

(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2020-503356  
(P2020-503356A)

(43) 公表日 令和2年1月30日(2020.1.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/18	4 C 0 7 6
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-536215 (P2019-536215)	(71) 出願人 510082400 カルディオキシル ファーマシューティカルズ, インク. アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 27517、チャペル ヒル、ラレー ロード 1450、スイート 212、エクスチェンジ イースト
(86) (22) 出願日 平成30年1月2日 (2018.1.2)	
(85) 翻訳文提出日 令和1年8月28日 (2019.8.28)	
(86) 国際出願番号 PCT/US2018/012114	
(87) 国際公開番号 W02018/128999	
(87) 国際公開日 平成30年7月12日 (2018.7.12)	
(31) 優先権主張番号 62/441, 803	(74) 代理人 100145403 弁理士 山尾 憲人
(32) 優先日 平成29年1月3日 (2017.1.3)	(74) 代理人 100126778 弁理士 品川 永敏
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	(74) 代理人 100162684 弁理士 呉 英燦
(31) 優先権主張番号 62/549, 932	(74) 代理人 100162695 弁理士 釜平 双美
(32) 優先日 平成29年8月24日 (2017.8.24)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニトロキシル供与性化合物の投与方法

(57) 【要約】

開示される主題は、ニトロキシル供与性化合物およびそのような化合物を含む医薬組成物を、用量漸増レジメンにおいて用いる方法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約  $6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 時間にわたり、患者に静脈内投与すること；および

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約  $12 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 時間にわたり、患者に静脈内投与すること  
を特徴とする、循環器疾患を治療するために、患者にニトロキシル療法を投与するための初期用量漸増法。

10

## 【請求項 2】

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約  $3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 時間にわたり、患者に静脈内投与すること；

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約  $6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 時間にわたり、患者に静脈内投与すること；および

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約  $12 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 時間にわたり、患者に静脈内投与すること  
を特徴とする、循環器疾患を治療するために、患者にニトロキシル療法を投与するための初期用量漸増法。

20

## 【請求項 3】

循環器疾患が心不全である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

循環器疾患が急性非代償性心不全である、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

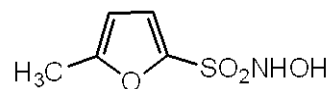
用量漸増レジメンが低血圧のリスクを排除、最小化、または軽減する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 6】

ニトロキシル供与性化合物が式 (1)：

30

## 【化 1】



(1)

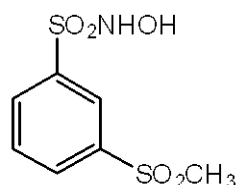
で示される化合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

## 【請求項 7】

ニトロキシル供与性化合物が式 (2)：

## 【化 2】



(2)

50

で示される化合物である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

組成物が約 5 から約 6 の pH において製剤化される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

組成物が約 5.5 から約 6.2 の pH において製剤化される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

組成物が約 6 の pH において製剤化される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法 10

【請求項 11】

少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤が緩衝剤である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

緩衝剤が酢酸カリウムである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

緩衝剤がリン酸カリウムである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

さらに安定化剤を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。 20

【請求項 15】

安定化剤がシクロデキストリンである、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

シクロデキストリンが、シクロデキストリン分子あたり、6 ~ 7 個のスルホ - n - ブチルエーテル基を有する - シクロデキストリンのスルホ - n - ブチルエーテル誘導体である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

シクロデキストリンが CAPTISOL (登録商標) である、請求項 15 または 16 に記載の方法。

【請求項 18】

組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比が、約 0.02 : 1 から約 2 : 1 である、請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。 30

【請求項 19】

組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比が、約 0.05 : 1 から約 1.5 : 1 である、請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比が、約 0.5 : 1 から約 1 : 1 である、請求項 15 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤がシクロデキストリンである、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

【請求項 22】

シクロデキストリンが、シクロデキストリン分子あたり、6 ~ 7 個のスルホ - n - ブチルエーテル基を有する - シクロデキストリンのスルホ - n - ブチルエーテル誘導体である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

シクロデキストリンが CAPTISOL (登録商標) である、請求項 21 または 22 に記載の方法。

【請求項 24】

組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比が、約 0.02 : 1 から約 2 : 1 である、請求項 21 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比が、約 0.05 : 1 から約 1.5 : 1 である、請求項 21 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比が、約 0.5 : 1 から約 1 : 1 である、請求項 21 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約 6  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 時間にわたり、患者に静脈内投与すること；および

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約 12  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 4 時間にわたり、患者に静脈内投与すること、ここで、患者は循環器疾患の治療のためにニトロキシル療法を受けている、

のステップを含む初期用量漸増レジメンの使用を特徴とする、循環器疾患の治療のためにニトロキシル療法を受けている患者において、有害事象のリスクを軽減する方法。

【請求項 28】

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約 3  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 時間にわたり、患者に静脈内投与すること；

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約 6  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 時間にわたり、患者に静脈内投与すること；および

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約 12  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 0 時間にわたり、患者に静脈内投与すること、ここで、患者は循環器疾患の治療のためにニトロキシル療法を受けている、

のステップを含む初期用量漸増レジメンの使用を特徴とする、循環器疾患の治療のためにニトロキシル療法を受けている患者において有害事象のリスクを軽減する方法。

【請求項 29】

循環器疾患が心不全である、請求項 27 または 28 に記載の方法。

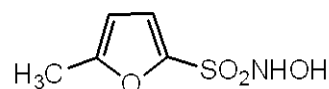
【請求項 30】

循環器疾患が急性非代償性心不全である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

ニトロキシル供与性化合物が式 (1)：

【化 3】



(1)

で示される化合物である、請求項 27 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

ニトロキシル供与性化合物が式 (2)：

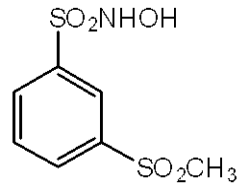
10

20

30

40

## 【化 4】



で示される化合物である、請求項 27 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【背景技術】

## 【0001】

ニトロキシル (HNO) は、心不全のインビトロおよびインビボモデルにおいて正の心血管作用を示すことが示されている。しかしながら、生理学的 pH において、HNO は二量化されて次亜硝酸を生じ、これが次いで脱水されて亜酸化窒素になり；この準安定性により、治療上の使用のための HNO は、供与体化合物からインサイチュで生成されなければならない。ニトロキシルを供与することができる様々な化合物が開示されており、ニトロキシル応答性であることが知られている、または疑われている疾患の治療における使用が提示されている。例えば、米国特許第 6,936,639 号；7,696,373 号；8,030,356 号；8,268,890 号；8,227,639 号；8,318,705 号；8,987,326 号、および 9,464,061 号；および米国付与前公開公報第 2009/0281067 号；2009/0298795 号；2011/0136827 号；2011/0144067 号；2015/36697 号；および 2015/0344437 号を参照されたい。

20

## 【0002】

米国特許第 8,987,326 号は、循環器疾患（例えば、心不全）の治療に非常に有効であり、適切な毒性プロファイルを有する、ニトロキシル供与性化合物を記載している。そのようなニトロキシル供与体の 1 つ、N-ヒドロキシ-5-メチルフラン-2-スルホンアミドは、前臨床モデルおよびフェーズ I / II a 試験において評価されている。これらの試験において、N-ヒドロキシ-5-メチルフラン-2-スルホンアミドは、末梢血管拡張、および上昇した変力作用、および向上した心筋弛緩を示した。Cowart D, Venuti R, Guptill J, Noveck R, Foo S. A phase 1 study of the safety and pharmacokinetics of the intravenous nitroxyl prodrug, CXL-1427. *J Am Coll Cardiol* 2015 65 A876; *European Heart Failure 2016 Congress in Florence, Italy, May 21-24, 2016*; および *Eur J Heart Fail.* 2017 Oct 19(10):1321-1332. フェーズ I およびフェーズ II a 試験において、N-ヒドロキシ-5-メチルフラン-2-スルホンアミドの注入は、健康な患者および進行した心不全によって入院している患者において、安全であり良好な耐容性を有することが分かった。ニトロキシル供与性化合物の注入の血圧における影響は、血管拡張による血圧降下と、正の変力作用に伴って上昇した収縮性によって維持された血圧との平衡から成りうる。そのため、そのような注入は、全体的に血圧の低下（低血圧）をもたらすことがあり、過度の低血圧は一般的に好ましくないと考えられている。

30

40

## 【0003】

そのため、低血圧などの有害事象、または他の望ましくない副作用のリスクを排除、最小化、または軽減する、患者にニトロキシル供与性化合物を投与する方法に対するアンメット・メディカル・ニーズが存在する。

## 【0004】

本出願の第 1 節におけるいかなる参考文献の引用も、そのような参考文献が本出願の先行技術であることを認めるものとして解釈されるべきでない。

## 【発明の概要】

50

## 【 0 0 0 5 】

## 2. 本開示の概要

本開示は、ニトロキシル供与性化合物の投与について、用量漸増レジメンを提供することによって、アンメット・メディカル・ニーズを克服する。本開示の用量漸増レジメンは、ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、最終用量に少なくとも2時間は達しない分量で提供する。ある実施態様において、ニトロキシル供与性化合物の最終用量に、少なくとも4時間は達しない。別の実施態様において、ニトロキシル供与性化合物の最終用量に、少なくとも6時間は達しない。別の実施態様において、ニトロキシル供与性化合物の最終用量に、少なくとも8時間は達しない。別の実施態様において、ニトロキシル供与性化合物の最終用量に、少なくとも10時間は達しない。別の実施態様において、ニトロキシル供与性化合物の最終用量に、少なくとも12時間は達しない。別の実施態様において、ニトロキシル供与性化合物の最終用量に、約2時間まで達しない。別の実施態様において、ニトロキシル供与性化合物の最終用量に、約4時間まで達しない。別の実施態様において、ニトロキシル供与性化合物の最終用量に、約6時間まで達しない。別の実施態様において、ニトロキシル供与性化合物の最終用量に、約8時間まで達しない。別の実施態様において、ニトロキシル供与性化合物の最終用量に、約10時間まで達しない。別の実施態様において、ニトロキシル供与性化合物の最終用量に、約12時間まで達しない。本開示の方法は、ニトロキシル供与性化合物の使用に関連する有害事象のリスクを排除、最小化、または軽減するように設計される。

10

20

## 【 0 0 0 6 】

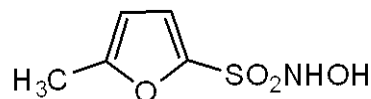
本開示は、初期用量のニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、初期用量で最初の期間に投与し；第二用量のニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、第二用量で第二の期間に適宜投与してもよく；および最終用量のニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、最終用量で最後の期間に投与することを特徴とする、患者にニトロキシル療法を投与する方法を提供する。

30

## 【 0 0 0 7 】

特定の実施態様において、本開示に記載される方法において用いられるニトロキシル供与性化合物は、式(1)：

## 【化1】



(1)

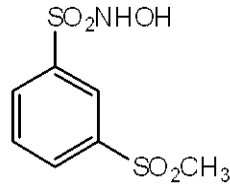
で示される化合物である。

40

## 【 0 0 0 8 】

別の実施態様において、本開示に記載される方法において用いられるニトロキシル供与性化合物は、式(2)：

## 【化 2】



(2)

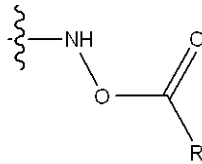
で示される化合物である。

10

## 【0009】

用語「ニトロキシル供与性化合物」は、遊離の N - ヒドロキシ基を有する化合物（例えば、式（1）または（2）で示される化合物）、および以下：

## 【化 3】



(99)

20

[ 式中、

## 【化 4】



30

は、化合物の芳香族、ヘテロ芳香族、またはヘテロ環部位を表す（第 3 . 3 節の R の定義を参照されたい）。]

に描写されるように、N - ヒドロキシ基がエステル化されている化合物のいずれも含むことが理解されるべきである。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0010】

## 3 . 詳細な説明

本発明は以下を含む：

（1）初期用量で、用量漸増レジメンの最初の期間、ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、患者に静脈内投与すること；

40

第二用量で、用量漸増レジメンの第二の期間、ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、患者に適宜静脈内投与すること；および

最終用量で、用量漸増レジメンの最後の期間、ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、患者に静脈内投与すること

を特徴とする、循環器疾患の治療のために患者にニトロキシル療法を投与するための初期用量漸増レジメン、ここで、患者は循環器疾患の治療のために、ニトロキシル療法を投与

50

される。

【 0 0 1 1 】

( 2 ) 循環器疾患が心不全である、前記 ( 1 ) に記載の方法。

( 3 ) 循環器疾患が急性非代償性心不全である、前記 ( 2 ) に記載の方法。

( 4 ) 初期用量が約  $1 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  から約  $9 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の範囲である、前記 ( 1 ) ~ ( 3 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

( 5 ) 初期用量が約  $3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  である、前記 ( 1 ) ~ ( 3 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

( 6 ) 初期用量が約  $6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  である、前記 ( 1 ) ~ ( 3 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

( 7 ) 第二用量が約  $3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  から約  $12 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  である、前記 ( 1 ) ~ ( 6 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

( 8 ) 第二用量が約  $6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  である、前記 ( 1 ) ~ ( 6 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

( 9 ) 最終用量が約  $4 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  から約  $24 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の範囲である、前記 ( 1 ) ~ ( 8 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

( 10 ) 最終用量が約  $12 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  である、前記 ( 1 ) ~ ( 8 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 1 2 】

( 11 ) 最初の期間が約 1 時間から約 6 時間の範囲である、前記 ( 1 ) ~ ( 10 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

( 12 ) 最初の期間が約 4 時間である、前記 ( 1 ) ~ ( 10 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

( 13 ) 第二の期間が約 1 時間から約 6 時間の範囲である、前記 ( 1 ) ~ ( 12 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

( 14 ) 第二の期間が約 4 時間である、前記 ( 1 ) ~ ( 12 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

( 15 ) 最後の期間が約 4 時間から約 168 時間の範囲である、前記 ( 1 ) ~ ( 14 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

( 16 ) 最後の期間が約 40 時間である、前記 ( 1 ) ~ ( 14 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

( 17 ) 最後の期間が約 44 時間である、前記 ( 1 ) ~ ( 14 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

( 18 ) ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約  $6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 時間にわたり、患者に静脈内投与すること；および

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約  $12 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 4 時間にわたり、患者に静脈内投与すること

を特徴とする、前記 ( 1 ) ~ ( 3 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

( 19 ) ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約  $3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 時間にわたり、患者に静脈内投与すること；

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約  $6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 時間にわたり、患者に静脈内投与すること；および

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約  $12 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  の分量で、約 4 0 時間にわたり、患者に静脈内投与すること

を特徴とする、前記 ( 1 ) ~ ( 3 ) のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

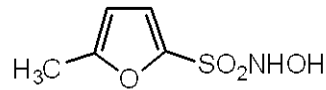
50

(20) 用量漸増レジメンが低血圧のリスクを排除、最小化、または軽減する、前記(1)～(19)のいずれか1項に記載の方法。

【0013】

(21) ニトロキシル供与性化合物が、式(1)：

【化5】



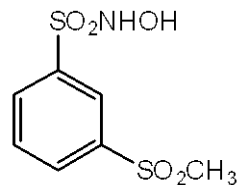
(1)

10

で示される化合物である、前記(1)～(20)のいずれか1項に記載の方法。

(22) ニトロキシル供与性化合物が式(2)：

【化6】



(2)

20

で示される化合物である、前記(1)～(20)のいずれか1項に記載の方法。

(23) 組成物が約5から約6のpHにおいて製剤化される、前記(1)～(22)のいずれか1項に記載の方法。

(24) 組成物が約5.5から約6.2のpHにおいて製剤化される、前記(1)～(22)のいずれか1項に記載の方法。

(25) 組成物が約6のpHにおいて製剤化される、前記(1)～(22)のいずれか1項に記載の方法。

(26) 少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤が緩衝剤である、前記(1)～(25)のいずれか1項に記載の方法。

30

(27) 緩衝剤が酢酸カリウムである、前記(26)に記載の方法。

(28) 緩衝剤がリン酸カリウムである、前記(26)に記載の方法。

(29) さらに安定化剤を含む、前記(1)～(28)のいずれか1項に記載の方法。

(30) 安定化剤がシクロデキストリンである、前記(29)に記載の方法。

【0014】

(31) シクロデキストリンが、シクロデキストリン分子あたり、6～7個のスルホ-n-ブチルエーテル基を有するシクロデキストリンのスルホ-n-ブチルエーテル誘導体である、前記(30)に記載の方法。

(32) シクロデキストリンがCAPTISOL(登録商標)である、前記(30)または(31)に記載の方法。

40

(33) 組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比が約0.02:1から約2:1である、前記(30)～(32)のいずれか1項に記載の方法。

(34) 組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比が約0.05:1から約1.5:1である、前記(30)～(32)のいずれか1項に記載の方法。

(35) 組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比が約0.5:1から約1:1である、前記(30)～(32)のいずれか1項に記載の方法。

50

(36) 少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤がシクロデキストリンである、前記(1)～(22)のいずれか1項に記載の方法。

(37) シクロデキストリンが、シクロデキストリン分子あたり、6～7個のスルホ-n-ブチルエーテル基を有するシクロデキストリンのスルホ-n-ブチルエーテル誘導体である、前記(36)に記載の方法。

(38) シクロデキストリンがCAPTISOL(登録商標)である、前記(36)または(37)に記載の方法。

(39) 組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比が約0.02:1から約2:1である、前記(36)～(38)のいずれか1項に記載の方法。

(40) 組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比が約0.05:1から約1.5:1である、前記(36)～(38)のいずれか1項に記載の方法。

【0015】

(41) 組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比が約0.5:1から約1:1である、前記(36)～(38)のいずれか1項に記載の方法。

(42) 以下のステップ:

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、第一用量において、用量漸増レジメンの最初の期間にわたり、患者に静脈内投与すること;

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、第二用量において、用量漸増レジメンの第二の期間にわたり、患者に適宜静脈内投与すること;および

ニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、第三用量において、用量漸増レジメンの最後の期間にわたり、患者に静脈内投与すること

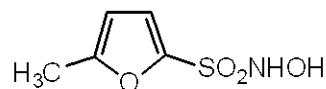
を含む、初期用量漸増レジメンの使用を特徴とする、循環器疾患の治療のためのニトロキシル療法を受けている患者における有害事象のリスクを軽減する方法、ここで、患者は循環器疾患の治療のためにニトロキシル療法を投与される。

(43) 循環器疾患が心不全である、前記(42)に記載の方法。

(44) 循環器疾患が急性非代償性心不全である、前記(43)に記載の方法。

(45) ニトロキシル供与性化合物が式(1):

【化7】

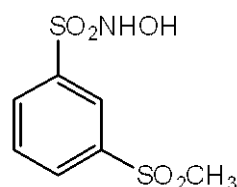


(1)

で示される化合物である、前記(42)～(44)のいずれか1項に記載の方法。

(46) ニトロキシル供与性化合物が式(2):

【化8】



(2)

で示される化合物である、前記(42)～(44)のいずれか1項に記載の方法。

【0016】

3.1 定義

特に明記されない限り、本明細書で用いられる以下の用語は、以下に示す意味を有する

。「薬学的に許容可能な塩」は、その塩が当技術分野において既知である、様々な有機または無機対イオンのいずれかを含むことができ、その塩が薬学的に許容可能である、本明細書に開示される任意の治療剤の塩をいう。治療剤が酸性官能基を含む場合、対イオンの様々な例示的な実施態様は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどである。治療剤が塩基性官能基を含む場合、薬学的に許容可能な塩は、対イオンとして、例えば、塩酸、臭化水素酸、酒石酸、メシル酸、酢酸、マレイン酸、およびシュウ酸などの有機または無機酸を含むことができる。例示的な塩としては、限定されないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ベシル酸塩、フマル酸塩、グルコン酸、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、およびp-トルエンスルホン酸塩が挙げられる。そのため、塩はカルボン酸などの酸性官能基を有する本明細書に開示される式のいずれか1つに記載される化合物と、薬学的に許容可能な無機または有機塩基から調製することができる。適切な塩基としては、限定はされないが、ナトリウム、カリウム、およびリチウムなどのアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウムおよび亜鉛などの他の金属の水酸化物；アンモニア、および非置換またはヒドロキシ置換、モノ、ジ、またはトリアルキルアミンなどの有機アミン；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチル-N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ、ビス、またはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、またはトリス-(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの、モノ、ビス、またはトリス-(2-ヒドロキシ-低級アルキルアミン)、N,N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン、またはトリ-(2-ヒドロキシエチル)アミンなどの、N,N-ジ-低級アルキル-N-(ヒドロキシ-低級アルキル)-アミン；N-メチル-D-グルカミン；並びに、アルギニン、およびリジンなどのアミノ酸が挙げられる。塩はまた、アミノ官能基などの塩基性官能基を有する、本明細書に開示される式のいずれか1つに記載される化合物と、薬学的に許容可能な無機または有機酸から調製することができる。適切な酸としては、硫酸水素酸、クエン酸、酢酸、塩酸(HCl)、臭化水素(HBr)、ヨウ化水素(HI)、硝酸、リン酸、乳酸、サリチル酸、酒石酸、アスコルビン酸、コハク酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸が挙げられる。

【0017】

。「薬学的に許容可能な賦形剤」は、患者に治療剤を送達するための担体、希釈剤、アジュバント、結合剤、および/もしくはビヒクルとして用いられる、または操作性もしくは保存性を向上させるため、または投与のために化合物もしくは医薬組成物の単位剤形への製剤化を可能にする、もしくは容易にするため、医薬組成物に添加される、それ自体は治療剤でない、任意の物質をいう。薬学的に許容可能な賦形剤は、薬学分野において既知であり、例えば、Gennaro, Ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000)、およびHandbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (例えば、1st, 2nd and 3rd Eds., それぞれ、1986, 1994 and 2000)において開示される。当業者に既知であるように、薬学的に許容可能な賦形剤は、様々な機能を付与する

ことができ、湿潤剤、緩衝剤、懸濁剤、滑沢剤、乳化剤、崩壊剤、吸収剤、保存剤、界面活性剤、着色剤、風味剤、および甘味剤として記載することができる。薬学的に許容可能な賦形剤の例としては、限定はされないが：(1)デキストロース、乳糖、グルコース、およびショ糖などの、糖；(2)コーンデンプンおよびジャガイモデンプンなどの、デンプン；(3)ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびヒドロキシプロピルセルロースなどの、セルロースおよびその誘導体；(4)粉末トラガント；(5)麦芽；(6)ゼラチン；(7)タルク；(8)ココアバターおよび座薬ワックスなどの、賦形剤；(9)落花生油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油などの、油；(10)プロピレングリコールなどの、グリコール；(11)グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどの、ポリオール；(12)オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどの、エステル；(13)寒天；(14)酢酸カリウム、水酸化マグネシウム、および水酸化アルミニウムなどの、緩衝剤；(15)アルギン酸；(16)発熱性物質除去水；(17)等張生理食塩水；(18)リンガー溶液；(19)エチルアルコール；(20)pH緩衝溶液；(21)ポリカーボネートおよび/またはポリ酸無水物などの、ポリエステル；並びに(22)医薬製剤において用いられる他の非毒性の適応可能な物質が挙げられる。

10

20

30

40

50

**【0018】**

「単位剤形」は、ヒトまたは動物のための単位用量として適切な、物理的に分離した単位をいう。それぞれの単位剤形は、求められる効果を生じるように計算された、治療剤の予め決定された分量を含むことができる。

**【0019】**

特に明記されない限り、「患者」は、限定されないが、ヒトを含む哺乳動物などの動物をいう。そのため、本明細書に開示される方法は、ヒト治療および獣医学的応用において有用でありうる。ある実施態様において、患者は哺乳類である。いくつかの実施態様において、患者はヒトである。

**【0020】**

「治療上の有効量」は、有効性および毒性の可能性のパラメーターとの組み合わせにおいて、並びに実施する専門家の知識に基づいて、所定の治療形態において有効であるはずの、治療剤またはその薬学的に許容可能な塩の分量をいう。当技術分野において理解されるように、有効量は1回以上の用量で投与することができる。

**【0021】**

「治療する」、「治療すること」、または「治療」は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患状態の治療を含み、疾患状態を阻害すること、すなわち、その進行を停止させること；並びに/または疾患状態を緩和すること、すなわち、疾患状態の退行を生じさせること；並びに/またはリスクを軽減および/もしくは最小化すること；並びに/または、臨床的な疾患状態が未だに現れていてもいなくても、疾患状態の再発のリスクを軽減することが挙げられる。治療は、疾患状態が未だに現れていない患者において、疾患状態のリスクを軽減もしくは最小化する治療、および/または再発のリスクを最小化もしくは軽減する治療でありうる。

**【0022】**

「予防する」、「予防すること」などは、臨床的疾患状態の発生の可能性を軽減することを目的とした、哺乳類、特にヒトなどの無症候性疾患状態の予防的治療を含む。患者は、一般集団と比較して、臨床的な疾患状態を患うリスクが上昇することが既知である因子に基づいて、予防的治療のために選択されうる。

**【0023】**

「ニトロキシル療法に応答性である」状態は、生理学的条件下で、有効量のニトロキシルを供与する化合物の投与が、本明細書において定義される用語の通り、病状を治療および/または予防する、任意の病状を含む。症状がニトロキシル供与体の投与に応じて抑制または軽減される病状は、ニトロキシル療法に応答性である病状である。

## 【0024】

「肺高血圧症」または「PH」は、肺動脈圧が上昇している病状をいう。現在の血行力学的なPHの定義は、25 mmHg以上の性支持の平均肺動脈圧(MPAAP)である。Badesch et al., J. Amer. Coll. Cardiol. 54(Suppl.):S55-S66 (2009).

## 【0025】

「臨床的に関連する低血圧」は、注入の間、および最後の注入が終了した後、最大で6時間後の、SBP < 90 mmHgまたは低血圧の症状として定義される。低血圧は、徴候、症状、および血圧測定を合わせて評価することができる。

## 【0026】

「症候性低血圧」は、低血圧(例えば、意識朦朧、めまいなど)による、低いSBP、並びに有意な、および/または治療抵抗性の系の存在をいう。

10

「N/A」は評価されないことを意味する。

## 【0027】

「(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル」は、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する、直鎖および分岐鎖炭化水素構造をいう。特定の数の炭素を有するアルキル残基が命名される場合、その数の炭素原子を有する全ての幾何異性体が含まれると意図され;そのため、例えば、「プロピル」はn-プロピル、およびiso-プロピルを含み、「ブチル」はn-ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、およびtert-ブチルを含む。(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル、およびn-ヘキシルなどが挙げられる。

20

## 【0028】

「(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル」は、1、2、3、または4個の炭素原子を有する、飽和直鎖および分岐鎖炭化水素構造をいう。(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、およびtert-ブチルが挙げられる。

## 【0029】

「(C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル」は、3、4、または5個の炭素原子を有する、飽和直鎖および分岐鎖炭化水素構造をいう。特定の数の炭素原子を有するアルキル残基を命名する場合、その数の炭素原子を有する全ての幾何異性体が含まれると意図され;そのため、例えば、「プロピル」はn-プロピルおよびiso-プロピルを含み、「ブチル」はn-ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、およびtert-ブチルを含む。(C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>)アルキル基の例としては、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル、およびn-ペンチルなどが挙げられる。

30

## 【0030】

「(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>)アルケニル」は、2、3、または4個の炭素原子および任意の位置の二重結合を有する直鎖または分岐鎖不飽和炭化水素基、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチルエテニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、および1-メチル-2-プロペニルなどをいう。

## 【0031】

「(C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>)アルキニル」は、2または3個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、直鎖非環状炭化水素をいう。(C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub>)アルケニルの例としては、-ビニル、-アリル、および1-プロブ-1-イニルが挙げられる。

40

## 【0032】

「(C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>)ヘテロシクロアルキル」は、窒素、酸素、および硫黄からそれぞれ独立して選択される、1、2、3、または4個の環ヘテロ原子を含む、5、6、または7員の、飽和または非飽和架橋、単環式または二環式ヘテロ環をいう。(C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>)ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピラゾリル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、テトラヒドロ-オキサジニル、テトラヒドロフラン、チオラン、ジチオラン、ピロリン、ピロリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、テトラゾ

50

ール、ピペリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、テトラヒドロフラノン、 $\beta$ -ブチロラクトン、 $\beta$ -ピラン、 $\gamma$ -ピラン、ジオキサラン、テトラヒドロピラン、ジオキサソール、ジヒドロチオフエン、ピペラジン、トリアジン、テトラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジアゼパン、オキサジン、テトラヒドロ-オキサジニル、イソチアゾール、およびピラゾリジンなどが挙げられる。

【0033】

「(5または6員)ヘテロアリアル」は、5または6員の単環式芳香族ヘテロ環、すなわち、それぞれ窒素、酸素、および硫黄から選択される、少なくとも1個の環ヘテロ原子、例えば、1、2、3、または4個の環ヘテロ原子を含む、単環式芳香族環をいう。 $\beta$ -(5または6員)ヘテロアリアル例としては、ピリジル、ピロリル、フリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,5-トリアジニル、およびチオフエニルが挙げられる。

10

【0034】

「ハロ」は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ をいう。

「 $\beta$ -シクロデキストリンのスルホ- $n$ -ブチルエーテル誘導体」は、水素原子を $-(CH_2)_4-S(O)_2-OH$ 、または $-(CH_2)_4-S(O)_2-O^-Z^+$ で置き換えて、それぞれ $-O-(CH_2)_4-S(O)_2-OH$ 、または $-O-(CH_2)_4-S(O)_2-O^-Z^+$  [式中、 $Z^+$ はナトリウム、カリウム、アンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどのカチオンである。]を提供することによって誘導化した、少なくとも1つのOH基を有する $\beta$ -シクロデキストリンをいう。ある実施態様において、 $Z$ はそれぞれナトリウムである。

20

【0035】

3.2 ニトロキシル供与性化合物、およびそれらを含む医薬組成物を用いた方法

本開示は、ニトロキシル供与性化合物の使用に関連する有害事象のリスクを排除、最小化、または減少すると考えられている用量漸増レジメンによって、患者にニトロキシル療法を投与する方法を提供する。ある実施態様において、有害事象は低血圧である。ある実施態様において、低血圧は臨床的に関連する低血圧である。別の実施態様において、低血圧は症候性低血圧である。

30

【0036】

ある実施態様において、本開示は、初期用量のニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、初期用量で最初の期間に投与し；第二用量のニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、第二用量で第二の期間に適宜投与し；最終用量のニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、最終用量で最後の期間に投与する方法を提供する。ある実施態様において、最初および最後の期間の合計は、少なくとも4時間である。ある実施態様において、最初および最後の期間の合計は、少なくとも8時間である。ある実施態様において、最初および最後の期間の合計は、少なくとも12時間である。ある実施態様において、最初および最後の期間の合計は、少なくとも16時間である。ある実施態様において、最初および最後の期間の合計は、少なくとも24時間である。ある実施態様において、最初および最後の期間の合計は、少なくとも36時間である。ある実施態様において、最初および最後の期間の合計は、少なくとも48時間である。ある実施態様において、最初および最後の期間の合計は、少なくとも96時間である。別の実施態様において、最初および最後の期間の合計は、約12、16、24、36、48、96、または168時間である。別の実施態様において、最初および最後の期間の合計は、約24、36、または48時間である。別の実施態様において、最初および最後の期間の合計は、約48時間である。

40

50



別の実施態様において、初期用量は約  $3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$ 、約  $6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$ 、または約  $9 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  であり；最終用量は約  $6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$ 、約  $9 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$ 、約  $12 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$ 、または約  $16 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  である。別の実施態様において、初期用量は約  $3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  であり；最終用量は約  $6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  である。別の実施態様において、初期用量は約  $3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  であり；最終用量は約  $12 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  である。別の実施態様において、初期用量は約  $6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  であり；最終用量は約  $12 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  である。別の実施態様において、初期用量は約  $9 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  であり；最終用量は約  $12 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  である。別の実施態様において、初期用量は約  $3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  であり；最終用量は約  $16 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  である。別の実施態様において、初期用量は約  $6 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  であり、最終用量は約  $16 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  である。別の実施態様において、初期用量は約  $9 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  であり；最終用量は約  $16 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{分}$  である。

10

**【0040】**

ある実施態様において、最初の期間は約 1 時間から約 6 時間の範囲である。別の実施態様において、最初の期間は約 2 時間から約 6 時間の範囲である。別の実施態様において、最初の期間は約 3 時間から約 5 時間の範囲である。別の実施態様において、最初の期間は約 1 時間、2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、または約 6 時間である。別の実施態様において、最初の期間は約 3 時間である。別の実施態様において、最初の期間は約 4 時間である。別の実施態様において、最初の期間は約 5 時間である。別の実施態様において、最初の期間は約 6 時間である。

**【0041】**

ある実施態様において、最後の期間は少なくとも 12 時間である。別の実施態様において、最後の期間は少なくとも 16 時間である。別の実施態様において、最後の期間は少なくとも 18 時間である。別の実施態様において、最後の期間は少なくとも 24 時間である。別の実施態様において、最後の期間は少なくとも 36 時間である。別の実施態様において、最後の期間は少なくとも 48 時間である。別の実施態様において、最後の期間は少なくとも 96 時間である。別の実施態様において、最後の期間は約 4 時間から、治療期間によって決定される、限定されない数の時間の範囲である。別の実施態様において、最後の期間は約 4 時間から約 168 時間の範囲である。別の実施態様において、最後の期間は約 8 時間から約 96 時間の範囲である。別の実施態様において、最後の期間は約 16 時間から約 48 時間の範囲である。別の実施態様において、最後の期間は約 24 時間から約 48 時間の範囲である。別の実施態様において、最後の期間は約 36 時間から約 48 時間の範囲である。別の実施態様において、最後の期間は約 36 時間、約 37 時間、約 38 時間、約 39 時間、約 40 時間、約 41 時間、約 42 時間、約 43 時間、約 44 時間、約 45 時間、約 46 時間、約 47 時間、または約 48 時間である。別の実施態様において、最後の期間は約 40 時間である。別の実施態様において、最後の期間は約 44 時間である。

20

30

**【0042】**

ある実施態様において、最初の期間は約 2 時間から約 6 時間の範囲であり；最後の期間は約 8 時間から約 96 時間の範囲である。別の実施態様において、最初の期間は約 3 時間から約 5 時間の範囲であり；最後の期間は約 36 時間から約 48 時間の範囲である。別の実施態様において、最初の期間は約 1 時間、約 2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、または約 6 時間であり；最後の期間は約 36 時間、約 37 時間、約 38 時間、約 39 時間、約 40 時間、約 41 時間、約 42 時間、約 43 時間、約 44 時間、約 45 時間、約 46 時間、約 47 時間、または約 48 時間である。別の実施態様において、最初の期間は約 4 時間であり；最後の期間は約 40 時間である。別の実施態様において、最初の期間は約 4 時間であり；最後の期間は約 44 時間である。

40

**【0043】**

本開示は 2 つのステップを有する用量漸増レジメンを記載するが、用量をより小さなステップで上昇させるために、同じ時間により多くのステップを有することもまた可能である。必要に応じて、それぞれの用量を徐々に前の用量よりも増やすことができ、あるいは、用量は時間ごと、2 時間ごと、3 時間ごと、4 時間ごと、5 時間ごと、6 時間ごと、7

50

時間ごと、または8時間ごとに増やすことができる。ある実施態様において、用量漸増レジメンは3つのステップを有する。別の実施態様において、用量漸増レジメンは4つのステップを有する。別の実施態様において、用量漸増レジメンは5つのステップを有する。用量漸増ステップの数に関係なく、上記の量における初期用量および最終用量の使用が特に好ましい。

**【0044】**

いくつかの実施態様において、本開示は3つのステップを含む用量漸増レジメンを提供する。これらの実施態様に従って、当該方法は、初期用量のニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、初期用量で最初の期間に投与し；第二用量のニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、第二用量での第二の期間に投与し；最終用量のニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、最終用量で最後の期間に投与することを特徴とする。漸増方法が3つのステップを含む実施態様において、開始および最終用量、並びにそれぞれの投与の期間は、2ステップレジメンに関する前記の通りである。

10

**【0045】**

3ステップ用量漸増レジメンのある実施態様において、第二用量は約 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ から約 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲である。別の実施態様において、第二用量は約 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ から約 $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲である。別の実施態様において、第二用量は約 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ から約 $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲である。別の実施態様において、第二用量は約 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ から約 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲である。別の実施態様において、第二用量は約 $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ から約 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲である。別の実施態様において、第二用量は約 $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ から約 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲である。別の実施態様において、第二用量は約 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ から約 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の範囲である。別の実施態様において、第二用量は約 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、約 $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、約 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、約 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、約 $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、約 $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、約 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、約 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、約 $11\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、または約 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ である。別の実施態様において、第二用量は約 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、約 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、または約 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ である。別の実施態様において、第二用量は約 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ または約 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ である。別の実施態様において、第二用量は約 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ または約 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ である。別の実施態様において、第二用量は約 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ または約 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ である。別の実施態様において、第二用量は約 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ である。別の実施態様において、第二用量は約 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ である。別の実施態様において、第二用量は約 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ である。

20

30

**【0046】**

ある実施態様において、第二の期間は約1時間から約6時間の範囲である。別の実施態様において、第二の期間は約2時間から約6時間の範囲である。別の実施態様において、第二の期間は約3時間から約5時間の範囲である。別の実施態様において、第二の期間は約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、または約6時間である。別の実施態様において、第二の期間は約3時間である。別の実施態様において、第二の期間は約4時間である。別の実施態様において、第二の期間は約5時間である。別の実施態様において、第二の期間は約6時間である。

40

**【0047】**

ある実施態様において、最初および第二の期間の合計は少なくとも2時間である。別の実施態様において、最初および第二の期間の合計は少なくとも4時間である。別の実施態様において、最初および第二の期間の合計は少なくとも8時間である。別の実施態様において、最初および第二の期間の合計は少なくとも12時間である。別の実施態様において、最初および第二の期間の合計は少なくとも16時間である。別の実施態様において、最初および第二の期間の合計は少なくとも24時間である。別の実施態様において、最初お

50



終用量は約  $16 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  である。別の実施態様において、初期用量は約  $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  であり；第二用量は約  $9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  であり；最終用量は約  $12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  である。別の実施態様において、初期用量は約  $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  であり；第二用量は約  $9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  であり；最終用量は約  $16 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  である。別の実施態様において、初期用量は約  $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  であり；第二用量は約  $9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  であり；最終用量は約  $12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  である。別の実施態様において、初期用量は約  $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  であり；第二用量は約  $9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  であり；最終用量は約  $16 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  である。別の実施態様において、初期用量は約  $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  であり；第二用量は約  $12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  であり；最終用量は約  $16 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  である。

【0051】

ある実施態様において、最初の期間は約 1 時間から約 6 時間の範囲であり；第二の期間は約 1 時間から約 6 時間の範囲である。別の実施態様において、最初の期間は約 2 時間から約 6 時間の範囲であり；第二の期間は約 2 時間から約 6 時間の範囲である。別の実施態様において、最初の期間は約 3 時間から約 5 時間の範囲であり；第二の期間は約 3 時間から約 5 時間の範囲である。別の実施態様において、最初の期間は約 1 時間、約 2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、または約 6 時間であり；第二の期間は約 1 時間、約 2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、または約 6 時間である。別の実施態様において、最初の期間は約 4 時間であり；第二の期間は約 4 時間である。

【0052】

ある実施態様において、第二の期間は約 2 時間から約 6 時間の範囲であり；最後の期間は約 8 時間から約 9.6 時間の範囲である。別の実施態様において、第二の期間は約 3 時間から約 5 時間の範囲であり；最後の期間は約 1.6 時間から約 4.8 時間の範囲である。別の実施態様において、第二の期間は約 1 時間、2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、または約 6 時間であり；最後の期間は約 3.6 時間、約 3.7 時間、約 3.8 時間、約 3.9 時間、約 4.0 時間、約 4.1 時間、約 4.2 時間、約 4.3 時間、約 4.4 時間、約 4.5 時間、約 4.6 時間、約 4.7 時間、または約 4.8 時間である。別の実施態様において、第二の期間は約 4 時間であり；最後の期間は約 4.0 時間である。

【0053】

ある実施態様において、最初の期間は約 2 時間から約 6 時間の範囲であり；第二の期間は約 2 時間から約 6 時間の範囲であり；最後の期間は約 8 時間から約 9.6 時間の範囲である。別の実施態様において、最初の期間は約 3 時間から約 5 時間の範囲であり；第二の期間は約 3 時間から約 5 時間の範囲であり；最後の期間は約 1.6 時間から約 4.8 時間の範囲である。別の実施態様において、最初の期間は約 1 時間、約 2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、または約 6 時間であり；第二の期間は約 1 時間、約 2 時間、約 3 時間、約 4 時間、約 5 時間、または約 6 時間であり；最後の期間は約 3.6 時間、約 3.7 時間、約 3.8 時間、約 3.9 時間、約 4.0 時間、約 4.1 時間、約 4.2 時間、約 4.3 時間、約 4.4 時間、約 4.5 時間、約 4.6 時間、約 4.7 時間、または約 4.8 時間である。別の実施態様において、初期用量は約 4 時間であり；第二の期間は約 4 時間であり；最後の期間は約 4.0 時間である。

【0054】

ある実施態様において、患者に初期用量のニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約  $6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  の分量で約 4 時間にわたり、静脈内投与し；次いで、患者に第二用量のニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約  $12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  の分量で約 4.4 時間にわたり、静脈内投与する。

【0055】

ある実施態様において、患者に初期用量のニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約  $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  の分量で約 4 時間にわたり、静脈内投与し；次いで、患者に第二用

10

20

30

40

50

量のニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の分量で約4時間にわたり、静脈内投与し；次いで、患者に第三用量のニトロキシル供与性化合物、またはニトロキシル供与性化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を、約12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の分量で約40時間にわたり、静脈内投与する。

【0056】

本開示の方法は、ニトロキシル療法に応答性である、様々な病状を治療するために用いることができる。例えば、本開示の方法は循環器疾患の発生を治療または予防するために用いることができる。いくつかの実施態様において、本開示の方法は循環器疾患、虚血/再灌流傷害、肺高血圧症、または他のニトロキシル療法に応答性である病状の治療において用いることができる。特定の実施態様において、本開示の方法は心不全の治療において用いることができる。特定の実施態様において、本開示の方法は非代償性心不全（例えば、急性非代償性心不全）の治療において用いることができる。いくつかの実施態様において、本開示の方法は収縮期心不全の治療において用いることができる。特定の実施態様において、本開示の方法は拡張期心不全の治療において用いることができる。いくつかの実施態様において、本開示の方法は肺高血圧症の治療において用いることができる。

10

【0057】

ある実施態様において、本開示の方法は循環器疾患の治療において用いることができる。本明細書に開示される方法によって有用に治療することができる循環器疾患および症状の例としては、ニトロキシル療法に応答性である循環器疾患、冠動脈閉塞、冠動脈疾患（CAD）、アンギナ、心臓発作、心筋梗塞、高血圧、虚血性心筋症および梗塞、肺鬱血、肺水腫、心臓線維化、心臓弁膜症、心臓疾患、循環性鬱血状態、末梢性浮腫、腹水、シャーガス病、心室肥大化、心臓弁膜症、心不全、拡張期心不全、収縮期心不全、うっ血性心不全、急性うっ血性心不全、急性非代償性心不全、並びに心臓肥大化が挙げられる。

20

【0058】

本開示の方法は、心不全の治療において用いることができる。心不全は本明細書に開示される任意の心不全など、任意の種類または型でありうる。心不全の限定されない例としては、初期心不全、クラスI、II、III、およびIVの心不全、急性心不全、うっ血性心不全（CHF）、並びに急性うっ血性心不全が挙げられる。ある実施態様において、本開示の方法は、急性非代償性心不全の治療において用いることができる。

30

【0059】

別の実施態様において、本開示の方法は、虚血/再灌流傷害の発症および/または発達を治療、予防、または遅延させることに用いることができる。

別の実施態様において、本開示の方法は、肺高血圧症の発症および/または発達を予防または遅延させるために用いることができる。そのようなある実施態様において、本開示の方法は肺動脈性高血圧症（PAH）の発症および/または発達を予防または遅延させるために用いることができる。

【0060】

別の実施態様において、本開示の方法は、平均肺動脈圧（MPAP）を減少させるために用いることができる。別の実施態様において、MPAPは最大約50%減少する。別の実施態様において、MPAPは最大25%減少する。別の実施態様において、MPAPは最大20%減少する。別の実施態様において、MPAPは最大15%減少する。別の実施態様において、MPAPは最大10%減少する。別の実施態様において、MPAPは最大約5%減少する。別の実施態様において、MPAPは約12 mmHgから約16 mmHgに減少する。別の実施態様において、MPAPは約15 mmHgに減少する。

40

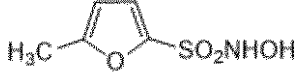
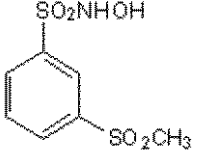
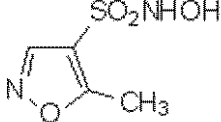
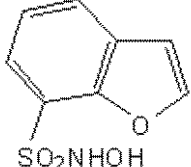
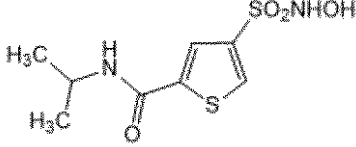
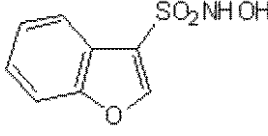
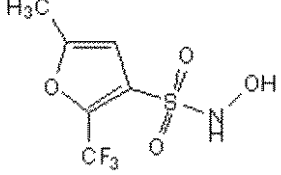
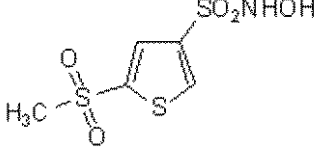
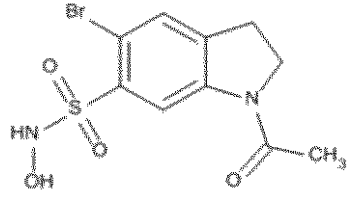
【0061】

3.3 本開示の方法において有用なニトロキシル供与性化合物および医薬組成物

表1は、本開示の方法において有用でありうるニトロキシル供与性化合物を提供する。

【表 1】

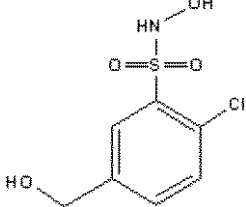
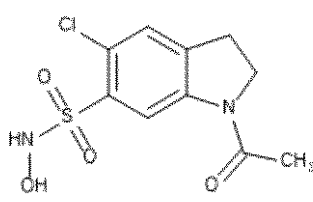
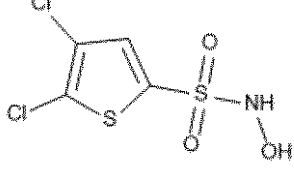
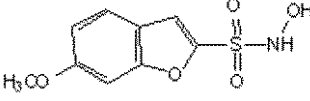
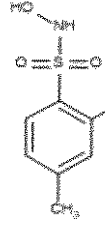
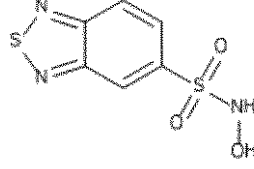
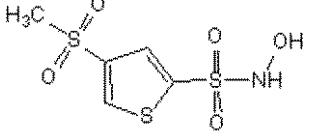
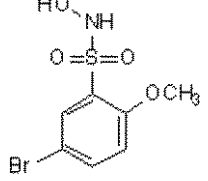
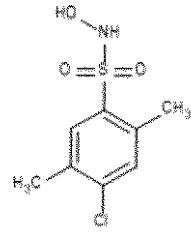
表 1 : ニトロキシル供与性化合物

 <p>N-ヒドロキシ-5-メチル フラン-2-スルホンアミ ド (1)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-3-メタン スルホニルベンゼン-1- スルホンアミド (2)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-5-メチル -1,2-オキサゾール-4- スルホンアミド (3)</p>
 <p>N-ヒドロキシ-1-ベンゾ フラン-7-スルホンアミ ド (4)</p>	 <p>4-(ヒドロキシスルファモ イル)-N-(プロパン-2- イル)チオフェン-2-カル ボキサミド (5)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-1-ベンゾ フラン-3-スルホンアミ ド (6)</p>
 <p>N-ヒドロキシ-5-メチル -2-(トリフルオロメチル )フラン-3-スルホンアミ ド (7)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-5-メタン スルホニルチオフェン-3 -スルホンアミド (8)</p>	 <p>1-アセチル-5-ブromo N-ヒドロキシ-2,3-ジヒ ドロ-1H-インドール-6 -スルホンアミド (9)</p>

10

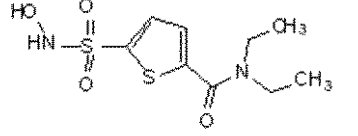
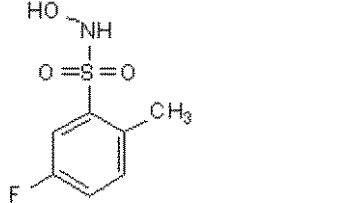
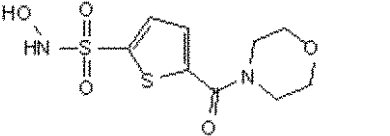
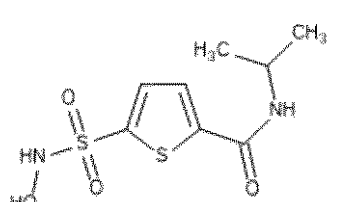
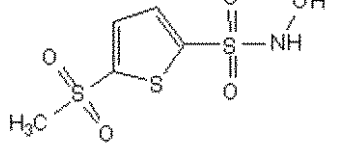
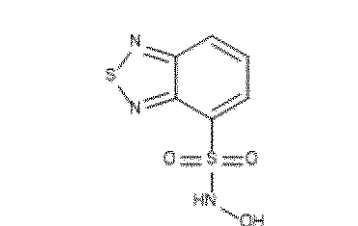
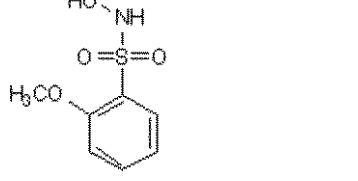
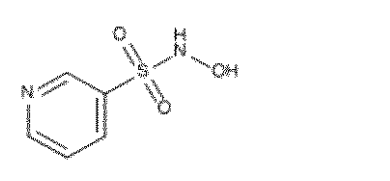
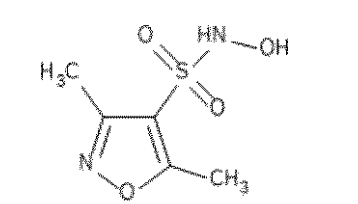
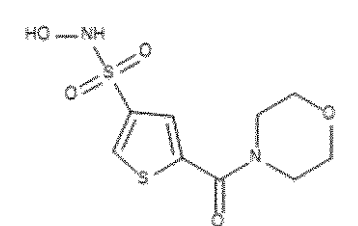
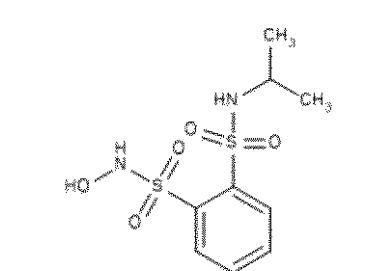
20

【表 2】

 <p>2-クロロ-N-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゼン-1-スルホンアミド (10)</p>	 <p>1-アセチル-5-クロロ-N-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-スルホンアミド (11)</p>	 <p>4,5-ジクロロ-N-ヒドロキシチオフェン-2-スルホンアミド (12)</p>	10
 <p>N-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-スルホンアミド (13)</p>	 <p>2-フルオロ-N-ヒドロキシ-4-メチルベンゼン-1-スルホンアミド (14)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-スルホンアミド (15)</p>	20
 <p>N-ヒドロキシ-4-メタンスルホニルチオフェン-2-スルホンアミド (16)</p>	 <p>5-ブロモ-N-ヒドロキシ-2-メチルベンゼン-1-スルホンアミド (17)</p>	 <p>4-クロロ-N-ヒドロキシ-2,5-ジメチルベンゼン-1-スルホンアミド (18)</p>	30

【 0 0 6 2 】

【表 3】

 <p>N,N-ジエチル-5-(ヒドロキシスルファモイル)チオフェン-2-カルボキサミド (19)</p>	 <p>5-フルオロ-N-ヒドロキシ-2-メチルベンゼン-1-スルホンアミド (20)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)チオフェン-2-スルホンアミド (21)</p>
 <p>5-(ヒドロキシスルファモイル)-N-(プロパン-2-イル)チオフェン-2-カルボキサミド (22)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-5-メタンスルホニルチオフェン-2-スルホンアミド (23)</p>	
 <p>N-ヒドロキシ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-4-スルホンアミド (24)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-2-メトキシベンゼン-1-スルホンアミド (25)</p>	 <p>N-ヒドロキシピリジン-3-スルホンアミド (26)</p>
 <p>N-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-スルホンアミド (27)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-5-(モルホリン-4-カルボニル)チオフェン-3-スルホンアミド (28)</p>	 <p>1-N-ヒドロキシ-2-N-(プロパン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジスルホンアミド (29)</p>

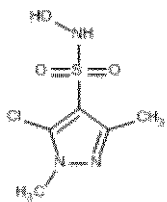
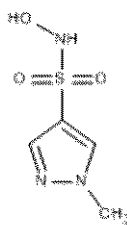
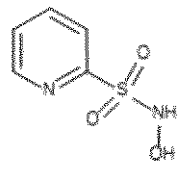
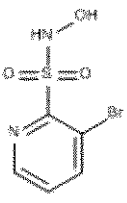
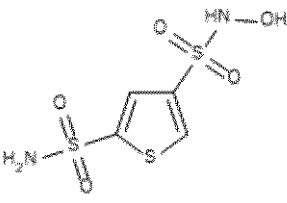
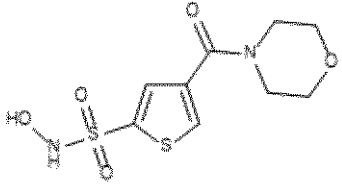
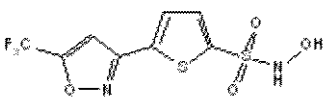
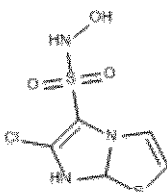
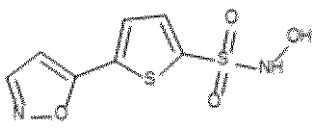
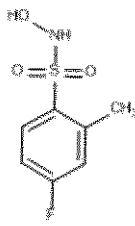
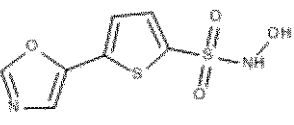
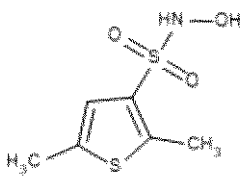
10

20

30

40

【表 4】

 <p>5-クロロ-N-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (30)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド (31)</p>	 <p>N-ヒドロキシピリジン-2-スルホンアミド (32)</p>
 <p>3-ブロモ-N-ヒドロキシピリジン-2-スルホンアミド (33)</p>	 <p>4-N-ヒドロキシチオフェン-2,4-ジスルホンアミド (34)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-4-(モルホリン-4-カルボニル)チオフェン-2-スルホンアミド (35)</p>
 <p>N-ヒドロキシ-5-[5-(トリフルオロメチル)-1,2-オキサゾール-3-イル]チオフェン-2-スルホンアミド (36)</p>	 <p>6-クロロ-N-ヒドロキシ-7H,7aH-イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-5-スルホンアミド (37)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-5-(1,2-オキサゾール-5-イル)チオフェン-2-スルホンアミド (38)</p>
 <p>4-フルオロ-N-ヒドロキシ-2-メチルベンゼン-1-スルホンアミド (39)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-5-(1,3-オキサゾール-5-イル)チオフェン-2-スルホンアミド (40)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-2,5-ジメチルチオフェン-3-スルホンアミド (41)</p>

【 0 0 6 3 】

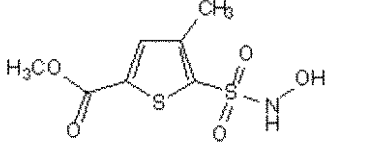
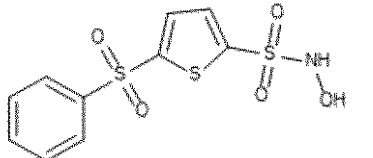
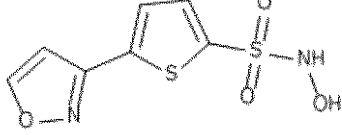
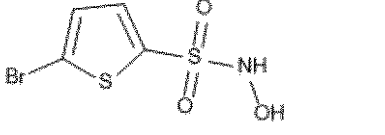
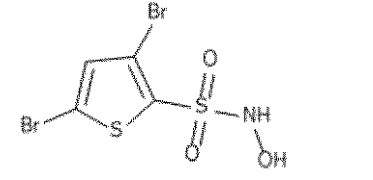
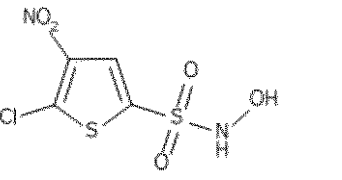
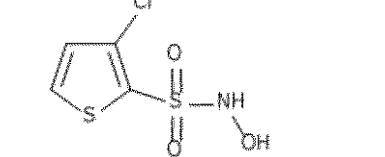
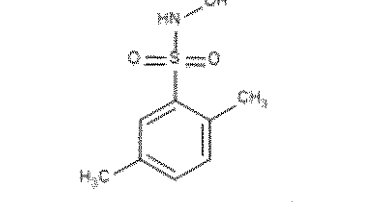
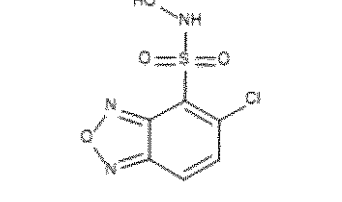
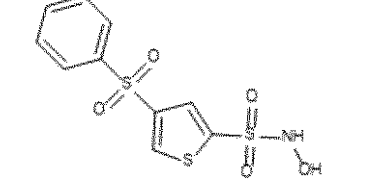
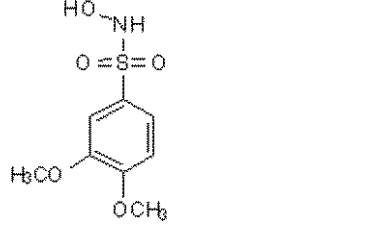
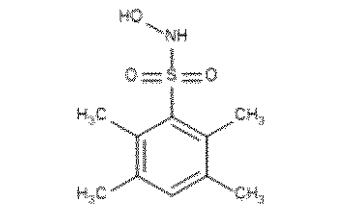
10

20

30

40

【表 5】

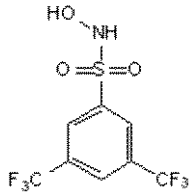
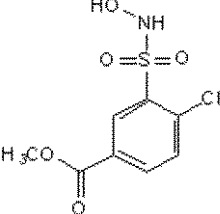
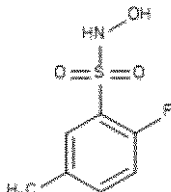
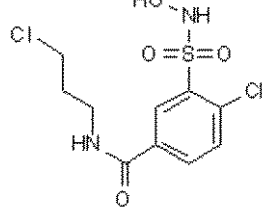
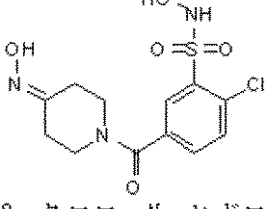
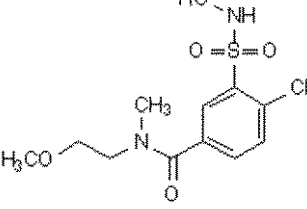
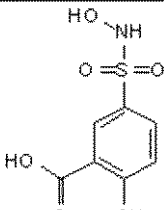
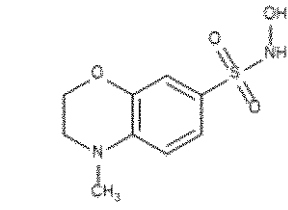
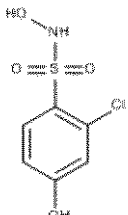
 <p>メチル 5-(ヒドロキシスルファモイル)-4-メチルチオフェン-2-カルボキシレート (42)</p>	 <p>5-(ベンゼンスルホニル)-N-ヒドロキシチオフェン-2-スルホンアミド (43)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-5-(1,2-オキサゾール-3-イル)チオフェン-2-スルホンアミド (44)</p>
 <p>5-ブロモ-N-ヒドロキシチオフェン-2-スルホンアミド (45)</p>	 <p>3,5-ジブロモ-N-ヒドロキシチオフェン-2-スルホンアミド (46)</p>	 <p>5-クロロ-N-ヒドロキシ-4-ニトロチオフェン-2-スルホンアミド (47)</p>
 <p>3-クロロ-N-ヒドロキシチオフェン-2-スルホンアミド (48)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-2,5-ジメチルベンゼン-1-スルホンアミド (49)</p>	 <p>5-クロロ-N-ヒドロキシ-2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-スルホンアミド (50)</p>
 <p>4-(ベンゼンスルホニル)-N-ヒドロキシチオフェン-2-スルホンアミド (51)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシベンゼン-1-スルホンアミド (52)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラメチルベンゼン-1-スルホンアミド (53)</p>

10

20

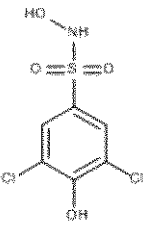
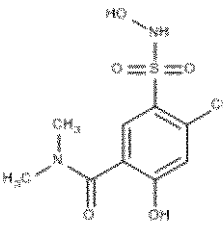
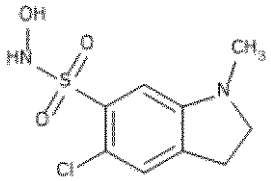
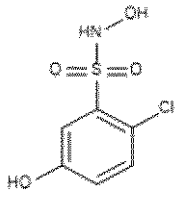
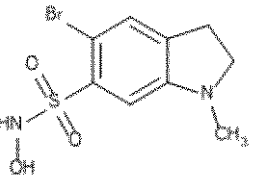
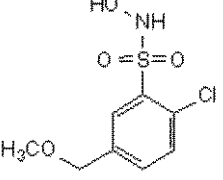
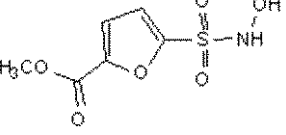
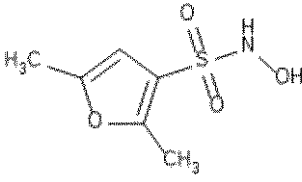
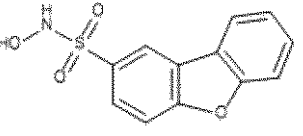
30

【表 6】

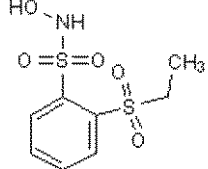
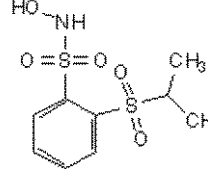
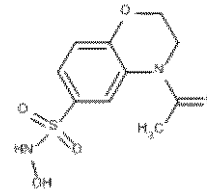
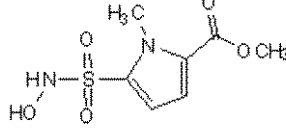
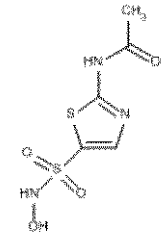
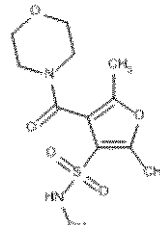
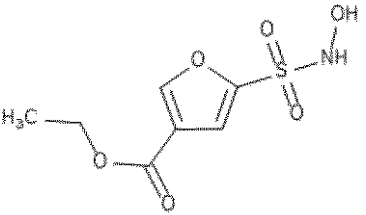
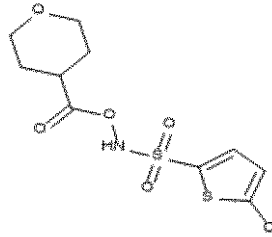
 <p>N-ヒドロキシ-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン-1-スルホンアミド (54)</p>	 <p>メチル 4-クロロ-3-(ヒドロキシスルファモイル)ベンゾエート (55)</p>	 <p>2-フルオロ-N-ヒドロキシ-5-メチルベンゼン-1-スルホンアミド (56)</p>	10
 <p>4-クロロ-N-(3-クロロプロピル)-3-(ヒドロキシスルファモイル)-ベンズアミド (57)</p>	 <p>2-クロロ-N-ヒドロキシ-5-[4-(ヒドロキシイミノ)ピペリジン-1-カルボニル]ベンゼン-1-スルホンアミド (58)</p>	 <p>4-クロロ-3-(ヒドロキシスルファモイル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド (59)</p>	20
 <p>2-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシスルファモイル)安息香酸 (60)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-7-スルホンアミド (61)</p>	 <p>2-クロロ-N,4-ジヒドロキシベンゼン-1-スルホンアミド (62)</p>	30

【 0 0 6 4 】

【表 7】

 <p>3,5-ジクロロ-N,4-ジヒドロキシベンゼン-1-スルホンアミド (83)</p>	 <p>4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシスルファモイル)-N,N-ジメチルベンズアミド (84)</p>	 <p>5-クロロ-N-ヒドロキシ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-スルホンアミド (85)</p>	<p>10</p>
 <p>2-クロロ-N,5-ジヒドロキシベンゼン-1-スルホンアミド (86)</p>	 <p>5-ブロモ-N-ヒドロキシ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-スルホンアミド (87)</p>	 <p>2-クロロ-N-ヒドロキシ-5-(メトキシメチル)ベンゼン-1-スルホンアミド (88)</p>	<p>20</p>
 <p>メチル 5-(ヒドロキシスルファモイル)フラン-2-カルボキシレート (89)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-2,5-ジメチルフラン-3-スルホンアミド (90)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-8-オキサトリシクロ[7.4.0.0]トリデカ-1(9),2(7),3,5,10,12-ヘキサエン-4-スルホンアミド (91)</p>	<p>30</p>

【表 8】

 <p>2-(エタンスルホニル) -N-ヒドロキシベンゼ ン-1-スルホンアミド (72)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-2-(プロパン-2 -スルホニル)ベンゼン-1-スル ホンアミド (73)</p>	 <p>4-アセチル-N-ヒドロキシ- 3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾ キサジン-6-スルホンアミド (74)</p>
 <p>メチル 5-(ヒドロキシ スルファモイル)-1-メ チル-1H-ピロール-2 -カルボキシレート (75)</p>	 <p>N-[5-(ヒドロキシスルファモイ ル)-1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (76)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-2,5-ジメチル- 4-(モルホリン-4-カルボニル) フラン-3-スルホンアミド (77)</p>
 <p>エチル 5-(ヒドロキシスルファモイル)フラ ン-3-カルボキシレート (78)</p>	 <p>5-クロロピラノ-2-スルホンアミドオキサ ン-4-カルボキシレート (79)</p>	

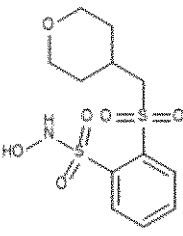
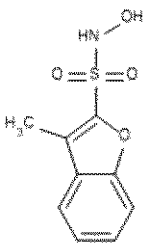
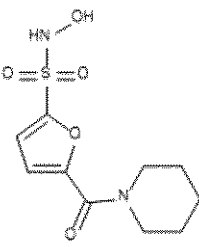
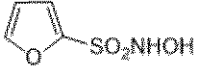
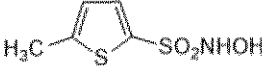
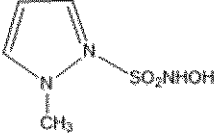

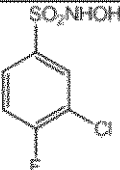
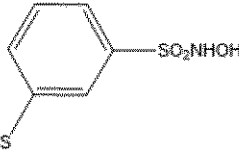
10

20

30

【 0 0 6 5 】

【表 9】

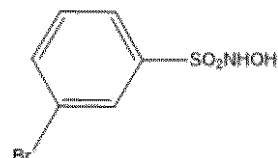
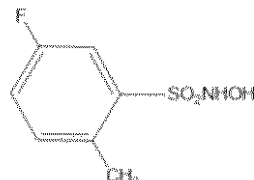
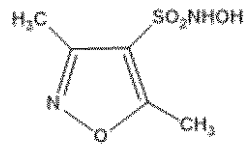
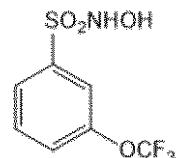
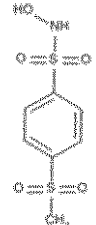
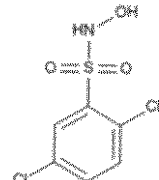
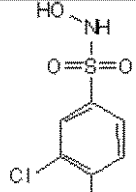
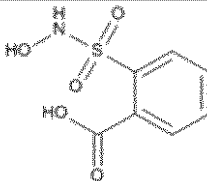
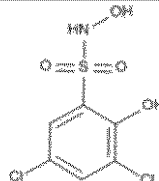
 <p>N-ヒドロキシ-2-(オキサン-4-イルメタンシルボニル)ベンゼン-1-スルホンアミド (80)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-スルホンアミド (81)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-5-(ピペリジン-1-カルボニル)フラン-2-スルホンアミド (82)</p>
 <p>N-ヒドロキシフラン-2-スルホンアミド (83)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-5-メチルチオフェン-2-スルホンアミド (84)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド (85)</p>
 <p>5-クロロ-N-ヒドロキシチオフェン-2-スルホンアミド (86)</p>	 <p>3-クロロ-4-フルオロ-N-ヒドロキシベンゼン-1-スルホンアミド (87)</p>	 <p>1-N,3-N-ジヒドロキシベンゼン-1,3-ジスルホンアミド (88)</p>

10

20

30

【表 10】

 <p>3-ブロモ-N-ヒドロキシベンゼン-1-スルホンアミド (89)</p>	 <p>5-フルオロ-N-ヒドロキシ-2-メチルベンゼン-1-スルホンアミド (90)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-スルホンアミド (91)</p>
 <p>N-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホンアミド (92)</p>	 <p>N-ヒドロキシ-4-メチルスルホニルベンゼン-1-スルホンアミド (93)</p>	 <p>2,5-ジクロロ-N-ヒドロキシベンゼン-1-スルホンアミド (94)</p>
 <p>3,4-ジクロロ-N-ヒドロキシベンゼン-1-スルホンアミド (95)</p>	 <p>2-(ヒドロキシスルファモイル)安息香酸 (96)</p>	 <p>3,5-ジクロロ-N,2-ジヒドロキシベンゼン-1-スルホンアミド (97)</p>

10

20

【0066】

ある実施態様において、ニトロキシル供与性化合物は式(1)で示される化合物である。別の実施態様において、ニトロキシル供与性化合物は式(2)で示される化合物である。

30

特定の実施態様において、表1のニトロキシル供与性化合物は、その薬学的に許容可能な塩として用いることができる。

【0067】

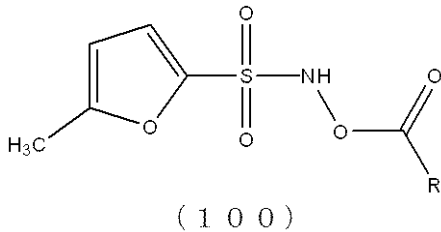
別の実施態様において、表1のニトロキシル供与性化合物は、そのプロドラッグとして用いることができる。プロドラッグとしては、化合物のN-ヒドロキシ基がエステル、カルボネート、またはカルバメートに修飾された化合物などの、生理学的条件下で表1のニトロキシル供与性化合物に変換される任意の化合物が挙げられる。いくつかの実施態様において、表1に列挙される化合物のN-ヒドロキシ基はエステル化されて、当該化合物のプロドラッグを生じる。

40

【0068】

例えば、本開示は、式(100)：

## 【化 9】



[ 式中、Rは水素、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_2 - C_4)$ アルケニル、フェニル、ベンジル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-(C_5 - C_7)$ ヘテロシクロアルキル、ベンジルオキシ、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_1 - C_4)$ アルキル、または $-N((C_1 - C_4)アルキル)_2$ であり、ここで、前記 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_2 - C_4)$ アルケニル、フェニル、ベンジル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-(C_5 - C_7)$ ヘテロシクロアルキル、ベンジルオキシ、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-NH-(C_1 - C_4)$ アルキル、または $-N((C_1 - C_4)アルキル)_2$ は、置換されていなくてもよく、八口、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_2 - C_4)$ アルケニル、 $-(C_2 - C_3)$ アルキニル、 $-(5または6員)$ ヘテロアリール、 $-O-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-S-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(八口)_3$ 、 $-CH(八口)_2$ 、 $-CH_2(八口)$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-N(-(C_1 - C_4)アルキル)_2$ 、 $-C(=O)(C_1 - C_4)アルキル$ 、 $-C(=O)O(C_1 - C_4)アルキル$ 、 $-OC(=O)(C_1 - C_4)アルキル$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)(C_1 - C_4)アルキル$ 、または $-S(=O)_2(C_1 - C_4)アルキル$ から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。]

で示される化合物の使用を提供する。特定の実施態様において、Rはメチル、エチル、ベンジル、またはフェニルである。

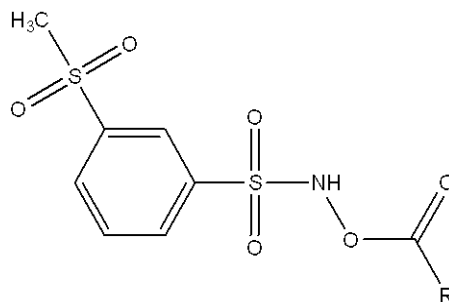
## 【0069】

ニトロキシル供与性化合物が式(100)の化合物である、特定の実施態様において、Rはメチルである。化合物が式(100)を有する、別の実施態様において、Rはエチルである。ニトロキシル供与性化合物が式(100)の化合物である、いくつかの実施態様において、Rはメチルまたはエチルである。化合物が式(100)を有する、他の実施態様において、Rはフェニルである。化合物が式(100)を有する、他の実施態様において、Rはベンジルである。ニトロキシル供与性化合物が式(100)の化合物である、特定の実施態様において、Rはベンジルまたはフェニルである。化合物が式(100)を有する、別の実施態様において、Rは $-NH_2$ である。この段落の前記実施態様のそれぞれにおいて、Rはある実施態様において置換されておらず、別の実施態様において1置換され、さらなる実施態様において独立して選択される2つの置換基で2置換され、あるいは、さらなる実施態様において独立して選択される3つの置換基で3置換される。この段落の前記実施態様のそれぞれの様々な実施態様において、置換基は $-八口$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-OCH_3$ であるか、あるいは、置換基は独立して、 $-八口$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-OCH_3$ から選択される。

## 【0070】

例えば、本開示は式(101)：

## 【化 1 0】



(101)

10

[ 式中、R およびその任意の置換基は、式 ( 1 0 0 ) の化合物に関して前記で定義される通りである。 ]

で示される化合物の使用を提供する。

## 【 0 0 7 1】

ニトロキシル供与性化合物が式 ( 1 0 1 ) の化合物である、特定の実施態様において、R はメチルである。化合物が式 ( 1 0 1 ) を有する、別の実施態様において、R はエチルである。ニトロキシル供与性化合物が式 ( 1 0 1 ) の化合物である、いくつかの実施態様において、R はメチルまたはエチルである。化合物が式 ( 1 0 1 ) を有する、別の実施態様において、R はフェニルである。化合物が式 ( 1 0 1 ) を有する、別の実施態様において、R はベンジルである。ニトロキシル供与性化合物が式 ( 1 0 1 ) の化合物である、特定の実施態様において、R はベンジルまたはフェニルである。化合物が式 ( 1 0 1 ) である、別の実施態様において、R は - NH<sub>2</sub> である。この段落における前記実施態様のそれぞれにおいて、ある実施態様において、R は置換されておらず、別の実施態様において 1 置換され、さらなる実施態様において、独立して選択される 2 つの置換基で 2 置換され、あるいは、さらなる実施態様において、独立して選択される 3 つの置換基で 3 置換される。この段落の前記実施態様のそれぞれの様々な実施態様において、置換基は - 八口、 - NH<sub>2</sub>、 - NHCH<sub>3</sub>、 - CF<sub>3</sub>、または - OCH<sub>3</sub> であるか、あるいは置換基は独立して、 - 八口、 - NH<sub>2</sub>、 - NHCH<sub>3</sub>、 - CF<sub>3</sub>、および - OCH<sub>3</sub> から選択される。

20

30

## 【 0 0 7 2】

本開示はまた、ニトロキシル供与性化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物の使用を含む。薬学的に許容可能な賦形剤の例としては、安定化剤、緩衝剤、担体、表面活性剤、増粘剤または乳化剤、固体結合剤、分散または懸濁補助剤、可溶化剤、着色剤、香料、コーティング、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、保存剤、等張剤、およびそれらの任意の組み合わせなどの前記のものが挙げられる。薬学的に許容可能な賦形剤の選択および使用は、例えば、Troy, Ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005) において教示される。

40

## 【 0 0 7 3】

様々な実施態様において、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤は、少なくとも 1 種類のシクロデキストリンを含む。特定の実施態様において、シクロデキストリンは、( 1 - 4 ) 結合によって結合されたグルコース単位を有する環状構造である。別の実施態様において、シクロデキストリンは、 - シクロデキストリン、すなわち、( 1 - 4 ) 結合によって結合された 7 個のグルコース単位を有する環状構造である。別の実施態様において、シクロデキストリンは、それぞれのグルコピラノース単位上の 3 つの利用可能なヒドロキシル基の任意の組み合わせを誘導化することによって化学修飾される。

## 【 0 0 7 4】

50

薬学的に許容可能な賦形剤が少なくとも1つの種類のシクロデキストリンを含む、いくつかの実施態様において、シクロデキストリンは、 $n$ -シクロデキストリンのスルホ( $C_1 - C_6$ )アルキルエーテル誘導体である。これらのいくつかの実施態様において、シクロデキストリンは、シクロデキストリン分子あたり約6から約7個のスルホ( $C_1 - C_6$ )アルキルエーテル基を有する、 $n$ -シクロデキストリンのスルホ( $C_1 - C_6$ )アルキルエーテル誘導体である。様々な実施態様において、シクロデキストリンは、シクロデキストリン分子あたり平均約6から約7個のスルホ( $C_1 - C_6$ )アルキルエーテル基を有する、 $n$ -シクロデキストリンのスルホ( $C_1 - C_6$ )アルキルエーテル誘導体である。そのような別の実施態様において、シクロデキストリンは、シクロデキストリン分子あたり6から7個のスルホ( $C_1 - C_6$ )アルキルエーテル基を有する、 $n$ -シクロデキストリンのスルホ( $C_1 - C_6$ )アルキルエーテル誘導体である。

10

## 【0075】

薬学的に許容可能な賦形剤が少なくとも1種類のシクロデキストリンを含む、特定の連続の実施態様において、シクロデキストリンは、 $m$ -シクロデキストリンのスルホ( $C_3 - C_5$ )アルキルエーテル誘導体である。そのようなある実施態様において、シクロデキストリンは、シクロデキストリン分子あたり約6から約7個のスルホ( $C_3 - C_5$ )アルキルエーテル基を有する、 $m$ -シクロデキストリンのスルホ( $C_3 - C_5$ )アルキルエーテル誘導体である。そのような様々な実施態様において、シクロデキストリンは、シクロデキストリン分子あたり平均約6から約7個のスルホ( $C_3 - C_5$ )アルキルエーテル基を有する、 $m$ -シクロデキストリンのスルホ( $C_3 - C_5$ )アルキルエーテル誘導体である。そのような別の実施態様において、シクロデキストリンは、シクロデキストリン分子あたり、6から7個のスルホ( $C_3 - C_5$ )アルキルエーテル基を有する、 $m$ -シクロデキストリンのスルホ( $C_3 - C_5$ )アルキルエーテル誘導体である。

20

## 【0076】

薬学的に許容可能な賦形剤が少なくとも1種類のシクロデキストリンを含む、特定の連続の実施態様において、シクロデキストリンは、 $n$ -シクロデキストリンのスルホブチルエーテル誘導体である。これらのいくつかの実施態様において、シクロデキストリンは、シクロデキストリン分子あたり約6から約7個のスルホブチルエーテル基を有する、 $n$ -シクロデキストリンのスルホブチルエーテル誘導体である。そのような別の実施態様において、シクロデキストリンは、シクロデキストリン分子あたり平均約6から約7個のスルホブチルエーテル基を有する、 $n$ -シクロデキストリンのスルホブチルエーテル誘導体である。そのような別の実施態様において、シクロデキストリンは、シクロデキストリン分子あたり6または7個のスルホブチルエーテルを有する、 $n$ -シクロデキストリンのスルホブチルエーテル誘導体である。

30

## 【0077】

薬学的に許容可能な賦形剤が少なくとも1種類のシクロデキストリンを含む、いくつかの実施態様において、シクロデキストリンは、 $n$ -シクロデキストリンのスルホ- $n$ -ブチルエーテル誘導体である。そのようなある実施態様において、シクロデキストリンは、シクロデキストリン分子あたり約6から約7個のスルホ- $n$ -ブチルエーテル基を有する、 $n$ -シクロデキストリンのスルホ- $n$ -ブチルエーテル誘導体である。そのような別の実施態様において、シクロデキストリンは、シクロデキストリン分子あたり平均約6から約7個のスルホ- $n$ -ブチルエーテル基を有する、 $n$ -シクロデキストリンのスルホ- $n$ -ブチルエーテル誘導体である。そのような別の実施態様において、シクロデキストリンは、シクロデキストリン分子あたり6から7個のスルホ- $n$ -ブチルエーテル基を有する、 $n$ -シクロデキストリンのスルホ- $n$ -ブチルエーテル誘導体である。

40

## 【0078】

薬学的に許容可能な賦形剤が少なくとも1種類のシクロデキストリンを含む、いくつかの特定の連続の実施態様において、シクロデキストリンは、生理学的に適合可能なpH値、例えば、いくつかの実施態様において、約5.0から約6.8、いくつかの実施態様において、約5.5から約6.5、いくつかの実施態様において、約5.7から約6.3、いくつ

50

かの実施態様において、約 5.8 から約 6.2、いくつかの実施態様において、約 5.9 から約 6.1、特定の実施態様において、約 6.0 の pH において、多数の負電荷を含む。そのようなある実施態様において、少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤は、CAPTISOL (登録商標) シクロデキストリン (Ligand Pharmaceuticals, La Jolla, CA) を含む。

【0079】

組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比は、約 0.02 : 1 から約 2 : 1 でありうる。いくつかの実施態様において、組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比は、約 0.05 : 1 から約 1.5 : 1 でありうる。いくつかの実施態様において、組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比は、約 0.1 : 1 から約 1 : 1 でありうる。いくつかの実施態様において、組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比は、約 0.5 : 1 から約 1 : 1 でありうる。いくつかの実施態様において、組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比は、約 0.7 : 1 から約 1 : 1 でありうる。いくつかの実施態様において、組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比は、約 0.1 : 1 から約 0.6 : 1 でありうる。いくつかの実施態様において、組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比は、約 0.2 : 1 から約 1 : 1 でありうる。いくつかの実施態様において、組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比は、約 0.2 : 1 から約 0.8 : 1 でありうる。いくつかの実施態様において、組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比は、約 0.4 : 1 から約 0.8 : 1 でありうる。いくつかの実施態様において、組成物中に存在するニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンのモル比は、約 0.4 : 1 から約 0.6 : 1 でありうる。いくつかの実施態様において、シクロデキストリンは CAPTISOL (登録商標) である。モル量を計算するために、CAPTISOL (登録商標) の平均分子量 (MW) は 2163 g/mol であると推定する。

【0080】

ニトロキシル供与性化合物が水性組成物として非経口 (例えば、静脈内) 投与される実施態様において、シクロデキストリンは、約 0.001 % シクロデキストリン (w/v) から約 10 % シクロデキストリン (w/v) の範囲内で組成物中に存在しうる。いくつかの実施態様において、シクロデキストリンは、約 0.005 % シクロデキストリン (w/v) から約 8 % シクロデキストリン (w/v) の範囲内で組成物中に存在しうる。いくつかの実施態様において、シクロデキストリンは、約 0.010 % シクロデキストリン (w/v) から約 6 % シクロデキストリン (w/v) の範囲内で組成物中に存在しうる。いくつかの実施態様において、シクロデキストリンは、約 0.5 % シクロデキストリン (w/v) から約 8 % シクロデキストリン (w/v) の範囲内で組成物中に存在しうる。いくつかの実施態様において、シクロデキストリンは、約 1 % シクロデキストリン (w/v) から約 8 % シクロデキストリン (w/v) の範囲内で組成物中に存在しうる。いくつかの実施態様において、シクロデキストリンは、約 2 % シクロデキストリン (w/v) から約 8 % シクロデキストリン (w/v) の範囲内で組成物中に存在しうる。いくつかの実施態様において、シクロデキストリンは、約 2 % シクロデキストリン (w/v) から約 6 % シクロデキストリン (w/v) の範囲内で組成物中に存在しうる。いくつかの実施態様において、シクロデキストリンは CAPTISOL (登録商標) である。

【0081】

ニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンを含む組成物は、特定の pH において濃縮物として調製することができる。そのような濃縮物は、特定の pH (例えば、pH 4) において、シクロデキストリンの水溶液にニトロキシル供与性化合物を添加することによって調製することができる。濃縮物を次いで、適切な水溶液 (例えば、緩衝液) 中

10

20

30

40

50

に希釈し、患者に投与することができる。あるいは、ニトロキシル供与性化合物およびシクロデキストリンを含む濃縮物を凍結乾燥させて、粉末を生成することができる。凍結乾燥させた粉末を、投与前に適切な水性溶媒中に再構成することができる。

【0082】

医薬組成物は、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、または硬膜外注射による非経口投与のために、例えば、滅菌水溶液または懸濁液として、製剤化することができる。

【0083】

ある特定の実施態様において、医薬組成物は静脈内投与のために製剤化される。別の実施態様において、医薬組成物は、持続点滴による静脈内投与のために製剤化される。

【0084】

非経口投与に適切な医薬組成物の様々な実施態様としては、限定されないが、例えば、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を、対象の需要者の血液と等張にする溶質をそれぞれ含む、水性無菌注射溶液または非水性無菌注射溶液のいずれか；例えば、懸濁化剤および増粘剤をそれぞれ含む、水性無菌懸濁液および非水性無菌懸濁液が挙げられる。製剤は、単位用量または複数用量容器、例えば、密閉アンプルまたはバイアルにおいて提示することができる。使用の直前に、水などの無菌液体担体を加えることのみを必要とする凍結乾燥状態において保管することができる。

【0085】

非経口投与される医薬組成物は、酸性、中性、または塩基性溶液において投与することができる。ある実施態様において、ニトロキシル供与性化合物を含む医薬組成物は、約4から約5のpH、例えば、約4、約4.5、約4.8、または約5、これらの間の値などのpHを有する酸性溶液中に製剤化することができる。十分な化合物の安定性を達成するために、約4のpHがニトロキシル供与性組成物の製剤化に最適であると一般に考えられているが、そのような酸性条件下で製剤化することによって、非経口投与後に静脈刺激を引き起こす、または悪化させる可能性があることが発見されている。刺激の量は、ニトロキシル供与性化合物を酸性度の低い、または中性の溶液中に製剤化することによって軽減することができる。

【0086】

したがって、いくつかの実施態様において、本開示の方法において有用な医薬組成物は、いくつかの実施態様において約5から約6.5、いくつかの実施態様において約5から約6、いくつかの実施態様において約5.5から約6、いくつかの実施態様において約5から約5.5、いくつかの実施態様において約5.2から約6.2、いくつかの実施態様において約5.5から約6.2、いくつかの実施態様において約5.8から約6.2、および特定の実施態様において約6のpHにおいて、非経口注射のために製剤化される。別の実施態様において、本開示の方法において有用な医薬組成物は、約5のpHにおいて非経口注射のために製剤化される。

【0087】

医薬組成物の目的のpHを達成するために、ニトロキシル供与性化合物は、水性緩衝液中に製剤化することができる。例えば、ニトロキシル供与性化合物は、リン酸または酢酸緩衝液中に製剤化することができる。特定の実施態様において、ニトロキシル供与性化合物は、リン酸カリウムまたはリン酸ナトリウム緩衝液中に製剤化される。別の実施態様において、ニトロキシル供与性化合物は、リン酸カリウム緩衝液またはリン酸ナトリウム緩衝液中に製剤化される。別の実施態様において、ニトロキシル供与性化合物はクエン酸カリウム緩衝液またはクエン酸ナトリウム緩衝液中に製剤化される。

【0088】

水性緩衝液はまた、適切な浸透圧を維持するために、適切な糖を含むことができる。例えば、医薬組成物は適切な分量のデキストロースを含むことができる。本開示の方法において用いられる医薬組成物は、ニトロキシル供与性化合物、適宜シクロデキストリン、および適切な緩衝液を含む濃縮物を、5%デキストロース(D5W)または2.5%デキストロース(D2.5W)を含む水溶液中に希釈することによって調製することができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 9 】

開示された主題の特定の実施態様が、任意の組み合わせで、上記または下記の1つ以上の実施態様に関することが当業者には明らかであろう。

## 【 0 0 9 0 】

本発明は理解を明確にするために、説明および例示によってある程度詳細に開示されるが、本発明の真の精神および範囲から逸脱することなく、様々な改変を行うことができ、均等物を置換することができることが当業者に明らかである。したがって、説明は本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。

## 【 0 0 9 1 】

本明細書に開示される全ての参考文献、刊行物、特許、および特許出願は、引用によってその全体が本明細書に援用される。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2018/012114
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/18 A61P9/04 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, FSTA, INSPEC, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/113696 A1 (CARDIOXYL PHARMACEUTICALS INC [US]) 24 July 2014 (2014-07-24) examples 6-9 claims 1,12	1-32
Y	----- COWART DOUG ET AL: "A PHASE 1 STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF THE INTRAVENOUS NITROXYL PRODRUG, CXL-1427", JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, vol. 65, no. 10, 14 March 2015 (2015-03-14), XP029207247, ISSN: 0735-1097, DOI: 10.1016/S0735-1097(15)60876-2 abstract ----- -/--	1-32
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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		Date of mailing of the international search report
26 March 2018		10/04/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Baurand, Petra

1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/US2018/012114

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Anonymous: "Cardioxyl Pharmaceuticals Presents Data on Its Clinical Candidate, CXL-1020, at the 60th Annual American College of Cardiology Scientific Session", Internet  4 April 2011 (2011-04-04), XP002779564, Retrieved from the Internet: URL:http://www.evaluategroup.com [retrieved on 2018-03-26]	1-3,5, 11,27-29
Y	6th full paragraph -----	1-32

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/012114

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014113696 A1	24-07-2014	AU 2014207404 A1	13-08-2015
		AU 2014207408 A1	13-08-2015
		AU 2017200147 A1	02-02-2017
		CA 2898443 A1	24-07-2014
		CA 2898445 A1	24-07-2014
		CN 105073105 A	18-11-2015
		CN 105142627 A	09-12-2015
		DK 2945620 T3	05-02-2018
		EP 2945620 A1	25-11-2015
		EP 2945621 A1	25-11-2015
		EP 3284463 A1	21-02-2018
		ES 2659969 T3	20-03-2018
		HK 1216857 A1	09-12-2016
		HK 1216858 A1	09-12-2016
		HR P20180121 T1	23-02-2018
		JP 2016505044 A	18-02-2016
		JP 2016510326 A	07-04-2016
		JP 2017125015 A	20-07-2017
		KR 20150107853 A	23-09-2015
		KR 20150108879 A	30-09-2015
		LT 2945620 T	12-02-2018
		PT 2945620 T	21-02-2018
		RU 2015134581 A	27-02-2017
		RU 2015134583 A	22-02-2017
		SG 11201505567R A	29-09-2015
		SG 11201505568P A	29-09-2015
		SI 2945620 T1	31-01-2018
		TW 201442702 A	16-11-2014
		TW 201446242 A	16-12-2014
		US 2014206769 A1	24-07-2014
		US 2015175566 A1	25-06-2015
		US 2015366977 A1	24-12-2015
		US 2016031807 A1	04-02-2016
		US 2017151210 A1	01-06-2017
		WO 2014113696 A1	24-07-2014
		WO 2014113700 A1	24-07-2014
		ZA 201505090 B	26-10-2016

-----

## 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	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 K	47/40 (2006.01)	A 6 1 K	47/40
A 6 1 K	31/42 (2006.01)	A 6 1 K	31/42
A 6 1 K	31/343 (2006.01)	A 6 1 K	31/343
A 6 1 K	31/381 (2006.01)	A 6 1 K	31/381
A 6 1 K	31/404 (2006.01)	A 6 1 K	31/404
A 6 1 K	31/433 (2006.01)	A 6 1 K	31/433
A 6 1 K	31/4406 (2006.01)	A 6 1 K	31/4406
A 6 1 K	31/415 (2006.01)	A 6 1 K	31/415
A 6 1 K	31/44 (2006.01)	A 6 1 K	31/44
A 6 1 K	31/422 (2006.01)	A 6 1 K	31/422
A 6 1 K	31/429 (2006.01)	A 6 1 K	31/429
A 6 1 K	31/4245 (2006.01)	A 6 1 K	31/4245
A 6 1 K	31/4453 (2006.01)	A 6 1 K	31/4453
A 6 1 K	31/538 (2006.01)	A 6 1 K	31/538
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377

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

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ポール・ディ・ケスラー

アメリカ合衆国 2 1 7 4 2 メリーランド州ハイガーズタウン、アボンリー・ヒルズ・コート 1 0 6 0 4 番

(72)発明者 ウィリアム・アール・ユーイング

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ベントン、ベントン・ロッキー・ヒル・ロード 3 1 1 番

(72)発明者 マリア・ボランタン

フランス 7 8 4 3 0 ルーヴシエンヌ、シュマン・デュ・クール・ヴォラン 1 4 番

(72)発明者 トゥーシャー・ガリメラ

アメリカ合衆国 0 8 5 5 8 ニュージャージー州スキルマン、ハートウィック・ドライブ 8 3 番

(72)発明者 エリス・ジー・ストック

アメリカ合衆国 0 6 5 2 5 コネチカット州ウッドブリッジ、オールド・クワリー・ロード 6 1 番

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB13 CC11 CC42 CC47 DD26Z DD41Z EE39Q FF67 FF68

4C086 AA01 BA03 BA06 BB02 BC13 BC17 BC21 BC36 BC67 BC69

BC71 BC74 BC82 BC85 GA02 GA04 GA07 MA01 MA02 MA03

MA04 MA05 MA17 MA66 NA06 NA10 ZA36

4C206 AA01 JA19 KA01 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 MA37 MA86

NA06 NA10 ZA36