

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-503521
(P2025-503521A)

(43)公表日 令和7年2月4日(2025.2.4)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)		C 0 7 D 471/04		1 0 4 Z 4 B 0 6 3	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00		4 C 0 8 4	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 2 1 4 C 0 8 6	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00			
A 6 1 K 31/437(2006.01)		A 6 1 K 31/437			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全77頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-538726(P2024-538726)	(71)出願人	507044516		
(86)(22)出願日	令和4年12月23日(2022.12.23)		プレジデント アンド フェローズ オブ		
(85)翻訳文提出日	令和6年8月8日(2024.8.8)		ハーバード カレッジ		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/053976		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2		
(87)国際公開番号	WO2023/129512		1 3 8, ケンブリッジ, クインシー		
(87)国際公開日	令和5年7月6日(2023.7.6)		ストリート 1 7		
(31)優先権主張番号	63/295,657	(74)代理人	100139723		
(32)優先日	令和3年12月31日(2021.12.31)		弁理士 樋口 洋		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100116540		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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	(72)発明者	シェア, マシユー ディー		
	最終頁に続く		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0		
			2 4 2 1 レキシントン ストラザム ロード 6		
		(72)発明者	バローズ, ロバート		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 ニコチンアミドN－メチルトランスフェラーゼの二環式阻害剤、その組成物および使用

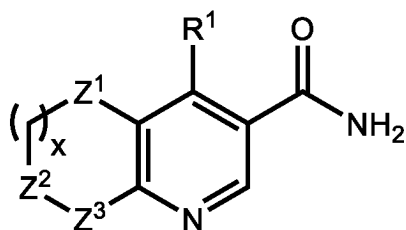
(57)【要約】
ニコチンアミドN－メチルトランスフェラーゼ（NNMT）阻害剤として有用である化合物およびその薬学的に許容される塩を開示する。本明細書に記載の化合物を含む医薬組成物も開示する。また、対象におけるがんを処置する関連方法および対象における腫瘍成長を阻害する方法も開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 1】



式 I

10

〔式中、

Z^1 は、O、 NR^4 または CHR^2 であり；

Z^2 は、O または CHR^3 であり；

Z^3 は、O または NH であり；

R^1 は、H、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換シクロアルキル、または非置換もしくは置換アルキニルであり；

20

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、H、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルキニル、アルキル- OR^5 、またはアルキル- SR^6 であるか；あるいは、 x が 0 である場合、 R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、縮合 3 員、4 員、5 員または 6 員炭素環を形成してもよく；

R^4 は、H、アルキル、またはアシルであり；

R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、H、 CHF_2 、 CF_3 、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルキニル、または非置換もしくは置換シクロアルキルであり；

x は、0 および 1 から選択される整数であり；

30

ただし、 Z^2 と Z^3 の両方が O になることはなく；また x が 0 である場合、 Z^1 と Z^2 は両方が O となることはなく、かつ Z^1 と Z^3 の両方が O となることはない〕。

【請求項 2】

Z^1 は、O、 NR^4 または CHR^2 であり；

Z^2 は、O または CHR^3 であり；

Z^3 は、O または NH であり；

R^1 は、H、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換シクロアルキル、または非置換もしくは置換アルキニルであり；

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、H、シアノ、アルキル、またはアルキニルであるか；あるいは、 x が 0 である場合、 R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、縮合 3 員、4 員、5 員または 6 員炭素環を形成してもよく；

40

R^4 は、H、アルキル、またはアシルであり；

x は 0 および 1 から選択される整数であり；

ただし、 Z^2 と Z^3 の両方が O になることはなく；また x が 0 である場合、 Z^1 と Z^2 の両方が O となることはなく、かつ Z^1 と Z^3 の両方が O となることはない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Z^1 と Z^2 の両方が O となることはない、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

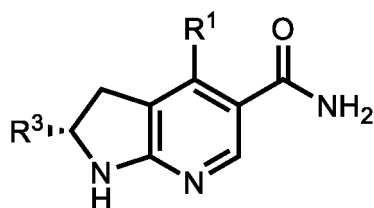
【請求項 4】

Z^1 は CHR^2 である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

50

- 【請求項 5】
R² は H である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 6】
x は 0 である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 7】
x は 1 である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 8】
Z² は C H R³ である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 9】
R³ は H である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。 10
- 【請求項 10】
R³ はアルキルである、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 11】
R³ は低級アルキルである、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 12】
R³ はメチルである、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 13】
R³ はアルキニルである、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 14】
R³ は低級アルキニルである、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。 20
- 【請求項 15】
R³ はエチニルである、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 16】
R³ はシアノである、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 17】
Z² は O である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 18】
R² および R³ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、縮合 3 員炭素環を形成する、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 19】
Z³ は N H である、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物。 30
- 【請求項 20】
Z³ は O である、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 21】
R¹ はアルキルである、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 22】
R¹ は低級アルキルである、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 23】
R¹ はメチルである、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 24】
R¹ はハロである、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物。 40
- 【請求項 25】
R¹ はクロロである、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物。
- 【請求項 26】
以下の構造：

【化 2】



10

を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 27】

R¹ は、H または CH₃ である、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

R³ は、非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、または CH₃ である、請求項 26 または 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

R³ は、非置換 C₂ ~ C₆ アルキニルである、請求項 26 または 27 に記載の化合物。

【請求項 30】

R³ は、置換 C₂ ~ C₆ アルキニルである、請求項 26 または 27 に記載の化合物。

20

【請求項 31】

C₂ ~ C₆ アルキニルは CF₃ で置換されている、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

R³ は、アルキル - OR⁵ またはアルキル - SR⁶ である、請求項 26 または 27 に記載の化合物。

【請求項 33】

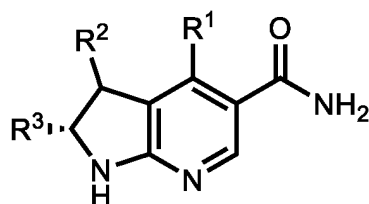
R⁵ および R⁶ は、それぞれ独立して、CHF₂、CF₃、CH₃、CH(CH₃)₂、または CH(CH₂)₂ である、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 34】

以下の構造：

30

【化 3】



40

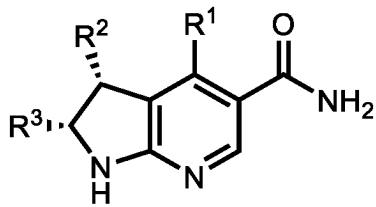
を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 35】

以下の構造：

50

【化 4】



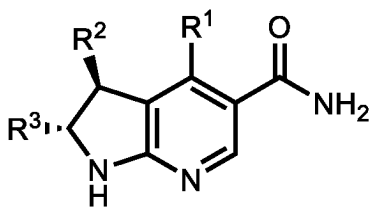
10

を有する、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

以下の構造：

【化 5】



20

を有する、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R^1 は、H または CH_3 である、請求項 3 4 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 8】

R^2 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 3 4 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 9】

R^3 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または CH_3 である、請求項 3 4 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物。

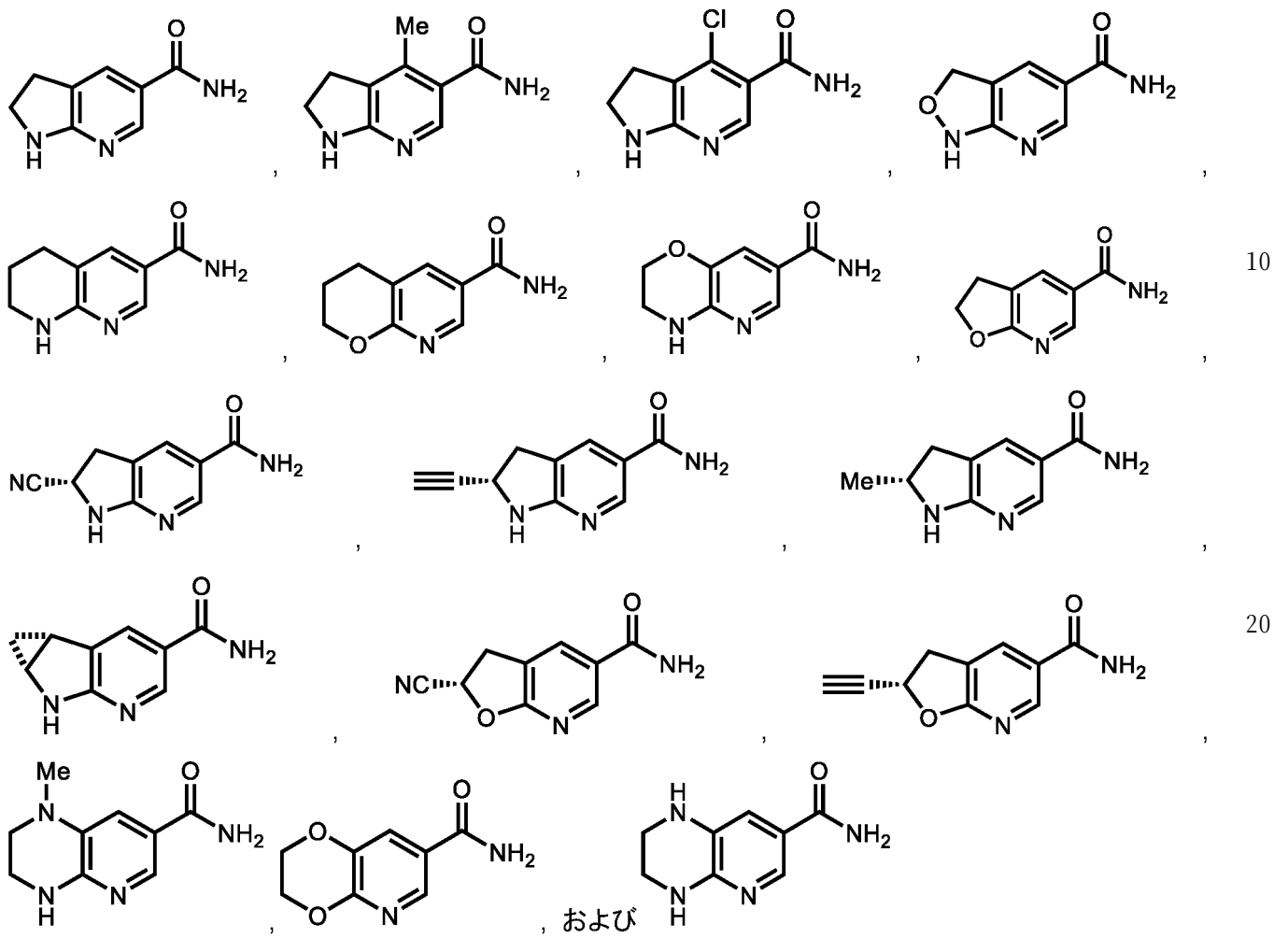
30

【請求項 4 0】

40

50

【化 6】



から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

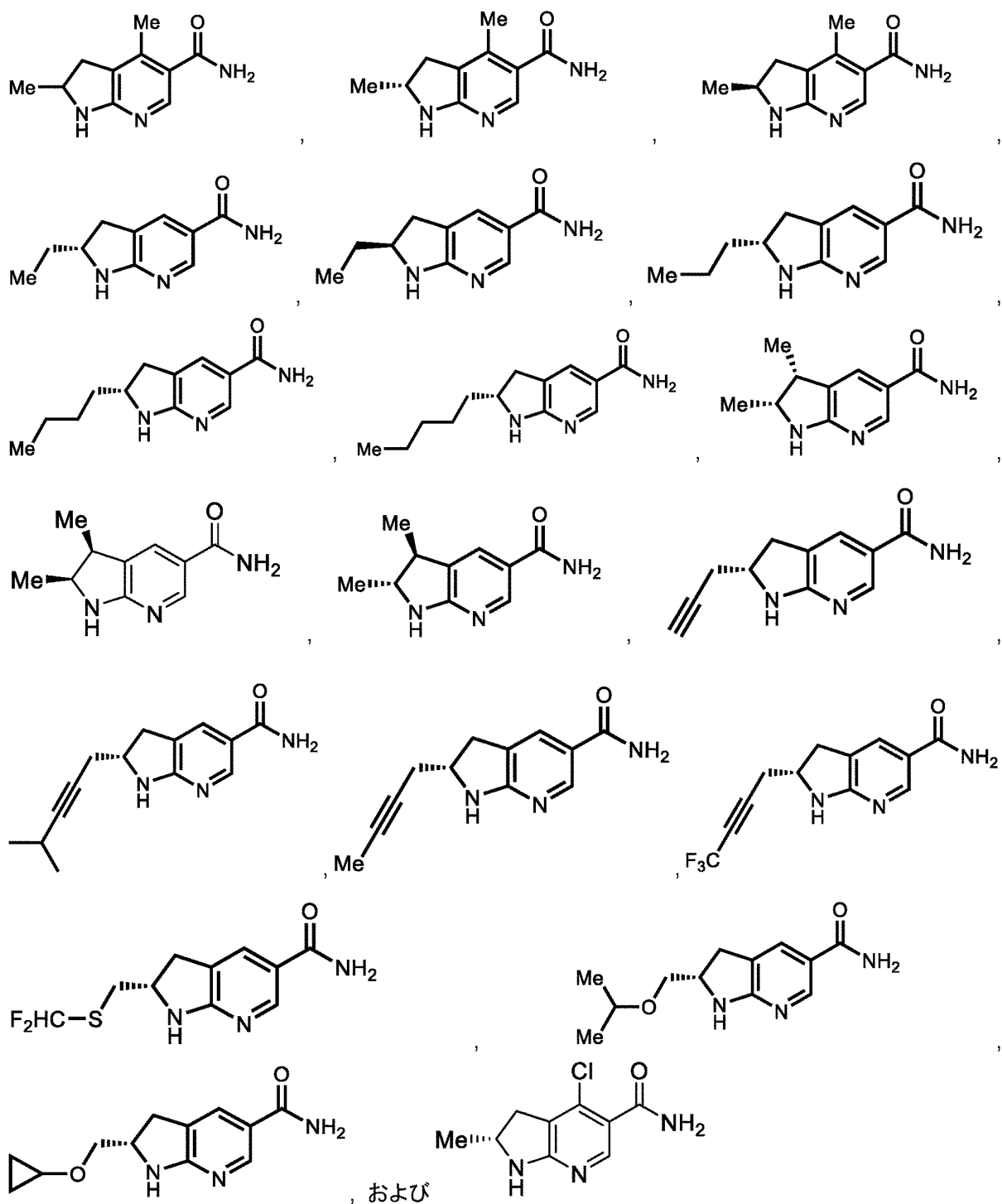
【請求項 41】

30

40

50

【化 7】

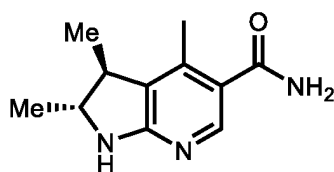


から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

以下の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化 8】



【請求項 4 3】

10

請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物、および薬学的に許容される賦形剤もしくは担体を含む、医薬組成物。

【請求項 4 4】

がんを処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 4 3 に記載の医薬組成物を投与し、それによってがんを処置または予防することを含む、方法。

【請求項 4 5】

前記がんは、卵巣がん、結腸がん、または乳がんである、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記がんは乳がんである、請求項 4 4 に記載の方法。

20

【請求項 4 7】

前記がんは結腸がんである、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記がんは卵巣がんである、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記がんは高異型度漿液性がん（H G S C）である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記がんは固形腫瘍である、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記対象に有効量の 1 つまたは複数の追加の化学療法剤を共同投与することをさらに含む、請求項 4 4 ～ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 5 2】

腫瘍成長を阻害する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 4 3 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 5 3】

前記腫瘍は、高異型度漿液性がん（H G S C）である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記対象に有効量の 1 つまたは複数の追加の化学療法剤を共同投与することをさらに含む、請求項 5 2 または 5 3 に記載の方法。

40

【請求項 5 5】

前記対象は哺乳動物である、請求項 4 4 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記哺乳動物はヒトである、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記哺乳動物はイヌまたはネコである、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 8】

N N M T を阻害する *in vitro* 方法であって、N N M T を発現する細胞を、有効量の請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

50

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、2021年12月31日出願の米国仮特許出願第63／295,657に対する優先権の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

腫瘍は不均質であり、がん細胞および精巧な微小環境を含む。がん関連線維芽細胞（CAF）は、傍分泌（パラクリンシグナリング）および細胞外マトリックスの生成を介して腫瘍を支持する腫瘍微小環境に存在する筋線維芽細胞（平滑筋細胞の特徴を有する線維芽細胞）である。CAFは、生存、耐性、転移および免疫細胞回避を含む、腫瘍生物学のほとんどのすべての局面において重要な役割を果たす。CAFは、現在、ほとんど全ての組織型の固形腫瘍において同定されており、腫瘍中の任意の他の細胞型をしばしば上回っており、患者における予後不良と関連している。CAF駆動による細胞外マトリックスの構築は、エフェクター免疫細胞および活性化T細胞の浸潤を防止することが示されている。したがって、腫瘍におけるCAFの存在を減らすことは、免疫療法に対する応答および耐性を改善し得る。がんの維持、進行、および標的療法や免疫療法に対する抵抗性におけるその密接な役割を考慮すると、CAFを特異的に標的とする治療薬は、がん治療における新しいアプローチとして非常に有望である。しかしながら、（正常な線維芽細胞と対比して）CAFに特異的な標的はほとんど同定されていない。CAFの標的化における最も高度な努力は、線維芽細胞活性化タンパク質（FAP）認識CAR T細胞によるものであった。この治療法は有望であるが、FAPは、骨髄および筋肉組織を調節するものを含む体内の他の細胞によって発現され、時には致死的な毒性をもたらす。

10

20

【0003】

CAFに特異的な標的を同定するために、ヒトCAFにおいて差次的に発現されるが、腫瘍細胞または正常な間質では発現されないタンパク質が同定されている。具体的には、高異型度漿液性がん転移（HGSC-卵巣がんの最も一般的な形態）を有する患者由来の生検試料をレーザー顕微解剖して腫瘍細胞を間質から分離し、次いで質量分析を行った。ニコチンアミドN-メチルトランスフェラーゼ（NNMT）の発現が、腫瘍細胞または正常な間質と比較して、HGSC転移の間質において増加していることが見出された。NNMTはまた、乳がんおよび結腸がんの間質においても高度に発現されていた。重要なことに、NNMTは、CAF表現型を維持するのに必要であった。さらに、NNMTをノックダウンまたは低分子阻害剤で阻害した場合、動物モデルにおける腫瘍量（tumor burden）は減少した。これらの研究は、NNMTがCAF選択的治療標的であり、小分子によるその阻害がCAF表現型を逆転させ、腫瘍量を減少させることを示す。

30

【0004】

したがって、ニコチンアミドN-メチルトランスフェラーゼ（NNMT）を標的とする新規な化合物を発見および開発する必要性が引き続き存在する。

【発明の概要】

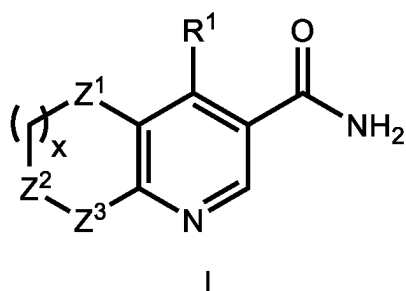
【課題を解決するための手段】

【0005】

特定の実施形態において、本出願は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を開示する：

40

【化 1】



10

式中、 R^1 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および x は、本明細書で定義される通りである。

【0006】

さらに、本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物が提供される。本開示はまた、対象におけるがんを処置または予防する方法、ならびに対象における腫瘍成長を阻害する方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】化合物1についての*in vitro* NNMT酵素阻害アッセイからのデータを示すプロットである ($IC_{50} = 105 \text{ nM}$)。

20

【図2】化合物11についての*in vitro* NNMT酵素阻害アッセイからのデータを示すプロットである ($IC_{50} = 35 \text{ nM}$)。

【図3】化合物11についての細胞力価アッセイ (cellular potency assay) からのデータを示すプロットである ($IC_{50} = 38 \text{ nM}$)。

【図4A】化合物18についての*in vitro* NNMT酵素阻害アッセイからのデータを示すプロットである ($IC_{50} = 848 \text{ nM}$)。

【図4B】化合物18の各エナンチオマー、すなわち化合物19A ($IC_{50} = 28 \text{ nM}$) および化合物19B ($IC_{50} = 5.1 \mu\text{M}$) についての*in vitro* NNMT酵素阻害アッセイからのデータを示すプロットである。

30

【図4C】化合物19Aについての細胞力価アッセイからのデータを示すプロットである ($IC_{50} = 12 \text{ nM}$)。

【図5】化合物(R)-34についての*in vitro* NNMT酵素阻害アッセイからのデータを示すプロットである ($IC_{50} = 48 \text{ nM}$)。

【図6】化合物11のpH依存性溶解度を示すプロットである。

【図7】化合物11のヒトおよびマウス肝ミクロソーム安定性を示すプロットである。

【図8】手動パッチクランプシステムによるhERG安全性評価を示すプロットである (hERG $IC_{50} > 30 \mu\text{M}$; $30 \mu\text{M}$ で14.96%阻害)。

【図9】化合物11によるCYP3A4阻害を示す一対のプロット、および化合物11による他のCYPアイソフォームの阻害を示す表である。

40

【図10】化合物11のオフターゲット活性パネルである。

【図11】化合物11によるMini Amesアッセイの結果を示すプロットである。F値は、S9画分有りおよび無しで全ての菌株において全試験濃度で2未満である。

【図12】雌C57B16/Nマウスにおける 50 mg/kg および 100 mg/kg でのPO投与後の化合物11の血漿濃度を示すプロットである。

【図13A】雌C57B16/Nマウスにおける化合物11の 50 mg/kg および 100 mg/kg でのPO投与後0～8時間の1-MNAの血漿濃度を示すプロットである。

【図13B】雌C57B16/Nマウスにおける化合物11の 50 mg/kg および 100 mg/kg でのPO投与後0～24時間の1-MNAの血漿濃度を示すプロットである

【図14】雌C57B16/Nマウスにおける化合物11のPK/PD試験の投与量およ

50

びデータ収集スケジュールである。h = 時間

【図15A】雌C57B16／Nマウスにおける化合物11のQD投与の14日後の化合物11の血漿濃度を示すプロットである。

【図15B】雌C57B16／Nマウスにおける化合物11のQD投与の14日後の1-MNAの血漿濃度を示すプロットである。

【図16A】雌C57B16／Nマウスにおける化合物11の50mg／kgでの（異なる方法による）投与後の化合物11の血漿濃度を示すプロットである。

【図16B】雌C57B16／Nマウスにおける化合物11の（異なる方法による）50mg／kgでの投与後の1-MNAの血漿濃度を示すプロットである。

【図17A】雌C57B16／Nマウスにおける化合物11の（異なる方法による）100mg／kgでの投与後の化合物11の血漿濃度を示すプロットである。

【図17B】雌C57B16／Nマウスにおける化合物11の（異なる方法による）100mg／kgでの投与後の1-MNAの血漿濃度を示すプロットである。

【図18】化合物11の活性プロファイルを示す表である。

【図19】化合物1～3および11のPK／PDデータをまとめた表である。

【図20】雌C57B16／Nマウスにおける異なるPO投与量を与えた後の化合物11の様々な試料の平均PKパラメータをまとめた表である。

【図21】雌C57B16／Nマウスにおける化合物11または19AのPO投与後の時間に対する1-MNAの血漿濃度を示すプロットである。

【発明を実施するための形態】

【0008】

特定の態様では、本出願は、置換された多環式化合物およびその医薬組成物を開示する。特に、本明細書に開示されるそのような化合物は、ニコチンアミドN-メチルトランスフェラーゼ（NNMT）の阻害剤として有用である。

【0009】

NNMTは、補因子としてS-アデノシルメチオニン（SAM）を使用してニコチンアミドのメチル化を触媒し、それにより1-メチルニコチンアミド（1-MNA）が生成される。理論に束縛されることを望まないが、NNMTの高い発現は、SAMレベルを低下させることによってCAF表現型を維持することができ、これは、DNAおよびヒストンの低メチル化ならびにCAF細胞状態を維持するエピジェネティックな変化／転写変化をもたらす。この理論は、3つの所見によって裏付けられる：1）NNMTは、SAMレベルおよびヒストンメチル化を低減させる「メチルシンク」である；2）CAFにおけるNNMTノックダウンは、ヒストン3のリジン4および27のトリメチル化を増加させる；3）ヒストンメチルトランスフェラーゼEZH2の阻害は、NNMTノックダウンをレスキューし、CAF表現型（ α -SMAおよびコラーゲン収縮性）を回復させる。

【0010】

したがって、本明細書に開示される化合物は、NNMTの阻害剤として使用することができ、NNMTの発現の増加を有するCAFに関連するがん性腫瘍などのがんの処置に関して特に有用である。

【0011】

I. 化合物

特定の実施形態では、本出願は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を開示する：

10

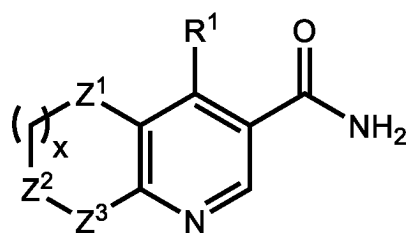
20

30

40

50

【化 2】



式 I

10

式中、

 Z^1 は、O、 NR^4 または CHR^2 であり； Z^2 は、O または CHR^3 であり； Z^3 は、O または NH であり； R^1 は、H、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換シクロアルキル、または非置換もしくは置換アルキニルであり； R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、H、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルキニル、アルキル- OR^5 、またはアルキル- SR^6 であるか；あるいは、 x が 0 である場合、 R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、縮合 3 員、4 員、5 員または 6 員炭素環を形成してもよく；

20

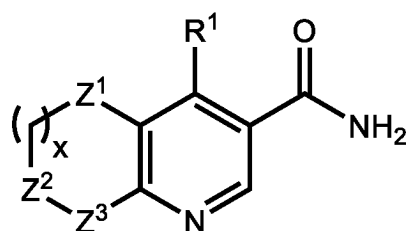
 R^4 は、H、アルキル、またはアシルであり； R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、H、 CHF_2 、 CF_3 、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルキニル、または非置換もしくは置換シクロアルキルであり； x は、0 および 1 から選択される整数であり；ただし、 Z^2 と Z^3 の両方が O になることはなく；また x が 0 である場合、 Z^1 と Z^2 は両方が O となることはなく、かつ Z^1 と Z^3 の両方が O となることはない。

30

【0012】

特定の実施形態では、本出願は、式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩を開示する；

【化 3】



式 I

40

式中、

 Z^1 は、O、 NR^4 または CHR^2 であり； Z^2 は、O または CHR^3 であり； Z^3 は、O または NH であり； R^1 は、H、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル（例えば、フルオロアルキル）、非置換もしくは置換シクロアルキル、または非置換もしくは置換アルキニルであり；

50

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、H、シアノ、アルキル、またはアルキニルであるか；あるいは、 x が 0 である場合、 R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、縮合 3 員、4 員、5 員または 6 員炭素環を形成してもよく；

R^4 は、H、アルキル、またはアシルであり；

x は、0 および 1 から選択される整数であり；

ただし、 Z^2 と Z^3 の両方が 0 になることはなく；また x が 0 である場合、 Z^1 と Z^2 の両方が 0 となることはなく、かつ Z^1 と Z^3 の両方が 0 となることはない。

【0013】

いくつかの実施形態では、 Z^1 と Z^2 の両方が 0 になることはない。

【0014】

いくつかの実施形態において、 x は 0 である。いくつかの実施形態において、 x は 1 である。

【0015】

いくつかの実施形態では、 Z^1 は $CH R^2$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 は H である。いくつかの実施形態では、 Z^1 は O である。いくつかの実施形態では、 Z^1 は $N R^4$ である。

【0016】

いくつかの実施形態では、 Z^2 は $CH R^3$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は H である。いくつかの実施形態では、 R^3 はシアノである。いくつかの実施形態では、 R^3 はアルキルであり、好ましくは低級アルキル、より好ましくはメチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、アルキニルであり、好ましくは低級アルキニル、より好ましくはエチニルである。いくつかの実施形態では、 Z^2 は O である。

【0017】

いくつかの実施形態では、 R^2 および R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、縮合 3 員炭素環を形成する。

【0018】

いくつかの実施形態では、 Z^3 は NH である。いくつかの実施形態では、 Z^3 は O である。

【0019】

いくつかの実施形態では、 R^1 はアルキルであり、好ましくは低級アルキル、より好ましくはメチルである。いくつかの実施形態では、 R^1 はハロであり、好ましくはクロロである。いくつかの実施形態では、 R^1 は置換アルキルであり、好ましくは置換低級アルキル、より好ましくはフッ素置換低級アルキルである。

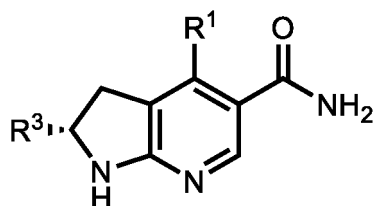
【0020】

いくつかの実施形態では、 R^4 はアルキルであり、好ましくは低級アルキル、より好ましくはメチルである。

【0021】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、以下の構造：

【化 4】



を有する。

【0022】

いくつかの実施形態では、 R^1 は H または CH_3 である。

【0023】

いくつかの実施形態では、 R^1 はハロである。

【0024】

いくつかの実施形態では、 R^1 は Cl である。

【0025】

いくつかの実施形態において、 R^3 は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0026】

いくつかの実施形態では、 R^3 は CH_3 である。

【0027】

いくつかの実施形態において、 R^3 は非置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。他の実施形態では、 R^3 は置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。いくつかの実施形態では、置換されている場合、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルは CF_3 で置換されている。

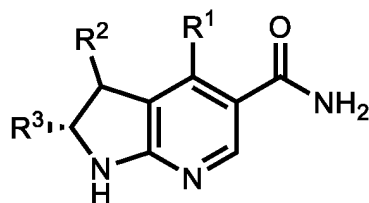
【0028】

いくつかの実施形態では、 R^3 はアルキル- OR^5 またはアルキル- SR^6 である。いくつかの実施形態では、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、または $CH(CH_2)_2$ である。

【0029】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、以下の構造：

【化5】

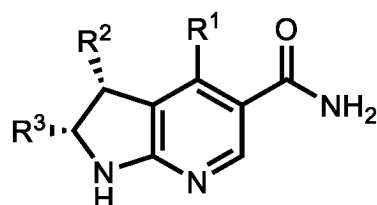


を有する。

【0030】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、以下の構造：

【化6】



を有する。

【0031】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、以下の構造：

10

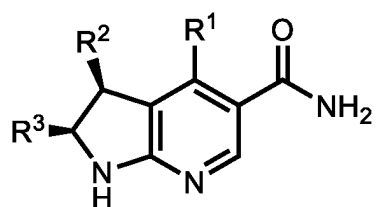
20

30

40

50

【化 7】



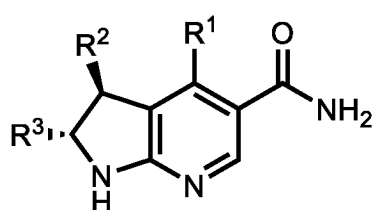
10

を有する。

【0032】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、以下の構造：

【化 8】



20

を有する。

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H または CH_3 である。

【0034】

いくつかの実施形態では、 R^1 はハロである。

【0035】

いくつかの実施形態では、 R^1 は Cl である。

30

【0036】

いくつかの実施形態において、 R^2 は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0037】

いくつかの実施形態において、 R^3 は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0038】

いくつかの実施形態では、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、それぞれ CH_3 である。

【0039】

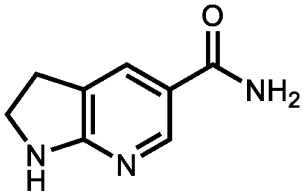
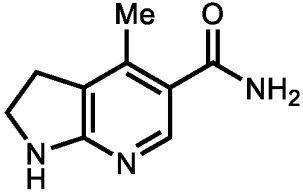
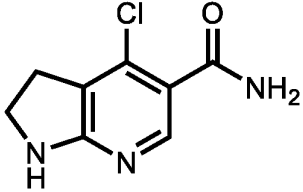
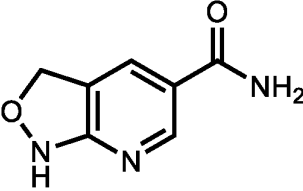
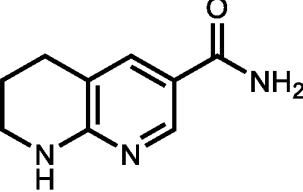
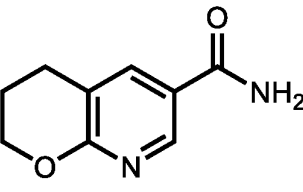
式 I の例示的化合物を表 1 A に示す。

40

50

【表 1 A - 1】

表1A. 例示的な式Iの化合物

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	

10

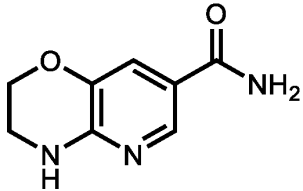
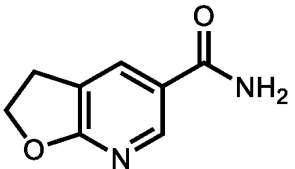
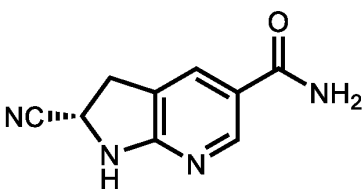
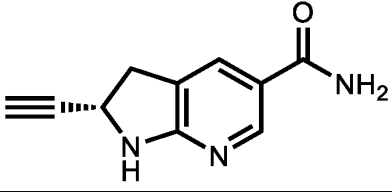
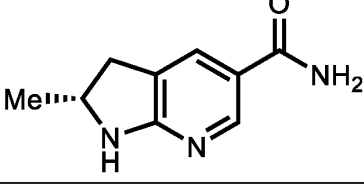
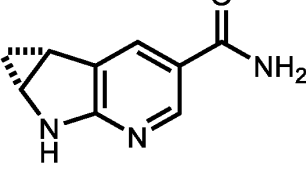
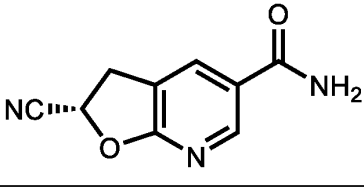
20

30

40

50

【表 1 A - 2】

7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

10

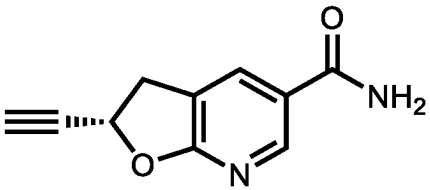
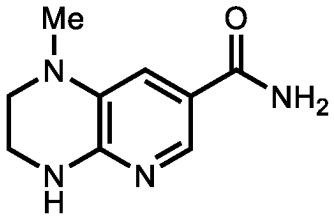
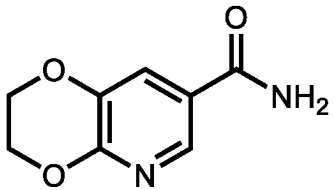
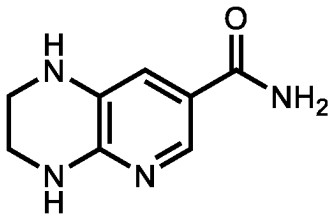
20

30

40

50

【表 1 A - 3】

14	
15	
16	
17	

10

20

【 0 0 4 0 】

式 I のさらなる例示的化合物を表 I B に示す。

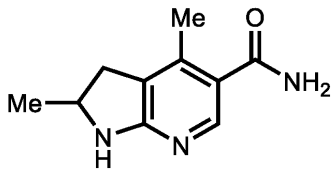
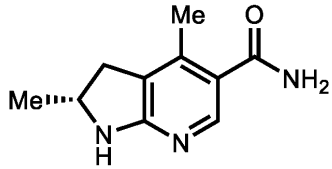
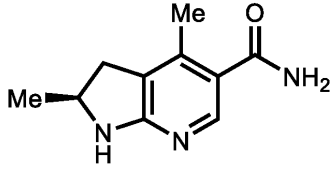
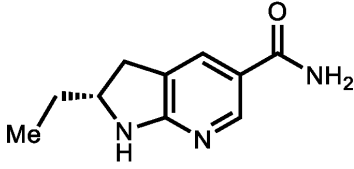
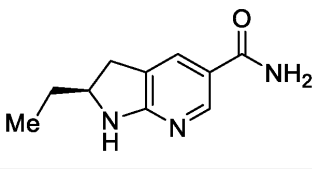
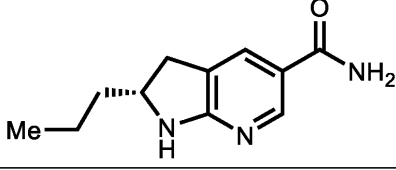
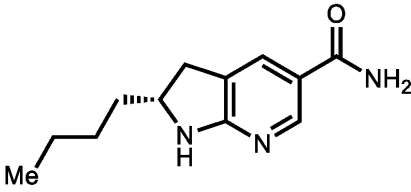
30

40

50

【表 1 B - 1】

表1B. 例示的な式Iの化合物

化合物番号	構造
18	
19A	
19B	
20A	
20B	
21	
22	

10

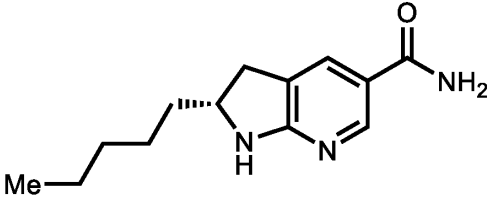
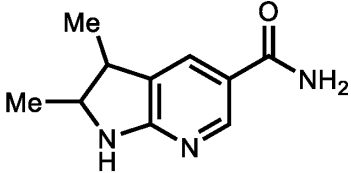
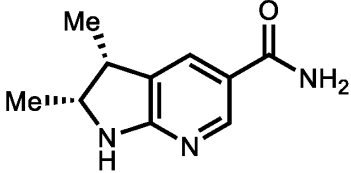
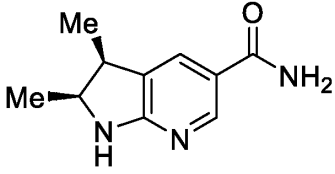
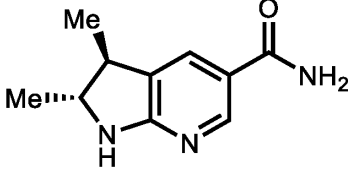
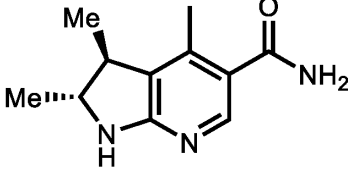
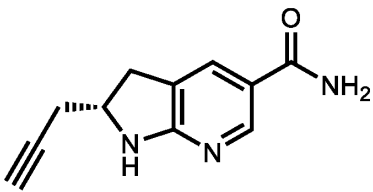
20

30

40

50

【表 1 B - 2】

23	
24	
25A	
25B	
26A	
26B	
27	

10

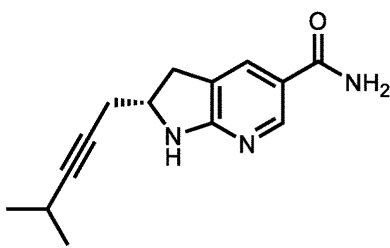
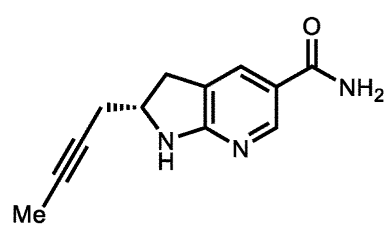
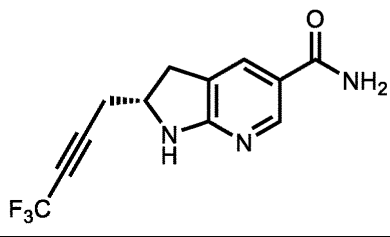
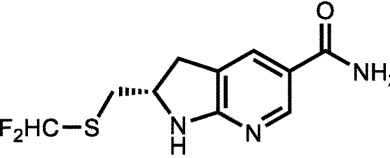
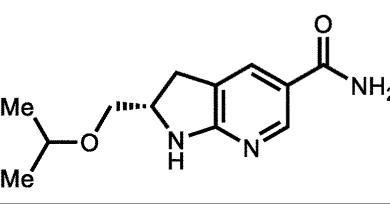
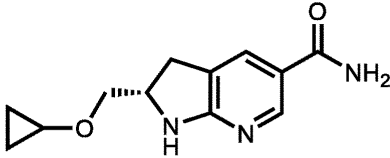
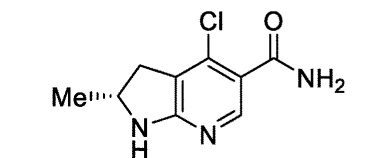
20

30

40

50

【表 1 B - 3】

28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

10

20

30

40

【0041】

II. 方法

特定の実施形態では、本出願は、がんを処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に開示される化合物（例えば、式 I の化合物）もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に開示される組成物を投与し、それによってがんを処置または予防することを含む方法を開示する。

【0042】

いくつかの実施形態では、がんは、脳腫瘍、頭頸部がん、乳がん、肺がん、食道がん、胃がん、十二指腸がん、虫垂がん、結腸がん、直腸がん、肝臓がん、膵臓がん、胆嚢がん

50

、肛門がん、腎臓がん、尿管がん、膀胱がん、前立腺がん、精巣がん、子宮がん、卵巣がん、または皮膚がんである。好ましくは、がんは、卵巣がん、結腸がん、または乳がんである。いくつかの実施形態では、卵巣がんは高異型度漿液性がん (high-grade serous carcinoma) (HGSC) である。

【0043】

ある実施形態において、がんは固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、対象は、概して、がん性腫瘍を有すると診断された対象、またはがん性腫瘍について以前に処置された（例えば、以前に腫瘍が手術によって除去された）対象である。がん性腫瘍は、原発性腫瘍および／または二次（例えば、転移性）腫瘍であり得る。

【0044】

ある特定の実施形態では、本出願は、腫瘍成長を阻害する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に開示される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または医薬組成物を投与することを含む方法を開示する。

【0045】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、有効量の1つまたは複数の追加の化学療法剤を対象に共同投与 (conjointly administering) することをさらに含む。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される方法は、有効量の放射線療法を対象に共同で行うことをさらに含む。

【0046】

本発明の化合物と共同投与され得る化学療法剤として以下のものが挙げられる：ABT-263、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、AZD5363、BCGワクチン (Bacillus Calmette-Guerin vaccine) (bcg)、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カンボテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コビメチニブ、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシルおよび5-フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、リユープロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、LY2603618、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキサート、ミルテホシン、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、MK2206、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、パゾパニブ、ペリホシン、PF-04691502、PF477736、プリカマイシン、ポマリドミド、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルティトレキセド、リツキシマブ、ロミデプシン、セルメチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、チタノセンジクロリド、トポテカン、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、およびボリノスタット (SAHA)。例えば、本発明の化合物と共同投与され得る化学療法剤として、以下のものが挙げられる：アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、BCG、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カンボテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシ

10

20

30

40

50

ン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、ペリホシン、プリカマイシン、ポマリドミド、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルティトレキセド、リツキシマブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、チタノセンジクロリド、トポテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、およびビノレルビン。特定の実施形態において、化学療法剤はシスプラチンである。特定の実施形態において、追加の化学療法剤はC H K 1 阻害剤である。

10

【 0 0 4 7 】

がんの処置のために多くの併用療法 (combination therapy) が開発されている。特定の実施形態では、本発明の化合物は、併用療法と共同投与され得る。本発明の化合物と共同投与され得る併用療法の例を表 2 に挙げる。

20

【 0 0 4 8 】

30

40

50

【表 2 - 1】

表2: がんの処置のための例示的なコンビナトリアル療法

名称	治療剤
ABV	ドキソルビシン, プレオマイシン, ビンブラスチン
ABVD	ドキソルビシン, プレオマイシン, ビンブラスチン, ダカルバジン
AC (乳がん)	ドキソルビシン, シクロホスファミド
AC (肉腫)	ドキソルビシン, シスプラチン
AC (神経芽腫)	シクロホスファミド, ドキソルビシン
ACE	シクロホスファミド, ドキソルビシン, エトポシド
ACe	シクロホスファミド, ドキソルビシン
AD	ドキソルビシン, ダカルバジン
AP	ドキソルビシン, シスプラチン
ARAC-DNR	シタラビン, ダウノルビシン
B-CAVe	プレオマイシン, ロムスチン, ドキソルビシン, ビンブラスチン
BCVPP	カルムスチン, シクロホスファミド, ビンブラスチン, プロカルバジン, プレドニゾン
BEACOPP	プレオマイシン, エトポシド, ドキソルビシン, シクロホスファミド, ビンクリスチン, プロカルバジン, プレドニゾン, フィルグラスチム
BEP	プレオマイシン, エトポシド, シスプラチン
BIP	プレオマイシン, シスプラチン, イホスファミド, メスナ
BOMP	プレオマイシン, ビンクリスチン, シスプラチン, マイトマイシン
CA	シタラビン, アスパラギナーゼ
CABO	シスプラチン, メトトレキサート, プレオマイシン, ビンクリスチン
CAF	シクロホスファミド, ドキソルビシン, フルオロウラシル
CAL-G	シクロホスファミド, ダウノルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾン, アスパラギナーゼ
CAMP	シクロホスファミド, ドキソルビシン, メトトレキサート, プロカルバジン
CAP	シクロホスファミド, ドキソルビシン, シスプラチン

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

名称	治療剤
CaT	カルボプラチン, パクリタキセル
CAV	シクロホスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン
CAVE ADD	CAV およびエトポシド
CA-VP16	シクロホスファミド, ドキソルビシン, エトポシド
CC	シクロホスファミド, カルボプラチン
CDDP/VP-16	シスプラチン, エトポシド
CEF	シクロホスファミド, エピルビシン, フルオロウラシル
CEPP(B)	シクロホスファミド, エトポシド, プレドニゾン／ブレオマイシン有りまたは無し
CEV	シクロホスファミド, エトポシド, ビンクリスチン
CF	シスプラチン, フルオロウラシルまたはカルボプラチン, フルオロウラシル
CHAP	シクロホスファミドまたはシクロホスファミド, アルトレタミン, ドキソルビシン, シスプラチン
ChIVPP	クロラムブシル, ビンブラスチン, プロカルバジン, プレドニゾン
CHOP	シクロホスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾン
CHOP-BLEO	CHOP にブレオマイシンを追加
CISCA	シクロホスファミド, ドキソルビシン, シスプラチン
CLD-BOMP	ブレオマイシン, シスプラチン, ビンクリスチン, マイトマイシン
CMF	メトトレキサート, フルオロウラシル, シクロホスファミド
CMFP	シクロホスファミド, メトトレキサート, フルオロウラシル, プレドニゾン
CMFVP	シクロホスファミド, メトトレキサート, フルオロウラシル, ビンクリスチン, プレドニゾン
CMV	シスプラチン, メトトレキサート, ビンブラスチン
CNF	シクロホスファミド, ミトキサントロン, フルオロウラシル
CNOP	シクロホスファミド, ミトキサントロン, ビンクリスチン, プレドニゾン
COB	シスプラチン, ビンクリスチン, ブレオマイシン
CODE	シスプラチン, ビンクリスチン, ドキソルビシン, エトポシド
COMLA	シクロホスファミド, ビンクリスチン, メトトレキサート, ロイコボリン, シタラビン
COMP	シクロホスファミド, ビンクリスチン, メトトレキサート, プレドニゾン

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

名称	治療剤
Cooper レジメン	シクロホスファミド, メトトレキサート, フルオロウラシル, ビンクリスチン, プレドニゾン
COP	シクロホスファミド, ビンクリスチン, プレドニゾン
COPE	シクロホスファミド, ビンクリスチン, シスプラチン, エトポシド
COPP	シクロホスファミド, ビンクリスチン, プロカルバジン, プレドニゾン
CP(慢性リンパ性白血病)	クロラムブシル, プレドニゾン
CP (卵巣がん)	シクロホスファミド, シスプラチン
CT	シスプラチン, パクリタキセル
CVD	シスプラチン, ビンブラスチン, ダカルバジン
CVI	カルボプラチン, エトポシド, イホスファミド, メスナ
CVP	シクロホスファミド, ビンクリスチン, プレドニゾン
CVPP	ロムスチン, プロカルバジン, プレドニゾン
CYVADIC	シクロホスファミド, ビンクリスチン, ドキソルビシン, ダカルバジン
DA	ダウノルビシン, シタラビン
DAT	ダウノルビシン, シタラビン, チオグアニン
DAV	ダウノルビシン, シタラビン, エトポシド
DCT	ダウノルビシン, シタラビン, チオグアニン
DHAP	シスプラチン, シタラビン, デキサメタゾン
DI	ドキソルビシン, イホスファミド
DTIC/タモキシフェン	ダカルバジン, タモキシフェン
DVP	ダウノルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾン
EAP	エトポシド, ドキソルビシン, シスプラチン
EC	エトポシド, カルボプラチン
EFP	エトポシド, フルオロウラシル, シスプラチン
ELF	エトポシド, ロイコボリン, フルオロウラシル
EMA 86	ミトキサントロン, エトポシド, シタラビン
EP	エトポシド, シスプラチン
EVA	エトポシド, ビンブラスチン
FAC	フルオロウラシル, ドキソルビシン, シクロホスファミド

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

名称	治療剤
FAM	フルオロウラシル, ドキソルビシン, マイトマイシン
FAMTX	メトトレキサート, ロイコボリン, ドキソルビシン
FAP	フルオロウラシル, ドキソルビシン, シスプラチン
F-CL	フルオロウラシル, ロイコボリン
FEC	フルオロウラシル, シクロホスファミド, エピルビシン
FED	フルオロウラシル, エトポシド, シスプラチン
FL	フルタミド, リュープロリド (Leuprolide)
FZ	フルタミド, ゴセレリン酢酸塩インプラント
HDMTX	メトトレキサート, ロイコボリン
Hexa-CAF	アルトレタミン, シクロホスファミド, メトトレキサート, フルオロウラシル
ICE-T	イホスファミド, カルボプラチン, エトポシド, パクリタキセル, メスナ
IDMTX/6-MP	メトトレキサート, メルカプトプリン, ロイコボリン
IE	イホスファミド, エトポシド, メスナ
IfoVP	イホスファミド, エトポシド, メスナ
IPA	イホスファミド, シスプラチン, ドキソルビシン
M-2	ビンクリスチン, カルムスチン, シクロホスファミド, プレドニゾン, メルファラン
MAC-III	メトトレキサート, ロイコボリン, ダクチノマイシン, シクロホスファミド
MACC	メトトレキサート, ドキソルビシン, シクロホスファミド, ロムスチン
MACOP-B	メトトレキサート, ロイコボリン, ドキソルビシン, シクロホスファミド, ビンクリスチン, プレオマイシン, プレドニゾン
MAID	メスナ, ドキソルビシン, イホスファミド, ダカルバジン
m-BACOD	プレオマイシン, ドキソルビシン, シクロホスファミド, ビンクリスチン, デキサメタゾン, メトトレキサート, ロイコボリン
MBC	メトトレキサート, プレオマイシン, シスプラチン
MC	ミトキサントロン, シタラビン
MF	メトトレキサート, フルオロウラシル, ロイコボリン
MICE	イホスファミド, カルボプラチン, エトポシド, メスナ
MINE	メスナ, イホスファミド, ミトキサントロン, エトポシド

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

名称	治療剤
mini-BEAM	カルムスチン, エトポシド, シタラビン, メルファラン
MOBP	ブレオマイシン, ビンクリスチン, シスプラチン, マイトマイシン
MOP	メクロレタミン, ビンクリスチン, プロカルバジン
MOPP	メクロレタミン, ビンクリスチン, プロカルバジン, プレドニゾン
MOPP/ABV	メクロレタミン, ビンクリスチン, プロカルバジン, プレドニゾン, ドキシソルビシン, ブレオマイシン, ビンブラスチン
MP (多発性骨髄腫)	メルファラン, プレドニゾン
MP (前立腺がん)	ミトキサントロン, プレドニゾン
MTX/6-MO	メトトレキサート, メルカプトプリン
MTX/6-MP/VP	メトトレキサート, メルカプトプリン, ビンクリスチン, プレドニゾン
MTX-CDDPAdr	メトトレキサート, ロイコボリン, シスプラチン, ドキシソルビシン
MV (乳がん)	マイトマイシン, ビンブラスチン
MV (急性骨髄性白血病)	ミトキサントロン, エトポシド
M-VAC メトトレキサート	ビンブラスチン, ドキシソルビシン, シスプラチン
MVP マイトマイシン	ビンブラスチン, シスプラチン
MVPP	メクロレタミン, ビンブラスチン, プロカルバジン, プレドニゾン
NFL	ミトキサントロン, フルオロウラシル, ロイコボリン
NOVP	ミトキサントロン, ビンブラスチン, ビンクリスチン
OPA	ビンクリスチン, プレドニゾン, ドキシソルビシン
OPPA	OPA にプロカルバジンを追加
PAC	シスプラチン, ドキシソルビシン
PAC-I	シスプラチン, ドキシソルビシン, シクロホスファミド
PA-CI	シスプラチン, ドキシソルビシン
PC	パクリタキセル, カルボプラチンまたはパクリタキセル, シスプラチン
PCV	ロムスチン, プロカルバジン, ビンクリスチン
PE	パクリタキセル, エストラムスチン
PFL	シスプラチン, フルオロウラシル, ロイコボリン
POC	プレドニゾン, ビンクリスチン, ロムスチン

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

名称	治療剤
ProMACE	プレドニゾン, メトトレキサート, ロイコボリン, ドキソルビシン, シクロホスファミド, エトポシド
ProMACE/cytaBOM	プレドニゾン, ドキソルビシン, シクロホスファミド, エトポシド, シタラビン, ブレオマイシン, ビンクリスチン, メトトレキサート, ロイコボリン, コトリモキサゾール(Cotrimoxazole)
PRoMACE/MOPP	プレドニゾン, ドキソルビシン, シクロホスファミド, エトポシド, メクロレタミン, ビンクリスチン, プロカルバジン, メトトレキサート, ロイコボリン
Pt/VM	シスプラチン, テニポシド
PVA	プレドニゾン, ビンクリスチン, アスパラギナーゼ
PVB	シスプラチン, ビンブラスチン, ブレオマイシン
PVDA	プレドニゾン, ビンクリスチン, ダウノルビシン, アスパラギナーゼ
SMF	ストレプトゾシン, マイトマイシン, フルオロウラシル
TAD	メクロレタミン, ドキソルビシン, ビンブラスチン, ビンクリスチン, ブレオマイシン, エトポシド, プレドニゾン
TCF	パクリタキセル, シスプラチン, フルオロウラシル
TIP	パクリタキセル, イホスファミド, メスナ, シスプラチン
TTT	メトトレキサート, シタラビン, ヒドロコルチゾン
Topo/CTX	シクロホスファミド, トポテカン, メスナ
VAB-6	シクロホスファミド, ダクチノマイシン, ビンブラスチン, シスプラチン, ブレオマイシン
VAC	ビンクリスチン, ダクチノマイシン, シクロホスファミド
VACAdr	ビンクリスチン, シクロホスファミド, ドキソルビシン, ダクチノマイシン, ビンクリスチン
VAD	ビンクリスチン, ドキソルビシン, デキサメタゾン
VATH	ビンブラスチン, ドキソルビシン, チオテパ, フルオキシメステロン
VBAP	ビンクリスチン, カルムスチン, ドキソルビシン, プレドニゾン
VBCMP	ビンクリスチン, カルムスチン, メルファラン, シクロホスファミド, プレドニゾン
VC	ビノレルビン, シスプラチン
VCAP	ビンクリスチン, シクロホスファミド, ドキソルビシン, プレドニゾン
VD	ビノレルビン, ドキソルビシン

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

名称	治療剤
VeIP	ビンブラスチン, シスプラチン, イホスファミド, メスナ
VIP	エトポシド, シスプラチン, イホスファミド, メスナ
VM	マイトマイシン, ビンブラスチン
VMCP	ビンクリスチン, メルファラン, シクロホスファミド, プレドニゾン
VP	エトポシド, シスプラチン
V-TAD	エトポシド, チオグアニン, ダウノルビシン, シタラビン
5 + 2	シタラビン, ダウノルビシン, ミトキサントロン
7 + 3	シタラビンと／ダウノルビシンまたはイダルビシンまたはミトキサントロン
"8 in 1"	メチルプレドニゾン, ビンクリスチン, ロムスチン, プロカルバジン, ヒドロキシ尿素, シスプラチン, シタラビン, ダカルバジン

10

【0049】

20

いくつかの実施形態では、共同投与される化学療法剤は、CTLA-4、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼおよび／またはPD-1／PD-L1の阻害剤などのがん免疫療法薬 (immune-oncology therapeutic) である。

【0050】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩と、1つまたは複数の追加の化学療法剤は、同時に投与される。代替の実施形態では、1つまたは複数の追加の化学療法剤は、化合物の投与の前または後の約5分以内～約168時間以内に投与される。

【0051】

ある特定の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えばヒトである。

30

【0052】

特定の実施形態では、NNMTを阻害する方法であって、NNMTを発現する細胞を式Iの化合物と接触させることを含む方法が本明細書に開示される。ある実施形態において、細胞はがん細胞である。そのような方法は、*in vivo*または*in vitro*で実施され得る。

【0053】

III. 医薬組成物

特定の実施形態において、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を提供する。

【0054】

40

本発明の組成物および方法は、それを必要とする個体を処置するために利用され得る。ある特定の実施形態では、個体は、ヒトなどの哺乳動物、または非ヒト哺乳動物である。ヒトなどの動物に投与する場合、組成物または化合物は、好ましくは、例えば、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として投与される。

【0055】

薬学的に許容される担体は、当技術分野において周知であり、例えば、水または生理学的に緩衝化された生理食塩水などの水溶液、あるいは、例えば、グリコール、グリセロール、油（例えば、オリーブ油）、または注射可能な有機エステルなどの他の溶媒もしくはビヒクルが挙げられる。好ましい実施形態では、そのような医薬組成物がヒト投与用、特に侵襲的投与経路（すなわち、上皮バリアを介した輸送または拡散を回避する注射または

50

移植などの経路)用である場合、水溶液はパイロジェンフリーである(発熱物質を含まない)か、または実質的にパイロジェンフリーである。賦形剤は、例えば、薬剤の遅延放出を効果的にするように、または1つ以上の細胞、組織、もしくは器官を選択的に標的化するように選択され得る。医薬組成物は、錠剤、カプセル(スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む)、顆粒、再構成用の凍結乾燥物、粉末、溶液、シロップ、坐剤、注射剤などの単位剤形であり得る。組成物はまた、経皮送達システム、例えば皮膚パッチ中に存在し得る。組成物はまた、点眼剤などの局所投与に適した溶液中に存在し得る。

【0056】

薬学的に許容される担体は、例えば、本発明の化合物などの化合物を安定化し、溶解度を高め、または吸収を高めるように作用する生理学的に許容される薬剤を含有し得る。このような生理学的に許容される薬剤には、例えば、グルコース、スクロースまたはデキストランなどの炭水化物、アスコルビン酸またはグルタチオンなどの抗酸化剤、キレート剤、低分子量タンパク質または他の安定剤もしくは賦形剤が含まれる。生理学的に許容される薬剤を含む薬学的に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に依存する。調製物または医薬組成物は、自己乳化薬物送達システムまたは自己マイクロ乳化薬物送達システムであってもよい。医薬組成物(調製物)はまた、例えば、本発明の化合物をその中に組み込むことができるリポソームまたは他のポリマーマトリックスであってもよい。例えば、リン脂質または他の脂質を含むリポソームは、作製および投与が比較的単純であり、非毒性であり、生理学的に許容され、代謝可能な担体である。

【0057】

医薬組成物(調製物)は、例えば経口(例えば、水性もしくは非水性の溶液または懸濁液におけるような水薬、錠剤、カプセル剤(スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む)、ポーラス、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト);口腔粘膜を介した吸収(例えば、舌下);肛門、直腸または膣(例えば、ペッサリー、クリームまたはフォームとして);非経口(例えば、滅菌溶液または懸濁液として、筋肉内、静脈内、皮下または髄腔内を含む);経鼻的;腹腔内;皮下;経皮的(例えば、皮膚に適用されるパッチとして);および局所的(例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏またはスプレーとして、または点眼薬として)を含む、多数の投与経路のいずれかによって対象に投与することができる。化合物はまた、吸入用に製剤化されてもよい。ある特定の実施形態では、化合物は、滅菌水に単に溶解または懸濁され得る。適切な投与経路およびそれに適した組成物の詳細は、例えば、米国特許第6,110,973号、同第5,731,000号、同第5,541,231号、同第5,427,798号、同第5,358,970号、および同第4,172,896号、ならびにそれらで引用される特許に見出すことができる。

【0058】

製剤は、単位剤形で好都合に提供することができ、薬学の分野で周知の任意の方法で調製され得る。単回剤形(single dosage form)を作製するために担体材料と組み合わせることができる活性成分(有効成分)の量は、処置される宿主、特定の投与様式に応じて変化する。単回剤形を作製するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、概して、治療効果を生じる化合物の量である。一般に、100%のうち、この量は、約1%~約99%、好ましくは約5%~約70%、最も好ましくは約10%~約30%の活性成分の範囲である。

【0059】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物などの活性化合物を担体および任意選択で1つまたは複数の補助成分と会合させるステップを含む。一般に、製剤は、本発明の化合物を液体担体もしくは微細固体担体またはその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要であれば、生成物を成形することによって調製される。

【0060】

経口投与に適した本発明の製剤は、カプセル剤(スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む)、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤(香味基剤、通常はスクロースお

10

20

30

40

50

よびアカシアまたはトラガカントを使用)、凍結乾燥物、散剤(粉末)、顆粒剤の形態で、または水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油型もしくは油中水型液体エマルジョンとして、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、またはトローチ(pastille)(ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなどの不活性基剤を使用)として、および/またはマウスウォッシュなどとしてであってよく、それぞれが活性成分として所定量の本発明の化合物を含有する。組成物または化合物は、ポーラス、舐剤(electuary)またはペーストとしても投与され得る。

【0061】

経口投与用の固体剤形(カプセル剤(スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む)、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤など)を調製するために、活性成分を、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウム、および/または以下のいずれかと混合する:(1)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および/またはケイ酸などの充填剤または増量剤;(2)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシアなどの結合剤;(3)グリセロールなどの保湿剤;(4)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤;(5)パラフィンなどの溶解遅延剤;(6)第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤;(7)例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤;(8)カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤;(9)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物などの、滑沢剤;(10)修飾シクロデキストリンおよび非修飾シクロデキストリンなどの錯化剤;および(11)着色剤。カプセル剤(スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む)、錠剤および丸剤の場合、医薬組成物は緩衝剤も含み得る。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤としても使用され得る。

10

20

【0062】

錠剤は、任意選択で1つまたは複数の補助成分と共に、圧縮または成形によって作製することができる。圧縮錠剤は、結合剤(例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤(例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、界面活性剤または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作製することができる。

30

【0063】

錠剤、ならびに糖衣錠、カプセル剤(スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む)、丸剤および顆粒剤などの医薬組成物の他の固体剤形は、任意選択で刻み目を入れるか、または腸溶コーティングおよび医薬製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。これらはまた、例えば、所望の放出プロフィールを提供するために様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソームおよび/またはミクロスフェアを使用して、その中に含まれる活性成分の徐放または制御放出を提供するように製剤化され得る。それらは、例えば、細菌捕捉フィルタを通した濾過によって、または使用直前に滅菌水もしくはいくつかの他の滅菌注射用媒体に溶解され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。これらの組成物はまた、不透明化剤を任意選択で含有してもよく、消化管の特定の部分においてのみ、またはそこで優先的に、必要に応じて遅延様式で、活性成分を放出する組成物であってもよい。使用され得る埋め込み組成物(embedding composition)の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。活性成分はまた、適切な場合、上記の賦形剤の1つまたは複数を含む、マイクロカプセル化形態であってもよい。

40

【0064】

50

経口投与に有用な液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルジョン、再構成のための凍結乾燥物、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当技術分野で通常使用される不活性希釈剤、シクロデキストリンおよびその誘導体、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカルボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有し得る。

10

【0065】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤および保存剤などのアジュバントを含むことができる。

【0066】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、ヒドロキシアルミニウムオキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物などの懸濁化剤を含有し得る。

【0067】

直腸、膣または尿道投与のための医薬組成物の製剤は、坐剤として提供されてもよく、これは、1つまたは複数の活性化合物を、例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチル酸塩を含む1つまたは複数の好適な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製することができ、室温では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸または膣腔内で融解し、活性化合物を放出する。

20

【0068】

口に投与するための医薬組成物の製剤は、マウスウォッシュ、または経口スプレー、または経口軟膏として提供することができる。

【0069】

あるいは、またはさらに、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤー、または他の管腔内デバイスを介した送達のために製剤化され得る。そのようなデバイスを介した送達は、膀胱、尿道、尿管、直腸、または腸への送達に特に有用であり得る。

30

【0070】

膣内投与に適した製剤はまた、適切であることが当技術分野で知られているような担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤を含む。

【0071】

局所または経皮投与のための剤形には、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチおよび吸入剤が含まれる。活性化合物は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体、および必要とされ得る任意の保存剤、緩衝剤、または噴射剤と混合され得る。

40

【0072】

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、活性化合物に加えて、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの賦形剤を含有し得る。

【0073】

散剤およびスプレー剤は、活性化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有し得る。スプレー剤は、クロロフルオロ炭化水素、ならびにブタンおよびプロパンなどの揮発性非置換炭化水素などの通例の噴射剤をさらに含有することができ

50

る。

【0074】

経皮パッチは、身体への本発明の化合物の制御送達を提供するという追加の利点を有する。このような剤形は、活性化合物を適切な媒体に溶解または分散させることによって作製することができる。吸収促進剤もまた、皮膚を横切る化合物の流れを増加させるために使用することができる。このような流れの速度は、速度制御膜を提供するか、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させることによって制御することができる。

【0075】

眼科用製剤、眼軟膏剤、散剤、液剤なども本発明の範囲内であると考えられる。例示的な眼科用製剤は米国特許出願公開第2005/0080056号、同第2005/0059744号、同第2005/0031697号、および同第2005/004074号、ならびに米国特許第6,583,124号に記載されており、それらの内容は参照により本明細書に組み込まれる。所望であれば、液体眼科用製剤は、涙液、房水もしくは硝子体液の性質と同様の性質を有するか、またはそのような流体と適合性を有する。好ましい投与経路は、局所投与（例えば、点眼剤などの局所投与、またはインプラントを介した投与）である。

【0076】

本明細書で使用される「非経口投与」および「非経口投与される」という語句は、通常は注射による、経腸および局所投与以外の投与様式を意味し、限定はされないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内および胸骨内注射および注入を含む。非経口投与に適した医薬組成物は、1つまたは複数の活性化合物を、1つまたは複数の薬学的に許容される滅菌等張水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液もしくはエマルジョン、または使用直前に滅菌注射用溶液もしくは分散液に再構成され得る滅菌粉末と組み合わせる含み、それらは、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質、または懸濁化剤もしくは増粘剤を含有し得る。

【0077】

本発明の医薬組成物に用いることができる適切な水性および非水性担体の例には、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、およびオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが含まれる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散液の場合には必要な粒径の維持によって、および界面活性物質の使用によって、維持することができる。

【0078】

これらの組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などのアジュバントを含有してもよい。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含めることによって確実にすることができる。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物に含めることが望ましい場合もある。さらに、注射可能な医薬形態の長期吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの、吸収を遅延させる薬剤を含めることによってもたらされ得る。

【0079】

場合によっては、薬物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性の低い結晶性または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。そのとき、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、油性ビヒクル中に薬物を溶解または懸濁することによって達成される。

【0080】

注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に対象

10

20

30

40

50

化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。薬物対ポリマーの比、および使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。注射用デポー製剤は、身体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を封入することによっても調製される。

【0081】

本発明の方法における使用のために、活性化合物は、それ自体で、または例えば0.1～99.5%（より好ましくは0.5～90%）の活性成分を薬学的に許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物として与えることができる。

【0082】

導入方法はまた、再充電可能または生分解性デバイスによって提供されてもよい。近年、タンパク質性生物製剤を含む薬物の制御送達のための様々な徐放性ポリマーデバイスが開発され、*in vivo*で試験されている。生分解性ポリマーおよび非分解性ポリマーの両方を含む様々な生体適合性ポリマー（ヒドロゲルを含む）を使用して、特定の標的部位での化合物の持続放出のためのインプラントを形成することができる。

【0083】

医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に対して毒性を伴わずに、特定の患者、組成物、および投与方法に対して所望の治療反応を達成するのに有効な活性成分の量を得るように変動し得る。

【0084】

選択される投与量レベルは、使用される特定の化合物もしくは化合物の組み合わせ、またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排泄速度、処置の持続時間、使用される特定の化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および／または物質、処置される患者の年齢、性別、体重、状態、全身の健康状態および以前の病歴、ならびに医学分野で周知の同様の因子を含む、様々な因子に依存する。

【0085】

当技術分野における通常の技術を有する医師または獣医は、必要とされる医薬組成物の治療有効量を容易に決定および処方することができる。例えば、医師または獣医は、所望の治療効果を達成するために必要とされるよりも低いレベルで医薬組成物または化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増加させることができる。「治療有効量」とは、所望の治療効果を誘起するのに十分な化合物の濃度を意味する。化合物の有効量は、対象の体重、性別、年齢、および病歴に応じて変動することが一般に理解される。有効量に影響を及ぼす他の因子としては、患者の状態の重症度、処置される障害、化合物の安定性、および所望される場合、本発明の化合物とともに投与される別の種類の治療剤が挙げられ得るが、これらに限定されない。より大きな総用量は、薬剤の複数回投与によって送達することができる。有効性および投与量を決定する方法は、当業者に公知である（Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882、参照により本明細書に組み込まれる）。

【0086】

一般に、本発明の組成物および方法において使用される活性化合物の適切な日用量は、治療効果をもたらすのに有効な最低用量である化合物の量である。このような有効用量は、通常、上記の因子に依存する。

【0087】

所望であれば、有効な活性化合物の1日用量は、1日を通して適切な間隔で別々に投与される1、2、3、4、5、6またはそれ以上のサブ用量として投与されてよく、必要に応じて単位剤形で投与され得る。本発明の特定の実施形態では、活性化合物は、1日2回または3回投与され得る。好ましい実施形態では、活性化合物は、1日1回投与される。

【0088】

この処置を受ける患者は、霊長類、特にヒト、ならびにウマ、ウシ、ブタおよびヒツジ

10

20

30

40

50

などの他の哺乳動物；ならびに家禽およびペット全般を含む、必要とする任意の動物である。

【0089】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、単独で使用され得るか、または別のタイプの治療剤と組み合わせて投与され得る。本明細書で使用される場合、「共同投与 (conjoint administration)」という語句は、以前に投与された治療化合物が体内で依然として有効である間に第2の化合物が投与されるような、2つ以上の異なる治療化合物の投与の任意の形態を指す（例えば、2つの化合物は、患者において同時に有効であり、これは、2つの化合物の相乗効果を含み得る）。例えば、異なる治療化合物は、同じ製剤または別個の製剤のいずれかで、同時にまたは逐次的に投与することができる。ある特定の

10

【0090】

特定の実施形態では、本発明の化合物と1つまたは複数の追加の治療剤（例えば、1つまたは複数の追加の化学療法剤）との共同投与は、本発明の化合物（例えば、表1Aまたは1Bの化合物）あるいは1つまたは複数の追加の治療剤のそれぞれの個々の投与と比較して改善された有効性を提供する。特定のこのような実施形態では、共同投与は、相加効果を提供し、相加効果は、本発明の化合物および1つまたは複数の追加の治療剤の個々の投与の効果の各々の合計を指す。

20

【0091】

本発明は、本発明の組成物および方法における本発明の化合物の薬学的に許容される塩の使用を含む。本明細書で使用される用語「薬学的に許容される塩」は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、リン酸、ギ酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、グリコール酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、マロン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、ナフタレン-2-スルホン酸、および他の酸を含む、無機または有機酸に由来する塩を含む。薬学的に許容される塩形態には、塩を含む分子の比が1:1ではない形態が含まれ得る。例えば、塩は、表1A、1Bおよび2の化合物の分子あたり2つの塩酸分子などの、塩基の分子あたり1つより多い無機または有機酸分子を含んでもよい。別の例として、塩は、酒石酸の分子あたり2つの表1A、1Bおよび2の化合物の分子など、塩基の分子あたり1つ未満の無機または有機酸分子を含み得る。

30

【0092】

さらなる実施形態では、本発明の企図される塩として、アルキル、ジアルキル、トリアルキルまたはテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本発明の企図される塩として、L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、ベタイン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リチウム、L-リシン、マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、ピペラジン、カリウム、L-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、および亜鉛塩が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本発明の企図される塩として、Na、Ca、K、Mg、Znまたは他の金属塩が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0093】

薬学的に許容される酸付加塩はまた、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなどとの様々な溶媒和物として存在し得る。そのような溶媒和物の混合物も調製することができる。そのような溶媒和物の供給源は、結晶化の溶媒に由来してよく、調製または結晶化の溶媒に固有であってよく、またはそのような溶媒に付随してもよい。

【0094】

50

湿潤剤、乳化剤および滑沢剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム）、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および抗酸化剤もまた、組成物中に存在し得る。

【0095】

薬学的に許容される抗酸化剤の例としては、以下のものが挙げられる：（１）アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの、水溶性抗酸化剤；（２）パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロールなどの、油溶性抗酸化剤；および（３）クエン酸、エチレンジアミンテトラ酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、りん酸などの、金属キレート剤。

10

【0096】

Ⅳ．定義

本発明の目的のために、（特に明記しない限り）以下の定義を使用する。

【0097】

本明細書中で使用される場合、用語「アシル」は当該分野で認識されており、一般式ヒドロカルビルＣ（Ｏ）－、好ましくはアルキルＣ（Ｏ）－によって表される基を指す。

【0098】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシ」は、酸素が結合したアルキル基、好ましくは低級アルキル基を指す。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、－ＯＣＦ₃、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

20

【0099】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも１つの二重結合を含有する脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」および「置換アルケニル」の両方を含むことが意図され、後者は、アルケニル基の１つまたは複数の炭素上の水素を置換する置換基を有するアルケニル部分を指す。このような置換基は、１つまたは複数の二重結合に含まれるまたは含まれない１つまたは複数の炭素上に存在し得る。さらに、このような置換基は、安定性が妨げられる場合を除いて、以下に論じられるアルキル基について企図される全ての置換基を含む。例えば、１つまたは複数のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基によるアルケニル基の置換が企図される。

30

【0100】

本明細書で使用される場合、「アルキル」基または「アルカン」は、完全に飽和している直鎖または分岐の非芳香族炭化水素である。典型的には、直鎖または分岐アルキル基は、特に定義しない限り、１～約２０個の炭素原子、好ましくは１～約１０個の炭素原子を有する。直鎖および分岐アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチルおよびオクチルが挙げられる。C₁～C₆直鎖または分岐アルキル基は、「低級アルキル」基とも呼ばれる。

【0101】

さらに、本明細書、実施例、および特許請求の範囲を通して使用される「アルキル」（または「低級アルキル」）という用語は、「非置換アルキル」および「置換アルキル」の両方を含むことが意図され、後者は、炭化水素骨格の１つまたは複数の炭素上の水素を置換する置換基を有するアルキル部分を指す。そのような置換基としては、特に明記しない限り、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミルまたはアシル）、チオカルボニル（例えば、チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメート）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラキル、または芳香族もしくはヘテロ

40

50

芳香族部分が挙げられる。炭化水素鎖上の置換部分は、適切な場合、それら自体が置換され得ることが当業者によって理解されるであろう。例えば、置換アルキルの置換基には、置換および非置換形態のアミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホネートおよびホスフィネートを含む）、スルホニル（スルフェート、スルホンアミド、スルファモイルおよびスルホネートを含む）、およびシリル基、ならびにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、およびエステルを含む）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などが含まれ得る。例示的な置換アルキルは下記で説明する。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などでさらに置換され得る。

【0102】

本明細書で使用される場合、「 C_{x-y} 」という用語は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシなどの化学的部分と併せて使用される場合、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する基を含むことを意味する。例えば、「 C_{x-y} アルキル」という用語は、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する直鎖アルキル基および分枝鎖アルキル基を含む、置換もしくは非置換飽和炭化水素基を指し、トリフルオロメチルおよび2,2,2-トリフルオロエチルなどのハロアルキル基などを含む。 C_0 アルキルは、基が末端位置にある場合は水素、内部であれば結合を示す。「 C_{2-y} アルケニル」および「 C_{2-y} アルキニル」という用語は、上記アルキルと長さおよび可能な置換が類似しているが、それぞれ少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む置換もしくは非置換不飽和脂肪族基を指す。

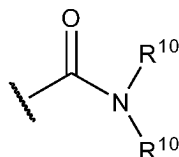
【0103】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの三重結合を含有する脂肪族基を指し、「非置換アルキニル」および「置換アルキニル」の両方を含むことが意図され、後者は、アルキニル基の1つまたは複数の炭素上の水素を置換する置換基を有するアルキニル部分を指す。このような置換基は、1つまたは複数の三重結合に含まれるまたは含まれない1つまたは複数の炭素上に存在し得る。さらに、このような置換基は、安定性が妨げられる場合を除いて、上記で論じたアルキル基について企図されるすべての置換基を含む。例えば、1つまたは複数のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が企図される。

【0104】

本明細書で使用される場合、「アミド」という用語は、本明細書で使用される場合、以下の基：

【化9】



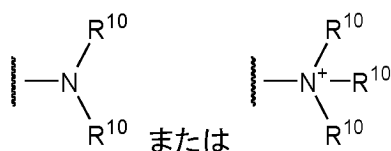
を指し、

式中、各 R^{10} は独立して、水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、または2つの R^{10} は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、環構造中に4～8個の原子を有する複素環を完成させる。

【0105】

本明細書中で使用される場合、用語「アミン」および「アミノ」は、当該分野で認識されており、非置換および置換アミンの両方ならびにその塩、例えば、

【化 10】



によって表され得る部分を指し、

式中、各 R^{10} は独立して、水素またはヒドロカルビル基を表すか、または 2 つの R^{10} は、それらが結合している N 原子と共に、環構造中に 4 ～ 8 個の原子を有する複素環を完成させる。

10

【0106】

本明細書で使用される場合、用語「アリール」は、本明細書で使用される場合、環の各原子が炭素である置換もしくは非置換の単環芳香族基を含む。好ましくは、環は、5 ～ 7 員環、より好ましくは 6 員環である。用語「アリール」はまた、2 つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、2 つ以上の炭素が 2 つの隣接する環に共通であり、環の少なくとも 1 つは芳香族であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および／またはヘテロシクリルであり得る。アリール基としては、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどが挙げられる。

20

【0107】

本明細書で使用される場合、「炭素環」および「炭素環式」という用語は、本明細書で使用される場合、環の各原子が炭素である飽和または不飽和環を指す。炭素環という用語は、芳香族炭素環および非芳香族炭素環の両方を含む。非芳香族炭素環には、全ての炭素原子が飽和しているシクロアルカン環と、少なくとも 1 つの二重結合を含有するシクロアルケン環の両方が含まれる。「炭素環」は、3 ～ 7 員の単環式環および 8 ～ 12 員の二環式環を含む。二環式炭素環の各環は、飽和、不飽和および芳香族環から選択され得る。炭素環は、2 つの環の間で 1 つ、2 つまたは 3 つまたはそれ以上の原子が共有される二環式分子を含む。用語「縮合炭素環」は、環の各々が他の環と 2 つの隣接する原子を共有する二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、飽和、不飽和および芳香族環から選択され得る。例示的な実施形態では、芳香族環、例えばフェニルは、飽和もしくは不飽和環、例えばシクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセンに縮合され得る。飽和、不飽和および芳香族二環式環の任意の組み合わせは、原子価が許す限り、炭素環式の定義に含まれる。例示的な「炭素環」には、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスシクロ [2.2.1] ヘプタン、1, 5-シクロオクタジエン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ [4.2.0] オクター-3-エン、ナフタレンおよびアダマンタンが含まれる。例示的な縮合炭素環としては、デカリン、ナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ [4.2.0] オクタン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インデンおよびビスシクロ [4.1.0] ヘプター-3-エンが挙げられる。「炭素環」は、水素原子を有することができる任意の 1 つまたは複数の位置で置換され得る。

30

40

【0108】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」基は、完全に飽和している環状炭化水素である。「シクロアルキル」は、単環式および二環式環を含む。典型的には、単環式シクロアルキル基は、別段の定義がない限り、3 ～ 約 10 個の炭素原子、より典型的には 3 ～ 8 個の炭素原子を有する。二環式シクロアルキルの第 2 の環は、飽和、不飽和および芳香族環から選択され得る。シクロアルキルは、2 つの環の間で 1 つ、2 つまたは 3 つ以上の原子が共有される二環式分子を含む。用語「縮合シクロアルキル」は、環の各々が他の環と 2 つの隣接する原子を共有する二環式シクロアルキルを指す。縮合二環式シクロアルキルの第 2 の環は、飽和、不飽和および芳香族環から選択され得る。「シクロアルケニル

50

」基は、1つまたは複数の二重結合を含有する環状炭化水素である。

【0109】

本明細書で使用される場合、「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、本明細書で使
用される場合、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードを含む。

【0110】

本明細書で使用される場合、「ヘタラルキル (heteralkyl)」および「ヘテロアラル
キル」という用語は、本明細書で使用される場合、ヘテロアリール基で置換されたアルキ
ル基を指す。

【0111】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で使用される
場合、炭素原子および少なくとも1つのヘテロ原子の飽和または不飽和鎖を指し、2つの
ヘテロ原子は隣接していない。

10

【0112】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」および「ヘタリール (hetaryl)」と
いう用語は、置換もしくは非置換の芳香族単環構造、好ましくは5～7員環、より好まし
くは5～6員環を含み、その環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4
個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロアリール
」および「ヘタリール」という用語はまた、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通で
ある2つ以上の環式環を有する多環式環系も含み、環の少なくとも1つはヘテロ芳香族で
あり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、
アリール、ヘテロアリール、および／またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロアリール
基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チ
アゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどが挙げ
られる。

20

【0113】

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

【0114】

本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」、「複素環」および「複素環式
」は、置換もしくは非置換の非芳香族環構造、好ましくは3～10員環、より好ましくは
3～7員環を指し、その環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個の
ヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む。用語「ヘテロシクリル
」および「ヘテロ環式」はまた、2つ以上の環式環を有する多環式環系を含み、2つ以上
の炭素が2つの隣接する環に共通であり、環の少なくとも1つは複素環式であり、例えば
、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘ
テロアリール、および／またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基としては、
例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなどが
挙げられる。ヘテロシクリル基はまた、オキソ基によって置換されていてもよい。例えば
、「ヘテロシクリル」はピロリジンおよびピロリジノンの両方を包含する。

30

40

【0115】

本明細書で使用される場合、「ヒドロカルビル」という用語は、本明細書で使用される
場合、 $=O$ または $=S$ 置換基を有さず、典型的には少なくとも1つの炭素-水素結合およ
び主として炭素骨格を有するが、任意選択でヘテロ原子を含み得る炭素原子を介して結合
される基を指す。したがって、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル、およびトリフル
オロメチルなどの基は、本出願の目的ではヒドロカルビルであると考えられるが、アセチ
ル（連結炭素上に $=O$ 置換基を有する）およびエトキシ（炭素ではなく酸素を介して連結
される）などの置換基はそうではない。ヒドロカルビル基としては、アリール、ヘテロア
リール、炭素環、ヘテロシクリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびそれらの
組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0116】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシアルキル」という用語は、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指す。

【0117】

本明細書で使用される場合、「低級」という用語は、例えば、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシなどの化学的部分と併せて使用される場合、置換基中に10個以下、好ましくは6個以下の非水素原子が存在する基を含むことを意味する。「低級アルキル」は、例えば、10個以下、好ましくは6個以下の炭素原子を含有するアルキル基を指す。特定の実施形態では、本明細書で定義されるアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシ置換基は、それらが単独で現れるか、またはヒドロキシアルキルおよびアラルキル（この場合、例えば、アルキル置換基中の炭素原子を数えるとき、アリール基中の原子は数えられない）の記載におけるなど他の置換基と組み合わせて現れるかにかかわらず、それぞれ低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルコキシである。

10

【0118】

本明細書で使用される場合、「オキソ」という用語は、カルボニル基を指す。オキソ置換基が、オキソ置換シクロアルキル基（例えば、3-オキソシクロブチル）のように、オキソ置換基が他の飽和基上に生じる場合、置換された基は、依然として飽和基であることが意図される。基が「オキソ」基によって置換されていると言及される場合、これは、カルボニル部分（すなわち、 $-C(=O)-$ ）がメチレン単位（すなわち、 $-CH_2-$ ）に取って代わることを意味し得る。

20

【0119】

本明細書で使用される場合、用語「ポリシクリル」、「多環」、および「多環式」は、2つ以上の原子が2つの隣接する環に共通である2つ以上の環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび／またはヘテロシクリル）を指し、例えば、環は「縮合環」である。多環の環のそれぞれは置換されていても置換されていなくてもよい。特定の実施形態では、多環の各環は、環中に3～10個、好ましくは5～7個の原子を含有する。

【0120】

本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、骨格の1つまたは複数の炭素上の水素に取って代わる置換基を有する部分を指す。「置換」または「で置換された」は、そのような置換が、置換された原子および置換基の許容される原子価に従い、かつその置換が、例えば、転位、環化、脱離などによる変換を自発的に受けない安定な化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことが理解されるであろう。本明細書中で使用される場合、用語「置換された」は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことが企図される。広い態様において、許容される置換基には、有機化合物の非環式および環式、分枝および非分枝、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基が含まれる。許容される置換基は、適切な有機化合物について1つまたは複数であり、同じでも異なってもよい。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および／またはヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物の任意の許容される置換基を有し得る。置換基には、本明細書に記載の任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（例えば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミルまたはアシル）、チオカルボニル（例えば、チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメート）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分が含まれ得る。当業者は、適切な場合、置換基自体が置換され得ることを理解するであろう。「非置換」として具体的に述べられていない限り、本明細書における化学部分への言及は、置換バリエーションが含まれ

30

40

50

ると理解される。例えば、「アリアル」基もしくは部分への言及は、黙示的に置換および非置換バリエーションの両方を含む。

【0121】

本明細書で使用される場合、「投与する」という用語は、対象中または対象上（適宜）への組成物の実際の物理的導入を意味する。組成物を対象に導入するあらゆる方法が、本発明に従って企図される；方法は、いかなる特定の導入手段にも依存せず、そのように解釈されるべきではない。導入の手段は当業者に周知であり、本明細書でも例示される。

【0122】

本明細書で使用される場合、用語「有効量」、「有効用量」、「十分な量」、「に有効な量」、「治療有効量」またはそれらの文法的等価物は、所望の結果をもたらすのに十分な投与量を意味し、症状を改善するまたは何らかの態様で軽減する、あるいは症状の進行を停止もしくは逆転させ、症状の主観的緩和または臨床医もしくは他の資格のある観察者によって認められるような客観的に同定可能な改善のいずれかを提供するのに十分な投与量を意味する。本明細書に記載される医薬組成物の投与による特定の状態の症状の改善とは、永続的であるか一時的であるか、持続的であるか一過性であるかを問わず、医薬組成物の投与に関連し得るあらゆる軽減を指す。

【0123】

本明細書中で使用される場合、用語「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、本発明の治療的に活性な薬剤に変換される化合物を包含することが意図される。プロドラッグを製造するための一般的な方法は、所望の分子を生じるために生理学的条件下で加水分解される1つまたは複数の選択された部分を含むことである。他の実施形態では、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性によって変換される。例えば、エステルまたはカーボネート（例えば、アルコールまたはカルボン酸のエステルまたはカーボネート）は、本発明の好ましいプロドラッグである。ある特定の実施形態では、上記で表わされる製剤中の化合物のいくつかがまたはすべては、対応する好適なプロドラッグで置き換えることができ、例えば、親化合物中のヒドロキシルはエステルとして提示され、または親化合物中に存在するカルボネートまたはカルボン酸はエステルとして提示される。

【0124】

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に許容される」は、生理学的に忍容性であり、典型的には、対象（好ましくは、ヒト対象）に投与された場合に、アレルギー反応または同様の有害な反応を生じない組成物を指す。好ましくは、本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、連邦もしくは州の政府の規制当局によって承認されているか、または動物、とくにヒトにおける使用のために米国薬局方もしくは他の一般的に認められている薬局方に掲載されていることを意味する。

【0125】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される担体」という語句は、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒または封入材料などの薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性であり、患者に有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容される担体として役立ち得る物質のいくつかの例としては、以下が挙げられる：（1）ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖；（2）トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；（3）カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；（4）粉末トラガカント；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）カカオバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤；（9）ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油などの油；（10）プロピレングリコールなどのグリコール；（11）グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール；（12）オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；（13）寒天；（14）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；（15）アルギン酸；（16）パイロジェンフリー（発熱物質を含まない）水；（17）等張食塩水；（18）リンガー

10

20

30

40

50

溶液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；（２１）医薬製剤に使用される他の非毒性適合性物質。

【０１２６】

本明細書で使用される場合、障害または状態を「予防する」治療薬とは、統計学的サンプルにおいて、未処置の対照サンプルと比較して、処置サンプルにおいて障害または状態の発症を減らすか、または未処置の対照サンプルと比較して障害または状態の１つまたは複数の症状の発症を遅延させるか、またはその重症度を軽減する化合物を指す。

【０１２７】

本明細書で使用される場合、「対象」は、ヒトまたは動物（動物の場合、より典型的には哺乳動物である）を意味する。一態様では、対象はヒトである。

10

【０１２８】

本明細書中で使用される場合、用語「処置する」は、当該分野で認識され、例えば、既存の望ましくない状態またはその副作用を低減させ、改善し、または安定化させるために、１つまたは複数の本発明の組成物を宿主に投与することを含む。本明細書で定義および使用される全ての定義は、辞書の定義、参照により組み込まれる文書における定義、および／または定義された用語の通常の意味を支配すると理解されるべきである。

【実施例】

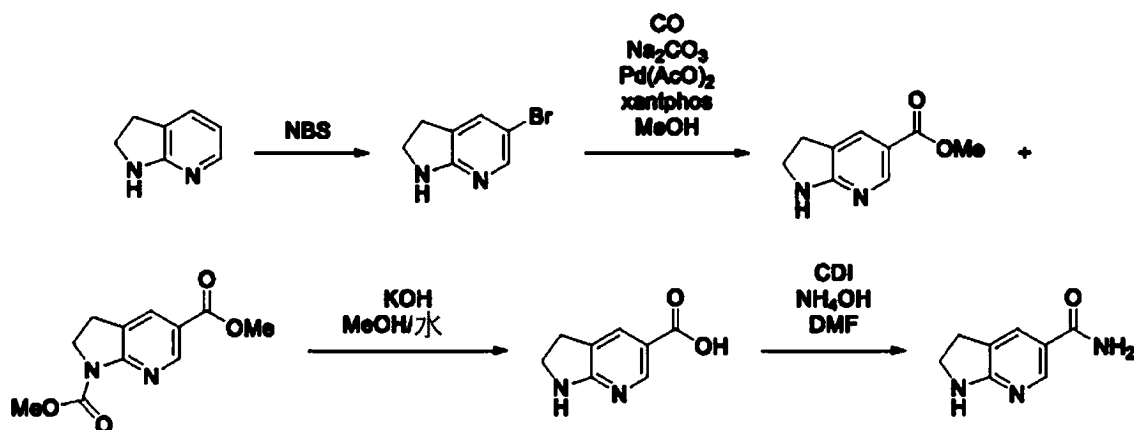
【０１２９】

実施例１：化合物１の合成

【化１１】

20

スキーム 1



30

【０１３０】

図１に示すように、化合物１は、*in vitro* NNMT酵素阻害アッセイにおいて $IC_{50} = 105 \text{ nM}$ を有する。

【０１３１】

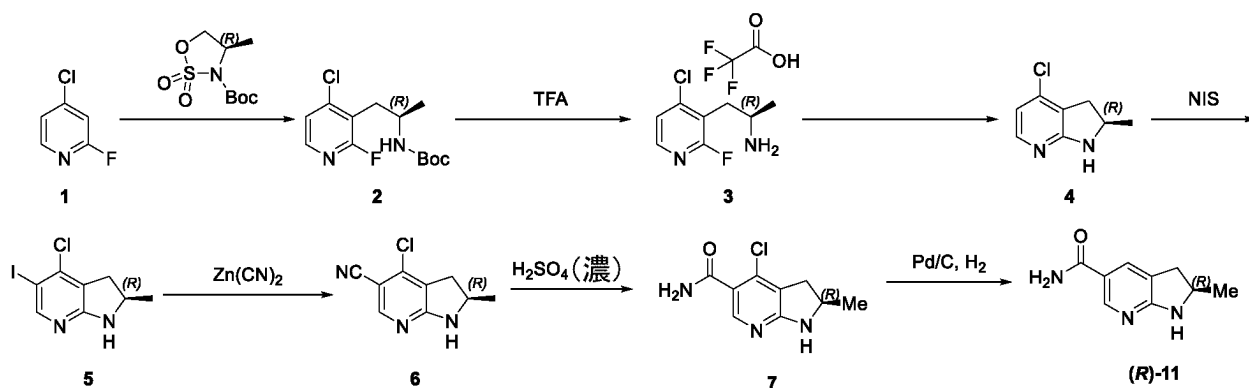
40

実施例２：化合物１１の合成

50

【化 1 2】

スキーム 2



10

【0 1 3 2】

化合物 2

−78℃のTHF (20.0 mL) 中の4-クロロ-2-フルオロピリジン (5.0 g、38.17 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に、N₂ 雰囲気下でn-ブチルリチウム (ヘキサン中2.5 M、18.3 mL、45.80 mmol、1.20 当量) の溶液を滴下した。得られた混合物をこの温度で0.5時間攪拌した。これに−78℃でCuI (290.0 mg、1.53 mmol、0.04 当量)、およびTHF (20.0 mL) 中のtert-ブチル 2, 2-ジオキソオキサチアゾリジン-3-カルボキシレート (8.1 g、34.4 mmol、0.90 当量) の溶液を添加し、その混合物をこの温度で0.5時間攪拌した。得られた混合物をクエン酸溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中0~60%のEtOAc) により精製して、tert-ブチル N- [rac- (1R) -2- (4-クロロ-6-フルオロ-3, 4-ジヒドロピリジン-5-イル) -1-メチル-エチル] カルバメート (4.8 g, 17.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J=5.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.97–3.71 (m, 1H), 2.79 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.34–1.13 (m, 9H), 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 289, 291 (M+H)⁺.

20

30

【0 1 3 3】

化合物 2 は、in vitro NNMT 酵素阻害アッセイにおいて IC₅₀ = 53 ~ 150 nM を有する。

【0 1 3 4】

化合物 3

DCM (10.0 mL) 中のtert-ブチル N- [rac- (1R) -2- (4-クロロ-6-フルオロ-3, 4-ジヒドロピリジン-5-イル) -1-メチル-エチル] カルバメート (4.8 g、16.70 mmol、1.00 当量) およびTFA (10.0 mL、134.77 mmol、8.07 当量) の混合物を周囲温度で2時間攪拌し、真空下で濃縮して、(R)-1- (4-クロロ-2-フルオロピリジン-3-イル) プロパン-2-アミン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (粗製物、4.2 g) を淡黄色油状物として得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI, m/z): 189, 191 (M+H)⁺.

40

【0 1 3 5】

化合物 4

50

DMF (50.0 mL) 中の (R) - l - (4 - クロロ - 2 - フルオロピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - アミン 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート (4.2 g、13.91 mmol、1.00 当量) および TEA (7.0 g、13.91 mmol、5.00 当量) の混合物を 80 °C で 16 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を C18 ゲルでの逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中 0 ~ 60 % のアセトニトリル (0.05 % の NH_4HCO_3 を含有する)) により精製して、(R) - 4 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (1.3 g、55.8 %) を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 169, 171 ($M+H$)⁺.

10

【0136】

化合物 5

アセトニトリル (10.0 mL) 中の (R) - 4 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (1.0 g、5.95 mmol、1.00 当量) および NIS (1.61 g、7.14 mmol、1.20 当量) の混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。得られた混合物を水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 30 % の EtOAc) により精製して、(R) - 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (860.0 mg, 49.1 %) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99 (s, 1H), 7.15 (brs, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 295, 297 ($M+H$)⁺.

20

【0137】

化合物 6

NMP (7.0 mL) 中の (R) - 4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (700.0 mg、2.38 mmol、1.00 当量)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (473.6 mg、4.05 mmol、1.70 当量)、および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (277.2 mg、0.24 mmol、0.10 当量) の混合物を、 N_2 雰囲気下において 120 °C で 8 時間攪拌した。得られた混合物を水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を C18 ゲルでの逆相フラッシュクロマトグラフィー (水中 0 ~ 80 % のアセトニトリル (0.05 % NH_4HCO_3 を含有する)) により精製して、(R) - 4 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (350.0 mg、76.1 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.24 (brs, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 1H), 3.31 - 3.16 (m, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 194, 196 ($M+H$)⁺.

30

40

【0138】

化合物 7

(2R) - 4 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (100.0 mg、0.52 mmol、1.00 当量) および濃硫酸 (1.0 mL) の混合物を 60 °C で 3 時間攪拌した。得られた混合物を水で希釈し、0 °C において NaOH (1 M) で pH 10 に塩基性化し、DCM で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、(2R) - 4 - クロロ - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキサミド (粗製物

50

、100.0mg)を白色固体として得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.58 (brs, 1H), 7.31 (brs, 1H), 7.25 (brs, 1H), 4.08–3.90 (m, 1H), 3.28–3.10 (m, 1H), 2.63–2.50 (m, 1H), 1.19 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H). MS (ESI, m/z): 212, 214 ($M+H$) $^+$.

【0139】

化合物 11

周囲温度のEtOH (6.0mL)中の(2R)-4-クロロ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(80.0mg、0.38mmol、1.00当量)およびPd/C(湿潤、10%、40.0mg)の攪拌溶液に、ギ酸アンモニウム(71.8mg、1.14mmol、3.00当量)を少しずつ添加した。得られた混合物を70℃で3時間攪拌し、次いでセライトパッドで濾過した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、(2R)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド(18.4mg)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.67–7.49 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (brs, 1H), 4.04–3.89 (m, 1H), 3.20–3.07 (m, 1H), 2.58–2.51 (m, 1H), 1.18 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H). MS (ESI, m/z): 178 ($M+H$) $^+$.

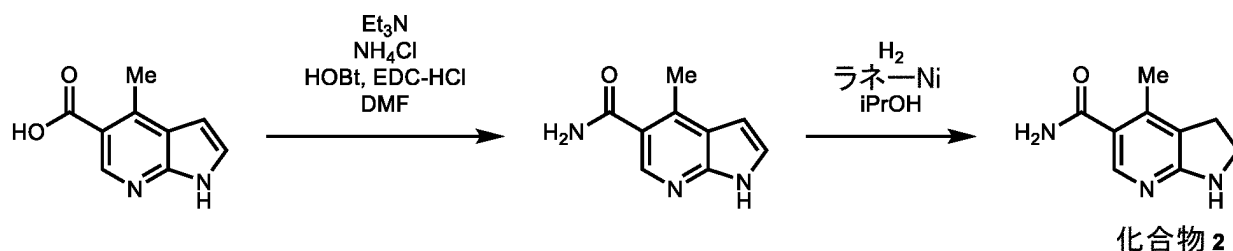
【0140】

実施例 3：追加の化合物の合成

スキーム 3 に概説される合成経路によって化合物 2 を調製する：

【化 13】

スキーム 3

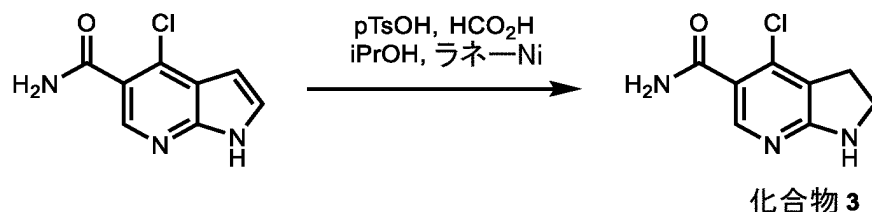


【0141】

スキーム 4 に概説される合成経路によって化合物 3 を調製する：

【化 14】

スキーム 4



10

20

30

40

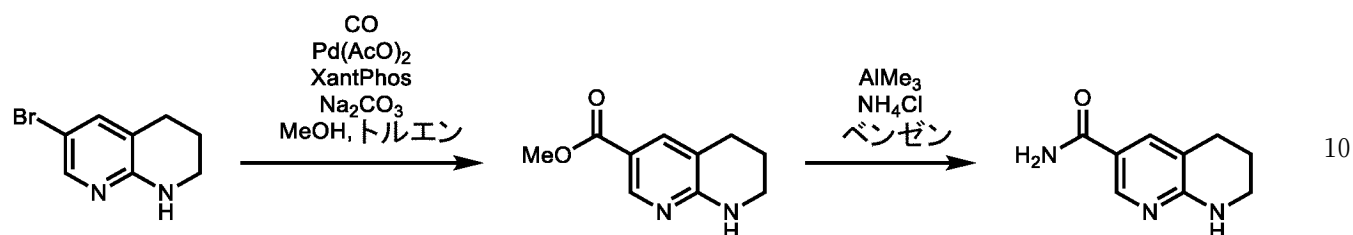
50

【 0 1 4 2 】

スキーム 5 に概説される合成経路によって化合物 5 を調製する：

【 化 1 5 】

スキーム 5

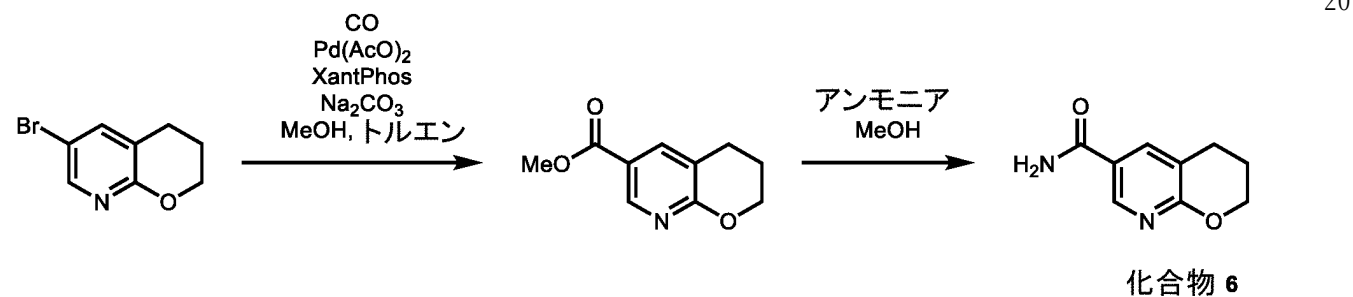


【 0 1 4 3 】

スキーム 6 に概説される合成経路によって化合物 6 を調製する：

【 化 1 6 】

スキーム 6

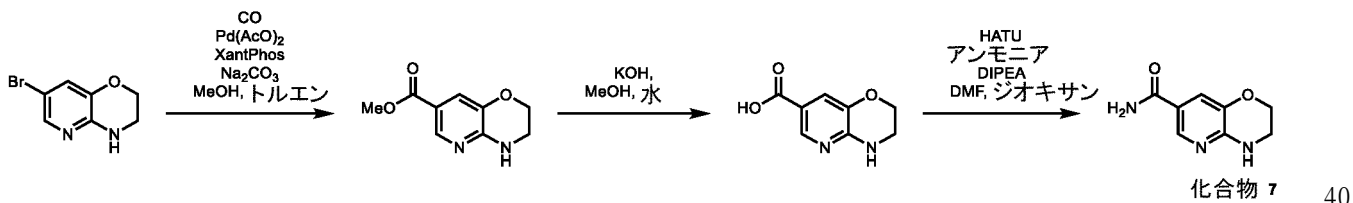


【 0 1 4 4 】

スキーム 7 に概説される合成経路によって化合物 7 を調製する：

【 化 1 7 】

スキーム 7

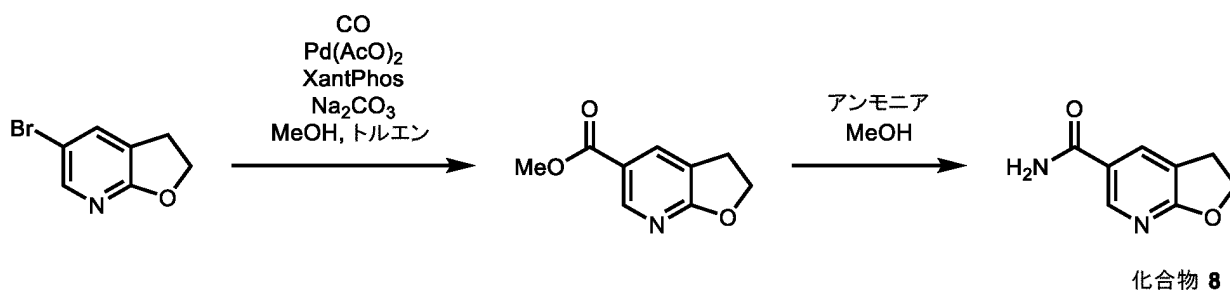


【 0 1 4 5 】

スキーム 8 に概説される合成経路によって化合物 8 を調製する：

【化 1 8】

スキーム 8



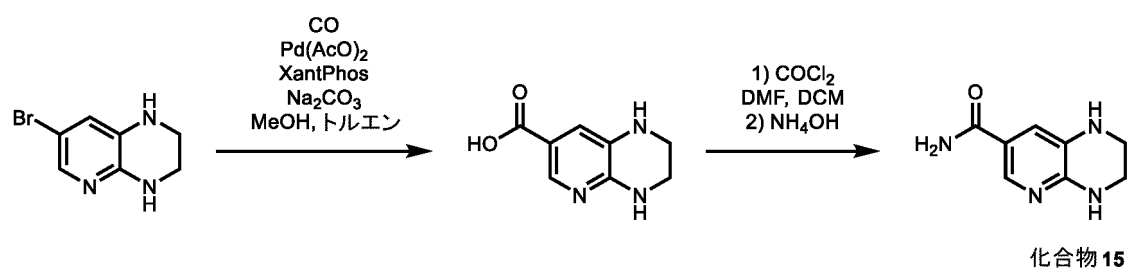
10

【0 1 4 6】

スキーム 9 に概説される合成経路によって化合物 15 を調製する：

【化 1 9】

スキーム 9



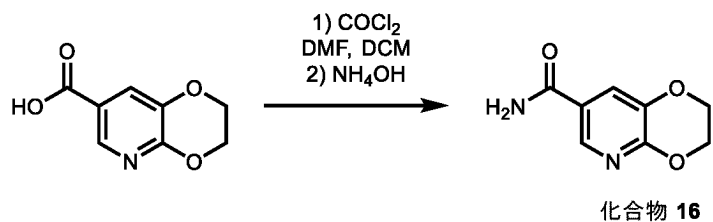
20

【0 1 4 7】

スキーム 10 に概説される合成経路によって化合物 16 を調製する：

【化 2 0】

スキーム 10



40

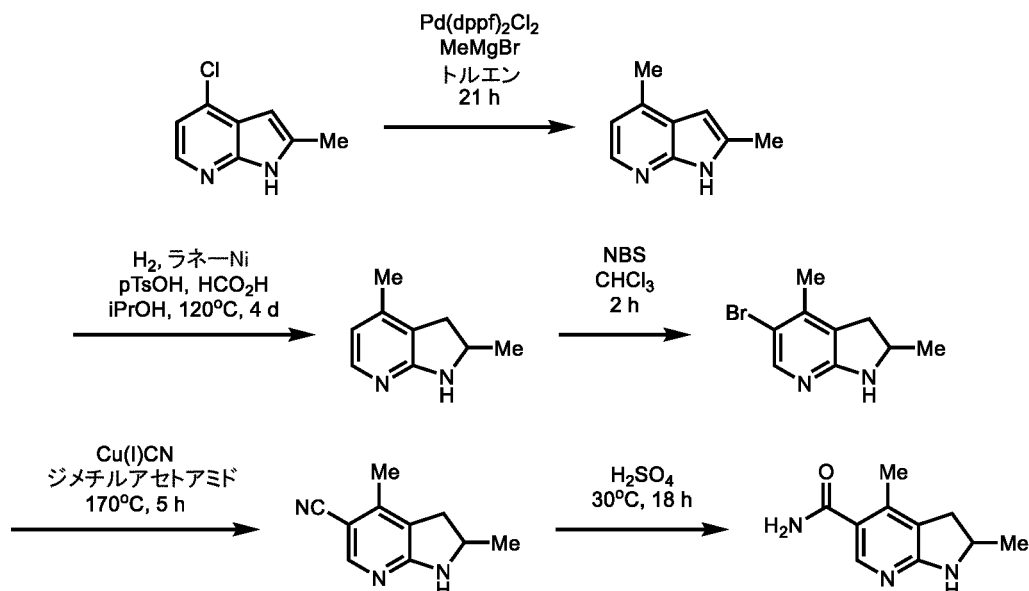
【0 1 4 8】

スキーム 11 に概説される合成経路によって化合物 18 を調製する：

50

【化 2 1】

スキーム 11



10

20

【0 1 4 9】

キラルクロマトグラフィーを用いて、化合物 18 のエナンチオマー、すなわち化合物 19 A および 19 B を分離した。塩基性条件下での HPLC による 24 mg の化合物 18 のキラル分離は、5.9 mg の第 1 のエナンチオマーを第 1 のピーク（ピーク-1: $r_t = 2.134$ 分、 $ee = 100\%$ 、化学純度 = 99.62%）によって特定し、4.8 mg の第 2 のエナンチオマーを第 2 のピーク（ピーク-2: 2.933 分、 $ee = 99.65\%$ 、化学純度 = 99.60%）によって特定した。分取 HPLC 条件を以下に提供する。

カラム	CHIRALPAK AD-H
カラムサイズ	2cm × 25cm, 5μm
移動相 A	Hex(0.5% 2mM NH ₃ -MeOH)
移動相 B	EtOH
流量	20mL/分
波長	UV 220 nm
温度	25 °C
分取 HPLC 装置	Prep-HPLC-Gilson

30

40

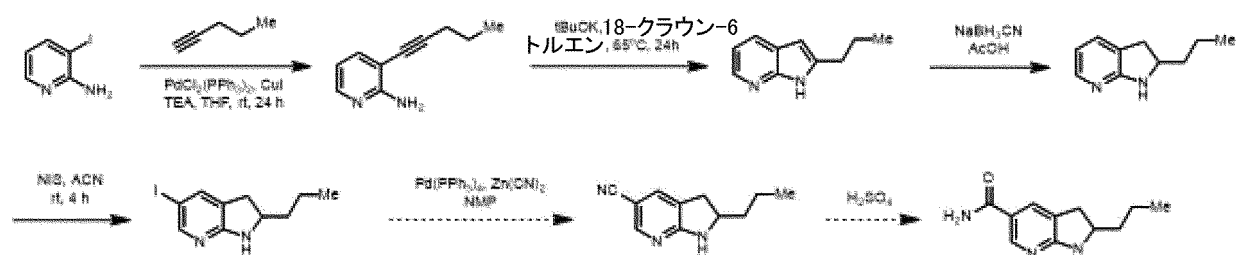
【0 1 5 0】

スキーム 12 に概説される合成経路によって化合物 21 を調製する：

50

【化 2 2】

スキーム 12

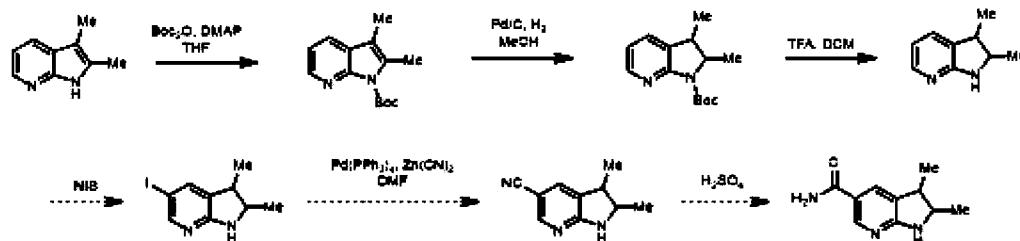


【0151】

スキーム 13 に概説される合成経路によって化合物 24 を調製する：

【化 2 3】

スキーム 13



【0152】

スキーム 14 に概説される合成経路によって化合物 28 を調製する：

10

20

30

40

50

o 検出溶液を製造業者の指示に従って添加し、発光シグナルを SpectraMax i3 プレートリーダーで測定し、データを GraphPad Prism バージョン 9 で解析した。スキーム 16 は、新規阻害剤の生化学的活性を評価するために使用される Promega MTase-Glo Methyltransferase アッセイの視覚的概要を示す。

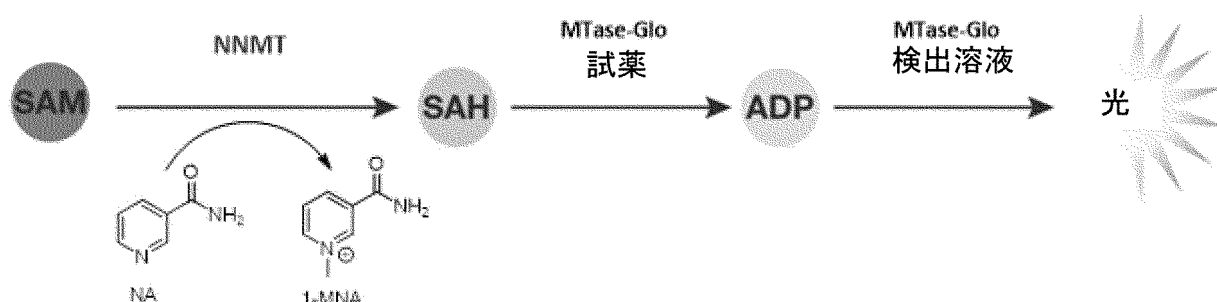
【0155】

化合物 11 ($IC_{50} = 35 \sim 42 \text{ nM}$)、化合物 18 ($IC_{50} = 848 \text{ nM}$)、化合物 19A ($IC_{50} = 28 \sim 43 \text{ nM}$) および化合物 19B ($IC_{50} = 5.1 \mu\text{M}$) についても NNMT 生化学的活性を評価した。化合物 26A ($IC_{50} = 20 \text{ nM}$) についても NNMT 生化学的活性を評価した。

【0156】

【化26】

スキーム 16



【0157】

化合物を様々な濃度で一晩インキュベートした後、(1-メチルニコチンアミド) 1-MNA レベルを測定することにより、K562 (ATCC) 細胞において細胞力価を測定した。細胞をウェルあたり 100 万でプレーティングし、指示された濃度の化合物と共に 24 時間インキュベートした。細胞をピペッティングによって回収し、内部重水素化標準 10 ng/ml の d4-1-MNA を含有する $200 \mu\text{l}$ のアセトニトリルで抽出した。Restek Allure $5 \mu\text{m}$ PFP カラム $150 \text{ mm} \times 2.1$ を用いて Agilent 1290 Infinity HPLC を備えた Agilent 64-60 Triple Quad LC/MS で試料を分析した。移動相 A は 2.5 mM のギ酸アンモニウム水溶液であり、移動相 B は 0.1% のギ酸を含むメタノールであり、 0.25 mL/分 で送達された。キャピラリー電圧を 2400 V に設定し、ノズルを 300 V に設定した。乾燥ガス温度は 240°C であり、乾燥ガス流量は 4 L/分 であり、ネブライザー圧力は 40 psi であった。質量分析計を多重反応モニタリングモード (multiple reaction monitoring mode) で作動させた。質量トランジションは、1-MNA について m/z $137.1 \sim 94.1$ であり、d4-1-MNA について m/z $141.1 \sim 98.1$ であった。

【0158】

化合物 11 ($IC_{50} = 38 \text{ nM}$)、化合物 19A ($IC_{50} = 12 \text{ nM}$) について細胞力価アッセイを行った。化合物 26A についても細胞力価アッセイを行った ($IC_{50} = 114 \text{ nM}$)。

【0159】

実施例 5：ミクロソーム安定性

表 3 は、プールされたヒトおよび雄マウス肝ミクロソームにおいて (R)-11 を用いて実施した代謝安定性アッセイの結果をまとめたものである。

【表 3】

表3

プールされたヒトおよび雄マウス肝ミクロソームにおける 11 の代謝安定性						
化合物 ID	種	T _{1/2} (分)	CL _{int} (μL/分/mg タンパク質)	スケールアップ CL _{int} (mL/分/Kg)	予測肝 CL (mL/分/kg)	60 分での 残存(%)
ベラパミル	ヒト	13.92	99.55	124.85	17.76	4.77
	マウス	9.58	144.70	633.04	78.80	1.21
11	ヒト	>255.85	<5.42	<6.79	<5.12	97.33
	マウス	>255.85	<5.42	<23.70	<18.76	93.24

10

【0160】

以下の表に従ってマスター溶液を調製した。

試薬	ストック濃度	体積	最終濃度
リン酸緩衝液	200 mM	200 μL	100 mM
超純水	-	106 μL	-
MgCl ₂ 溶液	50 mM	40 μL	5 mM
ミクロソーム	20 mg/mL	10 μL	0.5 mg/mL

20

【0161】

40 μL の 10 mM NADPH 溶液を各ウェルに添加した。NADPH の最終濃度は 1 mM であった。混合物を 37 °C で 5 分間予備加温した。陰性対照試料は、NADPH 溶液を 40 μL の超純水 (ultra-pure H₂O) で置き換えることによって調製した。陰性対照を使用して、化学物質自体の不安定性から生じる誤解因子 (misleading factor) を除外した。NADPH を含む試料は二重 (duplicate) で調製した。陰性対照は一重 (singlet) で調製した。

30

【0162】

200 μM の対照化合物または試験化合物の溶液を 4 μL 添加することにより反応を開始した。この研究では、ベラパミルを陽性対照として使用した。試験化合物または対照化合物の最終濃度は 2 μM であった。0、15、30、45 および 60 分に 50 μL のアリコート反応溶液から採取した。IS (100 nM のアルプラゾラム、200 nM のイミプラミン、200 nM のラベタロールおよび 2 μM のケトプロフェン) を含む 4 体積の冷アセトニトリルを添加することによって反応を停止させた。試料を 3,220 g で 40 分間遠心分離した。90 μL の上清のアリコートを 90 μL の超純水と混合し、次いで LC-MS/MS 分析に使用した。

40

【0163】

代謝物標準試料について：400 μM の作業溶液 1 μL を 89 μL のマスター溶液に添加し、続いて内部標準 (IS) (100 nM のアルプラゾラム、200 nM のイミプラミン、200 nM のラベタロールおよび 2 μM のケトプロフェン) を含む冷アセトニトリル 400 μL を添加した。次いで、10 μL の 10 mM NADPH 溶液または超純水を混

50

合物に添加した。試料を 3, 220 g で 40 分間遠心分離して、タンパク質を沈殿させた。90 μ L の水で希釈した 90 μ L の上清のアリコートを LC-MS/MS 分析に使用した。

【0164】

実施例 6：透過性

表 4 は、Caco-2 細胞において化合物 11 を用いて実施した透過性アッセイの結果を要約する。表 5 は、Caco-2 細胞において化合物 11 を用いて行った双方向アッセイの結果を要約する。

【0165】

【表 4】

10

表 4

Caco-2 細胞における 11 の透過性の結果					
化合物 ID	P_{app} (A-B) (10^{-6} , cm/s)	P_{app} (B-A) (10^{-6} , cm/s)	排出比 (Efflux Ratio)	回収(%) AP-BL	回収(%) BL-AP
プロプラノロール	26.89	16.56	0.62	80.05	88.45
ジゴキシン	0.67	19.00	28.22	79.10	94.51
プラゾシン	9.44	28.89	3.06	77.03	90.38
11	27.50	21.77	0.79	102.19	106.28

20

【0166】

【表 5】

表 5

Caco-2 細胞単層の完全性の評価				
化合物 ID	TEER _{A-B} ($W \times cm^2$)	TEER _{B-A} ($W \times cm^2$)	LY 漏出 _{A-B} (%)	LY 漏出 _{B-A} (%)
プロプラノロール	442	431	0.28	0.30
ジゴキシン	470	457	0.27	0.28
プラゾシン	434	427	0.30	0.29
11	555	496	0.34	0.33

30

【0167】

40

Caco-2 細胞の調製：50 μ L および 25 mL の細胞培地をそれぞれ、トランズウェル (Transwell) インサートおよびリザーバの各ウェルに添加した。次いで、HTS トランズウェルプレートを 37℃、5% CO₂ で 1 時間インキュベートした後、細胞を播種した。Caco-2 細胞を培地で 6.86×10^5 細胞/mL に希釈し、50 μ L の細胞懸濁液を 96 ウェル HTS トランズウェルプレートのフィルターウェルに分注した。細胞を 37℃、5% CO₂、95% 相対湿度の細胞培養インキュベーター中において 14～18 日間培養した。細胞培地の交換は 1 日おきに行い、遅くとも最初のプレーティングから 24 時間以内に開始した。

【0168】

ストック溶液の調製：対照および試験化合物のストック溶液は、10 mM の濃度で DM

50

SO中において調製した。ジゴキシン、プラゾシンおよびプロプラノロールを、このアッセイにおいて対照化合物として使用した。

【0169】

細胞単層の完全性の評価：リザーバおよび各トランズウェルインサートから培地を除去し、予め温めた新鮮な培地と交換した。Millicell Epithelial Volt-Ohm測定システム (Millipore, USA) を使用して、単層を横断する経上皮電気抵抗 (TEER) を測定した。測定が終わるとプレートをインキュベーターに戻した。

【0170】

アッセイ手順：Caco-2プレートをインキュベーターから取り出し、予め加温したHBSS (10mM HEPES、pH7.4) で2回洗浄した後、37℃で30分間インキュベートした。対照および試験化合物のストック溶液をDMSOで希釈して1mM溶液とし、次いでHBSS (10mM HEPES、pH7.4) で希釈して5μM作業溶液とした。インキュベーションシステムでのDMSOの最終濃度は0.5%であった。頂端側 (apical) から側底側 (basolateral) へ方向での薬物輸送速度を決定すること。125μLの試験化合物をトランズウェルインサート (頂端側コンパートメント) に添加し、直ちに50μLの試料 (D0試料) を頂端側コンパートメントから新しい96ウェルプレートに移す。レシーバープレート (側底側コンパートメント) のウェルを235μLのHBSS (10mM HEPES、pH7.4) で満たす。側底側から頂端側へ方向での薬物輸送速度を決定すること。285μLの試験化合物をレシーバープレートウェル (側底側コンパートメント) に添加し、直ちに50μLの試料 (D0試料) を側底側コンパートメントから新しい96ウェルプレートに移す。トランズウェルインサート (頂端側コンパートメント) を75μLのHBSS (10mM HEPES、pH7.4) で満たす。時間0の試料は、50μLの5μM作業溶液を96ディープウェルプレートのウェルに移し、続いて適切な内部標準 (100nMのアルプラゾラム、200nMのラベタロール、200nMのカフェインおよび200nMのジクロフェナク) を含有する200μLの冷アセトニトリルを添加することによって調製した。プレートを37℃で2時間インキュベートした。インキュベーションの終わりに、ドナー側 (Ap→Blフラックスについては頂端側コンパートメント、Bl→Apについては側底側コンパートメント) およびレシーバー側 (Ap→Blフラックスについては側底側コンパートメント、Bl→Apについては頂端側コンパートメント) から50μLの試料を新しい96ウェルプレートのウェルに移し、続いて適切な内部標準 (100nMのアルプラゾラム、200nMのラベタロール、200nMのカフェインおよび200nMのジクロフェナク) を含有する4容量の冷メタノールを添加した。試料を5分間ボルテックスした後、3,220gで40分間遠心分離した。上清100μLを超純水100μLと混合し、LC-MS/MS分析に使用した。2時間の輸送期間後のルシファーイエロー (Lucifer Yellow) の漏出を決定するために、ルシファーイエローのストック溶液を水で調製し、HBSS (10mM HEPES、pH7.4) で希釈して100μMの最終濃度にした。100μLのルシファーイエロー溶液を各トランズウェルインサート (頂端側コンパートメント) に添加し、続いて300μLのHBSS (10mM HEPES、pH7.4) でレシーバープレート (側底側コンパートメント) のウェルを満たした。プレートを37℃で30分間インキュベートした。80μLの試料を頂端側および側底側ウェルから直接取り出し (側底側アクセスホールを使用)、新しい96ウェルプレートのウェルに移した。 (単層の完全性をモニターするため) ルシファーイエロー蛍光シグナルを蛍光プレートリーダーにおいて励起485nmおよび発光530nmで測定した。

【0171】

実施例7：薬物動態学および薬力学試験

表6Aは、化合物11を用いて実施したマウスPK試験の結果を要約する。

10

20

30

40

50

【表 6 A】

表6A

10 および 50 mg/kg PO 投薬量での雌 C57B16/N マウス における 11 の平均 PK パラメータ			
パラメータ	投薬量		
	10 mg/kg ^a	50 mg/kg ^a	50 mg/kg ^b
T _{1/2} (h)	1.309	2.89	4.10
T _{max} (h)	0.500	0.250	0.250
C _{max} (ng/mL)	412	22500	19033
AUC _{last} (h*ng/mL)	582	51115	43236
AUC _{Inf} (h*ng/mL)	593	51277	46723
AUC _{%Extrap_obs} (%)	1.90	0.258	7.8
MRT _{Inf_obs} (h)	2.21	2.50	3.97
AUC _{last/D} (h*mg/mL)	58.2	1022	865
F _{last} (%)	12.7	NA	NA

^a製剤は 0.2% Tween 80、10% PEG300 であり、^b製剤は 0.2% Tween 80、20% PEG300 である。

【0 1 7 2】

表 6 B は、化合物 1 1 を用いて実施したさらなるマウス P K 試験の結果を要約する。

【表 6 B】

表6B

単回 100 mg/kg 投薬量の投与後の雌 C57B16/N マウスにおける 11 の平均 PK パラメータ	
パラメータ	投薬量
	50 mg/kg ^b
T _{1/2} (h)	3.43
T _{max} (h)	0.250
C _{max} (ng/mL)	43233
AUC _{last} (h*ng/mL)	115704

^a製剤は 0.2% Tween 80、10% PEG300 であり、^b製剤は 0.2% Tween 80、20% PEG300 である。

【0 1 7 3】

表 7 は、化合物 1 1 を用いて実施したさらなるマウス P K 試験の結果を要約する。

【表 7】

表7

1 mg/kg IV 投薬量での雌 C57B16/N マウスにおける 11 の平均 PK パラメータ	
パラメータ	値
Cl _{obs} (mL/分/kg)	36.1
T _{1/2} (h)	0.148
C ₀ (ng/mL)	2617
AUC _{last} (h*ng/mL)	464
AUC _{Inf} (h*ng/mL)	467
AUC _{%Extrap_obs} (%)	0.574
MRT _{Inf_obs} (h)	0.427
AUC _{last} /D (h*mg/mL)	464

10

20

【0174】

表 8 は、化合物 11 の投与後のマウスにおける 1-MNA の PK パラメータを要約する。

【表 8】

表8

11 の異なる投薬量の投与後の雌 C57B16/N マウスにおける 1-MNA の平均 PK パラメータ				
パラメータ	投薬量			
	1 mg/kg IV ^a	10 mg/kg PO ^a	50 mg/kg ^a	50 mg/kg ^b
T _{max} (h)	81.4	24.0	24.0	8.17
C _{max} (ng/mL)	0.0	54.9	54.8	70.1
AUC _{last} (h*ng/mL)	1289	943	653	667

30

^a製剤は 0.2% Tween 80、10% PEG300 であり、^b製剤は 0.2% Tween 80、20% PEG300 である。

40

【0175】

用量は、投与当日に新たに調製した。各用量のビヒクル組成物を以下に列挙する。IV については、適切な量の試験物を、ボルテックスおよび／または超音波処理を用いてビヒクルに溶解して、意図される濃度レベルを有する溶液を得た。PO については、適切な量の試験物を適切なビヒクルに溶解した；意図される濃度レベルを有する溶液製剤を達成するためにボルテックスおよび／または超音波処理を用いることができる。

・IV（化合物）：生理食塩水中の 0.5% Tween 80

・PO：（a）0.2% Tween 80 / 10% PEG-300 水溶液。1 N 塩酸で

50

pHを調整して透明な溶液を得る、または(b)0.2% Tween 80 / 20% PEG-300水溶液。1N塩酸でpHを調整して透明な溶液を得る。

【0176】

試験群および投与情報を以下の表に示す。

投与および投与経路

用量レベル (mg/kg)	製剤	投与量 (mL/kg)	濃度 (mg/kg)	投与経路	動物数
5	-	5	0.2	IV	3匹の雌
10	a	10	1	PO	3匹の雌
50	a	10	5	PO	3匹の雌
50	b	10	5	PO	3匹の雌

10

【0177】

投与後、背側中足静脈から0.03mLの血液試料(心臓穿刺による最終時点には0.2mL)を以下の時点において採取した:

20

IV: 投与前、投与後0.0833、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24時間

PO: 投与前、投与後0.25、0.5、1、2、4、6、8、24時間

【0178】

各試料からの血液を、抗凝固剤としてEDTA K2を含むプラスチック微量遠心管に移した。血液試料を4℃において4,000gで5分間遠心分離して血漿を得た。試料を直立位置で直ちに凍結し、分析前に-75±15℃で保存した。

【0179】

試料は、AB Sciex Triple Quad 5500 LC/MS/MS装置において、Gemini 5µm C18 110A 150x3mmカラム(JBS NF-000265の場合、XBridge BEH C18 2.5µm 4.6x75mm)を使用し、以下の機器を取り付けて分析した。

30

【0180】

Prominence Degasser DGU-20A5R(C)、シリアル番号: L20705414138 IX; 液体クロマトグラフLC-30AD、シリアル番号: L20555408197 AEおよびL20555408195 AE; 通信バスモジュールCBM-20A、シリアル番号: L20235429486 CD; オートサンプラーSIL-30AC、シリアル番号: L20565403814 AE; Rack changer II: L20585400900 SS

【0181】

40

移動相Aは0.1%ギ酸水溶液であり、移動相Bは95%アセトニトリル水溶液(0.1%ギ酸)であり、0.4mL/分で送達された。

【0182】

試料調製: 分析物のストック溶液を50%アセトニトリル水溶液で希釈することによって、所望の連続濃度の作業溶液を得た。5µLの作業溶液(1、2、3、5、10、50、100、500、1000ng/mL)を5µLのブランクC57B16/Nマウス血漿に添加して、10µLの総体積で1~1000ng/mL(1、2、3、5、10、50、100、500、1000ng/mL)の校正標準液を得た。血漿について3ng/mL、5ng/mL、100ng/mL、および800ng/mLの4つの品質管理試料を、校正曲線に使用したものとは別に調製した。これらQC試料は、校正標準液と同じ方

50

法で分析日に調製した。

【0183】

10 μ Lの標準物質、10 μ LのQC試料および10 μ Lの未知試料（5 μ Lの血漿および5 μ Lのブランク溶液）を、タンパク質を沈殿させるために、それぞれ100 μ Lのアセトニトリル（50 ng/mLのD4-1-MNAを含有）に添加した。次いで、試料を30秒間ボルテックスした。4℃、4,000 rpmで15分間遠心分離した後、上清を水で3倍に希釈した。希釈上清10 μ L（JBSNF-000265の場合は20 μ L）を、定量分析のためにLC/MS/MSシステムに注入した。

【0184】

試料調製：1-メチルニコチンアミド（1-MNA）：分析物のストック溶液を50%アセトニトリル水溶液で希釈することによって、所望の連続濃度の作業溶液を得た。5 μ Lの作業溶液（1、2、3、5、10、50、100、500、1000 ng/mL）を5 μ Lの水に添加し、10 μ Lの総体積で1~1000 ng/mL（1、2、3、5、10、50、100、500、1000 ng/mL）の校正標準液を得た。水について3 ng/mL、5 ng/mL、100 ng/mL、および800 ng/mLの4つの品質管理試料を、校正曲線に使用したものとは別に調製した。これらQC試料は、校正標準液と同じ方法で分析日に調製した。

10

【0185】

10 μ Lの標準物質、10 μ LのQC試料および10 μ Lの未知試料（5 μ Lの血漿および5 μ Lのブランク溶液）を、タンパク質を沈殿させるために、それぞれ100 μ Lのアセトニトリル（100 ng/mLのD4-1-MNAを含有）に添加した。次いで、試料を30秒間ボルテックスした。4℃、4000 rpmで15分間遠心分離した後、上清を水で3倍に希釈した。5 μ Lの希釈上清を、定量分析のためにLC/MS/MSシステムに注入した。

20

【0186】

回収率：5 μ Lの作業溶液（10、100、800 ng/mL）を5 μ LのブランクC57B16/Nマウス血漿に添加して、10 ng/mL、100 ng/mL、および800 ng/mLの3つの試料を得て、30 μ Lの試料を、タンパク質を沈殿させるためにそれぞれアセトニトリル含有IS混合物100 μ Lに添加した。次いで、試料を30秒間ボルテックスした。4℃、4000 rpmで15分間遠心分離した後、上清を水で3倍に希釈した。5 μ Lの希釈上清を、定量分析のためにLC/MS/MSシステムに注入した。

30

【0187】

実施例8：pH依存性溶解度

化合物11のpH依存性溶解度（図6）を以下の手順に従って分析した。

【0188】

ストック溶液の調製：試験化合物および対照化合物のストック溶液を、30 mM（50 mM：R-NA47）の濃度でDMSO中に調製した。50 mMのDMSO化合物ストック溶液をDMSOで30 mMに希釈した。対照化合物のストック溶液を、30 mMの濃度でDMSO中に調製した。ジクロフェナクをアッセイにおいて陽性対照として使用した。

【0189】

溶解度決定の手順：10 μ Lの各化合物のストック溶液を、それらの適切な96ウェルラックに順番に入れ、続いて990 μ LのpH1.5、pH3.0、pH4.5、pH6.8、pH7.4およびpH9.0のPBSを、キャップレス溶解度サンプルプレートの各バイアルに添加した。この試験は二重で行った。1つの攪拌スティックを各バイアルに加え、次いで成形PTDE/SIL 96-ウェルプレートカバーを用いてバイアルを密封した。溶解度サンプルプレートをThermomixer Comfortプレートシェーカーに移し、1100 rpmで振盪しながら室温（RT）で2時間インキュベートした。2時間のインキュベーション後、大きな磁石を用いて攪拌スティックを取り除き、溶解度サンプルプレートからの全ての試料をフィルタープレートに移した。全ての試料をバキュームマニフォールド（Vacuum Manifold）を用いて濾過した。濾過した試料をメ

40

50

タノールで希釈した。希釈係数は、溶解度値および LC / MS シグナル応答に従って変更され得る。

【0190】

0.3 μM の標準液 (STD) の調製: 30 mM の DMSO 化合物ストック溶液を DMSO で 300 μM に希釈し、次いでメタノールで希釈して 0.3 μM の STD を得た。

【0191】

試料分析およびデータ解析: 試料を LC-MS / MS によって分析した。全ての計算は、Microsoft Excel を用いて行った。濾過した溶液を分析し、質量スペクトルピーク同定および定量化と組み合わせた LC を使用して、DMSO 中の既知濃度の標準に対して定量化した。試験化合物の溶解度値を以下のように計算した:

10

【数1】

$$[\text{試料}] = \frac{\text{面積}_{\text{試料}} \times \text{注入量}_{\text{標準}} \times \text{DF}_{\text{試料}} \times [\text{標準}]}{\text{面積}_{\text{標準}} \times \text{注入量}_{\text{試料}}}$$

DF = 希釈係数

【0192】

実施例 9: hERG 安全性評価

20

以下のプロトコルに従って化合物 11 について hERG 安全性評価を行った (図 8)。

【0193】

細胞株および細胞培養: hERG 安定発現 HEK293 細胞株 (カタログ番号 K136) は Invitrogen から購入した。85% DMEM、10% 透析 FBS、0.1 mM NEAA、25 mM HEPES、100 U/mL ペニシリンーストレプトマイシン、5 μg/mL プラスチジン (Blasticidin) および 400 μg/mL ゲネチシン (Geneticin) 中で細胞を培養する。細胞を TrypLE (商標) Express を用いて週約 3 回分割し、約 40% ~ 約 80% のコンフルエンスで維持する。アッセイの前に、6 cm の細胞培養ディッシュあたり 5×10^5 細胞でカバースリップ上に細胞をのせ、1 μg/mL のドキサイクリンで 48 時間誘導した。

30

【0194】

溶液調製物: 1) 細胞外溶液: 132 mM NaCl、4 mM KCl、3 mM CaCl₂、0.5 mM MgCl₂、11.1 mM グルコース、および 10 mM HEPES (NaOH で pH を 7.35 に調整); 2) 細胞内溶液: 140 mM KCl、2 mM MgCl₂、10 mM EGTA、10 mM HEPES および 5 mM MgATP (KOH で pH を 7.35 に調整)。

【0195】

試験化合物用の作業溶液の調製: 1) 試験化合物は、最初にストック溶液として、DMSO 中 10 mM の最終濃度で調製した; 2) 次いで、各化合物のストック溶液を DMSO で 1:3 の比で連続希釈して、3.33、1.11、0.37 mM を含む追加の 3 つの中間溶液を調製した; 3) hERG アッセイの前に、作業溶液の最終濃度が 30、10、3.33、1.11 および 0.37 μM になるように、細胞外溶液を用いて 10、3.33、1.11 および 0.37 mM の中間溶液を 1000 倍に希釈することによって作業溶液を調製したが、30 μM の作業溶液は、10 mM の DMSO ストックの 333.333 倍希釈によって調製した。最終 DMSO 濃度は 0.1 ~ 0.3 % の範囲であった; 4) 30、10、3.33、1.11 および 0.37 μM を含む 5 つの用量の存在下での hERG 電流を IC50 決定のために測定した。

40

【0196】

実験手順: 1) 細胞培養ディッシュからカバースリップを取り出し、バスチャンバー内の顕微鏡ステージ上に置く; 2) x10 対物レンズを使用して所望の細胞の位置を特定す

50

る。細胞の平面上に焦点を合わせることによって、 $\times 10$ 対物レンズを使用して顕微鏡下で電極の先端の位置を特定する。先端に焦点が合うと、マニピュレータの粗動制御を使って電極を細胞に向かって下方に前進させ、同時に対物レンズを動かして先端にピントを合わせ続ける；3) 細胞の真上にきたら、 $\times 40$ 対物レンズに切り替え、マニピュレータの微動制御を使って、細胞の表面に少しずつ近づける；4) 電極ホルダのサイドポートを通して穏やかに吸引してギガオームシールを形成する；5) *C f a s t* を使用して、電圧ステップと一致する容量電流を除去する。膜パッチが破裂するまで、繰り返し短時間の強い吸引をかけることによって、全細胞構成 (*whole cell configuration*) を得る；6) この時点で膜電位を -60 mV に設定して、*h E R G* チャネルが開いていないことを確実にする。容量電流のスパイクは、アンプ (増幅器) の *C s l o w* を使用してキャンセルされるべきである；7) 500 ms の間、保持電位を -90 mV に設定する； 20 kHz で電流を記録し、 10 kHz でフィルタをかける。リーク電流 (漏れ電流) を -80 mV で 500 ms 間試験した；8) $+30\text{ mV}$ で 4.8 秒間脱分極させることによって *h E R G* 電流を誘発し、その後、電圧を -50 mV に 5.2 秒間戻して不活性化を除去し、不活性化テール電流を観察した。テール電流サイズの最大量を使用して、*h E R G* 電流振幅を決定した；9) 電流を 120 秒間記録して、電流の安定性を評価する。閾値を超える記録パラメータを有する安定な細胞のみを薬物投与に用いた；10) 最初に、ビヒクル対照を細胞に適用してベースラインを確立した。*h E R G* 電流が 5 分間安定したことが確認されると、作動溶液を適用した。試験化合物の存在下での *h E R G* 電流を定常状態に達するまで約 5 分間記録し、その後 5 回のスイープを獲得した。用量反応試験のために、 5 つの用量の試験化合物を低濃度から高濃度まで累積的に細胞に適用した。陽性対照物、 150 nM の濃度のドフェチリドも、阻害パーセンテージの正規化のための内部低対照として、最高濃度の試験化合物で *h E R G* 電流を測定した後に各細胞に適用した。培養細胞および操作の良好なパフォーマンスを確実にするために、 5 つの用量のドフェチリドも使用して同じバッチの細胞を試験した。

10

20

30

【0197】

データ許容基準：以下の基準を使用して、データ許容性を決定した：1) 初期シール抵抗 $> 1\text{ G}\Omega$ ；2) リーク電流 $<$ コントロールピークテール電流の 50% ；3) ピークテール振幅 $> 250\text{ pA}$ ；4) 膜抵抗 $R_m > 500\text{ M}\Omega$ ；5) アクセス抵抗 (R_a) $< 10\text{ M}\Omega$ ；6) ピーク電流の見かけのランダウン $< 2.5\%$ / 分。

【0198】

データ解析：*h E R G* 電流の質に関する上記の基準を満たすデータを、以下の手順でさらに解析した：1) *h E R G* 電流阻害率 (パーセント) を、以下の式を使用して計算した；2) 試験化合物の用量反応曲線を、*Graphpad Prism 8.0* を使用して、試験化合物の濃度に対する *h E R G* 電流阻害率 (パーセント) でプロットし、可変勾配を有するシグモイド用量反応曲線に当てはめた。

【数2】

$$\text{ピーク電流阻害率} = \left(1 - \frac{\text{ピークテール電流}_{\text{化合物}} - \text{ピークテール電流}_{\text{陽性対照}}}{\text{ピークテール電流}_{\text{ブランクビヒクル}} - \text{ピークテール電流}_{\text{陽性対照}}} \right) \times 100$$

40

【0199】

実施例 10：CYP 阻害試験

CYP1A2、*CYP2A6*、*CYP2B6*、*CYP2C8*、*CYP2C9*、*CYP2C19*、*CYP2D6*、*CYP2E* および *CYP3A4* の阻害試験を、以下のプロトコールに従って行った (図9)。化合物 11 は、試験した *CYP* アイソフォームのいずれも阻害しなかった。

50

【0200】

ヒト肝ミクロソームにおける化合物11の阻害作用

1. 1 μ Lの複数濃度の試験化合物または陽性対照化合物（CYP1A2：フラフィリン、CYP2A6：トラニルシプロミン、CYP2B6：ケトコナゾール、CYP2C8：ケルセチン、CYP2C9：スルファフェナゾール、CYP2C19：N-3-ベンジルニルバノール、CYP2D6：キニジン、CYP2E1：ジスルフィラム、およびCYP3A4：ケトコナゾール）を「化合物プレート」に移した。試験化合物の濃度は、0、0.6、2、6、20、60、2000、6000および20000 μ Mであった。陽性対照化合物の濃度は、0、0.2、1、2、10、50、200、2000および10000 μ Mであった。

10

【0201】

2. マスター溶液を表9Aおよび9Bに従って調製し、水浴中において37℃で5分間予備加温した。179 μ Lのマスター溶液を「インキュベーションプレート」に移した。混合系において、試験化合物の最終濃度は、0、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、10、30および100 μ Mであり、陽性対照化合物の最終濃度は、0、0.001、0.005、0.01、0.05、0.25、1、10および50 μ Mであった。全ての実験を2重で行った。

【0202】

3. 反応は、20 μ Lの10 mM NADPH溶液を最終濃度1 mMで添加して開始し、37℃で行った。

20

【0203】

4. 表9Bに列挙される指定の時点で、IS（100 nMのアルブラゾラム、200 nMのイミプラミン、200 nMのラベタロールおよび2 μ Mのケトプロフェン）を含む1.5体積の冷メタノールを「インキュベーションプレート」に添加することにより、反応を停止させた。「インキュベーションプレート」を3,220 gで40分間遠心分離して、タンパク質を沈殿させた。100 μ Lの上清のアリコートを100 μ Lの超純水で希釈し、混合物をLC-MS/MS分析に使用した。

【0204】

5. データ解析—全ての計算は、Microsoft Excelを用いて行った。LC-MS/MSを用いて代謝産物の形成を分析した。ビヒクル対照に対するピーク面積における代謝産物形成の減少を使用して、Excel XLfitを使用することによってIC₅₀値（50%阻害をもたらす試験化合物の濃度）を計算した。

30

【0205】

【表9A】

表9A. マスター溶液の調製			
試薬	ストック濃度	体積	最終濃度
MgCl ₂ 溶液	50 mM	20 μ L	5 mM
リン酸バッファー	200 mM	100 μ L	100 mM
超純水	-	56 μ L	-
ヒト肝ミクロソーム	20 mg/mL	2 μ L	0.2 mg/mL
基質	-	1 μ L	-

40

【0206】

50

【表 9 B】

図9B. 基質情報				
CYP アイソフォーム	基質	ストック濃度	最終濃度	時間
1A2	フェナセチン	8 mM	40 μ M	20 分
2A6	クマリン	400 μ M	2 μ M	5 分
2B6	ブプロピオン	10 mM	50 μ M	20 分
2C8	パクリタキセル	1 mM	5 μ M	10 分
2C9	トルブタミド	40 mM	200 μ M	20 分
2C19	メフェニトイン	10 mM	50 μ M	20 分
2D6	デキストロメトルファン	2 mM	10 μ M	20 分
2E1	クロルゾキサゾン	10 mM	50 μ M	20 分
3A4	ミダゾラム	1 mM	5 μ M	5 分
3A4	テストステロン	10 mM	50 μ M	10 分

10

【0207】

20

化合物 11 による CYP 3A4 の直接および時間依存的阻害の評価

1. マスター溶液を表 10 A に従って調製した。基質溶液を、表 10 A に列挙される使用直前にアセトニトリルと超純水の混合物（1：9（v：v））中に調製した。

【0208】

2. 「マスター溶液」を 37℃で 5 分間予備加温した。169 μ L の「プレインキュベーション溶液」および 1 μ L の複数濃度（0、0.6、2、6、20、60、2000、6000 および 20000 μ M）の試験化合物または 1 μ L（0、0.2、1、2、10、50、200、2000 および 10000 μ M）の陽性対照化合物を、「化合物プレート」から「インキュベーションプレート」に移した。

【0209】

30

3. 0 分間のプレインキュベーションの場合、10 μ L の基質をインキュベーションプレートに添加し、次いで、20 μ L の 10 mM NADPH 溶液を添加して、1 mM の最終濃度で反応を開始し、次いで、表 10 B に列挙される指定時間インキュベートした。

【0210】

4. NADPH を含まない 30 分間のプレインキュベーションの場合、インキュベーションプレートを 37℃の水浴中で 30 分間プレインキュベートした。30 分のインキュベーション後、10 μ L の基質をインキュベーションプレートに添加し、20 μ L の 10 mM NADPH 溶液を添加して、1 mM の最終濃度で反応を開始した。次いで、表 10 B に列挙した指定時間インキュベートした。

【0211】

40

6. データ解析－全ての計算は、Microsoft Excel を用いて行った。LC-MS/MS を用いて代謝産物の形成を分析した。ビヒクル対照に対するピーク面積比における代謝産物の形成の減少を使用して、Prism 5.0 ソフトウェア（Graphpad）を使用することによって 3 つの IC₅₀ バルブ（0 分間のプレインキュベーション、NADPH との 30 分間のプレインキュベーションおよび NADPH なしの 30 分間のプレインキュベーション）を計算した。阻害のメカニズムを評価するために IC₅₀ シフトを計算した。

【0212】

50

【表 10 A】

表10A. マスター溶液の調製			
試薬	ストック濃度	体積	最終濃度
MgCl ₂ 溶液	50 mM	20 µL	5 mM
リン酸バッファー	200 mM	100 µL	100 mM
超純水	-	48 µL	-
ヒト肝ミクロソーム	20 mg/mL	1 µL	0.1 mg/mL

10

【0213】

【表 10 B】

図10B. 基質情報					
CYPアイソフォーム	対象化合物	基質	作業濃度	最終濃度	インキュベーション時間
3A4	ミフェプリストン	ミダゾラム	100 µM	5 µM	5 分
3A4	ミフェプリストン	テストステロン	1000 µM	50 µM	10 分

20

【0214】

実施例 11：オフターゲット研究

化合物 11 のオフターゲット安全性パネルスクリーニングを行った。試験した標的のクラスには、イオンチャネル、GPCR、トランスポーター、キナーゼ、酵素および核内ホルモン受容体 (Nuclear Hormone Receptor) が含まれた。化合物 11 は、10 µM で有意なオフターゲット活性を示さなかった (図 10)。

【0215】

実施例 12：エームズ (Ames) 試験

化合物 11 の Mini-Ames 試験を、様々な細菌株で行った。これらの結果に基づいて、化合物 11 は突然変異誘発性ではなかった (図 11)。

【0216】

1. この研究は、ミクロソーム酵素の存在下および非存在下の両方において、サルモネラ・ティフィムリウム (*Salmonella typhimurium*) (TA98、TA1535、TA1537) および大腸菌 (*Escherichia coli*) WP2uvrA (pKM101) の選択された遺伝子座における復帰突然変異を誘発するその能力を測定することによって、試験物 (またはその代謝産物) の突然変異誘発能を評価した。

40

【0217】

2. 標準的な 6 ウェル培養プレートは、33 mm のおよそのウェル直径を有していた。0.6% (w/v) 寒天および 0.5% (w/v) 塩化ナトリウムを含有する上層寒天 (トッパアガー) に、*Salmonella typhimurium* 菌株を使用する場合は 0.5 mM D-ビオチンおよび 0.5 mM L-ヒスチジンを、大腸菌 WP2uvrA (pKM101) を使用する場合は 0.5 mM D-ビオチンおよび 0.5 mM L-トリプトファンを補足した。

【0218】

3. Mini-Ames 試験では、4 つの菌株を試験のために選択した: *Salmonella typhimurium* (TA98、TA1535、TA1537) と、大

50

腸菌WP2uvrA (pKM101)。試験株は凍結作業ストックから調製した。5 mLの栄養ブロスに10 µLの凍結作業ストックを添加し、0.6～0.8の光学密度 (650 nmで) に達するまで、220 rpmで振盪しながら37 ± 2 °Cで10時間インキュベートした。一晚培養物を突然変異誘発性試験に使用した。

【0219】

4. 試験物は粉末として供給し、使用するまで-20 °Cに維持した。ストック溶液は、DMSO中に50 mg/mLで調製した (表11A)。サブ用量は、使用直前にストックからDMSOで希釈することによって調製した。試験物が50 mg/mLで可溶性でない場合、最高濃度を最低不溶濃度まで減らした。

【0220】

5. ヒト肝臓S9 mixは、以下のものを逆の順序で混合することによって調製し、氷上に保持した：S9 (110 µL)；1.65 M KCl + 0.4 M MgCl₂ (20 µL)；滅菌水 (380 µL)；0.2 Mリン酸ナトリウム緩衝液 (500 µL)；NADP (4 µmol)；およびG-6-P (5 µmol)。

【0221】

6. 対照-陰性 (DMSO)；陽性 (表11B)

【0222】

7. 各試験物について、各菌株について三重で6つの濃度が必要である。本発明者らが推奨する最高用量レベルは、溶解性または細胞毒性によって制限されない場合、1000 マイクログラム (µg) / ウェル (または液体試験物質の場合、1 マイクロリットル (µL) / ウェル) である。試験物に溶解性の問題がある場合、沈殿は以下の評価に従って記録される：P0：溶液中の沈殿もプレート上の結晶の成長もない；P1：0～20%の結晶の成長；P2：20%～60%の結晶の成長；P3：60%～100%の結晶の成長。沈殿がスコアリング (復帰突然変異体の数をカウントする) に干渉しないことを条件に、沈殿用量がスコアリングされる。沈殿がスコアリング (復帰突然変異体の数をカウントする) に干渉する場合、最低沈殿用量がスコアリングされる最高用量として使用されるべきである。

【0223】

8. Mini Ames アッセイ-マイクロ波で上層寒天を溶融し、水浴中で ≥ 47 °Cに保つ。45 °C ± 2 °Cに設定したヒートブロックを用いてアッセイを行った。12 × 75 mm試験管を二重でセットアップする。45 °C ± 2 °Cに設定したヒートブロックを用いてアッセイを行った。12 × 75 mm試験管を二重でセットアップする。各濃度の試験管に以下のものを順に添加した：a. 1600 µLの上層寒天；b. 80 µLの薬物または対照；c. 400 µLのS9 mixまたはPBS緩衝液；d. 80 µLの一晚培養物。ボルテックスし、使い捨てピペットを用いて540 µL / ウェルで分注した。プレートを37 ± 2 °Cで約48～72時間インキュベートした。

【0224】

9. スコアリングおよび陽性基準-菌株TA98、WP2uvrA (pKM101) についてF ≥ 2、およびTA1535、TA1537についてF ≥ 3、ならびに平均復帰変異体の用量関連増加の場合、化合物は変異原性であると考えられる。バックグラウンドローン (または背景細菌叢) (background lawn) の評価：0は、バックグラウンドローンの生育なしまたは完全な細胞毒性を表す；1は約25%の生育を表す；2は約50%の生育を表す；3は約75%の生育を表す；4は完全な「100%の」生育を表す。

【数3】

$$F = \frac{\text{各用量群の復帰突然変異体の平均数}}{\text{DMSO陰性群の復帰突然変異体の平均数}}$$

10

20

30

40

50

【 0 2 2 5 】

バックグラウンドローンは、ステレオスコープを用いて顕微鏡で測定する。バックグラウンドローンの評価はすべてビヒクル対照と比較して行われる。完全バックグラウンドローンでは、ローンコロニーは非常に小さく、可視化できない。しかしながら、毒性を有するプレートでは、ローンコロニーは、微小コロニー（直径が小さい）またはコロニー（直径が復帰変異体コロニーに類似している）に成長し、拡大鏡の助けを借りずに可視化することができる。

【 0 2 2 6 】

【表 1 1 A】

10

表11A

濃度番号	試験基質	調製濃度 (mg/ml)	試料体積 (μl/ウェル)	最終濃度
1	11	1.5625	80	31.25
2		3.125		62.5
3		6.25		125
4		12.5		250
5		25		500
6		50		1000

20

【 0 2 2 7 】

【表 1 1 B】

表11B

菌株	S9	陽性対照	濃度(μg/ウェル)
TA98	+	2-アミノアントラセン	2
	-	2-ニトロフルオレン	4
TA1535	+	2-アミノアントラセン	2
	-	MNNG	1
TA1537	+	2-アミノアントラセン	2
	-	9-アミノアクリジン	8
WP2uvrA(pKM101)	+	2-アミノアントラセン	2
	-	MNNG	1

30

40

【 0 2 2 8 】

参照による組み入れ

本明細書で言及される全ての刊行物および特許は、あたかも各個々の刊行物または特許が具体的かつ個別に参照により組み込まれることが示されるかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾する場合、本明細書の任意の定義を含む本出願が優先する。

【 0 2 2 9 】

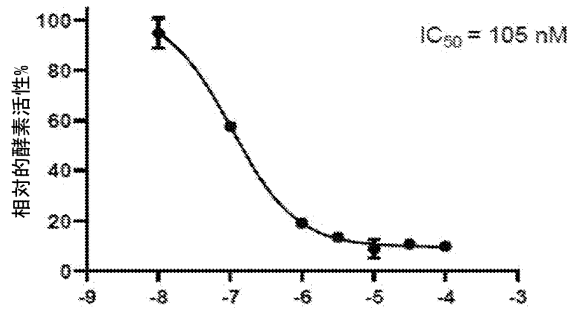
均等物

50

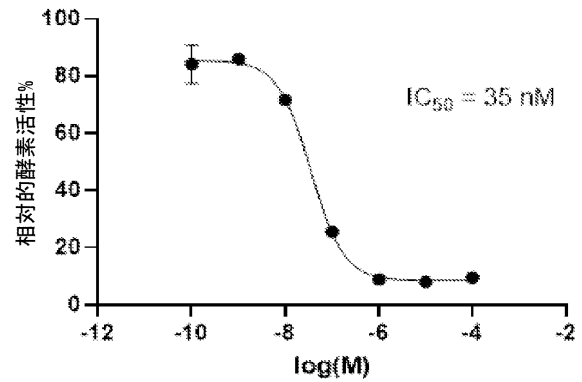
本発明の特定の実施形態について論じてきたが、上記明細書は例示的なものであり、限定的なものではない。本発明の多くの変形例は、本明細書および以下の請求項を検討すると、当業者に明白となるであろう。本発明の全範囲は、均等物の全範囲とともに特許請求の範囲、ならびにそのような変形とともに明細書を参照することによって決定されるべきである。

【図面】

【図 1】



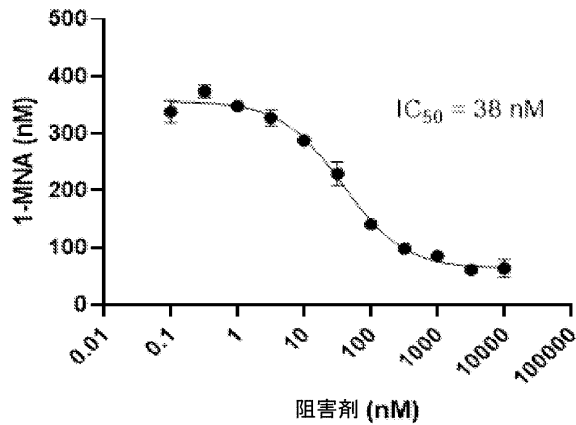
【図 2】



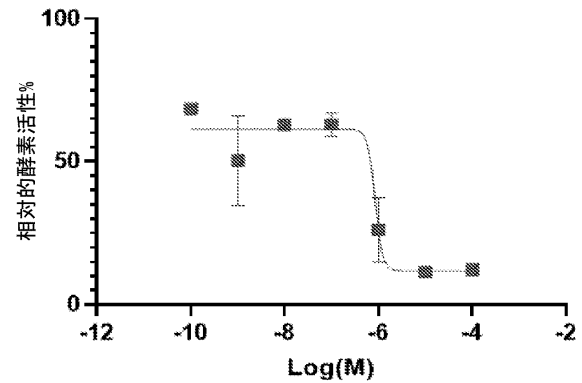
10

20

【図 3】



【図 4 A】

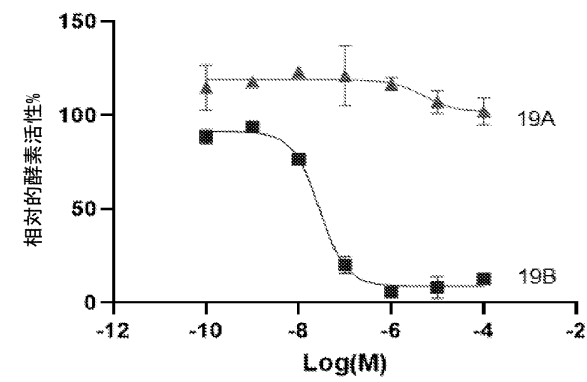


30

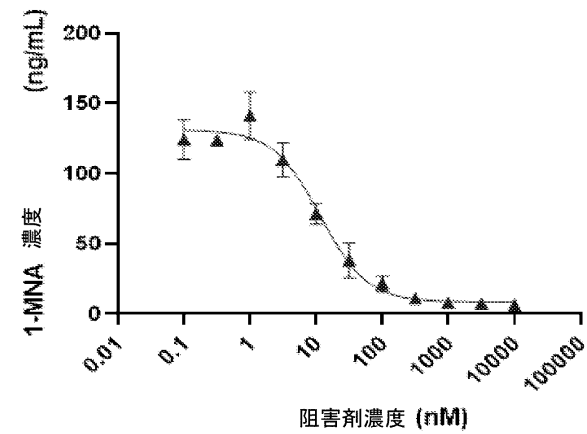
40

50

【 図 4 B 】

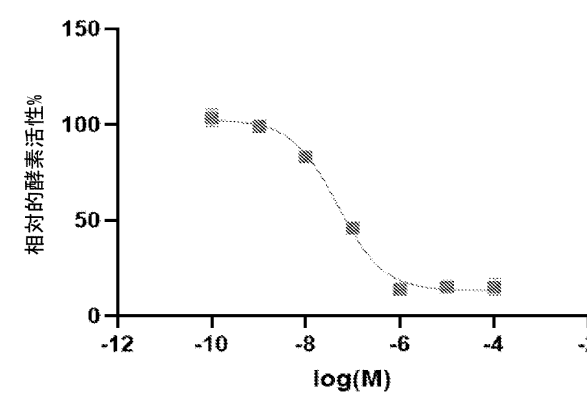


【 図 4 C 】

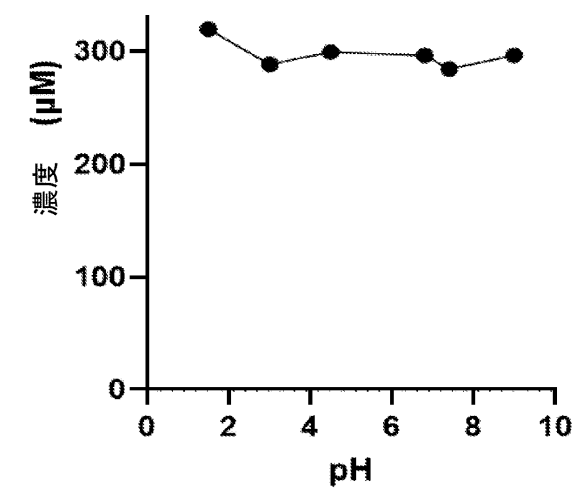


10

【 図 5 】



【 図 6 】



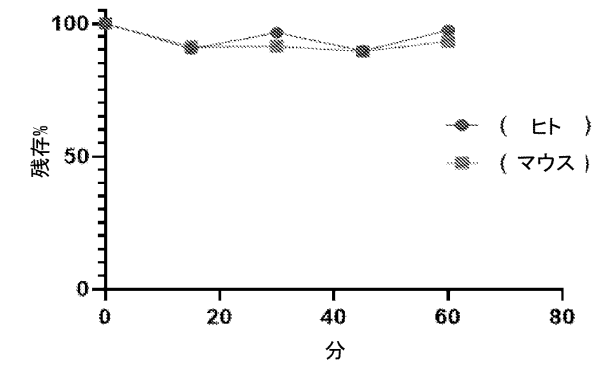
20

30

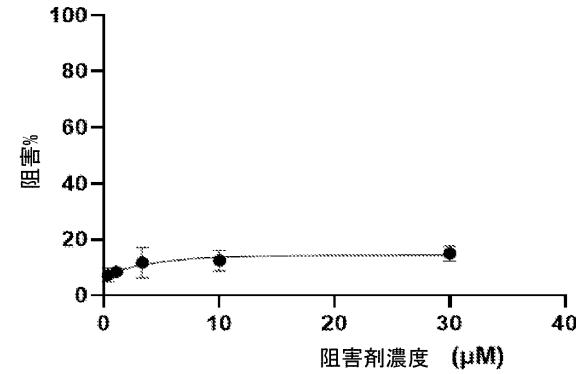
40

50

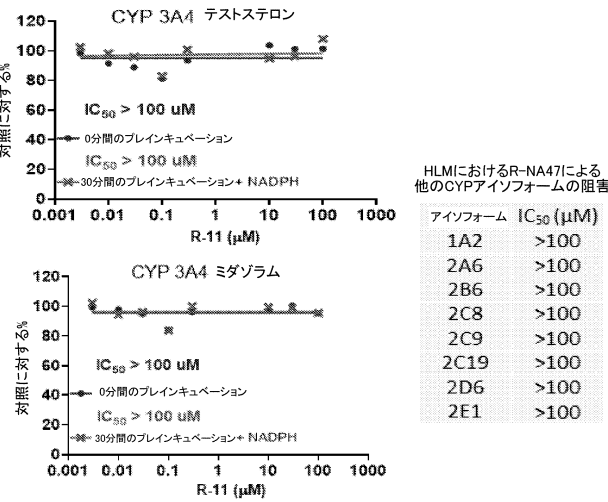
【図 7】



【図 8】



【図 9】



【図 10】

クラス	安全性ハネルスクリーニングのリスト		アッセイフォーマット		アゴニストモード 10 μMでの 平均活性化率(%)	アンタゴニストモード 10 μMでの 平均阻害率(%)
	ファミリー	標的				
イオン チャネル	カリウムチャネル	Kv1.1/2/3/4	手動パルシグランプ	NA	NA	-1.1
	カリウムチャネル	IRK5	手動パルシグランプ	NA	NA	-1.1
	ナトリウムチャネル	Nav1.5	手動パルシグランプ	NA	NA	-1.1
	カリウムチャネル	Kv1.2.3	手動パルシグランプ	NA	NA	-1.1
	カリウムチャネル	Kv1.4.5	手動パルシグランプ	NA	NA	-1.1
	GABA受容体	α1β2γ2	パルシグランプ	NA	NA	-1.1
	セロトニンチャネル	5-HT2B	放射能リガンド結合	NA	NA	-1.1
	カルシウムチャネル	CaV1.2	Ca ²⁺ 動員	NA	NA	-1.1
	アドレナリン受容体	ADRA1A	Ca ²⁺ 動員	0.89	0.77	-1.1
	アドレナリン受容体	ADRA2A	Ca ²⁺ 動員	1.16	-1.1	-1.1
GPCR	アドレナリン受容体	ADRB1	Ca ²⁺ 動員	1.64	-1.1	-1.1
	アドレナリン受容体	ADRB2	Ca ²⁺ 動員	0.24	-1.1	-1.1
	アセチルコリン	M1	Ca ²⁺ 動員	0.31	0.88	-1.1
	アセチルコリン	M2	Ca ²⁺ 動員	0.10	0.88	-1.1
	アセチルコリン	M3	Ca ²⁺ 動員	0.00	-1.1	-1.1
	コレリシトキニン	CCR1	Ca ²⁺ 動員	0.84	-1.1	-1.1
	ヒスタミン	H1	Ca ²⁺ 動員	0.35	-1.1	-1.1
	5-ヒドロキソトリプタミン	5HT1A	Ca ²⁺ 動員	0.44	0.30	-1.1
	5-ヒドロキソトリプタミン	5HT1B	Ca ²⁺ 動員	0.12	0.30	-1.1
	オピオイド	OPR1	Ca ²⁺ 動員	0.77	0.30	-1.1
トランス ポーター	オピオイド	OPR1	Ca ²⁺ 動員	0.33	-1.1	-1.1
	オピオイド	OPR2	Ca ²⁺ 動員	0.12	-1.1	-1.1
	バソプレシリン	AVPR1A	Ca ²⁺ 動員	0.34	-1.1	-1.1
	アミノ酸	ADORA1A	cAMP アッセイ	1.09	-1.1	-1.1
	アミノ酸	ADORA2A	cAMP アッセイ	0.97	-1.1	-1.1
	ドーパミン	D1	cAMP アッセイ	-1.1	-1.1	-1.1
	ドーパミン	D2	cAMP アッセイ	-1.1	-1.1	-1.1
	ドーパミン	D3	cAMP アッセイ	-1.1	-1.1	-1.1
	ドーパミン	D4	cAMP アッセイ	-1.1	-1.1	-1.1
	ドーパミン	D5	cAMP アッセイ	-1.1	-1.1	-1.1
キナーゼ	5-ヒドロキソトリプタミン	5HT1B	cAMP アッセイ	1.17	-1.1	-1.1
	ドーパミントランスポーター	DAT	神経伝達物質の取り込み	NA	1.01	-1.1
	グルタミン酸トランスポーター	NET	神経伝達物質の取り込み	NA	-1.1	-1.1
	セロトニントランスポーター	SERT	神経伝達物質の取り込み	NA	-1.1	-1.1
	TR	TR	TR	NA	1.1	-1.1
	TR	TR	TR	NA	1.1	-1.1
	TR	TR	TR	NA	1.1	-1.1
	TR	TR	TR	NA	1.1	-1.1
	TR	TR	TR	NA	1.1	-1.1
	TR	TR	TR	NA	1.1	-1.1
酵素	コリンエステラーゼ	AChE	AChE (ヒト)	NA	-1.1	-1.1
	モノアミンオキシダーゼ	MAO-A	lum	NA	1.1	-1.1
	ホスホジエステラーゼ	PLA2	PLA2	NA	-1.1	-1.1
	ホスホジエステラーゼ	PLA2	PLA2	NA	-1.1	-1.1
	シクロオキシゲナーゼ	COX1	PL	NA	1.1	-1.1
	シクロオキシゲナーゼ	COX2	PL	NA	-1.1	-1.1
	グルココルチコイド	GR	グルココルチコイド	-1.1	1.1	-1.1
	グルココルチコイド	GR	グルココルチコイド	-1.1	1.1	-1.1
	グルココルチコイド	GR	グルココルチコイド	-1.1	1.1	-1.1
	グルココルチコイド	GR	グルココルチコイド	-1.1	1.1	-1.1

10

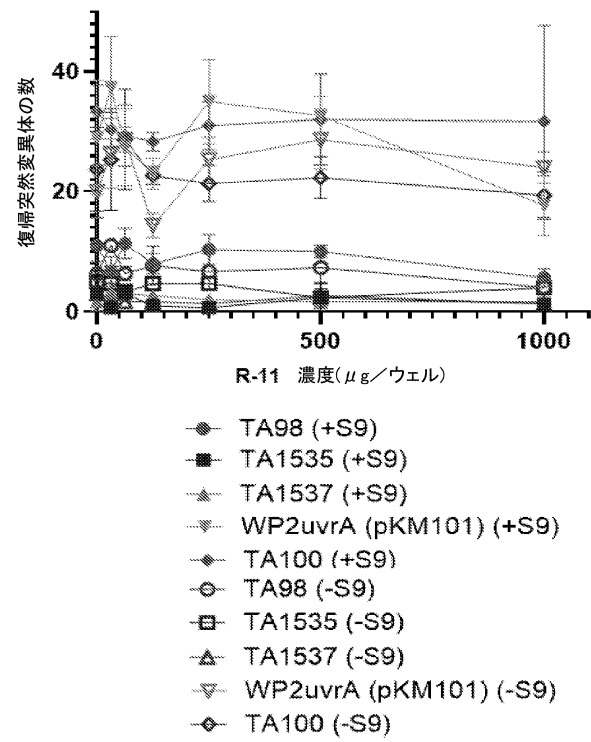
20

30

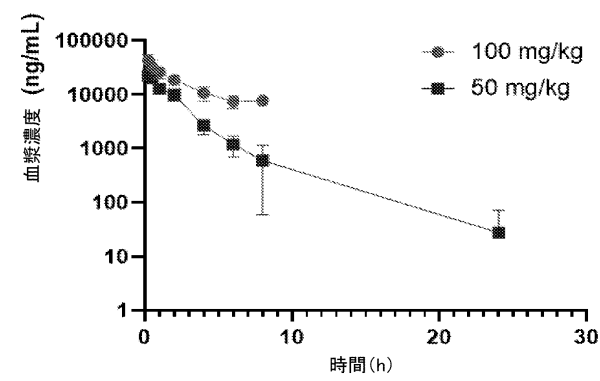
40

50

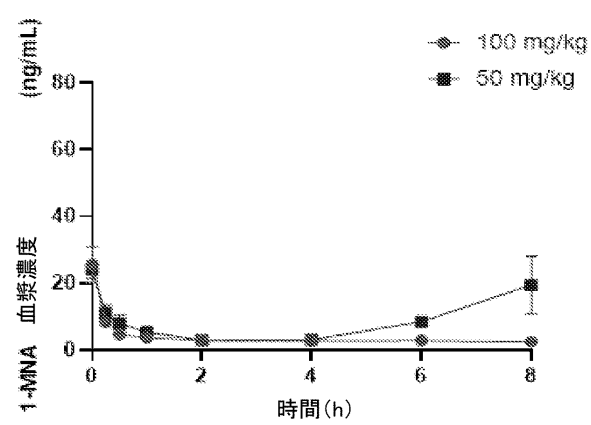
【図 1 1】



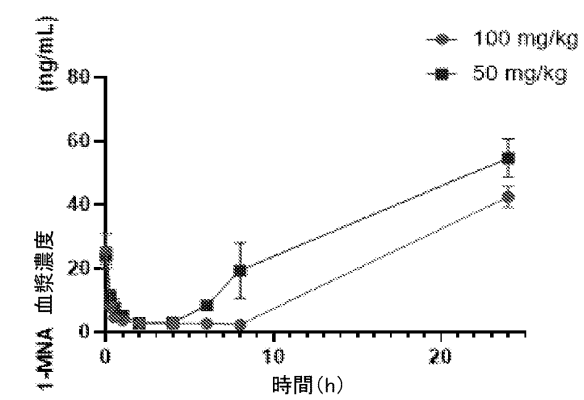
【図 1 2】



【図 1 3 A】



【図 1 3 B】



10

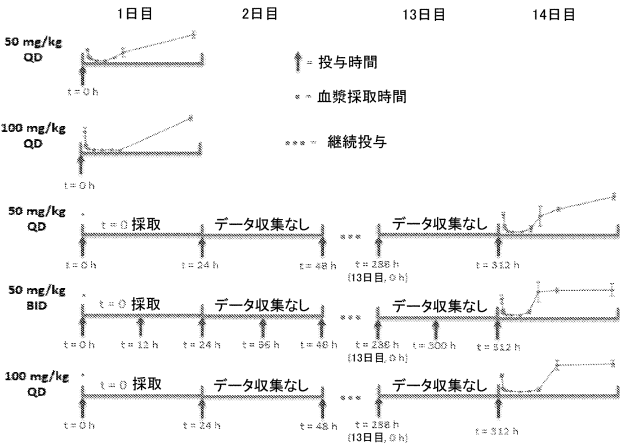
20

30

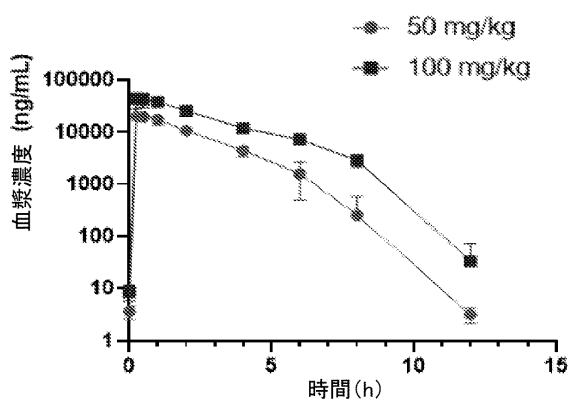
40

50

【図 1 4】

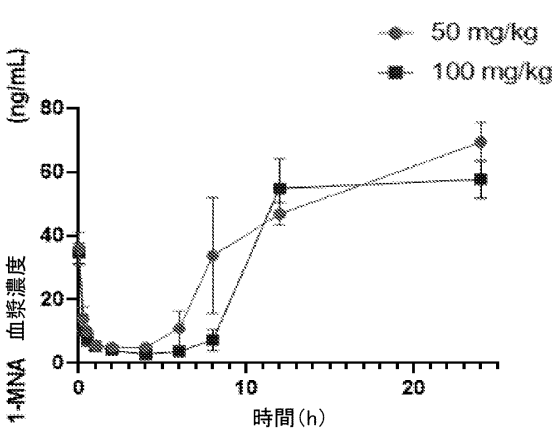


【図 1 5 A】

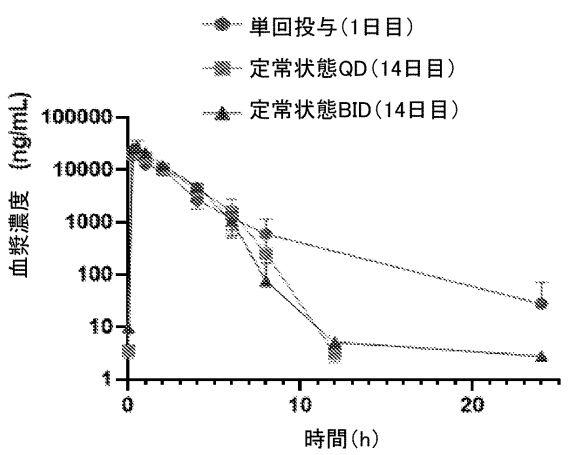


10

【図 1 5 B】



【図 1 6 A】



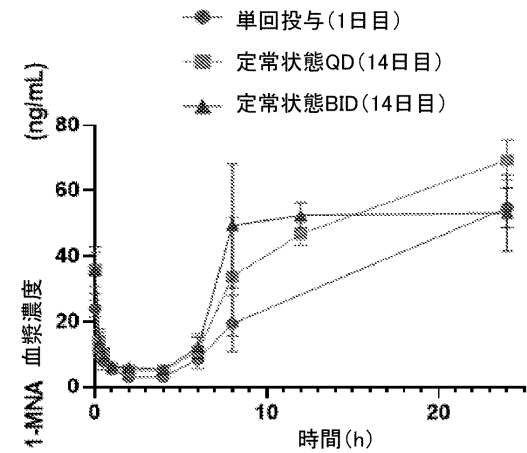
20

30

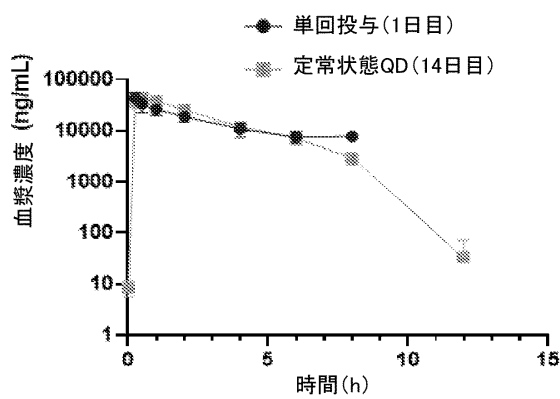
40

50

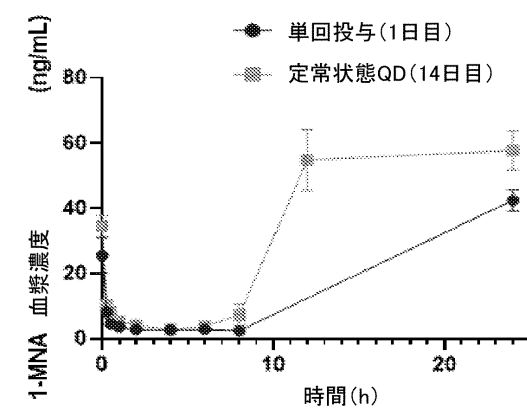
【図 1 6 B】



【図 1 7 A】



【図 1 7 B】



【図 1 8】

	活性	測定	R-11
<i>in vitro</i> 酵素アッセイ (hNMT)		IC ₅₀ (nM)	35-50
細胞内活性 (K562, <i>in vitro</i> 1-MNA 測定)		IC ₅₀ (nM)	38
CYP450 阻害 & 誘導		IC ₅₀ (μM)	> 100 μM
ミクロソーム安定性 (マウス、ラット、およびヒト)		μL/分/mg タンパク質	< 5.42, -, < 5.42
caco-2 双方向 P _{app} (A-B), P _{app} (B-A)		cm/秒	27.50 × 10 ⁻⁶ , 21.77 × 10 ⁻⁶
経口バイオアベイラビリティ		%F	> 100%
<i>in vivo</i> オンターゲット PD		ED ₅₀ 1-MNA mpk	< 50 mpk
水溶解度 (pH 7.4)		μg/mL	50
<i>in vivo</i> 半減期 (t _{1/2}) (50 mg/kg PO, 1 mg/kg IV)		時間(h)	2.89-4.10, 0.148
分布容積 (V _{ss})		L/kg	0.877
<i>in vivo</i> クリアランス		mL/分/kg	36.1
hERG 阻害		IC ₅₀ (μM)	> 30
関連酵素での <i>in vitro</i> オフターゲット活性 (選択性)		阻害% (1~10 μM) → IC ₅₀	> 10 μM
PGP 基質特異性		排出比	0.79

【図 19】

	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 11
用量 (mg/kg)	1	1	1	1
%Q (ヒト)	101.05	84.93	57.11	97.23
%Q (マウス)	88.98	47.29	39.69	93.24
T _{1/2} (h)	0.182	0.113	0.093	0.148
CL (mL/ 分 /kg)	64.2	182	179	36.1
V _{ss} (L/kg)	0.904	2.04	1.12	0.877
AUC _{last} (h*ng/mL)	255	95.7	98.6	464

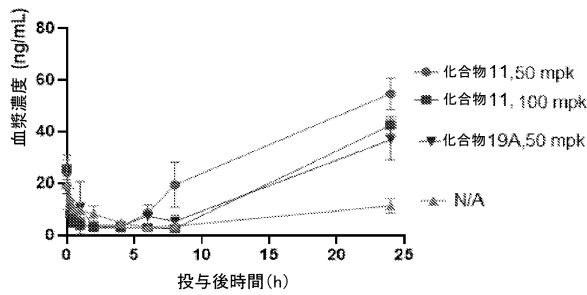
%Q: 肝ミクロソームに60分間暴露後に残存する化合物のパーセント

【図 20】

PK パラメータ					
用量 (mg/kg)	50 (単回投与)	50 QD (定常状態)	50 BID (定常状態)	100 (単回投与)	100 QD (定常状態)
T _{1/2} (h)	2.89	0.694	0.842	3.43	0.709
T _{max} (h)	0.25	0.25	0.333	0.25	0.58
C _{max} (ng/mL)	22,500	19,767	29,467	43,233	46,400
AUC _{last} (h*ng/mL)	51,100	54,351	63,592*	115,704	140,039*
F(%)	>100	NA	NA	NA	NA

用量 (mg/kg)	10	10	10
T _{1/2} (h)	0.390	0.377	0.453
T _{max} (h)	0.500	0.250	0.250
C _{max} (ng/mL)	3,690	1,750	991
AUC _{last} (h*ng/mL)	2,780	792	412
F(%)	107	82.1	41.6
Dose (mg/kg)	50	50	50
T _{1/2} (h)	1.46	0.543	2.87
T _{max} (h)	0.250	0.250	0.250
C _{max} (ng/mL)	28,700	13,500	5,580
AUC _{last} (h*ng/mL)	29,000	9,220	4,330
F(%)	223	191	90

【図 21】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/53976

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K 31/33, A61K 31/395, A61K 31/40 (2023.01) ADD. A61K 31/407 (2023.01) CPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/395, A61K 31/40 ADD. A61K 31/407 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Pubmed Compound Record for CID 69731907, '2,3-Dihydrofuro[2,3-b]pyridine-5-carboxamide', U.S. National Library of Medicine, 01 December 2012 (01.12.2012), pages1-8 (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/69731907); p2	1-3
A	Pubmed Compound Record for CID 12563095, '[1,3]Dioxolo[4,5-b]pyridine-6-carboxamide', U.S. National Library of Medicine, 08 February 2007 (08.02.2007), pages1-8 (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12563095); p2	1-3
A	US 11,078,197 B2 (Bristol-Myers Squibb Company) 03 August 2021 (03.08.2021); col98	1-3
A	Pubmed Compound Record for CID 69059899, '2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazine-7-carboxamide', U.S. National Library of Medicine, 30 November 2012 (30.11.2012), pages1-8 (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/69059899); p2	1-3
A	US 2021/0147406 A1 (Bristol-Myers Squibb Company) 20 May 2021 (20.05.2021); entire document	1-3
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 March 2023		Date of mailing of the international search report MAY 16 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/53976

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-25, 37-39, and 43-58
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/53976

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-3, 26-36, and 40-42 directed to a compound having the structure of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound will be searched to the extent that it encompasses the compound having the structure of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Z1 is O; Z2 is CHR3; Z3 is NH; R1 is H; R3 is H; x is an integer 0; provided that Z2 and Z3 are not both O; and if x is 0, then Z1 and Z2 are not both O and Z1 and Z3 are not both O. It is believed that claims 1-2(in part), and 3 read on this first named invention, and thus this claim will be searched without fee. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be the compound will be searched to the extent that it encompasses the compound having the structure of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Z1 is CHR2; Z2 is CHR3; Z3 is NH; R1 is H; R2 and R3 are each, independently, H; x is an integer 0; provided that Z2 and Z3 are not both O; and if x is 0, then Z1 and Z2 are not both O and Z1 and Z3 are not both O (i.e., claims 1-3(in part), 26(in part), 27, 34-36(in part), and 40(in part)).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound having the structure of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, containing the same, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound having the structure of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, containing the same.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by the document entitled PubChem CID 69059899 (hereinafter 'CID'). CID discloses a compound having the structure of Formula I, wherein Z1 is NR4; Z2 is CHR3; Z3 is O; R1 is H; R2 and R3 are each, independently, H; R4 is H; x is an integer 1; provided that Z2 and Z3 are not both O (p2, "Compound").

As said compound and compositions were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+. The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note:

claim 53 is a self dependent claim. For the purposes of completing this lack of unity analysis, claim 53 is assumed to depend from claim 52

Item 4 continued: claims 4-25, 37-39, and 43-58 are determined unsearchable because they are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4375(2006.01)
 C 0 7 D 491/052 (2006.01)
 A 6 1 K 31/436 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 C 0 7 D 491/048 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985(2006.01)
 C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 0 7 D 498/04 1 0 1
 C 0 7 D 471/04 1 1 3
 A 6 1 K 31/4375
 C 0 7 D 491/052 C S P
 A 6 1 K 31/436
 C 0 7 D 498/04 1 1 1
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 491/048
 C 0 7 D 471/04 1 1 6
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 1 2 Q 1/02

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,
 ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C
 O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
 R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,ST,SV,
 SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 8 ケンブリッジ オックスフォード ストリート 1 2

(72)発明者 ジェフリーズ, ダニエル エドワード

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 8 ケンブリッジ オックスフォード ストリート 1 2

(72)発明者 ヴィシュ, マヘシュ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 8 ケンブリッジ オックスフォード ストリート 1 2

F ターム (参考) 4B063 QA20 QQ08 QQ26 QR41 QS28 QS36 QX02

4C084 AA19 NA14 ZB26 ZC20 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 CB22 MA01 MA02 MA04 NA14
 ZB26 ZC20 ZC75