

(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2020-509095

(P2020-509095A)

(43) 公表日 令和2年3月26日(2020.3.26)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07C 217/18 (2006.01)	C 07C 217/18	C S P 4 C 076
A61P 35/00 (2006.01)	A 61P 35/00	4 C 206
A61P 35/02 (2006.01)	A 61P 35/02	4 H 006
A61K 47/14 (2006.01)	A 61K 47/14	
A61K 47/12 (2006.01)	A 61K 47/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 83 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-569659 (P2019-569659)	(71) 出願人	519318454 ルジェニックス・インコーポレイテッド R g e n i x , I n c .
(86) (22) 出願日	平成30年3月2日 (2018.3.2)		
(85) 翻訳文提出日	令和1年11月1日 (2019.11.1)		
(86) 國際出願番号	PCT/US2018/020797		
(87) 國際公開番号	W02018/161054		
(87) 國際公開日	平成30年9月7日 (2018.9.7)		
(31) 優先権主張番号	62/466,955	(74) 代理人	100145403
(32) 優先日	平成29年3月3日 (2017.3.3)		弁理士 山尾 憲人
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100150500
			弁理士 森本 靖
		(74) 代理人	100176474
			弁理士 秋山 信彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改善された安定性を有する製剤

(57) 【要約】

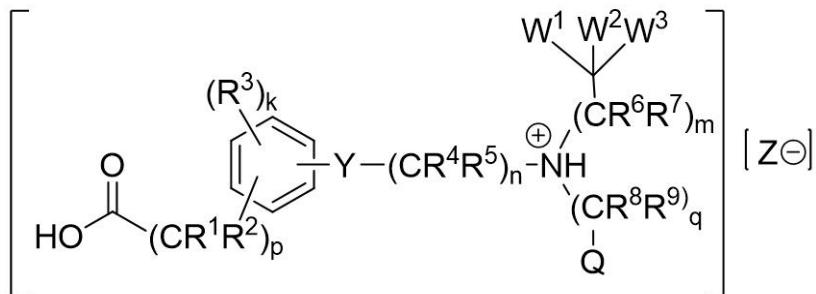
改善された安定性を有する、薬学的活性化合物を含有する製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

〔ここで、

【化 2】

 Z^-

20

は脂肪酸カルボキシレートであり；

Y は、-O-、-S-、-N(R^{1-2})-、及び-C(R^4)(R^5)-から選択され；

W^1 は、 C_1-C_6 アルキル、 C_0-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、アリール及びH e tから選択され、前記 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、A r及びH e tは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、- C_0-C_6 アルキル- CO_2R^{1-2} 、- C_0-C_6 アルキル-C(O)SR¹⁻²、- C_0-C_6 アルキル-CO NR¹⁻³R¹⁻⁴、- C_0-C_6 アルキル-COR¹⁻⁵、- C_0-C_6 アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、- C_0-C_6 アルキル-SR¹⁻²、- C_0-C_6 アルキル-O R¹⁻²、- C_0-C_6 アルキル-SO₃H、- C_0-C_6 アルキル-SO₂NR¹⁻³R¹⁻⁴、- C_0-C_6 アルキル-SO₂R¹⁻²、- C_0-C_6 アルキル-SOR¹⁻⁵、- C_0-C_6 アルキルOCOR¹⁻⁵、- C_0-C_6 アルキル-O C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、- C_0-C_6 アルキル-O C(O)OR¹⁻⁵、- C_0-C_6 アルキル-NR¹⁻³C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、及び- C_0-C_6 アルキル-NR¹⁻³COR¹⁻⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、前記 C_1-C_6 アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W^2 は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、- C_0-C_6 アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、- C_0-C_6 アルキル-SR¹⁻²、- C_0-C_6 アルキル-OR¹⁻²、- C_0-C_6 アルキ尔-CO₂R¹⁻²、- C_0-C_6 アルキ尔-C(O)SR¹⁻²、- C_0-C_6 アルキ尔-COR¹⁻⁵、- C_0-C_6 アルキ尔-OCOR¹⁻⁵、- C_0-C_6 アルキ尔-OCONR¹⁻³R¹⁻⁴、- C_0-C_6 アルキ尔-NR¹⁻³COR¹⁻⁵、- C_0-C_6 アルキ尔-H e t、- C_0-C_6 アルキ尔-A r、及び- C_0-C_6 アルキ尔-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、前記 C_1-C_6 アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており、前記- C_0-C_6 アルキ尔-H e t、- C_0-C_6 アルキ尔-A r及び- C_0-C_6 アルキ尔-C₃-C₇シクロアルキルの前記C₃-C₇シクロアルキル、A r及びH e t部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、- C_0-C_6 アルキ尔-CO₂R¹⁻²、- C_0-C_6 アルキ尔-C(O)SR¹⁻²、- C_0-C_6 アルキ尔-CONR¹⁻³50

30

40

50

$R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $COR^{1\sim 5}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $SR^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $OR^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- SO_3H 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $SO_2NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $SO_2R^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $SOR^{1\sim 5}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $OOCOR^{1\sim 5}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $OC(O)NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $OOC(O)OR^{1\sim 5}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $NR^{1\sim 3}C(O)NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、及び $-C_0-C_6$ アルキル- $NR^{1\sim 3}COR^{1\sim 5}$ から選択される1つ以上の基で置換されており、前記 C_1-C_6 アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W^3 は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル- $NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $SR^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $OR^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $CO_2R^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)SR^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(ONR^{1\sim 3})R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $COR^{1\sim 5}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $OOCOR^{1\sim 5}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $OCONR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $NR^{1\sim 3}CONR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $NR^{1\sim 3}COR^{1\sim 5}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- Het 、 $-C_1-C_6$ アルキル- Ar 及び $-C_1-C_6$ アルキル- C_3-C_7 シクロアルキルからなる群から選択され、前記 C_1-C_6 アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

Q は、 C_3-C_8 シクロアルキル、 Ar 及び Het から選択され、前記 C_3-C_8 シクロアルキル、 Ar 及び Het は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 $-C_0-C_6$ アルキル- $CO_2R^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)SR^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $CONR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $COR^{1\sim 5}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $SR^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $OR^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- SO_3H 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $SO_2NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $SO_2R^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $SOR^{1\sim 5}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $OCONR^{1\sim 5}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $OCC(O)NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $OCC(O)OR^{1\sim 5}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $NR^{1\sim 3}C(O)NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、及び $-C_0-C_6$ アルキル- $NR^{1\sim 3}COR^{1\sim 5}$ から選択される1つ以上の基で置換されており、前記 C_1-C_6 アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

p は0～8であり；

n は2～8であり；

m は0または1であり；

q は0または1であり；

各 R^1 及び R^2 は独立して H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 $-C_0-C_6$ アルキル- $NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $OR^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $SR^{1\sim 2}$ 、 $-C_1-C_6$ アルキル- Het 、 $-C_1-C_6$ アルキル- Ar 、及び $-C_1-C_6$ アルキル- C_3-C_7 シクロアルキルから選択されるかまたは、 R^1 と R^2 とが、それらに結び付けられた炭素と一緒に3～5員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、前記複素環は N 、 O 及び S から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、前記 C_1-C_6 アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R^3 は同じであるかまたは異なっており、独立してハロ、シアノ、ニトロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 アルキニル、 $-C_0-C_6$ アルキル- Ar 、 $-C_0-C_6$ アルキル- Het 、 $-C_0-C_6$ アルキル- C_3-C_7 シクロアルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル- $CO_2R^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)SR^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $CONR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $COR^{1\sim 5}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $SR^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $OR^{1\sim 2}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- SO_3H 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $SO_2NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ から選択される1つ以上の基で置換されており；

10

20

30

40

50

³ R^{1~4}、-C₀-C₆アルキル-SO₂R^{1~2}、-C₀-C₆アルキルSOR^{1~5}、-C₀-C₆アルキル-O-COR^{1~5}、-C₀-C₆アルキル-OC(O)NR^{1~3}R^{1~4}、-C₀-C₆アルキル-OC(O)OR^{1~5}、-C₀-C₆アルキル-NR^{1~3}C(O)NR^{1~3}R^{1~4}、及び-C₀-C₆アルキル-NR^{1~3}COR^{1~5}から選択され、前記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各R⁴及びR⁵は独立してH、ハロ、C₁-C₆アルキル、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；

R⁶及びR⁷は各々独立してH、ハロ、C₁-C₆アルキル、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；

R⁸及びR⁹は各々独立してH、ハロ、C₁-C₆アルキル、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；

R^{1~0}及びR^{1~1}は各々独立してH、C₁-C_{1~2}アルキル、C₃-C_{1~2}アルケニル、C₃-C_{1~2}アルキニル、

-C₀-C₈アルキル-Ar、-C₀-C₈アルキル-Het、-C₀-C₈アルキル-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-O-Ar、-C₀-C₈アルキル-O-Het、-C₀-C₈アルキル-O-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-S(O)x-C₀-C₆アルキル、-C₀-C₈アルキル-S(O)x-Ar、-C₀-C₈アルキル-S(O)x-Het、-C₀-C₈アルキル-S(O)x-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-NH-Ar、-C₀-C₈アルキル-NH-Het、-C₀-C₈アルキル-N(C₁-C₄アルキル)-Ar、-C₀-C₈アルキル-N(C₁-C₄アルキル)-Het、-C₀-C₈アルキル-N(C₁-C₄アルキル)-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-Ar、-C₀-C₈アルキル-Het、及び-C₀-C₈アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、xが0、1もしくは2であるか、またはR^{1~0}とR^{1~1}とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O及びSから選択される1つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する4~7員環の複素環を形成しており、前記C₁-C_{1~2}アルキル、C₃-C_{1~2}アルケニルまたはC₃-C_{1~2}アルキニルは場合によって、独立してハロ、-OH、-SH、-NH₂、-NH(無置換C₁-C₆アルキル)、-N(無置換C₁-C₆アルキル)(無置換C₁-C₆アルキル)、無置換-O-C₁-C₆アルキル、-CO₂H、-CO₂(無置換C₁-C₆アルキル)、-CONH₂、-CON(無置換C₁-C₆アルキル)(無置換C₁-C₆アルキル)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(無置換C₁-C₆アルキル)及び-SO₂N(無置換C₁-C₆アルキル)(無置換C₁-C₆アルキル)の群から選択される置換基の1つ以上で置換されており；

R^{1~2}は、H、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-Ar、-C₀-C₆アルキル-Het、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；

各R^{1~3}及び各R^{1~4}は独立してH、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-Ar、-C₀-C₆アルキル-Het、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択されるかまたは、R^{1~3}とR^{1~4}とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O及びSから選択される1つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する4~7員環の複素環を形成しており；さらに

R^{1~5}は、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-Ar、-C₀-C₆アルキル-Het、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択される】

の薬学的に許容される塩。

10

20

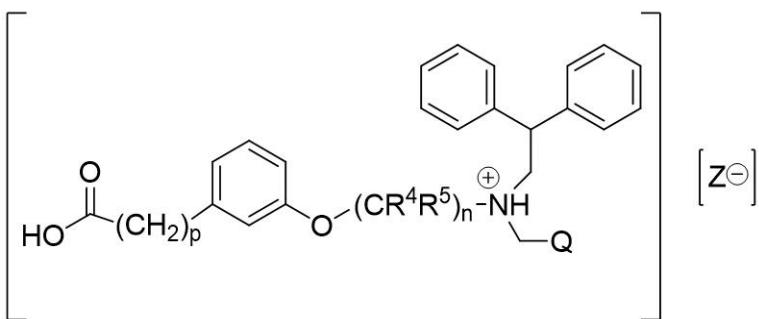
30

40

50

【請求項 2】

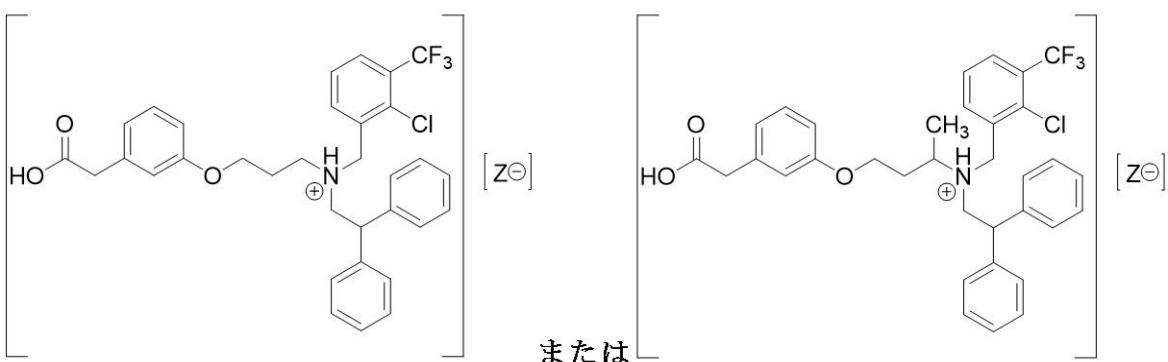
【化 3】



の構造を有する、請求項 1 に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

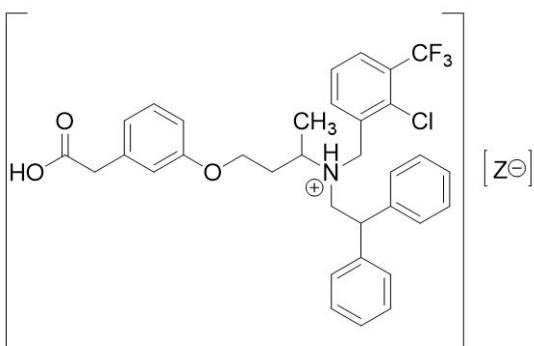
【化 4】



の構造を有する、請求項 1 に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

【化 5】



の構造を有する、請求項 1 に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

前記脂肪酸カルボキシレートが中鎖または長鎖脂肪酸カルボキシレートである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

前記中鎖または長鎖脂肪酸カルボキシレートが、パルミテート、カプリレート、カブリート、ラウレート及び / またはステアレートから選択される飽和脂肪酸カルボキシレートである、請求項 5 に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

前記中鎖または長鎖脂肪酸カルボキシレートが、ミリストレート、リノーレート、リノレネート、アラキドネート、エイコセノエート、パルミトレート、サピエネート、オレエート、エライデート及び / またはバクセネートから選択される不飽和脂肪酸カルボキシレ

40

50

ートである、請求項 5 に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

前記脂肪酸カルボキシレートがオレエートである、請求項 4 に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の薬学的に許容される塩と、
緩衝剤と、
親油性ビヒクルと
を含み、前記親油性ビヒクルが
脂質賦形剤及び / または
界面活性剤
を含む、製剤。

【請求項 10】

前記脂質賦形剤がモノグリセリド、ジグリセリド及び / またはトリグリセリドを含む、
請求項 9 に記載の製剤。

【請求項 11】

前記脂質賦形剤が少なくとも 1 つのリノール酸グリセロールを含む、請求項 10 に記載の製剤。

【請求項 12】

前記界面活性剤が少なくとも 1 つのラウリン酸マクロゴール - 3 2 グリセリルを含む、
請求項 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 13】

前記緩衝剤が脂溶性または部分的脂溶性カルボン酸塩を含む、請求項 9 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 14】

前記緩衝剤がオレイン酸ナトリウムを含む、請求項 9 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 15】

安定化剤をさらに含む、請求項 9 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 16】

前記安定化剤が E D T A (エチレンジアミン四酢酸)、クエン酸ナトリウム、B H A (ブチル化ヒドロキシアニソール) 及び / または B H T (ブチル化ヒドロキシトルエン) を含む、請求項 15 に記載の製剤。

【請求項 17】

半固体懸濁液である、請求項 9 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 18】

自己乳化性である、請求項 9 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 19】

経口投与のために製剤化されている、請求項 9 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 20】

前記親油性ビヒクルの脂質賦形剤含有量が約 4 0 重量 % ~ 約 8 0 重量 % であり、
前記親油性ビヒクルの界面活性剤含有量が約 2 0 重量 % ~ 約 6 0 重量 % であり、
前記製剤の約 0 . 2 重量 % ~ 約 5 重量 % が脂溶性カルボン酸塩であり、
前記薬学的に許容される塩の量が前記製剤の約 2 重量 % ~ 約 1 0 重量 % である、
請求項 9 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 21】

約 0 . 2 重量 % ~ 2 重量 % の前記安定化剤をさらに含む、請求項 15 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 22】

前記製剤の pH が約 4 ~ 約 8 である、請求項 9 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の製剤。

10

20

30

40

50

【請求項 2 3】

前記製剤の前記 pH が約 5 ~ 約 7 である、請求項 2 2 に記載の製剤。

【請求項 2 4】

前記製剤が、経口投与された時、前記親油性ビヒクルを含まざり式 I の構造を含む製剤に比べて向上した全身生物学的利用能を有している、請求項 9 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 2 5】

前記無機塩が塩化物塩である、請求項 2 4 に記載の製剤。

【請求項 2 6】

40 の温度及び 75 % の相対湿度で 1 週間、3 週間、3 ヶ月間または 6 ヶ月間保存した後での前記製剤中の前記薬学的に許容される塩の量の減少が約 2 % 未満である、請求項 9 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の製剤。 10

【請求項 2 7】

請求項 9 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の製剤を含んでいるカプセル。

【請求項 2 8】

前記カプセルがゼラチンカプセルである、請求項 2 7 に記載のカプセル。

【請求項 2 9】

前記ゼラチンカプセルが硬ゼラチンカプセルまたは軟ゼラチンカプセルである、請求項 2 8 に記載のカプセル。 20

【請求項 3 0】

H P M C (ヒドロキシプロピルメチルセルロース) カプセルである、請求項 2 7 に記載のカプセル。

【請求項 3 1】

非ゼラチン軟シェルカプセルである、請求項 2 7 に記載のカプセル。

【請求項 3 2】

がんの治療のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の薬学的に許容される塩または請求項 9 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の製剤または請求項 2 7 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載のカプセルの使用。 30

【請求項 3 3】

前記がんが、卵巣癌、乳癌、肺癌、神経膠芽腫、メラノーマ、膀胱癌、頭頸部癌、腎細胞癌、大腸癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、肝細胞癌腫、高度の神経内分泌腫瘍、及び / または小細胞癌腫、例えば肺癌である、請求項 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 4】

がんの治療に使用するための、またはがんの治療用の剤形の調製に使用するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の薬学的に許容される塩または請求項 9 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の製剤または請求項 2 7 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載のカプセル。

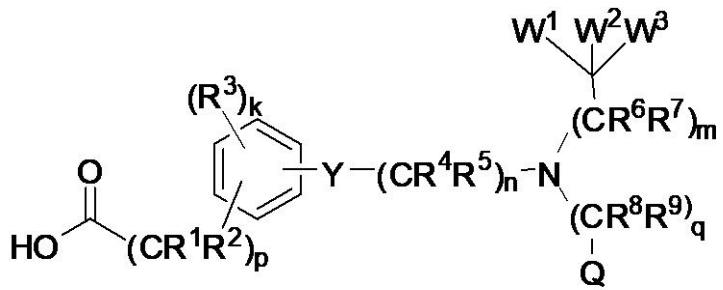
【請求項 3 5】

卵巣癌、乳癌、肺癌、神経膠芽腫、メラノーマ、膀胱癌、頭頸部癌、腎細胞癌、大腸癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、肝細胞癌腫、高度の神経内分泌腫瘍、及び / または小細胞癌腫、例えば肺癌の治療に使用するための、または卵巣癌、乳癌、肺癌、神経膠芽腫、メラノーマ、膀胱癌、頭頸部癌、腎細胞癌、大腸癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、肝細胞癌腫、高度の神経内分泌腫瘍、及び / または小細胞癌腫、例えば肺癌の治療用の剤形の調製に使用するための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の薬学的に許容される塩または請求項 9 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の製剤または請求項 2 7 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載のカプセル。 40

【請求項 3 6】

脂質賦形剤及び / または界面活性剤を含む親油性ビヒクルと、式 II :

【化6】



II

10

〔ここで、

Yは、-O-、-S-、-N(R¹⁻²)-、及び-C(R⁴)(R⁵)-から選択され；

W¹は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びHetから選択され、前記C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(OR)¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-OR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-CO₂OR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O-C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-O-C(OR)¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³C(O)OR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、及び-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³COR¹⁻⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、前記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W²は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-OR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(OR)¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O-C(OR)¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³C(OR)¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、前記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており、前記-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルの前記C₃-C₇シクロアルキル、Ar及びHet部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(OR)¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-OR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O-C(OR)¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O-C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-O-C(OR)¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³C(OR)¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、及び-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³COR¹⁻⁵から選択される1つ以上の基で置換されており；

20

30

40

50

⁵ から選択される1つ以上の基で置換されており、前記C₁ - C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W³は、H、ハロ、C₁ - C₆アルキル、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキルSR¹²、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-CO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(ONR¹³R¹⁴)、-C₀ - C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-OOCNR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキルNR¹³COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-Het、-C₁ - C₆アルキル-Ar及び-C₁ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキルからなる群から選択され、前記C₁ - C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

Qは、C₃ - C₈シクロアルキル、Ar及びHetから選択され、前記C₃ - C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキルCO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀ - C₆アルキルCONR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキルNR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-SO₃H、-C₀ - C₆アルキル-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-SOR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-OCOR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-OOC(O)OR¹⁵、-C₀ - C₆アルキルNR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、及び-C₀ - C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、前記C₁ - C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

pは0～8であり；

nは2～8であり；

mは0または1であり；

qは0または1であり；

各R¹及びR²は独立してH、ハロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-SR¹²、-C₁ - C₆アルキル-Het、-C₁ - C₆アルキル-Ar、及び-C₁ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹とR²とが、それらに結び付けられた炭素と一緒に3～5員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、前記複素環はN、O及びSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、前記C₁ - C₆アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各R³は同じであるかまたは異なっており、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキル-Ar、-C₀ - C₆アルキル-Het、-C₀ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキル、-C₀ - C₆アルキル-CO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-CONR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-SO₃H、-C₀ - C₆アルキル-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-SOR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-OCOR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-OOC(O)OR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、及び-C₀ - C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵から選択され、前記C₁ - C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各R⁴及びR⁵は独立してH、ハロ、C₁ - C₆アルキル、-C₀ - C₆アルキル-H

10

20

30

40

50

e t、-C₀-C₆アルキル-A r、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；

R⁶及びR⁷は各々独立してH、ハロ、C₁-C₆アルキル、-C₀-C₆アルキル-H e t、-C₀-C₆アルキル-A r、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；

R⁸及びR⁹は各々独立してH、ハロ、C₁-C₆アルキル、-C₀-C₆アルキル-H e t、-C₀-C₆アルキル-A r、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；

R¹⁰及びR¹¹は各々独立してH、C₁-C₁₂アルキル、C₃-C₁₂アルケニル、C₃-C₁₂アルキニル、-C₀-C₈アルキル-A r、-C₀-C₈アルキル-H e t、-C₀-C₈アルキル-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-O-A r、-C₀-C₈アルキル-O-H e t、-C₀-C₈アルキル-O-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-S(O)_x-C₀-C₆アルキル、-C₀-C₈アルキル-S(O)_x-A r、-C₀-C₈アルキル-S(O)_x-H e t、-C₀-C₈アルキル-S(O)_x-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-NH-A r、-C₀-C₈アルキル-NH-H e t、-C₀-C₈アルキル-NH-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-N(C₁-C₄アルキル)-A r、-C₀-C₈アルキル-N(C₁-C₄アルキル)-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-A r、-C₀-C₈アルキル-H e t、及び-C₀-C₈アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、xが0、1もしくは2であるか、またはR¹⁰とR¹¹とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O及びSから選択される1つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する4~7員環の複素環を形成しており、前記C₁-C₁₂アルキル、C₃-C₁₂アルケニルまたはC₃-C₁₂アルキニルは場合によって、独立してハロ、-OH、-SH、-NH₂、-NH(無置換C₁-C₆アルキル)、-N(無置換C₁-C₆アルキル)(無置換C₁-C₆アルキル)、無置換-O C₁-C₆アルキル、-CO₂H、-CO₂(無置換C₁-C₆アルキル)、-CONH₂、-CONH(無置換C₁-C₆アルキル)、-CO(無置換C₁-C₆アルキル)(無置換C₁-C₆アルキル)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(無置換C₁-C₆アルキル)及び-SO₂N(無置換C₁-C₆アルキル)(無置換C₁-C₆アルキル)の群から選択される置換基の1つ以上で置換されており；

R¹²は、H、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-A r、-C₀-C₆アルキル-H e t、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；

各R¹³及び各R¹⁴は独立してH、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-A r、-C₀-C₆アルキル-H e t、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹³とR¹⁴とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O及びSから選択される1つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する4~7員環の複素環を形成しており；さらに

R¹⁵は、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-A r、-C₀-C₆アルキル-H e t、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択される】

の化合物または薬学的に許容されるその塩とを混合することを含む、製剤を生産する方法。

【請求項 37】

式IIの前記化合物または薬学的に許容されるその塩を前記親油性ビヒクル中に溶解させることを含む、請求項36に記載の方法。

【請求項 38】

前記方法がさらに、脂肪酸のナトリウム塩を添加することを含む、請求項36または請求項37に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 3 9】

脂肪酸の前記ナトリウム塩が、式Ⅱの前記化合物または前記薬学的に許容されるその塩よりも前に前記親油性ビヒクルに添加される、請求項36～38のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 4 0】

脂肪酸の前記ナトリウム塩を添加した時に塩化ナトリウムが析出する、請求項36～39のいずれか1項に記載の方法。

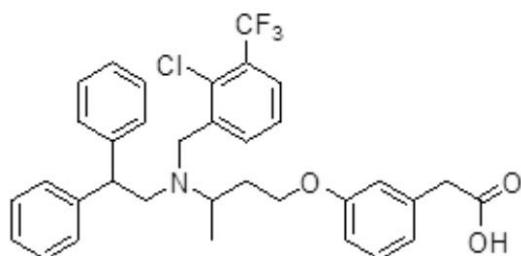
【請求項 4 1】

前記方法がさらに、安定化剤を添加することを含む、請求項36～40のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項 4 2】

前記化合物が、

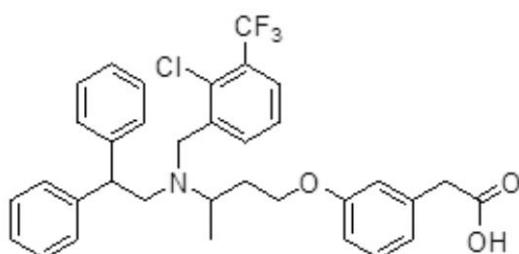
【化7】

20

または薬学的に許容されるその塩である、請求項36～41のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記化合物が、

【化8】

30

の塩酸塩である、請求項36～42のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記親油性ビヒクルが少なくとも1つのリノール酸グリセロールを含む、請求項36～43のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記親油性ビヒクルが少なくとも1つのラウリン酸マクロゴール-32グリセリルを含む、請求項36～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 4 6】

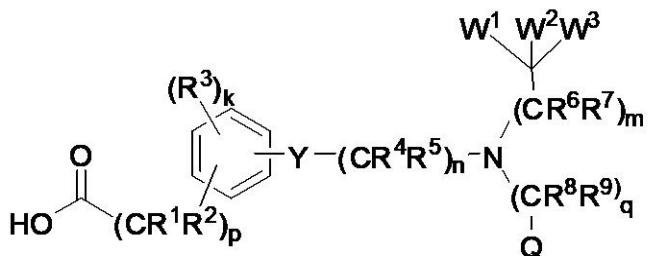
前記安定化剤がEDTA及び/またはクエン酸ナトリウムを含む、請求項36～45のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項 4 7】

式Ⅱ：

【化9】



I I

10

〔ここで、

Yは、-O-、-S-、-N(R¹~²)-、及び-C(R⁴)(R⁵)-から選択され；

W¹は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びHetから選択され、前記C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-OR¹~²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-CO COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-O C(O)NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-O C(O)OR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³C(O)NR¹~³R¹~⁴、及び-C₀-C₆アルキル-NR¹~³COR¹~⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、前記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W²は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-OR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-O COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³CNR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、前記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており、前記-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルの前記C₃-C₇シクロアルキル、Ar及びHet部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-OR¹~²、-C₀-C₆アルキル-SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-OR¹~²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-O COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-O C(O)NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-O C(O)OR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³C(O)NR¹~³R¹~⁴、及び-C₀-C₆アルキル-NR¹~³COR¹~⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、前記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

40

50

W³は、H、ハロ、C₁ - C₆アルキル、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキルSR¹²、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-CO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(ONR¹³R¹⁴)、-C₀ - C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-O-CO₂R¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-OCONR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-Het、-C₁ - C₆アルキル-Ar及び-C₁ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキルからなる群から選択され、前記C₁ - C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

Qは、C₃ - C₈シクロアルキル、Ar及びHetから選択され、前記C₃ - C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキルCO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀ - C₆アルキルCONR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキルNR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-SO₃H、-C₀ - C₆アルキル-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-SOR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-O-COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)OR¹⁵、-C₀ - C₆アルキルNR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、及び-C₀ - C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、前記C₁ - C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

pは0～8であり；

nは2～8であり；

mは0または1であり；

qは0または1であり；

各R¹及びR²は独立してH、ハロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-SR¹²、-C₁ - C₆アルキル-Het、-C₁ - C₆アルキル-Ar、及び-C₁ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹とR²とが、それらに結び付けられた炭素と一緒に3～5員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、前記複素環はN、O及びSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、前記C₁ - C₆アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各R³は同じであるかまたは異なっており、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキル-Ar、-C₀ - C₆アルキル-Het、-C₀ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキル、-C₀ - C₆アルキル-CO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-CONR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-SO₃H、-C₀ - C₆アルキル-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-SOR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-O-COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)OR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、及び-C₀ - C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵から選択され、前記C₁ - C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各R⁴及びR⁵は独立してH、ハロ、C₁ - C₆アルキル、-C₀ - C₆アルキル-Het、-C₀ - C₆アルキル-Ar、及び-C₀ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキルから選択され；

10

20

30

40

50

R⁶ 及び R⁷ は各々独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、-C₀ - C₆ アルキル - Het、-C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R⁸ 及び R⁹ は各々独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、-C₀ - C₆ アルキル - Het、-C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R¹⁰ 及び R¹¹ は各々独立して H、C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニル、C₃ - C₁₂ アルキニル、-C₀ - C₈ アルキル - Ar、-C₀ - C₈ アルキル - Het、-C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキル、-C₀ - C₈ アルキル - O - Ar、-C₀ - C₈ アルキル - O - Het、-C₀ - C₈ アルキル - O - C₃ - C₇ シクロアルキル、-C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - C₀ - C₆ アルキル、-C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - Ar、-C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - Het、-C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - C₃ - C₇ シクロアルキル、-C₀ - C₈ アルキル - NH - Ar、-C₀ - C₈ アルキル - NH - Het、-C₀ - C₈ アルキル - NH - C₃ - C₇ シクロアルキル、-C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Ar、-C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Het、-C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - C₃ - C₇ シクロアルキル、-C₀ - C₈ アルキル - Ar、-C₀ - C₈ アルキル - Het、及び -C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され、x が 0、1 もしくは 2 であるか、または R¹⁰ と R¹¹ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており、前記 C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニルまたは C₃ - C₁₂ アルキニルは場合によって、独立してハロ、-OH、-SH、-NH₂、-NH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、-N(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、無置換 -OC₁ - C₆ アルキル、-CO₂H、-CO₂(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、-CONH₂、-CONH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、-CON(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)及び -SO₂N(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)の群から選択される置換基の 1 つ以上で置換されており；

R¹² は、H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、-C₀ - C₆ アルキル - Ar、-C₀ - C₆ アルキル - Het、及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

各 R¹³ 及び各 R¹⁴ は独立して H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、-C₀ - C₆ アルキル - Ar、-C₀ - C₆ アルキル - Het、及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹³ と R¹⁴ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており；さらに

R¹⁵ は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、-C₀ - C₆ アルキル - Ar、-C₀ - C₆ アルキル - Het、及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択される】

の化合物または薬学的に許容されるその塩と、

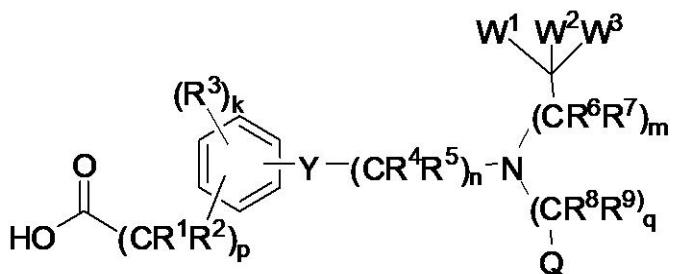
前記式 II の前記化合物または前記薬学的に許容されるその塩が可溶である、少なくとも 1 つの親油性賦形剤を含む親油性ビヒクルと

を含む製剤であって、pH が約 pH 4 ~ 約 pH 8 である、前記製剤。

【請求項 48】

式 II :

【化10】



I I

10

〔ここで、

Y は、-O-、-S-、-N($R^{1\sim 2}$)-、及び-C(R^4)(R^5)-から選択され；

W^1 は、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_0\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、アリール及びHetから選択され、前記 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_6$ アルケニル、 $C_3\sim C_6$ アルキニル、- $C_0\sim C_6$ アルキル- $CO_2R^{1\sim 2}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-C(O)SR $^{1\sim 2}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-CONR $^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-COR $^{1\sim 5}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-NR $^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-SR $^{1\sim 2}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-OR $^{1\sim 2}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-SO $_3H$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-SO $_2NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-SO $_2R^{1\sim 2}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-SOR $^{1\sim 5}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-COR $^{1\sim 5}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-O-C(O)NR $^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-O-C(O)OR $^{1\sim 5}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-NR $^{1\sim 3}C(O)NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、及び- $C_0\sim C_6$ アルキル-NR $^{1\sim 3}COR^{1\sim 5}$ から選択される1つ以上の基で置換されており、前記 $C_1\sim C_6$ アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W^2 は、H、ハロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、- $C_0\sim C_6$ アルキル-NR $^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-SR $^{1\sim 2}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-OR $^{1\sim 2}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキル-CO $_2R^{1\sim 2}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ尔-C(O)SR $^{1\sim 2}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-CONR $^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-COR $^{1\sim 5}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-O-COR $^{1\sim 5}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-OCONR $^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-NR $^{1\sim 3}COR^{1\sim 5}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-He t、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-Ar及び- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-C $_3\sim C_7$ シクロアルキルから選択され、前記 $C_1\sim C_6$ アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており、前記- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-He t、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-Ar及び- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-C $_3\sim C_7$ シクロアルキ爾の前記 $C_3\sim C_7$ シクロアルキ爾、Ar及びHe t部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_6$ アルケニル、 $C_3\sim C_6$ アルキニル、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-CO $_2R^{1\sim 2}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-C(O)SR $^{1\sim 2}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-CONR $^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-COR $^{1\sim 5}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-NR $^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-SR $^{1\sim 2}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-OR $^{1\sim 2}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-SO $_3H$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-SO $_2NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-SO $_2R^{1\sim 2}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-SOR $^{1\sim 5}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-OCOR $^{1\sim 5}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-O-C(O)NR $^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-O-C(O)OR $^{1\sim 5}$ 、- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-NR $^{1\sim 3}C(O)NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ 、及び- $C_0\sim C_6$ アルキ爾-NR $^{1\sim 3}COR^{1\sim 5}$ から選択される1つ以上の基で置換されており、前記 $C_1\sim C_6$ アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

40

50

W³は、H、ハロ、C₁ - C₆アルキル、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキルSR¹²、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-CO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(ONR¹³R¹⁴)、-C₀ - C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-O-CO-R¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-OCONR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-Het、-C₁ - C₆アルキル-Ar及び-C₁ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキルからなる群から選択され、前記C₁ - C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

Qは、C₃ - C₈シクロアルキル、Ar及びHetから選択され、前記C₃ - C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキルCO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀ - C₆アルキルCONR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキルNR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-SO₃H、-C₀ - C₆アルキル-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-SOR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-OCOR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)OR¹⁵、-C₀ - C₆アルキルNR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、及び-C₀ - C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、前記C₁ - C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

pは0～8であり；

nは2～8であり；

mは0または1であり；

qは0または1であり；

各R¹及びR²は独立してH、ハロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-SR¹²、-C₁ - C₆アルキル-Het、-C₁ - C₆アルキル-Ar、及び-C₁ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹とR²とが、それらに結び付けられた炭素と一緒に3～5員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、前記複素環はN、O及びSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、前記C₁ - C₆アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各R³は同じであるかまたは異なっており、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキル-Ar、-C₀ - C₆アルキル-Het、-C₀ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキル、-C₀ - C₆アルキル-CO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-CONR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-SO₃H、-C₀ - C₆アルキル-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-SOR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-OCOR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)OR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、及び-C₀ - C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵から選択され、前記C₁ - C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各R⁴及びR⁵は独立してH、ハロ、C₁ - C₆アルキル、-C₀ - C₆アルキル-Het、-C₀ - C₆アルキル-Ar、及び-C₀ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキルから選択され；

10

20

30

40

50

R⁶ 及び R⁷ は各々独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、-C₀ - C₆ アルキル - Het、-C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R⁸ 及び R⁹ は各々独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、-C₀ - C₆ アルキル - Het、-C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R¹⁰ 及び R¹¹ は各々独立して H、C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニル、C₃ - C₁₂ アルキニル、-C₀ - C₈ アルキル - Ar、-C₀ - C₈ アルキル - Het、-C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキル、-C₀ - C₈ アルキル - O - Ar、-C₀ - C₈ アルキル - O - Het、-C₀ - C₈ アルキル - O - C₃ - C₇ シクロアルキル、-C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - C₀ - C₆ アルキル、-C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - Ar、-C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - Het、-C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - C₃ - C₇ シクロアルキル、-C₀ - C₈ アルキル - NH - Ar、-C₀ - C₈ アルキル - NH - Het、-C₀ - C₈ アルキル - NH - C₃ - C₇ シクロアルキル、-C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Ar、-C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Het、-C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - C₃ - C₇ シクロアルキル、-C₀ - C₈ アルキル - Ar、-C₀ - C₈ アルキル - Het、及び -C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され、x が 0、1 もしくは 2 であるか、または R¹⁰ と R¹¹ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており、前記 C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニルまたは C₃ - C₁₂ アルキニルは場合によって、独立してハロ、-OH、-SH、-NH₂、-NH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、-N(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、無置換 -OC₁ - C₆ アルキル、-CO₂H、-CO₂(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、-CONH₂、-CONH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、-CON(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)及び -SO₂N(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)の群から選択される置換基の 1 つ以上で置換されており；

R¹² は、H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、-C₀ - C₆ アルキル - Ar、-C₀ - C₆ アルキル - Het、及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

各 R¹³ 及び各 R¹⁴ は独立して H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、-C₀ - C₆ アルキル - Ar、-C₀ - C₆ アルキル - Het、及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹³ と R¹⁴ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており；さらに

R¹⁵ は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、-C₀ - C₆ アルキル - Ar、-C₀ - C₆ アルキル - Het、及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択される】

の化合物または薬学的に許容されるその塩と、

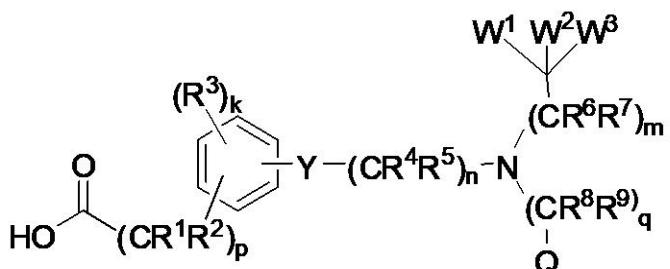
式 I I の前記化合物または前記薬学的に許容されるその塩が可溶である、少なくとも 1 つの親油性賦形剤を含む親油性ビヒクルと

を含む製剤であって、40 の温度及び 75 % の相対湿度で 1 週間、3 週間、3 ヶ月間または 6 ヶ月間保存した後での前記製剤中の式 I I の前記化合物または薬学的に許容されるその塩の量の減少が約 2 % 未満である、前記製剤。

【請求項 4 9】

式 I I :

【化11】



10

〔ここで、

Yは、-O-、-S-、-N(R¹~²)-、及び-C(R⁴)(R⁵)-から選択され；

W¹は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びHetから選択され、前記C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-OR¹~²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-CO COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-O C(O)NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-O C(O)OR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³C(O)NR¹~³R¹~⁴、及び-C₀-C₆アルキル-NR¹~³COR¹~⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、前記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W²は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-OR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹~²、-C₀-C₆アルキルCONR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-O COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³CONR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-CO COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、前記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており、前記-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルの前記C₃-C₇シクロアルキル、Ar及びHet部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-OR¹~²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-O CONR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-O COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-O C(O)NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-O C(O)OR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³C(O)NR¹~³R¹~⁴、及び-C₀-C₆アルキル-NR¹~³COR¹~⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、前記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

20

30

40

50

W³は、H、ハロ、C₁ - C₆アルキル、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキルSR¹²、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-CO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(ONR¹³R¹⁴)、-C₀ - C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-O-CO-R¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-OCONR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-Het、-C₁ - C₆アルキル-Ar及び-C₁ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキルからなる群から選択され、前記C₁ - C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

Qは、C₃ - C₈シクロアルキル、Ar及びHetから選択され、前記C₃ - C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキルCO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀ - C₆アルキルCONR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキルNR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-SO₃H、-C₀ - C₆アルキル-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-SOR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-OCOR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)OR¹⁵、-C₀ - C₆アルキルNR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、及び-C₀ - C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、前記C₁ - C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

pは0～8であり；

nは2～8であり；

mは0または1であり；

qは0または1であり；

各R¹及びR²は独立してH、ハロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-SR¹²、-C₁ - C₆アルキル-Het、-C₁ - C₆アルキル-Ar、及び-C₁ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹とR²とが、それらに結び付けられた炭素と一緒に3～5員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、前記複素環はN、O及びSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、前記C₁ - C₆アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各R³は同じであるかまたは異なっており、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキル-Ar、-C₀ - C₆アルキル-Het、-C₀ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキル、-C₀ - C₆アルキル-CO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-CONR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SR¹²、-C₀ - C₆アルキル-OR¹²、-C₀ - C₆アルキル-SO₃H、-C₀ - C₆アルキル-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-SO₂R¹²、-C₀ - C₆アルキル-SOR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-OCOR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)OR¹⁵、-C₀ - C₆アルキル-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、及び-C₀ - C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵から選択され、前記C₁ - C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各R⁴及びR⁵は独立してH、ハロ、C₁ - C₆アルキル、-C₀ - C₆アルキル-Het、-C₀ - C₆アルキル-Ar、及び-C₀ - C₆アルキル-C₃ - C₇シクロアルキルから選択され；

10

20

30

40

50

R⁶ 及び R⁷ は各々独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - Het、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R⁸ 及び R⁹ は各々独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - Het、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R¹⁰ 及び R¹¹ は各々独立して H、C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニル、C₃ - C₁₂ アルキニル、- C₀ - C₈ アルキル - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - Het、- C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - O - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - O - Het、- C₀ - C₈ アルキル - O - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - C₀ - C₆ アルキル、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - Het、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - NH - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - NH - Het、- C₀ - C₈ アルキル - NH - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Het、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - Het、及び - C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され、x が 0、1 もしくは 2 であるか、または R¹⁰ と R¹¹ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており、前記 C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニルまたは C₃ - C₁₂ アルキニルは場合によって、独立してハロ、- OH、- SH、- NH₂、- NH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- N(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、無置換 - OC₁ - C₆ アルキル、- CO₂H、- CO₂(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- CONH₂、- CONH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- CON(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- SO₃H、- SO₂NH₂、- SO₂NH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)及び - SO₂N(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)の群から選択される置換基の 1 つ以上で置換されており；

R¹² は、H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

各 R¹³ 及び各 R¹⁴ は独立して H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹³ と R¹⁴ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており；さらに

R¹⁵ は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択される】

の化合物または薬学的に許容されるその塩と、

式 II の前記化合物または前記薬学的に許容されるその塩が可溶である、少なくとも 1 つの親油性賦形剤を含む親油性ビヒクルと

を含む製剤であって、前記親油性ビヒクルが少なくとも 1 つの脂質賦形剤及び少なくとも 1 つの界面活性剤を含む、前記製剤。

【請求項 50】

前記少なくとも 1 つの親油性賦形剤が脂質賦形剤を含む、請求項 47 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 51】

前記少なくとも 1 つの親油性賦形剤が界面活性剤を含む、請求項 47、請求項 48 及び

10

20

30

40

50

請求項 5 0 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 5 2】

前記親油性ビヒクルが少なくとも 1 つの脂質賦形剤及び少なくとも 1 つの界面活性剤を含む、請求項 4 7、請求項 4 8、請求項 5 0 及び請求項 5 1 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 5 3】

親油性ビヒクル含有量が前記製剤の総重量の少なくとも 60 重量%、少なくとも約 70 重量%または少なくとも約 80 重量%である、請求項 4 7 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 5 4】

緩衝剤をさらに含む、請求項 4 7 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 5 5】

前記緩衝剤が弱塩基である、請求項 5 4 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 5 6】

前記弱塩基が脂溶性または部分的脂溶性カルボン酸塩である、請求項 5 5 に記載の製剤。

【請求項 5 7】

前記脂溶性カルボン酸塩が、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、ミリストレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコセン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸及び / またはバクセン酸のナトリウム、カリウム、マグネシウム及び / またはカルシウム塩からなる群から選択される少なくとも 1 つである、請求項 5 6 に記載の製剤。

【請求項 5 8】

オレイン酸ナトリウムを含む、請求項 4 7 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 5 9】

脂溶性カルボン酸塩含有量が、式 I I の前記化合物または前記薬学的に許容されるその塩に関して約 1 . 1 モル当量 ~ 約 3 モル当量である、請求項 5 6 または請求項 5 7 に記載の製剤。

【請求項 6 0】

オレイン酸ナトリウム含有量が、式 I I の前記化合物または薬学的に許容されるその塩に関して少なくとも約 1 . 1 モル当量である、請求項 5 8 に記載の製剤。

【請求項 6 1】

前記製剤の前記 pH が約 pH 5 ~ 約 pH 7 である、請求項 4 7 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 6 2】

前記親油性ビヒクルの脂質賦形剤含有量が約 40 重量% ~ 約 80 重量% である、請求項 4 7 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 6 3】

前記脂質賦形剤がモノグリセリド、ジグリセリド及び / またはトリグリセリドを含む、請求項 4 7 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 6 4】

前記脂質賦形剤が少なくとも 1 つのリノール酸グリセロールを含む、請求項 4 7 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 6 5】

前記親油性ビヒクルの界面活性剤含有量が約 20 重量% ~ 約 60 重量% である、請求項 4 7 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 6 6】

前記親油性ビヒクルの界面活性剤含有量が約 80 重量% ~ 約 100 重量% である、請求項 4 7 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 6 7】

10

20

30

40

50

前記界面活性剤が少なくとも 1 つのラウリン酸マクロゴール - 3 2 グリセリルを含む、請求項 4 7 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 6 8】

安定化剤をさらに含む、請求項 4 7 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 6 9】

前記安定化剤が抗酸化物質である、請求項 6 8 に記載の製剤。

【請求項 7 0】

前記抗酸化物質が、クエン酸ナトリウム、BHT (ブチル化ヒドロキシトルエン) 及び BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール) のうちの少なくとも 1 つである、請求項 6 9 に記載の製剤。

10

【請求項 7 1】

前記安定化剤が、ビタミン E - TPGS (コハク酸 D - - トコフェリルポリエチレングリコール 1 0 0 0) 及び EDTA (エチレンジアミン四酢酸) のうちの少なくとも 1 つである、請求項 6 8 に記載の製剤。

【請求項 7 2】

式 I I の前記化合物が塩酸塩である、請求項 4 7 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 7 3】

式 I I の前記化合物が脂肪酸カルボキシレート塩である、請求項 4 7 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の製剤。

20

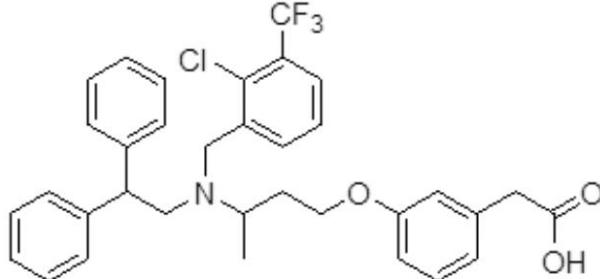
【請求項 7 4】

式 I I の前記化合物がオレエート塩である、請求項 4 7 ~ 7 1 または請求項 7 3 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 7 5】

式 I I の前記化合物が化合物 (I) :

【化 1 2】



30

または薬学的に許容されるその塩
を含む、請求項 4 7 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 7 6】

式 I I の前記化合物が前記化合物 (I) の塩酸塩を含む、請求項 7 5 に記載の製剤。

【請求項 7 7】

式 I I の前記化合物が前記化合物 (I) の脂肪酸カルボキシレート塩を含む、請求項 7 5 に記載の製剤。

40

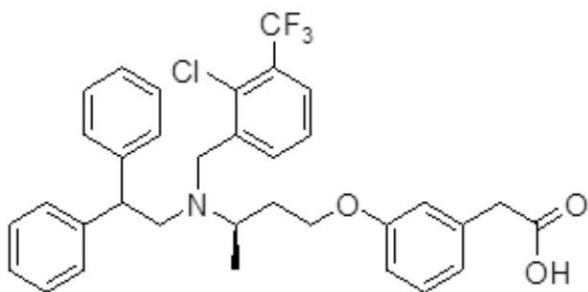
【請求項 7 8】

式 I I の前記化合物が化合物 (I) のオレエート塩を含む、請求項 7 7 に記載の製剤。

【請求項 7 9】

式 I I の前記化合物が化合物 (I I) :

【化13】



または薬学的に許容されるその塩

10

を含む、請求項47～71のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項80】

式IIの前記化合物が前記化合物(II)の塩酸塩を含む、請求項79に記載の製剤。

【請求項81】

式IIの前記化合物が前記化合物(II)の脂肪酸カルボキシレート塩を含む、請求項79に記載の製剤。

【請求項82】

式IIの前記化合物が前記化合物(II)のオレエート塩を含む、請求項81に記載の製剤。

【請求項83】

約10mg～約200mg、約10mg～約100mg、または約10mg～約40mgの前記化合物(II)または前記薬学的に許容されるその塩を含む、請求項79～82のいずれか1項に記載の製剤。

20

【請求項84】

前記親油性ビヒクルの前記脂質賦形剤含有量が約40重量%～約80重量%であり、前記親油性ビヒクルの前記界面活性剤含有量が約20重量%～約60重量%であり、前記製剤の約2重量%から前記製剤の約10重量%までが脂溶性カルボン酸塩である、請求項83に記載の製剤。

【請求項85】

約10mg～約40mgの前記化合物(II)または前記薬学的に許容されるその塩を含む、請求項84に記載の製剤。

30

【請求項86】

約0.1重量%～約1重量%のEDTA、及び/または
約0.1重量%～約1重量%のクエン酸ナトリウム
をさらに含む、請求項83または請求項84に記載の製剤。

【請求項87】

前記脂質賦形剤が少なくとも1つのリノール酸グリセロールを含む、請求項83～86のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項88】

前記界面活性剤が少なくとも1つのラウリン酸マクロゴール-32グリセリルを含む、請求項85～87のいずれか1項に記載の製剤。

40

【請求項89】

前記脂溶性カルボン酸塩がオレイン酸ナトリウムである、請求項83～88のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項90】

式IIの前記化合物または前記薬学的に許容されるその塩が、前記親油性ビヒクル中に溶解している、請求項47～89のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項91】

自己乳化性である、請求項47～90のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項92】

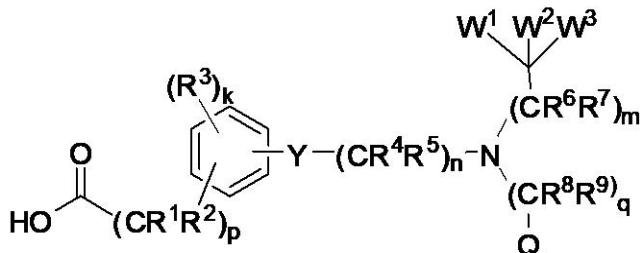
50

前記製剤が半固体懸濁液である、請求項 47～91 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 93】

少なくとも 1 つの親油性賦形剤を含む親油性ビヒクルと、式 II：

【化 14】



II

[ここで、

Y は、 -O-、 -S-、 -N(R¹~²) - 及び -C(R⁴)(R⁵)(R⁶) - から選択され；

W¹ は、 C₁ - C₆ アルキル、 C₀ - C₆ アルキル、 C₃ - C₆ シクロアルキル、アリール及び Het から選択され、前記 C₁ - C₈ アルキル、 C₃ - C₈ シクロアルキル、Ar 及び Het は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆ アルキル、 C₃ - C₆ アルケニル、 C₃ - C₆ アルキニル、 -C₀ - C₆ アルキル - CO₂R¹~²、 -C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR¹~²、 -C₀ - C₆ アルキル - CONR¹~³R¹~⁴、 -C₀ - C₆ アルキル - COR¹~⁵、 -C₀ - C₆ アルキル - NR¹~³R¹~⁴、 -C₀ - C₆ アルキル - SR¹~²、 -C₀ - C₆ アルキル - OR¹~²、 -C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、 -C₀ - C₆ アルキル - SO₂NR¹~³R¹~⁴、 -C₀ - C₆ アルキル - SO₂R¹~²、 -C₀ - C₆ アルキル - SOR¹~⁵、 -C₀ - C₆ アルキル - COR¹~⁵、 -C₀ - C₆ アルキル - OOC(O)NR¹~³R¹~⁴、 -C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR¹~⁵、 -C₀ - C₆ アルキル - NR¹~³C(O)OR¹~⁵、 -C₀ - C₆ アルキル - NR¹~³C(O)NR¹~³R¹~⁴、及び -C₀ - C₆ アルキル - NR¹~³C(O)NR¹~³R¹~⁴ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、前記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

W² は、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、 -C₀ - C₆ アルキル - NR¹~³R¹~⁴、 -C₀ - C₆ アルキル - SR¹~²、 -C₀ - C₆ アルキル - OR¹~²、 -C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR¹~²、 -C₀ - C₆ アルキル - CONR¹~³R¹~⁴、 -C₀ - C₆ アルキル - COR¹~⁵、 -C₀ - C₆ アルキル - OOCOR¹~⁵、 -C₀ - C₆ アルキル - NR¹~³CNR¹~³R¹~⁴、 -C₀ - C₆ アルキル - NR¹~³COR¹~⁵、 -C₀ - C₆ アルキル - H_{et}、 -C₀ - C₆ アルキル - Ar 及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され、前記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており、前記 -C₀ - C₆ アルキル - H_{et}、 -C₀ - C₆ アルキル - Ar 及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルの前記 C₃ - C₇ シクロアルキル、Ar 及び H_{et} 部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、 -C₀ - C₆ アルキル - CO₂R¹~²、 -C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR¹~²、 -C₀ - C₆ アルキル - CONR¹~³R¹~⁴、 -C₀ - C₆ アルキル - COR¹~⁵、 -C₀ - C₆ アルキル - NR¹~³R¹~⁴、 -C₀ - C₆ アルキル - SR¹~²、 -C₀ - C₆ アルキル - OR¹~²、 -C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、 -C₀ - C₆ アルキル - SO₂NR¹~³R¹~⁴、 -C₀ - C₆ アルキル - SO₂R¹~²、 -C₀ - C₆ アルキル - SOR¹~⁵、 -C₀ - C₆ アルキル - OCOR¹~⁵、 -C₀ - C₆ アルキル - OOC(O)NR¹~³R¹~⁴、 -C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR¹~⁵、 -C₀ - C₆ アルキル -

10

20

30

40

50

キル - NR¹NR³C(O)NR¹NR³R¹⁴、及び - C₀-C₆アルキル - NR¹NR³COR¹⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、前記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W³は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、-C₀-C₆アルキル - NR¹NR³R¹⁴、-C₀-C₆アルキルSR¹²、-C₀-C₆アルキル - OR¹²、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹²、-C₀-C₆アルキル - C(O)SR¹²、-C₀-C₆アルキル - CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル - COR¹⁵、-C₀-C₆アルキル - OCO₂R¹⁵、-C₀-C₆アルキル - OCNR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル - NR¹NR³COR¹⁵、-C₀-C₆アルキル - H_{et}、-C₁-C₆アルキル - Ar及び - C₁-C₆アルキル - C₃-C₇シクロアルキルからなる群から選択され、前記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

Qは、C₃-C₈シクロアルキル、Ar及びH_{et}から選択され、前記C₃-C₈シクロアルキル、Ar及びH_{et}は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキルCO₂R¹²、-C₀-C₆アルキル - C(O)SR¹²、-C₀-C₆アルキルCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル - COR¹⁵、-C₀-C₆アルキルNR¹NR³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル - SR¹²、-C₀-C₆アルキル - OR¹²、-C₀-C₆アルキル - SO₃H、-C₀-C₆アルキル - SO₂NR¹NR³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル - SO₂R¹²、-C₀-C₆アルキル - SOR¹⁵、-C₀-C₆アルキル - OCOR¹⁵、-C₀-C₆アルキル - OC(O)NR¹NR³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル - OC(O)OR¹⁵、-C₀-C₆アルキルNR¹NR³C(O)OR¹⁵、-C₀-C₆アルキル - NR¹NR³C(O)NR¹NR³R¹⁴、及び - C₀-C₆アルキル - NR¹NR³COR¹⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、前記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

pは0～8であり；

nは2～8であり；

mは0または1であり；

qは0または1であり；

各R¹及びR²は独立してH、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル - NR¹NR³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル - OR¹²、-C₀-C₆アルキル - SR¹²、-C₁-C₆アルキル - H_{et}、-C₁-C₆アルキル - Ar、及び - C₁-C₆アルキル - C₃-C₇シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹とR²とが、それらに結び付けられた炭素と一緒に3～5員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、前記複素環はN、O及びSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、前記C₁-C₆アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各R³は同じであるかまたは異なっており、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル - Ar、-C₀-C₆アルキル - H_{et}、-C₀-C₆アルキル - C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₆アルキル - CO₂R¹²、-C₀-C₆アルキル - C(O)SR¹²、-C₀-C₆アルキル - CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル - COR¹⁵、-C₀-C₆アルキル - NR¹NR³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル - SR¹²、-C₀-C₆アルキル - OR¹²、-C₀-C₆アルキル - SO₃H、-C₀-C₆アルキル - SO₂NR¹NR³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル - SO₂R¹²、-C₀-C₆アルキル - SOR¹⁵、-C₀-C₆アルキル - OCOR¹⁵、-C₀-C₆アルキル - OC(O)NR¹NR³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル - OC(O)OR¹⁵、-C₀-C₆アルキル - NR¹NR³C(O)OR¹⁵、-C₀-C₆アルキル - NR¹NR³COR¹⁵から選択され、前記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R⁴ 及び R⁵ は独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - H e t、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R⁶ 及び R⁷ は各々独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - H e t、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R⁸ 及び R⁹ は各々独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - H e t、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R¹⁰ 及び R¹¹ は各々独立して H、C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニル、C₃ - C₁₂ アルキニル、- C₀ - C₈ アルキル - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - H e t、- C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - O - A r、- C₀ - C₈ アルキル - O - H e t、- C₀ - C₈ アルキル - O - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - C₀ - C₆ アルキル、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - A r、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - H e t、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - NH - A r、- C₀ - C₈ アルキル - NH - H e t、- C₀ - C₈ アルキル - NH - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - A r、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - H e t、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - A r、- C₀ - C₈ アルキル - H e t、及び - C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され、x が 0、1 もしくは 2 であるか、または R¹⁰ と R¹¹ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており、前記 C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニルまたは C₃ - C₁₂ アルキニルは場合によって、独立してハロ、- OH、- SH、- NH₂、- NH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- N(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、無置換 - OC₁ - C₆ アルキル、- CO₂H、- CO₂(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- CONH₂、- CONH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- CON(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- SO₃H、- SO₂NH₂、- SO₂NH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)及び - SO₂N(無置換 C₁ - C₆ アルキル)の群から選択される置換基の 1 つ以上で置換されており；

R¹² は、H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - H e t、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

各 R¹³ 及び各 R¹⁴ は独立して H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - H e t、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹³ と R¹⁴ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており；さらに

R¹⁵ は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - H e t、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択される】

の化合物または薬学的に許容されるその塩とを混合することを含む方法によって生産される製剤。

【請求項 94】

前記方法が、式 I I の前記化合物または前記薬学的に許容されるその塩を前記親油性ビヒクル中に溶解させることを含む、請求項 93 に記載の製剤。

【請求項 95】

前記方法がさらに、脂肪酸のナトリウム塩を添加することを含む、請求項 93 または請

10

20

30

40

50

求項 9 4 に記載の製剤。

【請求項 9 6】

前記脂肪酸の前記ナトリウム塩が、式 I I の前記化合物または前記薬学的に許容されるその塩よりも前に前記親油性ビヒクルに添加される、請求項 9 5 に記載の製剤。

【請求項 9 7】

前記脂肪酸の前記ナトリウム塩を添加した時に塩化ナトリウムが析出する、請求項 9 5 または請求項 9 6 に記載の製剤。

【請求項 9 8】

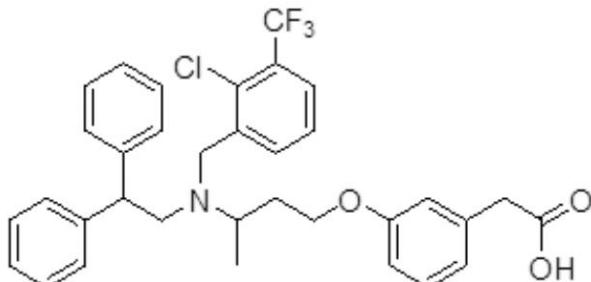
前記方法がさらに、安定化剤を添加することを含む、請求項 9 3 ~ 9 7 のいずれか 1 項に記載の製剤。

10

【請求項 9 9】

前記化合物が、

【化 1 5】



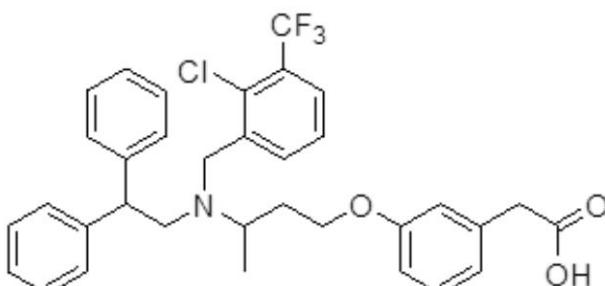
20

または薬学的に許容されるその塩である、請求項 9 3 ~ 9 8 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 1 0 0】

前記化合物が

【化 1 6】



30

の塩酸塩である、請求項 9 3 ~ 9 9 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 1 0 1】

前記親油性ビヒクルが少なくとも 1 つのリノール酸グリセロールを含む、請求項 9 3 ~ 1 0 0 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 1 0 2】

前記親油性ビヒクルが少なくとも 1 つのラウリン酸マクロゴール - 3 2 グリセリルを含む、請求項 9 3 ~ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の製剤。

40

【請求項 1 0 3】

前記安定化剤が E D T A 及び / またはクエン酸ナトリウムを含む、請求項 9 3 ~ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 1 0 4】

請求項 4 7 ~ 1 0 3 のいずれか 1 項に記載の製剤が入ったカプセル。

【請求項 1 0 5】

前記カプセルがゼラチンカプセルである、請求項 1 0 4 に記載のカプセル。

【請求項 1 0 6】

前記ゼラチンカプセルが硬ゼラチンカプセルまたは軟ゼラチンカプセルである、請求項

50

105に記載のカプセル。

【請求項107】

H P M C (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)カプセルである、請求項104に記載のカプセル。

【請求項108】

非ゼラチン軟シェルカプセルである、請求項104に記載のカプセル。

【請求項109】

請求項47～103のいずれか1項に記載の製剤または請求項104～108のいずれか1項に記載のカプセルを投与することを含む、治療方法。

【請求項110】

がんの治療のための、請求項47～103のいずれか1項に記載の製剤または請求項104～108のいずれか1項に記載のカプセルの使用。

【請求項111】

前記がんが、卵巣癌、乳癌、肺癌、神経膠芽腫、メラノーマ、膀胱癌、頭頸部癌、腎細胞癌、大腸癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、肝細胞癌腫、高度の神経内分泌腫瘍、及び／または小細胞癌腫、例えば肺癌である、請求項110に記載の使用。

【請求項112】

がんの治療に使用するための、またはがんの治療用の剤形の調製に使用するための、前記化合物(II)または前記薬学的に許容されるその塩を含む、請求項47～103に記載の製剤または請求項104～108に記載のカプセル。

【請求項113】

卵巣癌、乳癌、肺癌、神経膠芽腫、メラノーマ、膀胱癌、頭頸部癌、腎細胞癌、大腸癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、肝細胞癌腫、高度の神経内分泌腫瘍、及び／または小細胞癌腫、例えば肺癌の治療に使用するための、または卵巣癌、乳癌、肺癌、神経膠芽腫、メラノーマ、膀胱癌、頭頸部癌、腎細胞癌、大腸癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、肝細胞癌腫、高度の神経内分泌腫瘍、及び／または小細胞癌腫、例えば肺癌の治療用の剤形の調製に使用するための、化合物(II)または前記薬学的に許容されるその塩を含む、請求項47～103に記載の製剤または請求項104～108に記載のカプセル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2017年3月3日に出願された仮特許出願第62/466,955号の利益を請求するものであり、参照によりこの全体を本明細書に援用する。

【0002】

発明の分野

本発明は、改善された安定性を有する製剤に関する。

【背景技術】

【0003】

肝臓X受容体(LXR)は核内受容体転写因子である。LXR調節剤は、がんを含めた様々な疾患の治療に有用であることが見出されている。改善された安定性を有するそのような化合物の製剤を提供する必要がある。

【発明の概要】

【0004】

本発明の一態様は、式I：

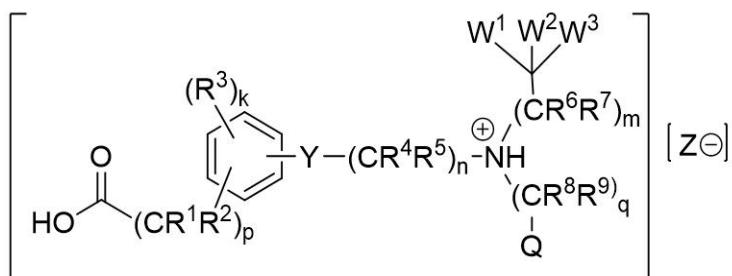
10

20

30

40

【化1】



I

10

【ここで、

【化2】

 Z^-

は脂肪酸カルボキシレートであり；

Yは、-O-、-S-、-N(R¹⁻²)-、及び-C(R⁴)(R⁵)-から選択され；

W¹は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びHetから選択され、上記C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-OR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O-C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-O-C(O)OR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³C(O)OR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、及び-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³COR¹⁻⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W²は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-OR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O-C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-O-C(O)OR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³C(O)OR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており、上記-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルのC₃-C₇シクロアルキル、Ar及びHet部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-OR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O-C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-O-C(O)OR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O-C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-O-C(O)OR¹⁻⁵から選択される1つ以上のハロ置換基で置換されており；

40

50

) OR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³C(O)OR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、 及び - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³COR¹⁵ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、 上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

W³ は、 H、 ハロ、 C₁ - C₆ アルキル、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル SR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - OR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - CO₂R¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - CONR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - COR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - OCO₁⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(NR¹³R¹⁴)、 - C₀ - C₆ アルキル NR¹³CONR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³COR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - Het、 - C₁ - C₆ アルキル - Ar 及び - C₁ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルからなる群から選択され、 上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

Q は、 C₃ - C₈ シクロアルキル、 Ar 及び Het から選択され、 上記 C₃ - C₈ シクロアルキル、 Ar 及び Het は場合によって無置換であるかまたは、 独立してハロ、 シアノ、 ニトロ、 C₁ - C₆ アルキル、 C₃ - C₆ アルケニル、 C₃ - C₆ アルキニル、 - C₀ - C₆ アルキル CO₂R¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル CONR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - COR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - SR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - OR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₂NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₂R¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - SOR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - OCOR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(O)NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル NR¹³C(O)OR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、 及び - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³COR¹⁵ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、 上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

p は 0 ~ 8 であり；

n は 2 ~ 8 であり；

m は 0 または 1 であり；

q は 0 または 1 であり；

各 R¹ 及び R² は独立して H、 ハロ、 C₁ - C₆ アルキル、 C₃ - C₆ アルケニル、 C₃ - C₆ アルキニル、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - OR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - SR¹²、 - C₁ - C₆ アルキル - Het、 - C₁ - C₆ アルキル - Ar、 及び - C₁ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、 R¹ と R² とが、 それらに結び付けられた炭素と一緒に 3 ~ 5 員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、 上記複素環は N、 O 及び S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、 上記 C₁ - C₆ アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R³ は同じであるかまたは異なっており、 独立してハロ、 シアノ、 ニトロ、 C₁ - C₆ アルキル、 C₃ - C₆ アルケニル、 C₃ - C₆ アルキニル、 - C₀ - C₆ アルキル - Ar、 - C₀ - C₆ アルキル - Het、 - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキル、 - C₀ - C₆ アルキル - CO₂R¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - CONR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - COR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - SR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - OR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₂NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₂R¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - SOR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - OCOR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(O)NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³C(O)OR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、 及び - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³COR¹⁵ から選択され、 上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって

10

20

30

40

50

無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各R⁴及びR⁵は独立してH、ハロ、C₁-C₆アルキル、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；R⁶及びR⁷は各々独立してH、ハロ、C₁-C₆アルキル、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；

R⁸及びR⁹は各々独立してH、ハロ、C₁-C₆アルキル、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；

R¹⁰及びR¹¹は各々独立してH、C₁-C₁₂アルキル、C₃-C₁₂アルケニル、C₃-C₁₂アルキニル、-C₀-C₈アルキル-Ar、-C₀-C₈アルキル-Het、-C₀-C₈アルキル-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-O-Ar、-C₀-C₈アルキル-O-Het、-C₀-C₈アルキル-O-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-S(O)_x-C₀-C₆アルキル、-C₀-C₈アルキル-S(O)_x-Ar、-C₀-C₈アルキル-S(O)_x-Het、-C₀-C₈アルキル-S(O)_x-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-NH-Ar、-C₀-C₈アルキル-NH-Het、-C₀-C₈アルキル-NH-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-N(C₁-C₄アルキル)-Ar、-C₀-C₈アルキル-N(C₁-C₄アルキル)-Het、-C₀-C₈アルキル-N(C₁-C₄アルキル)-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-Ar、-C₀-C₈アルキル-Het、及び-C₀-C₈アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、xが0、1もしくは2であるか、またはR¹⁰とR¹¹とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O及びSから選択される1つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する4~7員環の複素環を形成しており、上記C₁-C₁₂アルキル、C₃-C₁₂アルケニルまたはC₃-C₁₂アルキニルは場合によって、独立してハロ、-OH、-SH、-NH₂、-NH(無置換C₁-C₆アルキル)、-N(無置換C₁-C₆アルキル)(無置換C₁-C₆アルキル)、無置換-O-C₁-C₆アルキル、-CO₂H、-CO₂(無置換C₁-C₆アルキル)、-CONH₂、-CONH(無置換C₁-C₆アルキル)、-CON(無置換C₁-C₆アルキル)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(無置換C₁-C₆アルキル)及び-SO₂N(無置換C₁-C₆アルキル)の群から選択される置換基の1つ以上で置換されており；

R¹²は、H、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-Ar、-C₀-C₆アルキル-Het、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；

各R¹³及び各R¹⁴は独立してH、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-Ar、-C₀-C₆アルキル-Het、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹³とR¹⁴とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O及びSから選択される1つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する4~7員環の複素環を形成しており；さらに

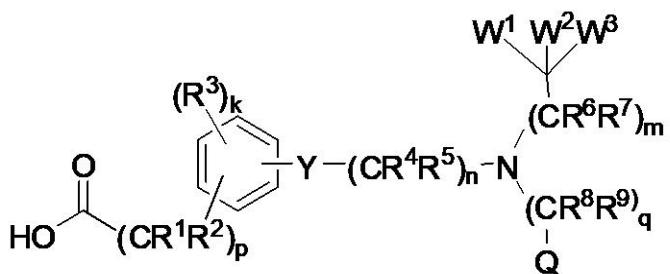
R¹⁵は、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-Ar、-C₀-C₆アルキル-Het、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択される】

の薬学的に許容される塩に関する。

【0005】

本発明の別の態様は、式II：

【化3】



10

〔ここで、

Yは、-O-、-S-、-N(R¹~²)-、及び-C(R⁴)(R⁵)-から選択され；

W¹は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びHetから選択され、上記C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-OR¹~²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-CO COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-O C(O)NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-O C(O)OR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³C(O)NR¹~³R¹~⁴、及び-C₀-C₆アルキル-NR¹~³COR¹~⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W²は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-OR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-O COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³C O NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており、上記-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルのC₃-C₇シクロアルキル、Ar及びHet部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-OR¹~²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-O COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-O C(O)NR¹~³R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-O C(O)OR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³C(O)NR¹~³R¹~⁴、及び-C₀-C₆アルキル-NR¹~³COR¹~⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

20

30

40

50

W^3 は、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR¹³R¹⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキルSR¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-OR¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-CO₂R¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C(O)SR¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C(ONR¹³R¹⁴)、 $-C_0 - C_6$ アルキル-COR¹⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキル-O-CO-R¹⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキル-OCONR¹³R¹⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR¹³COR¹⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキル-Het、 $-C_1 - C_6$ アルキル-Ar 及び $-C_1 - C_6$ アルキル-C₃-C₇ シクロアルキルからなる群から選択され、上記 $C_1 - C_6$ アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

Q は、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、Ar 及び Het から選択され、上記 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、Ar 及び Het は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ アルキニル、 $-C_0 - C_6$ アルキルCO₂R¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C(O)SR¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキルCONR¹³R¹⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキル-COR¹⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキルNR¹³R¹⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキル-SR¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-OR¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-SO₃H、 $-C_0 - C_6$ アルキル-SO₂NR¹³R¹⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキル-SO₂R¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-SOR¹⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキル-O-COR¹⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキル-O-C(O)NR¹³R¹⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキル-O-C(O)OR¹⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキルNR¹³C(O)OR¹⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴ 及び $-C_0 - C_6$ アルキル-NR¹³COR¹⁵ から選択される1つ以上の基で置換されており、上記 $C_1 - C_6$ アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

p は 0 ~ 8 であり；

n は 2 ~ 8 であり；

m は 0 または 1 であり；

q は 0 または 1 であり；

各 R¹ 及び R² は独立して H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ アルキニル、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR¹³R¹⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキル-OR¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-SR¹²、 $-C_1 - C_6$ アルキル-Het、 $-C_1 - C_6$ アルキル-Ar、及び $-C_1 - C_6$ アルキル-C₃-C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹ と R² とが、それらに結び付けられた炭素と一緒に 3 ~ 5員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、上記複素環は N、O 及び S から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、上記 $C_1 - C_6$ アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R³ は同じであるかまたは異なっており、独立してハロ、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ アルキニル、 $-C_0 - C_6$ アルキル-Ar、 $-C_0 - C_6$ アルキル-Het、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C₃-C₇ シクロアルキル、 $-C_0 - C_6$ アルキル-CO₂R¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C(O)SR¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-CONR¹³R¹⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキル-COR¹⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR¹³R¹⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキル-SR¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-OR¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-SO₃H、 $-C_0 - C_6$ アルキル-SO₂NR¹³R¹⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキル-SO₂R¹²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-SOR¹⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキル-O-COR¹⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキル-O-C(O)NR¹³R¹⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキル-O-C(O)OR¹⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴ 及び $-C_0 - C_6$ アルキル-NR¹³COR¹⁵ から選択され、上記 $C_1 - C_6$ アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R⁴ 及び R⁵ は独立して H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_0 - C_6$ アルキル-Het、 $-C_0 - C_6$ アルキル-Ar、及び $-C_0 - C_6$ アルキル-C₃-C₇ シクロアルキルから選択され；

10

20

30

40

50

R⁶ 及び R⁷ は各々独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - Het、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R⁸ 及び R⁹ は各々独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - Het、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R¹⁰ 及び R¹¹ は各々独立して H、C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニル、C₃ - C₁₂ アルキニル、- C₀ - C₈ アルキル - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - Het、- C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - O - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - O - Het、- C₀ - C₈ アルキル - O - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - C₀ - C₆ アルキル、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - Het、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - NH - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - NH - Het、- C₀ - C₈ アルキル - NH - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Het、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - Het、及び - C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され、x が 0、1 もしくは 2 であるか、または R¹⁰ と R¹¹ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており、上記 C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニルまたは C₃ - C₁₂ アルキニルは場合によって、独立してハロ、- OH、- SH、- NH₂、- NH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- N(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、無置換 - OC₁ - C₆ アルキル、- CO₂H、- CO₂(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- CONH₂、- CONH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- CON(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- SO₃H、- SO₂NH₂、- SO₂NH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)及び - SO₂N(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)の群から選択される置換基の 1 つ以上で置換されており；

R¹² は、H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

各 R¹³ 及び各 R¹⁴ は独立して H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹³ と R¹⁴ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており；さらに

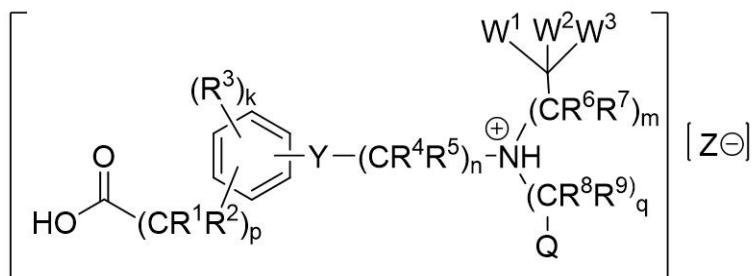
R¹⁵ は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択される】

の化合物または薬学的に許容されるその塩と、式 II の化合物または薬学的に許容されるその塩が可溶である、少なくとも 1 つの親油性賦形剤を含む親油性ビヒクルとを含む製剤であって、pH が約 pH 4 ~ 約 pH 8 である、当該製剤に関する。

【0006】

本発明の一態様では、本発明は、式 I :

【化4】



10

【ここで、

【化5】

 Z^-

は脂肪酸カルボキシレートであり；

Yは、-O-、-S-、-N(R¹⁻²)-、及び-C(R⁴)(R⁵)-から選択され；

W¹は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びHetから選択され、上記C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-OR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-CO COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-O C(O)OR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、及び-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³COR¹⁻⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W²は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-OR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており、上記-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルのC₃-C₇シクロアルキル、Ar及びHet部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-OR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-CO COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-O C(O)OR¹⁻⁵から選択される1つ以上のハロ置換基で置換されており；

20

30

40

50

) OR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³C(O)OR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、 及び - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³COR¹⁵ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、 上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

W³ は、 H、 ハロ、 C₁ - C₆ アルキル、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル SR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - OR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - CO₂R¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - CONR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - COR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - OCO₁⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(NR¹³R¹⁴)、 - C₀ - C₆ アルキル NR¹³CONR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³COR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - Het、 - C₁ - C₆ アルキル - Ar 及び - C₁ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルからなる群から選択され、 上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

Q は、 C₃ - C₈ シクロアルキル、 Ar 及び Het から選択され、 上記 C₃ - C₈ シクロアルキル、 Ar 及び Het は場合によって無置換であるかまたは、 独立してハロ、 シアノ、 ニトロ、 C₁ - C₆ アルキル、 C₃ - C₆ アルケニル、 C₃ - C₆ アルキニル、 - C₀ - C₆ アルキル CO₂R¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル CONR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - COR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - SR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - OR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₂NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₂R¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - SOR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - OCOR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(O)NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル NR¹³C(O)OR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、 及び - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³COR¹⁵ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、 上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

p は 0 ~ 8 であり；

n は 2 ~ 8 であり；

m は 0 または 1 であり；

q は 0 または 1 であり；

各 R¹ 及び R² は独立して H、 ハロ、 C₁ - C₆ アルキル、 C₃ - C₆ アルケニル、 C₃ - C₆ アルキニル、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - OR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - SR¹²、 - C₁ - C₆ アルキル - Het、 - C₁ - C₆ アルキル - Ar、 及び - C₁ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、 R¹ と R² とが、 それらに結び付けられた炭素と一緒に 3 ~ 5 員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、 上記複素環は N、 O 及び S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、 上記 C₁ - C₆ アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R³ は同じであるかまたは異なっており、 独立してハロ、 シアノ、 ニトロ、 C₁ - C₆ アルキル、 C₃ - C₆ アルケニル、 C₃ - C₆ アルキニル、 - C₀ - C₆ アルキル - Ar、 - C₀ - C₆ アルキル - Het、 - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキル、 - C₀ - C₆ アルキル - CO₂R¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - CONR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - COR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - SR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - OR¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₂NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₂R¹²、 - C₀ - C₆ アルキル - SOR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - OCOR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(O)NR¹³R¹⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³C(O)OR¹⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、 及び - C₀ - C₆ アルキル - NR¹³COR¹⁵ から選択され、 上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって

10

20

30

40

50

無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各R⁴及びR⁵は独立してH、ハロ、C₁-C₆アルキル、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；R⁶及びR⁷は各々独立してH、ハロ、C₁-C₆アルキル、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；

R⁸及びR⁹は各々独立してH、ハロ、C₁-C₆アルキル、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；

R¹⁰及びR¹¹は各々独立してH、C₁-C₁₂アルキル、C₃-C₁₂アルケニル、C₃-C₁₂アルキニル、

-C₀-C₈アルキル-Ar、-C₀-C₈アルキル-Het、-C₀-C₈アルキル-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-O-Ar、-C₀-C₈アルキル-O-Het、-C₀-C₈アルキル-O-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-S(O)_x-C₀-C₆アルキル、-C₀-C₈アルキル-S(O)_x-Ar、-C₀-C₈アルキル-S(O)_x-Het、-C₀-C₈アルキル-S(O)_x-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-NH-Ar、-C₀-C₈アルキル-NH-Het、-C₀-C₈アルキル-NH-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-N(C₁-C₄アルキル)-Ar、-C₀-C₈アルキル-N(C₁-C₄アルキル)-Het、-C₀-C₈アルキル-N(C₁-C₄アルキル)-C₃-C₇シクロアルキル、-C₀-C₈アルキル-Ar、-C₀-C₈アルキル-Het、及び-C₀-C₈アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、xが0、1もしくは2であるか、またはR¹⁰とR¹¹とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O及びSから選択される1つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する4~7員環の複素環を形成しており、上記C₁-C₁₂アルキル、C₃-C₁₂アルケニルまたはC₃-C₁₂アルキニルは場合によって、独立してハロ、-OH、-SH、-NH₂、-NH(無置換C₁-C₆アルキル)、-N(無置換C₁-C₆アルキル)(無置換C₁-C₆アルキル)、無置換-O-C₁-C₆アルキル、-CO₂H、-CO₂(無置換C₁-C₆アルキル)、-CONH₂、-CONH(無置換C₁-C₆アルキル)、-CON(無置換C₁-C₆アルキル)(無置換C₁-C₆アルキル)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(無置換C₁-C₆アルキル)及び-SO₂N(無置換C₁-C₆アルキル)(無置換C₁-C₆アルキル)の群から選択される置換基の1つ以上で置換されており；

R¹²は、H、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-Ar、-C₀-C₆アルキル-Het、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され；

各R¹³及び各R¹⁴は独立してH、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-Ar、-C₀-C₆アルキル-Het、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹³とR¹⁴とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O及びSから選択される1つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する4~7員環の複素環を形成しており；さらに

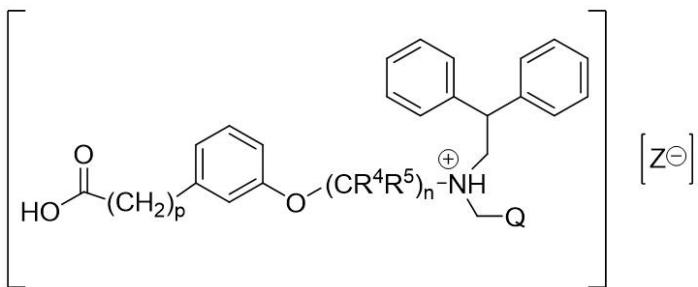
R¹⁵は、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-Ar、-C₀-C₆アルキル-Het、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択される】

の薬学的に許容される塩を特徴とする。

【0007】

いくつかの実施形態では、式Iの薬学的に許容される塩は構造：

【化6】



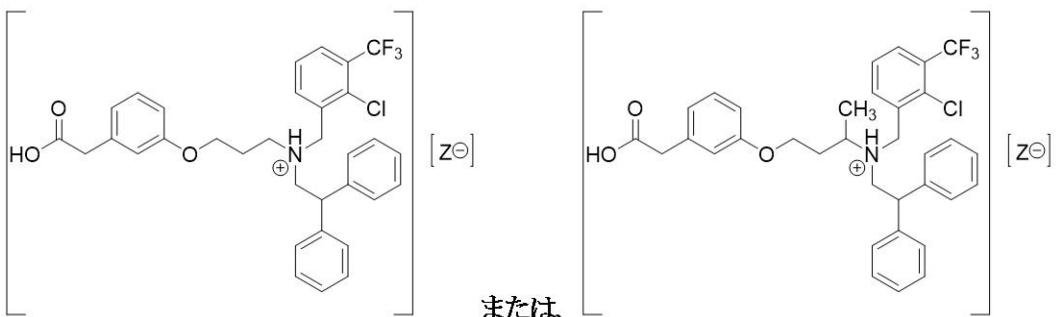
を有する。

10

【0008】

いくつかの実施形態では、式Iの薬学的に許容される塩は構造：

【化7】



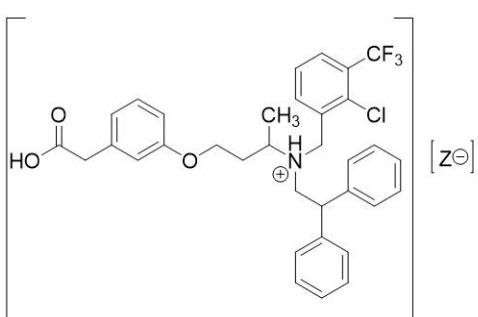
20

を有する。

【0009】

いくつかの実施形態では、式Iの薬学的に許容される塩は構造：

【化8】



30

を有する。

【0010】

いくつかの実施形態では、脂肪酸カルボキシレートは短鎖脂肪酸カルボキシレート、中鎖脂肪酸カルボキシレート、長鎖脂肪酸カルボキシレート、または超長鎖脂肪酸カルボキシレートである。いくつかの実施形態では、脂肪酸カルボキシレートは中鎖または長鎖脂肪酸カルボキシレートである。いくつかの実施形態では、脂肪酸カルボキシレートは長鎖脂肪酸カルボキシレートである。いくつかの実施形態では、脂肪酸カルボキシレートは、パルミテート、カブリレート、カブレート、ラウレート及び／またはステアレートから選択される飽和脂肪酸カルボキシレートまたは、ミリストレート、リノーレート、リノレネート、アラキドネート、エイコセノエート、パルミトレート、サピエンネート、オレエート、エライデート及び／またはバクセネートから選択される不飽和脂肪酸カルボキシレートである。いくつかの実施形態では、脂肪酸カルボキシレートはオレエートである。

40

【0011】

一様では、本発明は、上記薬学的に許容される塩のいずれかと、緩衝剤（例えば脂溶性カルボン酸、例えばオレイン酸ナトリウム）と、親油性ビヒクルとを含み、当該親油性

50

ビヒクルが脂質賦形剤（例えば、モノグリセリド、ジグリセリド及び／またはトリグリセリドを含む脂質賦形剤、例えばリノール酸グリセロール）及び／または界面活性剤（例えば、少なくとも1つのポリグリコール化グリセリド、例えばラウリン酸マクロゴール-32グリセリルを含む界面活性剤）を含むものである、製剤を特徴とする。

【0012】

いくつかの実施形態では、製剤はさらに、安定化剤、例えば、EDTA（エチレンジアミン四酢酸）、クエン酸ナトリウム、BHA（ブチル化ヒドロキシアニソール）及び／またはBHT（ブチル化ヒドロキシトルエン）を含む安定化剤を含む。

【0013】

いくつかの実施形態では、製剤は半固体懸濁液である。いくつかの実施形態では、製剤は自己乳化性である。いくつかの実施形態では、製剤は経口投与のために製剤化されている。

【0014】

いくつかの実施形態では、製剤は、親油性ビヒクルの脂質賦形剤含有量が約40重量%～約80重量%であり、親油性ビヒクルの界面活性剤含有量が約20重量%～約60重量%であり、製剤の約0.2重量%～約5重量%が脂溶性カルボン酸塩であり、薬学的に許容される塩の量が製剤の約2重量%～約10重量%である。いくつかの実施形態では、製剤はさらに、約0.2重量%～2重量%の安定化剤を含む。

【0015】

いくつかの実施形態では、製剤のpHが約4～約8、例えば約5～約7である。

【0016】

いくつかの実施形態では、製剤は、経口投与された時、

【化9】

Z^\ominus

が無機塩、例えば塩化物塩である式Iの構造を含む製剤に比べて向上した生物学的利用能を有している。例えば、いくつかの実施形態では、製剤は、経口投与された時、

【化10】

Z^\ominus

が塩酸塩であり塩酸塩がCollins et al. J. Med. Chem., 2002, 45: 1963-1966に記載されているとおりに製剤化された（参照によりこの製剤化方法を本明細書に援用する）式Iの構造を含む製剤に比べて向上した生物学的利用能を有している。いくつかの実施形態では、製剤は、経口投与された時、親油性ビヒクルを含まずに式Iの構造を含む製剤に比べて向上した生物学的利用能を有している。

【0017】

いくつかの実施形態では、40℃の温度及び75%の相対湿度で1週間、3週間、3ヶ月間または6ヶ月間保存した後での製剤中の薬学的に許容される物の量の減少が約2%未満である。

【0018】

一態様では、本発明は、上記製剤のいずれかを含んでいるカプセルを特徴とする。いくつかの実施形態では、カプセルはゼラチンカプセル、例えば、硬ゼラチンカプセルまたは軟ゼラチンカプセル、例えばHPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）カプセルまたは非ゼラチン軟シェルカプセルである。

【0019】

一態様では、本発明は、がん、例えば、卵巣癌、乳癌、肺癌、神経膠芽腫、メラノーマ、膀胱癌、頭頸部癌、腎細胞癌、大腸癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、肝細胞癌腫、高度の神経内分泌腫瘍、及び／または小細胞癌腫、例えば肺癌を治療する方法を特徴とする。この方法は、上記薬学的に許容される塩、製剤またはカプセルのいずれかを、それを必要とする対象に有効量投与することを含む。

10

20

30

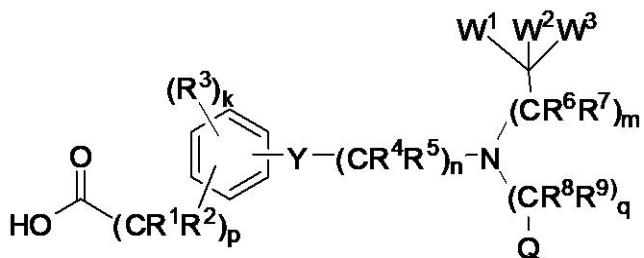
40

50

【0020】

一様では、本発明は、製剤を生産する方法を特徴とする。この方法は、脂質賦形剤及び/または界面活性剤を含む親油性ビヒクルと、式II：

【化11】



II

[ここで、

Yは、-O-、-S-、-N(R¹~²)-、及び-C(R⁴)(R⁵)-(R⁶)-から選択され；

W¹は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びHetから選択され、上記C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹~³ R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³ R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-OR¹~²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹~³ R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-CO COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-O C(O)NR¹~³ R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-O C(O)OR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³ C(O)OR¹~⁵、及び-C₀-C₆アルキル-NR¹~³ C(O)NR¹~³ R¹~⁴、及び-C₀-C₆アルキル-NR¹~³ COR¹~⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W²は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³ R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-OR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹~³ R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-O COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-OC O NR¹~³ R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³ CONR¹~³ R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-CO COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³ C O COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており、上記-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルのC₃-C₇シクロアルキル、Ar及びHet部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹~³ R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³ R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹~²、-C₀-C₆アルキル-OR¹~²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹~³ R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹~²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-OC O NR¹~³ R¹~⁴、-C₀-C₆アルキル-O C(O)OR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹~³ C(O)OR¹~⁵、-C₀-C₆アルキル

10

20

30

40

50

- N R ¹ ₃ C (O) N R ¹ ₃ R ¹ ₄、及び - C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ ₃ C O R ¹ ₅ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、上記 C ₁ - C ₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

W ³ は、H、ハロ、C ₁ - C ₆ アルキル、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ ₃ R ¹ ₄、- C ₀ - C ₆ アルキル S R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル - O R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル - C O ₂ R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル - C (O) S R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル - C O N R ¹ ₃ R ¹ ₄、- C ₀ - C ₆ アルキル - C O R ¹ ₅、- C ₀ - C ₆ アルキル - O C O R ¹ ₅、- C ₀ - C ₆ アルキル - O C O N R ¹ ₃ R ¹ ₄、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ ₃ C O R ¹ ₅、- C ₀ - C ₆ アルキル - H e t、- C ₁ - C ₆ アルキル - A r 及び - C ₁ - C ₆ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキルからなる群から選択され、上記 C ₁ - C ₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

Q は、C ₃ - C ₈ シクロアルキル、A r 及び H e t から選択され、上記 C ₃ - C ₈ シクロアルキル、A r 及び H e t は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C ₁ - C ₆ アルキル、C ₃ - C ₆ アルケニル、C ₃ - C ₆ アルキニル、- C ₀ - C ₆ アルキル C O ₂ R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル - C (O) S R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル C O N R ¹ ₃ R ¹ ₄、- C ₀ - C ₆ アルキル - C O R ¹ ₅、- C ₀ - C ₆ アルキル N R ¹ ₃ R ¹ ₄、- C ₀ - C ₆ アルキル - S R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル - O R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル - S O ₃ H、- C ₀ - C ₆ アルキル - S O ₂ N R ¹ ₃ R ¹ ₄、- C ₀ - C ₆ アルキル - S O ₂ R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル - S O R ¹ ₅、- C ₀ - C ₆ アルキル - O C O R ¹ ₅、- C ₀ - C ₆ アルキル - O C (O) N R ¹ ₃ R ¹ ₄、- C ₀ - C ₆ アルキル - O C (O) O R ¹ ₅、- C ₀ - C ₆ アルキル N R ¹ ₃ C (O) O R ¹ ₅、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ ₃ C (O) N R ¹ ₃ R ¹ ₄、及び - C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ ₃ C O R ¹ ₅ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、上記 C ₁ - C ₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

p は 0 ~ 8 であり；

n は 2 ~ 8 であり；

m は 0 または 1 であり；

q は 0 または 1 であり；

各 R ¹ 及び R ² は独立して H、ハロ、C ₁ - C ₆ アルキル、C ₃ - C ₆ アルケニル、C ₃ - C ₆ アルキニル、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ ₃ R ¹ ₄、- C ₀ - C ₆ アルキル - O R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル - S R ¹ ₂、- C ₁ - C ₆ アルキル - H e t、- C ₁ - C ₆ アルキル - A r、及び - C ₁ - C ₆ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R ¹ と R ² とが、それらに結び付けられた炭素と一緒に 3 ~ 5 員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、上記複素環は N、O 及び S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、上記 C ₁ - C ₆ アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R ³ は同じであるかまたは異なっており、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C ₁ - C ₆ アルキル、C ₃ - C ₆ アルケニル、C ₃ - C ₆ アルキニル、- C ₀ - C ₆ アルキル - A r、- C ₀ - C ₆ アルキル - H e t、- C ₀ - C ₆ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキル、- C ₀ - C ₆ アルキル - C O ₂ R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル - C (O) S R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル - C O N R ¹ ₃ R ¹ ₄、- C ₀ - C ₆ アルキル - C O R ¹ ₅、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ ₃ R ¹ ₄、- C ₀ - C ₆ アルキル - S R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル - O R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル - S O ₃ H、- C ₀ - C ₆ アルキル S O ₂ N R ¹ ₃ R ¹ ₄、- C ₀ - C ₆ アルキル - S O ₂ R ¹ ₂、- C ₀ - C ₆ アルキル S O R ¹ ₅、- C ₀ - C ₆ アルキル - O C O R ¹ ₅、- C ₀ - C ₆ アルキル - O C (O) N R ¹ ₃ R ¹ ₄、- C ₀ - C ₆ アルキル - O C (O) O R ¹ ₅、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ ₃ C (O) O R ¹ ₅、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ ₃ C O R ¹ ₅ から選択され、上記 C ₁ - C ₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

10

20

30

40

50

各 R⁴ 及び R⁵ は独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - H e t、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R⁶ 及び R⁷ は各々独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - H e t、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R⁸ 及び R⁹ は各々独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - H e t、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R¹⁰ 及び R¹¹ は各々独立して H、C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニル、C₃ - C₁₂ アルキニル、- C₀ - C₈ アルキル - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - H e t、- C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - O - A r、- C₀ - C₈ アルキル - O - H e t、- C₀ - C₈ アルキル - O - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - C₀ - C₆ アルキル、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - A r、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - H e t、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - N H - A r、- C₀ - C₈ アルキル - N H - H e t、- C₀ - C₈ アルキル - N H - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - A r、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - H e t、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - A r、- C₀ - C₈ アルキル - H e t、及び - C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され、x が 0、1 もしくは 2 であるか、または R¹⁰ と R¹¹ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており、上記 C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニルまたは C₃ - C₁₂ アルキニルは場合によって、独立してハロ、- OH、- SH、- NH₂、- NH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- N(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、無置換 - OC₁ - C₆ アルキル、- CO₂H、- CO₂(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- CONH₂、- CONH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- CON(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- SO₃H、- SO₂NH₂、- SO₂NH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)及び - SO₂N(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)の群から選択される置換基の 1 つ以上で置換されており；

R¹² は、H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - H e t、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

各 R¹³ 及び各 R¹⁴ は独立して H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - H e t、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹³ と R¹⁴ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており；さらに

R¹⁵ は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - H e t、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択される】

の化合物または薬学的に許容されるその塩とを混合することを含む。

【0021】

いくつかの実施形態では、方法は、式 II の化合物または薬学的に許容されるその塩を親油性ビヒクル中に溶解させることを含む。いくつかの実施形態では、方法はさらに、脂肪酸のナトリウム塩を添加することを含む。いくつかの実施形態では、脂肪酸のナトリウム塩が、式 II の化合物または薬学的に許容されるその塩よりも前に親油性ビヒクルに添加される。いくつかの実施形態では、脂肪酸のナトリウム塩を添加した時に塩化ナトリウ

10

20

30

40

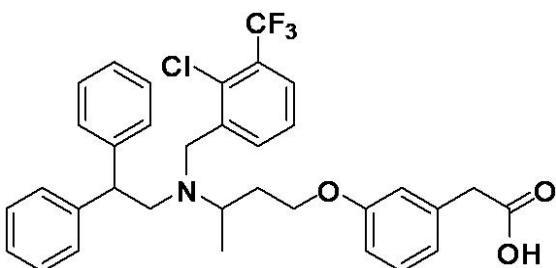
50

ムが析出する。いくつかの実施形態では、方法はさらに、安定化剤を添加することを含む。

【0022】

いくつかの実施形態では、化合物は、

【化12】



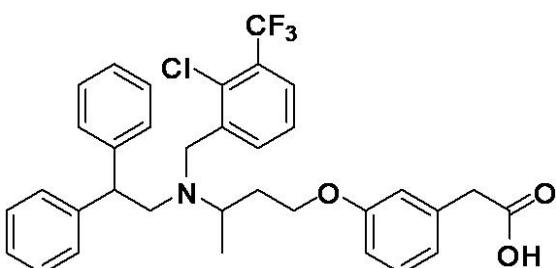
10

または薬学的に許容されるその塩である。

【0023】

いくつかの実施形態では、化合物は、

【化13】



20

の塩酸塩である。

【0024】

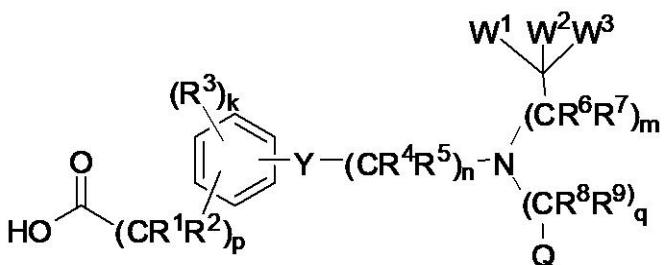
いくつかの実施形態では、親油性ビヒクルは少なくとも1つのグリセロール脂肪酸エステル、例えばリノール酸グリセロールを含む。いくつかの実施形態では、親油性ビヒクルは、少なくとも1つのポリグリコール化グリセリド、例えばラウリン酸マクロゴール-32グリセリルを含む。いくつかの実施形態では、安定化剤はEDTA及び/またはクエン酸ナトリウムを含む。

30

【0025】

一様では、本発明は、式II：

【化14】



40

III

[ここで、

Yは、-O-、-S-、-N(R¹ R²)-、及び-C(R⁴)(R⁵)-から選択され；

W¹は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びHetから選択され、上記C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C

50

1 - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - C O₂ R¹₂、- C₀ - C₆ アルキル - C(O) S R¹₂、- C₀ - C₆ アルキル - CON R¹₃ R¹₄、- C₀ - C₆ アルキル - COR¹₅、- C₀ - C₆ アルキル - NR¹₃ R¹₄、- C₀ - C₆ アルキル - SR¹₂、- C₀ - C₆ アルキル - OR¹₂、- C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、- C₀ - C₆ アルキル - SO₂NR¹₃R¹₄、- C₀ - C₆ アルキル - SO₂R¹₂、- C₀ - C₆ アルキル - SOR¹₅、- C₀ - C₆ アルキル - OCOR¹₅、- C₀ - C₆ アルキル - OC(O)NR¹₃R¹₄、- C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR¹₅、- C₀ - C₆ アルキル - NR¹₃C(O)NR¹₃R¹₄、及び - C₀ - C₆ アルキル - NR¹₃COR¹₅ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

W^2 は、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキル-SR¹⁻²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C₆ アルキル-OR¹⁻²、 $-C_0 - C_6$ アルキルCO₂R¹⁻²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C(O)SR¹⁻²、 $-C_0 - C_6$ アルキルCONR¹⁻³R¹⁻⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキル-COR¹⁻⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキルOCOR¹⁻⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキル-OCONR¹⁻³R¹⁻⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR¹⁻³COR¹⁻⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキル-Het、 $-C_0 - C_6$ アルキル-Ar 及び $-C_0 - C_6$ アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、上記 $C_1 - C_6$ アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており、上記 $-C_0 - C_6$ アルキル-Het、 $-C_0 - C_6$ アルキル-Ar 及び $-C_0 - C_6$ アルキル-C₃-C₇シクロアルキルのC₃-C₇シクロアルキル、Ar 及びHet部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ アルキニル、 $-C_0 - C_6$ アルキル-CO₂R¹⁻²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C(O)SR¹⁻²、 $-C_0 - C_6$ アルキル-CONR¹⁻³R¹⁻⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキル-COR¹⁻⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキ尔-NR¹⁻³R¹⁻⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキ爾-SR¹⁻²、 $-C_0 - C_6$ アルキ爾-SO₃H、 $-C_0 - C_6$ アルキ爾-SO₂NR¹⁻³R¹⁻⁴、 $-C_0 - C_6$ アルキ爾-SO₂R¹⁻²、 $-C_0 - C_6$ アルキ爾-SOR¹⁻⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキ爾-OCONR¹⁻⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキ爾-OCOR¹⁻⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキ爾-O(C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴)OR¹⁻⁵、 $-C_0 - C_6$ アルキ爾-O(C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴)COR¹⁻⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、上記 $C_1 - C_6$ アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W^3 は、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR^{1 3}R^{1 4}、 $-C_0 - C_6$ アルキルSR^{1 2}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-OR^{1 2}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-CO₂R^{1 2}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C(O)SR^{1 2}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C(ONR^{1 3}R^{1 4})、 $-C_0 - C_6$ アルキル-COR^{1 5}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-OOCO₂R^{1 5}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-OCONR^{1 3}R^{1 4}、 $-C_0 - C_6$ アルキルNR^{1 3}COR^{1 5}、 $-C_0 - C_6$ アルキルCONR^{1 3}R^{1 4}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR^{1 3}C₃-C₇シクロアルキル-Het、 $-C_1 - C_6$ アルキル-Ar及び $-C_1 - C_6$ アルキル-C₃-C₇シクロアルキルからなる群から選択され、上記 $C_1 - C_6$ アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

Qは、C₃ - C₈シクロアルキル、Ar及びHetから選択され、上記C₃ - C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキルCO₂R^{1,2}、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR^{1,2}、-C₀ - C₆アルキルCONR^{1,3}R^{1,4}、-C₀ - C₆アルキル-COR^{1,5}、-C₀ - C₆アルキルNR^{1,3}R^{1,4}、-C₀ - C₆アルキル-SR^{1,2}、-C₀ - C₆アルキル-OR^{1,2}、-C₀ - C₆アルキル-SO₃H、-C₀ - C₆アルキル-SO₂NR^{1,3}R^{1,4}、

- C₀ - C₆ アルキル - SO₂R¹₂、- C₀ - C₆ アルキル - SOR¹₅、- C₀ - C₆ アルキル - OCOR¹₅、- C₀ - C₆ アルキル - O C(O)NR¹₃R¹₄、- C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR¹₅、- C₀ - C₆ アルキル NR¹₃C(O)OR¹₅、- C₀ - C₆ アルキル - NR¹₃C(O)NR¹₃R¹₄、及び - C₀ - C₆ アルキル - NR¹₃COR¹₅ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

p は 0 ~ 8 であり；

n は 2 ~ 8 であり；

m は 0 または 1 であり；

q は 0 または 1 であり；

各 R¹ 及び R² は独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、-C₀ - C₆ アルキル - NR¹³R¹⁴、-C₀ - C₆ アルキル - OR¹²、-C₀ - C₆ アルキル - SR¹²、-C₁ - C₆ アルキル - Het、-C₁ - C₆ アルキル - Ar、及び -C₁ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹ と R² とが、それらに結び付けられた炭素と一緒に 3 ~ 5 員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、上記複素環は N、O 及び S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、上記 C₁ - C₆ アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R³ は同じであるかまたは異なっており、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、- C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₆ アルキル - CO₂R^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - CONR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - COR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル - NR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - SR^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - OR^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、- C₀ - C₆ アルキル SO₂NR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - SO₂R^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル SOR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル - OCOR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル - OC(O)NR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル - NR^{1,3}C(O)NR^{1,3}R^{1,4}、及び - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1,3}COR^{1,5} から選択され、上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R⁴ 及び R⁵ は独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - H e t、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R^6 及び R^7 は各々独立して H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_0 - C_6$ アルキル - Het、 $-C_0 - C_6$ アルキル - Ar、及び $-C_0 - C_6$ アルキル - $C_3 - C_7$ シクロアルキルから選択され；

R^8 及び R^9 は各々独立して H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_0 - C_6$ アルキル - Het、 $-C_0 - C_6$ アルキル - Ar、及び $-C_0 - C_6$ アルキル - $C_3 - C_7$ シクロアルキルから選択され；

キル - C₃ - C₇ シクロアルキル、 - C₀ - C₈ アルキル - Ar、 - C₀ - C₈ アルキル - Het、及び - C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され、×が0、1もしくは2であるか、または R¹⁰ と R¹¹ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O及びSから選択される1つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する4~7員環の複素環を形成しており、上記 C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニルまたは C₃ - C₁₂ アルキニルは場合によって、独立してハロ、- OH、- SH、- NH₂、- NH (無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- N (無置換 C₁ - C₆ アルキル) (無置換 C₁ - C₆ アルキル)、無置換 - OC₁ - C₆ アルキル、- CO₂H、- CO₂ (無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- CONH₂、- CONH (無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- CON (無置換 C₁ - C₆ アルキル) (無置換 C₁ - C₆ アルキル)、- SO₃H、- SO₂NH₂、- SO₂NH (無置換 C₁ - C₆ アルキル) 及び - SO₂N (無置換 C₁ - C₆ アルキル) (無置換 C₁ - C₆ アルキル) の群から選択される置換基の1つ以上で置換されており；

R¹² は、H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

各 R¹³ 及び各 R¹⁴ は独立して H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹³ と R¹⁴ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O及びSから選択される1つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する4~7員環の複素環を形成しており；さらには

R¹⁵ は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択される】

の化合物または薬学的に許容されるその塩と、

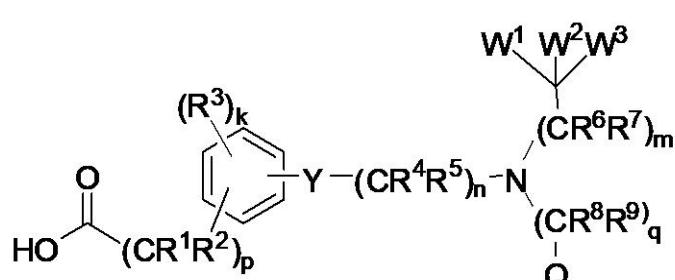
式IIの化合物または薬学的に許容されるその塩が可溶である、少なくとも1つの親油性賦形剤を含む親油性ビヒクルと

を含む製剤であって、pHが約pH4~約pH8である、当該製剤を特徴とする。

【0026】

一様様では、本発明は、式II：

【化15】



III

[ここで、

Yは、- O -、- S -、- N (R¹²) -、及び - C (R⁴) (R⁵) - から選択され；

W¹は、C₁ - C₆ アルキル、C₀ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、アリール及びHetから選択され、上記 C₁ - C₈ アルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - CO₂R¹²、- C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR¹²、- C₀ - C₆ アルキル - CONR¹³R¹⁴、- C₀ - C₆ アルキル - COR¹⁵、- C₀ - C₆ アルキル - NR¹³R¹⁴、- C₀ - C₆ アルキル - SR¹²、- C₀ - C₆ アルキル - OR¹²、- C

10

20

30

40

50

$\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル - SO_3H 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^3$ 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{SO}_2\text{R}^{1,2}$ 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{SOR}^{1,5}$ 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル $\text{OCOR}^{1,5}$ 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{OC(O)NR}^{1,3}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{OC(O)OR}^{1,5}$ 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{NR}^{1,3}\text{C(O)OR}^{1,5}$ 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{NR}^{1,3}\text{C(O)NR}^{1,3}\text{R}^{1,4}$ 、及び $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{NR}^{1,3}\text{COR}^{1,5}$ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、上記 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

W²は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹²、-C₀-C₆アルキル-OR¹²、-C₀-C₆アルキルCO₂R¹²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀-C₆アルキルCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀-C₆アルキルOCOR¹⁵、-C₀-C₆アルキル-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており、上記-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルのC₃-C₇シクロアルキル、Ar及びHet部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀-C₆アルキル-CNR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹²、-C₀-C₆アルキル-OR¹²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹⁵、-C₀-C₆アルキル-OCONR¹⁵、-C₀-C₆アルキル-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル-OC(O)OR¹⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴及び-C₀-C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W^3 は、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR^{1 3}R^{1 4}、 $-C_0 - C_6$ アルキルSR^{1 2}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-OR^{1 2}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-CO₂R^{1 2}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C(O)SR^{1 2}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C(ONR^{1 3}R^{1 4})、 $-C_0 - C_6$ アルキル-COR^{1 5}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C(OCO)R^{1 5}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-OCONR^{1 3}R^{1 4}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR^{1 3}COR^{1 5}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-CONR^{1 3}R^{1 4}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR^{1 3}C₃-C₇シクロアルキル-Het、 $-C_1 - C_6$ アルキル-Ar 及び $-C_1 - C_6$ アルキル-C₃-C₇シクロアルキルからなる群から選択され、上記 $C_1 - C_6$ アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

Qは、C₃ - C₈シクロアルキル、Ar及びHetから選択され、上記C₃ - C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキルCO₂R^{1,2}、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR^{1,2}、-C₀ - C₆アルキルCONR^{1,3}R^{1,4}、-C₀ - C₆アルキル-COR^{1,5}、-C₀ - C₆アルキルNR^{1,3}R^{1,4}、-C₀ - C₆アルキル-SR^{1,2}、-C₀ - C₆アルキル-OR^{1,2}、-C₀ - C₆アルキル-SO₃H、-C₀ - C₆アルキル-SO₂NR^{1,3}R^{1,4}、-C₀ - C₆アルキル-SO₂R^{1,2}、-C₀ - C₆アルキル-SOR^{1,5}、-C₀ - C₆アルキル-O-COR^{1,5}、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)NR^{1,3}R^{1,4}、-C₀ - C₆アルキル-OC(O)OR^{1,5}、-C₀ - C₆アルキルNR^{1,3}C(O)OR^{1,5}、-C₀ - C₆アルキル-NR^{1,3}C(O)NR^{1,3}R^{1,4}、及び-C₀ - C₆アルキル

- N R ¹ - C O R ¹ - S から選択される 1 つ以上の基で置換されており、上記 C ₁ - C ₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

p は 0 ~ 8 であり；

n は 2 ~ 8 であり；

m は 0 または 1 であり；

q は 0 または 1 であり；

各 R ¹ 及び R ² は独立して H、ハロ、C ₁ - C ₆ アルキル、C ₃ - C ₆ アルケニル、C ₃ - C ₆ アルキニル、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ - R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - O R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - S R ¹ - S 、- C ₁ - C ₆ アルキル - H e t 、- C ₁ - C ₆ アルキル - A r 、及び - C ₁ - C ₆ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R ¹ と R ² とが、それらに結び付けられた炭素と一緒に 3 ~ 5 員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、上記複素環は N、O 及び S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、上記 C ₁ - C ₆ アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R ³ は同じであるかまたは異なっており、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C ₁ - C ₆ アルキル、C ₃ - C ₆ アルケニル、C ₃ - C ₆ アルキニル、- C ₀ - C ₆ アルキル - A r 、- C ₀ - C ₆ アルキル - H e t 、- C ₀ - C ₆ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキル、- C ₀ - C ₆ アルキル - C O ₂ R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - C (O) S R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - C O N R ¹ - R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - C O R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ - R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - S R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - O R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - S O ₃ H 、- C ₀ - C ₆ アルキル S O ₂ N R ¹ - S R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - S O ₂ R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル S O R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - O C O R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - O C (O) N R ¹ - S R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - O C (O) O R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ - S C (O) O R ¹ - S 、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ - S C (O) N R ¹ - S R ¹ - S 、及び - C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ - S C (O) N R ¹ - S R ¹ - S から選択され、上記 C ₁ - C ₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R ⁴ 及び R ⁵ は独立して H、ハロ、C ₁ - C ₆ アルキル、- C ₀ - C ₆ アルキル - H e t 、- C ₀ - C ₆ アルキル - A r 、及び - C ₀ - C ₆ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキルから選択され；

R ⁶ 及び R ⁷ は各々独立して H、ハロ、C ₁ - C ₆ アルキル、- C ₀ - C ₆ アルキル - H e t 、- C ₀ - C ₆ アルキル - A r 、及び - C ₀ - C ₆ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキルから選択され；

R ⁸ 及び R ⁹ は各々独立して H、ハロ、C ₁ - C ₆ アルキル、- C ₀ - C ₆ アルキル - H e t 、- C ₀ - C ₆ アルキル - A r 、及び - C ₀ - C ₆ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキルから選択され；

R ¹⁰ 及び R ¹¹ は各々独立して H、C ₁ - C ₁₂ アルキル、C ₃ - C ₁₂ アルケニル、C ₃ - C ₁₂ アルキニル、- C ₀ - C ₈ アルキル - A r 、- C ₀ - C ₈ アルキル - H e t 、- C ₀ - C ₈ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキル、- C ₀ - C ₈ アルキル - O - A r 、- C ₀ - C ₈ アルキル - O - H e t 、- C ₀ - C ₈ アルキル - O - C ₃ - C ₇ シクロアルキル、- C ₀ - C ₈ アルキル - S (O) _x - C ₀ - C ₆ アルキル、- C ₀ - C ₈ アルキル - S (O) _x - A r 、- C ₀ - C ₈ アルキル - S (O) _x - H e t 、- C ₀ - C ₈ アルキル - S (O) _x - C ₃ - C ₇ シクロアルキル、- C ₀ - C ₈ アルキル - N H - A r 、- C ₀ - C ₈ アルキル - N H - H e t 、- C ₀ - C ₈ アルキル - N H - C ₃ - C ₇ シクロアルキル、- C ₀ - C ₈ アルキル - N (C ₁ - C ₄ アルキル) - A r 、- C ₀ - C ₈ アルキル - N (C ₁ - C ₄ アルキル) - C ₃ - C ₇ シクロアルキル、- C ₀ - C ₈ アルキル - A r 、- C ₀ - C ₈ アルキル - H e t 、及び - C ₀ - C ₈ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキルから選択され、x が 0 、1 もしくは 2 であるか、または R ¹⁰ と R ¹¹ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する

10

20

30

40

50

~ 7 員環の複素環を形成しており、上記 C₁ - C₁₋₂ アルキル、C₃ - C₁₋₂ アルケニルまたは C₃ - C₁₋₂ アルキニルは場合によって、独立してハロ、-OH、-SH、-NH₂、-NH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、-N(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、無置換 -OC₁ - C₆ アルキル、-CO₂H、-CO₂(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、-CONH₂、-CONH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、-CO(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(無置換 C₁ - C₆ アルキル)及び -SO₂N(無置換 C₁ - C₆ アルキル)(無置換 C₁ - C₆ アルキル)の群から選択される置換基の1つ以上で置換されており；

R¹⁻² は、H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、-C₀ - C₆ アルキル - Ar、-C₀ - C₆ アルキル - Het、及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

各 R¹⁻³ 及び各 R¹⁻⁴ は独立して H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、-C₀ - C₆ アルキル - Ar、-C₀ - C₆ アルキル - Het、及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹⁻³ と R¹⁻⁴ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される1つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する4 ~ 7 員環の複素環を形成しており；さらに

R¹⁻⁵ は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、-C₀ - C₆ アルキル - Ar、-C₀ - C₆ アルキル - Het、及び -C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択される】

の化合物または薬学的に許容されるその塩と、

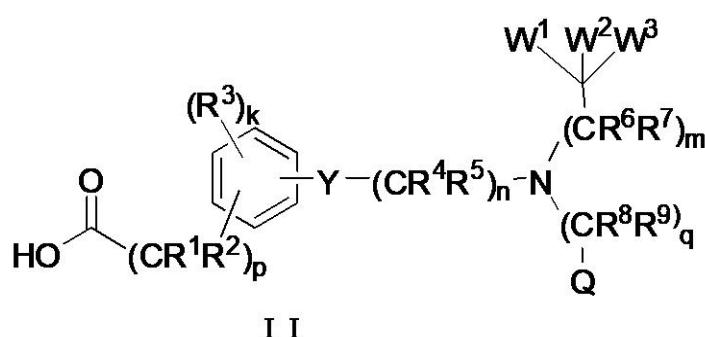
式IIの化合物または薬学的に許容されるその塩が可溶である、少なくとも1つの親油性賦形剤を含む親油性ビヒクルと

を含む製剤であって、40 °C の温度及び75%の相対湿度で1週間、3週間、3ヶ月間または6ヶ月間保存した後での製剤中の式IIの化合物または薬学的に許容されるその塩の量の減少が約2%未満である、当該製剤を特徴とする。

【0027】

一態様では、本発明は、式II：

【化16】



[ここで、

Yは、-O-、-S-、-N(R¹⁻²)₂、及び-C(R⁴)(R⁵)-R⁶から選択され；

W¹は、C₁ - C₆ アルキル、C₀ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、アリール及びHetから選択され、上記C₁ - C₈ アルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、-C₀ - C₆ アルキル - CO₂R¹⁻²、-C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR¹⁻²、-C₀ - C₆ アルキル - CONR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀ - C₆ アルキル - COR¹⁻⁵、-C₀ - C₆ アルキル - NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀ - C₆ アルキル - SR¹⁻²、-C₀ - C₆ アルキル - OR¹⁻²、-C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、-C₀ - C₆ アルキル - SO₂NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀ - C₆ アルキル - SO₂R¹⁻²、-C₀ - C₆ アルキル - SOR¹⁻⁵、-C₀ - C₆ アルキ

10

20

30

40

50

ル O C O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - O C (O) N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - O C (O) O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ C (O) N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 及び - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ C O R¹⁻⁵ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

W² は、 H、 ハロ、 C₁ - C₆ アルキル、 C₂ - C₆ アルケニル、 C₂ - C₆ アルキニル、 - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - S R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - O R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル C O₂ R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - C (O) S R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル C O N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - C O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル O C O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - O C O N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ C O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ C O N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ C O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - H e t、 - C₀ - C₆ アルキル - A r 及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され、上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており、上記 - C₀ - C₆ アルキル - H e t、 - C₀ - C₆ アルキル - A r 及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルの C₃ - C₇ シクロアルキル、 A r 及び H e t 部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、 C₁ - C₆ アルキル、 C₃ - C₆ アルケニル、 C₃ - C₆ アルキニル、 - C₀ - C₆ アルキル - C O₂ R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - C (O) S R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - C O N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - C O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - S R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - O R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - S O₃ H、 - C₀ - C₆ アルキル - S O₂ N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - S O₂ R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - S O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - O C O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - O C (O) N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - O C (O) O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ C (O) O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ C O R¹⁻⁵ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

W³ は、 H、 ハロ、 C₁ - C₆ アルキル、 - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル S R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - O R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - C O₂ R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - C (O) S R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - C O N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - C O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - O C O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - C O N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ C O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - C O N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ C O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ C O R¹⁻⁵ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、上記 C₁ - C₆ アルキル - H e t、 - C₁ - C₆ アルキル - A r 及び - C₁ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルからなる群から選択され、上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

Q は、 C₃ - C₈ シクロアルキル、 A r 及び H e t から選択され、上記 C₃ - C₈ シクロアルキル、 A r 及び H e t は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、 C₁ - C₆ アルキル、 C₃ - C₆ アルケニル、 C₃ - C₆ アルキニル、 - C₀ - C₆ アルキル C O₂ R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - C (O) S R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル C O N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - C O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - S R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - O R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - S O₃ H、 - C₀ - C₆ アルキル - S O₂ N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - S O₂ R¹⁻²、 - C₀ - C₆ アルキル - S O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - O C O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - O C (O) N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 - C₀ - C₆ アルキル - O C (O) O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ C (O) O R¹⁻⁵、 - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ C (O) N R¹⁻³ R¹⁻⁴、 及び - C₀ - C₆ アルキル - N R¹⁻³ C O R¹⁻⁵ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

p は 0 ~ 8 であり；

n は 2 ~ 8 であり；

m は 0 または 1 であり；

q は 0 または 1 であり；

各 R¹ 及び R² は独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - NR¹₃R¹₄、- C₀ - C₆ アルキル - OR¹₂、- C₀ - C₆ アルキル - SR¹₂、- C₁ - C₆ アルキル - Het、- C₁ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₁ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹ と R² とが、それらに結び付けられた炭素と一緒に 3 ~ 5 員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、上記複素環は N、O 及び S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、上記 C₁ - C₆ アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R³ は同じであるかまたは異なっており、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、- C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₆ アルキル - CO₂R¹₂、- C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR¹₂、- C₀ - C₆ アルキル - CONR¹₃R¹₄、- C₀ - C₆ アルキル - COR¹₅、- C₀ - C₆ アルキル - NOR¹₃R¹₄、- C₀ - C₆ アルキル - SR¹₂、- C₀ - C₆ アルキル - OR¹₂、- C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、- C₀ - C₆ アルキル - SO₂NR¹₃R¹₄、- C₀ - C₆ アルキル - SO₂R¹₂、- C₀ - C₆ アルキル - SOR¹₅、- C₀ - C₆ アルキル - OCOR¹₅、- C₀ - C₆ アルキル - OC(O)NR¹₃R¹₄、- C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR¹₅、- C₀ - C₆ アルキル - NR¹₃C(O)OR¹₅、- C₀ - C₆ アルキル - NR¹₃COR¹₅ から選択され、上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R⁴ 及び R⁵ は独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - Het、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R⁶ 及び R⁷ は各々独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - Het、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R⁸ 及び R⁹ は各々独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - Het、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R¹⁰ 及び R¹¹ は各々独立して H、C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニル、C₃ - C₁₂ アルキニル、- C₀ - C₈ アルキル - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - Het、- C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - O - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - O - Het、- C₀ - C₈ アルキル - O - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)x - C₀ - C₆ アルキル、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)x - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)x - Het、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)x - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - NH - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - NH - Het、- C₀ - C₈ アルキル - NH - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Het、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - Het、及び - C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され、x が 0、1 もしくは 2 であるか、または R¹⁰ と R¹¹ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており、上記 C₁ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₂ アルケニルまたは C₃ - C₁₂ アルキニルは場合によって、独立してハロ、- OH、- SH、- NH

10

20

30

40

50

R^1 は、 N H (無置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル)、 -N (無置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル) (無置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル)、無置換 $\text{-O C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{-CO}_2\text{H}$ 、 -CO_2 (無置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル)、 -CONH_2 、 -CONH (無置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル)、 -CON (無置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル) (無置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル)、 $\text{-SO}_3\text{H}$ 、 $\text{-SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{-SO}_2\text{NH}$ (無置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル) 及び $\text{-SO}_2\text{N}$ (無置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル) (無置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル) の群から選択される置換基の 1 つ以上で置換されており；

R^1 は、 H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{-C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - Ar、 $\text{-C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - Het、及び $\text{-C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキルから選択され；

各 R^1 及び各 R^1 は独立して H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{-C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - Ar、 $\text{-C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - Het、及び $\text{-C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキルから選択されるかまたは、 R^1 と R^1 とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており；さらに

R^1 は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{-C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - Ar、 $\text{-C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - Het、及び $\text{-C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{C}_3 - \text{C}_7$ シクロアルキルから選択される】

の化合物または薬学的に許容されるその塩と、

式 II の化合物または薬学的に許容されるその塩が可溶である、少なくとも 1 つの親油性賦形剤を含む親油性ビヒクル、とを含む製剤であって、親油性ビヒクルが少なくとも 1 つの脂質賦形剤及び少なくとも 1 つの界面活性剤を含む、当該製剤を特徴とする。

【0028】

いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの親油性賦形剤は脂質賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの親油性賦形剤は界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、親油性ビヒクルは少なくとも 1 つの脂質賦形剤及び少なくとも 1 つの界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、親油性ビヒクル含有量は製剤の総重量の少なくとも 60 重量%、少なくとも約 70 重量% または少なくとも約 80 重量% である。

【0029】

いくつかの実施形態では、製剤はさらに、緩衝剤、例えば弱塩基、例えば脂溶性カルボン酸塩を含む。いくつかの実施形態では、脂溶性カルボン酸塩は、カブリル酸、カブリン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、ミリストレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコセン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸及び/またはバクセン酸のナトリウム、カリウム、マグネシウム及び/またはカルシウム塩からなる群から選択される少なくとも 1 つである。いくつかの実施形態では、製剤はオレイン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、脂溶性カルボン酸塩（例えばオレイン酸ナトリウム）含有量は式 II の化合物または薬学的に許容されるその塩に関して約 1.1 モル当量 ~ 約 3 モル当量である。

【0030】

いくつかの実施形態では、製剤の pH は約 pH 5 ~ 約 pH 7 である。

【0031】

いくつかの実施形態では、親油性ビヒクルの脂質賦形剤含有量は約 40 重量% ~ 約 80 重量% である。いくつかの実施形態では、脂質賦形剤はモノグリセリド、ジグリセリド及び/またはトリグリセリド（例えば、少なくとも 1 つのリノール酸グリセロール）を含む。

【0032】

いくつかの実施形態では、親油性ビヒクルの界面活性剤含有量は約 20 重量% ~ 約 60 重量% である。いくつかの実施形態では、親油性ビヒクルの界面活性剤含有量は約 80 重量% ~ 約 100 重量% である。いくつかの実施形態では、界面活性剤は少なくとも 1 つのポリグリコール化グリセリド、例えばラウリン酸マクロゴール - 32 グリセリルを含む。

【0033】

いくつかの実施形態では、製剤はさらに、安定化剤、例えば抗酸化物質、例えば、クエン酸ナトリウム、BHT（ブチル化ヒドロキシトルエン）及びBHA（ブチル化ヒドロキシアニソール）のうちの少なくとも1つまたは、TPGS化合物（例えば、コハク酸D-トコフェリルポリエチレングリコール1000）及びEDTA（エチレンジアミン四酢酸）のうちの少なくとも1つを含む。

【0034】

いくつかの実施形態では、式IIの化合物は塩酸塩である。

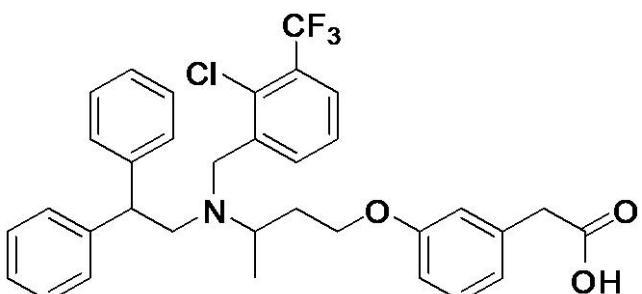
【0035】

いくつかの実施形態では、式IIの化合物は脂肪酸カルボキシレート塩（例えばオレエート塩）である。 10

【0036】

いくつかの実施形態では、式IIの化合物は化合物(I)：

【化17】



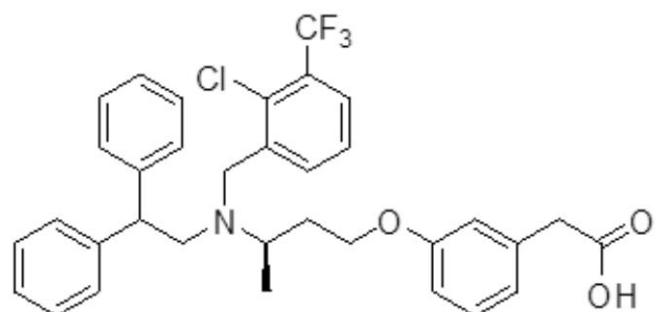
20

または薬学的に許容されるその塩（例えば塩酸塩またはオレエート塩）を含む。

【0037】

いくつかの実施形態では、式IIの化合物は化合物(II)：

【化18】



30

または薬学的に許容されるその塩（例えば塩酸塩またはオレエート塩）を含む。

【0038】

いくつかの実施形態では、製剤は、約10mg～約200mg、約10mg～約100mg、または約10mg～約40mgの化合物(II)または薬学的に許容されるその塩を含む。 40

【0039】

いくつかの実施形態では、親油性ビヒクリルの脂質賦形剤含有量は約40重量%～約80重量%であり、親油性ビヒクリルの界面活性剤含有量が約20重量%～約60重量%であり、製剤の約2重量%から製剤の約10重量%までが脂溶性カルボン酸塩である。いくつかの実施形態では、製剤は、約10mg～約40mgの化合物(II)または薬学的に許容されるその塩を含む。いくつかの実施形態では、製剤はさらに、約0.1重量%～約1重量%のEDTA、及び/または約0.1重量%～約1重量%のクエン酸ナトリウムを含む。

【0040】

いくつかの実施形態では、脂質賦形剤は少なくとも1つのグリセロール脂肪酸エステル

50

、例えばリノール酸グリセロールを含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は少なくとも1つのポリグリコール化グリセリド、例えばラウリン酸マクロゴール-32グリセリルを含む。いくつかの実施形態では、脂溶性カルボン酸塩はオレイン酸ナトリウムである。

【0041】

いくつかの実施形態では、式IIの化合物または薬学的に許容されるその塩は親油性ビヒクル中に溶解している。

【0042】

いくつかの実施形態では、製剤は自己乳化性である。いくつかの実施形態では、製剤は半固体懸濁液である、

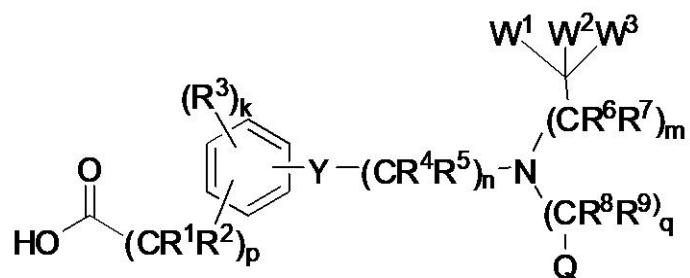
10

【0043】

一様では、本発明は、

少なくとも1つの親油性賦形剤を含む親油性ビヒクルと、式II：

【化19】



III

20

[ここで、

Yは、-O-、-S-、-N(R¹⁻²)-、及び-C(R⁴)(R⁵)-から選択され；

W¹は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びHetから選択され、上記C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-OR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O-C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-O-C(O)OR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、及び-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³COR¹⁻⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

30

W²は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-OR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³CNR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar、及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており、上記-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル

40

50

キル - C₃ - C₇ シクロアルキルの C₃ - C₇ シクロアルキル、Ar 及び Het 部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - CO₂R^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - CONR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - COR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル - NR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - SR^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - OR^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、- C₀ - C₆ アルキル - SO₂NR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - SO₂R^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - SOR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル - OC(O)NR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル - NR^{1,3}C(O)OR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル - NR^{1,3}C(O)NR^{1,3}R^{1,4}、及び - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1,3}COR^{1,5}から選択される1つ以上の基で置換されており、上記C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W³ は、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - NR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル SR^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - OR^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - CO₂R^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - CONR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - COR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル - OC(O)NR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル - NR^{1,3}C(O)OR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル - NR^{1,3}C(O)NR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - NR^{1,3}COR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル - Het、- C₁ - C₆ アルキル - Ar 及び - C₁ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルからなる群から選択され、上記C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

Q は、C₃ - C₈ シクロアルキル、Ar 及び Het から選択され、上記C₃ - C₈ シクロアルキル、Ar 及び Het は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル CO₂R^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル CONR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - COR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル NR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - SR^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - OR^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、- C₀ - C₆ アルキル - SO₂NR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - SO₂R^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - SOR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル - OC(O)NR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR^{1,5}、- C₀ - C₆ アルキル - NR^{1,3}C(O)NR^{1,3}R^{1,4}、及び - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1,3}COR^{1,5} から選択される1つ以上の基で置換されており、上記C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

p は 0 ~ 8 であり；

n は 2 ~ 8 であり；

m は 0 または 1 であり；

q は 0 または 1 であり；

各 R¹ 及び R² は独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - NR^{1,3}R^{1,4}、- C₀ - C₆ アルキル - OR^{1,2}、- C₀ - C₆ アルキル - SR^{1,2}、- C₁ - C₆ アルキル - Het、- C₁ - C₆ アルキル - Ar、及び - C₁ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹ と R² とが、それらに結び付けられた炭素と一緒に 3 ~ 5員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、上記複素環は N、O 及び S から選択される1つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、上記C₁ - C₆ アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R³ は同じであるかまたは異なっており、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、- C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキル

、 - C₀ - C₆ アルキル - CO₂R^{1~2}、 - C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR^{1~2}、 - C₀ - C₆ アルキル - CONR^{1~3}R^{1~4}、 - C₀ - C₆ アルキル - COR^{1~5}、 - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1~3}R^{1~4}、 - C₀ - C₆ アルキル - SR^{1~2}、 - C₀ - C₆ アルキル - OR^{1~2}、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₂NR^{1~3}R^{1~4}、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₂R^{1~2}、 - C₀ - C₆ アルキル - SOR^{1~5}、 - C₀ - C₆ アルキル - OCOR^{1~5}、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(O)NR^{1~3}R^{1~4}、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR^{1~5}、 - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1~3}C(O)OR^{1~5}、 - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1~3}C(O)NR^{1~3}R^{1~4}、及び - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1~3}COR^{1~5}から選択され、上記C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

各R⁴及びR⁵は独立してH、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - Het、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び- C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R⁶及びR⁷は各々独立してH、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - Het、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び- C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R⁸及びR⁹は各々独立してH、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - Het、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、及び- C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

R^{1~0}及びR^{1~1}は各々独立してH、C₁ - C_{1~2} アルキル、C₃ - C_{1~2} アルケニル、C₃ - C_{1~2} アルキニル、- C₀ - C₈ アルキル - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - Het、- C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - O - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - O - Het、- C₀ - C₈ アルキル - O - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - C₀ - C₆ アルキル、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - Het、- C₀ - C₈ アルキル - S(O)_x - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - NH - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - NH - Het、- C₀ - C₈ アルキル - NH - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Het、- C₀ - C₈ アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - C₃ - C₇ シクロアルキル、- C₀ - C₈ アルキル - Ar、- C₀ - C₈ アルキル - Het、及び- C₀ - C₈ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され、xが0、1もしくは2であるか、またはR^{1~0}とR^{1~1}とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O及びSから選択される1つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する4~7員環の複素環を形成しており、上記C₁ - C_{1~2} アルキル、C₃ - C_{1~2} アルケニルまたはC₃ - C_{1~2} アルキニルは場合によって、独立してハロ、- OH、- SH、- NH₂、- NH(無置換C₁ - C₆ アルキル)、- N(無置換C₁ - C₆ アルキル)(無置換C₁ - C₆ アルキル)、無置換- OC₁ - C₆ アルキル、- CO₂H、- CO₂(無置換C₁ - C₆ アルキル)、- CONH₂、- CONH(無置換C₁ - C₆ アルキル)、- CON(無置換C₁ - C₆ アルキル)(無置換C₁ - C₆ アルキル)、- SO₃H、- SO₂NH₂、- SO₂NH(無置換C₁ - C₆ アルキル)及び- SO₂N(無置換C₁ - C₆ アルキル)(無置換C₁ - C₆ アルキル)の群から選択される置換基の1つ以上で置換されており；

R^{1~2}は、H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、及び- C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

各R^{1~3}及び各R^{1~4}は独立してH、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、及び- C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R^{1~3}とR^{1~4}とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O及びSから選択される1つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する4~7員環の複素環を形成しており；さらに

10

20

30

40

50

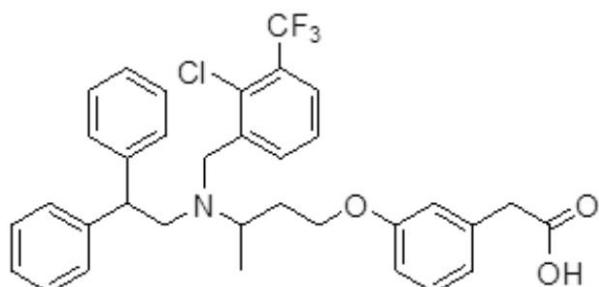
$R^{1\sim 5}$ は、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_6$ アルケニル、 $C_3\sim C_6$ アルキニル、 $-C_0\sim C_6$ アルキル - Ar、 $-C_0\sim C_6$ アルキル - Het、及び $-C_0\sim C_6$ アルキル - $C_3\sim C_7$ シクロアルキルから選択される】

の化合物または薬学的に許容されるその塩を混合することを含む方法によって生産される製剤を特徴とする。

【0044】

いくつかの実施形態では、方法は、式IIの化合物または薬学的に許容されるその塩を親油性ビヒクル中に溶解させることを含む。いくつかの実施形態では、方法はさらに、脂肪酸のナトリウム塩を添加することを含む。いくつかの実施形態では、脂肪酸のナトリウム塩は、式IIの化合物または薬学的に許容されるその塩よりも前に親油性ビヒクルに添加される。いくつかの実施形態では、脂肪酸のナトリウム塩を添加した時に塩化ナトリウムが析出する。いくつかの実施形態では、方法はさらに、安定化剤を添加することを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、

【化20】



または薬学的に許容されるその塩（例えば塩酸塩）である。

【0045】

いくつかの実施形態では、親油性ビヒクルは少なくとも1つのグリセロール脂肪酸エステル、例えばリノール酸グリセロールを含む。いくつかの実施形態では、親油性ビヒクルは、少なくとも1つのポリグリコール化グリセリド、例えばラウリン酸マクロゴール-32グリセリルを含む。いくつかの実施形態では、安定化剤はEDTA及び/またはクエン酸ナトリウムを含む。

【0046】

一態様では、本発明は、上記製剤のいずれかが入ったカプセルを特徴とする。いくつかの実施形態では、カプセルはゼラチンカプセル（例えば硬ゼラチンカプセルまたは軟ゼラチンカプセル）、HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）カプセルまたは非ゼラチン軟シェルカプセルである。

【0047】

一態様では、本発明は、上記製剤またはカプセルのいずれかを投与することを含む治療方法を特徴とする。

【0048】

一態様では、本発明は、がん、例えば、卵巣癌、乳癌、肺癌、神経膠芽腫、メラノーマ、膀胱癌、頭頸部癌、腎細胞癌、大腸癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、肝細胞癌腫、高度の神経内分泌腫瘍、及び/または小細胞癌腫、例えば肺癌を治療する方法を特徴とする。この方法は、治療的有効量の化合物（II）または薬学的に許容されるその塩を含む上記製剤またはカプセルのいずれかを、それを必要とする対象に有効量投与することを含む。いくつかの実施形態では、上記薬学的に許容される塩、製剤またはカプセルのいずれかは、式IIの化合物の他の塩または製剤に比べて改善した特性を有する。例えば、いくつかの実施形態では、上記薬学的に許容される塩、製剤またはカプセルのいずれかは、向上した安定性（例えば、40及び75%の相対湿度で約3ヶ月間、6ヶ月間または2年間保存した後での製剤における式IIの化合物の分解への消失量が、自己乳化性脂質ビヒクルを含まないまたは脂肪酸塩形態を含まない当該化合物の製剤に比べて低減される）及び/または、自己乳化性脂質ビヒクルを含まないもしくは脂肪酸塩形態を含まない当該

10

20

30

40

50

化合物の製剤に比べて向上した経口生物学的利用能（例えば生物学的利用能（例えば F_{ab} または F_{real} ））を有する。いくつかの実施形態では、上記薬学的に許容される塩、製剤またはカプセルのいずれかは、Collins et al. "Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines" J. Med. Chem., 2002, 45: 1963 - 1966 に記載されているとおりに製剤化された（参照によりこの製剤化方法を本明細書に援用する）式IIの化合物の塩酸塩に比べて改善された生物学的利用能（例えば F_{ab} または F_{real} ）を有する。いくつかの実施形態では、製剤は、経口投与された時、親油性ビヒクルを含まずに式Iの構造を含む製剤に比べて向上した生物学的利用能を有している。

10

【0049】

本発明のさらなる特徴は、以下の説明及び別記の特許請求の範囲からよりいっそう明らかになろう。

【発明を実施するための形態】

【0050】

現在、LXR調節剤であり得る式IIの化合物などの化合物は製剤化における特定の難題を提起することが分かっている。これらの難題は、製剤の安定性及び、投与、特に経口投与された時の全身生物学的利用能に関係している。例えば、これらの化合物または薬学的に許容されるそれらの塩はかなりの酸性であり得る（例えば約pH 1の溶液を形成する）。これは、活性化合物及び賦形剤（複数可）及び製剤のその他の成分の間で分解反応が起こることにつながり得、これが不安定性、分解及び／または全身生物学的利用能の低下を招き得、結果として有効性に悪影響を与える。本発明は、これらの問題を軽減するのに役立つ改善された安定性を有する式IIの化合物（及び薬学的に許容されるその塩）の製剤を提供する。いくつかの実施形態では、本発明の薬学的に許容される塩及び製剤は、式IIの化合物の他の塩または製剤に比べて改善された特性を有する。例えば、いくつかの実施形態では、本発明の薬学的に許容される塩または製剤は、向上した安定性及び／または向上した生物学的利用能を有する。

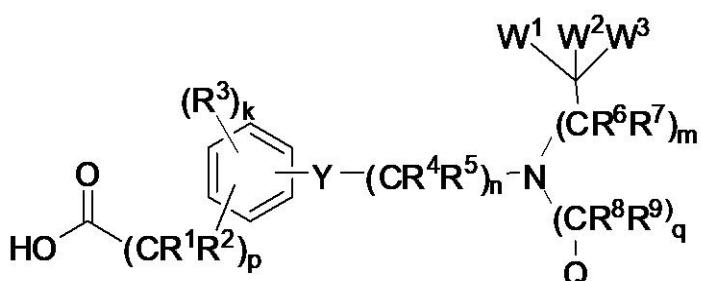
20

【0051】

一様では、本発明は、式II：

30

【化21】



40

[ここで、

Yは、-O-、-S-、-N(R¹⁻²)-、及び-C(R⁴)(R⁵)-から選択され；

W¹は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びHetから選択され、上記C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(=O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-OR¹⁻²、-C

50

$\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル - SO_3H 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^3$ 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{SO}_2\text{R}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - SOR^1R^5 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル OCOR^1R^5 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{OC(O)NR}^1\text{R}^3$ 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{OC(O)OR}^1\text{R}^5$ 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{NR}^1\text{C(O)OR}^1\text{R}^5$ 、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{NR}^1\text{C(O)NR}^1\text{R}^3$ 及び $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ アルキル - $\text{NR}^1\text{COR}^1\text{R}^5$ から選択される 1 つ以上の基で置換されており、上記 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

W²は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹²、-C₀-C₆アルキル-OR¹²、-C₀-C₆アルキルCO₂R¹²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀-C₆アルキルCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀-C₆アルキルOCOR¹⁵、-C₀-C₆アルキル-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルから選択され、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており、上記-C₀-C₆アルキル-Het、-C₀-C₆アルキル-Ar及び-C₀-C₆アルキル-C₃-C₇シクロアルキルのC₃-C₇シクロアルキル、Ar及びHet部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹²、-C₀-C₆アルキル-CNR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹²、-C₀-C₆アルキル-OR¹²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹⁵、-C₀-C₆アルキル-OCONR¹⁵、-C₀-C₆アルキル-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆アルキル-OC(O)OR¹⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴及び-C₀-C₆アルキル-NR¹³COR¹⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W^3 は、H、八口、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR^{1 3}R^{1 4}、
 $C_0 - C_6$ アルキルSR^{1 2}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-OR^{1 2}、 $-C_0 - C_6$ アルキル
 $-CO_2R^{1 2}$ 、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C(O)SR^{1 2}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-C
ONR^{1 3}R^{1 4}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-COR^{1 5}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-OOC
R^{1 5}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-OCONR^{1 3}R^{1 4}、 $-C_0 - C_6$ アルキルNR^{1 3}
CONR^{1 3}R^{1 4}、 $-C_0 - C_6$ アルキル-NR^{1 3}COR^{1 5}、 $-C_0 - C_6$ アルキ
ル-Het、 $-C_1 - C_6$ アルキル-Ar及び $-C_1 - C_6$ アルキル-C₃-C₇シクロ
アルキルからなる群から選択され、上記 $C_1 - C_6$ アルキルは場合によって無置換である
かまたは1つ以上の八口置換基で置換されており；

Qは、C₃ - C₈シクロアルキル、Ar及びHetから選択され、上記C₃ - C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆アルケニル、C₃ - C₆アルキニル、-C₀ - C₆アルキルCO₂R^{1,2}、-C₀ - C₆アルキル-C(O)SR^{1,2}、-C₀ - C₆アルキルCONR^{1,3}R^{1,4}、-C₀ - C₆アルキル-COR^{1,5}、-C₀ - C₆アルキルNR^{1,3}R^{1,4}、-C₀ - C₆アルキル-SR^{1,2}、-C₀ - C₆アルキル-OR^{1,2}、-C₀ - C₆アルキル-SO₃H、-C₀ - C₆アルキル-SO₂NR^{1,3}R^{1,4}、-C₀ - C₆アルキル-SO₂R^{1,2}、-C₀ - C₆アルキル-SOR^{1,5}、-C₀ - C₆アルキル-O-COR^{1,5}、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)NR^{1,3}R^{1,4}、-C₀ - C₆アルキル-O-C(O)OR^{1,5}、-C₀ - C₆アルキル-NR^{1,3}C(O)NR^{1,3}R^{1,4}、及び-C₀ - C₆アルキル

- N R ¹ ~ C O R ¹ ~ 5 から選択される 1 つ以上の基で置換されており、上記 C ₁ - C ₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

p は 0 ~ 8 であり；

n は 2 ~ 8 であり；

m は 0 または 1 であり；

q は 0 または 1 であり；

各 R ¹ 及び R ² は独立して H、ハロ、C ₁ - C ₆ アルキル、C ₃ - C ₆ アルケニル、C ₃ - C ₆ アルキニル、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ ~ R ¹ ~ 4 、- C ₀ - C ₆ アルキル - O R ¹ ~ 2 、- C ₀ - C ₆ アルキル - S R ¹ ~ 2 、- C ₁ - C ₆ アルキル - H e t 、- C ₁ - C ₆ アルキル - A r 、及び - C ₁ - C ₆ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R ¹ と R ² とが、それらに結び付けられた炭素と一緒に 3 ~ 5 員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、上記複素環は N、O 及び S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、上記 C ₁ - C ₆ アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R ³ は同じであるかまたは異なっており、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C ₁ - C ₆ アルキル、C ₃ - C ₆ アルケニル、C ₃ - C ₆ アルキニル、- C ₀ - C ₆ アルキル - A r 、- C ₀ - C ₆ アルキル - H e t 、- C ₀ - C ₆ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキル、- C ₀ - C ₆ アルキル - C O ₂ R ¹ ~ 2 、- C ₀ - C ₆ アルキル - C (O) S R ¹ ~ 2 、- C ₀ - C ₆ アルキル - C O N R ¹ ~ 3 R ¹ ~ 4 、- C ₀ - C ₆ アルキル - C O R ¹ ~ 5 、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ ~ 3 R ¹ ~ 4 、- C ₀ - C ₆ アルキル - S R ¹ ~ 2 、- C ₀ - C ₆ アルキル - O R ¹ ~ 2 、- C ₀ - C ₆ アルキル - S O ₃ H 、- C ₀ - C ₆ アルキル S O ₂ N R ¹ ~ 3 R ¹ ~ 4 、- C ₀ - C ₆ アルキル - S O ₂ R ¹ ~ 2 、- C ₀ - C ₆ アルキル S O R ¹ ~ 5 、- C ₀ - C ₆ アルキル - O C O R ¹ ~ 5 、- C ₀ - C ₆ アルキル - O C (O) N R ¹ ~ 3 R ¹ ~ 4 、- C ₀ - C ₆ アルキル - O C (O) O R ¹ ~ 5 、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ ~ 3 C (O) O R ¹ ~ 5 、- C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ ~ 3 C (O) N R ¹ ~ 3 R ¹ ~ 4 、及び - C ₀ - C ₆ アルキル - N R ¹ ~ 3 C O R ¹ ~ 5 から選択され、上記 C ₁ - C ₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R ⁴ 及び R ⁵ は独立して H、ハロ、C ₁ - C ₆ アルキル、- C ₀ - C ₆ アルキル - H e t 、- C ₀ - C ₆ アルキル - A r 、及び - C ₀ - C ₆ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキルから選択され；R ⁶ 及び R ⁷ は各々独立して H、ハロ、C ₁ - C ₆ アルキル、- C ₀ - C ₆ アルキル - H e t 、- C ₀ - C ₆ アルキル - A r 、及び - C ₀ - C ₆ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキルから選択され；R ⁸ 及び R ⁹ は各々独立して H、ハロ、C ₁ - C ₆ アルキル、- C ₀ - C ₆ アルキル - H e t 、- C ₀ - C ₆ アルキル - A r 、及び - C ₀ - C ₆ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキルから選択され；

R ¹ ~ 0 及び R ¹ ~ 1 は各々独立して H、C ₁ - C ₁ ~ 2 アルキル、C ₃ - C ₁ ~ 2 アルケニル、C ₃ - C ₁ ~ 2 アルキニル、- C ₀ - C ₈ アルキル - A r 、- C ₀ - C ₈ アルキル - H e t 、- C ₀ - C ₈ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキル、- C ₀ - C ₈ アルキル - O - A r 、- C ₀ - C ₈ アルキル - O - H e t 、- C ₀ - C ₈ アルキル - O - C ₃ - C ₇ シクロアルキル、- C ₀ - C ₈ アルキル - S (O) _x - C ₀ - C ₆ アルキル、- C ₀ - C ₈ アルキル - S (O) _x - A r 、- C ₀ - C ₈ アルキル - S (O) _x - H e t 、- C ₀ - C ₈ アルキル - S (O) _x - C ₃ - C ₇ シクロアルキル、- C ₀ - C ₈ アルキル - N H - A r 、- C ₀ - C ₈ アルキル - N H - H e t 、- C ₀ - C ₈ アルキル - N H - C ₃ - C ₇ シクロアルキル、- C ₀ - C ₈ アルキル - N (C ₁ - C ₄ アルキル) - A r 、- C ₀ - C ₈ アルキル - N (C ₁ - C ₄ アルキル) - C ₃ - C ₇ シクロアルキル、- C ₀ - C ₈ アルキル - A r 、- C ₀ - C ₈ アルキル - H e t 、及び - C ₀ - C ₈ アルキル - C ₃ - C ₇ シクロアルキルから選択され、_x が 0 、1 もしくは 2 であるか、または R ¹ ~ 0 と R ¹ ~ 1 とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており、上記 C ₁ - C ₁ ~ 2 アルキル、C ₃ - C ₁ ~ 2 アルケニルまたは C ₃ - C ₁ ~ 2 アルキニルは場合によって、独立してハロ、- O H 、- S H 、- N H

10

20

30

40

50

$\text{R}^{1,2}$ は、 H 、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ アルキニル、 $-\text{C}_0\text{-}\text{C}_6$ アルキル - Ar、 $-\text{C}_0\text{-}\text{C}_6$ アルキル - Het、及び $-\text{C}_0\text{-}\text{C}_6$ アルキル - $\text{C}_3\text{-}\text{C}_7$ シクロアルキルから選択され；
 $\text{R}^{1,3}$ 及び各 $\text{R}^{1,4}$ は独立して H 、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ アルキニル、 $-\text{C}_0\text{-}\text{C}_6$ アルキル - Ar、 $-\text{C}_0\text{-}\text{C}_6$ アルキル - Het、及び $-\text{C}_0\text{-}\text{C}_6$ アルキル - $\text{C}_3\text{-}\text{C}_7$ シクロアルキルから選択されるかまたは、 $\text{R}^{1,3}$ と $\text{R}^{1,4}$ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており；さらに $\text{R}^{1,5}$ は、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ アルキニル、 $-\text{C}_0\text{-}\text{C}_6$ アルキル - Ar、 $-\text{C}_0\text{-}\text{C}_6$ アルキル - Het、及び $-\text{C}_0\text{-}\text{C}_6$ アルキル - $\text{C}_3\text{-}\text{C}_7$ シクロアルキルから選択される】の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む製剤を提供する。

【0052】

式IIの化合物は、当技術分野で知られている例えは参照により本明細書に援用する米国特許第7,365,085号及び第7,560,586号に記載されている方法によって合成することができる。

【0053】

式IIの化合物はいかなる好適な形態であってもよい。例えはそれは結晶質、非晶質または結晶質と非晶質との両方の組み合わせの形態であり得る。また、式IIの化合物は遊離塩基形態であってもよいし、または誘導体形態、例えは薬学的に許容される塩の形態であってもよい。特に明記しない限り、式IIの化合物（または薬学的に許容されるその塩）への言及によって水和物、溶媒和物及び/または共結晶の形態ならびに他の誘導体も本開示に包含される。1つより多い式IIの化合物または薬学的に許容されるその塩が製剤中に存在していてもよい。

【0054】

式IIの化合物は、単一のエナンチオマー（すなわち R エナンチオマーまたは S エナンチオマー）か、エナンチオマーの混合物、例えはラセミ体かのどちらかであり得る。複数のジアステレオマーが存在する場合、式IIの化合物は、単一のジアステレオマーか、ジアステレオマーの混合物かのどちらかであり得る。特に明記しない限り、化合物への言及は、これらの形態のいずれか 1 つを包含することを意図している。

【0055】

例えは、式IIの化合物は、2-[3-[3-((2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)(2,2-ジフェニルエチル)アミノ]ブトキシ]フェニル}酢酸（化合物（I））（CAS番号 610318-54-2）であってもよく、その構造は、

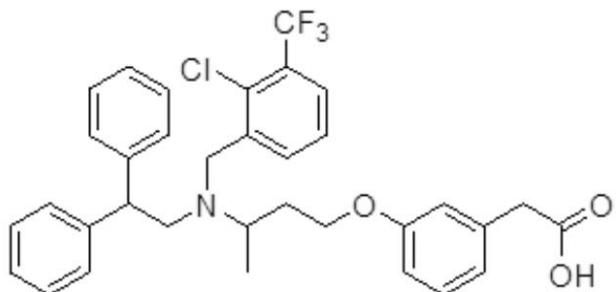
10

20

30

40

【化22】



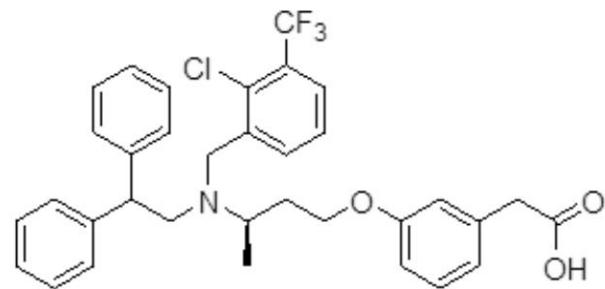
である。

10

【0056】

化合物(I)は、単一のエナンチオマー(すなわちRエナンチオマーまたはSエナンチオマー)か、エナンチオマーの混合物、例えばラセミ体かのどちらかであり得る。例えば、化合物(I)のRエナンチオマーは、2-[3-[3R]-3-({[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}(2,2-ジフェニルエチル)アミノ)ブキシ]フェニル酢酸(化合物(II))(CAS番号610318-03-1)であり、その構造は、

【化23】



である。

20

【0057】

化合物(II)は、例えば、遊離塩基の形態及び/または塩形態、例えば塩酸(HCl)塩形態または脂肪酸カルボキシレート塩形態であり得る。「脂肪酸カルボキシレート」とは、脂肪酸すなわち飽和か不飽和かのどちらかである脂肪族長鎖を有するカルボン酸の脱プロトン化形態を意味する。脂肪酸の非限定的な例としては、ミリストレイン酸、パルミトレイシン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、バクセン酸、リノール酸、リノールエライジン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、エルカ酸、ドコサヘキサエン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸及びセロチン酸が挙げられる。

30

【0058】

本明細書に記載の組成物、製剤及び方法と共に使用することができる他のLXR調節剤は、例えば、米国特許第7,247,748号、第7,323,494号、第7,365,085号及び第7,560,586号に開示されており、参照によりこれらの各自の開示を本明細書に援用する。

40

【0059】

製剤は、当技術分野で知られている例えば非経口、局所、舌下または経口の経路の少なくとも1つを介した投与に適し得る。製剤は少なくとも経口投与に適することが好ましい。

【0060】

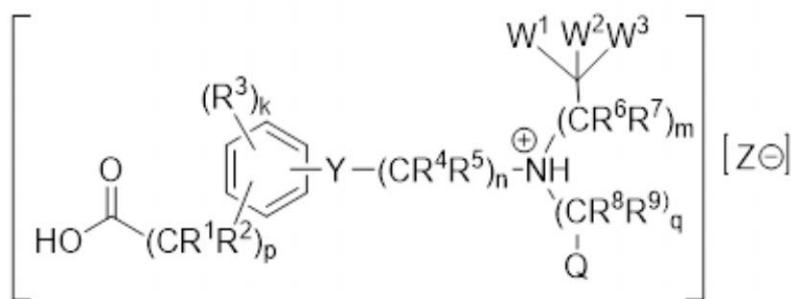
本明細書中で使用する「薬学的に許容される塩」という用語は、プロトン移動を受けることができる2つ以上の化学種同士の任意の付加体を指す。このように、「薬学的に許容される塩」という用語は、完全なプロトン移動が起こった付加体、部分的なプロトン移動

50

が起こった付加体（例えば、荷電種と非荷電種との平衡混合物が形成したもの）、及び／またはプロトン移動が起こっていないが化学種が例えば水素結合によって会合している付加体を包含する。「薬学的に許容される塩」という用語に、近接イオン対が存在する付加体も包含されることは理解される。「薬学的に許容される塩」という用語に、完全なプロトン移動が起こって別個のイオンを形成している付加体及び／または2つの種が会合しているがプロトン移動が起こっていないかもしくは部分的にしか起こっていない付加体の相互間での、付加体の連続体が包含されることも理解されよう。例えば、A i t i p a m u l a e t a l . M o l . P h a r m a c e u t i c s , 2 0 0 7 , 4 (3) , pp 3 2 3 - 3 3 8 を参照されたい。所与の薬学的に許容される塩はこの連続体上に1種または複数種の付加体を含有し得る。例えば、構造が

10

【化24】



20

である式Iの薬学的に許容される塩の表記には、別個のイオン及びZ基からのプロトン移動が起こっていない付加体の相互間での連続体に載っている1つ以上の種が包含される。

【0061】

製剤は、式IIの化合物（または薬学的に許容されるその塩）を輸送することができるビヒクルを含む。

【0062】

ビヒクルは、少なくとも1つの親油性賦形剤を含む親油性ビヒクルであり得、式IIの化合物または薬学的に許容されるその塩は好ましくはそれに可溶である。詳しくは、親油性ビヒクルは、式IIの化合物が可溶である少なくとも1つの脂質賦形剤を含み得る。一様では、親油性ビヒクルは少なくとも1つの脂質賦形剤及び／または少なくとも1つの界面活性剤を含む。

30

【0063】

「可溶」という用語は、本明細書中で使用される場合、所与の媒体中で他物質、例えば界面活性剤または可溶化剤の存在の有無にかかわらず少なくとも約25mg/mL、例えば50mg/mL、72mg/mL、100mg/mL、150mg/mL、200mg/mLである溶解度を指す。好ましくは、式IIの化合物（または薬学的に許容されるその塩）は少なくとも1つの親油性賦形剤中で少なくとも100mg/mLの溶解度を有する。

【0064】

本明細書中で使用する「親油性」という用語は、脂肪、油及び脂質などの物質に溶解する傾向を有する物質を指す。

40

【0065】

より良好な安定性を実現するためには、製剤のpHは少なくとも約4であることが好ましい。例えば、pHは約4～約8、約4～約7、約4～約6、約5～約8、約5～約7、約5～約6であり得る。そのようなpH値を実現することは、製剤を保存する間の式IIの化合物の分解の軽減につながり得ることが見出された。好ましくは、製剤のpHは約5～約7である。本明細書中で使用する「pH」という用語は、pH試験紙（例えばM C o l o r pHast（商標）pH0-6.0、または万能指示薬0-14）を使用して以下の手順によって測定されたpHである見掛けpHを指す：pH試験紙を水で濡らし、1滴（およそ20μL）の製剤をpH試験紙に付け、色の変化をpH試験紙製造者のpH色見本

50

と比較する。

【0066】

好ましくは、製剤は、40の温度（本開示で用いる場合、温度変動は+/-2であり得る）及び75%の相対湿度（本開示で用いる場合、相対湿度変動は+/-5%であり得る）で少なくとも1週間（例えば、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも6週間、少なくとも3ヶ月または少なくとも6ヶ月）保存した後での式IIの化合物または薬学的に許容されるその塩の量の減少が約2%未満（例えば、約1.5%未満、約1%未満、約0.5%未満）となるようになっている。本明細書中の全ての保存条件は大気圧（1atmまたは約1atm）での保存を指す

【0067】

一態様では、親油性賦形剤は脂質賦形剤を含む。別の態様では、親油性賦形剤は界面活性剤を含む。親油性ビヒクルもまた、少なくとも1つの脂質賦形剤及び少なくとも1つの界面活性剤を含み得る。親油性ビヒクルは製剤の総重量の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%または少なくとも80%であり得る。

【0068】

脂質賦形剤は、脂質、または脂質の混合物を含み得る。例えば、脂質賦形剤はモノグリセリド、ジグリセリド及び/またはトリグリセリドを含み得る。好ましくは、脂質は式IIの化合物または薬学的に許容されるその塩を溶解させ、さらにはリンパ系中へのその吸収を促進し得る。本発明の製剤に有用であり得る好適な脂質の非限定的な例としては、グリセロール脂肪酸エステル、例えば、リノール酸グリセロール、ステアリン酸グリセロール、オレイン酸グリセロール、エチルヘキサン酸グリセロール、カプリル酸グリセロール（glycerol capryrates）、ベヘン酸グリセロール及びラウリン酸グリセロールが挙げられる。当技術分野で知られている、脂肪酸のグリセロールエステルは、脂肪酸とグリセロールまたはポリグリセロールとのエステル、及びそれらの誘導体である。脂肪酸のグリセロールエステルには、グリセロール脂肪酸エステル、グリセロール酢酸脂肪酸エステル、グリセロール乳酸脂肪酸エステル、グリセロールクエン酸脂肪酸エステル、グリセロールコハク酸脂肪酸エステル、グリセロールジアセチル酒石酸脂肪酸エステル、グリセロール酢酸エステル、ポリグリセロール脂肪酸エステル及びポリグリセロール縮合リシノール酸エステルが含まれる。リノール酸グリセロール含有ビヒクルの商業的供給元としては、限定されないが、GattefosséからのMaisine 35-1、及びCrodáからのCithrol GMO HPが挙げられる。脂質鎖長及び/または不飽和度は、風味または匂いの見地からより好都合な製剤を提供することにおける役割を果たし得、または毒生物学的作用を有し得る。一実施形態では、脂質賦形剤は親油性ビヒクルの約40重量%～約80重量%、または親油性ビヒクルの約50重量%～約80重量%、または親油性ビヒクルの約60重量%～約80重量%、または親油性ビヒクルの約50重量%～約70重量%である。一実施形態では、製剤は、約20重量%～約32重量%のモノリノール酸グリセリル、約25重量%～約34重量%のジリノール酸グリセリル、及び約3重量%～約12重量%のトリリノール酸グリセリルを含む。

【0069】

好適な界面活性剤には、親油性及び/または非イオン性界面活性剤ならびにそれらの混合物が含まれる。そのような界面活性剤は、約14以下または約12以下または約10以下または約8以下の親水親油バランス（HLB）値を有し得る。いくつかの実施形態では、界面活性剤はポリグリコール化グリセリドである。「ポリグリコール化グリセリド」は、ポリエチレングリコールグリセリドモノエステル、ポリエチレングリコールグリセリドジエステル、ポリエチレングリコールグリセリドトリエステルまたは、ポリエチレングリコール・油エステル交換生成物などの遊離ポリエチレングリコールを可変量含有するそれらの混合物を意味する。ポリグリコール化グリセリドは、所定のサイズまたはサイズ範囲（例えば、PEG 2～PEG 40）の単分散（つまり单一分子量）または多分散のポリエチレングリコール部分を含み得る。ポリエチレングリコールグリセリドとしては、例えば

10

20

30

40

50

、カプリン酸PEGグリセリル、カブリル酸PEGグリセリル、ラウリン酸PEG - 20
グリセリル(Tagat(登録商標)L、Goldschmidt)、ラウリン酸PEG
- 30グリセリル(Tagat(登録商標)L2、Goldschmidt)、ラウリン
酸PEG - 15グリセリル(Glycerox Lシリーズ、Croda)、ラウリン酸
PEG - 40グリセリル(Glycerox Lシリーズ、Croda)、ステアリン酸
PEG - 20グリセリル(Capmul(登録商標)EMG、ABITEC)及びAlld
o(登録商標)MS - 20 KFG、Lonza)、オレイン酸PEG - 20グリセリル
(Tagat(登録商標)O、Goldschmidt)、及びオレイン酸PEG - 30
グリセリル(Tagat(登録商標)O2、Goldschmidt)が挙げられる。カ
プリロカプリルPEGグリセリド(caprylocapryl PEG glycerides)として
は、例えば、カブリル酸/カプリン酸PEG - 8グリセリル(Labrasol(登録商標)
、Gattefosse)、カブリル酸/カブリル酸PEG - 4グ
リセリル(Labrafac(登録商標)Hydro、Gattefosse)、及びカ
ブリル酸/カブリル酸PEG - 6グリセリル(SOFTIGEN(登録商標)767、H
uuls)が挙げられる。オレイン酸PEGグリセリルとしては、例えば、オレイン酸PE
G - 6グリセリル(Labrafil M1944 CS、Gattefosse)が挙
げられる。ラウリン酸PEGグリセリルとしては、例えば、ラウリン酸PEG - 32グ
リセリル(Gelucire(登録商標)ELUCIRE 44 / 14、Gattefosse)が挙げられる。ステアリン酸PEGグリセリルとしては、例えば、ステアリン酸PE
G - 32グリセリル(Gelucire 50 / 13、Gelucire 53 / 10、G
attefosse)が挙げられる。PEGひまし油としては、PEG - 3ひまし油(N
ikkol CO - 3、Nikkko)、PEG - 5、9及び16ひまし油(ACCONO
N CAシリーズ、ABITEC)、PEG - 20ひまし油(Emalex C - 20、
Nihon Emulsion)、PEG - 23ひまし油(Emulgante EL 2
3)、PEG - 30ひまし油(Incrocass 30、Croda)、PEG - 35ひ
まし油(Incrocass - 35、Croda)、PEG - 38ひまし油(Emulgant
e EL 65、Condea)、PEG - 40ひまし油(Emalex C - 40、
Nihon Emulsion)、PEG - 50ひまし油(Emalex C - 50、N
ihon Emulsion)、PEG - 56ひまし油(Eumulgin(登録商標)
PRT56、Pulcra SA)、PEG - 60ひまし油(Nikkol CO - 60
TX、Nikkko)、PEG - 100ひまし油、PEG - 200ひまし油(Eumulgi
n(登録商標)PRT200、Pulcra SA)、PEG - 5水添ひまし油(N
ikkol HCO - 5、Nikkko)、PEG - 7水添ひまし油(Cremophor
W07、BASF)、PEG - 10水添ひまし油(Nikkol HCO - 10、Nik
ko)、PEG - 20水添ひまし油(Nikkol HCO - 20、Nikkko)、PE
G - 25水添ひまし油(Simulsol(登録商標)1292、Seppic)、PE
G - 30水添ひまし油(Nikkol HCO - 30、Nikkko)、PEG - 40水添
ひまし油(Cremophor RH40、BASF)、PEG - 45水添ひまし油(C
erex ELS450、Auschem Spa)、PEG - 50水添ひまし油(Em
alex HC - 50、Nihon Emulsion)、PEG - 60水添ひまし油(
Nikkol HCO - 60、Nikkko)、PEG - 80水添ひまし油(Nikkol
HCO - 80、Nikkko)、ならびにPEG - 100水添ひまし油(Nikkol
HCO - 100、Nikkko)が挙げられる。さらなるポリエチレングリコール - 油エス
テル交換生成物としては、例えば、ステアリン酸PEGグリセリル(Gelucire(登
録商標)50 / 13、Gattefosse)が挙げられる。本発明の製剤に有用なポ
リグリコール化グリセリドには、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、ヘキサン酸、ヘプ
タン酸、カブリル酸、ノナン酸、カブリノ酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸
、ヘプタデカン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、-リノ
レン酸、ステアリドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、リノール酸、
-リノレン酸、ジホモ- -リノレン酸、アラキドン酸、オレイン酸、エライジン酸、エ
10
20
30
40
50

イコセン酸、エルカ酸もしくはネルボン酸またはそれらの混合物の、ポリエチレングリコールグリセリドモノエステル、ジエステル及び／またはトリエステルが含まれ得る。ポリグリコール化グリセリドのポリグリコール部分は多分散であり得、つまりそれらは様々な分子量を有し得る。好適な界面活性剤の例としては、脂肪酸マクロゴール - 3 2 グリセリル、例えばラウリン酸マクロゴール - 3 2 グリセリル（ラウリン酸ポリオキシグリセリル）が挙げられる。ラウリン酸マクロゴール - 3 2 グリセリルの商業的供給源としては、GattefosséからのGelucire 44 / 14 が挙げられる。好適な界面活性剤には、脂肪酸マクロゴール - 6 グリセリル、及びプロピレングリコールの脂肪酸エステルが含まれる。界面活性剤（または界面活性剤の混合物）は、製剤と消化液とが接触したときにエマルジョンの形成を促すことが可能であり得る。一実施形態では、界面活性剤は、親油性ビヒクルまたはその他の水性系の約 20 重量%～約 60 重量%である。他の実施形態では、界面活性剤は親油性ビヒクルの約 80 重量%～約 100 重量%であり得る。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、式 II の化合物または薬学的に許容されるその塩を溶解させることと、界面活性剤として作用することとの両方によって二重の役割を果たすことができる。

10

【0070】

製剤はさらに、製剤の pH を上昇させることができるものである。この薬剤は、弱塩基及び／または緩衝剤であり得る。弱塩基は、水溶液中で完全にはイオン化しない塩基である。いくつかの実施形態では、弱塩基は、緩衝剤として作用し得、製剤において緩衝系を形成し得る。弱塩基が製剤中で緩衝剤として作用するときそれが製剤中でのプロトン化形態と脱プロトン化形態との平衡混合物、すなわち弱酸とその共役塩基との混合物として存在することは理解されよう。式 II の化合物のプロトン化及び脱プロトン化形態も緩衝系に関与し得る。好適な弱塩基としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム及び／またはカルシウムなどの対イオンを有する脂溶性カルボン酸塩が挙げられる。短カルボン酸の可溶塩が好適である。短カルボン酸は 2 ~ 7 個の炭素を有し得る。例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、ビバル酸、安息香酸及び／または置換型安息香酸の塩である。短鎖脂肪酸、中鎖脂肪酸、長鎖脂肪酸または超長鎖脂肪酸の塩も好適である。いくつかの実施形態では、弱塩基は長鎖脂肪酸の塩である。当技術分野で知られているように、長鎖脂肪酸は、13 ~ 21 個の炭素原子を有する脂肪酸である。例えば、カプリル酸、カブリン酸、パルミチン酸、ラウリン酸及び／またはステアリン酸などの飽和脂肪酸の塩が好適である。ミリストlein酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、エイコセン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸及び／またはバクセン酸などの不飽和脂肪酸の塩も好適である。22 個以上の炭素原子を有する超長鎖脂肪酸も好適であり得る。好ましくは、弱塩基はオレイン酸ナトリウムを含む。

20

【0071】

特定の理論に拘泥することは望まないが、製剤の pH が（例えば式 II の化合物が酸性であるために）低すぎると式 II の化合物と賦形剤のアルコール基との反応、例えばカルボン酸基とグリセロールとのエステル化が起こり得ると考えられる。弱塩基を添加することによって、製剤の pH を例えば約 pH 5 ~ 約 pH 7 に上昇させてそのような分解反応を最小限に抑えることができる。

30

【0072】

脂溶性カルボン酸塩などの弱塩基の含有量は、製剤の約 2 重量%～約 10 重量%、または製剤の約 2 重量%～約 5 重量%、または製剤の約 5 重量%～約 10 重量%、または製剤の約 0.2 重量%～約 5 重量%、または製剤の約 0.2 重量%～約 10 重量%であり得る。例えば、製剤の約 5 重量%から製剤の約 7 重量%までである。特定の理論に拘泥することは望まないが、脂肪酸のナトリウム塩などの弱塩基の塩は式 II の化合物（または薬学的に許容されるその塩）と反応して式 II の化合物の脂肪酸塩を形成し得る、と考えられる。そのような脂肪酸塩は式 II の化合物の全身生物学的利用能及び安定性を改善すると考えられる。

40

【0073】

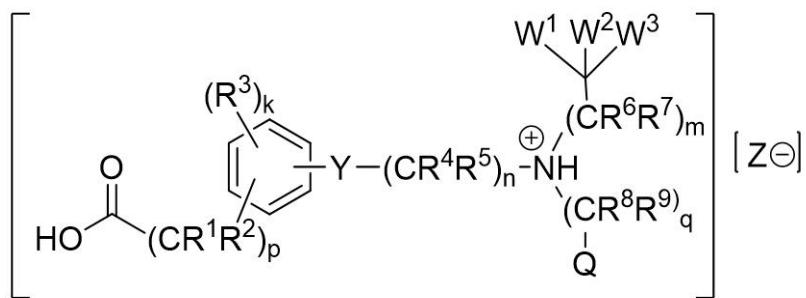
50

いくつかの実施形態では、例えば、脂溶性カルボン酸塩が脂肪酸の塩（例えばオレイン酸ナトリウム）である場合、脂溶性カルボン酸塩は緩衝剤としても界面活性剤としても作用することができる。緩衝剤が脂肪酸の塩でない場合には製剤に追加の界面活性剤を含むことが有益であり得る。

【0074】

製剤に使用する式IIの化合物の形態が塩（例えば、塩酸塩などのプロトン化形態）である場合には、式IIの化合物に関して少なくとも1.1モル当量の脂溶性カルボン酸塩を製剤に含み得る。例えば、約1.1モル当量～約3モル当量、約1.1モル当量～約2モル当量、約1.1モル当量～約1.5モル当量、約1.5モル当量～約3モル当量、または約1.5モル当量～約2モル当量である。特定の理論に拘泥することは望まないが、脂溶性カルボン酸塩の第1の当量は、プロトン化された式IIの化合物とのイオン交換をもたらし（例えば、塩酸塩のクロリドと、脂溶性カルボン酸塩のカルボキシレート、例えばオレイン酸ナトリウムのオレエートイオンとが交換し）、その他の量は式IIの化合物のカルボン酸基と平衡して緩衝系を形成する、と考えられる。例えば、この結果として、式I：

【化25】



I

[ここで、

【化26】

Z^-

は脂肪酸カルボキシレートであり；

Yは、-O-、-S-、-N(R¹⁻²)-、及び-C(R⁴)(R⁵)-から選択され；

W¹は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びHetから選択され、上記C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、Ar及びHetは場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-CO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-C(O)SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-CO NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-OR¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SO₃H、-C₀-C₆アルキル-SO₂NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SO₂R¹⁻²、-C₀-C₆アルキル-SOR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O COR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-O C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-O C(O)OR¹⁻⁵、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³C(O)NR¹⁻³R¹⁻⁴、及び-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³COR¹⁻⁵から選択される1つ以上の基で置換されており、上記C₁-C₆アルキルは場合によって無置換であるかまたは1つ以上のハロ置換基で置換されており；

W²は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、-C₀-C₆アルキル-NR¹⁻³R¹⁻⁴、-C₀-C₆アルキル-SR¹⁻²、-C₀

10

20

30

40

50

- C₆ アルキル - OR^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル CO₂R^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル
- C(O)SR^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル CONR^{1 3}R^{1 4}、 - C₀ - C₆ アルキル
- COR^{1 5}、 - C₀ - C₆ アルキル OCOR^{1 5}、 - C₀ - C₆ アルキル - OCONR^{1 3}R^{1 4}、
- C₀ - C₆ アルキル - NR^{1 3}CONR^{1 3}R^{1 4}、 - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1 3}COR^{1 5}、
- C₀ - C₆ アルキル - Het、 - C₀ - C₆ アルキル - Ar 及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され、上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており、上記 - C₀ - C₆ アルキル - Het、 - C₀ - C₆ アルキル - Ar 及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルの C₃ - C₇ シクロアルキル、Ar 及び Het 部分は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - CO₂R^{1 2}
- C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル - CONR^{1 3}R^{1 4}、
- C₀ - C₆ アルキル - COR^{1 5}、 - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1 3}R^{1 4}、 - C₀ - C₆ アルキル - SR^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル - OR^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₂NR^{1 3}R^{1 4}、 - C₀ - C₆ アルキル - S_O₂R^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル - SOR^{1 5}、 - C₀ - C₆ アルキル - OCOR^{1 5}、
- C₀ - C₆ アルキル - OC(O)NR^{1 3}R^{1 4}、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR^{1 5}、 - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1 3}C(O)NR^{1 3}R^{1 4}、及び - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1 3}COR^{1 5} から選択される 1 つ以上の基で置換されており、上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

W³ は、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、- C₀ - C₆ アルキル - NR^{1 3}R^{1 4}、 - C₀ - C₆ アルキル SR^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル - OR^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル - CO₂R^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル - CONR^{1 3}R^{1 4}、 - C₀ - C₆ アルキル - COR^{1 5}、 - C₀ - C₆ アルキル - OCO₂R^{1 5}、 - C₀ - C₆ アルキル - OCNR^{1 3}R^{1 4}、 - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1 3}CONR^{1 3}R^{1 4}、 - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1 3}COR^{1 5}、 - C₀ - C₆ アルキル - Het、 - C₁ - C₆ アルキル - Ar 及び - C₁ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルからなる群から選択され、上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

Q は、C₃ - C₈ シクロアルキル、Ar 及び Het から選択され、上記 C₃ - C₈ シクロアルキル、Ar 及び Het は場合によって無置換であるかまたは、独立してハロ、シアノ、ニトロ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル CO₂R^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル - C(O)SR^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル CONR^{1 3}R^{1 4}、 - C₀ - C₆ アルキル - COR^{1 5}、 - C₀ - C₆ アルキル NR^{1 3}R^{1 4}、 - C₀ - C₆ アルキル - SR^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル - OR^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₃H、 - C₀ - C₆ アルキル - SO₂NR^{1 3}R^{1 4}、 - C₀ - C₆ アルキル - S_O₂R^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル - SOR^{1 5}、 - C₀ - C₆ アルキル - OCOR^{1 5}、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(O)NR^{1 3}R^{1 4}、 - C₀ - C₆ アルキル - OC(O)OR^{1 5}、 - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1 3}C(O)NR^{1 3}R^{1 4}、及び - C₀ - C₆ アルキル - NR^{1 3}COR^{1 5} から選択される 1 つ以上の基で置換されており、上記 C₁ - C₆ アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

p は 0 ~ 8 であり；

n は 2 ~ 8 であり；

m は 0 または 1 であり；

q は 0 または 1 であり；

各 R¹ 及び R² は独立して H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - NR^{1 3}R^{1 4}、 - C₀ - C₆ アルキル - OR^{1 2}、 - C₀ - C₆ アルキル - SR^{1 2}、 - C₁ - C₆ アルキル - Het、 - C₁ -

10

20

30

40

50

C_6 アルキル - Ar、及び - C_1 - C_6 アルキル - C_3 - C_7 シクロアルキルから選択されるかまたは、 R^1 と R^2 とが、それらに結び付けられた炭素と一緒に 3 ~ 5 員環の炭素環もしくは複素環を形成しており、上記複素環は N、O 及び S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含有するものであり、上記 C_1 - C_6 アルキルのいずれかは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R^3 は同じであるかまたは異なっており、独立してハロ、シアノ、ニトロ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 アルケニル、 C_3 - C_6 アルキニル、- C_0 - C_6 アルキル - Ar、- C_0 - C_6 アルキル - Het、- C_0 - C_6 アルキル - C_3 - C_7 シクロアルキル、- C_0 - C_6 アルキル - $CO_2R^{1/2}$ 、- C_0 - C_6 アルキル - $C(O)SR^{1/2}$ 、- C_0 - C_6 アルキル - $CONR^{1/3}R^{1/4}$ 、- C_0 - C_6 アルキル - $COR^{1/5}$ 、- C_0 - C_6 アルキル - $NR^{1/3}R^{1/4}$ 、- C_0 - C_6 アルキル - $SR^{1/2}$ 、- C_0 - C_6 アルキル - $OR^{1/2}$ 、- C_0 - C_6 アルキル - SO_3H 、- C_0 - C_6 アルキル - $SO_2NR^{1/3}R^{1/4}$ 、- C_0 - C_6 アルキル - $SO_2R^{1/2}$ 、- C_0 - C_6 アルキル - $SOR^{1/5}$ 、- C_0 - C_6 アルキル - $OCOR^{1/5}$ 、- C_0 - C_6 アルキル - $OC(O)NR^{1/3}R^{1/4}$ 、- C_0 - C_6 アルキル - $OC(O)OR^{1/5}$ 、- C_0 - C_6 アルキル - $NR^{1/3}C(O)NR^{1/3}R^{1/4}$ 、及び - C_0 - C_6 アルキル - $NR^{1/3}COR^{1/5}$ から選択され、上記 C_1 - C_6 アルキルは場合によって無置換であるかまたは 1 つ以上のハロ置換基で置換されており；

各 R^4 及び R^5 は独立して H、ハロ、 C_1 - C_6 アルキル、- C_0 - C_6 アルキル - Het、- C_0 - C_6 アルキル - Ar、及び - C_0 - C_6 アルキル - C_3 - C_7 シクロアルキルから選択され； R^6 及び R^7 は各々独立して H、ハロ、 C_1 - C_6 アルキル、- C_0 - C_6 アルキル - Het、- C_0 - C_6 アルキル - Ar、及び - C_0 - C_6 アルキル - C_3 - C_7 シクロアルキルから選択され；

R^8 及び R^9 は各々独立して H、ハロ、 C_1 - C_6 アルキル、- C_0 - C_6 アルキル - Het、- C_0 - C_6 アルキル - Ar、及び - C_0 - C_6 アルキル - C_3 - C_7 シクロアルキルから選択され；

$R^{1/0}$ 及び $R^{1/1}$ は各々独立して H、 C_1 - $C_{1/2}$ アルキル、 C_3 - $C_{1/2}$ アルケニル、 C_3 - $C_{1/2}$ アルキニル、- C_0 - C_8 アルキル - Ar、- C_0 - C_8 アルキル - Het、- C_0 - C_8 アルキル - C_3 - C_7 シクロアルキル、- C_0 - C_8 アルキル - O - Ar、- C_0 - C_8 アルキル - O - Het、- C_0 - C_8 アルキル - O - C_3 - C_7 シクロアルキル、- C_0 - C_8 アルキル - S(=O)x - Ar、- C_0 - C_8 アルキル - S(=O)x - Het、- C_0 - C_8 アルキル - S(=O)x - C_3 - C_7 シクロアルキル、- C_0 - C_8 アルキル - NH - Ar、- C_0 - C_8 アルキル - NH - Het、- C_0 - C_8 アルキル - NH - C_3 - C_7 シクロアルキル、- C_0 - C_8 アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Ar、- C_0 - C_8 アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - Het、- C_0 - C_8 アルキル - N(C₁ - C₄ アルキル) - C₃ - C_7 シクロアルキル、- C_0 - C_8 アルキル - Ar、- C_0 - C_8 アルキル - Het、及び - C_0 - C_8 アルキル - C_3 - C_7 シクロアルキルから選択され、x が 0、1 もしくは 2 であるか、または $R^{1/0}$ と $R^{1/1}$ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており、上記 C_1 - $C_{1/2}$ アルキル、 C_3 - $C_{1/2}$ アルケニルまたは C_3 - $C_{1/2}$ アルキニルは場合によって、独立してハロ、- OH、- SH、- NH₂、- NH (無置換 C_1 - C_6 アルキル)、- N (無置換 C_1 - C_6 アルキル) (無置換 C_1 - C_6 アルキル)、無置換 - OC₁ - C_6 アルキル、- CO₂H、- CO₂ (無置換 C_1 - C_6 アルキル)、- CONH₂、- CONH (無置換 C_1 - C_6 アルキル)、- CON (無置換 C_1 - C_6 アルキル) (無置換 C_1 - C_6 アルキル)、- SO₃H、- SO₂NH₂、- SO₂NH (無置換 C_1 - C_6 アルキル) 及び - SO₂N (無置換 C_1 - C_6 アルキル) (無置換 C_1 - C_6 アルキル) の群から選択される置換基の 1 つ以上で置換されており；

$R^{1/2}$ は、H、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 アルケニル、 C_3 - C_6 アルキニル、

- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択され；

各 R¹³ 及び各 R¹⁴ は独立して H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択されるかまたは、R¹³ と R¹⁴ とが、それらに結び付けられた窒素と一緒に、N、O 及び S から選択される 1 つ以上の追加ヘテロ原子を場合によって含有する 4 ~ 7 員環の複素環を形成しており；さらに R¹⁵ は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ アルキニル、- C₀ - C₆ アルキル - Ar、- C₀ - C₆ アルキル - Het、及び - C₀ - C₆ アルキル - C₃ - C₇ シクロアルキルから選択される】

の薬学的に許容される塩が形成する。

【0075】

式 II の化合物に関して 1 . 1 モル当量より多い脂溶性カルボン酸塩が製剤中に含まれている他の実施形態では、製剤の pH が好都合にさらに上昇し得る。製造中、低 pH で起こり得る式 II の化合物のグリセロールエステルの形成を最小限に抑えるために脂溶性カルボン酸塩は式 II の化合物よりも前に製剤に添加されることが好ましい。混合物の温度を例えば 40 ~ 45 に下げることによってグリセロールエステルの形成を最小限に抑えることもできる。

【0076】

抗酸化物質及び金属キレート剤などの 1 つ以上の安定化剤がさらに製剤中に存在してもよい。好適な抗酸化物質としては、クエン酸ナトリウム、BHT 及び BHA が挙げられる。抗酸化物質は、重量表示で製剤の少なくとも約 50 ppm から製剤の約 2 重量 % まで、または重量表示で製剤の約 50 ppm から製剤の約 1 重量 % まで、または重量表示で製剤の約 100 ppm から製剤の約 2 重量 % まで、または重量表示で製剤の約 200 ppm から製剤の約 2 重量 % まで、または製剤の約 0 . 1 重量 % から製剤の約 2 重量 % まで、または製剤の約 0 . 1 重量 % から製剤の約 1 重量 % まで、または重量表示で製剤の約 200 ppm から製剤の約 1 重量 % までの含有量で製剤中に含まれ得る。他の安定化剤としては、例えば、クエン酸ナトリウム、TPGS 化合物、及び EDTA が挙げられる。EDTA をそのナトリウム塩である EDTA ニナトリウムとして使用してもよい。これらの安定化剤は、酸化などの過程を起因とする保存中の式 II の化合物の分解を軽減するのに役立ち得る。EDTA などのキレート剤も、式 II の化合物の酸化を触媒する可能性のある金属イオンをキレート化することによって分解を遅らせると考えられている。TPGS 化合物は、製剤の約 5 重量 % ~ 約 25 重量 % 含まれ得る。EDTA は製剤の約 0 . 1 重量 % ~ 約 2 重量 % 、または製剤の約 0 . 1 重量 % ~ 約 1 重量 % 含まれ得る。「TPGS 化合物」とは、リンカー（例えばジカルボン酸またはトリカルボン酸）を介して 1 つ以上のポリエチレングリコール (PEG) 部分に（例えば、エステル、アミドまたはチオエステル結合によって）結合した 1 つ以上のビタミン E 部分（例えば、トコフェロール、トコモノエノール、トコジエノールまたはトコトリエノール）を含有する化合物または化合物の混合物を意味する。ビタミン E 部分は、-、-、- 及び - アイソフォームならびにトコフェロール、トコモノエノール、トコジエノールまたはトコトリエノールのあらゆる立体異性体を含めたビタミン E の任意の天然由来または合成形態であり得る。リンカーは、例えば、ジカルボン酸（例えば、コハク酸、セバシン酸、ドデカン二酸、スペリン酸またはアゼライン酸、シトラコン酸、メチルシトラコン酸、イタコン酸、マレイン酸、グルタル酸、グルタコン酸、フマル酸及びフタル酸）を含む。トコフェロールポリエチレングリコールジエステルの例は TPGS、セバシン酸トコフェロールポリエチレングリコール、ドデカン二酸トコフェロールポリエチレングリコール、スペリン酸トコフェロールポリエチレングリコール、アゼライン酸トコフェロールポリエチレングリコール、シトラコン酸トコフェロールポリエチレングリコール、メチルシトラコン酸トコフェロールポリエチレングリコール、イタコン酸トコフェロールポリエチレングリコール、マレイン酸トコフェロールポリエチレングリコール、グルタル酸トコフェロールポリエチレングリコール、グル

10

20

30

40

50

タコン酸トコフェロールポリエチレングリコール及びフタル酸トコフェロールポリエチレングリコールである。TPGS化合物のPEG部分の各々は任意のポリエチレングリコールまたは任意のPEG誘導体であり得、200～6000kDa（例えば、400～4000kDa、500～2000kDa、750～1500kDa、800～1200kDa、900～1100kDaまたは約1000kDa）の分子量を有し得る。PEG部分は多分散であり得、つまりそれらは様々な分子量を有し得る。PEG誘導体としては、例えば、メチル化PEG、プロピレングリコール、PEG-NHS、PEG-アルデヒド、PEG-SH、PEG-NH₂、PEG-CO₂H、PEG-OMe及びその他のエーテル、分岐型PEG、ならびにPEGコポリマー（例えば、PEG-b-PPG-b-PEG-1100、PEG-PPG-PEG-1900、PPG-PEG-MBE-1700、及びPPG-PEG-PPG-2000）が挙げられる。TPGS化合物の任意の既知供給源を本発明に使用することができる。TPGS化合物の例は、分子量10000kDaのPEG部分を有するものであるコハク酸トコフェリルPEG-1000（TPGS-1000）である。例えばEastmanビタミンE TPGS（登録商標）（Eastman Chemical Company, Kingsport, Tennessee）の商標名で食品グレードのTPGS-1000が入手可能である。このTPGSは天然由来ビタミンEの水溶性形態であるが、これは結晶性コハク酸D-トコフェリルのポリエチレングリコール1000（PEG1000）によるエステル化によって調製されるものであり、260～300mg/gの総トコフェロールを含有する。TPGS化合物の別の例は水溶性天然ビタミンE（ZMC-USA、The Woodlands, Texas）である。TPGSを調製する方法は米国特許第2,680,749号及び第3,102,078号ならびに米国特許公報第2007/0184117号及び第2007/0141203号に記載されており、参照によりこれらを本明細書に援用する。TPGS化合物には、1つ以上の原子、メチレン(CH₂)_n単位または官能基の置換、追加または除去によって化学組成がTPGSとは異なっているTPGS類縁体も含まれる。TPGS類縁体には、クロマノール誘導体（例えば、コハク酸6-クロマノールPEG-1000、及びコハク酸6-クロマノールPEG-400）、ステロイド誘導体（例えば、コハク酸コレステリルPEG-1000、コレ酸PEG-1000、ジヒドロコール酸PEG-1000、リトコール酸PEG-1000、ウルソデオキシコール酸PEG-1000、ケノデオキシコール酸PEG-1000）及びその他のもの（例えば、インドメタシンPEG-1000、クロモン-2-カルボン酸PEG-1000、クロモン-2-カルボン酸PEG-1100-OMe、クロモン-2-カルボン酸PEG-1500、クロモン-2-カルボン酸PEG-2000、ナプロキセンPEG-1000、プロベネシドPEG-1000、7-カルボキシメトキシ-4-メチル-クマリンPEG-1000、5-(4-クロロフェニル)-2-フランカルボン酸PEG-1000、コハク酸プロベネシドトコフェリルPEG-1000、リトコール酸PEG-1000、及びクロモン-3-カルボン酸PEG-1000、7-ヒドロキシ-クマリニル-4-酢酸PEG-1000）も含まれる。

【0077】

一実施形態では、式IIの化合物は単位用量あたり10～200mg、または単位用量あたり10～100mg、または単位用量あたり10～40mg存在する。

【0078】

製剤の一実施形態において、

(1) 親油性ビヒクルの脂質賦形剤含有量は約40重量%～約80重量%（例えば、約40重量%～約60重量%、約50重量%～約70重量%、約60重量%～約80重量%）であり、

(2) 親油性ビヒクルの界面活性剤含有量は約20重量%～約60重量%（例えば、約20重量%～約40重量%、約30重量%～50重量%、約40重量%～約60重量%）であり、製剤は、

(3) 約2重量%～約10重量%（例えば、約2重量%～5重量%、約3重量%～7重

10

20

30

40

50

量%、約5重量%～約10重量%)の脂溶性カルボン酸塩、

(4) 10～200mg(例えば、約10～50mg、約30～70mg、約50～100mg、約70～125mg、約100～150mg、約100～200mg)の化合物(I I)(または、化合物(I I)の塩を使用する場合は等価な有効量)を含む。

【0079】

製剤の別の実施形態では、

(1) 親油性ビヒクルのリノール酸グリセリル含有量は約40重量%～約80重量%(例えば、約40重量%～約60重量%、約50重量%～70重量%、約60重量%～80重量%)であり、

(2) 親油性ビヒクルのラウリン酸マクロゴール-32グリセリル含有量は約20重量%～約60重量%(例えば、約20重量%～約40重量%、約30重量%～約50重量%、約40重量%～約60重量%)であり、製剤は、10

(3) 約2重量%～約10重量%(例えば、約2重量%～5重量%、約3重量%～7重量%、約5重量%～約10重量%)のオレイン酸ナトリウム、

(4) 10～200mg(例えば、約10～50mg、約30～70mg、約50～100mg、約70～125mg、約100～150mg)の化合物(I I)(または、化合物(I I)の塩を使用する場合は等価な有効量)を含む。塩はHCl塩であり得る。

【0080】

製剤の別の実施形態では、

(1) 親油性ビヒクルのリノール酸グリセリル含有量は約40重量%～約80重量%(例えば、約40重量%～約60重量%、約50重量%～70重量%、約60重量%～80重量%)であり、20

(2) 親油性ビヒクルのラウリン酸マクロゴール-32グリセリル含有量は約20重量%～約60重量%(例えば、約20重量%～約40重量%、約30重量%～約50重量%、約40重量%～約60重量%)であり、製剤は、20

(3) 約2重量%～約10重量%(例えば、約2重量%～5重量%、約3重量%～7重量%、約5重量%～約10重量%)のオレイン酸ナトリウム、

(4) 10～40mg(例えば、約10～20mg、約15～25mg、約20～30mg、約25～35mg、約30～40mg)の化合物(I I)(または、化合物(I I)の塩を使用する場合は等価な有効量)を含む。塩はHCl塩であり得る。30

【0081】

製剤の別の実施形態では、

(1) 親油性ビヒクルのリノール酸グリセリル含有量は約40重量%～約80重量%(例えば、約40重量%～約60重量%、約50重量%～約70重量%、約60重量%～約80重量%)であり、40

(2) 親油性ビヒクルのラウリン酸マクロゴール-32グリセリル含有量は約20重量%～約60重量%(例えば、約20重量%～約40重量%、約30重量%～約50重量%、約40重量%～約60重量%)であり、製剤は、40

(3) 約2重量%～約10重量%(例えば、約2重量%～5重量%、約3重量%～7重量%、約5重量%～約10重量%)のオレイン酸ナトリウム、

(4) 10～40mg(例えば、約10～20mg、約15～25mg、約20～30mg、約25～35mg、約30～40mg)の化合物(I I)(または、化合物(I I)の塩を使用する場合は等価な有効量)を含む。塩はHCl塩であり得、製剤は場合によつて、

(5) 約0.1重量%～約1重量%(例えば、約0.1重量%～約0.5重量%、約0.

.3重量%～約0.7重量%、約0.5重量%～約1重量%)のEDTA、及び/または

(6) 約0.1重量%～約1重量%(例えば、約0.1重量%～約0.5重量%、約0.

.3重量%～約0.7重量%、約0.5重量%～約1重量%)のクエン酸ナトリウムを含む。

【0082】

製剤は、式IIの化合物または薬学的に許容されるその塩が溶解している半固体懸濁液であり得る。本明細書中で使用する「半固体」という用語は、固体と液体との中間（例えば、軟膏、クリーム、ゲル、ゼリーまたはペースト）の粘度及び剛性を有する材料を指す。いくつかの実施形態では製剤は自己乳化型薬物送達システム（SEDDS）、自己マイクロ乳化型薬物送達システム（SMEDDS）及び／または自己ナノ乳化型薬物送達システム（SNEDDS）として作用することができると考えられる。「自己乳化」という用語は、水またはその他の水性媒体で希釈され穏やかに混合されたときに安定な油／水エマルジョンを生む製剤を指す。製剤を経口投与された後に消化管内でそのようなエマルジョンが形成される場合、それはリンパ系中への式IIの化合物の吸収を増進し得、したがってその全身生物学的利用能を改善し得る。

10

【0083】

製剤は、経口投与のためにカプセル内に装填され得る。「カプセル」とは、固体、半固体または液体の薬物、添加剤（複数可）及び任意選択の賦形剤の搭載物を輸送することができる2つの部分に分かれたカプセル形状の容器を形成する膜を備えたカプセルを意味する。好適なカプセルとしては、硬及び軟シェルゼラチンカプセル；HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）カプセル；ならびにその他の非ゼラチン軟ゲルカプセルが挙げられる。好適な非ゼラチン軟ゲルカプセルの一例は、Catalentから入手することができるOptishe11（商標）である。さらなる好適な例は米国特許第6,582,727号、第6,340,473号、第6,884,060号、第8,231,896号及び第8,377,470号に記載されており、参照によりこれらの開示を本明細書に援用する。

20

【0084】

カプセルは、約10mg～約200mg、約10mg～約150mg、約10mg～約100mg、または約10mg～約40mgの化合物（II）（または、化合物（II）の塩を使用する場合は等価な有効量）を含み得る。

【0085】

本明細書に記載の化合物（II）の製剤（及びそのような製剤を含んでいるカプセル）は、疾患の治療においてそのような疾患に罹患している患者への投与によって使用され得る。これらの疾患には、がん、例えば、卵巣癌、乳癌、肺癌、神経膠芽腫、メラノーマ、膀胱癌、頭頸部癌、腎細胞癌、大腸癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、肝細胞癌腫、高度の神経内分泌腫瘍、及び／または小細胞癌腫、例えば肺癌が含まれる。製剤（及びそのような製剤を含んでいるカプセル）は、卵巣癌、乳癌、肺癌、神経膠芽腫、メラノーマ、膀胱癌、頭頸部癌、腎細胞癌、大腸癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、肝細胞癌腫、高度の神経内分泌腫瘍、及び／または小細胞癌腫、例えば肺癌などのがんを含めた疾患の治療のための剤形の調製にも使用され得る。

30

【実施例】

【0086】

実施例1 - 化合物（II）の溶解度試験

脂質賦形剤及び界面活性剤を使用して化合物（II）の溶解度試験を行った。化合物（II）HCl、及び化合物（II）遊離塩基をバイアルに量り入れ、適切な量の賦形剤を加えて所望の濃度にした。必要に応じて加熱及び超音波処理を用いて透明な溶液を得た。化合物（II）遊離塩基、及び化合物（II）HCl（非晶質形態）の溶解度限界を表1に記す。

40

表1

【表1】

賦形剤	化合物 (II) (mg/mL)	注釈	化合物 (II) HCl 塩 (mg/mL)	注釈
Labrafac Lipo WL 1349	>200	RT	不溶	<25mg/mL
Labrafac PG	>200	RT	不溶	<25mg/mL
Peceol	>200	20分 H&S	150	5分 H&S
Maisine 35-1	>200	10分 H&S	150	5分 H&S
Labrasol	>200	透明	150	5分 H&S
Capmul MCM			50	10分 H&S
Gelucire 44/14	>200	5分 H&S	100	10分 H&S
Labrafil M 2130 CS	>200	5分 H&S	25	10分 H&S
Labrafil M 1944 CS	>200	RT	25	10分 H&S
Labrafil M 2125 CS	>200	RT	25	10分 H&S
Gelucire 50/13	150	10分 H&S	50	10分 H&S
Capryol 90	>200	RT	150	5分 H&S
Capryol PGMC	>200	RT	150	5分 H&S
Lauroglycol 90	>200	RT	150	10分 H&S
Lauroglycol FCC	>200	RT	100	5分 H&S
Plurol Oleique CC 497	>200	20分 H&S	50	30分 H&S
エタノール	>200	RT	200	RT
プロピレングリコール	>200	5分 H&S	200	5分 H&S
PEG-200	>200	RT	200	5分 H&S
Transcutol	>200	RT	150	RT
PEG-300	>200	RT	200	5分 H&S
PEG-400	>200	5分 H&S	200	5分 H&S
Tween-20	>200	5分 H&S	200	20分 H&S
Tween-80	>200	5分 H&S	200	20分 H&S
Phosal 50-PG	>200	5分 H&S	200	20分 H&S
Phosal 53 MCT	>200	5分 H&S	150	10分 H&S

【表2】

賦形剤	化合物 (II) (mg/mL)	注釈	化合物 (II) HCl 塩 (mg/mL)	注釈
VitE-TPGS	>200	20分 H&S	150	10分 H&S
Cremophor EL	>200	20分 H&S	150	10分 H&S
Cremophor RH-40	>200	20分 H&S	150	10分 H&S

RT = 室温で攪拌 ; H & S = 加熱及び音波処理

【0087】

脂質賦形剤及び界面活性剤を使用して化合物(II)のさらなる溶解度試験を行った。最適な組み合わせを探索するためにMaisine 35-1(リノール酸グリセロール) : Gelucire 44/14(ラウリン酸マクロゴール-32グリセリル) : Lauroglycol 90(モノラウリン酸プロピレングリコール)の混合物を試験した。以下の各物質の範囲を試験した:(1)40~80% (w/w)のMaisine 35-1、

10

20

30

40

50

(2) 20 ~ 40 % (w/w) の Gelucire 44/14、及び(3) 0 ~ 20 % (w/w) の Lauroglycol 90。要約して言えば、化合物(II)遊離塩基は 250 mg/mL を上回る高い溶解度を呈し、化合物(II)HCl 塩は 150 ~ 200 mg/mL の良好な溶解度を呈し、Gelucire 44/14 は HCl 塩の溶解度を下げ、Lauroglycol 90 は溶解度に対して明らかな影響を示さなかった。

【0088】

実施例 2 - 化合物(II)の乳化試験

乳化試験では、Maisine 35-1、Gelucire 44/14 及び Lauroglycol 90 の混合物の中での化合物(II)の最高到達可能濃度を試験した。混合物を(模擬胃液の代用物としての)1N の HCl で希釈し、以下の希釈倍率を試験した: 1/10、1/30、及び 1/100。

10

【0089】

要約して言えば、明らかに Gelucire 44/14 は微細なエマルジョンを生み出し、このエマルジョンは、この賦形剤の濃度が上昇するにつれてより微細になった。Lauroglycol 90 はエマルジョン形成に対する影響を明らかには示さなかった。どの希釈レベルも良好なエマルジョンを形成した。しかしながら、1/10 希釈によって形成されたエマルジョンはより速やかに分離した。

【0090】

溶解度試験及び乳化試験の結果に基づいて、Maisine 35-1 及び Gelucire 44/14 を使用する化合物(II)の製剤をその安定性特性に関する検査のために選択した。

20

【0091】

実施例 3 - 化合物(II)製剤の相溶性及び安定性の試験

化合物(II)と使用する賦形剤との相溶性を、以下の可溶化 / 乳化賦形剤を使用する二元ストレス安定性試験(40 / 75% RH)によって確立した: Maisine 35-1、Gelucire 44/14、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ビタミン E TPGS、リジン及び EDTA ナトリウム。

20

【0092】

結果は、Maisine 35-1 及び Gelucire 44/14 (70 : 30 w/w) と接触した状態の化合物(II)の短期安定性が室温(すなわち約 20)で 8 日間は許容され、その後 15 日でおよそ 9 % の分解が起こった、ということを示した。-20 で 15 日保存した後での目立った分解は認められなかった。

30

【0093】

製剤成分の混和性を改善し溶液の酸性を和らげるためにオレイン酸ナトリウム(5% w/w)を Maisine / Gelucire 製剤に添加したが、これは安定性を改善することが分かった。使用したオレイン酸ナトリウムの量は化合物(II)HCl に対して 1.5 当量であった。これは、1.0 当量のオレイン酸ナトリウムが HCl を失活させて化合物(II)とオレイン酸と NaCl とを形成することを実証し得る。残りの 0.5 当量は化合物(II)のカルボン酸と平衡して、化合物(II)のグリセロールエステル分解生成物の形成を抑制する緩衝系を形成する。

40

【0094】

実施例 4 - クエン酸ナトリウムか EDTA かのどちらかを含有する化合物(II)製剤の安定性(40 / 75% RH)

製剤の酸化の可能性をさらに低減するために、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)及びクエン酸ナトリウムを、化合物(II)との相溶性、及び製剤の分解を軽減するそれらの能力に関して評価した。微量金属イオンが化合物(II)の酸化的分解を触媒する可能性があるため、Maisine 35-1 / Gelucire 44/14 製剤中の安定化剤として EDTA ニナトリウムも評価した。Maisine 35-1 / Gelucire (44/14) / ビタミン E TPGS / オレイン酸ナトリウム(75/10/10/5 w/w/w/w)を含有する製剤も試験した。

50

【0095】

BHAか、クエン酸ナトリウムか、EDTAかのどれかを含有する化合物(II)製剤の安定性を、これらの添加剤を含有しない対照製剤と比較した。結果は、表2にまとめているが、40 / 75%RHで4日保存した後の化合物(II)製剤の安定性を両方の抗酸化物質及びEDTAが改善し、BHA(0.2mg/g)よりもクエン酸ナトリウム(1mg/g)の方が優れている、ということを示している。

表2

【表3】

製剤	時間(0)		4日目	
	アッセイ(%)	アッセイ(%)	不純物1(%) (RT 8.32)	不純物2(%) (RT 8.58)
化合物(II)(100mg)+1gの Maisine 35-1/Gelucire (44/14)/TPGS/オレイン酸ナトリウム (75/10/10/5)(A)	95.33	91.01	0.10	1.23
化合物(II)(100mg)+1gの Maisine 35-1/Gelucire (44/14)/オレイン酸ナトリウム (75/20/5)(B)	95.53	91.21	0.08	1.10
A+0.2mg BHA	95.33	92.45	0.06	0.78
B+0.2mg BHA	95.76	92.83	0.14	0.76
A+1mg EDTA	95.31	94.24	0.07	0.23
B+1mg EDTA	95.44	95.09	0.20	0.40
A+1mg クエン酸ナトリウム	95.14	94.95	0.27	0.45
B+1mg クエン酸ナトリウム	94.94	93.76	0.16	0.39

【0096】

実施例5 - クエン酸ナトリウムとEDTAとの両方を含有する化合物(II)製剤の安定性(40 / 75%RH)

この実施例では、クエン酸ナトリウムとEDTAとの両方を含有する化合物(II)製剤の安定性を、これらの添加剤を含有しない対照製剤と比較した。結果は、表3にまとめているが、40 / 75%RHで3日保存した後ではオレイン酸ナトリウムとクエン酸ナトリウムとEDTAとの組み合わせを含有する製剤が、これらの賦形剤を含んでいないものに比べて著しくより安定である、ということを示している。オレイン酸ナトリウムによって付与されるさらなる安定性は緩衝能によるものである可能性がある(溶液のpHはオレイン酸ナトリウムの添加によってpH1からpH5まで上昇する)。

表3

10

20

30

【表4】

製剤	時間(0)	3日目
	アッセイ(%)	アッセイ(%)
化合物(II) (100mg) + 1gのMaisine 35-1/Gelucire (44/14) / TPGS / オレイン酸ナトリウム (75/10/10/5) (A)	97.73	85.73
化合物(II) (100mg) + 1gのMaisine 35-1/Gelucire (44/14) / オレイン酸ナトリウム (75/20/5) (B)	97.70	95.20
A + 1 mg EDTA + 1 mg クエン酸ナトリウム	98.23	90.88
B + 1 mg EDTA + 1 mg クエン酸ナトリウム	98.08	97.79
A + 1 mg EDTA + 2 mg クエン酸ナトリウム	98.18	92.82
B + 1 mg EDTA + 2 mg クエン酸ナトリウム	97.91	97.59

【0097】

実施例6 - カプセル内に封入された化合物(II) 製剤の安定性

この実施例では、化合物(II)、Maisine 35-1、オレイン酸ナトリウム、EDTA、クエン酸ナトリウム及びGelucire 44/14及び/またはビタミンE

TPGSを含有する製剤に対して6週間安定性試験を行った(表4及び表5参照)。ブレンドを検査すること(アッセイのみ)に加えて、ゼラチン及びHPMCカプセルの両方に各ブレンドを手作業で充填して25/60%RH及び40/75%RHでの保存6週間後の相溶性及び安定性を評価した。

【0098】

結果は、表4及び表5にまとめているが、各ブレンドが25/60%RH及び40/75%RHで6週間後に本質的に無変化のままであったことを示している。ゼラチンカプセル内で40で保存した試料は6週間後に分解の目立った傾向を示さなかったが、HPMCカプセル内で保存した製剤B及びCは温度が高い方の保存条件においてアッセイ値の1~2%の減少を呈した。

表4 試験製剤:

【表5】

成分	販売者	バッチ/カタログ	製剤1 (A)		製剤2 (B)		製剤3 (C)	
化合物(II) HCl	後援者	ELS-70-106-70	7.90%	4.345 g	7.90%	4.345 g	7.90%	4.345 g
Maisine(商標) 35-1	Gattefossé	N/A	62.20%	34.21 g	62.20%	34.21 g	62.20%	34.21 g
Gelucire(登録商標) 44/14	Gattefossé	N/A	24.20%	13.31 g	12.10%	6.655 g	0%	0 g
ビタミン-E-TPGS	Isochem	318300	0%	0 g	12.10%	6.655 g	24.20%	13.31 g
オレイン酸ナトリウム	Pfaltz & Bauer	S06450	5.50%	3.025 g	5.50%	3.025 g	5.50%	3.025 g
EDTA ニナトリウム	Fisher	S311-100	0.10%	0.055 g	0.10%	0.055 g	0.10%	0.055 g
クエン酸ナトリウム	Fisher	S279-500	0.10%	0.055 g	0.10%	0.055 g	0.10%	0.055 g
合計			100%	55 g	100%	55 g	100%	55 g

表5 安定性結果:

10

20

30

40

50

【表6】

製剤	アッセイ (%) 初め	アッセイ(%) 25°C/60% RH			アッセイ(%) 40°C/75% RH		
		1週目	3週目	6週目	1週目	3週目	6週目
A(ブレンドのみ)	97.4	97.0	***	***	98.0	97.7	97.5
A(ゼラチンカプセル)	98.0	97.7	96.7	98.7	97.8	97.9	98.4
A(HPMCカプセル)	97.0	97.2	97.8	98.1	97.6	97.4	97.1
B(ブレンドのみ)	97.3	96.8	***	***	97.7	97.5	96.4
B(ゼラチンカプセル)	97.5	97.1	97.7	98.6	97.8	97.8	98.0
B(HPMCカプセル)	97.7	97.2	97.5	98.0	97.4	96.8	95.5
C(ブレンドのみ)	97.5	97.7	***	***	97.2	97.4	96.6
C(ゼラチンカプセル)	97.7	97.2	97.3	98.3	97.4	97.5	97.2
C(HPMCカプセル)	97.4	97.3	97.2	97.3	96.7	96.4	95.6

実施例7 - 化合物(II)の医薬製剤の例

表6

【表7】

成分	10mgカプセル1つあたりの量(mg)	重量(%)	40mgカプセル1つあたりの量(mg)	重量(%)	80mgカプセル1つあたりの量(mg)	重量(%)
化合物(II) HCl	10.99	7.90 ¹	43.97	7.90 ¹	87.90	15.8
Maisine(商標)35-1 (リノール酸 グリセリル)	86.52	62.20	346.21	62.20	292.5	52.5
Gelucire(登録商標) 44/14 (ラウリン酸 マクロゴール-32 グリセリル)	33.66	24.20	134.70	24.20	113.8	20.4
オレイン酸 ナトリウム	7.65	5.50	30.61	5.50	61.7	11.1
EDTA二水素 二ナトリウム	0.14	0.10	0.56	0.10	0.56	0.1
クエン酸二水素 ナトリウム	0.14	0.10	0.56	0.10	0.56	0.1
合計(ブレンド)	139.10	100	556.60	100	557	100
サイズ0の白色 カプセル	***	***	96.0	***	96.0	***
サイズ4の白色 カプセル	38.0	***	***	***	***	***
合計(薬製品 カプセル)	177.10	***	652.60	***	653	***

¹「現状」基準、配合処方はMaisine対Gelucire比を72:28として
遊離塩基含有量基準で7.2wt%を得ることに基づく

10

20

30

40

50

【 0 0 9 9 】

実施例 8 - 化合物(II) 製剤が入ったカプセルの製造

この実施例では、化合物(II) 塩酸、Maisine 35-1、Gelucire 44/14、オレイン酸ナトリウム及びEDTAを含む化合物(II) 製剤が入ったカプセルの製造プロセスの例を記載する。

【 0 1 0 0 】

製造プロセスは Maisine 35-1 を融解させることから始める。その後、40~45に加熱した混合釜に液体 Maisine 35-1 を加える。予め篩掛けしておいたオレイン酸ナトリウムを加え、混合物を最低でも30分間、40~45で攪拌する。EDTA二ナトリウム及びクエン酸ナトリウムを徐々に加え、混合物を最低でも30分間、40~45で攪拌する。次いで、化合物(II) HClを添加し、懸濁液を最低でも4時間、40~45で攪拌する。Gelucire 44/14を同様に前もって融解させておいたものを混合物に攪拌しながら加える。結果として得られるブレンドを少なくとも20分間、40~45で攪拌する。製剤はわずかに濁ったままである(塩化ナトリウムが微細に分散していると推測される)。

10

【 0 1 0 1 】

ライン内濾過を備えたカプセル化ホッパーへ高温のブレンドをまとめて移す。標準的な白色硬ゼラチンカプセルに40~45の液体ブレンドを充填する。その後、ゼラチン/ポリソルベート80バンド形成溶液を使用してカプセルにバンドを形成し、周囲温度にまで冷まし、その後少なくとも12時間乾燥させる。カプセルをまとめてHDP E瓶に詰める。

20

【 0 1 0 2 】

本発明を例示的な実施形態に関して説明してきたが、本発明がそれに限定されないことは理解されるべきである。

【 0 1 0 3 】

上記明細の中で採用されている用語及び表現は限定ではなく説明の用語としてその中で使用され、そのような用語及び表現の使用には、示され記載される特徴の均等物またはその一部を排除する意図が存在しない、というのも、本発明の範囲は以下の特許請求の範囲のみによって定義及び限定されると認識されるからである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
				International application No PCT/US2018/020797
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/195 A61K47/14 A61K47/18 A61K47/44 A61K9/00 A61K9/107 A61P35/00				
ADD. <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>				
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> A61K A61P				
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>				
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 2015/106164 A1 (RGENIX INC [US]; MARTINEZ EDUARDO J [US]; KAISER BERND [US]; TAVAZOIE) 16 July 2015 (2015-07-16)			1-8, 32-38, 42,48, 50,63, 72-82, 90, 93-95, 99, 109-113 1-113
Y	page 18, lines 3-6 page 20, lines 1-29 page 46; table 2 page 51, line 26 - page 52, line 8 page 52, lines 12-18 page 53, lines 10-21 page 65; compound 3 ----- -/-/			
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<small>* Special categories of cited documents :</small>				
<small>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</small>				
<small>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</small>				
<small>"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)</small>				
<small>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</small>				
<small>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</small>				
<small>"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</small>				
<small>"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</small>				
<small>"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</small>				
<small>"&" document member of the same patent family</small>				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
3 May 2018		16/05/2018		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Houyvet-Landriscina		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2018/020797

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/082802 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; THOMPSON SCOTT K [US]; KALLANDER LARA S) 9 October 2003 (2003-10-09) cited in the application	1-6, 36-38, 42,43, 48,50, 72,73, 75-77, 79-81, 90, 93-95, 99,100, 109
Y	page 2, line 5 - page 3, line 27 page 10, line 26 page 26, lines 32-35 page 27, line 7 - page 29, line 19 page 46; example 7 page 69; example 44 -----	1-113
1		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2018/020797

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 2015106164	A1 16-07-2015	AU 2015204572	A1 04-08-2016	CA 2939120	A1 16-07-2015
		EP 3091970	A1 16-11-2016	US 2017066791	A1 09-03-2017
		WO 2015106164	A1 16-07-2015		
-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO 03082802	A1 09-10-2003	AU 2003222083	A1 13-10-2003	EP 1487776	A1 22-12-2004
		JP 2005521721	A 21-07-2005	JP 2010047582	A 04-03-2010
		US 2006041164	A1 23-02-2006	WO 03082802	A1 09-10-2003
-----	-----	-----	-----	-----	-----

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 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 9/64 (2006.01)	A 6 1 K 9/64	
A 6 1 K 9/62 (2006.01)	A 6 1 K 9/62	
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195	

(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,R0,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

(72)発明者 エドワルド・マルティネス

アメリカ合衆国 1 9 0 1 0 ペンシルベニア州プリン・モア、デイトン・ロード 6 3 2 番

(72)発明者 ピーター・リックス

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、シーグローブ・コーブ 5 0 3 8 番

(72)発明者 エリック・グラフ

アメリカ合衆国 9 2 0 6 4 カリフォルニア州パウウェイ、オーハスタンド・ロード 1 5 6 9 6 番

F ターム(参考) 4C076 AA17 AA56 BB01 CC27 DD37Q DD41Z DD43Q DD46 DD50Q EE32H
 EE42H FF04 FF36 FF61 FF63
 4C206 AA01 AA02 AA03 FA21 KA01 KA14 KA15 MA01 MA04 MA42
 MA47 MA57 MA72 NA03 NA14 ZB26 ZB27 ZC41
 4H006 AA01 AB28 BP30 BU40