(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7462116号
(P7462116)

(45)発行日　令和6年4月4日(2024.4.4)

(24)登録日　令和6年3月27日(2024.3.27)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/357 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/357	
Ａ６１Ｐ　13/12 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ　3/10 (2006.01)	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ｃ０７Ｄ　319/06 (2006.01)	Ｃ０７Ｄ	319/06	ＣＳＰ

請求項の数　6　（全20頁）

(21)出願番号　特願2023-528450(P2023-528450)
(86)(22)出願日　令和3年11月12日(2021.11.12)
(65)公表番号　特表2023-554588(P2023-554588A)
(43)公表日　令和5年12月28日(2023.12.28)
(86)国際出願番号　PCT/EP2021/081482
(87)国際公開番号　WO2022/101389
(87)国際公開日　令和4年5月19日(2022.5.19)
審査請求日　令和5年12月8日(2023.12.8)
(31)優先権主張番号　20207534.7
(32)優先日　令和2年11月13日(2020.11.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
早期審査対象出願

(73)特許権者　523172844
セロダス エーエス
ノルウェー オスロ エヌ－０２６８，ハイア ８，アルンシュタイン アンドレセン内
(74)代理人　110000659
弁理士法人広江アソシエイツ特許事務所
(72)発明者　スタイネス，エヴァ
デンマーク ヘレルプ ディーケー－２９００，ソーマルスヴェイ １１
(72)発明者　スカースフェルド，トーベン，フランク
デンマーク ベズベック ディーケー－２９５０，マリエヴェイ ４
審査官　深草 亜子

最終頁に続く

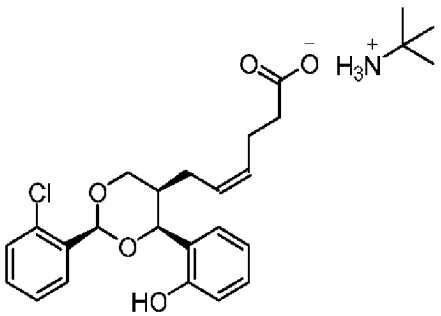
(54)【発明の名称】　腎疾患における使用のためのデュアルＴＮＦＲ１アンタゴニストおよびＴＮＦＲ２アゴニスト

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ）の化合物を含む、腎疾患に罹患している患者の集団の処置に使用するための医薬

【化１】



式（Ｉ）

であって、前記処置される集団が、２．９ｎｇ／ｍＬ超のＴＮＦＲ１および／またはＡＣＲ３００ｍｇ／ｇ超の血清レベルを有することを特徴とする、医薬。

【請求項２】

前記腎疾患が糖尿病性腎症である、請求項１に記載の使用のための医薬。

【請求項３】
上昇したｓＴＮＦＲ１が４．３ｎｇ／ｍＬ超である、請求項１または２に記載の使用のための医薬。
【請求項４】
前記化合物が、０．１６ｍｇ／ｋｇ～１．６ｍｇ／ｋｇの範囲の１日用量として投与される、請求項１から３のいずれか一項に記載の使用のための医薬。
【請求項５】
対象の血清または尿中のｓＴＮＦ１ＲおよびＡＣＲを減少させるのに使用するための、請求項１から４のいずれか一項に記載の使用のための医薬。
【請求項６】
血清または尿中のｓＴＮＦＲ１値が、４．３ｎｇ／ｍＬ未満に減少する、請求項１から５のいずれか一項に記載の使用のための医薬。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、特定の２，４－ジフェニル１－１，３－ジオキサンが腫瘍壊死因子受容体１（ｓＴＮＦＲ１）を減少させることができ、腫瘍壊死因子受容体２（ｓＴＮＦＲ２）を増加させることができるという知見に関する。したがって、ｓＴＮＦＲ１を減少させ、ｓＴＮＦＲ２を増加させるという混合プロファイルによって、そのような化合物を、腎疾患の処置、特に、ＴＮＦＲ１の炎症促進性経路が高度に上昇している腎疾患に罹患している特定の患者サブ集団の処置に使用するための有望な薬物候補にする。したがって、本発明は、２．９ｎｇ／ｍＬ超のｓＴＮＦ１ＲおよびＡＣＲ３００ｍｇ／ｇ超の血清レベルを有することを特徴とする患者のサブ集団において、腎疾患、特に糖尿病性腎症の処置に使用するための特定の２，４－ジフェニル１－１，３－ジオキサンに関する。
【背景技術】
【０００２】
糖尿病性腎症は、糖尿病患者の腎臓の疾患または損傷を示すために使用される医学用語であり、最終的に慢性腎臓病（ＣＫＤ）に至る。これは進行性疾患であり、１型または２型糖尿病のいずれかを長期間、例えば１０～２０年以上患っている人々においてより一般的である。糖尿病性腎症は比較的一般的であり、１型または２型糖尿病を有する人々の約４０％が何らかのステージのＣＫＤを発症すると推定されている。さらに、２０１９年現在、国際糖尿病連合は、世界中で４億６３００万人が糖尿病に罹患していると推定した。ＣＫＤは５つのステージに分類することができ、ステージ５（腎不全または末期腎不全（ＥＳＲＤ））が最後であり、これは患者が定期的な透析または腎移植を必要とする場合である。ステージは、腎臓損傷の程度および糸球体濾過量（ＧＦＲ）によって決定される。腎臓損傷の徴候は、血液、尿、腎生検または画像研究で見ることができ、アルブミン／クレアチニン比（ＡＣＲ）の測定を含む。ステージ１：腎臓損傷は存在するが、９０を超えるＧＦＲを有する正常なまたは比較的高い腎機能を有する、ステージ２：腎臓損傷が腎機能のいくらかの喪失を伴って存在する；ＧＦＲ６０～８９、ステージ３：腎機能の軽度～重度の喪失；ＧＦＲ３０～５９、ステージ４：腎機能の重度の喪失；ＧＦＲ１５～２９およびステージ５：腎不全；ＧＦＲ１５未満。
【０００３】
最近の米国報告（Ｕ．Ｓ．Ｒｅｎａｌ Ｄａｔａ Ｓｙｓｔｅｍ Ａｎｎｕａｌ Ｄａｔａ Ｒｅｐｏｒｔ ２０１９，Ｃｅｎｔｅｒｓ ｆｏｒ Ｍｅｄｉｃａｒｅ&Ｍｅｄｉｃａｉｄ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ）によれば、２０１７年に１２４，５００人の新しいＥＳＲＤ症例が登録され、７４６，５５７人を超える米国人がＥＳＲＤの処置を受けており、症例の約３９％が糖尿病性腎症に起因した。処置コストは驚くべきものである。２０１７年には、血液透析処置の費用は、米国では患者当たり年間平均９１，７９５ドルであり、これは米国での年間総血液透析費用約２８０億ドルに達した。２０１７年には、ＣＫＤ患者とＥＳＲＤ患者との両方に対するメディケアの総支出が１２００億ドルを超えた。社会的に莫

大な経済的費用とは別に、ＣＫＤまたはＥＳＲＤに罹患した患者はまた、個人的に日常生活を著しく妨げられ、その疾患が重度の食事制限を必要とし、最後に非常に頻繁な透析を必要とするため、通常の仕事を維持することが非常に困難であることが多い。通常、各透析処置は約４時間継続し、週に３回行われる。

【０００４】

ＣＫＤは、腎疾患の背後にある病因および病理が異なるという事実にもかかわらず、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、糸球体硬化症または高血圧性腎硬化症などの異なる腎疾患に起因し得る。糸球体腎炎は、糸球体（ボーマン嚢に囲まれた腎臓の小さな毛細血管）の炎症を指し、自己免疫応答または感染によって引き起こされる可能性があり、典型的には、ネフローゼ症候群または腎炎性症候群の一方または両方をもたらす。糸球体硬化症は、糸球体の瘢痕化または硬化を指し、病的肥満、ＨＩＶ感染、先天性欠損、薬物乱用または遺伝的原因などのさまざまな病因から生じる可能性がある。高血圧性腎硬化症は、糸球体、尿細管および間質組織を含む腎臓組織の硬化および肥厚をもたらす過剰濾過を引き起こす慢性高血圧による腎臓の損傷を指す。糖尿病性腎症は、糖尿病に罹患している患者の腎臓の損傷を指す。糖尿病性腎症の病態生理学は、血行動態因子と代謝因子との間の相互作用を伴うと考えられている。血行動態因子には、全身および糸球体内の圧力の増加、ならびにレニン－アンジオテンシン－アルドステロン系（ＲＡＡＳ）の過剰活性化が含まれる。血糖の制御が不十分な糖尿病患者では濾過されたグルコースの負荷が高いため、近位尿細管のナトリウム－グルコース共輸送体２（ＳＧＬＴ２）に上方制御があり、これはナトリウムとグルコースとを共輸送して循環に戻す。これにより、遠位尿細管の緻密斑への塩化ナトリウムの送達が減少する。緻密斑細胞は、塩化ナトリウムレベルの変化を感知し、レニンを放出し、ＲＡＡＳを過活性化することによって自己調節応答を誘発し、それによって血圧を上昇させる。さらに、代謝因子には、血糖の制御が不十分な糖尿病患者におけるより高い血糖濃度に起因する終末糖化産物（ＡＧＥ）の形成が含まれる。形成されたＡＧＥ産物は、マクロファージ、内皮細胞、腎臓メサンギウム細胞および糸球体の足細胞を含む多くの細胞型に見られるシグナル伝達受容体であるＲＡＧＥ受容体を活性化する。ＲＡＧＥ受容体の活性化は、細胞質の活性酸素種（ＲＯＳ）の産生を増強する他、核因子κＢ（ＮＦ－ｋＢ）などの細胞内分子も刺激する。これらの因子は、足細胞傷害、酸化ストレス、炎症、および線維症をもたらし、また腎機能を低下させる。糖尿病性腎症は、通常、初期ステージで糸球体過剰濾過および腎肥大を伴うアルブミン尿を伴い、続いてアルブミンの尿含有量の増加およびＧＦＲの漸減が起こり、しばしばＥＳＲＤに至る悪化する経過を示す。糖尿病性腎症の現在の処置には、血圧を低下させるためのアンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤、血糖の厳格な制御を維持するための血糖降下薬、ならびに運動および健康的な食事を含む生活習慣対策が含まれる。最近、エンパグリフロジン（ナトリウム依存性グルコース輸送体２阻害剤）による処置も腎機能を安定化することが示されている。

【０００５】

現在、ＣＫＤ、すなわち、クレアチニンに基づくｅＧＦＲ（推定ＧＦＲ）およびＡＣＲ（アルブミン／クレアチニン比）、を診断するために２つの検査が使用されている。糸球体濾過量（ＧＦＲ）は、糸球体毛細血管からボーマン嚢へと至る腎臓において単位時間当たりに濾過された体液の量を表す。クレアチニンクリアランスは、単位時間当たりにクレアチニンが排出される血漿の量であり、クレアチニンは糸球体を通して自由に濾過され、尿細管から再吸収されないため、ＧＦＲを近似するための有用な尺度である。ＡＣＲは、尿中のアルブミン対クレアチニン比の尺度である。アルブミンは、腎臓損傷を有する患者の尿中で検出される最初のタンパク質の１つであり、排泄されるタンパク質の最大の割合も構成する。アルブミンは、血液中に高濃度で存在する血漿タンパク質であり、腎臓が適切に機能している場合、尿中には実質的にアルブミンは存在しない。しかしながら、人の腎臓が損傷または病気になると、アルブミンおよび他のタンパク質を保存する能力を失うことが多い。

【０００６】

糖尿病性腎症と診断された患者は、進行性の腎機能低下を有する。これは、個体間で大

きく異なる速度ではあるが、ＥＳＲＤに達するまでほぼ一定の線形速度で進行する。上述の現在用いられている診断方法、ＡＣＲおよびクレアチニンに基づくｅＧＦＲは、どの低下が「非常に速い」、「速い」、「中程度」、または「遅い」かを確実に区別することができない。したがって、尿アルブミン排泄の増加は、糖尿病性腎症疾患の進行の重要な決定因子であるが、最初は同様のＡＣＲおよび／またはｅＧＦＲ値を有するにもかかわらず、一部の患者群が他の患者群と比較してより急速な進行性腎機能低下を有する理由の現象を完全に説明していない。

【０００７】

腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー（ＴＮＦＲＳＦ）は、細胞外システインリッチドメインを介して腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）に結合する能力を特徴とするサイトカイン受容体のタンパク質スーパーファミリーである。このファミリーは、他の受容体の中でも腫瘍壊死因子受容体１（ＴＮＦＲ１）および腫瘍壊死因子受容体２（ＴＮＦＲ２）を含む。ＴＮＦＲ１およびＴＮＦＲ２は、膜結合型受容体（ｍＴＮＦＲ１およびｍＴＮＦＲ２）と可溶性形態（ｓＴＮＦＲ１およびｓＴＮＦＲ２）との両方として存在し、全身性炎症に関与する炎症促進性サイトカインＴＮＦ－αの結合によって活性化される。したがって、血清または尿中で測定されるＴＮＦＲ１／２のレベルは、可溶性形態（ｓＴＮＦＲ１およびｓＴＮＦＲ２）である。ＴＮＦ－αはまた、可溶性形態（ｓＴＮＦ－α）と膜結合形態（ｍＴＮＦ－α）との両方で存在する。ｍＴＮＦＲ１はほぼすべての細胞で遍在的に発現されるが、ｍＴＮＦＲ２は、主に制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）上でより限定的な発現を示すことが実証されている。ＴＮＦＲは、可溶性ＴＮＦ－α（ｓＴＮＦ－α）および膜結合ＴＮＦ－α（ｍＴＮＦ－α）に対して異なる親和性を有する。ＴＮＦＲ１は両方の形態に等しくよく結合するが、ＴＮＦＲ２は膜結合形態に対してより高い親和性を有する。

【０００８】

近年では、糖尿病性腎症の初期および後期の両方の主な臨床的特徴が進行性腎機能低下の速度である（ｍＬ／分／１．７３ｍ^2／年で測定されるｅＧＦＲの傾き）１型および２型糖尿病における糖尿病性腎症の新しいモデルがＡ．Ｋｒｏｌｅｗｓｋｉおよび彼の共同研究者によって提案されている（Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｃａｒｅ ２０１５；３８：９５４－９６２およびＫｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ．２０１７ Ｊｕｎｅ；９１（６）：１３００－１３１１）。Ｋｒｏｌｅｗｓｋｉらは、個体の腎機能低下速度は一定であるが、ｅＧＦＲの傾きは、個体が最初に類似のＡＣＲおよび／またはＧＦＲ値を有していたとしても、ｓＴＮＦＲ１の血清レベルに応じて、－７２から－３．０ｍｌ／分／１．７３ｍ^2／年まで個体間で大きく異なることを見出した。Ｋｒｏｌｅｗｓｋｉらは、患者を「ｖｅｒｙ ｆａｓｔ（非常に速く）」、「ｆａｓｔ（速く）」、「ｍｏｄｅｒａｔｅ（中程度に）」および「ｓｌｏｗ（遅く）」低下する例に分け、「ｆａｓｔ（速く）」および「ｖｅｒｙ ｆａｓｔ（非常に速く）」低下する例が２～１０年以内に正常なｅＧＦＲからＥＳＲＤに減少したことを実証した（図１参照）。３年間の追跡調査内のＥＳＲＤの最大累積リスクは、ＡＣＲおよびＧＦＲなどの他のマーカーの値にかかわらず、ベースライン血清ｓＴＮＦＲ１＞４．３ｎｇ／ｍｌを有する患者についてのものであることが分かった。結果を図１にまとめた。したがって、糖尿病性腎症を有する患者の高リスク群（「ｆａｓｔ（速い）」腎機能低下群）は、腎機能低下がよりゆっくりと進行する糖尿病性腎症を有する他の患者群（「ｍｏｄｅｒａｔｅ（中程度に）」または「ｓｌｏｗ（遅く）」低下する例など）と区別される。したがって、これらの患者群（ｆａｓｔ ｄｅｃｌｉｎｅｒおよびｍｏｄｅｒａｔｅ ｄｅｃｌｉｎｅｒ）は、血清中のｓＴＮＦ１Ｒ値が増加しているという特異的な生理学的および／または病理学的状態を特徴とする別個の患者群を構成する。上昇した血清ｓＴＮＦＲ１が進行性腎機能低下の速度を決定するという知見は、ＴＮＦ１Ｒの炎症誘発性経路が重要な役割を果たすこと、および新しい処置が、疾患の進行を遅らせるために少なくともＴＮＦＲ１のアンタゴナイズ／減少を目指すべきであることを示唆している。

【０００９】

最近の知見は、膜結合受容体ｍＴＮＦＲ１およびｍＴＮＦＲ２を介した細胞シグナル伝達ではなく、ｓＴＮＦＲ１およびｓＴＮＦＲ２の可溶性循環レベルの重要性を指摘してい

る。しかしながら、ｓＴＮＦＲの調節機構はまだ完全には理解されていない。いくつかの研究は、ＴＮＦ－αが主な調節因子であることを示唆しており、というのも、このサイトカインが膜からのＴＮＦＲのシェディングを誘導するためである。また、尿中で、ｓＴＮＦＲ排泄の増加は、活性化腎細胞におけるＴＮＦ－α発現の増加のマーカーとして解釈され得る細胞膜からのＴＮＦＲのシェディングの増加を反映する。血清中のｓＴＮＦＲと尿中のｓＴＮＦＲとの間に強い相関関係があることがさらに示されている。したがって、血清中の高レベルのｓＴＮＦＲは、尿中の高レベルのｓＴＮＦＲに対応し、逆もまた同様である。ｓＴＮＦＲの正確な生理学的役割は依然として不明であるが、Ｉ型糖尿病およびＩＩ型糖尿病の両方における腎機能の早期および後期の喪失の発症における、一般的な炎症ではなくＴＮＦＲ媒介経路の特異的な関与が最近示唆された。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１０】

ＴＮＦＲ１を介したｓＴＮＦ－αの結合は主に炎症誘発性経路を誘発するのに対して、ＴＮＦＲ２を介したｍＴＮＦ－α結合は免疫調節および組織再生を誘発することが知られている。したがって、炎症性疾患の処置のための有望な治療戦略は、ｓＴＮＦ－α阻害剤／スカベンジャー、ＴＮＦＲ１アンタゴニストの投与によって、またはＴＮＦＲ２シグナル伝達経路を損なわずにｓＴＮＦＲ１の血清レベルを減少させることによって、ｓＴＮＦ－α／ＴＮＦＲ１経路を選択的に遮断することであろう。別の有望な戦略は、ＴＮＦＲ２アゴニストに依存するか、またはｓＴＮＦＲ２の血清レベルを増加させることであり、制御性Ｔ細胞の増殖を促進し、組織再生を促進することができる。したがって、糖尿病性腎症などの腎疾患の将来の処置は、ＴＮＦＲ１を減少させるかまたはアンタゴナイズし、ＴＮＦＲ２を増加させるかまたはアゴナイズすることによってＴＮＦＲを調節することができる分子を同定することを目指すべきである。現在、本出願人の知る限りでは、ＴＮＦＲ１を減少させるかまたはアンタゴナイズすることによって作用し、同時にＴＮＦＲ２を増加させるかまたはアゴナイズすることによって作用する既知の分子はない。したがって、ＴＮＦＲ１を減少させるかまたはアンタゴナイズし、ＴＮＦ２Ｒを増加させるかまたはアゴナイズし、それによってｓＴＮＦ１Ｒ経路を減少させ、ｓＴＮＦＲ２経路を増加させることができる新しい治療法を見出すという当技術分野におけるアンメットニーズが存在する。特に、かかる化合物は、それらの腎症が数年の経過で不可逆的にＥＳＲＤに発症する前に、高度に上昇したＴＮＦＲ１を有し、腎疾患、特に糖尿病性腎症に罹患していることを特徴とする対象の特定のサブ集団を処置するのに価値があると考えられる。

【課題を解決するための手段】

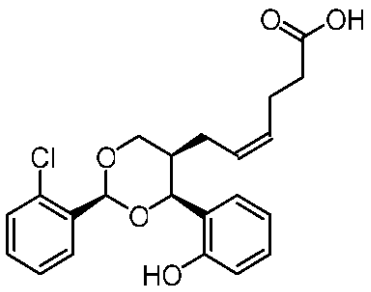
【００１１】

本発明者らは、（Ｚ）－６－（（２Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（２－クロロフェニル）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，３－ジオキサン－シス－５－イル）ヘキサ－４－エン酸またはその薬学的に許容され得る塩が、腫瘍壊死因子受容体１（ＴＮＦＲ１）を減少させるかまたはアンタゴナイズし、腫瘍壊死因子受容体２（ＴＮＦＲ２）を増加させるかまたはアゴナイズすることによって作用することを発見した。したがって、本発明者らは、本発明の化合物がプラセボ処置ラットと比較して糖尿病性腎症の動物モデルにおいてｓＴＮＦＲ１を減少させ、同時にｓＴＮＦＲ２を増加させることができ、それによってＴＮＦＲ１の炎症誘発性経路を減少させ、ＴＮＦＲ２の組織再生媒介経路を増加させることを実証した。したがって、本発明による化合物は、ＴＮＦＲ１経路があまり顕著でない他の患者部分群と比較して高いレベルのｓＴＮＦＲ１を有することを特徴とする患者部分群における腎疾患、特に糖尿病性腎症の処置においてより有用である。さらに、驚くべきことに、ＡＣＲ３００ｍｇ／ｋｇ超を有する患者においてより良好な処置効果が観察されることが見出された。

【００１２】

したがって、第１の態様では、本発明は、２．９ｎｇ／ｍＬ超の血清ｓＴＮＦＲ１値および／またはＡＣＲ３００ｍｇ／ｋｇ超を有することを特徴とする患者群の腎疾患の処置

に使用するための式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩に関する。
【化１】



式（Ｉ）

【図面の簡単な説明】
【００１３】
【図１】処置されていない（破線）、ｆａｓｔ　ｄｅｃｌｉｎｅｒ群（４．３ｎｇ／ｍＬ超のＴＮＦＲ１）のｅＧＦＲ軌跡、ｍｏｄｅｒａｔｅ　ｄｅｃｌｉｎｅｒ群（２．９～４．３ｎｇ／ｍＬのＴＮＦＲ１）のｅＧＦＲ軌跡およびｓｌｏｗ　ｄｅｃｌｉｎｅｒ群（２．９ｎｇ／ｍＬ未満のＴＮＦＲ１）のｅＧＦＲ軌跡の概略図を示す。処置によってＴＮＦＲ１値を低下させると（黒実線）、ＥＳＲＤが延期されるようにｅＧＦＲの傾きが変化する（図は、Ａ．Ｋｒｏｌｅｗｓｋｉら、Ｋｉｄｎｅｙ　Ｉｎｔ．２０１７　Ｊｕｎｅ；９１（６）：１３００－１３１１から引用したものである）。
【図２】プラセボまたは化合物１による処置を受けたＳｈａｍ手術ラットおよびＰｘ－ＵＮｘ手術ラットにおけるベースライン値からのならびに４および７週間後の尿中ＴＮＦＲ１からクレアチニンへの変化（ｐｇ／ｍｇ）の測定を示す図である。用量１、３および１０ｍｇ／ｋｇ（経口）のデータをプールした。値は平均±ＳＥＭを表す。この図は、Ｓｈａｍ手術ラットが試験の７週間にわたってＴＮＦＲ１レベルのわずかな低下を経験するのに対して、プラセボ（ｖｅｈｉｃｌｅ）を投与されたＰｘ－ＵＮｘ手術ラットは同じ期間にわたって急速に増加するＴＮＦＲ１レベルを呈示することを示す。化合物１で処置したＰｘ－ＵＮｘ手術ラットもまた、７週間にわたってＴＮＦＲ１レベルの上昇を呈示するが、プラセボ対照群よりも有意に低い。
【図３】プラセボまたは化合物１による処置（３ｍｇ／ｋｇ（経口））を受けたＳｈａｍ手術ラットおよびＰｘ－ＵＮｘ手術ラットにおける４および７週間後のベースライン値からの尿中ＴＮＦＲ２からクレアチニンへの変化（ｐｇ／ｍｇ）の測定を示す図である。値は平均±ＳＥＭを表す。この図は、Ｓｈａｍ手術ラットが研究の７週間にわたってＴＮＦＲ２レベルのわずかな低下を経験するのに対して、プラセボ（ｖｅｈｉｃｌｅ）を投与したＰｘ－ＵＮｘ手術ラットは同じ期間にわたってＴＮＦＲ２レベルの急速な低下を呈示することを示す。化合物１で処置したＰｘ－ＵＮｘ手術ラットは、減少したレベルのＴＮＦＲ２を示すが、プラセボ対照群と比較してはるかに低い。
【図４】膵臓の解剖学的マップを示す図である。９０％の膵臓切除後の残部（残存膵臓）を図４の白色領域として定義する。
【発明を実施するための形態】
【００１４】
定義
本文脈において、「処置」という用語は、最も広い意味で予防、改善、または処置として理解されるべきである。したがって、処置はまた、予防的処置を含むことが意図される。したがって、腎疾患の処置は、ＡＣＲおよび／またはｅＧＦＲによって推定される腎機能の喪失の予防もしくは遅延、または腎機能の喪失を部分的に逆転させることを指し得る。
【００１５】

本文脈において、「薬学的に許容され得る塩」という用語は、酸を塩に変換するために医薬品に使用される全ての種類の塩を指す。塩は、式（Ｉ）の化合物への塩基の付加によって形成され得る。典型的な例は、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ，２ｎｄ Ｒｅｖｉｓｅｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ Ｐ．Ｈｅｉｎｒｉｃｈ Ｓｔａｈｌ（Ｅｄｉｔｏｒ），Ｃａｍｉｌｌｅ Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ（Ｅｄｉｔｏｒ）ＩＳＢＮ：９７８－３－９０６－３９０５１－２ Ａｐｒｉｌ ２０１１，３８８ Ｐａｇｅｓに見出され得る。

【００１６】

本文脈において、「ｓＴＮＦＲ１」は可溶性ＴＮＦ受容体１型を指す。ｓＴＮＦＲ１は、本明細書に記載の手順に従って血清または尿中のいずれかで測定することができる。

【００１７】

本文脈において、「ｓＴＮＦＲ２」は可溶性ＴＮＦ受容体２型を指す。ｓＴＮＦＲ２は、本明細書に記載の手順に従って血清または尿中のいずれかで測定することができる。

【００１８】

本発明によれば、ｓＴＮＦＲ１およびｓＴＮＦＲ２は、Ｋｒｏｌｅｗｓｋｉ Ａ．Ｓ．Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｃａｒｅ ２０１５；３８：９５４－９６２およびＫｒｏｌｅｗｓｋｉ Ａ．Ｓら、Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ．２０１７ Ｊｕｎｅ；９１（６）：１３００－１３１１に記載の手順に従って血清または尿中で測定される。簡単に説明すると、全てのマーカーをイムノアッセイによって測定した。試料を解凍し、ボルテックスし、遠心分離し、上清中で測定を行った。ｓＴＮＦＲ１およびｓＴＮＦＲ２を、製造業者のプロトコルに従ってＥＬＩＳＡ（それぞれＤＲＴ１００、ＤＲＴ２００、および高感度イムノアッセイＨＳ６００Ｂ；Ｒ＆Ｄ社（ミネソタ州ミネアポリス在））によって測定した。

【００１９】

本明細書で使用される他の定義は以下のとおりである：

ＡＣＲ：アルブミン／クレアチニン比

ｅＧＦＲ：推定ＧＦＲ

ＥＳＲＤ：末期腎不全

ＧＦＲ：糸球体濾過率

ＮＡ：正常アルブミン尿

ＭＡ：微量アルブミン尿

Ｔ１ＤＭまたはＴ１Ｄ：１型（真性）糖尿病

Ｔ２ＤＭまたはＴ２Ｄ：２型（真性）糖尿病

【００２０】

発明の詳細な説明

本発明は、腎疾患、特に糖尿病性腎症の処置に使用するための（Ｚ）－６－（（２Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（２－クロロフェニル）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，３－ジオキサン－シス－５－イル）ヘキサ－４－エン酸またはその薬学的に許容され得る塩に関する。この化合物は、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、トロンボキサンシンターゼ阻害剤および／またはＰＰＡＲアゴニストであることが以前に示されている２，４－ジフェニル－１，３－ジオキサンのクラスに属する。したがって、このクラスの化合物は、グルコース取り込みに影響を及ぼし（例えば、国際公開第２００７／１３８４８５号の実施例２８を参照されたい）、トロンボキサン受容体をアンタゴナイズし（例えば、国際公開第２００７／１３８４８５号の実施例２９を参照されたい）、細胞増殖を阻害する（例えば、国際公開第２００７／１３８４８５号の実施例３０を参照されたい）ことが以前に示されている。したがって、以前に公開されたデータは、このクラスの化合物が抗高血糖剤、抗癌剤および／または抗凝固剤としての可能性を有し得ることを裏付けている。

【００２１】

本発明者らはここで、驚くべきことに、（Ｚ）－６－（（２Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（２－クロロフェニル）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，３－ジオキサン－シス－５－イル）ヘキサ－４－エン酸またはその薬学的に許容され得る塩もまた、腫瘍壊死因子

受容体１（ＴＮＦＲ１）の血清または尿中レベルを減少させ／アンタゴニストとして作用し、腫瘍壊死因子受容体２（ＴＮＦＲ２）の血清および尿中レベルを増加させ／アンタゴニストとして作用することを見出した。この知見により、本発明の化合物は、腎疾患、特に糖尿病性腎症の処置、より具体的には血清または尿中の上昇したｓＴＮＦＲ１レベルを有することを特徴とする腎疾患を有する患者の部分群における腎疾患の処置に有用となる。

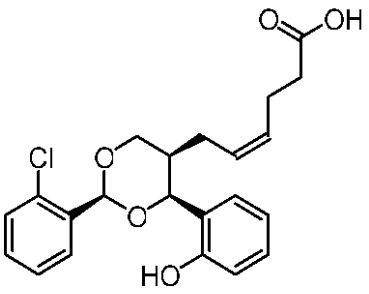
【００２２】

本発明者らは、驚くべきことに、化合物１が、プラセボを投与されたＰｘ－ＵＮｘ手術ラットと比較して、Ｐｘ－ＵＮｘ手術ラットにおいてｓＴＮＦＲ１のレベルを減少させることができることを見出した（図２を参照されたい）。さらに、本発明者らは、驚くべきことに、化合物１が、プラセボを投与されたＰｘ－ＵＮｘ手術ラットと比較して、Ｐｘ－ＵＮｘ手術ラットにおいてｓＴＮＦＲ２のレベルを増加させることができることを見出した（図３を参照されたい）。この知見が驚くべきものであったのは、トロンボキサン受容体拮抗薬、トロンボキサンシンターゼ阻害剤およびＰＰＡＲアゴニストとしての化合物１は、これらの受容体とＴＮＦＲ１との間に生物学的関連が存在しないことから、ＴＮＦＲ１のレベルを調節するとは予想されなかったからである。したがって、これらの新たな知見は、新たな臨床用途、すなわち、腎疾患に罹患しており、上昇したｓＴＮＦＲ１および／または減少したｓＴＮＦＲ２を有し、それによって腎機能の最も速い低下を特徴とする特定の部分群の処置のための使用をもたらした。

【００２３】

したがって、第１の態様では、本発明は、２．９ｎｇ／ｍＬ超の血清ｓＴＮＦＲ１値および／またはＡＣＲ３００ｍｇ／ｋｇ超を有することを特徴とする患者群の腎疾患の処置に使用するための式（Ｉ）　の化合物またはその薬学的に許容され得る塩に関する。

【化２】



式（Ｉ）

【００２４】

腎疾患

本発明の一実施形態では、腎疾患は、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、糸球体硬化症または高血圧性腎硬化症からなる群から選択される。最も好ましい実施形態では、腎疾患は糖尿病性腎症である。

【００２５】

患者群

上述のように、特定の腎疾患に罹患している患者を単一の均一な群と見なすことはできないが、例えばｓＴＮＦＲ１のレベルに基づいて部分群にさらに分けることができる。図１に例示するように、糖尿病性腎症を罹患している患者は、腎機能が低下する速度（ｅＧＦＲの傾き）に応じて、「ｆａｓｔ　ｄｅｃｌｉｎｅｒ」、「ｍｏｄｅｒａｔｅ　ｄｅｃｌｉｎｅｒ」または「ｓｌｏｗ　ｄｅｃｌｉｎｅｒ」のいずれかにさらに分類することができる。したがって、ＡＣＲおよびＧＦＲ値が類似しているために、糖尿病性腎症の同じステージ（１～５）に最初に分類された対象は、腎機能低下の速度が非常に異なるため、疾患の進行が完全に異なる可能性がある。腎機能が低下する速度は、ｓＴＮＦＲ１の血清ま

たは尿中レベルによって決定され、ｓＴＮＦＲ１とその炎症誘発性シグナル伝達経路とが疾患進行速度に果たす役割を強調している。Ｋｒｏｌｅｗｓｋｉらによれば、「ｆａｓｔ ｄｅｃｌｉｎｅｒ」は約２～１０年以内にＥＲＳＤに達し、４．３ｎｇ／ｍＬ超のＴＮＦＲ１の血清を有することを特徴とした。「ｍｏｄｅｒａｔｅ ｄｅｃｌｉｎｅｒ」は、約１０～１８年以内にＥＲＳＤに達し、２．９～４．３ｎｇ／ｍＬのＴＮＦＲ１を有することを特徴とする。最後に、ｓｌｏｗ ｄｅｃｌｉｎｅｒは、２０～４５年以内にＥＲＳＤに達し、血清中ＴＮＦＲ１レベルが２．９ｎｇ／ｍＬ未満（図４を参照されたい）であることを特徴とする。したがって、本発明による化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、２．９ｎｇ／ｍＬ超のｓＴＮＦＲ１の血清レベル、例えば２．９～４．３ｎｇ／ｍＬのｓＴＮＦＲ１値、最も好ましくは４．３ｎｇ／ｍＬ超のｓＴＮＦＲ１の血清レベルを有することを特徴とする部分群の処置に特に有用である。したがって、本発明による化合物は、高レベルのｓＴＮＦＲ１が急速な疾患進行を引き起こすので、数年の経過でＥＳＲＤを発症するかまたはベースラインｅＧＦＲの４０％以上を失う高いリスクを有する群において糖尿病性腎症の進行を遅らせるのに特に有用である。したがって、好ましい実施形態では、処置は、２．９ｎｇ／ｍＬ超（すなわち、「ｍｏｄｅｒａｔｅ ｄｅｃｌｉｎｅｒ」または「ｆａｓｔ ｄｅｃｌｉｎｅｒ」）のｓＴＮＦＲ１の血清レベルを有することを特徴とする腎疾患に罹患している患者の部分群で使用するためのものである。好ましい実施形態では、処置は、２．９～４．３ｎｇ／ｍＬ（すなわち、「ｍｏｄｅｒａｔｅ ｄｅｃｌｉｎｅｒ」）のｓＴＮＦＲ１値の血清レベルを有することを特徴とする腎疾患に罹患している患者の部分群で使用するためのものである。より好ましい実施形態では、処置は、４．３ｎｇ／ｍＬ超（すなわち、「ｆａｓｔ ｄｅｃｌｉｎｅｒ」）のｓＴＮＦＲ１の血清レベルを有することを特徴とする腎疾患に罹患しているヒト対象のサブ集団で使用するためのものである。特に、本発明は、糖尿病性腎症の処置に有用である。したがって、さらにより好ましい実施形態では、処置は、２．９～４．３ｎｇ／ｍＬ（すなわち、「ｍｏｄｅｒａｔｅ ｄｅｃｌｉｎｅｒ」）のｓＴＮＦＲ１の血清レベルを有することを特徴とする糖尿病性腎症に罹患してる患者の部分群で使用するためのものである。最も好ましい実施形態では、処置は、４．３ｎｇ／ｍＬ超（すなわち、「ｆａｓｔ ｄｅｃｌｉｎｅｒ」）のｓＴＮＦＲ１の血清レベルを有することを特徴とする糖尿病性腎症に罹患している患者の部分群で使用するためのものである。上述のように、糖尿病性腎症は、１型糖尿病および２型糖尿病の両方の長期合併症として起こり得る。したがって、特定の実施形態では、臨床症状は、１型糖尿病の長期合併症としての糖尿病性腎症である。さらに別の特定の実施形態では、臨床症状は、２型糖尿病の長期合併症としての糖尿病性腎症である。

【００２６】

ＴＮＦＲ１値を低下させると、ｅＧＦＲの傾きが減少して、ＥＳＲＤの発症が延期される。図１には、「ｆａｓｔ ｄｅｃｌｉｎｅｒ部分群」（破線）における患者のｅＧＦＲの傾きを、「ｍｏｄｅｒａｔｅ ｄｅｃｌｉｎｅｒ部分群」（実線）におけるｅＧＦＲの傾きに対応するｅＧＦＲの傾きにシフトさせ、それによってＥＳＲＤの発症を約５年延期する様子を示している。最良の臨床結果を得るためには、腎疾患の処置を可能な限り早期に開始することが好ましいことになる。したがって、本発明の一実施形態では、処置は、腎疾患に罹患しており、腎不全（１５未満のＧＦＲを有するステージ５）および２．９ｎｇ／ｍＬ超、最も好ましくは４．３ｎｇ／ｍＬ超のｓＴＮＦＲ１の血清レベルを有する患者の部分群で使用するためのものである。好ましい実施形態では、処置は、腎疾患に罹患しており、腎機能の重度の喪失（１５～２９未満のＧＦＲを有するステージ４）および２．９ｎｇ／ｍＬ超、最も好ましくは４．３ｎｇ／ｍＬ超のｓＴＮＦＲ１の血清レベルを有するヒト対象の部分群で使用するためのものである。より好ましい実施形態では、処置は、腎疾患に罹患しており、腎機能の軽度～重度の喪失（３０～５９未満のＧＦＲを有するステージ３）および２．９ｎｇ／ｍＬ超、最も好ましくは４．３ｎｇ／ｍＬ超のｓＴＮＦＲ１の血清レベルを有する患者の部分群で使用するためのものである。さらにより好ましい実施形態では、処置は、腎疾患に罹患しており、腎機能のいくらかの喪失（６０～８９未満のＧＦＲを有するステージ２）および２．９ｎｇ／ｍＬ超、最も好ましくは４．３ｎ

ｇ／ｍＬ超のｓＴＮＦＲ１の血清レベルを有する患者の部分群で使用するためのものである。最も好ましい実施形態では、処置は、腎疾患に罹患しており、腎臓損傷は存在するが腎機能は正常（９０を上回るＧＦＲを有するステージ１）であり、２．９ｎｇ／ｍＬ超、最も好ましくは４．３ｎｇ／ｍＬ超のｓＴＮＦＲ１の血清レベルを有する患者の部分群で使用するためのものである。上記実施形態のいずれにおいても、腎疾患は、好ましくは糖尿病性腎症として選択される。

【００２７】

別の非常に好ましい実施形態では、式（Ｉ）の化合物が、９０ｍｌ／分を上回る正常糸球体濾過量（ＧＦＲ）、１．９ｇアルブミン／ｇクレアチニンを超えるＡＣＲおよび２．９ｎｇ／ｍＬを超える、最も好ましくは４．３ｎｇ／ｍＬを超えるｓＴＮＦＲ１の血清レベルを有することを特徴とする患者の部分群における糖尿病性腎症の処置に使用するためのものである。

【００２８】

別の非常に好ましい実施形態では、式（Ｉ）の化合物が、９０ｍｌ／分を上回る正常糸球体濾過量（ＧＦＲ）、３００ｍｇアルブミン／ｇクレアチニンを超えるＡＣＲおよび２．９ｎｇ／ｍＬを超える、最も好ましくは４．３ｎｇ／ｍＬを超えるｓＴＮＦＲ１の血清レベルを有することを特徴とする患者の部分群における糖尿病性腎症の処置に使用するためのものである。

【００２９】

用量

本発明者らは、最初に、糖尿病性腎症の手術誘発動物（ラット）モデルにおいて化合物１を試験した（Ｓｅｃｈｅｒ　Ｔら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ　２０１８　Ｊｕｌ；６７（Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ　１））。このモデルでは、Ｋｒｏｌｅｗｓｋｉらの知見と同様に、「ｆａｓｔ　ｄｅｃｌｉｎｅｒ」の尿中で循環ＴＮＦＲ１の上昇レベルを観察することができる。ラット研究において、本発明者らは、驚くべきことに、７週間の全処置期間にわたってプラセボ処置と比較して化合物１によるＴＮＦＲ１のレベルの低下を見出した（図２を参照されたい）。

【００３０】

化合物１の１、３および１０ｍｇ／ｋｇの３つの活性用量を、４９日間にわたって９０％の膵臓切除されたおよび一側性腎摘出されたラットに１日１回経口投与した。対照群にはプラセボを投与し、別の対照群には、腎臓または膵臓の機能に影響を及ぼすことなく（Ｓｈａｍモデル）、９０％膵臓切除術（Ｐｘ）および一側性腎摘出術（ＵＮｘ）を模倣する手術を行った。Ｓｈａｍ群にはプラセボも投与した。ラット研究からの結論は、化合物１が全処置期間にわたって尿中のｓＴＮＦＲ１のレベルを減少させたというものであった（図２を参照されたい）。図２から分かるように、Ｓｈａｍ手術ラットは、研究の７週間にわたってｓＴＮＦＲ１レベルのわずかな低下を経験するが、プラセボ（ｖｅｈｉｃｌｅ）を投与されたＰｘ－ＵＮｘ手術ラットは、同じ期間にわたってｓＴＮＦＲ１レベルの急速な増加を呈示する。化合物１で処置したラットおよびＰｘ－ＵＮｘで手術したラットもまた、７週間にわたってＴＮＦＲ１レベルの増加を示すが、プラセボ対照群よりも有意に低い。ラットモデルにおける１日用量をヒトにおける等価用量に変換することができる（Ｇｕｉｄａｎｃｅ　ｆｏｒ　Ｉｎｄｕｓｔｒｙ：Ｅｓｔｉｍａｔｉｎｇ　ｔｈｅ　Ｍａｘｉｍｕｍ　Ｓａｆｅ　Ｓｔａｒｔｉｎｇ　Ｄｏｓｅ　ｉｎ　Ｉｎｉｔｉａｌ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｔｒｉａｌｓ　ｆｏｒ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ　ｉｎ　Ａｄｕｌｔ　Ｈｅａｌｔｈｙ　Ｖｏｌｕｎｔｅｅｒｓ，２００５）。したがって、１ｍｇ／ｋｇの１日用量は、７０ｋｇの患者に対して０．１６ｍｇ／ｋｇまたは１１．２ｍｇのヒト１日用量に対応する。同様に、３ｍｇ／ｋｇの１日用量は、７０ｋｇの患者に対して０．４８ｍｇ／ｋｇまたは３３．６ｍｇのヒト１日用量に対応する。最後に、１０ｍｇ／ｋｇの１日用量は、７０ｋｇの患者に対して１．６ｍｇ／ｋｇまたは１１２．７ｍｇのヒト１日用量に対応する。実施例１に見られるように、投与量レベル間の統計学的に有意な差（１、３または１０ｍｇ）は観察されなかった。これは、最低用量で既に完全な効力が得られており、したがって動物モ

デルにおいて１ｍｇ／ｋｇよりもさらに低い１日用量が尿中のｓＴＮＦＲ１を低下させるのに十分であることを示唆している。

【００３１】

したがって、動物研究に基づいて、上述の用量変換をヒト用量に適用すると、同等に治療有効な１日用量は、０．１６ｍｇ／ｋｇ～１．６ｍｇ／ｋｇの範囲にあることが示された。しかしながら、全ての用量が等しく有効であることが分かったので、動物モデルからのデータは、０．１６ｍｇ／ｋｇの化合物１よりもさらに低い１日用量がｓＴＮＦＲ１を減少させるのに有効であることを示唆している。これは、より高い用量が必要とされる（トロンボキサン受容体またはトロンボキサンシンテターゼをアンタゴナイズすることによって）凝固系に及ぼす影響が最小限である患者においてｓＴＮＦＲ１が減少し得ることを効果的に意味する。

【００３２】

したがって、好ましい実施形態では、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、１．６ｍｇ／ｋｇ未満、好ましくは０．４８ｍｇ／ｋｇ未満、さらにより好ましくは０．１６ｍｇ／ｋｇ未満の１日用量、例えば０．０１～１．６ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは０．０５～０．４８ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは０．１～０．１６ｍｇ／ｋｇの範囲の１日用量に相当する治療有効用量で患者に投与される。本発明の別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、０．１６ｍｇ／ｋｇ～１．６ｍｇ／ｋｇの範囲の１日用量として患者に投与される。本発明の別の好ましい実施形態では、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、０．３ｍｇ／ｋｇ～０．６２５ｍｇ／ｋｇの範囲の１日用量として患者に投与される。本発明のさらに別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、０．３ｍｇ／ｋｇまたは０．６２５ｍｇ／ｋｇの１日用量として患者に投与される。

【００３３】

投与レジメン

投与レジメンは、本明細書に記載されるような１日１回の用量を含み得るか、または薬物の有効治療血漿濃度に達するように複数のより少ない１日用量に分割され得る。より少ない複数の用量の利点は、狭い治療ウィンドウまたは短い半減期を有する薬物に必要であり得る血漿薬物濃度の変動が少ないことである。より複雑な投与レジメンの欠点は、最適でない患者コンプライアンスであり得る。一実施形態では、投与レジメンは、本明細書に記載される１日１回用量を含む。別の実施形態では、投与レジメンは、各用量が１日１回用量の半分のサイズである２回の１日用量を含む。好ましくは、患者コンプライアンスの理由から、１日１回の用量が好ましい。

【００３４】

したがって、本発明の一実施形態では、２．９ｎｇ／ｍＬ超、最も好ましくは４．３ｎｇ／ｍＬ超のｓＴＮＦＲ１の血清レベルを有することを特徴とする糖尿病性腎症患者の集団の処置に使用するための式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供され、ここで、前述の患者は、処置が必要な限り（すなわち、上昇したｓＴＮＦＲ１レベルが尿または血清中に存在する限り）、「用量」のセクションで上述した１日用量を投与される。上記のような腎機能の喪失の進行性の性質のために、処置期間は、いくつかの実施形態では、数週間、数ヶ月または数年間続くことがあり、最も好ましくは処置は慢性処置である。

【００３５】

式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤または血糖降下薬などの糖尿病性腎症の処置に使用される１つ以上の追加の薬剤と一緒に投与され得る。

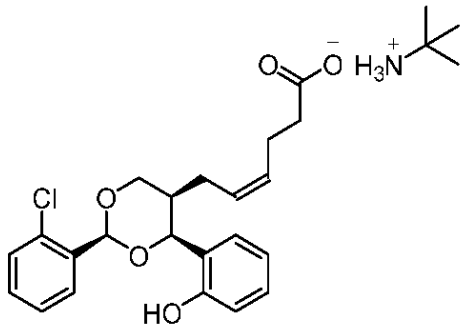
【００３６】

薬学的に許容され得る塩

式（Ｉ）の化合物は、遊離カルボン酸またはその薬学的に許容され得る塩基付加塩として使用され得る。塩形成は、酸性薬物および塩基性薬物の両方の溶解度および溶解速度を

改善する周知の有効な方法である。したがって、好ましい実施形態では、式（Ｉ）の化合物は塩である。適切な塩としては、限定されないが、式（Ｉ）の化合物のナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩などのアルカリ金属またはアルカリ土類金属を含む塩が挙げられる。他の塩としては、式（Ｉ）の酸を適切なアミンと反応させることによって形成される適切なアンモニウム塩を挙げることができる。適切な塩の例は、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ，２ｎｄ Ｒｅｖｉｓｅｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ Ｐ．Ｈｅｉｎｒｉｃｈ Ｓｔａｈｌ（Ｅｄｉｔｏｒ），Ｃａｍｉｌｌｅ Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ（Ｅｄｉｔｏｒ）ＩＳＢＮ：９７８－３－９０６－３９０５１－２ Ａｐｒｉｌ ２０１１ ３８８ Ｐａｇｅｓに見出すことができる。本発明の最も好ましい実施形態では、塩は、以下に示すｔｅｒｔ－ブチルアンモニウム塩（化合物１）である。

【化３】



【００３７】

ＴＮＦＲ１の減少

本発明者らは、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、上記のように有効な治療用量を投与することによって、糖尿病性腎症の動物モデルにおいて血清または尿中のｓＴＮＦ１Ｒを減少できることを見出した。血清または尿ｓＴＮＦＲ１レベルの減少は、疾患の進行を遅らせ、腎機能を改善する。ｓＴＮＦＲ１の減少量は、処置された対象における初期ｓＴＮＦＲ１レベル、有効治療用量および処置期間に依存する。したがって、本発明の一実施形態では、血清中のｓＴＮＦＲ１値は４．３ｎｇ／ｍｌ未満に減少し、好ましくは血清中のｓＴＮＦＲ１値は２．９ｎｇ／ｍｌ未満に減少し、より好ましくは血清中のｓＴＮＦＲ１値は１．０ｎｇ／ｍＬ未満に減少する。

【００３８】

本発明の第２の態様では、慢性腎臓病（ＣＫＤ）もしくは末期腎不全（ＥＳＲＤ）またはその両方を発症するリスクが高い、腎疾患、好ましくは糖尿病性腎症と診断されたヒト対象の処置方法が提供され、該方法は、

１．正常アルブミン尿（ＮＡ）、微量アルブミン尿（ＭＡ）、マクロアルブミン尿またはタンパク尿（ＰＴ）を有するヒト対象から血清または尿試料を得ることと、

２．対象試料中のｓＴＮＦＲ１のレベルを測定する（例えば、ＴＮＦＲ１抗体を用いる）ことと、

３．ｓＴＮＦＲ１の対象試料レベルをｓＴＮＦＲ１の参照試料レベルと比較することと、

４．対象試料レベルと参照レベルとの比較に基づいて、対象がＣＫＤもしくはＥＳＲＤまたはその両方を発症するリスクの増加を有するかどうかを決定するステップであって、少なくとも２．９ｎｇ／ｍｌのレベルでの対象血清試料中のｓＴＮＦＲ１の存在が、対象がＣＫＤ、ＥＳＲＤまたはその両方を発症するリスクの増加を有することを示すことと、

５．ＣＫＤ、ＥＳＲＤまたはその両方を発症するリスクの増加を有するとしてポイント４）で特定された任意の対象に治療有効量の式Ｉの化合物を投与することと、

６．必要に応じて、ＴＮＦＲ１のレベルの低下について特定された対象をモニタリングし続けることと

を含む。
【実施例】
【００３９】
バイオマーカーの検出方法
以下の実施例では、ｓＴＮＦＲ１およびｓＴＮＦＲ２を、Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ社からの市販のＥＬＩＳＡキットマウス／ラットＴＮＦＲＩ／ＴＮＦＲＩＩ Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ ＥＬＩＳＡキットを製造業者のプロトコルに従って使用して測定した。しかしながら、本発明による関連する集団群を決定するためにヒトにおいてｓＴＮＦＲ１およびｓＴＮＦＲ２を測定する目的で、Ｋｒｏｌｅｗｓｋｉ Ａ．Ｓ．Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｃａｒｅ ２０１５；３８：９５４－９６２およびＡ．Ｓ．ら、Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ．２０１７ Ｊｕｎｅ；９１（６）：１３００－１３１１に記載される方法を使用することが望ましい。
【００４０】
実施例１－糖尿病性腎症ラットモデル
外科的処置
膵臓切除術および一側性腎摘出術（下記参照）を、単一の外科的処置（Ｓｅｃｈｅｒ Ｔら、Ｄｉａｂｅｔｅｓ ２０１８ Ｊｕｌ；６７（Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ １））の間に行った。動物を、数日間連続した手術日にランダムな方法で手術した。ケージにグリッドを設置した一晩完全に絶食させた後、ラットをイソフルラン麻酔下で膵臓切除および一側性腎摘出した。術前に鎮痛剤、抗生物質および補液を投与した。手術の１日前から１日後までラットに食物を与えず、手術２日目からラットに自由に摂食させた。
【００４１】
膵臓切除術（ＰＸ）
手短に言えば、９０％膵臓切除術は、歯科用アプリケータを用いて緩やかに擦過することにより、尾部の完全な部分、体部および膵頭の一部を除去して行われる。胃、脾臓および腸の主要な血管は無傷のままであり、したがって他の器官は損なわれない。残部（残留膵臓）は、図４に示されるような解剖学的マップに従って白色領域として定義される。
【００４２】
一側性腎摘出術（ＵＮｘ）
簡単に説明すると、右腎臓を訪れ、右尿管、腎動脈および腎静脈を特定し、縫合糸で結紮する。その後、右腎臓を除去する。
【００４３】
シャム手術
シャム手術は、Ｐｘ－ＵＮｘ外科処置を可能な限り最良に模倣するように行われる。簡単に説明すると、麻酔および鎮痛ならびに腹腔の開放および閉鎖は、上記のように行われる。腹腔を開いた後、膵臓および右腎臓は露出されるが、触れられず無傷のままである。
【００４４】
尿サンプリング
ラットを午後から翌朝まで１６時間代謝ケージに個別に入れた。研究群の無作為化されたサブセットを数日間にわたってケージに入れた（ケージがラットよりも少なかったため）。ラットに飼料および水を自由に与えた。可能であれば、ケージエンリッチメント（ｉｇｌｏｏ社、着座用のプラスチックスティック）を含めた。全尿量を記録し、尿を－８０℃で保存した。凍結前に数本の０．５ｍｌエッペンドルフチューブに大量に分注した。
【００４５】
尿アッセイ
尿試料を分析まで－８０℃で保存した。製造業者の説明書に従って市販のＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ社マウス／ラットＴＮＦＲＩ／ＴＮＦＲＩＩ Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ ＥＬＩＳＡキット）を使用して、ラット尿中のｓＴＮＦＲ１を測定した。尿中クレアチニンは、Ｃｏｂａｓ（商標）Ｃ－５０１自動分析装置のＣＲＥＰ２キット（Ｒｏｃｈｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ社、ドイツ）を製造者の説明書に従って使用して測定した。尿中アルブミンは、Ｂｅｔｈｙｌ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ社ラットアルブミンＥ

ＬＩＳＡを製造者の説明書に従って使用して測定した。尿中アルブミン／クレアチニン比（ＵＡＣＲ）を計算した。

【００４６】

試験計画

５つの群の雄Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラットを試験に含めた。すなわち、化合物１を投与した３つの外科的に処置した群、プラセボ（ｖｅｈｉｃｌｅ）を投与した１つの群およびプラセボも投与した１つのシャム手術群。各群を以下の表１にまとめる。

【表１】

群	名称	用量(mg／kg)	モデル	ラット数
1	シャムVehicle	-	シャム	12
2	Px-Unx Vehicle	-	Px-Unx	11
3	Px-Unx低	1	Px-Unx	12
4	Px-UNx中間	3	Px-Unx	9
5	Px-UNx高	10	Px-Unx	12

表１：Sprague-Dawleyラットに１日１回経口投与した。

【００４７】

結果

ベースラインならびに個々の群１～５についての４週間および７週間でのクレアチニンの尿中濃度（ｐｇ／ｍｇ）について補正したｓＴＮＦＲ１の尿中濃度は、表２に示される通りであった。

【表２】

時間	群1 （シャム）	群2 （プラセボ）	群3 （1 mg／kg）	群4 （3 mg(kg)	群5 （10 mg／kg）
0週間	35,98	259,50	243,38	236,29	220,27
4週間	23,57	426,64	373,28	313,80	348,50
7週間	21,31	446,88	345,46	369,65	375,03

表２

【００４８】

表２は、ｐｇ　ｐｒでｓＴＮＦＲ１値を示す（０、４および７週目の群１～５のクレアチニン１ｍｇあたり）。

【００４９】

表２から分かるように、３つの処置群の補正されたｓＴＮＦＲ１値は、４週間および７週間の両方でプラセボ群の値より一貫して低く、化合物１の処置効果を示している。しかしながら、この時点で投与量レベル間の統計学的に有意な差（１、３または１０ｍｇ）は観察されなかった。これは、最低用量で既に完全な有効性が得られており、したがって、１ｍｇ／ｋｇよりも低い用量でさえ尿中のｓＴＮＦＲ１を低下させるのに十分であることを示唆している。したがって、表３に示す以下のデータセットに到達するために投与量データをプールすることを決定した：

【表３】

時間	シャム手術 (n=12)	Vehicle (n=11)	処置済み (n=33)
0週間	35,98	259,5	233,3
4週間	23,57	426,64	345,2
7週間	21,31	446,88	363,4

表３：表２からのプールされたデータ

【００５０】
表３に示されるデータを、ベースライン値に対するｓＴＮＦＲ１濃度の変化としてプロットした（図２を参照されたい）。図２から分かるように、Ｓｈａｍ手術ラットは、研究の７週間にわたってＴＮＦＲ１レベルのわずかな低下を経験するが、プラセボ（ｖｅｈｉｃｌｅ）を投与されたＰｘ－ＵＮｘ手術ラットは、同じ期間にわたってｓＴＮＦＲ１レベルの急速な増加を示す。化合物１で処置したラットおよびＰｘ－ＵＮｘで手術したラットも、７週間にわたってｓＴＮＦＲ１レベルの上昇を示すが、プラセボ対照群より有意に低い。このデータは、ｓＴＮＦＲ１の減少における化合物１の効果を実証している。

【００５１】
同様に、クレアチニンの尿中濃度（ｐｇ／ｍｇ）について補正したｓＴＮＦＲ２の尿中濃度を、ベースライン時ならびに群３の４および７週間後に測定した。データを表４にまとめる：

【表４】

時間	群1 （シャム）	群2 （プラセボ）	群3 （1 mg／kg）
0週間	2521	5212	4561
4週間	1460	3473	3302
7週間	1348	2743	3264

表４

【００５２】
表４は、ｐｇ　ｐｒでＴＮＦＲ１値を示す（０、４および７週目の群３のクレアチニン１ｍｇあたり）。表４に示されるデータを、ベースライン値に対するＴＮＦＲ２濃度の変化としてプロットした（図３を参照されたい）。図３から分かるように、群３（処置群）のＴＮＦＲ２値の変化は、群２（プラセボ）と比較してあまり顕著ではない。これは、ｓＴＮＦＲ２経路がプラセボ群と比較して無傷のままであり、組織再生の増加の有益な効果をもたらすことを示す。

【００５３】
実施例２
糖尿病性腎症の患者において、化合物１を用いた臨床第２相試験を行った。患者を、マクロアルブミン尿（３００ｍｇ／ｇ超のＡＣＲ）または微量アルブミン尿（ＡＣＲ３０～３００ｍｇ／ｇ）のいずれかを有する２つの異なる部分群に分け、各部分群を毎日０．３ｍｇの化合物１／ｋｇまたは毎日０．６２５ｍｇの化合物１／ｋｇで４週間処置した。各部分群において２つの用量間の統計学的な有意差は観察されず、データをプールした。これは、最低用量で既に完全な有効性が得られており、したがって、毎日０．３ｍｇ／ｋｇよりも低い用量でさえＡＣＲを改善するのに十分であることを示唆している。ベースラインから両部分群においてＡＣＲの統計学的に有意な減少が観察された。データを以下の表

５にまとめる：
【表５】

患者	微量アルブミン尿(n=38)	マクロアルブミン尿(n=11)
平均ベースラインACR	91.8 mg／g	691 mg／g
平均ACR(4週間)	72.6 mg／g	510 mg／g
ACR低下(%)	20.9 %	26.2 %

表５

【００５４】
表５は、化合物１が両方の患者群においてＡＣＲを改善するのに有効であったことを示す。しかしながら、マクロアルブミン尿症（ＡＣＲ３００ｍｇ／ｇ超）の部分群は、ＡＣＲ低下が（２０．９％）であった微量アルブミン尿症（ＡＣＲ３０～３００ｍｇ／ｇ）の部分群と比較して、ＡＣＲの統計学的に有意に高い低下（２６．２％）を示した。この観察結果は、上昇したＴＮＦＲ１が上昇したＡＣＲと相関することが以前に示されていることから、化合物１がＴＮＦＲ１を低下させるかまたはアンタゴナイズすることができるという知見とよく一致している。したがって、結論として、化合物１は、マクロアルブミン尿症（ＡＣＲ３００ｍｇ／ｇ超）を有する部分群において最も良好に機能した。
【００５５】
実施例３－（Ｚ）－６－（－２－（２－クロロフェニル）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，３－ジオキサン－５－イル）ヘキサ－４－エン酸の合成
【００５６】
ステップ１：シス／トランス混合物としてのラセミ体２－メトキシ－パラコン酸の合成：
２０Ｌの二重ジャケット付きガラス反応器に、２６０ｇのｏ－メトキシベンズアルデヒド、２８６ｇの無水コハク酸、５７２ｇの無水塩化亜鉛および２６００ｍｌの無水ジクロロメタン（ＤＣＭ）を投入した。混合物を撹拌し、２℃まで冷却した。５３３ｍｌの量のトリエチルアミンを３０分間にわたって添加した。次いで、混合物を周囲温度で２４時間撹拌した。１６９０ｍｌの量の２Ｍ　ＨＣｌを加えた後、２６００ｍｌの酢酸エチルを加えた。混合物を５分間激しく撹拌した。水相を酢酸エチル２０００ｍｌで抽出した。合わせた有機抽出物を６５０ｍｌの飽和ブラインで洗浄し、続いて３×２６００ｍｌの飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。次いで、合わせた水性抽出物を酢酸エチルで洗浄した。水性抽出物を、濃塩酸（ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｅｄ　ＨＣｌ）を用いてｐＨ２に酸性化した。黄色油が分離した。２０００ｍｌの酢酸エチルを用いて混合物を２回抽出した。有機相を１０００ｍｌのブラインで４回洗浄し、４５℃の加熱浴温度を用いてＢｕｃｈｉ　Ｒ２２０ロータリーエバポレーターで蒸発させた。残りの残渣にトルエン４０００ｍｌを添加した。混合物を１１０℃に加熱した。トルエン１Ｌを留去した。残りを室温に冷却し、４８時間放置し、その間に純粋な２－メトキシパラコン酸が結晶化した。結晶性物質を回収し、濾過し、一定重量になるまで真空オーブン中４５℃で真空乾燥させた。
【００５７】
収率：２２０ｇ（４９％）。シス／トランス比：４６／５４。
【００５８】
ステップ２：シス－およびトランス－ラセミ体メトキシ－パラコン酸の全トランス－２－メトキシ－パラコン酸への変換：
メトキシパラコン酸１０２０ｇを、濃硫酸１７２９ｍｌと水２５７０ｍｌとの混合物に添加した。混合物を室温で１８時間撹拌した。３３：６４のシス／トランス比が得られた。次いで、混合物を６０℃に２．５時間加熱した。１１：８９のシス／トランス比が得られた（ＨＰＬＣによる分析）。次いで、混合物を室温に冷却し、続いて濾過した。固体物質を酢酸エチルに再溶解し、水およびブラインで洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、蒸発させた。６：９４のシス／トランス比が観察された。固体物質を熱トルエンから再結晶した。得られた結晶性物質を真空中４０℃で４８時間乾燥させた。収率：８５５

ｇ（８４％）。シス／トランス比：８／９２。融点：１３２～１３３℃。Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３，３００ＭＨｚ）：２．９（２Ｈ，ｄ），３．４（１Ｈ，ｍ），３．８３（３Ｈ，ｓ）５．８５（１Ｈ，ｄ），６．８－７．４（４Ｈ，ｍ）

【００５９】

ステップ３：ラセミ体メトキシパラコン酸のエステル化：

メトキシパラコン酸１９３ｇをＴＨＦ６００ｍｌに溶解した。混合物にＣＤＩ１４５ｇ（８９９ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加し、混合物を１０分間撹拌した。６５ｍｌの量の無水エタノール（またはメチルエステルを作製するためのメタノール）を添加し、完了するまで混合物を撹拌した（約１２０分）。粗反応混合物を、酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウムを使用して抽出した。有機相を０．５Ｎ　ＨＣｌおよびブラインで洗浄した。蒸発後、１８８ｇの量の所望のエチルエステルが得られた。

【００６０】

ステップ４：ラセミ体メトキシ－パラコン酸、エチルエステルの還元：

ラセミ体ラクトールの調製：５℃のトルエン７００ｍｌ中エチルエステル１０５ｇ（３９７ｍｍｏｌ）に３当量のＤＩＢＡＬ－Ｈ（１．１９ｍｏｌ、１．１９Ｌの１Ｍ溶液）を添加した。混合物を室温で６０分間撹拌し、メタノールでクエンチした。酢酸エチル（２．５Ｌ）および水（７００ｍｌ）を添加した。相分離後、水相を再びＥｔＯＡｃで抽出した。次いで有機層をブラインで洗浄し、濾過し、蒸発させた。油性残渣をクロロホルム／ヘキサンから再結晶した。固体を濾過し、真空中で乾燥させた。収率：５３ｇ（２３７ｍｍｏｌ、５９％）。

【００６１】

ステップ５：ラセミ体ラクトンを用いるウィッティヒ反応－ラセミ体ジオールの合成：

カルボキシプロピルトリフェニルホスホニウムブロミド１９１ｇ、無水トルエン１０００ｍｌおよびカリウムｔ－ブトキシド１００ｇの量を８０℃で３０分間混合した。混合物を室温に冷却した。１８０ｍｌの無水ＴＨＦに予め溶解した２５ｇの量の精製ラセミ体ラクトール（１１４．５ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。反応を６０分間継続した。粗反応混合物を氷水１５００ｍｌに注ぎ入れ、酢酸エチル３００ｍｌを添加した。水相を酢酸エチル３００ｍｌで再抽出した。次いで水相を２Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、３００ｍｌの酢酸エチルを使用して３回抽出した。形成した固体を濾別した。有機相を蒸発させた。蒸発した残渣にジエチルエーテル５００ｍｌを加えた。フラスコを１０分間旋回させ、固体を濾別した。濾液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で３回抽出した。次いで水相を２Ｍ　ＨＣｌを用いてｐＨ４に酸性化した。次いで水相を２００ｍｌの酢酸エチルを用いて３回抽出した。有機相を合わせ、ＭｇＳＯ４上で乾燥させ、蒸発させて材料４５ｇを得た。

【００６２】

カラムクロマトグラフィー：

ラセミ体ジオールをシリカゲル（３５ｃｍのカラム長、４ｃｍの直径）で精製した。ラセミジオールを最小限の酢酸エチルに溶解し、カラムに適用した。１Ｌの酢酸エチル（６０％）／ヘキサン（４０％）をメスシリンダーに加えた。３００ｍｌのＥｔＯＡｃ／ヘキサンをシリンダーから取り出し、カラムに添加した。シリンダー中の残りの７００ｍｌのＥｔＯＡｃ／ヘキサンを酢酸エチルを用いて１Ｌに希釈した。次いで、３００ｍｌの新しいＥｔＯＡｃ／ヘキサン溶液をカラムに添加し、カラムを通過させた。シリンダー中の残りの７００ｍｌのＥｔＯＡｃ／ヘキサンを、酢酸エチルを用いて再び１Ｌに希釈した。次いで、３００ｍｌの新しいＥｔＯＡｃ／ヘキサン溶液をカラムに添加し、カラムを通過させた。シリンダー中の残りの７００ＬのＥｔＯＡｃ／ヘキサンを酢酸エチルを用いて１Ｌにもう一度希釈した。次いで、３００ｍｌの新しいＥｔＯＡｃ／ヘキサン溶液をカラムに添加し、カラムを通過させた。純粋な分画のラセミ体ジオールを回収し、蒸発させて２６ｇの純粋なラセミ体ジオールを得た。収量：２６ｇ（８８．３ｍｍｏｌ、７９％）。

【００６３】

ステップ６：ラセミ体ジオールのラセミ体アセトニドへの変換：

精製ジオール２６ｇ（８８ｍｍｏｌ）をジメトキシプロパン２６０ｍｌおよびｐ－Ｔｓ

ＯＨ２６ｍｇと混合した。混合物を周囲温度で一晩撹拌した。トリエチルアミン３滴を添加し、混合物を蒸発させた。残りの残渣にヘキサン１５０ｍｌを加え、一晩撹拌した。固体を濾別し、乾燥させて、２５ｇ（７５ｍｍｏｌ）のラセミ体アセトニドを得た。収率：８５％

【００６４】

ステップ７：ラセミ体アセトニドの脱メチル化：

水素化ナトリウムおよびエタンチオールの懸濁液を、３７５ｍｌのＤＭＰＵ中のＮａＨ２１．５ｇの混合物に１６．７ｇのエタンチオールを添加することによって調製した。懸濁液を８０℃に加熱し、周囲温度まで冷却した。１５ｇのラセミ体アセトニドをＤＭＰＵ７５ｍｌに溶解し、ＥｔＳＨ／ＮａＨの懸濁液に添加した。混合物を１３０℃で２時間加熱した。次いで、反応混合物を氷水に注ぎ入れ、ＤＣＭで抽出した。水層を２Ｎ　ＨＣｌを用いて酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、蒸発乾固した。収量：１６．５ｇ（粗製）。

【００６５】

ステップ８：ラセミ体最終化合物の調製：

２８ｍｍｏｌの脱メチル化ラセミ体アセトニドを１５ｍｌの２－クロロベンズアルデヒド、０．５ｇのｐ－ＴｓＯＨ、および６０ｍｌのトルエンと混合した。混合物を２４時間撹拌し、蒸発させた。粗反応混合物を、Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｈｏｒｉｚｏｎ（登録商標）クロマトグラフィー装置を用いるシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製した。混合物をＤＣＭ（１９）／メタノール（１）を用いて精製して、蒸発後に６．５ｇの固体を得た。収率：６．５ｇ（１６．７ｍｍｏｌ、５９％）

【００６６】

キラルクロマトグラフィー

ステップ８の生成物の各エナンチオマー、すなわち化合物（Ｚ）－６－（（２Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－２－（２－クロロフェニル）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，３－ジオキサン－５－イル）ヘキサ－４－エン酸（エナンチオマー１）および（Ｚ）－６－（（２Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－２－（２－クロロフェニル）－４－（２－ヒドロキシフェニル）－１，３－ジオキサン－５－イル）ヘキサ－４－エン酸（エナンチオマー２（以下のキラルカラムでの溶出による））を以下の条件下でキラルクロマトグラフィーによって単離した：

カラム：２５０×４．６ｍｍ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ　５ｍｍ

移動相：８０／２０／０．１ｎ－ヘプタン／エタノール／トリフルオロ酢酸

流速：１ｍｌ／分

検出：２３０ｎｍのＵＶ

温度：２５℃

サンプルを８０／２０　ｎ－ヘプタン／エタノールに溶解した。エナンチオマー１を最初にキラルカラムで溶出し、エナンチオマー２を２番目にキラルカラムで溶出する。

【００６７】

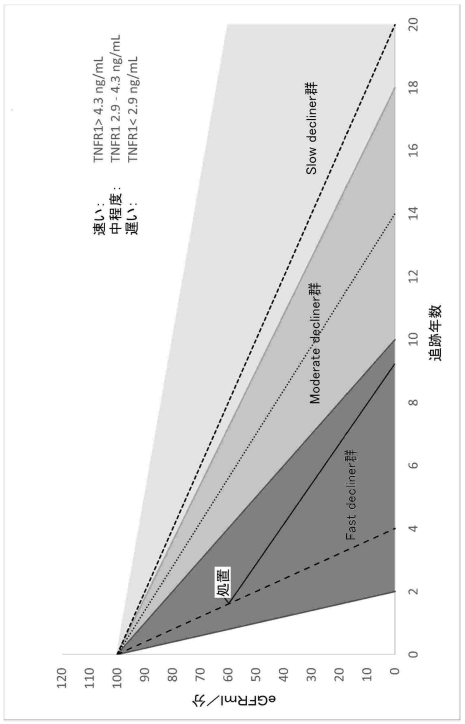
塩への変換

上記で得られたエナンチオピュア（エナンチオマー１）酸（４５２．２３ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）を室温でＩＰＡ（２ｍｌ）に溶解した。溶液を５０℃に加熱し、ｔ－ブチルアミンを添加した。１時間後に結晶性物質が析出した。ＩＰＡの体積を２３ｍｌに増加させ、物質を加熱しながら再溶解し、４８時間かけて室温に冷却した。結晶性白色物質が収率３４％で得られた。この物質の特性評価により、９５．４％の化学純度を有するＩＰＡ溶媒和物として特定された。回折測定により、ＩＰＡ溶媒和物としての化合物のｔ－ブチルアンモニウム塩の形成が示される。

【図面】

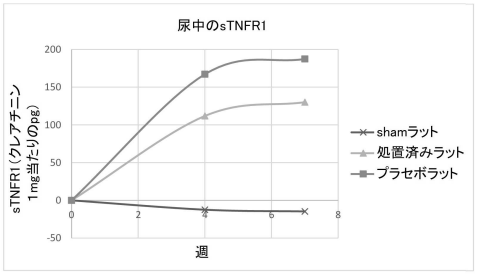
【図１】

FIG. 1



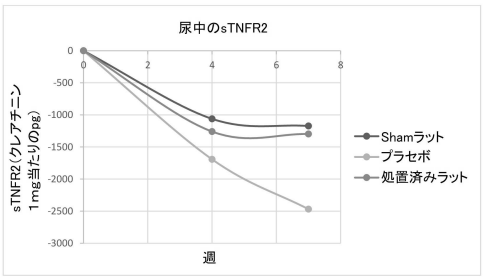
【図２】

FIG. 2



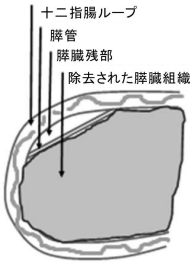
【図３】

FIG. 3



【図４】

FIG. 4



フロントページの続き

(56)参考文献 特表２０１０－５１６６９９（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５０４９９４（ＪＰ，Ａ）
Journal of the American Sociey of Nephrology，2018年，Vol.29, Suppl.，p.773 SA-PO148

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／００－３１／８０
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）