

(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2017-519000

(P2017-519000A)

(43) 公表日 平成29年7月13日 (2017.7.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/185 (2006.01)	A 6 1 K 31/185	4 C 0 5 6
C 0 7 C 309/15 (2006.01)	C 0 7 C 309/15	C S P 4 C 0 7 6
C 0 7 D 263/57 (2006.01)	C 0 7 D 263/57	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C 2 0 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 H 0 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 131 頁) 最終頁に続く		

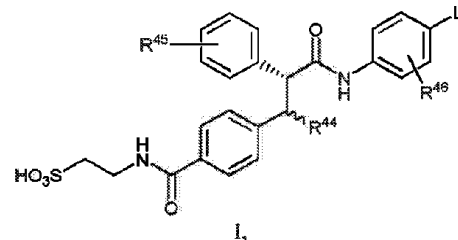
(21) 出願番号	特願2016-572403 (P2016-572403)	(71) 出願人	500204625
(86) (22) 出願日	平成27年6月11日 (2015.6.11)		リガンド・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成29年2月3日 (2017.2.3)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ ソレント バレー
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/035400		ブルバード 3 9 1 1 スイート 1 1 0
(87) 国際公開番号	W02015/191900	(74) 代理人	100102978
(87) 国際公開日	平成27年12月17日 (2015.12.17)		弁理士 清水 初志
(31) 優先権主張番号	62/078, 926	(74) 代理人	100102118
(32) 優先日	平成26年11月12日 (2014.11.12)		弁理士 春名 雅夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100160923
(31) 優先権主張番号	62/011, 547		弁理士 山口 裕孝
(32) 優先日	平成26年6月12日 (2014.6.12)	(74) 代理人	100119507
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 刑部 俊
(31) 優先権主張番号	62/073, 916		
(32) 優先日	平成26年10月31日 (2014.10.31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グルカゴンアンタゴニスト

(57) 【要約】

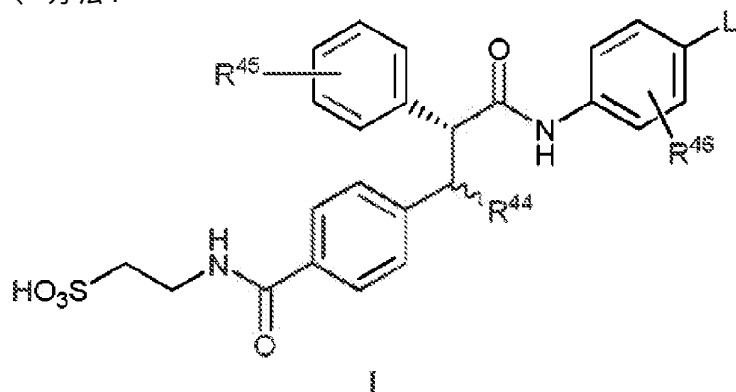
グルカゴン受容体アンタゴニストまたはインバースアゴニスト活性を有する、その鏡像異性的に純粋な形態を含む化合物、ならびにその薬学的に許容される塩または共結晶およびプロドラッグが、本明細書において提供される。さらに、それを含む薬学的組成物、ならびに、I型およびII型糖尿病、インスリン抵抗性、および高血糖症を含む、1つまたは複数のグルカゴン受容体アンタゴニストが必要である疾患または状態を処置し、予防し、その発症までの時間を遅延させ、またはその発生もしくは進行の危険性を減少させる方法が、本明細書において提供される。さらに、その鏡像異性的に純粋な形態を含む本明細書に開示される化合物、ならびにその薬学的に許容される塩または共結晶およびプロドラッグを作製または製造する方法が、本明細書において提供される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の肝糖産生のまたは血糖値の減少に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与する段階を含む、方法：



10

式中、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

20

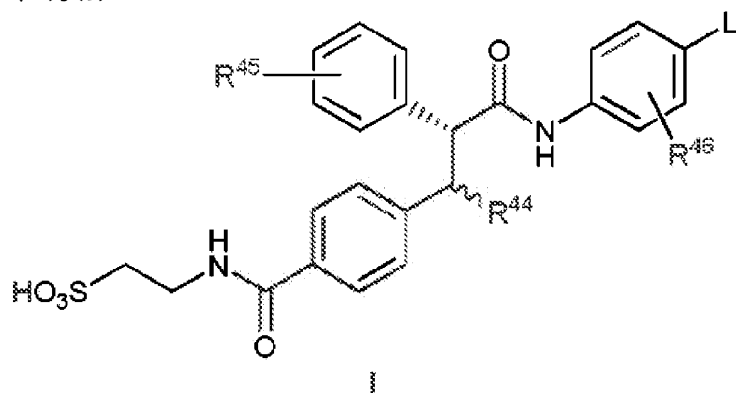
Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} はH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

【請求項 2】

対象においてグルカゴン受容体の調節に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与する段階を含む、方法：

30



40

式中、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3

50

、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶はH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

【請求項3】

R⁴⁴がH、CH₃、またはCH₃CH₂であり；

R⁴⁵がC₁～6-アルキル、アルケニル、アルコキシ、C₃～6-シクロアルキル、C₄～8-シクロアルケニル、C₄～8-ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれもC₁～6アルキル、CF₃、F、CN、またはOCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lがフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶がH、F、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNである、請求項1または2記載の方法。

10

【請求項4】

Lがフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項1または2記載の方法。

【請求項5】

Lが4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである、請求項1または2記載の方法。

20

【請求項6】

R⁴⁴がHまたはCH₃である、請求項1または2記載の方法。

【請求項7】

R⁴⁵が3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している、請求項1または2記載の方法。

【請求項8】

R⁴⁵がアルケニル、C₃～6-シクロアルキル、C₄～8-シクロアルケニル、C₄～8-ビスシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれもC₁～6アルキルまたはCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項1または2記載の方法。

【請求項9】

R⁴⁵がCH₃および(CH₃)₃C-より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている、請求項1または2記載の方法。

30

【請求項10】

R⁴⁵が(CH₃)₃CCH=CH-、t-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、t-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ビスシクロアルケニル-、またはt-ブチル-フェニル-より選択される、請求項1または2記載の方法。

【請求項11】

R⁴⁵がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-1-エニル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4ジプロピルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1,5-ジエニル、(1R,4S)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-t-ブチルフェニルである、請求項1または2記載の方法。

40

【請求項12】

R⁴⁵がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7

50

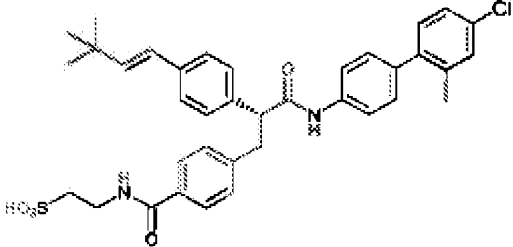
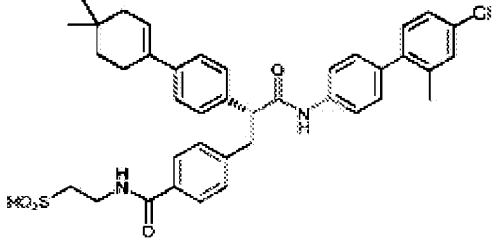
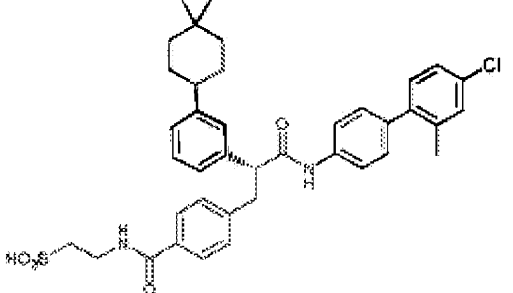
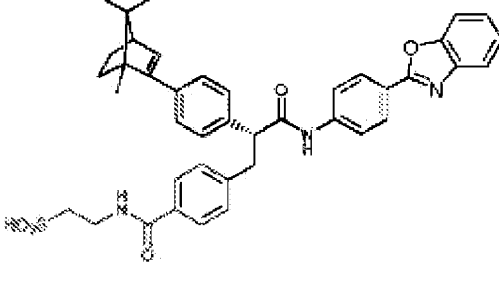
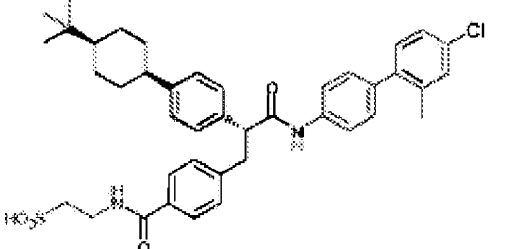
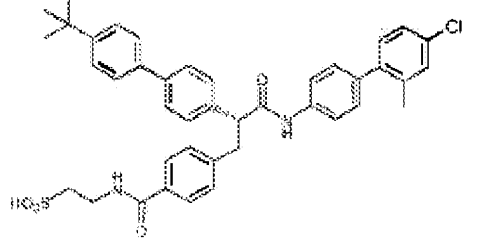
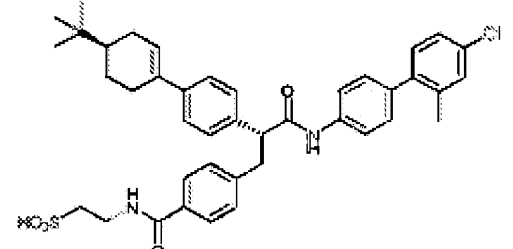
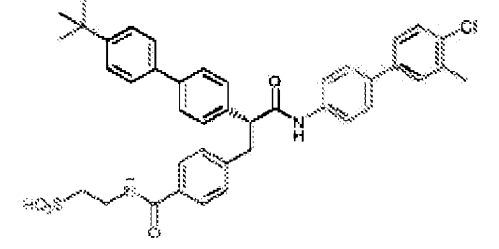
,7-トリメチルピシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである、請求項1または2記載の方法。

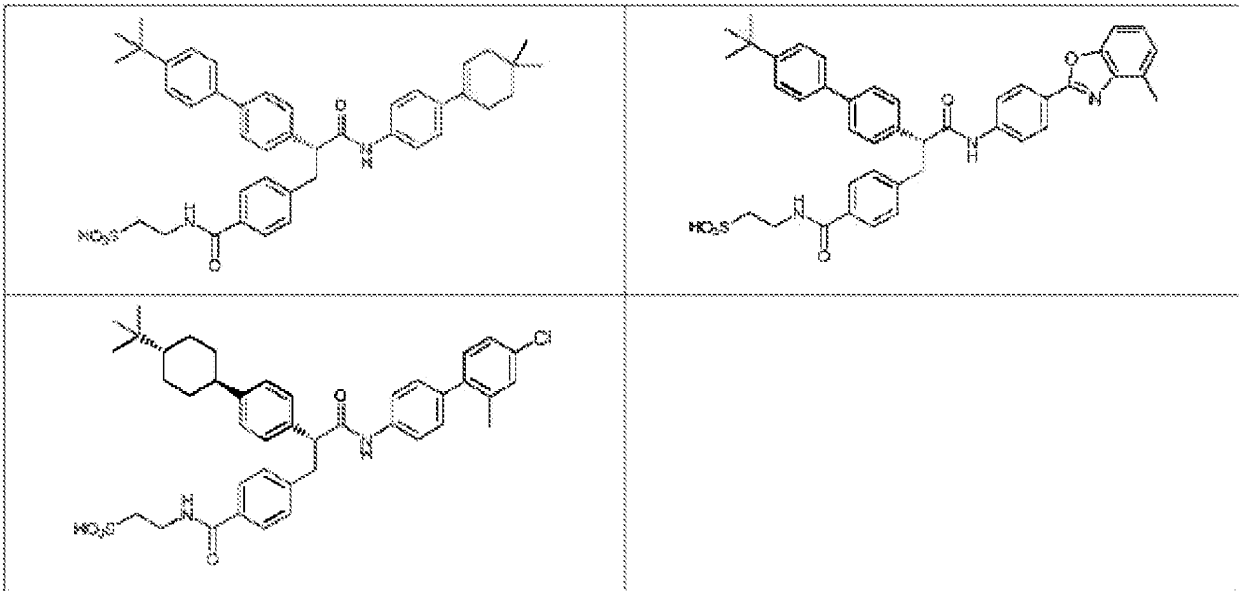
【請求項13】

R⁴⁶がHまたはCH₃である、請求項1または2記載の方法。

【請求項14】

前記化合物が以下の群：

		10
		20
		30
		40

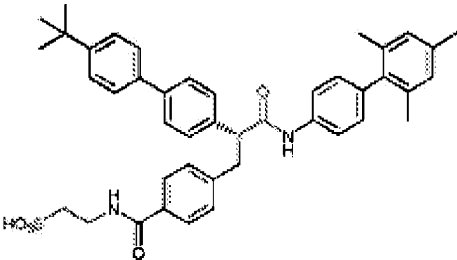


10

より選択される、請求項1または2記載の方法。

【請求項 15】

前記化合物が以下：



20

である、請求項1または2記載の方法。

【請求項 16】

前記化合物が対象に約1mg～約10,000mgの量で投与される、請求項1～15のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項 17】

前記化合物が対象に約1mg～約1000mgの量で投与される、請求項1～15のいずれか一項記載の方法。

【請求項 18】

前記化合物が対象に約2mg～約480mgの量で投与される、請求項1～15のいずれか一項記載の方法。

【請求項 19】

前記化合物が対象に約10mg～約120mgの量で投与される、請求項1～15のいずれか一項記載の方法。

【請求項 20】

前記化合物が対象に約20mg～約60mgの量で投与される、請求項1～15のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項 21】

前記化合物が対象に約40mgの量で投与される、請求項1～15のいずれか一項記載の方法。

【請求項 22】

前記量の前記化合物が対象に毎日投与される、請求項16～21のいずれか一項記載の方法。

【請求項 23】

前記量の前記化合物が対象に毎週投与される、請求項16～21のいずれか一項記載の方法。

50

。

【請求項 2 4】

前記量の前記化合物が対象に毎月投与される、請求項16～21のいずれか一項記載の方法

。

【請求項 2 5】

前記量の前記化合物が対象に1日複数回投与される、請求項16～21のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 6】

前記量の前記化合物が対象に1日2回投与される、請求項16～21のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項 2 7】

前記量の前記化合物が対象に隔日投与される、請求項16～21のいずれか一項記載の方法

。

【請求項 2 8】

前記量の前記化合物が対象に約48時間毎に投与される、請求項16～21のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 9】

疾患が、肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、ケトアシドーシス、非ケトン性高浸透圧性昏睡、非ケトン性高血糖症、高コレステロール血症、脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、高血圧、心肥大、血管再狭窄、膵炎、網膜症、腎症、神経障害、糖新生の促進、高脂血症、高トリグリセリド血症、メタボリックシンドロームX、耐糖能障害、脳卒中、冠動脈疾患、および心血管疾患からなる群より選択される少なくとも1つである、請求項1～28のいずれか一項記載の方法。

20

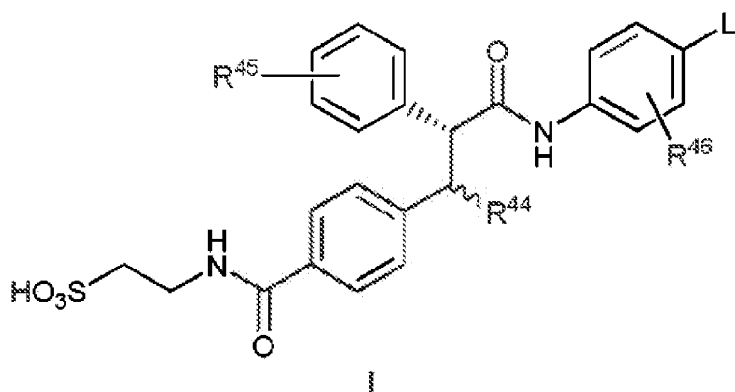
【請求項 3 0】

疾患が糖尿病である、請求項1～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項 3 1】

対象の肝糖産生のまたは血糖値の減少に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させることに使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物、もしくはプロドラッグ：

30



式中、

40

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ -アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

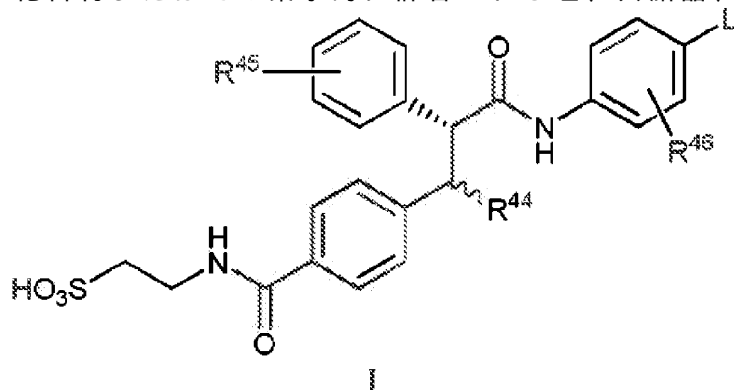
R^{46} はH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

50

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 3 2】

対象においてグルカゴン受容体の調節に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させることに使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物、もしくはプロドラッグ：



10

式中、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ -アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

20

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} はH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 3 3】

R^{44} がH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} が $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ -アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

30

Lがフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} がH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNである、請求項31または32記載の使用のための化合物。

【請求項 3 4】

Lがフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項31または32記載の使用のための化合物。

40

【請求項 3 5】

Lが4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである、請求項31または32記載の使用のための化合物。

【請求項 3 6】

R^{44} がHまたは CH_3 である、請求項31または32記載の使用のための化合物。

【請求項 3 7】

R^{45} が3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している、請求項31または32記載の使用の

50

ための化合物。

【請求項 38】

R^{45} がアルケニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれも $C_1 \sim 6$ アルキルまたは CF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項31または32記載の使用のための化合物。

【請求項 39】

R^{45} が CH_3 および $(CH_3)_3C$ -より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている、請求項31または32記載の使用のための化合物。

【請求項 40】

R^{45} が $(CH_3)_3CCH=CH$ -、*t*-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、*t*-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ビスクロアルケニル-、または*t*-ブチル-フェニル-より選択される、請求項31または32記載の使用のための化合物。

【請求項 41】

R^{45} がtrans-*t*-ブチルビニル、cis-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、trans-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、4,4ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-1-エニル、(S)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4ジプロピルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1,5-ジエニル、(1R,4S)-1,7,7-トリメチルビスクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-*t*-ブチルフェニルである、請求項31または32記載の使用のための化合物。

【請求項 42】

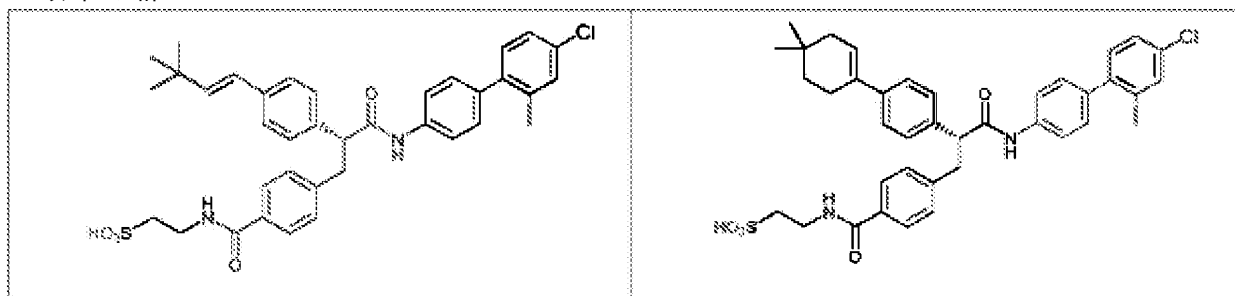
R^{45} がtrans-*t*-ブチルビニル、cis-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、trans-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-*t*-ブチルフェニルである、請求項31または32記載の使用のための化合物。

【請求項 43】

R^{46} がHまたは CH_3 である、請求項31または32記載の使用のための化合物。

【請求項 44】

以下の群：

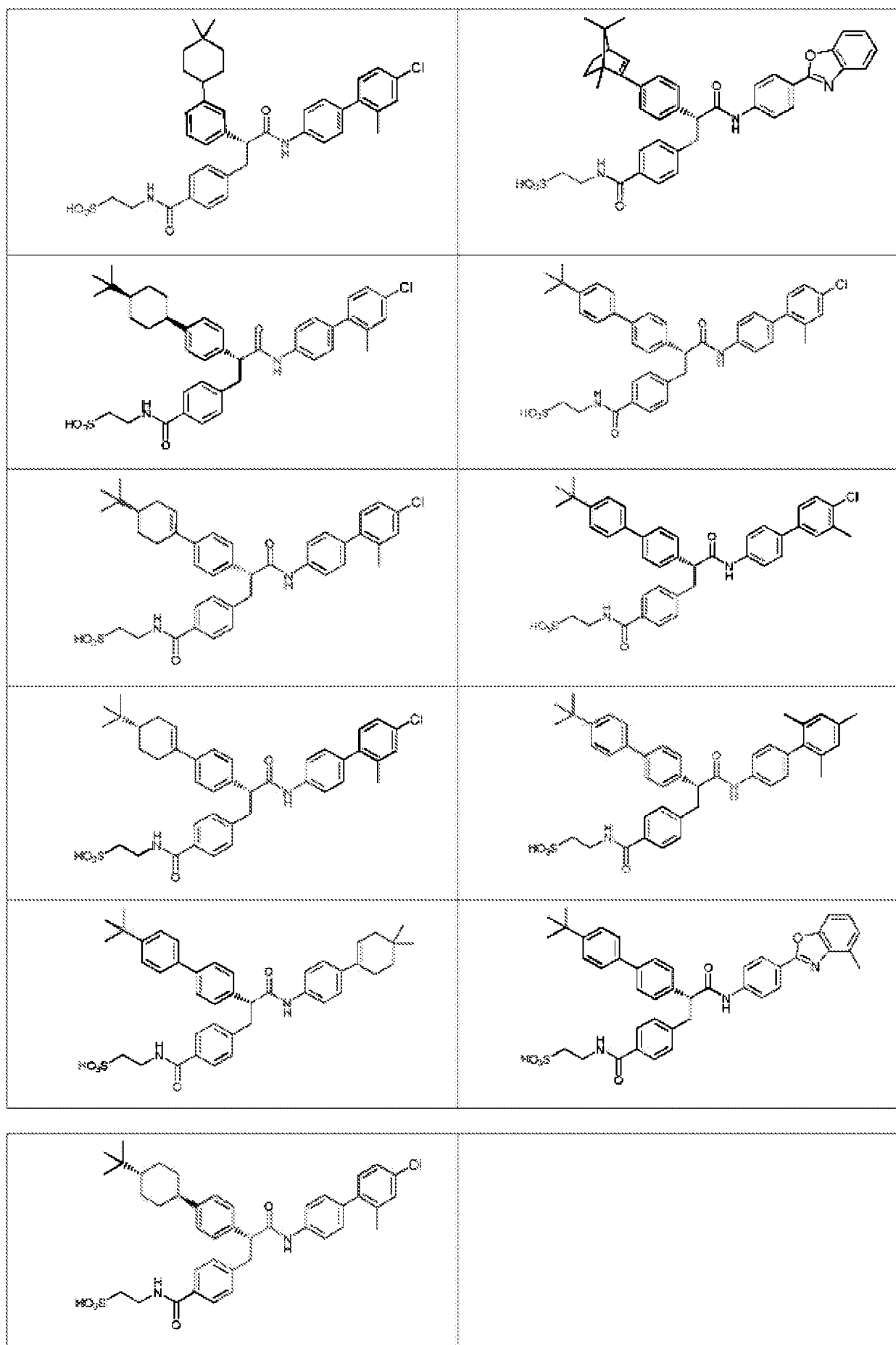


10

20

30

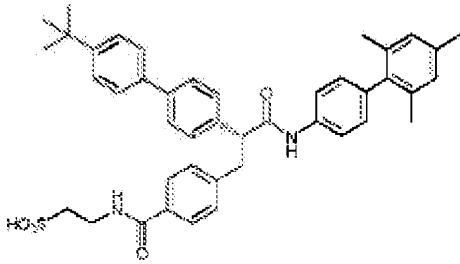
40



より選択される、請求項31または32記載の使用のための化合物。

【請求項 4 5】

以下：



である、請求項31または32記載の使用のための化合物。

【請求項 4 6】

対象に約1mg～約10,000mgの量で投与される、請求項31～45のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 4 7】

対象に約1mg～約1000mgの量で投与される、請求項31～45のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 4 8】

対象に約2mg～約480mgの量で投与される、請求項31～45のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 4 9】

対象に約10mg～約120mgの量で投与される、請求項31～45のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 5 0】

対象に約20mg～約60mgの量で投与される、請求項31～45のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 5 1】

対象に約40mgの量で投与される、請求項31～45のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 5 2】

前記量の前記化合物が対象に毎日投与される、請求項46～51のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 5 3】

前記量の前記化合物が対象に毎週投与される、請求項46～51のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 5 4】

前記量の前記化合物が対象に毎月投与される、請求項46～51のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 5 5】

前記量の前記化合物が対象に1日複数回投与される、請求項46～51のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 5 6】

前記量の前記化合物が対象に1日2回投与される、請求項46～51のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 5 7】

前記量の前記化合物が対象に隔日投与される、請求項46～51のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 5 8】

前記量の前記化合物が対象に約48時間毎に投与される、請求項46～51のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 5 9】

疾患が、肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、ケトアシドーシス、非ケトン性高

10

20

30

40

50

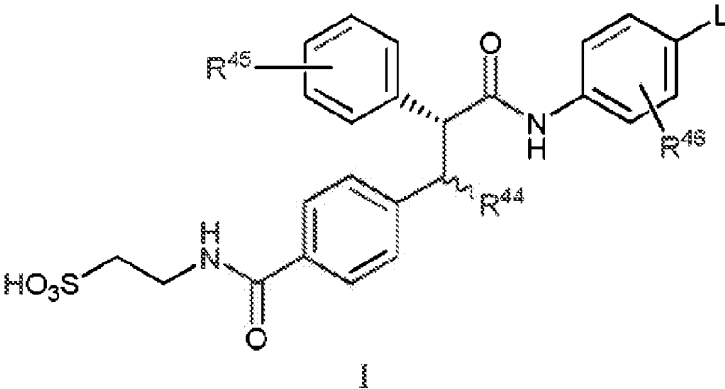
浸透圧性昏睡、非ケトン性高血糖症、高コレステロール血症、脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、高血圧、心肥大、血管再狭窄、膵炎、網膜症、腎症、神経障害、糖新生の促進、高脂血症、高トリグリセリド血症、メタボリックシンドロームX、耐糖能障害、脳卒中、冠動脈疾患、および心血管疾患からなる群より選択される少なくとも1つである、請求項31～58のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項60】

疾患が糖尿病である、請求項31～58のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項61】

1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または担体と、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグとを含む、薬学的組成物：



式中、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} はH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

【請求項62】

R^{44} がH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} が $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lがフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} がH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNである、請求項61記載の薬学的組成物。

【請求項63】

Lがフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項61記載の薬学的組成物。

【請求項64】

Lが4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである、請求項61記載の薬学的組成物。

【請求項 6 5】

R^{44} がHまたは CH_3 である、請求項61記載の薬学的組成物。

【請求項 6 6】

R^{45} が3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している、請求項61記載の薬学的組成物。

【請求項 6 7】

R^{45} がアルケニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれも $C_1 \sim 6$ アルキルまたは CF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項61記載の薬学的組成物。

【請求項 6 8】

R^{45} が CH_3 および $(CH_3)_3C$ -より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている、請求項61記載の薬学的組成物。

10

【請求項 6 9】

R^{45} が $(CH_3)_3CCH=CH$ -、*t*-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、*t*-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ビスシクロアルケニル-、または*t*-ブチル-フェニル-より選択される、請求項61記載の薬学的組成物。

【請求項 7 0】

R^{45} が*trans*-*t*-ブチルビニル、*cis*-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、*trans*-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、4,4ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-1-エニル、(S)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4ジプロピルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1,5-ジエニル、(1*R*,4*S*)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1*R*,4*R*)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-*t*-ブチルフェニルである、請求項61記載の薬学的組成物。

20

【請求項 7 1】

R^{45} が*trans*-*t*-ブチルビニル、*cis*-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、*trans*-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1エニル、(R)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1*R*,4*R*)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-*t*-ブチルフェニルである、請求項61記載の薬学的組成物。

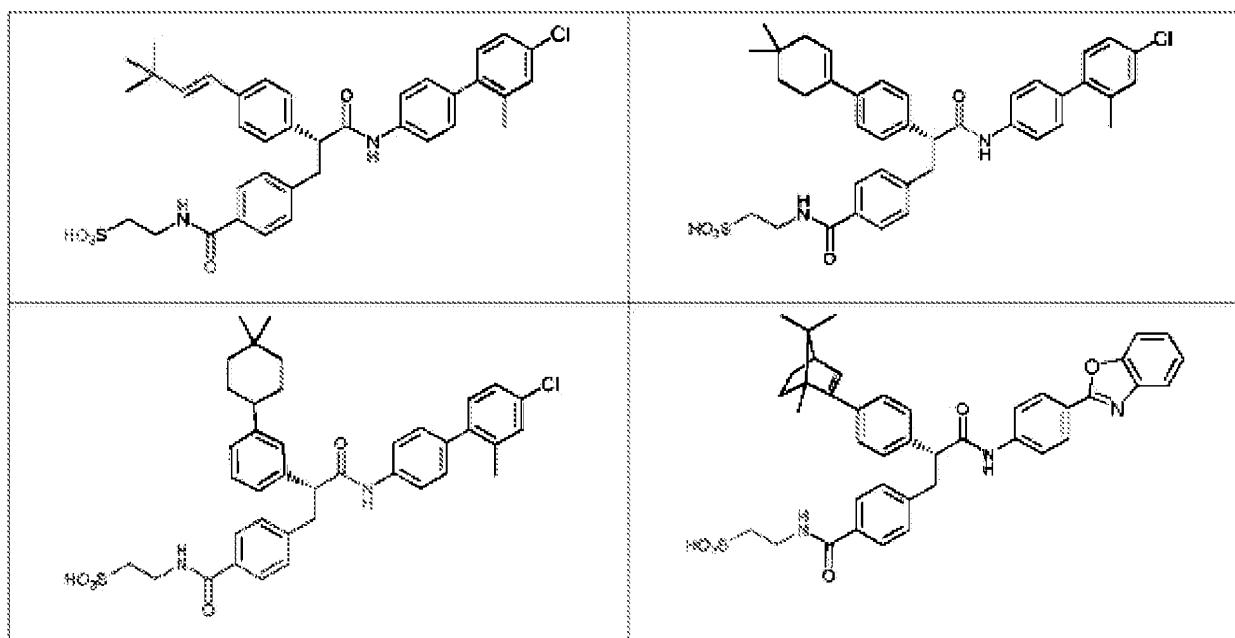
30

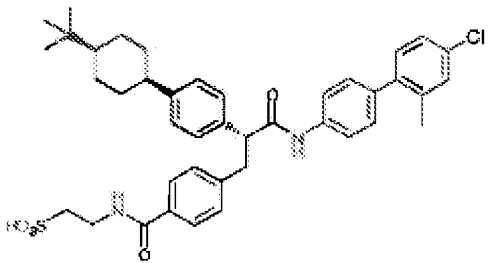
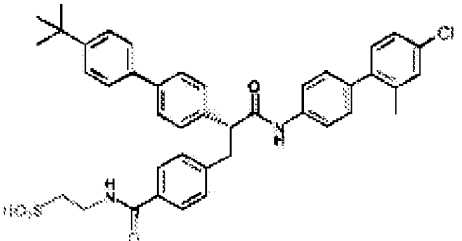
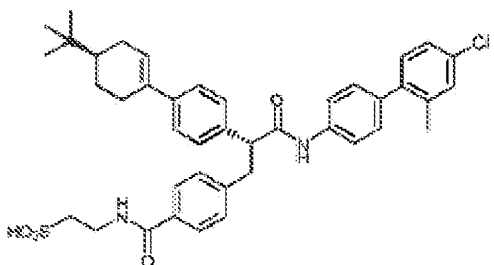
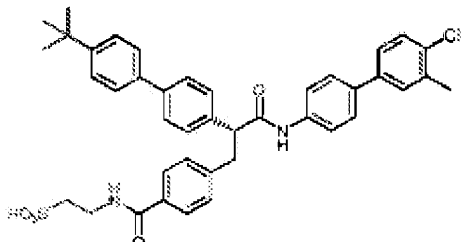
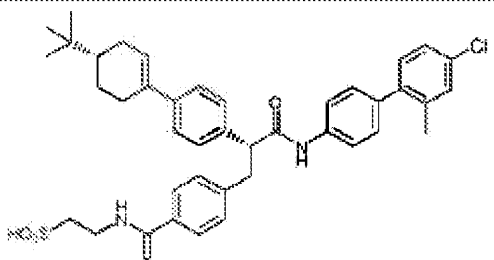
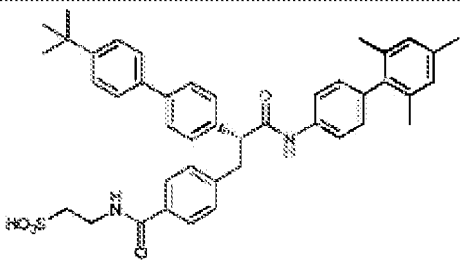
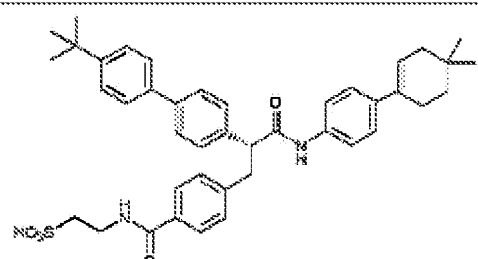
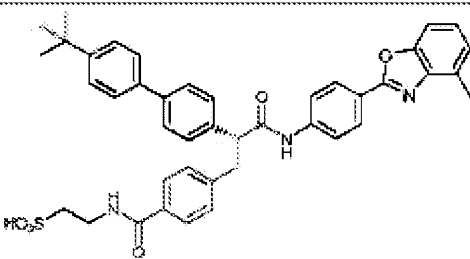
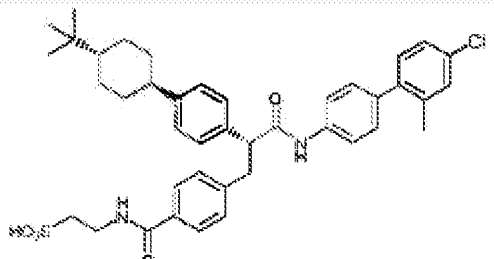
【請求項 7 2】

R^{46} がHまたは CH_3 である、請求項61記載の薬学的組成物。

【請求項 7 3】

前記化合物が以下の群：



10

20

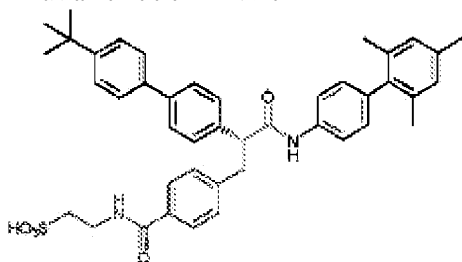
30

より選択される、請求項61記載の薬学的組成物。

40

【請求項74】

前記化合物が以下：



である、請求項61記載の薬学的組成物。

50

【請求項 7 5】

前記化合物が約1mg～約10,000mgの量である、請求項61～74のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 7 6】

前記化合物が約1mg～約1000mgの量である、請求項61～74記載の薬学的組成物。

【請求項 7 7】

前記化合物が約2mg～約480mgの量である、請求項61～74記載の薬学的組成物。

【請求項 7 8】

前記化合物が約10mg～約120mgの量である、請求項61～74記載の薬学的組成物。

【請求項 7 9】

前記化合物が約20mg～約60mgの量である、請求項61～74記載の薬学的組成物。

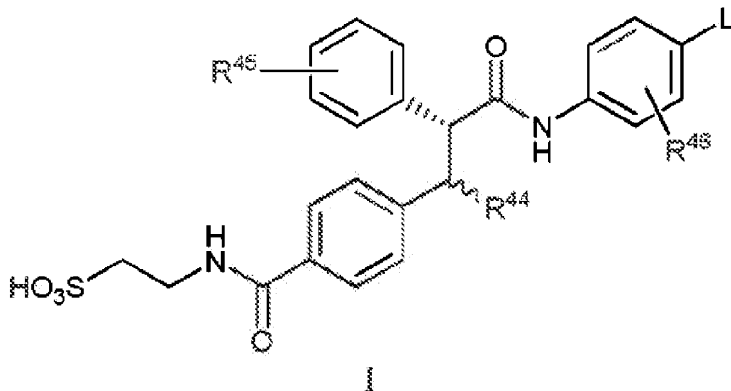
10

【請求項 8 0】

前記化合物が約40mgの量である、請求項61～74記載の薬学的組成物。

【請求項 8 1】

対象の肝糖産生のまたは血糖値の減少に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、修飾-シクロデキストリンと式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグとの組み合わせを投与する段階を含む、方法：



20

式中、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

30

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

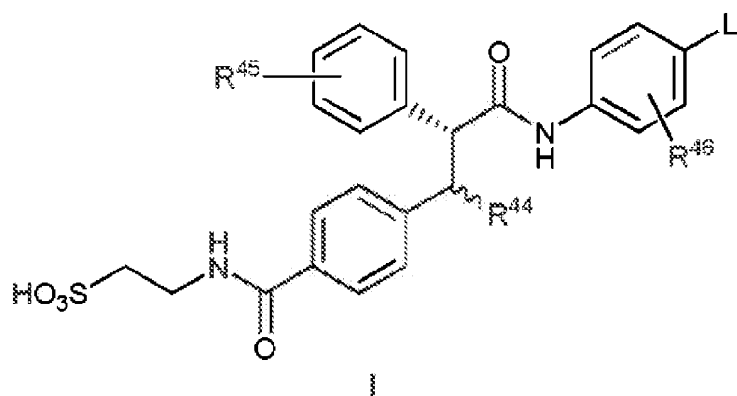
Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} はH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

【請求項 8 2】

40

対象においてグルカゴン受容体の調節に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、修飾-シクロデキストリンと式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグとの組み合わせを投与する段階を含む、方法：



10

式中、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ -アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} はH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

20

【請求項 8 3】

R^{44} がH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} が $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ -アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lがフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

30

R^{46} がH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNである、請求項81または82記載の方法。

【請求項 8 4】

Lがフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項81または82記載の方法。

【請求項 8 5】

Lが4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである、請求項81または82記載の方法。

【請求項 8 6】

R^{44} がHまたは CH_3 である、請求項81または82記載の方法。

40

【請求項 8 7】

R^{45} が3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している、請求項81または82記載の方法。

【請求項 8 8】

R^{45} がアルケニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれも $C_1 \sim 6$ -アルキルまたは CF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項81または82記載の方法。

【請求項 8 9】

R^{45} が CH_3 および $(CH_3)_3C$ -より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている、請求項81または82記載の方法。

50

【請求項 9 0】

R⁴⁵が(CH₃)₃CCH=CH-、t-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、t-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ビスシクロアルケニル-、またはt-ブチル-フェニル-より選択される、請求項81または82記載の方法。

【請求項 9 1】

R⁴⁵がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-1-エニル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4ジプロピルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1,5-ジエニル、(1R,4S)1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-t-ブチルフェニルである、請求項81または82記載の方法。

10

【請求項 9 2】

R⁴⁵がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである、請求項81または82記載の方法。

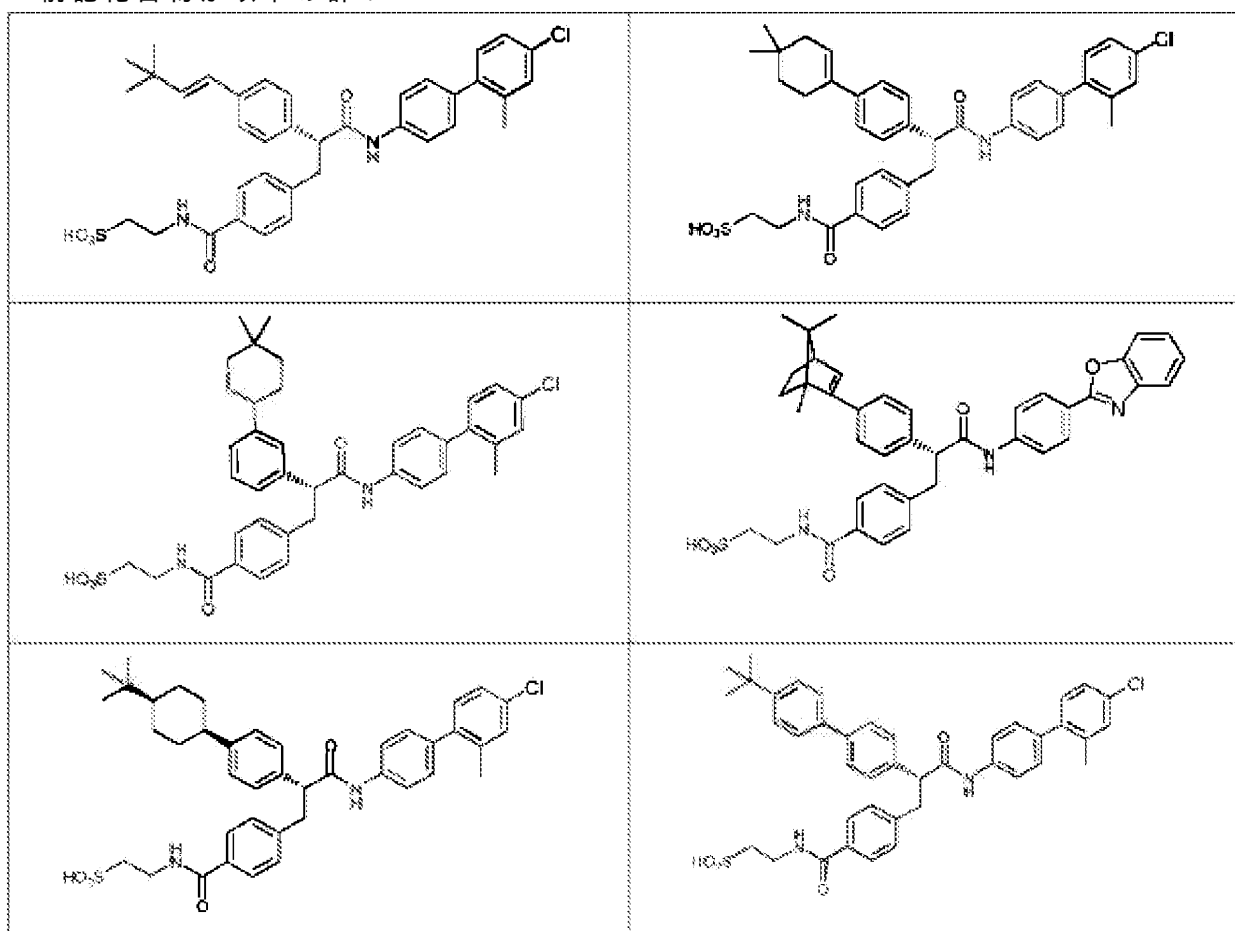
20

【請求項 9 3】

R⁴⁶がHまたはCH₃である、請求項81または82記載の方法。

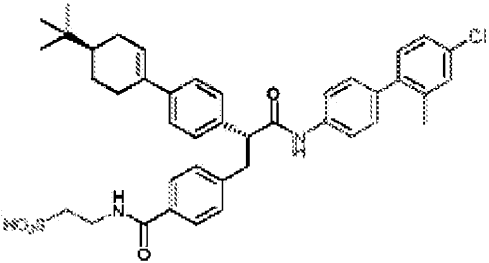
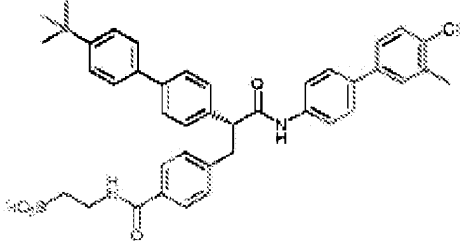
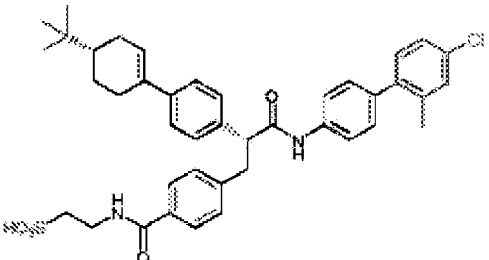
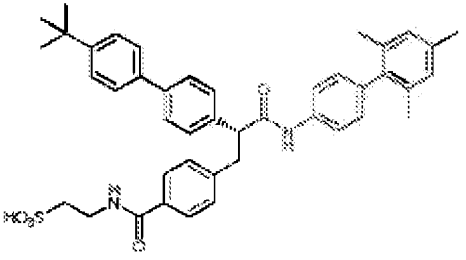
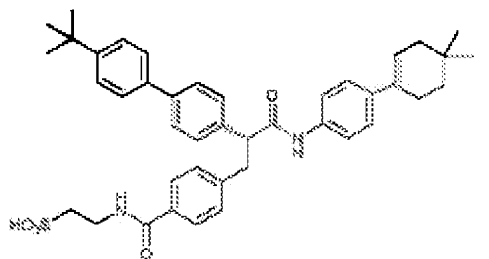
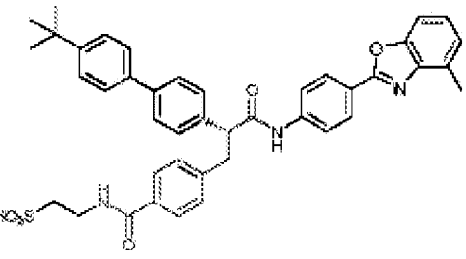
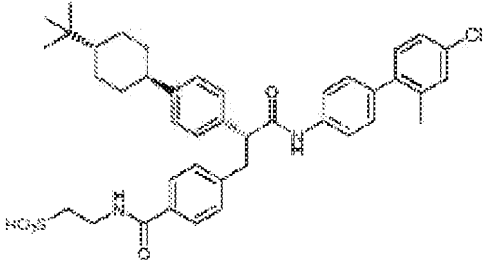
【請求項 9 4】

前記化合物が以下の群：



30

40

10

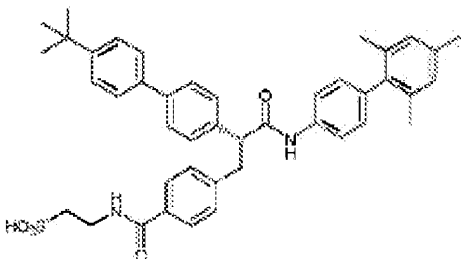
20

30

より選択される、請求項81または82記載の方法。

【請求項 9 5】

前記化合物が以下：

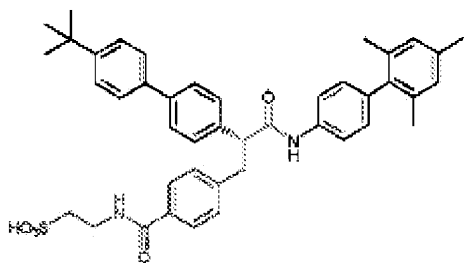


40

である、請求項81または82記載の方法。

【請求項 9 6】

前記化合物が以下の化合物：



のナトリウム塩である、請求項81または82記載の方法。

【請求項 97】

修飾 -シクロデキストリンがCaptisol(登録商標)である、請求項81~96のいずれか一項記載の方法。

【請求項 98】

修飾 -シクロデキストリンが対象に約1mg～約100gの量で投与される、請求項81～97のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 9】

修飾 -シクロデキストリンが対象に約100mg～約50gの量で投与される、請求項81～97のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 0 0】

修飾 -シクロデキストリンが対象に約500mg～約7gの量で投与される、請求項81～97のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 0 1】

前記化合物が対象に約1mg～約10,000mgの量で投与される、請求項81～100のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 0 2】

前記化合物が対象に約1mg～約1000mgの量で投与される、請求項81～100のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 0 3】

前記化合物が対象に約2mg～約480mgの量で投与される、請求項81～100のいずれか一項記載の方法。

【請求項 104】

前記化合物が対象に約10mg～約120mgの量で投与される、請求項81～100のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 0 5】

前記化合物が対象に約20mg～約60mgの量で投与される、請求項81～100のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 0 6】

前記化合物が対象に約40mgの量で投与される、請求項81～100のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 0 7】

前記化合物が対象に40mgの量で投与される、請求項81～100のいずれか一項記載の方法

【請求項 108】

前記組み合わせが対象に毎日投与される、請求項81～107のいずれか一項記載の方法。

【請求項 109】

前記組み合わせが対象に毎週投与される、請求項81～107のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 1 0】

前記組み合わせが対象に毎月投与される、請求項81～107のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 1 1】

前記組み合わせが対象に1日複数回投与される、請求項81～107のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 1 2】

前記組み合わせが対象に1日2回投与される、請求項81～107のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 1 3】

前記組み合わせが対象に隔日投与される、請求項81～107のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 1 4】

前記組み合わせが対象に約48時間毎に投与される、請求項81～107のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 1 5】

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物と一緒に投与される、請求項81～107のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 1 6】

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物が別々に投与される、請求項81～107のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 1 7】

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物がほぼ同時に投与される、請求項81～107のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 1 8】

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物が異なる時点で投与される、請求項81～107のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 1 9】

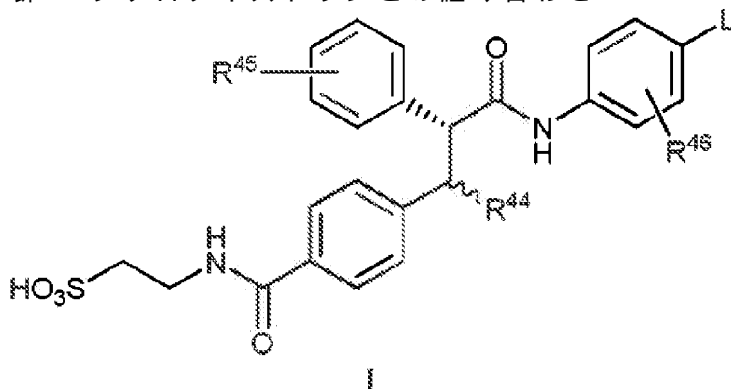
疾患が、肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、ケトアシドーシス、非ケトン性高浸透圧性昏睡、非ケトン性高血糖症、高コレステロール血症、脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、高血圧、心肥大、血管再狭窄、膵炎、網膜症、腎症、神経障害、糖新生の促進、高脂血症、高トリグリセリド血症、メタボリックシンドロームX、耐糖能障害、脳卒中、冠動脈疾患、および心血管疾患からなる群より選択される少なくとも1つである、請求項81～118のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 2 0】

疾患が糖尿病である、請求項81～118のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 2 1】

対象の肝糖産生のまたは血糖値の減少に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させることに使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物、もしくはプロドラッグと修飾 - シクロデキストリンとの組み合わせ：



式中、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は C_{1-6} -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 C_{3-6} -シクロアルキル、 C_{4-8} -シクロアルケニル、 C_{4-8} -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも C_{1-6} アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

10

20

30

40

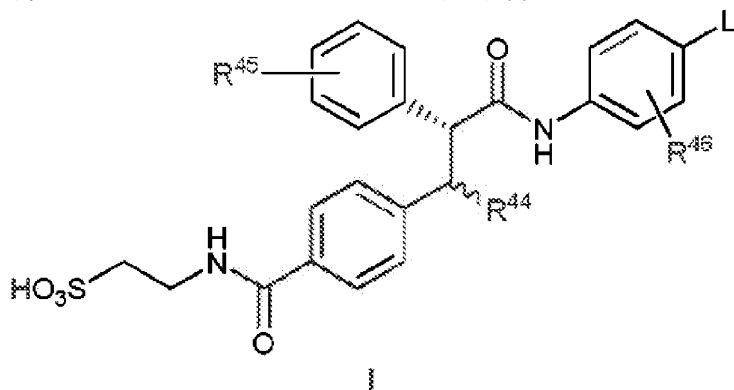
50

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；
 R^{46} はH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 1 2 2】

対象においてグルカゴン受容体の調節に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させることに使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、共結晶、溶媒和物、もしくはプロドラッグと修飾 - シクロデキストリンとの組み合わせ：



式中、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ -アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} はH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ。

【請求項 1 2 3】

R^{44} がH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} が $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ -アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lがフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} がH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNである、請求項121または122記載の使用のための化合物。

【請求項 1 2 4】

Lがフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項121または122記載の使用のための化合物。

【請求項 1 2 5】

Lが4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチル

フェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである、請求項121または122記載の使用のための化合物。

【請求項 1 2 6】

R^{44} がHまたは CH_3 である、請求項121または122記載の使用のための化合物。

【請求項 1 2 7】

R^{45} が3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している、請求項121または122記載の使用のための化合物。

【請求項 1 2 8】

R^{45} がアルケニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれも $C_1 \sim 6$ アルキルまたは CF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項121または122記載の使用のための化合物。

10

【請求項 1 2 9】

R^{45} が CH_3 および $(CH_3)_3C$ -より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている、請求項121または122記載の使用のための化合物。

【請求項 1 3 0】

R^{45} が $(CH_3)_3CCH=CH$ -、*t*-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、*t*-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ビスシクロアルケニル-、または*t*-ブチル-フェニル-より選択される、請求項121または122記載の使用のための化合物。

【請求項 1 3 1】

20

R^{45} が*trans*-*t*-ブチルビニル、*cis*-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、*trans*-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、4,4ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-1-エニル、(S)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4ジプロピルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1,5-ジエニル、(1R,4S)1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-*t*-ブチルフェニルである、請求項121または122記載の使用のための化合物。

【請求項 1 3 2】

30

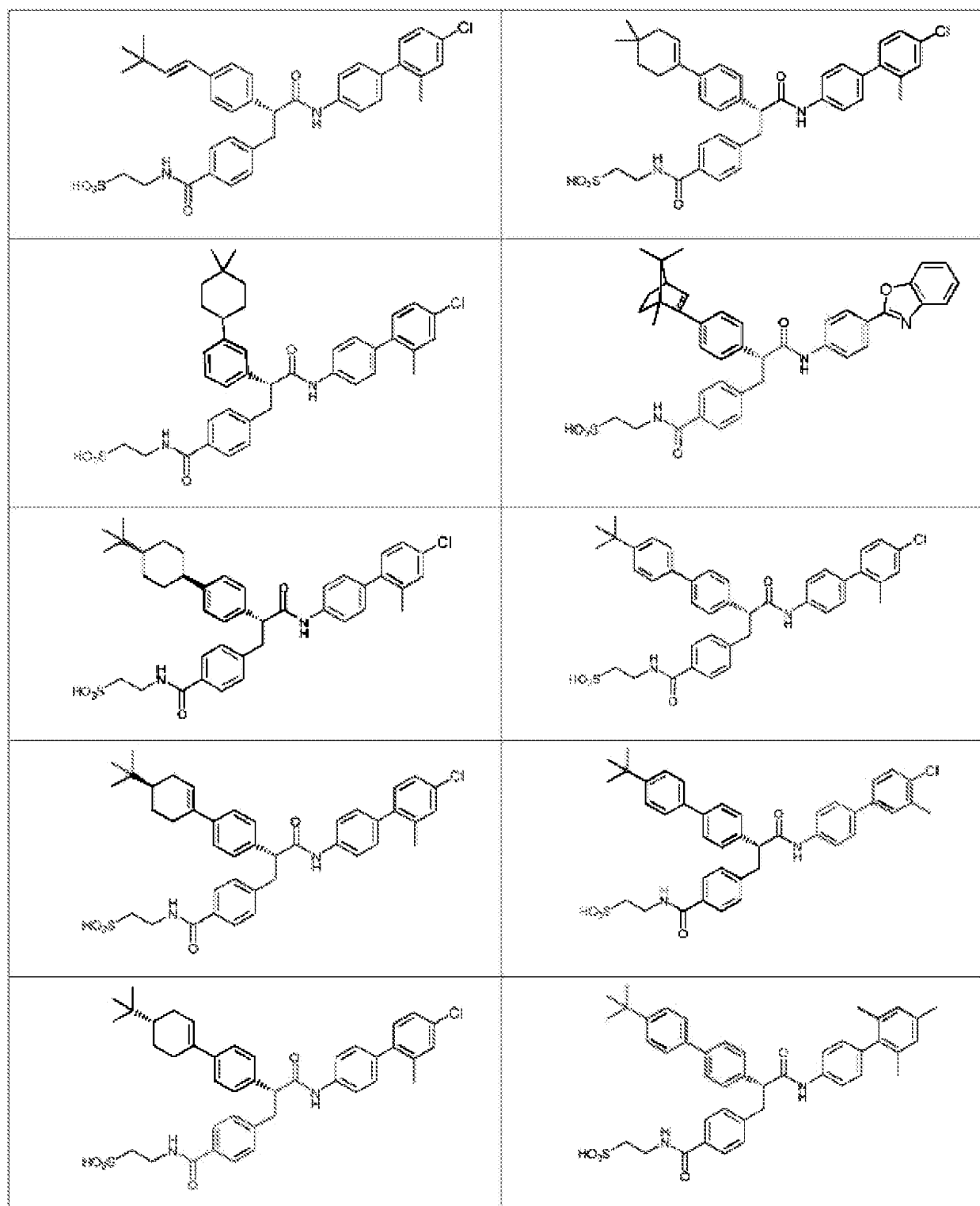
R^{45} が*trans*-*t*-ブチルビニル、*cis*-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、*trans*-4-*t*-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1エニル、(R)-4-*t*-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-*t*-ブチルフェニルである、請求項121または122記載の使用のための化合物。

【請求項 1 3 3】

R^{46} がHまたは CH_3 である、請求項121または122記載の使用のための化合物。

【請求項 1 3 4】

以下の群：

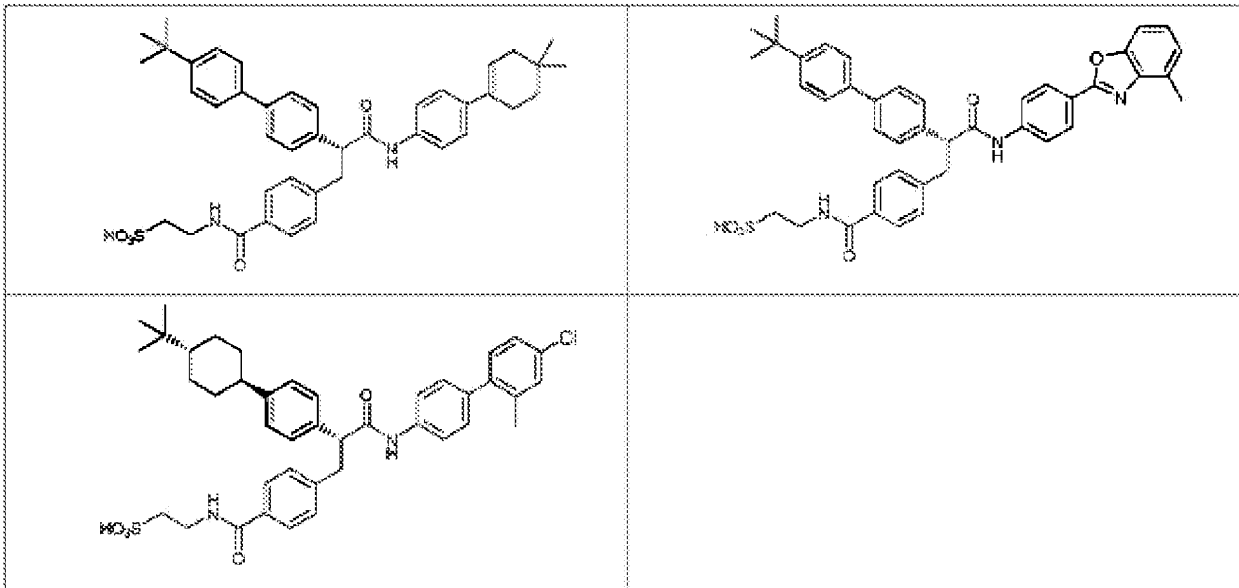


10

20

30

40

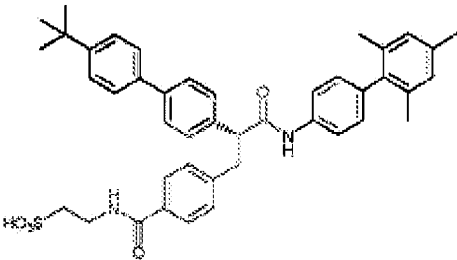


10

より選択される、請求項121または122記載の使用のための化合物。

【請求項 1 3 5】

以下：

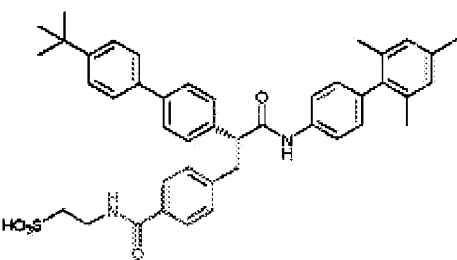


20

である、請求項121または122記載の使用のための化合物。

【請求項 1 3 6】

以下の化合物：



30

のナトリウム塩である、請求項121または122記載の使用のための化合物。

【請求項 1 3 7】

修飾 - シクロデキストリンがCaptisol(登録商標)である、請求項121～136のいずれか一項記載の使用のための化合物。

40

【請求項 1 3 8】

修飾 - シクロデキストリンが対象に約1mg～約100gの量で投与される、請求項121～137のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 1 3 9】

修飾 - シクロデキストリンが対象に約100mg～約50gの量で投与される、請求項121～137のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 1 4 0】

修飾 - シクロデキストリンが対象に約500mg～約7gの量で投与される、請求項121～137のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 1 4 1】

50

対象に約1mg～約10,000mgの量で投与される、請求項121～137のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項142】

対象に約1mg～約1000mgの量で投与される、請求項121～137のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項143】

対象に約2mg～約480mgの量で投与される、請求項121～137のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項144】

対象に約10mg～約120mgの量で投与される、請求項121～137のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項145】

対象に約20mg～約60mgの量で投与される、請求項121～137のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項146】

対象に約40mgの量で投与される、請求項121～137のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項147】

対象に40mgの量で投与される、請求項121～137のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項148】

前記組み合わせが対象に毎日投与される、請求項121～147のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項149】

前記組み合わせが対象に毎週投与される、請求項121～147のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項150】

前記組み合わせが対象に毎月投与される、請求項121～147のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項151】

前記組み合わせが対象に1日複数回投与される、請求項121～147のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項152】

前記組み合わせが対象に1日2回投与される、請求項121～147のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項153】

前記組み合わせが対象に隔日投与される、請求項121～147のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項154】

前記組み合わせが対象に約48時間毎に投与される、請求項121～147のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項155】

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物と一緒に投与される、請求項121～147のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項156】

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物が別々に投与される、請求項121～147のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項157】

修飾 - シクロデキストリンおよび前記化合物がほぼ同時に投与される、請求項121～147のいずれか一項記載の使用のための化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 158】

修飾 -シクロデキストリンおよび前記化合物が異なる時点で投与される、請求項121～147のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 159】

疾患が、肥満、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、ケトアシドーシス、非ケトン性高浸透圧性昏睡、非ケトン性高血糖症、高コレステロール血症、脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、高血圧、心肥大、血管再狭窄、膵炎、網膜症、腎症、神経障害、糖新生の促進、高脂血症、高トリグリセリド血症、メタボリックシンドロームX、耐糖能障害、脳卒中、冠動脈疾患、および心血管疾患からなる群より選択される少なくとも1つである、請求項121～158のいずれか一項記載の使用のための化合物。

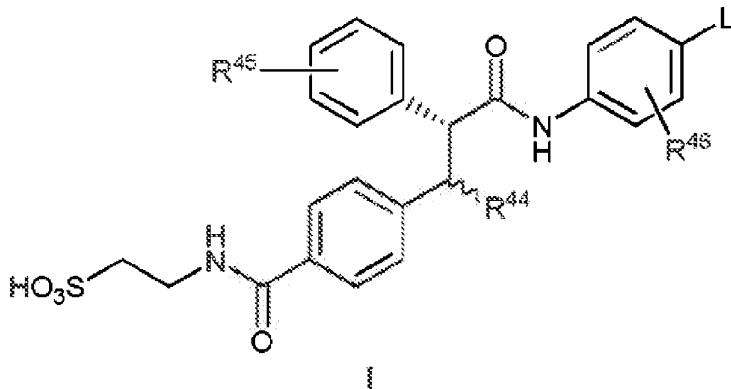
10

【請求項 160】

疾患が糖尿病である、請求項121～158のいずれか一項記載の使用のための化合物。

【請求項 161】

1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または担体と、修飾 -シクロデキストリンと、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグとの組み合わせを含む、薬学的組成物：



20

式中、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ -アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

30

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} はH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

【請求項 162】

R^{44} がH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

40

R^{45} が $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはヘテロアリールであり、いずれも $C_1 \sim 6$ -アルキル、 CF_3 、F、CN、または OCF_3 より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lがフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれもF、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} がH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNである、請求項161記載の薬学的組成物。

【請求項 163】

Lがフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであ

50

り、いずれもF、Cl、CH₃、CF₃、OCF₃、またはCNより選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項161記載の薬学的組成物。

【請求項164】

Lが4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである、請求項161記載の薬学的組成物。

【請求項165】

R⁴⁴がHまたはCH₃である、請求項161記載の薬学的組成物。

【請求項166】

R⁴⁵が3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している、請求項161記載の薬学的組成物。

10

【請求項167】

R⁴⁵がアルケニル、C₃-₆-シクロアルキル、C₄-₈-シクロアルケニル、C₄-₈-ビスシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれもC₁-₆アルキルまたはCF₃より選択される1個または複数の置換基で置換されていてもよい、請求項161記載の薬学的組成物。

【請求項168】

R⁴⁵がCH₃および(CH₃)₃C-より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている、請求項161記載の薬学的組成物。

【請求項169】

R⁴⁵が(CH₃)₃CCH=CH-、t-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、t-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ビスシクロアルケニル-、またはt-ブチル-フェニル-より選択される、請求項161記載の薬学的組成物。

20

【請求項170】

R⁴⁵がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキサ-1-エニル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4ジプロピルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1,5-ジエニル、(1R,4S)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-t-ブチルフェニルである、請求項161記載の薬学的組成物。

30

【請求項171】

R⁴⁵がtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1エニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである、請求項161記載の薬学的組成物。

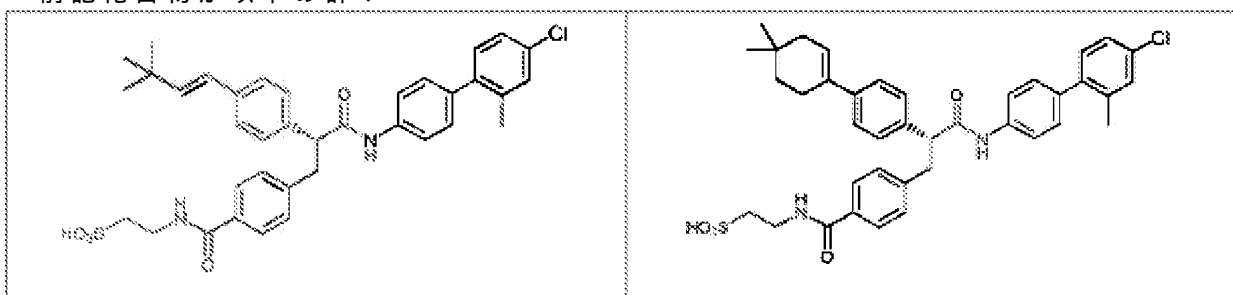
【請求項172】

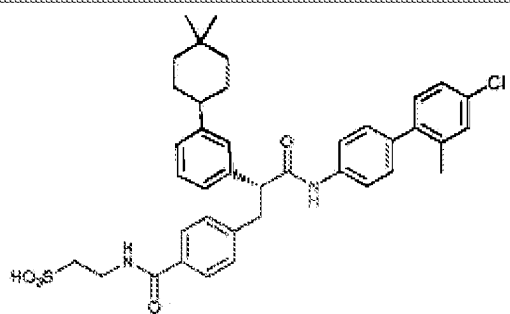
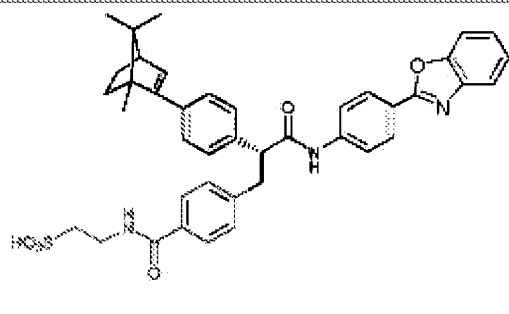
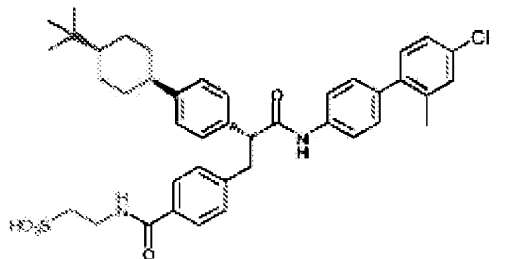
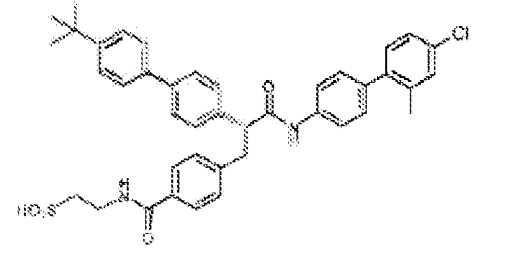
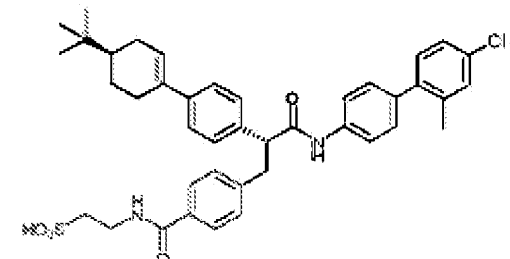
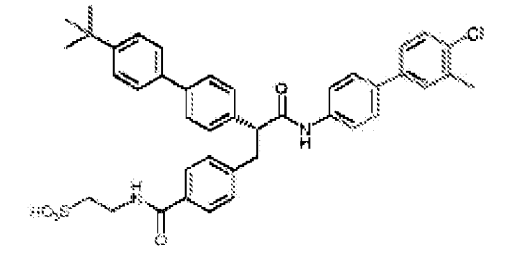
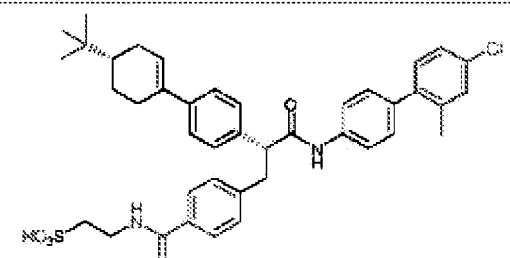
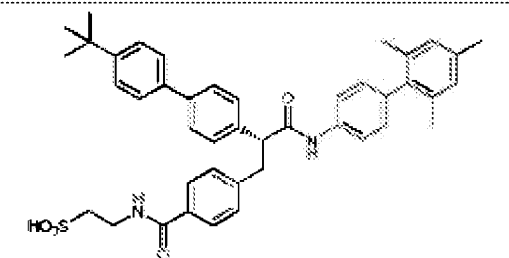
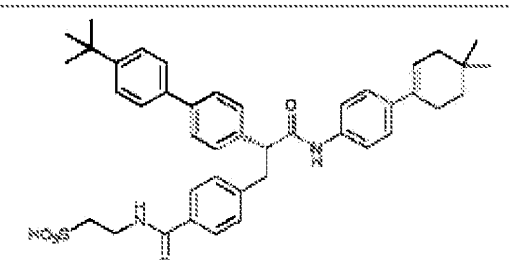
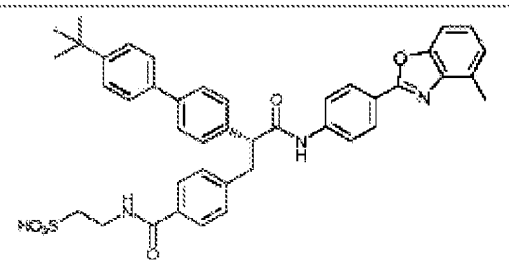
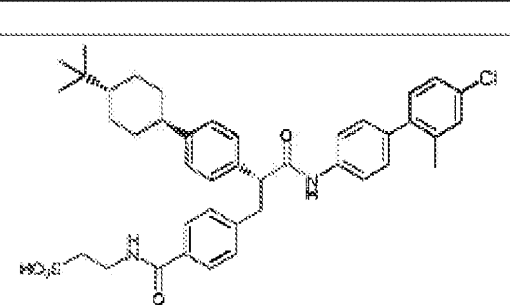
R⁴⁶がHまたはCH₃である、請求項161記載の薬学的組成物。

【請求項173】

40

前記化合物が以下の群：

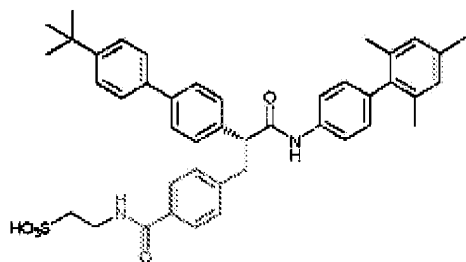


		10
		
		30
		
		50
		

より選択される、請求項161記載の薬学的組成物。

【請求項174】

前記化合物が以下：

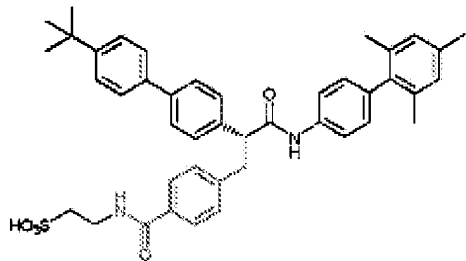


である、請求項161記載の薬学的組成物。

【請求項 175】

10

前記化合物が以下の化合物：



のナトリウム塩である、請求項161記載の薬学的組成物。

【請求項 176】

20

修飾 - シクロデキストリンがCaptisol(登録商標)である、請求項161～175のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 177】

修飾 - シクロデキストリンが約1mg～約100gの量である、請求項161～176のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 178】

修飾 - シクロデキストリンが約100mg～約50gの量である、請求項161～176のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 179】

修飾 - シクロデキストリンが約500mg～約7gの量である、請求項161～176のいずれか一項記載の薬学的組成物。

30

【請求項 180】

前記化合物が約1mg～約10,000mgの量である、請求項161～176のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 181】

前記化合物が約1mg～約1000mgの量である、請求項161～176記載の薬学的組成物。

【請求項 182】

前記化合物が約2mg～約480mgの量である、請求項161～176記載の薬学的組成物。

【請求項 183】

前記化合物が約10mg～約120mgの量である、請求項161～176記載の薬学的組成物。

40

【請求項 184】

前記化合物が約20mg～約60mgの量である、請求項161～176記載の薬学的組成物。

【請求項 185】

前記化合物が約40mgの量である、請求項161～176記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014年6月12日出願の米国仮出願第62/011,547号、2014年10月31日出願の米国仮出願第62/073,916号、および2014年11月12日出願の米国仮出願第62/078,926号の恩典

50

を主張し、これらの仮出願はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

1. 分野

グルカゴン受容体アンタゴニストが提供される。特に、グルカゴン受容体媒介性疾患または障害の1つまたは複数の症状の処置、予防、または寛解に使用するための化合物および組成物が提供される。

【背景技術】

【0003】

2. 背景

グルカゴンは、低血糖症に応答して膵細胞から門脈血流中に分泌される29アミノ酸膵ホルモンであり、インスリンに対する対抗制御的ホルモンとして作用する。グルカゴンの生理効果の大部分は、肝臓中でのグルカゴン受容体との相互作用により媒介され、この相互作用に続いてアデニル酸シクラーゼが活性化されることで細胞内cAMPレベルが増加する。その結果、グリコーゲン分解および糖新生が増加する一方で、これらの代謝プロセスを阻害するインスリンの能力が減弱される(Johnson et al., J. Biol. Chem. 1972, 247, 3229-3235 (非特許文献1))。したがって、全体的な肝糖合成速度およびグリコーゲン代謝速度は、全身的なインスリンとグルカゴンとの比により制御される(Roden et al., J. Clin. Invest. 1996, 97, 642-648 (非特許文献2); Brand et al., Diabetologia 1994, 37, 985-993 (非特許文献3))。

【0004】

糖尿病は、血糖値の上昇を特徴とする疾患である。高血糖症が制御されないことは、腎症、網膜症、高血圧、脳卒中、および心疾患を含む微小血管疾患および巨大血管疾患の危険性の増加に関連している。血糖恒常性の制御は、糖尿病の処置に対する主要なアプローチである。選択的かつ特異的な抗体による循環グルカゴンの除去によって血糖値の減少が生じたことが、健康動物ならびにI型およびII型糖尿病の動物モデルにおいて実証された(Brand et al., Diabetologia 1994, 37, 985-993 (非特許文献3); Brand et al., Diabetes 1994, 43(Suppl. 1), 172A (非特許文献4))。したがって、糖尿病、および高血糖が関与する他の疾患の潜在的な処置の1つは、グルカゴン受容体をグルカゴン受容体アンタゴニストで遮断することにより、患者における肝糖産生速度を減少させることで、インスリン応答性を改善し、糖新生速度を減少させ、かつ/または血糖値を低下させることである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Johnson et al., J. Biol. Chem. 1972, 247, 3229-3235

【非特許文献2】Roden et al., J. Clin. Invest. 1996, 97, 642-648

【非特許文献3】Brand et al., Diabetologia 1994, 37, 985-993

【非特許文献4】Brand et al., Diabetes 1994, 43(Suppl. 1), 172A

【発明の概要】

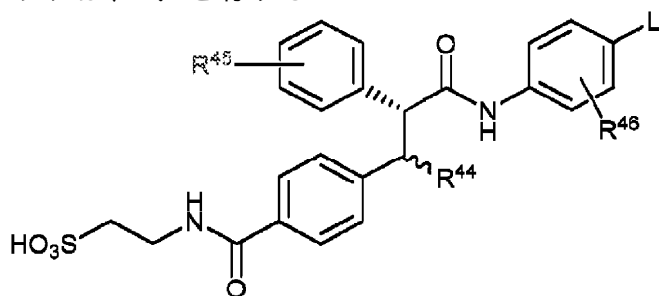
【0006】

3. 概要

グルカゴン受容体アンタゴニストまたはインバースアゴニスト活性を有する、その鏡像異性的に純粋な形態を含む化合物、ならびにその薬学的に許容される塩または共結晶およびプロドラッグが、本明細書において提供される。さらに、それを含む薬学的組成物、ならびに、I型およびII型糖尿病、インスリン抵抗性、および高血糖症を非限定的に含む、1つまたは複数のグルカゴン受容体アンタゴニストが必要である疾患または状態を処置する、予防する、その発症までの時間を遅延させる、またはその発生もしくは進行の危険性を減少させる方法が、本明細書において提供される。さらに、その鏡像異性的に純粋な形態を含む本明細書に開示される化合物、ならびにその薬学的に許容される塩または共結晶およびプロドラッグを作製または製造する方法が、本明細書において提供される。

【0007】

一態様では、本化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグは、式Iを有する：



I

10

式中、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはフェニルであり、いずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

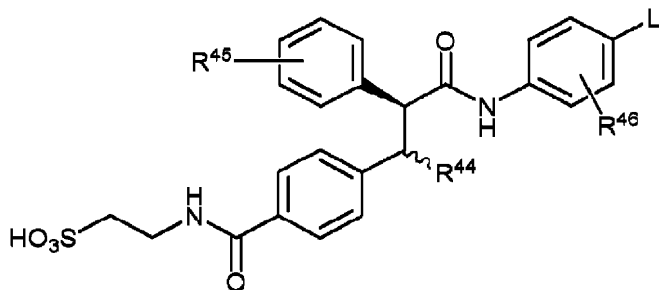
Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、いずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

20

R^{46} はH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

【0008】

別の態様では、本化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグは、式IIを有する：



II

30

式中、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはフェニルであり、いずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

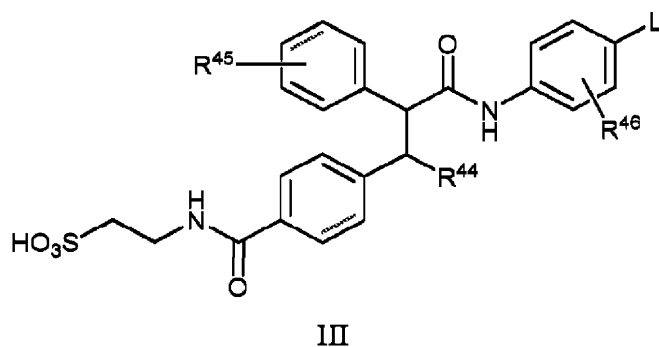
Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、または $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニルであり、いずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

40

R^{46} はH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

【0009】

別の態様では、本化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグは、式IIIを有する：



式中、

R^{44} はHであり；

R^{45} はcis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、4,4-ジプロピルシクロヘキセニル、(1R,4S)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]-3-ヘプタ-2-エニル、または(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]-2-ヘプタ-2-エニルであり；

Lはフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} はHである。

【0010】

本明細書において提供される化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグと、1つもしくは複数の薬学的に許容される担体との組み合わせを含む、薬学的組成物も、本明細書において提供される。

【0011】

さらに、グルカゴン受容体に関連する状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、そのような状態、障害、または疾患を有するかまたは有すると疑われる対象に、治療有効量の本明細書において提供される化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを投与する段階を含む方法が、本明細書において提供される。

【0012】

さらに、グルカゴン受容体の調節に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、そのような状態、障害、または障害を有するかまたは有すると疑われる対象に、治療有効量の本明細書において提供される化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、あるいはその薬学的組成物を投与する段階を含む方法が、本明細書において提供される。

【0013】

GCGR媒介性状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、そのような状態、障害、または疾患を有するかまたは有すると疑われる対象に、治療有効量の本明細書において提供される化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、あるいはその薬学的組成物を投与する段階を含む方法が、本明細書において提供される。

【0014】

対象の肝糖産生のまたは血糖値の減少に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、該対象に治療有効量の本明細書において提供される化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、あるいはその薬学的組

10

20

30

40

50

成物を投与する段階を含む方法が、本明細書において提供される。

【0015】

グルカゴン受容体の生物活性を調節する方法であって、該受容体と本明細書において提供される1つもしくは複数の化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、あるいはその薬学的組成物とを接触させる段階を含む方法が、本明細書において提供される。

【発明を実施するための形態】

【0016】

4. 詳細な説明

a. 定義

10

本明細書に記載の開示の理解を容易にするために、いくつかの用語を以下で定義する。

【0017】

一般に、本明細書において使用される命名法、ならびに本明細書に記載の有機化学、薬化学、および薬理学における実験法は、当技術分野において周知でありかつ一般的に使用されているものである。別途定義がない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者が通常理解するものと同じ意味を一般に有する。

【0018】

「対象」という用語は、霊長類(例えばヒト)、雌ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、またはマウスを含むがそれに限定されない動物を意味する。本明細書において、「対象」および「患者」という用語は、例えばヒト対象のなどの哺乳動物対象に関して互換的に使用される。

20

【0019】

「処置する」、「処置すること」、および「処置」という用語は、障害、疾患、もしくは状態、または該障害、疾患、もしくは状態に関連する1つもしくは複数の症状を軽減または抑止すること、あるいは、該障害、疾患、もしくは状態の原因それ自体を軽減または根絶することを含むように意図されている。

【0020】

「予防する」、「予防すること」、および「予防」という用語は、障害、疾患、もしくは状態、および/またはそれに付随する症状の発症を遅延させかつ/または防止し; 対象が疾患を獲得することを妨げ; あるいは対象が障害、疾患、もしくは状態を獲得する危険性を減少させる方法を含むように意図されている。

30

【0021】

「治療有効量」という用語は、投与される際に、処置される障害、疾患、もしくは状態の1つもしくは複数の症状の発生を予防するかまたはそれをある程度軽減するために十分な化合物の量を含むように意図されている。「治療有効量」という用語は、研究者、獣医、医師、または臨床医が追求する細胞、組織、系、動物、またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発するために十分な化合物の量も意味する。

【0022】

「IC₅₀」という用語は、最大応答を測定するアッセイにおいて最大応答の50%阻害に必要な化合物の量、濃度、または投与量を意味する。

40

【0023】

「薬学的に許容される担体」、「薬学的に許容される賦形剤」、「生理学的に許容される担体」、または「生理学的に許容される賦形剤」という用語は、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、または封入材料などの薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを意味する。一態様では、各成分は、薬学的製剤の他の成分と適合性があるという意味で、かつ、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、または他の問題もしくは合併症がなく、ヒトおよび動物の組織または臓器と接触させての使用に好適であり、妥当なベネフィット/リスク比に相応しているという意味で、「薬学的に許容される」。

。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Will

50

iams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; and Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004を参照。

【0024】

「約(about)」または「約(approximately)」という用語は、当業者が確定する特定の値に関する、部分的にはその値がどのようにして測定または確定されたかに依存する、許容される誤差を意味する。特定の態様では、「約(about)」または「約(approximately)」という用語は、1つ、2つ、3つ、または4つの標準偏差以内を意味する。特定の態様では、「約(about)」または「約(approximately)」という用語は、所与の値または範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、または0.05%以内を意味する。

10

【0025】

「有効成分」および「有効物質」という用語は、状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させるために単独でまたは1つもしくは複数の薬学的に許容される賦形剤との組み合わせで対象に投与される化合物を意味する。本明細書において使用される「有効成分」および「有効物質」は、本明細書に記載の化合物の光学活性異性体でありうる。

【0026】

「薬物」、「治療剤」、および「化学療法剤」という用語は、状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させるために対象に投与される、化合物またはその薬学的組成物を意味する。

20

【0027】

核酸分子、ポリペプチド、宿主細胞などの生体物質との関連で使用される場合の「天然(naturally occurring)」または「天然(native)」という用語は、自然界に見られかつ人間により操作されていない物質を意味する。同様に、「非天然(non-naturally occurring)」または「非天然(non-native)」とは、自然界に見られないかまたは人間により構造修飾もしくは合成された物質を意味する。

【0028】

「グルカゴン受容体」または「GCGR」という用語は、インビトロまたはインビボでグルカゴンに対する細胞応答を媒介することが可能なグルカゴン受容体タンパク質またはその変異体を意味する。GCGR変異体は、天然GCGRと実質的に相同のタンパク質、すなわち、天然GCGRのアミノ酸配列に対する1つまたは複数の天然または非天然アミノ酸の欠失、挿入、または置換を有するタンパク質(例えば、GCGR誘導体、相同体、および断片)を含む。特定の態様では、GCGR変異体のアミノ酸配列は天然GCGRと少なくとも約80%同一、少なくとも約90%同一、または少なくとも約95%同一である。特定の態様では、GCGRはヒトグルカゴン受容体である。

30

【0029】

「グルカゴン受容体アンタゴニスト」または「GCGRアンタゴニスト」という用語は、GCGR活性を例えば部分的または完全に遮断し、減少させ、予防し、阻害し、または下方制御する化合物を意味する。これらの用語は、GCGRに結合し、GCGRの活性化を遅延させ、GCGRを不活性化し、またはGCGRを脱感作する化合物も意味する。GCGRアンタゴニストは、グルカゴンとGCGRとの相互作用に干渉することで作用しうる。

40

【0030】

「GCGR媒介性状態、障害、または疾患」という用語は、不適切な、例えば正常未満のまたは正常を超える、GCGR活性を特徴とする、状態、障害、または疾患を意味する。不適切なGCGR機能活性は、異常血糖値を例えば導く、グルカゴン濃度の増加、GCGRを通常は発現しない細胞中でのGCGR発現、GCGR発現の増加、もしくはGCGRの細胞内活性化の程度の増加；またはGCGR発現の減少の結果として生じうる。GCGR媒介性状態、障害または疾患は、不

50

適切なGCGR活性によって完全にまたは部分的に媒介されうる。特に、GCGR媒介性状態、障害、または疾患は、基礎状態、基礎障害、または基礎疾患に対する何らかの効果をGCGRの調節が生じさせる、例えば、処置される患者の少なくとも一部において何らかの改善をGCGRアンタゴニストが生じさせる、状態、障害、または疾患である。

【0031】

「アルキル」という用語および「alk」という接頭辞は、直鎖または分岐飽和一価炭化水素基を意味し、ここでアルキルは1個または複数の置換基で置換されていてもよい。別途指定がない限り、「アルキル」という用語は直鎖、分岐、および環状アルキルも包含する。特定の態様では、アルキルは1~20個(C1~20)、1~15個(C1~15)、1~12個(C1~12)、1~10個(C1~10)、もしくは1~6個(C1~6)の炭素原子を有する直鎖飽和一価炭化水素基、または3~20個(C3~20)、3~15個(C3~15)、3~12個(C3~12)、3~10個(C3~10)、もしくは3~6個(C3~6)の炭素原子の分岐飽和一価炭化水素基である。本明細書において使用される直鎖C1~6および分岐C3~6アルキル基は「低級アルキル」とも呼ばれる。アルキル基の例としてはメチル、エチル、プロピル(すべての異性形態を含む)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル(すべての異性形態を含む)、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル(すべての異性形態を含む)、およびヘキシル(すべての異性形態を含む)が挙げられるがそれに限定されない。例えば、C1~6アルキルは、1~6個の炭素原子の直鎖飽和一価炭化水素基または3~6個の炭素原子の分岐飽和一価炭化水素基を意味する。また、シクロアルキルは、結合点が非芳香族部分上にある、アリール基に縮合した単環を含む。シクロアルキルの例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニルなどが挙げられる。

【0032】

「アルケニル」という用語は、1個または複数の、一態様では1~5個の炭素-炭素二重結合を含む直鎖または分岐一価炭化水素基を意味する。アルケニルは1個または複数の置換基で置換されていてもよい。当業者が認識するように、「アルケニル」という用語は、「シス」および「トランス」配置、または「E」および「Z」配置を有する基も包含する。別途指定がない限り、本明細書において使用される「アルケニル」という用語は直鎖および分岐アルケニルの両方を包含する。例えば、C2~6アルケニルは、2~6個の炭素原子の直鎖不飽和一価炭化水素基または3~6個の炭素原子の分岐不飽和一価炭化水素基を意味する。特定の態様では、アルケニルは2~20個(C2~20)、2~15個(C2~15)、2~12個(C2~12)、2~10個(C2~10)、もしくは2~6個(C2~6)の炭素原子の直鎖一価炭化水素基、または3~20個(C3~20)、3~15個(C3~15)、3~12個(C3~12)、3~10個(C3~10)、もしくは3~6個(C3~6)の炭素原子の分岐一価炭化水素基である。アルケニル基の例としてはビニル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、アリル、ブテニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、4-メチルブテニルなどが挙げられるがそれに限定されない。

【0033】

「アルキニル」という用語は、1個または複数の、一態様では1~5個の炭素-炭素三重結合を含む直鎖または分岐一価炭化水素基を意味する。アルキニルは1個または複数の置換基で置換されていてもよい。別途指定がない限り、「アルキニル」という用語は直鎖および分岐アルキニルの両方も包含する。特定の態様では、アルキニルは2~20個(C2~20)、2~15個(C2~15)、2~12個(C2~12)、2~10個(C2~10)、もしくは2~6個(C2~6)の炭素原子の直鎖一価炭化水素基、または3~20個(C3~20)、3~15個(C3~15)、3~12個(C3~12)、3~10個(C3~10)、もしくは3~6個(C3~6)の炭素原子の分岐一価炭化水素基である。アルキニル基の例としてはエチニル(-C≡CH)、プロパルギル(-CH₂C≡CH)、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニルなどが挙げられるがそれに限定されない。例えば、C2~6アルキニルは、2~6個の炭素原子の直鎖不飽和一価炭化水素基または3~6個の炭素原子の分岐不飽和一価炭化水素基を意味する。

【0034】

「シクロアルキル」という用語は、1個または複数の置換基で置換されていてもよい環状飽和架橋および/または非架橋一価炭化水素基を意味する。特定の態様では、シクロアルキルは3～20個(C3～20)、3～15個(C3～15)、3～12個(C3～12)、3～10個(C3～10)、または3～7個(C3～7)の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、デカリニル、およびアダマンチルが挙げられるがそれに限定されない。

【0035】

「シクロアルケニル」という用語は、環中に1個または複数の二重結合を含む環状不飽和架橋および/または非架橋一価炭化水素基を意味する。シクロアルケニルは1個または複数の置換基で置換されていてもよい。特定の態様では、シクロアルケニルは3～20個(C3～20)、3～15個(C3～15)、3～12個(C3～12)、3～10個(C3～10)、または3～7個(C3～7)の炭素原子を有する。

10

【0036】

「シクロアルキニル」という用語は、環中に1個または複数の三重結合を含む環状不飽和架橋および/または非架橋一価炭化水素基を意味する。シクロアルキニルは1個または複数の置換基で置換されていてもよい。特定の態様では、シクロアルキニルは3～20個(C3～20)、3～15個(C3～15)、3～12個(C3～12)、3～10個(C3～10)、または3～7個(C3～7)の炭素原子を有する。

【0037】

「アリール」(Ar)という用語は、少なくとも1個の芳香族炭化水素環を含む単環式芳香族基および/または多環式一価芳香族基を意味する。特定の態様では、アリールは6～20個(C6～20)、6～15個(C6～15)、または6～10個(C6～10)の環原子を有する。アリール基の例としてはフェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、ピレニル、ピフェニル、およびテルフェニルが挙げられるがそれに限定されない。アリールは、1個の環が芳香族であり、他の環が飽和、部分的に不飽和、または芳香族でありうる、二環式または三環式炭素環、例えばジヒドロナフチル、インデニル、インダニル、またはテトラヒドロナフチル(テトラリニル)も意味する。特定の態様では、アリールは1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

20

【0038】

「アルキル」または「アリール-アルキル」という用語は、アリールで置換された一価アルキル基を意味する。特定の態様では、アルキルおよびアリールはいずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

30

【0039】

「ヘテロアリール」(HAR)という用語は、O、S、およびNより独立して選択される1個または複数のヘテロ原子を含んだ少なくとも1個の芳香環を含む、単環式芳香族基および/または多環状芳香族基を意味する。いくつかの態様では、各環は5～6個の原子を含む。ヘテロアリール基の各環は1個もしくは2個のO原子、1個もしくは2個のS原子、および/または1個～4個のN原子を含みうるが、但し、各環中のヘテロ原子の総数は4以下であり、各環は少なくとも1個の炭素原子を含む。ヘテロアリールは、安定した化合物を作り出す任意のヘテロ原子または炭素原子において主構造に結合しうる。特定の態様では、ヘテロアリールは5～20個、5～15個、または5～10個の環原子を有する。単環式ヘテロアリール基の例としてはピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラミジル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、およびトリアジニルが挙げられるがそれに限定されない。二環式ヘテロアリール基の例としてはインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフエニル、フロ(2,3-b)ピリジル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、プリニル、ピロロピリジニル、フロピリジ

40

50

ニル、チエノピリジニル、ジヒドロイソインドリル、およびテトラヒドロキノリニルが挙げられるがそれに限定されない。三環系ヘテロアリアル基の例としてはカルバゾリル、ベンゾインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、およびキサンテニルが挙げられるがそれに限定されない。特定の態様では、ヘテロアリアルは1個または複数の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリアルは、非芳香族または部分芳香族である複素環に縮合した芳香族複素環基、およびシクロアルキル環に縮合した芳香族複素環基も含む。ヘテロアリアルは、荷電形態のそのような基、例えばピリジニウムも含む。

【0040】

「ヘテロシクリル」(Hetcy)または「複素環」という用語は、1個または複数の非芳香族環原子がO、S、またはNより独立して選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素原子である、少なくとも1個の非芳香族環を含む単環式非芳香族環系および/または多環状環系を意味する。特定の態様では、ヘテロシクリル基または複素環基3~20個、3~15個、3~10個、3~8個、4~7個、または5~6個の環原子を有する。特定の態様では、ヘテロシクリルは、縮合または架橋環系を含むことができ、かつ、窒素原子または硫黄原子が酸化されていてもよく、窒素原子が四級化されていてもよく、いくつかの環が部分飽和もしくは完全飽和、または芳香族でありうる、単環式、二環式、三環式、または四環式環系である。ヘテロシクリルは、安定した化合物を作り出す任意のヘテロ原子または炭素原子において主構造に結合しうる。そのような複素環基の例としてはアクリジニル、アゼビニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソオキサジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾピラニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、 γ -カルボリニル、カルバゾリル、クロマニル、クロモニル、シンノリニル、クマリニル、デカヒドロイソキノリニル、ジベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイソチアジニル、ジヒドロベンゾイソオキサジニル、2,3-ジヒドロフロ(2,3-b)ピリジル、ジヒドロフリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピラニル、ジオキサラニル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキサラニル、1,4-ジチアニル、フラノニル、フラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリジニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリル、オキシラニル、ペリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリドピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、テトラゾリル、チアジアゾロピリミジニル、チアジアゾリル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、トリアジニル、トリアゾリル、および1,3,5-トリチアニルが挙げられるがそれに限定されない。ヘテロシクリル/複素環は、芳香族ではない部分不飽和単環式環、例えば、窒素を通じて結合した2-もしくは4-ピリドン、またはN-置換-(1H,3H)-ピリミジン-2,4-ジオン(N-置換ウラシル)も含む。ヘテロシクリル/複素環は、荷電形態のそのような部分、例えばピペリジニウムも含む。特定の態様では、ヘテロシクリル/複

10

20

30

40

50

素環は1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0041】

「アルコキシ」という用語は-OR基を意味し、ここでRは例えば、それぞれ本明細書に定義の通りのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである。Rがアリールである場合、それはアリールオキシとしても知られる。アルコキシ基の例としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、n-プロポキシ、2-プロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、シクロヘキシルオキシ、フェノキシ、ベンゾキシ、および2-ナフチルオキシが挙げられるがそれに限定されない。特定の態様では、アルコキシは1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0042】

「アシル」という用語は-C(O)R基を意味し、ここでRは例えば、それぞれ本明細書に定義の通りの水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである。アシル基の例としてはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル、イソブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ドデカノイル、テトラデカノイル、ヘキサデカノイル、オクタデカノイル、エイコサノイル、ドコサノイル、ミリストレオイル、パルミトレオイル、オレオイル、リノレオイル、アラキドノイル、ベンゾイル、ピリジニルカルボニル、およびフロイルが挙げられるがそれに限定されない。特定の態様では、アシルは1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0043】

「ハロゲン」、「ハロゲン化物」、または「ハロ」(Halo)という用語はフッ素、塩素、臭素、および/またはヨウ素を意味する。

【0044】

「置換されていてもよい」という用語は、アルキル、アルコキシ、アシル、アルキル-シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールオキシ、アラルキル、アリール-アルケニル、アリール-アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリール-アルケニル、ヘテロアリール-アルキニル、およびヘテロシクリル、またはアシルを含む基が1個または複数の置換基、一態様では1個、2個、3個、4個の置換基で置換されていてもよいことを意味するように意図されており、ここで、いくつかの態様では、各置換基は独立してシアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 14$ アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C(O)R^e、-C(O)OR^e、-C(O)NR^fR^g、-C(NR^e)NR^fR^g、-OR^e、-OC(O)R^e、-OC(O)OR^e、-OC(O)NR^fR^g、-OC(=NR^e)NR^fR^g、-OS(O)R^e、-OS(O)₂R^e、-OS(O)NR^fR^g、-OS(O)₂NR^fR^g、-NR^fR^g、-NR^eC(O)R^f、-NR^eC(O)OR^f、-NR^eC(O)NR^fR^g、-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g、-NR^eS(O)R^f、-NR^eS(O)₂R^f、-NR^eS(O)NR^fR^g、-NR^eS(O)₂NR^fR^g、-SR^e、-S(O)R^e、-S(O)₂R^e、および-S(O)₂NR^fR^gからなる群より選択され、ここで各R^e、R^f、R^g、およびR^hは独立して水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 14$ アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；あるいは、R^fおよびR^gは、それらが結合しているN原子と一緒にあってヘテロシクリルを形成する。

【0045】

「光学的に活性な」という用語は、鏡像体過剰率約50%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、約99.5%以上、または約99.8%以上を有する分子の集まりを意味する。

【0046】

光学活性化合物を記述する際に、そのキラル中心の周りの分子の絶対配置を示すために接頭辞RおよびSが使用される。化合物の旋光、すなわち、偏光面が光学活性化合物によって回転される方向を示すために、(+)および(-)が使用される。接頭辞(-)は、化合物が左旋性であること、すなわち、化合物が偏光面を左にまたは反時計回りに回転させることを

10

20

30

40

50

示す。接頭辞(+)は、化合物が右旋性であること、すなわち、化合物が偏光面を右にまたは時計回りに回転させることを示す。しかし、旋光符号(+)および(-)は、分子の絶対配置RおよびSには関連しない。

【0047】

「溶媒和物」という用語は、非共有結合的分子間力によって結合している化学量論的または非化学量論的量の溶媒をさらに含む、本明細書において提供される化合物またはその塩を意味する。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。

【0048】

「結合」とは、関心対象の化合物と関心対象の標的、例えば受容体との特異的会合を意味する。

10

【0049】

本明細書において使用される「結晶性の」という用語および関連する用語は、物質、成分、または生成物を記述するために使用される場合、該物質、成分、または生成物がX線回折で確定される通り結晶性であることを意味する。例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA, 173 (1990); The United States Pharmacopeia, 23rd ed., 1843-1844 (1995)を参照。

【0050】

本明細書において使用される「共結晶」とは、H結合した2つ以上の独特の室温の固体で構成される結晶性物質を意味する。

【0051】

20

「糖尿病」とは、耐糖能障害という共通点がある障害の雑多な群を意味する。糖尿病は、高血糖症、糖尿、ケトアシドーシス、神経障害または腎症、肝糖産生の増加、様々な組織中でのインスリン抵抗性、インスリン分泌不全、および膵臓からのグルカゴン分泌の亢進または制御不良を特徴としうる。

【0052】

糖尿病の症例の大多数は2つの広範な病因分類に入る。一方の分類である1型糖尿病では、原因はインスリン分泌欠乏である。他方のより一般的な分類である2型糖尿病では、原因はインスリン作用に対する抵抗性、および/または不十分な代償性インスリン分泌応答である。後者の分類では、様々な標的組織中で病理的および機能的変化を引き起こすのに十分であるが臨床症状を伴わない程度の高血糖症が、糖尿病が検出される前の長期間にわたって存在することがある。この無症状期間中に、絶食状態でまたは経口糖負荷後に高い血糖値を測定することで炭水化物代謝の異常を実証することが可能である。糖尿病は妊娠中に出現することもある(妊娠糖尿病またはGDM)。

30

【0053】

糖尿病の診断基準は以下を含む。

1. 糖尿病の症状に加えて随時血糖濃度200mg/dl(11.1mmol/l)。随時は、最後の食事以降の時間とは関係ない任意の時刻として定義される。糖尿病の古典的症状としては多尿症、多飲症、および原因不明の体重減少が挙げられる;あるいは、
2. 空腹時血糖(FPG)濃度126mg/dl(7.0mmol/l)。空腹時は、少なくとも8時間カロリー摂取しないこととして定義される;あるいは、
3. 食事または負荷(経口糖負荷試験(OGTT))の2時間後の血糖濃度200mg/dl(11.1mmol/l)。

40

【0054】

「薬物」という用語は、状態、障害、または疾患を処置し、予防し、またはその1つもしくは複数の症状を寛解させるために対象に投与される、化合物またはその薬学的組成物を意味する。

【0055】

「EC₅₀」という用語は、最大応答を測定するアッセイにおいて最大応答の50%が観察される化合物の量、濃度、または投与量を意味する。

【0056】

「鏡像体過剰率パーセント(% ee)」という用語は光学純度を意味する。それは下記式を

50

使用して得られる：

$$[R] - [S] \times 100 = \%R - \%S$$

$$[R] + [S]$$

式中、[R]はR異性体の量であり、[S]はS異性体の量である。Rが優勢な異性体である場合に、この式によって% eeが得られる。

【0057】

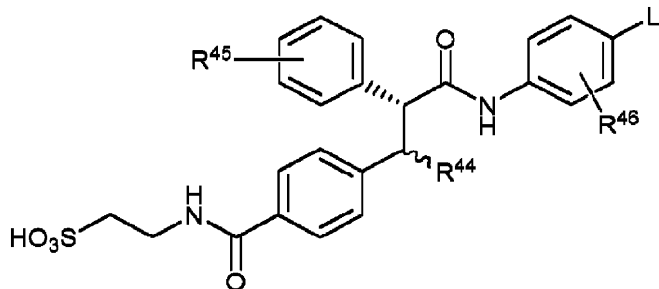
「鏡像異性的に純粋な」という用語は、少なくとも約80重量%の指定の鏡像異性体および多くとも約20重量%の他の鏡像異性体もしくは他の立体異性体、少なくとも約90重量%の指定の鏡像異性体および多くとも約10重量%の他の鏡像異性体もしくは他の立体異性体、少なくとも約95重量%の指定の鏡像異性体および多くとも約5重量%の他の鏡像異性体もしくは他の立体異性体、少なくとも約96.6重量%の指定の鏡像異性体および多くとも約3.4重量%の他の鏡像異性体もしくは他の立体異性体、少なくとも約97重量%の指定の鏡像異性体および多くとも約3重量%の他の鏡像異性体もしくは他の立体異性体、少なくとも約99重量%の指定の鏡像異性体および多くとも約1重量%の他の鏡像異性体もしくは他の立体異性体、または少なくとも約99.9重量%の指定の鏡像異性体および多くとも約0.1重量%の他の鏡像異性体もしくは他の立体異性体を含む化合物を意味する。特定の態様では、重量は化合物の総重量比である。

10

【0058】

本明細書に開示される式IおよびIIIの化合物に関連して使用される「R-異性体」および「R-鏡像異性体」という用語は、-C(O)NH-基に対して 位にある脂肪族炭素のR配置を意味する。以下の式IはR-立体化学配置を示す。

20

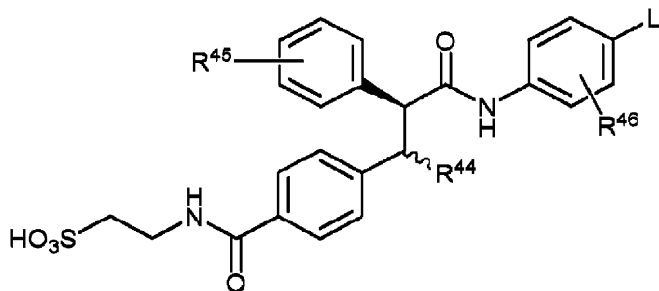


30

I

【0059】

本明細書に開示される式IIおよびIIIの化合物に関連して使用される「S-異性体」および「S-鏡像異性体」という用語は、-C(O)NH-基に対して 位にある脂肪族炭素のS配置を意味する。以下の式IIはS-立体化学配置を示す。



40

II

【0060】

本明細書において使用される「キラル」という用語は、その鏡像に重ね合わせられないという性質を有する化合物を含む。

【0061】

50

「高コレステロール血症」とは、循環血の細胞および血漿中に異常に大量のコレステロールが存在することを意味する。

【0062】

「高インスリン血症」とは、少なくとも12 μ U/mLの空腹時血清インスリン濃度を有する患者を意味する。

【0063】

「高脂血症」または「脂肪血症」とは、循環血中に異常に大量の脂質が存在することを意味する。

【0064】

「インスリン抵抗性」は、全身での糖の取り込みおよび利用を増加させる公知の量の外因性または内因性インスリンの能力の障害として臨床的に定義される。

【0065】

「耐糖能障害(IGT)」とは、顕性2型糖尿病の発生に先行することが知られている状態を意味する。それは、食後の異常な血糖変動を特徴とする。IGTの診断に関する現行の基準は、75g経口糖負荷試験の2時間後の血糖値(144~199mg/dL)に基づく。試験される集団毎に変動しうるが、IGTは末期NIDDMに1年当たり1.5~7.3%の割合で進行し、平均は1年当たり3~4%である。IGTを有する個人は、2型糖尿病を発生させる危険性が6~10倍増加していると考えられる。IGTは、心血管疾患の発生に関する独立した危険因子である。

【0066】

有機基または有機化合物に関連して本明細書において言及される「低級」は、最大6個の炭素原子を含むそのような基または化合物をそれぞれ規定するものである。一局面は、最大4個の炭素原子を含む有機基または有機化合物を提供する。さらに別の局面は、1~3個の炭素原子を含む有機基または有機化合物を提供する。そのような基は直鎖状、分岐状、または環状でありうる。

【0067】

「代謝疾患」は、肥満、糖尿病、および脂質障害、例えば高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、ならびに、異常リポタンパク質、脂質、炭水化物、およびインスリンレベルに関連する障害、例えばメタボリックシンドロームX、糖尿病、耐糖能障害、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、心血管疾患などの、疾患および状態を含む。

【0068】

「メタボリックシンドローム」または「メタボリックシンドロームX」とは、これらの構成要素のうち3つ以上の存在により同定される状態を意味する。

・腹囲により測定される中心性肥満:

男性: 40インチ超

女性: 35インチ超

・空腹時血中トリグリセリド150mg/dL以上

・血中HDLコレステロール:

男性: 40mg/dL未満

女性: 50mg/dL未満

・血圧130/85mmHg以上

・空腹時血糖値110mg/dL以上

【0069】

「肥満」とは、肥満である状態を意味する。肥満であることは、BMI 30.0以上として定義され、極端な肥満は、BMI 40以上として定義される。「過体重」は、肥満度指数25.0~29.9として定義される。

【0070】

本明細書において使用される「プロドラッグ」とは、生体系に投与される際に自発的化学反应、酵素触媒化学反应、および/もしくは代謝化学反应、または各反応の組み合わせの結果として生物活性化合物を生成する任意の化合物を意味する。標準的なプロドラッグ

10

20

30

40

50

は、官能基、例えばHO-、HS-、HOOC-、-NHRに結合し、薬物と会合した、インビボで切断される基を使用して形成される。標準的なプロドラッグとしては、基がアルキル、アリール、アラキル、アシルオキシアルキル、アルコシカルボニルオキシアルキルであるカルボン酸エステル、ならびに、結合した基がアシル基、アルコシカルボニル、アミノカルボニル、リン酸エステル、または硫酸エステルであるヒドロキシル、チオール、およびアミンのエステルが挙げられるがそれに限定されない。示された基は例示的なものであって網羅的なものではなく、当業者は他の公知の様々なプロドラッグを調製することがある。本明細書に開示される式I、II、またはIIIの化合物のそのようなプロドラッグはこの範囲内にある。生物活性があるかまたは生物活性化合物の前駆体である化合物を生じさせるために、プロドラッグは何らかの形態の化学的変換を経なければならない。いくつかの場合では、プロドラッグは、薬物それ自体に通常は満たない生物活性があり、経口バイオアベイラビリティおよび/または薬力学的半減期などの改善を通じて薬物の有効性または安全性を改善することに役立つ。化合物のプロドラッグ形態は、例えば、バイオアベイラビリティを改善するために、例えば苦味または胃腸過敏などの不快な特性を遮蔽または減少させることで対象許容性を改善するために、例えば静脈内使用向けに溶解度を改変するために、長期的または持続的な放出または送達を実現するために、製剤化の容易さを改善するために、あるいは化合物の部位特異的送達を実現するために利用可能である。プロドラッグはThe Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, by Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 1992. Chapter 8: "Prodrugs and Drug delivery Systems" pp.352-401; Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, Elsevier Science, Amsterdam, 1985; Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs, Ed. by E. B. Roche, American Pharmaceutical Association, Washington, 1977; およびDrug Delivery Systems, ed. by R. L. Juliano, Oxford Univ. Press, Oxford, 1980に記載されている。

10

20

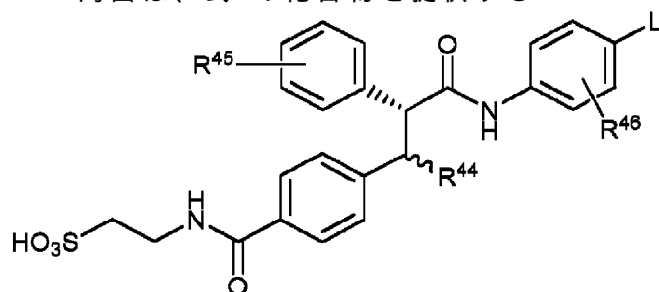
【0071】

「溶媒和物」という用語は、非共有結合的分子間力によって結合している化学量論的または非化学量論的量の溶媒をさらに含む、本明細書において提供される化合物またはその塩を意味する。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。

【0072】

b. 化合物

一局面は、式Iの化合物を提供する：



I

40

式中、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはフェニルであり、いずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} はH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

【0073】

50

式Iの特定の態様では、 $-C(O)NH-$ 基に対して 位にある脂肪族炭素の配置はRである。

【0074】

式Iの特定の態様では、Lは、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている。

【0075】

別の態様では、Lはフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよい。別の態様では、Lは4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである。

10

【0076】

別の態様では、 R^{44} はHまたは CH_3 である。別の態様では、 R^{44} はHである。

【0077】

特定の態様では、 R^{45} は3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している。別の態様では、 R^{45} は4位(パラ位)に結合している。

【0078】

別の態様では、 R^{45} はアルケニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0079】

式Iの特定の態様では、 R^{45} は置換されていてもよく、 $(CH_3)_3CCH=CH-$ 、t-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、t-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ビスシクロアルケニル、またはフェニル-より選択される。

20

【0080】

式Iの特定の態様では、 R^{45} は CH_3 および $(CH_3)_3C-$ より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている。

【0081】

式Iの特定の態様では、 R^{45} はtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキセニル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、4,4-ジメチルシクロヘキセニル、4,4-ジエチルシクロヘキセニル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4-ジプロピルシクロヘキセニル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキサジエニル、(1R,4S)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-t-ブチルフェニルである。

30

【0082】

式Iの特定の態様では、 R^{45} はtrans-t-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、4,4-ジメチルシクロヘキセニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである。

40

【0083】

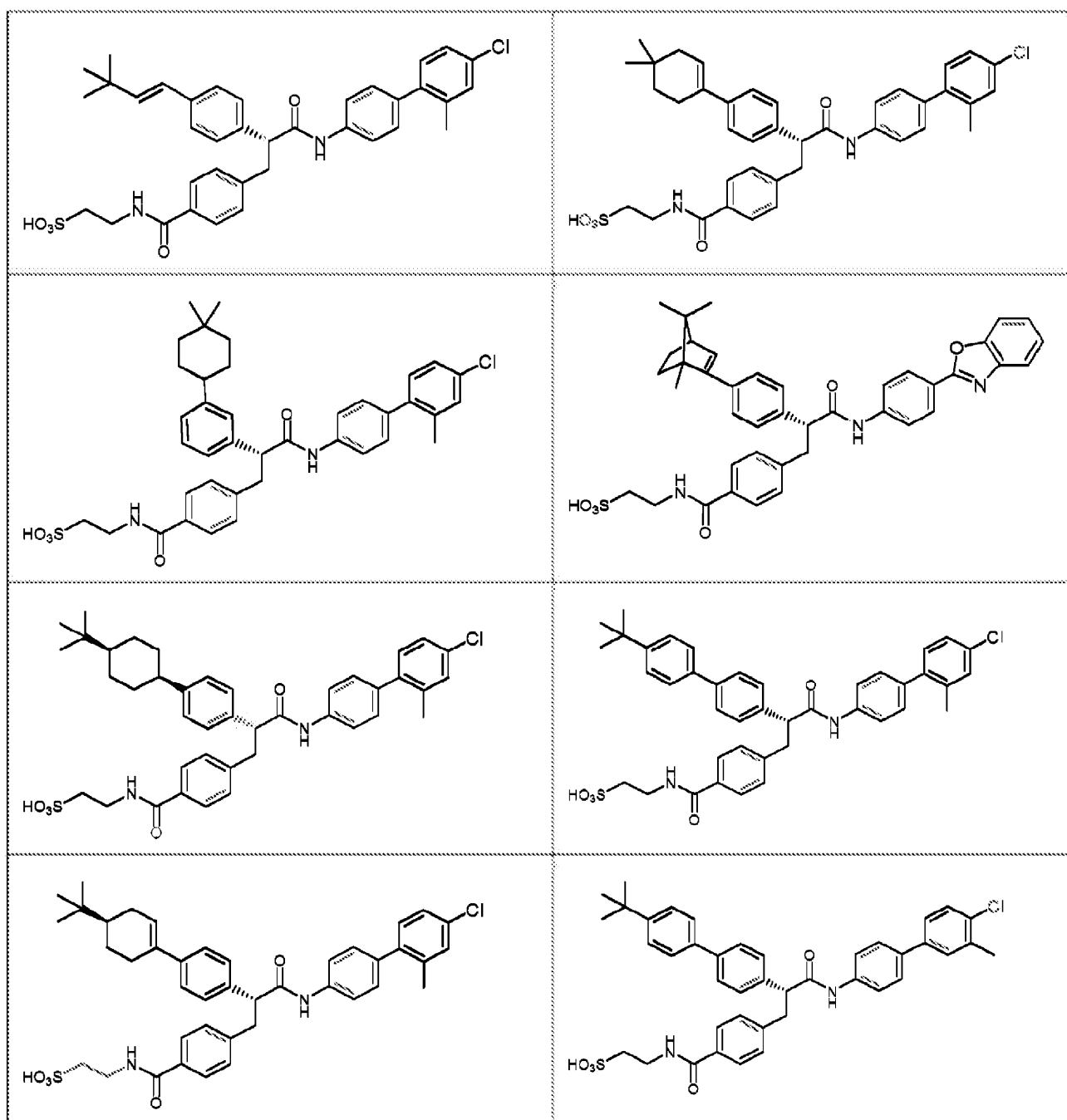
別の態様では、 R^{46} はHまたは CH_3 である。別の態様では、 R^{46} はHである。

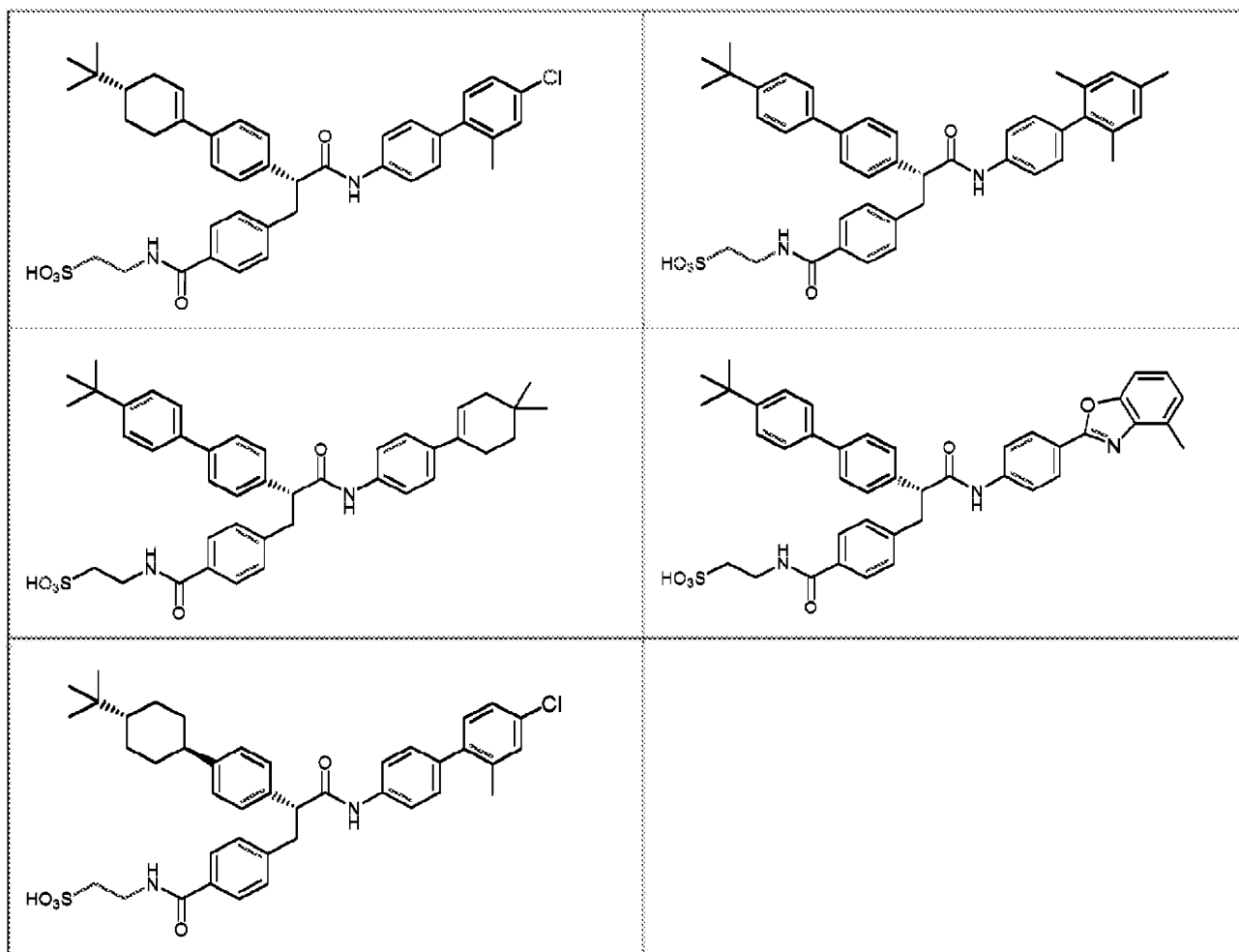
【0084】

特定の態様では、式Iの化合物は、表Iに提示される群より選択される。

【0085】

(表1) 式Iの化合物





【 0 0 8 6 】

特定の態様では、式Iの化合物は以下からなる群より選択される：

- (R)-2-(4-(3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-2-(4-((E)-3,3-ジメチルブタ-1-エニル)フェニル)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- (R)-2-(4-(3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-2-(3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- 2-(4-((R)-2-(4-(cis-4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- 2-(4-((R)-2-(4-(trans-4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- 2-(4-((R)-2-(4-((R)-4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- 2-(4-((R)-2-(4-((S)-4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- (R)-2-(4-(2-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)-3-(4-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- (R)-2-(4-(3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-2-(4-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- 2-(4-((R)-3-(4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)フェニルアミノ)-3-オキソ-2-(4-((1S, 4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル)フェニル)プロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- (R)-2-(4-(2-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- (R)-2-(4-(2-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)-3-(4'-クロロ-3'-メチルビフェニル-4

30

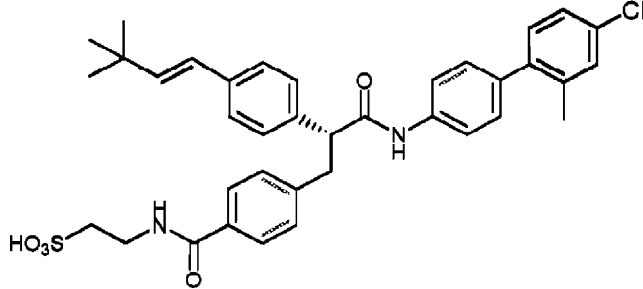
40

50

-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸;
 (R)-2-(4-(2-(4'-tert-ブチルピフェニル-4-イル)-3-オキソ-3-(2',4',6'-トリメチルピフェニル-4-イルアミノ)プロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸; および
 (R)-2-(4-(2-(4'-tert-ブチルピフェニル-4-イル)-3-(4-(4-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)フェニルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸。

【 0 0 8 7 】

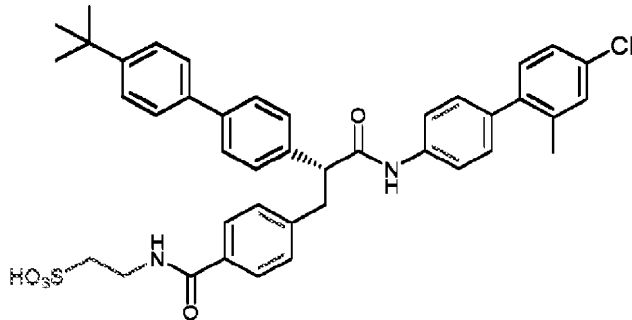
特定の態様では、式Iの化合物は以下である。



10

【 0 0 8 8 】

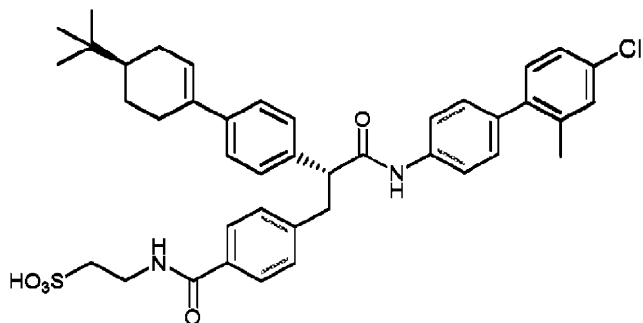
特定の態様では、式Iの化合物は以下である。



20

【 0 0 8 9 】

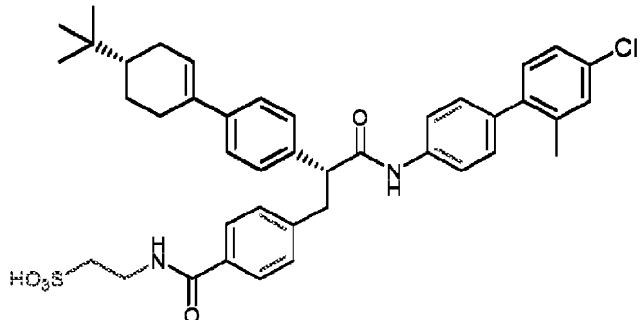
特定の態様では、式Iの化合物は以下である。



30

【 0 0 9 0 】

特定の態様では、式Iの化合物は以下である。

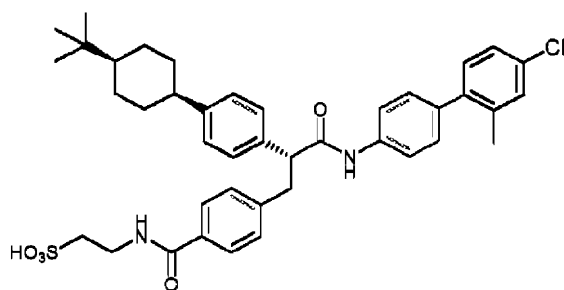


40

【 0 0 9 1 】

特定の態様では、式Iの化合物は以下である。

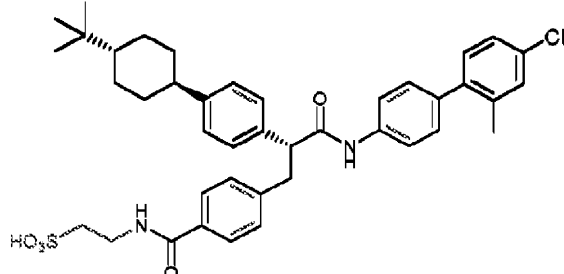
50



【 0 0 9 2 】

特定の態様では、式Iの化合物は以下である。

10



【 0 0 9 3 】

特定の態様では、式Iの化合物は(R)-2-(4-(3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-2-(4-((E)-3,3-ジメチルブタ-1-エニル)フェニル)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸である。

20

【 0 0 9 4 】

特定の態様では、式Iの化合物は(R)-2-(4-(2-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸である。

【 0 0 9 5 】

特定の態様では、式Iの化合物は2-(4-((R)-2-(4-((R)-4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸である。

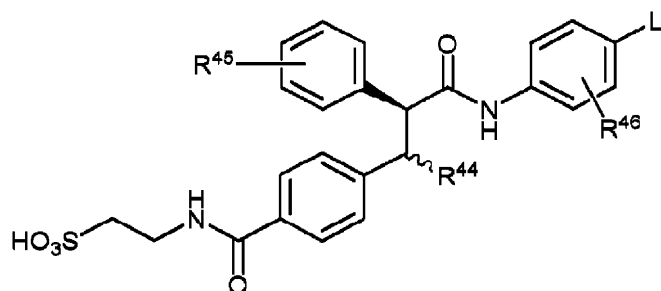
30

【 0 0 9 6 】

特定の態様では、式Iの化合物は2-(4-((R)-2-(4-((S)-4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸である。

【 0 0 9 7 】

別の局面は、式IIの化合物を提供する：



40

II

式中、

R^{44} はH、 CH_3 、または CH_3CH_2 であり；

R^{45} は $C_1 \sim 6$ -アルキル、アルケニル、アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_4 \sim 8$ -ビスシクロアルケニル、アリール、またはフェニルであり、いずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

50

Lはフェニル、インデニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{46} はH、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより選択される1個または複数の置換基を表す。

【0098】

式IIの特定の態様では、 $-C(O)NH-$ 基に対して 位にある脂肪族炭素の配置はSである。

【0099】

式IIの特定の態様では、Lは、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、またはCNより独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている。

【0100】

10

別の態様では、Lはフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、1個または複数の置換基で置換されていてもよい。別の態様では、Lは4-クロロ-2-メチルフェニル、4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-ベンゾオキサゾリル、4-クロロ-3-メチルフェニル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルである。

【0101】

別の態様では、 R^{44} はHまたは CH_3 である。別の態様では、 R^{44} はHである。

【0102】

特定の態様では、 R^{45} は3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している。別の態様では、 R^{45} は4位(パラ位)に結合している。

20

【0103】

別の態様では、 R_{45} はアルケニル、 $C_3 \sim 6$ -シクロアルキル、 $C_4 \sim 8$ -シクロアルケニル、 $C_{4 \sim 8}$ -ピシクロアルケニル、またはフェニルであり、いずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0104】

式Iの特定の態様では、 R^{45} は置換されていてもよく、 $(CH_3)_3CCH=CH-$ 、t-ブチル-シクロアルキル-、ジメチル-シクロアルキル-、t-ブチル-シクロアルケニル-、ジメチル-シクロアルケニル-、ピシクロアルケニル、またはフェニル-より選択される。

【0105】

式Iの特定の態様では、 R^{45} は CH_3 および $(CH_3)_3C-$ より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている。

30

【0106】

式Iの特定の態様では、 R^{45} はt-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、シクロヘキセニル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、4,4-ジメチルシクロヘキセニル、4,4-ジプロピルシクロヘキセニル、4,4-ジメチルシクロヘキサジエニル、(1R,4S)-1,7,7-トリメチルピシクロ[2.2.1]3-ヘプチル-2-エン、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルピシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、2-メチル-4-クロロ-フェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、または4-t-ブチルフェニルである。

【0107】

40

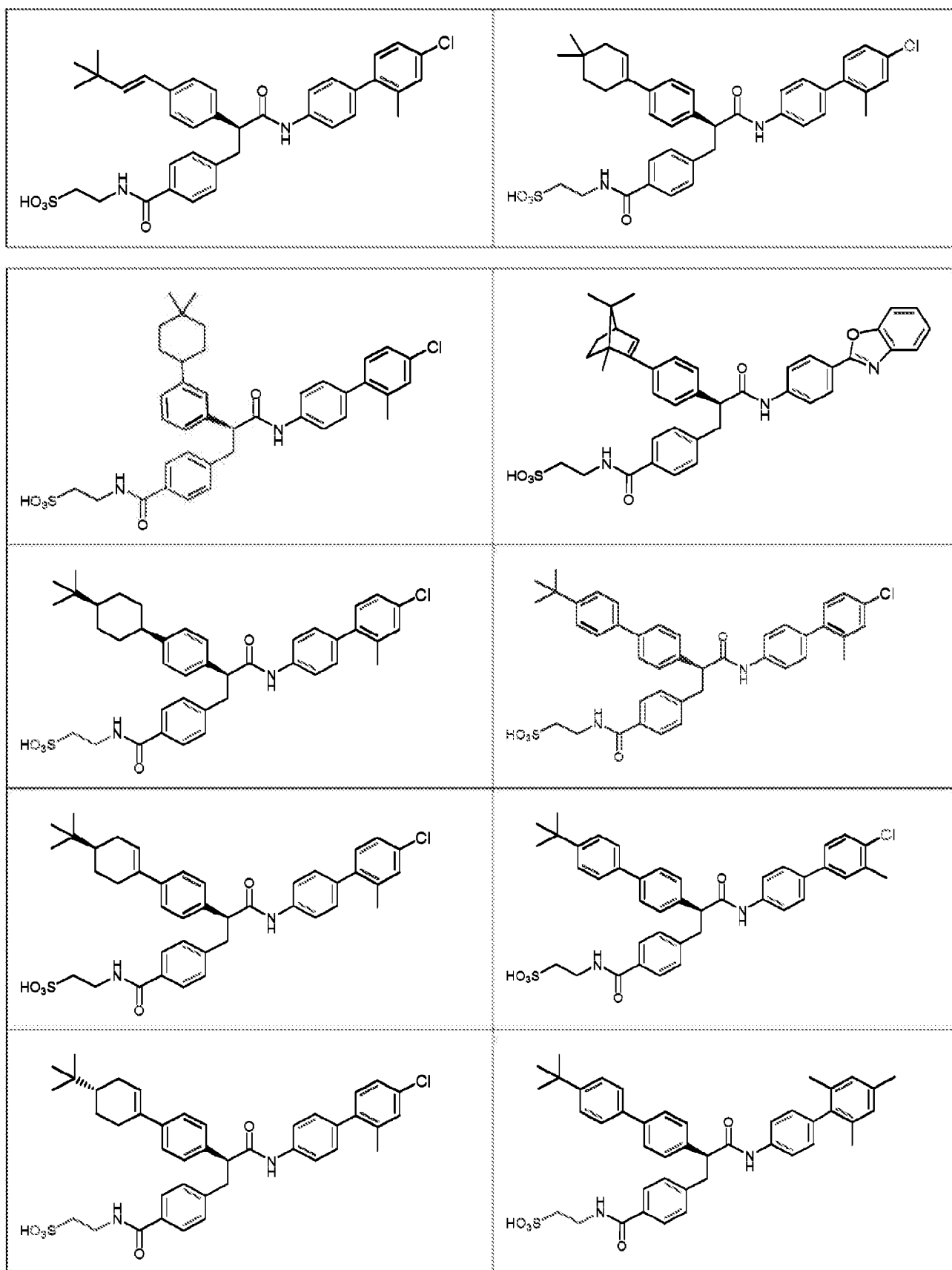
式Iの特定の態様では、 R^{45} はt-ブチルビニル、cis-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、4,4-ジメチルシクロヘキセニル、(1R,4R)-1,7,7-トリメチルピシクロ[2.2.1]2-ヘプチル-2-エン、または4-t-ブチルフェニルである。

【0108】

別の態様では、 R^{46} はHまたは CH_3 である。別の態様では、 R^{46} はHである。

【0109】

(表2) 式IIの化合物

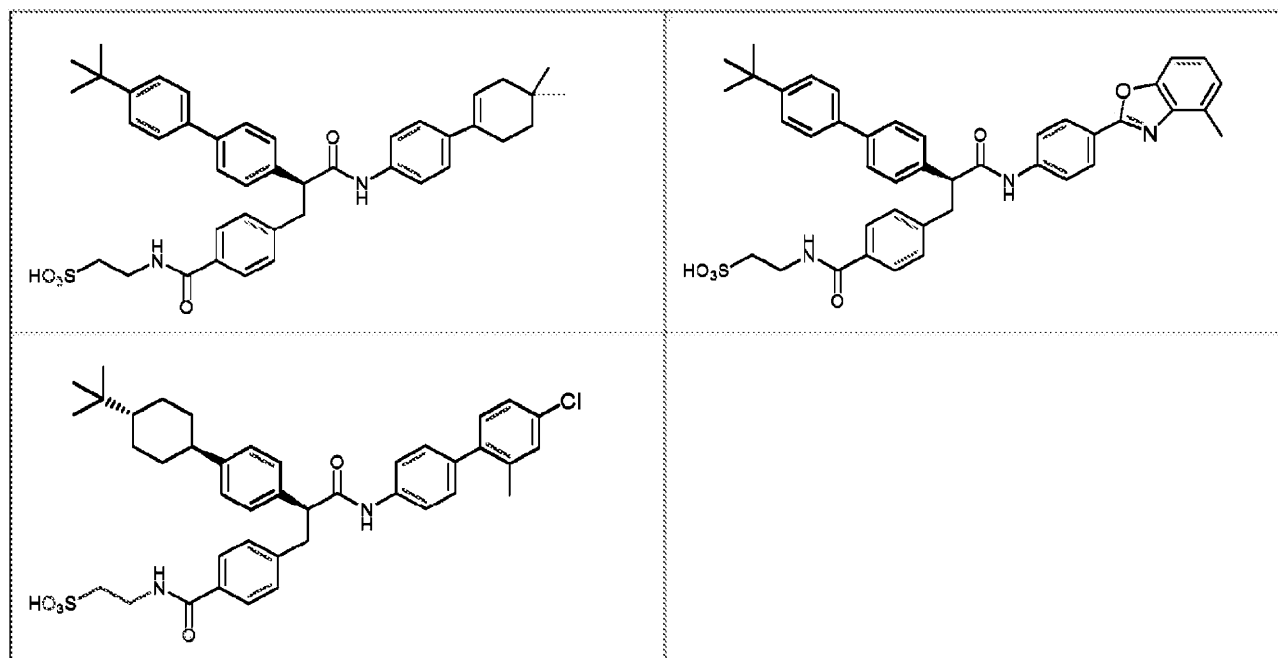


10

20

30

40



10

【 0 1 1 0 】

特定の態様では、式IIの化合物は以下からなる群より選択される：

- (S)-2-(4-(3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-2-(4-((E)-3,3-ジメチルブタ-1-エニル)フェニル)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- (S)-2-(4-(3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-2-(3-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- 2-(4-((S)-2-(4-(cis-4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- 2-(4-((S)-2-(4-(trans-4-tert-ブチルシクロヘキシル)フェニル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- 2-(4-((S)-2-(4-((R)-4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- 2-(4-((R)-2-(4-((S)-4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- (S)-2-(4-(2-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)-3-(4-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- (S)-2-(4-(3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-2-(4-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- 2-(4-((S)-3-(4-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)フェニルアミノ)-3-オキソ-2-(4-((1S, 4R)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン-2-イル)フェニル)プロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- (S)-2-(4-(2-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- (S)-2-(4-(2-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)-3-(4'-クロロ-3'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；
- (S)-2-(4-(2-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)-3-オキソ-3-(2',4',6'-トリメチルビフェニル-4-イルアミノ)プロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸；および
- (S)-2-(4-(2-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)-3-(4-(4-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)フェニルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸。

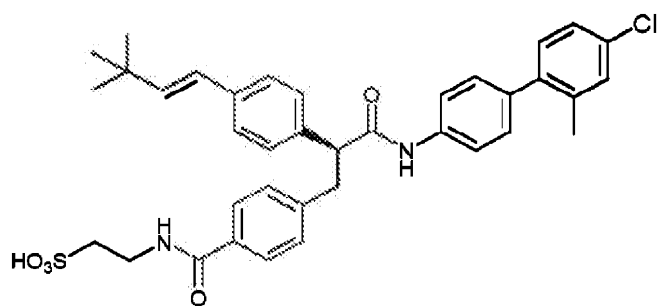
20

30

40

【 0 1 1 1 】

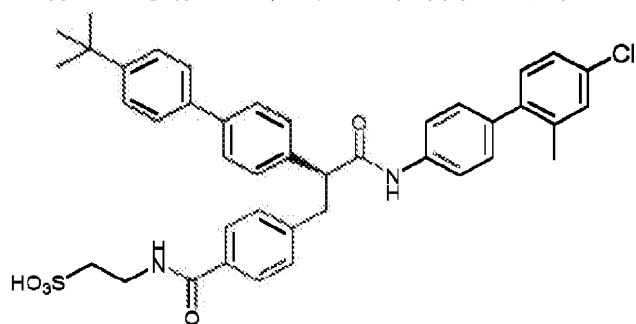
特定の態様では、式IIの化合物は以下である。



【 0 1 1 2 】

特定の態様では、式IIの化合物は以下である。

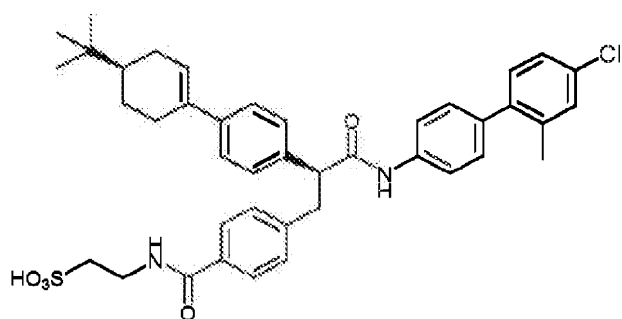
10



【 0 1 1 3 】

特定の態様では、式IIの化合物は以下である。

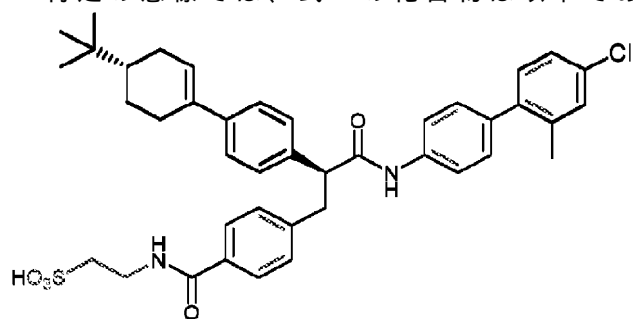
20



【 0 1 1 4 】

特定の態様では、式IIの化合物は以下である。

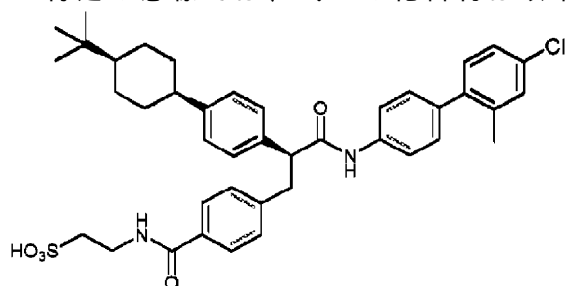
30



【 0 1 1 5 】

特定の態様では、式IIの化合物は以下である。

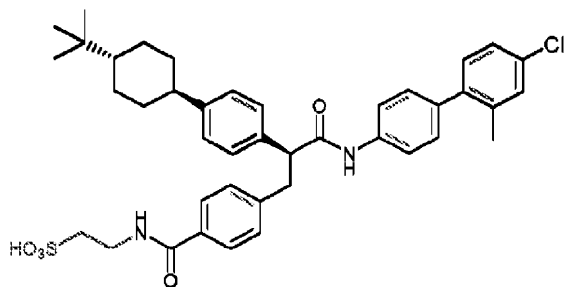
40



【 0 1 1 6 】

50

特定の態様では、式IIの化合物は以下である。



【0117】

10

特定の態様では、式IIの化合物は(S)-2-(4-(3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-2-(4-((E)-3,3-ジメチルブタ-1-エニル)フェニル)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸である。

【0118】

特定の態様では、式IIの化合物は(S)-2-(4-(2-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸である。

【0119】

特定の態様では、式IIの化合物は2-(4-((S)-2-(4-((R)-4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸である。

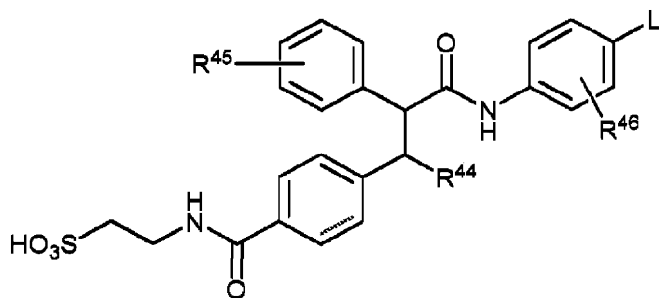
20

【0120】

特定の態様では、式IIの化合物は2-(4-((S)-2-(4-((S)-4-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル)-3-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-3-オキソプロピル)ベンズアミド)エタンスルホン酸である。

【0121】

別の局面は、以下である化合物、そのプロドラッグ、および該化合物またはそのプロドラッグを含む組成物を提供する：



30

III

式中、

R⁴⁴はHであり；

R⁴⁵はcis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、4,4-ジエチルシクロヘキシル、4,4-ジプロピルシクロヘキシル、4,4-ジエチルシクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、4,4-ジプロピルシクロヘキセニル、(1R,4S)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]-3-ヘプタ-2-エニル、または(1R,4R)-1,7,7-トリメチルビスシクロ[2.2.1]-2-ヘプタ-2-エニルであり；

40

Lはフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、4-アルキル-シクロヘキサ-1-エニル、4,4-ジアルキルシクロヘキサ-1-エニル、4-アルキル-シクロヘキシル、4,4-ジアルキルシクロヘキシル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよく；

R⁴⁶はHである。

50

【0122】

式IIIの特定の態様では、Lは、ClまたはCH₃より独立して選択される1個または複数の置換基で置換されている。別の態様では、Lはフェニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、または4,4-ジメチルシクロヘキセニルであり、いずれも1個または複数の置換基で置換されていてもよい。

【0123】

式IIIの特定の態様では、R⁴⁵は3位(メタ位)または4位(パラ位)に結合している。別の態様では、R⁴⁵は4位(パラ位)に結合している。

【0124】

別の態様では、R⁴⁵はcis-4-t-ブチルシクロヘキシル、trans-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、4,4-ジプロピルシクロヘキセニル、(1R,4S)-1,7,7-トリメチルピシクロ[2.2.1]-3-ヘプタ-2-エニル、または(1R,4R)-1,7,7-トリメチルピシクロ[2.2.1]-2-ヘプタ-2-エニルである。他の態様では、R⁴⁵はcis-4-t-ブチルシクロヘキシル、4,4-ジメチルシクロヘキシル、(S)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、(R)-4-t-ブチルシクロヘキセニル、または(1R,4S)-1,7,7-トリメチルピシクロ[2.2.1]-3-ヘプタ-2-エニルである。

10

【0125】

式IIIの特定の態様では、化合物は式Iを有する。

【0126】

式IIIの特定の態様では、化合物は式IIを有する。

20

【0127】

式IIIの特定の態様では、-C(O)NH-基に対して 位にある脂肪族炭素の配置はRである。

【0128】

式IIIの特定の態様では、-C(O)NH-基に対して 位にある脂肪族炭素の配置はSである。

【0129】

特定の態様では、式IIIの化合物はラセミ混合物である。

【0130】

別の局面は、式I、II、またはIIIの鏡像異性的に純粋な化合物を提供する。特定の態様では、1つの鏡像異性体は、組成物中に存在する同じ化合物の他のすべての鏡像異性体の総割合に対して > 60%、> 70%、> 80%、> 85%、> 90%、> 91%、> 92%、> 93%、> 94%、> 95%、> 96%、> 97%、> 98%、または > 99%である。

30

【0131】

別の局面は、式I、II、またはIIIの鏡像異性的に純粋な化合物を提供する。特定の態様では、化合物は少なくとも約80重量%の指定の鏡像異性体および多くとも約20重量%の他の鏡像異性体または他の立体異性体を含む。特定の態様では、化合物は少なくとも約90重量%の指定の鏡像異性体および多くとも約10重量%の他の鏡像異性体または他の立体異性体を含む。特定の態様では、化合物は少なくとも約95重量%の指定の鏡像異性体および多くとも約5重量%の他の鏡像異性体または他の立体異性体を含む。特定の態様では、化合物は少なくとも約96.6重量%の指定の鏡像異性体および多くとも約3.4重量%の他の鏡像異性体または他の立体異性体を含む。特定の態様では、化合物は少なくとも約97重量%の指定の鏡像異性体および多くとも約3重量%の他の鏡像異性体または他の立体異性体を含む。特定の態様では、化合物は少なくとも約99重量%の指定の鏡像異性体および多くとも約1重量%の他の鏡像異性体または他の立体異性体を含む。特定の態様では、化合物は少なくとも約99.9重量%の指定の鏡像異性体および多くとも約0.1重量%の他の鏡像異性体または他の立体異性体を含む。特定の態様では、重量は化合物の総重量比である。

40

【0132】

別の局面は、式I、II、またはIIIの化合物の薬学的に許容される塩を含む塩、および式I、II、またはIIIの化合物の薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を提供する。式I、II、またはIIIの化合物の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩などの無機塩基付加塩、ま

50

たは有機塩基付加塩、あるいは、HBr、HCl、硫酸、硝酸、もしくはリン酸付加塩などの無機酸付加塩、または酢酸、プロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ステアリン酸、もしくは乳酸付加塩などの有機酸付加塩が挙げられる。

【0133】

別の局面は、式I、II、またはIIIの化合物の無水物、水和物、および溶媒和物、ならびに式I、II、またはIIIの化合物の薬学的に許容される無水物、水和物、および溶媒和物を含む薬学的組成物を提供する。式I、II、またはIIIの化合物の遊離形態または塩の無水物、水和物、または溶媒和物が含まれる。水和物としては例えば半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物、五水和物、セスキ水和物が挙げられる。

10

【0134】

特定の態様では、式I、II、またはIIIの化合物は1000nMでヒトグルカゴン受容体から放射標識グルカゴンを少なくとも15%排除することが可能である。一態様では、実施例Aに記載のように、式I、II、またはIIIの化合物はヒトグルカゴン受容体から少なくとも16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の放射標識グルカゴンを排除することが可能である。

20

【0135】

あるいは、式I、II、またはIIIの化合物の活性を、実施例Aの方法に従ってヒトグルカゴン受容体から50%の放射標識グルカゴンを排除するために必要な化合物の濃度(IC₅₀値)に関して記述することもできる。一態様では、式Iの化合物のIC₅₀値は<10,000nM、9,000nM、8,000nM、7,000nM、6,000nM、5,000nM、4,000nM、3,000nM、2,000nM、1,000nM、900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、25nM、20nM、15nM、10nM、または5nM未満である。

【0136】

別の代替態様では、式I、II、またはIIIの化合物の活性を、様々な種に由来する肝細胞中のグルカゴンに対する機能的拮抗作用に必要な化合物の濃度に関して記述することができる。EC₅₀は実施例Bの方法を使用して確定される。一態様では、式I、II、またはIIIの化合物のEC₅₀値は<10,000nM、9,000nM、8,000nM、7,000nM、6,000nM、5,000nM、4,000nM、3,000nM、2,000nM、1,000nM、900nM、800nM、700nM、600nM、500nM、400nM、300nM、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、25nM、20nM、15nM、10nM、または5nM未満である。

30

【0137】

本明細書に開示される式I、II、またはIIIの化合物は、動物において血糖値を減少させる能力を示しうる。特定の局面では、絶食または非絶食(自由摂食)動物における循環血糖値を10%~100%減少させることができる。100%減少とは、血糖値の完全な正常化を意味し、血糖値0%を意味しない。例えば、ラットにおける正常血糖値は約80mg/dl(絶食)および約120mg/dl(摂食)である。したがって、式Iの化合物10mg/kgを投与することで絶食または自由摂食動物(例えばラット)における過剰な循環血糖値を少なくとも10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%減少させるための方法が、本明細書において想定される。

40

【0138】

50

c. 製剤

本明細書において有効成分として提供される化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容されるビヒクル、担体、希釈剤、賦形剤、またはその混合物との組み合わせを含む、薬学的組成物が、本明細書において提供される。

【0139】

薬学的組成物を、経口投与、非経口投与、または局所投与用剤形を含むがそれに限定されない様々な剤形として製剤化することができる。また、薬学的組成物を、遅延放出剤形、延長放出剤形、長期放出剤形、持続放出剤形、パルス放出剤形、制御放出剤形、加速放出剤形および急速放出剤形、標的化放出剤形、プログラム放出剤形、ならびに胃滞留剤形を含むがそれに限定されない調節放出剤形として製剤化することができる。これらの剤形は、当業者に公知である慣習的な方法および技術に従って調製可能である(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2003; Vol. 126を参照)。

10

【0140】

一態様では、薬学的組成物は、本明細書において提供される化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容されるビヒクル、担体、希釈剤、賦形剤、またはその混合物とを含む、経口投与用剤形として提供される。

20

【0141】

別の態様では、薬学的組成物は、本明細書において提供される化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容されるビヒクル、担体、希釈剤、賦形剤、またはその混合物とを含む、非経口投与用剤形として提供される。

【0142】

さらに別の態様では、薬学的組成物は、本明細書において提供される化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容されるビヒクル、担体、希釈剤、賦形剤、またはその混合物とを含む、局所投与用剤形として提供される。

30

【0143】

本明細書において提供される薬学的組成物を、単位剤形または複数剤形として提供することができる。本明細書において使用される単位剤形とは、対象への投与に好適でありかつ当技術分野において公知のように個々に包装される、物理的に別々の単位を意味する。各単位剤形は、所望の治療効果を生じさせるために十分な所定量の有効成分と所要の薬学的に許容されるビヒクル、担体、希釈剤、賦形剤、またはその混合物との組み合わせを含む。単位剤形の例としては、アンプル、シリンジ、ならびに個々に包装される錠剤およびカプセル剤が挙げられる。単位剤形は部分毎にまたは複数の部分毎に投与可能である。複数剤形とは、隔離された単位剤形として投与されるように1つの容器に包装された、複数の同一の単位剤形のことである。複数剤形の例としてはバイアル、錠剤もしくはカプセル剤の瓶、またはポイント瓶もしくはガロン瓶が挙げられる。

40

【0144】

本明細書において提供される薬学的組成物を、1回または時間間隔において複数回投与することができる。正確な投与量および処置期間が、処置される患者の年齢、体重、および体調により変動しうるものであり、公知の試験プロトコルを使用して、またはインビボもしくはインビトロの試験データもしくは診断データからの外挿により経験的に決定されうることが理解されよう。さらに、任意の特定の個人に関して、特定の投与レジメンを、個々の要求、および本明細書において提供される薬学的組成物を投与するかまたはその投与を監督する人物の専門的判断に従って経時的に調整すべきであるということが理解されよう。

50

【0145】

A. 経口投与

本明細書において提供される薬学的組成物を、経口投与用の固体剤形、半固体剤形、または液体剤形として提供することができる。また、本明細書において使用される経口投与は、頬側投与、舌投与、および舌下投与を含む。好適な経口剤形としては錠剤、カプセル剤、丸剤、トローチ剤、ロゼンジ、パステル剤、カシェ剤、ペレット剤、薬用チューインガム、顆粒剤、混合散剤、発泡または非発泡散剤または顆粒剤、溶液剤、乳剤、懸濁液剤（例えば水性もしくは油性懸濁液剤）、オブラート剤、スプリンクル剤、エリキシル剤、シロップ剤、ポーラス剤、舐剤、またはペースト剤が挙げられるがそれに限定されない。薬学的組成物は、有効成分以外に、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、潤滑剤、滑

10

【0146】

結合剤または造粒剤は、錠剤が圧縮後も未変化のままであることを確実にするために、錠剤に凝集性を付与する。好適な結合剤または造粒剤としては、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン（例えばSTARCH 1500）などのデンプン；ゼラチン；ショ糖、グルコース、ブドウ糖、糖蜜、および乳糖などの糖；アラビアゴム、アルギン酸、アルギン酸塩、アイルランドコケ抽出物、パンワールガム、ガティガム、イサゴールハスク粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）、ビーガム、カラマツアラビノガラクトン、トラガント末、およびグアーガムなどの天然および合成ゴム；エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、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、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのセルロース；AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（ペンシルベニア州Marcus Hook、FMC Corp.）などの結晶セルロース；ならびにその混合物が挙げられるがそれに限定されない。好適な充填剤としてはタルク、炭酸カルシウム、結晶セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、およびその混合物が挙げられるがそれに限定されない。特定の態様では、結合剤または充填剤は、本明細書において提供される薬学的組成物中に約50～約99重量%で存在する。

20

30

【0147】

好適な希釈剤としてはリン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、乳糖、ソルビトール、ショ糖、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、および粉糖が挙げられるがそれに限定されない。マンニトール、乳糖、ソルビトール、ショ糖、およびイノシトールなどの特定の希釈剤は、十分な量で存在する場合、咀嚼による口内での崩壊を可能にする性質をいくつかの圧縮錠剤に付与することができる。そのような圧縮錠剤は咀嚼錠剤として使用可能である。

【0148】

好適な崩壊剤としては寒天；ベントナイト；メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースなどのセルロース；木材産物；海綿；カチオン交換樹脂；アルギン酸；グアーガムおよびビーガムHVなどのガム；柑橘パルプ；クロスカルメロースなどの架橋セルロース；クロスボリドンなどの架橋ポリマー；架橋デンプン；炭酸カルシウム；デンプングリコール酸ナトリウムなどの結晶セルロース；ポラクリリンカリウム；コーンスターチ、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、およびアルファ化デンプンなどのデンプン；クレイ；アライン；ならびにその混合物が挙げられるがそれに限定されない。本明細書において提供される薬学的組成物中の崩壊剤の量は、製剤の種類に応じて変動し、当業者であれば容易に認識可能である。特定の態様では、本明細書において提供される薬学的組成物は約0.5～約15重量%または約1～約5重量%の崩壊剤を含む。

40

【0149】

50

好適な潤滑剤としてはステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；鉱物油；軽鉱物油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；ベヘン酸グリセリンおよびポリエチレングリコール(PEG)などのグリコール；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；タルク；ピーナッツ油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、および大豆油を含む硬化植物油；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；ラウリン酸エチル；寒天；デンプン；ヒカゲノカズラ；シリカ、またはAEROSIL(登録商標)200(メリーランド州ボルチモア、W.R. Grace Co.)およびCAB-O-SIL(登録商標)(マサチューセッツ州ボストン、Cabot Co.)などのシリカゲル；ならびにその混合物が挙げられるがそれに限定されない。特定の態様では、本明細書において提供される薬学的組成物は約0.1～約5重量%の潤滑剤を含む。

10

【0150】

好適な滑剤としてはコロイド性二酸化ケイ素、CAB-O-SIL(登録商標)(マサチューセッツ州ボストン、Cabot Co.)、およびアスベストフリータルクが挙げられるがそれに限定されない。着色料としては、承認・認定された水溶性FD&C色素のいずれか、アルミナ水和物上で懸濁した水不溶性FD&C色素、およびレーキ顔料、ならびにその混合物が挙げられるがそれに限定されない。レーキ顔料とは、不溶性形態の色素を生じさせる、重金属の含水酸化物への水溶性色素の吸着による組み合わせのことである。香味料としては、果物などの植物から抽出された天然香料、ならびに、ペパーミントおよびサリチル酸メチルなどの、心地良い味覚を生じさせる化合物の合成ブレンドが挙げられるがそれに限定されない。甘味料としてはショ糖、乳糖、マンニトール、シロップ、グリセリン、ならびにサッカリンおよびアスパルテムなどの人工甘味料が挙げられるがそれに限定されない。好適な乳化剤としてはゼラチン、アラビアゴム、トラガント、ベントナイト、ならびに、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート(TWEEN(登録商標)20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート80(TWEEN(登録商標)80)、およびトリエタノールアミンオレエートなどの界面活性剤が挙げられるがそれに限定されない。懸濁化剤および分散剤としてはカルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガント、ビーガム、アラビアゴム、カルボ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、およびポリビニルピロリドンが挙げられるがそれに限定されない。保存料としてはグリセリン、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ならびにアルコールが挙げられるがそれに限定されない。湿潤剤としてはプロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート、およびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられるがそれに限定されない。溶媒としてはグリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、およびシロップが挙げられるがそれに限定されない。乳剤中で利用される非水性液体の例としては鉱物油および綿実油が挙げられる。有機酸としてはクエン酸および酒石酸が挙げられるがそれに限定されない。二酸化炭素源としては炭酸水素ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられるがそれに限定されない。

20

30

【0151】

多くの担体および賦形剤が同じ製剤内であってもいくつかの機能を果たしうることを理解すべきである。

【0152】

40

本明細書において提供される薬学的組成物を、圧縮錠剤、粉薬錠剤、咀嚼口ゼンジ、速溶性錠剤、多重圧縮錠剤、素錠剤、腸溶コーティング錠剤、糖衣錠剤、またはフィルムコーティング錠剤として提供することができる。腸溶コーティング錠剤とは、胃酸の作用に抵抗するが腸内で溶解または崩壊することで有効成分を胃の酸性環境から保護する物質でコーティングされた、圧縮錠剤のことである。腸溶コーティングとしては脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、ワックス、セラック、アンモニア化セラック、およびセルロースアセテートフタレートが挙げられるがそれに限定されない。糖衣錠剤とは、不快な味または臭いを覆い隠す上で、かつ錠剤を酸化から保護する上で有益でありうる糖衣で囲まれた、圧縮錠剤のことである。フィルムコーティング錠剤とは、水溶性材料の薄層またはフィルムで覆われた、圧縮錠剤のことである。フィルムコーティングとしてはヒドロキシエチル

50

セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000、およびセルロースアセテートフタレートが挙げられるがそれに限定されない。フィルムコーティングは糖衣と同じ一般的特性を付与する。多重圧縮錠剤とは、2つ以上の圧縮サイクルにより作製される圧縮錠剤のことであり、積層錠剤、プレスコーティング錠剤、および乾燥コーティング錠剤を含む。胃腸管での崩壊および吸収を遅延させることでより長い期間にわたって持続的作用を与えるために、錠剤をマイクロカプセル化を使用してコーティングしてもよい。

【0153】

錠剤剤形を、粉末形、結晶形、または顆粒形の有効成分から、単独で、あるいは結合剤、崩壊剤、制御放出ポリマー、潤滑剤、希釈剤、および/または着色料を含む薬学的に許容されるビヒクル、担体、希釈剤、もしくは賦形剤、またはその混合物との組み合わせで調製することができる。香味料および甘味料は、咀嚼錠剤およびロゼンジの形成において特に有用である。口内での局所投与に好適な製剤としては、風味付き基剤、通常はショ糖およびアラビアゴムまたはトラガント中に有効成分を含むロゼンジ；ゼラチンおよびグリセリン、またはショ糖およびアラビアゴムなどの不活性基剤中に有効成分を含むパステル剤；ならびに好適な液体担体中に有効成分を含む洗口剤が挙げられる。

10

【0154】

錠剤を、場合によっては1つまたは複数の副成分と共に圧縮または成形することで作製することができる。圧縮錠剤は、場合によっては結合剤(例えばポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、潤滑剤、不活性希釈剤、保存料、崩壊剤(例えばデンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、界面活性剤、または分散剤と混合された散剤または顆粒剤などの易流動性形態の本明細書において提供される化合物を好適な機械中で圧縮することで調製可能である。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた化合物粉末の混合物を好適な機械中で成形することで作製可能である。錠剤は、所望の放出プロファイルを実現するように様々な比率で例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用することで錠剤中の有効成分の緩徐放出または制御放出を実現するように、コーティングまたはスコアリングされていてもよく、かつ製剤化されていてもよい。錠剤は、胃ではなく腸の一部分での放出を実現するように、腸溶コーティングが施されていてもよい。これは、本明細書において提供される化合物が酸加水分解されやすい態様において有用でありうる。

20

30

【0155】

本明細書において提供される薬学的組成物を軟カプセル剤または硬カプセル剤として提供することができる。カプセルはゼラチン、メチルセルロース、デンプン、またはアルギン酸カルシウムから作製可能である。乾燥充填カプセル剤(DFC)としても知られる硬ゼラチンカプセル剤は2つの部分からなり、一方が他方の上を滑動することで有効成分が完全に封入される。軟弾性カプセル剤(SEC)は、グリセリン、ソルビトール、または同様のポリオールが付加により可塑化された、ゼラチンシェルなどの軟らかい球状のシェルである。軟ゼラチンシェルは、微生物の増殖を防止するための保存料を含みうる。好適な保存料としては、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、ならびにソルビン酸を含むがそれに限定されない、本明細書に記載の保存料がある。本明細書において提供される液体、半固体、および固体剤形をカプセルに封入することができる。好適な液体および半固体剤形としては炭酸プロピレン、植物油、またはトリグリセリド中の溶液剤および懸濁液剤が挙げられるがそれに限定されない。そのような溶液剤を含むカプセル剤は米国特許第4,328,245号；第4,409,239号；および第4,410,545号に記載のように調製可能である。有効成分の溶解を調節するかまたは持続させるために、カプセル剤を当業者に公知のようにコーティングしてもよい。他の態様では、硬ゼラチンカプセル剤は、本明細書において提供される化合物と不活性固体希釈剤、例えばリン酸カルシウムまたはカオリンとの混合物を含む。他の態様では、軟ゼラチンカプセル剤は、本明細書において提供される化合物と不活性液体希釈剤、例えば水またはピーナッツ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油などの油媒体との混合物を含む。

40

50

【0156】

本明細書において提供される薬学的組成物を、乳剤、溶液剤、懸濁液剤、エリキシル剤、およびシロップ剤を含むがそれに限定されない固体および半固体剤形として提供することができる。乳剤とは、1つの液体が別の液体全体にわたって小さい液滴の形態で分散している二相系のことであり、水中油型または油中水型でありうる。乳剤は、薬学的に許容される非水性の液体または溶媒、乳化剤、および保存料を含みうる。

【0157】

懸濁液剤は、薬学的に許容される懸濁化剤および保存料を含みうる。いくつかの態様では、水性懸濁液剤は、本明細書において提供される化合物と水性懸濁液剤の製造に好適な賦形剤との混合物を含む。好適な賦形剤の例としては、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、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガム、およびアラビアゴムなどの懸濁化剤、ならびに、天然ホスファチド(例えばレシチン)、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物(例えばポリオキシエチレンステアレート)、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物(例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)、エチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合物(例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)などの分散剤または湿潤剤がある。水性懸濁液剤はpヒドロキシ安息香酸エチルまたはnプロピルなどの1つまたは複数の保存料、1つまたは複数の着色料、1つまたは複数の香味料、およびショ糖またはサッカリンなどの1つまたは複数の甘味料を含んでもよい。

10

20

【0158】

油性懸濁液剤は、本明細書において提供される化合物をラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、もしくはヤシ油などの植物油、または流動パラフィンなどの鉱物油に懸濁させることで製剤化可能である。経口投与用懸濁液剤は、ミツロウ、固形パラフィン、もしくはセチルアルコールなどの増粘剤、甘味料、および/または香味料を含みうる。そのような組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加により保存可能である。

【0159】

水の添加による水性懸濁液剤の調製に好適な本明細書において提供される化合物の分散性分散剤および顆粒剤によって、本明細書において提供される化合物と分散剤または湿潤剤、懸濁化剤、および1つまたは複数の保存料との混合物が得られる。さらなる賦形剤、例えば甘味料、香味料、および着色料が存在してもよい。

30

【0160】

水性アルコール性溶液剤は、薬学的に許容されるアセタール、例えば低級アルキルアルデヒドジ(低級アルキル)アセタール、例えばアセトアルデヒドジエチルアセタール; ならびに1個または複数のヒドロキシル基を有する水混和性溶媒、例えばプロピレングリコールおよびエタノールを含みうる。

【0161】

エリキシル剤とは、透明で甘味のある水性アルコール溶液剤のことである。シロップ剤とは、糖、例えばショ糖の濃縮水溶液剤のことであり、保存料を含んでもよい。液体剤形では、例えば、ポリエチレングリコール中溶液を、投与用に簡便に測定される十分な量の薬学的に許容される液体担体、例えば水で希釈することができる。シロップ剤およびエリキシル剤は、グリセリン、ソルビトール、またはショ糖などの甘味料によって製剤化可能である。そのような製剤は粘滑剤、保存料、香味料、または着色料を含んでもよい。

40

【0162】

他の有用な固体および半固体剤形としては、本明細書において提供される有効成分と、1,2-ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、350、550、および750がポリエチレングリコールの平均分子量の概算値を意味するポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテルを含むジアルキル化モノアルキレングリコールまたはポリアルキレングリコールとを含む剤形が挙げられるがそれに限定されない。これらの製

50

剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、ピロ亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸およびそのエステル、ならびにジチオカルバミン酸塩などの1つまたは複数の抗酸化剤をさらに含む。

【0163】

本明細書において提供される経口投与用の薬学的組成物を、リボソーム、ミセル、ミクロスフェア、またはナノシステムの形態で提供することもできる。ミセル剤形は米国特許第6,350,458号に記載のように調製可能である。

【0164】

本明細書において提供される薬学的組成物を、液体剤形に再構成される非発泡または発泡顆粒剤および散剤として提供することができる。非発泡顆粒剤または散剤中で使用される薬学的に許容される担体および賦形剤としては希釈剤、甘味料、および湿潤剤を挙げることができる。発泡顆粒剤または散剤中で使用される薬学的に許容される担体および賦形剤としては有機酸および二酸化炭素源を挙げることができる。

【0165】

着色料および香味料は本明細書に記載のすべての剤形において使用可能である。

【0166】

以下でさらに詳細に説明するように、本明細書において提供される薬学的組成物を、遅延放出剤形、持続放出剤形、パルス放出剤形、制御放出剤形、標的化放出剤形、およびプログラム放出剤形を含む即時放出剤形または調節放出剤形として製剤化することができる。

【0167】

本明細書において提供される薬学的組成物を、所望の治療作用を損なわない他の有効成分と共に、または所望の作用を補完する物質と共に同時製剤化することができる。

【0168】

B. 非経口投与

本明細書において提供される薬学的組成物を、局部投与または全身投与のために、注射、点滴、または移植によって非経口投与することができる。本明細書において使用される非経口投与としては静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、くも膜下腔内投与、脳室内投与、尿道内投与、胸骨内投与、頭蓋内投与、筋肉内投与、滑液嚢内投与、および皮下投与が挙げられる。

【0169】

本明細書において提供される薬学的組成物を、溶液剤、懸濁液剤、乳剤、ミセル、リボソーム、ミクロスフェア、ナノシステム、および注射前の液体中での溶解または懸濁に好適な固体形態を含む、非経口投与に好適な任意の剤形として製剤化することができる。そのような剤形は、薬学分野の当業者に公知である慣習的な方法に従って調製可能である(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supraを参照)。

【0170】

非経口投与を目的とする薬学的組成物は、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、静菌剤、製剤を目的のレシピエントの血液と等張性にする溶質、微生物の増殖に対する抗菌剤または保存料、安定剤、溶解度向上剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局部麻酔剤、懸濁化剤および分散剤、湿潤剤または乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤、凍結保護剤(cryoprotectant)、凍結保護剤(lyoprotectant)、増粘剤、pH調整剤、ならびに不活性ガスを含むがそれに限定されない、1つまたは複数の薬学的に許容される担体および賦形剤を含む。

【0171】

好適な水性ビヒクルとしては水、食塩水、生理食塩水、またはリン酸緩衝食塩水(PBS)、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、等張ブドウ糖注射液、滅菌水注射液、およびブドウ糖加乳酸リンゲル液が挙げられるがそれに限定されない。非水性ビヒクルとしては、合

10

20

30

40

50

成モノグリセリドおよびジグリセリド、植物起源の不揮発性油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ハッカ油、ベニバナ油、ゴマ油、大豆油、硬化植物油、硬化大豆油、ヤシ油中鎖トリグリセリド、オレイン酸、およびパーム核油を含む油が挙げられるがそれに限定されない。水混和性ビヒクルとしてはエタノール、1,3-ブタンジオール、液体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300およびポリエチレングリコール400)、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、ならびにジメチルスルホキシドが挙げられるがそれに限定されない。

【0172】

好適な抗菌剤または保存料としてはフェノール、クレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸メチルおよびプロピル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム(例えば塩化ベンゼトニウム)、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、ならびにソルビン酸が挙げられるがそれに限定されない。好適な等張化剤としては塩化ナトリウム、グリセリン、およびブドウ糖が挙げられるがそれに限定されない。好適な緩衝剤としてはリン酸およびクエン酸が挙げられるがそれに限定されない。好適な抗酸化剤としては、亜硫酸水素塩およびピロ亜硫酸ナトリウムを含む本明細書に記載のものがある。好適な局部麻酔剤としては塩酸プロカインが挙げられるがそれに限定されない。好適な懸濁化剤および分散剤としては、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、およびポリビニルピロリドンを含む本明細書に記載のものがある。好適な乳化剤としては、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート80、およびトリエタノールアミンオレエートを含む本明細書に記載のものがある。好適な金属イオン封鎖剤またはキレート剤としてはEDTAが挙げられるがそれに限定されない。好適なpH調整剤としては水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、および乳酸が挙げられるがそれに限定されない。好適な錯化剤としてはα-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、およびスルホブチルエーテル7-β-シクロデキストリン(カンザス州Lenexa、CyDex、CAPTISOL(登録商標))を含むシクロデキストリンが挙げられるがそれに限定されない。

【0173】

本明細書において提供される薬学的組成物を、単一剤形投与または複数剤形投与用に製剤化することができる。単一剤形製剤はアンプル、バイアル、またはシリンジ中に包装される。特定の態様では、複数剤形非経口製剤は抗菌剤を静菌濃度または静真菌濃度で含む。特定の態様では、当技術分野において公知でありかつ実施されているように、本明細書において提供される非経口製剤は滅菌されている。

【0174】

一態様では、薬学的組成物は、すぐに使える滅菌溶液剤として提供される。別の態様では、薬学的組成物は、使用前にビヒクル(注射用滅菌水などの)で再構成される凍結乾燥散剤、皮下注射用錠剤、または顆粒剤を含む滅菌乾燥可溶性製品として提供される。さらに別の態様では、薬学的組成物は、すぐに使える滅菌懸濁液剤として提供される。さらに別の態様では、薬学的組成物は、使用前にビヒクルで再構成される滅菌乾燥不溶性製品として提供される。さらに別の態様では、薬学的組成物は、すぐに使える滅菌乳剤として提供される。

【0175】

非経口投与に好適な製剤を、例えば留置ポンプもしくは外部ポンプによるまたは病院バッグによる持続点滴によって投与することができる。点滴は、HickmanもしくはPICC、または製剤を非経口投与する任意の他の好適な手段を通じて実行可能である。

【0176】

本明細書において提供される薬学的組成物を、遅延放出剤形、持続放出剤形、パルス放出剤形、制御放出剤形、標的化放出剤形、およびプログラム放出剤形を含む即時放出剤形または調節放出剤形として製剤化することができる。

【0177】

薬学的組成物を、移植デポ剤としての投与用の懸濁液剤、固形剤、半固形剤、またはチキソトロピー液剤として製剤化することができる。一態様では、本明細書において提供される薬学的組成物は固形内部マトリックス中に分散しており、固形内部マトリックスは外部ポリマー膜で取り囲まれており、外部ポリマー膜は体液に不溶性であるが、薬学的組成物中の有効成分を拡散させる。

【0178】

好適な内部マトリックスとしてはポリメチルメタクリレート、ポリブチル-メタクリレート、可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、炭酸シリコーン共重合体、アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、ならびに架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニルが挙げられる。

10

【0179】

好適な外部ポリマー膜としてはポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/エチルアクリレート共重合体、エチレン/酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニルと酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン、およびプロピレンとの共重合体、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコール三元共重合体、ならびにエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体が挙げられる。

20

【0180】

C. 局所投与

本明細書において提供される薬学的組成物を皮膚、開口部、または粘膜に局所投与することができる。本明細書において使用される局所投与としては皮膚(皮内)投与、結膜投与、角膜内投与、眼内投与、経眼投与、耳介投与、経皮投与、経鼻投与、腔内投与、経尿道投与、呼吸器投与、および直腸投与が挙げられる。

【0181】

本明細書において提供される薬学的組成物を、乳剤、溶液、懸濁液、クリーム、ゲル、ヒドロゲル、軟膏、粉剤、包帯(dressing)、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ、ペースト、フォーム、フィルム、エアロゾル、洗浄剤、スプレー、坐薬、包帯(bandage)、ポーラス剤、舐剤、ペースト、および経皮パッチを含む、局部効果または全身効果のための局所投与に好適な任意の剤形として製剤化することができる。本明細書において提供される薬学的組成物の局所製剤はリポソーム、ミセル、マイクロスフェア、ナノシステム、およびその混合物を含んでもよい。

30

【0182】

本明細書において提供される局所製剤中での使用に好適な薬学的に許容される担体および賦形剤としては、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗菌剤または保存料、安定剤、溶解度向上剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局部麻酔剤、懸濁化剤および分散剤、湿潤剤または乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤、透過促進剤、凍結保護剤(cryoprotectant)、凍結保護剤(lyoprotectant)、増粘剤、ならびに不活性ガスが挙げられるがそれに限定されない。

40

【0183】

また、薬学的組成物を電気穿孔、イオン泳動、フォノフォレーシス、ソノフォレーシス、またはPOWDERJECT(商標)(カリフォルニア州Emeryville、Chiron Corp.)およびBIOJECT(商標)(オレゴン州Tualatin、Bioject Medical Technologies Inc.)などのマイクロニードル注射もしくは無針注射によって局所投与することができる。

【0184】

本明細書において提供される薬学的組成物を、軟膏、クリーム、およびゲルの形態で提

50

供することができる。好適な軟膏ビヒクルとしては、豚脂、安息香豚脂、オリーブ油、綿実油、および他の油を含む油性ビヒクルまたは炭化水素ビヒクル；白色ワセリン；親水ワセリン、硫酸ヒドロキシステアリン、および無水ラノリンなどの乳化性ビヒクルまたは吸収ビヒクル；親水性軟膏などの水で除去可能なビヒクル；様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水溶性軟膏ビヒクル；ならびにセチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、ラノリン、およびステアリン酸を含む油中水型(W/O)乳剤または水中油型(O/W)乳剤の乳剤ビヒクルが挙げられる(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*を参照)。これらのビヒクルは皮膚軟化性であるが一般に抗酸化剤および保存料の添加を必要とする。

【0185】

10

好適なクリームของ基剤は水中油型または油中水型でありうる。クリームビヒクルは水で洗浄可能であり得、油相、乳化剤、および水相を含みうる。油相は「内相」とも呼ばれ、ワセリンおよびセチルアルコールまたはステアリンアルコールなどの脂肪アルコールで一般に構成される。水相は、油相の量を通常は超えるが必ず超えるわけではなく、一般に保水剤を含む。クリーム製剤中の乳化剤は非イオン性、アニオン性、カチオン性、または両性界面活性剤でありうる。

【0186】

ゲルとは半固体で懸濁液型の系のことである。単相ゲルは、液体担体全体を通じて実質的に均一に分布する有機巨大分子を含む。好適なゲル化剤としては、カルボマー、カルボキシポリアルキレン、CARBOPOL(登録商標)などの架橋アクリル酸ポリマー；ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体、およびポリビニルアルコールなどの親水性ポリマー；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、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フタレート、およびメチルセルロースなどのセルロース系ポリマー；トラガントおよびキサンタンガムなどのガム；アルギン酸ナトリウム；ならびにゼラチンが挙げられる。均一なゲル剤を調製するために、アルコールまたはグリセリンなどの分散剤を加えることができ、あるいは、ゲル化剤をトリチュレーション、機械的混合、および/または攪拌により分散させることもできる。

20

【0187】

本明細書において提供される薬学的組成物を、坐薬、ペッサリー、ブジー、湿布もしくはパップ、ペースト、散剤、包帯、クリーム、硬膏、避妊薬、軟膏、溶液、乳剤、懸濁液、タンポン、ゲル、フォーム、スプレー、または浣腸剤の形態で直腸投与、経尿道投与、腔内投与、または腔周囲投与することができる。これらの剤形はRemington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*に記載の慣習的なプロセスを使用して製造可能である。

30

【0188】

直腸坐薬、尿道坐薬、および腔坐薬とは、常温では固体であるが体温で溶融または軟化して有効成分を開口部内に放出する、身体開口部への挿入用の固形体のことである。直腸坐薬および腔坐薬において利用される薬学的に許容される担体としては、体温に近い融点を生じさせる硬化剤などの基剤またはビヒクルが挙げられる。好適なビヒクルとしてはカカオバター(テオブロマ油)、グリセリン-ゼラチン、カルボワックス(ポリオキシエチレングリコール)、ゲイロウ、パラフィン、白蠟および黄蠟、ならびに脂肪酸モノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリドの適切な混合物、ポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリアクリル酸などのヒドロゲル；サリチル酸塩、ならびにグリセリン化ゼラチンが挙げられるがそれに限定されない。様々なビヒクルの組み合わせを使用することができる。直腸坐薬および腔坐薬は、亜硫酸水素塩およびピロ亜硫酸ナトリウムを含む本明細書に記載の抗酸化剤をさらに含みうる。直腸坐薬および腔坐薬は圧縮法または成形によって調製可能である。直腸坐薬および腔坐薬の典型的な重量は約2~約3gである。

40

【0189】

50

腔内投与に好適な製剤を、有効成分以外に、適切であることが当技術分野で知られている担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレー製剤として提示することができる。

【0190】

本明細書において提供される薬学的組成物を、溶液、懸濁液、軟膏、乳剤、ゲル形成用溶液、溶液用散剤、ゲル、眼球インサート、および移植片の形態で経眼投与することができる。

【0191】

本明細書において提供される薬学的組成物を鼻腔内投与または気道に吸入投与することができる。薬学的組成物は、加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器、例えば電気流体力学を使用して微細な霧を生じさせる噴霧器、またはネブライザーを使用する送達用のエアロゾルまたは溶液の形態で、単独でまたは1,1,1,2-テトラフルオロエタンもしくは1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパンなどの好適な噴霧剤との組み合わせで提供可能である。また、薬学的組成物は、吸入用乾燥散剤として単独でまたは乳糖もしくはリン脂質などの不活性担体との組み合わせで、あるいは点鼻薬として提供可能である。鼻腔内での使用では、散剤は、キトサンまたはシクロデキストリンを含む生体接着剤を含みうる。

【0192】

加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器、またはネブライザー中で使用される溶液または懸濁液は、エタノール、水性エタノール、または本明細書において提供される有効成分を分散させ、可溶化し、もしくはその放出を延長するための好適な代替剤；溶媒としての噴霧剤；および/あるいはソルビタントリオレート、オレイン酸、またはオリゴ乳酸などの界面活性剤を含むように製剤化可能である。

【0193】

本明細書において提供される薬学的組成物を、吸入による送達に好適なサイズ、例えば約50マイクロメートル以下または約10マイクロメートル以下に微粉化することができる。そのようなサイズの粒子は、スパイラルジェット粉砕、流動床ジェット粉砕などの当業者に公知の細砕法、ナノ粒子を形成するための超臨界流体加工、高圧均質化、またはスプレー乾燥を使用して調製可能である。

【0194】

吸入器または吸入器中で使用されるカプセル、プリスター、およびカートリッジを、本明細書において提供される薬学的組成物と、乳糖またはデンプンなどの好適な粉末基剤と、1-ロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなどの性能調節剤との粉末混合物を含むように製剤化することができる。乳糖は無水でもよく、一水和物の形態であってもよい。他の好適な賦形剤または担体としてはデキストラン、グルコース、麦芽糖、ソルビトール、キシリトール、果糖、ショ糖、およびトレハロースが挙げられる。本明細書において提供される吸入鼻腔内投与用の薬学的組成物は、メントールおよびレボメントールなどの好適な香料、またはサッカリンもしくはサッカリンナトリウムなどの甘味料をさらに含みうる。

【0195】

本明細書において提供される局所投与用の薬学的組成物を、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、およびプログラム放出を含む即時放出または調節放出されるように製剤化することができる。

【0196】

いくつかの態様では、一日量の一部分を局所的に(例えば経皮的に)与えて基礎的な全身レベルを生じさせ、経口治療薬をさらに与えるという、「ビルアンドパッチ」戦略が取られることがある。

【0197】

D. 調節放出

本明細書において提供される薬学的組成物を調節放出剤形として製剤化することができる。本明細書において使用される「調節放出」という用語は、同じ経路で投与される際に

10

20

30

40

50

有効成分の放出の速度または場所が即時放出剤形のそれと異なる剤形を意味する。調節放出剤形としては遅延放出剤形、延長放出剤形、長期放出剤形、持続放出剤形、パルス放出剤形、制御放出剤形、加速放出剤形および急速放出剤形、標的化放出剤形、プログラム放出剤形、ならびに胃滞留剤形が挙げられる。調節放出剤形の薬学的組成物は、マトリックス制御放出装置、浸透圧制御放出装置、多粒子制御放出装置、イオン交換樹脂、腸溶コーティング、多層コーティング、微粒子、ミクロスフェア、リボソーム、およびその組み合わせを含むがそれに限定されない、当業者に公知である種々の調節放出装置および調節放出方法を使用して調製可能である。また、有効成分の放出速度は、有効成分の粒径および多形性を変化させることで調節可能である。

【0198】

さらに、イオン交換材料を使用して、固定化吸着共結晶を調製し、これにより薬物の制御送達を実行することができる。具体的なアニオン交換材料の例としてはDuolite A568およびDuolite AP143(米国ペンシルベニア州Spring House、Rohm & Haas)が挙げられるがそれに限定されない。

【0199】

調節放出の例としては、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；第4,008,719号；第5,674,533号；第5,059,595号；第5,591,767号；第5,120,548号；第5,073,543号；第5,639,476号；第5,354,556号；第5,639,480号；第5,733,566号；第5,739,108号；第5,891,474号；第5,922,356号；第5,972,891号；第5,980,945号；第5,993,855号；第6,045,830号；第6,087,324号；第6,113,943号；第6,197,350号；第6,248,363号；第6,264,970号；第6,267,981号；第6,365,185号；第6,376,461号；第6,419,961号；第6,589,548号；第6,613,358号；および第6,699,500号に記載のものが挙げられるがそれに限定されない。

【0200】

1. マトリックス制御放出装置

調節放出剤形の本明細書において提供される薬学的組成物を、当業者に公知のマトリックス制御放出装置を使用して製作することができる(Takada et al in "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999を参照)。

【0201】

一態様では、本明細書において提供される薬学的組成物は、合成ポリマーならびに多糖およびタンパク質などの天然ポリマーおよび誘導体を含む水膨潤性、水浸食性、または水溶性ポリマーである浸食性マトリックス装置を使用して、調節放出剤形として製剤化される。

【0202】

浸食性マトリックスを形成することに有用な材料としては、キチン、キトサン、デキストラン、およびプルラン；寒天、アラビアゴム、カラヤガム、ローカストビーンガム、トラガント、カラゲナン、ガティガム、グアーガム、キサンタンガム、およびスクレログルカン；デキストリンおよびマルトデキストリンなどのデンプン；ベクチンなどの親水コロイド；レシチンなどのホスファチド；アルギン酸塩；プロピレングリコールアルギネート；ゼラチン；コラーゲン；ならびにエチルセルローズ(EC)、メチルエチルセルローズ(MEC)、カルボキシメチルセルローズ(CMC)、CMEC、ヒドロキシエチルセルローズ(HEC)、ヒドロキシプロピルセルローズ(HPC)、酢酸セルローズ(CA)、プロピオン酸セルローズ(CP)、酪酸セルローズ(CB)、セルローズアセートブチレート(CAB)、CAP、CAT、ヒドロキシプロピルメチルセルローズ(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、ヒドロキシプロピルメチルセルローズアセートトリメリレート(HPMCAT)、およびエチルヒドロキシエチルセルローズ(EHEC)などのセルローズ系材料；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール；ポリ酢酸ビニル；グリセリン脂肪酸エステル；ポリアクリルアミド；ポリアクリル酸；エタクリル酸またはメタクリル酸共重合体(ニュージャージー州Piscataway、Rohm America, Inc.、EUDRAGIT(登録商標))；ポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート)；ポリラクチド；L-グルタミン酸およびL-グルタミン酸エチルの共重合体；分解性乳酸-グリコール酸共重合体；ポリ-

10

20

30

40

50

D-(-)-3-ヒドロキシ酪酸；ならびにブチルメタクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、エチルアクリレート、(2-ジメチルアミノエチル)メタクリレート、および(トリメチルアミノエチル)メタクリレートクロリドのホモポリマーおよび共重合体などの他のアクリル酸誘導体が挙げられるがそれに限定されない。

【0203】

特定の態様では、薬学的組成物は非浸食性マトリックス装置により製剤化される。有効成分は不活性マトリックスに溶解または分散され、投与されると不活性マトリックスを通じて主に拡散により放出される。非浸食性マトリックス装置としての使用に好適な材料としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、メチルアクリレート-メチルメタクリレート共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/エチルアクリレート共重合体、塩化ビニルと酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン、およびプロピレンとの共重合体、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/ビニル酢酸塩/ビニルアルコールターポリマー、ならびにエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体、ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、炭酸シリコーン共重合体などの不溶性プラスチック；エチルセルロース、酢酸セルロース、クロスボイドン、および架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニルなどの親水性ポリマー；ならびにカルナウバロウ、マイクロクリスタリンワックス、およびトリグリセリドなどの脂肪化合物が挙げられるがそれに限定されない。

【0204】

マトリックス制御放出系では、所望の放出動態を、例えば使用されるポリマーの種類、ポリマー粘度、ポリマーおよび/または有効成分の粒径、有効成分対ポリマーの比、ならびに組成物中の他の賦形剤または担体によって制御することができる。

【0205】

調節放出剤形の本明細書において提供される薬学的組成物は、直接圧縮、乾式もしくは湿式造粒とそれに続く圧縮、または溶融造粒とそれに続く圧縮を含む当業者に公知の方法によって調製可能である。

【0206】

2. 浸透圧制御放出装置

調節放出剤形の本明細書において提供される薬学的組成物を、1チャンバシステム、2チャンバシステム、非対称膜技術(AMT)、および押出コアシステム(ECS)を含む浸透圧制御放出装置を使用して製作することができる。一般に、そのような装置は少なくとも2つの構成要素を有する：(a) 有効成分を含むコア；および(b) 少なくとも1つの送達口を有し、該コアを封入する半透膜。半透膜は、送達口を通じた押出による薬物放出を引き起こすように、水性使用環境からコアへの水の流入を制御する。

【0207】

浸透圧装置のコアは、有効成分以外に浸透圧剤を含んでもよく、浸透圧剤は、使用環境から装置のコア中への水の輸送のための推進力を作り出す。浸透圧剤の1つのクラスは、「オスモポリマー」および「ヒドロゲル」とも呼ばれる水膨潤性親水性ポリマーであり、親水性ビニルおよびアクリルポリマー、アルギン酸カルシウムなどの多糖、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール(PPG)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(アクリル)酸、ポリ(メタクリル)酸、ポリビニルピロリドン(PVP)、架橋PVP、ポリビニルアルコール(PVA)、PVA/PVP共重合体、PVA/PVPとメチルメタクリレートおよび酢酸ビニルなどの疎水性モノマーとの共重合体、大きなPEOブロックを含む親水性ポリウレタン、クロスカルメロースナトリウム、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)およびカルボキシエチルセルロース(CEC)、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル、ゼラチン、キサンタン

ガム、ならびにデンプングリコール酸ナトリウムが挙げられるがそれに限定されない。

【0208】

浸透圧剤の別のクラスはオスモゲンを含み、オスモゲンは、吸水することで周囲のコーティングの障壁にわたって浸透圧勾配を実現することが可能である。好適なオスモゲンとしては硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、および硫酸ナトリウムなどの無機塩；ブドウ糖、果糖、グルコース、イノシトール、乳糖、麦芽糖、マンニトール、ラフィノース、ソルビトール、ショ糖、トレハロース、およびキシリトールなどの糖；アスコルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、および酒石酸などの有機酸；尿素；ならびにその混合物が挙げられるがそれに限定されない。

10

【0209】

異なる溶解速度の浸透圧剤を使用することで、有効成分がどれほど迅速に剤形から初期送達されるかに影響を及ぼすことができる。例えば、MANNOGEM(商標)EZ(デラウェア州Lewes、SPI Pharma)などの非晶質糖を使用することで、最初の数時間でより速やかな送達を実現して所望の治療効果を迅速に生じさせ、また、残りの量を徐々にかつ頻繁に放出して所望の治療効果または予防効果のレベルを長期間にわたって維持することができる。この場合、有効成分は、代謝および排泄される有効成分の量を置き換える速度で放出される。

【0210】

コアは、剤形の性能を向上させるために、または安定性もしくは加工性を高めるために、本明細書に記載の多種多様な他の賦形剤および担体を含んでもよい。

20

【0211】

半透膜を形成する上で有用な材料としては、生理学的に関連性のあるpHで水透過性および水不溶性であるか、または架橋などの化学的変化により水不溶性になりやすい、様々なグレードのアクリル系誘導体、ビニル系誘導体、エーテル、ポリアミド、ポリエステル、およびセルロース系誘導体が挙げられる。コーティングを形成する上で有用である好適なポリマーの例としては、可塑化、非可塑化、および補強された酢酸セルロース(CA)、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、CAプロピオネート、硝酸セルロース、セルロースアセテートブチレート(CAB)、CAエチルカルバメート、CAP、CAメチルカルバメート、CAスクシネート、セルロースアセテートトリメリテート(CAT)、CAジメチルアミノアセテート、CAエチルカーボネート、CAクロロアセテート、CAエチルオキサレート、CAメチルスルホネート、CAブチルスルホネート、CA p-トルエンスルホネート、寒天アセテート、アミローストリアセテート、グルカンアセテート、グルカントリアセテート、アセトアルデヒドジメチルアセテート、ローカストビーンガムトリアセテート、ヒドロキシ化エチレン-酢酸ビニル、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共重合体、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、ポリ(アクリル)酸およびエステル、ポリ-(メタクリル)酸およびエステル、ならびにその共重合体、デンプン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリハロゲン化ビニル、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然ワックス、ならびに合成ワックスが挙げられる。

30

40

【0212】

半透膜は疎水性微多孔膜であってもよく、疎水性微多孔膜においては、米国特許第5,798,119号に開示されるように、細孔は気体で実質的に満たされており、水性媒体で湿潤してはいないが、水蒸気に対して透過性がある。通常、そのような疎水性だが水蒸気透過性の膜はポリアルケン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリハロゲン化ビニル、ポリフッ化ビニリデン、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然ワックス、ならびに合成ワックスなどの疎水性ポリマーで構成される。

【0213】

50

半透膜上の送達口は、コーティング後に機械穿孔またはレーザー穿孔により形成可能である。また、送達口は、水溶性材料のプラグの浸食により、またはコア内の陥凹上の膜の比較的薄い部分の破断により、その場で形成可能である。さらに、送達口は、米国特許第5,612,059号および第5,698,220号に記載の非対称膜コーティングの場合と同様に、コーティング中に形成可能である。

【0214】

有効成分の総放出量、および放出速度は、半透膜の厚さおよび多孔度、コアの組成、ならびに送達口の数、サイズ、および位置によって実質的に調節可能である。

【0215】

浸透圧制御放出剤形の薬学的組成物は、製剤の性能または加工性を高めるために、本明細書に記載のさらなる慣習的な賦形剤または担体をさらに含んでもよい。

10

【0216】

浸透圧制御放出剤形は、当業者に公知である慣習的な方法および技術に従って調製可能である(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27を参照)。

【0217】

特定の態様では、本明細書において提供される薬学的組成物はAMT制御放出剤形として製剤化され、この剤形は、有効成分および他の薬学的に許容される賦形剤または担体を含むコアをコーティングする非対称浸透圧膜を含む。米国特許第5,612,059号および国際公開公報第2002/17918号を参照。AMT制御放出剤形は、直接圧縮、乾式造粒、湿式造粒、またはディップコーティング法を含む、当業者に公知の慣習的な方法および技術に従って調製可能である。

20

【0218】

特定の態様では、本明細書において提供される薬学的組成物はESC制御放出剤形として製剤化され、この剤形は、有効成分、ヒドロキシセルロース、および他の薬学的に許容される賦形剤または担体を含むコアをコーティングする浸透圧膜を含む。

【0219】

好適な浸透圧薬物送達システムの一例はOROS(米国カリフォルニア州Mountain View、Alza Corporation)と呼ばれる。この技術の様々な局面は米国特許第6,375,978号; 第6,368,626号; 第6,342,249号; 第6,333,050号; 第6,287,295号; 第6,283,953号; 第6,270,787号; 第6,245,357号および第6,132,420号に開示されており、いずれもその全体が参照により本明細書に組み入れられる。本明細書において提供される化合物および組成物を投与するために使用可能なOROSの具体的な改変としては、Alza Corporationから入手可能なOROS、Push-Pull、Delayed Push-Pull、Multi-Layer Push-Pull、およびPush-Stickシステムが挙げられるがそれに限定されない。本明細書において提供される化合物および組成物の制御経口送達に使用可能なさらなるOROSシステムとしては、やはりAlza Corporationから入手可能なOROS-CTおよびL-OROSが挙げられる。

30

【0220】

OROS経口剤形は、薬物散剤を硬錠に圧縮し、錠剤をセルロース誘導体でコーティングして半透膜を形成した後、コーティング中に開口部を穿孔する(例えばレーザーで)ことで作製可能である。さらなる詳細はKim, Cherug-ju, Controlled Release Dosage Form Design, 231-238 (Technomic Publishing, Lancaster, PA: 2000)を参照。そのような剤形の1つの特徴は、薬物の送達速度が生理条件または実験条件に影響されないということである。pHに依存する溶解度を示す薬物であっても、送達媒体のpHとは無関係に一定の速度で送達されうる。

40

【0221】

一態様では、空洞を画定する壁部が形成された剤形が提供され、壁部は、壁部内に形成されているかまたは形成可能でありかつ壁部の少なくとも一部分が半透性になる、出口開

50

口部；出口開口部から離れて空洞内に位置し、かつ壁部の半透性部分と流体連通している、膨張性層；出口開口部に隣接して空洞内に位置し、かつ膨張性層と直接的または間接的な接触関係にある、乾燥状態または実質的乾燥状態の薬物層；および壁部の内面と空洞内に位置する薬物層の少なくとも外面との間に挿入される流動促進層を有し、ここで薬物層は本明細書において提供される化合物の結晶形を含む。さらなる詳細は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第6,368,626号を参照。

【0222】

別の態様では、空洞を画定する壁部が形成された剤形が提供され、壁部は、壁部内に形成されているかまたは形成可能であり、かつ壁部の少なくとも一部分が半透性になる、出口開口部；出口開口部から離れて空洞内に位置し、かつ壁部の半透性部分と流体連通している、膨張性層；出口開口部に隣接して空洞内に位置し、かつ膨張性層と直接的または間接的な接触関係にあり、多孔質粒子に吸収された有効剤液体製剤を含み、多孔質粒子が、圧縮薬物層を形成するために十分な圧縮力に有効剤液体製剤の著しい浸出なしに抵抗するように改変された、薬物層を有し、剤形は出口開口部と薬物層との間にプラセボ層を有してもよく、ここで有効剤は本明細書において提供される化合物の結晶形を含む。さらなる詳細は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第6,342,249号を参照。

10

【0223】

3. 多粒子制御放出装置

調節放出剤形の本明細書において提供される薬学的組成物を、直径が約10 μm ~ 約3mm、約50 μm ~ 約2.5mm、または約100 μm ~ 約1mmの範囲の複数の粒子、顆粒、またはペレットを含む多粒子制御放出装置を使用して製作することができる。そのような多粒子は、湿式および乾式造粒、押出/球状化、ローラー圧縮、熔融凝結、ならびにシードコアのスプレーコーティングを含む当業者に公知のプロセスにより作製可能である。例えばMultiparticle Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; およびPharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989を参照。

20

【0224】

多粒子の加工および形成に役立つように、本明細書に記載の他の賦形剤または担体を薬学的組成物とブレンドすることができる。得られる粒子は、それ自体で多粒子装置を構成してもよく、腸溶性ポリマー、水膨潤性ポリマー、および水溶性ポリマーなどの様々なフィルム形成材料でコーティングされてもよい。多粒子をカプセル剤または錠剤としてさらに加工することができる。

30

【0225】

4. 標的化送達

また、リポソーム、再封赤血球、および抗体をベースとする送達系を含む、本明細書において提供される薬学的組成物を、処置される対象の特定の組織、受容体、または身体他の区域を標的化するように製剤化することができる。例としては米国特許第6,316,652号；第6,274,552号；第6,271,359号；第6,253,872号；第6,139,865号；第6,131,570号；第6,120,751号；第6,071,495号；第6,060,082号；第6,048,736号；第6,039,975号；第6,004,534号；第5,985,307号；第5,972,366号；第5,900,252号；第5,840,674号；第5,759,542号；および第5,709,874号に記載のものが挙げられるがそれに限定されない。

40

【0226】

使用方法

一態様では、グルカゴン受容体に関連する状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、そのような状態、障害、または疾患を有するかまたは有すると疑われる対象に、治療有効量の本明細書において提供される化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、あるいはその薬学的組成物を投与する段階を含む方法が、本明細書において提供される。一態様では、対象は哺乳動物である。別の態様では、対象はヒトである。

50

【0227】

別の態様では、グルカゴン受容体の調節に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、そのような状態、障害、または疾患を有するかまたは有すると疑われる対象に、治療有効量の本明細書において提供される化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、あるいはその薬学的組成物を投与する段階を含む方法が、本明細書において提供される。一態様では、対象は哺乳動物である。別の態様では、対象はヒトである。

【0228】

さらに別の態様では、グルカゴン媒介性状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、そのような状態、障害、または疾患を有するかまたは有すると疑われる対象に、治療有効量の本明細書において提供される化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、あるいはその薬学的組成物を投与する段階を含む方法が、本明細書において提供される。一態様では、対象は哺乳動物である。別の態様では、対象はヒトである。

【0229】

さらに別の態様では、対象の肝糖産生のまたは血糖値の減少に応答性がある状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状を処置する、予防する、または寛解させる方法であって、そのような状態、障害、または疾患を有するかまたは有すると疑われる該対象に治療有効量の本明細書において提供される化合物、例えば式I、II、もしくはIIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、あるいはその薬学的組成物を投与する段階を含む方法が、本明細書において提供される。一態様では、対象は哺乳動物である。別の態様では、対象はヒトである。

【0230】

本明細書において提供される方法で処置可能な状態および疾患としては、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、ケトアシドーシス、非ケトン性高浸透圧性昏睡(非ケトン性高血糖症)、耐糖能障害(IGT)、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、低HDLレベル、高LDLレベル、高血糖症、高インスリン血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高リポ蛋白血症、高コレステロール血症、脂質異常症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、グルカゴノーマ、急性膵炎、心血管疾患、高血圧、心肥大、胃腸障害、肥満、血管再狭窄、膵炎、神経変性疾患、網膜症、腎症、神経障害、糖新生の促進、過剰な(正常レベルを超える)肝糖産生、および脂質障害が挙げられるがそれに限定されない。

【0231】

一態様では、本明細書において提供される方法で処置可能な状態または疾患は、1型、2型、および妊娠糖尿病を含む糖尿病である。一態様では、糖尿病は1型である。別の態様では、糖尿病は2型である。さらに別の態様では、糖尿病は妊娠糖尿病である。

【0232】

また、肝糖産生の減少に応答性があるかまたは血糖値の低下に応答性がある疾患または状態の発症までの時間を遅延させ、またはその発生もしくは進行の危険性を減少させる方法が、本明細書において提供される。

【0233】

処置される状態、障害、または疾患および対象の体調に応じて、本明細書において提供される化合物を、経口、非経口(例えば筋肉内、腹腔内、静脈内もしくは動脈内(例えばカテーテルによる)、ICV、大槽内の注射もしくは点滴、皮下注射、または移植片)、吸入、経鼻、腔内、直腸、舌下、および/あるいは局所(例えば経皮または局部)投与経路で投与することができ、単独で製剤化するか、または好適な投与単位中で各投与経路に適した薬学的に許容されるビヒクル、担体、希釈剤、賦形剤、もしくはその混合物と一緒に製剤化することができる。

【0234】

10

20

30

40

50

用量は、適切な間隔で投与される1日当たり1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、またはそれを超える部分用量の形態でありうる。用量または部分用量は、投与単位当たり有効成分約0.01～2500mg、0.1mg～約1,000mg、約1mg～約1000mg、約1mg～約500mg、約0.1mg～約500mg、約0.1mg～約100mg、約0.5mg～約100mg、約1mg～約100mg、約10mg～約1000mg、約10mg～約500mg、または約10mg～約100mgを含む投与単位の形態で投与可能である。例えば、用量または部分用量は、約10mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約250mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、または約1000mgを含む投与単位の形態で投与可能である。患者の体調が必要とする場合、用量を代わりに持続点滴として投与してもよい。

【0235】

10

特定の態様では、適切な投与量レベルは、1日当たり患者体重1kg当たり約0.01～約100mg(1日当たりmg/kg)、1日当たり約0.01～約50mg/kg、1日当たり約0.01～約25mg/kg、または1日当たり約0.05～約10mg/kgであり、これを単一用量または複数用量で投与することができる。好適な投与量レベルは1日当たり約0.01～約100mg/kg、1日当たり約0.05～約50mg/kg、または1日当たり約0.1～約10mg/kgでありうる。この範囲内で、投与量は1日当たり約0.01～約0.1、約0.1～約1.0、約1.0～約10、または約10～約50mg/kgでありうる。

【0236】

経口投与では、薬学的組成物を、処置される患者の症状に合わせて投与量を調整して、有効成分1.0～1,000mg、特に有効成分約1、約5、約10、約15、約20、約25、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約300、約400、約500、約600、約750、約800、約900、および約1,000mgを含む錠剤の形態で与えることができる。組成物を、1日1回、2回、3回、および4回を含む1日1～4回のレジメンで投与することができる。様々な態様では、組成物を食前に、食後に、朝に、覚醒後に、夕方に、かつ/または就寝時に投与することができる。

20

【0237】

しかし、任意の特定の患者の特定の用量レベル、投与頻度、および投与タイミングが、変動しうるものであり、使用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用時間、年齢、体重、全身的健康、性別、食事、投与様式および投与時間、排泄速度、薬物組み合わせ、特定の状態の重症度、ならびに治療を経る宿主を含む種々の要因に依存するということが理解されよう。

30

【0238】

さらに他の態様では、グルカゴン受容体の生物活性を調節する方法であって、該受容体と、1つの鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、もしくはそのジアステレオマーの混合物を含む、本明細書において提供される1つもしくは複数の化合物、例えば式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、あるいはその薬学的組成物とを接触させる段階を含む方法が、本明細書において提供される。一態様では、グルカゴン受容体は細胞により発現される。

【0239】

本明細書において提供される化合物を、本明細書において提供される化合物が有用性を示す状態、障害、または疾患の1つまたは複数の症状の処置、予防、または寛解において有用な他の治療剤と組み合わせるかまたは該治療剤との組み合わせで使用してもよい。本明細書において使用される「組み合わせで」という用語は、2つ以上の治療剤の使用を含む。しかし、「組み合わせで」という用語の使用は、状態、障害、または障害を有する対象に治療剤を投与する順序を制限するものではない。第1の治療剤(例えば本明細書において提供される化合物などの治療剤)を、処置される対象への第2の治療剤の投与の前に(例えば5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、もしくは12週間前に)、それと同時に、またはその後(例えば5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、もしくは12週間後に)、投与することができる。

40

50

【0240】

本明細書において提供される化合物を1つまたは複数の治療剤と同時に使用する場合、本明細書において提供される化合物に加えてそのような他の剤を含む薬学的組成物を利用することができるが、それが必要であるわけではない。したがって、本明細書において提供される薬学的組成物は、本明細書において提供される化合物に加えて1つまたは複数の他の治療剤も含む、薬学的組成物を含む。

【0241】

一態様では、他の治療剤は抗糖尿病剤である。好適な抗糖尿病剤としてはインスリン抵抗性改善剤、ピグアナイド(例えばブホルミン、メトホルミン、およびフェンホルミン)、PPARアゴニスト(例えばトログリタゾン、ピオグリタゾン、およびロシグリタゾン)、インスリンおよびインスリン模倣体、ソマトスタチン、 α -グルコシダーゼ阻害剤(例えばボグリボース、ミグリトール、およびアカルボース)、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤、肝臓X受容体モジュレーター、インスリン分泌促進物質(例えばアセトヘキサミド、カルブタミド、クロルプロバミド、グリボルヌリド、グリクラジド、グリメピリド、グリビジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブリド、グリヘキサミド、グリピナミド、フェンブタミド、スルホニル尿素、トラザミド、トルブタミド、トルシクラミド、ナテグリニド、およびレバグリニド)、他のグルカゴン受容体アンタゴニスト、GLP-1、GLP-1模倣体、GLP-1受容体アゴニスト、GIP、GIP模倣体、GIP受容体アゴニスト、PACAP、PACAP模倣体、PACAP受容体3アゴニスト、コレステロール低下剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤(例えばロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、イタバスタチン、リバスタチン、NK-104(別名イタバスタチン、ニスバスタチン、およびニスバスタチン)、ならびにZD-4522(ロスバスタチン、アタバスタチン、およびビスバスタチン(visastatin)としても知られる)などのスタチン)、コレステロール吸収阻害剤(例えばエゼチミブ)、捕捉剤、ニコチンアルコール、ニコチン酸およびその塩、PPAR α アゴニスト、PPAR γ 二重アゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤、抗酸化剤、PPAR γ アゴニスト、抗肥満化合物、回腸胆汁酸トランスporter阻害剤、抗炎症剤、ならびにタンパク質チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害剤が挙げられるがそれに限定されない。

【0242】

特定の態様では、本明細書において提供される化合物を、アミカシン、アモキシシリン、アンピシリン、アルスフェナミン、アジスロマイシン、アズトレオナム、アズロシリン、バシトラシン、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファゾリン、セファレキシン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフォキシチン、セフボドキシム、セフprozil、セフトジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、クロラムフェニコール、シラスタチン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、クロキサシリン、コリスチン、ダルホプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリスロマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン、エンロフロキサシン、エルタペネム、エタンブトール、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フラゾリドン、ガチフロキサシン、ゲルダナマイシン、ゲンタマイシン、ハービマイシン、イミペネム、イソニアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マフェニド、モキシフロキサシン、メロペネム、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、ムピロシン、ナフシリン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキシテトラサイクリン、ペニシリン、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシンB、プロントジル、ピラジナミド、キヌプリスチン、リファンピン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、テイコブラニン、テリスロマイシン、テトラサイクリン、チカルシリン、トブラマイシン、トリメトプリム、トロレアンドマイシン、トロバフロキサシン、およびバンコマイシンを含む群を含むがそれに限定されない、当技術分野において公知の1つまたは複数

の抗細菌剤と組み合わせることができる。

【0243】

特定の態様では、本明細書において提供される化合物を、アモロルフィン、アムホテリシンB、アニデュラファンギン、ピホナゾール、ブテナフィン、プトコナゾール、カスポファンギン、シクロピロクス、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フィリピン、フルコナゾール、イソコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミカファンギン、ミコナゾール、ナフチフィン、ナタマイシン、ニスタチン、オキシコナゾール、ラブコナゾール、ボサコナゾール、リモシジン、セルタコナゾール、スルコナゾール、テルピナフィン、テルコナゾール、チオコナゾール、およびポリコナゾールを含む群を含むがそれに限定されない、当技術分野において公知の1つまたは複数の抗真菌剤と組み合わせることができる。

10

【0244】

特定の態様では、本明細書において提供される化合物を、アセクロフェナク、アセメタシン、アロキシプリン、アスピリン、アザプロバゾン、ベノリラート、ブロムフェナク、カプロフェン、セレコキシブ、サリチル酸コリンマグネシウム、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、ナブメトン、ナブロキセン、ニメスリド、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サリチル酸サリチル、スリンダク、スルフィンピラゾン、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、およびトルメチンを含むがそれに限定されない、当技術分野において公知の1つまたは複数の非ステロイド性抗炎症剤と組み合わせることができる。

20

【0245】

また、本明細書において提供される化合物を、ホスホラミドンなどのエンドセリン変換酵素(ECE)阻害剤；イフェトロバンなどのトロネボキサン受容体アンタゴニスト；カリウムチャンネル開口薬；ヒルジンなどのトロネビン阻害剤；PDGF活性モジュレーターなどの増殖因子阻害剤；血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト；GPIIb/IIIa遮断薬(例えばエブチフィバチド、アブシキシマブ、シロスタゾール、クロピドグレル、ジピリダモール、チクロピジン、およびチロフィバン)、P2Y(AC)アンタゴニスト(例えばクロピドグレル、チクロピジン、およびCS-747)、ならびにアスピリンなどの抗血小板剤；アセノクマロール、アルガトロバン、ビバリルジン、レビルジン、フォンダバリヌクス、ヘパリン、フェニンジオン、ワルファリン、およびキシメラガトランなどの抗凝固剤；エノキサパリンなどの低分子ヘパリン；第VIIa因子阻害剤および第Xa因子阻害剤；レニン阻害剤；中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤；オマパトリラトおよびゲモパトリラトなどのバソペプチダーゼ阻害剤(二重NEP-ACE阻害剤)；スクアレニン合成酵素阻害剤；フィブラート；クエストランなどの胆汁酸捕捉剤；ナイアシン；ACAT阻害剤などの抗アテローム性動脈硬化症剤；MTP阻害剤；アムロジピンベシル酸塩などのカルシウムチャンネル遮断薬；カリウムチャンネルアクチベーター； α -アドレナリン作動薬；カルベジロールおよびメトプロロールなどの β -アドレナリン作動薬；抗不整脈剤；クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンゾチアジド、エタクリン酸、チクリナフェン、クロルタリドン、フロセミド、ムゾリミン、ブメタニド、トリアムテレン、アミロライド、およびスピロノラクトンなどの利尿薬；アニストレブラーゼ、レテブラーゼ、組織プラスミノーゲンアクチベーター(tPA)、組換えtPA、ストレプトキナーゼ、テネクテブラーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、およびアニソイル化プラスミノーゲンストレプトキナーゼアクチベーター複合体(APSAC)などの血栓溶解剤；ビグアナイド(例えばメトホルミン)、グルコシダーゼ阻害剤(例えばアカルボース)、インスリン、メグリチニド(例えばレパグリニド)、スルホニル尿素(例えばグリメピリド、グリブリド、およびグリビジド)、チ

30

40

50

アゾリジンジオン(例えばトログリタゾン、ロシグリタゾン、およびピオグリタゾン)、ならびにPPAR アゴニストなどの抗糖尿病剤; スピロノラクトンおよびエブレネノンなどのミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト; 成長ホルモン分泌促進物質; aP2阻害剤; PDE III阻害剤(例えばシロスタゾール)ならびにPDE V阻害剤(例えばシルデナフィル、タダラフィル、およびバルデナフィル)などのホスホジエステラーゼ阻害剤; タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤; 抗炎症剤; メトトレキサート、FK506(タクロリムス)、ミコフェノール酸モフェチルなどの抗増殖剤; 化学療法剤; 免疫抑制剤; 抗がん剤および細胞毒性剤(例えばナイトロジェンマスタード、アルキルスルホネート、ニトロソウレア、エチレンイミン、およびトリアゼンなどのアルキル化剤); 葉酸アンタゴニスト、プリン類似体、およびピリミジン類似体などの代謝拮抗剤; アントラサイクリン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ダクチノマイシン、およびプリカマイシンなどの抗生物質; L-アスパラギナーゼなどの酵素; ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤; グルココルチコイド(例えばコルチゾン)、エストロゲン/抗エストロゲン、アンドロゲン/抗アンドロゲン、プロゲステロン、および黄体形成ホルモン放出ホルモンアンタゴニスト、ならびにオクトレオチド酢酸塩などのホルモン剤; エクチナサイジンなどの微小管破壊剤; パクリタキセル、ドセタキセル、およびエポチロンA~Fなどの微小管安定化剤; ビンカルカルロイド、エピボドフィロトキシン、およびタキサンなどの植物由来物; ならびにトポイソメラーゼ阻害剤; プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤; ならびにシクロスポリン; プレドニゾンおよびデキサメタゾンなどのステロイド; アザチオプリンおよびシクロホスファミドなどの細胞毒性薬; テニダップなどのTNF- 阻害剤; エタネルセプト、ラパマイシン、およびレフルニミドなどの抗TNF抗体または可溶性TNF受容体; セレコキシブおよびロフェコキシブなどのシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤; ならびにヒドロキシ尿素、プロカルバジン、ミトタン、ヘキサメチルメラミン、金化合物や、シスプラチン、サトラプラチン、およびカルボプラチンなどの白金配位錯体などのその他の剤を含むがそれに限定されない、他のクラスの化合物との組み合わせで投与することができる。

10

20

30

40

50

【0246】

所与の投与量は、薬物の吸収速度、不活性化速度、および排泄速度、ならびに当業者に公知の他の因子に依存する。また、投与量の値が、軽減すべき状態の重症度によって変動するという事に留意すべきである。さらに、任意の特定の対象に関して、特定の投与レジメンおよび投与スケジュールを、個々の要求、および組成物を投与するかまたはその投与を監督する人物の専門的判断に従って経時的に調整すべきであるということを理解すべきである。

【0247】

本明細書において提供される化合物対第2の有効成分の重量比は、各成分の有効量に依存する。一般的には、各成分の有効量が使用される。したがって、例えば、本明細書において提供される化合物をPPARアゴニストと組み合わせる場合、本明細書において提供される化合物対PPARアゴニストの重量比は一般に約1000:1~約1:1000または約200:1~約1:200の範囲である。本明細書において提供される化合物と他の有効成分との組み合わせも一般に上述の範囲内であるが、いずれの場合でも各有効成分の有効量を使用すべきである。

【0248】

また、本明細書において提供される化合物を、当業者に周知の包装材料を使用して製品として提供することができる。例えば米国特許第5,323,907号; 第5,052,558号; および第5,033,252号を参照。薬学的包装材料の例としてはプリスターバック、瓶、管、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ならびに選択される製剤および意図される投与および処置の様式に好適な任意の包装材料が挙げられるがそれに限定されない。

【0249】

また、医師が使用する際に対象への適量の有効成分の投与を簡単にすることができるキットが、本明細書において提供される。特定の態様では、本明細書において提供されるキットは、容器と、1つの鏡像異性体、鏡像異性体対の混合物、個々のジアステレオマー、もしくはそのジアステレオマーの混合物を含む、本明細書において提供される化合物; ま

たはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの剤形とを含む。

【0250】

特定の態様では、キットは、本明細書に記載の1つまたは複数の他の治療薬を含む容器中に、1つの鏡像異性体、鏡像異性体対の混合物、個々のジアステレオマー、もしくはそのジアステレオマーの混合物を含む、本明細書において提供される化合物；またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの剤形を含む容器を含む。

【0251】

本明細書において提供されるキットは、有効成分を投与するために使用される装置をさらに含む。そのような装置の例としては注射器、無針注射器、ドリップバッグ、パッチ、および吸入器が挙げられるがそれに限定されない。本明細書において提供されるキットは、有効成分の投与用のコンドームを含んでもよい。

10

【0252】

本明細書において提供されるキットは、1つまたは複数の有効成分を投与するために使用可能な薬学的に許容されるビヒクルをさらに含む。例えば、非経口投与用に再構成する必要がある固体形態で有効成分が与えられる場合、キットは、有効成分をそれに溶解させることで非経口投与に好適な無粒子滅菌溶液を形成することができる好適なビヒクルの密封容器を含む。薬学的に許容されるビヒクルの例としては、注射用水USP、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖塩化ナトリウム注射液、および乳酸加リンゲル液を含むがそれに限定されない水性ビヒクル；エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコールを含むがそれに限定されない水混和性ビヒクル；ならびにトウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、および安息香酸ベンジルを含むがそれに限定されない非水性ビヒクルが挙げられるがそれに限定されない。

20

【0253】

5. 化合物の合成

式I、II、およびIIIの化合物を、以下の一般的合成スキームに概説される方法論、もしくはこれらのスキームに当業者に自明な修正を加えた方法論に従って、または当業者には容易にわかる他の方法によって調製することができる。

【0254】

以下の節では、以下の略語が以下の意味を有する。

30

THF: テトラヒドロフラン

DME: 1,2-ジメトキシエタン

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

DCC: N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

EDCIまたはEDC: 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

LiHMDS: リチウムヘキサメチルジシリルアジド

HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

EtOAc: 酢酸エチル

EtOH: エタノール

IPA: イソプロパノール

ACN: アセトニトリル

DIPEA: N,N-ジイソプロピル-エチルアミン

MTBE: メチルtert-ブチルエーテル

40

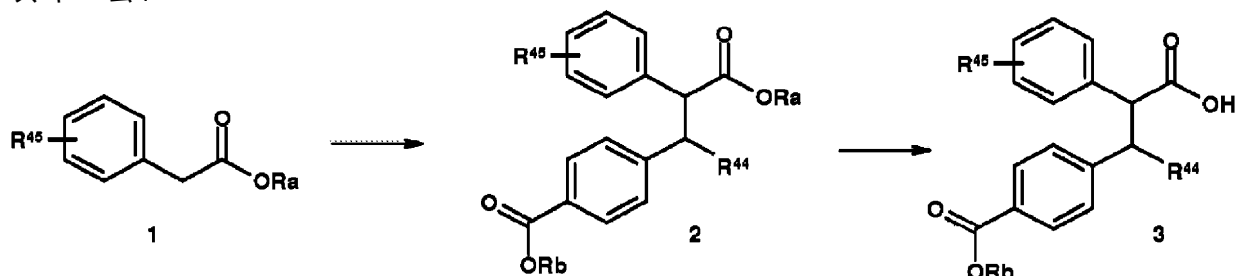
【0255】

様々なビルディングブロックの合成

カルボン酸3を標準的方法を使用して生成することができる。スキーム1に示すように、カルボン酸エステルまたはカルボン酸1を好適な溶媒(THFまたはDMEなどの)中での塩基(リチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムヘキサメチルジシリルアミドなどの)との反応、続いてハロゲン化アルキルとの反応によりアルキル化することで、中間体2を生成することができる。一態様では、Raが水素ではない場合、Ra基およびRb基は、3を生成す

50

るためのカルボン酸の遊離を選択的に行うことができるように適切に選択される(明らかに、RaがHである場合、2および3は同じ中間体を表す)。例えば、Raがメチル基またはエチル基である場合、Rb基はベンジル基、*t*-ブチル基、2-トリメチルシリルエチル基、または、エステル基Raが未変化のままである条件下で選択的に除去可能な他の基でありうる。
スキーム1

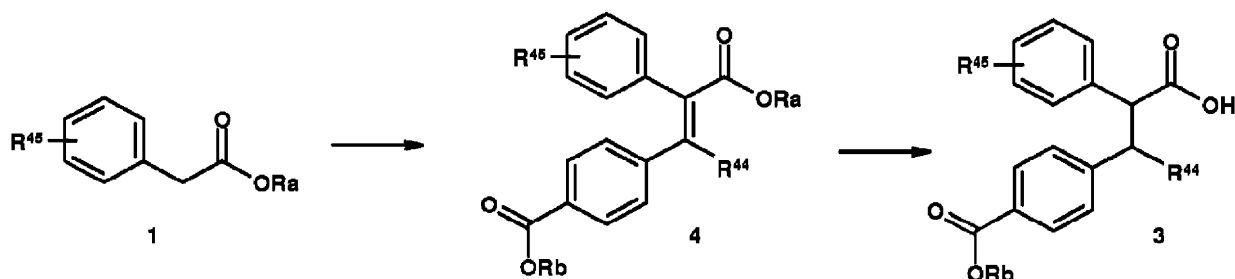


10

【0256】

スキーム2に示す、この特定のビルディングブロックの合成の代替経路は、酢酸誘導体1とアルデヒドまたはケトンとの縮合により、 α,β -不飽和エステル中間体4を得ることを包含する。エステル4を、文献に十分に記録されている条件下(例えば水素雰囲気、およびエタノールなどの溶媒中の触媒としてのパラジウム炭素)で水素化することで、カルボン酸エステル3を生成することができる。

スキーム2

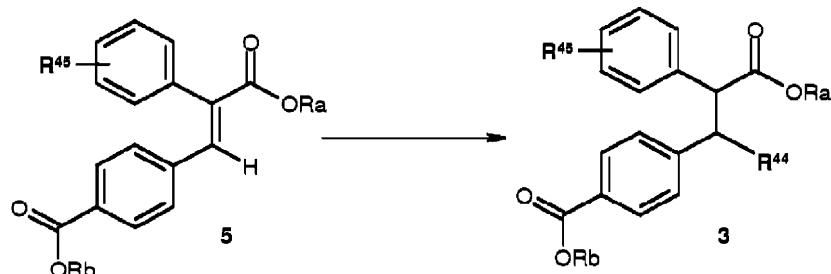


20

【0257】

あるいは、4中の R^{44} がHである場合(化合物5)、好適な炭素求核剤との反応(例えば、銅を媒介するアルキルもしくはアリールリチウムまたはアルキルもしくはアリールグリニャール試薬の反応)によってアルキル基またはアリール基の1,4-付加を行うことで、 R^{44} がアルキルである化合物3を得ることができる(スキーム3)。

スキーム3



30

40

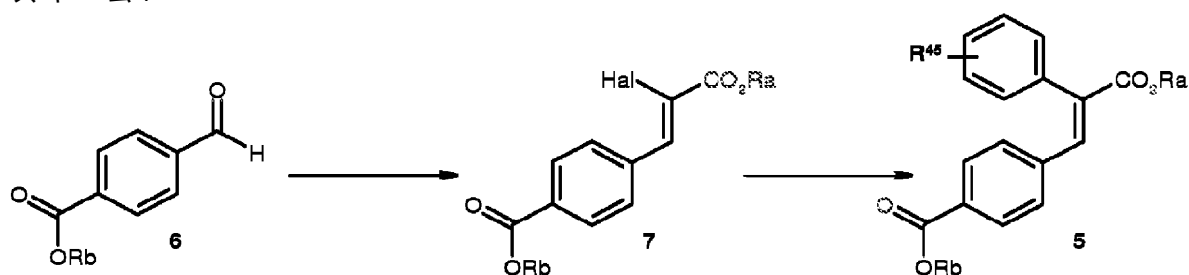
【0258】

スキーム4は、ハロゲン化ビニル7とフェニルボロン酸またはフェニルスタンナンなどの有機金属試薬との反応を包含する、前駆体5への代替経路を示す。これらのハロゲン化ビニル7(式中、Halは臭化物またはヨウ化物を表す)は、対応するベンズアルデヒドおよびハロゲン化Horner-Emmons試薬 $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{Hal})\text{CO}_2\text{Ra}$ から塩基の存在下で生成することができ(Toke et al, Tetrahedron 51, 9167 (1995),); Vanderwal et al, J. Am. Chem. Soc., 125 (18), 5393-5407 (2003)),あるいは同じ出発アルデヒドと $[\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{I}Ph)\text{CO}_2\text{Ra}]^{(+)}[\text{BF}_4]^{(-)}$ とをジクロロメタン中、臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムまたはヨウ化テトラ-

50

n-ブチルアンモニウムなどのハロゲン化物源の存在下で反応させることで生成することができる(Huang et al, J. Org. Chem 67, 8261 (2002)).

スキーム4



10

【0259】

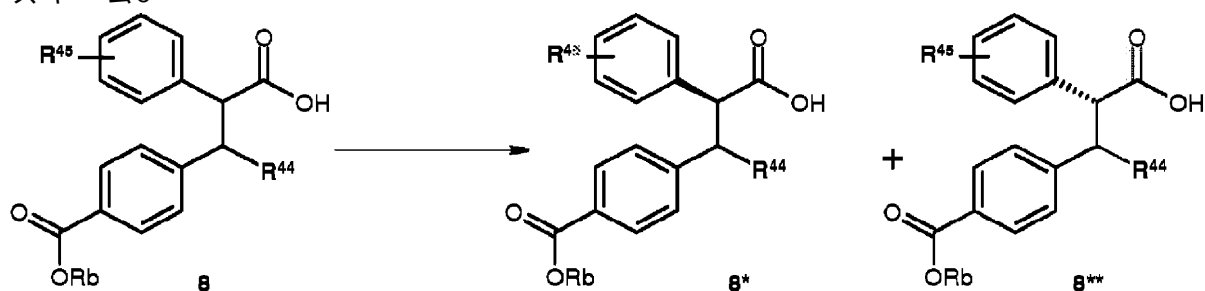
中心カルボニル基に対して 位にある炭素原子が不斉中心であることが認識されよう。出発原料8が鏡像異性的に純粋な形態で存在する場合、鏡像異性的に純粋な形態の本明細書において提供される化合物の合成を上記の方法の利用により実現することができる。光学的に純粋な前駆体8*または8**を、ラセミ体8の分割により、または不斉中心をエナンチオ選択的に生成する合成方法の使用により生成することができる。

【0260】

分割方法としては、光学活性アミンによるカルボン酸塩のジアステレオマー混合物の生成が挙げられ、この混合物は分別結晶化により分離可能である。個々のジアステレオマー塩の酸性化およびカルボン酸の単離により、カルボン酸の個々の鏡像異性体を得る(D.Kozma: 'CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation' CRC Press, 2001)。あるいは、エステルまたはアミド誘導体のジアステレオマー混合物を、それぞれラセミカルボン酸と光学活性アルコールまたはアミンとの縮合により調製することができ、これらのジアステレオマーはクロマトグラフィー法および/または分別結晶化により分離可能である。次に、純粋な鏡像異性体を、個々のジアステレオマーから、文献中で確立された方法を使用してカルボン酸に再変換することで生成する(スキーム5)。

20

スキーム5



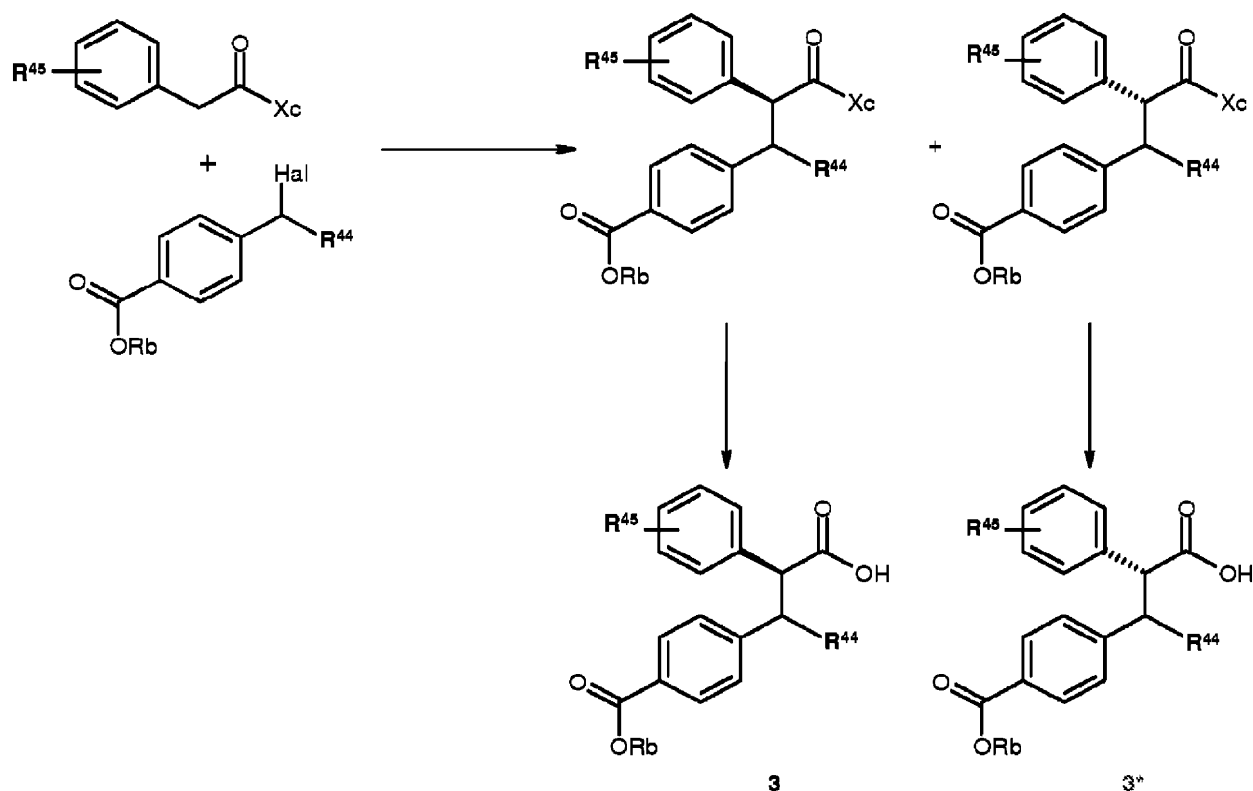
30

【0261】

キラル中心をエナンチオ選択的に生成する方法としては、キラル補助基Xcを含む前駆体のアルキル化が挙げられるがそれに限定されない。これにより2つのジアステレオマーを生成することができ、ジアステレオマーは分別結晶化またはクロマトグラフィーにより分離可能である(スキーム6)。ジアステレオマーの分離後、それらを公知の手順によって鏡像異性的に純粋な酸3およびその鏡像異性体3*に変換し、以下の実施例に記載のように本明細書において提供される化合物にさらに作り上げることができる。

40

スキーム6



10

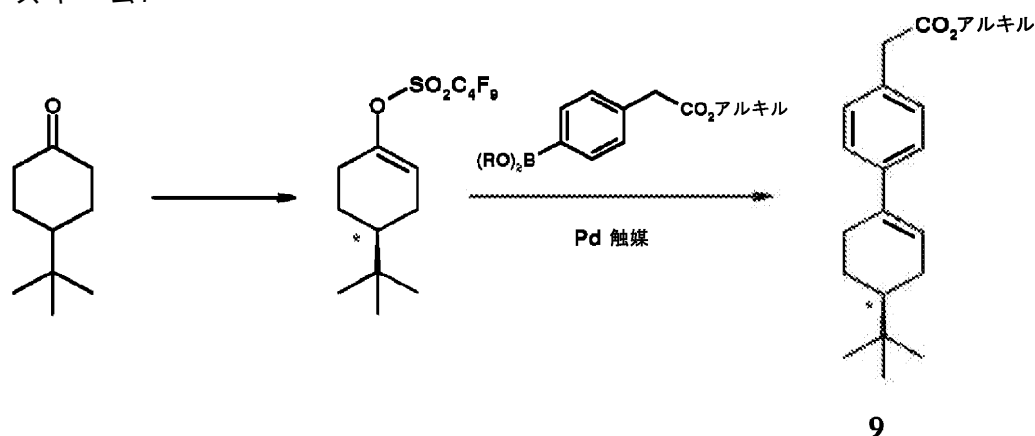
20

【 0 2 6 2 】

不斉中心は分子の他の位置に存在してもよい。一例として、シクロヘキセニル基上での置換により、実施例1の化合物中に新たなキラル中心を生成する。この中心は、目標分子の構築前に、適切に官能化された前駆体中に確立されうる。スキーム7に示すように、このキラル前駆体への潜在的経路は、ラセミケトンの脱対称化を包含する。4-*t*-ブチルシクロヘキサノンとキラルアミド塩基との反応が、対応するキラルエノラートをエナンチオ選択的に生成することが報告されている[Busch-Petersen and Corey, Tetrahedron Letters 41, 6941(2000)、Lyapkalo et al, Synlett 1292(2001)]。エノラートのトリフルオロメタンスルホネートまたはノナフルオロブタンスルホネートへの変換[Busch-Petersen and Corey, Tetrahedron Letters 41, 6941(2000)、Lyapkalo et al, Synlett 1292(2001)]によりキラル前駆体が得られ、これを後続の工程において使用することができる(特定の鏡像異性体を以下に示すが、いずれかの鏡像異性体をこの方法の修正により合成することができることを理解すべきである)。次に、こうして得られた前駆体9を上記のように1つの鏡像異性体に作り上げることができる。

30

スキーム7



40

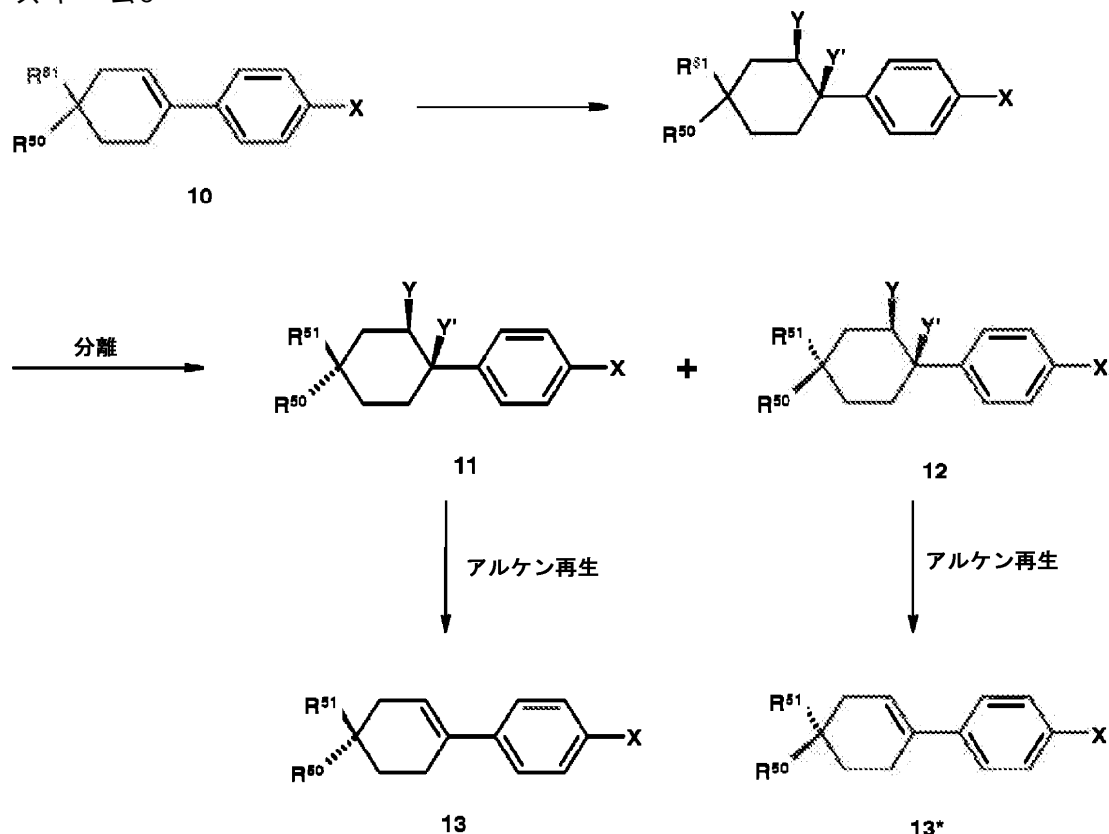
【 0 2 6 3 】

これに関連して、4-置換シクロヘキサ-1-エニル系の2つの鏡像異性体を、対応するラセミアルケンの分割を通じて得ることができる。例えば、アルケン10(式中、 R^{50} および R^{51}

50

は異なる基である)の(エナンチオ特異的またはエナンチオ選択的)反応によりジアステレオマーの混合物を生成し、この混合物を分離することで11および12を得る。アルケンの再生により2つの鏡像異性体13および13*を得る(スキーム8)。

スキーム8



10

20

【0264】

上記の方法以外にも、キラル固定相を利用するクロマトグラフィー法を通じて、光学的に純粋な化合物をそれらのラセミ親化合物から得ることができる。

【0265】

式Iの化合物を合成するために使用可能な方法を以下に例示する(スキーム9)。カルボン酸8を対応するアミドに、アミド結合形成反応について公知の方法により変換する。一例として、8からの酸塩化物14の生成を標準的条件(例えばトルエン中の塩化チオニル、またはジクロロメタン中の塩化オキサリルおよび触媒量のDMF)下で行う。酸塩化物14をアミンまたはアニリンで処理することでアミド15を生成する。あるいは、アミンとカルボン酸8とを活性化剤(例えば、DMAPなどの触媒ありまたはなしのDCCまたはEDCI)の使用により直接カップリングすることでアミド15を直接生成することもできる。Lがプロモまたはヨードなどのハロ基である場合、適切な置換基(例えばアリール環D上のプロモ基またはヨード基などのハロ基)を有するアリールアミド15を、金属を媒介する(例えばパラジウム)C-C結合カップリング反応を通じてさらに官能化することで、さらに官能化されたアミド15を得ることができる。15(例えばRb = -CH₃または-C(CH₃)₃)のエステル基の加水分解によりカルボン酸15(式中、Rb = -H)を得た後、これを標準的アミド結合形成反応を使用してタウリン誘導体とカップリングすることで目標化合物16を生成することができる。

30

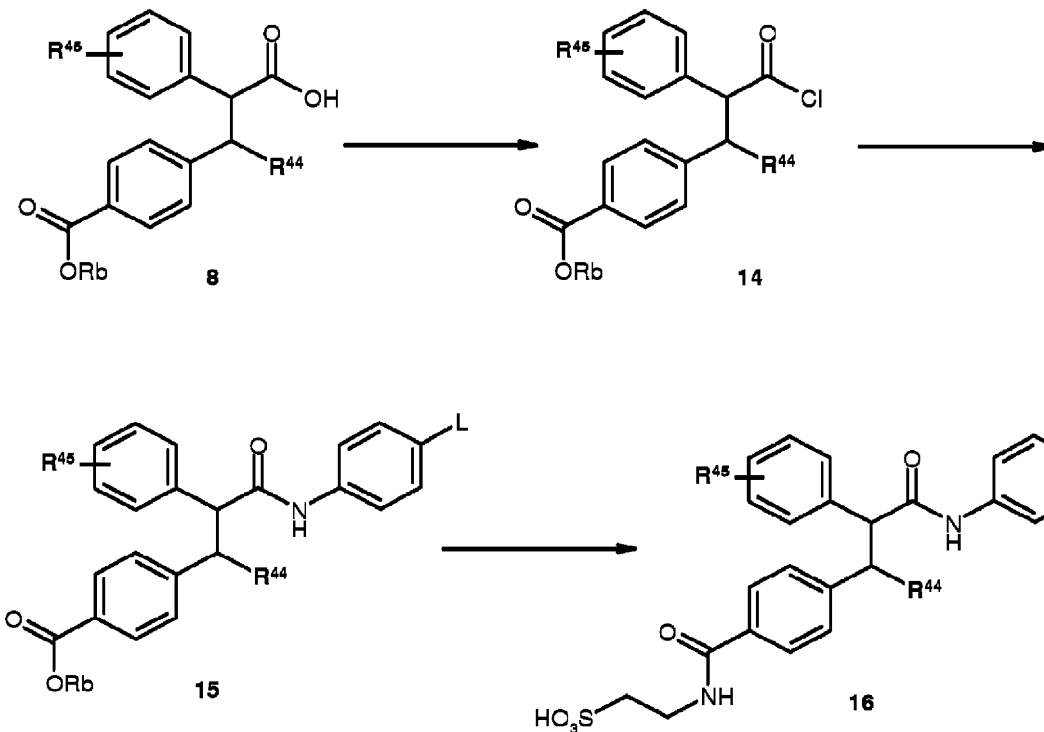
40

【0266】

最終工程のアミド結合を、アミド結合形成について公知である他の報告された方法により形成することもでき、例えば、15(Rb = O-スクシンイミジル)のN-ヒドロキシスクシンイミジルエステルとタウリンとの反応により目標のタウリンアミド誘導体16を得る。他の活性化エステル(例えばペンタフルオロフェニルエステル)を使用してアミド結合形成を実行することもできる。

スキーム9

50



10

20

30

40

【0267】

本開示をより完全に理解することができるように、以下の実施例を示す。それらは本開示を限定するものと決して解釈されるべきではない。

【実施例】

【0268】

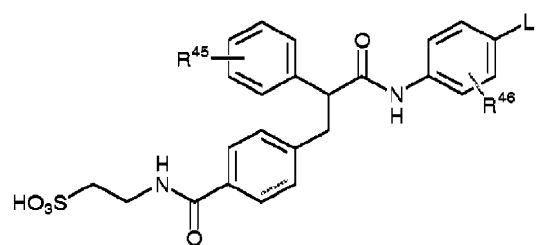
6. 実施例：生物学的実施例

実施例A - ヒトグルカゴン受容体親和性

本明細書において提供される化合物を好適な溶媒(例えばジメチルスルホキシド)に濃度10mMで溶解させた後、緩衝液(例えば50mM HEPES、pH 7.4、5mM MgCl₂、1mM CaCl₂、および0.2% BSA)中で1nM~100 μMの範囲の濃度に希釈する。緩衝液120 μLを含む96ウェルプレート(Costar、Corning)のウェルに化合物(20 μL/ウェル)および最終濃度0.125nMの[¹²⁵I]グルカゴン(20 μL/ウェル)(Perkin Elmer)を加え、そこで混合する。次に、ヒトグルカゴン受容体(ヒト肝試料から単離されるかまたは組換え細胞株から得られる)を含む膜調製物の適切なアリコートウェルにウェルを加える。結合混合物を室温で2時間インキュベートする。その間に、MultiScreen 96ウェルフィルタープレート(Millipore)を緩衝液200 μLで処理し、結合混合物をこのプレートに移す直前にフィルターを通じて減圧する。インキュベーションの終わりに、結合混合物をMultiScreen 96ウェルフィルタープレートのウェルに移し、減圧を適用することで濾過する。プレートをウェル当たり200 μLの緩衝液で1回洗浄し、フィルターを乾燥させ、カウンタを使用してカウントする。

【0269】

本明細書において提供される化合物は、グルカゴン受容体に対する高い親和性を有することが示された。いくつかの化合物の例を以下の表に示す。以下の表は、ヒトグルカゴン受容体結合アッセイにおいて示された化合物の試験結果を示す。「立体」と記された列は、試験された化合物がラセミ体であったかまたはR-異性体であったかを示す(rac = ラセミ体)。



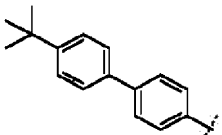
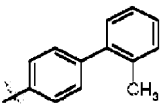
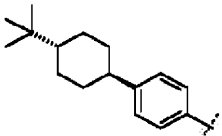
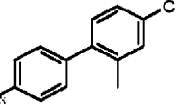
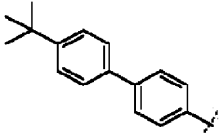
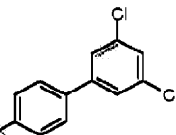
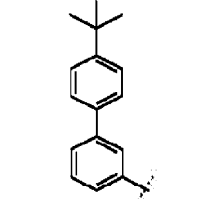
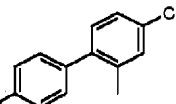
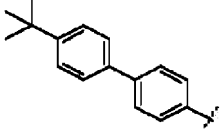
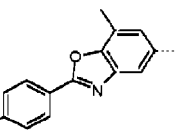
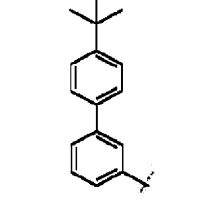
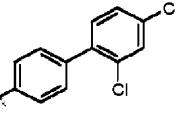
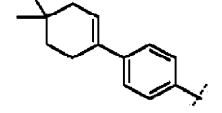
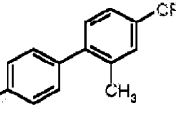
		立体	Hu IC50 (nM)
		<i>R</i>	5
		<i>R</i>	10
		<i>R</i>	9
		rac	18
		<i>R</i>	6
		<i>R</i>	8
		rac	18

10

20

30

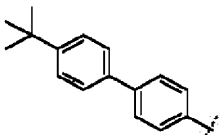
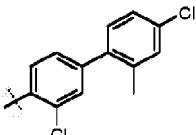
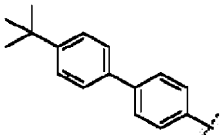
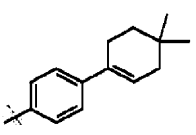
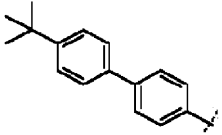
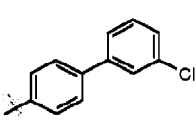
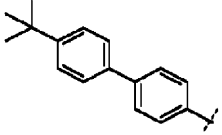
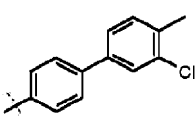
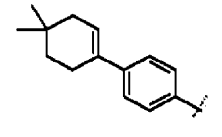
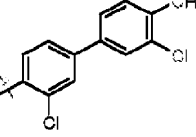
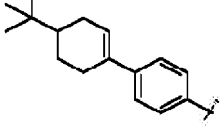
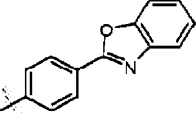
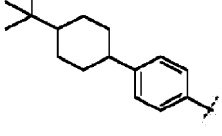
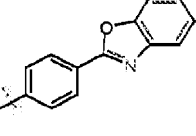
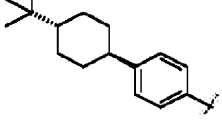
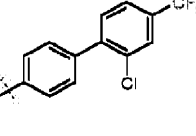
40

		rac	10
		rac	12
		rac	15
		rac	15
		rac	11
		rac	15
		rac	11

10

20

30

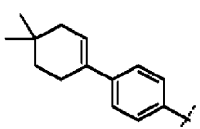
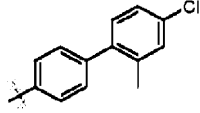
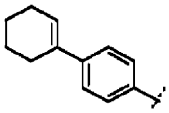
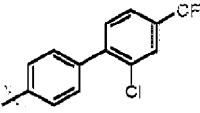
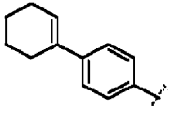
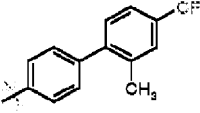
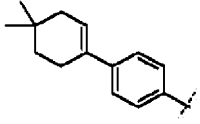
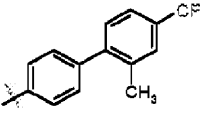
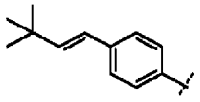
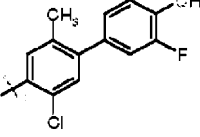
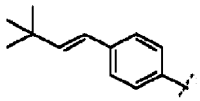
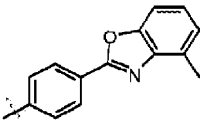
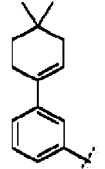
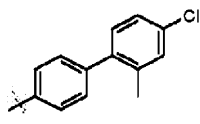
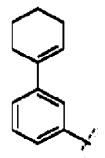
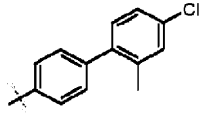
		rac	19
		rac	18
		rac	12
		rac	10
		rac	16
		rac	8
		rac	18
		rac	12

10

20

30

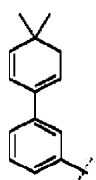
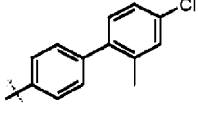
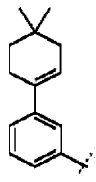
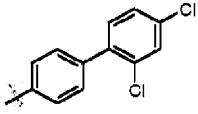
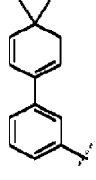
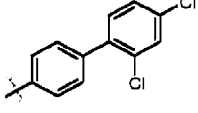
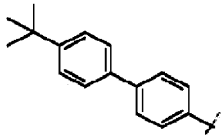
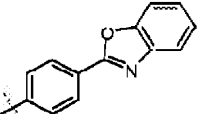
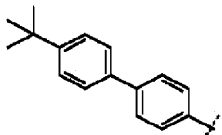
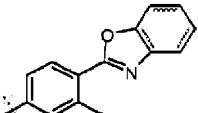
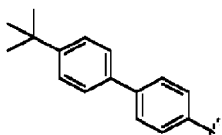
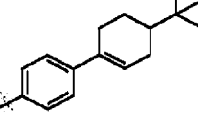
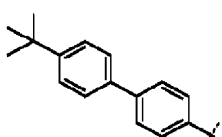
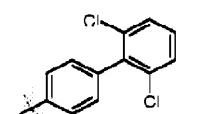
40

		rac	17
		rac	16
		rac	16
		rac	15
		rac	20
		rac	13
		rac	9
		rac	14

10

20

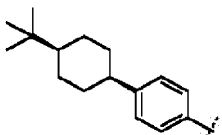
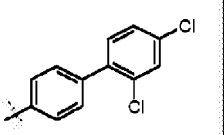
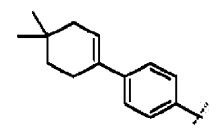
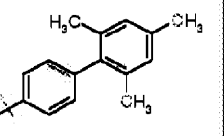
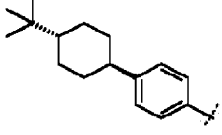
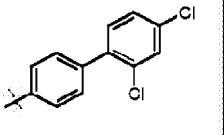
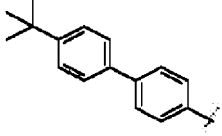
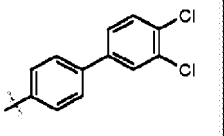
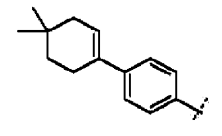
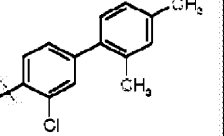
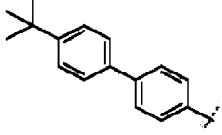
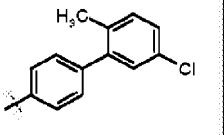
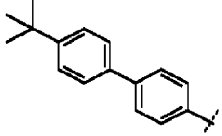
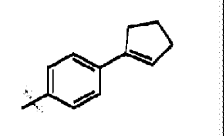
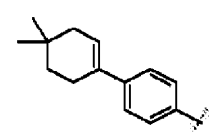
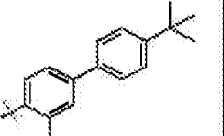
30

		rac	19
		rac	15
		rac	18
		rac	12
		rac	8
		rac	12
		rac	18

10

20

30

		rac	16
		rac	12
		rac	18
		rac	10
		rac	14
		rac	10
		rac	17
		rac	10

10

20

30

40

【0270】

試験された本明細書において提供される式IのR-鏡像異性体化合物は、ヒトグルカゴン受容体から放射標識グルカゴンをIC₅₀ 15nM未満で排除する。

【0271】

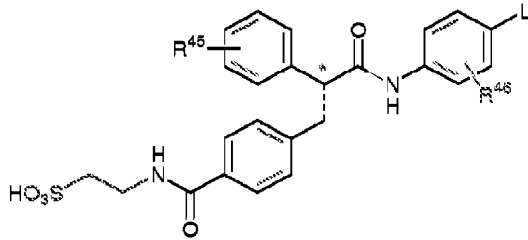
試験された本明細書において提供される式IIのS-鏡像異性体化合物は、ヒトグルカゴン受容体から放射標識グルカゴンをIC₅₀ 65nM未満で排除する。

【0272】

特定の化合物では、R-鏡像異性体はS-鏡像異性体よりも最大5倍高いヒトグルカゴン受容体に対する親和性を示す。以下の表は、いくつかのR-鏡像異性体からの試料比較データを示す。表は、示される化合物のR-異性体対S-異性体のヒトグルカゴン受容体結合アッセ

50

イにおける相対強度を示す(変化する立体中心を星印で記し、R-異性体を図面に示す)。



		Hu IC50 (nM)	
		R	S
		14	61
		6	20
		7	19
		11	37
		10	43
		10	49

10

20

30

40

【 0 2 7 3 】

結論

本明細書に開示される化合物は、ヒトグルカゴン受容体に対するナノモル親和性を示す。特定の化合物では、R-鏡像異性体はS-鏡像異性体よりも最大5倍高いヒトグルカゴン受容体に対する親和性を示す。

【 0 2 7 4 】

実施例B - 様々な種に由来する肝細胞中での機能的拮抗作用

ヒト、サル、イヌ、ラット、またはマウスの初代肝細胞をWilliams E培地(10%ウシ胎児

50

血清を補充)中でコラーゲンコーティング24ウェルプレート上に播種し、M199培地(15mMグルコースおよび10nMヒトインスリンを補充)中、37℃で終夜インキュベートする。翌日、細胞を、0.1% BSAを含むグルコースフリー-Kreb炭酸水素緩衝液pH 7.4で2回洗浄する。次に細胞を、1nMグルカゴンおよび様々な濃度のグルカゴンアンタゴニスト(0~100 μM)を含む上記の緩衝液と共に37℃でインキュベートする。グルカゴンまたはアンタゴニストのない対照ウェルも含まれる。1時間後、培地のアリコートを取り除き、グルコース含有量について、グルコースオキシダーゼ法によって分析する。対照ウェル中で観察されるバックグラウンドグルコースレベルをグルカゴンおよびアンタゴニスト含有ウェルから差し引く。グルコース濃度対薬物濃度%のグラフをプロットし、グルコース産生阻害のEC50値をSigmaplotソフトウェア(ノースカロライナ州Cary、SAS)を使用して生成する。あるいは、細胞内cAMPレベルを標準キットを使用して測定し、これらのレベルを薬物濃度に対してプロットすることでEC50値を確定する。グルカゴン受容体アンタゴニストはグルカゴン誘導cAMP産生を阻害する。

10

【0275】

試験された本明細書において提供される式IのR-鏡像異性体化合物は、ヒト肝細胞中のグルコース産生に対する機能的拮抗作用をEC₅₀ 40nM未満で示す。

【0276】

試験された本明細書において提供される式IIのS-鏡像異性体化合物は、ヒト肝細胞中のグルコース産生に対する機能的拮抗作用をEC₅₀ 1200nM未満で示す。

20

【0277】

特定の化合物では、R-鏡像異性体はS-鏡像異性体よりも最大50倍大きいヒト肝細胞中での機能的拮抗作用を示す。

【0278】

結論

本明細書に開示される化合物は、ヒト肝細胞中でグルコース産生に対する有意な機能的拮抗作用を示す。特定の化合物では、R-鏡像異性体はS-鏡像異性体よりも最大50倍大きいヒト肝細胞中での機能的拮抗作用を示す。

【0279】

実施例C - 糖尿病動物における血糖値低下

血糖値に対する本明細書において提供される化合物の効果を、db/dbマウス、Zucker脂肪過多(ZF)ラット、Zucker糖尿病(ZDF)ラット、グルカゴン負荷イヌ、アロキサノもしくはストレプトゾトシン処置マウスもしくはラット、NODマウス、またはBBラットなどであるがそれに限定されない1型または2型糖尿病の動物モデルにおいて評価する。

30

【0280】

化合物をポリエチレングリコール-400またはシクロデキストリンなどの適切なビヒクルに溶解させ、腹腔内注射、静脈内注射、または強制経口投与により用量0.1~100mg/kgで動物に投与する。化合物投与の3~24時間前に、この評価において使用する動物モデル[例えばdb/dbマウス、ZFラット、ZDFラット、グルカゴン負荷(0.3~5 μg/kg)イヌ、アロキサノもしくはストレプトゾトシン処置マウスもしくはラット、NODマウス、またはBBラット]を自由摂食状態にするかまたは絶食させる。いくつかの場合では、化合物投与後に動物をグルコース最大2g/kgの静脈内投与または経口投与による糖負荷試験に供することができる。血糖値を、尾部出血により得られる血液試料中で、またはシリンジもしくはカテーテルにより適切な血管から試料採取することで評価する。血糖値をOneTouchまたはHemoCueメーターなどの携帯型血糖計を使用して規則的な時間間隔で最大24時間測定する。式I、II、またはIIIの化合物により誘発される血糖値低下の程度を、ビヒクルのみが投与された対照動物におけるそれとの比較により確定する。得られる血糖値低下のパーセントを、ビヒクル処置した糖尿病ではない対照動物またはグルカゴンを負荷しない対照動物の血糖値に対して計算する。

40

【0281】

実施例D - db/dbマウスにおける血糖値低下

50

2型糖尿病の動物モデルであるdb/dbマウスにおける血糖値に対する本明細書において提供される化合物の効果を評価するために、化合物をポリエチレングリコール-400に溶解させ、自由摂食状態のdb/dbマウスに強制経口投与によって用量30および/または100mg/kgで投与する。血糖値を、尾部出血により得られる血液試料中で、OneTouchまたはHemoCueメーターなどの携帯型血糖計を使用して、ベースラインで(薬物投与前に)、および規則的な時間間隔で24時間にわたって評価する。本明細書において提供される化合物により誘発される血糖値低下の規模を、ビヒクルのみが投与されたdb/dbマウスにおけるそれとの比較により確定する。血糖値低下パーセントを、ビヒクル処置リーンドb/(ヘテロ接合体)マウスの血糖値を因子とすることで計算する。100%は、高血糖状態(ビヒクル処置db/dbマウス)から正常血糖状態(ビヒクル処置db/+マウス)への血糖値の正常化を表す。

10

【0282】

試験された本明細書に開示される化合物は、自由摂食状態のdb/dbマウスの血糖値を低下させた。具体的には、実現された血糖値低下パーセントはリーンド対照動物に対して36~57%の範囲であった。

【0283】

結論

本明細書に開示される化合物は、2型糖尿病の動物モデルにおいて著明な抗高血糖活性を示すことから、2型糖尿病の処置に有用性を示しうる。

【0284】

7. 実施例 - 化学合成実施例

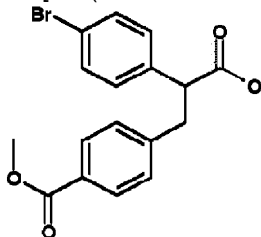
20

実施例1

ナトリウム 2-{4-[2-[4-(4-tert-ブチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチル-ピフェニル-イルカルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ}-エタンスルホネート

工程1

4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-カルボキシ-エチル]-安息香酸メチルエステル



30

三口フラスコ中で、4-ブロモフェニル酢酸(26.91g)のTHF(485mL)溶液を窒素雰囲気下で10 未満に冷却した。LiHMDSのTHF溶液(263mL、1.0M)を滴下し、内温が10 未満にとどまることを確実にした。添加が完了した後、混合物を0 で約15分間攪拌した。冷却浴を取り外し、反応混合物を20 に昇温させた。次に反応混合物を-60 未満に冷却した。添加漏斗から4-ブロモメチル安息香酸メチル(29.53g)のTHF(270mL)溶液を滴下し、温度が-60 を超えて上昇しないことを確実にした。添加が完了した後、混合物を-60 で約15分間攪拌し、冷1M HCl水溶液(塩化ナトリウムで飽和)300mL上に注いだ。有機層を1M HCl水溶液(塩化ナトリウムで飽和)で洗浄した。一緒にした水層をトルエン(50mL)で抽出した。次に一緒にした有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗残渣をトルエンから再結晶してカルボン酸を白色固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12.54 (1H, broad s), 7.82 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.49 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.95 (1H, t, J = 7.9 Hz), 3.81 (3H, s), 3.3 (1H, 残留HODと重複), 3.03 (1H, m)

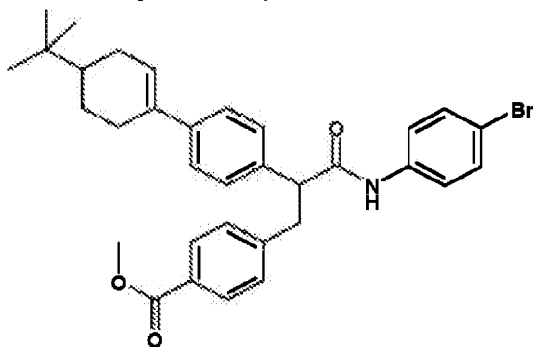
【0285】

工程2

4-{2-(4-ブロモ-フェニルカルバモイル)-2-[4-(4-tert-ブチル-シクロヘキサ-1-エニル)-

50

フェニル]-エチル}-安息香酸メチルエステル



10

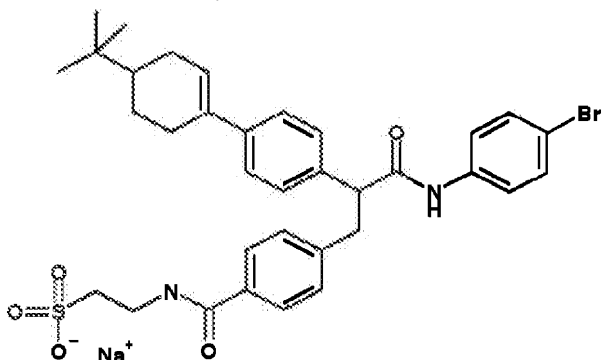
4-[2-(4-ブromoフェニル)-2-カルボキシ-エチル]-安息香酸メチルエステル(上記工程1、0.6g)のTHF:エタノール:水(6mL:3mL:1.5mL)溶液に4-tert-ブチル-1-シクロヘキセニル-ボロン酸(0.5g)、 $\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-トリル})_3)_2$ 、および炭酸ナトリウム(0.7g)を加えた。得られた混合物を125℃で1時間加熱した。次に反応液を室温に冷却し、過剰のHCl(1M)水溶液で処理し、得られた不均一混合物をセライトパッドを通じて濾過した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。粗残渣をトルエン(25mL)に溶解させ、塩化チオニル(0.26mL)で処理し、100℃で1時間加熱した。トルエンを減圧除去した。得られた酸塩化物をトルエン(15mL)に再溶解させ、4-ブromoアニリン(0.3g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.3mL)で処理し、100℃で1時間加熱した。室温に冷却後、混合物を酢酸エチルと1M HCl水溶液との間で分配した。有機層を洗浄し(水、飽和塩化ナトリウム)、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた生成物をさらに精製せずに次の工程に持ち越した。

20

【0286】

工程3

ナトリウム 2-(4-{2-(4-ブromo-フェニルカルバモイル)-2-[4-(4-tert-ブチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-エチル}-ベンゾイルアミノ)-エタンスルホネート



30

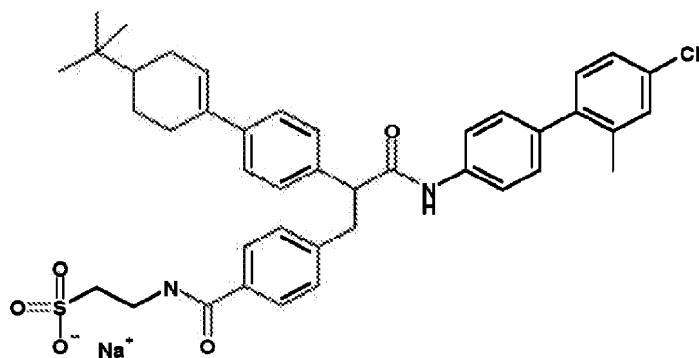
4-{2-(4-ブromo-フェニルカルバモイル)-2-[4-(4-tert-ブチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-エチル}-安息香酸メチルエステル(工程2、0.8g)のTHF:メタノール:水(8mL:6mL:2mL)溶液を水酸化リチウム(0.4g)で処理し、室温で16時間攪拌した。過剰のHCl水溶液(1M)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を塩化ナトリウム飽和水(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。次に溶媒を減圧除去した。得られた残渣をDMF(10mL)に溶解させ、EDCI(0.4g)、HOBt-H₂O(0.32g)、タウリン(0.26g)、およびジイソプロピルエチルアミン(0.71mL)で処理した。次に反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧除去した。残渣を酢酸エチルと1M HCl水溶液との間で分配した。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、濃縮した。メタノール中の残渣を過剰の水酸化ナトリウムで処理し、C-18逆相フラッシュクロマトグラフィーカラムの上部に添加した。カラムをアセトニトリル-水勾配で溶離してスルホネートのナトリウム塩を白色固体として得た。

40

LCMS m/z: 665.6 $[\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{BrS}]^-$

【0287】

工程4



ナトリウム 2-(4-{2-(4-ブromo-フェニルカルバモイル)-2-[4-(4-tert-ブチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-エチル}-ベンゾイルアミノ)-エタンスルホネート(上記工程3、96mg)のDME:エタノール:水(2mL:1mL:0.5mL)溶液に4-t-ブチル-1-シクロヘキサニル-ボロン酸(0.5g)、 $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{o-トリル})_3)_2$ 、および炭酸ナトリウム(0.7g)を加えた。得られた混合物を125℃で1時間加熱した。次に反応液を室温に冷却し、過剰のHCl(1M)水溶液で処理し、得られた不均一混合物をセライトパッドを通じて濾過した。混合物を分配した(酢酸エチル/水)。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、濃縮した。メタノール中の残渣を過剰の水酸化ナトリウムで処理し、C-18逆相フラッシュクロマトグラフィーカラムの上部に添加した。カラムをアセトニトリル-水勾配で溶離してスルホネートのナトリウム塩を白色固体として得た。LC-MS $m/z = 711.6$ [$\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5\text{ClS}$]⁻

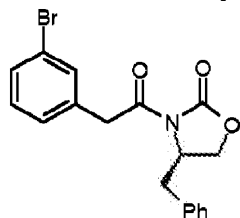
【0288】

実施例2

ナトリウム-2-(4-{2-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルカルバモイル)-2-[3-(4,4-ジメチル-シクロヘキシル)-フェニル]-エチル}-ベンゾイルアミノ)-エタンスルホン酸

工程1

4-ベンジル-3-[2-(3-ブromo-フェニル)-アセチル]-オキサゾリジン-2-オン



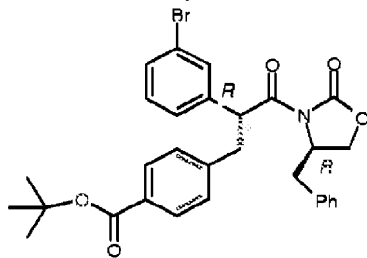
(3-ブromo-フェニル)-酢酸(5.0g、23.2mmol)の CH_2Cl_2 (50mL)溶液に室温で塩化オキサリル(5.86g、46.5mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、溶媒を減圧除去した。残渣を3~4時間減圧乾燥させ、さらに精製せずに使用した。別のフラスコ中で、R-(+)-4-ベンジル-オキサゾリジノン(4.34g、24.5mmol)のTHF(30mL)中攪拌溶液に-78℃でn-BuLi(26.7mL、26.7mmol、ヘキサン中1.0M溶液)を加えた。反応混合物を-78℃で1時間攪拌した後、粗酸塩化物(5.2g、22.3mmol)のTHF溶液を滴下した。混合物を-78℃で2時間攪拌し、室温に昇温させ、さらに1時間攪拌した(TLCによりモニタリング)。反応液を飽和 NH_4Cl 溶液(100mL)で反応停止させ、10分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(2x250mL)で抽出し、一緒にした有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物を、EtOAc-ヘキサン(5~25%)で溶離するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製して、4-ベンジル-3-[2-(3-ブromo-フェニル)-アセチル]-オキサゾリジン-2-オンを得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J = 3.9, 4.8$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.20 (m, 6 H), 7.15 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 4.30 (m, 2 H), 4.26 - 4.19 (m, 3 H), 3.27 (dd, $J = 1.8, 8.1$ Hz, 1 H), 2.78 (dd, $J = 5.4, 7.8$ Hz, 1 H)

TLC条件: Uniplatシリカゲル、250 μm ; 移動相 = 酢酸エチル/ヘキサン(5:1); $R_f = 0.6$ 。

【0289】

工程2

4-{3-(4-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-オキソ-プロピル]}-安息香酸tert-ブチルエステル



4-ベンジル-3-[2-(3-ブロモ-フェニル)-アセチル]-オキサゾリジン-2-オン(4.02g、10.7mmol)の無水THF(50mL)中攪拌溶液にLiHMDS(16.5mL、16.5mmol、THF中1.0M溶液)を-78で加えた。反応混合物を-78で1.5時間攪拌した後、安息香酸tert-ブチル-4-ブロモメチル(3.75g、11.8mmol、THF 10mL中)を滴下し、-78で2時間攪拌し、次に室温に1時間昇温させた。反応完了後、飽和NH₄Cl溶液(100mL)で反応停止させ、10分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(2x250mL)で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。粗生成物を最小量のEtOAcおよびヘキサンから室温で析出させて4-{3-(4-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-オキソ-プロピル]}-安息香酸tert-ブチルエステルを黄色固体として得た。

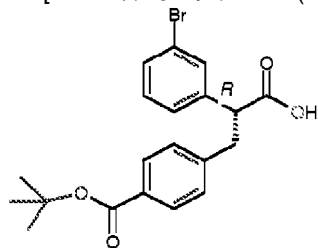
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 2 H), 7.26 - 7.04 (m, 9 H), 6.79 (dd, *J* = 1.8, 5.7 Hz, 2 H), 5.29 (dd, *J* = 2.1, 6.3 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 3.41 (dd, *J* = 8.4, 13.8 Hz, 1 H), 3.05 (dd, *J* = 7.2, 13.5 Hz, 1 H)

TLC条件: Uniplateシリカゲル、250 μm; 移動相 = 酢酸エチル-ヘキサン(1:4); R_f = 0.45。

【0290】

工程3

4-[2-カルボキシ-2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステル(5)



4-{3-(4-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-2-[4-(3-ブロモフェニル)-3-オキソ-プロピル]}-安息香酸tert-ブチルエステル(2.3g、3.7mmol)のTHF/H₂O(20mL)(3:1)中攪拌溶液に室温でH₂O₂(1.25g、37.0mmol、H₂O中35%)、続いてLiOH(0.62g、14.8mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、0.1N HClで反応停止させた。反応混合物を酢酸エチル(100mL)で抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗製の酸を得た。この粗生成物を、CH₂Cl₂/MeOH 2%~15%で溶離するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製して、4-[2-カルボキシ-2-(3-ブロモ-フェニル)-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステル(1.5g、75%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.52 (s, 1 H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 3.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 3.30 (dd, *J* = 8.4, 13.8 Hz, 1 H), 3.0 (dd, *J* = 8.1, 13.8 Hz, 1 H), 1.49 (s, 9 H)

TLC条件: Uniplateシリカゲル、250 μm; 移動相 = CH₂Cl₂/MeOH(10%); R_f = 0.4。

キラルHPLC条件: Kromasil 100-5-TBBキラルカラム250x4.6cm、(5%ヘキサン/2-プロパノール 30%)、35分、流量1mL/分、保持時間 = 12.41分(鏡像体過剰率: 96%超)

【0291】

10

20

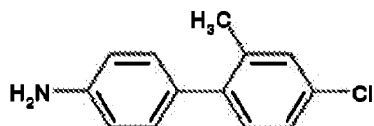
30

40

50

工程4

4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-アミン



4-ヨード-アニリン(25.0g、114.1mmol)、2-メチル-4-クロロフェニル-ボロン酸(29.17g、171.1mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{o-トリル})_3)_2$ (11.66g、14.8mmol)、および Na_2CO_3 (60.49g、570.7mmol)のDME/EtOH/ H_2O (100/50/25mL)中混合物を125℃に2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、EtOAc(200mL)で洗浄した。溶媒を減圧除去した。粗混合物を酢酸エチル(500mL)で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、5～30%ヘキサン/EtOAcで溶離するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製して、4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミンを得た。

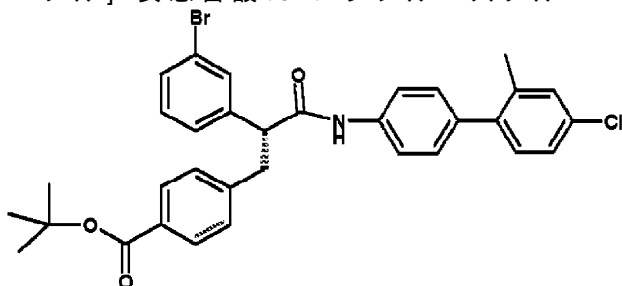
10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.24 - 7.08 (m, 5 H), 6.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.70 (bs, 2 H), 2.27 (s, 3 H)

【 0 2 9 2 】

工程5

4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステル



20

4-[2-カルボキシ-2-(3-ブromo-フェニル)-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステル(2.41g、5.94mmol)の無水 CH_2Cl_2 (20mL)中攪拌懸濁液に塩化オキサリル(1.0mL、11.8mmol)を室温で加えた。反応混合物を14時間攪拌し、減圧濃縮し、 CH_2Cl_2 (2x10mL)で共沸した。粗酸塩化物(2.2g、1.61mmol)を CH_2Cl_2 (25mL)中、0℃で4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミン(1.24g、5.71mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.53mL、15.5mmol)によって処理した。反応混合物を室温で14時間攪拌し、減圧濃縮した。粗生成物を、 CH_2Cl_2 -ヘキサン(30～100%)で溶離するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製して、4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステルを帯褐色固体(2.4g、88%)として得た。

30

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, $J = 14.0$ Hz, 2 H), 7.58 - 7.49 (m, 4 H), 7.39 - 7.22 (m, 4 H), 7.24 - 7.19 (m, 3 H), 7.14 (d, $J = 14.0$ Hz, 2 H), 4.03 (t, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 3.42 (dd, $J = 15.5$, 22.5 Hz, 1 H), 3.03 (dd, $J = 11.0$, 22.5 Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.49 (s, 9 H)

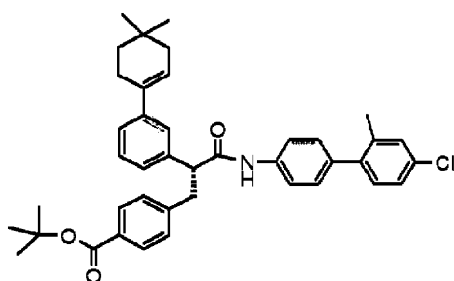
40

;キラルHPLC条件: Chiralcel OD-H 温度=23℃; 移動相 = 5～25%ヘキサン/IPA; 流量 = 1.0mL/分; 検出 = 254、280、220nm; 分単位の保持時間: 16.66分(鏡像体過剰率: 97.3%)

【 0 2 9 3 】

工程6

4-{2'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル}-2-[(3-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル)-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステル



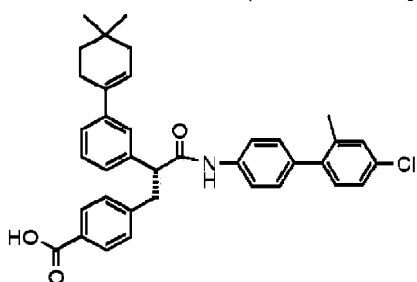
4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステル(1.2g、1.98mmol)のDME(30mL)溶液に4,4-ジメチル-シクロ-ヘキサ-1-エニル-ボロン酸(0.76g、4.96mmol)、PdCl₂(P(o-トリル)₃)₂(202mg、0.25mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン(1.0mL、5.94mmol)を加えた。得られた混合物を85℃で2時間加熱し、室温に冷却し、濾過した。濾液をEtOAc(20mL)と水との間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、CH₂Cl₂:ヘキサン(20%~100%)で溶離するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製して、4-{4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-2-[(3-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-エチル}-安息香酸tert-ブチルエステルを黄色固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.14 (s, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.35 - 7.20 (m, 9 H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.06 (bt, 1 H), 4.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 3.48 (dd, *J* = 4.5, 13.5 Hz, 1 H), 3.04 (dd, *J* = 6.5, 14.0 Hz, 1 H), 2.37 - 2.34 (m, 2 H), 2.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.57 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.47 (t, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 0.93 (s, 6 H)

【 0 2 9 4 】

工程7

4-{2'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-2-[(3-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル)-エチル]-安息香酸



4-{4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-2-[(3-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル)-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステル(0.82g、1.29mmol)のCH₂Cl₂(30mL)中攪拌溶液に室温でトリフルオロ酢酸(2.5ml)および濃HCl(1.0mL)を加えた。反応混合物を終夜攪拌した。有機溶媒を減圧除去した。残渣を酢酸エチル(2x100mL)で抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して4-{2'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-2-[(3-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル)-エチル]-安息香酸を固体として得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 10.05 (s, 1 H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.29 - 7.05 (m, 10 H), 5.99 (s, 1 H), 3.96 (t, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 2.95 (dd, *J* = 5.0, 14.0 Hz, 1 H), 2.20 - 2.18 (m, 1 H), 2.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.89 (bs, 2 H), 1.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 1.39 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 0.84 (s, 6 H)

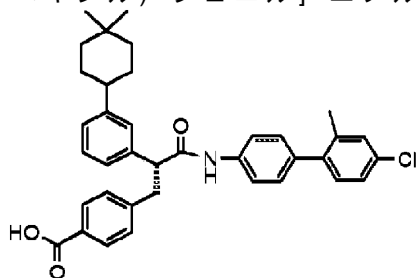
キラルHPLC条件: Chiralcel OD-H 温度=23℃; 移動相 = 10~30%ヘキサン/IPA; 流量 = 1

.0mL/分；検出 = 254、280、220nm；分単位の保持時間：19.81分（鏡像体過剰率：70.8%）

【0295】

工程8

4-{2'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル}-2-[(3-(4,4-ジメチル-シクロヘキシル)-フェニル)-エチル]-安息香酸



10

4-{4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル}-2-[(3-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル)-エチル]-安息香酸(0.62g、1.07mmol)の酢酸エチル(30mL)中攪拌溶液に室温でPd/C(100mg)を加えた。混合物をH₂(ガス)1気圧下、室温で4時間攪拌した。触媒をセライトプラグを通じて濾去し、酢酸エチル(2x50mL)で洗浄した。濾液を濃縮して4-{2'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル}-2-[(3-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル)-エチル]-安息香酸を固体として得た。

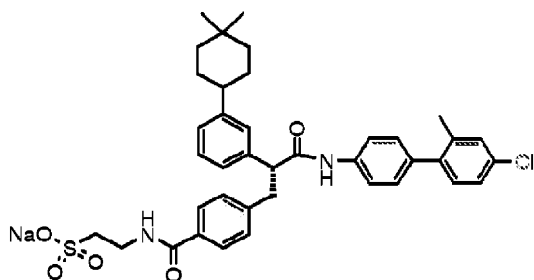
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12.69 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H), 7.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 7.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 7.27 - 7.03 (m, 11 H), 3.94 (t, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 3.39 (t, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 2.93 (dd, *J* = 5.5, 13.0 Hz, 1 H), 2.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.48 - 1.43 (m, 4 H), 1.24 - 1.19 (m, 2 H), 0.87 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H)

20

【0296】

工程9

ナトリウム-2-(4-{2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-2-[3-(4,4-ジメチル-シクロヘキシル)-フェニル]-エチル}-ベンゾイルアミノ-エタンスルホン酸



30

4-{2'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル}-2-[(3-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル)-エチル]-安息香酸(0.6g、1.03mmol)およびEDCI(290mg、1.55mmol)のDMF(7mL)中混合物にHOBt(230mg、1.55mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.4g、2.06mmol)、およびタウリン(250mg、0.5mmol)を加えた。得られた混合物を14時間攪拌した。反応溶媒を減圧除去した。残渣混合物を0.1N NaHCO₃およびアセトニトリルに溶解させ、アセトニトリル-水勾配で溶離するC-18シリカゲルフラッシュクロマトグラフィークラム上でのカラムクロマトグラフィで精製して、ナトリウム-2-(4-{2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-2-[3-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-エチル}-ベンゾイルアミノ-エタンスルホン酸を白色固体として得た。

40

。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 9.98 (s, 1 H), 8.25 (bs, 1 H), 7.50 (d, $J = 3.0$ Hz, 2 H), 7.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 7.19 - 6.98 (m, 11 H), 3.85 (bs, 1 H), 3.32 - 3.18 (m, 3 H), 2.83 (d, $J = 14.0$ Hz, 2 H), 2.47 (bs, 2 H), 2.23 (bs, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.42 - 1.15 (m, 6 H), 0.81 (s, 3 H), 0.78 (s, 3 H); LC-MS $m/z = 685$ [$\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$] $^+$; Anal Calcd: (MF: $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa} + 3.3 \text{ H}_2\text{O}$) Calcd: C:60.94, H:6.37, N:3.64 Found: C: 60.82, H:6.08, N:3.57

キラルHPLC条件: Regis-Whelek-01-786615、(S,S)10/100 250x10mm 温度=23 ; 移動相 = 100%ACN/(5% $\text{NH}_4\text{CO}_3 + \text{H}_2\text{O}$); 流量 = 1.0mL/分; 検出 = 254nm; 分単位の保持時間: 12.39 分(鏡像体過剰率: 95.1%)

10

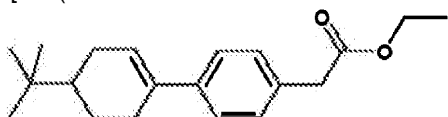
【0297】

実施例3

アンモニウム 2-(S)-{4-[2-[4-(4-(R)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ}-エタンスルホネート

工程1

[4-(4-tert-ブチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-酢酸エチルエステル



20

4-ブロモフェニル酢酸エチル(780mg)、4-t-ブチル-シクロヘキセン-1-イルボロン酸(897mg)、 $\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-トリル})_3)_2$ (254mg)のTHF:エタノール:水(8mL:4mL:2mL)中混合物に炭酸ナトリウム(1.377g)を加えた。密封フラスコを140 で5分間加熱した。不均一混合物を過剰の1M塩酸水溶液で処理し、セライトパッドを通じて濾過した。有機溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。有機相を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、酢酸エチル/ヘキサン勾配を使用するシリカゲル上でのクロマトグラフィーに供した。生成物を黄色油状物として得た。

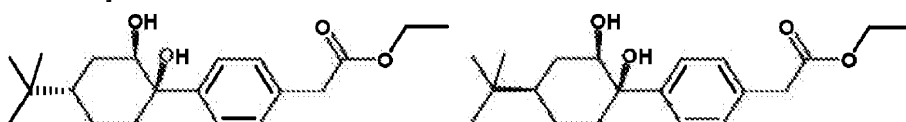
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.32 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 6.10 (m, 1 H), 4.12 (q, $J = 7$ Hz, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 2.52-2.32 (m, 2 H), 2.26-2.18 (m, 1 H), 2-1.9 (m, 2 H), 1.38-1.2 (m, 5 H), 0.91 (s, 9 H)

30

【0298】

工程2

[4-((1R,2R,4S)-4-tert-ブチル-1,2-ジヒドロキシ-シクロヘキシル)-フェニル]-酢酸エチルエステルおよび[4-((1R,2R,4R)-4-tert-ブチル-1,2-ジヒドロキシ-シクロヘキシル)-フェニル]-酢酸エチルエステル



AD-mix- (6.512g, J. Org. Chem 57, 2768 (1992))およびメタンスルホンアミド(443mg、4.66mmol)のtert-ブタノール(23mL)および水(28mL)中混合物を2~4 に冷却した。温度が2~4 の範囲にとどまることを確実にしながら、この混合物に[4-(4-tert-ブチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-酢酸エチルエステル(1.4g、4.66mmol)のtert-ブタノール(5mL)溶液をゆっくりと加えた。混合物を同温で4日間攪拌した後、亜硫酸ナトリウム(1.5g/mmol出発原料)の水(20mL)溶液を加えて反応停止させた。室温に昇温後、反応混合物をさらに1時間攪拌し、次に酢酸エチルと水との間で分配した。有機相をブラインで洗浄した後、減圧濃縮して粗材料を得て、これを酢酸エチル/ヘキサン勾配で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製した。2つの生成物を得た。それらはHamonらの報告(Tetrahedron 57, 9499 (2001))に従って以下のように帰属される。

40

第1の溶離生成物: [4-((1R,2R,4R)-4-tert-ブチル-1,2-ジヒドロキシ-シクロヘキシル)-

50

フェニル]-酢酸エチルエステル

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.46 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 4.16 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.59 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 5H), 1.27 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H)

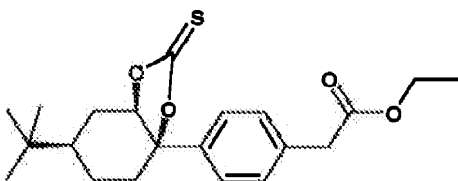
第2の溶離生成物: [4-((1R,2R,4S)-4-tert-ブチル-1,2-ジヒドロキシ-シクロヘキシル)-フェニル]-酢酸エチルエステル

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.51 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.16 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.27 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.80 (s, 9H)

【0299】

工程3

[4-(3R,6R,7R)-6-tert-ブチル-2-チオキソ-テトラヒドロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-3-イル)-フェニル]-酢酸エチルエステル



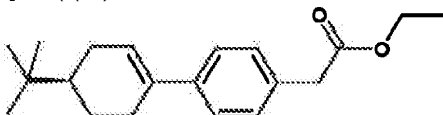
[4-((1R,2R,4R)-4-tert-ブチル-1,2-ジヒドロキシ-シクロヘキシル)-フェニル]-酢酸エチルエステル (319mg、0.95mmol) およびチオカルボニルジイミダゾール (309mg、1.91mmol) のTHF (15mL) 溶液を N_2 下で終夜還流させた。反応混合物を酢酸エチルとブラインとの間で分配し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン勾配を使用するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、生成物297mgを得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.31 (m, 4H), 4.97 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 7$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 6H), 0.91 (s, 9H)

【0300】

工程4

[4-((R)-4-tert-ブチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-酢酸エチルエステル



[4-((3aR,6S,7aR)-6-tert-ブチル-2-チオキソ-テトラヒドロ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-3a-イル)-フェニル]-酢酸エチルエステル (297mg、0.80mmol) の亜リン酸トリエチル (3mL) 溶液を亜リン酸トリエチル (10mL) の溶液にゆっくりと加え、還流温度に加熱した。添加速度は反応温度が150 を超える速度とした。終夜還流後、溶媒を減圧除去し、粗反応混合物をシリカカラムの上部に添加し、酢酸エチル/ヘキサン勾配で溶離して標記化合物145mgを得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.32 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.10 (m, 1H), 4.12 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.52-2.32 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 2H), 1.38-1.2 (m, 5H), 0.91 (s, 9H)

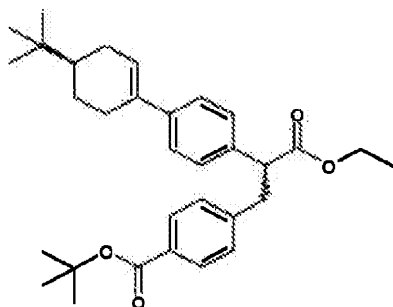
鏡像体過剰率の確定: 生成物の試料を過剰の1M NaOH水溶液:エタノール:水(体積比1:2:3)で処理し、125 で5分間加熱した。有機溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチルと1M HCl水溶液との間で分配した。有機相を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。生成物の鏡像体過剰率は、95:5:0.1比のヘキサン:イソプロパノール:メタンスルホン酸の混合物を使用して流量1.0mL/分で溶離するChiral Technology

es ChiralPak AD-H 250mmx4.6mmカラムを利用するキラルHPLCによって、99%超であると確定された。注入前に試料をエタノールに1mg/mLで溶解させた。観察された保持時間は6.2分であった。

【0301】

工程5

4-{2-[4-(4-(R)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-エトキシルカルボニル-エチル}-安息香酸tert-ブチルエステル



10

-78 に冷却された、[4-((R)-4-tert-ブチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-酢酸エチルエステル(95mg、0.32mmol)の無水THF(5mL)溶液に、1MリチウムヘキサメチルジシラザンTHF溶液380uL(0.38mmol)を加えた。得られた溶液を1時間攪拌した後、4-プロモメチル安息香酸tert-ブチルエステル(94mg、0.35mmol)を加えた。反応混合物を室温に終夜昇温させた後、飽和NH₄Cl溶液で反応停止させた。酢酸エチルとブラインとの間で分配した後、有機部分をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を、ヘキサン/酢酸エチル(10:1)を使用する分取TLC(Analtech、2mmシリカプレート)で精製して、生成物63mgを得た。

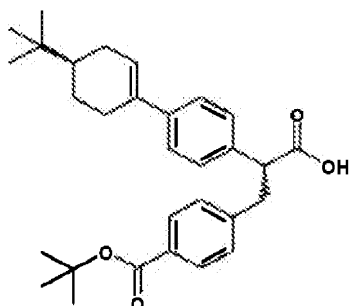
20

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7.14 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.12 (m, 1H), 4.03 (q, *J* = 7 Hz 2 H), 3.80 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 3.41 (dd, *J* = 14, 8.5 Hz, 1 H), 3.03 (dd, *J* = 14, 7 Hz, 1 H), 2.56-2.4 (m, 2H), 2.35-2.2 (m, 1H), 2.05-1.9 (m, 2H), 1.56 (s, 9 H), 1.36-1.2 (m, 2 H), 1.11 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 0.89 (s, 9H)

【0302】

工程6

4-{2-[4-(4-(R)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-カルボキシ-エチル}-安息香酸tert-ブチルエステル



30

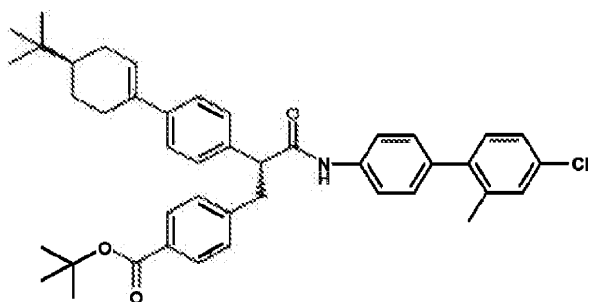
THF(3mL)、MeOH(1mL)、および水(1mL)の溶液中の4-{2-[4-(4-(R)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-エトキシルカルボニル-エチル}-安息香酸tert-ブチルエステル(63mg、0.13mmol)の溶液に水酸化リチウム(27mg、0.64mmol)を加えた。溶液を室温で5時間攪拌した後、3M KH₂PO₄で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機部分をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して粗材料を得て、これをさらに精製せずに使用した。

40

【0303】

工程7

4-{2-[4-(4-(R)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル}-安息香酸tert-ブチルエステル



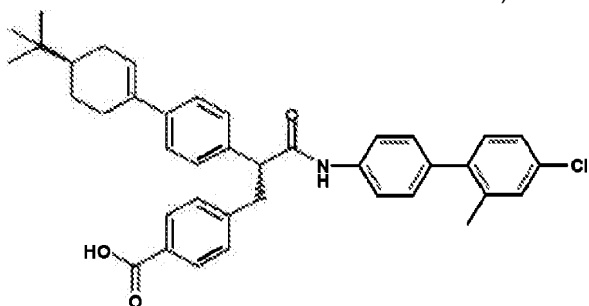
4-{2-[4-(4-(R)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-カルボキシ-エチル}-安息香酸tert-ブチルエステル(697mg、1.51mmol)の無水ジクロロメタン(30mL)溶液に塩化オキサリル(650 μ L、7.53mmol)およびDMF 3滴を加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をトルエン(1x5mL)と共蒸発させた後、再度トルエン(20mL)に溶解させた。混合物に4-クロロ-2-メチルピフェニル-4-イルアミン(361mg、1.66mmol)およびDIPEA(1.3mL、7.53mmol)を加えた。得られた混合物を90分間還流させ、酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機部分をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮して粗材料を得て、これをMeOHから再結晶して白色固体(590mg)を得た。溶媒を除去し、残渣を、酢酸エチル/ヘキサン勾配を使用するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、生成物137mgをさらに得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 10.16 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.4-7.32 (m, 7 H), 7.21 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7.15 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6.14 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 9, 7 Hz, 1 H), 3.48 (dd, *J* = 13.5, 9.5 Hz, 1 H), 3.41 (dd, *J* = 13.5, 6.5 Hz, 1 H), 2.4-2.3 (m, 1H), 2.2-2.15 (m, 4H), 1.96-1.9 (m, 2H), 1.52 (s, 9 H), 1.32-1.2 (m, 2 H), 0.89 (s, 9H)

【0304】

工程8

4-{2-[4-(4-(R)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチルピフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル}-安息香酸

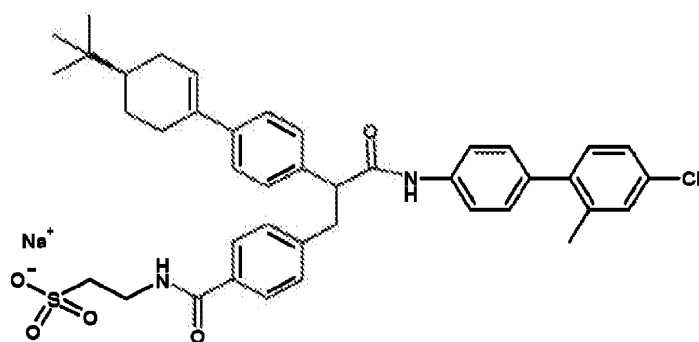


4-{2-[4-(4-(R)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチルピフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル}-安息香酸tert-ブチルエステル(727mg、1.1mmol)に4N HCl/ジオキサン(30mL)、水(5mL)、および濃HCl(1mL)を加えた。得られた溶液を室温で終夜攪拌した。過剰の溶媒を減圧除去し、残渣をトルエンと共蒸発させて所望の粗生成物をゴム状油状物として得た。粗材料をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【0305】

工程9

ナトリウム 2-{4-[2-[4-(4-(R)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチルピフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ}-エタンスルホネート



10

粗4-{2-[4-(4-(R)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチルピフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-安息香酸(推定1.1mmol)のDMF(25mL)溶液にEDC(316mg、1.65mmol)、HOBt(252mg、1.65mmol)、タウリン(206mg、1.65mmol)、およびDIPEA(550μL、3.29mmol)を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。過剰の溶媒を減圧除去し、油状残渣に過剰の1N HClを加えた。過剰の1N HClをデカント除去した後、残渣をアセトニトリル/MeOHに溶解させ、飽和NaHCO₃で塩基性にし、アセトニトリル/水勾配で溶離する逆相フラッシュクロマトグラフィーを使用して精製した。ナトリウム塩を白色固体として得た。

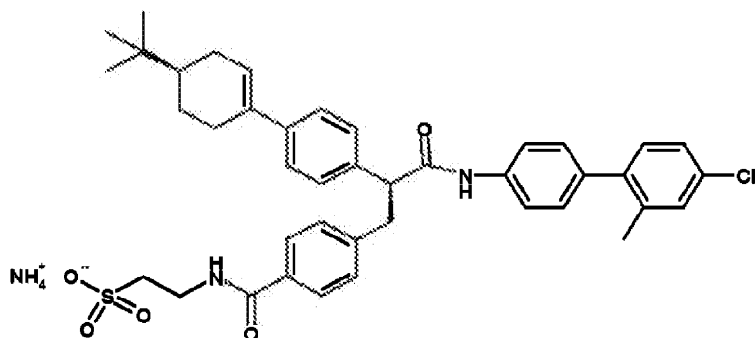
LCMS: 711.6 [M-H]⁻

【0306】

20

工程10

アンモニウム 2-(S)-{4-[2-[4-(4-(R)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチルピフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ}-エタンスルホネート



30

ナトリウム 2-{4-[2-[4-(4-(R)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチルピフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ}-エタンスルホネート(上記工程8で得た)をDMFに溶解させた。生成物を、アセトニトリルおよび5mM炭酸水素アンモニウムの勾配によって10mL/分で溶離するPirkle Covalent (S,S)-Wheik-01カラム(250mmx10mm)上での分取HPLCに供した。標記化合物は、溶離された2つのジアステレオマーのうち最初のものであった。

HPLCによる鏡像体過剰率確定の条件: Regis-Wheik-01-786615、(S,S)10/100 250x10mm 温度=23 ; 移動相 = 100%ACN/(5%リン酸pH = 7.0、ACN); 流量 = 1.0mL/分; 検出 = 254nm ; 分単位の保持時間: 18.22分(鏡像体過剰率: 99.1%)

40

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.4-7.25 (m, 7 H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 3.97 (dd, J = 9.5, 6.5 Hz, 1 H), 3.78 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.52 (dd, J = 13.5, 9.5 Hz, 1 H), 3.10 (dd, J = 13.5, 6.5 Hz, 1 H), 3.07 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.3-2.20 (m, 4H), 2.1-1.95 (m, 2H), 1.38 (s, 10 H), 0.94 (s, 9H)

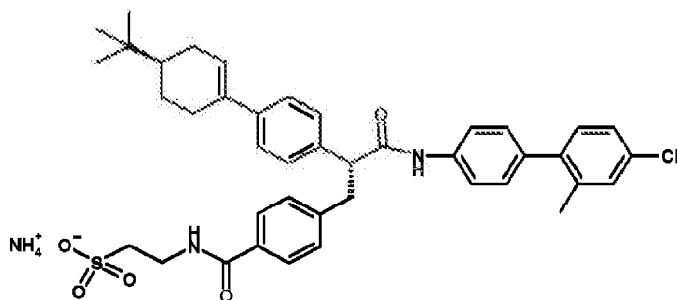
【0307】

実施例4

アンモニウム 2-(R)-{4-[2-[4-(4-(R)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチルピフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ}-エ

50

タンスルホネート



標記化合物は、実施例3、工程9において報告されたキラルクロマトグラフィーから分離された第2の化合物であった。

10

HPLCによる鏡像体過剰率確定の条件: Regis-Wheilk-01-786615、(S,S)10/100 250x10mm 温度=23 ; 移動相 = 100%ACN/(5%リン酸pH = 7.0、ACN); 流量 = 1.0mL/分; 検出 = 254nm ; 分単位の保持時間: 23.55分(鏡像体過剰率: 99.5%)

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.4-7.25 (m, 7 H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 3.97 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1 H), 3.78 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.52 (dd, $J = 13.5, 9.5$ Hz, 1 H), 3.10 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1 H), 3.07 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.3-2.20 (m, 4H), 2.1-1.95 (m, 2H), 1.38 (s, 10 H), 0.94 (s, 9H)

【0308】

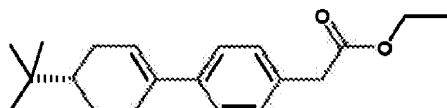
20

実施例5

アンモニウム 2-(S)-{4-[2-[4-(4-(S)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ}-エタンスルホネート

工程1

[4-((S)-4-tert-ブチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-酢酸エチルエステル



実施例3、工程2の第2の分離ジオールを利用することで、上記に示すキラルアルケンを実施例3、工程3および4に記載の方法を利用した後に得た。

30

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.32 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 6.10 (m, 1 H), 4.12 (q, $J = 7$ Hz, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 2.52-2.32 (m, 2 H), 2.26-2.18 (m, 1 H), 2-1.9 (m, 2 H), 1.38-1.2 (m, 5 H), 0.91 (s, 9 H)

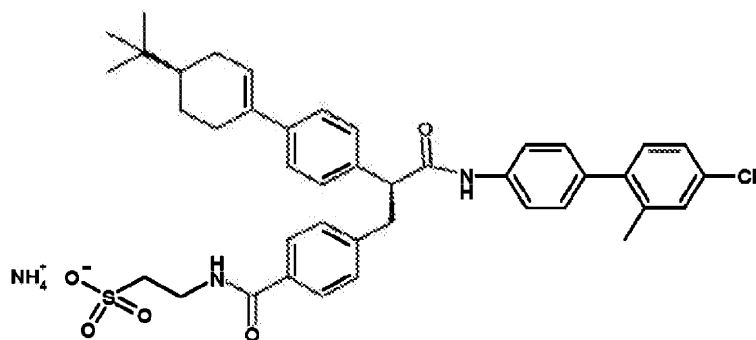
鏡像体過剰率の確定: 生成物の試料を過剰の1M NaOH水溶液:エタノール:水(体積比1:2:3)で処理し、125 で5分間加熱した。有機溶媒を減圧除去し、残渣を酢酸エチルと1M HCl水溶液との間で分配した。有機相を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。生成物の鏡像体過剰率は、95:5:0.1比のヘキサン:イソプロパノール:メタンスルホン酸の混合物を使用して流量1.0mL/分で分離するChiral Technologies ChiralPak AD-H 250mmx4.6mmカラムを利用するキラルHPLCによって、99%超であると確定された。注入前に試料をエタノールに1mg/mLで溶解させた。観察された保持時間は5.6分であった。

40

【0309】

工程2

アンモニウム 2-(S)-{4-[2-[4-(4-(S)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ}-エタンスルホネート



[4-((S)-4-tert-ブチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-酢酸エチルエステル(上記工程1)を利用することで、実施例3、工程5～10に示す順序を通じて標記化合物を得た。標記化合物は、アセトニトリルおよび5mM炭酸水素アンモニウムの勾配によって10mL/分で溶離するPirkle Covalent (S,S)-Wheik-01カラム(250mmx10mm)上での分取HPLC後に溶離された2つのありうるジアステレオマーのうち最初のものであった。

HPLCによる鏡像体過剰率確定の条件:

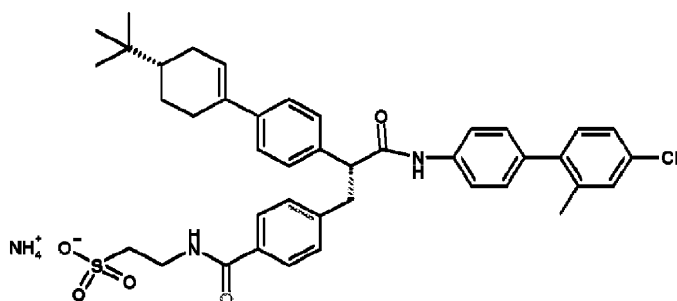
試料をエタノール中にて濃度1mg/mLで希釈した。それを、23 に保持されたRegis-Wheik-01-786615、(S,S)10/100 250x10mmカラムを備えたHPLCシステムに注入した。カラムを2つの溶媒AおよびBの勾配で30分間溶離した。勾配の組成はこの期間にわたってA 40%～A 65%の範囲とした(溶媒の残りはBとした)。溶媒Aはアセトニトリルとし、溶媒Bは、5mMリン酸二水素カリウム(pH 6.8)を含むアセトニトリル5%および水95%の混合物とした。生成物を254nmの紫外線で検出した。分単位の保持時間: 18.23分(鏡像体過剰率: 99.5%超)

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.4-7.25 (m, 7 H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 3.97 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1 H), 3.78 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.52 (dd, $J = 13.5, 9.5$ Hz, 1 H), 3.10 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1 H), 3.07 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.3-2.20 (m, 4H), 2.1-1.95 (m, 2H), 1.38 (s, 10 H), 0.94 (s, 9H)

【 0 3 1 0 】

実施例6

アンモニウム 2-(R)-{4-[2-[4-(4-(R)-tert-ブチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチルビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ}-エタンサルホネート



標記化合物は、実施例5、工程2において報告されたキラルクロマトグラフィーから溶離された第2の化合物であった。

試料をエタノール中にて濃度1mg/mLで希釈した。それを、23 に保持されたRegis-Wheik-01-786615、(S,S)10/100 250x10mmカラムを備えたHPLCシステムに注入した。カラムを2つの溶媒AおよびBの勾配で30分間溶離した。勾配の組成はこの期間にわたってA 40%～A 65%の範囲とした(溶媒の残りはBとした)。溶媒Aはアセトニトリルとし、溶媒Bは、5mMリン酸二水素カリウム(pH 6.8)を含むアセトニトリル5%および水95%の混合物とした。生成物を254nmの紫外線で検出した。分単位の保持時間: 23.41分(鏡像体過剰率: 99.5%超)

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.4-7.25 (m, 7 H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 3.97 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1 H), 3.78 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.52 (dd, $J = 13.5, 9.5$ Hz, 1 H), 3.10 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1 H), 3.07 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.3-2.20 (m, 4H), 2.1-1.95 (m, 2H), 1.38 (s, 10 H), 0.94 (s, 9H)

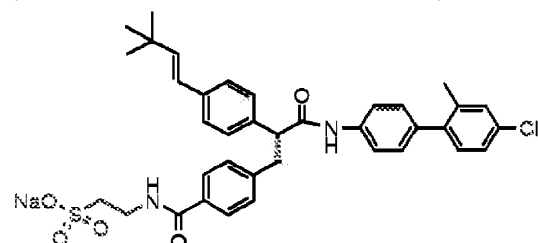
【 0 3 1 1 】

実施例1～6に記載の方法を使用して以下の化合物を合成した。

【 0 3 1 2 】

実施例7

ナトリウム-2-(R)-4-[2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-2-[(4-(3,3-ジメチル-ブタ-1-エニル)-フェニル]-エチル}-ベンゾイルアミノエタンスルホン酸



^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.14 (s, 1 H), 8.39 (t, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.33 - 7.12 (m, 11 H), 6.25 (dd, $J = 16.2, 3.6$ Hz, 2 H), 3.98 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.49 - 3.38 (m, 3 H), 3.0 (dd, $J = 6.3, 7.8$ Hz, 1 H), 2.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.06 (s, 3 H); LC-MS $m/z = 657$ [$\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{SClNa}+\text{H}$] $^+$

;HPLC条件: Waters Atlantis C-18 OBD 4.6x150mm; 移動相 = ACN/(H_2O :0.1TFA); 流量 = 1.0mL/分; 検出 = 254、220nmの紫外線; 分単位の保持時間: 12.33; 分析計算値: (MF: $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{SClNa}+1.2\text{H}_2\text{O}$) 計算値: C:63.23、H:5.79、N:3.99 実測値: C:63.02、H:5.89、N:4.15。

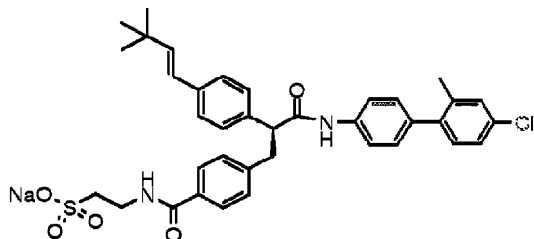
キラルHPLC条件:

試料をエタノール中にて濃度1mg/mLで希釈した。それを、23 に保持されたRegis-Wheilk-01-786615、(S,S)10/100 250x10mmカラムを備えたHPLCシステムに注入した。カラムを2つの溶媒AおよびBの勾配で30分間溶離した。勾配の組成はこの期間にわたってA 40%～A 65%の範囲とした(溶媒の残りはBとした)。溶媒Aはアセトニトリルとし、溶媒Bは、5mMリン酸二水素カリウム(pH 6.8)を含むアセトニトリル5%および水95%の混合物とした。生成物を254nmの紫外線で検出した。分単位の保持時間: 14.08分(鏡像体過剰率: 97.06%超)

【 0 3 1 3 】

実施例8

ナトリウム-2-(S)-4-[2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-2-[(4-(3,3-ジメチル-ブタ-1-エニル)-フェニル]-エチル}-ベンゾイルアミノエタンスルホン酸



^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.14 (s, 1 H), 8.39 (t, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 7.33 - 7.12 (m, 11 H), 6.26 (dd, $J = 16.2, 3.6$ Hz, 2 H), 3.98 (t, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 3.49 - 3.39 (m, 3 H), 3.0 (dd, $J = 6.3, 7.8$ Hz, 1 H), 2.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H); LC-MS $m/z = 657$ [$\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{SClNa}+\text{H}$] $^+$

;HPLC条件: Waters Atlantis C-18 OBD 4.6x150mm; 移動相 = ACN/(H₂O:0.1TFA); 流量 = 1.0mL/分; 検出 = 254、220nmの紫外線; 分単位の保持時間: 12.33; 分析計算値: (MF: C₃₇H₃₈N₂O₅SClNa+1.5H₂O) 計算値: C:62.75、H:5.83、N:3.96 実測値: C:62.65、H:5.81、N:4.13。

キラルHPLC条件:

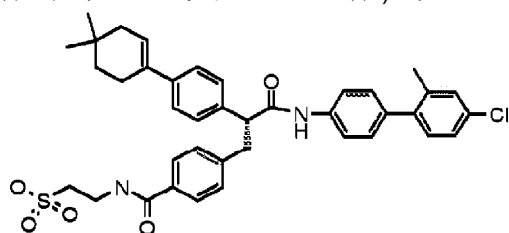
試料をエタノール中にて濃度1mg/mLで希釈した。それを、23 に保持されたRegis-WheIk-01-786615、(S,S)10/100 250x10mmカラムを備えたHPLCシステムに注入した。カラムを2つの溶媒AおよびBの勾配で30分間溶離した。勾配の組成はこの期間にわたってA 40%~A 65%の範囲とした(溶媒の残りはBとした)。溶媒Aはアセトニトリルとし、溶媒Bは、5mMリン酸二水素カリウム(pH 6.8)を含むアセトニトリル5%および水95%の混合物とした。生成物を254nmの紫外線で検出した。分単位の保持時間: 17.69分(鏡像体過剰率: 97.4%超)

10

【0314】

実施例9

2-(4-((R)-2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-2-[4-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-エチル}-ベンゾイルアミノ)-エタンスルホン酸



20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.14 (s, 1 H), 8.40 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.37 - 7.14 (m, 11 H), 6.07(bs, 1 H), 4.0 (t, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 3.47 - 3.45 (m, 3 H), 3.0 - 2.85 (m, 1 H), 2.62 (t, *J* = 4.2 Hz, 2 H), 2.35 (t, *J* = 1.2 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.95 (t, *J* = 2.8 Hz, 2 H), 1.46 (t, *J* = 2.8 Hz, 2 H), 0.91 (s, 6 H). LC-MS *m/z* = 685 [C₃₉H₄₀N₂O₄SCl+H]⁺

キラルHPLC条件:

試料をエタノール中にて濃度1mg/mLで希釈した。それを、23 に保持されたRegis-WheIk-01-786615、(S,S)10/100 250x10mmカラムを備えたHPLCシステムに注入した。カラムを2つの溶媒AおよびBの勾配で30分間溶離した。勾配の組成はこの期間にわたってA 40%~A 70%の範囲とした(溶媒の残りはBとした)。溶媒Aはアセトニトリルとし、溶媒Bは、5mM炭酸水素アンモニウム(pHをCO₂で6.5に調整)を含むアセトニトリル5%および水95%の混合物とした。生成物を254nmの紫外線で検出した。分単位の保持時間: 17.92分(鏡像体過剰率: 99.5%)

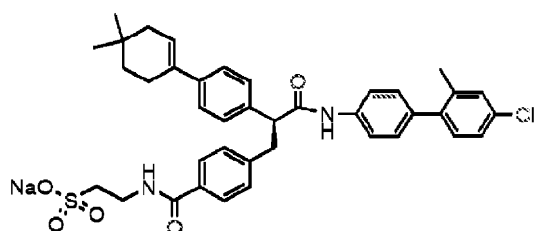
30

【0315】

実施例10

2-(4-((S)-2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-2-[4-(4,4-ジメチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-エチル}-ベンゾイルアミノ)-エタンスルホン酸

40



^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.15 (s, 1 H), 8.40 (t, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.37 - 7.11 (m, 11 H), 6.07 (bs, 1 H), 4.0 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 3.47 - 3.45 (m, 3 H), 3.0 - 2.85 (m, 1 H), 2.62 (t, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 2.35 (t, $J = 1.2$ Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 1.95 (t, $J = 2.8$ Hz, 2 H), 1.46 (t, $J = 2.8$ Hz, 2 H), 0.91 (s, 6 H). LC-MS $m/z = 684$ $[\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4\text{SCl}]^+$

10

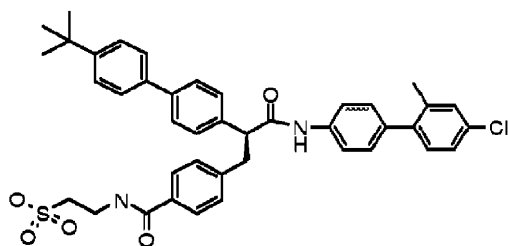
キラルHPLC条件: 試料をエタノール中にて濃度1mg/mLで希釈した。それを、23 に保持されたRegis-Wheik-01-786615、(S,S)10/100 250x10mmカラムを備えたHPLCシステムに注入した。カラムを2つの溶媒AおよびBの勾配で30分間溶離した。勾配の組成はこの期間にわたってA 40% ~ A 70%の範囲とした(溶媒の残りはBとした)。溶媒Aはアセトニトリルとし、溶媒Bは、5mM炭酸水素アンモニウム(pHを CO_2 で6.5に調整)を含むアセトニトリル5%および水95%の混合物とした。生成物を254nmの紫外線で検出した。分単位の保持時間: 13.87分(鏡像体過剰率: 97.6%)

20

【0316】

実施例11

ナトリウム-2-[4-(S)-2-(4'-tert-ブチル-ビフェニル-4-イル)-2-(4'-クロロ-2'-メチルフェニル-カルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ-エタンスルホン酸



30

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 7.57 - 7.47 (m, 11 H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.21 - 7.13 (m, 4 H), 4.0 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.74 (t, $J = 13.5$ Hz, 2 H), 3.53 (dd, $J = 6.3, 3.0$ Hz, 1 H), 3.15 (dd, $J = 6.6, 2.8$ Hz, 1 H), 3.06 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H). LC-MS $m/z = 709$ $[\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{SClNa}]^+$

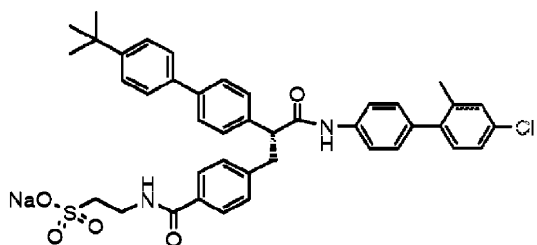
キラルHPLC条件: 試料をエタノール中にて濃度1mg/mLで希釈した。それを、23 に保持されたRegis-Wheik-01-786615、(S,S)10/100 250x10mmカラムを備えたHPLCシステムに注入した。カラムを2つの溶媒AおよびBの勾配で30分間溶離した。勾配の組成はこの期間にわたってA 40% ~ A 70%の範囲とした(溶媒の残りはBとした)。溶媒Aはアセトニトリルとし、溶媒Bは、5mM炭酸水素アンモニウム(pHを CO_2 で6.5に調整)を含むアセトニトリル5%および水95%の混合物とした。生成物を254nmの紫外線で検出した。分単位の保持時間: 23.87分(鏡像体過剰率: 99.5%)

40

【0317】

実施例12

ナトリウム-2-[4-(R)-2-(4'-tert-ブチル-ビフェニル-4-イル)-2-(4'-クロロ-2'-メチルフェニル-カルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ-エタンスルホン酸



^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 7.57 - 7.47 (m, 11 H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.21 - 7.13 (m, 4 H), 4.0 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.74 (t, $J = 13.5$ Hz, 2 H), 3.53 (dd, $J = 6.3, 3.0$ Hz, 1 H), 3.15 (dd, $J = 6.6, 2.8$ Hz, 1 H), 3.06 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H). LC-MS $m/z = 707$ [$\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{SClNa}-2$] $^+$

10

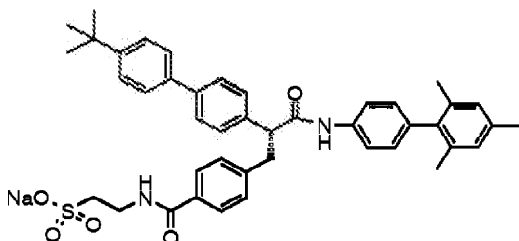
キラルHPLC条件: 試料をエタノール中にて濃度1mg/mLで希釈した。それを、23 に保持されたRegis-Whelk-01-786615、(S,S)10/100 250x10mmカラムを備えたHPLCシステムに注入した。カラムを2つの溶媒AおよびBの勾配で30分間溶離した。勾配の組成はこの期間にわたってA 40% ~ A 70%の範囲とした(溶媒の残りはBとした)。溶媒Aはアセトニトリルとし、溶媒Bは、5mM炭酸水素アンモニウム(pHを CO_2 で6.5に調整)を含むアセトニトリル5%および水95%の混合物とした。生成物を254nmの紫外線で検出した。分単位の保持時間: 23.86分(鏡像体過剰率: 96.9%超)。

20

【0318】

実施例13

ナトリウム-2-[4-(R)-2-(4'-tert-ブチル-ビフェニル-4-イル)-2-(2',4',6'-トリメチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ-エタンスルホン酸



30

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.48 - 7.43 (m, 11 H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 3.97 (t, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 3.71 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.50 (dd, $J = 9.0, 13.5$ Hz, 1 H), 3.08 (dd, $J = 6.6, 13.5$ Hz, 1 H), 2.99 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.86 (s, 6 H), 1.28 (s, 9 H). LC-MS $m/z = 702$ [$\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_5\text{SCl}$] $^+$; Anal Calcd: (MF: $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_5\text{SClNa}+1.2\text{H}_2\text{O}+0.1\text{NaHCO}_3$) Calcd: C:68.57, H:6.34, N:3.71 Found: C: 68.24, H:5.98, N:3.58

40

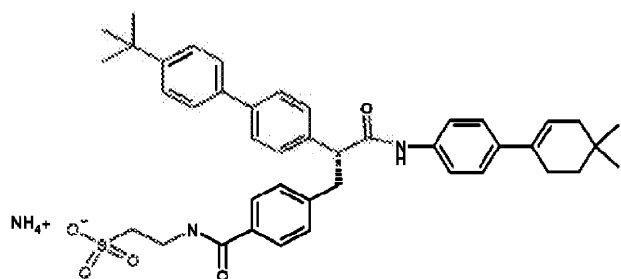
キラルHPLC条件: 試料をエタノール中にて濃度1mg/mLで希釈した。それを、23 に保持されたRegis-Whelk-01-786615、(S,S)10/100 250x10mmカラムを備えたHPLCシステムに注入した。カラムを2つの溶媒AおよびBの勾配で30分間溶離した。勾配の組成はこの期間にわたってA 40% ~ A 70%の範囲とした(溶媒の残りはBとした)。溶媒Aはアセトニトリルとし、溶媒Bは、5mM炭酸水素アンモニウム(pHを CO_2 で6.5に調整)を含むアセトニトリル5%および水95%の混合物とした。生成物を254nmの紫外線で検出した。分単位の保持時間: 28.908分(鏡像体過剰率: 98.79%超)。

【0319】

実施例14

アンモニウム-2-(R)-(4-{2-[4'-tert-ブチル-ビフェニル-4-イル)-2-[3-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)-フェニル-4-イルカルバモイル]-エチル}-ベンゾイルアミノ-エタンスルホン酸

50



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.07 (s, 1 H), 8.39 (t, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.50 - 7.44 (m, 6 H), 7.32 - 7.29 (m, 4 H), 6.0 (bs, 1 H), 4.05 (dd, $J = 6.0, 8.5$ Hz, 1 H), 3.48 (dd, $J = 7.0, 12.5$ Hz, 3 H), 3.05 (dd, $J = 6.0, 13.5$ Hz, 1 H), 2.63 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 2.18 (bs, 3 H), 1.94 (bs, 2 H), 1.44 (t, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 1.29 (s, 9 H), 0.90 (s, 6 H). LC-MS $m/z = 692$ [$\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$] $^+$; Anal Calcd: (MF: $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + 2.8\text{H}_2\text{O} + 0.6\text{NH}_3$) Calcd: C:66.94, H:7.41, N:4.83 Found: C: 66.90, H:7.20, N:4.44

10

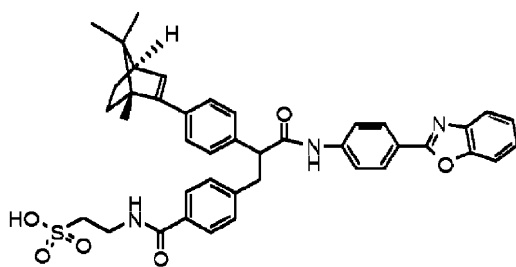
キラルHPLC条件: 試料をエタノール中にて濃度1mg/mLで希釈した。それを、23 に保持されたRegis-Whelk-01-786615、(S,S)10/100 250x10mmカラムを備えたHPLCシステムに注入した。カラムを2つの溶媒AおよびBの勾配で30分間溶離した。勾配の組成はこの期間にわたってA 40% ~ A 70%の範囲とした(溶媒の残りはBとした)。溶媒Aはアセトニトリルとし、溶媒Bは、5mM炭酸水素アンモニウム(pHを CO_2 で6.5に調整)を含むアセトニトリル5%および水95%の混合物とした。生成物を254nmの紫外線で検出した。分単位の保持時間: 13.87分(鏡像体過剰率: 99.0%超)

20

【0320】

実施例15

2-(4-[2-(4-ベンゾオキサゾール-2-イル-フェニルカルバモイル)-2-4-(1R,4R)-1,7,7-トリメチル-ビシクロ[2,2,1]ヘプタ-2-エン-2-イル)-フェニル]-エチル-ベンゾイルアミノ)-エタンスルホン酸



30

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.74 - 7.65 (m, 4 H), 7.40 - 7.38 (m, 6 H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 5.97 (d, $J = 3.5$ Hz, 2 H), 4.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.77 (t, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 3.56 - 3.46 (m, 1 H), 3.14 (dd, $J = 6.0, 14.0$ Hz, 1 H), 3.06 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.37 (t, $J = 3.5$ Hz, 2 H), 1.99 - 1.93 (m, 2 H), 1.72 - 1.67 (m, 2 H), 1.33 - 1.29 (m, 2 H), 1.15 - 1.09 (m, 4 H), 0.90 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H)

40

。LC-MS $m/z = 703$ [$\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$] $^+$

HPLC条件: 250x10mm 温度=23 ; 移動相 = 100%ACN/(H_2O /CAN+0.1 TFA); 流量 = 1.0mL/分; 検出 = 254、280、220nm; 分単位の保持時間: 7.39分(95.0%)

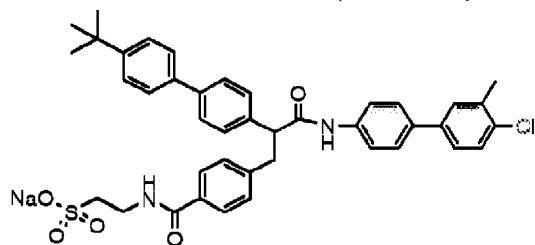
【0321】

実施例16

ナトリウム-2-[4-(R)-2-(4'-tert-ブチル-ビフェニル-4-イル)-2-(4'-クロロ-3'-メチル-

50

フェニル-カルバモイル)-エチル}-ベンゾイルアミノ-エタンスルホン酸



^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.59 - 7.44 (m, 13 H), 7.36 - 7.33 (m, 4 H), 4.0 (dd, $J = 6.0, 9.0$ Hz, 1 H), 3.77 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.56 (dd, $J = 9.0, 13.0$ Hz, 1 H), 3.14 (dd, $J = 6.0, 13.0$ Hz, 1 H), 3.06 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H). LC-MS $m/z = 731$ [$\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{SClNa}$] $^+$

10

【 0 3 2 2 】

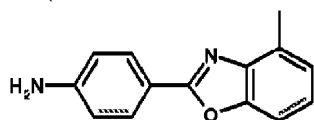
実施例17

アンモニウム-2-(R)-(4-{2-[4'-tert-ブチル-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチル-ベンゾオキサゾール-2-イル)フェニルカルバモイル]-エチル}-ベンゾイルアミノ)-エタンスルホン酸

20

工程1

4-(4-メチル-ベンゾオキサゾール-2-イル)-フェニルアミン



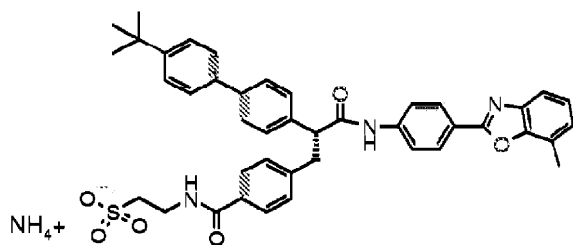
4-アミノ-安息香酸 (2.0g、14.5mmol) のPPA (約85g) 懸濁液に2-アミノ-m-クレゾール (1.8g、15.3mmol) を加えた。反応液を160℃に14時間加熱した後、室温にて炭酸ナトリウム水溶液 (約50%飽和) 中で慎重に反応停止させた。酢酸エチルを加え、有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。続いて、得られた粗生成物を、ヘキサン中酢酸エチルで溶離するシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物4-(4-メチル-ベンゾオキサゾール-2-イル)-フェニルアミンを明桃色固体1.8g (56%) として得た。LC-MS $m/z = 225$ [$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$

30

【 0 3 2 3 】

工程2

実施例1～6に記載の方法を使用して、4-(4-メチル-ベンゾオキサゾール-2-イル)-フェニルアミンから標記化合物を生成した。



^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.48 (s, 1 H), 8.41 (t, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 7.77 (d, $J = 5.1$ Hz, 2 H), 7.67 - 7.46 (m, 11 H), 7.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 4.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.53 - 3.41 (m, 3 H), 3.11 (dd, $J = 3.0, 6.5$ Hz, 1 H), 2.62 (t, $J = 3.9$ Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.29 (s, 9 H).; LC-MS $m/z = 717[\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}]^+$

10

キラルHPLC条件:

試料をエタノール中にて濃度1mg/mLで希釈した。それを、23 に保持されたRegis-Whelk-01-786615、(S,S)10/100 250x10mmカラムを備えたHPLCシステムに注入した。カラムを2つの溶媒AおよびBの勾配で30分間溶離した。勾配の組成はこの期間にわたってA 40%~A 70%の範囲とした(溶媒の残りはBとした)。溶媒Aはアセトニトリルとし、溶媒Bは、5mM炭酸水素アンモニウム(pHを CO_2 で6.5に調整)を含むアセトニトリル5%および水95%の混合物とした。生成物を254nmの紫外線で検出した。分単位の保持時間: 26.69分(鏡像体過剰率: 99.5%超)

20

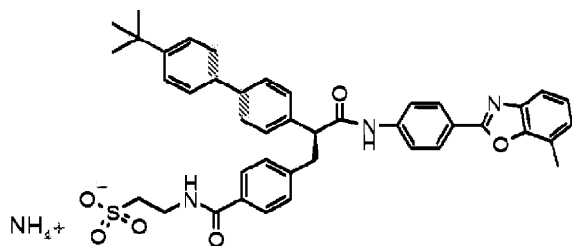
【 0 3 2 4 】

実施例18

アンモニウム-2-(S)-(4-{2-[4'-tert-ブチル-ビフェニル-4-イル)-2-(4-メチル-ベンゾオキサゾール-2-イル)フェニルカルバモイル]-エチル}-ベンゾイルアミノ)-エタンスルホネート

実施例19に記載の方法を使用してこの化合物を生成した。

30



^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.48 (s, 1 H), 8.41 (t, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 5.1$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 2.1$ Hz, 2 H), 7.67 - 7.46 (m, 11 H), 7.34 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 4.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.51 - 3.37 (m, 3 H), 3.09 (dd, $J = 3.9, 4.5$ Hz, 1 H), 2.62 (t, $J = 1.2$ Hz, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 1.29 (s, 9 H).; LC-MS $m/z = 717[\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}]^+$

40

キラルHPLC条件:

試料をエタノール中にて濃度1mg/mLで希釈した。それを、23 に保持されたRegis-Whelk-01-786615、(S,S)10/100 250x10mmカラムを備えたHPLCシステムに注入した。カラムを2つの溶媒AおよびBの勾配で30分間溶離した。勾配の組成はこの期間にわたってA 40%~A 70%の範囲とした(溶媒の残りはBとした)。溶媒Aはアセトニトリルとし、溶媒Bは、5mM炭酸水素アンモニウム(pHを CO_2 で6.5に調整)を含むアセトニトリル5%および水95%の混合物とし

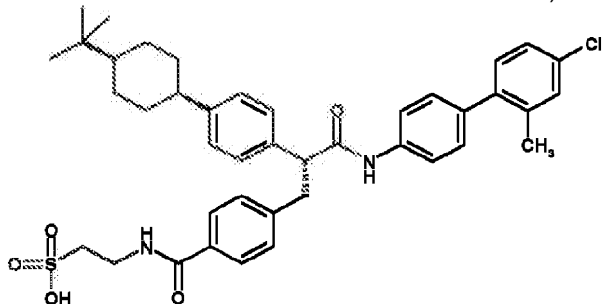
50

た。生成物を254nmの紫外線で検出した。分単位の保持時間：26.48分(鏡像体過剰率：99.8%超)

【0325】

実施例19

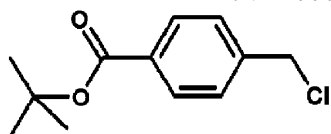
2-{4-[(R)-2-[4-(4-(cis)-tert-ブチルシクロヘキシル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ}-エタンスルホン酸



10

工程1

4-クロロメチル安息香酸tert-ブチルエステル



20

DMF 5mLを含む、4-クロロメチル安息香酸(181.8g)のジクロロメタン(1.2L)中スラリーに、塩化オキサリル(101mL)を30分かけて滴下した。反応が完了した後、反応混合物を室温で24時間攪拌し、減圧濃縮し、次にトルエンと共蒸発させた。残渣にMTBE 908mLを加え、混合物を-5℃に冷却した。カリウムtert-ブトキシドのTHF溶液(1.0M、1172mL)を滴下し、内温が10℃未満にとどまることを確実にした。添加が完了した後、反応混合物をさらに1時間攪拌し、次に飽和炭酸水素ナトリウム溶液500mLで処理した。5分間攪拌し、次に沈殿させた後、有機相を分離し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮により241.7g(収率86%)を濃色油状物として得た。

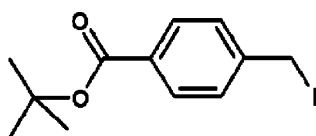
¹H NMR: CDCl₃, 1.59 ppm (s, 9H), 4.61 (s, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.99 (d, 2H)

【0326】

30

工程2

4-ヨードメチル安息香酸tert-ブチルエステル



4-クロロメチル安息香酸tert-ブチルエステル(315.2g)のアセトン(1.5L)溶液にヨウ化ナトリウム(229.2g)を加えた。反応混合物を還流温度に約2時間加熱した後、室温に冷却した。析出物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を水(500mL)とMTBE(1500mL)との間で分配した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮して442.2g(収率97%)の濃色油状物を得た。

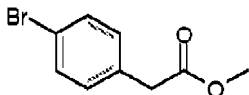
40

¹H NMR: CDCl₃, 1.59 ppm (s, 9H), 4.47 (s, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.91 (d, 2H)

【0327】

工程3

4-ブロモフェニル酢酸メチルエステル



4-ブロモフェニル酢酸206.6gのメタノール(800mL)溶液に硫酸(56.5mL)を非常にゆっくりと加えた。添加完了後、混合物を還流温度に2時間加熱した。還流冷却器を蒸留ヘッド

50

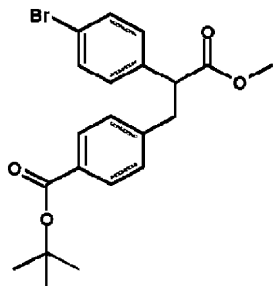
に置き換え、メタノール400mLを常圧蒸留した。次に温度を50 に減少させ、反応液をさらに16時間攪拌した後、混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン(1L)と水(600mL)との間で分配した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧濃縮して220.1g(収率98%)の無色油状物を得た。

¹H NMR: CDCl₃, 3.59 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 7.16 (d, 2H), 7.45 (d, 2H)

【 0 3 2 8 】

工程4

4-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-メトキシカルボニル-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステル



10

酢酸メチル-4-ブロモフェニル246.63gおよび4-ヨードメチル安息香酸tert-ブチルエステル342.54gのTHF(1233mL)溶液を-8 に冷却した。リチウムヘキサメチルジシラジドのTHF溶液(1185mL、1.0M)を滴下し、温度が-2 未満にとどまることを確実にした。添加が完了した後、反応を同温で約45分間進行させ、酢酸エチル(2.46L)および水(1.23L)の攪拌混合物の上に注いだ。有機相を飽和塩化アンモニウム、次に水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して450.5g(収率100%)の濃厚油状物を得た。

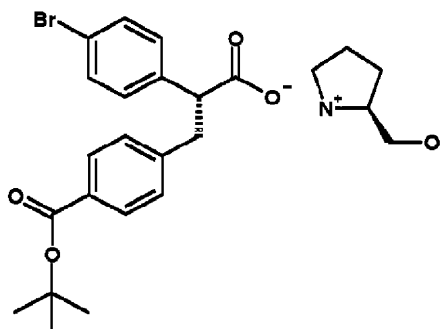
20

¹H NMR: CDCl₃, 1.41 (s, 9H), 2.88-2.90 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.63 (t, 1H), 6.96-6.99 (m, 4H), 7.25 (d, 2H), 7.68 (d, 2H)

【 0 3 2 9 】

工程5

(R)-2-(4-ブロモ-フェニル)-3-(4-tert-ブトキシカルボニル-フェニル)-プロピオネート
(S)-2-ヒドロキシメチルピロリジニウム



30

4-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-メトキシカルボニル-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステル(769g)をTHF(5.38L)および水(3.85L)に溶解させ、水酸化リチウム一水和物(153.9g)で処理した。反応混合物を45 に約1時間加熱した。反応液を32 に冷却した後、反応液を酢酸エチル11.6Lおよび1M塩酸水溶液3.9Lの攪拌混合物に注いだ。分離された有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。酢酸エチル(2.045L)を残渣に加え、溶解のために78 に約5分間昇温させた。混合物を68 に冷却し、(S)-(+)-プロリノール(90.5mL)で処理した。室温に冷却後に析出された固体を濾過し、酢酸エチル:ヘプタン1:1の冷混合物(7) (740mL)ですすいだ。単離された固体(232.4g、収率35%)は、キラルHPLC分析によって鏡像体過剰率94%(R異性体)を有することが示された。

40

HNMR: CDCl_3 , 1.57 (s, 9H), 1.67-1.74, (m, 2H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.94-2.99 (m, 1H), 3.14-3.19 (m, 1H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 2H), 7.14-7.19 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.80 (d, 2H)

キラルHPLC分析の条件: Kromasil 100-5-TBBカラム、250x4.6mm、1mL/分、(1% AcOH/MTBE) 15%/ヘキサン85%、230/240/250nm。

【 0 3 3 0 】

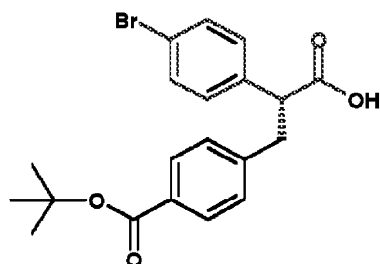
上記生成物228gに酢酸エチル684mLを加えた。混合物を還流温度に昇温させ(温度が69に到達した時点で移動性のために酢酸エチル228mLをさらに加えた)、約10分間保持した。次に懸濁液を室温に冷却し、濾過した。50 で減圧乾燥させた。生成物は白色固体(224.6g、収率98%)の「R」鏡像異性体であり、上記のHPLC分析による鏡像体過剰率は96.9%である。

10

【 0 3 3 1 】

工程6

4-[(R)-2-(4-ブromo-フェニル)-2-カルボキシ-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステル



20

(R)-2-(4-ブromo-フェニル)-3-(4-tert-ブトキシカルボニル-フェニル)-プロピオネート (S)-2-ヒドロキシメチルピロリジニウム216.8gの酢酸エチル2168mL中攪拌スラリーを21で10%ギ酸水溶液1084mLにより処理した。20分後、分離された有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。酢酸エチル溶液の雰囲気へブタンに置換して生成物を顆粒状固体である白色固体166.3g(収率96%)として得た。上記のキラルHPLC分析による鏡像体過剰率(「R」鏡像異性体)は96.9%であった。

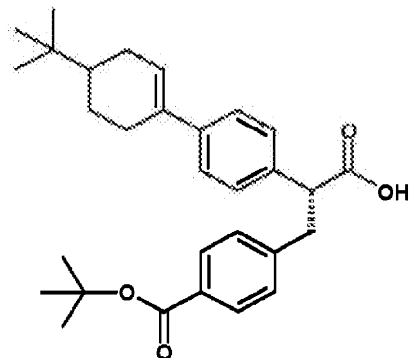
HNMR: CDCl_3 , 1.50 (s, 9H), 2.96-3.00 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.73 (t, 1H), 7.03-7.08 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.76 (d, 2H)

30

【 0 3 3 2 】

工程7

4-[(R)-2-[4-(4-tert-ブチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-カルボキシ-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステル



40

4-[(R)-2-(4-ブromo-フェニル)-2-カルボキシ-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステル(上記3.工程2)3.1g、4-t-ブチル-シクロヘキサ-1-エニルボロン酸1.5g、 $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{o-トリル})_3)_2$ 644mg、および炭酸ナトリウム2.21gのDME 12mLおよびエタノール6mLおよび水3mL中混合物を還流温度に16時間加熱した。反応混合物を過剰の塩化アンモニウム水溶液で反応停止させ、酢酸エチルを加え、不均一混合物をセライトパッドを通じて濾過した。有機

50

相を洗浄し(水、飽和塩化ナトリウム)、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、メタノール-ジクロロメタン勾配を使用するシリカゲル上でのクロマトグラフィーに供して、カルボン酸を得た。

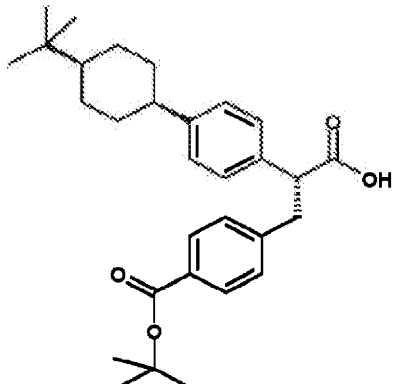
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 部分的): 6.14 (1H, m), 1.58 (9H, s), 0.92 (9H, s)

LCMS m/z = 407.9 [(C₃₀H₃₈O₄ + H) - C₄H₉]⁺

【 0 3 3 3 】

工程8

4-{(R)-2-[4-(4-(cis)-tert-ブチル-シクロヘキシル)-フェニル]-2-カルボキシ-エチル}-安息香酸tert-ブチルエステル



4-{(R)-2-[4-(4-tert-ブチル-シクロヘキサ-1-エニル)-フェニル]-2-カルボキシ-エチル}-安息香酸tert-ブチルエステル(3.0g)の酢酸エチル(100mL)溶液に10%パラジウム炭素(300mg)を加えた。プロトンNMRがオレフィンシグナルの消失を示すまで、水素で満たされたバルーン下で混合物を攪拌した。反応液をセライトプラグを通じて濾過し、濾液を減圧濃縮してシス/トランス異性体の混合物(1:1比、¹H NMRに基づく)を得た。シス¹およびトランス異性体を逆相クロマトグラフィーで分離したところ、後段の異性体がシスであった(1.34g、2.9mmol、35%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.95

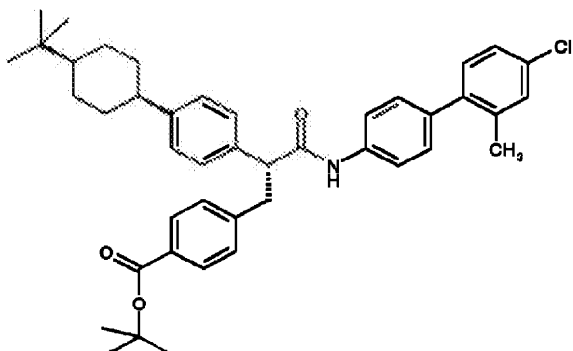
(9H, s), 1.23-1.38 (4H, m), 1.58 (9H, s), 1.88-1.98. (4H, m), 2.39-2.56 (1H, m), 3.05-3.12 (1H, m), 3.19-3.50 (1H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 7.19-7.22 (6H, m), 8.81 (2H, d)

1. 本論文内の以下の参考文献に基づいて、シスを上記のように帰属させた。Garbisch, E. W.; Patterson, D. B., J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 3228。

【 0 3 3 4 】

工程9

4-[(R)-2-[4-(4-(cis)-tert-ブチル-シクロヘキシル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステル



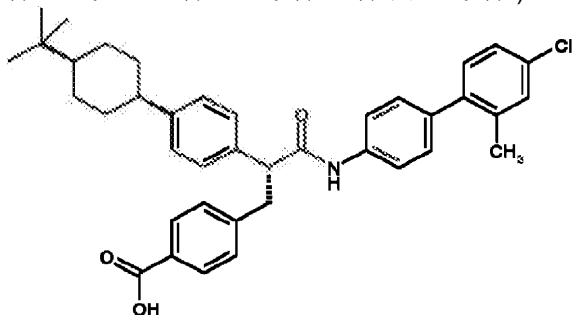
4-{(R)-2-[4-(4-(cis)-tert-ブチル-シクロヘキシル)-フェニル]-2-カルボキシ-エチル}-安息香酸tert-ブチルエステル(300mg)のジクロロメタン(10mL)溶液に塩化オキサリルのジクロロメタン溶液(2.0M、0.54mL)、続いてDMF 2滴を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン(20mL)に溶解させ、4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-アミン(142mg)およびジイソプロピルエチルアミン(0.120mL)で処理した。

室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧除去し、残渣をメタノールで処理した。形成された白色析出物をメタノールで洗浄し、減圧乾燥させ、さらに精製せずに次の工程に使用した。

【0335】

工程10

4-[(R)-2-[4-(4-(cis)-tert-ブチル-シクロヘキシル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-安息香酸



10

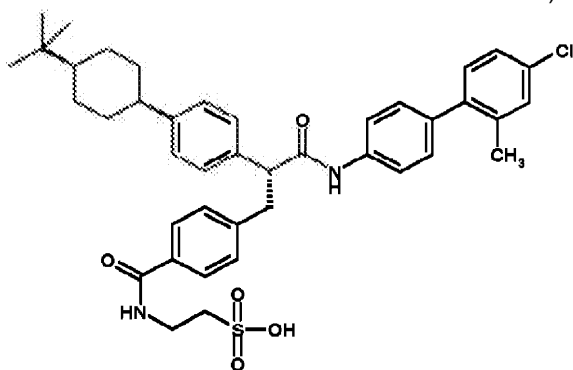
4-[(R)-2-[4-(4-(cis)-tert-ブチル-シクロヘキシル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-安息香酸tert-ブチルエステル431mgのジクロロメタン(10mL)溶液をトリフルオロ酢酸(2mL)および濃塩酸水溶液(1mL)で処理した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。有機相を分離し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮して残渣を得て、これをさらに精製せずに使用した。

20

【0336】

工程11

2-{4-[(R)-2-[4-(4-(cis)-tert-ブチル-シクロヘキシル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ}-エタンスルホン酸



30

(R)-4-[2-[4-(4-(cis)-tert-ブチル-シクロヘキシル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-安息香酸(350mg、0.6mmol)をDMF 3mL中に取り込んだ後、HOBt(133mg、0.9mmol)、EDCI(132mg、0.7mmol)、タウリン(86mg、0.7mmol)、およびヒューニツヒ塩基(374mg、2.9mmol)を加えた。次に得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応液をEtOAc(25mL)および水10mLで希釈し、2.4N HClで酸性化した。層を分離し、水層をEtOAc(2x20mL)で抽出した。有機抽出物を一緒にし、Na₂SO₄で乾燥させ、フリットを通じて濾過し、減圧濃縮して泡状物を得た。材料を逆相HPLC精製に供して所望の生成物を白色固体(150mg、36%)として得た。

40

¹H NMR (CD₃OD): δ 0.89 (9H, s), 1.10-1.60 (6H, m), 1.80-1.90 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.32-2.53 (1H, m), 3.05-3.10 (4H, m), 3.47-3.55 (1H, dd), 3.77 (2H, t), 3.93-3.98 (1H, m), 7.09-7.47 (11H, m), 7.50 (2H, d), 7.70 (2H, d). Anal. Calcd. For C₄₂H₄₇ClN₂O₅S + NH₃ + 1.2 H₂O; C = 65.22; H = 7.13; N = 5.57. Found C = 65.31; H = 7.00; N = 5.57

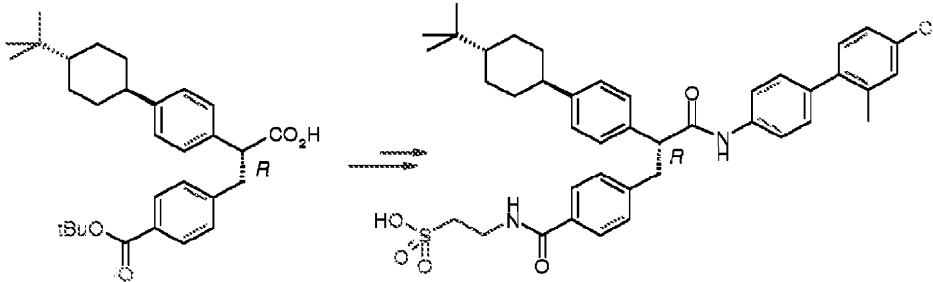
【0337】

工程12

(R)-2-{4-[2-[4-(4-(trans)-tert-ブチル-シクロヘキシル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチル-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ}-エタンスルホン酸

50

工程8から単離されたトランス異性体(R)-4-{2-[4-(4-(trans)-tert-ブチル-シクロヘキシル)-フェニル]-2-カルボキシ-エチル}-安息香酸tert-ブチルエステルを工程9~11の手順に供して(R)-2-{4-[2-[4-(4-(trans)-tert-ブチル-シクロヘキシル)-フェニル]-2-(4'-クロロ-2'-メチル-ピフェニル-4-イルカルバモイル)-エチル]-ベンゾイルアミノ}-エタンスルホン酸を得た。

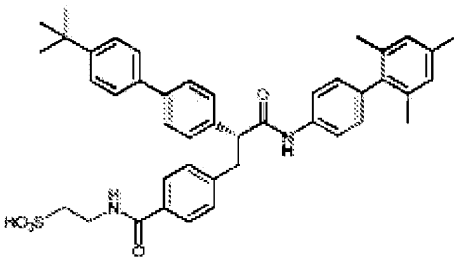


10

【0338】

実施例20

式IIIaの化合物(下記)をマウス、ラット、イヌ、サル、およびヒトの肝ミクロソームと共に37℃で60分間インキュベートした。



20

IIIa

【0339】

IIIaの濃度を複数の時点でLC-MS/MSによって測定した。すべての種において、IIIaは安定しており、予測クリアランスは肝血流を大きく下回った。結果を以下に示す。

【0340】

パラメータ	種				
	ヒト	マウス	ラット	サル	イヌ
一次動態速度定数 (1/min)	0.0021	0.0017	0.0058	0.0057	0.0016
全身クリアランス予想値 (mL/min/kg 体重)	3.18	7.05	13.8	11.9	4.01

30

【0341】

実施例21

IIIaの薬物動態をマウス、ラット、イヌ、およびサルにおける経口投与後および静脈内投与後の両方で評価した。血漿PK試験に加えて、ラットにおける実験は、IIIaが胆汁中に主に排泄され、尿中での検出レベルが無視できるものであったことを明らかにした(以下参照)。

40

【0342】

種	IV用量 (mg/kg)	PO用量 (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-last} (μg*hr/mL)	t _{1/2} (hr)	Cl (L/hr/kg)	V _{ss} (L/kg)	F (%)
マウス	1	3	1.71	6.0	16.3	5.9	1.33	0.62	47
ラット	1	3	1.33	2.0	7.6	10.9	0.14	0.30	36
イヌ	1	3	10.9	4.0	225	46.0	0.0042	0.24	54
サル	1	3	1.25	4.0	9.85	16.2	0.068	0.16	21

50

【 0 3 4 3 】

実施例22

経口量のIIIaを正常健康ボランティア(NHV)および2型糖尿病(T2DM)を有する対象に投与した。単一施設無作為化二重盲検プラセボ対照単回用量漸増試験をNHV(n=48)およびT2DM対象(n=8)の両方において行った。用量漸増は、以前の用量レベルからの安全性および耐容性データの検討後にのみ行った(n=8/コホート; 2-プラセボおよび6-IIIa)。T2DMコホートでの投与は、等しい用量をNHVに投与して安全性データを検討した後でのみ開始した。40mgコホート内のNHVを例外として、すべての対象にIIIaを終夜絶食後の朝に投与した。40mgコホート内のNHV対象は最初に絶食状態でIIIaを受け取った。3週間の休薬期間後、IIIaを朝食後に40mgで再投与して、薬物動態に対する食物消費の効果を確定した。

10

【 0 3 4 4 】

正常健康ボランティア		用量レベル						
		プラセボ	2 mg	10 mg	40 mg	120 mg	240 mg	480 mg
対象数		12	6	6	6	6	6	6
年齢(年)		40.6 (11.3)	41.0 (12.0)	38.2 (7.6)	37.2 (12.7)	42.8 (10.5)	45.5 (13.2)	37.0 (15.1)
性別(n)	女性	2	2	1	1	1	4	1
	男性	10	4	5	5	5	2	5
人種(n)	白人	4	3	1	1	2	4	1
	アフリカンアメリカン	8	3	5	5	3	2	5
	アメリカンインディアン/アラスカ原住民	0	0	0	0	1	0	0
BMI (kg/m ²)		25.5 (3.6)	25.8 (2.2)	26.9 (3.5)	26.9 (2.4)	26.8 (2.8)	25.1 (2.7)	26.9 (1.2)

20

T2DM 対象		用量レベル	
		プラセボ	40 mg
対象数		2	6
年齢(年)		53.5 (7.8)	54.3 (9.5)
性別(n)	女性	0	2
	男性	2	4
人種(n)	白人	2	3
	アフリカンアメリカン	0	3
BMI (kg/m ²)		30.9 (0.9)	31.0 (4.6)
HbA1c (%)		7.5 (0.3)	7.2 (0.8)

30

【 0 3 4 5 】

上記に示すように、IIIaは十分に耐容され、血液反応、臨床化学反応、EKG、またはバイタルサインの臨床的に有意な変化または用量依存的な変化はなかった。低血糖(血糖値60mg/dL未満)の症例はなく、重篤有害事象はなかった。試験薬関連の治療下で発現した有害事象(TEAE)がNHVにおいて観察されたが、T2DM対象においては観察されなかった。これを以下に列挙する。

【 0 3 4 6 】

正常健康ボランティア		用量レベル						
		プラセボ	2 mg	10 mg	40 mg	120 mg	240 mg	480 mg
対象数		12	6	6	6	6	6	6
TEAEに関連する任意の試験薬		1 (8.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)
神経系障害	頭痛	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)
	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
胃腸障害	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)

40

【 0 3 4 7 】

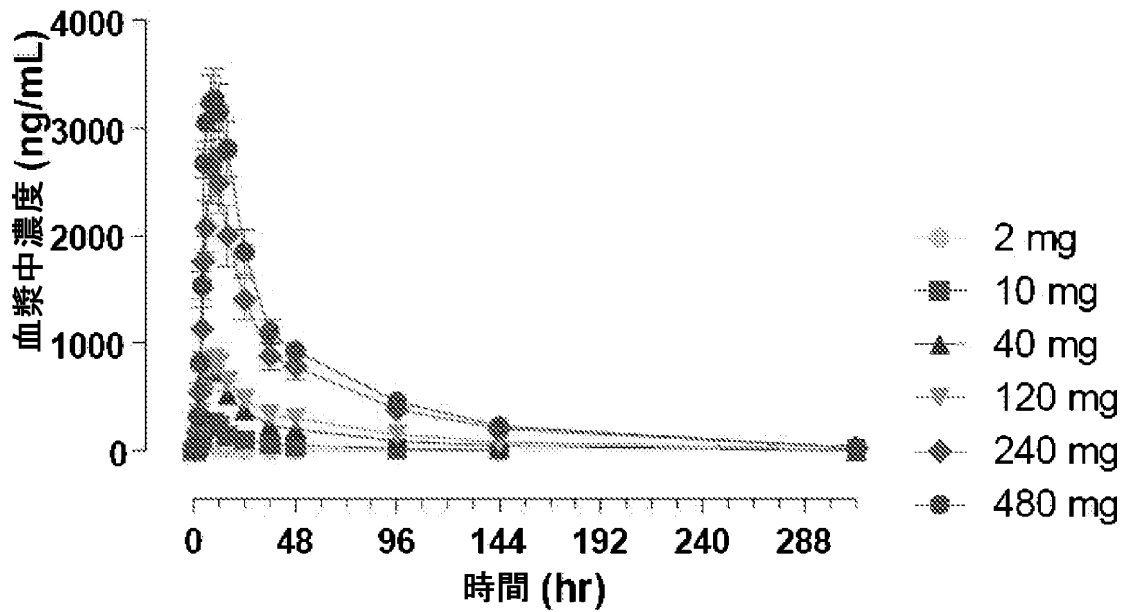
IIIaは経口投与後に十分に吸収され、投与後約5~8時間でピーク血漿中濃度に到達した。前臨床予測と一致して、クリアランスは遅く、IIIaは尿中で検出されなかった。血漿曝

50

露の用量依存的増加が観察された。

【 0 3 4 8 】

正常健康ボランティアにおける薬物動態

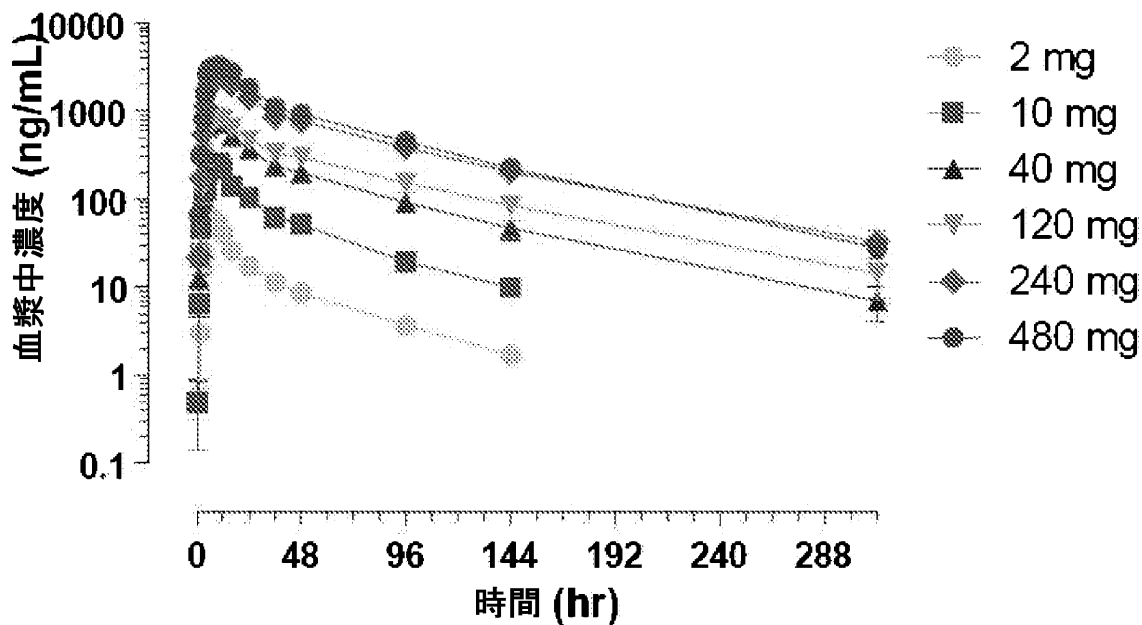


10

20

【 0 3 4 9 】

正常健康ボランティアにおける薬物動態



30

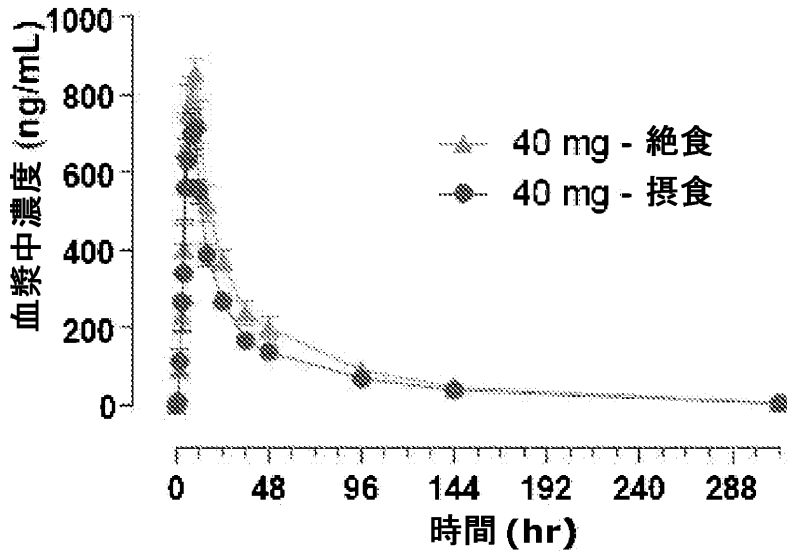
40

【 0 3 5 0 】

用量40mgのIIIaの薬物動態を健康ボランティアにおいて2回調査した。最初にIIIaを終夜絶食後に投与した。3週間の休薬期間後、IIIaを朝食後に再投与して食物消費の効果を確定した。薬物動態は絶食後投与または食後投与で同等であった。

【 0 3 5 1 】

LGD-6972薬物動態 に対する食物の効果



10

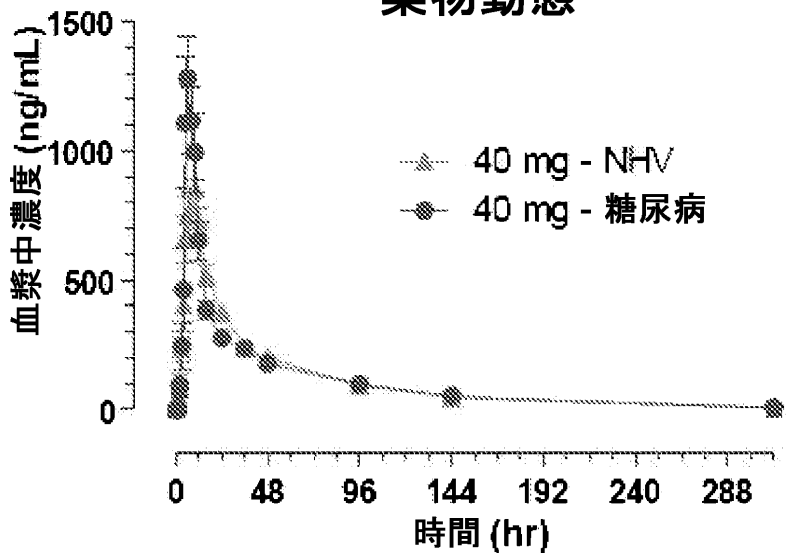
【 0 3 5 2 】

用量40mgのIIIaの薬物動態を2型糖尿病を有する対象において調査した。薬物動態は健康ボランティアおよび糖尿病対象で同等であった。

20

【 0 3 5 3 】

T2DM対象における 薬物動態



30

【 0 3 5 4 】

健康ボランティアおよび糖尿病対象における用量40mgの薬物動態パラメーター

40

対象	用量 {mg}	栄養	C _{max} {ng/mL}	T _{max} {hr}	AUC _{0-inf} {ng*hr/mL}	t _{1/2} {hr}	CL/F {L/hr}	V _d /F {L}
正常健康ボランティア	40	絶食	893	8.4	32,715	51.6	1.33	96
正常健康ボランティア	40	摂食	779	7.2	25,229	53.8	1.67	125
糖尿病	40	絶食	1422	7.5	33,721	58.5	1.32	101

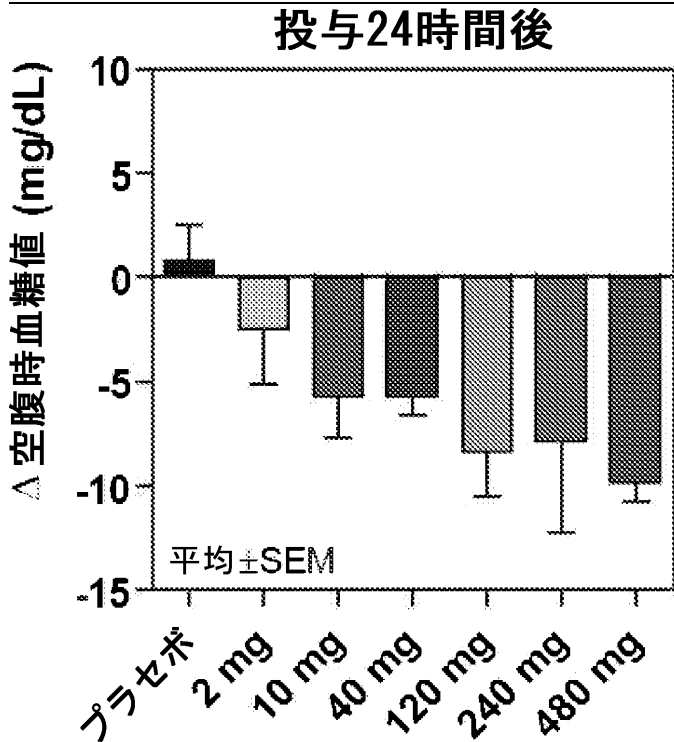
【 0 3 5 5 】

IIIaは正常健康ボランティアにおいて空腹時血糖値を用量依存的に低下させた。血糖値抑制は48時間続いた。以下参照。

【 0 3 5 6 】

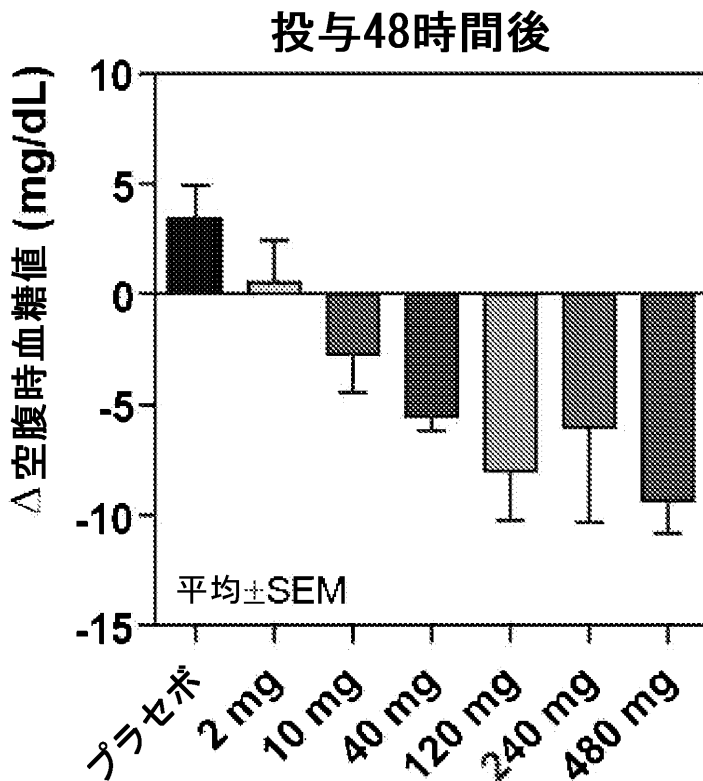
50

投与24時間後および48時間後の正常健康ボランティアにおける空腹時血糖値の変化



10

20



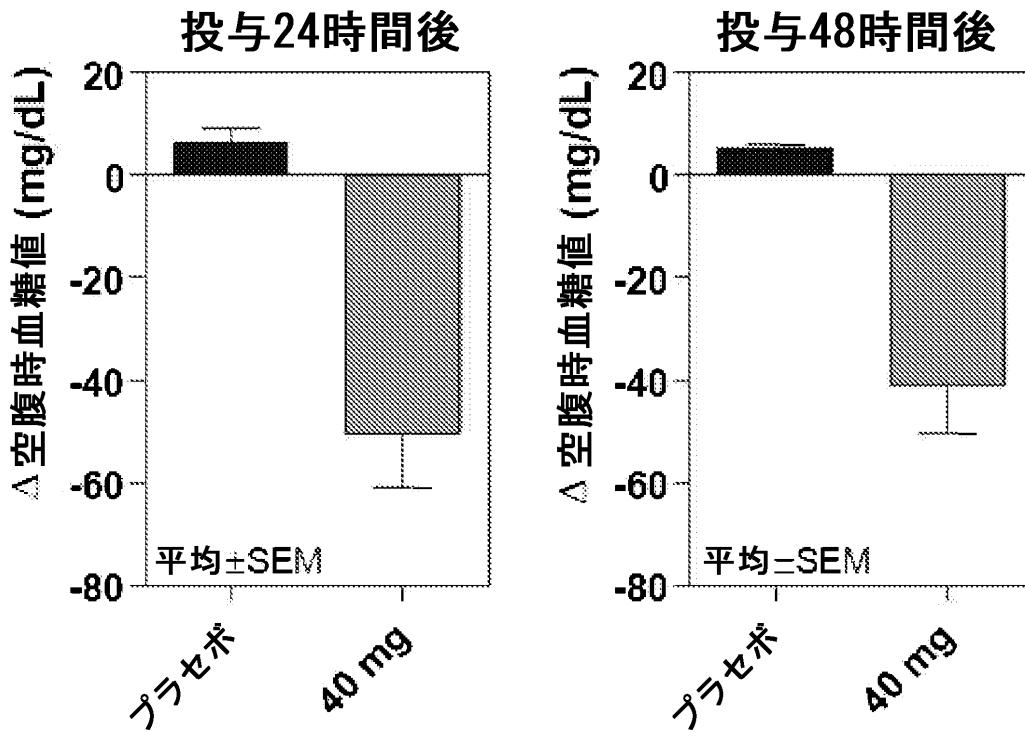
30

40

【 0 3 5 7 】

また、IIIaはT2DM対象において単回投与後に空腹時血糖値を50mg/dL(プラセボ補正後 = 57mg/dL)低下させた。血糖値抑制は48時間続いた。

【 0 3 5 8 】



処置	ベースライン血糖値 (mg/dL)
プラセボ	130
40 mg	160

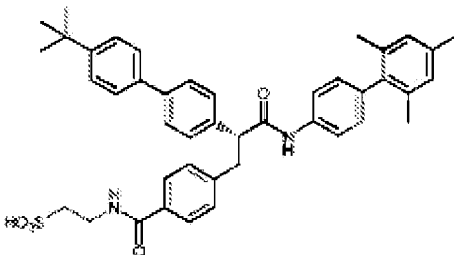
【 0 3 5 9 】

上記に示すように、IIIaは強力かつ選択的なグルカゴン受容体アンタゴニストであり、単回用量漸増試験において十分に耐容される。さらに、薬物動態はヒトにおける1日1回の投与を支持するものである。また、IIIaは正常健康ボランティアおよび糖尿病対象において単回投与後に空腹時血糖値を減少させるものであり、T2DMの処置に有効である。

【 0 3 6 0 】

実施例23

式IIIa(下記)のナトリウム塩の溶解度を、水および様々なpH値の緩衝液ならびに模擬腸液中にてHPLCおよびUV分析を使用して修飾-シクロデキストリン(Captisol(登録商標))ありおよびなしで確定した。相溶解度を使用してCaptisol(登録商標):式IIIa結合定数を推定した。経口吸収に対するCaptisol(登録商標)の影響を以下に示すようにモデリングした。溶液安定性に対するCaptisol(登録商標)の効果をHPLCにより確定した。式IIIaの血漿レベルをLCMS/MSにより測定した。



IIIa

【 0 3 6 1 】

これは、正常健康ボランティア(NHV)(n=48)および2型糖尿病(T2DM)を有する対象(n=8)の両方における単一施設無作為化二重盲検プラセボ対照単回用量漸増試験であった。40mgコホート内のNHVを例外として、すべての対象に式IIIaを、Captisol(登録商標)と共に製

剤化された溶液として、終夜絶食後に投与した。NHV 40mg コホートは最初に絶食状態で式 IIIa を受け取った。休薬期間後、薬物動態に対する食物消費の効果を調査するために、対象は朝食後に式 IIIa 40mg を受け取った。

【 0 3 6 2 】

式 IIIa ナトリウム塩の 25 での溶解度

媒体	溶解度 (mg/mL) ^a
水	0.21 ± 0.01
pH 4.0, 6.8, 7.4 & 10 緩衝液	0.04 – 0.06 ± 0.01
0.1N HCL	0.06 ± 0.00
0.01N HCL	0.07 ± 0.00
模擬胃液 (SGF)	0.04 ± 0.01
絶食状態模擬腸液 (FaSSIF)	0.21 ± 0.00
摂食状態模擬腸液 (FeSSIF)	6.54 ± 0.19
15% w/v Captisol(登録商標)	11.53 ± 0.04^b
35% w/v Captisol(登録商標)	32.86 ± 0.44^b

^a = 特記ある場合を除いて、溶解度を24時間の平衡化後に高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。 20

^b = 溶解度を2～3日の平衡化後にUV分光法 (UV) により周囲条件で測定した。

【 0 3 6 3 】

瓶入り粉末製剤は、異なった最終的にはまだ選択されていない広範な用量を可能にするように選択された2つの充填容器を有する(複数のバイアルの組み合わせが可能になる)。DS所要量の最小化に関してはほとんどまたは実質的に全く進展していない。DS安定性により裏づけられるDS法をほぼ改変なしで使用する。本態様はヒト初回投与(FIM)への速やかな移行を可能にする。いくつかの態様は、構成ビヒクルとしてのCaptisol(登録商標)の使用に関する。いくつかの態様は、すべての用量を少量中に可溶化することを必要としないが、すべてが溶液中にあることを確実にするものであり、可溶化/溶解により吸収が限定されることを排除するものである。いくつかの態様は、広範な用量漸増FIMにわたって最大薬物曝露を確実にする。2つの濃度系列にわたって選択された2つの濃度のCaptisol(登録商標)により、プラセボの数が最小化され、これにより安全性比較がより少ない数の対象で収集される。 30

【 0 3 6 4 】

式 IIIa 投与用溶液組成マトリックス

プロトコル 用量レベル	1	2	3	4	5	6
式IIIa ナトリウム塩	2 mg	10 mg	40 mg	120 mg	240 mg	480 mg
Captisol	600 mg	600 mg	600 mg	7.0 g	7.0 g	7.0 g
投与量	4.0 mL			20.0 mL		
プラセボ	Captisol 600mg 含有水溶液4.0mL			Captisol 7g 含有水溶液20.0mL		
Captisol 濃度	15% w/v			35% w/v		
式IIIa 濃度	0.5 mg/mL	2.5 mg/mL	10 mg/mL	6 mg/mL	12 mg/mL	24 mg/mL
API/Captisol モル比 概算値	1/100	1/20	1/5	1/20	1/10	1/5

10

【 0 3 6 5 】

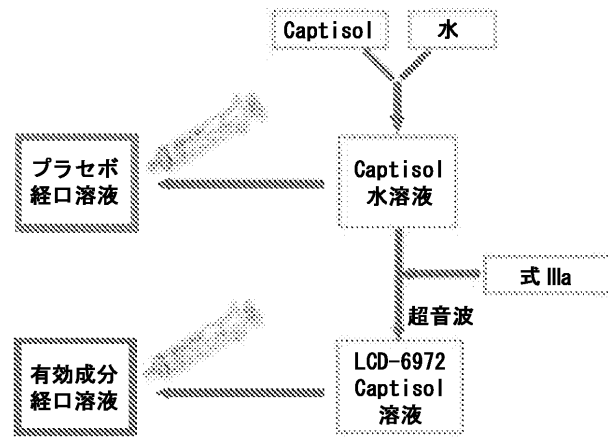
瓶入り粉末製剤用量調製キット

プロトコル用量 レベル	用量	キットの構成
1	2 mg	1 x 10 mg 瓶
2	10 mg	5 x 10 mg 瓶
3	40 mg	2 x 10 mg + 3 x 60 mg 瓶
4	120 mg	3 x 10 mg + 2 x 60 mg 瓶
5	240 mg	5 x 60 mg 瓶
6	480 mg	10 x 60 mg 瓶

20

【 0 3 6 6 】

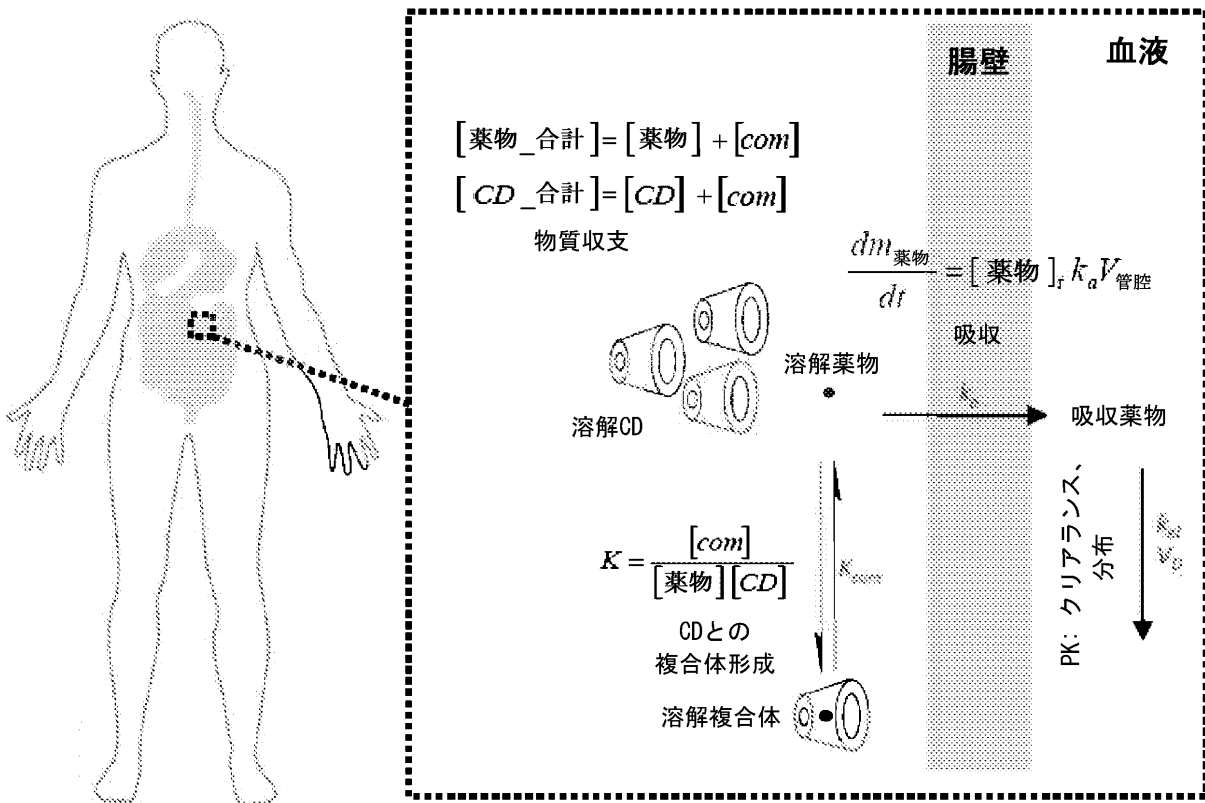
配合スキーム



10

CDとの溶液として経口投与 - PKを予測

[参照: Gamsiz and Carrier *et al.*, *Biotechnol Bioeng* (2010)105:409-420]



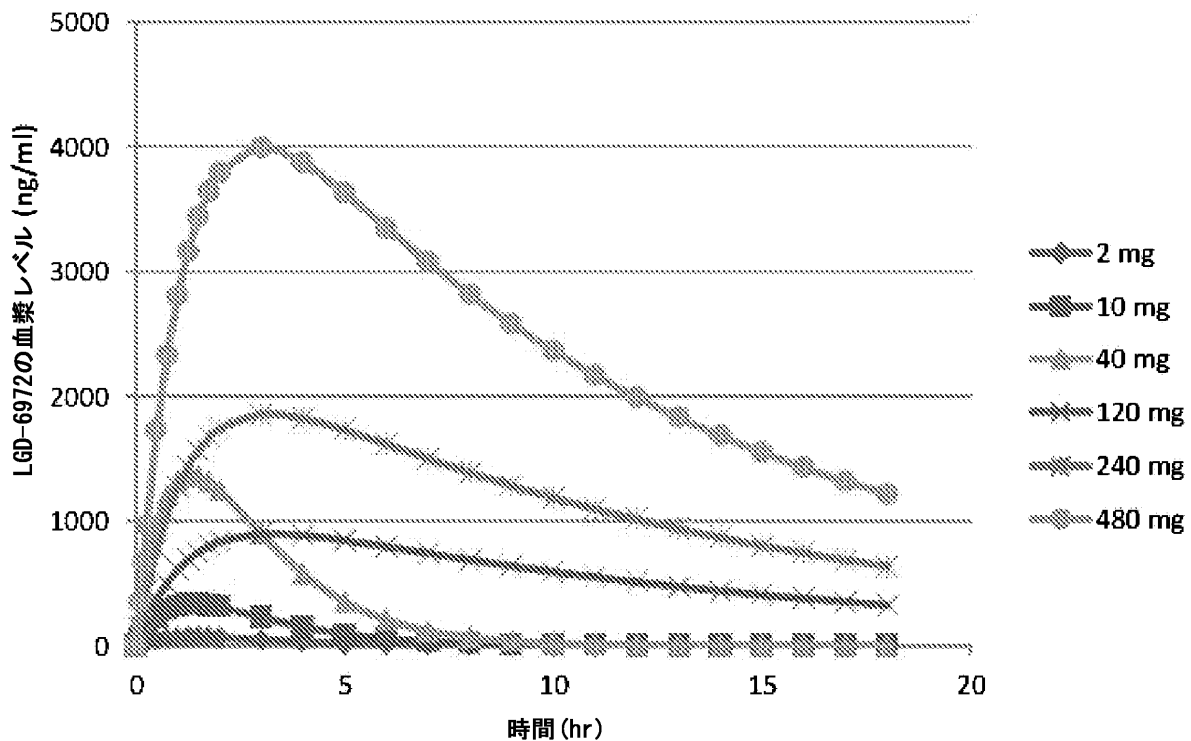
20

30

【 0 3 6 7 】

モデルにパラメータを入力

腸管腔 の容積	結合定数 (M^{-1})	吸収速度 (min^{-1})	k_{el} (s^{-1})	V_D (L)
100	1000	0.04	0.000219791	



複合体安定性定数

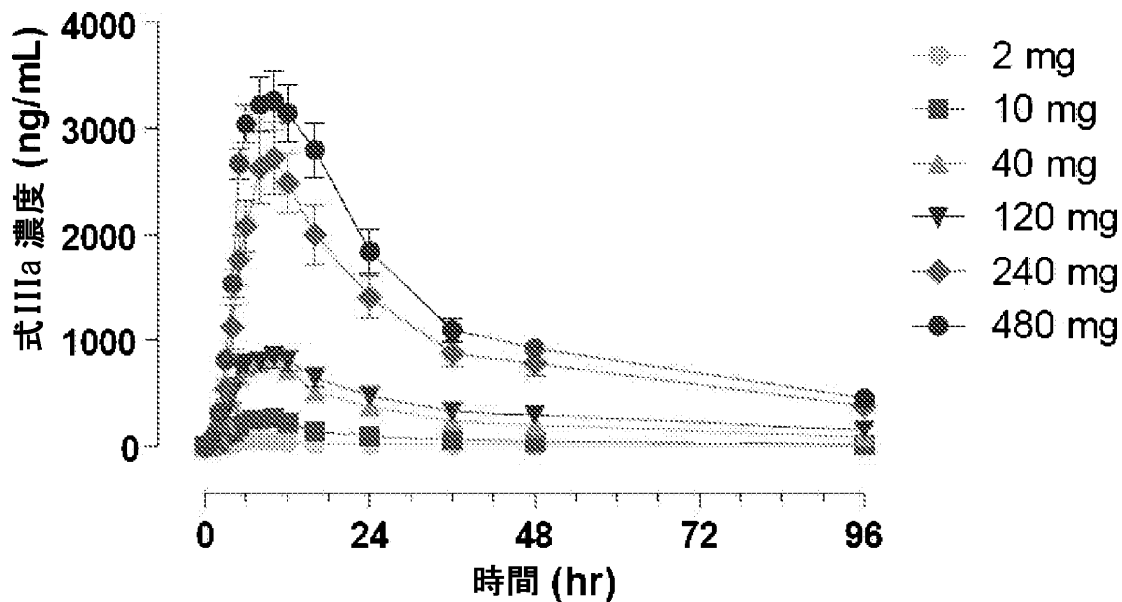
結合定数または複合体安定性定数 K を、異なるCaptisol濃度中で確定されたLGD-6972の溶解度の測定値、および固有または本来の水への溶解度から推定することで、以下の推定値を得た

K 約 $1350 M^{-1}$

【 0 3 6 8 】

式IIIaの血漿レベルを有効性が確認されたLC-MS/MS法により測定した。式IIIaは経口投与後に十分に吸収され、投与後約5～8時間でピーク血漿中濃度に到達した。前臨床予測と一致して、クリアランスは遅く、式IIIaは尿中で検出されなかった。血漿曝露の用量依存的増加が観察された。

【 0 3 6 9 】



10

【0370】

健康ボランティアおよび糖尿病対象における用量40mgでの薬物動態パラメータ

対象	用量 (mg)	栄養	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-inf} (ng*hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)	V _d /F (L)
正常健康ボランティア	40	絶食	893	8.4	32,715	51.6	1.33	96
正常健康ボランティア	40	摂食	779	7.2	25,229	53.8	1.67	125
糖尿病	40	絶食	1422	7.5	33,721	58.5	1.32	101

20

【0371】

本臨床試験においてCaptisol(登録商標)中溶液として投与された式IIIaナトリウム塩は十分に耐容された。モデリング予測と一致して、吸収がCaptisol(登録商標)を使用して促進され、血漿曝露の用量依存的増加が観察された。機構的モデリングは、PK(C_{max}、T_{max})に対する異なるCDレベルでの投与の影響を溶液から予測するものであり、固体剤形に敷衍することもできる。このアプローチは、Captisol(登録商標)などのCDを使用して特定のPKプロファイルおよび/または最大バイオアベイラビリティを実現するための投与に関する合理的な指針を可能にしている。本試験は、Captisol(登録商標)が、溶解度によって吸収が限定されないことを確実にするための手段を提供し、また、追求される曝露強度を長期的な剤形設計および相当な分析的開発を必要とせずに原薬のみを使用することで実現するための広範な用量の投与を可能にしたことを示した。即時調製溶液は、対象にとって受け入れ可能な許容される盲検投与量、および臨床への許容される迅速な経路を可能にした。

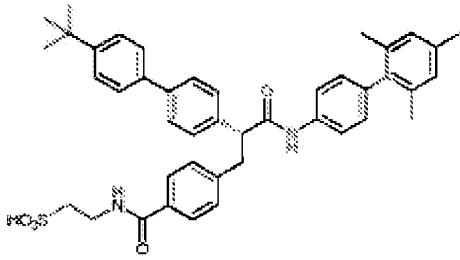
30

【0372】

実施例24

2型糖尿病(T2DM)では、不適切に上昇したグルカゴンレベルが高血糖症およびその関連合併症を増悪する。特定の理論に拘束されることは望ましくないが、T2DMを有する患者においてグルカゴン作用に対する拮抗作用が血糖値およびヘモグロビンA1cを減少させることが観察された。正常健康(NH)対象およびT2DM対象におけるヒト初回投与単回用量漸増二重盲検プラセボ対照試験(NCT01919684)において、経口バイオアベイラビリティを有する新規選択的グルカゴン受容体アンタゴニストである式IIIa(下記)を、その薬物動態(PK)、安全性、および薬理動態(PD)に関して調査した。

40



IIIa

48名のNH対象および8名のT2DM対象の合計56名の参加者が登録された。用量範囲はNH対象で2～480mgとした。T2DM対象は用量40mgを受け取った。

10

【0373】

式IIIaは、NHおよびT2DM対象において試験された最高用量まで、十分に耐容され、かつ安全と見なされた。式IIIaは経口投与後に十分に吸収され、投与後約5～8時間でピーク血漿中濃度に達し、排出半減期は約50時間と長かった。そのようなデータは、例えば式IIIの1日1回の投与を支持するものである。空腹時および食後の血糖、グルカゴン、インスリン、およびグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)に対する式IIIの効果をNH対象およびT2DM対象において評価し、食事負荷試験(MTT)および連続血糖モニタリング(CGM)をT2DM対象において行った。式IIIaによる処置は、NH対象においてほぼ用量依存的な血糖値の小さな減少を生じさせ、T2DM対象においても血糖値を低下させた。血糖値の減少は、投与24時間後および48時間後の空腹時血糖(FPG)値において最も明白であった。FPGの減少の規模はNH対象よりもT2DMを有する対象の方が大きかった。

20

【0374】

CGMは、T2DMを有する対象における昼間血糖値のベースラインに対する変化の一貫した傾向を明らかにしなかった。しかし、群内での夜間血糖値の低下の傾向、および24時間血糖AUCの減少が観察された。NH対象において平均グルカゴンおよび総GLP-1レベルは240mgまで用量依存的に増加し、これは投与24～96時間後で特に明らかであった。480mg後のグルカゴンおよび総GLP-1レベルは予想レベルをわずかに下回った。特定の理論に拘束されることは望ましくないが、このことは、式IIIaへの応答が最大に到達した可能性があることを示しうる。T2DMを有する対象において平均グルカゴンおよび総GLP-1レベルはプラセボ処置に比べて増加し、この増加は投与24～72時間後で最も明らかであり、NH対象におけるそれよりも大きかった。式IIIaによる処置は、単回投与後の全用量群にわたって活性GLP-1またはインスリンレベルの変化の一貫した傾向を生じさせなかった。T2DMを有する対象を含む大部分の処置群では、食事からの血糖値、グルカゴンレベル、インスリンレベル、およびGLP-1レベルの平均変化は、投与2時間後で有意な一貫した傾向を生じさせなかった。式IIIaは、単回投与後にPD効果を示すT2DMの処置に有望な剤であり、複数回用量漸増臨床試験が行われているところである。

30

【0375】

先に記載の実施例は、特許請求される態様をどのようにして作製および使用するかに関する完全な開示および記述を当業者に示すために提供されるものであり、本明細書において開示されるものの範囲を限定するようには意図されていない。当業者に自明な修正は、以下の特許請求の範囲内にあるように意図されている。本明細書中で引用されたすべての刊行物、特許、および特許出願は、そのような各刊行物、特許、または特許出願が具体的かつ個別的に参照により本明細書に組み入れられるように指示されているかのように、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US15/35400
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C07D 307/81; C07C 309/15 (2015.01) CPC - C07D 263/57; C07C 309/15 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) IPC(8): C07D 307/81; C07C 309/15 (2015.01) CPC: C07D 263/57; C07C 309/15 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); ProQuest; Scifinder; Google/Google Scholar; KEYWORDS: treat, prevent, ameliorate, symptoms, hepatic, glucose, production, blood, glucose, glucagon, receptor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X - Y	US 2013/0030029 A1 (GOMEZ-GALENO, JE et al.) 31 January 2013; paragraphs [0009]-[0014], [0022]-[0023], [0025], [0049], [0083], [0085]-[0087], [0090], [0122]	1-2, 3/1-2, 4/1-2, 5/1-2, 6/1-2, 7/1-2, 8/1-2, 9/1-2, 10/1-2, 11/1-2, 12/1-2, 13/1-2, 14/1-2, 15/1-2, 31-32, 33/31-32, 34/31-32, 35/31-32, 36/31-32, 37/31-32, 38/31-32, 39/31-32, 40/31-32, 41/31-32, 42/31-32, 43/31-32, 44/31-32, 45/31-32, 61-74, 75/61-74, 76/61-74, 77/61-74, 78/61-74, 79/61-74 80/61-74 81-82, 83/81-82, 84/81-82, 85/81-82, 86/81-82, 87/81-82, 88/81-82, 89/81-82, 90/81-82, 91/81-82, 92/81-82, 93/81-82, 94/81-82, 95/81-82, 96/81-82, 121-122, 123/121-122, 124/121-122, 125/121-122,
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 07 August 2015 (07.08.2015)		Date of mailing of the international search report 03 SEP 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/35400

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 16-30, 46-60, 97-120, 137-160, 177-185
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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/36400

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2013/012959 A1 (TOKAI PHARMACEUTICALS, INC.) 24 January 2013; paragraphs [00122]-[00123]	126/121-122, 127/121-122, 128/121-122, 129/121-122, 130/121-122, 131/121-122, 132/121-122, 133/121-122, 134/121-122, 135/121-122, 136/121-122, 161-175, 176/161-175 81-82, 83/81-82, 84/81-82, 85/81-82, 86/81-82, 87/81-82, 88/81-82, 89/81-82, 90/81-82, 91/81-82, 92/81-82, 93/81-82, 94/81-82, 95/81-82, 96/81-82, 121-122, 123/121-122, 124/121-122, 125/121-122, 126/121-122, 127/121-122, 128/121-122, 129/121-122, 130/121-122, 131/121-122, 132/121-122, 133/121-122, 134/121-122, 135/121-122, 136/121-122, 161-175, 176/161-175

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 3/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
	A 6 1 P 13/12	
	A 6 1 P 25/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, 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, 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

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 チー リン
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ ホヤ ノース トーリー パインズ ロード 1 1 1 1 9 スイート 2 0 0 リガンド ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 CA09 CC01 CD01
4C076 AA99 BB01 BB11 CC01 CC10 CC11 CC16 CC17 CC21 CC29
CC42 EE39A EE39E FF33 FF34 FF63
4C086 AA01 AA02 AA03 BC70 MA01 MA02 MA04 MA05 MA07 MA10

	NA02	NA05	NA14	NA15	ZA01	ZA36	ZA42	ZA45	ZA66	ZA70
	ZA81	ZC20	ZC21	ZC33	ZC35	ZC42				
4C206	AA01	AA02	AA03	JA08	KA01	KA12	MA01	MA02	MA04	MA05
	MA14	MA28	NA02	NA05	NA14	NA15	ZA01	ZA36	ZA42	ZA45
	ZA66	ZA70	ZA81	ZC20	ZC21	ZC33	ZC35	ZC42		
4H006	AA01	AA03	AB20	AB23	AB27					

【要約の続き】

