

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-523830

(P2016-523830A)

(43) 公表日 平成28年8月12日 (2016. 8. 12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 311/17 (2006.01)	C O 7 C 311/17	4 C O 5 4
C07D 211/96 (2006.01)	C O 7 D 211/96 C S P	4 C O 6 3
A61P 39/06 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	4 C O 8 6
A61P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 2 O 6
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 H O O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-513039 (P2016-513039)	(71) 出願人	506115514
(86) (22) 出願日	平成26年5月7日 (2014. 5. 7)		ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
(85) 翻訳文提出日	平成27年12月9日 (2015. 12. 9)		ティ オブ カリフォルニア
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/037110		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4
(87) 国際公開番号	W02014/182789		6 0 7 オークランド フランクリン ス
(87) 国際公開日	平成26年11月13日 (2014. 11. 13)		トリート 1 1 1 1 トウエルフス フロ
(31) 優先権主張番号	61/820, 447		ア
(32) 優先日	平成25年5月7日 (2013. 5. 7)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	マクブライド, ウィリアム
			アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0
			4 5, ロサンゼルス, ネイラー アベ
			ニュー 7 9 1 5
			最終頁に続く

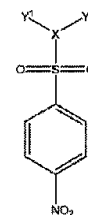
(54) 【発明の名称】 放射線緩和薬学的配合物

(57) 【要約】

本開示は、式 (I) 及び (II) の化合物、それらの化合物を (単独で、または他の薬剤と組み合わせて) 含有する組成物、及び a) 電離放射線によって誘発された損傷、b) 炎症、または c) 癌を予防、緩和、または治療するためのそれらの使用に関する。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、式 I または II の化合物のプロドラッグであり得、例えば、親化合物中のヒドロキシルは、エステルもしくは炭酸塩として提示されるか、または親化合物中に存在するカルボン酸は、エステルとして提示される。ある特定のそのような実施形態において、プロドラッグは、インビボで活性親化合物に代謝される (例えば、エステルは、対応するヒドロキシルまたはカルボン酸に加水分解される)。



(I)



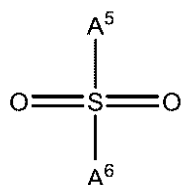
(II)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1 0】



式 I

10

の構造を有し、式中、

A⁵ が、第 2 級または第 3 級アミノ置換基であり、

A⁶ が、置換または非置換アリールまたはヘテロアリール基である、化合物。

【請求項 2】

前記アリールまたはヘテロアリール基が、ニトロ置換基を含む少なくとも 1 つの置換基を担持する、請求項 1 に記載の前記化合物。

【請求項 3】

前記ニトロ置換基が、前記スルホニルに対して遠位の A⁶ 上の位置に配置され、例えば、A⁶ が、1 ~ 4 個の追加置換基で任意に置換された 4 - ニトロフェニル基である、請求項 2 に記載の前記化合物。

20

【請求項 4】

A⁵ が、ピペリジン、ピペラジン、またはモルホリン環等の複素環式アミンである、請求項 1 ~ 3 に記載の前記化合物。

【請求項 5】

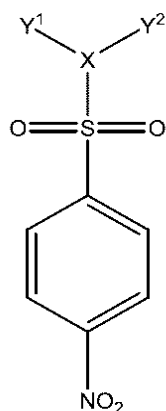
A⁵ が、非環式、例えば、NR^{1 5}R^{1 6}であり、式中、R^{1 5}及びR^{1 6}のそれぞれが独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、またはヘテロアラルキルであるが、但し、R^{1 5}及びR^{1 6}の両方がHでないこととする、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の前記化合物。

30

【請求項 6】

式 II

【化 1 1】



式 II

40

の構造を有し、式中、

X が、N または - C (H) - であり、好ましくは N であり、

Y¹ 及び Y² が、それぞれ独立して、低級アルキルであるか、または Y¹ 及び Y² が X

50

と一緒にあって、ヘテロシクリル環を形成する、請求項 1 に記載の前記化合物。

【請求項 7】

Y^1 及び Y^2 が、それぞれエチルである、請求項 6 に記載の前記化合物。

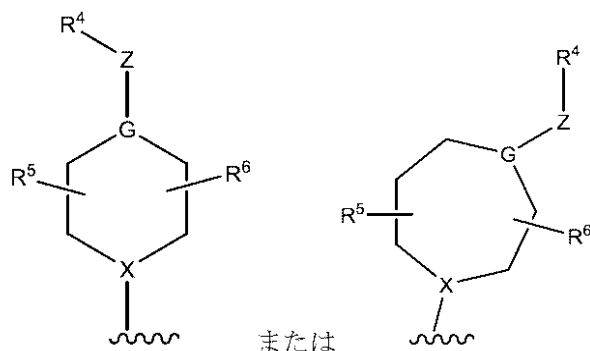
【請求項 8】

Y^1 及び Y^2 が一緒にあって、ピペラジン環を形成する、請求項 6 に記載の前記化合物。

【請求項 9】

Y^1 及び Y^2 が、 X と一緒にあって、

【化 1 2】



10

を形成し、式中、

X が N であり、

G が、 N または $-C(H)-$ から選択され、好ましくは N であり、

Z が不在であるか、または置換もしくは非置換アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルから選択され、

R^4 が不在であるか、または置換もしくは非置換アリール（例えば、フェニル）及びヘテロアリールから選択され、

R^5 及び R^6 がそれぞれ独立して、不在であるか、または低級アルキルである、請求項 6 に記載の前記化合物。

20

【請求項 10】

G が N であり、 R^4 が、フェニル、4 - フルオロフェニル、及び 3 - クロロフェニルから選択される、請求項 9 に記載の前記化合物。

30

【請求項 11】

Z が不在である、請求項 6 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の前記化合物。

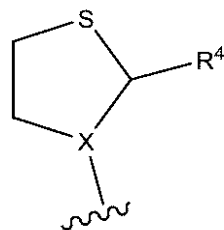
【請求項 12】

Z が、プロパ - 2 - エン - 1 - イルであり、 R^4 が、フェニルである、請求項 6 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の前記化合物。

【請求項 13】

Y^1 及び Y^2 が、 X と一緒にあって、

【化 1 3】



40

を形成し、式中、 X が $-C(H)-$ であり、

R^4 が、不在であるか、または置換もしくは非置換アリール（例えば、フェニル）及びヘテロアリール、例えば、ハロゲン置換フェニル基、例えば、4 - フルオロフェニルもしくは 3 - クロロフェニルから選択される、請求項 6 に記載の前記化合物。

50

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 に記載の化合物、及び薬学的に許容される賦形剤または溶媒を含む、薬学的組成物。

【請求項 15】

細胞、臓器、組織、または生物を、請求項 1 ~ 14 に記載の少なくとも 1 つの化合物または組成物と接触させることを含む、前記細胞、臓器、組織、または生物に対する電離放射線の効果を緩和する方法。

【請求項 16】

前記化合物または組成物が、電離放射線への曝露前、曝露中、または曝露後に投与される、請求項 15 に記載の前記方法。

10

【請求項 17】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物または組成物を生物に投与することを含む、前記生物における炎症を治療する方法。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物または組成物を生物に投与することを含む、前記生物における癌を治療する方法。

【請求項 19】

前記生物が哺乳動物である、請求項 15 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

関連出願

本出願は、2013年5月7日出願の米国仮特許出願第61/820,447号に対する優先権の利益を主張するものであり、その出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

連邦支援研究または開発に関する陳述

本発明は、国立衛生研究所により付与されたA I 0 6 7 7 6 9の下、政府の支援を受けて行われた。政府は、本発明においてある権利を有する。

【背景技術】

30

【0003】

放射線緩和

日本の福島における悲劇的な原子力発電所の事故は、放射性ヨード - 131 及びセシウム - 137 の深刻な漏出、ならびにその後の広範囲にわたる放射線曝露の恐怖を引き起こした。さらに、放射能の世界的使用及び貯蔵は、急速に増加している。癌治療、食品及び血液滅菌、石油探査、遠隔発電、X線撮影、ならびに科学研究等の合法かつ有益な商業的用途のために、何百万もの放射性密封線源が世界中で使用されている。これらの用途は、セシウム - 137、コバルト - 60、ストロンチウム - 90、アメリカシウム - 241、イリジウム - 192、プルトニウム - 238、プルトニウム - 239、キュリウム - 244、ラジウム - 226、及びカリホルニウム - 252等のアイソトープを使用する。世界中の様々な場所でこれらの放射線源の多くは、もはや必要とされず、放棄されているか孤立しており、その他は十分に防護されておらず、窃盗または妨害の危険性を著しく高める。現在、何万もの放射性物質を有する民間施設が世界中に存在し、それらの約5,000が1,000キュリー以上の線源を収容する (Office of Global Threat Reduction (NA-21). GTRI Strategic Plan, release date January 2007. 955 L'Enfant Plaza, Washington, DC 20585. Iliopoulos, Ioanna et al. The Office of Global Threat Reduction: reducing the global threat from radiological dispersal devices. 2007. JNMM Vol

40

50

ume 35 Issue 3 PP 36 - 40)。市民の安全性に加えて、放射線使用の臨床的影響も懸念されている。

【0004】

放射線療法クリニック以外に、放射線誘発性細胞死から細胞を保護する新規の化合物の特定及び特徴付けにも有意な関連性がある。

【0005】

放射線曝露及び傷害の基本は、DNA鎖切断であり、遺伝的不安定性及びDNA欠失をもたらし、それらは細胞死、細胞機能障害、ならびに長期的結果、例えば、出生異常及び癌等に関与する。

放射線療法、事故、またはテロリスト攻撃の間、放射線からの正常組織損傷のプロセスを緩和することのできる化合物の発見が重要である。放射線曝露に対する最近の使用可能な治療は、初期の放射線誘発性DNA損傷を低減し、照射の直前または照射時に添加される場合に最も効果を発揮する、フリーラジカル消去剤である。この理由から、これらの化合物は、放射線事故における実践的対策ではない。その場合、放射線緊急事態の場合に多くの人口を保護することのできる、頑強な持続効果、広特異性、及び最小毒性を有する薬剤である放射線緩和剤の探索が重要である。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】GTRI Strategic Plan, release date January 2007. 955 L'Enfant Plaza, Washington, DC 20585.

20

【非特許文献2】Iliopoulos, Ioanna et al. The Office of Global Threat Reduction: reducing the global threat from radiological dispersal devices. 2007. JNMM Volume 35 Issue 3 PP 36 - 40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

30

本発明は、本明細書に開示される構造を有する化合物を提供する。好ましい化合物は、放射線緩和性であり、したがって放射線傷害及び電離放射線への曝露に伴う他の医学的状態の予防、緩和、及び治療に使用され得る。

【0008】

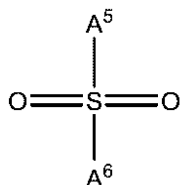
主題の化合物は、炎症性疾患の治療または予防に、かつ癌または他の過剰増殖状態の治療または予防にも有用である。

【0009】

一態様において、本発明は、一般式I

【化1】

40



式I

によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、もしくはプロドラッグを提供し、式中、

A⁵が、第2級または第3級アミンであり（すなわち、それによりスルホンアミドを形成する）、

50

A⁶ が、置換または非置換アリールまたはヘテロアリール基であり、好ましくは、そのアリールまたはヘテロアリール基は、ニトロ置換基を含む少なくとも1つの置換基を担持し、例えば、スルホニルに対して遠位の位置に配置される。

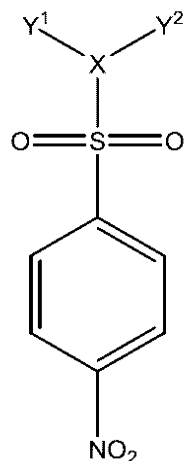
【0010】

ある特定の実施形態において、A⁵ は、ピペリジン、ピペラジン、またはモルホリン環等の複素環式アミンであり、他の実施形態において、アミンは非環式であり、及び/またはスルホニルに結合された窒素原子は、A⁵ に存在し得る任意の環に含まれない。

【0011】

ある特定の実施形態において、本発明は、一般式 I I

【化2】



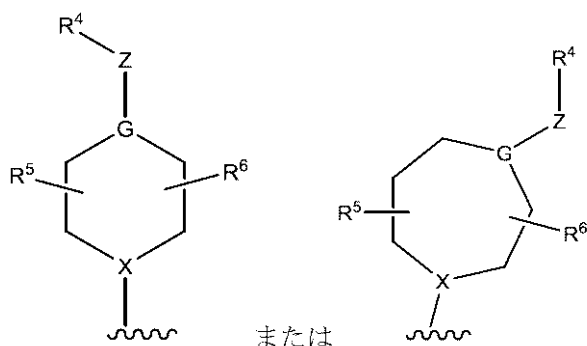
式 I I

によって表される化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、もしくはプロドラッグを提供し、式中、

X が、N または -C(H)- であり、好ましくは N であり、

Y¹ 及び Y² が、それぞれ独立して、低級アルキルであるか、または Y¹ 及び Y² が X と一緒になって、ヘテロシクリル環系、例えば、

【化3】



を形成し、式中、

X が N であり、

G が、N または -C(H)- から選択され、好ましくは N であり、

Z が不在であるか、または置換もしくは非置換アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルから選択され、

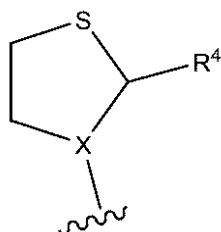
R⁴ が水素であるか、または置換もしくは非置換アリール（例えば、フェニル）及びヘテロアリールから選択され、

R⁵ 及び R⁶ が、それぞれ独立して、不在であるか、または低級アルキルである。

【0012】

他の実施形態において、 X 、 Y^1 、及び Y^2 が一緒になって、環系

【化 4】



を形成し、式中、 X が $-C(H)-$ であり、

10

R^4 が、置換もしくは非置換アリール（例えば、フェニル）及びヘテロアリール、例えば、ハロゲン置換フェニル基、例えば、4-フルオロフェニルもしくは3-クロロフェニルから選択される。

【0013】

ある特定の実施形態において、 Y^1 及び Y^2 はそれぞれ、エチルである。

【0014】

ある特定の好ましい実施形態において、 Y^1 及び Y^2 は一緒になって、ピペラジン環を形成する。

【0015】

ある特定の好ましい実施形態において、 Z は不在である。

20

【0016】

ある特定の実施形態において、式IIの化合物は、化合物1～7のうちの1つの構造を有する。しかしながら、本明細書に開示される化合物、組成物、使用、及び方法のある特定の好ましい実施形態において、化合物1～12（またはさらに化合物1～12ならびに化合物P1、P2、及びP3）は除外される。

【0017】

ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、式IまたはIIの化合物のプロドラッグであり得、例えば、親化合物中のヒドロキシルは、エステルもしくは炭酸塩として提示されるか、または親化合物中に存在するカルボン酸は、エステルとして提示される。ある特定のそのような実施形態において、プロドラッグは、インビボで活性親化合物に代謝される（例えば、エステルは、対応するヒドロキシルまたはカルボン酸に加水分解される）。

30

【0018】

ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、ラセミであり得る。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、1つのエナンチオマーで富化され得る。例えば、本発明の化合物は、30%超の鏡像体過剰率、40%超の鏡像体過剰率、50%超の鏡像体過剰率、60%超の鏡像体過剰率、70%超の鏡像体過剰率、80%超の鏡像体過剰率、90%超の鏡像体過剰率、またはさらに95%以上の鏡像体過剰率を有し得る。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、複数の立体中心を有し得る。ある特定のそのような実施形態において、本発明の化合物は、1つ以上のジアステレオマーで富化され得る。例えば、本発明の化合物は、30%超のジアステレオマー過剰率、40%超のジアステレオマー過剰率、50%超のジアステレオマー過剰率、60%超のジアステレオマー過剰率、70%超のジアステレオマー過剰率、80%超のジアステレオマー過剰率、90%超のジアステレオマー過剰率、またはさらに95%以上のジアステレオマー過剰率を有し得る。

40

【0019】

ある特定の実施形態において、本発明は、式IもしくはIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩での治療の方法に関する。ある特定の実施形態において、治療調製物は、主に（例えば、式IまたはIIの）化合物の1つのエナンチオマーを提供するように富化され得る。エナンチオマー的に富化された混合物は、例えば、1つのエナンチオマーを

50

少なくとも60モルパーセント、またはより好ましくは少なくとも75、90、95、もしくはさらには99モルパーセント含み得る。ある特定の実施形態において、1つのエナンチオマーで富化された化合物は、実質的に他のエナンチオマーを含まず、実質的に含まないとは、問題の物質が、例えば、組成物または化合物混合物中の他のエナンチオマーの量と比較して、10%未満、または5%未満、または4%未満、または3%未満、または2%未満、または1%未満を占めることを意味する。例えば、組成物または化合物混合物が、98グラムの第1のエナンチオマーと2グラムの第2のエナンチオマーを含有する場合、98モルパーセントの第1のエナンチオマーとわずか2%の第2のエナンチオマーを含有すると考えられる。

【0020】

ある特定の実施形態において、治療調製物は、主に（例えば、式IまたはIIの）化合物の1つのジアステレオマーを提供するように富化され得る。ジアステレオマー的に富化された混合物は、例えば、1つのジアステレオマーを少なくとも60モルパーセント、またはより好ましくは少なくとも75、90、95、もしくはさらには99モルパーセント含み得る。

【0021】

ある特定の実施形態において、本発明は、式IもしくはIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩での治療の方法に関する。ある特定の実施形態において、治療調製物は、主に（例えば、式IまたはIIの）化合物の1つのエナンチオマーを提供するように富化され得る。エナンチオマー的に富化された混合物は、例えば、1つのエナンチオマーを少なくとも60モルパーセント、またはより好ましくは少なくとも75、90、95、もしくはさらには99モルパーセント含み得る。ある特定の実施形態において、1つのエナンチオマーで富化された化合物は、実質的に他のエナンチオマーを含まず、実質的に含まないとは、問題の物質が、例えば、組成物または化合物混合物中の他のエナンチオマーの量と比較して、10%未満、または5%未満、または4%未満、または3%未満、または2%未満、または1%未満を占めることを意味する。例えば、組成物または化合物混合物が、98グラムの第1のエナンチオマーと2グラムの第2のエナンチオマーを含有する場合、98モルパーセントの第1のエナンチオマーとわずか2%の第2のエナンチオマーを含有すると考えられる。

【0022】

ある特定の実施形態において、治療調製物は、主に（例えば、式IまたはIIの）化合物の1つのジアステレオマーを提供するように富化され得る。ジアステレオマー的に富化された混合物は、例えば、1つのジアステレオマーを少なくとも60モルパーセント、またはより好ましくは少なくとも75、90、95、もしくはさらには99モルパーセント含み得る。

【0023】

ある特定の実施形態において、本発明は、上に示される化合物（例えば、式IまたはIIの化合物等の本発明の化合物）のうちのいずれか、及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、ヒト患者における使用に適した薬学的調製物を提供する。ある特定の実施形態において、薬学的調製物は、本明細書に記載される状態または疾患を治療または予防することにおける使用のためであり得る。ある特定の実施形態において、薬学的調製物は、ヒト患者における使用に適切であるのに十分に低いパイロジェン活性を有する。

【0024】

上記構造のうちのいずれかの化合物は、本明細書に開示される任意の疾患または状態の治療のための医薬品の製造において使用され得る。

【0025】

ある特定の実施形態において、式IまたはIIの化合物は、電離放射線への曝露によって誘発された組織損傷を緩和し、かつ/または炎症を阻害する。

【0026】

一態様において、本発明は、本明細書に開示される化合物、及び薬学的に許容される賦

10

20

30

40

50

形剤または溶媒を含む薬学的組成物を提供する。ある特定の実施形態において、薬学的組成物は、本明細書に開示される化合物のプロドラッグを含み得る。

【0027】

別の態様において、本発明は、細胞、臓器、組織、または生物を、表1に示される少なくとも1つの化合物と接触させることによって、その細胞、臓器、組織、または生物に対する電離放射線の効果を緩和する方法を提供する。細胞、臓器、組織、または生物は、電離放射線への曝露前、曝露中、または曝露後に、表1に示される化合物と接触され得る。

【0028】

いくつかの実施形態において、化合物は、電離放射線への曝露前、例えば、癌放射線療法またはX線の前に予防的に投与され得る。いくつかの実施形態において、化合物は、電離放射線への曝露中、または繰り返される曝露時に投与され得る。いくつかの実施形態において、化合物は、電離放射線への曝露後、または放射線への曝露の開始後に投与され得る。

10

【0029】

式IまたはIIの化合物を生物に投与するとき、化合物は、任意の適切な手段によって投与され得る。いくつかの実施形態において、化合物または配合物は、経口で投与される。いくつかの実施形態において、化合物または配合物は、注入、例えば、皮下、非経口、または静脈内注入によって投与される。いくつかの実施形態において、化合物は、他の可能性のある緩和剤と組み合わせて投与され得る。ある特定の実施形態において、式IまたはIIの化合物は、放射線療法等の他の治療法、他の抗炎症性化合物、または他の抗癌剤と併せて投与される。

20

【0030】

ある特定の実施形態において、本発明の方法は、細胞を、本明細書に開示される化合物のプロドラッグと接触させることを含み得る。

【0031】

定義

本発明を説明する文脈において使用される「a」、「an」、「the」という用語、及び同様の指示語は、本明細書において別途指示されない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数及び複数の両方を網羅すると解釈されるものである。本明細書に記載される全ての方法は、本明細書において別途指示されない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で行うことができる。本明細書に提供される任意及び全ての例または例示的な言語（例えば、「等」）の使用は、単に本発明をより良く説明することが意図され、別途特許請求される本発明の範囲を限定しない。本明細書におけるいずれの言語も、任意の特許請求されていない要素が、本発明の実施に必須であることを示すと解釈されてはならない。

30

【0032】

「アシル」という用語は、当該技術分野で認識されており、一般式ヒドロカルビルC(O)-、好ましくはアルキルC(O)-によって表される基を指す。

【0033】

「アシルアミノ」という用語は、当該技術分野で認識されており、アシル基で置換されたアミノ基を指し、例えば、式ヒドロカルビルC(O)NH-によって表され得る。

40

【0034】

「アシルオキシ」という用語は、当該技術分野で認識されており、一般式ヒドロカルビルC(O)O-、好ましくはアルキルC(O)O-によって表される基を指す。

【0035】

「アルコキシ」という用語は、アルキル基、好ましくは低級アルキル基を指し、それに結合している酸素を有する。代表的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ等を含む。

【0036】

「アルコシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を指し、

50

一般式アルキル - O - アルキルによって表され得る。

【0037】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合を含有する脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」及び「置換アルケニル」の両方を含むことが意図され、後者は、アルケニル基の1つ以上の炭素上に水素に代わる置換基を有するアルケニル部分を指す。そのような置換基は、1つ以上の二重結合に含まれるか、または含まれない1つ以上の炭素上で起こり得る。さらに、そのような置換基は、安定性が抑制される場合を除いて、下記のようにアルキル基に対して企図されるもの全てを含む。例えば、1つ以上のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基によるアルケニル基の置換が企図される。

10

【0038】

「アルキル」基または「アルカン」は、完全に飽和された直鎖または分岐非芳香族炭化水素である。典型的に、直鎖または分岐アルキル基は、別途定義されない限り、1個～約20個の炭素原子、好ましくは1個～約10個を有する。直鎖及び分岐アルキル基の例は、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、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチル、及びオクチルを含む。 $C_1 \sim C_6$ 直鎖または分岐アルキル基は、「低級アルキル」基とも称される。2つのオープン原子価を有するアルキル基は、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等のアルキレン基と称されることがある。

20

【0039】

さらに、「アルキル」（または「低級アルキル」）という用語は、本明細書、実施例、及び特許請求の範囲全体で使用される場合、「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を含むことが意図され、後者は、炭化水素骨格の1つ以上の炭素上に水素に代わる置換基を有するアルキル部分を指す。そのような置換基は、別段の定めがない限り、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシル等）、チオカルボニル（チオエステル、チオ酢酸塩、またはチオギ酸塩等）、アルコキシル、ホスホリル、リン酸塩、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含み得る。適切な場合、炭化水素鎖上で置換された部分自体が置換され得ることは、当業者によって理解されるであろう。例えば、置換アルキルの置換基は、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（ホスホン酸塩及びホスフィン酸塩を含む）、スルホニル（硫酸塩、スルホンアミド、スルファモイル、及びスルホン酸塩を含む）、及びシリル基、ならびにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボキシレート、及びエステルを含む）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等の置換及び非置換形態を含み得る。例示的な置換アルキルは、以下に説明される。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等でさらに置換され得る。

30

【0040】

「 $C_x \sim y$ 」という用語は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ等の化学部分と併用される場合、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する基を含むことを意味する。例えば、「 $C_x \sim y$ アルキル」という用語は、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する直鎖アルキル及び分岐鎖アルキル基を含む、置換または非置換飽和炭化水素基を指し、トリフルオロメチル及び2,2,2-トリフルオロエチル等のハロアルキル基を含む。 C_0 アルキルは、基が終端位置にある場合は水素を示し、内部にある場合は結合を示す。「 $C_2 \sim y$ アルケニル」及び「 $C_2 \sim y$ アルキニル」という用語は、類似した長さであり、上記アルキルに対して可能な置換であるが、少なくとも1つの二重結合または三重結合をそれぞれ含有する、置換または非置換不飽和脂肪族基を指す。ヘテロアルキルに適用される場合、「 $C_x \sim y$ 」は、基が鎖中に $x \sim y$ 個の炭素及びヘテロ原子を含有することを示す。アリール及びシクロアルキル基等の炭素環式構造に適用される場合、

40

50

「 $C_{x \sim y}$ 」は、環が $x \sim y$ 個の炭素原子を含むことを示す。ヘテロアリール及びヘテロシクリル基等の複素環式構造に適用される場合、「 $C_{x \sim y}$ 」は、環が $x \sim y$ 個の炭素及びヘテロ原子を含有することを示す。環及び鎖成分の両方を有するアラルキル及びヘテロシクリルアルキル基等の基に適用される場合、「 $C_{x \sim y}$ 」は、環及び鎖が一緒に、 $x \sim y$ 個の炭素原子、及び適切な場合にヘテロ原子を含有することを示す。

【0041】

「アルキルアミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つのアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

【0042】

「アルキルチオ」という用語は、本明細書で使用される場合、アルキル基で置換されたチオール基を指し、一般式アルキルS-によって表され得る。

10

【0043】

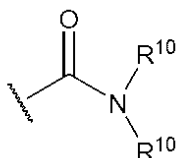
「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの三重結合を含有する脂肪族基を指し、「非置換アルキニル」及び「置換アルキニル」の両方を含むことが意図され、後者は、アルキニル基の1つ以上の炭素上に水素に代わる置換基を有するアルキニル部分を指す。そのような置換基は、1つ以上の三重結合に含まれるか、または含まれない1つ以上の炭素上で起こり得る。さらに、そのような置換基は、安定性が抑制される場合を除いて、上述のようにアルキル基に対して企図されるもの全てを含む。例えば、1つ以上のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が企図される。

20

【0044】

「アミド」という用語は、本明細書で使用される場合、基

【化5】



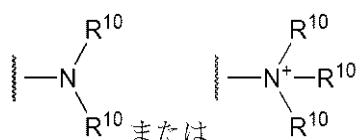
を指し、式中、各 R^{10} が、独立して、水素またはヒドロカルビル基を表すか、または2つの R^{10} が、それらが結合しているN原子と一緒にあって、環構造に4個～8個の原子を有する複素環を完成させる。

30

【0045】

「アミン」及び「アミノ」という用語は、当該技術分野で認識されており、非置換及び置換アミンの両方、ならびにその塩、例えば、

【化6】



40

によって表され得る部分を指し、式中、各 R^{10} が、独立して、水素またはヒドロカルビル基を表すか、または2つの R^{10} が、それらが結合しているN原子と一緒にあって、環構造に4個～8個の原子を有する複素環を完成させる。

【0046】

「アミノアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、アミノ基で置換されたアルキル基を指す。

【0047】

「アラルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0048】

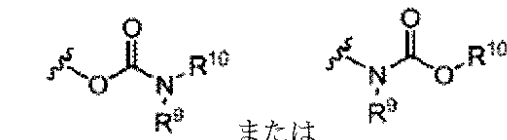
50

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、置換または非置換単環芳香族基を含み、環の各原子は炭素である。好ましくは、環は、5員～7員環、より好ましくは6員環である。「アリール」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通している、2つ以上の環式環を有する多環式環系も含み、それらの環のうちの少なくとも1つは芳香族であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び/またはヘテロシクリルであり得る。アリール基は、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリン等を含む。

【0049】

「カルバミン酸塩」という用語は、当該技術分野で認識されており、基

10



を指し、式中、 R^9 及び R^{10} が、独立して、水素またはアルキル基等のヒドロカルビル基を表すか、または R^9 及び R^{10} が、介在する原子（複数可）と一緒にあって、環構造に4個～8個の原子を有する複素環を完成させる。

【0050】

20

「炭素環」及び「炭素環式」という用語は、本明細書で使用される場合、飽和または不飽和環を指し、その環の各原子は炭素である。炭素環という用語は、芳香族炭素環及び非芳香族炭素環の両方を含む。非芳香族炭素環は、全ての炭素原子が飽和されているシクロアルカン環、及び少なくとも1つの二重結合を含有するシクロアルケン環の両方を含む。

「炭素環」は、5員～7員単環式環及び8員～12員二環式環を含む。二環式炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択され得る。炭素環は、1個、2個、または3個以上の原子が2つの環間で共有される、二環式分子を含む。「融合炭素環」という用語は、環のそれぞれが2つの隣接した原子を他方の環と共有する、二環式炭素環を指す。融合炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択され得る。例示的な実施形態において、芳香族環、例えば、フェニルは、飽和環または不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセンに融合され得る。飽和、不飽和、及び芳香族二環式環の任意の組み合わせは、原子価が許す場合、炭素環式の定義に含まれる。例示的な「炭素環」は、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクタ-3-エン、ナフタレン、及びアダマンタンを含む。例示的な融合炭素環は、デカリン、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクタ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデン、及びビスシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エンを含む。「炭素環」は、水素原子を担持することができる任意の1つ以上の位置で置換され得る。

30

【0051】

40

「シクロアルキル」基は、完全に飽和される環式炭化水素である。「シクロアルキル」は、単環式環及び二環式環を含む。典型的に、単環式シクロアルキル基は、別途定義されない限り、3個～約10個の炭素原子、より典型的には3個～8個の炭素原子を有する。二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択され得る。シクロアルキルは、1個、2個、または3個以上の原子が2つの環間で共有される、二環式分子を含む。「融合シクロアルキル」という用語は、環のそれぞれが2つの隣接した原子を他方の環と共有する、二環式シクロアルキルを指す。融合二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和環、不飽和環、及び芳香族環から選択され得る。「シクロアルキル」基は、1つ以上の二重結合を含む環式炭化水素である。

【0052】

50

「カルボシクリルアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素環基で置換されたアルキル基を指す。

【0053】

「炭酸塩」という用語は、当該技術分野で認識されており、基 - OCO_2 - R^{10} を指し、式中、 R^{10} が、ヒドロカルビル基を表す。

【0054】

「カルボキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、式 - CO_2H によって表される基を指す。

【0055】

「エステル」という用語は、本明細書で使用される場合、基 - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ を指し、式中、 R^{10} が、ヒドロカルビル基を表す。

10

【0056】

「エーテル」という用語は、本明細書で使用される場合、酸素を介して別のヒドロカルビル基に結合されたヒドロカルビル基を指す。したがって、ヒドロカルビル基のエーテル置換基は、ヒドロカルビル - O - であり得る。エーテルは、対称または非対称のいずれかであり得る。エーテルの例として、複素環 - O - 複素環及びアリール - O - 複素環を含むが、これらに限定されない。エーテルは、一般式アルキル - O - アルキルによって表され得る「アルコキシアルキル」基を含む。

【0057】

「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、プロモ、及びヨードを含む。

20

【0058】

「ヘタラルキル」及び「ヘテロアラルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、ヘタリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0059】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素原子及び少なくとも1つのヘテロ原子の飽和鎖または不飽和鎖を指し、いずれの2つのヘテロ原子も隣接していない。アルキル基と同様に、2つのオープン原子価を有するヘテロアルキル基は、ヘテロアルキレン基と称されるときがある。好ましくは、ヘテロアルキル基中のヘテロ原子は、 O 及び N から選択される。

30

【0060】

「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」という用語は、置換または非置換芳香族単環構造、好ましくは5員～7員環、より好ましくは5員～6員環を含み、それらの環構造は、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは1個～4個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロアリール」及び「ヘタリール」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通している、2つ以上の環式環を有する多環式環系も含み、それらの環のうちの少なくとも1つはヘテロ芳香族であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び/またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロアリール基は、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、及びピリミジン等を含む。

40

【0061】

「ヘテロ原子」という用語は、本明細書で使用される場合、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄である。

【0062】

「ヘテロシクリル」、「複素環」、及び「複素環式」という用語は、置換または非置換非芳香族環構造、好ましくは3員～10員環、より好ましくは3員～7員環を指し、それらの環構造は、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは1個～4個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロシクリル」及び「複素環式」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通している、2つ以上の環式環を有

50

する多環式環系も含み、それらの環のうちの少なくとも1つは複素環式であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び/またはヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基は、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム等を含む。

【0063】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、複素環基で置換されたアルキル基を指す。

【0064】

「ヒドロカルビル」という用語は、本明細書で使用される場合、=Oまたは=S置換基を有しない、典型的に少なくとも1つの炭素-水素結合及び主に炭素骨格を有するが、任意にヘテロ原子を含み得る炭素原子を介して結合される基を指す。したがって、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル、及びトリフルオロメチルのような基は、本出願の目的でヒドロカルビルであると考えられるが、アセチル(結合炭素上に=O置換基を有する)及びエトキシ(炭素ではなく酸素を介して結合された)等の置換基はヒドロカルビルではない。ヒドロカルビル基として、アリール、ヘテロアリール、炭素環、ヘテロシクリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

10

【0065】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指す。

20

【0066】

アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ等の化学部分と併用される場合、「低級」という用語は、置換基中に10個以下、好ましくは6個以下の非水素原子が存在する基を含むことを意味する。「低級アルキル」は、例えば、10個以下、好ましくは6個以下の炭素原子を含有するアルキル基を指す。ある特定の実施形態において、本明細書に定義されるアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ置換基は、それらが単独で現れるか、または他の置換基と組み合わせて、例えば、ヒドロキシアルキル及びアラルキルの列挙において(この場合、例えば、アリール基内の原子は、アルキル置換基中の炭素原子を数えるときにカウントされない)現れるかに関わらず、それぞれ低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルコキシである。

30

【0067】

「ポリシクリル」、「多環」、及び「多環式」という用語は、2つ以上の環(例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び/またはヘテロシクリル)を指し、2個以上の原子が2つの隣接する環に共通し、例えば、それらの環は「融合環」である。多環の環のそれぞれは、置換または非置換であり得る。ある特定の実施形態において、多環の各環は、環に3個~10個の原子、好ましくは5個~7個を含有する。多環式置換基がアリールまたはヘテロアリール環を介して結合される場合、その置換基は、本明細書においてアリールまたはヘテロアリール基と称され得るが、多環式置換基がシクロアルキルまたはヘテロシクリル基を介して結合される場合、その置換基は、本明細書においてシクロアルキルまたはヘテロシクリル基と称され得る。例として、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル基は、シクロアルキル基であるが、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-5-イル基は、アリール基である。

40

【0068】

「シリル」という用語は、3つのヒドロカルビル部分が結合したケイ素部分を指す。

【0069】

「置換された」という用語は、その部分の1つ以上の炭素またはヘテロ原子上に水素に代わる置換基を有する部分を指す。「置換」または「で置換された」は、そのような置換が置換原子及び置換基の許された原子価に従うこと、ならびにその置換が、例えば、再配

50

置、環化、排除等による変換を自然に受けない安定した化合物をもたらすという暗示的条件を含むことが理解されるであろう。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことが企図される。

【0070】

広い態様において、許容される置換基は、有機化合物の非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族置換基を含む。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して1つ以上であり、同じかまたは異なり得る。本発明の目的で、窒素等のヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載される有機化合物の水素置換基及び/または任意の許容される置換基を有し得る。置換基は、本明細書に記載される任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシル等）、チオカルボニル（チオエステル、チオ酢酸塩、またはチオギ酸塩等）、アルコキシル、ホスホリル、リン酸塩、ホスホン酸塩、ホスフィン酸塩、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、硫酸塩、スルホン酸塩、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含み得る。当業者であれば、適切な場合、置換基自体が置換され得ることを理解するであろう。「非置換」と特に明記しない限り、本明細書における化学部分に対する言及は、置換変異体を含むことが理解される。例えば、「アリール」基または部分に対する言及は、置換及び非置換変異体の両方を暗示的に含む。

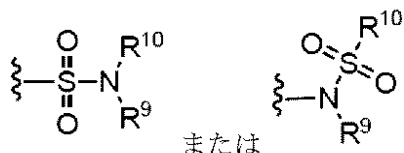
【0071】

「硫酸塩」という用語は、当該技術分野で認識されており、基 - OSO_3H 、またはその薬学的に許容される塩を指す。

【0072】

「スルホンアミド」という用語は、当該技術分野で認識されており、一般式

【化8】



によって表される基を指し、式中、 R^9 及び R^{10} が、独立して、水素またはアルキル等のヒドロカルビルを表すか、または R^9 及び R^{10} が、介在する原子（複数可）と一緒にあって、環構造に4個～8個の原子を有する複素環を完成させる。

【0073】

「スルホキシド」という用語は、当該技術分野で認識されており、基 - $\text{S}(\text{O}) - \text{R}^{10}$ を指し、式中、 R^{10} が、ヒドロカルビルを表す。

【0074】

「スルホン酸塩」という用語は、当該技術分野で認識されており、基 SO_3H 、またはその薬学的に許容される塩を指す。

【0075】

「スルホン」という用語は、当該技術分野で認識されており、基 - $\text{S}(\text{O})_2 - \text{R}^{10}$ を指し、式中、 R^{10} が、ヒドロカルビルを表す。

【0076】

「チオアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、チオール基で置換されたアルキル基を指す。

【0077】

「チオエステル」という用語は、本明細書で使用される場合、基 - $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ または - $\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$ を指し、式中、 R^{10} が、ヒドロカルビルを表す。

【0078】

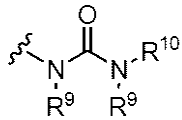
「チオエーテル」という用語は、本明細書で使用される場合、エーテルに相当し、式中

、酸素は硫黄と置換される。

【0079】

「尿素」という用語は、当該技術分野で認識されており、一般式

【化9】



によって表され得、式中、 R^9 及び R^{10} が、独立して、水素またはアルキル等のヒドロカルビルを表すか、または R^{10} 及び介在する原子（複数可）と一緒にした R^9 のいずれかの出現が、環構造に4個～8個の原子を有する複素環を完成させる。

10

【0080】

「保護基」は、分子中の反応性官能基に結合した場合、官能基の反応性をマスク、低減、または予防する原子の群を指す。典型的に、保護基は、合成の経過中に所望される場合、選択的に除去され得る。保護基の例は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NYに見出され得る。代表的な窒素保護基として、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル（「CBZ」）、tert-ブトキシカルボニル（「Boc」）、トリメチルシリル（「TMS」）、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル（「TES」）、トリチル及び置換トリチル基、アリロキシカルボニル、9-フルオレニルメチロキシカルボニル（「FMOC」）、ニトロ-ベラトリロキシカルボニル（「NVOC」）等を含むが、これらに限定されない。代表的なヒドロキシル保護基として、ベンジル及びトリチルエーテル等のヒドロキシル基がアシル化（エステル化）またはアルキル化されるもの、ならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル（例えば、TMSまたはTIPS基）、グリコールエーテル（例えば、エチレングリコール及びプロピレングリコール誘導体）、及びアリルエーテルを含むが、これらに限定されない。

20

30

【0081】

本明細書で使用される場合、障害または状態を「予防する」治療薬は、統計的試料において、未治療の対照試料に対して治療した試料中の障害もしくは状態の発生を低減する、または発生を遅延させる、または未治療の対照試料に対して障害もしくは状態の1つ以上の症状の重症度を低減する化合物を指す。

【0082】

「治療する」という用語は、予防的及び/または治療的処置を含む。「予防的または治療的」処置という用語は、当該技術分野で認識されており、対象組成物のうちの1つ以上の宿主への投与を含む。望ましくない状態（例えば、宿主動物の疾患または他の望ましくない状態）の臨床兆候前に投与される場合、処置は予防的であるが（すなわち、望ましくない状態を発症することから宿主を保護する）、望ましくない状態の兆候後に投与される場合、処置は治療的である（すなわち、既存の望ましくない状態またはその副作用を軽減する、改善する、または安定させることが意図される）。

40

【0083】

「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で、本発明の治療的活性剤に変換される化合物（例えば、式IまたはIIの化合物）を包含することが意図される。プロドラッグを作製するための一般的な方法は、所望の分子を明らかにするために、生理学的条件下で加水分解された1つ以上の選択部分を含めることである。他の実施形態において、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性によって変換される。例えば、エステルまたは炭酸塩（例えば、アルコールまたはカルボン酸のエステルまたは炭酸塩）は、本発明の好ましいプ

50

ロドラッグである。ある特定の実施形態において、上に表される配合物中の式ⅠまたはⅠⅠの化合物の一部または全ては、対応する適切なプロドラッグで置換することができ、例えば、親化合物中のヒドロキシルが、エステルとして提示されるか、または親化合物中に存在するカルボン酸塩またはカルボン酸が、エステルとして提示される。

【0084】

薬学的組成物

本発明の組成物及び方法は、治療を必要とする個体を治療するために用いられ得る。ある特定の実施形態において、個体は、ヒトまたは非ヒト動物等の哺乳動物である。ヒト等の動物に投与される場合、組成物または化合物は、好ましくは、例えば本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物として投与される。薬学的に許容される担体は、当該技術分野において周知であり、例えば、水もしくはは生理学的緩衝生理食塩水等の水溶液、またはグリコール、グリセロール、オリーブ油等の油、または注入可能な有機エステル等の他の溶媒もしくは媒体を含む。好適な実施形態において、そのような薬学的組成物がヒト投与用、特に侵襲性投与経路用（すなわち、上皮障壁を介した輸送または拡散を回避する注入または埋込み等の経路）である場合、水溶液はパイロジェンを含まないか、または実質的にパイロジェンを含まない。賦形剤は、例えば、薬剤の遅延放出をもたらすか、または1つ以上の細胞、組織、もしくは臓器を選択的に標的するように選択することができる。薬学的組成物は、錠剤、カプセル（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、顆粒、再構成のための凍結乾燥体、粉末、溶液、シロップ、坐薬、注入液等の単位剤形であり得る。組成物は、経皮送達系、例えば、皮膚パッチにも存在し得る。

10

20

【0085】

本明細書に開示される薬学的組成物は、個体への習慣的投与を許すのに十分な量の治療化合物を含み得る。ある特定の実施形態において、本明細書に開示される薬学的組成物は、例えば、少なくとも5 mg、少なくとも10 mg、少なくとも15 mg、少なくとも20 mg、少なくとも25 mg、少なくとも30 mg、少なくとも35 mg、少なくとも40 mg、少なくとも45 mg、少なくとも50 mg、少なくとも55 mg、少なくとも60 mg、少なくとも65 mg、少なくとも70 mg、少なくとも75 mg、少なくとも80 mg、少なくとも85 mg、少なくとも90 mg、少なくとも95 mg、または少なくとも100 mgの治療化合物を含み得る。ある特定の実施形態において、本明細書に開示される薬学的組成物は、例えば、少なくとも5 mg、少なくとも10 mg、少なくとも20 mg、少なくとも25 mg、少なくとも50 mg、少なくとも75 mg、少なくとも100 mg、少なくとも200 mg、少なくとも300 mg、少なくとも400 mg、少なくとも500 mg、少なくとも600 mg、少なくとも700 mg、少なくとも800 mg、少なくとも900 mg、少なくとも1,000 mg、少なくとも1,100 mg、少なくとも1,200 mg、少なくとも1,300 mg、少なくとも1,400 mg、または少なくとも1,500 mgの治療化合物を含み得る。本実施形態のさらに他の態様において、本明細書に開示される薬学的組成物は、例えば、約5 mg～約100 mg、約10 mg～約100 mg、約50 mg～約150 mg、約100 mg～約250 mg、約150 mg～約350 mg、約250 mg～約500 mg、約350 mg～約600 mg、約500 mg～約750 mg、約600 mg～約900 mg、約750 mg～約1,000 mg、約850 mg～約1,200 mg、または約1,000 mg～約1,500 mgの範囲で含み得る。さらにある特定の実施形態において、本明細書に開示される薬学的組成物は、例えば、約10 mg～約250 mg、約10 mg～約500 mg、約10 mg～約750 mg、約10 mg～約1,000 mg、約10 mg～約1,500 mg、約50 mg～約250 mg、約50 mg～約500 mg、約50 mg～約750 mg、約50 mg～約1,000 mg、約50 mg～約1,500 mg、約100 mg～約250 mg、約100 mg～約500 mg、約100 mg～約750 mg、約100 mg～約1,000 mg、約100 mg～約1,500 mg、約200 mg～約500 mg、約200 mg～約750 mg、約200 mg～約1,000 mg、約200 mg～約1,500 mg、約

30

40

50

5 m g ~ 約 1 , 5 0 0 m g 、 約 5 m g ~ 約 1 , 0 0 0 m g 、 または約 5 m g ~ 約 2 5 0 m g の範囲で含み得る。

【 0 0 8 6 】

本明細書に開示される薬学的組成物は、本明細書に開示される治療化合物を溶解するのに十分な量の溶媒、乳剤、または他の希釈剤を含み得る。ある特定の実施形態において、本明細書に開示される薬学的組成物は、例えば、約 9 0 % (v / v) 未満、約 8 0 % (v / v) 未満、約 7 0 % (v / v) 未満、約 6 5 % (v / v) 未満、約 6 0 % (v / v) 未満、約 5 5 % (v / v) 未満、約 5 0 % (v / v) 未満、約 4 5 % (v / v) 未満、約 4 0 % (v / v) 未満、約 3 5 % (v / v) 未満、約 3 0 % (v / v) 未満、約 2 5 % (v / v) 未満、約 2 0 % (v / v) 未満、約 1 5 % (v / v) 未満、約 1 0 % (v / v) 未満、約 5 % (v / v) 未満、約 1 % (v / v) 未満の量の溶媒、乳剤、または希釈剤を含み得る。ある特定の実施形態において、本明細書に開示される薬学的組成物は、例えば、約 1 % (v / v) ~ 9 0 % (v / v) 、約 1 % (v / v) ~ 7 0 % (v / v) 、約 1 % (v / v) ~ 6 0 % (v / v) 、約 1 % (v / v) ~ 5 0 % (v / v) 、約 1 % (v / v) ~ 4 0 % (v / v) 、約 1 % (v / v) ~ 3 0 % (v / v) 、約 1 % (v / v) ~ 2 0 % (v / v) 、約 1 % (v / v) ~ 1 0 % (v / v) 、約 2 % (v / v) ~ 5 0 % (v / v) 、約 2 % (v / v) ~ 4 0 % (v / v) 、約 2 % (v / v) ~ 3 0 % (v / v) 、約 2 % (v / v) ~ 2 0 % (v / v) 、約 2 % (v / v) ~ 1 0 % (v / v) 、約 4 % (v / v) ~ 5 0 % (v / v) 、約 4 % (v / v) ~ 4 0 % (v / v) 、約 4 % (v / v) ~ 3 0 % (v / v) 、約 4 % (v / v) ~ 2 0 % (v / v) 、約 4 % (v / v) ~ 1 0 % (v / v) 、約 6 % (v / v) ~ 5 0 % (v / v) 、約 6 % (v / v) ~ 4 0 % (v / v) 、約 6 % (v / v) ~ 3 0 % (v / v) 、約 6 % (v / v) ~ 2 0 % (v / v) 、約 6 % (v / v) ~ 1 0 % (v / v) 、約 8 % (v / v) ~ 5 0 % (v / v) 、約 8 % (v / v) ~ 4 0 % (v / v) 、約 8 % (v / v) ~ 3 0 % (v / v) 、約 8 % (v / v) ~ 2 0 % (v / v) 、約 8 % (v / v) ~ 1 5 % (v / v) 、または約 8 % (v / v) ~ 1 2 % (v / v) の範囲の量の溶媒、乳剤、または他の希釈剤を含み得る。

10

20

【 0 0 8 7 】

本明細書に開示される薬学的組成物中の本明細書に開示される治療化合物の最終濃度は、任意の適切な濃度であり得る。ある特定の実施形態において、薬学的組成物中の治療化合物の最終濃度は、治療上有効な量であり得る。ある特定の実施形態において、薬学的組成物中の治療化合物の最終濃度は、例えば、少なくとも 0 . 0 0 0 0 1 m g / m L 、少なくとも 0 . 0 0 0 1 m g / m L 、少なくとも 0 . 0 0 1 m g / m L 、少なくとも 0 . 0 1 m g / m L 、少なくとも 0 . 1 m g / m L 、少なくとも 1 m g / m L 、少なくとも 1 0 m g / m L 、少なくとも 2 5 m g / m L 、少なくとも 5 0 m g / m L 、少なくとも 1 0 0 m g / m L 、少なくとも 2 0 0 m g / m L 、少なくとも 5 0 0 m g / m L 、少なくとも 7 0 0 m g / m L 、少なくとも 1 , 0 0 0 m g / m L 、または少なくとも 1 , 2 0 0 m g / m L であり得る。ある特定の実施形態において、溶液中の本明細書に開示される治療化合物の濃度は、例えば、最大 1 , 0 0 0 m g / m L 、最大 1 , 1 0 0 m g / m L 、最大 1 , 2 0 0 m g / m L 、最大 1 , 3 0 0 m g / m L 、最大 1 , 4 0 0 m g / m L 、最大 1 , 5 0 0 m g / m L 、最大 2 , 0 0 0 m g / m L 、最大 2 , 0 0 0 m g / m L 、または最大 3 , 0 0 0 m g / m L であり得る。ある特定の実施形態において、薬学的組成物中の治療化合物の最終濃度は、例えば、約 0 . 0 0 0 0 1 m g / m L ~ 約 3 , 0 0 0 m g / m L 、約 0 . 0 0 0 1 m g / m L ~ 約 3 , 0 0 0 m g / m L 、約 0 . 0 1 m g / m L ~ 約 3 , 0 0 0 m g / m L 、約 0 . 1 m g / m L ~ 約 3 , 0 0 0 m g / m L 、約 1 m g / m L ~ 約 3 , 0 0 0 m g / m L 、約 2 5 0 m g / m L ~ 約 3 , 0 0 0 m g / m L 、約 5 0 0 m g / m L ~ 約 3 , 0 0 0 m g / m L 、約 7 5 0 m g / m L ~ 約 3 , 0 0 0 m g / m L 、約 1 , 0 0 0 m g / m L ~ 約 3 , 0 0 0 m g / m L 、約 1 0 0 m g / m L ~ 約 2 , 0 0 0 m g / m L 、約 2 5 0 m g / m L ~ 約 2 , 0 0 0 m g / m L 、約 5 0 0 m g / m L ~ 約 2 , 0 0 0 m g / m L 、約 7 5 0 m g / m L ~ 約 2 , 0 0 0 m g / m L 、約 1 , 0 0 0 m g / m L ~ 約 2 , 0 0 0 m g / m L 、約 1 0 0 m g / m L ~ 約 1 , 5 0 0 m g / m L 、約 2 5 0 m g / m

30

40

50

L ~ 約 1 , 5 0 0 m g / m L 、 約 5 0 0 m g / m L ~ 約 1 , 5 0 0 m g / m L 、 約 7 5 0 m g / m L ~ 約 1 , 5 0 0 m g / m L 、 約 1 , 0 0 0 m g / m L ~ 約 1 , 5 0 0 m g / m L 、 約 1 0 0 m g / m L ~ 約 1 , 2 0 0 m g / m L 、 約 2 5 0 m g / m L ~ 約 1 , 2 0 0 m g / m L 、 約 5 0 0 m g / m L ~ 約 1 , 2 0 0 m g / m L 、 約 7 5 0 m g / m L ~ 約 1 , 2 0 0 m g / m L 、 約 1 , 0 0 0 m g / m L ~ 約 1 , 2 0 0 m g / m L 、 約 1 0 0 m g / m L ~ 約 1 , 0 0 0 m g / m L 、 約 2 5 0 m g / m L ~ 約 1 , 0 0 0 m g / m L 、 約 5 0 0 m g / m L ~ 約 1 , 0 0 0 m g / m L 、 約 7 5 0 m g / m L ~ 約 1 , 0 0 0 m g / m L 、 約 1 0 0 m g / m L ~ 約 7 5 0 m g / m L 、 約 2 5 0 m g / m L ~ 約 7 5 0 m g / m L 、 約 5 0 0 m g / m L ~ 約 7 5 0 m g / m L 、 約 1 0 0 m g / m L ~ 約 5 0 0 m g / m L 、 約 2 5 0 m g / m L ~ 約 5 0 0 m g / m L 、 約 0 . 0 0 0 0 1 m g / m L ~ 約 0 . 0 0 0 1 m g / m L 、 約 0 . 0 0 0 0 1 m g / m L ~ 約 0 . 0 0 1 m g / m L 、 約 0 . 0 0 0 0 1 m g / m L ~ 約 0 . 1 m g / m L 、 約 0 . 0 0 0 0 1 m g / m L ~ 約 1 m g / m L 、 約 0 . 0 0 1 m g / m L ~ 約 0 . 0 1 m g / m L 、 約 0 . 0 0 1 m g / m L ~ 約 0 . 1 m g / m L 、 約 0 . 0 0 1 m g / m L ~ 約 1 0 m g / m L 、 または約 0 . 0 0 1 m g / m L ~ 約 1 0 0 m g / m L の範囲であり得る。

【 0 0 8 8 】

ある特定の実施形態において、本明細書に開示される治療化合物の治療上有効な量は、一般に約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 1 0 0 m g / k g / 日の範囲である。ある特定の実施形態において、本明細書に開示される治療化合物の有効量は、例えば、少なくとも 0 . 0 0 1 m g / k g / 日、少なくとも 0 . 0 1 m g / k g / 日、少なくとも 0 . 1 m g / k g / 日、少なくとも 1 . 0 m g / k g / 日、少なくとも 5 . 0 m g / k g / 日、少なくとも 1 0 m g / k g / 日、少なくとも 1 5 m g / k g / 日、少なくとも 2 0 m g / k g / 日、少なくとも 2 5 m g / k g / 日、少なくとも 3 0 m g / k g / 日、少なくとも 3 5 m g / k g / 日、少なくとも 4 0 m g / k g / 日、少なくとも 4 5 m g / k g / 日、または少なくとも 5 0 m g / k g / 日であり得る。ある特定の実施形態において、本明細書に開示される治療化合物の有効量は、例えば、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 1 0 m g / k g / 日、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 1 5 m g / k g / 日、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 2 0 m g / k g / 日、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 2 5 m g / k g / 日、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 3 0 m g / k g / 日、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 3 5 m g / k g / 日、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 4 0 m g / k g / 日、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 4 5 m g / k g / 日、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 5 0 m g / k g / 日、約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 7 5 m g / k g / 日、または約 0 . 0 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 1 0 0 m g / k g / 日の範囲であり得る。本実施形態のさらに他の態様において、本明細書に開示される治療化合物の有効量は、例えば、約 0 . 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 1 0 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 1 5 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 2 0 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 2 5 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 3 0 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 3 5 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 4 0 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 4 5 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 5 0 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 7 5 m g / k g / 日、または約 0 . 0 1 m g / k g / 日 ~ 約 1 0 0 m g / k g / 日の範囲であり得る。ある特定の実施形態において、本明細書に開示される治療化合物の有効量は、例えば、約 0 . 1 m g / k g / 日 ~ 約 1 0 m g / k g / 日、約 0 . 1 m g / k g / 日 ~ 約 1 5 m g / k g / 日、約 0 . 1 m g / k g / 日 ~ 約 2 0 m g / k g / 日、約 0 . 1 m g / k g / 日 ~ 約 2 5 m g / k g / 日、約 0 . 1 m g / k g / 日 ~ 約 3 0 m g / k g / 日、約 0 . 1 m g / k g / 日 ~ 約 3 5 m g / k g / 日、約 0 . 1 m g / k g / 日 ~ 約 4 0 m g / k g / 日、約 0 . 1 m g / k g / 日 ~ 約 4 5 m g / k g / 日、約 0 . 1 m g / k g / 日 ~ 約 5 0 m g / k g / 日、約 0 . 1 m g / k g / 日 ~ 約 7 5 m g / k g / 日、または約 0 . 1 m g / k g / 日 ~ 約 1 0 0 m g / k g / 日の範囲であり得る。

10

20

30

40

50

【0089】

本実施形態の他の態様において、本明細書に開示される治療化合物の有効量は、例えば、約1mg/kg/日～約10mg/kg/日、約1mg/kg/日～約15mg/kg/日、約1mg/kg/日～約20mg/kg/日、約1mg/kg/日～約25mg/kg/日、約1mg/kg/日～約30mg/kg/日、約1mg/kg/日～約35mg/kg/日、約1mg/kg/日～約40mg/kg/日、約1mg/kg/日～約45mg/kg/日、約1mg/kg/日～約50mg/kg/日、約1mg/kg/日～約75mg/kg/日、または約1mg/kg/日～約100mg/kg/日の範囲であり得る。ある特定の実施形態において、本明細書に開示される治療化合物の有効量は、例えば、約5mg/kg/日～約10mg/kg/日、約5mg/kg/日～約15mg/kg/日、約5mg/kg/日～約20mg/kg/日、約5mg/kg/日～約25mg/kg/日、約5mg/kg/日～約30mg/kg/日、約5mg/kg/日～約35mg/kg/日、約5mg/kg/日～約40mg/kg/日、約5mg/kg/日～約45mg/kg/日、約5mg/kg/日～約50mg/kg/日、約5mg/kg/日～約75mg/kg/日、または約5mg/kg/日～約100mg/kg/日の範囲であり得る。

10

【0090】

液体及び半固体配合物中の本明細書に開示される治療化合物の濃度は、典型的に、約50mg/mL～約1,000mg/mLであり得る。ある特定の実施形態において、本明細書に開示される治療薬の治療上有効な量は、例えば、約50mg/mL～約100mg/mL、約50mg/mL～約200mg/mL、約50mg/mL～約300mg/mL、約50mg/mL～約400mg/mL、約50mg/mL～約500mg/mL、約50mg/mL～約600mg/mL、約50mg/mL～約700mg/mL、約50mg/mL～約800mg/mL、約50mg/mL～約900mg/mL、約50mg/mL～約1,000mg/mL、約100mg/mL～約200mg/mL、約100mg/mL～約300mg/mL、約100mg/mL～約400mg/mL、約100mg/mL～約500mg/mL、約100mg/mL～約600mg/mL、約100mg/mL～約700mg/mL、約100mg/mL～約800mg/mL、約100mg/mL～約900mg/mL、約100mg/mL～約1,000mg/mL、約200mg/mL～約300mg/mL、約200mg/mL～約400mg/mL、約200mg/mL～約500mg/mL、約200mg/mL～約600mg/mL、約200mg/mL～約700mg/mL、約200mg/mL～約800mg/mL、約200mg/mL～約900mg/mL、約200mg/mL～約1,000mg/mL、約300mg/mL～約400mg/mL、約300mg/mL～約500mg/mL、約300mg/mL～約600mg/mL、約300mg/mL～約700mg/mL、約300mg/mL～約800mg/mL、約300mg/mL～約900mg/mL、約300mg/mL～約1,000mg/mL、約400mg/mL～約500mg/mL、約400mg/mL～約600mg/mL、約400mg/mL～約700mg/mL、約400mg/mL～約800mg/mL、約400mg/mL～約900mg/mL、約400mg/mL～約1,000mg/mL、約500mg/mL～約600mg/mL、約500mg/mL～約700mg/mL、約500mg/mL～約800mg/mL、約500mg/mL～約900mg/mL、約500mg/mL～約1,000mg/mL、約600mg/mL～約700mg/mL、約600mg/mL～約800mg/mL、約600mg/mL～約900mg/mL、または約600mg/mL～約1,000mg/mLであり得る。

20

30

40

【図面の簡単な説明】

【0091】

【図1】対照値と比較した、本発明のある特定の化合物が放射線誘発性アポトーシスをインビトロで緩和する能力を示す。

【図2】化合物1（図2A）、化合物2（図2B）、化合物3（図2C）、化合物4（図

50

2 D)、化合物 5 (図 2 E) による全身放射線致死性に対するインビボでの緩和を示す。

【図 3】C 3 H 雄マウス及び C 5 7 B 1 / 6 雌マウスにおける化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) 及び 3 (5 3 4 6 3 6 0) の用量反応実験を示す。

【図 4】化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) 及び 3 (5 3 4 6 3 6 0) について、2 5 m g / k g に増加させた場合 (図 4 A 及び 4 B)、ならびに化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) の投薬が 2 4 時間後 (D 1)、4 8 時間後 (D 2)、及び 7 2 時間後 (D 3) (図 4 C) に行われた場合の用量反応実験を示す。

【図 5】化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) 及び 3 (5 3 4 6 3 6 0) が強制経口的に付与された場合の用量反応を示す。

【図 6】化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2)、3 (5 3 4 6 3 6 0)、及び 5 (5 1 1 6 3 1 9) を用いた放射線量を変える効果のプロビット分析を示す。

【図 7】化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) の類似体による全身放射線致死性に対するインビボでの緩和を示す。

【図 8】本発明のある特定の化合物の投与による放射線誘発性アポトーシスの低減を示す。

【図 9】不活性化化合物と比較した、活性化化合物が放射線誘発性アポトーシスを緩和する能力を実証するフローサイトメトリーアッセイ結果を示す。

【図 10】化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) 及び 3 (5 3 4 6 3 6 0) が、E L I S A によって測定された L P S の 1 時間後に、刺激された腹腔マクロファージに添加された場合、T N F - 産生を阻害すること (図 10 A)、及び本発明の他の化合物が T N F - 産生を阻害することができたこと (図 10 B) を示す。

【図 11】化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) 及び 3 (5 3 4 6 3 6 0) が、R T - P C R によって測定された L P S の 1 時間後に、骨髓由来のマクロファージに添加された場合、T N F - m R N A、及び他のサイトカインの発現を阻害することを示す。

【図 12】化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) が、どのように腹腔マクロファージを誘発してリポ多糖 (L P S) に反応して T N F - を産生するかを示す。

【図 13】化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) が、様々な線量の全身照射 (W B I) 後 1 0 日目に、脾臓中の総内因性 C F U (図 13 A) 及び脾臓あたりの平均内因性 C F U (図 13 B) を増加させることを示す。

【図 14】1 6 及び 1 8 G y で腹腔的に照射された C 5 7 B 1 / 6 マウスにおける化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) を用いたインビボアッセイの結果を示す。

【図 15】肺炎を有する C 3 H マウス (図 15 A) 及び線維症を有する C 5 7 B 1 / 6 マウス (図 15 B) における局所胸部照射後の放射線肺炎及び線維症の緩和を示す。

【図 16】腫瘍肺コロニーのインビボ増殖及び放射線反応に対する本発明のある特定の化合物の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0 0 9 2】

表 1 に示される化合物は、電離放射線の効果を緩和し、炎症を阻害して、癌及び他の過剰増殖性障害を治療するのに有用である。表 1 に示される化合物を使用する薬学的配合物は、放射線曝露の転帰を改善する可能性を有し、したがって、癌の放射線療法において、ならびに放射線緊急状況において有用であり得る。

【0 0 9 3】

放射線緩和

理論に束縛されるものではないが、表 1 に示される化合物は、放射線曝露によって引き起こされた D N A 損傷の修復を促進することによって、電離放射線の有害な効果から保護することができる。またこれらの化合物は、炎症を阻害するとともに、骨髓及び他の臓器を放射線損傷から保護する。本明細書に開示されるように、インビトロスクリーニング後、選択された化合物は、T B I の 2 4 時間後にマウスに適用され、対照群と比較して、大幅に上昇した動物の生存率レベルをもたらした。それらはまた、正常な胃腸及び肺の致死放射線損傷を緩和するとともに、治療線量の電離放射線の有無に関わらず、抗腫瘍活性

10

20

30

40

50

を有する。

【0094】

本発明の実施形態は、表1に示される化合物を有する薬学的配合物、またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体もしくは希釈剤を含む。

【0095】

本発明の実施形態は、細胞、臓器、組織、または生物を表1に示される少なくとも1つの化合物と接触させることによって、その細胞、臓器、組織、または生物に対する電離放射線の効果を緩和する方法を含む。

【0096】

本明細書で使用される場合、「緩和する」は、同レベルの放射線に同じ時間だけ曝露したが未治療の細胞、臓器、組織、または生物に対して、電離放射線曝露によって引き起こされた負の効果を低減することを意味する。

【0097】

いくつかの実施形態において、細胞、臓器、組織、または生物を表1の化合物と接触させることは、治療上有効な量の化合物を対象に投与することを含み得る。

【0098】

本明細書で使用される場合、「治療上有効な量」は、電離放射線の効果を緩和するのに十分な量である。

【0099】

対象は、電離放射線に曝露されたか、または電離放射線に曝露され得る、任意の生物であり得る。一実施形態において、本発明は、対象がヒト、ラット、マウス、ネコ、イヌ、ウマ、ヒツジ、ウシ、サル、鳥類、または両生類である、方法を提供する。別の実施形態において、細胞はインビボまたはインビトロである。本発明の化合物が投与され得る典型的な対象は、哺乳動物、特に霊長類、特にヒトである。獣医用途の場合、様々な対象、例えば、畜牛、ヒツジ、ヤギ、乳牛、ブタ等の畜産動物、例えば、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、七面鳥等の家禽、ならびに家畜、特にイヌ及びネコ等のペットが適切である。診断または研究用途の場合、様々な哺乳動物が適切な対象となり、齧歯類（例えば、マウス、ラット、ハムスター）、ウサギ、霊長類、及び近交系ブタ等のブタを含む。加えて、インビトロ診断及び研究用途等のインビトロ用途の場合、上記対象の体液及び細胞試料、例えば、哺乳動物、特にヒト等の霊長類の血液、尿、もしくは組織試料、または獣医用途について述べられた動物の血液、尿、または組織試料が使用に適している。

【0100】

細胞、臓器、組織、または生物は、電離放射線への曝露前、曝露中、または曝露後に、表1に示される化合物と接触され得る。いくつかの実施形態において、化合物は、予防的に、すなわち、電離放射線への曝露前、例えば、癌の放射線療法またはX線の前に投与され得る。いくつかの実施形態において、化合物は、電離放射線への曝露中、または繰り返される曝露時に投与され得る。いくつかの実施形態において、化合物は、電離放射線への曝露後、または放射線への曝露の開始後に投与され得る。

【0101】

生物に投与する場合、化合物は、任意の適切な手段によって投与され得る。いくつかの実施形態において、化合物または配合物は、経口で投与される。いくつかの実施形態において、化合物または配合物は、注入、例えば、皮下、非経口、または静脈内注入によって投与される。いくつかの実施形態において、化合物は、他の可能性のある緩和剤、または化学療法薬等の他の毒性剤と組み合わせて投与され得る。

【0102】

電離放射線は、米国連邦通信委員会により10 eV超の光子エネルギーを有する放射線を指し得るが、生物学的目的で、酸素の第1電離ポテンシャルまたは水素の電離ポテンシャルを超えるエネルギーを有する放射線であると考えられ得、実践者により他の意味を有し得る。

【0103】

10

20

30

40

50

炎症性疾患

本発明の化合物は、炎症及び炎症性疾患の治療または予防のために使用することもできる。

【0104】

本発明の化合物の投与によって治療または予防され得る炎症状態の例として、肺、関節、結合組織、眼、鼻、腸、腎臓、肝臓、皮膚、中枢神経系、血管系、及び心臓の炎症を含むが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、本発明によって治療され得る炎症状態は、白血球または他の免疫エフェクター細胞の罹患組織への浸潤に起因する炎症を含む。本発明によって治療され得る炎症状態の他の関連例として、ウイルス、細菌、真菌、及び寄生生物を含むが、これらに限定されない感染因子によって引き起こされた炎症を含む。

10

【0105】

炎症性肺状態として、喘息、成人呼吸困難症候群、気管支炎、肺炎症、肺線維症、及び嚢胞性線維症（追加として、または代替として胃腸管または他の組織（複数可）が関与し得る）を含むが、これらに限定されない。炎症性関節状態として、関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、若年性関節リウマチ、変形性関節炎、通風性関節炎、及び他の関節炎状態を含む。炎症性成分を伴う眼疾患として、ブドウ膜炎（虹彩炎を含む）、結膜炎、強膜炎、乾性角結膜炎、及び網膜疾患（糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、網膜色素変性、及び乾燥／湿潤加齢性黄斑変性症を含むが、これらに限定されない）を含むが、これらに限定されない。炎症性腸状態は、クローン病、潰瘍性結腸炎、及び遠位直腸炎を含む。

20

【0106】

炎症性皮膚疾患として、細胞増殖に関連した状態、例えば、乾癬、湿疹、及び皮膚炎（例えば、湿疹性皮膚炎、トピー性／脂漏性皮膚炎、アレルギー性または刺激性接触皮膚炎、亀裂性湿疹、光アレルギー性皮膚炎、光毒性皮膚炎、植物性光皮膚炎、放射性皮膚炎、及びうっ滞性皮膚炎）を含むが、これらに限定されない。他の炎症性皮膚疾患として、強皮症、外傷から生じる潰瘍及び浸食、火傷、水疱症、または皮膚もしくは粘膜の虚血、いくつかの形態の魚鱗癬、表皮水疱症、肥厚性瘢痕、ケロイド、内因性加齢の皮膚変化、光老化、皮膚の機械的分断によって引き起こされた摩擦水疱形成、及びコルチコステロイドの局所使用から生じる皮膚萎縮を含むが、これらに限定されない。追加の炎症性皮膚状態として、口唇炎、口唇の荒れ、鼻の刺激、結膜炎、及び外陰腔炎等の粘膜の炎症を含む。

30

【0107】

内分泌系の炎症性障害として、自己免疫性甲状腺炎（橋本病）、I型糖尿病、及び副腎皮質の急性／慢性炎症を含むが、これらに限定されない。心血管系の炎症状態として、冠動脈梗塞損傷、末梢血管疾患、心筋炎、血管炎、狭窄の血管再生、動脈硬化症、及びII型糖尿病に伴う血管疾患を含むが、これらに限定されない。

【0108】

腎臓の炎症状態として、糸球体腎炎、間質性腎炎、ループス腎炎、ウェゲナー病の二次性腎炎、急性腎炎の二次性急性腎不全、グッドパスチャー症候群、閉塞後症候群、及び管状虚血を含むが、これらに限定されない。

【0109】

肝臓の炎症状態として、肝炎（ウイルス感染、自己免疫反応、薬物治療、毒素、環境因子から、または一次障害の二次結果として生じる）、胆管閉鎖、原発性胆汁性肝硬変、及び原発性硬化性胆管炎を含むが、これらに限定されない。

40

【0110】

中枢神経系の炎症状態として、多発性硬化症、及び神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、またはHIV感染に伴う認知症を含むが、これらに限定されない。

【0111】

他の炎症状態として、歯周病、慢性炎症における組織壊死、内毒素ショック、平滑筋増殖障害、移植片対宿主病、虚血再灌流障害に続く組織損傷、及び移植手術に続く組織拒絶

50

反応を含むが、これらに限定されない。

【0112】

本発明は、患者における術後創傷の治癒に伴う炎症を治療または予防する方法をさらに提供し、本発明の化合物を該患者に投与することを含む。

【0113】

本発明の化合物は、上記の疾患等の炎症性成分を有する任意の疾患を治療または予防するために使用され得ることに留意されたい。さらに、上記の炎症状態は、網羅的というよりはむしろ例示的であることを意味する。

【0114】

当業者であれば、追加の炎症状態（例えば、傷害、損傷、感染、遺伝性障害、または対象の生理機能を中毒性にするか、または妨害する環境に起因する全身性または局所免疫不均衡または不全）が、本発明の化合物によって治療または予防され得ることを認識するであろう。したがって、本発明の方法は、上記の疾患を含むが、これらに限定されない炎症性成分を有する、任意の疾患を治療または予防するために使用され得る。

10

【0115】

本発明は、有効量の本発明の化合物を投与することによって、関節炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、眼炎症、喘息、肺炎症、嚢胞性線維症、乾癬、動脈炎症、心血管疾患、多発性硬化症、または神経変性疾患を治療または予防するための方法も提供する。

【0116】

本発明は、有効量の本発明の化合物を投与することによって、虚血を治療するための方法も提供する。ある特定の実施形態において、虚血は、心虚血、脳虚血、腸虚血（例えば、虚血性結腸炎もしくは腸間膜虚血）、または皮膚虚血である。

20

【0117】

癌

本発明の化合物は、癌の治療に使用することもできる。癌に伴う実際の症状は周知であり、制限なしに、癌の位置、癌の原因、癌の重症度、及び／または癌により影響を受ける組織もしくは臓器を含む1つ以上の因子を考慮することによって当業者により決定され得る。当業者であれば、特定種の癌に伴う適切な症状または指標がわかり、個体が本明細書に開示される治療の候補であるかどうかを決定する方法を知っているであろう。

【0118】

主題の方法によって治療され得る癌の例示的な形態として、白血病、非ホジキンリンパ腫、前立腺癌、膀胱癌、肺癌（小細胞または非小細胞癌のいずれかを含む）、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、乳癌、子宮頸癌、子宮内膜癌もしくは他の子宮癌、卵巣癌、皮膚癌（例えば、黒色腫）、精巣癌、陰茎癌、陰癌、尿道癌、胆嚢癌、食道癌、または膵臓癌を含むが、これらに限定されない。主題の方法によって治療され得る癌の追加の例示的な形態として、骨格筋または平滑筋の癌、胃癌、小腸の癌、唾液腺の癌、肛門癌、直腸癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、下垂体癌、鼻咽頭癌を含むが、これらに限定されない。

30

【0119】

ある特定の実施形態において、本明細書に開示される治療化合物は、腫瘍のサイズを、例えば、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%低減する。本実施形態のさらに他の態様において、本明細書に開示される治療化合物は、腫瘍のサイズを、例えば、約5%～約100%、約10%～約100%、約20%～約100%、約30%～約100%、約40%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約90%～約100%、約20%～約90%、約30%～約90%、約40%～約90%、約50%～約90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約80%～約90%、約10%～約80%、約20%～約80%、約30%～約80%、約40%～約80%、約50%～約80%、また

40

50

は約 60%～約 80%、約 10%～約 70%、約 20%～約 70%、約 30%～約 70%、約 40%～約 70%、または約 50%～約 70% 低減する。

【0120】

ある特定の実施形態において、本明細書に開示される癌治療薬は、同じ治療を受けていない患者と比較して、癌を患う個体における癌細胞の数を、例えば、少なくとも 10%、少なくとも 15%、少なくとも 20%、少なくとも 25%、少なくとも 30%、少なくとも 35%、少なくとも 40%、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 55%、少なくとも 60%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、または少なくとも 95% 低減することができる。本実施形態の他の態様において、癌治療薬は、同じ治療を受けていない患者と比較して、癌を患う個体における癌細胞の数を、例えば、約 10%～約 100%、約 20%～約 100%、約 30%～約 100%、約 40%～約 100%、約 50%～約 100%、約 60%～約 100%、約 70%～約 100%、約 80%～約 100%、約 10%～約 90%、約 20%～約 90%、約 30%～約 90%、約 40%～約 90%、約 50%～約 90%、約 60%～約 90%、約 70%～約 90%、約 10%～約 80%、約 20%～約 80%、約 30%～約 80%、約 40%～約 80%、約 50%～約 80%、または約 60%～約 80%、約 10%～約 70%、約 20%～約 70%、約 30%～約 70%、約 40%～約 70%、または約 50%～約 70% 低減することができる。

10

【0121】

ある特定の実施形態において、治療上有効な量の本明細書に開示される癌治療薬は、個体における癌細胞集団及び/または腫瘍細胞サイズを、例えば、少なくとも 10%、少なくとも 15%、少なくとも 20%、少なくとも 25%、少なくとも 30%、少なくとも 35%、少なくとも 40%、少なくとも 45%、少なくとも 50%、少なくとも 55%、少なくとも 60%、少なくとも 65%、少なくとも 70%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、または少なくとも 100% 低減するか、または維持する。本実施形態の他の態様において、治療上有効な量の本明細書に開示される癌治療薬は、個体における癌細胞集団及び/または腫瘍細胞サイズを、例えば、最大 10%、最大 15%、最大 20%、最大 25%、最大 30%、最大 35%、最大 40%、最大 45%、最大 50%、最大 55%、最大 60%、最大 65%、最大 70%、最大 75%、最大 80%、最大 85%、最大 90%、最大 95%、または最大 100% 低減するか、または維持する。本実施形態のさらに他の態様において、治療上有効な量の本明細書に開示される癌治療薬は、個体における癌細胞集団及び/または腫瘍細胞サイズを、例えば、約 10%～約 100%、約 10%～約 90%、約 10%～約 80%、約 10%～約 70%、約 10%～約 60%、約 10%～約 50%、約 10%～約 40%、約 20%～約 100%、約 20%～約 90%、約 20%～約 80%、約 20%～約 70%、約 20%～約 60%、約 20%～約 50%、約 20%～約 40%、約 30%～約 100%、約 30%～約 90%、約 30%～約 80%、約 30%～約 70%、約 30%～約 60%、または約 30%～約 50% 低減するか、または維持する。

20

30

【0122】

化合物

本明細書に記載される化合物は、1つ以上の非対称中心または平面を有し得る。非対称に置換された原子を含有する本発明の化合物は、光学的活性形態、またはラセミ形態で単離され得る。例えば、ラセミ形態（ラセミ化合物）の分割によって、非対称合成によって、または光学活性出発物質からの合成によって光学活性形態を調製する方法は、当該技術分野において周知である。ラセミ化合物の分割は、例えば、分割剤の存在下での結晶化、またはキラル HPLC カラムを使用するクロマトグラフィー等の従来方法によって達成することができる。オレフィン、C=N 二重結合等の多くの幾何異性体もまた、本明細書に記載される化合物中に存在することができ、全てのそのような安定した異性体が発明において企図される。本発明の化合物のシス及びトランス幾何異性体が説明され、異性体の混合として、または分離された異性形態として単離され得る。特定の立体化学または異性

40

50

形体が具体的に示されない限り、構造の全てのキラル（エナンチオマー及びジアステレオマー）、及びラセミ形態、ならびに幾何異性形態が意図される。

【0123】

本明細書に記載される化合物は、1つ以上の電荷を帯びた原子を有し得る。例えば、化合物は、双性イオン性であり得るが、全体として中性であり得る。他の実施形態は、pH及び他の因子に応じて1つ以上の電荷を帯びた基を有し得る。これらの実施形態において、化合物は、適切な対イオンと関連付けられ得る。塩を調製する方法、または対イオンを交換する方法は、当該技術分野において周知である。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を化学量論的量の適切な塩基（例えば、Na、Ca、Mg、もしくはK水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等）と反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を化学量論的量の適切な酸と反応させることによって調製することができる。そのような反応は、典型的に、水中もしくは有機溶媒中、またはそれら2つの混合物中で行われる。対イオンは、例えば、イオン交換クロマトグラフィー等のイオン交換技術によって交換され得る。対イオンまたは塩が具体的に示されない限り、全ての双性イオン、塩、及び対イオンが意図される。ある特定の実施形態において、塩または対イオンは、対象への投与のために薬学的に許容され得る。薬学的に許容される塩は、後述される。

10

【0124】

薬学的組成物

本発明の実施形態は、表1に示される化合物の薬学的組成物、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤を含む。本明細書で使用される場合、薬学的組成物は、対象または患者への投与に適した組成物を含む。そのため、化学反応溶液またはスクリーニングアッセイに使用される溶液を含まず、これらは、対象または患者への投与に適していないためである。いくつかの実施形態において、組成物は、表1からの1つ以上の化合物、1つ以上の他の薬学的活性剤を含み得、さらに他の適切な基質及び賦形剤を含有してよく、生理学的に許容される緩衝剤、安定剤（例えば、抗酸化剤）、香味剤、化合物の可溶化をもたらす薬剤等を含むが、これらに限定されない。

20

【0125】

他の実施形態において、組成物は、溶液、懸濁液、乳剤、注射デバイス、または埋込みのための送達デバイス等の任意の適切な形態であり得るか、または使用前に水または別の適切な媒体で再構成され得る乾燥粉末として提示され得る。組成物は、適切な薬学的に許容される担体及び/または賦形剤を含み得る。

30

【0126】

他の実施形態において、組成物は、生理学的に許容される担体中に有効量の調節因子及び/または他の薬学的活性剤を含み得る。担体は、特定の投与経路に望ましい調製物の形態に応じて様々な形態を取り得る。適切な担体及びそれらの配合物は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martinに記載されている。

【0127】

いくつかの実施形態において、化合物は、任意の適切な担体基質中に任意の適切な量で含有され得、組成物の総重量の1～95重量%の量で一般に存在する。組成物は、非経口（例えば、皮下、静脈内、もしくは腹腔内）または経口投与経路に適切な投薬形態で提供され得る。薬学的組成物は、従来の薬務に従って配合され得る（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New Yorkを参照）。

40

【0128】

いくつかの実施形態において、組成物は、滅菌注入による投与に適した形態であり得る

50

。一実施例において、そのような組成物を調製するために、組成物（複数可）を非経口的に許容される液体媒体に溶解または懸濁する。許容される媒体及び溶媒の中で、水、適量の塩酸の添加によって適切なpHに調整された水、水酸化ナトリウムまたは適切な緩衝液、1, 3 - ブタンジオール、リンガー溶液、及び等張塩化ナトリウム溶液及びデキストロス溶液が用いられ得る。水性配合物は、1つ以上の保存剤（例えば、メチル、エチル、またはn - プロピルp - ヒドロキシ安息香酸）を含有してもよい。非経口配合物の場合、担体は、通常、滅菌水を含むが、他の成分、例えば、溶解性を助けるか、または保存のための成分が含まれ得る。注射液は、適切な安定化剤が用いられ得る場合に調製されてもよい。

【0129】

非経口投与に適した配合物は、通常、化合物の滅菌水性調製物を含み、レシピエントの血液と等張であり得る（例えば、生理食塩水）。そのような配合物は、懸濁剤及び増粘剤、ならびにリポソームまたは血液成分もしくは1つ以上の臓器に化合物を標的するように設計された他の微粒子系を含み得る。配合物は、単位用量または多用量形態で提示され得る。

【0130】

非経口投与は、任意の適切な形態の全身送達または局所送達を含み得る。投与は、例えば、静脈内、動脈内、髄腔内、筋肉内、皮下、筋肉内、腹内（例えば、腹腔内）等であり得、注入ポンプ（外部もしくは埋込み型）、または所望の投与様式に適した任意の他の適切な手段によって行われ得る。

【0131】

いくつかの実施形態において、組成物は、経口投与に適した形態であり得る。経口投薬形態の組成物中、通常、薬学的媒体のいずれかが用いられ得る。したがって、例えば、懸濁液、エリキシル、及び溶液等の液体経口調製物の場合、適切な担体及び添加剤は、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤等を含む。例えば、粉末、カプセル、及び錠剤等の固体経口調製物の場合、適切な担体及び添加剤は、スターチ、糖、希釈剤、造粒剤、平滑剤、結合剤、崩壊剤等を含む。所望される場合、錠剤は、標準技術によって糖コーティングまたは腸溶コーティングされ得る。

【0132】

経口投与に適した組成物は、カプセル、カシェ剤、錠剤、またはトローチ等の別個の単位として提示され得、それぞれ所定量の活性成分を粉末または顆粒として含有する。任意に、水性液または非水性液中の懸濁剤、例えば、シロップ、エリキシル、乳剤、またはドラフトが用いられ得る。経口使用のための配合物は、薬学的に許容される賦形剤との混合物中に活性成分（複数可）を含有する錠剤を含む。そのような配合物は、当業者に既知である。賦形剤は、例えば、不活性希釈剤または充填剤（例えば、スクロース、ソルビトール、糖、マンニトール、微結晶性セルロース、ジャガイモデンプンを含むデンプン、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、またはリン酸ナトリウム）；造粒剤及び崩壊剤（例えば、微結晶性セルロースを含むセルロース誘導体、ジャガイモデンプンを含むデンプン、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸塩、またはアルギニン酸）；結合剤（例えば、スクロース、グルコース、ソルビトール、アカシア、アルギニン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、デンプン、化デンプン、微結晶性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、またはポリエチレングリコール）；ならびに平滑剤、滑剤、及び抗接着剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、硬化植物油、またはタルク）であり得る。他の薬学的に許容される賦形剤は、着色剤、香味剤、可塑剤、湿潤剤、緩衝剤等であり得る。

【0133】

シロップは、化合物を糖、例えば、スクロースの濃縮水溶液に添加することによって作製することができ、それに任意の副成分（複数可）が添加されてもよい。そのような副成

10

20

30

40

50

分（複数可）は、香味剤、適切な保存剤、糖の結晶化を遅らせる薬剤、及びポリヒドロキシアルコール等の任意の他の成分の溶解性を高める薬剤、例えば、グリセロールまたはソルビトールを含み得る。

【0134】

いくつかの実施形態において、組成物は、鼻または他の粘膜スプレー配合物の形態（例えば、吸入可能な形態）であり得る。これらの配合物は、活性化合物の精製された水溶液を、保存剤及び等張剤とともに含むことができる。そのような配合物は、鼻または他の粘膜に適合するpH及び等張状態に調整することができる。代替として、それらはガス担体中に懸濁された微細化固形粉末の形態であり得る。そのような配合物は、任意の適切な手段または方法によって、例えば、噴霧器、霧化器、定量吸入器等によって送達され得る。

10

【0135】

いくつかの実施形態において、組成物は、直腸投与に適した形態であり得る。これらの配合物は、ココアバター、硬化脂肪、または硬化脂肪カルボン酸等の適切な担体とともに坐薬として提示され得る。

【0136】

いくつかの実施形態において、組成物は、経皮投与に適した形態であり得る。これらの配合物は、例えば、活性化合物をチキソトロピックまたはゼラチン担体、例えば、セルロース系培地（例えば、メチルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロース）に組み込むことによって調製され得、次いで得られた配合物は、着用者の皮膚との皮膚接触した状態で固定されるように適合された経皮デバイスにパックされる。

20

【0137】

前述の成分に加えて、本発明の組成物は、封入剤、希釈剤、緩衝剤、香味剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、増粘剤、平滑剤、保存剤（抗酸化剤を含む）等から選択される1つ以上の副成分をさらに含み得る。

【0138】

いくつかの実施形態において、組成物は、即時放出、持続放出、遅発性放出、または当業者に既知の任意の他の放出プロファイルのために配合され得る。

【0139】

いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、投与直後に、または投与後任意の所定時間または期間に活性化合物を放出するように配合され得る。後者のタイプの組成物は、一般に制御放出配合物として知られており、（i）長期間にわたって体内で薬物の実質的に一定濃度を作り出す配合物、（ii）所定のラグタイム後、長期間にわたって体内で薬物の実質的に一定濃度を作り出す配合物、（iii）活性物質の血漿中レベルの変動（鋸波運動パターン）に伴う望ましくない副作用の随伴最小化によって体内で比較的一定の有効レベルを維持することにより、所定期間の間、作用を持続する配合物、（iv）例えば、中枢神経系または脳髄液に隣接するか、またはその中にある制御放出組成物の空間配置によって作用を局在化する配合物、（v）例えば、1週間または2週間毎に1回用量が投与されるように、便宜的な投薬を可能にする配合物、及び（vi）病理部位を標的とする配合物を含む。いくつかの用途において、制御放出配合物は、医学的に有益なレベルで活性を持続するための頻繁な投薬の必要性を除去する。

30

40

【0140】

放出速度が問題の化合物の代謝速度を超える制御放出を得るために、多くの戦略のうちのいずれかを遂行することができる。一実施例において、制御放出は、例えば、様々なタイプの制御放出組成物及びコーティングを含む、様々な配合物パラメータ及び成分の適切な選択によって得られる。したがって、化合物は、適切な賦形剤とともに、投与時に化合物を制御様式で放出する薬学的組成物に配合される。例として、単一または多単位錠剤またはカプセル組成物、油剤、懸濁液、乳剤、マイクロカプセル、微小球、分子錯体、ナノ粒子、パッチ、及びリボソームを含む。

【0141】

いくつかの実施形態において、組成物は、例えば、化合物のリボソームまたは他の封入

50

培地への封入による、または例えば、タンパク質、リボタンパク質、糖タンパク質、及び多糖から選択されるもの等の適切な生分子上の共有結合、キレート化、または会合的配位による化合物の固定による「ベクトル化」形態を含み得る。

【0142】

いくつかの実施形態において、組成物は、制御放出のために微小球、マイクロカプセル、ナノ粒子、リポソーム等に組み込まれ得る。さらに、組成物は、懸濁剤、可溶化剤、安定化剤、pH調整剤、等張化剤、及び/または分散剤を含み得る。代替として、化合物は、生体適合性担体、埋込み片、または注射デバイスに組み込まれ得る。

【0143】

微小球及び/またはマイクロカプセルの調製に使用するための材料は、例えば、ポリガラクトシン、ポリ-(イソブチルシアノアクリレート)、ポリ(2-ヒドロキシエチル-L-グルタミン)、及びポリ(乳酸)等の生体分解性/生体侵食性ポリマーである。制御放出非経口配合物を配合する際に使用され得る生体適合性担体は、炭水化物(例えば、デキストラン)、タンパク質(例えば、アルブミン)、リボタンパク質、または抗体である。移植片に使用するための材料は、非生体分解性(例えば、ポリジメチルシロキサン)または生体分解性(例えば、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、もしくはポリ(オルトエステル)、またはそれらの組み合わせ)であり得る。

10

【0144】

全ての実施形態において、化合物または他の活性化合物は、薬学的に許容される塩、または活性化合物のエーテル誘導体、エステル誘導体、酸誘導体、及び水溶性を変化させる誘導体等の他の誘導体として提示され得る。誘導体は、化合物の全ての個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、及び他の異性体を含む。誘導体は、化合物の全ての多形及び溶媒和物、例えば、水和物及び有機溶媒で形成されたものも含む。そのような異性体、多形、及び溶媒和物は、当該技術分野において既知の方法によって、例えば、位置特異的及び/またはエナンチオ選択的合成及び分割によって調製され得る。

20

【0145】

塩を調製する能力は、化合物の酸性または塩基性に依存する。化合物の適切な塩として、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、カルボン酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、及び2-アセトキシ安息香酸で作製されたもの等の酸付加塩；サッカリンで作製された塩；ナトリウム塩及びカリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩及びマグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；ならびに第4級アンモニウム塩等の有機または無機リガンドで形成された塩を含むが、これらに限定されない。

30

【0146】

追加の適切な塩として、化合物の酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシラート、炭酸塩、塩酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、粘液酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、及び吉草酸塩を含むが、これらに限定されない。

40

【0147】

50

薬学的に許容される酸付加塩は、例えば、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド等との様々な溶媒和物として存在することもできる。そのような溶媒和物の混合物を調製することもできる。そのような溶媒和物の源は、結晶化の溶媒に由来し得るか、調製もしくは結晶化の溶媒に内在し得るか、またはそのような溶媒に偶発的であり得る。

【0148】

湿潤剤、乳化剤、及び平滑剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、及び芳香剤、保存剤、及び抗酸化剤が組成物中に存在することもできる。

【0149】

薬学的に許容される抗酸化剤の例として、(1)例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、二硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等の水溶性抗酸化剤、(2)例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロール等の油溶性抗酸化剤、及び(3)クエン酸、エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等の金属キレート化剤を含む。

【0150】

文脈上別途明らかに示されない限り、全ての実施形態の組成物は、様々な薬学的に許容される塩、または上記の他の誘導体を含み得る。

【0151】

そのような組成物の配合物及び調製物は、薬学的配合物の分野の当業者に周知である。配合物は、Remington: The Science and Practice of Pharmacyにおいて見出され得る。

【0152】

本発明に用いられる化合物の使用量は、遭遇する電離放射線曝露の程度、及び任意の放射線に誘発された損傷の段階により異なる。適切な投薬量は、電離放射線の損傷を緩和するのに十分な(血液及び/または組織中の)化合物の濃度をもたらす量である。好ましい投薬量は、電離放射線曝露後に対象を無症候性にするのに十分な量である。

【0153】

本出願全体で引用される全ての引用参考文献の内容(参考文献、発行済特許、公開済特許出願を含む)は、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。本発明、ならびにそれを作製及び使用する方法及びプロセスは、それが属する分野の任意の当業者がそれを作製及び使用できるように、完全、明白、簡潔、及び正確な用語で説明される。

【0154】

「単位剤形」または「単位」という用語は、本明細書で使用される場合、ヒト及び動物対象のための一体型投薬剤形として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、薬学的に許容される希釈剤、担体、または媒体と関連する所望の効果を生じるのに十分な量で計算された化合物の所定量を含有する。本発明の新規の単位剤形の仕様は、用いられる特定化合物及び達成される効果、ならびに対象における各化合物に関連する薬物動態に依存する。

【0155】

薬学的組成物中の活性成分の実際の投薬レベルは、患者に対して毒性にならずに特定患者、組成物、及び投与形態に対する所望の治療反応を達成するために有効な活性成分の量を得るように異なり得る。

【0156】

選択された投薬レベルは、用いられる特定化合物または化合物の組み合わせ、またはそのエステル、塩、もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、用いられる特定化合物(複数可)の分泌速度、治療期間、用いられる特定化合物(複数可)と併用される他の薬物、化合物、及び/もしくは材料、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、一般的な健康、及び以前の病歴、ならびに医学分野において周知の同様の因子を含む多様な因子に依存する。

10

20

30

40

50

【0157】

当該分野において通常の技術を有する医師または獣医は、必要とされる薬学的組成物の治療上有効な量を容易に決定し、処方することができる。例えば、医師または獣医は、所望の治療効果を達成するために必要なレベルよりも低いレベルで薬学的組成物または化合物の投与を開始し、所望の効果が達成されるまで、投薬量を徐々に増加することができる。「治療上有効な量」とは、所望の治療効果を引き出すのに十分な化合物の濃度を意味する。化合物の有効量は、対象の体重、性別、年齢、及び病歴によって異なることは一般に理解される。有効量に影響する他の因子は、患者の状態の重症度、治療される障害、化合物の安定性、及び所望される場合は、本発明の化合物とともに投与される別の種類の治療薬を含み得るが、これらに限定されない。より大きな総用量を、薬剤の複数投与によって送達することができる。効能及び投薬量を決定する方法は、当業者に既知である (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 et., 1814 - 1882、参照により本明細書に組み込まれる)。

10

【0158】

一般に、本発明の組成物及び方法で使用される活性化合物の適切な日用量は、治療効果を生じるために有効な最低用量である化合物の量である。そのような有効用量は、一般に上記の因子に依存する。

【0159】

投与は、単一投薬または蓄積（連続投与）であり得、当業者によって容易に決定され得る。例えば、治療は、有効用量の本明細書に開示される薬学的組成物の1回投与を含み得る。代替として、治療は、ある範囲の期間にわたって、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、数日毎に1回、または週1回行われる有効用量の薬学的組成物の複数投与を含み得る。投与のタイミングは、個体の症状の重症度等の因子に応じて、個体間で異なり得る。例えば、有効用量の本明細書に開示される薬学的組成物は、個体に1日1回無期限に投与され得るか、または個体が治療を必要としなくなるまで投与され得る。当業者であれば、個体の状態が治療過程全体で監視され得ること、及び投与される有効量の本明細書に開示される薬学的組成物が、それに応じて調整され得ることを認識するであろう。

20

【0160】

所望される場合、有効な日用量の活性化合物は、別個に投与される1回、2回、3回、4回、5回、6回、またはそれ以上の副用量として、1日中適切な間隔で、任意に単位剤形で投与され得る。本発明のある特定の実施形態において、活性化合物は、1日2回または3回投与され得る。好ましい実施形態において、活性化合物は、1日1回投与される。

30

【0161】

ある特定の実施形態において、治療化合物の投与期間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、またはそれ以上である。ある特定の実施形態において、治療計画は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、またはそれ以上投与が停止される期間を含み得る。

40

【0162】

この治療を受ける患者は、それを必要とする任意の動物であり、霊長類、特にヒト、及びウマ、ウシ、ブタ、及びヒツジ等の他の哺乳動物、ならびに家禽及びペットを一般に含む。

【0163】

他の実施形態において、式IまたはIIの化合物は、例えば、本明細書で論じられる合同療法において一緒に使用されることができる別個の薬学的配合物として、単一容器また

50

は別個の容器で、1つ以上の追加の治療薬とともにキットで提供され得る。ある特定のそのような実施形態において、キットは、例えば、上述の状態のうちのいずれかを治療または予防するための薬学的配合物の合同投与についての指示をさらに含み得る。

【0164】

そのような複合製品は、前述の投薬範囲内の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及びその承認された投薬範囲内の他の薬学的活性剤を用いることができる。

【0165】

本発明はここで一般的に説明されるが、単に本発明のある特定の態様及び実施形態の説明目的で含まれ、本発明を制限することを意図しない以下の実施例を参照することによってより容易に理解されるであろう。

10

【実施例】






【0166】

実施例 1

12個の4-ニトロフェニルスルホニルピペラジン(NPSP)または4-ニトロフェニルスルホンアミド(NPS)の構造が示される。表1を参照されたい。

【表 1 - 1】

表 1 : 本発明の 1 2 個の NPSP または NPS の構造



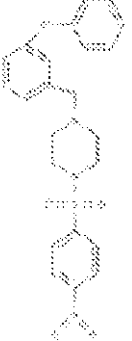
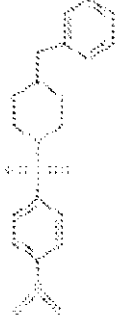

化合物	化合物 ID	化合物構造	化合物名
1	5 3 4 8 3 0 0		1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [(4 - ニトロベンゼン) スルホニル] ピペラジン
2	5 3 5 5 5 1 2		1 - [(4 - ニトロベンゼン) スルホニル] - 4 - フェニルピペラジン
3	5 3 4 6 3 6 0		1 - (3 - クロロフェニル) - 4 - [(4 - ニトロベンゼン) スルホニル] ピペラジン
4	5 3 4 7 4 8 6		1 - [(4 - ニトロベンゼン) スルホニル] - 4 - [(2 E) - 3 - フェニルプロプ - 2 - エン - 1 - イル] ピペラジン
5	5 1 1 6 3 1 9		N, N - ジエチル - 4 - ニトロフェニル - 1 - スルホンアミド

10

20

30

【表 1 - 2】

6	5 4 7 5 9 7 2		3-((4-ニトロフェニル)スルホニル)-2-フェニルテトラヒドロチオフェン
7	5 3 4 4 4 0 0		1-メチル-4-((4-ニトロフェニル)スルホニル)ピペラジン
8	6 5 6 1 1 8 1		1-((4-ニトロフェニル)スルホニル)-4-(3-フェノキシベンジル)ピペラジン
9	5 2 4 3 4 5 7		4-ベンジル-1-((4-ニトロフェニル)スルホニル)ピペリジン
10	6 5 7 1 8 0 2		1-(4-(メチルチオ)ベンジル)-4-((4-ニトロフェニル)スルホニル)ピペラジン

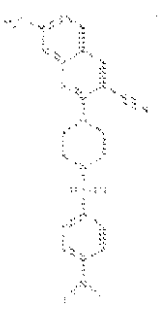
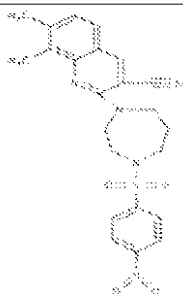
10

20

30

40

【表 1 - 3】

1 1	AST5814 142		3-シアノ，7-メチル-2- -（4-（（4-ニトロフェ ニル）スルホニル）ピペラジ ン-1-イル）キノリン
1 2	AST6538 836		3-シアノ，7，8-ジメチ ル-2-（4-（（4-ニト ロフェニル）スルホニル）- 1，4-ジアゼパン-1-イ ル）キノリン

10

【0167】

20

実施例 2

対照値（100%）と比較した、実施例 1 からの化合物が放射線誘発性アポトーシスをインビトロで緩和する能力を図 1 に示す。手短に言えば、マウスリンパ球株の生存率を讀出し（緩和細胞生存率%）として使用し、1%ジメチルスルホキシド（DMSO）中10 μMの最終濃度で100,000個の小分子をスクリーニングした。10000個のTil-1マウスリンパ球細胞を、Multidrop 384（Thermo Scientific, Waltham, MA）を使用して384ウェルプレートの各ウェルに分注した。Til-1細胞を2 Gyの線量で照射した。1時間後、小分子を添加した。放射の24時間後に、SpectraMax M5マイクロプレートリーダー（Molecular Devices, Sunnyvale, CA）を用いたATP産生（ATP-lite, Perkin-Elmer, Waltham, MA）の発光系測定によって、細胞生存率を測定した。アッセイのZ'因子は、>0.5であった。Zhang, J. H., Chung, T. D., Oldenburg, K. R. A Simple Statistical Parameter for Use in Evaluation and Validation of High Throughput Screening Assays, J Biomol Screen 4: 67, 1999を参照されたい。正の讀出しは、対照照射値の130%超であった。4-ニトロフェニルスルホンアミド誘導体（化合物5）を含む、化合物1～7が活性を示した。これは、効能のための最小部分を示唆する。ピペラジン基は、共通のスルホンアミドコアに加えて追加の効能を付与し、両方の部分は、それ自体が完全活性に十分ではなかったが、貢献することを示唆している。図1を参照されたい。

30

40

【0168】

実施例 3

実施例 1 から上位 5 つのパフォーマーを、それらが全身照射からの致死性を緩和する能力についてインビボで試験した。表 2 を参照されたい。

【0169】

手短に言うと、動物全身照射（WBI）アッセイを、C3Hf/Kam及びC57Bl/6/Jマウスで行った。UCLAの放射線腫瘍学部の米国実験動物ケア評価認証協会認定の動物施設において、厳しいノトバイオト環境でマウスを育成し、維持した。動物実験委員会は、動物のケア及び使用についての全ての地域及び国のガイドラインに従って行わ

50

れた全ての実験を承認した。ガンマ細胞 40 照射器 (C s 1 3 7 源、A t o m i c E n e r g y o f C a n a d a , L t d .) を使用し、6 7 G y / 分の線量率で 9 ~ 1 2 週齢のマウスに W B I を与えた。少なくとも 3 0 日間マウスを監視し、愛護的安楽死の既定基準をエンドポイントとして使用した。

【 0 1 7 0 】

典型的に、化合物を 1 5 μ L の D M S O に溶解し、0 . 2 m L 体積で投与するために、水中 1 m L の 1 % C r e m p h o r E L に懸濁した。この量の C r e m o p h o r は、W B I に対する反応を著しく変えなかった。対照を含む全てのマウスは、実験群と同じ希釈剤を受けた。選択された化合物を、L D 7 0 / 3 0 (C 3 H 株の場合 7 . 7 2 5 G y) 線量で W B I の 2 4 時間後に開始し、2 4 時間間隔で 5 回マウスに投与した。単一線量を用いて放射線曝露後 4 8 時間時点で、両方のマウス株において同様のデータが得られた。皮下経路及び経口経路の両方が有効であった。化合物は、対照群と比較して、大幅に上昇した動物生存レベルを提供した。

【 0 1 7 1 】

5 つの化合物全てが有効であったが、化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) 及び化合物 3 (5 3 4 6 3 6 0) は、皮下注入された 5 m g / k g で有効であったが、その他はより多量の試験化合物 (例えば、7 5 m g / k g) を必要とした。実際に、化合物 2 及び化合物 3 は、5 m g / k g の最低用量で 3 0 日目に 1 0 0 % 生存率を示し、これはより高い用量の 4 0 m g / k g 及び 7 5 m g / k g より優れていた。図 2 A ~ E を参照されたい。

【 表 2 】

表 2

化合物	化合物 I D	インビトロの	溶解性 (m o l / L $\times 1 0^{-6}$)
1	5 3 4 8 3 0 0	1 8 8 %	2 6 . 6
2	5 3 5 5 5 1 2	1 8 2 %	6 6 . 1
3	5 3 4 6 3 6 0	1 7 4 %	6 . 5
4	5 3 4 7 4 8 6	1 6 3 %	2 0 . 4
5	5 1 1 6 3 1 9	1 6 1 %	5 1 2 . 9

【 0 1 7 2 】

実施例 4

用量反応実験は、実施例 3 に記載される W B I アッセイと同様の方法で実行した。これらの実験は、5 m g / k g が C 3 H 雄マウスにおける化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) 及び化合物 3 (5 3 4 6 3 6 0) の両方の 1 m g / k g 、2 m g / k g 、1 0 m g / k g 、4 0 m g / k g 、または 7 5 m g / k g よりも有効であったか、または同等に有効であった。図 3 を参照されたい。C 3 H に対するこの株の相対放射線抵抗性に起因して、8 . 5 0 9 G y の L D 7 0 / 3 0 線量に対して緩和するこの例において、化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) 及び化合物 3 (5 3 4 6 3 6 0) の両方が、C 5 7 B 1 / 6 雌マウスにおいて有効であった。W B I の 2 4 時間後に付与された 5 m g / k g の単一用量が有効であり (図 4 A 及び 4 B を参照)、用量を 2 5 m g / k g に増加しても効能を改善しなかった。W B I の 4 8 時間後に単一用量が付与された場合、いくらかの活性が保持されたが、7 2 時間後では保持されなかった (図 4 C を参照)。強制経口的に付与される場合、W B I 後 2 4 時間時点で開始する 5 日用量の化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) は、C 3 H 及び C 5 7 B 1 / 6 株の両方において 5 m g / k g で有効であったが、2 5 m g / k g では有効ではなかった。(図 5 を参照) 興味深いことに、同じ強制経口スケジュールによって付与された化合物 3 (5 3 4 6 3 6 0) は、両方の株においていずれの用量でも不活性であった。

【 0 1 7 3 】

実施例 5

W B I の 2 4 時間後に開始して 5 日間皮下的に付与された化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2)

(5 mg / kg)、及び化合物3 (5346360) (5 mg / kg)、または5 (5116319) (75 mg / kg)を用いた放射線量を変える効果のプロビット分析を図6に示し、95%信頼限界はLD50値に対して示される。線量反応曲線は、線量修飾係数とともに急勾配であり、効果及び薬物のレベルによって異なるが、1.04 ~ 1.09の範囲内であった。そのような係数は、制御のレベル及び致死性の理由に対して考慮される必要がある。この場合、感染ではなく血液学的不全が死因であり、結果としてC3H株の放射線抵抗性が比較的高い。

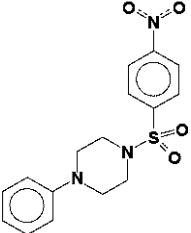
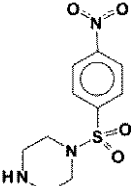
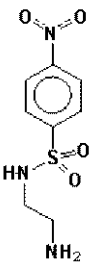
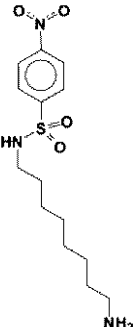
【0174】

実施例6

化合物P1、P2、及びP3、化合物2 (5355512)の類似体を、標準プロトコルに従って合成した。表3を参照されたい。最も単純なNPSP (P1)は有効であり、これが最適な「コア」構造であったことを示す。興味深いことに、P1は、質量分析によってインビボで特定された自然分解産生物である。化合物P1、P2、及びP3が水に溶解性であることを除いて、実施例3に記載されるものと同様にWBI照射アッセイを行った。類似体を、5 mg / kgで5日間にわたって5回皮下注入した。化合物P2は、30日後に100%の生存率を引き出した。図7を参照されたい。

【表3】

表3：5355512の類似体

化合物ID	構造
5355512	
化合物P1	
化合物P2	
化合物P3	

【0175】

実施例7

活性化合物が放射線誘発性アポトーシスを緩和する能力は、早期アポトーシスにアネキシンVを用い、後期アポトーシスにヨウ化プロピジウムを用いたフローサイトメトリーアッセイ (BD Biosciences) において、不活性化合物に対して確認された。(図8及び9を参照)

【0176】

実施例 8

NPSPの抗炎症能力について、マウスマクロファージを使用して試験した。化合物2 (5355512) は、腫瘍壊死因子及び他の炎症性サイトカインのリポ多糖 (LPS) 誘発された産生を阻害することができる抗炎症活性を示した。手短に言うと、腹腔マクロファージ (PM) を、150 µg の MIS 416 (Innate Immunotherapeutics, NZ) の腹腔内注入によって誘発し、PBSによる腹腔内洗浄によって4日目に採取した。培養上清を24時間目に採取し、サイトカインをELISA (BD Biosciences, SD) によって試験した。化合物2 (5355512) 及び化合物3 (5346360) は、ELISAによって測定されたLPSの1時間後に、刺激された腹腔マクロファージに添加された場合、TNF- 産生を阻害する。図10Aを参照されたい。追加として、全てのNPSP及び化合物5 (5116319) は、TNF- 産生を阻害することができた。図10Bを参照されたい。

10

【0177】

追加として、骨髄由来のマクロファージ (BMDM) は、10% FBS及びCSF-1 順化培地を含有する培地における骨髄細胞の7日間培養によって誘導された。血清濃度は、LPSによる30分間の刺激、薬物での治療、及びさらに3.5時間 (LPSと併せて4時間) の培養前16時間に2% FBSまで低減した。総細胞RNAをトリゾールによって単離し、BioRadからのiScriptを使用してcDNAを合成した。qPCRによって遺伝子発現を測定し、標準曲線法を使用して分析し、L32に正規化した。化合物2 (5355512) 及び化合物3 (5346360) は、RT-PCRによって測定されたLPSの1時間後に、骨髄由来のマクロファージに添加された場合、TNF-mRNA、及び他のサイトカインの発現を阻害する。図11を参照されたい。

20

【0178】

インビボで、化合物2 (5355512) は、骨髄系抑制性細胞 (データ図示せず) を生成するその能力によって反映される抗炎症性活性を示した。

30

【0179】

皮下注入された化合物2 (5355512) が誘発された腹腔マクロファージの活性状態に影響するかどうかを決定するために、化合物2 (5355512) を対照またはWBI (5 Gy) に皮下投与し、4日目に腹腔マクロファージを前の通り採取した。これらのマウス群からの細胞を、24時間LPSまたはLPS、次いで512でインキュベートした (図12を参照)。驚くべきことに、化合物2 (5355512) での治療は、誘発された腹腔細胞をインビボで「プライム」し、LPSに反応してWBI単独とほぼ同程度にTNF- を産生した。しかしながら、この「プライミング」効果は、WBI及び化合物2 (5355512) がインビボで複合された場合により低かった。また図10及び11のデータに即して、化合物2 (5355512) の添加は、インビトロでTNF- 産生を鈍化した。

40

【0180】

実施例 9

化合物2 (5355512) は、造血幹細胞及び骨髄抑制因子を生成する能力の尺度である、LD70/30放射線量を受けたマウスの脾臓における内因性コロニー形成単位の数も増加させた。化合物は、腹部または肺照射の24時間後に開始して、24時間間隔で5回付与された場合、生存率を増加させた。例えば、化合物2 (5355512) は、異なる線量 (例えば、6.5 Gy、7.0 Gy、及び7.5 Gy) での全身照射 (WBI) 後10日目に、脾臓中の総内因性CFU及び脾臓あたりの平均内因性CFUを増加させた。(図13を参照)

50

【0181】

実施例 10

さらに、増加した放射線量での化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) の腹部照射の緩和を実証するために局所照射を使用したことを除いて、実施例 3 と同様のインビボ実験を行った。図 1 4 を参照されたい。追加として、インビボ実験は、局所胸部照射後の放射線肺炎及び線維症の緩和を実証した。化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) の添加は、胸部照射後 (1 4 及び 1 8 G y) 1 0 0 日まで C 3 H マウス及び C 5 7 マウスの生存を支援した。(図 1 5 を参照)

【0182】

実施例 11

ルイス肺 (L L C) モデルの人工転移を使用して、インビボでの腫瘍肺コロニーの増殖及び放射線反応に対する薬物の効果を試験した。複数の腫瘍における増殖促進及び放射線防護に対する任意の薬物効果を同時に見やすいため、これを選択した。具体的に、C 5 7 B 1 / 6 マウス及び C 3 H マウスに、 5×10^4 腫瘍細胞を静脈内注入した。腫瘍が既に肺内で確立された場合、化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) の皮下注入を 4 日目に開始した。日用量 2 0 m g / k g を 5 日間使用し、任意の腫瘍増殖促進に有利になるように実験にバイアスをかけた。5 日目に 4 G y 日線量で 3 日間、局所胸部照射 (L T I) を開始した。これは、マウス腫瘍の急速な増殖を補償するために従来 2 G y より高いが、依然として低分割曝露において臨床的に使用される高い範囲内である。1 4 日目にコロニーを数えた。図 1 6 は、化合物 2 (5 3 5 5 5 1 2) が、1 4 日目に評価した肺腫瘍コロニーの数を有意に ($P < 0.05$) 2 0 % 減少させたことを示す。コロニーは、より小さなサイズでもあった。L T I 単独で、コロニーの数を 4 0 % 減少させた。これは、準最適薬物治療によってさらに減少されなかった。したがって、ルイス肺腫瘍を担持するマウスに付与された化合物は、肺照射の有無に関わらず増殖した腫瘍コロニーの数を減少させ、化合物が腫瘍を保護しなかったことを実証し、それらが癌の放射線療法を受ける患者において有用であり得、正常な組織を損傷から保護する一方で抗腫瘍作用を及ぼすことを示す。

【0183】

本明細書に記載されるように、全ての実施形態または部分的組み合わせは、相互に排他的でない限り、全ての他の実施形態または部分的組み合わせと組み合わせて使用され得る。

【0184】

本明細書において例証及び考察される実施形態は、本発明を作製し、使用するために本発明者らに既知の最善の方法を当業者に教示することのみを意図する。本明細書におけるいずれの記載も本発明の範囲を限定するものと見なされてはならない。提示される全ての実施例は、代表的であり、非限定的である。本発明の上記実施形態は、本発明から逸脱することなく、上記教示に照らして当業者によって理解されるように修正または変更され得る。したがって、特許請求の範囲及びそれらの同等物の範囲内で、本発明は、具体的に記載されるものとは別の方法で実施され得ることが理解される。

【0185】

参照による組み込み

本明細書で述べられる全ての刊行物及び特許は、それぞれ個々の刊行物または特許が参照により組み込まれることが具体的かつ個々に示されるかのように、参照によりそれら全体が本明細書に組み込まれる。矛盾する場合は、本明細書におけるいかなる定義をも含む本出願が優先する。

【0186】

同等物

対象発明の特定の実施形態が論じられたが、上記明細書は例証的であって制限的ではない。本発明の多くの変型は、本明細書及び下記特許請求の範囲を考慮すれば当業者に明らかとなるであろう。本発明の全範囲は、特許請求の範囲を、それらの同等物の全範囲とともに、及び明細書をそのような変型とともに参照することによって決定されるべきである

10

20

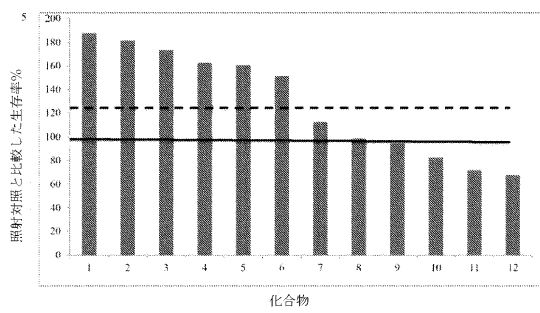
30

40

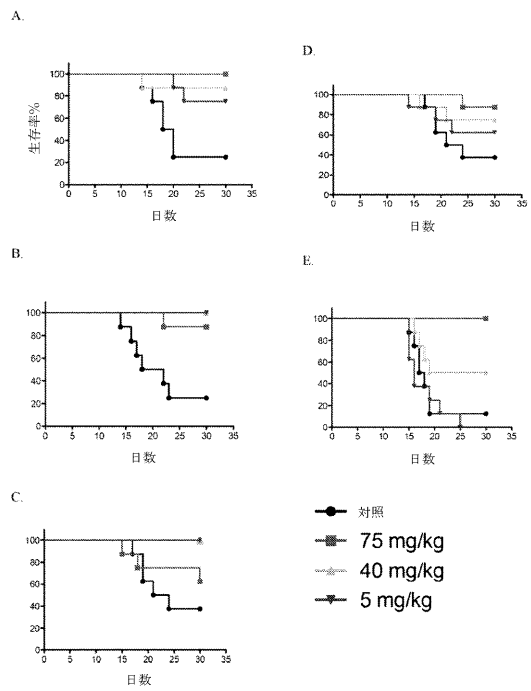
50

o

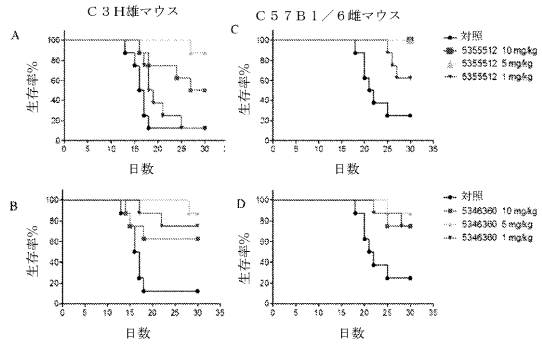
【図 1】



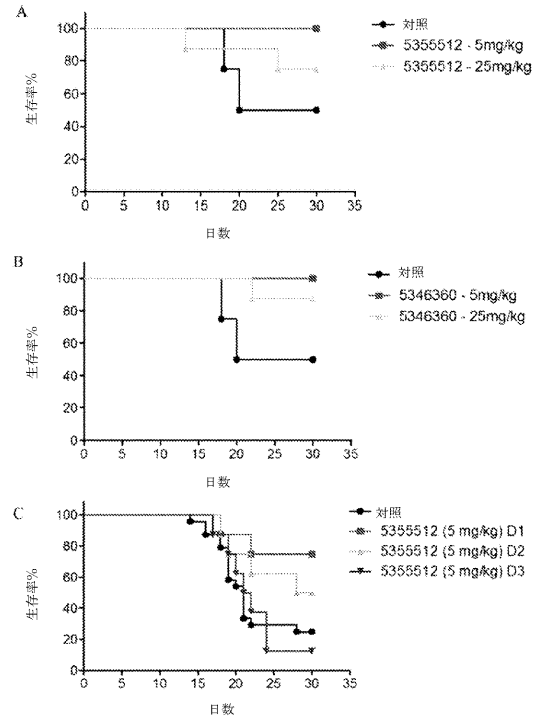
【図 2】



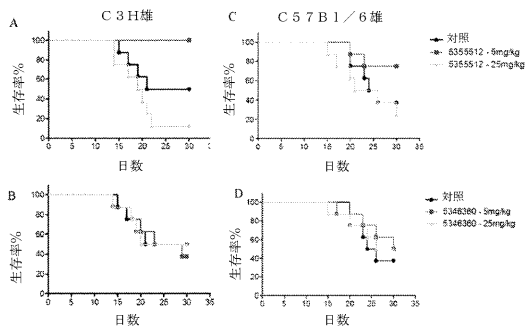
【図 3】



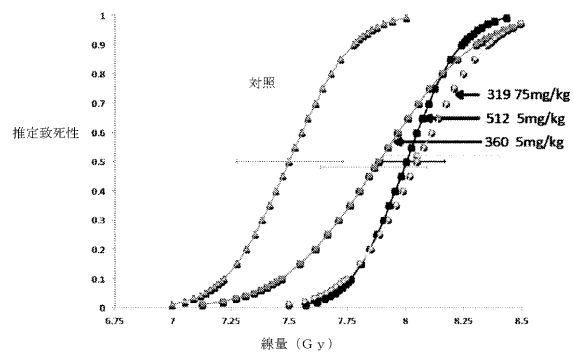
【図 4】



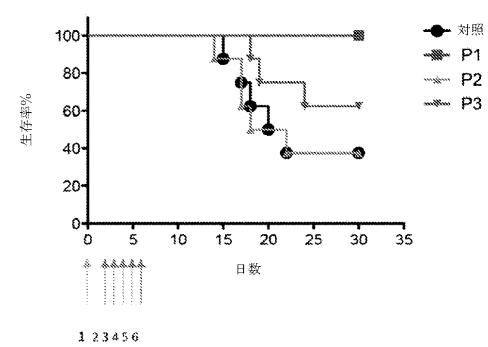
【図 5】



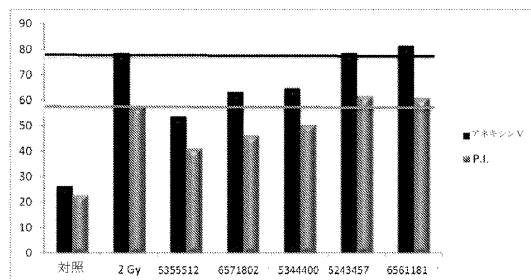
【図 6】



【図 7】

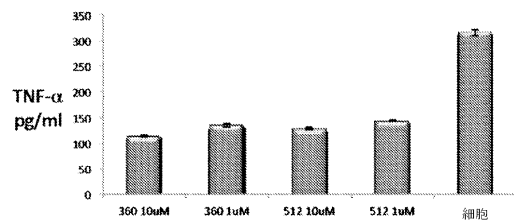


【図 8】

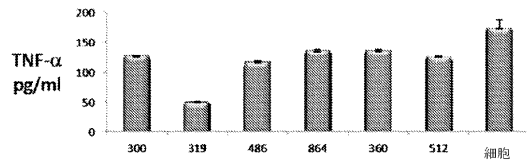


【図 10】

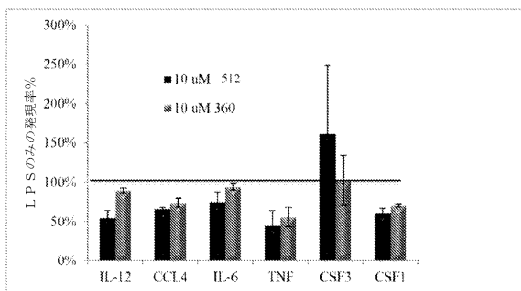
A.



B.

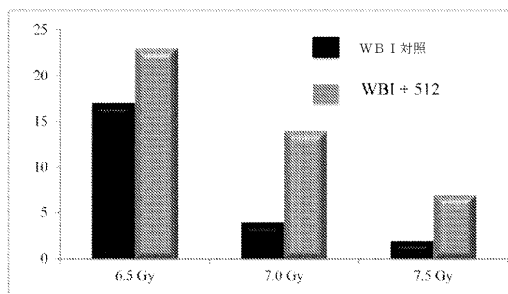


【図 11】

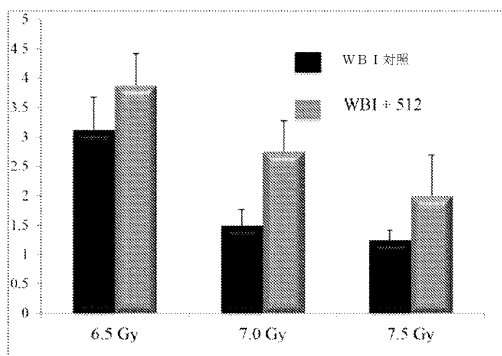


【図 13】

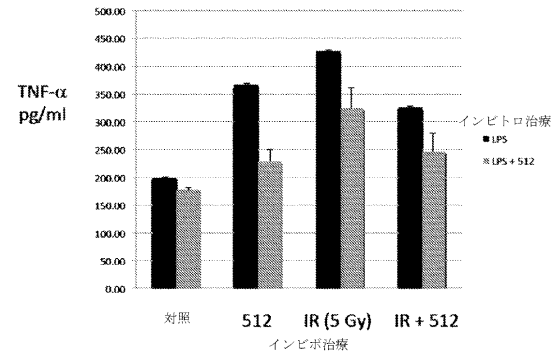
A.



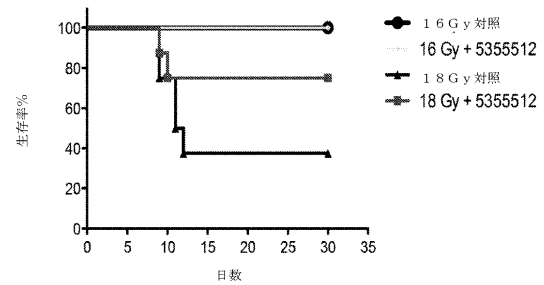
B.



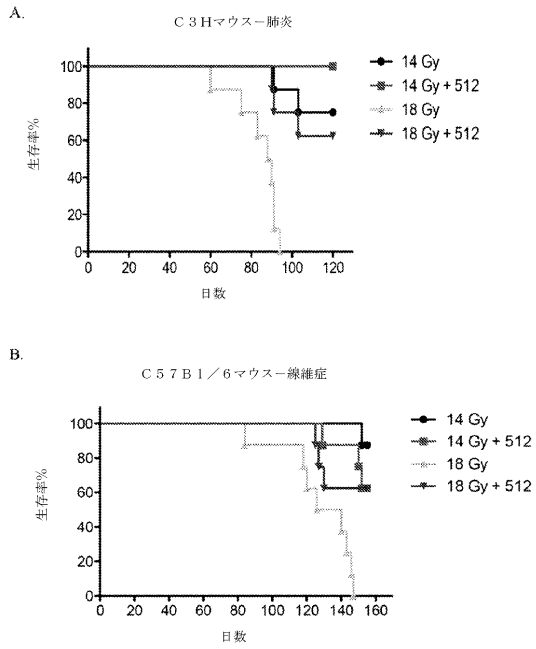
【図 12】



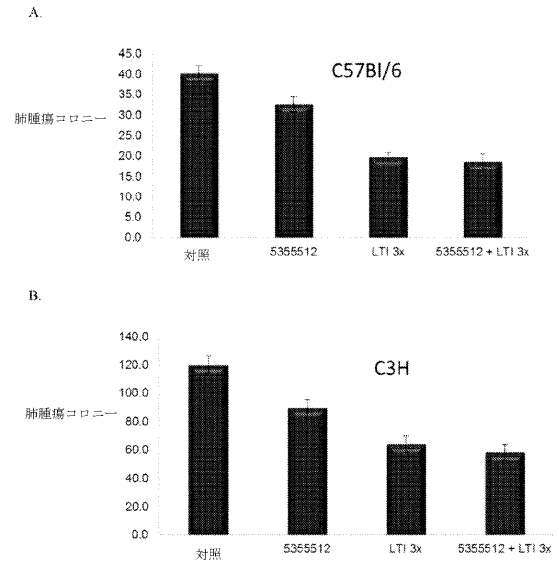
【図 14】



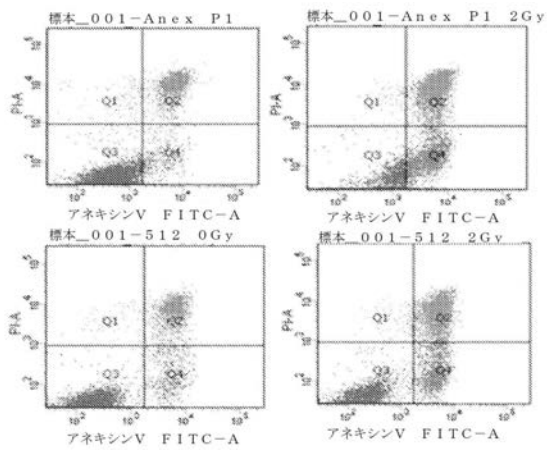
【図 15】





【図 16】



【図 9】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/037110
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 241/22(2006.01)i, C07D 241/18(2006.01)i, A61K 31/496(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 241/22; C07D 241/18; A61K 31/496; A61P 35/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: 1-(4-nitrophenylsulfonyl)piperazine, N,N-diethyl-4-nitrobenzenesulfonamide, 1-(4-nitrophenylsulfonyl)-1,4-diazepane, 3-(4-nitrophenylsulfonyl)-tetrahydrothiophene, radiomitigator, radioprotectant		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MARTYN, D. C. et al., "Antiplasmodial activity of piperazine sulfonamides", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1 January 2010, Vol. 20, pages 218-221 See compounds 4a and 4b	1-4,6,8-12
A		5,7,13
X	LUO, Z. G., et al., "Synthesis of 6-sulfamoyl-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid derivatives as integrase antagonists with anti-HIV activity", Chinese Chemical Letters, July 2009, Vol. 20, pages 789-792 See compounds 2h, 2i and 2j	1-4,6,8-11
A		5,7,12-13
X	Kim, H. et al., "Chemoselective N-Benzenesulfonylation of Aliphatic Amines", Bulletin of the Korean Chemical Society, 20 November 2003, Vol. 24, pages 1655-1658 See compound 3j	1-3,5,7
A		4,6,8-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 October 2014 (31.10.2014)		Date of mailing of the international search report 31 October 2014 (31.10.2014)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer LEE KI CHEUL Telephone No. +82-42-481-3491 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/037110

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim s15-19 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods practiced on the human body, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☒ Claims Nos.: 16
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claim 16 is unclear because it refers to multiple dependent claim 15 which does not comply with PCT Rule 6.4(a).
3. ☒ Claims Nos.: 14-15, 17-19
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/037110

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
None			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 D 295/26 (2006.01)	C 0 7 D 295/26
C 0 7 D 333/34 (2006.01)	C 0 7 D 333/34
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/18
C 0 7 C 311/18 (2006.01)	C 0 7 C 311/18

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

(72)発明者 ミチェビッチ, エワ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 90024, ロサンゼルス, ベテラン アベニュー 1641, ナンバー 5

Fターム(参考) 4C054 AA02 BB10 CC08 DD01 EE01 FF05 FF08

4C063 AA01 BB01 BB02 CC14 CC36 DD10 DD14 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 BC16 BC28 BC50 BC54 GA07 MA01

MA04 NA14 ZB11 ZB26 ZC37 ZC61

4C206 AA01 AA02 JA13 MA01 MA04 NA14 ZB11 ZB26 ZC37 ZC61

4H006 AA01 AB20

【要約の続き】

