

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5411141号
(P5411141)

(45) 発行日 平成26年2月12日 (2014. 2. 12)

(24) 登録日 平成25年11月15日 (2013. 11. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 333/38 (2006. 01)

C O 7 D 333/38 C S P

C O 7 D 333/70 (2006. 01)

C O 7 D 333/70

A 6 1 K 31/381 (2006. 01)

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 14 (全 160 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-524085 (P2010-524085)
 (86) (22) 出願日 平成20年8月15日 (2008. 8. 15)
 (65) 公表番号 特表2010-539083 (P2010-539083A)
 (43) 公表日 平成22年12月16日 (2010. 12. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/073392
 (87) 国際公開番号 W02009/035818
 (87) 国際公開日 平成21年3月19日 (2009. 3. 19)
 審査請求日 平成23年8月12日 (2011. 8. 12)
 (31) 優先権主張番号 60/971, 161
 (32) 優先日 平成19年9月10日 (2007. 9. 10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510064462
 カルシメディカ, インク.
 アメリカ合衆国 92037 カリフォル
 ニア州 ラ・ホーヤ スイート209 コ
 ースト・ブルバード エス. 505
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 ヴェリセレビ, ゴヌル
 アメリカ合衆国 92130 カリフォル
 ニア州 サンディエゴ タランテッラ・レ
 ーン 4688
 (72) 発明者 スタウダーマン, ケネス, エー.
 アメリカ合衆国 92106 カリフォル
 ニア州 サンディエゴ ロータス・ドライ
 ブ 3615

最終頁に続く

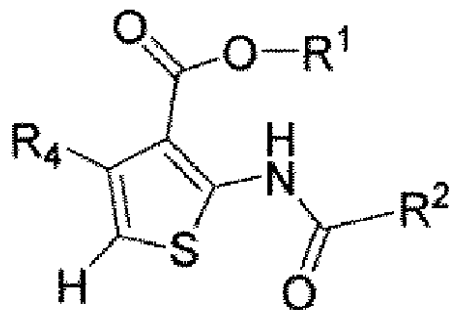
(54) 【発明の名称】 細胞内カルシウムを調節する化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 (I) の化合物、または、その薬学的に許容される塩であって、

【化 1】



化学式 (I)

R¹ は水素であって、

R² はアリール、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、又は -CH₂CH₂-フェニルであって、ここで R² は F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OR⁸、C₁-C₆ アルキル、C₃-C₆ シクロアルキル、C₁-C₆ ヘテロアルキル、C₁-C₆ ハロアルキル、テトラゾリル、C₂-C₆ ヘテロシクロアルキル、

フェニル、 $-\text{NHS}(\text{=O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NHC}(\text{=O})\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{=O})\text{R}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^8$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^8$ 、及び $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^8$ から独立して選択される1又は2の置換基と任意に置換され、

R^4 はアリールであって、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、テトラゾリル、 C_2-C_6 ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-\text{NHS}(\text{=O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NHS}(\text{=O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NHC}(\text{=O})\text{R}^9$ 、 $\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{=O})\text{R}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^8$ 、及び $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^8$ から独立して選択される1又は2の置換基と置換され、

各 R^8 は C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、及び、

各 R^9 はH、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択されることを特徴とする化合物。

【請求項2】

R^1 が水素であることを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^2 は、F、Cl、Br、I、OH、 CH_3 、 CF_3 、および、CNから選択される1又は2の置換基と任意に置換されたベンゾチエニルであることを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

前記ベンゾチエニルが3位で付加されることを特徴とする請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

前記ベンゾチエニルが5位で付加されることを特徴とする請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

R^4 がアリール基であることを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

前記アリール基がフェニルであることを特徴とする請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

フェニルは、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、および、CNから選択される1又は2の置換基と置換されることを特徴とする請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

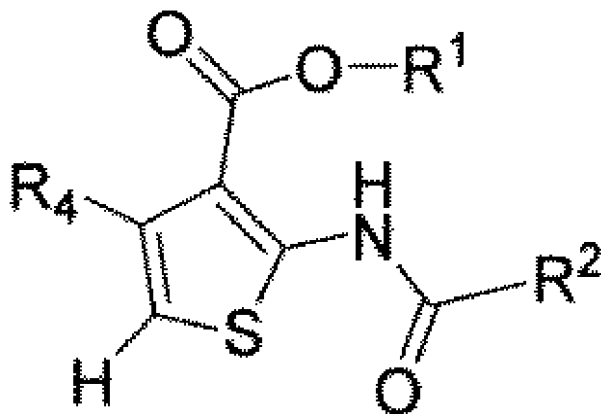
化学式(I)の化合物、または、その薬学的に許容される塩、及び、その薬学的に許容される希釈剤、賦形剤又は結合剤を含む医薬組成物であって、

10

20

30

【化 2】



化学式 (I)

R^1 は水素であって、

R^2 はアリール、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、又は $-CH_2CH_2-$ フェニルであって、ここで R^2 は F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^8$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-CON(R^9)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S(=O)_2R^8$ から独立して選択される 1 又は 2 の置換基と任意に置換され、

R^4 はアリールであって、該アリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^9)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S(=O)_2R^8$ から独立して選択される 1 又は 2 の置換基と置換され、

各 R^8 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、及び、

各 R^9 は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択されることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 10】

2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (2 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (2 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

- 2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (フェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (3 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (4 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (4 - ヨ - ドベンズアミド) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 10
- 2 - (ベンゾチエン - 2 - イルアミド) - 4 - (4 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (4 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (4 - ブロモベンズアミド) - 4 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (4 - ブロモベンズアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (4 - ブロモベンズアミド) - 4 - (4 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 20
- 2 - (4 - ブロモベンズアミド) - 4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (4 - ブロモベンズアミド) - 4 - (3 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (4 - ブロモベンズアミド) - 4 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (4 - ブロモベンズアミド) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (4 - ブロモベンズアミド) - 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 30
- 2 - (4 - ブロモベンズアミド) - 4 - (2 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (3 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (3 - フルオロベンズアミド) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (3 - フルオロベンズアミド) - 4 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (3 - フルオロベンズアミド) - 4 - (3 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 40
- 2 - (3 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (3 - フルオロベンズアミド) - 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (3 - フルオロベンズアミド) - 4 - (2 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (3 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
- 2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カル 50

ボン酸、

2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (フェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (2 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (3 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (ベンゾチエン - 2 - イルアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (ベンゾチエン - 2 - イルアミド) - 4 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (ベンゾチエン - 2 - イルアミド) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (ベンゾチエン - 2 - イルアミド) - 4 - (3 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (ベンゾチエン - 2 - イルアミド) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (ベンゾチエン - 2 - イルアミド) - 4 - (2 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (ベンゾチエン - 2 - イルアミド) - 4 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (4 - メチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (フェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (2 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (3 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、

メチル 2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 50

- 3 - カルボン酸塩、
 エチル 2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン -
 3 - カルボン酸塩、
 2 - (4 - ヨ - ドベンズアミド) - 4 - (4 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カル
 ボン酸、
 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン
 - 3 - カルボン酸、
 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン
 - 3 - カルボン酸、
 4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン 10
 - 3 - カルボン酸、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 -
 カルボン酸、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (3 - フルオロフェニル) プロパンアミド)
 チオフェン - 3 - カルボン酸、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (3 - クロロフェニル) プロパンアミド) チ
 オフェン - 3 - カルボン酸、
 4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 -
 カルボン酸、
 4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 - 20
 カルボン酸、
 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンズアミド) チオフ
 ェン - 3 - カルボン酸、
 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロベンズアミド) チオフェン -
 3 - カルボン酸、
 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル) チオフ
 ェン - 3 - カルボン酸、
 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (2 - フルオロベンズアミド) チオフェン - 3 - カ
 ルボン酸、
 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンズアミド) チオ 30
 フェン - 3 - カルボン酸、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチルベンズアミド) チオフェン - 3 - カル
 ボン酸、
 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - シアノベンズアミド) チオフェン - 3 - カル
 ボン酸、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - エチルベンズアミド) チオフェン - 3 - カル
 ボン酸、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) チオ
 フェン - 3 - カルボン酸、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (3 - フルオロフェニル) プロパンアミド) 40
 チオフェン - 3 - カルボン酸、
 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - (3 - フルオロフェニル) プロパンアミド)
 チオフェン - 3 - カルボン酸、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパンア
 ミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、
 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) プロパンアミド)
 チオフェン - 3 - カルボン酸、
 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパンア
 ミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、
 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパンア 50

ミド)チオフェン - 3 - カルボン酸、

4 - (4 - プロモフェニル) - 2 - (3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)プロパンア

ミド)チオフェン - 3 - カルボン酸、

4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (4 - フルオロフェニル)プロパンアミド)

チオフェン - 3 - カルボン酸、

4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (3 - クロロフェニル)プロパンアミド)チ
オフェン - 3 - カルボン酸、及び、

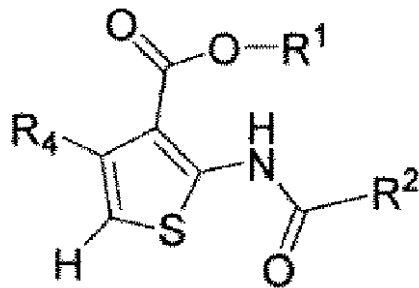
4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (4 - クロロフェニル)プロパンアミド)チ
オフェン - 3 - カルボン酸、のなかから選択される化合物、または、その薬学的に許容さ
れる塩。

10

【請求項 11】

化学式 (I) の化合物、または、その薬学的に許容される塩の使用であって、

【化 3】



20

化学式 (I)

R^1 は水素であって、

R^2 はアリール、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、又は $-CH_2CH_2-$ フェニルで
あって、ここで R^2 は F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-O$
 CF_3 、 $-OR^8$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロ
アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、
フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$
、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^8$ 、 $-N(R^9)$
 $(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)$
 R^8 、 $-CON(R^9)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S(=O)_2R^8$ から
独立して選択される 1 又は 2 の置換基と任意に置換され、

30

R^4 はアリールであって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OC$
 F_3 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、
 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロ
シクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C$
 $(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R$
 9 、 $N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-$
 $OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^9)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S$
 $(=O)_2R^8$ から選択される 1 又は 2 の置換基と置換され、

40

各 R^8 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、
フェニル及びベンジルから独立して選択され、

各 R^9 は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキ
ル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、

炎症、糸球体腎炎、ブドウ膜炎、肝臓疾患又は障害、腎臓疾患又は障害、慢性閉塞性肺
疾患、リウマチ性関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、血管炎、皮膚炎、変形性関節症、炎症性
筋疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、骨粗しょう症、湿疹、臓器移
植拒否反応、同種移植又は異物移植、移植片拒否反応、移植片対宿主疾患、紅斑性狼瘡、
I 型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、囊

50

胞性線維症、慢性再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎、肝炎及びアトピー性皮膚炎、ぜんそく、多発性硬化症、シェーグレン症候群、及び自己免疫疾患及び障害を含む疾患または障害から選択される、疾患、障害又は状態を抱えた患者の処置における使用のための医薬組成物の製造における使用。

【請求項 1 2】

前記疾患、障害又は状態がリウマチ性関節炎であることを特徴とする請求項 1 1 に記載の使用。

【請求項 1 3】

前記疾患、障害又は状態が多発性硬化症であることを特徴とする請求項 1 1 に記載の使用。

【請求項 1 4】

前記疾患、障害又は状態が炎症性腸疾患であることを特徴とする請求項 1 1 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、米国仮特許出願番号第 60 / 971, 161 号、発明の名称「細胞内カルシウムを調節する化合物」（出願日：2007 年 9 月 10 日）の利益を主張するものであって、参照することによりその全体を本出願に組み込むこととする。

【0002】

本明細書において、ストア作動性カルシウム（SOC：store-operated calcium）チャネル活性を調節するための化合物、このような化合物を含有する医薬組成物及び薬剤、またこのような化合物の使用方法が説明される。

【背景技術】

【0003】

カルシウムは細胞機能及び細胞生存において極めて重要な役割を果たす。例えば、カルシウムは細胞内部の及び細胞内へのシグナルの伝達において重要な要素である。成長因子、神経伝達物質、ホルモン及び様々なその他のシグナル分子への細胞反応は、カルシウム依存的なプロセスを介して開始する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

事実上、全ての細胞型は細胞質 Ca^{2+} シグナルの発生にある程度依存して、細胞機能を制御（regulate）し、或いは特異的な反応を誘発する。細胞質 Ca^{2+} シグナルは、幅広い細胞機能を制御する。この細胞機能は収縮及び分泌等の短期的応答から細胞成長及び増殖の長期的制御に至るものである。通常、これらのシグナルは、例えば小胞体（ER：endoplasmic reticulum）等の細胞内ストアからの Ca^{2+} 放出と、細胞膜への Ca^{2+} 流入の任意の組み合わせを含む。ある例において、細胞活性化は膜表面の受容体に結合するアゴニストで開始される。アゴニストはホスホリパーゼ C（PLC：phospholipase C）に G タンパク質のメカニズムを介して結合する。PLC 活性はイノシトール 1, 4, 5 - トリスリン酸（IP3）の産生を導き、今度は ER から Ca^{2+} を放出させる IP3 受容体を活性化させる。次に、ER Ca^{2+} の崩壊により、細胞膜のストア作動性カルシウム（SOC）チャネルへシグナルが伝達される。

【0005】

ストア作動性カルシウム（SOC）流入は細胞生理のプロセスであって、例えば、細胞内 Ca^{2+} スタアの再充填（非特許文献 1）、酵素活性（非特許文献 2）、遺伝子転写（非特許文献 3）、細胞増殖（非特許文献 4）及びサイトカイン放出（非特許文献 5）等の多面的機能等を制御するものであるが、これらに限定されない。いくつかの非興奮性細胞、例えば血液細胞、免疫細胞、造血細胞、T リンパ球及びマスト細胞において、SOC の流入は、SOC チャネルの一種である、カルシウム放出依存性カルシウム（CRAC：ca

10

20

30

40

50

lcium release-activated calcium) チャンネルを介して起こる。

【 0 0 0 6 】

カルシウム流入のメカニズムは、ストア作動性カルシウム流入 (S O C E : store-operated calcium entry) と呼ばれている。間質相互作用分子 (S T I M : stromal interaction molecule) タンパク質は S O C チャンネル機能の不可欠な成分であってセンサとして機能して、内部のストアからカルシウムが欠乏したことを検知して、S O C チャンネルを活性化させる。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

本明細書において、ストア作動性カルシウムチャンネル活性を調整するための化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物、このような化合物を含有する組成物、またその使用方法が説明される。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物は細胞内カルシウムの調節をストア作動性カルシウムチャンネル活性を抑制することによって行う。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物は細胞内カルシウムの調節を活性化されたストア作動性カルシウムチャンネル複合体の活性を阻止することによって行う。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物はストア作動性チャンネルの活性を抑制する。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物はカルシウム放出依存性カルシウムチャンネルの活性を抑制する。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物は S O C チャンネル複合体の少なくとも 1 つのタンパク質活性、相互作用、又はレベルを調節し、或いは又は S O C チャンネル複合体の少なくとも 1 つのタンパク質と結合又は相互に作用する。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物は C R A C チャンネル複合体の少なくとも 1 つのタンパク質の活性、相互作用、又はレベルを調節し、或いは C R A C チャンネル複合体の少なくとも 1 つのタンパク質と結合又は相互に作用する。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物は S O C チャンネル活性の選択的インヒビターである。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物は C R A C チャンネル活性の選択的インヒビターである。

【 0 0 0 8 】

ある態様において、化学式 (I) (化 1) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグであって、

R¹ は水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル又はベンジルであって、

R² はアリール、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、又は - CH₂CH₂ - フェニルであって、ここで R² は F、Cl、Br、I、- CN、- NO₂、- OH、- CF₃、- OCF₃、- OR⁸、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、テトラゾリル、C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキル、フェニル、- NHS(=O)₂R⁸、- S(=O)₂N(R⁹)₂、- C(=O)CF₃、- C(=O)NHS(=O)₂R⁸、- S(=O)₂NHC(=O)R⁸、- N(R⁹)₂、- N(R⁹)C(=O)R⁸、- CO₂R⁹、- C(=O)R⁸、- OC(=O)R⁸、- CON(R⁹)₂、- SR⁸、- S(=O)R⁸、及び - S(=O)₂R⁸ から独立して選択される 1 又は 2 の置換基と任意に置換され、

R⁴ はアリールであって、該アリールは F、Cl、Br、I、- CN、- NO₂、- CF₃、- OH、- OR⁸、- OCF₃、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、テトラゾリル、C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキル、フェニル、- NHS(=O)₂R⁸、S(=O)₂N(R⁹)₂、- C(=O)CF₃、- C(=O)NHS(=O)₂R⁸、- S(=O)₂NHC(=O)R⁹、N(R⁹)₂、- N(R⁹)C(=O)R⁸、- CO₂R⁹、- C(=O)R⁸、- OC(=O)R⁸、- C(=O)N(R⁹)₂、- SR⁸、- S(=O)R⁸、及び - S(=O)₂R⁸ から選択される 1 又は 2 の置換基と任意に置換され、

10

20

30

40

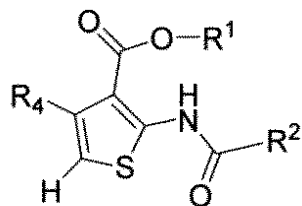
50

各 R^8 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、

各 R^9 は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択される。

【0009】

【化1】



化学式 (I)

【0010】

あらゆる実施形態で、置換基は記載される代替物の一部から選択可能である。例えばいくつかの実施形態において、 R^1 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R^1 は水素、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソ-ブチル、*n*-ペンチル又はヘキシルである。さらに他の実施形態において、 R^1 は水素、メチル又はエチルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は水素である。ある実施形態において、チオフェン核のカルボキシル部分はカルボン酸パイオ

【0011】

いくつかの実施形態において、 R^2 はフェニル、ナフチル、又はベンゾチエニルであって、 R^2 は F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから独立して選択される1又は2の置換基と任意に置換される。

【0012】

いくつかの実施形態において、 R^2 は F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-N(R^9)_2$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ から独立して選択される1又は2の置換基と任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^2 は F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OiPr$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、フェニル、 $-NH_2$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2Me$ 、及び $-CO_2Et$ から独立して選択される1又は2の置換基で任意に置換される。

【0013】

いくつかの実施形態において、 R^2 はフェニル又はベンゾチエニルであって、 R^2 は F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから独立して選択される1又は2の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^2 はフェニル又はベンゾチエニルであって、 R^2 は F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OMe$ 、メチル、エチル、イソプロピル、及び *t*-ブチルから独立して選択される1又は2の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^2 はフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2-プロモフェニル、3-プロモフェニル、4-プロモフェニル、2-ヨ-ドフェニル、3-ヨ-ドフェニル、4-ヨ-ドフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2

10

20

30

40

50

、3 - ジメチルフェニル、3, 4 - ジメチルフェニル、3, 5 - ジメチルフェニル及びベンゾチエン - 2 - イルから選択される。いくつかの実施形態において、 R^2 はフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - ヨ - ドフェニル、3 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、及びベンゾチエン - 2 - イルから選択される。

【0014】

いくつかの実施形態において、 R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CF₃、-OH、-OR⁸、-OCF₃、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ フルオロアルキル、C₁-C₆ ヘテロアルキル、及びC₁-C₆ ハロアルキルから選択される1又は2の置換基で任意に置換される。他の実施形態において、 R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-OCF₃、メチル及びエチルから選択される1又は2の置換基で任意に置換される。さらに他の実施形態において、 R^4 は2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2 - ブロモフェニル、3 - ブロモフェニル、4 - ブロモフェニル、2 - ヨ - ドフェニル、3 - ヨ - ドフェニル、4 - ヨ - ドフェニル、2 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、4 - メチルフェニル、2, 4 - ジメチルフェニル、2, 3 - ジメチルフェニル、3, 4 - ジメチルフェニル、3, 5 - ジメチルフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、及び4 - トリフルオロメチルフェニルから選択される。また他の実施形態において、 R^4 はフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2 - ブロモフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - メチルフェニル、3, 4 - ジメチルフェニル、及び4 - トリフルオロメチルフェニルからから選択される。

【0015】

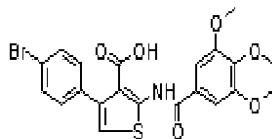
本明細書において、様々な変形のために上記の群を任意で組み合わせることが考えられる。

【0016】

化学式(I)の化合物が、以下の化式2乃至化式53から選択される。

【0017】

【化2】



【0018】

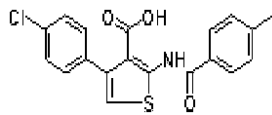
10

20

30

40

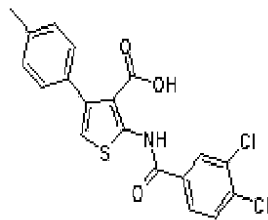
【化 3】



10

【 0 0 1 9 】

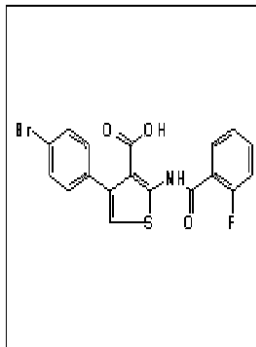
【化 4】



20

【 0 0 2 0 】

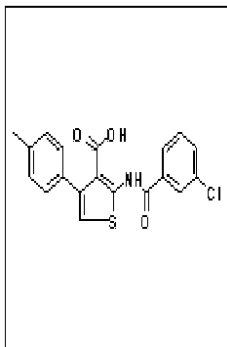
【化 5】



30

【 0 0 2 1 】

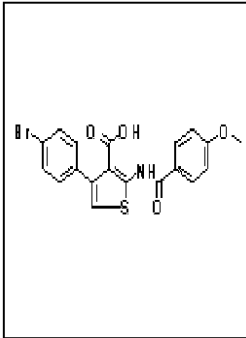
【化 6】



40

【 0 0 2 2 】

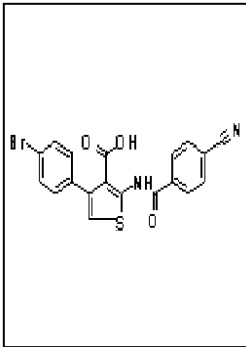
【化 7】



10

【 0 0 2 3 】

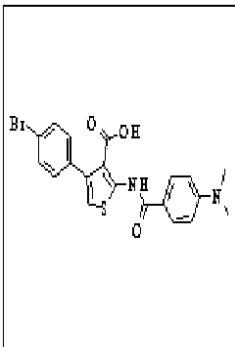
【化 8】



20

【 0 0 2 4 】

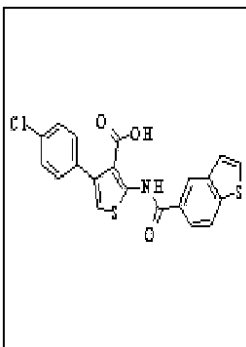
【化 9】



30

【 0 0 2 5 】

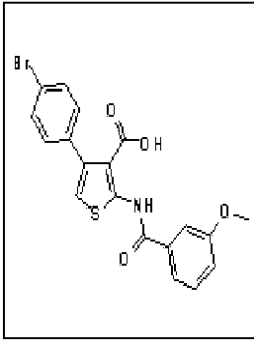
【化 10】



40

【 0 0 2 6 】

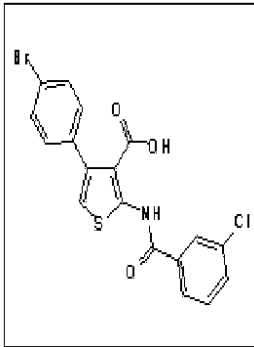
【化 1 1】



10

【 0 0 2 7 】

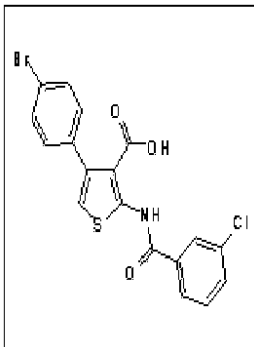
【化 1 2】



20

【 0 0 2 8 】

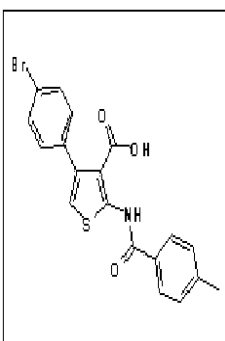
【化 1 3】



30

【 0 0 2 9 】

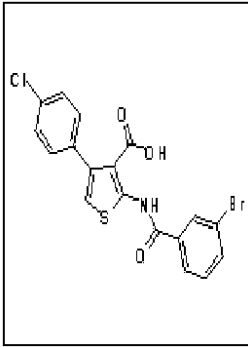
【化 1 4】



40

【 0 0 3 0 】

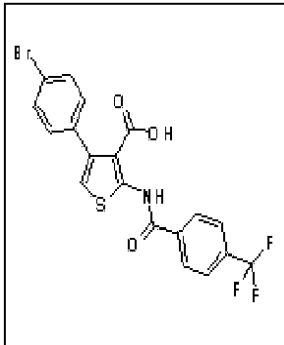
【化 1 5】



10

【 0 0 3 1】

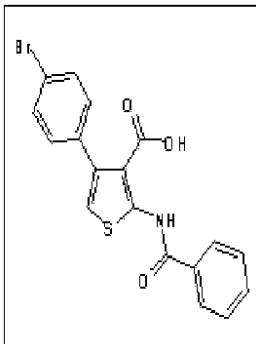
【化 1 6】



20

【 0 0 3 2】

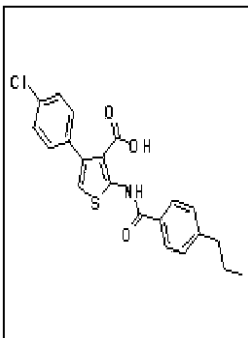
【化 1 7】



30

【 0 0 3 3】

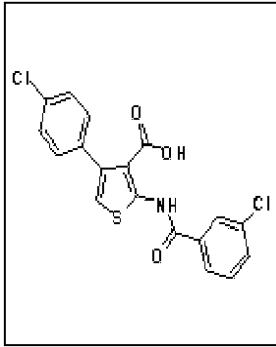
【化 1 8】



40

【 0 0 3 4】

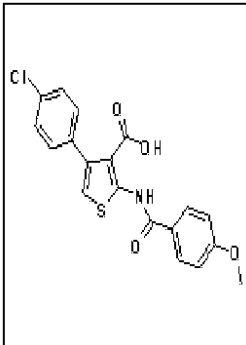
【化 19】



10

【 0 0 3 5 】

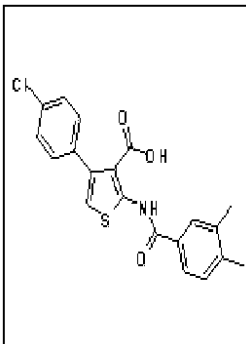
【化 20】



20

【 0 0 3 6 】

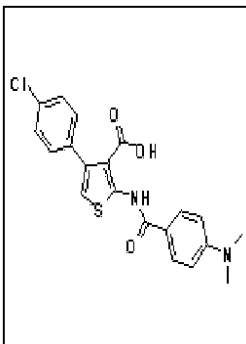
【化 21】



30

【 0 0 3 7 】

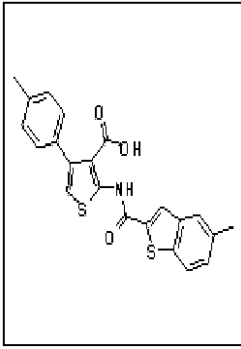
【化 22】



40

【 0 0 3 8 】

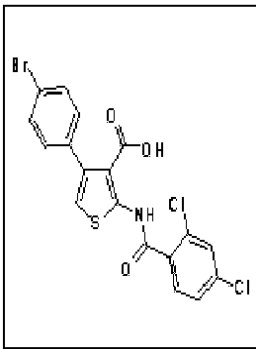
【化 2 3】



10

【 0 0 3 9】

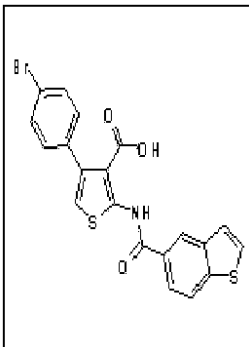
【化 2 4】



20

【 0 0 4 0】

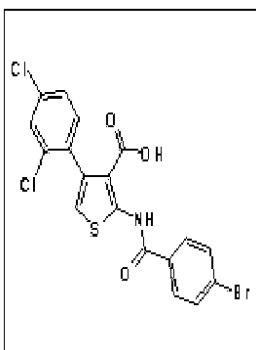
【化 2 5】



30

【 0 0 4 1】

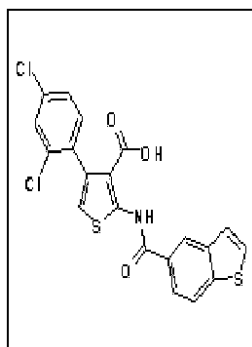
【化 2 6】



40

【 0 0 4 2】

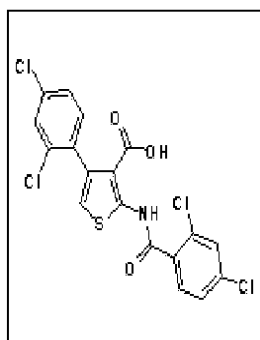
【化 2 7】



10

【 0 0 4 3】

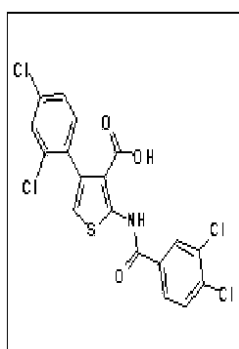
【化 2 8】



20

【 0 0 4 4】

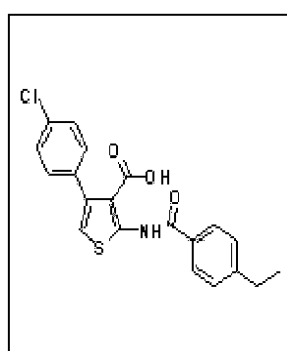
【化 2 9】



30

【 0 0 4 5】

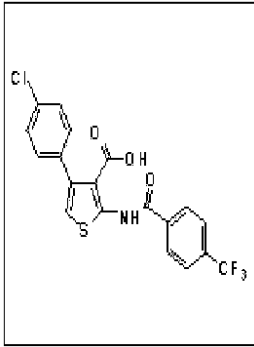
【化 3 0】



40

【 0 0 4 6】

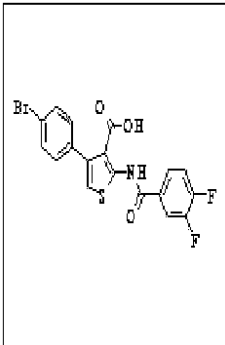
【化 3 1】



10

【 0 0 4 7 】

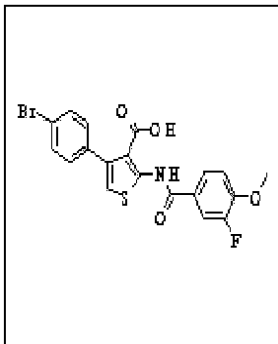
【化 3 2】



20

【 0 0 4 8 】

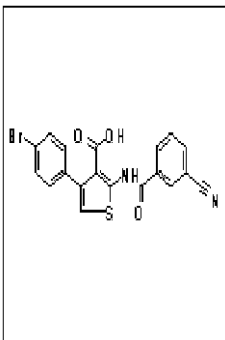
【化 3 3】



30

【 0 0 4 9 】

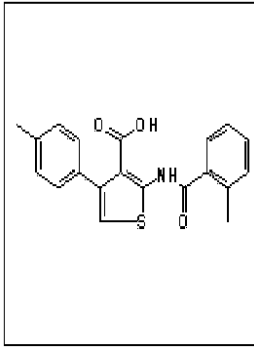
【化 3 4】



40

【 0 0 5 0 】

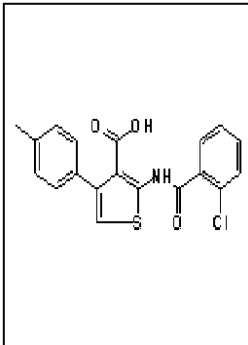
【化 3 5】



10

【 0 0 5 1】

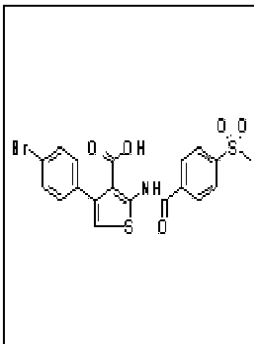
【化 3 6】



20

【 0 0 5 2】

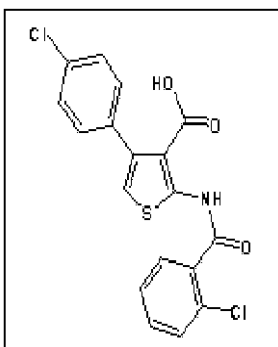
【化 3 7】



30

【 0 0 5 3】

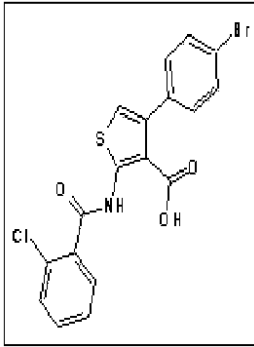
【化 3 8】



40

【 0 0 5 4】

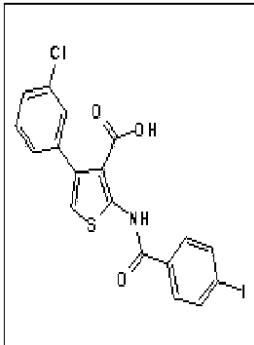
【化 3 9】



10

【 0 0 5 5】

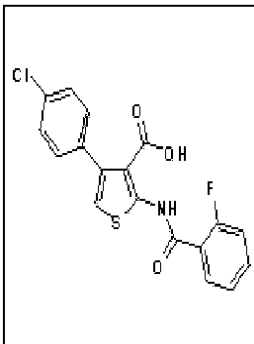
【化 4 0】



20

【 0 0 5 6】

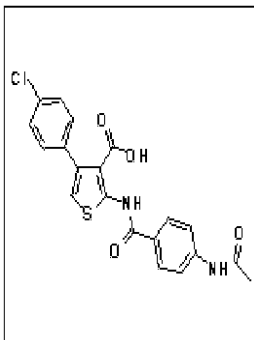
【化 4 1】



30

【 0 0 5 7】

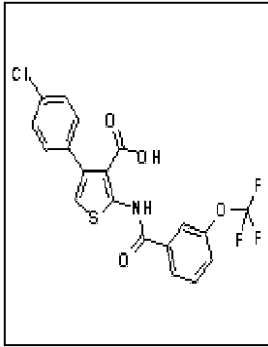
【化 4 2】



40

【 0 0 5 8】

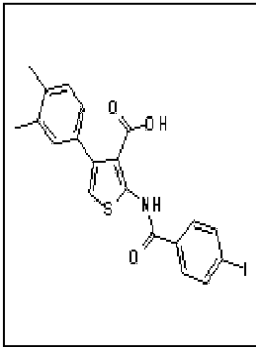
【化 4 3】



10

【 0 0 5 9】

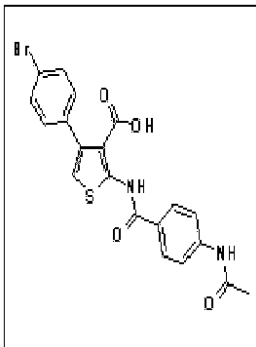
【化 4 4】



20

【 0 0 6 0】

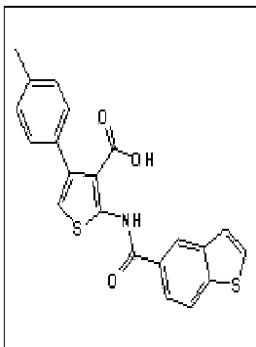
【化 4 5】



30

【 0 0 6 1】

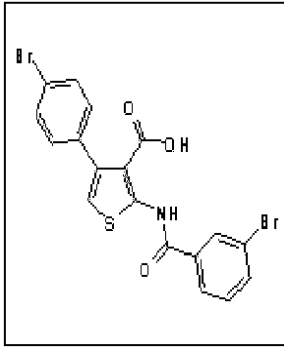
【化 4 6】



40

【 0 0 6 2】

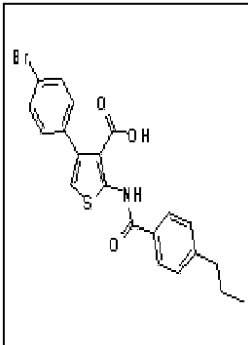
【化 4 7】



10

【 0 0 6 3】

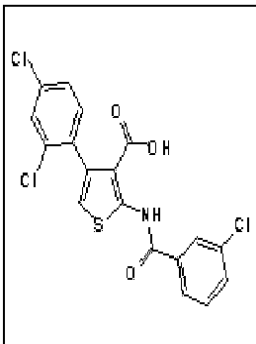
【化 4 8】



20

【 0 0 6 4】

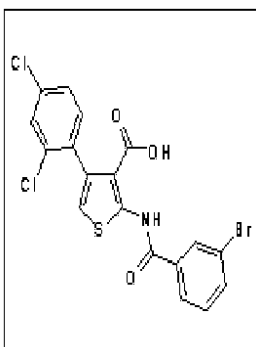
【化 4 9】



30

【 0 0 6 5】

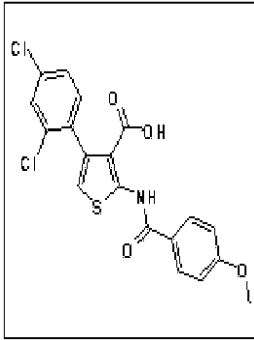
【化 5 0】



40

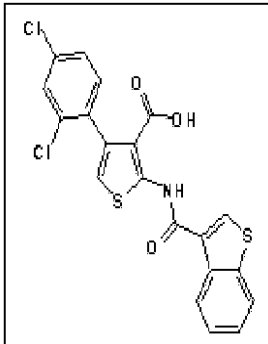
【 0 0 6 6】

【化 5 1】



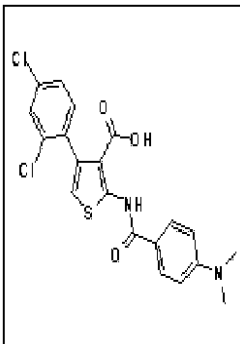
【 0 0 6 7 】

【化 5 2】



【 0 0 6 8 】

【化 5 3】



【 0 0 6 9 】

ある態様において、ストア作動性カルシウム（SOC）チャネル活性を調整する方法が本明細書中に説明される。この方法はストア作動性カルシウム（SOC）チャネル複合体又はその一部を、化学式（I）、（II）、（IIA）、又は（IIB）の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグと接触させることを含む。ある態様において、接触はインビトロで起こる。他の態様において、接触はインビボで起こる。ある態様において、化学式（I）、（II）、（IIA）、又は（IIB）の化合物は、ストア作動性カルシウムチャネル複合体の少なくとも一部の活性、相互作用、又はレベルを調節し、或いはストア作動性カルシウムチャネル複合体の少なくとも一部と結合又は相互に作用し、ストア作動性カルシウムチャネル複合体はタンパク質の間質相互作用分子（STIM）ファミリーから選択される。ある態様において、化学式（I）、（II）、（IIA）、又は（IIB）の化合物は、STIM1又はSTIM2の少なくとも一部の活性、相互作用、又はレベルを調節し、或いはSTIM1又はSTIM2の少なくとも一部と結合又は相互に作用する。ある態様において、化学式（I）、（II）、（IIA）、又は（IIB）の化合物を用いてストア作動性カルシウムチャネル活性を調節することにより、ストア作動性カルシウム流入（SO

10

20

30

40

50

C E) が抑制される。他の態様において、ストア作動性カルシウムチャネル複合体は、カルシウム放出依存性カルシウム (C R A C) チャネル複合体である。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A)、又は (I I B) の化合物を用いてカルシウム放出依存性カルシウム (C R A C) 活性を調節することにより、活性化された C R A C チャネルと直接関連する電気生理の電流 (I_{C R A C}) が抑制される。

【 0 0 7 0 】

他の態様において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャネル (C R A C) 活性を調節する方法が本明細書中に説明される。この方法は化学式 (I)、(I I)、(I I A)、又は (I I B) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含む。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A)、又は (I I B) の化合物は、カルシウム放出依存性 (C R A C) チャネル複合体の少なくとも一つの要素の活性、相互作用、又はレベルを調節し、或いはカルシウム放出依存性 (C R A C) チャネル複合体の少なくとも一つの要素と結合又は相互に作用する。カルシウム放出依存性 (C R A C) チャネル複合体はタンパク質の間質相互作用分子 (S T I M) ファミリから選択される。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A)、又は (I I B) の化合物は S T I M 1 又は S T I M 2 の活性、相互作用、又はレベルを調節し、或いは S T I M 1 又は S T I M 2 と結合又は相互に作用する。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A)、又は (I I B) の化合物を用いてカルシウム放出依存性 (C R A C) チャネル活性を調節することにより、ストア作動性カルシウム流入 (S O C E) が抑制される。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A)、又は (I I B) の化合物を用いてカルシウム放出依存性カルシウム (C R A C) チャネル活性を調節することにより、活性化された C R A C チャネルと直接関連する電気生理の電流 (I_{C R A C}) が抑制される。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A)、又は (I I B) の化合物は、10 μ M 以下の I C₅₀ で S O C E を抑制する。さらに他の態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A)、又は (I I B) の化合物は、活性化された C R A C チャネルと直接関連する電気生理の電流 (I_{C R A C}) を 10 μ M 以下の濃度で抑制する。

【 0 0 7 1 】

また、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が本明細書で説明される。この方法は、化学式 (I)、(I I)、(I I A)、又は (I I B) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含む。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A)、又は (I I B) の化合物は、哺乳類の S T I M 1 タンパク質又は哺乳類の S T I M 2 タンパク質の活性、相互作用を調節し、或いは哺乳類の S T I M 1 タンパク質又は哺乳類の S T I M 2 タンパク質と結合又は相互に作用する。ある態様において、哺乳類における疾患、障害又は状態は、炎症、糸球体腎炎、ブドウ膜炎、肝臓疾患又は障害、腎臓疾患又は障害、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ性関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、血管炎、皮膚炎、変形性関節症、炎症性筋疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、骨粗しょう症、湿疹、臓器移植拒否反応、乾癬、同種移植又は異物移植、移植片拒否反応、移植片対宿主疾患、紅斑性狼瘡、1型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、嚢胞性線維症、慢性再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎、肝炎及びアトピー性皮膚炎、ぜんそく、シェーグレン症候群、癌及び他の増殖性疾患、及び自己免疫疾患及び障害を含む疾患 / 障害から選択される。ある実施形態において、疾患、障害又は状態は炎症性腸疾患である。他の実施形態において、炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎である。さらに他の実施形態において、炎症性腸疾患はクローン病である。ある実施形態において、疾患、障害又は状態は乾癬である。ある実施形態において、疾患、障害又は状態は多発性硬化症である。ある実施形態において、疾患、障害又は状態はリウマチ性関節炎である。ある実施形態において、疾患、障害又は状態は臓器移植拒否反応である。さらに他の態様において、方法は哺乳類への第 2 の治療薬の投与をさらに含む。ある態

様において、第2の治療薬は、免疫抑制剤、グルココルチコイド、非ステロイド性抗炎症薬、COX-2選択的インヒビター、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、アウロフィン(aurofin)、スルファサラジン、水酸基クロロキニーネ、ミノサイクリン、抗TNF-薬、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン-、インターフェロン-、インターロイキン-2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、ベータ作用薬、テオフィリン、及び抗コリン作用薬から選択される。その他の態様において、第2の治療薬がタクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノール酸、又はFTY720、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドコロルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルオロビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン(nabutone)、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、CS-502、JTE-522、L-745, 337及びNS398、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、アウロフィン(aurofin)、スルファサラジン、水酸基クロロキニーネ、ミノサイクリン、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン-、インターフェロン-、インターロイキン-2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、ベータ作用薬、テオフィリン、及び抗コリン作用薬から選択される。

【0072】

また、哺乳類における活性化T細胞核内因子(NFAT)のストア作動性カルシウム流入(SOCE)活性を抑制する方法が本明細書で説明される。この方法は化学式(I)、(II)、(IIA)、又は(II B)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含む。ある態様において、化学式(I)、(II)、(IIA)、又は(II B)の化合物は、哺乳類のSTIM1タンパク質又は哺乳類のSTIM2タンパク質の相互作用又はレベルを調節し、或いは哺乳類のSTIM1タンパク質又は哺乳類のSTIM2タンパク質と結合又は相互に作用する。

【0073】

また、哺乳類におけるNFATのストア作動性カルシウム流入活性を抑制することによりサイトカイン発現を減少させる方法が本明細書で説明される。この方法は化学式(I)、(II)、(IIA)、又は(II B)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含む。ある態様において、化学式(I)、(II)、(IIA)、又は(II B)の化合物は、哺乳類のSTIM1タンパク質又は哺乳類のSTIM2タンパク質の相互作用又はレベルを調節し、或いは哺乳類のSTIM1タンパク質又は哺乳類のSTIM2タンパク質と結合又は相互に作用する。ある態様において、サイトカインはIL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-1、IL-1、IL-1RA、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、オンコスタチンM、エリスロポエチン、白血病抑制因子(LIF)、インターフェロン、ガンマインターフェロン(-IFN)、B7.1(CD80)、B7.2(B70、CD86)、TNF-、TNF-、LT-、CD40リガンド、Fasリガンド、CD27リガンド、CD30リガンド

、4-1BB L、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンド (Trai 1)、及び遊走阻止因子 (MIF) から選択される。

【0074】

ある態様において、化学式 (I)、(II)、(IIA)、又は(II B)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを、被験体内のストア作動性カルシウム (SOC) チャネル活性を調節する薬剤の製剤のため、或いは、ストア作動性カルシウム (SOC) チャネル活性の調節から恩恵を受ける被験体内の疾患又は状態の治療のために使用することが本明細書で説明される。ある態様において、化学式 (I)、(II)、(IIA)、又は(II B)の化合物はストア作動性カルシウム流入 (SOCE) を抑制する。他の態様において、ストア作動性カルシウムチャネル活性はカルシウム放出依存性カルシウムチャネル活性である。

10

【0075】

また、パッケージング材料、化学式 (I)、(II)、(IIA)、又は(II B)の化合物又は組成物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるプロドラッグ、又は薬学的に許容される溶媒和化合物を含む製造品が本明細書で説明される。化学式 (I)、(II)、(IIA)、又は(II B)の化合物又は組成物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるプロドラッグ、又は薬学的に許容される溶媒和化合物は、カルシウム放出依存性カルシウム (CRAC) チャネル活性の抑制、或いはパッケージング材料内部のカルシウム放出依存性カルシウム (CRAC) チャネル活性の抑制から恩恵を受ける1又はそれ以上の疾患又は状態の症状の治療、予防又は改善に効果的である。製造品はさらにラベルを含み、このラベルは化合物又は組成物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるプロドラッグ、又は薬学的に許容される溶媒和化合物がカルシウム放出依存性カルシウム (CRAC) チャネル活性の抑制のため、或いは放出依存性カルシウム (CRAC) チャネル活性の抑制から恩恵を受ける1又はそれ以上の疾患又は状態の症状の治療、予防又は改善のために使用されることを示す。ある態様において、化学式 (I)、(II)、(IIA)、又は(II B)の化合物は、ストア作動性カルシウム流入 (SOCE) を抑制する。

20

【0076】

ある態様において、化学式 (IIA) (化54) の化合物が本明細書で説明され、
 R^1 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル又はベンジルであって、
 R^4 はアリールであって、該アリールは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CF₃、-OH、-OR⁸、-OCF₃、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)₂R⁸、S(=O)₂N(R⁹)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NHS(=O)₂R⁸、-S(=O)₂NHC(=O)R⁹、N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(=O)R⁸、-CO₂R⁹、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁹)₂、-SR⁸、-S(=O)R⁸、及び-S(=O)₂R⁸ から選択される1又は2の置換基と任意に置換され、

30

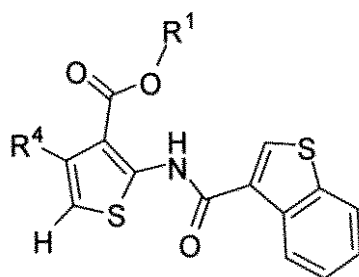
各R⁸は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、

各R⁹はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択される。

40

【0077】

【化 5 4】



化学式(I I A)

10

【0078】

ある実施形態において、 R^1 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである。さらに他の態様において、 R^1 は水素、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソ-プロピルである。ある実施形態において、チオフェン核のカルボキシル部分はカルボン酸バイオイソスターと置換される。

【0079】

他の実施形態において、 R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CF₃、-OH、-OR⁸、-OCF₃、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから選択される 1 又は 2 の置換基と任意に置換される。

20

【0080】

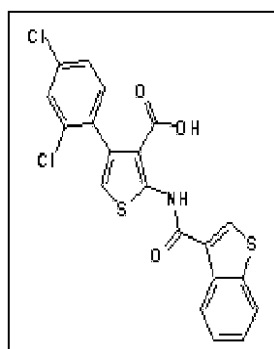
他の実施形態において、 R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、メチル及びエチルから選択される 1 又は 2 の置換基と任意に置換される。

【0081】

さらなる実施形態において、化学式 (I I A) の化合物は以下 (化 5 5) の通りである。

【0082】

【化 5 5】



30

40

【0083】

ある態様において、化学式 (I I B) (化 5 6) の化合物が本明細書で説明され、

R^1 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル又はベンジルであって、

R^4 はアリールであって、該アリールは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CF₃、-OH、-OR⁸、-OCF₃、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)₂R⁸、S(=O)₂N(R⁹)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NHS(=O)₂R⁸、-S(=O)₂NHC(=O)R⁹、N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(=O)R⁸、-CO₂R⁹、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁹)₂、-S

50

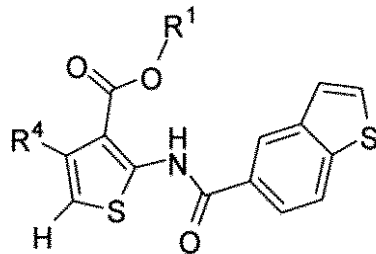
R^8 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S(=O)_2R^8$ から選択される1又は2の置換基と任意に置換され、

各 R^8 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、

各 R^9 はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択される。

【0084】

【化56】



化学式 (I I B)

10

【0085】

ある実施形態において、 R^1 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである。また他の態様において、 R^1 は水素、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソ-プロピルである。ある実施形態において、チオフェン核のカルボキシル部分はカルボン酸バイオイソスターと置換される。

20

【0086】

他の実施形態において、 R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから選択される1又は2の置換基と任意に置換される。

【0087】

ある実施形態において、 R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、メチル、及びエチルから選択される1又は2の置換基と任意に置換される。

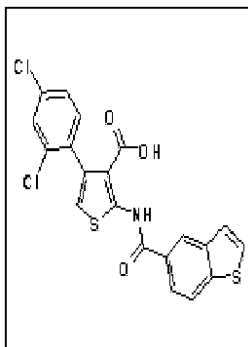
30

【0088】

さらなる態様において、化学式 (I I B) の化合物は以下の化式57乃至化式60から選択される。

【0089】

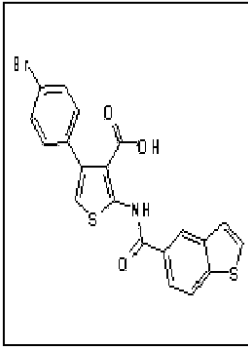
【化57】



40

【0090】

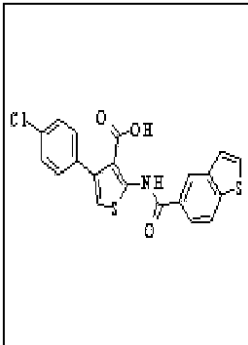
【化 5 8】



10

【 0 0 9 1】

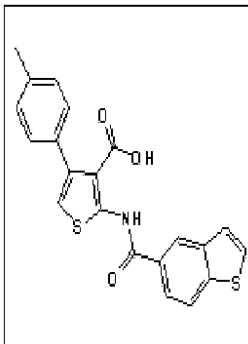
【化 5 9】



20

【 0 0 9 2】

【化 6 0】



30

【 0 0 9 3】

本明細書において、様々な変形のために上記の群を任意で組み合わせることが考えられる。

【 0 0 9 4】

ある態様において、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤又は結合剤、及び化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるプロドラッグ、又は薬学的に許容される溶媒和化合物を備える医薬組成物が本明細書で説明される。

40

【 0 0 9 5】

ある態様において、医薬組成物が本明細書中にもたらされ、この医薬組成物には本明細書中にもたらされる有効量の化合物、及び薬学的に許容される賦形剤が含まれる。さらなる態様において、第 2 の薬学的に活性な成分をさらに含む組成物がもたらされる。

【 0 0 9 6】

特定の実施形態において、(i) 生理学的に許容される担体、希釈剤、及び / 又は賦形剤、及び、(i i) 本明細書に記載の 1 又はそれ以上の化合物を含む医薬組成物が本明細

50

書においてもたらされる。

【 0 0 9 7 】

任意の前述の態様において、さらなる実施形態は化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物の有効量を単回投与することを含み、さらなる実施形態において、(i) 化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物が一回投与される、(i i) 化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物が哺乳類に一日の間に複数回投与される、(i i i) 継続的に、又は (i v) 連続的に投与されることを含む。

【 0 0 9 8 】

いかなる前述の態様においても、さらなる実施形態は化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物の有効量を複数回投与することを含み、さらなる実施形態において、(i) 化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物が単回投与される、(i i) 複数回投与の間隔が6時間毎である、(i i i) 化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物が哺乳類に8時間毎に投与されることを含む。さらなる又は別の実施形態において、方法は休薬期間を有し、ここで化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物の投与は一時的に保留されるか、或いは投与されている化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物の投薬は一時的に減少され、休薬期間の終わりには、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物の投薬は再開される。休薬期間は2日から1年と変更可能である。

【 0 0 9 9 】

ある態様において、本明細書に記載の化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物はヒトに投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物は経口投与される。

【 0 1 0 0 】

本明細書にもたらされる化合物は細胞内カルシウムの調節に利用される。ある態様において、本明細書にもたらされる化合物はS O Cチャネル活性を調節する。ある態様において、本明細書にもたらされる化合物はC R A Cチャネル活性を調節する。その他の態様において、本明細書にもたらされる化合物はS T I Mタンパク質活性を調節する。その他の態様において、本明細書にもたらされる化合物はO r a iタンパク質活性を調節する。その他の態様において、本明細書にもたらされる化合物はS T I Mタンパク質のO r a iタンパク質との機能的相互作用を調節する。その他の態様において、本明細書にもたらされる化合物は多数の機能的S O Cチャネルを減少する。その他の態様において、本明細書にもたらされる化合物は多数の機能的C R A Cチャネルを減少する。ある態様において、本明細書に記載される化合物はS O Cチャネルブロッカーである。ある態様において、本明細書に記載される化合物はC R A Cチャネルブロッカーである。

【 0 1 0 1 】

ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物はS O C Eの選択的インヒビターである。ある態様において、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物はC R A Cチャネル活性の選択的インヒビターである。

【 0 1 0 2 】

本明細書で説明される化合物、組成物、方法及び使用のその他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかとなる。しかし、詳細な説明及び具体的な例は、特定の実施形態を示す一方で、例としてのみもたらされる。これは、開示の精神及び範囲内の様々な変形及び変更が、この詳細な説明から当業者にとって明らかになるためである。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 1 0 3 】

【 図 1 】 I_{C R A C}チャネル経路の概略図である。

【 図 2 】 化合物 1 (2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸) が、R B L - 2 H 3細胞におけるC R A Cチャネル応答の初期運動の濃度依存性抑制を生成する様子を示す図である。

【図3】RBL-2H3細胞を化合物1で治療した結果を示す図である。CRACチャネルの活性及び下流エフェクタは、TG/TPAを用いてRBL-2H3細胞において誘発され、化合物1の効果は脱顆粒及びTNF-アルファ放出について検査された。化合物1は2.6 μ MのIC₅₀で脱顆粒を誘発し、TNF-アルファ放出を3.3 μ MのIC₅₀で抑制した。

【図4】RBL-2H3細胞における脱顆粒試験の結果を示す。ハンス緩衝塩溶液(HBSS:Hanks-buffered salt solution)又はHBSS+1%血清内における、2時間のTG/TPA誘発に先行して、化合物1を用いた前処理が10分間行われた。血清がない場合は、化合物1は約0.3 μ M未満の見かけのIC₅₀で脱顆粒を抑制した。一方、血清がある場合は、化合物1は約1乃至3 μ MのIC₅₀で脱顆粒を抑制した。

【図5】化合物1のラットT細胞におけるSOCE、細胞増殖、及びIL-2分泌に対する効果を示す。化合物1は約2.4 μ MのIC₅₀でSOCEを抑制し、約4.3 μ MのIC₅₀で細胞増殖を抑制し、及び約2.5 μ MのIC₅₀でIL-2分泌を抑制した。

【図6】化合物1で一次ヒトT細胞のConA誘発細胞増殖を抑制した結果を示す。化合物1は一次ヒトT細胞のConA誘発細胞増殖を約3.7 μ MのIC₅₀で抑制した。

【図7】ジャーカットT細胞内のIL-2放出を化合物1で抑制した結果を示す。ジャーカットT細胞は化合物1の存在下で、PHA+TPAで刺激された。化合物1はジャーカットT細胞からのIL-2放出を、約0.5 μ MのIC₅₀で抑制した。

【図8】化合物1の選択性プロファイルを示す。化合物1はSOCEの選択的インヒビターである。

【図9】ヒトSH-SY5Y細胞内で発現したSOCチャネル対電位開口型カルシウムチャネルへの化合物1の選択性を示す。

【図10】ジャーカットT細胞からのIL-2分泌の抑制における化合物1及びシクロスポリンAの相加的効果を示す。ジャーカットT細胞はPHA/TPAで刺激され、IL-2分泌を誘導する。

【図11】コラーゲン誘発関節炎のラットモデルにおいて化合物1が経口投与された結果を示す。同じ試験で、経口で与えられたシクロスポリンAによって肝重量が9%減少した一方、化合物1で処理されたラットにおいては肝重量の減少は見られなかった。

【図12】マウス遅延型過敏性(DTH:delayed-type hypersensitivity)モデルにおいて化合物1が経口投与された結果を示す。

【図13】STIM1を過剰発現したHEK293を化合物1及び2APBで治療した結果を示す。HEK293細胞におけるSTIM1の過剰発現は、内因性のSOCEと類似するCa²⁺流入経路を増強する(例を参照)。STIM1依存性Ca²⁺流入シグナルは濃度依存的な方法で化合物1によって遮断され、2-APB両方はシグナルを(低濃度において)増強すると共に(高濃度において)抑制する。

【図14】安定細胞内での組換えhOrail/hSTIM1依存性Ca²⁺流入を化合物1及び化合物2で抑制した結果を示す。

【図15】化合物1及び化合物2のhOrail/hSTIM1を安定して過剰発現する細胞内で発現したモンスター(Monster)IC_{RAC}の抑制を示す。例えば、比較として参照化合物の効果も示される。

【図16】組換えCa_v1.2型Ca²⁺チャネルを抑制する化合物1を示す。

【図17】ラットにおける化合物1の経口バイオアベイラビリティ及びT_{1/2}を示す。

【図18】化合物1で治療されたLewisラットにおける皮膚移植の遅発性拒絶の結果を示す。

【図19】10又は50mg/kgで経口投与した後の化合物1を24時間プラズマ照射した結果を示す。特に指定のない限り、点の夫々は3つのサンプルの平均値を示す。

【図20】炎症性腸疾患に対するラット潰瘍性大腸炎モデルにおける炎症を化合物1で抑制した結果を示す。

【図21】ラットにおける化合物2(2-(3-フルオロベンズアミド)-4-(4-プロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸)の経口バイオアベイラビリティ及びT_{1/2}

10

20

30

40

50

2を示し、またマウスDTH炎症モデルに化合物2を経口投与した効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0104】

細胞内カルシウムの恒常性は、細胞内カルシウム濃度及び移動の制御に関する制御システムの総和の結果である。細胞内カルシウムの恒常性は、カルシウム結合及び細胞膜を越えた細胞内外へのカルシウムの移動によって少なくとも部分的に達成され、また、細胞内オルガネラの膜を越えたカルシウムの移動によって細胞内で達成される。細胞内オルガネラとは例えば、小胞体、筋小胞体、ミトコンドリア及びエンドサイトーシスオルガネラを含み、このエンドサイトーシスオルガネラにはエンドソーム及びリソソームが含まれる。

10

【0105】

細胞膜を越えたカルシウム移動は特異的なタンパク質によって行われる。例えば、カルシウムは細胞外空間から細胞へ、様々なカルシウムチャネル及びナトリウム/カルシウム交換輸送体を介して流入可能であると共に、カルシウムポンプ及びナトリウム/カルシウム交換輸送体によって細胞から活発に押し出される。またカルシウムは、内部ストアからイノシトール3リン酸又はリアノジン受容体を介して放出されることが可能であると共に、これらのカルシウムポンプを用いてオルガネラによって取り込まれることが可能である。

【0106】

カルシウムは任意のいくつかの一般的クラスのチャネルによって細胞に流入可能である。この一般的クラスのチャネルには、電位作動性カルシウム(VOC: voltage-operated calcium)チャネル、ストア作動性カルシウムチャネル(SOC)、及び逆転モードで作動するナトリウム/カルシウム交換輸送体が含まれるが、これらに限定されない。VOCチャネルは膜脱分極によって活性化され、そして神経及び筋肉等の興奮細胞で見られると共に、大部分は非興奮細胞において見られない。いくつかの条件の下、 Ca^{2+} は逆転モードで作動する $Na^{+}-Ca^{2+}$ 交換輸送体を介して細胞に流入する。

20

【0107】

エンドサイトーシスは、細胞がカルシウムを細胞外培地からエンドソームを介して取り込むことを可能にするその他の方法を提供する。また、いくつかの細胞、例えば外分泌細胞は、エキソサイトーシスを介してカルシウムを放出可能である。

30

【0108】

細胞質カルシウム濃度は安定した値を用いて厳重に調節され、この値は哺乳類の細胞において約 $0.1\mu M$ と推定される。一方、細胞外カルシウム濃度は典型的に約 $2mM$ である。この厳重な調節により、細胞内外へのシグナルの変換が促進される。このシグナルの変換は、細胞膜及び細胞内オルガネラの膜を越えた一過性のカルシウム流を介したものである。細胞には、非常に多数の細胞内カルシウム輸送及び緩衝系が存在し、細胞内カルシウムシグナルの形成及び細胞質カルシウム濃度を低い静止状態に維持する役割をする。静止状態の細胞において、基底カルシウム濃度の維持に関する主要な要素はカルシウムポンプであって、小胞体及び細胞膜において漏出する。静止状態の細胞質カルシウムレベルの妨害は、このようなシグナル伝達に影響を与えると共に、多数の細胞内プロセスで異常を生じさせる可能性がある。例えば細胞増殖は、延長されたカルシウムシグナリングの配列に関連する。他の細胞内プロセスは、カルシウムシグナリングに関連する分泌、シグナリング、及び受精を含むが、これらに限定されない。

40

【0109】

ホスホリパーゼC(PLC)を活性化させる細胞表面受容体は、細胞内及び細胞外供給源からの細胞質 Ca^{2+} シグナルを生成する。 $[Ca^{2+}]_i$ (細胞内カルシウム濃度)の最初の一時的増加は、 Ca^{2+} を小胞体(ER)から放出した結果生じる。小胞体(ER)は、PLC製品、イノシトール1,4,5-三リン酸(IP_3)によって誘発され、これによりER内の IP_3 受容体が開かれる(Streb et al. Nature, 306, 67-69, 1983)。続いて、細胞膜を越える持続性 Ca^{2+} 流入の次に続く相が起こり、これは細胞膜内の

50

固有のストア作動性カルシウム (SOC) チャンネル (免疫細胞の場合、SOC チャンネルはカルシウム放出依存性カルシウム (CRAC) チャンネル) を介して行われる。ストア作動性 Ca^{2+} 流入 (SOCE) とは、 Ca^{2+} ストア自身を空にすることによって Ca^{2+} チャンネルを細胞膜内で活性化して、ストアを再充填する助けをするプロセスである (Putney, Cell Calcium, 7, 1-12, 1986; Parekh et al., Physiol.Rev. 757-810; 2005)。SOCE はストアを再充填するために Ca^{2+} を提供するだけでなく、単独で持続性 Ca^{2+} シグナルを生成することが可能である。この持続性 Ca^{2+} シグナルによって、遺伝子発現、細胞代謝及びエキソサイトーシス等のこのような必要不可欠な機能が制御される (Parekh and Putney, Physiol. Rev. 85, 757-810 (2005))。

【0110】

リンパ球及びマスト細胞において、抗原又はFc受容体の活性化により、 Ca^{2+} が細胞内ストアから放出される。そして次に、細胞膜内のCRACチャンネルを介した Ca^{2+} 流入が誘発される。細胞内 Ca^{2+} が連続して増加することによりカルシニューリンが活性化される。カルシニューリンは転写因子NFATを抑制するホスファターゼである。静止細胞において、NFATはリン酸化されて細胞質内に存在しているが、カルシニューリンによって脱リン酸化されると、NFATは細胞核へ移行し、刺激条件及び細胞型に依存して異なる遺伝的プログラムを活性化する。感染への反応及び移植拒絶反応の間、NFATは「エフェクタ」T細胞の細胞核内で転写因子AP-1 (Fos-Jun) と組んで、これによりサイトカイン遺伝子、T細胞増殖を抑制する遺伝子、及び活発な免疫反応を編成するその他の遺伝子をトランス活性化する (Rao et al., Annu Rev Immunol., 1997; 15:707-47)。これとは対照的に、自己抗原を認識しているT細胞において、NFATはAP-1が存在しない場合に活性化され、また自己免疫反応を抑制する「アネルギー」として知られる転写プログラムを活性化する (Macian et al., Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance. Cell. 2002 Jun 14; 109(6):719-31)。T細胞のサブクラスにおいて、このT細胞は制御性T細胞として知られ、自己反応性エフェクタT細胞によって仲介される自己免疫性を抑制するものであるが、NFATは転写因子FOX P3と組んでサプレッサ機能に關与する遺伝子を活性化する (Wu et al., Cell, 2006 Jul 28; 126(2):375-87; Rudensky AY, Gavin M, Zheng Y. Cell. 2006 Jul 28; 126(2):253-256)。

【0111】

小胞体 (ER) は様々なプロセスを実行する。ERは、アゴニスト感受性 Ca^{2+} ストア及びシンクの役割をし、タンパク質折り畳み/プロセッシングはその管腔内部で行われる。ここで、多数の Ca^{2+} 依存性シャペロンタンパク質により、新たに合成されたタンパク質が正しく折り畳まれると共に適切な目的地へ確実に送られる。ERはまた、小胞輸送、ストレスシグナルの放出、コレステロール代謝及びアポトーシスの制御に關与している。これらのプロセスの多くは腔内 Ca^{2+} を必要とし、タンパク質の誤った折り畳み、ERのストレス応答及びアポトーシスの全ては、ERの Ca^{2+} が長時間に亘り枯渇することによって誘発される。 Ca^{2+} 源としての役割を担うため、ERの Ca^{2+} 含有量は刺激後に減少しなければならないことは明らかである。しかしERの機能的統合性を保存するため、 Ca^{2+} 含有量の減少は低くなりすぎず、或いは低いレベルで維持される。したがって、ERに Ca^{2+} を補充することは全ての真核細胞への主要なプロセスである。ERの Ca^{2+} 含有量の減少により細胞膜内のストア作動性 Ca^{2+} チャンネルが活性化されるので、この Ca^{2+} 流入経路の主な機能は、ERの Ca^{2+} を適切なタンパク質合成及び折り畳みに必要なレベルに維持することと信じられている。しかし、ストア作動性 Ca^{2+} チャンネルは他の重要な役割を有する。

【0112】

ストア作動性カルシウム流入の理解は電気生理学的研究によってもたらされた。この電機生理学的研究によって、ストアを空にするプロセスによりマスト細胞内の Ca^{2+} 電流が活性化されることが確立された。このマスト細胞内の Ca^{2+} 電流は、 Ca^{2+} 放出依存性 Ca^{2+} 電流、又は I_{CRAC} と呼ばれる。 I_{CRAC} は、無電圧で活性化され、内

10

20

30

40

50

向き整流性で、 Ca^{2+} に非常に選択的であり、主に造血由来のいくつかの細胞型に見られる。 $I_{\text{CRA}}C$ はストア作動性電流のみでなく、ストア作動性流入が異なる細胞型において異なる特性を有する Ca^{2+} 透過性チャネルのファミリーを包摂することが、現在明らかになっている。 $I_{\text{CRA}}C$ は説明される最初のストア作動性 Ca^{2+} 電流であって、ストア作動性流入の研究に対する一般的なモデルとなっている。

【0113】

ストア作動性カルシウムチャネルはストアを空にする任意の方法によって活性化され、どのようにストアを空にするかは問題ではなく、正味の影響はストア作動性 Ca^{2+} 流入の活性化である。生理学的に、ストアを空にすることは IP_3 又はその他の Ca^{2+} 放出シグナルのレベルの増加によって誘発され、続いて Ca^{2+} がストアから放出されて誘発される。しかし、ストアを空にする方法は他にもいくつかある。これらの方法は以下のことを含む。

(1) (受容体刺激、或いはサイトゾルを IP_3 単独又は非代謝同族体 $\text{Ins}(2,4,5)\text{P}_3$ 等の関連同類物等で透析した後の)サイトゾル内の IP_3 を増加させる。

(2) ER膜を透過処理するために Ca^{2+} イオノフォアイオノマイシンを使用する。

(3) 細胞質を高濃度の Ca^{2+} キレート剤EGTA又はBAPTAで透析する。このキレート剤はストアから漏出する Ca^{2+} をキレート化し、これによりストアの再充填を防止する。

(4) 筋小胞体/小胞体 Ca^{2+} -ATPアーゼ(SERCA: sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase) 阻害剤に曝露する。この阻害剤はタブシガルジン、シクロピアゾン酸、ジ tert ブチルヒドロキノン等であって、P型ATPアーゼがストアを再充填することを防止する。

(5) チメロサル等の薬剤を用いて IP_3 受容体を InsP_3 の静止レベルにまで感作する。

(6) N,N,N',N'-テトラキス(2-ピリジルメチル)-エチレンジアミン(TPEN)等の膜透過性金属 Ca^{2+} キレート剤をストア内に直接充填する。

【0114】

質量作用を介して、TPENはストア Ca^{2+} の総量を変えずに腔内 Ca^{2+} 濃度を自由に低下させ、これによりストア枯渇依存性シグナルが生成される。

【0115】

ストアを空にするこれらの方法は潜在的な問題を有する。ストア作動性 Ca^{2+} 流入の重要な特徴は、ストア内部の Ca^{2+} 含有量の減少であって、チャネルを活性化する細胞質 Ca^{2+} 濃度における連続的な増加ではない。しかし、イオノマイシン及びSERCAポンプ阻害薬は一般的に、ストア枯渇の結果として細胞質 Ca^{2+} 濃度の増加を引き起こし、 Ca^{2+} のこのような増加は、 Ca^{2+} に対し透過性を有する Ca^{2+} 活性化カチオンチャネルを開く可能性がある。このような問題を避けるための一つの方法は、細胞質 Ca^{2+} がEGTA又はBAPTA等の高濃度の Ca^{2+} キレート剤を用いて強力に緩衝されている条件の下で薬剤を使用することである。

【0116】

<ストア作動性カルシウム流入>

カルシウムを小胞体等の細胞内カルシウムストアから放出した結果、そのカルシウム濃度が減少することにより、細胞外培地から細胞へのカルシウム流入のシグナルがもたらされる。このカルシウム流入は細胞質カルシウム濃度の持続的な「ブラトー」の上昇を生み出すが、一般的に電位依存細胞膜チャネルに依存せず、またカルシウムによるカルシウムチャネルの活性化に関与しない。このカルシウム流入のメカニズムは容量性カルシウム流入(CCE: capacitative calcium entry)、カルシウム放出活性、ストア作動性又は枯渇作動性カルシウム流入と呼ばれる。ストア作動性カルシウム流入は特徴的な性質を有するイオン電流として記録することができる。この電流は I_{SOC} (store-operated current: スストア作動性電流)又は $I_{\text{CRA}}C$ (calcium release-activated current: カルシウム放出依存性電流)と呼ばれる。

【0117】

ストア作動性又はカルシウム放出依存性電流の電気生理学的分析により、これらの電流の特徴的な生物物理学的な性質が明らかとなる（例：Parekh and Penner（1997）*Physiol. Rev.* 77:901-930を参照のこと）。例えば、電流は細胞内カルシウムストア（例：タプシガルジン、CPA、イオノマイシン、及びBAPT A等の非生理学的活性化因子、並びにIP₃等の生理学的活性化因子）の枯渇によって活性化されて、生理溶液又は生理条件中の一価を越えるイオン等の二価カチオン、例えばカルシウム等に対して選択的であり、細胞質カルシウム濃度の変化による影響を受け、そして二価カチオンの低い細胞外濃度の存在下で変化する選択性及び伝導率を示す。電流はまた2 - APB（濃度依存的）によって遮断又は増強され、SKF 96365及びGd³⁺によって遮断され、一般的に厳密に電位依存性でないカルシウム電流として説明される。

10

【0118】

マスト細胞及びジャーカット白血病T細胞におけるパッチクランプ調査により、特徴的な生物物理学的特性を有するイオンチャネルとしてのCRAC流入メカニズムが確立された。この特徴的な生物物理学的特性には、非常に低いコンダクタンスと対になるCa²⁺への高い選択性が含まれる。さらに、CRACチャネルはストア作動性であるための厳密な基準を満たすことが示され、この基準とは、細胞質Ca²⁺又はPLCによって生成されたその他のメッセンジャーよりもむしろ単にER内のCa²⁺の減少による活性化である（（Prakriya et al., In *Molecular and Cellular Insights into Ion Channel Biology* (ed. Robert Maue) 121-140 (Elsevier Science, Amsterdam, 2004)）。

20

【0119】

<細胞内カルシウムストアによるストア作動性カルシウム流入の制御>

ストア作動性カルシウム流入は、細胞内カルシウムストア内のカルシウムレベルによって制御される。細胞内カルシウムストアは薬剤への感受性による特徴付けが可能で、生理学的又は薬理学的であるとされて、ストアからのカルシウムの放出を活性化する、或いはストアへのカルシウムの取り込みを抑制する。異なる細胞が細胞内カルシウムストアの特徴付けにおいて研究されており、ストアは様々な薬剤に対し感受性を有すると特徴付けられる。薬剤は、IP₃及びIP₃受容体、タプシガルジン、イオノマイシン及び/又はサイクリックADPリボース(cADPR)に影響を及ぼす化合物を含むがこれらに限定されない（例えばBerridge（1993）*Nature* 361:315-325；Churchill and Louis（1999）*Am. J. Physiol.* 276:C426-C434；Dargie et al.（1990）*Cell Regul.* 1:279-290；Gerasimenko et al.（1996）*Cell* 84:473-480；Gromoda et al.（1995）*FEBS Lett.* 360:303-306；Guse et al.（1999）*Nature* 398:70-73を参照のこと）。

30

【0120】

小胞体及び筋小胞体（SR：sarcoplasmic reticulum、横紋筋における小胞体の特殊なもの）貯蔵オルガネラ内部でのカルシウムの蓄積は、通常カルシウムポンプと呼ばれる筋小胞体 - 小胞体カルシウムATPアーゼ（SERCA）を介して達成される。シグナリングの間（すなわち、小胞体チャネルが活性化されて小胞体から細胞質内へカルシウム放出をもたらす時）、小胞体カルシウムは細胞質カルシウムを有するSERCAポンプによって補充される。この細胞質カルシウムは細胞外培地から細胞に流入したものである（Yu and Hinkle（2000）*J. Biol. Chem.* 275:23648-23653；Hofer et al.（1998）*EMBO J.* 17:1986-1995）。

40

【0121】

IP₃及びリアノジン受容体に関連するカルシウム放出チャネルにより、小胞体及び筋小胞体から細胞質へ制御されたカルシウムの放出がもたらされ、結果として細胞質カルシウム濃度が一時的に増加することとなる。IP₃受容体仲介性カルシウム放出は、細胞膜ホスホイノシチドの分解で形成されるIP₃によって誘発される。この分解は、アゴニストを細胞膜Gタンパク質共役型受容体へ結合させることにより活性化されたホスホリパーゼCの作用を介して行われる。リアノジン受容体仲介性カルシウム放出は、細胞質カルシウムにおける増加によって誘発され、カルシウム誘発カルシウム放出（CICR：calciu

50

m-induced calcium release) と呼ばれる。(リアノジン及びカフェインへの親和性を有する) リアノジン受容体の作用はまた、サイクリック A D P リボースによって制御される。

【 0 1 2 2 】

したがって、ストア内及び細胞質内のカルシウムレベルは変動する。例えば、H e L a 細胞がヒスタミンである P L C に結合するヒスタミン受容体のアゴニストで処理される場合、E R を有さないカルシウムは約 6 0 乃至 4 0 0 μ M から約 1 乃至 5 0 μ M の範囲で減少可能である (Miyawaki et al. (1997) Nature 388:882-887)。ストア作動性カルシウム流入は細胞内ストアの遊離カルシウム濃度が減少すると活性化される。したがって、ストアカルシウムの枯渇及び同時に起こる細胞膜カルシウム濃度の増加は、細胞へのストア作動性カルシウム流入を制御可能である。

【 0 1 2 3 】

< 細胞質カルシウムバッファリング >

細胞におけるシグナル伝達過程のアゴニスト活性により、小胞体のカルシウム透過性を劇的に増大させることが可能である。例えばこれは I P ₃ 受容体チャネルを開くことや、ストア作動性カルシウム流入を介して細胞膜によって行われる。カルシウム透過性におけるこれらの増加は細胞質カルシウム濃度の増加と関連する。細胞質カルシウム濃度は2つの成分、すなわち、I P ₃ 受容体の活性化中に小胞体から放出されるカルシウムの「スパイク」と、細胞外培地から細胞質へカルシウムが流入した結果生じる持続的なカルシウム濃度の上昇であるプラトー相とに分離可能である。刺激を行うと、約 1 0 0 n M の静止している細胞内の遊離カルシウム濃度は、1 μ M 以上にまで全体的に増加する。細胞はこれらのカルシウムシグナルを内在性カルシウム緩衝剤を用いて調節し、これにはミトコンドリア、小胞体及びゴルジ等のオルガネラによる生理的緩衝作用が含まれる。ミトコンドリアが内膜内の単輸送体を介してカルシウムを取り込むことは、大量の負のミトコンドリア膜電位によってなされる。そして蓄積したカルシウムはナトリウム依存性及び非依存性の交換体、ある状況下においては膜透過性遷移孔 (P T P : permeability transition pore) を介してゆっくりと放出される。したがって、ミトコンドリアは活性化の間にカルシウムを取り込んで、その後ゆっくりと放出することによって、カルシウム緩衝剤としての機能を果たす。カルシウムの小胞体への取り込みは、筋小胞体及び小胞体カルシウム A P T アーゼ (S E R C A) によって制御される。カルシウムのゴルジへの取り込みは P 型カルシウム輸送 A T P アーゼ (P M R 1 / A T P 2 C 1) によって制御される。さらに、I P ₃ 受容体活性と同時に放出される相当量のカルシウムは、細胞膜カルシウム A P T アーゼの作用を介して押し出されることが証明されている。例えば、細胞膜カルシウム A P T アーゼはヒト T 細胞及びジャーカット細胞内のカルシウムクリアランスに対する支配的メカニズムをもたらす。しかし、ナトリウム / カルシウム交換体もまた、ヒト T 細胞内のカルシウムクリアランスに寄与している。カルシウムを蓄えるオルガネラ内部において、カルシウムイオンは、例えばカルセケストリン、カルレティキュリン、カルネキシン等固有のカルシウム緩衝化タンパク質に結合可能である。さらに、カルシウム緩衝化タンパク質は、カルシウムスパイクを調節すると共にカルシウムイオンの再分配を補助するサイトゾル中に存在する。したがって、細胞質カルシウムレベルを減少可能な任意のこれら及び他のメカニズムに加わるタンパク質及びその他の分子は、細胞質カルシウムバッファリングに
関与する、加わる、及び / 又は細胞質カルシウムバッファリングを提供するタンパク質である。したがって、細胞質カルシウムバッファリングにより、S O C チャネルを介した持続的なカルシウム流入が可能となる。細胞質 C a ²⁺ の又はストア再充填の大幅な増加は、S O C E を非活性化する。

【 0 1 2 4 】

< 下流のカルシウム流入を媒介する事象 >

カルシウムストアにおける細胞内変化に加え、ストア作動性カルシウム流入は、ストア作動性の変化の結果生じた、或いはストア作動性の変化に加えられる多数の事象に影響を及ぼす。例えば、C a ²⁺ 流入により、セリンホスファターゼカルシニューリンを含む多

数のカルモジュリン依存性酵素の活性化が結果としてもたらされる。細胞内カルシウムの増加によるカルシニューリンの活性化により、マスト細胞脱顆粒等の急性の分泌プロセスが結果としてもたらされる。活性化されたマスト細胞は予め形成された顆粒を放出する。この顆粒にはヒスタミン、ヘパリン、TNF、及び -ヘキソサミニダーゼ等の酵素が含まれる。いくつかの細胞的事象、例えばB及びT細胞増殖は、持続的なカルシニューリンシグナリングを必要とする。このカルシニューリンシグナリングには細胞内カルシウムの持続的な増加が要求される。多くの転写因子はカルシニューリンによって制御される。転写因子には、NFAT (nuclear factor of activated T cells: 活性化T細胞核内因子)、MEF2及びNFkBが含まれる。NFAT転写因子は免疫細胞を含む様々な細胞型において重要な役割を果たす。免疫細胞において、NFATは、サイトカイン、ケモカイン及び細胞膜受容体を含む多数の分子の転写を仲介する。NFATの転写要素はサイトカインのプロモータ内部で見られる。サイトカインは例えば、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-8、IL-13、及び腫瘍壊死因子 (TNF: tumor necrosis factor alpha)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor) 及び -インターフェロン (-IFN: gamma-interferon) である。

10

【0125】

NFATのタンパク質の活性はそのリン酸化レベルによって制御され、次にカルシニューリン及びNFATキナーゼの両方によって制御される。細胞内カルシウムレベルの増加によるカルシニューリンの活性化により、NFATの脱リン酸化及び核への流入が結果的にもたらされる。NFATの再リン酸化によりNFATの核移行配列がマスクされ、核への流入を防止する。移行と活性に対するカルシニューリン仲介性の脱リン酸化への強い依存性のため、NFATは細胞内カルシウムレベルの感受性指標である。

20

【0126】

< 疾患、障害又は状態 >

臨床研究により、CRACチャネルが抗原へのT細胞応答に内在する遺伝子の活性化に絶対的に必要とされることが示される。持続的なカルシウム流入はリンパ球活性化及び適応免疫反応に必要とされる。リンパ球へのカルシウム流入はまずCRACチャネルを介して生じる。増大したカルシウムにより、免疫反応に必要とされるNFAT活性及びサイトカイン発現が引き起こされる。ストア作動性カルシウム流入の抑制は、T細胞活性を防止するための効果的方法である。

30

【0127】

CRACチャネル活性を、本明細書に記載の化合物、例えば化学式(I)、(IIA)、及び(II B)等の化合物で抑制することにより、免疫抑制療法をもたらす手段がもたらされる。免疫抑制療法は、重症複合免疫不全症(SCID: severe-combined immunodeficiency)の患者に見られるストア作動性カルシウム流入の消失によって実証される。T細胞活性において主な異常を有するT細胞免疫不全又はSCID患者のT細胞、繊維芽細胞、また時としてB細胞は、ストア作動性カルシウム流入に強い異常を示す(Feske et al. (2001) Nature Immunol. 2:316-324; Paratiseti et al. (1994) J. Biol. Chem. 269:32327-32335; and Le Deist et al. (1995) Blood 85:1053-1062)。SCID患者は適応免疫反応が不足しているが、主な臓器においていかなる機能障害又は毒性も示さない。SCID患者の表現型は、CRACチャネルの抑制が免疫抑制に対する効果的な戦略であることを示唆する。

40

【0128】

< 炎症を含む疾患 / 障害及び免疫系に関連する疾患 / 障害 >

本明細書に記載の化合物、組成物及び方法によって治療又は予防が可能な疾患 / 障害には、炎症に関与する及び / 又は免疫系に関連する疾患 / 障害が含まれる。これらの疾患は、ぜんそく、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、多発性硬化症等の神経炎症疾患、及び免疫系の障害を含むが、これらに限定されない。

【0129】

炎症性メディエータによる好中球(PMN)の活性は、細胞質カルシウム濃度を増加さ

50

せることによって部分的に達成される。ストア作動性カルシウム流入は特に、PMN活性において重要な役割を果たすと考えられる。外傷はPMNストア作動性カルシウム流入を増加させることが示されており (Hauser (2000) J. Trauma Injury Infection and Critical Care 48 (4):592-598)、増強されたストア作動性カルシウム流入に起因する細胞質カルシウム濃度の長期にわたる上昇は、ケモタキシンへの刺激応答連関を変化させると共に、外傷を負った後のPMN機能障害の一因となる。したがって、ストア作動性カルシウムチャネルを介したPMN細胞質カルシウム濃度の調節は、PMN仲介性炎症、及び外傷、ショック、又は敗血症後の予備的な心血管の機能の抑制に有用である (Hauser et al. (2001) J. Leukocyte Biology 69 (1):63-68)。

【0130】

カルシウムはリンパ球活性化において重要な役割を果たす。例えば抗原刺激によるリンパ球の活性化は、細胞内の遊離カルシウム濃度及び転写因子の活性化の急速な増加を結果としてもたらす。この転写因子には、活性化T細胞(NFAT)、NF- κ B、JNK1、MEF2及びCREBの核内因子が含まれる。NFATはIL-2(及び他のサイトカイン)遺伝子の主要な転写制御因子である(例えば、Lewis (2001) Annu. Rev. Immunol 19:497-521を参照)。細胞内カルシウムレベルの持続的な上昇は、NFATを転写的に活性化状態に保つために必要とされると共に、ストア作動性カルシウム流入に依存する。リンパ球におけるストア作動性カルシウム流入の減少又は遮断は、カルシウム依存性リンパ球活性化を遮断する。したがって、細胞内カルシウムの調節、特にリンパ球におけるストア作動性カルシウム流入(例:ストア作動性カルシウム流入の減少又は除去)は、免疫及び免疫に関連する障害の治療方法とすることができる。免疫及び免疫に関連する障害には、例えば慢性免疫疾患/障害、急性免疫疾患/障害、自己免疫及び免疫不全疾患/障害、炎症、臓器移植移植片拒絶反応及び移植片対宿主病、及び異常な(例:活動亢進の)免疫反応に關与する疾患/障害が含まれる。例えば、自己免疫疾患/障害の治療は、リンパ球のストア作動性カルシウム流入の減少、遮断、又は除去を含む。

【0131】

免疫疾患の例は、乾癬、リウマチ性関節炎、血管炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、変形性関節症、ぜんそく、炎症性筋疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、骨粗しょう症、湿疹、同種移植又は異物移植(臓器、骨髄、幹細胞並びにその他の細胞及び組織)移植片拒否反応、移植片対宿主疾患、紅斑性狼瘡、炎症性疾患、I型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎(例:橋本及び自己免疫性甲状腺炎)、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、嚢胞性線維症、慢性再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎及びアトピー性皮膚炎を含む。

【0132】

<癌及びその他の増殖性疾患>

本明細書で説明される化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物、それらの組成物及び方法は、悪性腫瘍の治療と関連して使用可能である。悪性腫瘍には、リンパ網内系組織由来、膀胱癌、乳癌、結腸癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、肺癌、メラノーマ、卵巣癌、前立腺癌、及び直腸癌の悪性腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。ストア作動性カルシウム流入は癌細胞内の細胞増殖において重要な役割を果たす(Weiss et al. (2001) International Journal of Cancer 92 (6):877-882)。

【0133】

SOCCEの抑制は、腫瘍細胞増殖の予防に十分である。直接的なICRACブロッカーのピラゾール誘導体BTP-2は、ジャーカット細胞内のSOCCE及び増殖を抑制し(Zitt et al., J. Biol. Chem., 279, 12427-12437, 2004)、また結腸癌細胞のSOCCE増殖も抑制する。持続的なSOCCEにはミトコンドリアの Ca^{2+} 取り込みが必要であること(Nunez et al., J. Physiol. 571.1, 57-73, 2006)、そしてミトコンドリアの Ca^{2+} 取り込みを防止することによりSOCCE抑制がもたらされること(Hoth et al., P.N.A.S., 97, 10607-10612, 2000; Hoth et al., J. Cell. Biol. 137, 633-648, 1997; Glitsch et al., EMBO J., 21, 6744-6754, 2002)が提案されている。ジャーカット細胞の

刺激により、持続的な SOCE 及び Ca^{2+} 依存性ホスファターゼカルシニューリンの活性が誘発される。このカルシニューリンは、 NFAT を脱リン酸化する。これにより、インターロイキン 2 の発現及び増殖が促進される。化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物は SOCE を抑制し、癌又は他の増殖性疾患又は状態の治療に利用される。

【0134】

<肝疾患及び障害>

本明細書で説明される化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物、それらの組成物及び方法を用いた治療又は予防可能な疾患又は障害は、肝臓の疾患又は肝疾患及び障害を含む。これらの疾患及び障害には、例えば移植、肝炎、及び硬変に起因する肝損傷が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0135】

ストア作動性カルシウム流入は慢性肝疾患に関連する (Tao et al. (1999) J. Biol. Chem., 274 (34):23761-23769) と同時に、低温保存 - 温再酸素化 (warm reoxygenation) 後の移植損傷に関連している (Elimadi et al. (2001) Am J. Physiology, 281 (3 Part 1):G809-G815)。

【0136】

<腎疾患及び障害>

本明細書にもたらされる方法を用いて治療又は予防可能な疾患又は障害は、腎又は腎臓の疾患及び障害を含む。メサンギウム細胞過形成はしばしば、このような疾患及び障害の主要な特徴である。このような疾患及び障害は、IgAN、膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎を含む外傷の免疫学又は他のメカニズムによって引き起こされる。メサンギウム細胞の複製の制御における不均衡もまた、進行性腎不全の病変形成において主要な役割を果たすことが明らかとなっている。

20

【0137】

通常の成人の腎臓内のメサンギウム細胞のターンオーバーは非常に低く、再生率は 1% 未満である。糸球体 / 腎疾患の顕著な特徴は、メサンギウム細胞の上昇した増殖率又は減少した細胞消失に起因するメサンギウム過形成である。メサンギウム細胞増殖が細胞消失せずに誘発された場合、例えば細胞分裂刺激に起因して、メサンギウム増殖性糸球体腎炎が結果として生じる。データによると、メサンギウム細胞成長の制御因子、特に成長因子は、ストア作動性カルシウムチャネルを制御することによって作用することができることが示されている (Ma et al. (2001) J Am. Soc. of Nephrology, 12: (1) 47-53)。ストア作動性カルシウム流入の修飾因子は、メサンギウム細胞増殖を抑制することにより、糸球体疾患の治療に役立つ。

30

【0138】

<ストア作動性カルシウムチャネル>

臨床研究によると、 SOC チャネルの一種である CRAC チャネルは、抗原への T 細胞応答に内在する遺伝子の活性化に絶対的に必要とされることが示される (Partiseti et al., J Biol. Chem., 269, 32327-32335, 1994; Feske et al., Curr. Biol. 15, 1235-1241, 2005)。 CRAC チャネルが抗原による T 細胞活性化に内在する遺伝子発現を操作するのに必要な持続的 Ca^{2+} シグナルを生成する T リンパ球と同様に、 SOCE は細胞質 Ca^{2+} レベル ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) の上昇の直接的な一因となる。持続的なカルシウム流入はリンパ球活性及び適応免疫反応に必要とされる。リンパ球へのカルシウム流入は CRAC チャネルを介して第一に生じる。増加したカルシウムレベルにより、免疫反応に必要とされる NFAT 活性及びサイトカインの発現が結果として生じる。

40

【0139】

CRAC チャネルは特徴的な生物物理学的フィンガープリント、定量化可能なストア依存性、及び T 細胞に不可欠な機能を有する。研究によると、 CRAC チャネルは二つの成分のタンパク質から形成され、これらは CRAC チャネルを形成するのに相互作用していることが示されている。 CRAC チャネルは二つの機能性成分、 STIM1 及び Orai

50

1 で構築されている。S T I M 1 (stromal interaction molecule 1: 間質相互作用分子 1) は哺乳類の E R の Ca^{2+} センサとして同定される (Liou, J. et al. Curr Biol. 15, 1235 - 1241 (2005); Roos, J. et al. J. Cell Biol. 169, 435 - 445 (2005); WO 20041078995; US 2007/0031814)。O r a i 1 / C R A C M 1 は哺乳類の C R A C チャンネルの成分として同定される (Feske, S. et al. Nature 441, 179 - 185 (2006); Vig, M. et al. Science 312, 1220 - 1223 (2006); Zhang, S. L. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 103, 9357 - 9362 (2006))。

【 0 1 4 0 】

S T I M 1 は E R の Ca^{2+} ストア内部の Ca^{2+} センサであって、ストア枯渇に反応して細胞膜に近接する E R の点へ移動する。O r a i 1 は細胞膜内に C R A C チャンネルのサブユニットを形成するポアである。二つの膜のタンパク質 S T I M 1 及び O r a i 1 は、C R A C チャンネルの活性化に不可欠であることが示されている。

10

【 0 1 4 1 】

S T I M 1 及び O r a i 1 の両方はヒト胎児由来腎臓 2 9 3 細胞 (H E K 2 9 3 細胞) 内で発現し、機能性 C R A C チャンネルを再構築する。O r a i 1 のみの発現は、H E K 2 9 3 へのストア作動性 Ca^{2+} 流入、及びラット好塩基性白血病細胞内の Ca^{2+} 放出依存性 Ca^{2+} 電流 ($I_{\text{C R A C}}$) を強力に減少させる。しかし、ストア感知 S T I M 1 タンパク質と共に発現するため、O r a i 1 は S O C E において大量に増加し、 Ca^{2+} 流入率を 1 0 3 倍にまで高める。この流入が完全にストア依存性であるというのは、同じ同時発現によって測定可能なストア依存性 Ca^{2+} 流入が引き起こされないためである。流入はストア作動性チャンネルブロッカーである 2 - アミノエトキシジフェニルボラートに完全に遮断される。S T I M タンパク質は、 Ca^{2+} ストア感知及び小胞体細胞膜を仲介することが知られており、これは内因性チャンネル特性を有していない。O r a i 1 は Ca^{2+} 流入の原因である細胞膜チャンネル成分に貢献する。O r a i 1 の過剰発現による C R A C チャンネル機能の抑制は、S T I M 1 及び O r a i 1 間の必要とされる化学量論を反映する (Soboloff et al., J. Biol. Chem. Vol. 281, no. 30, 20661-20665, 2006)。

20

【 0 1 4 2 】

< 間質相互作用分子 (S T I M) タンパク質 >

ストア作動性チャンネルに対するマーカーとしてタブシガルジン活性化 Ca^{2+} 流入を利用するショウジョウバエ S 2 細胞における R N A i スクリーンにおいて、ある遺伝子によりタンパク質の間質相互作用分子 (S t i m) がコードされ、実質的に減少した Ca^{2+} 流入が結果としてもたらされた (Roos, J. et al. J. Cell Biol. 169, 435-445, 2005)。哺乳類の細胞には S t i m の二つの相同体である S T I M 1 及び S T I M 2 が存在し、その両方は普遍的に分布することが明らかとなっている (Williams et al., Biochem J. 2001 Aug 1; 357 (Pt 3): 673-85)。S T I M 1 はストア作動性 Ca^{2+} 流入に対する E R の Ca^{2+} センサである。S T I M 1 は 7 7 k D a の I 型膜タンパク質であり、複数の予測されるタンパク質相互作用又はシグナル伝達ドメインを有している。また、S T I M 1 は E R 内で支配的に配されているが、細胞膜内の限られた範囲内である。

30

【 0 1 4 3 】

R N A i によって S T I M 1 をノックダウンすることにより、ジャーカット T 細胞内の $I_{\text{C R A C}}$ 、並びに H E K 2 9 3 上皮細胞及び S H - S Y 5 Y 神経芽腫細胞内のストア作動性 Ca^{2+} 流入が実質的に減少した。しかし、密接に関連する S T I M 2 をノックダウンしても効果が得られなかった。これらの結果により、S T I M (ショウジョウバエ) 及び S T I M 1 (哺乳類) の、ストア作動性チャンネルの活性化メカニズムにおける重要な役割が示される。S T I M 1 はストア作動性チャンネル自身であるとは考えにくく、チャンネル様配列や Ca^{2+} 流入を適度に増強するのみのタンパク質の過剰発現を有していない。S T I M 1 は、E R 等の細胞膜及び細胞内膜の両方に配されている (Manji et al., Biochim Biophys Acta. 2000 Aug 31; 1481 (1): 147-55, 2000)。タンパク質配列によると、タンパク質配列は一旦膜に架かり、その NH_2 の終端部は E R の管腔又は細胞外空間に向かって配向されている。 NH_2 の終端部は E F ハンドドメインを有し、E R 内で Ca^{2+}

40

50

センサとして機能する。タンパク質はまた、タンパク質間相互作用ドメイン、特にコイルドコイルドメインを細胞膜に有し、またER（又は細胞外空間）内に無菌性モチーフ（SAM）を有し、両方とも予測される膜貫通ドメインの近傍にある。STIM1はオリゴマー形成され、これによりER及び細胞膜内のタンパク質は、その二つを架橋するよう相互作用することが可能となる（Roos, J. et al. J. Cell Biol. 169, 435 - 445（2005））。

【0144】

全反射照明蛍光（TIRF: total internal reflection fluorescence）及び共焦点顕微鏡法により、 Ca^{2+} ストアが満たされている場合にはSTIM1がER全体に分配されるが、ストア枯渇した細胞膜近傍の分離した斑点内に再分配されることが明らかになる。ER接合部へのSTIM1の再分配はゆっくりであるが（Liou, J. et al. Curr. Biol. 15, 1235 - 1241（2005）；Zhang, S. L. et al. Nature 437, 902 - 905（2005））、CRACチャネルの開放を数秒差で先行するので（Wu et al., J. Cell Biol. 174, 803 - 813（2006））、したがってCRACチャネルの活性化における不可欠な工程として十分早い。

【0145】

ストア枯渇はCRACチャネルを介してストア作動性カルシウム流入を制御できる細胞膜にSTIM1を挿入することが提案されている（Zhang, S. L. et al. Nature 437, 902 - 905（2005）；Spassova, M. A. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 103, 4040 - 4045（2006））。

【0146】

SOC Eに対する Ca^{2+} センサとしてのSTIM1の決定的証拠は以下の通りである。すなわち、EFハンド構造モチーフの予測される Ca^{2+} 結合残基の変異は Ca^{2+} へのその親和性を減少させることが期待されており、故にストア枯渇状態を模倣するが、ストアが満たされている場合でも、STIM1を斑点内へ自発的に再分配すると共に、SOCを介した構成的 Ca^{2+} 流入を引き起こすことが決定的証拠となる（Spassova, M. A. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 103, 4040 - 4045（2006）；Liou, J. et al. Curr. Biol. 15, 1235 - 1241（2005））。

【0147】

<Oraiタンパク質>

Orai1（CRACM1としても知られる）は、広範囲に発現した、33kDaの細胞膜タンパク質で、4つの膜貫通ドメインを有し、他のイオンチャネルへの重要な配列相同性が不足しているものである（Vig, M. et al. Science 312, 1220 - 1223（2006）；Zhang, S. L. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 103, 9357 - 9362（2006））。

【0148】

重症複合免疫不全（SCID）症のヒトの患者のT細胞の研究において、T細胞受容体連結又はストア枯渇は Ca^{2+} 流入の活性化ができないことは、Orai1における単一の変異に起因することが示された（Feske, S. et al. Nature 441, 179 - 185（2006））。

【0149】

その他の哺乳類のOrai相同体は、例えばOrai2及びOrai3が存在するが、それらの機能ははっきりと決定されていない。Orai2及びOrai3は、HEK細胞内でSTIM1が過剰発現した場合にSOCチャネル活性を示すことが可能である（Mercer, J. C. et al. J. Biol. Chem. 281, 24979 - 24990（2006））。

【0150】

Orai1がCRACチャネルのポアに貢献するという証拠は、Orai1変異原性試験によって得られる。 Ca^{2+} イオンに対するCRACチャネルの選択性は、Glu106又はGlu190のいずれかにおける変異により示される。この変異は、 Ca^{2+} 結合能力を弱めて一価カチオンの透過性を遮断する（電位開口型カルシウムチャネルに対して説明されたメカニズムと同様である）（Yeromin, A. V. et al. Nature 443, 226 - 229

10

20

30

40

50

(2006) ; Vig, M. et al. Curr. Biol. 16, 2073 - 2079 (2006) ; Prakriya, M. et al. Nature 443, 230 - 233 (2006))。

【 0 1 5 1 】

I - IILループ (Asp 110 及び Asp 112) 内の一对のアスパラギン酸上の電荷を中和することにより、 Gd^{3+} による遮断及び細胞外 Ca^{2+} による外向き電流の遮断が減少する。これはこれら負に帯電した部位が、ポアの口部付近の多価カチオンの蓄積を促進することを示唆している。

【 0 1 5 2 】

Orai 1 の過剰発現を介して観察される電流は I_{CRAc} に非常に似ており、また Orai 1 は多量体を形成可能である (Yeromin, A. V. et al., Nature 443, 226 - 229 (2006) ; Vig, M. et al., Curr. Biol. 16, 2073 - 2079 (2006) ; Prakriya, M. et al., Nature 443, 230 - 233 (2006))。未変性の CRAc チャンネルは Orai 1 の多量体のみ、或いは密接に関連するサブユニット Orai 2 及び / 又は Orai 3 との組み合わせのいずれかである傾向にある。

【 0 1 5 3 】

< 機能性ストア作動性カルシウムチャンネル >

SOC チャンネルの特徴付けは、SOC チャンネルの一種である CRAc チャンネルによりほとんどなされる。CRAc チャンネル活性は ER 管腔から Ca^{2+} が失われることによって誘発される。 Ca^{2+} は、STIM 1 及び Orai 1 の作用を介して細胞膜内の CRAc チャンネルの開口部に結合する。 Ca^{2+} の枯渇は STIM 1 によって検知され、細胞膜に隣接する接合部 ER に Ca^{2+} を蓄積させる。開口 CRAc チャンネルを位置づける TIRF に基づく Ca^{2+} イメージングの研究において、 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇は STIM 1 の点を共局在化するために見られ、これは CRAc チャンネルがこれらの部位に非常に接近している状態においてのみ開放するということを直接示している (Luik et al., J. Cell Biol. 174, 815 - 825 (2006))。

【 0 1 5 4 】

STIM 1 及び Orai 1 両方を同時発現する細胞において、ストア枯渇は Orai 1 を単独で分散型の分布から移動させ、STIM 1 と正反対の細胞膜内に蓄積させ、これにより、STIM 1 はチャンネルを活性化させることが可能になる (Luik et al., J. Cell Biol. 174, 815 - 825 (2006) ; Xu, P. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 350, 969 - 976 (2006))。したがって、CRAc チャンネルは ER 内の STIM 1 の並置されたクラスター及び細胞膜内の Orai 1 によって形成され、サイトゾルの狭い隙間で分離される。接合部の隙間 (約 10 - 25 nm) はタンパク質間相互作用を可能とするのに十分な小ささである。このことは過剰発現した STIM 1 及び Orai 1 が免疫共沈降されることが可能であるという事実によって支持される (Yeromin, A. V. et al. Nature 443, 226 - 229 (2006) ; Vig, M. et al. Curr. Biol. 16, 2073 - 2079 (2006))。

【 0 1 5 5 】

したがって、STIM 1 及び Orai 1 は直接又は多タンパク質複合体の一因のいずれかとして相互に作用する。このことに対する支持は、STIM 1 単独によるその細胞質部分の発現が、ある研究において CRAc チャンネルを活性化するのに十分であった場合に見られる (Huang, G. N. et al. Nature Cell Biol. 8, 1003 - 1010 (2006))。そして ER M / コイルドコイル及びその他の C 末端ドメインを除去する効果により、STIM 1 のクラスター化及び SOC チャンネル活性化における役割が提案される (Baba, Y. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA 103, 16704 - 16709 (2006))。STIM 1 の管腔側において、単離された EF - SAM 領域は、インビトロ内で Ca^{2+} が除去されると、二量体及び高次多量体を形成する。これにより、STIM 1 のオリゴマー形成はストア作動性カルシウム活性化における初期の段階であることが示される (Stathopoulos et al., J. Biol. Chem. 281, 35855 - 35862 (2006))。

【 0 1 5 6 】

本明細書に説明される化学式 (I)、(II)、(IIA) 及び (IIB) の化合物は

10

20

30

40

50

細胞内カルシウムの調節、例えばS O C E及び/又はI_{C R A C}の抑制又は減少を行う。化学式(I)、(II)、(IIA)及び(II B)の化合物による調節は様々な作用の結果生じたものである。この様々な作用とは例えば、タンパク質への結合、タンパク質との相互作用、又は相互作用の調節、活性、レベル、或いは細胞内カルシウム(例: S T I Mタンパク質及び/又はO r a iタンパク質)の調節に関連する任意の物理的、構造的、又はその他の特性等であるが、これらに限定されない。

【0157】

例えば、細胞内カルシウムの調節に関連するタンパク質と検査薬との結合又は相互作用を査定する方法は、N M R、質量分析、蛍光分光法、シンチレーション近接アッセイ、表面プラズモン共鳴アッセイ及びその他を含む。相互作用、活性、レベル又は任意の物理的、構造的、又は細胞内カルシウムの調節に関連するその他のタンパク質の性質を査定する方法の例は、タンパク質の相互作用への影響を評価する蛍光共鳴エネルギー転移アッセイ、タンパク質の相互作用及びタンパク質の物理的及び構造的な特性への影響を評価するN M R、X線結晶解析、及び円二色性、並びにタンパク質の特定の活性を評価するのに適した活性アッセイを含むが、これらに限定されない。

【0158】

<細胞内カルシウムへの影響の監視又は査定>

本明細書で説明される、或いは当業者に周知である任意のスクリーニング/同定方法で化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物の影響を監視又は査定することにおいて、細胞内(細胞質及び細胞内オルガネラ又は区画を含む)カルシウム、及び/又は細胞、オルガネラ、カルシウムストア又はその一部(例: 膜)への/内部での/からのイオンの移動が直接又は非直接的に査定又は測定可能である。カルシウムレベル及びイオン移動又は流入を評価するための様々な方法が本明細書において説明される、及び/又は当業者に周知である。使用される特定の方法及び用いられる状態は、細胞内カルシウムの特定の特徴が監視又は査定されているかどうかに依存する。例えば、本明細書で説明される通り、試薬及び状態は、ストア作動性カルシウム流入、静止している細胞質カルシウムのレベル、カルシウムバッファリング及びカルシウムレベルを具体的に評価するのに周知であると共に使用可能であって、細胞内オルガネラ及びカルシウムストアによって取り込まれる、或いは細胞内オルガネラ及びカルシウムストアから放出される。化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物の細胞内カルシウムへの影響は、例えば細胞、細胞内オルガネラ又はカルシウムの保存区画、膜(例えば剥離した膜パッチ又は脂質二十層を含む)又は無細胞アッセイ系(例: アウトサイドアウトの膜小胞)を使用して監視又は査定可能である。一般に、細胞内カルシウムのいくつかの特徴は検査薬の存在下で監視又は査定されると共に、例えば検査薬がない場合で細胞内カルシウムを制御することと比較される。

【0159】

<細胞内カルシウムを調節する方法>

細胞内カルシウムの調節は、細胞内カルシウムにおける任意の変更又は調整であることができる。この変更又は調整とは、細胞質及び/又は細胞内カルシウム貯蔵オルガネラ、例えば小胞体におけるカルシウム濃度又はレベルの変更、細胞又は細胞内カルシウム貯蔵又はオルガネラへの、細胞又は細胞内カルシウム貯蔵又はオルガネラ外での、及び細胞又は細胞内カルシウム貯蔵又はオルガネラ内部におけるカルシウムの移動の変更、細胞内のカルシウムの位置の変更、及び細胞への、細胞外での、及び細胞内部におけるカルシウム流入の動態又はその他の特性の変更が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、細胞内カルシウムの調節は、細胞内カルシウムストア又はオルガネラ内のストア作動性カルシウム流入、細胞質カルシウムバッファリング、カルシウム濃度、又は細胞内カルシウムストア又はオルガネラへの/からの/内部でのカルシウム移動、及び/又は基底又は静止した細胞質カルシウム濃度を例えば減少又は抑制することを含むことが可能である。いくつかの実施形態において、細胞内カルシウムの変更は、受容体介在イオン(例: カルシウム)の移動、セカンドメッセンジャー作動性イオン(例: カルシウム)の

移動、カルシウムの細胞への流入又は細胞外への流出、及び／又は細胞内区画（例：エンドソーム及びリソソーム）へのイオン（例：カルシウム）の取り込み或いは細胞内区画からのイオンの放出における変更又は調整を含むことが可能である。

【0160】

ある実施形態において、本明細書で説明される化合物は細胞内カルシウム、例えばSOCチャネル活性の調節（例：減少又は抑制）を調節する。この調節は、例えばCRACチャネル活性（例： I_{CRAC} の抑止、SOCEの抑制）であって、免疫系細胞（例：リンパ細胞、白血球細胞、T細胞、B細胞）、繊維芽細胞（又は繊維芽細胞に由来する細胞）、又は上皮、真皮、又は皮膚細胞（例：ケラチノサイト）で行われる。細胞内カルシウム（例：STIMタンパク質及び／又はOraiタンパク質）の調節に作用する1又はそれ以上のタンパク質の調節の工程は、例えば、タンパク質のレベル、発現、活性、機能及び／又は分子相互作用の減少を含むことが可能である。つまり、細胞がカルシウム濃度の増加や細胞内カルシウム調節、例えばストア作動性カルシウム流入の特徴を制御しにくいことを示した場合、調節は例えばSTIMタンパク質及び／又はOraiタンパク質といったタンパク質のレベル、発現、活性又は機能、或いは分子相互作用の減少に作用する。

【0161】

<治療方法>

本明細書に示されるのは、ストア作動性カルシウム（SOC）チャネル活性を調節する方法であって、該方法は前記ストア作動性カルシウム（SOC）チャネル複合体又はその一部を、化学式（I）（化61）の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグと接触させることを含み、

R^1 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル又はベンジルであって、
 R^2 はアリール、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、又は $-CH_2CH_2-$ フェニルであって、ここで R^2 はF、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^8$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-CON(R^9)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S(=O)_2R^8$ から独立して選択される1又は2の置換基と任意に置換され、

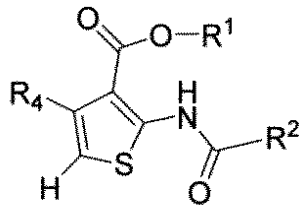
R^4 はアリールであって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^9$ 、 $N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^9)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S(=O)_2R^8$ から独立して選択される1又は2の置換基と任意に置換され、

各 R^8 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、

各 R^9 はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択される。

【0162】

【化 6 1】



化学式 (I)

【0163】

ある実施形態において、ストア作動性カルシウム (SOC) チャネル活性を調節する方法が示され、該方法は前記ストア作動性カルシウム (SOC) チャネル複合体又はその一部を、化学式 (I) の化合物と接触させることを含み、ここでこの接触はインビトロで起こる。

10

【0164】

他の実施形態において、ストア作動性カルシウム (SOC) チャネル活性を調節する方法が示され、該方法は前記ストア作動性カルシウム (SOC) チャネル複合体又はその一部を、化学式 (I) の化合物と接触させることを含み、ここでこの接触はインビボで起こる。

【0165】

さらに他の実施形態において、ストア作動性カルシウム (SOC) チャネル活性を調節する方法が示され、該方法はストア作動性カルシウム (SOC) チャネル複合体又はその一部を、化学式 (I) の化合物と接触させることを含み、化学式 (I) の化合物は、ストア作動性カルシウムチャネル複合体の少なくとも一部の活性、相互作用、又はレベルを調節し、或いはストア作動性カルシウムチャネル複合体の少なくとも一部と結合又は相互に作用し、ストア作動性カルシウムチャネル複合体はタンパク質の間質相互作用分子 (STIM) ファミリから選択される。

20

【0166】

さらなる実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネル活性を調節する方法が示され、該方法はストア作動性カルシウム (SOC) チャネル複合体又はその一部を、化学式 (I) の化合物と接触させることを含み、化学式 (I) の化合物は、STIM1 又は STIM2 の少なくとも一部の活性、相互作用、又はレベルを調節し、或いは STIM1 又は STIM2 の少なくとも一部と結合又は相互に作用する。

30

【0167】

他の実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネル活性を調節する方法が示され、該方法はストア作動性カルシウム (SOC) チャネル複合体又はその一部を、化学式 (I) の化合物と接触させることを含み、化学式 (I) の化合物を用いてストア作動性カルシウムチャネル活性を調節することにより、ストア作動性カルシウム流入 (SOCE) が抑制される。

【0168】

さらに他の実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネル活性を調節する方法が示され、該方法はストア作動性カルシウム (SOC) チャネル複合体又はその一部を、化学式 (I) の化合物と接触させることを含み、ストア作動性カルシウムチャネル複合体はカルシウム放出依存性カルシウム (CRAC) チャネル複合体である。

40

【0169】

さらなる実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネル活性を調節する方法が示され、該方法はストア作動性カルシウム (SOC) チャネル複合体又はその一部を、化学式 (I) の化合物と接触させることを含み、化学式 (I) の化合物を用いてカルシウム放出依存性カルシウム (CRAC) 活性を調節することにより、活性化された CRAC チャネルと直接関連する電気生理の電流 (I_{CRAC}) が抑制される。

【0170】

50

またさらなる実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネル活性を調節する方法が示され、該方法はストア作動性カルシウム（SOC）チャネル複合体又はその一部を、化学式（I）の化合物と接触させることを含み、ここで R_1 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0171】

ある実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネル活性を調節する方法が示され、該方法はストア作動性カルシウム（SOC）チャネル複合体又はその一部を、化学式（I）の化合物と接触させることを含み、ここで R^4 はフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2-ブromoフェニル、3-ブromoフェニル、4-ブromoフェニル、2-ヨ-ドフェニル、3-ヨ-ドフェニル、4-ヨ-ドフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、及び4-トリフルオロメチルフェニルから選択される。

10

【0172】

ある実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネル活性を調節する方法が示され、該方法はストア作動性カルシウム（SOC）チャネル複合体又はその一部を、化学式（I）の化合物と接触させることを含み、ここで R^2 はフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2-ブromoフェニル、3-ブromoフェニル、4-ブromoフェニル、2-ヨ-ドフェニル、3-ヨ-ドフェニル、4-ヨ-ドフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、及びベンゾチエン-2-イルから選択される。

20

【0173】

また他の実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネル活性を調節する方法が示され、該方法はストア作動性カルシウム（SOC）チャネル複合体又はその一部を、化学式（I）の化合物と接触させることを含み、ここで R^1 は水素、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソ-プロピルである。

30

【0174】

さらなる実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネル活性を調節する方法が示され、該方法はストア作動性カルシウム（SOC）チャネル複合体又はその一部を、化学式（I）の化合物と接触させることを含み、ここで R^2 はフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブromoフェニル、4-ヨ-ドフェニル、3-メチルフェニル、3-メチルフェニル、及びベンゾチエン-2-イルから選択される。

【0175】

さらなる実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネル活性を調節する方法が示され、該方法はストア作動性カルシウム（SOC）チャネル複合体又はその一部を、化学式（I）の化合物と接触させることを含み、ここで R^4 はフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2-ブromoフェニル、4-ブromoフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル及び4-トリフルオロメチルフェニルから選択される。

40

【0176】

また、本明細書に示されるのは、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャネル（CRAC）活性を調節する方法であって、該方法は化学式（I）（化62）の化合

50

物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、

R^1 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル又はベンジルであって、

R^2 はアリール、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、又は $-CH_2CH_2-$ フェニルであって、ここで R^2 は F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^8$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-CON(R^9)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S(=O)_2R^8$ から独立して選択される 1 又は 2 の置換基と任意に置換され、

10

R^4 はアリールであって、該アリールは F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^9$ 、 $N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^9)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S(=O)_2R^8$ から選択される 1 又は 2 の置換基と任意に置換され、

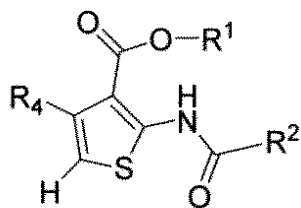
20

各 R^8 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、

各 R^9 は H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択される。

【0177】

【化62】



化学式 (I)

30

【0178】

ある実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャネル (CRAC) 活性を調節する方法が示され、該方法は化学式 (I) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、化学式 (I) の化合物は、カルシウム放出依存性 (CRAC) チャネル複合体の少なくとも一部の活性、相互作用、又はレベルを調節し、或いはカルシウム放出依存性 (CRAC) チャネル複合体の少なくとも一部と結合又は相互に作用し、カルシウム放出依存性 (CRAC) チャネル複合体はタンパク質の間質相互作用分子 (STIM) ファミリーから選択される。

40

【0179】

他の実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャネル (CRAC) 活性を調節する方法が示され、該方法は化学式 (I) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、化学式 (I) の化合物は、STIM1 又は STIM2 の活性、相互作用、又はレベルを調節し、或いは STIM1 又は STIM2 と結合又は相互に作用する。

50

【0180】

さらに他の実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャネル（C R A C）活性を調節する方法が示され、該方法は化学式（I）の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、化学式（I）の化合物を用いてカルシウム放出依存性（C R A C）チャネル活性を調節することにより、ストア作動性カルシウム流入（S O C E）が抑制される。

【0181】

さらなる実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャネル（C R A C）活性を調節する方法が示され、該方法は化学式（I）の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、化学式（I）の化合物を用いてカルシウム放出依存性カルシウム（C R A C）チャネル活性を調節することにより、活性化されたC R A Cチャネルと直接関連する電気生理の電流（ $I_{C R A C}$ ）が抑制される。

10

【0182】

またさらなる実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャネル（C R A C）活性を調節する方法が示され、該方法は化学式（I）の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、化学式（I）の化合物は、 $10\ \mu\text{M}$ 以下の $I C_{50}$ でS O C Eを抑制する。

20

【0183】

他の実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャネル（C R A C）活性を調節する方法が示され、該方法は化学式（I）の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、化学式（I）の化合物は、活性化されたC R A Cチャネルと直接関連する電気生理の電流（ $I_{C R A C}$ ）を $10\ \mu\text{M}$ 以下の濃度で抑制する。

【0184】

また他の実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャネル（C R A C）活性を調節する方法が示され、該方法は化学式（I）の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、ここで R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CF₃、-OH、-OR⁸、-OCF₃、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル及びC₁-C₆ハロアルキルから選択される1又は2の置換基と任意に置換される。

30

【0185】

さらなる実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャネル（C R A C）活性を調節する方法が示され、該方法は化学式（I）の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、ここで R^1 は水素又はC₁-C₆アルキルである。

【0186】

ある実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャネル（C R A C）活性を調節する方法が示され、該方法は化学式（I）の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、ここで R^2 はフェニル又はベンゾチエニルであって、 R^2 はF、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OR⁸、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル及びC₁-C₆ハロアルキルから独立して選択される1又は2の置換基と任意に置換される。

40

【0187】

またさらなる実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャネル（C R A C）活性を調節する方法が示され、該方法は化学式（I）の化合物、或いは

50

その薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、ここでR¹は水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、n-ペンチル又はヘキシルである。

【0188】

ある実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル(CRAC)活性を調節する方法が示され、該方法は化学式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、ここでR¹はH、メチル又はエチルである。

【0189】

他の実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル(CRAC)活性を調節する方法が示され、該方法は化学式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、ここでR⁴はフェニルであって、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-OCF₃、メチル及びエチルから選択される1又は2の置換基で任意に置換される。

【0190】

また他の実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル(CRAC)活性を調節する方法が示され、該方法は化学式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、ここでR²はフェニル又はベンゾチエニルであって、R²はF、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OMe、メチル及びエチルから独立して選択される1又は2の置換基で任意に置換される。

【0191】

さらなる実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル(CRAC)活性を調節する方法が示され、該方法は化学式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、ここでR⁴はフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、及び4-トリフルオロメチルフェニルから選択される。

【0192】

他の実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル(CRAC)活性を調節する方法が示され、該方法は化学式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、ここでR²はフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、及びベンゾチエン-2-イルから選択される。

【0193】

また他の実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャンネル

10

20

30

40

50

(C R A C) 活性を調節する方法が示され、該方法は化学式 (I) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、ここで R^2 はフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - ヨ - ドフェニル、3 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、及びベンゾチエン - 2 - イルから選択される。

【0194】

さらなる実施形態において、哺乳類におけるカルシウム放出依存性カルシウムチャネル (C R A C) 活性を調節する方法が示され、該方法は化学式 (I) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、ここで R^4 はフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2 - ブロモフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - メチルフェニル、3, 4 - ジメチルフェニル、及び4 - トリフルオロメチルフェニルから選択される。

【0195】

ある態様に示されるのは、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法であって、該方法は、化学式 (I) (化63) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、

R^1 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル又はベンジルであって、
 R^2 はアリ - ル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、又は $-CH_2CH_2-$ フェニルであって、ここで R^2 は F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^8$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-CON(R^9)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S(=O)_2R^8$ から独立して選択される 1 又は 2 の置換基と任意に置換され、

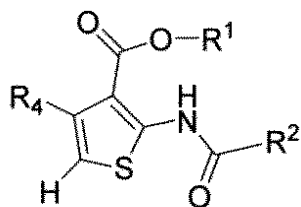
R^4 はアリ - ルであって、該アリールは F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^9$ 、 $N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^9)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S(=O)_2R^8$ から選択される 1 又は 2 の置換基と任意に置換され、

各 R^8 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、

各 R^9 は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択される。

【0196】

【化 6 3】



化学式 (I)

【 0 1 9 7 】

ある実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式 (I) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、化学式 (I) の化合物は哺乳類の S T I M 1 タンパク質又は哺乳類の S T I M 2 タンパク質の活性、相互作用を調節し、或いは哺乳類の S T I M 1 タンパク質又は哺乳類の S T I M 2 タンパク質と結合又は相互に作用する。

10

【 0 1 9 8 】

他の実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式 (I) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここで哺乳類における疾患、障害又は状態は、炎症、糸球体腎炎、ブドウ膜炎、肝臓疾患又は障害、腎臓疾患又は障害、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ性関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、血管炎、皮膚炎、変形性関節症、炎症性筋疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、骨粗しょう症、湿疹、臓器移植拒否反応、同種移植又は異物移植移植片拒否反応、移植片対宿主疾患、紅斑性狼瘡、I型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、嚢胞性線維症、慢性再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎、肝炎及びアトピー性皮膚炎、ぜんそく、多発性硬化症、シェーグレン症候群、及び自己免疫疾患及び障害を含む疾患/障害から選択される。

20

【 0 1 9 9 】

また他の実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式 (I) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここで疾患、障害又は状態はリウマチ性関節炎である。

30

【 0 2 0 0 】

さらなる実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式 (I) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここで疾患、障害又は状態は乾癬である。

40

【 0 2 0 1 】

ある実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式 (I) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここで疾患、障害又は状態は炎症性腸疾患である。

【 0 2 0 2 】

さらなる実施形態において、炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎である。

【 0 2 0 3 】

50

さらなる実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式（Ⅰ）の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここで疾患、障害又は状態は臓器移植拒否反応である。

【 0 2 0 4 】

さらなる実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式（Ⅰ）の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここで疾患、障害又は状態は多発性硬化症である。

10

【 0 2 0 5 】

またさらなる実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式（Ⅰ）の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、哺乳類への第2の治療薬の投与がさらに含まれる。

【 0 2 0 6 】

他の実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式（Ⅰ）の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここで第2の治療薬は免疫抑制剤、グルココルチコイド、非ステロイド性抗炎症薬、COX-2選択的インヒビター、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、アウロフィン（aurofin）、スルファサラジン、水酸基クロロキニーネ、ミノサイクリン、抗TNF-薬、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン-、インターフェロン-、インターロイキン-2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、ベータ作用薬、テオフィリン、及び抗コリン作用薬から選択される。

20

【 0 2 0 7 】

また他の実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式（Ⅰ）の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここで第2の治療薬はタクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノール酸、又はFTY720、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルオロビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン（nabutone）、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、CS-502、JTE-522、L-745、337及びNS398、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、アウロフィン（aurofin）、スルファサラジン、水酸基クロロキニーネ、ミノサイクリン、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン-、インターフェロン-、インターロイキン-2、アレルギーワクチン、抗ヒスタミ

30

40

50

ン薬、抗ロイコトリエン薬、ベータ作用薬、テオフィリン、及び抗コリン作用薬から選択される。

【0208】

さらなる実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここでR¹は水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、n-ペンチル又はヘキシルである。

【0209】

他の実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここでR¹はH、メチル又はエチルである。

【0210】

ある実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここでR⁴はフェニルであって、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-OCF₃、メチル、及びエチルから選択される1又は2の置換基と任意に置換される。

【0211】

またさらなる実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここでR²はフェニル又はベンゾチエニルであって、R²はF、Cl、Br、I、-CN、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OMe、メチル、及びエチルから独立して選択される1又は2の置換基と任意に置換される。

【0212】

ある実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを前記哺乳類に投与することを含み、ここでR⁴はフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨ-ドフェニル、3-ヨ-ドフェニル、4-ヨ-ドフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、及び4-トリフルオロメチルフェニルから選択される。

【0213】

ある実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここでR²はフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,3-ジクロ

10

20

30

40

50

ロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2 - ブロモフェニル、3 - ブロモフェニル、4 - ブロモフェニル、2 - ヨ - ドフェニル、3 - ヨ - ドフェニル、4 - ヨ - ドフェニル、2 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、4 - メチルフェニル、2, 4 - ジメチルフェニル、2, 3 - ジメチルフェニル、3, 4 - ジメチルフェニル、3, 5 - ジメチルフェニル、及びベンゾチエン - 2 - イルから選択される。

【0214】

他の実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式 (I) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここで R^2 はフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - ヨ - ドフェニル、3 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、及びベンゾチエン - 2 - イルから選択される。

10

【0215】

他の実施形態において、ストア作動性カルシウムチャネルの抑制から恩恵を受ける哺乳類における疾患、障害又は状態を治療する方法が示され、該方法は、化学式 (I) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを哺乳類に投与することを含み、ここで R^4 はフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2 - ブロモフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - メチルフェニル、3, 4 - ジメチルフェニル、及び4 - トリフルオロメチルフェニルから選択される。

20

【0216】

また、本明細書で示されるのは、哺乳類における活性化T細胞核内因子 (NFAT) のストア作動性カルシウム流入 (SOCE) 活性を抑制する方法であって、該方法は化学式 (I) (化64) の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、

R^1 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル又はベンジルであって、

R^2 はアリ - ル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、又は $-CH_2CH_2-$ フェニルであって、ここで R^2 は F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^8$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-CON(R^9)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S(=O)_2R^8$ から独立して選択される1又は2の置換基と任意に置換され、

30

R^4 はアリ - ルであって、該アリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^9$ 、 $N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^9)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S(=O)_2R^8$ から選択される1又は2の置換基と任意に置換され、

40

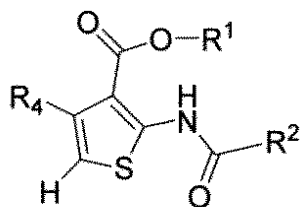
各 R^8 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、

各 R^9 は H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択される。

50

【 0 2 1 7 】

【 化 6 4 】



化学式 (I)

【 0 2 1 8 】

10

ある実施形態において、哺乳類における活性化T細胞核内因子(NFAT)のストア作動性カルシウム流入(SOCE)活性を抑制する方法が示され、該方法は化学式(I)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、化学式(I)の化合物は哺乳類のSTIM1タンパク質又は哺乳類のSTIM2タンパク質の相互作用又はレベルを調節し、或いは哺乳類のSTIM1タンパク質又は哺乳類のSTIM2タンパク質と結合又は相互に作用する。

【 0 2 1 9 】

他の態様において、哺乳類におけるNFATのストア作動性カルシウム流入活性を抑制することによりサイトカイン発現を減少させる方法が示され、該方法は化学式(I)(化65)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグを投与することを含み、

20

R¹は水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル又はベンジルであって、

R²はアリール、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、又は-CH₂CH₂-フェニルであって、ここでR²はF、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-OH、-CF₃、-OCF₃、-OR⁸、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₁-C₆ハロアルキル、テトラゾリル、C₂-C₆ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)₂R⁸、-S(=O)₂N(R⁹)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NHS(=O)₂R⁸、-S(=O)₂NHC(=O)R⁸、-N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(=O)R⁸、-CO₂R⁹、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁸、-CON(R⁹)₂、-SR⁸、-S(=O)R⁸、及び-S(=O)₂R⁸から独立して選択される1又は2の置換基と任意に置換され、

30

R⁴はアリールであって、該アリールは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CF₃、-OH、-OR⁸、-OCF₃、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₁-C₆ハロアルキル、テトラゾリル、C₂-C₆ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)₂R⁸、S(=O)₂N(R⁹)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NHS(=O)₂R⁸、-S(=O)₂NHC(=O)R⁹、N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(=O)R⁸、-CO₂R⁹、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁹)₂、-SR⁸、-S(=O)R⁸、及び-S(=O)₂R⁸から選択される1又は2の置換基と任意に置換され、

40

各R⁸はC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、

各R⁹はH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択される。

【 0 2 2 0 】

O=C(O[R1])c1c(NC(=O)[R2])sc(C)cc1[R4]

【 0 2 2 1 】

10

20

30

40

50

細胞内カルシウムの調節から恩恵を受ける疾患又は障害は、免疫系関連の疾患（例：自

己免疫疾患)、炎症に関連する疾患又は障害(例:ぜんそく、慢性閉塞性肺疾患、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、神経炎症疾患、多発性硬化症、及び免疫系の障害)、癌、又はその他の増殖性疾患、腎臓病及び肝臓病を含むが、これらに限定されない。ある態様において、本明細書で説明される化合物は免疫抑制剤として用いられ、移植移植片拒絶反応、同種又は異物移植拒絶反応(臓器、骨髄、幹細胞、その他細胞及び組織)、移植片対宿主疾患を予防する。移植移植片拒絶反応は、組織又は臓器移植の結果生じる。移植片対宿主疾患は、骨髄又は幹細胞移植の結果生じる。

【0226】

本明細書で説明される化合物は、ストア作動性カルシウムチャネル複合体の少なくとも一部のタンパク質の活性、相互作用、又はレベルを調節し、或いはストア作動性カルシウムチャネル複合体の少なくとも一部のタンパク質と結合又は相互に作用する。ある実施形態において、本明細書で説明される化合物は、カルシウム放出依存性カルシウムチャネル複合体の少なくとも一部のタンパク質の活性、相互作用、又はレベルを調節し、或いはカルシウム放出依存性カルシウムチャネル複合体の少なくとも一部のタンパク質と結合又は相互に作用する。ある態様において、本明細書で説明される化合物は、機能的ストア作動性カルシウムチャネル複合体のレベルを減少させる。ある態様において、本明細書で説明される化合物は、活性化ストア作動性カルシウムチャネル複合体のレベルを減少させる。ある態様において、ストア作動性カルシウムチャネル複合体は、カルシウム放出依存性カルシウムチャネル複合体である。

【0227】

本明細書で説明される疾患又は障害を治療するための化合物は、疾患又は障害を有する患者に投与された場合、疾患又は障害の症状又は徴候を効果的に減少、回復、又は除去する。本明細書で説明される化合物はまた、まだ疾患又は障害の症状が明らかになっていない、疾患又は障害

になりやすい患者へも投与可能であり、症状の進行を防ぐ又は遅らせる。薬剤はこのような効果を単体で又はその他の薬剤と組み合わせて有することができ、或いは他の薬剤の治療効果を増強させるために機能することができる。

【0228】

本明細書で説明される化合物、その薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるプロドラッグ、又は薬学的に許容される溶媒和化合物は細胞内カルシウムを調節し、そして細胞内カルシウムの調節により利益がもたらされる患者の治療に用いることができる。

【0229】

化学式(I)(化66)の化合物、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグであって、

R^1 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル又はベンジルであって、

R^2 はアリール、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、又は $-CH_2CH_2-$ フェニルであって、ここで R^2 は F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^8$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-CON(R^9)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S(=O)_2R^8$ から独立して選択される1又は2の置換基と任意に置換され、

R^4 はアリールであって、該アリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^9$ 、 $N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、-

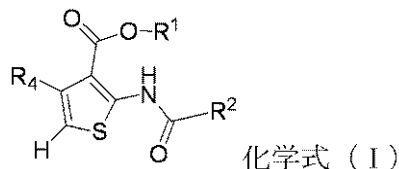
CO_2R^9 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^8$ 、及び $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^8$ から選択される1又は2の置換基と任意に置換され、

各 R^8 は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、

各 R^9 はH、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択される。

【0230】

【化66】



10

【0231】

任意の及び全ての実施形態に関し、置換基はリストに挙げられた選択肢のサブセットから選択可能である。例えば、いくつかの実施形態において、 R^1 は水素又は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R^1 はH、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソ-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル又はヘキシルである。さらに他の実施形態において、 R^1 はH、メチル、又はエチルである。いくつかの実施形態において、 R^1 はHである。ある実施形態において、チオフェン核のカルボキシル部分はカルボン酸バイオイソスターと置換される。

20

【0232】

いくつかの実施形態において、 R^2 はフェニル、ナフチル、又はベンゾチエニルであって、 R^2 はF、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ヘテロアルキル及び $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキルから独立して選択される1又は2の置換基と任意に置換される。

【0233】

いくつかの実施形態において、 R^2 はF、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ から選択される1又は2の置換基と任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^2 は水素、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OEt}$ 、 $-\text{OiPr}$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、フェニル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{Me}$ 、及び $-\text{CO}_2\text{Et}$ から選択される1又は2の置換基と任意に置換される。他の実施形態において、 R^2 は $-\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_3$ 、 $-\text{プロピル}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、メチル、エチル、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、又は $-\text{OCH}_3$ から選択される1又は2の置換基と任意に置換される。

30

【0234】

いくつかの実施形態において、 R^2 はフェニル又はベンゾチエニルであって、 R^2 はF、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ヘテロアルキル及び $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキルから独立して選択される1又は2の置換基と任意に置換される。他の実施形態において、 R^2 はフェニル又はベンゾチエニルであって、 R^2 はF、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OMe}$ 、メチル、エチル、イソプロピル、及び t -ブチルから独立して選択される1又は2の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態において、 R^2 はフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2

40

50

- ブロモフェニル、3 - ブロモフェニル、4 - ブロモフェニル、2 - ヨードフェニル、3 - ヨードフェニル、4 - ヨードフェニル、2 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、4 - メチルフェニル、2, 4 - ジメチルフェニル、2, 3 - ジメチルフェニル、3, 4 - ジメチルフェニル、3, 5 - ジメチルフェニル、及びベンゾチエン - 2 - イルから選択される。他の実施形態において、 R^2 はフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - ヨードフェニル、3 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、及びベンゾチエン - 2 - イルから選択される。

【0235】

いくつかの実施形態において、 R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CF₃、-OH、-OR⁸、-OCF₃、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ フルオロアルキル、C₁-C₆ ヘテロアルキル及びC₁-C₆ ハロアルキルから選択される1又は2の置換基と任意に置換される。他の実施形態において、 R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-OCF₃、メチル、及びエチルから選択される1又は2の置換基と任意に置換される。また他の実施形態において、 R^4 はフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、2, 3 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2 - ブロモフェニル、3 - ブロモフェニル、4 - ブロモフェニル、2 - ヨードフェニル、3 - ヨードフェニル、4 - ヨードフェニル、2 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、4 - メチルフェニル、2, 4 - ジメチルフェニル、2, 3 - ジメチルフェニル、3, 4 - ジメチルフェニル、3, 5 - ジメチルフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、及び4 - トリフルオロメチルフェニルから選択される。さらに他の実施形態において、 R^4 はフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2, 4 - ジクロロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3, 5 - ジクロロフェニル、2 - ブロモフェニル、4 - ブロモフェニル、4 - メチルフェニル、3, 4 - ジメチルフェニル、及び4 - トリフルオロメチルフェニルから選択される。

【0236】

ある実施形態において示される化学式(I)の化合物では、 R^4 は4 - クロロフェニル、 R^1 は水素、及び R^2 はCH₂CH₂-フェニルである。他の実施形態において示される化学式(I)の化合物では、 R^4 は3, 4 - ジクロロフェニル、 R^1 は水素、及び R^2 はCH₂CH₂-フェニルである。さらなる実施形態において示される化学式(I)の化合物では、 R^4 は3, 5 - ジクロロフェニル、 R^1 は水素、及び R^2 はCH₂CH₂-フェニルである。

【0237】

本明細書において、様々な変形のために上記の群を任意で組み合わせることが考えられる。

【0238】

ある態様において、化学式(I)の化合物は、

2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル)チオフエン - 3 - カルボン酸、2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル)チオフエン - 3 - カルボン酸、2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)チオフエン - 3 - カルボン酸、2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (2 - ブロモフェニル)チオフエン - 3 - カルボン酸、2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (3, 4 - ジメチルフェニル)チオフエン - 3 - カルボン酸、2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (2 - クロロフェニル)チオフエン - 3 - カルボン酸、2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (フェニル)チオフエン - 3 - カルボン酸、2 - (4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - メチルフェニル)チオフエン - 3 - カルボン酸、2 - (3 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - ブロモフェニル)チオフ

50

ド) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、メチル 2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸塩、エチル 2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸塩、 2 - (4 - ヨ - ドベンズアミド) - 4 - (4 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (2 - フルオロベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチルベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - シアノベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - エチルベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (3 - フルオロフェニル) プロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - (3 - フルオロフェニル) プロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) プロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) プロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (3 - クロロフェニル) プロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、及び、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (4 - クロロフェニル) プロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグから選択される。

【 0 2 3 9 】

他の態様において、化学式 (I) の化合物は、

2 - (3 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (フェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - フルオロフェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - クロロフェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン

10

20

30

40

50

酸、2 - (2 - クロロ-4-フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル)チオフ
 ェン - 3 - カルボン酸、4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (2 - フルオロベンズアミド
)チオフエン - 3 - カルボン酸、4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - フルオロ-4
 - メトキシベンズアミド)チオフエン - 3 - カルボン酸、4 - (4 - クロロフェニル) -
 2 - (4 - メチルベンズアミド)チオフエン - 3 - カルボン酸、4 - (4 - ブロモフェニ
 ル) - 2 - (4 - シアノベンズアミド)チオフエン - 3 - カルボン酸、4 - (4 - クロロ
 フェニル) - 2 - (4 - エチルベンズアミド)チオフエン - 3 - カルボン酸、4 - (4 -
 クロロフェニル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド)チオフエン - 3 -
 カルボン酸、4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (3 - フルオロフェニル)プロパ
 ンアミド)チオフエン - 3 - カルボン酸、4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - (3
 - フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフエン - 3 - カルボン酸、4 - (4 - クロロ
 フェニル) - 2 - (3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)プロパンアミド)チオフエン -
 3 - カルボン酸、4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - (4 - フルオロフェニル)プ
 ロパンアミド)チオフエン - 3 - カルボン酸、4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3
 - (3, 4 - ジフルオロフェニル)プロパンアミド)チオフエン - 3 - カルボン酸、4 -
 (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)プロパンアミド)
 チオフエン - 3 - カルボン酸、4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - (3, 4 - ジフ
 ルオロフェニル)プロパンアミド)チオフエン - 3 - カルボン酸、4 - (4 - クロロフェ
 ニル) - 2 - (3 - (4 - フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフエン - 3 - カルボ
 ン酸、4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (3 - クロロフェニル)プロパンアミド
)チオフエン - 3 - カルボン酸、及び、4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (4 -
 クロロフェニル)プロパンアミド)チオフエン - 3 - カルボン酸、或いはその薬学的に許
 容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグから
 選択される。

10

20

【0240】

また他の態様において、化学式(1)の化合物は、

2 - (3 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - ブロモフェニル)チオフエン - 3 - カ
 ルボン酸、4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド)チオフ
 ン - 3 - カルボン酸、4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (3 - フルオロフェニル
)プロパンアミド)チオフエン - 3 - カルボン酸、4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3
 - (3 - クロロフェニル)プロパンアミド)チオフエン - 3 - カルボン酸、2 - (4 -
 ブロモベンズアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル)チオフエン - 3 - カルボン酸、2 -
 (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル)チオフエン - 3 - カルボン酸
 、2 - (ベンゾチエン-2-イルアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル)チオフエン - 3 -
 カルボン酸、及び、2 - (4 - ヨードベンズアミド) - 4 - (4 - ブロモフェニル)チオ
 フェン - 3 - カルボン酸、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和
 化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグから選択される。

30

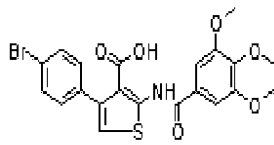
【0241】

他の態様において、化学式(1)の化合物は以下の化式67乃至化式118、或いはそ
 の薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプ
 ロドラッグから選択される。

40

【0242】

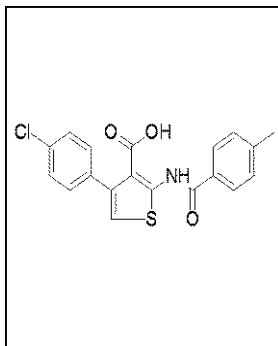
【化 6 7】



10

【 0 2 4 3】

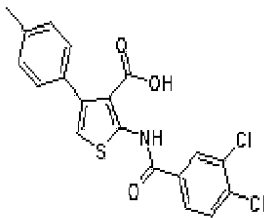
【化 6 8】



20

【 0 2 4 4】

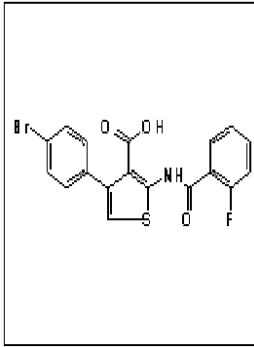
【化 6 9】



40

【 0 2 4 5】

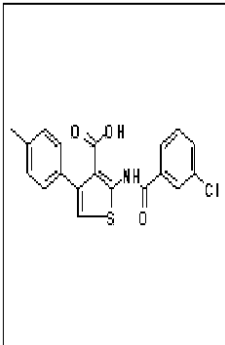
【化 7 0】



10

【 0 2 4 6】

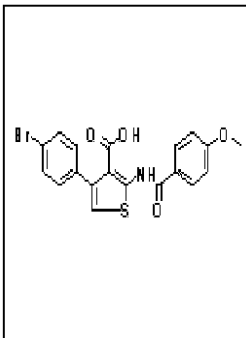
【化 7 1】



20

【 0 2 4 7】

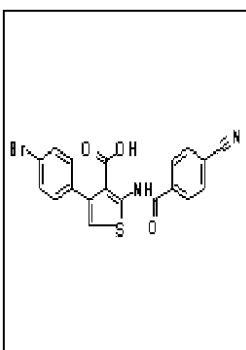
【化 7 2】



30

【 0 2 4 8】

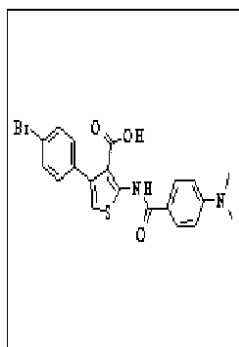
【化 7 3】



40

【 0 2 4 9】

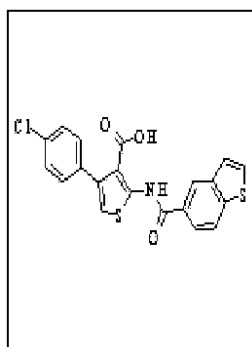
【化 7 4】



10

【 0 2 5 0】

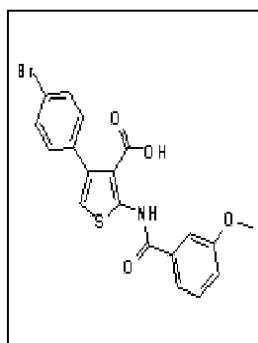
【化 7 5】



20

【 0 2 5 1】

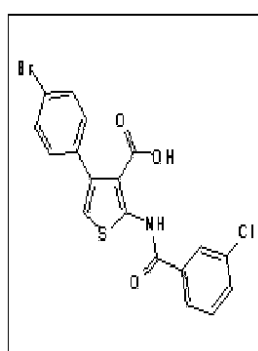
【化 7 6】



30

【 0 2 5 2】

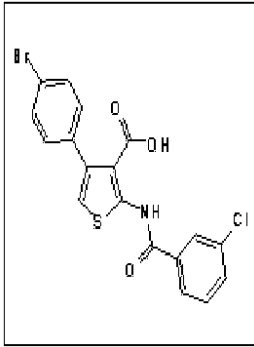
【化 7 7】



40

【 0 2 5 3】

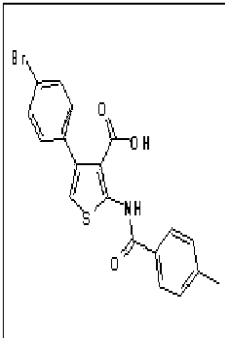
【化 7 8】



10

【 0 2 5 4】

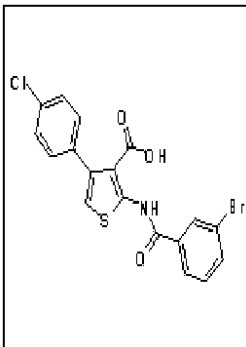
【化 7 9】



20

【 0 2 5 5】

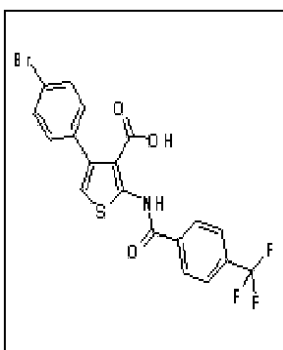
【化 8 0】



30

【 0 2 5 6】

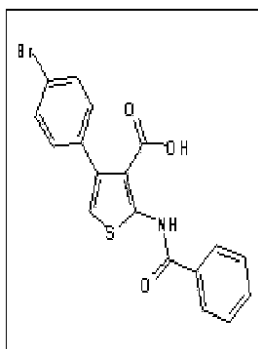
【化 8 1】



40

【 0 2 5 7】

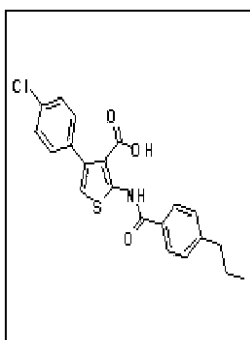
【化 8 2】



10

【 0 2 5 8】

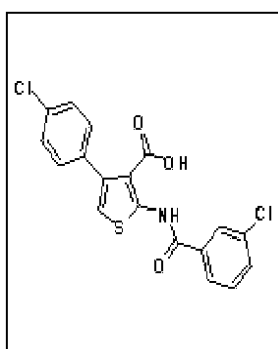
【化 8 3】



20

【 0 2 5 9】

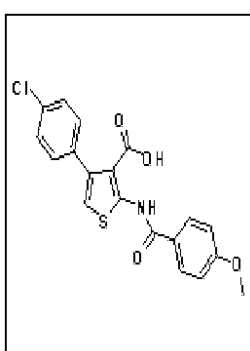
【化 8 4】



30

【 0 2 6 0】

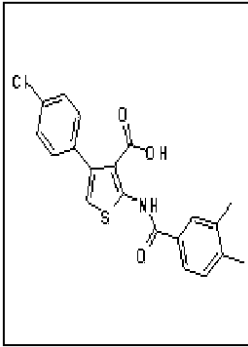
【化 8 5】



40

【 0 2 6 1】

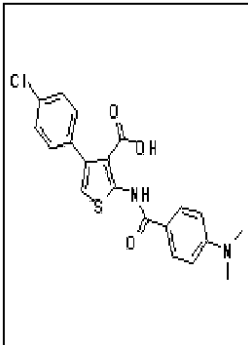
【化 8 6】



10

【 0 2 6 2】

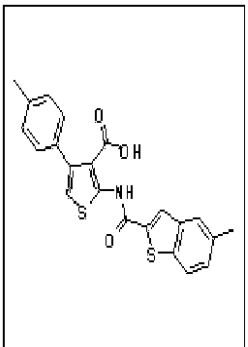
【化 8 7】



20

【 0 2 6 3】

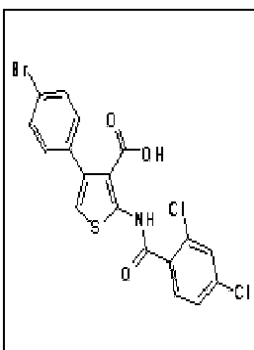
【化 8 8】



30

【 0 2 6 4】

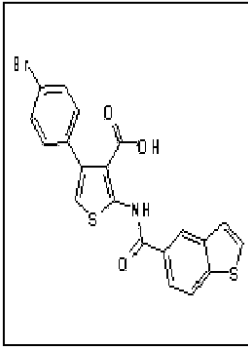
【化 8 9】



40

【 0 2 6 5】

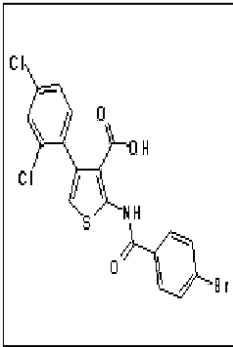
【化 9 0】



10

【 0 2 6 6】

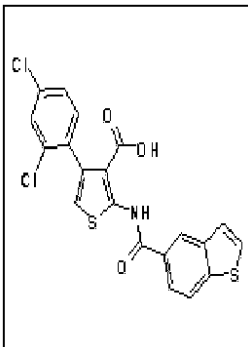
【化 9 1】



20

【 0 2 6 7】

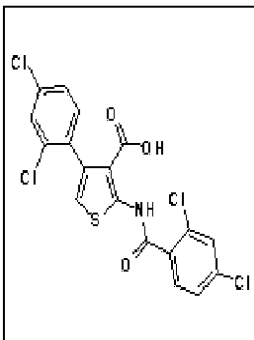
【化 9 2】



30

【 0 2 6 8】

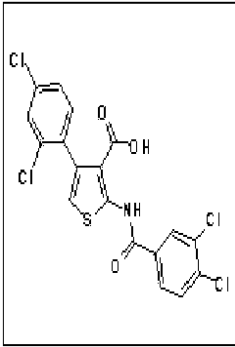
【化 9 3】



40

【 0 2 6 9】

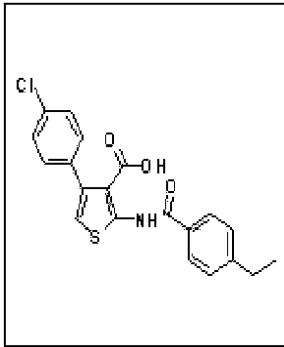
【化 9 4】



10

【 0 2 7 0】

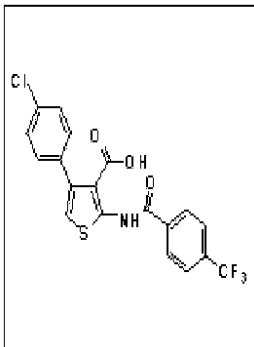
【化 9 5】



20

【 0 2 7 1】

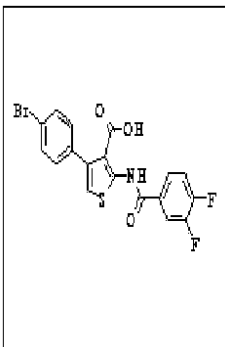
【化 9 6】



30

【 0 2 7 2】

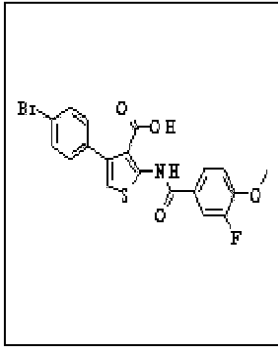
【化 9 7】



40

【 0 2 7 3】

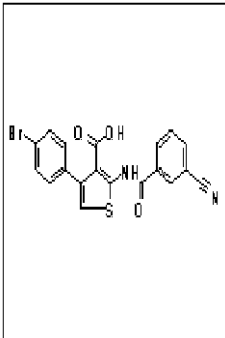
【化 9 8】



10

【 0 2 7 4】

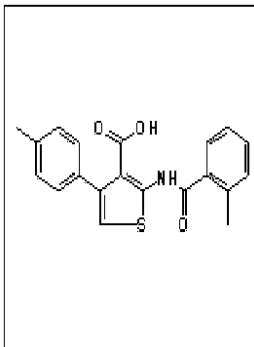
【化 9 9】



20

【 0 2 7 5】

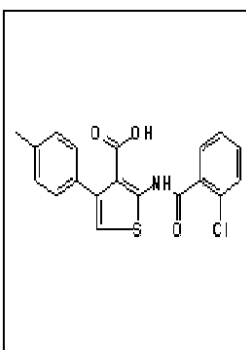
【化 1 0 0】



30

【 0 2 7 6】

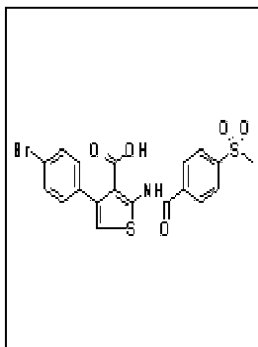
【化 1 0 1】



40

【 0 2 7 7】

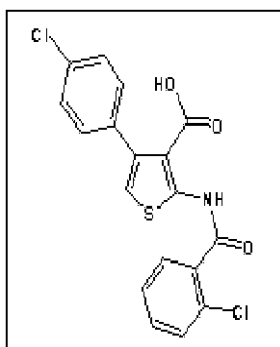
【化 1 0 2】



10

【 0 2 7 8】

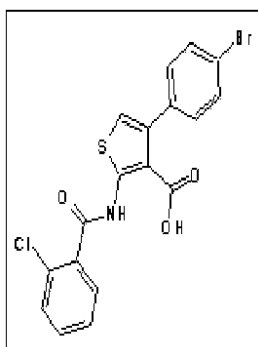
【化 1 0 3】



20

【 0 2 7 9】

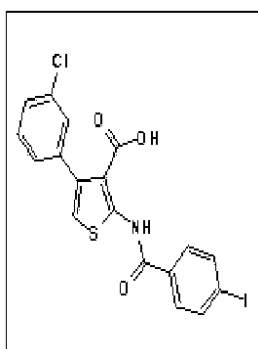
【化 1 0 4】



30

【 0 2 8 0】

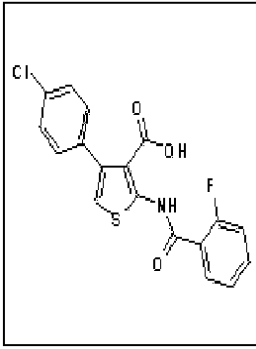
【化 1 0 5】



40

【 0 2 8 1】

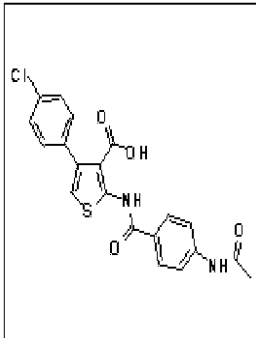
【化 1 0 6】



10

【 0 2 8 2】

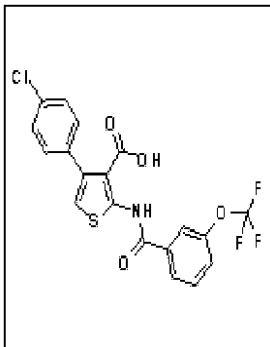
【化 1 0 7】



20

【 0 2 8 3】

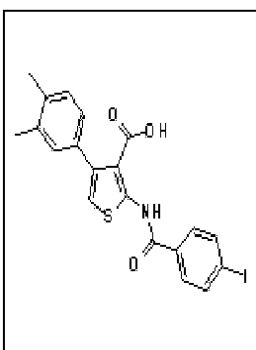
【化 1 0 8】



30

【 0 2 8 4】

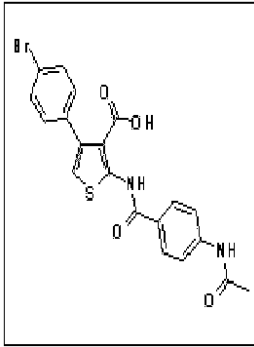
【化 1 0 9】



40

【 0 2 8 5】

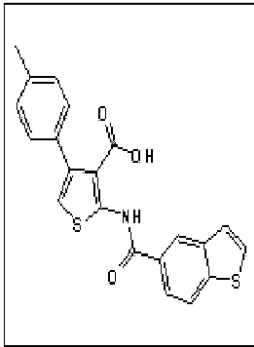
【化 1 1 0】



10

【 0 2 8 6】

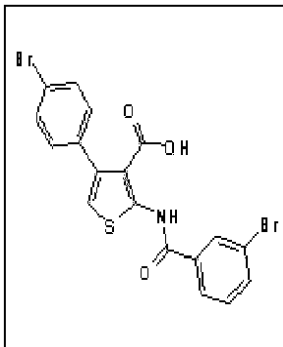
【化 1 1 1】



20

【 0 2 8 7】

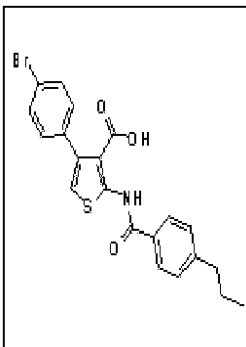
【化 1 1 2】



30

【 0 2 8 8】

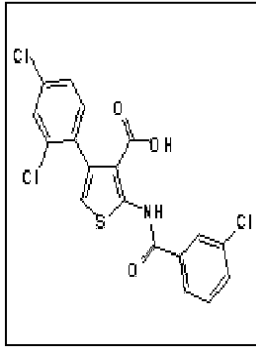
【化 1 1 3】



40

【 0 2 8 9】

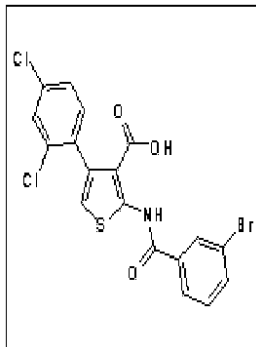
【化 1 1 4】



10

【 0 2 9 0】

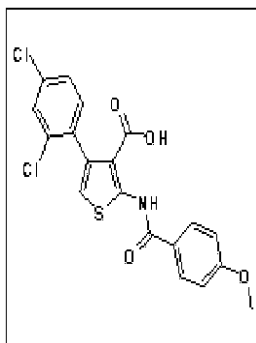
【化 1 1 5】



20

【 0 2 9 1】

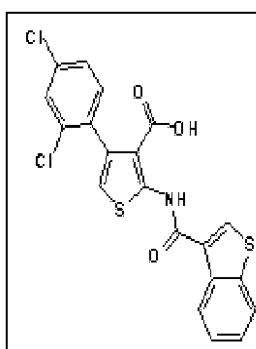
【化 1 1 6】



30

【 0 2 9 2】

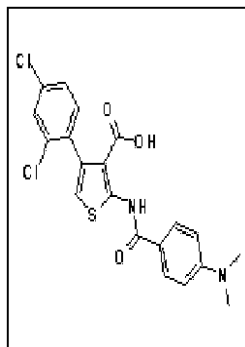
【化 1 1 7】



40

【 0 2 9 3】

【化 1 1 8】



10

【 0 2 9 4】

ある態様において、本明細書において化学式 (I I) (化 1 1 9) の化合物が説明され、

R^1 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル又はベンジルであって、
 R^4 はアリールであって、該アリールは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CF₃、-OH、-OR⁸、-OCF₃、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)₂R⁸、S(=O)₂N(R⁹)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NHS(=O)₂R⁸、-S(=O)₂NHC(=O)R⁹、N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(=O)R⁸、-CO₂R⁹、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁹)₂、-SR⁸、-S(=O)R⁸、及び-S(=O)₂R⁸から選択される1又は2の置換基と任意に置換され、

20

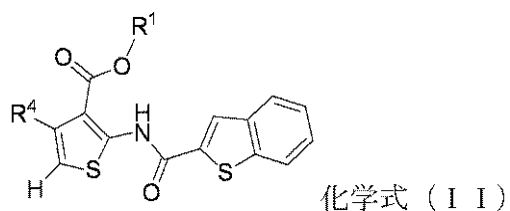
各R⁸は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、

各R⁹はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグが説明される。

【 0 2 9 5】

30

【化 1 1 9】



【 0 2 9 6】

任意の及び全ての実施形態に関し、置換基はリストに挙げられた選択肢のサブセットから選択可能である。例えば、いくつかの実施形態において、 R^1 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R^1 は水素、メチル、エチル、n-プロピル、又はイソ-プロピルである。他の実施形態において、 R^1 はt-ブチルである。また他の実施形態において、 R^1 は水素である。ある実施形態において、チオフェンコアのカルボキシル部分はカルボン酸バイオイソスターと置換される。

40

【 0 2 9 7】

いくつかの実施形態において、 R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CF₃、-OH、-OR⁸、-OCF₃、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキルから選択される1又は2の置換基と任意に置換される。他の実施形態において、 R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OCF₃、メチル及びエチ

50

ルから選択される 1 又は 2 の置換基と任意に置換される。

【 0 2 9 8 】

本明細書で説明される化合物のさらなる実施形態は表 1 の化合物を含むが、これらに限定されない。

【 0 2 9 9 】

(化学式 (I) 及び化学式 (I I) (化 1 2 0) の代表的化合物)

【 0 3 0 0 】

【表 1 - 1】

化学 式番 号	R ²	-R ¹	-R ⁴	
1	4-フルオロフェニル	-H	4-ブロモフェニル	10
2	4-フルオロフェニル	-H	4-クロロフェニル	
3	4-フルオロフェニル	-H	3,4-ジクロロフェニ ル	
4	4-フルオロフェニル	-H	4-トリフルオロメチ ルフェニル	20
5	4-フルオロフェニル	-H	2-ブロモフェニル	
6	4-フルオロフェニル	-H	3,4-ジメチルフェニ ル	
7	4-フルオロフェニル	-H	2-クロロフェニル	30
8	4-フルオロフェニル	-H	2,4-ジクロロフェニ ル	
9	4-フルオロフェニル	-H	フェニル	
10	4-フルオロフェニル	-H	4-メチルフェニル	
11	3-フルオロフェニル	-H	4-ブロモフェニル	
12	4-クロロフェニル	-H	4-ブロモフェニル	
13	4-ヨードベンズアミド	-H	2,4-ジクロロフェニ ル	30
14	ベンゾチエン-2-イル	-H	4-ブロモフェニル	

【 0 3 0 1 】

【表 1 - 2】

化学 式番 号	R ²	-R ¹	-R ⁴	
15	3-メチルフェニル	-H	4-ブロモフェニル	
16	4-ブロモフェニル	-H	4-メチルフェニル	
17	4-ブロモフェニル	-H	4-クロロフェニル	
18	4-ブロモフェニル	-H	4-ブロモフェニル	
19	4-ブロモフェニル	-H	3,5-ジクロロフェニ ル	10
20	4-ブロモフェニル	-H	3-クロロフェニル	
21	4-ブロモフェニル	-H	3,4-ジメチルフェニ ル	
22	4-ブロモフェニル	-H	4-トリフルオロメチ ルフェニル	
23	4-ブロモフェニル	-H	3,4-ジクロロフェニ ル	
24	4-ブロモフェニル	-H	2-ブロモフェニル	
25	3-フルオロフェニル	-H	4-クロロフェニル	20
26	3-フルオロフェニル	-H	2,4-ジクロロフェニ ル	
27	3-フルオロフェニル	-H	3,4-ジメチルフェニ ル	
28	3-フルオロフェニル	-H	3-クロロフェニル	
29	3-フルオロフェニル	-H	4-メチルフェニル	
30	3-フルオロフェニル	-H	3,4-ジクロロフェニ ル	
31	3-フルオロフェニル	-H	2-ブロモフェニル	
32	3-フルオロフェニル	-H	4-トリフルオロメチ ルフェニル	30
33	4-クロロフェニル	-H	4-クロロフェニル	
34	4-クロロフェニル	-H	4-メチルフェニル	
35	4-クロロフェニル	-H	2,4-ジクロロフェニ ル	
36	4-クロロフェニル	-H	4-フルオロフェニル	
37	4-クロロフェニル	-H	3,4-ジクロロフェニ ル	
38	4-クロロフェニル	-H	3,4-ジメチルフェニ ル	40
39	4-クロロフェニル	-H	4-トリフルオロメチ ルフェニル	
40	4-クロロフェニル	-H	フェニル	
41	4-クロロフェニル	-H	2-ブロモフェニル	
42	4-クロロフェニル	-H	3-クロロフェニル	

【 0 3 0 2 】

【表 1 - 3】

化学 式番 号	R ²	-R ¹	-R ⁴	
45	ベンゾチエン-2-イル	-H	2,4-ジクロロフェニ ル	
46	ベンゾチエン-2-イル	-H	3-クロロフェニル	
47	ベンゾチエン-2-イル	-H	4-トリフルオロメチ ルフェニル	
48	ベンゾチエン-2-イル	-H	2-ブロモフェニル	10
49	ベンゾチエン-2-イル	-H	3,4-ジメチルフェニ ル	
50	3-メチルフェニル	-H	4-クロロフェニル	
51	3-メチルフェニル	-H	4-メチルフェニル	
52	3-メチルフェニル	-H	フェニル	
53	3-メチルフェニル	-H	2-ブロモフェニル	
54	3-メチルフェニル	-H	4-フルオロフェニル	
55	3-メチルフェニル	-H	3-クロロフェニル	
56	3-メチルフェニル	-H	4-トリフルオロメチ ルフェニル	20
57	3-メチルフェニル	-H	2,4-ジクロロフェニ ル	
58	3-メチルフェニル	-H	3,4-ジメチルフェニ ル	
59	4-クロロフェニル	-Me	4-フルオロフェニル	
60	4-クロロフェニル	-Et	4-フルオロフェニル	
61	4-ヨードベンズアミド	-H	4-ブロモフェニル	
62	CH ₂ CH ₂ -フェニル	-H	2,4-ジクロロフェニ ル	30
63	CH ₂ CH ₂ -フェニル	-H	3,4-ジクロロフェニ ル	
64	CH ₂ CH ₂ -フェニル	-H	3,5-ジクロロフェニ ル	

【 0 3 0 3 】

【表 1 - 4】

化学 式番 号	R ²	-R ¹	-R ⁴	
65	CH ₂ CH ₂ -フェニル	-H	4-クロロフェニル	
66	CH ₂ CH ₂ -フェニル	-H	3-クロロフェニル	
67	CH ₂ CH ₂ -フェニル	-H	2-クロロフェニル	
68	2-クロロ,4-フルオロフェニル	-H	4-ブロモフェニル	
69	3,4ジフルオロフェニル	-H	4-ブロモフェニル	10
70	2-クロロ,4-フルオロフェニル	-H	4-クロロフェニル	
71	2-フルオロフェニル	-H	4-ブロモフェニル	
72	3-フルオロ,4-メトキシフェニル	-H	4-ブロモフェニル	
73	4-メチルフェニル	-H	4-クロロフェニル	
74	4-シアノフェニル	-H	4-ブロモフェニル	
75	4-エチルフェニル	-H	4-クロロフェニル	
76	4-トリフルオロメチルフェニル	-H	4-クロロフェニル	20
77	CH ₂ CH ₂ (3-フルオロフェニル)	-H	4-クロロフェニル	
78	CH ₂ CH ₂ (3-フルオロフェニル)	-H	4-ブロモフェニル	
79	CH ₂ CH ₂ - (2,4-ジフルオロフェニル)	-H	4-クロロフェニル	
80	CH ₂ CH ₂ -フェニル	-H	4-ブロモフェニル	
81	CH ₂ CH ₂ (4-フルオロフェニル)	-H	4-ブロモフェニル	30
82	CH ₂ CH ₂ - (3,4-ジフルオロフェニル)	-H	4-クロロフェニル	
83	CH ₂ CH ₂ - (2,4-ジフルオロフェニル)	-H	4-ブロモフェニル	
84	CH ₂ CH ₂ - (3,4-ジフルオロフェニル)	-H	4-ブロモフェニル	
85	CH ₂ CH ₂ (4-フルオロフェニル)	-H	4-クロロフェニル	
86	CH ₂ CH ₂ (3-クロロフェニル)	-H	4-クロロフェニル	40
87	CH ₂ CH ₂ (4-クロロフェニル)	-H	4-クロロフェニル	

【 0 3 0 4 】

O=C(OR1)c1c(NC(=O)R2)c(s1)C=C(R4)C=C1H

表 1 の化合物は以下の名前が付けられる。

[illegible]

4 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (4 - クロロベン
 ズアミド) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2
 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (フェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (4
 - クロロベンズアミド) - 4 - (2 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
 2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (3 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボ
 ン酸、 2 - (ベンゾチエン - 2 - イルアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル) チオフェン
 - 3 - カルボン酸、 2 - (ベンゾチエン - 2 - イルアミド) - 4 - (4 - メチルフェニル
) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (ベンゾチエン - 2 - イルアミド) - 4 - (2 , 4
 - ジクロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (ベンゾチエン - 2 - イルアミ
 ド) - 4 - (3 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (ベンゾチエン - 10
 2 - イルアミド) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン
 酸、 2 - (ベンゾチエン - 2 - イルアミド) - 4 - (2 - ブロモフェニル) チオフェン -
 3 - カルボン酸、 2 - (ベンゾチエン - 2 - イルアミド) - 4 - (3 , 4 - ジメチルフェ
 ニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (4 - クロ
 ロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (4
 - メチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4
 - (フェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (2
 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4
 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (3 - メチルベンズア
 ミド) - 4 - (3 - クロロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 2 - (3 - メチルベ
 ンズアミド) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、
 2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) チオフェン - 3 -
 カルボン酸、 2 - (3 - メチルベンズアミド) - 4 - (3 , 4 - ジメチルフェニル) チオ
 フェン - 3 - カルボン酸、 メチル 2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4 - (4 - フルオロ
 フェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸塩、 エチル 2 - (4 - クロロベンズアミド) - 4
 - (4 - フルオロフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸塩、 2 - (4 - ヨ - ドベンズア
 ミド) - 4 - (4 - ブロモフェニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (2 , 4 - ジク
 ロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4
 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン - 3
 - カルボン酸、 4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパンアミド)
) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロ
 パンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (3 - フェ
 ニルプロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (2 - クロロフェニル) - 2
 - (3 - フェニルプロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェ
 ニル) - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、
 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジフルオロベンズアミド) チオフェン - 3
 - カルボン酸、 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンズアミド) - 4 - (4 - クロロフェ
 ニル) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (2 - フルオロ
 ベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 -
 フルオロ - 4 - メトキシベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - クロロ
 フェニル) - 2 - (4 - メチルベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 -
 ブロモフェニル) - 2 - (4 - シアノベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 -
 (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - エチルベンズアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸
 、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) チオ
 フェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (3 - フルオロフェ
 ニル) プロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2
 - (3 - (3 - フルオロフェニル) プロパンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 -
 (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパンアミド)
 チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - フェニルプロパ
 ンアミド) チオフェン - 3 - カルボン酸、 4 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (3 - (4
 50

-フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフエン-3-カルボン酸、4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロパンアミド)チオフエン-3-カルボン酸、4-(4-ブロモフェニル)-2-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパンアミド)チオフエン-3-カルボン酸、4-(4-ブロモフェニル)-2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロパンアミド)チオフエン-3-カルボン酸、4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(4-フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフエン-3-カルボン酸、4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(3-クロロフェニル)プロパンアミド)チオフエン-3-カルボン酸、及び、4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(4-クロロフェニル)プロパンアミド)チオフエン-3-カルボン酸

【0306】

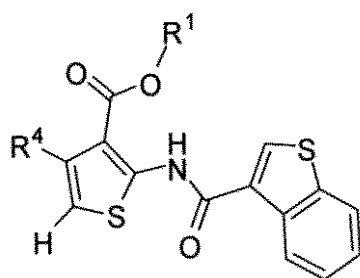
ある態様において、化学式(IIA)(化121)の化合物が本明細書で説明され、
 R^1 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル又はベンジルであって、
 R^4 はアリールであって、該アリールは、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CF₃、-OH、-OR⁸、-OCF₃、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、-NHS(=O)₂R⁸、S(=O)₂N(R⁹)₂、-C(=O)CF₃、-C(=O)NHS(=O)₂R⁸、-S(=O)₂NHC(=O)R⁹、N(R⁹)₂、-N(R⁹)C(=O)R⁸、-CO₂R⁹、-C(=O)R⁸、-OC(=O)R⁸、-C(=O)N(R⁹)₂、-SR⁸、-S(=O)R⁸、及び-S(=O)₂R⁸から選択される1又は2の置換基と任意に置換され、

各R⁸は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、

各R⁹はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグが説明される。

【0307】

【化121】



化学式(IIA)

【0308】

任意の及び全ての実施形態に関し、置換基はリストに挙げられた選択肢のサブセットから選択可能である。例えば、いくつかの実施形態において、 R^1 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである。他の実施形態において、 R^1 は水素、メチル、エチル、n-プロピル又はイソ-プロピルである。さらに他の実施形態において、 R^1 は水素である。ある実施形態において、チオフエン核のカルボキシル部分はカルボン酸バイオイソスターと置換される。

【0309】

いくつかの実施形態において、 R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-CF₃、-OH、-OR⁸、-OCF₃、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから選択される1又は2の置換基と任意に置換される。

【 0 3 1 0 】

他の実施形態において、 R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、メチル、及びエチルから選択される1又は2の置換基と任意に置換される。

【 0 3 1 1 】

ある実施形態において、 R^1 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである。また他の態様において、 R^1 は水素、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソ-プロピルである。

【 0 3 1 2 】

他の実施形態において、 R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから選択される1又は2の置換基と任意に置換される。

10

【 0 3 1 3 】

ある実施形態において、 R^4 はフェニルであって、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、メチル、及びエチルから選択される1又は2の置換基と任意に置換される。

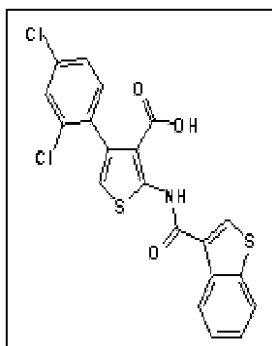
【 0 3 1 4 】

さらなる実施形態において、化学式 (I I A) の化合物は以下の化 1 2 2 に示されるものである。

【 0 3 1 5 】

20

【 化 1 2 2 】



30

【 0 3 1 6 】

ある態様において、化学式 (I I B) (化 1 2 3) の化合物が本明細書で説明され、 R^1 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル又はベンジルであって、 R^4 はアリールであって、該アリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、テトラゾリル、 $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $-NHS(=O)_2R^8$ 、 $S(=O)_2N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)CF_3$ 、 $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2NHC(=O)R^9$ 、 $N(R^9)_2$ 、 $-N(R^9)C(=O)R^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-OC(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^9)_2$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、及び $-S(=O)_2R^8$ から選択される1又は2の置換基と任意に置換され、

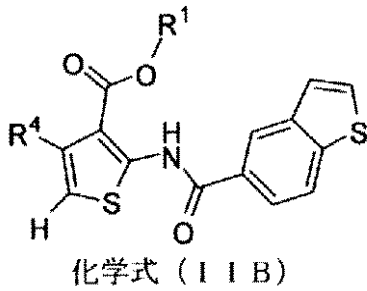
40

各 R^8 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、

各 R^9 はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル及びベンジルから独立して選択され、或いはその薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和化合物、又は薬学的に許容されるプロドラッグが説明される。

【 0 3 1 7 】

【化 1 2 3】



【 0 3 1 8】

10

ある実施形態において、 R^1 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである。また他の態様において、 R^1 は水素、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソ-プロピルである。ある実施形態において、チオフェンコアのカルボキシル部分はカルボン酸パイオイスターと置換される。

【 0 3 1 9】

他の実施形態において、 R^4 はフェニルであって、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-OCF_3$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから選択される 1 又は 2 の置換基と任意に置換される。

【 0 3 2 0】

20

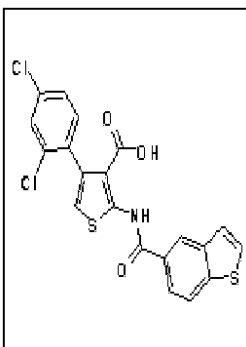
ある実施形態において、 R^4 はフェニルであって、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、メチル及びエチルから選択される 1 又は 2 の置換基で任意に置換される。

【 0 3 2 1】

さらなる態様において、化学式 (I I B) の化合物は以下の化式 1 2 4 乃至化式 1 2 7 から選択される。

【 0 3 2 2】

【化 1 2 4】

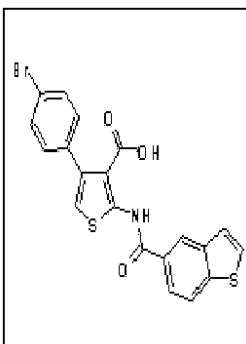


30

【 0 3 2 3】

【化 1 2 5】

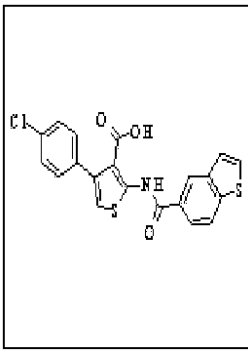
40



50

【 0 3 2 4 】

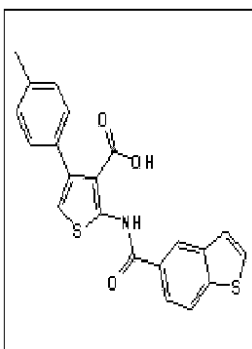
【 化 1 2 6 】



10

【 0 3 2 5 】

【 化 1 2 7 】



20

【 0 3 2 6 】

本明細書全体で、基及びその置換基は、安定した部分及び化合物を提供するために当業者によって選択される。

【 0 3 2 7 】

< 化合物のさらなる形状 >

本明細書で説明される化合物は時として、ジアステレオマー、エナンチオマー、又は他の立体異性の形状で存在することができる。本明細書に示される化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー及びエピマーの形状を全て含むと共に、その適切な混合物を含む。立体異性体の分離はクロマトグラフィによって、又はジアステレオマーを形成し再結晶化及びクロマトグラフィによる分離によって、又はそれらの任意の組み合わせによる分離によって行われる (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981 (この開示を参照することにより本明細書に組み込むこととする。))。立体異性体はまた、立体選択的な合成によっても得ることができる。

30

【 0 3 2 8 】

ある状況においては、化合物は互変異性体として存在することができる。全ての互変異性体は本明細書で説明される化学式の範囲内に含まれる。

40

【 0 3 2 9 】

本明細書で説明される方法及び組成物は、無定形状と同様に結晶性形状 (多形としても知られる) の使用を含む。本明細書で説明される化合物は薬学的に許容される塩の形状であることができる。同様に、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物は、本開示の範囲内に含まれる。さらに、本明細書で説明される化合物は、非溶媒和及び薬学的に許容される溶媒和化合物を有する溶媒和形状で存在することができる。溶媒和化合物とは例えば水、エタノール等である。本明細書に示される化合物の溶媒和形状もまた、本明細書で開示されるよう考慮される。

【 0 3 3 0 】

50

いくつかの実施形態において、本明細書で説明される化合物はプロドラッグとして調製されることができる。「プロドラッグ」とは、インビボ内で親薬物に変換される薬剤である。しばしばプロドラッグが有用であるのは、ある場合において、プロドラッグは親薬物よりも投薬がより容易であるためである。つまり、プロドラッグは経口投与によって生物学的に利用可能なものである一方、親薬物はそうでない。プロドラッグはまた、親薬物よりも医薬組成物内で改良された溶解性を有する。制限を設けずに、プロドラッグの例は本明細書で説明される化合物であって、エステル（「プロドラッグ」）として投与され、水溶性は移動度を阻害する細胞膜を越えた伝達が促進されるが、水溶性が有益な細胞内に一旦入ると、代謝的に加水分解されて活性実体であるカルボン酸になる。プロドラッグのさらなる例は、酸性基に結合された短ペプチド（ポリアミノ酸）である。酸性基において、ペプチドは代謝されて活性部位を明らかにする。特定の実施形態において、インビボ投与を行うと、プロドラッグは化学的に変換され、生物学的、薬学的又は治療的に活性な化合物の形状になる。ある実施形態において、プロドラッグは1又はそれ以上の工程又は過程により酵素的に代謝され、生物学的、薬学的又は治療的に活性な化合物の形状になる。

10

【0331】

プロドラッグを生成するため、薬学的に活性な化合物は、インビボ投与されると活性化合物が再生されるように変更される。プロドラッグは薬物の代謝的安定性又は輸送特性を変更するか、毒性又は副作用を遮断するか、薬物の香味を改善するか、又は薬物の他の特徴もしくは特性を変えるように設計可能である。インビボでの薬力学的プロセスおよび薬物代謝に関する知識に基づき、当業者は、いったん薬学的に活性な化合物が分かれば、化合物のプロドラッグを設計することができる（例えば、Nogrady（1985）*Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392 ; Silverman（1992）, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Saulnier et al.,（1994）, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985 ; Rooseboom et al., *Pharmacological Reviews*, 56 : 53 - 102, 2004 ; Miller et al., *J. Med. Chem.* Vol.46, no. 24, 5097-5116, 2003 ; Aesop Cho, “Recent Advances in Oral Prodrug Discovery”, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol. 41, 395 - 407, 2006を参照のこと）。

20

【0332】

本明細書で説明される化合物のプロドラッグの形状は請求の範囲内に含まれるものであり、このプロドラッグはインビボで代謝されて、本明細書で説明される化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物を生成する。ある場合においては、本明細書で説明される化合物のいくつかは他の誘導体又は活性化合物のプロドラッグであることができる。

30

【0333】

しばしばプロドラッグが有用であるのは、ある場合において、プロドラッグは親薬物よりも投薬がより容易であるためである。つまり、プロドラッグは経口投与によって生物学的に利用可能なものである一方、親薬物はそうでない。プロドラッグはまた、親薬物よりも医薬組成物内で改良された溶解性を有する。プロドラッグは可逆的な薬物誘導体として設計可能であって修飾因子として利用され、部位特異的な組織への薬物輸送を増強する。いくつかの実施形態において、プロドラッグの設計は有効な水溶性を増大させる（例えば、Fedorak et al, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218（1995）； McLoed et al., *Gastroenterol.*, 106:405-413（1994）； Hochhaus et al., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286（1992）； J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87（1987）； J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103（1988）； Sinkula et al., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210（1975）； T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series； and Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987を参照のこと。これらの開示は全て本明細書に組み込まれる）。

40

【0334】

50

本明細書で説明される化合物の芳香環部分の部位は、様々な代謝反応を起こしやすい。したがって芳香環構造上に適切な置換基を取り込むことにより、この代謝経路を減少、最小化又は除去することが可能である。適切な置換基は、ほんの一例としてハロゲンが挙げられる。

【0335】

本明細書で説明される化合物は（例：放射性同位体で）同位体標識される、或いは他の方法によって標識される。この他の方法には、発色団又は蛍光部分の使用、生物発光標識、光活性化可能又は化学発光標識が含まれるが、これらに限定されない。

【0336】

本明細書で説明される化合物は同位体標識された化合物を含み、これは本明細書に示される様々な化学式及び構造で列挙されるものと同一であるが、ただし1又はそれ以上の原子は、自然界で通常見られる原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換されるということを除く。本化合物内に組み込むことが可能な同位元素の例は、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素及び塩素の同位元素、例えば²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Clを夫々含む。本明細書で説明される特定の同位体標識化合物は、薬物及び/又は基質の組織分布アッセイに有用である。この同位体標識化合物には例えば、³Hや¹⁴C等の放射性同位元素が組み込まれる。さらに、重水素、すなわち²H等の同位元素を用いて置換することにより、特定の治療上の利点が得られる。この利点はより大きな代謝安定性の結果生じるものであって、例えば、増加したインビボの半減期又は減少した必要用量等がもたらされる。

【0337】

追加的な又はさらなる実施形態において、本明細書で説明される化合物は、代謝産物を産生する必要のある生物へ投与されると代謝がなされ、そして所望の治療効果を含む所望の効果を生み出すのに用いられる。

【0338】

本明細書で説明される化合物は薬学的に許容される塩として形成されるか或いは利用される。薬学的に許容される塩のタイプには、（1）酸付加塩（遊離塩基形状の化合物を薬学的に許容される無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタリン酸等）或いは有機酸（例えば酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタリンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2,2,2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプタン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸等）で反応させて形成する）、（2）塩（親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン（例：アルカリ金属イオン（例：リチウム、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類イオン（例：マグネシウム又はカルシウム）又はアルミニウムイオン）によって置換される）を含むが、これらに限定されない。ある場合には、本明細書に説明される化合物は有機塩基と調和する。この有機塩基は、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン等であるが、これらに限定されない。他の場合において、本明細書で説明される化合物はアミノ酸を用いて塩を形成する。このアミノ酸は例えば、アルギニン、リジン等であるがこれらに限定されない。酸性プロトンを有する化合物を用いて塩を形成するのに用いられる許容可能な無機塩基は、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等を含むが、これらに限定されない。

【0339】

薬学的に許容される塩を言及することは、溶媒付加の形態又はその結晶形、特に溶媒和化合物又は多形を含むと理解されるべきである。溶媒和化合物は化学量論の又は非化学量論のいずれかの量の溶媒を含み、薬学的に許容される溶媒、例えば、水、エタノール等での結晶化過程に形成される。水和物は溶媒が水であるとき形成され、或いはアルコールは溶媒がアルコールであるとき形成される。本明細書で説明される化合物の溶媒和化合物は、本明細書に記載されている方法で都合よく調製又は形成できる。加えて、本明細書で提供される化合物は非溶媒和物形ならびに溶媒和物形で存在できる。一般に、溶媒和物形は本明細書で提供される化合物および方法の目的のためには非溶媒和物形と同等であると考慮される。

【0340】

10

いくつかの実施形態において、本明細書で説明される化合物、例えば化学式(I)、(II)、(IIA)及び(II B)の化合物等は様々な形状で存在する。この形状は、無定形形状、粉碎形状、及びナノ粒子形状を含むが、これらに限定されない。さらに、本明細書で説明される化合物は結晶性形状を含み、多形体としても知られる。多形体は化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を有する。多形体は通常、異なるX線回折パターン、融点、密度、硬度、結晶形、光学的性質、安定性及び溶解性を有する。再結晶溶媒、昌析速度、及び貯蔵温度等の様々な要因は、単結晶形により支配される可能性がある

【0341】

薬学的に許容される塩、多形体及び/又は溶媒和化合物のスクリーニング及び特性は、様々な技術を用いることにより達成可能である。この技術には熱分析、X線回折、分光法、蒸気吸収及び顕微鏡法が含まれるが、これらに限定されない。熱分析法は熱化学分解又は熱物理過程に取り組むものであり、これは多形転移を含むがこれに限定されない。またこのような方法は、多形体形状間の関係性の分析、重量損失の決定、ガラス転移温度の発見、或いは賦形剤の適合性の研究のために利用される。このような方法は示差走査熱量測定(DSC: Differential scanning calorimetry)、変調示差走査熱量測定(MDSC: Modulated Differential Scanning Calorimetry)、熱重量分析(TGA: Thermogravimetric analysis)、熱重量及び赤外分析(TG/IR: Thermogravimetric and Infrared analysis)を含むが、これらに限定されない。X線回折法は単結晶及び粉末回折計及びシンクロトロン放射源を含むが、これらに限定されない。利用される様々な分光技術には、ラマン、FTIR (fourier transform infrared spectroscopy: フーリエ変換赤外分光)、UV-VIS及びNMR (nuclear magnetic resonance analysis: 核磁気共鳴分析法) (液体又は固体の状態)が含まれるが、これらに限定されない。様々な顕微鏡検査技術は、偏向顕微鏡法、エネルギー分散型X線分析(EDX: Energy Dispersive X-Ray Analysis)を用いる走査電子顕微鏡法(SEM: Scanning Electron Microscopy)、(気体又は水蒸気雰囲気内で)EDXを用いる環境制御型走査電子顕微鏡法、IR顕微鏡法、及びラマン顕微鏡法を含むが、これらに限定されない。

20

30

【0342】

本明細書全体で、基及びその置換基は、安定した部分及び化合物を提供するために当業者によって選択される。

【0343】

40

<化合物の合成>

いくつかの実施形態において、本明細書で説明される化合物の合成は化学文献に記載される方法を利用して、本明細書で説明される方法を利用して、或いはそれらの組み合わせによって達成される。さらに、本明細書に示される溶媒、温度又は他の反応状態は、当業者にしがたって変更可能である。

【0344】

他の実施形態において、本明細書で説明される化合物の合成に用いられる出発物質及び試薬は、Sigma-Aldrich、Fischer Scientific (Fischer Chemicals)、及びAcrosOrganics等の商業的供給源から合成又は得ることができる。

【0345】

50

さらなる実施形態において、本明細書で説明される化合物、及び異なる置換基を有する他の関連する化合物は、当該技術分野で知られているのと同様に本明細書に記載の技術及び物質を用いて合成される。当該技術分野の例としては、例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) 等が挙げられる(これら全てはこのような開示を参照することにより組み込まれるものとする)。本明細書で説明される化合物の一般的な調製方法は、当該分野における周知の反応によって得られる。この反応は、本明細書にもたらされる化学式において見られる様々な成分を導入するために、当業者によって理解され得る適切な試薬及び状態を用いることによって変更される。参考のため、以下の合成方法が利用される。

10

【0346】

< 求核試薬を用いた求電子試薬の反応による共有結合の形成 >

本明細書で説明される化合物は様々な求電子試薬及び/又は求核試薬を用いて変更可能であって、新たな基又は置換基を形成する。「共有結合及びその前駆物質の例」という題の表2には、共有結合及び共有結合をもたらす前駆物質官能基の選択された非制限的例が列挙されている。表2は、共有結合をもたらす様々な利用可能な求電子試薬と求核試薬の組み合わせに対する指針として利用可能である。前駆物質の官能基は求電子基及び求核基として示される。

20

【0347】

【表 2】

共有結合及びその前駆物質の例		
共有結合生成物	求電子試薬	求核試薬
カルボキサミド	活性化エステル	アミン／アニリン
カルボキサミド	アシルアジド	アミン／アニリン
カルボキサミド	ハロゲン化アシル	アミン／アニリン
エステル	ハロゲン化アシル	アルコール／フェノール
エステル	アシルニトリル	アルコール／フェノール
カルボキサミド	アシルニトリル	アミン／アニリン
イミン	アルデヒド	アミン／アニリン
アルキルアミン	ハロゲン化アルキル	アミン／アニリン
エステル	ハロゲン化アルキル	カルボン酸
チオエステル	ハロゲン化アルキル	チオール
エーテル	ハロゲン化アルキル	アルコール／フェノール
チオエステル	スルホン酸アルキル	チオール
エステル	無水物	アルコール／フェノール
カルボキサミド	無水物	アミン／アニリン
チオフェノール	ハロゲン化アリール	チオール
アリールアミン	ハロゲン化アリール	アミン
チオエステル	アジンディン (Azindines)	チオール
カルボキサミド	カルボン酸	アミン／アニリン
エステル	カルボン酸	アルコール
ヒドラジン	ヒドラジド	カルボン酸
N-アシル尿素又は無水物	カルボジイミド	カルボン酸
エステル	ジアゾアルカン	カルボン酸
チオエステル	エポキシド	チオール
チオエステル	ハロアセトアミド	チオール
尿素	イソシアン酸	アミン／アニリン
ウレタン	イソシアン酸	アルコール／フェノール
チオ尿素	イソチオシアン酸	アミン／アニリン
チオエステル	マレイミド	チオール
アルキルアミン	スルホン酸エステル	アミン／アニリン
チオエステル	スルホン酸エステル	チオール
スルホンアミド	ハロゲン化スルフォニル	アミン／アニリン
スルホン酸エステル	ハロゲン化スルフォニル	フェノール／アルコール

【0348】

< 保護基の使用 >

説明される反応において、反応性官能基を保護することが必要である。反応性官能基の例は、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ又はカルボキシ基であって、これらは最終製品において反応に不必要に関与することを避けるために所望される。保護基はいくつか又は全ての反応性部分を遮断するため、また保護基が除去されるまでこのような基が化学反応に関与することを避けるために用いられる。核保護基は異なる手段によって除去可能であることが好ましい。完全に不動性の反応状態で切断される保護基は、異なる除去の要件を満たす。

【0349】

保護基は酸、塩基、還元条件（例えば水素化分解等）、及び／又は酸化条件によって除

去可能である。トリチル、ジメトキシトリチル、アセタール及び *t*-ブチルジメチルシリルは酸に不安定であり、Cbz 基で保護されたアミノ基の存在下でカルボキシ及びヒドロキシ反応性部分を保護するのに用いられる。この Cbz 基は、塩基に不安定な水素化分解及び Fmoc 基によって除去可能である。カルボン酸及びヒドロキシ反応性部分は塩基に不安定な基で遮断される。カルボン酸及びヒドロキシ反応性部分はまた、アミンの存在下で、例えばメチル、エチル及びアセチルであるがこれらに限定されない塩基に不安定な基によって遮断される。このアミンは、*t*-ブチルカルバメート等の酸に不安定な基で、又は酸又は塩基の両方に安定的であるが加水分解で除去可能なカルバメートで遮断される。

【0350】

カルボン酸及びヒドロキシ反応性部分もまた、ベンジル基等の加水分解で除去可能な保護基で遮断されるが、一方で、酸を用いた水素結合が可能なアミン基は Fmoc 等の塩基に不安定な基で遮断される。カルボン酸反応性部分は、本明細書で例示される単純エステルの化合物へ変換されることによって保護される。この変換は、アルキルエステルへの変換を含む。又は、カルボン酸反応性成分は、2, 4-ジメトキシベンジル等の酸化的に除去可能な保護基で遮断される。この一方で、共存するアミノ基はフッ化物不安定なシリルカルバメートで遮断される。

【0351】

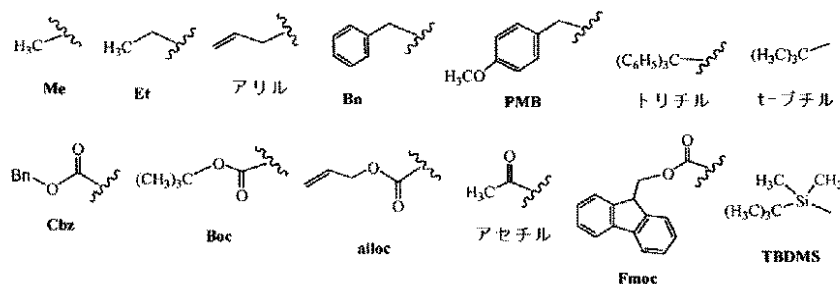
アリル遮断基は、次に酸保護基及び塩基保護基の存在下において有用であり、これは前者が安定的であると共に金属又は *p*i 酸触媒によって実質的に除去可能であるためである。例えば、アリルで遮断されたカルボン酸は、Pd⁰-触媒反応を用いて酸に不安定な *t*-ブチルカルバメート又は塩基に不安定な酢酸アミン保護基の存在下において脱保護可能である。保護基のさらに他の形態は樹脂であって、この樹脂に化合物は又は中間体は接着する。残基が樹脂に接着する限り、官能基は遮断されて反応不可能である。一度樹脂から解放されると、官能基は反応可能となる。

【0352】

典型的な遮断 / 保護基は以下 (化 28) より選択可能である。

【0353】

【化 128】



【0354】

その他の保護基、加えて保護基の生成及びその除去に適用可能な技術の詳細な説明は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994に記載され、これらはこのような開示を参照することにより本明細書に組み込まれることとする。

【0355】

< 一般的な合成 >

本明細書で説明される化学式 (I)、(II)、(IIA) 及び (IIB) は、当該技術において周知の方法によって達成可能である。当該技術において周知の方法は例えば、Koebel et al. *J. Med. Chem.* 1975, vol 18, no 2, 192-194; Gewald, K.; Schinke, E.; Boettcher, H. *Chem., Ber.* 1966, 99, 94-100; Sabnis, R. W. *Sulfur Rep.* 1994, 16, 1-17; Sabnis, R. W. et al., *J. Heterocyclic Chem.* 1999, 36, 333; Gernot A. Eller, Wolfgang Holzer *Molecules* 2006, 11, 371-376; Michael G. et al., *J. Me*

d. Chem. ; 1999 ; 42 (26) pp 5437 - 5447において説明され、これら全ては参照することにより組み込まれることとする。

【 0 3 5 6 】

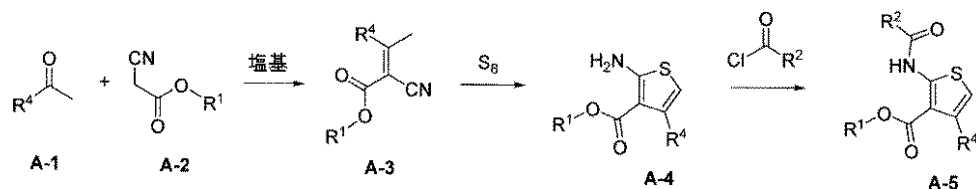
ある実施形態において、本明細書で説明される化合物は模式図 A において表される順番によって調製される。

【 0 3 5 7 】

模式図 A : 化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物の合成の非制限的な例

【 0 3 5 8 】

【 化 1 2 9 】



【 0 3 5 9 】

構造体 A - 1 のケトン及び構造体 A - 2 のシアノ酢酸間のクネーフェナーゲル縮合により、構造体 A - 3 のシッフ塩基が形成される。例えば、構造体 A - 1 のケトンは、モルフォリン等のアミンの存在下でトルエン等の溶媒内で、構造体 A - 2 のシアノ酢酸と反応する。またこの反応は

4 の分子ふるいの存在下等の脱水された状態で行われ、構造体 A - 3 のシッフ塩基を形成する。構造体 A - 3 のシッフ塩基はゲバルト (G e w a l d) の反応条件下 (エタノール及びトルエン等の溶媒中の硫黄 (S₈)、モルフォリン) で反応し、構造体 A - 4 のチオフェンを形成する。次に構造体 A - 4 のチオフェンは、様々なカルボン酸塩化物と反応して化学式 (I) の化合物をもたらす。他の実施形態において、構造体 A - 4 のチオフェンはカップリング剤の存在下でカルボン酸と結合可能であり、これにより化学式 (I) の化合物がもたらされる。カップリング剤の例は、ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)、ジイソプロピルカルボジイミド (D I C)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (E D C I)、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B T)、N - ヒドロキシコハク酸イミド (H O S u)、4 - ニトロフェノール、ペンタフルオロフェノール、2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (T B T U)、O - ベンゾトリアゾール - N , N , N ' N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (H B T U)、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリ - (ジメチルアミノ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (B O P)、ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリ - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロフォスファート、プロモ - トリピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート、2 - (5 - ノルボルネン - 2 , 3 - ジカルボキシミド) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (T N T U)、O - (N - サクシニミジル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (T S T U) テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート等である。

【 0 3 6 0 】

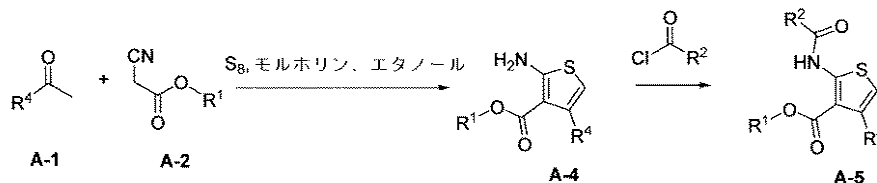
他の実施形態において、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 及び (I I B) の化合物は模式図 B に概説される以下の手順によって調製される。

【 0 3 6 1 】

模式図 B : 化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物の合成の非制限的な例

【 0 3 6 2 】

【化 1 3 0】



【 0 3 6 3】

構造体 A - 1 のケトン、構造体 A - 2 のシアノ酢酸、元素硫黄、モルホリン、及びエタノールは室温で同時に混合されると共に攪拌され、構造体 A - 4 のチオフェンを形成する。次に、構造体 A - 4 のチオフェンは、酸塩化物等の活性化したカルボン酸と反応し、構造体 A - 5 のアミドを形成する。構造体 A - 5 のアミドのエステル官能基を加水分解することにより、対応するカルボン酸がもたらされる。

10

【 0 3 6 4】

本明細書で示される模式図は、本明細書で説明される化合物の生成が可能ないくつかの方法を単に示すのみであって、これら模式図は様々な変更が可能であって、また本開示を参照した当業者に対し提案可能である。

【 0 3 6 5】

本明細書全体で、基及びその置換基は、安定した部分及び化合物を提供するために当業者によって選択される。

20

【 0 3 6 6】

< 特定の専門用語 >

他に定義されない限り、本明細書で用いられる全ての技術的及び科学的用語は、請求の範囲の内容が属する当該分野の知識を有する者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書における用語に複数の意味がある場合、この節の意味が優先する。本明細書に参照される全ての特許、特許出願、公報及び公開されたヌクレオチド及びアミノ酸配列（例：GenBank 又は他のデータベースで利用可能な配列）は、参照することにより組み込まれることとする。URL 又は他のこのような識別子又はアドレスに対して参照する場合、このような識別子は変化可能であり、またインターネット上の特定の情報は現れたり消えたりするが、同じ情報はインターネットを検索することにより発見することができる。それを参照することにより、このような情報の利用可能性及び公共の普及が確証される。

30

【 0 3 6 7】

前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明は例示的及び説明的なもののみであって、任意の請求の範囲の内容を限定するものではないと理解されるべきである。本出願において、単数の使用は他に特に言及されない限り複数も含む。明細書及び添付の請求項内で用いられる通り、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈により他が明確に指示されない限り複数の指示対象を含む。本出願において、「又は（or）」を使用することは他に述べられない限り「及び／又は（and/or）」を意味する。さらに、「～を含む（including）」という用語及び、例えば「含む（include）」「含む（includes）」及び「含まれた（included）」という他の形の使用は制限されない。

40

【 0 3 6 8】

本明細書で用いられる節の表題は構成目的のみのものであって、説明される主題を制限するために作られたものではない。

【 0 3 6 9】

標準的な化学用語の定義は参考文献内に見つけることができる。参考文献は、Carey and Sundberg “Advanced Organic Chemistry 4th Ed.” Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New Yorkを含むがこれに限定されない。他に示されない限り、当該技術分野の範囲内の質量分析法、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換え DNA 技術及び薬理学の従来の方法が利用される。

50

【0370】

特別な定義がもたらされない限り、本明細書に記載される分析化学、有機合成化学、及び医薬品及び薬化学に関連して利用される、及びそれらの検査法及び技術に利用される命名法は当該技術分野のものである。標準的な技術は化学合成、化学分析、医薬品、製剤、及び運搬、及び患者の治療に用いられることができる。標準的な技術は組換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、及び組織培養及び変成（例：電気穿孔法、リポフェクション法）に用いられることができる。反応及び精製法は、例えば製造者の仕様書等のキットを使用して、或いは当該技術において通常達成可能な通りに、又は本明細書で説明される通りに実行可能である。前述の技術及び手順は、当該技術においてよく知られた従来方法で、並びに本明細書中で引用され論じられる一般的でより具体的な参考文献で説明される通りに実行可能である。

10

【0371】

本明細書で説明される方法及び組成物は特定の方法論、プロトコル、株細胞、構築物及び試薬に限定されず、変化可能である。また、本明細書で用いられる方法論は特定の実施形態を説明する目的のみのものであり、本明細書で説明される方法、化合物、組成物の範囲を制限するものではない。

【0372】

本明細書で用いられる通り、 $C_1 - C_x$ には $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3 \cdots C_1 - C_x$ が含まれる。 $C_1 - C_x$ は炭素原子の数について言及し、この炭素原子は $C_1 - C_x$ が指定する部分を作り上げる（任意の置換基を除いて）。

20

【0373】

「アルキル」基は脂肪族の炭化水素基である。アルキル基は不飽和の単位を含む、或いは含まない。アルキル部分は「飽和アルキル」基であって、これは任意の不飽和の単位を含まないということを意味する（すなわち、炭素-炭素二重結合又は炭素-炭素三重結合）。アルキル基また、「不飽和アルキル」部分であって、これは不飽和の単位を少なくとも一つ含むということを意味する。アルキル部分は飽和又は不飽和であっても、分岐鎖、直鎖、又は環状であることができる。

【0374】

「アルキル」基は1乃至6の炭素原子を有する（本明細書で登場する場合は、「1乃至6」等の数字の範囲は既定の範囲内の各整数について言及する。例えば、「1乃至6の炭素原子」とはアルキル基が1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子等を、6つの炭素原子を含むまで意味するが、本定義はまた、数字の範囲が指定されない「アルキル」という用語の存在も含む）。本明細書に記載の化合物のアルキル基は「 $C_1 - C_6$ アルキル」として或いは同様に指定される。ほんの一例として、「 $C_1 - C_6$ アルキル」は1乃至6の炭素原子がアルキル鎖の中に存在することを示す。すなわち、アルキル鎖はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソ-ペンチル、ネオ-ペンチル、ヘキシル、プロペン-3-イル（アリル）、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルからなる群から選択される。アルキル基は置換又は非置換とすることができる。構造に応じて、アルキル基はモノラジカル又はジラジカル（すなわちアルキレン基）であることができる。

30

40

【0375】

「アルコキシ」は「-O-アルキル」基について言及し、ここでアルキルは本明細書で定義される通りである。

【0376】

「アルケニル」という用語はアルキル基の一種について言及し、アルキル基において、アルキル基の最初の二つの原子は芳香基の一部でない二重結合を形成する。つまり、アルケニル基は原子 $C(R) = CR_2$ で開始する。ここでRはアルケニル基の残りの部分について言及し、これは同じ又は異なることができる。アルケニル基の非制限的な例には、 $-CH = CH_2$ 、 $-C(CH_3) = CH_2$ 、 $-CH = CHCH_3$ 、 $-CH = C(CH_3)$

50

$_2$ 及び $-C(CH_3) = CHCH_3$ が含まれる。アルケニル部分は分岐鎖、直鎖、又は環状であることができる（この場合、「シクロアルケニル」基としても知られる）。アルケニル基は2乃至6の炭素を有する。アルケニル基は置換又は非置換とすることができる。構造に応じて、アルケニル基はモノラジカル又はジラジカル（すなわちアルケニレン基）であることができる。

【0377】

「アルキニル」という用語はアルキル基の一種について言及し、アルキル基において、アルキル基の最初の二つの原子は三重結合を形成する。つまり、アルキニル基は原子 $C \equiv C - R$ で開始する。ここでRはアルキニル基の残りの部分について言及する。アルキニル基の非制限的な例には、 $-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv CCH_3$ 、 $-C \equiv CCH_2CH_3$ 、及び $-C \equiv CCH_2CH_2CH_3$ が含まれる。アルキニル部分の「R」部分は分岐鎖、直鎖、又は環状であることができる。アルキニル基は2乃至6の炭素を有することができる。アルキニル基は置換又は非置換とすることができる。構造に応じて、アルキニル基はモノラジカル又はジラジカル（すなわちアルキニレン基）であることができる。

【0378】

「アミノ」とは $-NH_2$ 基について言及する。

【0379】

「アルキルアミン」又は「アルキルアミノ」という用語は $-N(アルキル)_xH_y$ 基について言及する。ここでアルキルは本明細書で定義される通りのものであり、 x 及び y は、 $x = 1$ 、 $y = 1$ 並びに $x = 2$ 、 $y = 0$ の群から選択される。 $x = 2$ の場合、アルキル基は自身が付着する窒素と一緒にされ、環式環系を任意で形成する。「ジアルキルアミノ」とは $-N(アルキル)_2$ 基について言及し、ここでアルキルは本明細書で定義される通りである。

【0380】

「芳香族」という用語は平面環について言及し、この平面環は非局在化された π -電子系を有し、この π -電子系には $4n + 2$ の電子が含まれる。ここで n は整数である。芳香環は5、6、7、8、9 或いは9以上の原子から形成されることができる。芳香族は任意に置換されることができる。「芳香族」という用語はアリール基（例：フェニル、ナフタレニル）及びヘテロアリール基（例：ピリジニル、キノリニル）の両方を含む。

【0381】

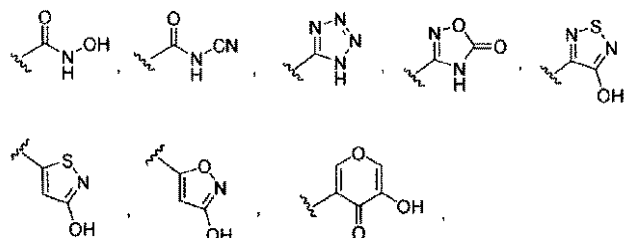
本明細書で用いられる通り、「アリール」という用語は芳香環について言及し、ここで環を形成する各原子は炭素原子である。アリール環は5、6、7、8、9 或いは9以上の原子から形成されることができる。アリール基は任意で置換されることができる。アリール基の例としてフェニル及びナフタレニルが含まれるが、これらに限定されない。構造に依存して、アリール基はモノラジカル又はジラジカル（すなわち、アリーレン基）であることができる。

【0382】

「カルボキシ」とは $-CO_2H$ について言及する。いくつかの実施形態において、カルボキシ部分は「カルボン酸バイオイソスター」と置換することができ、これはカルボン酸部分と同様の物理的及び/又は化学特性を示す官能基又は部分のことを言及する。カルボン酸バイオイソスターはカルボン酸基のバイオイソスターと同様の生物学的特性を有する。カルボン酸部分を有する化合物は、カルボン酸バイオイソスターと交換されるカルボン酸部分を有することができ、またカルボン酸を含有する化合物と比較して同様の物理的及び/又は生物学的特性を有する。例えば、ある実施形態において、カルボン酸バイオイソスターは生理学的なpHにおいて、カルボン酸基とおよそ同じ長さにまでイオン化される。カルボン酸のバイオイソスターの例には以下の化式 131 に示されるもの等が含まれるが、これらに限定されない。

【0383】

【化 1 3 1】

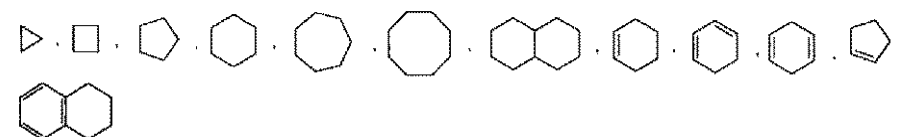


【 0 3 8 4 】

「シクロアルキル」という用語は単環式又は多環式の非芳香族ラジカルであって、ここで環を形成する各原子（すなわち骨格原子）は炭素原子である。シクロアルキルは飽和又は部分的に不飽和であることができる。シクロアルキルは芳香環と融合する（この場合シクロアルキルは非芳香環炭素原子を介して結合する）。シクロアルキル基は 3 乃至 10 の環原子を有する基を含む。シクロアルキル基の説明例は以下の化式 1 3 2 に示す部分等を含むが、これらに限定されない。

【 0 3 8 5 】

【化 1 3 2】

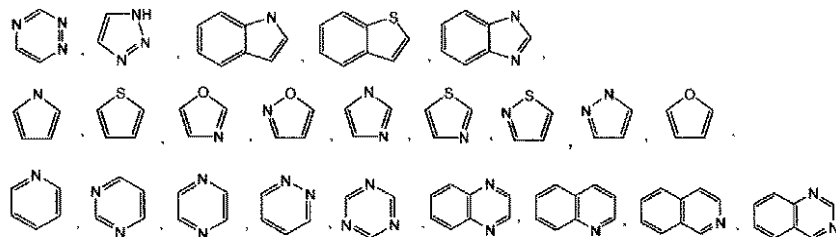


【 0 3 8 6 】

「ヘテロアリール」又は「芳香族複素環」とは、1又はそれ以上の環ヘテロ原子を有するアリール基について言及する。この環ヘテロ原子は窒素、酸素及び硫黄から選択される。N-含有「芳香族複素環」又は「ヘテロアリール」部分とは、環の骨格原子の少なくとも一つが窒素原子である芳香族基について言及する。多環式ヘテロアリール基は融合又は非融合である。ヘテロアリール基の説明例は以下の化式133に示す部分等を含む。

【 0 3 8 7 】

【化 1 3 3】



【 0 3 8 8 】

「ヘテロシクロアルキル」基又は「ヘテロアリサイクリック」基はシクロアルキル基について言及し、このシクロアルキル基において少なくとも一つの骨格環原子はヘテロ原子である。ヘテロ原子は窒素、酸素及び硫黄から選択される。ラジカルはアリール又はヘテロアリールと融合される。ヘテロシクロアルキル基の説明例は非芳香族ヘテロ環とも呼ばれており、以下の化式 134 に示すもの等を含む。

【 0 3 8 9 】

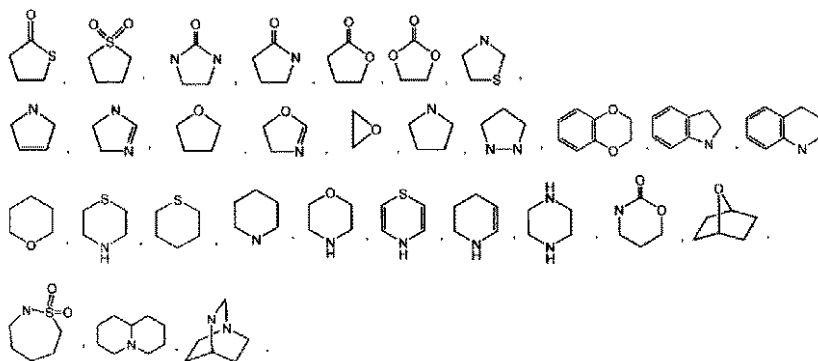
10

20

30

40

【化 1 3 4】



10

【0 3 9 0】

ヘテロアリサイクリックという用語はまた炭水化物の全ての環形状を含む。この炭水化物には単糖、二糖及びオリゴ糖が含まれるがこれらに限定されない。他に注記のない限り、ヘテロシクロアルキルは2乃至10の炭素を環内に有する。ヘテロシクロアルキル内の炭素原子の数を言及する場合、ヘテロシクロアルキル内の炭素原子の数はヘテロシクロアルキルを作り上げる（ヘテロ原子を含む）原子（すなわちヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同一ではない。

【0 3 9 1】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語はフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを意味する。

20

【0 3 9 2】

「ハロアルキル」という用語は、1又はそれ以上のハロゲンと置換されるアルキル基について言及する。ハロゲンは同一である或いは異なる。ハロアルキルの非制限的例は、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ 等を含む。

【0 3 9 3】

「フルオロアルキル」又は「フルオロアルコキシ」という用語は、1又はそれ以上のフッ素原子で置換されるアルキル及びアルコキシ基を夫々含む。フルオロアルキルの非制限的例は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ 等である。フルオロアルコキシの非制限的例は、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ 等である。

30

【0 3 9 4】

「ヘテロアルキル」という用語はアルキルラジカルについて言及し、アルキルラジカルにおいて1又はそれ以上の骨格鎖原子は、例えば酸素、窒素、硫黄、リン、珪素又はそれらの組み合わせ等の炭素以外の原子から選択される。ヘテロ原子はヘテロアルキル基の任意の内部の位置に配されることができる。例として、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、及び $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ が含まれるがこれらに限定されない。さらに、二つのヘテロ原子まで連続することができ、例として $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ が挙げられる。ヘテロ原子の数を除いて、「ヘテロアリール」は1乃至6の炭素原子を有することができる。

40

【0 3 9 5】

「結合」又は「単結合」という用語は、二つの原子間或いは二つの部分間の化学結合について言及し、これは結合によって連結した原子が大きいほうの部分構造の一部であると

50

考えられる場合である。

【0396】

「部分」という用語は、分子の特定のセグメント又は官能基を言及する。化学的部分は、分子に埋め込まれた或いは分子に付随する化学物質としてしばしば認識される。

【0397】

本明細書で用いられる通り、数の指定がなく単独で出現する置換基「R」は、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合される）、及びヘテロシクロアルキルの中から選択される置換基について言及する。

【0398】

「任意で置換される」又は「置換される」という用語は、参照される基が1又はそれ以上の追加的な基で置換されるということを意味する。この追加的な基は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、-OH、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、-CN、ハロ、アシル、アシルオキシ、-CO₂H、-CO₂-アルキル、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、及びアミノから個別に独立して選択される。アミノは、一又は二置換アミノ基（例：NH₂、-NHR、-N(R)₂）及びその保護された誘導体を含む。例として、任意の置換基はL^sR^sであり、L^sR^sにおいて各L^sは単結合、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-(C₁-C₆アルキル)-、又は-(C₂-C₆アルケニル)-から独立して選択され、そして各R^sはH、(C₁-C₆アルキル)、(C₃-C₈シクロアルキル)、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びC₁-C₆ヘテロアルキルの中から独立して選択される。上記の置換基の保護誘導体を形成する保護基は、上記のGreene and Wuts等の出典において見られる。

【0399】

本明細書で説明される方法及び製剤は、結晶性形状（多形体としても知られる）、或いは化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の構造を有する化合物の薬学的に許容される塩、並びに同じ種類の活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。ある状況において、化合物は互変異性体として存在することができる。全ての互変異性体は本明細書に示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書で説明される化合物は、例えば水、エタノール等の薬学的に許容される溶媒和化合物を用いた溶媒和形態並びに非溶媒和形態で存在することができる。本明細書で示される化合物の溶媒和形態もまた本明細書に開示されると考慮される。

【0400】

「キット」及び「製造品」という用語は同義語として用いられる。

【0401】

「被験体」又は「患者」という用語は、哺乳類及び非哺乳類を包含する。哺乳類の例として、哺乳類のクラスの任意のメンバー、すなわちヒト、チンパンジー等のヒト以外の霊長類、及びその他の類人猿及びサルの種、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ等の農場家畜、ウサギ、イヌ及びネコ等の家畜、ラット、ネズミ及びモルモット等のげっ歯類を含む実験用動物等を含むが、これらに限定されない。非哺乳類の例は、鳥、魚等を含むがこれらに限定されない。本明細書にもたらされる方法及び組成物のある実施形態において、哺乳類はヒトである。

【0402】

本明細書で用いられる「治療する」、「治療を行う」又は「治療」という用語は、疾患又は状態の症状を緩和する、軽減する又は回復させること、さらなる症状を予防すること、症状の根底にある原因を回復させる或いは予防すること、疾患又は状態の抑制、例えば、予防的及び/又は治療的のいずれかに疾患又は状態の進行を止めること、疾患又は状態

10

20

30

40

50

を鎮めること、疾患又は状態を退行させること、疾患又は状態によって生じる状態を鎮めること、疾患又は状態の症状を停止させることを含む。

【0403】

本明細書で用いられる通り、「標的タンパク質」という用語は、例えば化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)等の本明細書で説明される化合物によって結合され或いはそのような化合物と相互作用することが可能なタンパク質又はタンパク質の一部について言及する。特定の実施形態において、標的タンパク質はSTIMタンパク質である。特定の実施形態において、標的タンパク質はOraiタンパク質である。

【0404】

本明細書で用いられる通り、「STIMタンパク質」は、ヒト及びげっ歯類(例:マウス)STIM1等の哺乳類STIM-1、キイロショウジョウバエD-STIM、シー・エレガンスC-STIM、ガンビアハマダラカSTIM、並びにヒト及びげっ歯類(例:マウス)STIM-2等の哺乳類STIM2を含むが、これらに限定されない(US2007/0031814号の段落211から270、並びにUS2007/0031814の表3を参照のこと、これらは参照することによって本明細書に組み込むこととする)。本明細書で説明される通り、このようなタンパク質は、ストア作動性カルシウム流入又はその調節、細胞内カルシウムストア(例:小胞体)内での細胞質カルシウムバッファリング及び/又はカルシウムレベルの調節、或いはカルシウムの細胞質カルシウムストアへの/内部の/からの移動に関連、関与し、及び/又はそれらをもたらずと見なされている。

【0405】

本明細書で用いられる通り、「Oraiタンパク質」は、Orai1(配列番号:1(WO07/081804で説明される通り))、Orai2(配列番号:2(WO07/081804で説明される通り))、又はOrai3(配列番号:3(WO07/081804で説明される通り))を含む。Orai1核酸配列はGenBankのアクセス番号NM_032790に対応し、Orai2核酸配列はGenBankのアクセス番号BC069270に対応し、そしてOrai3核酸配列はGenBankのアクセス番号NM_152288に対応する。本明細書で用いられる通り、OraiはOrai遺伝子、例えばOrai1、Orai2、Orai3(WO07/081804の表1を参照のこと)のいずれか一つについて言及する。本明細書で用いられる通り、このようなタンパク質は、ストア作動性カルシウム流入又はその調節、細胞内カルシウムストア(例:小胞体)内での細胞質カルシウムバッファリング及び/又はカルシウムレベルの調節、或いはカルシウムの移動に関連、関与し、及び/又はそれらをもたらずと見なされている。このカルシウムの移動は、細胞質カルシウムストアへの/内部の/からの移動である。

【0406】

タンパク質(例:STIM、Orai)について言及する場合、「断片」又は「誘導体」という用語は、元のタンパク質と本質的に同じ生物学的機能又は活性を少なくとも一つのアッセイ中に保持するタンパク質又はポリペプチドを意味する。例えば、カルシウム流入アッセイによって決定される通り、言及されるタンパク質の断片又は誘導体は少なくとも約50%の元のタンパク質の活性、少なくとも約75%、少なくとも約95%の元のタンパク質の活性を維持する。

【0407】

本明細書で用いられる通り、特定の疾患、障害又は状態の症状の特定の化合物又は医薬組成物による回復は、程度の減少、発症の遅延又は持続期間の短縮について言及する。これらは、永久的又は一時的、持続的又は一過的なものであって、化合物又は組成物の投与に起因又は関連するものである。

【0408】

本明細書で用いられる「調節する」という用語は、直接的又は非直接的のいずれかで標的タンパク質と相互に作用し、これにより標的タンパク質の活性を変化させることを意味する。この変化とは単なる例として、標的の活性を抑制する、或いは標的の活性を制限又は減少したりすることを含む。

10

20

30

40

50

【 0 4 0 9 】

本明細書で用いられる通り、「修飾因子」という用語は、標的の活性を変化させる化合物について言及する。例えば、修飾因子のない場合の活性の規模と比較して、修飾因子は特定の標的の活性の規模を増大又は減少させることができる。特定の実施形態において、修飾因子はインヒビターであり、これは1又はそれ以上の標的の活性の規模を減少させる。特定の実施形態において、インヒビターは1又はそれ以上の標的の活性を完全に防止する。

【 0 4 1 0 】

本明細書で用いられる通り、細胞内カルシウムに関連する「調節」は、細胞内カルシウム内の任意の変化又は調整について言及し、これは細胞質及び／又は細胞内カルシウム貯蔵オルガネラ（例：小胞体）内のカルシウム濃度の変化、及び、細胞への／からの／内部でのカルシウム流入の動態の変化を含むがこれらに限定されない。

10

【 0 4 1 1 】

本明細書で用いられる通り、「標的活性」という用語は、修飾因子によって調節されることが可能な生物学的活性について言及する。特定の例示的な標的活性は、結合親和性、シグナル変換、酵素活性、腫瘍成長、炎症又は炎症に関連する過程、及び疾患又は状態に関連する1又はそれ以上の症状の回復を含むが、これらに限定されない。

【 0 4 1 2 】

本明細書で用いられる通り、SOCチャネル活性又はCRACチャネル活性を「抑制する」、「抑制すること」又はSOCチャネル活性又はCRACチャネル活性の「インヒビター」という用語は、ストア作動性カルシウムチャネル活性の抑制或いはカルシウム放出依存性カルシウムチャネル活性を抑制することについて言及する。

20

【 0 4 1 3 】

本明細書で用いられる通り、製剤、化合物又は成分に関連する「許容される」という用語は、治療する被験体の全体的な健康に対し永続的な有害作用を有さないことを意味する。

【 0 4 1 4 】

本明細書で用いられる通り、「薬学的に許容される」とは担体又は希釈剤等の物質について言及する。この物質は化合物の生物学的活性又は特性を抑止せず、また、本質的に無毒である。すなわち、物質は所望されない生物学的効果を引き起こさずに、又は物質が含まれる組成物のいかなる成分とも有害な方法で相互作用せずに、個人に投与可能である。

30

【 0 4 1 5 】

本明細書で用いられる「薬学的併用」という用語は、1以上の活性成分を混合又は併用した結果生じる製品を意味すると共に、活性成分の固定的及び非固定的両方の併用を含む。「固定的併用」という用語は、一つの活性成分、例えば化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)及び架橋剤が両方とも患者へ同時に単一体又は用量の形態で投与されることを意味する。「非固定的併用」という用語は、一つの活性成分、例えば化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物及び架橋剤が別個のものとして患者へ、特定の介在するタイムリミットを有さずに同時に、一斉に又は連続して投与される。ここで、このような投与により、患者の体内の二つの化合物の効果的なレベルがもたらされる。後者はまた、カクテル療法、例えば3又はそれ以上の活性成分の投与に適用する。

40

【 0 4 1 6 】

「医薬組成物」という用語は、本明細書で説明される化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物と他の化学成分を混合したものについて言及する。他の化学成分とは、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤及び／又は賦形剤等である。医薬組成物は生物への化合物の投与を促進する。化合物を投与する複数の技術は、静脈内、口腔、噴霧、非経口、点眼、肺内及び局所投与が当該技術分野において存在するが、これらに限定されない。

【 0 4 1 7 】

本明細書で用いられる「有効量」又は「治療的に有効な量」という用語は、投与される

50

「血漿濃度」は、本明細書で開示される化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物の被験体の血液の血漿成分内における濃度について言及する。本明細書で説明される化合物の血漿濃度は被験体間で有意に変化し、これは代謝及び / 又は他の治療薬を用いた予期される相互作用に関連する多様性に起因する。本明細書で開示されるある実施形態によると、本明細書で開示される化合物の血漿濃度は被験体間で変化する。同様に、最大血漿濃度 (C_{max}) 又は最大血漿濃度に到達する時間 (T_{max})、或いは血漿濃度時間曲線 (AUC (0 -)) の総領域は被験体間で変化する。この多様性に起因して、化合物の「治療的に有効な量」を確立するのに必要な量は患者間で変化する。

【0425】

本明細書で用いられる通り、「カルシウムの恒常性」とは、細胞内部のカルシウムシグナリングを含む細胞内カルシウムレベル及び移動における全体的なバランスの維持について言及する。

【0426】

本明細書で用いられる通り、「細胞内カルシウム」とは、特別な細胞位置を特定せずに細胞内に配されるカルシウムについて言及する。対照的に、カルシウムに関連する「細胞質の (cytosolic)」又は「細胞質の (cytoplasmic)」とは、細胞質内に配されたカルシウムについて言及する。

【0427】

本明細書で用いられる通り、細胞内カルシウムの影響は細胞内カルシウムの任意の態様の任意の変更であり、これには細胞内カルシウムレベル及び位置の変更、及びカルシウムの移動が含まれるがこれらに限定されない。また、このカルシウムの移動は、細胞又は細胞内カルシウムストア又はオルガネラへの / からの / 内部の移動である。例えば、細胞内カルシウムの影響は特性の変更であり、この特性は例えば、細胞又はその一部において生じるカルシウム流入又は移動の動態、感受性、割合、振幅、及び電気生理学的特性である。細胞内カルシウムの影響は任意の細胞内カルシウム調節過程における変更であって、これはストア作動性カルシウム流入、細胞質カルシウムバッファリング、及び細胞内カルシウムストア内におけるカルシウムレベル或いは細胞内カルシウムストアへの / からの / 内部のカルシウムの移動を含む。これらの任意の態様は、様々な方法で評価さる。その方法とは、カルシウム又は他のイオン (特にカチオン) のレベル、カルシウム又は他のイオン (特にカチオン) の移動、カルシウム又は他のイオン (特にカチオン) レベルの増減、カルシウム又は他のイオン (特にカチオン) 流入の動態及び / 又はカルシウム或いは他のイオン (特にカチオン) の膜を通過する輸送の評価が含まれるが、これらに限定されない。変更は、統計的に有意であるこのような任意の変化であることができる。したがって、例えば、テスト細胞及び対照細胞の細胞内カルシウムが異なるといわれる場合、このような差異は、統計的に有意に差があるとすることができる。

【0428】

本明細書で用いられる通り、タンパク質と細胞内カルシウム又は細胞内カルシウム制御の態様との関係に対し「関与する」ということは、細胞内のタンパク質発現又は活性が減少、変更又は除去される場合、細胞内カルシウムの 1 又はそれ以上の方向又は細胞内カルシウム制御が、同時に又は関連して減少、変更又は除去されることを意味する。発現又は活性におけるこのような変更又は減少は、タンパク質をエンコードする遺伝子の発現の変更に基づいて、或いはタンパク質のレベルを変更することによって生じる。このように細胞内カルシウムの態様、例えばストア作動性カルシウム流入等に関与するタンパク質は、細胞内カルシウム又は細胞内カルシウム制御の態様をもたらす、或いはその態様に関与するものであることができる。例えば、ストア作動性カルシウム流入をもたらすタンパク質は、STIMタンパク質及び / 又はOraiタンパク質であることができる。

【0429】

本明細書で用いられる通り、カルシウムチャネルの要素であるタンパク質は、チャネルを形成する多タンパク質複合体に関連する。

【0430】

本明細書で用いられる通り、細胞質カルシウムレベルに関連して「基底」又は「静止」とは、結果としてカルシウムを細胞内外へ移動、又は細胞内部で移動させるような状態とはならない細胞（例えば刺激されない細胞等）の細胞質内のカルシウムの濃度について言及する。基底又は静止した細胞質カルシウムレベルは、結果としてカルシウムを細胞内外へ移動させるような状態とはならない細胞（例えば刺激されない細胞等）の細胞質内における遊離カルシウム（すなわち細胞内カルシウム結合物質と結合していないカルシウム）の濃度であることができる。

【0431】

本明細書で用いられる通り、カルシウム等のカチオンを含むイオンに関連する「移動」は、例えば流入等の移動又は再配置について言及する。この流入は細胞への／からの／内部でのイオン流入である。したがって、イオンの移動は例えば、細胞外培地から細胞内へのイオンの移動、細胞内部から細胞外培地への移動、細胞内オルガネラ内部又は貯蔵部位から細胞質への移動、細胞質から細胞内オルガネラ又は貯蔵部位への移動、ある細胞内オルガネラ又は貯蔵部位から他の細胞内オルガネラ又は貯蔵部位への移動、細胞外培地から細胞内オルガネラ又は貯蔵部位への移動、細胞内オルガネラ又は貯蔵部位から細胞外培地への移動、及びある位置から細胞質内部の他の位置への移動であることができる。

10

【0432】

本明細書で用いられる通り、細胞への「カチオン流入」又は「カルシウム流入」は、カルシウム等のカチオンが、細胞質等の細胞内の位置へ、或いは細胞内オルガネラ又は貯蔵部位の管腔へ流入することについて言及する。したがって、カチオン流入は例えば、細胞外培地から或いは細胞内オルガネラ又は貯蔵部位から細胞質へのカチオンの移動、もしくは細胞質又は細胞外培地から細胞内オルガネラ又は貯蔵部位へのカチオンの移動であることができる。細胞内オルガネラ又は貯蔵部位から細胞質へのカルシウムの移動はまた、オルガネラ又は貯蔵部位からの「カルシウム放出」としても言及される。

20

【0433】

本明細書で用いられる通り、「細胞内カルシウムを調節するタンパク質」は、細胞内カルシウムを制御、コントロール及び／又は変更するのに関与する任意の細胞内タンパク質について言及する。例えば、このようなタンパク質は様々な方法、例えば静止又は基底の細胞質カルシウムレベルを維持すること、或いは細胞内カルシウムにおける静止又は基底状態からの偏差を含むメカニズムを介して細胞に伝達されるシグナルへの細胞反応に関与することを介して、細胞内カルシウムの変更又は調整に関与可能であるが、これらに限定されない。「細胞内カルシウムを調節するタンパク質」に関連して、「細胞内」タンパク質は、例えば細胞質タンパク質、細胞膜に関連したタンパク質、又は細胞内膜タンパク質等の細胞に関連したものである。細胞内カルシウムを調節するタンパク質は、イオン輸送タンパク質、カルシウム結合タンパク質及びイオン輸送タンパク質を調節する調節タンパク質を含むが、これらに限定されない。

30

【0434】

本明細書で用いられる通り、「回復」とは疾患又は状態の改善、或いは疾患又は状態に関連する症状を少なくとも部分的に緩和することを言及する。

【0435】

本明細書で用いられる通り、「細胞反応」とは細胞へのイオン移動又は細胞内でのイオン移動の結果生じる任意の細胞反応について言及する。細胞反応は任意の細胞活性と関連し、この細胞活性は少なくとも部分的に例えばカルシウム等のイオンに依存的である。このような活性は例えば、細胞活性、遺伝子発現、エンドサイトーシス、エキソサイトーシス、細胞輸送、及びアポトーシス細胞死を含む。

40

【0436】

本明細書で用いられる通り、「免疫細胞」は免疫系の細胞、並びに免疫反応における機能又は活性を行う細胞を含み、例えばT細胞、B細胞、リンパ球、マクロファージ、樹状細胞、好中球、好酸球、好塩基球、マスト細胞、形質細胞、白血球、抗原提示細胞及びナチュラルキラー細胞等であるが、これらに限定されない。

50

【 0 4 3 7 】

本明細書で用いられる通り、「サイトカイン」は小さい水溶性タンパク質であって、分泌細胞又はその他の細胞の性質又は特性を変化させることが可能な細胞によって分泌される。サイトカインはサイトカイン受容体に結合すると共に、例えば細胞増殖、細胞死又は細胞分化等の細胞内部の性質又は特性を誘発する。例示的なサイトカインは、インターロイキン（例：IL - 2、IL - 3、IL - 4、IL - 5、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 9、IL - 10、IL - 11、IL - 12、IL - 13、IL - 15、IL - 16、IL - 17、IL - 18、IL - 1、IL - 1、及びIL - 1RA）、顆粒球コロニー刺激因子（G - CSF）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM - CSF）、オンコスタチンM、エリスロポエチン、白血病抑制因子（LIF）、インターフェロン、B7.1（CD80としても知られる）、B7.2（B70、CD86として知られる）、TNFファミリーメンバー（TNF - 、TNF - 、LT - 、CD40リガンド、Fasリガンド、CD27リガンド、CD30リガンド、4-1BBL、Trai1）、及びMIFを含むがこれらに限定されない。

10

【 0 4 3 8 】

「ストア作動性カルシウム流入」又は「SOCE」とはメカニズムについて言及し、これにより細胞内ストアからのカルシウムイオンの放出が細胞膜を越えるイオン流入と調和する。

【 0 4 3 9 】

「SOCチャネル活性の選択的インヒビター」は、インヒビターがSOCチャネルに選択的であって、他の種類のイオンチャネルの活性に実質的に影響を及ぼさないということを意味する。

20

【 0 4 4 0 】

「CRACチャネル活性の選択的インヒビター」は、インヒビターがCRACチャネルに選択的であって、他の種類のイオンチャネル及び/又は他のSOCチャネルの活性に実質的に影響を及ぼさないということを意味する。

【 0 4 4 1 】

< 医薬組成物及び投与方法の例 >

医薬組成物は従来の方法で1又はそれ以上の生理学的に許容される担体を用いて製剤される。この生理学的に許容される担体には賦形剤及び助剤が含まれ、これらは活性化合物の処理を促進して医薬的に利用可能な製剤にする。適切な製剤は選択された投与経路に依存する。良く知られた技術、担体及び賦形剤は適切なものとして、また当該技術分野において理解されるよう用いられる。本明細書で説明される医薬組成物の概要は、例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) において見る事が可能であり、このような開示は参照されることにより本明細書に組み込むこととする。

30

40

【 0 4 4 2 】

本明細書で用いられる通り、医薬組成物は、本明細書で用いられる化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物と他の化学成分を混合したものについて言及する。他の化学成分とは、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤及び/又は賦形剤等である。医薬組成物は生物への化合物の投与を促進する。本明細書で説明される治療方法又は使用を実施するにおいて、本明細書で説明される治療的に効果的な量の化合物は、医薬組成物の状態で治療されるべき疾患、障害又は状態を有する哺乳類に投与される。いくつかの実施形態において、哺乳類はヒトである。治療的に有効な量は、疾患の程度、被験体の年齢及び相対的な健康、使用される化合物及びその他の要因の潜在力に依存して、幅広く変更可能である。化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合

50

物は、単独で使用、或いは、1以上の治療剤と組み合わせて、混合物の成分として使用される。

【0443】

本明細書で説明される医薬製剤は被験体に、複数の投与経路によって投与可能である。この投与経路には、経口、非経口（例：静脈内、皮下、筋肉内）、経鼻、口腔、局所、直腸、又は経皮投与経路が含まれるがこれらに限定されない。さらに、本明細書で説明される医薬組成物は本明細書で説明される化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物を含み、また任意の好適な剤形に製剤可能である。この剤形には、水溶性の投薬分散、液体、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液、噴霧剤、放出制御製剤、速溶製剤、発泡製剤、凍結乾燥製剤、タブレット、粉末、錠剤、糖衣錠、カプセル、遅延放出製剤、持続放出製剤、パルス放出製剤、多微粒子製剤、並びに混合された即時放出及び制御放出製剤が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0444】

化合物及び/又は組成物は、全身的にではなく局所的に投薬可能であり、例えば化合物を臓器又は組織へ、しばしばデポー製剤又は持続放出製剤の状態直接注射して投薬可能である。このように長時間作用する製剤は、（例えば皮下又は筋肉内に）埋め込むことにより、或いは筋肉内注射によって投与可能である。さらに、薬剤は標的薬物伝達システムで投薬可能であり、例えば、臓器特異的抗体でコーティングされたりリポソームで投薬可能である。リポソームは標的とする臓器によって選択的に取り込まれる。さらに、薬物は急速放出製剤、持続放出製剤、或いは中間放出製剤の形状でもたらされる。

20

【0445】

本明細書で説明される化合物を含む医薬組成物は、従来方法で製造可能である。従来方法とは例えば、ほんの一例として、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠化、微粒子化、乳化、カプセル化、封入、又は圧縮過程等である。

【0446】

医薬組成物は、本明細書で説明される化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物の少なくとも一つを含み、遊離酸又は遊離塩基の形状、或いは薬学的に許容される塩の形状での活性成分として含まれる。さらに、本明細書で説明される方法及び医薬組成物は、結晶性形状（多形態としても知られる）と同様に同様のタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。ある状況においては、化合物は互変異性体として存在する。全ての互変異性体は本明細書で示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書で説明される化合物は非溶媒和形態と同様に溶媒和形態で、薬学的に許容される溶媒、例えば水、エタノール等と共に存在する。本明細書で説明される化合物の溶媒和形状もまた本明細書で開示されるとみなされる。

30

【0447】

特定の実施形態において、本明細書にもたらされる組成物もまた、1又はそれ以上の防腐剤を有し、微生物活性を抑制する。好適な防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、セチルトリメチルアンモニウム臭化物及びセチルピリジニウム塩化物等の四級アンモニウム化合物が含まれる。経口使用のための医薬組成物は、1又はそれ以上の固形賦形剤を本明細書で説明される1又はそれ以上の化合物（例：化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物）と混合して、得られた混合物を任意で粉碎し、及び顆粒の混合物を処理することによって得られ、所望であれば、好適な助剤を加えた後に、タブレット、錠剤又はカプセルが得られる。好適な助剤には例えば、砂糖（ラクトース、サッカロース、マンニトール又はソルビトールを含む）等の充填剤、例えばトウモロコシでんぷん、小麦でんぷん、米でんぷん、ジャガイモでんぷん、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース製剤、或いは例えばポリビニルピロリドン（PVP又はポビドン）又はリン酸カルシウム等のその他を含む。所望であれば、架橋結合クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、或いはアルギン酸又はアルギン

40

50

酸ナトリウム等のその塩等の崩壊剤が加えられる。糖衣錠の中心部は好適なコーティングがもたらされる。この目的のため濃縮砂糖水が利用可能であり、これは任意でアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール及び/又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び好適な有機溶剤又は有機混合物を含む。色素又はpigmentはタブレット又は糖衣錠に加えられてもよく、これは識別のため、或いは活性化化合物用量の異なる組み合わせを特徴づけるためになされる。

【0448】

経口で利用可能な薬剤はゼラチンで出来た押し込み式カプセルを用いることができ、これは例えばグリセロール又はソルビトール等のゼラチン及び可塑剤で作られた密閉したソフトカプセルを含む。押し込み式カプセルは活性成分を、ラクトース等の充填剤、でんぷん等の結合剤、及び/又はタルク又はステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤（任意で安定剤）との混合剤内に有する。ソフトカプセルにおいて、活性化化合物は好適な液体（脂肪油、液体パラフィン、又は液体ポリエチレングリコール等）内で溶解又は懸濁される。さらに、安定剤が加えられる。

【0449】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される固形の剤形は、タブレット（懸濁タブレット、即溶タブレット、嚥んで砕くタブレット、即崩壊タブレット、発泡タブレット又はカプレットを含む）、錠剤、粉末（滅菌包装粉末、分包粉末、又は発泡粉末を含む）、カプセル（ソフト又はハードカプセルの両方、例えば動物由来のゼラチン又は植物由来のHPMC、又は「スプリンクルカプセル」を含む）、固形分散体、固溶体、生体内分解性剤形、放出制御剤、パルス放出剤形、多微粒子剤形、ペレット、顆粒、又は噴霧剤の形状であることができる。他の実施形態において、医薬剤は粉末形状である。さらに他の実施形態において、医薬剤はタブレットの形状であって、これは即溶タブレットを含むがこれに限定されない。さらに、本明細書で説明される化合物の医薬剤は、単一のカプセル又は複数のカプセル剤形として投与可能である。いくつかの実施形態において、医薬剤は2又は3又は4つのカプセル又はタブレットで投与される。

【0450】

いくつかの実施形態において、固形剤形、例えばタブレット、発泡タブレット及びカプセルは、本明細書で説明される化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物粒子を、1又はそれ以上の医薬賦形剤と混合して調整され、これによりバルク混合組成物が形成される。これらバルク混合組成物を均質と呼ぶ場合、それは本明細書で説明される化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物の粒子が組成物中において均一に分散していることを意味し、このため、組成物はタブレット、錠剤及びカプセル等の同様に効果的な単位用量形態へと容易に分割されることが可能である。個別の単位用量はまたフィルムコーティングも含む。フィルムコーティングは経口摂取されたり、或いは希釈剤と接触すると崩壊する。これらの剤形は従来の薬理的技術で製造されることができる。

【0451】

本明細書で説明される薬学的な固体投与形態には、本明細書で説明される化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物と、1又はそれ以上の薬学的に許容可能な添加剤、例えば適合性担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、香味料、甘味料、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色料、希釈剤、可溶化剤、保湿剤、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、抗酸化物質、防腐剤、又は1又はそれ以上のそれらの組み合わせが含まれる。さらに他の態様において、標準的なコーティング手順、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition（2000）に記載されるような手順を用い、フィルムコーティングが本明細書で説明される化合物の剤形周囲にもたらされる。ある実施形態において、本明細書で説明される化合物の一部或いは全ての粒子はコーティングされる。その他の実施形態において、本明細書で説明される化合物の一部或いは全ての粒子はマイクロカプセル化される。さらに他の実施形態において、本明細書で説明される化合物の粒子はマイクロカプセル化されず、またコーティングされない。

【 0 4 5 2 】

本明細書で説明される固体投与形態に用いる好適な担体は、アラビアゴム、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼイン酸ナトリウム、大豆レシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ステアロイルラクチレートナトリウム、カラゲニン、モノグリセリド、ジグリセリド、アルファ化でんぷん、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート、サッカロース、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトール等を含むが、これらに限定されない。

【 0 4 5 3 】

本明細書で説明される固体投与形態に用いる好適な充填剤は、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、第二リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストレート (dextrates)、デキストラン、でんぷん、アルファ化でんぷん、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート (HPMCAS)、サッカロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコール等を含むがこれらに限定されない。

【 0 4 5 4 】

化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物を固体投与形態マトリックスから可能な限り効率的に放出するために、崩壊剤がしばしば剤形において、特に投与形態が結合剤で圧縮される場合に用いられる。水分が投与形態内へ吸収された場合、崩壊剤は膨張又は毛管運動によって投与形態マトリックスが断裂する助けをする。本明細書で説明される固体投与形態に用いる好適な崩壊剤は、天然のでんぷん (トウモロコシでんぷん又はジャガイモでんぷん等)、アルファ化でんぷん (National 1551 又は Amijel (登録商標) 等)、或いはでんぷんグリコール酸ナトリウム (Promogel (登録商標) 又は Explotab (登録商標) 等)、木製品等のセルロース、メチル結晶セルロース (例えば Avicel (登録商標)、Avicel (登録商標) PH101、Avicel (登録商標) PH102、Avicel (登録商標) PH105、Elcema (登録商標) P100、Emcocel (登録商標)、Vivacel (登録商標)、Ming Tia (登録商標) 及び Solka-Floc (登録商標) 等)、メチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、或いは架橋結合セルロース (架橋結合ナトリウムカルボキシメチルセルロース (Ac-Di-Sol (登録商標))、架橋結合クロスカルメロース、又は架橋結合カルボキシメチルセルロースナトリウム) 等)、架橋結合でんぷん (でんぷんグリコール酸ナトリウム等)、架橋結合ポリマ (クロスボビドン等)、架橋結合ポリビニルピロリドン、アルギン酸 (アルギニン酸或いはアルギン酸ナトリウム等のアルギン酸の塩等)、粘土 (Veegum (登録商標) HV (ケイ酸アルミニウムマグネシウム))、ゴム (寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン又トラガカント等)、でんぷんグリコール酸ナトリウム、ベントナイト、天然スポンジ、界面活性剤、樹脂 (カチオン交換樹脂)、シトラスパルプ、ラウリル硫酸ナトリウム、スターチと組み合わせられたラウリル硫酸ナトリウム等) を含むが、これらに限定されない。

【 0 4 5 5 】

結合剤によって粘着性が固体経口投与形態の製剤に与えられる。粉末充填カプセルの製剤に関しては、柔らかい又は硬い殻のカプセルをふさぐことが可能な栓形成に効果的である。またタブレットの製剤に関しては、圧縮後にタブレットが損傷を受けないようにし、圧縮又は充填の工程前に混合均一性を確実にする手助けをする。本明細書で説明される固体投与形態内で結合剤として使用するのに適した物質は、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース (例: Methocel (登録商標))、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (例: ヒプロメロース USP Pharmaccoat-603、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート (Aquate HS-LF 及び HS)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース (例: Klucel (登録商標))、エチルセルロース (例: Ethocel (登録

10

20

30

40

50

商標))、及び微結晶性セルロース(例: Avicel(登録商標))、微結晶性デキストロース、アミロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、多糖酸、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体、クロスポビドン、ポビドン、でんぷん、アルファ化でんぷん、トラガカント、デキストリン、糖(サッカロース(例: Dipac(登録商標))等)、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール(例: Xylita(登録商標)、ラクトース)、天然又は合成ゴム(アカシア、トラガカント、ガッチゴム(ghatti gum)、イサポール皮(isapol husks)の粘液、でんぷん、)ポリビニルピロリドン(例: Povidone(登録商標)CL、Kollidon(登録商標)CL、Polylplasdone(登録商標)XL-10及びPovidone(登録商標)K-12)、カラマツアラボガラクトタン(larch arabogalactan)、Veegum(登録商標)、ポリエチレングリコール、蠟、アルギン酸ナトリウム等を含むが、これらに限定されない。

【 0 4 5 6 】

一般に、結合剤レベルの20乃至70%は粉末充填ゼラチンカプセル剤形に使用される。タブレット剤形における結合剤の利用のレベルは、直接圧縮、湿式造粒法、ローラ圧縮、或いは充填剤等の他の賦形剤の利用のいずれかで変化する。この賦形剤は単独で適度な結合剤として作用可能である。当業者は剤形用の結合剤レベルを決定可能であるが、タブレット剤形における70%までの結合剤利用レベルは一般的である。

【 0 4 5 7 】

本明細書で説明される固体投与形態で使用するための好適な潤滑剤又は流動促進剤は、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシでんぷん、ナトリウムステアリルフメレート、アルカリ金属およびアルカリ土類金属塩（アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛等）、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、蠟、Stearowet（登録商標）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール又はメトキシポリエチレングリコール（Carbowax（商標））、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000等、プロピレングリコール、オレイン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、安息香酸グリセリル、ラウリル硫酸マグネシウム又はラウリル硫酸ナトリウム等を含むがこれらに限定されない。

【 0 4 5 8 】

本明細書で説明される固体投与形態で使用するための好適な希釈剤は、糖（ラクトース、サッカロース、およびデキストロースを含む）、ポリサッカライド（デキストレート及びマルトデキストリンを含む）、ポリオール（マンニトール、キシリトール及びソルビトールを含む）、シクロデキストリン等を含むが、これらに限定されない。

【 0 4 5 9 】

本明細書で説明される固体投与形態で使用するための好適な湿潤剤は、例えばオレイン酸、モノステアリン酸グリセリン、ソルビタンオレイン酸モノエステル、ソルビタンラウリン酸モノエステル、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリル酸ポリオキシエチレンソルビタン、第四級アンモニウム化合物（例：Polyquat 10（登録商標））、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムドクセート、トリアセチン、ビタミンE、TPGS等を含む。

【 0 4 6 0 】

本明細書で説明される固体投与形態で使用するための好適な界面活性剤は、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンオレイン酸モノエステル、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポラキソマー（polaxomers）、胆汁塩、モノステアリン酸グリセリン、エチレンオキサイド及び酸化プロピレンの共重合体（例：Pluronic（登録商標）（BASF））等を含むが、これらに限定されない。

【 0 4 6 1 】

本明細書で説明される固体投与形態で使用するための好適な懸濁剤は、ポリビニルピロリドン（例：ポリビニルピロリドン K 12、ポリビニルピロリドン K 17、ポリビニルピ

ロリドン K 2 5 又はポリビニルピロリドン K 3 0)、ポリエチレングリコール (例えば、ポリエチレングリコールは約 3 0 0 乃至約 6 0 0 0、又は約 3 3 5 乃至約 4 0 0 0、又は約 5 4 0 0 乃至約 7 0 0 0 の分子量を有することが可能である)、ビニルピロリジン/酢酸ビニル共重合体 (S 6 3 0)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ-ポリメチルセルロース、ポリソルベート-80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゴム(トラガントゴム及びアカシアゴム、グアーゴム、キサンタンゴムを含むキサンタン等)、糖、セルロース誘導体(例:カルボキシメチルセルロースナトリウム、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等)、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化ソルビタンモノラウレート、ポリエトキシ化ソルビタンラウリン酸モノエステル、ポビドン等を含むが、これらに限定されない。

10

【0462】

本明細書で説明される固体投与形態で使用するための好適な抗酸化物質は、例えばブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、アスコルビン酸ナトリウム、及びトコフェノールである。

【0463】

本明細書で説明される固体投与形態で用いられる添加剤の間には相当量の重複が存在する。したがって、上に挙げた添加剤は、本明細書で説明される医薬組成物の固体投与形態に含まれる添加剤の種類の単なる例示であって、これらを制限するものではない。このような添加剤の量は説明される特定の特性に従い、当業者によって容易に決定されることができる。

20

【0464】

他の実施形態において、医薬製剤の1又はそれ以上の層は可塑化される。実例として、可塑剤は一般に高沸点の固体又は液体である。好適な可塑剤は約0.01乃至約50重量%(w/w)のコーティング用組成物が添加されることが可能である。可塑剤には、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール(stearol)、ステアレート、及びヒマシ油が含まれるが、これらに限定されない。

【0465】

圧縮タブレットは、上記の剤形のバルク混合を圧縮することにより調製された固体投与形態である。様々な実施形態において、口内で溶解するよう設計された圧縮タブレットは、1又はそれ以上の香味剤を有する。他の実施形態において、圧縮タブレットは最終圧縮タブレットを包囲するフィルムを有する。いくつかの実施形態において、フィルムコーティングにより、本明細書で説明される化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物の剤形からの放出を遅延させることができる。他の実施形態において、フィルムコーティングは患者の薬剤服用順守に役立つ(例:Opadry(登録商標)コーティング又は糖衣)。フィルムコーティングは、典型的に約1乃至約3%のタブレット重量の範囲のOpadry(登録商標)を含む。他の実施形態において、圧縮タブレットは、1又はそれ以上の賦形剤を含む。

30

40

【0466】

カプセルは例えば、上記の化合物の剤形のバルク混合をカプセル内に配することにより調製される。いくつかの実施形態において、剤形(非水溶性懸濁液及び溶液)はソフトゼラチンカプセル内に配される。他の実施形態において、剤形は標準的なゼラチンカプセル内、或いは非ゼラチンカプセル(HPMCを含むカプセル等)に配される。他の実施形態において、製剤は、拡散カプセル内に配される。ここで、カプセル全体は飲み込まれるか、或いはカプセルを開けて食事前に食べ物の上に中身が拡散される。いくつかの実施形態において、治療用量は複数(例:2, 3又は4)のカプセルに分割される。いくつかの実施形態において、剤形の全用量はカプセル形状で伝達される。

【0467】

50

様々な実施形態において、本明細書で説明される化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物の粒子は、1 以上の賦形剤と乾燥混合され、タブレット等の塊に圧縮される。この塊により、経口投与後約 30 分未満、約 35 分未満、約 40 分未満、約 45 分未満、約 50 分未満、約 55 分未満、又は約 60 分未満以内で略分解される医薬組成物がもたらされ、これにより剤形が胃腸液に放出される。

【0468】

他の態様において、投与形態はマイクロカプセル化された剤形を含む。いくつかの実施形態において、1 又はそれ以上の他の適合物質は、マイクロカプセル化物質内に存在する。例示的な物質として、pH 調整剤、腐食促進剤、消泡剤、抗酸化物質、香味剤、及び結合剤、懸濁剤、分解剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定化剤、潤滑剤、湿潤剤及び希釈剤等の担体物質が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0469】

本明細書で説明されるマイクロカプセル化に有用な物質には、本明細書で説明される化合物と適合する物質が含まれ、これは化合物を他の非適合性賦形剤から効果的に分離する。本明細書で説明される化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物と適合する物質は、インピボにおける化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物の放出を遅延させるものである。

【0470】

本明細書で説明される化合物を含む製剤の放出を遅延させるのに有用な例示的なマイクロカプセル化物質は、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル (HPC) (Klucel (登録商標) 又は Nisso HPC 等)、低置換ヒドロキシプロピルセルロースエーテル (L-HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル (HPMC) (Seppifilm-LC、Pharmacoat (登録商標)、Metolose SR、Methocel (登録商標) -E、Opadry YS、PrimaFlo、Benece MP824、及び Benece MP843 等)、メチルセルロースポリマー (Methocel (登録商標) -A 等)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸ステアリン酸 Acoat (HF-LS、HF-LG、HF-MS) 及び Metolose (登録商標)、エチルセルロース (EC) 及びその混合物 (E461、Ethocel (登録商標)、Aqualon (登録商標) -EC、Surelease (登録商標) 等)、ポリビニルアルコール (PVA) (Opadry AMB 等)、ヒドロキシエチルセルロース (Natrosol (登録商標) 等)、カルボキシメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースの塩 (CMC) (Aqualon (登録商標) -CMC 等)、ポリビニルアルコール及びポリエチレングリコール共重合体 (Kollicoat IR (登録商標) 等)、モノグリセリド (Myverol)、トリグリセリド (KLX)、ポリエチレングリコール、加工食品用でんぷん、アクリルポリマー及びアクリルポリマーとセルロースエーテル (Eudragit (登録商標) EPO、Eudragit (登録商標) L30D-55、Eudragit (登録商標) FS 30D、Eudragit (登録商標) L100-55、Eudragit (登録商標) L100、Eudragit (登録商標) S100、Eudragit (登録商標) RD100、Eudragit (登録商標) E100、Eudragit (登録商標) L12.5、Eudragit (登録商標) S12.5、Eudragit (登録商標) NE30D、及び Eudragit (登録商標) NE 40D 等) の混合物、酢酸フタル酸セルロース、セピフィルム (sepiFilm) (HPMC 及びステアリン酸の混合物)、シクロデキストリン、及びこれらの物質の混合物を含むが、これらに限定されない。

20

30

【0471】

さらに他の実施形態において、ポリエチレングリコール (例: PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350、及び PEG 800) 等の可塑剤、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、及びトリアセチンはマイクロカプセル化物質に取り込まれる。他の実施形態において、医薬組成物の放出を遅延させるのに有用なマイクロカプセル化物質は、USP (米国薬局方) 或いは国民医薬品集 (NF: National Formulary) から得られる。さらに他の実施形態において、マイクロカプセル化物質は Klucel である。さらに他の実施形態において、マイクロカプセル化物質は methocel である。

40

【0472】

本明細書で説明される化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) のマイクロカプセル化された化合物は、当業者に周知の方法で製剤される。このような周知の方法は

50

、例えば噴霧乾燥法、回転円板溶媒法、熱溶解法、噴霧冷却法、流動床、静電沈着、遠心押出、回転懸濁液分離、液体ガス又は固体ガス面における重合、押出圧力、又は噴霧溶媒抽出浴を含む。これらに加え、例えば複合コアセルベーション、溶媒蒸発、高分子間不適合性、液体培地内重合、インサイツ重合、液中乾燥法、及び液体培地内脱溶媒和等の幾つかの化学的手法も利用可能である。さらに、ローラー圧縮、押し出し/球形、コアセルベーション、又はナノ粒子コーティングもまた使用される。

【0473】

さらに他の実施形態において、また発泡粉末も本開示にしたがって調製される。発泡塩は経口投与用に薬を水に分散させるため用いられてきた。発泡塩は顆粒又は粗粉末であって、乾燥混合物内に薬剤を含有する。この混合物は通常、重曹、クエン酸及び/又は酒石酸で構成される。このような塩は、二酸化炭素ガスを遊離するのに反応する水、酸及び塩基に添加され、これにより「発泡」が発生する。発泡塩の例には以下の成分が含まれる。すなわち、重曹又は重曹と炭酸ナトリウムの混合物、クエン酸及び/又は酒石酸が含まれる。二酸化炭素の遊離を結果としてもたらす任意の酸塩基の組み合わせは、成分が医薬的使用に好適であり、pHが約6.0又はそれ以上となる限りは、重曹及びクエン酸及び酒石酸の組み合わせに代わって利用可能である。

【0474】

他の実施形態において、本明細書で説明される剤形は、本明細書で説明される化合物を含んでおり、固体分散体である。このような固体分散体を生成する方法は、例えば米国特許第4,343,789号、第5,340,591号、第5,456,923号、第5,700,485号、第5,723,269号、また米国特許公報第2004/0013734号等を含むが、これらに限定されない。さらに他の実施形態において、本明細書で説明される剤形は固溶体である。固溶体は活性薬剤及び他の賦形剤と共に物質を取り込み、混合物を加熱することにより薬物を溶解し、結果として得られた組成物は次に冷却されて固体混合物がもたらされる。この固体混合物はさらにカプセルに製剤化又はカプセルに直接添加可能であり、或いはタブレットに圧縮可能である。このような固溶体を生成する方法は当該技術分野において周知であり、例えば米国特許第4,151,273号、第5,281,420号、及び第6,083,518号を含むがこれらに限定されない。

【0475】

本明細書で説明される剤形を含む医薬固体経口投与形態は、本明細書で説明される化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物を含み、さらに調製されて化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物の制御放出をもたらすことが可能である。制御放出とは、本明細書で説明される化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物が、所望の特性に従い長期間取り込まれる投与形態から放出されることを言及する。制御放出特性は、例えば持続放出、長期放出、パルス放出、及び遅延放出特性を含む。即時放出組成物とは対照的に、制御放出組成物によって薬剤が被検体へと所定特性に従い長期間伝達されることが可能になる。このような放出率により、薬物の治療効果的なレベルが長期間もたらされることが可能となり、したがって、薬理反応がより長い時間もたらされると同時に、従来の急速放出投与形態と比較して副作用が最小化される。このようなより長い反応時間により、対応する短期作用型の、急速放出製剤では達成されない多数の固有の利点もたらされる。

【0476】

いくつかの実施形態において、本明細書で説明される固体投与形態は、腸溶コーティングの遅延放出経口投与形態として製剤可能である。すなわち、本明細書で説明される医薬組成物の経口投与形態であって、腸溶コーティングを利用して消化管の小腸における放出に作用する。腸溶コーティングされた投与形態は、圧縮又は成形又は押出されたタブレット/モールド(コーティング又は非コーティング)であって、活性成分及び/又は他の組成物要素の顆粒、粉末、ペレット、ビーズ、又は粒子を含み、これら自身はコーティング又は非コーティングである。腸溶コーティングされた経口投与形態はまたカプセル(コー

10

20

30

40

50

ティング又は非コーティング)であることができ、固体担体又は組成物のペレット、ビーズ、又は顆粒を含み、これら自身はコーティング又は非コーティングである。

【0477】

本明細書で使用される「遅延放出」という用語は伝達について言及し、これにより、放出が消化管内のいくつかの一般に予測可能な位置で達成可能である。この位置は、遅延放出変化がなかった場合に達成される位置よりもより遠位である。いくつかの実施形態において、放出を遅延させる方法はコーティングである。いかなるコーティングも十分な厚みに対しなされるべきであって、これによりコーティング全体はpH約5以下の消化液内で溶解しないが、pH約5及びそれ以上においては溶解する。コーティングはアクリルポリマーで作られる。アクリルポリマーの能力(主にその生体液内における溶解度)は、置換の度合い及びタイプに基づき変化可能である。好適なアクリルポリマーの例は、メタクリル酸共重合体及びメタクリル酸アンモニウム共重合体を含む。EudragitシリーズE、L、S、RL、RS及びNE(Rohm Pharma)は、有機溶媒、水分散液、又は乾燥粉末内で可溶化される時に利用可能である。EudragitシリーズRN、NE及びRSは消化管内で不溶性であるが浸透性であって、また主に結腸標的のために用いられる。EudragitシリーズEは胃で溶解する。EudragitシリーズL、L-30D及びSは胃において溶解せず、腸内で溶解する。

【0478】

セルロース誘導体。好適なセルロース誘導体の例は、エチルセルロース、セルロースの部分酢酸エステルと無水フタル酸との反応混合物である。能力は置換の度合い及びタイプに基づいて変化する。酢酸フタル酸セルロース(CAP)はpH6>で溶解する。Aquateric(FMC)は水性の系であって、1µm未満の分子で噴霧乾燥したCAP偽ラテックスである。Aquateric内の他の成分は、pluronic、Tweens、及びアセチル化モノグリセリドを含むことができる。その他の好適なセルロース誘導体には、トリメリット酸酢酸セルロース(Eastman)、メチルセルロース(Pharmacoat、Methocel)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCS)、及び酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例:AQOAT(Shin Etsu))が含まれる。能力は置換の度合い及びタイプに基づき変化可能である。例えば、HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55Fの等級等のHPMCPが好適である。能力は置換の度合い及びタイプに基づき変化可能である。例えば、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースはAS-LG(LF)、AS-MG(MF)及びAS-HG(HF)を含むがこれらに限定されない。AS-LG(LF)はpH5で溶解し、AS-MG(MF)はpH5.5で溶解し、及びAS-HG(HF)はより高いpHで溶解する。ポリマーは水分散液用に顆粒、又は微粒子として提供される。

【0479】

ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)。PVAPはpH>5で溶解し、水蒸気及び胃液に対する透過性が非常に少ない。

【0480】

いくつかの実施形態において、コーティングは可塑剤及び場合によっては他のコーティング賦形剤(着色剤、タルク、及びノ又はステアリン酸マグネシウム等)を含むことができ、通常は含んでいる。これは当該技術分野において周知である。好適な可塑剤には、クエン酸トリエチル(Citroflex 2)、トリアセチン(三酢酸グリセリル)、クエン酸アセチルトリエチル(Citroflex A2)、Carbowax 400(ポリエチレングリコール400)、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、アセチル化モノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、及びフタル酸ジブチルを含む。特に、アニオンカルボン酸アクリルポリマーは通常10乃至25重量%の可塑剤、特にフタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル及びトリアセチンを含む。噴霧又はパンコーティング等の従来のコーティング技術を用い、コーティングが施される。コーティングの厚みは、局所的伝達が消化管内の所望の位置に到達するまで経口投与形態が残存することが確実となるよう十分なものでなければならない。

【 0 4 8 1 】

着色剤、剥離剤 (detackifiers)、界面活性剤、消泡剤、潤滑剤 (例: カルナバ蠟又は PEG) は可塑剤に加えてコーティングに添加可能であって、これによりコーティング材料を可溶化或いは分散させて、コーティング能力及びコーティングされた製品を向上させる。

【 0 4 8 2 】

他の実施形態において、本明細書で説明される剤形は、本明細書で説明される化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物を含み、パルス投与形態を用いて伝達される。パルス投与形態は、遅延時間が制御された後の所定の時点、或いは特定の部位において、1 又はそれ以上の即時放出パルスをもたらすことが可能である。パルス投与形態は当該技術分野において周知である様々なパルスの剤形を用いて投与される。例えば、このような剤形は、米国特許第5,011,692号、第5,017,381号、第5,229,135号、第5,840,329号、第4,871,549号、第5,260,068号、第5,260,069号、第5,508,040号、第5,567,441号及び第5,837,284号に記載されるものを含むが、これらに限定されない。

10

【 0 4 8 3 】

様々な他のタイプの制御放出系は本明細書で説明される剤形と共に用いることが好ましい。このような伝達系の例には、例: 高分子基剤系 (ポリ乳酸及びポリグリコール酸、ポリ酸無水物、及びポリカプロラクトン等)、多孔質マトリックス、ステロール (コレステロール、コレステロールエステル及び脂肪酸等) を含む脂質、或いは中性脂肪 (モノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリド等) である非高分子基剤系、ヒドロゲル放出系、silastic系、ペプチド系、ワックス加工、生体内分解性の投与形態、従来の結合剤等を用いた圧縮タブレットが含まれる。例えば、Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002)、米国特許第4,327,725号、第4,624,848号、第4,968,509号、第5,461,140号、第5,456,923号、第5,516,527号、第5,622,721号、第5,686,105号、第5,700,410号、第5,977,175号、第6,465,014号及び第6,932,983号を参照のこと。

20

【 0 4 8 4 】

いくつかの実施形態において、本明細書で説明される化合物 (例: 化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物) の粒子製剤と、非検体への経口投与のための少なくとも一つの分散剤或いは懸濁剤を有する医薬製剤がもたらされる。剤形は懸濁用に粉末及び/又は顆粒であり、水と混合すると、略均一な懸濁液が得られる。

30

【 0 4 8 5 】

経口投与用の液体剤形の投与形態は水性懸濁液と分散液であることができ、薬学的に許容される水性経口分散剤、エマルション、溶液、エリキシル剤、ゲル及びシロップを含む群から選択されるがこれらに限定されない。Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002) を参照のこと。

【 0 4 8 6 】

実施形態によっては、本明細書に記載の医薬製剤は自己乳化型製剤送達システム (SEDDS) であってもよい。エマルションは別の形状、通常ならば、溶滴の形状における一つの分散系である。一般的に、エマルションは活発な機械的分散によって生成される。エマルション又はマイクロエマルションとは対照的に、SEDDSは外部で機械的に分散又は攪拌が行われていない過度の水を加えられると、自発的にエマルションを形成する。SEDDSの利点は、溶滴を溶液中に行き渡らせる為にそっとかき混ぜるだけなのですむということである。さらに、水又は水相を投与直前に加えることも可能で、これによって不安定又は疎水性の活性成分の安定性が確保される。したがって、SEDDSは、疎水性の活性成分の経口及び非経口による送達のための効果的な送達システムを提供するものである。SEDDSは疎水性の活性成分のバイオアベイラビリティを改善させることもある。自己乳化型投与形態を作り出す方法は従来技術で公知であり、例えば、米国特許第5,858,401号、米国第6,667,048号、及び、米国第6,960,563号を含むが

40

50

、これらに限定されるわけではない。

【0487】

所定の添加物は分野の異なる実行者によって異なるように分類されることがしばしばあり、又は、複数の異なる機能のいずれかのために共有して用いられることがあるため、本明細書に記載の水分散液及び懸濁液中で用いられる上記列挙した添加物間には重なりがあることを理解されたい。したがって、上記列挙した添加物は本明細書に記載の剤形に含まれる可能性のある添加物の種類の単なる一例にすぎず、かつ、これらに限定されるわけでもない。このような添加物は所望の特別な特性に従って、当業者によって容易に決定可能である。

【0488】

経鼻投与の剤形は従来技術で周知であり、例えば、米国特許第4,476,116号、米国特許第5,116,817号、米国特許第6,391,452号に記載されている。本明細書に記載の化合物を含む剤形は従来技術で非常によく知られているこれらの技術及び他の技術に従って準備されるが、このような剤形は、ベンジルアルコール又は他の好適な保存料、フルオロカーボン、及び/又は従来技術で公知の可溶化剤又は分散剤を用いて生理食塩水中の溶液として用意される。例えば、Ansel, H.C. et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sixth Ed. (1995)を参照されたい。好ましくは、これらの組成物及び剤形を、適切で毒性のない、薬学的に許容される成分を用いて用意する。このような成分は鼻腔による投与形態を扱う当業者にとっては公知であり、このうちのいくつかの成分については、この分野の標準的基準である、「REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21st Edition, 2005」に記載されている。好適な単体の選択は鼻腔による所望の投与形態（例えば、溶液、分散液、軟骨剤、又はゲル）の正確な性質に大きく依存している。鼻腔による投与形態は一般的には活性成分に加えて大量の水を含む。pH調節剤、乳化剤、又は分散剤、保存料、界面活性剤、ゲル化剤、又は緩衝剤、及び他の安定剤及び可溶化剤などの少量の他の成分も同様に存在することもある。好ましくは、鼻腔による投与形態は鼻からの分泌物と等張である。

【0489】

吸入による投与に関して、本明細書に記載の化合物はエアロゾル、噴霧、又は粉末としての形態であってもかまわない。本明細書に記載の医薬組成物は、好適な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の好適な気体）を用いて、加圧型パック又は噴霧器から送り出されるエアロゾルの噴霧という形状で効果的に送達される。加圧型エアロゾルの場合、投与装置は定量を送達するためのバルブを提供することによって決定されてもよい。例えば、ほんの一例として、インヘラー又は吸入器を用いるためのゼラチンのカプセル及び薬包を、本明細書に記載の化合物の粉末混合物及び好適な粉末（例えば、ラクトース又はスターチ）を含むように処方してもかまわない。

【0490】

本明細書に記載の化合物を含む口腔用剤形は、当該分野では公知の様々な剤形を用いて投与される。例えば、上記のような剤形として、米国特許第4,229,447号、米国特許第4,596,795号、米国特許第4,755,386号、及び、米国特許第5,739,136号を含むが、これらに限定されるわけではない。加えて、本明細書に記載の口腔投与形態は、生体内分解性（加水分解性）のポリマー担体をさらに備え、該ポリマー担体はこの投与形態を粘粘膜に接着させるよう機能する。この口腔投与形態は所定の期間を超えると次第に浸食されるように調製され、化合物の送達は本質的にはくまなく行われる。当業者には理解されているように、口腔の薬剤送達は薬物の経口投与に伴う不利益（例えば、吸収の悪さ、消化管に存在する流体による活性化剤の分解、及び/又は肝臓における初回通過時の不活性化）を避ける。生体内分解性（加水分解性）のポリマー担体に関して、当然のことながら、所望の薬物の放出特性が低下しない限り、実際にこのような任意の担体を使用可能であり、この担体は本明細書に記載の化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物、及び、口腔の投与ユニットに存在する他の化合物と適

10

20

30

40

50

合する。一般的に、ポリマー担体は口腔粘膜の湿潤表面と接着する親水性（水溶性及び水膨潤性）のポリマーを備える。本明細書に用いられるポリマー担体の実施例は、例えば「カルボマー」（B.F. Goodrich から入手可能なCarbopol（登録商標）はそのようなポリマーの1つである）として知られているアクリル酸ポリマーを含む。他の構成要素も本明細書に記載の口腔投与形態に組み込まれてもかまわないが、崩壊剤、希釈剤、結合剤、潤滑剤、香味料、着色料、保存料に限定されるわけではない。口腔投与又は舌下投与のために、組成物は錠剤、トローチ、又は従来手法で処方されたゲルの形状を取ることもある。

【0491】

本明細書に記載の経皮製剤は当該技術分野で記載された様々な装置を用いて投与される。例えば、このような装置は米国特許第3,598,122号、米国特許第3,598,123号、米国特許第3,710,795号、米国特許第3,731,683号、米国特許第3,742,951号、米国特許第3,814,097号、米国特許第3,921,636号、米国特許第3,972,995号、米国特許第3,993,072号、米国特許第3,993,073号、米国特許第3,996,934号、米国特許第4,031,894号、米国特許第4,060,084号、米国特許第4,069,307号、米国特許第4,077,407号、米国特許第4,201,211号、米国特許第4,230,105号、米国特許第4,292,299号、米国特許第4,292,303号、米国特許第5,336,168号、米国特許第5,665,378号、米国特許第5,837,280号、米国特許第5,869,090号、米国特許第6,923,983号、米国特許第6,929,801号、及び、米国特許第6,946,144号を含むが、これらに限定されるわけではない。

【0492】

本明細書に記載の経皮投与は、当該技術分野では従来技術である薬学的に許容される特定の賦形剤を取り入れることもある。ある実施形態では、本明細書に記載の経皮製剤は以下の少なくとも3つの化合物、(1)化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物の剤形、(2)浸透促進剤、及び(3)水溶性アジュバントを備える。加えて、経皮製剤は、例えば、ゲル化剤、クリーム、及び軟膏基剤などの付加的な化合物（但しこれらに限定されるわけではない）をさらに含むことも可能である。実施形態によっては、経皮製剤は、吸収されることを促進するとともに皮膚から排除されることを防ぐために、織った裏当て材料又は不織裏当て材料をさらに含んでもかまわない。他の実施形態においては、本明細書に記載の経皮製剤は肌への拡散を促進するために飽和状態又は過飽和状態を維持することが可能である。

【0493】

本明細書に記載の化合物の経皮投与に好適な剤形は経皮送達装置及び経皮送達パッチを用い、脂溶性のエマルション又は緩衝水溶液であってもよく、及び/又はポリマー又は接着剤中に溶解及び/又は分散可能である。上記パッチは連続的、拍動的、又は、オンデマンドの医薬品の送達のために構成される。さらに、本明細書に記載の化合物の経皮的送達は、イオン泳動的なパッチなどの手段によって達成可能である。あるいは、経皮パッチにより、本明細書に記載の化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物が制御して送達されることが可能となる。律速膜を用いるか、あるいは、ポリマー・マトリクス又はゲル内で化合物を補足することによって、吸収率の速度を遅らせることが可能である。逆に、吸収促進薬を用いて吸収を早めることが可能である。吸収促進薬又は担体は皮膚の通過を補助するために薬学的に許容される吸収性の溶媒を備えることも可能である。例えば、経皮装置は包帯の形状である。この包帯は、裏当て部材、任意で担体を備える化合物を含む容器、制御された所定の速度で長時間にわたって化合物を宿主の皮膚に送達するための律速バリア（任意）、及び、装置を皮膚に固定するための手段を備える。

【0494】

筋肉注射、皮下注射、又は静脈注射に好適な剤形は、生理学的に許容される滅菌した水溶液又は非水溶液、分散液、懸濁液、又はエマルション、及び、滅菌した注射剤又は分散剤に再構築される滅菌した粉末を含むこともある。好適な水溶性及び非水溶性の担体は、

希釈剤、溶媒、又は、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、クレモホール）を含む賦形剤、それらの好適な混合物、植物油（オリーブオイルなど）、及び、オレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルである。好適な流動性は、例えば、レシチンなどの被膜剤を用いること、分散の際に必要な粒子の大きさを維持すること、及び、界面活性剤を用いることによって、維持可能である。皮下注射に好適な剤形も、保存料、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などの添加物を含むこともある。微生物の成長は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸といった様々な抗菌剤及び抗真菌薬によって確実に阻害可能である。砂糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことも望ましい。注射可能な医薬品形態の持続的な吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどを用いること

10

【0495】

静脈注射に関しては、本明細書に記載の化合物は、水溶液、好ましくはハanks液、リンガー溶液、又は、緩衝生理食塩水などの生理学的に相溶性の緩衝液中に処方されてもよい。経粘膜投与に対しては、通過されるバリアに好適な浸透剤はその剤形で用いられる。このような浸透剤は一般的には当該技術分野では公知である。他の非経口注射剤としては、好適な剤形は、水溶液又は非水溶液、好ましくは、生理学的に相溶性の緩衝液又は賦形剤を含む水溶液又は非水溶液を備える。このような賦形剤は当該技術では一般的に知られている。

【0496】

20

非経口注射剤はボラス投与又は持続投与を含んでも構わない。注射の剤形は、例えば、アンブル剤又は複数回投与用容器などの保存料を備えた単位式の投与形態で用意される。本明細書に記載の医薬組成物は、油性又は水溶性の賦形剤中の滅菌した懸濁液、水溶液、又はエマルションとして、注射剤に好適な形状であってもかまわない。非経口投与用の製剤は、水溶性形状の活性化合物の水溶液を備える。さらに、この活性成分の懸濁液は好適な油性の懸濁注射液として用意してもよい。好適な親油性溶媒又は賦形剤は、ごま油などの脂肪油、オレイン酸エチル又はトリグリセリドなどの脂肪酸エステル、又はリポソームを含む。水溶性の注射懸濁液は懸濁の粘性を増加させる特定の物質、例えば、カルボキシメチル・セルロース・ナトリウム、ソルビトール、又はデキストランなどを含むこともある。任意ではあるが、懸濁液は化合物の溶解度を増加させることで高濃縮溶液の生成

30

【0497】

特定の実施形態においては、医薬化合物、例えば、リポソーム又はエマルションの送達システムが用いられることもある。特定の実施形態によっては、本明細書で用意される組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリル酸）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸/アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム、デキストランから選択される粘膜付着性ポリマーも備えることが可能である。

40

【0498】

実施形態によっては、本明細書に記載の化合物は、局所的に投与可能であるとともに、溶液、懸濁液、ローション剤、ゲル、ペースト剤、薬用スティック、鎮痛剤、クリーム、軟骨剤などの局所的に処方可能な様々な組成物で処方されることも可能である。このような医薬化合物は、可溶化剤、安定剤、等張化促進剤、緩衝剤、及び、保存料を含んでも構わない。

【0499】

本明細書に記載の化合物は、浣腸剤、直腸ゲル、直腸の気泡、直腸のエアロゾル、座薬、ゼリー状の座薬、又は、停留浣腸剤といった直腸組成物で処方され、ポリビニルピロリドン、PEGといった合成ポリマーだけでなく、ココアバター又は他のグリセリドなどの

50

従来の座薬基剤を含むこともある。組成物の座薬形状では、低融解性ワックス（例えば、任意でココアバターと組み合わせる脂肪酸グリセリドの混合物などを含むが、これらに限定されるわけではない）が最初に融解する。

【0500】

一般的に、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物などの薬剤は、疾病又は障害を改善するため、あるいは疾病又は障害の症状の進展を防止するために効果的な量（すなわち、治療に効果的な量）で投与される。したがって、治療に効果的な量とは、少なくとも部分的に疾病又は障害を防止する又は回復に向かわせることが可能な量のことである。効果的な量を獲得するために必要な投与量は、薬剤、剤形、疾病又は障害、及びその薬剤が投与される個体次第で変化することがある。

10

【0501】

効果的な量の決定にはインビトロ試験も含まれる。この試験で、薬剤の様々な投与量が培養細胞に投与され、インビボで必要とされる濃度を計算するために、症状をいくらかまたはすべて改善させるための効果的な薬剤の濃度が決定される。効果的な量はインビボの動物研究にも基づくことがある。

【0502】

薬剤は疾病又は障害の症状が出現する前後又は同時に処方可能である。実施形態によっては、薬剤は、同じ疾病又は障害の家族歴を有する患者、又は、疾病又は障害にかかりやすい傾向を示す表現型を有する患者、あるいはその疾病又は障害にかかりやすい遺伝子型を有する患者に処方される。

20

【0503】

用いられる特定の送達システムは、例えば、標的及び投与経路、すなわち、局所又は全身を含む多くの因子によって決まる。送達の標的は、疾病又は障害の原因であるか又はそれらに寄与している特定の細胞であってもよい。これら特定の細胞とは、例えば、細胞内カルシウム又はカルシウムを調節不全又は恒常性調節不全に変質させた細胞、及び、細胞内カルシウムを変質させなかったものの、その細胞の細胞内カルシウムを変質させることによって、少なくとも部分的には補償、相殺、回復、又は緩和あるいは除去可能な変質部分、欠損部分、欠乏部分を有する細胞のことをいう。特定の細胞とは、例えば、免疫細胞（例えば、リンパ球、T細胞、B細胞、白血球細胞）、線維芽細胞（又は線維芽細胞由来の細胞）、表皮細胞、真皮細胞、又は皮膚細胞（例えば、ケラチノサイト）、血液細胞、腎細胞又は腎臓細胞（例えば、メサングウム細胞）、筋細胞（例えば、気道（気管又は気管支）などの平滑筋細胞）、及び、（例えば、耳下腺腺房及び顎下腺を含む唾液の）外分泌細胞又は分泌細胞のことである。例えば、標的細胞は喘息性疾患又は疾病に寄与する肺又は気道中の常在細胞又は浸潤細胞、神経性、神経変性、又は不髄の疾病又は障害に寄与する神経系の常在細胞又は浸潤細胞、腎移植の拒絶反応に関与する常在細胞又は浸潤細胞、活性化した際に移植片対宿主病の原因となる移植細胞、活性化すると例えば、関節炎などの炎症に寄与する常在細胞又は浸潤細胞、神経障害及び糸球体腎炎に関与する腎又は腎臓システム（例えば、メサングウム細胞）中の常在細胞又は浸潤細胞、及び、自己免疫疾患（例えば、シェーグレン症候群）に関与する外分泌腺（例えば、唾液腺及び涙腺）中の常在細胞又は浸潤細胞であってもよい。薬剤は当業者にとって周知の方法によって、細胞型のサブセット又は1以上の細胞型に直接投与可能である。例えば、薬剤は、抗体、細胞表面の受容体に対するリガンド、又は毒素と結合可能である。あるいは、薬剤は、選択的に細胞（例えば、リボソーム、又はウィルス受容体が特定の細胞型に特異的に結合するウィルス）に取り込まれる粒子の中に含まれるか、ウィルス核酸を欠くウィルス粒子の中に含まれるか、又は、局所的に投与可能である。

30

40

【0504】

（投与方法及び治療計画の実施例）

本明細書に記載の化合物を用いて、細胞内カルシウムの調節のため、又は、少なくとも部分的に細胞内カルシウムの調節から利益を得る疾病又は状態の治療のための薬物を用意することが可能である。加えて、上記のような治療を必要としている患者における本明細

50

書に記載の疾病又は状態のいずれかを治療するための方法は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物、又は、薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるプロドラッグ、又は、薬学的に許容されるその溶媒和化合物を、前記患者に治療に効果的な量、投与する段階を備える。

【0505】

本明細書に記載の化合物を含む組成物は、予防的治療又は治療療法のために投与可能である。治療用途の中で、組成物をすでに疾病又は状態に苦しんでいる被検体に、その疾病又は状態の症状を治療するか又は少なくとも部分的に止めるのに十分な量の組成物を投与する。この用途に効果的な量は、その疾病又は状態の重篤度及び経過、以前の治療、被検体の健康状態、体重、薬物への反応、及び、治療に当たる医師の判断によって決まる。

10

【0506】

予防的用途において、本明細書に記載の化合物を、特定の疾病、障害、又は状態の疑いがある、又はさもなければその危険性がある患者に投与する。その際の投与量は、「予防に効果的な量又は投与量」として定義される。このような使用の際も、正確な量は同様に患者の健康状態、体重などによって決まる。患者に用いる際に、この用途に効果的な量は、その疾病又は状態の重篤度及び経過、以前の治療、患者の健康状態、薬物への反応、及び、治療に当たる医師の判断によって決まる。

【0507】

患者の症状が改善しない場合、医師の判断に従って、化合物の投与を慢性的に、すなわち、長期間行ってもかまわない。長期間とは、患者の疾病又は状態の症状を改善させるか、さもなければ制御または制限するために、患者の寿命が尽きるまでの間を含む。

20

【0508】

患者の状態が改善しない場合、医師の判断に従って、化合物を継続的に投与することもある。あるいは、投与される薬物の投与量を特定の期間、一時的に減らしたり、一時的に中止したりすることもある（休薬期間）。休薬期間の長さは2日から1年と様々であり、ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、又は365日を含む。休薬期間中の投与量の減少は、約10%から約100%の間で、ほんの一例として、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は、約100%である。

30

【0509】

患者の状態が改善すると、必要とあれば維持容量が投与される。その後、投与量又は頻度、あるいはその両方を、症状に応じて、改善した疾病、障害又は状態が維持される程度まで減少させることが可能である。しかしながら、症状が再発するとすぐに、患者には長期的な観点の間欠式治療が必要となる。

【0510】

そのような量に相当する所定の薬剤の量は、特定の化合物、疾病又は状態、及びその重篤度、治療を必要とする患者又は宿主の独自性（例えば、体重）などの因子によって変化するが、それにもかかわらず、その事案の周囲の特別な環境（例えば、投与される特別な薬剤、投与経路、治療状態、治療を受ける宿主又は患者）に従って、当該技術分野では公知の手法で決定可能である。しかしながら、一般的に、成人男性の治療に用いられる投与量は、典型的には一日当たり約0.002 - 約5000 mgであり、実施形態によっては、一日当たり約1 - 1500 mgである。所望の投与量は一度の投与で提供されるか、同時に（又は短時間に）複数回の投与に分けられるか、又は、低用量を一日2度、3度、4度、あるいはそれ以上の好適な間隔をおいて提供されてもよい。

40

【0511】

本明細書に記載の医薬組成物は、正確な投与量での1度の投与に好適なユニット投与形態であってもよい。この投与ユニット形態において、剤形は1以上の化合物を好適な量含

50

むユニット投薬量に分けられる。ユニット投与量は剤形の個別の量を含むパッケージ形状であってもかまわない。制約のない実施例は、錠剤はカプセル、及び、バイアル又はアンプル内の粉末に入れられる。水溶性懸濁液組成物は、単回投与用の再密閉が不可能な容器に入れることができる。あるいは、複数回投与用の密閉可能な容器は、典型的には組成物中に保存料を含む場合に使用可能である。ほんの一例として、非経口注射剤の剤形はユニット投与形態で与えられ、この形態はアンプル、又は保存料を加えた複数回投与用の容器を含むが、これらに限定されるわけではない。

【0512】

本明細書に記載の化合物にふさわしい日常的な投与量は、約0.01mg/kgから約20mg/kgである。ある実施形態において、日常的な投与量は約0.01mg/kgから約10mg/kgである。ヒトを含む（ただし、ヒトに限定されない）大型哺乳類で用いられる日常的な投与量は、約0.5mgから約1000mgの幅であり、単回投与又は一日に4度（但し、これに限定されない）の複数回投与、又は持続放出形態で投与される。経口投与に好適なユニット投与形態は、約1mg - 約500mgの活性成分を備える。ある実施形態では、このユニット投与形態は約1mg、約5mg、約10mg、約20mg、約50mg、約100mg、約200mg、約250mg、約400mg、又は約500mgである。個々の治療計画に関する変数の数が大きいと、前述の幅は単に示唆的なものでしかなく、このような推奨値からの考慮すべき可動域はまれではない。上記のような投与量は多くの変数次第で変化し、この変数とは用いられる化合物の活性、治療される疾病又は状態、投与方法、個々の患者の要件、治療される疾病又は状態の重篤度、及び、実践者の判断を含むが、これらに限定されるわけではない。

【0513】

上記のような治療計画の毒性及び治療効果は、細胞培養又は実験動物の標準的な薬学的手順によって決定可能である。この薬学的手順とはLD₅₀（母集団の50%を死に至らしめる容量）及びED₅₀（母集団の50%において治療効果がある容量）の測定を含むが、これらに限定されるわけではない。毒性効果及び治療効果間の用量比が治療指数であり、LD₅₀及びED₅₀間の比率として表現可能である。高治療指数を示す化合物が好ましい。細胞培養試験及び動物研究から得られるデータを用いて、ヒトに使用する容量の範囲を策定可能である。そのような化合物の投与量は、好ましくは毒性が最小のED₅₀を含む血中濃度幅の範囲内である。該投与量は、用いられる投与形態及び使用される投与経路次第で、この血中濃度幅を変化させることがある。

【0514】

（併用療法）

化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物、及びその組成物は、治療される状態に対する治療的価値で選択された他の良く知られた治療薬と組み合わせ用いてもよい。一般的に、本明細書及び併用療法が用いられている実施形態に記載されている組成物、及び、他の薬剤は、同一の医薬組成物中に投与される必要はなく、かつ、物理的及び化学的特徴が異なるために、異なる経路で投与される必要があることもある。投与方法及び投与の妥当性を判断することは（可能であれば、同じ医薬組成物の中で）、熟練した臨床医の知識の範囲をもってすれば順調に行われることである。初期の投与は当該分野で周知の実証された手順に従って実行可能である。その後、観察された効果に基づいて、投与量、投与方法、及び投与時間は熟練した臨床医によって修正可能である。

【0515】

特定の実施例において、本明細書に記載の化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の少なくとも1つの化合物を別の治療薬と併用して投与することが好適である。ほんの一例として、もし、本明細書に記載の化合物の1つ（例えば、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の1つの化合物）を投薬されてすぐに患者に起こった副作用が吐き気だった場合、当初の治療剤と組み合わせで嘔吐抑制剤を投与することが好適である。あるいは、ほんの一例として、本明細書に記載の化合物の治療効果の1つが、アジュバントの投与によって改善されることもある（すなわち、アジュバントそれ自体が最

小の治療的有用性しか有していなくても、別の治療剤と併用することで患者に対しての全体的な治療的有用性が改善する)。あるいは、ほんの一例として、患者にもたらされた効果は、本明細書に記載の化合物の1つを、同様に治療的有用性を有する別の治療剤(同様に治療計画を含む)と併用することで改善されることがある。いかなる場合でも、治療される疾病、障害、状態にかかわらず、患者が受ける全体的な効果が2つの治療剤を単に添加しただけのものであることもあれば、患者が相乗効果を受けることもある。

【0516】

用いられる化合物を特別に選択するか否かは、主治医の診断、患者の状態に関する判断、及び、好適な治療手順次第である。疾病、障害、又は状態の性質、患者の状態、及び、用いられる化合物の実際の選択によっては、この化合物は同時に(同時に、ほぼ同時に、又は同じ治療手順の範囲で)又は連続して処方されることもある。治療手順を行う間に各治療剤を投与する順序及び投与を繰り返す回数の決定は、治療される疾病の評価及び患者の容体进行评估した後で熟練した医師がその知識の範囲内で行う。

10

【0517】

複数の薬剤が併用治療で用いられている場合、治療に効果的な投与量は変わることがある。併用治療計画において、治療薬及び他の薬剤の治療に効果的な投与量を実験的に決定する方法が、文献に記載されている。例えば、規則正しい投薬、すなわち、毒性の副作用を最小化するために頻繁に少量の投与を行うことは、文献に広く記載されている。併用療法はさらに、患者の臨床管理に役立たせるために様々な時間に開始及び停止する定期的な治療を備える。

20

【0518】

本明細書に記載の併用療法に関して、共に投与された化合物の投与量は、当然のことながら、併用した治療薬の種類、用いられた特定の治療薬、治療される疾病又は状態などによって変化する。加えて、本明細書に記載の化合物が1以上の生理活性成分とともに投与される際には、この生理活性成分と同時に投与されるか、又は連続して投与されるかのどちらかである。もし連続して投与される場合、主治医は生理活性成分と併用してタンパク質を連続して投与することが好適か否かを決定する。

【0519】

いかなる場合でも、複数の治療薬(うち一つは、本明細書に記載の化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物の1つ)を任意の順序又は同時に投与することがある。同時に複数の治療薬を投与する場合、治療薬は単回用の統一された形状又は複数回用の形状(ほんの一例だが、1つの丸薬又は2つの別の丸薬のどちらかとして)で投与される。このような治療薬の1つは複数回の投与で与えられ、又は、両方の治療薬が複数回投与される。同時に投与されない場合は、複数回投与する際の期間は0週間以上から4週間未満で変化する。加えて、併用方法、組成物、剤形は2つのみの薬剤の使用に制限されるものではなく、複数併用治療を用いることも同様に想定される。

30

【0520】

救済が必要とされている容態を治療、防止、又は改善させるために、投与計画が様々な因子に応じて修正可能であることを理解されたい。このような因子は、年齢、体重、性別、食事、及び患者の医療状態と同様に、患者が苛まれている障害又は状態を含む。したがって、実際に用いられる投与計画は大きく変更することもあるため、本明細書で示された投与計画から逸脱可能である。

40

【0521】

本明細書に記載の併用療法を構成する医薬品は、組み合わせた投与形態又はほぼ同時投与を意図した別々の投与形態であってもよい。この併用療法を構成する医薬品は、2段回投与を必要とする計画によって投与される治療薬とともに連続して投与されてもよい。この2段回投与計画は、活性成分の連続投与又は別の活性成分の間隔を開けての投与を必要とする。複数の投与工程の間の時間は、医薬品の効能、溶解度、バイオアベイラビリティ、血中濃度半減期、及び、動的特性次第で数分から数時間に及ぶ。標的分子濃度の概日変動が同様に最適な投与間隔を決定すること

50

がある。

【 0 5 2 2 】

加えて、本明細書に記載の化合物は、患者に付加的又は相乗的效果を与える手順と組み合わせ用いられることもある。ほんの一例として、患者は本明細書に記載の方法で治療及び／又は予防的效果を得ることが期待され、本明細書に記載の化合物の医薬組成物及び／又は他の治療との併用を遺伝子検査と組み合わせることによって、個体が特定の疾病又は状態と相関性がある周知の突然変異遺伝子のキャリアか否かを決定する。

【 0 5 2 3 】

本明細書に記載の化合物及び併用療法を疾病又は状態の発生前後又はその最中に投与することが可能であり、1つの化合物を含む組成物を投与するタイミングは変更可能である。したがって、例えば、化合物を予防薬として使用可能であるとともに、疾病又は状態の発生を防止するために、その疾病又は状態を発展させる傾向のある患者に対して、化合物を連続的に投与することが可能である。このような化合物及び組成物は、症状の発現後、又は可能な限りすぐに被検体に投与可能である。化合物の投与を症状の発現後最初の48時間以内に行うことが可能であり、好ましくは症状の発現後最初の48時間以内、さらに好ましくは症状の発現後6時間以内であり、最も好ましくは症状の発現後3時間以内に行う。最初の投与は、例えば、静脈注射、ボラス投与、5分間から5時間にわたる点滴、丸薬、カプセル、経皮パッチ、口腔送達など、及びこれらの組み合わせといった任意の実用的な経路を介して実行可能である。化合物は、疾病又は状態の発現が検出又は疑われてすぐに使用可能なように、その疾病の治療に必要な期間（例えば、1日から約3カ月）投与されるのが好ましい。治療期間は被検体ごとに異なり、その長さは公知の基準を用いて決定可能である。例えば、化合物又はこの化合物を含む剤形を少なくとも2週間、好ましくは約1カ月から約5年間、投与することも可能である。

【 0 5 2 4 】

（ S O C E インヒビター ）

1つの態様において、化学式（ I ）、（ I I ）、（ I I A ）又は（ I I B ）の化合物を S O C E という他の周知のインヒビターと併せて投与又は使用可能である。1つの態様では、この周知の S O C E は非選択的インヒビターである。ある態様では、この S O C E という周知のインヒビターは選択的インヒビターである。

【 0 5 2 5 】

S O C E の様々なインヒビターについて記載されている。S O C E の周知のインヒビターは以下のものを含む。

- a) 陽イオン。例えば、 Gd^{3+} 、 La^{3+} などのランタニドカチオンを含む。
- b) P - 4 5 0 インヒビター。エコナゾール、ミコナゾール、クロトリマゾール、ケトコナゾールを含む。
- c) シクロオキシゲナーゼインヒビター。ニフルム酸、フルフェナム酸、テニダップを含む。
- d) リボキシゲナーゼインヒビター。ノルジヒドログアヤレチン酸、エイコサテトライン酸を含む。
- e) チャネル遮断薬である化合物。S K & F 9 6 3 6 5、S C 3 8 2 4 9、L U 5 2 3 9 6、L - 6 5 1、5 8 2、テランドリン、2 - A P B
- f) S O C チャネル自体へ作用することなく S O C E を阻害する化合物。U 7 3 1 2 2（ホスホリパーゼ C インヒビター）、ウォルトマニン（ホスファチジルイノシトールキナーゼインヒビター）を含む。

【 0 5 2 6 】

S O C E の上記のような周知のインヒビターは、S O C E の阻害に寄与する非特異的作用及び／又は複数の作用形態を有し、S O C チャネル孔の閉塞（チャネル遮断）、S O C E を支持するとされるミトコンドリアの A T P 合成の阻害（Gamberucci et al., J Biol Chem 269, 23597-23602, 1994; Marriott et al., Am. J. Physiol., 269, C766-C774, 1995）、S O C チャネルの活性の阻害に加えて細胞質の p H の妨害（Muallem et al., Am.

10

20

30

40

50

J. Physiol., 257, G917-924, 1989) を含む。

【 0 5 2 7 】

1つの実施形態において、化学式(Ⅰ)、(ⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠⅠ)又は(ⅠⅠⅠⅠⅠⅠ)の化合物は、免疫システムの活動を減少、阻害、又は防止するための免疫抑制療法の単剤として投与される。免疫抑制療法は、移植された臓器及び組織(骨髄、心臓、腎臓、肝臓)の拒絶反応を避けるため、自己免疫疾患又は自己免疫性が原因と思われる疾病の治療(例えば、関節リウマチ、筋無力症、全身性紅斑性狼瘡、クローン病、及び、潰瘍性大腸炎)に、及び、他の非自己免疫性炎症性疾患(例えば、長期間のアレルギー性喘息の管理)の治療に臨床的に用いられる。

【 0 5 2 8 】

実施形態によっては、化学式(Ⅰ)、(ⅠⅠ)、(ⅠⅠⅠⅠ)又は(ⅠⅠⅠⅠⅠⅠ)の化合物は、以下から選択された他の免疫抑制剤とともに投与される。すなわち、カルシニューリンインヒビター(例えば、シクロスポリン、タクロリムスを含むが、これらに限定されるわけではない)、mT O Rインヒビター(シロリムス、エベロリムスを含むが、これらに限定されるわけではない)、抗増殖剤(アザチオプリン、ミコフェノール酸を含むが、これらに限定されるわけではない)、副腎皮質ステロイド(プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン、ヒドロコルチゾンを含むが、これらに限定されるわけではない)、抗体(モノクローナル抗IL-2R受容体抗体(バシリキシマブ、ダクリズマブ))、ポリクローナル抗T細胞抗体(抗胸腺細胞グロブリン(ATG)、抗リンパ球グロブリン(ALG))である。

【 0 5 2 9 】

他の免疫抑制剤は以下を含むが、これらに限定されるわけではない。すなわち、グルココルチコイド(アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デオキシコルチコステロン、デスオニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドネート、フルクロロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオトメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルチカゾン、フォルモコルタール、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン/コルチゾール、ヒドロコルチゾンアセボネート、ヒドロコルチゾンブテプラート、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、アセボン酸メチルプレドニゾロン、フランカルボン酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾン、プレドニゾロン、プレドニルデン、リメキシロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、ウロベタゾール)、シクロホスファミド、ニトロソウレア、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メトトレキサート、アザチオプリン、メルカプトプリン、ピリミジン類似体、タンパク質合成阻害剤、メトトレキサート、アザチオプリン、メルカプトプリン、ダクチノマイシン、アントラサイクリン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ミトラマイシン、Atgam(登録商標)、サイモグロブリン(登録商標)、OKT3(登録商標)、バシリキシマブ、ダクリズマブ、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、インターフェロン(IFN- α 、IFN- γ)、オピオイド、TNF結合タンパク質(インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ)、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、FTY720に加え、米国特許第7,060,697号に列挙されているものも含む)。

【 0 5 3 0 】

(自己免疫性疾患、炎症性疾患を治療する薬剤)

患者が自己免疫性疾患、障害、又は状態に苛まされている又は苛まされる危険性がある

場合、化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物を、1 以上の以下の治療薬と組み合わせて投与してもよい。この治療薬とは、免疫抑制剤 (タクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン、メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリン、メルカプトプリン、ミコフェノール酸、又は FTY720)、グルココルチコイド (例えば、プレドニゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、アルドステロン)、非ステロイド抗炎症性薬 (例えば、サリチル酸、アリルアルカン酸、2-アリールプロピオン酸、N-アリールアントラニル酸、オキシカム、コキシブ、又は、スルホンアニリド)、COX-2 特異的インヒビター (例えば、バルデコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、セレコキシブ、又は、ロフェコキシブ)、レフルノミド、金チオグルコース、金チオマレート、アウロフィン (aurofin)、スルファサラジン、水酸基クロロキニーネ、ミノサイクリン、TNF-結合タンパク質 (例えば、インフリキシマブ、エタネルセプト、又は、アダリムマブ)、アバタセプト、アナキンラ、インターフェロン- α 、インターフェロン- γ 、インターロキン-2、抗ロイコトリエン薬、テオフィリン、又は、抗コリン作用薬である。

【0531】

ある実施形態において、本明細書に記載の化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物は、NFAT-カルシニューリン経路のインヒビターと併用して投与されることもある。ある実施形態では、NFAT-カルシニューリン経路のインヒビターはシクロスポリンA (CsA) 及びタクロリムス (FK506) を含むが、これらに限定されるわけではない。

【0532】

ある実施形態では、化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物、又は組成物、及び、化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物を含む薬物は、抗炎症剤 (非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) 及び副腎皮質ステロイド (グルココルチコイド)) と併用して患者に投与されてもよい。

【0533】

NSAID は以下を含むが、これらに限定されるわけではない。すなわち、アスピリン、サリチル酸、ゲンチシン酸、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸ナトリウム、ジフルニサル、カルプロフェン、フェノプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、フルオロピプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブトン (nabutone)、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、ナプロキセン、オキサプロジン、ジクロフェナク、エトドラク、インドメタシン、スリダク、トルメチン、メクロフェナム酸、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、COX-2 特異的インヒビター (セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、バレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、CS-502、JTE-522、L-745, 337 及び NS398 を含むが、これらに限定されるわけではない) である。

【0534】

選択的 COX-2 インヒビターである NSAID との併用は本明細書で熟慮されている。このような化合物は、米国特許第 5,474,995 号、米国特許第 5,861,419 号、米国特許第 6,001,843 号、米国特許第 6,020,343 号、米国特許第 5,409,944 号、米国特許第 5,436,265 号、米国特許第 5,536,752 号、米国特許第 5,550,142 号、米国特許第 5,604,260 号、米国特許第 5,698,584 号、米国特許第 5,710,140 号、国際公開第 94/15932 号、米国特許第 5,344,991 号、米国特許第 5,134,142 号、米国特許第 5,380,738 号、米国特許第 5,393,790 号、米国特許第 5,466,823 号、米国特許第 5,633,272 号、米国特許第 5,932,598 号、及び、米国特許第 6,313,138 号で開示されている記載内容を含むが、これらに限定されるわけではない。上記文献は引用することにより本発明に組み込まれるものとする。

【 0 5 3 5 】

選択的 COX - 2 インヒビターとして記載され、ゆえに本明細書に記載の方法又は医薬組成物で効果的な化合物は、セレコキシブ、ロフェコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、及び、パレコキシブ、又は、薬学的に許容されるその塩を含むが、これらに限定されるわけではない。

【 0 5 3 6 】

副腎皮質ステロイドは以下のものを含むが、これらに限定されるわけではない。すなわち、ベタメタゾン、プレドニゾン、アルクロメタゾン、アルドステロン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、シクレソニド、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デオキシコルチコステロン、デスオニド、デスオキシメタゾン、デスオキシコルトン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドネート、フルクロロロン、フルドロコルチゾン、フルドロキシコルチド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン、フルオコルトロン、フルオトメトロン、フルペロロン、フルプレドニデン、フルチカゾン、フォルモコルタール、ハルシノニド、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン / コルチゾール、ヒドロコルチゾンアセボネート、ヒドロコルチゾンブテプラート、酪酸ヒドロコルチゾン、ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、アセボン酸メチルプレドニゾロン、フランカルボン酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾン、プレドニゾロン、プレドニルデン、リメキシロン、チキシコルトール、トリアムシノロン、ウロベタゾールである。

【 0 5 3 7 】

抗炎症薬として用いられる他の薬剤は、米国特許公報第 2 0 0 5 / 0 2 2 7 9 2 9 号で開示された内容を含み、この公報は引用することにより本明細書に組み込まれるものとする。

【 0 5 3 8 】

市販の抗炎症薬は以下を含むが、これらに限定されるわけではない。すなわち、オルソテック (ジクロフェナク及びミソプロストール) (登録商標)、アサコール (5 - アミノサリチル酸) (登録商標)、サロファルク (5 - アミノサリチル酸) (登録商標)、オラルガン (Auralgan) (アンチピリン及びベンゾカイン) (登録商標)、アザルフィジン (スルファサラジン、登録商標)、デイプロ (オキサプロジン、登録商標)、ロディーネ (Lodine) (エトドラク) (登録商標)、ポンスタン (メフェナム酸、登録商標)、ソルメドロール (メチルプレドニゾロン、登録商標)、バイエル (アスピリン、登録商標)、バファリン (アスピリン、登録商標)、インドシン (インドメタシン、登録商標)、バイオックス (ロフェコキシブ、登録商標)、セレブレックス (セレコキシブ、登録商標)、ベクストラ (バルデコキシブ、登録商標)、アルコキシア (エトリコキシブ、登録商標)、Prexige (ルミラコキシブ、登録商標)、アドビル (登録商標)、モトリン (イブプロフェン、登録商標)、ボルタレン (ジクロフェナク、登録商標)、オルヂス (ケトプロフェン、登録商標)、モービック (メロキシカム、登録商標)、リラフェン (Relafen) (ナブメトン、登録商標)、アリーブ (Aleve) (登録商標)、ナプロシン (ナプロキセン、登録商標)、フェルデン (ピロキシカム、登録商標) である。

【 0 5 3 9 】

ある実施形態において、化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物は、ロイコトリエン受容体拮抗薬と併用して投与される。ロイコトリエン受容体拮抗薬は、BAY u9733 (欧州特許第 0 0 7 9 1 5 7 6 号、公開日 / 1 9 9 7 年 8 月 2 7 日)、DUO - LT (Tsuji et al, Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003)、ザフィルルカスト (アコレート、登録商標)、モンテルカスト (シングレア、登録商標)、برانلカスト (pran kulast) (オノン、商標登録)、及び、その誘導体又は類似物である。

【 0 5 4 0 】

(製造キット / 製造品)

10

20

30

40

50

本明細書に記載の治療用途での使用に関して、製造キット及び製造品を本明細書に記載する。このようなキットは、運搬体、パッケージ、又は、バイアル、チューブ等の1以上の容器を形成するように区分される容器を備え、容器の各々は本明細書に記載の方法で用いられる別々の要素の1つを含む。好適な容器は、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、及び試験管チューブを含む。容器はガラスやプラスチックなどの様々な物質から形成可能である。

【0541】

本明細書で提供される製造品はパッケージ材料を含む。医薬品をパッケージする際に使用するパッケージ材料は、例えば、米国特許第5,323,907号、米国特許第5,052,558号、米国特許第5,033,252号を包含する。医薬的なパッケージ材料の実施例は、プリスター包装、ボトル、チューブ、インヘラー、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ボトル、及び、選択された剤形かつ意図した投与方法及び治療方法に好適な任意のパッケージ材料を含むが、これらに限定されるわけではない。本明細書で与えられる化合物及び組成物の広範な剤形は、CRACチャネル活動の阻害によって効果を得る任意の疾病、障害、又は状態に対する様々な治療法として意図されている。

【0542】

例えば、容器は、任意で組成物中に、又は、本明細書で開示した別の薬剤と併用して本明細書に記載の1以上の化合物を含むことが可能である。容器は任意で無菌の点検ポートを有する（例えば、容器は静脈注射用の溶液バッグ又は皮下注射針で貫通可能なストッパを備えるバイアルでも可能である）。このようなキットは、識別についての記載、ラベル、又は本明細書中に記載の方法の使用に関する取扱説明書と化合物を備える。

【0543】

キットは典型的には1以上の付加的な容器を備え、各々容器は、本明細書に記載の化合物の使用に関する商業的観点及びユーザーの観点から望ましい1以上の様々な部材（任意で濃縮形状の試薬及び/又は装置）からなる。このような物質の非制限的な実施例は、緩衝剤、希釈剤、ろ過器、針、シリンジ；運搬体、パッケージ、容器、内容及び/又は使用に関する取り扱い説明書を列挙したバイアル及び/又はチューブのラベル、及び、使用に関する取扱説明書の添付文書を含むが、これらに限定されるわけではない。取扱説明書のセットも典型的には含まれる。

【0544】

ラベルは容器上又は容器に付属してもかまわない。ラベルを形成している文字、数字、又は他の字体は容器本体に取り付けられたり、成形されたり、又はエッチングされたりする場合、ラベルは容器上にある。ラベルが容器を保持する入れ物又は運搬体の内部にある場合は、たとえば、添付文書のように容器に付属してもよい。ラベルを用いて容器は特定の治療用途のために用いられることを示すことも可能である。ラベルは、例えば、本明細書に記載の方法で、内容物を用いる使用法の指示を示すことも可能である。

【0545】

特定の実施形態において、バック、又は、本明細書で得られる化合物を含む1以上のユニット投与形態を備えるディスペンサー装置に医薬組成物を入れて提供可能である。バックは、例えば、プリスターバックのように金属又はプラスチックホイルを含んでもよい。バック又はディスペンサー装置には、投与に関する取扱説明書が付いてもかまわない。バック又はディスペンサー装置には、医薬品の製造、使用、又は販売を規定する政府機関により指示された形状の容器に関連する通知書が添えられてもかまわない。この通知書はヒトまたは動物の投与のための薬剤の形状について政府機関の承認を反映したものである。例えば、このような通知書は、処方薬に関して米国食品医薬品局によって承認されたラベル、又は挿入された承認済み製品であってもかまわない。相溶性の医薬担体で処方される、本明細書に記載の化合物を含む組成物を準備し、好適な容器に配し、指定された状態の治療のためにラベルを付してもよい。

【0546】

（分析）

複数の技術を用いて、ストア作動性カルシウム流入及び細胞中のカルシウムのシグナル伝達を評価してもよい。このような技術は、パッチクランプ電気生理（原形質膜など全ての細胞膜に渡ってカルシウムイオン又は他のイオンを測定すること）、静電容量（開口分泌が単一細胞の段階でまず起こることを可能にすること）、蛍光染料を用いたカルシウム画像（原形質内のカルシウム移動のパターンを追跡可能となること）、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）（タンパク質間相互作用が評価可能となること）、及び、分子生物学的方法（関心のあるタンパク質の発現レベルの操作が可能となる）を含むが、これらに限定されるわけではない。

【0547】

様々な分析方法を用いて、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物による細胞内のカルシウムの調節を調査してもよい。このような分析は、インビトロ動物モデルと同様に、インビトロ細胞に基づいた分析を含む。任意の分析は、カルシウム流入を介した事象が使用可能となるといった細胞内カルシウムへの効果を検出、監視、又は、測定する。このような分析は、カルシウム濃度、カルシウム濃度の調節、及び、細胞及び細胞内のオルガネラへの／からの／内部のカルシウム移動を監視、測定、及び／又は検出する分析を含むが、これらに限定されるわけではない。分析はカルシウム流入が介した事象及びカルシウム流入が介した事象に関与する分子（シグナル伝達分子、転写因子、分泌型分子、及び、カルシウムの恒常性の変化によって影響を受ける他の分子を含むが、これらに限定されるわけではない）を監視、測定、及び／又は検出することを含む。分析は、本明細書に記載の内容及び、米国特許公報第2007/0031814号、及び、国際公開第07/081804号に記載の内容を含むが、これらに限定されるわけではない。上記文献は引用することにより本明細書に組み込まれるものとする。

【0548】

（細胞及び細胞モデル）

化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物による細胞内カルシウムの調節をインビトロ検査するために、様々な細胞が利用可能である。特定の実施形態においては、細胞は、ストア作動性カルシウム流入が起こる細胞、又は、ストア作動性カルシウム流入がその細胞内で起こるように操作可能な細胞である。特定の実施形態において、細胞は、本明細書に記載のごとく、細胞内カルシウムの調節に関与する1以上のタンパク質を含む（特に、ストア作動性カルシウム流入、細胞内のオルガネラ又はカルシウムストアへの／からの／間のカルシウム移動、細胞内のオルガネラ又はカルシウムストア（例えば、小胞体）内のカルシウム濃度の調節、及び／又はカルシウム緩衝に、関与、参画、及び、もたらす）。特定の実施形態において、タンパク質は、STIMタンパク質（STIM1、STIM2、DSTIM、及び、CSTIMタンパク質）、及び／又は、Oraiタンパク質（Orai1、Orai2、Orai3）を含む。細胞は内生的にタンパク質を発現させるか、又は、組み換え技術によってタンパク質を発現させる。

【0549】

この方法で用いられる細胞は任意の種でもよい。ある実施形態では、細胞は真核性細胞でも可能である。ある実施形態においては、細胞は酵母細胞、昆虫（ショウジョウバエ又はハマダラカなど）細胞、哺乳類細胞でもよい。哺乳類細胞は、齧歯動物（例えば、マウス、ラット、及び、ハムスター）、霊長類、サル、イヌ、ウシ、ウサギ、及び、ヒトの細胞を含むが、これらに限定されるわけではない。様々な細胞の種類を本明細書の方法に使用可能であり、例えば、神経細胞、神経系細胞、脳細胞、免疫システム細胞（例えば、Tリンパ球細胞及びB細胞、初代細胞、血球及び造血細胞、間質細胞、骨髄性細胞、リンパ球系細胞、及び、様々な腫瘍細胞と癌細胞である。特定の細胞は、ショウジョウバエのシュナイダー2細胞又はS2細胞、ヒトの胎児腎臓（HEK293）細胞、ラットの好塩基性白血球（RBL-2H3）細胞、ジャーカット細胞、上皮細胞、横紋筋肉腫細胞、ラブドイド細胞、網膜芽細胞腫細胞、神経上皮腫細胞、神経芽腫細胞、骨肉腫細胞、線維芽細胞、骨髄間質細胞、赤白血病細胞、及び、リンパ芽球細胞を含む。他の株化細胞は、HEK293、及び、293T、CHO（CHO-K1を含む）、LTK-、N2A、H6

10

20

30

40

50

、及び、HGBを含む。上記のような細胞及び株化細胞の多くは、細胞の保管所（例えば、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション（ATCC, Manassas, Va））を通じて入手可能である。初代細胞は、組織材料から分離させることによって獲得可能である。このような細胞及び株化細胞の生成、維持、及び、使用はよく知られている。

【0550】

周知の株化細胞からの以下のような細胞を使用することが可能である。すなわち、神経芽腫SH-SY5Y細胞、褐色細胞腫PC12細胞、神経芽腫SK-N-BE(2)C、又は、SK-N-SH細胞、ヒトSK-N-MC神経上皮腫細胞、SMS-KCNR細胞、ヒトLAN-5神経芽腫細胞、ヒトGI-GA-N神経芽腫細胞、ヒトGOTO神経芽腫細胞、マウスNeuro2a(N2A)神経芽腫細胞、及び/又は、ヒトIMR32神経芽腫細胞、慢性骨髄白血病細胞（例えば、ヒトK562細胞）、前骨髄球性白血病細胞（例えば、HL60細胞）、及び、組織球性リンパ腫（例えば、U937細胞）、パーキットリンパ腫細胞（例えば、CA46細胞）、B細胞（例えば、NALM6）、急性リンパ性白血病細胞（例えば、MOLT4細胞）、T細胞（例えば、ジャーカット細胞）、及び、初期のT細胞性急性リンパ性白血病（DU528）細胞である。

10

【0551】

化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物による細胞内カルシウムの調節を検査するインビトロ試験に用いる細胞の選択は、本方法で用いられる特定のたんぱく質、及び、本方法で監視又は分析される細胞内カルシウムの調節の特定の態様又は活動に関する複数回の考察を含む。

20

【0552】

ある実施形態において、化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物による細胞内カルシウムの調節は、ストア作動性カルシウム流入への効果を監視又は評価することによって検査される。上記方法で用いられる細胞は、典型的には、自然に又は細胞の調節を介してストア作動性カルシウム流入を示す。内生的にストア作動性カルシウム流入を示す細胞は、いくつかの興奮細胞及び多くの非興奮細胞を含み、本明細書に記載の及び/又は当該技術分野で公知の方法を用いることによって同定可能である。

【0553】

ある実施形態では、細胞内ストアからのカルシウムの放出に影響を与えるシグナル伝達及びメッセンジャー系を含む細胞を用いることが望ましい。例えば、受容体媒介性のホスホリパーゼC(PLC)活性化系の要素を含む細胞を用いて、ストア枯渇の生理学的活性(IP₃の発生を介して)に利用可能であり、これによってストア作動性のカルシウム流入を監視するのに役立つ。受容体媒介性のPLC活性化は特徴ある共役機構(Gタンパク質共役型受容体(GPCR)によるPLC-、及び、チロシンキナーゼ受容体及び非受容体チロシンキナーゼによるPLC-)を介して発生する。したがって、受容体媒介性PLC活性化系を含む細胞は、該活性化系に参与することが知られている1以上の受容体アゴニスト活性化後のストア作動性カルシウム流入に関して、監視及び分析可能である（例えば、Bouron(2000)FEBS Lett 470:269-272; Miller et al.(1995)J. Exp. Biol. 198:1843-1850; Yagodin et al.(1998)Cell Calcium 23:219-228; Yagodin et al.(1999)Cell Calcium 25:429-438; 及び、Patterson et al.(2002)Cell 111:1-20を参照）。

30

40

【0554】

ある実施形態において、化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物を用いる治療後の細胞内カルシウムの評価は、さまざまな状況下で行うことが可能である。このような状況は、細胞内カルシウムの特態様への試験薬の効果を測定するために選択可能である。例えば、試薬及び状況は周知であり、これらを用いることによって、ストア作動性カルシウム流入を特異的に評価し、細胞質カルシウム濃度、カルシウム緩衝、及び、細胞内のオルガネラのカルシウム濃度、及び、該オルガネラによるカルシウムの取り込み又は該オルガネラからのカルシウムの放出をそのままの状態にしておくことが可能となる。細胞質カルシウム濃度、細胞内の細胞内のオルガネラのカルシウム濃度、及び、陽イ

50

オン移動をそのままの状態にしておくことは、本明細書に記載の、及び／又は当該技術分野の任意の方法を用いることによって評価される。細胞内カルシウムの調節を評価するための上記方法は、カルシウム感受性指示薬に基づいた測定（ f l u o - 3 、 $\text{m a g u - f u l a 2}$ 、及び、 E R 標的エクオリンなど）、標識付きカルシウム（ $^{45}\text{Ca}^{2+}$ など）に基づいた測定、及び、電気生理学的測定を含むが、これらに限定されるわけではない。評価されるイオンフラックスの特異的な態様は、イオンフラックスの量の減少（除去を含む）、イオン電流の生物物理学的特性の変化、及び、カルシウムフラックス工程（例えば、ストア作動性カルシウム流入）の活性化剤又は阻害剤に対するフラックスの感受性の変化を含むが、これらに限定されるわけではない。受容体を介するカルシウム移動及び第2のメッセンジャーに誘発されるカルシウム移動を特異的に評価する際に用いる試薬及び状況も利用可能である。

10

【0555】

（ストア作動性カルシウム流入の評価）

1つの態様において、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）のストア作動性カルシウム流入への影響を測定するために、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物が、ストア作動性カルシウム流入が起こる条件下の細胞に加えられる。このような状態は本明細書に記載されるとともに、当該技術分野では公知である。

【0556】

例えば、ある方法では、細胞は細胞内カルシウムストアのカルシウム濃度を低下させるよう処理され、その後、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物の存在下でそれに応じるイオン（例えば、カルシウム）流入の兆候がないか分析される。細胞内ストアのカルシウム濃度を低下させるとともにイオン（カルシウム）流入の兆候について細胞を分析するための技術は、当該技術分野では周知であるとともに本明細書に記載されている。

20

【0557】

他の方法では、細胞が分離した原形質膜パッチ又は外部の外膜小胞に渡った電流の分析電気生理学的解析を用いて、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物の存在下におけるストア作動性チャネル電流（例えば、 I_{SOC} 、 I_{CRAC} ）を検出又は監視する。

【0558】

（カルシウム流入を介した事象の評価）

カルシウムで調節された経路に係る多くの分子が知られている。カルシウム流入を介する事象に関与する分子の評価は、細胞内カルシウムを監視するために使用可能であるとともに、例えば、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物の効果を監視するために本明細書に記載のスクリーニング分析を検査するために用いることも可能である。分析の実施例は、カルシウム流入を介する事象（例えば、Trevillyan et al. (2001) J. Biol. Chem 276: 48118 - 26を参照）に関与する分子の存在、濃度、濃度変化、生成、修飾（リン酸化反応及び脱リン酸化反応）、転座、分解、及び、活性を検出又は測定する分析を含むが、これらに限定されるわけではない。本明細書に記載の分析は、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物で処理したか又は該化合物と接触した細胞、又は、試験分子（STIMタンパク質、Oraiタンパク質を含む、カルシウムの調節に関与するタンパク質など）の量を変化させた細胞、あるいは、対照細胞とともに使用可能である。分析は、生理活性剤又は非生理活性剤で刺激された細胞、又は刺激されていない細胞内でも行うことが可能である。以下に示すのは、カルシウム流入を介する事象に関与する分子の代表的な分析であり、ほんの一例として示すためのものである。上記分子、及び、カルシウム流入を介する事象に関与する他の分子の分析は、本明細書に記載の任意のスクリーニング及び／又は調節方法に使用可能である。

30

40

【0559】

（ヘキソサミニダーゼ放出）

肥満細胞において、 Ca^{2+} の流入は、ヘパリン、ヒスタミン、及び、ヘキソサミニ

50

ダーゼなどの酵素といった炎症性メディエータの脱顆粒及び放出をもたらす。上記分子の放出を検出／測定することは、したがって、細胞内カルシウムを監視するために使用可能である。例えば、肥満細胞から培地を採取可能である。ヘキソサミニダーゼのための好適な基質をその後加えて、生じた混合物の吸光度を評価することによって、標本のヘキソサミニダーゼ（例えば、p - ニトロフェニル - アセチル - グルコサミド）の相対量を測定することが可能である（Funaba et al. (2003) Cell Biol. International 27 : 879-85）。

【0560】

（カルシウム／カルモジュリン依存性CaNホスファターゼ活性）

ホスファターゼカルシニューリン（CaN）は様々なタンパク質を脱リン酸化し、その活性及び局在性に影響を与える。精製したCaN及びCaN基質（例えば、cAMP依存性キナーゼのRIIのサブユニットにおける配列に対応する放射標識ペプチド）を、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物で又は該化合物を用いずにインキュベートすることによって、CaN活性を評価可能である（Trevillyan et al. (2001) J. Biol. Chem 276 : 48118 - 26）。放射標識ペプチド濃度及び／又は放出された無機リン酸塩の量は、CaN脱リン酸化活性を評価するために測定可能である。

10

【0561】

（NFAT転写活性）

NFAT（活性化したT細胞の核因子）の転写因子は、細胞内カルシウム濃度に対する多くの遺伝子を調節する。例えば、NFATタンパク質は免疫反応に關与するサイトカイン遺伝子の転写を調節する。NFAT制御した遺伝子からのプロモータ、及び／又は調節領域及び遺伝子からの要素を用いて、NFAT制御した発現を監視するとともに、ゆえに、細胞内カルシウムを監視することが可能である。レポーター遺伝子の融合物は、レポーター遺伝子（ルシフェラーゼ、ガラクトシダーゼ、緑色蛍光タンパク質（GFP））又は当該技術分野で周知の他のレポーター遺伝子（例えば、公開された米国出願第2002 - 0034728号を参照されたい）と使用可能なように結合する、NFAT調節されたプロモータ又はNFAT調節された要素で構成可能である。レポータータンパク質及びレポーター活性の量は、NFAT活性の1つの基準である。

20

【0562】

（NFATのリン酸化）

NFATの活性化は主にそのリン酸化を通して調整され、次々と細胞内局在性を調節していく。刺激されていない細胞では、NFATは高リン酸化した細胞質タンパク質である。様々なメカニズムによって誘発された細胞内Ca²⁺の上昇は、Ca²⁺カルモジュリン依存性ホスファターゼ、カルシニューリンの活性を増加させる。活性化したカルシニューリンは、NFAT分子の調節領域内の多数のセリン残留物を脱リン酸化する。NFATはCa²⁺の濃度又はCaN阻害の減少に応じて再リン酸化される。

30

【0563】

NFATのリン酸化状態は、例えば、細胞中の検知可能なようにタグ付けしたNFATタンパク質（例えば、His6タグ付けしたNFATなど）を発現させることによって、監視可能である。タグ付けしたNFATはNi²⁺クロマトグラフィを用いて細胞から精製可能であるとともに、ゲル電気泳動法及び染色、又はウェスタンブロット法を受けることも可能である。NFATをより高度にリン酸化した形状は緩やかな泳動によって識別可能である。リン酸化したNFATの状態はNFAT活性化の1つの基準として用いることが可能である（Trevillyan et al (2001) J. Biol. Chem 276 : 48118 - 26を参照されたい）。

40

【0564】

（NFAT核局在化）

細胞質及び核の間のNFATの局在性はNFATのリン酸化状態によって調節される。NFATのリン酸化反応は、核局在配列をマスクすることによって、核の局在化を防ぐ。NFAT核局在化は、例えば、蛍光色にタグ付けした細胞中のNFAT（例えば、GFP

50

- N F A T) を発現させることによって監視可能である。共焦点顕微鏡法を用いて、タグ付けされた N F A T の核局在化を監視可能である (Trevillyan et al (2001) J. Biol. Chem 276 : 48118 - 26を参照)。

【 0 5 6 5 】

(サイトカイン分泌)

サイトカイン分泌 (例えば、I L - 2 分泌) は、タンパク質検出分析を用いて測定可能である。例えば、上澄みは免疫細胞から採取可能である。酵素結合免疫吸着検定法 (E L I S A) 又は I L - 2 抗体と他の好適なフォーマットを用いて、分泌された I L - 2 の量を対照細胞と比較して検出及び / 又は測定可能である。他の好適なサイトカイン (例えば、T N F -) の分泌も同様に同じ分析で検出可能である。

10

【 0 5 6 6 】

(サイトカイン発現)

サイトカイン (I L - 2 を含むが、これに限定されるわけではない) の発現は、細胞内で直接的又は間接的のいずれかによって評価可能である。例えば、直接的な方法では、I L - 2 プロモータは、ルシフェラーゼ又は ガラクトシダーゼなどのレポーター遺伝子と使用可能なように結合させることができ、このレポーターの構築物は細胞内に取り込まれる。レポーター遺伝子の発現は測定可能であるとともに、対照細胞中の遺伝子の発現と比較可能である (Trevillyan et al (2001) J. Biol. Chem 276 : 48118 - 26を参照されたい)。あるいは、内因性又は組み換え I L - 2 m R N A 又はタンパク質の発見を評価可能である。

20

【 0 5 6 7 】

(T 細胞増殖)

I L - 2 のようなサイトカインが、分裂促進因子又は同種抗原の刺激の反応に応じた T 細胞の増殖に必要であり、したがって、T 細胞の増殖はサイトカインの発現又は分泌の変化によって変わる。T 細胞は、コンカナバリン A 又はアロ反応性リンパ球などを用いて誘発可能であり、T 細胞増殖は、例えば、³ H チミジンのパルスに細胞をさらし、かつ、³ H チミジンの取り込みを測定することによって測定される (Trevillyan et al (2001) J. Biol. Chem 276 : 48118 - 26を参照されたい)。

【 0 5 6 8 】

化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物による S O C E の調整 (阻害又は減少) は、以下の基準のいずれかを評価することによって決定される。

30

a . カルシウム指示薬によって測定されたより多くの [C a ²⁺]_i が直接的に阻害されている

b . パッチクランプによって測定された I s o c 又は I c r a c が直接的に阻害されている、

c . カルシニューリンの活性、N F A T の細胞内局在、N F A T のリン酸化、及び / 又はサイトカイン (例えば、I L - 2) の生成などの下流シグナル制御機能が阻害されている、又は

d . 活性化誘発細胞の増殖、分化、及び / 又はアポトーシスシグナル伝達経路で修正が行われている。

40

【 0 5 6 9 】

(動物モデル)

本方法の実施形態で使用可能な動物モデルは、細胞内カルシウムに依存又は該細胞内カルシウムによって調整される細胞過程の変質又は欠損、あるいは該細胞過程の異常な機能を、少なくとも複数の細胞において有する動物 (ヒト以外の動物を含むが、これらに限定されるわけではない) をさらに備える。細胞内カルシウムに依存又はこれによって調整される細胞過程は、例えば、細胞の活性化、遺伝子の発現、細胞輸送、及び、アポトーシスを備える。細胞内カルシウムの調節によって少なくとも部分的には補償された欠損を含む疾病又は障害は、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、シェーグレン症候群 (唾液腺上皮細胞のリンパ球の浸潤に関連するサイトカインが、耳下腺細胞内のカルシウム動員を減少可

50

能であること)を含む自己免疫性疾患、さらに、転写因子の活性化、サイトカイン遺伝子の発現、及び、細胞の増殖(ストア作動性カルシウムの流入によってもたらされる細胞内カルシウム濃度の持続した上昇に依存する)を含むT細胞の活性化、喘息(ストア作動性カルシウム流入が気管支狭窄及び気管支の平滑筋細胞の増殖を仲介するという重要な役割を果たす)、糸球体腎炎及び糸球体炎症(糸球体炎症の共培養モデルにおける、ストア作動性カルシウム流入、単球接着などによる細胞内カルシウムの変化)を含むが、これらに限定されるわけではない。

【0570】

動物モデルの種類は、ヒトではない無脊椎動物及び脊椎動物、ヒトではない哺乳類、齧歯動物(マウス、ラット、及び、ハムスター)、ウシ、トリ、ブタ、ヤギ、イヌ、ヒツジ、昆虫、ショウジョウバエ、線形動物、蠕虫、線虫、サル、ゴリラ、及び、霊長類などのヒトではない動物を含むが、これらに限定されるわけではない。

【0571】

動物モデルは、遺伝子導入動物又は非遺伝子導入動物を含む。本方法の特定の実施形態で使用可能な、このような動物モデルの1つの例は、喘息の特徴である気道過敏性(AHR)の齧歯動物モデルである。このモデルは、例えば、エアロゾル化されたオボアルブミン及びコリン作動性刺激による誘発(例えば、メタコリン又はアセチルコリンの投与を介して)にさらされた後で、オボアルブミンによる免疫を通じた感作によって作り出すことが可能である(例えば、Xu et al. (2002) J. Appl. Physiol. 93: 1833-1840; Humbles et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. 99: 1479-1484を参照されたい)。気道過敏性(当該技術分野で公知の方法を用いて評価可能である。例えば、呼吸圧力曲線を記録するために気圧のプレチスモグラフィを用いたり、肺コンダクタンス及び肺コンプライアンスなどの肺のパラメータの測定を介したりする)は、化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物で処理及び非処理される動物で評価及び比較可能である。本方法の特定の実施形態で使用可能な動物モデルのさらなる実施例は、抗Thy 1.1抗体を投与することによって作り出すことが可能なメサングウム増殖性糸球体腎炎の齧歯動物モデルである(例えば、Jefferson and Johnson (1999) J. Nephrol. 12: 297-307を参照)。糸球体腎炎又は腎機能障害を示す任意の数のパラメータ(例えば、メサングウム細胞増殖、血圧、尿中タンパク質の排せつ、クレアチンクリアランス、糸球体硬化指数、及び、他のパラメータ)は、試薬で処理又は非処理する動物で評価及び比較可能である。非肥満性糖尿病(NOD)マウスとは、1型糖尿病と多くの特徴を共有する自己免疫性糖尿病を自然に発症させる近交系マウスである。この肥満症糖尿病マウスは、本方法の特定の実施形態で使用可能な動物モデルの別の実施例である。このようなマウスは、外分泌組織の分泌腺機能(Humphreys-Beher and Peck (1999) Arch. Oral Biol. 44 Suppl 1: S21-25 and Brayer et al. (2000) J Rheumatol. 27: 1896-1904)を衰退させることを含む自己免疫性外分泌腺症(シェーグレン症候群など)の多くの特徴も示している。シェーグレン症候群に関連する特徴(例えば、外分泌腺(例を挙げると、唾液腺及び涙腺)のリンパ球浸潤、顎下腺の樹状細胞及びマクロファージの存在、基礎的な及び刺激性の涙分泌、唾液の流量、及び、アミラーゼ活性の測定による涙腺の統合)が、化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物で処理及び非処理される動物で評価及び比較可能である。自己免疫性疾患の動物(齧歯動物)モデルは、本方法の特定の実施形態で使用可能である。このような動物は、国立保健研究所(NIH)、自己免疫ラットモデル博物館及び開発センター(Autoimmune Rat Model Repository and Development Center, Bethesda, Md.: www.ors.od.nih.gov/dirs/vrp/ratcenter でアクセス可能)を通して入手可能である。リウマチ性関節炎(RA)及び関連する慢性的/自己免疫性炎症性疾患にかかったラットモデルの1つは、コラーゲン誘導関節炎(CIA)モデル(例えば、Griffiths and Remmers (2001) Immunol. Rev. 184: 172-183を参照)である。自己免疫性の特徴的な表現型(例えば、自己抗原の免疫反応の変化レベル、自己抗原を発現する標的器官の慢性炎症、臓器障害において単核細胞及び組織線維芽細胞への浸潤の活性度及び関与)は、化学式(I)、(II)、(IIA)又は(II B)の化合物で処理及び非処理される動物

10

20

30

40

50

で評価及び比較可能である。神経障害性疼痛又は炎症性疼痛にかかっている動物（齧歯動物）モデルは、本方法の特定の実施形態において使用可能である。例えば、神経障害性疼痛のラットモデルの1つは、腰椎神経の結紮後の接触性アロディニア（無害な刺激に対する過剰反応）の進行に関与している（例えば、Chaplan et al. (1994) J. Neurosci. Methods 53: 55-63 and Luo et al. (2000) J. Neurosci. 21: 1868-1875）。接触性アロディニアは神経障害性疼痛の特性の1つであるが、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物で処理及び非処理される動物で評価（例えば、押圧に対する脚の引き下がり閾値を評価することによって）及び比較可能である。

【0572】

（実施例）

このような実施例は例示的な目的としてのみ掲げられたものであり、本明細書で与えられる特許請求の範囲を制限するものではない。本明細書に記載の化合物を合成するために用いられる始動物質及び試薬を合成してもよく、商業用供給源（例えば、Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka, 及び、Fischer Scientific）から入手可能である。

【0573】

（実施例1：2-（4-フルオロベンズアミド）-4-（4-ブロモフェニル）チオフェン-3-カルボン酸）（化合物1）

元素状硫黄（10 mmol）、シアン酢酸エチル（10 mmol）、及び、p-ブロモ-アセトフェノン（10 mmol）、エタノール（2 mL）、及び、モルホリン（2 mL）を共に混合し、室温下で約20時間攪拌する。反応混合液を20 mLの塩化メチレン及び25 mLの食塩に注ぐ。層は分離し、水層は2 × 15 mLの塩化メチレンで抽出される。有機層は混合され、無水硫酸ナトリウムで乾かし、ろ過されて乾くまで濃縮される。残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製して、エチル2-アミノ-4-（4-ブロモフェニル）-チオフェン-3-カルボン酸を得る。エチル2-アミノ-4-（4-ブロモフェニル）-チオフェン-3-カルボン酸（5 mmol）は、THF（10 mL）中の4-フルオロベンゾイルクロライド（5 mmol）で処理する。反応液を室温下で10時間攪拌する。反応液は1 N NaOH（10 mL）及び酢酸エチル（15 mL）で希釈する。層は分離し、有機層は無水硫酸ナトリウムで乾かし、ろ過して濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィで精製し、エチル2-（フルオロベンズアミド）-4-（4-ブロモフェニル）チオフェン-3-カルボン酸を得る。エチル2-（4-フルオロベンズアミド）-4-（4-ブロモフェニル）チオフェン-3-カルボン酸を様々な条件下（例えば、LiOH、水、又は、LiOH、H₂O₂、水、又はNaOH、水）で加水分解して、2-（4-フルオロベンズアミド）-4-（4-ブロモフェニル）チオフェン-3-カルボン酸を得る。

【0574】

（実施例2：2-（4-フルオロベンズアミド）-4-（4-クロロフェニル）チオフェン-3-カルボン酸）（化合物2）

シアン酢酸エチル（5 mmol）、及び、p-ブロモ-アセトフェノン（5 mmol）をトルエン（5 mL）中に溶解させる。モルホリン（5 mmol）を加え、その後、活性化した分子篩（4 Å）を加える。反応液を80 °Cで12時間攪拌する。反応液を室温になるまで冷まし、ろ過して濃縮する。残留物はトルエン（5 mL）中に溶かし、エタノール（5 mL）及び硫黄（0.16 g、5 mmol）が加えられる。反応混合物を70 °Cで12時間混合しながら熱する。反応液を室温になるまで冷まし、溶媒を蒸発させる。残留物をHPLCで精製することによって、エチル2-アミノ-4-（4-クロロフェニル）-チオフェン-3-カルボン酸塩を得る。エチル2-アミノ-4-（4-クロロフェニル）-チオフェン-3-カルボン酸塩（5 mmol）を、THF（10 mL）中の4-フルオロベンゾイルクロライド（5 mmol）で処理する。反応液を室温下で10時間攪拌する。反応液を1 N NaOH（10 mL）及び酢酸エチル（15 mL）で希釈する。層が分離し、有機層は無水硫酸ナトリウムで乾かし、ろ過して濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィによって精製して、エチル2-（4-フルオロベンズアミド）-4-

- (4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸塩を得る。エチル 2-(フルオロベンズアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸塩を様々な条件下(例えば、LiOH、水; LiOH、H₂O₂、水; 又はNaOH、水)で加水分解することによって、2-(4-フルオロベンズアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸を得る。

【0575】

実施例 1 及び実施例 2 の概略手順に従って、以下の化合物を用意する。

- 2-(4-フルオロベンズアミド)-4-(3,4-ジクロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-フルオロベンズアミド)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-フルオロベンズアミド)-4-(2-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; (2-(4-フルオロベンズアミド)-4-(3,4-ジメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-フルオロベンズアミド)-4-(2-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-フルオロベンズアミド)-4-(2,4-ジクロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-フルオロベンズアミド)-4-(フェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-フルオロベンズアミド)-4-(4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(3-フルオロベンズアミド)-4-(4-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-クロロベンズアミド)-4-(4-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-ヨードベンズアミド)-4-(2,4-ジクロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(ベンゾチエン-2-イルアミド)-4-(4-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(3-メチルベンズアミド)-4-(4-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-ブロモベンズアミド)-4-(4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-ブロモベンズアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-ブロモベンズアミド)-4-(4-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-ブロモベンズアミド)-4-(3,5-ジクロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-ブロモベンズアミド)-4-(3-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-ブロモベンズアミド)-4-(3,4-ジメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-ブロモベンズアミド)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-ブロモベンズアミド)-4-(3,4-ジクロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-ブロモベンズアミド)-4-(2-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(3-フルオロベンズアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(3-フルオロベンズアミド)-4-(2,4-ジクロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(3-フルオロベンズアミド)-4-(3,4-ジメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(3-フルオロベンズアミド)-4-(3-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(3-フルオロベンズアミド)-4-(4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(3-フルオロベンズアミド)-4-(3,4-ジクロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(3-フルオロベンズアミド)-4-(2-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(3-フルオロベンズアミド)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-クロロベンズアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-クロロベンズアミド)-4-(4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-クロロベンズアミド)-4-(2,4-ジクロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-クロロベンズアミド)-4-(4-フルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-クロロベンズアミド)-4-(3,4-ジクロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-クロロベンズアミド)-4-(3,4-ジメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-クロロベンズアミド)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-クロロベンズアミド)-4-(フェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-クロロベンズアミド)-4-(2-ブロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(4-クロロベンズアミド)-4-(3-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(ベンゾチエン-2-イルアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(ベンゾチエン-2-イルアミド)-4-(4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸
 ; 2-(ベンゾチエン-2-イルア

ミド)-4-(2,4-ジクロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(ベンゾチエン-2-イルアミド)-4-(3-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(ベンゾチエン-2-イルアミド)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(ベンゾチエン-2-イルアミド)-4-(2-プロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(ベンゾチエン-2-イルアミド)-4-(3,4-ジメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(3-メチルベンズアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(3-メチルベンズアミド)-4-(4-メチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(3-メチルベンズアミド)-4-(フェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(3-メチルベンズアミド)-4-(2-プロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(3-メチルベンズアミド)-4-(4-フルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(3-メチルベンズアミド)-4-(3-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(3-メチルベンズアミド)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(3-メチルベンズアミド)-4-(2,4-ジクロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(3-メチルベンズアミド)-4-(3,4-ジメチルフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; メチル 2-(4-クロロベンズアミド)-4-(4-フルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; エチル 2-(4-クロロベンズアミド)-4-(4-フルオロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(4-ヨードベンズアミド)-4-(4-プロモフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(3-クロロフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(2-クロロフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-プロモフェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロベンズアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-プロモフェニル)-2-(3,4-ジフルオロベンズアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 2-(2-クロロ-4-フルオロベンズアミド)-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-プロモフェニル)-2-(2-フルオロベンズアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-プロモフェニル)-2-(3-フルオロ-4-メトキシベンズアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-クロロフェニル)-2-(4-メチルベンズアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-プロモフェニル)-2-(4-シアノベンズアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-クロロフェニル)-2-(4-エチルベンズアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-クロロフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(3-フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-プロモフェニル)-2-(3-(3-フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-プロモフェニル)-2-(3-フェニルプロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-プロモフェニル)-2-(3-(4-フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-プロモフェニル)-2-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(4-フルオロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(3-クロロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸; 及び、4-(4-クロロフェニル)-2-(3-(4-クロロフェニル)プロパンアミド)チオフェン-3-カルボン酸。

【0576】

(生物学の実施例)

<インビトロ実施例>

(実施例3:細胞内カルシウム濃度を調節する薬剤のインビトロスクリーニング

10

20

30

40

50

蛍光測定を用いて、細胞内カルシウムを調節する、本明細書に記載の化合物（例えば、化学式（I）及び（II）の化合物）をスクリーニングする。

【0577】

A．測定手順

384のウェルプレートに配されたRBL-2H3細胞がHBSS中のFLUO-4-AM（2 μ M最終濃度）で45分間で取り込まれた。細胞を洗浄し、通常のCa²⁺-及びMg²⁺-が入っていないハンス液に配した。1分後、試薬又は賦形剤を添加する。15分間インキュベートした後、1 μ Mのタプシガルギン（Tg）を加えて、ERCa²⁺ポンプを阻害するとともに、細胞内カルシウムCa²⁺のストアを放出する。Tgを加えて15分後、最終的な濃度が1.8 μ Mになるまで外部のCa²⁺を加えることによって、ストア作動性カルシウム流入が行われ、細胞をその後15分間監視する。カルシウム濃度は測定を通してFLIPR³⁸⁴（ハイスループット・スクリーニング用の分子装置蛍光イメージングプレートリーダー）を用いて監視された。

10

【0578】

別のスクリーニング測定手順では、FLUO-4-AMを洗浄した1分後、1 μ MのTgをSH-SY5Y細胞に加えた。Tgを加えて15分後、試験化合物又は賦形剤を加えて、その後、Ca²⁺が入っていない緩衝剤で別に15分間インキュベーションを行った。その後、最終的な濃度が1.8 μ Mになるまで外部のCa²⁺を加えることによって、ストア作動性カルシウム流入が行われ、その反応をその後10-15分間監視する。

20

【0579】

HEK293及び、RBL-2H3細胞でも、同様のスクリーニング測定手順を用いた。

【0580】

スクリーニング測定は、外部のCa²⁺の代わりに、外部のBa²⁺（10 μ Mの最終濃度）を用いることが可能である。この場合、タプシガルギン誘導性のストア作動性Ba²⁺流入がストア作動性Ca²⁺カルシウム流入の代用として機能する。

【0581】

B．データ解析

FLIPR³⁸⁴からの動的データを解析し、その後、リレーショナル・データベース（ActivityBase；IDBS）に保存した。ストア作動性カルシウム流入に対する反応の様々な態様を定義する10の量的パラメータを計算した。これらのパラメータは以下のとおりである。

30

平均基底：ストア作動性カルシウム流入を起こすためにCa²⁺を加える前に、平均して30秒間以上の基礎的な蛍光（相対蛍光ユニット、RFU）の測定値

アップスロープ：Ca²⁺を追加後、2秒から30秒間のRFUの増加の直線回帰

アップ速度定数（Up K）：2秒からピーク反応までの、RFUの一次関連に由来する速度定数

ピーク：Ca²⁺の追加後に達成されるピークのRFU（単点）

ピークにかかる時間：ピークのRFUが達成される時間

ピーク／基底：ピーク及び平均基底RFU間の差

40

減衰スロープ：ピークから測定期間の終了までのRFUの減少の直線回帰

減衰速度定数（decay K）：ピークから測定期間終了までの、RFUの一次減衰に由来する速度定数

濃度曲線下面積（AUC）：Ca²⁺から測定期間終了までの濃度曲線下面積

【0582】

このようなパラメータの組み合わせを用いて、化学式（I）の化合物を特徴づける。化合物を理想的な条件下で再試験することによって、活性を確認する。活性を確認した化合物をその後、濃度依存効果に関して解析し、次に、濃度依存効果を示したこれら化合物が、細胞内カルシウムを調節する化合物として分類された。

【0583】

50

【表 3 - 1】

化学式 (135) の代表的な化合物					
化合物	R ²	-R ¹	-R ⁴	10 μ Mにおける阻害%	RBL-2H3細胞におけるアップスロープの平均IC ₅₀ (μ M)
1	4-フルオロフェニル	-H	4-ブロモフェニル	>70%	2.2
2	4-フルオロフェニル	-H	4-クロロフェニル	-	2.3
3	4-フルオロフェニル	-H	3,4-ジクロロフェニル	>70%	3.3
4	4-フルオロフェニル	-H	4-トリフルオロメチルフェニル	>70%	-
11	3-フルオロフェニル	-H	4-ブロモフェニル	-	0.8
12	4-クロロフェニル	-H	4-ブロモフェニル	-	1.2
14	ベンゾチエン-2-イル	-H	4-ブロモフェニル	>70%	2.4
15	3-メチルフェニル	-H	4-ブロモフェニル	-	2.6
16	4-ブロモフェニル	-H	4-メチルフェニル	-	0.6
17	4-ブロモフェニル	-H	4-クロロフェニル	>70%	1
18	4-ブロモフェニル	-H	4-ブロモフェニル	>70%	1.3
19	4-ブロモフェニル	-H	3,5-ジクロロフェニル	>70%	1.6
20	4-ブロモフェニル	-H	3-クロロフェニル	<70%	4
21	4-ブロモフェニル	-H	3,4-ジメチルフェニル	>70%	4.6
-は、未定である。					

【0584】

10

20

30

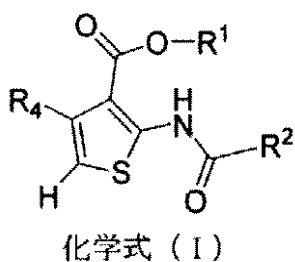
40

【表 3 - 2】

化合物	R ²	-R ¹	-R ⁴	10 μ Mにおける阻害%	RBL-2H3細胞におけるアップスロープの平均IC ₅₀ (μ M)
25	3-フルオロフェニル	-H	4-クロロフェニル	-	1.3
26	3-フルオロフェニル	-H	2,4-ジクロロフェニル	>70%	2.1
33	4-クロロフェニル	-H	4-クロロフェニル	-	1
34	4-クロロフェニル	-H	4-メチルフェニル	-	1
35	4-クロロフェニル	-H	2,4-ジクロロフェニル	>70%	1.6
36	4-クロロフェニル	-H	4-フルオロフェニル	-	2.4
37	4-クロロフェニル	-H	3,4-ジクロロフェニル	<70%	3
38	4-クロロフェニル	-H	3,4-ジメチルフェニル	<70%	3.8
43	ベンゾチエン-2-イル	-H	4-クロロフェニル	>70%	1.0
44	ベンゾチエン-2-イル	-H	4-メチルフェニル	<70%	1.3
45	ベンゾチエン-2-イル	-H	2,4-ジクロロフェニル	>70%	2.4
46	ベンゾチエン-2-イル	-H	3-クロロフェニル	>70%	10.7
50	3-メチルフェニル	-H	4-クロロフェニル	-	1.2
51	3-メチルフェニル	-H	4-メチルフェニル	-	3
-は、未定である。					

【0585】

【化135】



【0586】

(実施例4：細胞内カルシウムを調節する薬剤のRBL-2H3細胞における脱顆粒及び

10

20

30

40

50

サイトカイン放出へのインビトロ効果)

脱顆粒及びサイトカイン放出を評価するために、RBL-2H3細胞をプレート上に配して、化学式(I)及び(II)の存在下又は不在下で20時間、20nMのタブシガルギン/20nMのTPAで刺激する。媒体を採取し、 α -ヘキソサミニダーゼの放出又は炎症性メディエーターサイトカインRNF- γ の放出に関して測定する。0.05MのNaクエン酸塩中のp-ニトロフェニル-アセチル-グルコサミン基質(Sigma N9376)(200 μ L、1mM)を、50 μ Lの馴化培地に加えて、37 $^{\circ}$ Cで60分間インキュベートし、その後、Na炭酸塩(500 μ L、0.05M)、0.05MのNa重炭酸塩(pH10.5)を加え、徹底して混合させ、及び、BioRadプレートリーダーで405nmの吸光度を読み取ることによって、 α -ヘキソサミニダーゼ酵素測定が行われた。TNF- α の放出測定は、BioSourceのラット腫瘍壊死因子- α 用超高感度ELISAキットを用いて行われた。

10

【0587】

測定の結果が図3及び4に示された。

【0588】

(実施例5:STIM1の過剰発現細胞中のSOCEインヒビターによる細胞内カルシウムの調節)

ストア作動性カルシウム流入はインヒビター2-アミノエトキシジフェニルボラート(2-APB)に対して感受性が強い。STIM1の過剰発現によって活性化された Ca^{2+} 流入経路が内因性のSOCEに薬理学的に同一かどうかを検査するために、HEK[STIM1]細胞が投与量を増やした2-APBでプレインキュベートされ、STIM1依存性の Ca^{2+} の流入を測定した。外部カルシウムの再添加の前に起こる、HEK-Zeo対照細胞及びHEK[STIM1]細胞両方の、タブシガルギンによるストアの枯渇は、同じ IC_{50} の値をそれぞれ11.8 μ M及び10.5 μ M有する2-APBによる阻害をもたらす。2-APBによってHEK[STIM1]細胞を治療すること、及び、Tg依存性のストアが枯渇していないカルシウム流入を検査することにより、カルシウム流入への2-APBの二相効果がもたらされた(図13)。この場合のカルシウム流入は、 Ca^{2+} が入っていない緩衝剤中の前治療細胞によって誘発され、この Ca^{2+} の流入は、10.8 μ Mの値を有する IC_{50} によって阻害された。これは、HEK293細胞中の内因性SOCEの際の報告と同一である。しかしながら、低濃度の2-APB下では、カルシウム流入は増強された。カルシウム流入を増強及び阻害する能力は、2-APBの特性であり、この2-APBはカルシウム放出による活性化カルシウム(CRAC)チャネルとともに生じることが以前に示されている。

20

30

【0589】

2-APBの代わりに化合物1を用いると、STIM1依存性の Ca^{2+} 流入が濃度依存して阻害される結果になった(図13)。

【0590】

したがって、HEK293細胞中のSTIM1の過剰発現は、タブシガルギンによるストアの枯渇の必要性がない際に、 Ca^{2+} を含まない緩衝剤に細胞をさらすことによって誘発されるHEK293細胞への Ca^{2+} 流入に対して、CRAC様特性を与えるものである。これに応じて、細胞内カルシウムを調節する薬剤を識別するための分析は、細胞内カルシウムの標準的な枯渇手順がない場合は、STIM1を過剰発現している細胞内で任意に行うことが可能である。

40

【0591】

(実施例6:ジャーカットT細胞からのIL-2分泌に対する、細胞内カルシウムを調節する薬剤のインビトロ効果)

ジャーカットT細胞からのIL-2の分泌を測定するために、細胞を96のウェルプレートにおいて、 1.5×10^5 細胞/ウェル密度で固定した。細胞を、化学式(I)又は化学式(II)の化合物の存在下又は不在下で20時間、2.5 μ g/mlのPHAレクチン+80nmのTPAで刺激した。培地をその後採取し、製造業者の手順に従って、E

50

L I S AでI L - 2の濃度について解析した。

【0592】

測定の結果を図7及び10に示す。

【0593】

(実施例6A: C H O細胞中のクローン化したL - タイプカルシウムチャネルへの薬剤のインビトロ効果)

化合物Aの貯蔵液をジメチルスルホキシド(D M S O)中に用意し、冷凍貯蔵した。化合物Aの濃度は、好適なH E P E S緩衝化生理食塩水に貯蔵液を希釈することによって、毎日新鮮なものをを用意する。各試験化合物の剤形を室温下で少なくとも20分間、超音波で分解することによって、溶解を促進した。ガラス張りの96のウェル化合物プレートを用いて、好適な量の試験液及び対照用液で負荷をかけ、P a t c h X P r e s s (登録商標)のプレートウェルに配する。5つの濃度の効果を評価した。陽性対照の貯蔵液をバッチ内に用意し、冷凍した。陽性対照の濃度は貯蔵液をH B - P Sに希釈することによって毎日新鮮なものを用意した。最終的なD M S Oの濃度は0.3%だった。

【0594】

細胞をChan Test SOP毎に組織培養インキュベータ内で維持した。C H O細胞は好適なイオンチャネルc D N Aによって安定して導入された。細胞は、10%のウシ胎児血清、100 U / m LのペニシリンGナトリウム、100 μ g / m Lの硫酸ストレプトマイシン、及び、好適な選択抗生物質で補充したHam ' s のF 1 2で培養された。培養皿の細胞はハンクス液で2度洗浄し、トリプシンで処理し、検査前に培地で再度懸濁した。各試験化合物Aの5つの濃度を5分間隔で未処理の細胞に適用した。各試験化合物の暴露期間は約5分間とした。

【0595】

記録段階の準備では、細胞内液を平坦電極の細胞内コンパートメントに取り込んだ。全体の細胞の構造が確立された後、P a t c h X P r e s s (登録商標)システムの二重チャネルパッチクランプ増幅器を用いて膜電流を記録した。全体の細胞の有効な記録が以下の基準を満たした。すなわち、1.膜抵抗(R m) M ; 2.リーク電流 25%チャネル電流。h C a v . 1 . 2 / 2 / 2 ()チャネルの発現、及び、定常状態の遮断は、80 m Vの保持電位から10秒間隔で試験パルスの極性をなくすることからなる刺激電圧パターンを用いて測定される。試験化合物の濃度は、適用する間、洗浄することなく小さい順に累積的に適用された。ピーク電流は10 m Vに達する段階中、測定された。ニフェジピン(10 μ M)の飽和濃度は、h C a v 1 . 2電流を遮断する各実験の終了時に加えられた。データは解析用のC h a n T e s tコンピュータネットワークに保存された。定常状態は時間による変化の一定の割合を制限することによって定義された。試験化合物を利用する前後の定常状態を用いて、各濃度で阻害された一定の割合の電流を計算する。

【0596】

インビボの実施例

(実施例7: マウスの足蹠D T Hにおける化合物1、化合物2、シクロスポリンA (C S A)又はラパマイシンの容量反応性効果)

目的: 誘導段階と同様に感作の間に投与を行った場合、m B S Aに誘発された足蹠中のD T H反応に対する、試験化合物の容量反応効果を測定する。

【0597】

動物: 研究開始時、約20 - 25グラムのオスのスイスウェブスターマウス(Swiss Webster Mice) 61匹

【0598】

物質: M . 結核H 3 7 R A (D i f c o)に加え、メチル基を含むB S A (S i g m a)のフロインドの完全アジュバント

【0599】

一般研究デザイン: マウスにイソフルランで麻酔をかけ、尾(D 0、D 0 7)の付け根に0.1 m lの皮内抗原注射を打つ。抗原は滅菌水中に4 m g / m l溶液を作ることによ

10

20

30

40

50

て用意する。このビーズ状の物質が水中に配される際にその形状を保つまで、抗原及び 4 mg / ml MTB が添加されるフロインドの完全アジュバントを等量、手で練ることによって乳状にした。試験化合物を用いる治療は 0 日目に q d (24 時間間隔) で行われ、抗原投与が終了する 10 日目まで継続される。

【 0600 】

10 日目に、10 mg / ml の mBSA を 20 μ l 動物の右後部の足蹠に注射する。5 の非感作オスに mBSA を足蹠に注射する。24 時間後 (11 日目)、左右後部の脚を内果および外果で横断し、重量を量り、抗原の注射によって誘発される重量差を測定する。

【 0601 】

統計分析。各群の脚の重量 (平均 \pm SE) は、ステューデント t 検定又はダネット検定による ANOVA を用いて、差を解析する。統計的有意性は $p < 0.05$ で設定される。

【 0602 】

【表 4】

群	N	治療 10 ml / kg q d, p o
1	5	正常対照 (感作無し) は右側にのみ mBSA を注射
2	8	DTH+賦形剤 (70% PEG400 / 30% 水)
3	8	DTH+化合物 1 (50 mg / kg, p o, q d)
4	8	DTH+化合物 1 (100 mg / kg, p o, q d)
5	8	DTH+化合物 1 (200 mg / kg, p o, q d)
6	8	DTH+化合物 1 (300 mg / kg, p o, q d)
7	8	DTH+CSA (100 mg / kg, q d, i p)
8	8	DTH+ラパマイシン (5 mg / kg, q d, i p)

【 0603 】

マウス DTH 研究の手順

化合物 1 の結果を図 12 に示す。化合物 2 の結果を図 21 に示す。

【 0604 】

(実施例 7A : ラットにおける化合物 1 及び化合物 2 の薬物動態データ)

70% PEG400 / 30% H₂O 賦形剤中の化合物 1 を経口投与されたラットにおける バイオアベイラビリティ及び血漿薬物動態的特性

2 つの治療群 1) 2 mg / kg での点滴投与群、及び、2) 10 mg / kg での経口投与群を、約 250 - 300 g の重さのオスの Sprague-Dawley ラットに投与する (一群につき 3 ラット)。8 度目の時点までを各群について採取する。典型的な時点は、投与前、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、及び、24 時間である。各時点で、顎静脈カニューレを介して全体の血液を 300 μ M まで採取する。全体の血液は微量遠心管を含む抗凝固剤へと集められ、血漿が無菌の微量遠心管に送られる前に、微量遠心管で 5 分間、5000 rpm で遠心分離にかけられる。血漿のサンプルは生化学分析にかけられる。

【 0605 】

同様の手順を用いて、化合物 2 の薬物動態データを得る。

【 0606 】

化合物 1 の結果は図 17 に示され、化合物 2 の結果は図 21 に示される。

【 0607 】

(実施例 8 : ラットのコラーゲンが誘発した関節炎 (CIA) モデルにおける化合物 1 の効果)

目的 : ラットの進行性 II 型コラーゲン関節炎の炎症、軟骨破壊、骨吸収の阻害における、経口投与によって投与された化合物 1 の有効性を測定する

【 0608 】

動物 : 44 のメスの Lewis ラット (Charles River 7246950)、重さは研究開始時

10

20

30

40

50

で125 - 150 gである。40のラットにコラーゲンを注射し、10群のうちの4群について、10日目及び11日目に、40の確かな反応を得た。4つの非免疫動物は正常対照として機能する。

【0609】

物質：化合物1（ナトリウム塩）、液体としてのPEG400、II型コラーゲン、フロインドの不完全アジュバント、酢酸。化合物1を70%PEG400/30%水中で100mg/mlに至るまでの濃度で用意する。コラーゲンは0.01N酢酸中に4mg/ml溶液を作ることによって用意される。ビーズ状の物質が水に配された際にその形状を保つまで、等量のコラーゲン及びフロインドの不完全アジュバントを手で練ることによって乳化する。

10

【0610】

一般研究デザイン：動物（関節炎の10ラット/群、正常対照の4ラット/群）

群2 - 5の動物にイソフルランで麻酔をかけ、コラーゲン注射（D0）を打つ。各動物は背中の中3つの皮下部位に広がる300µlの混合物を得る。6日目（D6）には、この動物に再度麻酔をかけ、以前と同じように2度目の注射を打つ。

【0611】

24時間間隔（qd）での化合物1の経口投与は、経口液剤用の5ml/kgの投与量を用いて0日目に行う。関節炎の0日目、3日目、6日目、及び、9 - 17日目に、ラットの重さを量り、9日目から毎日、足首のキャリパー測定を行う。最終的な体重は関節炎にかかって17日目に測定する。17日目には、すべての動物に最後の採血用に麻酔をかけ、その後、安楽死させる。続いて、後ろ足及び膝を除去して、その後ろ足の重さを量り、顕微鏡検査の工程のためにホルマリンに漬ける（膝も一緒に）。肝臓、脾臓、胸腺、及び、腎臓も同様に除去して、無関係な組織も除去し、重さを量る。腎臓は組織病理学のためにホルマリンで保管される。

20

【0612】

試料標本は1日以上発生し、全群から保管されたサンプルを備えた2 - 5群を含む。これは同様に処置されたすべての動物にももたらされ、臨床パラメータ及び最終的な肝臓重量のために重要である。

【0613】

研究結果は図11に示される。

30

【0614】

（実施例9：ラットのDNBS誘発性の大腸炎に対する化合物1の効果）

手順：体重が200 ± 20 gのオスのWisterラットを使用前に24時間、絶食させる。遠位大腸炎は、長さ12cmのカテーテルを用いるDNBS（0.5mlの30%エタノール中の20gの2,4-ジニトロベンゼンスルホン酸）の大腸内液下によって誘発される。その後、溶液が大腸内にとどまるように、カテーテルを通して空気（2ml）がゆっくりと注入される。動物は各々、5つの群に分けられる。試験物質及び賦形剤のどちらかを、毎日又は、DNBS液下の24時間前及び1時間前の一週2度、好適な投与経路によって投与し、その後、6日連続して投与を行う。1つの正常対照群は、DNBSの抗原を投与せずに、0.9%のNaClのみで処理する。動物は最後の投与から12時間後、及び、24時間後に処分し、大腸を除去し、重さを量る。実験の間、体重、便潜血、及び、便の硬さを日々監視する。さらに、大腸の除去の前に腹腔が開いている場合は、大腸及び他の器官の間の接着は、大腸の各々を除去して重さをはかった後、大腸潰瘍が存在することを意味している（肉眼で見える損傷のスコアは、確立されているスコア基準に従って記録される）。大腸対身体の体重の比率は以下の公式、大腸（g）/BW × 100によって計算される。賦形剤 - 対照群に関連する賦形剤 - 対照 + DNBS群におけるネット比率の増加は、個々に処理された群と比較するための基準として使用され、「Dec. (%)」（パーセント低下）」として表現される。賦形剤で処理された対照群と関連して、大腸 - 身体の体重比率において30%以上（30%）の減少は、有意であるとみなす。

40

【0615】

50

スルファサラジンは標準的な試薬として用いられる (Hogaboam CM. et al., An orally activenon-selective endothelin receptor antagonist, bosenta, markedly reduces injury in a rat model of colitis. Eur J Pharmacol. 309 : 261-269, 1996 ; Yue G, et al., The 21-aminosteroid tirilazid mesylate can ameliorate inflammatory bowel disease in rats. J Pharmacol Exp Ther. 276 : 265-270, 1996)。

【 0 6 1 6 】

本研究の結果は図 2 0 に示される。

【 0 6 1 7 】

(実施例 1 0 : 活動性関節リウマチの患者における化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物の有効性及び安全性の第二相臨床試験)

この第二相試験の目的は、活動性関節リウマチの患者における化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物の安全性、耐性、P K、P D、及び、該化合物の単回及び複数回の静脈内注射の有効性を調査するものである。

患者：適任の被検体は 1 8 歳から 7 5 歳の男女である

< 基準：試験対象患者基準 >

・本研究の工程の間、及び、男性の場合で投与後少なくとも 1 2 週間、女性の場合で投与後 3 2 週間、妊娠が決して起こらないように、全ての患者は許容された避妊具を使用しなければならない。

・肥満度指数は $18.5 - 35 \text{ kg/m}^2$ の範囲内でなければならない、体重も $55 - 95 \text{ kg}$ の範囲内でなければならない。

・被検体はインフォームドコンセントを与えることが可能でなければならない、研究の条件及び時間割に従うことができる。

・被検体は、米国リウマチ学会 (A C R) の 1 9 8 7 年改訂版の基準に従って、R A の診断を受けなければならない。

・被検体はスクリーニング及び投与前段階で、4 . 2 以上の D A S 2 8 疾患活動性スコアを有していなければならない。

・被検体はスクリーニング及び投与前段階で、C R P 血中濃度 $> 0.5 \text{ mg/dl}$ 、又は E S R 濃度 28 mm/時 を有していなければならない。

・被検体はリウマチ関節炎の治療のための生物学的療法を含む、任意の生物学的療法を過去に受けていない。

・被検体は、スクリーニングの段階で、正常の上限の 1 . 5 倍以内のアラニン・トランスアミナーゼ (A L T) 及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ (A S T)、かつ、正常の 3 倍以内のアルカリホスファターゼ (A T P) を含む、肝機能検査を受けなければならない。患者はスクリーニング時に U L N の範囲でビリルビンも全て摂取しなければならない。

・被検体はメトトレキサートを少なくとも 3 ヶ月間接種しなければならない、スクリーニングの前に少なくとも 8 週間、メトトレキサートの安定した容量 (25 mg/週 まで) を服用しなければならない。さらに、本研究の間、その投与量を維持することを厭わない。

・メトトレキサートに加えてスルファサラジンを投与される場合、被検体はスクリーニングの前に少なくとも 4 週間、安定した容量を服用しなければならない、本研究の間、その投与量を維持することを厭わない。

・メトトレキサートに加えて、ヒドロキシクロロキン又はクロロキンを投与される場合、患者はスクリーニングの前に少なくとも 3 カ月、安定した容量を服用しなければならない、本研究の間、その投与量を維持することを厭わない。

・非ステロイド系抗炎症薬 (N S A I D)、C O X - 2 インヒビター、経口グルココルチコイド (例えば、プレドニゾロン (10 mg/日 まで) を備える経口抗リウマチ治療を受ける他の患者は、スクリーニングの前に少なくとも 4 週間、安定した投与計画に従っていないなければならない、本研究の間、その計画に沿うことを厭わない。筋肉内グルココルチコイド (例えば、メチルプレドニゾロン (120 mg/月 まで)) を服用する患者は、スクリーニングの前に少なくとも 3 カ月、安定した投与計画に従っていないなければならない、本研究

10

20

30

40

50

の間、その計画に沿うことを厭わない。

・患者は事前に少なくとも4週間、葉酸（5 mg / 週）補充用の安定した投与量を受けなければならない。

【0618】

<除外基準>：

・医学的評価、臨床検査（例えば、正常範囲外の血液学）、又はECG（12 Lead又はHolter）をスクリーニングすることで同定可能な臨床的に関連のある異常

・スクリーニングの結果、患者が陽性のB型肝炎表面抗原、又はC型肝炎抗体を有している

・被検体が過去6ヶ月間の肝機能検査で1度以上（ALT、AST、及び、ALP > 3 × 10 正常上限（ULN）；総ビリルビン > 1.5 × ULN）の高い数値を記録した病歴がある

・結核菌によって引き起こされた以前の暴露又は過去の感染

・被検体が急性感染症にかかっている

・被検体が反復性、慢性、又は日和見性感染症の病歴を有する。研究者及び/又はGSK医療監視要員の意見によれば、これらの感染症は本試験の参加者としての患者たちを容認できない危険にさらすとしている。

・外科的に治療した基底細胞癌又は治療した子宮頸癌を有する女性を除外して、被検体が悪性腫瘍の病歴を有する（2年以上前に）

・被検体がヒト免疫不全症ウイルス（HIV）又は他の免疫不全症の病歴を有する。

・計算されたクレアチン・クリアランスが50 ml / 分未満の被検体

・被検体の心臓、肺、代謝、腎臓、肝臓、又は、胃腸の疾患が著しいこと。研究者及び/又はGSK医療監視要員の意見によれば、このような疾患は本試験の参加者としての患者たちを容認できない危険にさらすとしている。

・被検体がスクリーニングの1か月以内に、シクロスポリン、レフルノミド（leflunomide）、シクロホスファミド、又は、アザチオプリンを摂取したことがある。過去、シクロスポリン、レフルノミド、シクロホスファミド、又は、アザチオプリンを摂取したことがある患者は、あらゆる薬物に関連した有害事象から回復していなければならない。

・被検体がスクリーニング前の1か月以内に、金塩、又はd - ペニシラミンを摂取したことがある。過去、金塩、又はd - ペニシラミンを摂取したことがある患者は、すべての薬物に関連した有害事象から回復していなければならない。

・被検体がスクリーニング前1か月以内に、関節内にグルココルチコイドを摂取したことがある。

・最近の病歴に、出血性疾患、貧血、消化性潰瘍、吐血、消化管出血がある。

・薬物誘発性血小板減少症、急性特発性心膜炎、又は、フォン・ヴィレブランド病を含む、血液病又は後天性血小板障害の病歴のある被検体。

・過去12か月以内の中樞神経系（CNS）手術を含む頭蓋内出血、動脈血管の異常形成、動脈瘤、過去半年以内の閉鎖性頭部外傷、又は、研究者及び/又はGSK医療監視要員が関連性があるとみなす他の任意の出来事の周知のリスクを有する被検体。

・被検体はHb < 10 g / デシリットル（dL）、及び、血小板数 < 150 × 10⁹ / リットル（L）を有する。

・投与前の56日以内に500 ml を超える献血。

・妊娠中又は授乳中の女性との性行為を自制する意志のない男性の被検体、又は、女性のパートナーが投与後少なくとも12週間に妊娠する可能性のある場合、その女性に別の避妊形態（例えば、子宮内避妊器具（IUD）、殺精子薬と用いるベッサリー、経口避妊薬、注射用プロゲステロン、レボノルゲストレル又は卵管結紮の皮下移植）を使用させるのに加えて、殺精子薬とともにコンドームを使用する意志のない男性の被検体。

・本研究の制約の条文で定義されているように、好適な避妊方法を使用する意志のない、出産の可能性のある女性の被検体。必要とあれば、出産の見込みのない（すなわち、閉経後又は外科的に不妊の、例えば、卵管結紮又は子宮摘出又は卵巣摘出した）女性を確認する。閉経後の状態は、血清の卵胞刺激ホルモン（FSH）、及び、スクリーニング時のエ

10

20

30

40

50

ストラジオール濃度によって確認される。外科的に不妊とは、子宮摘出、卵管結紮、又は、両側卵巢摘出の書類を有する女性と定義する。

- ・患者がスクリーニング前の12か月以内に薬物を乱用した病歴を有する。
- ・週平均で21回以上又は一日平均で3回以上（男性）、あるいは、週平均で14回以上又は一日平均で2回以上（女性）、習慣的にアルコールを摂取する患者。24時間でアルコールを12回以上、習慣的に摂取する患者も同様に除外する。1回はビール/ラガーのハーフパイント（220ml）、又は、蒸留酒一杯（25ml）、又はワイン一杯（125ml）に等しい。
- ・妊娠テストで陽性、又は、スクリーニング時に授乳。
- ・3か月以内又は5半減期以内（どちらか長いほう）に任意の治験薬を用いる治験への参加。

10

【0619】

研究デザイン：これは、活動性関節リウマチを有する患者に、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物の静脈内注射を1度及び繰り返し行うことの安全性、耐性、PK、PD、及び、効用を調査するための、無作為、二重盲検、プラシーボ対照適応、投与量決定試験である。本試験は2つの部分に分かれる。部分Aは、単一の静脈内注射の際に、安全性、耐性、PK、及び、PDを与える、適応性の投与量決定段階である。部分Bは、その後、選択された容量レベルで行う静脈内注射の繰り返しで、安全性、耐性、PK、PDを与える反復投与段階である。

【0620】

20

<主要転帰尺度>

- ・一月目に化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物を一度、漸増用量で投与した後、及び、3ヶ月目に化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物を3度繰り返し投与した後、安全性と耐性が得られた。一月目の化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物は、臨床効果を有する（DAS28スコア）。

【0621】

<二次転帰尺度>

- ・単回及び反復静脈内投与後の重み付き平均DAS28
- ・単回及び反復静脈内投与後の化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物、及び、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の遊離及び結合化合物の（血清）濃度、AUC_{0-∞}、C_{max}、クリアランス、分布レベル、及び、蓄積率を含む血漿PKパラメータ
- ・単回及び反復静脈内投与後のDAS28及びEULAR反応基準
- ・単回及び反復静脈内投与後のACR20/ACR50/ACR70反応
- ・28の間接数を用いて評価した関節腫脹の数
- ・28の間接数を用いて評価した圧痛関節/関節痛の数
- ・被検体の痛み評価
- ・関節炎の状態に関する医師の全体的評価
- ・関節炎の状態に関する患者の全体的評価
- ・機能的障害指数（健康状態質問票）
- ・C反応性タンパク質（CRP）
- ・ESR
- ・全体的な疲労指数
- ・HAQ障害指数
- ・単回及び反復静脈内投与後の薬力学的バイオマーカー
- ・S字結腸E_{max}及び間接的反応PK/PDモデルによって評価された、プラズマ照射に伴う臨床的エンドポイントの変化に特徴的なAUC₅₋₅₀及びEC₅₀
- ・免疫原性（化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）のヒト抗化合物抗体）

30

40

【0622】

50

(実施例 11 : 重篤で難治性のプラーク型乾せんの患者に対する、化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物の安全性及び有効性の第二相臨床試験)

第二相試験の目的は、重篤で難治性のプラーク型乾せんの患者に対する、化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物の安全性、有効性、及び、耐性を調査することである。

患者：好適な被検体は 18 歳から 75 歳までの男女である。

基準：

< 試験対象患者基準 >：

- ・重篤で難治性のプラーク型乾せんの患者で、少なくとも 1 度、全身治療に失敗している (本研究の目的のため、ソラレン長波長紫外線治療は全身治療とみなす)。
- ・患者が BSA の少なくとも 10 % で乾せんが改善している。
- ・患者が 4 以上の PSGA スコアを有する。
- ・患者が女性の場合、外科的に不妊又は閉経後 2 年間経過している、又は、出産の可能性のある女性が医学的に許容可能な避妊法を現在使用中で、研究期間中 (及び、研究に参加後 30 日間) もその方法を継続して使用することに同意する。許容可能な妊娠方法は、禁欲、バリア法と併用するステロイド性避妊薬 (経口、経皮、注入、注射)、又は、子宮内避妊器具 (IUD) を含む。
- ・患者が男性の場合、外科的に不妊であるか又は子孫を残すことが可能である場合、承認された避妊方法を現在取っており、研究期間中 (及び、化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物を最後に投与されてから 60 日間。これは、精子形成が可能となる効果が含まれるためである) もその方法を継続して使用することに同意する。
- ・参加者は研究の手順及び制約に進んで従うことが可能であるとともに、この手順で定められているように追跡評価の検査に進んで復帰しなければならない。

【0623】

< 除外基準 >：

- ・患者が、研究治療の計画初日から 4 週間以内に、乾せんの全身治療 (特に、レチノイド、メトトレキサート、シクロスポリン A、エタネルセプト、エファリツマブ、他の生物学的薬剤、又は他の免疫調節物質) を、又は 2 週間以内に UV に基づく治療を、又は 6 週間以内にアレファセプトを受けたことがある。
- ・患者が、研究治療の計画初日から 1 週間 (7 日) 以内に、シクロスポリン、クロトリマゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ポリコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、及び、トロレアンドマイシン、ヒト免疫不全症ウイルス (HIV) プロテアーゼインヒビター、又は、ネファゾドンを含む強力な CYP3A4 インヒビターを用いる治療を受けたことがある。
- ・患者がワルファリンを現在使用中である。
- ・患者が化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物、又は、化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物の任意の要素に対して過敏症である。
- ・患者がスクリーニング視察時 (視察 1) に測定された以下の血液生化学検査値の 1 以上を有する。
 - ・正常上限 (ULN) の 2 倍以上のビリルビン値
 - ・ULN の 2 倍以上の ALT 又は AST 値
 - ・2 mg / dL 以上の血清中クレアチニン
- ・患者がプロテアーゼインヒビターを用いる HIV の最新治療を必要としている
- ・患者が消化管潰瘍の臨床的診断に対する薬物治療を受けている、あるいは、過去 3 週間以内に下血又は吐血をしたことがある。
- ・患者が妊娠中または授乳中の女性である。
- ・患者が研究治療の計画初日から 4 週間以内に研究用薬剤を用いる治療を受けたことがある。

【0624】

研究デザイン：これは、重篤で難治性のブランク型乾せんの患者に対する、化学式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠＡ）又は（ⅠⅠＢ）の化合物の有効性、安全性、及び、耐性に関する、診断、非盲検、非無作為、投与量増加の研究である。

【 0 6 2 5 】

（実施例 1 2：腎臓移植後の急性拒絶反応の予防に関して、化学式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠＡ）又は（ⅠⅠＢ）の化合物の安全性及び有効性の第二相臨床試験）

腎臓移植後の標準的な免疫抑制療法は、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、及び、プレドニゾロンの組み合わせである。この計画では、腎臓移植後最初の 6 週間以内の急性拒絶反応の発生率を約 20 % に落とすことが可能である。現在の主要な抗原投与は、慢性的な同種移植片腎症（CAN）を避けることによって依然として長期間の結果を改善する。急性拒絶反応はCANの強力な予測因子であるため、急性拒絶反応の発生率のさらなる低下によって、長期的な移植臓器の生着率を改善することが可能である。第二相臨床試験の目的は、腎臓移植後の急性拒絶反応の予防のために、化学式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠＡ）又は（ⅠⅠＢ）の化合物の効果及び安全性を調査することである。

患者：18 歳以上の男女の好適な被検体

基準：

< 試験対象患者基準 >：

- ・腎臓移植者
 - ・署名済みで日付入りの証拠となるIRBで承認されたインフォームドコンセント
- 除外基準：

- ・妊娠
- ・HLAと同定された生体ドナー
- ・原因となる腎臓病としての溶血性尿毒症症候群
- ・以前の移植片で再発した局所的な分節性糸球体硬化症
- ・2 度以上失敗した移植片及び / 又は PRA > 85 %
- ・インスリンを用いて治療していない糖尿病
- ・全白血球数 < 3000 / mm³、又は、血小板数 < 75000 / mm³
- ・B型肝炎、C型肝炎、又はHIVを有する活性感染症
- ・結核の病歴

【 0 6 2 6 】

研究デザイン：これは、化学式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠＡ）又は（ⅠⅠＢ）の化合物の予防的な使用の有効性及び安全性に関する、作為的で二重盲検的なブラシーボ制御による介入研究である。1つの群が移植時に、化学式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠＡ）又は（ⅠⅠＢ）の化合物を静脈注射によって単回投与され、もう一方の群はブラシーボを注入される。

【 0 6 2 7 】

< 主要転帰尺度 >：

- ・腎臓移植後最初の 6 カ月以内に生検で確認された急性拒絶反応の発生率及び重篤度を調査すること

< 二次転帰尺度 >：

- ・6 ヶ月目での内因性クレアチン・クリアランスによって評価された腎機能
- ・6 ヶ月目での慢性的な同種移植片腎症の発生率
- ・6 ヶ月目での感染症及び悪性腫瘍の累積発現率
- ・移植後最初の 6 カ月間の医療費
- ・患者及び移植臓器の生着率

【 0 6 2 8 】

（実施例 1 3：潰瘍性大腸炎（UC）を有する患者における、化学式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠＡ）又は（ⅠⅠＢ）の化合物の安全性及び耐性の第二相臨床試験）

第二相臨床試験の目的は、潰瘍性大腸炎を有する患者における、化学式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、（ⅠⅠＡ）又は（ⅠⅠＢ）の化合物の投薬計画の安全性及び耐性を調査することである。

る。

患者：18歳以上の好適な男女検体

基準：

試験対象患者基準：

・5 - A S A 治療かつ6 - M P 及び/又は副腎皮質ステロイドで処理した活性U C (潰瘍性大腸炎)、又は、A Z A、6 - M P、又は副腎皮質ステロイドで以前治療を受けたことがあり、かつ、これらに耐えることができなかった人。

・研究に用いる薬剤投与後14日間以内に行われた内視鏡検査で、中程度から重篤な疾病を有する6乃至10ポイントのM a y oスコア(2以上のM a y oスコア)

・以下の投薬治療を受けている患者について、その治療薬が投与前の以下のスケジュールに従うものである場合、及び、研究期間中にいかなる変更も予測されない場合、その患者は本研究に加えられてもよい。

- 毎日のプレドニゾロン(20mg)(又は同等)(投与は本研究の薬剤投与前少なくとも2週間は継続されなければならない)

- 5 - A S A (投与は本研究の薬剤投与前少なくとも4週間は継続されなければならない)

- A Z A 又は6 - M P (投与は本研究の薬剤投与前少なくとも3カ月間は継続されなければならない)

- 直腸ステロイド又は5 - A S A (本研究の薬剤投与前少なくとも4週間は継続されなければならない)

・直腸用薬剤を使用している被検体はS状結腸鏡検査で20cmの目に見える病変を有していなければならない。

・スクリーニング臨床検査の値が特定の基準を満たさなければならない。

- 女性は閉経後(月経を迎えないまま12カ月以上)、又は、外科的に不妊(例えば、子宮摘出及び/又は両側卵巣摘出)でなければならない、又は研究薬の投与前少なくとも4週間は効果的な避妊法(例えば、経口避妊薬、子宮内避妊器具(IUD)、コンドーム及び殺精子剤の二重のバリア法)を用いて、研究に参加している期間も継続して避妊することに同意しなければならない。

- 性的に活発な男性の被検体は研究期間中、避妊のバリア法を用いなければならない。

除外基準：

・研究における薬剤投与前8週間以内の抗T N F 治療

・研究における薬剤投与前4週間以内の任意の実験的治療

・研究での治療前8週間以内の任意のモノクローナル抗体又は免疫グロブリンに基づく融合タンパク質を用いた前治療

・クッシング症候群の存在

・結腸切除を必要としそうな中毒性巨大結腸症又は劇症疾患

・大腸内視鏡検査又はS状結腸鏡検査の禁忌

・一次的又は二次的免疫不全症

・シェーグレン症候群又は甲状腺機能低下症を除く、U C 以外の自己免疫性疾患

・悪性腫瘍(適切に処理及び治療した皮膚の基底細胞又は扁平細胞は除く)、又は原位置における子宮頸癌の病歴

・主要な精神疾患(不変的な憂鬱を抱える患者が好適な管理を受けている場合は本研究に加えられてもよい)。

・以下から明らかな急性又は慢性感染症の兆候

・病原体及び/又はクロストリジウム・ディフィシレの毒素に対する糞便培養陽性

・肺浸潤物又はアデノパシーなどのスクリーニングによる胸部X線の発見物

・結核感染治療、活性T B の臨床的又は放射線学的証拠、又は、北米の患者に対する事前予防のない陽性P P D、

・研究における薬剤投与前3カ月以内の帯状疱疹

・研究における薬剤投与前4週間以内での抗生物質の点滴又は、検査登録時において経口

10

20

30

40

50

用抗生物質を必要とする活性感染症疾患

- ・ H I V 又は A I D S
- ・ 活性又は慢性感染症を示す、 H B V 又は H C V の陽性検査
- ・ 薬剤を必要とする臨床的に有意な心臓疾患、不安定な狭心症、6 カ月以内の心筋に関連する疾病、又は、鬱血性心不全
- ・ 臨床的に有意でない又は軽微な伝導異常を除く、活性治療を必要とする不整脈
- ・ 薬剤又は治療を必要とする脳血管疾患の病歴
- ・ 抗凝固療法又は周知の出血性障害
- ・ 活性治療を必要とする発作性障害
- ・ 周知の薬物乱用又はアルコール中毒
- ・ 妊娠又は授乳
- ・ 検査責任者の意見で研究に用いる薬物を患者にとって有害な薬物にし、治療の有効性又は安全性の解釈を曖昧にする任意の基礎疾患、又は、
- ・ 外来通院及び研究の手順に従う能力又は意志の欠如

【 0 6 2 9 】

< 主要転帰尺度 > :

- ・ スクリーニングと比較して、57 日目の M a y o スコアの変化

< 二次転帰尺度 > :

寛解率

【 0 6 3 0 】

研究デザイン：これは、痛みを自覚する活性 UC を有する被検体における、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物の二相、二重盲検、ブラシーボ制御、無作為、複数投与の研究である。全ての被検体は活動性疾患を有する一方で、薬剤を含む 5 - A S A を投与されているが、副腎皮質ステロイド及び / 又はアザチオプリン又は 6 - メルカプトプリンを安定して投与されているか、又は、以前は投与されていたが耐性がなかったかのいずれかである。痛みは、研究に用いる薬剤投与後 2 週間以内に行われた内視鏡検査で、中程度から重篤な疾病を有する 6 乃至 10 の M a y o スコアで定義される (内視鏡検査による M a y o サブスコアが少なくとも 2)。許容される併用量 (化合物を有する副腎皮質ステロイド、アザチオプリン (A Z A)、6 - メルカプトプリン (6 - M P)、及び、5 - アミノサリチル酸) の用量は、研究期間中、一定に保つ。被検体は無作為に 1 日目、15 日目、29 日目、及び、43 日目に静脈内注射によってブラシーボ又は化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物を投与される。すべての被検体は安全性、有効性、薬物動態学的及び / 又は薬力学的評価に関して、85 日目まで一定の間隔において診療所で診察を受ける。全ての被検体は、研究に用いる薬剤を最後に投与後 70 日間は連絡を取る。安全性評価はバイタルサイン測定、臨床検査、健康診断、免疫原性評価、胸部 X 線、心電図、及び、治療中に発生した有害反応の発生率及び重篤度によって決定される。活性の一次臨床的評価は、スクリーニングと比較して、57 日目の M a y o スコアの変化によって決定される。二次臨床的評価は、57 日目の M a y o スコアによる寛解率の決定、粘膜治癒の評価、及び、I B D Q スコアにおける基準値からの変動を備える。

【 0 6 3 1 】

(実施例 14 : 多発性硬化症患者における、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物の安全性及び有効性の第二相臨床試験)

この第二相臨床試験の目的は、再発寛解型多発性硬化症患者における、化学式 (I)、(I I)、(I I A) 又は (I I B) の化合物の安全性、有効性、及び、耐性を調査することである。

患者：18 歳から 65 歳までの好適な男女被検体

基準：

試験対象患者基準：

- ・ 再発寛解型多発性硬化症という確定診断を受ける

10

20

30

40

50

- ・以下の少なくとも1つの病歴を有する。a．過去2年以内（但し、スクリーニング前の1カ月は除く）に最小で2度のMS再発、b．過去6カ月間（但し、スクリーニング前の1カ月は除く）にMS再発

除外基準：

- ・CNS疾患（例えば、CNSリンパ腫、全身性エリテマトーデス）にかかっている
- ・重篤なMSの延髄障害、又は、他の神経学的欠損を有する
- ・褥瘡性潰瘍を有する
- ・スクリーニングの3カ月以内に免疫調節療法を受けたことがある

<主要転帰尺度>：

- ・23週にわたって頭蓋MRI上の新しくGd増強T1加重した病変の蓄積数

10

<二次転帰尺度>：

- ・23週にわたるMS再発の合計数、23週目における総合障害度評価尺度（EDSS）の基準値からの変動

【0632】

研究デザイン：これは、再発寛解型多発性硬化症患者に、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物を複数回皮下注射することに関する、二相、二重盲検、プラシーボ制御、無作為、投与量決定の研究である。0、1、2、3、7、11、15、及び、19又は100週目に、化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物を患者に複数回皮下注射する。

【0633】

20

<医薬組成物>

非経口組成物：

注射投与に好適な非経口医薬組成物を準備するために、100mgの化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物をDMSOで溶解させ、その後、10mLの0.9%無菌食塩水と混合させる。混合物を注射投与に好適な単位容量形態に入れる。

【0634】

別の実施形態において、以下の成分を混合させることによって、注射可能な剤形を形成する。

【0635】

【表5】

30

成分	量
化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物	1. 2 g
酢酸ナトリウム緩衝液（0.4M）	2. 0 mL
HCl（1N）又はNaOH（1M）	適量から好適なpH
水（蒸留済、無菌）	適量から20 mL

【0636】

水を除く上記成分をすべて組み合わせて攪拌し、必要とあれば、わずかに加熱する。十分な量の水をその後、加える。

40

【0637】

経口組成物：

経口送達用の医薬組成物を準備するために、100mgの化学式（I）、（II）、（IIA）又は（IIB）の化合物を750mgのスターチと混合させる。混合物を硬ゼラチンカプセルなどの経口投与ユニットに入れる。このユニットは経口投与に適している。

【0638】

別の実施形態では、以下の成分を念入りに混合させ、単一の分割錠に押圧される。

【0639】

【表 6】

成分	錠剤毎の量 (mg)
化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物	200
コーンスターチ	50
クロスカルメロースナトリウム	25
ラクトース	120
ステアリン酸マグネシウム	5

10

【0640】

さらに別の実施形態では、以下の成分を念入りに混合させ、殻の硬いゼラチンカプセルに入れる。

【0641】

【表 7】

成分	錠剤毎の量 (mg)
化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物	200
ラクトース (スプレーで乾燥させる)	148
ステアリン酸マグネシウム	2

20

【0642】

さらに別の実施形態では、以下の成分を混合させることによって、経口投与用の溶液 / 懸濁液を形成する。

【0643】

【表 8】

成分	量
化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物	1 g
無水炭酸ナトリウム	0.1 g
エタノール (200Proof)、USP	10 mL
精製水、USP	90 mL
アスパルテーム	0.003 g

30

【0644】

< 舌下 (硬いドロップ剤) 組成物 >

口腔送達用の医薬組成物 (硬いドロップ剤など) を準備するために、化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物 (100 mg) を、1.6 mL のライト・コーンシロップ、2.4 mL の蒸留水、及び、0.42 mL のミント抽出物と混ざった 420 mg の粉砂糖と混合させる。混合物を軽く混ぜ、型に流し込むことで、口腔投与に適したドロップ剤を形成する。

40

【0645】

< 吸入用組成物 >

吸入送達用の医薬組成物を準備するために、化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物 (20 mg) を、50 mg の無水クエン酸、及び、100 mL の 0.9 % 塩化ナトリウム溶液と混合させる。混合物を吸入投与に好適な吸入送達用ユニット (例えば、噴霧器) に入れる。

【0646】

50

< 直腸ゲル組成物 >

直腸の送達に好適な医薬組成物を準備するために、化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物 (100 mg) を、2.5 g のメチルセルロース (1500 mPa)、100 mg のメチルパラベン、5 g のグリセリン、及び、100 mL の精製水と混合させる。結果として生じたゲル混合物をその後、直腸投与に好適な直腸送達用ユニット (例えば、シリンジ) に入れる。

【0647】

< 座薬剤形 >

総重量 2.5 g の座薬は、化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物 (100 mg) を Witepsol (商標) H-15 (飽和植物脂肪酸のトリグリセリド; Riches-Nelson, Inc., New York) と混合させることによって生成され、以下の組成物を有する。

【0648】

【表9】

成分	座薬毎の量 (mg)
化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物	500
Witepsol (登録商標) H-15	平衡

10

20

【0649】

医薬的な局所ゲル組成物を準備するために、化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物 (100 mg) を、1.75 g のヒドロキシプロピルセルロース、10 mL のプロピレングリコール、10 mL のミリスチン酸イソプロピル、及び、100 mL の精製アルコール USP と混合させる。結果として生じたゲル混合物はその後、局所投与に好適な容器 (チューブなど) に入れられる。

【0650】

< 点眼液組成物 >

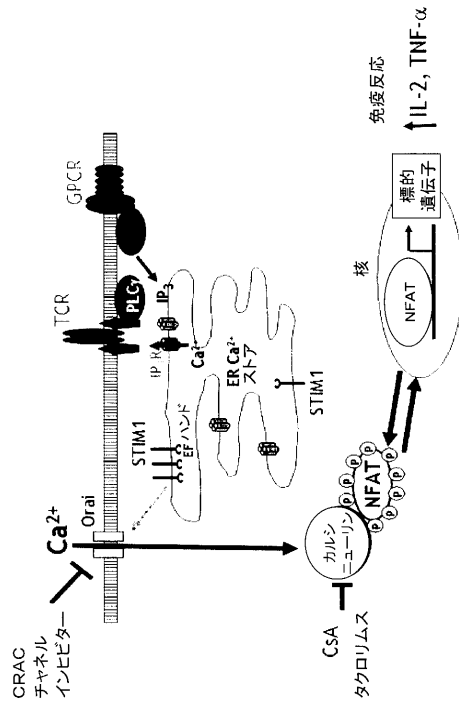
医薬的な点眼液組成物を準備するために、化学式 (I)、(II)、(IIA) 又は (IIB) の化合物 (100 mg) を、100 mL の精製水中の 0.9 g の NaCl と混合させ、0.2 ミクロンのフィルタを用いてろ過する。結果として生じた等張液を、その後、点眼投与に好適な点眼用の送達ユニット (目薬容器など) に入れる。

【0651】

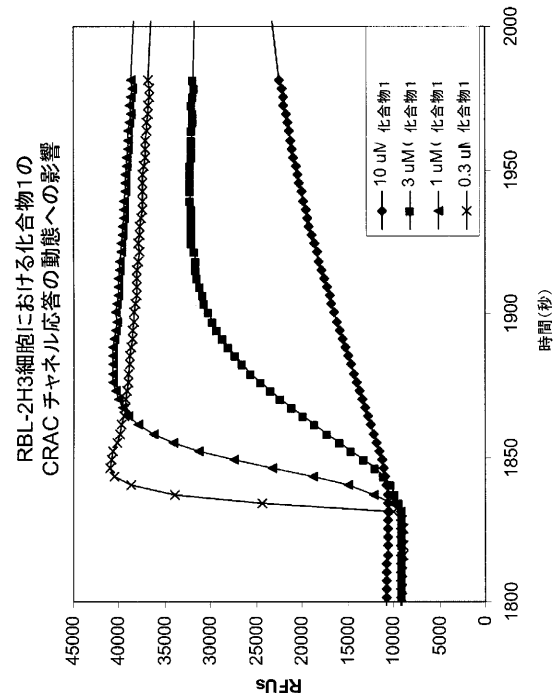
本明細書に記載の実施例及び実施形態は、説明のためにのみ用いられたものであり、当業者に提示される様々な修正形態及び変更は、開示の範囲、及び、添付の請求項の範囲に含まれるべきものである。

30

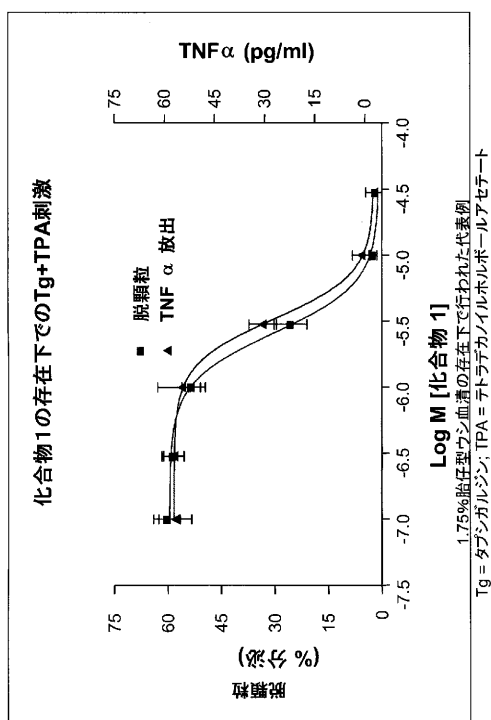
【図 1】



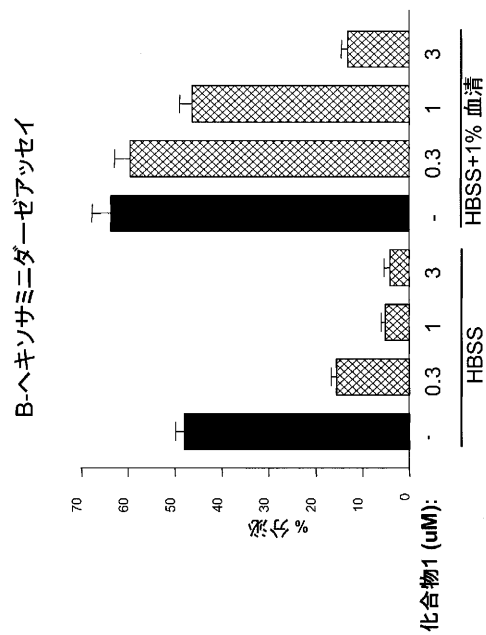
【図 2】



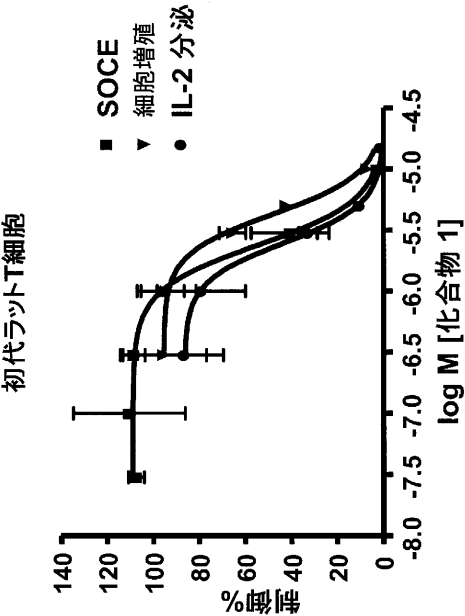
【図 3】



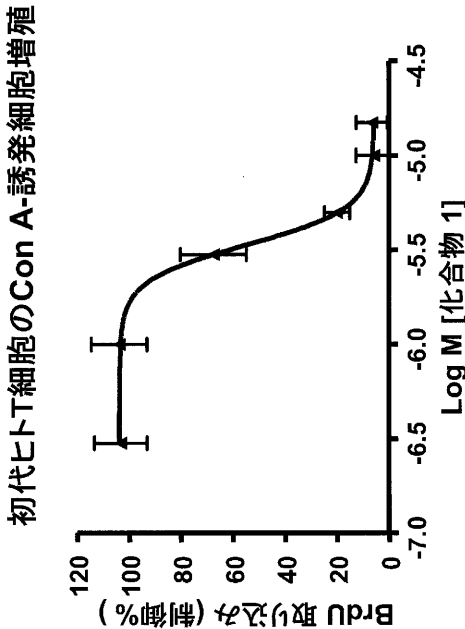
【図 4】



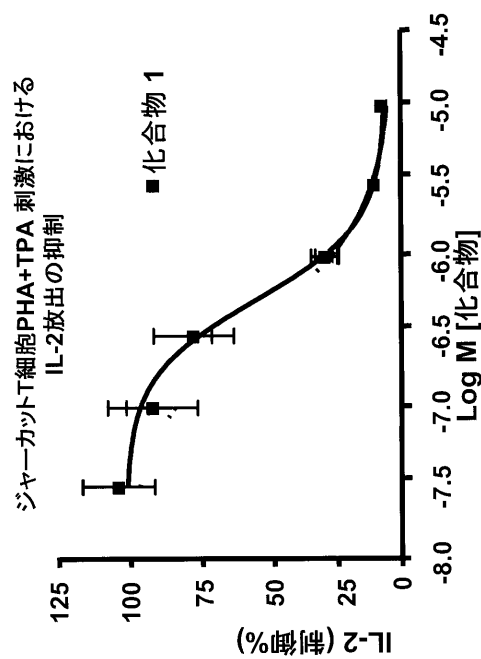
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】

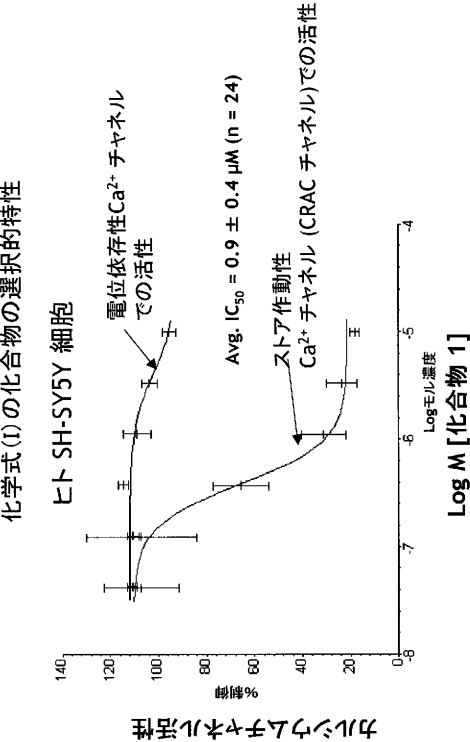
化学式 (I) の化合物の選択的特性				
ストア作動性Ca ²⁺ 流入μM (n) における平均IC ₅₀		電位依存性Ca ²⁺ チャネル (10 μM)	膜電位 (10 μM)	細胞毒性 (10 μM)
Ca ²⁺ RBL-2H3 細胞	1.6 (26)	SH-SY5Y 細胞	RBL-2H3 細胞	RBL-2H3 細胞
Ca ²⁺ ジャーカットT細胞		< 50%	NDE	< 30%
2-APB (参照)		< 50%	NDE	< 30%

化合物 1

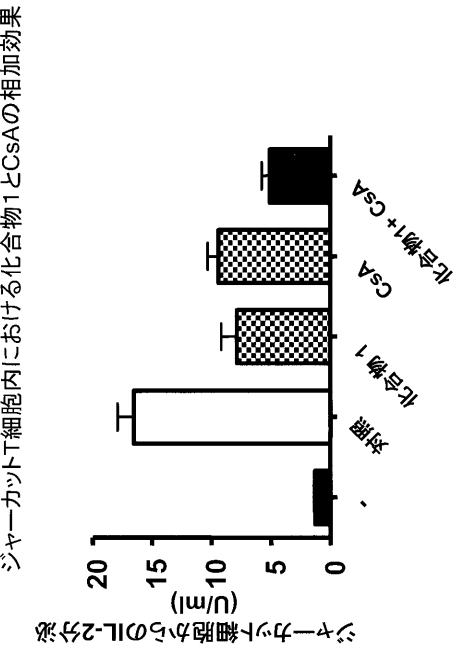
2-APB (参照)

NDE= 検出できる作用がない

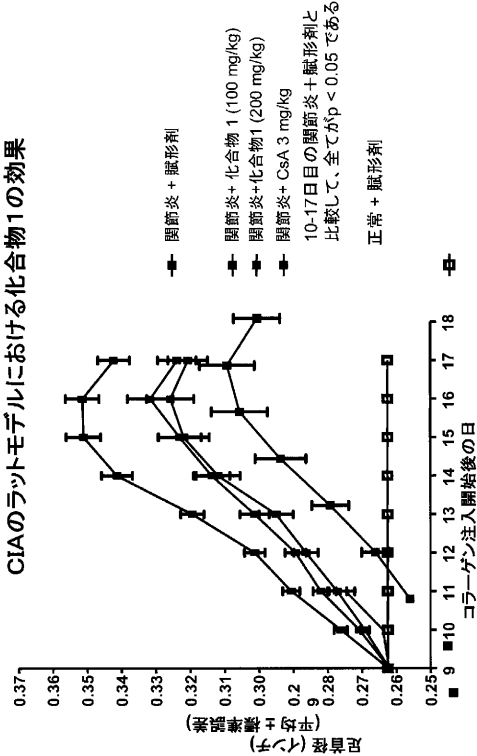
【 図 9 】



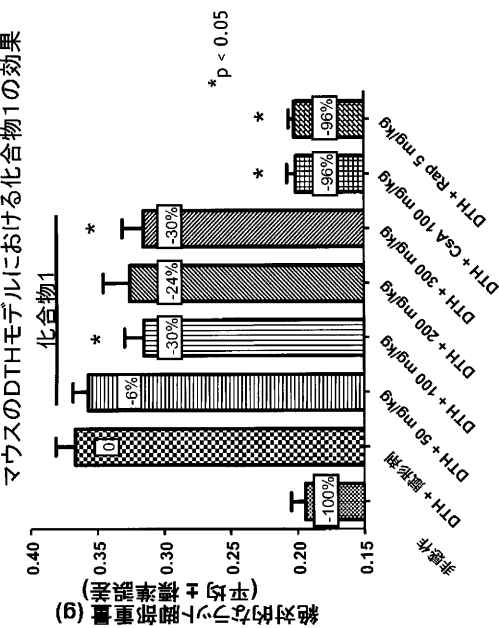
【 図 10 】



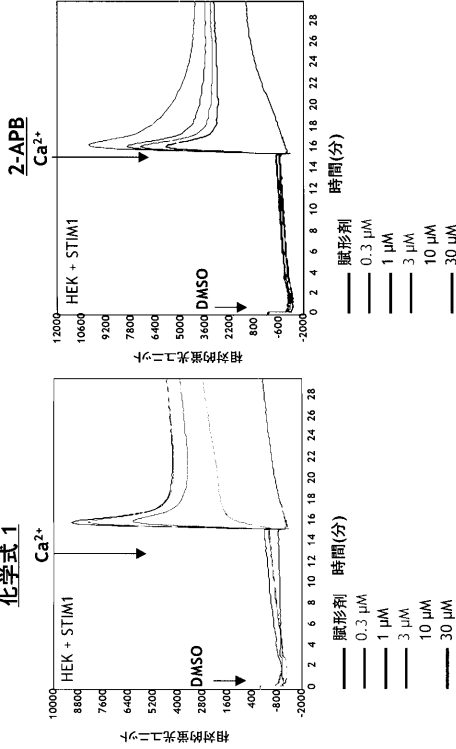
【 図 11 】



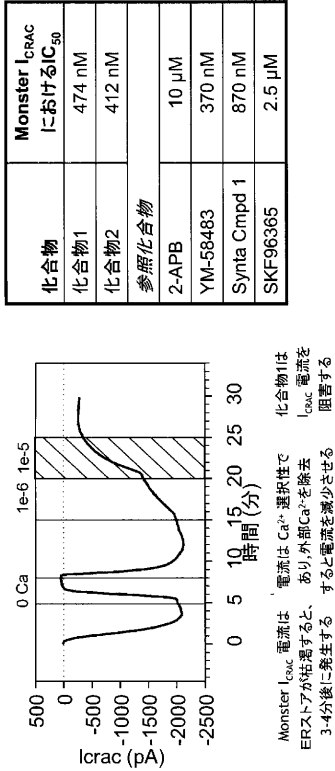
【 図 12 】



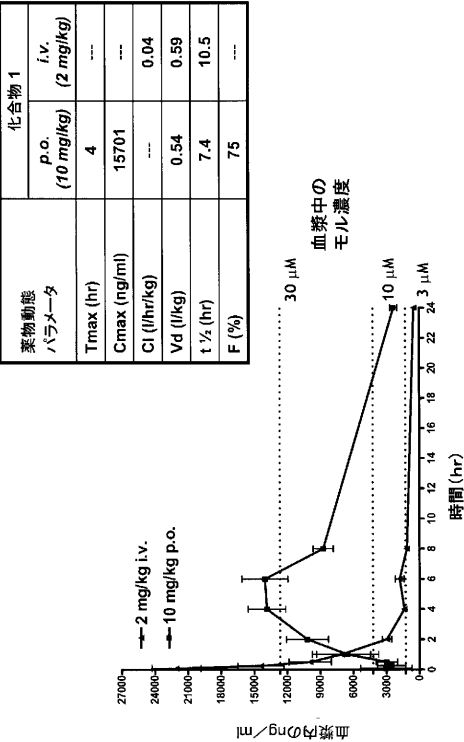
【 図 1 3 】



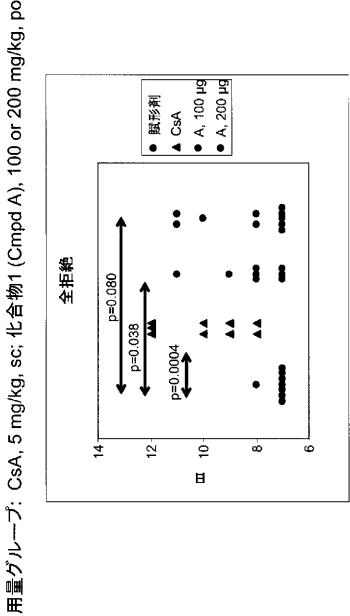
【 図 1 5 】



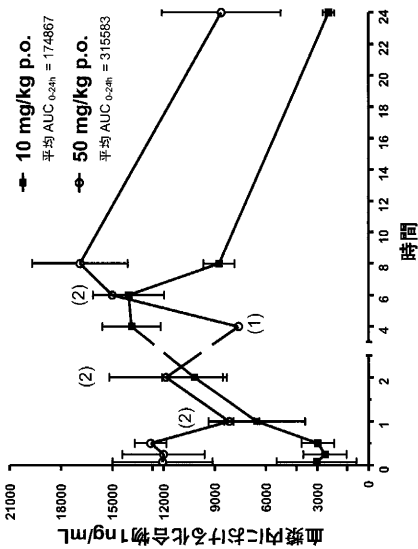
【 図 1 7 】



【 図 1 8 】



【 図 1 9 】



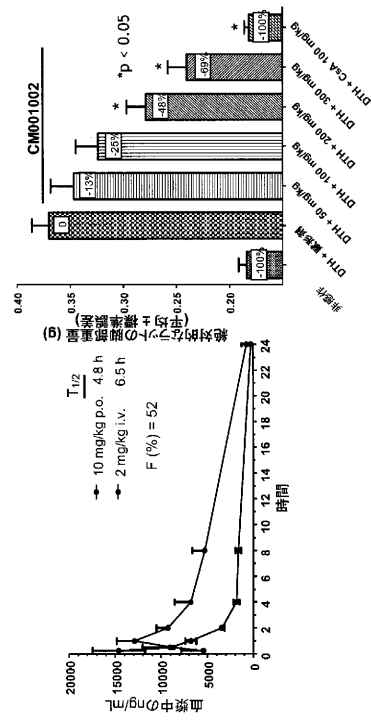
【 図 2 0 】

処置	経路	用量	対照に対する 大腸対身体重量 比率の%変化
賦形剤	PO	10 ml/kg x 7	0 %
スルファサラジン	PO	300 mg/kg x 7	(-31 %)
化合物 1	PO	100 mg/kg x 7	(-47 %)
	PO	200 mg/kg x 7	(-42 %)

【図 21】

マウスDTHEモデルにおける化合物2の効果

ラットにおける化合物2の血漿レベル



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	15/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/02	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	27/14	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/14	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
			A 6 1 P	11/06	

(72)発明者 プレイネット, ディビッド, ピー・エム・

アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州 サンディエゴ ダークウッド・ロード 1 2 5
4 2

(72)発明者 チェング, ソーン

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ シーチェース・ストリート 5
0 4 5

(72)発明者 ホイッテン, ジェフリー, ピー・

アメリカ合衆国 9 2 0 7 1 カリフォルニア州 サンティー ジル・ストリート 9 9 5 7

審査官 井上 千弥子

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 2 9 3 0 9 2 (U S , A 1)

国際公開第 2 0 0 9 / 0 0 1 2 1 4 (W O , A 1)

Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica, 1 9 8 0 年, pp. 563-565

II Farmaco, 2 0 0 5 年, 60, pp. 711-720

J. Med. Chem., 1 9 7 5 年, 18(2), pp. 192-194

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 3 3 3 / 0 0 - 3 3 3 / 8 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)