

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7664862号
(P7664862)

(45)発行日 令和7年4月18日(2025.4.18)

(24)登録日 令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/455 (2006.01)	A 6 1 K	31/455
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12

請求項の数 27 (全85頁)

(21)出願番号	特願2021-578168(P2021-578168)	(73)特許権者	521406651
(86)(22)出願日	令和2年3月16日(2020.3.16)		ユニサイシブ セラピューティクス イン
(65)公表番号	特表2022-524243(P2022-524243 A)		コーポレイテッド
(43)公表日	令和4年4月28日(2022.4.28)		アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
(86)国際出願番号	PCT/US2020/023016		4 0 2 2 ロスアルトス エル カミーノ
(87)国際公開番号	WO2020/190890	(74)代理人	100079108
(87)国際公開日	令和2年9月24日(2020.9.24)		弁理士 稲葉 良幸
審査請求日	令和5年3月3日(2023.3.3)	(74)代理人	100109346
(31)優先権主張番号	62/819,372		弁理士 大貫 敏史
(32)優先日	平成31年3月15日(2019.3.15)	(74)代理人	100117189
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 江口 昭彦
		(74)代理人	100134120
			弁理士 内藤 和彦
		(72)発明者	グブタ, シャラブ

最終頁に続く

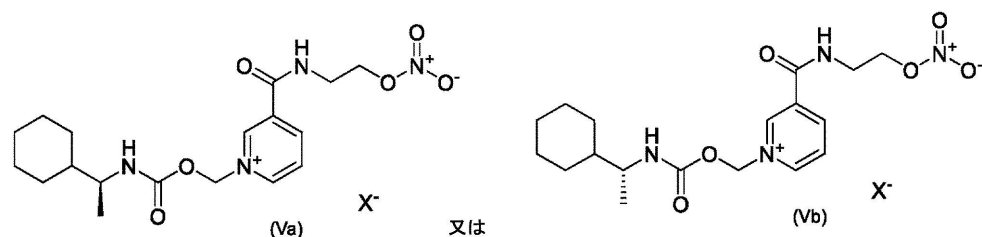
(54)【発明の名称】 ニコランジル誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

哺乳動物において腎臓に関連する疾患又は病態を治療するための医薬組成物であって、前記医薬組成物が、前記哺乳動物に疾患を治療するか又は病態を治療するのに有効な量の式(Va)又は式(Vb)による化合物：

【化1】



又はその薬学的に許容される塩

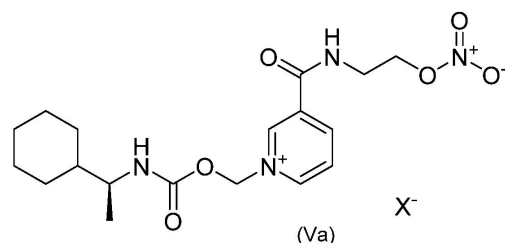
(式中、 X^- は、 I^- である)

を含む、医薬組成物。

【請求項2】

前記化合物が、式(Va)：

【化 2】



(式中、 X^- は、 I^- である)

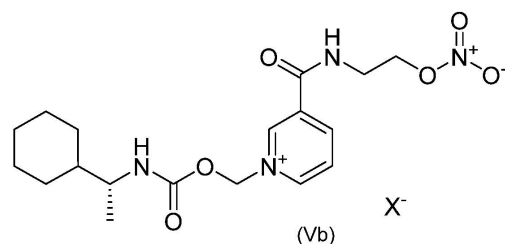
によるものである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3】

前記化合物が、式 (V b) :

【化 3】



(式中、 X^- は、 I^- である)

によるものである、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 4】

前記医薬組成物が、薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記医薬組成物が、経口投与、非経口投与、頬側投与、鼻腔投与、局所投与、又は直腸投与から選択される投与経路のために製剤化される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記疾患又は病態が、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、IgA 腎症、急性腎不全、急性尿管壊死、移植関連虚血、急性腎疾患並びにシスプラチン誘導 AKI、アミノグリコシド誘導 AKI、テノホビル誘導 AKI、造影剤腎症、腎部分切除のための手術後の AKI、腎移植後の AKI、透析を伴う患者における AKI、心臓手術後の AKI、ICU 内の患者における AKI、硬変又は敗血症により引き起こされる AKI 及び肝腎症候群により引き起こされる AKI である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 7】

前記疾患又は病態が、慢性腎疾患である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記疾患又は病態が、急性腎傷害である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 9】

前記式 (V a) 又は式 (V b) の化合物が、経口投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記医薬組成物が、1 種以上のポリオール及びエタノールから成る群から選択される 1 種以上を含む非水性製剤である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記 1 種以上のポリオールが、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クレモホル、及びグリセロールから選択される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 1 2】

前記化合物が、少なくとも 95 % の純度を有する、化学的に安定なものである、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

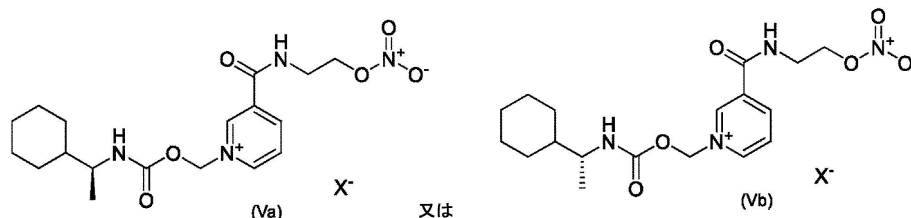
【請求項 1 3】

前記純度が、少なくとも 99 % である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

腎臓に関連する疾患又は病態の治療のための医薬組成物、医薬又はキットの製造における式 (V a) 又は式 (V b) による化合物：

【化 4】



10

又はその薬学的に許容される塩

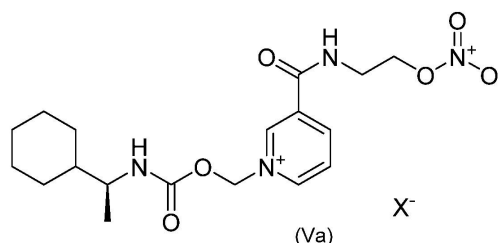
(式中、 X^- は、 I^- である)

の使用。

【請求項 1 5】

前記化合物が、式 (V a)：

【化 5】



20

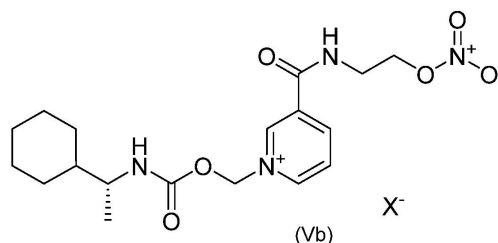
(式中、 X^- は、 I^- である)

によるものである、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 6】

前記化合物が、式 (V b)：

【化 6】



30

(式中、 X^- は、 I^- である)

によるものである、請求項 1 4 又は 1 5 に記載の使用。

【請求項 1 7】

前記医薬組成物が、薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項 1 4 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 1 8】

前記医薬組成物が、経口投与、非経口投与、頬側投与、鼻腔投与、局所投与、又は直腸投与から選択される投与経路のために製剤化される、請求項 1 7 に記載の使用。

【請求項 1 9】

40

50

前記疾患又は病態が、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、IgA腎症、急性腎不全、急性尿細管壊死、移植関連虚血、急性腎疾患並びにシスプラチン誘導AKI、アミノグリコシド誘導AKI、テノビル誘導AKI、造影剤腎症、腎部分切除のための手術後のAKI、腎移植後のAKI、透析を伴う患者におけるAKI、心臓手術後のAKI、ICU内の患者におけるAKI、硬変又は敗血症により引き起こされるAKI及び肝腎症候群により引き起こされるAKIである、請求項14～18のいずれか一項に記載の使用。

【請求項20】

前記疾患又は病態が、慢性腎疾患である、請求項14～19のいずれか一項に記載の使用。

【請求項21】

前記疾患又は病態が、急性腎傷害である、請求項14～19のいずれか一項に記載の使用。

【請求項22】

前記式(Va)又は式(Vb)の化合物が、経口投与される、請求項14～21のいずれか一項に記載の使用。

【請求項23】

前記非経口投与が、静脈内、皮下、又は筋肉内投与から選択される、請求項18に記載の使用。

【請求項24】

前記医薬組成物が、1種以上のポリオール及びエタノールから成る群から選択される1種以上を含む非水性製剤である、請求項14～16のいずれか一項に記載の使用。

【請求項25】

前記1種以上のポリオールが、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クレモホル、及びグリセロールから選択される、請求項24に記載の使用。

【請求項26】

前記化合物が、少なくとも95%の純度を有する、化学的に安定なものである、請求項25に記載の使用。

【請求項27】

前記純度が、少なくとも99%である、請求項26に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

[0001] 本明細書では、腎臓又は腎臓機能に関連する疾患又は病態を治療するための化合物、医薬組成物及びそのような化合物を含有する医薬、並びにそのような化合物及び組成物を使用する方法が記載される。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

[0002] 慢性腎疾患、急性腎不全及び急性腎疾患などの腎疾患は、米国において主要な健康上の懸念である。米国においておよそ2000万人の人々が現在、慢性腎疾患（CKD）を発症しており、これらのうち50万人が末期腎疾患（ESRD）としても知られる最も重篤な形態と診断される。米国における慢性及びESRDの主要な原因の1つは、全ての症例のおよそ50%を引き起こす糖尿病である。糖尿病に加えて、高血圧症及び心血管疾患が、CKDを有する患者に関する死の主因として残っている。CKDと同様に、最終的にCKDに進展する急性腎傷害（AKI）、急性腎不全（AKF）及び糖尿病性腎症もまた、米国及び米国外の数百万人の人々が発症する衰弱性腎疾患である。AKIは、集中治療室において比較的良好に見られる病態であり、重篤な患者の20%～30%において起こり、およそ6%は、最終的に腎置換療法を必要とする（1）。AKIの発症は、死亡率の増大、入院の延長、及び最終的に医療費の増大をもたらす（2）。症例の大部分において、AKIの疫学的原因は、多要素からなるが（例えば、敗血症、虚血／血流低下）、近年の研究は、腎毒性の薬物が、重篤な基礎疾患を有する患者における重度の急性腎不全

10

20

30

40

50

の症例の19%～25%において寄与因子となることを示した(3、4)。腎毒性の薬物の使用及び結果として生じる急性腎傷害は、薬物誘導AKIとも呼ばれ、抗生物質、抗癌剤及び抗感染症薬などの薬物を服用する患者にとって大きな問題である。

【0003】

[0003] CKD、AKI又はAKFに関する治療選択肢は、腎置換療法(RRT)、移植及び根治的外科治療に及ぶ。アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)又はアンジオテンシン受容体遮断薬(ARB)又はタンパク制限食は、これらの腎疾患の作用を軽減する特定の病態において使用されている。しかしながら、症例の大部分において、損傷は不可逆的であり、患者は移植を受けるか、又は残りの人生を透析で過ごす必要がある。以下は、CKDのために現在使用されているか又は開発されている薬物の概要である。レニン阻害剤－アリスケリン(Aliskerin)、ACE阻害剤－カプトプリル、ラミプリル及びリシノプリル、アンジオテンシン受容体阻害剤－テルミサルタン、ロサルタン、鉱質コルチコイドアンタゴニスト－スピロノラクトン、フィネレノン、CS-3150及びMT-3995。スロデキシド、アトラセンタン、アバタセプト、Bis-T-23、ラパマイシン、リチウム及びガンマーセクレターゼ阻害剤などの糸球体異常を標的化する薬物。大多数の薬物は現在、CKDを引き起こす経路及び標的の多様性に関して臨床開発中である。これらの薬物は、カナグリフロジン、ピリドリン、ASP8232、バリシチニブ、CCX140、CTP140、GKT137831、VPI-2690B、GS-4997、PF-04634817、及びアロプリノールである。

10

【0004】

[0004] ニコランジルは、アンギナ及び急性心不全を治療するために使用される血管拡張薬である。それは、硝酸塩であり、K⁺ATPチャネルアゴニストである。アンギナを治療することに加えて、ニコランジルは、腎疾患を治療するのに有用であり得る(Lee et al., J. Hypertension 2009, 27, 618-625; Iranirad et al., Cardiology Journal (online) 2017, DOI 10.5603/cj.a2017.0028; Ko et al., Yonsei Med J. 2013, 54(4), 957-964; Tamura et al., Am. J. Physiol Renal Physiol 2012, 303, 339-349; Nawa et al., Int. J. Cardiology 2015, 195, 228-234; Tanabe et al., Am. J. Physiol Renal Physiol 2012, 302, 151-160;及び米国特許出願公開第20110257202号)。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

30

【0005】

発明の概要

[0005] 本明細書では、ピリジル化合物及びその医薬組成物が記載される。また、本明細書では、化合物及び医薬組成物を使用して腎臓に関連する疾患及び病態を治療するための方法が記載される。

【0006】

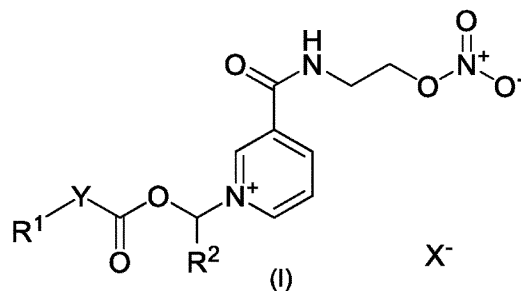
[0006] また、本明細書では、腎疾患又は病態の治療におけるピリジル化合物及び医薬組成物の使用が記載される。ピリジル化合物を含む医薬組成物がさらに記載される。特に、本明細書では、インビボでニコランジルを形成することができるコンジュゲートされたニコランジル化合物及び腎臓に関連する疾患及び病態を治療するためのその使用の方法が記載される。

40

【0007】

[0007] したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、哺乳動物において腎臓又は腎臓機能に関連する疾患又は病態を予防するか、治療するか又は寛解させるための方法であって、哺乳動物に疾患を治療するか又は病態を治療するのに有効な量の構造：

【化 1】



10

を有する式 (I) による化合物

又はその医薬組成物

(式中、 X^- は、対イオンであり； Y は、 $-C(H)_2-$ 、 $-O-$ 、又は $-N(R^3)-$ であり；

R^1 は、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換4～7員ヘテロシクロアルキルであり；

R^2 は、 H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、 H 又は置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか；又は R^1 と R^3 は一緒になって、4～7員置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成する)

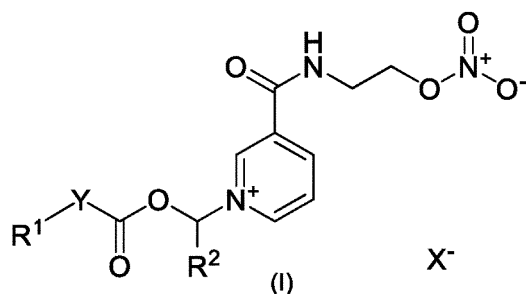
を投与することを含む方法を提供する。

20

【0008】

【0008】 いくつかの実施形態では、本発明は、腎臓に関連する疾患又は病態の治療における構造：

【化 2】



30

を有する式 (I) による化合物

(式中、 X^- は、対イオンであり； Y は、 $-C(H)_2-$ 、 $-O-$ 、又は $-N(R^3)-$ であり；

R^1 は、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換4～7員ヘテロシクロアルキルであり；

R^2 は、 H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、 H 又は置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか；又は R^1 と R^3 は一緒になって、4～7員置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成する)

の使用を提供する。

40

【0009】

【0009】 いくつかの実施形態では、 Y は、 $-C(H)_2-$ である。いくつかの実施形態では、 Y は、 $-O-$ である。いくつかの実施形態では、 Y は、 $-N(R^3)-$ である。特定の実施形態では、 Y は、 $-N(H)-$ である。

【0010】

【0010】 いくつかの実施形態では、 R^2 は、 H 、 Me 、 Et 、又は $i-Pr$ である。特定の実施形態では、 R^2 は、 H である。

【0011】

50

【0011】 いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロヘキシルで置換されたエチルである。

【0012】

【0012】 いくつかの実施形態では、 R^1 は、2-シクロヘキシルエチルである。

【0013】

【0013】 いくつかの実施形態では、疾患又は病態は、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、IgA腎症、急性腎不全、急性尿細管壊死、移植関連虚血、急性腎疾患並びにシスプラチン誘導AKI、アミノグリコシド誘導AKI、テノホビル誘導AKI、造影剤腎症、腎部分切除のための手術後のAKI、腎移植後のAKI、透析を伴う患者におけるAKI、心臓手術後のAKI、ICU内の患者におけるAKI、硬変又は敗血症により引き起こされるAKI及び肝腎症候群により引き起こされるAKIなどのAKIの種類である。

10

【0014】

【0014】 特定の実施形態では、疾患又は病態は、造影剤腎症である。

【0015】

【0015】 特定の実施形態では、疾患又は病態は、テノホビル誘導AKIである。

【0016】

【0016】 特定の実施形態では、疾患又は病態は、アミノグリコシド誘導AKIである。

【0017】

【0017】 特定の実施形態では、疾患又は病態は、手術後のAKIである。

【0018】

【0018】 特定の実施形態では、疾患又は病態は、透析を伴う患者におけるAKIである。

20

【0019】

【0019】 特定の実施形態では、疾患又は病態は、糖尿病性腎症である。

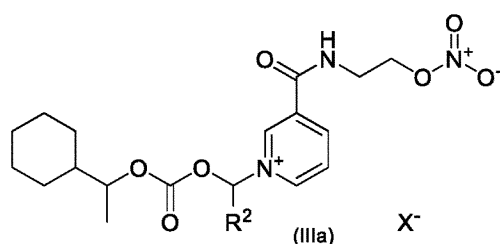
【0020】

【0020】 さらに特定の実施形態では、疾患又は病態は、慢性腎疾患又はCKDである。

【0021】

【0021】 いくつかの実施形態では、化合物は、

【化3】



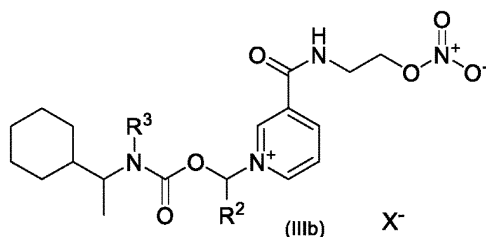
30

(式中、 X^- 、及び R^2 は、本明細書で式(I)について記載されるとおりである)である。

【0022】

【0022】 いくつかの実施形態では、化合物は、

【化4】



40

(式中、 X^- 、及び R^2 は、本明細書で式(I)について記載されるとおりである)である。

50

【0023】

【0023】 いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠa）又は（ⅠⅠⅠb）に関して、 R^2 は、H又はMeである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、Me、Et、又はi-Prである。特定の実施形態では、各 R^2 及び R^3 、Hである。

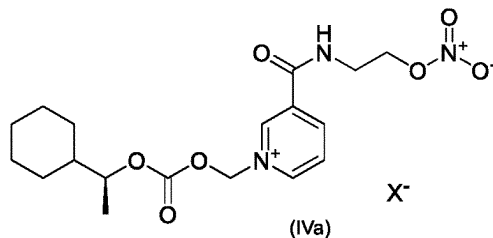
【0024】

【0024】 いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠa）又は（ⅠⅠⅠb）に関して、化合物は、R-異性体である。いくつかの実施形態では、式（ⅠⅠⅠa）又は（ⅠⅠⅠb）に関して、化合物は、S-異性体である。

【0025】

【0025】 いくつかの実施形態では、化合物は、
【化5】

10

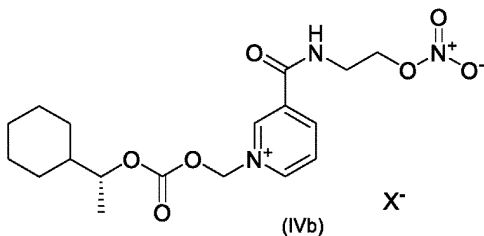


（式中、 X^- は、本明細書で式（Ⅰ）について記載されるとおりである）である。

20

【0026】

【0026】 いくつかの実施形態では、化合物は、
【化6】

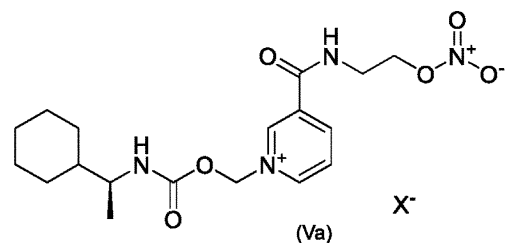


（式中、 X^- は、本明細書で式（Ⅰ）について記載されるとおりである）である。

30

【0027】

【0027】 いくつかの実施形態では、化合物は、
【化7】



（式中、 X^- は、本明細書で式（Ⅰ）について記載されるとおりである）である。

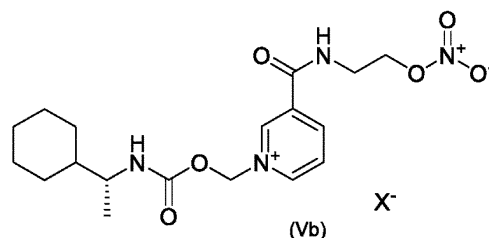
40

【0028】

【0028】 いくつかの実施形態では、化合物は、

50

【化 8】



(式中、 X^- は、本明細書で式 (I) について記載されるとおりである) である。

10

【0029】

【0029】 いくつかの実施形態では、 X^- は、 Cl^- である。別の実施形態では、 X^- は、 Br^- である。別の実施形態では、 X^- は、 I^- である。別の実施形態では、 X^- は、 F^- である。別の実施形態では、 X^- は、 $MeSO_2O^-$ である。

【0030】

【0030】 いくつかの実施形態では、本発明は、治療有効量の式 (I) の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物を含む医薬組成物は、経口投与、非経口投与、頬側投与、鼻腔投与、局所投与、又は直腸投与から選択される投与経路のために製剤化される。いくつかの実施形態では、本発明は、疾患又は病態を治療するための方法であって、必要とする患者に治療有効量の式 (I) の化合物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、疾患は、慢性腎疾患 (CKD)、糖尿病性腎症、IgA腎症、急性腎不全、急性尿細管壊死、移植関連虚血、急性腎疾患並びにシスプラチン誘導AKI、アミノグリコシド誘導AKI、テノホビル誘導AKI、造影剤腎症、腎部分切除のための手術後のAKI、腎移植後のAKI、透析を伴う患者におけるAKI、心臓手術後のAKI、ICU内の患者におけるAKI、硬変又は敗血症により引き起こされるAKI及び肝腎症候群により引き起こされるAKIなどのAKIの種類から選択される。いくつかの実施形態では、本発明は、CKD疾患又は病態を治療するための方法であって、必要とする患者に治療有効量の式 (I) の化合物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、疾患は、糖尿病性腎症である。いくつかの実施形態では、疾患又は病態は、急性腎不全 (AKI) である。

20

30

【0031】

【0031】 いくつかの実施形態では、疾患又は病態は、急性腎不全並びにシスプラチン誘導AKI、アミノグリコシド誘導AKI、テノホビル誘導AKI、造影剤腎症、腎部分切除のための手術後のAKI、腎移植後のAKI、透析を伴う患者におけるAKI、心臓手術後のAKI、ICU内の患者におけるAKI、硬変又は敗血症により引き起こされるAKI及び肝腎症候群により引き起こされるAKIなどのAKIの種類である。

【0032】

【0032】 いくつかの実施形態では、本発明は、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、IgA腎症、急性腎不全、急性尿細管壊死、移植関連虚血、急性腎疾患並びにシスプラチン誘導AKI、アミノグリコシド誘導AKI、テノホビル誘導AKI、造影剤腎症、腎部分切除のための手術後のAKI、腎移植後のAKI、透析を伴う患者におけるAKI、心臓手術後のAKI、ICU内の患者におけるAKI、硬変又は敗血症により引き起こされるAKI及び肝腎症候群により引き起こされるAKIなどのAKIの種類を治療するための方法であって、必要とする患者に治療有効量の式 (I) の化合物を投与することを含む方法を提供する。

40

【0033】

【0033】 当業者は、化学的に安定しており、本明細書に記載されるものだけでなく、当技術分野で知られる手法によって合成され得る化合物を提供することが理解される。

【0034】

50

【0034】 いくつかの実施形態では、本発明は、治療有効量の本明細書の化合物、又は薬学的に許容される塩、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、若しくは薬学的に許容される溶媒和物のいずれかのうちの少なくとも1つを含む医薬組成物を提供する。ある種の実施形態では、本明細書で提供される組成物はさらに、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤及び／又は結合剤を含む。

【0035】

【0035】 腎臓に関連する疾患、障害又は病態の1つ以上の症状の治療、予防、寛解に有効な量を送達する適切な経路及び手段による投与のために製剤化された本明細書で提供される化合物、又はその薬学的に有効な誘導体の1つ以上の有効濃度を含有する医薬組成物が提供される。有効量及び濃度は、本明細書で開示される疾患、障害又は病態のいずれかの症状のいずれかを寛解させるために有効である。

10

【0036】

【0036】 ある種の実施形態において、本明細書では、i) 生理的に許容される担体、希釈剤、及び／又は賦形剤；並びに ii) 1つ以上の本明細書で提供される化合物を含有する医薬組成物が提供される。

【0037】

【0037】 いくつかの実施形態において、本明細書では、患者において腎臓に関連する疾患、障害、又は病態を治療するための方法であって、患者に治療有効量の本明細書の化合物、又は薬学的に許容される塩、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、又は薬学的に許容される溶媒和物のいずれかのうちの少なくとも1つを投与することを含む方法が提供される。

20

【0038】

【0038】 いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ヒトに投与される。

【0039】

【0039】 いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、経口投与される。

【0040】

【0040】 いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、腎臓に関連する疾患、障害、又は病態を治療するための医薬の製剤化のために使用される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、腎疾患又は病態のための医薬の製剤化のために使用される。

30

【0041】

【0041】 包装材料、包装材料内の腎疾患又は病態の治療に有効な本明細書で提供される化合物若しくは組成物又はその薬学的に許容される誘導体、及び化合物若しくは組成物、又はその薬学的に許容される塩、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、若しくは薬学的に許容される溶媒和物が、腎疾患又は病態を治療するために使用されることを示すラベルを含む製造品が提供される。

【0042】

【0042】 いくつかの実施形態において、本明細書では、必要とする対象における腎疾患又は病態を、その対象に治療有効量の式 (I) の構造を有する少なくとも1つの化合物を含有する組成物を投与することによって治療するための方法が提供される。いくつかの実施形態では、必要とする対象は、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、IgA腎症、急性腎不全、急性尿細管壊死、移植関連虚血、急性腎疾患並びにシスプラチン誘導AKI、アミノグリコシド誘導AKI、テノホビル誘導AKI、造影剤腎症、腎部分切除のための手術後のAKI、腎移植後のAKI、透析を伴う患者におけるAKI、心臓手術後のAKI、ICU内の患者におけるAKI、硬変又は敗血症により引き起こされるAKI及び肝腎症候群により引き起こされるAKIなどのAKIの種類に罹患している。

40

【0043】

【0043】 いくつかの実施形態では、必要とする対象は、腎病態又は疾患、例えば、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、IgA腎症、急性腎不全、急性尿細管壊死、移植関連虚血、急性腎疾患並びにシスプラチン誘導AKI、アミノグリコシド誘導AKI、テノホビル誘導A

50

K I、造影剤腎症、腎部分切除のための手術後の A K I、腎移植後の A K I、透析を伴う患者における A K I、心臓手術後の A K I、I C U 内の患者における A K I、硬変又は敗血症により引き起こされる A K I 及び肝腎症候群により引き起こされる A K I などの A K I の種類に罹患している。

【0044】

【0044】 いくつかの実施形態において、本明細書では、必要とする対象に、治療有効量の式 (I) ~ (V b) の構造を有する少なくとも 1 つの化合物を含有する組成物を投与することによって腎疾患又は病態を治療するための方法が提供される。いくつかの実施形態では、腎疾患又は病態は、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、I g A 腎症、急性腎不全、急性尿細管壊死、移植関連虚血、急性腎疾患並びにシスプラチン誘導 A K I、アミノグリコシド誘導 A K I、テノホビル誘導 A K I、造影剤腎症、腎部分切除のための手術後の A K I、腎移植後の A K I、透析を伴う患者における A K I、心臓手術後の A K I、I C U 内の患者における A K I、硬変又は敗血症により引き起こされる A K I 及び肝腎症候群により引き起こされる A K I などの A K I の種類である。

【0045】

【0045】 前述の実施形態のいずれかにおいて、投与が経腸、非経口、又は両方であり、(a) 有効量の提供される化合物が、哺乳動物に全身的に投与されるか；(b) 有効量の提供される化合物が、哺乳動物に経口で投与されるか；(c) 有効量の提供される化合物が、哺乳動物に静脈内投与されるか；(d) 有効量の提供される化合物が、吸入により投与されるか；(e) 有効量の提供される化合物が、鼻腔投与により投与されるか；又は (f) 有効量の提供される化合物が、哺乳動物に注射に投与されるか；(g) 有効量の提供される化合物が、哺乳動物に局所的（経皮的）に投与されるか；(h) 有効量の提供される化合物が、眼部投与により投与されるか；又は (i) 有効量の提供される化合物が、哺乳動物に直腸投与されるいくつかの実施形態がある。

【0046】

【0046】 前述の実施形態のいずれかにおいて、有効量の提供される化合物の単回の投与を含むいくつかの実施形態があり、(i) 提供される化合物が 1 回投与されるか；(i i) 提供される化合物が、哺乳動物に 1 日の間に複数回；(i i i) 連続的に；又は (i v) 持続的に投与されるいくつかの実施形態を含む。

【0047】

【0047】 前述の実施形態のいずれかにおいて、有効量の提供される化合物の複数回の投与を含むいくつかの実施形態があり、(i) 提供される化合物が、単一用量で投与され；(i i) 複数回の投与の間の時間が、6 時間毎であり；(i i i) 提供される化合物が、8 時間毎に哺乳動物に投与されるいくつかの実施形態を含む。いくつかの実施形態では、方法は休薬日を含み、化合物の投与は、一時的に中止されるか又は投与されている化合物の用量が一時的に減少され；休薬日の最後に、化合物の投与が再開される。休薬日の長さは、2 日から 1 年まで変動する場合がある。

【0048】

【0048】 本明細書に記載される方法及び組成物の他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、本開示の精神及び範囲内の様々な変更や修正が、この詳細な説明から当業者に明らかになるため、具体的な実施形態を示しながらも、詳細な説明及び具体的な例は、説明のためにのみ与えられていることが理解されるべきである。本明細書で使用される項目見出しは、単に構成的な目的のためのものであり、記載される主題を限定すると解釈されるべきではない。特許、特許出願、論文、書籍、手引き書、及び専門書が挙げられるが、これらに限定されない、本出願で引用される全ての文献又は文献の一部は、いずれかの目的のために全体として参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0049】

図面の簡単な説明

【図1】[0049]DMSO-d₆中の化合物Aの¹H NMRを示す。

【図2】[0050]様々な時点でラット血漿中における化合物からニコランジルへの変換を示す。ニコランジルへの完全な変換が、微量の化合物Aも伴わずに観察された。

【発明を実施するための形態】

【0050】

発明の詳細な説明

特定の用語法

[0051] 別途定義されていない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、特許請求される主題が属する技術分野の当業者に一般に理解されている意味と同じ意味を有する。本明細書において用語の定義が複数ある場合、本節のものが優先される。URL又はその他の識別子若しくはアドレスが言及される場合、そのような識別子は変更される可能性があり、インターネット上の特定の情報が現れたり消えたりする場合があるが、同等の情報はインターネットを検索することによって見出され得ることが理解される。これを参照することによって、そのような情報が入手可能であり、一般に普及していることが証明される。

【0051】

[0052] 前述の一般的な説明及び以下の詳細な説明が、例示的且つ説明的なものに過ぎないこと、及び特許請求されるいずれかの主題を限定するものではないことを理解されたい。本出願において、単数形の使用は、別途具体的に記載されない限り、複数形を含む。本明細書及び添付した特許請求の範囲において使用する場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、別途文脈が明白に規定しない限り、複数の言及を含むことに留意しなければならない。用語「含む (including)」並びに「含む (include)」、「含む (includes)」、及び「含まれる (included)」などの他の形の使用は、限定するものではない。標準的な化学用語の定義は、Carey and Sundberg “Advanced Organic Chemistry 4th Ed.” Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New Yorkを含む参考文献において見出され得る。別途示されない限り、当技術分野における質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA手法及び薬理学の従来の方法が利用される。特定の定義が提供されない限り、本明細書に記載される分析化学、合成有機化学、並びに医薬品化学及び製薬化学と関連して使用される命名法、並びにそれらの実験的な手順及び手法は、当技術分野で知られるものである。標準的な手法が、化学合成、化学分析、医薬品、製剤化、及び送達、並びに患者の治療のために使用され得る。標準的な手法が、組換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、並びに組織培養及び形質転換（例えば、エレクトロポレーション、リポフェクション）のために使用され得る。反応及び精製手法は、例えば、製造者の仕様書のキットを使用して実施され得るか、又は当技術分野において一般に達成されるとおり若しくは本明細書に記載されるとおりに実施され得る。前述の手法及び手順は一般に、当技術分野においてよく知られる通常の方法に従って実施され、本明細書を通して引用され、議論される様々な一般の参考文献及びより特定の参考文献に記載されるとおりのものであり得る。

【0052】

[0053] 本明細書に記載される方法及び組成物が、本明細書に記載される特定の方法論、プロトコル、細胞株、コンストラクト、及び試薬に限定されず、そのため変動し得ることを理解されたい。さらに、本明細書において使用される用語法は、特定の実施形態を記載する目的のために過ぎず、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されることになる本明細書に記載される方法及び組成物の範囲を限定することを意図しないことも理解されたい。

【0053】

[0054] 本明細書に記載される全ての出版物及び特許は、例えば、本明細書に記載される方法、組成物及び化合物に関連して使用される可能性のある出版物に記載されているコンストラクト及び方法論を説明及び開示する目的で、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書で議論される出版物は、本出願の出願日前の開示についてのみ

提供される。本明細書のいかなる内容も、本明細書に記載される発明者らが、前の発明により又はその他の理由によって、そのような開示に先立つ権利を有していないことを認めるものとして解釈されるべきではない。

【0054】

【0055】 「アルキル」は、炭素及び水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、1～15個の炭素原子を有する直鎖又は分枝状の炭化水素鎖ラジカルを指す（例えば、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル）。ある種の実施形態では、アルキルは、1～13個の炭素原子（例えば、 $C_1 \sim C_{13}$ アルキル）を含む。ある種の実施形態では、アルキルは、1～8個の炭素原子（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル）を含む。いくつかの実施形態では、アルキルは、5～15個の炭素原子（例えば、 $C_5 \sim C_{15}$ アルキル）を含む。ある種の実施形態では、アルキルは、5～8個の炭素原子（例えば、 $C_5 \sim C_8$ アルキル）を含む。アルキルは、単結合によって分子の残部に結合され、例えば、メチル（Me）、エチル（Et）、*n*-プロピル（*n*-pr）、1-メチルエチル（イソプロピル又は*i*-Pr）、*n*-ブチル（*n*-Bu）、*n*-ペンチル、1,1-ジメチルエチル（*t*-ブチル、又は*t*-Bu）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシルなどである。本明細書において別途具体的に記載されない限り、アルキル基は、以下及び本明細書で定義され、記載されるとおりに任意選択により置換される。

10

【0055】

【0056】 アルキル基はまた、1～6個の炭素原子を有する「低級アルキル」である可能性もある。

20

【0056】

【0057】 本明細書で使用する場合、 $C_1 \sim C_x$ は、 $C_1 \sim C_2$ 、 $C_1 \sim C_3$... $C_1 \sim C_x$ を含む。

【0057】

【0058】 「アルケニル」は、炭素及び水素原子のみからなり、少なくとも1つの二重結合を含有し、2～12個の炭素原子を有する直鎖又は分枝状の炭化水素鎖ラジカル基を指す。ある種の実施形態では、アルケニルは、2～8個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルケニルは、2～4個の炭素原子を含む。アルケニルは、単結合によって分子の残部に結合され、例えば、エテニル（すなわち、ビニル）、プロパー-1-エニル（すなわち、アリル）、ブター-1-エニル、ペンター-1-エニル、ペンター-1,4-ジエニルなどである。本明細書において別途具体的に記載されない限り、アルケニル基は、以下及び本明細書で定義され、記載されるとおりに任意選択により置換される。

30

【0058】

【0059】 「アルキニル」は、炭素及び水素原子のみからなり、少なくとも1つの三重結合を含有し、2～12個の炭素原子を有する直鎖又は分枝状の炭化水素鎖ラジカル基を指す。ある種の実施形態では、アルキニルは、2～8個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、アルキニルは、2～4個の炭素原子を有する。アルキニルは、単結合によって分子の残部に結合され、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。本明細書において別途具体的に記載されない限り、アルキニル基は、以下及び本明細書で定義され、記載されるとおりに任意選択により置換される。

40

【0059】

【0060】 「アルキレン」又は「アルキレン鎖」は、炭素及び水素のみからなり、不飽和を含有せず、1～12個の炭素原子を有する、ラジカル基に分子の残部を連結する直鎖又は分岐状の二価炭化水素鎖を指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、*n*-ブチレンなどである。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残部に及び単結合を介してラジカル基に結合される。分子の残部及びラジカル基に対するアルキレン鎖の結合点は、アルキレン鎖において1個の炭素を介してもよいし、鎖内の任意の2個の炭素を介してもよい。本明細書において別途具体的に記載されない限り、アルキレン鎖は、以下及び本明細書で定義され、記載されるとおりに任意選択により置換される。

【0060】

50

【0061】 「アルケニレン」又は「アルケニレン鎖」は、炭素及び水素のみからなり、少なくとも1つの二重結合飽和を含有し、2～12個の炭素原子を有する、ラジカル基に分子の残部を連結する直鎖又は分岐状の二価炭化水素鎖を指し、例えば、エテニレン、プロペニレン、*n*-ブテニレンなどである。アルケニレン鎖は、二重結合又は単結合を介して分子の残部に及び二重結合又は単結合を介してラジカル基に結合される。分子の残部及びラジカル基に対するアルケニレン鎖の結合点は、鎖内の1個の炭素又は任意の2個の炭素を介するものであり得る。本明細書において別途具体的に記載されない限り、アルケニレン鎖は、以下及び本明細書で定義され、記載されるとおりに任意選択により置換される。

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を除去することによって、芳香族単環式又は多環式炭化水素環系から誘導されるラジカルを指す。芳香族単環式又は多環式炭化水素環系は、水素及び6～18個の炭素原子の炭素のみを含有し、環系における環の少なくとも1つは完全に不飽和であり、すなわち、それは、ヒュッケル理論に従う環状の非局在化($4n+2$) π -電子系を含有する。アリール基としては、フェニル(Ph)、フルオレニル、及びナフチルなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において別途具体的に記載されない限り、用語「アリール」又は接頭辞「ar-」（「アラルキル」におけるものなど）は、以下及び本明細書で定義され、記載されるとおりに任意選択により置換されたアリールラジカルを含むものとする。

【0061】

【0062】 「アラルキル」は、式 R^c アリールのラジカルを指し、 R^c は、上で定義されるとおりのアルキレン鎖であり、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどである。アラルキルラジカルは、アルキレン鎖部分、アルキレン鎖に関して上に記載されるとおりに任意選択により置換される。アラルキルラジカルは、アリール基に関して上に記載されるとおりに任意選択により置換される。

【0062】

【0063】 「アラルケニル」は、式 R^d アリールのラジカルを指し、 R^d は、上で定義されるとおりのアルケニレン鎖である。アラルケニルラジカルは、アリール基に関して上に記載されるとおりに任意選択により置換される。アラルケニルラジカルは、アルケニレン鎖部分、アルケニレン鎖に関して上に定義されるとおりに任意選択により置換される。

【0063】

【0064】 「アラルキニル」は、式 R^e アリールのラジカルを指し、 R^e は、上で定義されるとおりのアルキニレン鎖である。アラルキニルラジカルは、アリール基に関して上に記載されるとおりに任意選択により置換される。アラルキニルラジカルは、アルキニレン鎖部分、アルキニレン鎖に関して上に定義されるとおりに任意選択により置換される。

【0064】

【0065】 「カルボシクリル」は、炭素及び水素原子のみからなり、縮合又は架橋環系を含み、3～15個の炭素原子を有する安定な非芳香族単環式又は多環式炭化水素ラジカルを指す。ある種の実施形態では、カルボシクリルは、3～10個の炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、カルボシクリルは、5～7個の炭素原子を含む。カルボシクリルは、単結合によって分子の残部に結合される。カルボシクリルは、任意選択により、飽和（すなわち、単C-C結合のみを含有する）又は不飽和（すなわち、1つ以上の二重結合又は三重結合を含有する）である。完全に飽和のカルボシクリルラジカルは、「シクロアルキル」とも称される。単環式シクロアルキルの例としては、例えば、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、及びシクロオクチルが挙げられる。不飽和カルボシクリルは、「シクロアルケニル」とも称される。単環式シクロアルケニルの例としては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、及びシクロオクテニルが挙げられる。多環式カルボシクリルラジカルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（すなわち、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル

10

20

30

40

50

などが挙げられる。本明細書において別途具体的に記載されない限り、用語「カルボシクリル」は、以下及び本明細書で定義され、記載されるとおりに任意選択により置換されているカルボシクリルラジカルを含むものとする。「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブromo、クロロ、フルオロ又はヨード置換基を指す。

【0065】

【0066】 用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」及び「ハロアルコキシ」は、少なくとも1個の水素がハロゲン原子で置き換えられているアルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシ構造を含む。2個以上の水素原子がハロゲン原子で置き換えられているある種の実施形態では、ハロゲン原子は、互いに全て同じである。2個以上の水素原子がハロゲン原子で置き換えられているいくつかの実施形態では、ハロゲン原子は、互いに全てが同じではない。

10

【0066】

【0067】 「フルオロアルキル」は、上で定義されるとおりのアルキルラジカルを指し、これは、上で定義されるとおりの1個以上のフルオロラジカルにより置換されており、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどである。フルオロアルキルラジカルのアルキル部分は、アルキル基に関して上に定義されるとおりに任意選択により置換される。

【0067】

【0068】 本明細書で使用する場合、用語「非芳香族ヘテロ環」、「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロ脂環式」は、非芳香族環を指し、環を形成する1個以上の原子がヘテロ原子である。「非芳香族ヘテロ環」又は「ヘテロシクロアルキル」基は、窒素、酸素及び硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。ラジカルは、アリール又はヘテロアリールと縮合され得る。ヘテロシクロアルキル環は、3、4、5、6、7、8、9、又は9個より多い原子などの3~14個の環原子によって形成され得る。ヘテロシクロアルキル環は、任意選択により置換され得る。ある種の実施形態では、非芳香族ヘテロ環は、例えば、オキソ-及びチオ-含有基などの1個以上のカルボニル又はチオカルボニル基を含有する。ヘテロシクロアルキルの例としては、ラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミド、環状カルバメート、テトラヒドロチオピラン、4H-ピラン、テトラヒドロピラン、ペリジン、1, 3-ジオキシン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキシン、1, 4-ジオキサン、ペラジン、1, 3-オキサチアン、1, 4-オキサチン、1, 4-オキサチアン、テトラヒドロ-1, 4-チアジン、2H-1, 2-オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキサピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、モルホリン、トリオキサン、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、ピロリドン、ピロリジオン、ピラゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、1, 3-ジオキサソール、1, 3-ジオキサラン、1, 3-ジチオール、1, 3-ジチオラン、イソキサゾリン、イソキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、及び1, 3-オキサチオランが挙げられるが、これらに限定されない。非芳香族ヘテロ環とも称されるヘテロシクロアルキル基の実例としては、

20

30

40

50

ル、ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジニル、ピリジニル、ピリド [3, 2-d] ピリミジニル、ピリド [3, 4-d] ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ [4, 5] チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 5-c] ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、チエノ [3, 2-d] ピリミジニル、チエノ [2, 3-c] ピリジニル、及びチオフエニル（すなわち、チエニル）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において別途具体的に記載されない限り、用語「ヘテロアリアル」は、以下及び本明細書で定義され、記載されたとおりに任意選択により置換されている上で定義されたとおりのヘテロアリアルラジカルを含むものとする。

10

【0069】

[0070] 「N-ヘテロアリアル」は、少なくとも1個の窒素を含有する上で定義されたとおりのヘテロアリアルラジカルを指し、分子の残部へのヘテロアリアルラジカルの結合点は、ヘテロアリアルラジカル中の窒素原子を介するものである。N-ヘテロアリアルラジカルは、ヘテロアリアルラジカルについて上に記載されたとおりに任意選択により置換される。

【0070】

20

[0071] 「C-ヘテロアリアル」は、上で定義されたとおりのヘテロアリアルラジカルを指し、分子の残部へのヘテロアリアルラジカルの結合点は、ヘテロアリアルラジカル中の炭素原子を介するものである。C-ヘテロアリアルラジカルは、ヘテロアリアルラジカルについて上に記載されたとおりに任意選択により置換される。

【0071】

[0072] 「ヘテロアリアルアルキル」は、式-R^Cヘテロアリアルラジカルを指し、R^Cは、上で定義されたとおりのアルキレン鎖である。ヘテロアリアルが窒素含有ヘテロアリアルである場合、ヘテロアリアルは、任意選択により、窒素原子でアルキルラジカルに結合される。ヘテロアリアルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖に関して上に定義されたとおりに任意選択により置換される。ヘテロアリアルアルキルラジカルのヘテロアリアル部分は、ヘテロアリアル基に関して上で定義されたとおりに任意選択により置換される。

30

【0072】

[0073] 「スルファニル」は、-S-ラジカルを指す。

【0073】

[0074] 「スルフィニル」は、-S(=O)-ラジカルを指す。

【0074】

[0075] 「スルホニル」は、-S(=O)₂-ラジカルを指す。

【0075】

[0076] 「アミノ」は、-NH₂ラジカルを指す。

40

【0076】

[0077] 「シアノ」は、-CNラジカルを指す。

【0077】

[0078] 「ニトロ」は、-NO₂ラジカルを指す。

【0078】

[0079] 「オキサ」は、-O-ラジカルを指す。

【0079】

[0080] 「オキソ」は、=Oラジカルを指す。

【0080】

[0081] 「イミノ」は、-NHラジカルを指す。

50

【0081】

【0082】 「チオキソ」は、 $=S$ ラジカルを指す。

【0082】

【0083】 「アルコキシ」基は、(アルキル) O - 基を指し、アルキルは上で定義されたとおりである。

【0083】

【0084】 「アリールオキシ」基は、(アリール) O - 基を指し、アリールは上で定義されたとおりである。

【0084】

【0085】 「カルボシクリルアルキル」は、カルボシクリル基で置換された上で定義されたとおりのアルキルラジカルを意味する。「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル基で置換された上で定義されたとおりのアルキルラジカルを意味する。非限定的なシクロアルキルアルキル基としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどが挙げられる。

10

【0085】

【0086】 本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」及び「ヘテロアルキニル」は、任意選択により置換されたアルキル、アルケニル及びアルキニルラジカルを含み、その中の1個以上の骨格鎖原子は、ヘテロ原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン又はその組合せである。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置で又はヘテロアルキル基が分子の残部に結合される位置で置き換えられ得る。例としては、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、及び $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、最大2個のヘテロ原子は、連続的であってもよく、一例として、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 及び $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ などである。

20

【0086】

【0087】 用語「ヘテロ原子」は、炭素又は水素以外の原子を指す。ヘテロ原子は通常、独立して、酸素、硫黄、窒素、ケイ素及びリンから選択されるが、これらの原子に限定されない。2個以上のヘテロ原子が存在する実施形態において、2個以上のヘテロ原子は、互いに全て同じであってもよいし、2個以上のヘテロ原子の一部又は全てはそれぞれ、他のものと異なってもよい。

30

【0087】

【0088】 用語「結合」、「直接的な結合」又は「単結合」は、2個の原子、又は結合によって連結された原子がより大きい部分構造の一部であるとみなされる場合の2つの部分の間の化学結合を指す。

【0088】

【0089】 「イソシアナト」基は、 $-NCO$ 基を指す。

40

【0089】

【0090】 「イソチオシアナト」基は、 $-NCS$ 基を指す。

【0090】

【0091】 用語「部分」は、分子の特定のセグメント又は官能基を指す。化学部分は、分子内に組み込まれたか、又は分子に付加された化学的実体として認識される場合が多い。

【0091】

【0092】 「チオアルコキシ」又は「アルキルチオ」基は、 $-S$ - アルキル基を指す。

【0092】

【0093】 「アルキルチオアルキル」基は、 $-S$ - アルキル基で置換されたアルキル基を指す。

50

【0093】

[0094] 本明細書で使用する場合、用語「アシルオキシ」は、式 $\text{RC}(\text{=O})\text{O}-$ の基を指す。

【0094】

[0095] 「カルボキシ」は、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ラジカルを意味する。

【0095】

[0096] 本明細書で使用する場合、用語「アセチル」は、式 $-\text{C}(\text{=O})\text{CH}_3$ の基を指す。

【0096】

[0097] 「アシル」は、基 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ を指す。

10

【0097】

[0098] 本明細書で使用する場合、用語「トリハロメタンスルホニル」は、式 $\text{X}_3\text{CS}(\text{=O})_2-$ の基を指し、Y は、ハロゲンである。

【0098】

[0099] 「シアノアルキル」は、少なくとも1個のシアノ基で置換された、本明細書で定義されたとおりのアルキルラジカルを意味する。

【0099】

[00100] 本明細書で使用する場合、用語「N-スルホンアミド」又は「スルホニルアミノ」は、式 $\text{RS}(\text{=O})_2\text{NH}-$ の基を指す。

【0100】

20

[00101] 本明細書で使用する場合、用語「O-カルバミル」は、式 $-\text{OC}(\text{=O})\text{NR}_2$ の基を指す。

【0101】

[00102] 本明細書で使用する場合、用語「N-カルバミル」は、式 $\text{ROC}(\text{=O})\text{NH}-$ の基を指す。

【0102】

[00103] 本明細書で使用する場合、用語「O-チオカルバミル」は、式 $-\text{OC}(\text{=S})\text{NR}_2$ の基を指す。

【0103】

[00104] 本明細書で使用する場合、「N-チオカルバミル」は、式 $\text{ROC}(\text{=S})\text{NH}-$ の基を指す。

30

【0104】

[00105] 本明細書で使用する場合、用語「C-アミド」は、式 $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}_2$ の基を指す。

【0105】

[00106] 「アミノカルボニル」は、 $-\text{CONH}_2$ ラジカルを指す。

【0106】

[00107] 本明細書で使用する場合、用語「N-アミド」は、式 $\text{RC}(\text{=O})\text{NH}-$ の基を指す。

【0107】

40

[00108] 「ヒドロキシアルキル」は、少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された、本明細書で定義されたとおりのアルキルラジカルを指す。ヒドロキシアルキルの非限定的な例としては、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシブチル、3,4-ジヒドロキシブチル及び2-(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0108】

[00109] 「アルコキシアルキル」は、本明細書で定義されたとおりのアルコキシ基で

50

置換された、本明細書で定義されたとおりのアルキルラジカルを指す。

【0109】

【00110】 「アルケニルオキシ」基は、(アルケニル) O-基を指し、アルケニルは上で定義されたとおりである。

【0110】

【00111】 用語「アルキルアミン」は、 $-N(\text{アルキル})_x H_y$ 基を指し、 x 及び y は、 $x=1$ 、 $y=1$ 及び $x=2$ 、 $y=0$ の中から選択される。 $x=2$ であるとき、アルキル基を、それらが結合されるN原子と合わせて、環式の環系を任意選択により形成できる。

【0111】

【00112】 「アルキルアミノアルキル」は、本明細書で定義されたとおりのアルキルアミンで置換された、本明細書で定義されたとおりのアルキルラジカルを指す。

10

【0112】

【00113】 アミドは、式 $-C(O)NHR$ 又は $-NHC(O)R$ を有する化学部分であり、 R は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素を介して結合される)及びヘテロ脂環式(環炭素を介して結合される)の中から選択される。アミド部分は、アミノ酸又はペプチド分子と本明細書に記載される化合物の間で結合を形成し、それによりプロドラッグを形成し得る。本明細書に記載される化合物上の任意のアミン、又はカルボキシル側鎖は、アミド化され得る。そのようなアミドを作製する手順及び特定の基は、当業者に知られており、全体として参照により本明細書に組み込まれるGreene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999などの参考文献において容易に見出され得る。

20

【0113】

【00114】 用語「エステル」は、式 $-COOR$ を有する化学部分を指し、 R は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素を介して結合される)及びヘテロ脂環式(環炭素を介して結合される)の中から選択される。本明細書に記載される化合物上の任意のヒドロキシ、又はカルボキシル側鎖は、エステル化され得る。そのようなエステルを作製する手順及び特定の基は、当業者に知られており、全体として参照により本明細書に組み込まれるGreene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999などの参考文献において容易に見出され得る。

30

【0114】

【00115】 本明細書で使用する場合、用語「環」は、任意の共有結合的に閉じた構造を指す。環は、例えば、炭素環(例えば、アリール及びシクロアルキル)、ヘテロ環(例えば、ヘテロアリール及び非芳香族ヘテロ環)、芳香族(例えば、アリール及びヘテロアリール)、及び非芳香族(例えば、シクロアルキル及び非芳香族ヘテロ環)を含む。環は、任意選択により置換され得る。環は、単環式又は多環式であり得る。

【0115】

【00116】 本明細書で使用する場合、用語「環系」は、1つ、又は2つ以上の環を指す。

【0116】

【00117】 用語「員環」は、任意の環構造を包含できる。用語「員」は、環を構成する骨格原子の数を意味するものとする。したがって、例えば、シクロヘキシル、ピリジン、ピラン及びチオピランは、6員環であり、シクロペンチル、ピロール、フラン、及びチオフェンは、5員環である。

40

【0117】

【00118】 用語「縮合」は、2つ以上の環が1つ以上の結合を共有する構造を指す。

【0118】

【00119】 本明細書に記載されたとおり、本発明の化合物は、「任意選択により置換され」得る。一般に、用語「置換された」は、用語「任意選択により」が先行するかどうかに関わらず、指定された部分の1つ以上の水素が好適な置換基で置き換えられていることを意味する。別段の指示がない限り、「任意選択により置換された」基は、基の各々の置

50

換可能な位置に好適な置換基を有してもよく、任意の所与の構造における2つ以上の位置が、指定の基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置で同じでも異なってもよい。本発明によって想定される置換基の組合せは、好ましくは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用する場合、用語「安定な」は、それらの生成、検出、並びに、特定の実施形態では、それらの回収、精製、及び本明細書で開示される目的の1つ以上のための使用を可能にする条件に供されたときに、実質的に変化しない化合物を指す。

【0119】

【00120】 「任意選択により置換される」基の置換可能な炭素原子上の好適な一価の置換基は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SR^\circ$ ； R° で置換され得る $-(CH_2)_{0\sim4}Ph$ ； R° で置換され得る $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ ； R° で置換され得る $-CH=CHPh$ ； R° で置換され得る $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0\sim4}SR-$ ， $\square S$ ； $C(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； SiR°_3 ； $-(C_{1\sim4}$ 直鎖又は分岐状アルキレン) $O-N(R^\circ)_2$ ；又は $-(C_{1\sim4}$ 直鎖又は分岐状アルキレン) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ であり、各 R° は、下で定義されるとおりに置換されてもよく、独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ 、 $-CH_2-$ （5～6員ヘテロアリール環）、又は5～6員飽和、部分不飽和、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有するアリール環であるか、又は上の定義にもかかわらず、 R° の2つの独立した存在を、それらの介在原子と合わせて、下に定義されるとおりに置換され得る3～12員飽和、部分不飽和、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有するアリール単環式若しくは二環式環を形成する。

【0120】

【00121】 $R^\bullet$ （又は R° の2つの独立した存在を、それらの介在原子と合わせることで形成される環）上の好適な一価置換基は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0\sim2}R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}CH(OR^\bullet)_2$ ； $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1\sim4}$ 直鎖又は分岐状アルキレン) $C(O)OR^\bullet$ 、又は $-SSR^\bullet$ であり、各 $R^\bullet$ は、不飽和であるか又は「ハロ」が前に付くものは、1個以上のハロゲンによってのみ置換され、独立して、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ 、又は5～6員飽和、部分不飽和、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択さ

れる0～4個のヘテロ原子を有するアリール環から選択される。 R° の飽和炭素原子上の好適な二価置換基としては、 $=O$ 及び $=S$ が挙げられる。

【0121】

[00122] 「任意選択により置換された」基の飽和炭素原子上の好適な二価置換基としては、以下： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^{*}_2$ 、 $=NNHC(O)R^{*}$ 、 $=NNHC(O)OR^{*}$ 、 $=NNHS(O)_2R^{*}$ 、 $=NR^{*}$ 、 $=NOR^{*}$ 、 $-O(C(R^{*}_2))_2\sim_3O-$ 、又は $-S(C(R^{*}_2))_2\sim_3S-$ が挙げられ、 R^{*} の各々の独立した存在は、水素、下で定義されたとおりに置換され得る $C_1\sim_6$ 脂肪族、又は非置換5～6員飽和、部分不飽和、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有するアリール環から選択される。「任意選択により置換された」基の近接する置換可能な炭素に結合される好適な二価置換基としては、 $-O(CR^{*}_2)_2\sim_3O-$ が挙げられ、 R^{*} の各々の独立した存在は、水素、下で定義されたとおりに置換され得る $C_1\sim_6$ 脂肪族、又は非置換5～6員飽和、部分不飽和、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有するアリール環から選択される。

10

【0122】

[00123] R^{*} の脂肪族基上の好適な置換基としては、ハロゲン、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(ハロR^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(ハロR^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 、又は $-NO_2$ が挙げられ、各 $R^{\bullet}$ は、不飽和であるか又は「ハロ」が前に付くものは、1個以上のハロゲンによってのみ置換され、独立して、 $C_1\sim_4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim_1}Ph$ 、又は5～6員飽和、部分不飽和、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有するアリール環である。

20

【0123】

[00124] 「任意選択により置換された」基の置換可能な窒素上の好適な置換基としては、 $-R^{\dagger}$ 、 $-NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)OR^{\dagger}$ 、 $-C(O)C(O)R^{\dagger}$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2R^{\dagger}$ 、 $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(S)NR^{\dagger}_2$ 、 $-C(NH)NR^{\dagger}_2$ 、又は $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$ が挙げられ、各 $R^{\dagger}$ は、独立して、水素、下で定義されたとおりに置換され得る $C_1\sim_6$ 脂肪族、非置換 $-OPh$ 、又は非置換5～6員飽和、部分不飽和、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有するアリール環であるか、又は上の定義にもかかわらず、 $R^{\dagger}$ の2つの独立した存在を、それらの介在原子と合わせて、非置換3～12員飽和、部分不飽和、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有するアリール単環式若しくは二環式環を形成する。

30

【0124】

[00125] $R^{\dagger}$ の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(ハロR^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(ハロR^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 、又は $-NO_2$ であり、各 $R^{\bullet}$ は、不飽和であるか又は「ハロ」が前に付くものは、1個以上のハロゲンによってのみ置換され、独立して、 $C_1\sim_4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim_1}Ph$ 、又は5～6員飽和、部分不飽和、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有するアリール環である。

40

【0125】

[00126] 用語「求核剤」又は「求核性」は、電子が豊富な化合物、又はその部分を指す。

【0126】

[00127] 用語「求電子剤」、又は「求電子性」は、電子が乏しい若しくは電子が欠乏した分子、又はその部分を指す。求電子剤の例としては、マイケル受容体部分が挙げられるが、決してこれらに限定されない。

【0127】

[00128] 製剤、組成物又は成分に関する用語「許容される」又は「薬学的に許容され

50

る」は、本明細書で使用する場合、治療されている対象の全身の健康状態に対して持続的な有害な影響を及ぼさないか又は化合物の生物活性若しくは特性を抑制せず、相対的に非毒性であることを意味する。

【0128】

[00129] 本明細書で使用する場合、特定の化合物又は医薬組成物の投与による特定の疾患、障害又は病態の症状の「寛解」は、永久的又は一時的、持続的又は一過的であろうとなかろうと、化合物又は組成物の投与に起因するか又は関連する可能性のある重症度の低減、発症の遅延、進行の緩徐化、又は期間の短縮を指す。

【0129】

[00130] 「バイオアベイラビリティ」は、研究されている動物又はヒトの全身循環に送達される投与された式 (I) ~ (Vb) のいずれかの化合物など、本明細書で開示される化合物の重量のパーセンテージを指す。静脈内投与されるとき薬物の総暴露量 ($AUC_{(0 \sim \infty)}$) は通常、100% 生体利用可能 (F%) として定義される。「経口バイオアベイラビリティ」は、式 (I) ~ (Vb) のいずれかの化合物などの本明細書で開示される化合物が、静脈内注射と比較して、医薬組成物が経口で摂取されるときに全身循環に吸収される程度を指す。

【0130】

[00131] 「血漿濃度」は、対象の血液の血漿成分における式 (I) ~ (Vb) のいずれかの化合物などの本明細書で開示される化合物の濃度を指す。式 (I) ~ (Vb) のいずれかの化合物の血漿濃度は、代謝及び／又は他の治療剤との可能な相互作用に関する可変性に起因して、対象間で著しく変動し得ることが理解される。本明細書で開示されるいくつかの実施形態によれば、式 (I) ~ (Vb) のいずれかの化合物の血漿濃度は、対象間で変動し得る。同様に、最大血漿濃度 (C_{max}) 又は最大血漿濃度 (T_{max}) に達する時間、又は血漿濃度時間曲線下の総面積 ($AUC_{(0 \sim \infty)}$) は、対象間で変動し得る。この可変性に起因して、式 (I) ~ (Vb) のいずれかの化合物の「治療有効量」を構成するのに必要な量は、対象間で変動し得る。

【0131】

[00132] 本明細書で使用する場合、用語「同時投与」などは、選択された治療剤の単一の患者への投与を包含することを意味し、薬剤が同じ若しくは異なる投与経路によって、又は同時若しくは異なる時間によって投与される治療レジメンを含むことが意図される。

【0132】

[00133] 用語「有効量」又は「治療有効量」は、本明細書で使用する場合、治療されている疾患又は病態の症状の1つ以上をある程度軽減することになる投与されている薬剤又は化合物の十分な量を指す。結果は、疾患の徴候、症状、若しくは原因の低減及び／又は軽減、又は生物システムの任意の他の所望の変化であり得る。例えば、治療に使用される「有効量」は、過度の有害な副作用を伴わずに疾患症状の臨床的に有意な減少を提供するのに必要な本明細書で開示される化合物を含む組成物の量である。任意の個々の症例における適切な「有効量」は、用量漸増試験などの手法を使用して決定され得る。用語「治療有効量」は、例えば、予防有効量を含む。本明細書で開示される化合物の「有効量」は、過度の有害な副作用を伴わずに所望の薬理的効果又は治療的改善を達成するのに有効な量である。「有効量」又は「治療有効量」は、式 (I) ~ (Vb) のいずれかの化合物の代謝における変動、対象の年齢、体重、全身状態、治療されている病態、治療されている病態の重症度、及び処方医の判断により、対象間で変動し得ることが理解される。単に例示を目的として、治療有効量は、用量漸増臨床試験を含むが、これに限定されない通例の実験によって決定され得る。

【0133】

[00134] 用語「増強する」又は「増強すること」は、所望の効果を、効力又は持続時間のいずれかにおいて増大させるか又は延長することを意味する。一例として、治療剤の効果を「増強すること」は、疾患、障害又は病態の治療中に治療剤の効果を、効力又は持続時間のいずれかにおいて増大させるか又は延長する能力を指す。本明細書で使用する場

合、「増強するのに有効な量」は、疾患、障害又は病態の治療において治療剤の効果を増強するのに十分な量を指す。患者において使用されるとき、この使用に有効な量は、疾患、障害又は病態の重症度及び期間、以前の療法、患者の健康状態及び薬物に対する応答、並びに治療担当医の判断に依存することになる。

【0134】

【00135】用語「同一の」は、本明細書で使用する場合、同じである2つ以上の配列又は部分配列を指す。加えて、用語「実質的に同一の」は、本明細書で使用する場合、比較アルゴリズムを使用して測定されたとおり又は手動のアラインメント及び目視検査によって比較ウィンドウ、又は命名された領域にわたって最大的一致について比較され、整列させられるとき、同じである配列単位のパーセンテージを有する2つ以上の配列を指す。単に例示を目的として、2つ以上の配列は、配列単位が指定の領域に対して約60%同一、約65%同一、約70%同一、約75%同一、約80%同一、約85%同一、約90%同一、又は約95%同一である場合、「実質的に同一」であり得る。2つ以上の配列の「同一性パーセント」を記載するためのそのようなパーセンテージ。配列の同一性は、少なくとも約75～100個の配列単位の長さの領域にわたって、約50個の配列単位の長さの領域にわたって、又は指定されていない場合には配列全体にわたって存在し得る。この定義はまた、試験配列の相補鎖も指す。単に例示を目的として、2つ以上のポリペプチド配列は、アミノ酸残基が同じであるときに同一である一方で、2つ以上のポリペプチド配列は、アミノ酸残基が指定の領域に対して約60%同一、約65%同一、約70%同一、約75%同一、約80%同一、約85%同一、約90%同一、又は約95%同一である場合、「実質的に同一」である。同一性は、少なくとも約75～100個のアミノ酸長である領域にわたって、約50個のアミノ酸長である領域にわたって、又は指定されていない場合にはポリペプチド配列の配列全体にわたって存在し得る。加えて、単に例示を目的として、2つ以上のポリヌクレオチド配列は、核酸残基が同じであるときに同一である一方で、2つ以上のポリヌクレオチド配列は、核酸残基が指定の領域に対して約60%同一、約65%同一、約70%同一、約75%同一、約80%同一、約85%同一、約90%同一、又は約95%同一である場合、「実質的に同一」である。同一性は、少なくとも約75～100個の核酸長である領域にわたって、約50個の核酸長である領域にわたって、又は指定されていない場合にはポリヌクレオチド配列の全体配列にわたって存在し得る。

【0135】

【00136】用語「単離された」は、本明細書で使用する場合、目的のものではない成分から目的の成分を分離すること及び除去することを指す。単離された物質は、乾燥若しくは半乾燥状態、又は水溶液を含むがこれに限定されない溶液中のいずれかにおいて存在し得る。単離された成分は、均一な状態であり得るか又は単離された成分は、追加の薬学的に許容される担体及び／又は賦形剤を含む医薬組成物の一部であり得る。単に例示を目的として、核酸又はタンパク質は、そのような核酸又はタンパク質が、天然状態で会合される細胞成分の少なくとも一部を含まないか、又は核酸又はタンパク質が、そのインビボ又はインビトロでの生成の濃度を超えるレベルまで濃縮されているとき、「単離され」ている。また、一例として、遺伝子は、その遺伝子に隣接し、目的の遺伝子以外のタンパク質をコードするオープンリーディングフレームから分離されるとき、単離されている。

【0136】

【00137】本明細書で開示される化合物の「代謝物」は、化合物が代謝されるときに形成される当該化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物が代謝されるときに形成される化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。用語「代謝される」は、本明細書で使用する場合、特定の物質が生物体によって変えられるプロセス（加水分解反応及び酸化反応などの酵素によって触媒される反応を含むが、これらに限定されない）の全体を指す。したがって、酵素は、ある化合物への特定の構造変化をもたらす場合がある。例えば、チトクロムP450が、様々な酸化及び還元反応を触媒する一方で、ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、活性化グルクロン酸分子の芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン及び遊離スルフヒドリル基への変換を触媒する。代謝物

に対するさらなる情報を、The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)から得てもよい。本明細書で開示される化合物の代謝物は、化合物の宿主への投与及び宿主からの組織試料の分析によって、又はインビトロでの肝細胞と化合物のインキュベーション及び得られた化合物の分析のいずれかによって同定され得る。両方の方法が、当技術分野でよく知られている。いくつかの実施形態では、化合物の代謝物は、酸化プロセスによって形成され、対応するヒドロキシ含有化合物に相当する。いくつかの実施形態では、化合物は、薬理学的に活性な代謝物に代謝される。

【0137】

【00138】用語「修飾する」は、本明細書で使用する場合、単に例示の目的として、標的の活性を増強するか、標的の活性を阻害するか、標的の活性を制限するか、又は標的の活性を延長することを含む、標的の活性を変えるために、直接的又は間接的に標的と相互作用することを意味する。

【0138】

【00139】本明細書で使用する場合、用語「修飾薬」は、分子の活性を変える化合物を指す。例えば、修飾薬は、修飾薬の非存在下での活性の大きさと比較して、分子のある種の活性の大きさの増大又は低減をもたらすことができる。ある種の実施形態では、修飾薬は、分子の1つ以上の活性の大きさを低減する阻害剤である。ある種の実施形態では、阻害剤は、分子の1つ以上の活性を完全に妨げる。ある種の実施形態では、修飾薬は、分子の少なくとも1つの活性の大きさを増大させる活性化剤である。ある種の実施形態では、修飾薬の存在は、修飾薬の非存在下で生じない活性をもたらす。

【0139】

【00140】用語「予防有効量」は、本明細書で使用する場合、治療されている疾患、病態又は障害の症状の1つ以上をある程度軽減することになる患者に適用される組成物の量を指す。そのような予防的な適用において、そのような量は、患者の健康状態、体重などに依存し得る。そのような予防有効量を、用量漸増臨床試験を含むがこれに限定されない通例の実験によって決定することは、当業者の技術の範囲内であると十分に考えられる。

【0140】

【00141】本明細書で使用する場合、用語「選択的に結合する化合物」は、1つ以上の標的タンパク質の任意の部分に選択的に結合する化合物を指す。

【0141】

【00142】本明細書で使用する場合、用語「選択的に結合する」は、非標的タンパク質に結合する場合より高い親和性で標的タンパク質に結合する選択的に結合する化合物の能力を指す。ある種の実施形態では、特異的な結合は、非標的についての親和性より少なくとも10、50、100、250、500、1000倍以上の親和性で標的に結合することを指す。

【0142】

【00143】本明細書で使用する場合、用語「選択的修飾薬」は、非標的活性と比較して標的活性を選択的に修飾する化合物を指す。ある種の実施形態、特異的修飾薬は、非標的活性より少なくとも10、50、100、250、500、1000倍以上標的活性を修飾することを指す。

【0143】

【00144】用語「実質的に精製された」は、本明細書で使用する場合、精製前の目的の成分に通常付随する、又は相互作用する他の成分を実質的又は本質的に含み得ない目的の成分を指す。単に例示の目的として、目的の成分は、目的の成分の調製物が約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、又は約1%未満（乾燥重量による）の混入している成分を含有するとき、「実質的に精製され」得る。したがって、「実質的に精製された」目的の成分は、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%以上の精製レベルを有し得る。

【0144】

【00145】用語「対象」又は「患者」は、本明細書で使用する場合、治療、観察又は実験の対象である動物を指す。単に例示の目的として、対象は、ヒトを含むがこれに限定されない哺乳動物であり得るが、これに限定されない。

【0145】

【00146】本明細書で使用する場合、用語「標的活性」は、選択的修飾薬によって調節可能な生物活性を指す。ある種の例示的な標的活性としては、結合親和性、シグナル伝達、酵素活性、腫瘍増殖、炎症又は炎症関連プロセス、及び疾患又は病態と関連する1つ以上の症状の寛解が挙げられるが、これらに限定されない。

【0146】

【00147】本明細書で使用する場合、用語「標的タンパク質」は、選択的に結合する化合物によって結合可能なタンパク質の分子又は一部を指す。

【0147】

【00148】用語「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、本明細書で使用する場合、疾患若しくは病態の症状を軽減するか、低下させるか若しくは寛解させること、さらなる症状を予防すること、症状の根本となる代謝的原因を寛解させるか若しくは予防すること、疾患若しくは病態を阻害すること、例えば、疾患若しくは病態の発症を阻止すること、疾患若しくは病態を緩和すること、疾患若しくは病態の退行をもたらすこと、疾患若しくは病態によって生じる状態を緩和すること、又は疾患若しくは病態の症状を停止することを含む。用語「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、予防的及び／又は治療的治療を含むが、これらに限定されない。

【0148】

【00149】本明細書で使用する場合、 IC_{50} は、そのような反応を測定するアッセイにおいて、最大反応の50%阻害を達成する特定の試験化合物の量、濃度又は投与量を指す。

【0149】

【00150】本明細書で使用する場合、 EC_{50} は、特定の試験化合物によって誘導されるか、誘発されるか又は増強される特定の反応の最大発現の50%で用量依存的反応を引き出す特定の試験化合物の投与量、濃度又は量を指す。

【0150】

【00151】本明細書に記載される方法は、必要とする対象に治療有効量の本明細書に記載される1つ以上の化合物を含有する組成物を投与することを含む。

【0151】

【00152】前述の疾患のいずれかを治療するためのピリジル化合物の治療有効量の範囲を確立するためには、いくつか動物モデルが有用である。

【0152】

【00153】例えば、腎疾患を治療するためのピリジル化合物の投薬は、本明細書に記載されるとおりのラットモデルにおいて評価され得る。

【0153】

【00154】前述の疾患の1つのための提供される化合物の治療有効性は、治療期間の間に最適化され得る。

【0154】

化合物

【00155】本明細書に記載される方法における使用に好適なピリジル化合物の以下の記載において、参照される標準的な化学用語の定義は、Carey and Sundberg “Advanced Organic Chemistry 4th Ed.” Vols. A (2000)及びB (2001), Plenum Press, New Yorkを含む参考文献において見出され得る（本明細書で別段の定義がない場合）。別段の指示がない限り、当技術分野の通常の技術の範囲内の質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA手法及び薬理学の従来の方法は、特定の定義が提供されない限り利用され、本明細書に記載される分析化学、合成有機化学、並びに医薬品化学及び製薬化学と関連して使用される命名法、並びにそれらの実験室的な手順及び手法は、

10

20

30

40

50

当技術分野で知られるものである。標準的な手法が、化学合成、化学分析、医薬品、製剤化、及び送達、並びに患者の治療のために使用され得る。

【0155】

【00156】 ピリジル化合物は、前述の病態である慢性腎疾患、糖尿病性腎症、IgA腎症、急性腎不全、急性尿細管壊死、移植関連虚血、急性腎疾患並びにシスプラチン誘導AKI、アミノグリコシド誘導AKI、テノホビル誘導AKI、造影剤腎症、腎部分切除のための手術後のAKI、腎移植後のAKI、透析を伴う患者におけるAKI、心臓手術後のAKI、ICU内の患者におけるAKI、硬変又は敗血症により引き起こされるAKI及び肝腎症候群により引き起こされるAKIなどのAKIの種類のいずれかを治療するための医薬の製造のために使用され得る。

10

【0156】

【00157】 本明細書では、式(I)～(Vb)のいずれかの化合物が記載される。また、本明細書では、そのような化合物の薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に許容される代謝物、及び薬学的に許容されるプロドラッグが記載される。少なくとも1つのそのような化合物又はそのような化合物の薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物、薬学的に許容される代謝物若しくは薬学的に許容されるプロドラッグを含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物が、酸化できる窒素原子を含有するとき、窒素原子は、当技術分野でよく知られる方法によってN-オキシドに変換され得る。ある種の実施形態では、式(I)～(Vb)のいずれかによって表される構造を有する化合物の異性体及び化学的に保護された形態も提供される。

20

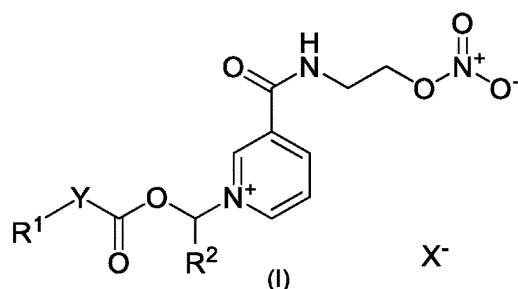
【0157】

【00158】 いくつかの実施形態において、本明細書では、式(I)の化合物によるピリジルが提供される。

【0158】

【00159】 いくつかの実施形態では、本発明は、構造：

【化10】



30

を有する式(I)による化合物

又はその医薬組成物

(式中、X⁻は、対イオンであり；Yは、-C(H)₂-, -O-, 又は-N(R³)-であり；

40

R¹は、置換若しくは非置換C₁～C₄アルキル、置換若しくは非置換C₃～C₇-シクロアルキル、又は置換若しくは非置換4～7員ヘテロシクロアルキルであり；

R²は、H又はC₁～C₄アルキルであり；

R³は、H又は置換若しくは非置換C₁～C₄アルキルであるか；又はR¹とR³は一緒になって、4～7員置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成する)

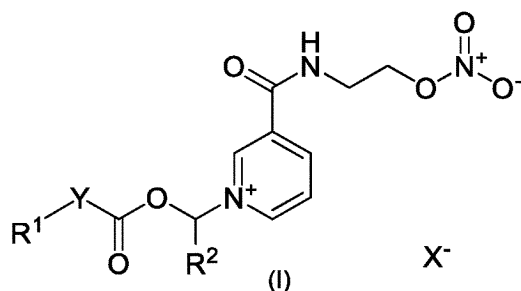
を提供する。

【0159】

【00160】 いくつかの実施形態において、本明細書では、腎臓に関連する疾患又は病態の治療における式(I)による化合物：

50

【化 1 1】



10

(式中、 X^- は、対イオンであり； Y は、 $-C(H)_2-$ 、 $-O-$ 、又は $-N(R^3)-$ であり；

R^1 は、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル、又は置換若しくは非置換4～7員ヘテロシクロアルキルであり；

R^2 は、 H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、 H 又は置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか；又は R^1 と R^3 は一緒になって、4～7員置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成する)

の使用が提供される。

【0160】

【00161】 いくつかの実施形態では、 R^2 は、 H 、 Me 、 Et 、又は $i-Pr$ である。

20

【0161】

【00162】 いくつかの実施形態では、 R^2 は、 H である。

【0162】

【00163】 いくつかの実施形態では、 Y は、 $-C(H)_2-$ である。

【0163】

【00164】 いくつかの実施形態では、 Y は、 $-O-$ である。

【0164】

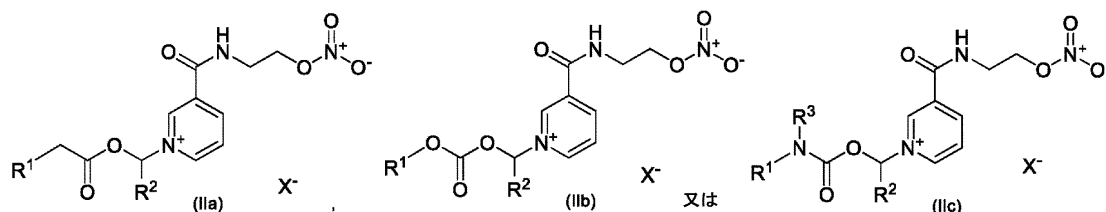
【00165】 いくつかの実施形態では、 Y は、 $-N(R^3)-$ である。

【0165】

【00166】 いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIa)、(IIb)、又は (IIc) による化合物：

30

【化 1 2】



(式中、

40

X^- は、対イオンであり；

R^1 は、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキル、又は置換若しくは非置換4～7員ヘテロシクロアルキルであり；

R^2 は、 H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、 H 又は置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか；又は R^1 と R^3 は一緒になって、4～7員置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成する)

である。

【0166】

【00167】 いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換又は非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

50

【0167】

【00168】 いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換されていないか又は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0168】

【00169】 いくつかの実施形態では、 R^1 は、Me、Et、i-Pr、n-Pr、n-Bu、i-Bu、sec-Bu、又はt-Buである。

【0169】

【00170】 いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルで置換されたMe又はEtである。

【0170】

【00171】 いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換されていないか又はMe若しくはEtで置換された $C_3 \sim C_7$ -シクロアルキルである。

【0171】

【00172】 いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。

【0172】

【00173】 いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hであるか又は置換若しくは非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0173】

【00174】 いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hである。

【0174】

【00175】 いくつかの実施形態では、 R^3 は、Me、Et、i-Pr、n-Pr、n-Bu、i-Bu、sec-Bu、又はt-Buである。

【0175】

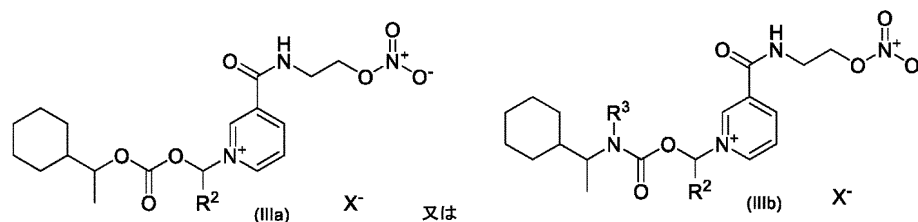
【00176】 いくつかの実施形態では、 R^1 と R^3 は一緒になって、4～7員置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0176】

【00177】 いくつかの実施形態では、 R^1 と R^3 は一緒になって、ピロリジニル、ピペリジニル、又はモルホリニルを形成する。

【0177】

【00178】 いくつかの実施形態では、化合物は、式(IIIa)、又は(IIIb)：
【化13】



(式中、

X^- は、対イオンであり；

R^2 は、H又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、H又は置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである)

によるものである。

【0178】

【00179】 いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、Me、Et、又はi-Prである。

【0179】

【00180】 いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hである。

【0180】

【00181】 いくつかの実施形態では、 R^2 は、H又はMeである。

10

20

30

40

50

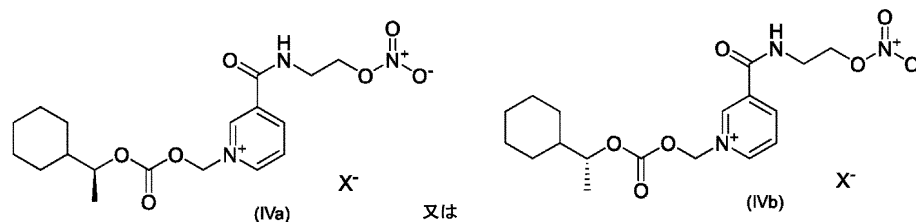
【0181】

【00182】 いくつかの特定の実施形態では、化合物は、式（IIIb）によるものであり； R^2 及び R^3 は、Hである。

【0182】

【00183】 いくつかの実施形態では、化合物は、式（IVa）、又は（IVb）：

【化14】



10

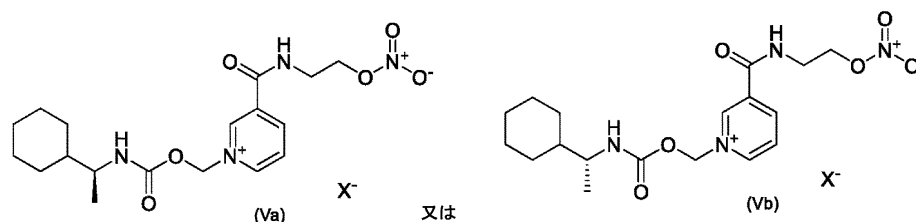
（式中、 X^- は、対イオンである）

によるものである。

【0183】

【00184】 いくつかの実施形態では、化合物は、式（Va）、又は（Vb）：

【化15】



20

（式中、 X^- は、対イオンである）

によるものである。

【0184】

【00185】 いくつかの実施形態では、対イオンは、任意の薬学的に許容されるアニオンである。いくつかの実施形態では、対イオンは、ハライド又はスルホン酸である。特定の実施形態では、対イオンは、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- である。別の特定の実施形態では、対イオンは、ベンゼンスルホン酸又はスルホン酸メチルである。

30

【0185】

【00186】 いくつかの実施形態では、 X^- は、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、又は $MeSO_2O^-$ である。

【0186】

【00187】 特定の実施形態では、 X^- は、 Cl^- 、又は I^- である。さらに特定の実施形態では、 X^- は、 I^- である。

【0187】

【00188】 いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）による化合物を含む医薬組成物を提供する。

40

【0188】

【00189】 いくつかの実施形態では、本発明は、治療有効量の式（I）の化合物、及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0189】

【00190】 いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与、非経口投与、頬側投与、鼻腔投与、局所投与、又は直腸投与から選択される投与経路のために製剤化される。

【0190】

【00191】 いくつかの実施形態では、本発明は、腎疾患又は病態を治療するための方法であって、必要とする患者に本発明の医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

50

【0191】

【00192】 いくつかの実施形態では、腎疾患は、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、IgA腎症、急性腎不全、急性尿細管壊死、移植関連虚血、急性腎疾患並びにシスプラチン誘導AKI、アミノグリコシド誘導AKI、テノホビル誘導AKI、造影剤腎症、腎部分切除のための手術後のAKI、腎移植後のAKI、透析を伴う患者におけるAKI、心臓手術後のAKI、ICU内の患者におけるAKI、硬変又は敗血症により引き起こされるAKI及び肝腎症候群により引き起こされるAKIなどのAKIの種類から選択される。

【0192】

【00193】 特定の実施形態では、疾患又は病態は、造影剤腎症である。

【0193】

【00194】 特定の実施形態では、疾患又は病態は、テノホビル誘導AKIである

【0194】

【00195】 特定の実施形態では、疾患又は病態は、アミノグリコシド誘導AKIである。

【0195】

【00196】 特定の実施形態では、疾患又は病態は、手術後のAKIである。

【0196】

【00197】 特定の実施形態では、疾患又は病態は、透析を伴う患者におけるAKIである。

【0197】

【00198】 特定の実施形態では、疾患又は病態は、糖尿病性腎症である。

【0198】

【00199】 さらに特定の実施形態では、疾患又は病態は、慢性腎疾患又はCKDである。

【0199】

【00200】 いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、以下である。

【0200】

【表1】

急性	慢性
急性腎傷害 (AKI)	慢性腎疾患 (CKD)
急性尿細管壊死	IgA腎症
移植関連虚血	糖尿病性腎症

【0201】

【00201】 いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、以下である。

【0202】

10

20

30

40

50

【表 2】

急性腎傷害/疾患		
薬物誘導AKI	手術/移植後	AKIの他の原因
頭頸部癌を有する患者におけるシスプラチン誘導AKI	腎部分切除のための手術後のAKI	硬変
嚢胞性線維症を有する患者におけるアミノグリコシド誘導AKI	腎移植後のAKI	肝腎症候群
Hep B及びHIVを有する患者におけるテノホビル誘導AKI	透析下の患者についてのAKI	敗血症
造影剤誘導AKI		

10

20

【0203】

[00202] いくつかの実施形態では、化合物は、式（V a）によるものである。

【0204】

[00203] いくつかの実施形態では、化合物は、式（V b）によるものである。

【0205】

[00204] いくつかの実施形態では、本発明は、薬学的に許容される担体及び薬学的に有効な量の本明細書に記載される式のいずれか1つによる化合物を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、化合物は、式（I）～（V b）のいずれか1つによるものである。

【0206】

[00205] いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与、非経口投与、頬側投与、鼻腔投与、局所投与、又は直腸投与から選択される投与経路のために製剤化される。

【0207】

[00206] いくつかの実施形態では、担体は、非経口的な担体である。

【0208】

[00207] いくつかの実施形態では、担体は、経口担体である。

【0209】

[00208] いくつかの実施形態では、担体は、局所用の担体である。

【0210】

[00209] 様々な可変要素について上に記載される基の任意の組合せが、本明細書で企図される。本明細書で提供される化合物上の置換基及び置換パターンは、化学的に安定しており、本明細書に記載されるものだけでなく、当技術分野で知られる手法によって合成され得る化合物を提供するように当業者によって選択され得ることが理解される。

【0211】

[00210] 明細書全体にわたって、基及びその置換基は、安定な部分及び化合物を提供するように当業者によって選択され得る。

【0212】

[00211] いくつかの実施形態では、式（I）～（V b）の化合物は、慢性腎疾患、糖尿病性腎症、Ig A腎症、急性腎不全、急性尿細管壊死、移植関連虚血、急性腎疾患並びにシスプラチン誘導AKI、アミノグリコシド誘導AKI、テノホビル誘導AKI、造影

30

40

50

剤腎症、腎部分切除のための手術後のAKI、腎移植後のAKI、透析を伴う患者におけるAKI、心臓手術後のAKI、ICU内の患者におけるAKI、硬変又は敗血症により引き起こされるAKI及び肝腎症候群により引き起こされるAKIなどのAKIの種類並びに他の疾患を含むがこれらに限定されない腎病態又は疾患に罹患している患者を治療するために使用される。

【0213】

化合物の調製

【00212】 式(I)～(Vb)のいずれかの化合物は、当業者に知られる合成反応を使用するか又は当技術分野で知られる方法を使用して合成され得る。反応は、化合物を提供するように直線的な順序において利用されてもよく、又はそれらは、当技術分野で知られる方法によって後で結合されるフラグメントを合成するために使用され得る。

10

【0214】

【00213】 本明細書に記載される化合物の合成のために使用される出発材料は、合成され得るか又はAldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin)、Bachem (Torrance, California)、又はSigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.) などであるがこれらに限定されない民間の供給元から得ることができる。本明細書に記載される化合物、及び異なる置換基を有する他の関連する化合物は、例えば、March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001); Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991);及びLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)において記載されるものなど、当業者に知られる手法及び材料を使用して合成され得る。(これらの全ては、全体として参照により組み込まれる)。本明細書に記載される化合物の合成のための追加の方法は、国際公開第01/01982901号、Arnold et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10 (2000) 2167-2170; Burchat et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002) 1687-1690において見出され得る。本明細書で開示されるとおりの化合物の調製のための一般的な方法は、当分野の既知の反応から導かれてもよく、反応は、本明細書で提供されるとおりの式において見出される様々な部分の導入のために、当業者によって認識されるように、適切な試薬及び条件の使用によって改変されてもよい。

20

30

【0215】

【00214】 反応の生成物は、必要があれば、濾過、透析、結晶化、クロマトグラフィーなどを含むがこれらに限定されない従来の手法を使用して単離され、精製され得る。そのような材料は、物理定数及びスペクトルデータを含む従来の手段を使用して特徴付けられ得る。

【0216】

【00215】 本明細書に記載される化合物は、単一の異性体又は異性体の混合物として調製され得る。

40

【0217】

【00216】 いくつかの実施形態では、代表的な式(I)の化合物は、Dugarらに対する米国特許である米国特許第9,359,376号において記載される合成スキーム及び方法に従って調製される。

【0218】

化合物のさらなる形態

【00217】 本明細書で開示される化合物は、式(I)～(Vb)の構造を有する。参照が本明細書に記載される化合物に対してなされるとき、別段の指示がない限り、それは、式(I)、(IIa)～(IIc)、(IIIa)～(IIIb)、(IVa)～(IV

50

b)、又は(V a)～(V b)のいずれかの化合物及びこれらの一般式の範囲内にある特定の化合物の全てを含むものとする。

【0219】

【00218】 本明細書に記載される化合物は、1つ以上の立体中心を持つ場合があり、各中心は、R又はS立体配置においてして存在し得る。本明細書で提示される化合物は、全てのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、及びエピマー形態並びにその適切な混合物を含む。立体異性体は、必要があれば、当技術分野で知られる方法、例えば、キラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離によって得てもよい。

【0220】

【00219】 ジアステレオマー混合物は、知られている方法、例えば、クロマトグラフィー及び／又は分別再結晶によって、それらの物理化学的な差に基づいてそれらの個々のジアステレオマーに分離され得る。いくつかの実施形態では、エナンチオマーは、キラルクロマトグラフィーカラムによって分離され得る。いくつかの実施形態では、エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えば、アルコール）との反応によってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換（例えば、加水分解）することによって分離され得る。ジアステレオマー、エナンチオマー、及びその混合物を含む全てのそのような異性体は、本明細書に記載される組成物の一部として考えられる。

【0221】

【00220】 本明細書に記載される方法及び製剤は、本明細書に記載される化合物のN-オキシド、結晶形態、又は薬学的に許容される塩、並びに同じ種類の活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。いくつかの状況において、化合物は、互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書に提示される化合物の範囲内に含まれる。加えて、本明細書に記載される化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒とともに非溶媒和形態及び溶媒和形態において存在し得る。本明細書で提示される化合物の溶媒和形態もまた、本明細書で開示され则认为られる。

【0222】

【00221】 本明細書に記載される化合物は、同位体標識化合物を含み、これらは、1つ以上の原子が、天然に通常見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子に置き換えられているという事実を除いて、本明細書で提示される様々な式及び構造において列挙されるものと同一である。本化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素及び塩素の同位体が挙げられ、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl が挙げられる。本明細書に記載されるある種の同位体標識化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれているものは、薬物及び／又は基質組織分布アッセイに有用である。さらに、重水素、すなわち、 ^2H などの同位体による置換は、より高い代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増大又は投薬必要量の減少に起因するある種の治療上の利点を与えることができる。

【0223】

【00222】 塩は、以下の手法：濾過、非溶媒による沈殿に続く濾過、溶媒の蒸発、又は水溶液の場合は凍結乾燥の少なくとも1つを使用して回収される。

【0224】

【00223】 明細書全体にわたって、基及びその置換基は、安定な部分及び化合物を提供するように当業者によって選択され得る。

【0225】

医薬組成物／製剤

【00224】 医薬組成物は、活性化合物の薬学的に使用され得る製剤への加工を容易にする賦形剤及び補助剤を含む1つ以上の生理的に許容される担体を使用して、従来の様式で製剤化され得る。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。よく知られる手法、担体、及び賦形剤のいずれかが、好適なものとして且つ当技術分野で理解されたとおり使

10

20

30

40

50

用され得る。本明細書に記載される医薬組成物の概要は、例えば、全体として参照により本明細書に組み込まれるRemington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980;及びPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)において見出され得る。

【0226】

[00225] 本明細書で使用する場合、医薬組成物は、例えば、式(I)～(Vb)のいずれかの化合物などの本明細書に記載される化合物と担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、及び／又は賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、生物体に対する化合物の投与を容易にする。本明細書で提供される治療又は使用の方法を実行する際、治療有効量の本明細書に記載される化合物は、治療されることになる疾患、障害、又は病態を有する哺乳動物に医薬組成物において投与される。好ましくは、哺乳動物は、ヒトである。治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢及び相対的な健康状態、使用される化合物の効力並びに他の要因に依存して広範に変動する場合がある。化合物は、単独で又は混合物の成分としての1種以上の治療剤と組み合わせて使用され得る。

10

【0227】

[00226] ある種の実施形態では、組成物はまた、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸及び塩酸などの酸；水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム及びトリスーヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基；並びにクエン酸塩／デキストロース、炭酸水素ナトリウム及び塩化アンモニウムなどの緩衝液を含む1つ以上のpH調整剤又は緩衝剤を含んでもよい。そのような酸、塩基及び緩衝液は、許容される範囲に組成物のpHを維持するのに必要となる量で含まれる。

20

【0228】

[00227] いくつかの実施形態では、組成物はまた、組成物の重量オスモル濃度を許容される範囲にするのに必要となる量で1つ以上の塩を含んでもよい。そのような塩としては、ナトリウム、カリウム又はアンモニウムカチオン及び塩素、クエン酸、アスコルビン酸、ホウ酸、リン酸、炭酸水素、硫酸、チオ硫酸又は亜硫酸水素アニオンを有するものを含み；好適な塩は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム及び硫酸アンモニウムを含む。

30

【0229】

[00228] 用語「組合せ医薬」は、本明細書で使用する場合、2種以上の活性成分を混合するか、又は組み合わせて得られる製品を意味し、活性成分の固定された組合せ及び固定されていない組合せの両方を含む。用語「固定された組合せ」は、活性成分、例えば、本明細書に記載される化合物と補助的な薬剤両方が、単一の実体又は投与量の形態で、患者に同時に投与されることを意味する。用語「固定されていない組合せ」は、活性成分、例えば、本明細書に記載される化合物及び補助的な薬剤が、別々の実体として、同時に、並行して、又は特定の介在時間の制限を伴わずに逐次的に患者に投与されることを意味し、そのような投与は患者の体内で2種の化合物の有効なレベルをもたらす。後者はまた、カクテル療法、例えば、3種以上の活性成分の投与にも当てはまる。

40

【0230】

[00229] 本明細書に記載される医薬組成物は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、頬側、局所、直腸、又は経皮投与経路を含むがこれらに限定されない複数の投与経路によって対象に投与され得る。本明細書に記載される医薬組成物としては、水性液体分散液、自己乳化型分散液、固溶体、リポソーム分散液、エアロゾル、固体剤形、粉末、速放性製剤、制御放出製剤、速溶製剤、錠剤、カプセル、丸剤、遅延放出製剤、長期放出製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、並びに速放性製剤と制御放出製剤の混

50

合型が挙げられるが、これらに限定されない。

【0231】

【00230】 本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物は、単に例示の目的として、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、微粒化、乳化、カプセル化、封入又は圧縮プロセスによるものなどの従来の方法において製造され得る。

【0232】

【00231】 医薬組成物は、例えば、遊離酸若しくは遊離塩基形態、又は薬学的に許容される塩形態において活性成分として (I) ~ (Vb) のいずれかの化合物などの少なくとも1つの本明細書に記載される化合物を含むことになる。加えて、本明細書に記載される方法及び医薬組成物は、同じ種類の活性を有するこれらの化合物のN-オキシド、結晶形態、及び活性代謝物の使用を含む。いくつかの状況において、化合物は、互変異性体として存在し得る。全ての互変異性体は、本明細書に提示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載される化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒とともに非溶媒和形態及び溶媒和形態において存在し得る。本明細書で提示される化合物の溶媒和形態もまた、本明細書で開示されると考えられる。

【0233】

【00232】 「消泡剤」は、水性分散体の凝固、完成した薄膜の気泡をもたらす可能性があるか、又は一般的に処理に支障をきたす可能性がある処理中の起泡を低減する。例示的な消泡剤としては、シリコンエマルション又はセスキオレイン酸ソルビタンが挙げられる。

【0234】

【00233】 「抗酸化剤」としては、例えば、ブチルヒドロキシトルエン (BHT)、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸、二亜硫酸ナトリウム及びトコフェロールが挙げられる。ある種の実施形態では、抗酸化剤は、必要な場合に化学的安定性を増強する。

【0235】

【00234】 ある種の実施形態では、本明細書で提供される組成物はまた、微生物活性を阻害するために1種以上の保存剤を含んでもよい。好適な保存剤としては、メルフェン (merfen) 及びチオメルサルなどの水銀含有物質；安定化二酸化塩素；並びに塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム及び塩化セチルピリジニウムなどの四級アンモニウム化合物が挙げられる。

【0236】

【00235】 本明細書に記載される製剤は、抗酸化剤、金属キレート剤、硫黄含有化合物及び他の一般的な安定剤から恩恵を受ける場合がある。そのような安定剤の例としては、(a) 約0.5%~約2% w/v グリセロール、(b) 約0.1%~約1% w/v メチオニン、(c) 約0.1%~約2% w/v モノチオグリセロール、(d) 約1mM~約10mM EDTA、(e) 約0.01%~約2% w/v アスコルビン酸、(f) 0.003%~約0.02% w/v ポリソルベート80、(g) 0.001%~約0.05% w/v ポリソルベート20、(h) アルギニン、(i) ヘパリン、(j) デキストラン硫酸、(k) シクロデキストリン、(l) ペントサンポリサルフェート及び他のヘパリノイド、(m) マグネシウム及び亜鉛などの二価カチオン；又は(n) その組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【0237】

【00236】 「結合剤」は、粘着性の性質を与え、例えば、アルギン酸及びその塩；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、Klucel（登録商標））、エチルセルロース（例えば、Ethocel（登録商標））、及び微結晶セルロース（例えば、Avicel（登録商標））などのセルロース誘導体；微結晶デキストロース；アミロース；ケイ酸マグネシウムアルミニウム；多糖酸；ペントナイト；ゼラチン；ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー；クロスポビドン；ポビドン；デンプン；アルファ化デンプン；トラガント、デキストリン、スクロース（例えば、Dipac（登録商標））、グルコース、デキストロース、モラセス、マンニトール

、ソルビトール、キシリトール（例えば、Xylitab（登録商標））、及びラクトースなどの糖；アラビアゴム、トラガント、ガッチゴムなどの天然又は合成ゴム、イサポールハスク（isapol husk）、ポリビニルピロリドン（例えば、Polyvidone（登録商標）CL、Kol lidon（登録商標）CL、Polyplasdone（登録商標）XL-10）、カラマツのアラボガラクタン、Veegum（登録商標）、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなど含む。

【0238】

【00237】「担体」又は「担体材料」は、薬剤学において一般的に使用される賦形剤を含み、式（I）～（Vb）のいずれかの化合物などの本明細書で開示される化合物との適合性及び所望の剤形の放出プロファイル特性に基づいて選択されるべきである。例示的な担体材料としては、例えば、結合剤、懸濁剤、崩壊薬剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤、希釈剤などが挙げられる。「薬学的に適合性の担体材料」としては、アラビアゴム、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン（PVP）、コレステロール、コレステロールエステル、カゼインナトリウム、ダイズレクチン、タウロコール酸、ホスホチジルコリン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、セルロース及びセルロースコンジュゲート、糖ステアロイル乳酸ナトリウム、カラゲナン、モノグリセリド、ジグリセリド、アルファ化デンプンなどが挙げられ得るが、これらに限定されない。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980;及びPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)を参照されたい。

【0239】

【00238】「分散剤」、及び／又は「粘度調整剤」は、液体媒体又は造粒法若しくは混合法により薬物の拡散及び均一性を制御する材料を含む。いくつかの実施形態では、これらの薬剤はまた、マトリックスをコーティングするか又は浸食する効果を促進する。例示的な拡散促進剤／分散剤としては、例えば、親水性ポリマー、電解質、Tween（登録商標）60又は80、PEG、ポリビニルピロリドン（PVP；Plasdone（登録商標）として商業的に知られる）、及び例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、HPC、HPC-SL、及びHPC-L）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、及びHPMC K100M）、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、ヒドロキシプロピルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアラート（HPMCAS）、非結晶セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（PVA）、ビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（S630）、エチレンオキシド及びホルムアルデヒドとの4-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル）-フェノールポリマー（チロキサポールとしても知られる）、ポロキサマー（例えば、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーであるPluronic F68（登録商標）、F88（登録商標）、及びF108（登録商標））などの炭水化物系分散剤；並びにポロキサミン（例えば、プロピレンオキシド及びエチレンオキシドのエチレンジアミンへの連続的な付加から誘導される四官能性ブロックコポリマーであるPoloxamine 908（登録商標）としても知られる Tetronic 908（登録商標）（BASF Corporation, Parsippany, N.J.））、ポリビニルピロリドン K12、ポリビニルピロリドン K17、ポリビニルピロリドン K25、又はポリビニルピロリドン K30、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（S-630）、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約300～約6000、又は約3350～4000、又は約7000～約5400の分子量を有し得る）、ナトリウムカルボ

キシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、例えば、トラガントゴム及びアラビアゴム、グアーゴム、キサンタン（キサンタンゴムを含む）などのゴム、糖、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースなどのセルロース、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化モノラウリン酸ソルビタン、ポリエトキシ化モノラウリン酸ソルビタン、ポビドン、カルボマー、ポリビニルアルコール（PVA）、アルギナート、キトサン及びその組合せが挙げられる。セルロース又はトリエチルセルロースなどの可塑剤もまた、分散剤として使用され得る。リボソーム分散液及び自己乳化型分散液において特に有用な分散剤は、ジミリスチルホスファチジルコリン、卵由来の天然ホスファチジルコリン、卵由来の天然ホスファチジルグリセロール、コレステロール及びミリスチン酸イソプロピルである。

10

【0240】

【00239】 1種以上の拡散促進剤と1種以上の浸食促進剤の組合せもまた、本組成物において使用され得る。

【0241】

【00240】 用語「希釈剤」は、送達の前に目的の化合物を希釈するために使用される化学物質を指す。希釈剤はまた、それらがより安定な環境をもたらすことができるため、化合物を安定化するためにも使用され得る。緩衝溶液（これはpH制御又は維持をもたらすこともできる）中で溶解される塩は、当技術分野において希釈剤として利用され、リン酸緩衝食塩水溶液を含むがこれに限定されない。ある種の実施形態では、希釈剤は、圧縮を容易にするために組成物の容積を増大させるか又はカプセル充填のための均質の混合物のために十分な容積をもたらす。そのような化合物としては、例えば、ラクトース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、Avicel（登録商標）などの微結晶セルロース；リン酸水素カルシウム、リン酸二カルシウム二水和物；リン酸三カルシウム、リン酸カルシウム；無水ラクトース、噴霧乾燥ラクトース；アルファ化デンプン、Di-Pac（登録商標）（Amstar）などの圧縮糖；マンニトール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアラート、スクロース系希釈剤、糖菓製造者の糖；硫酸二水素カルシウム一水和物、硫酸カルシウム二水和物；乳酸カルシウム三水和物、デキストレート類；加水分解された穀類固形物、アミロース；粉末セルロース、炭酸カルシウム；グリシン、カオリン；マンニトール、塩化ナトリウム；イノシトール、ベントナイトなどが挙げられる。

20

30

【0242】

【00241】 用語「崩壊する」は、胃腸液と接触したときの剤形の溶解及び分散の両方を含む。「崩壊薬剤又は崩壊剤」は、物質の破壊又は崩壊を促進する。崩壊薬剤の例としては、デンプン、例えば、トウモロコシデンプン若しくはジャガイモデンプンなどの天然のデンプン、National 1551若しくはAmijel（登録商標）などのアルファ化デンプン、又はPromogel（登録商標）若しくはExplotab（登録商標）などのデンプングリコール酸ナトリウム、木材産物などのセルロース、メチル結晶セルロース、例えば、Avicel（登録商標）、Avicel（登録商標）PH101、Avicel（登録商標）PH102、Avicel（登録商標）PH105、Elcema（登録商標）P100、Emcocel（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Ming Tia（登録商標）、及びSolka-Floc（登録商標）、メチルセルロース、クロスカルメロース、又は架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース（Ac-Di-Sol（登録商標））、架橋カルボキシメチルセルロース、若しくは架橋クロスカルメロースなどの架橋セルロース、デンプングリコール酸ナトリウムなどの架橋デンプン、クロスポビドン、架橋ポリビニルピロリドンなどの架橋ポリマー、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などのアルギナート、Veegum（登録商標）HV（ケイ酸マグネシウムアルミニウム）などの粘土、寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン、又はトラガントなどのゴム、デンプングリコール酸ナトリウム、ベントナイト、天然スポンジ、界面活性剤、カチオン交換樹脂などの樹脂、柑橘ジュース粕、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプンと組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられる。

40

50

【0243】

【00242】「薬物吸収」又は「吸収」は通常、薬物の投与部位から障壁を越えて血管又は作用部位に薬物が移動するプロセスを指し、例えば、薬物が消化管から門脈又はリンパ系に移動することを指す。

【0244】

【00243】「腸溶コーティング」は、胃において実質的に未変化のままであるが、小腸又は結腸において薬物を溶解し、放出する物質である。一般に、腸溶コーティングは、胃の低pH環境において放出を妨げるが、より高いpH、通常pH6～7でイオン化し、したがって、小腸又は結腸において十分に溶解して、その中で活性薬剤を放出するポリマー材料を含む。

【0245】

【00244】「浸食促進剤」は、胃腸液において特定の材料の浸食を制御する材料を含む。浸食促進剤は一般に、当業者に知られている。例示的な浸食促進剤としては、例えば、親水性ポリマー、電解質、タンパク質、ペプチド、及びアミノ酸が挙げられる。

【0246】

【00245】「充填剤」としては、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストレート類、デキストラン、デンプン、アルファ化デンプン、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどの化合物が挙げられる。

【0247】

【00246】本明細書に記載される製剤において有用な「香味料」及び／又は「甘味料」としては、例えば、アラビアゴムシロップ、アセスルファームK、アリタム、アニス、リンゴ、アスパルテム、バナナ、ババロア、液果、カシス、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、カンファー、カラメル、チェリー、チェリークリーム、チョコレート、シナモン、バブルガム、シトラス、シトラスパンチ、シトラスクリーム、綿菓子、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、シクラメート、シラメート (cyclamate)、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツパンチ、ジンジャー、グリチルレチン酸塩、カンゾウ (リコリス) シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、ハチミツ、イソマルト、レモン、ライム、レモンクリーム、モノアンモニウムグリリジナート (monoammonium glyrrhizinate) (MagnaSweet (登録商標))、マルトール、マンニトール、メープル、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジンDC、ネオテム、オレンジ、セイヨウナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミントクリーム、Prosweet (登録商標) 粉末、ラズベリー、ルートビヤ、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミントクリーム、ストロベリー、ストロベリークリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、サッカリンナトリウム、サッカリン、アスパルテム、アセスルファームカリウム、マンニトール、タリン、シリトール (sylitol)、スクラロース、ソルビトール、スイスクリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、ワイルドチェリー、ウィンターグリーン、キシリトール、又はこれらの香味成分の組合せ、例えば、アニスメントール、チェリーアニス、シナモンオレンジ、チェリーシナモン、チョコレートミント、ハチミツレモン、レモンライム、レモンミント、メントールユーカリ、オレンジクリーム、バニラミント、及びその混合物が挙げられる。

【0248】

【00247】「潤滑剤」及び「滑沢剤」は、材料の接着及び摩擦を妨げるか、低減するか又は阻害する化合物である。例示的な潤滑剤としては、例えば、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、フメル酸ステアリルナトリウム (sodium stearyl fumerate)、鈹油などの炭化水素、又は水素化ダイズ油 (Sterotex (登録商標)) などの水素化植物油、高級脂肪酸並びにアルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウムなどのそれらのアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩、グリセロール

10

20

30

40

50

、タルク、ワックス、Stearowet（登録商標）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール（例えば、PEG-4000）又はCarbowax（商標）などのメトキシポリエチレングリコール、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、グリセリルベヘネート、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸マグネシウム若しくはラウリル硫酸ナトリウム、Syloid（商標）、Cab-O-Sil（登録商標）などのコロイダルシリカ、トウモロコシデンプンなどのデンプン、シリコンオイル、界面活性剤などが挙げられる。

【0249】

【00248】「測定可能な血清濃度」又は「測定可能な血漿濃度」は、投与後の血流に吸収された血清のml、dl、又はl当たりの治療剤のmg、μg、又はngにおいて典型的には測定される血清又は血漿濃度を表す。本明細書で使用する場合、測定可能な血漿濃度は通常、ng/ml又はμg/mlにおいて測定される。

10

【0250】

【00249】「薬物動力学」は、作用部位での薬物の濃度に対して観測される生物製剤反応を決定する因子を指す。

【0251】

【00250】「薬物動態」は、作用部位での薬物の適切な濃度の達成及び維持を決定する因子を指す。

【0252】

【00251】「可塑剤」は、マイクロカプセル化材料又はフィルムコーティングを軟化して、それらを砕けにくくするために使用される化合物である。好適な可塑剤としては、例えば、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350、及びPEG 800などのポリエチレングリコール、ステアリン酸、ポリエチレングリコール、オレイン酸、トリエチルセルロース並びにトリアセチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、可塑剤は、分散剤又は湿潤剤としても機能することができる。

20

【0253】

【00252】「可溶化剤」としては、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムドクサート（doccusate）、ビタミンE TPGS、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、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シクロデキストリン、エタノール、n-ブタノール、イソプロピルアルコール、コレステロール、胆汁酸塩、ポリエチレングリコール 200~600、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール、及びジメチルイソソルビドなどの化合物が挙げられる。

30

【0254】

【00253】「安定剤」としては、任意の抗酸化剤、緩衝液、酸、保存剤などの化合物が挙げられる。

【0255】

【00254】「定常状態」は、本明細書で使用する場合、投与される薬物の量が、プラトー又は一定の血漿薬物暴露をもたらす1つの投与間隔内に排出される薬物の量に等しくなるときである。

40

【0256】

【00255】「懸濁剤」としては、ポリビニルピロリドン、例えば、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、又はポリビニルピロリドンK30、ビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー（S630）、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約300~約6000、又は約3350~約4000、又は約7000~約5400の分子量を有し得る）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、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、ヒドロキシメチルセルロースアセタートステアラート、ポリソルベート-80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、例えば、トラガカントゴム及びアラビアゴム

50

、グアーゴム、キサンタン（キサンタンゴムを含む）などのゴム、糖、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化モノラウリン酸ソルビタン、ポリエトキシ化モノラウリン酸ソルビタン、ポビドンなどの化合物が挙げられる。

【0257】

【00256】「界面活性剤」としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムドクサート、Tween 60又は80、トリアセチン、ビタミンE TPGS、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポロクサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリン、エチレンオキッドとプロピレンオキッドのコポリマー、例えば、Pluronic（登録商標）（BASF）などの化合物が挙げられる。いくつかの他の界面活性剤としては、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド及び植物油、例えば、ポリオキシエチレン（60）水素化ヒマシ油；並びにポリオキシエチレンアルキルエーテル及びアルキルフェニルエーテル、例えば、オクトキシノール10、オクトキシノール40が挙げられる。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、物理的安定性を増強するため又は他の目的のために含まれてもよい。

【0258】

【00257】「粘度増強剤」としては、例えば、メチルセルロース、キサンタンゴム、カルボキシメチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアラート、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボマー、ポリビニルアルコール、アルギナート、アラビアゴム、キトサン及びその組合せが挙げられる。

【0259】

【00258】「湿潤剤」としては、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ナトリウムドクサート、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムドクサート（doccusate）、トリアセチン、Tween 80、ビタミンE TPGS、アンモニウム塩などの化合物が挙げられる。

【0260】

剤形

【00259】本明細書に記載される組成物は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、又は筋肉内）、頬側、鼻腔内、直腸又は経皮投与経路を含むがこれらに限定されない任意の従来の手段を介する対象への投与のために製剤化され得る。本明細書で使用する場合、用語「対象」は、動物、好ましくは、ヒト又は非ヒトを含む哺乳動物を意味するために使用される。患者及び対象という用語は、互換的に使用され得る。

【0261】

【00260】さらに、式（I）～（Vb）のいずれかの化合物を含む本明細書に記載される医薬組成物は、水性経口分散液、液体、ゲル、シロップ、エリキシル剤、スラリー、懸濁液など、患者による経口摂取のために、固体経口剤形、エアロゾル、制御放出製剤、速溶製剤、発泡性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、粉末、丸剤、糖衣錠、カプセル、遅延放出製剤、長期放出製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、並びに速放性製剤と制御放出製剤の混合型を含むが、これらに限定されない任意の好適な剤形に製剤化され得る。

【0262】

【00261】経口使用のための医薬品は、1つ以上の固体賦形剤を本明細書に記載される化合物の1つ以上と混合すること、任意選択により、必要があれば好適な補助剤を加えた後に得られた混合物を粉碎すること、及び顆粒の混合物を加工して、錠剤又は糖衣錠コアを得ることによって得てもよい。好適な賦形剤としては、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールを含む糖などの充填剤；例えば、トウモロコシデンプン

ブン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースなどのセルロース調整物；又はポリビニルピロリドン（PVP又はポビドン）若しくはリン酸カルシウムなどの他のものが挙げられる。必要があれば、架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤が加えられてもよい。

【0263】

【00262】 糖衣錠コアは、好適なコーティングとともに提供される。この目的のために、濃縮された糖溶液が使用されてもよく、これは任意選択により、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶剤、及び好適な有機溶媒又は溶媒混合物を含有してもよい。色素又は顔料は、同定又は活性化合物用量の異なる組合せを特徴付けするために錠剤又は糖衣錠コーティングに加えられる。

10

【0264】

【00263】 経口使用され得る医薬品としては、ゼラチンで作られたプッシュフィットカプセル、並びにゼラチン及びグリセロール又はソルビトールなどの可塑剤で作られた軟質の密封されたカプセルが挙げられる。プッシュフィットカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／又はタルク又はステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、並びに任意選択により安定剤との混合物中において活性成分を含有できる。軟質カプセルにおいて、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体中で溶解されてもよいし、懸濁されてもよい。さらに、安定剤が加えられてもよい。経口投与のための全ての製剤は、そのような投与に好適な投与量であるはずである。

20

【0265】

【00264】 いくつかの実施形態では、本明細書で開示される固体剤形は、錠剤（懸濁用錠剤、速溶錠、咀嚼崩壊錠剤、急速崩壊錠剤、発泡性錠剤、又はカプレットを含む）、丸剤、粉末（無菌包装された粉末、分配可能な粉末、又は発泡性粉末を含む）、カプセル（軟質又は硬質カプセルの両方、例えば、動物由来のゼラチン若しくは植物由来のHPMCで作製されたカプセル、又は「スプリングルカプセル」を含む）、固体分散体、固溶体、生体内崩壊性剤形、制御放出製剤、パルス放出剤形、多粒子剤形、植込錠、顆粒、又はエアロゾルの形態であり得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、粉末の形態中にある。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、速溶錠を含むがこれに限定されない錠剤の形態中にある。さらに、本明細書に記載される医薬組成物は、単一のカプセルとして又は複数のカプセル剤形において投与され得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、2つ、又は3つ、又は4つのカプセル又は錠剤において投与される。

30

【0266】

【00265】 いくつかの実施形態では、固体剤形、例えば、錠剤、発泡性錠剤、及びカプセルは、式（I）～（Vb）のいずれかの化合物の粒子を1つ以上の医薬賦形剤と混合して、バルクブレンド組成物を形成することによって調製される。これらのバルクブレンド組成物が均質であると参照するとき、式（I）～（Vb）のいずれかの化合物の粒子が組成物全体に一様に分散しており、その結果、組成物が錠剤、丸剤、カプセルなどの同様に有効な単位剤形に容易に細分化され得ることを意味する。個々の剤形はまた、経口摂取時又は希釈剤との接触時に崩壊するフィルムコーティングを含んでもよい。これらの製剤は、従来の薬理学的手法によって製造され得る。

40

【0267】

【00266】 従来の薬理学的手法としては、例えば、方法：（1）乾式混合、（2）直接圧縮、（3）製粉、（4）乾式若しくは非水性造粒、（5）湿式造粒、又は（6）融合のうちの1つ又は組合せが挙げられる。例えば、Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986)を参照されたい。他の方法としては、例えば、噴霧乾燥、パンコーティング、熔融造粒、造粒、流動層噴霧乾燥又はコーティング（例えば

50

、ワースターコーティング)、タンジェンシャルコーティング、トップスプレー、錠剤化、圧出などが挙げられる。

【0268】

【00267】 本明細書に記載される医薬固体剤形は、本明細書に記載される化合物及び適合性の担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、香味料、甘味料、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、給湿剤、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、抗酸化剤、保存剤、又はその1つ以上の組合せなどの1つ以上の薬学的に許容される添加剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載されるものなどの標準的なコーティング手順を使用して、式(I)～(Vb)のいずれかの化合物の製剤の周囲にフィルムコーティングがもたらされる。いくつかの実施形態では、式(I)～(Vb)のいずれかの化合物の粒子の一部又は全てがコーティングされる。いくつかの実施形態では、式(I)～(Vb)のいずれかの化合物の粒子の一部又は全てがマイクロカプセル化される。さらにいくつかの実施形態では、式(I)～(Vb)のいずれかの化合物の粒子は、マイクロカプセル化されず、コーティングされない。

10

【0269】

【00268】 本明細書に記載される固体剤形における使用のための好適な担体としては、アラビアゴム、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼインナトリウム、ダイズレクチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ステアロイル乳酸ナトリウム、カラゲナン、モノグリセリド、ジグリセリド、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアラート、スクロース、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトールなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0270】

【00269】 本明細書に記載される固体剤形における使用のための好適な充填剤としては、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストレート類、デキストラン、デンプン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチセルロース(hydroxypropylmethycellulose)(HPMC)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチセルロース(hydroxypropylmethycellulose)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアラート(HPMCAS)、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0271】

【00270】 固体剤形マトリックスから式(I)～(Vb)のいずれかの化合物をできるだけ効率的に放出するため、特に剤形が結合剤とともに圧縮されるとき、崩壊剤が製剤中で使用されることが多い。崩壊剤は、水分が剤形に吸収されるときに、膨潤又は毛管作用によって剤形マトリックスを破裂させるのを助ける。本明細書に記載される固体剤形における使用のために好適な崩壊剤としては、トウモロコシデンプン若しくはジャガイモデンプンなどの天然のデンプン、National 1551若しくはAmijel(登録商標)などのアルファ化デンプン、又はPromogel(登録商標)若しくはExplotab(登録商標)などのデンプングリコール酸ナトリウム、木材産物などのセルロース、メチル結晶セルロース、例えば、Avicel(登録商標)、Avicel(登録商標)PH101、Avicel(登録商標)PH102、Avicel(登録商標)PH105、Elcema(登録商標)P100、Emcocel(登録商標)、Vivacel(登録商標)、Ming Tia(登録商標)、及びSolka-Floc(登録商標)、メチルセルロース、クロスカルメロース、又は架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース(Ac-Di-Sol(登録商標))、架橋カルボキシメチルセルロース、若しくは架橋クロスカルメロースなどの架橋セルロース、デンプングリコール酸ナトリウムなどの架橋デンプン、クロスボビドン、架橋ポリビニルピロリドンなどの架橋ポリマー、アルギン酸又はアルギン酸ナトリ

40

50

ウムなどのアルギン酸の塩などのアルギナート、Veegum（登録商標）HV（ケイ酸マグネシウムアルミニウム）などの粘土、寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン、又はトラガントなどのゴム、デンプングリコール酸ナトリウム、ベントナイト、天然スポンジ、界面活性剤、カチオン交換樹脂などの樹脂、柑橘ジュース粕、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプンと組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0272】

【00271】 結合剤は、固体経口剤形製剤に粘着性を与える：粉末を充填したカプセル製剤については、それらは、軟質シェルカプセル又は硬質シェルカプセルに充填することができる栓形成を助け、錠剤形成については、それらは、錠剤が圧縮後に未変化のままであることを確実にし、圧縮又は充填工程の前に混合の均一性を確実なものにするのを助ける。本明細書に記載される固体剤形における結合剤としての使用に好適な材料としては、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、ヒプロメロース USP Pharmaccoat-603、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアラート（Aqoate HS-LF及びHS）、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、Klucel（登録商標））、エチルセルロース（例えば、Ethocel（登録商標））、及び微結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標））、微結晶性デキストロース、アミロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、多糖酸、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー、クロスボイドン、ポビドン、デンプン、アルファ化デンプン、トラガカント、デキストリン、スクロース（例えば、Dipac（登録商標））、グルコース、デキストロース、モラセス、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えば、Xylitab（登録商標））、ラクトースなどの糖、アラビアゴム、トラガント、ガッチゴムなどの天然又は合成ゴム、イサポールハスク（isapol husk）、デンプン、ポリビニルピロリドン（例えば、Povidone（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL、Polyplasdone（登録商標）XL-10、及びPovidone（登録商標）K-12）、カラマツのアラボガラクタン、Veegum（登録商標）、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0273】

【00272】 一般に、20～70%の結合剤レベルが、粉末を充填したゼラチンカプセル製剤中で使用される。錠剤製剤中の結合剤使用レベルは、直接圧縮、湿式造粒、ローラー圧縮、又はそれ自体が適度の結合剤として作用することができる充填剤などの他の賦形剤の使用に応じて異なる。当技術分野の調剤者であれば、製剤に対する結合剤レベルを決定することができるが、錠剤製剤中最大70%の結合剤使用レベルが一般的である。

【0274】

【00273】 本明細書に記載される固体剤形における使用のための好適な潤滑剤又は滑沢剤としては、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、フメル酸ステアリルナトリウム（sodium stearyl fumerate）、アルカリ金属及びアルカリ土類金属塩、例えば、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ワックス、Stearowet（登録商標）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール又はメトキシポリエチレングリコール、例えば、Carbowax（商標）、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000、プロピレングリコール、オレイン酸ナトリウム、グリセリルベヘネート、パルミトステアリン酸グリセリン、安息香酸グリセリル、ラウリル硫酸マグネシウム若しくはラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0275】

【00274】 本明細書に記載される固体剤形中における使用のための好適な希釈剤としては、糖（ラクトース、スクロース、及びブドウ糖を含む）、多糖（デキストレート類及びマルトデキストリンを含む）、ポリオール（マンニトール、キシリトール、及びソルビト

10

20

30

40

50

ールを含む)、シクロデキストリンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0276】

【00275】用語「非水溶性希釈剤」は、医薬品の製剤化に典型的に使用される化合物、例えば、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、加工デンプン及び微結晶セルロース、並びにマイクロセルロース（例えば、約 0.45 g/cm^3 の密度を有するもの、例えば、粉末セルロースであるAvicel）、並びにタルクを表す。

【0277】

【00276】本明細書に記載される固体剤形における使用のために好適な湿潤剤としては、例えば、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、四級アンモニウム化合物（例えば、Polyquat 10（登録商標））、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムドクサート、トリアセチン、ビタミンE TPGSなどが挙げられる。

【0278】

【00277】本明細書に記載される固体剤形における使用のために好適な界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポロクサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリン、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Pluronic（登録商標）（BASF）などが挙げられる。

【0279】

【00278】本明細書に記載される固体剤形における使用のために好適な懸濁剤としては、ポリビニルピロリドン、例えば、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、又はポリビニルピロリドンK30、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約300～約6000、又は約3350～約4000、又は約7000～約5400の分子量を有し得る）、ビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（S630）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリソルベート-80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、例えば、トラガカントゴム及びアラビアゴム、グアーゴム、キサンタン（キサンタンゴムを含む）などのゴム、糖、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース、ポリソルベート-80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化モノラウリン酸ソルビタン、ポリエトキシ化モノラウリン酸ソルビタン、ポビドンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0280】

【00279】本明細書に記載される固体剤形における使用のための好適な抗酸化剤としては、例えば、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、アスコルビン酸ナトリウム、及びトコフェロールが挙げられる。

【0281】

【00280】本明細書に記載される固体剤形において使用される添加剤間にはかなりの重複があることを理解されたい。したがって、上で列挙された添加剤は、本明細書に記載される固体剤形に含まれ得る添加剤の種類の非限定的な単なる例示として理解されるべきである。そのような添加剤の量は、所望される特定の特性に従って当業者によって容易に決定され得る。

【0282】

【00281】いくつかの実施形態では、医薬組成物の1つ以上の層が可塑化される。実例として、可塑剤は一般に、高沸点の固体又は液体である。好適な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%～約50重量%（w/w）で加えられ得る。可塑剤としては、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチ

10

20

30

40

50

ル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール (stearol)、ステアリン酸塩、及びヒマシ油が挙げられるが、これらに限定されない。

【0283】

【00282】 圧縮錠剤は、上記の製剤のバルクブレンドを圧縮することによって調製される固体剤形である。様々な実施形態では、口内で溶解するように設計される圧縮錠剤は、1つ以上の香味料を含むことになる。いくつかの実施形態では、圧縮錠剤は、最終的な圧縮錠剤の周囲にフィルムを含むことになる。いくつかの実施形態では、フィルムコーティングにより、製剤からの式 (I) ~ (V b) のいずれかの化合物の遅延放出をもたらすことができる。いくつかの実施形態では、フィルムコーティングは、患者コンプライアンスを助ける (例えば、Opadry (登録商標) コーティング又は糖衣)。Opadry (登録商標) を含むフィルムコーティングは通常、錠剤重量の約1%~約3%の範囲である。いくつかの実施形態では、圧縮錠剤は、1つ以上の賦形剤を含む。

10

【0284】

【00283】 カプセルは、例えば、上記の式 (I) ~ (V b) のいずれかの化合物の製剤のバルクブレンドをカプセル内に入れることによって調製され得る。いくつかの実施形態では、製剤 (非水性懸濁液及び溶液) は、軟質のゼラチンカプセル中に入れられる。いくつかの実施形態では、製剤は、標準的なゼラチンカプセル又はHPMCを含むカプセルなどの非ゼラチンカプセル中に入れられる。いくつかの実施形態では、製剤は、スプリングルカプセルの中に入れられ、このカプセル全体が飲み込まれてもよいし、このカプセルを開けて、内容物を食品の上に食べる前に振り掛けてもよい。いくつかの実施形態では、治療用量は、複数 (例えば、2つ、3つ、又は4つ) のカプセルに分割される。いくつかの実施形態では、製剤の全用量がカプセル形態で送達される。

20

【0285】

【00284】 様々な実施形態では、式 (I) ~ (V b) のいずれかの化合物の粒子及び1つ以上の賦形剤は、乾式混合され、経口投与後約30分未満、約35分未満、約40分未満、約45分未満、約50分未満、約55分未満、又は約60分未満内に実質的に分解することによって、製剤を胃腸液に放出する医薬組成物を提供するのに十分な硬度を有する錠剤などの塊に圧縮される。

【0286】

【00285】 いくつかの実施形態では、剤形は、マイクロカプセル化された製剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、1つ以上の他の適合性の材料が、マイクロカプセル化材料中に存在する。例示的な材料としては、pH調整剤、浸食促進剤、消泡剤、抗酸化剤、香味料、並びに結合剤、懸濁剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤、及び希釈剤などの担体材料が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0287】

【00286】 本明細書に記載のマイクロカプセル化に有用な材料としては、式 (I) ~ (V b) のいずれかの化合物を他の非適合性賦形剤から十分に単離する、式 (I) ~ (V b) のいずれかの化合物と適合性の材料が挙げられる。式 (I) ~ (V b) のいずれかの化合物と適合性の材料は、式 (I) ~ (V b) のいずれかの化合物のインビボでの放出を遅延させるものである。

40

【0288】

【00287】 本明細書に記載の化合物を含む製剤の放出を遅延させるのに有用な例示的なマイクロカプセル化材料としては、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル (HPC)、例えば、Klucel (登録商標) 又はNisso HPC、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースエーテル (L-HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル (HPMC)、例えば、Seppifilm-LC、Pharmacoat (登録商標)、Metolose SR、Methocel (登録商標) -E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824、及びBenecel MP843、メチルセルロースポリマー、例えば、Methocel (登録商標) -A、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアラートAquat (HF-LS、HF-LG、HF-MS)、及びMetolose (登録

50

商標)、エチルセルロース(E C)及びそれらの混合物、例えば、E461、Ethocel(登録商標)、Aqualon(登録商標)-EC、Surelease(登録商標)、ポリビニルアルコール(P V A)、例えば、Opadry AMB、ヒドロキシエチルセルロース、例えば、Natrosol(登録商標)、カルボキシメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース(C M C)の塩、例えば、Aqualon(登録商標)-CMC、ポリビニルアルコール及びポリエチレングリコールのコポリマー、例えば、Kollicoat IR(登録商標)、モノグリセリド(Myverol)、トリグリセリド(KLX)、ポリエチレングリコール、加工食品用デンプン、アクリルポリマー及びアクリルポリマーとセルロースエーテルとの混合物、例えば、Eudragit(登録商標)EPO、Eudragit(登録商標)L30D-55、Eudragit(登録商標)FS 30D、Eudragit(登録商標)L100-55、Eudragit(登録商標)L100、Eudragit(登録商標)S100、Eudragit(登録商標)RD100、Eudragit(登録商標)E100、Eudragit(登録商標)L12.5、Eudragit(登録商標)S12.5、Eudragit(登録商標)NE30D、及びEudragit(登録商標)NE 40D、酢酸フタル酸セルロース、セピフィルム(sepifilm)、例えば、H P M C及びステアリン酸の混合物、シクロデキストリン、並びにこれらの材料の混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0289】

[00288] いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールなどの可塑剤、例えば、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350、及びPEG 800、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、並びにトリアセチンが、マイクロカプセル化材料に組み込まれる。いくつかの実施形態では、医薬組成物の放出を遅延させるのに有用なマイクロカプセル化材料は、USP又は国民医薬品集(NF)に由来する。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル化材料は、Klucelである。いくつかの実施形態では、マイクロカプセル化材料は、メトセルである。

【0290】

[00289] マイクロカプセル化された式(I)～(Vb)のいずれかの化合物は、当業者に知られる方法によって製剤化され得る。そのような既知の方法としては、例えば、噴霧乾燥プロセス、スピニングディスク溶媒プロセス、ホットメルトプロセス、噴霧冷却法、流動層、静電沈着、遠心押出、回転式懸濁液分離、液気又は固気界面での重合、圧力押出、又は噴霧溶媒押出槽が挙げられる。これらに加えて、いくつかの化学的手法、例えば、複合コアセルベーション、溶媒蒸発、ポリマー間不適合、液体媒体中での界面重合、インサイチュ重合、液体内乾燥、及び液体媒体中の脱溶媒とも使用され得る。さらに、他の方法、例えば、ローラー圧縮、押出し／球形化、コアセルベーション、又はナノ粒子コーティングが使用されてもよい。

【0291】

[00290] いくつかの実施形態では、式(I)～(Vb)のいずれかの化合物の粒子は、製剤化される前に上の形態の1つにマイクロカプセル化される。さらにいくつかの実施形態では、粒子の一部又は大部分は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載されているものなどの標準的なコーティング手順を使用することによって、さらに製剤化される前にコーティングされる。

【0292】

[00291] いくつかの実施形態では、式(I)～(Vb)のいずれかの化合物の固体投与製剤は、1つ以上の層によって可塑化(コーティング)される。実例として、可塑剤は一般に、高沸点の固体又は液体である。好適な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%～約50重量%(w/w)で加えられ得る。可塑剤としては、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール(stearol)、ステアリン酸塩、及びヒマシ油が挙げられるが、これらに限定されない。

【0293】

[00292] いくつかの実施形態では、本明細書に記載される式(I)～(Vb)のい

れかの化合物による製剤を含む粉末は、1つ以上の医薬賦形剤及び香味料を含むように製剤化され得る。そのような粉末は、例えば、製剤及び任意選択の医薬賦形剤を混合してバルクブレンド組成物を形成することによって調製され得る。追加の実施形態はまた、懸濁剤及び／又は湿潤剤を含む。このバルクブレンドは、単位投与量包装又は複数投与量包装単位に均一に分割される。

【0294】

【00293】さらにいくつかの実施形態では、発泡性粉末もまた、本開示に従って調製される。発泡性塩は、経口投与用に医薬を水に分散させるために使用されている。発泡性塩は、乾式混合物中に医薬を含有し、通常は炭酸水素ナトリウム、クエン酸及び／又は酒石酸で構成される顆粒又は粗粉末である。本明細書に記載される組成物の塩が水に加えられるとき、酸及び塩基が反応して二酸化炭素ガスを放出し、それにより「発泡」が生じる。発泡性塩の例としては、例えば、以下の成分が挙げられる：炭酸水素ナトリウム、又は炭酸水素ナトリウムと炭酸ナトリウム、クエン酸、及び／又は酒石酸との混合物。成分が薬学的使用に好適であり、約6.0以上のpHをもたらし、二酸化炭素の放出をもたらし、いずれの酸-塩基の組合せも、炭酸水素ナトリウムとクエン酸及び酒石酸との組合せの代わりに使用されてもよい。

【0295】

【00294】いくつかの実施形態では、式(I)の化合物を含む本明細書に記載される製剤は、固体分散体である。そのような固体分散体を生成する方法は、当技術分野において知られており、例えば、各々が参照により具体的に組み込まれる米国特許第4,343,789号、同第5,340,591号、同第5,456,923号、同第5,700,485号、同第5,723,269号、及び米国特許出願公開第2004/0013734号を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、固溶体である。固溶体は、活性剤及び他の賦形剤と合わせて物質を組み込み、その結果、混合物を加熱することによって、薬物の溶解をもたらし、続いて得られた組成物を冷却して、さらに製剤化され得るか又はカプセルに直接的に加えられるか若しくは錠剤に圧縮され得る固体ブレンドをもたらし、そのような固溶体を生成する方法は、当技術分野において知られており、例えば、各々が参照により具体的に組み込まれる米国特許第4,151,273号、同第5,281,420号、及び同第6,083,518号を含むが、これらに限定されない。

【0296】

【00295】(I)～(Vb)のいずれかの化合物を含む本明細書に記載される製剤を含む医薬固体経口剤形をさらに製剤化して、式(I)の化合物の制御放出をもたらしことができる。制御放出は、長期間にわたる所望のプロファイルに従って組み込まれている剤形からの式(I)～(Vb)のいずれかの化合物の放出を指す。制御放出プロファイルとしては、例えば、持続放出、長期放出、パルス放出、及び遅延放出プロファイルが挙げられる。速放性組成物とは対照的に、制御放出組成物は、既定のプロファイルに従って長期間にわたる薬剤の対象への送達を可能にする。そのような放出は、長期間の薬剤の治療有効レベルをもたらしことができ、それにより従来の急速放出剤形と比較して副作用を最小化しながらより長期間の薬理的反応をもたらし、そのようなより長期間の反応は、対応する短時間作用速放性調製物で達成されない多くの固有の利益をもたらし。

【0297】

【00296】いくつかの実施形態では、本明細書に記載される固体剤形は、腸溶遅延放出経口剤形、すなわち、消化管の小腸における放出に影響を及ぼすために腸溶コーティングを利用する本明細書に記載されるとおりの医薬組成物の経口剤形として製剤化され得る。腸溶剤形は、活性成分及び／又は他の組成物構成要素の顆粒、粉末、ペレット、ビーズ又は粒子（それら自体がコーティングされているか又はコーティングされていない）を含有する、圧縮又は成形又は押出し錠剤／型（コーティングされているか又はコーティングされていない）であってもよい。腸溶経口剤形はまた、固体担体又は組成物のペレット、ビーズ又は顆粒（それら自体がコーティングされているか又はコーティングされていない）

を含有する、カプセル（コーティングされているか又はコーティングされていない）であってもよい。

【0298】

【00297】用語「遅延放出」は、本明細書で使用する場合、遅延放出の改変がなされていない場合に達成されるであろう位置より遠位にある、腸管における一般的に予測可能ないくつかの位置で放出が達成され得るような送達を指す。いくつかの実施形態では、放出の遅延のための方法は、コーティングである。いずれのコーティングも、コーティング全体が約5未満のpHの胃腸液中には溶解しないが、約5以上のpHでは溶解するような十分な厚さまで適用されるべきである。下部消化管への送達を達成するために、pH依存性の溶解性プロファイルを呈する任意のアニオン性ポリマーが、本明細書に記載される方法及び組成物中で腸溶コーティングとして使用され得ることが予期される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるポリマーは、アニオン性カルボン酸ポリマーである。いくつかの実施形態では、ポリマー及びその適合性混合物、並びにそれらの特性の一部としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0299】

【00298】精製ラックとも呼ばれるセラック、昆虫の樹脂分泌物から得られる精製品。このコーティングは、 $pH > 7$ の媒体中で溶解する。

【0300】

【00299】アクリルポリマー。アクリルポリマーの性能（主に、生体液におけるそれらの可溶性）は、置換の程度及び種類に基づいて変化し得る。好適なアクリルポリマーの例としては、メタクリル酸コポリマー及びメタクリル酸アンモニウムコポリマーが挙げられる。EudragitシリーズE、L、S、RL、RS、及びNE（Rohm Pharma）は、有機溶媒中で可溶化されたもの、水性分散剤、又は乾燥粉末として利用可能である。EudragitシリーズRL、NE、及びRSは、消化管中では不溶性であるが、浸透性であり、主に結腸標的に使用される。EudragitシリーズEは、胃中で溶解する。EudragitシリーズL、L-30D、及びSは、胃で不溶性であり、腸で溶解する。

【0301】

【00300】セルロース誘導体。好適なセルロース誘導体の例は、エチルセルロース；セルロースの部分的酢酸エステルと無水フタル酸との反応混合物である。性能は、置換の程度及び種類に基づいて変化し得る。酢酸フタル酸セルロース（CAP）は、 $pH > 6$ において溶解する。Aquateric（FMC）は、水ベースの系であり、 $< 1 \mu m$ の粒子を有する噴霧乾燥させたCAPシュードラテックスである。Aquateric中の他の成分としては、プルロニック、Tween、及びアセチル化モノグリセリドが挙げられる。他の好適なセルロース誘導体としては、セルロースアセテートトリメリテート（Eastman）；メチルセルロース（Pharmacoat, Methocel）；フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCP）；コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCS）；及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート（例えば、AQOAT（Shin Etsu））が挙げられる。性能は、置換の程度及び種類に基づいて変化し得る。例えば、HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55FグレードなどのHPMCPが好適である。性能は、置換の程度及び種類に基づいて変化し得る。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナートの好適なグレードとしては、 $pH 5$ で溶解するAS-LG（LF）、 $pH 5.5$ で溶解するAS-MG（MF）、及びより高い pH で溶解するAS-HG（HF）が挙げられるが、これらに限定されない。これらのポリマーは、顆粒として提供されるか、又は水性分散液のための微細粉末として提供される。

【0302】

【00301】ポリビニルアセタートフタレート（PVAP）。PVAPは、 $pH > 5$ において溶解し、水蒸気及び胃液に対してほとんど浸透性がない。

【0303】

【00302】いくつかの実施形態では、コーティングは、当技術分野でよく知られる可塑剤及びおそらく他のコーティング賦形剤、例えば、着色剤、タルク、及び／又はステアリ

ン酸マグネシウムを含有してもよく、典型的には含有する。好適な可塑剤としては、クエン酸トリエチル (Citroflex 2)、トリアセチン (三酢酸グリセリン)、クエン酸アセチルトリエチル (Citroflex A2)、Carbowax 400 (ポリエチレングリコール 400)、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、アセチル化モノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、及びフタル酸ジブチルが挙げられる。特に、アニオン性カルボキシルアクリルポリマーは通常、10～25重量%の可塑剤、特にフタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル及びトリアセチンを含有することになる。噴霧又はパンコーティングなどの従来のコーティング手法がコーティングを適用するために利用される。コーティングの厚みは、経口剤形が腸管内において局所送達の所望の部位に到達するまで未変化のままであることを確実にするのに十分でなければならない。

10

【0304】

[00303] 着色剤、剥離剤、界面活性剤、消泡剤、潤滑剤 (例えば、カルナバワックス又はPEG) を、可塑剤の他にコーティングに加えて、コーティング材料を可溶化又は分散し、コーティング性能及びコーティングされた生成物を改善してもよい。

【0305】

[00304] いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物を含む本明細書に記載される製剤は、パルス剤形を使用して送達される。パルス剤形は、1つ以上の即時放出パルスを、制御された遅延時間の後の既定の時点又は特定の部位にて提供することができる。式 (I) ~ (Vb) のいずれかの化合物を含む本明細書に記載される製剤を含むパルス剤形は、当技術分野において知られる様々なパルス製剤を使用して投与され得る。例えば、そのような製剤としては、各々が参照により具体的に組み込まれる米国特許第5,011,692号、同第5,017,381号、同第5,229,135号、及び同第5,840,329号において記載されるものが挙げられるが、これらに限定されない。本製剤との使用のために好適な他のパルス放出剤形としては、例えば、全てが参照により具体的に組み込まれる米国特許第4,871,549号、同第5,260,068号、同第5,260,069号、同第5,508,040号、同第5,567,441号及び同第5,837,284号が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、制御放出剤形は、各々が本明細書に記載される製剤を含有する少なくとも2つの群の粒子 (すなわち、多粒子) を含むパルス放出固体経口剤形である。第1の群の粒子は、哺乳動物による摂取時に (I) ~ (Vb) のいずれかの化合物の実質的に即時の投与をもたらす。第1の群の粒子は、コーティングされない場合があるか又はコーティング及び/又はシーラントを含む場合がある。第2の群の粒子は、前記製剤中の式 (I) ~ (Vb) のいずれかの化合物の総用量の約2重量%~約75重量%、約2.5重量%~約70重量%、又は約40重量%~約70%重量を、1つ以上の結合剤と混合して含むコーティングされた粒子を含む。コーティングは、第2の用量の放出前に、摂取後約2時間~約7時間の遅延をもたらすのに十分な量で薬学的に許容される成分を含む。好適なコーティングとしては、単に例示の目的として、単独で又はセルロース誘導体、例えば、エチルセルロースと混合されたpH感受性コーティング (腸溶コーティング)、例えば、アクリル樹脂 (例えば、Eudragit (登録商標) EPO、Eudragit (登録商標) L30D-55、Eudragit (登録商標) FS 30D、Eudragit (登録商標) L100-55、Eudragit (登録商標) L100、Eudragit (登録商標) S100、Eudragit (登録商標) RD100、Eudragit (登録商標) E100、Eudragit (登録商標) L12.5、Eudragit (登録商標) S12.5、及びEudragit (登録商標) NE30D、Eudragit (登録商標) NE 40D (登録商標)) などの1つ以上の差次的に分解可能なコーティング、又は式 (I) のいずれかの化合物を含む製剤の差次的放出をもたらす可変的な厚さを有する非腸溶コーティングが挙げられる。

20

30

40

【0306】

[00305] 他の多くの種類の制御放出系が当業者に知られており、本明細書に記載される製剤との使用に好適である。そのような送達系の例としては、例えば、ポリマーベースの系、例えば、ポリ乳酸及びポリグリコール酸、ポリ酸無水物 (polyanhydride) 並びに

50

ポリカプロラクトン；ステロール、例えば、コレステロール、コレステロールエステル及び脂肪酸、又は中性脂肪、例えば、モノ、ジ、及びトリグリセリドを含む脂質である多孔性マトリックスの非ポリマーベースの系；ヒドロゲル放出系；シラスティック系；ペプチドベースの系；ワックスコーティング、生体内崩壊性剤形、従来の結合剤を使用する圧縮錠剤などが挙げられる。例えば、各々が参照により具体的に組み込まれるLieberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002); 米国特許第4,327,725号、同第4,624,848号、同第4,968,509号、同第5,461,140号、同第5,456,923号、同第5,516,527号、同第5,622,721号、同第5,686,105号、同第5,700,410号、同第5,977,175号、同第6,465,014号及び同第6,932,983号を参照されたい。

【0307】

【00306】 いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載される式(I)～(Vb)のいずれかの化合物の粒子及び対象への経口投与のための少なくとも1つの分散剤又は懸濁剤を含むように提供される。製剤は、懸濁液のための粉末及び／又は顆粒であってもよく、水との混合時に、実質的に均一な懸濁液が得られる。

【0308】

【00307】 経口投与のための液体製剤剤形は、薬学的に許容される水性経口分散液、エマルション、溶液、エリキシル剤、ゲル、及びシロップを含むがこれらに限定されない群から選択される水性懸濁液であり得る。例えば、Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)を参照されたい。式(A)の化合物の粒子に加えて、液体剤形は、(a)崩壊剤；(b)分散剤；(c)湿潤剤；(d)少なくとも1つの保存剤、(e)粘度増強剤、(f)少なくとも1つの甘味料、及び(g)少なくとも1つの香味料などの添加剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、水性分散液はさらに、結晶阻害剤を含み得る。

【0309】

【00308】 本明細書に記載される水性懸濁液及び分散液は、The USP Pharmacists' Pharmacopeia (2005 edition, chapter 905)において定義されるとおり、少なくとも4時間均質な状態のままであることができる。均一性は、組成物全体の均一性の決定に関して一貫した試料採取方法によって決定されるべきである。いくつかの実施形態では、水性懸濁液は、1分未満続く物理的攪拌によって均質な懸濁液に再懸濁され得る。いくつかの実施形態では、水性懸濁液は、45秒未満続く物理的攪拌によって均質な懸濁液に再懸濁され得る。さらにいくつかの実施形態では、水性懸濁液は、30秒未満続く物理的攪拌によって均質な懸濁液に再懸濁され得る。さらにいくつかの実施形態では、攪拌は、均質な水性分散液を維持するのに必要ではない。

【0310】

【00309】 水性懸濁液及び分散液における使用のための崩壊剤の例としては、デンプン、例えば、トウモロコシデンプン若しくはジャガイモデンプンなどの天然のデンプン、National 1551若しくはAmijel（登録商標）などのアルファ化デンプン、又はPromogel（登録商標）若しくはExplotab（登録商標）などのデンプングリコール酸ナトリウム、木材産物などのセルロース、メチル結晶セルロース、例えば、Avicel（登録商標）、Avicel（登録商標）PH101、Avicel（登録商標）PH102、Avicel（登録商標）PH105、Elcema（登録商標）P100、Emcocel（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Ming Tia（登録商標）、及びSolka-Floc（登録商標）、メチルセルロース、クロスカルメロース、又は架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース（Ac-Di-Sol（登録商標））、架橋カルボキシメチルセルロース、若しくは架橋クロスカルメロースなどの架橋セルロース、デンプングリコール酸ナトリウムなどの架橋デンプン、クロスポビドン、架橋ポリビニルピロリドンなどの架橋ポリマー、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などのアルギナート、Veegum（登録商標）HV（ケイ酸マグネシウムアルミニウム）などの粘土

、寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン、又はトラガントなどのゴム、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ペントナイト、天然スポンジ、界面活性剤、カチオン交換樹脂などの樹脂、柑橘ジュース粕、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプンと組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0311】

【00310】いくつかの実施形態では、本明細書に記載される水性懸濁液及び分散液に好適な崩壊剤は、当技術分野において知られており、例えば、親水性ポリマー、電解質、Tween（登録商標）60又は80、PEG、ポリビニルピロリドン（PVP；Plasdone（登録商標）として商業的に知られる）、並びに例えば、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースエーテル（例えば、HPC、HPC-SL、及びHPC-L）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル（例えば、HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、及びHPMC K100M）、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、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアラート、非結晶セルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（Plasdone（登録商標）、例えば、S-630）、エチレンオキシド及びホルムアルデヒドとの4-（1，1，3，3-テトラメチルブチル）-フェノールポリマー（チロキサポールとしても知られる）、ポロクサマー（例えば、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーであるPluronic F68（登録商標）、F88（登録商標）、及びF108（登録商標））；並びにポロキサミン（例えば、プロピレンオキシド及びエチレンオキシドのエチレンジアミンへの連続的な添加から誘導される四官能性ブロックコポリマーであるPoloxamine 908（登録商標）としても知られるTetronic 908（登録商標）（BASF Corporation, Parsippany, N.J.））などの炭水化物系分散剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、分散剤は、以下の薬剤：親水性ポリマー；電解質；Tween（登録商標）60又は80；PEG；ポリビニルピロリドン（PVP）；ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースエーテル（例えば、HPC、HPC-SL、及びHPC-L）；ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル（例えば、HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M、及びPharmacoat（登録商標）USP 2910（Shin-Etsu））；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；フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートステアラート；非結晶セルロース；ケイ酸マグネシウムアルミニウム；トリエタノールアミン；ポリビニルアルコール（PVA）；エチレンオキシド及びホルムアルデヒドとの4-（1，1，3，3-テトラメチルブチル）-フェノールポリマー；ポロクサマー（例えば、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーであるPluronic F68（登録商標）、F88（登録商標）、及びF108（登録商標））；又はポロキサミン（例えば、Poloxamine 908（登録商標）としても知られるTetronic 908（登録商標））のうちの1つを含まない群から選択される。

【0312】

【00311】本明細書に記載される水性懸濁液及び分散液に好適な湿潤剤は、当技術分野において知られており、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、市販のTweens（登録商標）、例えば、Tween 20（登録商標）及びTween 80（登録商標）など（ICI Specialty Chemicals））、並びにポリエチレングリコール（例えば、Carbowax 3350（登録商標）及び1450（登録商標）、及びCarbopol 934（登録商標）（Union Carbide））、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムドクサート、トリアセチン、ビタミンE、TPGS、タウロコール酸ナトリ

ウム、シメチコン、ホスホチジルコリン (phosphotidylcholine) などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0313】

【00312】 本明細書に記載される水性懸濁液又は分散液のための好適な保存剤としては、例えば、ソルビン酸カリウム、パラベン（例えば、メチルパラベン及びプロピルパラベン）、安息香酸及びその塩、ブチルパラベンなどのパラヒドロキシ安息香酸の他のエステル、エチルアルコール若しくはベンジルアルコールなどのアルコール、フェノールなどのフェノール化合物、又は塩化ベンザルコニウムなどの四級化合物が挙げられる。保存剤は、本明細書で使用する場合、微生物増殖を阻害するのに十分な濃度で剤形に組み込まれる。

【0314】

【00313】 本明細書に記載される水性懸濁液又は分散液のための好適な粘度増強剤としては、メチルセルロース、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、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、Plasdon（登録商標）S-630、カルボマー、ポリビニルアルコール、アルギナート、アラビアゴム、キトサン及びその組合せが挙げられるが、これらに限定されない。粘度増強剤の濃度は、選択された薬剤及び所望の粘度に依存することになる。

【0315】

【00314】 本明細書に記載される水性懸濁液又は分散液に好適な甘味料の例としては、例えば、アラビアゴムシロップ、アセスルファームK、アリタム、アニス、リンゴ、アスパルテム、バナナ、ババロア、液果、カシス、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、カンファー、カラメル、チェリー、チェリークリーム、チョコレート、シナモン、バブルガム、シトラス、シトラスパンチ、シトラスクリーム、綿菓子、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、シクラメート、シラメート (cyclamate)、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツパンチ、ジンジャー、グリチルレチン酸塩、カンゾウ（リコリス）シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、ハチミツ、イソマルト、レモン、ライム、レモンクリーム、モノアンモニウムグリリジナート (monoammonium glyrrhizinate) (MagnaSweet（登録商標）)、マルトール、マンニトール、メープル、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジンDC、ネオテム、オレンジ、セイヨウナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミントクリーム、Prosweet（登録商標）粉末、ラズベリー、ルートビヤ、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミントクリーム、ストロベリー、ストロベリークリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、サッカリンナトリウム、サッカリン、アスパルテム、アセスルファームカリウム、マンニトール、タリン、スクラロース、ソルビトール、スイスクリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、ワイルドチェリー、ウィンターグリーン、キシリトール、又はこれらの香味成分の組合せ、例えば、アニスメントール、チェリーアニス、シナモンオレンジ、チェリーシナモン、チョコレートミント、ハチミツレモン、レモンライム、レモンミント、メントールユーカリ、オレンジクリーム、バニラミント、及びその混合物が挙げられる。いくつかの実施形態では、水性液体分散液は、水性分散液の約0.001体積%～約1.0体積%の範囲の濃度で甘味料又は香味料を含んでもよい。いくつかの実施形態では、水性液体分散液は、水性分散液の約0.005体積%～約0.5体積%の範囲の濃度で甘味料又は香味料を含んでもよい。さらにいくつかの実施形態では、水性液体分散液は、水性分散液の約0.01体積%～約1.0体積%の範囲の濃度で甘味料又は香味料を含んでもよい。

【0316】

【00315】 上で列挙される添加剤に加えて、液体製剤はまた、水又は他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤などの当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含んでもよい。例示的な乳化剤は、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムドクサート (do

10

20

30

40

50

ccusate)、コレステロール、コレステロールエステル、タウロコール酸、ホスホチジルコリン (phosphotidylcholine)、綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油などの油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、又はこれらの物質の混合物などである。

【0317】

【00316】いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、自己乳化型薬物送達系 (SEDDS) であってもよい。エマルションは、ある不混和性の相が別の相に分散したものであり、通常は液滴の形態である。一般に、エマルションは、活発な機械的分散によって生成される。SEDDSは、エマルション又はマイクロエマルションとは対照的に、外部から機械的分散又は攪拌を伴わずに、過剰な水に添加するときに自然にエマルションを形成する。SEDDSの利点は、溶液全体に液滴を分散させるために穏やかな混合のみが必要なことである。さらに、水又は水相は、投与の直前に加えられてもよく、不安定又は疎水性活性成分の安定性を確実にする。したがって、SEDDSは、疎水性活性成分の経口及び非経口送達のための効果的な送達系を提供する。SEDDSは、疎水性活性成分のバイオアベイラビリティにおいて改善をもたらす。自己乳化型剤形を生成する方法は、当技術分野において知られており、例えば、各々が参照により具体的に組み込まれる米国特許第5,858,401号、同第6,667,048号、及び同第6,960,563号を含むが、これらに限定されない。

【0318】

【00317】所与の添加剤は、当分野の異なる従業者によって別々に分類されることが多いか、又はいくつかの異なる機能のいずれかのために一般的に使用されるため、本明細書に記載される水性分散液又は懸濁液に使用される上で列挙される添加剤の間には重複があることを理解されたい。したがって、上で列挙された添加剤は、本明細書に記載される製剤に含まれ得る添加剤の種類の非限定的な単なる例示として理解されるべきである。そのような添加剤の量は、所望される特定の特性に従って当業者によって容易に決定され得る。

【0319】

鼻腔内製剤

【00318】鼻腔内製剤は、当技術分野において知られており、例えば、各々が参照により具体的に組み込まれる米国特許第4,476,116号、同第5,116,817号、及び同第6,391,452号において記載される。これら及び当技術分野においてよく知られる他の手法に従って調製される式(I)～(Vb)のいずれかの化合物を含む製剤は、ベンジルアルコール又は当技術分野において知られる他の好適な保存剤、フルオロカーボン、及び／若しくは他の可溶化剤若しくは分散剤を利用して、生理食塩水中の溶液として調製される。例えば、Ansel, H. C. et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sixth Ed. (1995)を参照されたい。好ましくは、これらの組成物及び製剤は、好適な非毒性の薬学的に許容される成分とともに調製される。これらの成分は、経鼻剤形の調製において当業者に知られ、これらのいくつかは、当分野において標準的な参考文献であるREMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21st edition, 2005において見出され得る。好適な担体の選択は、例えば、溶液、懸濁液、軟膏、又はゲルなどの所望の経鼻剤形の厳密な性質に大きく依存する。経鼻剤形は一般に、活性成分に加えて大量の水を含有する。pH調整剤、乳化剤若しくは分散剤、保存剤、界面活性剤、ゲル化剤、又は緩衝剤並びに他の安定剤及び可溶化剤などの微量の他の成分も存在し得る。経鼻剤形は、鼻汁と等張であるべきである。

【0320】

【00319】吸入による投与のために、本明細書に記載される式(I)～(Vb)のいずれかの化合物は、エアロゾル、ミスト又は粉末としての形態であり得る。本明細書に記載される医薬組成物は、好適な噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の好適な気体を使用して、加圧パック又はネブライザーからのエアロゾルスプレー提供の形態で都合よく送達さ

れる。加圧エアロゾルの場合、投与量単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定され得る。吸入器又は吹き入れ器で使用するための単に例示の目的としてのゼラチンなどのカプセル及びカートリッジは、本明細書に記載される化合物と、ラクトース又はデンプンなどの好適な粉末基剤との粉末混合物を含有するように製剤化され得る。

【0321】

バッカル製剤

[00320] 式(I)～(Vb)のいずれかの化合物を含むバッカル製剤は、当技術分野において知られる様々な製剤を使用して投与され得る。例えば、そのような製剤としては、各々が参照により具体的に組み込まれる米国特許第4,229,447号、同第4,596,795号、同第4,755,386号、及び同第5,739,136号が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、本明細書に記載されるバッカル剤形はさらに、剤形を頬側粘膜に接着するように働く生体内崩壊性(加水分解性)ポリマー担体を含んでもよい。バッカル剤形は、既定の時間をかけて徐々に浸食されるように製造され、式(I)～(Vb)のいずれかの化合物の送達が本質的に全体にわたって提供される。頬側薬物送達は、当業者によって理解されるように、経口薬物投与の場合に生じる欠点(例えば、吸収の遅さ、消化管内に存在する液体による活性剤の分解、及び／又は肝臓での初回通過の不活性化)を回避する。生体内崩壊性(加水分解性)ポリマー担体に関しては、所望の薬物放出プロファイルが損なわれず、担体が式(I)～(Vb)のいずれかの化合物、及びバッカル投与単位に存在し得る任意の他の成分と適合性である限り、実質的に任意のそのような担体を使用され得ることが理解されることになる。一般に、ポリマー担体は、頬側粘膜の湿った表面に接着する親水性(水溶性及び水膨潤性)ポリマーを含む。本明細書で有用なポリマー担体の例としては、アクリル酸ポリマー及び例えば、「カルボマー」として知られるもの(B.F. Goodrichから得られてもよいCarbopol(登録商標)は、1つのそのようなポリマーである)が挙げられる。他の成分は、本明細書に記載されるバッカル剤形に組み込まれてもよく、崩壊剤、希釈剤、結合剤、潤滑剤、香味料、着色剤、保存剤などが挙げられるがこれらに限定されない。頬側又は舌下投与のために、組成物は、従来の様式で製剤化された錠剤、トローチ剤、又はゲルの形態をとり得る。

【0322】

経皮製剤

[00321] 本明細書に記載される経皮製剤は、当技術分野において記載されている様々なデバイスを使用して投与され得る。例えば、そのようなデバイスとしては、各々が全体として参照により具体的に組み込まれる米国特許第3,598,122号、同第3,598,123号、同第3,710,795号、同第3,731,683号、同第3,742,951号、同第3,814,097号、同第3,921,636号、同第3,972,995号、同第3,993,072号、同第3,993,073号、同第3,996,934号、同第4,031,894号、同第4,060,084号、同第4,069,307号、同第4,077,407号、同第4,201,211号、同第4,230,105号、同第4,292,299号、同第4,292,303号、同第5,336,168号、同第5,665,378号、同第5,837,280号、同第5,869,090号、同第6,923,983号、同第6,929,801号及び同第6,946,144号が挙げられるが、これらに限定されない。

【0323】

[00322] 本明細書に記載される経皮剤形は、当技術分野で慣例的なある種の薬学的に許容される賦形剤を組み込んでもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される経皮製剤は、少なくとも3つの成分:(1)式(I)のいずれかの化合物の製剤;(2)浸透促進剤;及び(3)水性アジュバントを含む。加えて、経皮製剤は、ゲル化剤、クリーム及び軟膏基剤などであるが、これらに限定されない追加の成分を含んでもよい。いくつかの実施形態では、経皮製剤はさらに、吸収を増強し、皮膚からの経皮製剤の除去を妨げる織布又は不織布裏材を含んでもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載され

る経皮製剤は、皮膚内への拡散を促進するために飽和状態又は過飽和状態を維持し得る。

【0324】

【00323】 本明細書に記載される化合物の経皮投与に好適な製剤は、経皮送達デバイス及び経皮送達パッチを利用してもよく、ポリマー又は接着剤中で溶解及び／又は分散された親油性エマルション又は緩衝水溶液であってもよい。そのようなパッチは、医薬品の連続的な、パルス状の、又は応需型の送達のために構築され得る。さらに、本明細書に記載される化合物の経皮送達は、イオン泳動的パッチなどによって達成され得る。さらに、経皮パッチは、式(I)～(Vb)のいずれかの化合物の制御された送達をもたらすことができる。吸収の速度は、速度制御膜を使用すること又は化合物をポリマーマトリックス又はゲル内に貯留することによって遅くなり得る。逆に、吸収促進剤を使用して、吸収を増大させることができる。吸収促進剤又は担体は、皮膚を介する通過を助ける吸収性の薬学的に許容される溶媒を含んでもよい。例えば、経皮デバイスは、裏打ち部材、任意選択により担体とともに化合物を含有するリザーバー、任意選択により、制御された所定の速度で長時間かけて宿主の皮膚に化合物を送達するための速度制御バリア、及び皮膚にデバイスを固定するための手段を含む、包帯の形態である。

10

【0325】

注射用製剤

【00324】 筋肉内、皮下、又は静脈内注射に好適な式(I)～(Vb)のいずれかの化合物を含む製剤は、生理的に許容される無菌水性又は非水性溶液、分散液、懸濁液又はエマルション、及び無菌注射用溶液又は分散液への再構成のための無菌粉末を含んでもよい。好適な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒、又は媒体の例としては、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、クレモホールなど）、これらの好適な混合物、植物油（オリーブ油など）及びオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散体の場合には必要とされる粒径の維持により、及び界面活性剤の使用により維持され得る。皮下注射に好適な製剤はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び調剤用薬剤などの添加剤を含有し得る。微生物の増殖の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって確実され得る。また、糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことが望ましい場合もある。注射用医薬形成物の長期の吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤の使用によりもたらされ得る。

20

30

【0326】

【00325】 静脈内注射のために、本明細書に記載される化合物は、水溶液中、好ましくは、ハンス溶液、リンゲル溶液、又は生理食塩水緩衝液などの生理的に適合性の緩衝液中で製剤化され得る。経粘膜的投与のために、バリアを透過するために適切な浸透剤が製剤中で使用される。そのような浸透剤が、当技術分野で一般に知られている。他の非経口注射のために、適切な製剤は、好ましくは生理的に適合性の緩衝液又は賦形剤とともに水性又は非水性溶液を含み得る。そのような賦形剤は、当技術分野で一般に知られている。

【0327】

【00326】 非経口注射は、ボーラス注射又は持続注入を含み得る。注射用製剤は、保存剤を添加した単位剤形、例えば、アンプル又は多用量容器で提供され得る。本明細書に記載される医薬組成物は、油性又は水性媒体中の無菌懸濁液、溶液又はエマルションとして非経口的注射に好適な形態であってもよく、懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤などの形成剤を含有してもよい。非経口投与のための医薬組成物は、水溶性形態の活性化合物の水溶液を含む。さらに、活性化合物の懸濁液は、適切な油性注射懸濁液として調製され得る。好適な親油性溶媒又は媒体としては、ゴマ油などの脂肪油、又はオレイン酸エチル若しくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、又はリポソームが挙げられる。水性注射懸濁液は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、又はデキストランなどの懸濁液の粘度を増大させる物質を含有し得る。任意選択により、懸濁液はまた、化合物の溶解度を増加させて、高度に濃縮された溶液の調製を可能にする好適な安定剤又は薬

40

50

剤も含有し得る。或いは、活性成分は、使用前に、好適な媒体、例えば、無菌パイロジェンフリー水を伴う組成のための粉末形態であってもよい。

【0328】

製剤

【00327】 ある種の実施形態では、例えば、リポソーム及びエマルションなどの医薬化合物のための送達系が利用されてもよい。ある種の実施形態では、本明細書で提供される組成物はまた、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリル酸）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム及びデキストランの中から選択される粘膜付着性ポリマーを含んでもよい。

10

【0329】

【00328】 いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、局所的に投与されてもよく、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用粘着物質、バルサム、クリーム又は軟膏などの様々な局所投与可能な組成物に製剤化され得る。そのような医薬化合物は、可溶化剤、安定剤、浸透圧増強剤、緩衝剤及び保存剤を含有してもよい。

【0330】

【00329】 本明細書に記載される化合物はまた、浣腸液、直腸ゲル、直腸フォーム、直腸エアロゾル、坐剤、ゼリー坐剤、又はカカオバター若しくは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する保持浣腸液、及びポリビニルピロリドン、PEGなどの合成ポリマーなどの直腸組成物中に製剤化されてもよい。組成物の坐剤形態において、任意選択によりココアバターと組み合わせた脂肪酸グリセリドの混合物などであるが、これらに限定されない低融点ワックスが最初に融解する。

20

【0331】

投与の方法及び治療レジメンの例

【00330】 本明細書に記載される化合物は、腎臓に関連する疾患又は病態の治療のための医薬の調製において使用され得る。加えて、そのような治療を必要とする対象において本明細書に記載される疾患又は病態のいずれかを治療するための方法は、本明細書に記載される少なくとも1つの式（I）～（Vb）のいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるN-オキシド、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容されるプロドラッグ、若しくは薬学的に許容される溶媒和物を前記対象に対して治療有効量で含有する医薬組成物の投与を含む。

30

【0332】

【00331】 本明細書に記載される化合物を含有する組成物は、予防的治療及び／又は治療的治療のために投与され得る。治療適用において、組成物は、疾患又は病態に既に罹患している患者に、その疾患又は病態の症状を治癒させるか又は少なくとも部分的に抑えるのに十分な量で投与される。この使用に有効な量は、疾患又は病態の重症度及び期間、以前の療法、患者の健康状態、体重、及び薬物に対する応答、並びに治療担当医の判断に依存することになる。そのような治療有効量を、通例の実験（用量漸増臨床試験を含むがこれに限定されない）によって決定することは、当業者の技術の範囲内であると十分に考えられる。

40

【0333】

【00332】 予防適用において、本明細書に記載される化合物を含有する組成物は、特定の疾患、障害又は病態になりやすい患者又はその他の点ではそれらのリスクのある患者に投与される。そのような量は、「予防有効量又は用量」とであると定義される。この使用において、厳密な量はまた、患者の健康状態、体重などに依存する。そのような予防有効量を、通例の実験（例えば、用量漸増臨床試験）によって決定することは、当業者の技術の範囲内であると十分に考えられる。患者において使用されるとき、この使用のための有効な量は、疾患、障害又は病態の重症度及び期間、以前の療法、患者の健康状態及び薬物に対する応答、並びに治療担当医の判断に依存することになる。

【0334】

50

【00333】 患者の病態が改善しない場合、医師の判断により、患者の疾患又は病態の症状を改善するか、又はその他の方法で制御するか若しくは制限するために、化合物の投与が、慢性的に、すなわち、患者の生涯全体を含む長期間施される場合がある。

【0335】

【00334】 患者の状態が改善する場合、医師の判断により、化合物の投与が持続的になされる場合があるか；或いは、投与されている薬物の用量が、一時的に減らされる場合があるか又はある一定の期間（すなわち、「休薬日」）一時的に中止される場合がある。休薬日の長さは、単に例示の目的として2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、又は365日を含む2日と1年の間で変動してもよい。休薬日の間の用量の減少は、単に例示の目的として10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、又は100%を含む10%～100%であってもよい。

10

【0336】

【00335】 患者の病態の改善が生じてから、維持量が必要に応じて投与される。その後、症状に応じて、改善された疾患、障害又は病態が保持されるレベルまで、投与量若しくは投与頻度、又はその両方を減らしてもよい。しかしながら、患者は、症状の再発に基づいて長期間の断続的な治療を必要とする場合がある。

【0337】

20

【00336】 そのような量に相当することになる所与の薬剤の量は、特定の化合物、疾患又は病態及びその重症度、治療を必要とする対象又は宿主の同一性（例えば、体重）などの要因に依存して変動することになるが、それにもかかわらず、例えば、投与されている特定の薬剤、投与経路、治療されている病態、及び治療されている対象又は宿主を含む、症例を取り巻く特定の状況に従って、当技術分野で知られている方法において日常的に決定され得る。所望の用量は、単回用量で、又は同時に（又は短期間にわたって）、又は適切な間隔で、例えば、1日当たり2回、3回、4回以上の下位用量で投与される分割用量として好都合に提供され得る。

【0338】

【00337】 本明細書に記載される医薬組成物は、厳密な投与量の単回投与に好適な単位剤形中に存在してもよい。単位剤形において、製剤は、適切な量の1つ以上の化合物を含有する単位用量に分割される。単位投与量は、離散的な量の製剤を含有するパッケージの形態中に存在してもよい。非限定的な例は、バイアル又はアンプルにおいて包装された錠剤又はカプセル、及び粉末である。水性懸濁液組成物は、単一用量の再封不可能な容器に包装され得る。或いは、複数回用量の再封可能な容器が使用されてもよく、この場合、組成物中に保存剤を含むことが典型的である。単に例示の目的として、非経口注射のための製剤は、アンプル、又は複数回用量の容器を含むがこれらに限定されない単位剤形において提供されてもよく、保存剤が添加されている。

30

【0339】

【00338】 前述の範囲は、個々の治療レジメンに関する可変要素の数が多く、これらの推奨値から大幅に逸脱することも珍しくないため、単に示唆的なものに過ぎない。そのような投与量は、使用される化合物の活性、治療されることになる疾患又は病態、投与の様式、個々の対象の要求、治療されている疾患又は病態の重症度、及び従業者の判断に限定されないいくつかの可変要素に依存して変更される場合がある。

40

【0340】

【00339】 そのような治療レジメンの毒性及び治療有効性は、LD₅₀（集団の50%が致死になる用量）及びED₅₀（集団の50%において治療的に有効な用量）の決定を含むがこれらに限定されない、細胞培養又は実験動物における標準的な製薬の手順によって決定され得る。毒性と治療効果の間の用量比が治療指数であり、それはLD₅₀とED₅₀の間の比率として表され得る。高い治療指数を示す化合物が好ましい。細胞培養アッセ

50

イ及び動物試験から得られるデータは、ヒトにおける使用のための投与量の範囲を策定する際に使用され得る。そのような化合物の投与量は、最小の毒性を有するED₅₀を含む循環濃度の範囲内にあることが好ましい。投与量は、利用される剤形及び利用される投与経路に応じてこの範囲内で変動してもよい。

【0341】

キット／製造品

[00340] 本明細書に記載される治療適用における使用のために、キット及び製造品もまた本明細書に記載される。そのようなキットは、担体、パッケージ、又は容器の各々が本明細書に記載される方法において使用されることになる別々の要素の1つを含む、バイアル、チューブなどの1つ以上の容器を収容するように区画化されている容器を含み得る。好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、及び試験管を含む。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料から形成され得る。

【0342】

[00341] 本明細書で提供される製造品は、包装材料を含有する。医薬品を包装する際の使用のための包装材料は、当業者によく知られている。例えば、米国特許第5,323,907号、同第5,052,558号及び同第5,033,252号を参照されたい。医薬包装材料の例としては、プリスターパック、ボトル、チューブ、インヘラー、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ボトル、並びに選択された製剤並びに投与及び治療の意図された様式に好適な任意の包装材料が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で提供される化合物及び組成物の多様な製剤は、本発明の化合物を使用することによって恩恵を受けるであろう任意の疾患、障害、又は病態のための様々な治療と同様に企図される。

【0343】

[00342] 例えば、容器は、本明細書に記載される1つ以上の化合物を、任意選択により、組成物中又は本明細書で開示されるとおりの別の薬剤と組み合わせて含み得る。容器は、任意選択により、無菌アクセスポートを有する（例えば、容器は、皮下注射針によって貫通可能な栓を有する静注液バッグ又はバイアルであり得る）。そのようなキットは、任意選択により、本明細書に記載される方法における使用に関する識別用の記述又はラベル又は指示書とともに化合物を含む。

【0344】

[00343] キットは通常、1つ以上の追加の容器を含んでもよく、各々が、本明細書に記載される化合物の使用のために商業的及びユーザーの観点から望ましい様々な材料（試薬、任意選択により、濃縮された形態、及び／又はデバイスなど）の1つ以上を有する。そのような材料の非限定的な例としては、緩衝液、希釈剤、フィルター、針、シリンジ；担体、パッケージ、容器、バイアル及び／又は内容物を列挙するチューブラベル及び／又は使用のための指示書、並びに使用のための指示書を伴う添付文書が挙げられるが、これらに限定されない。指示書のセットもまた典型的には含まれることになる。

【0345】

[00344] ラベルは、容器上にあってもよいし、容器に付随していてもよい。ラベルは、ラベルを形成する文、数字又は他の文字が、容器自体に取り付けられるか、成形されるか又はエッチングされるとき容器上にあってもよく；ラベルは、それが容器も保持する受け口又はキャリア内に存在するとき、例えば、添付文書として、容器に付随してもよい。ラベルを使用して、内容物が特定の治療適用のために使用されることを示すことができる。ラベルはまた、本明細書に記載される方法におけるものなど、内容物の使用のための指示を示すことができる。

【0346】

[00345] ある種の実施形態では、医薬組成物は、本明細書で提供される化合物を含有する1つ以上の単位剤形を含有し得るパック又はディスペンサーデバイスにおいて提供され得る。パックは、例えば、プリスターパックなどの金属又はプラスチックホイルを含有してもよい。パック又はディスペンサーデバイスは、投与のための指示書を伴ってもよい

。パック又はディスペンサーはまた、医薬品の製造、使用、又は販売を規制する政府機関によって定められた形態の容器に関連する通知を伴ってもよく、この通知は、ヒト又は獣医学的な投与のための薬物の形態の機関による承認を反映したものである。そのような通知は、例えば、処方薬について米国食品医薬品局によって承認された表示、又は承認された製品添付文書であってもよい。適合性の医薬担体において製剤化された本明細書で提供される化合物を含有する組成物はまた、適切な容器に調製され、入れられ、指定の病態の治療のために標識され得る。

【実施例】

【0347】

実施例

[00346] 以下の特定の非限定的な実施例は、単に例示として解釈されるべきであり、本開示をいかなる方法によっても限定するものではない。さらなる説明を伴わずに、当業者は、本明細書の記述に基づいて、本開示を最大限に活用することができると考えられる。本明細書で引用される全ての出版物は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。URL又はその他の識別子若しくはアドレスが言及される場合、そのような識別子は変更される可能性があり、インターネット上の特定の情報が現れたり消えたりする場合があるが、同等の情報はインターネットを検索することによって見出され得ることが理解される。これを参照することによって、そのような情報が入手可能であり、一般に普及していることが証明される。

【0348】

[00347] 以下の実施例及び本明細書全体にわたって、以下の略語は、以下の意味を有する。定義されない場合、その用語は、それらの一般に受け入れられる意味を有する。

aq = 水性

Boc = tert-ブトキシカルボニル

t-BuOH = 三級ブタノール

DCE = 1, 2-ジクロロエタン

DCM = ジクロロメタン

DIAD = アゾジカルボン酸ジイソプロピル

DEA又はDEPEA = N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAp = ジメチルアミノピリジン

DMF = ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

ESI = エレクトロスプレーイオン化

EA = 酢酸エチル

g = グラム

HCl = 塩化水素

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

hr = 時間

¹H NMR = プロトン核磁気共鳴

IPA = イソプロピルアルコール

KOAc = 酢酸カリウム

LC-MS = 液体クロマトグラフィー質量分析

M = モル濃度

MeCN = アセトニトリル

MeOH = メタノール

mg = ミリグラム

min = 分

ml = ミリリットル

mM = ミリモル濃度

mmol = ミリモル

10

20

30

40

50

m. p. = 融点

MS = 質量分析

m/z = 質量電荷比

N = 規定

NIS = N-ヨードスクシンイミド

nM = ナノモル濃度

nm = ナノメートル

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ = [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)

PE = 石油エーテル

PyBOP = ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート

quant. = 定量的

RP = 逆相

RT, rt 又は r. t. = 室温

Sat. = 飽和

TEA = トリエチルアミン

TFA = トリフルオロ酢酸

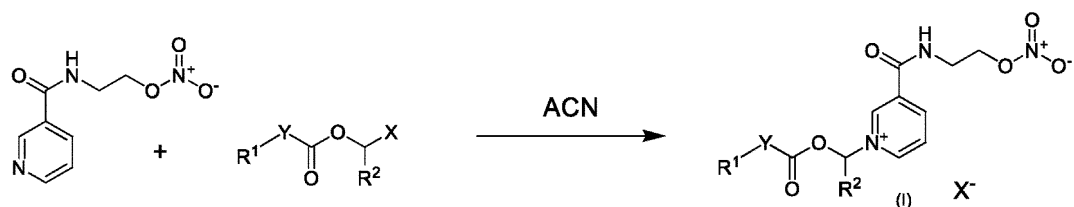
μL = マイクロリットル

μM = マイクロモル濃度

【0349】

一般的な合成スキーム

【化16】



X、Y、 R^1 、及び R^2 は、本明細書に記載されるとおりである。

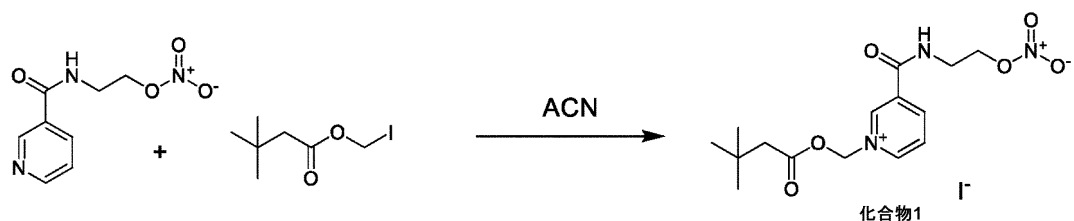
【0350】

実施例

実施例 1

ヨウ化1-((3,3-ジメチルブタノイル)オキシ)メチル)-3-((2-(ニトロオキシ)エチル)カルバモイル)ピリジン-1-イウム(化合物1)の調製

【化17】



【00348】 アセトニトリル (3 mL) 中のニコランジル, (2-(ニコチンアミド) - エチルナイトレート) (0.23 mmol) の溶液に、カルバミン酸ヨードメチルイソプロピル (0.28 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行を TLC によりモニターした。過剰量のアセトニトリルを真空下で除去し、得られた残渣を MeOH 中で溶解し、過剰量のジエチルエーテルで洗浄した。このプロセスを 2 回繰り返す、溶媒を真空下で蒸発させて、黄色の粘着性の固体として標題の化合物 1

を得た。

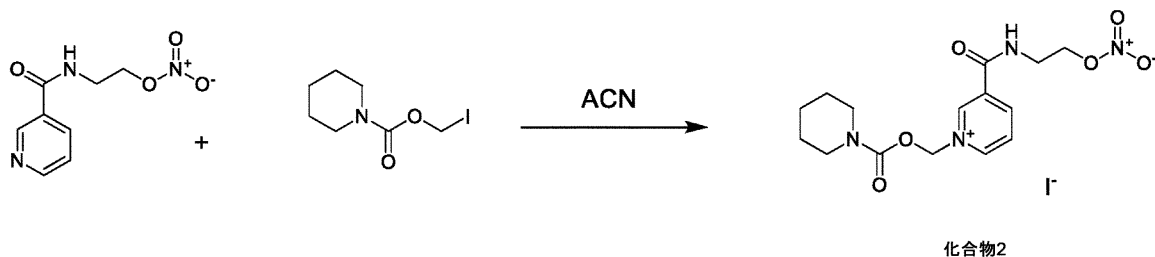
m/z 340.1 (M^+)。

【0351】

実施例 2

ヨウ化 3-((2-(ニトロオキシ)エチル)カルバモイル)-1-((ピペリジン-1-カルボニル)オキシ)メチル)ピリジン-1-イウム (化合物 2) の調製 (Dugar 米国特許第 9,359,376 号)

【化 18】



【00349】アセトニトリル (5 mL) 中のニコランジル, (2-(ニコチンアミド)-エチルナイトレート) (0.56 mmol) の溶液に、カルバミン酸ヨードメチル 1-ピペリジニル (0.68 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行を TLC によりモニターした。過剰量のアセトニトリルを真空下で除去し、得られた残渣を MeOH 中で溶解し、過剰量のジエチルエーテルで洗浄した。このプロセスを 2 回繰り返し、溶媒を真空下で蒸発させて、黄色固体として標題の化合物 2 を得た (0.230 g, 84%)。 (mp 117~120°C)

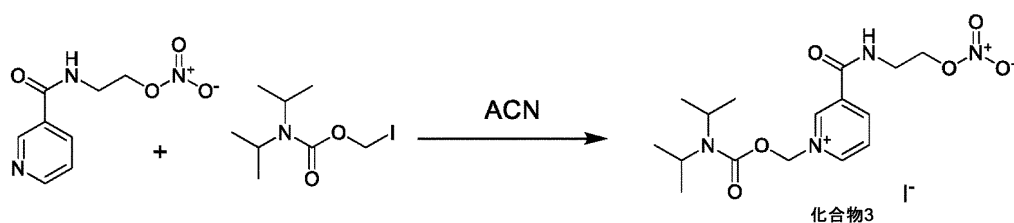
m/z 353.2 (M^+)

【0352】

実施例 3

ヨウ化 1-((2-(ジイソプロピルカルバモイル)オキシ)メチル)-3-((2-(ニトロオキシ)エチル)カルバモイル)ピリジン-1-イウム (化合物 3) の調製

【化 19】



アセトニトリル (5 mL) 中のニコランジル, (2-(ニコチンアミド)-エチルナイトレート) (0.71 mmol) の溶液に、ジイソプロピルカルバミン酸ヨードメチル (0.71 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行を TLC によりモニターした。過剰量のアセトニトリルを真空下で除去し、得られた残渣を MeOH 中で溶解し、過剰量のジエチルエーテルで洗浄した。このプロセスを 2 回繰り返し、溶媒を真空下で蒸発させて、黄色固体として標題の化合物 3 を得た (0.220 g, 85%)。 (mp 122~125°C)。

m/z 369.2 (M^+)

【0353】

実施例 4

ヨウ化 1-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)メチル)-3-((2-(ニトロオキシ)エチル)カルバモイル)ピリジン-1-イウム (化合物 4) の調製

10

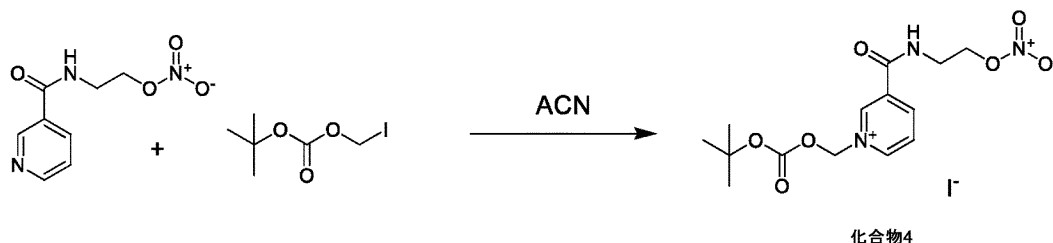
20

30

40

50

【化 20】



【00350】 アセトニトリル (mL) 中のニコランジル, (2-(ニコチンアミド)-エチルナイトレート) (0.47 mmol) の溶液に、カルバミン酸 tert-ブチル (ヨードメチル) (0.52 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行を TLC によりモニターした。過剰量のアセトニトリルを真空下で除去し、得られた残渣を MeOH 中で溶解し、過剰量のジエチルエーテルで洗浄した。このプロセスを 2 回繰り返し、溶媒を真空下で蒸発させて、黄色の粘着性の固体として標題の化合物 4 を得た (0.120 g、54%)。

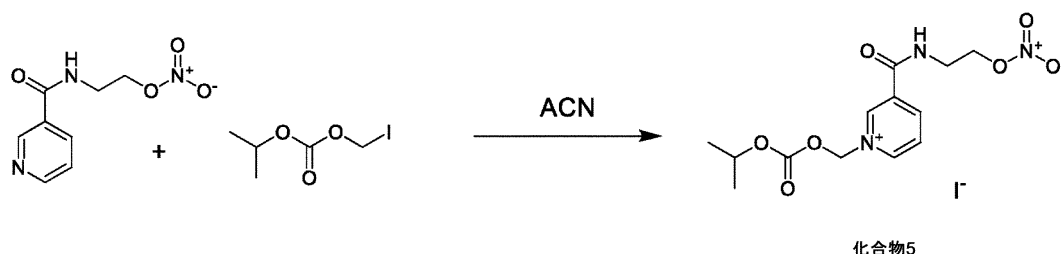
m/z 342.1 (M^+)

【0354】

実施例 5

ヨウ化 1-((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル)-3-((2-(ニトロオキシ)エチル)カルバモイル)ピリジン-1-イウム (化合物 5) の調製

【化 21】



【00351】 アセトニトリル (5 mL) 中のニコランジル, (2-(ニコチンアミド)-エチルナイトレート) (0.47 mmol) の溶液に、炭酸酸ヨードメチルイソプロピル (0.56 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行を TLC によりモニターした。過剰量のアセトニトリルを真空下で除去し、得られた残渣を MeOH 中で溶解し、過剰量のジエチルエーテルで洗浄した。このプロセスを 2 回繰り返し、溶媒を真空下で蒸発させて、褐色の粘着性の材料として標題の化合物 5 を得た (0.130 g、60%)。

m/z 328.1 (M^+)

【0355】

実施例 6

ヨウ化 (R)-1-((sec-ブトキシカルボニル)オキシ)メチル)-3-((2-(ニトロオキシ)エチル)カルバモイル)ピリジン-1-イウム (化合物 6) の調製 (Dugar 米国特許第 9,359,376 号)

10

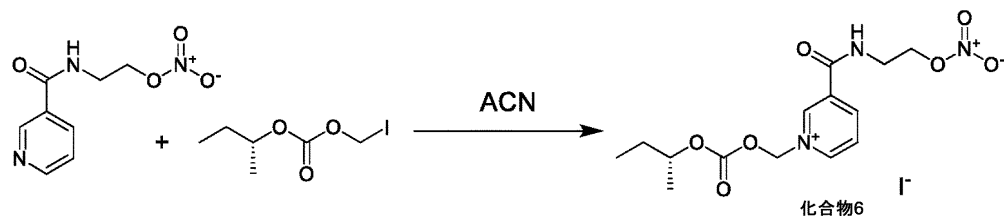
20

30

40

50

【化 2 2】



【00352】 アセトニトリル（3 mL）中のニコランジル，（2－（ニコチンアミド）－エチルナイトレート）（0.28 mmol）の溶液に、炭酸（R）－sec－ブチル（ヨードメチル）（0.28 mmol）を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした。過剰量のアセトニトリルを真空下で除去し、得られた残渣をMeOH中で溶解し、過剰量のジエチルエーテルで洗浄した。このプロセスを2回繰り返し、溶媒を真空下で蒸発させて、黄色の半固体として標題の化合物6を得た。

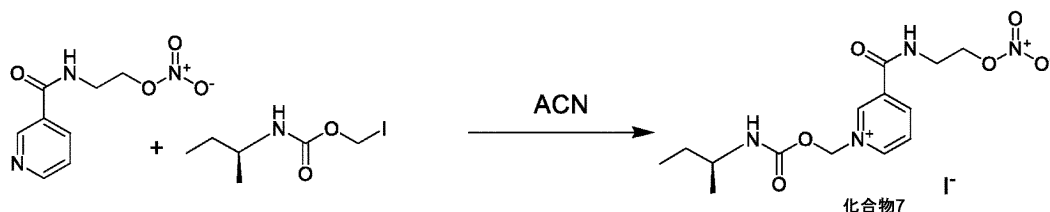
m/z 342.5 (M^+)。

【0356】

実施例 7

ヨウ化（S）－1－（（sec－ブトキシカルボニル）オキシ）メチル）－3－（（2－（ニトロオキシ）エチル）カルバモイル）ピリジン－1－イウム（化合物7）の調製（Dugarら 米国特許第9,359,376号）

【化 2 3】



【00353】 アセトニトリル（3 mL）中のニコランジル，（2－（ニコチンアミド）－エチルナイトレート）（0.28 mmol）の溶液に、炭酸ヨードメチル（S）－sec－ブチル（ヨードメチル）（0.28 mmol）を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした。過剰量のアセトニトリルを真空下で除去し、得られた残渣をMeOH中で溶解し、過剰量のジエチルエーテルで洗浄した。このプロセスを2回繰り返し、溶媒を真空下で蒸発させて、黄色の半固体として標題の化合物7を得た。

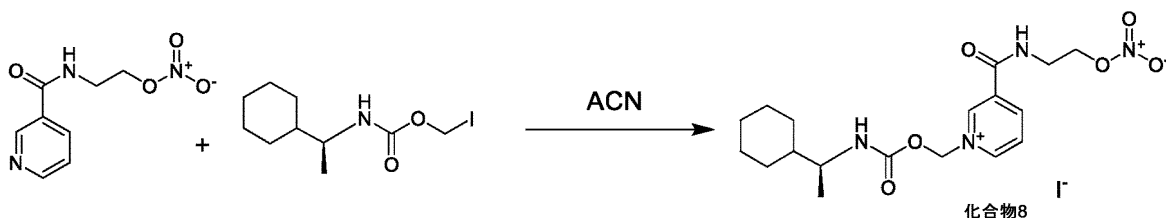
m/z 342.5 (M^+)。

【0357】

実施例 8

ヨウ化（S）－1－（（（1－シクロヘキシルエチルカルバモイル）オキシ）メチル）－3－（（2－（ニトロキシ）エチル）カルバモイル）ピリジン－1－イウム（化合物8）（化合物A）の調製（Dugarら 米国特許第9,359,376号）

【化 2 4】



10

20

30

40

50

【00354】 アセトニトリル（3 mL）中のニコランジル，（2-（ニコチンアミド）-エチルナイトレート）（0.28 mmol）の溶液に、カルバミン酸ヨードメチル（S）-（1-シクロヘキシルエチル）（0.28 mmol）を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした。過剰量のアセトニトリルを真空下で除去し、得られた残渣をMeOH中で溶解し、過剰量のジエチルエーテルで洗浄した。このプロセスを2回繰り返し、溶媒を真空下で蒸発させて、黄色固体として標題の化合物8を得た。（mp 94~98℃）

m/z 395.5 (M^+) .

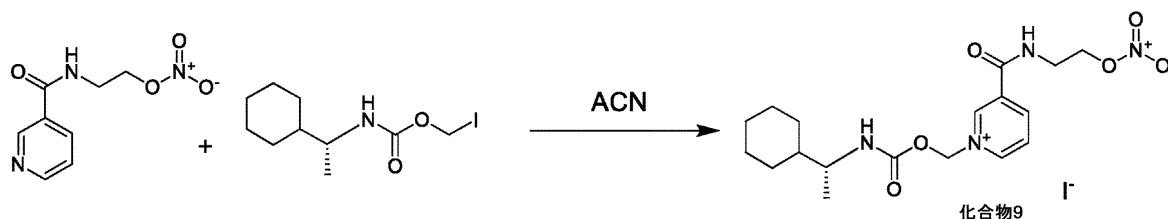
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.53 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.28 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.6.3 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 15.5, 6.6 Hz, 2H), 4.69 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 10.5, 5.1 Hz, 2H), 3.41 (m, 1H), 1.61 (m, 5H), 0.79-1.25 (m, 9H) .

【0358】

実施例9

ヨウ化（R）-1-（（（1-シクロヘキシルエチルカルバモイル）オキシ）メチル）-3-（（2-（ニトロキシ）エチル）カルバモイル）ピリジン-1-イウム（化合物9）の調製（Dugarら 米国特許第9,359,376号）

【化25】



【00355】 アセトニトリル（3 mL）中のニコランジル，（2-（ニコチンアミド）-エチルナイトレート）（0.28 mmol）の溶液に、カルバミン酸ヨードメチル（R）-（1-シクロヘキシルエチル）（0.28 mmol）を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした。過剰量のアセトニトリルを真空下で除去し、得られた残渣をMeOH中で溶解し、過剰量のジエチルエーテルで洗浄した。このプロセスを2回繰り返し、溶媒を真空下で蒸発させて、黄色固体として標題の化合物9を得た。（mp 98~102℃）

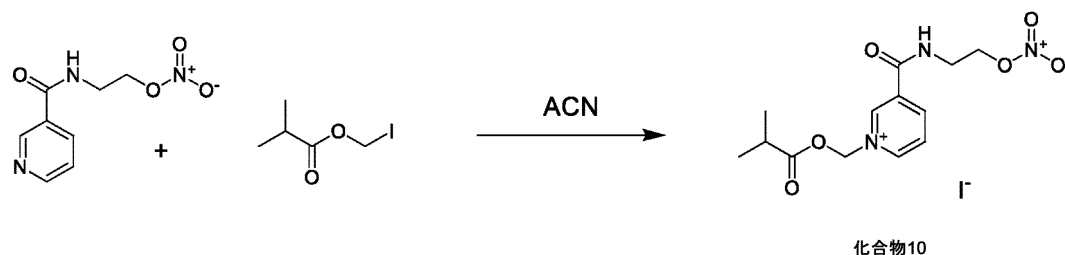
m/z 395.5 (M^+) .

【0359】

実施例10

ヨウ化1 1-（（イソブチリルオキシ）メチル）-3-（（2-（ニトロオキシ）エチル）カルバモイル）ピリジン-1-イウム（化合物10）の調製

【化26】



【00356】 アセトニトリル（5 mL）中のニコランジル，（2-（ニコチンアミド）-エチルナイトレート）（0.47 mmol）の溶液に、イソ酪酸ヨードメチル（0.71

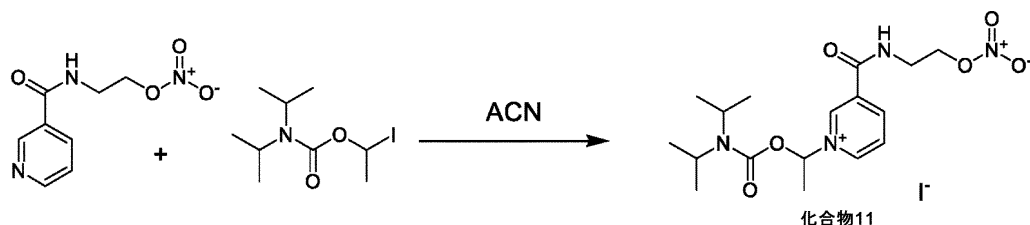
mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行を TLC によりモニターした。過剰量のアセトニトリルを真空下で除去し、得られた残渣を MeOH 中で溶解し、過剰量のジエチルエーテルで洗浄した。このプロセスを 2 回繰り返し、溶媒を真空下で蒸発させて、褐色の粘着性の材料として標題の化合物 10 を得た。

m/z 312.1 (M^+)

【0360】

実施例 11

ヨウ化 1 - (1 - ((ジイソプロピルカルバモイル) オキシ) エチル) - 3 - ((2 - (ニトロオキシ) エチル) カルバモイル) ピリジン - 1 - イウム (化合物 11) の調製
【化 27】



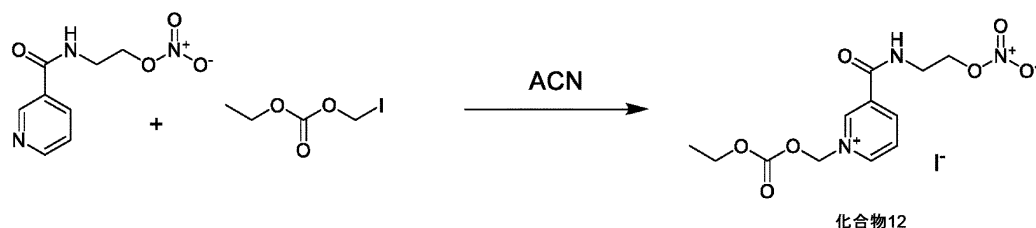
【00357】 アセトニトリル (3 mL) 中のニコランジル, (2 - (ニコチンアミド) - エチルナイトレート) (0.23 mmol) の溶液に、ジイソプロピルカルバミン酸 1 - ヨードエチル (0.23 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行を TLC によりモニターした。過剰量のアセトニトリルを真空下で除去し、得られた残渣を MeOH 中で溶解し、過剰量のジエチルエーテルで洗浄した。このプロセスを 2 回繰り返し、溶媒を真空下で蒸発させて、黄色の粘着性の材料として標題の化合物 11 を得た (0.042 g, 35%)。

m/z 383.4 (M^+)。

【0361】

実施例 12

ヨウ化 1 - ((エトキシカルボニル) オキシ) メチル - 3 - ((2 - (ニトロオキシ) エチル) カルバモイル) ピリジン - 1 - イウム (化合物 12) の調製
【化 28】



【00358】 アセトニトリル (5 mL) 中のニコランジル, (2 - (ニコチンアミド) - エチルナイトレート) (0.47 mmol) の溶液に、炭酸エチル (ヨードメチル) (0.71 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行を TLC によりモニターした。過剰量のアセトニトリルを真空下で除去し、得られた残渣を MeOH 中で溶解し、過剰量のジエチルエーテルで洗浄した。このプロセスを 2 回繰り返し、溶媒を真空下で蒸発させて、褐色の粘着性の材料として標題の化合物 12 を得た (0.150 g, 77%)。

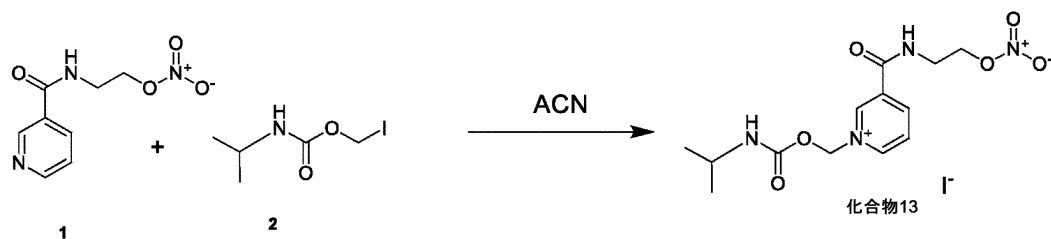
m/z 314.1 (M^+)

【0362】

実施例 13

ヨウ化 1 - ((イソプロピルカルバモイル) オキシ) メチル - 3 - ((2 - (ニトロオキシ) エチル) カルバモイル) ピリジン - 1 - イウム (化合物 13) の調製 (Dugar 米国特許第 9,359,376 号)

【化 2 9】



【00359】 アセトニトリル（3 mL）中のニコランジル，（2－（ニコチンアミド）－エチルナイトレート）（0.28 mmol）の溶液に、カルバミン酸ヨードメチルイソプロピル（0.28 mmol）を滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした。過剰量のアセトニトリルを真空下で除去し、得られた残渣をMeOH中で溶解し、過剰量のジエチルエーテルで洗浄した。このプロセスを2回繰り返し、溶媒を真空下で蒸発させて、黄色の粘着性の固体として標題の化合物13を得た（0.085 g、88%）。

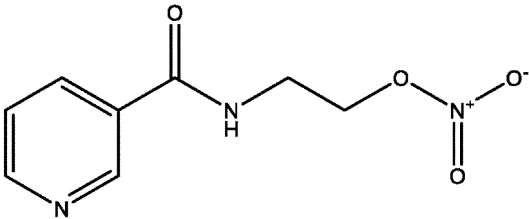
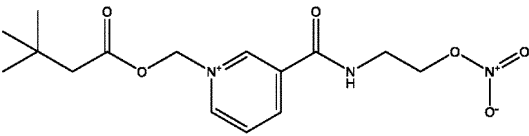
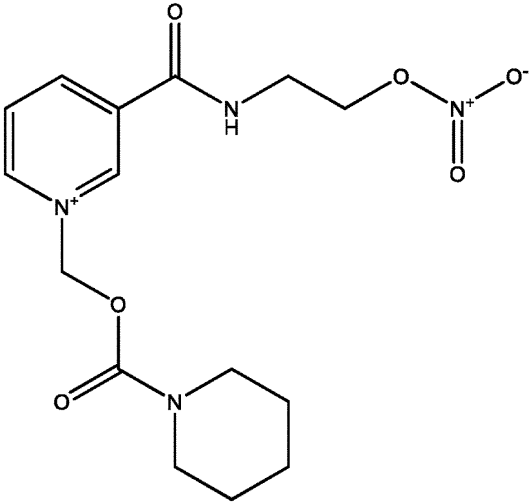
m/z 327 (M^+) .

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) : δ ppm 9.54 (s, 1H), 9.43–9.46 (m, 1H), 9.27–9.29 (d, 1H), 9.01–9.04 (d, 1H), 8.33–8.38 (m, 1H), 7.86–7.88 (m, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.67–4.70 (t, 2H), 3.69–3.74 (m, 2H), 3.52–3.63 (m, 1H), 1.04–1.11 (m, 6H) .

【0363】

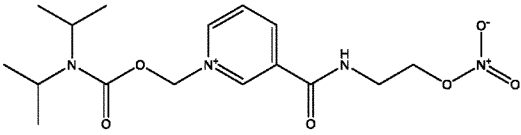
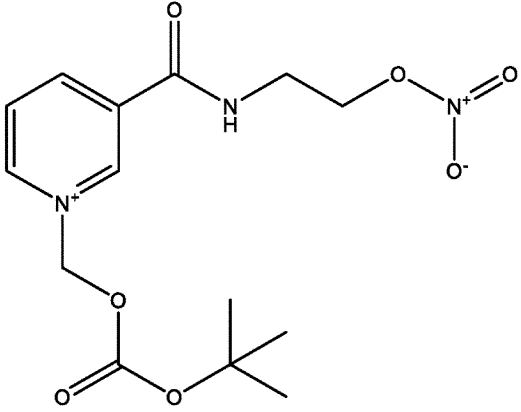
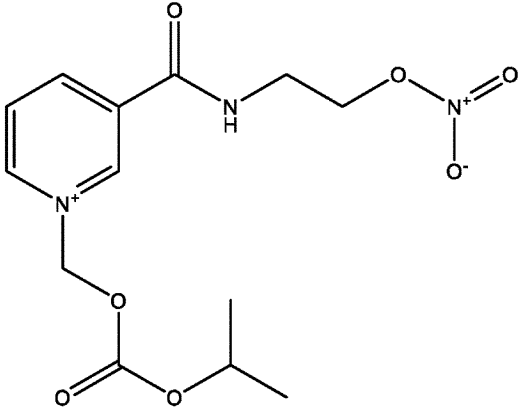
【表 3】

表 1: 本発明の代表的な化合物

化合物#	構造	塩
ニコランジル	 $C_8H_9N_3O_4$	N/A
1	 $C_{15}H_{22}N_3O_6^+$	ヨウ化物
2	 $C_{15}H_{21}N_4O_6^+$	ヨウ化物

【 0 3 6 4 】

【表 4】

化合物#	構造	塩
3	 $C_{16}H_{25}N_4O_6^+$	ヨウ化物
4	 $C_{14}H_{20}N_3O_7^+$	ヨウ化物
5	 $C_{13}H_{18}N_3O_7^+$	ヨウ化物

【 0 3 6 5 】

10

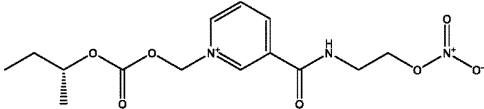
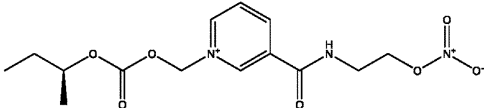
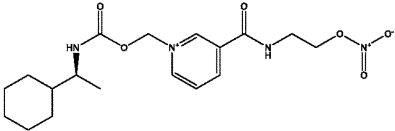
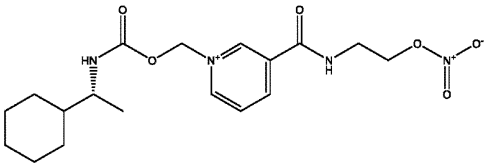
20

30

40

50

【表 5】

化合物#	構造	塩
6	 $C_{14}H_{20}N_3O_7^+$	ヨウ化物
7	 $C_{14}H_{20}N_3O_7^+$	ヨウ化物
8	 $C_{18}H_{27}N_4O_6^+$	ヨウ化物
9	 $C_{18}H_{27}N_4O_6^+$	ヨウ化物

【 0 3 6 6 】

10

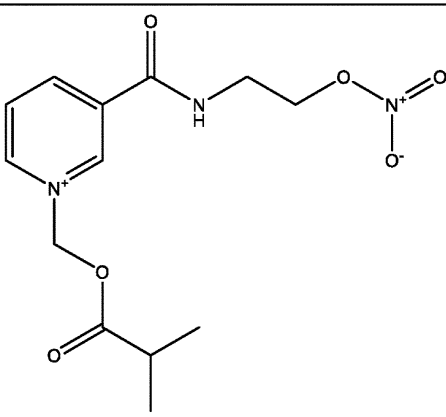
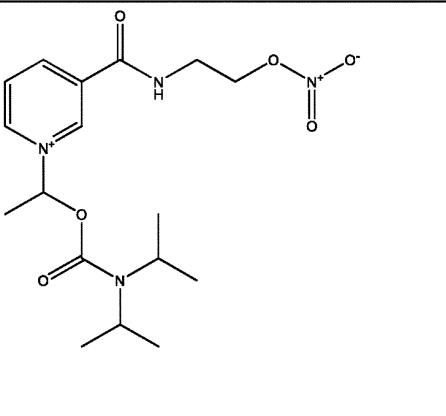
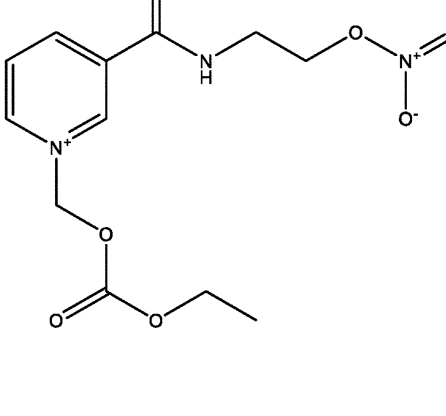
20

30

40

50

【表 6】

化合物#	構造	塩
10	 $C_{13}H_{18}N_3O_6^+$	ヨウ化物
11	 $C_{17}H_{27}N_4O_6^+$	ヨウ化物
12	 $C_{12}H_{16}N_3O_7^+$	ヨウ化物

【 0 3 6 7 】

10

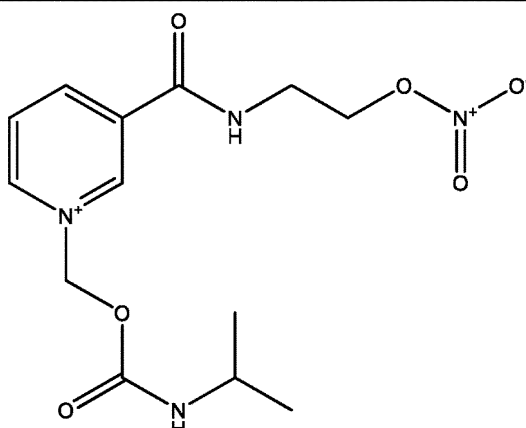
20

30

40

50

【表 7】

化合物#	構造	塩
13	 $C_{13}H_{19}N_4O_6^+$	ヨウ化物

10

【0368】

20

本発明の追加の例示的化合物

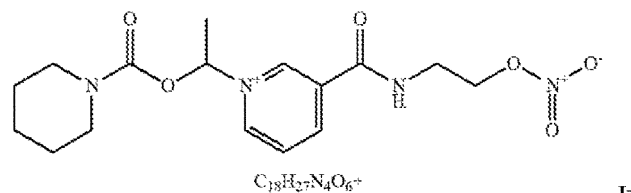
【00361】 本発明の他の化合物は、本明細書に記載される合成方法、又はいくつかのその変形形態に従って調製されたか又は調製され得る。化合物は、以下の一般的な方法及び手順を使用して、容易に利用可能な出発材料から調製され得る。典型的であるか又は好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、特に明記しない限り、他のプロセス条件もまた使用され得ることを理解されたい。最適な反応条件は、使用される特定の反応物又は溶媒により変動し得るが、そのような条件は、当業者による通例の最適化手順によって決定され得る。

【0369】

【00362】 以下の追加の化合物は、以下の一般的な方法及び手順を使用して、容易に利用可能な出発材料から調製されるか又は調製され得る。

30

【化30】



I-

【0370】

40

薬物動態試験

実施例101（PK）

薬物動態（PK）プロトコル：ラット

【00363】 薬物動態試験を実行して、ラットにおいて化合物Aの血漿暴露を評価した。この試験で使用された投与媒体は、PEG400であった。1、3、10mg/kgの経口投与が、一晩絶食したSDラットにおいてなされ、生成された親薬物がモニターされた。修飾された薬物の存在も確認された。経口（PO）投与の後、血液が、ヘパリン処置されたチューブ中に8つの異なる時点での連続的な放血によって回収された。血液試料を、4℃にて10,000rpmで5分間遠心分離して血漿を得て、これを標識された別々のチューブに吸引し、-80℃で保管した。抽出溶媒を血漿に加え、ボルテックスし、振盪

50

機上で10分間振盪し、4℃にて10,000rpmで10分間遠心分離した。上清を分析のために保持した。アセトニトリル及び血漿の較正曲線を作成し、血漿からの薬物回収のパーセンテージを決定した。定量的分析は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析計 (API3000 LC-MS/MS) によってなされた。C_{max}、T_{max}、AUC及びt_{1/2}は、Graph Pad PRISMバージョン5.04を使用して計算され、結果は表2に示される。

【0371】

【表8】

表2: 化合物Aについての薬物動態パラメーター(SDラットにおける1、3、10 mg/kg 経口用量)

パラメーター ラットPK	化合物A (1 mpk 経口)	化合物A (3 mpk 経口)	化合物A (10 mpk 経口)	ニコランジル (3 mpk 経口)
C _{max} (nM)	2529.42	9083.49	34705.8	7767.31
T _{max} (時間)	2.00	1.17	2.0	1.17
AUC (nM-時間)	9788	46437.67	127639.0	20347.50
排出 t _{1/2} (時間)	2.28	3.67	2.1	3.43

【0372】

実施例102 (PK)

薬物動態 (PK) プロトコル: イヌ

【00365】 薬物動態試験を実行して、イヌにおいて化合物Aの血漿暴露を評価した。一晚絶食した雄ビーグルイヌに、経口経路によって3mg/kgの化合物Aを投与した。0.5mlの血液を、抗凝固剤を含有するチューブ中において決められた時点にて直接的な粘着を介して大腿静脈から各時点で回収した。血液試料を、4℃にて10,000rpmで5分間遠心分離して血漿を得て、これを標識された別々のチューブに吸引し、-80℃で保管した。抽出溶媒を血漿に加え、ボルテックスし、振盪機上で10分間振盪し、4℃にて10,000rpmで10分間遠心分離した。上清を分析のために保持した。アセトニトリル及び血漿の較正曲線を作成し、血漿からの薬物回収のパーセンテージを決定した。定量的分析は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析計 (API3000 LC-MS/MS) によってなされた。C_{max}、T_{max}、AUC及びt_{1/2}は、Graph Pad PRISMバージョン5.04を使用して計算され、結果は表3に示される。

【0373】

【表9】

表3: 化合物Aについての薬物動態パラメーター(ビーグルイヌにおける3 mg/kg 経口用量)

パラメーター イヌPK	化合物A (3 mpk 経口)	(ニコランジル) (3 mpk 経口)
C _{max} (nM)	9284	2113
T _{max} (時間)	0.7	0.3
AUC (nM-時間)	17714	3685
排出 t _{1/2} (時間)	2.5	3.2

【0374】

【00367】 化合物Aは、ラット及びイヌにおいて優れた血漿暴露を示した。両方の場合において、親薬物のみが血漿において検出され、修飾された薬物は検出されなかった。ラ

ットにおける血漿暴露は、用量線形性を示した。イヌにおいて、血漿暴露は、化合物 A に関する比較的高い AUC 及び C_{max} 薬物動態パラメーターによって示されるとおり著しく高かった（ビーグルイヌにおける 3 mg/kg 経口用量）（表 4）。

【0375】

【表10】

表 4: ラット薬物動態データ (3mpk (当量), PO)
ニコランジルの血漿レベルの測定

化合物#	T_{max} (分)	$t_{1/2}$ (時間)	C_{max} (μM)	AUC (μM)
1	10	1.25	14.2	20.6
2	10	1.63	45.4	57.1
3	30	2.4	16.4	32.2
4	30	2.42	6.2	12.5
5	33	1.98	2.6	4.5
6	36	2.52	12.4	23.7
7	40	2.56	5	10
8	70	3.67	9.1	46.4
9	70	2.54	11.7	33.2
ニコランジル	70	3.43	7.8	20.4
10	80	3.3	5.8	15
11	80	2.07	5.1	16.1
12	102	4.82	3.5	11.1
13	110	4.85	6.6	28.5

【0376】

実施例 201 (薬理学アッセイ)

糖尿病性腎症における化合物 A の有効性試験

eNOSKOマウスを使用する動物試験

[00369] 全ての動物実験は、動物実験委員会 (IACUC) プロトコルに従って実施されることになる。雄 C57BL/6J-Nos3^{tm1nc} マウス (eNOSKOマウス) は、8週齢で Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME) から購入されることになる。マウスは、標準的な実験室固形飼料で適宜給餌されることになる。糖尿病性腎症は、 10 mM クエン酸緩衝液、 $\text{pH } 4.5$ 中で溶解されたストレプトゾトシン (連続した5日間で 50 mg/kg/day) の腹腔内注射によって誘導されることになる。糖尿病は、血中グルコース計量器 (One Touch Ultra; Life Scan, Milpitas, CA) を使用して非絶食時の血中グルコース 250 mg/dL として定義される。4週目に高血糖を発症したマウスのみが試験に含まれることになる。マウスは、4つの部分群に分割されることになる: 1) 非糖尿病群、2) 化合物 A で治療された非糖尿病群、3) 糖尿病群、及び 4) 化合物 A で治療された糖尿病群 (n = 8/群) (Tanabe et al., Am. J. Physiol Renal Physiol 2012, 302, 151-160)。4週目において、糖尿病の発症が全ての動物において確認されるとき、 30 mg/kg の化合物 A (中外製薬株式会社、東京、日本) が開始されることになる。常に同じ量の

化合物 A (30 mg/kg/日) を投与するため、4 日毎に飲料水中の化合物 A 濃度は、水摂取体積に従って調整されることになる。水のボトルは、漏出がないことを確実にするため試験全体にわたって毎日モニターされることになる。収縮期血圧は、テールカフ血圧計 (Visitech BP-2000; Visitech Systems, Apex, NC) を使用して隔週で測定されることになる。尿は、代謝ケージ (Techniplast, Exton, PA) を使用して一晩回収されることになる。血液試料及び腎臓組織を採取するために、化合物 A による治療を開始してから 8 週間後に全てのマウスを安楽死させることになる。

【0377】

実験室試験

【00370】 尿中アルブミン、尿中 8-ヒドロキシ-2-デオキシグアニン (8-OHdG)、及び尿中クレアチニンは、それぞれ Albuwell M (Exocell, Philadelphia, PA)、OxiSelect 酸化的 DNA 損傷 ELISA キット (Cell Biolabs, San Diego, CA)、及びクレアチニン LiquiColor 試験 (Enzymatic Methodology; Stanbio, Boerne, TX) で測定されることになる。血清クレアチニン濃度は、HPLC-タンデム質量分析 (MS/MS; Applied Biosystems 3200 Qtrap) で分析されることになる。クレアチニン及び [2H3] クレアチニン (CDN 同位体) は、それぞれ 114~44.2 の m/z 及び 117~47.2 の m/z の遷移をモニターする多重反応モニタリングモードにおいて検出されることになる。P-セレクチン及び ICAM-1 の血清レベルは、それぞれマウス P-セレクチン/CD62 Quantikine ELISA キット及びマウス ICAM-1/CD54 Quantikine ELISA キットで測定されることになる (R&D Systems, Minneapolis, MN)。

【0378】

組織学的分析

【00371】 ホルマリン固定パラフィン包埋切片 (2.5-µm) が、光学顕微鏡法のために過ヨウ素酸シッフ試薬 (PAS) で染色されることになる。腎臓の冠状切片に対して、全ての糸球体 (50~100 個の糸球体) が、メサングウム融解及び糸球体硬化の評価のために試験されることになる。糸球体硬化は、メサングウム拡大及び毛細管崩壊によって引き起こされる毛細管腔の閉塞として定義されることになるが、メサングウム融解の程度は、メサングウム融解 (メサングウム基質の融解) を有する糸球体の数を全糸球体のもので割ったものとして計算されることになる。腎臓切片は、2 名の治験責任医師によって盲検的に観察されることになる。

【0379】

免疫組織化学

【00372】 ホルマリン又はメチルカルノア溶液-固定パラフィン包埋切片のいずれかが、免疫組織化学のために使用されることになる。以下の抗体が、一次抗体として使用されることになる：1) ウサギ抗 I V 型コラーゲン抗体 (Chemicon International, Temecula, CA)；2) ラット抗マウス F4/80 抗体 (Serotec, Raleigh, NC)；3) ウサギ抗 WT-1 抗体 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA)；4) ヤギ抗 8-OHdG 抗体 (Abcam, Cambridge, MA)；5) ウサギ抗 ニトロチロシン 抗体 (Chemicon)；及び 6) ウサギ抗 NPHS2 (ポドシン) 抗体 (Abcam)。簡潔に述べると、脱パラフィン後、切片を、3% H₂O₂ で 10 分間処理して、内因性のペルオキシダーゼ活性を不活性化することになる。F4/80、8-OHdG、及び ニトロチロシン については、切片は、蒸し器中において抗原賦活化のために 10 mM クエン酸緩衝液 (pH 6.0) で 30 分間処理されることになる。バックグラウンドスナイパー (Biocare Medical, Concord, CA) との 15 分間のインキュベーションの後、切片を一次抗体と 4℃ で一晩インキュベートすることになる。切片はまた、ウサギ抗 IgG 二次抗体と 30 分間インキュベートされた後、免疫ペルオキシダーゼ染色が、Mach2 ウサギ HRP ポリマー (Biocare Medical) を使用して実行されることになる。スライドは、メチルグリーンで対比染色されることになる。F4/80 に関する陽性細胞の数は、各切片において 400 倍で全ての糸球体において計数されることになる。WT-1 についての免疫組織化学が実施された後、糸球体当たりのポドサイトの数が、バイベル-ゴメス法を使用して計算されることにな

る。10個の代表的な糸球体が、この計算のために各切片に対して分析されることになる。IV型コラーゲン及びポドシン陽性範囲を評価するため、400倍のデジタル画像が、Image scopeソフトウェア (Aperio Technologies, Vista, CA) を使用して分析されることになる。陽性範囲のパーセントは、各切片における全ての糸球体から調べられた目的の範囲当たりの3, 3-ジアミノベンジジン陽性ピクセル値として決定されることになる。マウス腎臓二重免疫蛍光染色における免疫蛍光が実施されることになる。簡潔に述べると、凍結された切片 (4-μm) が、アセトン中で10分間固定されることになる。切片は、5%動物血清複合体で遮断され、続いて一次抗体 (ウサギ抗ABC9 (スルホニル尿素受容体2; SUR-2) 抗体 (Abcam)、ウサギ抗cGMP抗体 (Chemicon)、又はマウスモノクローナル抗シナプトポディン抗体 (Novus Biologicals, Littleton, CO)) により4℃で一晩インキュベートされることになる。Alexa Fluor 488標識ヤギ抗ウサギIgG (Invitrogen, Carlsbad, CA) 又はAlexa Fluor 546標識ヤギ抗マウスIgG (Invitrogen) のいずれかとの室温での2時間のインキュベーションの後、切片は、ベクタシールド (vectashield) 抗退色マウント培地 (Vector Labs, Burlingame, CA) とともにマウントされることになる。画像を得るために共焦点レーザー顕微鏡LSM 510 META (Carl Zeiss Microimaging, Thornwood, NY) が使用されることになる。

【0380】

ウエスタンブロッティング

【00373】 腎臓組織は、細胞溶解緩衝液 (Cell Signaling, vDanvers, MA) 中において4℃でホモジナイズされることになる。簡潔に述べると、試料は、SDS-PAGEのために処理され、ニトロセルロース膜上に電気泳動で転写されることになる。ウサギ抗ニトロチロシン (Chemicon) 抗体、ウサギ抗アクチン抗体 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)、HRP標識抗ウサギIgG抗体 (Cell Signaling)、及びImmun Star HRP (Bio-Rad, Hercules, CA) が使用されることになる。各バンドの密度は、米国国立衛生研究所の画像ソフトウェアを使用して決定され、アクチンの対応するバンドの密度に対する値として表されることになる。

【0381】

細胞培養

【00374】 条件的に不死化されたヒトポドサイトは、10% FBS、ペニシリン (100 U/l)、ストレプトマイシン (100 g/l)、及びインスリン-トランスフェリン-セレニウムAサプリメント (Invitrogen) が補充されたRPMI 1640培地 (Mediatech, Manassas, VA) 中で培養されることになる。細胞を、33℃で培養して、大型T抗原の発現を増強し、ポドサイトを増やした後、37℃で10日間のインキュベーションによって、実験の開始前に成熟ポドサイトへの分化を誘導することになる。実験的試験のために、ポドサイトは、5.5 mMの通常グルコース (NG)、NG 19.5 mMマンニトール (NGMan)、25 mM高濃度グルコース (HG)、及びHG 105 M化合物A (HGNic) を含むDMEM中において72時間培養されることになる。

【0382】

PCR

【00375】 全RNAは、RNeasy Miniキット (Qiagen, Chatsworth, CA) を使用して培養されたポドサイトから抽出されることになる。第1の鎖のcDNAは、iScript cDNA合成キット (Bio-Rad) を使用して全RNAのうちの1 gから合成されることになる。SUR2A及びSUR2B mRNAの検出のために、以下のオリゴヌクレオチドプライマーが使用されることになる: SUR2A、5'-TGAGGGTATTTTAGTGGA GTGTG-3' (フォワード) 及び5'-CAAAGTGGAAAGAGGCCAT TC-3' (リバース); SUR2B、5'-TGGTGACAATAGCTCATCG AG-3' (フォワード) 及び5'-TCCATTTTCTGTGAGCCAAAGAG-3' (リバース); 並びに-アクチン、5'-TGAGATGCGTTGTTCAGGA AG-3' (フォワード) 及び5'-GTGGACTTGGGAGAGGACTG-3' (リバース)。PCRプログラムは最適化され、MyiQ Single-ColorリアルタイムPCR

検出システム (Bio-Rad) を使用して、95℃で3分間の変性に続いて50サイクルの増幅 (それぞれSUR2A及びSUR2B、95℃で30秒間、54℃で30秒間、72℃で1分間；-アクチン、95℃で30秒間、56℃で30秒間、72℃で1分間) として実施されることになる。PCR産物の量を、-アクチンmRNAで標準化して、SUR2A及びSUR2B mRNAに関する相対発現比を決定することになる。

【0383】

培養されたポドサイトにおけるROS検出アッセイ

[00376] Image-iT LIVE Green活性酸素種検出キット (Invitrogen) を使用して、ROSの生成を測定することになる。簡潔に述べると、ポドサイトは、25Mの二酢酸5- (及び6) -カルボキシ-2=, 7=ジクロロジヒドロフルオレセイン (カルボキシ-H2DCFDA) を含有するPBS中において暗所にて37℃で30分間インキュベートされることになる。このプローブは、細胞内エステラーゼ及びROSによって明るい緑色の蛍光を発するカルボキシ-DCFに変換される。インキュベーションの後、細胞は、PBSで3回洗浄され、画像を得るために共焦点レーザー顕微鏡LSM 510 META (Carl Zeiss) によって観察されることになる。ポドサイト中の強度は、Zen 2009ソフトウェア (Carl Zeiss) によって測定されることになる。合計10フィールド (400で) を調べて、各画像の細胞の平均値を決定することになる。

【0384】

細胞数

[00377] 従来のMTTアッセイを使用して、培養されたポドサイトの数を評価することになる。ポドサイトを、10,000細胞/ウェルで96ウェルプレート中に播種し、37℃で10日間分化させることになる。化合物Aを含むか又は含まないNG又はHG培地による刺激の72時間後、5mg/mlでPBS中において溶解された20lのチアゾリルブルーテトラゾリウムプロマイド (Sigma-Aldrich) が、100lの培地を含有する各ウェルに加えられることになり、プレートは、37℃で3時間インキュベートされることになる。MTT溶媒 (4mM HCl及びイソプロパノール中の0.1% P-40) が使用された後、吸光度が、620nmの参照フィルターとともに590nmで読み取られることになる。データは、NGに対する値として表されることになる。

【0385】

統計分析

[00378] 全ての値は、平均値SDとして表される。統計分析を、ターキー法 (インビボ実験に関して) 又はボンフェローニ (インビトロ実験において) 法を使用してANOVAで実施して、4つの群を比較することになる。P<0.05のレベルが、統計的に有意であると考えられることになる。

【0386】

実施例202 (薬理学アッセイ)

慢性腎疾患における化合物Aの有効性試験

残存腎臓 (RK) モデルを使用してCKDを試験する動物試験

[00379] 全ての動物実験は、機関の動物実験委員会に従い、その承認の下で実施されることになる。雄スプラグドローリーラット (200~240g) は、ベースライン血圧 (BP) 及び腎臓機能評価を経て、RK群又は偽手術された対照群に無作為に割り当てられることになる。RK群に関して、右被膜下腎摘出が実施された後、左腎臓の上部及び下部の3分の1の外科的切除が実施されることになる (Tamura et al., Am. J. Physiol Renal Physiol 2012, 303, 339-349)。ラットは、4つの部分群に分割されることになる: 1) 偽群、2) RK群、3) 低用量化合物A (3mg/kg/日) を伴うRK、及び4) 高用量化合物A (30mg/kg/日) を伴うRK (各群についてn=7)。全てのラットが適宜給餌されることになる。外科手術の2週間後、ラットは、血液尿素窒素 (BUN) レベルに基づいて無作為化された後、化合物Aの治療 (中外製薬株式会社、東京、日本) が開始されることになる。常に同じ量の化合物A (30mg/kg/日) を投与するため、4日毎に飲料水中の化合物Aの濃度は、水摂取体積に従って調整されることにな

10

20

30

40

50

る。水のボトルは、漏出がないことを確実にするため試験全体にわたって毎日モニターされることになる。収縮期BPは、テールカフ血圧計（Visitech BP-2000; Visitech Systems, Apex, NC）を使用して0、4、及び12週目に測定されることになる。尿は、死亡前に代謝ケージ（Techniplast, Exton, PA）を使用して一晚回収されることになる。ラットの全てが、血液試料及び腎臓組織を得るために12週目に殺されることになる。

【0387】

実験室試験

【00380】尿中アルブミン、尿中8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン（8-OHdG）、キサンチンオキシダーゼ活性、及び尿中クレアチニンは、それぞれNephra（Exocell, Philadelphia, PA）、OxiSelect酸化DNA損傷ELISAキット（Cell Biolabs, San Diego, CA）、キサンチンオキシダーゼアッセイキット（Cayman, Ann Arbor, MI）、及びクレアチニンLiquiColor試験（酵素的方法論; Stanbio, Boerne, TX）で測定されることになる。腎皮質中の尿酸値は、Quantichrom尿酸アッセイキット（Bioassay System, Hayward, CA）で決定されることになる。対照的に、尿酸、BUN、及びクレアチニンの血清レベルは、VetACE臨床化学システム（Alfa Willbeser, NJ）によって決定されることになる。血清シスタチン-C濃度は、マウス/ラットシスタチン-C ELISAキット（R&D Systems, Minneapolis, MN）によって決定されることになる。腎臓NOを調べるため、尿中硝酸（NO₃）及び亜硝酸（NO₂）は、NO分析計280i（SIEVERS, Boulder, CO）によって決定されることになる。

【0388】

組織学的分析

【00381】ホルマリン固定パラフィン包埋切片（2.5m）が、光学顕微鏡法のために過ヨウ素酸シッフ試薬で染色されることになる。腎臓の冠状切片に対して、全ての糸球体（50～100個の糸球体）が、糸球体硬化の評価のため試験されることになる。糸球体硬化は、メサングウム拡大又は毛細管崩壊によって引き起こされる毛細管腔の閉塞として定義されることになる。腎臓切片は、2名の治験責任医師によって盲検的に観察されることになる。免疫組織化学及びウエスタンブロッティングのための一次抗体。ヤギ抗ヒトIV型コラーゲン抗体（Southern Biotech, Birmingham, AL）及びマウス抗ラットCD68抗体（AbD Serotec, Oxford, UK）が、糸球体傷害のために使用されることになる。ウサギ抗ヒトWT-1抗体（Santa Cruz, Santa Cruz, CA）及びウサギ抗ヒトNPHS2（ポドシン）抗体（Abcam, Cambridge, MA）が、ポドサイトを検出するために使用されることになる。尿細管間質性傷害を調べるために、ヤギ抗ヒトIII型コラーゲン抗体（Southern Biotech）が使用されることになる。マウス抗ラットCD11b/c等価抗体（OX42）（Abcam）は、間質中の免疫細胞の表現型を同定するためのものである。ヤギ抗ヒトスルホニル尿素受容体（SUR）-2B（C-15）抗体（Santa Cruz）及びウサギ抗ヒトABCC9抗体（Abcam）は、SURを検出するためのものである。ウサギ抗ラットマンガンSOD（MnSOD）（Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY）、ウサギ抗ヒトキサンチンオキシダーゼ（H-110）抗体（Santa Cruz）、マウス抗ニトロチロシン抗体（Millipore, Billerica, MA）、マウス抗GAPDH抗体（Millipore）、及びウサギ抗マウスヘムオキシゲナーゼ-1抗体（Stressgen, Ann Arbor, MI）もまた使用されることになる。

【0389】

免疫組織化学

【00382】ホルマリン又はメチルカルノア溶液-固定パラフィン包埋切片のいずれかが、免疫組織化学のために使用されることになる。細胞型を同定するために、連続切片（1.5m）手法が、細胞型の特定のマーカーとともに使用されることになる。簡潔に述べると、脱パラフィン後、切片を、3% H₂O₂で10分間処理して、内因性のペルオキシダーゼ活性を不活性化することになる。WT-1、CD68、CD11b/c、及びSUR2については、切片は、蒸し器中において抗原賦活化のために10mMクエン酸緩衝液（pH 6.0）で30分間処理されることになる。切片は、一次抗体とともに4℃で一晩イ

10

20

30

40

50

ンキュベートされた後、二次抗体で30分間処理されることになる。発色現像は、塩化ニッケルを伴うか／伴わないジアミノベンジジンを使用して達成されることになる。各切片において400倍又は15フィールド（各フィールド／0.4mm²）での全ての糸球体を使用して、CD68、CD11b／c、又はWT-1に関する陽性細胞の数を計数することになる。IV型コラーゲン及びポドシン陽性範囲を評価するため、400倍のデジタル画像が、Image scopeソフトウェア（Aperio Technologies, Vista, CA）を使用して分析されることになる。陽性範囲のパーセントは、各切片における全ての糸球体に由来する目的の領域中の全ピクセル当たりのジアミノベンジジン陽性ピクセルとして決定されることになる。同様に、間質中のIII型コラーゲンについての陽性範囲は、15フィールド（各フィールド／0.4mm²）による陽性範囲のパーセントとしても決定されることになる。

10

【0390】

ウェスタンブロッティング

[00383] 腎皮質は、細胞溶解緩衝液（Cell Signaling, Danvers, MA）中において4℃でホモジナイズされることになる。簡潔に述べると、試料は、SDS-PAGEのために処理され、ニトロセルロース膜上に電気泳動で転写されることになる。一次抗体との4℃での一晩のインキュベーションの後、膜は、西洋ワサビペルオキシダーゼと連結した二次抗体とともに室温で1時間インキュベートされることになる。シグナルは、Immun Star HRP（Bio-Rad, Hercules, CA）によって検出されることになる。各バンドの密度は、米国国立衛生研究所の画像ソフトウェアを使用して決定され、 α -アクチン又はGAPDHの対応するバンドの密度に対する値として表されることになる。

20

【0391】

細胞培養

[00384] RAW264.7細胞（ATCC, Manassas, VA）、マクロファージ細胞株は、10% FBS、ペニシリン（100U／l）、及びストレプトマイシン（100g／l）が補充されたダルベッコ改変イーグル培地（Cellgro, Manassas, VA）中で培養されることになる。サブコンフルエント状態の細胞は、無血清培地中において様々な濃度の化合物Aの30分間の前処理の後にアンジオテンシンII（Sigma-Aldrich）により37℃で刺激されることになる。グリベンクラミド（Sigma）暴露の8時間後、キサンチンオキシダーゼ発現が試験されることになる。各実験は、少なくとも4回繰り返されることになる。

30

【0392】

統計分析

[00385] 全ての値は、平均値SEとして表される。統計分析は、ターキー法を使用してANOVAで実施されることになる。P<0.05のレベルが、統計的に有意であると考えられることになる。

【0393】

実施例203（薬理学アッセイ）

急性腎傷害における化合物Aの有効性試験

薬物誘導AKIモデルにおける動物試験

40

[00386] 全ての動物実験は、機関の動物実験委員会に従い、その承認の下で実施されることになる。成体雄ウィスターラット（150～200g）が、この試験のために使用されることになる。それらは、標準的なラットケージ（421Å～290Å～190mm）において収容されることになる。全ての動物は、12時間の明暗サイクルに曝され、飲料水及びラット固形飼料を適宜利用させられることになる。

【0394】

AKIをもたらす薬物用量

[00387] Isaac研究室において最近標準化されたテノホビルジソプロキシルフルマル酸塩（TDF）腎毒性のラットモデルが使用されることになる（8）。経口で5週間の600mg／kg体重／日の用量のTDF（12×臨床用量である）は、ヒトにおいて見られる

50

とおり腎近位尿細管のミトコンドリアに重篤な損傷をもたらし、したがって、この試験の目的のために利用されることになる。

【0395】

実験デザイン

[00388] ラットは、2つの群に無作為に割り当てられることになり、以下のとおりに治療されることになる。

【0396】

[00389] 群Ⅰ（対照）：この群のラット（ $n = 6$ ）は、無菌水のみを経管栄養によって受容した。

【0397】

[00390] 群ⅠⅠ：この群のラット（ $n = 6$ ）は、無菌水中に溶解された $600 \text{ mg} / \text{kg}$ 体重の TDF を経管栄養によって5週間受容した。対照動物は、TDF 治療と同じスケジュールにおいて無菌水で治療されることになり、TDF 治療及び対照ラットに関して同時に殺されることになる。

【0398】

測定

液体及び食物摂取、死亡率確認、臨床所見、並びに体重

[00391] 動物は、毒性、罹患率、又は死亡の臨床徴候について毎日確認されることになる。体重は、毎週測定されることになる。全てのラットは、TDF／無菌水の最終投与の24時間後に殺されることになる。殺の24時間前、ラットは、代謝ケージ内に個別に置かれることになり、尿が、生化学的分析のために回収されることになる。36日目に、血液試料が、ハロタン麻酔下でラットから心臓穿刺によってチューブ中に回収され、室温で凝固させられることになる。その後、血清は、臨床化学のために 4°C の $1200 \times g$ での15分間の遠心分離により分離されることになる。両方の腎臓が取り出され、秤量されることになる。1つの腎臓は輪切りで切断されることになり；一部は、光学顕微鏡法のために10%緩衝ホルマリン中で固定されることになり、残りの部分は、電子顕微鏡法のために3%グルタルアルデヒド中で固定されることになる。他方の腎臓は、使用されるまで -70°C で保管されることになる。

【0399】

腎臓の形態学的実験

[00392] 10%緩衝ホルマリン中における室温での24時間の腎臓組織の固定の後、切片はパラフィン中包埋され、続いて薄片が作られることになる。4つのマイクロメートルの厚さのパラフィン切片は、従来のプロトコルを使用する光学顕微鏡試験のためにヘマトキシリン及びエオシン（H&E）で染色されることになる。各腎臓切片に関して最小で8つのフィールドが試験され、動物の治療を知らされていない観察者によって変化の重症度について割り当てられることになる。尿細管の損傷は、半定量的な尺度で類別されることになる。尿細管の損傷は、尿細管上皮の壊死、円柱形成、尿細管膨張、及び刷子縁の消失として定義されることになる。尿細管の損傷は、以下のとおりに10個の無作為に選択された重複していないフィールド（拡大率、 $200\times$ ）の下で損傷を負った尿細管のパーセンテージを類別することによってスコア化されることになる：0、0%；1、10%；2、11～25%；3、26～45%；4、46～75%；及び5、76～100%。損傷した尿細管をスコア化するために、フィールド当たりの全体の尿細管の数が、 $200\times$ の拡大率の下での標準として考えられることになる。類別しているパーセンテージは、以下のとおりに各フィールドにおいて計算されることになる：損傷スコア（%）＝損傷した尿細管の数／全体の尿細管の数 $\times 100$ 。

【0400】

腎臓組織の微細構造

[00393] 電子顕微鏡（EM）試験：腎臓組織は、3%グルタルアルデヒド中で固定されることになり、緩衝液中に保持されることになり、1%四酸化オスミウムによって後固定され、緩衝液中に保持され、濃度を漸増させたアルコール中で脱水されることになる。

10

20

30

40

50

組織は、プロピレンオキシドとともに保持され、エポキシ樹脂包埋培地中に包埋されることになる。切片（ $0.5\ \mu\text{m}$ ）は、ガラスナイフで切断され、配向のためにトルイジンブルーで染色されることになる。超薄の（ $900\ \text{\AA}$ ）の切片は、ダイヤモンドナイフで切断され、酢酸ウラニル及びクエン酸鉛で染色され、EMにより調べられ、評価され、撮影されることになる。各EMの顕微鏡写真は、2名の治験責任医師によって独立して確認されることになる。パラメーターは、構造的に異常なミトコンドリアの存在、フィールド当たりのミトコンドリアプロファイルの数の増加、ミトコンドリア内のラメラ体、異常なクリステ密度、クリステ二重化、ミトコンドリア膨化、及びミトコンドリア内準結晶を含んだ。次に、腎近位尿細管細胞中のミトコンドリアの超微細構造的損傷の程度が、細胞損傷染色システムに基づいて定量的に評価されることになる（0～5の尺度で）。この染色システムは、炎症性損傷の様々なモデルにおける細胞内に生じる超微細構造的変化の特徴的な悪化を列挙する。ミトコンドリア損傷の程度と細胞損傷の既定の段階の間の関連を利用して、腎近位尿細管ミトコンドリアに対する超微細構造的損傷の重症度を定量化し、標準化することになる。

【0401】

血清臨床化学

【00394】 血清は分離され、リン酸塩、カリウム、炭酸水素塩、尿酸、グルコース、尿素、及びクレアチニンの推定のために使用されることになる。

【0402】

検尿

【00395】 尿試料は、懸濁された材料を除去するために遠心分離されることになり、上清は、炭酸水素塩、リン酸塩、カリウム、及び尿酸の推定のために使用されることになる。グルコース及びタンパク質は、尿試験紙によって半定量化されることになる。尿中の低分子量タンパク質は、ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS PAGE）によって検出されることになる。

【0403】

SDS PAGEによる尿中の低分子量タンパク質の検出

【00396】 尿タンパク質は、ローリー法によって測定され、8%分離ゲル及び5%濃縮用ゲルを使用するSDS-PAGEによって分画されることになる。 $100\ \mu\text{g}$ の尿タンパク質を含有する各試料は、1：1の比においてタンパク質解離緩衝液と混合され、沸騰水浴中において5分間保持されることになる。試料は短時間遠心分離されることになる；次に、それらは、ウェルにロードされることになる。ランニングゲル緩衝液（ $\text{pH}\ 8.6$ ）が、電気泳動タンクに加えられることになる。装置は、パワーパックに接続されることになり、試料が分離ゲルに達するまで70Vで泳動されることになる。適用される電圧は、この時点で90Vまで上げられることになる。電気泳動は、マーカー色素がゲルの末端付近に達したときに止められることになる。電気泳動による分離の後、ゲルは、クーマシーブルー溶液（0.01% クーマシーブリリアントブルーR 250、50%（ v/v ）メタノール、及び10%（ v/v ）氷酢酸）により室温で3時間染色され、続いて脱色溶液（50%（ v/v ）メタノール及び10%（ v/v ）酢酸）中で2時間脱色されることになる。ゲル画像が取り込まれ、Alpha Easeソフトウェアを使用するゲルドキュメンテーションシステム（Alpha Innotech）によって分析されることになる。

【0404】

ミトコンドリア機能のパラメーターの測定

腎臓ホモジネートの調製

【00397】 得られた腎臓組織は、氷冷生理食塩水中に保持され、被膜が除去され、鋭いハサミを使用して小さい断片に分割され、Potter-Elvehjemホモジナイザーを使用して0.05M HEPES及び125mM KCL、 $\text{pH}\ 7.4$ を含有する均質化緩衝液中において（10% w/v ）5000rpmにて3分間直ちにホモジナイズされることになる（10～15ストローク）。ホモジネートは、7500rpmで10分間遠心分離されることになる。上清は、生化学的アッセイのために使用されることになる。

【0405】

腎臓ミトコンドリアの単離

【00398】 腎臓組織は、220mMマンニトール／70mMスクロース／5mMトリス／1mM EGTA；pH7.4からなるホモジナイズ緩衝液を使用して、ホモジナイズされることになる（5％）。ホモジネートは、4000Å～gで10分間遠心分離されることになり、核ペレットは捨てられることになる。粗製のミトコンドリア画分は、12,000×で20分間の遠心分離により得られることになり、ペレットは、220mMマンニトール／70mMスクロース／20mM HEPES；pH7.4を含有する洗浄緩衝液で洗浄されることになる。最終的なペレットは、同じ緩衝液中で懸濁されることになる。ミトコンドリアの純度は、マーカー酵素のコハク酸デヒドロゲナーゼの濃縮によって確認されることになる。単離されたミトコンドリアは、それらの機能を評価するため及びミトコンドリアの活性を測定するためにも使用されることになる。

10

【0406】

ミトコンドリア膨化

【00399】 ミトコンドリアの膨化は、540nmでの10分間の吸光度の減少を追うことによって決定されることになる。ミトコンドリア懸濁液は、緩衝液（250mMスクロース／5mM HEPES、pH7.4）を含有するキュベットに加えられることになる。合わせたものが素早く混合されることになり、吸光度の変化が、分光光度計において540nmで10分間測定されることになる。

20

【0407】

実施例301：医薬組成物

【00400】 下記の組成物は、説明のために式（I）～（Vb）の化合物とともに提供される。

【0408】

実施例301a：非経口組成物

【00401】 注射による投与に好適な非経口医薬組成物を調製するため、100mgの式（I）～（Vb）の化合物を、DMSO中に溶解し、続いて10mLの0.9％無菌生理食塩水と混合する。混合物は、注射による投与に好適な単位剤形に組み込まれる。

【0409】

実施例301b：経口組成物

【00402】 経口送達のための医薬組成物を調製するため、100mgの式（I）～（Vb）の化合物を、750mgのデンプンと混合する。混合物は、経口投与に好適な硬質ゼラチンカプセルなどの経口投与単位中に組み込まれる。

30

【0410】

実施例301c：舌下（硬いトローチ剤）組成物

【00403】 硬いトローチ剤などの頬側送達のための医薬組成物を調製するため、100mgの式（I）～（Vb）の化合物を、1.6mLのライトコーンシロップ、2.4mLの蒸留水、及び0.42mLのミント抽出物と混合された420mgの粉末糖と混合する。混合物は穏やかに混合され、頬側投与に好適なトローチ剤を形成する型に注がれる。

【0411】

実施例301d：吸入組成物

【00404】 吸入送達のための医薬組成物を調製するため、20mgの式（I）～（Vb）の化合物を、50mgの無水クエン酸及び100mLの0.9％塩化ナトリウム溶液と混合する。混合物を、吸入投与に好適な噴霧器などの吸入送達ユニットに組み込む。

40

【0412】

実施例301e：直腸ゲル組成物

【00405】 直腸送達のための医薬組成物を調製するため、100mgの式（I）～（Vb）の化合物を、2.5gのメチルセルロース（1500mPa）、100mgのメチルパラベン、5gのグリセリン及び100mLの精製水と混合する。次に、得られたゲル混合物は、直腸投与に好適なシリンジなどの直腸送達ユニットに組み込まれる。

50

【0413】

実施例301f：局所用ゲル組成物

【00406】 局所用ゲル医薬組成物を調製するため、100mgの式(I)～(Vb)の化合物を、1.75gのヒドロキシプロピルセルロース、10mLのプロピレングリコール、10mLのミリスチル酸イソプロピル及び100mLの精製アルコールUSPと混合する。次に、得られたゲル混合物は、局所投与に好適なチューブなどの容器に組み込まれる。

【0414】

【00407】 本明細書に記載される実施例及び実施形態は、例示のみを目的としており、それを考慮した様々な改良又は変更が当業者に示唆され、本出願及び添付の特許請求の範囲の主旨並びに範囲内で含まれるべきであることが理解される。本明細書に引用された全ての出版物、特許、及び特許出願は、全ての目的のために全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【0415】

【00408】 本出願において与えられ、記載される本発明の化合物の化学名の少なくとも一部は、市販の化学命名ソフトウェアプログラムの使用により自動的に生成されている場合があり、独立して検証されていない。示される化学名及び描かれる構造が異なる場合、描かれる構造が優先されることになる。構造中にキラル中心が存在するが、そのキラル中心に特定の立体化学が示されていない化学構造において、キラル構造に関連する両方のエナンチオマーが構造に包含される。

【0416】

参考文献：

- 1) Breyer MD, Susztak K. The next generation of therapeutics for chronic kidney disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Aug;15(8):568-88
- 2) Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin CritCare.* 2006 Dec;12(6):538-43
- 3) Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Nov;16(11):3365-70.
- 4) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tanl, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005 Aug 17;294(7):813-8
- 5) Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Chertow GM; Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* 2004 Oct;66(4):1613-21
- 6) Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008 Apr; 36(4 Suppl):S216-23)
- 7) Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol.* 2017 Apr 3;18(1):124
- 8) Ramamoorthy H, Abraham P, Isaac B. Mitochondrial dysfunction and electron transport chain complex defect in a rat model of tenofovir disoproxil fumarate nephrotoxicity. *J Biochem Mol Toxicol.* 2014 Jun; 28(6):246-55

10

20

30

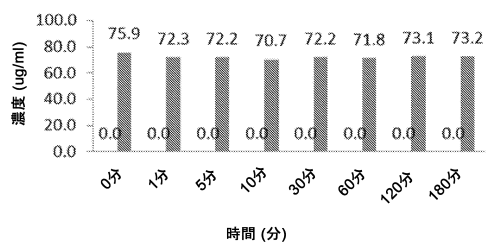
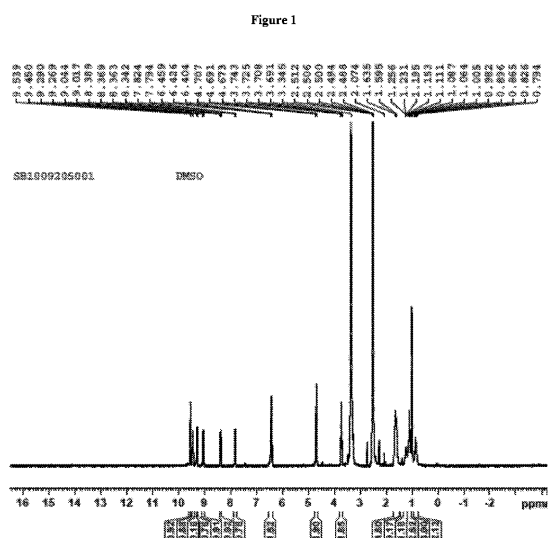
40

50

【図面】

【図 1】

【図 2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94040, マウンテンビュー, カアーバナカ サーキュロ
1355

(72)発明者 デュガー, サンディーブ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 95120, サンノゼ, スターリング オークス ドライブ
5943

審査官 梅田 隆志

(56)参考文献 特表2014-514300 (JP, A)

特開平11-106352 (JP, A)

TAMURA, Y., et al., American Journal of Physiology - Renal Physiology, 2012年, Vol.303
, No.3, pp.F339-F349.

IRANIRAD, L., et al., Cardiology Journal, 2017年, Vol.24, No.5, pp.502-507.

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-31/80

A61K 9/00-9/72

A61K 47/00-47/69

A61P 1/00-43/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)