

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-512947

(P2015-512947A)

(43) 公表日 平成27年4月30日(2015.4.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 473/06 (2006.01)	C07D 473/06	CSP 4C086
A61P 13/12 (2006.01)	A61P 13/12	
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 1/16	
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 3/10	
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 9/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-505959 (P2015-505959)	(71) 出願人	509049012
(86) (22) 出願日	平成25年4月12日 (2013.4.12)		コンサート ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成26年11月20日 (2014.11.20)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/036454		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レ
(87) 国際公開番号	W02013/155465		キシントン ハイデン アベニュー 99
(87) 国際公開日	平成25年10月17日 (2013.10.17)		スイート 500
(31) 優先権主張番号	61/623, 858	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成24年4月13日 (2012.4.13)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100102118
			弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

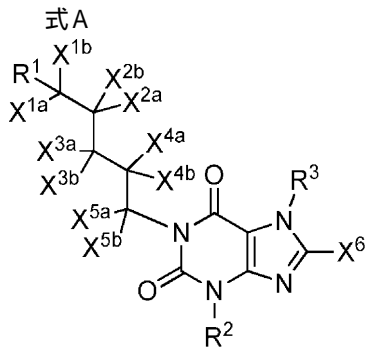
(54) 【発明の名称】 置換キサンチン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、置換キサンチン誘導体およびその薬学的に許容される塩である新規の化合物に関する。例えば、本発明は、ペンチフィリンの誘導体である新規の置換キサンチン誘導体に関する。本発明はまた、1つまたは複数の本発明の化合物と担体とを含む組成物、ならびに、ペンチフィリンおよび関連化合物が有利である疾患および状態を治療する方法における開示の化合物および組成物の使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】



式A

10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

式中、

X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 、 X^{2b} 、 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 、 X^{4b} 、 X^{5a} 、 X^{5b} 、および X^6 が、各々、独立して水素または重水素であり；

R^1 、 R^2 、および R^3 が、各々、独立して CH_3 または CD_3 であり；

但し各Xが水素である場合、少なくとも1つのRが CD_3 である。

【請求項 2】

20

X^{1a} および X^{1b} が、各々、水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

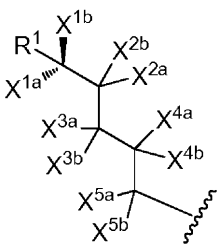
X^{1a} および X^{1b} が、各々、重水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

X^{1a} が重水素であり、 X^{1b} が水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 5】

X^{1a} および X^{1b} を有する炭素が以下の立体化学

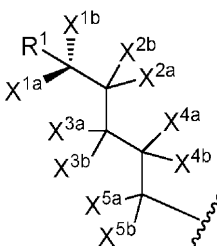


30

を有する、請求項4に記載の化合物。

【請求項 6】

X^{1a} および X^{1b} を有する炭素が以下の立体化学



40

を有する、請求項4に記載の化合物。

【請求項 7】

X^{2a} および X^{2b} が、各々、水素である、請求項1~6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

X^{2a} および X^{2b} が、各々、重水素である、請求項1~6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

50

R¹がCH₃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10】

R¹がCD₃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】

R²がCH₃である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

R²がCD₃である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

R³がCH₃である、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

R³がCD₃である、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

各X²が水素であり；各X³が水素であり；各X⁴が水素であり；各X⁵が水素である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

各X²が重水素であり；各X³が重水素であり；各X⁴が重水素であり；各X⁵が重水素である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

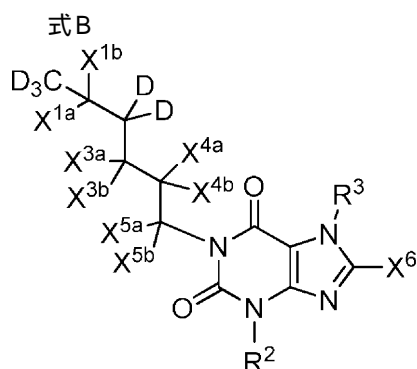
【請求項17】

各X²が重水素であり；各X³が重水素であり；各X⁴が重水素であり；各X⁵が水素である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

各X²が水素であり；各X³が水素であり；各X⁴が水素であり；各X⁵が重水素である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】



式B

の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

式中、

R³およびR²が、各々、独立して-CH₃および-CD₃より選択され；X^{3a}およびX^{3b}が、各々水素であるか、または各々重水素であり；X^{4a}およびX^{4b}が、各々水素であるか、または各々重水素であり；X^{5a}およびX^{5b}が、各々水素であるか、または各々重水素であり；X⁶が水素または重水素であり；かつ、(a)X^{1a}が重水素であり、X^{1b}が水素である、または(b)X^{1a}およびX^{1b}が、各々水素であるか、もしくは各々重水素である。

【請求項20】

X^{1a}およびX^{1b}が、各々、水素である、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

X^{1a}およびX^{1b}が、各々、重水素である、請求項19に記載の化合物。

【請求項22】

各X³、各X⁴、および各X⁵が水素である、請求項19、20、または21に記載の化合物。

【請求項23】

各X³、各X⁴、および各X⁵が重水素である、請求項19、20、または21に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R^3 および R^2 が、各々、 $-CD_3$ である、請求項19～23のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R^3 および R^2 が、各々、 $-CH_3$ である、請求項19～23のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^3 が $-CH_3$ であり、 R^2 が $-CD_3$ である、請求項19～23のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R^2 が $-CH_3$ であり、 R^3 が $-CD_3$ である、請求項19～23のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

X^6 が重水素である、請求項19～27のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 2 9】

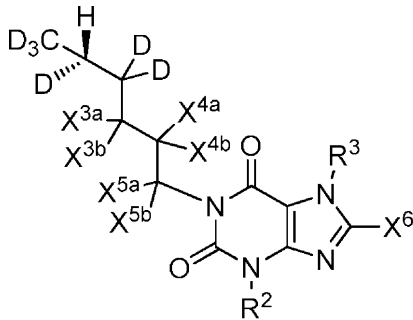
X^6 が水素である、請求項19～27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

X^{1a} が重水素であり、 X^{1b} が水素である、請求項19に記載の化合物。

【請求項 3 1】

化合物が、式B-I



20

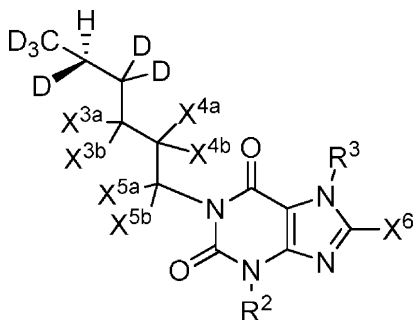
式 B-I

を有するか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項19または30に記載の化合物。

【請求項 3 2】

化合物が、式B-II

30



式 B-II

40

を有するか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項19または30に記載の化合物。

【請求項 3 3】

重水素と指定されていない任意の原子が、その天然同位体存在度で存在する、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 4】

化合物が、表1

表 1

化合物	$X^{1a} = X^{1b}$	$X^{2a} = X^{2b}$	$X^{3a} = X^{3b}$	$X^{4a} = X^{4b}$	$X^{5a} = X^{5b}$	X^6	R^1	R^2	R^3
100	D	D	D	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
101	D	D	D	D	D	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
102	D	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
103	D	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
104	H	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
105	H	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
106	D	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
107	D	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
108	D	D	D	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
109	D	D	D	D	D	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
110	D	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
111	D	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
112	H	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
113	H	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
114	D	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
115	D	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃

10

20

の化合物からなる群より選択される化合物であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3 5】

請求項1または19に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 3 6】

有効量の請求項1もしくは19に記載の化合物または請求項35に記載の組成物を患者へ投与する工程を含む、治療の必要がある患者において疾患または状態を治療する方法であって、該疾患が、糖尿病性腎症、高血圧性腎症、または四肢の慢性閉塞性動脈疾患に基づく間欠性跛行より選択される、方法。

30

【請求項 3 7】

有効量の請求項1もしくは19に記載の化合物または請求項35に記載の組成物を患者へ投与する工程を含む、治療の必要がある患者において慢性腎疾患を治療する方法。

【請求項 3 8】

慢性腎疾患が、糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、逆流性尿路疾患、または多発性嚢胞腎である、請求項37に記載の方法。

【請求項 3 9】

有効量の請求項1もしくは19に記載の化合物または請求項35に記載の組成物を患者へ投与する工程を含む、治療の必要がある患者において肝臓の慢性疾患を治療する方法。

40

【請求項 4 0】

肝臓の慢性疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎、脂肪肝変性または他の食事誘発性高脂肪またはアルコール誘発性組織変性状態、肝硬変、肝不全、またはアルコール性肝炎である、請求項39に記載の方法。

【請求項 4 1】

有効量の請求項1もしくは19に記載の化合物または請求項35に記載の組成物を患者へ投与する工程を含む、治療の必要がある患者において糖尿病関連疾患または状態を治療する方法であって、該疾患または状態が、インスリン抵抗性、網膜症、糖尿病性潰瘍、放射線関連壊死、急性腎不全、または薬物誘発性腎毒性より選択される、方法。

【請求項 4 2】

50

有効量の請求項1もしくは19に記載の化合物または請求項35に記載の組成物を患者へ投与する工程を含む、治療の必要がある患者において間欠性跛行を治療する方法。

【請求項43】

有効量の請求項1もしくは19に記載の化合物または請求項35に記載の組成物を患者へ投与する工程を含む、治療の必要がある患者において疾患または状態を治療する方法であって、該疾患または状態が、インスリン依存性糖尿病；インスリン非依存性糖尿病；メタリックシンドローム；肥満症；インスリン抵抗性；脂質異常症；耐糖能異常；高血圧症；高脂血症；高尿酸血症；痛風；および凝固能亢進より選択される、方法。

【請求項44】

有効量の請求項1もしくは19に記載の化合物または請求項35に記載の組成物を患者へ投与する工程を含む、治療の必要がある患者において疾患または状態を治療する方法であって、該疾患または状態が、貧血、グレイブス病、網膜静脈閉塞症、ループス腎炎、黄斑変性症、脊髄形成異常症、HIV由来のそう痒症、肺高血圧症、網膜動脈閉塞症、小腸炎、虚血性視神経症、急性膵炎、鎌状赤血球貧血、およびサラセミアより選択される、方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、その全ての教示が参照により本明細書に組み入れられる、2012年4月13日に
出願された米国特許仮出願第61/623,858号の恩典を主張する。

20

【背景技術】

【0002】

発明の背景

現在の医薬の多くは、その幅広い利用の妨げとなる乏しい吸収、分布、代謝、および/または排出 (Absorption Distribution Metabolism Excretion (ADME)) 特性に悩まされている。乏しいADME特性は、臨床試験における薬剤候補の失敗例の主な理由でもある。いくつかのADME特性を改善するために製剤化技術やプロドラッグ戦略を採用することも可能であるが、これらのアプローチは多くの薬剤や薬剤候補に存在する固有のADMEに関する課題が克服できていない。固有の課題の一つは、速い代謝であり、さもなければ疾患の治療に極めて効果があり得る多くの薬剤は、これにより体からの除去が速過ぎてしまう。速い
薬剤除去に対する可能な解決策は、薬剤の血漿濃度が十分に高い値に達するための頻繁な、または高用量での投薬である。しかしながら、これは患者が投与計画を順守しない、高用量に伴う副作用の深刻化、および治療費の増加などといった治療に関する多数の潜在的な問題を引き起こす。

30

【0003】

幾つかの限定された例においては、急速に除去される重要な薬剤と共に代謝阻害剤が共投与される。これが当てはまるものとしては、HIV感染症の治療に用いられるプロテアーゼ阻害剤クラスの薬剤がある。これらの薬剤は、典型的には、それらの代謝に關与する酵素、チトクロムP450酵素CYP3A4、の阻害剤であるリトナビルと共に投与される。リトナビル自体にも副作用があり、これは既に種々の薬剤の組み合わせを服用する必要があるHIV
患者に対して、更なる丸薬負担となる。同様に、急速なCYP2D6による代謝を受けるデキストロメトルフアンは、CYP2D6阻害剤キニジンと組み合わせると仮性球麻痺病の治療のために試験されている。

40

【0004】

一般的に、薬剤をチトクロムP450阻害剤と組み合わせる方法は薬剤除去を減少させるための良好な戦略ではない。CYP酵素活性の阻害は、同じ酵素により代謝される他の薬剤の代謝や除去にも影響を与える可能性がある。これはそれら他の薬剤を有毒なレベルで体内に蓄積させる可能性がある。

【0005】

成功すれば、薬剤の代謝特性を改善するための潜在的に魅力的な戦略は、重水素修飾で

50

ある。このアプローチにおいては、1つ以上の水素原子を重水素原子に置き換えることにより、CYPに媒介される薬剤の代謝を減速させようとするものである。重水素は、安全、安定、かつ非放射性である水素の同位元素である。水素と比較して重水素は炭素とより強い結合を形成する。限定された例において、重水素からもたらされた結合の増強は、薬剤のADME特性に対して良い影響を与えることができ、薬剤の効力、安全性、および耐容性を改善する可能性を作り出す。同時に、重水素の大きさや形は本質的に水素のそれと同一であることから、重水素での水素の置換は、水素のみを含む最初の化学物質と比較して薬剤の生化学的効力や選択性に影響を与えるものとは期待されない。

【0006】

この35年間、代謝速度に対する重水素置換の影響は、ごく一部の認可された薬剤において報告されている（例えば、Blake, MI et al, J Pharm Sci, 1975, 64:367-91（非特許文献1）、Foster, AB, Adv Drug Res 1985, 14:1-40（非特許文献2）（"Foster"）、Kushner, DJ et al, Can J Physiol Pharmacol 1999, 79-88（非特許文献3）、Fisher, MB et al, Curr Opin Drug Discov Devel, 2006, 9:101-09（非特許文献4）（"Fisher"）を参照のこと）。結果は変わりやすく、予測不可能である。一部の化合物において重水素化は、生体内における代謝クリアランスを低下させた。一方、他の化合物においては代謝に変化は認められなかった。また別の化合物においては、代謝クリアランスの低下が示された。重水素効果が可変的であることから、専門家らは、重水素修飾が有害な代謝を抑制するための実行可能な薬剤設計戦略であることを疑問に思うか、または却下するようになった。（Fosterのp. 35とFisherのp.101を参照のこと。）

10

20

【0007】

薬剤の代謝特性に対する重水素修飾の影響は、重水素原子が既知の代謝部位に組み込まれた場合であっても予測することができない。実際に重水素化した薬剤を調製し、検定することによってのみ、その非重水素化対応物と代謝速度が異なるのか否か、異なる場合はどのように異なるのかを判定することができる。多くの薬剤には代謝可能な部位が複数存在する。代謝への影響が少しでもあるとしたら、それを認めるために必要な重水素置換の部位（1つまたは複数）および必要な重水素化の程度は薬剤それぞれにおいて異なるであろう。

【先行技術文献】

【非特許文献】

30

【0008】

【非特許文献1】Blake, MI et al, J Pharm Sci, 1975, 64:367-91

【非特許文献2】Foster, AB, Adv Drug Res 1985, 14:1-40

【非特許文献3】Kushner, DJ et al, Can J Physiol Pharmacol 1999, 79-88

【非特許文献4】Fisher, MB et al, Curr Opin Drug Discov Devel, 2006, 9:101-09

【発明の概要】

【0009】

本発明は、置換キサンチン誘導体およびその薬学的に許容される塩である新規の化合物に関する。例えば、本発明は、ペンチフィリンに構造的に関連する新規の置換キサンチン誘導体に関する。本発明はまた、1つまたは複数の本発明の化合物および担体を含む組成物、ならびに、ペンチフィリンおよび関連化合物が有利である疾患および状態を治療する方法における開示の化合物および組成物の使用を提供する。

40

【発明を実施するための形態】

【0010】

発明の詳細な説明

用語「改善する」および「治療する」は、交換可能に使用され、治療的処置および予防的処置の両方を含む。両方の用語とも、疾患（例えば、本明細書に記載される疾患または障害）の発症または進行を減少させる、抑制する、弱める、少なくする、阻止する、または安定させること、疾患の重篤度を低下すること、または、疾患と関連する症状を改善することを意味する。

50

【0011】

「疾患」は、細胞、組織、または器官の正常な機能を損傷するまたはこれらに干渉する任意の状態または障害を意味する。

【0012】

合成に使用された化学物質の起源に依存して、合成された化合物において、天然同位体存在度のいくらかのばらつきが生じることが認識される。従って、ペンチフィリンの作製は、少量の重水素化アイソトポログ (isotopologue) を本質的に含有する。このばらつきにもかかわらず、天然に豊富で安定な水素および炭素同位体の濃度は、本発明の化合物の安定な同位体置換の程度と比較して、小さく、取るに足りない。例えば、Wada E et al., Seikagaku 1994, 66: 15 ; Gannes LZ et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol 1998, 119:725を参照のこと。本発明の化合物において、特定の位置が重水素を有すると指定される場合、その位置での重水素の存在度は、0.015%である重水素の天然存在度よりも実質的に高いことが理解される。重水素を有すると指定される位置は、前記化合物中の重水素と指定される各原子において、少なくとも3340 (50.1%の重水素組み込み) の最小同位体濃縮係数を典型的に有する。

10

【0013】

用語「同位体濃縮係数」は、本明細書において使用される場合、特定の同位体の同位体存在度および天然存在度の比率を意味する。

【0014】

他の態様において、本発明の化合物は、各々の指定される重水素原子について、少なくとも3500 (各々の指定される重水素原子で52.5%の重水素組み込み)、少なくとも4000 (60%の重水素組み込み)、少なくとも4500 (67.5%の重水素組み込み)、少なくとも5000 (75%の重水素)、少なくとも5500 (82.5%の重水素組み込み)、少なくとも6000 (90%の重水素組み込み)、少なくとも6333.3 (95%の重水素組み込み)、少なくとも6466.7 (97%の重水素組み込み)、少なくとも6600 (99%の重水素組み込み)、または少なくとも6633.3 (99.5%の重水素組み込み) の同位体濃縮係数を有する。

20

【0015】

本発明の化合物において、特定の同位体と明確に指定されていない原子は、その原子の安定な同位体を示すように意図される。特に記載されない限り、ある位置が「H」または「水素」と明確に指定される場合、その位置は、その天然存在度同位体組成で水素を有すると理解される。さらに、特に記載されない限り、ある位置が「D」または「重水素」と明確に指定される場合、その位置は、0.015%である重水素の天然存在度よりも少なくとも3340倍高い存在度で重水素を有すると理解される (即ち、重水素の少なくとも50.1%の組み込み)。

30

【0016】

用語「アイソトポログ」は、その同位体組成のみが本発明の特定の化合物と相違する種類を指す。

【0017】

用語「化合物」は、本発明の化合物を参照する場合、分子の構成原子間に同位体のばらつきが存在し得ることを除いては、同一の化学構造を有する分子の集団を指す。従って、示される重水素原子を含有する特定の化学構造によって示される化合物はまた、その構造中における1つまたは複数の指定される重水素位置で水素原子を有するより少ない量のアイソトポログを含むことが、当業者に明らかである。本発明の化合物中のこのようなアイソトポログの相対量は、化合物を作製するために使用される重水素化試薬の同位体純度、および化合物を作製するために使用される種々の合成工程における重水素の組み込み効率を含む多数の因子に依存する。しかし、上述したように、このようなアイソトポログの相対量は、全体として、化合物の49.9%未満である。

40

【0018】

本発明はまた、本発明の化合物の塩を提供する。本発明の化合物の塩は、酸と化合物の塩基性基、例えば、アミノ官能基との間で、または、塩基と化合物の酸性基、例えば、カ

50

ルボキシル官能基との間で、形成される。別の態様によれば、化合物は、薬学的に許容される酸付加塩である。

【0019】

用語「薬学的に許容される」は、本明細書において使用される場合、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずにヒトおよび他の哺乳動物の組織と接触して使用するのに好適であり、かつ、合理的な利益/リスク比に釣り合う成分を指す。「薬学的に許容される塩」は、レシピエントへ投与されると、本発明の化合物を直接的にまたは間接的に提供することができる任意の非毒性塩を意味する。「薬学的に許容される対イオン」は、レシピエントへ投与され、塩から放出される際に、毒性のない塩のイオン部分である。

10

【0020】

薬学的に許容される塩を形成するために一般的に使用される酸としては、無機酸、例えば、硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸およびリン酸、ならびに有機酸、例えば、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、二酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、p-プロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸および酢酸、ならびに関連する無機酸および有機酸が挙げられる。従って、このような薬学的に許容される塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸および他の塩が挙げられる。一態様において、薬学的に許容される酸付加塩としては、塩酸および臭化水素酸などの鉱酸を用いて形成されるもの、および特に、マレイン酸などの有機酸を用いて形成されるものが挙げられる。

20

30

【0021】

本発明はまた、本発明の化合物の溶媒和物および水和物を含む。本明細書において使用される場合、用語「水和物」は、非共有結合分子間力によって結合された化学量論または非化学量論量の水をさらに含む化合物を意味する。本明細書において使用される場合、用語「溶媒和物」は、非共有結合分子間力によって結合された、水、アセトン、エタノール、メタノール、ジクロロメタン、2-プロパノールなどの、化学量論または非化学量論量の溶媒をさらに含む化合物を意味する。

【0022】

用語「アルキル」は、1価の飽和炭化水素基を意味する。 $C_1 \sim C_6$ アルキルは1~6個の炭素原子を有するアルキルである。アルキルは、直鎖または分岐鎖であり得る。アルキル基の例としては、メチル；エチル；n-プロピルおよびイソプロピルを含む、プロピル；n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびt-ブチルを含む、ブチル；n-ペンチル、イソペンチル、およびネオペンチルを含む、ペンチル；ならびにn-ヘキシルおよび2-メチルペンチルを含む、ヘキシルが挙げられる。

40

【0023】

式A、B、B-I、B-II、およびEにおいて、 X^{1a} および X^{1b} ； X^{2a} および X^{2b} ； X^{3a} および X^{3b} ； X^{4a} および X^{4b} ； X^{5a} および X^{5b} の置換基を有する炭素原子は、ある場合においてはキラルであり得（ X^{1a} および X^{1b} が互いに異なる場合； X^{2a} および X^{2b} が互いに異なる場合； X^{3a} および X^{3b} が互いに異なる場合； X^{4a} および X^{4b} が互いに異なる場合； X^{5a} および X^{5b} が互いに異

50

なる場合)、他の場合においてそれはアキラルであり得る(X^{1a} が X^{1b} と同じ場合; X^{2a} が X^{2b} と同じ場合; X^{3a} が X^{3b} と同じ場合; X^{4a} が X^{4b} と同じ場合; X^{5a} が X^{5b} と同じ場合)ことが理解される。従って、本発明のキラル化合物は、個々のエナンチオマーとして、またはエナンチオマーのラセミ混合物またはスケールミック混合物(scalemic mixture)として存在し得る。従って、本発明の化合物は、ラセミおよびスケールミックエナンチオマー混合物、ならびに別の可能性のある立体異性体を実質的に含まない個々のそれぞれの立体異性体を包含し得る。用語「他の立体異性体を実質的に含まない」は、本明細書において使用される場合、他の立体異性体が25%未満、好ましくは、他の立体異性体が10%未満、より好ましくは、他の立体異性体が5%未満、最も好ましくは、他の立体異性体が2%未満、または、他の立体異性体が「X」%未満(ここで、Xは、0~100の数である)存在することを意味する。所定の化合物について個々のエナンチオマーを得るまたは合成する方法は、当技術分野において公知であり、最終化合物または出発材料または中間体へ、実行可能な場合、適用され得る。

10

【0024】

特に記載されない限り、開示される化合物が、立体化学を明記することなく、構造によって表されるかまたは命名され、かつ、1つまたは複数のキラル中心を有する場合、化合物の全ての可能性のある立体異性体を示すことが理解される。

【0025】

用語「安定な化合物」は、本明細書において使用される場合、その製造を可能にするのに十分な安定性を有し、かつ、本明細書において詳述される目的(例えば、治療製品への製剤化、治療化合物の製造における使用のための中間体、単離可能なまたは保存可能な中間体化合物、治療剤に対して応答性の疾患または状態の治療)について有用であるために十分な期間の間、化合物の完全性を維持する、化合物を指す。

20

【0026】

「D」は、重水素を指す。「立体異性体」は、エナンチオマーおよびジアステレオマーの両方を指す。「tert」、「t」、および「t-」は、各々、第3級を指す。「US」は、アメリカ合衆国を指す。

【0027】

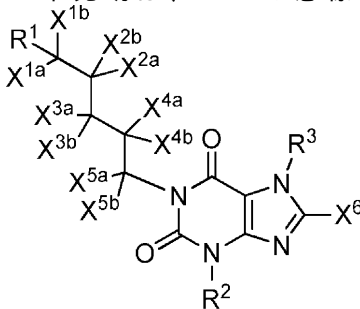
本明細書を通して、可変部は、一般的に(例えば、「各R」)呼ばれ得るか、または具体的に(例えば、 R^1 、 R^2 、 R^3 など)呼ばれ得る。特に記載されない限り、可変部が一般的に呼ばれる場合、それはその特定の可変部の全ての具体的な態様を含むことが意味される。

30

【0028】

治療化合物

本発明は、一つの態様において、式A



式 A

40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

X^{1a} 、 X^{1b} 、 X^{2a} 、 X^{2b} 、 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^{4a} 、 X^{4b} 、 X^{5a} 、 X^{5b} 、および X^6 は、各々、独立して水素または重水素であり；

R^1 、 R^2 、および R^3 は、各々、独立して CH_3 または CD_3 であり；

50

但し各Xが水素である場合、少なくとも1つのRが CD_3 である。

【0029】

式Aの化合物の一つの態様において、 X^{3a} および X^{3b} は、各々水素であるか、または各々重水素である。

【0030】

式Aの化合物の一つの態様において、 X^{4a} および X^{4b} は、各々水素であるか、または各々重水素である。

【0031】

式Aの化合物の一つの態様において、 X^{5a} および X^{5b} は、各々水素であるか、または各々重水素である。

10

【0032】

式Aの化合物の一つの態様において、 X^6 は水素である。別の態様において、 X^6 は重水素である。

【0033】

X^6 が水素である式Aの態様において、一つの局面では各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は水素である。別の局面において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は重水素である。別の局面において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は水素である。また、別の局面において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は重水素である。

20

【0034】

一つの態様において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は水素である。

【0035】

一つの態様において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は重水素である。

【0036】

一つの態様において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は水素である。

【0037】

一つの態様において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は重水素である。

30

【0038】

式Aの化合物の一つの態様において、 X^{1a} および X^{1b} は、各々、水素である。一つの態様において、 X^{1a} および X^{1b} は、各々、重水素である。この態様の一つの局面において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、水素である。この態様の別の局面において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、重水素である。この態様の一つの局面において、 R^1 は CH_3 である。この態様の別の局面において、 R^1 は CD_3 である。この局面の一例において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、水素である。この態様の一つの局面において、 R^2 は CH_3 である。この態様の別の局面において、 R^2 は CD_3 である。この態様の一つの局面において、 R^3 は CH_3 である。この態様の別の局面において、 R^3 は CD_3 である。この態様の一つの局面において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は水素である。別の局面において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は重水素である。別の局面において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は水素である。また、別の局面において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は重水素である。

40

【0039】

式Aの化合物の一つの態様において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、水素である。別の態様において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、重水素である。これらの態様の一つの局面において、 R^1 は CH_3 である。これらの態様の一つの局面において、 X^{1a} および X^{1b} は、各々、水素である

50

。これらの態様の一つの局面において、 R^2 は CH_3 である。これらの態様の別の局面において、 R^2 は CD_3 である。これらの態様の一つの局面において、 R^3 は CH_3 である。これらの態様の別の局面において、 R^3 は CD_3 である。これらの態様の一つの局面において、各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は重水素である。別の局面において各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は水素である。

【0040】

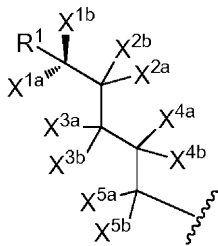
一つの態様において X^{1a} は重水素であり X^{1b} は水素である。この態様の一つの局面において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、水素である。この態様の別の局面において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、重水素である。この態様の一つの局面において、 R^1 は CH_3 である。この態様の別の局面において、 R^1 は CD_3 である。この局面の一例において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、水素である。この態様の一つの局面において、 R^2 は CH_3 である。この態様の別の局面において、 R^2 は CD_3 である。この態様の一つの局面において、 R^3 は CH_3 である。この態様の別の局面において、 R^3 は CD_3 である。この態様の一つの局面において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は水素である。この態様の別の局面において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は重水素である。この態様の別の局面において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は水素である。この態様の別の局面において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は重水素である。

10

【0041】

X^{1a} が重水素であって X^{1b} が水素である前記態様の一つの局面において、 X^{1a} および X^{1b} を有する炭素は下記の立体化学を有する。

20



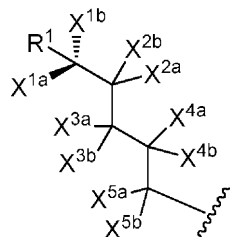
この局面の一例において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、水素である。この局面の別の例において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、重水素である。この局面の一例において、 R^1 は CH_3 である。この局面の別の例において、 R^1 は CD_3 である。この局面のもう一つの特定の例において、 R^1 は CD_3 であり、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、水素である。この局面の一例において、 R^2 は CH_3 である。この局面の別の例において、 R^2 は CD_3 である。この局面の一例において、 R^3 は CH_3 である。この局面の別の例において、 R^3 は CD_3 である。この局面の一例において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は水素である。この局面の別の例において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は重水素である。この局面の別の例において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は水素である。この局面の別の例において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は重水素である。

30

【0042】

X^{1a} が重水素であって X^{1b} が水素である前記態様の別の局面において、 X^{1a} および X^{1b} を有する炭素は下記の立体化学を有する。

40



この局面の一例において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、水素である。この局面の別の例におい

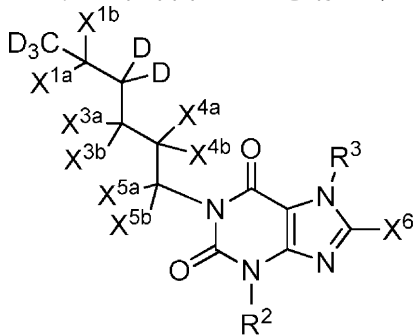
50

て、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、重水素である。この局面の一例において、 R^1 は CH_3 である。この局面の別の例において、 R^1 は CD_3 である。この局面のもう一つの特定の例において、 R^1 は CD_3 であり、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、水素である。この局面の一例において、 R^2 は CH_3 である。この局面の別の例において、 R^2 は CD_3 である。この局面の一例において、 R^3 は CH_3 である。この局面の別の例において、 R^3 は CD_3 である。この局面の一例において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は水素である。この局面の別の例において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は重水素である。この局面の別の例において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は水素である。この局面の別の例において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は重水素である。

10

【0043】

式Aの化合物の一態様は、式B



20

式B

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

R^3 および R^2 は、各々、独立して $-CH_3$ および $-CD_3$ より選択され； X^{3a} および X^{3b} は、各々水素であるか、または各々重水素であり； X^{4a} および X^{4b} は、各々水素であるか、または各々重水素であり； X^{5a} および X^{5b} は、各々水素であるか、または各々重水素であり； X^6 は水素または重水素であり；かつ、(a) X^{1a} は重水素であり、 X^{1b} は水素である、または(b) X^{1a} および X^{1b} は、各々水素であるか、もしくは各々重水素である。

30

【0044】

一つの態様は、式Bの化合物を提供し、式中、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は水素である。一つの局面において、 R^3 および R^2 は、各々、 $-CD_3$ である。一つの局面において、 X^6 は重水素である。一つの局面において、 X^6 は水素である。

【0045】

別の態様は、式Bの化合物を提供し、式中、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は重水素である。一つの局面において、 R^3 および R^2 は、各々、 $-CD_3$ である。一つの局面において、 X^6 は重水素である。別の局面において、 X^6 は水素である。

【0046】

更に別の態様は、式Bの化合物を提供し、式中、 R^3 および R^2 の少なくとも1つは $-CD_3$ である。一つの局面において、 R^3 は $-CH_3$ であり、 R^2 は $-CD_3$ である。一つの局面において、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CD_3$ である。一つの局面において、 R^3 および R^2 は、各々、 $-CD_3$ である。一つの局面において、 X^6 は重水素である。別の局面において、 X^6 は水素である。一つの局面において、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は水素であり、 X^6 は重水素である。別の局面において、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は水素であり、 X^6 は水素である。

40

【0047】

式Bの化合物の一態様において、 X^{1a} および X^{1b} は、各々水素であるか、または各々重水素である。この態様の一つの局面において、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は水素である。この局面の一例において、 R^3 および R^2 は、各々、 $-CD_3$ である。この局面の一例において、 X^6 は重水素である。この局面の別の例において、 X^6 は水素である。この態様の別の局面において、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は重水素である。この局面の一例において、 R^3 および R^2 は、

50

各々、 $-CD_3$ である。この局面の一例において、 X^6 は重水素である。この局面の別の例において、 X^6 は水素である。この態様の一つの局面において、 R^3 および R^2 は、各々、 $-CH_3$ である。この態様の一つの局面において、 R^3 および R^2 の少なくとも1つは $-CD_3$ である。この局面の一例において、 R^3 は $-CH_3$ であり、 R^2 は $-CD_3$ である。この局面の一例において、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CD_3$ である。この局面の一例において、 R^3 および R^2 は、各々、 $-CD_3$ である。この局面の一例において、 X^6 は重水素である。この局面の別の例において、 X^6 は水素である。この局面の一例において、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は水素であり、 X^6 は重水素である。この局面の別の例において、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は水素であり、 X^6 は水素である。

【0048】

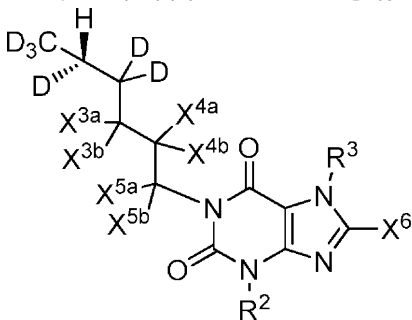
10

式Bの化合物の一態様において、 X^{1a} は重水素であり、 X^{1b} は水素である。この態様の一つの局面において、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は水素である。この局面の一例において、 R^3 および R^2 は、各々、 $-CD_3$ である。この局面の一例において、 X^6 は重水素である。この局面の別の例において、 X^6 は水素である。この態様の別の局面において、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は重水素である。この局面の一例において、 R^3 および R^2 は、各々、 $-CD_3$ である。この局面の一例において、 X^6 は重水素である。この局面の別の例において、 X^6 は水素である。この態様の一つの局面において、 R^3 および R^2 は、各々、 $-CH_3$ である。この態様の一つの局面において、 R^3 および R^2 の少なくとも1つは、各々、 $-CD_3$ である。この局面の一例において、 R^3 は $-CH_3$ であり、 R^2 は $-CD_3$ である。この局面の一例において、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CD_3$ である。この局面の一例において、 R^3 および R^2 は、各々、 $-CD_3$ である。この局面の一例において、 X^6 は重水素である。この局面の別の例において、 X^6 は水素である。この局面の一例において、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は水素であり、 X^6 は重水素である。この局面の別の例において、各 X^3 、各 X^4 、各 X^5 は水素であり、 X^6 は水素である。

20

【0049】

式Bの化合物の一つの態様において、化合物は式B-I



30

式 B-I

を有する。

【0050】

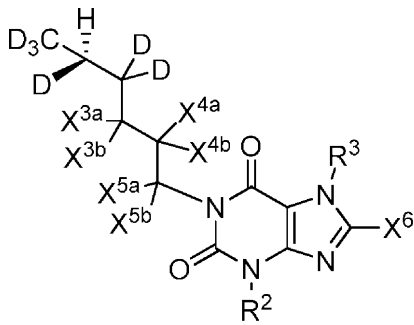
この態様の一つの局面において、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は水素である。この局面の一例において、 R^3 および R^2 は、各々、 $-CD_3$ である。この局面の別の例において、 X^6 は重水素である。この局面の別の例において、 X^6 は水素である。この態様の別の局面において、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は重水素である。この局面の一例において、 R^3 および R^2 は、各々、 $-CD_3$ である。この局面の一例において、 X^6 は重水素である。この局面の別の例において、 X^6 は水素である。この態様の一つの局面において、 R^3 および R^2 は、各々、 $-CH_3$ である。この態様の一つの局面において、 R^3 および R^2 の少なくとも1つは、各々、 $-CD_3$ である。この局面の一例において、 R^3 は $-CH_3$ であり、 R^2 は $-CD_3$ である。この局面の一例において、 R^2 は $-CH_3$ であり、 R^3 は $-CD_3$ である。この局面の一例において、 R^3 および R^2 は、各々、 $-CD_3$ である。この局面の一例において、 X^6 は重水素である。この局面の別の例において、 X^6 は水素である。この局面の一例において、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は水素であり、 X^6 は重水素である。この局面の別の例において、各 X^3 、各 X^4 、および各 X^5 は水素であり、 X^6 は水素である。

40

50

【0051】

式Bの化合物の一つの態様において、化合物は式B-II



式 B-II

10

を有する。

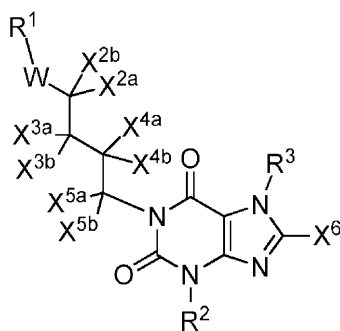
【0052】

この態様の一つの局面において、各X³、各X⁴、および各X⁵は水素である。この局面の一例において、R³およびR²は、各々、-CD₃である。この局面の一例において、X⁶は重水素である。この局面の別の例において、X⁶は水素である。この態様の別の局面において、各X³、各X⁴、および各X⁵は重水素である。この局面の一例において、R³およびR²は、各々、-CD₃である。この局面の一例において、X⁶は重水素である。この局面の別の例において、X⁶は水素である。この態様の一つの局面において、R³およびR²は、各々、-CH₃である。この態様の別の局面において、R³およびR²の少なくとも1つは、各々、-CD₃である。この局面の一例において、R³は-CH₃であり、R²は-CD₃である。この局面の一例において、R²は-CH₃であり、R³は-CD₃である。この局面の一例において、R³およびR²は、各々、-CD₃である。この局面の一例において、X⁶は重水素である。この局面の別の例において、X⁶は水素である。この局面の一例において、各X³、各X⁴、および各X⁵は水素であり、X⁶は重水素である。この局面の別の例において、各X³、各X⁴、および各X⁵は水素であり、X⁶は水素である。

20

【0053】

本発明は、一つの態様において、式E



30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、
式中、

40

Wは、O、S、S(O)、S(O)₂、NH、またはNC₁-C₆アルキルであり；

X^{2a}、X^{2b}、X^{3a}、X^{3b}、X^{4a}、X^{4b}、X^{5a}、X^{5b}、およびX⁶は、各々、独立して水素または重水素であり；

R¹、R²、およびR³は、各々、独立してCH₃またはCD₃であり；

但し各Xが水素である場合、少なくとも1つのRがCD₃である。

【0054】

式Aの化合物の一つの態様において、X^{3a}およびX^{3b}は、各々水素であるか、または各々重水素である。

【0055】

式Aの化合物の一つの態様において、X^{4a}およびX^{4b}は、各々水素であるか、または各々

50

重水素である。

【 0 0 5 6 】

式Aの化合物の一つの態様において、 X^{5a} および X^{5b} は、各々水素であるか、または各々重水素である。

【 0 0 5 7 】

式Aの化合物の一つの態様において、 X^6 は水素である。別の態様において、 X^6 は重水素である。

【 0 0 5 8 】

X^6 が水素である式Aの態様において、一つの局面では各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は水素である。別の局面において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は重水素である。別の局面において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は水素である。また、別の局面において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は重水素である。

10

【 0 0 5 9 】

一つの態様において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は水素である。

【 0 0 6 0 】

一つの態様において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は重水素である。

20

【 0 0 6 1 】

一つの態様において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は水素である。

【 0 0 6 2 】

一つの態様において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は重水素である。

【 0 0 6 3 】

式Eの化合物の一つの態様において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、水素である。別の態様において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、重水素である。これらの態様の一つの局面において、 R^1 は CH_3 である。これらの態様の一つの局面において、 W は O である。これらの態様の別の局面において、 W は S である。これらの態様の別の局面において、 W は NH である。これらの態様の別の局面において、 W は $N-C_1C_6$ アルキルである。これらの態様の一つの局面において、 R^2 は CH_3 である。これらの態様の別の局面において、 R^2 は CD_3 である。これらの態様の一つの局面において、 R^3 は CH_3 である。これらの態様の別の局面において、 R^3 は CD_3 である。これらの態様の一つの局面において、各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は重水素である。別の局面において、各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は水素である。

30

【 0 0 6 4 】

式Eの化合物の一つの態様において、 W は O である。この態様の一つの局面において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、水素である。この態様の別の局面において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、重水素である。この態様の一つの局面において、 R^1 は CH_3 である。この態様の別の局面において、 R^1 は CD_3 である。この局面の一例において、 X^{2a} および X^{2b} は、各々、水素である。この態様の一つの局面において、 R^2 は CH_3 である。この態様の別の局面において、 R^2 は CD_3 である。この態様の一つの局面において、 R^3 は CH_3 である。この態様の別の局面において、 R^3 は CD_3 である。この態様の一つの局面において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は水素である。別の局面において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は重水素である。別の局面において、各 X^2 は重水素であり；各 X^3 は重水素であり；各 X^4 は重水素であり；各 X^5 は水素である。別の局面において、各 X^2 は水素であり；各 X^3 は水素であり；各 X^4 は水素であり；各 X^5 は重水素である。

40

50

【 0 0 6 5 】

一つの態様において、WはS、S(0)、またはS(0)₂である。この態様の一つの局面において、X^{2a}およびX^{2b}は、各々、水素である。この態様の別の局面において、X^{2a}およびX^{2b}は、各々、重水素である。この態様の一つの局面において、R¹はCH₃である。この態様の別の局面において、R¹はCD₃である。この局面の一例において、X^{2a}およびX^{2b}は、各々、水素である。この態様の一つの局面において、R²はCH₃である。この態様の別の局面において、R²はCD₃である。この態様の一つの局面において、R³はCH₃である。この態様の別の局面において、R³はCD₃である。この態様の一つの局面において、各X²は水素であり；各X³は水素であり；各X⁴は水素であり；各X⁵は水素である。この態様の別の局面において、各X²は重水素であり；各X³は重水素であり；各X⁴は重水素であり；各X⁵は重水素である。この態様の別の局面において、各X²は重水素であり；各X³は重水素であり；各X⁴は重水素であり；各X⁵は水素である。この態様の別の局面において、各X²は水素であり；各X³は水素であり；各X⁴は水素であり；各X⁵は重水素である。

10

【 0 0 6 6 】

一つの態様においてWはNHである。この態様の一つの局面において、X^{2a}およびX^{2b}は、各々、水素である。この態様の別の局面において、X^{2a}およびX^{2b}は、各々、重水素である。この態様の一つの局面において、R¹はCH₃である。この態様の別の局面において、R¹はCD₃である。この局面の一例において、X^{2a}およびX^{2b}は、各々、水素である。この態様の一つの局面において、R²はCH₃である。この態様の別の局面において、R²はCD₃である。この態様の一つの局面において、R³はCH₃である。この態様の別の局面において、R³はCD₃である。この態様の一つの局面において、各X²は水素であり；各X³は水素であり；各X⁴は水素であり；各X⁵は水素である。この態様の別の局面において、各X²は重水素であり；各X³は重水素であり；各X⁴は重水素であり；各X⁵は重水素である。この態様の別の局面において、各X²は重水素であり；各X³は重水素であり；各X⁴は重水素であり；各X⁵は水素である。この態様の別の局面において、各X²は水素であり；各X³は水素であり；各X⁴は水素であり；各X⁵は重水素である。

20

【 0 0 6 7 】

一つの態様において、WはNC₁ ~ C₆アルキルであり、ここでC₁ ~ C₆アルキルは、例えば、CH₃、C₂H₅、n-C₃H₇、i-C₃H₇、n-C₄H₉、sec-C₄H₉、i-C₄H₉、またはt-C₄H₉である。この態様の一つの局面において、X^{2a}およびX^{2b}は、各々、水素である。この態様の別の局面において、X^{2a}およびX^{2b}は、各々、重水素である。この態様の一つの局面において、R¹はCH₃である。この態様の別の局面において、R¹はCD₃である。この局面の一例において、X^{2a}およびX^{2b}は、各々、水素である。この態様の一つの局面において、R²はCH₃である。この態様の別の局面において、R²はCD₃である。この態様の一つの局面において、R³はCH₃である。この態様の別の局面において、R³はCD₃である。この態様の一つの局面において、各X²は水素であり；各X³は水素であり；各X⁴は水素であり；各X⁵は水素である。この態様の別の局面において、各X²は重水素であり；各X³は重水素であり；各X⁴は重水素であり；各X⁵は重水素である。この態様の別の局面において、各X²は重水素であり；各X³は重水素であり；各X⁴は重水素であり；各X⁵は水素である。この態様の別の局面において、各X²は水素であり；各X³は水素であり；各X⁴は水素であり；各X⁵は重水素である。

30

40

【 0 0 6 8 】

式Aの化合物の一つの態様において、化合物は、表1の化合物からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

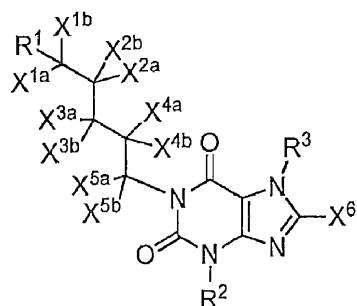
【 0 0 6 9 】

【表 1】

化合物	$X^{1a} = X^{1b}$	$X^{2a} = X^{2b}$	$X^{3a} = X^{3b}$	$X^{4a} = X^{4b}$	$X^{5a} = X^{5b}$	X^6	R^1	R^2	R^3
100	D	D	D	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
101	D	D	D	D	D	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
102	D	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
103	D	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
104	H	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
105	H	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
106	D	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
107	D	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
108	D	D	D	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
109	D	D	D	D	D	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
110	D	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
111	D	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
112	H	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
113	H	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
114	D	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
115	D	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃
116	H	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃

10

20



30

【 0 0 7 0 】

式Eの化合物の一つの態様において、化合物は、Wが0である表2の化合物からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 7 1 】

【表 2】

化合物	$X^{2a} = X^{2b}$	$X^{3a} = X^{3b}$	$X^{4a} = X^{4b}$	$X^{5a} = X^{5b}$	X^6	R^1	R^2	R^3
200	D	D	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
201	D	D	D	D	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
202	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
203	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
206	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
207	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
208	D	D	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
209	D	D	D	D	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
210	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
211	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
214	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
215	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃

10

【0072】

式Eの化合物の一つの態様において、化合物は、WがNHである表3の化合物からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0073】

【表 3】

化合物	$X^{2a} = X^{2b}$	$X^{3a} = X^{3b}$	$X^{4a} = X^{4b}$	$X^{5a} = X^{5b}$	X^6	R^1	R^2	R^3
300	D	D	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
301	D	D	D	D	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
302	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
303	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
306	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
307	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
308	D	D	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
309	D	D	D	D	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
310	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
311	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
314	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
315	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃

30

【0074】

式Eの化合物の一つの態様において、化合物は、WがNCH₃である表4の化合物からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

40

【0075】

【表4】

化合物	$X^{2a} = X^{2b}$	$X^{3a} = X^{3b}$	$X^{4a} = X^{4b}$	$X^{5a} = X^{5b}$	X^6	R^1	R^2	R^3
400	D	D	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
401	D	D	D	D	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
402	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
403	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
406	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
407	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
408	D	D	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
409	D	D	D	D	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
410	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
411	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
414	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
415	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃

10

【0076】

式Bの化合物の一つの態様において、化合物は、 X^{1a} および X^{1b} が、各々、水素であり、 X^6 が水素である、表5の化合物からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0077】

【表 5】

化合物	$X^{3a} = X^{3b}$	$X^{4a} = X^{4b}$	$X^{5a} = X^{5b}$	R^2	R^3
503	H	H	D	CH ₃	CH ₃
504	H	H	D	CH ₃	CD ₃
505	H	H	D	CD ₃	CH ₃
506	H	H	D	CD ₃	CD ₃
507	H	D	H	CH ₃	CH ₃
508	H	D	H	CH ₃	CD ₃
509	H	D	H	CD ₃	CH ₃
510	H	D	H	CD ₃	CD ₃
511	H	D	D	CH ₃	CH ₃
512	H	D	D	CH ₃	CD ₃
513	H	D	D	CD ₃	CH ₃
514	H	D	D	CD ₃	CD ₃
515	D	H	H	CH ₃	CH ₃
516	D	H	H	CH ₃	CD ₃
517	D	H	H	CD ₃	CH ₃
518	D	H	H	CD ₃	CD ₃
519	D	H	D	CH ₃	CH ₃
520	D	H	D	CH ₃	CD ₃
521	D	H	D	CD ₃	CH ₃
522	D	H	D	CD ₃	CD ₃
523	D	D	H	CH ₃	CH ₃
524	D	D	H	CH ₃	CD ₃
525	D	D	H	CD ₃	CH ₃
526	D	D	H	CD ₃	CD ₃
527	D	D	D	CH ₃	CH ₃
528	D	D	D	CH ₃	CD ₃
529	D	D	D	CD ₃	CH ₃
530	D	D	D	CD ₃	CD ₃

10

20

30

【 0 0 7 8 】

式Bの化合物の一つの態様において、化合物は、 X^{1a} および X^{1b} が、各々、重水素であり、 X^6 が水素である、表6の化合物からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 7 9 】

【表 6】

化合物	$X^{3a} = X^{3b}$	$X^{4a} = X^{4b}$	$X^{5a} = X^{5b}$	R^2	R^3
603	H	H	D	CH ₃	CH ₃
604	H	H	D	CH ₃	CD ₃
605	H	H	D	CD ₃	CH ₃
606	H	H	D	CD ₃	CD ₃
607	H	D	H	CH ₃	CH ₃
608	H	D	H	CH ₃	CD ₃
609	H	D	H	CD ₃	CH ₃
610	H	D	H	CD ₃	CD ₃
611	H	D	D	CH ₃	CH ₃
612	H	D	D	CH ₃	CD ₃
613	H	D	D	CD ₃	CH ₃
614	H	D	D	CD ₃	CD ₃
615	D	H	H	CH ₃	CH ₃
616	D	H	H	CH ₃	CD ₃
617	D	H	H	CD ₃	CH ₃
618	D	H	H	CD ₃	CD ₃
619	D	H	D	CH ₃	CH ₃
620	D	H	D	CH ₃	CD ₃
621	D	H	D	CD ₃	CH ₃
622	D	H	D	CD ₃	CD ₃
623	D	D	H	CH ₃	CH ₃
624	D	D	H	CH ₃	CD ₃
625	D	D	H	CD ₃	CH ₃
626	D	D	H	CD ₃	CD ₃

10

20

30

【 0 0 8 0 】

式B-1の化合物の一つの態様において、化合物は、 X^6 が水素である表7の化合物からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 8 1 】

【表 7】

化合物	$X^{3a} = X^{3b}$	$X^{4a} = X^{4b}$	$X^{5a} = X^{5b}$	R^2	R^3
700	H	H	H	CH ₃	CD ₃
701	H	H	H	CD ₃	CH ₃
702	H	H	H	CD ₃	CD ₃
703	H	H	D	CH ₃	CH ₃
704	H	H	D	CH ₃	CD ₃
705	H	H	D	CD ₃	CH ₃
706	H	H	D	CD ₃	CD ₃
707	H	D	H	CH ₃	CH ₃
708	H	D	H	CH ₃	CD ₃
709	H	D	H	CD ₃	CH ₃
710	H	D	H	CD ₃	CD ₃
711	H	D	D	CH ₃	CH ₃
712	H	D	D	CH ₃	CD ₃
713	H	D	D	CD ₃	CH ₃
714	H	D	D	CD ₃	CD ₃
715	D	H	H	CH ₃	CH ₃
716	D	H	H	CH ₃	CD ₃
717	D	H	H	CD ₃	CH ₃
718	D	H	H	CD ₃	CD ₃
719	D	H	D	CH ₃	CH ₃
720	D	H	D	CH ₃	CD ₃
721	D	H	D	CD ₃	CH ₃
722	D	H	D	CD ₃	CD ₃
723	D	D	H	CH ₃	CH ₃
724	D	D	H	CH ₃	CD ₃
725	D	D	H	CD ₃	CH ₃
726	D	D	H	CD ₃	CD ₃
727	D	D	D	CH ₃	CH ₃
728	D	D	D	CH ₃	CD ₃
729	D	D	D	CD ₃	CH ₃
730	D	D	D	CD ₃	CD ₃
731	H	H	H	CH ₃	CH ₃

10

20

30

【 0 0 8 2 】

式B-11の化合物の一つの態様において、化合物は、X⁶が水素である表8の化合物からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

40

【 0 0 8 3 】

【表 8】

化合物	$X^{3a} = X^{3b}$	$X^{4a} = X^{4b}$	$X^{5a} = X^{5b}$	R^2	R^3
800	H	H	H	CH ₃	CD ₃
801	H	H	H	CD ₃	CH ₃
802	H	H	H	CD ₃	CD ₃
803	H	H	D	CH ₃	CH ₃
804	H	H	D	CH ₃	CD ₃
805	H	H	D	CD ₃	CH ₃
806	H	H	D	CD ₃	CD ₃
807	H	D	H	CH ₃	CH ₃
808	H	D	H	CH ₃	CD ₃
809	H	D	H	CD ₃	CH ₃
810	H	D	H	CD ₃	CD ₃
811	H	D	D	CH ₃	CH ₃
812	H	D	D	CH ₃	CD ₃
813	H	D	D	CD ₃	CH ₃
814	H	D	D	CD ₃	CD ₃
815	D	H	H	CH ₃	CH ₃
816	D	H	H	CH ₃	CD ₃
817	D	H	H	CD ₃	CH ₃
818	D	H	H	CD ₃	CD ₃
819	D	H	D	CH ₃	CH ₃
820	D	H	D	CH ₃	CD ₃
821	D	H	D	CD ₃	CH ₃
822	D	H	D	CD ₃	CD ₃
823	D	D	H	CH ₃	CH ₃
824	D	D	H	CH ₃	CD ₃
825	D	D	H	CD ₃	CH ₃
826	D	D	H	CD ₃	CD ₃
827	D	D	D	CH ₃	CH ₃
828	D	D	D	CH ₃	CD ₃
829	D	D	D	CD ₃	CH ₃
830	D	D	D	CD ₃	CD ₃
831	H	H	H	CH ₃	CH ₃

10

20

30

【 0 0 8 4 】

式Bの化合物の一つの態様において、化合物は、 X^{1a} が重水素であり、 X^{1b} が水素であり、各化合物がラセミ混合物であり、 X^6 が水素である、表9の化合物からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

40

【 0 0 8 5 】

【表 9】

化合物	$X^{3a} = X^{3b}$	$X^{4a} = X^{4b}$	$X^{5a} = X^{5b}$	R^2	R^3
900	H	H	H	CH ₃	CD ₃
901	H	H	H	CD ₃	CH ₃
902	H	H	H	CD ₃	CD ₃
903	H	H	D	CH ₃	CH ₃
904	H	H	D	CH ₃	CD ₃
905	H	H	D	CD ₃	CH ₃
906	H	H	D	CD ₃	CD ₃
907	H	D	H	CH ₃	CH ₃
908	H	D	H	CH ₃	CD ₃
909	H	D	H	CD ₃	CH ₃
910	H	D	H	CD ₃	CD ₃
911	H	D	D	CH ₃	CH ₃
912	H	D	D	CH ₃	CD ₃
913	H	D	D	CD ₃	CH ₃
914	H	D	D	CD ₃	CD ₃
915	D	H	H	CH ₃	CH ₃
916	D	H	H	CH ₃	CD ₃
917	D	H	H	CD ₃	CH ₃
918	D	H	H	CD ₃	CD ₃
919	D	H	D	CH ₃	CH ₃
920	D	H	D	CH ₃	CD ₃
921	D	H	D	CD ₃	CH ₃
922	D	H	D	CD ₃	CD ₃
923	D	D	H	CH ₃	CH ₃
924	D	D	H	CH ₃	CD ₃
925	D	D	H	CD ₃	CH ₃
926	D	D	H	CD ₃	CD ₃
927	D	D	D	CH ₃	CH ₃
928	D	D	D	CH ₃	CD ₃
929	D	D	D	CD ₃	CH ₃
930	D	D	D	CD ₃	CD ₃
931	H	H	H	CH ₃	CH ₃

10

20

30

【 0 0 8 6 】

前述の態様、例、または局面のうちのいずれかにおいて、重水素と指定されていない任意の原子は、その天然同位体存在度で存在する。

40

【 0 0 8 7 】

式Eの化合物の一つの態様において、化合物は、WがS(O)₂である表10の化合物からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 8 8 】

【表 10】

化合物	$X^{2a} = X^{2b}$	$X^{3a} = X^{3b}$	$X^{4a} = X^{4b}$	$X^{5a} = X^{5b}$	X^6	R^1	R^2	R^3
150	D	D	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
151	D	D	D	D	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
152	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
153	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
154	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
155	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
156	D	D	D	D	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
157	D	D	D	D	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
158	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
159	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
160	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
161	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃

10

【0089】

本発明の化合物の合成は、通常の技術を有する合成化学者によって達成され得る。関連する手順および中間体は、例えば、特許公報第DE860217号；Sidzhakova, D et al., Farmatsiya, (Sofia, Bulgaria) 1988, 38(4): 1-5；Davis, PJ et al., Xenobiotica, 1985, 15(12): 1001-10；Akgun, H et al., J Pharm Sci, 2001, 26(2): 67-71；ドイツ特許出願公開第DD 274334号；チェコ特許第CS237719号、第CS201558号；PCT特許出願公開第W095 31450号；ならびに日本特許公報の第JP58150594号、第JP58134092号、第JP58038284号、第JP57200391号、第JP57098284号、第JP57085387号、第JP57062278号、第JP57080385号、第JP57056481号、第JP57024385号、第JP57011981号、第JP57024386号、第JP57024382号、第JP56077279号、第JP56032477号、第JP56007785号、第JP56010188号、第JP56010187号、第JP55122779号、および第JP55076876号に開示されている。

20

【0090】

このような方法は、本明細書に記載の化合物を合成するために、対応の重水素化された、任意で他の同位体を含む試薬および/または中間体を利用して、または化学構造へ同位体元素を導入するために、当技術分野において公知の標準的な合成プロトコルを用いて、行われ得る。

30

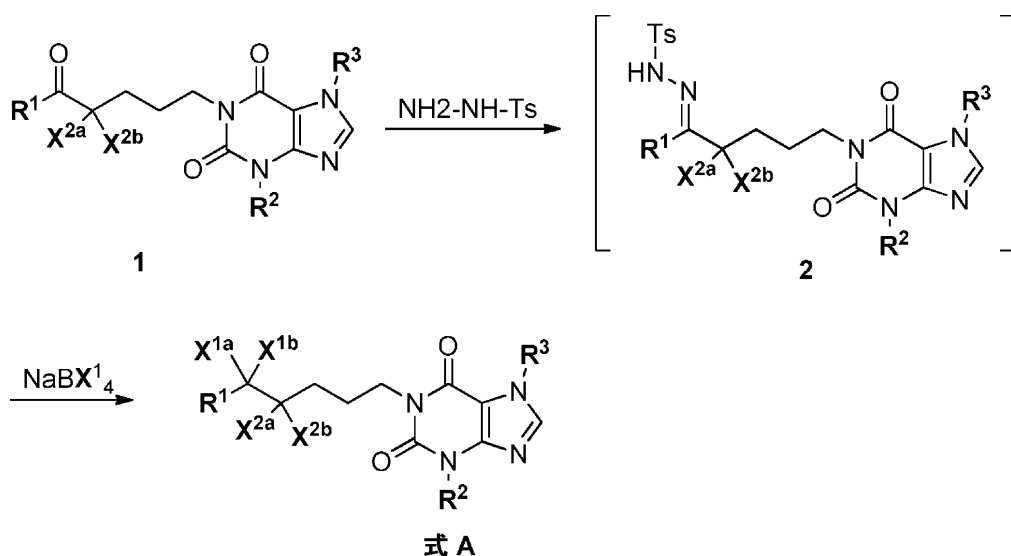
【0091】

例示的な合成

式Iの化合物を合成するための方法を、下記のスキームに示す。

【0092】

スキーム1. 各 X^1 が同一であり、各 X^2 が同一であり、各 X^3 が水素であり、各 X^4 が水素であり、各 X^5 が水素であり、 X^6 が水素である、式Aの化合物の調製



10

化合物	X ^{1a,b}	X ^{2a,b}	X ^{3a,b}	X ^{4a,b}	X ^{5a,b}	X ⁶	R ¹	R ²	R ³
102	D	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
103	D	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
104	H	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃
105	H	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CD ₃
106	D	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CD ₃
107	D	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
110	D	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
111	D	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
112	H	D	H	H	H	H	CD ₃	CH ₃	CD ₃
113	H	D	H	H	H	H	CD ₃	CD ₃	CH ₃
114	D	H	H	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃
115	D	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃

20

【 0 0 9 3 】

30

式Aの例示的な化合物は、スキーム1に示されるように、対応するケトン(X¹(水素または重水素)の原料を用いて還元することにより調製してもよい。

【 0 0 9 4 】

ケトン1を適切な溶媒に溶解した後、p-トルエンスルホニルヒドラジド等のヒドラジドを加える。この混合物を、対応するトルエンスルホニルヒドラゾン2を生成するのに十分な時間攪拌し、その後X¹の原料を加えることにより式Aの化合物が提供される。適切なX¹の原料は、重水素化ホウ素ナトリウム(X^{1a}=X^{1b}=重水素の場合)または水素化ホウ素ナトリウム(X^{1a}=X^{1b}=水素の場合)である。

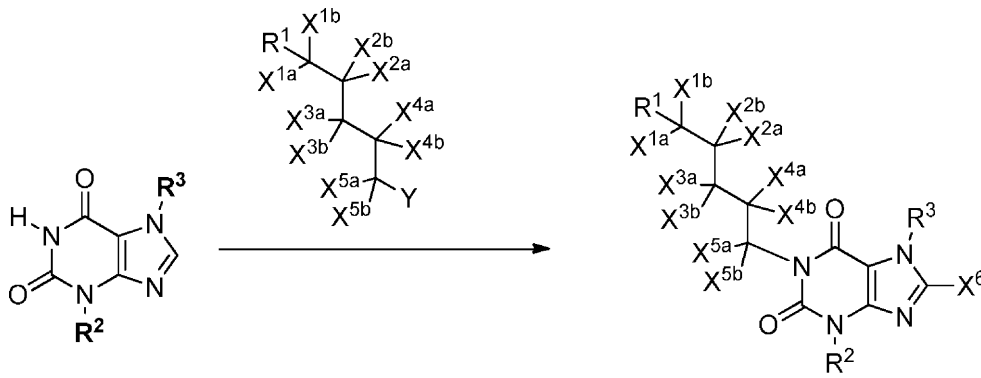
【 0 0 9 5 】

40

ケトン類は、例えば、内容が参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願公開第2009-0239886号のスキーム1a~12bに開示されるように調製することができる。

【 0 0 9 6 】

スキーム2. 式Aの化合物の調製



10

3

式A

【0097】

式Aの化合物は、上記スキーム2に示されるように調製されてもよい。例えば、この調製方法は、各X¹が重水素であり、各X²が重水素であり、各X³が重水素であり、各X⁴が重水素であり、各X⁵が重水素であり、X⁶が水素である態様に適している。スキーム2Aに示される、適宜重水素化されたキサンチン3のアルキル化による式Aの化合物の提供は、例えば、米国特許出願第12/380,579号に対応する公開された特許出願のスキーム1Aに開示されているものに類似した様式で実施されてもよい。スキーム1Aは、参照により本明細書に組み入れられる。別の例として、前記アルキル化は、水素化ナトリウムで処理した後、アルキルプロミド等のアルキル化剤と反応させるAuclairの手順(J. Am. Chem. Soc., 2011, 113, 78 53-7858)と同様の方法で実施されてもよい。

20

【0098】

適切に重水素化されたキサンチンは、例えば、米国特許出願第12/380,579号に対応する公開された特許出願のスキーム13および14に開示されるように調製されてもよい。スキームは、参照により本明細書に組み入れられる。

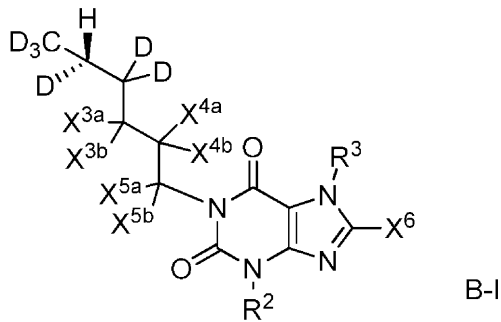
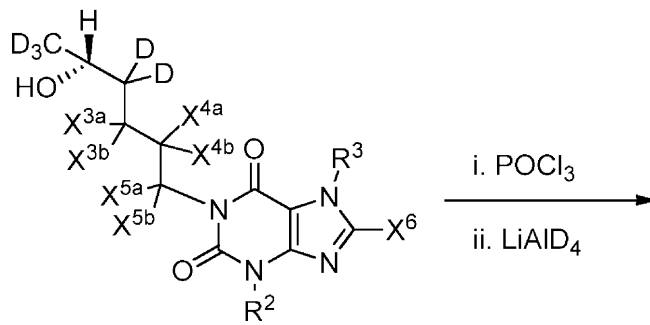
【0099】

X^{1a}が重水素であり、X^{1b}が水素である式Aの化合物は、対応するアルコールの水酸基を重水素で置換することにより調製されてもよい。一例として、AlthouseらJ. Am. Chem. Soc. 1966, 88, p.3595-90に開示される方法を用いても良い。この方法は、例えば、スキーム3に示されるように、式B-1のキラルな化合物などの式Bの化合物の調製に適している。

30

【0100】

スキーム3. 式B-1の化合物の調製



10

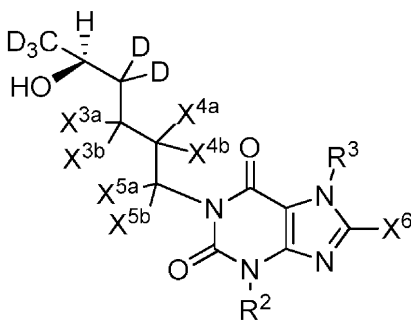
【0101】

20

スキーム3に示すように、式B-Iの化合物は、スキーム3に示されている式を有するアルコールから、Althouseらに開示されたものに類似した様式で調製されてもよい。アルコールは、例えば、米国特許出願公開第20110077255号のスキーム1Bに開示されているように調製されてもよい。スキーム1Bは、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0102】

式B-IIの化合物は、下記の式



30

を有するアルコールから、スキーム3に開示されたものに類似した様式で調製されてもよい。

【0103】

上記に示される具体的なアプローチおよび化合物は、限定的であるようには意図されない。本明細書におけるスキーム中の化学構造は、同一の変数名（即ち、 R^1 、 R^2 、 R^3 など）によって同定されるか否かにかかわらず、本明細書中における化合物式中の対応する位置の化学基定義（部分、原子など）と同一基準で本明細書において定義される変名部を表す。別の化合物の合成における使用についての化合物構造中の化学基の適合性は、当業者の知識内にある。

40

【0104】

本明細書におけるスキーム中に明示的には示されていない経路内のものを含む、本発明の化合物およびそれらの合成前駆体を合成するさらなる方法は、当技術分野における通常の技術の化学者が用いる手段の範囲内にある。適用可能な化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基方法論（保護および脱保護）は、当技術分野において公知であり、これらとしては、例えば、Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher

50

s (1989); Greene TW et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser L et al., Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); および Paquette L, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) ならびにそれらの続版に記載されるものが挙げられる。

【0105】

本発明によって想定される置換基および可変部の組み合わせは、安定な化合物を形成させるもののみである。

【0106】

組成物

本発明はまた、有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩；および許容される担体を含む、パイロジェンフリー組成物を提供する。好ましくは、本発明の組成物は、薬学的用途のために製剤化され（「薬学的組成物」）、ここで、担体は、薬学的に許容される担体である。製剤の他の成分と適合性であり、かつ、薬学的に許容される担体の場合は、医薬中に使用される量ではそのレシピエントに有害でないという意味で、担体は「許容」される。

【0107】

本発明の薬学的組成物において使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【0108】

必要であれば、薬学的組成物における本発明の化合物の溶解性およびバイオアベイラビリティは、当技術分野において周知の方法によって高められ得る。1つの方法としては、製剤中における脂質賦形剤の使用が挙げられる。"Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; および "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006を参照のこと。

【0109】

バイオアベイラビリティを高める別の公知の方法は、ポロキサマー、例えば、LUTROL（商標）および PLURONIC（商標）（BASF Corporation）、またはエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマーと共に任意で製剤化される本発明の化合物のアモルファス形態を使用することである。米国特許第7,014,866号；ならびに米国特許出願公開第20060094744号および第20060079502号を参照のこと。

【0110】

本発明の薬学的組成物は、経口、経直腸、経鼻、局所（頬および舌下を含む）、経膈または非経口（皮下、筋肉内、静脈内および皮内を含む）投与に好適なものを含む。ある態様において、本明細書における式の化合物は、（例えば、経皮パッチまたはイオン導入技術を使用して）経皮投与される。他の製剤は、好都合なことに、単位投薬形態、例えば、錠剤、徐放性カプセル剤、およびリポソームで提供され得、薬学の技術分野において周知の任意の方法によって作製され得る。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17th ed. 1985)を参照のこと。

10

20

30

40

50

【0111】

このような作製方法は、1つまたは複数の副成分を構成する担体などの成分を、投与される分子と合わせる工程を含む。一般的に、組成物は、有効成分を、液体担体、リポソーム、もしくは微粉化固体担体、または両方と均一かつ十分に合わせ、次いで、必要に応じて、製品を成形することによって、作製される。

【0112】

ある態様において、化合物は経口投与される。経口投与に好適な本発明の組成物は、分離した単位、例えば、各々が所定量の有効成分を含有する、カプセル剤、サシェ剤、または錠剤として；散剤または顆粒剤として；水性液体または非水性液体中の液剤または懸濁剤として；水中油型液体エマルジョンとして；油中水型液体エマルジョンとして；リポソーム中に封入されて；または、ポーラスなどとして提供され得る。軟ゼラチンカプセル剤が、このような懸濁剤の含有のために有用であり得、これは、化合物吸収速度を有利に増加させ得る。

10

【0113】

経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムがまた、典型的に添加される。カプセル剤形態での経口投与について、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁剤が経口投与される場合、有効成分は、乳化剤および懸濁化剤と合わせられる。必要に応じて、ある甘味剤および/または矯味矯臭剤および/または着色剤が添加され得る。

20

【0114】

経口投与に好適な組成物としては、風味付けされた基剤、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント中に前記成分を含むロゼンジ；ならびに、不活性基剤、例えば、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中に有効成分を含む香錠が挙げられる。

【0115】

非経口投与に好適な組成物としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および意図されるレシipientの血液と製剤を等張にする溶質を含有し得る、水性および非水性滅菌注射液剤；ならびに、懸濁化剤および増粘剤を含み得る、水性および非水性滅菌懸濁剤が挙げられる。製剤は、単位用量または複数回用量容器中に、例えば、密封アンプルおよびバイアル中に提供され得、使用の直前に、滅菌液体担体、例えば、注射水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件において保存され得る。即席の注射液剤および懸濁剤は、滅菌した散剤、顆粒剤および錠剤から作製され得る。

30

【0116】

このような注射液剤は、例えば、滅菌した注射可能な水性または油性懸濁剤の形態であり得る。この懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤（例えば、Tween 80）および懸濁化剤を使用して、当技術分野において公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌した注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌した注射可能な液剤または懸濁剤、例えば、1,3-ブタンジオール中の液剤であり得る。使用され得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油が、溶媒または懸濁化媒体として通常使用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性の固定油が使用され得る。脂肪酸、例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体は、注射可能物の作製に有用であり、何故ならば、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンの、オリブ油またはヒマシ油などの、天然の薬学的に許容される油であるためである。これらの油液剤または懸濁剤はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含有し得る。

40

【0117】

本発明の薬学的組成物は、経直腸投与用の坐剤の形態で投与され得る。これらの組成物は、本発明の化合物と、室温では固体であるが直腸温度では液体であり従って直腸中において融解し活性成分を放出する好適な非刺激性賦形剤とを混合することによって、作製さ

50

れ得る。このような材料としては、カカオバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0118】

本発明の薬学的組成物は、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、薬学的製剤の技術分野において周知の技術に従って作製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または当技術分野において公知の他の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、食塩水中の液剤として作製され得る。例えば、Alexza Molecular Delivery Corporationへ譲渡された、Rabinowitz JDおよびZaffaroni AC、米国特許第6,803,031号を参照のこと。

10

【0119】

本発明の薬学的組成物の局所投与は、所望の治療が局所適用によって容易にアクセス可能な領域または器官に関係する場合、特に有用である。局所的に皮膚への局所適用について、薬学的組成物は、担体中に懸濁化または溶解された活性成分を含有する、好適な軟膏剤で製剤化されるべきである。本発明の化合物の局所投与のための担体としては、鉱油、液体石油、白色石油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化剤、および水が挙げられるが、これらに限定されない。または、薬学的組成物は、担体中に懸濁化または溶解された活性化合物を含有する、好適なローションまたはクリームで製剤化され得る。好適な担体としては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的組成物はまた、経直腸坐剤製剤によってまたは好適な浣腸製剤で、下部腸管へ局所的に適用され得る。局所的経皮パッチおよびイオン導入投与もまた、本発明中に含まれる。

20

【0120】

対象治療薬の適用は、関心対象の部位で投与されるように、局所的であり得る。関心対象の部位で対象組成物を提供するために、注射、カテーテル、トロカール、投射物、ブルロニックゲル、ステント、持続的薬物放出ポリマー、または内部アクセスを提供する他のデバイスの使用などの、種々の技術が使用され得る。

【0121】

従って、なお別の態様によれば、本発明の化合物は、人工補綴、人工弁、血管グラフト、ステント、またはカテーテルなどの移植可能な医療デバイスをコーティングするための組成物中へ混合され得る。好適なコーティング、およびコーティングされた移植可能なデバイスの一般的な作製は、当技術分野において公知であり、米国特許第6,099,562号；第5,886,026号；および第5,304,121号に例示されている。コーティングは、典型的に、生体適合性ポリマー材料、例えば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテート、およびそれらの混合物である。コーティングは、組成物に制御放出特徴を与えるために、フルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組み合わせの好適なトップコートによって任意でさらに覆われ得る。侵襲性デバイスについてのコーティングは、それらの用語が本明細書中において使用されるように、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルの定義内に含まれる。

30

40

【0122】

別の態様によれば、本発明は、移植可能な医療デバイスをコーティングする方法であって、該デバイスと上述のコーティング組成物とを接触させる工程を含む方法を提供する。デバイスのコーティングが哺乳動物への移植の前に行われることが、当業者に明らかである。

【0123】

別の態様によれば、本発明は、移植可能な薬物放出デバイスを含浸する方法であって、該薬物放出デバイスと本発明の化合物または組成物とを接触させる工程を含む方法を提供

50

する。移植可能な薬物放出デバイスとしては、生分解性ポリマーカプセルまたはブレット、非分解性拡散性ポリマーカプセル、および生分解性ポリマーウエハーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0124】

別の態様によれば、本発明は、該化合物が治療的に活性となるように、本発明の化合物または化合物を含む組成物でコーティングされた移植可能な医療デバイスを提供する。

【0125】

別の態様によれば、本発明は、該化合物が該デバイスから放出され、治療的に活性となるように、本発明の化合物または化合物を含む組成物で含浸されたかまたはこれを含む移植可能な薬物放出デバイスを提供する。

10

【0126】

器官または組織が患者からの摘出に起因してアクセス可能である場合、このような器官または組織が、本発明の組成物を含む媒体中に浸され得るか、本発明の組成物が、器官上へ塗布され得るか、または、本発明の組成物が、任意の他の好都合な様式で適用され得る。

【0127】

別の態様において、本発明の組成物は、第2治療剤をさらに含む。第2治療剤は、ペンチフィリンと同一の作用機構を有する化合物と共に投与されると有利な特性を有することが公知であるかまたは有利な特性を示す任意の化合物または治療剤より選択され得る。このような薬剤としては、WO 1997019686、EP 0640342、WO 2003013568、WO 2001032156、WO 2006035418、およびWO 1996005838に記載されるものが挙げられるがこれらに限定されない、ペンチフィリンと併用して有用であると示されたものが挙げられる。

20

【0128】

好ましくは、第2治療剤は、以下より選択される疾患または状態の治療または予防において有用な薬剤である：閉塞性末梢血管疾患；糸球体腎炎；ネフローゼ症候群；非アルコール性脂肪性肝炎；リーシュマニア症；肝硬変；肝不全；デュシェンヌ型筋ジストロフィー；遅発性放射線誘発性損傷；放射線誘発性リンパ浮腫；放射線関連壊死；アルコール性肝炎；放射線関連線維症；未熟児における壊死性腸炎；糖尿病性腎症、高血圧性腎不全、および他の慢性腎疾患；巣状分節性糸球体硬化症；肺サルコイドーシス；再発性アフタ性口内炎；乳癌患者の慢性乳房痛；脳腫瘍および中枢神経系腫瘍；栄養失調 - 炎症 - 悪液質症候群；インターロイキン-1媒介疾患；移植片対宿主反応および他の同種移植反応；食事誘発性脂肪肝状態、アテローム病変、脂肪肝変性および他の食事誘発性高脂肪またはアルコール誘発性組織変性状態；ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）および他のヒトレトロウイルス感染症；多発性硬化症；癌；線維増殖性疾患；真菌感染症；薬物誘発性腎毒性；コラーゲン蓄積大腸炎ならびに高レベルの血小板由来成長因子（PDGF）または他の炎症性サイトカインを特徴とする他の疾患および/または状態；子宮内膜症；後天性免疫不全症候群（AIDS）、免疫障害疾患、または多発性硬化症に関連する視神経症およびCNS障害；自己免疫疾患；上気道ウイルス感染症；うつ病；尿失禁；過敏性腸症候群；敗血性ショック；アルツハイマー型認知症；神経因性疼痛；排尿困難；網膜または視神経損傷；消化性潰瘍；インスリン依存性糖尿病；インスリン非依存性糖尿病；糖尿病性腎症；メタボリック

30

40

【0129】

一態様において、第2治療剤は、 α -トコフェロールおよびヒドロキシ尿素より選択される。

【0130】

別の態様において、第2治療剤は、糖尿病または関連障害の治療に有用であり、インス

50

リンまたはインスリンアナログ、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体アゴニスト、スルホニル尿素剤、ピグアナイド剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、PPARアゴニスト、メグリチニド剤、ジペプチジルペプチダーゼ (DPP) IV阻害剤、他のホスホジエステラーゼ (PDE1、PDE5、PDE9、PDE10またはPDE1) 阻害剤、アミリンアゴニスト、補酵素A阻害剤、および抗肥満薬より選択される。

【0131】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物と上述の第2治療剤のいずれか1つまたは複数との分離した投薬形態を提供し、ここで、該化合物および2治療剤は、互いに結び付けられている。用語「互いに結び付けられている」は、本明細書において使用される場合、分離した投薬形態と一緒に販売および投与（互いに24時間未満内に、連続的に、または同時に）されるように意図されることが容易に明らかであるように、分離した投薬形態が、一緒にパッケージングされているかまたはそうでなければ互いに結合されていることを意味する。

10

【0132】

本発明の薬学的組成物中において、本発明の化合物は、有効量で存在する。本明細書において使用される場合、用語「有効量」は、適切な投薬レジメンで投与された場合、標的の障害を（治療的にまたは予防的に）治療するのに十分な量を指す。例えば、有効量は、治療される障害の重篤度、持続または進行を減らすまたは改善する、治療される障害の前進を予防する、治療される障害の後退を生じさせる、または、別の療法の予防的または治療的効果を高めるまたは改善するのに十分である。

20

【0133】

動物およびヒトについての投薬量（ミリグラム/体表面の平方メートルに基づく）の相互関係は、Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep.*, 1966, 50: 219に記載されている。体表面積は、患者の身長および体重から近似的に決定され得る。例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N. Y., 1970, 537を参照のこと。

【0134】

一態様において、本発明の化合物の有効量は、1回の治療当たり20mg~2000mgの範囲内にある。より具体的な態様において、前記量は、1回の治療当たり、40mg~1000mgの範囲内、または100mg~800mgの範囲内、またはより具体的には200mg~400mgの範囲内にある。治療は、典型的に、1日に1~3回実施される。

30

【0135】

有効用量はまた、当業者によって認識されるように、治療される疾患、疾患の重篤度、投与経路、患者の性別、年齢および全般的な健康状態、賦形剤使用、他の薬剤の使用などの他の治療的処置との共使用の可能性、ならびに治療する医師の判断に依存して、変化する。例えば、有効用量を選択するためのガイダンスは、ペンチフィリンについての処方情報を参照することによって決定され得る。

【0136】

第2治療剤を含む薬学的組成物について、第2治療剤の有効量は、その薬剤だけを使用する単剤療法レジメンにおいて通常使用される投薬量の約20%~100%である。好ましくは、有効量は、通常の単剤療法用量の約70%~100%である。これらの第2治療剤の通常の単剤療法投薬量は、当技術分野において周知である。例えば、Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)を参照のこと。なお、これらの参考文献の各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

40

【0137】

上記で参照された第2治療剤のいくつかは本発明の化合物と相乗的に作用することが予想される。これが生じる場合、それによって、第2治療剤および/または本発明の化合物の有効投薬量が、単剤療法において必要とされるものよりも減らされることが可能となる。これは、第2治療剤または本発明の化合物のいずれかの中毒性副作用の最小化、効能の

50

相乗的改善、投与もしくは使用の改善された容易さ、および/または化合物作製もしくは製剤化の全体的な費用の減少という利点を有する。

【0138】

治療方法

一態様において、本発明は、細胞と、式B、B-I、およびB-IIを含む、式Aの1つまたは複数の化合物とを接触させる工程を含む、細胞におけるホスホジエステラーゼ（PDE）の活性を阻害する方法を提供する。

【0139】

そのPDE阻害剤活性に加えて、ペンチフィリンは、多数の他の生物学的因子、例えば、インターロイキン-1（IL-1）、IL-6、IL-12、TNF- α 、フィブリノーゲン、および種々の成長因子の産生を抑制することが公知である。従って、別の態様において、本発明は、細胞と式Aの1つまたは複数の化合物とを接触させる工程を含む、細胞におけるインターロイキン-1（IL-1）、IL-6、IL-12、TNF- α 、フィブリノーゲン、および種々の成長因子の産生を抑制する方法を提供する。

10

【0140】

別の態様によれば、本発明は、ペンチフィリンによって有利に治療される、治療の必要がある患者において疾患を治療する方法であって、有効量の、式Aの化合物、または式Aの化合物と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を、該患者へ投与する工程を含む方法を提供する。

【0141】

このような疾患は、当技術分野において周知であり、以下の特許および公開された出願に開示されているが、これらに限定されない：WO 1988004928、EP 0493682、US 5112827、EP 0484785、WO 1997019686、WO 2003013568、WO 2001032156、WO 1992007566、WO 1998055110、WO 2005023193、US 4975432、WO 1993018770、EP 0490181、およびWO 1996005836。このような疾患としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：閉塞性末梢血管疾患；糸球体腎炎；ネフローゼ症候群；非アルコール性脂肪性肝炎；リーシュマニア症；肝硬変；肝不全；デュシェンヌ型筋ジストロフィー；遅発性放射線誘発性損傷；放射線誘発性リンパ浮腫；放射線関連壊死；アルコール性肝炎；放射線関連線維症；未熟児における壊死性腸炎；糖尿病性腎症、高血圧性腎不全、および他の慢性腎疾患；巣状分節性糸球体硬化症；肺サルコイドーシス；再発性アフタ性口内炎；乳癌患者の慢性乳房痛；脳腫瘍および中枢神経系腫瘍；栄養失調 - 炎症 - 悪液質症候群；インターロイキン1媒介疾患；移植片対宿主反応および他の同種移植反応；食事誘発性脂肪肝状態、アテローム病変、脂肪肝変性、および他の食事誘発性高脂肪またはアルコール誘発性組織変性状態；ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）および他のヒトレトロウイルス感染症；多発性硬化症；癌；線維増殖性疾患；真菌感染症；薬物誘発性腎毒性；コラーゲン蓄積大腸炎ならびに高レベルの血小板由来成長因子（PDGF）または他の炎症性サイトカインを特徴とする他の疾患および/または状態；子宮内膜症；後天性免疫不全症候群（AIDS）、免疫障害疾患、または多発性硬化症に関連する視神経症およびCNS障害；自己免疫疾患；上気道ウイルス感染症；うつ病；尿失禁；過敏性腸症候群；敗血性ショック；アルツハイマー型認知症；神経因性疼痛；排尿困難；網膜または視神経損傷；消化性潰瘍；インスリン依存性糖尿病；インスリン非依存性糖尿病；糖尿病性腎症；メタボリックシンドローム；肥満症；インスリン抵抗性；脂質異常症；耐糖能異常；高血圧症；高脂血症；高尿酸血症；痛風；凝固能亢進；急性アルコール性肝炎；嗅覚障害；動脈管閉存症；ならびに、好中球走化性および/または脱顆粒に関連する炎症または損傷。

20

30

40

【0142】

式Aの化合物はまた、眼内圧を制御するために、または、健康診断によって測定されるこのような制御を必要とする対象において脳血流の自動調節を安定させるために使用され得る。

【0143】

特定の一態様において、本発明の方法は、以下より選択される、治療の必要がある患者

50

において疾患または状態を治療するために使用される：四肢の慢性閉塞性動脈疾患に基づく間欠性跛行および他の閉塞性末梢血管疾患；糸球体腎炎；巣状分節性糸球体硬化症；ネフローゼ症候群；非アルコール性脂肪性肝炎；リーシュマニア症；肝硬変；肝不全；デュシェンヌ型筋ジストロフィー；遅発性放射線誘発性損傷；放射線誘発性リンパ浮腫；アルコール性肝炎；放射線誘発性線維症；未熟児における壊死性腸炎；糖尿病性腎症、高血圧性腎不全および他の慢性腎疾患；肺サルコイドーシス；再発性アフタ性口内炎；乳癌患者の慢性乳房痛；脳腫瘍および中枢神経系腫瘍；肥満症；急性アルコール性肝炎；嗅覚障害；子宮内膜症関連不妊症；栄養失調 - 炎症 - 悪液質症候群；および動脈管開存症。

【0144】

一態様において、本発明の方法は、糖尿病性腎症、高血圧性腎症、または四肢の慢性閉塞性動脈疾患に基づく間欠性跛行を治療するために使用される。別の特定の態様において、本発明の方法は、四肢の慢性閉塞性動脈疾患に基づく間欠性跛行より選択される、治療の必要がある患者において疾患または状態を治療するために使用される。

10

【0145】

一態様において、本発明の方法は、慢性腎疾患を治療するために使用される。慢性腎疾患は、糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、逆流性尿路疾患、または多発性嚢胞腎より選択され得る。

【0146】

一態様において、本発明の方法は、肝臓の慢性疾患を治療するために使用される。肝臓の慢性疾患は、非アルコール性脂肪性肝炎、脂肪肝変性または他の食事誘発性高脂肪またはアルコール誘発性組織変性状態、肝硬変、肝不全、またはアルコール性肝炎より選択され得る。

20

【0147】

一態様において、本発明の方法は、糖尿病関連疾患または状態に使用される。この疾患は、インスリン抵抗性、網膜症、糖尿病性潰瘍、放射線関連壊死、急性腎不全または薬物誘発性腎毒性より選択され得る。

【0148】

一態様において、本発明の方法は、慢性シュールドモナス気管支炎を患う患者を含む、嚢胞性線維症を患う患者を治療するために使用される。

【0149】

一態様において、本発明の方法は、創傷治癒を助けるために使用される。治療され得る創傷のタイプの例としては、静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍および圧迫潰瘍が挙げられる。

30

【0150】

別の特定の態様において、本発明の方法は、インスリン依存性糖尿病；インスリン非依存性糖尿病；メタボリックシンドローム；肥満症；インスリン抵抗性；脂質異常症；耐糖能異常；高血圧症；高脂血症；高尿酸血症；痛風；および凝固能亢進より選択される、治療の必要がある患者において疾患または状態を治療するために使用される。

【0151】

一つの態様において、本発明の方法は、治療の必要がある患者において疾患または状態を治療するために使用され、ここで疾患または状態は、貧血、グレーブス病、網膜静脈閉塞症、ループス腎炎、黄班変性症、脊髄形成異常症、HIV由来のそう痒症、肺高血圧症、網膜動脈閉塞症、小腸炎、虚血性視神経症、急性膀胱炎、鎌状赤血球貧血、およびサラセミアより選択される。

40

【0152】

本明細書に記載の方法はまた、患者が特定の記載の治療の必要があると確認されるものを含む。このような治療の必要がある患者を確認することは、患者または医療専門家の判断内にあり得、主観的（例えば、意見）または客観的（例えば、テストまたは診断法によって測定可能）であり得る。

【0153】

別の態様において、上記の治療方法のいずれかは、1つまたは複数の第2治療剤を患者へ

50

共投与する工程をさらに含む。第2治療剤は、ペンチフィリンとの共投与について有用であることが公知である任意の第2治療剤より選択され得る。第2治療剤の選択はまた、治療される特定の疾患または状態に依存する。本発明の方法において使用され得る第2治療剤の例は、本発明の化合物と第2治療剤とを含む組み合わせ組成物中における使用について上述したものである。

【0154】

特に、本発明の併用療法は、以下の状態の治療のために式Aの化合物および第2治療剤を共投与する工程を含む（適応症に続いて、括弧内に特定の第2治療剤を示す）：遅発性放射線誘発性損傷（ -トコフェロール）、放射線誘発性線維症（ -トコフェロール）、放射線誘発性リンパ浮腫（ -トコフェロール）、乳癌患者の慢性乳房痛（ -トコフェロール）、2型糖尿病性腎症（カプトプリル）、栄養失調 - 炎症 - 悪液質症候群（経口栄養補助食品、例えば、Nepro；および経口抗炎症性モジュール、例えば、Oxepa）；ならびに脳腫瘍および中枢神経系腫瘍（放射線療法およびヒドロキシ尿素）。

10

【0155】

本発明の併用療法はまた、インスリン依存性糖尿病；インスリン非依存性糖尿病；メタボリックシンドローム；肥満症；インスリン抵抗性；脂質異常症；耐糖能異常；高血圧症；高脂血症；高尿酸血症；痛風；および凝固能亢進の治療のために、式Aの化合物および第2治療剤を共投与する工程を含む。

【0156】

用語「共投与される」は、本明細書において使用される場合、第2治療剤が、単一の投薬形態（例えば、本発明の化合物と上述の第2治療剤とを含む本発明の組成物）の一部としてまたは分離した複数の投薬形態として、本発明の化合物と一緒に投与され得ることを意味する。あるいは、追加の薬剤は、本発明の化合物の投与前、同時、または後に投与され得る。このような併用療法治療において、本発明の化合物および第2治療剤の両方は、通常の方法によって投与される。患者への、本発明の化合物と第2治療剤との両方を含む、本発明の組成物の投与は、治療過程の間の別の時点での該患者への、同一の治療剤、任意の他の第2治療剤、または任意の本発明の化合物の別の投与を排除しない。

20

【0157】

これらの第2治療剤の有効量は、当業者に周知であり、投薬についてのガイダンスは、本明細書において参照される特許および公開特許出願において、ならびにWells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000)；PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)、および他の医学書において見られ得る。しかし、第2治療剤の最適な有効量範囲を決定することは、十分に当業者の権限の内にある。

30

【0158】

第2治療剤が対象へ投与される、本発明の一態様において、本発明の化合物の有効量は、第2治療剤が投与されない場合のその有効量よりも少ない。別の態様において、第2治療剤の有効量は、本発明の化合物が投与されない場合のその有効量よりも少ない。このようにして、高用量のいずれかの薬剤に関連する望ましくない副作用が、最小化され得る。他の可能性のある利点（非限定的に、改善された投薬レジメンおよび/または薬剤費の減少を含む）は、当業者に明らかである。

40

【0159】

なお別の局面において、本発明は、上述の疾患、障害、または症状の患者の治療または予防用の、単一組成物としてのまたは分離した投薬形態としての、医薬の製造における、式Aの化合物単独の、あるいは1つまたは複数の上述の第2治療剤と一緒に使用を提供する。本発明の別の局面は、本明細書に記載される疾患、障害またはその症状の患者の治療または予防における使用のための式Aの化合物である。

【実施例】

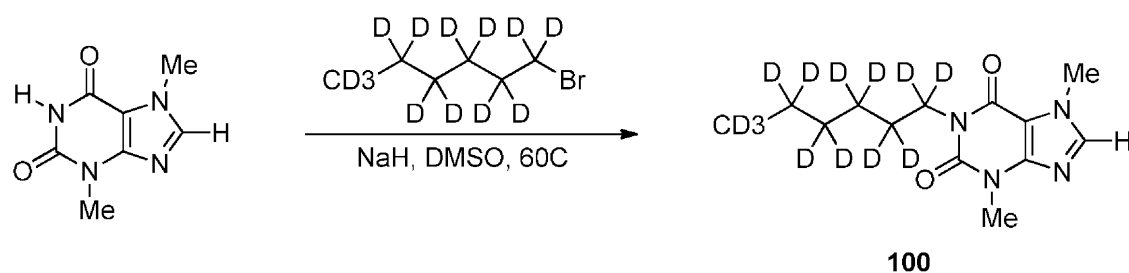
【0160】

50

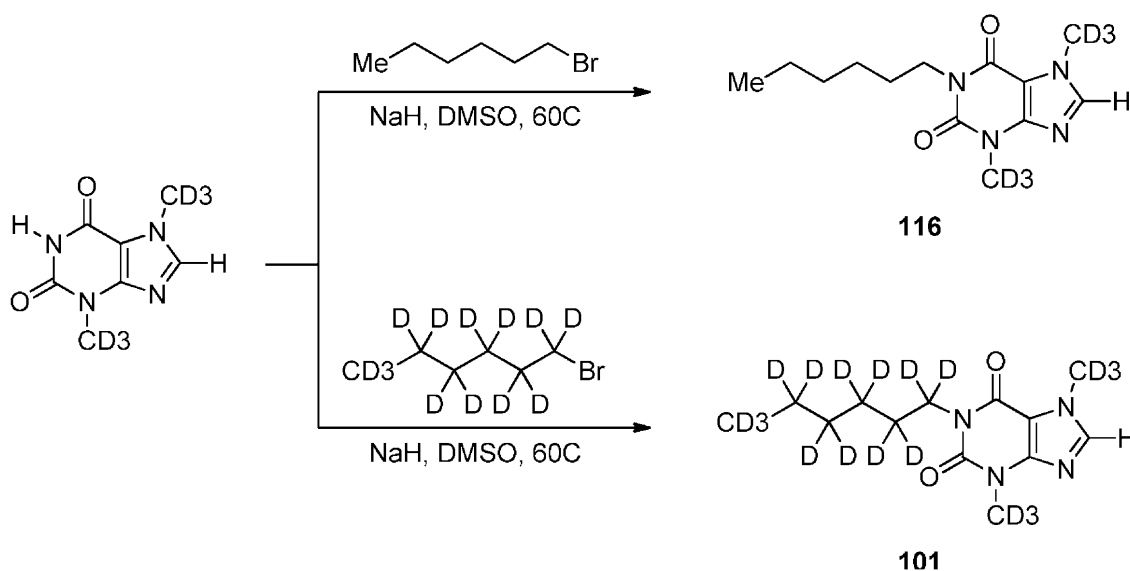
実施例 1：キサンチンの直接的アルキル化のための一般的手法

重水素を有するペンチフィリン類似体はAuclair (J. Am. Chem. Soc., 2011, 113, 7853-7858) の手法に類似した様式により調製された。ジメチルスルホキシド中の水素化ナトリウム(1等量)(0.3M)の懸濁液を60Cへ加熱した。固形物が溶解した後、適切に重水素化されたキサンチン(1等量)を一度に加え20分間加熱した。次に、適切なアルキルブロミド(1等量)をシリンジにより一度に加えた。更に12時間加熱し、LCMSによって反応の終了が示された。反応混合物を冷却し、クロロホルムで希釈し、これを塩化アンモニウムの飽和水溶液で洗浄した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。所望の生成物は、メタノール-ジクロロメタン溶媒勾配システム(0~10%)によるTeledyne ISCO Combi flashシステムにおけるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。上記の手順を用いて、重水素化されていないキサンチン、あるいは適切に重水素化されたキサンチン(キサンチンは、例えば、米国特許出願第12/380,579号のスキーム13および14に開示されるように調製されてもよい)から出発し、以下に模式的に示す方法により化合物100、101、116を調製した。

10



20



30

【0161】

3,7-ジメチル-1-(ペルジュウテロヘキシル(perdeuterohexyl))-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン100：所望の生成物は、白色粉末(236mg、0.851mmol、収率85%)として得られた。

40

$^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.46 (s, 3H). MS(ESI+) 278.3

$[(\text{M}+\text{H})^+]$

【0162】

1-(ペルジュウテロヘキシル)-3,7-ビス(トリジュウテロメチル)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン101：所望の生成物は、白色粉末(22mg、0.078mmol、収率8%)として得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (s, 1H) MS(ESI+) 284.4 [(M+H) $^+$]

【 0 1 6 3 】

1-ヘキシル-3,7-ビス(トリジュウテロメチル)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン116: 所望の生成物は、白色粉末(22mg、0.16mmol、収率16%)として得られた。

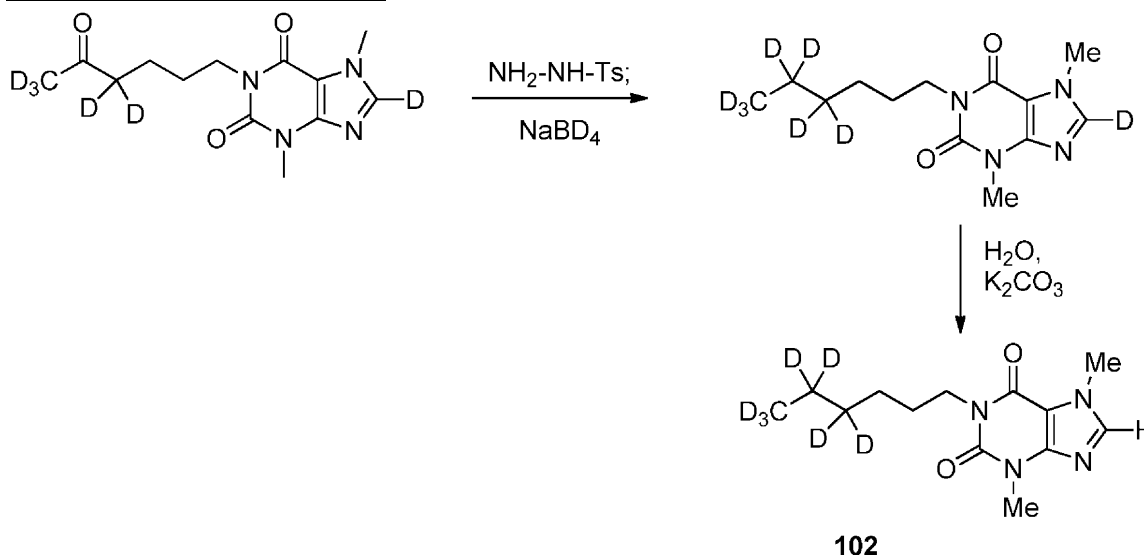
$^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (s, 1H), 4.03 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.37 (m, 6H), 1.26 (m, 3H). MS(ESI+) 271.1 [(M+H) $^+$]

10

【 0 1 6 4 】

実施例2: 化合物102の調製



20

米国特許出願第12/380,579号に対応する公開された特許出願に開示されるように調製されてもよい3,7-ジメチル-1-(4,4,6,6,6-ペンタジュウテロ-5-オキシヘキシル)-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオン(0.5g、1.76mmol)のトシルヒドラジン(0.328g、1.76mmol)との縮合反応は、メタノール-D1(3.3mL)中、外界温度で4時間実施された。次に、発熱を避けるために、重水素化ホウ素ナトリウム(221mg、5.28mmol)をゆっくりと加えた。反応を48時間穏やかに加熱還流させた。外界温度まで冷却後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、塩酸水溶液(1M)で洗浄した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮乾燥させた。所望の生成物は、メタノール-ジクロロメタン溶媒勾配システム(0~10%)によるTeledyne ISCO Combiflashシステムにおけるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。重水素 水素交換は、米国特許出願第12/380,579号に対応する公開された特許出願に開示されるように実施され、化合物102である1-(4,4,5,5,6,6,6-ヘプタジュウテロヘキシル)-3,7-ジメチル-1H-プリン-2,6(3H,7H)-ジオンが提供された。所望の生成物は、白色粉末(28mg、0.103mmol、収率10%)として得られた。

30

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (s,

1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (m, 2H), 3.46 (s, 3H) 1.64 (m, 2H), 1.37 (m, 2H). MS (ESI+)

272.3 [(M+H) $^+$]

【 0 1 6 5 】

生物学的評価

本発明の化合物の代謝安定性は、以下に示す方法の両方またはいずれかに従って評価されてもよい。

【 0 1 6 6 】

50

実施例1：ヒト肝臓ミクロソーム中における化合物安定性の評価。化合物およびペンチフイリンの比較

ヒト肝臓ミクロソーム (20 mg/mL) をXenotech, LLC(Lenexa, KS)から得た。ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型 (NADPH)、塩化マグネシウム ($MgCl_2$)、およびジメチルスルホキシド (DMSO) を、Sigma-Aldrichから購入した。

【0167】

代謝安定性の測定：7.5 mMのテスト化合物ストック溶液を、DMSO中において調製した。7.5-mMストック溶液を、アセトニトリル (ACN) 中において12.5~50 μ Mへ希釈した。20 mg/mLのヒト肝臓ミクロソームを、3mM $MgCl_2$ を含有する、0.1Mリン酸カリウム緩衝液、pH 7.4中において0.625 mg/mLへ希釈した。希釈されたミクロソームを、96ウェル深型ウェルポリプロピレンプレートのウェルに三つ組みで添加した。12.5~50 μ Mテスト化合物の10 μ Lアリコートはミクロソームへ添加し、混合物を10分間予熱した。予熱したNADPH溶液の添加によって、反応を開始した。最終反応体積は0.5mLであり、0.5mg/mLヒト肝臓ミクロソーム、0.25~1.0 μ Mテスト化合物、および0.1Mリン酸カリウム緩衝液、pH 7.4中の2mM NADPH、および3mM $MgCl_2$ を含有した。反応混合物を37 °Cでインキュベートし、50 μ Lアリコートを0、5、10、20、および30分で取り出し、内部標準を含む50 μ Lの氷冷ACNを含有した浅型ウェル96ウェルプレートへ添加し、反応を停止させた。プレートを4 °Cで20分間保存し、その後、100 μ Lの水をプレートのウェルへ添加し、その後、遠心分離し、沈殿したタンパク質をベレット化した。上澄みを、別の96ウェルプレートへ移し、親残留量について、Applied Bio-systems API 4000質量分析計を使用するLC-MS/MSによって分析した。式1の化合物の重水素化されていない対応物、および陽性対照の7-エトキシマリリン (1 μ M) については、同じ手順に従った。試験は三つ組で行った。

10

20

【0168】

データ分析：テスト化合物のインビトロ $t_{1/2}$ を、%親残留量(ln)対インキュベーション時間の関係の線形回帰の傾きから算出した。

$$\text{インビトロ } t_{1/2} = 0.693/k$$

$$k = -[\% \text{親残留量 (ln) 対インキュベーション時間の線形回帰の傾き}]$$

データ分析は、Microsoft Excelソフトウェアを用いて行われた。

【0169】

実施例2：

インビボアッセイ：雄Sprague-Dawleyラットに、カニューレを介した静脈内投与、又は経口経管栄養によるPOにてテスト化合物を10~100 mg/kgの用量で投与した。血液試料を、投与前及び投与後24時間までのおよそ8時点で採取した。血液から血漿試料を得て、これらをLC-MS/MSで分析することにより投与されたテスト化合物の濃度を測定した。

30

【0170】

さらに説明はしないが、当業者は、前述の説明および例示的な実施例を使用して、本発明の化合物を製造および使用し、特許請求される方法を実施することができると考えられる。前述の議論および実施例は、ある好ましい態様の詳細な説明を示すにすぎないことが理解されるべきである。本発明の精神および範囲を逸脱することなく、種々の改変物および等価物が作製され得ることが、当業者には明らかである。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/036454

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P13/12 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DUNCAN M R ET AL: "PENTOXIFYLLINE, PENTIFYLLINE, AND INTERFERONS DECREASE TYPE I AND III PROCOLLAGEN MRNA LEVELS IN DERMAL FIBROBLASTS: EVIDENCE FOR MEDIATION BY NUCLEAR FACTOR 1 DOWN-REGULATION", JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, GB, vol. 104, no. 2, 1 February 1995 (1995-02-01), pages 282-286, XP000646715, ISSN: 0022-202X, DOI: 10.1111/1523-1747.EP12612819 page 285, "discussion" ----- -/--	1-44
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 22 May 2013		Date of mailing of the international search report 31/05/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schmid, Arnold

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/036454

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FOSTER A B: "Deuterium isotope effects in the metabolism of drugs and xenobiotics: implications for drug design", ADVANCES IN DRUG RESEARCH, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 14, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 1-40, XP009086953, ISSN: 0065-2490 chapter 2.2 -----	1-44

1

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 K 31/522 (2006.01)	A 6 1 K 31/522	

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

(74) 代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74) 代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74) 代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74) 代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74) 代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74) 代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74) 代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74) 代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72) 発明者 タング ロジャー ディー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン バーンハム ロード 3

(72) 発明者 パンディヤ バウミック

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 アーリントン シルク ストリート 28

(72) 発明者 ハーベソン スコット エル .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ペンバートン ストリート 203 アバ

ートメント 5

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 MA01 MA04 NA14 ZA21 ZA33 ZA36
ZA42 ZA51 ZA53 ZA55 ZA66 ZA68 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89
ZA94 ZC31 ZC33 ZC35