

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6491203号
(P6491203)

(45) 発行日 平成31年3月27日 (2019. 3. 27)

(24) 登録日 平成31年3月8日 (2019. 3. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 C 69/712 (2006. 01)
A 6 1 K 31/216 (2006. 01)
A 6 1 P 9/12 (2006. 01)
A 6 1 P 11/00 (2006. 01)
A 6 1 K 47/24 (2006. 01)

C 0 7 C 69/712 C S P Z
 A 6 1 K 31/216
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 K 47/24

請求項の数 38 (全 118 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-525531 (P2016-525531)
 (86) (22) 出願日 平成26年10月24日 (2014. 10. 24)
 (65) 公表番号 特表2016-540734 (P2016-540734A)
 (43) 公表日 平成28年12月28日 (2016. 12. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/062232
 (87) 国際公開番号 WO2015/061720
 (87) 国際公開日 平成27年4月30日 (2015. 4. 30)
 審査請求日 平成29年10月23日 (2017. 10. 23)
 (31) 優先権主張番号 61/895, 680
 (32) 優先日 平成25年10月25日 (2013. 10. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/910, 703
 (32) 優先日 平成25年12月2日 (2013. 12. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 513204012
 インスメッド インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 08
 807-3365, ブリッジウォーター,
 フィンダーン アベニュー 10, ビル
 ディング 10
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

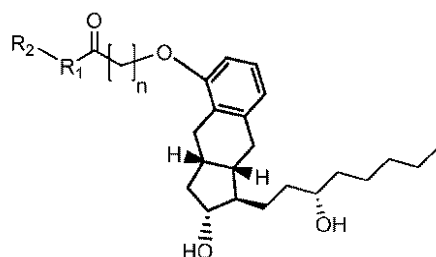
(54) 【発明の名称】 プロスタサイクリン化合物、組成物およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I) :

【化 2 0 2】



式 (II)

(式中、R₁ は O であり；R₂ は、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシルまたはオクタデシルであり；n は 1 である)の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R₂ がテトラデシルである、請求項 1 に記載の 化合物またはその薬学的に許容される塩

。

【請求項 3】

R₂ がペンタデシルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

。

【請求項 4】

R₂ がヘキサデシルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

。

【請求項 5】

R₂ がヘプタデシルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

。

【請求項 6】

R₂ がオクタデシルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

。

【請求項 7】

請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、およびペグ化された脂質を含む医薬組成物。

【請求項 8】

前記ペグ化された脂質が、PEG 400、PEG 500、PEG 1000、PEG 2000、PEG 3000、PEG 4000 または PEG 5000 を含む、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記ペグ化された脂質が PEG 2000 を含む、請求項 7 または 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記ペグ化された脂質がコレステロールを含む、請求項 7 ～ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記ペグ化された脂質がリン脂質を含む、請求項 7 ～ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記ペグ化された脂質がジステアロイルホスファチジルエタノールアミン (DSPE)、ジミリス Toil ホスホエタノールアミン (DMPE) またはジステアロイルグリセロール (DSG) を含む、請求項 7 ～ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記ペグ化された脂質がジホスファチジルグリセロール (DPG) を含む、請求項 7 ～ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記ペグ化された脂質がジステアロイルホスファチジルエタノールアミン (DSPE) を含む、請求項 7 ～ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記ペグ化された脂質がコレステロール-PEG 2000、DSPE-PEG 1000 または DSG-PEG 2000 である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 16】

疎水性添加剤をさらに含む、請求項 7 ～ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記疎水性添加剤が、炭化水素、テルペン、疎水性脂質、アルキルエステル、コレステリルエステル、またはアルキルグリセリドである、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記疎水性添加剤がテルペンである、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記テルペンがスクアランである、請求項 18 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 2 0】

肺高血圧症（PH）に罹患する患者を治療するための、治療有効量の請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物、または請求項 7～19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記組成物が、肺投与によって前記患者に投与されることを特徴とする、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記肺投与が、定量式吸入器、乾燥粉末吸入器または噴霧器による投与を含む、請求項 2 1 に記載の組成物。

10

【請求項 2 3】

前記肺投与が、噴霧器による投与を含む、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記肺投与が、乾燥粉末吸入器による投与を含む、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記肺投与が、定量式吸入器による投与を含む、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記組成物が、経口、経鼻、静脈内または皮下投与により投与されることを特徴とする、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記患者が、世界保健機関（WHO）の第 I 群の PH 患者、WHO の第 I I 群の PH 患者、WHO の第 I I I 群の PH 患者、WHO の第 I V 群の PH 患者、または WHO の第 V 群の PH 患者である、請求項 2 0～2 6 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 2 8】

前記肺高血圧症が肺動脈高血圧症（PAH）である、請求項 2 0～2 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記患者が、クラス I の PAH 患者、クラス I I の PAH 患者、クラス I I I の PAH 患者、またはクラス I V の PAH 患者のいずれかであるとして、ニューヨーク心臓協会（NYHA）によって分類されている、請求項 2 8 に記載の組成物。

30

【請求項 3 0】

前記肺高血圧症が慢性血栓塞栓性肺高血圧症である、請求項 2 0～2 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記肺高血圧症が門脈肺高血圧症である、請求項 2 0～2 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記肺高血圧症が特発性肺動脈高血圧症である、請求項 2 0～2 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記肺高血圧症が家族性肺動脈高血圧症である、請求項 2 0～2 6 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 3 4】

前記組成物が 1 日 1 回投与されることを特徴とする、請求項 2 0～3 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記組成物が 1 日 2 回以上投与されることを特徴とする、請求項 2 0～3 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 6】

肺線維症に罹患している患者を治療するための、治療有効量の請求項 1～6 のいずれか

50

一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物、または請求項 7 ～ 19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 37】

肺線維症および／または肺高血圧症の治療に有効な医薬品の製造のための、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 38】

肺線維症および／または肺高血圧症を治療するための、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014年8月26日に提出された米国仮出願第62/042,123号；2014年7月24日に提出された米国仮出願第62/028,758号；2014年3月11日に提出された米国仮出願第61/950,967号；2013年12月2日に提出された米国仮出願第61/910,703号；2013年10月25日に提出された米国仮出願第61/895,680号に基づく優先権を主張し、その各々は、すべての目的についてその全体が参照によって組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

肺高血圧症（PH）は、肺血管系での異常に高い血圧を特徴とする。これは、心不全をもたらす、肺動脈、肺静脈または肺毛細管において起こり得る進行性の致死性疾患である。症状的には、患者は、そのすべてが、労作（exertion）によって悪化する息切れ、目まい、失神および他の症状を経験する。多くの原因があり、それはその由来が不明で特発性である可能性があり、他の系における高血圧症、例えば患者が門脈高血圧症と肺高血圧症の両方を有する、門脈肺高血圧症をもたらす恐れがある。

【0003】

肺高血圧症は、世界保健機関（WHO）によって5つの群に分類されている。第I群は肺動脈高血圧症（PAH）と称され、これには、原因が知られていない（特発性）PAH、遺伝性PAH（すなわち、家族性のPAHまたはFPAH）、薬物または毒素によって引き起こされるPAH、ならびに結合組織病、HIV感染症、肝疾患および先天性心疾患などの状態によって引き起こされるPAHが含まれる。第II群肺高血圧症は、左心疾患と関係した肺高血圧症を特徴とする。第III群肺高血圧症は、肺疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患および間質性肺疾患と関係したPHならびに睡眠関連呼吸障害（例えば、睡眠時無呼吸）と関係したPHを特徴とする。第IV群PHは、慢性の血栓性および／または塞栓性疾患に起因したPH、例えば肺内での血液凝固または血液凝固障害によって引き起こされるPHである。第V群には、他の障害または状態、例えば血液障害（例えば、真性赤血球増加症、本態性血小板血症）、全身性障害（例えば、サルコイドーシス、血管炎）、代謝性障害（例えば、甲状腺疾患、糖原病）によって引き起こされるPHが含まれる。

【0004】

肺動脈高血圧症（PAH）は、世界的に約200,000の人々を苦しめており、これらの患者のうちの約30,000～40,000人は米国におけるものである。PAH患者は、高い肺動脈圧をもたらす、心臓が肺へ血液を送り出すのを困難にする、肺動脈の狭窄を経験する。患者は息切れおよび疲労に苦しみ、これは、しばしば、身体活動を遂行する能力を大幅に制限する。

【0005】

ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association）（NYHA）は、PAH患者を、その疾患の重症度を等級付けるために使用される、4つの機能クラスに分類してい

10

20

30

40

50

る。NYHAによって分類されるクラスⅠのPAH患者は、普通の身体活動が過度の呼吸困難もしくは疲労、胸痛または失神寸前を引き起こさないで、身体活動に制限はない。クラスⅠのPAH患者には治療は必要ない。NYHAによって分類されるクラスⅡのPAH患者は、身体活動に軽度の制限がある。これらの患者は、安静時には快適であるが、普通の身体活動は過度の呼吸困難もしくは疲労、胸痛または失神寸前を引き起こす。NYHAによって分類されるクラスⅢのPAH患者は、身体活動に著しい制限がある。安静時には快適であるが、クラスⅢのPAH患者は、普通未満の身体活動の結果として、過度の呼吸困難もしくは疲労、胸痛または失神寸前を経験する。NYHAによって分類されるクラスⅣのPAH患者は、症状なしでは身体活動を遂行することが全くできない。クラスⅣのPAH患者は、安静時に呼吸困難および／または疲労を経験する可能性があり、身体活動によって不快症状が増大する。クラスⅣのPAH患者では、しばしば右心不全の徴候が現れる。

10

【0006】

PAHを有する患者は、エンドセリン受容体アンタゴニスト（ERA）、5型ホスホジエステラーゼ（PDE-5）阻害剤、グアニル酸シクラーゼ刺激剤、プロスタノイド（例えば、プロスタサイクリン）またはそれらの組合せで治療される。ERAには、アブリセンタン（abrisentan）（L e t a i r i s（登録商標））、シタキセンタン、ボセンタン（T r a c l e e r（登録商標））およびマシテンタン（O p s u m i t（登録商標））が含まれる。PAHの治療に適応となるPDE-5阻害剤には、シルデナフィル（R e v a t i o（登録商標））、タダラフィル（A d c i r c a（登録商標））が含まれる。PAHの治療に適応となるプロスタノイドには、イロプロスト、エポプロステノール（epoprostenol）およびトレプロスチニル（R e m o d u l i n（登録商標））、T y v a s o（登録商標））が含まれる。認可されている1つのグアニル酸シクラーゼ刺激剤はリオシグアト（A d e m p a s（登録商標））である。さらに、患者はしばしば、上記化合物の組合せで治療される。

20

【0007】

門脈肺高血圧症は、門脈高血圧症と肺高血圧症の共存によって定義され、肝疾患の重篤な合併症である。門脈肺高血圧症の診断は、血行力学的基準：（1）門脈高血圧症および／または肝疾患（臨床診断－腹水症／静脈瘤／脾腫）、（2）安静時で $>25\text{ mmHg}$ の平均肺動脈圧、（3） $>240\text{ dynes/cm}^5$ の肺血管抵抗、（4） $<15\text{ mmHg}$ の肺動脈閉塞圧または $>12\text{ mmHg}$ の肺内外勾配をもとにする。PPHは、肝疾患の重篤な合併症であり、肝硬変に苦しむ患者の0.25～4％に存在している。今日、PPHは肝臓移植を紹介されるもののうちの4～6％における併存症である。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

PAHおよびPPHに対する治療があるにもかかわらず、現在のプロスタサイクリン療法は、強い毒性および忍容性の問題ならびに不便な服薬スケジュールの必要性を伴う。本発明は、より少ない毒性、より良好な忍容性およびより好都合な服薬スケジュールを提供する化合物および治療スケジュールを提供することによって、これらの要素への対処を克服する（overcomes addresses）。

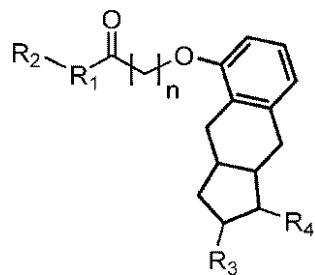
40

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の一態様では、式（I）：

【化 1】



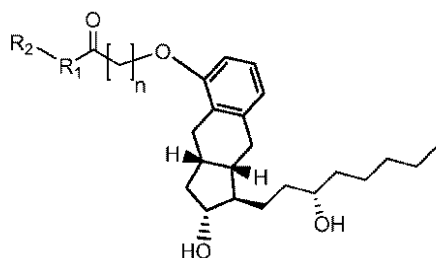
式 (I)

(式中、 R_1 はNH、OまたはSであり； R_2 は、H、直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニル、分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニル、アリール；アリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキル；アミノ酸またはペプチドであり； R_3 は、H、OH、O-アルキルまたはO-アルケニルであり； R_4 は、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルであり； n は0～5の整数である)
 のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩が提供され、ただし、プロスタサイクリン化合物はトレプロスチニルではない。

【0010】

本発明の別の態様では、式 (I I)：

【化 2】



式 (II)

(式中、 R_1 はNH、OまたはSであり； R_2 は、直鎖状もしくは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニルもしくは分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキル、アミノ酸またはペプチドであり； n は0～5の整数である)
 のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩が提供される。

【0011】

一実施形態では、1個または複数の水素原子が重水素で置き換えられている式 (I) および／または (I I) の化合物が提供される。したがって、一実施形態では、本発明は、1個または複数の重水素原子で置き換えられている式 (I) および／または (I I) の同位体種に関する。式 (I) および／または (I I) の同位体種は、生体液中の式 (I) および／または (I I) の化合物の濃度を正確に決定し、式 (I) および／または (I I) の化合物ならびにその同位体種の代謝パターンを決定するために使用することができる。本発明は、これらの重水素同位体種を含む組成物ならびに本明細書で示すような疾患および状態を治療する方法をさらに提供する。

【0012】

本発明の一実施形態では、 R_1 がNであり、 n が1である式 (I) もしくは (I I) の化合物または薬学的に許容される塩が提供される。他の実施形態では、 R_2 は、直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルまたは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである。他の実施形態では、 R_2 は、直鎖状 $C_6 \sim C_{12}$ アルキルまたは分枝状 $C_6 \sim C_{12}$ アルキルである。

【0013】

本発明の別の実施形態は、 R_1 がOであり、 n が1である式 (I) または (I I) の化

化合物を提供する。別の実施形態では、 R_1 がSであり、 n が1である式(I)または(II)の化合物が提供される。本発明のさらに別の実施形態では、 R_1 がNであり、 n が0である式(I)または(II)の化合物が提供される。

【0014】

本発明の別の実施形態は、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである式(I)または(II)のプロスタサイクリン化合物を提供する。他の実施形態では、 n は0または1である。さらに他の実施形態では、 R_1 はNまたはOである。さらに他の実施形態では、 R_2 は直鎖状 $C_6 \sim C_{16}$ アルキルである。さらに別の実施形態は、 R_1 がNであり、 R_2 が直鎖状 $C_6 \sim C_{18}$ アルキルであり、 n が1である式(1)または(II)のプロスタサイクリン化合物を提供する。さらに他の実施形態では、 R_2 は直鎖状 C_6 、 C_8 、 C_{10} 、 C_{12} または C_{14} アルキルである。

10

【0015】

本発明の別の実施形態は、 R_2 が分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである式(I)もしくは(II)のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩を提供する。他の実施形態では、 n は0または1である。さらに他の実施形態では、 R_1 はNまたはOである。さらに他の実施形態では、分枝状アルキルは、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシルまたはオクタデシルである。

【0016】

さらに別の実施形態では、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである式(I)もしくは(II)のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩が提供される。他の実施形態では、 n は0または1である。さらに他の実施形態では、 R_1 はNまたはOである。さらに他の実施形態では、分枝状アルキルは、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシルまたはオクタデシルである。

20

【0017】

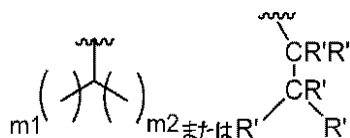
さらに別の実施形態では、 R_2 が分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである式(I)もしくは(II)のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩が提供される。他の実施形態では、 n は0または1である。さらに他の実施形態では、 R_1 はNまたはOである。さらに他の実施形態では、分枝状アルケニルは、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニルまたはオクタデセニルである。

30

【0018】

一実施形態では、 R_2 が対称性分枝状アルキルまたは非対称性分枝状アルキルである分枝鎖アルキルである式(I)もしくは(II)のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩が提供される。式(I)または(II)の一実施形態では、 R_1 はOまたはNであり、 R_2 は

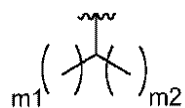
【化3】



40

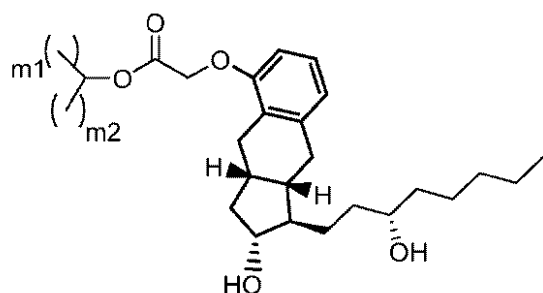
であり、 m_1 および m_2 は独立に、1～9から選択される整数であり、 R' は出現ごとに、独立に、H、直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_8$ アルケニルである。 m_1 および/または m_2 が2～9の整数である場合、炭素鎖の末端での m_1/m_2 は CH_3 であり、残りの m_1/m_2 基は CH_2 である。他の実施形態では、 n は0または1である。さらに他の実施形態では、 n は1であり、 R_1 はOであり、 R_2 は

【化 4】



であり、以下の化合物：

【化 5】



10

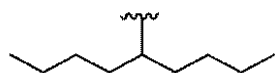
またはその薬学的に許容される塩が提供される。一実施形態では、m 1 および m 2 はどちらも 4 である。別の実施形態では、m 1 は 3 であり、m 2 は 4 である。さらに他の実施形態では、n は 1 である。

【0 0 1 9】

一実施形態では、式 (I) または (I I) の化合物が提供され、R₁ は O であり、R₂ は

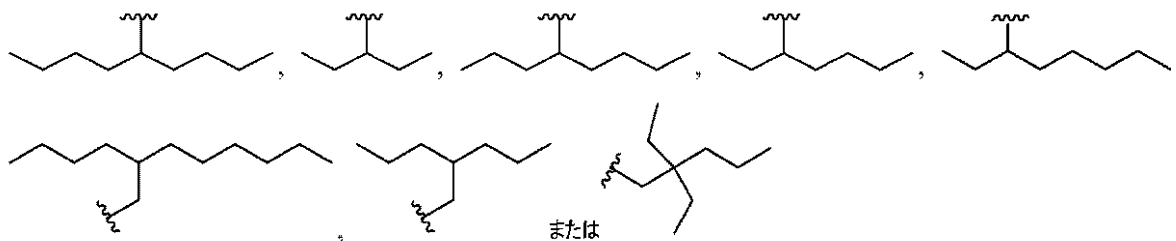
20

【化 6】



である。式 (I) または (I I) のさらに別の実施形態では、R₁ は O であり、R₂ は

【化 7】



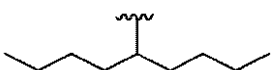
30

である。

【0 0 2 0】

一実施形態では、式 (I) または (I I) の化合物が提供され、R₁ は N であり、R₂ は

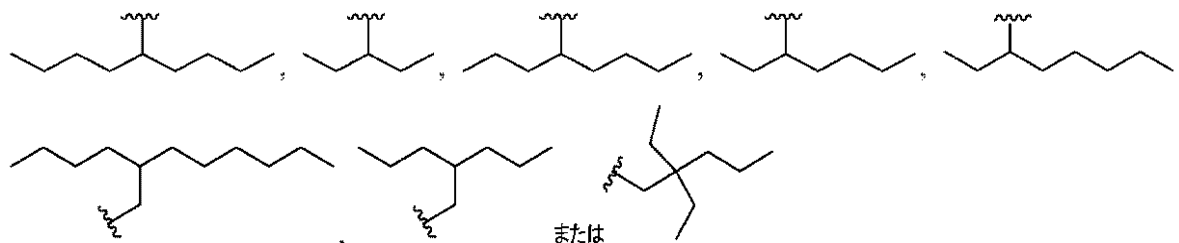
【化 8】



40

である。式 (I) または (I I) のさらに別の実施形態では、R₁ は N であり、R₂ は

【化 9】



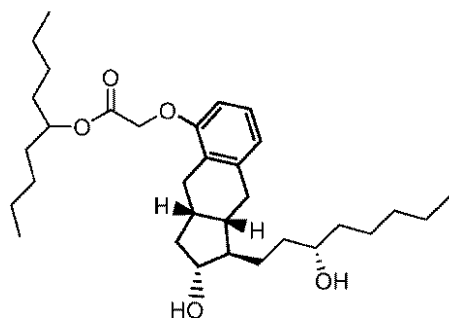
である。

【0021】

10

他の実施形態では、 n は 1 であり、以下の化合物：

【化 10】



20

（本明細書では 5-ノナニルトレプロスチニルまたは 5C9-TR と称する）が提供される。

【0022】

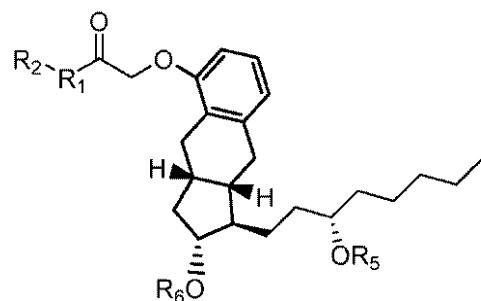
一実施形態では、 R_2 位に分枝状アルキルまたは分枝状アルケニル（例えば、本明細書で提供する式の R_2 は、5-ノナニル、3-ヘプチル、4-ヘプチル、4-オクチル、3-オクチル、2-オクチル、2-ジメチル-1-プロピル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、3-ペンチルである）を有する本明細書で提供する式のプロスタサイクリン化合物は、 R_2 位に直鎖アルコール鎖を有するプロスタサイクリン化合物に対してより遅い転換速度を示し、高い溶解性というさらなる利点を有する。

30

【0023】

本発明のさらに別の実施形態は、式 (III)：

【化 11】



式 (III),

40

（式中、 R_1 および R_2 は上記定義の通りであり、 R_5 および R_6 は、独立に、H、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、($C=O$)-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは ($C=O$)-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルから選択される）

のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩に関し、ただし、式 (III)

50

のプロスタサイクリン化合物はトレプロスチニルではない。

【0024】

本発明の別の態様は、式 (I)、(II) または (III) のプロスタサイクリン化合物を含むプロスタサイクリン組成物に関する。一実施形態では、プロスタサイクリン組成物は、式 (I)、(II) または (III) のプロスタサイクリン化合物および疎水性添加剤を含む。他の実施形態では、疎水性添加剤は、炭化水素、テルペンまたは疎水性脂質である。別の実施形態では、疎水性添加剤は、酢酸コレステリル、エチルステアレート、パルミテート、ミリステート、パルミチン酸パルミチル、酢酸トコフェロール、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、例えばパルミテート、ミリステート、ドデカノエート、デカノエート、オクタノエートまたはスクアランである。さらに他の実施形態では、疎水性添加剤はスクアランである。

10

【0025】

本発明の別の態様では、式 (I)、(II) または (III) のプロスタサイクリン化合物および両親媒性物質を含む組成物が提供される。一実施形態では、両親媒性物質は、ペグ化された脂質、界面活性剤またはブロックコポリマーである。他の実施形態では、プロスタサイクリン組成物は、式 (I)、(II) または (III) のプロスタサイクリン化合物およびペグ化された脂質を含む。他の実施形態では、ペグ化された脂質は、PEG 400、PEG 500、PEG 1000、PEG 2000、PEG 3000、PEG 4000 または PEG 5000 を含む。他の実施形態では、ペグ化された脂質の脂質成分は、ジミリスティルホスファチジルエタノールアミン (DMPE)、ジパルミトイルホスホエタノールアミン (DPE)、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン (DSPE)、ジミリスティルグリセロールグリセロール (DMG)、ジホスファチジルグリセロール (DPG)、ジステアロイルグリセロール (disteraroylglycerol) (DSG) と共有結合した PEG を含む。

20

【0026】

本発明の別の実施形態では、式 (I)、(II) または (III) のプロスタサイクリン化合物、疎水性添加剤および両親媒性物質を含む組成物が提供される。一実施形態では、両親媒性物質は、ペグ化された脂質、界面活性剤またはブロックコポリマーである。他の実施形態では、疎水性添加剤はスクアランである。他の実施形態では、ペグ化された脂質は、組成物中に存在し、PEG 400、PEG 500、PEG 1000、PEG 2000、PEG 3000、PEG 4000 または PEG 5000 を含む。

30

【0027】

本発明の別の態様では、肺高血圧症 (PH) を治療する方法が提供される。治療方法は、第 I 群 (PAH)、第 II 群、第 III 群、第 IV 群または第 V 群の PH の治療を含む。一実施形態では、PH を治療する方法は、それを必要とする患者における肺動脈高血圧症 (PAH) の治療を含む。一実施形態では、PAH を治療する方法は、治療を必要とする患者に、式 (I)、(II) もしくは (III) のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩あるいは式 (I)、(II) もしくは (III) のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与するステップを含む。他の実施形態では、投与は、皮下、経口、経鼻、静脈内または肺の投与経路である。肺投与の場合、式 (I)、(II) もしくは (III) の化合物または式 (I)、(II) もしくは (III) のプロスタサイクリン化合物を含む組成物を、噴霧器、乾燥粉末吸入器または定量式 (metered dose) 吸入器によって患者に投与する。

40

【0028】

本発明の別の態様では、それを必要とする患者における門脈肺高血圧症 (PPH) を治療する方法が提供される。一実施形態では、PPH を治療する方法は、治療を必要とする患者に、式 (I)、(II) もしくは (III) のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩あるいは式 (I)、(II) もしくは (III) のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与するステップを含む。他の実施形態では、投与は、皮下、経口、経鼻、静脈内または肺の投与経路である。肺投与

50

の場合、式 (I)、(II) もしくは (III) の化合物またはその薬学的に許容される塩あるいは式 (I)、(II) もしくは (III) のプロスタサイクリン化合物を含む組成物を、噴霧器、乾燥粉末吸入器または定量式吸入器によって患者に投与する。

【0029】

本発明の一実施形態では、噴霧剤を含む定量式吸入器によって患者の肺に式 (I)、(II) もしくは (III) のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、それを必要とする患者における PH、PAH または PPH を治療する方法が提供される。他の実施形態では、噴霧剤はフルオロカーボンである。一実施形態では、式 (I)、(II) もしくは (III) の化合物またはその薬学的に許容される塩を、定量式吸入器によって、PH、PAH または PPH 治療を必要とする患者の肺に投与し、投与は、1 日に 1 回、2 回または 3 回行う。式 (I)、(II) もしくは (III) の化合物または式 (I)、(II) もしくは (III) の化合物を含む組成物を、経口、経鼻、皮下、静脈内で、または肺に（例えば、噴霧、乾燥粉末吸入器または定量式吸入器によって）投与する実施形態では、患者への投与は、1 日に 1 回または 2 回である。一実施形態では、式 (I)、(II) もしくは (III) の化合物または式 (I)、(II) もしくは (III) の化合物を含む組成物を、治療を必要とする患者に 1 日に 1 回投与し、投与は、皮下、静脈内、経口、経鼻、または噴霧器、乾燥粉末吸入器もしくは定量式吸入器を使用したエアゾール化による肺への投与である。

10

【0030】

一実施形態では、本明細書で記載される化合物、組成物および方法で PH、PAH または PPH の治療を受ける患者は、トレプロスチニルを投与された場合に患者が経験する副作用の数または副作用の重症度と比較して、副作用の数の減少または副作用の重症度の低下を経験する。一実施形態では、副作用は患者の咳嗽応答 (cough response) であり、頻度および／または重症度は、トレプロスチニルを投与された場合に患者が経験する咳嗽応答の頻度および／または重症度と比較して低下する。

20

【0031】

別の実施形態では、本明細書で記載される PH、PAH または PPH 治療方法によって肺経路でそれを必要とする患者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルが肺経路によって（例えば、噴霧、乾燥粉末吸入器または定量式吸入器によって）患者に投与される場合のトレプロスチニルの肺排出半減期 ($t_{1/2}$) と比較して、プロスタサイクリン化合物および／またはその代謝産物トレプロスチニルの、より長い肺排出半減期 ($t_{1/2}$) を提供する。

30

【0032】

別の実施形態では、本明細書で記載される PH、PAH または PPH 治療方法によってそれを必要とする患者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルを患者に投与した場合のトレプロスチニルの全身排出半減期 ($t_{1/2}$) と比較して、プロスタサイクリン化合物および／またはその代謝産物トレプロスチニルの、より長い全身半減期 ($t_{1/2}$) を提供する。他の実施形態では、プロスタサイクリン化合物およびトレプロスチニルの投与は、皮下または静脈内投与を含む。

【0033】

別の実施形態では、PH、PAH または PPH 治療を必要とする患者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルを患者に投与した場合のトレプロスチニルのそれぞれの肺または血漿 C_{max} と比較して、トレプロスチニルの、より高い平均肺 C_{max} および／またはより低い血漿 C_{max} を患者に提供する。

40

【0034】

別の実施形態では、PH（例えば、PAH）または PPH 治療を必要とする患者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルを患者に投与した場合のトレプロスチニルの平均肺または血漿曲線下面積 ($AUC_{0 \sim t}$) と比較して、プロスタサイクリン化合物および／またはその代謝産物トレプロスチニルの、より大きい平均肺または血漿曲線下面積 ($AUC_{0 \sim t}$) を提供する。さらに別の実施形態では、それを必要とする患

50

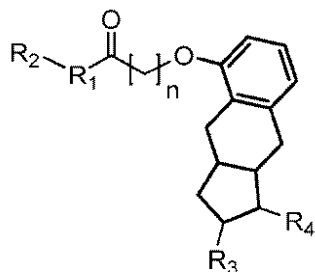
者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルを患者に投与した場合のトレプロスチニルの肺または血漿ピーク濃度までの時間 (t_{max}) と比較して、プロスタサイクリン化合物および／またはその代謝産物トレプロスチニルの、より長い肺または血漿ピーク濃度までの時間 (t_{max}) を提供する。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 (I) :

【化 201】



式 (I)

(式中、 R_1 は NH、O または S であり；

R_2 は、直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニル、分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキル；アミノ酸またはペプチドであり；

R_3 は、H、OH、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルコキシ、O-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、O ($C=O$) -任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは O ($C=O$) -任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルであり；

R_4 は、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルであり；

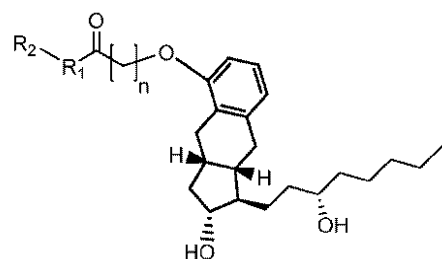
n は 0 ～ 5 の整数である)

のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2)

式 (II) :

【化 202】



式 (II)

(式中、 R_1 は NH、O または S であり；

R_2 は、直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニル、分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキル；アミノ酸またはペプチドであり；

n は 0 ～ 5 の整数である)

のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3)

R_2 が、直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルまたは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニル、分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニルであり、 n が 0 または 1 である、項

10

20

30

40

50

目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4)

R_2 が、アミノ酸、または 2 ～ 10 個のアミノ酸を含むペプチドである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 5)

R_1 が N である、項目 1 ～ 4 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 6)

R_1 が O である、項目 1 ～ 4 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7)

R_1 が S である、項目 1 ～ 4 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

10

(項目 8)

n が 0 である、項目 1 ～ 7 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 9)

n が 1 である、項目 1 ～ 7 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 10)

R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 11)

R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

20

(項目 12)

R_2 が分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 13)

R_2 が、分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 14)

R_2 が、アリールまたはアリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 15)

30

R_2 がアリールである、項目 14 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 16)

前記アリールが $C_5 \sim C_{10}$ アリールである、項目 15 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 17)

前記アリールがフェニル、ナフチル、チエニル、インドリルまたはアントラセニルである、項目 16 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 18)

アリール基が縮合環構造を含む、項目 15 または 16 に記載のプロスタサイクリン化合物。

40

(項目 19)

R_2 がアリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 14 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 20)

R_2 がアリール- $C_5 \sim C_{18}$ である、項目 19 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 21)

前記アリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキルが $C_5 \sim C_{10}$ アリールを含む、項目 19 または 20 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 22)

R_2 がペンチルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 10 のいずれか一項に記載のプロスタサ

50

イクリン化合物。

(項目 2 3)

R₂ がヘキシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 4)

R₂ がヘプチルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 5)

R₂ がオクチルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 6)

R₂ がノニルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 7)

R₂ がデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 8)

R₂ がウンデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 2 9)

R₂ がドデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 0)

R₂ がトリデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 1)

R₂ がテトラデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 2)

R₂ がペンタデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 3)

R₂ がヘキサデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 4)

R₂ がヘプタデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 5)

R₂ がオクタデシルである、項目 1 ～ 3 および 5 ～ 1 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 6)

R₂ が、直鎖状 C₅ アルケニル、直鎖状 C₆ アルケニル、直鎖状 C₈ アルケニル、直鎖状 C₁₀ アルケニル、直鎖状 C₁₂ アルケニル、直鎖状 C₁₄ アルケニル、直鎖状 C₁₆ アルケニルまたは直鎖状 C₁₈ アルケニルである、項目 1 ～ 3、5 ～ 9 および 1 1 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 7)

R₃ が OH である、項目 1 および 3 ～ 3 6 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 3 8)

R₃ が H である、項目 1 および 3 ～ 3 6 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化

10

20

30

40

50

合物。

(項目 3 9)

R_4 が O-アルキルである、項目 1 および 3 ~ 3 6 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 0)

n が 1 であり、 R_1 が O であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 1)

n が 1 であり、 R_1 が S であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 2)

n が 1 であり、 R_1 が N であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 3)

n が 0 であり、 R_1 が N であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 4)

R_2 が、直鎖状 C_5 アルキル、直鎖状 C_6 アルキル、直鎖状 C_8 アルキル、直鎖状 C_{10} アルキル、直鎖状 C_{12} アルキル、直鎖状 C_{14} アルキル、直鎖状 C_{16} アルキルまたは直鎖状 C_{18} アルキルである、項目 4 0 ~ 4 3 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 5)

n が 1 であり、 R_1 が O であり、 R_2 が直鎖状 $C_{10} \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_3 が OH であり、 R_4 がヒドロキシル置換 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルである、項目 1 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 6)

n が 1 であり、 R_1 が S であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_3 が OH であり、 R_4 がヒドロキシル置換 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルである、項目 1 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 7)

n が 1 であり、 R_1 が N であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_3 が OH であり、 R_4 がヒドロキシル置換 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルである、項目 1 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 8)

n が 0 であり、 R_1 が N であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_3 が OH であり、 R_4 がヒドロキシル置換 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルである、項目 1 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 4 9)

R_4 がヒドロキシル置換 $C_5 \sim C_{10}$ アルキルであり、前記ヒドロキシルが R_4 基の C_2 位に存在する、項目 4 5 ~ 4 8 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 5 0)

n が 1 であり、 R_1 が O であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 5 1)

n が 1 であり、 R_1 が S であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 5 2)

n が 1 であり、 R_1 が N であり、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、項目 1 または 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 5 3)

nが0であり、R₁がNであり、R₂が直鎖状C₅～C₁₈アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目54)

R₂が、直鎖状C₅アルキル、直鎖状C₆アルキル、直鎖状C₈アルキル、直鎖状C₁₀アルキル、直鎖状C₁₂アルキル、直鎖状C₁₄アルキル、直鎖状C₁₆アルキルまたは直鎖状C₁₈アルキルである、項目50～53のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目55)

nが1であり、R₁がOであり、R₂が直鎖状または分枝状C₅～C₁₈アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

10

(項目56)

nが1であり、R₁がSであり、R₂が直鎖状または分枝状C₅～C₁₈アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目57)

nが1であり、R₁がNであり、R₂が直鎖状または分枝状C₅～C₁₈アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目58)

nが0であり、R₁がNであり、R₂が直鎖状または分枝状C₅～C₁₈アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目59)

20

R₂が、直鎖状もしくは分枝状C₅アルキル、直鎖状C₆アルキル、直鎖状C₈アルキル、直鎖状もしくは分枝状C₁₀アルキル、直鎖状もしくは分枝状C₁₂アルキル、直鎖状もしくは分枝状C₁₄アルキル、直鎖状もしくは分枝状C₁₆アルキルまたは直鎖状もしくは分枝状C₁₈アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目60)

nが1であり、R₁がOであり、R₂が直鎖状または分枝状C₅～C₁₈アルケニルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目61)

nが1であり、R₁がSであり、R₂が直鎖状または分枝状C₅～C₁₈アルケニルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

30

(項目62)

nが1であり、R₁がNであり、R₂が直鎖状または分枝状C₅～C₁₈アルケニルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目63)

nが0であり、R₁がNであり、R₂が直鎖状または分枝状C₅～C₁₈アルケニルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目64)

R₂が、直鎖状もしくは分枝状C₅アルケニル、直鎖状C₆アルケニル、直鎖状C₈アルケニル、直鎖状もしくは分枝状C₁₀アルケニル、直鎖状もしくは分枝状C₁₂アルケニル、直鎖状もしくは分枝状C₁₄アルケニル、直鎖状もしくは分枝状C₁₆アルケニルまたは直鎖状もしくは分枝状C₁₈アルケニルである、項目1～3および5～9のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物。

40

(項目65)

1個または複数の水素原子が重水素原子で置き換えられている、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目66)

R₁がOであり、R₂が対称性分枝状アルキルまたは非対称性分枝状アルキルである、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目67)

50

5-ノナニルトレプロスチニル（5C9-TR）である、項目66に記載のプロスタサイクリン化合物。

（項目68）

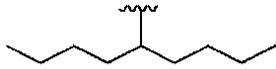
R₂部分がR異性体とS異性体の混合物である、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

（項目69）

R₂部分がR異性体またはS異性体である、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

（項目70）

R₂が
【化203】

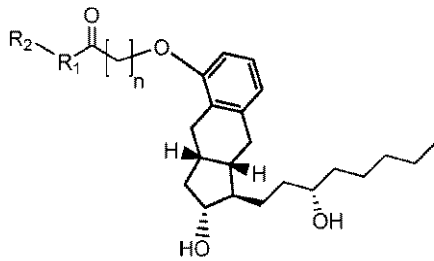


10

である、項目1または2に記載のプロスタサイクリン化合物。

（項目71）

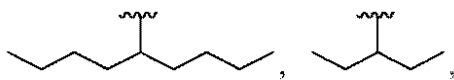
式（II）
【化204】



式（II）

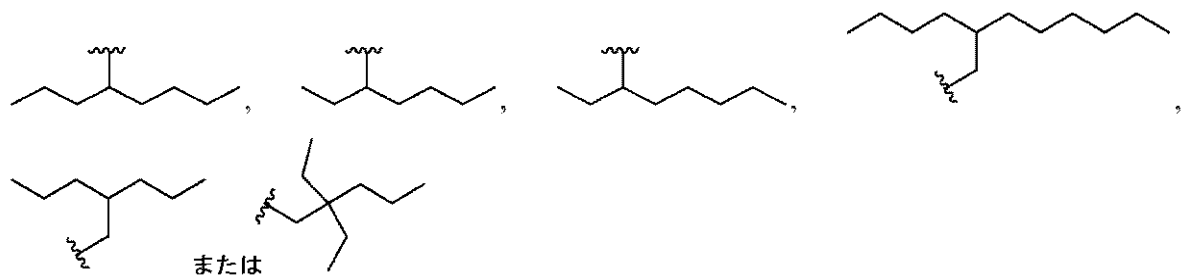
20

（式中、nは1であり、R₁はNH、OまたはSであり、R₂は
【化205】



30

【化206】



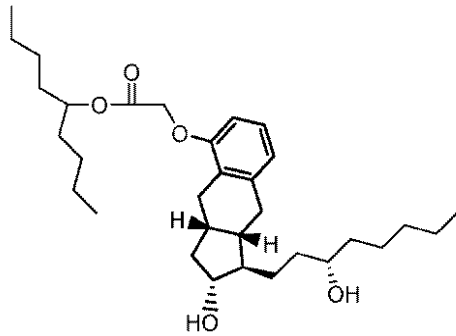
40

である）
のプロスタサイクリン化合物。

（項目72）

R₁がOであり、前記化合物が以下の構造：

【化 2 0 7】



10

を有する、項目 1 6 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7 3)

n が 1 であり、 R_1 が NH、O または S であり、 R_2 が 5-ノナニル、4-ヘプチル、4-オクチル、3-オクチル、2-ジメチル-1-プロピル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチルおよび 3-ペンチルからなる群から選択される、項目 2 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7 4)

R_1 が O であり、 R_2 が 5-ノナニルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

20

(項目 7 5)

R_1 が O であり、 R_2 が 4-ヘプチルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7 6)

R_1 が O であり、 R_2 が 4-オクチルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7 7)

R_1 が O であり、 R_2 が 3-オクチルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 7 8)

R_1 が O であり、 R_2 が 2-ジメチル-1-プロピルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

30

(項目 7 9)

R_1 が O であり、 R_2 が 3, 3-ジメチル-1-ブチルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 0)

R_1 が O であり、 R_2 が 2-エチル-1-ブチルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 1)

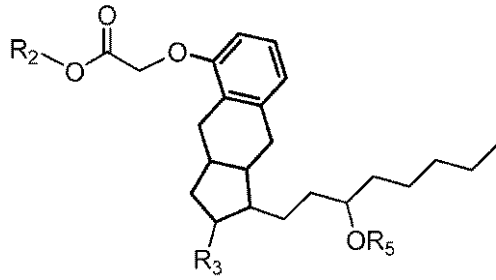
R_1 が O であり、 R_2 が 3-ペンチルである、項目 7 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

40

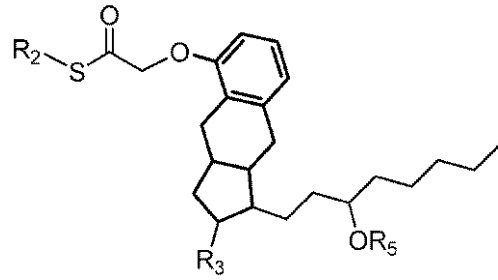
(項目 8 2)

式 (I a'')、(I b'')、(I c'') または (I d'')

【化 2 0 8】

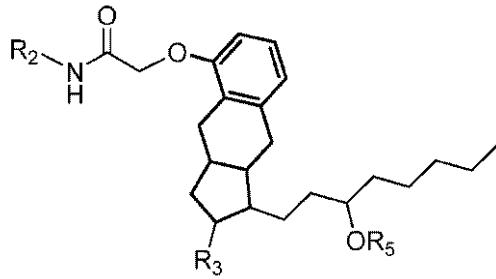


式 (Ia'')

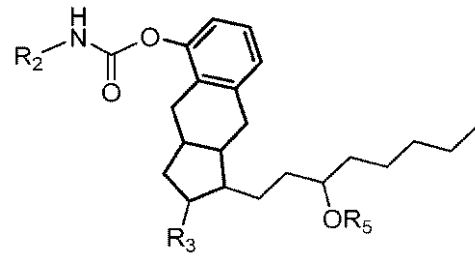


式 (Ib'')

10



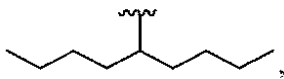
式 (Ic'')



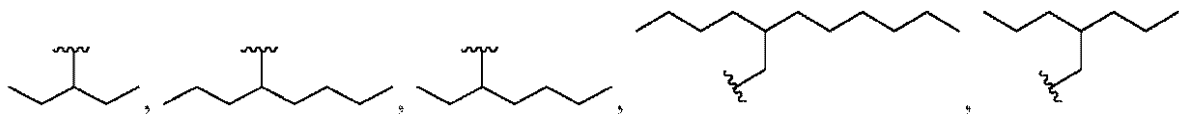
式 (Id'')

20

(式中、 R_3 はOHであり； R_2 はH、
【化 2 0 9】

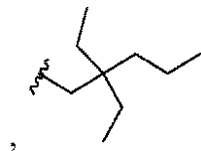


【化 2 1 0】



30

【化 2 1 1】



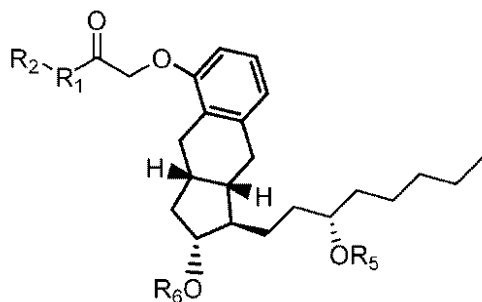
40

および直鎖状 $C_6 \sim C_{16}$ アルキルからなる群から選択される)
によるプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 3)

式 (I I I)

【化 2 1 2】



式 (III),

10

(式中、

R₁ は NH、O または S であり；R₂ は、直鎖状 C₅～C₁₈ アルキル、分枝状 C₅～C₁₈ アルキル、直鎖状 C₂～C₁₈ アルケニル、分枝状 C₃～C₁₈ アルケニル、アリール、アリール-C₁～C₁₈ アルキル；アミノ酸またはペプチドであり；R₅ および R₆ は独立に、H、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 C₁～C₁₅ アルキル、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 C₂～C₁₅ アルケニル、(C=O) - 任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 C₁～C₁₅ アルキルまたは (C=O) - 任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 C₂～C₁₅ アルケニルから選択される

20

のプロスタサイクリン化合物であって、ただし、トレプロスチニルではない式 (III) のプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 4)

R₁ が NH であり、R₂ が直鎖状 C₅～C₁₈ アルキルであり、R₅ が H であり、R₆ が H である、項目 8 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 5)

R₁ が O であり、R₂ が直鎖状 C₅～C₁₈ アルキルであり、R₅ が H であり、R₆ が H である、項目 8 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 6)

R₂ が直鎖状 C₆～C₁₂ アルキルである、項目 8 4 に記載のプロスタサイクリン化合物。

30

(項目 8 7)

R₂ が直鎖状 C₁₀～C₁₈ アルキルである、項目 8 5 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 8)

R₂ が直鎖状 C₆～C₁₀ アルキルである、項目 8 6 に記載のプロスタサイクリン化合物。

(項目 8 9)

R₁ が S であり、R₂ が直鎖状 C₆～C₁₈ アルキルであり、R₅ が H であり、R₆ が H である、項目 8 3 に記載のプロスタサイクリン化合物。

40

(項目 9 0)

項目 1～8 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物の薬学的に許容される塩。

(項目 9 1)

項目 1～9 0 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩、および両親媒性物質を含む組成物。

(項目 9 2)

前記両親媒性物質が、ペグ化された脂質、界面活性剤、脂肪酸またはブロックコポリマーである、項目 9 1 に記載の組成物。

50

<u>(項目 9 3)</u>	
前記両親媒性物質が界面活性剤である、項目 9 2 に記載の組成物。	
<u>(項目 9 4)</u>	
前記界面活性剤が非イオン性である、項目 9 3 に記載の組成物。	
<u>(項目 9 5)</u>	
前記両親媒性物質が脂肪酸である、項目 9 1 に記載の組成物。	
<u>(項目 9 6)</u>	
前記ブロックコポリマーが、PEO-PPG-PEO または PEO-ポリ (イソプレン) -PEO である、項目 9 2 に記載の組成物。	
<u>(項目 9 7)</u>	10
前記両親媒性物質がペグ化された脂質である、項目 9 2 に記載の組成物。	
<u>(項目 9 8)</u>	
前記ペグ化された脂質が、PEG 400、PEG 500、PEG 1000、PEG 2000、PEG 3000、PEG 4000 または PEG 5000 を含む、項目 9 7 に記載の組成物。	
<u>(項目 9 9)</u>	
前記ペグ化された脂質が PEG 1000 を含む、項目 9 8 に記載の組成物。	
<u>(項目 1 0 0)</u>	
前記ペグ化された脂質が PEG 2000 を含む、項目 9 8 に記載の組成物。	20
<u>(項目 1 0 1)</u>	
前記脂質がコレステロールである、項目 9 7 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の組成物。	
<u>(項目 1 0 2)</u>	
前記脂質がリン脂質である、項目 9 7 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の組成物。	
<u>(項目 1 0 3)</u>	
前記脂質がジステアロイルホスファチジルエタノールアミン (DSPC) である、項目 9 7 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の組成物。	
<u>(項目 1 0 4)</u>	
前記脂質がジミリスチルホスホエタノールアミン (DMPC) である、項目 9 7 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の組成物。	
<u>(項目 1 0 5)</u>	30
前記脂質がジステアロイルグリセロール (DSG) である、項目 9 7 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の組成物。	
<u>(項目 1 0 6)</u>	
前記ペグ化された脂質がコレステロール-PEG 2000、DSPC-PEG 1000 または DSG-PEG 2000 である、項目 9 7 に記載の組成物。	
<u>(項目 1 0 7)</u>	
疎水性添加剤をさらに含む、項目 9 1 ~ 1 0 6 のいずれか一項に記載の組成物。	
<u>(項目 1 0 8)</u>	
前記疎水性添加剤が、炭化水素、テルペンまたは疎水性脂質、アルキルエステル、コレステリルエステル、モノ、ジ、トリアルキルグリセリドである、項目 1 0 7 に記載の組成物。	40
<u>(項目 1 0 9)</u>	
前記疎水性添加剤が炭化水素である、項目 1 0 7 または 1 0 8 に記載の組成物。	
<u>(項目 1 1 0)</u>	
前記疎水性添加剤がテルペンである、項目 1 0 7 または 1 0 8 に記載の組成物。	
<u>(項目 1 1 1)</u>	
前記疎水性添加剤が疎水性脂質である、項目 1 0 7 または 1 0 8 に記載の組成物。	
<u>(項目 1 1 2)</u>	
前記テルペンがスクアランである、項目 1 1 0 に記載の組成物。	
<u>(項目 1 1 3)</u>	50

水性媒体中のナノ粒子懸濁液を含む、項目 9 1 ～ 1 1 2 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 1 4)

乾燥粉末として処方された、項目 9 1 ～ 1 1 2 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 1 1 5)

項目 1 ～ 8 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を含む乾燥粉末組成物。

(項目 1 1 6)

項目 1 ～ 8 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩および噴霧剤を含む組成物。

(項目 1 1 7)

前記噴霧剤がヒドロフルオロアルカンである、項目 9 0 に記載の組成物。

(項目 1 1 8)

肺高血圧症 (PH) の治療を必要とする患者における肺高血圧症 (PH) を治療する方法であって、前記患者に、有効量の項目 1 ～ 8 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または項目 9 1 ～ 1 1 7 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 1 1 9)

前記患者がWHOの第 I 群の PH 患者である、項目 1 1 8 に記載の方法。

(項目 1 2 0)

前記患者がWHOの第 I I 群の PH 患者である、項目 1 1 8 に記載の方法。

(項目 1 2 1)

前記患者がWHOの第 I I I 群の PH 患者である、項目 1 1 8 に記載の方法。

(項目 1 2 2)

前記患者がWHOの第 I V 群の PH 患者である、項目 1 1 8 に記載の方法。

(項目 1 2 3)

前記患者がWHOの第 V 群の PH 患者である、項目 1 1 8 に記載の方法。

(項目 1 2 4)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を前記患者の肺に投与する、項目 1 1 8 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはプロスタサイクリン組成物を、前記患者に、経口、経鼻、静脈内または皮下で投与する、項目 1 1 8 ～ 1 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 6)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を、定量式吸入器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 1 8 ～ 1 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 7)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を、乾燥粉末吸入器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 2 4 に記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはプロスタサイクリン組成物を、噴霧器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 1 8 ～ 1 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 9)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩の投与が、トレプロスチニルまたはイロprostを投与した場合に前記患者によって経験される副作用の数または副作用の重症度と比較して、前記患者によって経験される副作用の数の減少または前記患者によって経験される副作用の重症度の低下をもたらす、項目 1 1 8 ～ 1 2 4 および 1 2 6 ～ 1 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3 0)

10

20

30

40

50

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩の投与が、トレプロスチニルまたはイロprostを投与した場合に前記患者によって経験される副作用の数または副作用の重症度と比較して、前記患者によって経験される副作用の数の減少または前記患者によって経験される副作用の重症度の低下をもたらす、項目125に記載の方法。

(項目131)

前記副作用の重症度の低下が、咳嗽応答の頻度または重症度の低下である、項目129に記載の方法。

(項目132)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を1日1回投与する、項目118～131のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目133)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を1日2回投与する、項目118～131のいずれか一項に記載の方法。

(項目134)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を、1日3回またはそれ超投与する、項目118～131のいずれか一項に記載の方法。

(項目135)

前記噴霧器が振動メッシュ噴霧器である、項目128に記載の方法。

(項目136)

20

肺動脈高血圧症(PAH)の治療を必要とする患者における肺動脈高血圧症(PAH)を治療する方法であって、前記患者に、有効量の項目1～89のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法。

(項目137)

肺動脈高血圧症(PAH)の治療を必要とする患者における肺動脈高血圧症(PAH)を治療する方法であって、前記患者に、有効量の項目91～117のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン組成物を投与するステップを含む方法。

(項目138)

前記患者が、ニューヨーク心臓協会(NYHA)によって分類されているクラスIのPAH患者である、項目136または137に記載の方法。

30

(項目139)

前記患者が、ニューヨーク心臓協会(NYHA)によって分類されているクラスIIのPAH患者である、項目136または137に記載の方法。

(項目140)

前記患者が、ニューヨーク心臓協会(NYHA)によって分類されているクラスIIIのPAH患者である、項目136または137に記載の方法。

(項目141)

前記患者が、ニューヨーク心臓協会(NYHA)によって分類されているクラスIVのPAH患者である、項目136または137に記載の方法。

40

(項目142)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を前記患者の肺に投与する、項目136または137に記載の方法。

(項目143)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはプロスタサイクリン組成物を、前記患者に、経口、経鼻、静脈内または皮下で投与する、項目136～142のいずれか一項に記載の方法。

(項目144)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を、定量式吸入器によって前記患者の肺に投与する、項目136に記載の方法。

50

(項目 1 4 5)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を、乾燥粉末吸入器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 3 6 に記載の方法。

(項目 1 4 6)

前記有効量のプロスタサイクリン組成物を、噴霧器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 3 7 に記載の方法。

(項目 1 4 7)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物、その薬学的に許容される塩またはプロスタサイクリン組成物を、噴霧器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 3 6 ～ 1 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 1 4 8)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物、その薬学的に許容される塩またはプロスタサイクリン組成物の投与が、トレプロスチニルまたはイロprostを投与した場合に前記患者によって経験される副作用の数または副作用の重症度と比較して、前記患者によって経験される副作用の数の減少または前記患者によって経験される副作用の重症度の低下をもたらす、項目 1 3 6 ～ 1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4 9)

前記副作用の重症度の低下が咳嗽応答の重症度の低下である、項目 1 4 8 に記載の方法。

(項目 1 5 0)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を 1 日 1 回投与する、項目 1 3 6 ～ 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 1 5 1)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を 1 日 2 回投与する、項目 1 3 6 ～ 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 2)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物を、1 日 3 回またはそれ超投与する、項目 1 3 6 ～ 1 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 3)

前記噴霧器が振動メッシュ噴霧器である、項目 1 4 7 に記載の方法。

30

(項目 1 5 4)

慢性血栓塞栓性肺高血圧症の治療を必要とする患者における慢性血栓塞栓性肺高血圧症を治療する方法であって、前記患者に、有効量の項目 1 ～ 8 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物もしくはその薬学的に許容される塩または項目 9 1 ～ 1 1 7 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 1 5 5)

門脈肺高血圧症 (P P H) の治療を必要とする患者における門脈肺高血圧症 (P P H) を治療する方法であって、前記患者に、有効量の項目 1 ～ 8 9 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法。

40

(項目 1 5 6)

門脈肺高血圧症 (P P H) の治療を必要とする患者における門脈肺高血圧症 (P P H) を治療する方法であって、前記患者に、有効量の項目 9 1 ～ 1 1 7 のいずれか一項に記載のプロスタサイクリン組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 1 5 7)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物、その薬学的に許容される塩または組成物を前記患者の肺に投与する、項目 1 5 4 ～ 1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 8)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物、その薬学的に許容される塩、またはプロスタサイクリン組成物を前記患者に経口、経鼻、静脈内または皮下で投与する、項目 1 5 4 ～

50

1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5 9)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を、定量式吸入器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 5 4 または 1 5 5 に記載の方法。

(項目 1 6 0)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を、乾燥粉末吸入器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 5 4 または 1 5 5 に記載の方法。

(項目 1 6 1)

前記有効量のプロスタサイクリン組成物を、噴霧器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 5 4 ～ 1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 1 6 2)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物、その薬学的に許容される塩またはプロスタサイクリン組成物を、噴霧器によって前記患者の肺に投与する、項目 1 5 4 ～ 1 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 3)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物、その薬学的に許容される塩またはプロスタサイクリン組成物の投与が、トレプロスチニルまたはイロprostを投与した場合に前記患者によって経験される副作用の数または副作用の重症度と比較して、前記患者によって経験される副作用の数の減少または前記患者によって経験される副作用の重症度の低下をもたらす、項目 1 5 4 ～ 1 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 1 6 4)

前記副作用の重症度の低下が咳嗽応答の重症度の低下である、項目 1 6 3 に記載の方法。

(項目 1 6 5)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を 1 日 1 回投与する、項目 1 5 4 ～ 1 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 6)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を 1 日 2 回投与する、項目 1 5 4 ～ 1 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6 7)

前記有効量のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩を 1 日 3 回投与する、項目 1 5 4 ～ 1 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 1 6 8)

前記噴霧器が振動メッシュ噴霧器である、項目 1 6 2 に記載の方法。

(項目 1 6 9)

前記プロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩のそれを必要とする前記患者への投与が、トレプロスチニルを前記患者に投与した場合のトレプロスチニルの平均肺曲線下面積 $AUC_{0 \sim t}$ または血漿曲線下面積 $AUC_{0 \sim t}$ と比較して、前記プロスタサイクリン化合物および／またはトレプロスチニルのより大きい平均肺曲線下面積 ($AUC_{0 \sim t}$) または血漿曲線下面積 ($AUC_{0 \sim t}$) をもたらす、項目 1 1 8 ～ 1 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 1 7 0)

前記プロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩のそれを必要とする患者への投与が、トレプロスチニルを前記患者に投与した場合のトレプロスチニルの肺ピーク濃度または血漿ピーク濃度までの時間 t_{max} と比較して、前記プロスタサイクリン化合物および／またはトレプロスチニルのより大きい肺ピーク濃度または血漿ピーク濃度までの時間 (t_{max}) をもたらす、項目 1 1 8 ～ 1 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7 1)

前記プロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩のそれを必要とする患者への投与が、トレプロスチニルの肺排出半減期 $t_{1/2}$ と比較して、前記プロスタサイ

50

クリン化合物および／またはトレプロスチニルのより長い肺排出半減期 ($t_{1/2}$) をもたらす、項目 118～168 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 172)

エアゾール化された形態の項目 91～117 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 173)

エアゾール粒子の MMAD が、アンダーソンカスケードインパクト (ACI) または次世代インパクト (NGI) で測定して、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $5\ \mu\text{m}$ 、または約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $4\ \mu\text{m}$ 、または約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ または約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $2\ \mu\text{m}$ である、項目 172 に記載の組成物。

(項目 174)

エアゾール粒子の MMAD が、カスケードインパクションで、例えば ACI または NGI で測定して、約 $5\ \mu\text{m}$ もしくはそれ未満、約 $4\ \mu\text{m}$ もしくはそれ未満、約 $3\ \mu\text{m}$ もしくはそれ未満、約 $2\ \mu\text{m}$ もしくはそれ未満または約 $1\ \mu\text{m}$ もしくはそれ未満である、項目 172 に記載の組成物。

(項目 175)

エアゾール粒子の FPF が、ACI または NGI で測定して約 50% より大きいまたはそれに等しい、ACI または NGI で測定して約 60% より大きいまたはそれに等しい、あるいは ACI または NGI で測定して約 70% より大きいまたはそれに等しい、項目 172～174 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 176)

エアゾール粒子の FPF が、NGI または ACI で測定して、約 50%～約 80%、約 50%～約 70% または約 50%～約 60% である、項目 172～174 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 177)

噴霧化組成物の MMAD が、ACI または NGI で測定して、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $5\ \mu\text{m}$ 、または約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $4\ \mu\text{m}$ 、または約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ または約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $2\ \mu\text{m}$ である、項目 128、147 および 162 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 178)

噴霧化組成物の FPF が、ACI または NGI で測定して約 50% より大きいまたはそれに等しい、ACI または NGI で測定して約 60% より大きいまたはそれに等しい、あるいは ACI または NGI で測定して約 70% より大きいまたはそれに等しい、項目 128、147 および 162 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 179)

投与された乾燥粉末組成物の MMAD が、NGI または ACI で測定して、約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $10\ \mu\text{m}$ 、または約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $9\ \mu\text{m}$ 、または約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $8\ \mu\text{m}$ 、または約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $7\ \mu\text{m}$ 、または約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $6\ \mu\text{m}$ 、または約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $5\ \mu\text{m}$ 、または約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $4\ \mu\text{m}$ 、または約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $3\ \mu\text{m}$ または約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $2\ \mu\text{m}$ の直径である、項目 127、145、146 および 160 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 180)

投与された乾燥粉末の FPF が、ACI または NGI で測定して、約 40%～約 80%、約 40%～約 70%、約 40%～約 60% または約 40%～約 50% である、項目 127、145、146 および 160～161 のいずれか一項に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図 1A】図 1A は、トレプロスチニル化合物の自然加水分解率 $v s$. 時間を示すグラフである。(C3: プロピルエステル、C4: ブチルエステル、C5: ペンチルエステル、C6: ヘキシルエステル、C8: オクチルエステルおよび C10: デシルエステル)。

【0036】

【図 1B】図 1B は、水性緩衝液に溶解したトレプロスチニル化合物、およびペグ化された脂質を含むトレプロスチニル組成物の種々の時点 (15 min、30 min、60 min)

10

20

30

40

50

n) でのアルキル鎖のエステラーゼ媒介加水分解率を示すグラフである。

【0037】

【図2】図2は、アルキルエステル鎖長の関数としての、ペグ化された脂質を含む処方物中の種々のトレプロスチニルアルキルエステルについての平均粒径のグラフである。アルキル鎖は、トレプロスチニルのカルボン酸部分に存在する。PDは多分散度である。

【0038】

【図3A】図3A、3Bおよび3Cは、 $10\text{ }\mu\text{M}$ (図3A)、 $1\text{ }\mu\text{M}$ (図3B) または $0.1\text{ }\mu\text{M}$ (図3C) のトレプロスチニルおよびトレプロスチニルアルキルエステル組成物に応答した、CHO-K1-P4細胞 (2.5×10^4 細胞/ウェル) の相対cAMP応答 vs. 時間のグラフである。(C6:ヘキシルエステル、C8:オクチルエステル、C10:デシルエステル)。

10

【図3B】図3A、3Bおよび3Cは、 $10\text{ }\mu\text{M}$ (図3A)、 $1\text{ }\mu\text{M}$ (図3B) または $0.1\text{ }\mu\text{M}$ (図3C) のトレプロスチニルおよびトレプロスチニルアルキルエステル組成物に応答した、CHO-K1-P4細胞 (2.5×10^4 細胞/ウェル) の相対cAMP応答 vs. 時間のグラフである。(C6:ヘキシルエステル、C8:オクチルエステル、C10:デシルエステル)。

【図3C】図3A、3Bおよび3Cは、 $10\text{ }\mu\text{M}$ (図3A)、 $1\text{ }\mu\text{M}$ (図3B) または $0.1\text{ }\mu\text{M}$ (図3C) のトレプロスチニルおよびトレプロスチニルアルキルエステル組成物に応答した、CHO-K1-P4細胞 (2.5×10^4 細胞/ウェル) の相対cAMP応答 vs. 時間のグラフである。(C6:ヘキシルエステル、C8:オクチルエステル、C10:デシルエステル)。

20

【0039】

【図4】図4は、 $5\text{ }\mu\text{M}$ トレプロスチニルおよびトレプロスチニルアルキルエステル組成物に応答した、CHO-K1-P4細胞 (2.5×10^4 細胞/ウェル) の相対cAMP応答 vs. 時間のグラフである。(C6:ヘキシルエステル、C8:オクチルエステル、C10:デシルエステル、C12:ドデシルエステル)。

【0040】

【図5】図5は、 $5\text{ }\mu\text{M}$ でのトレプロスチニルおよび種々のトレプロスチニルアルキルエステル化合物によるチャレンジに応答した、CHO-K1-P4細胞 (2.5×10^4 細胞/ウェル) の相対cAMP応答 vs. 時間のグラフである。

30

【0041】

【図6】図6は、修正GloSensorアッセイで測定した、トレプロスチニルならびに噴霧化および非噴霧化トレプロスチニルアルキルエステル組成物によるチャレンジに
応答した、CHO-K1-P4細胞 (2.5×10^4 細胞/ウェル) の相対cAMP活性 vs. 時間のグラフである。「(N)」は噴霧化組成物を示す。

【0042】

【図7】図7は、種々の投薬量および時点での、CHO-K1-P4細胞 (2.5×10^4 細胞/ウェル) の相対cAMP応答 vs. 遊離トレプロスチニルのグラフである。

【0043】

【図8】図8は、種々の投薬量および時点での、CHO-K1-P4細胞 (2.5×10^4 細胞/ウェル) の相対cAMP応答 vs. T554 (C₂-TR) トレプロスチニルアルキルエステル組成物チャレンジのグラフである。

40

【0044】

【図9】図9は、種々の投薬量および時点での、CHO-K1-P4細胞 (2.5×10^4 細胞/ウェル) の相対cAMP応答 vs. T568 (C₁₂-TR) トレプロスチニルアルキルエステル組成物チャレンジのグラフである。

【0045】

【図10】図10は、種々の投薬量および時点での、CHO-K1-P4細胞 (2.5×10^4 細胞/ウェル) の相対cAMP応答 vs. T631 (C₁₄-TR) トレプロスチニルアルキルエステル組成物チャレンジのグラフである。

50

【0046】

【図11】図11は、種々の投薬量および時点での、CHO-K1-P4細胞 (2.5×10^4 細胞/ウェル) の相対cAMP応答 v s. T623 (C₁₆-TR) トレプロスチニルアルキルエステル組成物チャレンジのグラフである。

【0047】

【図12】図12は、種々の投薬量および時点での、CHO-K1-P4細胞 (2.5×10^4 細胞/ウェル) の相対cAMP応答 v s. トレプロスチニルエチルエステル (C₂) 化合物チャレンジのグラフである。

【0048】

【図13】図13は、種々の投薬量および時点での、CHO-K1-P4細胞 (2.5×10^4 細胞/ウェル) の相対cAMP応答 v s. トレプロスチニルエチルエステル (C₁₂) 化合物チャレンジのグラフである。

10

【0049】

【図14】図14は、種々の投薬量および時点での、CHO-K1-P4細胞 (2.5×10^4 細胞/ウェル) の相対cAMP応答 v s. トレプロスチニルエチルエステル (C₂) 組成物のグラフである。

【0050】

【図15A】図15Aは、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、トレプロスチニルおよびプロスタサイクリン組成物 (T554 (C₂) および T-568 (C₁₂)) での動物チャレンジに应答した、肺動脈圧 (出発低酸素値のパーセントで表す) v s. 時間のグラフである。トレプロスチニルおよびプロスタサイクリンアルキルエステルについての目標用量は 76.8 nmol/kg であった；達成された固着用量 (deposited dose) は、これらの目標値より $5 \times$ 低い可能性がある。

20

【0051】

【図15B】図15Bは、in vivoでのPAHの急性低酸素ラットモデルにおけるPAP (出発低酸素値のパーセントで表す) に対するトレプロスチニルならびにC₂、C₈、C₁₀ およびC₁₂ トレプロスチニルアルキルエステル組成物の効果を示すドットプロットである。用量は目標値であり、実際に達成された肺用量は約 $5 \times$ 低い可能性がある。

【0052】

30

【図16】図16は、in vivoでのPAHの急性低酸素ラットモデルにおいて、PBS、トレプロスチニルおよびトレプロスチニルアルキルエステル組成物 (T554 (C₂-TR) および T-568 (C₁₂-TR)) での動物チャレンジに应答した、全身動脈圧 (出発低酸素値のパーセントで表す) v s. 時間のグラフである。垂直の点線は、x軸の時間増分の変化を表す。トレプロスチニルおよびプロスタサイクリンアルキルエステルについての目標用量は 76.8 nmol/kg であった；達成された固着用量は、これらの目標値より $5 \times$ 低い可能性がある。

【0053】

【図17】図17は、in vivoでのPAHの急性低酸素ラットモデルにおいて、PBS、トレプロスチニルおよびトレプロスチニルアルキルエステル組成物 (T554 (C₂) および T-568 (C₁₂)) での動物チャレンジに应答した、in vivoでの心拍数 (出発低酸素値のパーセントで表す) v s. 時間のグラフである。垂直の点線は、x軸の時間増分の変化を表す。トレプロスチニルおよびプロスタサイクリンアルキルエステルについての目標用量は 76.8 nmol/kg であった；達成された固着用量は、これらの目標値より $5 \times$ 低い可能性がある。

40

【0054】

【図18】図18の上部パネルは、種々の投薬量および時点での、5C9-TR (5-ノナニルトレプロスチニルアルキルエステル組成物) チャレンジの関数としての、CHO-K1細胞の相対cAMP応答のグラフである。図18の下部パネルは、CHO-K1細胞のcAMP応答 v s. 5C9-TRから計算した、経時的な5C₉-TRのEC₅₀を

50

示す。

【0055】

【図19】図19の上部パネルは、種々の投薬量および時点でのCHO-K1細胞の相対cAMP応答vs. C₁₄-TR (C₁₄トレプロスチニルアルキルエステル組成物) チャレンジのグラフである。図19の下部パネルは、CHO-K1細胞のcAMP応答vs. C₁₄-TRから計算した、経時的なC₁₄-TRのEC₅₀を示す。

【0056】

【図20】図20の上部パネルは、種々の投薬量および時点での、CHO-K1細胞の相対cAMP応答vs. C₁₆-TR (C₁₆トレプロスチニルアルキルエステル組成物) チャレンジのグラフである。図20の下部パネルは、CHO-K1細胞のcAMP応答vs. C₁₆-TRから計算した、経時的なC₁₆-TRのEC₅₀を示す。

10

【0057】

【図21】図21は、10 μM (上部パネル) または5 μM (下部パネル) で、C₁₂-TR、C₁₄-TR、C₁₆-TRまたは5-ノナニル-TR (5C₉-TR) によるチャレンジにตอบสนองした、CHO-K1細胞の相対cAMP応答vs. 時間のグラフである。

【0058】

【図22】図22 (上部パネル) は、種々の投薬量および時点での、CHO-K1細胞の相対cAMP応答vs. T679 (C₁₄-TR 45mol%、スクアラン45mol%、chol-PEG2k 10%) トレプロスチニルアルキルエステル組成物チャレンジのグラフである。図22 (下部パネル) は、CHO-K1細胞のcAMP応答vs. T679から計算した、経時的なT679のEC₅₀を示す。

20

【0059】

【図23】図23は、10 μM (上部パネル) または5 μM (下部パネル) でのトレプロスチニル、T631 (C₁₄-TR 40mol%、スクアラン40mol%、chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%) またはT679 (C₁₄-TR 45mol%、スクアラン45mol%、chol-PEG2k 10mol%) によるチャレンジにตอบสนองした、CHO-K1細胞の相対cAMP応答vs. 時間のグラフである。

【0060】

【図24】図24の上部パネルは、種々の投薬量および時点での、CHO-K1細胞の相対cAMP応答vs. T647 (C₁₄-TR 90mol%、chol-PEG2k 10mol%) トレプロスチニルアルキルエステル組成物チャレンジのグラフである。図24の下部パネルは、CHO-K1細胞のcAMP応答vs. T647-TRから計算した、経時的なT647のEC₅₀を示す。

30

【0061】

【図25】図25は、10 μM (上部パネル) または5 μM (下部パネル) でのトレプロスチニル、T631 (C₁₄-TR 40mol%、スクアラン40mol%、chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%) またはT647 (C₁₄-TR 90mol%、chol-PEG2k 10mol%) によるチャレンジにตอบสนองした、CHO-K1細胞の相対cAMP応答vs. 時間のグラフである。

40

【0062】

【図26】図26の上部パネルは、種々の投薬量および時点での、CHO-K1細胞の相対cAMP応答vs. T637 (C₁₈-TR 40mol%、スクアラン40mol%、chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%) トレプロスチニルアルキルエステル脂質ナノ粒子組成物チャレンジのグラフである。図26の下部パネルは、CHO-K1細胞のcAMP応答vs. T637-TRから計算した、経時的なT637のEC₅₀を示す。

【0063】

【図27】図27は、10 μM (上部パネル) または5 μM (下部パネル) で、トレプロスチニル、T555 (C₈-TR 40mol%、スクアラン40mol%、chol-

50

PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)、T556 (C₁₀-TR 40mol%、スクアラン40mol%、chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)、T568 (C₁₂-TR 40mol%、スクアラン40mol%、chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)、T631 (C₁₄-TR 40mol%、スクアラン40mol%、chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)、T623 (C₁₆-TR 40mol%、スクアラン40mol%、chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)またはT637 (C₁₈-TR 40mol%、スクアラン40mol%、chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)によるチャレンジに応答した、CHO-K1細胞の相対cAMP応答vs. 時間のグラフである。

10

【0064】

【図28】図28は、直鎖状 (C8TR) 対分枝状 (2-ジメチル-1-プロパニル-TR、3, 3-ジメチル-1-ブタニル-TR、2-エチル-1-ブタニル-TR、5-ノナニル-TRまたは3-ペンタニル-TR) プロスタサイクリン化合物についての、経時的 (時間) な転換速度 (全体の%) のグラフである。

【0065】

【図29】図29は、オクチル部分 (R₂ = C₈) で誘導化されたトレプロスチニル化合物の転換率に対する、種々の直鎖状アルキル鎖で誘導化されたトレプロスチニル化合物の転換率を示すグラフである。転換率は、エステラーゼでインキュベーションした1時間後に測定した。

20

【0066】

【図30】図30は、オクチル部分 (R₂ = C₈) で誘導化されたトレプロスチニル化合物の転換率に対する、種々の分枝状アルキル鎖で誘導化されたトレプロスチニル化合物の転換率を示すグラフである。転換率は、エステラーゼでインキュベーションした1時間後に測定した。

【0067】

【図31】図31は、24時間の薬物動態研究のために使用したJaeger-NYUノーズオンリー型の定方向フロー (directed-flow) 吸入曝露システム (CH Technologies, Westwood, NJ, www.onares.org) の概略図である。

【0068】

30

【図32】図32の左側は、トレプロスチニルおよび種々の吸入トレプロスチニルアルキルエステル処方物の、時間の関数としてのトレプロスチニル血漿レベル (ng/mL) のグラフである。図32の右側は、トレプロスチニルおよび種々の吸入トレプロスチニルアルキルエステルミセル処方物の、時間の関数としてのトレプロスチニル血漿レベル (ng/mL) のグラフである。

【0069】

【図33】図33は、噴霧化されたトレプロスチニル溶液または処方されたトレプロスチニルアルキルエステル懸濁液で投与した後の、肺内でのトレプロスチニルおよびトレプロスチニルアルキルエステル濃度のグラフである。肺は、投与の6時間後に収集した。トレプロスチニルアルキルエステル濃度は、モルベースでのトレプロスチニル相当量として提示する。

40

【0070】

【図34】図34の上部は、噴霧化されたトレプロスチニルアルキルエステル処方物のノーズオンリーでの吸入後のラットにおける時間の関数としてのトレプロスチニル血漿レベル (ng/mL) のグラフである。図34の下部は、噴霧化されたトレプロスチニルアルキルエステル処方物のノーズオンリーでの吸入後のラットにおける時間の関数としてのトレプロスチニルおよびトレプロスチニルアルキルエステル血漿レベル (ng/mL) のグラフである。

【0071】

【図35】図35の上部は、種々の濃度のC₁₆-TR処方物の噴霧 (ノーズオンリーで

50

の投与)後の、時間の関数としてのトレプロスチニル血漿レベル (ng/mL) のグラフである。図35の下部は、種々の濃度の C_{16} -TR 処方物の噴霧 (ノーズオンリーでの投与) 後の、時間の関数としてのトレプロスチニルおよび C_{16} -TR 血漿レベル (ng/mL) のグラフである。

【0072】

【図36】図36は、トレプロスチニルまたは T623 脂質ナノ粒子処方物 (C_{16} -TR 40mol%、スクアラン40mol%、chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%) の投与後の、時間の関数としての挿管されたイヌにおけるトレプロスチニルの血漿濃度 (ng/mL) のグラフである。

【0073】

【図37】図37左側は、ラットの肺組織ホモジネートに曝露された種々のトレプロスチニルアルキルエステルについての、時間の関数としてのトレプロスチニルへのトレプロスチニルアルキルエステルの転換率のグラフである。図37右側は、ラット、イヌおよびサルの肺組織ホモジネートにおける、時間の関数としてのトレプロスチニルへの C_{12} -トレプロスチニルの転換率のグラフである。

【0074】

【図38】図38は、PBS、トレプロスチニル、T568 (C_{12} -TR 40mol%、スクアラン40mol%、chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%) または T623 (C_{16} -TR 40mol%、スクアラン40mol%、chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%) で処置されたラットにおける、時間の関数としての平均肺動脈圧 (mPAP) のグラフである。

【0075】

【図39】図39上部は、PBS、トレプロスチニル、T568またはT623で処置されたラットにおける、時間の関数としての平均全身動脈圧 (mSAP) のグラフである。図39下部は、PBS、トレプロスチニル、T568またはT623で処置されたラットにおける、時間の関数としての心拍数のグラフである。

【0076】

【図40】図40は、遊離トレプロスチニル、T568またはT623投与後のラットにおける、時間の関数としてのトレプロスチニル血漿レベル (ng/mL) のグラフである。

【0077】

【図41】図41は、組成物 T763i 投与後のラットにおける、時間の関数としてのトレプロスチニル血漿レベル (ng/mL) のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0078】

本明細書で使用する「アルキル」という用語は、アルキル鎖長が数値の範囲で示される直鎖状アルキルと、その鎖の中に分岐点が存在し、鎖の中の全炭素数が数値の範囲で示される分枝状アルキルの両方を指す。例示的な実施形態では、「アルキル」は、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16個の炭素を含む上記に定義したようなアルキル鎖 (すなわち、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{16}$ アルキル) を指す。

【0079】

本明細書で使用する「アルケニル」という用語は、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を含む炭素鎖を指す。

【0080】

本明細書で使用する「アリール」という用語は、環が、環員間で共有される非局在化した π 電子 (芳香族性) によって特徴付けられ、環原子の数が数値の範囲で示される環状炭化水素を指す。例示的な実施形態では、「アリール」は、6、7、8、9または10個の環原子を含む上記したような環状炭化水素 (すなわち、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール) を指す。アリール基の例には、これらに限定されないが、ベンゼン、ナフタレン、テトラリン、インデンおよびインダンが含まれる。

【0081】

本明細書で使用する「アルコキシ」という用語は、「アルキル」が上記に定義した通りである—O—（アルキル）を指す。

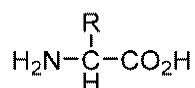
【0082】

部分の関連で、本明細書で使用する「置換された（substituted）」という用語は、その部分上の任意の許容される位置でその部分と結合している他の置換基を指す。別段の指定のない限り、部分は、炭素、窒素、酸素、硫黄または任意の他の許容される原子を介して結合することができる。

【0083】

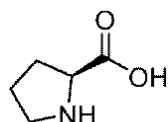
「アミノ酸」という用語は、天然（遺伝学的にコードされている）アミノ酸と非天然（遺伝学的にコードされていない）アミノ酸の両方およびその部分を指す。20個の天然アミノ酸のうち、19個は一般構造：

【化12】



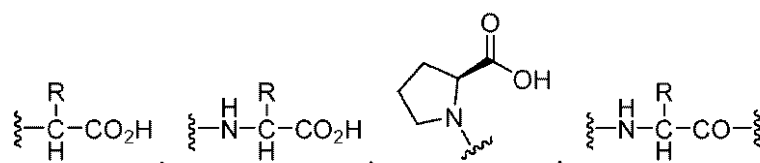
（式中、Rはアミノ酸側鎖である）を有する。20番目のアミノ酸のプロリンも本発明の範囲内であり、これは以下の構造：

【化13】



を有する。20個の天然アミノ酸のうち、グリシンのほかはすべてキラルであり、D-アミノ酸異性体とL-アミノ酸異性体の両方ならびにその混合物は、本明細書で記載されるプロスタサイクリン化合物で使用するのに受け入れられる。アミノ酸部分が、「アミノ酸」という用語によって包含されることにも留意される。例えば、アミノ酸部分

【化14】



は、「アミノ酸」という用語によって包含される。

【0084】

本発明で使用するのに受け入れられる非天然アミノ酸の例には、β-アラニン（β-Ala）；2,3-ジアミノプロピオン酸（Dpr）；ニペコチン酸（Nip）；ピペコリン酸（Pip）；オルニチン（Om）；シトルリン（Cit）；t-ブチルアラニン（t-BuA）；2-t-ブチルグリシン（t-BuG）；N-メチルイソロイシン（Me Ile）；フェニルグリシン（PhG）；シクロヘキシルアラニン（ChA）；ノルロイシン（Nle）；ナフチルアラニン（Nal）；4-クロロフェニルアラニン（Phe（4-Cl））；2-フルオロフェニルアラニン（Phe（2-F））；3-フルオロフェニルアラニン（Phe（3-F））；4-フルオロフェニルアラニン（Phe（4-F））；ペニシラミン（Pen）；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸（Tic）；β-2-チエニルアラニン（Thi）；メチオニンスルホキシド（MSO）；ホモアルギニン（hArg）；N-アセチルリシン（AcLys）；2,4-ジアミノ酪酸（Dbu）；2,3-ジアミノ酪酸（Dab）；p-アミノフェニルアラニン（Phe（pNH₂））；N-メチルバリン（MeVal）；ホモシステイン（hCys）；ホモフェニルアラニン（hPhe）；ホモセリン（hSer）；ヒドロキシプロリン（Hy

p) ; ホモプロリン (h P r o) ; および上記のそれぞれの対応する D-エナンチオマーが含まれる。他の遺伝学的にコードされていないアミノ酸残基には、3-アミノプロピオン酸 ; 4-アミノ酪酸 ; イソニペコチン酸 (I n p) ; アザーピペコリン酸 (a z P i p) ; アザープロリン (a z P r o) ; α -アミノイソ酪酸 (A i b) ; ϵ -アミノヘキサ酸 (A h a) ; δ -アミノ吉草酸 (A v a) ; N-メチルグリシン (M e G l y) が含まれる。

【0085】

「ペプチド」は、ペプチド結合によって連結されているアミノ酸のポリマー（またはその部分）である。本発明で使用するためのペプチドは、約2～約15個のアミノ酸、例えば2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸（またはその部分）を含む。

【0086】

本明細書で使用する「塩」または「塩（複数）」という用語は、遊離酸のアルカリ金属塩を形成し、遊離塩基の付加塩を形成するために一般に使用される薬学的に許容される塩を包含する。塩の性質は、それが薬学的に許容されるものであれば、重要ではない。適切な薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製することができる。例示的な薬剤用塩は、Stahl, P.H., Wermuth, C.G.編、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use; Verlag Helvetica Chimica Acta/Wiley-VCH: Zurich, 2002年に開示されており、その内容は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。無機酸の具体的な非限定的例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸である。適切な有機酸には、限定されないが、脂肪酸、環状脂肪酸、芳香族酸 (aromatic)、アリアル脂肪酸ならびにカルボン酸およびスルホン酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモン酸）、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、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルギン酸 (algenic)、3-ヒドロキシ酪酸、ガラクトアル酸またはガラクトツロン酸を含むヘテロシクリルが含まれる。本明細書で開示する遊離酸含有化合物の適切な薬学的に許容される塩には、限定されないが、金属塩および有機塩が含まれる。例示的な金属塩には、これらに限定されないが、適切なアルカリ金属（第Ia族）塩、アルカリ土類金属（第IIa族）塩および他の生理学的に許容される金属が含まれる。このような塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から作製することができる。例示的な有機塩は、第一級アミン、第二級アミン、第三級アミンおよび第四級アンモニウム塩、例えばトロメタミン、ジエチルアミン、テトラ-N-メチルアンモニウム、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）およびプロカインから作製することができる。

【0087】

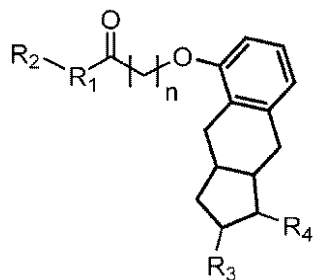
一態様では、本発明は、例えば、それを必要とする患者における肺動脈高血圧症または門脈肺高血圧症の治療のために、1日1回、1日2回または1日3回の投与レジメンに用いた場合に有効である、プロスタサイクリン化合物、例えばトレプロスチニル誘導体またはそれを含む組成物を提供する。一実施形態では、本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物は、同等またはより高い効力で、トレプロスチニルより少ない頻度で投与することができる。さらに、一実施形態では、本明細書で提供する化合物の副作用プロファイルは、トレプロスチニル投与によってもたらされる副作用プロファイルより有害性が少ない。一実施形態では、これらの利点は、より高い患者のコンプライアンスを可能にする。一実施形態では、治療を、例えば噴霧器、乾燥粉末吸入器または定量式吸入器による、本明細書で提供する化合物の1つの肺投与によって行う。一部の実施形態では、本明細書で提供する化合物の1つを含む組成物を、PH治療を必要とする患者に、噴霧器によって投与

する。一部の実施形態では、本明細書で記載される化合物を、噴霧剤に懸濁させ、定量式吸入器によって患者に送達する。

【0088】

本明細書で記載される本発明の一態様では、式 (I) :

【化15】



式 (I).

10

(式中、 R_1 はNH、OまたはSであり；

R_2 は、H、直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニル、分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキル；アミノ酸またはペプチドであり；

R_3 は、H、OH、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルコキシ (alkoxy)、O-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、O-(C=O)-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたはO-(C=O)-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルであり；

20

R_4 は、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルであり；

n は0～5の整数である)

のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩が提供され、ただし、式 (I) のプロスタサイクリン化合物はトレプロスチニルではない。

【0089】

他の実施形態では、 R_3 がOHであり、 n が0または1である式 (I) のプロスタサイクリン化合物が提供される。さらに他の実施形態では、 R_4 は、任意選択で置換された直鎖状または分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルである。さらに他の実施形態では、 R_1 はNHまたはOである。

30

【0090】

一実施形態では、 R_1 がNH、OまたはSであり； R_2 が、直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニル、分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニルであり； R_3 がH、OHまたはO-アルキルであり； R_4 が、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルであり； n が0～5の整数である式 (I) のプロスタサイクリン化合物が提供される。さらに他の実施形態では、 R_1 はNHまたはOであり、 R_2 は直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルまたは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである。

40

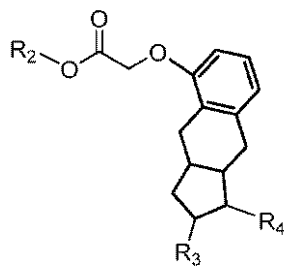
【0091】

一実施形態では、 R_2 はアリールまたはアリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキルであり； R_3 はOHであり、 n は0または1である。さらに他の実施形態では、 R_4 は、任意選択で置換された直鎖状または分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルである。

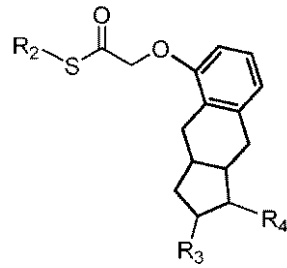
【0092】

一実施形態では、本発明は、式 (Ia)、(Ib)、(Ic) もしくは (Id) :

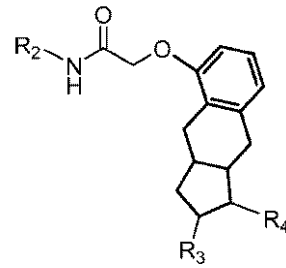
【化 1 6】



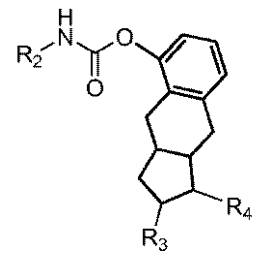
式 (Ia)



式 (Ib)



式 (Ic)



式 (Id)

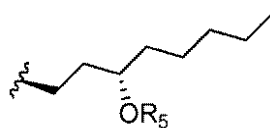
10

(式中、 R_2 は、H、直鎖状もしくは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニルまたは分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニルであり；

R_3 は、H、OH、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルコキシ、O-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、 $-O(C=O)-$ 任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは $-O(C=O)-$ 任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルであり；

R_4 は、

【化 1 7】



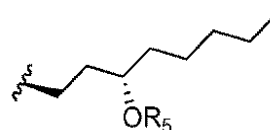
20

、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルであり、 R_5 は、H、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、 $(C=O)-$ 任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは $(C=O)-$ 任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルである)

の 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩である、式 (I) のプロスタサイクリン化合物を提供する。他の実施形態では、 R_4 は

30

【化 1 8】



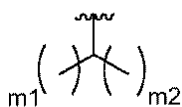
であり、ただし、この化合物はトレプロスチニルではない、すなわち R_2 と R_5 がどちらも H であることはあり得ない。

【0093】

式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic) および式 (Id) の一実施形態では、 R_2 は直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである。さらに他の実施形態では、 R_2 は

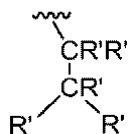
40

【化 1 9】



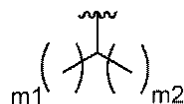
または

【化 2 0】



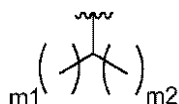
であり、 m_1 および m_2 はそれぞれ独立に、1～9 から選択される整数であり、 R' は出現ごとに、独立に、H、直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_8$ アルケニルである。さらに他の実施形態では、 R_2 は

【化 2 1】



であり、 m_1 および m_2 はどちらも 4 である。別の実施形態では、 R_2 は

【化 2 2】



であり、 m_1 は 3 であり、 m_2 は 4 である、または m_1 は 2 であり、 m_2 は 3 である。

【0 0 9 4】

m_1 および / または m_2 が 2～9 の整数である場合、炭素鎖の末端での m_1 / m_2 は CH_3 であり、残りの m_1 / m_2 基は CH_2 である。

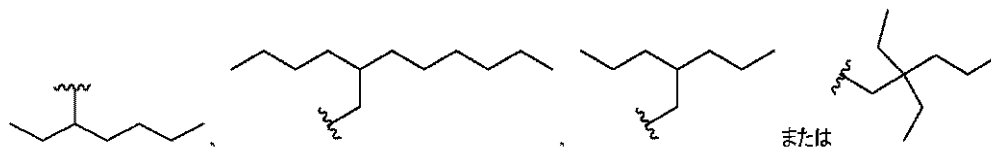
【0 0 9 5】

式 (I a)、式 (I b)、式 (I c) および式 (I d) の一実施形態では、 R_2 は

【化 2 3】

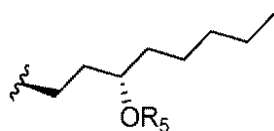


【化 2 4】



である。他の実施形態では、 R_3 は OH であり、 R_4 は

【化 2 5】



であり、 R_5 は、H、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、 $(C=O)$ - 任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは $(C=O)$ - 任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルである。

【0 0 9 6】

式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) の一実施形態では、 R_2 は H であり、 R_3 は OH であり、 R_4 は

10

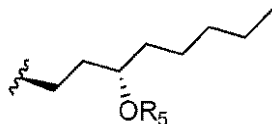
20

30

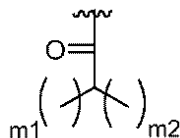
40

50

【化 2 6】

であり、 R_5 は

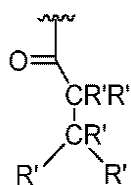
【化 2 7】



10

または

【化 2 8】



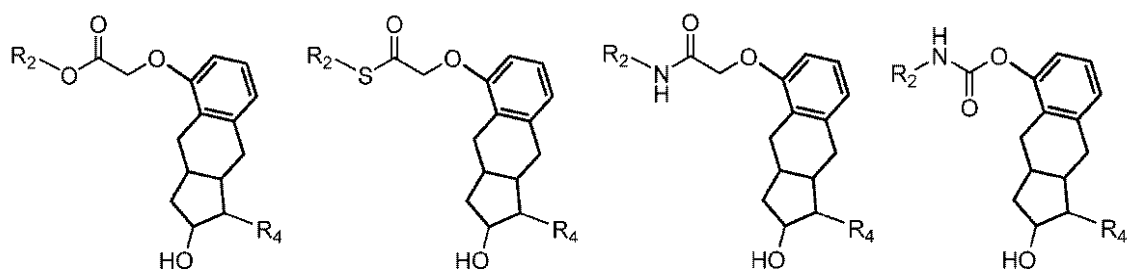
20

であり、 m_1 および m_2 はそれぞれ独立に、1～9 から選択される整数であり、 R' は出現ごとに、独立に、H、直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_8$ アルケニルである。 m_1 および m_2 が 2～9 の整数である場合、炭素鎖の末端での m_1/m_2 は CH_3 であり、残りの m_1/m_2 基は CH_2 である。

【0 0 9 7】

別の実施形態では、式 (I a')、(I b')、(I c') または (I d') :

【化 2 9】



30

式 (Ia')

式 (Ib')

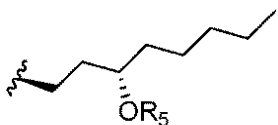
式 (Ic')

式 (Id')

(式中、 R_2 は、H、直鎖状もしくは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルまたは直鎖状もしくは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルであり； R_4 は

40

【化 3 0】



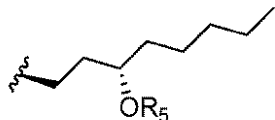
、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルであり、 R_5 は、H、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、(C=O) - 任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは (C=O) - 任意選択で置換された直鎖状もしくは

50

分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルであり、ただし、 R_2 と R_5 がどちらも H であることはない)

の 1 つで提供されるような、 R_3 が OH である式 (I a)、(I b)、(I c) または (I d) の 1 つのプロスタサイクリン化合物が提供される。式 (I a')、式 (I b')、式 (I c') および式 (I d') の一実施形態では、 R_4 は

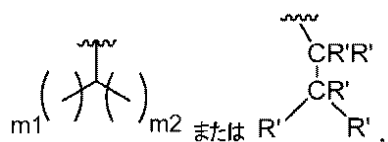
【化 3 1】



10

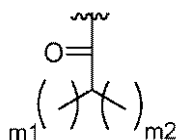
であり、 R_2 は

【化 3 2】



である、または R_5 は

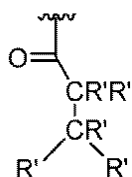
【化 3 3】



20

もしくは

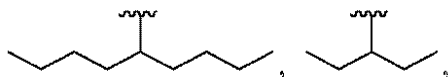
【化 3 4】



30

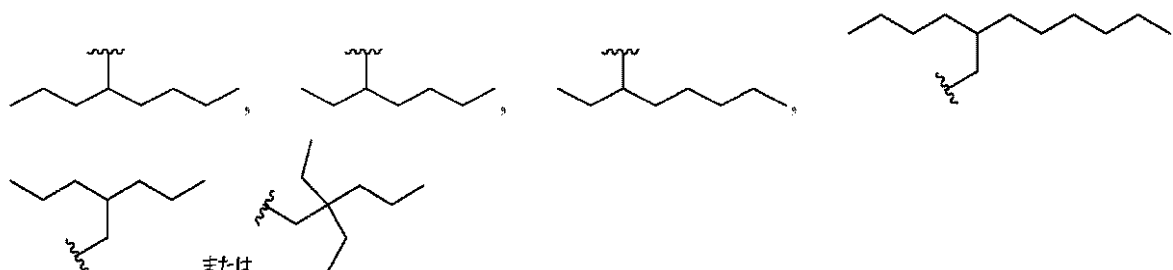
であり、 m_1 および m_2 はそれぞれ独立に、1～9 から選択される整数であり、 R' は出現ごとに、独立に、H、直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_8$ アルケニルである。さらに他の実施形態では、 R_2 は

【化 3 5】



40

【化 3 6】



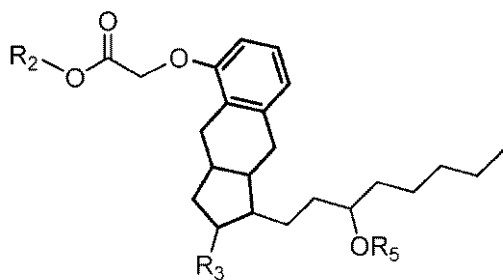
である。

50

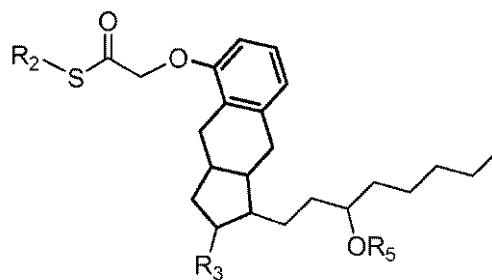
【0098】

本発明のさらに別の実施形態は、式 (Ia'')、(Ib'')、(Ic'') もしくは (Id'') :

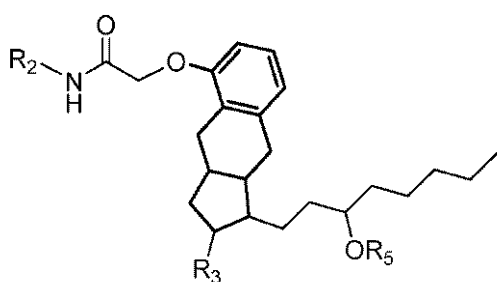
【化37】



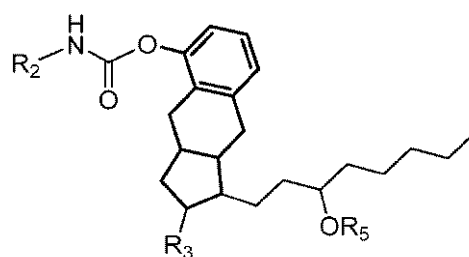
式 (Ia'')



式 (Ib'')



式 (Ic'')



式 (Id'')

(式中、

R_2 は、H、直鎖状もしくは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニル、分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキル；アミノ酸またはペプチドであり；

R_3 は、H、OH、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルコキシ、O-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、O-(C=O)-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたはO-(C=O)-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルであり；

R_5 は、H、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニル、(C=O)-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_{15}$ アルキルまたは(C=O)-任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルであり、ただし、 R_2 と R_5 がどちらもHであることはない)

の1つのプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、 R_3 はOHであり、 R_2 は、5-ノナニル、4-ヘプチル、4-オクチル、3-オクチル、2-ジメチル-1-プロピル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、3-ペンチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシルまたはオクタデシルである。さらに他の実施形態では、 R_2 はデシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシルまたはオクタデシルである。さらに他の実施形態では、 R_2 は、直鎖状アルキルである。

【0099】

本発明の一実施形態は、式 (Ic)、(Ic') および (Ic'') の化合物を対象とする。他の実施形態では、 R_2 は、直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルまたは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである。さらに他の実施形態では、 R_2 は、直鎖状 $C_6 \sim C_{18}$ アルキルまた

10

20

30

40

50

は分枝状 $C_6 \sim C_{18}$ アルキルである。さらに他の実施形態では、 R_2 は、直鎖状 $C_6 \sim C_{14}$ アルキル、例えば直鎖状 C_6 アルキル、 C_8 アルキル、 C_{10} アルキル、 C_{12} アルキルまたは C_{14} アルキルである。

【0100】

一実施形態では、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルであり； R_3 が OH であり、 R_5 が H である式 (I c'') の化合物が提供される。別の実施形態では、 R_2 が直鎖状 $C_6 \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_3 が OH であり、 R_5 が H である式 (I c'') の化合物が提供される。さらなる実施形態では、 R_2 が直鎖状 $C_6 \sim C_{16}$ アルキルであり； R_3 が OH であり、 R_5 が H である式 (I c'') の化合物が提供される。さらに別の実施形態では、 R_2 が直鎖状 $C_8 \sim C_{14}$ アルキルであり； R_3 が OH であり、 R_5 が OH である式 (I c'') の化合物が提供される。

10

【0101】

一実施形態では、 R_2 が直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルであり； R_3 が OH であり、 R_5 が H である式 (I c'') の化合物が提供される。別の実施形態では、 R_2 が分枝状 $C_6 \sim C_{18}$ アルキルであり； R_3 が OH であり、 R_5 が H である式 (I c'') の化合物が提供される。さらなる実施形態では、 R_2 が分枝状 $C_6 \sim C_{16}$ アルキルであり； R_3 が OH であり、 R_5 が H である式 (I c'') の化合物が提供される。さらに別の実施形態では、 R_2 が分枝状 $C_8 \sim C_{14}$ アルキルであり； R_3 が OH であり、 R_5 が H である式 (I c'') の化合物が提供される。

【0102】

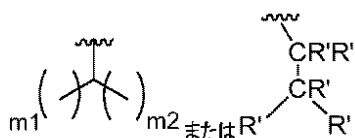
20

さらに他の実施形態では、式 (I c)、(I c') および (I c'') の化合物を、定量式吸入器によって PH 治療を必要とする患者に投与する。

【0103】

式 (I a'')、(I b'')、(I c'') または (I d'') のさらに別の実施形態では、 R_3 は OH であり、 R_5 は H であり、 R_2 は

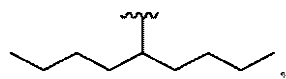
【化38】



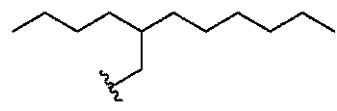
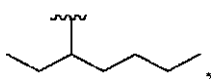
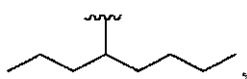
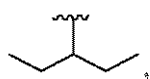
30

であり、 m_1 および m_2 はそれぞれ独立に、1～9から選択される整数である。さらに他の実施形態では、 R_2 は

【化39】



【化40】



40

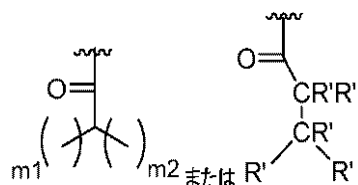


である。

【0104】

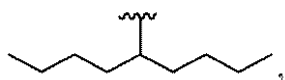
式 (I a'')、(I b'')、(I c'') または (I d'') のさらに別の実施形態では、 R_2 は H であり、 R_3 は OH であり、 R_5 は

【化 4 1】

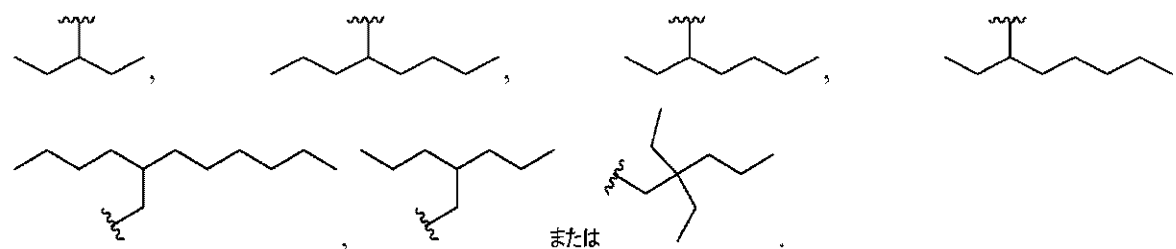


であり、 m_1 および m_2 はそれぞれ独立に、1～9から選択される整数である。さらに他の実施形態では、 R_2 は

【化 4 2】



【化 4 3】



である。

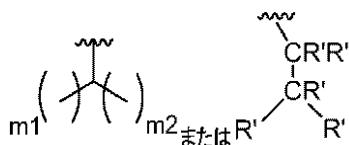
【0105】

一実施形態では、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) または (I d) のプロスタサイクリン化合物が提供される。他の実施形態では、 R_2 は、5-ノナニル、4-ヘプタニル、4-オクタニル、3-オクタニル、2-ジメチル-1-プロパニル、3, 3-ジメチル-1-ブタニル、2-エチル-1-ブタニル、3-ペンタニル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシルまたはオクタデシルである。

【0106】

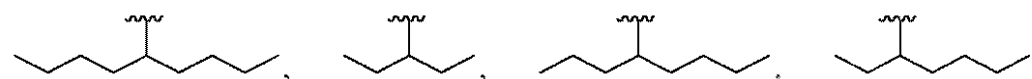
一実施形態では、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'') または (I d'') のプロスタサイクリン化合物が提供される。さらに他の実施形態では、 R_2 は直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである。別の実施形態では、 R_2 は

【化 4 4】

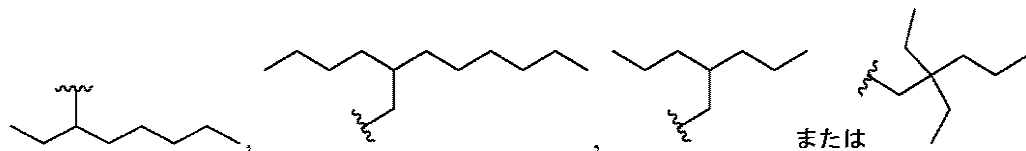


であり、 m_1 および m_2 はそれぞれ独立に、1～9から選択される整数であり、 R' は出現ごとに、独立に、H、直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_8$ アルケニルである。さらに他の実施形態では、 R_2 は

【化 4 5】



【化 4 6】



である。

【0107】

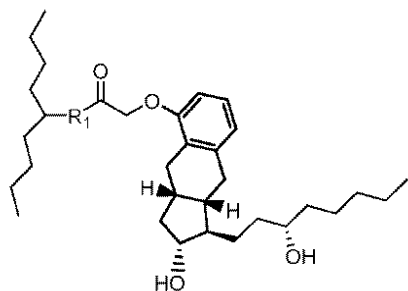
別の実施形態では、 R_2 が分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) または (I d) のプロスタサイクリン化合物が提供される。他の実施形態では、 R_2 は、5-ノナニル、4-ヘプチル、4-オクチル、3-オクチル、2-ジメチル-1-プロピル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、3-ペンチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシルまたはオクタデシルである。

10

【0108】

本発明の一実施形態では、本発明のプロスタサイクリン化合物は以下の構造：

【化 4 7】



20

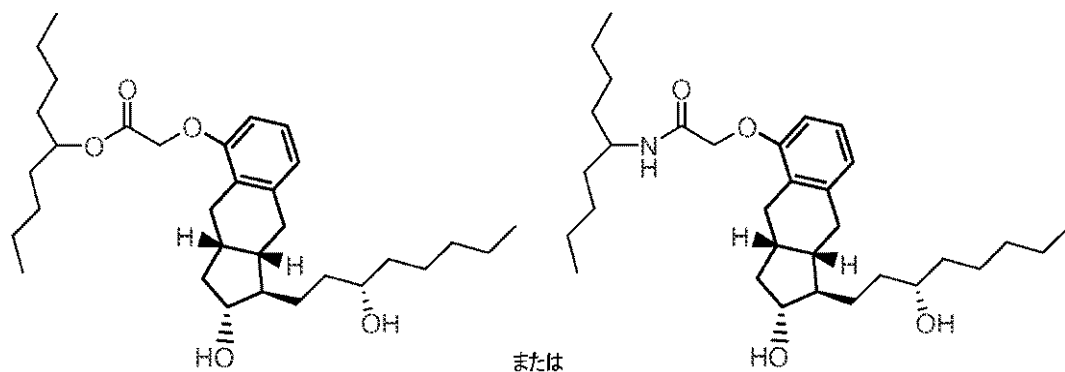
(式中、 R_1 は NH、O または S である)
を有する。

【0109】

例えば、 R_1 は O または N であり、以下の化合物 (5-ノナニルトレプロスチニル (アルキルエステル、5 C₉-TR) または 5-ノナニルトレプロスチニル (アミド結合している；5 C₉-TR-A)：

30

【化 4 8】



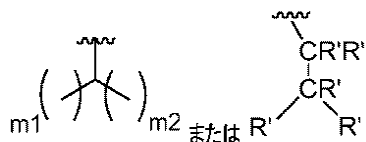
40

の 1 つが提供される。

【0110】

一実施形態では、 R_2 が

【化 4 9】



であり、 m_1 および m_2 がそれぞれ独立に、1～9 から選択される整数であり、 R' が出現ごとに、独立に、H、直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは直鎖状もしくは分枝状 $C_1 \sim C_8$ アルケニルである、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) または (I d) のプロスタサイクリン化合物が提供される。

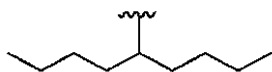
【 0 1 1 1 】

m 1 および／またはm 2 が2～9の整数である場合、炭素鎖の末端でのm 1 /m 2 はC H₃であり、残りのm 1 /m 2 基はC H₂である。

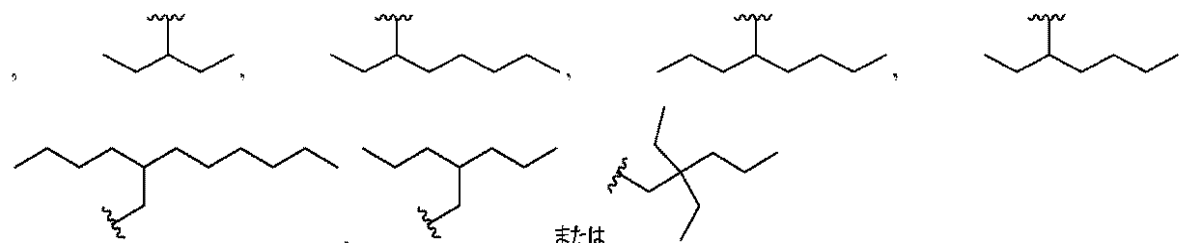
【 0 1 1 2 】

さらに別の実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'') または (I d'') の化合物が提供され、R₂は

【化 5 0】



【化 5 1】

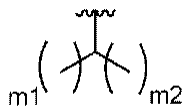


である。

【 0 1 1 3 】

本明細書で提供する化合物は、 R_2 部分として対称性分枝状アルキルまたは非対称性分枝状アルキルを含むことができる。例えば、 R_2 が

【化 5 2】

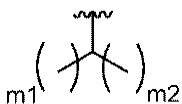


である場合、 m_1 および m_2 は同じ整数であってよく、したがって R_2 は対称性分枝状アルキルである。 m_1 および m_2 が異なっている場合、 R_2 は非対称性 (assymetrical) 分枝状アルキルである。

【 0 1 1 4 】

別の実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'') または (I d'') の化合物が提供され、R₂は

【化 5 3】



であり、 m_1 は2であり、 m_2 は3であり、 m_1 および m_2 はそれぞれ独立に4である、または m_1 および m_2 はそれぞれ独立に3である。

【0115】

別の実施形態では、プロスタサイクリン化合物は、 R_2 位で非対称性の分枝状アルキル、例えば3-ヘキサニル ($3C_6$)、2-ヘプタニル ($2C_7$)、3-ヘプタニル ($3C_7$)、2-オクタニル ($2C_8$)、3-オクタニル ($3C_8$) または4-オクタニル ($4C_8$) などを含む。

【0116】

別の実施形態では、 R_2 が、2, 2-ジエチル-1-ペンチル、3-ペンチル、4-オクチル、5-ノナニル、2-エチル-1-ブチル、2-プロピル-1-ペンチル、12-ブチル-1-オクチル、2-ジメチル-1-プロピルおよび3, 3-ジメチル-1-ブチルから選択される分枝状アルキルである、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id) のプロスタサイクリン化合物が提供される。

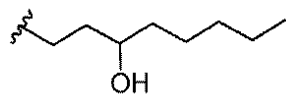
【0117】

別の実施形態では、 R_2 が直鎖状または分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic') または (Id') のプロスタサイクリン化合物が提供される。例えば、一実施形態では、 R_2 は、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニルまたはオクタデセニルから選択される直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである。他の実施形態では、 R_3 はOHである。別の実施形態では、 R_2 は、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニルまたはオクタデセニルから選択される分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルケニルである。他の実施形態では、 R_3 はOHである。

【0118】

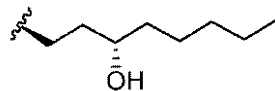
一実施形態では、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id) のプロスタサイクリン化合物が提供され、 R_4 は

【化54】



である。他の実施形態では、 R_4 は

【化55】

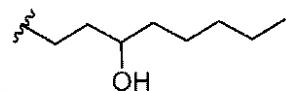


である。

【0119】

一実施形態では、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id) のプロスタサイクリン化合物が提供され、 R_2 は直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルであり、 R_3 はOHであり、 R_4 は

【化56】



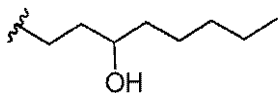
である。他の実施形態では、 R_2 は、5-ノナニル、4-ヘプチル、4-オクタニル、3-オクタニル、2-ジメチル-1-プロピル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、3-ペンチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デ

シル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシルまたはオクタデシルである。

【0120】

一実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) または (I d) のプロスタサイクリン化合物が提供され、 R_2 はヘキシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、5-ノナニル、4-ヘプタニル、4-オクタニル、3-オクタニル、2-ジメチル-1-プロピル、3, 3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、3-ペンチルであり、 R_3 はOHであり、 R_4 は

【化57】



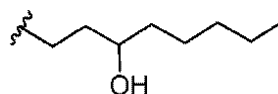
10

である。

【0121】

一実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) または (I d) のプロスタサイクリン化合物が提供され、 R_2 はヘキシルであり、 R_3 はOHであり、 R_4 は

【化58】



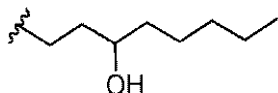
20

である。

【0122】

一実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) または (I d) のプロスタサイクリン化合物が提供され、 R_2 はヘキシルであり、 R_3 はOHであり、 R_4 は

【化59】



30

である。

【0123】

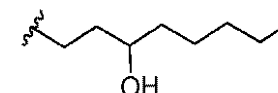
別の実施形態では、式 (I a''), (I b''), (I c'') または (I d'') のプロスタサイクリン化合物が提供され、 R_2 はヘキシルであり、 R_3 はOHであり、 R_4 はHである。他の実施形態では、化合物は式 (I c'') の化合物である。さらに別の実施形態では、式 (I a''), (I b''), (I c'') または (I d'') のプロスタサイクリン化合物が提供され、 R_2 はドデシル、テトラデシル、ペンタデシルまたはヘキサデシルであり、 R_3 はOHであり、 R_4 はHである。他の実施形態では、化合物は式 (I a'') の化合物である。さらに他の実施形態では、化合物は、以下でより詳細に述べるように脂質ナノ粒子処方物中に存在する。

40

【0124】

一実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩が提供され、 R_2 はヘプチルであり、 R_3 はOHであり、 R_4 は

【化60】



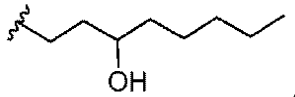
50

である。

【0125】

一実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩が提供され、 R_2 はオクチルであり、 R_3 は OH であり、 R_4 は

【化61】



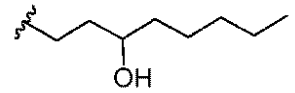
10

である。

【0126】

一実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩が提供され、 R_2 はノニルであり、 R_3 は OH であり、 R_4 は

【化62】



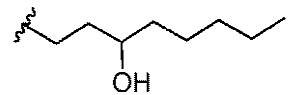
20

である。

【0127】

別の実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩が提供され、 R_2 はデシルであり、 R_3 は OH であり、 R_4 は

【化63】



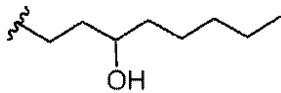
30

である。

【0128】

さらに別の実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩が提供され、 R_2 はウンデシルであり、 R_3 は OH であり、 R_4 は

【化64】



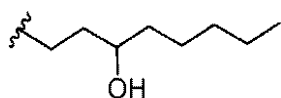
40

である。

【0129】

さらに別の実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩が提供され、 R_2 はドデシルであり、 R_3 は OH であり、 R_4 は

【化65】



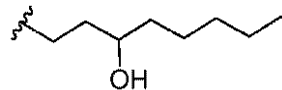
である。

【0130】

50

一実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩が提供され、 R_2 はトリデシルであり、 R_3 は OH であり、 R_4 は

【化 6 6】

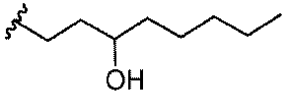


である。

【0131】

別の実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩が提供され、 R_2 はテトラデシルであり、 R_3 は OH であり、 R_4 は

【化 6 7】

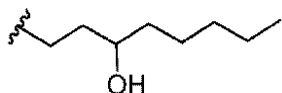


である。

【0132】

さらに別の実施形態では、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩が提供され、 R_2 はペンタデシルであり、 R_3 は OH であり、 R_4 は

【化 6 8】

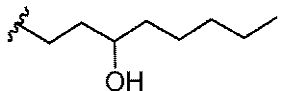


である。

【0133】

本発明の別の実施形態は、 R_2 がヘキサデシルであり、 R_3 が OH であり、 R_4 が

【化 6 9】

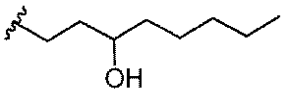


である式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩に関する。

【0134】

本発明のさらに別の実施形態は、 R_2 がヘプタデシルであり、 R_3 が OH であり、 R_4 が

【化 7 0】

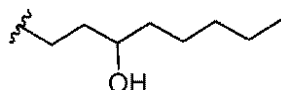


である式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩に関する。

【0135】

本発明のさらに別の実施形態は、 R_2 がオクタデシルであり、 R_3 が OH であり、 R_4 が

【化 7 1】



である式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) のプロスタサイクリン化合物または薬学的に許容される塩に関する。

【0136】

一実施形態では、1個または複数の水素原子が重水素で置き換えられている式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) もしくは (I d) の化合物または薬学的に許容される塩が提供される。したがって、一実施形態では、本発明は、1個または複数の重水素原子で置き換えられている式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) または (I d) の同位体種に関する。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) または (I d) の同位体種は、生体液中の式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) または (I d) の化合物の濃度を正確に決定し、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c) または (I d) の化合物およびその同位体種の代謝パターンを決定するために使用することができる。本発明は、これらの重水素同位体種を含む組成物ならびに本明細書で示すような疾患および状態を治療する方法をさらに提供する。

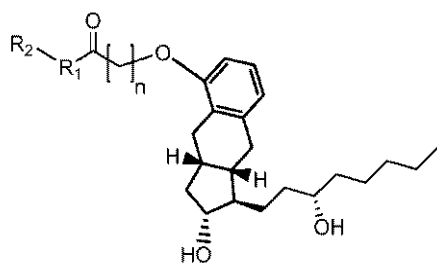
10

【0137】

本発明の別の態様では、式 (II) のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩：

20

【化 7 2】



式 (II),

(式中、 R_1 は NH、O または S であり；

30

R_2 は、直鎖状もしくは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニルもしくは分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキル、アミノ酸またはペプチドであり；

n は 0 ～ 5 の整数である)

が提供される。

【0138】

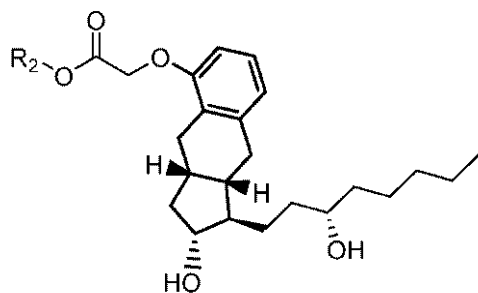
一実施形態では、 R_1 が NH、O または S であり； R_2 が、直鎖状もしくは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニルまたは分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニルであり； n が 0 ～ 5 の整数である式 (II) のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。他の実施形態では、 n は 1 であり、 R_1 は NH または O である。

40

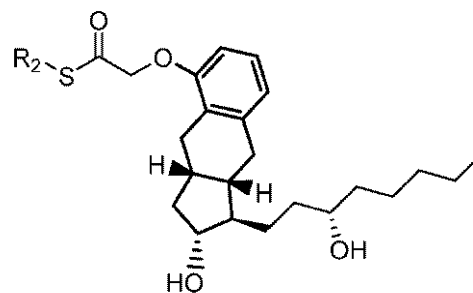
【0139】

一実施形態では、本発明は、式 (II a)、(II b)、(II c) もしくは (II d)：

【化 7 3】



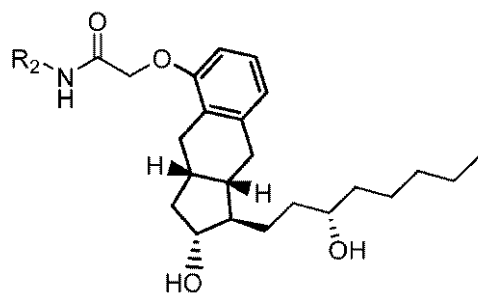
式 (IIa)



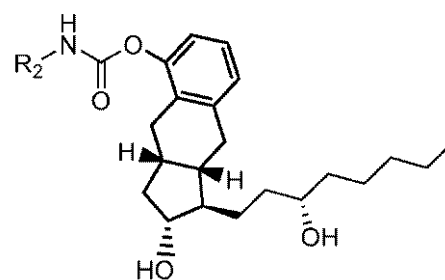
式 (IIb)

10

【化 7 4】



式 (IIc)



式 (IId)

20

(式中、 R_2 は、直鎖状もしくは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニルもしくは分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニル、アリール、アリール- $C_1 \sim C_{18}$ アルキル、アミノ酸またはペプチドである)

の化合物または薬学的に許容されるその塩である式 (II) のプロスタサイクリン化合物に関する。他の実施形態では、 R_2 が直鎖状もしくは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキル、直鎖状 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニルまたは分枝状 $C_3 \sim C_{18}$ アルケニルである式 (IIa)、(IIb)、(IIc) または (IId) の化合物が提供される。一実施形態では、1 個または複数の水素原子が重水素で置き換えられている式 (II)、(IIa)、(IIb)、(IIc) または (IId) の化合物が提供される。したがって、一実施形態では、本発明は、1 個または複数の重水素原子で置き換えられている式 (II)、(IIa)、(IIb)、(IIc) または (IId) の同位体種に関する。式 (II)、(IIa)、(IIb)、(IIc) または (IId) の同位体種は、生体液中の式 (II)、(IIa)、(IIb)、(IIc) または (IId) の化合物の濃度を正確に決定し、式 (II)、(IIa)、(IIb)、(IIc) または (IId) の化合物およびその同位体種の代謝パターンを決定するために使用することができる。本発明は、これらの重水素同位体種を含む組成物ならびに本明細書で示すような疾患および状態を治療する方法をさらに提供する。

30

40

【0140】

一実施形態では、プロスタサイクリン誘導体は式 (IIc) の化合物である。他の実施形態では、 R_2 は直鎖状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルまたは分枝状 $C_5 \sim C_{18}$ アルキルである。例えば、一実施形態では、 R_2 は直鎖状 $C_6 \sim C_{18}$ アルキルである。式 (IIc) の別の実施形態では、 R_2 は直鎖状 $C_6 \sim C_{10}$ アルキルである。式 (IIc) のさらに他の実施形態では、 R_2 はヘキシル、ヘプチルまたはオクチルである。

【0141】

式 (IIa) および式 (IId) の化合物を、以下の表 A および B に示す。

【表 A】

表A.式(IIa)の化合物			
R ₂ =直鎖状C ₅ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₅ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₆ アルキル
R ₂ =直鎖状C ₆ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₆ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₉ アルキル	R ₂ =分枝状C ₇ アルキル
R ₂ =直鎖状C ₇ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₇ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₁₀ アルキル	R ₂ =分枝状C ₈ アルキル
R ₂ =直鎖状C ₈ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₈ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₁₁ アルキル	R ₂ =分枝状C ₉ アルキル
R ₂ =直鎖状C ₉ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₉ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₁₂ アルキル	R ₂ =分枝状C ₁₀ アルキル
R ₂ =直鎖状C ₁₀ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₁₀ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₁₃ アルキル	R ₂ =分枝状C ₁₁ アルキル
R ₂ =直鎖状C ₁₁ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₁₁ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₁₄ アルキル	R ₂ =分枝状C ₁₂ アルキル
R ₂ =直鎖状C ₁₂ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₁₂ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₁₅ アルキル	R ₂ =分枝状C ₁₃ アルキル

10

【表 B】

表B. 式(IIc)の化合物			
R ₂ =直鎖状C ₅ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₅ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₆ アルキル	R ₂ =分枝状C ₆ アルキル
R ₂ =直鎖状C ₆ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₆ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₇ アルキル	R ₂ =分枝状C ₇ アルキル
R ₂ =直鎖状C ₇ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₇ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₈ アルキル
R ₂ =直鎖状C ₈ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₈ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₉ アルキル	R ₂ =分枝状C ₉ アルキル
R ₂ =直鎖状C ₉ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₉ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₁₀ アルキル	R ₂ =分枝状C ₁₀ アルキル
R ₂ =直鎖状C ₁₀ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =分枝状C ₁₀ ～C ₁₈ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₁₁ アルキル	R ₂ =分枝状C ₁₁ アルキル
R ₂ =直鎖状C ₅ ～C ₁₂ アルキル	R ₂ =分枝状C ₅ ～C ₁₂ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₁₂ アルキル	R ₂ =分枝状C ₁₂ アルキル
R ₂ =直鎖状C ₆ ～C ₁₀ アルキル	R ₂ =分枝状C ₆ ～C ₁₀ アルキル	R ₂ =直鎖状C ₁₃ アルキル	R ₂ =分枝状C ₁₃ アルキル

20

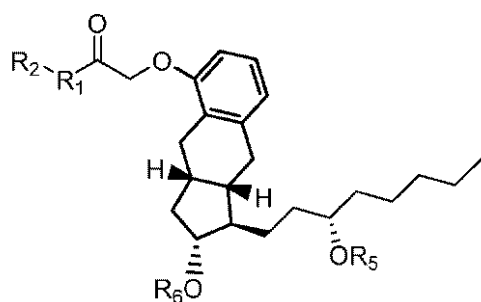
30

【0142】

本発明のさらに別の実施形態は、式(III)：

40

【化75】



(式 III),

50

(式中、 R_1 および R_2 は式 (I) および (II) のために提供したのと同様に定義され、
 R_5 および R_6 は独立に、H、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_{1\sim15}$ アルキル、任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_{2\sim15}$ アルケニル、($C=O$)—任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_{1\sim15}$ アルキルまたは($C=O$)—任意選択で置換された直鎖状もしくは分枝状 $C_{2\sim15}$ アルケニルから選択される)

のプロスタサイクリン化合物またはその薬学的に許容される塩に関し、ただし、式 (III) のプロスタサイクリン化合物はトレプロスチニルではない。

【0143】

一実施形態では、本明細書で提供する分枝鎖プロスタサイクリン化合物は、直鎖誘導体プロスタサイクリン化合物に対して、より高い溶解性と、トレプロスチニルへのより遅い酵素的転換の両方を示す。一実施形態では、対応する対称性分枝鎖プロスタサイクリン化合物より安定である非対称性分枝鎖プロスタサイクリン化合物が提供される。

【0144】

一実施形態では、本発明は、 R_2 、 R_5 および／または R_6 位の1つまたは複数でキラル部分を含むプロスタサイクリン化合物を提供する。例えば、一実施形態では、 R_2 位の部分は、キラル部分であり、 R 異性体、 S 異性体またはそれらの混合物を含む。 R_2 、 R_5 および／または R_6 位の光学異性体は、 D/L 命名法で分類することもできる。例えば、 R_2 がアミノ酸またはアミノ酸部分である場合、そのアミノ酸またはアミノ酸部分は、 D 異性体、 L 異性体またはそれらの混合物であってよい。

【0145】

一実施形態では、 R_2 、 R_5 および／または R_6 部分の1つまたは複数、 R 異性体または S 異性体である。別の実施形態では、本明細書で提供する R_2 、 R_5 および／または R_6 部分の1つまたは複数、 R 部分と S 部分の混合物を含む。本明細書で使用する「 R 異性体」または「 S 異性体」は、エナンチオマー的に純粋な異性体を指す。「エナンチオマー的に純粋な異性体」は、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%または少なくとも99%の純度の R —または S —異性体、あるいは D/L 命名法を使用した場合、 D —または L —異性体を有する。ラセミ化合物は、両方のエナンチオマーが等量である混合物を有する化合物である。

【0146】

本発明の別の態様では、本明細書で記載されるプロスタサイクリン化合物を、例えば肺高血圧症 (PH) を治療するのに患者に送達するための組成物で提供される。組成物は、化合物、化合物の薬学的に許容される塩またはそれらの組合せを含むことができる。一実施形態では、PHは肺動脈高血圧症 (PAH) である。プロスタサイクリン組成物（いわゆる「脂質ナノ粒子組成物」）ならびにプロスタサイクリン、カチオン性化合物および界面活性剤を含む製剤が、PCT公開第WO2014/085813号に記載されており、この開示は、すべての目的のために、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。WO2014/085813に記載されている組成物は、本明細書で提供するプロスタサイクリン誘導体化合物で使用するのに受け入れられる。

【0147】

一実施形態では、組成物は、本明細書で記載されるプロスタサイクリン化合物の1つ、すなわち式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId) または (III) の化合物および両親媒性物質を含む。一実施形態では、一緒に処方した場合、プロスタサイクリン化合物および両親媒性物質は、ミクロまたはナノ粒子を形成する。一実施形態では、両親媒性物質はペグ化された脂質、界面活性剤またはブロックコポリマーである。別の実施形態では、本明細書で提供するプロスタサイクリン組成物は、本明細書で記載されるプロスタサイクリン化合物（例えば、重水素化合物を含む式 (I)、(Ia)、(Ib)、(

10

20

30

40

50

(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'')、(I d'')、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d) または (I I I) の化合物) の2つまたはそれ超および両親媒性物質 (例えば、ペグ化された脂質、脂質、界面活性剤またはブロックコポリマー) を含む。一実施形態では、一緒に処方した場合、プロスタサイクリン化合物成分および両親媒性物質を含むプロスタサイクリン組成物は、複数のナノ粒子を含む。他の実施形態では、複数のナノ粒子の平均径は、約20 nm~約700 nm、例えば約50 nm~約500 nm、約100 nm~約600 nmまたは約100 nm~約500 nmである。両親媒性物質が、脂質、例えばペグ化された脂質、例えばコレステロール-PEGまたはジステアロイルホスファチジルエタノールアミン-PEG (DSPE-PEG) を含む場合、組成物は、脂質ナノ粒子を含むと記載される。

10

【0148】

他の実施形態では、プロスタサイクリン組成物は、式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'')、(I d'')、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d) または (I I I) のプロスタサイクリン化合物および両親媒性物質 (amphiphilic agent) としてのペグ化された脂質を含む。他の実施形態では、ペグ化された脂質は、PEG 400~PEG 5000を含む。例えば、一実施形態では、ペグ化された脂質は、PEG 400、PEG 500、PEG 1000、PEG 2000、PEG 3000、PEG 4000またはPEG 5000を含む。他の実施形態では、ペグ化された脂質の脂質成分は、コレステロール、ジミリスチルホスファチジルエタノールアミン (DMPE)、ジパルミトイルホスホエタノールアミン (DPPE)、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン (DSPE)、ジミリスチルグリセロールグリセロール (DMG)、ジホスファチジルグリセロール (DPG) またはジステアロイルグリセロール (DSG) を含む。さらに他の実施形態では、ペグ化された脂質はコレステロール-PEG 2000またはDSPE-PEG 2000である。

20

【0149】

その分子量 (MW) に応じて、PEGは、当業界では、ポリエチレンオキシド (PEO) またはポリオキシエチレン (POE) とも称される。ペグ化された脂質は、分枝状または非分枝状PEG分子を含むことができ、特定のPEG MWによって限定されない。

30

【0150】

例えば、一実施形態では、ペグ化された脂質は、300 g/mol、400 g/mol、500 g/mol、1000 g/mol、1500 g/mol、2000 g/mol、2500 g/mol、3000 g/mol、3500 g/mol、4000 g/mol、4500 g/mol、5000 g/molまたは10,000 g/molの分子量を有するPEG分子を含む。一実施形態では、PEGは1000 g/molまたは2000 g/molのMWを有する。

【0151】

ペグ化された脂質の脂質成分は、正味荷電 (例えば、陽イオン性または陰イオン性) を有していてもよく、正味中性であってもよい。本発明のペグ化された脂質成分で使用される脂質は、リン脂質、スフィンゴ脂質、糖脂質、セラミド、トコフェロール、ステロール、脂肪酸または糖タンパク質、例えばアルブミンを含む、合成、半合成または天然由来の脂質であってよい。一実施形態では、脂質はステロールである。他の実施形態では、ステロールはコレステロールである。別の実施形態では、脂質はリン脂質である。リン脂質には、これらに限定されないが、ホスファチジルコリン (PC)、ホスファチジルグリセロール (PG)、ホスファチジルイノシトール (PI)、ホスファチジルセリン (PS)、ホスファチジルエタノールアミン (PE) およびホスファチジン酸 (PA) が含まれる。一実施形態では、リン脂質は、卵リン脂質、大豆リン脂質または水素化された卵および大豆リン脂質である。一実施形態では、ペグ化された脂質はリン脂質を含む。他の実施形態では、リン脂質は、グリセロールの2位および3位に、12~26個の炭素原子の鎖を含

40

50

む脂肪酸のエステル結合、ならびにグリセロールの1位に、コリン、グリセロール、イノシトール、セリン、エタノールアミンおよび対応するホスファチジン酸を含む異なる頭部基を含む。これらの脂肪酸上の鎖は飽和であっても不飽和であってもよく、リン脂質は、異なる鎖長および異なる不飽和度の脂肪酸でできていてよい。特に、一実施形態では、本明細書で提供するプロスタサイクリン組成物のペグ化された脂質は、ジステアロイルホスホエタノールアミン (D S P E)、ジパルミトイルホスファチジルコリン (D P P C)、ジオレイルホスファチジルコリン (D O P C) ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン (D M P E)、ジパルミトイルホスホエタノールアミン (D P P E)、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン (D S P E)、ジミリストイルグリセロール (D M G)、ジホスファチジルグリセロール (D P G) またはジステアロイルグリセロール (D S G) を含む。

10

【0152】

本明細書で開示するペグ化された脂質を含む組成物で使用するための脂質の他の例には、ジミリストイルホスファチジルコリン (D M P C)、ジミリストイルホスファチジルグリセロール (dimyristoylphosphatidylglycerol) (D M P G)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール (D P P G)、ジステアロイルホスファチジルコリン (D S P C)、ジステアロイルホスファチジルグリセロール (D S P G)、ジオレイルホスファチジルエタノールアミン (D O P E)、ならびに混合リン脂質、例えばパルミトイルステアロイルホスファチジルコリン (P S P C) とパルミトイルステアロイルホスファチジルグリセロール (P S P G)、トリアシルグリセロール、ジアシルグリセロール、セラミド、スフィンゴシン、スフィンゴミエリンおよび単一のアシル化リン脂質、例えばモノオレイルホスファチジルエタノールアミン (M O P E) が含まれる。別の実施形態では、ペグ化された脂質の脂質部分は、脂肪酸のアンモニウム塩、リン脂質、グリセリド、リン脂質およびグリセリド、ステロール (例えば、コレステロール)、ホスファチジルグリセロール (P G)、ホスファチジン酸 (P A)、ホスファチジルコリン (phosphatidylcholine) (P C)、ホスファチジルイノシトール (P I)、ホスファチジルセリン (P S) またはそれらの組合せを含む。一実施形態では、脂肪酸は、飽和されているかまたは飽和されていない12〜26個の炭素原子の炭素鎖長の脂肪酸を含む。いくつかの具体的な例には：ミリスチルアミン、パルミチルアミン、ラウリルアミンおよびステアリルアミン、ジラウロイルエチルホスホコリン (D L E P)、ジミリストイルエチルホスホコリン (D M E P)、ジパルミトイルエチルホスホコリン (D P E P) およびジステアロイルエチルホスホコリン (D S E P)、N-(2,3-ジ(9(Z)-オクタデセニルオキシ)プロパン-1-イル)-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド (D O T M A) ならびに1,2-ビス(オレイルオキシ)-3-(トリメチルアンモニオ)プロパン (D O T A P) が含まれる。本明細書で提供する組成物において使用するためのステロールの例には、コレステロールおよびエルゴステロールが含まれる。本明細書で提供する組成物において使用するための P G、P A、P I、P C および P S の例には、D M P G、D P P G、D S P G、D M P A、D P P A、D S P A、D M P I、D P P I、D S P I、D M P S、D P P S および D S P S、D S P C、D P P G、D M P C、D O P C、卵 P C および大豆 P C が含まれる。

20

30

40

【0153】

一実施形態では、ペグ化された脂質はコレステロール-PEG 2000、D S P E-PEG 1000 または D S G-PEG 2000 である。

【0154】

別の実施形態では、本明細書で提供するプロスタサイクリン組成物は、式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'')、(I d'')、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d) または (I I I) のプロスタサイクリン化合物および疎水性添加剤を含む。他の実施形態では、組成物は、両親媒性物質、例えば上記したようなペグ化された脂質を含む。

50

【0155】

さらに別の実施形態では、本明細書で記載されるプロスタサイクリン化合物（例えば、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ia'）、（Ib'）、（Ic'）、（Id'）、（Ia''）、（Ib''）、（Ic''）、（Id''）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IId）または（III）の化合物）の2つまたはそれ超、両親媒性物質（例えば、ペグ化された脂質、脂質、界面活性剤またはブロックコポリマー）および疎水性添加剤が組成物中に提供される。

【0156】

一実施形態では、プロスタサイクリン組成物は、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ia'）、（Ib'）、（Ic'）、（Id'）、（Ia''）、（Ib''）、（Ic''）、（Id''）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IId）または（III）のプロスタサイクリン化合物およびペグ化された脂質を含む。別の実施形態では、プロスタサイクリン組成物は、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ia'）、（Ib'）、（Ic'）、（Id'）、（Ia''）、（Ib''）、（Ic''）、（Id''）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IId）または（III）のプロスタサイクリン化合物および界面活性剤を含む。さらに別の実施形態では、プロスタサイクリン組成物は、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ia'）、（Ib'）、（Ic'）、（Id'）、（Ia''）、（Ib''）、（Ic''）、（Id''）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IId）または（III）のプロスタサイクリン化合物、疎水性添加剤および両親媒性物質を含む。他の実施形態では、両親媒性物質は界面活性剤、ペグ化された脂質またはブロックコポリマーである。さらに他の実施形態では、両親媒性物質はペグ化された脂質である。

【0157】

一実施形態では、プロスタサイクリン化合物は組成物中に5mol%～99mol%存在する。他の実施形態では、プロスタサイクリン化合物は組成物中に40mol%～95mol%存在する。他の実施形態では、プロスタサイクリン化合物は組成物中に40mol%～60mol%存在する。一実施形態では、プロスタサイクリン化合物は組成物中に約40mol%または約45mol%存在する。

【0158】

組成物中に存在する場合、一実施形態では、両親媒性物質、例えばペグ化された脂質は、10mol%～30mol%、例えば10mol%～20mol%または15mol%～25mol%存在する。さらに他の実施形態では、ペグ化された脂質は組成物中に約10mol%または20mol%存在する。

【0159】

組成物中に存在する場合、一実施形態では、疎水性添加剤は組成物中に25mol%～50mol%、例えば30mol%～50mol%、35mol%～45mol%存在する。さらに他の実施形態では、疎水性添加剤は組成物中に約40mol%または約45mol%存在する。

【0160】

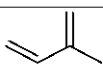
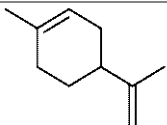
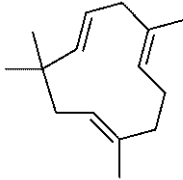
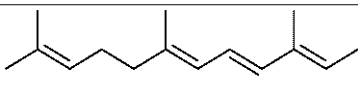
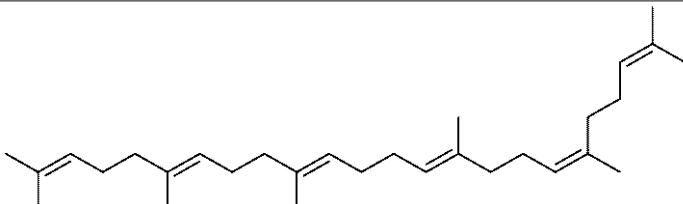
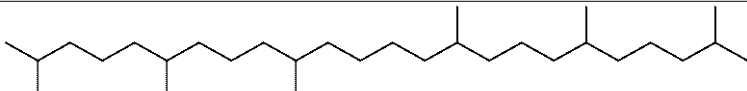
一実施形態では、プロスタサイクリン組成物は、本明細書で記載されるような式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ia'）、（Ib'）、（Ic'）、（Id'）、（Ia''）、（Ib''）、（Ic''）、（Id''）、（II）、（IIa）、（IIb）、（IIc）、（IId）もしくは（III）の化合物またはその薬学的に許容される塩、両親媒性物質および疎水性添加剤を含む。一実施形態では、疎水性添加剤（例えば、少なくとも部分的に疎水性である添加剤）は、炭化水素、テルペン化合物または疎水性脂質（例えば、トコフェロール、酢酸トコフェロール、ステロール、ステロールエステル、アルキルエステル、ビタミンAアセテート、トリグリセリド、リン脂質）である。一実施形態では、組成物は、プロスタサイクリン化合物、例えば式（I）または（II）の化合物、両親媒性物質および炭化水素を含む。炭化水素は芳香族、アルカン

、アルケン、シクロアルカンまたはアルキンであってよい。一実施形態では、炭化水素は、アルカン（すなわち、飽和炭化水素）である。別の実施形態では、炭化水素は、 $C_{15} \sim C_{50}$ 炭化水素である。他の実施形態では、炭化水素は、 C_{15} 、 C_{20} 、 C_{25} 、 C_{30} 、 C_{35} 、 C_{40} 、 C_{45} または C_{50} 炭化水素である。さらに別の実施形態では、疎水性添加剤は、 $C_{15} \sim C_{25}$ 炭化水素、 $C_{15} \sim C_{35}$ 炭化水素、 $C_{15} \sim C_{45}$ 炭化水素、 $C_{15} \sim C_{20}$ 炭化水素、 $C_{20} \sim C_{25}$ 炭化水素、 $C_{25} \sim C_{30}$ 炭化水素、 $C_{30} \sim C_{35}$ 炭化水素、 $C_{35} \sim C_{40}$ 炭化水素、 $C_{40} \sim C_{45}$ 炭化水素または $C_{45} \sim C_{50}$ 炭化水素である。

【0161】

一実施形態では、プロスタサイクリン化合物、両親媒性物質およびテルペン化合物（例えば、疎水性添加剤）を含む組成物が提供される。他の実施形態では、組成物は、両親媒性物質としてペグ化された脂質を含む。しかし、上記したように、ブロックコポリマーならびに界面活性剤を、組成物の両親媒性成分として使用することができる。一実施形態では、テルペン化合物（疎水性添加剤）は炭化水素（例えば、イソプレン、スクアランまたはスクアレン）である。別の実施形態では、テルペン化合物は、ヘミテルペン（ C_5H_8 ）、モノテルペン（ $C_{10}H_{16}$ ）、セスキテルペン（ $C_{15}H_{24}$ ）、ジテルペン（ $C_{20}H_{32}$ ）（例えば、カフェストール、カーウェオール、センブレン、タキサジエン）、セスタテルペン（ $C_{25}H_{40}$ ）、トリテルペン（ $C_{30}H_{48}$ ）、セスクアテルペン（sesquiterpene）（ $C_{35}H_{56}$ ）、テトラテルペン（ $C_{40}H_{64}$ ）、ポリテルペン（例えば、*trans* 二重結合を有するポリイソプレン）またはノルイソプレノイド（例えば、3-オキソ- α -イオノール、7, 8-ジヒドロイオノン誘導体）である。別の実施形態では、テルペン化合物は、以下の表1に示す化合物の1つから選択される。一実施形態では、疎水性添加剤はスクアランである。

【表1】

表1.本発明の組成物で使用するのに受け入れられるテルペン疎水性添加剤	
名称	式
イソプレン	
リモネン	
フムレン	
ファルネセン(farnasene)	
スクアレン	
スクアラン	

【0162】

上記に提供したように、一実施形態では、本明細書で提供する組成物は、プロスタサイ

クリン化合物および1つまたは複数のペグ化された脂質を含む。他の実施形態では、組成物は、上記したような疎水性添加剤を含む。一実施形態では、本明細書で提供する組成物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)または(III)の1つのプロスタサイクリン化合物、疎水性添加剤およびペグ化された脂質を含む。他の実施形態では、疎水性添加剤は炭化水素、例えばテルペン化合物を含む。

【0163】

一実施形態では、本明細書で提供するトレプロスチニル誘導体組成物は、以下の表Cに示す成分を含む。

【表C】

表C.代表的なトレプロスチニル組成物				
組成物番号	トレプロスチニル化合物	疎水性添加剤	両親媒性物質	追加の脂質
1	R ₁ がOであり、R ₂ が直鎖状C ₆ ~C ₁₆ である式(II)	テルペン	ペグ化された脂質	n/a
2	R ₁ がOであり、R ₂ が直鎖状C ₆ ~C ₁₆ である式(II)	テルペン	ペグ化された脂質	DOPC
3	R ₁ がOであり、R ₂ が直鎖状C ₆ ~C ₁₆ である式(II)	スクアラン	Chol-PEG2k	n/a
4	R ₁ がOであり、R ₂ が直鎖状C ₆ ~C ₁₆ である式(II)	スクアラン	DSPE-PEG2k	n/a
5	R ₁ がOであり、R ₂ が直鎖状C ₁₀ ~C ₁₆ である式(II)	テルペン	ペグ化された脂質	n/a
6	R ₁ がOであり、R ₂ が直鎖状C ₁₀ ~C ₁₆ である式(II)	テルペン	ペグ化された脂質	DOPC
7	R ₁ がOであり、R ₂ が直鎖状C ₁₀ ~C ₁₆ である式(II)	スクアラン	Chol-PEG2k	n/a
8	R ₁ がOであり、R ₂ が直鎖状C ₁₀ ~C ₁₆ である式(II)	スクアラン	DSPE-PEG2k	n/a
9	R ₁ がOであり、R ₂ が直鎖状C ₁₂ ~C ₁₆ である式(II)	テルペン	ペグ化された脂質	n/a
10	R ₁ がOであり、R ₂ が直鎖状C ₁₂ ~C ₁₆ である式(II)	テルペン	ペグ化された脂質	DOPC
11	R ₁ がOであり、R ₂ が直鎖状C ₁₂ ~C ₁₆ である式(II)	スクアラン	Chol-PEG2k	n/a
12	R ₁ がOであり、R ₂ が直鎖状C ₁₂ ~C ₁₆ である式(II)	スクアラン	DSPE-PEG2k	n/a
13	R ₁ がOであり、R ₂ が分枝状C ₆ ~C ₁₆ である式(II)	テルペン	ペグ化された脂質	n/a
14	R ₁ がOであり、R ₂ が分枝状C ₆ ~C ₁₆ である式(II)	テルペン	ペグ化された脂質	DOPC
15	R ₁ がOであり、R ₂ が分枝状C ₆ ~C ₁₆ である式(II)	スクアラン	Chol-PEG2k	n/a
16	R ₁ がOであり、R ₂ が分枝状C ₆ ~C ₁₆ である式(II)	スクアラン	DSPE-PEG2k	n/a
17	R ₁ がNであり、R ₂ が直鎖状C ₆ ~C ₁₆ である式(II)	テルペン	ペグ化された脂質	n/a
18	R ₁ がNであり、R ₂ が直鎖状C ₆ ~C ₁₆ である式(II)	テルペン	ペグ化された脂質	DOPC
19	R ₁ がNであり、R ₂ が直鎖状C ₆ ~C ₁₆ である式(II)	スクアラン	Chol-PEG2k	n/a
20	R ₁ がNであり、R ₂ が直鎖状C ₆ ~C ₁₆ である式(II)	スクアラン	DSPE-PEG2k	n/a
21	R ₁ がNであり、R ₂ が直鎖状C ₆ ~C ₁₀ である式(II)	テルペン	ペグ化された脂質	n/a
22	R ₁ がNであり、R ₂ が直鎖状C ₆ ~C ₁₀ である式(II)	テルペン	ペグ化された脂質	DOPC
23	R ₁ がNであり、R ₂ が直鎖状C ₆ ~C ₁₀ である式(II)	スクアラン	Chol-PEG2k	n/a
24	R ₁ がNであり、R ₂ が直鎖状C ₆ ~C ₁₀ である式(II)	スクアラン	DSPE-PEG2k	n/a

本発明は、本明細書で記載されるプロスタサイクリン化合物または組成物の1つで、それを必要とする患者を治療する方法も提供する。治療方法におけるプロスタサイクリン化合物への参照は、化合物の薬学的に許容される塩の使用を含むことを理解されたい。同様に、プロスタサイクリン化合物を含むプロスタサイクリン組成物の投与は、組成物中における薬学的に許容される塩の使用を含む。

【0165】

一態様では、肺高血圧症（PH）を治療する方法が提供される。一実施形態では、本方法は、それを必要とする患者への本明細書で提供する化合物、その薬学的に許容される塩または組成物の投与を含む。一実施形態では、投与は、肺投与であり、例えば定量式吸入器（MDI）、乾燥粉末吸入器（dry powder inhaled）（DPI）または噴霧器を用いることができる。世界保健機関（WHO）はPHを5つの群に分類している。WHOの第I群のPHは、肺動脈高血圧症（PAH）、特発性肺動脈高血圧症（IPAH）、家族性肺動脈高血圧症（FPAH）および他の疾患と関係した肺動脈高血圧症（APAH）を含む。例えば、膠原病性脈管疾患（例えば、強皮症）、体循環と肺循環の間の先天的シャント、門脈高血圧症および／またはHIV感染症と関係した肺動脈高血圧症は、第I群のPHに含まれる。一実施形態では、本明細書で提供する方法は、それを必要とするWHOの第I群のPH患者、例えばPAH患者、IPAH患者、FPAH患者またはAPAH患者を治療するために提供される。WHOの第II群のPHには、左心疾患、例えば心房性もしくは心室性疾患または弁膜疾患（例えば、僧帽弁狭窄症）と関係した肺高血圧症が含まれる。一実施形態では、本明細書で提供する方法は、それを必要とするWHOの第II群患者を治療するために提供される。WHOの第III群肺高血圧症は、肺疾患、例えば慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺疾患（ILD）および／または低酸素血症と関係した肺高血圧症を特徴とする。一実施形態では、本明細書で提供する方法はそれを必要とするWHOの第III群患者を治療するために提供される。WHOの第IV群肺高血圧症は、慢性血栓性および／または塞栓性疾患に起因する肺高血圧症である。第IV群のPHは、慢性血栓塞栓性肺高血圧症とも称される。第IV群のPH患者は、血液凝固に起因した血管の閉塞または狭窄を経験する。一実施形態では、本明細書で提供する方法は、それを必要とするWHOの第IV群患者を治療するために提供される。WHOは、第V群のPHを、「種々雑多な（miscellaneous）」カテゴリーとして区分しており、それには、血液障害（例えば、真性赤血球増加症、本態性血小板血症）、全身性障害（例えば、サルコイドーシス、血管炎）および／または代謝性障害（例えば、甲状腺疾患、糖原病）によって引き起こされるPHが含まれる。一実施形態では、本明細書で提供する方法は、それを必要とするWHOの第V群患者を治療するために提供される。

【0166】

本明細書で提供する方法を、WHOの第I群（すなわち、肺動脈高血圧症またはPAH）、第II群、第III群、第IV群または第V群のPH患者を治療するために使用することができる。PHを治療する方法の一実施形態では、肺動脈高血圧症（PAH）を治療する方法が提供される。別の実施形態では、慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者を治療する方法が提供される。一実施形態では、PH（例えば、PAH）を治療する方法は、有効量の本明細書で記載される化合物の1つを、肺（例えばMDI、噴霧器または乾燥粉末吸入器による吸入）、皮下、経口、経鼻または静脈内の投与経路によってそれを必要とする患者に投与するステップを含む。一実施形態では、投与はMDIまたは噴霧器での吸入による。一実施形態では、化合物送達噴霧器による場合、化合物は、組成物として、例えば上記したような脂質ナノ粒子組成物として患者に提供される。

【0167】

本発明の別の態様では、門脈肺高血圧症（PPH）を治療する方法が提供される。一実施形態では、本方法は、有効量の本明細書で記載される化合物の1つ（またはその薬学的に許容される塩）を、肺（吸入）、皮下、経口、経鼻または静脈内の投与経路によってそれを必要とする患者に投与するステップを含む。一実施形態では、投与はMDIまたは噴霧器での吸入による。一実施形態では、化合物送達噴霧器による場合、化合物は、組成

物として、例えば上記したような脂質ナノ粒子組成物として患者に提供される。

【0168】

肺高血圧症の治療のためにトレプロスチニルおよびその類似体を投与する方法は、米国特許第5,153,222号、同第6,521,212号、同第7,544,713号および米国特許出願公開第2010/0076083号に記載されており、それぞれの開示は、すべての目的のために、それらの全体が参照により組み込まれる。

【0169】

一実施形態では、PH（例えば、PAH）またはPPHのために患者を治療する方法は、それを必要とする患者に、本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物の1つ、例えば式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)もしくは(III)の化合物、その薬学的に許容される塩、あるいは式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)もしくは(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を投与するステップを含む。一実施形態では、PH（例えば、PAH）またはPPHを治療する方法は、それを必要とする患者に、本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物、例えば式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)もしくは(III)の化合物、あるいは式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)もしくは(III)の化合物を含む組成物、または式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)もしくは(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物の1つを投与するステップを含む。患者への投与経路には、肺（吸入）、皮下、経口、経鼻および静脈内が含まれる。一実施形態では、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)もしくは(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩の投与は、MDIまたは噴霧器での吸入による。一実施形態では、化合物送達噴霧器による場合、化合物は、組成物として、例えば上記したような脂質ナノ粒子組成物として患者に提供される。

【0170】

一実施形態では、PH、PAHまたはPPHを治療する方法は、それを必要とする患者に、有効量の本明細書で記載されるプロスタサイクリン化合物またはプロスタサイクリン組成物を投与するステップを含む。他の実施形態では、化合物、または化合物の薬学的に許容される塩を、患者に、肺（吸入）、皮下、経口、経鼻または静脈内の投与経路により投与する。他の実施形態では、投与は吸入により、プロスタサイクリン化合物または組成物を、噴霧器、乾燥粉末吸入器またはMDIで投与する。さらに他の実施形態では、プロスタサイクリン組成物または組成物は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)もしくは(III)のプロスタサイクリン化合物もしくはその重水素化バージョンまたは化合物の薬学的に許容される塩を含む。

【0171】

一実施形態では、吸入、経口、経鼻、皮下または静脈内投与による、PH、PAHまたはPPHの治療のための有効量の本発明のプロスタサイクリン化合物または組成物の投与

10

20

30

40

50

は、有効量のトレプロスチニルを吸入、経口、経鼻、皮下または静脈内投与により投与した場合の有効量のトレプロスチニルの投与と比較して、副作用の数の減少、または1つもしくは複数の副作用（本明細書では「有害事象」とも称する）の重症度の低下をもたらす。例えば、一実施形態では、PH、PAHまたはPPH患者は、吸入によって（例えば、噴霧、乾燥粉末吸入器、または定量式吸入器によって）本発明のプロスタサイクリン（prostacyclin）化合物または組成物を投与した場合、患者へのトレプロスチニルの吸入投与によって誘発される咳嗽または咳嗽応答の重症度および／または頻度と比較して、咳嗽の重症度および／もしくは頻度の低下または咳嗽応答の低下を経験する。

【0172】

別の実施形態では、有効量の本発明のプロスタサイクリン化合物または組成物の経口、経鼻、静脈内、皮下または吸入投与は、トレプロスチニルの経口、経鼻、皮下、静脈内または吸入投与と比較して、以下の有害事象：頭痛、のどの炎症／咽喉頭疼痛、嘔気、潮紅および／または失神の1つまたは複数の重症度の低下、あるいは上記有害事象の1つまたは複数の発現の減少をもたらす。

【0173】

別の実施形態では、PH、PAHまたはPPHの治療のための有効量の本発明のプロスタサイクリン化合物または組成物の経口、経鼻、静脈内、皮下または吸入投与は、トレプロスチニルの経口、経鼻、皮下、静脈内または吸入投与と比較して、全身的有害事象の重症度の低下または全身的有害事象の発現の減少をもたらす。

【0174】

理論に拘泥するわけではないが、患者によって示される（exhibited patients）本発明のプロスタサイクリン化合物および組成物の有害事象プロファイルの改善は、トレプロスチニルと比較して、患者のコンプライアンスの改善をもたらすと考えられる。

【0175】

一実施形態では、本発明のプロスタサイクリン化合物および組成物を、PH、PAH（例えば、Tyvaso（登録商標）、Remodulin（登録商標））またはPPHのために現在承認されている療法と比較して、より頻度の低いペースで投与するが、それでも、実質的に同等またはより良好な治療応答が達成される。患者への投与経路には、肺（吸入）、皮下、経口、経鼻および静脈内が含まれる。一実施形態では、患者の治療応答は、治療前値からの肺血管抵抗係数（PVR I）の低下、治療前値からの平均肺動脈圧の低下、治療前値からの低酸素血症スコアの増大、治療前値からの酸素飽和指数の低下、治療前と比較した右心機能の改善、または治療前と比較した運動能力の改善（例えば、6分間歩行テストで測定して）である。一実施形態では、治療応答は、治療前値と比較して、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%または少なくとも50%の改善である。別の実施形態では、治療応答は、治療前レベルと比較して、約10%～約70%、約10%～約60%、約10%～約50%、約10%～約40%、約10%～約30%、約10%～約20%、約20%～約70%、約20%～約60%または約10%～約50%の改善である。

【0176】

理論に拘泥するわけではないが、本発明の化合物および組成物の投与頻度がより低いということは、異なるPH、PAHまたはPPH治療（例えば、トレプロスチニル-Tyvaso（登録商標）、Remodulin（登録商標））を投与された患者のコンプライアンスと比較して、改善された患者のコンプライアンスを可能にする。

【0177】

一実施形態では、本発明の組成物または化合物を、定量式吸入器（MDI）によって、PH、PAHまたはPPH治療を必要とする患者に投与する。一実施形態では、組成物または化合物を、噴霧剤、例えばクロロフルオロカーボン（CFC）またはフルオロカーボンを使用してMDIによって送達する。一実施形態では、送達がMDIによる場合、化合物は、脂質ナノ粒子組成物としては処方されず、その代わり、噴霧剤溶液中に直接懸濁または溶解される。一実施形態では、患者に、本発明のプロスタサイクリン化合物または組

10

20

30

40

50

成物を1日1回、1日2回または1日3回投与する。一実施形態では、投与を食物と一緒にする。一実施形態では、各投与は、MDIからの1～5用量（吹き）、例えば1用量（1吹き）、2用量（2吹き）、3用量（3吹き）、4用量（4吹き）または5用量（5吹き）を含む。一実施形態では、MDIは、小さい、患者が持ち運び可能なものである。

【0178】

別の実施形態では、プロスタサイクリン化合物またはプロスタサイクリン組成物を、噴霧器によってPH、PAHまたはPPH治療を必要とする患者に投与する。一実施形態では、投与を1日1回、1日2回、1日3回または1日おきに行う。

【0179】

一実施形態では、本発明の組成物または化合物を、乾燥粉末吸入器（DPI）によってPH、PAHまたはPPH治療を必要とする患者に投与する。一実施形態では、患者に、本発明のプロスタサイクリン化合物または組成物を1日1回、1日2回または1日3回投与する。一実施形態では、投与を食物と一緒にする。一実施形態では、各投与は、DPIからの1～5用量（吹き）、例えば1用量（1吹き）、2用量（2吹き）、3用量（3吹き）、4用量（4吹き）または5用量（5吹き）を含む。一実施形態では、DPIは、小さい、患者が持ち運び可能なものである。

【0180】

別の実施形態では、本明細書で記載されるPH、PAHまたはPAH治療方法によって、肺経路で、それを必要とする患者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルを肺経路によって（例えば、噴霧、乾燥粉末吸入器または定量式吸入器によって）PH、PAHまたはPPH治療を必要とする患者に投与した場合の、トレプロスチニルの肺排出半減期（ $t_{1/2}$ ）と比較して、プロスタサイクリン化合物またはそのトレプロスチニル代謝産物のより長い肺排出半減期（ $t_{1/2}$ ）を提供する。

【0181】

別の実施形態では、本明細書で記載されるPH、PAHまたはPPH治療方法によってそれを必要とする患者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルを患者に投与した場合の、トレプロスチニルの全身排出半減期（ $t_{1/2}$ ）と比較して、プロスタサイクリン化合物またはそのトレプロスチニル代謝産物のより長い全身半減期（ $t_{1/2}$ ）を提供する。他の実施形態では、プロスタサイクリン化合物およびトレプロスチニルの投与は、経口、経鼻、皮下または静脈内投与を含む。

【0182】

別の実施形態では、PH、PAHまたはPPH治療を必要とする患者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルを患者に投与した場合の、トレプロスチニルのそれぞれの肺または血漿 C_{max} と比較して、トレプロスチニルのより高い平均肺 C_{max} および/またはより低い血漿 C_{max} を患者に提供する。他の実施形態では、プロスタサイクリン化合物およびトレプロスチニルの投与は、静脈内投与を含む。

【0183】

別の実施形態では、PH、PAHまたはPPH治療を必要とする患者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルを患者に投与した場合のトレプロスチニルの平均肺または血漿曲線下面積（ $AUC_{0 \sim t}$ ）と比較してプロスタサイクリン化合物またはそのトレプロスチニル代謝産物の、より大きい平均肺または血漿曲線下面積（ $AUC_{0 \sim t}$ ）を提供する。さらに別の実施形態では、それを必要とする患者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルを患者に投与した場合の、トレプロスチニルの肺または血漿ピーク濃度までの時間（ t_{max} ）と比較して、トレプロスチニルの長い、肺または血漿ピーク濃度までの時間（ t_{max} ）を提供する。

【0184】

本発明の別の態様では、PH、PAHまたはPPH以外の疾患、障害または状態を治療する方法が提供される。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,153,222号は、肺高血圧症の治療のためのトレプロスチニルの使用を記載している。トレプロスチニルは静脈内ならびに皮下経路について承認されており、後者は、持続的な

静脈内カテーテルに付随する敗血症性事象の可能性を回避する。それらの全体が参照により本明細書にそれぞれ組み込まれる米国特許第6, 521, 212号および同第6, 756, 033号は、肺高血圧症、末梢血管疾患ならびに他の疾患および状態の治療のための吸入によるトレプロスチニルの投与を記載している。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6, 803, 386号は、肺、肝臓、脳、脾臓、腎臓、前立腺、胸部、結腸および頭頸部がんなどのがんを治療するためのトレプロスチニルの投与を開示している。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2005/0165111号は、虚血性病変のトレプロスチニル治療を開示している。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7, 199, 157号は、トレプロスチニル治療が、腎臓機能を改善することを開示している。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7, 879, 909号は、神経障害性足部潰瘍のトレプロスチニル治療を開示している。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2008/0280986号は、肺線維症、間質性肺疾患およびぜんそくのトレプロスチニル治療を開示している。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6, 054, 486号は、トレプロスチニルでの末梢血管疾患の治療を開示している。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2009/0036465号は、トレプロスチニルを含む併用療法を開示している。米国特許出願公開第2008/0200449号は、定量式吸入器を使用するトレプロスチニルの送達を開示している。それらの全体が参照により本明細書にそれぞれ組み込まれる米国特許第7, 417, 070号、同第7, 384, 978号および同第7, 544, 713号ならびに米国特許出願公開第2007/0078095号、同第2005/0282901号および同第2008/0249167号は、トレプロスチニルおよび他のプロスタサイクリン類似体の経口製剤ならびに様々な状態の治療のためのそれらの使用を記載している。参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2012/0004307号は、レイノー現象、全身性硬化症および指の虚血性病変の治療のための経口投与によるトレプロスチニルの使用を開示している。上述した適応症のそれぞれは、本明細書で提供する化合物および組成物で治療することができる。治療を必要とする患者への投与経路には、肺（吸入）、皮下、経口、経鼻および静脈内が含まれる。

【0185】

さらに、以下の参考文献は本発明の実施形態の実践のためのすべての目的で、それらの全体が参照により組み込まれる：J. Org. Chem. 2004年、69巻、1890～1902頁、Drug of the Future、2001年、26巻（4号）、364～374頁、米国特許第5, 153, 222号、同第6, 054, 486号、同第6, 521, 212号、同第6, 756, 033号、同第6, 803, 386号および同第7, 199, 157号、米国特許出願公開第2005/0165111号、同第2005/0282903号、同第2008/0200449号、同第2008/0280986号、同第2009/0036465号および同第2012/0010159号。

【0186】

一実施形態では、うっ血性心不全、末梢血管疾患、ぜんそく、重度の間欠性跛行、免疫抑制、増殖性疾患、例えば肺、肝臓、脳、脾臓、腎臓、前立腺、胸部、結腸および頭頸部がんなどのがん、虚血性病変、神経障害性足部潰瘍および肺線維症、腎臓機能および／または間質性肺疾患のためにそれを必要とする患者を治療する方法が提供される。一実施形態では、本方法は、有効量の本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物の1つ、例えば式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ia'）、（Ib'）、（Ic'）、（Id'）、（Ia''）、（Ib''）、（Ic''）、（Id''）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IIIc）、（IIId）もしくは（IIII）の化合物またはその重水素化バージョン、あるいは式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ia'）、（Ib'）、（Ic'）、（Id'）、（Ia''）、（Ib''）、（Ic''）、（Id''）、（III）、（IIIa）、（IIIb）、（IIIc）、（IIId）もしくは（IIII）の化合物を含む組成物、または式（I）、（Ia

)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'')、(I d'')、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)もしくは(I I I)の重水素化合物を含む組成物を、患者に投与するステップを含む。一実施形態では、投与は、吸入(例えば、噴霧器または定量式吸入器で)、皮下、経口、経鼻または静脈内による。一部の実施形態では、薬剤処方物は、トレプロスチニル水和物に加えて、1つまたは複数の活性成分を含むことができる。

【0187】

一実施形態では、そのような治療を必要とする患者における、間質性肺疾患(例えば、肺線維症)もしくはぜんそく、または間質性肺疾患もしくはぜんそくと関係した状態を治療および/または防止する方法が提供される。他の実施形態では、本方法は、患者に、有効量の本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物の1つ、例えば式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'')、(I d'')、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)もしくは(I I I)の化合物またはその重水素化バージョン、あるいは式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'')、(I d'')、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)もしくは(I I I)の化合物を含む組成物、または式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'')、(I d'')、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)もしくは(I I I)の重水素化合物を含む組成物を投与するステップを含む。一実施形態では、組成物または化合物を、噴霧剤、例えばクロロフルオロカーボン(CFC)またはフルオロカーボンを使用して、MDIにより送達する。一実施形態では、患者に、本発明のプロスタサイクリン化合物または組成物を1日1回、1日2回または1日3回投与する。一実施形態では、投与を食物と一緒にする。一実施形態では、各投与は、MDIからの1~5用量(吹き)、例えば1用量(1吹き)、2用量(2吹き)、3用量(3吹き)、4用量(4吹き)または5用量(5吹き)を含む。一実施形態では、MDIは、小さい、患者が持ち運び可能なものである。別の実施形態では、投与は経口、経鼻、皮下または静脈内である。別の実施形態では、間質性肺疾患(例えば、肺線維症)もしくはぜんそく、または間質性肺疾患もしくはぜんそくと関係した状態の治療のための有効量の本発明のプロスタサイクリン化合物または組成物の経口、経鼻、静脈内、皮下または吸入投与は、トレプロスチニルの経口、経鼻、皮下、静脈内または吸入投与と比較して、全身的有害事象の重症度の低下または全身的有害事象の発現の減少をもたらす。

【0188】

一実施形態では、そのような治療を必要とする患者における全身性硬化症を含む強皮症またはレイノー現象などの虚血性の疾患または状態を治療する方法が提供される。他の実施形態では、本方法は、有効量の本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物の1つ、例えば式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'')、(I d'')、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)もしくは(I I I)の化合物またはその重水素化バージョン、あるいは式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'')、(I d'')、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)もしくは(I I I)の化合物を含む組成物、または式(I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'')、(I d'')、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d)もしくは(I I I)の重水素化合物を含む組成物を患者に投与するステップを含む。一実施形態では、投与は、吸入(例えば、噴霧器または定量式吸入器を用いて)、経口、経鼻、皮下または静脈内投与による。別の実施形態

10

20

30

40

50

では、全身性硬化症を含む強皮症またはレイノー現象などの虚血性の疾患または状態の治療のための有効量の本発明のプロスタサイクリン化合物または組成物の経口、経鼻、静脈内、皮下または吸入投与は、トレプロスチニルの経口、経鼻、皮下、静脈内または吸入投与と比較して、全身的有害事象の重症度の低下または全身的有害事象の発現の減少をもたらす。

【0189】

本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物、例えば式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) もしくは (III) の化合物またはその重水素化バージョン、あるいは式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) もしくは (III) の化合物を含む組成物、または式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) もしくは (III) の重水素化合物を含む組成物は、一実施形態では、指の潰瘍または壊死性病変などの指の虚血性病変について患者を治療するため、あるいは、症状もしくは機能障害を改善するかつ／または指の虚血性病変と関係した症状および／または機能障害の数を減少させるために使用される。「指の虚血性病変」という用語は、ヒトなどの対象の指、すなわち足指または手指の病変を指す。一実施形態では、指の虚血性病変は、全身性硬化症を含む強皮症またはレイノー現象などの虚血性の疾患または状態によって引き起こされるあるいはそれに関係している可能性がある。改善されかつ／または低減される症状は、例えば指の虚血性潰瘍および／または強皮症に関係する疼痛である可能性がある。一部の実施形態では、本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物を投与するステップは、治療を必要とする患者に投与すると、指の虚血性病変と関係する1つもしくは複数の機能障害の改善または低減を提供する。例えば、一実施形態では、本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物は、手の機能障害を改善または低減する、すなわち、治療を受ける患者の手の機能を改善する。一実施形態では、投与は、吸入（例えば、噴霧器または定量式吸入器で）、経口、経鼻、皮下または静脈内投与による。別の実施形態では、指の虚血性病変の治療のための有効量の本発明のプロスタサイクリン化合物または組成物の経口、経鼻、静脈内、皮下または吸入投与は、トレプロスチニルの経口、経鼻、皮下、静脈内または吸入投与と比較して、全身的有害事象の重症度の低下または全身的有害事象の発現の減少をもたらす。

【0190】

一実施形態では、それを必要とする患者における腎臓機能を改善する、または腎臓の機能不全または不全に関係する症状を治療する方法が提供される。他の実施形態では、本方法は、それを必要とする患者に、有効量の本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物、例えば式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) もしくは (III) の化合物またはその重水素化バージョン、あるいは式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) もしくは (III) の化合物を含む組成物、または式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) もしくは (III) の重水素化合物を含む組成物を投与するステップを含む。低下した腎臓機能に関係する具体的な症状には、例えば、異常に少ない排尿、クレアチニンおよび尿素窒素の高い血液レベル、尿中のタンパク質

10

20

30

40

50

漏出および／または疼痛が含まれる。一実施形態では、投与は、吸入（例えば、噴霧器または定量式吸入器で）、経口、経鼻、皮下または静脈内投与による。別の実施形態では、腎臓機能の改善または腎臓の機能不全もしくは不全に関係する症状の改善のための有効量の本発明のプロスタサイクリン化合物または組成物の経口、経鼻、静脈内、皮下または吸入投与は、トレプロスチニルの経口、経鼻、静脈内、皮下または吸入投与と比較して、全身的有害事象の重症度の低下または全身的有害事象の発現の減少をもたらす。

【0191】

一実施形態では、うっ血性心不全を含む心血管疾患を治療する方法が提供される。一実施形態では、本方法は、それを必要とする患者に、本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物、例えば式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) もしくは (III) の化合物またはその重水素化バージョン、あるいは式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) もしくは (III) の化合物を含む組成物、または式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) もしくは (III) の化合物を含む組成物を投与するステップを含む。一実施形態では、投与は、吸入（例えば、噴霧器または定量式吸入器で）、皮下、経口、経鼻または静脈内投与による。

【0192】

一実施形態では、末梢性動脈閉塞性疾患および間欠性跛行を含む末梢血管疾患を治療する方法が提供される。一実施形態では、本方法は、それを必要とする患者に、本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物、例えば式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) もしくは (III) の化合物またはその重水素化バージョン、あるいは式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) もしくは (III) の化合物を含む組成物、または式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) もしくは (III) の化合物を含む組成物を投与するステップを含む。本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物および組成物に加えて、末梢血管疾患を治療するのに有用であることが公知である他の薬理学的に活性な物質が、本発明の処方物中に存在してよい。例えば、本発明の化合物は、赤血球変形能を増大させることが公知の物質である trental と一緒に存在してよい。一実施形態では、投与は、吸入（例えば、噴霧器または定量式吸入器で）、皮下、経口、経鼻または静脈内投与による。

【0193】

一実施形態では、神経障害性糖尿病性足部潰瘍を治療および／または防止する方法が提供される。一実施形態では、本方法は、それを必要とする患者に、本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物、例えば式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) もしくは (III) の化合物またはその重水素化バージョン、あるいは式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')、(Id'')、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) もしくは (III) の化合物を含む組

10

20

30

40

50

成物、または式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'')、(I d'')、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d) もしくは (I I I) の重水素化合物を含む組成物を投与するステップを含む。一実施形態では、投与は、吸入（例えば、噴霧器または定量式吸入器で）、皮下、経口、経鼻または静脈内投与による。本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物および組成物に加えて、糖尿病性神経障害を有する患者における足部潰瘍を治療および／または防止するのに有用であることが公知である他の薬理的に活性な物質が、本発明の処方物中に存在してよい。例えば、本発明の化合物は、疼痛を治療するための鎮痛剤、包帯交換、血管拡張薬物療法および局所または経口抗生物質と一緒に存在してよい。

10

【0194】

一実施形態では、通して記載される種々の疾患および適応症の治療のための、吸入、皮下、経口、経鼻または静脈内投与による有効量の本発明のプロスタサイクリン化合物または組成物の投与は、有効量のトレプロスチニルを吸入、皮下、経口、経鼻または静脈内投与により投与した場合の有効量のトレプロスチニルの投与と比較して、副作用の数の減少、または1つもしくは複数の副作用（本明細書では「有害事象」とも称する）の重症度の低下をもたらす。例えば、一実施形態では、本明細書で提供する方法で治療された患者は、吸入により（例えば、噴霧、乾燥粉末吸入器または定量式吸入器により）、本発明のプロスタサイクリン化合物または組成物を投与した場合、患者へのトレプロスチニルの吸入投与によって誘発される咳嗽または咳嗽応答の重症度および／または頻度と比較して、咳嗽の重症度および／もしくは頻度の低下または咳嗽応答の低下を経験する。

20

【0195】

別の実施形態では、治療を必要とする患者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルを患者に投与した場合の、トレプロスチニルのそれぞれの肺または血漿 C_{max} と比較して、トレプロスチニルのより高い平均肺 C_{max} および／またはより低い血漿 C_{max} を患者に提供する。他の実施形態では、プロスタサイクリン化合物およびトレプロスチニルの投与は静脈内投与を含む。

【0196】

別の実施形態では、治療を必要とする患者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルを患者に投与した場合のトレプロスチニルの平均肺または血漿の曲線下面積 ($AUC_{0 \sim t}$) と比較して、プロスタサイクリン化合物またはそのトレプロスチニル代謝産物のより大きい平均肺または血漿の曲線下面積 ($AUC_{0 \sim t}$) を提供する。さらに別の実施形態では、それを必要とする患者に投与されるプロスタサイクリン化合物は、トレプロスチニルを患者に投与した場合のトレプロスチニルの肺または血漿ピーク濃度までの時間 (t_{max}) と比較して、トレプロスチニルのより長い肺または血漿ピーク濃度までの時間 (t_{max}) を提供する。

30

【0197】

一実施形態では、本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物、例えば式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'')、(I d'')、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d) もしくは (I I I) の化合物またはその重水素化バージョン、あるいは式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I a')、(I b')、(I c')、(I d')、(I a'')、(I b'')、(I c'')、(I d'')、(I I)、(I I a)、(I I b)、(I I c)、(I I d) もしくは (I I I) の化合物またはその重水素化バージョンを含む組成物を、1つまたは複数の追加の活性薬剤と併用投与する。一部の実施形態では、そのような1つまたは複数の追加の活性薬剤は、定量式吸入器を使用して、本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物と一緒に投与することもできる。一実施形態では、そのような1つまたは複数の追加の活性薬剤は、別個に、すなわち、本明細書で提供するプロスタサイクリン化合物または組成物に先行して、またはそれに続いて投与することができる。トレ

40

50

プロスタニルと併用投与することができる具体的な追加の活性薬剤は、そのトレプロスタニルを投与する治療または防止のための具体的な疾患または状態に依存する可能性がある。いくつかの場合、追加の活性薬剤は、心血管治療剤、例えばc o x - 2 阻害剤、r h o キナーゼ阻害剤、カルシウムチャネル遮断剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、内皮アンタゴニストまたは抗血小板剤であってよい。

【0198】

上記に提供したように、本発明のプロスタサイクリン化合物および組成物は、経口、経鼻、肺、静脈内または皮下経路によって、それを必要とする患者に送達することができる。肺経路に関して、本発明のプロスタサイクリン化合物および組成物は、そのような投与に適合された任意の投薬量分注デバイスで 사용할 ことができる。一実施形態では、デバ

10

【0199】

例えばMDI送達のための適切な噴霧剤は、フルオロカーボン、クロロフルオロカーボン(CFC)、炭化水素、ヒドロフルオロアルカン噴霧剤(例えば、HFA-134aおよびHFA-227)、窒素および一酸化二窒素またはそれらの混合物などのガスの中から選択することができる。

20

【0200】

吸入送達デバイスは、噴霧器、乾燥粉末吸入器もしくは定量式吸入器(MDI)または当業者に公知の任意の他の適切な吸入送達デバイスであってよい。デバイスは、単一用量のプロスタサイクリン組成物を含むことができ、それを送達するために使用することができる、またはデバイスは、複数用量の本発明の組成物を含むことができ、それを送達するために使用することができる。

【0201】

噴霧器型の吸入送達デバイスは、本発明の組成物を、溶液、通常水溶液または懸濁溶液として含むことができる。例えば、プロスタサイクリン化合物または組成物を、生理食塩水中に懸濁させ、吸入送達デバイスに搭載することができる。吸入のための組成物の噴霧化したスプレーの発生において、噴霧器送達デバイスは、超音波的に、圧縮空気によって、他のガスによって、電子的または機械的に(例えば、振動メッシュまたは開口プレート)駆動させることができる。振動メッシュ噴霧器は、従来のジェットまたは超音波噴霧器より速い速度で、微粒子の低速エアゾールを発生させ、治療用液剤および懸濁剤を噴霧する。したがって、振動メッシュ噴霧器では、ジェットまたは超音波噴霧器と比較して、治療の期間を短縮することができる。本明細書で記載される方法で使用するのに受け入れられる振動メッシュ噴霧器には、Philips Respiroics I-Neb(登録商標)、Omron MicroAir、Nektar Aeronex(登録商標)およびPari eFlow(登録商標)が含まれる。

30

【0202】

噴霧器は、携帯可能で、手で持てるように設計することができ、内蔵型の電気ユニットを備えることができる。噴霧器デバイスは、それを通して液体製剤を加速することができる、所定の開口サイズの2つの同時出口チャンネルを有するノズルを含むことができる。これは、2つの流れの衝突(impaction)と製剤の噴霧化をもたらす。噴霧器は、機械的アクチュエータを使用して、液体製剤を、所定の開口サイズのマルチオリフィスノズルを通して強制的に通過させ、吸入用の処方物のエアゾールを作製することができる。単一用量噴霧器の設計において、単一用量の処方物を含むプリスターパックを使用することができる。

40

【0203】

本発明において、噴霧器を使用して、確実に、粒子のサイズ決めが、例えば肺膜内にそ

50

の粒子を配置するのに最適であるようにすることができる。

【0204】

噴霧したら、噴霧化組成物（「エアゾール化組成物」とも称する）は、エアゾール化された粒子の形態である。エアゾール化組成物は、例えば、エアゾール化組成物に関する「空気動力学的中央粒子径（mass median aerodynamic diameter）」または「微粒子割合（fine particle fraction）」を測定することによって、エアゾールの粒径で特性評価することができる。「空気動力学的中央粒子径」または「MMAD」は、アクアエアゾール液滴の空気力学分離に関して正規化され、インパクト測定、例えばアンダーソンカスケードインパクト（Anderson Cascade Impactor）（ACI）または次世代インパクト（NGI）によって決定される。一実施形態では、ガス流量は、ACIについて28リットル／分であり、NGIについて15リットル／分である。

10

【0205】

「幾何学的標準偏差」または「GSD」は、空気力学粒径分布の拡がりの尺度である。低いGSDは狭い液滴サイズ分布（均一に細分化された（sized）液滴）を特徴とし、これは、エアゾールを呼吸器系の方へ向かわせるのに有利である。一実施形態では、本明細書で提供する噴霧化組成物の平均液滴サイズは、5 μm未満または約1 μm～約5 μmであり、1.0～2.2または約1.0～約2.2または1.5～2.2または約1.5～約2.2の範囲のGSDを有する。

【0206】

本明細書で使用する「微粒子割合」または「FPF」は、カスケードインパクションで測定して直径で5 μm未満の粒径を有するエアゾールの割合を指す。FPFは通常パーセンテージで表す。

20

【0207】

一実施形態では、噴霧化組成物の空気動力学的中央粒子径（MMAD）は、アンダーソンカスケードインパクト（ACI）または次世代インパクト（NGI）で測定して、約1 μm～約5 μm、または約1 μm～約4 μm、または約1 μm～約3 μmまたは約1 μm～約2 μmである。別の実施形態では、噴霧化組成物のMMADは、カスケードインパクションで、例えばACIまたはNGIで測定して、約5 μmもしくはそれ未満、約4 μmもしくはそれ未満、約3 μmもしくはそれ未満、約2 μmもしくはそれ未満または約1 μmもしくはそれ未満である。

30

【0208】

一実施形態では、医薬組成物のエアゾールのMMADは、カスケードインパクションで測定して、約4.9 μm未満、約4.5 μm未満、約4.3 μm未満、約4.2 μm未満、約4.1 μm未満、約4.0 μm未満または約3.5 μm未満である。

【0209】

一実施形態では、医薬組成物のエアゾールのMMADは、カスケードインパクションで（例えば、ACIまたはNGIで）測定して、約1.0 μm～約5.0 μm、約2.0 μm～約4.5 μm、約2.5 μm～約4.0 μm、約3.0 μm～約4.0 μmまたは約3.5 μm～約4.5 μmである。

【0210】

一実施形態では、エアゾール化組成物のFPFは、ACIまたはNGIで測定して約50%超またはそれに等しい、ACIまたはNGIで測定して約60%超またはそれに等しい、あるいはACIまたはNGIで測定して約70%超またはそれに等しい。別の実施形態では、エアゾール化組成物のFPFは、NGIまたはACIで測定して約50%～約80%、または約50%～約70%または約50%～約60%である。

40

【0211】

一実施形態では、定量式吸入器（MDI）を、本発明の組成物のための吸入送達デバイスとして使用する。他の実施形態では、プロスタサイクリン化合物を、MDIに搭載する前に、噴霧剤（例えば、ハイドロフルオロカーボン（hydrofluorocarbon））中に懸濁させる。MDIの基本構造は、計量弁、アクチュエータおよび容器を含む。噴霧剤は、製剤

50

をデバイスから放出するために使用される。組成物は加圧された噴霧剤液体中に懸濁された所定サイズの粒子からなっていてよい、または、組成物は、加圧された液体噴霧剤の溶液または懸濁液中にあってよい。使用される噴霧剤は、主に、134aおよび227などの大気に優しいハイドロフルオロカーボン（HFC）である。吸入システムのデバイスは、例えばブリストアパックによって単一用量を送達することができ、または、それは、複数用量で設計されていてよい。吸入システムの加圧型定量式吸入器を、脂質含有製剤の正確な用量を送達するために、呼気で作動させることができる。投与の精度を確実にするために製剤の送達を、吸入サイクルでの特定のポイントで行われるように、マイクロプロセッサでプログラム化することができる。MDIは、携帯可能で、手で持てるものであってよい。

10

【0212】

一実施形態では、乾燥粉末吸入器（DPI）を、本発明の組成物のための吸入送達デバイスとして使用する。一実施形態では、DPIは、NGIまたはACIで測定して、直径で約1 μ m～約10 μ m、または約1 μ m～約9 μ m、または約1 μ m～約8 μ m、または約1 μ m～約7 μ m、または約1 μ m～約6 μ m、または約1 μ m～約5 μ m、または約1 μ m～約4 μ m、または約1 μ m～約3 μ mまたは約1 μ m～約2 μ mのMMADを有する粒子を生成させる。別の実施形態では、DPIは、NGIまたはACIで測定して、約1 μ m～約10 μ m、または約2 μ m～約10 μ m、または約3 μ m～約10 μ m、または約4 μ m～約10 μ m、または約5 μ m～約10 μ m、または約6 μ m～約10 μ m、または約7 μ m～約10 μ m、または約8 μ m～約10 μ mまたは約9 μ m～約10 μ mのMMADを有する粒子を生成させる。

20

【0213】

一実施形態では、DPIによって生成される粒子のMMADは、NGIまたはACIで測定して、約1 μ mもしくはそれ未満、約9 μ mもしくはそれ未満、約8 μ mもしくはそれ未満、約7 μ mもしくはそれ未満、6 μ mもしくはそれ未満、5 μ mもしくはそれ未満、約4 μ mもしくはそれ未満、約3 μ mもしくはそれ未満、約2 μ mもしくはそれ未満または約1 μ mもしくはそれ未満である。

【0214】

一実施形態では、DPIによって生成される粒子のMMADは、NGIまたはACIで測定して、約9.9 μ m未満、約9.5 μ m未満、約9.3 μ m未満、約9.2 μ m未満、約9.1 μ m未満、約9.0 μ m未満、約8.5 μ m未満、約8.3 μ m未満、約8.2 μ m未満、約8.1 μ m未満、約8.0 μ m未満、約7.5 μ m未満、約7.3 μ m未満、約7.2 μ m未満、約7.1 μ m未満、約7.0 μ m未満、約6.5 μ m未満、約6.3 μ m未満、約6.2 μ m未満、約6.1 μ m未満、約6.0 μ m未満、約5.5 μ m未満、約5.3 μ m未満、約5.2 μ m未満、約5.1 μ m未満、約5.0 μ m未満、約4.5 μ m未満、約4.3 μ m未満、約4.2 μ m未満、約4.1 μ m未満、約4.0 μ m未満または約3.5 μ m未満である。

30

【0215】

一実施形態では、DPIによって生成される粒子のMMADは、約1.0 μ m～約10.0 μ m、約2.0 μ m～約9.5 μ m、約2.5 μ m～約9.0 μ m、約3.0 μ m～約9.0 μ m、約3.5 μ m～約8.5 μ mまたは約4.0 μ m～約8.0 μ mである。

40

【0216】

一実施形態では、DPIによって生成されるプロスタサイクリン微粒子組成物のFPFは、ACIまたはNGIで測定して約40%超またはそれに等しい、ACIまたはNGIで測定して約50%超またはそれに等しい、ACIまたはNGIで測定して約60%超またはそれに等しい、あるいはACIまたはNGIで測定して約70%超またはそれに等しい。別の実施形態では、エアゾール化組成物のFPFは、NGIまたはACIで測定して約40%～約70%、または約50%～約70%または約40%～約60%である。

【実施例】**【0217】**

50

本発明を、以下の実施例を参照してさらに例示する。しかし、上記した実施形態と同様に、これらの実施例は例示的なものであり、本発明の範囲を限定すると解釈されるものでは全くないことに留意すべきである。

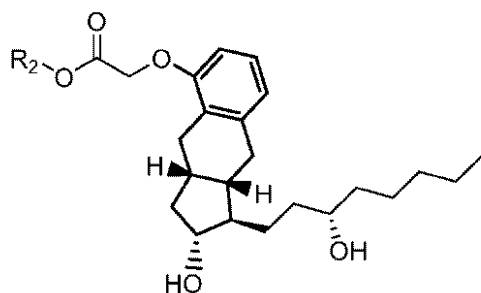
(実施例 1)

トレプロスチニルアルキルエステルの合成

【0218】

カルボン酸部分においてアルキル基で誘導化されたトレプロスチニル化合物を調製した。具体的には、トレプロスチニルを、カルボン酸部分において、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_8 、 C_{10} 、 C_{12} 、 C_{16} および C_{18} アルキル鎖（すなわち、以下の式（A）において R_2 が C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_8 、 C_{10} 、 C_{12} 、 C_{16} または C_{18} アルキルである）で誘導化して、種々のエステル鎖長のトレプロスチニルアルキルエステルを作製した。トレプロスチニルは、例えば米国特許第 6,765,117 号および同第 8,497,393 号に開示されている方法で合成することができる。プロスタグランジン誘導体の合成は、米国特許第 4,668,814 号に記載されている。米国特許第 6,765,117 号、同第 8,497,393 号および同第 4,668,814 号の開示は、すべての目的のために、それらの全体が参照によりそれぞれ組み込まれる。

【化 76】



式 (A)

【0219】

スキーム 1：

【0220】

トレプロスチニルエステル化を、強酸性樹脂 Amberlyst（登録商標）15（Rohm and Haas）によって触媒作用させた。トレプロスチニル酸を、10 mg/mL の濃度で無水のジオキサン／アルコール（ほぼ 4 mL）に溶解した。加えたアルコール（ R_2-OH ）は、 R_2 基で対応する鎖長を作製するのに妥当であった。一例として、 C_2 （エチルエステル）化合物については、アルコールはエタノールであった。溶媒中のアルコールのモル量は、トレプロスチニルのモル量の 10 倍であった。

【0221】

ジオキサン／アルコール溶液中のトレプロスチニルを加えて Amberlyst 樹脂を洗浄し乾燥した。各 40 mg のトレプロスチニル当たり、ガラスバイアル中に 1 g の樹脂を加えた。混合物を振とう器上に置き、40℃で終夜インキュベートした。次いで、バイアルから液体部分を取り出し、3 mL ジオキサンで 2 回洗浄した。次いで、回収した溶媒をすべて収集した。溶媒を、蒸発が止まるまで窒素流で乾燥した。残りのトレプロスチニルアルキルエステルおよび非揮発性アルコール（長鎖アルコールを使用した場合）を 2 mL のヘキサン／酢酸エチル 1：1 に溶解し、等容積のリン酸緩衝液に対して（v s.）液液抽出により清浄化し、次いで水で清浄化した。次に有機層を分離し、窒素流で乾燥し、真空下でさらに乾燥した。長鎖アルコールを使用した場合、液体クロマトグラフィーによりアルコールを分離するために、追加の精製ステップを必要とした。ヘキサン／プロパノール 98：2% の移動相を用いて、ACE CN、5 μ m、Ultra-Inert HPLC カラム、100 x 21.2 mm を使用した。

【0222】

スキーム 2：

【0223】

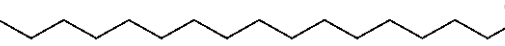
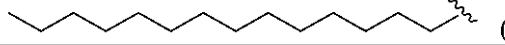
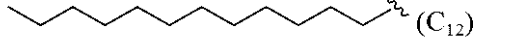
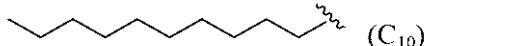
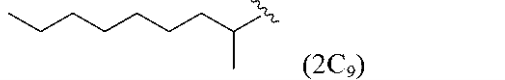
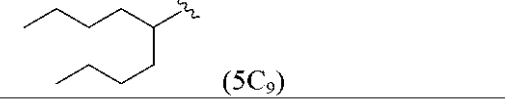
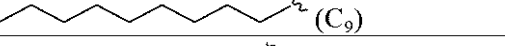
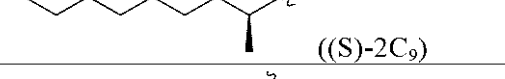
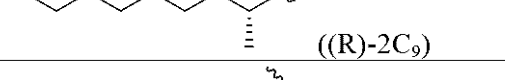
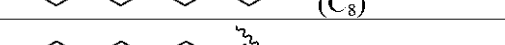
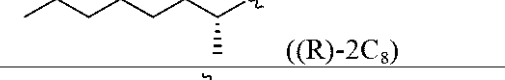
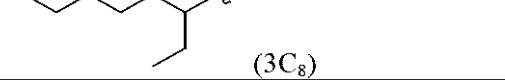
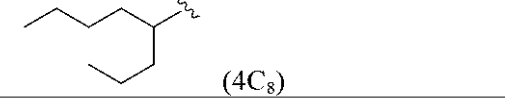
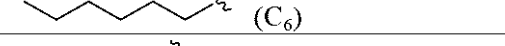
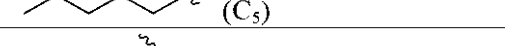
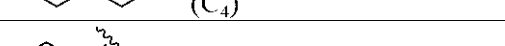
1, 4-ジオキサン (2.0 mL) に溶解した (1R, 2R, 3aS, 9aS) - [[2, 3, 3a, 4, 9, 9a-ヘキサヒドロ-2-ヒドロキシ-1-[(3S)-3-ヒドロキシオクチル]-1H-ベンズ[f]インデン-5-イル]オキシ]酢酸 (トレプロスチニル) (78.1 mg、200 μ mol) の溶液に、Amberlyst (登録商標) 15 樹脂 (2.0 g) およびアルコール R₂-OH (2.0 mmol、10 当量) を加えた。反応混合物を 40 °C に加熱し、約 100 rpm で 18 ~ 196 時間振とうさせた。溶媒を除去し、樹脂をアセトニトリル (MeCN) (3 × 3 mL) で洗浄した。1, 4-ジオキサンと MeCN 抽出物を一緒にし、温めた N₂ ガスの穏やかな流れと穏やかな加熱を使用して乾燥して濃厚なワックス状の固体を得た。粗製物質を 20 % ⁿPrOH / ヘキサ

10

【0224】

例として、以下の式 (A) の化合物を、スキーム 2 の方法で合成した。

【表 1 A】

R ₂ 基	化合物略号
R ₂ =  (C ₁₆)	C ₁₆ -TR
R ₂ =  (C ₁₄)	C ₁₄ -TR
R ₂ =  (C ₁₂)	C ₁₂ -TR
R ₂ =  (C ₁₀)	C ₁₀ -TR
R ₂ =  (2C ₉)	C ₉ -TR
R ₂ =  (5C ₉)	5C ₉ -TR
R ₂ =  (C ₉)	2C ₉ -TR
R ₂ =  ((S)-2C ₉)	(S)-2C ₉ -TR
R ₂ =  ((R)-2C ₉)	(R)-2C ₉ -TR
R ₂ =  (C ₈)	C ₈ -TR
R ₂ =  ((S)-2C ₈)	(S)-2C ₈ -TR
R ₂ =  ((R)-2C ₈)	(R)-2C ₈ -TR
R ₂ =  (3C ₈)	3C ₈ -TR
R ₂ =  (4C ₈)	4C ₈ -TR
R ₂ =  (C ₆)	C ₆ -TR
R ₂ =  (C ₅)	C ₅ -TR
R ₂ =  (C ₄)	C ₄ -TR
R ₂ =  (C ₃)	C ₃ -TR
R ₂ =  (C ₂)	C ₂ -TR

【 0 2 2 5 】

トレプロスチニルのエチルエステルの合成のための一般的ダイアグラムを以下のスキーム 1 に示す。アルコールを、所望のアルキルエステル鎖長（例えば、偶数または奇数の鎖長の直鎖状または分枝状の C₅ ~ C₁₈ アルキルエステル）をもとにして改変することができる。

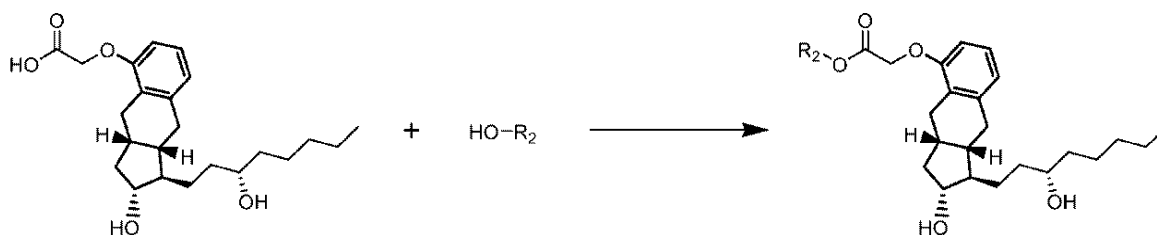
10

20

30

40

【化 7 7】



スキーム 1 : アルキルエステル-TR化合物のためのエステル化機構

10

(実施例 2)

トレプロスチニルアルキルエステルの自発的なエステラーゼ媒介加水分解率

【0 2 2 6】

自発的および／またはエステラーゼ媒介加水分解率を、表 2 に示したプロスタサイクリンアルキルエステル組成物について測定した。C_xは、上記で示した式 (A) の化合物の R₂ 位でのアルキル鎖長を示す。

【表 2】

表2.プロスタサイクリンアルキルエステル組成物の成分							
組成物	C _x -TR	疎水性 添加剤	ペグ化され た脂質	C _x -TR mol%	疎水性 添加剤 mol%	PEG-脂質 mol%	DOPC mol%
T493	C ₂ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	20	0
T500	C ₄ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	20	0
T507	C ₆ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	20	0
T508	C ₈ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	20	0
T509	C ₁₀ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	20	0
T554	C ₂ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	10	10
T555	C ₈ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	10	10
T556	C ₁₀ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	10	10
T568	C ₁₂ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	10	10
T623	C ₁₆ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	10	10
T637	C ₁₈ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	10	10

20

30

【0 2 2 7】

さらに、自然加水分解率を、カルボン酸基において C₃、C₄、C₅、C₆、C₈ または C₁₀ アルキル基で誘導化された 200 μM のトレプロスチニル化合物について、20 % エタノール中、40 °C で 6 つの時点 (0 時間、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、24 時間) で測定した。

40

【0 2 2 8】

各試料を、20 % エタノール中の 200 μM 溶液として調製した。各時点で、一定分量を HPLC 分析用に取り出し、残りの反応物 (C₃、C₄、C₅、C₆、C₈、C₁₀) またはそれらの分解生成物 (トレプロスチニル) を溶解させた。各試料について、加水分解率を、測定された反応物および生成物のピーク面積から計算した：

加水分解率 % = (生成物ピーク面積 / (反応物ピーク面積 + 生成物ピーク面積)) * 100

【0 2 2 9】

時間的経過実験の結果を図 1 A に示す。結果は、加水分解速度が、アルキルエステル部分の長さに関連していることを示している。

50

【0230】

トレプロスチニル化合物および組成物のエステラーゼ媒介加水分解率を、カルボン酸基においてC₂、C₄、C₆、C₈およびC₁₀アルキル基で誘導化された化合物ならびにそれらを含む組成物について測定した。実験を37℃で実施し、加水分解率を、化合物溶液へのエステラーゼの添加後、15min、30minおよび1時間で測定した。各試料のための反応混合物を、200μMトレプロスチニル化合物、0.05Uエステラーゼ、20%エタノールおよびPBSを含む500μLの最終体積で調製した。加水分解率を上記のように測定した。

【0231】

この実験の結果を図1Bに示す。結果は、アルキルエステル鎖長が増大するとともに化合物の分解速度が低下することを示している。

【0232】

トレプロスチニルアルキルエステルのトレプロスチニルへの転換も、37℃でラット、イヌおよびサルの肺組織ホモジネートの存在下で測定した。ここで、データを、最大値までの指数増大の当てはめをもとにして計算した（実験は2連で実施した）。この研究の結果を以下の表2Aおよび図37に示す。具体的には、図37の左側は、トレプロスチニルへの転換率がアルキル鎖長に依存することを示している。この実験では、トレプロスチニルアルキルエステルを、水の中で調製し、10mg/mLのタンパク質に対して正規化した1mLの組織ホモジネート中に200nMの最終濃度で4時間インキュベートした。

【0233】

図37の右側は、ラット、イヌまたはサルの肺組織ホモジネートの存在下における、C₁₂-TRのトレプロスチニルへの転換率（パーセンテージ）を示す。C₁₂-TRを、水の中で調製し、10mg/mLのタンパク質に対して正規化した1mLの組織ホモジネート中に200nMの最終濃度で4時間インキュベートした。図37の両方の実験（左側と右側のグラフ）を2連で実施した。線は、1フェーズ減衰を仮定した非線形指数回帰を表す。

【表2A】

表2A.ラット、イヌまたはサルの肺組織ホモジネートの存在下でのトレプロスチニルアルキルエステル転換の速度				
トレプロスチニルアルキルエステル 転換の速度(nmol/h*タンパク質のg)	C ₈ -TR	C ₁₀ -TR	C ₁₂ -TR	C ₁₄ -TR
ラット	32.5	7.3	1.1	0.4
イヌ	49.8	10.5	2.2	—
サル	17.3	4.6	0.6	—

(実施例3)

トレプロスチニル組成物の粒径特性評価

【0234】

表3の組成物を粒径特性評価にかけた。C_xは上記に示した式(A)のR₂位でのアルキル鎖長を示す。

【表 3】

表3.粒径特性評価にかけた組成物							
組成物	Cx-TR	疎水性 添加剤	ペグ化され た脂質	Cx-TR mol%	疎水性 添加剤 mol%	ペグ化され た脂質 mol%	DOPC mol%
T554 (C ₂)	C ₂ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	10	10
T499 (C ₃)	C ₃ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	20	0
T500 (C ₄)	C ₄ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	20	0
T501 (C ₅)	C ₅ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	20	0
T601 (C ₆)	C ₆ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	10	10
T555 (C ₈)	C ₈ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	10	10
T556 (C ₁₀)	C ₁₀ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	10	10
T568 (C ₁₂)	C ₁₂ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	10	10
T623 (C ₁₆)	C ₁₆ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	10	10
T637 (C ₁₈)	C ₁₈ -TR	スクアラン	Chol-PEG2k	40	40	10	10

10

【0235】

すべての粒径測定は、Wyatt Technology Mobius（商標）ゼータ電位／粒子サイジング装置を使用して、準弾性光散乱（QELS）モードで実施した。組成物の一定分量を、予備濾過した（0.02 μm細孔フィルター）超高純度の脱イオン H₂O に 10 倍希釈した。光散乱データを収集し、Dynamics（登録商標）v. 7. 2. 4 装置ソフトウェアを使用して、粒径およびサイズ分布に転換させた。報告される平均粒径は累積モデルをもとにしており、これは、粒子拡散定数（懸濁液中での粒子の生の散乱強度によって決定される）を数学的に当てはめて、平均粒径および平均径周りの粒径の分布を得る。

20

【0236】

トレプロスチニル組成物の粒径（平均粒径）は、C₂～C₅ アルキルエステル誘導化トレプロスチニルを含む組成物においてサイズが増大し、C₆～C₁₂ アルキルエステル誘導化トレプロスチニルを含む組成物においてサイズが減少することが分かった。これらの結果を図 2 に示す。最も大きい平均粒径は、トレプロスチニルペンチルエステル（すなわち、C₅ アルキルエステルで誘導化されたトレプロスチニル）を含む組成物について見出された（316 nm）。トレプロスチニルエチルエステルを含む組成物は 41 nm の平均粒径を有していた。処理パラメーターを操作することによって、異なる平均径およびサイズ分布を有する同じ組成物を作製できることを認識すべきである。処理パラメーターの操作と組み合わせた組成物の操作を行って、種々のサイズの粒子を作製することもできる。

30

【0237】

ここで利用する条件下で、より長い鎖で誘導化されたトレプロスチニル化合物は、より短いアルキルエステル鎖を有する化合物より均一な粒子を形成することも分かった。粒子の均一性は、ソフトウェアにより算出される多分散度（PD%）を使用して決定した。多分散度は、平均粒径値からの粒径分布の標準偏差と定義される。PD% は、平均サイズで除し、100 を乗ずることによって、多分散度を平均径に対して正規化する。これらのパラメーターは、粒子懸濁液が、粒子の 1 つまたは複数のサイズ集団（単峰性対多峰性）を有するかどうかを示す。これは、それぞれの粒子集団についての平均周りの粒径分布の幅（または粒子の均一性の度合い）に対する知見ももたらす。

40

【0238】

PD% ≤ 15 である場合、Dynamics（登録商標）多分散性パラメーターは粒子の単分散性集団を表す。PD% 計算値 ≥ 57% は粒子の多分散性集団を表す。例えば、図 2 でプロットされた PD% データは、試験したトレプロスチニル化合物からの粒径集団の均一性についての情報をもたらす。C₈-TR（TR=トレプロスチニル）、C₁₀-TR、C₁₂-TR および C₁₄-TR アルキルエステルは、15 またはおよそ 15 の PD

50

%を有する単分散粒子に近いものをもたらした。 C_2 -TR、 C_6 -TR、 C_{16} -TR および C_{18} -TR アルキルエステルは15をやや上回るPD%を有する粒子をもたらした、これは、粒子の1つの集団があることを示唆している。しかし、これらの粒子は、 C_8 -TR、 C_{10} -TR、 C_{12} -TR および C_{14} -TR と比較して、平均粒径周りのより広い粒径分布を有していた。 C_3 -TR、 C_4 -TR および C_5 -TR は15PD%よりずっと大きい値を示し、一部は ≥ 57 を示した。これらの値は、広い粒径分布を有する粒子の複数の集団があることを示している。

(実施例4)

トレプロスチニル組成物に応答したCHO-K1細胞中の環状アデノシンーリン酸(cAMP)レベルの測定

10

【0239】

GloSensor (商標) cAMP アッセイ (Promega) にもとづいた、細胞ベースのチャイニーズハムスター卵巣-K1 (CHO-K1) アッセイを使用して、cAMP レベルに対するトレプロスチニルアルキルエステル化合物の影響を特性評価した。

【0240】

cAMP は、 $G_{\alpha-s}$ および $G_{\alpha-i}$ タンパク質を介して作用するGタンパク質共役型受容体(GPCR)のシグナル変換に関与する第2のメッセンジャーである。トレプロスチニル受容体はGPCRであるので、このアッセイは、それぞれのプロスタサイクリン化合物(またはその代謝産物)がその受容体と結合し、GPCR細胞シグナル伝達カスケードを活性化するかどうかの目安を提供する。

20

【0241】

GloSensor (商標) アッセイは、その中にcAMP結合タンパク質部分が挿入されている遺伝子組み換え形態の蛍光シフェラーゼを利用する。cAMPが結合すると、立体構造変化が誘発されて、光出力の増大がもたらされる。

【0242】

EP2プロスタノイド受容体を以下のようにして、GloSensor (商標) プラスミド (Promega) でCHO-K1細胞中に同時トランスフェクトした。単層(mono layer)が50~90%のコンフルエンスである場合、CHO-K1細胞を収穫した。最初に、細胞を5mLのPBSで洗浄した。2mLの予め加温した(37℃)0.05%トリプシン-EDTA (Life Technologies、カタログ番号: 25300054)を加え、フラスコの側面を軽くたたいて細胞を取り除いた。次に、10%ウシ胎仔血清(FBS; Hyclone、カタログ番号: SH30071.03)を含む10mLの抗生物質不使用の成長培地(Life Tech、カタログ番号: 31765092)を加え、細胞を、室温で、250×gで5分間遠心分離した。培地を吸引し、細胞ペレットを10mLの成長培地に再懸濁した。細胞数を、血球計を使用して決定した。培養液処理した96ウェル平底プレート(Costar、カタログ番号: 3917)の各ウェルに、100μLの抗生物質不使用の成長培地当たり 1×10^4 細胞で播種した。細胞を、水ジャケット付きインキュベーター中、37℃および5%CO₂で終夜インキュベートした。

30

【0243】

最大で20ウェルの小さいスケールのトランスフェクションのため、pGloSensor-22FcAMPプラスミド (Promega、カタログ番号: E2301) (2μg) : (EP2) (10ng) (Origene、カタログ番号: SC126558) : pGEM-3Zf (+) (10ng) (Promega、カタログ番号: P2271) の比のものを、Opti-MEM I 低濃度血清培地 (Life Technologies、カタログ番号: 1985062) 中、12.6ng/μLの最終濃度(全プラスミド)になるように希釈した。次に、6μLのFuGENE HDトランスフェクション試薬 (Promega、カタログ番号: E2311) を160μLの希釈されたプラスミドに加え、穏やかなピペット操作により注意深く混合した。この複合体を室温で0~10分間インキュベートし、次いで、96ウェル白色アッセイプレート (Costar、カタロ

40

50

グ番号：3917)のウェル当たり8 μ Lの複合体を加え、細胞単層を乱さないようにして穏やかに混合した。プレートを、水ジャケット付きインキュベーター中、37℃および5%CO₂で20～24時間インキュベートした。インキュベーションに続いて、細胞を処理し分析した。

【0244】

より大きなスケールのトランスフェクションのため、上記ステップをそれに応じてスケールアップし、最後のインキュベーションの後に、細胞を凍結させた。凍結したトランスフェクトCHO-K1細胞を調製するために、培養フラスコから培地を吸引し、細胞を5mLのPBSで濯いだ。上記したように、2mLの予め加温した(37℃)0.05%トリプシン-EDTA(Life Technologies、カタログ番号：25300054)を加え、フラスコの側面を軽くたたいて細胞を取り除いた。次に、10%FBS(Hyclone、カタログ番号：SH30071.03)を含む10mLの抗生物質不使用の成長培地(Life Technologies、カタログ番号：31765092)を加え、細胞を、室温で、250×gで5分間遠心分離した。細胞数を、血球計を使用して決定した。培地を吸引し、細胞ペレットを、 2.5×10^6 細胞/バイアルで凍結保存培地(freezing media)(Millipore、カタログ番号：S-002-5F)に再懸濁した。トランスフェクト細胞を-80℃で終夜インキュベートした後、長期貯蔵のために液体窒素に移した。次いで、凍結した保存液を、アッセイで使用する1日前に解凍し、細胞を、100 μ Lの抗生物質不使用の完全培地(F12(Life Technologies、カタログ番号：31765092)+10%FBS(Hyclone、カタログ番号：SH30071.03))中、ウェル当たり 2.5×10^4 細胞で播種した。水ジャケット付きインキュベーター中、37℃および5%CO₂での終夜でのインキュベーションの後、細胞はcAMP応答アッセイで使える状態であった。

【0245】

cAMP測定のための準備で、細胞を、処理前に、GloSensor cAMP試薬で平衡化させた。平衡化のため、培地を、個々のウェルから注意深く取り出した。次に、96-ウェルプレートのウェル当たり、100 μ Lの平衡化培地(6%v/vのGloSensor試薬保存溶液(Promega、カタログ番号：E291)、10%FBS(Hyclone、カタログ番号：SH30071.03)および88%CO₂非依存培地(Life Technologies、カタログ番号：18045088))を加え、各ウェルの側部に加えた。次いでプレートを室温で2時間インキュベートした。最初の先行読取測定を、マイクロプレートリーダー(MicroLumat Plus)を使用して行った。プレートを室温でさらに10分間インキュベートし、続いて、第2の先行読取測定を行った。

【0246】

遊離トレプロスチニルおよびトレプロスチニルアルキルエステル化合物の希釈標準溶液(working solution)を、細胞に加えられたら最終濃度が1×となるように、10×濃度で調製した。処理に続いて、マイクロプレートリーダー(MicroLumat Plus)を使用してアッセイの期間、各プレートを5分ごとに読み取った。対照に対するcAMPの倍率変化を決定するために、トランスフェクション効率を、第2の先行読取測定値を対応する先行読取測定の平均値で除すことによって、まず決定した。次に、試料の正規化した相対発光量(relative light unit)(RLU)を、プレート読取測定値をトランスフェクション効率で除すことによって決定した。次いで、対照に対するcAMPの倍率変化を、試料の正規化RLUを対照の正規化RLUで除すことによって決定した。遊離トレプロスチニルを使用したcAMPアッセイの検証

【0247】

cAMPアッセイを、遊離トレプロスチニルを使用して検証した。トレプロスチニル(10 μ M、1 μ M、0.1 μ M、0.01 μ M、0.001 μ M、0.0001 μ M、0.00001 μ Mおよび0.000001 μ M)を平衡化させたCHO-K1細胞に加え、次いで細胞を30分間インキュベートした。次いで室温で発光を測定した。

アルキルエステルトレプロスチニル組成物

【0248】

EP2受容体およびGloSensor（商標）プラスミドで同時トランスフェクトしたCHO-K1細胞を、遊離トレプロスチニル（10 μM、1 μM、0.1 μM、0.01 μM、0.001 μM、0.0001 μM、0.00001 μM、0.000001 μM）およびトレプロスチニルアルキルエステル化合物、すなわち、上記に示した、式（A）の化合物のR₂位にC₆、C₈またはC₁₀直鎖状アルキル基を有する化合物でチャレンジさせた。

【0249】

以下の濃度の化合物を測定した：10 μM、1 μM、0.1 μM、0.01 μM、0.001 μM、0.0001 μM、0.00001 μM、0.000001 μM。次いでcAMPレベルを、8時間の時間的経過にわたって5分ごとに測定した。3つの最も高い濃度からの結果を、図3A（10 μM）、図3B（1 μM）および図3C（0.1 μM）に示す。図3A、3Bおよび3Cに示したトレプロスチニル組成物の成分を以下の表4に示す。

【0250】

トレプロスチニルデシルエステル（C₁₀-TR）（10 μM）に応答したcAMPレベルは遊離トレプロスチニルと同等であり、そのレベルは少なくとも6時間持続した。持続したcAMPレベルは、遊離トレプロスチニルに応答しては示されなかった。

【0251】

EP2受容体およびGloSensor（商標）プラスミドで同時トランスフェクトしたCHO-K1細胞を、遊離トレプロスチニル（5 μM）、および上記化合物のR₂位においてC₂、C₆、C₈、C₁₀またはC₁₂直鎖状基（5 μM）で誘導化されたトレプロスチニルのいずれかを有するトレプロスチニル組成物でチャレンジさせた。トレプロスチニル組成物の成分を以下の表5に示す。次いでcAMPレベルを、8時間の時間的経過にわたって5分ごとに測定した。

【0252】

5 μMの用量を使用したこれらの実験の結果を図4および図5に示す。C₂およびC₁₀トレプロスチニルアルキルエステル（5 μM）へのcAMP応答は、遊離トレプロスチニルによって誘発される応答より大きいかまたはそれと同等であった（図4）。C₂およびC₁₀トレプロスチニルアルキルエステル化合物に応答したcAMPレベルは、遊離トレプロスチニルおよびC₆、C₈およびC₁₂トレプロスチニル誘導体より大幅に長く持続した。

【表4】

表4.図3に示したトレプロスチニルアルキルエステル組成物						
組成物 (Cx-TR)	Cx-TR mol%	トコアセテ ート mol%	Chol-PEG 2000 mol%	スクアラ ン mol%	DOPC mol%	最大cAMP レベル (倍)
トレプロスチニル	100					約16
T543 (C ₆ -TR)	40	40	20	0		約8
T555 (C ₈ -TR)	40		10	40	10	約14
T556 (C ₁₀ -TR)	40		10	40	10	約16

【表 5】

表5.図4に示したトレプロスチニルアルキルエステル組成物					
組成物 (Cx-TR) (濃度)	Cx-TR mol%	Chol-PEG2000 mol%	スクアララン mol%	DOPC mol%	最大cAMPレベル (倍)
トレプロスチニル	100				約14
T554 (C ₂ -TR) (5μM)	40	10	40	10	約24
T601 (C ₆ -TR) (5μM)	40	10	40	10	
T555 (C ₈ -TR) (5μM)	40	10	40	10	約13
T556 (C ₁₀ -TR) (5μM)	40	10	40	10	約17
T568 (C ₁₂ -TR) (5μM)	40	10	40	10	約9

10

トレプロスチニル化合物

【0253】

細胞ベースの (CHO-K1) cAMP アッセイを、処方されていないトレプロスチニル化合物 (すなわち、疎水性添加剤および／または両親媒性物質、例えばPEG化された脂質を含まない化合物) の cAMP レベルに対する効果を特性評価するためにも使用した。

【0254】

EP2 受容体および GloSensor (商標) プラスミドで同時トランスフェクトした CHO-K1 細胞を、遊離トレプロスチニル (5 μM) および C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₈、C₁₀ または C₁₂ 直鎖状アルキルエステル部分を有するトレプロスチニル誘導体 (5 μM) でチャレンジさせた。次いで cAMP レベルを、8 時間の時間的経過にわたって 5 分ごとに測定した。

20

【0255】

これらの実験の結果を図 5 に示す。C₂ および C₁₀ トレプロスチニルアルキルエステルは、遊離トレプロスチニルと同等の cAMP 応答レベルを誘発した。C₁₂ 誘導化トレプロスチニル化合物は、最小の cAMP 応答を誘発することが分かった。

噴霧化されたトレプロスチニルエステル組成物

【0256】

上記の細胞ベースの (CHO-K1) cAMP アッセイを、cAMP レベルに対する種々のトレプロスチニル組成物の噴霧の効果を特性評価するためにも使用した。

30

【0257】

EP2 受容体および GloSensor (商標) プラスミドで同時トランスフェクトした CHO-K1 細胞を、10 μM 遊離トレプロスチニル (対照または噴霧化)、および上記で示した式 (A) の化合物の R₂ 位で、C₂、C₈、C₁₀ または C₁₂ 直鎖状アルキル基のいずれかで誘導化された化合物を含む 10 μM トレプロスチニル組成物 (対照または噴霧化) でチャレンジさせた。

【0258】

この実験で試験した組成物を、以下の表 6 (結果を図 6 に) に示す。次いで cAMP レベルを、8 時間の時間的経過にわたって 5 分ごとに測定した。

40

【0259】

トレプロスチニル誘導体組成物を噴霧化するために、噴霧器 Aeroneb Pro (Aerogen) を使用した。所望体積の処方物 (通常 3 mL) を、噴霧器のメッシュヘッドに搭載した。このヘッドを、気密シールを備えたガラスインピンジャーに直接連結した。試料全部が噴霧化されるまで、出荷時設定を使用して噴霧を実施した。噴霧が完了した後、ヘッドを取り外し；インピンジャーにキャップをし、600 × g で 5 min 遠心分離して、インピンジャーの内側のエアゾールを沈降させた。この手順によって、噴霧化された試料はほぼ 100 % 収集された。

【0260】

図 6 に示すように、誘導化トレプロスチニル組成物の噴霧は、cAMP 応答レベルおよ

50

び応答の期間に悪影響を及ぼさなかった。

【表 6】

表6.トレプロスチニルアルキルエステル組成物:噴霧の効果					
(5 μ M) Cx-TR	Cx-TR mol%	Chol-PEG2 000 mol%	スクアラン mol%	DOPC mol%	最大cAMP レベル(倍)
トレプロスチニル	100				約15
T554 (C ₂ -TR)	40	10	40	10	約22
T555 (C ₈ -TR)	40	10	40	10	約13
T556 (C ₁₀ -TR)	40	10	40	10	約18
T568 (C ₁₂ -TR)	40	10	40	10	約13

10

トレプロスチニル化合物およびそれを含む組成物の比較

【0 2 6 1】

種々のトレプロスチニル化合物の半数効果濃度 (EC₅₀) を、cAMPアッセイからの結果を使用して決定した。表 7 (以下) に、以下の組成物および化合物について、CHO-K1細胞におけるcAMP応答についてのEC₅₀ データをまとめる：

T554 (C₂-TR 40 mol%、スクアラン 40 mol%、Chol-PEG2 k 10 mol%、DOPC 10 mol%)、

T612 (C₂-TR 10 mol%、DMPE-P1K 90 mol%)、

T501 (C₅-TR 40 mol%、スクアラン 40 mol%、Chol-PEG2 k 20 mol%)、

20

T601 (C₆-TR 40 mol%、スクアラン 40 mol%、Chol-PEG2 k 10 mol%、DOPC 10 mol%)、

T555 (C₈-TR 40 mol%、スクアラン 40 mol%、Chol-PEG2 k 10 mol%、DOPC 10 mol%)、

T556 (C₁₀-TR 40 mol%、スクアラン 40 mol%、Chol-PEG2 k 10 mol%、DOPC 10 mol%)、

T568 (C₁₂-TR 40 mol%、スクアラン 40 mol%、Chol-PEG2 k 10 mol%、DOPC 10 mol%)、

T621 (C₁₂-TR 10 mol%、DPPE-P2K 90 mol%)、

30

T623 (C₁₆-TR 40 mol%、スクアラン 40 mol%、Chol-PEG2 k 10 mol%、DOPC 10 mol%)、

T622 (C₁₆-TR 10 mol%、DPPE-P2K 90 mol%)、

C₂-TR (100 mol%)、

C₈-TR (100 mol%)、

C₁₂-TR (100 mol%) および

遊離トレプロスチニル。

選択されたトレプロスチニル化合物および組成物についての用量応答曲線のサブセットを図 7~14 に示す。遊離トレプロスチニルでは、効能は、インキュベーション時間を増大させるとともに減少するが（即時応答を支持している）、種々のトレプロスチニル組成物はすべて、インキュベーション時間とともに効能の増大を示す（遅延放出プロファイルを示唆している）。

40

【表 7】

表7.トレプロスチニル組成物についてのEC ₅₀ 値										
試料	EC ₅₀ (μM)									
	0.5時間	1.0時間	2.0時間	3.0時間	4.0時間	4.5時間	5.0時間	6.0時間	7.0時間	8.0時間
トレプロスチニル	0.18	0.28	0.15	0.16	0.19	0.2	0.26	0.29	0.46	0.44
T554 (C ₂ -TR)	5.96	6.05	5.25	2.43	2.14	2.12	2.22	2.31	2.28	1.96
T501 (C ₅ -TR)	15.4	15.4	10.9	5.98	5.64	5.07	5.07	4.46	4.11	3.92
T601 (C ₆ -TR)	約0.0093	45.2	14.4	75.0	22.0	21.3	24.5	9.35	6.17	4.94
T555 (C ₈ -TR)	20.8	15.1	5.65	4.10	2.99	2.66	2.41	2.03	1.71	1.48
T556 (C ₁₀ -TR)	約6.83	4.94	1.69	1.80	2.20	2.09	2.34	1.78	1.51	2.20
T568 (C ₁₂ -TR)	12.2	8.07	6.54	4.12	3.21	3.06	2.37	2.33	2.24	2.03
T631 (C ₁₄ -TR)	約0.0015	約0.0088	34.1	12.4	3.97	2.79	2.17	1.88	1.45	1.23
T623 (C ₁₆ -TR)	13.7	約0.0090	42.9	24.8	5.10	4.59	3.87	2.78	1.97	1.77
C ₂ -TR (拘束)	2.43	2.27	1.75	1.81	1.88	1.84	1.91	1.68	1.71	1.65
C ₈ -TR (拘束)	3.69	3.39	1.69	1.42	1.53	1.41	1.4	1.4	1.34	1.09
C ₁₂ -TR (拘束)	4.98	5.35	4.54	4.07	3.13	3.17	2.94	3.25	3.17	2.9
T612 (C ₂ -TR)	10.0	7.08	7.9	2.23	2.76	1.54	0.88	0.44	0.41	0.28
T622 (C ₁₆ -TR)	約0.012	24.6	3.53	2.2	8.29	25.2	16.3	3.9	1.90	1.14
拘束:すべてのEC ₅₀ 値を、GraphPad Prism5ソフトウェアを使用して得た。試料、C ₂ -TR、C ₈ -TRおよびC ₁₂ -TRについて、cAMPアッセイによって得られた最大値および最小値にそれぞれ対応する定数に対して、トップおよびボトムパラメーターを拘束することによって、データを分析した。										
*試料T612(C ₂ -TR);T622(C ₁₆ -TR)について、より高い濃度での毒性のため、EC ₅₀ 値を得るために、それらの値を分析から除外した。										

(実施例 5)

細胞増殖に対するトレプロスチニル化合物の効果の判定

【0262】

細胞増殖に対するトレプロスチニル化合物の効果を判定するために、CHO-K1細胞およびラット肺胞細胞（NR8383細胞）を使用した細胞ベースのアッセイを実施した。

CHO-K1細胞

【0263】

細胞単層が50～90%コンフルエント（4～11の継代数を使用）である場合、CHO-K1細胞を収穫した。フラスコから培地を吸引し、細胞を2mLのF12培地で濯いだ。次に、1mLの予め加温した（37℃）0.25%トリプシン-EDTA（Life Technologies、カタログ番号：25300054）を加え、フラスコの側面を軽くたたいて細胞をフラスコから取り除いた。次いで、完全成長培地（F12（Life Technologies、カタログ番号：31765092）+10%FBS（Hyclone、カタログ番号：SH30071.03）+1X Pen-Strep（Life Technologies、カタログ番号15140-122）を、10mLの体積となるように加えた。細胞を、室温で、250×gで5分間遠心分離し、培地を吸引した。細胞ペレットを10mLの完全成長培地に再懸濁した。細胞数を、血球計を使用して決定した。次いで細胞を、100μLの完全成長培地中、96-ウェルプレートのウェル当たり2000細胞で播種した。プレートを、水ジャケット付きインキュベーター中、37℃および5%CO₂で終夜インキュベートした。

【0264】

翌日、80μLの新鮮な完全培地を各ウェルに加え、CHO-K1細胞を、トレプロスチニル化合物および組成物処理物でチャレンジさせた。希釈標準溶液を10×濃度で調製し、2倍連続希釈後、20μLの分量を、最終1×濃度になるようにウェルごとに加えた。

。水ジャケット付きインキュベーター中、37℃および5%CO₂での48時間のインキュベーションに続いて、細胞増殖に対する阻害効果を判定した。プレートを、ウェル当たり20μLのPresto Blue試薬(Life Technologies、カタログ番号:A13262)を使用して分析した。試薬を混合し、プレートを、水ジャケット付きインキュベーター中、37℃および5%CO₂で1時間インキュベートした。プレートを、CytroFluor Series 4000(PerSeptive Biosystems)またはSynergy Neoマイクロプレートリーダー(BioTek)を使用して発光λ:590nmおよび励起λ:560nmで読み取った。阻害パーセントを、以下の式:阻害%=100%-(処理試料/対照×100%)を使用して決定した。

10

NR8383細胞

【0265】

単層が50~90%コンフルエント(5~11の継代数を使用)である場合、ラット肺細胞NR8383細胞を収穫した。NR8383細胞が付着細胞と非付着細胞の両方を含むので、培地を50mLのファルコンチューブに移した。フラスコ中に残っている細胞を得るために、2mLの素培地(plain media)を加え、残りの細胞を、75cm²フラスコから、細胞スクレーパーで掻き出し、50mLチューブに加えた。細胞を、室温で、200×gで5分間遠心分離し、培地を吸引した。細胞ペレットを10mLの完全成長培地(F12(Life Technologies、カタログ番号:31765092)+15%FBS-加熱不活性化(Hyclone、カタログ番号:SH30071.03)+1XPen-Strep(Life Technologies、カタログ番号:15410-122))に再懸濁した。細胞数を、血球計を使用して決定した。次いで細胞を、100μLの完全成長培地中、96-ウェルプレートのウェル当たり4000細胞で播種した。プレートを、水ジャケット付きインキュベーター中、37℃および5%CO₂で終夜インキュベートした。

20

【0266】

翌日、80μLの新鮮な完全培地を各ウェルに加え、NR8383細胞を、トレプロスチニル化合物処理物でチャレンジさせた。水ジャケット付きインキュベーター中、37℃および5%CO₂での72時間のインキュベーションに続いて、細胞増殖に対する阻害効果を判定した。測定および計算は、CHO-K1細胞について上記したように行った。

30

CHO-K1細胞増殖に対するトレプロスチニルアルキルエステル組成物の効果

【0267】

CHO-K1細胞を、0.55μM~125μMの範囲の濃度で、トレプロスチニルアルキルエステル誘導体:

T554(C₂-TR 40mol%、スクアラン40mol%、Chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)、

T543(C₆-TR 40mol%、Toco Acet 40mol%、Chol-PEG2k 10mol%)、

T555(C₈-TR 40mol%、スクアラン40mol%、Chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)、

40

T556(C₁₀-TR 40mol%、スクアラン40mol%、Chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)、

T568(C₁₂-TR 40mol%、スクアラン40mol%、Chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)、

T623(C₁₆-TR 40mol%、スクアラン40mol%、Chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)を含む組成物でチャレンジさせた。48時間のインキュベーション期間に続いて、細胞増殖に対するトレプロスチニル誘導体組成物の阻害効果を判定した。

【0268】

以下の表8に、CHO-K1細胞増殖に対する上記トレプロスチニル組成物の効果をま

50

とめる。100 μ Mの最大濃度で、T543 (C₆-TR)とT623 (C₁₆-TR)だけが、細胞増殖に対する有意な阻害効果を示した。

【表8】

表8.トレプロスチニル組成物の細胞増殖に対する効果		
試料	CHO-K1細胞	NR8383細胞
	(< 100 μ M – 0.78 μ M)	($\leq$ 100 μ M – 0.78 μ M)
T543 (C ₆ -TR)	100 μ Mの濃度でだけ検出可能な細胞増殖阻害	濃度>25 μ Mでだけ検出可能な細胞増殖阻害
T554 (C ₂ -TR)	検出可能な細胞増殖阻害なし	70 μ Mで検出可能な細胞増殖阻害
T555 (C ₈ -TR)	検出可能な細胞増殖阻害なし	濃度>50 μ Mでだけ検出可能な細胞増殖阻害
T556 (C ₁₀ -TR)	検出可能な細胞増殖阻害なし	濃度>50 μ Mでだけ検出可能な細胞増殖阻害
T568 (C ₁₂ -TR)	検出可能な細胞増殖阻害なし	濃度>100 μ Mでだけ検出可能な細胞増殖阻害
T623 (C ₁₆ -TR)	100 μ Mの濃度でだけ検出可能な細胞増殖阻害	100 μ Mの濃度でだけ検出可能な細胞増殖阻害

NR8383細胞増殖に対するトレプロスチニル組成物の効果

【0269】

ラット肺胞NR8383細胞を、同じトレプロスチニル誘導体組成物でチャレンジさせた：

【0270】

上記CHO-K1細胞と同じ濃度 (0.55 μ M～125 μ M) で、
 T543 (C₆-TR 40mol%、Toco Ace 40mol%、Chol-PEG2k 20mol%)、
 T554 (C₂-TR 40mol%、スクアラン40mol%、Chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)、
 T555 (C₈-TR 40mol%、スクアラン40mol%、Chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)、
 T556 (C₁₀-TR 40mol%、スクアラン40mol%、Chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)、
 T568 (C₁₂-TR 40mol%、スクアラン40mol%、Chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%) および
 T623 (C₁₆-TR 40mol%、スクアラン40mol%、Chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%)。72時間のインキュベーション期間に続いて、細胞増殖に対するトレプロスチニル誘導体組成物の阻害効果を判定した。

【0271】

上記表8に、NR8383細胞増殖に対する上記トレプロスチニル組成物の効果をまとめる。100 μ Mの最大用量で、トレプロスチニル誘導体組成物のすべてが、細胞増殖の

細胞増殖に対するトレプロスチニルアルキルエステル化合物の効果

【0272】

細胞増殖に対するトレプロスチニル誘導体化合物 (処方されていない) の効果を判定するために、CHO-K1細胞およびラット肺胞細胞 (NR8383細胞) を使用して上記の細胞ベースのアッセイを実施した。

CHO-K1細胞増殖アッセイ

【0273】

CHO-K1細胞を、トレプロスチニルアルキルエステル、すなわち以下のR₂基：C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₈、C₁₀またはC₁₂直鎖状アルキルを有する式 (A

）のTR化合物で、 $0.098 \mu\text{M} \sim 25 \mu\text{M}$ の範囲の投薬量でチャレンジさせた。48時間のインキュベーション期間に続いて、細胞増殖に対する阻害効果を判定した。

【0274】

以下の表9に、CHO-K1およびNR8383細胞増殖に対する上記トレプロスチニルアルキルエステルの効果をまとめる。最大濃度で、トレプロスチニルオクチルエステル化合物だけが、細胞増殖の阻害を示した。

【表9】

表9.細胞増殖に対するトレプロスチニルアルキルエステルの効果		
試料	CHO-K1細胞	NR8383細胞
	($0.195 \mu\text{M} - 25 \mu\text{M}$)	($0.195 \mu\text{M} - 25 \mu\text{M}$)
C ₂ -TR	検出可能な細胞阻害なし	検出可能な細胞阻害なし
C ₃ -TR	検出可能な細胞阻害なし	検出可能な細胞阻害なし
C ₄ -TR	検出可能な細胞阻害なし	検出可能な細胞阻害なし
C ₅ -TR	検出可能な細胞阻害なし	検出可能な細胞阻害なし
C ₆ -TR	検出可能な細胞阻害なし	検出可能な細胞阻害なし
C ₈ -TR	25 μM で検出可能な細胞阻害	いくつかの検出可能な細胞阻害
C ₁₀ -TR	検出可能な細胞阻害なし	検出可能な細胞阻害なし
C ₁₂ -TR	検出可能な細胞阻害なし	検出可能な細胞阻害なし

10

20

NR8383細胞増殖アッセイ

【0275】

ラット肺胞NR8383細胞を、 $0.195 \mu\text{M} \sim 25 \mu\text{M}$ の範囲の濃度で、式(A)のR₂位においてC₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₈、C₁₀またはC₁₂直鎖状アルキル部分で誘導化されたトレプロスチニル化合物でチャレンジさせた。72時間のインキュベーション期間に続いて、細胞増殖に対する阻害効果を判定した。

【0276】

上記表11に、NR8383細胞増殖に対する上記トレプロスチニルアルキルエステルの効果をまとめる。CHO-K1細胞アッセイと同様に、トレプロスチニルオクチルエステルだけが、最大濃度で細胞増殖のいくつかの阻害を示した。

30

トレプロスチニル誘導体組成物—細胞増殖に対する効果

【0277】

細胞増殖に対するトレプロスチニル誘導体組成物の効果を判定するために、CHO-K1細胞およびラット肺胞細胞(NR8383細胞)を使用して細胞ベースのアッセイを実施した。

CHO細胞増殖に対するトレプロスチニル組成物の効果

【0278】

CHO-K1細胞を、トレプロスチニル誘導体組成物：
T596 (C₂-TR 45mol%、DSG-P2K 55mol%)、T597 (C₆-TR 45mol%、DSG-P2K 55mol%)、T598 (C₈-TR 45mol%、DSG-P2K 55mol%)、T599 (C₁₀-TR 45mol%、DSG-P2K 55mol%) および T600 (C₁₂-TR 45mol%、DSG-P2K 55mol%)、T612 (C₂-TR 10mol%、DMPE-P1K 90mol%)、T613 (C₈-TR 10mol%、DMPE-P1K 90mol%) で、 $0.23 \mu\text{M} \sim 29 \mu\text{M}$ の範囲の濃度でチャレンジさせた。72時間のインキュベーション期間に続いて、細胞増殖に対する阻害効果を判定した。48時間のインキュベーション期間に続いて、細胞増殖に対する阻害効果を判定した。

40

【0279】

以下の表10に、CHO-K1細胞増殖に対するトレプロスチニル組成物の効果をまと

50

める。試験した組成物のどれも、CHO-K1細胞増殖に対する有意な阻害効果を示さなかった。

【表10】

表10.細胞増殖に対するトレプロスチニル組成物の効果		
試料	CHO-K1細胞	NR8383細胞
試料濃度	(29 μ M – 0.23 μ M)	(29 μ M – 0.23 μ M)
T596 (C ₂)	検出可能な細胞増殖阻害なし	濃度>25 μ Mでのみいくつかの検出可能な細胞増殖阻害
T597 (C ₆)	検出可能な細胞増殖阻害なし	70 μ Mでいくつかの検出可能な細胞増殖阻害
T598 (C ₈)	検出可能な細胞増殖阻害なし	濃度>50 μ Mでのみいくつかの検出可能な細胞増殖阻害
T599 (C ₁₀)	検出可能な細胞増殖阻害なし	$\geq 14.5\mu$ Mの濃度でいくつかの検出可能な細胞増殖阻害
T600 (C ₁₂)	検出可能な細胞増殖阻害なし	$\geq 14.5\mu$ Mの濃度でいくつかの検出可能な細胞増殖阻害
試料濃度	(180 μ M – 1.41 μ M)	(180 μ M – 1.41 μ M)
T612 (C ₂)	$\geq 90\mu$ Mの濃度で検出可能な細胞増殖阻害	180 μ Mの濃度でのみ検出可能な細胞増殖阻害
T613 (C ₈)	$\geq 90\mu$ Mの濃度で検出可能な細胞増殖阻害	180 μ Mの濃度でのみ検出可能な細胞増殖阻害

【0280】

同様に、CHO-K1細胞を、トレプロスチニル組成物T612 (R₂=C₂)、T613 (R₂=C₈)で、1.41 μ M～180 μ Mの範囲の濃度でチャレンジさせた。48時間後、細胞増殖に対する阻害効果を判定し、4つのトレプロスチニル組成物がすべて、より高い濃度で細胞増殖の100%阻害を示した。

NR8383細胞増殖に対するトレプロスチニル組成物の効果

【0281】

ラット肺胞NR8383細胞を、上記CHO-K1細胞と同じ濃度 (0.23 μ M～29 μ M) で、同じトレプロスチニル組成物 (上記) ならびにT596 (C₂-TR 45 mol %、DSG-P2K 55 mol %)、T612 (C₂-TR 10 mol %、DMPE-P1K 90 mol %)、T597 (C₆-TR 45 mol %、DSG-P2K 55 mol %)、T598 (C₈-TR 45 mol %、DSG-P2K 55 mol %)、T613 (C₈-TR 10 mol %、DMPE-P1K 90 mol %)、T599 (C₁₀-TR 45 mol %、DSG-P2K 55 mol %)、T600 (C₁₂-TR 45 mol %、DSG-P2K 55 mol %) でチャレンジさせた。72時間のインキュベーション期間に続いて、細胞増殖に対する阻害効果を判定した。

【0282】

上記表10に、NR8383細胞増殖に対するトレプロスチニル組成物の効果をまとめる。トレプロスチニル組成物のすべてが、NR8383細胞増殖のいくつかの ($\leq 10\%$) 阻害を示した。

(実施例6)

in vivoでのトレプロスチニル化合物

【0283】

in vivoでのトレプロスチニル誘導体化合物の効果を、ラットモデルを使用して判定した。若いオスのスプラグドリーラット (Charles River) を研究のために使用した。ラットにケタミン/キシラジンで麻酔をかけ、加温パッド上に置き、気管を外科的に分離しカテーテルを取り付けた後、研究を通して機械的に通気した。

【0284】

カテーテルを、収縮期（s y s）および拡張期（d i a s）血圧を測定するために、大腿動脈に入れた。開胸を行い、カテーテルを右心室に挿入し、肺動脈の収縮期および拡張期血圧を測定するために肺動脈中に配置した。酸素飽和度（S a O₂）を足の上に置いたパルス酸素濃度計で測定した。

【0285】

室内空気（F I O₂ = 0.21）で通気されているラットで、心血管測定を、これらの正常酸素圧条件下で行った。低酸素症を誘発するために、S a O₂が50～60%の値に低下するまで、F I O₂を30minにわたって低下させ、パラメーターのそれぞれについてのベースライン低酸素値を決定した。

10

【0286】

4匹のラットの群に、それぞれ、PBS、遊離トレプロスチニル（1.7 μg/kgおよび10 μg/kg）、またはC₂-TR（T554）；C₈-TR（T555：C₈-TR 40mol%、スクアラン40mol%、Chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%）（38.6 μg/kg）、C₁₀-TR（T556：C₁₀-TR 40mol%、スクアラン40mol%、Chol-PEG2k 10mol%、DOPC 10mol%）（40.8 μg/kg）、C₁₂-TR（T568）を含む組成物を施した。

【0287】

以下の表11に示すように、トレプロスチニル誘導体組成物の分子量の差のため、目標用量を重量でやや変動させた。実際に達成された肺用量は、表11に示したものより約5×低かった（例えば、10 μg/kgの投与は、肺中で約2 μg/kgをもたらした）。種々の処理物を送達した（ラットの肺への噴霧化された薬物の吸入によって。ラットの肺動脈圧（PAP）、全身動脈圧（SAP）および心拍数を、180分間連続的に測定した。PAPシグナルを1秒当たり200ポイントで集めた。

20

【表11】

表11.急性低酸素ラットモデルにおける目標用量			
		目標用量 (μg/kg)	目標用量 (nmole/kg)
トレプロスチニル		1.7	4.35
		10	25.6
		30	76.8
トレプロスチニル (Trepoporostinil) 誘導体化合物	C ₂ *	32.1	76.8
	C ₆ *	36.4	76.8
	C ₈ *	38.6	76.8
	C ₁₀ *	40.8	76.8
	C ₁₂ *	42.9	76.8
	C ₁₆ *	47.2	76.8
*は式(A)の化合物のR ₂ 位でのアルキル鎖長を示す。			

30

40

【0288】

平均PAP（mPAP）の正規化した変動を、図15において、（T=0）での低酸素ベースライン値からのパーセンテージとして示す。低酸素ベースラインPAP値は100

50

%であり、圧力の変化を、低酸素ベースラインと比較して測定した。平均SAP (mSAP) の正規化した変動を、図16において、低酸素ベースライン値からのパーセンテージとして示す。心拍数を図17に、経時的な低酸素ベースライン値のパーセンテージとして示す。

(実施例7)

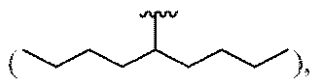
5-ノナニル-TRに応答したCHO-K1細胞における環状アデノシン-リン酸 (cAMP) レベルの測定

【0289】

GloSensor (商標) cAMPアッセイ (Promega) にもとづいた細胞ベースのチャイニーズハムスター卵巣-K1 (CHO-K1) アッセイを、実施例4において上記したように使用して、cAMPレベルに対する以下の化合物の効果を特性評価した:

- ・ 5-ノナニル-TR、すなわち $R_2 = 5\text{-ノナニル}$

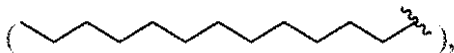
【化78】



である式(A)の化合物、

- ・ $C_{12}\text{-TR}$ 、すなわち $R_2 = C_{12}\text{ アルキル}$

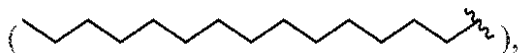
【化79】



である式(A)の化合物、

- ・ $C_{14}\text{-TR}$ 、すなわち $R_2 = C_{14}\text{ アルキル}$

【化80】



である式(A)の化合物、

- ・ $C_{16}\text{-TR}$ 、すなわち $R_2 = C_{16}\text{ アルキル}$

【化81】



である式(A)の化合物。

【0290】

EP2受容体およびGloSensor (商標) プラスミドで同時トランスフェクトしたCHO-K1細胞を、5-ノナニル-トレプロスチニル (分枝鎖、5C9-TR)、または上記化合物の R_2 位で、 C_{12} 、 C_{14} または C_{16} 直鎖状アルキル基のいずれかを有するトレプロスチニルアルキルエステル化合物でチャレンジさせた。次いでcAMPレベルを、8時間の時間的経過にわたって5分ごとに測定した。5-ノナニル-TR、 $C_{14}\text{-TR}$ および $C_{16}\text{-TR}$ についての0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間および8時間のインキュベーション時間での用量応答曲線を、それぞれ図18、19および20に示す。 $C_{14}\text{-TR}$ および $C_{16}\text{-TR}$ と同様に、5-ノナニル-TRの効能はインキュベーション時間とともに増大しており、これは、遅延放出プロファイルを示している。トレプロスチニル化合物の半数効果濃度 (EC_{50}) を、cAMPアッセイからの結果を使用して決定した。5-ノナニル-TR、 $C_{14}\text{-TR}$ および $C_{16}\text{-TR}$ についての EC_{50} を、それぞれ図18、19および20に示す。

【0291】

10 μM (上部パネル) および5 μM (下部パネル) 濃度の $C_{12}\text{-TR}$ 、 $C_{14}\text{-TR}$ 、 $C_{16}\text{-TR}$ または5-ノナニル-TRからの動力学的プロファイル結果を図21に示す。両方の濃度での $C_{12}\text{-TR}$ 、 $C_{14}\text{-TR}$ および5-ノナニル-TRに応答した

10

20

30

40

50

cAMPレベルは、最初の1～1.5時間にわたって増大し、少なくとも8時間持続した。トレプロスチニル化合物の活性を順位付けると、 $C_{12}-TR > C_{14}-TR > 5\text{-ノナニル}-TR > C_{16}-TR$ であった。

【0292】

この研究の結果は、 C_{12} 、 C_{14} または C_{16} 直鎖状アルキルエステル基を有するトレプロスチニルアルキルエステル化合物と同様に、5-ノナニル-TRは機能的であり、持続したcAMP活性を示すことを示している。したがって、遊離トレプロスチニル（実施例4を参照されたい）とは異なり、5-ノナニル-TRは遅延放出プロファイルを示している。

（実施例8）

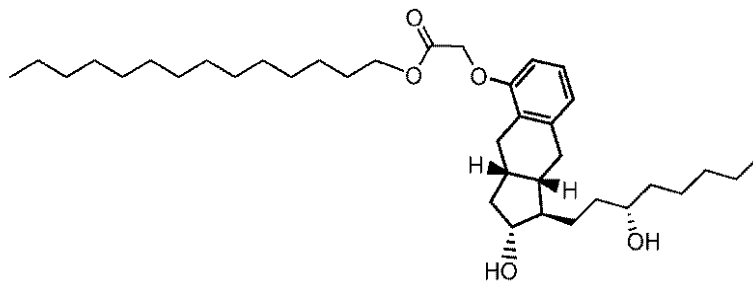
$C_{14}-TR$ 処方物に応答したCHO-K1細胞における環状アデノシン-リン酸（cAMP）活性化の比較

【0293】

GloSensor（商標）cAMPアッセイ（Promega）にもとづいた、細胞ベースのチャイニーズハムスター卵巣-K1（CHO-K1）アッセイを、実施例4において上記したように使用してcAMPレベルに対する異なる $C_{14}-TR$ 処方物の効果を特性評価した。 $C_{14}-TR$ 処方物を以下の表12に示す。組成物T679はDOPCを含まず；組成物T647はDOPCもスクアランも含まない。

$C_{14}-TR$ の構造は以下の通りである：

【化82】



【表12】

表12.C14-TR処方物の成分				
組成物	Cx-TR (mol%)	疎水性添加剤 (mol%)	ペグ化された脂質(mol%)	DOPC mol %
T631	C_{14} -TR (40%)	スクアラン (40%)	Chol-PEG2k (10%)	10%
T679	C_{14} -TR (45%)	スクアラン (45%)	Chol-PEG2k (10%)	0
T647	C_{14} -TR (90%)	(なし)	Chol-PEG2k (10%)	0

【0294】

EP2受容体およびGloSensor（商標）プラスミドで同時トランスフェクトしたCHO-K1細胞を、カルボン酸の位置で C_{14} 直鎖状アルキルエステル基を有し、表12に示したような成分を有するトレプロスチニルアルキルエステル処方物でチャレンジさせた。次いでcAMPレベルを、8時間の時間的経過にわたって5分ごとに測定した。

【0295】

化合物T679についての0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間および8時間のインキュベーション時間での用量応答曲線を図22に示す。T679の効能はインキュベーション時間にわたって増大し、これは、遅延放出プロファイルを示している。cAMPアッセイからの結果を使用して、T679の半数効果濃度（

10

20

30

40

50

EC₅₀)を決定した。これも図22に示す。

【0296】

10 μM (上部パネル) および 5 μM (下部パネル) での遊離トレプロスチニル、T631 および T679 についての動力学的プロファイル比較を図23に示す。T631とT679はどちらも、遊離トレプロスチニルと比較して効能が劣っていた。しかし、遊離トレプロスチニルとは異なり、cAMP活性化は、T631とT679の両方に応答して経時的に増大し、少なくとも8時間持続した。研究の結果は、DOPCを含まないC₁₄-TRであるT679処方物が機能的であり、C₁₄-TR T631のプロファイルと同様の遅延放出プロファイルを示すことを示している。

【0297】

化合物T647についての0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間および8時間のインキュベーション時間での用量応答曲線を図24に示す。T679と同様に、T647の効能はインキュベーション時間にわたって増大し、これは遅延放出プロファイルを示している。cAMPアッセイからの結果を使用して、T647の半数効果濃度 (EC₅₀) を決定した。これも図24に示す。

【0298】

10 μM (上部パネル) および 5 μM (下部パネル) での遊離トレプロスチニル、T631 および T647 についての動力学的プロファイル比較を図25に示す。T631とT647はどちらも、遊離トレプロスチニルと比較して効能が劣っていた。しかし、遊離トレプロスチニルとは異なり、cAMP活性化は、T631とT647の両方に応答して経時的に増大し、少なくとも8時間持続した。研究の結果により、DOPCもスクアランも含まないC₁₄-TRであるT647処方物が機能的であり、C₁₄-TR T631のプロファイルと同様の遅延放出プロファイルを示すことが示された。

(実施例9)

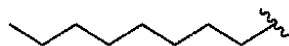
トレプロスチニルアルキルエステルナノ粒子処方物についての機能的cAMP研究

【0299】

GloSensor (商標) cAMPアッセイ (Promega) にもとづいた、細胞ベースのチャイニーズハムスター卵巣-K1 (CHO-K1) アッセイを、実施例4において上記したように使用して、cAMPレベルに対するトレプロスチニル組成物の効果を特性評価した。以下のトレプロスチニル組成物のcAMPプロファイルを、この研究で試験した (表13も参照されたい) :

- ・ T555 : C₈-TR (すなわち、R₂ =

【化83】



である式 (A) の化合物)

- ・ T556 : C₁₀-TR (すなわち、R₂ =

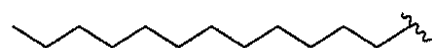
【化84】



である式 (A) の化合物)

- ・ T568 : C₁₂-TR (すなわち、R₂ =

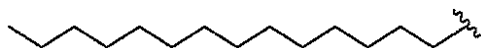
【化85】



である式 (A) の化合物)

- ・ T631 : C₁₄-TR (すなわち、R₂ =

【化86】



10

20

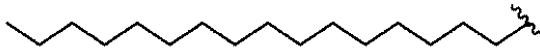
30

40

50

である式 (A) の化合物)

・ T 6 2 3 : C₁₆ - T R (すなわち、R₂ =
【化 8 7】



である式 (A) の化合物)

・ T 6 3 7 : C₁₈ - T R (すなわち、R₂ =
【化 8 8】



10

である式 (A) の化合物)

【表 1 3】

表13.実施例9で使用したトレプロスチニルアルキルエステル処方物					
処方物番号	トレプロスチニル アルキルエス テル(Cx-TR*)	トレプロスチニル アルキルエス テル(mol %)	スクアラン (mol %)	DOPC (mol%)	Chol-PEG2k (mol %)
T555	C ₈ -TR	40	40	10	10
T556	C ₁₀ -TR	40	40	10	10
T568	C ₁₂ -TR	40	40	10	10
T631	C ₁₄ -TR	40	40	10	10
T623	C ₁₆ -TR	40	40	10	10
T637	C ₁₈ -TR	40	40	10	10

*Cxは式(A)の化合物のR₂位でのアルキル鎖長を示す。

20

【0300】

E P 2 受容体および G l o S e n s o r (商標) プラスミドで同時トランスフェクトした C H O - K 1 細胞を、上記に挙げたトレプロスチニルアルキルエステル組成物でチャレンジさせた。次いで c A M P レベルを、8 時間の時間的経過にわたって 5 分ごとに測定した。

【0301】

組成物 T 6 3 7 (C₁₈ - T R) についての 0 . 5 時間、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間および 8 時間のインキュベーション時間での用量応答曲線を図 2 6 に示す。T 6 7 9 の効能は最初のインキュベーション時間にわたって増大し、次いで少なくとも 8 時間持続してレベルが維持され、これは遅延放出プロファイルを示している。c A M P アッセイからの結果を使用して、T 6 3 7 の半数効果濃度 (E C₅₀) を決定した。これも図 2 6 に示す。

30

【0302】

1 0 μ M (上部パネル) および 5 μ M (下部パネル) での遊離トレプロスチニル、T 5 5 5、T 5 5 6、T 5 6 8、T 6 3 1、T 6 2 3 および T 6 3 7 についての動力学的プロファイル比較を図 2 7 に示す。トレプロスチニルアルキルエステル化合物のそれぞれは、遊離トレプロスチニルと比較して効能が劣っていた。しかし、遊離トレプロスチニルとは異なり、c A M P 活性化は増大し、次いで、トレプロスチニルアルキルエステル化合物のそれぞれに応答して、少なくとも 8 時間持続してレベルが維持された。これは、これらの化合物のそれぞれが機能的であり、遅延放出プロファイルを示すことを示している。これらの化合物についての活性を順位付けると、T 5 5 5 / T 5 5 6 > T 5 6 8 > T 6 3 1 > T 6 2 3 > T 6 3 7 の順番となった。

40

(実施例 1 0)

分枝状トレプロスチニル化合物の酵素的転換の動力学

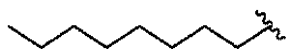
【0303】

一連の研究を、直鎖状トレプロスチニル化合物対種々の分枝状トレプロスチニル化合物の、トレプロスチニルへの転換動力学を判定するために実施した。0 . 4 m M の直鎖状 C

50

C_8 -TRまたは分枝状トレプロスチニル化合物 2-ジメチル-1-プロパニル-TR、3, 3-ジメチル-1-ブタニル-TR、2-エチル-1-ブタニル-TR、5-ノナニル-TRまたは3-ペンタニル-TR（構造については以下を参照されたい）を、0.2 U エステラーゼで、37℃で1時間インキュベートし、転換率（全体の%）を0.25、0.5、0.75または1時間のインキュベーション時間で計算した。

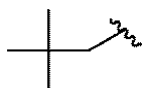
- ・ C_8 -TR（すなわち、 $R_2 =$
【化89】



である式（A）の化合物）

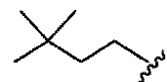
10

- ・ 2-ジメチル-1-プロパニル-TR（すなわち、 $R_2 =$
【化90】



である式（A）の化合物）

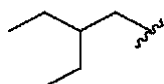
- ・ 3, 3-ジメチル-1-ブタニル-TR（すなわち、 $R_2 =$
【化91】



20

である式（A）の化合物）

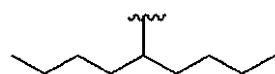
- ・ 2-エチル-1-ブタニル-TR（すなわち、 $R_2 =$
【化92】



である式（A）の化合物）

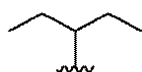
- ・ 5-ノナニル-TR（すなわち、 $R_2 =$
【化93】

30



である式（A）の化合物）

- ・ 3-ペンタニル-TR（すなわち、 $R_2 =$
【化94】



である式（A）の化合物）

40

【0304】

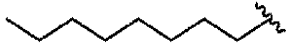
図28は、5-ノナニル-TRが直鎖状 C_8 -TRより遅い転換速度を示したことを示している。

【0305】

図29は、以下のトレプロスチニル化合物のトレプロスチニルへのエステラーゼ媒介転換率を示す： C_8 -TR、 C_9 -TR、 C_{10} -TR、 C_{12} -TR、 C_{14} -TRおよび C_{16} -TR、すなわち R_2 は以下の式の通りである。転換率は C_8 -TR化合物に対してであり、転換率はエステラーゼインキュベーションの1時間後に測定した。

- ・ C_8 -TR（すなわち、 $R_2 =$

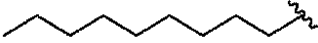
【化 9 5】



である式 (A) の化合物)

・ $C_9 - TR$ (すなわち、 $R_2 =$

【化 9 6】



である式 (A) の化合物)

・ $C_{10} - TR$ (すなわち、 $R_2 =$

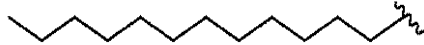
【化 9 7】



である式 (A) の化合物)

・ $C_{12} - TR$ (すなわち、 $R_2 =$

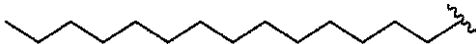
【化 9 8】



である式 (A) の化合物)

・ $C_{14} - TR$ (すなわち、 $R_2 =$

【化 9 9】



である式 (A) の化合物)

・ $C_{16} - TR$ (すなわち、 $R_2 =$

【化 1 0 0】



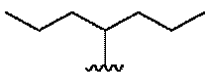
である式 (A) の化合物)。

【0 3 0 6】

図 3 0 は、 $C_8 - TR$ のトレプロスチニルへのエステラーゼ媒介転換率に対する、分枝状トレプロスチニル化合物 (以下) のトレプロスチニルへのエステラーゼ媒介転換率を示す。転換率はエステラーゼインキュベーションの 1 時間後に測定した。

・ $4 C_7 - TR$ (すなわち、 $R_2 =$

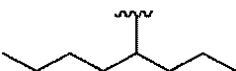
【化 1 0 1】



である式 (A) の化合物)

・ $4 C_8 - TR$ (すなわち、 $R_2 =$

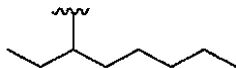
【化 1 0 2】



である式 (A) の化合物)

・ $3 C_8 - TR$ (すなわち、 $R_2 =$

【化 1 0 3】



10

20

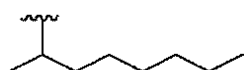
30

40

50

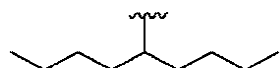
である式 (A) の化合物)

- ・ $2\text{C}_8\text{-TR}$ (すなわち、 $\text{R}_2 =$
【化104】



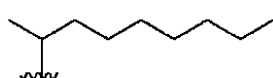
である式 (A) の化合物)

- ・ $5\text{C}_9\text{-TR}$ (すなわち、 $\text{R}_2 =$
【化105】



である式 (A) の化合物)

- ・ $2\text{C}_9\text{-TR}$ (すなわち、 $\text{R}_2 =$
【化106】



である式 (A) の化合物)。

【0307】

分枝状化合物 $4\text{C}_7\text{-TR}$ 、 $4\text{C}_8\text{-TR}$ および $5\text{C}_9\text{-TR}$ のそれぞれは、直鎖状化合物 $\text{C}_8\text{-TR}$ より遅い転換速度を示した。非対称性分枝状化合物 ($4\text{C}_8\text{-TR}$) は、対称性化合物 ($4\text{C}_7\text{-TR}$ および $5\text{C}_9\text{-TR}$) より遅い転換速度を示した。さらに、 $2\text{C}_8\text{-TR}$ の R 異性体と S 異性体 ($(\text{R})\text{-}2\text{C}_8\text{-TR}$ 対 $(\text{S})\text{-}2\text{C}_8\text{-TR}$) の転換速度の間には有意な差はなかった。

(実施例11)

ラットにおけるトレプロスチニル薬物動態の測定

【0308】

表14は、この研究で使用したトレプロスチニルアルキルエステル処方物を示す。最初の3つの組成物 (T568、T631 および T623) は脂質ナノ粒子を形成すると考えられ、後の3つの組成物 (T630、T635 および T636) はミセルを形成すると考えられる。

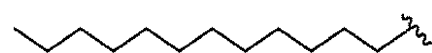
【表14】

表14.実施例11で使用了アルキルエステル処方物

処方物 番号	トレプロ スチニル アルキル エステル	トレプロス チニルアル キルエステ ル(mol%)	スクアラン (mol%)	DOPC (mol%)	Chol-PEG2k (mol%)	DMPE-Peg 2k (mol%)
T568	$\text{C}_{12}\text{-TR}$	40	40	10	10	—
T631	$\text{C}_{14}\text{-TR}$	40	40	10	10	—
T623	$\text{C}_{16}\text{-TR}$	40	40	10	10	—
T630	$\text{C}_{12}\text{-TR}$	10	—	—	—	90
T635	$\text{C}_{14}\text{-TR}$	5	—	—	—	95
T636	$\text{C}_{16}\text{-TR}$	5	—	—	—	95

【0309】

T568 および T630 : $\text{C}_{12}\text{-TR}$ (すなわち、 $\text{R}_2 =$
【化107】



である式 (A) の化合物)。

【0310】

10

20

30

40

50

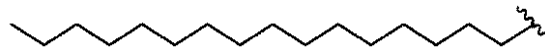
T 6 3 1 および T 6 3 5 : C₁₄ - T R (すなわち、R₂ =
【化 1 0 8】



である式 (A) の化合物)。

【0 3 1 1】

T 6 2 3 および T 6 3 6 : C₁₆ - T R (すなわち、R₂ =
【化 1 0 9】



である式 (A) の化合物)。

【0 3 1 2】

噴霧化されたトレプロスチニル (T R E) 溶液およびトレプロスチニルアルキルエステル処方物を、ノーズオンリーでの吸入 (24 時間研究) により、麻酔し通気したラット (6 時間研究) または意識下のラットに投与した (15 nmol/kg または 6 mg/kg T R E 相当で)。血液および肺試料を特定の時点で採取した。血漿および肺組織の中の T R E およびトレプロスチニルアルキルエステルの濃度を H P L C / M S / M S 分析により測定した。

麻酔し通気したラット

【0 3 1 3】

オスのスプラグドローリーラットに麻酔をかけ、通気用の気管内チューブを用意した。血液採取を容易にするために、右大腿静脈にカニューレを挿入した。末端肺試料を、投与のわずか 6 時間後に分析用に採取した。2.5 μm ~ 4 μm の空気動学的中央粒子径 (M M A D) のエアゾールを作製するために A e r o n e b (登録商標) 噴霧器および制御装置 (A e r o g e n、G a l w a y、I r e l a n d) を、0.1 mL/min の速度で使用して、6 μg/kg の推定肺用量を提供した。8 mL/kg のベンチレータ 1 回換気量 (V T)、90 呼吸/min の速度で設定した S A R - 8 3 0 / A P 小動物ベンチレータ (C W E I n c.、A r d m o r e、P A) を、体積 250 μL の噴霧化被験物質 (test article) を送達するために使用した。全身血圧 (m S A P)、心拍数 (H R) および動脈酸素飽和度 (S a O₂)。生理学的パラメーターを酸素正常状態 (吸入酸素濃度 (fraction of inspired oxygen) [F r O₂] = 0.21、S a O₂ 約 90%) の間に測定し、低酸素症 (F r O₂ = 0.10、S a O₂ 約 50%) の間に 2 ~ 3 時間測定した。

意識下のノーズオンリーでの吸入

【0 3 1 4】

オスのスプラグドローリーラットを拘束チューブ (restraining tube) 中に置き、J a e g e r - N Y U ノーズオンリー型の定方向フロー吸入曝露システム (C H T e c h n o l o g i e s、W e s t w o o d、N J) (図 3 1) により、噴霧化された薬物に曝露させた。A e r o n e b 噴霧器を使用して被験物質 (特定の濃度で 6 mL) を噴霧化させて、所定の推定肺用量を送達した。血液および肺組織試料を、薬物の噴霧後、選択された時間で、24 時間にわたって採取した。

【0 3 1 5】

噴霧化 T R E 溶液で処理された通気したラットは、最大の血漿濃度 (C_{m a x}) (3.5 ng/mL) を有しており、これは投与後直ちに生じた (図 3 2 左側)。測定可能なレベルの T R E は、血漿において 4 時間を超えては見られず、肺においては 6 時間まで見られなかった。対照的に、噴霧化 T P D - L N P で処置された通気したラットは、0.2 ng/mL ~ 0.6 ng/mL の範囲のより低い血漿 T R E C_{m a x} 値を有していた (表 1 5、図 3 2 左側)。6 時間で、トレプロスチニルアルキルエステルは、100 ng/g ~ 400 ng/g 組織の T R E 相当に及ぶレベルで肺内に留まった (図 3 3)。肺内で検出されたトレプロスチニルは、試料調製の間のトレプロスチニルアルキルエステル加水分解

10

20

30

40

50

解によって生成したものと推測された。ミセルTPDで投与した場合、TREの血漿レベルは、TPD脂質ナノ粒子処方物での投与より高かった。これは、ナノ粒子が、遅延放出効果において追加的な役割を果たすことを示している（図32、左と右のグラフの比較）。TPD-脂質ナノ粒子処方物を投与されたラット（ノーズオンリーでの吸入）における24時間研究において、TRE C_{max} は通気した動物の場合より高く、一次の指数関数的減少に近いことを示していた。 C_{14} -および C_{16} -トレプロスチニルアルキルエステル脂質ナノ粒子処方物で投与を受けたラットにおけるTREの血漿濃度は、24時間まで 0.1 ng/mL 超で維持された（急性低酸素研究における活性に相当するレベル）（図34、上部）。全TRE+TPDの肺レベルは血漿TREよりおよそ 10^3 倍高く、トレプロスチニルアルキルエステル脂質ナノ粒子処方物を投与されたラットにおける指数関数的減少も示した（図34、下部）。表16は、噴霧化されたトレプロスチニルアルキルエステル脂質ナノ粒子処方物を用いて、 $6 \mu\text{g/kg}$ の推定肺用量で、ノーズオンリーシステムで投与した後の、ラットにおけるトレプロスチニルの薬物動態をさらに示す。図35は、吸入 C_{16} -TRE処方物からのトレプロスチニルの24時間にわたる放出動力学が、用量（ノーズオンリーでの投与）に依存しないことをさらに示している。図35における時間は、6 mLの懸濁液の噴霧の開始後の時間に相当する（噴霧期間は30 min～60 minであった）。図38は、T568およびT623で処置された動物は、遊離トレプロスチニルまたはPBSで処置された動物と比較して、延命利益（200分間超生存）を有したことを示している。具体的には、図38は、種々の脂質ナノ粒子処方物、PBSおよびトレプロスチニルで処置された動物における肺動脈圧を示す。さらに、T568およびT623での処置は、全身血液動態に対してほとんど影響を与えなかったことを示した（図39）。最後に、トレプロスチニルアルキルエステルナノ粒子処方物は、徐々にトレプロスチニルに転換し、低いピーク値で一貫した血漿レベルをもたらすことが示された（図40）。

【表15】

表15.噴霧化されたトレプロスチニル溶液または処方されたトレプロスチニルアルキルエステル懸濁液を、 $6\mu\text{g/kg}$ の推定肺用量で投与した後の、通気したラットにおけるトレプロスチニルの血漿薬物動態

	溶液	脂質ナノ粒子 (T568、T631およびT623)			ミセル(T630、T635およびT636)		
	(C_x -TR)	T568 (C_{12} -TR)	T631 (C_{14} -TR)	T623 (C_{16} -TR)	T630 (C_{12} -TR)	T635 (C_{14} -TR)	T636 (C_{16} -TR)
AUC 0-6h ($\text{ng} \cdot \text{h/mL}$)	2.13	4.47	3.89	1.84	9.72	9.11	5.35
Cmax (ng/ mL)	3.37	0.56	0.34	0.22	2.40	1.20	0.84
Tmax (h)	0.05	0.5	0.5	1.0	0.05	0.5	1.0

【表16】

表16.噴霧化されたトレプロスチニルアルキルエステル処方物(T568、T631およびT623)を用いて、 $6\mu\text{g/kg}$ の推定肺用量で、ノーズオンリーシステムで投与した後の、ラットにおけるトレプロスチニルの薬物動態

化合物	C_{12} -TR	C_{14} -TR	C_{16} -TR
投与直後(IPD) ($\mu\text{g/kg}$)	6.2	10.4	17.9
肺の見掛けの排出速度(ellimination rate) (h^{-1})	0.42	0.15	0.10
血漿最大濃度(C_{max})IPD (ng/mL)	4.03	4.93	3.46
血漿の見掛けの排出速度(h^{-1})	0.30	0.18	0.14
曲線下面積(AUC) 1-24 ($\text{ng} \cdot \text{h/mL}$)	11.9	24.0	17.9

【0316】

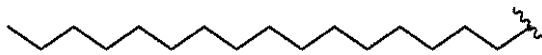
吸入された T P D は肺内に長期間存在しており、T R E の血液中への遅い持続放出と関係している。この活性の期間は、脂質ナノ粒子で処方された T P D で増大する。

(実施例 1 2)

イヌにおける C₁₆-T R アルキルエステル脂質ナノ粒子処方物の薬物動態プロファイル【0317】

いずれかの性別の 1 2 匹のビーグル犬を、どちらも噴霧器で与えられる、異なる吸入用量の P B S 中のトレプロスチニル、または、P B S 中に懸濁された脂質ナノ粒子処方物中で処方された式 (A) の化合物 (式中、R₂ =

【化 1 1 0】



) (C₁₆-T R) (T 6 2 3) (表 1 4 を参照されたい) にランダムに割り当てた。処方物を A e r o n e b 噴霧器 (M M A D : 2 . 5 ~ 4 μ m) で噴霧化し、5 0 0 m l 霧箱 (expansion chamber) 中に送った。処方物を、9 0 m l / 呼吸、1 5 呼吸数 / m i n (送出体積 = 2 . 7 L) のベンチレータ設定で 2 m i n 噴霧化し、フィルターで収集した。フィルター上の薬物量 (μ g) を H P L C で測定して、ベンチレータ回路を介して送達された薬物の濃度 (μ g / L) を計算した。

【0318】

薬量測定 (Dosimetry) を、プロポフォールで麻酔したイヌにおいて実施し、噴霧化された薬物は、イヌ用レスピレータの吸気リム上に差し挟まれた混合チャンバー中に導入された。各実験の前に、各呼吸について送達された薬物の濃度 (μ g / L) を測定するために、技術的な試行を実施した。吸入薬物用量 (μ g / k g) を式：吸入薬物用量 (μ g / k g) = 薬物濃度 (μ g / L) × 毎分通気量 (Minute ventilation) (L / m i n) × 時間 (m i n) / 体重 (k g) を使用して計算した。薬物の送達後、イヌをレスピレータから取り出し、血液試料を 7 2 h にわたって採取して H P L C / M S / M S によりトレプロスチニル血漿濃度を測定した。臨床的徴候をこの 7 2 時間にわたって監視した。

【0319】

麻酔し、挿管し、通気するアプローチを使用すると、イヌの間での再現性がもたらされて、トレプロスチニル (5 ± 1 および 1 6 ± 2 μ g / k g) と C₁₆-T R (7 ± 1、2 2 ± 1、4 6 ± 1 および 9 5 ± 1 μ g / k g) の両方について目標吸入用量が達成された。5 および 1 6 μ g / k g の吸入用量で、トレプロスチニル (それぞれ 2 . 7 および 5 . 9 n g / m l) を投与されたイヌについてのトレプロスチニル血漿 C_{m a x} 値は、T 6 2 3 処方物 (それぞれ 0 . 2 および 0 . 3 n g / m l) 中で、同様の吸入用量 (7 および 2 2 μ g / k g) の C₁₆-T R での投与で達成されたトレプロスチニルレベルと比較して、1 5 ~ 2 0 倍高かった (図 3 6)。さらに、トレプロスチニルの血漿レベルは、T 6 2 3 の吸入で 4 8 時間にわたって持続したが、トレプロスチニルの吸入後数時間以内に消失した (図 3 6)。咳および急速な浅呼吸は、麻酔し通気したイヌへのトレプロスチニルの送達の間は存在しなかったが、回復期間の間は存在した。T 6 2 3 を受けたイヌは、4 6 μ g / k g という高い吸入用量で呼吸刺激の徴候を示さなかった。

C₁₆ アルキルエステル脂質ナノ粒子トレプロスチニル処方物と C₁₂ および C₁₄ アルキルエステル脂質ナノ粒子トレプロスチニル処方物の比較

【0320】

1 2 匹のビーグル犬を、吸入トレプロスチニルならびに 3 つのトレプロスチニルアルキルエステル脂質ナノ粒子処方物：T 5 6 8 (ドデシルトレプロスチニル、C₁₂-T R)、T 6 3 1 (テトラデシルトレプロスチニル、C₁₄-T R) および T 6 2 3 (ヘキサデシルトレプロスチニル、C₁₆-T R) に曝露させた。各処方物の成分は、上記の表 1 4 に示している。

【0321】

薬量測定を、プロポフォールで麻酔し人工的に通気したイヌにおいて実施し、噴霧化された薬物は、レスピレータの吸気リム上に差し挟まれた混合チャンバー中に導入された。

10

20

30

40

50

呼吸当たりの薬物の濃度 ($\mu\text{g}/\text{L}$)、毎分通気量、および目標肺用量を達成するのに必要な時間を測定する各実験の前に、技術的な試行を実施した。麻酔から回復した後、血液試料を72 hにわたって採取し、HPLC/MS/MSでTREの血漿レベルを測定した。臨床的徴候(咳、急速な浅呼吸、嘔吐および歯肉の蒼白(pale gums))も監視した。

【0322】

18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の目標肺用量で、トレプロスチニルの血漿レベルは、投与直後の遊離トレプロスチニル ($C_{\text{max}} = 5.9 \pm 0.6 \text{ ng/ml}$) について最も高かったが、 $C_{12}-\text{TR}$ 、 $C_{14}-\text{TR}$ および $C_{16}-\text{TR}$ についての対応する C_{max} 値は5、13および20倍低かった。血漿トレプロスチニルは、遊離トレプロスチニルが吸入された後4 hまで定量化のレベルより低かったが、トレプロスチニルアルキルエステル処方物が吸入された後48~72 h持続した。

10

【0323】

C_{max} およびAUCの用量依存的な増大が、吸入 $C_{16}-\text{TR}$ (6~90 $\mu\text{g}/\text{kg}$)で見られ、より高い用量で最大で72 h、血漿中にトレプロスチニルが長期に存在した。18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の目標用量での遊離トレプロスチニルおよび $C_{12}-\text{TR}$ で有害な臨床的徴候が見られたが、 $C_{14}-\text{TR}$ および $C_{16}-\text{TR}$ では見られなかった。 $C_{16}-\text{TR}$ での用量応答研究において、90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の目標肺用量で、1匹のイヌだけにおいて有害な臨床的徴候が見られた。

【0324】

イヌにおけるPK研究にもとづいて、ナノ粒子処方物での吸入 $C_{16}-\text{TR}$ は、血漿中のトレプロスチニルの持続的な存在、および同程度の用量での吸入遊離トレプロスチニルより低い副作用の可能性をもたらす。

20

(実施例13)

脂質ナノ粒子 C_{16} アルキルエステルトレプロスチニル処方物の特性評価

【0325】

以下の成分を有するT748、脂質ナノ粒子 C_{16} アルキルエステルトレプロスチニル処方物を特性評価した。

【表16A】

$C_{16}-\text{TR}$ (mol%)	スクアラン (mol%)	DSPE-PEG 2k (mol%)
45	45	10

30

【0326】

T748脂質ナノ粒子処方物を投与されたラットにおけるトレプロスチニルの忍容性および薬物動態(PK)の評価

【0327】

吸入 $C_{16}-\text{TR}$ での繰り返し投与が十分忍容され、PKを変えるかどうかを評価するために、ラットを連続14日間、 $C_{16}-\text{TR}$ に曝露させた。

【0328】

スプラグドローラットの5つの群(群当たり $n=4$)を、ノーズオンリーでの吸入チャンバーで噴霧により与えられる、吸入リン酸緩衝生理食塩水(PBS)または4つの用量の $C_{16}-\text{TR}$ (0.6、1.8、6および18 $\mu\text{g}/\text{kg}$)に曝露させた。ラットのコホートを、 $C_{16}-\text{TR}$ を1、7および14日間、毎日吸入投与した後、研究し、血液試料を1、3、6および24時間で採取し、肺を、薬物の最後の投与の24時間後に収集した。血漿および肺の中のトレプロスチニルおよび $C_{16}-\text{TR}$ の濃度をHPLC/MS/MSで測定した。体重を毎日記録し、臓器重量(肺、心臓、肝臓)を、最後の薬物投与の24時間後に測定した。

40

【0329】

連続14日間 $C_{16}-\text{TR}$ を吸入した後、忍容性の問題も、体重および臓器重量の著しい変化(PBSに対して)もなかった。 $C_{16}-\text{TR}$ の吸入用量を増大させると(0.6

50

～18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、血漿 C_{max} および AUC は増大したが、これは、繰り返し投与に対して一貫して影響を受けたわけではなかった。異なる用量群の中で、1日目と14日目の間にいくらかのAUCのばらつきがあり、4つ用量のうちの2つ（1.8および18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）では差が示されず、他の2つの用量（0.6および6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）は、14日目までに3～4倍のAUCの増大を示した。血漿中における $C_{16}\text{-TR}$ の存在は、どの用量においても検出されなかった。しかし、比較的高い濃度の $C_{16}\text{-TR}$ （血漿トレプロスチニルよりおよそ1,000倍高い）が肺内で見出された。吸入 $C_{16}\text{-TR}$ は、肺内での $C_{16}\text{-TR}$ の濃度の用量依存的な増大をもたらしたが、これは連続14日間の繰り返し投与によって変わらなかった。

【0330】

吸入 $C_{16}\text{-TR}$ （0.6～18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）は十分認容性であり、連続14日間投与後、体重および臓器重量変化の証拠はなかった。

テンジクネズミにおける咳反射に対する C_{16} アルキルエステル脂質ナノ粒子トレプロスチニル処方物の効果

【0331】

この研究において、吸入トレプロスチニル、およびアルキルエステルヘキサデシルトレプロスチニル（ $C_{16}\text{-TR}$ ）の脂質ナノ粒子処方物の咳嗽性作用を、テンジクネズミで研究した。

【0332】

3つの群のオスのダンキンハートレー（Dunkin Hartley）テンジクネズミを全身プレチスモグラフにかけ、それぞれ、エアゾール化リン酸緩衝生理食塩水（PBS）、TRE（1～300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）および $C_{16}\text{-TR}$ 脂質ナノ粒子処方物 T748（30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）に曝露させた。T623は以下の成分を有している：

【0333】

エアゾールを、2 L/min の速度で送られる吸気と混合された、Ultra-Nebraska Pro 噴霧器（噴霧器出力 0.36 mL/min）で発生させた。PBS または薬物を 10 min 送達し、咳の数を送達の間、および送達後 20 min 記録した。咳は、目視観察、プレチスモグラフ記録および咳音により検出した。

【0334】

エアゾール化 PBS への曝露は、咳を誘発しなかった。曝露濃度が 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と等しいまたはそれ超となるまで、TRE 曝露は、試験した動物において、一貫して咳を誘発させることはなかった。咳応答は、クエン酸またはカプサイシンによって誘発される典型的な咳音と比較して、より低い咳音での高頻度の咳の発作を特徴とした。30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の噴霧化濃度での TRE は、7匹のテンジクネズミのうちの7匹において、1～4回の咳発作、および平均 36 ± 9 回の咳の全咳回数で、一貫した咳をもたらした。対照的に、30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の噴霧化濃度での吸入 $C_{16}\text{-TR}$ 脂質ナノ粒子処方物は、6匹のテンジクネズミのうちの6匹において咳を誘発せず、特段の事象はなかった（no events）。

【0335】

この研究の結果は、吸入 TRE はテンジクネズミにおいて咳を誘発し、そのプロファイルは、テンジクネズミにおける吸入プロスタグランジンでの以前に記載のもの（II型の咳）（Maher および Belvisi、2010年）とある程度類似していることを実証している。他方、吸入 $C_{16}\text{-TR}$ 脂質ナノ粒子処方物は咳を誘発しなかった。これは、この処方物が、ヒトにおける吸入 TRE 療法で見られる咳などの局所的な有害副作用の一部を排除できることを示唆している。

（実施例14）

トレプロスチニル誘導体のアシル化

【0336】

トレプロスチニルまたはトレプロスチニルエステル誘導体（例えば、実施例1で調製したようなカルボン酸部分においてアルキルまたはアルケニル基で誘導化されている）を以下の通りアシル化する。

10

20

30

40

50

【0337】

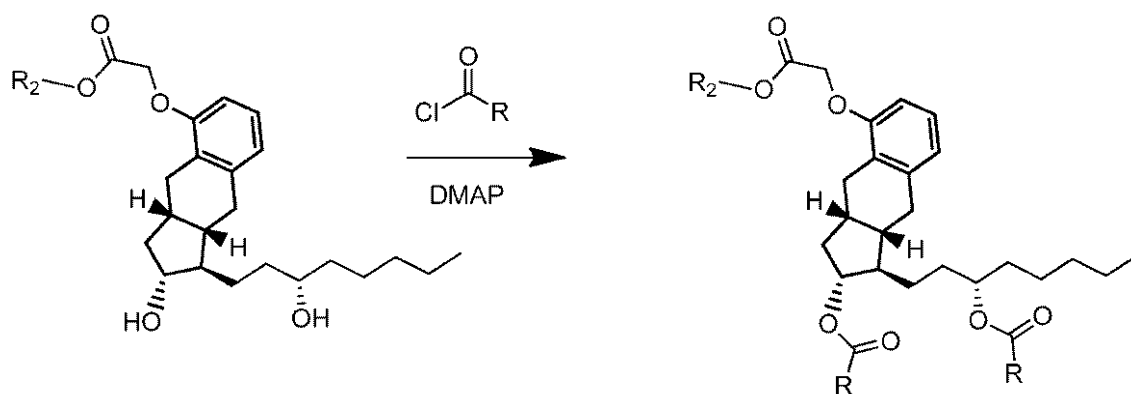
実施例1の化合物(0.05mol)またはトレプロスチニルを、0℃で10mLのジクロロメタンに溶解する。ジメチルアミノピリジンを加え(20mol%)、次いで、0℃での塩化アシルR(CO)Cl(Rは本明細書に記載されるようなR₅またはR₆である)(2.1当量)の溶液を、実施例1の化合物またはトレプロスチニルに加える。溶液を、1時間にわたって攪拌して23℃に加温する。反応を薄層クロマトグラフィーで監視し、さらなる変化が観察されない場合、反応物をNaHCO₃(sat)でクエンチし、クエンチした混合物をジクロロメタン(3×10mL)で抽出する。一緒にした有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を真空下で除去して粗生成物を得る。精製を、ジクロロメタン中の2%メタノールを用い、シリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより実施する。

10

【0338】

アシル化トレプロスチニル誘導体の合成のための一般的なスキームを以下に示す(R₂は本明細書では、例えばHまたは直鎖状もしくは分枝状アルキル基として記載される)：

【化111】



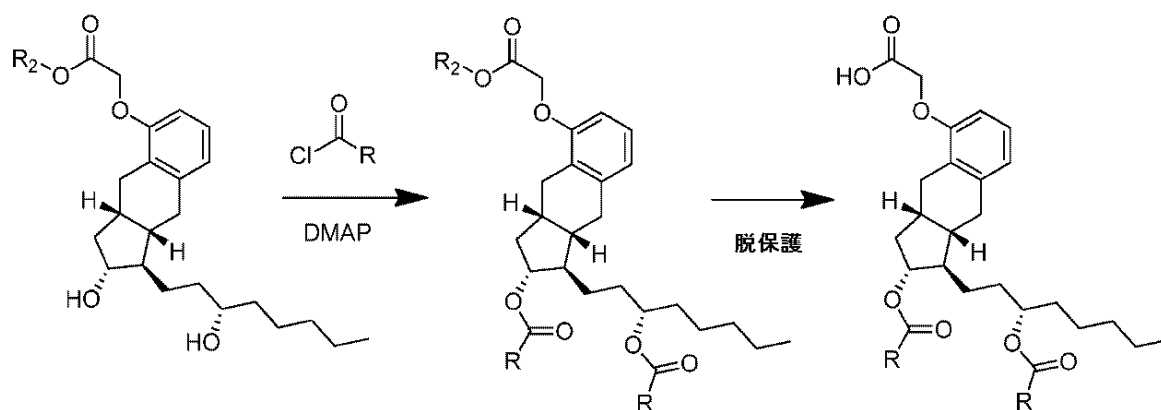
20

【0339】

第二級アルコールのそれぞれの選択的アシル化を含む、当業界で公知の他のアシル化技術を用いることができる。さらに、第二ヒドロキシル官能基のアシル化後、実施例11の化合物から選択的にR₂基が取り外されるように、R₂を選択することができる。そのような保護基戦略は当業者に周知であり、例えばPeter G.M. WutsおよびTheodora W. Greene、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis、第4版、Wiley(2006年)に記載されており、これはすべての目的のために、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。そのようなプロセスの例示的なスキームを以下に示す：

30

【化112】



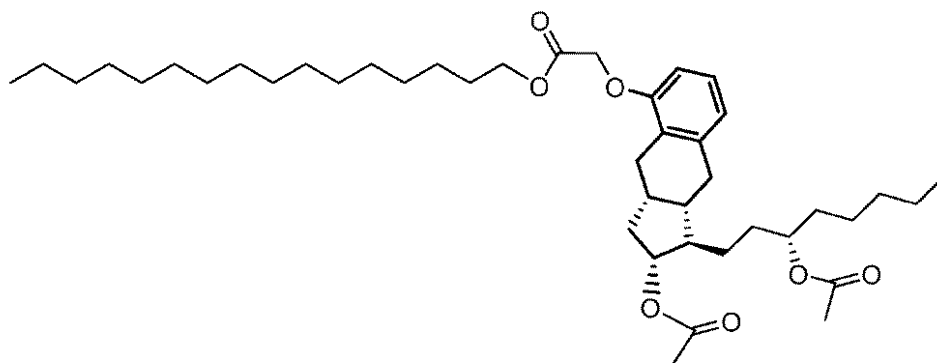
40

【0340】

C₁₆TR-OAcの合成：

50

【化 1 1 3】



10

【0 3 4 1】

1, 4-ジオキサン (2.0 mL) に溶解した (1R, 2R, 3aS, 9aS) - [[2, 3, 3a, 4, 9, 9a-ヘキサヒドロ-2-ヒドロキシ-1-[(3S)-3-ヒドロキシオクチル]-1H-ベンズ[f]インデン-5-イル] オキシ] 酢酸 (トレプロスチニル) (78.1 mg, 200 μmol) の溶液に、トリエチルアミン (TEA) (98 μL, 700 μmol, 3.5 当量)、無水酢酸 (166 μL, 1,760 μmol, 8.8 当量) および触媒量のジメチルアミノピリジン (DMA P) を加えた。反応混合物を 40 °C で 72 時間振とうさせた。溶媒を減圧下で除去して濃厚な無色油状物を得た。この粗製物質をヘキサンに溶解し、飽和 NaHCO₃ の溶液 (3 × 5 mL) で洗浄した。有機層を一緒にし、温めた N₂ ガスの穏やかな流れと穏やかな加熱を使用して溶媒を除去して、濃厚な無色油状物を得た。粗製物質を 20 % n Pr OH / ヘキサンに溶解し、0.45 μm シリンジ型フィルターに通し、分取 HPLC 精製にかけた。温めた N₂ ガスの穏やかな流れと穏やかな加熱を使用して、精製した物質から溶媒を除去して濃厚な無色油状物を得た。純粋な物質を、貯蔵するために乳酸エチル中に懸濁し、濃度決定のために分析用 HPLC にかけた。

20

【0 3 4 2】

C₁₆-T R-O A c : 73 % の総括収率。この化合物も NMR 分光法で特性評価した :

30

【0 3 4 3】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.17-1.32 (m, 33H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.49-1.66 (m, 8H), 1.89-1.93 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.30-2.35 (m, 2H), 2.47 (d of d, J = 14.5 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 2.55 (d of d, J = 15.0 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 2.76 (d, of d, J = 14.5 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 2.90 (d of d, J = 15.0 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.70-4.74 (m, 1H), 4.87 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H) ppm; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 14.3, 21.5 (2), 22.7, 22.9, 25.1, 26.0 (2), 28.3, 28.8, 29.4, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 31.9, 32.1, 33.6, 33.7, 34.3, 37.8, 40.7, 49.0, 65.6, 66.2, 74.6, 79.0, 109.8, 121.8, 126.4, 127.6, 140.7, 155.1, 169.6, 171.0, 171.1 ppm.

40

(実施例 15)

トレプロスチニルアミド誘導体の合成

【0 3 4 4】

トレプロスチニルは市販されており、例えば、米国特許第 6, 765, 117 号および同第 8, 497, 393 号に開示されている方法で合成することができる。プロスタグランジン誘導体の合成は米国特許第 4, 668, 814 号に記載されている。米国特許第 6, 765, 117 号、同第 8, 497, 393 号および同第 4, 668, 814 号の開示

50

は、それぞれ、すべての目的のために、それらの全体が参照により組み込まれる。

【0345】

1, 4-ジオキサン (2.0 mL) に溶解した (1R, 2R, 3aS, 9aS) - [[2, 3, 3a, 4, 9, 9a-ヘキサヒドロ-2-ヒドロキシ-1-[(3S)-3-ヒドロキシオクチル]-1H-ベンズ[f]インデン-5-イル]オキシ]酢酸 (すなわち、トレプロスチニル) (78.1 mg, 200 μ mol) の溶液に、トリエチルアミン (TEA) (98 μ L, 700 μ mol, 3.5 当量)、アルキルアミン R_1-NH_2 (240 μ mol, 1.2 当量)、および 2.0 mL MeCN (アセトニトリル) に溶解した PyBOP (364 mg, 700 μ mol, 3.5 当量) の溶液を加えた。

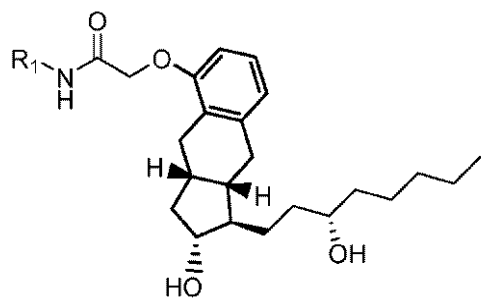
【0346】

反応混合物を 40 °C に加熱し、約 100 rpm で終夜振とうさせた。溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を濃厚な黄色油状物として得た。20% n -PrOH/ヘキサン (3 $\times$ 3 mL) で洗浄を繰り返すことにより、この生成物を油状物から抽出した (1-1 抽出)。温めた N_2 ガスの穏やかな流れと穏やかな加熱を使用して有機抽出物から溶媒を除去して、濃厚な淡黄色油状物を得た。粗製物質を 20% n -PrOH/ヘキサンに溶解し、0.45 μ m のシリンジ型フィルターに通し、分取 HPLC 精製にかけた。温めた N_2 ガスの穏やかな流れと穏やかな加熱を使用して、精製した物質から溶媒を除去して濃厚な無色油状物を得た。純粋な物質を、貯蔵するために乳酸エチル中に懸濁し、濃度決定のために分析用 HPLC にかけた。

【0347】

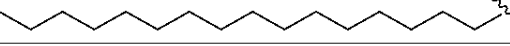
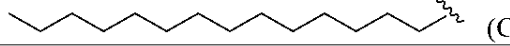
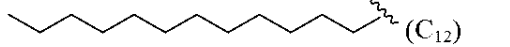
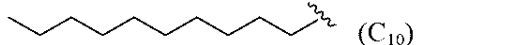
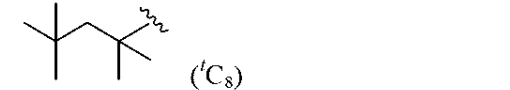
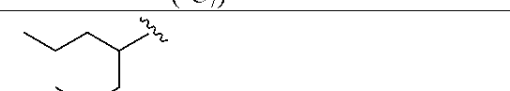
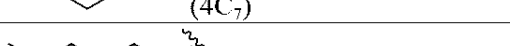
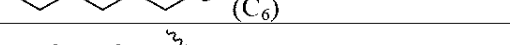
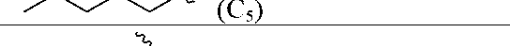
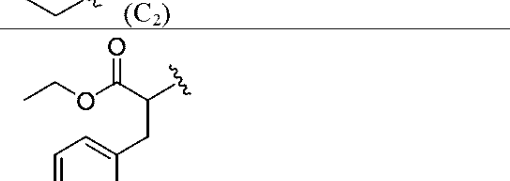
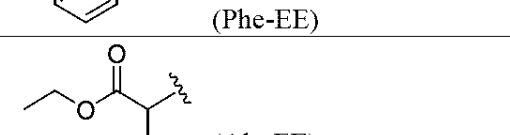
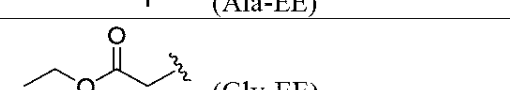
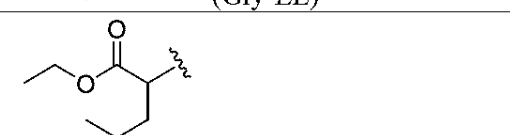
以下の式 B のトレプロスチニルアミド誘導体を上記に示した合成スキームで作製した。(表 17) では括弧内に収率 % も示す。

【化 114】



式 (B)

【表 17】

表17.トレプロスチニルアミド誘導体		
R ₁ 基	収率	化合物略号
R ₁ =  (C ₁₆)	88%	C ₁₆ -TR-A
R ₁ =  (C ₁₄)	71%	C ₁₄ -TR-A
R ₁ =  (C ₁₂)	57%	C ₁₂ -TR-A
R ₁ =  (C ₁₀)	62%	C ₁₀ -TR-A
R ₁ =  (C ₈)	47%	C ₈ -TR-A
R ₁ =  (^t C ₈)	72%	^t C ₈ -TR-A
R ₁ =  (C ₇)	50%	C ₆ -TR-A
R ₁ =  (^c C ₇)	62%	^c C ₇ -TR-A
R ₁ =  (4C ₇)	65%	4C ₇ -TR-A
R ₁ =  (C ₆)	58%	C ₆ -TR-A
R ₁ =  (C ₅)	77%	C ₅ -TR-A
R ₁ =  (C ₄)	28%	C ₄ -TR-A
R ₁ =  (C ₃)	12%	C ₃ -TR-A
R ₁ =  (C ₂)	12%	C ₂ -TR-A
R ₁ =  (Phe-EE)	60%	Phe-EE-TR-A
R ₁ =  (Ala-EE)	決定されず ^a	Ala-EE-TR-A
R ₁ =  (Gly-EE)	決定されず ^a	Gly-EE-TR-A
R ₁ =  (Leu-EE)	決定されず ^a	Leu-EE-TR-A

【 0 3 4 8 】

C₆-TR-AおよびC₁₂-TR-Aを、NMR分光法により特性評価した。

C₆-TR-AのNMR特性評価

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (q, J = 7.0 Hz, 6 H), 1.17 (q, J = 12.0 Hz, 1H), 1.30-1.70 (m, 18 H), 1.81-1.83 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 1H), 2.20 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 2.22-2.23 (m, 1H), 2.47-2.54 (m, 2H), 2.75-2.82 (m, 2H), 3.16 (六重線, J = 4.0 Hz, 1H), 3.35 (q,

10

20

30

40

50

J = 7.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 14.2, 14.3, 22.8, 22.9, 25.6, 26.4, 26.7(2), 28.8, 29.7, 31.6, 32.1, 33.0, 33.8, 35.1, 37.7, 39.2, 41.4, 41.6, 46.5, 52.4, 68.4, 72.8, 110.4, 122.2, 126.8, 127.3, 141.2, 154.5, 168.7 ppm; HRMS (ESI, 2:2:1 MeCN, MeOH, H_2O): m/z = 474.35717 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

C₁₂-TR-AのNMR特性評価

HRMS (ESI, 2:2:1 MeCN、MeOH、 H_2O): m/z = 558.45099 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

(実施例16)

ヒドロフルオロアルカン噴霧剤中のトレプロスチニルアミド誘導体の溶解性

【0349】

選択されたトレプロスチニル誘導体を、定量式吸入器(MDI)における使用のために評価した。4つのエステル誘導体、ドデシル-トレプロスチニル(C₁₂-TR)、テトラデシル-トレプロスチニル(C₁₄-TR)、ヘキサデシル-トレプロスチニル(C₁₆-TR)および分枝鎖ノナニル-トレプロスチニル(5C₉-TR)ならびに2つのアミド誘導体、C₁₆-TR-AおよびC₁₂-TR-A(表17を参照されたい)を、エタノールを添加されたヒドロフルオロアルカン噴霧剤HFA-134aおよびHFA-227中への溶解性について試験した。

20

【0350】

5mgの各トレプロスチニル化合物をガラス瓶に加えた。特定の量のエタノールを重量で添加した。MDI弁を各瓶にクリンプし、HFA噴霧剤を、弁を介して添加して5mLの全体積にした。化合物を室温で24時間溶解させた。この処方物を、溶解性について目視で評価した。目的は、噴霧剤中に各化合物を可溶化するのに必要な最小エタノール濃度を推定することであった。

【0351】

溶解性試料は、透明で無色の溶液として存在した。より溶解性の小さい試料は、気液(liquid-vapor)界面で瓶の表面上に目視される種々の密度の薄い気液リングを有していた。非溶解性試料では白色の沈殿物または結晶が形成されていた。エタノールを溶解助剤として添加した。以下の溶解性の表(表18および表19)から分かるように、3%添加されたエタノールで溶解性でなかった化合物は、10または13%添加されたエタノールで溶解性となった。

30

【表 1 8】

表18.エタノールを添加されたHFA-134aにおけるトレプロスチニルプロドラッグの溶解性チャート						
HFA-134a	C ₁₂ -TR	C ₁₄ -TR	C ₁₆ -TR	5C ₉ -TR	C ₆ -TR-A	C ₁₂ -TR-A
13% EtOH	S	S	R	S	n/e	n/e
10% EtOH	S	S	R	R	S	S
7% EtOH	S	R	R	R	R	R
5% EtOH	R	R	R	R	R	R
3% EtOH	R	R	n/e	R	R	P
S-可溶性;R-薄い気液リングが目視される;P-沈殿物が目視される;n/e-評価されず。						

【表 1 9】

表18.エタノールを添加されたHFA-227におけるトレプロスチニル誘導体の溶解性チャート						
HFA-227	C ₁₂ -TR	C ₁₄ -TR	C ₁₆ -TR	5C ₉ -TR	C ₆ -TR-A	C ₁₂ -TR-A
13% EtOH	S	n/e	S	S	n/e	n/e
10% EtOH	n/e	R	n/e	n/e	n/e	S
7% EtOH	n/e	R	R	R	R	R
5% EtOH	n/e	n/e	R	n/e	R	R
3% EtOH	R	R	n/e	R	R	P
S-可溶性;R-薄い気液リングが目視される;P-沈殿物が目視される;n/e-評価されず。						

(実施例 1 7)

通気したラットにおける、C₁₂ アミド結合トレプロスチニルナノ粒子処方物の吸入後の血漿トレプロスチニルの薬物動態

【0 3 5 2】

オスのスプラグドローラット (N=3) に麻酔をかけ、通気用に気管内チューブを用意した。血液採取を容易にするために、右大腿静脈にカニューレを挿入した。ラットに、以下の成分：(C₁₂-TR-A 45mol%、スクアラン45mol%、DSPC-PEG2000 10mol%) を有する脂質ナノ粒子処方物 T763 を投与した。

【0 3 5 3】

Aeroneb (登録商標) 噴霧器および制御装置 (Aerogen、Dangan、

10

20

30

40

50

Galway, Ireland) を使用して、 0.1 mL/min の速度で、 $2.5 \mu\text{m} \sim 4 \mu\text{m}$ の空気動力的中央粒子径 (MMAD) のエアゾールを作製した。

【0354】

8 mL/kg のベンチレータ1回換気量 (VT)、 90 呼吸数/min の速度で設定した SAR-830/AP 小動物ベンチレータ (CWE Inc.、Ardmore、PA) を使用して、体積 $300 \mu\text{L}$ の噴霧化された試験物質を送達した。目標用量は、 $6 \mu\text{g/kg}$ のトレプロスチニル相当であった。

【0355】

C_{12} -TR アルキルエステルを含むナノ粒子処方物 T568 (C_{12} -TR $40 \text{ mol\%}$ 、スクアラン $40 \text{ mol\%}$ 、 chole-PEG2k $10 \text{ mol\%}$ 、DOPC $10 \text{ mol\%}$) を同じ用量で使用した場合より、トレプロスチニルの血漿レベルは大幅に低かった。これは、トレプロスチニルのエステルプロドラッグについての速度より、アミドプロドラッグの転換速度がずっと遅いことを示唆している。

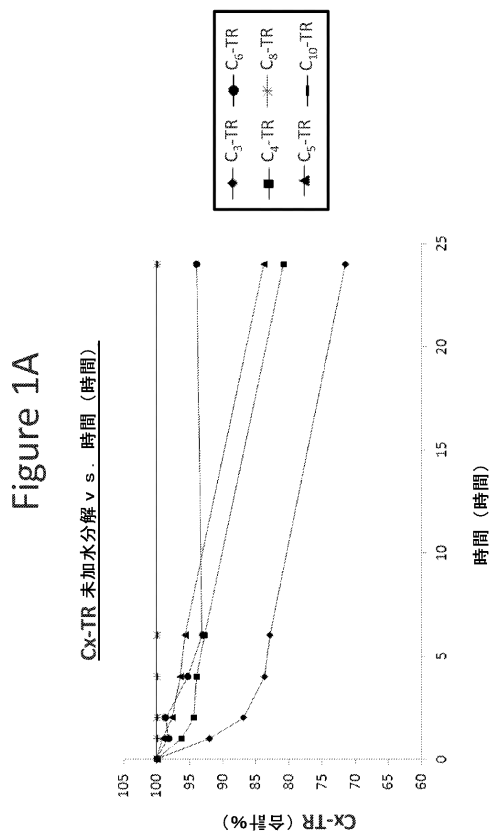
【0356】

記載した本発明を、その特定の実施形態を参照して説明したが、本発明の真の趣旨および範囲を逸脱することなく、様々な変更を加えることができ、均等物で置き換えることができることを当業者は理解すべきである。さらに、説明する本発明の目的とする趣旨および範囲に、特定の状況、材料、組成物、プロセス、1つまたは複数のプロセスステップを採用するために、多くの改変を行うことができる。そのようなすべての改変形態は、本明細書に添付される特許請求の範囲内にあるものとする。

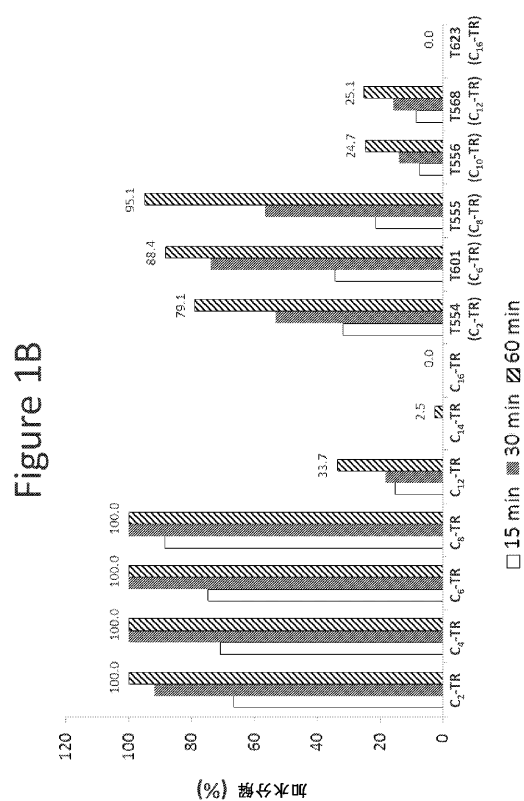
【0357】

本明細書で参照する特許、特許出願、特許出願公開、学术论文およびプロトコルは、すべての目的のために、それらの全体が参照により組み込まれる。

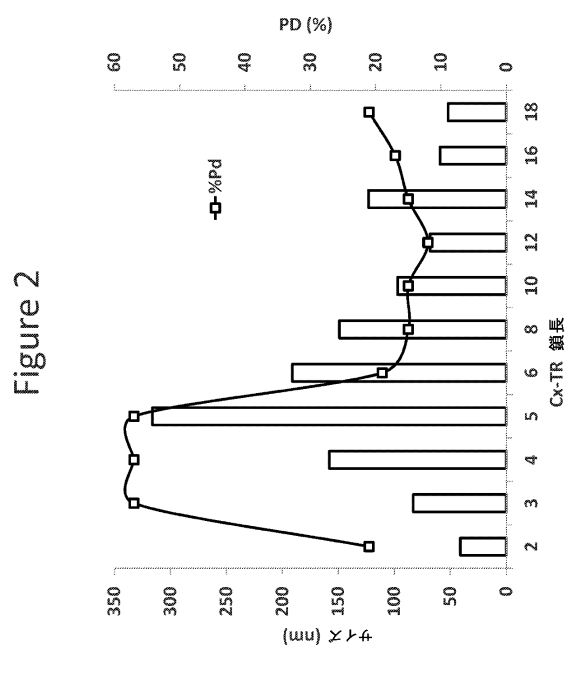
【図1A】



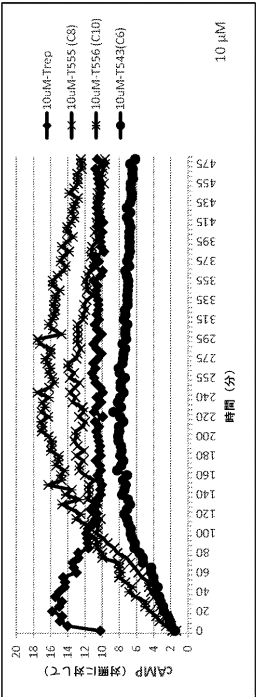
【図1B】



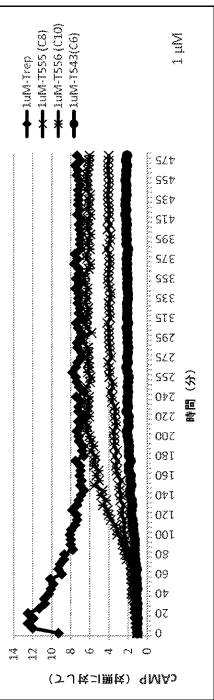
【図 2】



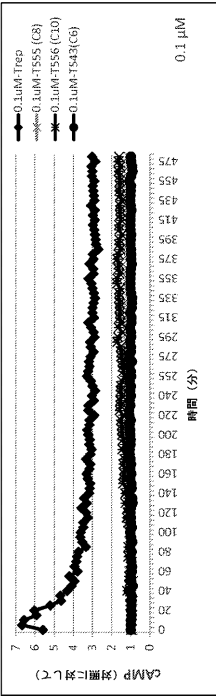
【図 3 A】



【図 3 B】



【図 3 C】



【図 4】

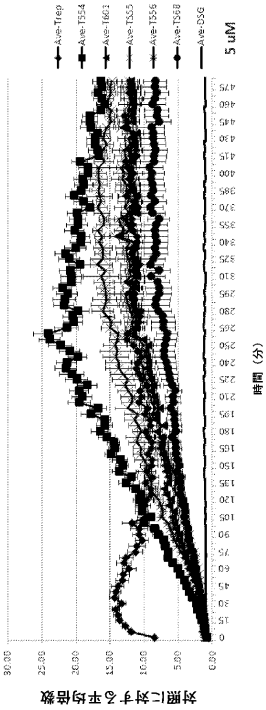


Figure 4

【図 5】

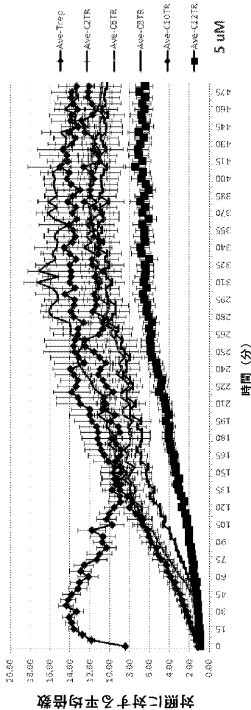


Figure 5

【図 6】

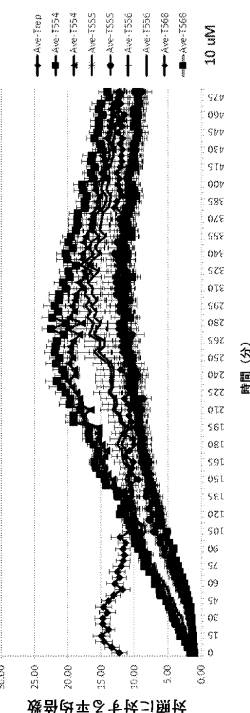


Figure 6

【図 7】

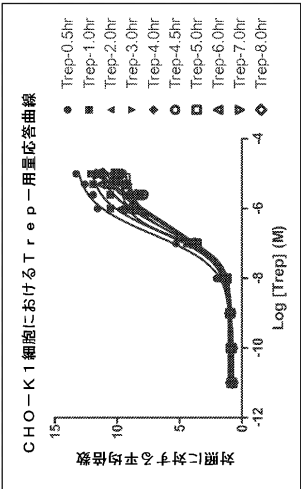
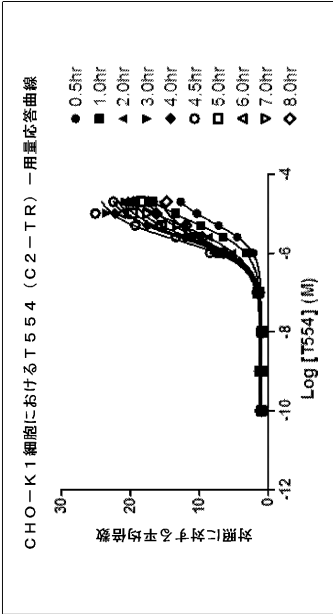


Figure 7

	Trep-0.5hr	Trep-1.0hr	Trep-2.0hr	Trep-3.0hr	Trep-4.0hr	Trep-4.5hr	Trep-5.0hr	Trep-6.0hr	Trep-7.0hr	Trep-8.0hr
EC50 (M)	1.84e-7	2.13e-7	1.53e-7	1.6e-7	1.9e-7	2.01e-7	2.59e-7	2.92e-7	4.62e-7	4.43e-7

【図 8】

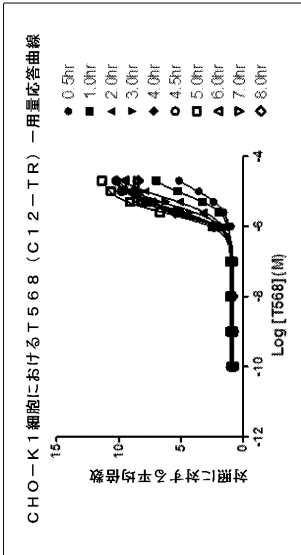
Figure 8



	T554 (C ₂ -TR)-0.5hr	T554 (C ₂ -TR)-1.0hr	T554 (C ₂ -TR)-2.0hr	T554 (C ₂ -TR)-3.0hr	T554 (C ₂ -TR)-4.0hr	T554 (C ₂ -TR)-4.5hr	T554 (C ₂ -TR)-5.0hr	T554 (C ₂ -TR)-6.0hr	T554 (C ₂ -TR)-7.0hr	T554 (C ₂ -TR)-8.0hr
EC50 (M)	5.96e-6	6.05e-6	5.25e-6	2.43e-6	2.14e-6	2.12e-6	2.22e-6	2.31e-6	2.28e-6	1.96e-6

【図 9】

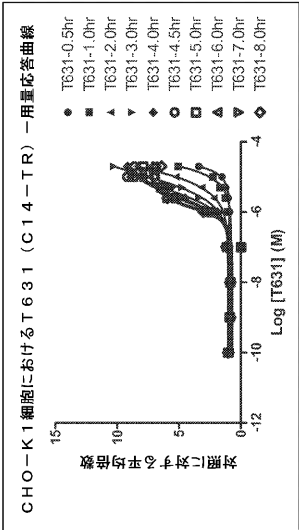
Figure 9



	T568 (C ₁₂ -TR)-0.5hr	T568 (C ₁₂ -TR)-1.0hr	T568 (C ₁₂ -TR)-2.0hr	T568 (C ₁₂ -TR)-3.0hr	T568 (C ₁₂ -TR)-4.0hr	T568 (C ₁₂ -TR)-4.5hr	T568 (C ₁₂ -TR)-5.0hr	T568 (C ₁₂ -TR)-6.0hr	T568 (C ₁₂ -TR)-7.0hr	T568 (C ₁₂ -TR)-8.0hr
EC50 (M)	1.22e-5	8.07e-6	6.54e-6	4.12e-6	3.21e-6	3.06e-6	2.37e-6	2.33e-6	2.24e-6	2.03e-6

【図 10】

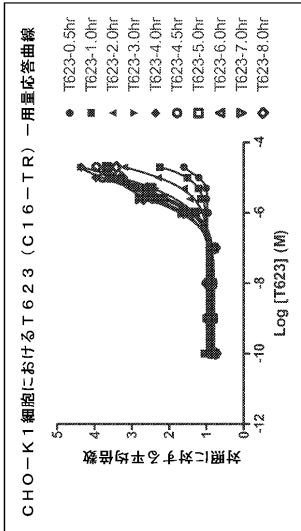
Figure 10



	T631 (C14-TR)-0.5hr	T631 (C14-TR)-1.0hr	T631 (C14-TR)-2.0hr	T631 (C14-TR)-3.0hr	T631 (C14-TR)-4.0hr	T631 (C14-TR)-4.5hr	T631 (C14-TR)-5.0hr	T631 (C14-TR)-6.0hr	T631 (C14-TR)-7.0hr	T631 (C14-TR)-8.0hr
EC50 (M)	#0.0015	#0.0038	3.40e-5	1.24e-6	3.97e-6	2.79e-6	2.17e-6	1.88e-6	1.45e-6	1.24e-6

【図 11】

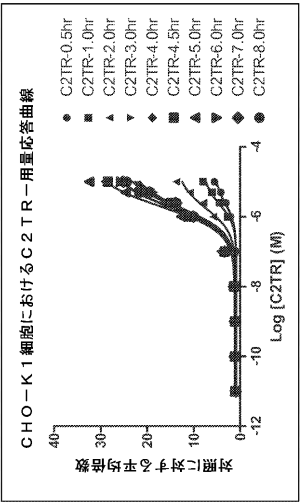
Figure 11



	T623 (C16-TR)-0.5hr	T623 (C16-TR)-1.0hr	T623 (C16-TR)-2.0hr	T623 (C16-TR)-3.0hr	T623 (C16-TR)-4.0hr	T623 (C16-TR)-4.5hr	T623 (C16-TR)-5.0hr	T623 (C16-TR)-6.0hr	T623 (C16-TR)-7.0hr	T623 (C16-TR)-8.0hr
EC50 (M)	1.37e-5	#0.0090	4.29e-5	2.48e-5	5.12e-6	4.59e-6	3.87e-6	2.78e-6	1.97e-6	1.77e-6

【図 1 2】

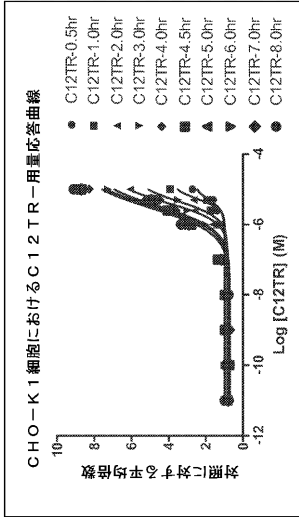
Figure 12



	C2-TR-0.5hr	C2-TR-1.0hr	C2-TR-2.0hr	C2-TR-3.0hr	C2-TR-4.0hr	C2-TR-4.5hr	C2-TR-5.0hr	C2-TR-6.0hr	C2-TR-7.0hr	C2-TR-8.0hr
EC50 (M)	2.43e-6	2.27e-6	1.75e-6	1.81e-6	1.88e-6	1.84e-6	1.91e-6	1.86e-6	1.71e-6	1.65e-6

【図 1 3】

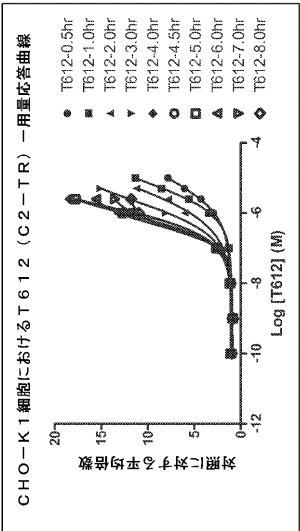
Figure 13



	C12-TR-0.5hr	C12-TR-1.0hr	C12-TR-2.0hr	C12-TR-3.0hr	C12-TR-4.0hr	C12-TR-4.5hr	C12-TR-5.0hr	C12-TR-6.0hr	C12-TR-7.0hr	C12-TR-8.0hr
EC50 (M)	4.98e-6	5.35e-6	4.54e-6	4.07e-6	3.31e-6	3.17e-6	2.94e-6	3.25e-6	3.17e-6	2.9e-6

【図 1 4】

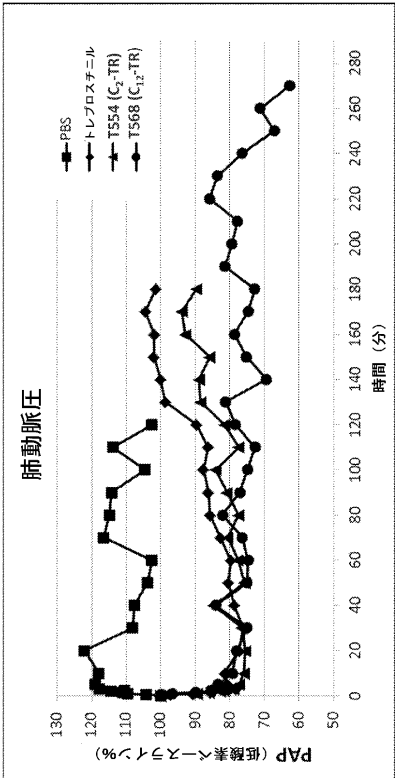
Figure 14



	T612 (C2-TR)-0.5hr	T612 (C2-TR)-1.0hr	T612 (C2-TR)-2.0hr	T612 (C2-TR)-3.0hr	T612 (C2-TR)-4.0hr	T612 (C2-TR)-4.5hr	T612 (C2-TR)-5.0hr	T612 (C2-TR)-6.0hr	T612 (C2-TR)-7.0hr	T612 (C2-TR)-8.0hr
EC50 (M)	1.0e-5	7.08e-6	7.90e-6	2.23e-6	2.76e-6	1.54e-6	8.80e-7	4.38e-7	4.1e-7	2.83e-7

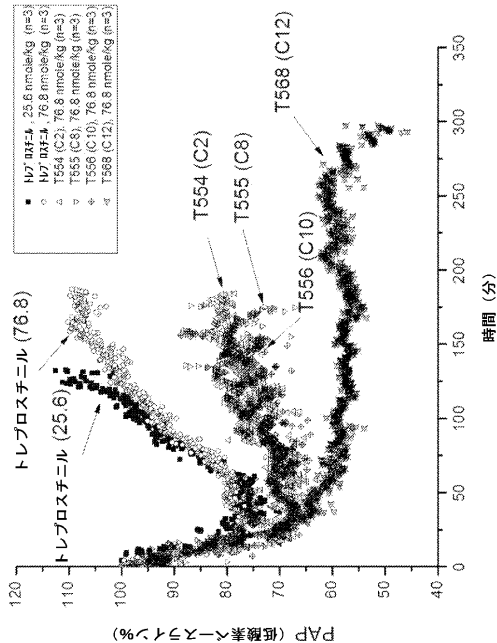
【図 1 5 A】

Figure 15A



【図 15 B】

Figure 15B



【図 16】

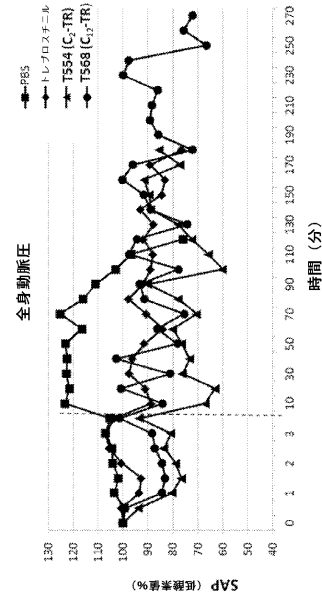


Figure 16

【図 17】

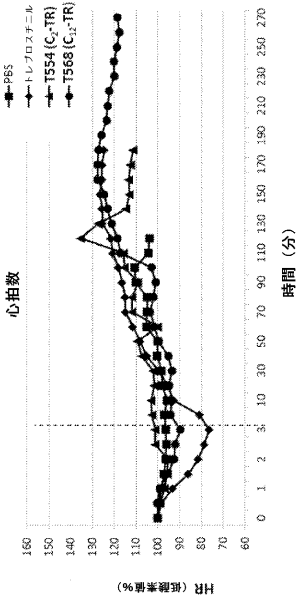


Figure 17

【図 18】

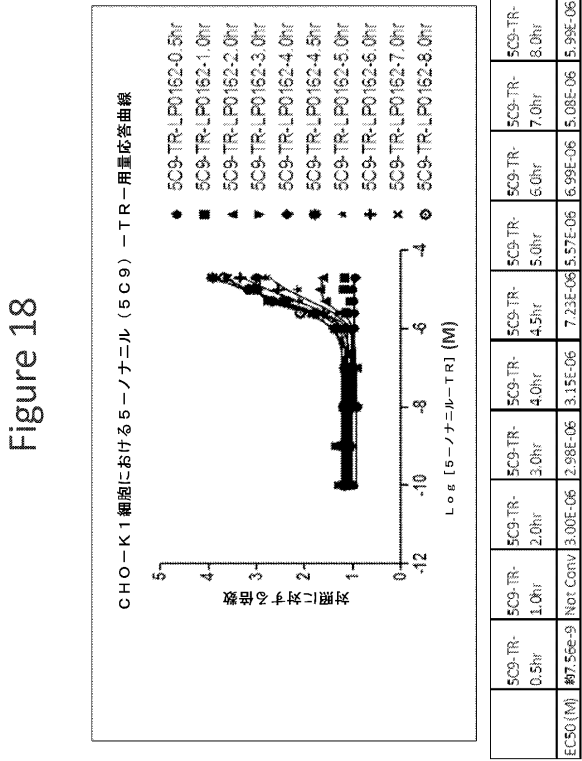
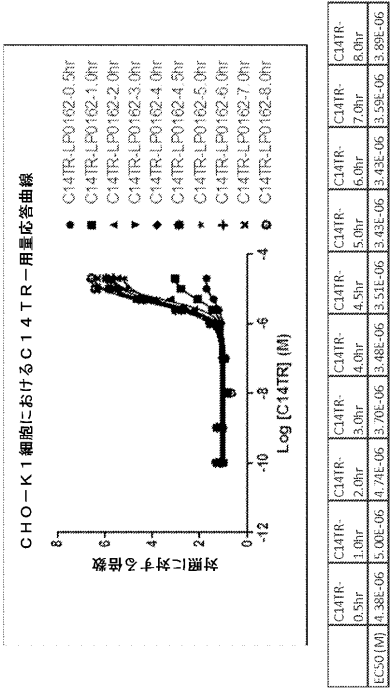


Figure 18

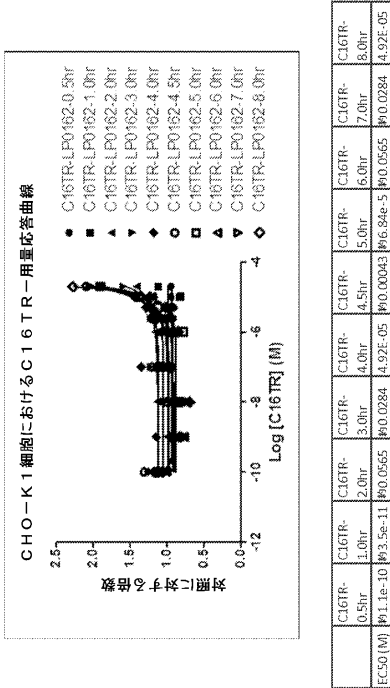
【図 19】

Figure 19



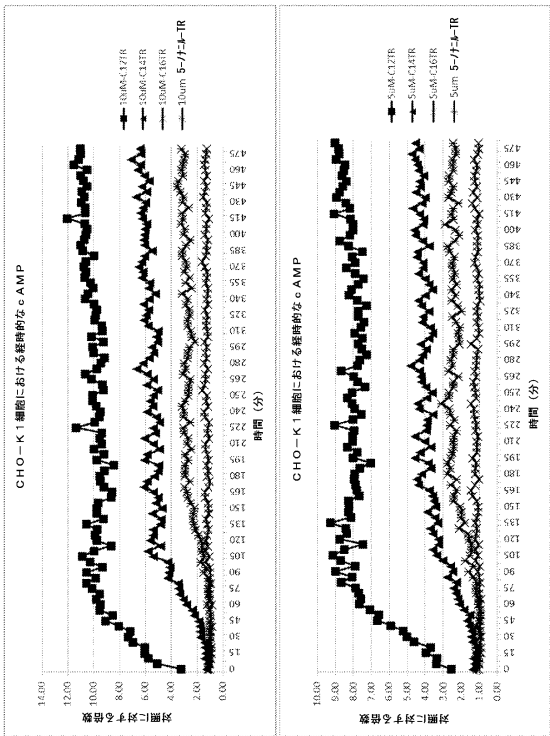
【図 20】

Figure 20



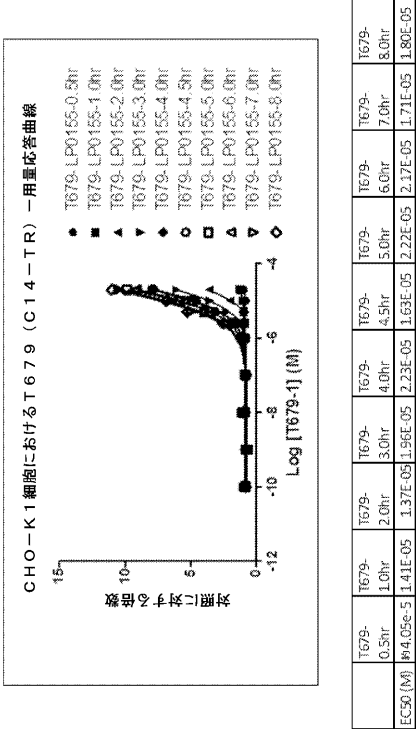
【図 21】

Figure 21



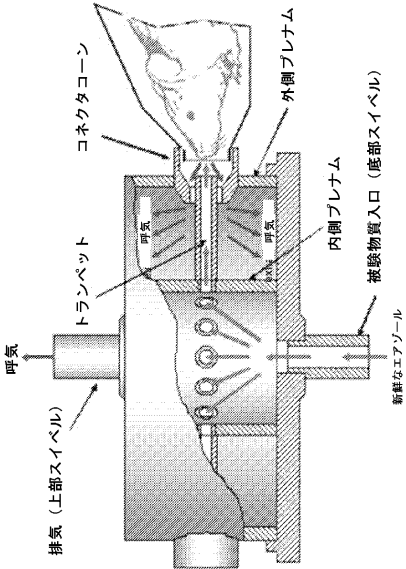
【図 22】

Figure 22



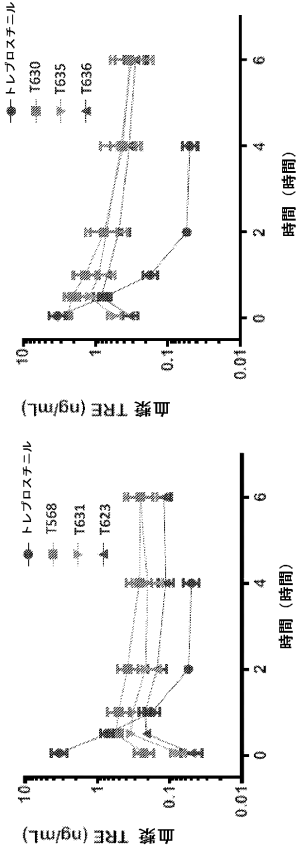
【図 3 1】

Figure 31



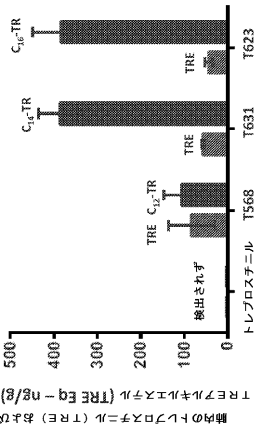
【図 3 2】

Figure 32



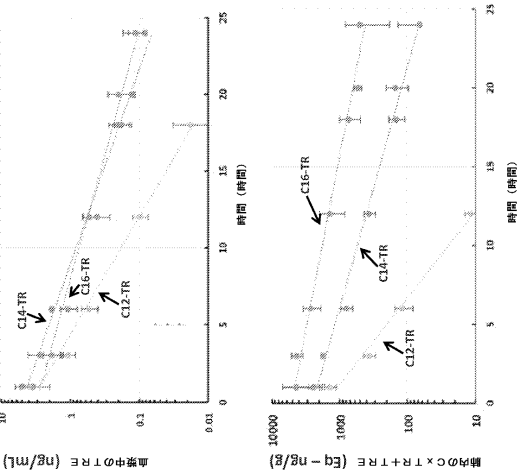
【図 3 3】

Figure 33



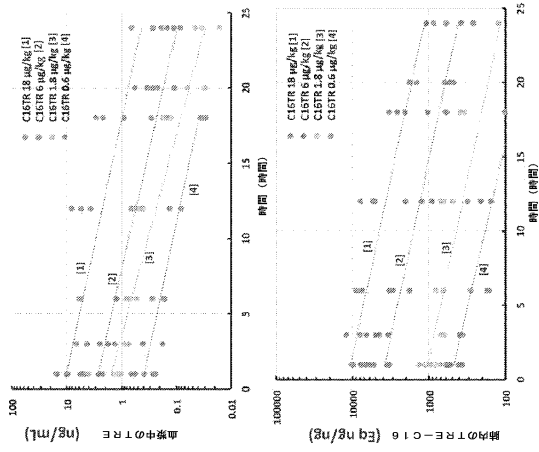
【図 3 4】

Figure 34



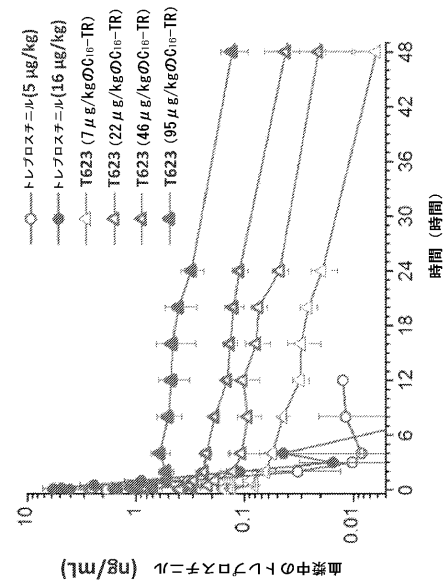
【図 35】

Figure 35



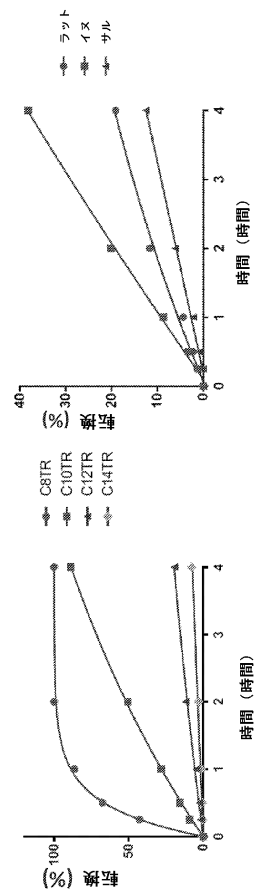
【図 36】

Figure 36



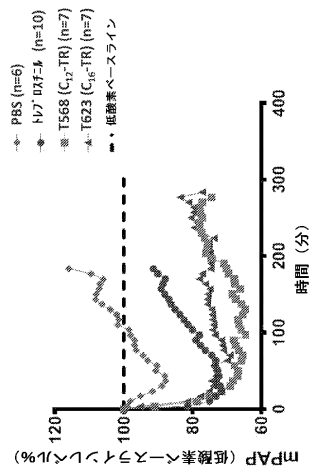
【図 37】

Figure 37



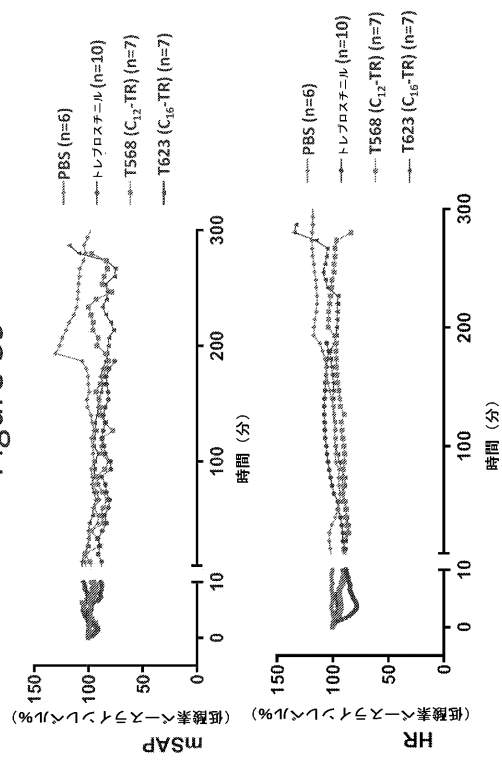
【図 38】

Figure 38



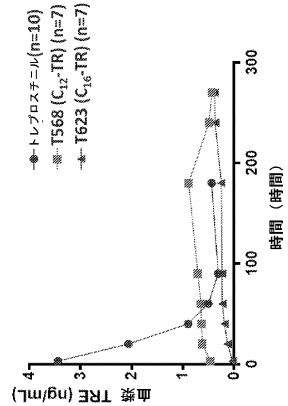
【図 3 9】

Figure 39



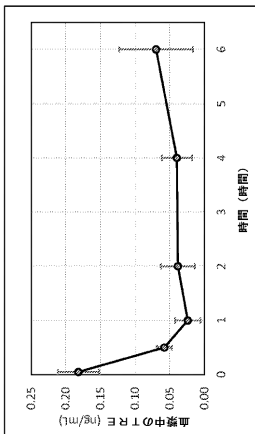
【図 4 0】

Figure 40



【図 4 1】

Figure 41



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/34 (2017.01) A 6 1 K 47/34

(31)優先権主張番号 61/950,967

(32)優先日 平成26年3月11日(2014.3.11)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 62/028,758

(32)優先日 平成26年7月24日(2014.7.24)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 62/042,123

(32)優先日 平成26年8月26日(2014.8.26)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 マリニン, ウラジミール

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08807-3365, ブリッジウォーター, フィンダー
ン アベニュー 10, ビルディング 10, インスメッド, インコーポレイテッド 気
付

(72)発明者 パーキンス, ウォルター

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08807-3365, ブリッジウォーター, フィンダー
ン アベニュー 10, ビルディング 10, インスメッド, インコーポレイテッド 気
付

(72)発明者 レイファー, フランツィスカ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08807-3365, ブリッジウォーター, フィンダー
ン アベニュー 10, ビルディング 10, インスメッド, インコーポレイテッド 気
付

(72)発明者 コニセック, ドナ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08807-3365, ブリッジウォーター, フィンダー
ン アベニュー 10, ビルディング 10, インスメッド, インコーポレイテッド 気
付

(72)発明者 リー, ジーリー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08807-3365, ブリッジウォーター, フィンダー
ン アベニュー 10, ビルディング 10, インスメッド, インコーポレイテッド 気
付

(72)発明者 プロント, アダム

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08807-3365, ブリッジウォーター, フィンダー
ン アベニュー 10, ビルディング 10, インスメッド, インコーポレイテッド 気
付

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 特表2003-523935 (JP, A)

特表2007-501281 (JP, A)

米国特許第04367237 (US, A)

米国特許第04837342 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 69/712

A61K 31/216

A61K 47/24

A61K 47/34

A61P 9/12

A61P 11/00

CAplus/REGISTRY (STN)