

(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2021-530525  
(P2021-530525A)

(43) 公表日 令和3年11月11日(2021.11.11)

| (51) Int.Cl.                    | F I            | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| <b>A 6 1 K 31/553 (2006.01)</b> | A 6 1 K 31/553 | 4 C 0 8 4   |
| <b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 13/12  | 4 C 0 8 6   |
| <b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 29/00  |             |
| <b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>  | A 6 1 K 45/00  |             |
| <b>A 6 1 P 5/44 (2006.01)</b>   | A 6 1 P 5/44   |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2021-502574 (P2021-502574)  
 (86) (22) 出願日 令和1年7月16日 (2019.7.16)  
 (85) 翻訳文提出日 令和3年3月12日 (2021.3.12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/042021  
 (87) 国際公開番号 W02020/018547  
 (87) 国際公開日 令和2年1月23日 (2020.1.23)  
 (31) 優先権主張番号 62/699,494  
 (32) 優先日 平成30年7月17日 (2018.7.17)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 513204012  
 インスメッド インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国08807-1704 ニ  
 ュージャージー州ブリッジウォーター、ユ  
 ーエス・ハイウェイ202/206、70  
 0番  
 (74) 代理人 100145403  
 弁理士 山尾 憲人  
 (74) 代理人 100156144  
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ループス腎炎を処置するための特定の (2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-フェニルエチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド

(57) 【要約】

本開示は、ジペプチジルペプチダーゼ1 (DPP1) 活性を阻害する、式(1)で示される特定の(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-フェニルエチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド化合物(その医薬的に許容される塩を含む)の有効量を含む組成物で、ループス腎炎を処置する方法に関する。

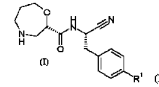
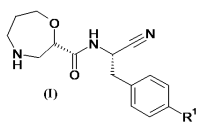
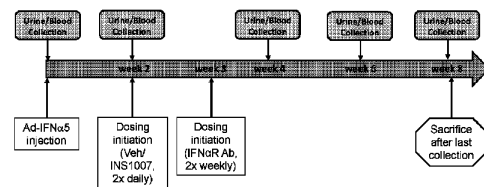


Figure 1



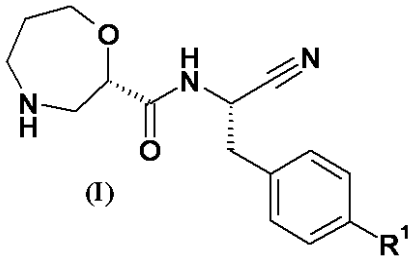
一実施態様において、式(1)で示される化合物は、(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド (INS1007) である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

処置を必要とする患者においてループス腎炎(LN)を処置する方法であって、式(1)：

## 【化1】

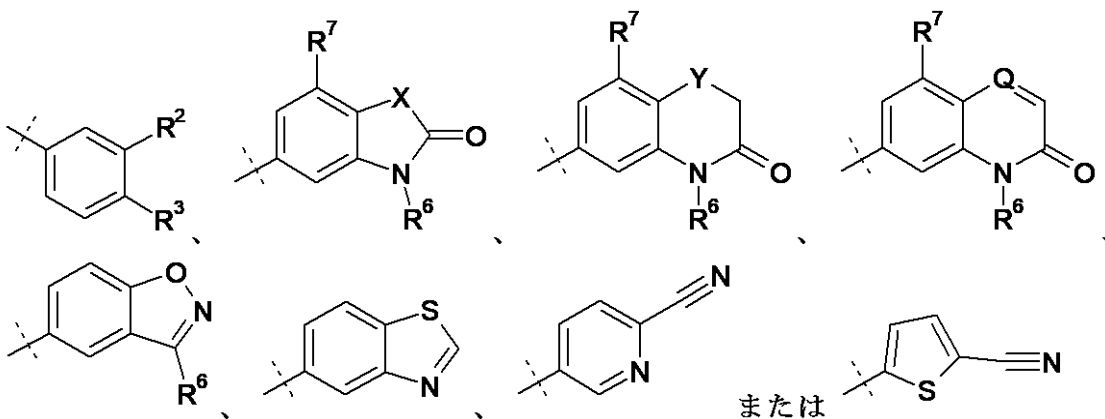


10

[式中、

R<sup>1</sup>は、

## 【化2】



20

であり；

R<sup>2</sup>は、水素、F、Cl、Br、OSO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>アルキルまたはC<sub>1-3</sub>アルキルであり；

R<sup>3</sup>は、水素、F、Cl、Br、CN、CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>アルキル、CONH<sub>2</sub>またはSO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここで、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン環、ピロリジン環またはピペリジン環を形成し；または

30

R<sup>6</sup>は、1、2または3個のFによって置換されていてもよく、および/またはOH、OC<sub>1-3</sub>アルキル、N(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、シクロプロピルまたはテトラヒドロピランによって置換されていてもよい、C<sub>1-3</sub>アルキルであり；

R<sup>7</sup>は、水素、F、ClまたはCH<sub>3</sub>であり；

Xは、O、SまたはCF<sub>2</sub>であり；

Yは、OまたはSであり；

Qは、CHまたはNである]

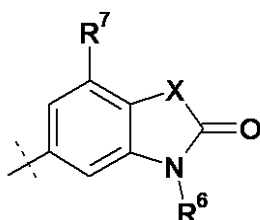
で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩の有効量を含む医薬組成物を患者に投与することを含む、方法。

40

## 【請求項2】

R<sup>1</sup>が、

## 【化3】



である、請求項1に記載の方法。

50

## 【請求項3】

Xが0であり；R<sup>6</sup>がC<sub>1-3</sub>アルキルであり；R<sup>7</sup>が水素である、請求項1または2に記載の方法。

## 【請求項4】

式(1)で示される化合物が、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-(4'-シアノビフェニル-4-イル)エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3,7-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

4'-[(2S)-2-シアノ-2-{(2S)-1,4-オキサゼパン-2-イルカルボニル}アミノ]エチル]ビフェニル-3-イルメタンスルホネート；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-1,2-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-(3',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(6-シアノピリジン-3-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-エチル-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-{4-[3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル}エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-{4-[3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル}エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-(4-{3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル}フェニル)エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3,3-ジフルオロ-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(7-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-エチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-{4-[3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル}エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-{4-[3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]フェニル}エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-{4-[2-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル}エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-{4-[3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル}エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-{4-[3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル}エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-{4-[3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル}エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(5-シアノチオフェン-2-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-2-(4'-カルバモイル-3'-フルオロピフェニル-4-イル)-1-シアノエチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-{4-[2-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル}エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-2-[4-(7-クロロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]-1-シアノエチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-{4-[3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル}エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-{4-[2-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル}エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4'-(メチルスルホニル)ピフェニル-4-イル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-2-[4'-(アゼチジン-1-イルスルホニル)ピフェニル-4-イル]-1-シアノエチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-(4'-フルオロピフェニル-4-イル)エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

(2S)-N-{(1S)-2-[4-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)フェニル]-1-シアノエチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；または

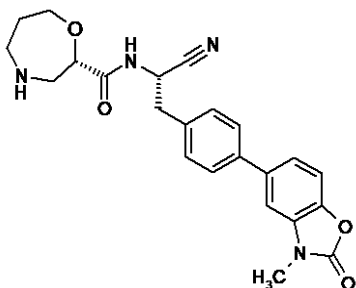
(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-(4'-シアノピフェニル-4-イル)エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

およびその医薬的に許容される塩からなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

式(1)で示される化合物が、(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド；

【化4】



またはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

式(1)で示される化合物が、(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミドである、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

組成物が医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体を含む、請求項1~6のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 8】  
投与が経口投与を含む、請求項1~7のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 9】  
患者への投与が1日1回行われる、請求項1~8のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 10】  
患者への投与が1日2回行われる、請求項1~8のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 11】  
患者への投与が2日に1回行われる、請求項1~8のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 12】  
患者への投与が3日に1回行われる、請求項1~8のいずれか一項に記載の方法。 10
- 【請求項 13】  
処置が、処置前に取ったベースライン血清クレアチニンレベル測定値と比較して、患者の血清クレアチニンレベルを減少させることを含む、請求項1~12のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 14】  
処置が、処置前に取った活性尿沈渣測定値と比較して、患者における活性尿沈渣および/または円柱を減少させることを含む、請求項1~13のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 15】  
処置が、高倍率視野（HPF）当たり約10個未満の赤血球（RBC）と定義される、患者における不活性尿沈渣を得ることを含む、請求項1~14のいずれか一項に記載の方法。 20
- 【請求項 16】  
処置が、処置前に測定した初期UPCRと比較して、患者における尿中タンパク質対クレアチニン比（UPCR）を減少させることを含む、請求項1~15のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 17】  
処置が、処置前に測定した初期タンパク尿測定値と比較して、患者におけるタンパク尿を減少させることを含む、請求項1~16のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 18】  
タンパク尿が、尿中アルブミン対クレアチニン比（UACR）により測定される、請求項17に記載の方法。
- 【請求項 19】  
タンパク尿が、試験紙尿検査により測定される、請求項17に記載の方法。 30
- 【請求項 20】  
処置が、患者における完全な腎反応（CRR）を達成することを含む、請求項1~19のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 21】  
処置が、患者における部分的腎反応（PRR）を達成することを含む、請求項1~19のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 22】  
投与が約3か月行われる、請求項8~21のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 23】  
投与が約6か月行われる、請求項8~21のいずれか一項に記載の方法。 40
- 【請求項 24】  
投与が約9か月行われる、請求項8~21のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 25】  
投与が約12か月行われる、請求項8~21のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 26】  
投与が約18か月行われる、請求項8~21のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 27】  
投与が約24か月行われる、請求項8~21のいずれか一項に記載の方法。
- 【請求項 28】  
投与が約24か月行われる、請求項8~21のいずれか一項に記載の方法。 50

処置を必要とする患者に1つ以上の更なる活性剤を投与することをさらに含む、請求項1~27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項29】

1つ以上の更なる活性剤がコルチコステロイドを含む、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

コルチコステロイドがグルココルチコイドである、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

1つ以上の更なる活性剤が免疫抑制剤を含む、請求項28に記載の方法。

【請求項32】

免疫抑制剤がミコフェノール酸モフェチル(MFF)である、請求項31に記載の方法。

10

【請求項33】

免疫抑制剤がアザチオプリンである、請求項31に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2018年7月17日出願の米国仮特許出願第62/699,494号からの優先権を主張し、当該出願の開示は、すべての目的のためにその全体として出典明示により本明細書の一部とする。

【背景技術】

20

【0002】

ループス腎炎(LN)は、全身性エリテマトーデス(SLE)の最も一般的で深刻な症状の1つである、自己免疫介在性糸球体腎炎である。Ward (2014). Rheum. Dis. Clin. North Am. 40(3), pp. 519-535。現在、LNの治療的処置はない。

【0003】

LNの処置選択肢には、強力な免疫抑制剤、例えば高用量のコルチコステロイド、例えばグルココルチコイドの単独または細胞毒性薬との組合せが挙げられる。

【0004】

毒性が低く、有効性が良好な新しいLN処置が依然として必要とされている。本発明は、これおよび他の必要性に取り組む。

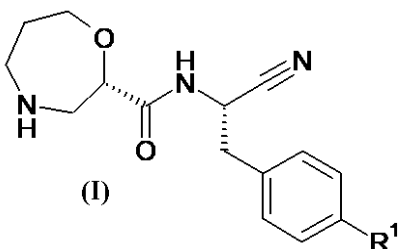
30

【発明の概要】

【0005】

一態様において、方法は、処置を必要とするループス腎炎(LN)患者を処置するための方法を提供する。一実施態様において、当該方法は、式(I)：

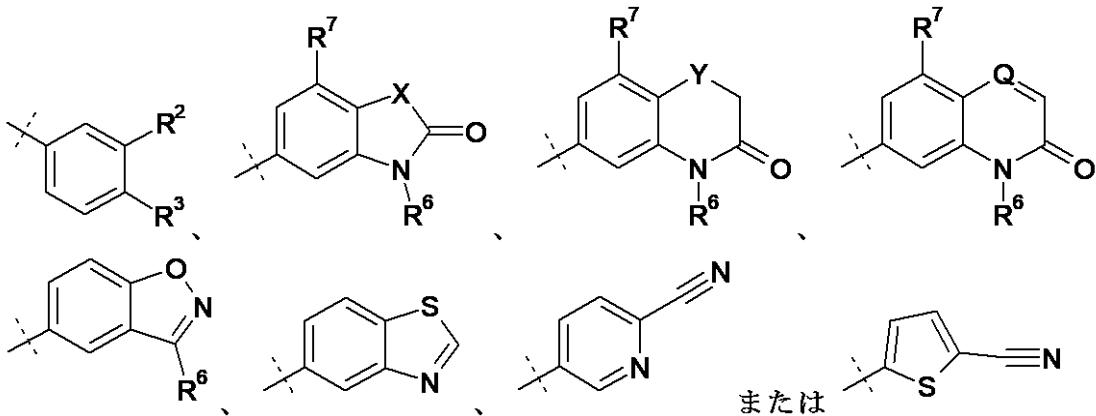
【化1】



40

[式中、  
R<sup>1</sup>は、

## 【化2】



10

であり；

R<sup>2</sup>は、水素、F、Cl、Br、OSO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>アルキルまたはC<sub>1-3</sub>アルキルであり；

R<sup>3</sup>は、水素、F、Cl、Br、CN、CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>アルキル、CONH<sub>2</sub>またはSO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここで、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン環、ピロリジン環またはピペリジン環を形成し；または

R<sup>6</sup>は、1、2または3個のFによって置換されていてもよく、および/またはOH、OC<sub>1-3</sub>アルキル、N(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、シクロプロピルまたはテトラヒドロピランによって置換されていてもよい、C<sub>1-3</sub>アルキルであり；

20

R<sup>7</sup>は、水素、F、ClまたはCH<sub>3</sub>であり；

Xは、O、SまたはCF<sub>2</sub>であり；

Yは、OまたはSであり；

Qは、CHまたはNである]

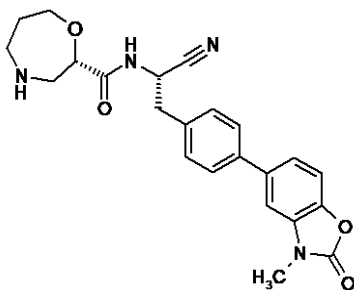
で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩の有効量を含む医薬組成物を、処置を必要とするLN患者に投与することを含む。

## 【0006】

処置を必要とする患者においてLNを処置するための方法の一実施態様において、医薬組成物は、有効量の(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド (IN S1007とも称される)

30

## 【化3】



40

またはその医薬的に許容される塩を含む。

## 【0007】

投与経路は、経口投与を含む。投与計画は、方法の使用者、例えば処方する医師によって決定され得る。一実施態様において、投与は、1日1回である。別の実施態様において、投与は、1日2回である。別の実施態様において、投与は、1日に1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、1週間に2回、1週間に3回または1週間に4回である。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0008】

【図1】図1は、実施例2に記載する加速LNモデルおよび試験デザインの概略図である。

## 【0009】

50

【図2】図2は、加速LNモデルに供したNZB/WF1マウスの様々な処置群についての、8週目における尿中のアルブミン/クレアチニン比のグラフである。\*  $P < 0.05$ 、ANOVAにより測定した対ビヒクル。

【0010】

【図3】図3は、加速LNモデルに供したNZB/WF1マウスの様々な処置群についての、8週目における尿中タンパク質濃度 (mg/dL) のグラフである。\*  $P < 0.05$ 、ANOVAにより測定した対ビヒクル。

【0011】

【図4】図4は、加速LNモデルに供したNZB/WF1マウスの様々な処置群についての、6週目における血中尿素窒素 (BUN) レベルのグラフである。\*  $P < 0.05$ 、ANOVAにより測定した対ビヒクル。

10

【0012】

【図5】図5は、モデル開始 (IFN  $\gamma$  アデノウイルスの注射) 後の日数の関数としての様々なマウス処置群についての擬似生存曲線である。擬似生存は、尿中タンパク質レベルが750mg/dL未満であることにより示される。

【0013】

【図6】図6は、様々な処置群についての、腎病理スコアの合計 ((i)系球体腎炎、(ii)尿細管タンパク質および(iii)腎症についての個々のスコアから合計) のグラフである。\*  $P < 0.05$ 、ANOVAにより測定した対ビヒクル。

【0014】

20

【図7】図7は、様々な処置群についての、総腎細胞に対するCD45+細胞の割合 (FACSにより測定) のグラフである。\*  $P < 0.05$ 、ANOVAにより測定した対ビヒクル。

【0015】

【図8】図8は、様々な処置群についての、総腎細胞に対する骨髄球の割合 (FACSにより測定、CD45+、CD11b+) のグラフである。\*  $P < 0.05$ 、ANOVAにより測定した対ビヒクル。

【0016】

【図9】図9は、様々な処置群についての、総腎細胞に対する好中球の割合 (FACSにより測定、CD45+、CD11b+、Ly6G+) のグラフである。

【0017】

【図10】図10は、様々な処置群についての、総腎細胞に対する単球の割合 (FACSにより測定、CD45+、CD11b+、Ly6G-、Ly6C+) のグラフである。\*  $P < 0.05$ 、ANOVAにより測定した対ビヒクル。

30

【0018】

【図11】図11は、様々な処置群についての、総腎細胞に対するLy6C+マクロファージの割合 (FACSにより測定、CD45+、CD11b+、F4/80+、Ly6C+、Ly6G-) のグラフである。\*  $P < 0.05$ 、ANOVAにより測定した対ビヒクル。

【0019】

【図12】図12は、様々な処置群についての、総腎細胞に対するLy6C-マクロファージの割合 (FACSにより測定、CD45+、CD11b+、F4/80+、Ly6C-、Ly6G-) のグラフである。

【0020】

40

【図13】図13は、様々な処置群についての、総腎細胞に対するT-リンパ球の割合 (FACSにより測定、CD45+、CD3+) のグラフである。\*  $P < 0.05$ 、ANOVAにより測定した対ビヒクル。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本明細書で提供される方法は、LNを処置するための方法においてDPP1の可逆性阻害剤を使用する。

【0022】

本明細書で用いる「C<sub>1-3</sub>」は、1、2または3個の炭素原子を有する炭素基を意味する。

【0023】

50

用語「アルキル」は、他に断らない限り、直鎖アルキル基および分岐鎖アルキル基の両方を含み、置換されていても非置換であってもよい。「アルキル」基は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、ブチル、ペンチルを含むがこれらに限定されない。

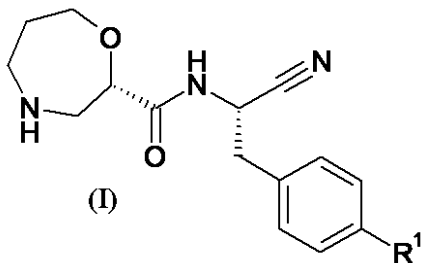
## 【0024】

用語「医薬的に許容される」は、他に断らない限り、健全な医学的判断に従って、使用するのに適切であるとして部分（例えば、塩、剤形または添加剤）を特徴付けるのに用いられる。一般的に、医薬的に許容される部分は、該部分が有する可能性のある有害な影響を上回る1つ以上の利点を有する。有害な影響は、例えば、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、ならびにその他の問題および合併症を含み得る。

## 【0025】

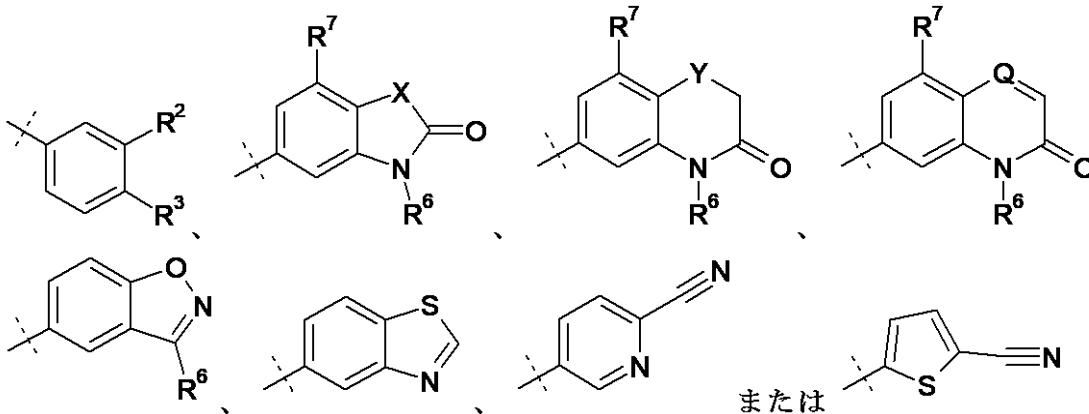
式(1)：

## 【化4】



[ 式中、  
R¹は、

## 【化5】



であり；

R²は、水素、F、Cl、Br、OSO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>アルキルまたはC<sub>1-3</sub>アルキルであり；

R³は、水素、F、Cl、Br、CN、CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>アルキル、CONH<sub>2</sub>またはSO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここで、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン環、ピロリジン環またはピペリジン環を形成し；または

R<sup>6</sup>は、1、2または3個のFによって置換されていてもよく、および/またはOH、OC<sub>1-3</sub>アルキル、N(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、シクロプロピルまたはテトラヒドロピランによって置換されていてもよい、C<sub>1-3</sub>アルキルであり；

R<sup>7</sup>は、水素、F、ClまたはCH<sub>3</sub>であり；

Xは、O、SまたはCF<sub>2</sub>であり；

Yは、OまたはSであり；

Qは、CHまたはNである]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩の有効量を含む医薬組成物を投与することによりLN患者を処置するための方法を提供する。

## 【0026】

一実施態様において、R¹は、

10

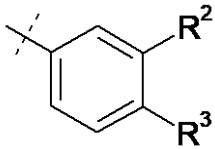
20

30

40

50

【化6】



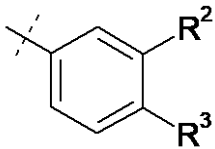
であり； $R^2$ は、水素、F、Cl、Br、 $\text{OSO}_2\text{C}_{1-3}$ アルキルまたは $\text{C}_{1-3}$ アルキルであり； $R^3$ は、水素、F、Cl、Br、CN、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $\text{CONH}_2$ または $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ であり、ここで、 $R^4$ および $R^5$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジン環、ピロリジン環またはピペリジン環を形成する。

10

【0027】

更なる実施態様において、 $R^1$ は、

【化7】



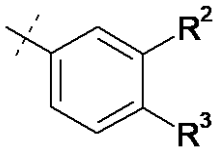
であり； $R^2$ は、水素、F、Clまたは $\text{C}_{1-3}$ アルキルであり； $R^3$ は、水素、F、Cl、CNまたは $\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ アルキルである。

20

【0028】

また更なる実施態様において、 $R^1$ は、

【化8】



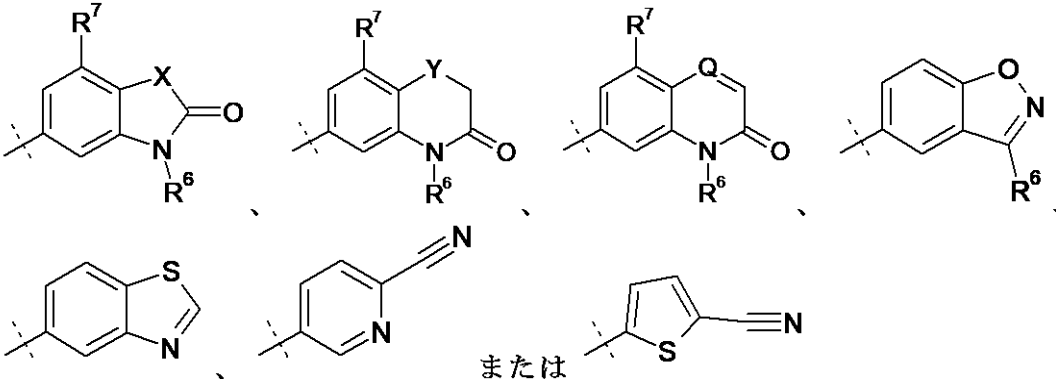
であり； $R^2$ は、水素、Fまたは $\text{C}_{1-3}$ アルキルであり； $R^3$ は、水素、FまたはCNである。

30

【0029】

別の実施態様において、 $R^1$ は、

【化9】



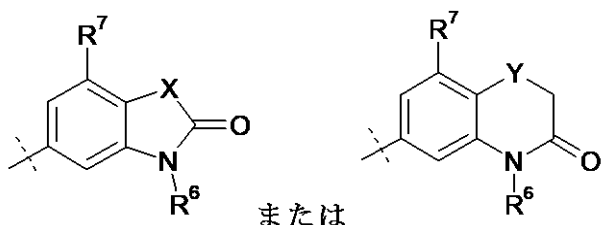
40

であり；Xは、O、Sまたは $\text{CF}_2$ であり；Yは、OまたはSであり；Qは、CHまたはNであり； $R^6$ は、 $\text{C}_{1-3}$ アルキルであり、ここで、 $\text{C}_{1-3}$ アルキルは、1、2または3個のFによって置換されていてもよく、および/またはH、 $\text{OC}_{1-3}$ アルキル、 $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、シクロプロピルまたはテトラヒドロピランによって置換されていてもよく； $R^7$ は、水素、F、Clまたは $\text{CH}_3$ である。

【0030】

また更なる実施態様において、 $R^1$ は、

## 【化10】



または

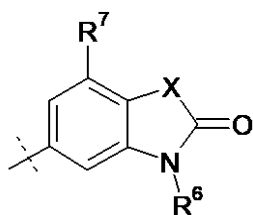
であり；Xは、O、SまたはCF<sub>2</sub>であり；Yは、OまたはSであり；R<sup>6</sup>は、1、2または3個のFによって置換されていてもよく、かつ、H、OC<sub>1-3</sub>アルキル、N(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、シクロプロピルまたはテトラヒドロピランによって置換されていてもよい、C<sub>1-3</sub>アルキルであり；R<sup>7</sup>は、水素、F、ClまたはCH<sub>3</sub>である。

10

## 【0031】

また更なる実施態様において、R<sup>1</sup>は、

## 【化11】



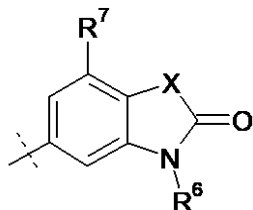
であり；Xは、O、SまたはCF<sub>2</sub>であり；R<sup>6</sup>は、C<sub>1-3</sub>アルキルであり、ここで、C<sub>1-3</sub>アルキルは、1、2または3個のFによって置換されていてもよく；R<sup>7</sup>は、水素、F、ClまたはCH<sub>3</sub>である。

20

## 【0032】

また更なる実施態様において、R<sup>1</sup>は、

## 【化12】



であり；Xは、Oであり；R<sup>6</sup>は、C<sub>1-3</sub>アルキルであり、ここで、C<sub>1-3</sub>アルキルは、1、2または3個のFによって置換されていてもよく；R<sup>7</sup>は、水素である。

30

## 【0033】

一実施態様において、R<sup>2</sup>は、水素、F、Cl、Br、OSO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>アルキルまたはC<sub>1-3</sub>アルキルである。

## 【0034】

更なる実施態様において、R<sup>2</sup>は、水素、F、ClまたはC<sub>1-3</sub>アルキルである。

## 【0035】

また更なる実施態様において、R<sup>2</sup>は、水素、FまたはC<sub>1-3</sub>アルキルである。

40

## 【0036】

一実施態様において、R<sup>3</sup>は、水素、F、Cl、Br、CN、CF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>アルキル、CONH<sub>2</sub>またはSO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>であり、ここで、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジン環、ピロリジン環またはピペリジン環を形成する。

## 【0037】

更なる実施態様において、R<sup>3</sup>は、水素、F、Cl、CNまたはSO<sub>2</sub>C<sub>1-3</sub>アルキルより選択される。

## 【0038】

また更なる実施態様において、R<sup>3</sup>は、水素、FまたはCNより選択される。

50

## 【0039】

一実施態様において、 $R^6$ は、 $C_{1-3}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-3}$ アルキルは、1、2または3個のFによって置換されていてもよく、かつ、OH、 $OC_{1-3}$ アルキル、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、シクロプロピルまたはテトラヒドロピランより選択される1つの置換基によって置換されていてもよい。

## 【0040】

更なる実施態様において、 $R^6$ は、 $C_{1-3}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1-3}$ アルキルは、1、2または3個のFによって置換されていてもよい。また更なる実施態様において、 $R^6$ は、メチルまたはエチルである。また更なる実施態様において、 $R^6$ は、メチルである。

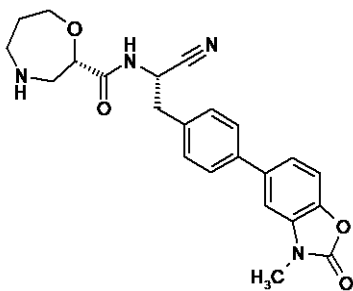
## 【0041】

一実施態様において、 $R^7$ は、水素、F、Clまたは $CH_3$ である。更なる実施態様において、 $R^7$ は、水素である。

## 【0042】

本明細書で提供する方法の一実施態様において、患者に投与される組成物は、有効量の(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド (INS1007) :

## 【化13】



またはその医薬的に許容される塩を含む。

## 【0043】

一実施態様において、式(1)で示される化合物は：

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-(4'-シアノビフェニル-4-イル)エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3,7-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

4'-[(2S)-2-シアノ-2-{{(2S)-1,4-オキサゼパン-2-イルカルボニル}アミノ}エチル]ビフェニル-3-イルメタンスルホネート、

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-1,2-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-(3',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(6-シアノピリジン-3-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-6-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-エチル-7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル}-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-{4-[3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル}エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボ

10

20

30

40

50

キサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-[3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-(4-[3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル)エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-(3,3-ジフルオロ-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-(7-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-エチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-[3-(シクロプロピルメチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-[3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル]フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-[2-オキソ-3-(プロパン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル)フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-[3-(2-メトキシエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-(5-シアノチオフエン-2-イル)フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-2-(4'-カルバモイル-3'-フルオロビフェニル-4-イル)-1-シアノエチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル)フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-[2-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-2-[4-(7-クロロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]-1-シアノエチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-[3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-[2-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル]フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-[4'-(メチルスルホニル)ビフェニル-4-イル]エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-2-[4'-(アゼチジン-1-イルスルホニル)ビフェニル-4-イル]-1-シアノエチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、

(2S)-N-[(1S)-2-[4-(1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)フェニル]-1-シアノエチル]-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、または

(2S)-N-[(1S)-1-シアノ-2-(4'-シアノビフェニル-4-イル)エチル]-1,4-オキサゼパン-2

10

20

30

40

50

-カルボキサミド、  
または前記化合物の1つの医薬的に許容される塩である。

【0044】

式I、その亜種、および式(1)で示される特定の化合物(INS1007を含む)、ならびに同化合物の製造方法は、米国特許第9,522,894号に開示されており、当該出願の開示は、すべての目的のためにその全体として出典明示により本明細書の一部とする。

【0045】

本明細書で提供されるLNの処置方法は、式(1)で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩の有効量を含む組成物を、LNの処置を必要とする患者に投与することを含む。式(1)で示される化合物およびその医薬的に許容される塩は、ジペプチジルペプチダーゼ1(DPP1)活性の阻害薬である。一実施態様において、化合物は、INS1007、またはその医薬的に許容される塩である。

10

【0046】

投与経路は、経口投与を含む。投与計画は、方法の使用者、例えば処方する医師によって決定され得る。一実施態様において、投与は、1日1回である。別の実施態様において、投与は、1日2回である。別の実施態様において、投与は、1日に1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、1週間に2回、1週間に3回または1週間に4回である。一実施態様において、患者は、式(1)で示される化合物を1日1回、10mg、25mgまたは40mgの用量で投与される。

【0047】

一実施態様において、用語「処置すること」は、(1)容態(state)、障害または状態に苦しんでいるかまたはその素因があるが、容態、障害または状態の臨床症状または不顕性症状をまだ経験または呈していない患者において発症する容態、障害または状態の臨床症状の出現を予防することまたは遅延させること；(2)容態、障害または状態を阻害すること(例えば、少なくとも1つの臨床症状もしくは不顕性症状の疾患の発症、または維持治療の場合にはその再発を抑止、軽減または遅延させること)；(3)状態を緩和すること(例えば、容態、障害もしくは状態、またはその臨床症状もしくは不顕性症状の少なくとも1つの退行を引き起こすことによる)を含む。

20

【0048】

一実施態様において、本明細書で提供される方法は、処置される患者の腎機能を増加させることを含む。一実施態様において、腎機能は、次の1つ以上の測定により評価される：(i)血中尿素窒素(BUN)；(ii)血清クレアチニン；(iii)クレアチニークリアランス。腎転帰の悪化に関連する因子は、抗二本鎖DNA抗体の力価の増加、低レベルのC3補体、血清クレアチニンレベルの上昇；クレアチニークリアランス率の低下、タンパク尿の増加を含む。

30

【0049】

一実施態様において、LNについての患者の処置は、処置開始前に測定したベースラインレベルと比較して、患者における血清クレアチニンレベルを低下させることを含む。一実施態様において、血清クレアチニンの減少は、血清クレアチニンの正常範囲に減少させることを含む。一実施態様において、血清クレアチニンの正常範囲は、約0.6~約1.3mg/dLであり得るが、年齢、男性と女性の間、検査室ごとにいくらかの変動が見られる。

40

【0050】

別の実施態様において、LNについての患者の処置は、患者における活性尿沈渣および/または円柱を低下させること、または患者における不活性尿沈渣を得ることを含む。尿沈渣および/または円柱の存在は、例えば尿の顕微鏡検査により、測定され得る。例えば、尿試料中の赤血球数は、顕微鏡検査によりアッセイされ得る。いくつかの実施態様において、不活性尿沈渣は、高倍率視野(HPF)当たり約10個未満の赤血球(RBC)と定義される。尿円柱は、赤血球円柱、白血球円柱、尿細管上皮細胞円柱、蠟様円柱、硝子円柱、顆粒円柱および脂肪円柱を含み得るがこれらに限定されない。

【0051】

いくつかの実施態様において、尿中タンパク質対クレアチニン比(UPCR)は、処置の有

50

効性のために測定および評価され得る。例えば、一実施態様において、処置は、処置開始前に測定した初期値と比較して、患者におけるUPCRを低下させることを含む。

【0052】

尿中のタンパク質の存在（タンパク尿）はまた、尿中アルブミン対クレアチニン比（UACR）および試験紙尿検査を含むがこれらに限定されない試験により、アッセイされ得る。一実施態様において、処置は、処置開始前に測定した初期値と比較して、患者におけるタンパク尿を低下させることを含む。

【0053】

腎機能を試験するのに有用な可能性のある他の試験および/または測定は、腎パネル、クレアチンクリアランス、ナトリウム、カリウム、塩化物、炭酸水素塩、リン、カルシウム、アルブミン、血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン、グルコース、推定糸球体ろ過率（eGFR）、BUN/クレアチニン比およびアニオンギャップを含むがこれらに限定されず、必要に応じて血液および/または尿中の上記パラメーターの測定を含み得る。より詳細な説明については、American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Case Definition, Treatment and Management of Lupus Nephritis (Hahn, B. et al. (2012) Arthritis Care Res. 64:797-808、すべての目的のためにその全体として出典明示により本明細書の一部とする)を参照。

10

【0054】

一実施態様において、LNについての患者の処置は、患者における完全な腎反応（CRR）または部分的腎反応（PRR）を達成することを含む。

20

【0055】

本明細書で用いる「完全な腎反応」または「CRR」は、0.5未満の血清クレアチニン、不活性尿沈渣および尿中タンパク質対クレアチニン比の正常化を含む処置に対する応答を指す。

【0056】

本明細書で用いる「部分的腎反応」または「PRR」は、CRR未満であるが、血清クレアチニンの減少、尿沈渣の減少およびタンパク尿の減少を含むがこれらに限定されない1つ以上の症状の緩和を依然として含む処置に対する応答を指す。

【0057】

例えば本明細書で提供される処置方法の1つの開始約3月、約6月、約9月または約12月後に、CRRまたはPRRを測定する。

30

【0058】

一実施態様において、CRRは、下記特徴により定義される：

(a) 以下により証明される血清クレアチニンの正常化：

(i) ベースライン（1日目）が中央検査値の正常範囲内でない場合、血清クレアチニンが、中央検査値の正常値上限（ULN）範囲以下；および

(ii) ベースライン（1日目）血清クレアチニンが中央検査値の正常範囲内である場合、血清クレアチニンが、ベースラインを15%以上超えず、かつ中央検査値のULN範囲以下；

(b) 不活性尿沈渣（10個未満のRBC/高倍率視野（HPF）および赤血球円柱が存在しないことにより証明される）；および

40

(c) 尿中タンパク質対クレアチニン比 < 0.5。

【0059】

一実施態様において、LNについての患者の処置は、ベースライン値と比較して、患者におけるタンパク尿を低下させることを含む。一実施態様において、ベースライン値は、本明細書で提供される処置方法の1つの開始直前に取られる。

【0060】

更なる実施態様において、有効量の式(1)で示される化合物を含む組成物は、経口投与される。更なる実施態様において、式(1)で示される化合物は、INS1007、またはその医薬的に許容される塩である。また更なる実施態様において、投与は、1日に1回、2日に1回、

50

3日に1回、4日に1回、1週間に2回、1週間に3回または1週間に4回である。さらに更なる実施態様において、化合物の投与は、1日1回である。

【0061】

投与される用量は、使用される化合物、投与様式、望まれる処置および示される障害によって変化する。一実施態様において、化合物が経口投与される場合、本開示の化合物の1日量は、体重1キログラム当たり0.01マイクログラム ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) から体重1キログラム当たり100ミリグラム ( $\text{mg}/\text{kg}$ ) の範囲であり得る。

【0062】

一実施態様において、式(1)で示される化合物は、経口剤形で投与される。更なる実施態様において、式(1)で示される化合物は、10mg~50mg剤形、例えば、5mg剤形、10mg剤形、15mg剤形、20mg剤形、25mg剤形、30mg剤形、35mg剤形、40mg剤形、45mg剤形または50mg剤形として投与される。更なる実施態様において、剤形は、25mgまたは40mg剤形である。更なる実施態様において、剤形は、1日1回投与される。さらに更なる実施態様において、化合物は、(2S)-N-((1S)-1-シアノ-2-[4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-イル)フェニル]エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド、またはその医薬的に許容される塩である。

10

【0063】

一実施態様において、処置は、約3月、約6月、約9月、約12月、約15月、約18月、約21月または約24月の投与期間にわたって行われる。

【0064】

式(1)で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩は、それ自体で用いられ得るが、一般的に、式(1)化合物/塩(活性成分)が医薬的に許容されるアジュバント、希釈剤および/または担体を含む組成物中にある、医薬組成物の形態で投与される。適切な医薬製剤の選択および製造のための慣用の手順は、例えば"Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 2nd Ed. 2002(すべての目的のためにその全体として出典明示により本明細書の一部とする)に記載されている。

20

【0065】

投与様式に応じて、医薬組成物は、0.05~99%w(重量%)、例えば0.05~80%w、または0.10~70%w、または0.10~50%wの活性成分を含む(すべての重量%は総組成物に基づく)。

30

【0066】

経口投与の一実施態様において、経口剤形は、フィルムコーティング錠である。更なる実施態様において、剤形は、インビトロの試験条件下で急速な溶解特性を有する即時放出剤形である。

【0067】

一実施態様において、経口剤形は、1日1回投与される。更なる実施態様において、経口剤形は、毎日ほぼ同じ時間に、例えば朝食の前に投与される。別の実施態様において、有効量の式(1)を含む組成物は、1日2回投与される。また別の実施態様において、有効量の式(1)を含む組成物は、1日に1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、1週間に2回、1週間に3回、1週間に4回または1週間に5回投与される。

40

【0068】

経口投与のために、本開示の化合物は、アジュバント、希釈剤または担体、例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール;デンプン、例えばジャガイモデンプン、コーンスターチまたはアミロペクチン;セルロース誘導体;結合剤、例えばゼラチンまたはポリビニルピロリドン;崩壊剤、例えばセルロース誘導体、および/または滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィンなどと混合され、その後錠剤に打錠され得る。コーティング上が必要とされる場合、上記のように製造した核は、水または易揮発性有機溶媒に溶解または分散した適切なポリマーでコーティングされ得る。あるいは、錠剤は、例えばアラビアゴ

50

ム、ゼラチン、タルカムおよび二酸化チタンを含み得る濃縮糖溶液でコーティングされ得る。

【0069】

軟ゼラチンカプセル剤の製造のために、本開示の化合物は、例えば植物油またはポリエチレングリコールと混合され得る。硬ゼラチンカプセル剤は、錠剤用の上記添加剤などの医薬添加剤を用いる、化合物の顆粒を含み得る。また、本開示の化合物の液剤または半固形製剤は、硬ゼラチンカプセルに充填され得る。

【0070】

一実施態様において、組成物は、口腔内崩壊錠（ODT）である。ODTは、丸ごと飲み込むのではなく、舌の上で溶出するように設計されている点で従来の錠剤と異なる。

【0071】

一実施態様において、組成物は、経口薄膜フィルム剤または口腔内崩壊フィルム剤（ODF）である。このような製剤は、舌の上に置かれたときに、唾液との相互作用により水和し、剤形から活性化合物を放出する。一実施態様において、ODFは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、プルラン、カルボキシメチルセルロース（CMC）、ペクチン、デンプン、ポリ酢酸ビニル（PVA）またはアルギン酸ナトリウムなどのフィルム形成ポリマーを含む。

【0072】

経口適用のための液体製剤は、シロップ剤、液剤および懸濁剤の形態であり得る。液剤は、例えば本開示の化合物を含み得て、残りは、糖、ならびにエタノール、水、グリセロールおよびプロピレングリコールの混合物である。所望により、当業者に公知の他の添加剤が、経口使用のための製剤を製造するときに用いられ得る。

【0073】

式(1)で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩はまた、本明細書に記載の方法の1つによるLNの処置のために用いられる更なる化合物と組み合わせて投与され得る。

【0074】

更なる化合物は、LNの処置のために、式(1)で示される化合物と同時に、連続してまたは混合して投与される。

【0075】

一実施態様において、更なる化合物は、免疫抑制剤である。更なる実施態様において、免疫抑制剤は、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）またはアザチオプリンである。

【0076】

また別の実施態様において、更なる化合物は、ステロイドである。更なる実施態様において、ステロイドは、コルチコステロイドである。さらに更なる実施態様において、更なる化合物は、グルココルチコイドである。

【0077】

また別の実施態様において、更なる化合物は、シクロホスファミド単独または1つ以上のグルココルチコイドとの組合せである。

【0078】

併用療法の一実施態様において、本開示の化合物、またはその医薬的に許容される塩は、上記で提供されたものの1つ以上より選択される1つ以上の更なる活性成分と同時にまたは連続して投与される。例えば、式(1)で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩は、LNの処置のための医薬としての使用のための更なる医薬組成物と同時にまたは連続して投与され得る。更なる医薬組成物は、患者がすでに処方され得る医薬（例えば既存の標準治療医薬）であってもよく、上記で定義されたものから選択される1つ以上の活性成分を含む組成物自体であってもよい。

【0079】

式(1)で示される化合物またはその医薬的に許容される塩は、式(II)：

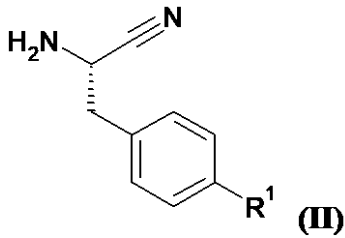
10

20

30

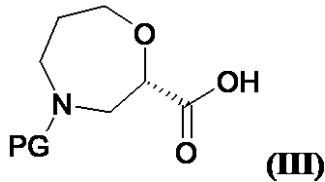
40

【化14】



[式中、R<sup>1</sup>は、式(I)で定義するとおりである]で示される化合物を、式(III)：

【化15】



[式中、PGは、保護基(例えばtert-ブトキシカルボニル)を表す]で示される化合物と反応させ、所望により、その後、下記手順の1つ以上を実施することにより合成され得る

：

- ・式(I)で示される化合物を別の式(I)で示される化合物に変換すること；
- ・任意の保護基を除去すること；および/または
- ・医薬的に許容される塩を形成すること。

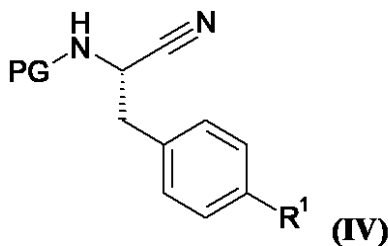
【0080】

このプロセスは、好都合には、DiPEAまたはTEAなどの塩基、およびEDCI、2-ピリジノ1-1-オキソドまたはT3Pなどの1つ以上の活性化剤の存在下実施する。反応は、好都合には、DMFまたはDCMなどの有機溶媒中で、例えば20 ~ 100 の範囲の温度、特に周囲温度(25 )にて実施される。

【0081】

式(II)で示される化合物は、式(IV)：

【化16】

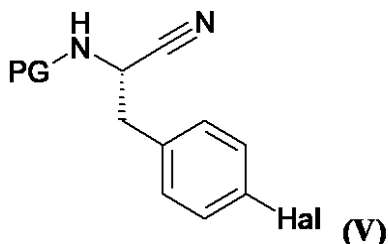


で示される化合物[式中、PGは、保護基(例えばtert-ブトキシカルボニル)を表す]を適切な試薬と反応させて、保護基PGを除去することにより合成され得る。適切な試薬の例は、ギ酸である。

【0082】

式(IV)で示される化合物は、式(V)：

【化17】



[式中、PGは、保護基(例えばtert-ブトキシカルボニル)を表し、Halは、ハロゲン(例

10

20

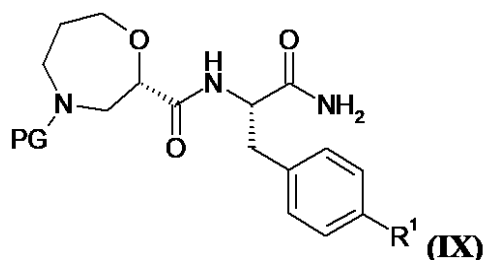
30

40

50



## 【化21】



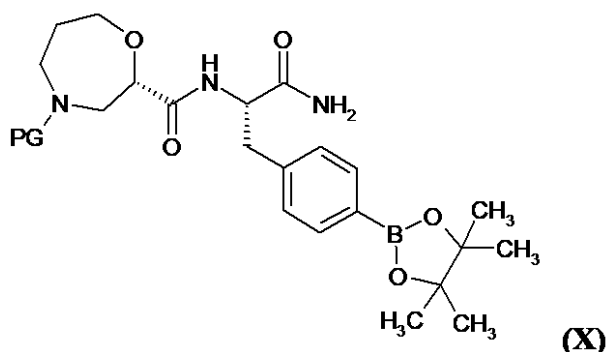
[式中、R<sup>1</sup>は、上記で定義するとおりであり、PGは、保護基（例えばtert-ブトキシカルボニル）を表す]で示される化合物を、アミドの脱水のための標準的な文献手順を使用して、パーゼス試薬を用いるか、またはDiPEAなどの塩基を用いるかもしくは用いずにT3Pなどの試薬を用いて、DCMまたはDMFなどの溶媒中で、例えば-20 ~ 100 の範囲の温度、例えば25 にて反応させ、その後、適切な試薬と反応させて、保護基PGを除去することを含む、製造方法が提供される。適切な試薬の例は、ギ酸である。

10

## 【0087】

式(IX)で示される化合物は、式(X)：

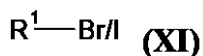
## 【化22】



20

[式中、PGは、保護基（例えばtert-ブトキシカルボニル）を表す]で示される化合物を、式(XI)：

## 【化23】



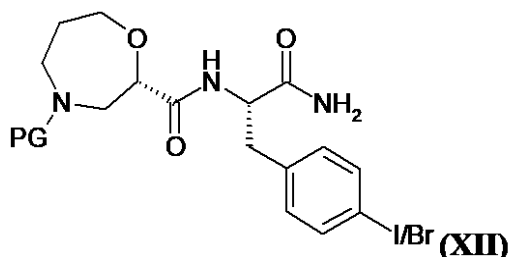
30

[式中、R<sup>1</sup>は、式(1)で定義するとおりである]で示されるハロゲン化物と、ビス[ビス(1,2-ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(0)またはPd(dppf)Cl<sub>2</sub>・DCMなどの触媒、および炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下、反応させることにより合成され得る。反応は、好都合には、ジオキサン/水混合物またはACN/水混合物などの溶媒中で、例えば20 ~ 100 の範囲の温度、特に80 にて実施される。

## 【0088】

式(X)で示される化合物は、式(XII)：

## 【化24】



40

[式中、PGは、保護基（例えばtert-ブトキシカルボニル）を表す]で示される化合物を、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>と、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンまたは1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロライドを用いるかまたは用いずにPd(dppf)Cl<sub>2</sub>

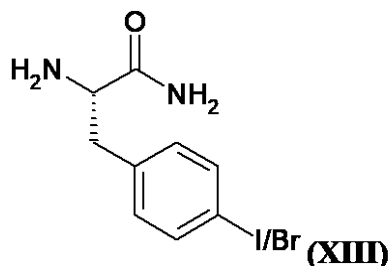
50

・DCMなどの適切な触媒の存在下、酢酸カリウムなどの塩を用いて、DMSOなどの溶媒中で、60 ~ 100 の範囲の温度、例えば85 にて、反応させることにより合成され得る。

【 0 0 8 9 】

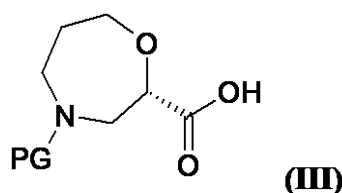
式(XII)で示される化合物は、式(XIII)：

【化 2 5】



で示される化合物を、式(III)：

【化 2 6】

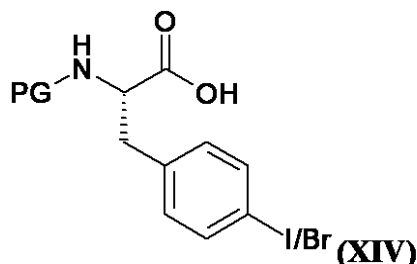


[ 式中、PGは、保護基（例えばtert-ブトキシカルボニル）を表す ] で示される化合物と、DiPEAまたはTEAなどの塩基、およびEDCI、2-ピリジノ1-1-オキsidまたはT3Pなどの活性化剤の存在下、反応させることにより合成され得る。反応は、好都合には、DMFまたはDCMなどの有機溶媒中で、例えば20 ~ 100 の範囲の温度、特に周囲温度（25 ）にて実施される。

【 0 0 9 0 】

式(XIII)で示される化合物は、式(XIV)：

【化 2 7】



[ 式中、PGは、式(VII)で定義するとおりである ] で示される化合物を、アンモニア水溶液と、アミドの形成のための標準的な文献手順を使用して、例えば、N-エチル-モルホリンまたはDiPEAなどの塩基、および「ウロニウム」試薬（例えばTBTU）またはT3Pなどの活性化剤の存在下、反応させることにより合成され得る。反応は、好都合には、DMFなどの有機溶媒中で、例えば-20 ~ 100 の範囲の温度、例えば0 にて実施される。

40

【 0 0 9 1 】

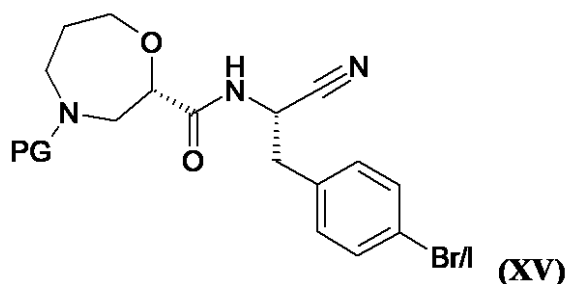
式(IX)で示される化合物は、式(XII)で示される化合物 [ 式中、PGは、保護基（例えばtert-ブトキシカルボニル）を表す ] を、式(VI)で示される化合物またはそのボロン酸エステルと、ビス[ビス(1,2-ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(0)またはPd(dppf)Cl<sub>2</sub>などの触媒、およびDCMおよび炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下、反応させることにより合成され得る。反応は、好都合には、ジオキサン/水またはACN/水混合物などの溶媒中で、例えば20 ~ 100 の範囲の温度、特に80 にて実施される。

【 0 0 9 2 】

さらに、上記で定義する式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容される塩の製造方法であって、式(XV)：

50

## 【化28】



[ 式中、PGは、保護基（例えばtert-ブトキシカルボニル）を表す ] で示される化合物を、式(VI) [ 式中、R<sup>1</sup>は、式(1)で定義するとおりである ] で示される化合物またはそのエステルと、触媒、例えばPd(dppf)Cl<sub>2</sub>・DCMまたは1,1ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロライドおよび炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下、反応させることを含む、製造方法が提供される。反応は、好都合には、ジオキサン/水混合物またはACN/水混合物などの溶媒中で、例えば20 ~ 100 の範囲の温度、特に75 にて実施され、その後、適切な試薬と反応させて、保護基PGを除去する。適切な試薬の例は、ギ酸である。

10

## 【0093】

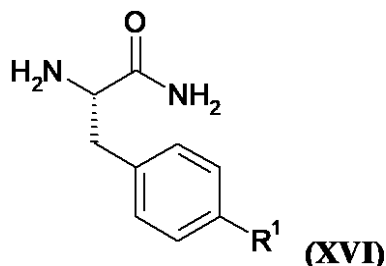
式(XV)で示される化合物は、式(XII)で示される化合物から、アミドの脱水のための標準的な手順を用いて、パージェス試薬を用いるか、またはDiPEAなどの塩基を用いるか

20

## 【0094】

もしくは用いずにTBTUまたはT3Pなどの試薬を用いて、DCMまたはDMFなどの溶媒中で、例えば-20 ~ 100 の範囲の温度、例えば25 にて製造され得る。

## 【化29】



30

[ 式中、R<sup>1</sup>は、式(1)で定義するとおりである ] で示される化合物を、式(III)で示される化合物と反応させ、好都合には、DiPEAまたはTEAなどの塩基、およびEDCI、2-ピリジノール-1-オキシドまたはT3Pなどの1つ以上の活性化剤の存在下実施し、続いて例えばT3Pなどの脱水試薬と反応させることを含む、製造方法が提供される。反応は、好都合には、DMFまたはDCMなどの有機溶媒中で、例えば20 ~ 100 の範囲の温度、特に周囲温度(25 )にて実施される。

## 【0095】

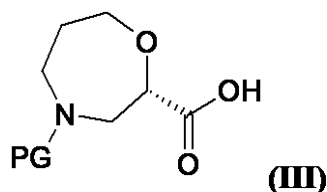
40

式(XVI)で示される化合物は、式(VII)で示される化合物を、式(VI) [ 式中、R<sup>1</sup>は、式(1)で定義するとおりである ] で示される化合物またはそのエステルと、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>・DCMまたは1,1ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロライドなどの触媒および炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下、反応させることから製造され得る。反応は、好都合には、ジオキサン/水混合物またはACN/水混合物などの溶媒中で、例えば20 ~ 100 の範囲の温度、特に75 にて実施され、続いてPGを脱保護する。

## 【0096】

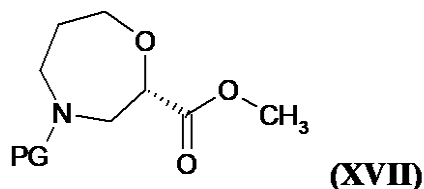
式(III)：

【化30】



[ 式中、PGは、保護基（例えばtert-ブトキシカルボニル）を表す ] で示される化合物は、市販されているか、または式(XVII)：

【化31】

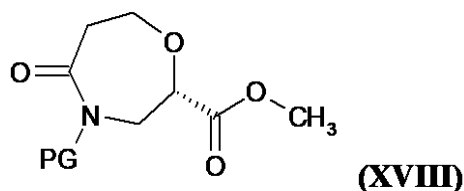


で示される化合物から、穏やかなエステル加水分解のための文献手順（例えば、Tetr. Lett., 2007, 48, 2497、すべての目的のためにその全体として出典明示により本明細書の一部とする）を使用して、例えばLiBrおよびTEAなどの塩基を用いて、ACN/水混合物などの溶媒中で、例えば25 にて、製造され得る。

【0097】

式(XVII) [ 式中、PGは、保護基（例えばtert-ブトキシカルボニル）を表す ] で示される化合物は、式(XVIII)：

【化32】

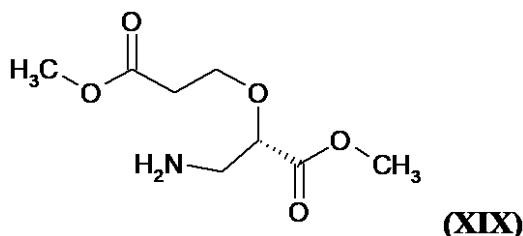


で示される化合物から、BH<sub>3</sub>-DMSなどの還元剤を用いて、THFなどの溶媒中で、0~40 の範囲の温度、例えば25 にて、製造され得る。

【0098】

式(XVIII) [ 式中、PGは、保護基（例えばtert-ブトキシカルボニル）を表す ] で示される化合物は、式(XIX)：

【化33】



で示される化合物から、化学選択的ラクタム形成のための生体触媒変換を使用して、例えば、エーテル、例えばジオキサンなどの溶媒中で、0~80 の範囲の温度、例えば55 にて、Novozym 435などのリパーゼを用いて、続いて、保護基PGの導入のための条件を用いて、製造され得る。

【0099】

式(XIX)で示される化合物は、式(XX)：

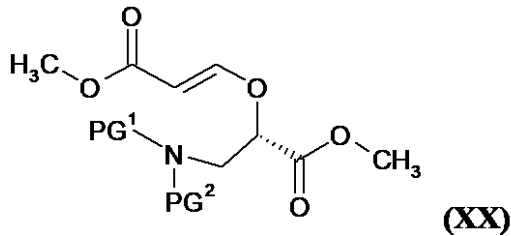
10

20

30

40

【化34】



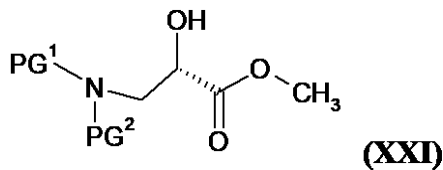
[式中、PG<sup>1</sup>およびPG<sup>2</sup>は、保護基（例えばベンジル）である]で示される化合物から、水素化条件を使用して、例えばH<sub>2</sub>(g)、および二酸化パラジウム-炭素などの試薬を用いて、メタノールまたはジオキサンなどの溶媒中で、例えば10barの圧力下、25~80 の範囲の温度、例えば40 にて、製造され得る。

10

【0100】

式(XX) [式中、PG<sup>1</sup>およびPG<sup>2</sup>は、保護基（例えばベンジル）である]で示される化合物は、式(XXI)：

【化35】



20

[式中、PG<sup>1</sup>およびPG<sup>2</sup>は、保護基（例えばベンジル）である]で示される化合物から、オキシマイケル反応のための条件を用いて、プロピン酸メチルと、4-メチルモルホリンなどの塩基の存在下、トルエンなどの溶媒中で、0~100 の範囲の温度、例えば25 にて、反応させて製造され得る。

【0101】

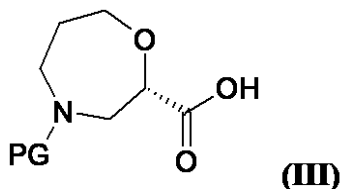
式(XXI) [式中、PG<sup>1</sup>およびPG<sup>2</sup>は、保護基（例えばベンジル）である]で示される化合物は、二保護ベンジルアミン（例えば、ジベンジルアミン）を、(S)-オキシラン-2-カルボキシル酸メチルと、エタノールなどの溶媒中で、0~78 の範囲の温度、例えば70 にて、反応させて製造され得る。

30

【0102】

あるいは、式(III)：

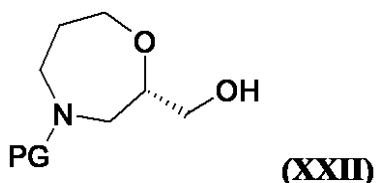
【化36】



[式中、PGは、保護基（例えばtert-ブトキシカルボニル）を表す]で示される化合物は、式(XXII)：

40

【化37】



で示される化合物の酸化から、例えば、TEMPOなどの試薬、および次亜塩素酸ナトリウムを用いて、所望により臭化ナトリウムなどの塩の存在下、DCM/水などの溶媒中で、NaHCO<sub>3</sub>などの緩衝剤、およびテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒の存在下

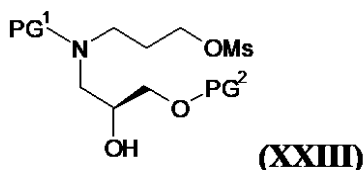
50

、0~100 の範囲の温度、例えば25 にて、製造され得る。

【0103】

式(XXII) [ 式中、PGは、保護基 (例えばtert-ブトキシカルボニル) を表す ] で示される化合物は、式(XXIII) :

【化38】



[ 式中、PG<sup>1</sup>およびPG<sup>2</sup>は、保護基 (例えばベンジル) である ] で示される化合物を、水素化ナトリウムなどの塩基と、THFなどの溶媒中で、0~60 の範囲の温度、例えば25 にて反応させて、続いて、式(XXII)および(XXIII)で定義する保護基PG、PG<sup>1</sup>およびPG<sup>2</sup>の相互変換により、製造され得る。

【0104】

式(XXIII) [ 式中、PG<sup>1</sup>およびPG<sup>2</sup>は、保護基 (例えばベンジル) である ] で示される化合物は、保護3-アミノプロパノール (例えばN-ベンジル-3-アミノプロパノール) を、(S)-2-((ベンジルオキシ)メチル)オキシランと、エタノールまたはプロパノールなどの溶媒中で、0~70 の範囲の温度、例えば40 にて反応させ、続いて、粗生成物をメタンスルホニルクロライドと、DiPEAなどの塩基の存在下、DCMなどの溶媒中で、-10~25 の範囲の温度、例えば-5 にて反応させることにより製造され得る。

【0105】

式(VI)で示される化合物またはそのエステル、(VIII)、(XI)および(XIV)で示される化合物は、市販されているか、文献公知であるか、公知技術を用いて製造され得る。

【0106】

本開示のプロセスにおいて、試薬中のヒドロキシル基またはアミノ基などの特定の官能基は、保護基によって保護される必要があり得ることが当業者によって理解されるであろう。したがって、式(I)で示される化合物の製造は、適切な段階で、1つ以上の保護基の除去を含み得る。

【0107】

当業者は、式(I)で示される化合物の製造の任意の段階にて、式(II)~(V)、(VII)~(X)および(XXII)~(XXVI)のいずれかに対応する化合物の異性体 (例えばラセミ体) の混合物を利用できることを認識するであろう。製造のいずれかの段階にて、単一の立体異性体は、例えばキラルクロマトグラフィー分離を用いて、異性体の混合物 (例えばラセミ体) からそれを単離することによって得ることができる。

【0108】

官能基の保護および脱保護は、"Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Ed, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley (2006)および"Protecting Groups", 3rd Ed P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (2005) (すべての目的のためにその全体として出典明示により本明細書の一部とする)に記載されている。

【0109】

全体を通して提供されるように、本明細書で提供される方法にしたがって、式(I)で示される化合物は、医薬的に許容される塩として投与され得る。式(I)で示される化合物の医薬的に許容される塩は、異なる温度および湿度での安定性、またはH<sub>2</sub>O、油または他の溶媒への望ましい溶解度などのその化学的または物理的特性の1つ以上のために有利であり得る。場合によっては、式(I)で示される化合物の単離または精製を助けるために塩を用いることができる。

【0110】

式(I)で示される化合物が十分に酸性である場合、医薬的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、例えばNaもしくはK、アルカリ土類金属塩、例えばCaもしくはMg、または

10

20

30

40

50

有機アミン塩が挙げられるがこれらに限定されない。式(1)で示される化合物が十分に塩基性である場合、医薬的に許容される塩としては、無機酸付加塩または有機酸付加塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0111】

荷電された官能基の数および陽イオンまたは陰イオンの原子価に応じて、1つ以上の陽イオンまたは陰イオンが存在し得る。

【0112】

適切な塩、および本明細書での使用に適した医薬的に許容される塩に関するレビューについては、Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 or "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, selection and use", P.H. Stahl, P.G. Vermuth, IUPAC, Wiley-VCH, 2002 (すべての目的のためにその全体として出典明示により本明細書の一部とする)を参照。

10

【0113】

式(1)で示される化合物は、その塩および共結晶形態の混合物を形成し得る。本明細書で提供される方法は、式(1)で示される化合物のそのような塩/共結晶混合物を使用することも理解されるべきである。

【0114】

塩および共結晶は、周知技術、例えば、X線粉末回折、単結晶X線回折(例えば、プロトン位置、結合長または結合角を評価するため)、固体NMR(例えば、C、NまたはPの化学シフトを評価するため)または分光技術(例えば、O-H、N-HまたはCOOHシグナル、および水素結合に起因するIRピークシフトを測定するため)を用いて特徴付けられ得る。

20

【0115】

式(1)で示される特定の化合物は、溶媒和形態、例えば水和物で存在し得て、式(1)で示される化合物の医薬的に許容される塩の溶媒和物を含むことも理解されるべきである。

【0116】

一実施態様において、式(1)で示される特定の化合物は、ラセミ体およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物として存在し得る。本開示は、そのようなすべての異性体形態を包含すると理解されるべきである。式(1)で示される特定の化合物はまた、結合(例えば、炭素-炭素結合、炭素-窒素結合、例えばアミド結合)を含み得て、ここで、結合の回転は、その特定の結合について制限され、例えば、制限は環結合または二重結合の存在に起因する。したがって、本明細書で提供される方法は、そのような異性体を使用できると理解されるべきである。式(1)で示される特定の化合物はまた、複数の互変異性体を含み得る。本開示は、そのようなすべての互変異性形態を包含すると理解されるべきである。立体異性体は、慣用技術、例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶化を用いて分離してもよく、または立体異性体は、立体選択的合成によって製造してもよい。

30

【0117】

更なる実施態様において、式(1)で示される化合物は、式(1)で示される化合物の同位体標識された(または「放射標識された」)誘導体を包含する。このような誘導体は、1つ以上の原子が、自然界で典型的に見られる原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子で置き換えられている、式(1)で示される化合物の誘導体である。組み込まれ得る放射性核種の例としては、 $^2\text{H}$ (重水素について「D」とも表記される)が挙げられる。したがって、一実施態様において、1つ以上の水素原子が1つ以上の重水素原子で置き換えられている式(1)で示される化合物が提供され;また、該重水素化合物は、LNを処置するために本明細書で提供される方法の1つで用いられる。

40

【0118】

更なる実施態様において、式(1)で示される化合物は、ヒトまたは動物の体内で分解されて式(1)で示される化合物を与えるプロドラッグの形態で投与され得る。プロドラッグの例としては、式(1)で示される化合物のインビボ加水分解性エステルが挙げられる。

【0119】

50

カルボキシ基またはヒドロキシ基を含む式(1)で示される化合物のインビボ加水分解性（または切断性）エステルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で加水分解されて親酸またはアルコールを生成する医薬的に許容されるエステルである。エステルプロドラッグ誘導体の例は、Curr. Drug. Metab. 2003, 4, 461（すべての目的のためにその全体として出典明示により本明細書の一部とする）を参照。

【0120】

様々な他の形態のプロドラッグが当該技術分野で知られており、本明細書で提供される方法で用い得る。プロドラッグ誘導体の例は、Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255（当該開示は、すべての目的のためにその全体として出典明示により本明細書の一部とする）を参照。

【実施例】

【0121】

本発明を、以下の実施例を参照することによりさらに説明する。しかしながら、これらの実施例は、上記実施態様と同様に、例示的なものであり、いかなる方法でも本発明の範囲を制限するものとして解釈されるべきではないことに留意すべきである。

【0122】

マウスの加速ループス腎炎モデルにおけるINS1007の効果

LNの潜在的な処置としてのINS1007を評価した。10～11週齢の雌性New Zealand Black/New Zealand White F1 (NZB/WF1) マウス (Jackson Laboratory) に、IFN 5を発現するアデノウイルス (Ad-IFN 5、BioXcell、カタログ番号BE0241、クローンAR1-5A3) を単回注射して、LNの臨床症状を加速させた。図1に試験デザインの概要を示す。

【0123】

処置群および投与計画を表1に示す。試験期間はAd-IFN 5注射から8週間であった。

【表1】

| 群 | 群サイズ | 処置                 | 投与量/経路     | 投与計画   | 投与開始 |
|---|------|--------------------|------------|--------|------|
| 1 | n=16 | ビヒクル               | 10mL/kg PO | 1日2回   | 2週目  |
| 2 | n=16 | INS1007 (0.1mg/kg) | 10mL/kg PO | 1日2回   | 2週目  |
| 3 | n=16 | INS1007 (1mg/kg)   | 10mL/kg PO | 1日2回   | 2週目  |
| 4 | n=16 | INS1007 (10mg/kg)  | 10mL/kg PO | 1日2回   | 2週目  |
| 5 | n=16 | IFN $\alpha$ R Ab  | 5mL/kg IP  | 1週間に2回 | 3週目  |

IFN $\alpha$  R Ab-IFN $\alpha$ 受容体抗体；PO-経口；IP-腹腔内

【0124】

尿および血液の採取を、ベースライン時 (Ad-IFN 5注射直後)、ならびに2、4、6および8週目に実施した。総タンパク質 (ケムスティックによる)、アルブミン (ELISAによる) およびクレアチニン (比色分析キットによる) を尿で測定し、血中尿素窒素 (BUN) を血漿で測定した。

【0125】

8週目における様々な動物群のアルブミン/クレアチニン比を図2に示す。INS1007で処置したマウスは、用量依存的に尿中タンパク質濃度 (mg/dL) の減少を示した (図3)。尿中タンパク質レベルの低下は、腎臓の損傷の減少と相関している。総タンパク質レベルを、擬似生存曲線を作成することによっても評価した (図5)。ここで、尿中の総タンパク質レベルが750mg/dL未満の場合、動物は「生存」していると報告される。図に見られるように、INS1007は、用量依存的に「擬似生存」を増加させた (そして総タンパク質濃度を減少させた)。

【0126】

モデル誘導の6週間後のBUN (mg/dL) レベルを図4に示す。データは、BUNレベルが用量依存的にINS1007で処置された動物で減少したことを示している (図4)。BUNレベルの低

10

20

30

40

50

下は、腎機能の増加と相関している。

【 0 1 2 7 】

動物を8週目に屠殺し、各動物の左腎臓を組織病理学分析に用いた。病理学スコアは、糸球体腎炎、尿細管タンパク質および腎症の3つの側面の個々のスコアから合計され、認定獣医病理学者によってスコアリングされた。病理分析の結果を図6に示す。図6は、INS1007がビヒクル対照と比較して腎病変を減少させたことを示している。

【 0 1 2 8 】

各動物の右腎臓をFACS分析に用いた。右腎臓を消化し、パーコール遠心分離、固定可能生存率色素、およびCD45、CD3、CD11b、F4/80、Ly6GおよびLy6Cの表面染色に供した。FACSの結果を図7~13に示す。これらの図は、INS1007が、腎炎の病因において炎症誘発の役割を果たす可能性がある、骨髄、Ly6C<sup>+</sup>単球、Ly6C<sup>+</sup>マクロファージおよびT細胞を含む様々な免疫細胞を有意に減少させたことを示している。

10

【 0 1 2 9 】

本出願を通して引用されるすべての文書、特許、特許出願、刊行物、製品説明およびプロトコールは、すべての目的のためにそれらの全体として出典明示により本明細書の一部とする。

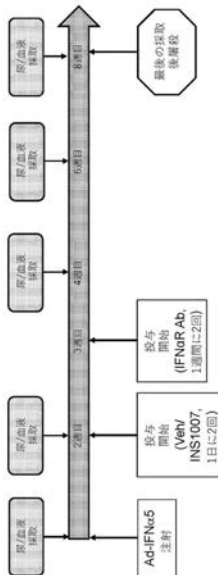
【 0 1 3 0 】

本明細書で例示および論じられる実施態様は、本発明を作製および使用するために発明者が知っている最良の方法を当業者に教示することのみを意図している。上記の教示に照らして当業者に理解されるように、本発明の上記の実施態様の改変および変形は、本発明から逸脱することなく可能である。したがって、特許請求の範囲およびそれらの同等物の範囲内で、本発明は、具体的に記載されているもの以外で実施され得ると理解される。

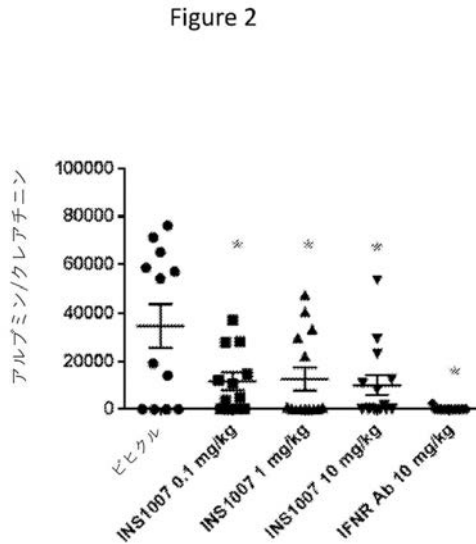
20

【 図 1 】

Figure 1

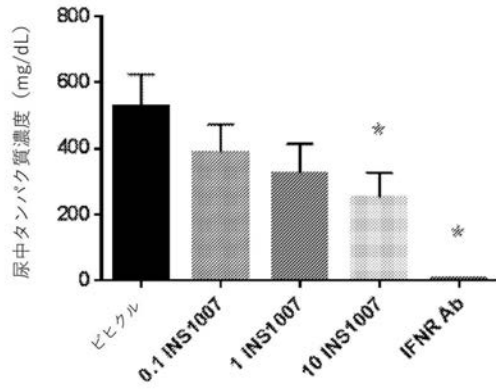


【 図 2 】



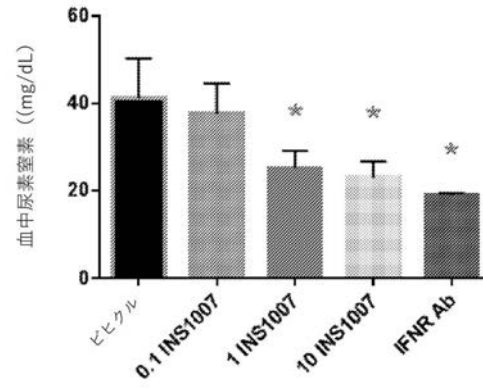
【 図 3 】

Figure 3



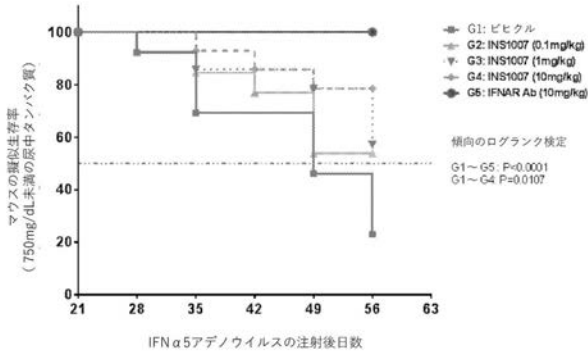
【 図 4 】

Figure 4



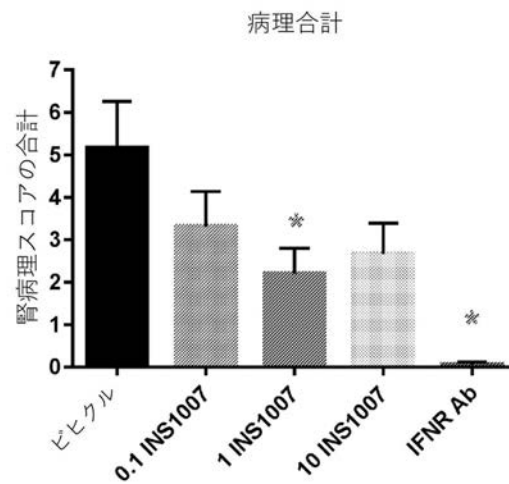
【 図 5 】

Figure 5



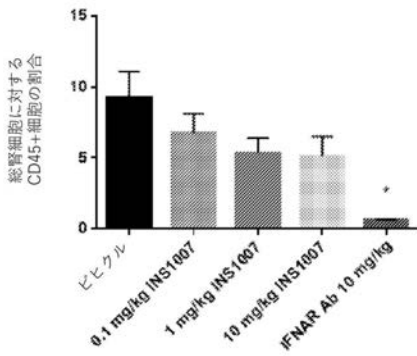
【 図 6 】

Figure 6



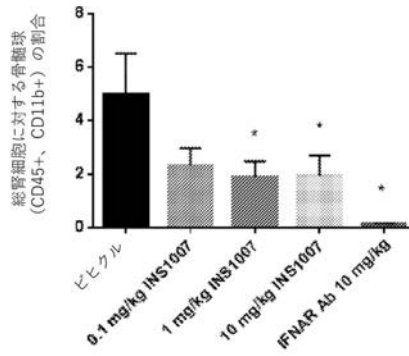
【 図 7 】

Figure 7



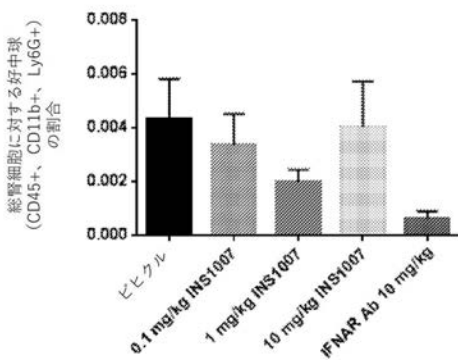
【 図 8 】

Figure 8



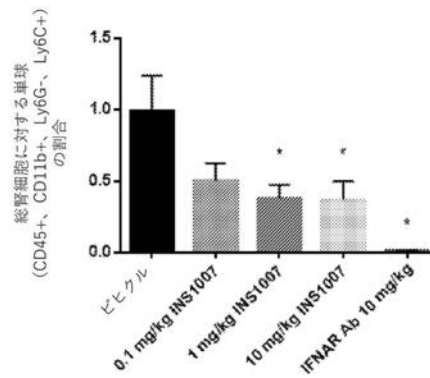
【 図 9 】

Figure 9



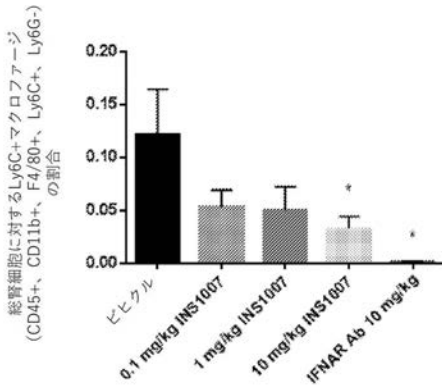
【 図 10 】

Figure 10



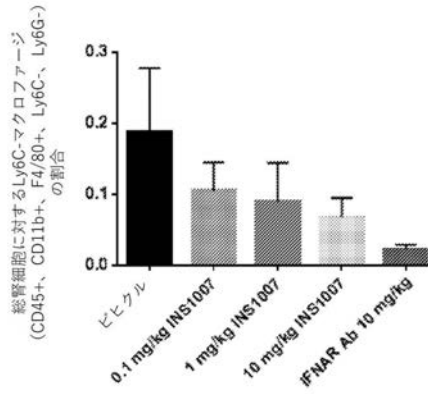
【 図 1 1 】

Figure 11



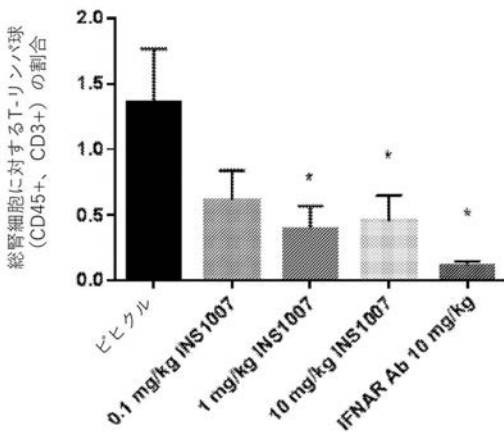
【 図 1 2 】

Figure 12



【 図 1 3 】

Figure 13



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/42021

|  |  |
|--|--|
| <b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>                      |  |
| This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: |  |
| 1. <input type="checkbox"/>  | Claims Nos.:<br>because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:   |
| 2. <input type="checkbox"/>  | Claims Nos.:<br>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. <input checked="" type="checkbox"/>   | Claims Nos.: 7-33<br>because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).   |
| <b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>                              |  |
| This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:                          |  |
| 1. <input type="checkbox"/>  | As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.   |
| 2. <input type="checkbox"/>  | As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.  |
| 3. <input type="checkbox"/>  | 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. <input type="checkbox"/>  | 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.:   |
| <b>Remark on Protest</b>   | <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.<br><input type="checkbox"/> 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.<br><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees. |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US19/42021

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC - A61K 31/553; C07D 267/10 (2019.01)<br>CPC - A61K 31/533; C07D 267/10<br><br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |  |  |
|--|--|--|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>See Search History document<br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>See Search History document<br><br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>See Search History document   |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>  |  |  |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.  |
| X  | US 2018/0028541 A1 (ASTRAZENECA AB, et al.) 01 February 2018; paragraphs [0006]-[0007]   | 1-2, 3/1-2, 4-6  |
| A  | US 2012/0329775 A1 (FORD, R et al.) 27 December 2012; entire document  | 1-2, 3/1-2, 4-6  |
| A  | PUBCHEM. CID 134527801. 23 June 2018, pp. 1-11. Retrieved from the Internet <URL: <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/134527801">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/134527801</a> >; page 2, formula | 1-2, 3/1-2, 4-6  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.  |  |  |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"D" document cited by the applicant in the international application<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |  |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>21 August 2019 (21.08.2019)   |  | Date of mailing of the international search report<br><b>04 SEP 2019</b>       |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P. O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300   |  | Authorized officer<br>Shane Thomas<br>Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |

## フロントページの続き

| (51) Int.Cl.   |                | F I              | テーマコード(参考)      |
|----------------|----------------|------------------|-----------------|
| <b>A 6 1 P</b> | <b>5/38</b>    | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 5/38    |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/5377</b> | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 31/5377 |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/52</b>   | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 31/52   |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>37/06</b>   | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 P 37/06   |

(81) 指定国・地域 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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

## (72) 発明者 ジミン・ジャン

アメリカ合衆国 0 8 8 0 7 - 1 7 0 4 ニュージャージー州ブリッジウォーター、ユーエス・ハイウェイ 2 0 2 / 2 0 6、7 0 0 番、インスメッド・インコーポレイテッド内

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA52 NA05 NA14 ZA811 ZB081 ZB082 ZC751 ZC752  
 4C086 AA01 AA02 BC73 BC75 CB07 DA10 GA02 GA09 MA01 MA02  
 MA04 MA52 NA04 NA14 ZA81 ZB08 ZC06 ZC75