

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6527851号  
(P6527851)

(45) 発行日 令和1年6月5日(2019.6.5)

(24) 登録日 令和1年5月17日(2019.5.17)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/4995	(2006.01)	A 61 K 31/4995
A 61 P 11/00	(2006.01)	A 61 P 11/00
A 61 P 29/00	(2006.01)	A 61 P 29/00
A 61 K 45/00	(2006.01)	A 61 K 45/00

請求項の数 12 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2016-501158 (P2016-501158)  
 (86) (22) 出願日 平成26年3月11日 (2014.3.11)  
 (65) 公表番号 特表2016-512517 (P2016-512517A)  
 (43) 公表日 平成28年4月28日 (2016.4.28)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2014/023138  
 (87) 國際公開番号 WO2014/164658  
 (87) 國際公開日 平成26年10月9日 (2014.10.9)  
 審査請求日 平成29年3月10日 (2017.3.10)  
 (31) 優先権主張番号 61/776,981  
 (32) 優先日 平成25年3月12日 (2013.3.12)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 515246029  
 セルタクシス、インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国、ジョージア州 3036  
 3、アトランタ、201セブンティーン  
 ストリートノースウェスト、スイ  
 ト 530  
 (74) 代理人 100114775  
 弁理士 高岡 亮一  
 (74) 代理人 100121511  
 弁理士 小田 直  
 (74) 代理人 100202751  
 弁理士 岩堀 明代  
 (74) 代理人 100191086  
 弁理士 高橋 香元

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ロイコトリエンA<sub>4</sub>加水分解酵素を阻害する方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

ヒト患者においてロイコトリエンA<sub>4</sub>加水分解酵素活性の阻害によって寛解される病状を治療するための医薬組成物であつて、化合物4-[[(1S,4S)-5-((4-[4-[(2-オキサゾール-2-イル-フェノキシ]フェニル)メチル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]メチル]安息香酸、および薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含み、

前記組成物に存在する化合物の量は、5mg～100mgであり、

前記化合物の量が、IC<sub>50</sub>を超える血漿レベルをもたらすことができる量であり、

前記組成物が経口剤形であり、

前記病状が、囊胞性線維症、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、および全身性硬化症に関連する間質性肺疾患からなる群から選択される、肺または気道の炎症である医薬組成物。

## 【請求項2】

前記量が5mg～50mgである、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項3】

前記ヒト患者が小児患者である、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項4】

前記病状が、囊胞性線維症、特発性肺線維症、および全身性硬化症に関連する間質性肺疾患からなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項5】

10

20

前記化合物が少なくとも 1 つの追加の治療薬と同時投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記病状が慢性閉塞性肺疾患である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記少なくとも 1 つの追加の治療薬が気管支拡張剤である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記追加の治療薬が、 - アゴニスト、抗コリン作用薬、グルココルチコイド、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 6 に記載の医薬組成物。 10

【請求項 9】

前記病状が囊胞性線維症である、請求項 4 および 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 15

【請求項 10】

前記追加の治療薬が、抗生素質、粘液溶解薬、胰酵素補充薬、またはそれらの組み合わせである、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記化合物の量が少なくとも約 12 時間、  $IC_{50}$  を超える血漿レベルをもたらす、請求項 1 に記載の医薬組成物。 20

【請求項 12】

前記化合物の量が少なくとも約 24 時間、  $IC_{50}$  を超える血漿レベルをもたらす、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2013年3月12日出願の米国仮出願第 61/776,981 号の利益を主張する。上記出願の全教示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

$LTA_4$  - h は、モノマーで  $69kD$  の可溶性亜鉛金属酵素である。これは、 $LTA_4$  をロイコトリエン  $B_4$  ( $LTB_4$ ) に変換する立体特異的エポキシド加水分解酵素の反応および発色基質のペプチダーゼ切断の 2 つの反応を触媒する。ロイコトリエン  $B_4$  ( $LTB_4$ ) は、主要な炎症促進性メディエーターである。 $LTA_4$  - h および  $LTB_4$  に対する受容体は、囊胞性線維症、喘息および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を含むいくつかのヒト肺疾患で上昇することが知られている。さらに、 $LTA_4$  - H レベルの上昇は、多発性硬化症 (MS) 患者の脳内の活動性脱髓病変で確認されている。 30

【0003】

$LTA_4$  - h 阻害剤は、例えば、米国特許第 7,737,145 および米国特許出願公開第 20100210630A1 号に記載されており、これらの各自の内容は参照により本明細書に組み込まれる。これらの特許文献に記載された特定の  $LTA_4$  - h 阻害剤の 1 つは、4 - { [ (1S,4S) - 5 - ( { 4 - [ 4 - オキサゾール - 2 - イル - フェノキシ ] フェニル } メチル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ] メチル } 安息香酸である。前臨床試験では、この化合物は、いくつかの動物モデルにおいて慢性炎症の進行を低下させることが示された。4 - { [ (1S,4S) - 5 - ( { 4 - [ 4 - オキサゾール - 2 - イル - フェノキシ ] フェニル } メチル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ] メチル } 安息香酸は、特定の炎症性疾患の治療のために開発中である。 40

【0004】

ヒト患者において  $LTA_4$  - h を阻害するさらなる方法を開発することは、有益なこと

である。

【発明の概要】

【0005】

本発明は、ヒト患者において L T A<sub>4</sub> - h を阻害する方法、およびヒト患者においてロイコトリエン A<sub>4</sub> 加水分解酵素活性の阻害によって寛解される病状を治療する方法であって、約 100 mg 以下の用量で、化合物 4 - { [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( { 4 - [ 4 - オキサゾール - 2 - イル - フエノキシ ] フェニル } メチル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ] メチル } 安息香酸を上記ヒト患者に経口投与することを含む方法に関する。いくつかの実施形態において、本化合物は、約 1 mg ~ 約 100 mg の用量、約 1 mg ~ 約 75 mg の用量、約 1 mg ~ 約 50 mg の用量、約 1 mg ~ 約 30 mg の用量、または約 5 mg ~ 約 25 mg の用量で投与される。いくつかの実施形態において、本化合物は、約 5 mg ~ 約 15 mg の用量で投与される。特定の態様において、本化合物は約 5 mg の用量で投与される。

【0006】

本発明はまた、化合物 4 - { [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( { 4 - [ 4 - オキサゾール - 2 - イル - フエノキシ ] フェニル } メチル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ] メチル } 安息香酸を含む医薬組成物も包含し、この組成物中に存在する本化合物の量は約 100 mg 以下であり、本組成物は経口投与形態である。いくつかの実施形態において、本化合物の量は、約 1 mg ~ 約 100 mg 、約 1 mg ~ 約 75 mg 、約 1 mg ~ 約 50 mg 、約 1 mg ~ 約 30 mg 、または約 5 mg ~ 約 25 mg である。いくつかの実施形態において、本化合物は、約 5 mg ~ 約 15 mg の量で本組成物中に存在する。さらなる実施形態において、本化合物は約 5 mg の量で本組成物中に存在する。

【0007】

本発明の上記および他の目的、特徴ならびに利点は、同様の参照文字が異なる図を通して同じ部分を表す添付の図面に示されるように、本発明の好ましい実施形態の以下のより詳細な説明から明らかになるであろう。図面は必ずしも縮尺通りではなく、そのかわりに、本発明の原理を示すことに力点が置かれている。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図 1】 50 mg 、 15 mg および 5 mg の 4 - { [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( { 4 - [ 4 - オキサゾール - 2 - イル - フエノキシ ] フェニル } メチル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ] メチル } 安息香酸の ( 何時間かにわたる ) 経時的な血漿濃度 ( ng / ml ) のプロットを示す。2組の水平な破線は、ヒトの血液中の 4 - { [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( { 4 - [ 4 - オキサゾール - 2 - イル - フエノキシ ] フェニル } メチル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ] メチル } 安息香酸の 3 倍 ( 3 × ) の I C<sub>50</sub> である血漿濃度および 1 倍 ( 1 × ) の I C<sub>50</sub> である血漿濃度を示す。

【図 2】 4 - { [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( { 4 - [ 4 - オキサゾール - 2 - イル - フエノキシ ] フェニル } メチル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ] メチル } 安息香酸の粉末の X 線回折パターンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明の好ましい実施形態の説明は以下の通りである。

【0010】

本明細書で使用する単語「 1 つ ( a ) 」および「 1 つ ( a n ) 」は、特に断りのない限り 1 つまたは複数を含むことを意味する。例えば、用語「追加の治療薬」は、単一の追加の治療薬と、2つ以上の追加の治療薬の組合せの両方を包含する。

【0011】

化合物の用量または量の範囲は、範囲の下限「の間」と範囲の上限「の間」と記載され、その範囲は、下限と上限の両方、および下限 ~ 上限の間にある用量を含むことを意味す

ると理解されたい。例えば、「約1mg～約100mgの用量」については、その範囲は、範囲の下限である1mg、および範囲の上限である100mg、ならびにそれらの間の用量を含むと理解されたい。

【0012】

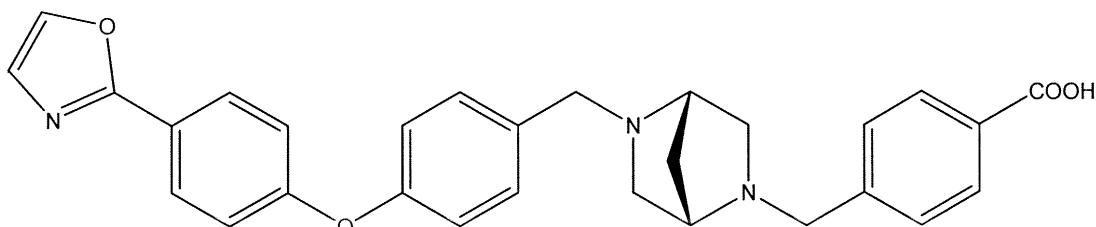
本発明は、4-[4-[(1S,4S)-5-(4-オキサゾール-2-イル-フェノキシ)フェニル]メチル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]メチル}安息香酸の低用量の経口製剤が治療に有効であるという発見に基づいている。マウス、ラット、およびイヌのモデルで行った前臨床研究により、ヒトにとって少なくとも100～200mgの本化合物の有効経口用量が予測された。しかし、薬物動態試験（結果は、以下により詳細に記載されている）により、100mg未満を含む経口製剤が有効であることが実証された。これらの研究により、5mgほどの低用量で血液中の化合物が治療レベルに達することができる事が示された。

【0013】

本発明は、4-[4-[(1S,4S)-5-(4-オキサゾール-2-イル-フェノキシ)フェニル]メチル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]メチル}安息香酸の有効経口用量の投与に関する。本化合物および本化合物を調製するための方法は、米国特許第7,737,145号および米国特許出願公開第2010-0210630A1号に詳細に記載されており、それらの各々の内容は参照により本明細書に組み込まれ、4-[4-[(1S,4S)-5-(4-オキサゾール-2-イル-フェノキシ)フェニル]メチル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]メチル}安息香酸は、以下に示す化学構造を有する：

【0014】

【化1】



【0015】

本発明の方法は、ヒト患者においてLT<sub>A</sub><sub>4</sub>加水分解酵素活性を阻害することに関し、したがって、LT<sub>A</sub><sub>4</sub>加水分解酵素活性の阻害により寛解される病状の治療に有用である。このような疾患および病状には、炎症状態および自己免疫疾患が含まれる。代表的な炎症状態は、肺および気道の炎症である。

【0016】

いくつかの実施形態において、治療される病状は慢性疾患である。代表的な慢性疾患は、囊胞性線維症、特発性肺線維症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、および全身性硬化症（強皮症）に関する間質性肺疾患である。さらなる実施形態において、治療される病状は、急性疾患である。代表的な急性疾患は、アレルギー性鼻炎および心筋梗塞である。本発明はまた、にきびおよび歯肉炎などの軽度の、生命を脅かさない病状の治療に使用することもできる。

【0017】

いくつかの実施形態において、ヒト患者は小児患者である。小児患者は、例えば、16歳未満、12歳未満、10歳未満、8歳未満、6歳未満、5歳未満、2歳未満、または幼児であり得る。いくつかの実施形態において、小児患者は癌を患っている。特定のさらなる実施形態において、小児患者は呼吸または肺の炎症を患っている。

【0018】

LT<sub>A</sub><sub>4</sub>-h阻害により寛解され、かつ本発明の方法に従って治療され得る病状には、例えば、急性または慢性の炎症、アナフィラキシー反応、アレルギー反応、アレルギー性

接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎、化学的および非特異的な刺激性接触皮膚炎、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、乾癬、クローン病に関する瘻、回腸嚢炎、敗血症性または内毒素性ショック、出血性ショック、ショック様症候群、癌の免疫療法により誘発される毛細血管漏出症候群、急性呼吸窮迫症候群、嚢胞性線維症、外傷性ショック、免疫および病原体によつて誘発される肺炎、免疫複合体媒介性肺障害および慢性閉塞性肺疾患、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病および手術後の外傷を含む）、消化管潰瘍、虚血再灌流障害と関連する疾患（急性心筋虚血および心筋梗塞、急性腎不全、虚血性腸疾患および急性出血性または虚血性脳卒中を含む）、免疫複合体媒介性糸球体腎炎、自己免疫疾患（インスリン依存性糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、変形性関節症および全身性エリテマトーデスを含む）、急性および慢性の臓器移植拒絶反応、移植動脈硬化症および線維症、心血管障害（高血圧、アテローム性動脈硬化症、動脈瘤、重症下肢虚血、末梢動脈閉塞性疾患およびレイノー症候群を含む）、糖尿病の合併症（糖尿病性腎症、神経障害および網膜症を含む）、眼障害（黄斑変性症および緑内障を含む）、神経変性疾患（脳卒中における遅発性神経変性、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳炎およびHIV認知症を含む）、関節痛を含む炎症性および神経因性疼痛、歯肉炎を含む歯周病、耳の感染症、片頭痛、良性前立腺肥大、および癌（白血病およびリンパ腫、前立腺癌、乳癌、肺癌、悪性黒色腫、腎癌、頭頸部癌および結腸直腸癌を含むがこれらに限定されない）が含まれる。

## 【0019】

本発明の方法はまた、固形腫瘍の治療に使用される上皮成長因子（EGF）または上皮成長因子受容体（EGFR）キナーゼの阻害剤により誘導される毛嚢炎の治療も包含する。臨床試験により、毛嚢炎（顔、胸および背中上部に重度のにきび様の皮膚の発疹が認められる毛包の炎症）が、このような治療の用量を制限する主要な副作用であることが示された。このような毛嚢炎は、炎症の原因である生成物が活性化された好中球によって分泌されたことを示唆する好中球の浸潤に関連する。本明細書に記載の方法は、好中球または好酸球媒介炎症を阻害するために用いられ、したがって、毛嚢炎の治療を包含し、それによって、治療される癌患者の生活の質を向上させることができ、またEGF阻害剤もしくはEGFRキナーゼ阻害剤の投与量の増加または治療期間の延長を可能にし、所望の阻害剤の有効性の改善をもたらすことができる。

## 【0020】

本方法はまた、喘息、慢性気管支炎、細気管支炎、閉塞性細気管支炎（器質化肺炎などを含む）、気道のアレルギー性炎症（鼻炎および副鼻腔炎を含む）、好酸球性肉芽腫、肺炎、肺線維症、結合組織疾患の肺症状、急性または慢性の肺損傷、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、および好酸球浸潤によって特徴付けられる肺の非感染性炎症性疾患を含むが、これらに限定されないヒトにおける肺および気道の炎症性疾患の治療も包含する。特定の例において、炎症は、肺または組織の好酸球媒介性炎症、肺の好中球媒介性炎症、肺のリンパ球媒介性炎症、気道過敏性、ならびに気道および血管の炎症である。

## 【0021】

本方法はまた、ヒトにおける心筋梗塞、心筋梗塞に対する易罹患性、一過性脳虚血発作、一過性单眼失明、脳卒中または脳卒中の易罹患性、跛行、末梢動脈閉塞性疾患または末梢動脈閉塞性疾患に対する易罹患性、および急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞またはST上昇心筋梗塞など）の治療も包含する。本方法はまた、哺乳動物における心筋梗塞、脳卒中または末梢動脈閉塞性疾患のリスクを低減し、続発性的心筋梗塞または脳卒中のリスクを低減するための方法も包含する。

## 【0022】

また、（冠状動脈などの）動脈の血流を回復するために（血管形成術、ステント、冠動脈バイパス移植などの）治療を必要とするヒトにおけるアテローム性動脈硬化症の治療も包含される。

## 【0023】

本明細書に記載の方法はまた、神経変性疾患の治療にも使用できる。本発明の方法に従

10

20

30

40

50

つて治療することができる神経変性疾患の非限定的な例としては、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病およびハンチントン病が挙げられる。

【0024】

本方法はまた、癌の治療も包含する。いくつかの実施形態において、癌は白血病である。本発明の化合物を投与することによって治療することができる特定の代表的な白血病は、慢性顆粒球性白血病、慢性B細胞白血病および慢性骨髄性白血病である。本発明はまた、それを必要とする対象における固形腫瘍を治療する方法も包含する。本明細書に記載の方法に従って治療できる固形腫瘍の非限定的な例としては、卵巣腫瘍、食道腫瘍および肝細胞腫瘍である。

【0025】

いくつかの実施形態において、本発明は、囊胞性線維症、特発性肺線維症、全身性硬化症と関連する間質性肺疾患、アテローム性動脈硬化症、変形性関節症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、およびII型糖尿病、アレルギー性鼻炎、にきび、および歯肉炎からなる群から選択される病状を治療する方法に関する。

【0026】

また、好酸球性疾患を治療する方法も包含される。代表的な好酸球性疾患は、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性大腸炎、好酸球性筋膜炎、好酸球性肺炎、好酸球性膀胱炎、好酸球增多症候群およびチャーグ・ストラウス症候群である。いくつかの実施形態において、好酸球性疾患は好酸球性食道炎である。

【0027】

本発明は、4-[5-[4-(4-オキサゾール-2-イル-フェノキシ)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメチル}安息香酸を少なくとも1つの追加の治療薬と同時投与する方法を包含する。例えば、いくつかの実施形態において、病状は癌であり、4-[5-[4-(4-オキサゾール-2-イル-フェノキシ)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメチル}安息香酸が化学療法薬と共に投与される。別の例では、ヒト患者は慢性閉塞性肺疾患（COPD）に罹患しており、追加の治療薬は、気管支拡張剤などのCOPDの治療に使用される薬物である。さらなる例では、病状はCOPDであり、少なくとも1つの追加の治療薬は、-アゴニスト、抗コリン作用薬、グルココルチコイド、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される。さらなる実施形態において、ヒト患者は、囊胞性線維症に罹患しており、追加の治療薬は、囊胞性線維症の治療に用いられる薬物、例えば、抗生物質、粘液溶解薬、界面活性剤、酵素補充薬、またはそれらの組み合わせである。本発明のさらなる他の態様において、病状は全身性硬化症の頻度の高い合併症である間質性肺疾患（ILD）であり、追加の治療薬は、例えば、糖質コルチコイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、およびミコフェノール酸モフェチルを含む間質性肺疾患の治療に用いられる治療薬である。いくつかの実施形態において、病状は多発性硬化症であり、追加の治療薬は、例えば、テリフルノミド（商標名AUBAGIO（登録商標）で販売されている）、インターフェロン-1a（商標名AVONEX（登録商標）およびREBIF（登録商標）で販売されている）、インターフェロン-1b（商標名BETASERON（登録商標）およびEXTAVIA（登録商標）で販売されている）、酢酸グラチラマー（商標名COPAXONE（登録商標）で販売されている）、フィンゴリモド（商標名GILENYA（登録商標）で販売されている）、ミトキサントロン（商標名NOVANTRONE（登録商標）で販売されている）、およびナタリズマブ（商標名TYASERI（登録商標）で販売されている）を含む多発性硬化症の治療に用いられる治療薬である。

【0028】

いくつかの実施形態において、4-[5-[4-(4-オキサゾール-2-イル-フェノキシ)-ベンジル]-2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメチル}安息香酸は、-アゴニストと同時投与される。代表的な-アゴニストは、サルブタモール、レバルブテロール、ホルモテロール、フェノテロール、サルメテロール、バン

10

20

30

40

50

ブテロール、プロカテロール (b r o c a t e r o l) 、クレンブテロール、テルブタリン、ツロブテロール、エピネフリン、イソプレナリン、およびヘキソプレナリン (h e x o p r e n a l i n) である。別の実施形態において、本化合物は抗コリン薬と同時投与される。代表的な抗コリン薬は、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、およびグリコピロレート (g l c o p y r r o l a t e) である。さらなる実施形態において、本化合物は、粘液溶解薬および/または界面活性剤と同時投与される。代表的な粘液溶解薬および界面活性剤は、アセチルシステイン、アンブロキソール、カルボシステイン、チロキサポール、ジパルミトイロスファチジルコリン、組換えサーファクタントタンパク質、およびDNA分解酵素である。一実施形態において、本化合物は抗生物質と同時投与される。代表的な抗生物質は、アモキシシリン、ピペラシリン、クラブラン酸、およびスルバクタムを含む - ラクタム系抗生物質、セファクロル、セファゼドン、セフロキシム (C e f u r o x i m) 、セフォキシチン、セフォジジム (c e f o d i z i m) 、セフスロジン、セフポドキシム (c e f p o d i x i m) 、およびセフィキシム (c e f i x i m) を含むセファロスボリン類、イミペネムおよびシラスタチンなどのカルバペネム類、アズトレオナム (a z t r e n o n a m) などのモノバクタム類 (m o n b a c t a m e s) 、ストレプトマイシン、ネオマイシン、パロモマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシン、アミカシン (a m i c a c i n) 、トブラマイシン、およびスペクチノマイシンを含むアミノグリコシド類、ドキシサイクリンおよびミノサイクリンなどのテトラサイクリン類、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、アジスロマイシン、ジョサマイシン、およびスピラマイシンを含むマクロライド類、シプロフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、ペフロキサシン、ロメフロキサシン、フレロキサシン、クリナフロキサシン、シタフロキサシン、ゲミフロキサシン、パロフロキサシン、トロバフロキサシン、およびモキシフロキサシンなどのジャイレース阻害剤またはキノロン、メトロニダゾール、チニダゾールを含むスルホンアミド類およびニトロイミダゾール類、クロラムフェニコール、リンコマイシン、クリンダマイシン、およびホスホマイシン、ならびにパンコマイシンおよびティコプラニンなどのグリコペプチド類である。さらなる実施形態において、本化合物は抗炎症薬と同時投与される。代表的な抗炎症薬には、クロモグリケート (r o m o g l y c a t e) およびネドクロミルが含まれる。さらなる態様において、本化合物は副腎皮質ステロイドと同時投与される。代表的な副腎皮質ステロイドは、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フルニソリド、フルチカゾン、イコメタゾン、モメタゾン、ロフレポニド、トリアムシノロン、ブラジキニン、プロスタグランジン、ロイコトリエンおよび血小板活性化因子アンタゴニストである。

#### 【 0 0 2 9 】

化合物が少なくとも 1 つの追加の治療薬と同時投与される場合、本化合物は、1種類もしくは複数種類の他の治療薬の投与と同時か、その前か、またはその後に投与できることは理解されたい。このような併用療法は、本化合物および1種類または複数種類の追加の活性薬剤を含む単一の医薬投与製剤を投与すること、ならびに本化合物および各活性薬剤をそれぞれ別の医薬投与製剤で投与することを含む。例えば、本化合物および他の治療薬は、錠剤またはカプセルなどの単一の経口投与組成物中で一緒に患者に投与され得るか、または各薬剤は別々の経口投与製剤で投与され得る。別々の投与製剤が使用される場合は、本化合物および1種類または複数種類の追加の活性薬剤は、実質的には同じ時に、すなわち同時に投与されるか、または互いにずらした時間に、すなわち順次投与されるか、かつ/または同じ治療セッション中に、かつ/または同じ治療計画の一部として投与され得、併用療法は、これら全ての投与計画を含むと理解される。

#### 【 0 0 3 0 】

本発明はまた、医薬組成物も包含する。本発明の医薬組成物は、4 - { [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( { 4 - [ 4 - オキサゾール - 2 - イル - フェノキシ ] フェニル } メチル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ] メチル } 安息香酸を適切な薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と組み合わせることによって調製され、錠剤

10

20

30

40

50

、カプセル剤、散剤、顆粒剤、および液剤などの固体、半固体、または液体の形態で調製物に製剤化できる。本発明の医薬組成物は、そこに含まれる有効成分が患者への組成物の投与の際に生物学的に利用可能になるように製剤化される。対象または患者に投与される組成物は、1つまたは複数の投与単位の形態をとり、その場合、例えば錠剤は単回投与単位であってもよく、または単回投与単位の半分であってもよい。そのような投与形態を調製する実際の方法は、当業者に公知であるか、または明らかであろう。例えば、科学と薬学の実践、第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science)、2000年)およびレミントン:科学と薬学の実践、第22版(製薬プレスおよび科学大学のPhiladelphia College of Pharmacy at University of the Sciences)、2012年)を参照されたい。投与される組成物は、いずれにしても、本発明の教示に従って、目的の疾患または病状の治療のために、本明細書に記載の有効量の化合物(例えば、100mg以下)、またはその薬学的に許容される塩を含む。

#### 【0031】

本発明の医薬組成物は、固体または液体の形態であり得る。一態様において、担体(複数可)が粒子であり、その結果、本組成物は、例えば、錠剤または粉末の形態である。担体(複数可)が液体であり得る場合は、本組成物は、例えば、経口シロップであり得る。したがって、半固体、半液体、懸濁液およびゲル形態が固体または液体のいずれかとして本明細書中で考えられる形態内に含まれる場合には、本医薬組成物は、固体または液体の形態のいずれかであり得る。経口投与のための固体組成物として、本医薬組成物は、粉末、顆粒、圧縮錠剤、丸剤、カプセル剤、チューインガム、またはウエハーなどの形態に製剤化され得る。このような固体組成物は、典型的には、1つまたは複数の不活性希釈剤または食用担体を含む。さらに、以下のもののうちの1つまたは複数が存在してもよい:カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶性セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチンなどの結合剤;デンプン、ラクトースまたはデキストリンなどの賦形剤;アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、プリモゲル、およびコーンスタークなどの崩壊剤;ステアリン酸マグネシウムまたはステロテックスなどの潤滑剤;コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤;スクロースまたはサッカリンなどの甘味剤;ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香料などの香味剤;ならびに着色剤。

#### 【0032】

本医薬組成物がカプセルの形態、例えば、ゼラチンカプセルである場合、上記の種類の材料に加えて、ポリエチレンジリコールまたは油などの液体担体を含有してもよい。

#### 【0033】

本医薬組成物は、液体、例えば、エリキシル、シロップ、溶液、エマルジョンまたは懸濁液の形態であり得る。本組成物は、4-[4-[(1S,4S)-5-[(4-オキサゾール-2-イル-フェノキシ]フェニル]メチル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]メチル]安息香酸に加えて、甘味剤、防腐剤、染料/着色剤および調味料のうちの1つまたは複数を含むことができる。本発明の液体医薬組成物は、溶液、懸濁液または他の同様の形態であろうと、以下のアジュバントのうちの1つまたは複数を含むことができる:無菌の希釈剤、溶媒または懸濁媒体として働き得る合成モノグリセリドもしくはジグリセリドなどの固定油、ポリエチレンジリコール、グリセリン、プロピレンジリコールまたは他の溶媒;ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤;アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤;エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤;酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩などの緩衝液、および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの浸透圧の調整用の薬剤。

#### 【0034】

本発明の医薬組成物は、固体または液体投与単位の物理的形態を変更する様々な材料を含むことができる。例えば、本組成物は、有効成分の周りにコーティングシェルを形成する材料を含むことができる。コーティングシェルを形成する材料は、典型的には不活性で

10

20

30

40

50

あり、例えば、糖、シェラック、および他の腸溶コーティング剤から選択され得る。あるいは、有効成分はゼラチンカプセル中に入れることができる。

【0035】

本発明の特定の態様において、化合物4-[{[1S,4S]-5-({4-[4-オキサゾール-2-イル-フェノキシ]フェニル}メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル}メチル]安息香酸は、粉碎された固体である。いくつかの態様において、粉碎された固体は、D90が約50ミクロン以下の単分散粒径分布を有する。いくつかの実施形態において、粉碎された固体は、D90が約15ミクロン以下の単分散粒径分布を有する。さらに別の実施形態において、粉碎された固体は、D90が10～15ミクロンの単分散粒径分布を有する。D90は、粒子の90体積%が示された直径よりも小さい粒径を意味する。10

【0036】

いくつかの実施形態において、本化合物は、物理的構造中非結晶または結晶である固体である。特定の態様において、本化合物は結晶である固体である。さらなる実施形態において、本化合物は、結晶形が実質的に図2に示すようなX線粉末回折パターンを特徴とする結晶である。これに関連して、用語「実質的に」は、機器およびサンプル調製に応じて、当該技術分野において通常観察される強度および2-シータ値の変動を意味する。

【0037】

特定の実施形態において、本化合物4-[{[1S,4S]-5-({4-[4-オキサゾール-2-イル-フェノキシ]フェニル}メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル}メチル]安息香酸は粉末である。特定のさらなる態様において、本医薬組成物は、粉末状の本化合物ならびに担体、乳化剤、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤もしくは流動助剤、またはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される賦形剤を含む。担体の非限定的な例としては、マンニトールおよび乳糖である。乳化剤の非限定的な例としてはメチルセルロースが挙げられる。崩壊剤の非限定的な例としては、クロスカルメロースまたはクロスポビドンが挙げられる。潤滑剤の非限定的な例としては、ステアリン酸マグネシウムが挙げられる。流動促進剤または流動助剤の非限定的な例としては、二酸化ケイ素が挙げられる。特定の実施形態において、本医薬組成物は固体粉末状の本化合物を含み、本組成物はさらに、ラクトース、メチルセルロース、クロスポビドン、およびステアリン酸マグネシウムを含む。さらなる実施形態において、本医薬組成物は固体粉末状の本化合物を含み、本組成物はさらに、マンニトール、メチルセルロース、クロスカルメロースおよび/またはステアリン酸マグネシウムを含む。さらなる態様において、本医薬組成物は固体粉末状の本化合物を含み、本組成物はさらに、ラクトース、メチルセルロース、クロスカルメロース、クロスポビドン、および/またはステアリン酸マグネシウムを含み、さらに流動促進剤または流動助剤を含む。さらなる実施形態において、本医薬組成物は固体粉末状の本化合物を含み、本組成物はさらにマンニトール、メチルセルロース、クロスカルメロースおよび/またはステアリン酸マグネシウムを含み、さらに流動促進剤または流動助剤を含む。いくつかの実施形態において、流動促進剤または流動助剤は、二酸化ケイ素である。30

【0038】

いくつかの実施形態において、本医薬組成物は、本化合物を固体粉末または粉末混合物の形態で含み、本医薬組成物は、カプセルまたは錠剤の形態である。さらなる実施形態において、本医薬組成物は、本化合物を固体粉末または粉末混合物の形態で含むカプセルである。さらに別の実施形態において、本医薬組成物は、本化合物を固体粉末または粉末混合物の形態で含むゼラチンカプセルである。40

【0039】

本発明は、以下の非限定的な実施例によって例示される。

【0040】

実施例

実施例1

ヒト全血中の 4 - { [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( { 4 - [ 4 - オキサゾール - 2 - イル - フェノキシ ] フェニル } メチル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ] メチル } 安息香酸の  $IC_{50}$  を、エクスピボアッセイを用いて決定した。ヒト全血アッセイについては、Penningら(2000), Structure and Activity Relationship Studies on 1 - [ 2 - ( 4 - Phenylphenoxy ) ethyl ] pyrrolidone (SC-22716), a Potent Inhibitor of Leukotriene A4 (LTA4) hydrolase, J. Med. Chem. 43: 721 - 735 に記載されており、その内容は明確に参照により本明細書に組み込まれる。このアッセイでは、様々な濃度の 4 - { [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( { 4 - [ 4 - オキサゾール - 2 - イル - フェノキシ ] フェニル } メチル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ] メチル } 安息香酸の非存在下または存在下で、カルシウムイオノフォア (A23187) を添加することによって LTB4 産生を刺激する。LTB4 産生を低減する 4 - { [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( { 4 - [ 4 - オキサゾール - 2 - イル - フェノキシ ] フェニル } メチル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ] メチル } 安息香酸の能力を、ELISA によって決定する。このELISAアッセイは、Cayman Chemical社(商品番号520111)から入手可能なロイコトリエンB4 EIAキットを用いて、製造業者の説明書に従って行った。

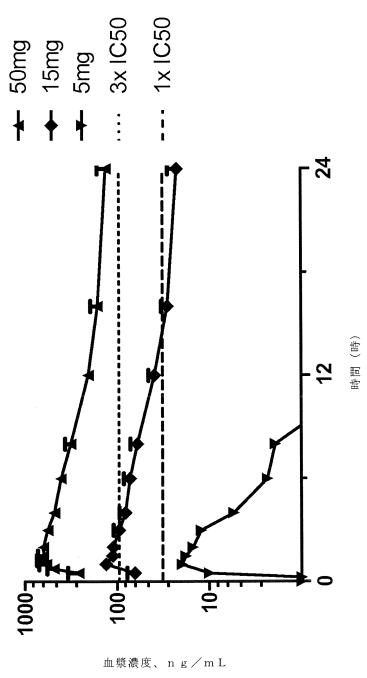
#### 【0041】

このアッセイでは、4 - { [ ( 1 S , 4 S ) - 5 - ( { 4 - [ 4 - オキサゾール - 2 - イル - フェノキシ ] フェニル } メチル ) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 2 - イル ] メチル } 安息香酸は、ヒト全血において約 30 ng / mL (男性および女性の血液中、それぞれ 60 および 68 ナノモル) の  $IC_{50}$  を有する。このアッセイの結果を図1に示す。ヒトの薬物動態により、15 mg の用量では 12 時間以上、 $IC_{50}$  を超える血漿レベルに達し、50 mg の用量では 24 時間以上、 $IC_{50}$  を 3 倍超える血漿レベルに達し、5 mg ではそのピーク濃度でからうじて  $IC_{50}$  に達することが実証されている。したがって、10 mg ほどの低い経口ヒト用量で現在の製剤に治療効果がもたらされ、改善された製剤では 5 mg ほどの低用量で血液中の化合物が治療レベルに達することができる。

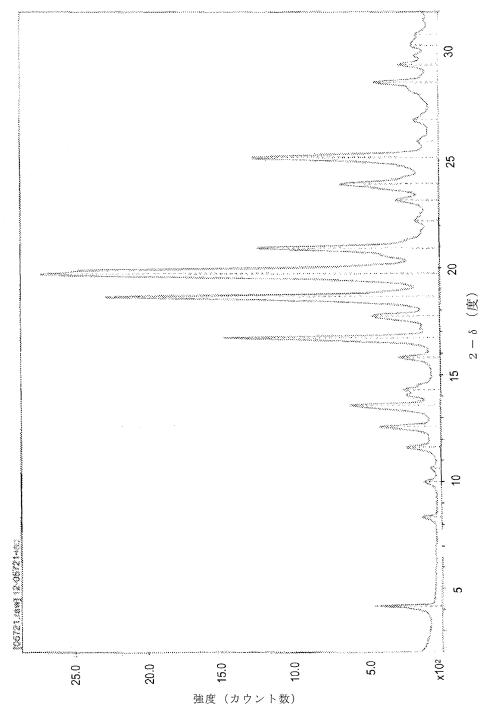
#### 【0042】

本発明は特にその好ましい実施形態を参照して示し、説明してきたが、形態および詳細における様々な変更が、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲から逸脱することなくその中でなされ得ることは、当業者によって理解されるであろう。

【図1】



【図2】



---

フロントページの続き

(72)発明者 スプリングマン, エリック, ビー.

アメリカ合衆国, ジョージア州 30363 2022, アトランタ, ユニット 7, 384 シ  
ックステインス ストリート ノースウェスト

(72)発明者 ピュー, マーガレット, マックラン

アメリカ合衆国, ジョージア州 30306, アトランタ, 826 ドリューリ ストリート ノ  
ースイースト

(72)発明者 バット, ロバ

アメリカ合衆国, ジョージア州 30075, ローズウェル, 2716 ヘミングウェイ レイン

(72)発明者 グロスワルド, ラルフ

アメリカ合衆国, ジョージア州 30022, アルファレッタ, 315 ランディング エントリ  
ー

審査官 吉田 佳代子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2007/0155726(US, A1)

米国特許出願公開第2010/0210630(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31/4995

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )