

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6363192号
(P6363192)

(45) 発行日 平成30年7月25日(2018.7.25)

(24) 登録日 平成30年7月6日(2018.7.6)

(51) Int.Cl.

A61K 31/192 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

F 1

A 6 1 K 31/192
A 6 1 P 3/06

請求項の数 21 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2016-529856 (P2016-529856)
 (86) (22) 出願日 平成26年7月23日 (2014.7.23)
 (65) 公表番号 特表2016-525546 (P2016-525546A)
 (43) 公表日 平成28年8月25日 (2016.8.25)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2014/047797
 (87) 國際公開番号 WO2015/013395
 (87) 國際公開日 平成27年1月29日 (2015.1.29)
 審査請求日 平成29年7月24日 (2017.7.24)
 (31) 優先権主張番号 61/858,450
 (32) 優先日 平成25年7月25日 (2013.7.25)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 516020271
 メディシノバ・インコーポレイテッド
 Medic i Nova, Inc.
 アメリカ合衆国、92037 カリフォルニア州、ラ・ホヤ、エグゼクティブ・スクエア 4275、スイート・650
 4275 Executive Square, Suite 650, La Jolla, California 92037, United States
 of America
 (74) 代理人 100101890
 弁理士 押野 宏
 (74) 代理人 100098268
 弁理士 永田 豊

最終頁に続く

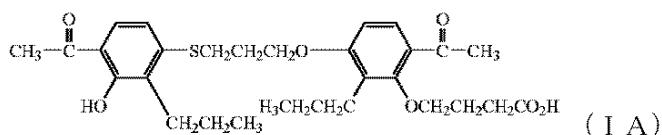
(54) 【発明の名称】トリグリセリド、総コレステロール、及び低密度リポタンパク質の血中濃度を低減する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I A)、式(I A)のエステル、および、前記したものそれぞれの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む、被験体内のトリグリセリド血中濃度を低減するための組成物であって、前記化合物が約50mg/日から約5,000mg/日の投与量で投与される、組成物。

【化 1】



10

【請求項 2】

前記被験体は、高トリグリセリド血症と診断された、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記化合物は、経口投与される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

前記化合物は、1日1回、1日2回、又は、1日3回投与される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 5】

前記化合物は、液体投与形態又は固体投与形態として投与される、請求項1に記載の組成物。

20

成物。

【請求項 6】

前記化合物は、固体投与形態で経口投与されて斜方晶系の結晶形態で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

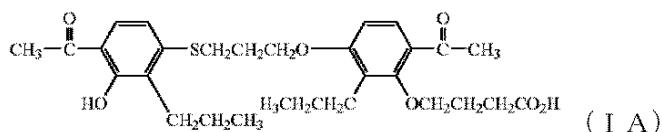
【請求項 7】

前記化合物は、50mg、75mg、100mg、200mg、500mg、750mg、又は、1,000mgの投与量で1日1回、1日2回、又は、1日3回投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

式(I A)、式(I A)のエステル、および、前記したものそれぞれの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む、被験体内の総コレステロール血中濃度の上昇を抑えるための組成物であって、前記化合物が約50mg/日から約5,000mg/日の投与量で投与される、組成物。 10

【化 2】



【請求項 9】

前記被験体は、高コレステロール血症と診断された、請求項 8 に記載の組成物。 20

【請求項 10】

前記化合物は、経口投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記化合物は、1日1回、1日2回、又は、1日3回投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記化合物は、液体投与形態又は固体投与形態として投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記化合物は、固体投与形態で経口投与されて斜方晶系の結晶形態で存在する、請求項 8 に記載の組成物。 30

【請求項 14】

前記化合物は、50mg/日から5,000mg/日の範囲の量を任意に1回、2回、又は3回に分けて投与される、請求項 8 に記載の組成物。

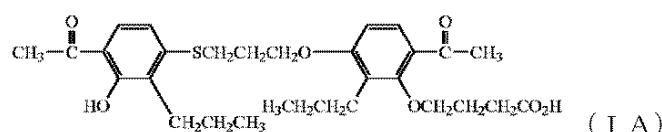
【請求項 15】

前記化合物は、50mg、75mg、100mg、200mg、500mg、750mg、又は、1,000mgの投与量で1日1回、1日2回、又は、1日3回投与される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 16】

式(I A)、式(I A)のエステル、および、前記したものそれぞれの薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む、喘息被験体内または間室性膀胱炎の被験体内の低密度リポタンパク質(LDL)血中濃度の上昇を抑えるための組成物であって、前記化合物が約50mg/日から約5,000mg/日の投与量で投与される、組成物。 40

【化 3】



【請求項 17】

前記被験体は、高リポタンパク血症と診断された、請求項 16 に記載の組成物。 50

【請求項 18】

前記化合物は、経口投与される、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記化合物は、1日1回、1日2回、又は、1日3回投与される、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記化合物は、液体投与形態又は固体投与形態として投与される、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記化合物は、固体投与形態で経口投与されて斜方晶系の結晶形態で存在する、請求項 16 に記載の組成物。 10

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】****[関連出願の相互参照]**

本出願は、2013年7月25日に出願された米国仮出願第 61/858,450 号の優先権を主張し、その全体の内容は本明細書に参照として含まれる。

【0002】

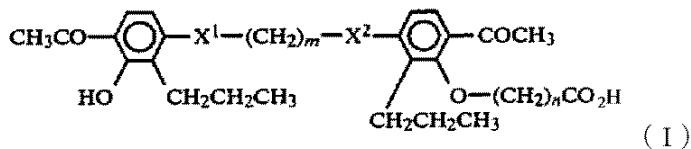
本発明は、フェノキシアルキルカルボン酸、例えば、MN-001 及び MN-002 を投与することによって、患者のトリグリセリド、総コレステロール、及び / 又は低密度リポタンパク質のレベルの上昇を低減することに関する。 20

【背景技術】**【0003】**

高脂血症又は高リポタンパク血症 (hyperlipoproteinemia) は、任意の又は全ての脂質及び / 又はリポタンパク質の異常に上昇した血中レベルを含み、例えば、粥状硬化症の影響に起因する心血管疾患などの疾患に対する危険因子である。

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0004】**

一形態で、式 (I) の化合物、その代謝産物、式 (I) の化合物若しくはその代謝物のエステル、又は、前記したものそれぞれの薬学的に許容される塩の有効量を、トリグリセリド血中濃度を低減することを必要とする被験体に投与する段階を含む、被験体内のトリグリセリド血中濃度を低減する方法が提供される。 30

【0005】**【化1】**

(式中、m は 2 から 5 の整数であり、n は 3 から 8 の整数であり、X¹ 及び X² は、各々独立的に硫黄原子、酸素原子、スルフィニル基、又は、スルホニル基を表し、但し、X¹ 及び X² の両方が酸素原子になることはできない。) 40

【0006】

一実施形態では、被験体は、高トリグリセリド血症と診断された。他の実施形態において、被験体は、正常と考えられるトリグリセリド血中濃度を有する。

【0007】

別の形態において、式 (I) の化合物若しくはその代謝産物、式 (I) の化合物若しくはその代謝産物のエステル、又は、前記したものそれぞれの薬学的に許容される塩の有効量を、総コレステロール血中濃度を低減することを必要とする被験体に投与する段階を含み、式 (I) の化合物は、上記のように定義される、被験体内の総コレステロール血中濃 50

度を低減する方法が提供される。

【0008】

一実施形態では、被験体は、高コレステロール血症と診断された。他の実施形態において、被験体は、正常と考えられる総コレステロール血中濃度を有する。

【0009】

また別の形態において、式(I)の化合物若しくはその代謝産物、式(I)の化合物若しくはその代謝産物のエステル、又は、前記したものそれぞれの薬学的に許容される塩の有効量を、低密度リポタンパク質血中濃度を低減することを必要とする被験体に投与する段階を含み、式(I)の化合物は、上記のように定義される、被験体内の低密度リポタンパク質血中濃度を低減する方法が提供される。

10

【0010】

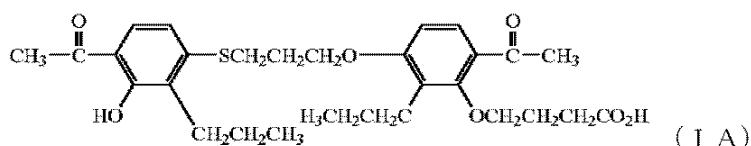
一実施形態では、被験体は、高リポタンパク血症と診断された。他の実施形態において、被験体は、正常と考えられる低密度リポタンパク質血中濃度を有する。

【0011】

好みしい実施形態において、式(I)の化合物は、式(IA)の化合物(又はMN-001)である。

【0012】

【化2】

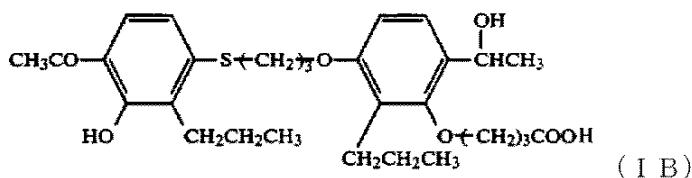


【0013】

また他の好みしい実施形態において、式(I)及び式(IA)の化合物の代謝産物は、式(IB)の化合物(又はMN-002)である。

【0014】

【化3】



【0015】

MN-001の活性代謝産物であるMN-002の有効量の投与は、MN-001投与によって観察されるのと類似の結果を提供すると予想される。

【0016】

本発明の化合物を被験体に投与すると、トリグリセリド(TG)、総コレステロール(TC)、及び低密度リポタンパク質(LDL)の血中濃度が対照群被験体に比べて減少することが発見された。様々な治療被験体から検討した結果によれば、本開示内容に記載された様々な治療方法の下で様々な投与量の試験薬物を投与した後、前記物質のうちの1つ以上が減少することを示した。治療被験体には、特定の医学的疾患(medical ailment)、具体的には喘息又は間質性膀胱炎を患った被験体だけでなく、健康な被験体が含まれた。いずれの場合も、その結果によれば、ブロードを投与した対照群被験体に比べてTG、TC、及びLDLの血中濃度を減少させるまでの本発明の有用性が示されるような形で、このような治療被験体の血液化学(blood chemistry)が変更された。したがって、本発明は、TG、TC、及びLDLの好みしない(一般的に上昇した)血中濃度を特徴として有する特定の医学的疾患(medical condition)の治療において有用である。このような医学的疾患は、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、又は、高リポタンパク血症を含んでいるが、それらに制限されることはない。それぞれの被験体の治疗方法は、知識のある医師又は主治医の決定

40

50

に応じて変化し得るが、特定の実施形態において、喘息又は間質性膀胱炎と診断された治療被験体を治療から除外することが好ましい場合がある。また他の実施形態において、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎と診断された治療被験体を治療から除外することが好ましい場合がある。

【発明を実施するための形態】

【0017】

[定義]

本明細書及び特許請求の範囲で使用される、単数形「a」、「a n」、及び「t h e」は、特別に明確に指示されない限り複数の参照を含む。

【0018】

10

患者に薬物を「投与すること」又は「投与」（及びこのような語句の文法上の等価物）とは、自己投与を含む直接的投与、及び薬物を処方する行為を含む間接的投与を含む。例えば、本明細書で使用されるように、医師が患者に薬物の自己投与を指示、及び／又は患者に薬物の処方箋を提供することが患者に薬物を投与することである。

【0019】

グループの前にある「C X」は、このグループの炭素原子の数がXであることを意味する。

【0020】

「アルキル」は、1から12個の炭素原子を有する一価の非環式ヒドロカルビルラジカルを意味する。アルキルの非限定例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを含む。

20

【0021】

「アリール」は、10個以下の炭素原子を有する一価の芳香族ヒドロカルビルラジカルを意味する。アリールの非限定例は、フェニル及びナフチルを含む。

【0022】

「ヘテロアリール」は、芳香族環内で酸素、窒素、硫黄からなる群から選択された1から4個のヘテロ原子及び1から10個の炭素原子の芳香族基を意味し、ヘテロアリールの窒素原子及び／又は硫黄原子は、任意に酸化される（例えば、N-酸化物、-S(O)-又は-S(O)₂-）。このようなヘテロアリール基は、单環（例えば、ピリジル又はフリル）又は多価縮合環（例えば、インドリジニル又はベンゾチエニル）を有することができ、縮合環は、芳香族であってもなくてもよく、及び／又は、ヘテロ原子を含んでも含まなくててもよく、但し芳香族ヘテロアリール基の原子を介して付着する。ヘテロアリールの非限定例は、ピリジル、ピロリル、インドリル、チオフェニル、及びフリルを含む。

30

【0023】

「シクロアルキル」は、3から12個の炭素原子を有する一価の非芳香族環状ヒドロカルビルラジカルを意味する。シクロアルキルの非限定例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含む。

【0024】

「ヘテロシクリル」は、環内に酸素、窒素、硫黄からなる群から選択される1から4個のヘテロ原子及び1から10個の炭素原子の一価の非芳香族環状基を意味し、ヘテロアリールの窒素原子及び／又は硫黄原子は、任意に酸化される（例えば、N-酸化物、-S(O)-又は-S(O)₂-）。このようなヘテロアリール基は、单環（例えば、ピペリジニル又はテトラヒドロフラニル）又は複数の縮合環を有することができ、縮合環は、芳香族であってもなくてもよく、及び／又は、ヘテロ原子を含んでも含まなくててもよく、但し非芳香族ヘテロシクリル基の原子を介して付着する。ヘテロシクリルの非限定例は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなどを含む。

40

【0025】

「アミノ」は-NH₂を意味する。

【0026】

「アルキルアミノ」は-NHR_Bを意味し、R_Bは任意に1から3個のアリール、ヘテ

50

ロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリル基で置換されるC₁ - C₆アルキルである。

【0027】

「ジアルキルアミノ」は-N(R_B)₂を意味し、R_Bは上記のように定義されている。

【0028】

「含む」は、方法及び組成物が引用された要素を含むが、その他のものが排除されないことを意味する。方法及び組成物を定義するために使用される「本質的に～からなる」は、記載された目的のための組合せに対して任意の本質的に重要なものの以外の要素が排除されることを意味する。「からなる」は、その他の成分の微量元素(trace element)及び本発明の組成物を投与するための実質的な方法の段階又は意図した結果を達成したり組成物を生成するための工程の段階以外のものが排除されることを意味する。このようなつなぎの用語及び語句の各々によって定義される実施形態は、本発明の範囲内にある。

10

【0029】

本明細書に使用される化合物の「有効量」は、トリグリセリド、コレステロール、及びLDLのうちの1つ以上の上昇したレベルを有する患者に投与される場合、患者内の医学的疾患のうちの1つ以上の発現に対して意図した治療効果(例えば、緩和、改善、軽減、又は、除去)を有し得る量である。十分な治療効果が、必ず1つの投与量(又は投薬量)の投与によって発生するものでなく、一連の用量の投与後に発生することもあり得る。したがって、有効量は、1回以上の投与量によって投与されてもよい。

20

【0030】

「薬学的に許容される」は、ヒト患者を含む患者に投与することに適し、非毒性であることを意味する。

【0031】

「薬学的に許容される塩」は、患者に投与することに適し、非毒性の塩を意味する。非限定例は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、及び様々な第1、第2、第3アンモニウム塩を含む。式(I)の化合物のエステルがカチオン性の部分を含めば、例えば、エステルがアミノ酸エステルを含めば、その塩は、様々なカルボン酸塩、スルホン酸塩、及び鉱酸塩を含んでもよい。塩の特定の非限定例は、ナトリウム塩、カリウム塩、及びカルシウム塩を含む。

30

【0032】

「保護基」は、公知の官能基であり、官能基に結合されれば、化合物のその他の部分で行われる反応、及び対応する反応条件において不活性の保護された官能基が得られ、脱保護条件下で反応させて固有の官能性を再生できるものを意味する。保護基は、分子の残りと適合するように選択される。「カルボン酸保護基」は、これらの合成中にフェノキシアルキルカルボン酸のカルボン酸官能性を保護する。カルボン酸保護基の非限定例は、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、アリル、ベンズヒドリル、及びトリチルを含む。カルボン酸保護基の追加の例は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis., 2d Ed., 1991, John Wiley & Sons, and McOmie Protective Groups in Organic Chemistry, 1975, Plenum Pressなどの標準リファレンス作業において発見された。本明細書に開示されたカルボン酸を保護及び脱保護するための方法は、従来技術では具体的にGreene and Wuts, supraで発見され、本明細書に参照として引用される。

40

【0033】

医学的疾患又は患者を「治療すること」は、臨床結果を含む有益又は所望の結果を得るために段階を取ることを意味する。本発明の様々な形態及び実施形態の目的で、有益又は所望の臨床結果は、トリグリセリド、コレステロール、及びLDLのうちの1つ以上の上昇したレベル、又は、これと関連する、1つ以上の症状発現又は負の影響の減少、緩和又は改善、1つ以上の臨床的な結果の改善、疾患程度の減少、疾患進行の遅延又は鈍化、疾患状態の改善、軽減、又は、安定化、及び本明細書に記載したその他の有益結果を含んで

50

いるが、それらに制限されることはない。

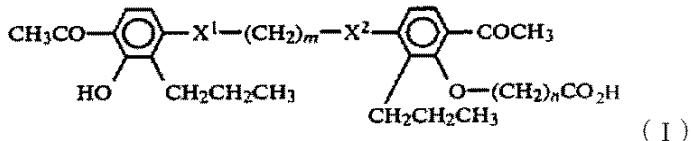
【0034】

[好ましい実施形態]

一形態で、式(I)の化合物、その代謝産物、式(I)の化合物若しくはその代謝物のエステル、又は、前記したものそれぞれの薬学的に許容される塩の有効量を、トリグリセリド血中濃度を低減することを必要とする被験体に投与する段階を含む、被験体内のトリグリセリド血中濃度を低減する方法が提供される。

【0035】

【化4】



10

(式中、mは2から5の整数であり、nは3から8の整数であり、X¹及びX²は、各々独立的に硫黄原子、酸素原子、スルフィニル基、又は、スルホニル基を表し、但し、X¹及びX²の両方が酸素原子になることはできない。)

【0036】

一実施形態では、被験体は、高トリグリセリド血症と診断された。他の実施形態において、被験体は、正常と考えられるトリグリセリド血中濃度を有する。

【0037】

20

また別の形態において、式(I)の化合物若しくはその代謝産物、式(I)の化合物若しくはその代謝産物のエステル、又は、前記したものそれぞれの薬学的に許容される塩の有効量を、総コレステロール血中濃度を低減することを必要とする被験体に投与する段階を含み、式(I)の化合物は、上記のように定義される、被験体内の総コレステロール血中濃度を低減する方法が提供される。

【0038】

一実施形態では、被験体は、高コレステロール血症と診断された。他の実施形態において、被験体は、正常と考えられる総コレステロール血中濃度を有する。

【0039】

30

また別の形態において、式(I)の化合物若しくはその代謝産物、式(I)の化合物若しくはその代謝産物のエステル、又は、前記したものそれぞれの薬学的に許容される塩の有効量を、低密度リポタンパク質血中濃度を低減することを必要とする被験体に投与する段階を含み、式(I)の化合物は、上記のように定義される、被験体内の低密度リポタンパク質血中濃度を低減する方法が提供される。

【0040】

一実施形態では、被験体は、高リポタンパク血症と診断された。他の実施形態において、被験体は、正常と考えられる低密度リポタンパク質血中濃度を有する。

【0041】

本明細書に使用される「その代謝産物」は、式(I)の化合物と実質的に類似の治療活性を示す代謝産物を意味する。このような代謝産物の非限定例は、-O-(CH₂)_nCO₂H部を含有するフェニル基に付着した式(I)の化合物の-COCH₃基が1-ヒドロキシエチル(-CH(OH)Me)基に代謝される化合物を含む。

40

【0042】

このような1-ヒドロキシエチル基を含有する代謝産物は、1-ヒドロキシエチル基の1位に非対称中心を含む。ラセミ混合物を含む、対応する鏡像異性体及びその混合物は、本明細書に使用される式(I)の化合物の代謝産物内に含まれる。

【0043】

本明細書で用いられる「そのエステル」は、式(I)の化合物に表示されるカルボン酸のエステル及び/又はフェノール性水酸基のエステル、及び式(I)の化合物の代謝産物の1-ヒドロキシエチル基(脂肪族水酸基)のエステルを意味する。フェノール性水酸基

50

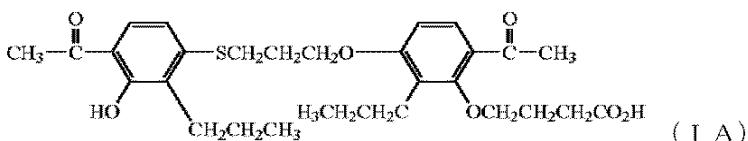
及び / 又は脂肪族水酸基のエステルは、制限なしに対応する酸としてカルボン酸 $R_A - C O_2 H$ を含んでもよく、 R_A は、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、又は、 $C_2 - C_8$ ヘテロシクリルで、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルは、任意に 1 から 4 個の $C_1 - C_3$ アルキル基、アリール基、 $CO_2 H$ 基、アミノ基、アルキルアミノ基、又は、ジアルキルアミノ基で置換される。また、1リン酸、2リン酸、又は3リン酸のようなその他の酸が考慮される。カルボン酸のエステルは、対応するアルコールとして制限なしに式 $R_A - OH$ の化合物を含んでもよく、 R_A は上記のように定義されている。一実施形態では、式 (I) のカルボン酸のみがエステル化される。また他の実施形態において、式 (I) のフェノール性水酸基のみがエステル化される。また他の実施形態において、 R_A は、 $C_1 - C_4$ アルキルである。当業者には明らかであろうように、このようなエステルは、式 (I) の化合物又はその塩を放出するために生体内で加水分解されるプロドラッグとして作用する。

【0044】

好みしい実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (IA) の化合物 (又は MN-001) である。

【0045】

【化5】

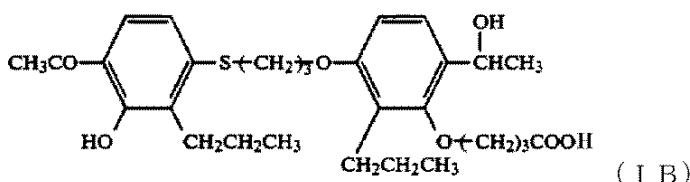


【0046】

また他の好みしい実施形態において、式 (I) 及び (IA) の化合物の代謝産物は、式 (IB) の化合物 (又は MN-002) である。

【0047】

【化6】



【0048】

一実施形態では、化合物は、経口投与される。また他の実施形態において、化合物は、1日1回、1日2回、又は1日3回投与される。また他の実施形態において、化合物は、液体投与形態又は固体投与形態として投与される。また他の実施形態において、化合物は、固体投与形態で経口投与されて実質的にその他の様々な形態を有しない斜方晶系の結晶形態で存在する。また他の実施形態において、被験体は健常であるとされる。また他の実施形態において、化合物は、50mg / 日から 5,000mg / 日の範囲の量を任意に1回、2回、又は3回に分けて投与される。また他の実施形態において、化合物は、25mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、500mg、750mg、1,000mg、1500mg、又は2000mgの投与量で1日1回、1日2回、又は、1日3回投与される。その他の実施形態において、化合物は、50mg q d (1日1回)、50mg b i d (1日2回)、50mg t i d (1日3回)、100mg q d、100mg b i d、100mg t i d、500mg q d、500mg b i d、500mg t i d、750mg q d、750mg b i d、750mg t i d、又は、500mg t i d を5日間投与した後に、また他の5日間750mg b i d で投与される。その他の実施形態において、化合物は、例えば、少なくとも1週、2週、3週、4週、8週、12週、又は無期限で投与される。

【0049】

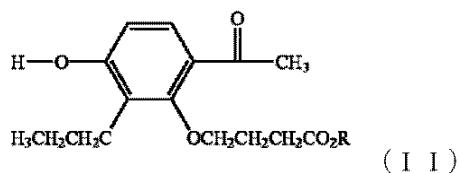
50

【合成】

式(I)の化合物の合成及び特定の生物学的活性は、本明細書に参照として含まれる米国特許第4,985,585号に記載されている。例えば、式(IA)の化合物は、式(II)のフェノールを式(III)の化合物と反応させて式(IC)の化合物を提供することによって製造される。

【0050】

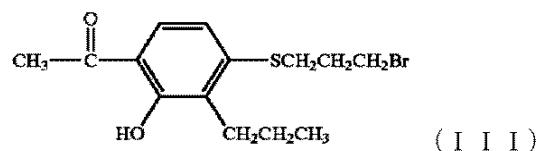
【化7】



(Rは、カルボン酸保護基である)

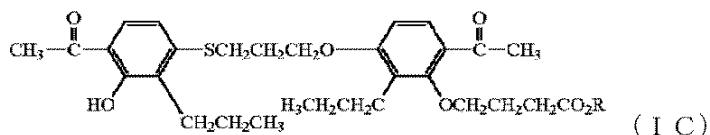
【0051】

【化8】



【0052】

【化9】



【0053】

酸保護基又はR基の非限定例は、C₁-C₆アルキル、ベンジル、ベンズヒドリル及びトリチルを含み、ベンジル基、ベンズヒドリル基、又は、トリチル基は、任意に1から6個のC₁-C₆アルキル基、ハロ基、及び/又はC₁-C₆アルコキシ基で置換される。式(III)のプロモ基以外の離脱基が用いることができるることは当業者に明らかであろう。このようなその他の離脱基の非限定例は、クロロ又はトシラートを含む。

【0054】

式(IC)の保護されたカルボン酸を脱保護すれば、式(IA)の化合物が提供される。本開示内容に基づいて明らかなように、式(IC)の化合物は、いくつかの実施形態で本発明にしたがって有用である。脱保護方法の非限定例は、Pd/C又はPt/Cのような触媒及びH₂下でアルカリ加水分解及び水素化分解を含む。

【0055】

反応は、不活性有機溶媒、例えば、制限なしにアセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、又は、ジメチルホルムアミド中で実施される。求核置換反応は、無機塩基、例えば、炭酸カリウム、又は、炭酸ナトリウム、任意にヨウ化カリウムの存在下で室温未満の温度で溶媒の還流温度まで行われてもよい。反応は、実質的に生成物を提供するのに十分な時間の間実施され、薄層クロマトグラフィー及び¹H-NMRのような公知の方法によって決定される。本明細書で用いられるその他の化合物は、出発物質の適切な置換時に本明細書に記載した手順にしたがって及び/又は当業者に公知の方法にしたがって製造される。米国特許第5,290,812号参照(全体が本明細書に参照として含まれる)。

【0056】

式(IA)の化合物は、本質的に純粋な斜方晶系多形体(A型結晶と呼ばれる)を提供するための制御された条件下で再結晶される(例えば、90%以上、好ましくは少なくとも95%のA型)。多形体A型及びその製造工程は、米国特許第7,060,854号及び米国特許7,064,146号に記載されており、これらは全体が本明細書に参照とし

10

20

30

40

50

て含まれる。式(Ⅰ)の化合物の全ての多形体形態は、活性があるが、多形体A型が好ましい。特定条件下で、このような多形体の溶解度及び生体利用率は、その他の多形体に比べて優秀で、A型は改善された固体製剤を提供することができる。

【0057】

黄色からオレンジの溶液を提供するために、25から40でエタノール5から10重量部中に式(ⅠA)の化合物を溶解してA型結晶を得ることができる。エタノール溶液に1から10部の水を注入して、20から25で15から60分の間攪拌した後、5から10で追加の1から4時間、好ましくは2.0から3.0時間の間攪拌して灰白色の懸濁液が得られる。この懸濁液に5から15部の水を添加して、混合物を5から10で追加の1から4時間、好ましくは1.5から2.0時間の間攪拌する。固体の、白色から灰白色の生成物は、真空濾過によって分離して濾過ケーキを水で洗浄して25から40で12から24時間の間真空で乾燥する。

【0058】

鏡像異性体形態で存在する本明細書で用いられる化合物、例えば、式(Ⅰ)の化合物の特定の代謝産物(例えば、式ⅠBの化合物)に対して、2つの鏡像異性体が光学的に分解され得る。このような分解は、例えば、制限なしに(S)-(−)-1-(1-ナフチル)エチルアミンのような塩基と対応するカルボン酸化合物の部分立体異性体塩を形成したり、キラルカラムクロマトグラフィーを用いて鏡像異性体を分離することによって行われる。鏡像異性体形態でも存在するこのような化合物に対する中間体は、同様に分解することができる。

【0059】

[投与及び製剤]

本明細書に使用される化合物は、経口、又は、静脈内、筋肉内及び皮下注射若しくは経皮的方法によって投与されてもよい。効果的な投与量レベルは、例えば、毎日約100から4000mgに多様に変化することができる。一実施形態では、1日の投与量の範囲は、250から2,000mgで、1回、2回、又は3回に分けて提供される。また他の実施形態において、投与量は、1000mgを1日2回提供される。その他の実施形態において、適切な投与量は、1000mg qd、1000mg bid、及び750mg tidを含む。

【0060】

実際の量は、治療される患者の環境により異なることもある。当業者が認識するように、活性物質の作用を変更する様々なファクターは、治療する医師によって考慮されるものであって、患者の年齢、体重、性別、食事療法、及び状態、投与時期、投与速度、並びに投与経路である。所定の条件に対する最適の投与量は、従来の投与量決定試験を用いて当業者によって認知され得る。

【0061】

本明細書で用いられる化合物は、液体、粉末、クリーム、乳剤、錠剤の薬、トローチ(troche)、坐薬、懸濁液、溶液などを含む、任意の薬学的に許容される形態で形成されてもよい。本明細書で用いられるこのような化合物を含有する治療組成物は、公知の慣行にしたがって一般的に1つ以上の薬学的に許容される成分で形成される。一般に、錠剤(tablet)は、担体(例えば、改質されたデンプン)を、単独で又は10重量%のカルボキシメチルセルロース(商品名:Avicel)と共に用いて形成される。製剤は、錠剤成形工程で1,000から3,000ポンドの圧力で圧縮される。錠剤は、好ましくは平均硬度が約1.5から8.0kp/cm²、好ましくは5.0から7.5kp/cm²であることを示す。崩壊時間は約30秒から約15又は20分まで変化する。

【0062】

経口用製剤は、本明細書で用いられる治療活性がある化合物が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又はカオリンと混合した硬ゼラチンカプセルとして提供されたり、この化合物が油性媒体、例えば、液体パラフィン又はオリーブオイルと混合した軟ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。適切な担体は、炭酸マグネシウ

10

20

30

40

50

ム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ベクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどを含む。

【0063】

本明細書に使用される化合物は、水性懸濁液として、薬学的に許容される賦形剤、例えば、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴム；分散製剤又は湿潤製剤、例えば、天然発生のリン脂質、例えば、レシチン、又は脂肪酸とアルカリ性酸化物の縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、又は長鎖脂肪族アルコールとエチレン酸化物の縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレン-オキシセタノール、又は脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルとエチレン酸化物の縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレート、又は脂肪酸及びヘキシトール無水物に由来する部分エステルとエチレン酸化物の縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレートと混合して形成されてもよい。このような水性懸濁液は、1つ以上の保存剤、例えば、エチル-又は-n-プロピル-p-ヒドロキシベンゾエート、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味剤、及び1つ以上の甘味剤、例えば、グリセロール、ソルビトール、スクロース、サッカリン、又は、シクラミン酸ナトリウム若しくはシクラミン酸カルシウムを含んでもよい。

10

【0064】

適切な製剤は、米国特許第4,788,055号；同第4,816,264号；同第4,828,836号；同第4,834,965号；同第4,834,985号；同第4,996,047号；同第5,071,646号；及び同第5,133,974号に記載された持続放出投与形態を含み、これらは全体が本明細書に参照として含まれる。

20

【0065】

経口投与に適したその他の形態は、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤(elixir)、水性溶液を含む液状製剤又は液状製剤に用いる直前に変換されることが意図された固体製剤を含む。乳剤は、溶液、例えば、水性プロピレングリコール溶液で製造されたり、乳化剤、例えば、レシチン、ソルビタンモノオレート又はアカシアを含有してもよい。水性溶液は、活性成分を水に溶解して適切な着色剤、香味剤、安定化剤、及び増粘剤を添加して製造されてもよい。固体製剤は、活性成分と共に、着色剤、香味剤、安定化剤、緩衝剤、人工甘味剤及び天然甘味剤、分散剤、増粘剤、溶解剤などを含有してもよい。

30

【0066】

本明細書に使用される化合物は、非経口投与（例えば、注射、例えば、ボーラス注入(bolus injection)又は持続的注入）のために製造され、アンプル、充填済み注射器、少量注入(small volume infusion)で単回用量形態で、又は追加の保存剤を含む複数回用量容器に入れて、提供されてもよい。組成物は、油性媒介体又は水性媒介体中の懸濁液、溶液又は乳剤、例えば、水性ポリエチレングリコール中の溶液などの形態を取ることができる。油性若しくは非水性の担体、希釈剤、溶媒又は媒介体の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物性オイル（例えば、オリーブオイル）及び注射可能な有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）を含み、成形製剤、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤又は懸濁剤、安定化剤、及び/又は分散剤を含有してもよい。また、活性成分は、無菌固体の無菌分離、又は適切な媒介体と使用する前に構成する溶液、例えば、無菌発熱性物質除去水から凍結乾燥 lyophilizationによって得られた粉末形態であってもよい。

40

【0067】

本明細書で用いられる化合物は、軟膏、クリーム、又はローション、又は、経皮性パッチとして表皮への局所投与のために形成されてもよい。軟膏及びクリームは、例えば、水性基剤又は油性基剤を用いて製造され、適切な増粘剤及び/又はゲル化剤を添加する。ローションは、水性基剤又は油性基剤を用いて製造されてもよく、一般的に乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、又は、着色剤のうちの1つ以上を含有する。口内への局所

50

投与に適した製剤は、香味基剤に活性剤を含むロゼンジ (l o z e n g e)、普通スクロース及びアカシア又はトラガカント；不活性基剤に活性成分を含むパステル剤 (p a s t i l l e)、例えば、ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシア；及び適切な液体担体内に活性成分を含む洗口剤 (m o u t h w a s h e s) を含む。

【0068】

本明細書に使用される化合物は、坐薬として投与するために形成されてもよい。このような製剤では、脂肪酸グリセリド又はココアバターの混合物などの低融点ワックスがまず溶解し、活性成分が、例えば攪拌によって均一に分散する。溶解した均一な混合物が便利なサイズのモールドに注入された後に冷却して固体化される。

【0069】

本明細書に使用される化合物は、腔内投与用に製造されてもよい。活性成分と共に担体を含むペッサリー (P e s s a r i e s)、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、又は、スプレーが従来技術に適したものとして知られている。

【0070】

本明細書に使用される化合物は、鼻腔投与用に製造されてもよい。溶液又は懸濁液が、従来の手段、例えば、点滴器 (d r o p p e r)、ピペット、又は、スプレーによって鼻腔に直接適用される。製剤は、単回又は複数回投与する形態で提供されてもよい。患者は、点滴器又はピペットを介して溶液又は懸濁液の適切な所定の体積を投与してもよい。スプレーは、例えば、計量された噴霧スプレーポンプによって投与することができる。

【0071】

本明細書に使用される化合物は、鼻腔投与を含む、具体的に気道へのエアゾール投与のために製造されてもよい。化合物は、例えば、約 5 ミクロン以下の小さい粒子サイズを有するであろう。このような粒子サイズは、従来技術で知られている手段、例えば、ミクロン化によって得ることができる。活性成分は、適切な推進剤、例えば、クロロフルオロカーボン (C F C) (例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、又は、ジクロロテトラフルオロエタン)、二酸化炭素又はその他の適切な気体と共に加圧パックに入れて提供される。エアゾールは、レシチンのような界面活性剤を好都合に含有してもよい。薬物投与量は、計量バルブによって調節されてもよい。また、活性成分は、乾燥粉末の形態として、例えば、適切な粉末ベース内の化合物、例えば、ラクトース、デンプン、デンプン誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルビロリジンの粉末混合物の形態として提供されてもよい。粉末担体は、鼻腔内でゲルを形成する。粉末組成物は、例えば、粉末が吸引装置によって投与されることができるゼラチン又はブリストー (b l i s t e r) パックのカプセル又はカートリッジ内で単回用量形態で提供されてもよい。

【0072】

所望により、製剤は、活性成分の持続放出投与又は制御放出投与のために変形された腸溶性コーティング (e n t e r i c c o a t i n g) によって製造されてもよい。本発明の目的のために用いることができる一般的な形態の制御放出形態は、不活性コア、例えば、糖スフェア (s u g a r s p h e r e)、内部の薬物 - 含有第 2 層でコーティングされた第 1 層、及び内層からの薬物放出を調節する第 3 層又は外部の膜を含む。

【0073】

コアは、水溶性又は膨張性物質であることが好ましく、従来のコアとして用いられる任意のこのような物質、又はビーズ又はペレットへと製造された任意の他の薬学的に許容される水溶性又は水膨張性物質であってもよい。コアは、スクロース / デンプン (S u g a r S p h e r e s N F)、スクロース結晶などの物質のスフィア、又は、一般的に賦形剤、例えば、微結晶性セルロース及びラクトースで構成された圧出して乾燥されたスフィアであってもよい。

【0074】

第 1 層内で実質的に水不溶性の物質は、一般的に（溶媒内に分散又は溶解した）「G I 不溶性」又は「G I 部分的に不溶性」フィルム形成ポリマーである。例としては、エチル

10

20

30

40

50

セルロース、セルロースアセテート、セルロースアセテートブチレート、ポリメタクリレート、例えば、エチルアクリレート／メチルメタクリレート共重合体 (Eudragit NE-30-D) 及びアンモニオメタクリレート共重合体タイプA及びB (Eudragit RL30D及びRS30D)、及びシリコーンエラストマが列挙されてもよい。普通、ポリマーと共に可塑剤が用いられる。例示の可塑剤は、セバシン酸ジブチル、プロピレングリコール、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、キャスター油、アセチル化モノグリセリド、アセチルクエン酸トリエチル、アセチルクエン酸ブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、トリアセチン、椰子油(中間鎖トリグリセリド)を含む。

【0075】

活性成分を含有する第2層は、結合剤としてポリマーを含む又は含まない活性成分(薬物)で構成されてもよい。結合剤は、使用される場合は通常親水性であるが、水溶性又は水不溶性であってもよい。活性薬物を含有する第2層で用いられる例示のポリマーは、親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール、例えば、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ポリビニルアルコール、デンプン及びその誘導体、セルロース誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース、アクリル酸ポリマー、ポリメタクリレート、又は、任意のその他の薬学的に許容されるポリマーである。第2層内の薬物対親水性ポリマーの比は、普通1:100から100:1(w/w)の範囲である。

【0076】

薬物放出を制御するための、第3層又は膜に使用するのに適したポリマーは、水不溶性ポリマー又はpH依存溶解度を有するポリマー、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、トリメリト酸酢酸セルロース、ポリメタクリレート、又はこれらの混合物から選択することができ、これらは任意に可塑剤(例えば、上述したもの)と結合される。

【0077】

任意に、制御された放出層は、制御された放出層の浸透性及び放出速度を調節するために、前記ポリマーと共に異なる溶解性を有するまた他の物質を含む。例えば、エチルセルロースと共に改質剤として用いることができる例示のポリマーは、HPMC、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリビニルアルコール、pH依存溶解性を有するポリマー、例えば、セルロースアセテートフタレート又はアンモニオメタクリレート共重合体及びメタクリル酸共重合体、又はこれらの混合物を含む。添加剤、例えば、スクロース、ラクトース、及び薬学的等級界面活性剤は、必要に応じて制御された放出層内に含まれてもよい。

【0078】

また、単回用量形態の製剤が本明細書に提供される。このような形態で、製剤は、活性成分(例えば、限定されないが、式(I)の化合物又はそのエステル、又は、各々の塩)の適量を含有する単回投与量へとさらに分割される。単回用量形態は、パッケージが製剤の個別量を含有している、パッケージされた製剤であってもよく、例えば、パッケージされた錠剤、カプセル、及びバイアル又はアンプル内の粉末であってもよい。また、単回用量形態は、カプセル、錠剤、カシェ剤(cachet)又はロゼンジ自体であるか、このようなパッケージされた形態の任意の1つの適切な数であってもよい。

【0079】

その他の適切な薬学的担体及びこれらの製剤は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E.W.Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Paに記載されている。

【実施例】

10

20

30

40

50

【0080】

実施例1：MN-001投与時のヒト被験体内におけるトリグリセリドレベルの減少

ヒト被験体は、毎日様々な量のMN-001及びプラシーボが投与され、これらのトリグリセリド血中濃度(mg / dL)が様々な時点で測定された。下記表に示すように、MN-001を投与すると、特定の例外はあるものの、本発明にしたがって対照被験体(プラシーボ)に比べて平均トリグリセリド血中濃度が実質的に減少することを証明した。表1dにおける「14週」の時点は、12週にMN-001投与を中止した後に追跡調査した患者のトリグリセリドレベルを提供する。このようなデータは、治療群に対して立証し、トリグリセリドレベルは、対照群に比べてこのような追跡調査期間の間に減少傾向を維持した。

10

【0081】

【表1a】

(喘息被験体)

時点	プラセボ (N=36)	500mg tid (N=36)	750mg bid (N=36)	750mg qd (N=36)
スクリーニング	132.3	109.5	125.5	112.2
4週	126.9	91.6	98.5	117.2

【0082】

【表1b】

(間質性膀胱炎の被験体)

20

時点	プラセボ (N=100)	500mg qd (N=94)	500mg bid (N=106)
ベースライン	144.3	136.1	135.7
4週	144.5	109.5	106.7
8週	138.8	124.7	110.7

【0083】

【表1c】

(健康な被験体)

30

時点	1500mg/日×10日(N=11) [#]
スクリーニング	145.4
11日	87.5

投与量／期間=500mg TID×5日、続けて750mg BID×5日、又は750mg BID×5日、続けて500mg TID;
全体で10日

【0084】

【表1d】

(喘息被験体)

時点	プラセボ (N=44)	500mg tid (N=54)	750mg bid (N=53)
ベースライン	135.4	159.4	117.0
4週	123.1	112.5	94.1
8週	167.6	132.4	101.4
12週	142.6	147.7	114.0
14週	155.2	134.1	104.6

40

【0085】

実施例2：MN-001投与時のヒト被験体内における総コレステロールレベルの減少

ヒト被験体は、毎日様々な量のMN-001及びプラシーボが投与され、これらの総コレステロール血中濃度(mg / dL)が様々な時点で測定された。下記表に示すように、MN-001を投与すると、特定の例外はあるものの、本発明にしたがって対照被験体(

50

プラシーボ)に比べて平均総コレステロール血中濃度が実質的に減少することを証明した。

【0086】

【表2a】

(喘息被験体)

時点	プラセボ (N=36)	500mg tid (N=36)	750mg bid (N=36)	750mg qd (N=36)
スクリーニング	197.5	193.5	180.5	191.5
4週	199.7	183.1	181.6	180.6

【0087】

10

【表2b】

(間質性膀胱炎の被験体)

時点	プラセボ (N=100)	500mg qd (N=94)	500mg bid (N=106)
ベースライン	169.4	173.8	174.5
4週	167.8	171.5	169.8
8週	166.7	170.5	168.7

【0088】

20

【表2c】

(健康な被験体)

時点	1500mg/日×10日(N=11)*
スクリーニング	176.9
11日	167.8

*投与量及び投与頻度については、表1-Cを参照。

【0089】

30

【表2d】

(喘息被験体)

時点	プラセボ (N=44)	500mg tid (N=54)	750mg bid (N=53)
ベースライン	198.1	182.5	185.4
4週	192.0	179.3	181.6
8週	194.3	176.9	187.3
12週	221.4	169.6	192.4
14週*	200.1	182.8	182.6

*「14週」の時点は、12週にMN-001の投与を中止した後に追跡調査をした患者に関する

【0090】

実施例3：MN-001投与時のヒト被験体内における低密度リポタンパク質(LDL)の減少

ヒト被験体は、毎日様々な量のMN-001及びプラシーボが投与され、これらのLDLの血中濃度(mg/dl)が様々な時点で測定された。下記表3a-dに示すように、MN-001を投与すると、特定の例外はあるものの、本発明にしたがって対照被験体(プラシーボ)に比べて平均LDLの血中濃度が実質的に減少することを証明した。有利なことに、HDLの血中濃度は、コレステロール移動及び代謝において肯定的な役割をするものであり、少なくともMN-001の投与時に実質的に変更されない。

【0091】

40

【表3a】

(喘息被験体)

時点	プラセボ (N=36)	500mg tid (N=36)	750mg bid (N=36)	750mg qd (N=36)
スクリーニング	113.9	113.8	100.3	115.7
4週	117.1	105.4	104.7	106.9

【0092】

【表3b】

(間質性膀胱炎の被験体)

時点	プラセボ (N=100)	500mg qd (N=94)	500mg bid (N=106)
ベースライン	55.6	65.8	62.6
4週	50.9	60.1	54.5
8週	50.1	55.5	52.2

【0093】

【表3c】

(健康な被験体)

時点	1500mg/日×10日(N=11)*
スクリーニング	99.1
11日	103.0

10

*投与量及び投与頻度については、表1cを参照

20

【0094】

【表3d】

(喘息被験体)

時点	プラセボ (N=44)	500mg tid (N=54)	750mg bid (N=53)
ベースライン	112.9	100.2	106.3
4週	109.2	99.5	102.3
8週	110.6	99.1	106.6
12週	142.6	92.5	110.9
14週*	109.9	102.6	103.6

30

*「14週」の時点は、12週にMN-001の投与を中止した後に追跡調査をした患者に関する

フロントページの続き

(72)発明者 松田 和子

アメリカ合衆国、92037 カリフォルニア州、ラ・ホヤ、エグゼクティブ・スクエア 427
5、スイート・650、メディシノバ・インコーポレイテッド 気付け

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献 特表2007-534771(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31/00 - 31/80

A 61 P 3/06

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)