

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-510690

(P2022-510690A)

(43)公表日 令和4年1月27日(2022.1.27)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	4 C 2 0 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全149頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-532071(P2021-532071)	(71)出願人	519096068		
(86)(22)出願日	令和1年12月4日(2019.12.4)		バイキング・セラピューティクス・イン		
(85)翻訳文提出日	令和3年8月3日(2021.8.3)		コーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2019/064548		アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2		
(87)国際公開番号	WO2020/117987		1 3 0・サン・ディエゴ・エル・カミノ		
(87)国際公開日	令和2年6月11日(2020.6.11)		・リアル・1 2 3 4 0・スイート・2 5		
(31)優先権主張番号	62/775,799		0		
(32)優先日	平成30年12月5日(2018.12.5)	(74)代理人	100108453		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 村山 靖彦		
(31)優先権主張番号	62/821,303	(74)代理人	100110364		
(32)優先日	平成31年3月20日(2019.3.20)		弁理士 実広 信哉		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100133400		
			弁理士 阿部 達彦		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(72)発明者	ブライアン・リアン		
	最終頁に続く		アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 肝障害の処置のための組成物及び方法

(57)【要約】

本開示は、脂肪症、非アルコール性脂肪性肝疾患、及び非アルコール性脂肪性肝炎等の脂肪性肝疾患を予防、処置、又は軽快させるための、甲状腺受容体アゴニスト又はその薬学的に許容される塩を第2の薬剤と組み合わせた使用を対象とする。

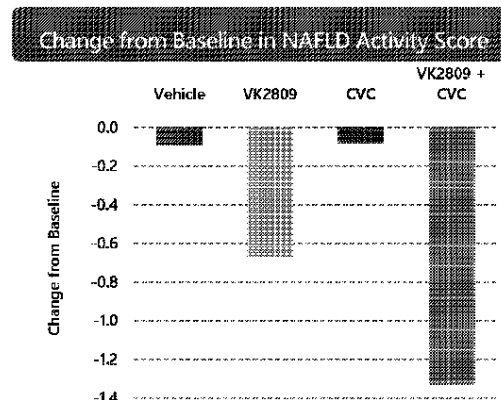


Figure 8

【特許請求の範囲】

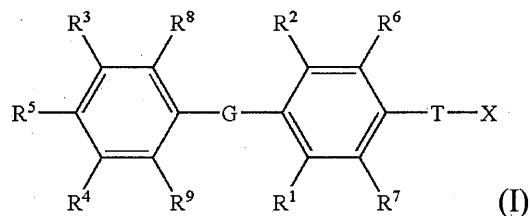
【請求項1】

それを必要とする対象における1種又は複数の脂肪性肝疾患を予防、処置又は軽快させる方法であって、それを必要とする前記対象に少なくとも1種のTR-βアゴニストを1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせて投与する工程を含む方法。

【請求項2】

TR-βアゴニストが、式Iの化合物

【化1】



又はその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の方法

[式中、

Gは、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-Se-、-CH₂-、-CF₂-、-CHF-、-C(O)-、-CH(OH)-、-CH(C₁~C₄アルキル)-、-CH(C₁~C₄アルコキシ)-、-C(=CH₂)-、-NH-、及び-N(C₁~C₄アルキル)-からなる群から選択され、

Tは、-(C^a₂)_k-、-C^b=C^b-(C^a₂)_n-、-(C^a₂)_n-C^b=C^b-、-(C^a₂)-C^b=C^b-(C^a₂)_n-、-O(C^b₂)(C^a₂)_n-、-S(C^b₂)(C^a₂)_n-、N(R^c)(C^b₂)(C^a₂)_n-、N(R^b)C(O)(C^a₂)_n-、-C(O)(C^a₂)_m-、-(C^a₂)_mC(O)-、-(C^a₂)C(O)(C^a₂)_n-、-(C^a₂)_nC(O)(C^a₂)_p-、及び-C(O)NH(C^b₂)(C^a₂)_p-からなる群から選択され、

kは、1~4の整数であり、

mは、0~3の整数であり、

nは、0~2の整数であり、

pは、0~1の整数であり、

R^aはそれぞれ、水素、置換されていてもよい-C₁~C₄アルキル、ハロゲン、-OH、置換されていてもよい-O-C₁~C₄アルキル、-OCF₃、置換されていてもよい-S-C₁~C₄アルキル、-NR^bR^c、置換されていてもよい-C₂~C₄アルケニル、及び置換されていてもよい-C₂~C₄アルキニルからなる群から独立して選択され、ただし、一方のR^aが、O、S、若しくはN原子を介してCに結合しているとき、同じCに結合している他方のR^aは水素であり、又は炭素原子を介して結合していることを条件とし、

R^bはそれぞれ、水素及び置換されていてもよい-C₁~C₄アルキルからなる群から独立して選択され、

R^cはそれぞれ、水素、並びに置換されていてもよい-C₁~C₄アルキル、置換されていてもよい-C(O)-C₁~C₄アルキル、及び-C(O)Hからなる群から独立して選択され、

R¹及びR²はそれぞれ、ハロゲン、置換されていてもよい-C₁~C₄アルキル、置換されていてもよい-S-C₁~C₃アルキル、置換されていてもよい-C₂~C₄アルケニル、置換されていてもよい-C₂~C₄アルキニル、-CF₃、-OCF₃、置換されていてもよい-O-C₁~C₃アルキル、及びシアノからなる群から独立して選択され、

R⁶、R⁷、R⁸、及びR⁹はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換されていてもよい-C₁~C₄アルキル、置換されていてもよい-S-C₁~C₃アルキル、置換されていてもよい-C₂~C₄アルケニル、置換されていてもよい-C₂~C₄アルキニル、-CF₃、-OCF₃、置換されていてもよい-O-C₁~C₃アルキル、及びシアノからなる群から独立して選択され、又はR⁶と

Tはそれらが結合している炭素と一緒にあって、-NRⁱ-、-O-、及び-S-から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を含む5個～6個の原子の環を形成し、ただし、環にヘテロ原子が2個存在し、ヘテロ原子が両方とも窒素と異なるとき、両方のヘテロ原子が少なくとも1個の炭素原子によって分離されていなければならない、Xは、この環に、環炭素への直接結合によって、又は環炭素若しくは環窒素に結合している-(CR^a₂)-若しくは-C(O)-によって結合していることを条件とし、

Rⁱは、水素、-C(O)C₁～C₄アルキル、-C₁～C₄アルキル、及び-C₁～C₄-アリールからなる群から選択され、

R³及びR⁴は、水素、ハロゲン、-CF₃、-OCF₃、シアノ、置換されていてもよい-C₁～C₁₂アルキル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルケニル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルキニル、-SR^d、-S(=O)R^e、-S(=O)₂R^e、-S(=O)₂NR^fR^g、-C(O)OR^h、-C(O)R^e、-N(R^b)C(O)NR^fR^g、-N(R^b)S(=O)₂R^e、-N(R^b)S(=O)₂NR^fR^g、及び-NR^fR^gからなる群から独立して選択され、

R^dはそれぞれ、置換されていてもよい-C₁～C₁₂アルキル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルケニル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルキニル、置換されていてもよい-(CR^b₂)_nアリール、置換されていてもよい-(CR^b₂)_nシクロアルキル、置換されていてもよい-(CR^b₂)_nヘテロシクロアルキル、及び-C(O)NR^fR^gからなる群から選択され、

R^eはそれぞれ、置換されていてもよい-C₁～C₁₂アルキル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルケニル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルキニル、置換されていてもよい-(CR^a₂)_nアリール、置換されていてもよい-(CR^a₂)_nシクロアルキル、及び置換されていてもよい-(CR^a₂)_nヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R^f及びR^gはそれぞれ、水素、置換されていてもよい-C₁～C₁₂アルキル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルケニル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルキニル、置換されていてもよい-(CR^b₂)_nアリール、置換されていてもよい-(CR^b₂)_nシクロアルキル、及び置換されていてもよい-(CR^b₂)_nヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、又はR^fとR^gは一緒になって、O、NRC、及びSからなる群から選択される第2のヘテロ基を含むことができる置換されていてもよいヘテロ環式環を形成することができ、前記置換されていてもよいヘテロ環式環は、置換されていてもよい-C₁～C₄アルキル、-OR^b、オキソ、シアノ、-CF₃、置換されていてもよいフェニル、及び-C(O)OR^hからなる群から選択される0個～4個の置換基で置換されていてもよく、

R^hはそれぞれ、置換されていてもよい-C₁～C₁₂アルキル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルケニル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルキニル、置換されていてもよい-(CR^b₂)_nアリール、置換されていてもよい-(CR^b₂)_nシクロアルキル、及び置換されていてもよい-(CR^b₂)_nヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R⁵は、-OH、置換されていてもよい-OC₁～C₆アルキル、OC(O)R^e、-OC(O)OR^h、-F、-NHC(O)R^e、-NHS(=O)R^e、-NHS(=O)₂R^e、-NHC(=S)NH(R^h)、及び-NHC(O)NH(R^h)からなる群から選択され、

Xは、P(O)YR¹¹Y'R¹¹であり、

Y及びY'はそれぞれ、-O-及び-NR^v-からなる群から独立して選択され、Y及びY'が-O-であるとき、-O-に結合しているR¹¹は、-H、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいCH₂-ヘテロシクロアルキル(heterocycloalkyl)(ここで、環式部分はカーボネート又はチオカーボネートを含む)、置換されていてもよい-アルキルアリール、-C(R^z)₂OC(O)NR^z₂、-NR^z-C(O)-RY、-C(R^z)₂-OC(O)RY、-C(R^z)₂-O-C(O)ORY、-C(R^z)₂OC(O)SRY、-アルキル-S-C(O)RY、-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシ、及び-アルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選択され、

Y及びY'が-NR^v-であるとき、-NR^v-に結合しているR¹¹は、-H、-[C(R^z)₂]_q-COORY、-C(R^x)₂COORY、-[C(R^z)₂]_q-C(O)SRY、及び-シクロアルキレン-COORYからなる群から独立して選択され、

Yが-O-であり、Y'が-NR^v-であるとき、-O-に結合しているR¹¹は、-H、アルキル、置

10

20

30

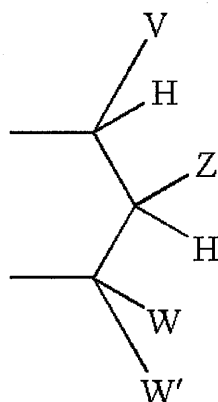
40

50

換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい CH_2 -ヘテロシクロアルキル(heterocycloalkyl)(ここで、環式部分はカーボネート又はチオカーボネートを含む)、置換されていてもよい-アルキルアリール、 $-\text{C}(\text{R}^Z)_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^Z_2$ 、 $-\text{NR}^Z-\text{C}(\text{O})-\text{R}^Y$ 、 $-\text{C}(\text{R}^Z)_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^Y$ 、 $-\text{C}(\text{R}^Z)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^Y$ 、 $-\text{C}(\text{R}^Z)_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^Y$ 、-アルキル-S-C(O)R^Y、-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシ、及び-アルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシからなる群から独立して選択され、-NR^V-に結合しているR¹¹は、H、 $-\text{C}(\text{R}^Z)_2\text{COOR}^Y$ 、 $-\text{C}(\text{R}^X)_2\text{COOR}^Y$ 、 $-\text{C}(\text{R}^Z)_2\text{CO}\text{SR}^Y$ 、及び-シクロアルキレン-COOR^Yからなる群から独立して選択され、
 或いは、Y及びY'が-O-及び-NR^V-から独立して選択されるとき、全体としてR¹¹とR¹¹は-アルキル-S-S-アルキル-であって、環式基を形成し、又は全体としてR¹¹とR¹¹は、
 下記の基

10

【化2】



20

であり、ここで、

V、W、及びW'は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、置換されていてもよい1-アルケニル、及び置換されていてもよい1-アルキニルからなる群から独立して選択され、

30

或いは、全体としてVとZは、さらなる3個～5個の原子を介して連結されて、リンに結合している両方のY基から3個の原子の位置にある炭素原子に結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、又はアリールオキシカルボニルオキシで置換されている5個～7個の原子を含む環式基(ここで、0個～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、

或いは、全体としてVとZは、さらなる3個～5個の原子を介して連結されて、リンに結合しているYに対してβ及びγ位でアリール基に縮合している環式基(ここで、0個～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、

40

或いは、全体としてVとWは、さらなる3個の炭素原子を介して連結されて、6個の炭素原子を含み、リンに結合しているYから3個の原子の位置にある前記炭素原子のうちの1個に結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシ、及びアリールオキシカルボニルオキシからなる群から選択される1個の置換基で置換されている置換されていてもよい環式基を形成し、

或いは、全体としてZとWは、さらなる3個～5個の原子を介して連結されて、環式基(ここで、0個～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、Vは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、又は置換ヘテロアリールでなければならない、
 或いは、全体としてWとW'は、さらなる2個～5個の原子を介して連結されて、環式基(ここで、0個～2個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、Vは

50

、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、又は置換ヘテロアリールでなければならず、

Zは、 $-\text{CHR}^Z\text{OH}$ 、 $-\text{CHR}^Z\text{OC}(\text{O})\text{RY}$ 、 $-\text{CHR}^Z\text{OC}(\text{S})\text{RY}$ 、 $-\text{CHR}^Z\text{OC}(\text{S})\text{ORY}$ 、 $-\text{CHR}^Z\text{OC}(\text{O})\text{SR}^Y$ 、 $-\text{CHR}^Z\text{OCO}_2\text{RY}$ 、 $-\text{OR}^Z$ 、 $-\text{SR}^Z$ 、 $-\text{CHR}^Z\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ -アリール、 $-\text{CH}(\text{アリール})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^Z_2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^Z)\text{OH}$ 、 $-\text{R}^Z$ 、 $-\text{NR}^Z_2$ 、 $-\text{OCOR}^Y$ 、 $-\text{OCO}_2\text{RY}$ 、 $-\text{SCOR}^Y$ 、 $-\text{SCO}_2\text{RY}$ 、 $-\text{NHCOR}^Z$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{RY}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ -アリール、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{OR}^Z$ 、及び $-(\text{CH}_2)_q-\text{SR}^Z$ からなる群から選択され、

qは、2又は3の整数であり、

R^Z はそれぞれ、 R^Y 及び H からなる群から選択され、

R^Y はそれぞれ、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、及びアラルキルからなる群から選択され、

R^X はそれぞれ、 H 及びアルキルからなる群から独立して選択され、又は全体として R^X と

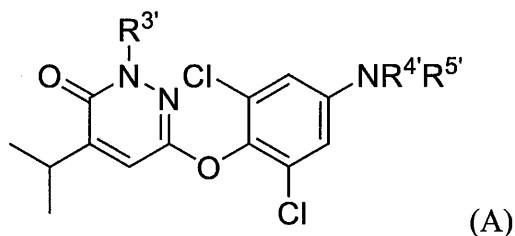
R^X は、環式アルキル基を形成し、

R^V はそれぞれ、 H 、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、及び低級アシルからなる群から選択される]。

【請求項3】

TR- β アゴニストが、式(A)の構造を有する化合物

【化3】



[式中、

$\text{R}^{3'}$ は、 H 又は $\text{CH}_2\text{Ra}'$ であり、 Ra' は、ヒドロキシル、O結合型アミノ酸、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 又は $\text{OC}(\text{O})\text{Rb}'$ であり、 Rb' は、低級アルキル、アルコキシ、アルキル酸、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又は $-(\text{CH}_2)_{n'}-\text{ヘテロアリール}$ であり、 n' は、0又は1であり、

$\text{R}^{4'}$ は H であり、 $\text{R}^{5'}$ は、 CH_2COOH 、 $\text{C}(\text{O})\text{CO}_2\text{H}$ 、又はそのエステル若しくはアミド、或いは $\text{R}^{4'}$ 及び $\text{R}^{5'}$ は一緒になって、 $-\text{N}=\text{C}(\text{Rc}')-\text{C}-(\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ であり、 Rc' は、 H 又はシアノである]

又はその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

TR- β アゴニストが、

10

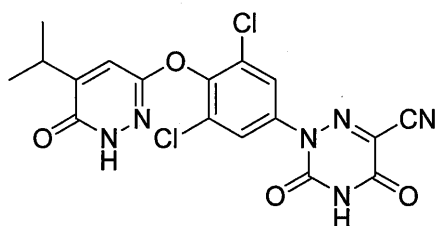
20

30

40

50

【化 4】



10

又はその薬学的に許容される塩である、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

第2の薬剤が、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)モジュレーター、胆汁酸受容体モジュレーター、抗炎症化合物、抗線維化化合物、GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)アゴニスト、及び代謝モジュレーターからなる群から選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

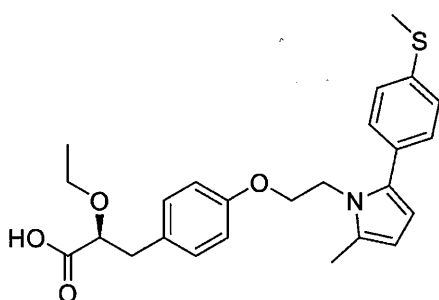
第2の薬剤が、PPARモジュレーターである、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

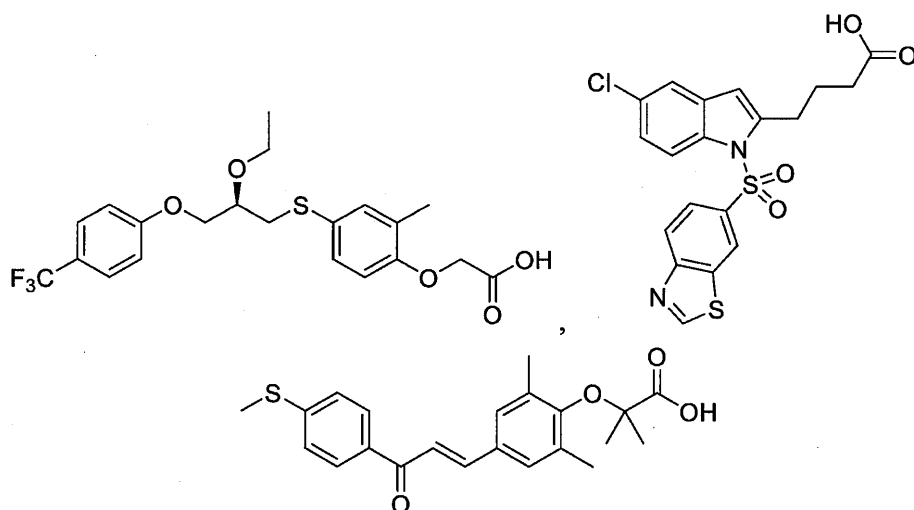
20

PPARモジュレーターが、

【化 5】



30



40

又はその薬学的に許容される塩である、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

50

第2の薬剤が、フィブリン酸誘導体である、請求項5に記載の方法。

【請求項9】

フィブリン酸誘導体が、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブリン酸、若しくはクロフィブラート、又はその薬学的に許容される塩である、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

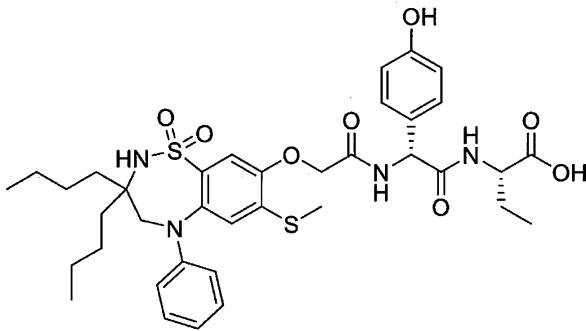
第2の薬剤が、胆汁酸受容体モジュレーターである、請求項5に記載の方法。

【請求項11】

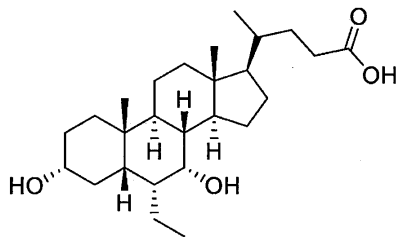
胆汁酸受容体モジュレーターが、

【化6】

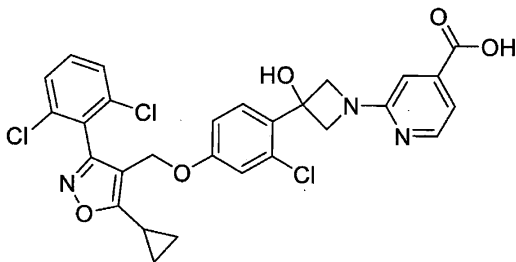
10



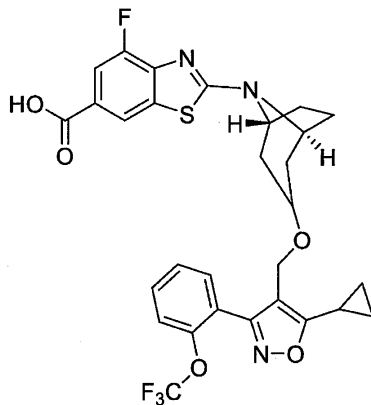
20



30



40



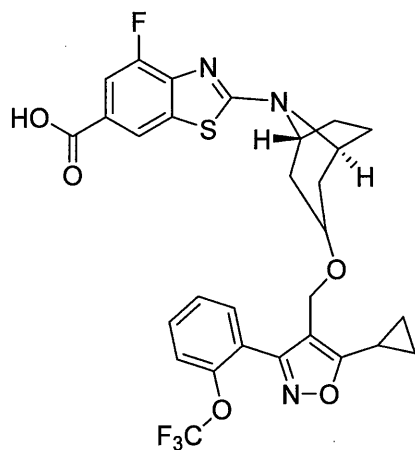
50

又はその薬学的に許容される塩である、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

胆汁酸受容体モジュレーターが、

【化7】



10

20

である、請求項11に記載の方法。

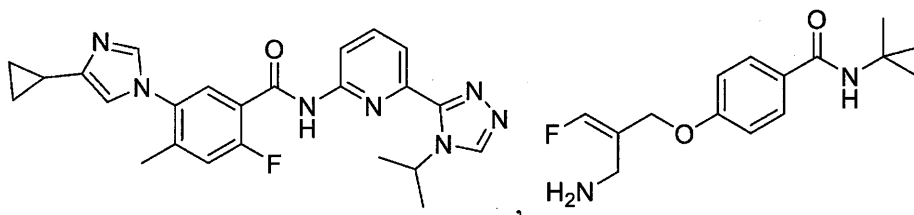
【請求項13】

第2の薬剤が、抗炎症化合物である、請求項5に記載の方法。

【請求項14】

抗炎症化合物が、

【化8】



30

IMM-124E、又はその薬学的に許容される塩である、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

第2の薬剤が、GLP-1アゴニストである、請求項5に記載の方法。

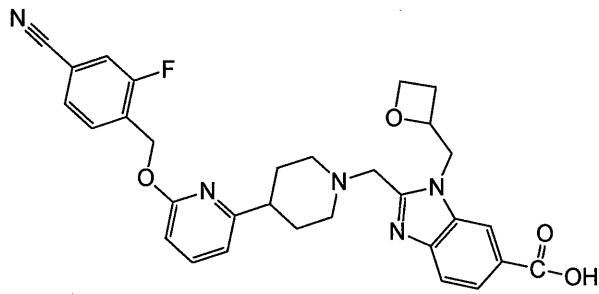
40

【請求項16】

GLP-1アゴニストが、デュラグルチド、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、リキシセナチド、セマグルチド、インスリングルルギン及び

50

【化 9】



10

(PF06882961)から選択される、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

GLP-1アゴニストがセマグルチドである、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

GLP-1アゴニスト(agoinst)が、リラグルチドである、請求項16に記載の方法。

【請求項 19】

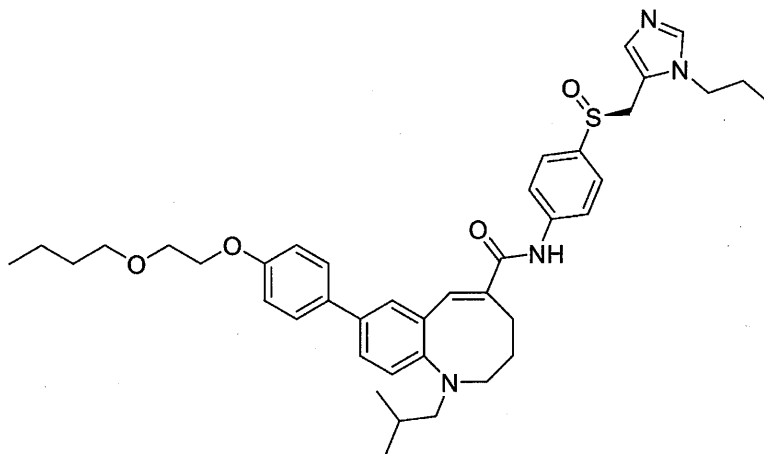
第2の薬剤が、抗線維化化合物である、請求項5に記載の方法。

20

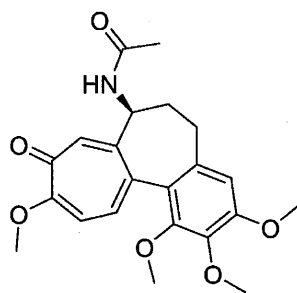
【請求項 20】

抗線維化化合物が、

【化 10】



30



40

又はその薬学的に許容される塩である、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

50

第2の薬剤が、代謝モジュレーターである、請求項5に記載の方法。

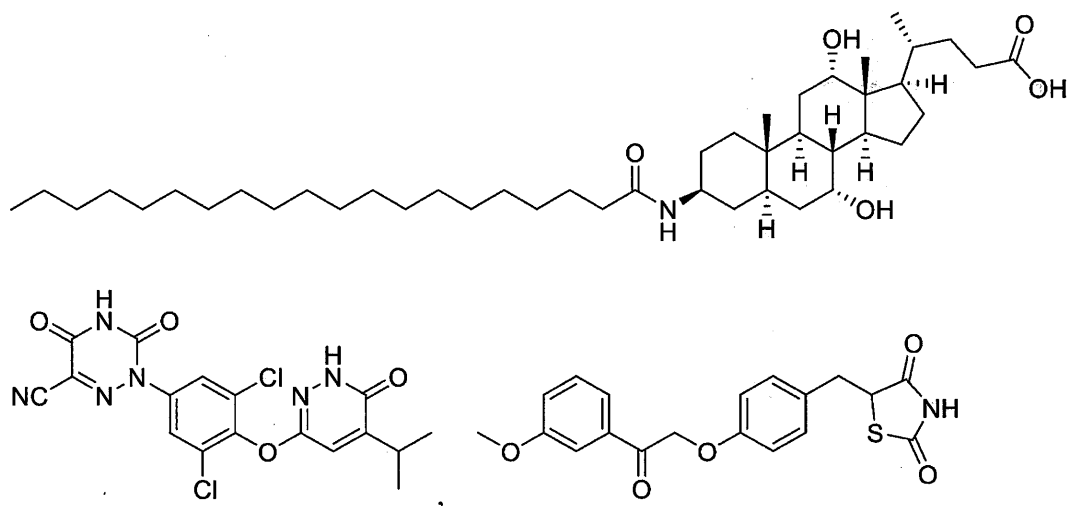
【請求項22】

代謝モジュレーターが、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、ミトコンドリア膜輸送タンパク質モジュレーター、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、ステアロイル-CoA不飽和化酵素1(SCD1)インヒビター、ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)インヒビター、ナトリウム・グルコース共輸送体1及び/若しくは2のインヒビター、組換え線維芽細胞増殖因子19(FGF19)若しくはその改変体、又は組換え線維芽細胞増殖因子21(FGF21)若しくはそのPEG化変異体である、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

代謝モジュレーターが、

【化11】



又はその薬学的に許容される塩である、請求項21に記載の方法。

【請求項24】

第2の薬剤が、魚油誘導体である、請求項5に記載の方法。

【請求項25】

魚油誘導体が、 ω -3-脂肪酸アルキルエステル又は ω -3-脂肪酸トリグリセリド(triglyceride)である、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

ω -3-脂肪酸アルキルエステルが、 ω -3-脂肪酸エチルエステルである、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

ω -3-脂肪酸エチルエステルが、エチル(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-エイコサ-5,8,11,14,17-ペンタエノエート、エチル(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエノエート、エチル(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサペンタエノエート、エチルヘキサデカトリエノエート、 α -リノレン酸エチルエステル、エチル(6Z,9Z,12Z,15Z)-6,9,12,15-オクタデカテトラエノエート、エチルエイコサトリエノエート、エチルエイコサテトラエノエート、エチルヘンエイコサペンタエノエート、エチルイコサペンタエノエート、エチルヘンエイコサペンタエノエート、エチルテトラコサペンタエノエート、又はニシン酸エチルエステルである、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

10

20

30

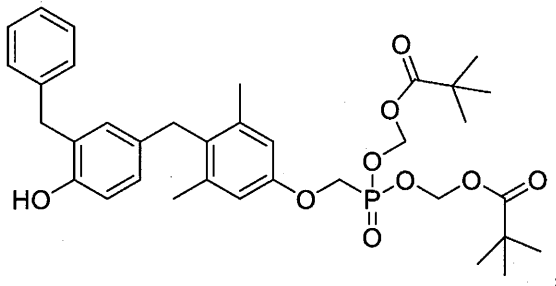
40

50

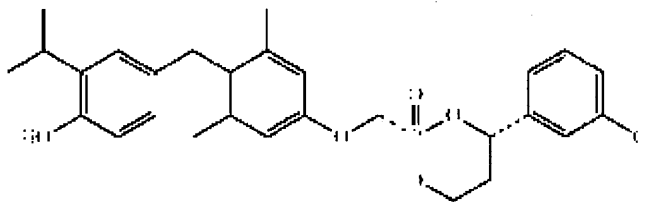
前記脂肪性肝疾患が、脂肪症、非アルコール性脂肪性肝疾患、及び非アルコール性脂肪性肝炎からなる群から選択される、請求項1から27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

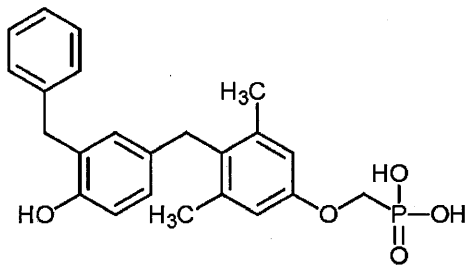
対象における1種又は複数の脂肪性肝疾患を予防、処置、又は軽快させる方法であって、
【化12】



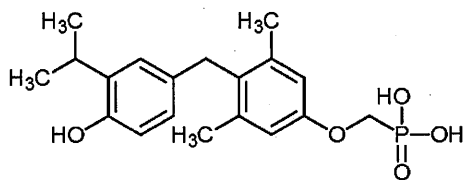
10



20



30



からなる群から選択される構造を有する1種又は複数の化合物又はその薬学的に許容される塩を第2の薬剤と組み合わせて、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法。

40

【請求項30】

第2の薬剤が、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)モジュレーター、胆汁酸受容体モジュレーター、抗炎症化合物、抗線維化化合物、GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)アゴニスト、及び代謝モジュレーターからなる群から選択される、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

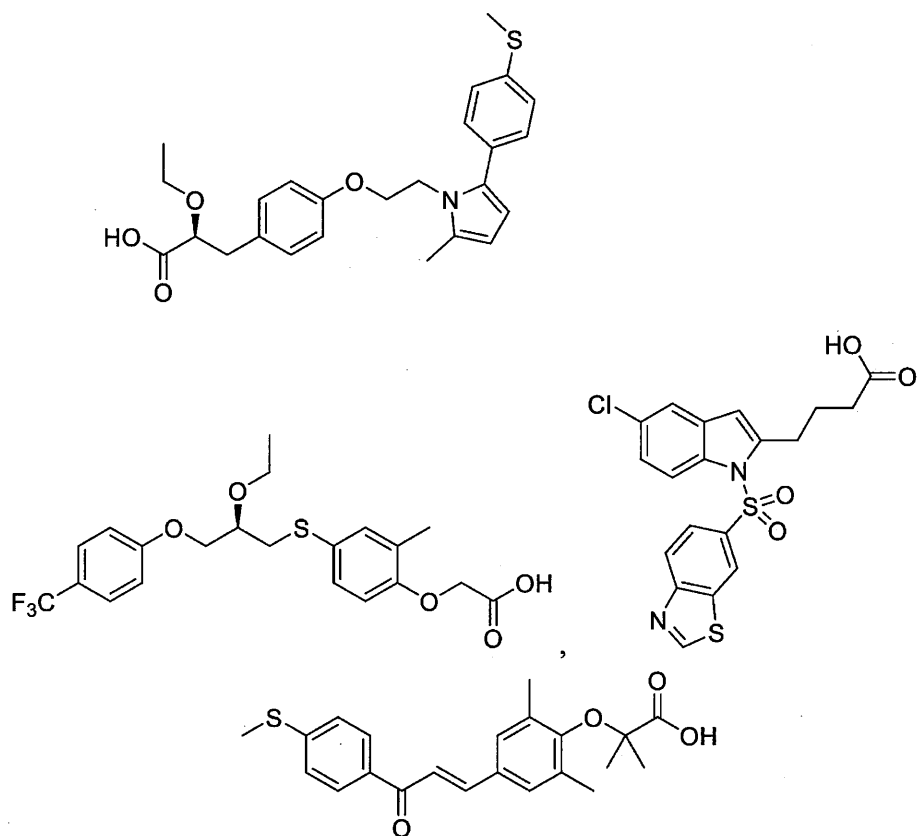
第2の薬剤が、PPARモジュレーターである、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

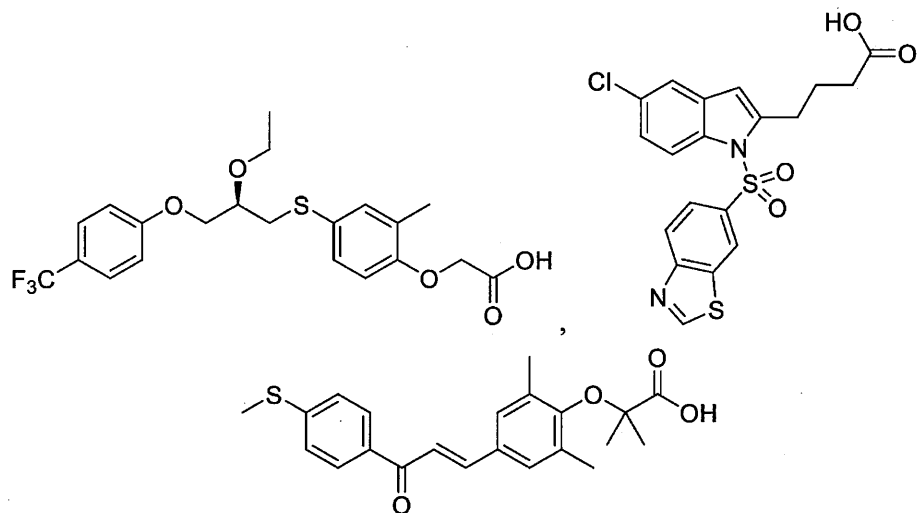
PPARモジュレーターが、

50

【化 1 3】



10



20

又はその薬学的に許容される塩である、請求項31に記載の方法。

30

【請求項33】

第2の薬剤が、フィブリン酸誘導体である、請求項30に記載の方法。

【請求項34】

フィブリン酸誘導体が、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブリン酸、若しくはクロフィブラート、又はその薬学的に許容される塩である、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

第2の薬剤が、胆汁酸受容体モジュレーターである、請求項30に記載の方法。

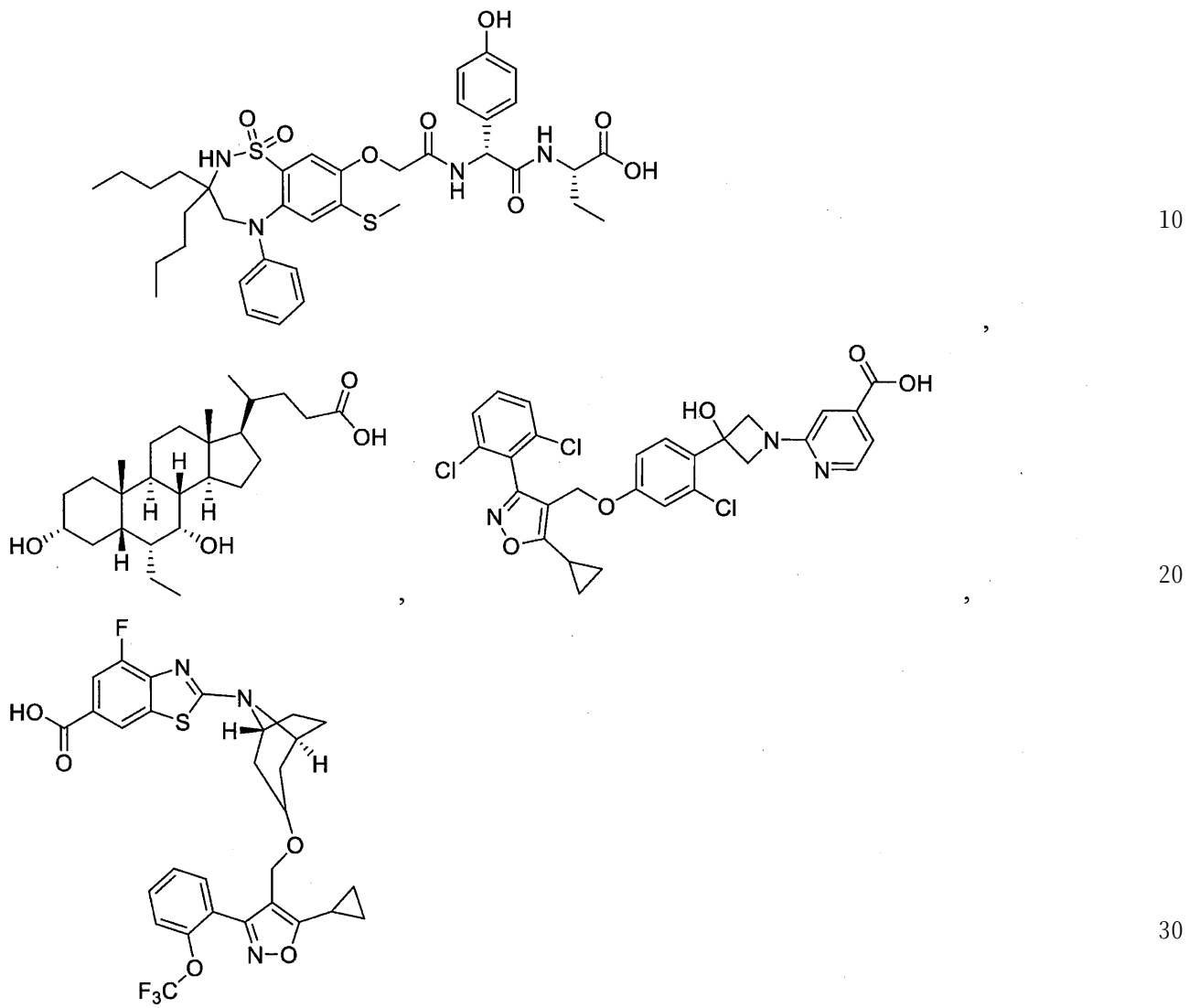
【請求項36】

胆汁酸受容体モジュレーターが、

40

50

【化 1 4】



又はその薬学的に許容される塩である、請求項33に記載の方法。

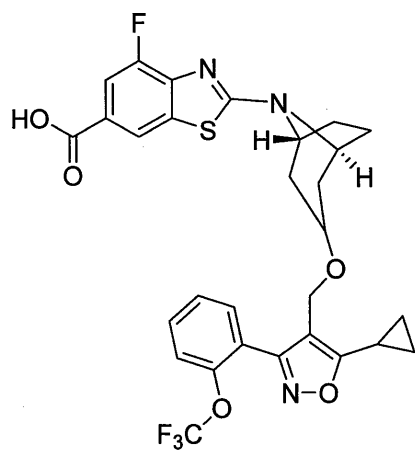
【請求項37】

胆汁酸受容体モジュレーターが、

40

50

【化 1 5】



10

である、請求項36に記載の方法。

【請求項 38】

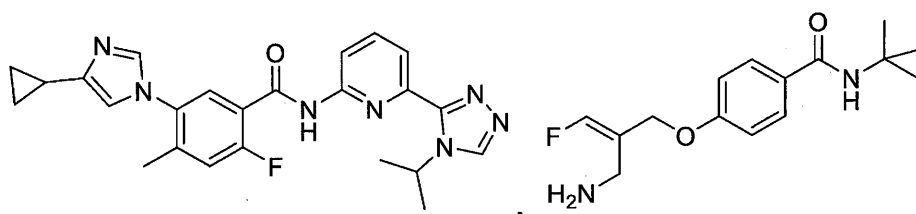
20

第2の薬剤が、抗炎症化合物である、請求項30に記載の方法。

【請求項 39】

抗炎症化合物が、

【化 1 6】



30

IMM-124E、又はその薬学的に許容される塩である、請求項38に記載の方法。

【請求項 40】

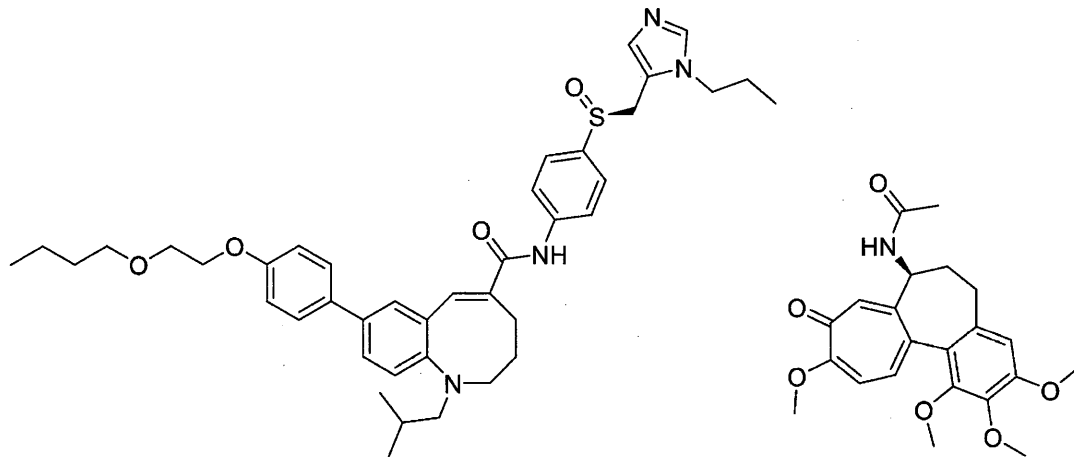
第2の薬剤が、抗線維化化合物である、請求項30に記載の方法。

【請求項 4 1】

抗線維化化合物が、

40

【化 1 7】



10

又はその薬学的に許容される塩である、請求項40に記載の方法。

20

【請求項42】

第2の薬剤が、代謝モジュレーターである、請求項30に記載の方法。

【請求項43】

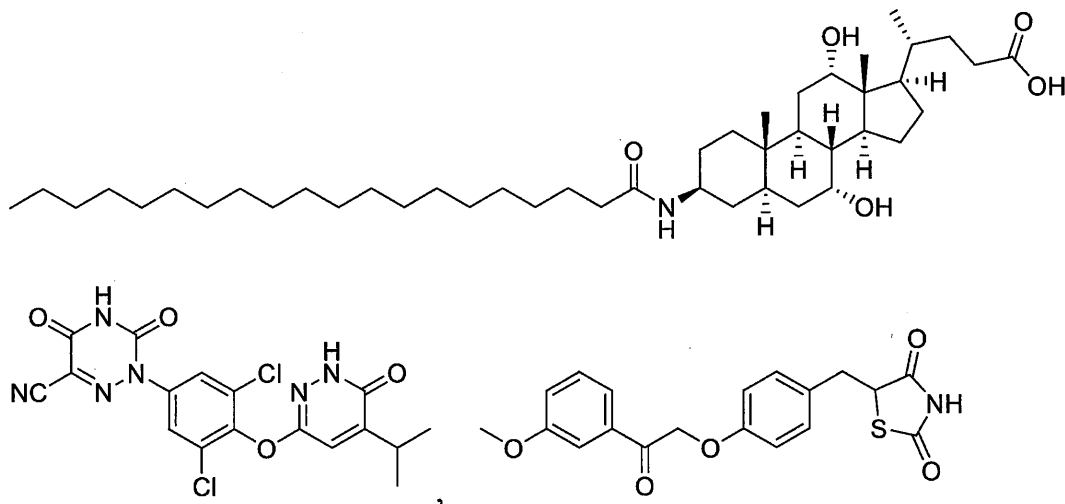
代謝モジュレーターが、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、ミトコンドリア膜輸送タンパク質モジュレーター、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、ステアロイル-CoA不飽和化酵素1(SCD1)インヒビター、ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)インヒビター、ナトリウム・グルコース共輸送体1及び/若しくは2のインヒビター、組換え線維芽細胞増殖因子19(FGF19)若しくはその改変体、又は組換え線維芽細胞増殖因子21(FGF21)若しくはそのPEG化変異体である、請求項42に記載の方法。

30

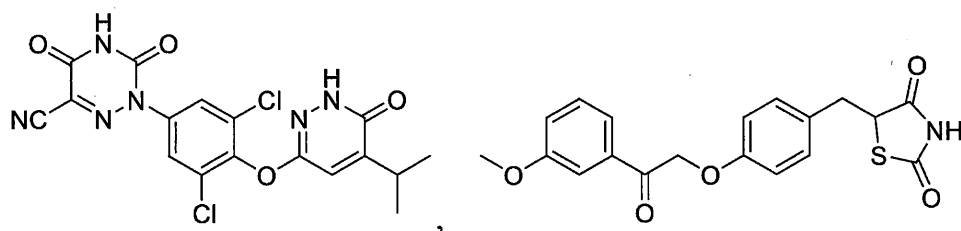
【請求項44】

代謝モジュレーターが、

【化 1 8】



40



又はその薬学的に許容される塩である、請求項42に記載の方法。

50

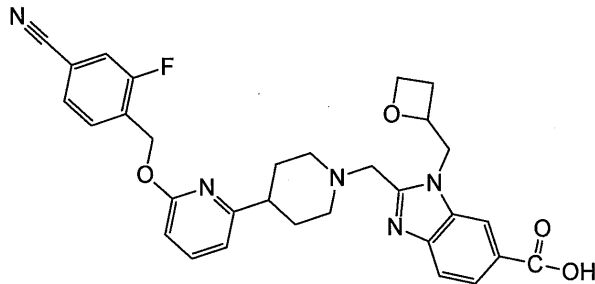
【請求項 45】

第2の薬剤が、GLP-1アゴニストである、請求項30に記載の方法。

【請求項 46】

GLP-1アゴニストが、デュラグルチド、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、リキシセナチド、セマグルチド、インスリングラルギン、及びI

【化 19】



10

(PF06882961)から選択される、請求項45に記載の方法。

【請求項 47】

GLP-1アゴニストが、セマグルチドである、請求項46に記載の方法。

20

【請求項 48】

GLP-1アゴニスト(agonist)が、リラグルチドである、請求項46に記載の方法。

【請求項 49】

第2の薬剤が、魚油誘導体である、請求項30に記載の方法。

【請求項 50】

魚油誘導体が、 ω -3-脂肪酸アルキルエステル又は ω -3-脂肪酸トリグリセリド(triglyceride)である、請求項49に記載の方法。

【請求項 51】

ω -3-脂肪酸アルキルエステルが、 ω -3-脂肪酸エチルエステルである、請求項50に記載の方法。

30

【請求項 52】

ω -3-脂肪酸エチルエステルが、エチル(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-エイコサ-5,8,11,14,17-ペンタエノエート、エチル(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエノエート、エチル(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサペンタエノエート、エチルヘキサデカトリエノエート、 α -リノレン酸エチルエステル、エチル(6Z,9Z,12Z,15Z)-6,9,12,15-オクタデカテトラエノエート、エチルエイコサトリエノエート、エチルエイコサテトラエノエート、エチルヘンエイコサペンタエノエート、エチルイコサペンタエノエート、エチルヘンエイコサペンタエノエート、エチルテトラコサペンタエノエート、又はニシン酸エチルエステルである、請求項51に記載の方法。

40

【請求項 53】

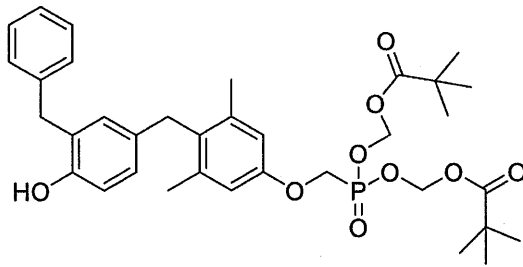
前記脂肪性肝疾患が、脂肪症、非アルコール性脂肪性肝疾患、及び非アルコール性脂肪性肝炎からなる群から選択される、請求項29から52のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

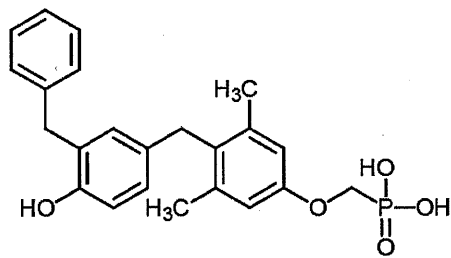
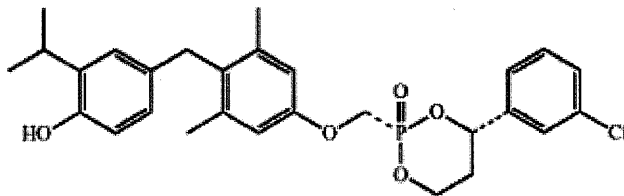
1種又は複数の式Iの化合物、
或いは

50

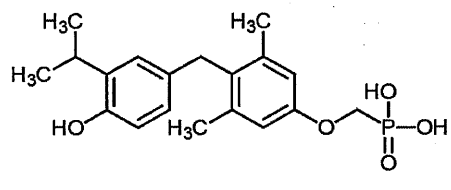
【化 2 0】



10

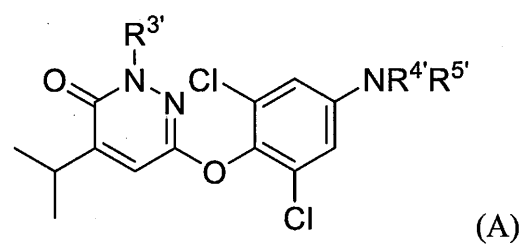


20



30

から選択される1種又は複数の化合物、
 或いは式(A)の構造を有する1種又は複数の化合物
 【化 2 1】



40

[式中、

50

$R^{3'}$ は、H又は $CH_2R^{a'}$ であり、 $R^{a'}$ は、ヒドロキシル、O結合型アミノ酸、 $-OP(O)(OH)_2$ 又は $OC(O)R^{b'}$ であり、 $R^{b'}$ は、低級アルキル、アルコキシ、アルキル酸、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又は $-(CH_2)_{n'}$ -ヘテロアリールであり、 n' は、0又は1であり、

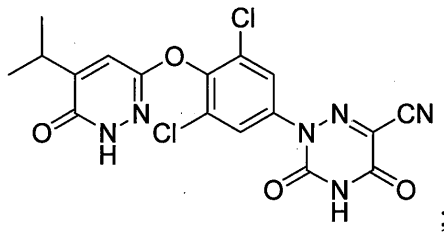
$R^{4'}$ は、Hであり、 $R^{5'}$ は、 CH_2COOH 、 $C(O)CO_2H$ 、又はそのエステル若しくはアミドであり、或いは $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ は一緒になって、 $-N=C(R^{c'})-C-(O)-NH-C(O)-$ であり、 $R^{c'}$ は、H又はシアノである]

又はその薬学的に許容される塩、

或いは

【化22】

10



20

及び1種若しくは複数の薬学的に許容される賦形剤

を含む組成物を投与する工程を含む、請求項1から53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

前記組成物が、経口、静脈内、動脈内、腸内、直腸、腔内、経鼻、経肺、局所、皮内、経皮、経頬、経舌、舌下、若しくは経眼(opthalmic)投与、又はそのいずれかの組合せのために製剤化される、請求項1から54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項56】

第2の薬剤が、連続又は同時投与される、請求項1から55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

前記化合物及び前記第2の薬剤の前記投与によって、線維症、線維性病態、又は線維性症状が予防され、処置され、又は軽快する、請求項1から56のいずれか一項に記載の方法。

【請求項58】

前記化合物及び前記第2の薬剤の前記投与によって、前記対象の1種又は複数の組織中に存在する細胞外マトリックスタンパク質の量が低減される、請求項1から57のいずれか一項に記載の方法。

【請求項59】

前記化合物及び前記第2の薬剤の前記投与によって、前記対象の1種又は複数の組織中に存在するコラーゲンの量が低減される、請求項1から58のいずれか一項に記載の方法。

【請求項60】

前記化合物の前記投与によって、前記対象の1種又は複数の組織中に存在するI型、Ia型、又はIII型コラーゲンの量が低減される、請求項59に記載の方法。

【請求項61】

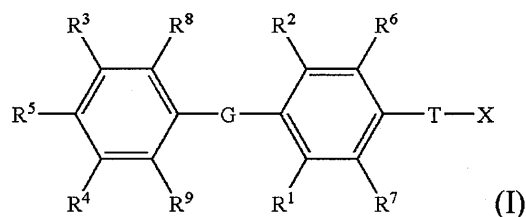
少なくとも1種の式Iの化合物

30

40

50

【化 2 3】



10

又はその薬学的に許容される塩

[式中、

Gは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-Se-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(C_1\sim C_4\text{アルキル})-$ 、 $-CH(C_1\sim C_4\text{アルコキシ})-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-NH-$ 、及び $-N(C_1\sim C_4\text{アルキル})-$ からなる群から選択され、

Tは、 $-(C^a_2)_k-$ 、 $-C^b=CR^b-(C^a_2)_n-$ 、 $-(C^a_2)_n-CR^b=CR^b-$ 、 $-(C^a_2)-CR^b=CR^b-(C^a_2)-$ 、 $-O(CR^b_2)(C^a_2)_n-$ 、 $-S(CR^b_2)(C^a_2)_n-$ 、 $N(R^c)(CR^b_2)(C^a_2)_n-$ 、 $N(R^b)C(O)(C^a_2)_n-$ 、 $-C(O)(C^a_2)_m-$ 、 $-(C^a_2)_mC(O)-$ 、 $-(C^a_2)C(O)(C^a_2)_n$ 、 $-(C^a_2)_nC(O)(C^a_2)-$ 、及び $-C(O)NH(CR^b_2)(C^a_2)_p-$ からなる群から選択され、

20

kは、1～4の整数であり、

mは、0～3の整数であり、

nは、0～2の整数であり、

pは、0～1の整数であり、

R^a はそれぞれ、水素、置換されていてもよい $-C_1\sim C_4$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、置換されていてもよい $-O-C_1\sim C_4$ アルキル、 $-OCF_3$ 、置換されていてもよい $-S-C_1\sim C_4$ アルキル、 $-NR^bR^c$ 、置換されていてもよい $-C_2\sim C_4$ アルケニル、及び置換されていてもよい $-C_2\sim C_4$ アルキニルからなる群から独立して選択され、ただし、一方の R^a が、O、S、若しくはN原子を介してCに結合しているとき、同じCに結合している他方の R^a は水素であり、又は炭素原子を介して結合していることを条件とし、

30

R^b はそれぞれ、水素及び置換されていてもよい $-C_1\sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択され、

R^c はそれぞれ、水素、並びに置換されていてもよい $-C_1\sim C_4$ アルキル、置換されていてもよい $-C(O)-C_1\sim C_4$ アルキル、及び $-C(O)H$ からなる群から独立して選択され、

R^1 及び R^2 はそれぞれ、ハロゲン、置換されていてもよい $-C_1\sim C_4$ アルキル、置換されていてもよい $-S-C_1\sim C_3$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2\sim C_4$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_2\sim C_4$ アルキニル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、置換されていてもよい $-O-C_1\sim C_3$ アルキル、及びシアノからなる群から独立して選択され、

40

R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換されていてもよい $-C_1\sim C_4$ アルキル、置換されていてもよい $-S-C_1\sim C_3$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2\sim C_4$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_2\sim C_4$ アルキニル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、置換されていてもよい $-O-C_1\sim C_3$ アルキル、及びシアノからなる群から独立して選択され、又は R^6 とTはそれらが結合している炭素と一緒にあって、 $-NR^i-$ 、 $-O-$ 、及び $-S-$ から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を含む5個～6個の原子の環を形成し、ただし、環にヘテロ原子が2個存在し、ヘテロ原子が両方とも窒素と異なるとき、両方のヘテロ原子が少なくとも1個の炭素原子によって分離されていなければならず、Xは、この環に、環炭素への直接結合によって、又は環炭素若しくは環窒素に結合している $-(C^a_2)-$ 若しくは $-C(O)-$ によって結合していることを条件とし、

R^i は、水素、 $-C(O)C_1\sim C_4$ アルキル、 $-C_1\sim C_4$ アルキル、及び $-C_1\sim C_4$ -アリールから

50

なる群から選択され、

R^3 及び R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、シアノ、置換されていてもよい $-C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、 $-SR^d$ 、 $-S(=O)R^e$ 、 $-S(=O)_2R^e$ 、 $-S(=O)_2NR^fR^g$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-N(R^b)C(O)NR^fR^g$ 、 $-N(R^b)S(=O)_2R^e$ 、 $-N(R^b)S(=O)_2NR^fR^g$ 、及び $-NR^fR^g$ からなる群から独立して選択され、

R^d はそれぞれ、置換されていてもよい $-C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換されていてもよい $-(CR^b_2)_n$ アリアル、置換されていてもよい $-(CR^b_2)_n$ シクロアルキル、置換されていてもよい $-(CR^b_2)_n$ ヘテロシクロアルキル、及び $-C(O)NR^fR^g$ からなる群から選択され、
 R^e はそれぞれ、置換されていてもよい $-C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換されていてもよい $-(CR^a_2)_n$ アリアル、置換されていてもよい $-(CR^a_2)_n$ シクロアルキル、及び置換されていてもよい $-(CR^a_2)_n$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R^f 及び R^g はそれぞれ、水素、置換されていてもよい $-C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換されていてもよい $-(CR^b_2)_n$ アリアル、置換されていてもよい $-(CR^b_2)_n$ シクロアルキル、及び置換されていてもよい $-(CR^b_2)_n$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、又は R^f と R^g は一緒になって、 O 、 NR^c 、及び S からなる群から選択される第2のヘテロ基を含むことができる置換されていてもよいヘテロ環式環を形成することができ、前記置換されていてもよいヘテロ環式環は、置換されていてもよい $-C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OR^b$ 、オキソ、シアノ、 $-CF_3$ 、置換されていてもよいフェニル、及び $-C(O)OR^h$ からなる群から選択される0個～4個の置換基で置換されていてもよく、

R^h はそれぞれ、置換されていてもよい $-C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_2 \sim C_{12}$ アルキニル、置換されていてもよい $-(CR^b_2)_n$ アリアル、置換されていてもよい $-(CR^b_2)_n$ シクロアルキル、及び置換されていてもよい $-(CR^b_2)_n$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R^5 は、 $-OH$ 、置換されていてもよい $-OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^h$ 、 $-F$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHS(=O)R^e$ 、 $-NHS(=O)_2R^e$ 、 $-NHC(=S)NH(R^h)$ 、及び $-NHC(O)NH(R^h)$ からなる群から選択され、

X は、 $P(O)YR^{11}Y'R^{11}$ であり、

Y 及び Y' はそれぞれ、 $-O-$ 及び $-NR^v-$ からなる群から独立して選択され、 Y 及び Y' が $-O-$ であるとき、 $-O-$ に結合している R^{11} は、 $-H$ 、アルキル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい CH_2 -ヘテロシクロアルキル(heterocycloakyl)(ここで、環式部分はカーボネート又はチオカーボネートを含む)、置換されていてもよいアルキルアリアル、 $-C(R^z)_2OC(O)NR^z_2$ 、 $-NR^z-C(O)-RY$ 、 $-C(R^z)_2-OC(O)RY$ 、 $-C(R^z)_2-O-C(O)ORY$ 、 $-C(R^z)_2OC(O)SR^y$ 、アルキル $-S-C(O)RY$ 、アルキル $-S-S$ -アルキルヒドロキシ、及びアルキル $-S-S-S$ -アルキルヒドロキシからなる群から独立して選択され、

Y 及び Y' が $-NR^v-$ であるとき、 $-NR^v-$ に結合している R^{11} は、 $-H$ 、 $-[C(R^z)_2]_q-COORY$ 、 $-C(R^x)_2COORY$ 、 $-[C(R^z)_2]_q-C(O)SR^y$ 、及びシクロアルキレン $-COORY$ からなる群から独立して選択され、

Y が $-O-$ であり、 Y' が $-NR^v-$ であるとき、 $-O-$ に結合している R^{11} は、 $-H$ 、アルキル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい CH_2 -ヘテロシクロアルキル(heterocycloakyl)(ここで、環式部分はカーボネート又はチオカーボネートを含む)、置換されていてもよいアルキルアリアル、 $-C(R^z)_2OC(O)NR^z_2$ 、 $-NR^z-C(O)-RY$ 、 $-C(R^z)_2-OC(O)RY$ 、 $-C(R^z)_2-O-C(O)ORY$ 、 $-C(R^z)_2OC(O)SR^y$ 、アルキル $-S-C(O)RY$ 、アルキル $-S-S$ -アルキルヒドロキシ、及びアルキル $-S-S-S$ -アルキルヒドロキシからなる群から独立して選択され、 $-NR^v-$ に結合している R^{11} は、 H 、 $-[C(R^z)_2]_q-COORY$ 、 $-C(R^x)_2COORY$ 、 $-[C(R^z)_2]_q-C(O)SR^y$ 、及

10

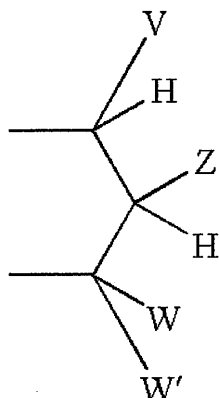
20

30

40

50

び-シクロアルキレン-COOR^Yからなる群から独立して選択され、
 或いは、Y及びY'が-O-及び-NR^V-から独立して選択されるとき、全体としてR¹¹とR¹¹
 は-アルキル-S-S-アルキル-であって、環式基を形成し、又は全体としてR¹¹とR¹¹は、
 下記の基
 【化24】



であり、ここで、

V、W、及びW'は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラ
 ルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロ
 アリール、置換されていてもよい1-アルケニル、及び置換されていてもよい1-アルキニ
 ルからなる群から独立して選択され、

或いは、全体としてVとZは、さらなる3個～5個の原子を介して連結されて、リンに結合
 している両方のY基から3個の原子の位置にある炭素原子に結合しているヒドロキシ、ア
 シルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、又はアリ
 ルオキシカルボニルオキシで置換されている5個～7個の原子を含む環式基(ここで、0個
 ～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、

或いは、全体としてVとZは、さらなる3個～5個の原子を介して連結されて、リンに結合
 しているYに対してβ及びγ位でアリール基に縮合している環式基(ここで、0個～1個の
 原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、

或いは、全体としてVとWは、さらなる3個の炭素原子を介して連結されて、6個の炭素
 原子を含み、リンに結合しているYから3個の原子の位置にある前記炭素原子のうちの1
 個に結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチ
 オカルボニルオキシ、及びアリールオキシカルボニルオキシからなる群から選択される1
 個の置換基で置換されている置換されていてもよい環式基を形成し、

或いは、全体としてZとWは、さらなる3個～5個の原子を介して連結されて、環式基(こ
 こで、0個～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、Vは、
 アリール、置換アリール、ヘテロアリール、又は置換ヘテロアリールでなければならず、
 或いは、全体としてWとW'は、さらなる2個～5個の原子を介して連結されて、環式基(
 ここで、0個～2個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、Vは
 、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、又は置換ヘテロアリールでなければならず

、
 Zは、-CHR^ZOH、-CHR^ZOC(O)R^Y、-CHR^ZOC(S)R^Y、-CHR^ZOC(S)OR^Y、-CHR^ZOC
 (O)SR^Y、-CHR^ZOCO₂R^Y、-OR^Z、-SR^Z、-CHR^ZN₃、-CH₂-アリール、-CH(ア
 リール)OH、-CH(CH=CR^Z₂)OH、-CH(C≡CR^Z)OH、-R^Z、-NR^Z₂、-OCOR^Y、-OCO₂R^Y
 、-SCOR^Y、-SCO₂R^Y、-NHCOR^Z、-NHCO₂R^Y、-CH₂NH-アリール、-(CH₂)_q-OR^Z
 、及び-(CH₂)_q-SR^Zからなる群から選択され、

qは、2又は3の整数であり、

R^Zはそれぞれ、R^Y及び-Hからなる群から選択され、

R^Yはそれぞれ、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、及びアラルキルからなる群から選択され、

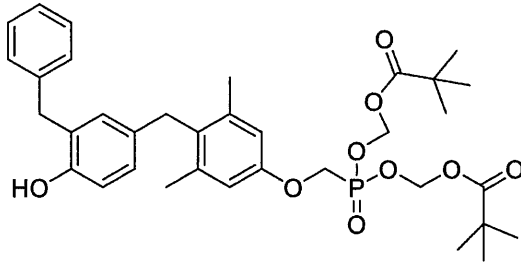
R^Xはそれぞれ、-H及びアルキルからなる群から独立して選択され、又は全体としてR^XとR^Xは、環式アルキル基を形成し、

R^Vはそれぞれ、-H、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、及び低級アシルからなる群から選択される]、

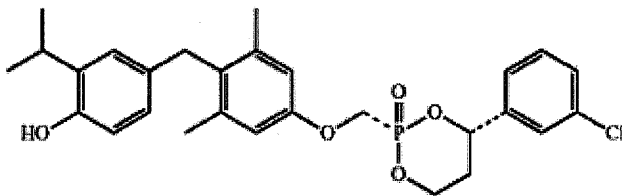
或いは

【化25】

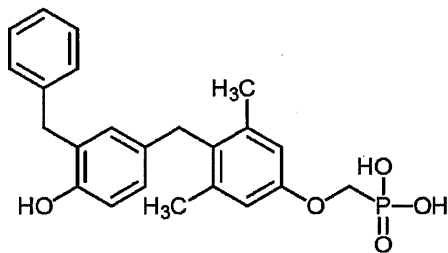
10



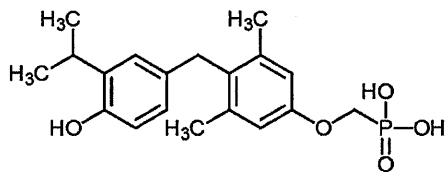
20



30



， および



；

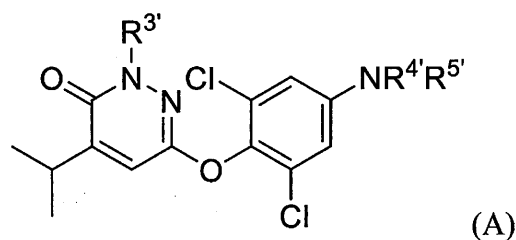
40

から選択される1種又は複数の化合物、

或いは式(A)の構造を有する1種若しくは複数の化合物

50

【化 2 6】



10

[式中、

$R^{3'}$ は、H又は $CH_2R^{a'}$ であり、 $R^{a'}$ は、ヒドロキシル、O結合型アミノ酸、 $-OP(O)(OH)_2$ 又は $OC(O)R^{b'}$ であり、 $R^{b'}$ は、低級アルキル、アルコキシ、アルキル酸、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又は $-(CH_2)_{n'}$ -ヘテロアリールであり、 n' は、0又は1であり、

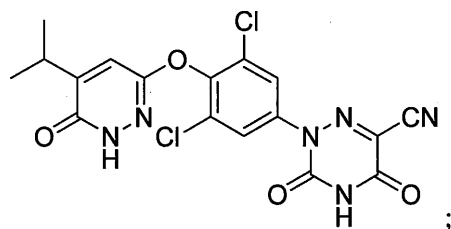
$R^{4'}$ は、Hであり、 $R^{5'}$ は、 CH_2COOH 、 $C(O)CO_2H$ 、又はそのエステル若しくはアミドであり、或いは $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ は一緒になって、 $-N=C(R^{c'})-C(O)-NH-C(O)-$ であり、 $R^{c'}$ は、H又はシアノである]

20

又はその薬学的に許容される塩、

或いは

【化 2 7】



30

及び1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤

を第2の薬剤と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 6 2】

第2の薬剤が、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)モジュレーター、胆汁酸受容体モジュレーター、抗炎症化合物、抗線維化化合物、GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)アゴニスト、及び代謝モジュレーターからなる群から選択される、請求項61に記載の医薬組成物。

40

【請求項 6 3】

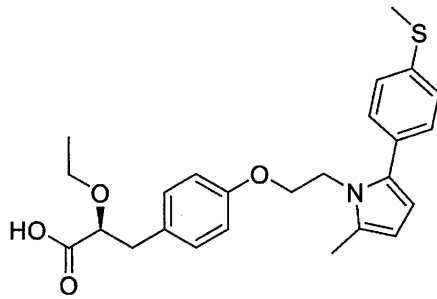
第2の薬剤が、PPARモジュレーターである、請求項62に記載の医薬組成物。

【請求項 6 4】

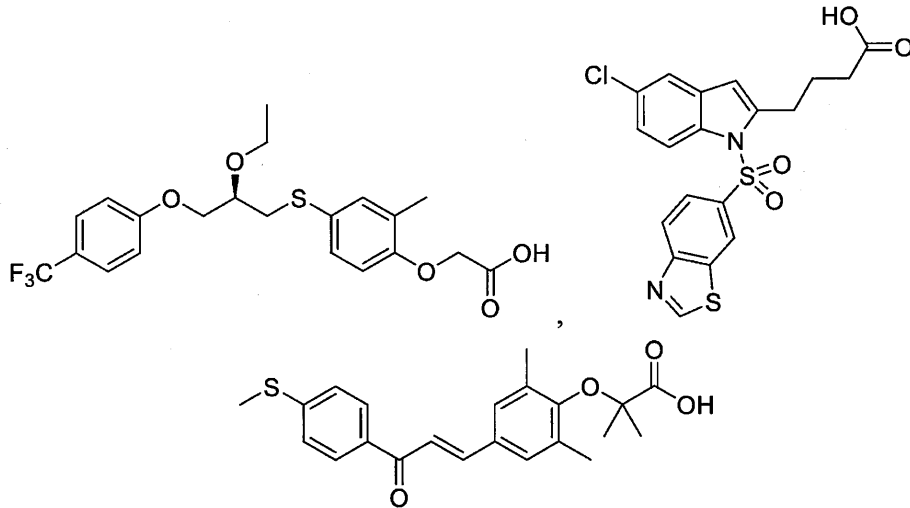
PPARモジュレーターが、

50

【化 2 8】



10



20

又はその薬学的に許容される塩である、請求項63に記載の医薬組成物。

【請求項65】

第2の薬剤が、フィブリン酸誘導体である、請求項62に記載の医薬組成物。

30

【請求項66】

フィブリン酸誘導体が、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブリン酸、若しくはクロフィブラート、又はその薬学的に許容される塩である、請求項65に記載の医薬組成物。

【請求項67】

第2の薬剤が、胆汁酸受容体モジュレーターである、請求項62に記載の医薬組成物。

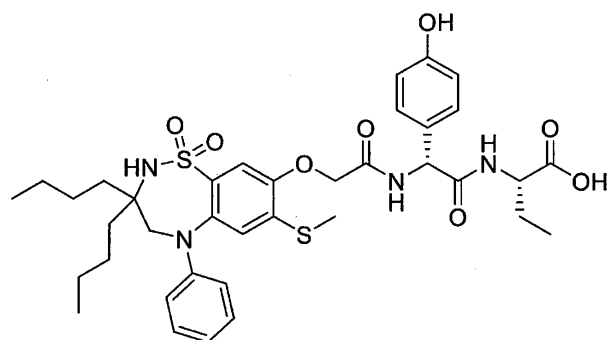
【請求項68】

胆汁酸受容体モジュレーターが、

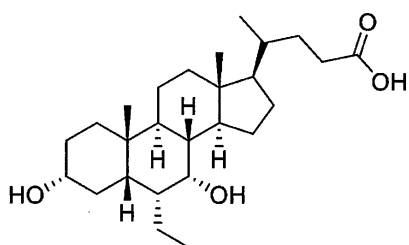
40

50

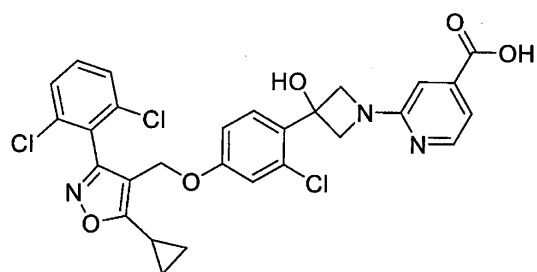
【化 2 9】



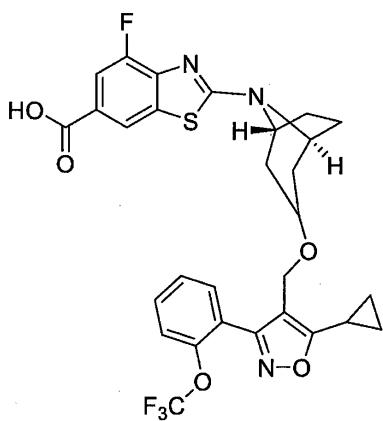
10



20



30



40

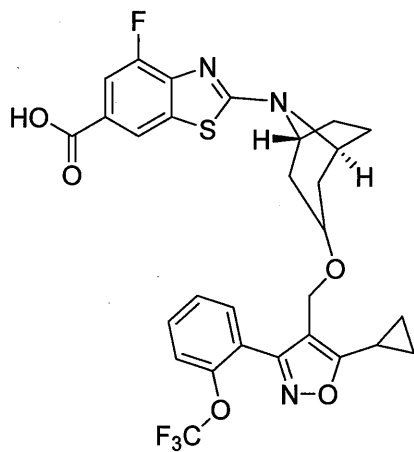
又はその薬学的に許容される塩である、請求項67に記載の医薬組成物。

【請求項 6 9】

胆汁酸受容体モジュレーターが、

50

【化 3 0】



10

である、請求項68に記載の医薬組成物。

【請求項 7 0】

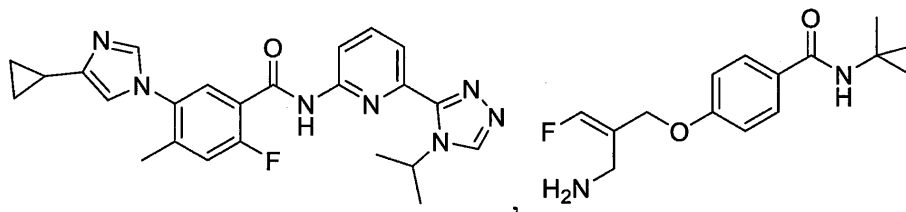
第2の薬剤が、抗炎症化合物である、請求項62に記載の医薬組成物。

20

【請求項 7 1】

抗炎症化合物が、

【化 3 1】



30

IMM-124E、又はその薬学的に許容される塩である、請求項70に記載の医薬組成物。

【請求項 7 2】

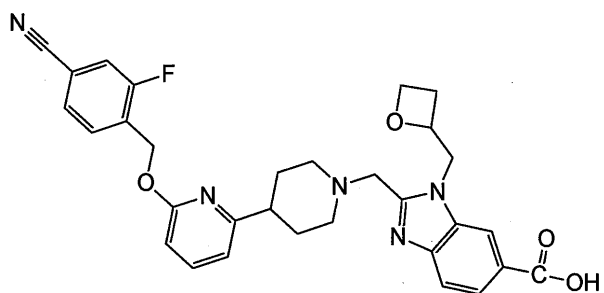
第2の薬剤が、GLP-1アゴニストである、請求項62に記載の医薬組成物。

【請求項 7 3】

GLP-1アゴニストが、デュラグルチド、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、リキシセナチド、セマグルチド、インスリングラルギン、及び

40

【化 3 2】



10

(PF06882961)から選択される、請求項72に記載の医薬組成物。

【請求項 7 4】

GLP-1アゴニストが、セマグルチドである、請求項72に記載の方法。

【請求項 7 5】

GLP-1アゴニスト(against)が、リラグルチドである、請求項72に記載の方法。

【請求項 7 6】

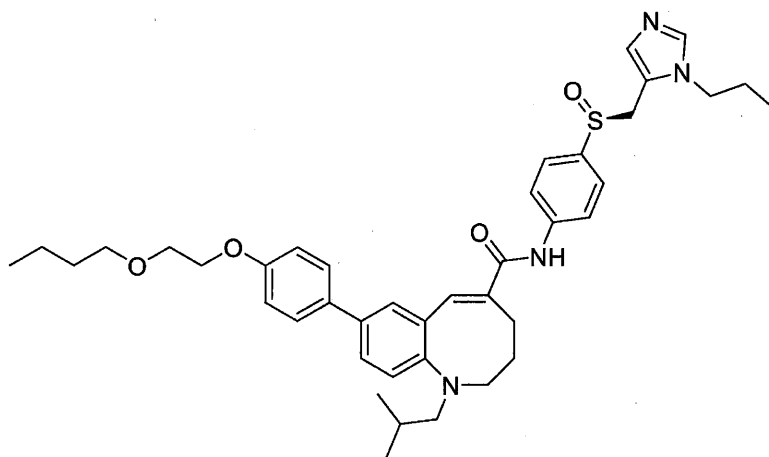
第2の薬剤が、抗線維化化合物である、請求項62に記載の医薬組成物。

20

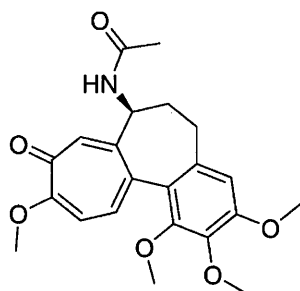
【請求項 7 7】

抗線維化化合物が、

【化 3 3】



30



40

又はその薬学的に許容される塩である、請求項76に記載の医薬組成物。

【請求項 7 8】

50

第2の薬剤が、代謝モジュレーターである、請求項62に記載の医薬組成物。

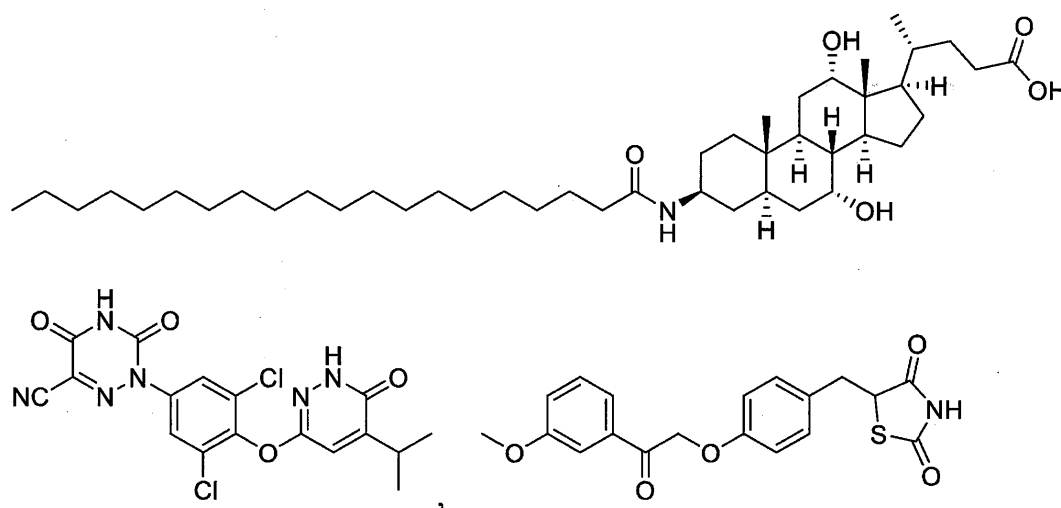
【請求項79】

代謝モジュレーターが、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、ミトコンドリア膜輸送タンパク質モジュレーター、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、ステアロイル-CoA不飽和化酵素1(SCD1)インヒビター、ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)インヒビター、ナトリウム・グルコース共輸送体1及び/若しくは2のインヒビター、組換え線維芽細胞増殖因子19(FGF19)若しくはその改変体、又は組換え線維芽細胞増殖因子21(FGF21)若しくはそのPEG化変異体である、請求項78に記載の医薬組成物。

【請求項80】

代謝モジュレーターが、

【化34】



又はその薬学的に許容される塩である、請求項78に記載の医薬組成物。

【請求項81】

第2の薬剤が、魚油誘導体である、請求項62に記載の医薬組成物。

【請求項82】

魚油誘導体が、 ω -3-脂肪酸アルキルエステル又は ω -3-脂肪酸トリグリセリド(triglyceride)である、請求項81に記載の医薬組成物。

【請求項83】

ω -3-脂肪酸アルキルエステルが、 ω -3-脂肪酸エチルエステルである、請求項82に記載の医薬組成物。

【請求項84】

ω -3-脂肪酸エチルエステルが、エチル(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-エイコサ-5,8,11,14,17-ペンタエノエート、エチル(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエノエート、エチル(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサペンタエノエート、エチルヘキサデカトリエノエート、 α -リノレン酸エチルエステル、エチル(6Z,9Z,12Z,15Z)-6,9,12,15-オクタデカテトラエノエート、エチルエイコサトリエノエート、エチルエイコサテトラエノエート、エチルヘンエイコサペンタエノエート、エチルイコサペンタエノエート、エチルヘンエイコサペンタエノエート、エチルテトラコサペンタエノエート、又はニシン酸エチルエステルである、請求項83に記載の医薬組成物。

【請求項85】

1種又は複数の薬学的に許容される賦形剤を更に含む、請求項61から84のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、広義には脂肪性肝疾患に対する処置の分野に関し、更に詳細には非アルコール性脂肪性肝炎の処置のための低分子薬物の分野に関する。

【背景技術】

【0002】

甲状腺ホルモン(TH)は、様々な刺激物質(例えば、視床下部からの甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH))に応答して脳下垂体が分泌する甲状腺刺激ホルモン(TSH)に応答して甲状腺で合成される。甲状腺ホルモンは、主に3,3',5,5'-テトラヨードチロニン(T4)として循環に排出されるヨウ素化O-アリールチロシンアナログである。T4は、局所組織においてチロキシン5'-脱ヨウ素酵素によって急速に脱ヨウ素化されて、最も強力なTHである3,3',5'-トリヨードチロニン(T3)になる。T3は、脱ヨウ素化、グルクロン酸抱合、硫酸化、及び脱炭酸を伴う経路を含めて様々な経路を介して不活性代謝物に代謝される。循環しているT4及びT3の大半は、肝臓を通して失われる。

【0003】

THの生物学的活性は、概ね甲状腺ホルモン受容体(TR)によって媒介される。TRは、核内受容体スーパーファミリーに属し、その共通のパートナーであるレチノイドX受容体とともに、リガンド誘導性転写因子として作用するヘテロダイマーを形成する。他の核内受容体と同様に、TRは、リガンド結合ドメイン及びDNA結合ドメインを有し、DNA応答エレメント(甲状腺応答エレメント、TRE)とのリガンド依存性相互作用によって遺伝子発現を調節する。現在、文献から、TRは、別個の2つの遺伝子(TR α 及びTR β)によってコードされ、選択的スプライシングを介して複数のアイソフォームが産生されることが示されている(Williams、Mol. Cell. Biol. 20(22):8329~42頁(2000);Nagayaら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 226(2):426~30頁(1996))。今までに同定された主要なアイソフォームは、TR α -1、TR α -2、TR β -1及びTR β -2である。TR α -1は、ラットにおいて遍在的に発現され、骨格筋及び褐色脂肪で最も高発現される。TR β -1も、遍在的に発現され、肝臓、脳及び腎臓で最も高発現される。TR β -2は、脳下垂体前葉及び視床下部の特的領域、並びに発達脳及び内耳で発現される。ラット及びマウス肝臓では、TR β -1が、優勢なアイソフォーム(80%)である。ヒト及びラットにおいて見られるTRアイソフォームは、それらのアミノ酸配列に対して相同性が高く、それぞれ特殊機能を果たすということが示唆される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第2010/108051号

【特許文献2】WO 87/05297、Johnstonら、9月11日公表、1987

【特許文献3】米国特許第7,829,552号

【特許文献4】米国特許第7,514,419号

【特許文献5】米国特許出願公開第2009/002895号

【特許文献6】米国特許出願公開第2010/0081634号

【特許文献7】米国特許出願公開第2012/0046364号

【特許文献8】国際公開第2011/038207号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Williams、Mol. Cell. Biol. 20(22):8329~42頁(2000)

【非特許文献2】Nagayaら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 226(2):426~30頁(1996)

10

20

30

40

50

【非特許文献3】The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action、Richard B. Silverman、Academic Press, San Diego, 1992. Chapter 8:「Prodrugs and Drug delivery Systems」、352～401頁

【非特許文献4】Design of Prodrugs、H. Bundgaard編、Elsevier Science, Amsterdam, 1985

【非特許文献5】Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs、E. B. Roche編、American Pharmaceutical Association, Washington, 1977

【非特許文献6】Drug Delivery Systems、R. L. Juliano編、Oxford Univ. Press, Oxford、1980

10

【非特許文献7】Xu、J. Med. Chem.、2016、59、6553～6579頁

【非特許文献8】Remington's The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins (2005)

【非特許文献9】Merck Index、Merck & Company社、Rahway, NJ

【非特許文献10】Gilmanら(編集)(1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Pergamon Press

【非特許文献11】Modern Pharmaceuticals、第4版、9章及び10章(Banker & Rhodes版、2002)

【非特許文献12】Liebermanら、Pharmaceutical Dosage Forms; Tablets (1989)

20

【非特許文献13】Ansel、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 第8版(2004)

【非特許文献14】Powellら、Compendium of Excipients for Parenteral Formulations、PDA J Pharm Sci and Tech 1998、52 238～311頁

【非特許文献15】Nemaら、Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions、PDA J Pharm Sci and Tech 2011、65 287～332頁

【非特許文献16】Stish, L.ら、BMC Musculoskelet. Disord.、16: 138～148頁(2015)

【非特許文献17】Wallengren, J.ら、Skin Pharm. Appl. Skin Physiol. 15(3):154～165頁(2002)

30

【非特許文献18】Alonso-Merinoら、Proc. Nat. Acad. Sci. 113(24):E3451-60 (2016)

【非特許文献19】Liu, K.M.ら、Mol. Genet. Metabol. 111(4):467～76頁(2014)

【非特許文献20】Varsanyi, M.ら、Biochem. Genet.、18(3-4): 247～61頁(1980)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

THは、ほぼすべての器官の成長、代謝及び生理機能に影響を及ぼす。THは、血清コレステロール及びトリグリセリドを低下させる。しかし、TH作用の副作用としては、心不整脈、骨量減少、神経過敏、及び不安が挙げられる。上記に鑑み、コレステロールレベル及びトリグリセリドをモジュレートし、望ましくない作用を最小限に抑えながら他の代謝障害を制御するために使用することができる新規治療薬が必要とされている。

40

【課題を解決するための手段】

【0007】

本明細書に開示される一部の実施形態は、それを必要とする対象における1種又は複数の脂肪性肝疾患を予防、処置、又は軽快させる方法であって、それを必要とする前記対象に少なくとも1種のTR-βアゴニスト化合物を第2の薬剤と組み合わせて投与する工程を含む方法に関する。

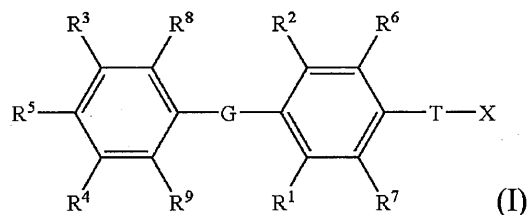
50

【0008】

一部の実施形態において、TR-βアゴニストは、式Iの化合物

【0009】

【化1】



10

【0010】

又はその薬学的に許容される塩である

[式中、

Gは、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-Se-、-CH₂-、-CF₂-、-CHF-、-C(O)-、-CH(OH)-、-CH(C₁~C₄アルキル)-、-CH(C₁~C₄アルコキシ)-、-C(=CH₂)-、-NH-、及び

20

N(C₁~C₄アルキル)-からなる群から選択され、
Tは、-(C^a₂)_k-、-C^b=C^b-(C^a₂)_n-、-(C^a₂)_n-C^b=C^b-、-(C^a₂)-C^b=C^b-C^a₂-、-O(C^b₂)(C^a₂)_n-、-S(C^b₂)(C^a₂)_n-、N(R^c)(C^b₂)(C^a₂)_n-、N(R^b)C(O)(C^a₂)_n-、-C(O)(C^a₂)_m-、-(C^a₂)_mC(O)-、-(C^a₂)C(O)(C^a₂)_n-、-(C^a₂)_nC(O)(C^a₂)-、及び-C(O)NH(C^b₂)(C^a₂)_p-からなる群から選択され、

kは、1~4の整数であり、

mは、0~3の整数であり、

nは、0~2の整数であり、

pは、0~1の整数であり、

R^aはそれぞれ、水素、置換されていてもよい-C₁~C₄アルキル、ハロゲン、-OH、置換されていてもよい-O-C₁~C₄アルキル、-OCF₃、置換されていてもよい-S-C₁~C₄アルキル、-NR^bR^c、置換されていてもよい-C₂~C₄アルケニル、及び置換されていてもよい-C₂~C₄アルキニルからなる群から独立して選択され、ただし、一方のR^aが、O、S、若しくはN原子を介してCに結合しているとき、同じCに結合している他方のR^aは水素であり、又は炭素原子を介して結合していることを条件とし、

30

R^bはそれぞれ、水素及び置換されていてもよい-C₁~C₄アルキルからなる群から独立して選択され、

R^cはそれぞれ、水素、並びに置換されていてもよい-C₁~C₄アルキル、置換されていてもよい-C(O)-C₁~C₄アルキル、及び-C(O)Hからなる群から独立して選択され、

R¹及びR²はそれぞれ、ハロゲン、置換されていてもよい-C₁~C₄アルキル、置換されていてもよい-S-C₁~C₃アルキル、置換されていてもよい-C₂~C₄アルケニル、置換されていてもよい-C₂~C₄アルキニル、-CF₃、-OCF₃、置換されていてもよい-O-C₁~C₃アルキル、及びシアノからなる群から独立して選択され、

40

R⁶、R⁷、R⁸、及びR⁹はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換されていてもよい-C₁~C₄アルキル、置換されていてもよい-S-C₁~C₃アルキル、置換されていてもよい-C₂~C₄アルケニル、置換されていてもよい-C₂~C₄アルキニル、-CF₃、-OCF₃、置換されていてもよい-O-C₁~C₃アルキル、及びシアノからなる群から独立して選択され、又はR⁶とTはそれらが結合している炭素と一緒にあって、-NRⁱ-、-O-、及び-S-から独立して選択される0個~2個のヘテロ原子を含む5個~6個の原子の環を形成し、ただし、環にヘテロ原子が2個存在し、ヘテロ原子が両方とも窒素と異なるとき、両方のヘテロ原子が少なく

50

とも1個の炭素原子によって分離されていなければならない、Xは、この環に、環炭素への直接結合によって、又は環炭素若しくは環窒素に結合している $-(CR^a)_2-$ 若しくは $-C(O)-$ によって結合していることを条件とし、

R^i は、水素、 $-C(O)C_1\sim C_4$ アルキル、 $-C_1\sim C_4$ アルキル、及び $-C_1\sim C_4$ -アリールからなる群から選択され、

R^3 及び R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、シアノ、置換されていてもよい $-C_1\sim C_{12}$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2\sim C_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_2\sim C_{12}$ アルキニル、 $-SR^d$ 、 $-S(=O)R^e$ 、 $-S(=O)_2R^e$ 、 $-S(=O)_2NR^fR^g$ 、 $-C(O)OR^h$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-N(R^b)C(O)NR^fR^g$ 、 $-N(R^b)S(=O)_2R^e$ 、 $-N(R^b)S(=O)_2NR^fR^g$ 、及び $-NR^fR^g$ からなる群から独立して選択され、

R^d はそれぞれ、置換されていてもよい $-C_1\sim C_{12}$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2\sim C_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_2\sim C_{12}$ アルキニル、置換されていてもよい $-(CR^b)_n$ アリール、置換されていてもよい $-(CR^b)_n$ シクロアルキル、置換されていてもよい $-(CR^b)_n$ ヘテロシクロアルキル、及び $-C(O)NR^fR^g$ からなる群から選択され、 R^e はそれぞれ、置換されていてもよい $-C_1\sim C_{12}$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2\sim C_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_2\sim C_{12}$ アルキニル、置換されていてもよい $-(CR^a)_n$ アリール、置換されていてもよい $-(CR^a)_n$ シクロアルキル、及び置換されていてもよい $-(CR^a)_n$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R^f 及び R^g はそれぞれ、水素、置換されていてもよい $-C_1\sim C_{12}$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2\sim C_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_2\sim C_{12}$ アルキニル、置換されていてもよい $-(CR^b)_n$ アリール、置換されていてもよい $-(CR^b)_n$ シクロアルキル、及び置換されていてもよい $-(CR^b)_n$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、又は R^f と R^g は一緒になって、O、 NR^c 、及びSからなる群から選択される第2のヘテロ基を含むことができる置換されていてもよいヘテロ環式環を形成することができ、前記置換されていてもよいヘテロ環式環は、置換されていてもよい $-C_1\sim C_4$ アルキル、 $-OR^b$ 、オキソ、シアノ、 $-CF_3$ 、置換されていてもよいフェニル、及び $-C(O)OR^h$ からなる群から選択される0個～4個の置換基で置換されていてもよく、

R^h はそれぞれ、置換されていてもよい $-C_1\sim C_{12}$ アルキル、置換されていてもよい $-C_2\sim C_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $-C_2\sim C_{12}$ アルキニル、置換されていてもよい $-(CR^b)_n$ アリール、置換されていてもよい $-(CR^b)_n$ シクロアルキル、及び置換されていてもよい $-(CR^b)_n$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R^5 は、 $-OH$ 、置換されていてもよい $-OC_1\sim C_6$ アルキル、 $OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^h$ 、 $-F$ 、 $-NHC(O)R^e$ 、 $-NHS(=O)R^e$ 、 $-NHS(=O)_2R^e$ 、 $-NHC(=S)NH(R^h)$ 、及び $-NHC(O)NH(R^h)$ からなる群から選択され、

Xは、 $P(O)YR^{11}Y'R^{11}$ であり、

Y及びY'はそれぞれ、 $-O-$ 及び $-NR^v-$ からなる群から独立して選択され、Y及びY'が $-O-$ であるとき、 $-O-$ に結合している R^{11} は、 $-H$ 、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい CH_2 -ヘテロシクロアルキル(heterocycloalkyl)(ここで、環式部分はカーボネート又はチオカーボネートを含む)、置換されていてもよいアルキルアリール、 $-C(R^z)_2OC(O)NR^z_2$ 、 $-NR^z-C(O)-RY$ 、 $-C(R^z)_2-OC(O)RY$ 、 $-C(R^z)_2-O-C(O)ORY$ 、 $-C(R^z)_2OC(O)SRY$ 、アルキル $-S-C(O)RY$ 、アルキル $-S-S-$ アルキルヒドロキシ、及びアルキル $-S-S-S-$ アルキルヒドロキシからなる群から独立して選択され、

Y及びY'が $-NR^v-$ であるとき、 $-NR^v-$ に結合している R^{11} は、 $-H$ 、 $-[C(R^z)_2]_q-COORY$ 、 $-C(R^x)_2COORY$ 、 $-[C(R^z)_2]_q-C(O)SRY$ 、及びシクロアルキレン $-COORY$ からなる群から独立して選択され、

Yが $-O-$ であり、Y'が $-NR^v-$ であるとき、 $-O-$ に結合している R^{11} は、 $-H$ 、アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい CH_2 -ヘテロシクロアルキル(heterocycloalkyl)(ここで、環式部分はカーボネート又はチオカーボネートを含む)、置換されていてもよいアルキルアリール、 $-C(R^z$

10

20

30

40

50

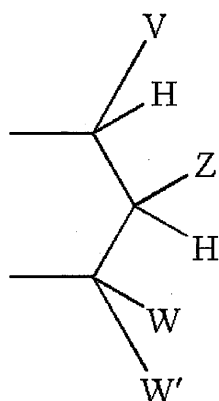
$)_2OC(O)NR^Z_2$ 、 $-NR^Z-C(O)-RY$ 、 $-C(R^Z)_2-OC(O)RY$ 、 $-C(R^Z)_2-O-C(O)ORY$ 、 $-C(R^Z)_2OC(O)SRY$ 、 $-アルキル-S-C(O)RY$ 、 $-アルキル-S-S-アルキルヒドロキシ$ 、及び $-アルキル-S-S-S-アルキルヒドロキシ$ からなる群から独立して選択され、 $-NR^V$ -に結合している R^{11} は、 H 、 $-[C(R^Z)_2]_q-COORY$ 、 $-C(R^X)_2COORY$ 、 $-[C(R^Z)_2]_q-C(O)SRY$ 、及び $-シクロアルキレン-COORY$ からなる群から独立して選択され、

或いは、 Y 及び Y' が $-O-$ 及び $-NR^V-$ から独立して選択されるとき、全体として R^{11} と R^{11} は、 $-アルキル-S-S-アルキル-$ であって、環式基を形成し、又は全体として R^{11} と R^{11} は、下記の基

【0011】

【化2】

10



20

【0012】

であり、ここで、

V 、 W 、及び W' は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、置換されていてもよい1-アルケニル、及び置換されていてもよい1-アルキニルからなる群から独立して選択され、

30

或いは、全体として V と Z は、さらなる3個～5個の原子を介して連結されて、リンに結合している両方の Y 基から3個の原子の位置にある炭素原子に結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、又はアリールオキシカルボニルオキシで置換されている5個～7個の原子を含む環式基(ここで、0個～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、

或いは、全体として V と Z は、さらなる3個～5個の原子を介して連結されて、リンに結合している Y に対して β 及び γ 位でアリール基に縮合している環式基(ここで、0個～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、

或いは、全体として V と W は、さらなる3個の炭素原子を介して連結されて、6個の炭素原子を含み、リンに結合している Y から3個の原子の位置にある前記炭素原子のうちの1個に結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシ、及びアリールオキシカルボニルオキシからなる群から選択される1個の置換基で置換されている置換されていてもよい環式基を形成し、

40

或いは、全体として Z と W は、さらなる3個～5個の原子を介して連結されて、環式基(ここで、0個～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、 V は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、又は置換ヘテロアリールでなければならない、

或いは、全体として W と W' は、さらなる2個～5個の原子を介して連結されて、環式基(ここで、0個～2個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、 V は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、又は置換ヘテロアリールでなければならない

50

、
Zは、-CHR^ZOH、-CHR^ZOC(O)RY、-CHR^ZOC(S)RY、-CHR^ZOC(S)ORY、-CHR^ZOC(O)SRY、-CHR^ZOCO₂RY、-OR^Z、-SR^Z、-CHR^ZN₃、-CH₂-アリール、-CH(アリール)OH、-CH(CH=CR^Z₂)OH、-CH(C≡CR^Z)OH、-R^Z、-NR^Z₂、-OCORY、-OCO₂RY、-SCORY、-SCO₂RY、-NHCOR^Z、-NHCO₂RY、-CH₂NH-アリール、-(CH₂)_q-OR^Z、及び-(CH₂)_q-SR^Zからなる群から選択され、

qは、2又は3の整数であり、

R^Zはそれぞれ、RY及び-Hからなる群から選択され、

RYはそれぞれ、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、及びアラルキルからなる群から選択され、

R^Xはそれぞれ、-H、及びアルキルからなる群から独立して選択され、又は全体としてR^XとR^Xは、環式アルキル基を形成し、

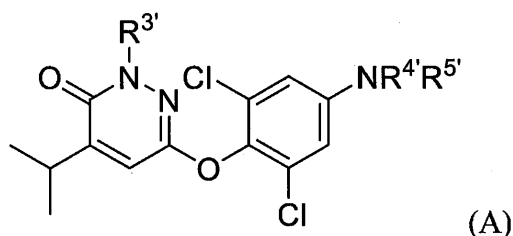
R^Vはそれぞれ、-H、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキル、及び低級アシルからなる群から選択される]。

【0013】

一部の実施形態において、TR-βアゴニストは、式(A)の構造を有する化合物

【0014】

【化3】



【0015】

[式中、

R^{3'}は、H又はCH₂R^{a'}であり、R^{a'}は、ヒドロキシル、O結合型アミノ酸、-OP(O)(OH)₂又はOC(O)R^{b'}であり、R^{b'}は、低級アルキル、アルコキシ、アルキル酸、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又は-(CH₂)_{n'}-ヘテロアリールであり、n'は、0又は1であり、

R^{4'}は、Hであり、R^{5'}は、CH₂COOH、C(O)CO₂H、又はそのエステル若しくはアミドであり、或いはR^{4'}及びR^{5'}は一緒になって、-N=C(R^{c'})-C-(O)-NH-C(O)-であり、R^{c'}は、H又はシアノである]

又はその薬学的に許容される塩である。

【0016】

一部の実施形態において、TR-βアゴニストは、

【0017】

10

20

30

40

50

CC(C)C1=C(C(=O)N1)C=CC2=CC(=C(C=C2)Oc3cc(Cl)cc(N4C(=O)NC(=O)N4C#N)c3Cl)Cl

【 0 0 1 8 】

【 0 0 1 9 】

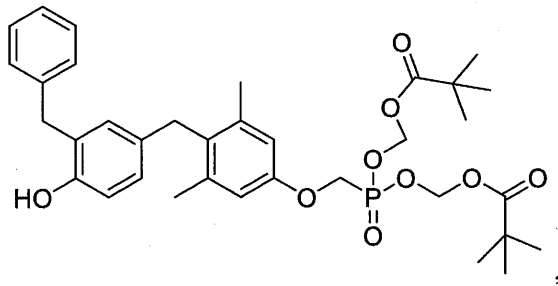
【 0 0 2 0 】

30

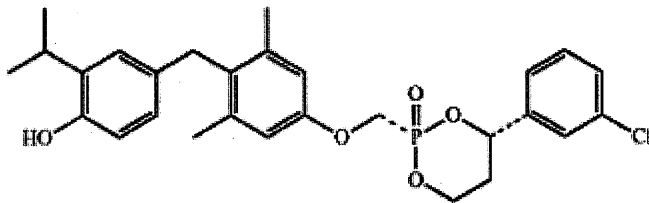
40

50

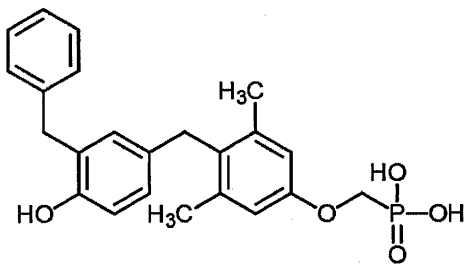
【化 5】



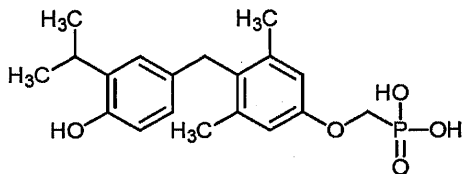
10



20



30



【0021】

又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも1種の化合物を第2の薬剤と組み合わせて投与する工程を含む方法に関する。

【0022】

一部の実施形態において、第2の薬剤は、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)モジュレーター、胆汁酸受容体モジュレーター、抗炎症化合物、抗線維化化合物、GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)アゴニスト、代謝モジュレーター、又は上述のいずれかの組合せとすることができる。

40

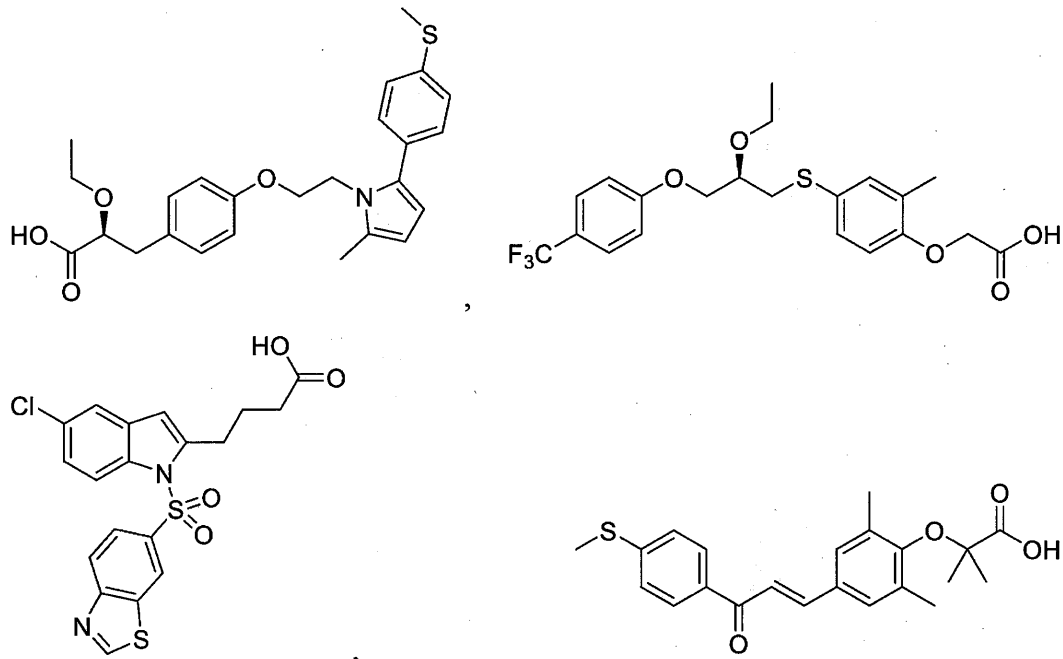
【0023】

一部の実施形態において、第2の薬剤は、PPARモジュレーターとすることができる。一部の実施形態において、PPARモジュレーターは、

【0024】

50

【化 6】



10

20

【0025】

又はその薬学的に許容される塩とすることができる。

【0026】

一部の実施形態において、第2の薬剤は、フィブリン酸誘導体とすることができる。一部の実施形態において、フィブリン酸誘導体は、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブリン酸、若しくはクロフィブラート、又はそれらの薬学的に許容される塩とすることができる。

30

【0027】

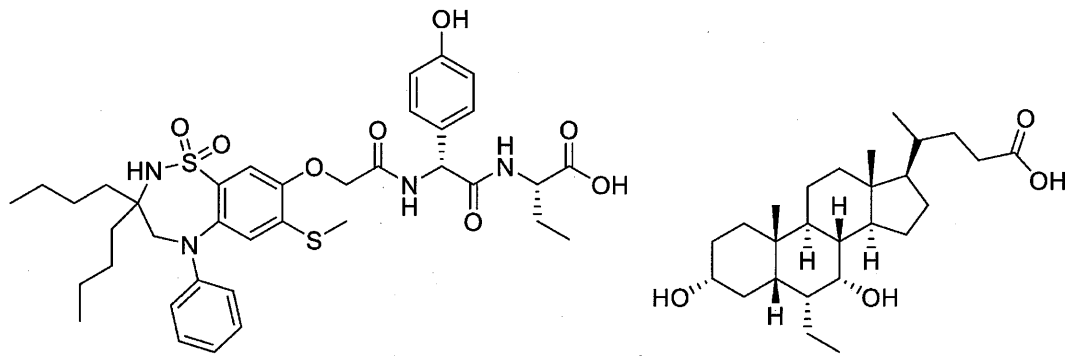
一部の実施形態において、第2の薬剤は、ファルネソイドX受容体(FXR)等の胆汁酸受容体モジュレーターとすることができる。一部の実施形態において、胆汁酸受容体モジュレーターは、

【0028】

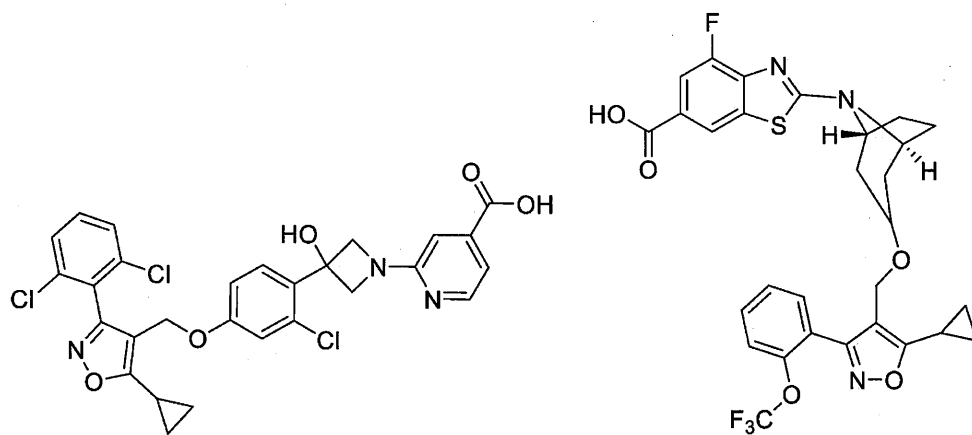
40

50

【化 7】



10



20

【0029】

30

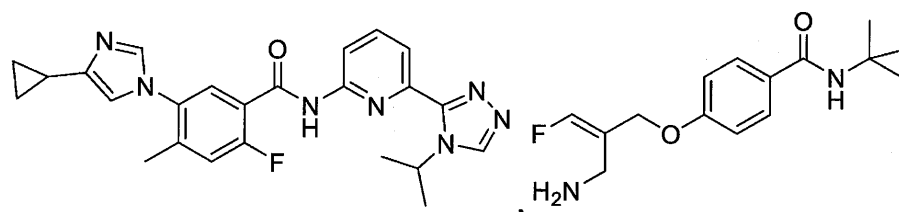
又はその薬学的に許容される塩とすることができる。

【0030】

一部の実施形態において、第2の薬剤は、抗炎症化合物とすることができる。一部の実施形態において、抗炎症化合物は、アポトーシスシグナル調節キナーゼ1(ASK1)のインヒビターとすることができる。一部の実施形態において、抗炎症化合物は、

【0031】

【化 8】



40

【0032】

1MM-124E等のポリクロナール若しくはモノクロナール抗LPS免疫グロブリン、

50

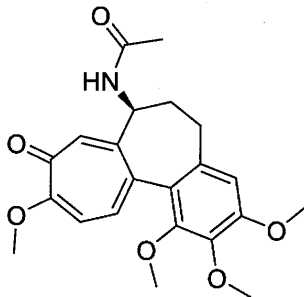
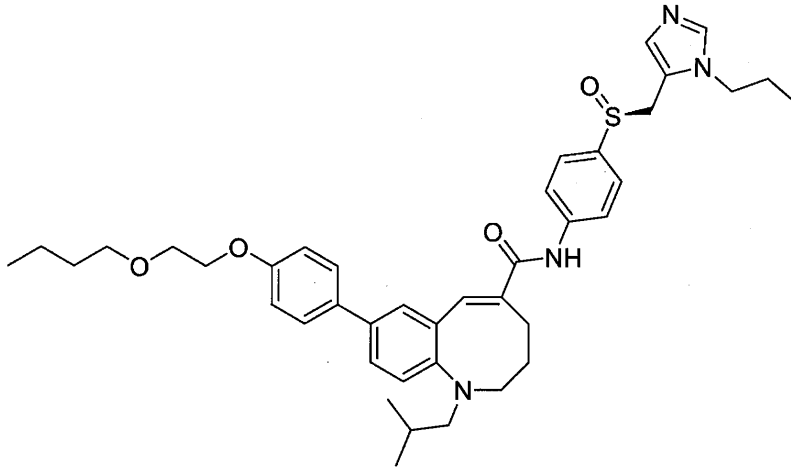
又はその薬学的に許容される塩とすることができる。

【0033】

一部の実施形態において、第2の薬剤は、抗線維化化合物とすることができる。一部の実施形態において、抗線維化化合物は、

【0034】

【化9】



10

20

30

【0035】

又はその薬学的に許容される塩とすることができる。

【0036】

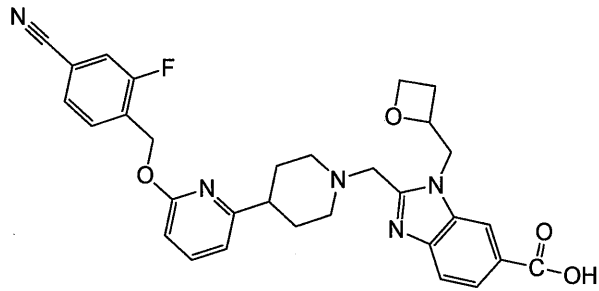
一部の実施形態において、第2の薬剤は、GLP-1アゴニストとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストは、デュラグルチド、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、リキシセナチド、セマグルチド、及びインスリングラルギンから選択される。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストは、

【0037】

40

50

【化 1 0】



10

【0038】

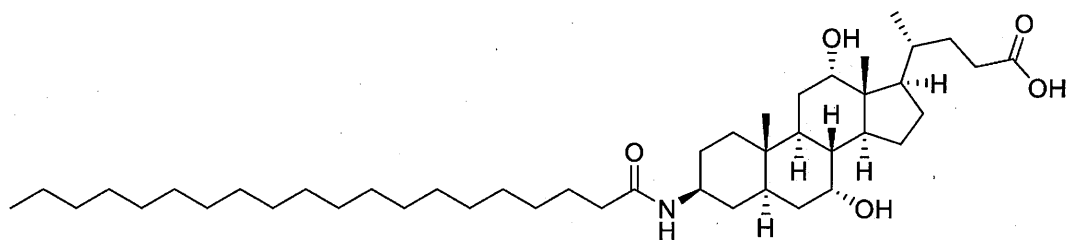
(PF06882961)である。一部の実施形態において、第2の薬剤は、GLP-1及びグルカゴン受容体において二重活性を有する(例えば、二重作用するGLP-1/グルカゴンアゴニスト)。一部の実施形態において、第2の薬剤は、GLP-1及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)において二重活性を有する(例えば、二重作用するGLP-1/GIPアゴニスト)。

【0039】

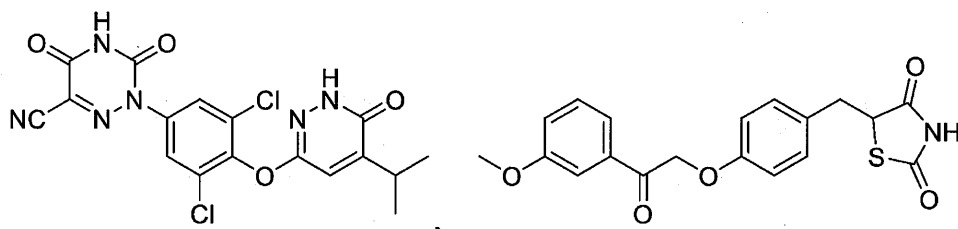
一部の実施形態において、第2の薬剤は、代謝モジュレーターである。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、ミトコンドリア膜輸送タンパク質モジュレーター、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、ステアロイル-CoA不飽和化酵素1(SCD1)インヒビター、ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)インヒビター、ナトリウム・グルコース共輸送体1及び/若しくは2のインヒビター(SGLT1、SGLT2、又はSGLT1/SGLT2二重インヒビター)、組換え線維芽細胞増殖因子19(FGF19)若しくは改変類似体、又は組換え線維芽細胞増殖因子21(FGF21)及びPEG化変異体である。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは、

【0040】

【化 1 1】



40



50

【0041】

又はその薬学的に許容される塩である。

【0042】

一部の実施形態において、第2の薬剤は、魚油誘導体とすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体は、 ω -3-脂肪酸アルキルエステル又は ω -3-脂肪酸トリグリセリド(triglyceride)とすることができる。一部の実施形態において、 ω -3-脂肪酸アルキルエステルは、 ω -3-脂肪酸エチルエステルとすることができる。一部の実施形態において、 ω -3-脂肪酸エチルエステルは、エチル(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-エイコサ-5,8,11,14,17-ペンタエノエート、エチル(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエノエート、エチル(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサペンタエノエート、エチルヘキサデカトリエノエート、 α -リノレン酸エチルエステル、エチル(6Z,9Z,12Z,15Z)-6,9,12,15-オクタデカテトラエノエート、エチルエイコサトリエノエート、エチルエイコサテトラエノエート、エチルヘンエイコサペンタエノエート、エチルイコサペンタエノエート、エチルヘンエイコサペンタエノエート、エチルテトラコサペンタエノエート、又はニシン酸エチルエステルとすることができる。

10

【0043】

一部の実施形態において、第2の薬剤は、全体が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2010/108051号に記載されている化合物等のジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ(DGAT)インヒビターである。

【0044】

一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物及び第2の薬剤は、それを必要とする対象における1種又は複数の脂肪性肝疾患を予防、処置、又は軽快させる方法で使用され得る。一部の実施形態において、脂肪性肝疾患は、脂肪症、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)及び上述のいずれかの組合せとすることができる。

20

【0045】

本明細書に記載されている一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物及び第2の薬剤は、医薬組成物に製剤化され得る。一部の実施形態において、組成物は、経口、静脈内、動脈内、腸内、直腸、腔内、経鼻、経肺、局所、皮内、経皮、経頬、経舌、舌下、又は経眼(opthalmic)投与、又はそのいずれかの組合せのために製剤化され得る。

30

【0046】

一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物及び第2の薬剤は、連続投与され得る。一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物及び第2の薬剤は、同時投与され得る。一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物及び第2の薬剤の投与によって、対象における線維症、線維性病態、又は線維性症状が予防され、処置され、又は軽快し得る。一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物及び第2の薬剤の投与によって、対象の1種又は複数の組織中に存在する細胞外マトリックスタンパク質の量が低減され得る。一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物及び第2の薬剤の投与によって、対象の1種又は複数の組織中に存在するコラーゲンの量が低減され得る。一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物及び第2の薬剤の投与によって、対象の1種又は複数の組織中に存在するI型、Ia型、又はIII型コラーゲンの量が低減され得る。

40

【0047】

本明細書に開示される一部の実施形態は、1種又は複数の式(I)の化合物及び1種又は複数の第2の薬剤を含む医薬組成物に関する。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】マウスにおいてビヒクル(Vehicle)、化合物2(Compound 2)、オベチコール酸(OCA)、セニクリビロック(CVC)、エラフィブラノール(ELA)、化合物2及びオベチコール酸(OCA)、化合物2及びセニクリビロック(CVC)、又は化合物2及びエラフィブラノール

50

ール(ELA)で8週間処理した後の全肝臓ヒドロキシプロリン含有量を示す図である。

【図2】ビヒクル、化合物2、オベチコール酸(OCA)、セニクリビロックス(CVC)、エラフィブラノール(ELA)、化合物2及びオベチコール酸(OCA)、化合物2及びセニクリビロックス(CVC)、又は化合物2及びエラフィブラノール(ELA)で8週間処置した後、処置期間の終わりにヘマトキシリン及びエオシンで染色(HE染色)した肝臓の代表的画像を示す図(倍率20倍、スケールバー=100 μ m)である。

【図3】ビヒクル、化合物2、オベチコール酸(OCA)、セニクリビロックス(CVC)、エラフィブラノール(ELA)、化合物2及びオベチコール酸(OCA)、化合物2及びセニクリビロックス(CVC)、又は化合物2及びエラフィブラノール(ELA)で8週間処置した後、研究前及び後の生検における球状変性スコアの要約を示す図である。

【図4】ビヒクル、化合物2、オベチコール酸(OCA)、セニクリビロックス(CVC)、エラフィブラノール(ELA)、化合物2及びオベチコール酸(OCA)、化合物2及びセニクリビロックス(CVC)、又は化合物2及びエラフィブラノール(ELA)で8週間処置した後、生検後の体重の百分率として相対的肝質量を示す図である。全肝臓コラーゲン1及び3(mg/肝臓)を、ピクロシリウスレッド染色後に形態計測によって決定した。データを平均 $\pm$ SEM(n=12)として表す。

【図5】ビヒクル、化合物2、オベチコール酸(OCA)、セニクリビロックス(CVC)、エラフィブラノール(ELA)、化合物2及びオベチコール酸(OCA)、化合物2及びセニクリビロックス(CVC)、又は化合物2及びエラフィブラノール(ELA)で8週間処置した後の全肝臓コレステロールを示す図である。全肝臓コラーゲン1及び3(mg/肝臓)を、ピクロシリウスレッド染色後に形態計測によって決定した。データを平均 $\pm$ SEM(n=12)として表す。

【図6】ビヒクル、化合物2、オベチコール酸(OCA)、セニクリビロックス(CVC)、エラフィブラノール(ELA)、化合物2及びオベチコール酸(OCA)、化合物2及びセニクリビロックス(CVC)、又は化合物2及びエラフィブラノール(ELA)で8週間処置した後の全肝臓トリグリセリドを示す図である。全肝臓コラーゲン1及び3(mg/肝臓)を、ピクロシリウスレッド染色後に形態計測によって決定した。データを平均 $\pm$ SEM(n=12)として表す。

【図7】ビヒクル、化合物2、オベチコール酸(OCA)、セニクリビロックス(CVC)、エラフィブラノール(ELA)、化合物2及びオベチコール酸(OCA)、化合物2及びセニクリビロックス(CVC)、又は化合物2及びエラフィブラノール(ELA)で8週間処置した後、研究前及び後の生検におけるNALFD活性スコアの要約を示す図である。

【図8】ビヒクル、化合物2、セニクリビロックス(CVC)、並びに化合物2及びセニクリビロックス(CVC)で8週間処置した後、研究前及び後の生検に基づいたベースラインからのNALFD活性スコア(NALFD Activity Score)の変化を示す図である。

【図9】ビヒクル、化合物2、オベチコール酸(OCA)、並びに化合物2及びオベチコール酸(OCA)で8週間処置した後、研究前及び後の生検に基づいたベースラインからのNALFD活性スコアの平均変化百分率(%)を示す図である。

【図10】ビヒクル、化合物2、オベチコール酸(OCA)、セニクリビロックス(CVC)、エラフィブラノール(ELA)、化合物2及びオベチコール酸(OCA)、化合物2及びセニクリビロックス(CVC)、又は化合物2及びエラフィブラノール(ELA)で8週間処置した後、線維症段階(Fibrosis stage)スコアの結果の概要を示す図である。研究前から研究後への生検の変化を線で示す。各スコアリング工程の点を若干シフトさせて、動物を視覚的に分離することができる(これは可視化の目的で行われており、スコアの差を反映していない)。

【図11】ビヒクル、化合物2、セニクリビロックス(CVC)、並びに化合物2及びセニクリビロックス(CVC)で8週間処置した後、研究前及び後の生検に基づいたベースラインからの線維症段階の平均変化百分率(%)を示す図である。

【図12】ビヒクル、化合物2、オベチコール酸(OCA)、並びに化合物2及びオベチコール酸(OCA)で8週間処置した後、研究前及び後の生検に基づいたベースラインからの線維症段階の平均変化百分率(%)を示す図である。

【図13】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、研究前及び後の生検に基づいたベースラインからの血漿全コレ

10

20

30

40

50

ステロール(Prasm Total Cholesterol)レベルの平均変化百分率(%)を示す。

【図14】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、研究前及び後の生検に基づいたベースラインからの血漿全トリグリセリド(Prasma Triglycerides)の平均変化百分率(%)を示す。

【図15】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、研究前及び後の生検に基づいたベースラインからの肝質量(Liver Weight)の平均変化百分率(%)を示す。

【図16】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、研究前及び後の生検に基づいたベースラインからの全肝臓コレステロール(Liver Total Cholesterol)の平均変化百分率(%)を示す。

【図17】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、研究前及び後の生検に基づいたベースラインからの肝臓ヒドロキシプロリン(Liver Hydroxyproline)の平均変化百分率(%)を示す。

【図18】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、線維症段階(Fibrosis stage)スコアの結果の概要を示す図である。研究前から研究後への生検の変化を線で示す。各スコアリング工程の点を若干シフトさせて、動物を視覚的に分離することができる(これは可視化の目的で行われており、スコアの差を反映していない)。

【図19】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、ピクロシリウスレッド染色後に形態計測によって研究前及び後の生検に基づいた肝臓線維症(Liber Fibrosis)の平均変化百分率(%)を示す。ピクロシリウスレッド(PSR)染色後に形態計測によって、肝臓線維症を決定した。

【図20】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、研究前及び後の生検におけるNALFD活性スコア(NAFLD activity score)の要約を示す図である。

【図21】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、研究前及び後の生検に基づいたベースラインからの脂肪症スコア(Steatosis score)の平均変化百分率(%)を示す。

【図22】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、肝臓脂肪症(Liber Steatosis)のビヒクルに対する比を示す図である。

【図23】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、肝臓コラーゲン(Liber Collagen)1a1の平均変化百分率(%)を示す。

【図24】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、研究前及び後の生検に基づいたベースラインからの肝臓 α -SMAの平均変化百分率を示す。

【図25】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、研究前及び後の生検に基づいたベースラインからの肝ガレクチン(Galectin-3)の平均変化百分率を示す。

【図26】マウスにおいてビヒクル、化合物2、セマグルチド、化合物2とセマグルチドの組合せ、トロピフェキソル、並びに化合物2とトロピフェキソルの組合せで12週間処置した後の血漿全コレステロールを示す図である。

【図27】マウスにおいてビヒクル、化合物2、セマグルチド、化合物2とセマグルチドの組合せ、トロピフェキソル、並びに化合物2とトロピフェキソルの組合せで12週間処置した後の全肝臓トリグリセリド含有量を示す図である。

【図28】マウスにおいてビヒクル、化合物2、セマグルチド、化合物2とセマグルチドの組合せ、トロピフェキソル、並びに化合物2とトロピフェキソルの組合せで12週間処置した後の全肝臓ヒドロキシプロリン含有量を示す図である。

【図29】マウスにおいてビヒクル、化合物2、セマグルチド、化合物2とセマグルチド

10

20

30

40

50

の組合せ、トロピフェキソル、並びに化合物2とトロピフェキソルの組合せで12週間処置した後の全肝臓脂質含有量を示す図である。

【図30】ビヒクル;化合物2;セマグルチド;化合物2とセマグルチドの組合せ;トロピフェキソル;並びに化合物2とトロピフェキソルの組合せで12週間処置した後、研究前及び後の生検に基づいた肝臓線維症の平均変化百分率を示す。

【図31】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、肝臓トリグリセリドのビヒクルに対する比を示す図である。

【図32】ビヒクル、化合物2、トロピフェキソル、並びに化合物2及びトロピフェキソルで12週間処置した後、NAFLD活性スコアのベースラインからの変化を示す図である。

【図33】ビヒクル、化合物2、オベチコール酸(OCA)、並びに化合物2及びオベチコール酸(OCA)で8週間処置した後、肝臓脂肪症のビヒクルに対する比を示す図である。

10

【発明を実施するための形態】

【0049】

脂肪酸は、末端カルボキシル基を有するアルキル鎖からなる。不飽和脂肪酸は、通常ヒトに存在し、鎖1本当たり最大で6個の二重結合を含む。ヒトにおける大部分の脂肪酸は、C16、C18又はC20の長さを有する。脂肪酸は、主にグリセロールのエステルとして貯蔵される。トリグリセリド(TG)は、トリアシルグリセロールであり、すなわち、3個のヒドロキシルすべてが脂肪酸でエステル化されている。TGに加えて、唯1個の脂肪酸でエステル化されたグリセロール(モノアシルグリセロール)又は2個の脂肪酸でエステル化されたグリセロール(ジアシルグリセロール(diacylglycerol)、DAG)がある。グリセロール上でのエステル化部位の分布は、多くの因子の影響を受け、重要な生物学的機能を有し得る。脂肪酸は、他の分子、例えば、エステラーゼによって分解されて親分子に戻ることができるコレステロールのエステル、並びにリゾホスファチジン酸及びホスファチド酸を含む、リン酸化アシル化グリセロールからなる様々なリン脂質の合成においても使用される。これらの産物の多くは生物学的活性を有し、それらのレベルのモジュレーションによって、有益又は有害な効果が生じ得ることを示唆している。

20

【0050】

脂肪酸は、肝臓によって循環から取り込まれる。食事に由来する脂肪酸は、摂取及びリンパ系の通過後に循環に入る。一旦循環に入ると、脂肪酸は組織によって取り込まれ、エネルギー源として直ちに又は将来使用される。直ちに使用されない場合、脂肪酸は、通常TGに変換される。その後、TGは加水分解されて、遊離脂肪酸及びグリセロールが生成される。両方とも、大量のTGを貯蔵する脂肪細胞等の細胞から肝臓に輸送されることが多い。TGの脂肪分解は、リパーゼの作用を通して起こる。例えば、リポタンパク質リパーゼは、血漿リポタンパク質のトリアシルグリセロールを加水分解する。別の例は、脂肪細胞に貯蔵されているTGを加水分解するホルモン感受性リパーゼ(HSL)である。HSLは、その酵素を不活性化するインスリン、グルカゴン、エピネフリン、及びACTH等いくつかのホルモンに非常に感受性である。

30

【0051】

肝臓の脂肪酸は、糖、アミノ酸及び他の脂肪酸の代謝的分解に由来する低分子中間体からデノボ合成によっても供給される。したがって、過剰の食事性タンパク質及び炭水化物は、脂肪酸に容易に変換され、TGとして貯蔵される。脂肪酸合成における鍵酵素は、アセチルCoAからのマロニルCoAの合成を制御することによって脂肪酸の全合成を制御するアセチル-CoAカルボキシラーゼである。次いで、脂肪酸合成酵素は、成長鎖の活性化カルボキシル末端への2つの炭素単位の付加を触媒する。その結果は、脂肪酸パルミテートである。パルミテートは、ほぼすべての他の脂肪酸の前駆体脂肪酸である。不飽和脂肪酸又は細長い脂肪酸を導く酵素を利用可能である。

40

【0052】

脂肪酸は、ミトコンドリアにおいて主に酸化によるエネルギー産生に使用される。第1の工程は、アシル-CoA合成酵素によって脂肪酸から脂肪アシルCoAへの変換を伴う。酸化酵素はミトコンドリア内膜の内側に位置し、その膜をCoA及びその誘導体は通過できない

50

いので、カルニチンをカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(CPT)と一緒に使用して、アシル-CoAをミトコンドリアに移動させる。この工程は、脂肪酸酸化において律速である。2つの炭素単位は、4つの酵素触媒反応を使用してカルボキシ末端から除去される。産物は、アシル-CoAであり、次いで脂肪酸(無益サイクル)、ケトン体の合成において使用することができ、又はCO₂及びATPに変換されるTCA回路に入る。脂肪酸酸化によって発生したエネルギーの一部はATPとして貯蔵され、一部は他の分子の生合成において使用され、一部は熱の形で失われる。熱産生を増大させる作用剤は、正味エネルギー消費を可能にすることができる。

【0053】

エネルギー消費に対して正味エネルギー摂取があるとき、脂肪蓄積が起こる。エネルギーは、脂肪、更に詳細にはTGとして貯蔵されることが多い。脂肪が、その自然貯蔵部位である脂肪細胞に貯蔵されると理想的である。しかし、過剰のとき、脂肪は他の組織で貯蔵され、その一部は悪影響を受けるおそれがある。肝臓における脂肪蓄積は、循環からの脂肪酸送達、肝臓における脂肪生成(すなわち、デノボ脂質合成)、及び遊離脂肪酸酸化を含めて、多数の因子に依存する。

【0054】

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)は、肝細胞における単純TG蓄積から炎症を伴う肝臓脂肪症(非アルコール性脂肪性肝炎、NASH)、更に線維症及び肝硬変に及ぶ疾患スペクトルを包含する臨床病理学的用語である。NAFLDは、肝酵素の上昇の最も頻繁な原因である。集団におけるNAFLDの有病率は、14~28%であると推定される。肝インスリン抵抗性は、肝臓脂肪症に関連している。

【0055】

TG代謝からの産物、例えばDAG及び長鎖アシルCoA(LCACoA)は、インスリン受容体リン酸化に対する効果によってネガティブなかたちでインスリン応答をもたらすと考えられている。長鎖CoA及びDAGは、インスリン受容体基質(IRS 1-3)のSer/Thrリン酸化を増大させ、それによってインスリン受容体によるこれらの基質のTyrリン酸化を妨害する。得られた肝インスリン抵抗性は、SREBP1を介して脂肪蓄積を更に推進する代償性高インスリン血症の発症を起こす要因になっている。TGの低減は、DAG及びLCACoAのレベルを低減し、したがってインスリンに対する応答を改善することができる。インスリンに対する応答の改善によって、さらなる脂肪蓄積を減少することもできる。

【0056】

酸化ストレスは、酸化促進化学種と抗酸化化学種の不均衡に起因し、酸化的損傷を導く。脂肪酸の酸化は、重要な活性酸素種(ROS)源である。ROSが増加した結果の一部は、ATP枯渇、脂質過酸化による膜破壊、及び炎症性サイトカインの放出である。肝臓トリグリセリドの増加は、肝細胞における酸化ストレスの増加及び肝臓脂肪症からNASHへの進行を導くことができる。NASHのヒト肝臓は、脂質過酸化増大及びミトコンドリア機能障害を有する。これによって、細胞死、肝星細胞活性化、並びに線維症及び炎症になり得る。これらの活性のすべてが、NAFLD患者を、肝硬変及び肝細胞癌のリスクがより高いより重篤な疾患であるNASHのリスクに晒すことになり得る。THは、脂肪酸酸化及びミトコンドリア酵素活性を増大させることが知られており、それによってROS増加及び肝損傷が生じ得る。P450sによって活性化されるプロドラッグも、ROSの増加を引き起こすことがある。

【0057】

本開示は、動物の肝臓における脂肪含有量を減少させる方法における1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせたTR-βアゴニストの使用であって、方法が前記動物に治療有効量のTR-βアゴニスト化合物、その薬学的に許容される塩、又はそのプロドラッグ若しくは前記プロドラッグの薬学的に許容される塩、及び1種又は複数の第2の薬剤を投与する工程を含む、使用に関する。本開示は更に、動物における脂肪性肝疾患を予防、処置、又は軽減させる方法であって、前記動物に治療有効量のTR-βアゴニスト化合物、その薬学的に許容される塩、又はそのプロドラッグ若しくは前記プロドラッグの薬学的に許容される塩

10

20

30

40

50

、及び1種又は複数の第2の薬剤を投与する工程を含む方法にも関する。式Iの化合物及び/又は第2の薬剤は、その活性形又はプロドラッグとすることができる。薬学的に許容される塩の使用も本開示に更に含まれ、その塩としては、酸付加塩及び生理的塩、並びに式Iの前記化合物及び/又は第2の薬剤の共結晶が挙げられるが、これらに限定されない。活性形及び薬学的に許容される塩である式Iの化合物のプロドラッグ及び/又は第2の薬剤の使用も本開示に更に含まれ、その塩としては、酸付加塩及び生理的塩、並びにその共結晶が挙げられるが、これらに限定されない。

【0058】

定義

「哺乳動物」という用語は、その通常の生物学的な意味で使用される。したがって、それは、具体的にヒトと、イヌ、ネコ、ウマ、ロバ、ラバ、雌ウシ、家畜の水牛、ラクダ、ラマ、アルパカ、バイソン、ヤク、ヤギ、ヒツジ、ブタ、ヘラジカ、シカ、家畜のアンテロープ、並びに非ヒト霊長類及び他の多くの種等の非ヒト哺乳動物を含む。

10

【0059】

「対象」は、本明細書で使用される場合、処置又は治療のために選択されるヒト、又はイヌ、ネコ、ウマ、ロバ、ラバ、雌ウシ、家畜の水牛、ラクダ、ラマ、アルパカ、バイソン、ヤク、ヤギ、ヒツジ、ブタ、ヘラジカ、シカ、家畜のアンテロープ、若しくは非ヒト霊長類を含むがこれらに限定されない非ヒト哺乳類を意味する。

【0060】

「それを必要とする対象」は、治療又は処置を必要とすると同定される対象を意味する。

20

【0061】

治療的効果は、疾患又は障害の症状のうちの1種又は複数がある程度軽減し、疾患又は障害の治癒を含む。「治癒すること」は、活動期の疾患の症状が排除されることを意味する。しかしながら、治癒が得られた後でさえ、疾患のある特定の長期的又は永続的な影響(広範囲の組織損傷等)が存在し得る。

【0062】

「治療有効量」という語句は、特定の疾患若しくは病態の症状の1つ若しくは複数を軽快、減弱若しくは除去し、又は特定の疾患若しくは病態の症状の1つ若しくは複数の発生を予防、改変、若しくは遅延させる、化合物又は化合物の組合せの量を意味する。

【0063】

「処置する」、「処置」、又は「処置すること」は、本明細書で使用される場合、予防及び/又は治療のための医薬組成物を投与することを指す。「予防処置」という用語は、問題とされる疾患若しくは障害をまだ患っていないが、特定の疾患若しくは障害にかかりやすく、又はその他の点でそのリスクがある患者を処置し、その処置によって、患者が疾患又は障害を発生する可能性が低減されることを指す。「治療処置」という用語は、疾患又は障害を既に患っている患者に処置を投与することを指す。

30

【0064】

「予防すること」又は「予防」は、病態又は疾患の発症、発生又は進行を何週間、何か月、又は何年かを含めて一定の期間遅延させる又は未然に防ぐことを指す。

【0065】

「軽快」とは、病態又は疾患の少なくとも1種の指標の重症度の低下を意味する。ある特定の実施形態において、軽快は、病態又は疾患の1種又は複数の指標の進行における遅延又は緩徐化を含む。指標の重症度は、当業者に公知の主観的又は客観的尺度によって決定され得る。

40

【0066】

「モジュレーション」は、機能又は活性の摂動を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、遺伝子発現の増加を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、遺伝子発現の減少を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、特異的タンパク質の全血清中レベルの増加又は低下を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、特異的タンパク質の遊離血清中レベルの増加

50

又は低下を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、特異的非タンパク質因子の全血清中レベルの増加又は低下を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、特異的非タンパク質因子の遊離血清レベルの増加又は低下を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、特異的タンパク質の全バイオアベイラビリティの増加又は低下を意味する。ある特定の実施形態において、モジュレーションは、特異的非タンパク質因子の全バイオアベイラビリティの増加又は低下を意味する。

【0067】

「投与すること」は、薬剤又は組成物を対象に提供することを意味し、医療専門家による投与及び自己投与を含むが、これらに限定されない。

10

【0068】

本明細書に開示される化合物若しくはそれらの薬学的に許容される塩、又は本明細書に開示される第2の薬剤の投与は、同様の効用がある作用剤の許容された投与様式のいずれを介しても投与することができ、その投与様式としては、経口、皮下、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、膈内、直腸、又は眼内投与が挙げられるが、これらに限定されない。経口及び非経口投与は、好ましい実施形態の対象である適応症を処置する際の慣例である。

【0069】

「非経口投与」は、注射又は点滴による投与を意味する。非経口投与としては、皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、動脈内投与、及び頭蓋内投与が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0070】

「皮下投与」は、皮膚直下の投与を意味する。

【0071】

「静脈内投与」は、静脈への投与を意味する。

【0072】

「動脈内投与」は、動脈への投与を意味する。

【0073】

「作用剤」という用語は、いかなる物質、分子、元素、化合物、実体、又はそれらの組合せを包含する。作用剤としては、例えばタンパク質、ポリペプチド、ペプチド又は模倣物、有機低分子、多糖、ポリヌクレオチド等が挙げられるが、これらに限定されない。それは、天然物、合成化合物、若しくは化学化合物、又は2種以上の物質の組合せとすることができる。

30

【0074】

「薬剤」は、対象に投与されると治療的効果をもたらす物質を意味する。

【0075】

「医薬組成物」は、薬剤を含む、個体に投与するのに適した物質の混合物を意味する。例えば、医薬組成物は、修飾オリゴヌクレオチド及び無菌水性溶液を含むことができる。

【0076】

「活性医薬成分」は、所望の効果をもたらす、医薬組成物中の物質を意味する。

40

【0077】

「薬学的に許容される塩」という用語は、関連する化合物の生物学的効果及び特性を保持し、生物学的に又はその他の点で望ましくないものではない塩を指す。多くの場合、本明細書における化合物は、フェノール及び/若しくはホスホネート基又はそれらと同様の基の存在により、酸及び/又は塩基の塩を形成することができる。当業者は、これらの化合物のいずれか又はすべてのプロトン化状態が周囲溶液のpH及びイオン性によって変化するということを認識しており、したがって、本開示は各化合物の複数の荷電状態を企図する。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸を形成することができる。塩が誘導され得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられる。塩が誘導され得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸

50

、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機及び有機の塩基を用いて形成することができる。塩が誘導され得る無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム等が挙げられ、特に好ましいのは、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩である。塩が誘導され得る有機塩基としては、例えば、第1級、第2級及び第3級アミン、天然置換アミンを含めて置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂等、具体的にはイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン及びエタノールアミン等が挙げられる。多くのこうした塩は、WO 87/05297、Johnstonら、1987年9月11日公表(参照により本明細書にそれ全体が組み込まれる)に記載されている通り、当技術分野において知られている。

10

【0078】

「溶媒和物」は、溶媒とEPI、代謝産物、又はその塩との相互作用によって形成された化合物を指す。適当な溶媒和物は、水和物を含めて、薬学的に許容される溶媒和物である。

【0079】

本明細書においては「プロドラッグ」という用語は、生物系に投与すると、自発的化学反応、酵素触媒化学反応、及び/若しくは代謝化学反応、又はそれぞれの組合せの結果として生物学的活性化合物を生成する任意の化合物を指す。標準プロドラッグは、薬物に関連した官能性に結合している基、例えば $\text{HO}-$ 、 $\text{HS}-$ 、 $\text{HOOC}-$ 、 $\text{R}_2\text{N}-$ を使用して形成され、インビボで切断される。標準プロドラッグとしては、基がアルキル、アリール、アラルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキシアルキルであるカルボン酸エステル、並びに結合している基がアシル基、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、ホスフェート又はスルフェートであるヒドロキシル、チオール及びアミンのエステルが挙げられるが、これらに限定されない。示した基は例示であって、包括的ではなく、当業者であれば、プロドラッグの他の公知の変種を調製することができる。本開示の化合物のそのようなプロドラッグは、本範囲内に入る。プロドラッグは、何らかの形の化学転換を受けて、生物学的活性化合物、又は生物学的活性化合物の前駆体である化合物を産生しなければならない。場合によっては、プロドラッグは、薬物自体より生物学的活性が通常低く、改善された経口バイオアベイラビリティ及び/又は薬力学的半減期等によって薬物有効性又は安全性を改善する働きをする。化合物のプロドラッグの形を利用して、例えばバイオアベイラビリティを改善し、苦味又は胃腸易刺激性等の不快な特性をマスキング又は低減する等によって対象のアクセプタビリティを改善し、静脈内使用のために溶解度を変更し、長期若しくは持続放出又は送達を実現し、製剤しやすさを改善し、或いは化合物の部位特異的送達を実現することができる。プロドラッグについては、The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action、Richard B. Silverman、Academic Press、San Diego、1992、Chapter 8:「Prodrugs and Drug delivery Systems」、352～401頁; Design of Prodrugs、H. Bundgaard編、Elsevier Science、Amsterdam、1985; Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs、E. B. Roche編、American Pharmaceutical Association、Washington、1977;及びDrug Delivery Systems、R. L. Juliano編、Oxford Univ. Press、Oxford、1980に記載されている。

20

30

40

【0080】

1個より多い原子を有するT基を左から右へ読んで、T基の左側の原子は、 R^1 及び R^2 基を有するフェニル基に結合しており、T基の右側の原子は、X又はE中の炭素、リン、又は他の原子に結合している。例えば、Tが $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$ であるとき、-フェニル- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{X}$ 及び-フェニル- $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-\text{X}$ を意味する。

【0081】

「アルキル」という用語は、炭素-炭素単結合を有する直鎖又は分枝鎖又は環式鎖の炭化

50

水素基を指す。代表例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、及びシクロヘキシルが挙げられ、それらのすべては置換されていてもよい。アルキル基はC₁～C₂₀である。

【0082】

「アリール」という用語は、5個～14個の環原子及び共役π電子系を有する少なくとも1個の環を有する芳香族基を指し、炭素環式アリール、ヘテロ環式アリール及びビアリール基を包含し、それらのすべては、置換されていてもよい。

【0083】

炭素環式アリール基は、6個～14個の環原子を有し、芳香族環の環原子が炭素原子である基である。炭素環式アリール基としては、単環炭素環式アリール基、及び置換されていてもよいナフチル基等の多環又は縮合化合物が挙げられる。

10

【0084】

ヘテロ環式アリール又はヘテロアリール基は、5個～14個の環原子を有し、1個～4個のヘテロ原子が芳香族環の環原子であり、環原子の残部が炭素原子である基である。好適なヘテロ原子としては、酸素、硫黄、窒素、及びセレンが挙げられる。好適なヘテロアリール基としては、フラニル、チエニル、ピリジル、ピロリル、N-低級アルキルピロリル、ピリジル-N-オキシド、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリル等が挙げられ、すべて置換されていてもよい。

【0085】

「ビアリール」という用語は、5個～14個の原子を有し、縮合環系と他のアリール基で置換されているアリール基を両方含めて1個より多い芳香族環を含むアリール基を表す。そのような基は置換されていてもよい。好適なビアリール基としては、ナフチル及びビフェニルが挙げられる。

20

【0086】

「置換されていてもよい」又は「置換された」という用語は、低級アルキル、低級アリール、低級アラルキル、低級環式アルキル、低級ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アリールオキシ、ペルハロアルコキシ、アラルコキシ、低級ヘテロアリール、低級ヘテロアリールオキシ、低級ヘテロアリールアルキル、低級ヘテロアラルコキシ、アジド、アミノ、ハロ、低級アルキルチオ、オキソ、低級アシルアルキル、低級カルボキシエステル、カルボキシル、-カルボキサミド、ニトロ、低級アシルオキシ、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノアリール、低級アルキルアリール、低級アルキルアミノアルキル、低級アルコキシアリール、低級アリールアミノ、低級アラルキルアミノ、スルホニル、低級カルボキサミドアルキルアリール、低級カルボキサミドアリール、低級ヒドロキシアルキル、低級ハロアルキル、低級アルキルアミノアルキルカルボキシ-、低級アミノカルボキサミドアルキル-、シアノ、低級アルコキシアルキル、低級ペルハロアルキル、及び低級アリールアルキルオキシアルキルから独立して選択される1個、2個、3個、4個、5個、又は6個の置換基によって置換されている基を含む。

30

【0087】

「置換アリール」及び「置換ヘテロアリール」は、1個～3個の置換基で置換されているアリール及びヘテロアリール基を指す。これらの置換基は、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ペルハロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、及びアミノからなる群から選択される。

40

【0088】

「-アラルキル」という用語は、アリール基で置換されているアルキレン基を指す。好適なアラルキル基は、ベンジル、ピコリル等を含み、置換されていてもよい。「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリール基で置換されているアルキレン基を指す。

【0089】

「アルキルアリール-」という用語は、アルキル基で置換されているアリール基を指す。

「低級アルキルアリール-」は、アルキルが低級アルキルである基を指す。

【0090】

50

有機基又は化合物とそれぞれ関連させて本明細書に引用される「低級」という用語は、6個以下の炭素原子を指す。そのような基は、直鎖、分枝、又は環式基とすることができる。

【0091】

有機基又は化合物とそれぞれ関連させて本明細書に引用される「高級」という用語は、7個以上の炭素原子を指す。そのような基は、直鎖、分枝、又は環式基とすることができる。

【0092】

「環式アルキル」又は「シクロアルキル」という用語は、3個～10個の炭素原子、一態様においては3個～6個の炭素原子を有する環式アルキル基を指す。好適な環式基としては、ノルボルニル及びシクロプロピルが挙げられる。そのような基は置換されていてよい。

10

【0093】

「ヘテロ環式」、「ヘテロ環式アルキル」又は「ヘテロシクロアルキル」という用語は、3個～10個の原子、一態様においては3個～6個の原子を有し、少なくとも1個のヘテロ原子、別の態様においては1個～3個のヘテロ原子を含む環式基を指す。好適なヘテロ原子としては、酸素、硫黄、及び窒素が挙げられる。ヘテロ環式基は、環の窒素又は炭素原子を介して結合され得る。ヘテロ環式アルキル基としては、不飽和環式、縮合環式及びスピロ環式基が挙げられる。好適なヘテロ環式基としては、ピロリジニル、モルホリノ、モルホリノエチル、及びピリジルが挙げられる。

20

【0094】

「アリールアミノ」(a)及び「アラルキルアミノ」(b)という用語はそれぞれ、-NRR'基を指す(ここで、それぞれ、(a)Rはアリールであり、R'は、水素、アルキル、アラルキル、ヘテロシクロアルキル又はアリールであり、(b)Rはアラルキルであり、R'は、水素、アラルキル、アリール、アルキル又はヘテロシクロアルキルである)。

【0095】

「アシル」という用語は、-C(O)Rを指す(ここで、Rは、アルキル、ヘテロシクロアルキル、又はアリールである)。

【0096】

「カルボキシエステル」という用語は、-C(O)ORを指す(ここで、Rは、アルキル、アリール、アラルキル、環式アルキル、又はヘテロシクロアルキルであり、すべて置換されていてもよい)。

30

【0097】

「カルボキシル」という用語は、-C(O)OHを指す。

【0098】

「オキソ」という用語は、アルキル又はヘテロシクロアルキル基中の=Oを指す。

【0099】

「アミノ」という用語は、-NRR'を指す(ここで、R及びR'は、水素、アルキル、アリール、アラルキル及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され、Hを除くすべては置換されていてもよく、R及びR'は、環式の環系を形成することができる)。

40

【0100】

「-カルボキシルアミド」という用語は、-CONR₂を指す(ここで、Rはそれぞれ、独立して水素又はアルキルである)。

【0101】

「-スルホニルアミド(sulphonylamido又はsulfonylamido)」という用語は、-S(=O)₂NR₂を指す(ここで、Rはそれぞれ、独立して水素又はアルキルである)。

【0102】

「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、-F、-Cl、-Br及び-Iを指す。

【0103】

「アルキルアミノアルキルカルボキシ」という用語は、アルキル-NR-alk-C(O)-O-基を

50

指す(ここで、「alk」はアルキレン基であり、Rは、H又は低級アルキルである)。

【0104】

「スルホニル(sulphonyl又はsulfonyl)」という用語は、 $-SO_2R$ を指す(ここで、Rは、H、アルキル、アリール、アラルキル、又はヘテロシクロアルキルである)。

【0105】

「スルホネート(sulphonate又はsulfonate)」という用語は、 $-SO_2OR$ を指す(ここで、Rは、-H、アルキル、アリール、アラルキル、又はヘテロシクロアルキルである)。

【0106】

「アルケニル」という用語は、2個～12個の原子を有し、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む不飽和基を指し、直鎖、分枝鎖及び環式基を含む。アルケニル基は置換されていてもよい。好適なアルケニル基としては、アリルが挙げられる。「1-アルケニル」は、第1と第2の炭素原子間に二重結合が存在するアルケニル基を指す。1-アルケニル基が別の基に結合している、例えば環式ホスホネートに結合しているW置換基である場合、第1の炭素において結合している。

10

【0107】

「アルキニル」という用語は、2個～12個の原子を有し、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む不飽和基を指し、直鎖、分枝鎖及び環式基を含む。アルキニル基は置換されていてもよい。好適なアルキニル基としては、エチニルが挙げられる。「1-アルキニル」は、第1と第2の炭素原子間に三重結合が存在するアルキニル基を指す。1-アルキニル基が別の基に結合している、例えば環式ホスホネートに結合しているW置換基である場合、第1の炭素において結合している。

20

【0108】

「アルキレン」という用語は、2価の直鎖、分枝鎖又は環式の飽和脂肪族の基を指す。一態様において、アルキレン基は、10個以下の原子を含む。別の態様において、アルキレン基は、6個以下の原子を含む。別の態様において、アルキレン基は、4個以下の原子を含む。アルキレン基は、直鎖、分枝又は環式のアルキレン基とすることができる。

【0109】

「アシロキシ」という用語は、エステル基- $O-C(O)R$ を指す(ここで、Rは、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、又はヘテロシクロアルキルである)。

30

【0110】

「アミノアルキル-」という用語は、 NR_2 -alk-基を指す(ここで、「alk」はアルキレン基であり、Rは、-H、アルキル、アリール、アラルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択される)。

【0111】

「アルキルアミノアルキル-」という用語は、アルキル- NR -alk-基を指す(ここで、「alk」はそれぞれ、独立して選択されるアルキレンであり、Rは、H又は低級アルキルである)。「低級アルキルアミノアルキル-」は、アルキル及びアルキレン基がそれぞれ低級アルキル及びアルキレンである基を指す。

【0112】

「アリールアミノアルキル-」という用語は、アリール- NR -alk-基を指す(ここで、「alk」はアルキレン基であり、Rは、-H、アルキル、アリール、アラルキル、又はヘテロシクロアルキルである)。「低級アリールアミノアルキル-」において、アルキレン基は低級アルキレンである。

40

【0113】

「アルキルアミノアリール-」という用語は、アルキル- NR -アリール-基を指す(ここで、「アリール」は2価の基であり、Rは、-H、アルキル、アラルキル、又はヘテロシクロアルキルである)。「低級アルキルアミノアリール-」において、アルキル基は低級アルキルである。

【0114】

50

「アルコキシアリール-」という用語は、アルキルオキシ基で置換されているアリール基を指す。「低級アルキルオキシアリール-」において、アルキル基は低級アルキルである。

【0115】

「アリールオキシアルキル-」という用語は、アリールオキシ基で置換されているアルキル基を指す。

【0116】

「アラルキルオキシアルキル-」という用語は、アリール-alk-O-alk-基を指す(ここで、「alk」はアルキレン基である)。「低級アラルキルオキシアルキル-」は、アルキレン基が低級アルキレンである基を指す。

10

【0117】

「アルコキシ-」又は「アルキルオキシ-」という用語は、アルキル-O-基を指す。

【0118】

「アルコキシアルキル-」又は「アルキルオキシアルキル-」という用語は、アルキル-O-alk-基を指す(ここで、「alk」はアルキレン基である)。「低級アルコキシアルキル-」において、どのアルキル及びアルキレンもそれぞれ、低級アルキル及びアルキレンである。

【0119】

「アルキルチオ-」という用語は、アルキル-S-基を指す。

【0120】

「アルキルチオアルキル-」という用語は、アルキル-5-alk-基を指す(ここで、「alk」はアルキレン基である)。「低級アルキルチオアルキル-」において、どのアルキル及びアルキレンもそれぞれ、低級アルキル及びアルキレンである。

20

【0121】

「アルコシカルボニルオキシ-」という用語は、アルキル-O-C(O)-O-を指す。

【0122】

「アリールオシカルボニルオキシ-」という用語は、アリール-O-C(O)-O-を指す。

【0123】

「アルキルチオカルボニルオキシ-」という用語は、アルキル-S-C(O)-O-を指す。

【0124】

「アミド」という用語は、 $\text{NR}_2\text{-C(O)-}$ 、 $\text{RC(O)-NR}^1\text{-}$ 、 $\text{NR}_2\text{-S(=O)}_2\text{-}$ 及び $\text{RS(=O)}_2\text{-NR}^1\text{-}$ にあるようなアシル又はスルホニル基に隣接している NR_2 基を指す(ここで、R及び R^1 は、-H、アルキル、アリール、アラルキル、及びヘテロシクロアルキルを含む)。

30

【0125】

「カルボキサミド」という用語は、 $\text{NR}_2\text{-C(O)-}$ 及び $\text{RC(O)-NR}^1\text{-}$ を指す(ここで、R及び R^1 は、-H、アルキル、アリール、アラルキル、及びヘテロシクロアルキルを含む)。この用語は、尿素、 -NR-C(O)-NR- を含まない。

【0126】

「スルホンアミド(sulphonamido又はsulfonamido)」という用語は、 $\text{NR}_2\text{-S(=O)}_2\text{-}$ 及び $\text{RS(=O)}_2\text{-NR}^1\text{-}$ を指す(ここで、R及び R^1 は、-H、アルキル、アリール、アラルキル、及びヘテロシクロアルキルを含む)。この用語は、スルホニル尿素、 $\text{-NR-S(=O)}_2\text{-NR-}$ を含まない。

40

【0127】

「カルボキサミドアルキルアリール」及び「カルボキサミドアリール」という用語はそれぞれ、アリール-alk- $\text{NR}^1\text{-C(O)}$ 及び $\text{ar-NR}^1\text{-C(O)-alk-}$ を指す(ここで、「ar」はアリールであり、「alk」はアルキレンであり、 R^1 及びRは、H、アルキル、アリール、アラルキル、及びヘテロシクロアルキルを含む)。

【0128】

「スルホンアミドアルキルアリール」及び「スルホンアミドアリール」という用語はそれぞれ、アリール-alk- $\text{NR}^1\text{-S(=O)}_2\text{-}$ 及び $\text{ar-NR}^1\text{-S(=O)}_2\text{-}$ を指す(ここで、「ar」はア

50

リールであり、「alk」はアルキレンであり、 R^1 及びRは、-H、アルキル、アリール、アラルキル、及びヘテロシクロアルキルを含む)。

【0129】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、1個の-OHで置換されているアルキル基を指す。

【0130】

「ハロアルキル」という用語は、ハロで置換されているアルキル基を指す。

【0131】

「シアノ」という用語は、 $-C \equiv N$ を指す。

【0132】

「ニトロ」という用語は、 $-NO_2$ を指す。

10

【0133】

「アシルアルキル」という用語は、アルキル- $C(O)$ -alk-を指す(ここで、「alk」はアルキレンである)。

【0134】

「アミノカルボキサミドアルキル-」という用語は、 $NR_2-C(O)-N(R)$ -alk-基を指す(ここで、Rは、アルキル基又はHであり、「alk」はアルキレン基である)。“「低級アミノカルボキサミドアルキル-」は、「alk」が低級アルキレンである基を指す。

【0135】

「ヘテロアリールアルキル」という用語は、ヘテロアリール基で置換されているアルキレン基を指す。

20

【0136】

「ペルハロ」という用語は、脂肪族又はアリール基のどのC-H結合もC-ハロ結合で置き換えられている基を指す。好適なペルハロアルキル基は、 $-CF_3$ 及び $-CFCl_2$ を含む。

【0137】

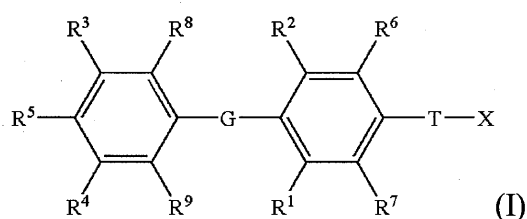
化合物

一部の実施形態において、本明細書に記載されている使用のための化合物は、式Iによる化合物

【0138】

【化12】

30



40

【0139】

及びその薬学的に許容される塩を含む

[式中、

Gは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-Se-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-$ 、 $-CH(C_1 \sim C_4 \text{アルコキシ})-$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-NH-$ 、及び $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-$ からなる群から選択され、

Tは、 $-(C^a)_k-$ 、 $-C^b=C^b-(C^a)_n-$ 、 $-(C^a)_n-C^b=C^b-$ 、 $-(C^a)_n-C^b=C^b-(C^a)_n-$ 、 $-O(C^b)_2(C^a)_n-$ 、 $-S(C^b)_2(C^a)_n-$ 、 $N(R^c)(C^b)_2(C^a)_n-$ 、 $N(R^b)C(O)(C^a)_n-$ 、 $-C(O)(C^a)_m-$ 、 $-(C^a)_mC(O)-$ 、 $-(C^a)_nC(O)(C^a)_n-$ 、及び $-C(O)NH(C^b)_2(C^a)_p-$ からなる群から選択され、

50

kは、1～4の整数であり、

mは、0～3の整数であり、

nは、0～2の整数であり、

pは、0～1の整数であり、

R^aはそれぞれ、水素、置換されていてもよい-C₁～C₄アルキル、ハロゲン、-OH、置換されていてもよい-O-C₁～C₄アルキル、-OCF₃、置換されていてもよい-S-C₁～C₄アルキル、-NR^bR^c、置換されていてもよい-C₂～C₄アルケニル、及び置換されていてもよい-C₂～C₄アルキニルからなる群から独立して選択され、ただし、一方のR^aが、O、S、若しくはN原子を介してCに結合しているとき、同じCに結合している他方のR^aは水素であり、又は炭素原子を介して結合していることを条件とし、

R^bはそれぞれ、水素及び置換されていてもよい-C₁～C₄アルキルからなる群から独立して選択され、

R^cはそれぞれ、水素、並びに置換されていてもよい-C₁～C₄アルキル、置換されていてもよい-C(O)-C₁～C₄アルキル、及び-C(O)Hからなる群から独立して選択され、

R¹及びR²はそれぞれ、ハロゲン、置換されていてもよい-C₁～C₄アルキル、置換されていてもよい-S-C₁～C₃アルキル、置換されていてもよい-C₂～C₄アルケニル、置換されていてもよい-C₂～C₄アルキニル、-CF₃、-OCF₃、置換されていてもよい-O-C₁～C₃アルキル、及びシアノからなる群から独立して選択され、

R⁶、R⁷、R⁸、及びR⁹はそれぞれ、水素、ハロゲン、置換されていてもよい-C₁～C₄アルキル、置換されていてもよい-S-C₁～C₃アルキル、置換されていてもよい-C₂～C₄アルケニル、置換されていてもよい-C₂～C₄アルキニル、-CF₃、-OCF₃、置換されていてもよい-O-C₁～C₃アルキル、及びシアノからなる群から独立して選択され、又はR⁶とTはそれらが結合している炭素と一緒にあって、-NRⁱ、-O-、及び-S-から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を含む5個～6個の原子の環を形成し、ただし、環にヘテロ原子が2個存在し、ヘテロ原子が両方とも窒素と異なるとき、両方のヘテロ原子が少なくとも1個の炭素原子によって分離されていなければならない、Xは、この環に、環炭素への直接結合によって、又は環炭素若しくは環窒素に結合している-(CR^a)₂-若しくは-C(O)-によって結合していることを条件とし、

Rⁱは、水素、-C(O)C₁～C₄アルキル、-C₁～C₄アルキル、及び-C₁～C₄-アリールからなる群から選択され、

R³及びR⁴は、水素、ハロゲン、-CF₃、-OCF₃、シアノ、置換されていてもよい-C₁～C₁₂アルキル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルケニル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルキニル、-SR^d、-S(=O)R^e、-S(=O)₂R^e、-S(=O)₂NR^fR^g、-C(O)OR^h、-C(O)R^e、-N(R^b)C(O)NR^fR^g、-N(R^b)S(=O)₂R^e、-N(R^b)S(=O)₂NR^fR^g、及び-NR^fR^gからなる群から独立して選択され、

R^dはそれぞれ、置換されていてもよい-C₁～C₁₂アルキル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルケニル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルキニル、置換されていてもよい-(CR^b)_nアリール、置換されていてもよい-(CR^b)_nシクロアルキル、置換されていてもよい-(CR^b)_nヘテロシクロアルキル、及び-C(O)NR^fR^gからなる群から選択され、R^eはそれぞれ、置換されていてもよい-C₁～C₁₂アルキル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルケニル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルキニル、置換されていてもよい-(CR^a)_nアリール、置換されていてもよい-(CR^a)_nシクロアルキル、及び置換されていてもよい-(CR^a)_nヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R^f及びR^gはそれぞれ、水素、置換されていてもよい-C₁～C₁₂アルキル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルケニル、置換されていてもよい-C₂～C₁₂アルキニル、置換されていてもよい-(CR^b)_nアリール、置換されていてもよい-(CR^b)_nシクロアルキル、及び置換されていてもよい-(CR^b)_nヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、又はR^fとR^gは一緒になって、O、NR^c、及びSからなる群から選択される第2のヘテロ基を含むことができる置換されていてもよいヘテロ環式環を形成することができ、前記置換されていてもよいヘテロ環式環は、置換されていてもよい-C₁～C₄アルキル、-OR^b

10

20

30

40

50

、オキソ、シアノ、 $-\text{CF}_3$ 、置換されていてもよいフェニル、及び $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$ からなる群から選択される0個～4個の置換基で置換されていてもよく、

R^h はそれぞれ、置換されていてもよい $-\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ アルキル、置換されていてもよい $-\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ アルケニル、置換されていてもよい $-\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ アルキニル、置換されていてもよい $-(\text{CR}^b)_n$ アリアル、置換されていてもよい $-(\text{CR}^b)_n$ シクロアルキル、及び置換されていてもよい $-(\text{CR}^b)_n$ ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、

R^5 は、 $-\text{OH}$ 、置換されていてもよい $-\text{OC}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{NHC}(=\text{S})\text{NH}(\text{R}^h)$ 、及び $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^h)$ からなる群から選択され、

X は、 $\text{P}(\text{O})\text{YR}^{11}\text{Y}'\text{R}^{11}$ であり、

Y 及び Y' はそれぞれ、 $-\text{O}-$ 及び $-\text{NR}^v-$ からなる群から独立して選択され、 Y 及び Y' が $-\text{O}-$ であるとき、 $-\text{O}-$ に結合している R^{11} は、 $-\text{H}$ 、アルキル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい CH_2 -ヘテロシクロアルキル(heterocycloalkyl)(ここで、環式部分はカーボネート又はチオカーボネートを含む)、置換されていてもよい-アルキルアリアル、 $-\text{C}(\text{R}^z)_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^z_2$ 、 $-\text{NR}^z-\text{C}(\text{O})-\text{RY}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^z)_2-\text{OC}(\text{O})\text{RY}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^z)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{ORY}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^z)_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^y$ 、 $-\text{アルキル}-\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{RY}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{S}-\text{S}-\text{アルキルヒドロキシ}$ 、及び $-\text{アルキル}-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{アルキルヒドロキシ}$ からなる群から独立して選択され、

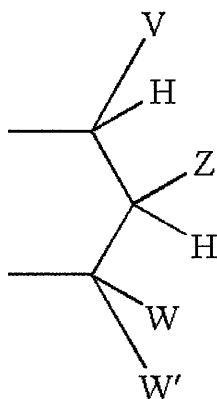
Y 及び Y' が $-\text{NR}^v-$ であるとき、 $-\text{NR}^v-$ に結合している R^{11} は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^z)_2\text{COORY}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^x)_2\text{COORY}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^z)_2\text{COORY}$ 、及び $-\text{シクロアルキレン}-\text{COORY}$ からなる群から独立して選択され、

Y が $-\text{O}-$ であり、 Y' が $-\text{NR}^v-$ であるとき、 $-\text{O}-$ に結合している R^{11} は、 $-\text{H}$ 、アルキル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい CH_2 -ヘテロシクロアルキル(heterocycloalkyl)(ここで、環式部分はカーボネート又はチオカーボネートを含む)、置換されていてもよい-アルキルアリアル、 $-\text{C}(\text{R}^z)_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^z_2$ 、 $-\text{NR}^z-\text{C}(\text{O})-\text{RY}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^z)_2-\text{OC}(\text{O})\text{RY}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^z)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{ORY}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^z)_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^y$ 、 $-\text{アルキル}-\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{RY}$ 、 $-\text{アルキル}-\text{S}-\text{S}-\text{アルキルヒドロキシ}$ 、及び $-\text{アルキル}-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{アルキルヒドロキシ}$ からなる群から独立して選択され、 $-\text{NR}^v-$ に結合している R^{11} は、 H 、 $-\text{C}(\text{R}^z)_2\text{COORY}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^x)_2\text{COORY}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^z)_2\text{COORY}$ 、及び $-\text{シクロアルキレン}-\text{COORY}$ からなる群から独立して選択され、

或いは、 Y 及び Y' が、 $-\text{O}-$ 及び $-\text{NR}^v-$ から独立して選択されるとき、全体として R^{11} と R^{11} は、 $-\text{アルキル}-\text{S}-\text{S}-\text{アルキル}-$ であって、環式基を形成し、又は全体として R^{11} と R^{11} は、下記の基

【0140】

【化13】



10

20

30

40

50

【0141】

であり、ここで、

V、W、及びW'は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアラ
ルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロ
アリール、置換されていてもよい1-アルケニル、及び置換されていてもよい1-アルキニ
ルからなる群から独立して選択され、

或いは、全体としてVとZは、さらなる3個～5個の原子を介して連結されて、リンに結合
している両方のY基から3個の原子の位置にある炭素原子に結合しているヒドロキシ、ア
シルオキシ、アルキルチオカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、又はアリー
ルオキシカルボニルオキシで置換されている5個～7個の原子を含む環式基(ここで、0個
～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、

10

或いは、全体としてVとZは、さらなる3個～5個の原子を介して連結されて、リンに結合
しているYに対してβ及びγ位でアリール基に縮合している環式基(ここで、0個～1個の
原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、

或いは、全体としてVとWは、さらなる3個の炭素原子を介して連結されて、6個の炭素
原子を含み、リンに結合しているYから3個の原子の位置にある前記炭素原子のうちの1
個に結合しているヒドロキシ、アシルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルキルチ
オカルボニルオキシ、及びアリールオキシカルボニルオキシからなる群から選択される1
個の置換基で置換されている置換されていてもよい環式基を形成し、

或いは、全体としてZとWは、さらなる3個～5個の原子を介して連結されて、環式基(こ
こで、0個～1個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、Vは、
アリール、置換アリール、ヘテロアリール、又は置換ヘテロアリールでなければならず、
或いは、全体としてWとW'は、さらなる2個～5個の原子を介して連結されて、環式基(
ここで、0個～2個の原子はヘテロ原子であり、残りの原子は炭素である)を形成し、Vは
、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、又は置換ヘテロアリールでなければならず
、

20

Zは、-CHR^ZOH、-CHR^ZOC(O)RY、-CHR^ZOC(S)RY、-CHR^ZOC(S)ORY、-CHR^ZOC
(O)SR^ZY、-CHR^ZOCO₂RY、-OR^Z、-SR^Z、-CHR^ZN₃、-CH₂-アリール、-CH(アリー
ル)OH、-CH(CH=CR^Z₂)OH、-CH(C≡CR^Z)OH、-R^Z、-NR^Z₂、-OCORY、-OCO₂RY
、-SCORY、-SCO₂RY、-NHCOR^Z、-NHCO₂RY、-CH₂NH-アリール、-(CH₂)_q-OR^Z
、及び-(CH₂)_q-SR^Zからなる群から選択され、

30

qは、2又は3の整数であり、

R^Zはそれぞれ、RY及び-Hからなる群から選択され、

RYはそれぞれ、アルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、及びアラルキルからなる
群から選択され、

R^Xはそれぞれ、-H、及びアルキルからなる群から独立して選択され、又は全体としてR^X
とR^Xは、環式アルキル基を形成し、

R^Vはそれぞれ、-H、低級アルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシカルボニルオキ
シアルキル、及び低級アシルからなる群から選択される]。

【0142】

40

一部の実施形態において、式Iの化合物は、以下を条件とする。

a) Gが-O-であり、Tが-CH₂-であり、R¹及びR²がそれぞれ、ブromoであり、R³がiso-
プロピルであり、R⁴が水素であり、R⁵が-OHであるとき、Xは、P(O)(OH)₂でもP(O)(
OCH₂CH₃)₂でもなく、

b) V、Z、W、W'は、すべて-Hとは限らず、

c) Zが-R^Zであるとき、V、W、及びW'のうちの少なくとも1つは、-Hでも、アルキルで
も、アラルキルでも、ヘテロシクロアルキルでもなく、

d) Gが-O-であり、Tが-(CH₂)_{1~4}-であり、R¹及びR²が、独立してハロゲン、アルキ
ル、及びシクロアルキルであり、R³がアルキルであり、R⁴が水素であり、R⁵が-OHで
あるとき、Xは、-P(O)(OH)₂でも-P(O)(O-低級アルキル)₂でもなく、

50

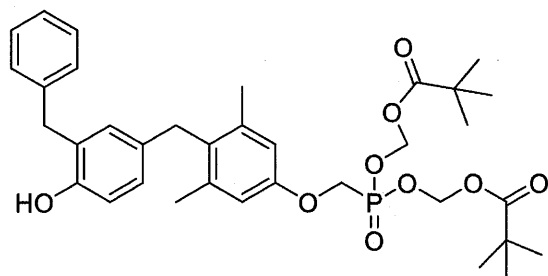
e) Gが-O-であり、R⁵が、-NHC(O)R^e、-NHS(=O)_{1~2}R^e、-NHC(S)NH(R^b)、又は-NHC(O)NH(R^h)であり、Tが、-(CH₂)_m-、-CH=CH-、-O(CH₂)_{1~2}-、又は-NH(CH₂)_{1~2}-であるとき、Xは、-P(O)(OH)₂でも-P(O)(OH)NH₂でもない。

【0143】

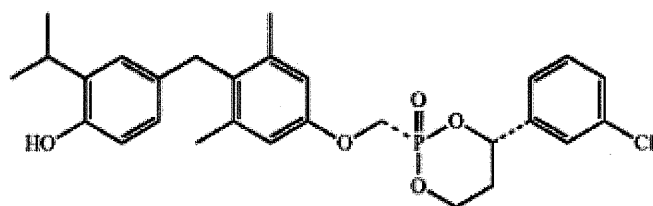
一部の実施形態において、化合物は、以下の

【0144】

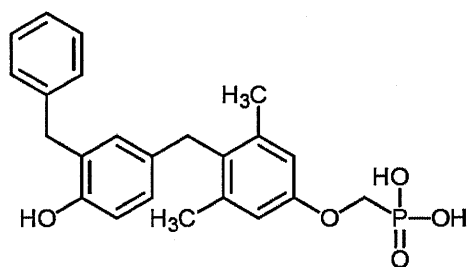
【化14】



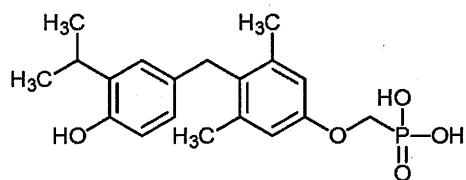
(化合物1)、



(化合物2)、



(化合物3)、または



(化合物4)

【0145】

又はその薬学的に許容される塩のうちの1つ又は複数から選択される。

【0146】

他の実施形態において、化合物は、

【0147】

10

20

30

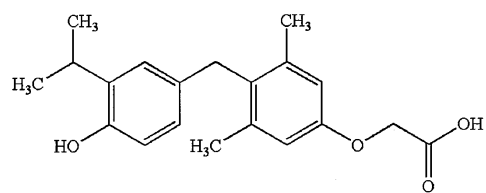
40

50

【表 1 A】

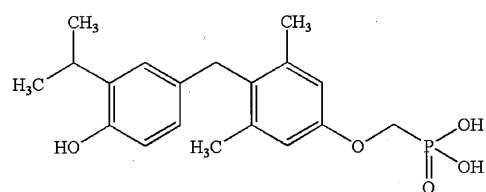
構造

化合物番号

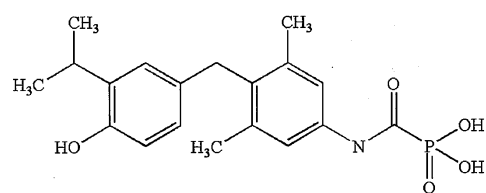


17

10

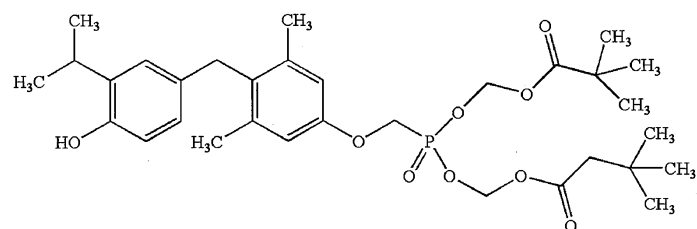


7

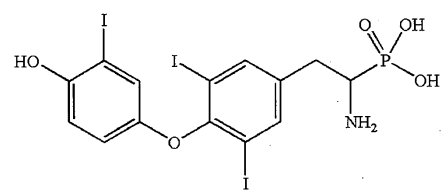


1a

20

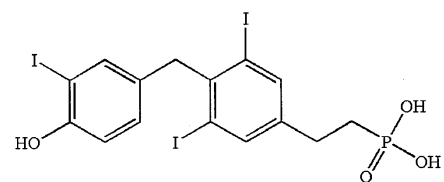


12-1



2a

30



3a

40

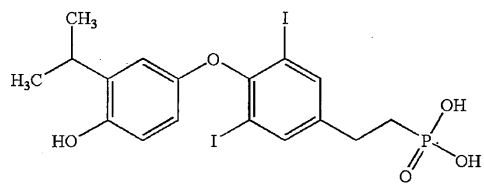
【 0 1 4 8 】

50

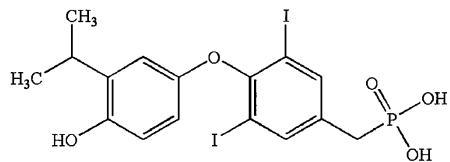
【表 1 B】

構造

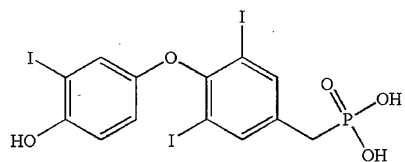
化合物番号



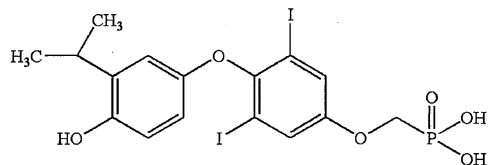
4a



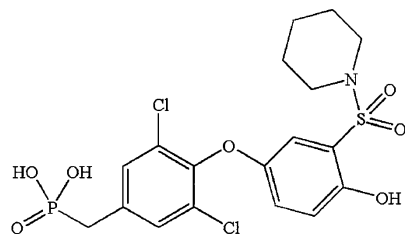
5



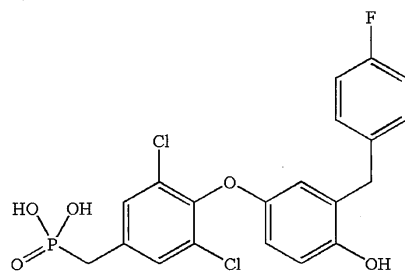
6



8



9



11

10

20

30

40

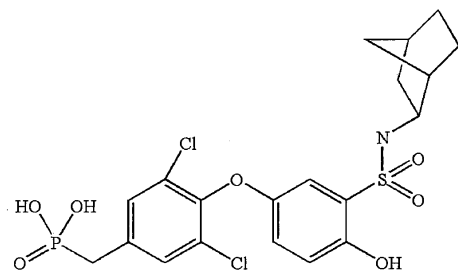
【 0 1 4 9 】

50

【表 1 C】

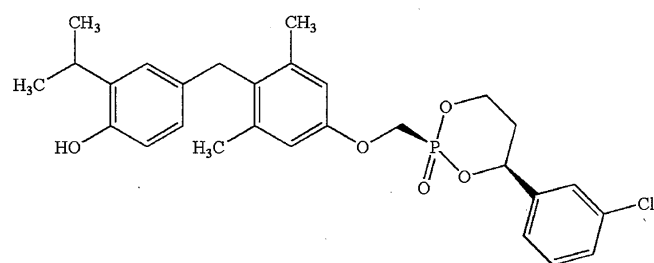
構造

化合物番号



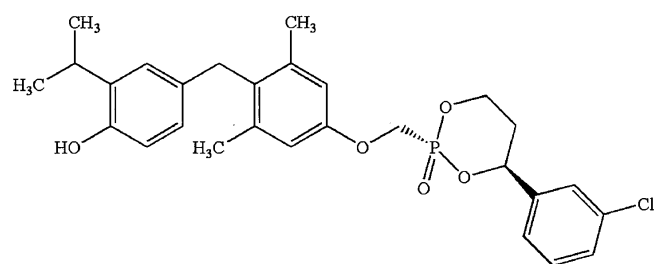
10

10

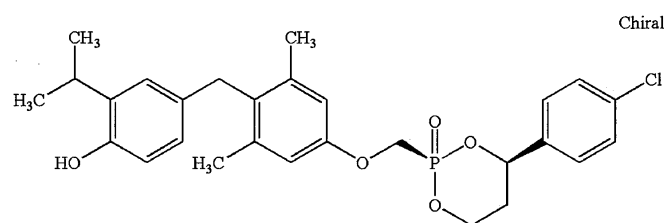


cis-13-1

20

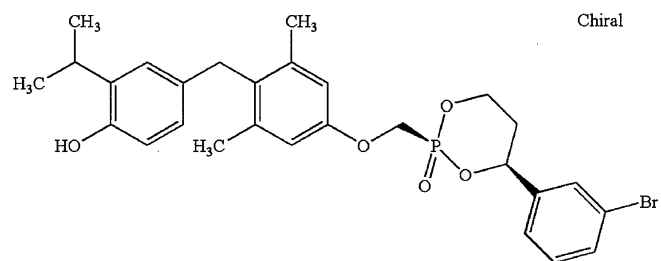


trans-13-1



cis-13-6

30



cis-13-2

40

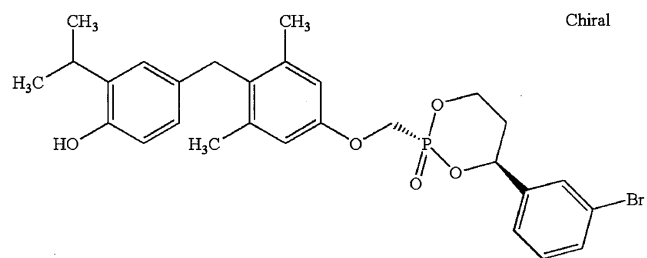
【 0 1 5 0 】

50

【表 1 D】

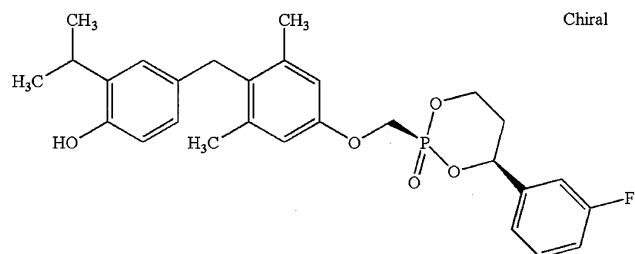
構造

化合物番号

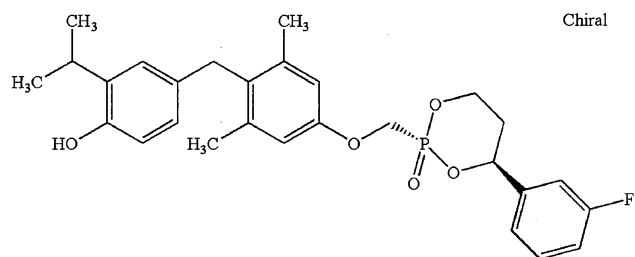


trans-13-2

10

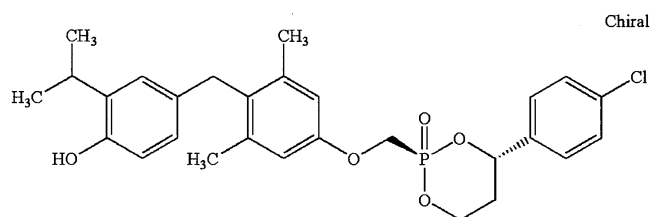


cis-13-3



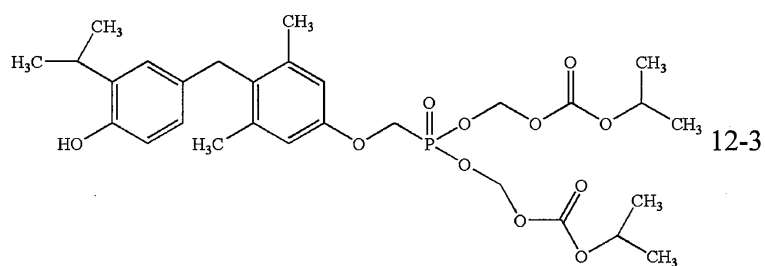
trans-13-3

20



trans-13-6

30



12-3

40

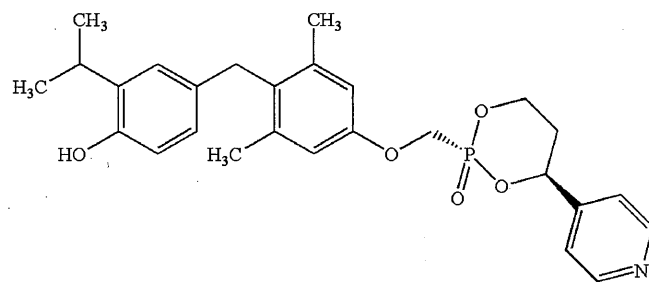
【 0 1 5 1 】

50

【表 1 E】

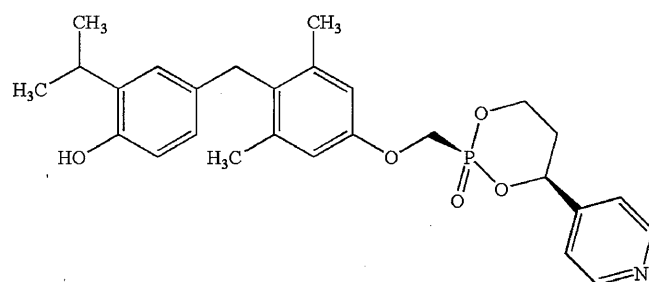
構造

化合物番号



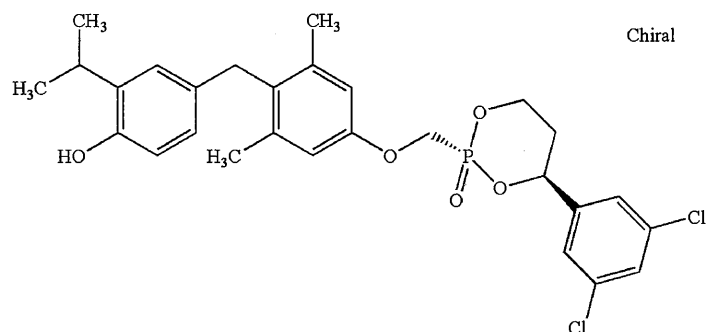
trans-13-5

10



cis-13-5

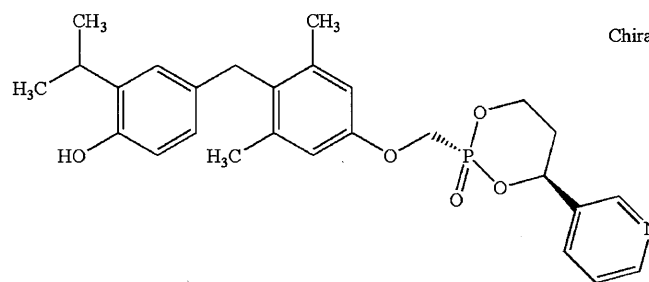
20



Chiral

trans-13-7

30



Chiral

trans-13-4

40

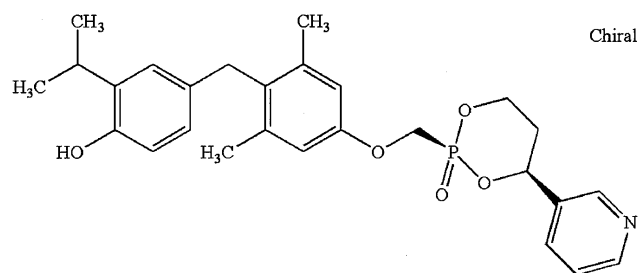
【 0 1 5 2 】

50

【表 1 F】

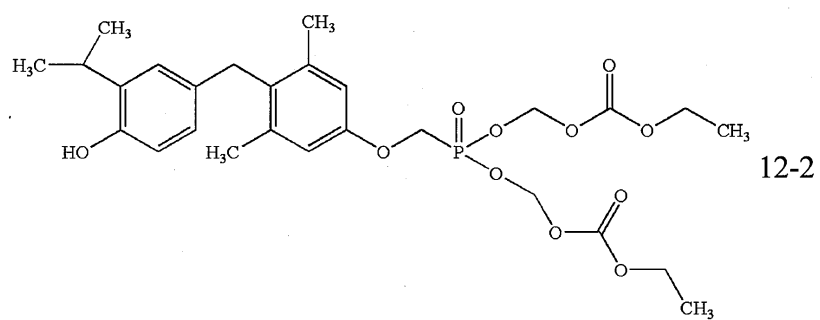
構造

化合物番号



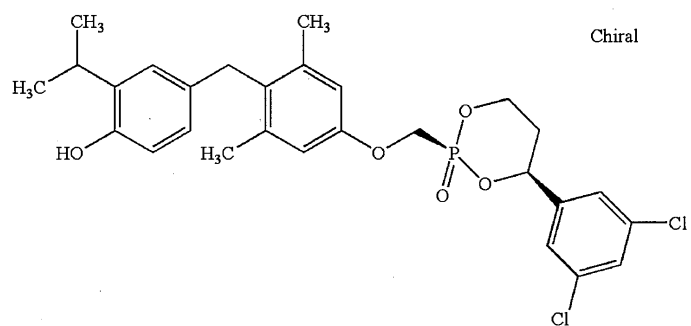
cis-13-4

10



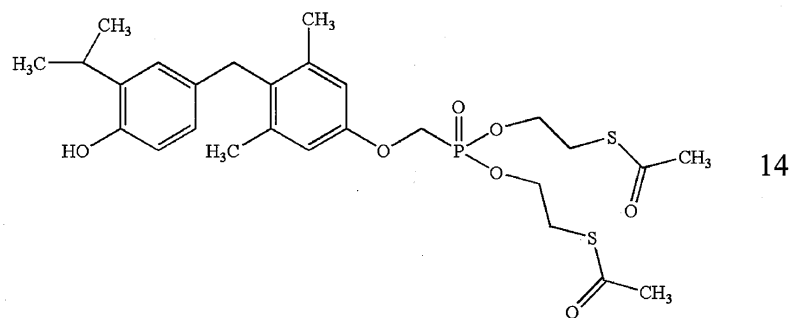
12-2

20



cis-13-7

30



14

40

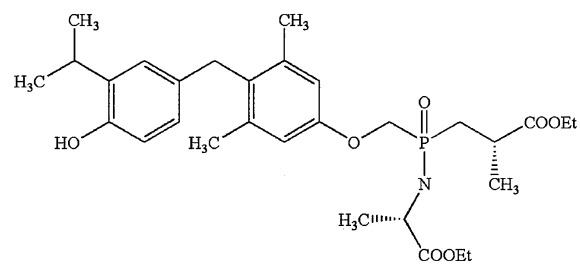
【 0 1 5 3 】

50

【表 1 G】

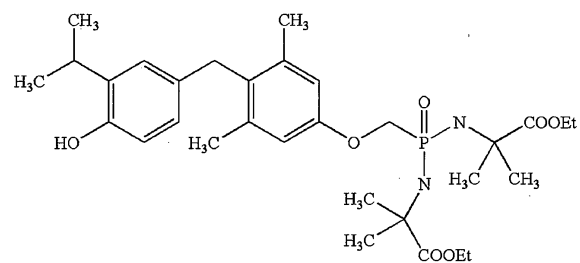
構造

化合物番号

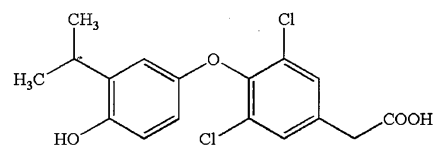


15-1

10

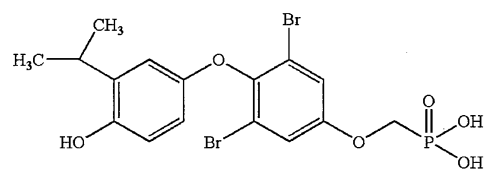


15-2

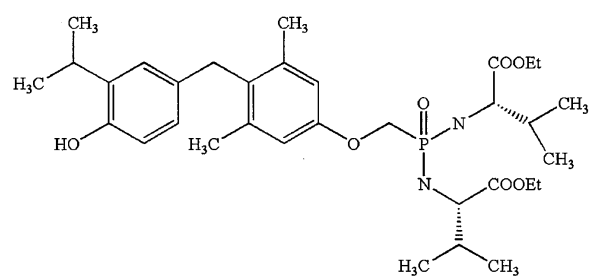


18

20

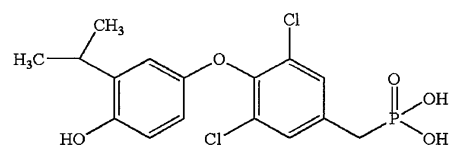


8-1



15-3

30



19

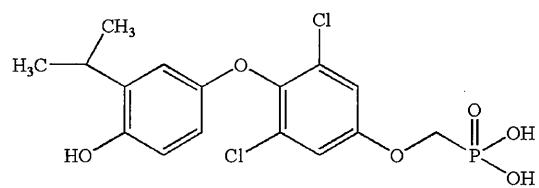
40

【 0 1 5 4 】

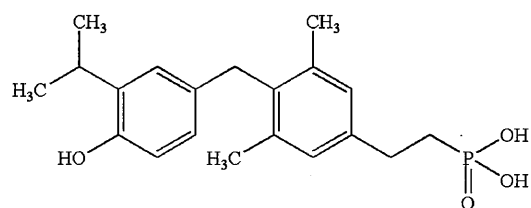
【表 1 H】

構造

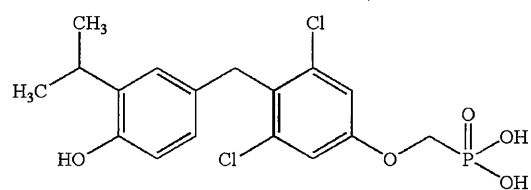
化合物番号



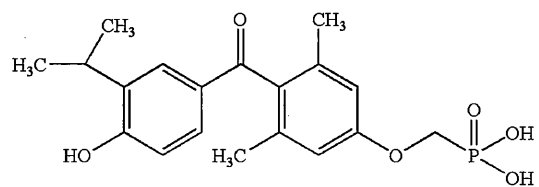
8-2



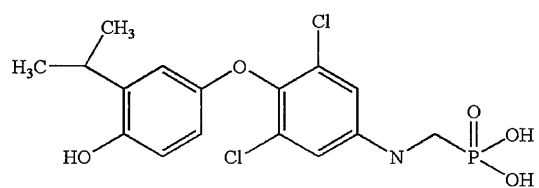
24-1



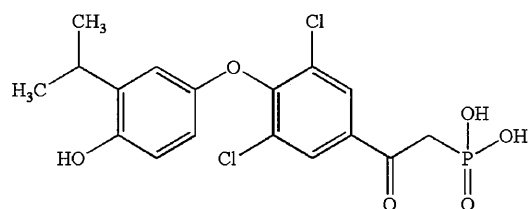
7-5



25



22



21

【 0 1 5 5 】

10

20

30

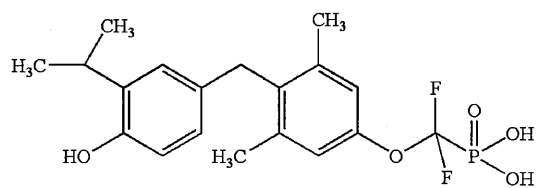
40

50

【表 1 I】

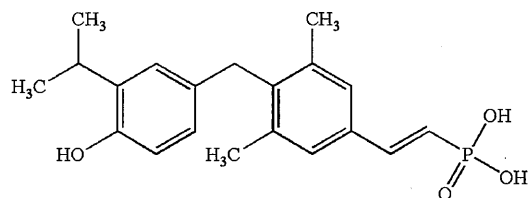
構造

化合物番号

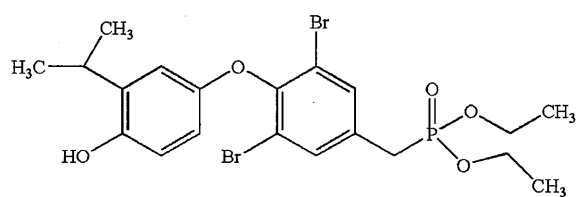


7-6

10

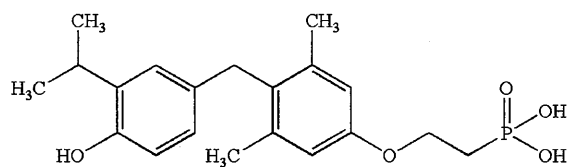


24-2

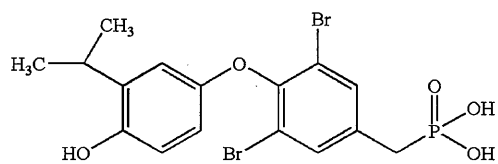


19-1

20

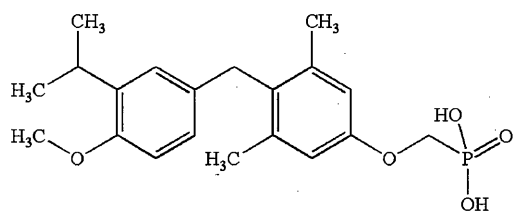


26



19-2

30



7-4

【 0 1 5 6 】

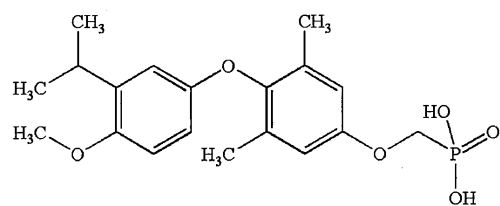
40

50

【表 1 J】

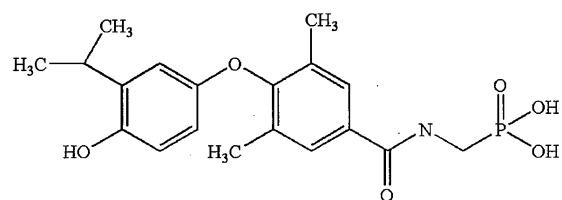
構造

化合物番号

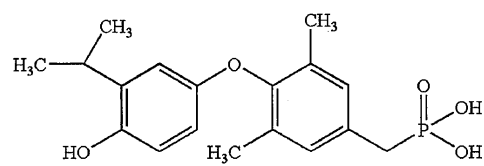


30

10

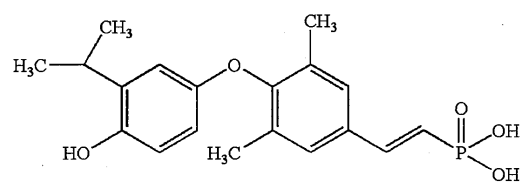


23

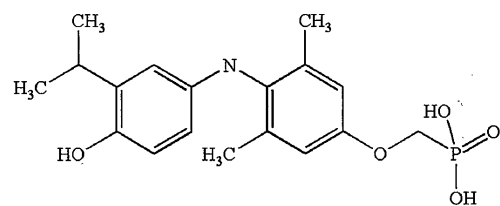


19-3

20

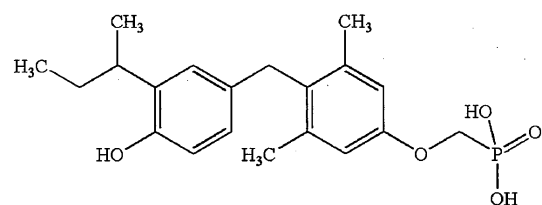


28



20

30



7-3

40

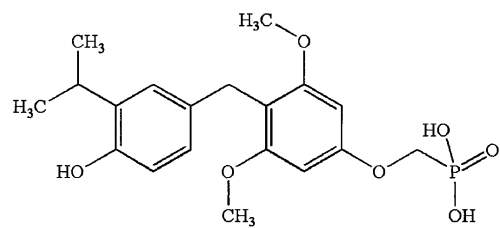
【 0 1 5 7 】

50

【表 1 K】

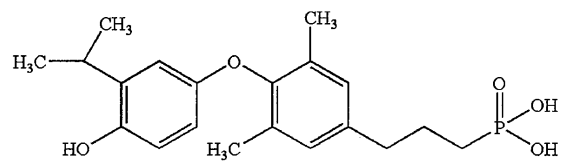
構造

化合物番号

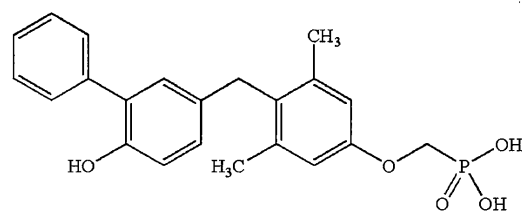


7-2

10

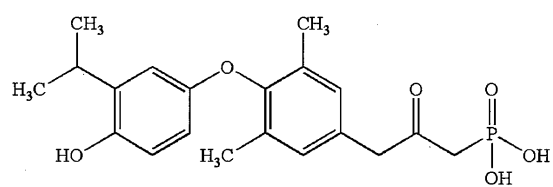


29

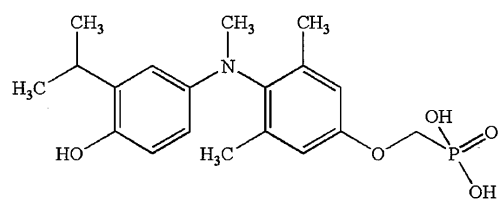


7-1

20

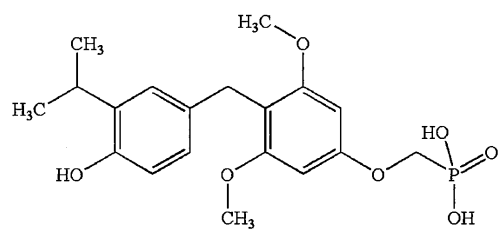


32



20-1

30



24

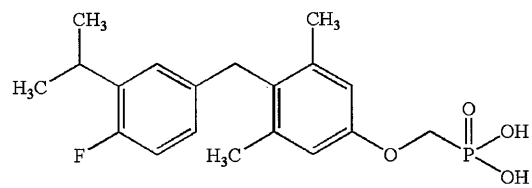
40

【 0 1 5 8 】

【表 1 L】

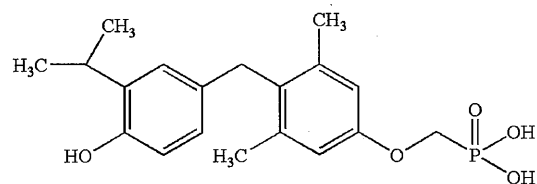
構造

化合物番号

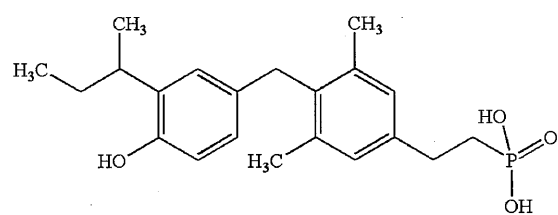


27

10

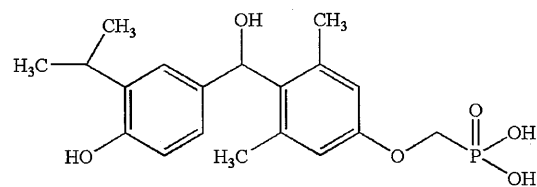


31

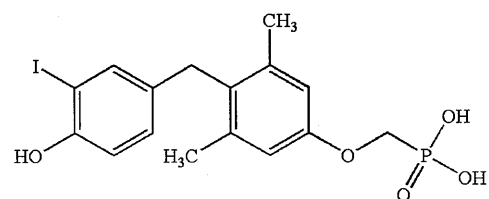


24-3

20

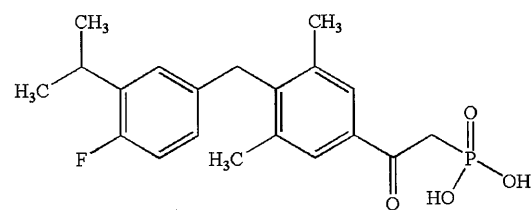


33



34

30



41-2

40

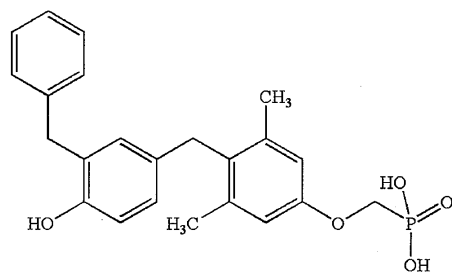
【0159】

50

【表 1 M】

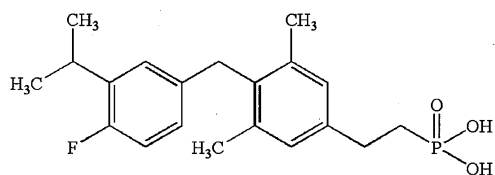
構造

化合物番号

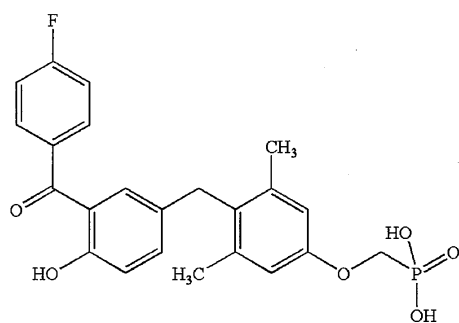


38

10

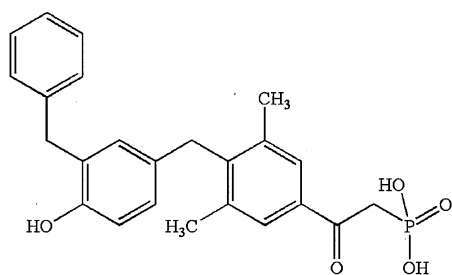


42-2



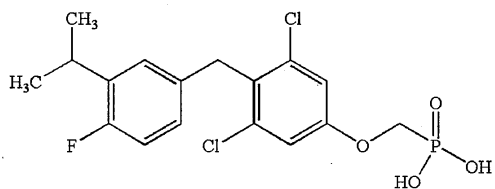
39

20



41

30



27-2

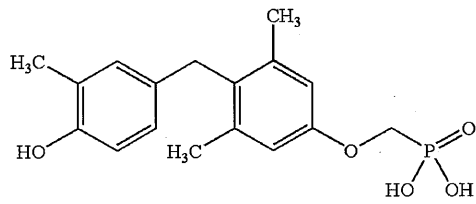
40

【0160】

【表 1 N】

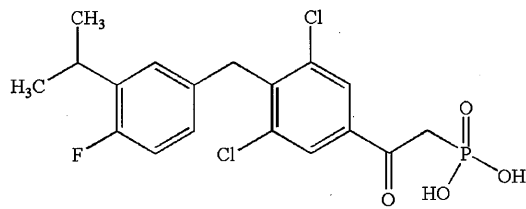
構造

化合物番号

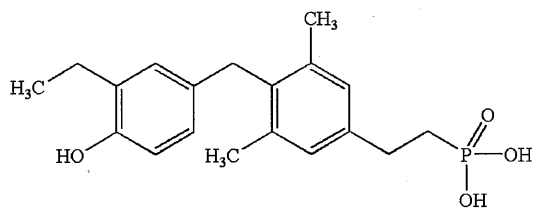


7-7

10

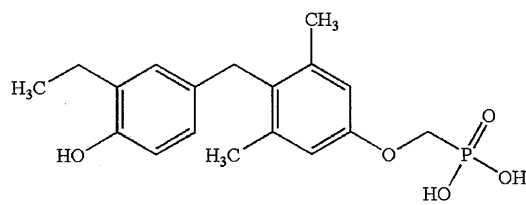


41-3

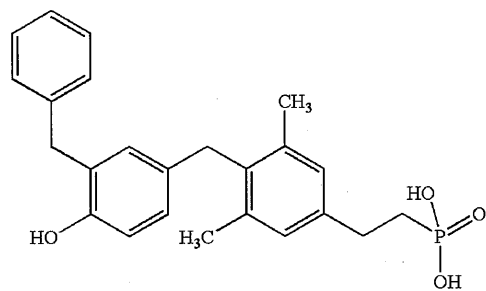


24-4

20



7-8



42

30

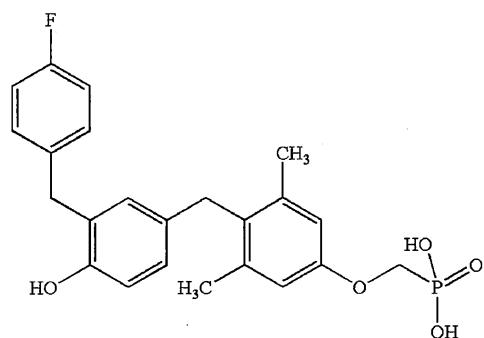
【0 1 6 1】

40

【表 10】

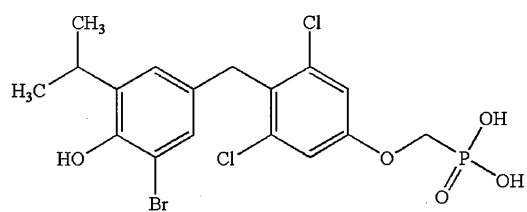
構造

化合物番号



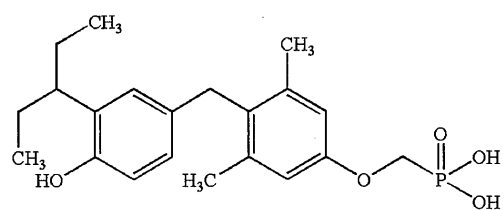
40

10

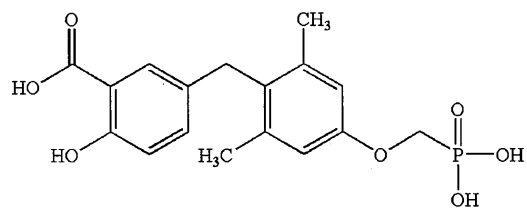


7-14

20

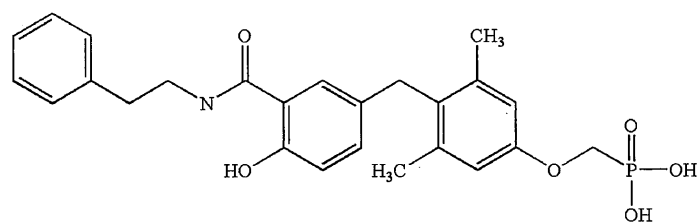


7-9



35

30



37

40

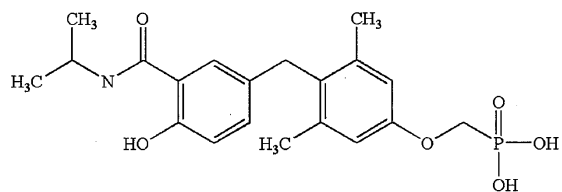
【0162】

50

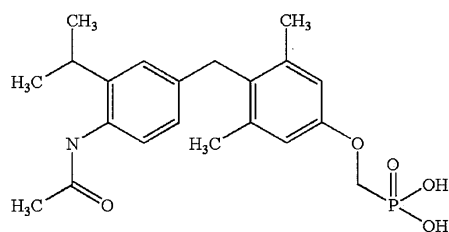
【表 1 P】

構造

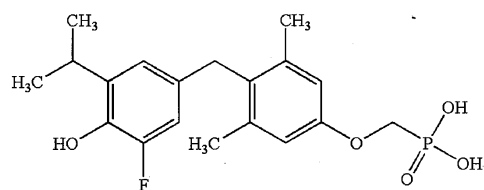
化合物番号



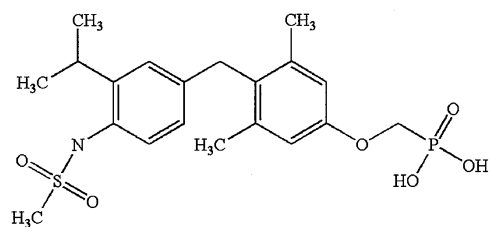
36



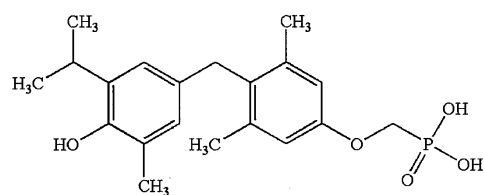
7-12



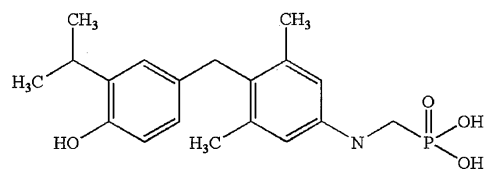
7-11



7-13



7-10



47

10

20

30

40

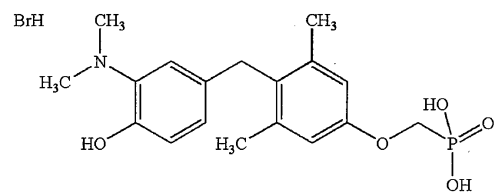
【0163】

50

【表 1 Q】

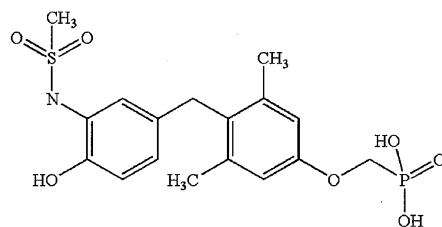
構造

化合物番号

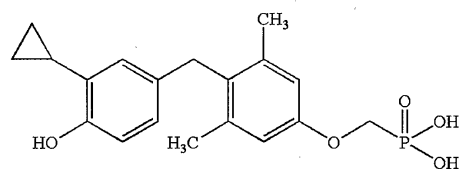


49

10

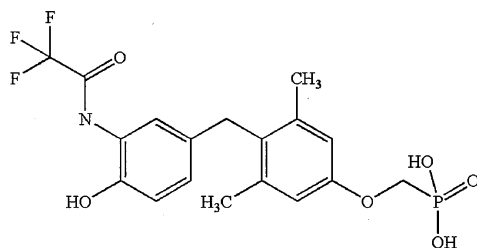


51-1

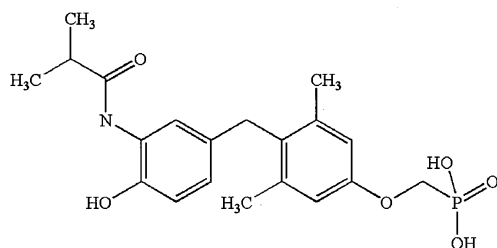


48

20

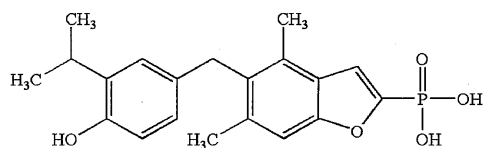


51-2



51-3

30



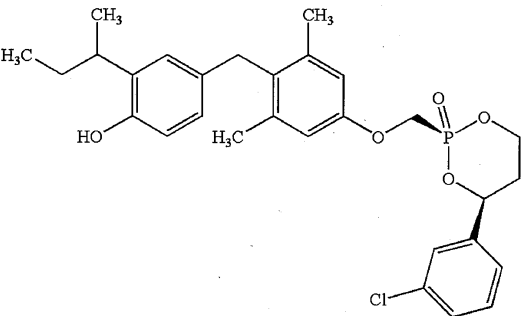
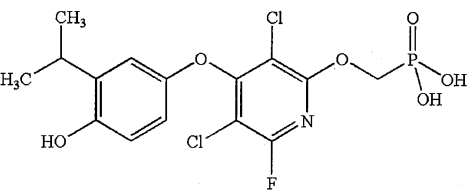
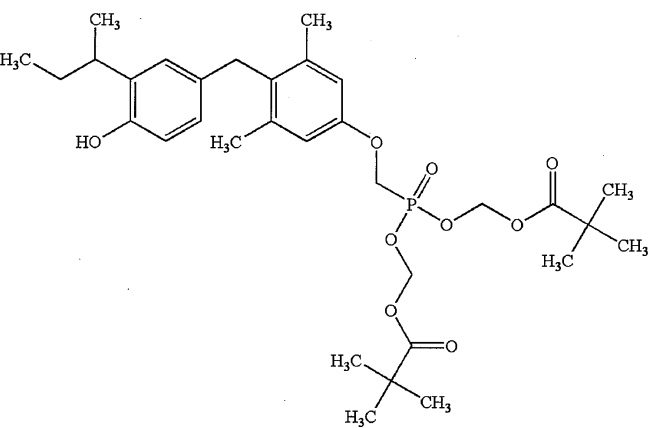
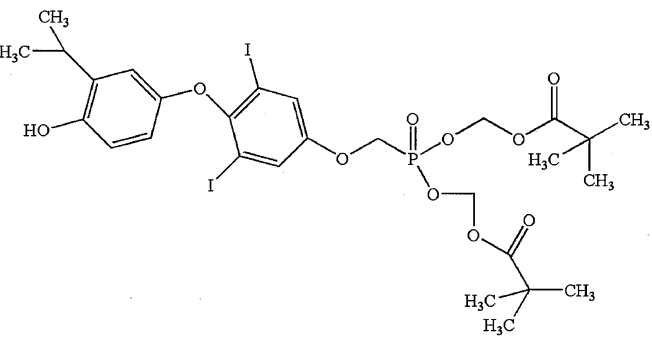
45

40

【 0 1 6 4 】

50

【表 1 R】

構造	化合物番号
	13-8
	57
	12-4
	12-7

10

20

30

40

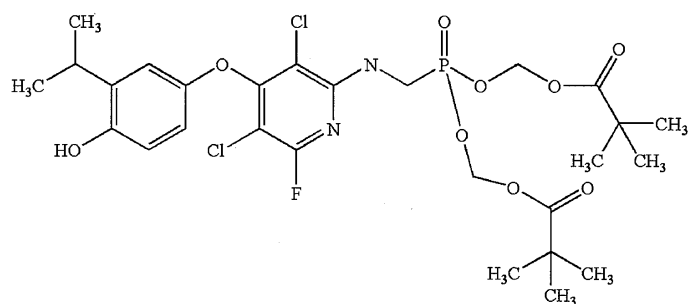
【 0 1 6 5 】

50

【表 1 S】

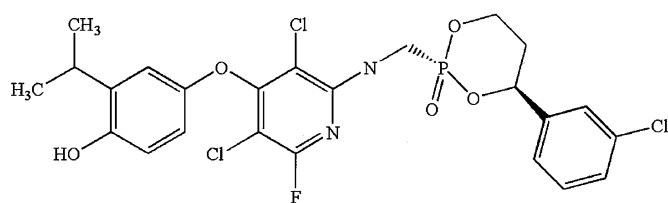
構造

化合物番号



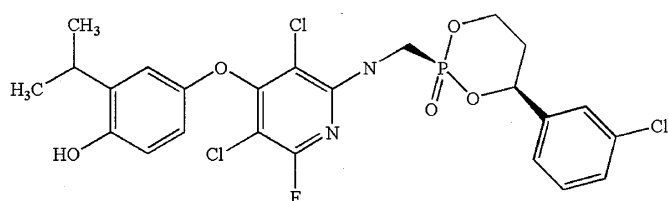
12-9

10

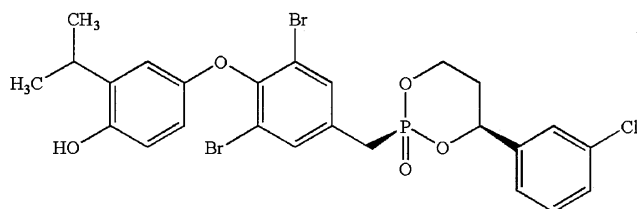


13-12-trans

20

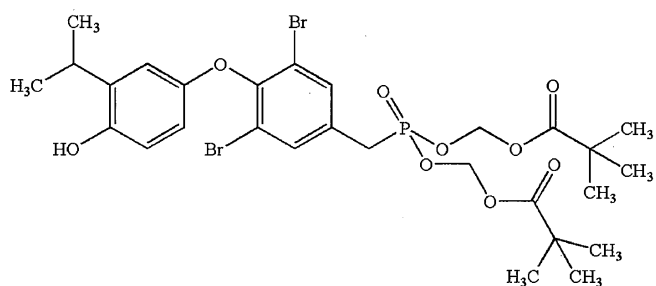


13-12-cis



13-9

30



12-5

40

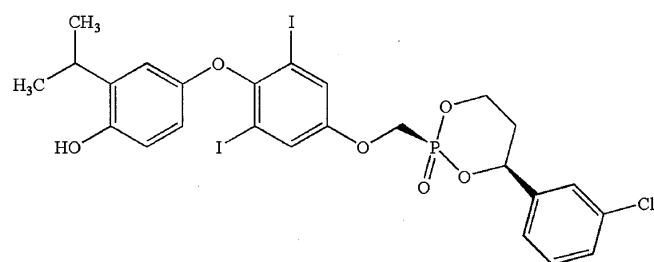
【0166】

50

【表 1 T】

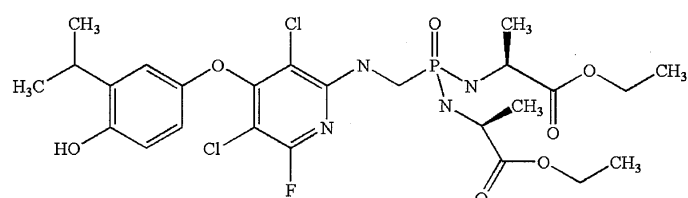
構造

化合物番号

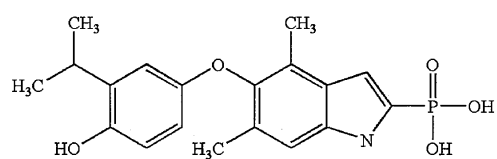


13-10

10

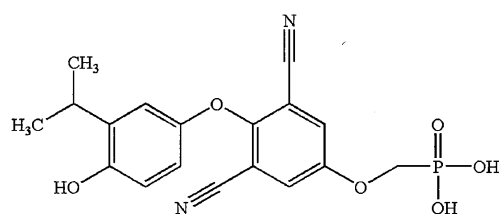


15-6

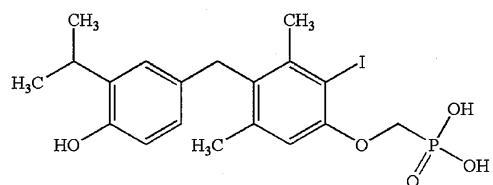


66

20

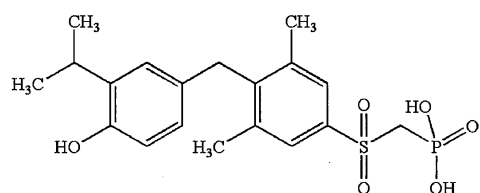


56



46

30



52

40

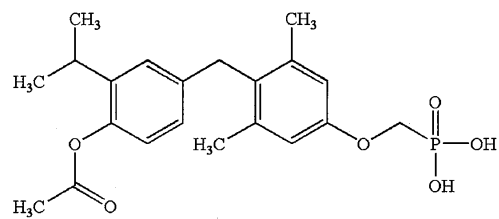
【 0 1 6 7 】

50

【表 1 U】

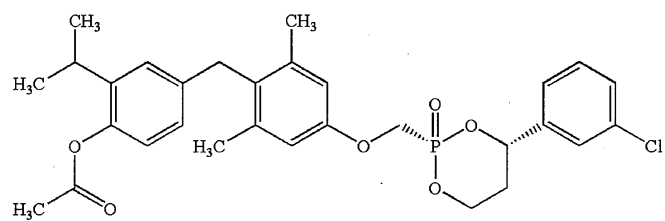
構造

化合物番号

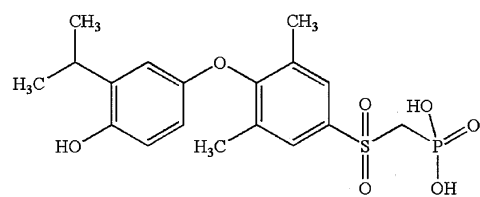


58

10

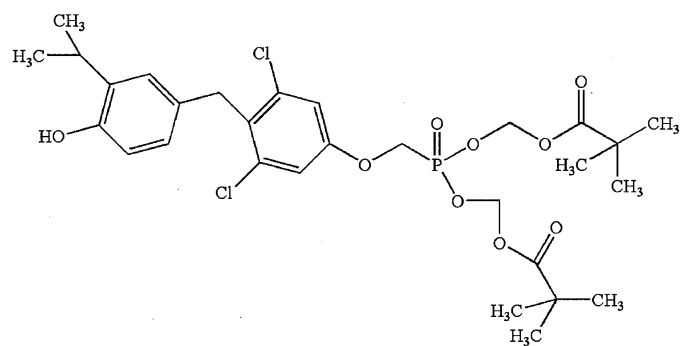


59



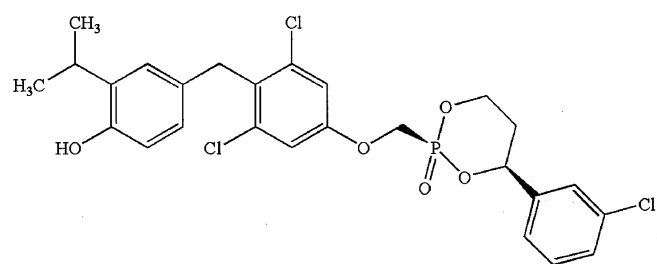
53

20



12-8

30



13-11

40

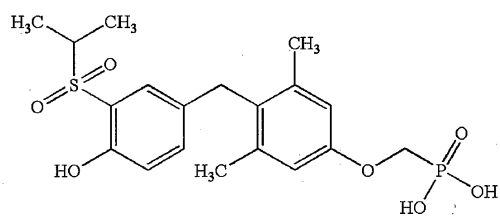
【 0 1 6 8 】

50

【表 1 V】

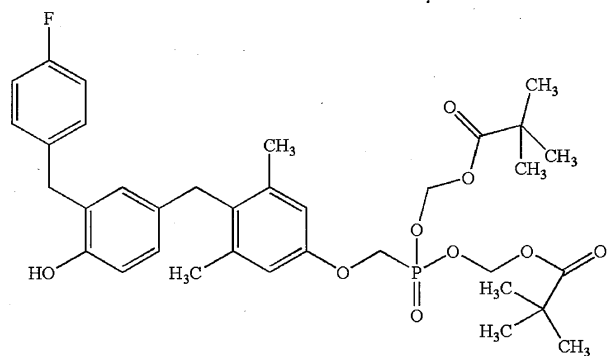
構造

化合物番号



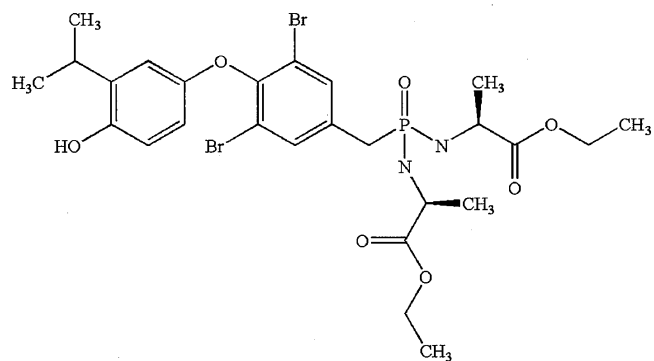
44

10



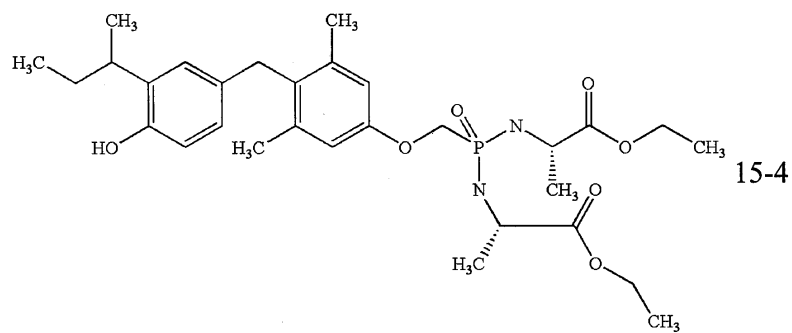
12-6

20



15-5

30



15-4

40

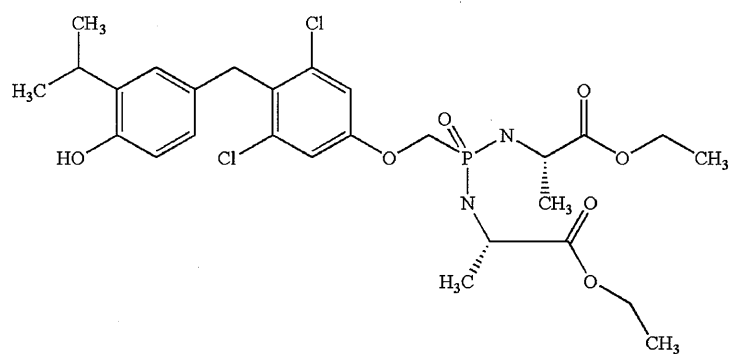
【 0 1 6 9 】

50

【表 1 W】

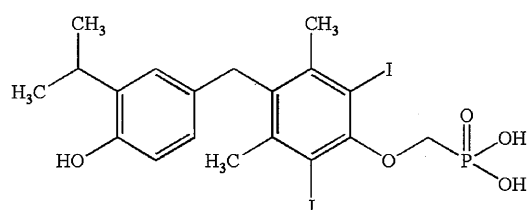
構造

化合物番号



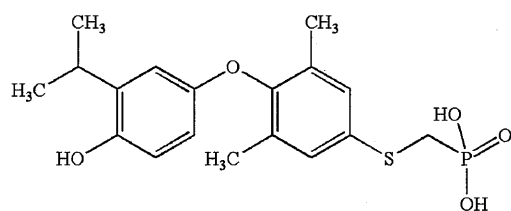
15-7

10

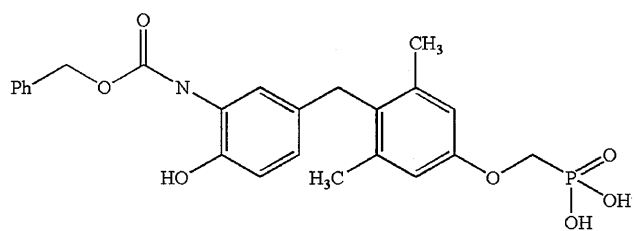


65-1

20

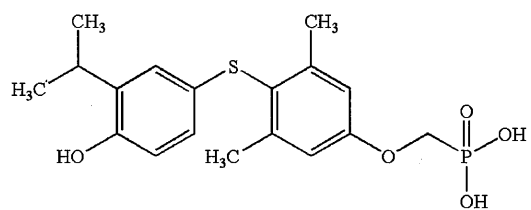


54



50

30



43

40

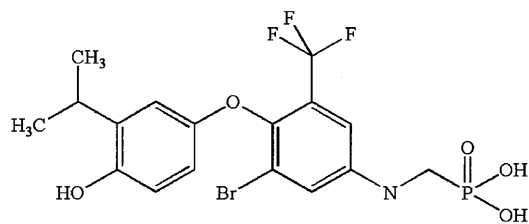
【0170】

50

【表 1 X】

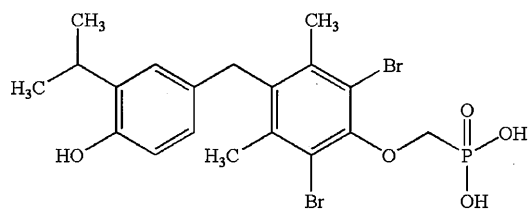
構造

化合物番号

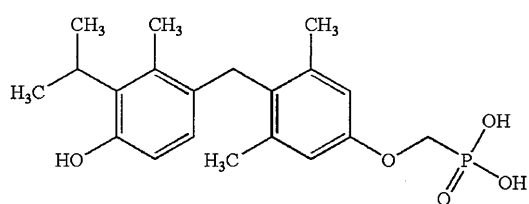


63

10

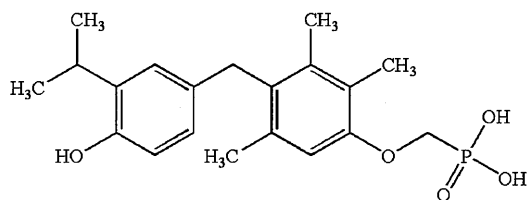


65-2

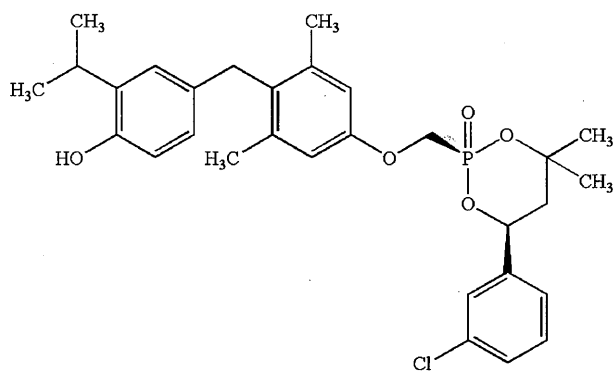


7-16

20



61



13-13-cis

30

40

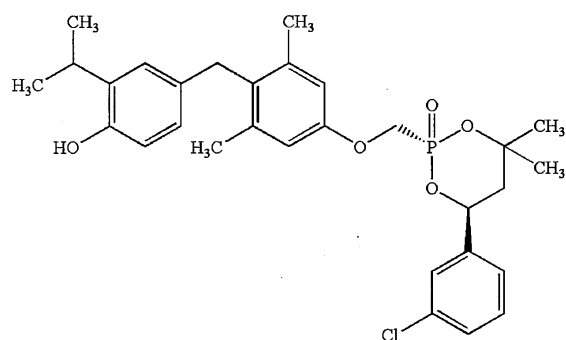
【0171】

50

【表 1 Y】

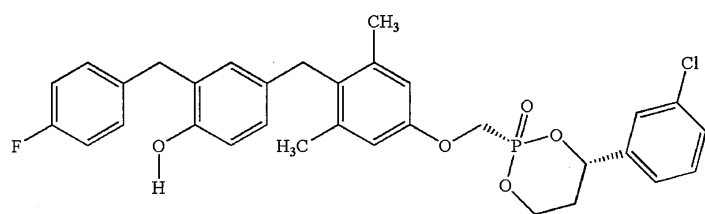
構造

化合物番号



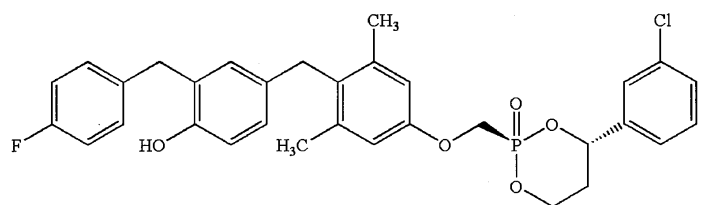
13-13-trans

10

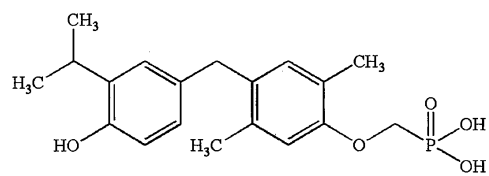


13-14-cis

20

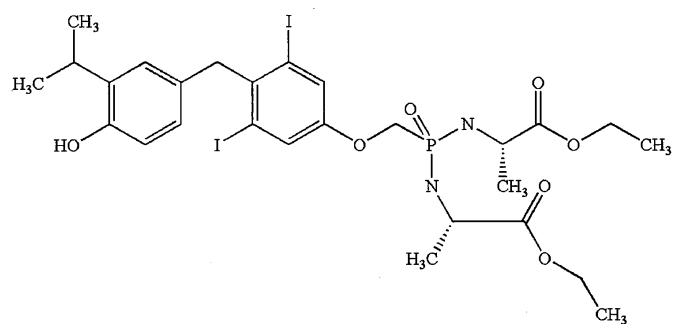


13-14-trans



7-17

30



15-8

40

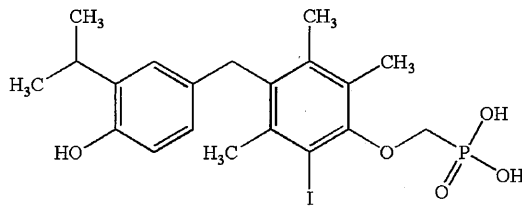
【0172】

50

【表 1 Z】

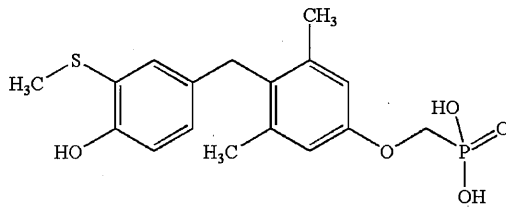
構造

化合物番号

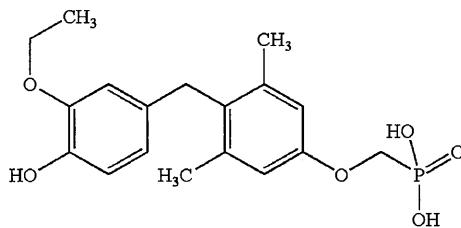


62

10



55



7-15

20

【0173】

又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0174】

上記の化合物は、全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,829,552号に記載されている方法を含めて、公知の方法に従って調製することができる。追加の甲状腺受容体アゴニストについては、米国特許第7,514,419号;米国特許出願公開第2009/002895号;米国特許出願公開第2010/0081634号;米国特許出願公開第2012/0046364号;及び国際公開第2011/038207号に記載されており、これらのすべては全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

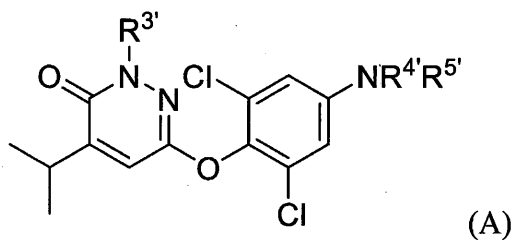
【0175】

一部の実施形態において、TR-βアゴニストは、式(A)の構造を有する化合物

【0176】

【化15】

40



(A)

50

【0177】

又はその薬学的に許容される塩である

[式中、

$R^{3'}$ は、H又は $CH_2R^{a'}$ であり、 $R^{a'}$ は、ヒドロキシル、O結合型アミノ酸、 $-OP(O)(OH)_2$ 又は $OC(O)R^{b'}$ であり、 $R^{b'}$ は、低級アルキル、アルコキシ、アルキル酸、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又は $-(CH_2)_{n'}$ -ヘテロアリールであり、 n' は、0又は1であり、

$R^{4'}$ はHであり、 $R^{5'}$ は、 CH_2COOH 、 $C(O)CO_2H$ 、又はそのエステル若しくはアミドであり、或いは $R^{4'}$ 及び $R^{5'}$ は一緒になって、 $-N=C(R^{c'})-C-(O)-NH-C(O)-$ であり、 $R^{c'}$ は、H又はシアノである]。

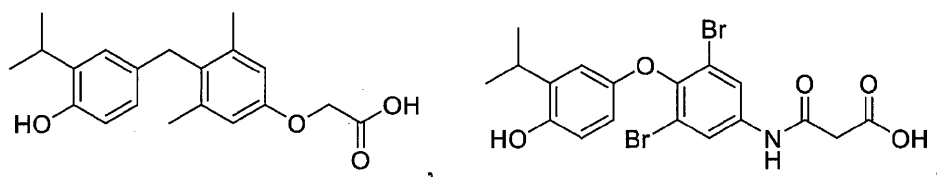
10

【0178】

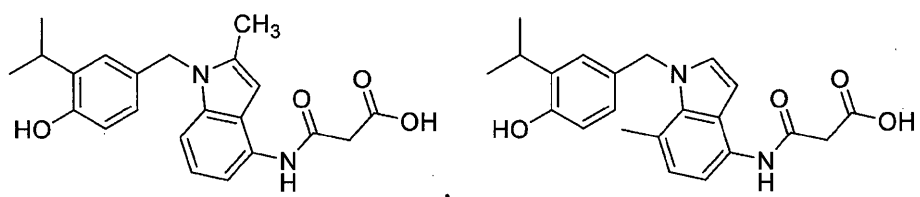
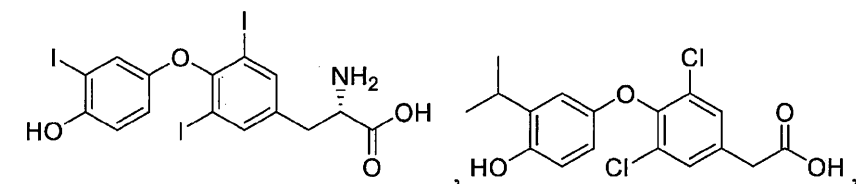
一部の実施形態において、TR-βアゴニストは、

【0179】

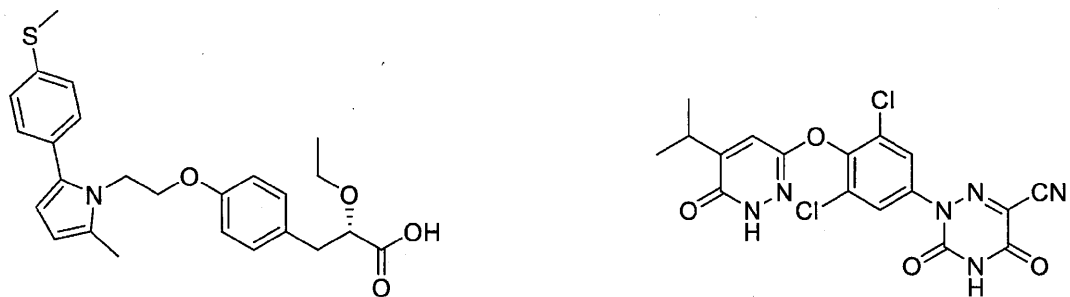
【化16】



20



30



40

【0180】

及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【0181】

第2の薬剤

本明細書に提示されるTR-βアゴニスト化合物は、1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせて投与され得る。一部の実施形態において、上記の化合物は、1種の第2の薬剤と組み

50

合わせて投与され得る。一部の実施形態において、上記の化合物は、2種の第2の薬剤と組み合わせて投与され得る。一部の実施形態において、上記の化合物は、3種以上の第2の薬剤と組み合わせて投与され得る。

【0182】

一部の実施形態において、本明細書に提示されるTR-βアゴニスト化合物は、1種又は複数の第2の薬剤と同時投与され得る。他の実施形態において、本開示の化合物は、1種又は複数の第2の薬剤と連続投与され得る。

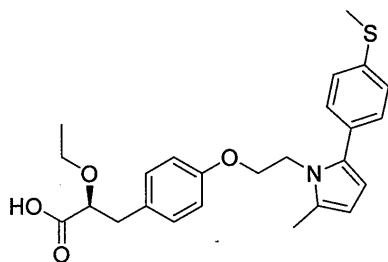
【0183】

一態様において、本明細書に提示されるTR-βアゴニスト化合物は、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)モジュレーターと組み合わせて投与され得る。PPARモジュレーターは、例えば対象におけるトリグリセリドレベル及び血糖レベルを低下させるために使用することができる医薬品化合物である。PPARモジュレーターは、PPARαモジュレーター、PPARγモジュレーター、又はPPARδアゴニストと分類され得る。一部の実施形態において、PPARモジュレーターは、

10

【0184】

【化17】



20

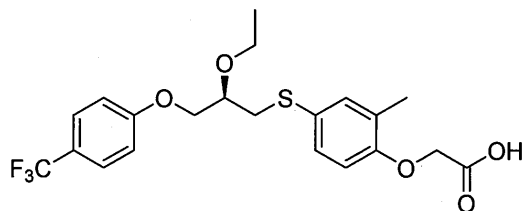
【0185】

とすることができる。一部の実施形態において、PPARモジュレーターは、

【0186】

30

【化18】



40

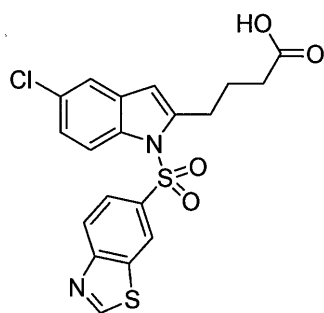
【0187】

とすることができる。一部の実施形態において、PPARモジュレーターは、

【0188】

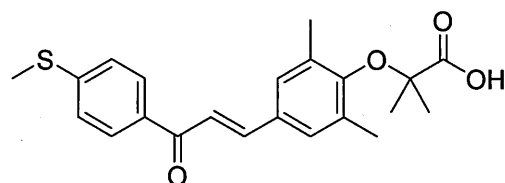
50

10



20

【化 20】



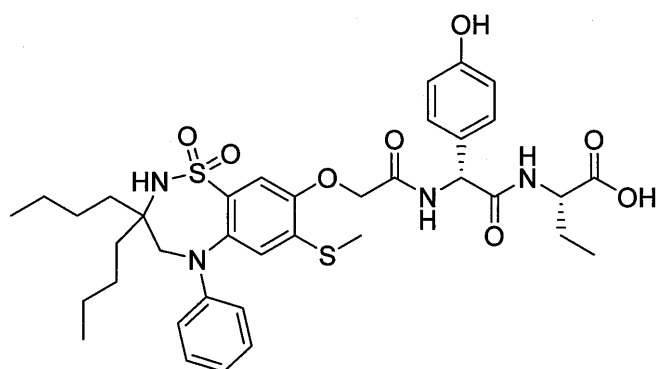
30

【 0 1 9 2 】

40

【 0 1 9 4 】

【化 2 1】



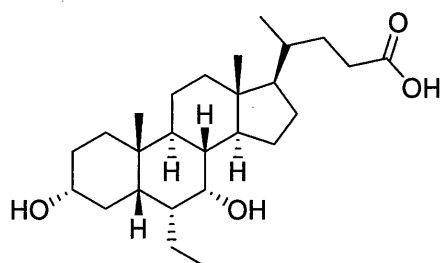
10

【0195】

とすることができる。一部の実施形態において、胆汁酸受容体モジュレーターは、

【0196】

【化 2 2】



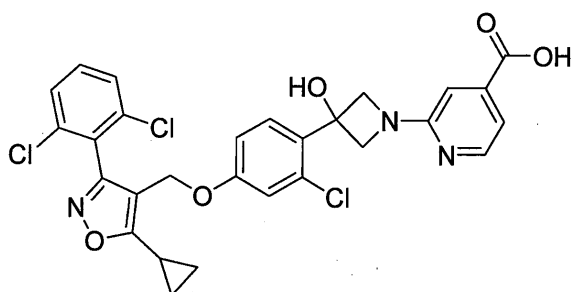
20

【0197】

とすることができる。一部の実施形態において、胆汁酸受容体モジュレーターは、

【0198】

【化 2 3】



40

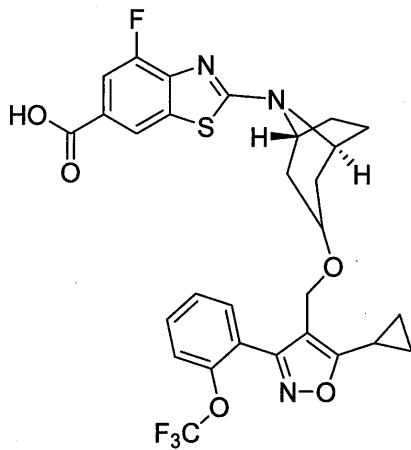
【0199】

とすることができる。一部の実施形態において、胆汁酸受容体モジュレーターは、

【0200】

50

【化 2 4】



10

【0201】

(トロピフェキソル)とすることができる。一部の実施形態において、胆汁酸モジュレーターは、上述のいずれかの薬学的に許容される塩又はプロドラッグとすることができる。

20

【0202】

一部の実施形態において、本明細書に提示されるTR- β アゴニスト化合物は、胆汁酸受容体モジュレーターと組み合わせて投与され得る。一部の実施形態において、胆汁酸受容体モジュレーターは、FXRアゴニスト、FXRアンタゴニスト、TGRアゴニスト、及びFXR/TGRデュアルアゴニストからなる群から選択され得る。一部の実施形態において、胆汁酸受容体モジュレーターは、

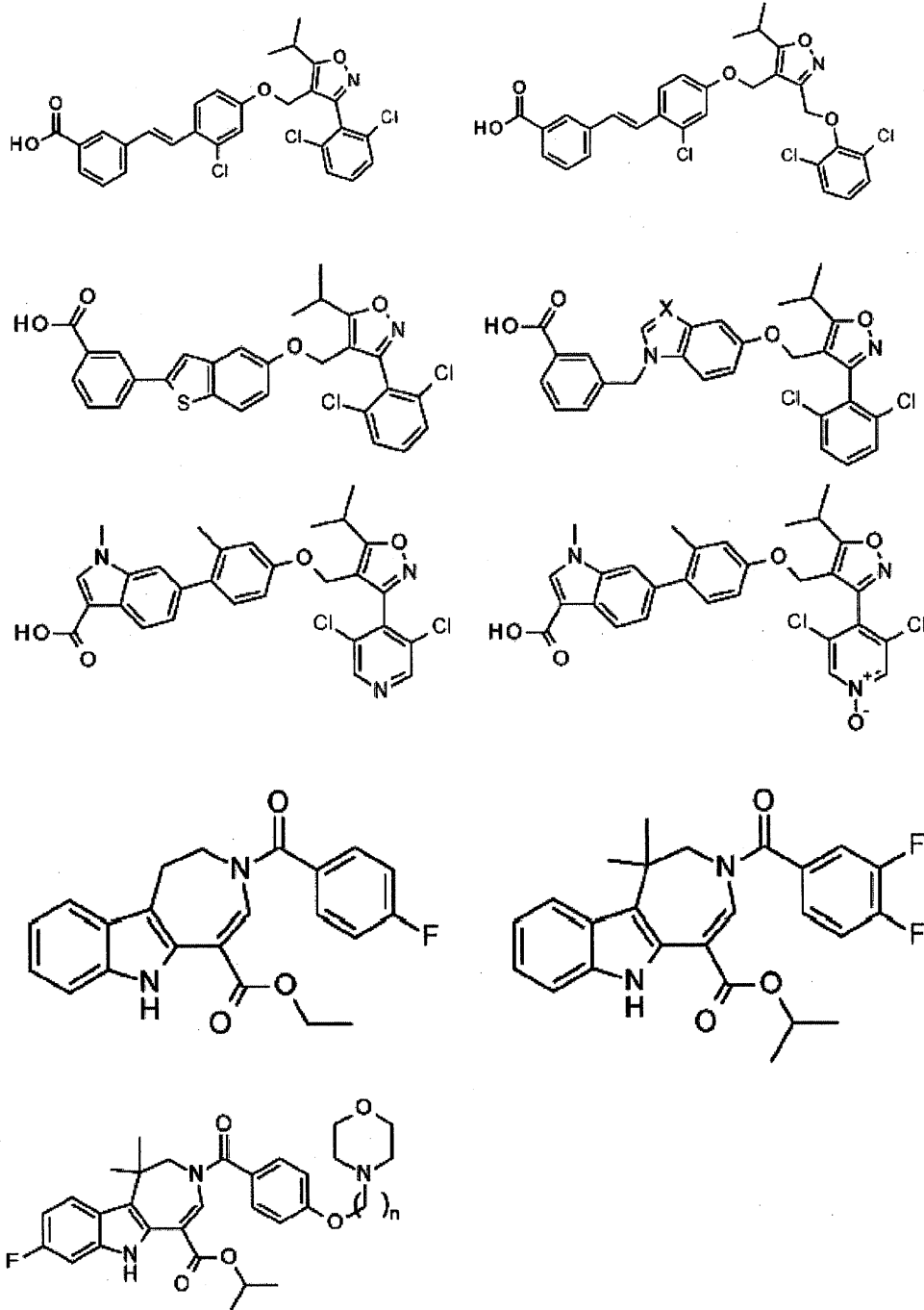
【0203】

30

40

50

【化 2 5】



10

20

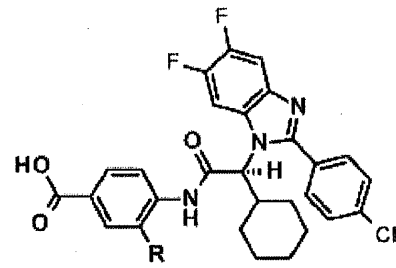
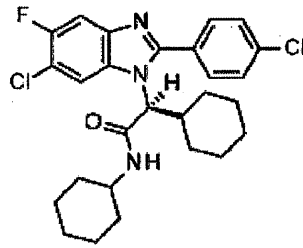
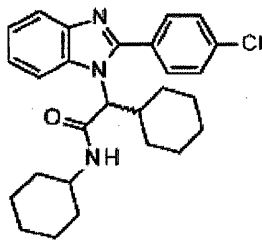
30

40

【0204】
 (ここで、nは、2又は3である)、
 【0205】

50

【化 2 6】



10

【 0 2 0 6】

(ここで、Rは、H又はFである)、

【 0 2 0 7】

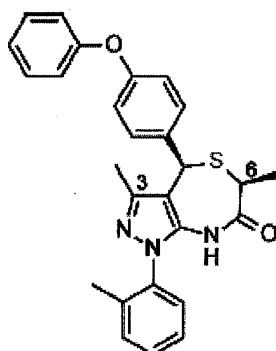
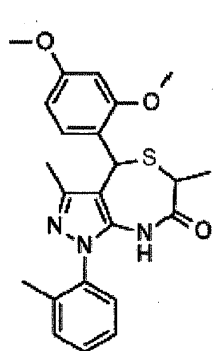
20

30

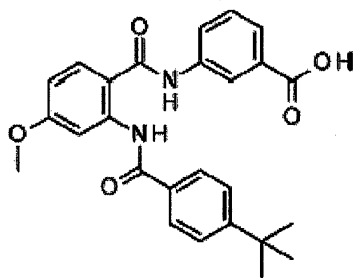
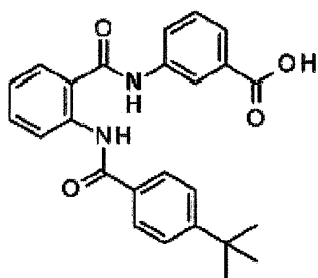
40

50

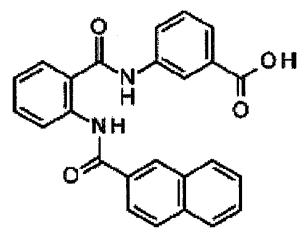
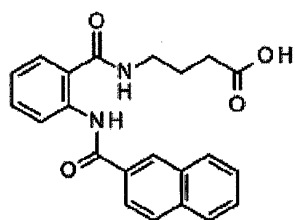
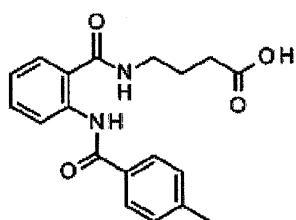
【化 2 7】



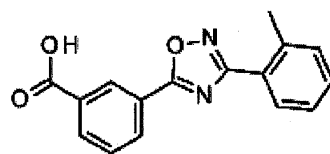
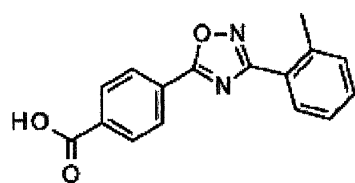
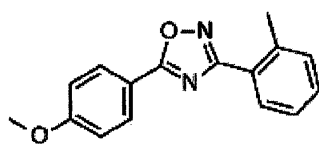
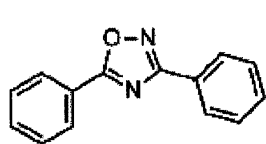
10



20

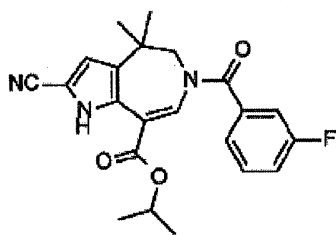
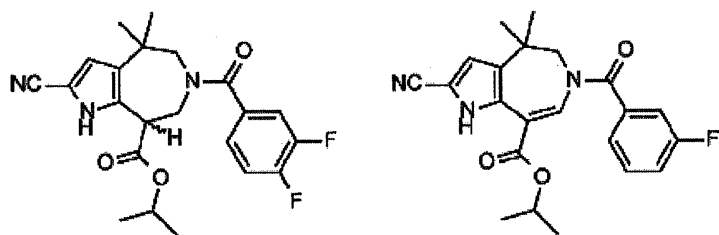


30

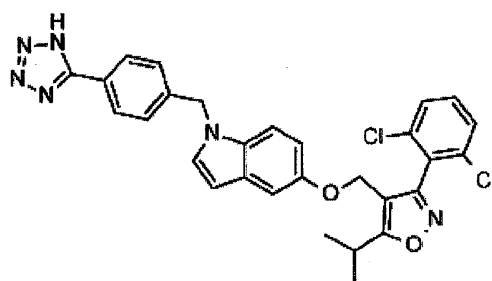
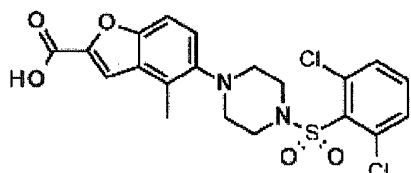


40

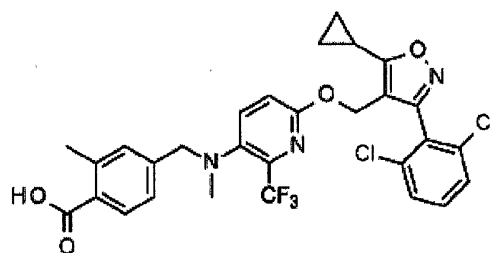
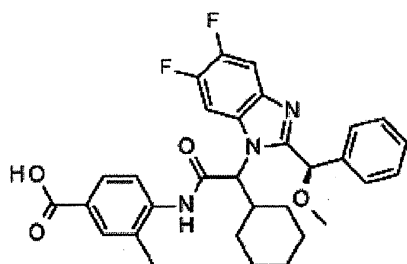
50



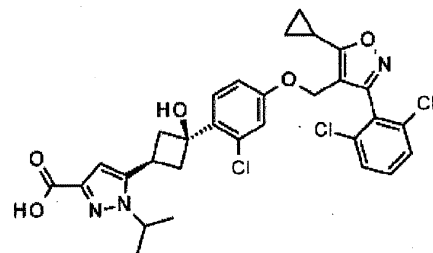
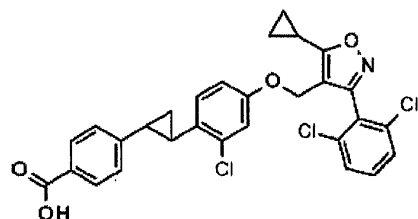
10



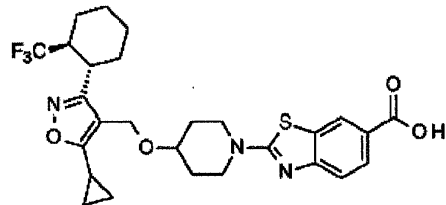
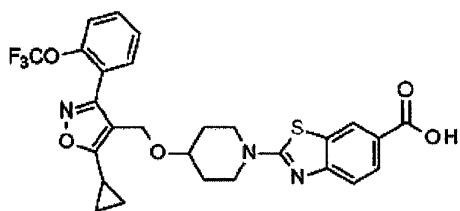
20



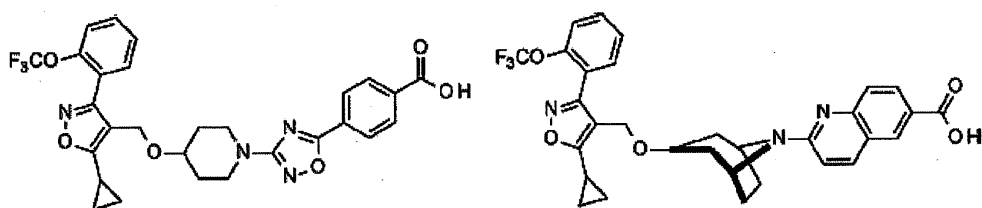
30



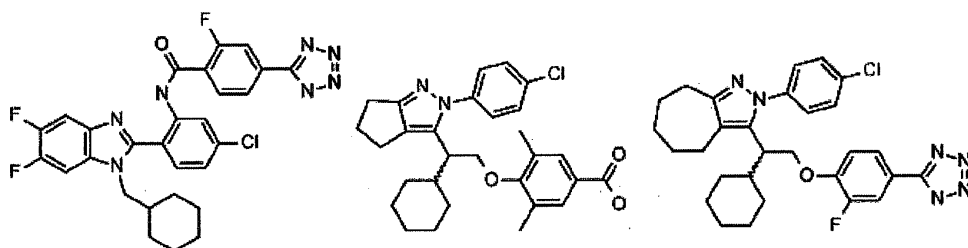
40



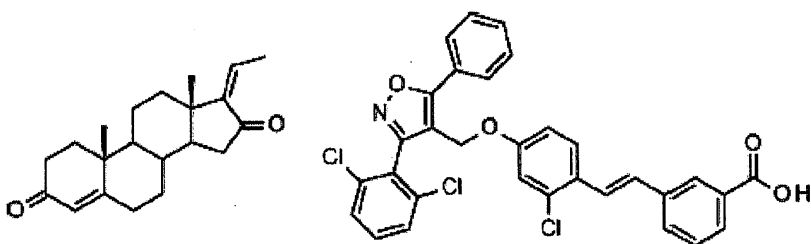
50



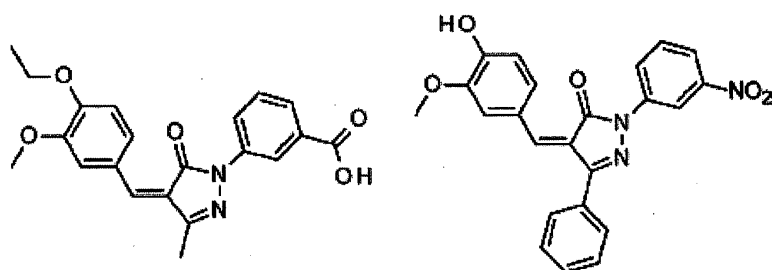
10



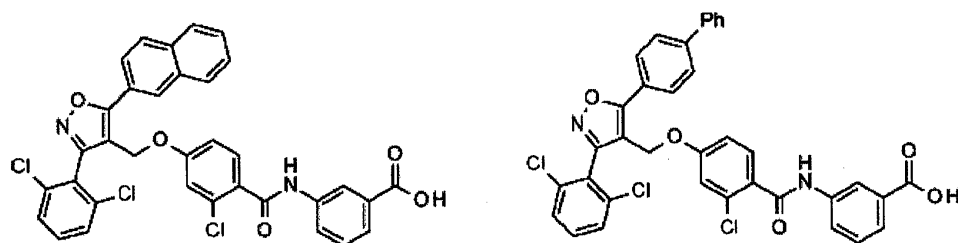
20



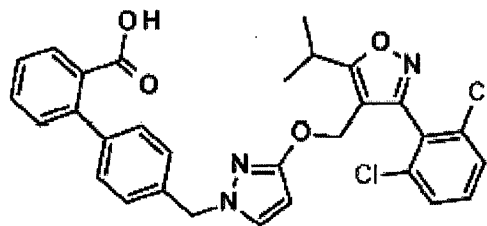
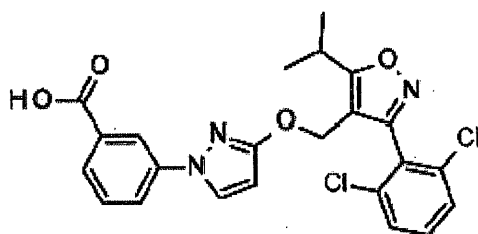
30



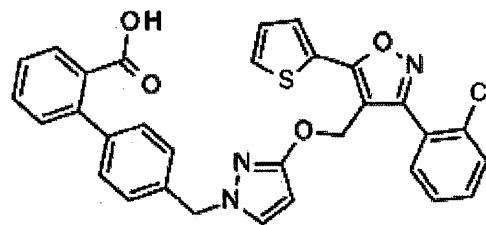
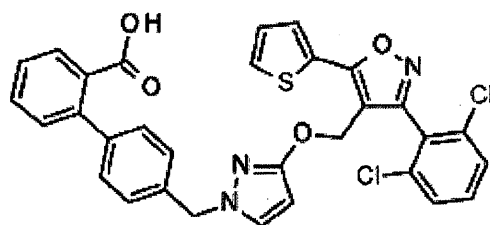
40



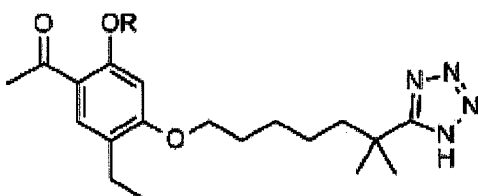
50



10



20



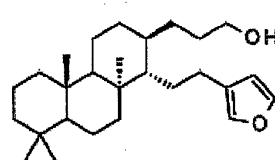
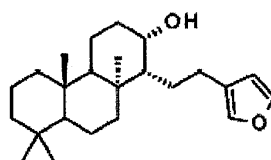
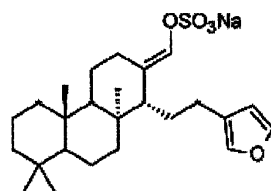
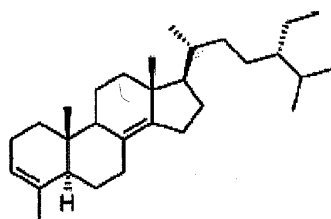
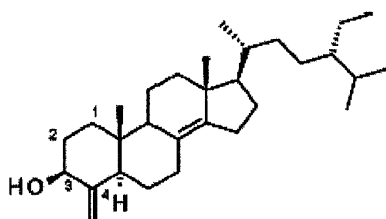
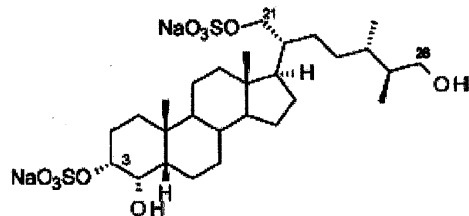
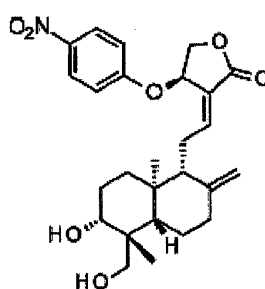
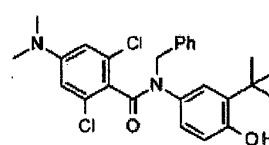
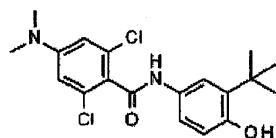
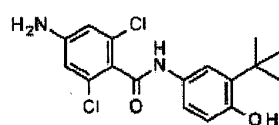
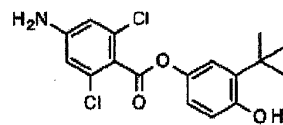
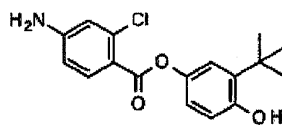
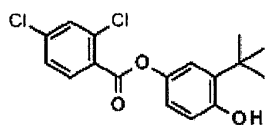
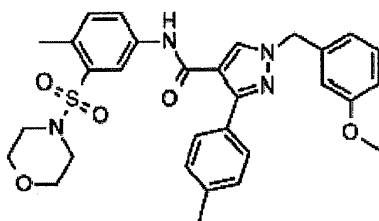
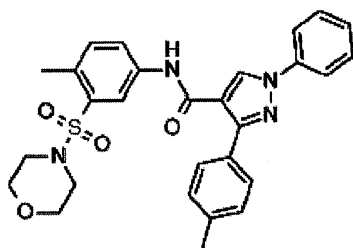
【 0 2 0 8 】
 (ここで、Rは、H又はベンジルである)、
 【 0 2 0 9 】

30

40

50

【化 2 8】



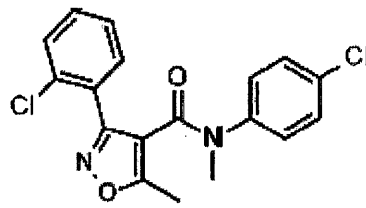
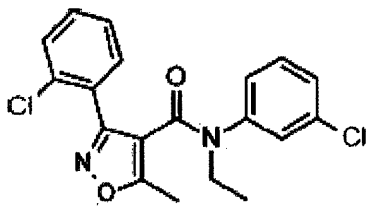
10

20

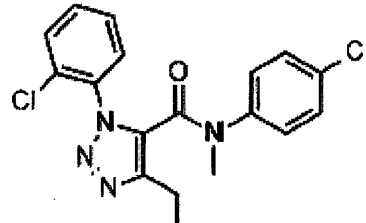
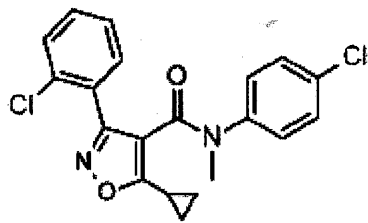
30

40

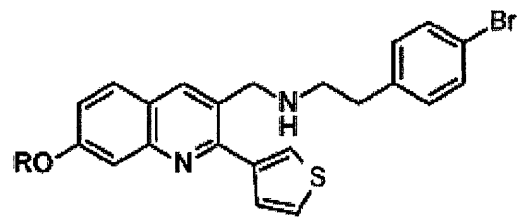
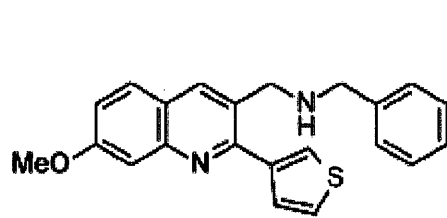
50



10



20



30

40

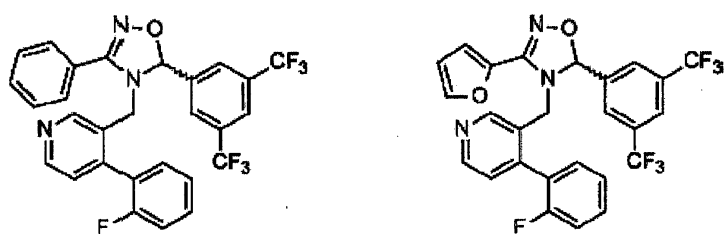
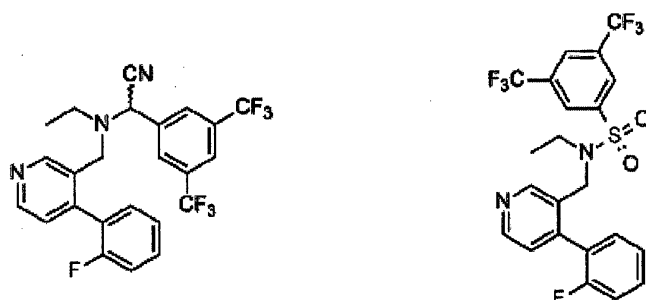
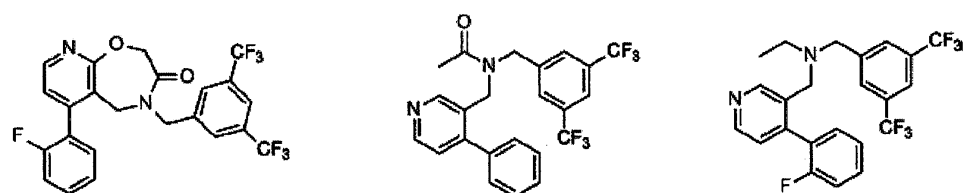
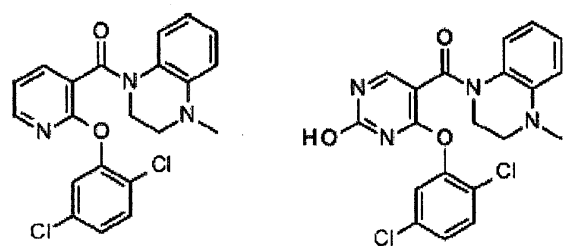
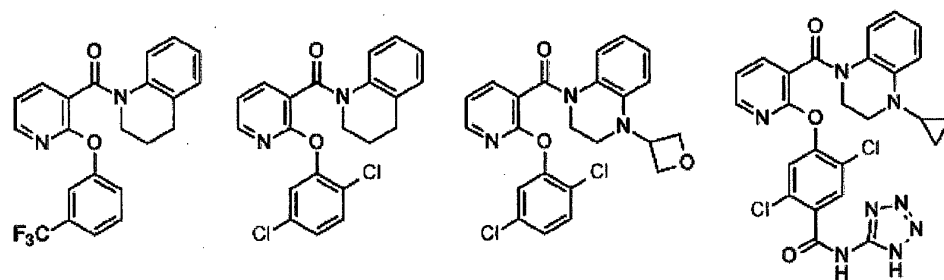
50

【 0 2 1 0 】

(ここで、Rは、H又はメチルであり、

【 0 2 1 1 】

【化 2 9】



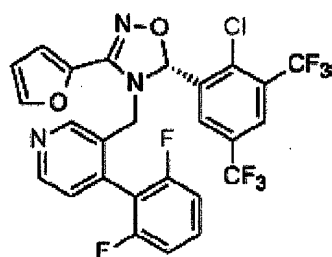
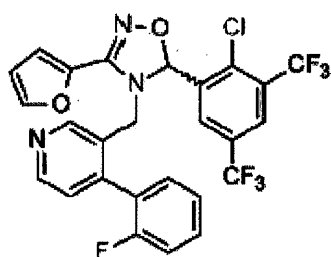
10

20

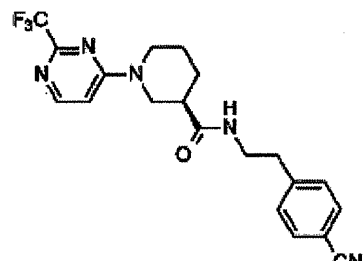
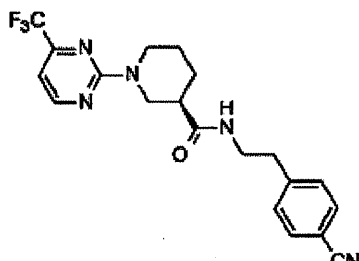
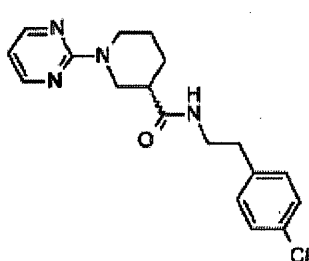
30

40

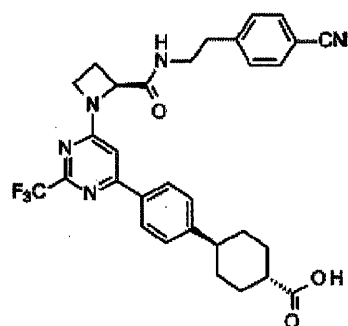
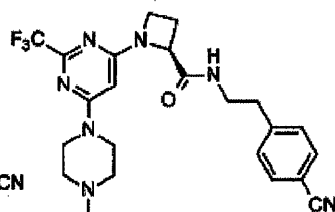
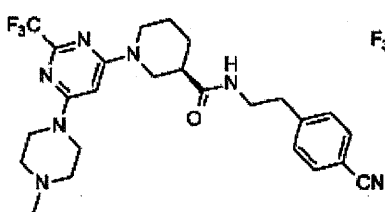
50



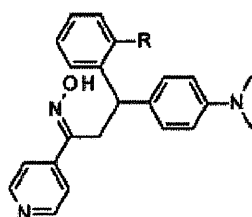
10



20



30

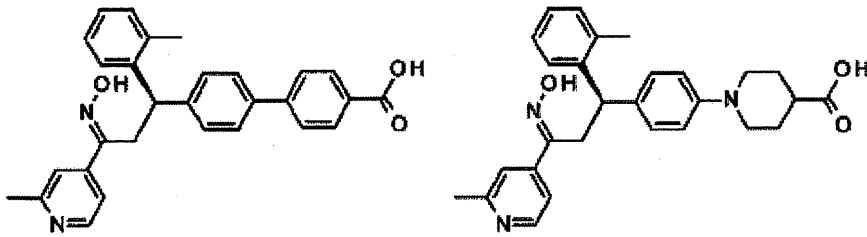


【0212】
 (ここで、Rは、H又はメチルである)、
 【0213】

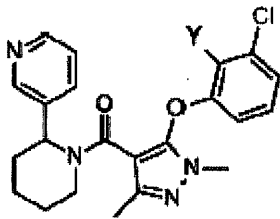
40

50

【化 3 0】



10



20

【 0 2 1 4】

(ここで、Yは、F又はClである)、

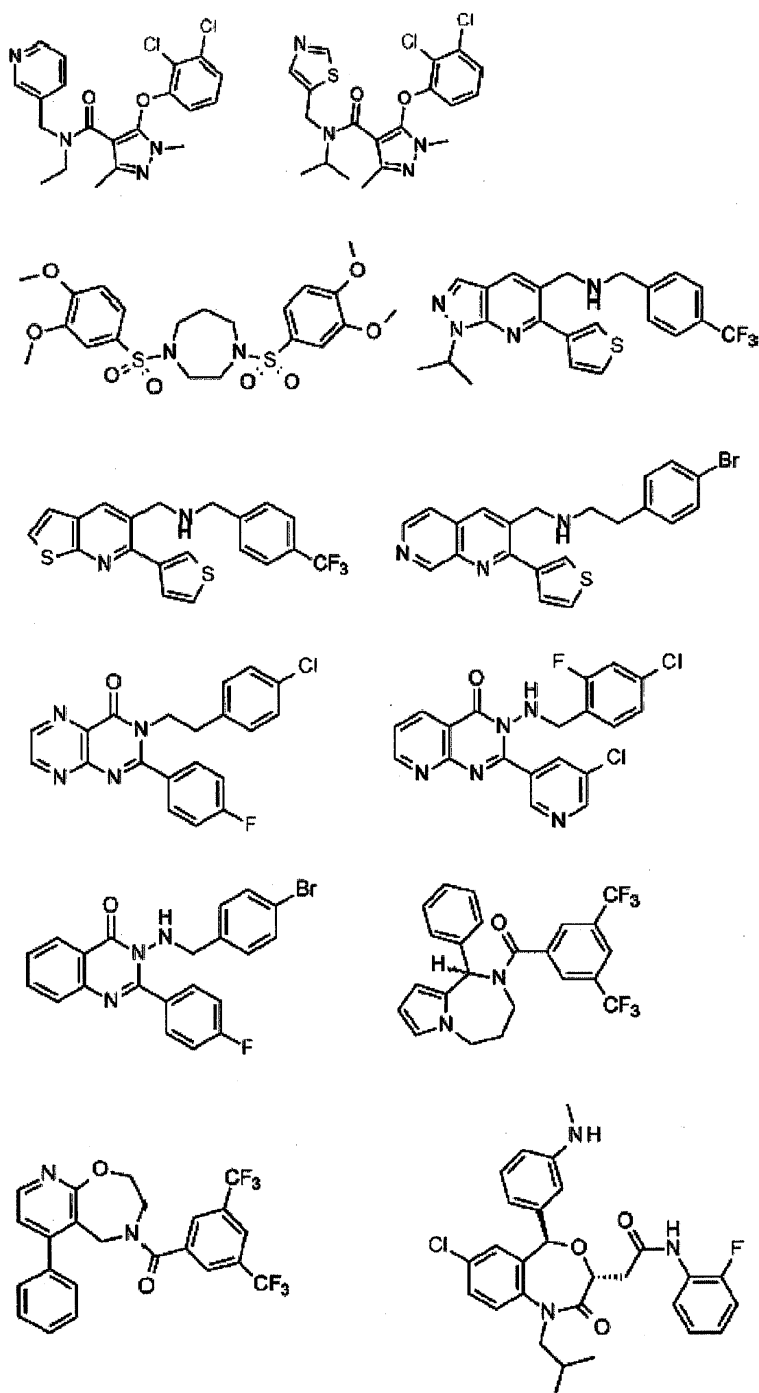
【 0 2 1 5】

30

40

50

【化 3 1】



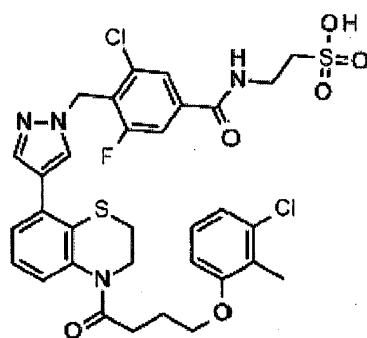
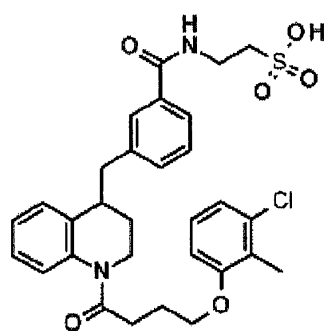
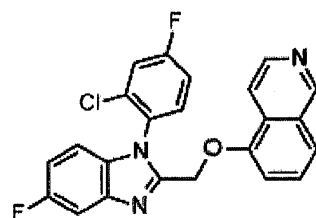
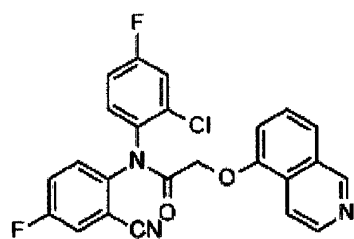
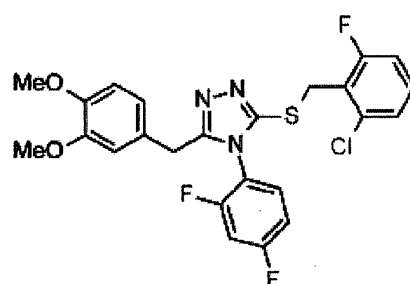
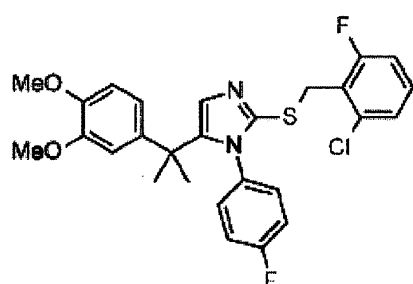
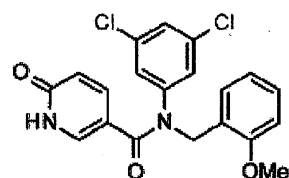
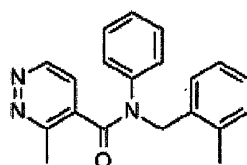
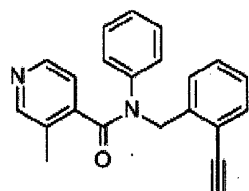
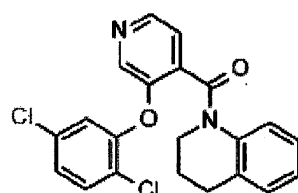
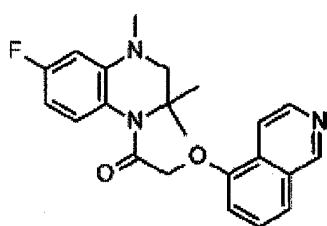
10

20

30

40

50



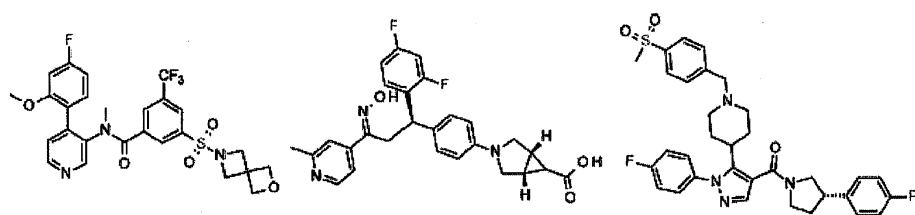
10

20

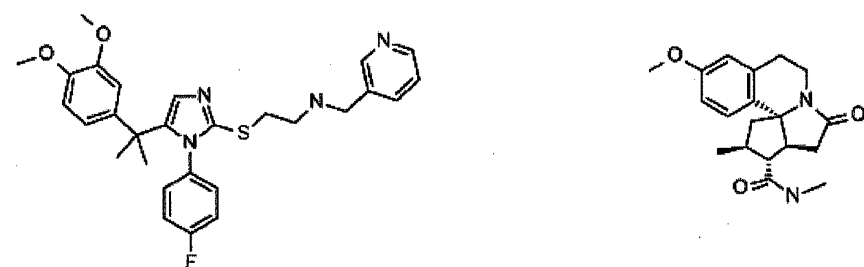
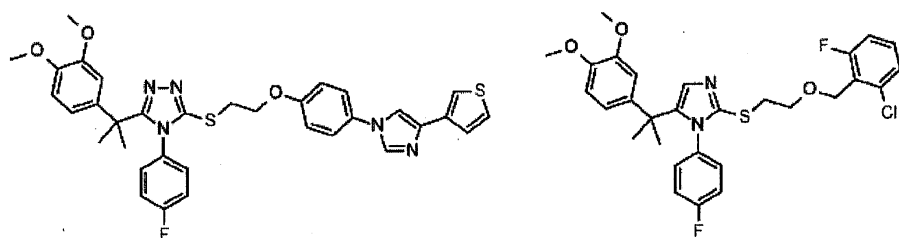
30

40

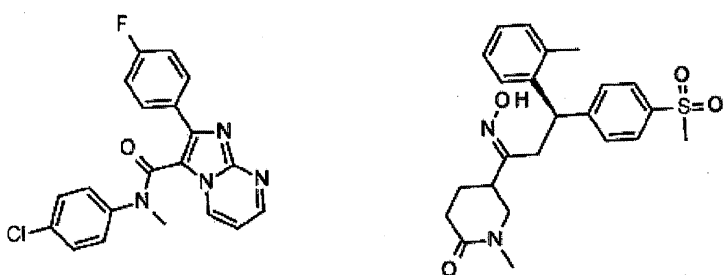
50



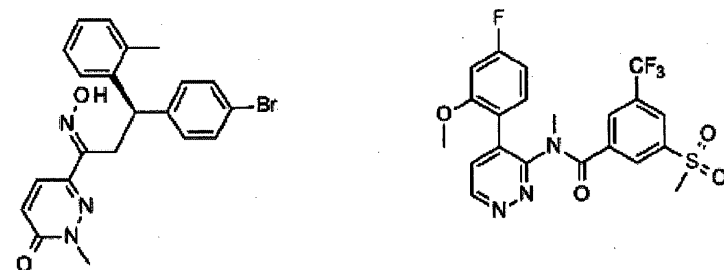
10



20

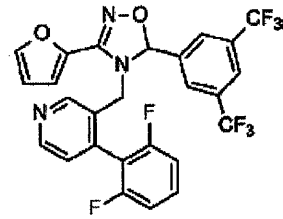
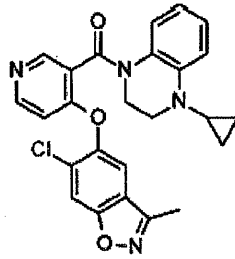
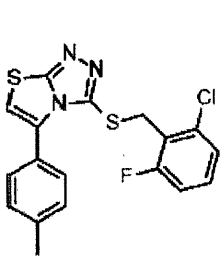


30

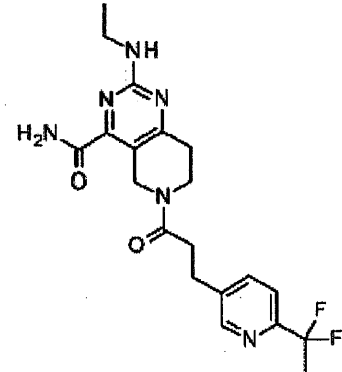
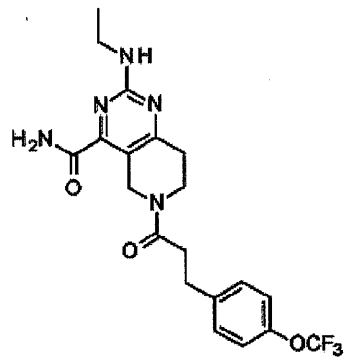
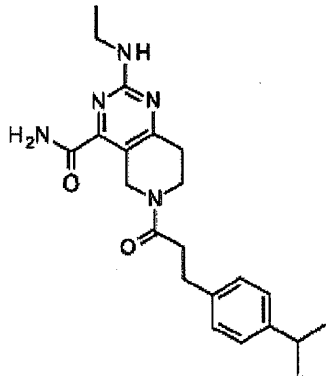


40

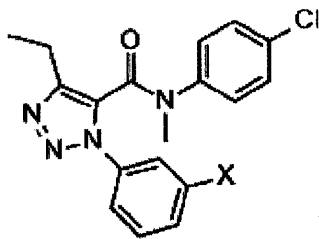
50



10



20



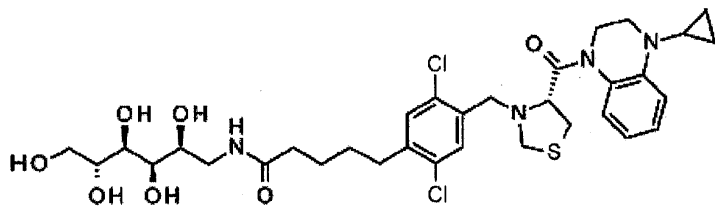
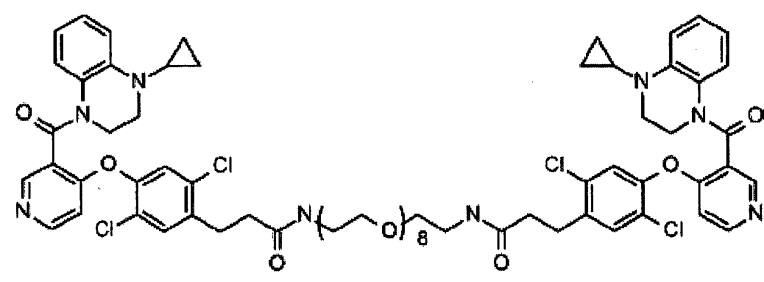
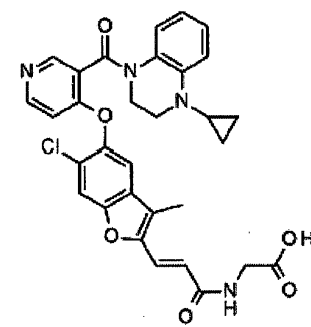
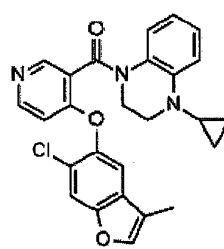
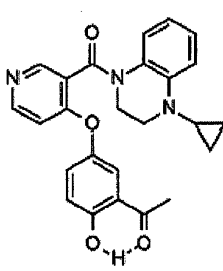
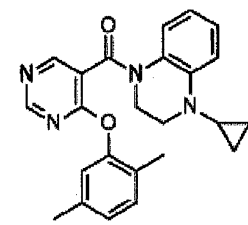
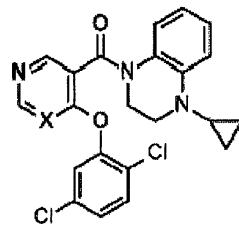
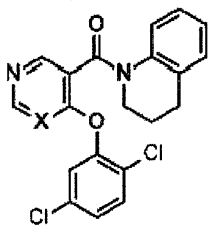
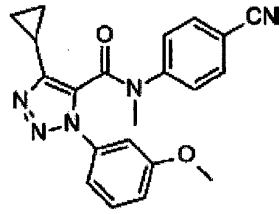
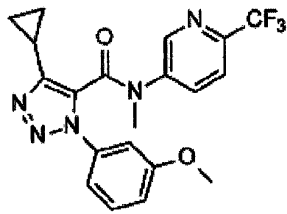
30

【 0 2 1 6 】
 (ここで、Xは、H又はOMeである)、
 【 0 2 1 7 】

40

50

【化 3 2】



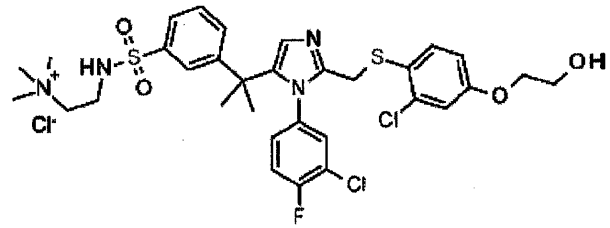
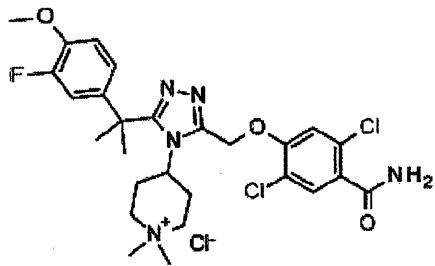
10

20

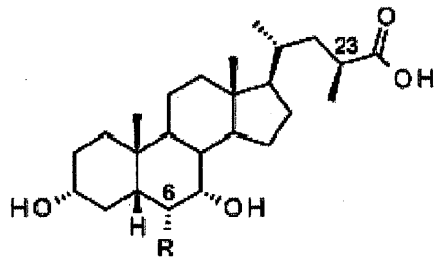
30

40

50

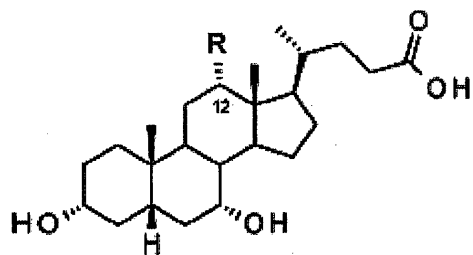


10



20

【0218】
 (ここで、Rは、H又はエチルである)、
 【0219】
 【化33】



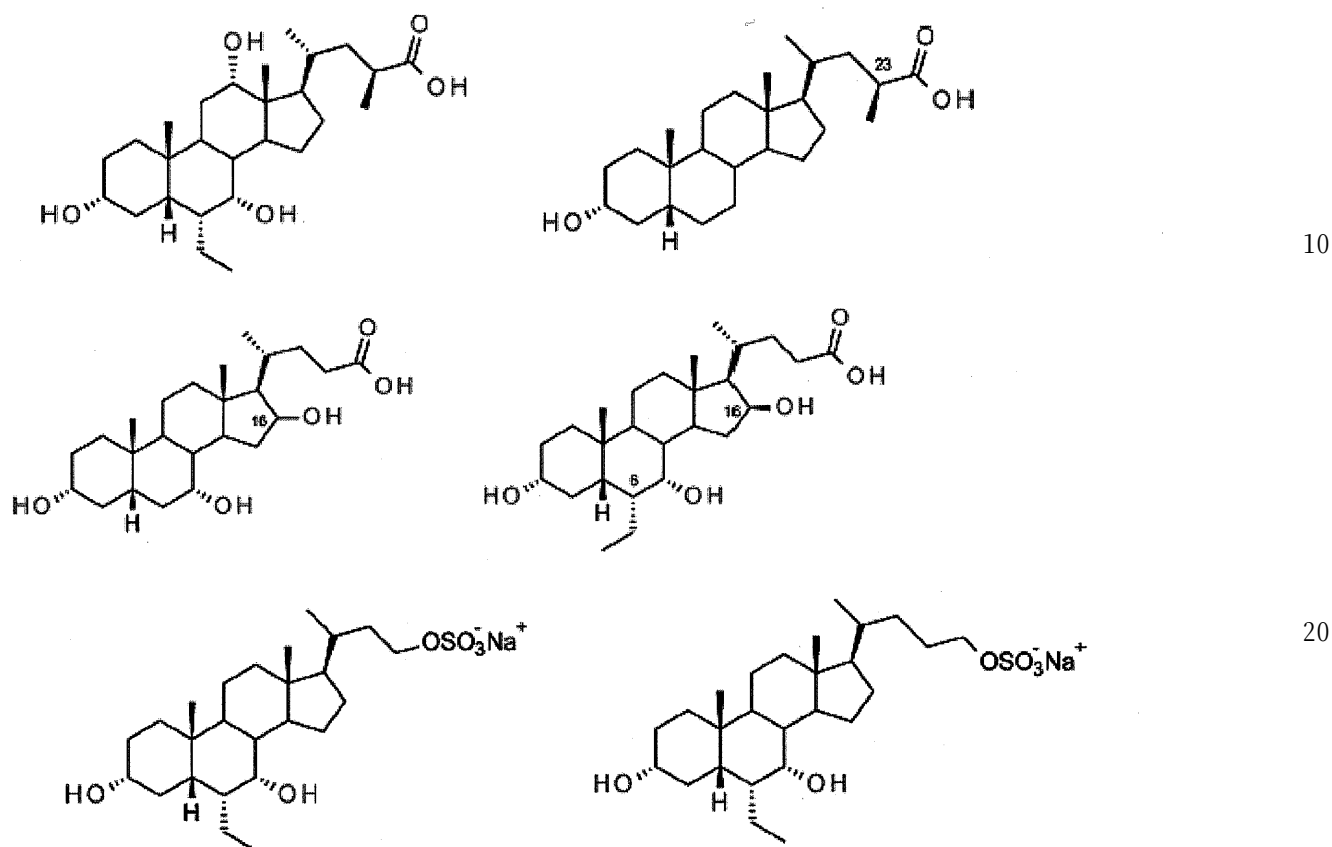
30

【0220】
 (ここで、Rは、H又はOHである)、
 【0221】

40

50

【化 3 4】



【0222】

から選択される化合物又は上述のいずれかの薬学的に許容される塩を含めて、全体が参照により本明細書に組み込まれるXu、J. Med. Chem.、2016、59、6553～6579頁に開示された化合物から選択され得る。

【0223】

一部の実施形態において、本明細書に提示されるTR- β アゴニスト化合物は、抗炎症化合物と組み合わせて投与され得る。一部の実施形態において、抗炎症化合物は、

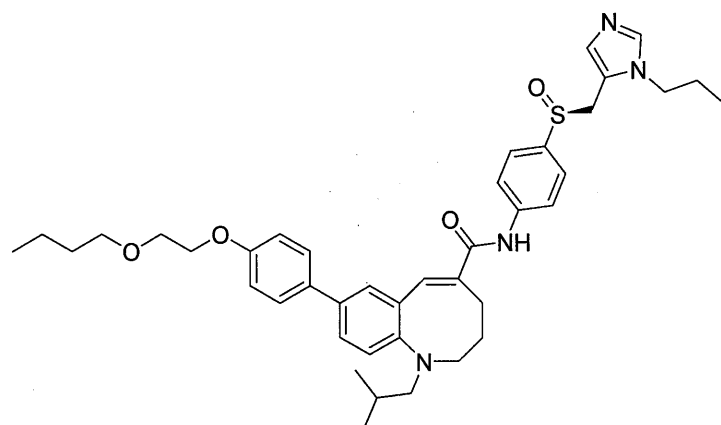
【0224】

30

40

50

【化 3 5】



10

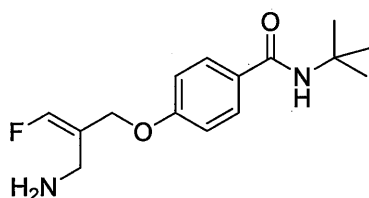
【0 2 2 5】

とすることができる。一部の実施形態において、抗炎症化合物は、

【0 2 2 6】

20

【化 3 6】



30

【0 2 2 7】

とすることができる。一部の実施形態において、抗炎症化合物は、ポリクロナール又はモノクロナール抗LPS免疫グロブリンとすることができる。一部の実施形態において、抗LPS免疫グロブリンはIMM-124Eとすることができる。一部の実施形態において、抗炎症化合物は、上述のいずれかの薬学的に許容される塩又はプロドラッグとすることができる。

【0 2 2 8】

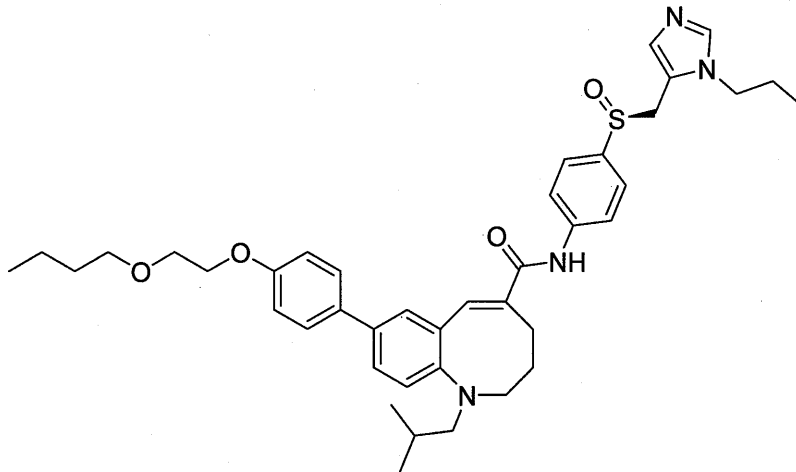
一部の実施形態において、第2の薬剤は、抗線維化化合物とすることができる。一部の実施形態において、抗線維化化合物は、

40

【0 2 2 9】

50

【化 3 7】



10

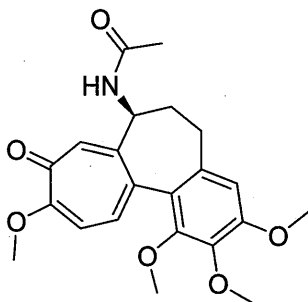
【0 2 3 0】

とすることができる。一部の実施形態において、抗線維化化合物は、

20

【0 2 3 1】

【化 3 8】



30

【0 2 3 2】

とすることができる。一部の実施形態において、抗線維化化合物は、上述のいずれかの薬学的に許容される塩又はプロドラッグとすることができる。

【0 2 3 3】

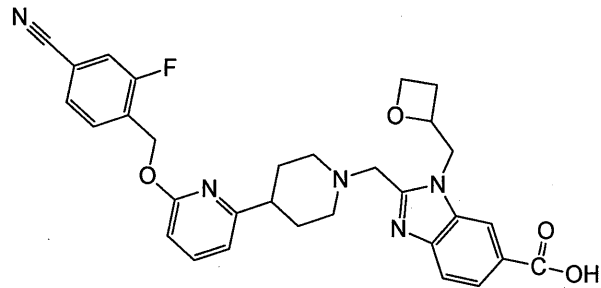
一部の実施形態において、本明細書に提示されるTR-βアゴニスト化合物は、GLP-1アゴニストと組み合わせて投与され得る。GLP-1は、例えば対象における2型糖尿病を処置するために使用することができる医薬品化合物である。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストはデュラグルチドとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストはエキセナチドとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストはリラグルチドとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストはアルビグルチドとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストはリキシセナチドとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストはセマグルチドとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストはインスリングルラルギンとすることができる。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストは、

40

【0 2 3 4】

50

【化 3 9】



10

【0 2 3 5】

(PF06882961)である。一部の実施形態において、GLP-1アゴニストは、上述のいずれかの薬学的に許容される塩又はプロドラッグとすることができる。

【0 2 3 6】

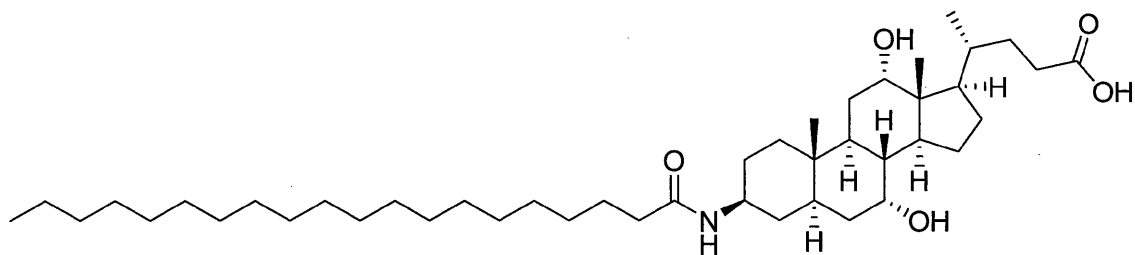
一部の実施形態において、本明細書に提示されるTR- β アゴニスト化合物は、GLP-1代謝モジュレーターと組み合わせて投与され得る。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは甲状腺ホルモン受容体アゴニストとすることができる。他の実施形態において、代謝モジュレーターは選択的アンドロゲン受容体モジュレーターとすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターはミトコンドリア膜輸送タンパク質モジュレーターとすることができる。他の実施形態において、代謝モジュレーターは選択的エストロゲン受容体モジュレーターとすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターはステアロイル-CoA不飽和化酵素1(SCD1)インヒビターとすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターはジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)インヒビターとすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは、ナトリウム・グルコース共輸送体1及び/又は2のインヒビター(SGLT1、SGLT2、又はSGLT1/SGLT2二重インヒビター)とすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは、組換え線維芽細胞増殖因子19(FGF19)若しくは改変類似体、又は組換え線維芽細胞増殖因子21(FGF21)若しくはそのPEG化変異体とすることができる。一部の

20

30

【0 2 3 7】

【化 4 0】



40

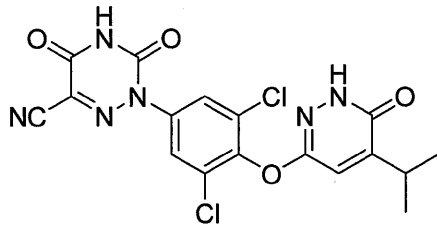
【0 2 3 8】

とすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは、

【0 2 3 9】

50

【化 4 1】



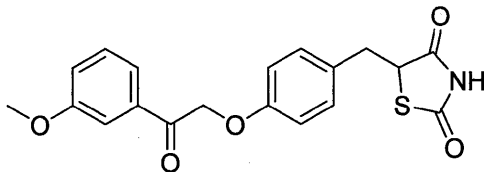
10

【0 2 4 0】

とすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは、

【0 2 4 1】

【化 4 2】



20

【0 2 4 2】

とすることができる。一部の実施形態において、代謝モジュレーターは、上述のいずれかの薬学的に許容される塩又はプロドラッグとすることができる。

【0 2 4 3】

一部の実施形態において、本明細書に提示されるTR- β アゴニスト化合物は、魚油誘導体と組み合わせて投与され得る。魚油は、末端メチル基から原子3個離れている二重結合を特徴とする多価不飽和脂肪酸(PUFA)である ω -3-脂肪酸を含有する。それらは、自然界に広く分布し、ヒトの食餌及びヒトの生理において、特に脂質代謝に関連して重要な役割を果たす。一部の実施形態において、魚油誘導体は ω -3-脂肪酸アルキルエステルとすることができる。例えば、魚油誘導体は、 ω -3-脂肪酸メチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、又はイソプロピルエステルとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体は ω -3-脂肪酸トリグリセリドとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチル(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-エイコサ-5,8,11,14,17-ペンタエノエートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチル(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエノエートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチル(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサペンタエノエートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチルヘキサデカトリエノエートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体は α -リノレン酸エチルエステルとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチル(6Z,9Z,12Z,15Z)-6,9,12,15-オクタデカテトラエノエートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチルエイコサトリエノエートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチルエイコサテトラエノエートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチルヘンエイコサペンタエノエートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチルヘンエ

30

40

50

イコサペンタエノエートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はエチルテトラコサペンタエノエートとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体はニシン酸エチルエステルとすることができる。一部の実施形態において、魚油誘導体は、上述のいずれかの薬学的に許容される塩又はプロドラッグとすることができる。

【0244】

医薬組成物

上記のTR- β アゴニスト化合物及び/又は上記の第2の薬剤は、本明細書に記載されている病態の処置における使用のための医薬組成物に製剤化され得る。参照によりそれ全体が本明細書に組み込まれるRemington's The Science and Practice of Pharmacy、第21版、Lippincott Williams & Wilkins (2005)に開示されているもの等、標準的な医薬製剤技法が使用される。したがって、一部の実施形態としては、以下を含む医薬組成物が挙げられる：(a)本明細書に記載されている化合物又はその薬学的に許容される塩の安全及び治療的に有効な量；及び(b)薬学的に許容される担体、希釈液、賦形剤又はその組合せ。

【0245】

一部の実施形態において、本明細書に記載されているTR- β アゴニスト化合物及び本明細書に記載されている第2の薬剤は、本明細書に記載されている病態の処置における使用のための単一の医薬組成物に製剤化され得る。一部の実施形態において、本明細書に記載されているTR- β アゴニスト化合物を含む製剤は、本明細書に記載されている1種若しくは複数の第2の薬剤又は本明細書に記載されている1種若しくは複数の第2の薬剤を含む医薬組成物と組み合わせて投与され得る。

【0246】

「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、ありとあらゆる溶媒、希釈剤、乳化剤、結合剤、緩衝剤、分散媒、コーティング剤、抗細菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤等、又は医薬品製剤を調製する際に有用であることが当業者に公知であるような他のいかなる化合物をも含む。そのような媒体及び作用剤の薬学的に活性な物質のための使用は、当技術分野において周知である。いずれか通常の媒体又は作用剤が活性成分と非相溶である場合を除いて、治療組成物におけるその使用が熟考される。補助的活性成分を組成物に組み込むこともできる。加えて、当技術分野において共通して使用されるような様々なアジュバントが含まれ得る。上記その他のそのような化合物については、文献、例えばMerck Index、Merck & Company社、Rahway, NJに記載されている。医薬組成物における様々な成分の包含についての考慮は、例えば、Gilmanら(編集)(1990)；Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Pergamon Pressに記載されている。

【0247】

薬学的に許容される担体又はその成分として役立つことができる物質の一部の例は、糖、例えばラクトース、グルコース及びスクロース；デンプン、例えばコーンスターチ及びバレイショデンプン；セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びメチルセルロース；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；固体潤滑剤、例えばステアリン酸及びステアリン酸マグネシウム；硫酸カルシウム；植物油、例えば落花生油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、及びテオブロマの油；ポリオール、例えばプロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール；アルギン酸；乳化剤、例えばツイーン；湿潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム；着色剤；香味剤；錠剤化剤、安定剤；抗酸化剤；保存料；ピロゲンフリー水；等張生理食塩水；並びにリン酸緩衝溶液である。

【0248】

対象化合物と併せて使用される薬学的に許容される担体の選択は、化合物が投与されるやり方によって決定される。

【0249】

本明細書に記載されている組成物は、好ましくは、単位剤形で提供される。本明細書で使

10

20

30

40

50

用される場合、「単位剤形」は、良好な医療実践に従って、単一用量で、対象への投与に
適当である化合物の量を含有する組成物である。単一又は単位剤形の調製は、しかしなが
ら、剤形が1日当たり1回又は1治療クール当たり1回投与されることを含意していない。
単位剤形は、単回1日用量、又は1日用量を完了するためにいくつかの単位剤形が1日に
わたって投与される小部分用量を含むことができる。本開示によれば、単位剤形は、1日
1回の頻度より多く又は少なく与えることができ、1クールの治療において1回より多く
投与され得る。そのような剤形は、経口、非経口投与を含めて、それらの製剤を損なわな
いかなる様式でも投与することができ、点滴として一定の期間(例えば、約30分から約
2~6時間)にわたって投与され得る。単回投与が具体的に熟考されているが、本明細書に
記載されている方法に従って投与される組成物は、持続点滴としても又は植え込み型点滴
用ポンプを介しても投与され得る。

10

【0250】

本明細書に記載されている通りの方法は、投与のための様々な経路のための、例えば、経
口、経鼻、直腸、局所的(経皮を含める)、眼球、脳内、頭蓋内、くも膜下腔内、動脈内、
静脈内、筋肉内又は他の非経口の投与経路のための様々な適当な形態のいずれかを利用す
ることができる。熟練技術者は、経口及び経鼻組成物が吸入によって投与され、利用可能
な方法論を使用して作製される組成物を含むことを認められよう。所望される投与の特別
な経路に依存して、当技術分野においてよく知られている様々な薬学的に許容される担体
が使用され得る。薬学的に許容される担体としては、例えば、固体又は液体充填剤、希釈
剤、ヒドロトロップ、表面活性薬剤、及びカプセル化用物質が挙げられる。化合物の活性
に実質的に干渉しない任意選択の薬学的に活性な材料が含まれ得る。該化合物と併せて用
いられる担体の量は、化合物の単位用量当たりの投与のための材料の実用的定量を提供す
るのに十分である。本明細書に記載されている方法において有用な剤形を作製するための
技法及び組成物は、すべてが参照により本明細書に組み込まれる以下の参照に記載されて
いる: Modern Pharmaceuticals、第4版、9章及び10章(Banker & Rhodes版、200
2); Liebermanら、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989);及びAnse
l、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 第8版(2004)。

20

【0251】

錠剤、カプセル、顆粒及びバルクパウダー等の固体形態を含めて、様々な経口剤形が使用
され得る。錠剤は、適当なバインダー、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流動
誘発剤及び溶融剤を含有し、圧縮され、錠剤粉薬、腸溶化され、糖衣され、フィルムコー
トされ、又は多重圧縮され得る。液体経口剤形としては、適当な溶媒、保存料、乳化剤、
懸濁剤、希釈剤、甘味料、溶融剤、着色剤及び香味剤を含有する水溶液、エマルジョン、
懸濁液、非発泡性顆粒から復元される溶液及び/又は懸濁液、並びに発泡性顆粒から復元
される発泡性調製物が挙げられる。

30

【0252】

経口投与のための単位剤形の調製に適当な薬学的に許容される担体は、当技術分野におい
てよく知られている。錠剤は、典型的に、通常の薬学的に適合性のあるアジュバントを、
炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース及びセルロース等の不活性
希釈剤;デンプン、ゼラチン及びスクロース等の結合剤;デンプン、アルギン酸及びクロス
カルメロース等の崩壊剤;ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、結晶セルロース、
カルボキシメチルセルロース及びタルク等の滑沢剤として含む。錠剤は、ポロキサマー、
クレモフォール/Kolliphor(登録商標)/Lutrol(登録商標)、メチルセルロース、ヒドロ
キシプロピルメチルセルロース、又は当技術分野において公知である他のもの等可溶化剤
又は乳化剤も含むことができる。二酸化ケイ素等の流動促進剤は、粉末混物流動特徴を
改善するために使用することができる。FD&C色素等の着色剤は、外観のために添加す
ることができる。甘味料及び香味剤、例えばアスパルテーム、サッカリン、メンソール、ペ
パーミント及び果実香味は、チュアブル錠剤のための有用なアジュバントである。カプセル
は、典型的に、上記で開示されている1種又は複数の固体希釈剤を含む。担体成分の選
択は、味、コスト及び保存安定性のような二次的考慮に依存し、当業者によって容易にな

40

50

され得る。

【0253】

経口的(PO)組成物は、溶液、エマルジョン、懸濁液等も含む。こうした組成物の調製に適当な薬学的に許容される担体は、当技術分野においてよく知られている。シロップ、エリキシル、エマルジョン及び懸濁液のための担体の典型的な成分としては、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液体スクロース、ソルビトール及び水が挙げられる。懸濁液のため、典型的な懸濁剤としては、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アビセルRC-591、トラガカント及びアルギン酸ナトリウムが挙げられ;典型的な湿潤剤としては、レシチン及びポリソルベート80が挙げられ;典型的な保存料としては、メチルパラベン及び安息香酸ナトリウムが挙げられる。経口的液体組成物は、上記で開示されている甘味料、香味剤及び着色料等の1種又は複数の成分を含有することもできる。

10

【0254】

こうした組成物は、対象化合物が所望の局所的適用の近傍に、又は所望の作用を延長するために様々な時間で胃腸管中に放出されるように、pH又は時間依存性コーティングを典型的に用いる従来の方法によってコーティングすることもできる。こうした剤形は、典型的に、以下に限定されないが、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、エチルセルロース、Eudragitコーティング、ワックス及びセラックの1つ又は複数を含む。

20

【0255】

本明細書に記載されている組成物は、他の薬物活性物を任意選択により含むことができる。

【0256】

対象化合物の全身送達を達成するのに有用な他の組成物としては、舌下、バツカル及び経鼻剤形が挙げられる。こうした組成物は、典型的に、可溶性充填剤物質、例えばスクロース、ソルビトール及びマンニトール;並びにバインダー、例えばアカシア、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースの1つ又は複数を含む。上記で開示されている流動促進剤、滑沢剤、甘味料、着色料、抗酸化剤及び香味剤も含むことができる。

30

【0257】

局所的眼科使用のために製剤化される液体組成物は、それが眼に局所的に投与され得るように製剤化される。快適性は可能な限り最大にされてよいが、時々製剤上の考慮(例えば薬物安定性)は、最適よりも低い快適性を要することもある。快適性が最大にされ得ない場合において、液体は、液体が局所的眼科使用のために患者にとって忍容できるように製剤化されるべきである。加えて、眼科的に許容される液体は、使い捨てのためにパッケージされる、又は複数の使用にわたって汚染を防止するための保存料を含有するのいずれかであってよい。

【0258】

眼科用途のため、溶液又は医薬は、しばしば、主要なビヒクルとして生理的食塩溶液を使用して調製される。眼科用溶液は、好ましくは、適切な緩衝液系を用いて快適なpHで維持されるべきである。該製剤は、従来の薬学的に許容される保存料、安定剤及び界面活性剤を含有することもできる。

40

【0259】

本明細書において開示されている医薬組成物中に使用することができる保存料としては、以下に限定されないが、塩化ベンザルコニウム、PHMB、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀及び硝酸フェニル水銀が挙げられる。有用な界面活性剤は、例えば、ツイーン80である。同様に、様々な有用なビヒクルは、本明細書において開示されている眼科用調製物中に使用することができる。これらのビヒクルとしては、以下に限定されないが、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及び精製水が

50

挙げられる。

【0260】

張度調整剤は、必要とされる又は好都合な場合に添加することができる。それらとしては、以下に限定されないが、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール及びグリセリン、又は任意の他の適当な眼科的に許容される張度調整剤が挙げられる。

【0261】

pHを調整するための様々な緩衝液及び手段は、結果として得られた調製が眼科的に許容される限り使用することができる。多くの組成物について、pHは、4から9の間である。したがって、緩衝液としては、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液及びホウ酸緩衝液が挙げられる。酸又は塩基は、必要とされる場合、これらの製剤のpHを調整するために使用することができる。

10

【0262】

眼科的に許容される抗酸化剤としては、以下に限定されないが、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソール及びブチルヒドロキシトルエンが挙げられる。

【0263】

眼科用調製物中に含むことができる他の賦形剤成分は、キレート化剤である。有用なキレート化剤はエデト酸二ナトリウムであるが、他のキレート化剤も、適切に又はそれと併せて使用することができる。

【0264】

経皮投与を含めて局所使用の場合、本明細書において開示されている化合物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、溶液又は懸濁液等が使用されている。局所的製剤は、一般に、医薬担体、共溶媒、乳化剤、透過増強剤、保存剤系及び軟化薬から構成することができる。

20

【0265】

静脈内投与のため、本明細書に記載されている化合物及び組成物は、生理食塩水又はデキストロース溶液等の薬学的に許容される希釈液中に溶解又は分散させることができる。適当な賦形剤は、以下に限定されないが、NaOH、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、HCl及びクエン酸を含めて、所望のpHを達成するために含まれ得る。各種実施形態において、最終組成物のpHは、2から8、又は好ましくは4から7を範囲とする。抗酸化賦形剤としては、亜硫酸水素ナトリウム、アセトン亜硫酸水素ナトリウム、ナトリウムホルムアルデヒド、スルホキシレート、チオ尿素及びEDTAを挙げることができる。最終静脈内組成物に見出される適当な賦形剤の他の非限定的な例としては、リン酸ナトリウム又はリン酸カリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、並びに炭水化物、例えばデキストロース、マンニトール及びデキストランを挙げることができる。更に許容される賦形剤は、両方がそれら全体が参照により本明細書に組み込まれるPowellら、*Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*, PDA J Pharm Sci and Tech 1998、52 238～311頁、及びNemaら、*Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions*, PDA J. Pharm. Sci. Tech. 2011、65 287～332頁に記載されている。抗微生物剤も、以下に限定されないが、硝酸フェニル水銀、チメロサル、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール及びクロロブタノールを含めて、静細菌性又は静真菌性溶液を達成するために含むことができる。

30

40

【0266】

静脈内投与のための組成物は、投与の直前に滅菌水、生理食塩水、又は水中のデキストロース等の適当な希釈液で復元される1種又は複数の固体の形態で介護者に提供することができる。他の実施形態において、組成物は、非経口的に投与する準備が整っている溶液で提供される。また他の実施形態において、組成物は、投与の前に更に希釈される溶液で提供される。本明細書に記載されている化合物及び別の薬剤の組合せを投与することを含む実施形態において、該組合せは混合物として介護者に提供することができる、又は介護者が投与の前に2種の薬剤を混合することができる、又は2種の薬剤は別々に投与すること

50

ができる。

【0267】

本明細書に記載されているTR-βアゴニスト化合物及び/又は本明細書に記載されている第2の薬剤の実際の単位用量は、特定の化合物、及び処置される病態に依存する。一部の実施形態において、用量は、約0.01mg/体重1kg～約120mg以上/体重1kg、約0.05mg以下/体重1kg～約70mg/体重1kg、約0.1mg/体重1kg～約50mg/体重1kg、約1.0mg/体重1kg～約10mg/体重1kg、約5.0mg/体重1kg～約10mg/体重1kg、又は約10.0mg/体重1kg～約20.0mg/体重1kgとすることができる。一部の実施形態において、用量は、100mg未満/体重1kg、90mg/体重1kg、80mg/体重1kg、70mg/体重1kg、60mg/体重1kg、50mg/体重1kg、40mg/体重1kg、30mg/体重1kg、25mg/体重1kg、20mg/体重1kg、10mg/体重1kg、7.5mg/体重1kg、6mg/体重1kg、5mg/体重1kg、4mg/体重1kg、3mg/体重1kg、2.5mg/体重1kg、1mg/体重1kg、0.5mg/体重1kg、0.1mg/体重1kg、0.05mg/体重1kg又は0.005mg/体重1kgとすることができる。一部の実施形態において、実際の単位用量は、0.05、0.07、0.1、0.3、1.0、3.0、5.0、10.0又は25.0mg/体重1kgである。したがって、70kgのヒトに投与する場合、用量範囲は、約0.1mg～70mg、約1mg～約50mg、約0.5mg～約10mg、約1mg～約10mg、約2.5mg～約30mg、約35mg以下～約700mg以上、約7mg～約600mg、約10mg～約500mg、約20mg～約300mg、又は約200mg～約2000mgとなる。一部の実施形態において、実際の単位用量は0.1mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は0.5mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は1mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は1.5mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は2mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は2.5mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は3mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は3.5mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は4mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は4.5mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は5mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は10mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は25mgである。一部の実施形態において、実際の単位用量は250mg以下である。一部の実施形態において、実際の単位用量は100mg以下である。一部の実施形態において、実際の単位用量は70mg以下である。

10

20

30

【0268】

一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物は、約1～50mg/体表面積1m²の範囲の用量で投与される。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物は、約1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、1～8、1～9、1～10、1～11、1～12、1～13、1～13.75、1～14、1～15、1～16、1～17、1～18、1～19、1～20、1～22.5、1～25、1～27.5、1～30、1.5～2、1.5～3、1.5～4、1.5～5、1.5～6、1.5～7、1.5～8、1.5～9、1.5～10、1.5～11、1.5～12、1.5～13、1.5～13.75、1.5～14、1.5～15、1.5～16、1.5～17、1.5～18、1.5～19、1.5～20、1.5～22.5、1.5～25、1.5～27.5、1.5～30、2.5～2、2.5～3、2.5～4、2.5～5、2.5～6、2.5～7、2.5～8、2.5～9、2.5～10、2.5～11、2.5～12、2.5～13、2.5～13.75、2.5～14、2.5～15、2.5～16、2.5～17、2.5～18、2.5～19、2.5～20、2.5～22.5、2.5～25、2.5～27.5、2.5～30、2.5～7.5、3～4、3～5、3～6、3～7、3～8、3～9、3～10、3～11、3～12、3～13、3～13.75、3～14、3～15、3～16、3～17、3～18、3～19、3～20、3～22.5、3～25、3～27.5、3～30、3.5～6.5、3.5～13.75、3.5～15、2.5～17.5、4～5、4～6、4～7、4～8、4～9、4～10、4～11、4～12、4～13、4～13.75、4～14、4～15、4～16、4～17、4～18、4～19、4～20、4～22.5、4～25、4～27.5、4～30、5～6、5～7、5～8、5～9、5～10、5～11、5～12、5～13、5～13.75、5～14、5～15、5～16、5～17、5～18、5～19、5～20、5～22.5、5～25、5～27.5、5～30、6～7、6～8、6～9、6～10、6～11、6～12、6～13、6～13.75、6～14、6～15、6～16、6～1

40

50

7、6～18、6～19、6～20、6～22.5、6～25、6～27.5、6～30、7～8、7～9、7～10、7～11、7～12、7～13、7～13.75、7～14、7～15、7～16、7～17、7～18、7～19、7～20、7～22.5、7～25、7～27.5、7～30、7.5～12.5、7.5～13.5、7.5～15、8～9、8～10、8～11、8～12、8～13、8～13.75、8～14、8～15、8～16、8～17、8～18、8～19、8～20、8～22.5、8～25、8～27.5、8～30、9～10、9～11、9～12、9～13、9～13.75、9～14、9～15、9～16、9～17、9～18、9～19、9～20、9～22.5、9～25、9～27.5、9～30、10～11、10～12、10～13、10～13.75、10～14、10～15、10～16、10～17、10～18、10～19、10～20、10～22.5、10～25、10～27.5、10～30、11.5～15.5、12.5～14.5、7.5～22.5、8.5～32.5、9.5～15.5、15.5～24.5、5～35、17.5～22.5、22.5～32.5、25～35、25.5～24.5、27.5～32.5、2～20、2.5～22.5、又は9.5～21.5mg/体表面積1m²の範囲の用量で投与される。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物は、約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40mg/体表面積1m²の用量で投与される。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物は、約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50mg/体表面積1m²超の用量で投与される。

10

20

30

40

50

【0269】

一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物用量は、約0.1mg～100mg、0.1mg～50mg、0.1mg～20mg、0.1mg～10mg、0.5mg～100mg、0.5mg～50mg、0.5mg～20mg、0.5mg～10mg、1mg～100mg、1mg～50mg、1mg～20mg、1mg～10mg、2.5mg～50mg、2.5mg～20mg、2.5mg～10mg、又は約2.5mg～5mgである。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物用量は、約5mg～300mg、5mg～200mg、7.5mg～200mg、10mg～100mg、15mg～100mg、20mg～100mg、30mg～100mg、40mg～100mg、10mg～80mg、15mg～80mg、20mg～80mg、30mg～80mg、40mg～80mg、10mg～60mg、15mg～60mg、20mg～60mg、30mg～60mg、又は約40mg～60mgである。一部の実施形態において、投与されるTR-βアゴニスト化合物は、約20mg～60mg、27mg～60mg、20mg～45mg、又は27mg～45mgである。一部の実施形態において、投与されるTR-βアゴニスト化合物は、約5mg～7.5mg、5mg～9mg、5mg～10mg、5mg～12mg、5mg～14mg、5mg～15mg、5mg～16mg、5mg～18mg、5mg～20mg、5mg～22mg、5mg～24mg、5mg～26mg、5mg～28mg、5mg～30mg、5mg～32mg、5mg～34mg、5mg～36mg、5mg～38mg、5mg～40mg、5mg～42mg、5mg～44mg、5mg～46mg、5mg～48mg、5mg～50mg、5mg～52mg、5mg～54mg、5mg～56mg、5mg～58mg、5mg～60mg、7mg～7.7mg、7mg～9mg、7mg～10mg、7mg～12mg、7mg～14mg、7mg～15mg、7mg～16mg、7mg～18mg、7mg～20mg、7mg～22mg、7mg～24mg、7mg～26mg、7mg～28mg、7mg～30mg、7mg～32mg、

7 mg ~ 34 mg、7 mg ~ 36 mg、7 mg ~ 38 mg、7 mg ~ 40 mg、7 mg ~ 42 mg、7 mg ~ 44 mg、7 mg ~ 46 mg、7 mg ~
 48 mg、7 mg ~ 50 mg、7 mg ~ 52 mg、7 mg ~ 54 mg、7 mg ~ 56 mg、7 mg ~ 58 mg、
 7 mg ~ 60 mg、9 mg ~ 10 mg、9 mg ~ 12 mg、9 mg ~ 14 mg、9 mg ~ 15 mg、9 mg ~ 16 mg、9 mg ~ 18 mg、9 mg ~ 20 mg、9 mg ~ 22 mg、9 mg ~ 24 mg、9 mg ~ 26 mg、9
 mg ~ 28 mg、9 mg ~ 30 mg、9 mg ~ 32 mg、9 mg ~ 34 mg、9 mg ~ 36 mg、9 mg ~ 38
 mg、9 mg ~ 40 mg、9 mg ~ 42 mg、9 mg ~ 44 mg、9 mg ~ 46 mg、9 mg ~ 48 mg、9 m
 g ~ 50 mg、9 mg ~ 52 mg、9 mg ~ 54 mg、9 mg ~ 56 mg、9 mg ~ 58 mg、9 mg ~ 60 m
 g、10 mg ~ 12 mg、10 mg ~ 14 mg、10 mg ~ 15 mg、10 mg ~ 16 mg、10 mg ~ 18 mg
 、10 mg ~ 20 mg、10 mg ~ 22 mg、10 mg ~ 24 mg、10 mg ~ 26 mg、10 mg ~ 28 mg
 、10 mg ~ 30 mg、10 mg ~ 32 mg、10 mg ~ 34 mg、10 mg ~ 36 mg、10 mg ~ 38 mg
 、10 mg ~ 40 mg、10 mg ~ 42 mg、10 mg ~ 44 mg、10 mg ~ 46 mg、10 mg ~ 48 mg
 、10 mg ~ 50 mg、10 mg ~ 52 mg、10 mg ~ 54 mg、10 mg ~ 56 mg、10 mg ~ 58 mg
 、10 mg ~ 60 mg、12 mg ~ 14 mg、12 mg ~ 15 mg、12 mg ~ 16 mg、12 mg ~ 18 mg
 、12 mg ~ 20 mg、12 mg ~ 22 mg、12 mg ~ 24 mg、12 mg ~ 26 mg、12 mg ~ 28 mg
 、12 mg ~ 30 mg、12 mg ~ 32 mg、12 mg ~ 34 mg、12 mg ~ 36 mg、12 mg ~ 38 mg
 、12 mg ~ 40 mg、12 mg ~ 42 mg、12 mg ~ 44 mg、12 mg ~ 46 mg、12 mg ~ 48 mg
 、12 mg ~ 50 mg、12 mg ~ 52 mg、12 mg ~ 54 mg、12 mg ~ 56 mg、12 mg ~ 58 mg
 、12 mg ~ 60 mg、15 mg ~ 16 mg、15 mg ~ 18 mg、15 mg ~ 20 mg、15 mg ~ 22 mg
 、15 mg ~ 24 mg、15 mg ~ 26 mg、15 mg ~ 28 mg、15 mg ~ 30 mg、15 mg ~ 32 mg
 、15 mg ~ 34 mg、15 mg ~ 36 mg、15 mg ~ 38 mg、15 mg ~ 40 mg、15 mg ~ 42 mg
 、15 mg ~ 44 mg、15 mg ~ 46 mg、15 mg ~ 48 mg、15 mg ~ 50 mg、15 mg ~ 52 mg
 、15 mg ~ 54 mg、15 mg ~ 56 mg、15 mg ~ 58 mg、15 mg ~ 60 mg、17 mg ~ 18 mg
 、17 mg ~ 20 mg、17 mg ~ 22 mg、17 mg ~ 24 mg、17 mg ~ 26 mg、17 mg ~ 28 mg
 、17 mg ~ 30 mg、17 mg ~ 32 mg、17 mg ~ 34 mg、17 mg ~ 36 mg、17 mg ~ 38 mg
 、17 mg ~ 40 mg、17 mg ~ 42 mg、17 mg ~ 44 mg、17 mg ~ 46 mg、17 mg ~ 48 mg
 、17 mg ~ 50 mg、17 mg ~ 52 mg、17 mg ~ 54 mg、17 mg ~ 56 mg、17 mg ~ 58 mg
 、17 mg ~ 60 mg、20 mg ~ 22 mg、20 mg ~ 24 mg、20 mg ~ 26 mg、20 mg ~ 28 mg
 、20 mg ~ 30 mg、20 mg ~ 32 mg、20 mg ~ 34 mg、20 mg ~ 36 mg、20 mg ~ 38 mg
 、20 mg ~ 40 mg、20 mg ~ 42 mg、20 mg ~ 44 mg、20 mg ~ 46 mg、20 mg ~ 48 mg
 、20 mg ~ 50 mg、20 mg ~ 52 mg、20 mg ~ 54 mg、20 mg ~ 56 mg、20 mg ~ 58 mg
 、20 mg ~ 60 mg、22 mg ~ 24 mg、22 mg ~ 26 mg、22 mg ~ 28 mg、22 mg ~ 30 mg
 、22 mg ~ 32 mg、22 mg ~ 34 mg、22 mg ~ 36 mg、22 mg ~ 38 mg、22 mg ~ 40 mg
 、22 mg ~ 42 mg、22 mg ~ 44 mg、22 mg ~ 46 mg、22 mg ~ 48 mg、22 mg ~ 50 mg
 、22 mg ~ 52 mg、22 mg ~ 54 mg、22 mg ~ 56 mg、22 mg ~ 58 mg、22 mg ~ 60 mg
 、25 mg ~ 26 mg、25 mg ~ 28 mg、25 mg ~ 30 mg、25 mg ~ 32 mg、25 mg ~ 34 mg
 、25 mg ~ 36 mg、25 mg ~ 38 mg、25 mg ~ 40 mg、25 mg ~ 42 mg、25 mg ~ 44 mg
 、25 mg ~ 46 mg、25 mg ~ 48 mg、25 mg ~ 50 mg、25 mg ~ 52 mg、25 mg ~ 54 mg
 、25 mg ~ 56 mg、25 mg ~ 58 mg、25 mg ~ 60 mg、27 mg ~ 28 mg、27 mg ~ 30 mg
 、27 mg ~ 32 mg、27 mg ~ 34 mg、27 mg ~ 36 mg、27 mg ~ 38 mg、27 mg ~ 40 mg
 、27 mg ~ 42 mg、27 mg ~ 44 mg、27 mg ~ 46 mg、27 mg ~ 48 mg、27 mg ~ 50 mg
 、27 mg ~ 52 mg、27 mg ~ 54 mg、27 mg ~ 56 mg、27 mg ~ 58 mg、27 mg ~ 60 mg
 、30 mg ~ 32 mg、30 mg ~ 34 mg、30 mg ~ 36 mg、30 mg ~ 38 mg、30 mg ~ 40 mg
 、30 mg ~ 42 mg、30 mg ~ 44 mg、30 mg ~ 46 mg、30 mg ~ 48 mg、30 mg ~ 50 mg
 、30 mg ~ 52 mg、30 mg ~ 54 mg、30 mg ~ 56 mg、30 mg ~ 58 mg、30 mg ~ 60 mg
 、33 mg ~ 34 mg、33 mg ~ 36 mg、33 mg ~ 38 mg、33 mg ~ 40 mg、33 mg ~ 42 mg
 、33 mg ~ 44 mg、33 mg ~ 46 mg、33 mg ~ 48 mg、33 mg ~ 50 mg、33 mg ~ 52 mg
 、33 mg ~ 54 mg、33 mg ~ 56 mg、33 mg ~ 58 mg、33 mg ~ 60 mg、36 mg ~ 38 mg
 、36 mg ~ 40 mg、36 mg ~ 42 mg、36 mg ~ 44 mg、36 mg ~ 46 mg、36 mg ~ 48 mg
 、36 mg ~ 50 mg、36 mg ~ 52 mg、36 mg ~ 54 mg、36 mg ~ 56 mg、36 mg ~ 58 mg

10

20

30

40

50

、36mg～60mg、40mg～42mg、40mg～44mg、40mg～46mg、40mg～48mg、40mg～50mg、40mg～52mg、40mg～54mg、40mg～56mg、40mg～58mg、40mg～60mg、43mg～46mg、43mg～48mg、43mg～50mg、43mg～52mg、43mg～54mg、43mg～56mg、43mg～58mg、42mg～60mg、45mg～48mg、45mg～50mg、45mg～52mg、45mg～54mg、45mg～56mg、45mg～58mg、45mg～60mg、48mg～50mg、48mg～52mg、48mg～54mg、48mg～56mg、48mg～58mg、48mg～60mg、50mg～52mg、50mg～54mg、50mg～56mg、50mg～58mg、50mg～60mg、52mg～54mg、52mg～56mg、52mg～58mg、又は52mg～60mgである。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物用量は、約5mg、約10mg、約12.5mg、約13.5mg、約15mg、約17.5mg、約20mg、約22.5mg、約25mg、約27mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約125mg、約150mg、又は約200mg超である。一部の実施形態において、

10

TR-βアゴニスト化合物用量は、約5mg、約10mg、約12.5mg、約13.5mg、約15mg、約17.5mg、約20mg、約22.5mg、約25mg、約27mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約125mg、約150mg、又は約200mg未満である。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物用量は、約5mg、約10mg、約12.5mg、約13.5mg、約15mg、約17.5mg、約20mg、約22.5mg、約25mg、約27mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約125mg、約150mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、又は約300mgである。

20

【0270】

一部の実施形態において、第2の薬剤は、約1～50mg/体表面積1m²の範囲の用量で投与される。一部の実施形態において、第2の薬剤は、約1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、1～8、1～9、1～10、1～11、1～12、1～13、1～13.75、1～14、1～15、1～16、1～17、1～18、1～19、1～20、1～22.5、1～25、1～27.5、1～30、1.5～2、1.5～3、1.5～4、1.5～5、1.5～6、1.5～7、1.5～8、1.5～9、1.5～10、1.5～11、1.5～12、1.5～13、1.5～13.75、1.5～14、1.5～15、1.5～16、1.5～17、1.5～18、1.5～19、1.5～20、1.5～22.5、1.5～25、1.5～27.5、1.5～30、2.5～2、2.5～3、2.5～4、2.5～5、2.5～6、2.5～7、2.5～8、2.5～9、2.5～10、2.5～11、2.5～12、2.5～13、2.5～13.75、2.5～14、2.5～15、2.5～16、2.5～17、2.5～18、2.5～19、2.5～20、2.5～22.5、2.5～25、2.5～27.5、2.5～30、2.5～7.5、3～4、3～5、3～6、3～7、3～8、3～9、3～10、3～11、3～12、3～13、3～13.75、3～14、3～15、3～16、3～17、3～18、3～19、3～20、3～22.5、3～25、3～27.5、3～30、3.5～6.5、3.5～13.75、3.5～15、2.5～17.5、4～5、4～6、4～7、4～8、4～9、4～10、4～11、4～12、4～13、4～13.75、4～14、4～15、4～16、4～17、4～18、4～19、4～20、4～22.5、4～25、4～27.5、4～30、5～6、5～7、5～8、5～9、5～10、5～11、5～12、5～13、5～13.75、5～14、5～15、5～16、5～17、5～18、5～19、5～20、5～22.5、5～25、5～27.5、5～30、6～7、6～8、6～9、6～10、6～11、6～12、6～13、6～13.75、6～14、6～15、6～16、6～17、6～18、6～19、6～20、6～22.5、6～25、6～27.5、6～30、7～8、7～9、7～10、7～11、7～12、7～13、7～13.75、7～14、7～15、7～16、7～17、7～18、7～19、7～20、7～22.5、7～25、7～27.5、7～30、7.5～12.5、7.5～13.5、7.5～15、8～9、8～10、8～11、8～12、8～13、8～13.75、8～14、8～15、8～16、8～17、8～18、8～19、8～20、8～22.5、8～25、8～27.5、8～30、9～10、9～11、9～12、9～13、9～13.75、9～14、9～15、9～16、9～17、9～18、9～19、9～20、9～22.5、9～25、9～27.5、9～30、10～11、10～12、10～13、10～13.75、10～14、10～15、10～16、10～17、10～18、10～19、10～20、10～22.5、10～25、10～27.5、10～30、11.5～15.5、12.5～14.5、7.5～22.5、8.5～32.5

30

40

50

、9.5～15.5、15.5～24.5、5～35、17.5～22.5、22.5～32.5、25～35、25.5～24.5、27.5～32.5、2～20、2.5～22.5、又は9.5～21.5mg/体表面積1m²の範囲の用量で投与される。一部の実施形態において、第2の薬剤は、約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40mg/体表面積1m²の用量で投与される。一部の実施形態において、第2の薬剤は、約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40mg/体表面積1m²未満の用量で投与される。一部の実施形態において、第2の薬剤は、約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50mg/体表面積1m²超の用量で投与される。

10

20

【0271】

一部の実施形態において、第2の薬剤の用量は、約5mg～300mg、5mg～200mg、7.5mg～200mg、10mg～100mg、15mg～100mg、20mg～100mg、30mg～100mg、40mg～100mg、10mg～80mg、15mg～80mg、20mg～80mg、30mg～80mg、40mg～80mg、10mg～60mg、15mg～60mg、20mg～60mg、30mg～60mg、又は約40mg～60mgである。一部の実施形態において、投与される第2の薬剤の用量は、約20mg～60mg、27mg～60mg、20mg～45mg、又は27mg～45mgである。一部の実施形態において、投与される第2の薬剤の用量は、約5mg～7.5mg、5mg～9mg、5mg～10mg、5mg～12mg、5mg～14mg、5mg～15mg、5mg～16mg、5mg～18mg、5mg～20mg、5mg～22mg、5mg～24mg、5mg～26mg、5mg～28mg、5mg～30mg、5mg～32mg、5mg～34mg、5mg～36mg、5mg～38mg、5mg～40mg、5mg～42mg、5mg～44mg、5mg～46mg、5mg～48mg、5mg～50mg、5mg～52mg、5mg～54mg、5mg～56mg、5mg～58mg、5mg～60mg、7mg～7.7mg、7mg～9mg、7mg～10mg、7mg～12mg、7mg～14mg、7mg～15mg、7mg～16mg、7mg～18mg、7mg～20mg、7mg～22mg、7mg～24mg、7mg～26mg、7mg～28mg、7mg～30mg、7mg～32mg、7mg～34mg、7mg～36mg、7mg～38mg、7mg～40mg、7mg～42mg、7mg～44mg、7mg～46mg、7mg～48mg、7mg～50mg、7mg～52mg、7mg～54mg、7mg～56mg、7mg～58mg、7mg～60mg、9mg～10mg、9mg～12mg、9mg～14mg、9mg～15mg、9mg～16mg、9mg～18mg、9mg～20mg、9mg～22mg、9mg～24mg、9mg～26mg、9mg～28mg、9mg～30mg、9mg～32mg、9mg～34mg、9mg～36mg、9mg～38mg、9mg～40mg、9mg～42mg、9mg～44mg、9mg～46mg、9mg～48mg、9mg～50mg、9mg～52mg、9mg～54mg、9mg～56mg、9mg～58mg、9mg～60mg、10mg～12mg、10mg～14mg、10mg～15mg、10mg～16mg、10mg～18mg、10mg～20mg、10mg～22mg、10mg～24mg、10mg～26mg、10mg～28mg、10mg～30mg、10mg～32mg、10mg～34mg、10mg～36mg、10mg～38mg、10mg～40mg、10mg～42mg、10mg～44mg、10mg～46mg、10mg～48mg、10mg～50mg、10mg～52mg、10mg～54mg、10mg～56mg、10mg～58mg、10mg～60mg、12mg～14

30

40

50

mg、12 mg～15 mg、12 mg～16 mg、12 mg～18 mg、12 mg～20 mg、12 mg～22
 mg、12 mg～24 mg、12 mg～26 mg、12 mg～28 mg、12 mg～30 mg、12 mg～32
 mg、12 mg～34 mg、12 mg～36 mg、12 mg～38 mg、12 mg～40 mg、12 mg～42
 mg、12 mg～44 mg、12 mg～46 mg、12 mg～48 mg、12 mg～50 mg、12 mg～52
 mg、12 mg～54 mg、12 mg～56 mg、12 mg～58 mg、12 mg～60 mg、15 mg～16
 mg、15 mg～18 mg、15 mg～20 mg、15 mg～22 mg、15 mg～24 mg、15 mg～26
 mg、15 mg～28 mg、15 mg～30 mg、15 mg～32 mg、15 mg～34 mg、15 mg～36
 mg、15 mg～38 mg、15 mg～40 mg、15 mg～42 mg、15 mg～44 mg、15 mg～46
 mg、15 mg～48 mg、15 mg～50 mg、15 mg～52 mg、15 mg～54 mg、15 mg～56
 mg、15 mg～58 mg、15 mg～60 mg、17 mg～18 mg、17 mg～20 mg、17 mg～22
 mg、17 mg～24 mg、17 mg～26 mg、17 mg～28 mg、17 mg～30 mg、17 mg～32
 mg、17 mg～34 mg、17 mg～36 mg、17 mg～38 mg、17 mg～40 mg、17 mg～42
 mg、17 mg～44 mg、17 mg～46 mg、17 mg～48 mg、17 mg～50 mg、17 mg～52
 mg、17 mg～54 mg、17 mg～56 mg、17 mg～58 mg、17 mg～60 mg、20 mg～22
 mg、20 mg～24 mg、20 mg～26 mg、20 mg～28 mg、20 mg～30 mg、20 mg～32
 mg、20 mg～34 mg、20 mg～36 mg、20 mg～38 mg、20 mg～40 mg、20 mg～42
 mg、20 mg～44 mg、20 mg～46 mg、20 mg～48 mg、20 mg～50 mg、20 mg～52
 mg、20 mg～54 mg、20 mg～56 mg、20 mg～58 mg、20 mg～60 mg、22 mg～24
 mg、22 mg～26 mg、22 mg～28 mg、22 mg～30 mg、22 mg～32 mg、22 mg～34
 mg、22 mg～36 mg、22 mg～38 mg、22 mg～40 mg、22 mg～42 mg、22 mg～44
 mg、22 mg～46 mg、22 mg～48 mg、22 mg～50 mg、22 mg～52 mg、22 mg～54
 mg、22 mg～56 mg、22 mg～58 mg、22 mg～60 mg、25 mg～26 mg、25 mg～28
 mg、25 mg～30 mg、25 mg～32 mg、25 mg～34 mg、25 mg～36 mg、25 mg～38
 mg、25 mg～40 mg、25 mg～42 mg、25 mg～44 mg、25 mg～46 mg、25 mg～48
 mg、25 mg～50 mg、25 mg～52 mg、25 mg～54 mg、25 mg～56 mg、25 mg～58
 mg、25 mg～60 mg、27 mg～28 mg、27 mg～30 mg、27 mg～32 mg、27 mg～34
 mg、27 mg～36 mg、27 mg～38 mg、27 mg～40 mg、27 mg～42 mg、27 mg～44
 mg、27 mg～46 mg、27 mg～48 mg、27 mg～50 mg、27 mg～52 mg、27 mg～54
 mg、27 mg～56 mg、27 mg～58 mg、27 mg～60 mg、30 mg～32 mg、30 mg～34
 mg、30 mg～36 mg、30 mg～38 mg、30 mg～40 mg、30 mg～42 mg、30 mg～44
 mg、30 mg～46 mg、30 mg～48 mg、30 mg～50 mg、30 mg～52 mg、30 mg～54
 mg、30 mg～56 mg、30 mg～58 mg、30 mg～60 mg、33 mg～34 mg、33 mg～36
 mg、33 mg～38 mg、33 mg～40 mg、33 mg～42 mg、33 mg～44 mg、33 mg～46
 mg、33 mg～48 mg、33 mg～50 mg、33 mg～52 mg、33 mg～54 mg、33 mg～56
 mg、33 mg～58 mg、33 mg～60 mg、36 mg～38 mg、36 mg～40 mg、36 mg～42
 mg、36 mg～44 mg、36 mg～46 mg、36 mg～48 mg、36 mg～50 mg、36 mg～52
 mg、36 mg～54 mg、36 mg～56 mg、36 mg～58 mg、36 mg～60 mg、40 mg～42
 mg、40 mg～44 mg、40 mg～46 mg、40 mg～48 mg、40 mg～50 mg、40 mg～52
 mg、40 mg～54 mg、40 mg～56 mg、40 mg～58 mg、40 mg～60 mg、43 mg～46
 mg、43 mg～48 mg、43 mg～50 mg、43 mg～52 mg、43 mg～54 mg、43 mg～56
 mg、43 mg～58 mg、42 mg～60 mg、45 mg～48 mg、45 mg～50 mg、45 mg～52
 mg、45 mg～54 mg、45 mg～56 mg、45 mg～58 mg、45 mg～60 mg、48 mg～50
 mg、48 mg～52 mg、48 mg～54 mg、48 mg～56 mg、48 mg～58 mg、48 mg～60
 mg、50 mg～52 mg、50 mg～54 mg、50 mg～56 mg、50 mg～58 mg、50 mg～60
 mg、52 mg～54 mg、52 mg～56 mg、52 mg～58 mg、又は52 mg～60 mgである。一
 部の実施形態において、第2の薬剤の用量は、約5 mg、約10 mg、約12.5 mg、約13.5
 mg、約15 mg、約17.5 mg、約20 mg、約22.5 mg、約25 mg、約27 mg、約30 mg、
 約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約125 mg
 、約150 mg、又は約200 mg超である。一部の実施形態において、第2の薬剤の用量は、
 約5 mg、約10 mg、約12.5 mg、約13.5 mg、約15 mg、約17.5 mg、約20 mg、約22.

10

20

30

40

50

5mg、約25mg、約27mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約125mg、約150mg、又は約200mg未満である。一部の実施形態において、第2の薬剤の用量は、約5mg、約10mg、約12.5mg、約13.5mg、約15mg、約17.5mg、約20mg、約2

2.5mg、約25mg、約27mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約70mg、約80mg、約90mg、約100mg、約125mg、約150mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、又は約300mgである。

【0272】

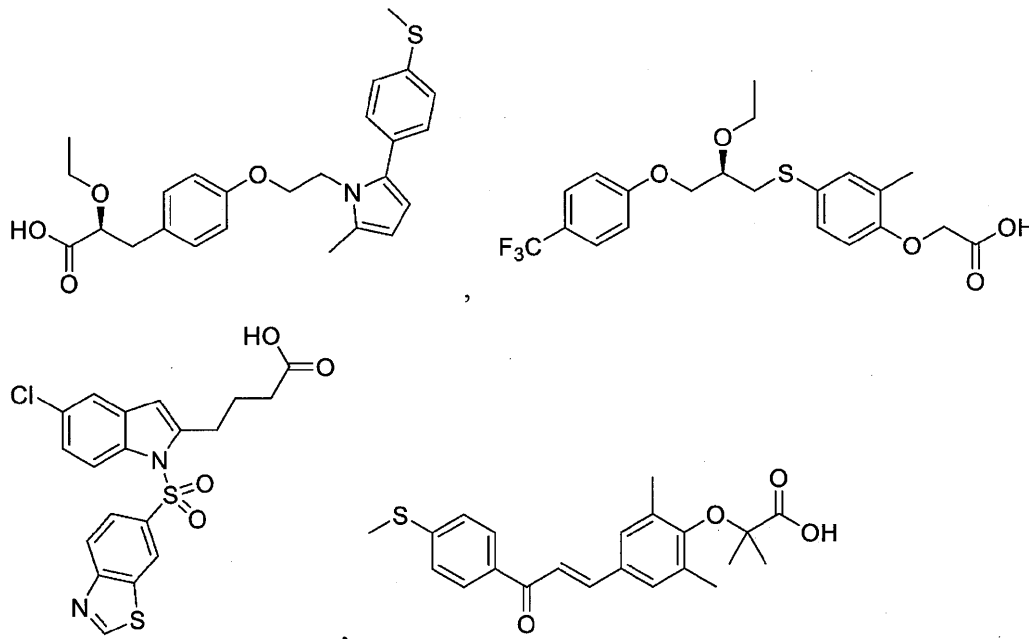
一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物の第2の薬剤に対する質量比は、約10:1～約1:10である。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物の第2の薬剤に対する質量比は、約7:1～約1:7である。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物の第2の薬剤に対する質量比は、約5:1～約1:5である。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物の第2の薬剤に対する質量比は、約3:1～約1:3である。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物の第2の薬剤に対する質量比は、約2:1～約1:2である。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物の第2の薬剤に対する質量比は、約10:1～約1:1、約7:1～約1:1、約5:1～約1:1、約3:1～約1:1、又は約2:1～約1:1である。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物の第2の薬剤に対する質量比は、約1:1～約1:2、約1:1～約1:3、約1:1～約1:5、約1:1～約1:7、又は約1:1～約1:10である。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物の第2の薬剤に対する質量比は、約10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、若しくは1:10、又はこれらの値のうち2つの間の任意の範囲である。

【0273】

一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物は化合物2であり、第2の薬剤は

【0274】

【化43】



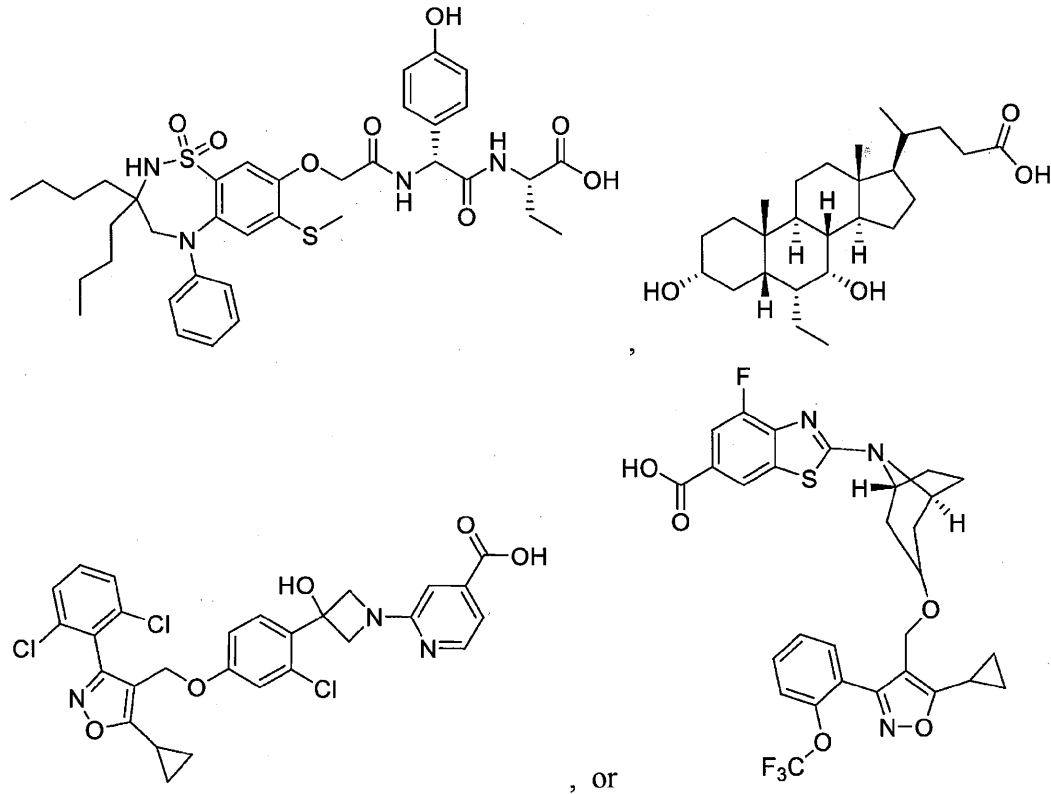
【0275】

である。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物は化合物2であり、第2の薬

剤は、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、フェノフィブリン酸、又はクロフィブラートである。一部の実施形態において、TR- β アゴニスト化合物は化合物2であり、第2

【0276】

【化44】



10

20

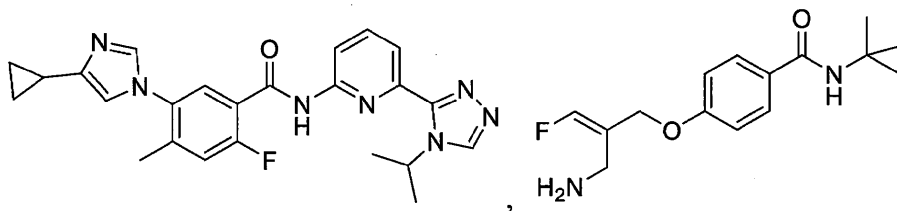
30

【0277】

(トロピフェキソル)である。一部の実施形態において、TR- β アゴニスト化合物は化合物2であり、第2の薬剤は

【0278】

【化45】



40

【0279】

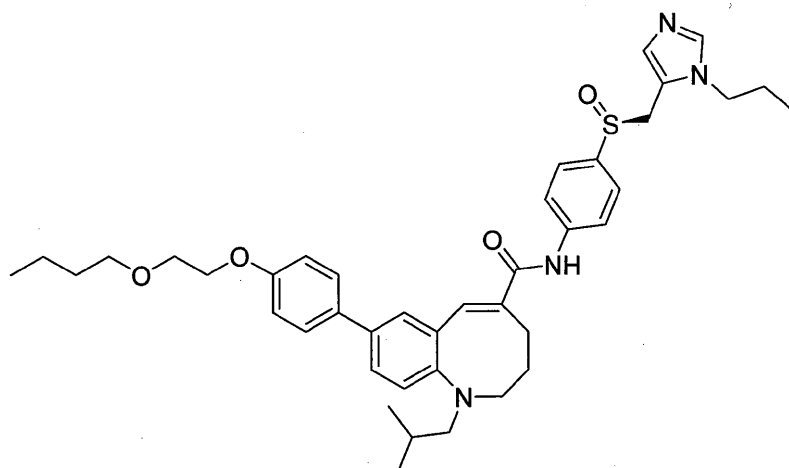
又はIMM-124Eである。一部の実施形態において、TR- β アゴニスト化合物は化合物2であり、第2の薬剤は、デュラグルチド、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、リキシセナチド、セマグルチド、又はインスリングルラルギンである。一部の実施形態に

50

において、TR- β アゴニスト化合物は化合物2であり、第2の薬剤は

【0280】

【化46】



10

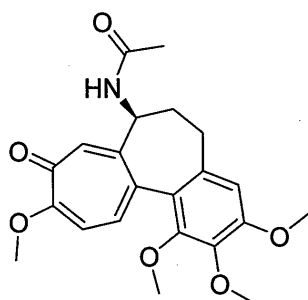
20

【0281】

である。一部の実施形態において、TR- β アゴニスト化合物は化合物2であり、第2の薬剤は

【0282】

【化47】



30

【0283】

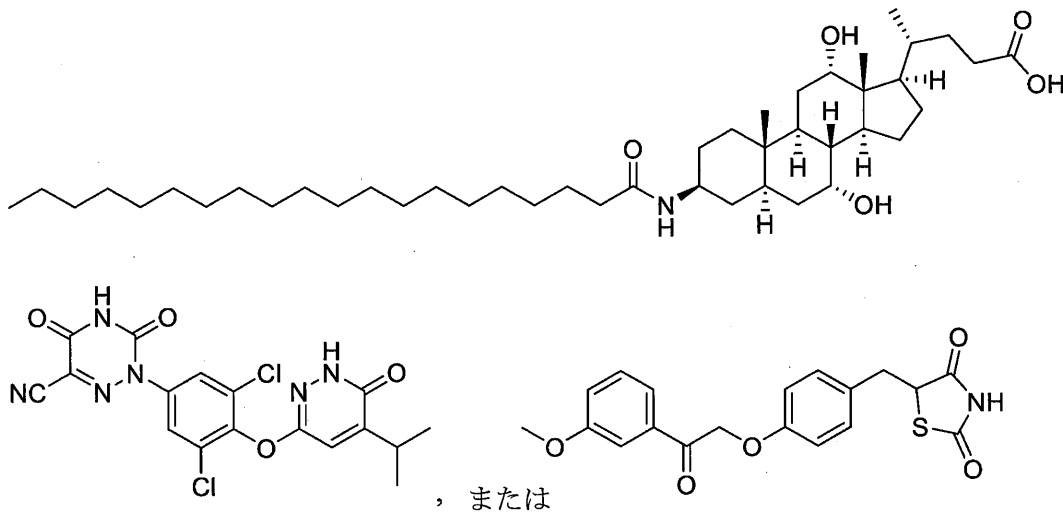
である。一部の実施形態において、TR- β アゴニスト化合物は化合物2であり、第2の薬剤は

【0284】

40

50

【化 4 8】



10

【0285】

20

である。一部の実施形態において、TR-βアゴニスト化合物は化合物2であり、第2の薬剤は、エチル(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-エイコサ-5,8,11,14,17-ペンタエノエート、エチル(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエノエート、エチル(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ドコサペンタエノエート、エチルヘキサデカトリエノエート、α-リノレン酸エチルエステル、エチル(6Z,9Z,12Z,15Z)-6,9,12,15-オクタデカテトラエノエート、エチルエイコサトリエノエート、エチルエイコサテトラエノエート、エチルヘンエイコサペンタエノエート、エチルイコサペンタエノエート、エチルヘンエイコサペンタエノエート、エチルテトラコサペンタエノエート、又はニシン酸エチルエステルである。

【0286】

30

本明細書に記載されているTR-βアゴニスト化合物及び/又は本明細書に記載されている第2の薬剤は、体循環外への送達用の製剤にも組み込まれ得る。そのような製剤としては、腸溶性カプセル剤、錠剤、ソフトゲル剤、噴霧乾燥粉末、ポリマーマトリックス、ヒドロゲル剤、腸溶性固体、結晶質固体、非結晶固体、ガラス状固体、被覆微粒子、液体、霧状液体、エアロゾル剤、又はマイクロカプセル剤を挙げることができる。

【0287】

投与方法

上記の組成物は、いずれか好適な投与経路、例えば皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内、若しくは動脈内注射等の注射；クリーム剤、ローション剤、若しくは貼付剤等による局所投与；丸剤、溶解した液体、経口懸濁液、バツカルフィルム、若しくは含嗽剤等による経口投与；鼻エアロゾル剤、散剤、若しくは噴霧剤等による経鼻投与；又は点眼剤等による経眼投与)を通して投与され得る。一部の実施形態において、組成物は、1日当たり1回、2回、3回、又は4回投与され得る。他の実施形態において、組成物は、1週間当たり1回、2回、又は3回投与され得る。他の実施形態において、組成物は、1日おき、2日おき、又は3日おきに投与される。他の実施形態において、組成物は、1週おき、2週おき、又は3週おきに投与される。他の実施形態において、組成物は、1か月当たり1回又は2回投与される。

40

【0288】

一部の実施形態において、後続の用量(維持用量)より多い初回負荷用量が投与される。維持用量の剤形又は投与様式は、負荷用量のために使用されるものとは異なる可能性がある

50

。本明細書において開示されている実施形態のいずれにおいても、維持用量は、本明細書において熟考された任意の投与スケジュールでの単位剤形の投与を含むことができ、投与スケジュールとしては、月1回又は1か月当たり複数回、2週間に1回又は2週間に複数回、週1回又は1週間当たり複数回、1日に1回又は1日当たり複数回が挙げられるが、これらに限定されない。休薬日が維持用量の投与期間に組み込まれ得ることが本開示内で熟考されている。そのような休薬日は、負荷用量の投与直後又は維持用量の投与期間中の任意の時点で出現し得る。一部の実施形態において、負荷用量は、300mg以下;250mg以下、200mg以下、150mg以下、又は100mg以下である。一部の実施形態において、維持用量は、300mg以下、200mg以下、100mg以下、50mg以下、25mg以下、10mg以下、5mg以下、又は1mg以下である。

10

【0289】

一部の実施形態において、本明細書に提示されるTR- β アゴニスト化合物は、1種又は複数の第2の薬剤と同時投与され得る。他の実施形態において、本開示の化合物は、1種又は複数の第2の薬剤と連続投与され得る。

【0290】

一部の実施形態において、TR- β アゴニスト化合物は、第2の薬剤の投与より前に投与され得る。一部の実施形態において、TR- β アゴニスト化合物は、本明細書に記載されている第2の薬剤の投与より約15分、約30分、約45分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約6時間、約8時間、約12時間、又は約24時間前に投与され得る。一部の実施形態において、TR- β アゴニスト化合物は、第2の薬剤の投与後に投与され得る。一部の実施形態において、TR- β アゴニスト化合物は、本明細書に記載されている第2の薬剤を投与してから約15分、約30分、約45分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約6時間、約8時間、約12時間、又は約24時間後に投与され得る。

20

【0291】

処置方法

本開示の方法及び組成物による一部の実施形態は、対象における1種又は複数の脂肪性肝疾患を予防、処置、又は軽快させる方法であって、有効量の本明細書に記載されている式Iの化合物を1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせてそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法に関する。一部の実施形態において、脂肪性肝疾患は脂肪症とすることができる。他の実施形態において、脂肪性肝疾患は非アルコール性脂肪性肝疾患とすることができる。一部の実施形態において、脂肪性肝疾患は非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)とすることができる。一部の実施形態において、対象は、上記の脂肪性肝疾患のうちの2種以上を有し得る。

30

【0292】

本開示の方法及び組成物による一部の実施形態は、細胞外マトリックスタンパク質の沈着の低減又は予防方法によって、有効量の本明細書に記載されている式Iの化合物を本明細書に記載されている1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせてそれを必要とする対象に投与する工程を含む方法に関する。一部の実施形態において、細胞外マトリックスタンパク質の前記沈着は、前記タンパク質の異常又は過度な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記細胞外マトリックスタンパク質は、コラーゲン、ケラチン、エラスチン、又はフィブリンのうちの1種又は複数を含むことができる。一部の実施形態において、前記細胞外マトリックスタンパク質は、コラーゲンを含むことができる。一部の実施形態において、前記細胞外マトリックスタンパク質は、I型コラーゲンを含むことができる。一部の実施形態において、前記細胞外マトリックスタンパク質は、Ia型コラーゲンを含むことができる。一部の実施形態において、前記細胞外マトリックスタンパク質は、II型コラーゲンを含むことができる。本開示の組成物及び方法による一部の実施形態は、線維症又はその症状若しくは後遺症の処置方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法に関する。

40

【0293】

一部の実施形態において、化合物並びに本明細書に記載されている式Iの化合物及び/又

50

は本明細書に記載されている1種若しくは複数の第2の薬剤を含む組成物を使用して、線維症又は炎症から生じる様々な病態、具体的には異常なコラーゲン沈着に伴う病態を処置することができる。病態の例としては、糖原病III型(GSD III)、糖原病VI型(GSD VI)、糖原病IX型(GSD IX)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬変、肝炎、強皮症、アルコール性脂肪性肝疾患、アテローム性動脈硬化症、喘息、心筋繊維症、器官移植片線維症、筋線維症、腓線維症、骨髓線維症、肝臓線維症、肝臓及び胆嚢の硬変、脾臓の線維症、肺線維症、特発性肺線維症、びまん性実質性肺疾患、特発性間質性線維症、びまん性間質性線維症、間質性肺臓炎、剥離性間質性肺炎、呼吸細気管支炎、間質性肺疾患、慢性間質性肺疾患、急性間質性肺臓炎、過敏性肺臓炎、非特異的間質性肺炎、特発性器質化肺炎、リンパ球性間質性肺炎、塵肺症、珪肺症、肺気腫、間質性線維症、サルコイドーシス、縦隔線維症、心筋繊維症、心房線維症、心内膜心筋線維症、腎線維症、慢性腎疾患、II型糖尿病、黄斑変性症、ケロイド病変、肥厚性瘢痕、腎性全身性線維症、注射による線維症、手術の合併症、移植器官における繊維性慢性移植血管症及び/若しくは慢性拒絶反応、虚血再灌流傷害に伴う線維症、精管切断術後疼痛症候群、関節リウマチに伴う線維症、関節線維症、デュピュイトラン病、皮膚筋炎-多発性筋炎、混合性結合組織病、口腔の繊維増殖性病変、線維化性腸狭窄、クローン病、グリア性瘢痕、軟膜線維症、髄膜炎、全身性エリテマトーデス、放射線被爆による線維症、乳腺嚢胞破裂による線維症、骨髓線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、又はその症状若しくは後遺症、或いはコラーゲン等の細胞外マトリックス成分の過度な沈着をもたらす他の疾患又は病態が挙げられる。

10

20

【0294】

一部の実施形態において、本開示の方法は、線維性病態の処置、軽快、又は予防方法を含む。一部の実施形態において、前記線維性病態は、別の病態に付随し得る。一部の実施形態において、前記線維性病態又は第一次の病態は、対象の身体の器官、組織、空間領域、又は流体接続区域の慢性炎症を更に含むことができる。一部の実施形態において、前記炎症は、1種又は複数のTGF- β 依存性シグナル伝達経路の活性化を含むことができる。一部の実施形態において、前記TGF- β 依存性シグナル伝達経路は、T3又はT4に応答する1種又は複数の要素を含むことができる。一部の実施形態において、前記線維性病態は、コラーゲン、ケラチン、又はエラスチンのうちの1種又は複数の異常又は過度な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記線維性病態は、コラーゲンの異常又は過剰な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記線維性病態は、I型コラーゲンの異常又は過度な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記線維性病態は、Ia型コラーゲンの異常又は過度な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記線維性病態は、III型コラーゲンの異常又は過度な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記線維性病態は、糖原病III型(GSD III)、糖原病VI型(GSD VI)、糖原病IX型(GSD IX)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬変、肝炎、強皮症、アルコール性脂肪性肝疾患、アテローム性動脈硬化症、喘息、心筋繊維症、器官移植片線維症、筋線維症、腓線維症、骨髓線維症、肝臓線維症、肝臓及び胆嚢の硬変、脾臓の線維症、強皮症、肺線維症、特発性肺線維症、びまん性実質性肺疾患、特発性間質性線維症、びまん性間質性線維症、間質性肺臓炎、剥離性間質性肺炎、呼吸細気管支炎、間質性肺疾患、慢性間質性肺疾患、急性間質性肺臓炎、過敏性肺臓炎、非特異的間質性肺炎、特発性器質化肺炎、リンパ球性間質性肺炎、塵肺症、珪肺症、肺気腫、間質性線維症、サルコイドーシス、縦隔線維症、心筋繊維症、心房線維症、心内膜心筋線維症、腎線維症、慢性腎疾患、II型糖尿病、黄斑変性症、ケロイド病変、肥厚性瘢痕、腎性全身性線維症、注射による線維症、手術の合併症、移植器官における繊維性慢性移植血管症及び/又は慢性拒絶反応、虚血再灌流傷害に伴う線維症、精管切断術後疼痛症候群、関節リウマチに伴う線維症、関節線維症、デュピュイトラン病、皮膚筋炎-多発性筋炎、混合性結合組織病、口腔の繊維増殖性病変、線維化性腸狭窄、クローン病、グリア性瘢痕、軟膜線維症、髄膜炎、全身性エリテマトーデス、放射線被爆による線維症、乳腺嚢胞破裂による線維症、骨髓線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症のうちの1種又は複数を含むことができる。一部の実施形態において、前記線維性病

30

40

50

態は、GSD III、GSD IX、非アルコール性脂肪性肝炎、肝臓及び/若しくは脾臓の硬変、強皮症、特発性肺線維症、乾癬、非アルコール性脂肪性肝疾患、デュピュイトラン病、並びに/又はそのいずれかの組合せのうちの1種又は複数を含むことができる。

【0295】

本開示の方法及び組成物によれば、甲状腺受容体アゴニスト、特に化合物1～4を含めて、本明細書に開示されるもの等は、本明細書に記載されている1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせて、線維性病態、又は線維症が症状若しくは後遺症である病態の処置、軽快、予防、又は治療のために対象に投与され得る。本明細書に開示される方法及び組成物によれば、前記線維性病態又は線維症を後遺症として有する病態は、慢性炎症を更に含んでもよい。本明細書に開示される方法及び組成物によれば、前記線維性病態又は線維症を後遺症として有する病態は、1種又は複数のTGF- β 依存性シグナル伝達経路の活性化を更に含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物によれば、前記線維性病態又は線維症を後遺症として有する病態は、1つ又は複数の甲状腺受容体 β (TR β)依存性シグナル伝達経路の活性化及び/又は抑圧を更に含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物によれば、前記線維性病態又は線維症を後遺症として有する病態は、トリヨードチロニン(T3)、チロキシシン(T4)、そのいずれかの組合せ、又はその模倣物に応答するシグナル伝達経路の関与を更に含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物によれば、前記線維性病態又は線維症を後遺症として有する病態は、T3、T4、そのいずれかの組合せ、又はその模倣物に応答する受容体の関与を更に含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物による一部の実施形態において、前記線維性病態又は線維症を後遺症として有する病態は、TR β の関与を含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物による一部の実施形態において、前記線維性病態又は線維症を後遺症として有する病態は、1種又は複数のTR β アゴニストの投与によって予防、軽快、又は治療される1種又は複数の病態を含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物による一部の実施形態において、前記線維性病態又は線維症を後遺症として有する病態は、化合物1～4の1つ又は複数を本明細書に記載されている1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせて投与することによって予防、軽快、又は治療される1種又は複数の病態を含むことができる。一部の実施形態において、前記1種若しくは複数のTR β アゴニスト、又は化合物1～4の前記1つ若しくは複数、及び前記1種若しくは複数の第2の薬剤は、1種又は複数の賦形剤と共投与され得る。一部の実施形態において、前記1種若しくは複数のTR β アゴニスト、又は化合物1～4の前記1つ若しくは複数、及び前記1種若しくは複数の第2の薬剤は、外科処置、光線療法、又は超音波療法の前、最中、又は後に投与され得る。

【0296】

一部の実施形態において、本明細書に記載されている組成物及び方法は、コラーゲン沈着の処置、軽快、予防又は治療のための組成物及び方法を提供する。一部の実施形態において、前記コラーゲン沈着は、コラーゲンの異常又は過度な沈着を含む。一部の実施形態において、前記コラーゲン沈着は、I型コラーゲンの異常又は過度な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記コラーゲン沈着は、Ia型コラーゲンの異常又は過度な沈着を含むことができる。一部の実施形態において、前記コラーゲン沈着は、III型コラーゲンの異常又は過度な沈着を含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物によれば、前記コラーゲン沈着は、T3、T4、そのいずれかの組合せ、又はその模倣物に応答する受容体の関与を更に含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物による一部の実施形態において、前記コラーゲン沈着は、TR β の関与を含むことができる。本明細書に開示される方法及び組成物による一部の実施形態において、前記コラーゲン沈着は、1種又は複数のTR β アゴニストの投与によって予防、軽快、又は治療され得る。本明細書に開示される方法及び組成物による一部の実施形態において、前記コラーゲン沈着は、化合物1～4の1つ又は複数を1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせて投与することによって予防、軽快、又は治療され得る。一部の実施形態において、前記1種若しくは複数のTR β アゴニスト、又は化合物1～4の前記1つ若しくは複数、及び1種若しく

は複数の第2の薬剤は、1種又は複数の賦形剤と共投与され得る。一部の実施形態において、前記1種若しくは複数のTR β アゴニスト、又は化合物1～4の前記1つ若しくは複数及び1種若しくは複数の第2の薬剤は、外科処置、光線療法、又は超音波療法の前、最中、又は後に投与され得る。

【0297】

一部の実施形態において、化合物1～4、化合物2、又は本明細書に開示される化合物若しくは組成物のいずれかを本明細書に記載されている1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせて投与することによって、前記組合せが投与された対象においてCol1、Col3a1、 α -SMA、及び/若しくはガレクチン1遺伝子、又はそのいずれかの組合せ若しくは産物の発現が低減される。一部の実施形態において、化合物1～4、化合物2、又は本明細書に開示される化合物若しくは組成物のいずれかを1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせて投与することによって、前記組合せが投与された対象において組織学、組織化学、免疫組織化学等によって観察可能な線維症の程度が低減され、かつ/或いは1型コラーゲン及び/若しくはヒドロキシプロリン又はそのいずれかの組合せの量、蓄積、又は分布が低減される。一部の実施形態において、化合物1～4、化合物2、又は化合物若しくは組成物のいずれかを本明細書に開示される1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせて投与することによって、全血清脂質、全血清コレステロール、全血清トリグリセリド、全肝臓脂質、全肝臓コレステロール、全肝臓トリグリセリド、又はそのいずれかの組合せが低減される。

10

【0298】

本明細書に記載されている方法を、以下の実施例によって更に説明する。

20

【実施例1】

【0299】

前処置肝生検試料を馴化前に収集して、DIO-NASHマウスを3週間馴化させた。マウスを、1つの群当たりマウス12匹として、7つの投与群の1つに無作為に割り付けた。割り付けられた投与量は、化合物2(10mg/kg);オベチコール酸(OCA)(30mg/kg);セニクリビロック(CVC)(30mg/kg);エラフィブラノール(ELA)(30mg/kg);化合物2(10mg/kg)及びオベチコール酸(30mg/kg);化合物2(10mg/kg)及びセニクリビロック(30mg/kg);化合物2(10mg/kg)及びエラフィブラノール(30mg/kg)であった。1つの群は、対照としてビヒクルのみで処置されたモック群であった。本明細書に開示される組合せの剤形は、1日当たり1回経口投与される。マウスの絶対的及び相対的体重を毎日記録した。8週間後、動物を殺した。血漿酵素(P-ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)及びP-AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ))、全血漿トリグリセリド、及び全血漿コレステロールを測定し、各肝臓の最終の屍検を実施し、相対的肝質量を体重の百分率として決定し、全肝臓トリグリセリド及び全肝臓コレステロールを含めて全肝臓の生化学的性質をアッセイし、全肝臓ヒドロキシプロリン、NAFLD活性スコア(処置前及び処置後に行われた)、線維症段階(やはり処置前及び処置後に行われた)、脂肪症、Col1a1レベル、及びガラクチン-3レベルの組織学的評価を行った。RNAseqを使用するキャラクタリゼーションのために、組織試料を保存した。RNAseqを使用して、化合物2+第2の薬剤処置動物対ビヒクル処置動物において差次的発現を示す遺伝子及び/又は線維症に関係づけられることが知られている遺伝子の発現レベルを決定した。

30

40

【0300】

全肝臓ヒドロキシプロリン(hydroxyproline)含有量を図1に示す。ヒドロキシプロリンは、コラーゲンの重要な成分であり、コラーゲンは、動物組織において最も重要なヒドロキシプロリン源であるので、ヒドロキシプロリンのレベルは、試料中におけるコラーゲンの存在の信頼できる代理尺度となる。

【0301】

最終肝生検試料にも組織化学的染色及び免疫組織化学染色を施した。ビヒクル、化合物2、オベチコール酸、セニクリビロック、エラフィブラノール、化合物2及びオベチコール酸、化合物2及びセニクリビロック、又は化合物2及びエラフィブラノールで8週間処置した後、処置期間の終わりにヘマトキシリン及びエオシンで染色(HE染色)した肝臓の代

50

表的画像を図2に示す。球状変性スコアは、前処置肝生検試料及び最終肝生検試料のHE染色によって決定した(図3)。線維症スコアも、最終肝生検試料の観察に基づいて計算した。

【0302】

図4に示すように、相対的肝質量が、ビヒクル処置動物と比べて化合物2+OCA及び化合物2+CVC処置動物において低減した。全肝臓コレステロール含有量(図5)及び全肝臓トリグリセリド含有量(図6)も、ビヒクル処置動物と比べて化合物2+OCA及び化合物2+CVC処置動物において低減した。

【0303】

NAFLD活性スコアの有意な改善が、ビヒクル処置動物と比べて、又は化合物2、CVC、若しくはOCA単独のいずれかでの処理と比べて、化合物2+OCA及び化合物2+CVC処置動物において認められた(図7~9)。その上、線維症スコアにおける改善が、ビヒクル処置動物と比べて、又は化合物2、CVC、若しくはOCA単独のいずれかでの処理と比べて、化合物2+OCA及び化合物2+CVC処置動物において認められた(図10~12)。著しい毒性は認められなかった。図7~9から、化合物2とCVCの組合せ並びに化合物2とOCAの組合せを使用した処置は、化合物2、CVC、又はOCA単独のいずれかを使用した処置と比較して、NAFLD活性スコアを改善するのに相乗効果をもつことが示される。同様に、図10~12から、化合物2とCVCの組合せ並びに化合物2とOCAの組合せを使用した処置は、化合物2、CVC、又はOCA単独のいずれかを使用した処置と比較して、線維症スコアを改善するのに相乗効果をもつことが示される。

【0304】

相乗作用分析によって、化合物2とCVCの組合せは相乗効果を示すことが検証された。化合物2とCVCの組合せは、一般線形モデルを使用して、単剤だけと比較して、NAFLD活性スコアにおいてベースラインから大きく低減した($p=0.0745$)(図8)。同様に、線維症スコアにおいてベースラインからの変化の分析は、一般線形モデルを使用して p 値0.1967で相乗作用を示した。

【0305】

同様に、相乗作用分析によって、化合物2とOCAの組合せは相乗効果を示すことが検証された。肝臓脂肪症のビヒクルに対する比を、化合物2及びOCAについて単独及び組合せで分析した(図33)。対数変換データの分析は、 p 値 <0.0001 で相乗作用を示した。

【実施例2】

【0306】

ヌードマウスにおいて、手掌筋膜線維症の研究のための動物モデル体系の確立の記述に照して参照により本明細書に組み込まれるStish, L.ら、BMC Musculoskelet. Disord.、16: 138~148頁(2015)に記載されているようにデュピュイトラン病患者の線維束からの線維芽細胞を導入することによって、手掌筋膜線維症が誘導される。化合物1~4のいずれか1つ、又は本明細書に開示されるいずれか他の化合物を含む被験物品は、その製剤に適切な各対象に毎日又は適宜、本明細書に記載されている1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせて6~10週間投与される。片側前肢生検試料を、被験物品の最初の投与に先立って採取し、被験物品の最後の投与後に殺した後再び採取した。生検試料を、II 40 I型コラーゲンの免疫組織化学染色を加えて、実施例Iに記載されているように分析する。本明細書に開示される化合物と第2の薬剤の組合せで処置された動物由来の手掌筋膜が、被験物品の投与に先立って示されたレベルに比べてヒドロキシプロリンレベルの低減、II I型コラーゲン染色の減少、及び線維症スコアの減少を示す。モック処置動物は、線維症、ヒドロキシプロリン含有量、又はIII型コラーゲン含有量の低減をほとんど又は全く示さない。

【実施例3】

【0307】

Sprague-Dawleyラットにおいて、ラットにおける肥厚性皮膚病変の誘導の記述に照して参照により本明細書に組み込まれるWallengren, J.ら、Skin Pharm. Appl. Skin

10

20

30

40

50

Physiol. 15(3):154~165頁(2002)に記載されているようにカプサイシンの皮下注射によって、又はC57BL若しくは他の適切な系マウスにおいて、マウスにおける線維性皮膚病変の誘導の開示について本明細書に組み込まれるAlonso-Merinoら、Proc. Nat. Acad. Sci. 113(24):E3451-60 (2016)に記載されているようにCCl₄及び/又はブレオマイシンの皮下投与によって、肥厚性皮膚病変が誘導される。カプサイシン、CCl₄及び/又はブレオマイシン処置動物において肥厚性皮膚病変が確立した後、化合物1~4のいずれか1つ、又は本明細書に開示されるいずれか他の化合物を含む被験物品は、その製剤に適切な各対象動物に、毎日又は適宜、1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせて6~10週間投与される。注射部位からの皮膚生検試料を、被験物品の最初の投与に先立って採取し、被験物品の最後の投与後に 殺した後再び採取した。生検試料を、III型コラーゲンの免疫組織化学染色を加えて、実施例Iに記載されているように分析する。本明細書に開示される化合物で処置された動物、特に本明細書に記載されている化合物2及び第2の薬剤で処置された動物からの注射部位皮膚試料が、被験物品の投与に先立って示されたレベルに比べてヒドロキシプロリンレベルの低減、III型コラーゲン染色の減少、及び線維症スコアの減少を示す。モック処置動物は、線維症、ヒドロキシプロリン含有量、又はIII型コラーゲン含有量の低減をほとんど又は全く示さない。

10

【実施例4】

【0308】

高コレステロール血症及び高脂質血症を含めてGSD-3-様肝臓症状を示すグルコース-6-ホスファターゼ- α 欠損マウス(Agl-/-、例えばLiu, K.M.ら、Mol. Genet. Metabol. 111(4):467~76頁(2014)を参照のこと)の処置は、化合物1~4のいずれか1つ、又は本明細書に開示されるいずれか他の化合物を含む被験物品を、その製剤に適切な各対象に毎日又は適宜、本明細書に記載されている1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせて6~10週間投与する。肝臓生検試料を、被験物品の最初の投与に先立って採取し、被験物品の最後の投与後に 殺した後再び採取した。生検試料を、実施例Iに記載されているように分析する。本明細書に開示される化合物及び第2の薬剤で処置された動物由来の肝臓試料が、被験物品の投与に先立って示されたレベルに比べてヒドロキシプロリンレベルの低減、I型コラーゲン染色の減少、及び線維症スコアの減少を示す。モック処置動物は、線維症、ヒドロキシプロリン含有量、又はI型コラーゲン含有量の低減をほとんど又は全く示さない。

20

30

【実施例5】

【0309】

高コレステロール血症及び高脂質血症を含めてGSD-8/9-様肝臓症状を示すホスホリラーゼキナーゼ欠損マウス(PhKc-/-、例えばVarsanyi, M.ら、Biochem. Genet., 18(3-4):247~61頁(1980)を参照のこと)の処置は、化合物1~4のいずれか1つ、又は本明細書に開示されるいずれか他の化合物を含む被験物品を、その製剤に適切な各対象に毎日又は適宜、本明細書に記載されている1種又は複数の第2の薬剤と組み合わせて6~10週間投与する。肝臓生検試料を、被験物品の最初の投与に先立って採取し、被験物品の最後の投与後に 殺した後再び採取した。生検試料を、実施例Iに記載されているように分析する。本明細書に開示される組合せで処置された動物、特に化合物2及び第2の薬剤で処置された動物由来の肝臓試料が、被験物品の投与に先立って示されたレベルに比べてヒドロキシプロリンレベルの低減、I型コラーゲン染色の減少、及び線維症スコアの減少を示す。モック処置動物は、線維症、ヒドロキシプロリン含有量、又はI型コラーゲン含有量の低減をほとんど又は全く示さない。

40

【実施例6】

【0310】

GAN食(GAN=Gubra Amylin NASH食、Primexがパーム油(plam oil)によって置換されたAMLN食)導入後、DIO-NASHマウスを、1つの群当たりマウス13匹~15匹として、6つの投与群の1つに無作為に割り付けた。割り付けられた投与量は、ビヒクル(PO投与、BID)[n=15];化合物2(10mg/kg PO投与、QD)[n=13];セマグルチド(30nmol

50

/kg SC投与、QD)[n=15];化合物2(10mg/kg PO投与、QD)及びセマグルチド(30mg/kg SC投与、QD)[n=15];トロピフェキソル(0.3mg/kg PO投与、QD)[n=14];並びに化合物2(10mg/kg PO投与、QD)とトロピフェキソル(30mg/kg PO投与、QD)[n=15]であった。マウスは、全投与期間を12週間として、14日の漸増期間を経る。ベースライン脂肪症スコア、線維症段階、及びCol1a1レベルを投与1週間前に決定する。マウスの体重を毎日記録した。12週間投与した後、動物を 殺した。血漿酵素(P-ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)及びP-AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)、全血漿トリグリセリド、及び全血漿コレステロールを測定し、各肝臓の最終の屍検を実施し、相対的肝質量を体重の百分率として決定し、全肝臓トリグリセリド及び全肝臓コレステロールを含めて全肝臓の生化学的性質をアッセイし、全肝臓ヒドロキシプロリン、NAFLD活性スコア(処置前及び処置後に行われた)、線維症段階(やはり処置前及び処置後に行われた)、脂肪症、Col1a1レベル、 α -SMA、及びガラクトシン-3レベルの組織学的評価を行った。RNAseqを使用するキャラクタリゼーションのために、組織試料を保存した。RNAseqを使用して、化合物2+第2の薬剤処置動物対ビヒクル処置動物において差次的発現を示す遺伝子及び/又は線維症に関係づけられることが知られている遺伝子の発現レベルを決定した。

10

【0311】

化合物2とトロピフェキソルの組合せは、ビヒクルに比べて処置動物における血漿全コレステロールを、化合物2又はトロピフェキソル単独より大きく低減した(図13及び26)。化合物2とトロピフェキソルの組合せのP値は、ビヒクルと又は化合物2若しくはトロピフェキソルと比較したとき0.001未満であった。化合物2とトロピフェキソルの組合せは、処置動物において血漿トリグリセリドを低減する際(図14)(化合物2とトロピフェキソルの組合せのp値は、ビヒクルと又は化合物2若しくはトロピフェキソルと比較したとき0.05未満であった)、及び肝質量を低減する際(図15)にも効果的であった。その上、化合物2とトロピフェキソルの組合せは、全肝臓コレステロールを低減する際(図16)(化合物2とトロピフェキソルの組合せのp値は、ビヒクルと又は化合物2若しくはトロピフェキソルと比較したとき0.05未満であった)、肝臓ヒドロキシプロリンを低減する際(図17及び28)(化合物2とトロピフェキソルの組合せのp値は、ビヒクルと又は化合物2若しくはトロピフェキソルと比較したとき0.01未満であった);及び全肝臓脂質を低減する際(図29)(化合物2とトロピフェキソルの組合せのp値は、ビヒクルと又は化合物2若しくはトロピフェキソルと比較したとき0.001未満であった)に効果的であった。

20

30

【0312】

ビヒクル処置動物と比べて化合物2+トロピフェキソル処置動物において、線維症スコアの改善が認められ(図18)、ビヒクル処置動物及び化合物2又はトロピフェキソル単独で処置された動物と比べて、化合物2+トロピフェキソル処置動物において肝臓線維症の減少が認められた(図19及び30)。その上、NAFLD活性スコア及び脂肪症スコアの改善が、ビヒクル処置動物と比べて、又は化合物2若しくはトロピフェキソル単独のいずれかでの処置と比べて、化合物2+トロピフェキソル処置動物において認められた(図20~21)。同様に、図23~24から、化合物2とトロピフェキソルの組合せを使用した処置は、肝臓コラーゲン1a1(化合物2とトロピフェキソルの組合せのp値は、ビヒクルと又は化合物2若しくはトロピフェキソルと比較したとき0.05未満であった)、及び肝臓 α -SMAレベルを低減する際に効果的であることが示される。

40

【0313】

相乗作用分析によって、化合物2とトロピフェキソルの組合せが相乗効果を示すことが示された。肝臓脂肪症のビヒクルに対する比を、作用剤について単独及び組合せで決定した(図22)。対数変換データの分析によって、p値0.0004で相乗作用が示された。同様に、肝臓トリグリセリドのビヒクルに対する比を、作用剤について単独及び組合せで決定した(図31)。やはり対数変換データの同じ分析によって、p値0.0018で相乗作用が示された。最後に、作用剤について単独及び組合せで、一般線形モデルを使用してNAFLD活性スコアのベースラインからの変化を分析すると(図32)、p値0.0297で相乗作用が示された

50

。

【0314】

化合物2とセマグルチドの組合せは、ビヒクルに比べて処置動物における血漿全コレステロールを化合物2又はセマグルチド単独より大きく低減した(図26)。化合物2とセマグルチドの組合せは、処置動物における肝臓トリグリセリドを低減する際にも効果的であった(図27)。その上、化合物2とセマグルチドの組合せは、全肝臓コレステロール(図16)、肝臓ヒドロキシプロリン(図28)及び全肝臓脂質(図29)を低減する際に効果的であった。肝臓線維症の減少も、ビヒクル処置動物と比べて化合物2+セマグルチド処置動物において認められた。

【実施例7】

【0315】

DIO-NASHマウスを、ビヒクル、化合物2(例えば、10mg/kg)、リラグルチド(例えば、0.2mg/kg)、又は化合物2(例えば、10mg/kg)及びリラグルチド(例えば、0.2mg/kg)から選択される投与群に無作為に割り当てる。マウスの絶対的及び相対的体重を毎日記録する。マウスは、全投与期間を12週間として、14日の漸増期間を経る。ベースライン脂肪症スコア、線維症段階、及びCol1a1レベルを投与1週間前に決定する。マウスの体重を毎日記録する。12週間投与した後、動物を殺す。血漿酵素(P-ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)及びP-AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ))、全血漿トリグリセリド、及び全血漿コレステロールを測定し、各肝臓の最終の屍検を実施し、相対的肝質量を体重の百分率として決定し、全肝臓トリグリセリド及び全肝臓コレステロールを含めて全肝臓の生化学的性質をアッセイし、全肝臓ヒドロキシプロリン、NAFLD活性スコア(処置前及び処置後に行われた)、線維症段階(やはり処置前及び処置後に行われた)、脂肪症、Col1a1レベル、 α -SMA、及びガラクトシン-3レベルの組織学的評価を行う。RNAseqを使用するキャラクタリゼーションのために、組織試料を保存する。RNAseqを使用して、化合物2+リラグルチド処置動物対ビヒクル処置動物における差次的発現を示す遺伝子及び/又は線維症に関係づけられることが知られている遺伝子の発現レベルを決定する。

【実施例8】

【0316】

DIO-NASHマウスを、ビヒクル、化合物2(例えば、10mg/kg)、二重作用するGLP-1/グルカゴンアゴニスト、又は化合物2(例えば、10mg/kg)及び二重作用するGLP-1/グルカゴンアゴニストから選択される投与群に無作為に割り当てる。マウスの絶対的及び相対的体重を毎日記録する。マウスは、全投与期間を12週間として、14日の漸増期間を経る。ベースライン脂肪症スコア、線維症段階、及びCol1a1レベルを投与1週間前に決定する。マウスの体重を毎日記録する。12週間投与した後、動物を殺す。血漿酵素(P-ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)及びP-AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ))、全血漿トリグリセリド、及び全血漿コレステロールを測定し、各肝臓の最終の屍検を実施し、相対的肝質量を体重の百分率として決定し、全肝臓トリグリセリド及び全肝臓コレステロールを含めて全肝臓の生化学的性質をアッセイし、全肝臓ヒドロキシプロリン、NAFLD活性スコア(処置前及び処置後に行われた)、線維症段階(やはり処置前及び処置後に行われた)、脂肪症、Col1a1レベル、 α -SMA、及びガラクトシン-3レベルの組織学的評価を行う。RNAseqを使用するキャラクタリゼーションのために、組織試料を保存する。RNAseqを使用して、化合物2+二重作用するGLP-1/グルカゴンアゴニスト処置動物対ビヒクル処置動物における差次的発現を示す遺伝子及び/又は線維症に関係づけられることが知られている遺伝子の発現レベルを決定する。

【実施例9】

【0317】

DIO-NASHマウスを、ビヒクル、化合物2(例えば、10mg/kg)、二重作用するGLP-1/GIPアゴニスト、又は化合物2(例えば、10mg/kg)及び二重作用するGLP-1/GIPアゴニストから選択される投与群に無作為に割り当てる。マウスの絶対的及び相対的体重を毎日

10

20

30

40

50

記録する。マウスは、全投与期間を12週間として、14日の漸増期間を経る。ベースライン脂肪症スコア、線維症段階、及びCol1a1レベルを投与1週間前に決定する。マウスの体重を毎日記録する。12週間投与した後、動物を殺す。血漿酵素(P-ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)及びP-AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ))、全血漿トリグリセリド、及び全血漿コレステロールを測定し、各肝臓の最終の屍検を実施し、相対的肝質量を体重の百分率として決定し、全肝臓トリグリセリド及び全肝臓コレステロールを含めて全肝臓の生化学的性質をアッセイし、全肝臓ヒドロキシプロリン、NAFLD活性スコア(処置前及び処置後に行われた)、線維症段階(やはり処置前及び処置後に行われた)、脂肪症、Col1a1レベル、 α -SMA、及びガラクトシン-3レベルの組織学的評価を行う。RNAseqを使用するキャラクタリゼーションのために、組織試料を保存する。RNAseqを使用して、化合物2+二重作用するGLP-1/GIPアゴニスト処置動物対ビヒクル処置動物における差次的発現を示す遺伝子及び/又は線維症に関係づけられることが知られている遺伝子の発現レベルを決定する。

10

【実施例10】

【0318】

DIO-NASHマウスを、ビヒクル、化合物2(例えば、10mg/kg)、DGATインヒビター、又は化合物2(例えば、10mg/kg)及びDGATインヒビターから選択される投与群に無作為に割り当てる。マウスの絶対的及び相対的体重を毎日記録する。マウスは、全投与期間を12週間として、14日の漸増期間を経る。ベースライン脂肪症スコア、線維症段階、及びCol1a1レベルを投与1週間前に決定する。マウスの体重を毎日記録する。12週間投与した後、動物を殺す。血漿酵素(P-ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)及びP-AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ))、全血漿トリグリセリド、及び全血漿コレステロールを測定し、各肝臓の最終の屍検を実施し、相対的肝質量を体重の百分率として決定し、全肝臓トリグリセリド及び全肝臓コレステロールを含めて全肝臓の生化学的性質をアッセイし、全肝臓ヒドロキシプロリン、NAFLD活性スコア(処置前及び処置後に行われた)、線維症段階(やはり処置前及び処置後に行われた)、脂肪症、Col1a1レベル、 α -SMA、及びガラクトシン-3レベルの組織学的評価を行う。RNAseqを使用するキャラクタリゼーションのために、組織試料を保存する。RNAseqを使用して、化合物2+DGATインヒビター処置動物対ビヒクル処置動物における差次的発現を示す遺伝子及び/又は線維症に関係づけられることが知られている遺伝子の発現レベルを決定する。

20

30

【0319】

本明細書における実質的にいずれかの複数形及び/又は単数形の用語の使用に関して、当業者は、文脈及び/又は適用に適切のように複数形から単数形にかつ/又は単数形から複数形に変えることができる。様々な単数形/複数形の変更を、はっきりさせるために本明細書では明示的に記載することができる。

【0320】

一般に、本明細書で用いられている用語、特に添付の特許請求の範囲(例えば、添付の特許請求の範囲の本文)で用いられている用語が、一般に「オープンな」用語として意図されていることは当業者によって理解されている(例えば、「含むこと(including)」という用語は、「～を含むが、～に限定されない」と解釈されるべきであり、「有すること(having)」という用語は、「少なくとも～を有する」と解釈されるべきであり、用語「含む(includes)」という用語は、「～を含むが、～に限定されない」と解釈されるべきである等)。導入された請求項の記載の特定の数が意図されている場合は、そのような意図が請求項中に明確に記載され、そのような記載がない場合は、そのような意図が存在しないことも当業者によって更に理解されている。例えば、理解の補助として、以下の添付の特許請求の範囲は、請求項の記載を導入するための「少なくとも1つの」及び「1つ又は複数の」という導入句の使用を含むことができる。しかし、そのような語句の使用は、同じ請求項が導入句「1つ又は複数の」又は「少なくとも1つの」及び「a」又は「an」等の不定冠詞を含むときでさえ、不定冠詞「a」又は「an」による請求項の記載の導入が、そのような導入された請求項の記載を含むいずれか特定の請求項をそのような記載を1

40

50

つしか含まない実施形態に限定することを示すと解釈されるべきではない(例えば、「a」及び/又は「an」は、「少なくとも1つの」又は「1つ又は複数の」を意味すると解釈されるべきである)。請求項の記載を導入するために使用される定冠詞の使用についても、同じことが当てはまる。更に、導入された請求項の記載の特定の数が明確に記載されている場合でさえ、そのような記載が、少なくとも記載された数を意味するように解釈されるべきであることを当業者は認識する(例えば、他の修飾語を用いない単に「2つの記載」という記載は、少なくとも2つの記載、又は2つ以上の記載を意味する)。更に、「A、B、及びC等の少なくとも1つ」と類似している表記が使用される場合、一般にそのような構造は、当業者なら表記を理解する意味で意図されている(例えば、「A、B、及びCの少なくとも1つを有するシステム」であれば、Aのみ、Bのみ、Cのみ、AとBと一緒に、AとCと一緒に、BとCと一緒に、及び/又はAとBとCと一緒に、等を有するシステムを含むが、これらに限定されない)。「A、B、又はC等の少なくとも1つ」と類似している表記が使用される場合、一般にそのような構造は、当業者なら表記を理解する意味で意図されている(例えば、「A、B、又はCの少なくとも1つを有するシステム」は、Aのみ、Bのみ、Cのみ、AとBと一緒に、AとCと一緒に、BとCと一緒に、及び/又はAとBとCと一緒に、等を有するシステムを含むが、これらに限定されない)。明細書であれ、特許請求の範囲であれ、図面であれ、2つ以上の選択的用語を提示する事実上いかなる離接的単語及び/又は語句も、用語の1つ、用語のどちらか、又は用語の両方を含む可能性を企図するものと理解されるべきであることは、当業者によって更に理解されている。例えば、語句「A又はB」は、「A」若しくは「B」又は「A及びB」の可能性を含むものと理解されている。

10

20

【0321】

加えて、本開示の特色又は態様がマーカッシュグループに関して記載されている場合、当業者は、本開示がそれによって、マーカッシュグループの任意の個々のメンバー又はそのメンバーのサブグループに関して記載されていることを認識されよう。

【0322】

当業者によって理解されているように、文書による説明を行うという観点等、すべての目的のために、本明細書に開示されるすべての範囲は、すべての可能なそれらの下位の範囲及び下位の範囲の組合せも包含する。記載された範囲はいずれも、十分に記述され、同じ範囲を少なくとも等分割、3分割、4分割、5分割、10分割等に分解することができると容易に認識され得る。非限定的例として、本明細書で論じられている範囲はそれぞれ、下部3分の1、中部3分の1、及び上部3分の1等に容易に分解され得る。やはり当業者によって理解されているように、「～まで」、「少なくとも」、「～より大きい」、「未満」等すべての言語は、記載された数を含み、以上で論じた下位の範囲にその後分解され得る範囲を指す。最後に、当業者によって理解されているように、範囲は、それぞれ個々のメンバーを含む。したがって、例えば、1～3つの物品を有するグループは、1、2、又は3つの物品を有するグループを指す。同様に、1～5つの物品を有するグループは、1、2、3、4、又は5つの物品等を有するグループを指す。

30

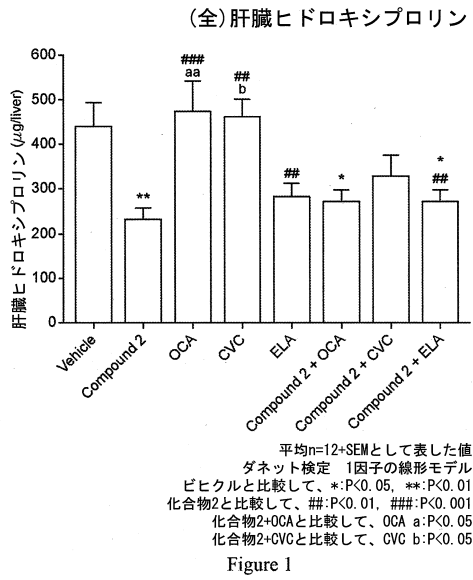
【0323】

様々な態様及び実施形態を本明細書に開示してきたが、他の態様及び実施形態は当業者に明らかである。本明細書に開示される様々な態様及び実施形態は、説明のためであって、限定する意図で用いられたものではなく、真の範囲及び趣旨は、以下の特許請求の範囲によって示される。

40

【図面】

【図 1】



【図 2】

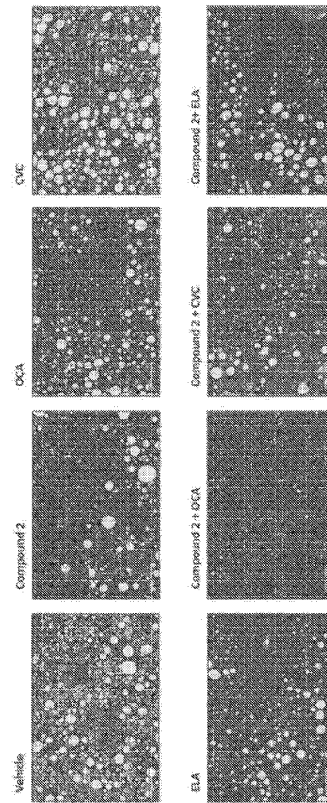
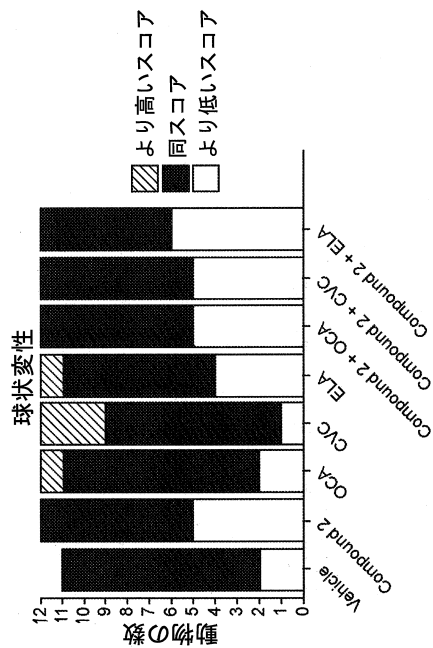


Figure 2

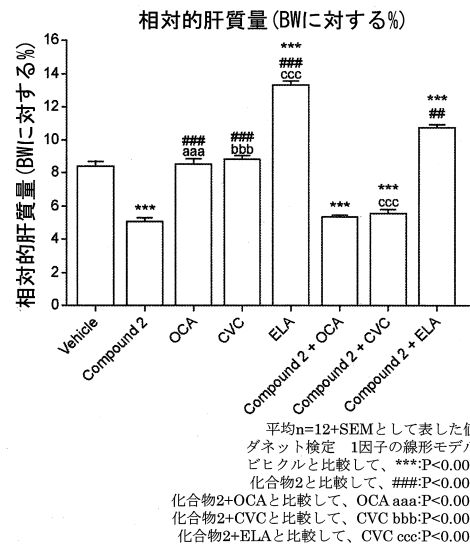
10

20

【図 3】



【図 4】

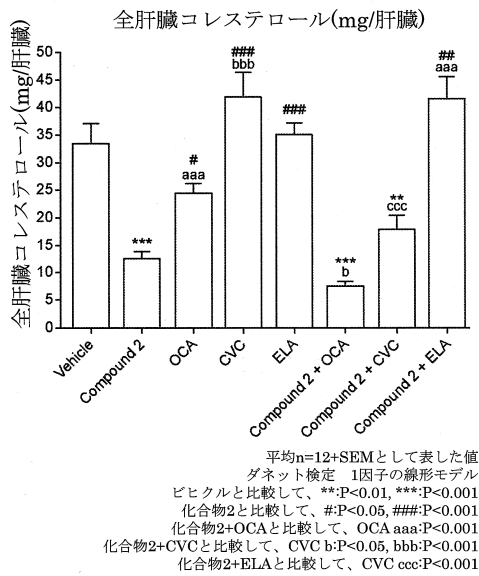


30

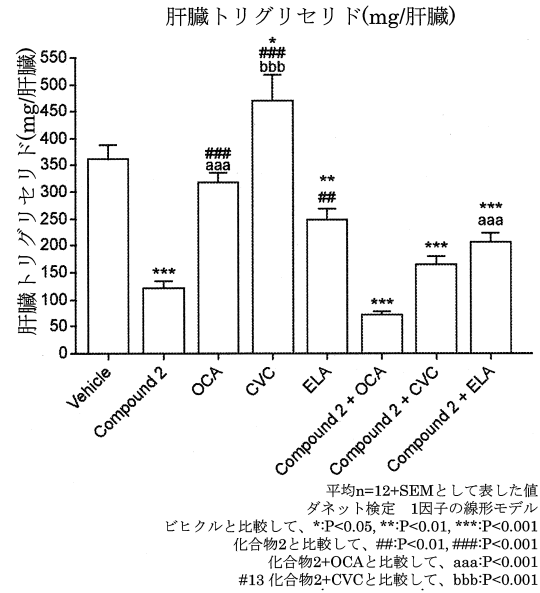
40

50

【図 5】



【図 6】



10

【図 7】

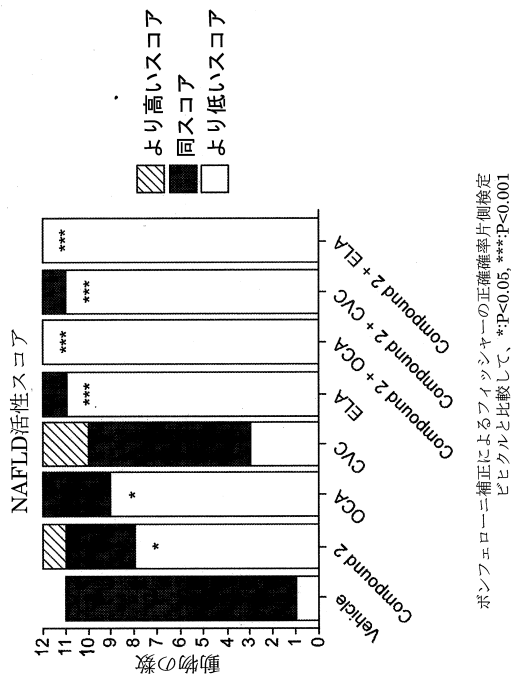


Figure 7

【図 8】

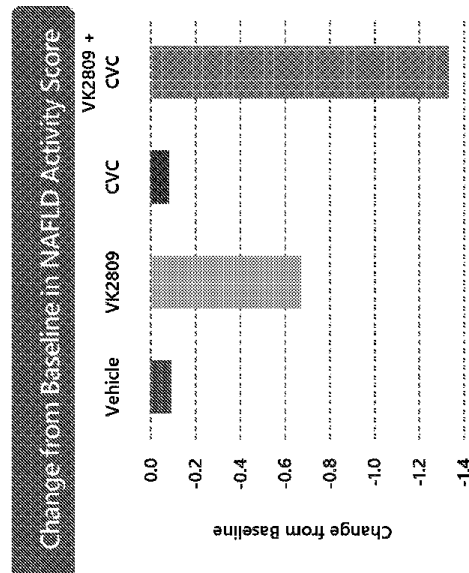


Figure 8

30

40

50

【 図 9 】

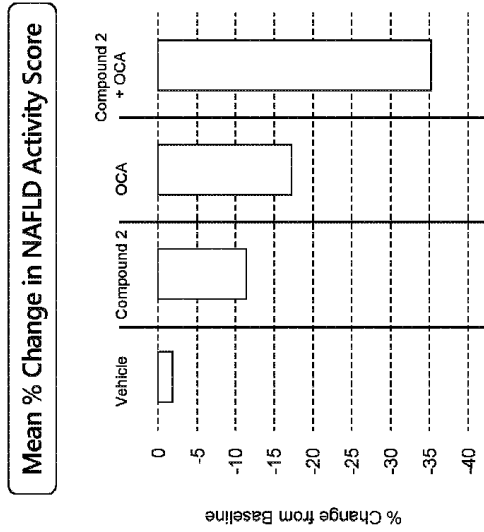


Figure 9

【 図 10 】

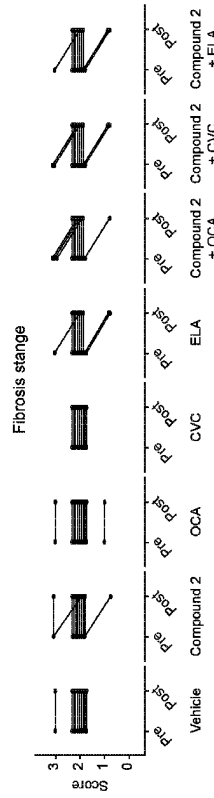


Figure 10

【 図 11 】

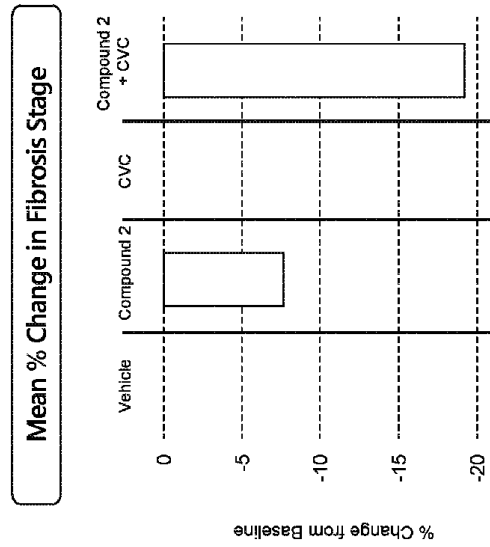


Figure 11

【 図 12 】

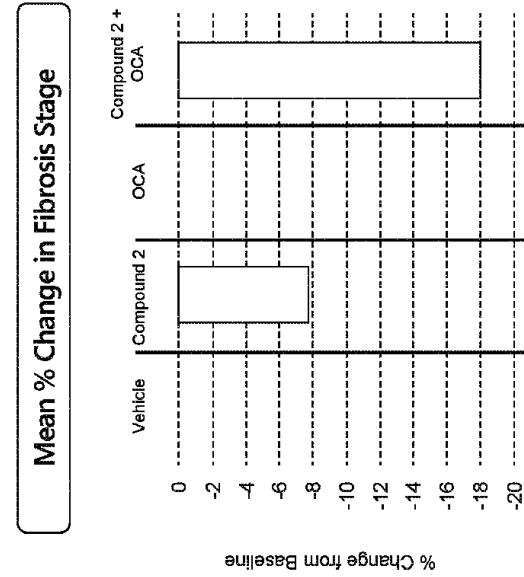


Figure 12

10

20

30

40

50

【 図 1 3 】

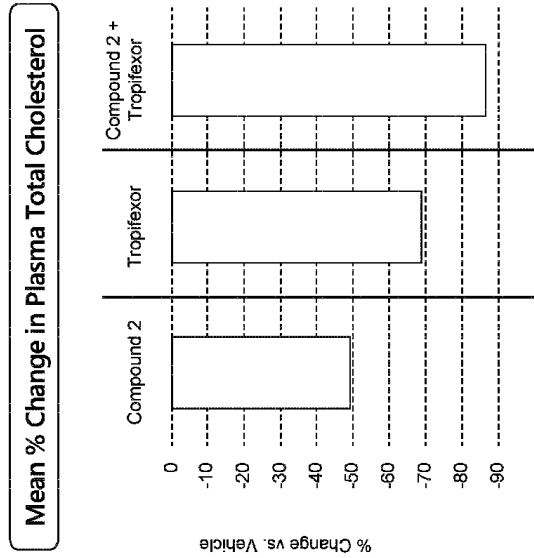


Figure 13

【 図 1 4 】

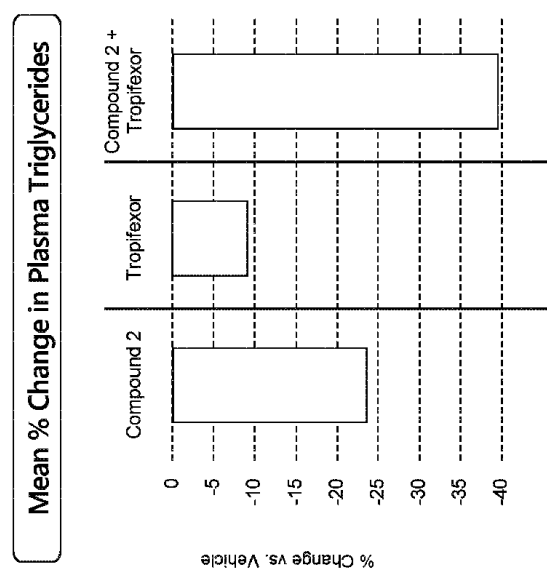


Figure 14

【 図 1 5 】

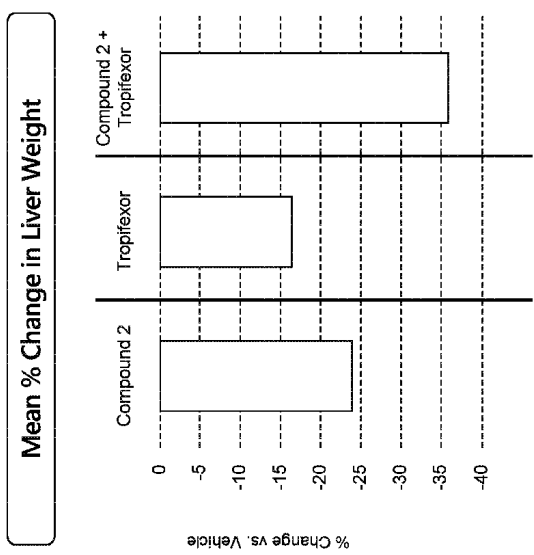


Figure 15

【 図 1 6 】

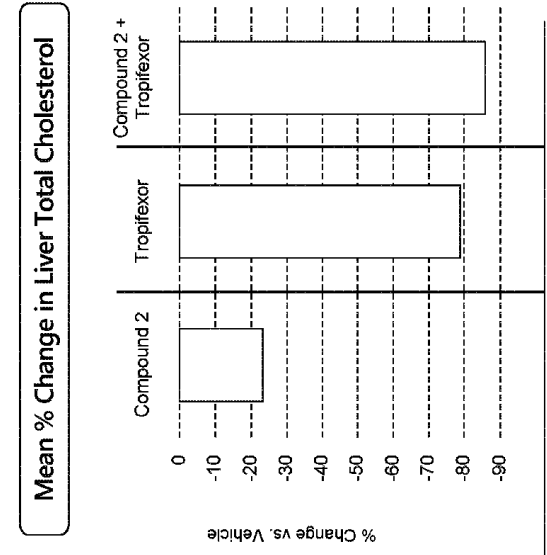


Figure 16

10

20

30

40

50

【 図 1 7 】

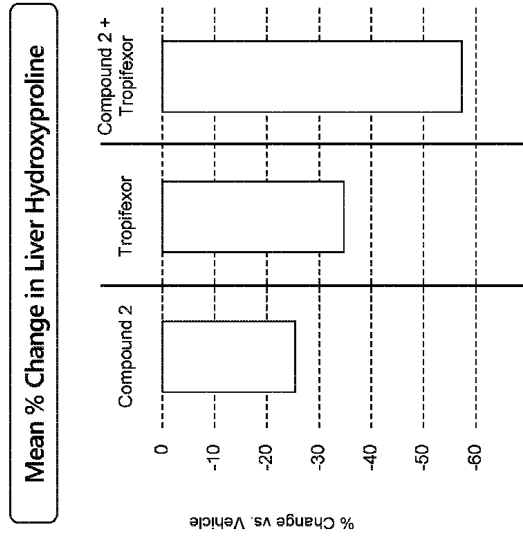


Figure 17

【 図 1 8 】

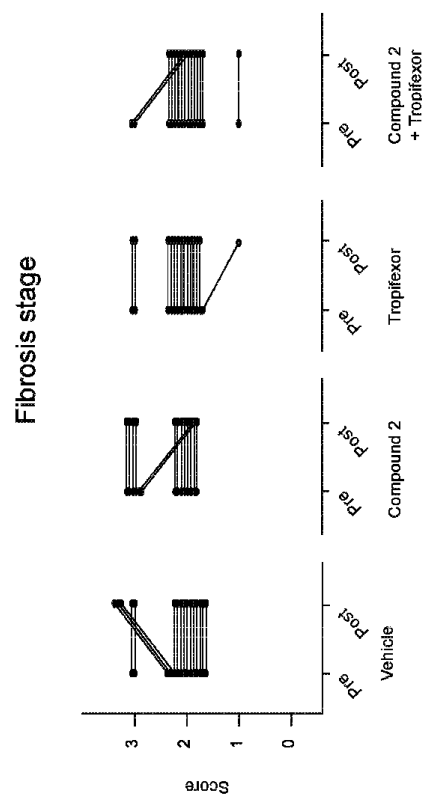


Figure 18

【 図 1 9 】

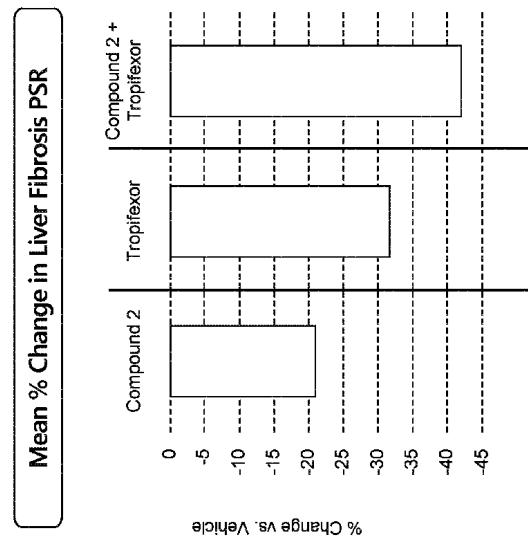


Figure 19

【 図 2 0 】

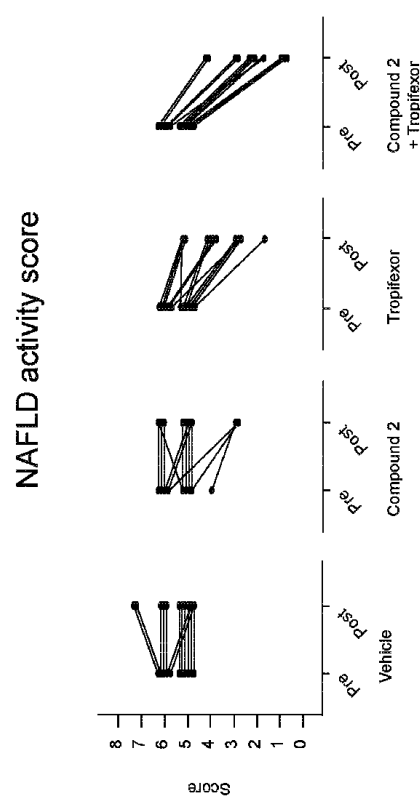


Figure 20

10

20

30

40

50

【図 2 1】

Steatosis score

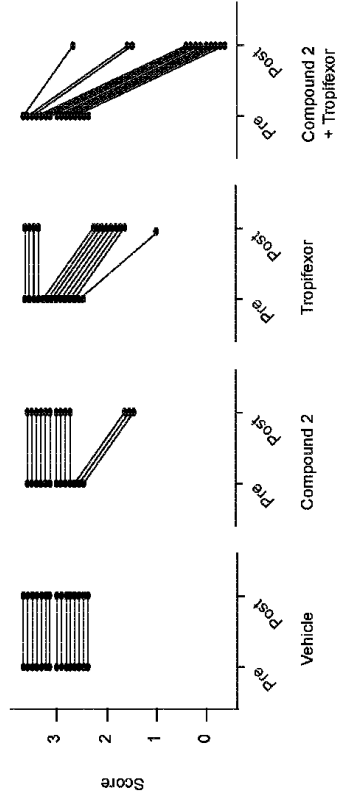


Figure 21

【図 2 2】

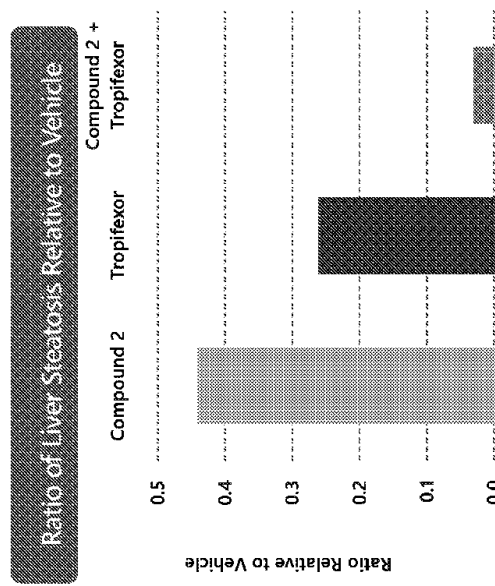


Figure 22

【図 2 3】

Mean % Change in Liver Collagen 1a1

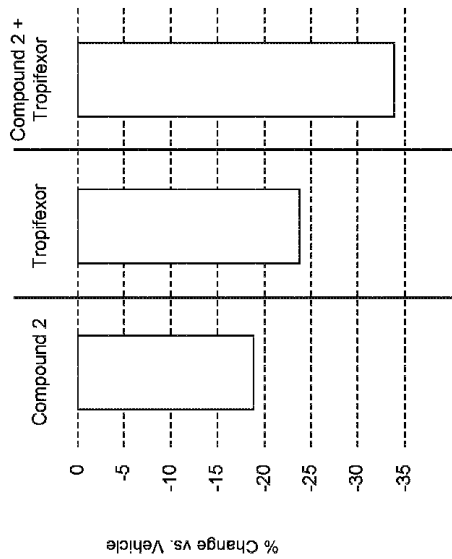


Figure 23

【図 2 4】

Mean % Change in Liver α -SMA

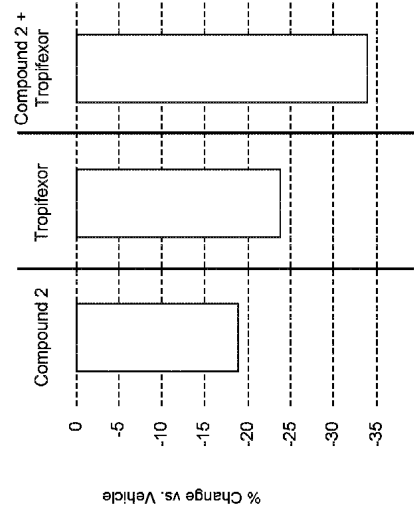


Figure 24

10

20

30

40

50

【図 25】

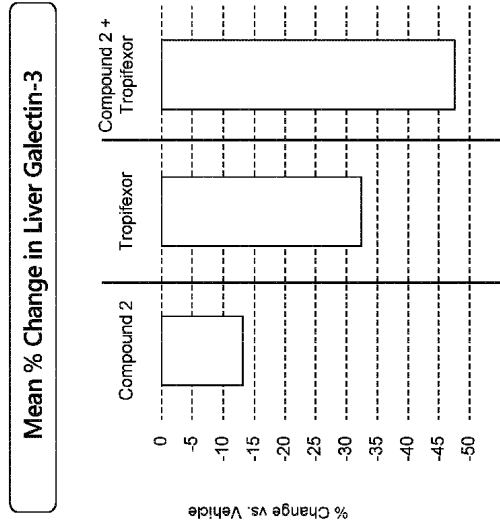


Figure 25

【図 26】

血漿全コレステロール終了

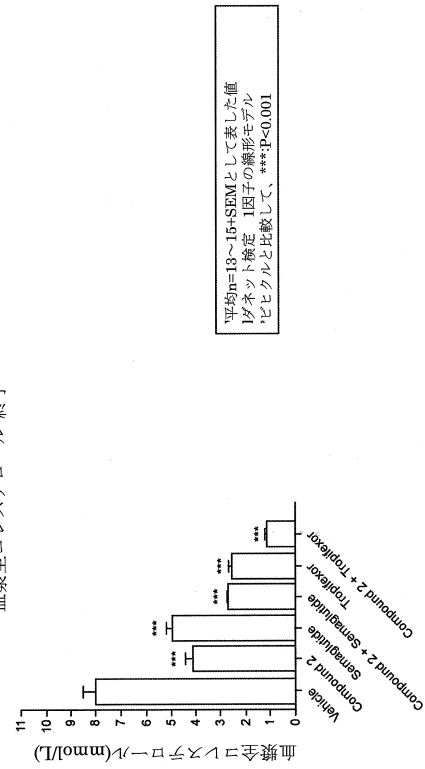


Figure 26

【図 27】

肝臓トリグリセリド終了

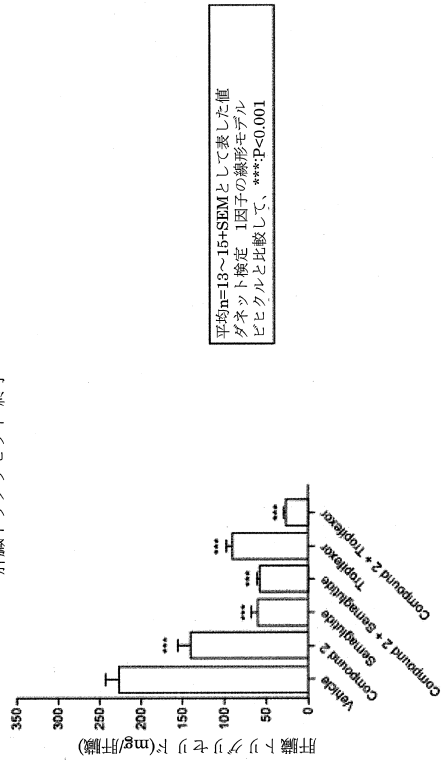


Figure 27

【図 28】

肝臓ヒドロキシプロリン終了

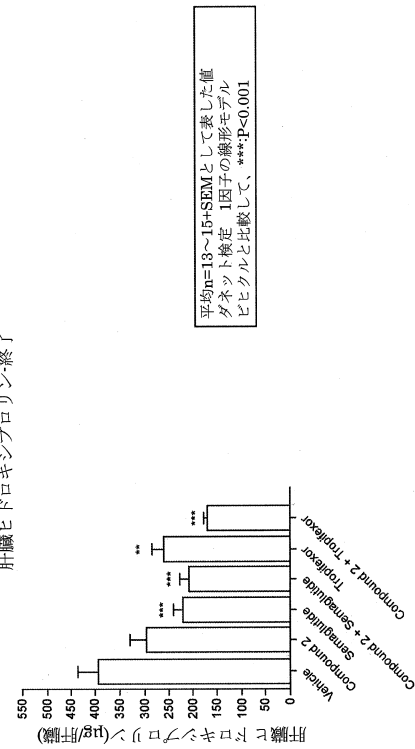


Figure 28

10

20

30

40

50

【図 29】

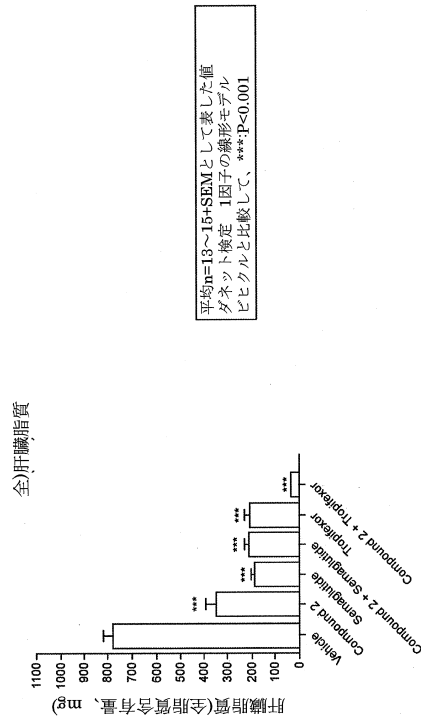


Figure 29

【図 30】

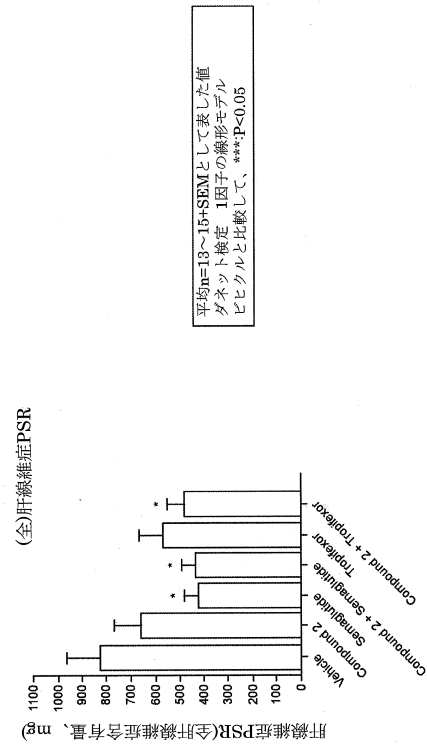


Figure 30

【図 31】

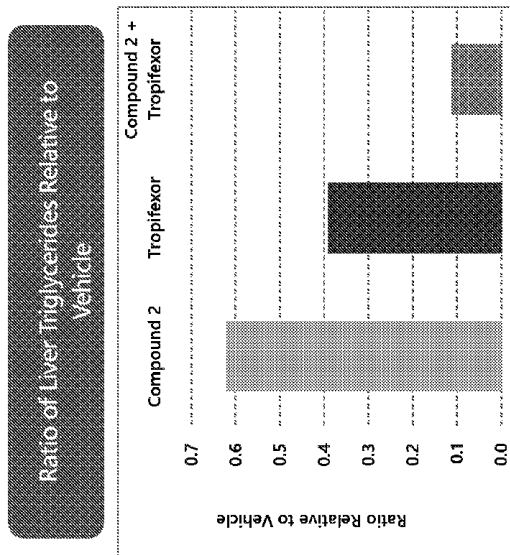


Figure 31

【図 32】

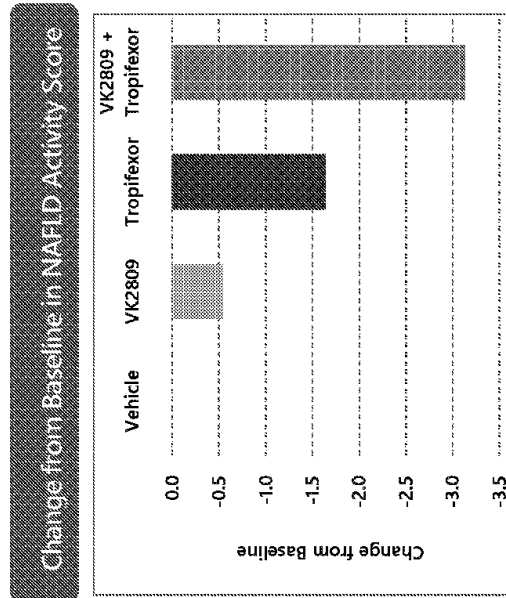


Figure 32

10

20

30

40

50

【図 33】

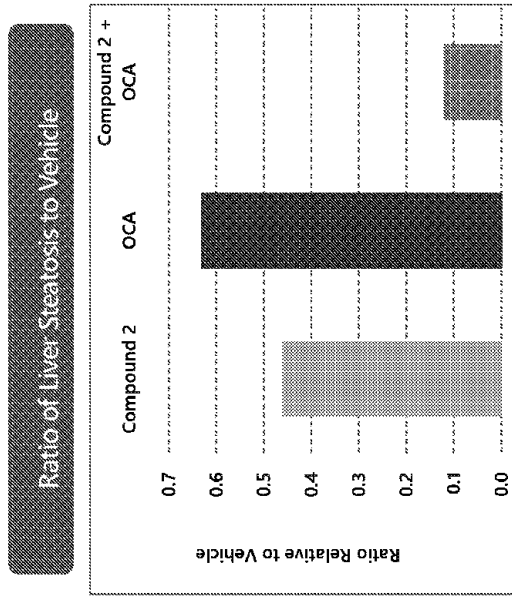


Figure 33

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2019/064548
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. ☐ Claims Nos.:	because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including
2. ☐ Claims Nos.:	because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:	because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
See Supplemental Box for Details	
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	30
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.	
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-9, 28-34, 53-66, 85	
Remark on Protest	☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
	☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
	☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/064548

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/662 (2006.01) **A61K 31/665 (2006.01)** **A61K 31/53 (2006.01)** **A61K 31/40 (2006.01)** **A61K 31/428 (2006.01)**
A61K 31/192 (2006.01) **A61K 31/215 (2006.01)** **A61K 31/575 (2006.01)** **A61K 31/4178 (2006.01)**
A61K 31/46 (2006.01) **A61K 38/26 (2006.01)** **A61P 1/15 (2006.01)** **A61P 19/04 (2006.01)**

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)

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)

Epoque, STN; Databases: Epodoc, WPIAP, Medline, TXTE, Registry, CAlus, Biosis, Embase; websites: Scholar.google.com, clinicaltrials.gov; Structure searches based on Formula (I) and Formula (A); Keywords: thyroid hormone receptor agonist, TRβ, MB07811, VK2809, MB07344, MB07875, resmetirom, MGL-3196, VIA-3196, peroxisome proliferator activated receptor, PPAR, saroglitazar, Lipaglyn, seladelpar, MBX-8025, lanifibranor, IVA-337, elafibranor, GFT505, clofibrate, gemfibrozil, ciprofibrate, bezafibrate, fenofibrate, pioglitazone, rosiglitazone, lobeglitazone, Durvie, ciglitazone, darglitazone, englitazone, netoglitazone, rivoglitazone, troglitazone, Rezulin, balaglitazone, DRF-2593, GW-501516, glitazar, aleglitazar, muraglitazar, tesaglitazar, fibric acid, bezafibrate, ciprofibrate, clonofibrate, clofibrate, Atromid S, clofibrate, fenofibrate, fenofibric acid, Tricor, gemfibrozil, Lipid, ronifibrate, simfibrate, fatty liver, NAFLD, steatohepatitis, NASH, steatosis, lipodosis & like terms; Registry numbers: 852948-13-1, 852947-39-8, 920509-32-6, 495399-09-2, 851528-79-5, 927961-18-0, 923978-27-2, 637-07-0, 49562-28-9, 25812-30-0. Name and Applicant searches conducted on PatentScope, Espacenet, AusPat, PubMed and IP Australia internal databases.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C

☒ See patent family annex

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"D" document cited by the applicant in the international application	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 7 April 2020	Date of mailing of the international search report 31 March 2020
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au	Authorised officer Ross Heisey AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262833185

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2019/064548
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/193006 A1 (GENFIT) 25 October 2018 Abstract; page 18, line 27 – page 19, line 31; page 20, line 28 – page 21, line 24; page 24, lines 27-34; page 47, line 24 – page 48, line 6; Figs. 12-13; claims 4-5, 7-8, 11-13	1-9, 28-34, 53-66, 85
X	HANSEN, H.H., et al., "Mouse models of non-alcoholic steatohepatitis in preclinical drug development", Drug Discovery Today (2017) vol. 22(11), pages 1707-1718 Abstract; Fig. 1; Table 1; page 1708, RH col.	1-9, 28-34, 53-66, 85
X	CONNOLLY, J.J., et al., "Future Pharmacotherapy for Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH): Review of Phase 2 and 3 Trials", Journal of Clinical and Translational Hepatology (2018) vol. 6, pages 264-275. Epub 28 June 2018 Abstract; page 266, LH and RH col.; page 273, LH col.; Tables 1-3	1, 3-7, 28, 30-32, 53-64, 85
X	TACKE, F., et al., "An update on the recent advances in antifibrotic therapy", Expert Review of Gastroenterology & Hepatology (2018) vol. 12(11), pages 1143-1152. Epub 3 October 2018 Abstract; Figs. 1-3; Tables 1-2; page 1148, RH col.	1, 3-7, 28, 30-32, 53-64, 85
X	WO 2006/128058 A2 (METABASIS THERAPEUTICS, INC.) 30 November 2006 Abstract; para. 0002, 0270, 0274, 0284, 0304, 0412, 0434-0436; Examples C-D; Figs. 2-4; claims 2-3, 31-32	1-2, 5-6, 8-9, 28-31, 33-34, 53-63, 65-66, 85
Form PCT/ISA/210 fourth sheet) (July 2019)		

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2019/064548
Supplemental Box	
Continuation of: Box III This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. This Authority has found that there are different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups: I. Claims 6-9, 31-34 and 63-66 (all in full) and claims 1-5, 28-30, 53-62 and 85 (all in part) are directed to a combination of (i) a TRb agonist and (ii) a PPAR modulator, which PPAR modulators include PPAR alpha agonist fibric acid derivatives; and a method of treating a fatty liver disease with same. The feature of the PPAR modulator is specific to this group of claims. II. Claims 10-12, 35-37 and 67-69 (all in full) and claims 1-5, 28-30, 53-62 and 85 (all in part) are directed to a combination of (i) a TRb agonist and (ii) a bile acid receptor modulator; and a method of treating a fatty liver disease with same. The feature of the bile acid receptor modulator is specific to this group of claims. III. Claims 13-14, 38-39 and 70-71 (all in full) and claims 1-5, 28-30, 53-62 and 85 (all in part) are directed to a combination of (i) a TRb agonist and (ii) an anti-inflammatory compound; and a method of treating a fatty liver disease with same. The feature of the anti-inflammatory compound is specific to this group of claims. IV. Claims 15-18, 45-48 and 72-75 (all in full) and claims 1-5, 28-30, 53-62 and 85 (all in part) are directed to a combination of (i) a TRb agonist and (ii) a GLP-1 agonist; and a method of treating a fatty liver disease with same. The feature of the GLP-1 agonist is specific to this group of claims. V. Claims 19-20, 40-41 and 76-77 (all in full) and claims 1-5, 28-30, 53-62 and 85 (all in part) are directed to a combination of (i) a TRb agonist and (ii) an anti-fibrotic compound; and a method of treating a fatty liver disease with same. The feature of the anti-fibrotic compound is specific to this group of claims. VI. Claims 21-23, 42-44 and 78-80 (all in full) and claims 1-5, 28-30, 53-62 and 85 (all in part) are directed to a combination of (i) a TRb agonist and (ii) a metabolic modulator; and a method of treating a fatty liver disease with same. The feature of the metabolic modulator is specific to this group of claims. VII. Claims 24-27, 49-52 and 81-84 (all in full) and claims 1-4, 28-30, 53-62 and 85 (all in part) are directed to a combination of (i) a TRb agonist and (ii) a fish oil derivative; and a method of treating a fatty liver disease with same. The feature of the fish oil derivative is specific to this group of claims. PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art. When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention. In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. The only feature common to all of the claimed inventions and which provides a technical relationship among them is the TRb agonist and its use in treating fatty liver diseases. However this feature, and its use in combination with additional agents including, for example, PPAR modulators, does not make a contribution over the prior art because it is disclosed in: • WO 2018/193006 A1 (GENFIT) 25 October 2018 Therefore in the light of this document this common feature cannot be a special technical feature. Therefore there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are consequently not satisfied <i>a posteriori</i>.	
Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2019)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2019/064548	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2018/193006 A1	25 October 2018	WO 2018193006 A1	25 Oct 2018
		AU 2018253885 A1	14 Nov 2019
		AU 2018254743 A1	31 Oct 2019
		CA 3057940 A1	25 Oct 2018
		CA 3058542 A1	25 Oct 2018
		CN 110536682 A	03 Dec 2019
		CN 110536683 A	03 Dec 2019
		EA 201992475 A1	17 Feb 2020
		EP 3612175 A1	26 Feb 2020
		EP 3612176 A1	26 Feb 2020
		KR 20190136079 A	09 Dec 2019
		SG 11201909168V A	28 Nov 2019
		WO 2018193007 A1	25 Oct 2018
WO 2006/128058 A2	30 November 2006	WO 2006128058 A2	30 Nov 2006
		AU 2006249350 A1	30 Nov 2006
		AU 2006249350 B2	16 Feb 2012
		CA 2606499 A1	30 Nov 2006
		EP 1898926 A2	19 Mar 2008
		JP 2008542301 A	27 Nov 2008
		MX 2007014502 A	07 Feb 2008
		US 2017112864 A1	27 Apr 2017
		US 10130643 B2	20 Nov 2018
		US 2009232879 A1	17 Sep 2009
		US 2019083515 A1	21 Mar 2019
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K	31/40
A 6 1 K	31/428 (2006.01)	A 6 1 K	31/428
A 6 1 K	31/192 (2006.01)	A 6 1 K	31/192
A 6 1 K	31/216 (2006.01)	A 6 1 K	31/216
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 K	31/575 (2006.01)	A 6 1 K	31/575
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/439 (2006.01)	A 6 1 K	31/439
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 K	31/166 (2006.01)	A 6 1 K	31/166
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	38/26 (2006.01)	A 6 1 K	38/26
A 6 1 K	31/167 (2006.01)	A 6 1 K	31/167
A 6 1 K	31/53 (2006.01)	A 6 1 K	31/53
A 6 1 K	31/426 (2006.01)	A 6 1 K	31/426
A 6 1 K	31/231 (2006.01)	A 6 1 K	31/231
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 K	31/662 (2006.01)	A 6 1 K	31/662
A 6 1 K	31/66 (2006.01)	A 6 1 K	31/66
		A 6 1 P	43/00 1 0 5

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,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),O
A(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,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW
1 3 0 ・ サン ・ ディエゴ ・ エル ・ カミノ ・ リアル ・ 1 2 3 4 0 ・ スイート ・ 2 5 0 ・ バイキング ・
セラピューティクス ・ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ヒロコ・マサムネ

アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 1 3 0 ・ サン ・ ディエゴ ・ エル ・ カミノ ・ リアル ・ 1 2 3
4 0 ・ スイート ・ 2 5 0 ・ バイキング ・ セラピューティクス ・ インコーポレイテッド内

F ターム (参考)

4C084 AA02 AA17 AA20 BA01 BA19 BA20 CA53 DB35 MA52 MA55
MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA65 MA66 NA05 NA14 ZA75
ZB11 ZB21 ZB33 ZC33 ZC41 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC05 BC32 BC39 BC60 BC64 BC67 BC82 BC84
BC92 CB05 DA11 DA34 GA07 GA08 GA10 MA01 MA02 MA04 MA52
MA55 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA65 MA66 NA05 NA14
ZA75 ZB11 ZB21 ZC33 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 DA28 DA30 DB07 DB25 DB41 DB43 DB48 GA07
GA23 KA01 MA01 MA02 MA04 MA72 MA75 MA76 MA77 MA78 MA79
MA80 MA83 MA85 MA86 NA05 NA14 ZA75 ZB11 ZB21 ZB33 ZC33
ZC51 ZC75