

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-514141

(P2016-514141A)

(43) 公表日 平成28年5月19日(2016.5.19)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/47 (2006.01)	A 61 K 31/47	4C076
A61K 31/4709 (2006.01)	A 61 K 31/4709	4C084
A61P 9/00 (2006.01)	A 61 P 9/00	4C086
A61K 38/00 (2006.01)	A 61 K 37/02	4C087
A61K 35/16 (2015.01)	A 61 K 35/16 Z	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 85 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-501568 (P2016-501568)	(71) 出願人	507159304 シャイアー ヒューマン ジェネティック セラピーズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 2421 レキシントン シャイアー ウ エイ 300
(86) (22) 出願日	平成26年3月12日 (2014.3.12)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成27年10月8日 (2015.10.8)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/024540	(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(87) 国際公開番号	W02014/159637	(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87) 国際公開日	平成26年10月2日 (2014.10.2)		
(31) 優先権主張番号	61/786,126		
(32) 優先日	平成25年3月14日 (2013.3.14)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

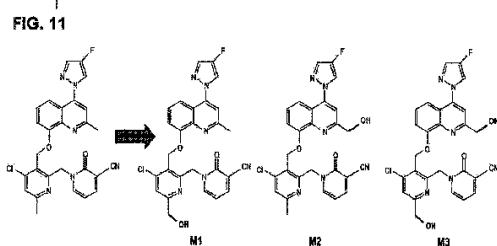
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 B₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫の治療方法

(57) 【要約】

8 - (ヘテロアリールメトキシ)キノロン化合物、8 - (アリールメトキシ)キノリン化合物、若しくは、その塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物を含む組成物を被験者に投与することによるB₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫の治療方法。B₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫の治療のための、8 - (ヘテロアリールメトキシ)キノロン化合物、8 - (アリールメトキシ)キノリン化合物、または、その塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物を含む経口製剤。B₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫の治療、及び/または、予防のための薬剤を製造するための、8 - (ヘテロアリールメトキシ)キノロン化合物、8 - (アリールメトキシ)キノリン化合物、または、その塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物を含む組成物の使用。

【選択図】図 11

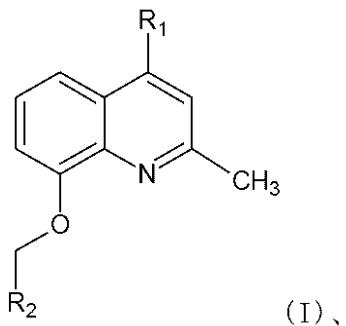


【特許請求の範囲】

【請求項1】

被験者における、B₂-ブラジキニン受容体媒介の血管浮腫の治疗方法であつて：式(I)を有する化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物を含む組成物の治療上有効な量を、それを必要とする前記被験者に投与することを含み；

【化 4 7】

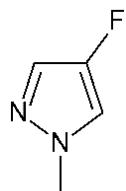


10

ここに、 R_1 は：

H、または、

【化 4 8】

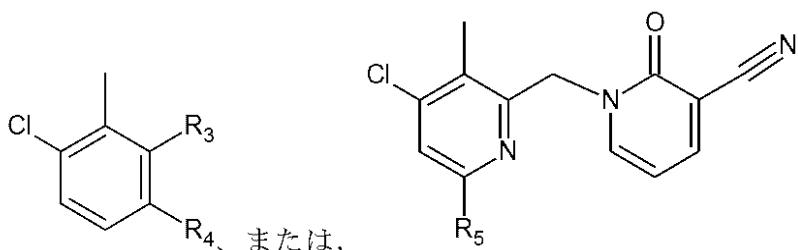


20

であり；

ここに、 R_2 は：

【化 4 9】



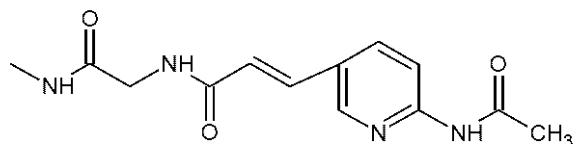
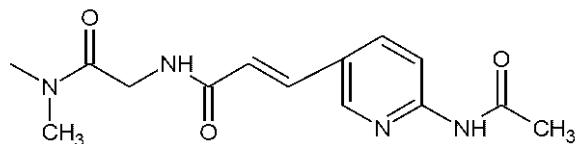
30

であり；

ここに、 R_3 は、 $C1$ 、 または、 CN であり；

ここに、 R_4 は：

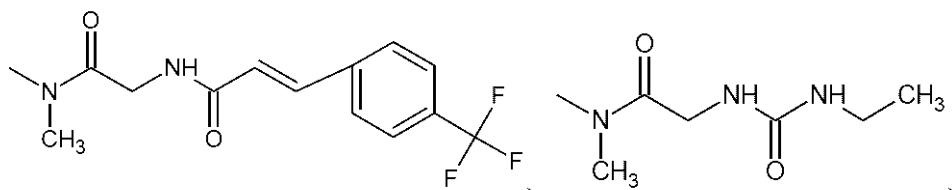
【化 5 0 】



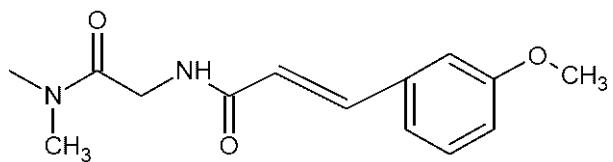
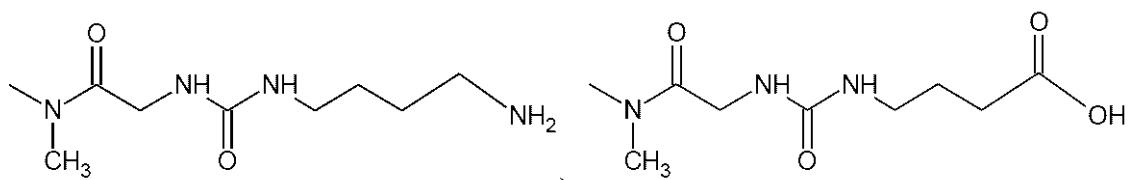
10

50

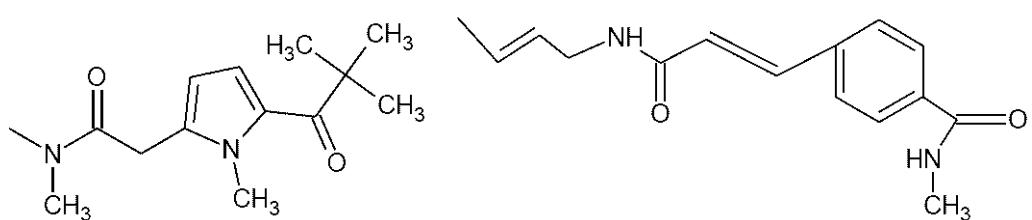
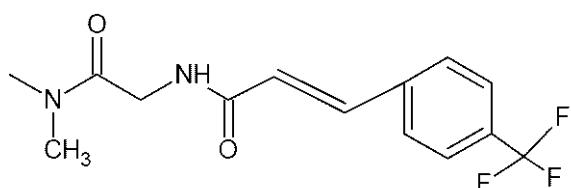
【化 5 1】



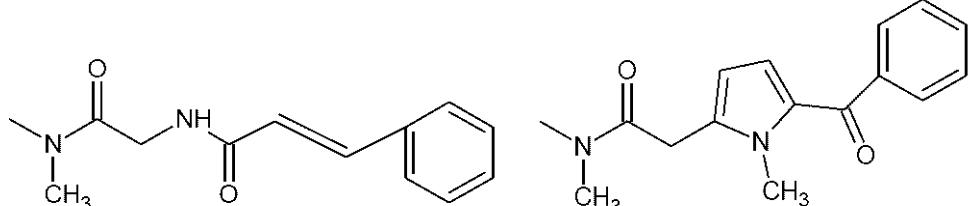
10



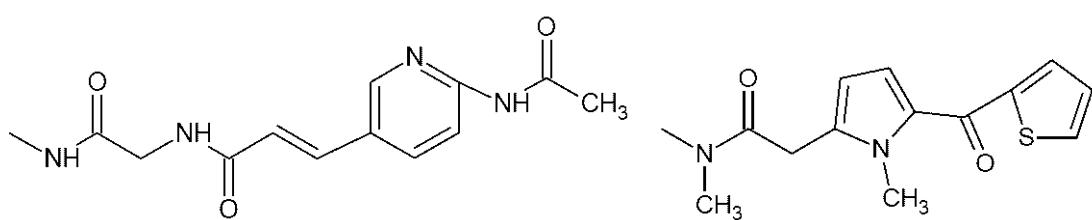
20



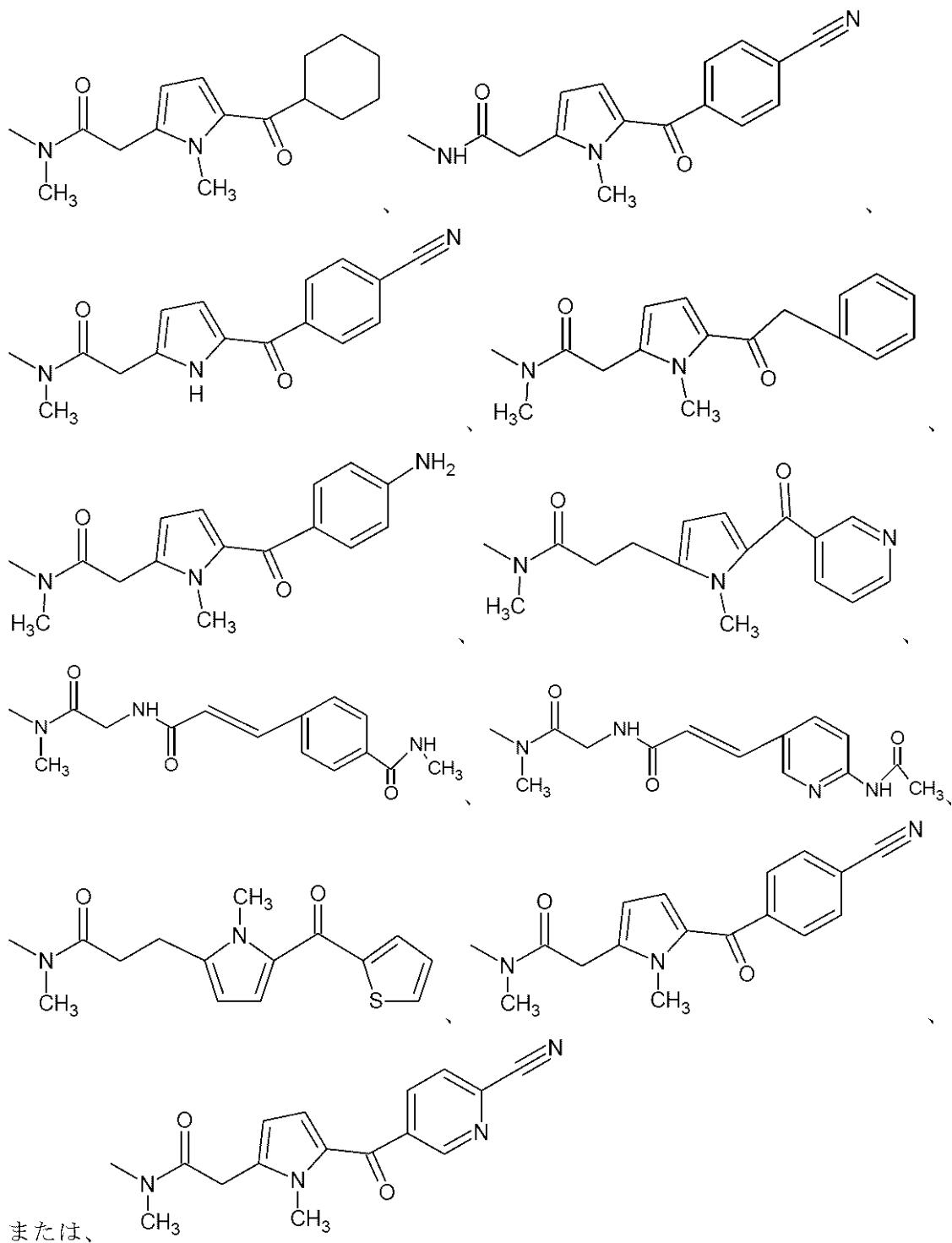
30



40



【化 5 2】



であり：及び

ここに、R₅は、H、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、または、ヘキシリル基から成る群から選択され；及び

ここに、前記被験者における血漿の血管外溢出は、前記化合物または前記その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは溶媒和物の投与の際に低減する；前記方法。

【請求項 2】

前記B₂-ブラジキニン受容体媒介の血管浮腫は、遺伝性の血管浮腫（HAE）である、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記組成物が、前記被験者に、経口的に、または、舌下に投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記組成物が、更に、薬学的担体物質、賦形剤、及び/または、助剤を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

前記組成物が、前記式(Ⅰ)を有する化合物約3.0mg/kgから、前記式(Ⅰ)を有する化合物約35mg/kg用量を前記被験者に投与され、前記投与は、初回投与の後、約5時間から、約12時間内で繰り返される、請求項1に記載の方法。

【請求項 6】

前記方法が、更に、イカチバンド、エカラントド、新鮮な凍結血漿、C1阻害剤、または、カリクレイン阻害剤を前記被験者に投与することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

前記式(Ⅰ)を有する化合物が、約50ナノモル未満のヒトB₂-プラジキニン受容体に対する標識化プラジキニンの結合との競合のための半最大阻害濃度(IC₅₀)を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

組成物が、更に、1つまたはそれ以上の界面活性剤、等張化剤、緩衝剤、塩、保存剤、共溶媒、及び、粘度構築剤を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

組成物が、エアロゾル、クリーム、ゲル、ピル、カプセル、シロップ、溶液、または経皮パッチの形態である、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

前記組成物の pH が約 5 未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

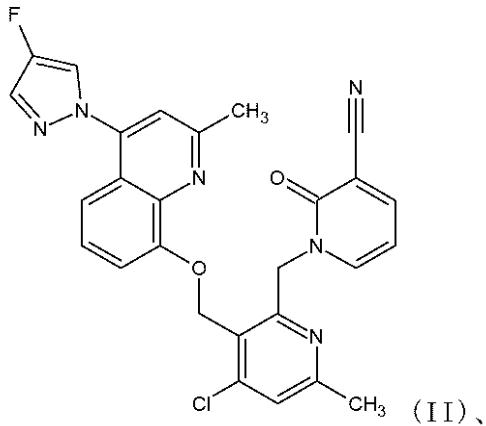
前記組成物の分子量が約650未満である、請求項1に記載の方法。

【請求項 1 2】

被験者におけるB₂-ブラジキニン受容体媒介の血管浮腫の治疗方法であつて、

式(II)を有する化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物を含む組成物の治療上有効な量を、それを必要とする前記被験者に投与することを含み、

【化 5 3】



それにより前記被験者の血漿の血管外溢出を低下させる、前記方法。

【請求項 1 3】

前記 B₂ - プラジキニン受容体媒介の血管浮腫は、遺伝性の血管浮腫（H A E）である、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項14】

前記組成物が、前記被験者に、経口的に、または舌下に投与される、請求項1-2に記載

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 15】

前記組成物が、前記式(II)を有する化合物約3.0mg/kgから、前記式(II)を有する化合物約35mg/kg用量を前記被験者に投与され、前記投与は、初回投与の後、約5時間から、約12時間内で繰り返される、請求項12に記載の方法。

【請求項 16】

前記方法が、更に、イカチバンド、エカラント、新鮮な凍結血漿、C1阻害剤、または、カリクレイン阻害剤を前記被験者に投与することを含む、請求項12に記載の方法。

【請求項 17】

B₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫の被験者における治療方法であって：
 11-(4-クロロ-3-((4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルキノリン-8-イル)オキシ)メチル)-6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル；
 (2E)-3-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-N-{2-[(2,4-ジクロロ-3-{[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシ]メチル}フェニル)(メチル)アミノ]-2-オキソエチル}プロパ-2-エンアミド；
 (2E)-3-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-N-{2-[(2,4-ジクロロ-3-{[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシ]メチル}フェニル)アミノ]-2-オキソエチル}プロパ-2-エンアミド；
 (2E)-N-{2-[(4-クロロ-2-シアノ-3-{[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシ]メチル}フェニル)(メチル)アミノ]-2-オキソエチル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパ-2-エンアミド；
 N-[4-クロロ-2-シアノ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-2-(エチルカルバモイルアミノ)-N-メチルアセトアミド；
 2-(4-アミノブチルカルバモイルアミノ)-N-[4-クロロ-2-シアノ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチルアセトアミド；
 4-[[2-[4-クロロ-2-シアノ-N-メチル-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]アニリノ]-2-オキソエチル]カルバモイルアミノ]ブタン酸；
 (E)-N-[2-[4-クロロ-2-シアノ-N-メチル-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]アニリノ]-2-オキソエチル]-3-(3-メトキシフェニル)プロパ-2-エンアミド；
 (E)-N-[2-[4-クロロ-2-シアノ-N-メチル-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]アニリノ]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパ-2-エンアミド；
 N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-2-[5-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1-メチルピロール-2-イル]-N-メチルアセトアミド；
 4-[(E)-3-[(Z)-3-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]プロパ-2-エニル]アミノ]-3-オキソプロパ-1-エニル]-N-メチルベンズアミド；
 (E)-N-[2-[2,4-ジクロロ-N-メチル-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]アニリノ]-2-オキソエチル]-3-フェニルプロパ-2-エンアミド塩酸塩；
 2-(5-ベンゾイル-1-メチルピロール-2-イル)-N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチルアセトアミド；
 (E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)-N-[2-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]アニリノ]-2-オキソエ

10

20

30

40

50

チル] プロパ-2-エンアミド；

N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチル-2-[1-メチル-5-(チオフェン-2-カルボニル)ピロール-2-イル]アセトアミド；

2-[5-(シクロヘキサンカルボニル)-1-メチルピロール-2-イル]-N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチルアセトアミド；

2-[5-(4-シアノベンゾイル)-1-メチルピロール-2-イル]-N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]アセトアミド；

2-[5-(4-シアノベンゾイル)-1H-ピロール-2-イル]-N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチルアセトアミド；

N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチル-2-[1-メチル-5-(2-フェニルアセチル)ピロール-2-イル]アセトアミド；

2-[5-(4-アミノベンゾイル)-1-メチルピロール-2-イル]-N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチルアセトアミド；

N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチル-3-[1-メチル-5-(ピリジン-3-カルボニル)ピロール-2-イル]プロパンアミド；

4-[(E)-3-[[2-[2,4-ジクロロ-N-メチル-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]アニリノ]-2-オキソエチル]アミノ]-3-オキソプロパ-1-エニル]-N-メチルベンズアミド；

(E)-3-(6-アセトアミドピリジン-3-イル)-N-[2-[2,4-ジクロロ-N-メチル-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]アニリノ]-2-オキソエチル]プロパ-2-エンアミド；

N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチル-3-[1-メチル-5-(チオフェン-2-カルボニル)ピロール-2-イル]プロパンアミド；

2-[5-(4-シアノベンゾイル)-1-メチルピロール-2-イル]-N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチルアセトアミド；

2-[5-(6-シアノピリジン-3-カルボニル)-1-メチルピロール-2-イル]-N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチルアセトアミド；

または、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、または溶媒和物；

を含む組成物の治療上有効な量をそれを必要とする被験者に投与することを含み、それにより、前記被験者の血漿の血管外溢出を低下させる、前記方法。

【請求項 18】

前記組成物が前記被験者に経口的に、または、舌下に投与される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

式(I)を有する化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物、及び、薬学的に許容可能な担体を治療上有効な量含む経口製剤であって、ここに、前記治療上有効な量は、前記経口製剤の約 0.001 重量% ~ 約 60 重量% の間であり、そして式(I)は、以下の通りである：

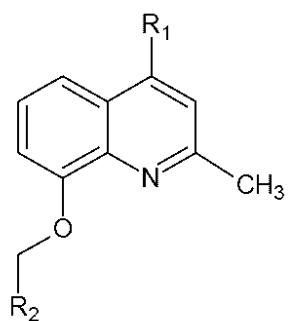
10

20

30

40

【化54】

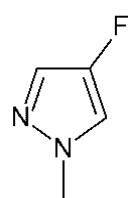


(I)、

10

ここに、R₁は、
H、または、

【化55】

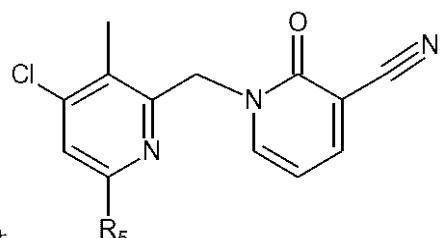
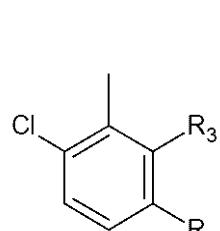


であり；

20

ここに、R₂は：

【化56】

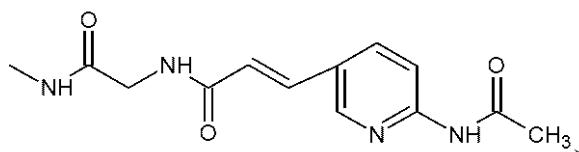
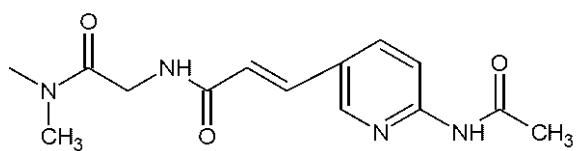


30

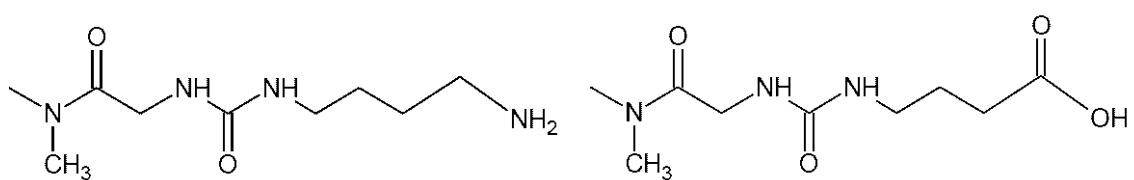
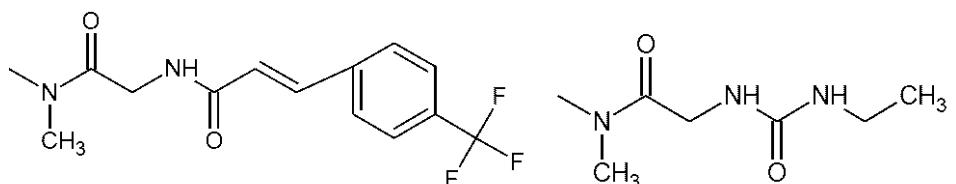
であり；

ここに、R₃は、Cl、または、CNであり；ここに、R₄は：

【化 5 7】

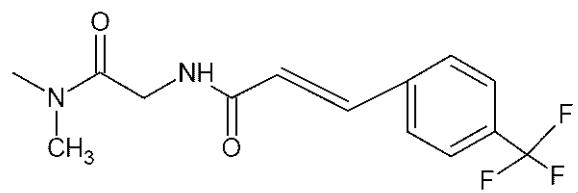
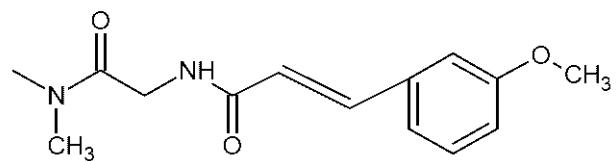


10

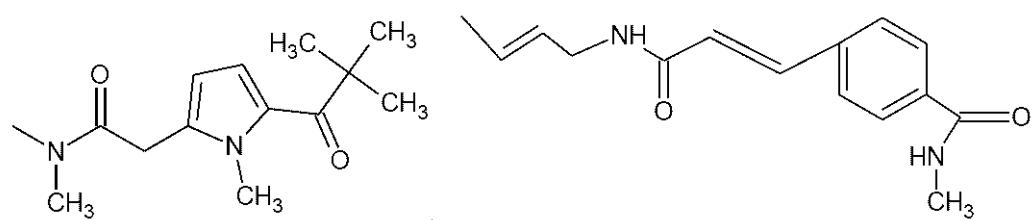


20

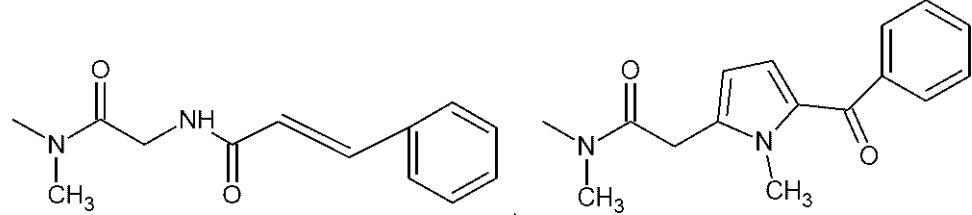
【化 5 8】



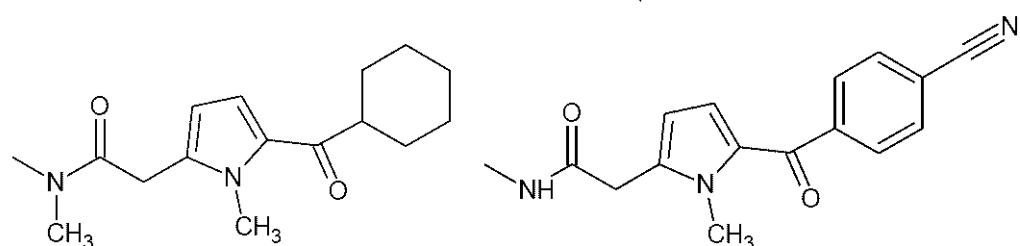
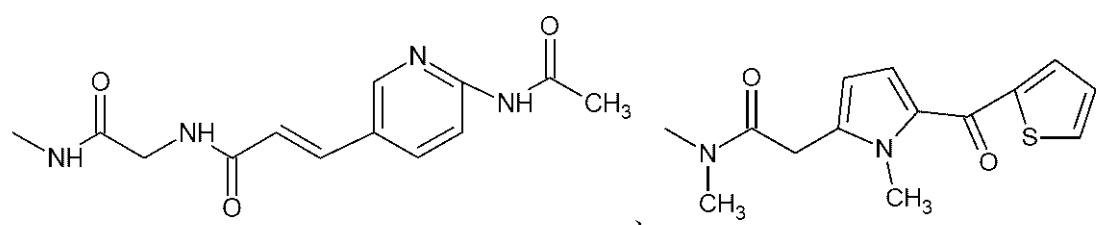
10



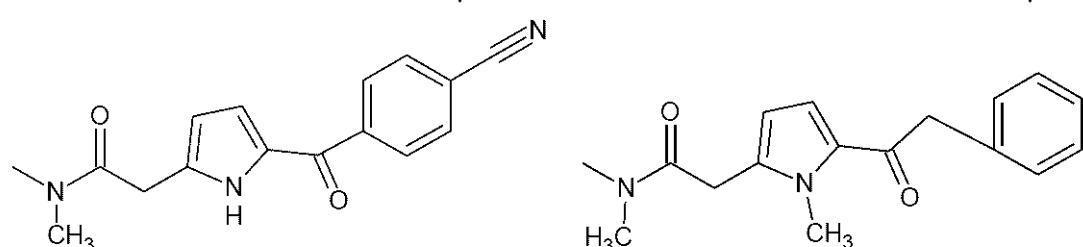
20



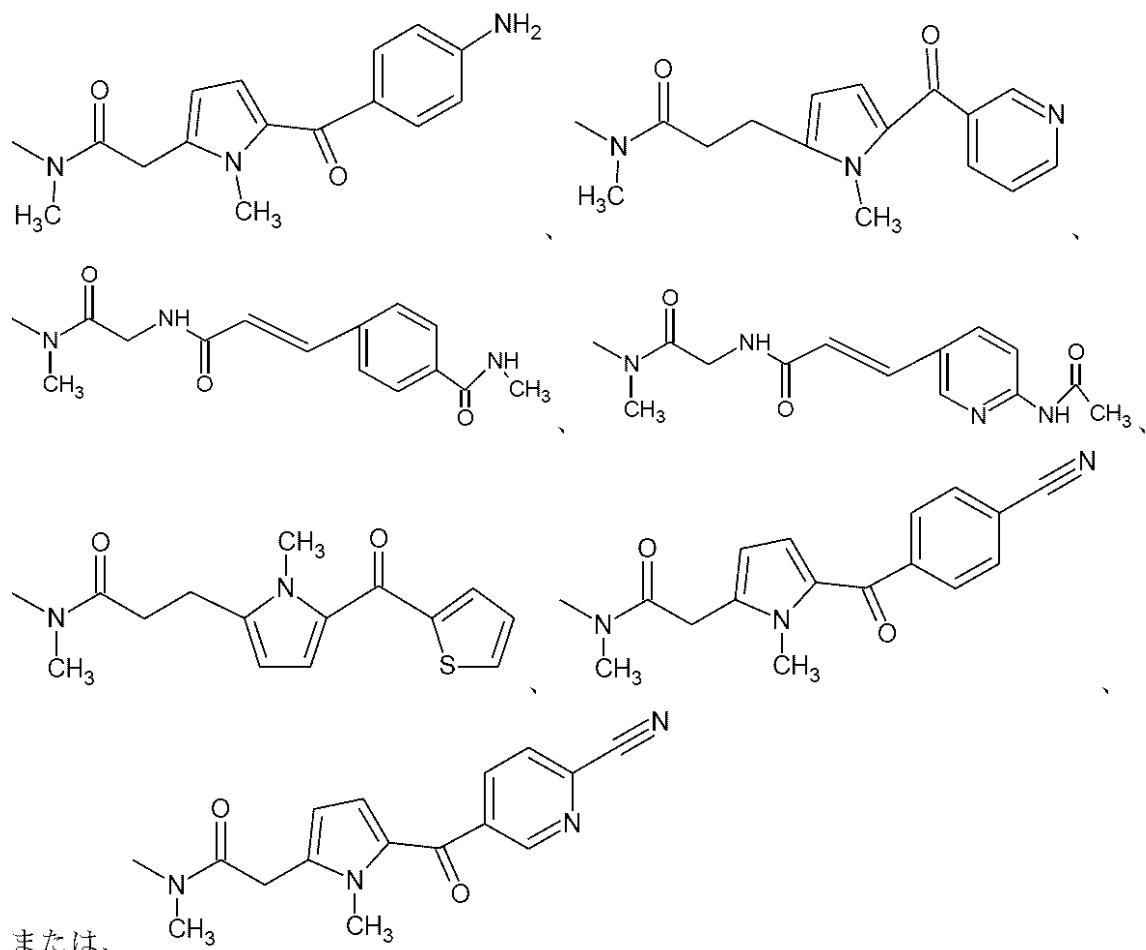
30



40



【化 5 9】



10

20

30

40

であり：及び

ここに、R₅ は、H、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、またはヘキシル基から成る群から選択される；

前記経口製剤。

【請求項 2 0】

ヒドロキシルプロピルメチルセルロースアセテート、スクシネートを更に含む、請求項 1 9 に記載の経口製剤。

【請求項 2 1】

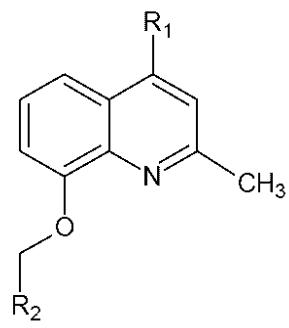
前記経口製剤が、スプレー乾燥分散体の形態である、請求項 1 9 に記載の経口製剤。

【請求項 2 2】

B₂-ブラジキニン受容体媒介の血管浮腫の治療、及び／または、予防のための薬剤の製造のための、式(I)を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは溶媒和物を含む組成物の使用であつて：

ここに、式(I)は、以下の通りである：

【化60】

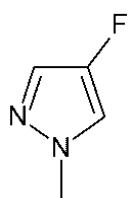


10

ここに、R₁は：

H、または

【化61】

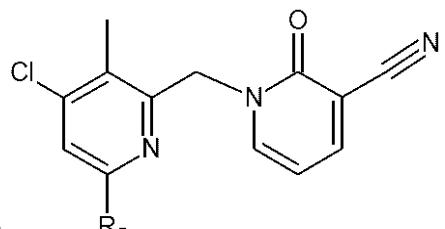
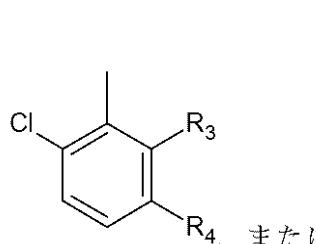


20

であり；

ここに、R₂は：

【化62】

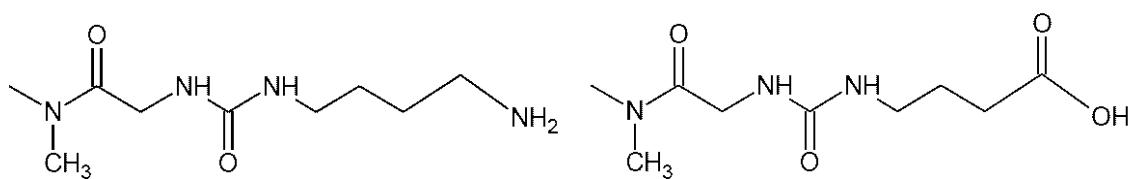
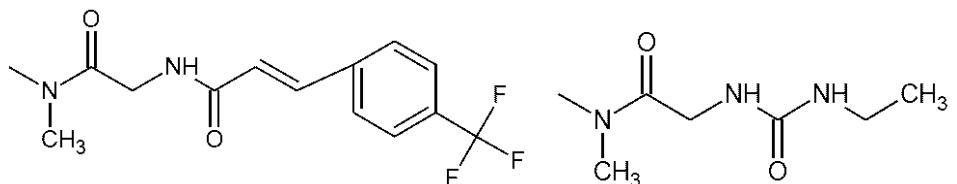
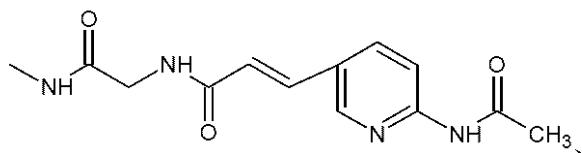
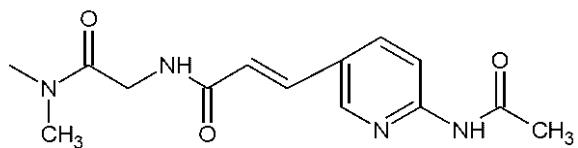


30

であり；

ここに、R₃は、C1、または、CNであり；ここに、R₄は：

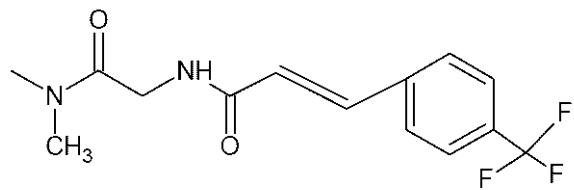
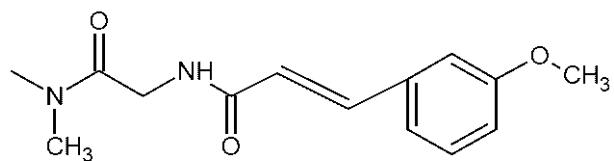
【化 6 3】



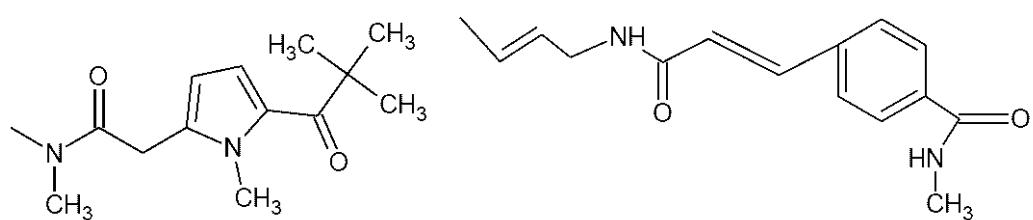
10

20

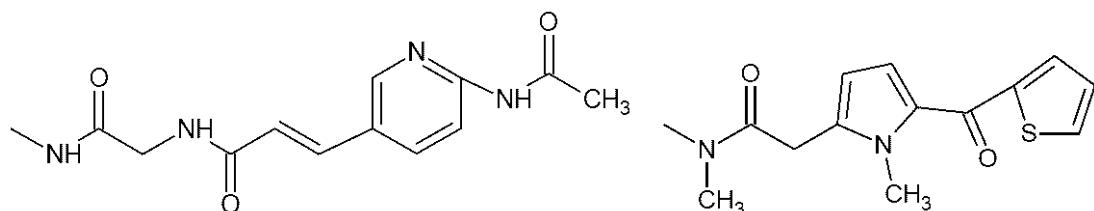
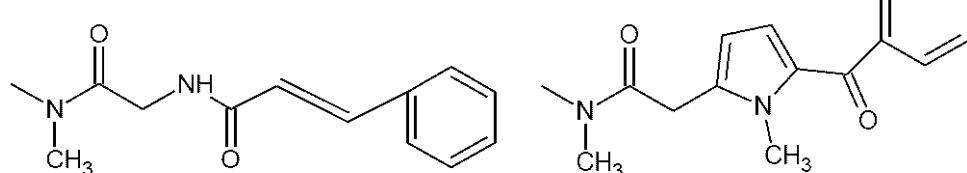
【化 6 4】



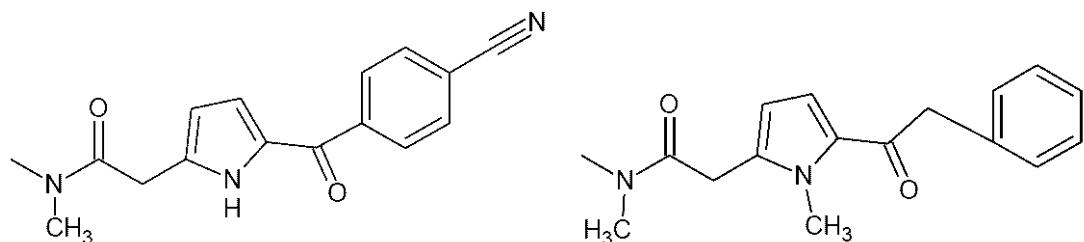
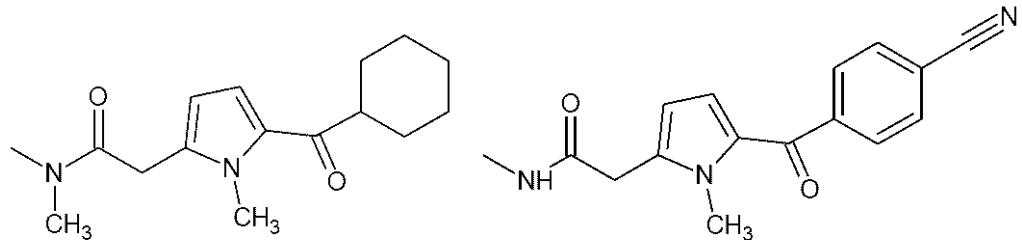
10



20

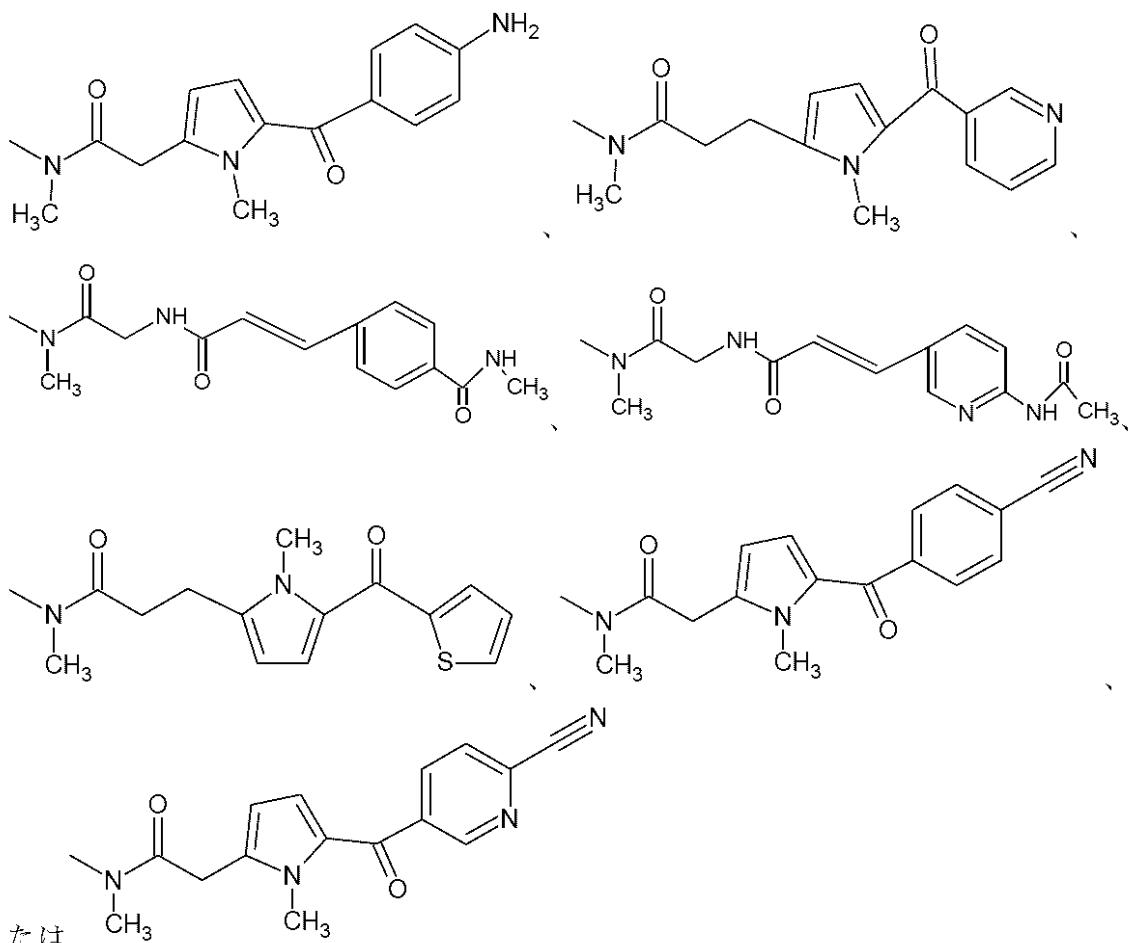


30



40

【化 6 5】



であり；及び

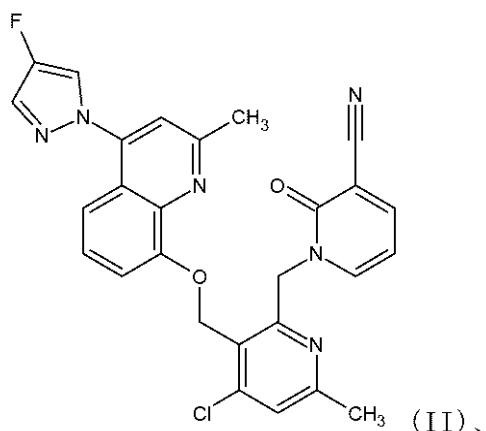
ここに、R₅は、H、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、または、ヘキシリル基から成る群から選択される；

前記組成物の使用。

【請求項 2 3】

式(II)を有する化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物、及び、薬学的に許容可能な担体を治療上有効な量含む経口製剤であって、ここに、前記治療上有効な量は、前記経口製剤の約0.001重量%～約6.0重量%の間であり、そして式(II)は、以下の通りである：

【化 6 6】



前記経口製剤。

【請求項 2 4】

ヒドロキシルプロピルメチルセルロースアセテート、スクシネートを更に含む、請求項 2 3 に記載の経口製剤。

【請求項 2 5】

前記経口製剤がスプレー乾燥分散体の形態である、請求項 2 3 に記載の経口製剤。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】****関連出願の相互参照**

本出願は、2013年3月14日出願の米国特許仮出願第61/786126号の利益を主張し、その出願日に依存する。全ての開示は、参照することにより、本明細書に導入したものとする。

配列リスト**【0 0 0 2】**

本出願は ASC II フォーマットで電子的に提出され、それにより参照することで、本明細書にその全体を導入した配列表を含んでいる。2014年3月11日に創造された該 ASC II コピーは、0138.0001-PCT_SL.txt と命名し、サイズは 494 バイトである。

【背景技術】**【0 0 0 3】**

遺伝性血管浮腫 (HAE) は稀な潜在的に生命を脅かす遺伝的状態である。HAE の症候には、手、足、顔、腸壁や気道を含む、体の様々な部分での浮腫 (むくみ) の発症が含まれる。大半の HAE 患者 (タイプ I 及びタイプ II の HAE 患者) は、血液タンパク質、C1 エステラーゼ阻害剤 (C1-INH) を制御する遺伝子に欠陥がある。遺伝子欠陥は、不適切な (タイプ I の HAE)、または非機能 (タイプ II の HAE) の C1-INH タンパク質のいずれかの産生をもたらす。I 型及び II 型 HAE を引き起こす C1 阻害剤に関連する遺伝子欠陥は、常染色体優性である。しかし、HAE の家族歴がないことは、HAE の診断を除外するものではない。HAE の 20% は、受胎時の C1 阻害剤遺伝子の自然突然変異を受けた患者からもたらされることが報告されている。

【0 0 0 4】

通常の C1-INH タンパク質は、疾患との戦い、炎症応答、及び、凝固に関与する血液ベースのシステムの複雑な生化学的相互作用を調節するのに役立つ。欠陥 C1-INH タンパク質が十分にその調節機能を実行しないため、生化学的不均衡が発生し、それによって浮腫を起こし、周辺組織に流体を解放するために毛細血管を誘発する不要なペプチドを産生することができる。

【0 0 0 5】

不安、ストレス、軽度の外傷、手術や疾患が引金を引くとして引用されるが、HAE のほとんどの発作は、自然に発生する。治療しない場合、平均的な HAE 発作は、24 時間から 72 時間持続するが、一部の残留した腫れは、最大 3 日、または、それ以上の間、持続することができる。四肢の腫れは苦痛であり、浮腫の場所に応じて衰弱させ得る。顔、及び / または、喉に伴う発作は、喉の腫れが気道を閉じ、窒息死につながり得るので、医学的に緊急事態であると考えられる。腹部発作は、激痛、吐き気、嘔吐、脱水、及び、水様の下痢を引き起こす。更に、腹部発作は、外科的腹症を模倣し得、そして多くの患者に、不必要的探索的手術を実施することになる。

【0 0 0 6】

C1 阻害剤の欠陥は、血管作用性ペプチドであるブラジキニンの産生を導く血漿カリクレインの活性化を可能にする。ブラジキニン (BK) は、しばしば外傷に応答して、組織内に局所的に形成される血管作用性ノナペプチド、H-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH (SEQ ID NO: 1) である。

BK 受容体の 2 つのタイプが、哺乳類で B1 及び B2 と認識される。B₂-ブラジキニン

10

20

30

40

50

受容体媒介のB₂Kの作用は、血管透過性の増加、炎症応答や痛みの変調、及び血管作用効果（血管拡張、血管収縮）の誘導などの重要な生理機能である。余剰ブジキニンは、腫脹、発赤、発熱、及び痛みなどの炎症をもたらす。

【0007】

ブジキニンは、血管透過性の増大、血管拡張、及び内臓平滑筋の収縮を引き起こし、HAEの臨床症候に原因がある。したがって、誘発因子の後、C1-INHの定量的、または、定性的な欠陥は、ブジキニン産生の不適切な規制や血管透過性の増大につながる。流体の血管外漏出は、非搔痒性の浮腫につながる。高分子量キニノーゲンが尽きると、ブジキニンが分解し、浮腫が沈静し始め、流体は、リンパ系によって吸収される。

【0008】

ペプチド及びB₂-ブジキニン受容体の非ペプチド拮抗薬は、当技術分野において説明されている。フィラジル（登録商標）（イカチバント注射液）は、B₂-ブジキニン受容体の選択的かつ特異的拮抗薬であり、及びC1-エステラーゼ阻害剤欠損症の成人におけるHAEの急性発作を治療するために使用される10個のアミノ酸から成るペプチド模倣薬である。エカランチド（商品名：カルビトール（登録商標）、治験名：DX-88）は、HAEの急性発作の治療のために使用される薬物である。それは、タンパク質カリクレインの阻害剤であり、60個のアミノ酸のポリペプチドである。また、精製された（C1INHRP）、または組換え（rhC1INH）ヒトC1阻害剤は、HAEの急性発作の治療に使用してきた。

【0009】

現在の治療に欠陥がある。C1阻害剤の置換産物は、使用前に再構成する必要があり、静脈内投与される。C1阻害剤産物による予防的治療は、週に2回の静脈内投与を必要とし、~50%の発作を防ぐのみである。アンドロゲンは予防のため使用されるが、しかしそこに長期的な副作用があり、それらは、女性と小児患者には薦められない。エカランチド：急性HAE発作のための皮下（SC）治療は、過敏症の文書化されたリスクを有しており、病院内の医療専門家によって管理されなければならない。HAEの急性発作時に皮下自己投与のために、米国で承認されているイカチバントは、注射部位反応を生成する。

【0010】

B₂-ブジキニン受容体媒介の血管浮腫を治療する方法は望ましい。小分子であるB₂-ブジキニン受容体の拮抗薬を用いた治療法が注目されている。また、B₂-ブジキニン受容体媒介の血管浮腫を治療するための経口療法が望ましい。

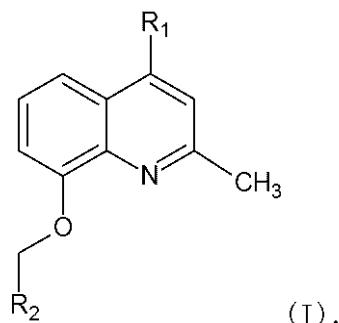
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

ある実施形態は、式(I)を有する化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物を含む組成物の治療上有効な量を、それを必要とする被験者に投与することを含む、B₂-ブジキニン受容体媒介の血管浮腫を被験者に治療する方法を示し、ここに被験者での血漿溢出は、化合物、または、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、または、溶媒和物の投与の際に減少し、式Iは以下の通りである：

【化1】



10

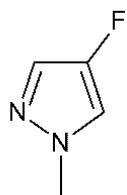
20

30

40

50

ここに R_1 は：
H、または、
【化2】

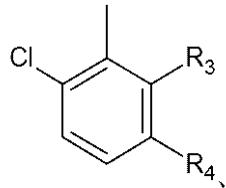


であり；

10

ここに R_2 は：
【化 3】

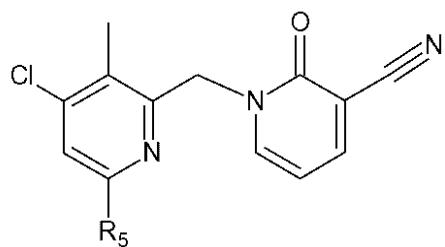
【化3】



または、

20

【化 4】



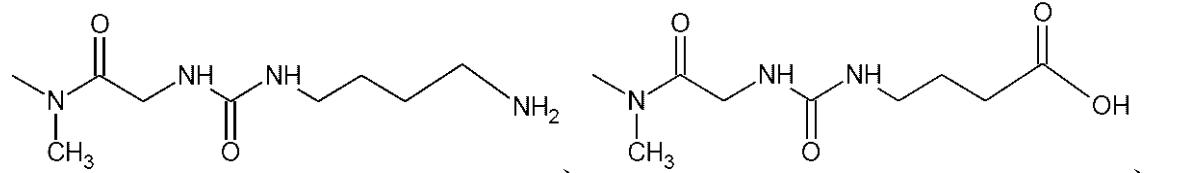
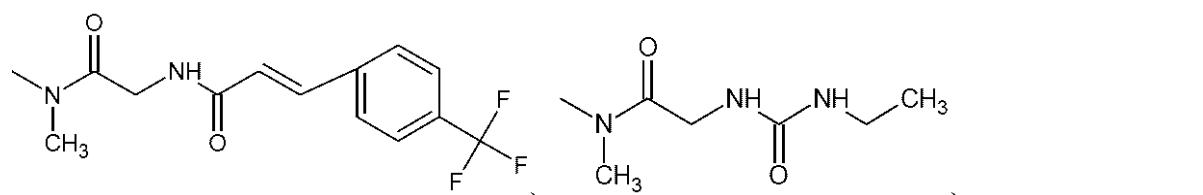
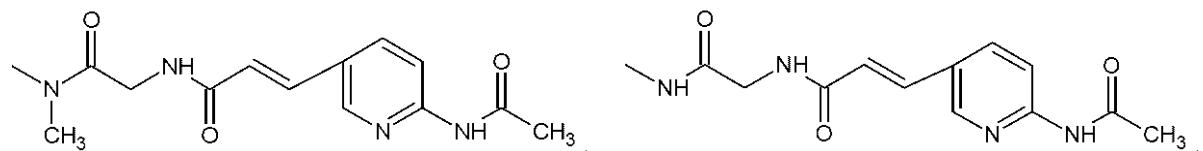
であり；

30

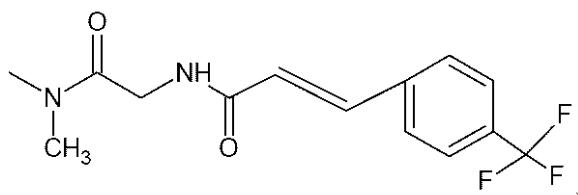
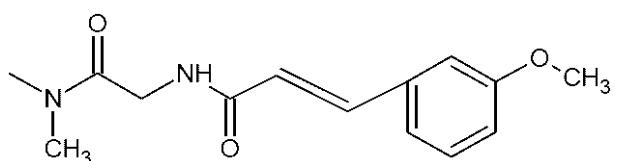
ここに、 R_3 は、C1 または CN であり；

ここに、 R_4 は：

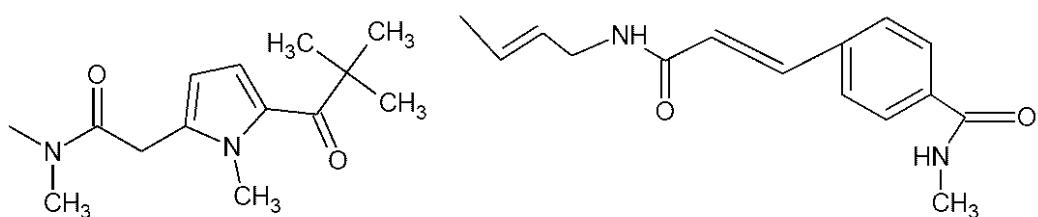
【化 5】



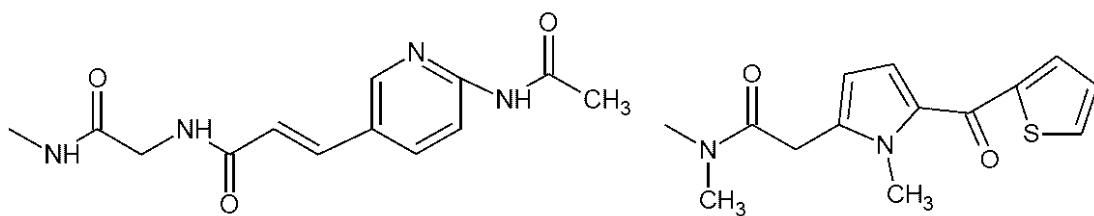
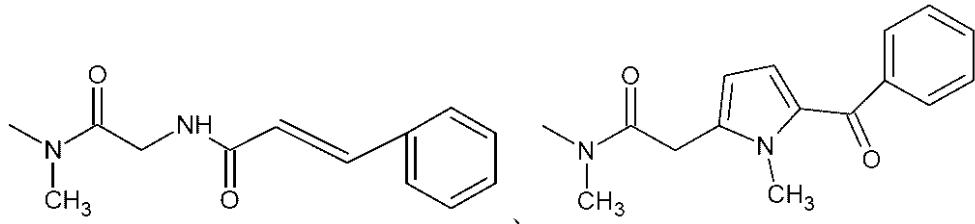
【化 6】



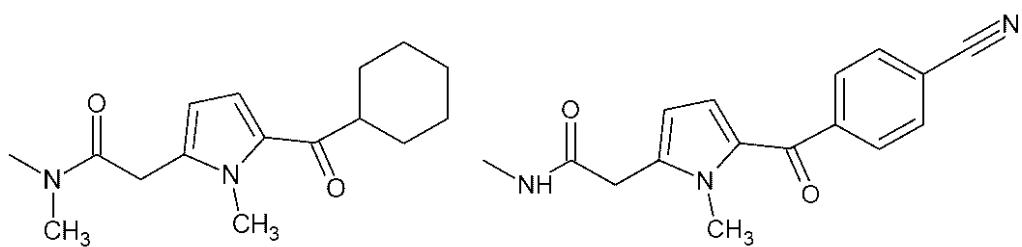
10



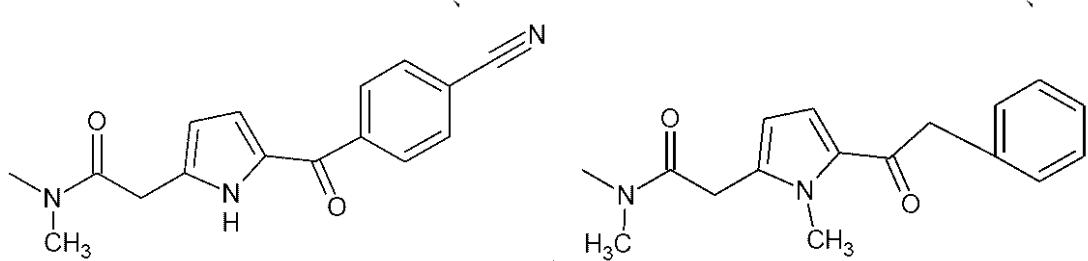
20



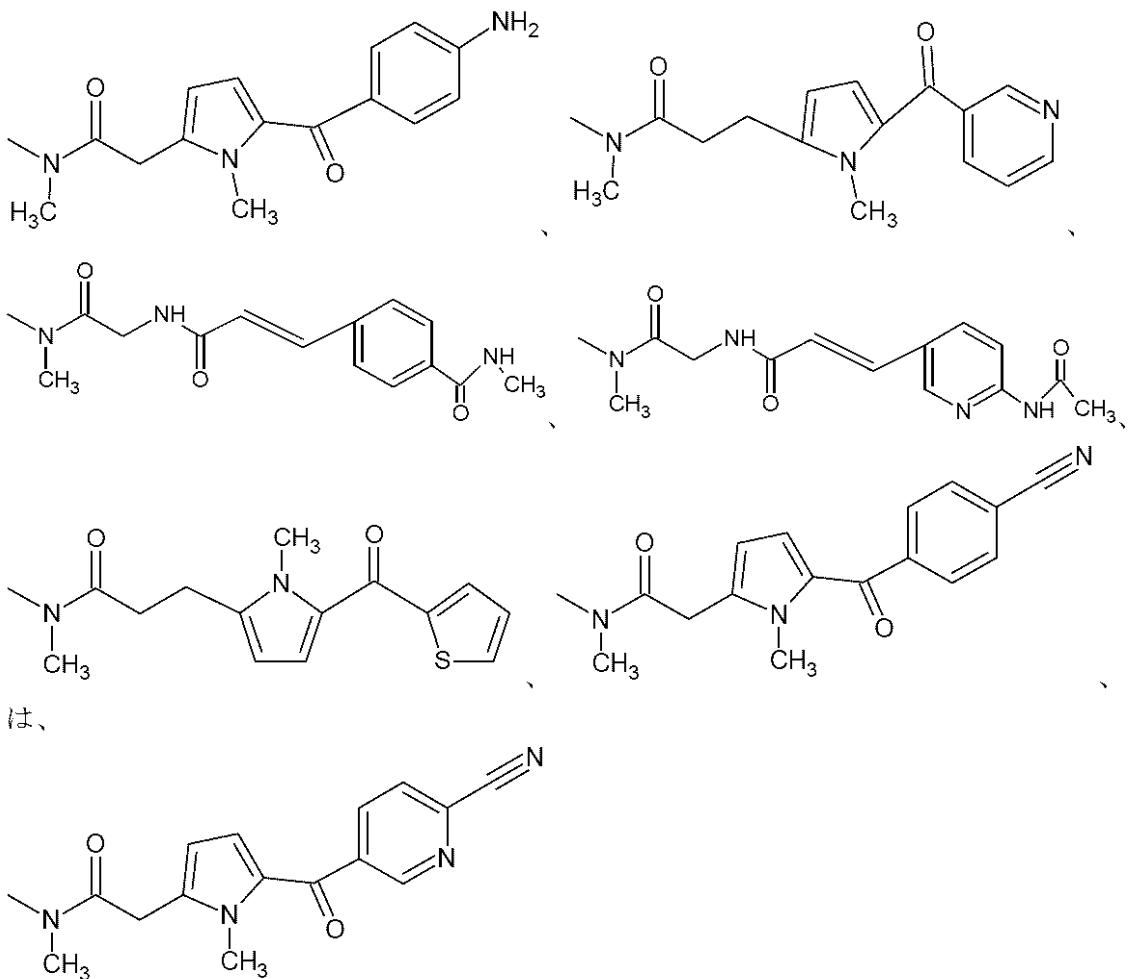
30



40



【化 7】



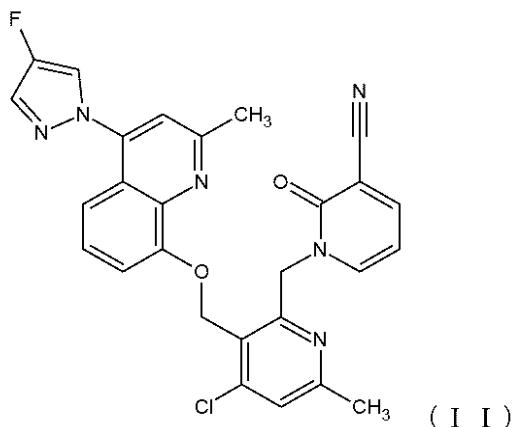
であり；及び

ここに、R₅は、H、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、若しくは、ヘキシリル基から成る群から選択される。 30

【 0 0 1 2 】

幾つかの実施形態は、被験者において、式（II）を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは溶媒和物を含む組成物の治療上有効な量を、それを必要とする被験者に投与することを含む、B₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫を治療する方法を示している：

【化 8】



【 0 0 1 3 】

それにより、被験者の血漿溢出を減少させる。

【0014】

実施形態は、以下：

【0015】

11 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル；

【0016】

(2 E) - 3 - [6 - (アセチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - N - { 2 - [(2 , 4 - ジクロロ - 3 - { [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ] メチル } フェニル) (メチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } プロパ - 2 - エンアミド；

10

【0017】

(2 E) - 3 - [6 - (アセチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - N - { 2 - [(2 , 4 - ジクロロ - 3 - { [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ] メチル } フェニル) アミノ] - 2 - オキソエチル } プロパ - 2 - エンアミド；

【0018】

(2 E) - N - { 2 - [(4 - クロロ - 2 - シアノ - 3 - { [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ] メチル } フェニル) (メチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパ - 2 - エンアミド；

20

【0019】

N - [4 - クロロ - 2 - シアノ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - 2 - (エチルカルバモイルアミノ) - N - メチルアセトアミド；

【0020】

2 - (4 - アミノブチルカルバモイルアミノ) - N - [4 - クロロ - 2 - シアノ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メチルアセトアミド；

【0021】

4 - [[2 - [4 - クロロ - 2 - シアノ - N - メチル - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] アニリノ] - 2 - オキソエチル] カルバモイルアミノ] ブタン酸；

30

【0022】

(E) - N - [2 - [4 - クロロ - 2 - シアノ - N - メチル - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] アニリノ] - 2 - オキソエチル] - 3 - (3 - メトキシフェニル) プロパ - 2 - エンアミド；

【0023】

(E) - N - [2 - [4 - クロロ - 2 - シアノ - N - メチル - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] アニリノ] - 2 - オキソエチル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパ - 2 - エンアミド；

【0024】

N - [2 , 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - 2 - [5 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 - メチルピロール - 2 - イル] - N - メチルアセトアミド；

40

【0025】

4 - [(E) - 3 - [[(Z) - 3 - [2 , 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] プロパ - 2 - エニル] アミノ] - 3 - オキソプロパ - 1 - エニル] - N - メチルベンズアミド；

【0026】

(E) - N - [2 - [2 , 4 - ジクロロ - N - メチル - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] アニリノ] - 2 - オキソエチル] - 3 - フェニルプロパ - 2 - エンアミド塩酸塩；

50

【0027】

2 - (5 - ベンゾイル - 1 - メチルピロール - 2 - イル) - N - [2, 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メチルアセトアミド;

【0028】

(E) - 3 - (6 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) - N - [2 - [2, 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] アニリノ] - 2 - オキソエチル] プロパ - 2 - エンアミド;

【0029】

N - [2, 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メチル - 2 - [1 - メチル - 5 - (チオフェン - 2 - カルボニル) ピロール - 2 - イル] アセトアミド;

【0030】

2 - [5 - (シクロヘキサンカルボニル) - 1 - メチルピロール - 2 - イル] - N - [2, 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メチルアセトアミド;

【0031】

2 - [5 - (4 - シアノベンゾイル) - 1 - メチルピロール - 2 - イル] - N - [2, 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] アセトアミド;

【0032】

2 - [5 - (4 - シアノベンゾイル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - N - [2, 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メチルアセトアミド;

【0033】

N - [2, 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メチル - 2 - [1 - メチル - 5 - (2 - フェニルアセチル) ピロール - 2 - イル] アセトアミド;

【0034】

2 - [5 - (4 - アミノベンゾイル) - 1 - メチルピロール - 2 - イル] - N - [2, 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メチルアセトアミド;

【0035】

N - [2, 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メチル - 3 - [1 - メチル - 5 - (ピリジン - 3 - カルボニル) ピロール - 2 - イル] プロパンアミド;

【0036】

4 - [(E) - 3 - [(2 - [2, 4 - ジクロロ - N - メチル - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] アニリノ] - 2 - オキソエチル] アミノ] - 3 - オキソプロパ - 1 - エニル] - N - メチルベンズアミド;

【0037】

(E) - 3 - (6 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) - N - [2 - [2, 4 - ジクロロ - N - メチル - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] アニリノ] - 2 - オキソエチル] プロパ - 2 - エンアミド;

【0038】

N - [2, 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メチル - 3 - [1 - メチル - 5 - (チオフェン - 2 - カルボニル) ピロール - 2 - イル] プロパンアミド;

【0039】

2 - [5 - (4 - シアノベンゾイル) - 1 - メチルピロール - 2 - イル] - N - [2,

10

20

30

40

50

4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メチルアセトアミド；

【 0 0 4 0 】

2 - [5 - (6 - シアノピリジン - 3 - カルボニル) - 1 - メチルピロール - 2 - イル] - N - [2 , 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メチルアセトアミド；

【 0 0 4 1 】

または、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは溶媒和物を含む組成物の治療上有効な量をそれを必要とする被験者に投与することを含む、被験者において、B₂ - ブラジキニン受容体媒介の血管浮腫を治療する方法を示し、それにより、被験者の血漿の溢出を低下させる。

10

【 0 0 4 2 】

ある実施形態は、式(I)または(II)を有する化合物、若しくは、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは溶媒和物の治療上有効な量、及び、薬学的に許容可能な担体を含む経口製剤を示し、ここに治療上有効な量は、経口製剤の約 0 . 0 0 1 重量% ~ 約 6 0 重量% の間である。

【 0 0 4 3 】

ある実施形態は、B₂ - ブラジキニン受容体媒介の血管浮腫の治療、及び / または、阻害のための薬剤の製造用に、式(I)または(II)を有する化合物、若しくは、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは溶媒和物を含む組成物の使用を示している。

20

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 4 】

【 図 1 - 1 】 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (J S M 1 9 3 8 / H G T 3 7 1 1) のための合成スキームを図示する。

【 図 1 - 2 】 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (J S M 1 9 3 8 / H G T 3 7 1 1) のための合成スキームを図示する。

30

【 図 2 】 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (J S M 1 9 3 8 / H G T 3 7 1 1) の静脈内投与後の、C 5 7 B L / 6 J (野生タイプ) のマウス組織のエバנסブルー濃度 (μ g / mg) \pm SEM (平均の標準誤差) を示すグラフである。 * ピヒクル ($p < 0 . 0 5$ 、対照群に対する多重比較を有する、 Kruskal - Wallis One Way ANOVA (Dunn の方法) 、 $n = 8$) インサートに対する有意差は、単一動物の値の分布を示している。

【 図 3 】 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (J S M 1 9 3 8 / H G T 3 7 1 1) の経口投与後の、C 5 7 B L / 6 J (野生タイプ) のマウス組織のエバنسブルー濃度 (μ g / mg) \pm SEM (平均の標準誤差) を示すグラフである。 ** ピヒクルに対する有意差 : $p < 0 . 0 5$ 、 (Mann - Whitney Rank Sum 検定) ; J S M 1 1 9 3 8 = H G T 3 7 1 1 = 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル。

40

【 図 4 】 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 -

50

イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (J S M 1 9 3 8 / H G T 3 7 1 1) の経口投与後の、 C 1 - I N H マウスにおける膀胱抽出物のエバンスブルー濃度 (m g / m L) \pm S E M を示すグラフである。

【図 5】 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (J S M 1 9 3 8 / H G T 3 7 1 1) の経口投与後の C 1 - I N H K O (ノックアウト) マウスの膀胱抽出物のエバンスブルー濃度 (m g / m L) \pm S E M を示すグラフである。

【図 6】ヒト臍帯静脈分析における、 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (J S M 1 9 3 8 / H G T 3 7 1 1) の生体外での効率の結果を示すグラフである。

【図 7】 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (H G T 3 7 1 1) を雌 C D - 1 マウスに経口投与した後の、平均血漿濃度対時間を示すグラフである。

【図 8 - 1】雄及び雌の W i s t a r 及び S p r a g u e - D a w l e y ラット (処方 1 - 最高 ; 処方 2 - 最低) に、 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (H G T 3 7 1 1) を経口投与した後の平均血漿濃度対時間を示すグラフである (処方 1 : 上部、 処方 2 : 下部) 。

【図 8 - 2】雄及び雌の W i s t a r 及び S p r a g u e - D a w l e y ラット (処方 1 - 最高 ; 処方 2 - 最低) に、 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (H G T 3 7 1 1) を経口投与した後の平均血漿濃度対時間を示すグラフである (処方 1 : 上部、 処方 2 : 下部) 。

【図 9】雌 Y u c a t a n ミニブタに 1 0 m g / k g の割合で、 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (H G T 3 7 1 1) を経口投与した後、個々の血漿濃度 (n g / m L) 対時間を示すグラフである。 (これは後のグラフで交換する必要がある)

【図 1 0】マウス、ラット、ミニブタ、及びヒト肝細胞で 4 時間培養した H G T 3 7 1 1 の代表的なクロマトグラムを示す。 * H G T 3 7 1 1 (J S M 1 1 9 3 8) の H P L C 保持時間は、 3 5 分であった。

【図 1 1】 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリルの代謝物の構造を図示する。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 4 5 】

ある実施形態は、 8 - (ヘテロアリールメトキシ) キノリンまたは 8 - (アリールメトキシ) キノリン、若しくは、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物を含む組成物の治療上有効な量を投与することにより、 B ₂ - プラジキニン受容体媒介の血管浮腫 (例えは、遺伝性血管浮腫など) を治療する方法を示す。これらの化

10

20

30

40

50

合物は、B₂-プラジキニン受容体の選択モジュレーター（例えば、拮抗薬）として作用することができ、それらが投与された後、被験者において、血漿の血管外溢出の低下をもたらすことができる。

【0046】

本明細書に提供される、B₂-プラジキニン受容体モジュレーター（例えば、拮抗薬）は、ヒトB₂-プラジキニン受容体（即ち、約5マイクロモル未満のヒトB₂-プラジキニン受容体と標識化プラジキニン（BK）との結合の競合のための阻害定数（IC₅₀））に対する高い活性、または、ヒトB₂-プラジキニン受容体に関する非常に高い活性（即ち、約50ナノモル未満のヒトB₂-プラジキニン受容体と標識化BKとの結合の競合のためのIC₅₀）を示すことができる。ある実施形態において、このようなモジュレーターは、ヒト以外の種、例えば、ラット、マウス、スナネズミ、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、またはカニクイザルのB₂-プラジキニン受容体に関する、高い活性を提示する。

10

【0047】

B₂-プラジキニン受容体モジュレーターの活性は、適切な生体外分析を用いて評価することができる。例えば、B₂-プラジキニン受容体に対するモジュレーターのIC₅₀値は、放射性リガンド結合分析を介して測定できる。本明細書で提供される、B₂-プラジキニン受容体に対するB₂-プラジキニン受容体モジュレーターの阻害効果は、例えば、カルシウム動員分析により測定できる。B₂-プラジキニン受容体モジュレーターは、上記の分析において、約5マイクロモルまたはそれ以下、約500nMまたはそれ以下、約50nMまたはそれ以下、約10nMまたはそれ以下、または約1ナノモルまたはそれ以下のIC₅₀（半最大阻害濃度）を有することができる。実施形態において、式（I）または（II）を有する化合物は、ヒトB₂-プラジキニン受容体に対する標識化プラジキニンの結合の競合に対する半最大阻害濃度（IC₅₀）が、B₂-プラジキニン受容体に対して約50ナノモル未満、約10ナノモル未満、または約5ナノモル未満を有することができる。

20

【0048】

ある実施形態は、本明細書に記載の通り、生理学的に許容可能な担体または賦形剤と組み合わせて、少なくとも1つのB₂-プラジキニン受容体モジュレーターを含む薬学的組成物を投与することを含む。また、そのような薬学的組成物を調製する方法も提供する。このような組成物は、B₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫（例えば、HAE）の治療に有用であり得る。

30

【0049】

化合物は、一般的に、標準的命名法を用いて本明細書に記載される。不斉中心を有する化合物に対しては、（特に指示のない限り）光学異性体及びその混合物の全てが含まれると理解すべきである。2つまたはそれ以上の不斉元素を有する化合物も、また、ジアステレオマーの混合物として存在し得る。更に、炭素-炭素二重結合を有する化合物は、Z-、及び、E-形態で存在でき、化合物の全ての異性形体は、特に指示のない限り、実施形態に含まれる。化合物が種々の互変異性形体で存在する場合、列挙した化合物は、いずれか1つの特定の互変異性体に限定されるものではなく、むしろ全ての互変異性体形を包含することを意図する。列挙した化合物は、更に、1つまたはそれ以上の原子が、同位体（即ち、原子番号が同じで、質量数が異なる原子）で置換された化合物を包含することを意図する。限定するものでなく、一般例として、水素の同位体は、三重水素、及び重水素を含み、炭素の同位体は、¹¹C、¹³C、及び¹⁴Cを含む。

40

【0050】

本明細書に提供される1つまたはそれ以上の立体中心を有する式による化合物は、少なくとも50%のエナンチオマ過剰率を有する。例えば、そのような化合物は、少なくとも60%、70%、80%、85%、90%、95%、または98%のエナンチオマ過剰率を有し得る。化合物の幾つかの実施形態は、少なくとも99%のエナンチオマ過剰率を有する。単一のエナンチオマ（光学活性体）は、不斉合成により、光学的に純粋な前駆体か

50

らの合成、または、ラセミ体の分割により得ることは明らかであろう。ラセミ体の分割は、例えば、分割剤の存在下での結晶化、または、例えば、キラルHPLCカラムを用いたクロマトグラフィーなどの従来法により達成することができる。

【0051】

ある化合物は、変数（例えば、R₁ ~ R₉）を含む一般式を使用して本明細書に記載される。特に指示のない限り、そのような式中の各変数は、他のあらゆる変数より独立して定義され、式中に2回以上出現する任意の変数は、各々の発生時で独立して定義される。それ故、例えば、基が0~2個のR^{*}で置換されていることが示される場合、基は無置換、または2個までのR^{*}基で置換され得る。各々の発生時でのR^{*}は、R^{*}の定義から独立して選択される。また、置換基、及び/または、変数の組み合わせは、そのような組み合わせが、安定化合物（即ち、分離でき、特徴評価でき、及び生物学的活性を試験できる化合物）をもたらす場合にのみ許容される。

10

【0052】

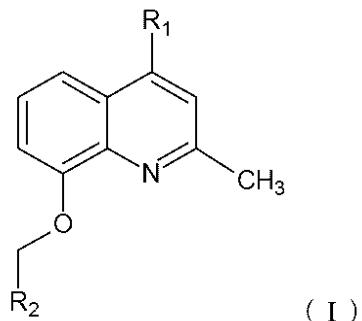
本明細書で使用する用語、「8-(アリールメトキシ)キノリン」、及び、「8-(ヘテロアリールメトキシ)キノリン」は、（下記に記載の）本明細書に提供される式（I）または（II）の化合物、並びに、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、及び溶媒和物を参照する。そのような化合物は、指示する通りに更に置換できることは明らかであろう。

20

【0053】

式（I）は、以下に示す通りである：

【化9】



30

【0054】

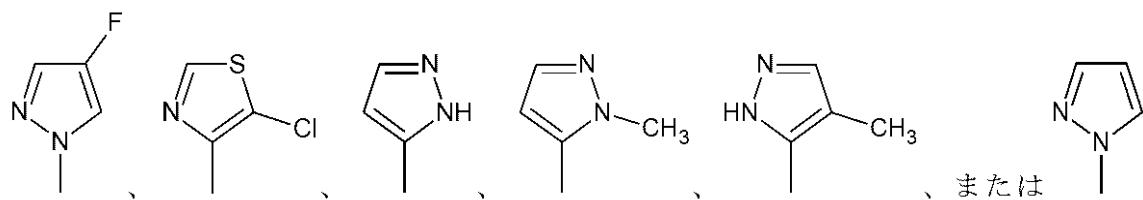
R₁は、水素；場合により置換されるアルキル；場合により置換されるアルケニル；各々独立して、N、O、または、Sから選択される1~3個のヘテロ原子を有する5員環ヘテロシクロアルキル；または、シクロアルキルであり得るが、ここに、該5員環ヘテロシクロアルキル、または、シクロアルキルは、ハロゲン原子、酸素原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、メルカプト、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、またはヘテロアラルキル；または、各々独立してN、O、若しくは、Sから選択される1~4個のヘテロ原子を有する5員環ヘテロアリールから各々独立して選択される、0個~3個の置換基で置換でき；ここに、該5員環ヘテロアリールは、ハロゲン原子、酸素原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、メルカプト、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、場合により置換されるアリール、または、場合により置換されるヘテロアリールから各々独立して選択される0~3個の置換基で置換される。

40

【0055】

ある実施形態において、R₁は、H、C₁-C₆アルキル（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、またはヘキシル基）、

【化10】



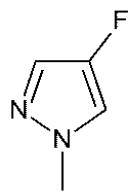
であり得る。

【0056】

10

幾つかの実施形態において、R₁は、H、または、

【化11】



であり得る。

【0057】

20

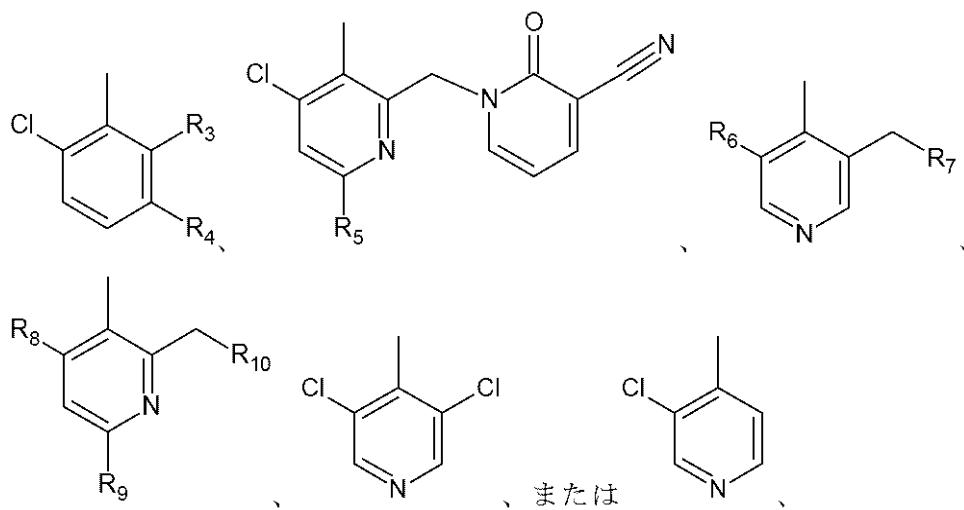
実施形態において、R₂は、6員環アリール、または、6員環ヘテロアリールであり得、ここに、6員環ヘテロアリールは、1個の窒素原子を含む。6員環アリール、または、6員環ヘテロアリールは、ハロゲン原子、酸素原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、メルカブト、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、及び、ヘテロアラルキルから各々独立して選択される1～3個の置換基で置換できる。

【0058】

ある実施形態において、R₂は：

【化12】

30



であり得る。

【0059】

40

R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、及び、R₁₀は、ハロゲン原子、酸素原子、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、メルカブト、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、及びヘテ

50

ロアラルキルから各々独立して選択することができ、及び、R₃も、また、幾つかの実施形態において、Hから選択できる。

【0060】

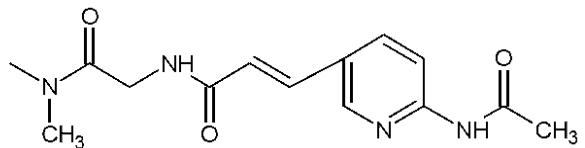
幾つかの実施形態において、R₃は、ハロゲン原子(C1など)、CN、または、Hであり得る。ある実施形態において、R₃は、C1、または、CNであり得る。R₅は、ある実施形態において、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、またはヘキシル基であり得る。ある実施形態において、R₅は、メチル基である。R₆は、ある実施形態において、ハロゲン原子(C1など)、または、C₁-C₆アルキル(CH₃など)であり得る。

【0061】

R₄は、ある実施形態において、式：

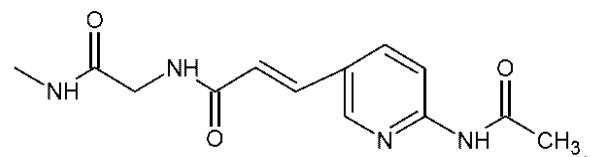
【0062】

【化13】



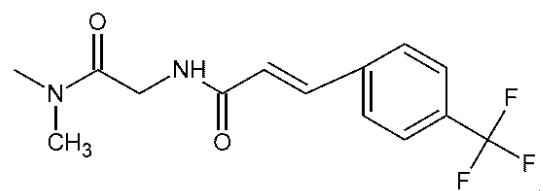
【0063】

【化14】



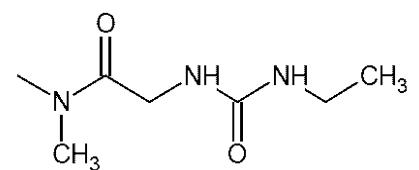
【0064】

【化15】



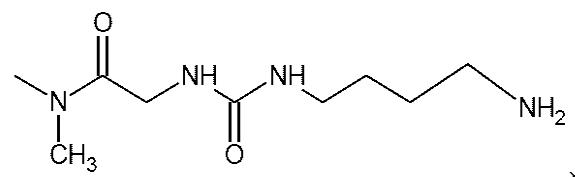
【0065】

【化16】



【0066】

【化17】



【0067】

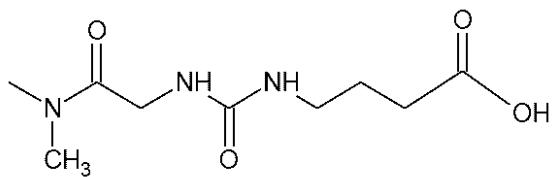
10

20

30

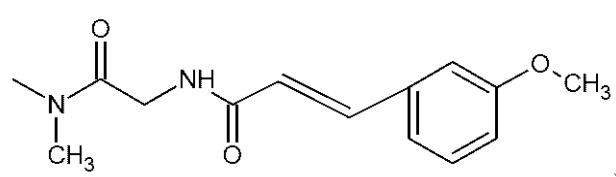
40

【化 1 8 】



【 0 0 6 8 】

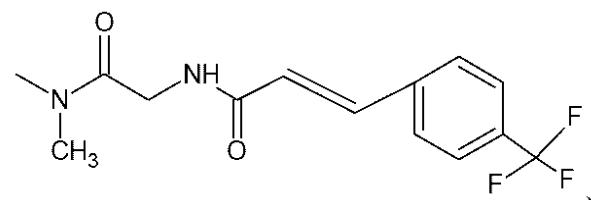
【化 1 9 】



10

【 0 0 6 9 】

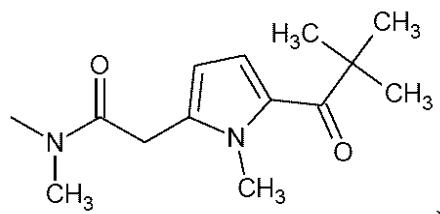
【化 2 0 】



20

【 0 0 7 0 】

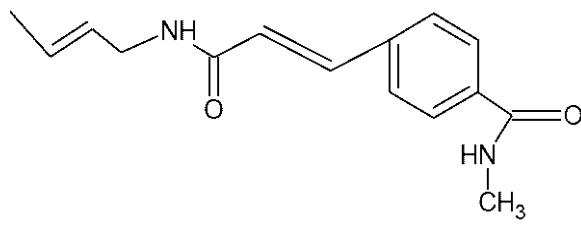
【化 2 1 】



30

【 0 0 7 1 】

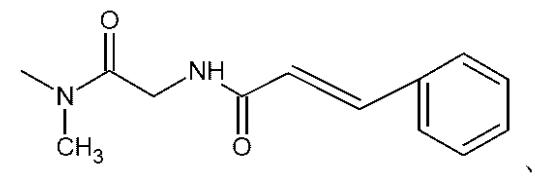
【化 2 2 】



40

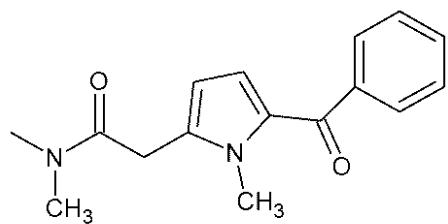
【 0 0 7 2 】

【化 2 3 】



【 0 0 7 3 】

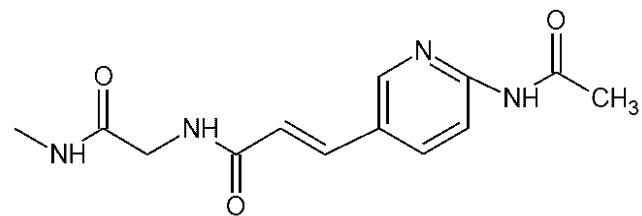
【化 2 4】



【0 0 7 4】

【化 2 5】

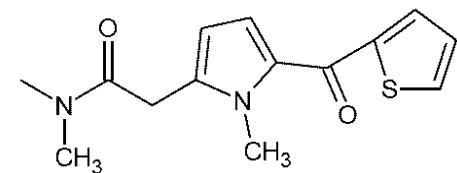
10



【0 0 7 5】

【化 2 6】

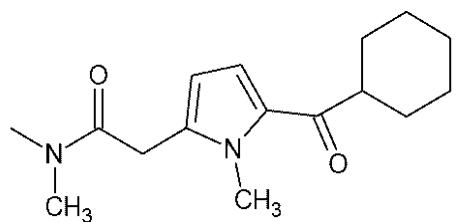
20



【0 0 7 6】

【化 2 7】

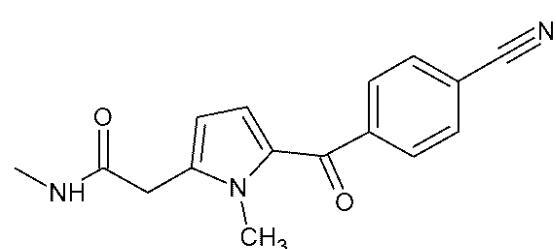
30



【0 0 7 7】

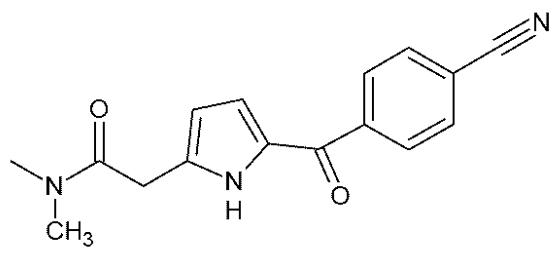
【化 2 8】

40



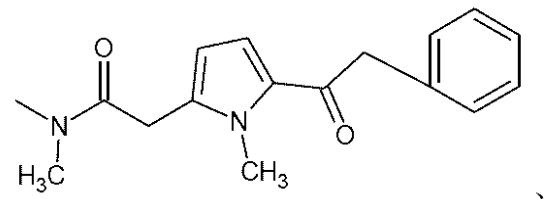
【0 0 7 8】

【化 2 9】



【0 0 7 9】

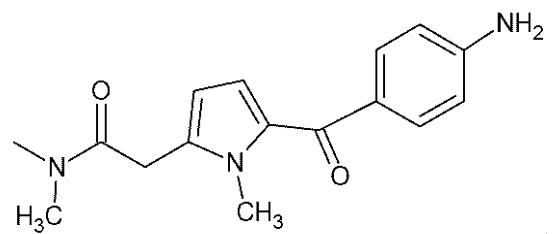
【化 3 0】



10

【0 0 8 0】

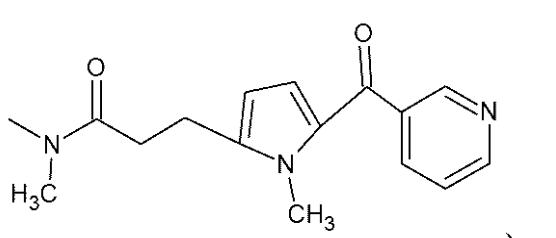
【化 3 1】



20

【0 0 8 1】

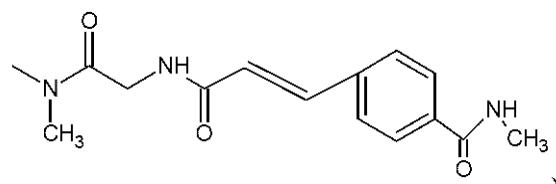
【化 3 2】



30

【0 0 8 2】

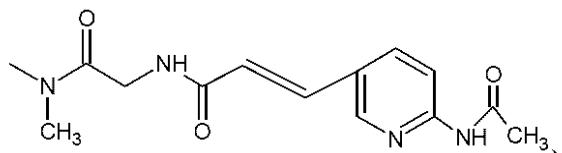
【化 3 3】



40

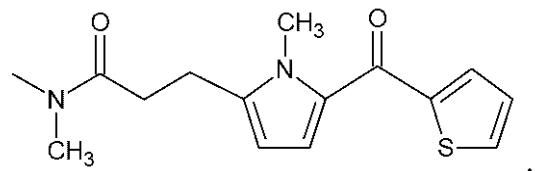
【0 0 8 3】

【化 3 4】



【 0 0 8 4 】

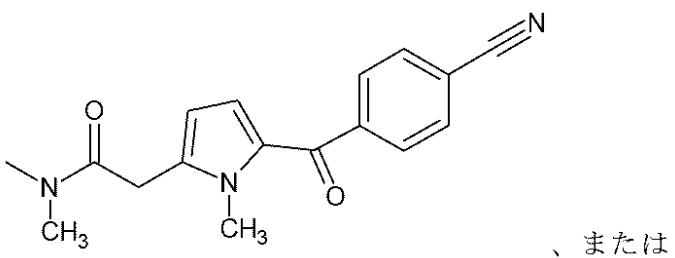
【化 3 5】



10

【 0 0 8 5 】

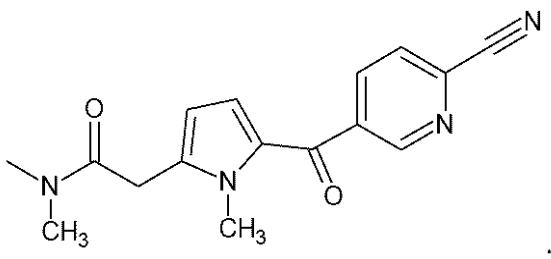
【化 3 6】



20

【 0 0 8 6 】

【化 3 7】



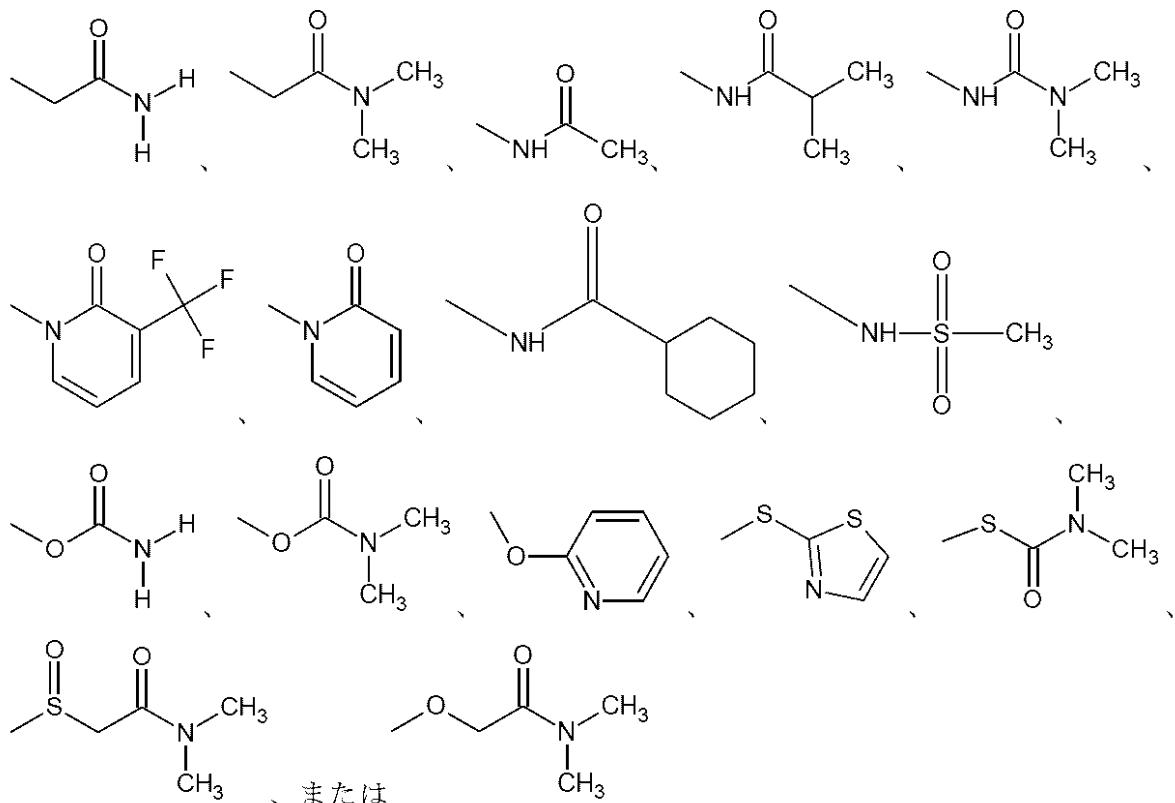
30

であり得る。

【 0 0 8 7 】

幾つかの実施形態において、R₇ は、式：

【化38】



10

20

30

を有し得る。

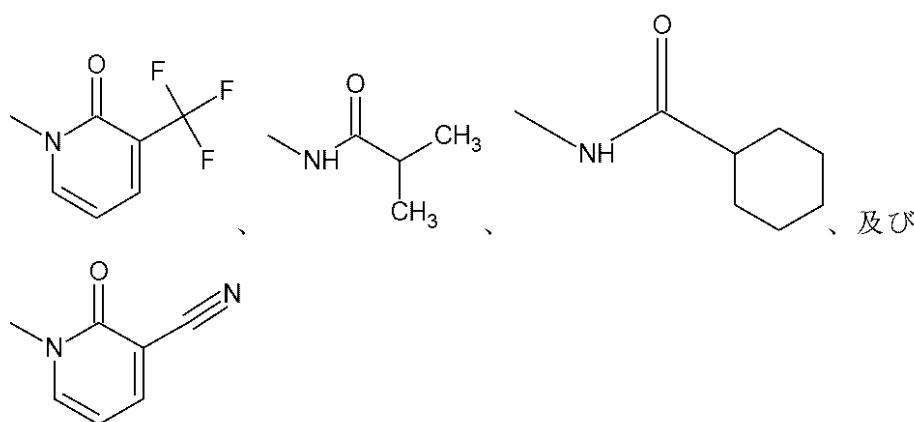
【0088】

ある実施形態において、R₈は、ハロゲン、または、C₁ - C₆アルキルであり得る。R₈は、実施形態において、C₁、または、CH₃であり得る。幾つかの実施形態において、R₉は、H、または、C₁ - C₆アルキルであり得る。R₉は、ある実施形態において、CH₃であり得る。

【0089】

R₁₀は、幾つかの実施形態において：

【化39】



40

から選択できる。

【0090】

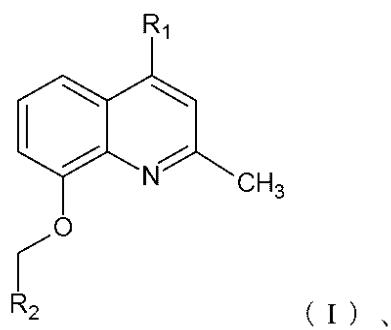
ある実施形態は、式(I)、または、(II)を有する化合物、若しくは、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物を含む組成物の治療上有効な量をそれを必要とする被験者に投与することを含む、B₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫の被験者に対する治療方法を示す。

50

【 0 0 9 1 】

ある実施形態において、式(Ⅰ)を有する化合物は、

【化 4 0 】



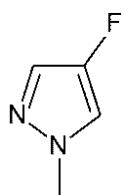
10

の通りであり得る：

ここに、 R_1 は：

H または

【化 4 1】

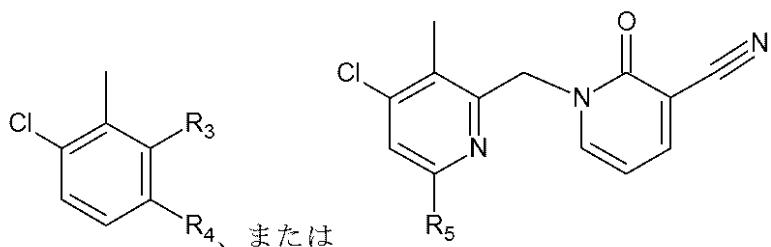


20

であり；

ここに、 R_2 は：

【化 4 2】



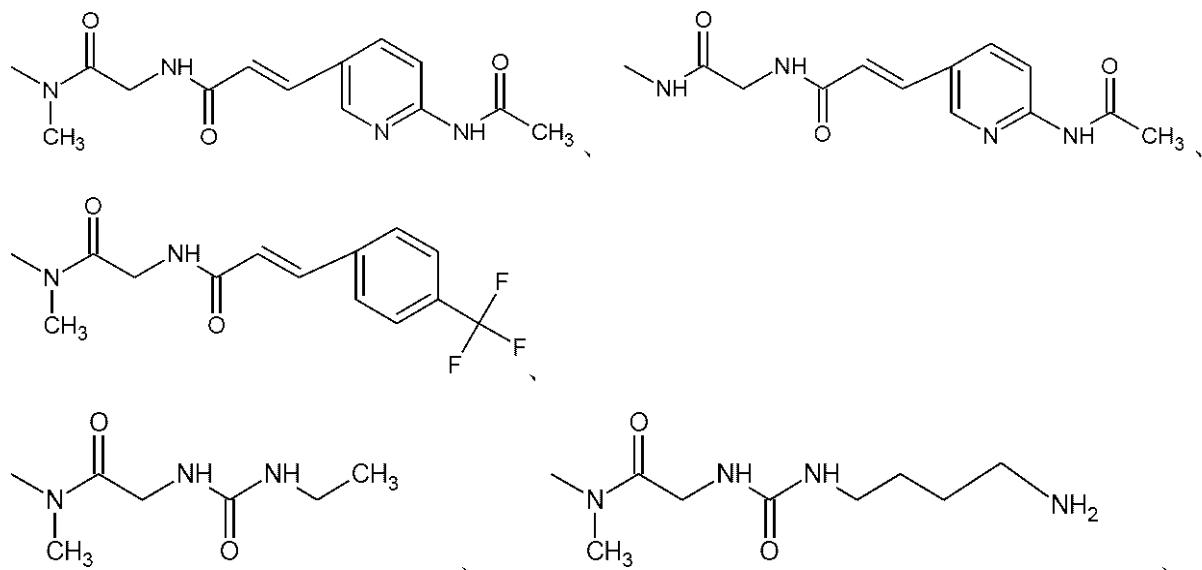
30

であり；

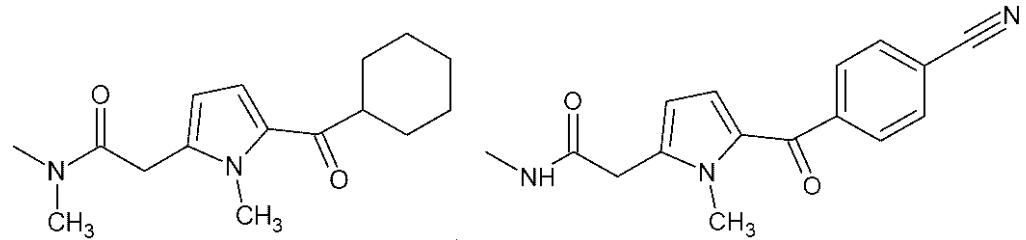
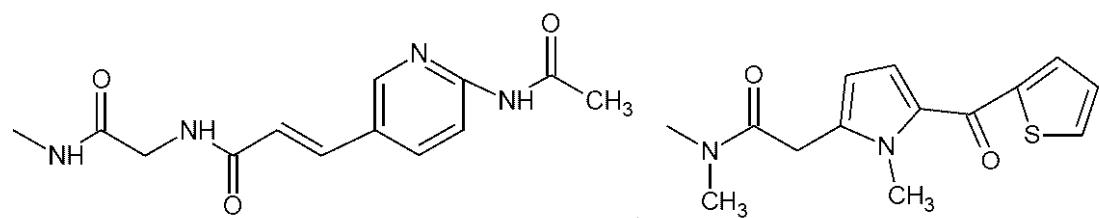
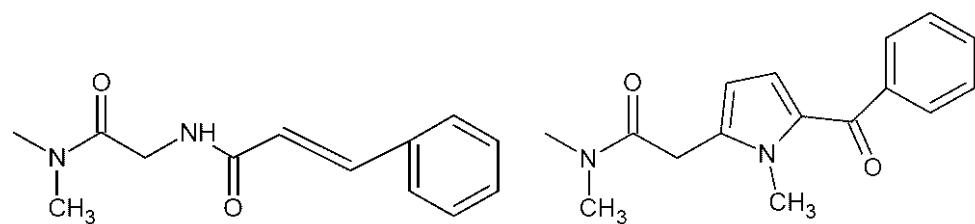
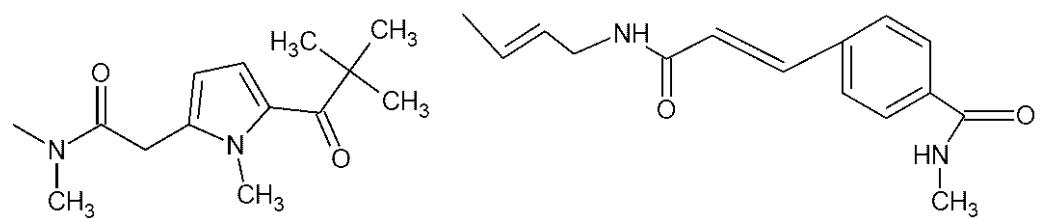
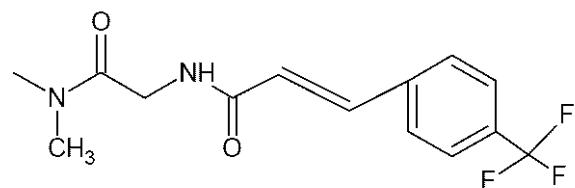
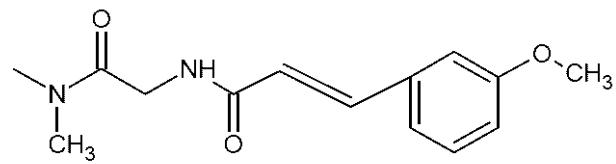
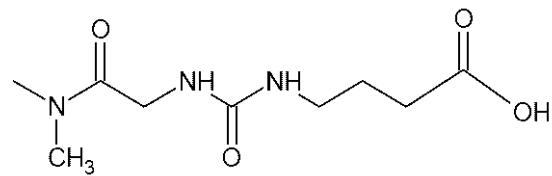
ここで、 R_3 は、Cl または CN であり；

ここで、 R_4 は：

【化 4 3】



【化 4 4】



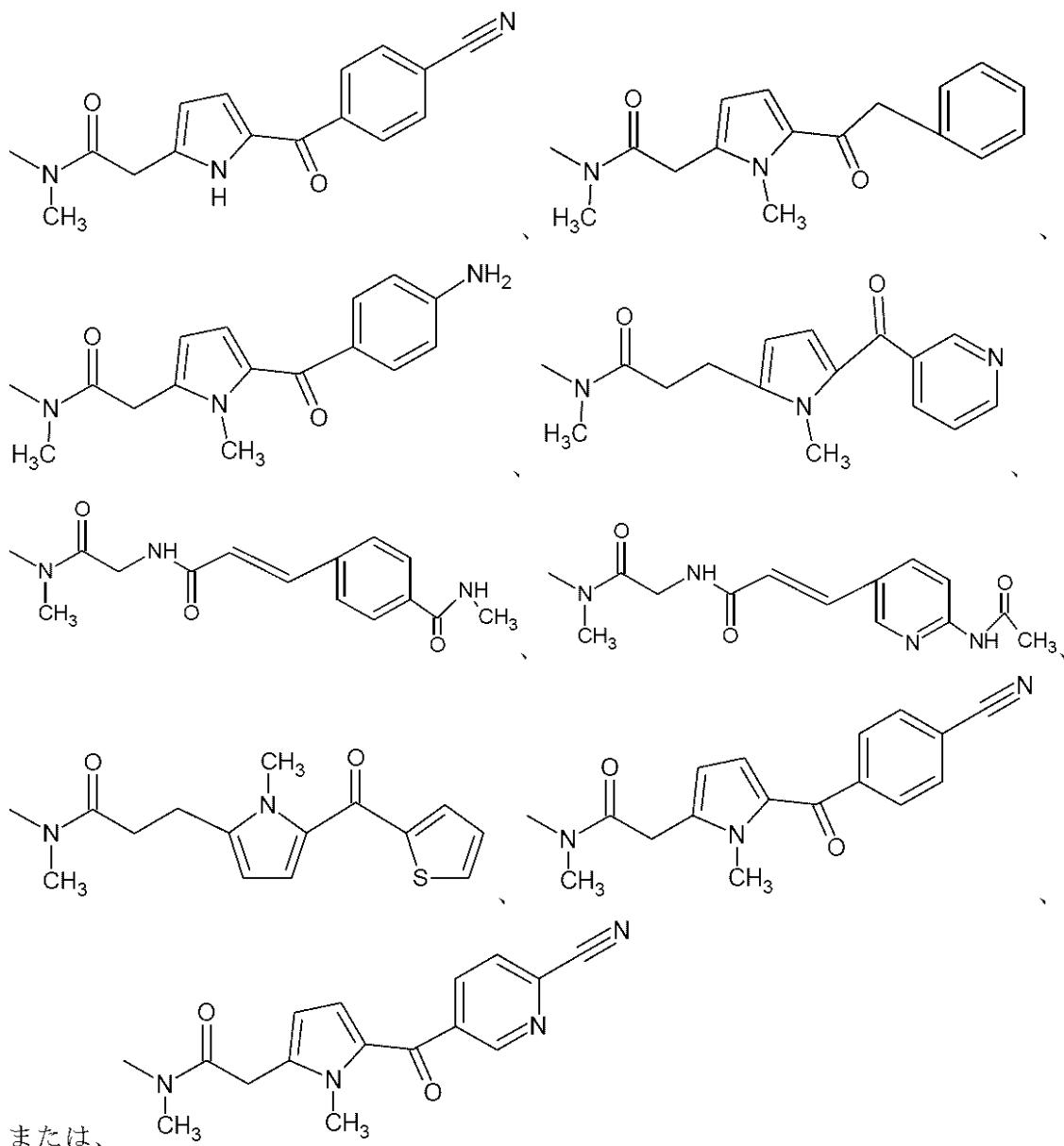
10

20

30

40

【化 4 5】



であり：及び

【 0 0 9 2 】

ここに、R₅は、H、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、またはヘキシリ基から成る群から選択される。

【 0 0 9 3 】

被験者の血漿の血管外溢出は、式(Ⅰ)または(Ⅱ)の化合物、若しくは、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物の投与で低下できる。実施形態により治療されるB₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫は、遺伝性血管浮腫である場合もある。実施形態のある治療法は、更に、式(Ⅰ)、または、(Ⅱ)を有する化合物、若しくは、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物を含む組成物の治療上有効な量に加えて、イカチバント、エカラチド、新鮮な凍結血漿、C1阻害剤、または、カリクリエン阻害剤を被験者に投与することを含み得る。

【 0 0 9 4 】

式 (I) または (II) で包含される実施形態で使用できる化合物の幾つかの特定例は：

〔 0 0 9 5 〕

11 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル ;

【0096】

(2 E) - 3 - [6 - (アセチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - N - { 2 - [(2 , 4 - ジクロロ - 3 - { [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ] メチル } フェニル) (メチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } プロパ - 2 - エンアミド ;

【0097】

(2 E) - 3 - [6 - (アセチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] - N - { 2 - [(2 , 4 - ジクロロ - 3 - { [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ] メチル } フェニル) 10 アミノ] - 2 - オキソエチル } プロパ - 2 - エンアミド ;

【0098】

(2 E) - N - { 2 - [(4 - クロロ - 2 - シアノ - 3 - { [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ] メチル } フェニル) (メチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパ - 2 - エンアミド ;

【0099】

N - [4 - クロロ - 2 - シアノ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - 2 - (エチルカルバモイルアミノ) - N - メチルアセトアミド ;

【0100】

2 - (4 - アミノブチルカルバモイルアミノ) - N - [4 - クロロ - 2 - シアノ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メチルアセトアミド ;

【0101】

4 - [[2 - [4 - クロロ - 2 - シアノ - N - メチル - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] アニリノ] - 2 - オキソエチル] カルバモイルアミノ] ブタン酸 ;

【0102】

(E) - N - [2 - [4 - クロロ - 2 - シアノ - N - メチル - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] アニリノ] - 2 - オキソエチル] - 3 - (3 - メトキシフェニル) プロパ - 2 - エンアミド ;

【0103】

(E) - N - [2 - [4 - クロロ - 2 - シアノ - N - メチル - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] アニリノ] - 2 - オキソエチル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロパ - 2 - エンアミド ;

【0104】

N - [2 , 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - 2 - [5 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 - メチルピロール - 2 - イル] - N - メチルアセトアミド ;

【0105】

4 - [(E) - 3 - [[(Z) - 3 - [2 , 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] プロパ - 2 - エニル] アミノ] - 3 - オキソプロパ - 1 - エニル] - N - メチルベンズアミド ;

【0106】

(E) - N - [2 - [2 , 4 - ジクロロ - N - メチル - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] アニリノ] - 2 - オキソエチル] - 3 - フェニルプロパ - 2 - エンアミド 塩酸塩 ;

【0107】

2 - (5 - ベンゾイル - 1 - メチルピロール - 2 - イル) - N - [2 , 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メチルアセトアミド ;

10

20

30

40

50

【0108】

(E) - 3 - (6 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) - N - [2 - [2, 4 - ジクロ
ロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] アニリノ] - 2 - オキソエ
チル] プロパ - 2 - エンアミド;

【0109】

N - [2, 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フ
ェニル] - N - メチル - 2 - [1 - メチル - 5 - (チオフェン - 2 - カルボニル) ピロー
ル - 2 - イル] アセトアミド;

【0110】

2 - [5 - (シクロヘキサンカルボニル) - 1 - メチルピロール - 2 - イル] - N - [2,
4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル]
- N - メチルアセトアミド;

【0111】

2 - [5 - (4 - シアノベンゾイル) - 1 - メチルピロール - 2 - イル] - N - [2,
4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] アセ
トアミド;

【0112】

2 - [5 - (4 - シアノベンゾイル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - N - [2, 4 -
ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メ
チルアセトアミド;

【0113】

N - [2, 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フ
ェニル] - N - メチル - 2 - [1 - メチル - 5 - (2 - フェニルアセチル) ピロール - 2
- イル] アセトアミド;

【0114】

2 - [5 - (4 - アミノベンゾイル) - 1 - メチルピロール - 2 - イル] - N - [2,
4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N
- メチルアセトアミド;

【0115】

N - [2, 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フ
ェニル] - N - メチル - 3 - [1 - メチル - 5 - (ピリジン - 3 - カルボニル) ピロール
- 2 - イル] プロパンアミド;

【0116】

4 - [(E) - 3 - [[2 - [2, 4 - ジクロロ - N - メチル - 3 - [(2 - メチルキ
ノリン - 8 - イル) オキシメチル] アニリノ] - 2 - オキソエチル] アミノ] - 3 - オキ
ソプロパ - 1 - エニル] - N - メチルベンズアミド;

【0117】

(E) - 3 - (6 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) - N - [2 - [2, 4 - ジクロ
ロ - N - メチル - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] アニリノ] -
2 - オキソエチル] プロパ - 2 - エンアミド;

【0118】

N - [2, 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フ
ェニル] - N - メチル - 3 - [1 - メチル - 5 - (チオフェン - 2 - カルボニル) ピロー
ル - 2 - イル] プロパンアミド;

【0119】

2 - [5 - (4 - シアノベンゾイル) - 1 - メチルピロール - 2 - イル] - N - [2,
4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N
- メチルアセトアミド;

【0120】

2 - [5 - (6 - シアノピリジン - 3 - カルボニル) - 1 - メチルピロール - 2 - イル

10

20

30

40

50

] - N - [2 , 4 - ジクロロ - 3 - [(2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシメチル] フェニル] - N - メチルアセトアミド ;

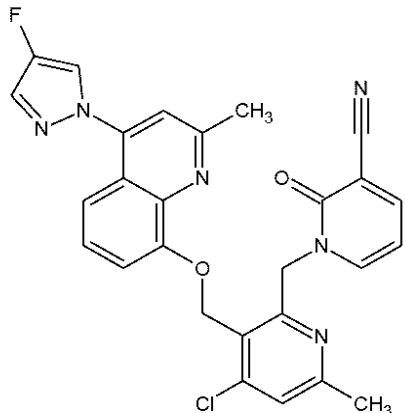
【 0 1 2 1 】

またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物を含む。

【 0 1 2 2 】

式 (I) で包含される化合物の 1 例は、式 II :

【 化 4 6 】



10

20

30

40

50

(II) 、 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリルを有する。ある実施形態は、被験者に式 (II) 、または、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物を有する化合物を含む組成物の治療上有効な量をそれを必要とする被験者に投与することを含む、被験者において、B₂ - ブラジキニン受容体媒介の血管浮腫を治療する方法を示し、それにより被験者の血漿の血管外溢出を低下させる。

【 0 1 2 3 】

ある実施形態は、 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (H G T 3 7 1 1) 、または、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物を含む組成物を含有する。 1 - 1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (H G T 3 7 1 1) は、経口的な生物学的利用可能性があり、そして実施形態において、B₂ - ブラジキニン受容体媒介の血管浮腫の治療における B₂ - ブラジキニン受容体拮抗薬として作用することができる。

【 0 1 2 4 】

実施形態において、 8 - (ヘテロアリールメトキシ) キノリン、または、 8 - (アリールメトキシ) キノリン、若しくは、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは溶媒和物 (例えば、式 (I) または (II) を有する化合物) は、小分子であり得る。小分子とは、酵素基剤、または生物学的プロセスの規制剤として役立ち得る低分子量 (< 8 0 0 D a l t o n) の有機化合物である (例えば、B₂ - ブラジキニン受容体拮抗薬) 。小分子であるための分子量の上限は、それらが細胞内の作用部位に到達できるようになるため、細胞膜を横断して急速に拡散することを可能にする、約 8 0 0 D a l t o n である。加えて、この分子量の遮断は、経口的な生物学的利用能のために必要であるが、不十分な条件である。核酸、タンパク質、及び多糖類 (デンプンまたはセルロースのような) などのバイオポリマーは、小分子ではない。式 (I) または (II) を有する化合物は、実施形態において、約 6 5 0 D a l t o n 未満、約 6 0 0 D a l t o n 未満、または

約 525 Dalton 未満の分子量を有することができる。

【0125】

ある実施形態は、(a)式(I)、または、(II)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくは、水和物；並びに、また、(b)同物を含む製剤、及び、薬学的組成物の治療上の使用を示す。幾つかの実施形態は、式(I)、または、(II)を有する化合物、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくは、水和物を含む組成物の、B₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫の治療、及び／または、予防のための薬剤の調製、または、製造における活性成分としての使用に関連する。

【0126】

本明細書に開示の化合物の「薬学的に許容可能な塩」は、一般的に当該分野で、幾つかの実施形態において、過剰な毒性または発癌性なしで、及び苛立ち、アレルギ性応答、またはその他の課題、または合併症なしで、ヒトまたは動物の組織に接触する用途に適切であると想定される酸、若しくは、塩基塩である。そのような塩は、アミンなどの塩基残基の鉛酸、及び有機酸塩、並びに、カルボン酸などの酸残基のアルカリ、または有機塩を含む。

10

【0127】

適切な薬学的な塩は、塩酸、リン酸、臭化水素酸、リンゴ酸、グリコール酸、フマル酸、硫酸、スルファミン酸、スルファニル酸、ギ酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエチルスルホン酸、硝酸、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、ステアリン酸、サリチル酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、パモ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、ピロピオン酸、ヒドロキシマレイン酸、ヨウ化水素酸、フェニル酢酸、酢酸、HOOCH-(CH₂)_n-COOHなどのnが0～4のいずれかの整数(即ち、0、1、2、3、または4)であるアルカン酸などの酸の塩を含むが、それに限定されない。同様に、薬学的に許容可能なカチオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム、及びアンモニウムを含むが、それに限定されない。当業者は、本明細書に提供される化合物に対して、更に、その薬学的に許容可能な塩を認識するであろう。一般に、薬学的に許容可能な酸または塩基塩は、いずれか従来の化学的方法により、塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成できる。簡単に言うと、そのような塩は、水中で、または有機溶媒中で、または両者の混合物中で、これらの化合物の遊離酸または塩基形体を、適切な塩基、または、酸の化学量論量と反応させることにより調製できる。エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体は、幾つかの実施形態において塩の調製のために使用できる。

20

30

【0128】

式Iの化合物は、それぞれ、水和物、溶媒和物、または、非共有結合錯体として存在することが可能であるが、その必要はないことは明らかであろう。更に、様々な結晶形体及び多形体は、本明細書に提供される式(I)または(II)の化合物のプロドラッグとして、本明細書に記載の実施形態の範囲内にある。

【0129】

「プロドラッグ」は、本明細書で提供される8-(ヘテロアリールメトキシ)キノリン、及び8-(アリールメトキシ)キノリン化合物と構造的に異なり、及び本明細書で提供される式Iの化合物を製造するために、被験者または患者に投与した後、生体内で改質される化合物である。例えば、プロドラッグは、本明細書で提供される化合物のアシリ化誘導体であり得る。プロドラッグは、ヒドロキシ、カルボキシ、アミン、またはスルフヒドリル基が、哺乳類の被験者に投与されるとき、遊離のヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、またはスルフヒドリル基をそれぞれ形成するために切断するいずれの基とも結合する化合物を含む。プロドラッグの例は本明細書で提供される化合物内で、アルコール、及びアミン官能基の酢酸塩、ギ酸塩、リン酸塩、及び安息香酸塩誘導体を含むが、それに限定されない。本明細書で提供される化合物のプロドラッグは、親化合物を発生させるために、改質が生体内で切断される方法で、化合物に存在する官能基を改質することにより調製でき

40

50

る。

【0130】

本明細書で使用される、「置換基」は、関心のある分子内で原子に共有結合する分子部分を参照する。例えば、「環状基」は、ハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、メルカプト、または本明細書に記載の環メンバである原子に共有結合する他の置換基などの部分であり得る。本明細書で使用する用語「置換された」は、指定原子の通常の原子価を超えず、そして置換が安定した化合物（即ち、単離し、特性評価し、そして生物学的活性を試験することが可能な化合物）をもたらす条件下で、指定原子上の1つまたはそれ以上の水素が、指示された置換基から選択した基で置換されることを意味する。置換基がオキソ（即ち、=O）であるとき、原子上の2個の水素が置換される。芳香族の炭素原子の置換基であるオキソ基は、--CH--から--C(=O)--への転換をもたらし、芳香族性がなくなる。例えば、オキソで置換されたピリジル基は、ピリドンである。

10

【0131】

「アルキル」の表現は、1～20個の炭素原子、1～12個の炭素原子、または1～6個の炭素原子を含む、飽和、直鎖、または、分枝した炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、2,2-ジメチルブチル、またはn-オクチル基を参照する。

20

【0132】

「アルケニル」及び「アルキニル」の表現は、2～20個の炭素原子、2～12個の炭素原子、または2～6個の炭素原子を含む、少なくとも部分的に不飽和で、直鎖、または分枝した炭化水素基、例えば、エテニル、アリル、アセチレニル、プロパルギル、イソブレニル、または、ヘキサ-2-エニル基を参照する。ある実施形態において、アルケニル基は、1つまたは2つの二重結合を有することができ、アルキニル基は、1つまたは2つの三重結合を有する。

30

【0133】

更にその上、用語「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」は、1つまたはそれ以上の水素原子が、他とそれぞれ独立して、例えば、2,2,2-トリクロロエチルまたはトリフルオロメチル基など（FまたはC1のような）ハロゲン原子で置換されている基も参照する。

30

【0134】

「ヘテロアルキル」の表現は、1つ、または、それ以上の炭素原子が、他とそれぞれ独立して、酸素、窒素、リン、ホウ素、セレン、ケイ素、または、硫黄原子で置換されるアルキル、アルケニル、または、アルキニル基（例えば、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル）を参照する。ヘテロアルキルの表現は、更にその上、例えば、アシル、アシルアルキル、アルコキシカルボニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、カルボキシアルキルアミド、アルキルカルバモイルアルキル、アルキルカルバモイルオキシアルキル、アルキルウレイドアルキル、またはアルコキシカルボニルオキシなどのカルボン酸またはカルボン酸から誘導される基を参照する。

40

【0135】

「ヘテロアルキル」基の例は、式、-S-Y^a-L、-S-Y^a-CO-NR^aR^b、-Y^a-NR^c-CO-NR^aR^b、-Y^a-NR^c-CO-O-R^c、-Y^a-NR^c-CO-R^c、-Y^a-O-CO-NR^aR^b、-O-Y^a-CO-NR^aR^b、-Y^a-NR^c-CO-L、-Y^a-L、-Y^a-O-CO-O-R^c、-Y^a-O-CO-R^c、R^c-O-Y^a-、R^c-S-Y^a、R^a-N(R^b)-Y^a-、R^c-CO-Y^a-、R^c-O-CO-Y^a-、R^c-CO-O-Y^a-、R^c-CO-N(R^b)-Y^a-、R^a-N(R^b)-CO-Y^a-、R^c-SO-Y^a-、R^cSO₂-Y^a-、-Y^a-NR^c-SO₂-NR^aR^b、-Y^a-SO₂-NR^aR^b、-Y^a-NR^c-SO₂-R^c、R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-、R^a-N

50

(R^b) - C (= N R^d) - N (R^c) - Y^a - 、 R^c - S - CO - Y^a - 、 R^c - CO - S - Y^a - 、 R^c - S - CO - N (R^b) - Y^a - 、 R^a - N (R^b) - CO - S - Y^a - 、 R^c - S - CO - O - Y^a - 、 R^c - O - CO - S - Y^a - 、 R^c - S - CO - S - Y^a - の基であり； R^a は、水素原子、 C₁ - C₆ アルキル、 C₂ - C₆ アルケニル、 C₂ - C₆ アルキニルであり、または、4 ~ 10員環のシクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルを形成するために、 R^b と結合し； R^b は、水素原子、 C₁ - C₆ アルキル、 C₂ - C₆ アルケニル、または、 C₂ - C₆ アルキニルであり、または、4 ~ 10員環のシクロアルキル、または、ヘテロシクロアルキルを形成するために R^a と一緒にされ； R^c は、水素原子、場合により置換される C₁ - C₆ アルキル、場合により置換される C₂ - C₆ アルケニル、または、場合により置換される C₂ - C₆ アルキニルであり； R^d は、水素原子、 C₁ - C₆ アルキル、 C₂ - C₆ アルケニル、または C₂ - C₆ アルキニルであり； L は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アリール、場合により置換されるヘテロアリール、アラルキル、または、ヘテロアラルキルであり；及び、 Y^a は、結合、 C₁ - C₆ アルキレン、 C₂ - C₆ アルケニレン、または、 C₂ - C₆ アルキニレン基であり；各々のヘテロアルキル基は、少なくとも1つの炭素原子を含み、そしてそれはフッ素、または、塩素原子で置換するための1つまたはそれ以上の水素原子であることが可能である。具体的なヘテロアルキル基の例は、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、n - プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、tert - プチルオキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルエチルアミノ、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、エノールエーテル、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アセチル、プロピオニル、ブチリルオキシ、アセチルオキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソブチリルアミノメチル、N - エチル - N - メチルカルバモイル、及び N - メチルカルバモイルである。ヘテロアルキル基の更なる例は、ニトリル、イソニトリル、シアネート、チオシアネート、イソシアネート、イソチオシアネート、及びアルキルニトリル基である。ヘテロアルキレン基の例は、式 - CH₂ CH (OH) - または - CONH - の基である。

【0136】

「シクロアルキル」の表現は、3 ~ 14個の環炭素原子、3 ~ 10個の環炭素原子、または、3 ~ 6個の環炭素原子を含む、1つまたはそれ以上の環を含む飽和または部分的に不飽和の環状基を参照する。実施形態において、部分的に不飽和の環状基は、シクロアルケニル基のような、1つまたは2つ以上の二重結合を有する。シクロアルキルの表現は、更にその上、1つまたはそれ以上の水素原子が、他と各々独立して、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子で置換され、または、OH、=O、SH、=S、NH₂、=NH、CNまたはNO₂基で置換され、その結果、例えば、シクロヘキサン、2 - シクロヘキセノン、またはシクロペンタノンなどの環状ケトンを形成する基を参照する。シクロアルキル基の更なる具体例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、スピロ [4, 5] デカニル、ノルボルニル、シクロヘキシリル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、デカリニル、ビシクロ [4.3.0] ノニル、テトラリン、シクロペンチルシクロヘキシリル、フルオロシクロヘキシリル、または、シクロヘキサ - 2 - エニル基である。

【0137】

「ヘテロシクロアルキル」の表現は、1つまたはそれ以上の環炭素原子が、各々他と独立して、酸素、窒素、シリコン、セレン、リン、または、硫黄原子で置換された、上記で定義されたシクロアルキル基を参照する。ヘテロシクロアルキル基は、3 ~ 10個の環原子を含む1つまたは2つの環を有する。ヘテロシクロアルキルの表現は、更にその上、1つまたはそれ以上の水素原子が、各々他と独立して、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子で置換され、またはOH、=O、SH、=S、NH₂、=NH、CN、またはNO₂基で置換される基を参照する。例としては、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、ウロトロピニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロピラニル、テ

10

20

30

40

50

トラヒドロフリル、または、2-ピラゾリニル基、及び、また、ラクタム、ラクトン、環状イミド及び環状酸無水物がある。

【0138】

「アルキルシクロアルキル」の表現は、上記の定義に準拠したシクロアルキルとアルキル、アルケニル、またはアルキニル基の両者を含有する基、例えば、アルキル-シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキルシクロアルケニル、アルケニルシクロアルキル、及びアルキニルシクロアルキル基を参照する。アルキルシクロアルキル基は、3~10個の炭素原子を有する1つまたは2つの環系を含有し、及び1つまたは2つのアルキル、アルケニル、または、アルキニル基は、1個、若しくは、2~6個の炭素原子を有し、環状基は、場合により置換されるシクロアルキル基を含むことができる。

10

【0139】

「ヘテロアルキルシクロアルキル」の表現は、1つまたはそれ以上の炭素原子が、酸素、窒素、ケイ素、セレン、リン、または、硫黄原子により、各々、他と独立して置換された、上記で定義したアルキルシクロアルキル基を参照する。ヘテロアルキルシクロアルキル基は、3~10個の環原子を有する1つまたは2つの環系を含有することができ、及び、1つまたは2つのアルキル、アルケニル、アルキニル、または、ヘテロアルキル基は、1個、若しくは、2~6個の炭素原子を有する。そのような基の例は、アルキルヘテロシクロアルキル、アルキルヘテロシクロアルケニル、アルケニルヘテロシクロアルキル、アルキニルヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、ヘテロアルキルヘテロシクロアルキル、及び、ヘテロアルキルヘテロシクロアルケニルであり、環状基は、場合により、置換される、飽和、または、モノ、ジ、若しくは、トリ不飽和である。

20

【0140】

「アリール」の表現は、6~14個の環炭素原子、または、6~10個の環炭素原子を含む1つまたはそれ以上の環を含有する芳香族基を参照する。アリールの表現は、更にその上、1つまたはそれ以上の水素原子が、各々他と独立して、フッ素、塩素、臭素、若しくは、ヨウ素原子で、または、OH、SH、NH₂、CN、若しくは、NO₂基で置換される基を参照する。例としては、フェニル、ナフチル、ビフェニル、2-フルオロフェニル、アニリニル、3-ニトロフェニル、または、4-ヒドロキシフェニル基がある。

【0141】

「ヘテロアリール」の表現は、5~14個の環原子、または、5~10個の環原子を含み、1つまたはそれ以上の酸素、窒素、リン、または、硫黄環原子を含む、1つまたはそれ以上の環を含有する芳香族基を参照する。ヘテロアリールの表現は、更にその上、1つまたはそれ以上の水素原子が各々他と独立して、フッ素、塩素、臭素、若しくは、ヨウ素原子で、または、OH、=O、SH、NH₂、=NH、CN、若しくは、NO₂基で置換される基を参照する。例としては、4-ピリジル、2-イミダゾリル、3-フェニルピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、インダゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ピリダジニル、キノリニル、ブリニル、カルバゾリル、アクリジニル、ピリミジル、2,3'-ビフリル、3-ピラゾリル、及び、イソキノリニルがある。

30

【0142】

「アラルキル」の表現は、例えば、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アリールシクロアルキル、アリールシクロアルケニル、アルキルアリールシクロアルキル、及びアルキルアリールシクロアルケニル基など上記の定義に準拠したアリール、及び、また、アルキル、アルケニル、アルキニル、及び/または、シクロアルキル基の両者を含む基を参照する。アラルキルの具体的例としては、トルエン、キシレン、メシチレン、スチレン、ベンジルクロリド、o-フルオロトルエン、1H-インデン、テトラリン、ジヒドロナフタレン、インダノン、フェニルシクロペンチル、クメン、シクロヘキシルフェニル、フルオレン、及び、インダンがある。アラルキル基は、6~10個の炭素原子、及び、1個、若しくは、2~6個の炭素原子を含む、1つ、または、二つのアルキル、アルケニル、及び/または、アルキニル基、及び/または、5、若しくは、6個の

40

50

環炭素原子を有するシクロアルキル基を含む、1つまたは2つの芳香族環系を含む。

【0143】

「ヘテロアラルキル」の表現は、1つまたはそれ以上の炭素原子が、酸素、窒素、ケイ素、セレン、リン、ホウ素、または、硫黄原子により、各々他と独立して置換される上記で定義したアラルキル基を、即ち、上記定義に準拠した、アリールまたはヘテロアリールと、また、アルキル、アルケニル、アルキニル、及び／または、ヘテロアルキル、及び／または、シクロアルキル、及び／または、ヘテロシクロアルキル基の両者を含む基を参照する。ヘテロアラルキル基は、5個若しくは6～10個の環炭素原子と1個若しくは2～6個の炭素原子を含む1つまたは二つのアルキル、アルケニル、及び／または、アルキニル基、及び／または、5または6個の環炭素原子を含むシクロアルキル基を含む、1つまたは2つの芳香族環系を含み得る。1、2、3、または、4個のこれらの炭素原子は、各々他と独立して、酸素、硫黄、または、窒素原子で置換される。

10

【0144】

ヘテロアラルキル基の例としては、アリールヘテロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルケニル、アリールアルキルヘテロシクロアルキル、アリールアルケニルヘテロシクロアルキル、アリールアルキニルヘテロシクロアルキル、アリールアルキルヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロアリールシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールアルキルシクロアルキル、ヘテロアリールアルキルヘテロシクロアルケニル、ヘテロアリールヘテロアルキルシクロアルキル、ヘテロアリールアルキルシクロアルケニル、ヘテロアリールアルキルヘテロアリールアルキル、及び、ヘテロアリールヘテロアルキルヘテロシクロアルキル基があり、環状基は、飽和、または、モノ、ジ、若しくはトリ不飽和である。具体的例としては、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾイル、2-、若しくは、3-エチルインドリル、4-メチルピリジノ、2-、3-、若しくは、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、及び、2-、3-若しくは、4-カルボキシフェニルアルキル基がある。

20

【0145】

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルシクロアルキル、ヘテロアルキルシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル及びヘテロアラルキルの表現は、そのような基の1つまたはそれ以上の水素原子が、各々他と独立に、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子により、または、OH、=O、SH、=S、NH₂、=NH、CN、若しくは、NO₂基で置換される基を参照する。

30

【0146】

「場合により置換される」の表現は、1つまたはそれ以上の水素原子が、各々他と独立に、水素、フッ素、塩素、臭素、若しくは、ヨウ素原子により、または、OH、=O、SH、=S、NH₂、=NH、CN、若しくは、NO₂基で置換される基を参照する。この表現は、更に、1つまたはそれ以上の水素原子が、各々他と独立に、無置換C₁-C₆アルキル、無置換C₂-C₆アルケニル、無置換C₂-C₆アルキニル、無置換C₁-C₆ヘテロアルキル、無置換C₃-C₁₀シクロアルキル、無置換C₂-C₉ヘテロシクロアルキル、無置換C₆-C₁₀アリール無置換C₁-C₉ヘテロアリール、無置換C₇-C₁₂アラルキルまたは無置換C₂-C₁₁ヘテロアラルキル基で置換される基を参照する。

40

【0147】

本明細書で使用するとき、言い回しは、長さの範囲を限定する。例えば、「1～5」は、1～5の任意の整数、即ち、1、2、3、4、及び、5を意味する。換言すれば、明確に記載された2つの整数で定義されるいずれの範囲も、該限界を定義するいかなる整数も含み、及び、開示することを意味し、及び、いかなる整数も該範囲に含まれる。

【0148】

ある実施形態は、記載された化合物の原子の同位体を含むことができる。同位体は、原

50

子番号が同じであるが、質量数が異なる原子である。例えば、三重水素及び重水素は、水素の同位体である。炭素同位体の例は、¹¹C、¹³C、及び¹⁴Cがある。

【0149】

式(I)または(II)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、若しくは、水和物の治療的上の使用、及び、また、製剤及び薬学的組成物は、実施形態において、患者のB₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫を治療するために使用できる。ある実施形態は、薬剤の調製、または、製造における活性成分として、式(I)または(II)の化合物の使用を示している。

【0150】

薬学的組成物は、少なくとも1つの式(I)、または、(II)の化合物、及び、場合により1つまたはそれ以上の担体物質、賦形剤、及び/または、補助剤を含むことができる。薬学的組成物は、更に、例えば、1つまたはそれ以上の水、緩衝液(例えば、中性の緩衝生理食塩水、またはリン酸緩衝生理食塩水)、エタノール、鉱物油、植物油、ジメチルスルホキシド、炭水化物(例えば、グルコース、マンノース、スクロース、または、デキストラン)、マンニトール、タンパク質、補助剤、ポリペプチド、または、グリシンなどのアミノ酸、酸化防止剤、EDTAなどのキレート剤、またはグルタチオン、及び/または、保存剤を含むことができる。実施形態において、薬学的組成物は、1つまたはそれ以上の界面活性剤、等張化剤(例えば、NaCl)、緩衝剤(例えば、リン酸、または、クエン酸緩衝剤)、塩、保存剤(例えば、エデト酸ナトリウム)、共溶媒、及び粘度強化剤を含むことができる。

10

20

【0151】

更にその上、1つまたはそれ以上の他の活性成分は、本明細書で提供される薬学的組成物に含めることができる(しかし、必要ではない)。例えば、8-(ヘテロアリールメトキシ)キノリン、及び、8-(アリールメトキシ)キノロンの化合物は、イカチバント(注射可能イカチバント=Fireazy社製)、エカランチド、C1阻害剤、またはカリクレイン阻害剤と組み合わせて使用できる。

30

【0152】

薬学的組成物は、例えば、局所(例えば、経皮または眼)、経口、口腔、鼻腔、膣、直腸、または、非経口投与を含むいずれか適切な投与手法に対して処方することができる。本明細書で使用する用語非経口は、皮下、皮内、血管内(例えば、静脈内)、筋肉内、脊髄、頭蓋内、髄腔内、眼内、眼周囲、眼窩内、滑液包内、及び、腹腔内注射、並びに、いずれか同様の注射または注入技術を含む。ある実施形態において、組成物は、経口使用のために適切な形体にある。このような形体は、例えば、錠剤、ピル、トローチ、ロゼンジ、水性若しくは油性の懸濁液、分散可能な粉末、または、顆粒、乳化液、硬質若しくは軟質カプセル、溶液、または、シロップ、または、エリキシル剤を含む。更に他の実施形態内で、本明細書で提供される組成物は、凍結乾燥剤として処方できる。幾つかの実施形態は、舌下投与に適した形体での組成物を含む。薬学的組成物は、実施形態において、約7未満、約6未満、約5未満、約4未満、約3未満、若しくは、約2未満のpHを有することができる。

30

【0153】

経口、または、舌下使用のために意図した組成物は、更に、魅力的で口当たりのよい製剤を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び/または、保存剤などの1つまたはそれ以上の成分を含むことができる。錠剤は、錠剤の製造に適した生理学的に許容可能な賦形剤と混合された活性成分を含む。このような賦形剤としては、例えば、不活性希釈剤(例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、または、リン酸ナトリウム)、造粒剤及び崩壊剤(例えば、コーンスター、または、アルギン酸)、結合剤(例えば、デンプン、ゼラチン、または、アカシア)、及び、潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク)を含む。錠剤はコーティングなしでも可能であり、または、それらは胃腸管での崩壊及び吸収を遅らせるために公知の技術によりコーティングされ、それにより、長期間にわたる持続作用を提供することができ

40

50

る。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を用いることもできる。

【0154】

経口使用のための製剤は、また、硬質ゼラチンカプセルとして提示でき、ここに、活性成分が不活性固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン）、または、軟質ゼラチンカプセル剤と混合することができ、ここに、活性成分は、水性、または、油性媒体（例えば、ピーナツ油、液体パラフィン、または、オリーブ油）と混合することができる。経口製剤は、実施形態において、式（I）、または、（II）を有する化合物、若しくは、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物、及び薬学的に許容可能な担体の、治療上有効な量を含むことができ、ここに、治療上有効な量は、経口製剤の約0.001重量%と約60重量%の間；約0.01重量%と約55重量%の間；約0.1重量%と約60重量%の間；約1重量%と約50重量%の間であり得る。幾つかの実施形態において、経口製剤は、更に、ヒドロキシルプロピルメチルセルロースアセテート、スクシネットを含むことができる。経口製剤は、ある実施形態でのスプレー乾燥した分散体の形態であり得る。

10

【0155】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合した単数若しくは複数の活性成分を含む。そのような賦形剤は、懸濁液（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガム、及びアカシアガム）；及び、分散剤、または、保湿剤（例えば、レシチンなどの自然產生するリン脂質；ポリオキシエチレンステアレートなどのアルキレンオキシド及び脂肪酸の縮合生成物；ヘプタデカエチレンオキシセタノールなどのエチレンオキシド、及び、長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物；ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアートなどの脂肪酸、及び、ヘキシトールから誘導されるエチレンオキシドと部分エステルとの縮合生成物；または、ポリエチレンソルビタンモノオレアートなどの脂肪酸、及び、ヘキシトールとの酸無水物から誘導されるエチレンオキシドと部分エステルとの縮合生成物）を含む。水性懸濁液は、また、1つ、または、それ以上の保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、または、n-プロピル、1つまたはそれ以上の着色剤、1つまたはそれ以上の香味剤、及びスクロース、または、サッカリンなどの1つまたはそれ以上の甘味剤を含むことができる。

20

【0156】

油性懸濁液は、植物油（例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココナッツ油）中、または液体パラフィンなどの鉱物油中に活性成分を懸濁することにより処方できる。油性懸濁液は、例えば、蜜蠟、硬質パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤を含有することができる。上述したものなどの甘味剤、及び／または、香味剤は、口当たりのよい経口製剤を提供するために添加することができる。そのような懸濁液は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加によって保存することができる。

30

【0157】

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性粉末、及び、顆粒は、分散剤、または、保湿剤、懸濁剤、及び、1つまたはそれ以上の保存剤と混合した活性成分を提供する。適切な分散剤、または、保湿剤、及び、懸濁剤は、既に上述したもので例示される。甘味料、香味剤、及び、着色剤などの追加の賦形剤もまた、存在できる。

40

【0158】

薬学的組成物は、また、水中油型の乳化剤の形体であり得る。油相は、植物油（例えば、オリーブ油または落花生油）、鉱物油（例えば、流動パラフィン）またはその混合物であり得る。適切な乳化剤は、自然產生するガム（例えば、アカシアガム、または、トラガントガム）；自然產生するリン脂質（例えば、大豆レシチン、及び脂肪酸、及び、ヘキシトールから誘導されるエステル、または、部分エステル）；酸無水物（例えば、ソルビタンモノオレアート）；及び、脂肪酸及びヘキシトールとエチレンオキシドとの部分エステルの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート）を含む。乳化

50

剤も、また、1つ、またはそれ以上の甘味剤、及び／または、香味剤を含み得る。

【0159】

シロップ、及び、エリキシル剤は、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、または、スクロースなどの甘味剤で処方することができる。そのような製剤は、また、1つ、または、それ以上の粘滑剤、保存剤、香味剤、及び／または、着色剤を含むことができる。

【0160】

化合物は、皮膚、または、眼中などの粘膜への局所適用のように、部分的、または、局所投与用に処方することができる。局所投与のための製剤は、追加のいずれかの成分と一緒に、または、それなして、単数若しくは複数の活性薬剤と組み合わせた局所用ビヒクルを含むことができる。適切な局所用ビヒクル及び追加の成分は、当該分野で公知であり、ビヒクルの選択は、特定の物理的形態及び送達の様式を考慮して調整可能であることは明白であろう。局所用ビヒクルは、水；アルコール（例えば、エタノールまたはイソプロピルアルコール）またはグリセリンなどの有機溶媒；グリコール（例えば、ブチレン、イソブレンまたはプロピレングリコール）；脂肪族アルコール（例えば、ラノリン）；水、及び有機溶媒の混合物、及び、アルコール及びグリセリンなどの有機溶媒の混合物；脂肪酸、アシルグリセロール（鉱物油などの油、及び、自然若しくは合成起源の脂質を含む）、ホスホグリセリド、スフィンゴ脂質及びワックスなどの液体ベースの物質；コラーゲン、及び、ゼラチンなどのタンパク質ベースの物質；シリコーンベースの物質（非揮発性及び揮発性の両者）；及び、マイクロスポンジなどの炭化水素ベースの物質；及びポリマー・マトリックスを含む。

10

20

30

40

50

【0161】

組成物は、更に、安定剤、懸濁剤、乳化剤、粘度調整剤、ゲル化剤、保存剤、抗酸化剤、皮膚浸透強化剤、保湿剤、及び、持続性放出物質など、適用処方の安定性または有効性を改善するために適合した1つまたはそれ以上の成分を含むことができる。そのような成分の例は、Martindale - The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) and Martindale (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。製剤は、ヒドロキシメチルセルロース、または、ゼラチン-マイクロカプセルなどのマイクロカプセル、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子またはナノカプセルを含むことができる。

【0162】

局所用製剤は、例えば、固体、ペースト、クリーム、フォーム、ローション、ゲル、粉末、水性液体、エマルジョン、噴霧剤及び皮膚用パッチを含む様々な物理的形体で調製することができる。このような形態の物理的外観、及び、粘度は、単数及び複数の乳化剤、及び、製剤中に存在する単数及び複数の粘度調整剤の存在及び量により管理することができる。固体は、一般的に、固く、注入不可であり、そして通常、バー、若しくは、ステイック、または、特定形体として処方され；固体は、不透明、若しくは、透明であり得、場合により、溶剤、乳化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、香料、染料／着色剤、保存剤、及び、最終生成物の有効性を増加し、強化する他の活性成分を含むことができる。クリーム及びローションは、主に、その粘度に違いがあるが、しばしば、互いに類似し；クリーム及びローションの両者は、不透明、透明、または、澄んでおり、そして、しばしば、乳化剤、溶剤、及び粘度調整剤、並びに、保湿剤、皮膚軟化剤、香料、染料／着色剤、保存剤、及び、最終生成物の有効性を増加または強化する他の活性成分を含む。ゲルは濃く、または、高粘度から薄く、または低粘度の粘度範囲で調製することができる。これらの製剤は、ローション及びクリームと同様、溶剤、乳化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、香料、染料／着色剤、保存剤及び最終生成物の有効性を増加または強化する他の活性成分を含有することができる。液体は、クリーム、ローション、またはゲルよりも粘度が薄く、そして、乳化剤を含まないことが多い。液体の局所用生成物は、多くの場合、溶剤、乳化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、香料、染料／着色剤、保存剤、及び、最終生成物の有効性を増加または強化する

他の活性成分を含む。

【0163】

局所用製剤に使用するための適切な乳化剤は、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、PEG-40ステアレート、セテアレス-12、セテアレス-20、セテアレス-30、セテアレスアルコール、PEG-100ステアレート、及び、グリセリルステアレートのようなイオン性乳化剤、ステアリルアルコール、非イオン性乳化剤を含むが、それに限定されない。適切な粘度調整剤は、ヒドロキシエチルセルロース、キサンタンガム、マグネシウムアルミニウムシリケート、シリカ、微結晶ワックス、蜜蠟、パラフィン、及び、パルミチン酸セチルなどの保護コロイド、または、非イオン性ガムを含むが、それに限定されない。ゲル組成物は、キトサン、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニアルコール、ポリクオタニウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボマー、またはアンモニウム化グリチルリシン酸などのゲル化剤を加えて形成できる。適切な界面活性剤としては、非イオン性、両性、イオン性、及び、アニオン性界面活性剤を含むが、それに限定されない。例えば、1つまたはそれ以上のジメチコンコポリオール、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ラウラミドDEA、コカミドDEA、及び、コカミドMEA、オレイルベタイン、コカミドプロピルホスファチジルPG-ジモニウムクロリド、及び、ラウレス硫酸アンモニウムは、局所用製剤内に使用できる。

10

【0164】

適切な保存剤は、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、安息香酸、及び、ホルムアルデヒドなどの抗菌剤、並びに、ビタミンE、アスコルビン酸ナトリウム/アスコルビン酸、及び、没食子酸プロピルなどの物理安定剤、及び、抗酸化剤を含むが、それに限定されない。適切な保湿剤は、乳酸、並びに、他のヒドロキシ酸、及び、その塩、グリセリン、プロピレングリコール、及び、ブチレングリコールを含むが、それに限定されない。適切な皮膚軟化剤は、ラノリンアルコール、ラノリン、ラノリン誘導体、コレステロール、ワセリン、ネオペンタン酸イソステアリル、及び、鉱物油を含む。適当な香料、及び、着色剤は、FD&C赤色40号、及び、FD&C黄色5号を含むが、それに限定されない。局所用製剤に含まれ得る他の適切な追加の成分は、研磨剤、吸収剤、固結防止剤、消泡剤、帯電防止剤、収斂剤（例えば、マンサク、アルコール、及び、カミツレエキスなどのハーブエキス）、結合剤/賦形剤、緩衝剤、キレート化剤、フィルム形成剤、コンディショニング剤、噴射剤、不透明化剤、pH調整剤、及び、保護剤を含むが、それに限定されない。

20

【0165】

局所用組成物のための送達の様式は、指の応用；布、ティッシュ、綿棒、スティック、または、ブラシなどの物理的アプリケーター使用の応用；噴霧剤（ミスト、エアロゾル、または、フォーム噴霧を含む）；スポットの応用；散水；浸漬；及びリンスを含む。制御された放出ビヒクルも使用することができ、そして組成物は、経皮パッチなどの経皮投与に処方することができる。

30

【0166】

薬学的組成物は、噴霧、ミスト、または、エアロゾルを含む吸入製剤として処方できる。そのような製剤は、喘息、または、他の呼吸器症状の治療のために特に有用である。吸入製剤のため、本明細書で提供される化合物は、当業者に公知のいずれかの吸入方法を経由して送達できる。そのような吸入方法及び装置としては、CFC、若しくは、HFA、または、生理学的、及び、環境的に許容可能な噴射剤などの噴射剤を用いた定量吸入器があるが、それに限定されない。他の適切な装置としては、呼吸操作吸入器、複数回投与の乾燥粉末吸入器、及び、エアゾール噴霧器がある。本発明の方法において使用するためのエアロゾル製剤は、噴射剤、界面活性剤、及び、共溶媒を含むことができ、並びに、適切な計量バルブによって閉鎖される従来のエアゾール容器に充填することができる。

40

【0167】

吸入用組成物は、計量された用量を分配するエアロゾルユニットを介して投与する噴霧

50

及び気管支内使用、または、エアロゾル組成物に適している活性成分を含有する液体、または、粉末の組成物を含むことができる。適切な液体組成物は、水性の薬学的に許容可能な吸入溶媒、例えば、等張性生理食塩水、または、静菌水に活性成分を含む。解決策は、ポンプまたは圧搾作動型噴霧ディスペンサーにより、または被験者の肺に吸入される液体組成物の所望の投与量を引き起こし、または、可能とするためのいずれか従来の他の手段により投与される。例えば、鼻用噴霧、または、鼻への滴下用の、担体が液体である適切な製剤は、活性成分の水性または油性溶液を含む。

【0168】

担体が固体である鼻投与に適した製剤または組成物は、鼻呼吸が鼻の近くに保持される粉末容器から鼻腔を通した急速吸入により投与される方法で投与される、例えば、20～500μ範囲内の粒径を有する粗粉末を含む。適切な粉末組成物は、実例として、ラクトース、または気管支内投与用に許容可能な他の不活性粉末と完全に混合した活性成分の粉末製剤を含む。粉末組成物は、エアロゾルディスペンサーを介して投与でき、または、カプセルを穿刺し、吸入に適した安定した流れに、粉末を吹き出す装置に被験者により挿入することができる破壊可能なカプセルに入れることができる。

【0169】

薬学的組成物は、また、坐薬（例えば、直腸投与用）の形体に調製可能である。そのような組成物は、常温で固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって、薬物を放出するために直腸内で溶融する適切な非刺激性の賦形剤と薬物を混合することにより調製できる。適切な賦形剤は、例えば、ココアバター、及びポリエチレングリコールを含む。

【0170】

薬学的組成物は、持続性放出製剤として処方することができる（即ち、投与後、モジュレーターの徐放に影響を与えるカプセルなどの製剤）。このような製剤は、一般的に公知の技術を用いて調製され、及び、例えば、経口、直腸、若しくは、皮下移植により、または所望の標的部位への移植により投与できる。そのような製剤に用いられる担体は、生体適合性があり、また生分解性でもあり得る。幾つかの実施形態では、製剤は、相対的に一定レベルのモジュレーターの解放を提供する。持続性放出製剤内に含まれるモジュレーターの量は、例えば、移植部位、放出の速度及び予想期間、並びに、治療または予防するための症状の性質に基づき得る。

【0171】

B₂-ブラジキニン受容体媒介の血管浮腫（例えば、HAE）の予防、及び／または、治療のために、本明細書で開示された生物学的に活性な化合物の用量は、広範囲内で変更でき、個人の必要性により調整できる。本明細書で記載の活性化合物（1-((4-クロロ-3-((4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルキノリン-8-イル)オキシ)メチル)-6-メチルピリジン-2-イル)メチル）-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル）などの式（I）または（II）の化合物）は、一般的に、治療上有効な量を投与される。用量は、体重kg当たりの式（I）または（II）を有する化合物／活性化合物の約0.2mg～約50mg；体重kg当たり約0.2mg～約35mg；体重kg当たり約0.2mg～約20mg；または、体重kg当たり約0.2mg～約14.4mgの範囲で変化し得る。及び、約5時間～約12時間毎、約10時間～約12時間毎、または、1日当たり約2回～約5回の間、または、1日当たり約2回から約3回の間で、繰り返し投与できる。日用量は、単回用量として、または複数回の用量として投与できる。単回投与形体を製造するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療すべき被験者、及び、特定の投与様式に基づき得る。単位用量形体は、一般的に、約0.5mg～約100mg、約0.5mg～約20mg、約0.5mg～約10mg、または、約0.6mg～約6mgの活性成分を含む。

【0172】

しかし、任意の特定被験者に対する特定用量レベルは、用いる特定化合物の活性、年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与の時間、投与のルート、及び、排泄の速度、薬物の組み合わせ（即ち、他の薬物が被験者を治療するために使用されているか）、及び、

10

20

30

40

50

治療を受ける特定疾患の重症度を含む、様々な因子に基づき調整可能であることは理解されるであろう。

【0173】

本明細書で開示される活性化合物は、ある薬学的特性を有している。そのような特性は、上述の経口投与形体が生体内での化合物の治療上有効なレベルを提供することができるように、経口的な生物学的利用能を含むが、それに限定されない。

【0174】

本明細書で提供される、8-(アリールメトキシ)キノリン、及び、8-(ヘテロアリールメトキシ)キノリンは、B₂-プラジキニン受容体の拮抗薬として使用できる。実施形態に基づく、B₂-プラジキニン受容体の拮抗薬は、生体外、若しくは、生体内でのB₂-プラジキニン受容体リガンド(例えば、プラジキニン(BK))のB₂-プラジキニン受容体との結合を阻害するために使用できる。本明細書で提供されるB₂-プラジキニン受容体の単数若しくは複数のモジュレーターは、B₂-プラジキニン受容体の活性を変調している間、経口、または、舌下で、被験者(例えば、ヒト)に投与でき、及び、被験者の少なくとも1つの体液または組織内で存在する。

10

【0175】

B₂-プラジキニン受容体モジュレーターは、遺伝性の血管浮腫(HAE)など、B₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫の治療、及び/または、阻害、及び/または、予防に有用であり得る。式(I)または(II)を有する化合物、若しくは、その塩、立体異性体、水和物、若しくは、溶媒和物を含む実施形態は、診断薬の製造に使用でき、そのような診断薬は、B₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫の診断用である。

20

【0176】

実施形態の化合物は、同位体、蛍光、若しくは、発光マーカー、抗体、または、抗体フラグメント、または、ナノボディ、アプタマー、ペプチドなど、酵素、若しくは、酵素基質など、いずれかその他の親和性標識により、標識化することができる。これらの標識化合物は、(例えば、オートラジオグラフィーを介して組織切片に)生体内、及び、生体外、並びに、その場での、プラジキニン受容体の位置をマッピングするために有用であり、及び、生物体または他の物質におけるこれらの受容体を特徴づけるために、陽電子放出断層撮影法(PET)のイメージング用、単一光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)用などの放射性トレーサーとして有用であり得る。

30

【0177】

実施形態は、また、生体外及び生体内でのプラジキニン受容体のシグナル伝達活性を変化させるための方法に関する。例えば、特定の実施形態及び標識化されたその誘導体の化合物は、B₂-プラジキニン受容体に結合する潜在的な医薬品の能力を測定する際の、標準及び試薬として使用できる。

【0178】

幾つかの実施形態は、組織(例えば、組織切片)内で、B₂-プラジキニン受容体を局在化または検出するための方法を提供することができ、その方法は、B₂-プラジキニン受容体への化合物の結合と、結合した化合物の検出を可能にする条件下での実施形態に基づき、検出可能に標識化された化合物とB₂-プラジキニン受容体を含む組織サンプルを接触させることを伴う。そのような方法及びそれらのそれぞれの条件は、当業者に公知であり、例えば、放射性リガンド結合の分析を含む。

40

【0179】

幾つかの実施形態では、B₂-プラジキニン受容体へのプラジキニン(BK)、またはいずれかその他のB₂-プラジキニン受容体リガンドの結合を阻害する方法を提供でき、方法は、本明細書で開示されたB₂-プラジキニン受容体拮抗薬の化合物を含む溶液を、BKまたはいずれか他の物質のB₂-プラジキニン受容体に対する結合を検出可能に阻害するのに十分な量での条件下で、B₂-プラジキニン受容体を発現する細胞と接触させることを含む。そのような方法、及び、それぞれのその条件は当業者に公知であり、例えば、カルシウム動員分析を含む。

50

【0180】

ある実施形態は、上述したように、B₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫を患う被験者を治療する方法を提供することができる。本明細書で使用するとき、用語「治療」は、疾患修飾性治療と対症療法の両方を含み、それは予防的（即ち、症状の始まりの前、症状の深刻度を阻止し、遅延し、または低減するために）であり得るか、または、治療的（即ち、症状の始まりの後、症状の深刻度、及び／または、期間を低減するために）であり得るかのいずれかである。B₂-プラジキニン受容体媒介の血管浮腫は、B₂-プラジキニン受容体活性の変調がその状態またはその症状の緩和をもたらす場合、「B₂-プラジキニン受容体調節に対する応答」である。本明細書で記載の通り用量を有する、被験者は、靈長類（特にヒト）、飼育された愛玩用動物（イヌ、ネコ、ウマなど）、及び家畜（ウシ、ブタ、ヒツジなど）を含み得るが、それに限定されない。

10

【0181】

実施形態に基づく式（I）または（II）の化合物は、特に、当該技術分野で公知のB₂-プラジキニン受容体拮抗薬と比較した場合、改良された選択性、低毒性、低薬物間相互作用、改良された生物学的利用能（特に、経口投与に関して）、改良された代謝安定性、ミクロソーム分解評価における改良された安定性、及び改良された溶解性などの改良された特性を有することができる。

【0182】

本明細書で提供される8-（ヘテロアリールメトキシ）キノリンは、生体外、及び生体内の両方における様々な応用におけるB₂-プラジキニン受容体の作動薬または拮抗薬として使用できる。ある実施形態に基づくB₂-プラジキニン受容体拮抗薬は、生体外、または、生体内で、B₂-プラジキニン受容体に対するB₂-プラジキニン受容体リガンド（例えば、BK）の結合を阻害するために使用できる。本明細書で提供される単数若しくは複数のB₂-プラジキニン受容体モジュレーターは、経口的に、または、局所的に被験者（例えば、ヒト）に投与することができ、そして、B₂-プラジキニン受容体の活性を調節する間、被験者の少なくとも1つの体液、または、組織内に存在することができる。

20

【0183】

以下の実施例は、更に、本明細書を定義し、記載する。特に指示のない限り、全ての部分及びパーセントは重量比である。

30

【実施例】

【0184】

記載された実施形態の化合物は、有機合成の分野で当業者に公知の多くの方法で調製することができる。実施形態の化合物は、当業者により理解されるように、有機合成化学の当該技術分野で公知の合成方法、またはその変形法を用いて合成することができる。

【0185】

以下の表1で示す化合物は、実施形態の式（I）または（II）の化合物の代表例である。以下の表に表示されているC I D（化学物質識別番号）は、p u b c h e m . n c b i . n l m . n i h . g o vでのP u b C h e m d a t a b a s e内の指定された化合物に関する利用可能な化学的及び生物学的情報を取得するために使用することができる。少なくとも、B₂-プラジキニン受容体に関連した、結合／拮抗薬活性を有する化合物が表1に示され、そして化合物の生物学的活性に関する情報が本明細書で、及びP u b C h e mのデータベース（C I Dベースで）で見つけることができる。化合物は、類似の芯構造（例えば、式（I））を共有する。

40

【0186】

【表 1 - 1】

表 1

【表1-2】

実施例	構造	名称	分子量 (D a)	引用 / C I D
5		N-[4-クロロ-2-シアノ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-2-(エチルカルバモイルアミノ)-N-メチルアセトアミド	465.9	10895 913
6		2-(4-アミノブチルカルバモイルアミノ)-N-[4-クロロ-2-シアノ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチルアセトアミド	509.0	98318 59
7		4-[[2-[4-クロロ-2-シアノ-N-メチル-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]アミノ]オキソエチル]カルバモイルアミノ]ブタノン酸	524.0	44340 760

10

20

30

40

【表1-3】

実施例	構造	名称	分子量 (D a)	引用 ／ C D
8		(E)-N-[2-[4-クロロ-2-シアノ-N-メチル-3-[2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]アニリノ]-2-オキソエチル]-3-(3-メトキシフェニル)プロパ-2-エンアミド	555.0	10257 108
9		(E)-N-[2-[4-クロロ-2-シアノ-N-メチル-3-[2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]アニリノ]-2-オキソエチル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパ-2-エンアミド	593.0	22008 895
10		N-[2,4-ジクロロ-3-[2-(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-2-[5-(2,2-ジメチルプロパン-1-オキシ)-1-メチルピロール-2-イル]-N-メチルアセトアミド	552.5	44276 753

10

20

30

40

【表1-4】

実施例	構造	名称	分子量 (D a)	引用 ／ C I D
1 1		4-[(E)-3-[(Z)-3-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]プロパ-2-エニル]アミノ]-3-オキソプロパ-1-エニル]-N-メチルベンズアミド	560.5	11800 992 10
1 2		(E)-N-[2-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]アミノ]-2-オキソエチル]-3-フェニルプロパ-2-エンアミド塩酸塩	570.9	22113 233 20
1 3		2-(5-ベンゾイル-1-メチルピロール-2-イル)-N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチルアセトアミド	572.5	44276 711 30 40

【表 1 - 5】

実施例	構造	名称	分子量 (D a)	引用 ／ C I D
1 4		(E)-3-(6-アセトアミド ピリジン-3-イル)-N-[2- [2, 4-ジクロロ-3-[(2-メ チルキノリン-8-イル)オ キシメチル]アニリノ]- 2-オキソエチル]プロパン- 2-エンアミド	578.4	10555 202
1 5		N-[2, 4-ジクロロ-3-[(2- メチルキノリン-8-イル) オキシメチル]フェニル]- N-メチル-2-[1-メチル- 5-(チオフェン-2-カルボ ニル)ピロール-2-イル] アセトアミド	578.5	44276 380
1 6		2-[(5-(シクロヘキサンカルボニル)-1-メチルピロール-2-イル)-N-[2, 4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチルアセトアミド	578.5	44276 287

【表1-6】

実施例	構造	名称	分子量 (D a)	引用 / C I D
1 7		2-[5-(4-シアノベンゾイル)-1-メチルピロール-2-イル]-N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]アセトアミド	583.5	44276 487
1 8		2-[5-(4-シアノベンゾイル)-1H-ピロール-2-イル]-N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチルアセトアミド	583.5	22288 581
1 9		N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチル-2-[1-メチル-5-(2-フェニルアセチル)ピロール-2-イル]アセトアミド	586.5	44276 375

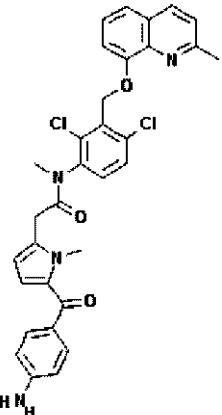
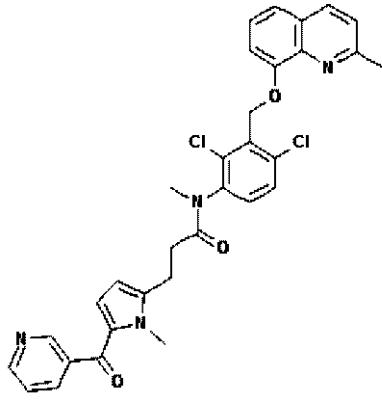
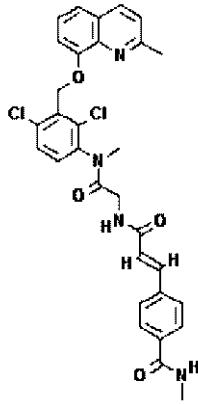
10

20

30

40

【表1-7】

実施例	構造	名称	分子量 (D a)	引 用 / C I D
20		2-[5-(4-アミノベンジル)-1-メチルピロール-2-イル]-N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチルアセトアミド	587.5	22288 562
21		N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチル-3-[(1-メチル-5-(ピリジン-3-カルボニル)ピロール-2-イル)ピロール-2-イル]プロパンアミド	587.5	44276 793
22		4-[(E)-3-[[2-[2,4-ジクロロ-N-メチル-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]アミノ]エチル]アミノ]-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]アミド	591.5	10348 414

10

20

30

40

【表1-8】

実施例	構造	名称	分子量 (D a)	引 用 ／ C I D
2 3		(E)-3-(6-アセトアミド ピリジン-3-イル)-N-[2- [2,4-ジクロロ-N-メチル -3-[(2-メチルキノリン- 8-イル)オキシメチル]ア ニリノ]-2- オキソエチル]プロパン-2- エンアミド	592.5	53111 08
2 4		N-[2,4-ジクロロ-3-[(2- メチルキノリン-8-イル) オキシメチル]フェニル]- N-メチル-3-[1-メチル- 5-(チオフェン-2-カルボ ニル)ピロール-2-イル] プロパンアミド	592.5	44276 474
2 5		2-[5-(4-シアノベンゾイル)-1-メチルピロール- 2-イル]-N-[2,4-ジクロ ロ-3-[(2-メチルキノリ ン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチルア セトアミド	597.5	15952 860

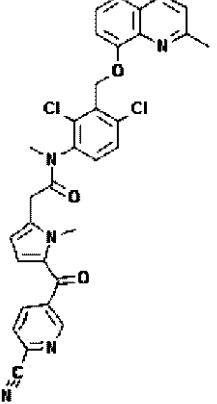
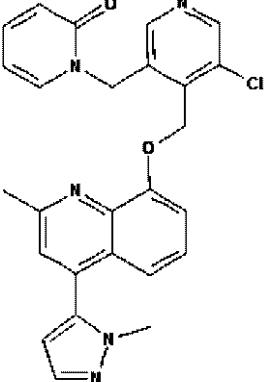
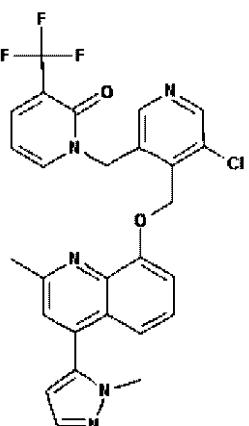
10

20

30

40

【表1-9】

実施例	構造	名称	分子量 (D a)	引用 / C I D
2 6		2-[5-(6-シアノピリジン-3-カルボニル)-1-メチルピロール-2-イル]-N-[2,4-ジクロロ-3-[(2-メチルキノリン-8-イル)オキシメチル]フェニル]-N-メチルアセトアミド	598.5	44276 488
2 7		1-[[5-クロロ-4-[[2-メチル-4-(2-メチルピラゾール-3-イル)キノリン-8-イル]オキシメチル]ピリジン-3-イル]メチル]ピリジン-2-オン	471.9	44190 942
2 8		1-[[5-クロロ-4-[[2-メチル-4-(2-メチルピラゾール-3-イル)キノリン-8-イル]オキシメチル]ピリジン-3-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オン	539.9	44190 944

(実施例29)

【0187】

1-((4-クロロ-3-(((4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルキノリン-8-イル)オキシ)メチル)-6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリルの合成

【0188】

1-((4-クロロ-3-(((4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)

10

20

30

40

50

- 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (C F M Q) は、図 1 で示す出発物質 B 1 及び Q 1 を用いて合成した。反応工程 1 において、1 - ((4 - クロロ - 6 - メチル - 3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (B 1) は、テトラヒドロピラニルエーテル保護基を除去し、そしてアルコールを塩素 (C 1) 原子で置換するために、チオニルクロリドの存在下、酸性条件下で脱プロトン化し、1 - ((4 - クロロ - 3 - (クロロメチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (B 2) を生成した。反応工程 2 において、4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 8 - メトキシ - 2 - メチルキノリン (Q 1) 上のメチルエーテル保護基を、トルエン中の塩化アルミニウム (A 1 C 1₃) で切断し、反応性ヒドロキシキノリン : 4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - オール (Q 2) を分離した。最終工程 (反応工程 3) において、B 2 及び Q 2 は、反応性ヒドロキシルとクロロメチル基間でエーテル結合を生成し、C F M Q となるために、アセトニトリル / 水中、炭酸カリウムの存在下で反応させる。

10

20

30

40

(実施例 30)

【 0 1 8 9 】

C F M Q の物理化学的特性

【 0 1 9 0 】

1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリル (C F M Q) の物理化学的特性を、標準的方法を用いて評価した。以下の表 2 及び 3 を参照されたい。C F M Q は、分子量 5 1 4 . 9 D a の遊離塩基であり、約 2 1 4 の融点を有する非吸湿性の結晶性粉末であった。C F M Q は、水性媒体中では溶解性がわずかであるが、その溶解度は、酸性環境下で大きく強化される。

【 0 1 9 1 】

【 表 2 】

表 2 : C F M Q の物理化学的特性のまとめ

分子量	5 1 4 . 9
リン酸緩衝生理食塩水 (P B S) 中での溶解度 (mM)	3 3
p K a 1	3 . 9 5
p K a 2	1 . 7 0
log D (p H = 7 . 4)	3 . 4 7
全極性表面積 (A ²)	9 8 . 6
回転可能結合の数	6
H 結合受容体	8
H 結合供与体	0

【 0 1 9 2 】

【表3】

表3: CFMQの溶解度のまとめ

ビヒクル	pH	溶解度(mg/ml)
水	-	<0.01
HCl 0.1N	1.3	0.32
クエン酸/NaOH pH 2	2	0.02
クエン酸/NaOH pH 5	5	<0.01
リン酸緩衝液	7	<0.01
NaOH 0.1N	12.8	<0.01
冰酢酸	-	19.89
エタノール	-	0.17
グリセロール	-	0.01
PEG 400 (ポリエチレングリコール400)	-	2.37
プロピレングリコール	-	0.10
ラブラソール (グリセリル及びポリエチレングリコールエステル)	-	1.43
オリーブ油	-	<0.01
Tween 20 (ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート)	-	0.87
Tween 80 (ポリオキシエチレン(80)ソルビタンモノラウレート)	-	3.50

10

20

30

(実施例31)

【0193】

CFMQの有効性

【0194】

浮腫の原因となる血漿の血管外溢出を遮断するために、CFMQの能力により薬力学的效果を評価した野生型(WT)C57BL/6Jマウス及びC1阻害型ノックアウト(C1INH KO)マウスの両タイプの生体内実験において、最も重要な症状は、HAE被験者の治療を必要とすることである。この血漿の血管外溢出モデルは、ブラジキニン受容体拮抗薬の有効性を調べるために、文献で広く使用されてきた。(Han et al., "Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor," J Clin Invest, 2002 Apr; 109(8): 1057-1063.)

40

【0195】

マウスでのED₅₀の測定

【0196】

野生型マウスの静脈内調査

【0197】

CFMQの摂取、及び、血漿の血管外溢出の効果的な遮断を、野生型(WT)C57/BL6雄のマウス(n=4/用量グループ)で以下のIV(静脈内)ボーラス投与で調査

50

した。マウスは、CFMQ (HGT3711) (2 μ L / g) を、1.0 μ g / kg、100 μ g / kg、及び/または、6 mg / kg で投与された。CFMQ 投与後、終了時間の前に、マウスは、エバンスブルー (EB) 色素 (30 mg / kg) のIV注射を受け、屠殺した。膀胱を取り出し、乾燥し、秤量し、ホルムアミド (1.0 mL) 内で抽出した。ホルムアミド抽出物中のEBの濃度を分光光度法で測定し、及びEB含量は、組織重量1 mg当たりEB μ gとして計算した。有効性は、膀胱内のEBの蓄積を阻害することで測定した。

【0198】

1.0、及び/または、100 μ g / kg の用量は、血管外溢出を阻害せず、1.0 μ g / kg の用量は、対照群として膀胱に同様のEBレベルを示し、対照群 (0.7927 mg / kg の組織) と比較して、0.7602 EB mg / kg 組織の値を与えることを示した。しかし、6 mg / kg の用量は、0.0701のEB mg / kg 組織の値を有する対照群に比べて血管外溢出の有意な阻害を達成した。

【0199】

CFMQ の用量：0.001、0.05、0.1、0.25、0.5、1.0、及び/または、3.0 mg / kg を、WTマウス (n = 8 / 用量グループ) にIVボーラス注射として投与した。図2で図示する通り、ビヒクル対照群と比較した用量の応答性は、0.5、1.0、及び/または、3.0 mg / kg の用量での血漿の血管外溢出の有意な阻害を実証した。WTモデルで静脈内投与を行った場合、CFMQ (HGT3711) は、高用量 (500 μ g / kg) で血漿の血管外溢出を完全に遮断し、460 μ g / kg の有効用量 (ED₅₀) を示した (図2)。

【0200】

野生型マウスでの経口投与の調査

【0201】

CFMQ (HGT3711) の摂取、及び、血漿の血管外溢出の効果的な遮断を、野生型 (WT) C57 / BL6 雄マウス (n = 4 / 用量グループ) で経口投与後に調査した。マウスは、3.0 または 10 mg / kg で、CFMQ (HGT3711) (10 μ L / g) を、単回の経口強制飼育を受けた。血液サンプルは、投与後、20分及び60分後で採取した。CFMQ (HGT3711) の経口投与後、終了時点の前に、マウスは、エバンスブルー (EB) 色素 (30 mg / kg) のIV注射を受け、屠殺した。IV試験と同様に、ホルムアミド抽出物中のEBの濃度 (μ g EB / mg 組織) を分光光度法で測定し、有効性は、膀胱内のEBの蓄積を阻害することにより測定した。

【0202】

図3で図示する通り、CFMQ (HGT3711) の両用量は、対照ビヒクル群と比較して、10、及び、30 mg / kg (4分)、及び、10 mg / kg (24分) で、投与後に有意差が見られ、血漿の血管外溢出に阻害効果が認められた。3.0 mg / kg で、投与後4及び24分で、56%及び58%の阻害が観察された。用量10 mg / kg が、4及び24分でそれぞれ14%から21%の大きい血管外溢出阻害を示した。64分後、阻害は、3.0 及び 10 mg / kg 用量に対して、それぞれ 72%、及び 75% であった。これらの結果は、CFMQ (HGT3711) の経口投与がマウスの急速な薬力学的影響を実証することを支持した。

【0203】

経口投与後のCFMQ (HGT3711) の有効性は、雌のWTマウスで調査した。8匹のマウス / グループを経口強制飼育により、ビヒクルまたはCFMQ (HGT3711) のいずれかで、1.0、3.0、10、または、30 mg / kg を投与された。更なる用量グループは、フィラジル (登録商標) (イカチバント: 0.4 mg / kg) を皮下注射 (SC) で投与された。以前の調査と同様に、乾燥した膀胱でのEB含量 (μ g EB 組織 / mg 組織重量) の阻害結果を有効性の測定値として用いた。

【0204】

膀胱からのホルムアミド抽出物のEB濃度は、用量依存的にEB吸光度のCFMQ (H

10

20

30

40

50

G T 3 7 1 1) 阻害を示した。3 . 0 m g / k g の経口用量は、最低限の有効用量 (M E D) であると測定され、1 0 . 0 m g / k g (2 6 7 n M の血漿値) の用量が、フィラジル (登録商標) (イカチバント) の 0 . 4 m g / k g の S C 用量と同等に有効であることが見出された。図 4 に図示した結果は、1 0 及び 3 0 m g / k g の C F M Q (H G T 3 7 1 1) の両用量は、膀胱内での E B 蓄積でほぼ 1 0 0 % の阻害を提供したことを示す。

【 0 2 0 5 】

ノックアウトマウスの経口投与調査

【 0 2 0 6 】

H A E 疾患に関連するマウスモデルにおける有効性を実証するために、調査は、C - 1 阻害剤 (C 1 - I N H - K O) が欠損しているノックアウトマウスで行った。これらのマウスは、H A E の患者 / 被験者集団と同様の遺伝子欠損を含み、野生型同腹仔と比較して、血管透過性の増大を提示した。

10

【 0 2 0 7 】

上述と同様の調査デザインにおいて、C F M Q (H G T 3 7 1 1) の経口投与は、C F M Q (H G T 3 7 1 1) を投与した動物の膀胱内における E B 色素の血管外溢出の用量依存性阻害を、W T マウスで観察したように、同様の有効性プロファイルで提示した (図 5)。

20

【 0 2 0 8 】

ノックアウトマウスの膀胱からのホルムアミド抽出物 E B の濃度は、用量依存的に E B 吸光度の C F M Q 阻害を実証した。3 . 0 m g / k g の経口用量は、ノックアウトマウスでフィラジル (登録商標) (イカチバント) の 0 . 4 m g / k g の S C 用量とほぼ同程度に有効であることが測定され、1 0 及び 3 0 m g / k g の C F M Q の両用量は、ノックアウトマウスの膀胱内の E B 蓄積のほぼ 1 0 0 % 阻害を提供した。

20

(実施例 3 2)

【 0 2 0 9 】

1 - ((4 - クロロ - 3 - (((4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボニトリルの効力

【 0 2 1 0 】

C F M Q (J S M 1 1 9 3 8 / H G T 3 7 1 1) の効力は、B ₂ - ブラジキニン受容体結合及び機能細胞、及び、生体外分析において測定した。C F M Q は、B ₂ - ブラジキニン受容体結合のマーカーとしてカルシウム動員を測定した B ₂ - ブラジキニン受容体の結合及び機能分析を評価した分析で効果があった。

30

【 0 2 1 1 】

受容体結合及び選択性

【 0 2 1 2 】

B ₂ - ブラジキニン受容体への親和性を測定するために、C F M Q は、ラットの心臓、膀胱、大脳皮質、並びに、ヒト組換え細胞 (C H O 及び H E K 2 9 3) 及び他の細胞ラインからの細胞を用いた生体外分析における受容体と基準物質の多様なセットとを比較した。各々の分析は、非特異的リガンド (0 . 1 μ M ~ 5 0 n M の範囲の濃度) に加えて、特定濃度 (0 . 0 0 7 ~ 1 0 n M の範囲の濃度) でリガンドを、4 ~ 3 7 で、1 5 分 ~ 6 時間の範囲の培養期間で含んでいた。受容体の特異的結合は、過剰な非標識化 C F M Q の存在下で測定した全結合と非特異的結合との間の差異として定義した。対照群の特異的結合の半最大阻害を引き起こす濃度 (I C ₅₀ 値) と阻害定数 (K _i) を測定したが、各参照化合物は、過去の平均受け入れ限界の範囲内であった (± 0 . 5 対数単位)。

40

【 0 2 1 3 】

C F M Q が、1 0 μ M 未満で I C ₅₀ 値を有する少数のオフターゲット (非ブラジキニン 2) の受容体に結合することを見出した (表 4)。オフターゲット受容体が結合したときのレベルは、有効性に影響を与えるために必要な濃度よりも 1 0 倍以上高かった。C F M Q (H G T 3 7 1 1) は、B ₂ - ブラジキニン受容体への結合が選択性であること、及

50

び、 B_2 - ブラジキニン受容体に対する強い結合親和性を有することが実証された。

【0214】

【表4】

表4: CFMQ 10 μ Mで、 $\geq 50\%$ 阻害された受容体

受容体	%阻害率	IC ₅₀ (μ M)	K _i (μ M)	nH
μ (h) (MOP) (作動薬サイト)	54	6.7	2.7	1.0
A_3 (h)	53	7.6	4.5	1.4
BZD (周辺)	93	1.4	1.2	1.7
NK ₃ (h)	53	1.1	2.7	1.1
V _{1a} (h)	51	1.5	9.4	1.3

【0215】

競合分析では、CFMQは、培養緩衝液 (2 nMの[³H] ブラジキニンを含む)を用いて処方され、そして、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1.0及び3.0 μ Mの濃度にした。非特異的結合の測定に対しては、1.25 μ Lの10 mM ブラジキニン (BK) 溶液を、248.8 μ Lの培養緩衝液 (2 nMの[³H] BKを含む)に加えた。全結合の測定に対しては、CFMQを加えなかった。適切な対照群は、同方法で調製した。

【0216】

ヒト胚腎臓 (HEK) 293 細胞は、安定的に組換えヒト B_2 - ブラジキニン受容体 (10 pmol/mg: タンパク質)を発現し、96個のウエル培養トレイに加え、[³H] BKを含む各培養緩衝液 100 μ Lでの培養の後、1~3日間培養した。90分の培養期間及び洗浄 (4 × PBS (リン酸緩衝生理食塩水))の後、細胞混合物の上清液をシンチレーションガラス管に移し、カウンタで[³H] BKを分析した。非特異的結合のためのカウント数/分 (cpm)の結果は、総 cpm から引かれ、曲線当接とIC₅₀の計算のために使用された。

【0217】

結果は、CFMQ (HG T 3711) が、3.3 nMのIC₅₀を有するブラジキニンに結合し、及び、競合することが示された。参照群化合物フィラジル (登録商標) (イカチバント) は、2 nMのIC₅₀を有する B_2 - ブラジキニン受容体に対して同様の親和性を示した。

【0218】

これらの調査結果は、CFMQ (HG T 3711) が B_2 - ブラジキニン受容体への選択的かつ強力な結合親和性を有することを実証した。

【0219】

カルシウム動員分析

【0220】

カルシウム動員の阻害に関するCFMQ活性、 B_2 - ブラジキニン受容体結合のマーカーは、細胞分析において特徴評価された。CFMQは、100% DMSO中の5 nMのストック溶液として処方し、0.04、0.12、0.37、1.11、3.33、1.0及び3.0 nMまで連続的に希釈した。ヒトB2Rを発現するヒト線維芽細胞 (HF15) は、2.5 mMのプロベニシドを含有する、100 μ Lのカルシウム色素溶液で充填し、その後25~25分間CFMQで事前培養した。ブラジキニン媒介のカルシウム動員に関するCFMQの阻害効果は、ベースライン値 (相対的蛍光単位 [RFU] 最大 - 最小) を超える生成したピーク高さを用いた蛍光シグナルの放出によりこのシステムで試験した。各

濃度についてのパーセント阻害率は、曲線当接及び IC_{50} の計算のために使用した。

【0221】

CFMQは、2.97nMの IC_{50} でプラジキニン誘導のカルシウム動員を阻害する、ヒトB₂-プラジキニン受容体に対する強い効力を有することが見出された。以前の調査では、参照化合物フィラジル（登録商標）（イカチバント）は、4.0nMの IC_{50} を示した（データは示されていない）。

【0222】

臍帯静脈収縮分析

【0223】

プラジキニン誘導性のカルシウム動員に関するCFMQの阻害効果は、ヒト臍帯静脈収縮の生体外機能分析で試験し、それは、プラジキニン活性測定のためのゴールドスタンダードと考えられている。ヒト臍帯コードの調製が、対照条件（プラジキニン作動薬なし）、10、30、100及び300nMの濃度でのCFMQ、及び公知のB2R拮抗薬（イカチバント；フィラジル（登録商標））を参照して、正の対照群で構成されていた。30分間の培養の後、BK誘導の静脈収縮は、10μMのセロトニンにより最大較正収縮への誘導に続いて、累積的手法（最終濃度10μM）で開始した。各用量で応答するための張力の増加は、セロトニンに対する（最大）応答に関連して計算し、用量応答曲線としてグラフ化し、50%（ EC_{50} ）値での有効濃度を計算するために使用した（図6）。

10

【0224】

この機能臍帯静脈分析において、CFMQでの、7.3nMの EC_{50} （図6）は、2.5nMでの EC_{50} を有するフィラジル（登録商標）（イカチバント）に比較可能であることが判明した。

20

【0225】

透過性

【0226】

双方の透過率を測定するために、CFMQは人間の小腸粘膜（Caco-2細胞）を用いた生体外培養分析で調査した。5μMでのCFMQは、頂端側（AからB）または側底側（BからA）上の細胞単層に投与し、120分間、5%のCO₂、37℃で培養した。ルシファーイエロー（500μM）の透過性は、CFMQフラックス期間中に、細胞単層に負わせた損傷がないことを確認するために測定した。全てのサンプルは、エレクトロスプレーのイオン化を用いて、LC-MS/MSで分析した。

30

【0227】

結果は、34～38cm/s（AからB；BからA）の透過係数であり、それはCaco-2細胞に著しい流出がなく、高透過性であると考えられた。ヒトにおけるこの吸収は、限定された透過性があるとは期待できず、迅速な吸収と経口的に投与される分子作用の開始時間の両方に対して有利な予測因子であった。

（実施例33）

【0228】

マウス、ラット、イヌ、サル及びマイクロYucatanミニブタにおけるCFMQの薬力学

40

【0229】

マウスの吸収

【0230】

CFMQ（HGT3711）は、スプレー乾燥分散体処方中に5mL/kgの体積用量で、100、250及び450mg/kgの単回経口による強制飼育により（n=18/用量グループ）飢餓させた雌のCD-1マウスに投与した（後述）。血液サンプルを、投与前に、投与後、10、30、60（1時間）、120（2時間）、240（4時間）及び480（8時間）に、心臓穿刺または腹部の静脈を介して採取した。CFMQの血漿濃度（HGT3711）は、LC-MS/MS（液体クロマトグラフィー/質量分析）により測定し、及び定量限界以下の濃度（3ng/mL）を薬力学分析のため、ゼロ値を割り

50

当てた。名目的な投与濃度は、全ての計算で使用した。

【0231】

図7は、各用量レベルでの時間-濃度曲線を示し、表5は、血漿濃度(ng/mL)、及びマウスでの経口投与後の、CFMQ(HGT3711)のPK(薬力学)特性をまとめた。

【0232】

【表5】

表5: CD-1マウスでのIV投与後の平均血漿濃度(ng/mL)及びCFMQ(HGT3711)のPK特性

用量(mg/kg)	サンプリング時点(min)におけるHGT3711の平均濃度(ng/mL)±SD					
	10 min	30 min	60 min	120 min	240 min	480 min
100	5297 ± 3014 1520	4100 ± 2856	5170 ± 1246	2200 ± 48	78 ± 18	11
250	6250 ± 451 1580	13267 ± 2685	10403 ± 2544	4570 ± 468	854 ± 45	7
450	11573 ± 4046 4252	14633 ± 5445*	15750 ± 4660*	6435 ± 2691	3374 ± 88	63

薬力学的特性			
用量(mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (min·ng/mL)	AUC _∞ (min·ng/mL)
100	5297.0	628805.0	630160.0
250	13267.0	1463980.0	1467486.0
450	15750.0	2445200.0	2452475.0

ND: 検出されず; ¹t = 0に外挿; *n = 2動物/時点

【0233】

CFMQ(HGT3711)の経口投与後、マウスの曝露プロファイルの用量比例的な増加があった。吸収は、最大血漿濃度(T_{max})値の時点で、または、収集した初めての時点近くでは迅速であった。ピーク血清濃度(C_{max})は、用量が大きくなつたとき、圧縮されることが分かるが、露出面(濃度曲線下の面積; AUC)は、比例して増加し続ける。これは、この処方で250mg/kgより高い用量での吸収率で最大値を反映することができる。

【0234】

ラットでの吸収

【0235】

薬力学や性別の差異は、ラットモデルの2つの異なつたタイプで、CFMQ(HGT3711)の2つの異なつた処方で評価した。この帰属は、単回の経口強制飼育試験で検討した。雄及び雌Wistarラット(n = 3/用量グループ)は、CFMQ(HGT3711)を15、75、75、及び/または、150mg/kgで投与された。雄のSprague-Dawley(S-D)ラット(n = 3/用量グループ)は、単回用量レベルで、75mg/kgで投与された。評価された2つのビヒクル処方は、処方1:10%:N-メチルピロリドン(NMP); 10%:エタノール; 30%:ポリエチレングリコール(PEG400); 50%:GELUCIRE(ラウロイルポリオキシルグリセリド)であり、及び、処方2は、10%:NMP; 0%:PEG400; 20%:CREMOPHOR EL(マクロゴールグリセロールリシノレート); 25%:GELUCIRE 44/14(ラウロイルポリオキシルグリセリド); 25%:CAPROYOL 90(プロピレングリコールカプリレート)であった。

【0236】

10

20

30

40

50

血液サンプルは、投与前に、並びに、投与後、0.25(15分)、0.50(30分)、1、2、4、8及び24時間で、心臓穿刺を介して採取した。CFMQ(HGT3711)の血漿濃度は、LC-MS/MSで分析し、そして名目的な投薬濃度は、全ての計算で使用した。

【0237】

副作用は、この調査では、いずれのラットでも観察されなかった。図8は、それぞれの種の両性での両処方の時間-濃度曲線を示す。

【0238】

平均の用量正規化AUC値と同様の用量濃度に基づき、CFMQ(HGT3711)の経口曝露は、両種の内、雄ラットに比べて雌ラットが20~40倍高かった(表6)。この性別差異は、S-D及びWistarラットの両方で観察された。Wistarラットの両方の用量処方において、平均的AUC値は投与量の増加に伴い減少し、CFMQ(HGT3711)曝露が用量に比例しないことを示したが、しかし、これは、おそらく、高濃度では分子の沈殿に起因すると思われた。

【0239】

【表6】

表6：雄、雌のWistar及びSprague Dawleyラットにおける2処方の経口投与後、CFMQ(HGT3711)の平均薬力学的特性

処方1						
種族(性)	用 量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{last} (hr·ng/mL)	AUC _∞ (hr·ng/mL)
Wistar(雌)	15	1138	0.83	3.10	4662	6647
	75	2547	0.58	3.13	11085	11130
	150	1853	0.33	5.42	8712	9059
Wistar(雄)	15	77.4	0.50	1.67	218	229
	75	155	0.25	4.28	243	282
	150	277	0.25	1.63	309	397
S-D(雌)	75	2277	0.50	2.01	11935	14271
S-D(雄)	75	187	0.50	1.96	410	435
処方2						
Wistar(雌)	15	592	3.33	6.08	5210	5814
	75	2197	0.75	3.12	10738	11317
	150	1580	0.33	2.64	6427	6436
Wistar(雄)	15	34.7	0.83	1.74	175	155
	75	94.9	0.50	3.35	219	261
	150	119	0.25	2.43	199	260
S-D(雌)	75	2177	0.83	3.58	20604	20842
S-D(雄)	75	191	0.67	3.43	673	745

【0240】

両処方内で、CFMQ(HGT3711)は、両性別間の曝露で大きな差異が実証され、雌が雄の曝露に比較して5倍以上の増加を示した。本調査に活用したビヒクル処方は、50%のヒドロキシルプロビルメチルセルロースアセテート、スクシネット(HPMCA)で複合化したCFMQ(HGT3711)のスプレー乾燥分散処方であった(後述)。

【0241】

マイクロYucatanミニブタの吸収

【0242】

CFMQ(HGT3711)は、雌のYucatanミニブタに(ミニブタ; n = 3)用量体積が5.0mg/mLで、単回の経口強制飼育: 10mg/kg(濃度: 2mg/

10

20

30

40

50

m 1) を投与した。本調査は、 C F M Q (H G T 3 7 1 1) のスプレー乾燥分散 (S D D) (ポリマー : H P M C A S 比 = 5 0 : 5 0) を利用した (以下参照) 。血液サンプルは、投与前、及び、投与後、 0 . 0 8 3 (5 分) 、 0 . 2 5 (1 5 分) 、 0 . 5 0 (3 0 分) 、 1 、 2 、 4 、 8 、 1 2 及び 2 4 時間で、頸静脈または他の適当な静脈穿刺を介して採取した。 C F M Q (H G T 3 7 1 1) の血漿濃度は、 L C - M S / M S で測定した。

【 0 2 4 3 】

死亡率 / 罹患率に関連したテスト記事や、調査の過程で指摘した異常な臨床観察はなかった。

【 0 2 4 4 】

平均血漿濃度の時間曲線は図 9 に示し、 C F M Q (H G T 3 7 1 1) の薬力学的特性及び血漿濃度を表 7 に要約する。

【 0 2 4 5 】

【表 7 】

表 7 : 10mg/kg で、雌 Y u c a t a n ミニブタでの P O 投与後、 CFMQ(HGT3711) の平均血漿濃度 (ng/mL) 及び P K プロファイル

サンプリング時点 (h r) での HGT3711 の平均濃度 (ng/mL)								
0 (hr)	0.25 (hr)	0.5 (hr)	1.0 (hr)	2.0 (hr)	4.0 (hr)	8.0 (hr)	12 (hr)	24 (hr)
0	80.0	595.7	1556.7	2063.3	1153.3	283.7	111.5	14.2
薬力学的特性								
T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	V _{ss} (L/kg)	AUC _{last} (hr · ng/mL)		AUC _∞ (hr · ng/mL)		
ND	57	ND	ND	10625		11115		
ND: 検出されず; ¹ t=0 に外挿								

【 0 2 4 6 】

ミニブタに経口投与した後、 C F M Q (H G T 3 7 1 1) の平均血漿レベルは、 5 7 時間の半減期を有し、 A U C を 1 1 1 1 5 h r · n g / m L に外挿した。

【 0 2 4 7 】

マウスの静脈内曝露後の血漿動力学

【 0 2 4 8 】

C F M Q (H G T 3 7 1 1) は、 1 0 0 % P E G 2 0 0 に処方した、 1 . 0 m g / k g での単回静脈内注射により、飢餓雌の C D - 1 マウスに投与した。血液サンプルは、投与前に、及び、投与後、 0 . 0 8 3 (5 分) 、 0 . 2 5 (1 5 分) 、 0 . 5 0 (3 0 分) 、 1 、 2 、 4 、及び 8 時間で、心臓穿刺を介して採取した。 C F M Q (H G T 3 7 1 1) の血漿濃度は、 L C - M S / M S で測定し、定量限界 (B L O Q = < 1 n g / m l) 以下の濃度は、薬力学分析のためにゼロの値を帰属させた。名目的な投薬濃度は、全ての計算に使用した。

【 0 2 4 9 】

いかなる副作用も、 C F M Q (H G T 3 7 1 1) の I V (静脈内) 投与後に観察されなかった。表 8 にマウスでの平均血漿濃度と C F M Q の計算された薬力学的特性をまとめる。 4 時間までは、投与後の C F M Q (H G T 3 7 1 1) の血漿濃度は、 B L O Q 以下だった。

【 0 2 5 0 】

10

20

30

40

【表8】

表8 : 1mg/kg での雌CD-1マウスのIV投与後、CFMQ(HGT3711)の平均血漿濃度(ng/mL)及びPK特性

サンプリング時点(h r)での HGT3711 の平均濃度(ng/mL)±SD							
0	0.083	0.25	0.50	1.0	2.0	4.0	8.0
ND	162	92.9	22.4	12.6	3.48	ND	ND
	±	±	±	±	± ND		
	76.6	70.1	1.84	8.59			
薬力学的特性							
C_0 (ng/mL) ¹	T_{max} (hr) ¹	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)	AUC_{last} (hr·ng/mL) ± SE	AUC_{∞} (hr·ng/mL)	
214	0	0.56	14.1	6.3	68.1 ± 10.8	70.9	

ND: 検出されず; ¹t=0 に外挿

【0251】

IV投与の後、CFMQ(HGT3711)の平均血漿レベルは、半減期($t_{1/2}$)0.56時間、及び、典型的なマウスにおける肝血流量(5.40L/時間/kg)より大きい、14.1L/時間/kgのクリアランス(CL)速度を有していた(Davies and Morris, "Physiological parameters in laboratory animals and humans," Pharm Res, 1993 July; 10(7):1093-5.)。分配の平均体積(V_{ss})は、6.3L/kgであり、それはマウスの全ての体水分(0.73L/kg)より大きかった。これは、CFMQ(HGT3711)が広範囲にマウスに分配されたことを示唆した。

【0252】

ラットにおける静脈内曝露後の血漿動力学

【0253】

CFMQ(HGT3711)は、100%のPEG200中に処方した、1.0mg/kgの単回静脈内注射により、飢餓雌Sprague-Dawleyラットに投与した(表2.6.5.X; Study: 10SHIRUSP11)。血液サンプルは、投与前に、及び、投与後、0.083(5分)、0.25(15分)、0.50(30分)、1、2、4及び8時間で、頸静脈カニューレを介して採取した。CFMQ(HGT3711)の血漿濃度は、LC-MS/MSにより測定した。定量限界(1ng/mL)以下の濃度は、薬力学分析のためにゼロの値を帰属させた。名目的な投薬濃度は、全ての計算に使用した。

【0254】

CFMQ(HGT3711)の静脈内投与後に観察されたいかなる副作用も、認められなかった。表9は、ラットの平均血漿濃度及びCFMQの計算された薬力学的特性をまとめた。

【0255】

10

20

30

40

【表9】

表9: 1 mg/kg での雌 Sprague-Dawley ラットの IV 投与後の CFMQ (HGT3711) の平均血漿濃度 (ng/mL) 及び PK 特性

サンプリング時点(hr)での HGT3711 の平均濃度(ng/mL) ± SD							
0 hr	0.083 hr	0.25 hr	0.50 hr	1.0 hr	2.0 hr	4.0 hr	8.0 hr
0	597 ± 35 1	401 ± 11 1	324 ± 39 .8	248 ± 1 11	160 ± 58. 1	113 ± 7 3.2	36.9 ± 4 6.2
薬力学的特性(±SD)							
C_0 (ng/mL) ¹	T_{max} (hr) ¹	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)	AUC_{last} (hr·ng/mL)	AUC_{∞} (hr·ng/mL)	
747 ± 558	0	2.86 ± 2.5 4	0.95 ± 0.6 8	2.6 ± 1.1	1149 ± 501	1413 ± 771	

【0256】

ラットにおけるIV投与後、CFMQ (HGT3711) の平均血漿レベルは、2.86 ± 2.54 時間の半減期、及び、ラットにおける肝臓血流 (3.3 L / hr / kg) の約 30 % である、0.95 ± 0.68 L / hr / kg のクリアランス速度を有していた (Davies and Morris, 1993)。分配の平均体積は、2.6 ± 1.1 L / kg であり、それはラットの全ての体水分 (0.7 L / kg) より大きく (Davies and Morris, 1993)、それは、CFMQ がラットにおいて広範囲に分配されていることを示唆している。

【0257】

イヌの静脈内曝露後の血漿動力学

【0258】

CFMQ (HGT3711) は、100 % のPEG200中に処方した、1.0 mg / kg の単回静脈内注射により、飢餓雌 Beagle イヌに投与した (表10)。血液サンプルは、投与前に、及び、投与後、0.083 (5分)、0.25 (15分)、0.50 (30分)、1、4、8 及び 24 時間に頸静脈穿刺を介して採取した。CFMQ (HGT3711) の血漿濃度は、LC-MS/MS により測定した。定量限界 (1.0 ng / mL) 以下の濃度は、薬力学分析のためにゼロの値を帰属させた。名目的な投薬濃度は、全ての計算に使用した。

【0259】

【表10】

表10: 1 mg/kg での雌 Beagle イヌの IV 投与後の、CFMQ (HGT3711) の平均血漿濃度 (ng/mL) 及び薬力学的特性

サンプリング時点(hr)での HGT3711 の平均濃度 (ng/mL)							
0 (hr)	0.083 (hr)	0.25 (hr)	0.50 (hr)	1.0 (hr)	4.0 (hr)	8.0 (hr)	24 (hr)
0	1845	1325	1070	717	377	180	ND
薬力学的特性							
C_0 (ng/mL) ¹	T_{max} (hr) ¹	$t_{1/2}$ (hr)	CL (L/hr/kg)	V_{ss} (L/kg)	AUC_{last} (hr·ng/mL)	AUC_{∞} (hr·ng/mL)	
2175	0	2.69	0.25	0.75	5155	5270	

ND: 検出されず；¹ t=0 に外挿

【0260】

イヌにおけるIV投与後、CFMQ (HGT3711) の平均血漿レベルは、2.69 時間の半減期、及び、イヌにおける肝臓の血流 (1.85 L / hr / kg) の約 14 % である、0.25 L / hr / kg のクリアランス速度を有していた (Davies and Morris, 1993)。

10

20

30

40

50

Morris, 1993)。分配の平均体積は、0.75 L/kg であり、それはイヌの全ての体水分 (0.6 L/kg) と同等であった (Davies and Morris, 1993)。これは、CFMQ がイヌにおいて広範囲に分配されていないことを示唆した。

【0261】

サルにおける静脈内曝露後の血漿動力学

【0262】

クロスオーバーした PK (薬力学) 分析は、カニクイザルで行った。各用量グループでの2匹の飢餓雄サルは、各投与の間に7日間の休薬期間で、IV (静脈内) または、PO (経口) のいずれかの投与により、CFMQ (HGT3711) の、1.0 mg/kg の単回投与を受けた。用量濃度は、1.0 mg/mL、用量体積では、1.0 mL/kg であった。血液サンプルを、投与後、0.083 (5分)、0.25 (15分)、0.5 (30分)、1、1.5、2、3、4、6、8、18 及び 24 時間で大腿静脈を介して収集した。CFMQ (HGT3711) の血漿濃度は、LC-MS/MS で測定し、定量限界 (2.5 ng/mL) 以下の濃度は、薬力学分析のためにゼロの値を帰属させた。CFMQ (1 mg/kg) の経口投与後、血漿中の CFMQ の濃度は、各サンプリング時点での定量限界 (BLQ = < 2.5 ng/mL) 以下であり、それは、本調査において、サルの経口投与後、CFMQ の薬力学的特性の評価を妨げることになった。表11は、IV 及び PO 投与グループのための平均的 PK 特性をまとめた。

【0263】

【表11】

表11: IV 及び経口投与後の雄カニクイザルでの CFMQ (HGT3711) の選択された薬力学的特性

IV (1 mg/kg)									
	AUC _(0-t) (μ g/L*hr)	AUC _(0-∞) (μ g/L*hr)	MRT _(0-∞) (hr)	t _{1/2z} (hr)	T _{max} (hr)	Vz (L/kg)	CLz (L/hr/kg)	C _{max} (μ g/L)	F (%)
平均値	678.74	693.99	1.77	1.40	0.23	2.98	1.51	410.17	N/A
SD	148.70	151.48	0.23	0.24	0.20	0.55	0.41	107.14	N/A
PO (1 mg/kg)									
平均値	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
SD	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C

N/A=適用不可；

N/C=計算不可；全てのサンプリング時点での HGT3711 の全ての血漿レベルは、検出限界以下であった。

【0264】

サルにおけるIV (静脈内) 投与の後、CFMQ (HGT3711) の平均血漿レベルは、 1.51 ± 0.41 L/hr/kg の全身クリアランス (CL) を実証し、それはサル肝血流量 (2.62 L/hr/kg) の 57.63 % パーセントに相当した (Davies and Morris, 1993)。平均半減期 (t_{1/2})、C_{max} 及び AUC_(0- ∞) 値は、それぞれ、 1.40 ± 0.24 hr、 410 ± 107.14 μ g/L

10

20

30

40

50

、及び $693.99 \pm 151.48 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/L}$ であった。静脈内に投与する CFMQ は、 $2.98 \pm 0.55 \text{ L/kg}$ の終末過程での分配の平均体積 (V_z) を有するサルの組織内に広く分配し、それは、サルの全ての体水分 (0.69 L/kg) の 4.32 倍に相当する (Davies and Morris 1993)。

【0265】

遅い T_{max} が、以下の 2 及び 4 の静脈内注射したサルで観察され、それは、50% の PEG 200 の活用に起因し得、遅延応答効果を有し、及び、溶液を粘調にし得、注射部位での溶液を制限し、血液の飛散を低下させることになる。

【0266】

CFMQ (HGT 3711) の 1 mg/kg での経口投与の後、CFMQ の血漿濃度が定量限界 (BLQ) を下回っているので、サルには生物学的利用能がなかった。しかし CFMQ の経口投与の後の、生物学的利用能は、試験した全ての他の種で観察された。

【0267】

種を横断した生体外の代謝調査を元に、サルにおける曝露の欠如は、低い代謝安定性、及び / または、独自のクリアランス、または、ヒトを含む、他の種ではないと予想される霊長類の輸送機構に起因するかもしれない。CFMQ が静脈内経路によりサルに投与された場合には、それは、高いクリアランス値を和らげることを実証し、そして、これは、生物学的利用能の欠如が一部吸収性の欠如に起因するかもしれないことを示し得る。低吸収は、サルでの CFMQ の全身曝露を制限する肝臓や腸におけるトランスポーターとの相互作用の結果である可能性がある。

【0268】

代謝

【0269】

CFMQ の代謝経路 (HGT 3711) は、生体内でのミニブタの生体内分布の調査の他にも、肝臓ミクロソーム及び主要肝細胞で調査した。

【0270】

生体外の代謝調査

【0271】

生体外代謝物の同定は、CD-1マウス、Sprague-Dawley ラット、Yucatan ミニブタ及びヒト肝細胞で行った。観察された代謝物は、合成した参照標準物質との比較により確認した。

【0272】

生体外代謝安定性試験を行い、生体内で肝臓の安定性を評価した。CFMQ は、マウス、ラット、イヌ、ミニブタ、及び、ヒト、並びに、サル及びヒトでの追加の調査から肝臓ミクロソームの調製で培養された。CFMQ は、30 または 60 分間、37、 0.3 mg/mL で、ヒト及び動物の肝臓ミクロソームで培養した。追加の参照化合物を対照群として培養した。培養の後、サンプルを、HPLC-MS/MS により分析した。

【0273】

CFMQ (HGT 3711) は、高い種で一般的に上昇する安定性、ヒト肝臓調製物で著しく高い安定性を有するげっ歯類の動物種に変動可能な安定性を与えた。サルにおける低い代謝安定性は、低い生物学的利用能に対応し、そして独自の代謝経路を示すことができる。表 12 参照。

【0274】

10

20

30

40

【表12】

表12: CFMQ (HGT3711) の生体外ミクロソームの安定性のまとめ

種	性	% 残存率 [30分]	% 残存率 [60分]
マウス (CD-1)	雄	7	3
ラット (Wistar)	雄	3	0
ラット (Wistar)	雌	76	60
イヌ (Beagle)	雄	66	45
ミニブタ (Gotting)	雄	74	58
サル (カニクイザル)	雄	32	7
ヒト	混合	70-91	50-85

【0275】

肝細胞代謝

【0276】

CFMQ (HGT3711) の三重水素で標識化した生成物の生体外代謝は、凍結保存された雄、雌のラット及びミニブタ肝細胞、並びに、雄、雌のマウス肝細胞で評価した。ヒト幹細胞（性は混合）もまた、調べた。

【0277】

³H-CFMQ1（濃度：5 μMまたは10 μM；約1.0 mCi/mL）を、1×10⁶細胞（肝細胞）/mLの肝細胞で、4時間まで培養した。全ての種からの肝細胞は、2時間と4時間後に陽性対照（¹⁴C-7-エトキシクマリン、及び、¹⁴C-テストステロン）と一緒に培養により、フェーズI及びフェーズII代謝能力の両方について特徴評価した。0.5、1、1.5、2及び4時間の時点で、培養サンプルをアセトニトリルの添加で抽出し、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）の放射能検出に続き、液体シンチレーション（LSC）カウントにより分析した。選択されたサンプル（4時間）は、サンプル放射能の、>5%を占めるこれらの代謝産物を同定するために、LC-MS/MS（液体クロマトグラフィー質量分析）により、更なる分析を行った。

【0278】

両調査内で、興味のある16の主要放射性領域の合計は、凍結保存した肝細胞を有する³H-CFMQの培養で検出した。これらの成分の幾つかは、本質的に多成分系であった。観察された主要代謝物の要約を、表13に列挙する。

【表13】

表13: CFMQ (HGT3711) の生体外代謝物の同定及び関連する種

HGT3711 の成分	代謝物 ID No ^a	雄 マウス	雌 マウス	雄 ラット	雌 ラット	雄 ミニブタ	雌 ミニブタ	雄 ヒト	雌 ヒト
HGT3711 の非ヒドロキシ上位 $\frac{1}{2}$ 分子の硫酸塩	1			✓	X	✓ [#]	✓ [#]	X	X
HGT3711 の上位 $\frac{1}{2}$ 分子の硫酸塩	2#			✓	✓	✓	✓	X	X
HGT3711 の上位 $\frac{1}{2}$ 分子	2#			✓	✓	✓	✓	X	X
モノヒドロキシ脱塩素化 HGT3711 のグルタチオン抱合体	3			✓	X	X	X	X	X
同定不可	4			—	—	—	—	—	—
脱塩素化 HGT3711 のグルタチオン抱合体	5#			✓	✓	✓	✓	X	X
モノヒドロキシ脱塩素化 HGT3711 のグルタチオン抱合体	5#			✓	✓	X	X	X	X
ジヒドロキシ HGT3711 のグルクロニド	6			✓	X	X	X	X	X
モノヒドロキシ HGT3711 のグルクロニド	7			✓	✓	✓	X	X	X
モノヒドロキシ HGT3711	8#			✓	✓	✓	✓	✓	✓
HGT3711 の酸代謝物	8#			✓	✓	✓	✓	✓	✓
HGT3711 のジヒドロキシ	9			✓	✓	✓	✓	✓	✓
モノヒドロキシ HGT3711 12 のグルクロニド	10			✓	✓ ^t	✓	✓	✓	✓
モノヒドロキシ HGT3711	11			✓	✓	✓	✓	✓	✓
モノヒドロキシ HGT3711 (JSM12609)	12			✓	✓	✓	✓	✓	✓
モノヒドロキシ HGT3711 (JSM12697)	13			✓	✓	✓	✓	✓	✓
モノヒドロキシ HGT3711 (JSM12697)	14			✓	X	✓ ^t	✓	✓	✓

^a MET数は、種々の肝細胞培養サンプルの 3 H-放射クロマトグラムを帰属した。

✓ : LC-MS/MS 分析中に分析した成分及び 3 H-放射クロマトグラムにおける>1%のサンプル放射能；

✓^t : 暫定的に存在する成分(確定的存在に対する不十分なMRM転移)

✓[#] : 負イオン極性の低感度に起因するLC-MS/MSで確定できない成分であるが、しかし、 3 H-放射クロマトグラムのピークは、成分が存在することを示す；
X = 検出されず；

【0279】

親の 3 H-CFMQは、肝細胞の無存在で安定であることが示され、及び 3 H-CFMQの代謝速度は、マウス、雌ラット、ミニブタ及びヒトと同等であった(図10)。5 μ Mでの 3 H-CFMQの生体外での代謝は、雄ラットの肝細胞において最も広範囲にあり、親化合物の約95%を4時間で代謝した。代謝速度は、雌ラットで低くマークされただ

けでなく（約32%）、他種の両性でも低くマークされた（ミニブタ52～57%、及びヒトで25～35%）。高濃度（10 μM）で、4時間までに雄と雌のマウス及びヒトにおける代謝は、それぞれ22%、21%であった。

【0280】

ヒト肝細胞におけるCFMQ（HGT3711）の培養は、1つの主代謝物、MET1を生成し、親化合物の10～11%、または、7～8%のレベルに生成されたモノ酸素化された構造があった。MET1は、また、マウス（2.0～3.7%）及びミニブタ（18～20.56%）の肝細胞との培養で観察された主要代謝物であり、ラットでの培養でも観察された。その他少量の代謝物は、ヒト肝細胞、並びに、動物種で検出された。多くの少量代謝物フラグメントも、また、幾つかの種で検出されたが、しかし、これらは、正確な定量分析の想定限界以下（サンプルの放射活性の<1%）のレベルで生成されたものであり、それ故、更なる詳細事項は分からぬ。ヒト特異代謝物の証拠は存在しなかった。

10

【0281】

³H-CFMQ（5及び10 μM）と一緒に培養した4時間のサンプルは、更に、代謝物を同定するためにLC-MS/MSにより分析した。これらの調査は、両方のフェーズI及びフェーズII代謝物が、CFMQのモノ、及び、ジヒドロキシル化代謝物（MET1）、酸代謝物、フェーズI代謝物のグルクロン酸及び硫酸塩抱合体を含む全ての種で観察されたことを実証した。更に、脱塩素化及びモノヒドロキシ化された、脱塩素化されたグルタチオン抱合体及びグルタチオン抱合体は、マウス肝細胞においてのみ観察された。

20

【0282】

（ミニブタを含む）それぞれの種から同定された主要代謝物は、少量のジ酸化物を有するモノ酸化物の生成物であった。以前の代謝安定性分析に基づいて予想した通り、ヒト肝細胞による代謝は、ラット及びミニブタで見られるものよりはるかに少ないものであった。

【0283】

3つの主要なヒトの代謝物、M1、M2及びM3があった（図11）。M1は、親化合物の10%で見られ、M2及びM3はそれぞれ親化合物の5%と3%で生成された。

【0284】

これら2つの調査結果は、³H-CFMQの主要ヒト肝臓代謝物が、調査した全ての他の動物種で、重要な生成されたモノヒドロキシ及びジヒドロキシ化分子であることを示した。また、ラットの血液薬力学プロファイルに見られたCFMQの代謝でのマークされた性別差があるかもしれない。一般的に、肝臓調製物の低い安定性に起因して、生成された代謝物の量が非臨床種より大きかった。全体的に、これらの調査は、ヒトに比べて異なる種で同様の代謝を示唆した。重要なことには、ヒト肝細胞内に生成されたこれらの代謝物は、また、安全性調査に関連する非臨床種として適格化するマウス、及びミニブタの培養においても観察された。

30

【0285】

製剤

【0286】

CFMQの様々な製剤が調製された。

40

【0287】

10%：N-メチルピロリドン（NMP）；10%：TRANSCUTOL HP（高度に精製した、2-（2-エトキシエトキシ）エタノール）、30%：ポリエチレングリコール（PEG400）；及び、50%：GELUCIRE44/14（ラウロイルポリオキシルグリセリド）を含む、CFMQの脂質処方が調製された。製剤は、動物実験の投与を可能にする、溶解度、安定性及び露光パラメータを与えることが見出された。更に、生体内での調査は、5mL/kgまで製剤の耐容性を実証したYucatanミニブタを行った。この調査結果は、製剤が食物摂取、体重及び臨床観察の観点でミニブタに十分許容されたことを示した。

50

【0288】

脂質处方に加えて、处方に対する幾つかのその他アプローチも取られた。CFMQの3つの塩が調製された：1,2-エタンジスルホン酸(ヘミ)塩；1,5-ナフタレンジスルホン酸塩；及び、1,2-エタンジスルホン酸(モノ)塩。1,2-エタンジスルホン酸(モノ)塩が大幅にCFMQの溶解度を上昇させた。

【0289】

更に、CFMQは、ナノサイズの粒子を得るために、製粉機にかけた。

【0290】

CFMQがポリマーと一緒に複合化されるスプレー乾燥分散アプローチも、また、評価された。CFMQが、ヒドロキシルプロピルメチルセルロースアセテート、スクシネット(HPMCA S)上に、スプレー乾燥されると、その組み合わせは優れた溶解度を有することが分かった。スプレー乾燥工程は3つの段階より成了：スラリー調製；スプレー乾燥；及び第二乾燥。メタノール／水混合溶媒中で、HPMCA Sポリマーを溶解することにより、スラリーを調製(90/10:体積比)し、その後CFMQの当量は、ポリマー溶媒の混合物中で懸濁させた。その後、スラリーは、スプレー乾燥機中で加熱し、フラッシュノズルを通して窒素雰囲気中でスプレー乾燥した。スプレー乾燥器の粉末アウトプットは、少量の水/メタノールで保持し、第二の乾燥段階で除去し、対流トレイ乾燥器内で、40/15%相対湿度(RH)で発生させた。HPMCA S中の活性成分の50:50の固体分散体は、本明細書で記載の動物調査において使用した。

10

(実施例34)

20

【0291】

種間及び薬力学シミュレーションによるCFMQ経口用量の外挿

【0292】

ヒトの経口投与量のための薬力学的外挿は、クリアランス及び分配容積の非比例的スケールを用いて実施した。ヒトの薬力学的値は、生体内でのマウス、ラット、イヌ及びサルの薬力学的調査から外挿した。これにより、臨床前の種間の生物学的利用能の変化を元に、25%から50%の生物学的利用値の範囲をモデル化した。この薬力学モデルは、生物学的利用能が25、50または75%である場合、0.8mg/kgのヒト当量で、血漿レベルが5以上で、10及び12時間の間のための予測に有効なレベルより上にとどまる予測した。このモデルは、ヒトでのクリアランス経路の全てが、前臨床種において獲得されるという仮定に基づいていた。

30

【0293】

本教示は、1つまたはそれ以上の実施で説明してきたが、変更、及び／または、改変は、添付の特許請求の範囲の精神及び範囲から逸脱することなく、開示された実施形態に対して実施できる。更に、本教示の特別の機能は、幾つかの実施の内、1つのみで開示することができるが、そのような機能は、いずれか与えられた、または、特別の機能に対して望ましく、及び有益であり得るその他の実施の1つまたはそれ以上の他の機能と組み合わせることができる。

【0294】

用語「含むこと」、「含有すること」、「含有する」、「有すること」、「有する」、「一緒に」、または、その変形体は、詳細な記載及び特許請求の範囲のいずれかで使用する限りでは、そのような用語は、用語「包含すること」と同様に包括的であることを意図する。本明細書で使用する通り、例えば、A及びBに関連する、項目のリストと対比して、用語「1つまたはそれ以上」は、Aのみ、Bのみ、またはAとBを意味する。用語「少なくとも1つ」は、列挙された項目の1つまたはそれ以上を意味するために使用される。

40

【0295】

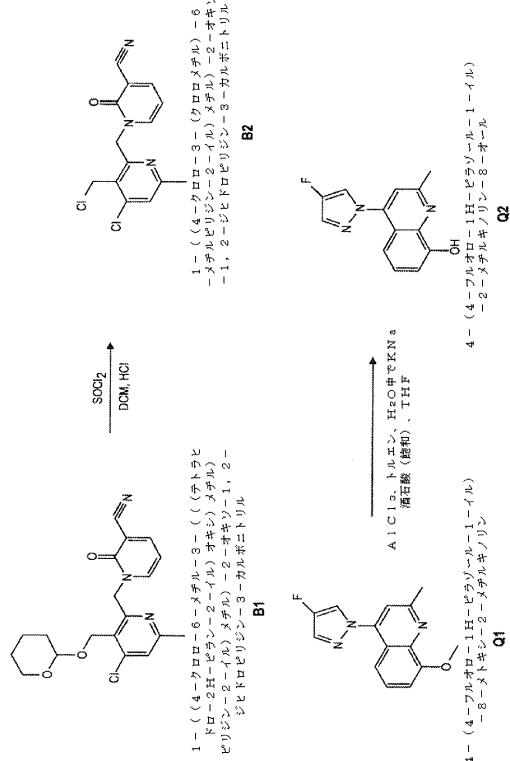
本発明の教示の数値範囲及びパラメータを幅広く設定することは、近似にすぎないにもかかわらず、具体的な実施例で設定された数値は、可能な限り正確であると報告されている。しかし、いかなる数値も、本質的に、それぞれの測定実験で見られる標準偏差から必然的に発生するある誤差を含む。更にその上、本明細書で開示された全ての範囲は、本明

50

細書に包まれるいかなる、及び、全てのサブ範囲も含むものと理解すべきである。例えば、「10未満」の範囲は、最小値0及び最大値10の間（及びそれを含む）のいかなる及び全てのサブ範囲を含むことができる。即ち、いかなる及び全てのサブ範囲は、0と同等若しくはそれより大きい最小値、及び、10と同等、若しくはそれより小さい最大値、例えば、1～5を有する。ある場合において、パラメータとして記載した数値は、負の値を取ることもできる。この場合、「10未満」として記載した範囲の例示値は、先に定義した値に加えて、負の値、例えば、-1、-1.2、-1.89、-2、-2.5、-3、-10、-20、及び-30などを想定できる。

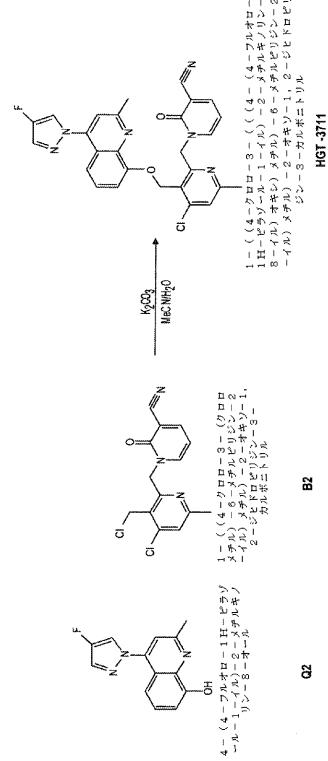
〔 図 1 - 1 〕

【図 1】



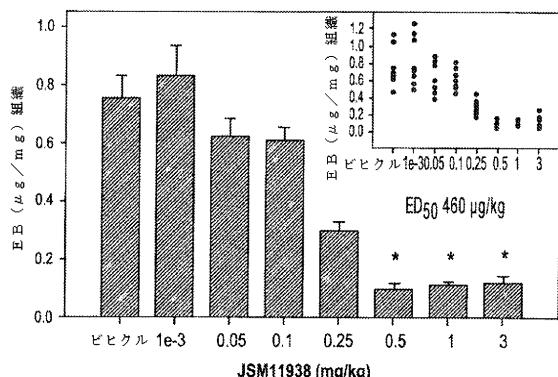
【 図 1 - 2 】

【図1（続き）】



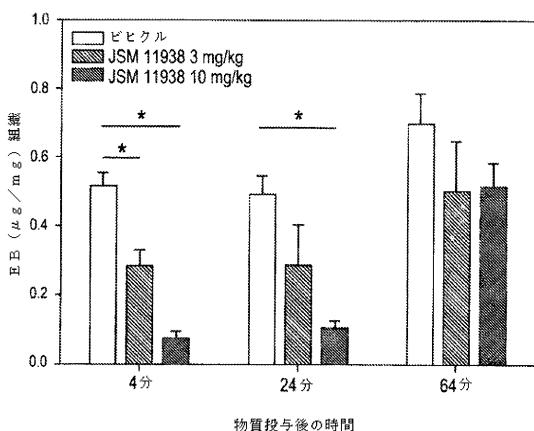
【図2】

【図2】



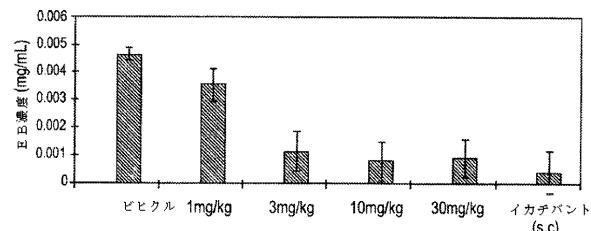
【図3】

【図3】



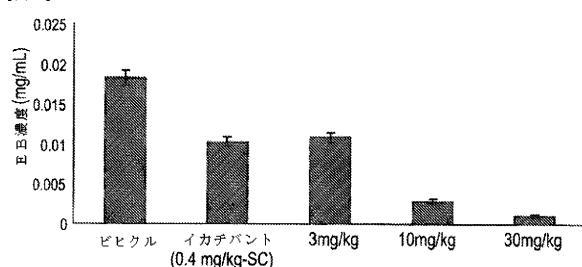
【図4】

【図4】



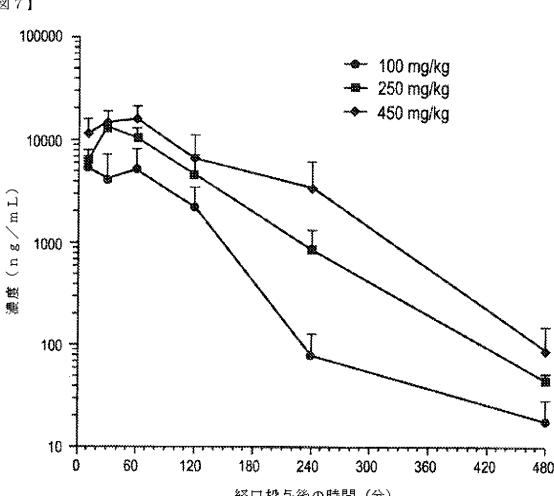
【図5】

【図5】



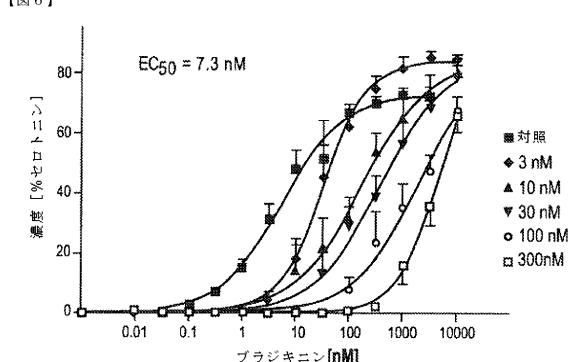
【図7】

【図7】



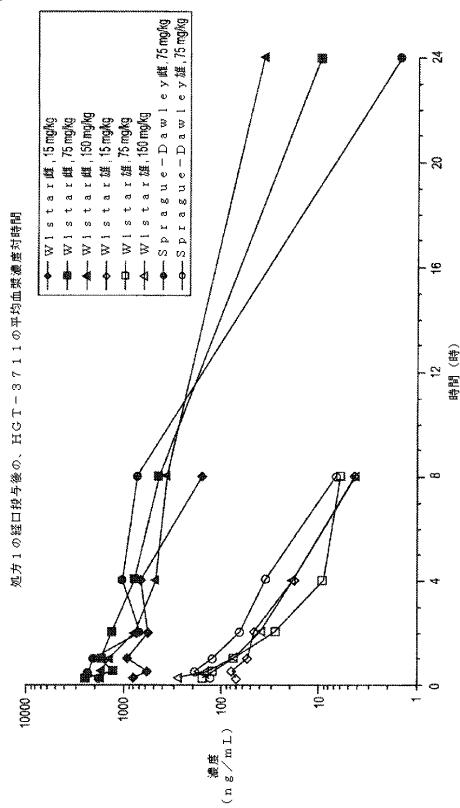
【図6】

【図6】



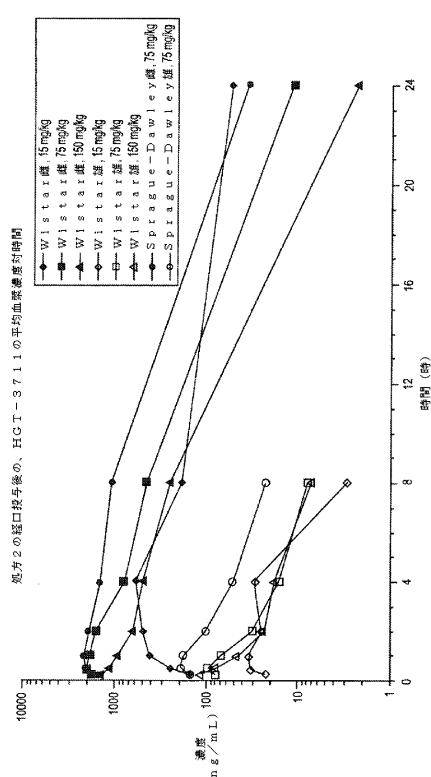
【図 8 - 1】

【図 8 A】



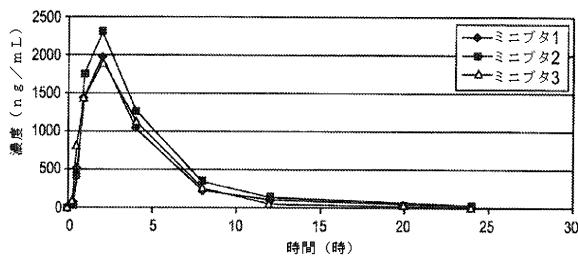
【図 8 - 2】

【図 8 B】



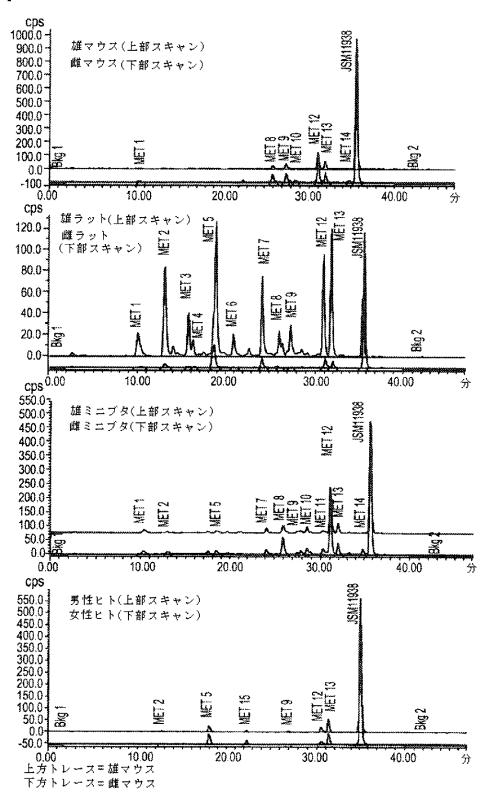
【図 9】

【図 9】

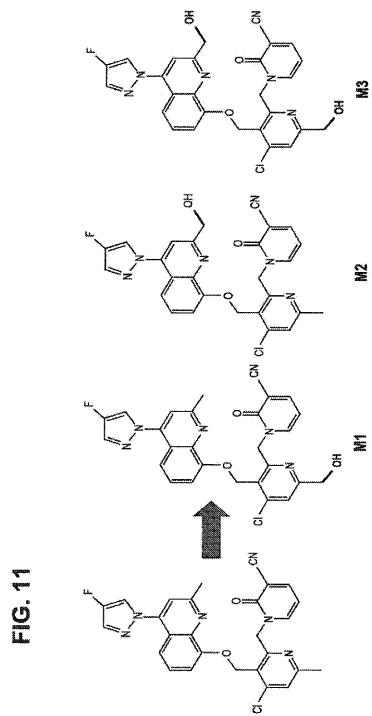


【図 10】

【図 10】



【図 11】



【配列表】

2016514141000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US14/24540
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/47; C07D 413/00; A61P 17/00 (2014.01) USPC - 544/128; 514/253.06, 183 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 38/22, 31/47; C07K 14/575; C07D 413/00, 401/00, 401/14, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14; A61P 29/00, 17/00 (2014.01) USPC: 544/128, 363, 362, 361, 360, 359, 358, 127, 125, 124, 111; 514/253.06, 253.04, 253.02, 253.01, 252.13, 252.1, 247, 183, 1, 12.5		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C, B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google; Google Scholar; ProQuest; PubMed; 'B2 Bradykinin,' antagonist, inhibitor, angioedema, hereditary angioedema, quinolone		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/116620 A1 (GIBSON, C et al.) October 02, 2008; abstract; page 1, lines 1-13; page 12, lines 8-11; page 13, lines 19-22; page 14, lines 15-19; page 23, lines 5-30; page 30, lines 1-21; page 116; Claims 1, 3, 9, 13, 19	19, 22, 23
Y	SAMADFAM, R et al. Contribution Of B2 Receptors For Bradykinin In Arthus Reaction-Induced Plasma Extravasation In Wild-Type Or B2 Transgenic Knockout Mice. British Journal of Pharmacology. 30 June 2000, Vol. 129; pages 1732-1738; abstract; page 1733, left column, sixth paragraph to right column, first paragraph; page 1734, right column, first paragraph; page 1735, figure 3.	1-18
Y	US 2003/0054038 A1 (CREW, MD et al.) March 20, 2003; abstract; paragraphs [0012], [0033]	20, 21, 24, 25
Y	WO 2008/067566 A1 (HUTCHINSON, J et al.) June 05, 2008; abstract; paragraph [064]	5, 15
Y	WO 2010/003601 A1 (GIULIANI, S et al.) January 14, 2010; abstract; page 7, line 22 to page 8, line 18; Claim 1	6, 16
A	WO 2011/051375 A1 (BECCARI, A et al.) May 05, 2011; entire document	1-25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 July 2014 (08.07.2014)	Date of mailing of the international search report 30 JUL 2014	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Shane Thomas <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. - - - - -

PCT/US14/24540

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 on paper
 in electronic form
 - b. (time)
 in the international application as filed
 together with the international application in electronic form
 subsequently to this Authority for the purposes of search
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	4 0 1
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	Z N A

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

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 リーチ, ケビン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 8 2, ウェルズリー, アップソン ロード 6 3
(72)発明者 ライト, テレサ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 1, レキシントン, アール ストリート 3 9
(72)発明者 フェリス, ブライアン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 8 2, ウェルズリー, ドゥラント ロード 1 7
(72)発明者 ファイファー, リチャード
アメリカ合衆国 コネチカット 0 6 0 6 0, ノース グランビー, シルバー ストリート
2 4 3
(72)発明者 カリアス, ペリクルス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 7 6, メルローズ, スウェンズ ポンド アベニ
ュー 3 9
(72)発明者 マコーリー, トーマス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 1, ケンブリッジ, ゴア ストリート 8 5
F ターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA11 AA22 AA24 AA36 AA53 AA72 BB01 BB22
BB31 CC11 EE32A EE33A
4C084 AA02 AA19 BA44 CA59 MA02 MA52 MA57 NA14 ZA36 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC28 BC36 GA07 GA08 MA01 MA04 MA52 MA57
NA14 ZA36
4C087 AA01 AA02 BB35 MA02 MA52 MA57 NA14 ZA36