能である。患者に投与される化合物の正確な量の決定は担当医師の責任である。いずれの特定の患者についての具体的用量レベルも、使用する特定化合物の活性、年齢、体重、一般的健康、性別、食事制限、投与時間、投与経路、排泄速度、併用薬物、治療する正確な障害、及び治療する徴候又は状態の重症度を含めた種々の要因によって左右される。また、投与経路は状態及びその重症度によって異なり得る。

【0067】

場合によっては、本明細書に記載の少なくとも1種の化合物(又はその医薬的に許容できる塩、エステル、若しくはプロドラッグ)を別の治療薬と併用して投与するのが適していることがある。単に例として、本明細書に記載の1種の化合物を受けた際に患者が経験した副作用の1つが高血圧である場合、抗高血圧薬を最初の治療薬と併用して投与するのが適し得る。或いは、単に例として、本明細書に記載の1種の化合物の治療有効性をアジュバントの投与により高め得る(すなわち、アジュバント単独では最小の治療利益しか持たないが、別の治療薬との併用で患者に対する全体的な治療利益が向上する)。或いは、単に例として、本明細書に記載の1種の化合物を、やはり治療利益を有する別の治療薬(治療計画をも含め)と併用投与することによって、患者が経験する利益を増すことができる。単に例として、本明細書に記載の1種の化合物の投与を伴う糖尿病の治療では、糖尿病用

の別の治療薬をも患者に提供することによって治療利益増加が生じ得る。いずれの場合も、治療する疾患、障害又は状態に関係なく、患者が経験する全体的な利益は2種の治療薬の単に相加的であるか或いは患者は相乗的利益を経験し得る。

【0068】

可能な併用療法の具体的な非限定例には、本発明の特定化合物と下記化合物との併用がある：ニコランジル、ニコランジル誘導体、テトラサイクリン系抗生物質、糖タンパク質 IIb/IIIa阻害薬、ADP受容体/P2Y₁₂阻害薬、プロスタグランジン類似体、COX阻害薬、抗血小板薬、抗凝固薬、ヘパリン、直接因子Xa阻害薬、直接トロンビン(II)阻害薬、及び血管拡張薬、エプチフィバチド、チロフィバン、アブシキシマブ、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル、ベタプロスト、イロプロスト、トレプロスチニル、アスプリン、アロキシプリン、ジタゾール、クロリクロメン、ジピリダモール、インドブフェン、ピコタミド、トリフルサル、クマリン、1,3-インダンジオン抗凝固薬、ヘパリン、ビバリルジン、ニコランジル、フェンドルドパム、ヒドララジン、ネシリチド、ニカルジピン、ニトログリセリン、及びニトロプルシド、ニトラート供与体血管拡張薬、ACE阻害薬、及びアンジオテンシン受容体遮断薬、統合失調症治療薬、オランゼピン、クロザピン、リスペリドン、クエチアピン、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、ジドブジン、ブピバカイン、リドカイン、チアゾリジンジオン、ドキシソルビシン、ソラフェニブ、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、セレコキシブ、ジクロフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、メフェナム酸、メロキシカム、ナプロキセン、ピロキシカム、スリンダク、アテノロール、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、イソニアジド、バルプロ酸、タモキシフェン、フルトアミド、ラミブジン、ザルシタビン、フェノホルミン、メトホルミン、ネファゾドン、アバカビル、ジダノシン、ネビラピン、テノホビル、スタブジン、ケトコナゾール、ジバルプロエクスナトリウム、シスプラチン、ゲンタマイシン、シクロスポリン、イホスファミド、スタチン、テノホビル、メトホルミン、副腎皮質ステロイド薬、コルチゾール、プレドニゾン、デキサメタゾン、トリアムシナロン、プレドニゾロン、変力物質、エピネフリン、イソプロテレノール、フィブラート系薬剤、クロフィブラート、ゲンフィブリゾール、シプロフィブラート、及びベザフィブラート。

【0069】

さらなる実施形態では、本発明の化合物をドキシサイクリン等の1種以上のテトラサイクリン系抗生物質と併用投与する。さらなる実施形態では、該投与は静脈内である。さらなる実施形態では、該組合せを単一の医薬組成物で投与する。

本発明のエピカテキン誘導体は、心臓病患者でよく用いられている他の薬剤と併用して、本明細書で開示するように調合可能であり、或いは別のやり方でその存在感を作り出すか又は高めることができる。他の薬剤としては、限定するものではないが、ACE阻害薬、 β 遮断薬、利尿薬、血栓溶解薬、NMDA受容体拮抗薬、スピントラップ薬及びアスピリンが挙げられる。さらに、本発明のエピカテキン誘導体を他の天然に存在する物質、例えば、限定するものではないが、レスベラトロール及びビタミンE等と調合することができる。本発明のエピカテキン誘導体を、限定するものではないが、タンパク質、ビタミン、ミネラル、抗酸化物等の健康個体に投与される他の物質と調合することもできる。

いずれの場合も、複数の治療薬(その少なくとも1種は本明細書で開示する化合物である)をいずれの順序で投与してもよく或いは同時に投与してもよい。同時投与の場合、複数の治療薬を単一の一体化形態、又は複数形態(単に例として、単一の丸剤として又は2つの別々の丸剤として)で提供してよい。治療薬の1種を複数回投与で与え、或いは両方とも複数回投与で与えてよい。同時でない場合、複数回投与間のタイミングは、数分～4週間に及ぶいずれの持続時間であってもよい。

【0070】

従って、別の態様では、特定の実施形態は、ミトコンドリア媒介障害の治療に必要なヒト又は動物対象のミトコンドリア媒介障害の治療方法であって、前記対象に、該対象の前記障害を軽減又は予防するのに有効な量の本明細書で開示する化合物を、前記障害の治療用の技術上周知の少なくとも1種の追加薬剤と併用投与する工程を含む方法を提供する。

関連態様では、特定の実施形態は、ミトコンドリア媒介障害の治療用の1種以上の追加の薬剤と共に、本明細書で開示する少なくとも1種の化合物を含んでなる治療組成物を提供する。

本明細書で開示する化合物、組成物、及び方法によって治療すべき特定疾患としては、虚血に起因するアポトーシス及び細胞壊死に関連する疾患及び状態；急性冠症候群（限定するものではないが、心筋梗塞及び狭心症等）；他の器官及び組織の急性虚血イベント（限定するものではないが、腎損傷、腎虚血及び大動脈とその分岐部の疾患等）；医療行為（限定するものではないが、冠動脈バイパス移植(CABA)術及び動脈瘤修復等）から生じる傷害；及び代謝疾患（限定するものではないが、糖尿病等）が挙げられる。

本明細書で開示する化合物、組成物、及び方法によって治療すべきさらなる疾患には、ミトコンドリア機能の低下に関わる状態がある。該状態としては、先天性ミトコンドリア代謝異常、皮膚の老化(例えば、光曝露による)、栄養又はビタミン欠乏症、ミトコンドリアミオパチー、糖尿病、インスリン抵抗性、代謝症候群、フリードライヒ運動失調症、肺高血圧症、慢性腎疾患(特に糖尿病性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、及び慢性腎機能不全を含め、糸球体上皮細胞傷害又は尿細管間質性線維症と関係があるもの)、急性腎損傷(血行障害、薬物効果、毒素、医療若しくは外科処置に起因するかもしれないにかかわらず)、高血圧症、多発性硬化症、亜急性硬化性全脳炎、認知症又は他の加齢に関連する認知障害状態、血管疾患、代謝障害又は神経変性(例えば、アルツハイマー病又は他の認知症)、筋神経胃腸脳症(myoneurogenic gastrointestinal encephalopathy)、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、精神遅滞、聴覚消失及び失明、肥満症、高脂血症、心不全、脳卒中、ループス、及び関節リウマチが挙げられる。

【0071】

本明細書で開示する化合物、組成物、及び方法によって治療すべきさらなる疾患には、ミトコンドリア機能に関連する状態がある。特定の実施形態では、本明細書で開示する化合物又は組成物を細胞内のミトコンドリア機能を刺激するのに有効な量で投与する。細胞内のミトコンドリア機能の刺激は、ミトコンドリアの呼吸及びミトコンドリアの生合成の1つ以上の刺激を含み得る。本明細書で開示する化合物、組成物、及び方法は、ミトコンドリアの生合成障害の予防、ひいては種々の疾患及び状態におけるミトコンドリアの生合成障害の結果の予防に役立ち得るのみならず、既に起こっているかもしれないミトコンドリア欠乏の有効な療法をも提供することができる。

本明細書で開示する化合物、組成物、及び方法によって治療すべきさらなる疾患には、ミトコンドリア毒性に関連する状態がある。特定の実施形態では、本明細書で開示する化合物又は組成物を細胞内のミトコンドリア機能を刺激するのに有効な量で投与する。細胞内のミトコンドリア機能の刺激は、ミトコンドリアの呼吸及びミトコンドリアの生合成の1つ以上の刺激を含み得る。本明細書で開示する方法及び組成物は、ミトコンドリア機能及び生合成障害の予防、ひいてはミトコンドリア毒性を示す化学組成物の投与に起因するミトコンドリアの生合成障害の結果の予防に役立ち得る。

【0072】

本開示は、哺乳類対象のミトコンドリア機能に関連する状態の予防及び／又は治療方法、並びに／或いはその症状を改善する方法であって、有効量の本発明の1種以上のエピカ

テキン誘導体を対象に投与する工程を含む方法をも提供する。

ミトコンドリア機能に関連する状態のリスクがある個体は、エピカテキン、カテキン、ニコランジル、又はその医薬的に許容できる塩、若しくは誘導体を無期限に予防的に摂取することによって未来イベントの壊死のリスクを減らすことができる。ミトコンドリア機能に関連する現状があるイベントでは、本発明の組成物の予防的投与は該状態由来の症状を軽減することを企図する。

虚血及び再灌流は生理的に異なるイベントであり、必ずしも同時に起こらない。虚血は、典型的に血栓又は塞栓に起因する、ある部分への血液欠乏を意味し、再灌流傷害は閉塞又は狭窄が除去される結果として起こるので、虚血／再灌流イベント中に可能性のある梗塞サイズ及び有害なリモデリングを軽減することができ、また軽減することが望ましい。

本開示は、虚血及び／又は再灌流傷害の阻止に有用な方法及び組成物を提供し、例えば、虚血中或いは虚血後であるが、再灌流が起こる前、或いは虚血後かつ再灌流時に本発明のエピカテキン誘導体(又はその医薬的に許容できる塩及びプロドラッグ)を投与する工程を含む。本明細書では、虚血／再灌流イベント中、その前又は後に本発明のエピカテキン誘導体(又はその医薬的に許容できる塩及びプロドラッグ)を投与する方法を開示する。

【0073】

血液及び酸素を奪われた組織は虚血性壊死又は梗塞を受け、結果として永久的な組織損傷となることが多い。心虚血は「狭心症」、「心疾患」又は「心臓発作」と呼ばれることが多く、脳虚血は「脳卒中」と呼ばれることが多い。心虚血も脳虚血も血液と酸素の流量の減少に起因し、その後、ある程度の脳損傷、心臓組織の損傷、又は両方が生じることが多い。血流及び酸素化の減少は、動脈の閉塞、血管の破裂、発生奇形、血液の粘度その他の質の変化、又は身体的外傷という結果になり得る。糖尿病は虚血の危険因子である。従って、本開示の方法及び組成物を用いて、糖尿病患者の虚血の危険を予防又は阻止するか或いは虚血傷害に起因する損傷を阻止又は軽減することができる。これには、心虚血傷害及び脳虚血傷害に加えて視力喪失及び潰瘍症をもたらす虚血がある。

特定の血管領域への血流の損失は局所虚血として知られ；脳全体への血流の損失は全虚血として知られる。血液、ひいては酸素及びグルコースが奪われると、脳組織は虚血性壊死又は梗塞を受け得る。このような細胞の変性及び死が根底にあると考えられる代謝イベントにはATP枯渇によるエネルギー不全；細胞アシドーシス；グルタミン酸放出；カルシウムイオン流入；膜リン脂質分解の刺激及びその後の遊離脂肪酸の蓄積；並びにフリーラジカルの生成が含まれる。

脊髄損傷は脊柱外傷並びに胸部及び胸腹部動脈瘤の治療のための大動脈に対する手術の最も重篤な合併症である(Kouchoukos, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 99:659-664, (1990))。米国特許第5,648,331号に記載されているように、脊髄は大動脈遮断中の虚血に最も敏感であり、結果として生じた傷害が不全対麻痺又は対麻痺を引き起こし得る。待機的下行胸部及び胸腹部動脈瘤修復を受けている患者の約11パーセント(11%)、また緊急修復を受けている患者のほとんど40パーセント(40%)に脊髄虚血及び対麻痺が発症する(Crawford, J. Vas. Surg. 3:389-402, (1986))。

心臓の筋肉が十分な血液供給を受けず、ひいては必要レベルの酸素及び栄養が奪われると心筋虚血が起こる。心筋虚血の共通原因はアテローム性動脈硬化症であり、これは心臓の筋肉に血流をもたらす血管(冠動脈)の封鎖を引き起こす。うっ血性心不全(CHF)も心筋梗塞をもたらす恐れがある。

腸管に影響を及ぼす虚血イベントは多くの患者の死亡率及び罹患率の主な原因である。米国特許第6,191,109号に記載されているように、小腸への虚血傷害は粘膜破壊、細菌移行及び穿孔につながる。

加齢黄斑変性(AMD)は、米国その他の場所の65歳以上の人々の視覚障害及び失明の主な原因である。網膜への酸化的損傷はAMDの病理発生に関与し得る。

フリーラジカルとも表される活性酸素種(ROS)には、他の化合物の中で、一重項酸素、スーパーオキシドアニオン(O_2^-)、酸化窒素(NO)、及びヒドロキシル基がある。活性酸素種はミトコンドリアの呼吸鎖によって連続的に精製されるので、ミトコンドリアによって含められる損傷に特に敏感である。器官の虚血及び再灌流、紫外線曝露及び他の形態の照射等の種々のストレスを細胞が経験すると、ROSの産生が増える(Reiter et al. (1998) Ann. N.Y. Acad. Sci. 854:410-424; Saini et al. (1998) Res. Comm. Mol. Pathol. Pharmacol. 101:259-268; Gebicki et al. (1999) Biochem. J. 338:629-636)。ROSは、脳卒中、外傷性心損傷及び脊髄損傷に起因するものを含め、脳虚血に依りても産生される。さらに、代謝が増加するか又は体が激しい運動を行なうと、内在性抗酸化系が圧倒され、フリーラジカルによる損傷がおこり得る。フリーラジカルは、いくつかの毒素及び不健康状態と関連する組織損傷、例えば毒素誘発肝損傷等を引き起こすと報告されている(Obata (1997) J. Pharm. Pharmacol. 49:724-730; Brent et al. (1992) J. Toxicol. Clin. Toxicol. 31 :173-196; Rizzo et al. (1994) Zentralbl. Veterinarmed. 41 :81-

10

20

30

40

50

90 ; Lecanu et al. (1998) Neuroreport 9:559-663)。

【0074】

本開示は、哺乳類対象の虚血状態の症状を治療及び／又は改善する方法、並びに哺乳類対象の虚血状態の症状を治療及び／又は改善する組成物を提供する。いくつかの実施形態では、虚血状態は、脳虚血；腸管虚血；脊髄虚血；心血管虚血；心筋梗塞に付随する心筋虚血；CHFに付随する心筋虚血、加齢黄斑変性(AME)に付随する虚血；肝臓虚血；腎臓／腎虚血；皮膚虚血；血管収縮誘発組織虚血；持続勃起症及び勃起不全の結果としての陰茎虚血；血栓塞栓性疾患に付随する虚血；微小血管疾患に付随する虚血；及び糖尿病性潰瘍、壊疽性状態、外傷後症候群、心停止蘇生、低体温、末梢神経障害又はニューロパチーに付随する虚血から成る群より選択される。いくつかの実施形態では、組織虚血状態は脳虚血である。

10

一態様では、本開示の方法は、例えば、脳内の梗塞による脳虚血状態に起因して傷害を発症するリスクがある哺乳類対象の神経損傷の予防に関する。神経損傷の軽減方法は、脳虚血状態に付随又は起因する脳内の傷害の程度及び／又は重症度を、そうしなければ起こるであろう傷害を改善又は軽減することによって最小限にすることに関する。本開示は、虚血、低酸素／無酸素、又は出血イベントに起因し得る細胞死及び／又は組織浮腫の存在及び／又は認知機能障害及び／又は脳梗塞を含めた神経損傷の予防的治療を提供する。本方法は、急性又は慢性医学的状态に付随、或いは起因する神経損傷のリスクがある対象を意図している。このような状態は、対象のために計画された医学的又は外科的治療(例えば、血管形成術)の結果として或いは脳卒中又は大量失血等の緊急医学的状态の結果として起こり得る。脳虚血状態に付随する神経損傷の危険に対象をさらす他の状態には脳卒中又は例えばアテローム性動脈硬化症、以前の脳卒中又は一過性脳虚血発作、糖尿病、高血圧症、高コレステロール血症、喫煙歴等の脳梗塞に陥る確率を高めると理解されている状態への遺伝的素因があり、また統合失調症、てんかん、神経変性障害、アルツハイマー病及びハンチントン病も含まれ得る。脳卒中犠牲者の診断及び／又は病理学的特徴付けは、脳卒中を引き起こす特定された多数のさらなる医学的状态を有し、これらは内科及び神経科の医師には広く知られている。

20

【0075】

特定の実施形態では、本明細書で開示する化合物及び組成物をテトラサイクリン系抗生物質、糖タンパク質IIb/IIIa阻害薬、ADP受容体/P2Y12阻害薬、プロスタグランジン類似体、COX阻害薬、抗血小板薬、抗凝固薬、ヘパリン、直接因子Xa阻害薬、直接トロンビン(II)阻害薬、及び血管拡張薬(例えば、ニコランジル又はその誘導体)から成る群より独立に選択される1種以上の化合物と共に投与する。

30

特定の実施形態では、本明細書で開示する化合物及び組成物をミトコンドリア毒性を示す1種以上の化合物と共に投与する。該化合物としては、限定するものではないが、心臓、肝臓及び腎臓の薬物誘発ミトコンドリア機能不全に関して上述したものが挙げられる。最近いくつかの薬物分類がそれらのミトコンドリア生合成に及ぼす作用に媒介される器官変性その他の副作用を誘発すると認定されている。薬物誘発ミトコンドリア機能不全で最も頻繁な標的は心臓、肝臓及び腎臓であるが、他の器官が冒されることもある。PereiraらによるCurrent Drug Safety, 4: 34-54, 2009(参照によってその全体をここに援用する)での最近の概要は、典型的薬物及び薬物分類の下記非限定リストを含む。

40

1. 心血管毒性

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)；ジドブジン(AZT)；ブピバカイン；リドカイン；チアゾリジンジオン(TZD)；ドキシソルビシン(DOX)；ソラフェニブ；ダウノルビシン；エピルビシン；イダルビシン；セレコキシブ；ジクロフェナク；イブプロフェン；インドメタシン；メフェナム酸；メロキシカム；ナプロキセン；ピロキシカム；スリンダク；アテノロール；ピオグリタゾン；ロシグリタゾン。

2. 肝毒性

イソニアジド；バルプロ酸；タモキシフェン；フルトアミド；ラミブジン；ジドブジン(AZT)；ザルシタビン；フェノホルミン；メトホルミン；ネファゾドン；アバカビル；ジ

50

ダノシン；ネビラピン；テノホビル；スタブジン；ケトコナゾール；ジバルプロエクスナトリウム。

3. 腎毒性

ドキシソルピシン(DOX)；シスプラチン；ゲンタマイシン；シクロスポリンA；イホスファミド；スタチン；テノホビル。

【0076】

特定の実施形態では、本明細書で開示する化合物及び組成物は運動能力の上昇をもたらす。これには、例えば、身体部位の不動化、筋肉減少症、老化、1種以上の薬物の投与、感染症、慢性病、栄養障害、他の原因からの回復、或いは一般的運動能力を単に向上させることが含まれる。対象は、前記動物の年齢、活動状態、又は栄養状態(例えば、完全非経口栄養法、調製粉乳等を受けている対象)に基づいて選択し得る。

特定の実施形態では、本明細書で開示する化合物及び組成物の投与は、筋肉の構造又は機能の改善方法；運動に付随するミトコンドリア効果の改善方法；年齢、不活動、食事制限、又は上記疾患及び状態のいずれかによって制限される対象における運動能力の増強方法；運動に応じた筋肉の健康と機能の増強方法；傷害、不活動、肥満、高脂血症、又は上記疾患及び状態のいずれに起因しようと、制限された運動能力の臨床状況における筋肉の健康と機能の増強方法；並びに／或いは激しい活動から又は激しいか若しくは持続性活動に付随する傷害からの回復の促進方法を提供する。

特定の実施形態では、本明細書で開示する化合物及び組成物の投与は、動物のミトコンドリア機能の低下に関わる状態の治療方法を提供する。

特定の実施形態では、本明細書で開示する化合物及び組成物の投与は、ミトコンドリア毒性を引き起こす1種以上の化学組成物による対象のミトコンドリア機能関連状態の治療方法を提供する。ミトコンドリアの機能又は数を乱すメカニズムを以下の3つのカテゴリーに大別することができる：(1)ミトコンドリア代謝の調節；(2)ミトコンドリア構造の損傷又は変化が酸化リン酸化又はカルシウム隔離等のミトコンドリアの重要な機能を阻害するようなミトコンドリアへの傷害；並びに(3)ミトコンドリアへの持続的及び極度の傷害から生じ、生合成の非存在下でミトコンドリア機能の持続性障害をもたらすミトコンドリア数の減少。慢性ミトコンドリア欠乏及びそれから生じる症状は、薬物関連毒性の結果として或いは糖尿病、肥満症、高脂血症で、また老化の過程に起こるように、ミトコンドリア数の生物学的欠乏の背景内で起こる毒物関連毒性の組合せとして起こり得る。

【0077】

その有害な副作用がミトコンドリアの数、機能又は構造の攪乱と関係がある薬物の例は、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬、ジドブジン、ブピバカイン、リドカイン、チアゾリジンジオン、ドキシソルピシン、ソラフェニブ、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、セレコキシブ、ジクロフェナク、イブプロフェン、インドメタシン、メフェナム酸、メロキシカム、ナプロキセン、ピロキシカム、スリンダク、アテノロール、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、イソニアジド、バルプロ酸、タモキシフェン、フルトアミド、ラミブジン、ザルシタビン、フェノホルミン、メトホルミン、ネファゾドン、アバカビル、ジダノシン、ネビラピン、テノホビル、スタブジン、ケトコナゾール、ジバルプロエクスナトリウム、シスプラチン、ゲンタマイシン、シクロスポリン、イホスファミド、スタチン、及びテノホビル、メトホルミン、副腎皮質ステロイド薬、例えばコルチゾール及びプレドニゾン及びデキサメタゾン及びトリアムシナロン(triamcinalone)及びプレドニゾン等、並びに変力物質、例えばエピネフリン等、イソプロテレノール、及び心筋収縮力を増大する他の化合物、分類としてのフィブラート系薬剤、例えばクロフィブラート、ゲンフィブリゾール、シプロフィブラート、及びベザフィブラート等である。ミトコンドリアの機能又は数に対する攪乱作用は、これらの薬物の意図した治療メカニズムの一部でなく、むしろ該薬物の意図しない副作用であり、有効な細胞機能の主なエネルギー源であるミトコンドリアに悪影響を及ぼす副作用のためそれらの治療有用性を制限する。ミトコンドリア毒性関連状態のリスクがある個体は、将来イベントの該毒性のリスクを予防的に減らすことができる。ミトコンドリア毒性に関連する本状態があるイベントでは、本明細書で

開示する化合物及び組成物の投与が該状態由来の症状を軽減することが企図される。

【0078】

特定の実施形態では、本明細書で開示する化合物及び組成物野投与は、虚血の治療方法を提供する。さらなる実施形態では、前記方法は、例えば、心筋梗塞又は慢性心不全による心血管虚血状態に起因する傷害を発症するリスクがある対象の心筋損傷の予防方法を提供する。心筋損傷の軽減方法は、そうしなければ起こるであろう傷害を改善又は軽減することによって、心筋虚血状態に付随又は起因する心臓の傷害の範囲及び／又は重症度を最小限にすることに関する。本開示は、虚血、低酸素／無酸素、又は出血イベントに起因し得る細胞死並びに／或いは心筋浮腫及び／又は心筋梗塞の存在を含めた心筋損傷の予防的治療を提供する。本方法は、急性又は慢性医学的状态に付随するか、又は起因する心筋損傷のリスクがある対象を意図している。このような状態は、対象のために計画された医学的又は外科的治療(例えば、血管形成術)の結果として或いは心筋梗塞又は大量失血等の緊急医学的状态の結果として起こり得る。心筋虚血状態に付随する心筋損傷の危険に対象をさらす他の状態には、心筋梗塞或いは例えばアテローム性動脈硬化症、慢性心不全、以前の心筋梗塞又は一過性脳虚血発作、糖尿病、高血圧症、高コレステロール血症、及び喫煙歴等の心筋梗塞に陥る確率を高めると理解されている状態への遺伝的素因が含まれる。

ヒトの治療に有用であるのみならず、本明細書で開示する特定の化合物及び製剤は、哺乳類、げっ歯類等を含めたコンパニオン動物、珍しい動物及び家畜の獣医学的治療にも有用であり得る。さらに好ましい動物としては、ウマ、イヌ、及びネコが挙げられる。

下記実施例によって本発明をさらに説明する。

【実施例】

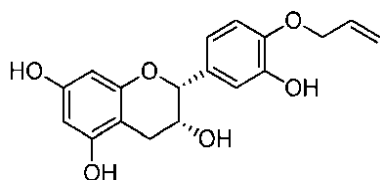
【0079】

実施例1~2

2-(4-アリルオキシ-3-ヒドロキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール(実施例1)

【0080】

【化10】



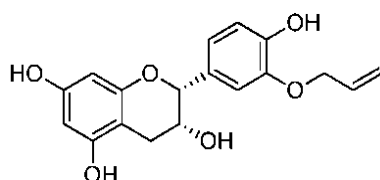
【0081】

及び

2-(3-アリルオキシ-4-ヒドロキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール(実施例2)

【0082】

【化11】



【0083】

乾燥アセトン中の(-)-エピカテキン(1.16g, 4.0mmol)と炭酸カリウム(1.10g, 8.0mmol)の混合物に臭化アリル(0.41mL, 4.8mmol)を加えた。反応を窒素下、光から保護し、激しく攪拌しながら4時間加熱して還流させた。反応をろ過し、シリカゲル上に濃縮した。粗生成物をBiotage 50g シリカゲルカラムで40~70%の酢酸エチル/ヘキサン、次いで70%の酢酸エチル/ヘキサンの勾配で溶出して精製した。モノアリル化生成物の混合物に相当する主ピークを単離した。この混合物を分取逆相HPLCで1:9→8:2のアセトニトリル/(0.2%のギ酸/水)の勾配を用いて20分かけてさらに精製した。適切なフラクションを冷凍し、凍結乾燥させて白色粉末として2-(4-アリルオキシ-3-ヒドロキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリ

オール及び2-(3-アリルオキシ-4-ヒドロキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオールを得た。

【0084】

2-(4-アリルオキシ-3-ヒドロキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール

¹H NMR (300 MHz, アセトン-d₆) δ (ppm): ~2.7-2.9 (m, 2H, CH₂, H₂O), 3.64 (d, 1H, J = 5.7 Hz, OH), 4.21 (m, 1H, CH), 4.59 (d, 2H, J = 5.7 Hz, アリルCH₂), 4.91 (s, 1H, CH), 5.22 (dd, 1H, J = 10.5, 1.2 Hz, ビニルCH₂), 5.42 (dd, 1H, J = 17.4, 1.5 Hz, ビニルCH₂), 5.91 (d, 1H, J = 2.1, ArH), 6.02 (d, 1H, J = 1.8 Hz, ArH) -6.1 (m, 1H, ビニルCH), 6.80 (d, 1H, J = 8.1 Hz, ArH), 6.96 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz, ArH), 7.18 (d, 1H, J = 1.2, ArH), 7.4-8.4 (br, 3H, ArOH)

10

2-(3-アリルオキシ-4-ヒドロキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール

¹H NMR (300 MHz, アセトン-d₆) δ (ppm): 2.74 (dd, 1H, J = 16.5, 3.3, CH₂), -2.80 -2.94 (m, 1H, CH₂, H₂O), 3.61 (d, 1H, J = 5.4, OH), 4.22 (m, 1H, CH), 4.60 (d, 2H, J = 5.1 Hz, アリルCH₂), 4.91 (s, 1H, CH), 5.23 (dd, 1H, J = 10.8, 1.5 Hz, ビニルCH₂), 5.42 (dd, 1H, J = 17.4, 1.5 Hz, ビニルCH₂), 5.91 (d, 1H, J = 2.1, ArH), 6.02 (d, 1H, J = 1.8 Hz, ArH) -6.1 (m, 1H, ビニルCH), 6.91 (m, 2H, ArH) 7.07 (s, 1H, ArH), 7.4-8.2 (br, 3H, ArOH)

【0085】

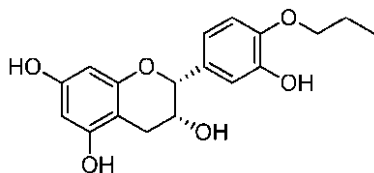
実施例3

2-(3-ヒドロキシ-4-プロポキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール

20

【0086】

【化12】



【0087】

1気圧の水素下で10分間激しく攪拌してから氷/メタノール浴で冷却した5mLのエタノール中の炭素上10%パラジウム(5mg, 10mol%)の懸濁液に2mLのエタノール中の2-(4-アリルオキシ-3-ヒドロキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール(50mg)の溶液を加えた。氷浴を除去し、反応を1気圧の水素下で3時間攪拌した。混合物を0.22ミクロンのナイロンシリンジフィルターに通して濃縮して泡を得、これをアセトニトリル/水に溶かし、冷凍し、凍結乾燥させて白色粉末として2-(3-ヒドロキシ-4-プロポキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオールを得た。

30

¹H NMR (300 MHz, アセトン-d₆) δ (ppm): 1.03 (t, 3H, J = 7.8 Hz, CH₃), 1.80 (sep t, 2H, J = 6.6 Hz, CH₂), 2.68-2.94 (m, 2H, CH₂), 3.56 (d, 1H, J = 5.4, OH), 4.00 (t, 2H, J = 6.6 Hz, CH₂), 4.22 (m, 1H, CH), 4.91 (s, 1H, CH), 5.92 (d, 1H, J = 2.4 Hz, ArH), 6.01 (d, 1H, J = 2.1 Hz, ArH), 6.90 (m, 2H, ArH), 7.05 (s, 1H, ArH), 7.38 (s, 1H, ArOH), 7.91 (s, 1H, ArOH), 8.07 (s, 1H, ArOH)。

40

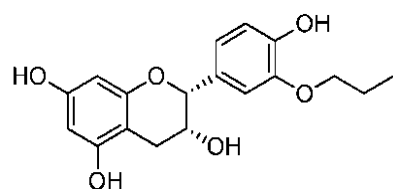
【0088】

実施例4

2-(4-ヒドロキシ-3-プロポキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオール

【0089】

【化13】



50

【0090】

実施例3に記載の手順に従うが、2-(4-アリルオキシ-3-ヒドロキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオールを他の適切な化合物と置き換えて、当業者に知られている変更を加えて2-(4-ヒドロキシ-3-プロポキシ-フェニル)-クロマン-3,5,7-トリオールを調製した。

¹H NMR (300 MHz, dms_o-d₆) δ (ppm): 0.98 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃), 1.73 (sept, 2H, J = 6.9 Hz, CH₂), 2.65 (br d, 1H, J = 3.9 Hz, CH₂), 2.71 (br d, 1H, J = 4.5, CH₂), 3.87 (t, 2H, J = 6.3 Hz, CH₂), 4.01 (s, 1H, OH), 4.69 (d, 1H, J = 4.5, CH), 4.77 (s, 1H, CH), 5.71 (s, 1H, ArH), 5.88 (s, 1H, ArH), 6.71 (d, 1H, J = 8.1 Hz, ArH), 6.79 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 6.99 (s, 1H, ArH), 8.75 (s, 1H, ArOH), 8.90 (s, 1H, ArOH), 9.07 (s, 1H, ArOH)。

10

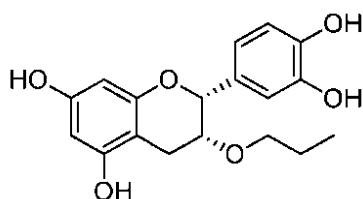
【0091】

実施例5

2-(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-3-プロポキシ-クロマン-5,7-ジオール

【0092】

【化14】



20

【0093】

1気圧の水素下で10分間激しく攪拌してから氷/メタノール浴で冷却した1:1の酢酸エチル/エタノール(15mL)中の炭素上20%パラジウム(80mg)の懸濁液に3-アリルオキシ-5,7-ビス-ベンジルオキシ-2-(3,4-ビス-ベンジルオキシ-フェニル)-クロマン(200mg)を加えた。氷浴を除去し、反応を1気圧の水素下で2時間攪拌した。混合物をろ過かつ濃縮し、分取逆相HPLCで5%~100%のアセトニトリル/水を用いて10分かけて精製した。

適切なフラクションを冷凍し、凍結乾燥させて白色粉末として2-(3,4-ジヒドロキシ-フェニル)-3-プロポキシ-クロマン-5,7-ジオールを得た。

¹H NMR (300 MHz, アセトン-d₆) δ (ppm): 0.76 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃), 1.40 (sex t, 2H, J = 6.9 Hz, CH₂), 2.68-2.98 (m, 2H, CH₂), 3.19 (m, 2H, CH₂), 5.90 (d, 1H, J = 2.4 Hz, ArH), 6.00 (d, 1H, J = 2.1, ArH), 6.76 (d, 1H, J = 8.1, ArH), 6.81 (dd, 1H, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.03 (s, 1H, ArH), 7.6-8.2 (m, 3H, ArOH)。

30

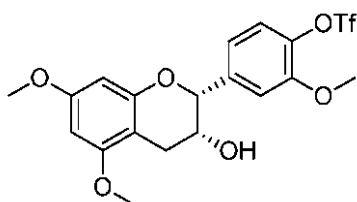
【0094】

実施例6

4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェニルトリフルオロメタンスルホネート

【0095】

【化15】



40

【0096】

アセトン(20mL)中の(2R,3R)-2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-5,7-ジメトキシクロマン-3-オール(400mg, 1.1mmol)と炭酸カリウム(607mg, 4.4mmol)の懸濁液に硫酸ジメチル(420 μL, 4.4mmol)を加えた。反応を加熱して5時間還流させ、RTに冷まし、7N NH₃/MeOH(0.5mL)で処理し、0.5時間攪拌し、ろ過かつ濃縮して381mgの粗製固体を得た。この固体

50

の20:1:1のTHF/MeOH/水(20mL)中の溶液に20%のPd(OH)₂(130mg)を加えた。反応混合物を1atmの水素下で2時間攪拌し、セライトでろ過し、274mgの粗製白色固体まで濃縮した。この固体(0.8mmol)のDCM(5mL)中の溶液に-10℃でN-フェニル-ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(320mg,0.88mmol)を添加した後、トリエチルアミン(270μL,1.9mL)を加えた。反応をRTに戻して攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブライン、1N NaOH、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して319mgの白色泡を得た。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.63 (m, 1H, CH₂), 2.79 (m, 1H, CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (m, 1H, OH), 4.80 (d, 1H, J = 4.8 Hz, CH), 5.03 (s, 1H, CH), 6.11 (s, 1H, ArH), 6.14 (s, 1H, ArH), 7.15 (d, 1H, J = 8.4 Hz, ArH), 7.35-7.46 (m, 2H, ArH)。

10

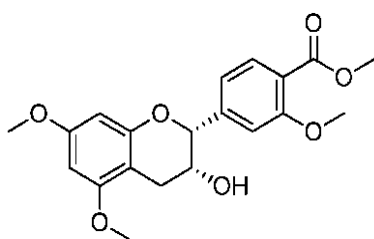
【0097】

実施例7

4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシ安息香酸メチル

【0098】

【化16】



20

【0099】

MeOH(3mL)/DMSO(4mL)中の4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェニルトリフルオロメタンスルホナート(200mg,0.4mmol)とトリエチルアミン(123μL,0.88mmol)の溶液をCOで5分間スパージ(sparge)した。混合物にPd(OAc)₂(9mg,0.04mmol)とdppf(44mg,0.08mmol)を加えた。反応をCOで10分間スパージしながら70℃に加熱し、1atmのCO下70℃で4時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を20%~50%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するBiotageシリカゲルカラムで精製して130mgの4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシ安息香酸メチルを白色泡として得た。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.61 (dd, 1H, J = 17.1, 2.1 Hz, CH₂), 2.80 (dd, 1H, J = 16.5, 3.9 Hz, CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.19 (m, 1H, OH), 4.84 (d, 1H, J = 4.8 Hz, CH), 5.03 (s, 1H, CH), 6.13 (m, 2H, ArH), 7.10 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.22 (s, 1H, ArH), 7.64 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH)。

30

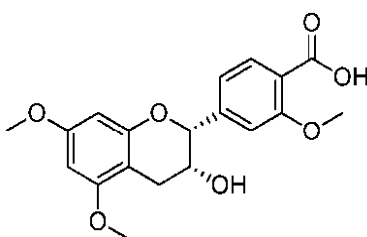
【0100】

実施例8

4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシ安息香酸

【0101】

【化17】



40

【0102】

MeOH(3mL)/DMSO(4mL)中の4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-

50

2-メトキシフェニルトリフルオロメタンスルホナート(200mg, 0.4mmol)とトリエチルアミン(123 μ L, 0.88mmol)の溶液をCOで5分間スパージした。混合物にPd(OAc)₂(9mg, 0.04mmol)及びdppf(44mg, 0.08mmol)を加えた。反応をCOで10分間スパージしながら70℃に加熱し、1 atmのCO下70℃で4時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、10%のクエン酸、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を20%~50%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出するBiotageシリカゲルカラムで精製して130mgの4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシ安息香酸を白色泡として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.60 (d, 1H, J = 15.3 Hz, CH₂), 2.80 (dd, 1H, J = 16.5, 3.9 Hz, CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (m, 1H, OH), 4.84 (d, 1H, J = 4.2 Hz, CH), 5.02 (s, 1H, CH), 6.12 (2, 1H, ArH), 6.13 (2, 1H, ArH), 7.08 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.20 (s, 1H, ArH), 7.62 (d, 1H, J = 7.8 Hz, ArH)。

10

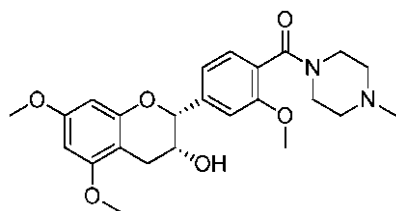
【0103】

実施例9

(4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン

【0104】

【化18】



20

【0105】

DMF(1mL)中の4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシ安息香酸(20mg, 0.08mmol)とトリエチルアミン(22 μ L, 0.16mmol)の溶液にHATU(38mg, 0.1mmol)を加えた。混合物を0.5時間撹拌し、N-メチルピペラジン(20 μ L, 0.16mmol)を加えて反応を12時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を分取逆相HPLCで5%~30%のアセトニトリル/(0.2%のギ酸/水)の勾配を利用して10分かけて精製し、280nmで分析した。適切なフラクションを冷凍し、凍結乾燥させて(4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノンを得た。

30

m/z 443 [M+H]⁺

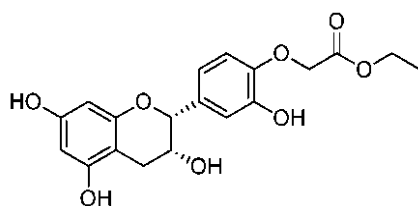
【0106】

実施例10~11

2-(2-ヒドロキシ-4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)フェノキシ)酢酸エチル(実施例10)

【0107】

【化19】



40

【0108】

及び

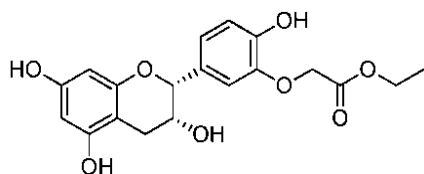
2-(2-ヒドロキシ-5-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)フェノキシ)酢酸エ

50

チル(実施例11)

【0109】

【化20】



【0110】

DMF(10mL)中(-)-エピカテキン(1.16g,4mmol)と炭酸カリウム(1.1g,8mmol)の溶液に-20℃でブromo酢酸エチル(490μL,4.4mmol)を加えた。反応を同温度で2時間攪拌し、RTに戻して2時間攪拌した。反応を酢酸エチルで希釈し、クエン酸、次にブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取逆相HPLCで10%~80%のアセトニトリル/(0.2%のギ酸/水)の勾配を利用して20分かけて精製し、280nmで分析した。適切なフラクションを冷凍し、凍結乾燥させて白色粉末として得た：

2-(2-ヒドロキシ-4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)フェノキシ)酢酸エチル

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.22 (t, 3H, J = 7.2, CH₃), 2.45 (m, 1H, CH₂), 2.69 (dd, 1H, J = 16.2, 4.2 Hz, CH₂), 4.01 (m, 1H, OH), 4.16 (q, 2H, J = 7.2, CH₂), 4.70 (m, 1H, CH), 4.77 (s, 1H, CH), 5.71 (s, 1H, ArH), 5.88 (s, 1H, ArH), 6.75 (m, 2H, ArH), 6.95 (s, 1H, ArH), 8.8-9.2 (m, 3H, ArOH)。

2-(2-ヒドロキシ-5-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)フェノキシ)酢酸エチル

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.22 (t, 3H, J = 7.2, CH₃), 2.45 (m, 1H, CH₂), 2.69 (dd, 1H, J = 16.2, 4.2 Hz, CH₂), 4.03 (m, 1H, OH), 4.16 (q, 2H, J = 7.2, CH₂), 4.67-4.85 (m, 4H, CH, CH, CH₂), 5.71 (s, 1H, ArH), 5.89 (s, 1H, ArH), 6.88 (d, 1H, J = 8.7, ArH), 6.96 (m, 1H, ArH), 7.02 (s, 1H, ArH), 8.91 (s, 1H, ArOH), 9.13 (s, 1H, ArOH)。

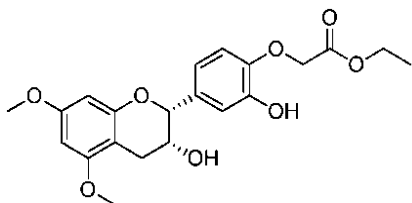
【0111】

実施例12

2-(4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェノキシ)酢酸エチル

【0112】

【化21】



【0113】

DMA(5mL)中の2-(2-ヒドロキシ-4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)フェノキシ)酢酸エチル(250mg,0.7mmol)と炭酸カリウム(386mg,2.8mmol)の懸濁液にヨードメタン(180μL,2.8mmol)を加えた。反応をRTで72時間攪拌してから酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取逆相HPLCで10%~80%のアセトニトリル/(0.2%のギ酸/水)の勾配を利用して20分かけて精製し、280nmで分析した。適切なフラクションを冷凍し、凍結乾燥させて(12)を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.22 (t, 3H, J = 15.3, CH₃), 2.58 (m, 1H, CH₂), 2.76 (m, 1H, CH₂), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃)

), 4.1 (m, 1H, OH), 4.73 (s, 2H, CH₂), 4.81 (d, 1H, J = 15.5, CH), 4.89 (s, 1H, CH), 6.06 (s, 1H, ArH), 6.11 (s, 1H, ArH), 6.83 (d, 1H, J = 8.4, ArH), 6.93 (d, 1H, J = 8.1, ArH), 7.11 (s, 1H, ArH)。

【0114】

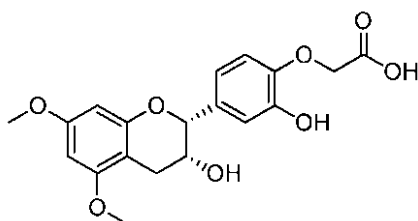
実施例13

2-(4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェノキシ)酢酸

【0115】

【化22】

10



【0116】

MeOH(5mL)中の2-(4-((2R,3R)-3-ヒドロキシ-5,7-ジメトキシクロマン-2-イル)-2-メトキシフェノキシ)酢酸エチル(80mg,0.2mmol)の溶液に1N LiOH(250 μL)を加えた。反応をRTで2時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、10%のクエン酸及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取逆相HPLCで5%~100%のアセトニトリル/(0.2%のギ酸/水)の勾配を利用して10分かけて精製し、280nmで分析した。適切なフラクションを冷凍し、凍結乾燥させて(13)を白色固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.58 (d, 1H, J = 16.5 Hz, CH₂), 2.76 (m, 1H, CH₂), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.1 (m, 1H, OH), 4.62 (s, 2H, CH₂), 4.81 (br, 1H, CH), 4.89 (s, 1H, CH), 6.06 (d, 1H, J = 2.4, ArH), 6.11 (d, 1H, J = 2.1, ArH), 6.81 (d, 1H, J = 8.4, ArH), 6.93 (d, 1H, J = 8.1, ArH), 7.10 (s, 1H, ArH)。

【0117】

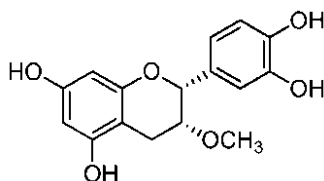
実施例14

(2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-メトキシクロマン-5,7-ジオール

30

【0118】

【化23】



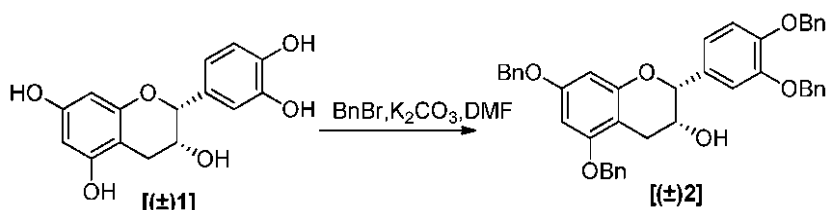
【0119】

工程1

40

【0120】

【化24】



【0121】

1(1.0gm,3.4mmol)のDMF中の攪拌溶液に、無水K₂CO₃(2.3gm,17.0mmol)を窒素雰囲気下0

50

℃で加えた。同温度での15分の攪拌後、臭化ベンジル(2.0ml, 17.0mmol)を滴加した。反応温度を25℃まで上昇させて攪拌を一晩続けた。1の消費をTLCでモニターした。1の完全な消費後、水(50ml)を加えて有機層を酢酸エチル(2×100ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を濃縮して薄茶色の粘着性物質を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー及び溶出剤としてヘキサン中8%の酢酸エチルを用いてさらに精製して2を白色粉末として得た(1.5gm, 68%)。

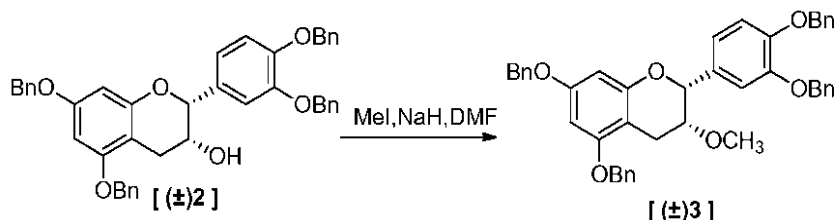
ESIMS: 651 $[M^+ + 1]$

工程2

【0122】

【化25】

10



【0123】

2(0.2gm, 0.3mmol)のDMF中の攪拌溶液に、窒素雰囲気下0℃でNaHを少しずつ加えた(0.025gm, 0.6mmol)。この温度で1時間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.03ml, 0.45mmol)を加えて反応温度を25℃に上昇させてから一晩攪拌した。2の消費をTLCでモニターした。2の完全な消費後、水(50ml)を加えて有機層を酢酸エチル(2×100ml)で抽出した。有機層を濃縮して薄茶色の粘着性物質3(0.18gm, 90%)を得、さらに精製せずにそのまま使用した。

20

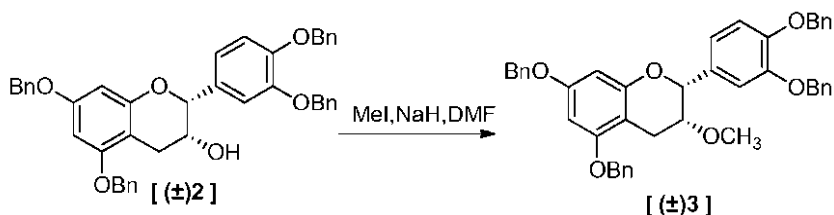
ESIMS: 665 $[M^+ + 1]$

工程3

【0124】

【化26】

30



【0125】

2(0.2gm, 0.3mmol)のDMF中の攪拌溶液に、窒素雰囲気下0℃でNaHを少しずつ加えた(0.025gm, 0.6mmol)。この温度で1時間攪拌した後、ヨウ化メチル(0.03ml, 0.45mmol)を加えて反応温度を25℃に上昇させてから一晩攪拌した。2の消費をTLCでモニターした。2の完全な消費後、水(50ml)を加えて有機層を酢酸エチル(2×100ml)で抽出した。有機層を濃縮して薄茶色の粘着性物質3(0.18gm, 90%)を得、さらに精製せずにそのまま使用した。

40

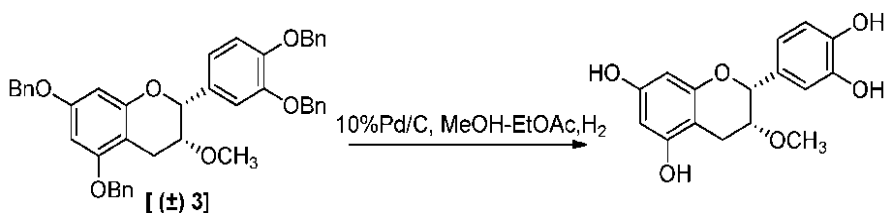
ESIMS: 665 $[M^+ + 1]$

工程4

【0126】

【化27】

50



【0127】

酢酸エチルとメタノールの混合物(1:1, 5ml)中の3(0.18g, 0.27mmol)の攪拌溶液に、10%のPd/C(0.02g)のスラリーを室温で加えた。反応混合物をRTで1時間攪拌した後、50℃～55℃でさらに一晩攪拌した。TLCを用いて反応をモニターした。反応塊をセライト上でろ過し、過剰の溶媒を真空下で除去して薄茶色の粘着性物質を得、シリカゲルカラム及び溶出剤としてジクロロメタン中4%のメタノールを用いてさらに精製して(2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-エトキシクロマン-5,7-ジオールをオフホワイトの粘着性物質として得た(0.03gm, 41%)。

ESIMS: 305[M⁺+1]

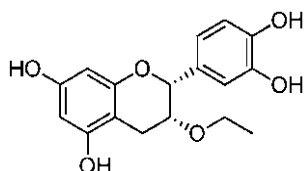
実施例15

((2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-エトキシクロマン-5,7-ジオール

10

【0128】

【化28】



【0129】

実施例14の手順に従って実施例15の化合物を合成した。

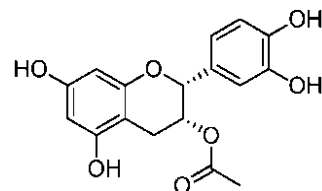
実施例16

20

(2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イルアセタート

【0130】

【化29】



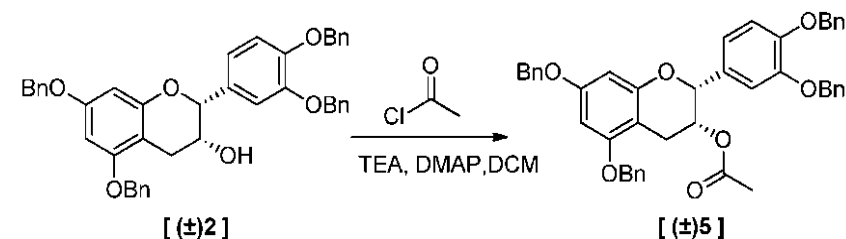
【0131】

工程1

30

【0132】

【化30】



【0133】

40

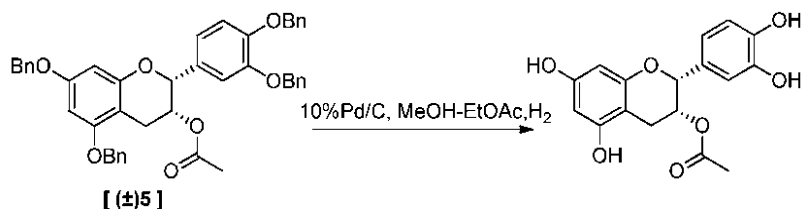
2(0.15gm, 0.23mmol)の乾燥DCM中の攪拌溶液に、窒素雰囲気下0℃でTEA(0.05ml, 0.34mmol)を滴加した。攪拌を15分間続けて塩化アセチル(0.02ml, 0.34mmol)を滴加した後、DMAPの結晶を加えた。反応温度を25℃まで上昇させ、攪拌を一晩攪拌続けた。2の完全な消費後、飽和NaHCO₃(25ml)を加えて有機層を酢酸エチル(2×50ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を濃縮して薄茶色の粘着性生成物5(0.11gm, 82%)を得、何ら精製せずにさらに使用した。

ESIMS: 693[M⁺+1]

工程2

【0134】

【化 3 1】



【 0 1 3 5】

酢酸エチルとメタノールの混合物(1:1, 5ml)中の5(0.11g, 0.15mmol)の攪拌溶液に、10%のPd/C(0.02g)のスラリーを室温で加えた。反応混合物をRTで1時間攪拌した後、50℃～55℃でさらに一晩攪拌した。TLCを用いて反応をモニターした。反応塊をセライト上でろ過し、過剰の溶媒を真空下で除去して薄茶色の粘着性物質を得、シリカゲルカラム及び溶出剤としてジクロロメタン中4%のメタノールを用いてさらに精製して(2R, 3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル アセタートをオフホワイトの粘着性物質として得た(0.012gm, 25%)。

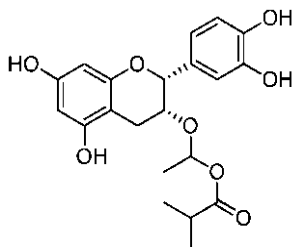
ESIMS: 333[M⁺+1]

実施例17

1-(((2R, 3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル)オキシ)エチルイソブチラート

【 0 1 3 6】

【化 3 2】

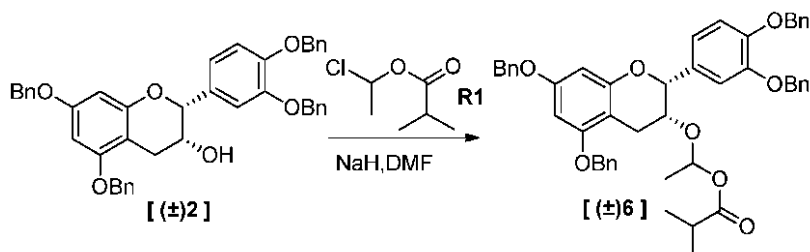


【 0 1 3 7】

工程1

【 0 1 3 8】

【化 3 3】



【 0 1 3 9】

2(0.15gm, 0.23mmol)のDMF中の攪拌溶液に、窒素雰囲気下0℃でNaH(0.01gm, 0.35mmol)を少しずつ加えた。0℃でさらに1時間攪拌した後、試薬(R1)(0.07gm, 0.46mmol)を少しずつ加えた。反応温度を25℃まで上昇させて一晩攪拌を続けた。2の完全な消費後、水(25ml)を加えて有機層を酢酸エチル(2×100ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を濃縮して薄茶色の粘着性物質を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを利用し、溶出剤としてヘキサン中5%の酢酸エチルを用いてさらに精製して6(0.06gm, 37%)を白色の粘着性物質として得た。

ESIMS: 765[M⁺+1]

工程2

【 0 1 4 0】

10

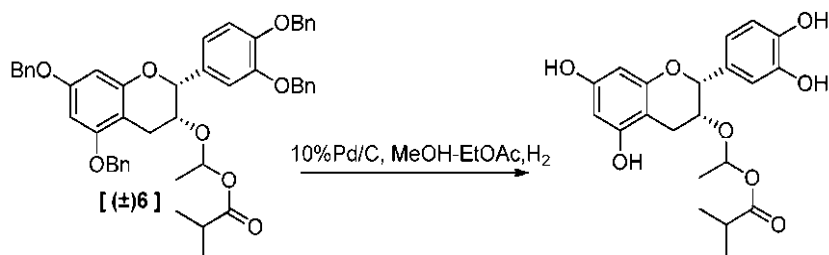
20

30

40

50

【化 3 4】



【0 1 4 1】

酢酸エチルとメタノールの混合物(1:1, 5ml)中の6(0.06g, 0.09mmol)の攪拌溶液に、室温で10%Pd/C(0.01g)のスラリーを加えた。反応混合物をRTで1時間攪拌した後、50℃～55℃でさらに一晩攪拌した。TLCを用いて反応をモニターした。反応塊をセライト上でろ過し、過剰の溶媒を真空下で除去して薄茶色の粘性物質を得、シリカゲルカラム及び溶出剤としてジクロロメタン中3%のメタノールを用いてさらに精製して1-(((2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル)オキシ)エチルイソブチラートをオフホワイトの固体粉末として得た(0.02gm, 47%)。

ESIMS: 405[M⁺+1]

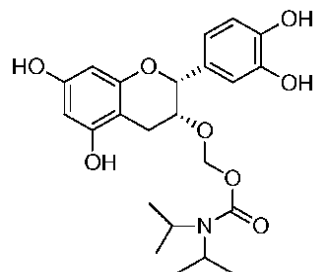
【0 1 4 2】

実施例18

(((2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル)オキシ)メチルジイソプロピルカルバマート

【0 1 4 3】

【化 3 5】



【0 1 4 4】

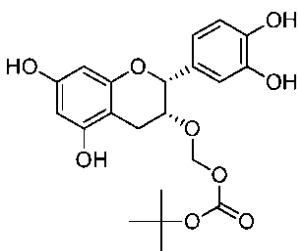
実施例17の手順に従って実施例18の化合物を合成した。

実施例19

(((2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル)オキシ)炭酸tert-ブチル

【0 1 4 5】

【化 3 6】



【0 1 4 6】

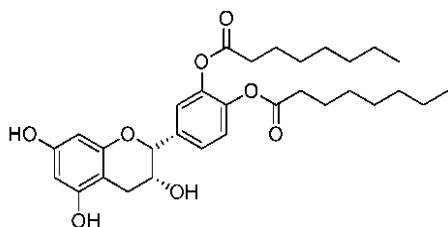
実施例17の手順に従って実施例19の化合物を合成した。

実施例20

4-(((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)-1,2-フェニレンジオクタノアート

【0 1 4 7】

【化 3 7】

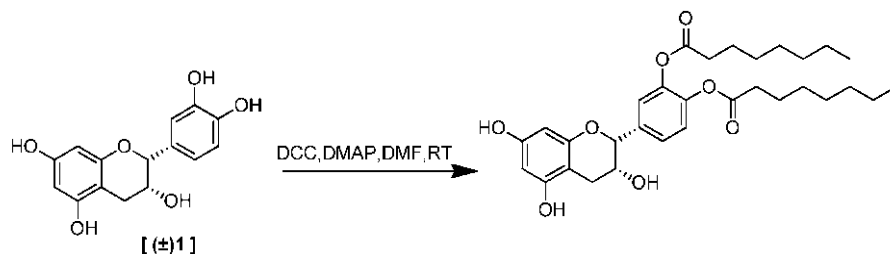


【 0 1 4 8】

工程1

【 0 1 4 9】

【化 3 8】



【 0 1 5 0】

室温で(±)1(100.0mg, 0.34mmol)のDMF中の攪拌溶液に、DCC(0.106gm, 0.51mmol)とDMAP(0.012mg, 0.10mmol)を添加した後、カプリル酸をDMF溶液(0.065ml, 0.41mmol)として滴加した。攪拌を一晩続けた後、水を加え、次に酢酸エチル(2×50ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。シリカゲルカラム及び溶出剤としてDCM中3%のMeOHを用いて粗製反応混合物を精製して4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)-1,2-フェニレンジオクタノアート(0.025gm, 13%)を無色の粘着性物質として得た。

ESIMS: 543[M⁺+1]

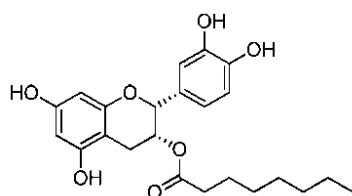
【 0 1 5 1】

実施例21

(2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イル オクタノアート

【 0 1 5 2】

【化 3 9】

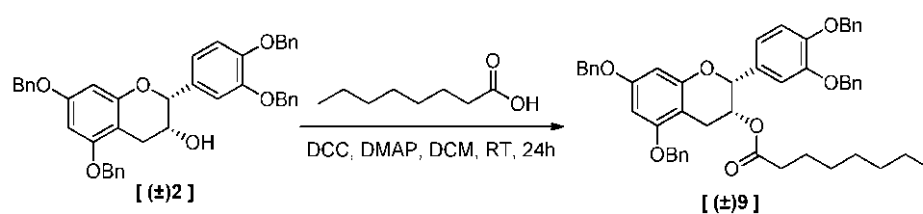


【 0 1 5 3】

工程1

【 0 1 5 4】

【化 4 0】



10

20

30

40

50

【0155】

2(0.20gm, 0.3mmol)のDCM中の攪拌溶液に、DCC(0.14gm, 0.67mmol)及びDMAP(0.01mg, 0.10mmol)を室温で加えた。10分間さらに攪拌した後、カプリル酸(0.18ml, 0.67mmol)をDCM溶液として加えた。攪拌を一晩続けた後、水を添加し、次に酢酸エチル(2×50ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。シリカゲルカラム及び溶出剤としてヘキサン中10%のEtOAcを用いて粗製反応混合物を精製して無色の粘着性物質として9(0.01gm, 60%)を得た。

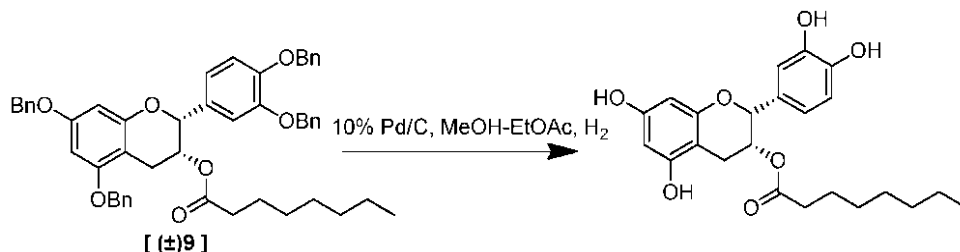
ESIMS: 777[M⁺+1]

工程2

【0156】

10

【化41】



【0157】

酢酸エチルとメタノールの混合物(1:1, 5ml)中の9(0.09g, 0.01mmol)の攪拌溶液に、室温で10%Pd/C(0.02g)のスラリーを加えた。反応混合物をRTで1時間攪拌した後、50℃～55℃でさらに一晩攪拌した。TLCを用いて反応をモニターした。反応塊をセライト上でろ過し、過剰の溶媒を真空下で除去して薄茶色の粘着性物質を得、シリカゲルカラムを利用し、溶出剤としてジクロロメタン中4%のメタノールを用いてさらに精製して(2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-5,7-ジヒドロキシクロマン-3-イルオクタノアートをオフホワイト粘着性物質として得た(0.02gm, 53%)。

20

ESIMS: 417[M⁺+1]

【0158】

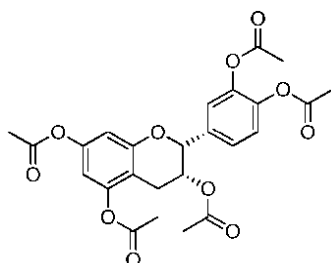
実施例22

(2R,3R)-2-(3,4-ジアセトキシフェニル)クロマン-3,5,7-トリイルトリアセタート

30

【0159】

【化42】



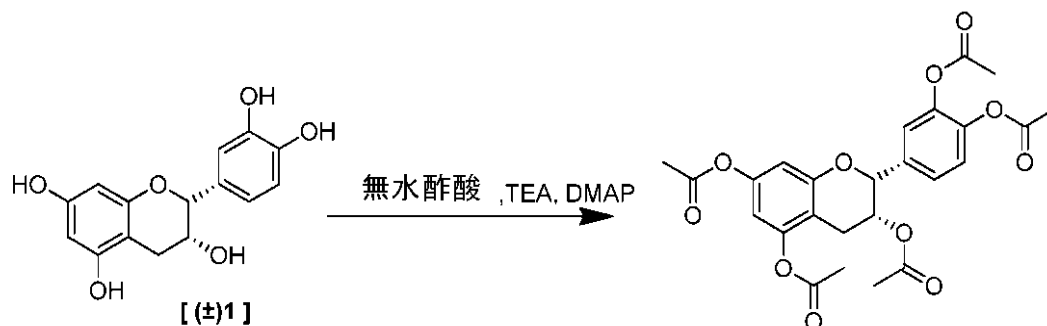
【0160】

40

工程1

【0161】

【化 4 3】



10

【0162】

室温で乾燥DCM中の(±)エピカテキン1(0.050mg, 0.17mmol)の攪拌溶液に、TEA(0.104ml, 1.34mmol)及び無水酢酸(0.098ml, 1.34mmol)を加えた。10分間のさらなる攪拌後、触媒量のDMAPをも加えた。この温度で反応混合物を5～6時間攪拌した。1の消費をTLCでモニターした。1の完全な消費後、水(25ml)を加えて有機層をDCM(2×100ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。シリカゲルカラムを利用し、溶出剤としてヘキサン中10%のEtOAcを用いて粗製反応混合物をさらに精製して(2R, 3R)-2-(3,4-ジアセトキシフェニル)クロマン-3,5,7-トリイルトリアセタートをオフホワイトの固体粉末として得た(0.04mg, 46%)。

20

ESIMS: 501[M⁺+1]

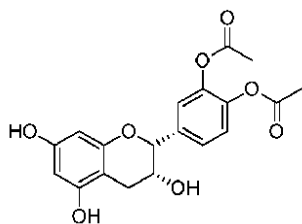
【0163】

実施例23～24

4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)-1,2-フェニレンジアセタート(実施例23)

【0164】

【化 4 4】



30

【0165】

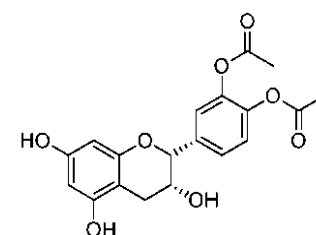
及び

4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)-1,2-フェニレンジアセタート(実施例24)

【0166】

【化 4 5】

40

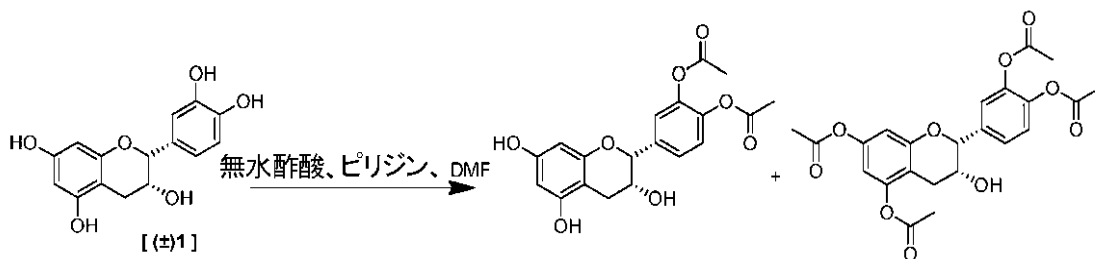


【0167】

工程1

【0168】

【化 4 6】



【 0 1 6 9】

10

(±)エピカテキン1(0.10gm,0.34mmol)のDMF中の攪拌溶液に無水酢酸(0.11ml,0.10mmol)とピリジン(0.08ml,0.10mmol)を室温で加えた。この温度でさらに24時間攪拌した後、2N HClを加えて酢酸エチル(2×50ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。分取HPLCを用いて粗製反応混合物を精製して4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)-1,2-フェニレンジアセタート(0.004gm)及び4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)-1,2-フェニレンジアセタート(0.008gm)を白色固体物質として得た。

ESIMS: 375[M⁺+1] 4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)-1,2-フェニレンジアセタート。

ESIMS: 459[M⁺+1] 4-((2R,3R)-3,5,7-トリヒドロキシクロマン-2-イル)-1,2-フェニレンジアセタート

20

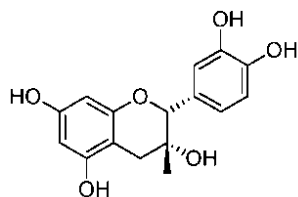
【 0 1 7 0】

実施例25

(2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-メチルクロマン-3,5,7-トリオール

【 0 1 7 1】

【化 4 7】



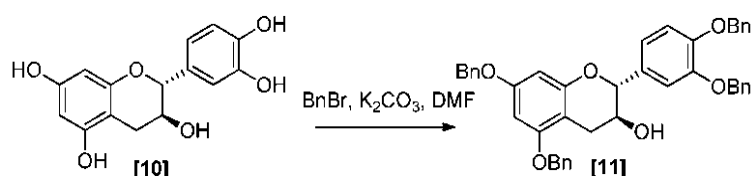
30

【 0 1 7 2】

工程1

【 0 1 7 3】

【化 4 8】



40

【 0 1 7 4】

10(1.0gm,3.4mmol)のDMF中の攪拌溶液に無水K₂CO₃(2.3gm,17.0mmol)を窒素雰囲気下0℃で加えた。同温度でさらに15分攪拌した後、臭化ベンジル(2.0ml,17.0mmol)を滴加した。反応温度を25℃まで上昇させて攪拌を一晩続けた。10の消費をTLCでモニターした。10の完全な消費後、水(50ml)を加えて有機層を酢酸エチル(3×100ml)で抽出した。混ぜ合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を濃縮して薄茶色の粘着性物質を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを利用し、溶出剤としてヘキサン中8%の酢酸エチルを用いてさらに精製して11を白色粉末として得た(1.5gm,68%)。

ESIMS: 651[M⁺+1]

50

工程2

【0175】

【化49】



10

【0176】

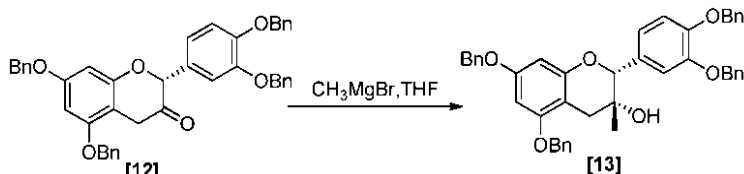
(+)[11] (1.0gm, 1.53mmol) の乾燥DCM中の攪拌溶液に、室温でデス・マーチン・ペルヨージナン (Dess-Martin Peridinone) (0.98gm, 2.3mmol) を一度に加えた。さらなる6~7時間の攪拌後、飽和NaHCO₃ (20ml) を加えてDCM (3×100ml) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を濃縮して薄ピンク色の粘着性物質を得、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーを利用し、溶出剤としてDCMを用いてさらに精製して12をピンク色がかったオフホワイトの固体粉末として得た (0.65gm, 71%)。

ESIMS: 649[M⁺+1]

工程3

【0177】

【化50】



20

【0178】

12 (0.20gm, 0.30mmol) の乾燥THF中の攪拌溶液にメチルマグネシウムブロミド (0.25ml, 0.61mmol) を窒素雰囲気下0℃で滴加した。同温度でさらに3時間攪拌した後、反応温度を25℃まで上昇させて攪拌を一晩続けた。12の消費をTLCでモニターした。12の完全な消費後、飽和NaHCO₃ (10ml) を加えて有機層を酢酸エチル (2×50ml) で抽出した。混ぜ合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を濃縮して薄茶色の粘着性物質を得た。この粗生成物 (+)13 (0.12gm, 58%) をそのままさらなる工程に使用した。

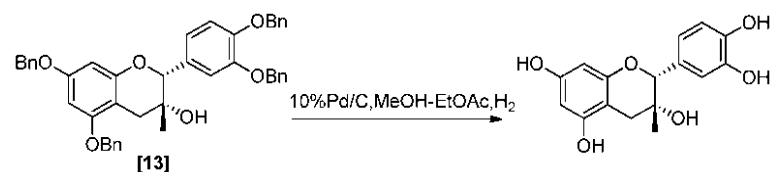
30

ESIMS: 665[M⁺+1]

工程4

【0179】

【化51】



40

【0180】

酢酸エチルとメタノールの混合物 (1:1, 5ml) 中の (+)13 (0.10g, 0.15mmol) の攪拌溶液に、室温で10%Pd/C (0.01g) のスラリーを加えた。反応混合物をRTで1時間攪拌した後、50℃~55℃でさらに一晩攪拌した。TLCを用いて反応をモニターした。反応塊をセライト上でろ過し、過剰の溶媒を真空下で除去して薄茶色の粘着性物質を得、シリカゲルカラムを利用し、溶出剤としてジクロロメタン中6%のメタノールを用いてさらに精製して (2R,3R)-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-メチルクロマン-3,5,7-トリオールをオフホワイトの粘着性物

50

質として得た(0.03gm,66%)。

ESIMS: 305[M⁺+1]

【0181】

実施例26

ミトコンドリア複合体タンパク質(MCP)I及びVに対する(-)-エピカテキン類似体の効果をヒト冠動脈内皮細胞(HCAEC)又はウシ冠動脈内皮細胞(BCAEC)で研究した。ウエスタンブロットを以下のように行なった：約50mgの細胞をポリトロンで500μlのリーシスバッファー(lysis buffer)(1%トリトンX-100、20mM Tris、140mM NaCl、2mM EDTA、及び0.1%SDS)中にて、0.15mM PMSF、5mM Na₃VO₄及び3mM NaFで補充したプロテアーゼ及びホスファターゼ阻害薬カクテル(P2714及びP2850, Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri)とホモジナイズした。ホモジネートをインスリンシリンジに5回通し、4℃で30分間超音波処理し、10分間遠心分離した(12,000g)。ブラッドフォード(Bradford)法を利用して上清の全タンパク質含量を測定した。全部で40μgのタンパク質を4%~15%のプレキャストTGXポリアクリルアミドゲル(Bio-rad)上に乗せ、電子移動させ(electrotransferred)(12V,50分)、遮断溶液(TBS中5%の脱脂粉乳に加えて0.1%のTween20[TBS-T])中で1時間インキュベートした。電子伝達系タンパク質(electron transport chain protein)(OXPHOS)(複合体Iの20KDaのサブユニット、複合体IVの26KDaのサブユニット、複合体IIIのサブユニットコア2、30KDaの複合体II及びATPシンターゼ54KDaの複合体V)に対するモノクロナール抗体のカクテルでブロットを精査した。TBS-Tプラス5%の脱脂粉乳でMitoProfile(MitoSciencesからのTotal OXPHOS)、ポリン(Porin)(Cell Signaling)及びミトフィリン(mitofilin)(Cell Signaling)一次抗体を1:1000に希釈し、GAPDH(ウサギポリクロナール,Cell Signaling)一次抗体を1:2000に希釈した。膜をTBS-Tで洗浄し(3×5分)、遮断溶液で1:10,000に希釈したHRP結合型二次抗体(Cell Signaling)の存在下で室温にて1時間インキュベートした。膜を再び3回TBS-Tで洗浄し、ECL Plus検出キット(Amersham-GE)を用いてイムノブロットを展開した。ImageJソフトウェア(<http://www.nih.gov>)を用いてデジタル処理でバンド強度を定量した。

【0182】

図1は、試験したいくつかのエピカテキン誘導体の構造を示し、図2は、グラフ形態の結果を示す。小さいアルキル基によるB環ヒドロキシルの一置換は、一般的に(-)-エピカテキンについて見られるのと同様以上のMCPの増加をもたらした。メチル、エチル、及びプロピル類似体は全て(-)-エピカテキンに比べて効果の有意な増加を示した。エチル2-アセチル誘導体も複合体Iで効果の有意な増加を示したが、複合体Vでは(-)-エピカテキンに比べて効果が低下した。トリフルオロプロピル、3-メチル-2-ブテニル、及びベンジルは全て(-)-エピカテキンに比べて活性を失った。B環ヒドロキシルのどちらかのカルボキシメチルとの置換は、(-)-エピカテキンに比べて複合体Iで効果の適度な増加を示す化合物をもたらした。対応する酸への加水分解、メチルピペリジンによるアミド化又は対応するヒドロキシメチル誘導体への還元は、一般的に(-)-エピカテキンに比べて活性が低下した。C環ヒドロキシルのプロピルによる置換は、複合体I及びVの両方で特に高い反応をもたらした。しかしながら、S-グリシジルクロリドによるアルキル化は、効力の劇的な減少を示す誘導体をもたらした。C環ヒドロキシルの3-ケト化合物への酸化は効力の減少をもたらした。3-ケト化合物のベンジルアミンによる還元的アミノ化は2種のジアステレオマーを与え、同様に両方とも効力の減少を示した。A環の置換は、他の環でも効力増強置換がない限り、一般に(-)-エピカテキンより効力が低い化合物を生成した。立体的、電子的、極性及び電荷に関して多様な官能基でA環の8位を置換した。5,7-ジメチル置換(-)-エピカテキンは無置換親(-)-エピカテキンより効力が低い、3'又は4'位でさらにアルキル化すると、親(-)-エピカテキンよりわずかに効力が高いトリメチル化誘導体を与えた。トリメチル化誘導体の、残存フェノール性ヒドロキシルに対するベンジルによるさらなる置換はほとんど効果がなかった。

【0183】

前述の記載から、当業者は容易に本発明の本質的特徴を確認することができ、本発明の精神及び範囲を逸脱することなく、本発明の変更及び修正を行なって本発明を種々の用法

及び条件に適合させることができる。

【図 1】

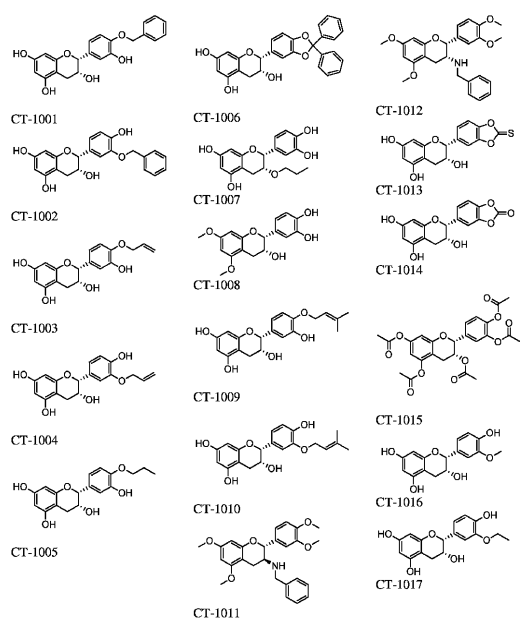


Figure 1

【図 2】

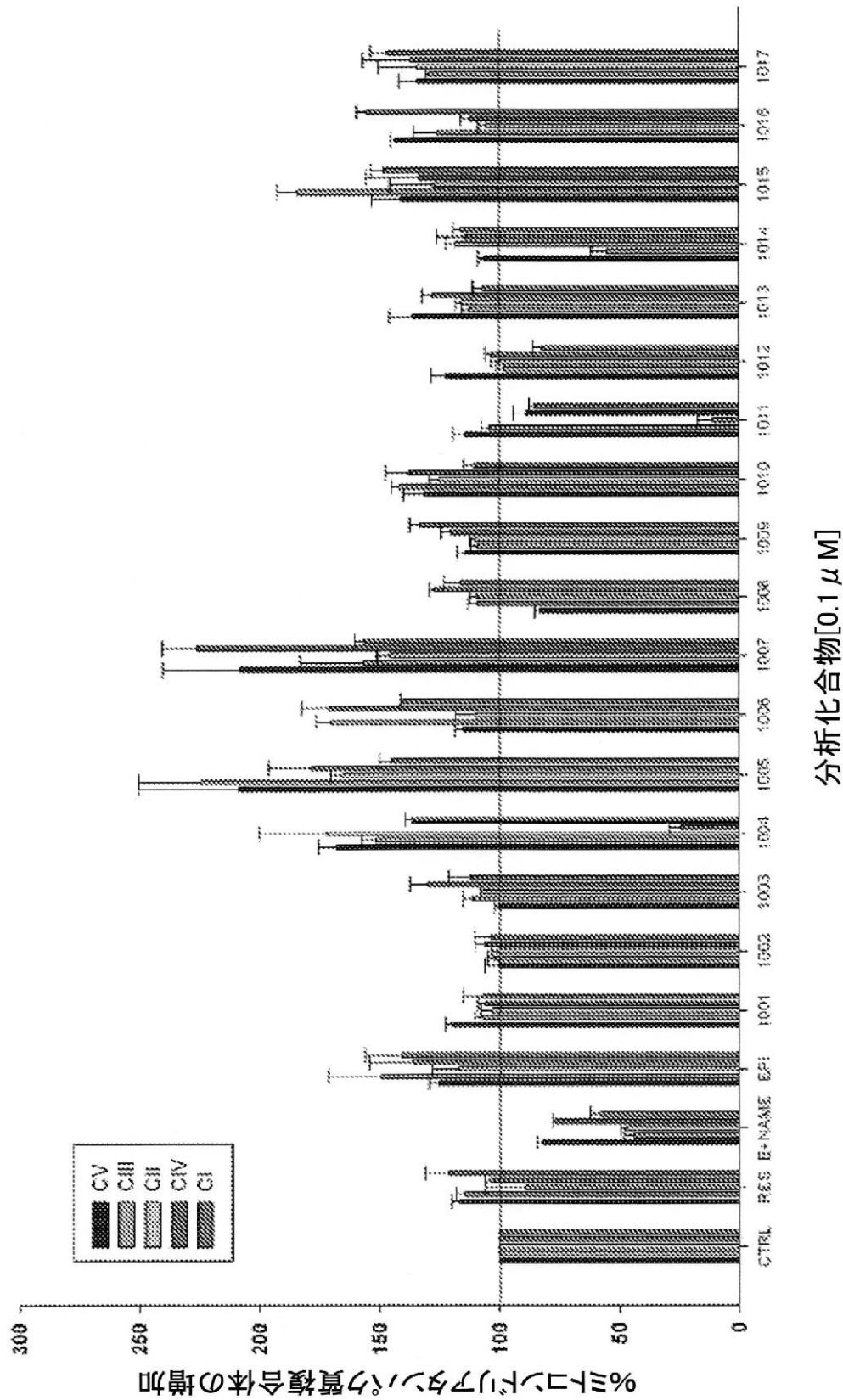


Figure 2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/049767
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 311/20(2006.01)i, A61K 31/352(2006.01)i, A61P 3/00(2006.01)i, A61P 9/00(2006.01)i, A61P 25/00(2006.01)i		
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) C07D 311/20; A61K 31/35; C08G 83/00; A01N 43/16; A61K 31/352; A61P 3/00; A61P 9/00; A61P 25/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords:flavonoid, catechin, mitochondrial		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010-121232 A1 (CARDERO THERAPEUTICS, INC. et al.) 21 October 2010 See claims	1-9, 69-70, 89-91
A	WO 2006-049258 A1 (UNIVERSITY OF TSUKUBA et al.) 11 May 2006 See the whole document	1-9, 69-70, 89-91
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* 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 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 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "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 28 June 2013 (28.06.2013)		Date of mailing of the international search report 28 June 2013 (28.06.2013)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer SHIN, Chang Hoon Telephone No. 82-42-481-8406 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/049767

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.: 10-68,71-88
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 10-68,71-88 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☒ Claims Nos.: 16,35,40,45,52,62,71,72
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:
Claim 16 is unsearchable because it is worded in reference to multiple dependant claims.
Claims 35,40,45,52,62 are unclear since it refers to itself.
Claims 71, 72 have more than one subject matter, thereby rendering the subject matter unclear.
3. ☒ Claims Nos.: 11-15,18,62
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/049767

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010-121232 A1	21.10.2010	AU 2010-236169 A1	10.11.2011
		AU 2010-236169 A1	21.10.2010
		CA 2759025 A1	21.10.2010
		CN102480951 A	30.05.2012
		EA201190219A1	30.01.2013
		EP 2418949 A1	22.02.2012
		EP 2418949 A4	28.11.2012
		JP 2012-524077A	11.10.2012
		MX2011010939 A	20.01.2012
		SG175220A1	29.12.2011
		US 2012-095063 A1	19.04.2012
WO 2006-049258 A1	11.05.2006	CN101072815 A0	14.11.2007
		GB0708115 D0	06.06.2007
		GB2435166 A	15.08.2007
		GB2435166 B	08.07.2009
		JP W02006049258 A1	11.05.2006
		US 2009-0047368 A1	19.02.2009

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	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 3
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/06
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	3/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/02
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	21/00
			A 6 1 P	25/28

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

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(72)発明者 ベッカー サイラス ケイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 5 サニーベイル サン アレーソ アベニュー
7 2 5 スイート 2

(72)発明者 シュライナー ジョージ エフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 5 サニーベイル サン アレーソ アベニュー
7 2 5 スイート 2

(72)発明者 ドッガル サンディープ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 5 サニーベイル サン アレーソ アベニュー
7 2 5 スイート 2

(72)発明者 マハジャン ディネシュ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 5 サニーベイル サン アレーソ アベニュー
7 2 5 スイート 2

Fターム(参考) 4C062 FF44

4C063 AA01 BB01 CC81 DD79 EE01

4C084 AA19 MA13 MA17 MA22 MA23 MA24 MA28 MA31 MA35 MA37

MA41 MA43 MA44 MA52 MA56 MA57 MA58 MA60 MA63 MA66

NA05 NA14 ZA15 ZA36 ZA37 ZA38 ZA40 ZA42 ZA70 ZA81

ZC21 ZC33 ZC35 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BA13 BC50 GA02 GA12 MA01 MA02

MA04 NA05 NA14 ZA15 ZA36 ZA37 ZA38 ZA40 ZA42 ZA70

ZA81 ZC21 ZC33 ZC35 ZC75