

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-531338

(P2021-531338A)

(43) 公表日 令和3年11月18日 (2021. 11. 18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 409/14 (2006. 01)	C O 7 D 409/14 C S P	4 C O 5 7
A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4439	4 C O 6 3
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 7 6
A 6 1 P 9/10 (2006. 01)	A 6 1 P 9/10	4 C O 8 4
A 6 1 P 7/02 (2006. 01)	A 6 1 P 7/02	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 93 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2021-523581 (P2021-523581)
 (86) (22) 出願日 令和1年7月12日 (2019. 7. 12)
 (85) 翻訳文提出日 令和3年3月5日 (2021. 3. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/041699
 (87) 国際公開番号 W02020/014669
 (87) 国際公開日 令和2年1月16日 (2020. 1. 16)
 (31) 優先権主張番号 62/697, 817
 (32) 優先日 平成30年7月13日 (2018. 7. 13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 521013633
 ヴァーセオン インターナショナル コー
 ポレイション
 アメリカ合衆国 19901 デラウェア
 州, ドーバー, ザ グリーン 8, スイー
 ト エー
 (74) 代理人 230104019
 弁護士 大野 聖二
 (74) 代理人 100119183
 弁理士 松任谷 優子
 (74) 代理人 100149076
 弁理士 梅田 慎介
 (74) 代理人 100173185
 弁理士 森田 裕

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トロンビン阻害薬、製剤、及びそれらの使用

(57) 【要約】

式 (I I) のトロンビン阻害性アシル化ピラゾール - ピリドン化合物、及びアシル化ピラゾール - ピリドン化合物を含有する錠剤を含む医薬組成物が本明細書で開示される。これらの化合物は、トロンビンに関連する関連疾患及び障害の治療及び予防に有用である。アシル化ピラゾール - ピリドン含有する錠剤を製造するためのプロセスも含まれる。

【化 1】

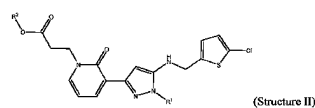
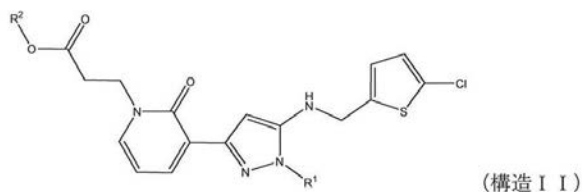
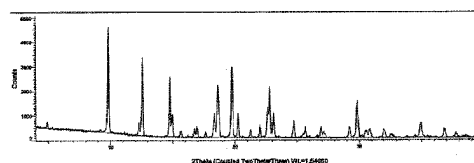


Fig. 1



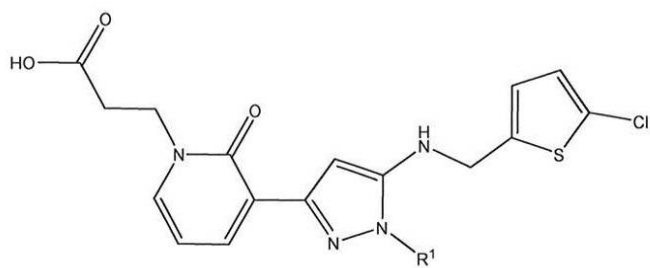
【選択図】 図 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造 I :

【化 1】



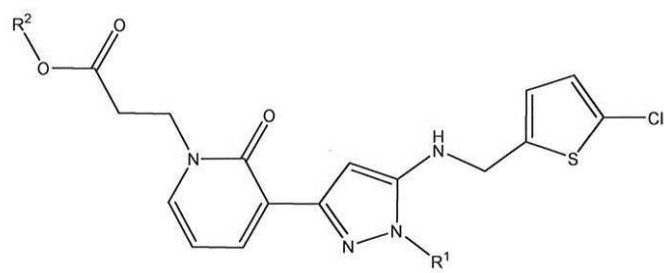
10

に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは共結晶
(式中、 R^1 は、水素及びピバロイルからなる群から選択される)。

【請求項 2】

一般構造 I I :

【化 2】



20

に従う請求項 1 に記載の化合物のプロドラッグ、またはその薬学的に許容される塩、溶媒
和物、もしくは共結晶

(式中、 R^1 は、水素及びピバロイルからなる群から選択され、

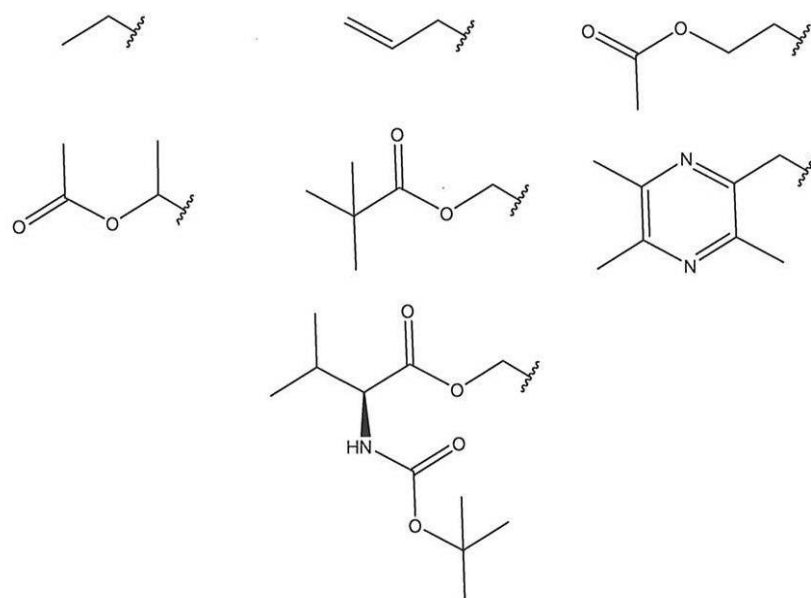
R^2 は、置換もしくは非置換のアルキル及び置換もしくは非置換のヘテロアルキルからなる群から選択される)。

30

【請求項 3】

 R^2 が以下の基から選択される、請求項 2 に記載のプロドラッグ :

【化 3】



40

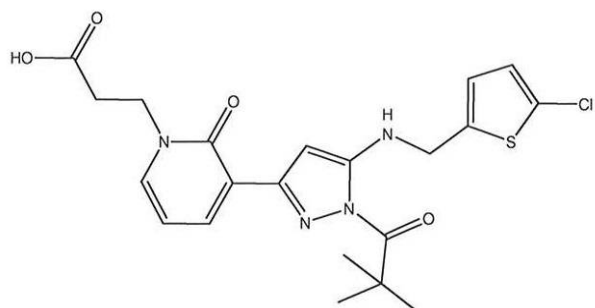
50

。

【請求項 4】

化合物 1 のように、 R^1 がピバロイルである、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4】



(化合物 1)

10

。

【請求項 5】

前記化合物が結晶形である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記結晶形が、 9.9° 、 12.3° 、 12.6° 、 14.7° 、 15.0° 、 16.7° 、 17.0° 、 17.7° 、 18.4° 、 18.7° 、 19.7° 、 20.3° 、 22.1° 、 22.5° 、 23.2° 、及び 24.7° からなる群から選択される少なくとも 5 つの 2θ 値を含む粉末 X 線回折パターンを有し、前記少なくとも 5 つの 2θ 値のそれぞれは、 $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内である、請求項 5 に記載の化合物。

20

【請求項 7】

前記結晶形が、 4.9° 、 9.7° 、 14.4° 、 16.0° 、 16.5° 、 17.0° 、 18.2° 、 18.5° 、 19.2° 、 19.7° 、 20.2° 、 22.8° 、 23.3° 、 24.0° 、 24.5° 、及び 24.8° からなる群から選択される少なくとも 5 つの 2θ 値を含む粉末 X 線回折パターンを有し、前記少なくとも 5 つの 2θ 値のそれぞれは、 $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

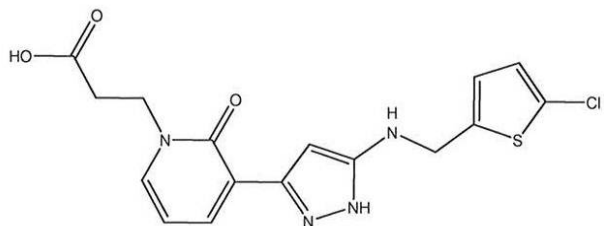
前記結晶形が、 8.6° 、 9.5° 、 11.8° 、 12.4° 、 12.9° 、 14.2° 、 15.2° 、 15.5° 、 16.5° 、 17.2° 、 18.8° 、 19.1° 、 20.1° 、 20.9° 、及び 22.9° からなる群から選択される少なくとも 5 つの 2θ 値を含む粉末 X 線回折パターンを有し、前記少なくとも 5 つの 2θ 値のそれぞれは、 $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内である、請求項 5 に記載の化合物。

30

【請求項 9】

化合物 2 のように、 R^1 が水素である、請求項 1 に記載の化合物：

【化 5】



(化合物 2)

40

。

【請求項 10】

前記化合物が、薬学的に許容される塩の形態である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記薬学的に許容される塩が、ナトリウム、カリウム、カルシウム、L-アルギニン、

50

L - リシン、メグルミン、及びトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンからなる群から選択される対イオンを有する、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記対イオンが、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R¹がピバロイルである、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

前記化合物が、6 . 8 °、10 . 0 °、13 . 0 °、15 . 1 °、16 . 0 °、16 . 5 °、18 . 0 °、18 . 4 °、19 . 8 °、20 . 5 °、20 . 8 °、21 . 2 °、21 . 5 °、22 . 8 °、23 . 3 °、25 . 9 ° からなる群から選択される少なくとも 5 つの 2 θ 値を含む粉末 x 線回折パターンを有する結晶形であり、前記少なくとも 5 つの 2 θ 値のそれぞれは、± 0 . 3 ° の誤差範囲内である、請求項 13 に記載の化合物。

10

【請求項 15】

以下からなる群から選択される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物またはプロドラッグ：

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

20

2 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] 酢酸；

4 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] ブタン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパン酸；

30

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロペンアミド；

1 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピル) - 3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (フラン - 3 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

40

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルブタノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (フラン - 3 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロ - 1 - オキソ - 1 ラムダ 4 - チオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

(2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - ({ 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフ

50

エン - 2 - イル)メチル]アミノ} - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル]プロパノイル}オキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシオキサン - 2 - カルボン酸;

エチル = 3 - [3 - (5 - {[(5 - クロロチオフエン - 2 - イル)メチル]アミノ} - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル]プロパノエート;

プロパ - 2 - エン - 1 - イル = 3 - [3 - (5 - {[(5 - クロロチオフエン - 2 - イル)メチル]アミノ} - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル]プロパノエート; 2 - (アセチルオキシ)エチル;

3 - [3 - (5 - {[(5 - クロロチオフエン - 2 - イル)メチル]アミノ} - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル]プロパノエート;

1 - (アセチルオキシ)エチル = 3 - [3 - (5 - {[(5 - クロロチオフエン - 2 - イル)メチル]アミノ} - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル]プロパノエート;

({ 3 - [3 - (5 - {[(5 - クロロチオフエン - 2 - イル)メチル]アミノ} - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル]プロパノイル}オキシ)メチル = 2, 2 - ジメチルプロパノエート;

(3, 5, 6 - トリメチルピラジン - 2 - イル)メチル = 3 - [3 - (5 - {[(5 - クロロチオフエン - 2 - イル)メチル]アミノ} - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル]プロパノエート;

({ 3 - [3 - (5 - {[(5 - クロロチオフエン - 2 - イル)メチル]アミノ} - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル]プロパノイル}オキシ)メチル = (2 S) - 2 - {[(tert - ブトキシ)カルボニル]アミノ} - 3 - メチルブタノエート;

3 - [3 - (5 - {[(5 - クロロチオフエン - 2 - イル)メチル]アミノ} - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] (2 H 4) プロパン酸;

3 - { 3 - [5 - ({ [5 - クロロ (3, 4 - 2 H 2) チオフエン - 2 - イル] (2 H 2) メチル}アミノ) - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル}プロパン酸; 及び

3 - [3 - (5 - {[(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) (2 H 2) メチル]アミノ} - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル]プロパン酸。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはプロドラッグ、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは共結晶と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 17】

対象の疾患または障害を治療及び/または予防するための方法であって、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはプロドラッグ、または請求項 16 に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に、前記疾患または障害を治療または予防するのに有効な量で投与することを含む、前記方法。

【請求項 18】

前記疾患または障害が、血栓性疾患もしくは障害であり、及び/または凝血塊である血栓もしくは凝血塊である血栓の潜在的形成を伴う、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

10

20

30

40

50

前記血栓性疾患または障害が、急性冠症候群、血栓塞栓症、及び／または血栓症を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記血栓塞栓症が、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症、及び／または心原性血栓塞栓症を含む、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記静脈血栓塞栓症が、深部静脈血栓症及び／または肺塞栓症を含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記深部静脈血栓症及び／または肺塞栓症が、医療処置の後に発生する、請求項 21 に記載の方法。

10

【請求項 23】

前記血栓性疾患または障害が、凝固機能不全または播種性血管内凝固を伴う、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 24】

前記対象が、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を受けている、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記血栓性疾患または障害が、凝血塊である血栓または凝血塊である血栓の潜在的形成を伴い、脳卒中及び／または 1 回以上の一過性脳虚血発作（TIA）を更に伴う、請求項 18 に記載の方法。

20

【請求項 26】

前記凝血塊である血栓または凝血塊である血栓の潜在的形成を伴う血栓性疾患または障害が、脳卒中を更に伴い、前記対象が、非弁膜症性心房細動を有する、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記凝血塊である血栓または凝血塊である血栓の潜在的形成を伴う血栓性疾患または障害が、肺高血圧を更に伴う、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 28】

前記肺高血圧が、1 つ以上の左心障害及び／または慢性血栓塞栓性疾患に起因する、請求項 27 に記載の方法。

30

【請求項 29】

前記肺高血圧が、肺線維症（特発性またはその他）、及び／または低酸素症を含む 1 つ以上の肺疾患に関連する、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

前記疾患または障害が、線維症、アルツハイマー病、多発性硬化症、疼痛、がん、炎症、及び／または I 型真性糖尿病を含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 31】

前記疾患または障害が、心筋梗塞後の再発性心臓イベントを伴う、請求項 17 に記載の方法。

40

【請求項 32】

前記静脈血栓塞栓症が、1 つ以上の後天性もしくは遺伝性危険因子に関連する静脈内の血栓の形成、及び／または分離した血栓によって引き起こされる末梢静脈の塞栓症に関連する、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 33】

前記 1 つ以上の危険因子が、静脈血栓塞栓症の既往を含む、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記心原性血栓塞栓症が、心不整脈、心臓弁不全、人工心臓弁もしくは心疾患に関連する心臓での血栓の形成、及び／または分離した血栓によって引き起こされる末梢動脈の塞栓症に起因する、請求項 20 に記載の方法。

50

【請求項 35】

前記分離した血栓が、脳内にある（虚血性脳卒中）、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記分離した血栓が、一過性脳虚血発作（TIA）を引き起こす、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記心原性血栓塞栓症が、非弁膜症性心房細動に起因する、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 38】

前記血栓症が、動脈血栓症である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 39】

前記動脈血栓症が、動脈の 1 つ以上の根本的なアテローム性動脈硬化プロセスに起因する、請求項 38 に記載の方法。

10

【請求項 40】

前記動脈の 1 つ以上の根本的なアテローム性動脈硬化プロセスが、動脈を狭窄もしくは閉塞させ、心筋虚血（狭心症、急性冠症候群）を引き起こし、心筋梗塞を引き起こし、末梢動脈を狭窄もしくは閉塞させ（虚血性末梢動脈疾患）、及び / または血管処置後に動脈を狭窄もしくは閉塞させる（経管的冠動脈血管形成術後の再閉塞または再狭窄、末梢動脈の経皮経管的血管形成術後の再閉塞または再狭窄）、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記治療または予防が、補助療法を含む、請求項 17 に記載の方法。

20

【請求項 42】

前記対象が心筋梗塞を有し、前記補助療法が血栓溶解療法とともに施行される、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記対象が不安定狭心症、血栓症、及び / またはヘパリン起因性血小板減少症を有し、前記補助療法が抗血小板療法と組み合わせられる、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 44】

前記対象が非弁膜症性心房細動を有し、前記補助療法が 1 つ以上の他の治療法とともに施行される、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 45】

前記対象が冠動脈疾患及び心不全のうちの少なくとも 1 つを有し、前記補助療法が抗血小板療法と組み合わせられる、請求項 41 に記載の方法。

30

【請求項 46】

前記対象が、弁膜症性または非弁膜症性心房細動を更に有する、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記対象が弁膜症性または非弁膜症性心房細動を有し、ステントを伴う経皮的冠動脈インターベンションを受けており、前記補助療法が抗血小板療法と組み合わせられる、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 48】

請求項 4 に記載の化合物 1 を含む医薬組成物を含む、錠剤。

40

【請求項 49】

化合物 1 が、非晶質固体分散体中の非晶質固体として存在する、請求項 48 に記載の錠剤。

【請求項 50】

前記非晶質固体分散体が、第 1 のポリマーを含む、請求項 49 に記載の錠剤。

【請求項 51】

前記第 1 のポリマーが、ビニルピロリドン - ビニルアセテートコポリマーである、請求項 50 に記載の錠剤。

【請求項 52】

50

化合物 1 及び前記第 1 のポリマーが、1 : 3 の重量比で存在する、請求項 5 1 に記載の錠剤。

【請求項 5 3】

少なくとも 1 つの崩壊剤を更に含む、請求項 4 9 に記載の錠剤。

【請求項 5 4】

前記崩壊剤が、クロスポビドンを含む、請求項 5 3 に記載の錠剤。

【請求項 5 5】

少なくとも 1 つのフィラーを更に含む、請求項 4 9 に記載の錠剤。

【請求項 5 6】

前記フィラーが、微結晶セルロースまたはマンニトールを含む、請求項 5 5 に記載の錠剤。 10

【請求項 5 7】

少なくとも 1 つの滑沢剤または流動促進剤を更に含む、請求項 4 9 に記載の錠剤。

【請求項 5 8】

前記滑沢剤または流動促進剤が、ステアリン酸マグネシウムまたはタルクを含む、請求項 5 7 に記載の錠剤。

【請求項 5 9】

外側の層またはフィルムを更に含む、請求項 4 8 に記載の錠剤。

【請求項 6 0】

前記外側の層またはフィルムが、少なくとも第 2 のポリマーを含む、請求項 5 9 に記載の錠剤。 20

【請求項 6 1】

前記第 2 のポリマーが、前記錠剤の pH 5 . 5 未満での溶解を防ぐ、請求項 6 0 に記載の錠剤。

【請求項 6 2】

前記第 2 のポリマーが、E u d r a g i t (登録商標) L 3 0 D - 5 5 を含む、請求項 6 0 に記載の錠剤。

【請求項 6 3】

前記外側の層またはフィルムが、5 7 % の E u d r a g i t (登録商標) L 3 0 D - 5 5、1 4 . 6 の P l a s a c r y l (登録商標) H T P 2 0、及び 2 8 . 4 % の水を含む、請求項 6 0 に記載の錠剤。 30

【請求項 6 4】

前記第 2 のポリマーが、メタクリル酸 - エチルアクリレートコポリマーを含む、請求項 6 0 に記載の錠剤。

【請求項 6 5】

前記非晶質固体分散体が、前記錠剤の 5 0 重量 % で含まれる、請求項 4 9 に記載の錠剤。

【請求項 6 6】

第 2 のポリマーの外側の層を更に含み、前記外側の層を含まない錠剤は、5 0 重量 % の前記非晶質固体分散体、1 0 重量 % のクロスポビドン、2 重量 % のステアリン酸マグネシウム、1 9 重量 % の微結晶セルロース、1 8 重量 % のマンニトール、及び 1 重量 % のタルクである、請求項 5 2 に記載の錠剤。 40

【請求項 6 7】

前記第 2 のポリマーが、E u d r a g i t (登録商標) L 3 0 D - 5 5 を含む、請求項 6 6 に記載の錠剤。

【請求項 6 8】

前記外側の層を含まない錠剤が、1 8 0 m g ± 9 m g の総質量を有する、請求項 6 6 に記載の錠剤。

【請求項 6 9】

前記外側の層を含まない錠剤が、1 0 0 0 m g ± 5 0 m g の総質量を有する、請求項 6 50

6 に記載の錠剤。

【請求項 7 0】

請求項 2 に記載の一般構造 I I を有するプロドラッグを含む医薬組成物を含む、錠剤。

【請求項 7 1】

請求項 4 8 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を有する錠剤を製造するプロセスであって、

(1) 化合物 1 の非晶質固体分散体を生成すること；

(2) ステップ (1) の前記非晶質固体分散体を乾燥状態で顆粒内原材料とともに造粒すること；

(3) ステップ (2) の前記顆粒を顆粒外原材料とブレンドして最終混合物を形成すること； 10

(4) ステップ (3) の前記最終混合物を圧縮して錠剤にすること；及び

(5) ステップ (4) の前記錠剤をフィルムまたは層でコーティングすることを含む、前記プロセス。

【請求項 7 2】

前記プロセスが、

(1) 化合物 1 の非晶質固体分散体を噴霧乾燥分散 (S D D) 技術を使用して生成すること；

(2) ステップ (1) の前記非晶質固体分散体を、少なくとも 1 つの崩壊剤及び少なくとも 1 つの滑沢剤を含む顆粒内原材料と混合すること； 20

(3) ステップ (2) の前記混合物を乾式造粒することであって、前記造粒プロセスは、ローラーコンパクターを使用して圧縮リボンを形成することを含み、前記圧縮リボンは、その後、顆粒に粉碎される、前記乾式造粒すること；

(4) ステップ (3) の前記顆粒を、崩壊剤及び滑沢剤を含む、塊の除去された顆粒外原材料とブレンドすること；

(5) ステップ (4) の前記ブレンドを圧縮して錠剤にすること；ならびに

(6) ステップ (5) の前記錠剤をフィルムまたは層でコーティングすることを更に含む、請求項 7 1 に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0 0 0 1】

本開示は、概して、セリンプロテアーゼ阻害薬、製剤、及びそれらの使用に関する。本開示は、より詳細には、トロンビン阻害を行うための化合物、製剤、及び方法に関する。

【0 0 0 2】

優先権主張出願及び関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第 1 1 9 条 (e) に基づき、2 0 1 8 年 7 月 1 3 日に提出された、現在、同時係属である、米国特許仮出願第 6 2 / 6 9 7 , 8 1 7 号「T H R O M B I N I N H I B I T O R S , F O R M L A T I O N S , A N D U S E S T H E R E O F」の優先権を主張するものであり、全ての目的のために、その全体が参照により本明細書に援用される。 40

【背景技術】

【0 0 0 3】

セリンプロテアーゼは、多様な生物学的機能を備えた酵素の大きなファミリーであり、その共通点は、活性部位であるセリン残基の存在及びその重要な機能にある。その中心的な機能は、活性部位内の S e r 、 H i s 、 A s p の 3 残基を介したペプチド結合基質の触媒的切断である (K r a u t , 1 9 7 7 J . A n n u a l R e v i e w o f B i o c h e m i s t r y , 4 6 : 3 3 1 - 3 5 8) 。

【0 0 0 4】

トロンビン (f I I a 、プロトロンビンの活性型) は、出血イベントによって生じた血管損傷に対処する哺乳動物系のシステムである血液凝固カスケードに關与するセリンプロ 50

テアーゼである。カスケードには、内因系経路及び外因系経路が含まれ、相互に関係する少なくとも13の因子及び様々な補因子ならびに他の調節タンパク質の活性化が関与している。血管損傷が生じると、血漿第ⅤⅠⅠ因子が、露出した組織因子(TF)と相互作用し、その結果生じたTF-fⅤⅠⅠa複合体により一連の複雑なイベントが開始される。TF-fⅤⅠⅠa複合体のすぐ「下流」で第Ⅹa因子が産生され、内因系経路を介して何倍にも増幅される。次いで、FXaは、トロンビン(fⅠⅠa)形成の触媒として働き、トロンビンは、プロテアーゼ活性化受容体の切断によって血小板を活性化し、フィブリノゲンからフィブリンを生成することによって凝塊を強化する。その結果、線維素溶解性凝塊となり、止血される。ポリマー状の凝塊をフィブリンモノマーにする線維素溶解は、溶解をもたらす、系を血栓形成前の状態に回復させる。カスケードは、因子と補因子の複雑な均衡状態にあり、厳密に制御されている。

10

【0005】

疾患状態では、何らかの因子の好ましくない上方制御または下方制御により、出血または血栓症などの状態が引き起こされる。抗凝固薬は、歴史的に、狭心症、脳卒中及び心臓発作などの血栓症の合併症が生じるリスクのある患者に使用されてきた。ワルファリンは、ビタミンKアンタゴニストであり、なかでも、第ⅠⅠ、第ⅤⅠⅠ、第Ⅹ及び第Ⅹ因子を阻害する。ワルファリンは、フィブリン生成を阻害するが、深刻な薬物間相互作用があり、その非常に長い半減期(2日超)により、容易に元に戻ることはない副作用を生じることがある。更に、ビタミンKは、凝固カスケード内に偏在する補因子であるので、拮抗作用が生じ、多数の凝固因子が同時に阻害されることになり、重大な出血合併症につながるおそれがある。

20

【0006】

ヘパリンは、凝固カスケードの多数の因子の内因性抑制因子であるアンチトロンビンⅠⅠⅠ(ATⅠⅠⅠ)を活性化する天然多糖であることから、大きな注目を集めている。ヘパリン由来治療薬には非経口投与が求められ、経口的に利用可能なワルファリンには厳重な監視という面倒な要件があるため、安全性及び有効性に関して治療域の広い経口的に利用可能な薬物の発見及び開発が推し進められている。

【0007】

トロンビンは、凝固カスケードにおけるその位置から、創薬の対象として人気が高いものになっている。トロンビンは、凝固プロセスの中心的なタンパク質であり、血管損傷時に活性化され、増幅される。トロンビン生成は、凝固カスケードの様々な因子においてカスケードを促進し、最終的には、凝塊のためのフレームワークであるフィブリンを付着させる。この凝塊により、血管損傷に伴う出血イベントが停止する。トロンビン及び関連タンパク質は、最終的に、「線維素溶解」を介して凝塊を溶解させ、系を損傷前の状態に回復させる。損傷の「正常な」状態において、このトロンビンの生成及び凝塊の付着が望ましい。疾患状態では、凝塊付着は、望ましくない。一般的な血栓性イベントは、動脈中、静脈中または心臓内における凝塊の付着及び蓄積の臨床結果である。蓄積された凝塊構造が最終的に血管系に放たれると、凝塊が脳及び/または肺に移動することとなり、その結果、脳卒中、心筋梗塞(心臓発作)、肺塞栓症、麻痺及び必然的な死につながる可能性がある。トロンビンを阻害する化合物は、抗凝固薬として*in vitro*及び*in vivo*で有用であることが参考文献に示されており、そのような化合物は、クリニック内の患者の大きなアンメットメディカルニーズを満たすことができる。

30

40

【0008】

凝固プロセスにおけるトロンビン及びその役割についての完全な議論は、様々な参考文献に見出すことができ、Wieland, H. A., et al., 2003, *Curr Opin Investig Drugs*, 4: 264-71; Gross, P. L. & Weitz, J. I., 2008, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28: 380-6; Hirsh, J., et al., 2005, *Blood*, 105: 453-63; Prezelj, A., et al., 2007, *Curr Pharm Des*, 13: 287-312が挙げられ、それらの全体が、全ての

50

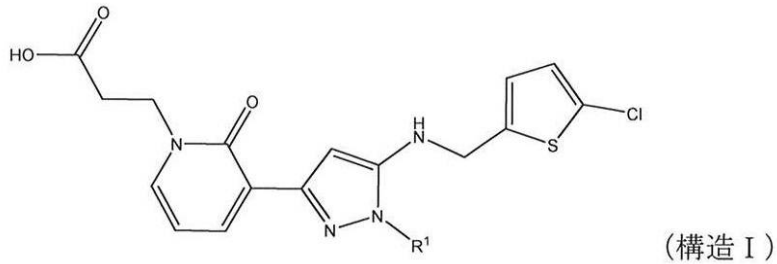
目的のために、参照により本明細書に援用される。いかなる理論に束縛されることを望むものではないが、ヒルジン系抗凝固薬などの直接トロンビン阻害薬（DTI）の使用には十分な前例があることから、新規DTIの発見及び開発に強い関心があると考えられる。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、構造 I :

【化 1】

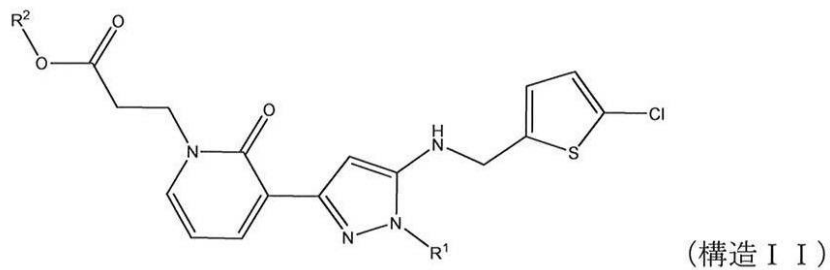


に従う化合物及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び共結晶、ならびにそれらの使用を包含し、式中、 R^1 は、水素またはピバロイルであり得る。

【0010】

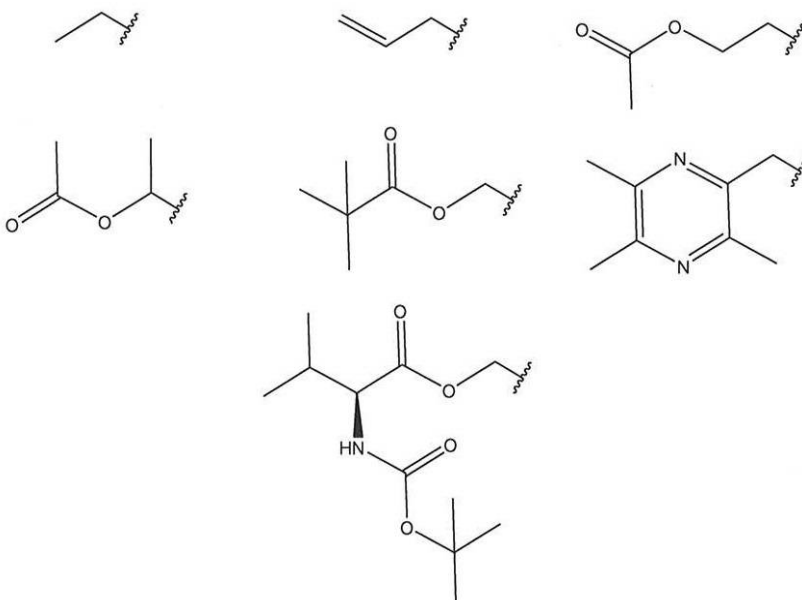
本発明の実施形態は、一般構造 II :

【化 2】



に従う請求項 1 に記載の化合物のプロドラッグ、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び共結晶を含み、式中、 R^1 は、水素及びピバロイルであり得、 R^2 は、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアルキルであり得る。いくつかの実施形態において、 R^2 は、以下の基を含み得る：

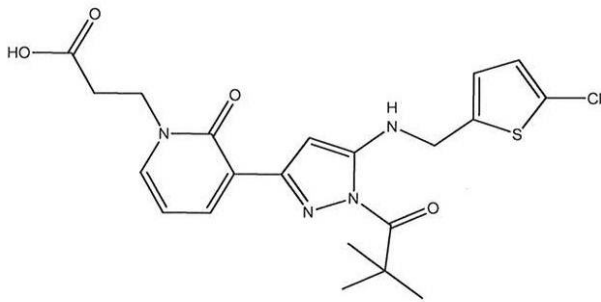
【化 3】



【0011】

本発明の更なる実施形態は、請求項 1 に記載の化合物を含み、式中、 R^1 は、化合物 1 のように、ピパロイルであり得る：

【化 4】



10

。

【0012】

いくつかの実施形態において、化合物は、結晶形であり得る。

【0013】

化合物 1 のように、 R^1 がピパロイルである、いくつかの実施形態において、結晶形は、 9.9° 、 12.3° 、 12.6° 、 14.7° 、 15.0° 、 16.7° 、 17.0° 、 17.7° 、 18.4° 、 18.7° 、 19.7° 、 20.3° 、 22.1° 、 22.5° 、 23.2° 、及び 24.7° からなる群から選択される少なくとも 5 つの 2θ 値を含む粉末 X 線回折パターンを有し得、少なくとも 5 つの 2θ 値のそれぞれは、 $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内であり得る。いくつかの実施形態において、結晶形は、 4.9° 、 9.7° 、 14.4° 、 16.0° 、 16.5° 、 17.0° 、 18.2° 、 18.5° 、 19.2° 、 19.7° 、 20.2° 、 22.8° 、 23.3° 、 24.0° 、 24.5° 、及び 24.8° からなる群から選択される少なくとも 5 つの 2θ 値を含む粉末 X 線回折パターンを有し得、少なくとも 5 つの 2θ 値のそれぞれは、 $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内であり得る。いくつかの実施形態において、結晶形は、 8.6° 、 9.5° 、 11.8° 、 12.4° 、 12.9° 、 14.2° 、 15.2° 、 15.5° 、 16.5° 、 17.2° 、 18.8° 、 19.1° 、 20.1° 、 20.9° 、及び 22.9° からなる群から選択される少なくとも 5 つの 2θ 値を含む粉末 X 線回折パターンを有し得、少なくとも 5 つの 2θ 値のそれぞれは、 $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内であり得る。

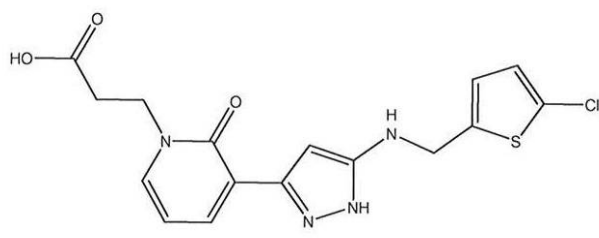
20

30

【0014】

本発明の実施形態はまた、構造 I に従う化合物を包含し、式中、化合物 2 のように、 R^1 は、水素であり得る：

【化 5】



40

。

【0015】

いくつかの実施形態において、構造 I に従う化合物は、薬学的に許容される塩の形態であり得る。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、カリウム、カルシウム、L-アルギニン、L-リシン、メグルミン、及び/またはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む対イオンを有し得る。いくつかの実施形態において、対イオンは、

50

トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンであり得る。いくつかの実施形態において、対イオンは、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンであり得、 R^1 は、ピバロイルであり得る。対イオンがトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンであり得、 R^1 がピバロイルであり得る、いくつかの実施形態において、化合物は、 6.8° 、 10.0° 、 13.0° 、 15.1° 、 16.0° 、 16.5° 、 18.0° 、 18.4° 、 19.8° 、 20.5° 、 20.8° 、 21.2° 、 21.5° 、 22.8° 、 23.3° 、 25.9° からなる群から選択される少なくとも5つの 2θ 値を含む粉末X線回折パターンを有する結晶形であり得、少なくとも5つの 2θ 値のそれぞれは、 $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内であり得る。

【0016】

10

いくつかの実施形態において、化合物またはプロドラッグは、以下の化合物のうちの1つであり得る：

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

2 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] 酢酸；

20

4 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] ブタン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロペンアミド；

30

1 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピル) - 3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (フラン - 3 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルブタノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (フラン - 3 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

40

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロ - 1 - オキソ - 1 ラムダ 4 - チオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

(2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - ({ 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパノイル } オキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシオキサン - 2 - カルボン酸；

エチル = 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } -

50

1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパノエート;

プロパ - 2 - エン - 1 - イル = 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパノエート; 2 - (アセチルオキシ) エチル;

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパノエート;

1 - (アセチルオキシ) エチル = 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパノエート;

({ 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパノイル } オキシ) メチル = 2, 2 - ジメチルプロパノエート;

(3, 5, 6 - トリメチルピラジン - 2 - イル) メチル = 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパノエート;

({ 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパノイル } オキシ) メチル = (2 S) - 2 - { [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - メチルブタノエート;

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] (2 H 4) プロパン酸;

3 - { 3 - [5 - ({ [5 - クロロ (3, 4 - 2 H 2) チオフエン - 2 - イル] (2 H 2) メチル } アミノ) - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル } プロパン酸; 及び

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) (2 H 2) メチル] アミノ } - 1 - (2, 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸。

【0017】

本発明の実施形態はまた、前述の化合物もしくはプロドラッグのいずれかのうちの1つ以上、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは共結晶と、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を包含する。

【0018】

本発明の実施形態はまた、対象の疾患または障害を治療及び/または予防するための方法であって、前述の化合物もしくはプロドラッグのいずれかのうちの1つ以上、または上記の医薬組成物を、それを必要とする対象に、当該疾患または障害を治療または予防するのに有効な量で投与することを含む、方法を包含する。

【0019】

方法のいくつかの実施形態において、疾患または障害は、血栓性疾患もしくは障害であり得、及び/または凝血塊である血栓もしくは凝血塊である血栓の潜在的形成を伴い得る。いくつかの実施形態において、血栓性疾患または障害は、急性冠症候群、血栓塞栓症、及び/または血栓症を含み得る。いくつかの実施形態において、血栓塞栓症は、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症、及び/または心原性血栓塞栓症を含む。いくつかの実施形態において、静脈血栓塞栓症は、深部静脈血栓症及び/または肺塞栓症を含む。いくつかの実施形態において、深部静脈血栓症及び/または肺塞栓症は、医療処置の後に発生すること

10

20

30

40

50

がある。いくつかの実施形態において、血栓性疾患または障害は、凝固機能不全または播種性血管内凝固を伴い得る。いくつかの実施形態において、対象は、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を受けている可能性がある。いくつかの実施形態において、血栓性疾患または障害は、凝血栓である血栓または凝血栓である血栓の潜在的形成を伴い得、脳卒中及び／または1回以上の一過性脳虚血発作（TIA）を更に伴い得る。いくつかの実施形態において、凝血栓である血栓または凝血栓である血栓の潜在的形成を伴う血栓性疾患または障害は、脳卒中を更に伴い得、対象は、非弁膜症性心房細動を有し得る。

【0020】

いくつかの実施形態において、血栓性疾患または障害は、凝血栓である血栓または凝血栓である血栓の潜在的形成を伴い得、肺高血圧を更に伴い得る。いくつかの実施形態において、肺高血圧は、1つ以上の左心障害及び／または慢性血栓塞栓性疾患に起因し得る。いくつかの実施形態において、肺高血圧は、肺線維症（特発性またはその他）、及び／または低酸素症を含む1つ以上の肺疾患に関連し得る。

10

【0021】

いくつかの実施形態において、疾患または障害は、線維症、アルツハイマー病、多発性硬化症、疼痛、がん、炎症、及び／またはI型真性糖尿病を含み得る。いくつかの実施形態において、疾患または障害は、心筋梗塞後の再発性心臓イベントを伴い得る。

【0022】

いくつかの実施形態において、静脈血栓塞栓症は、1つ以上の後天性もしくは遺伝性危険因子に関連する静脈内での血栓の形成、及び／または分離した血栓によって引き起こされる末梢静脈の塞栓症に関連し得る。いくつかの実施形態において、1つ以上の危険因子は、静脈血栓塞栓症の既往を含み得る。

20

【0023】

いくつかの実施形態において、心原性血栓塞栓症は、心不整脈、心臓弁不全、人工心臓弁もしくは心疾患に関連する心臓での血栓の形成、及び／または分離した血栓によって引き起こされる末梢動脈の塞栓症に起因し得る。いくつかの実施形態において、分離した血栓は、脳内にあり得る（虚血性脳卒中）。いくつかの実施形態において、分離した血栓は、一過性脳虚血発作（TIA）を引き起こし得る。いくつかの実施形態において、心原性血栓塞栓症は、非弁膜症性心房細動に起因し得る。

【0024】

いくつかの実施形態において、血栓症は、動脈血栓症であり得る。いくつかの実施形態において、動脈血栓症は、動脈の1つ以上の根本的なアテローム性動脈硬化プロセスに起因し得る。いくつかの実施形態において、動脈の1つ以上の根本的なアテローム性動脈硬化プロセスは、動脈を狭窄もしくは閉塞させ、心筋虚血（狭心症、急性冠症候群）を引き起こし、心筋梗塞を引き起こし、末梢動脈を狭窄もしくは閉塞させ（虚血性末梢動脈疾患）、及び／または血管処置後に動脈を狭窄もしくは閉塞させ得る（経管的冠動脈血管形成術後の再閉塞または再狭窄、末梢動脈の経皮経管的血管形成術後の再閉塞または再狭窄）。

30

【0025】

いくつかの実施形態において、治療または予防は、補助療法を含み得る。いくつかの実施形態において、対象は、心筋梗塞を有し得、当該補助療法は、血栓溶解療法とともに施行され得る。いくつかの実施形態において、対象は、不安定狭心症、血栓症、及び／またはヘパリン起因性血小板減少症を有し得、当該補助療法は、抗血小板療法と組み合わせることができる。いくつかの実施形態において、対象は、非弁膜症性心房細動を有し得、当該補助療法は、1つ以上の他の治療法とともに施行され得る。いくつかの実施形態において、対象は、冠動脈疾患及び心不全のうちの少なくとも1つを有し得、当該補助療法は、抗血小板療法と組み合わせることができる。

40

【0026】

いくつかの実施形態において、対象は、弁膜症性または非弁膜症性心房細動を更に有し得る。いくつかの実施形態において、対象は、弁膜症性または非弁膜症性心房細動を有し

50

得、ステントによる経皮的冠動脈インターベンションを受けている可能性があり、補助療法は、抗血小板療法と組み合わせることができる。

【0027】

本発明の実施形態はまた、化合物1（式中、 R^1 は、ピバロイルである）を含む医薬組成物を含む錠剤を包含する。

【0028】

いくつかの実施形態において、化合物1は、非晶質固体分散体中の非晶質固体として存在し得る。いくつかの実施形態において、非晶質固体分散体は、錠剤の50重量%であり得る。いくつかの実施形態において、非晶質固体分散体は、第1のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、第1のポリマーは、ビニルピロリドン-ビニルアセートコポリマーであり得る。いくつかの実施形態において、化合物1及び第1のポリマーは、1：3の重量比で存在する。

10

【0029】

いくつかの実施形態において、錠剤は、少なくとも1つの崩壊剤を含み得る。いくつかの実施形態において、崩壊剤は、クロスボビドンを含む。いくつかの実施形態において、錠剤は、少なくとも1つのフィラーを含み得る。いくつかの実施形態において、フィラーは、微結晶セルロースまたはマンニトールを含む。いくつかの実施形態において、錠剤は、少なくとも1つの滑沢剤または流動促進剤を含み得る。いくつかの実施形態において、滑沢剤または流動促進剤は、ステアリン酸マグネシウムまたはタルクを含む。

20

【0030】

いくつかの実施形態において、錠剤は、外側の層またはフィルムを含み得る。いくつかの実施形態において、外側の層またはフィルムは、少なくとも第2のポリマーを含む。いくつかの実施形態において、第2のポリマーは、錠剤のpH5.5未満での溶解を防ぐことができる。いくつかの実施形態において、第2のポリマーは、Eudragit（登録商標）L30 D-55であり得る。いくつかの実施形態において、外側の層またはフィルムは、57%のEudragit（登録商標）L30 D-55、14.6%のPlasacryl（登録商標）HTP20、及び28.4%の水を含む。いくつかの実施形態において、第2のポリマーは、メタクリル酸-エチルアクリレートコポリマーである。

【0031】

いくつかの実施形態において、錠剤は、第2のポリマーの外側の層を含み、当該外側の層を含まない錠剤は、50重量%の非晶質固体分散体、10重量%のクロスボビドン、2重量%のステアリン酸マグネシウム、19重量%の微結晶セルロース、18重量%のマンニトール、及び1重量%のタルクであり得る。いくつかの実施形態において、第2のポリマーは、Eudragit（登録商標）L30 D-55であり得る。いくつかの実施形態において、外側の層を含まない錠剤は、180mg±9mgの総質量を有する。いくつかの実施形態において、外側の層を含まない錠剤は、1000mg±50mgの総質量を有し得る。

30

【0032】

本発明の実施形態はまた、一般構造II（式中、 R^1 は、水素またはピバロイルであり得、 R^2 は、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロアルキルであり得る）を有するプロドラッグを含む医薬組成物を含む錠剤を包含する。

40

【0033】

本発明の実施形態はまた、前述の錠剤を製造するプロセスを包含し、プロセスは、（1）化合物1の非晶質固体分散体を生成すること；（2）ステップ（1）の当該非晶質固体分散体を乾燥状態で顆粒内原材料とともに造粒すること；（3）ステップ（2）の当該顆粒を顆粒外原材料とブレンドして最終混合物を形成すること；（4）ステップ（3）の当該最終混合物を圧縮して錠剤にすること；及び（5）ステップ（4）の当該錠剤をフィルムまたは層でコーティングすることを含み得る。いくつかの実施形態において、プロセスは、（1）化合物1の非晶質固体分散体を噴霧乾燥分散（SDD）技術を使用して生成すること；（2）ステップ（1）の当該非晶質固体分散体を、少なくとも1つの崩壊剤及び

50

少なくとも１つの滑沢剤を含む顆粒内原材料と混合すること；（３）ステップ（２）の当該混合物を乾式造粒することであって、当該造粒プロセスは、ローラーコンパクターを使用して圧縮リボンを形成することを含み、当該圧縮リボンは、その後、顆粒に粉碎される、乾式造粒すること；（４）ステップ（３）の顆粒を、崩壊剤及び滑沢剤を含む、塊の除去された顆粒外原材料とブレンドすること；（５）ステップ（４）のブレンドを圧縮して錠剤にすること；ならびに（６）ステップ（５）の当該錠剤をフィルムまたは層でコーティングすることを更に含み得る。

【００３４】

以下の詳細な説明は、添付の図面とともに、本発明の性質及び利点についてよりよい理解を提供する。

10

【００３５】

当業者であれば、以下に記載される図面が例示のみを目的とすることを理解するであろう。図面は、本教示の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

【００３６】

本開示による様々な実施形態が図面を参照して説明される。

【図面の簡単な説明】

【００３７】

【図１】化合物１の結晶形１のXRPDスペクトルを示す。

【図２】化合物１の結晶形２のXRPDスペクトルを示す。

【図３】化合物１の結晶形３のXRPDスペクトルを示す。

20

【図４】トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンとの塩である化合物１の結晶形４のXRPDスペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【００３８】

以下の説明において、種々の実施形態が記載される。説明の目的で、実施形態の完全な理解を提供するために、具体的な構成及び詳細が示される。しかしながら、実施形態は、特定の詳細を伴うことなく実施され得ることも当業者に明らかになる。更に、既知の特徴は、記載される実施形態が不明瞭にならないように、省略または簡略化され得る。

【００３９】

本明細書に記載される技術及び示唆される技術には、本発明の様々な態様が含まれる。

30

【００４０】

I．定義

特に記載のない限り、用語は、関連技術の当業者による従来の使用法に従って理解されるものとする。

【００４１】

本明細書で使用される略語は、化学分野及び生物学分野における従来の意味を有する。本明細書に示される化学構造及び化学式は、化学分野で知られている化学原子価の標準規則に従って構築される。

【００４２】

置換基が左側から右側に記述される従来化学式によって明記されている場合、当該置換基は、その構造を右側から左側に記述することによって得られる、化学的に同一の置換基も同様に包含し、例えば、 $-CH_2O-$ は、 $-OCH_2-$ と同等である。

40

【００４３】

本明細書で使用されるとき、「結合した」という用語は、安定した共有結合を意味し、ある特定の好ましい結合点は、当業者には明らかである。

【００４４】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を含む。加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、「ハロアルキル」という用語は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3

50

- ブロモプロピルなどを含むが、これらに限定されない。

【0045】

「アルキル」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、特に指示がない限り、完全飽和、一価不飽和または多価不飽和であってよく、指定された炭素原子数を有する（すなわち、 $C_1 \sim C_{10}$ は、1～10個の炭素を意味する）、直鎖（すなわち、非分岐鎖）もしくは分岐鎖、またはこれらの組み合わせを意味する。飽和炭化水素ラジカルの例としては、例えば、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、1-メチルプロピル（*sec*-ブチル）、1,1-ジメチルエチル（*tert*-ブチル）などの同族体及び異性体を含む、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。不飽和アルキル基は、1つ以上の二重結合または三重結合を有する基である。不飽和アルキル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、ならびに高級同族体及び異性体が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、「アルキル」という用語は、直鎖状飽和、分岐状飽和、直鎖状不飽和、または分岐状不飽和の脂肪族炭化水素基などを指し得る。典型的に、アルキル基は、1～24個の炭素原子を有し、10個以下の炭素原子を有するアルキル基が本明細書で開示される化合物において好ましい。「低級アルキル」は、一般に8個以下の炭素原子を有する、短鎖アルキル基である。

10

【0046】

「アルキレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、特に指示がない限り、上に定義される分岐鎖または非分岐鎖の飽和または不飽和アルキルから誘導される二価のラジカルを意味し、限定するものではないが、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH=CHCH_2-$ などが例示される。典型的に、アルキレン基は、1～24個の炭素原子を有し、10個以下の炭素原子を有するアルキレン基が本明細書で開示される化合物において好ましい。「低級アルキレン」は、一般に8個以下の炭素原子を有する、短鎖アルキレン基である。

20

【0047】

「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体でまたは別の用語との組み合わせで、特に指示がない限り、少なくとも1個の炭素原子と、O、N、Si、P、及びSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子とからなる、直鎖もしくは分岐鎖、またはこれらの組み合わせを意味し、窒素及び硫黄原子は、任意選択により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意選択により四級化されていてもよい。ヘテロ原子（複数可）O、N、Si、P、及びSは、鎖の任意の内部位置に位置され得る。ヘテロアルキル基は、完全飽和、一価不飽和または多価不飽和であり得る。したがって、「ヘテロアルキル」という用語は、飽和または不飽和の直鎖または分岐鎖などを指し得る。例としては、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CN$ などが挙げられるが、これらに限定されない。最大2個のヘテロ原子は、例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ のように連続していてもよい。

30

【0048】

同様に、「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、特に指示がない限り、上に定義されるヘテロアルキルから誘導される二価のラジカルを意味し、限定するものではないが、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 及び $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ などが例示される。更に、アルキレン連結基及びヘテロアルキレン連結基について、連結基の向きは、連結基の式が記述される向きによって示唆されない。例えば、式 $-CO_2CH_2-$ は、 $-C(=O)OCH_2-$ 及び $-CH_2OC(=O)-$ の両方を表す。

40

【0049】

「シクロアルキル」、「シクロアルキレン」、「ヘテロシクロアルキル」、及び「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、それ自体でまたは他の用語との組み合わせで、特に

50

指示がない限り、それぞれ「アルキル」、「アルキレン」、「ヘテロアルキル」、及び「ヘテロアルキレン」の環状形態を意味する。「シクロアルキル」基、「シクロアルキレン」基、「ヘテロシクロアルキル」基、及び「ヘテロシクロアルキレン」基は、例えば、3～8員環を有する単環式環だけでなく、4～16員環を有する二環式環、5～24員環を有する三環式環などを含む。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの例としては、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、2-ピペラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」は、単独でまたは別の置換基の一部として、それぞれシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルから誘導される二価のラジカルを意味する。

10

【0050】

「アルコキシ」という用語は、上に定義されるアルキル基であって、酸素架橋を介して指定数の炭素原子が結合している基を表す。例としては、メトキシ、エトキシなどが挙げられる。「アルキレンオキシ」という用語は、特に指示がない限り、二価のアルコキシ基を表す。アルキレンオキシ基の例としては、 $-OCH_2-$ 、 OCH_2CH_2- 、 $-OCH=CHCH_2-$ などが挙げられる。

20

【0051】

「アルキルアミノ」という用語は、上に定義される1つまたは2つのアルキル基またはヘテロアルキル基であって、アミン架橋を介して指定数の炭素原子が結合しているものを表す。例としては、ジメチルアミノ、エチルアミノなどが挙げられる。2つのアルキル基及び/またはヘテロアルキル基は、それらが結合している窒素と一緒に環系を形成することができ、この環系は、1つの $C_1 \sim C_{16}$ アルキル、アリール $C_0 \sim C_{16}$ アルキル、または $C_0 \sim C_{16}$ アルキルアリールの置換基の有無にかかわらず、3～8個の炭素原子を含有する。「アルキレンアミノ」という用語は、特に指示がない限り、二価のアルキルアミノ基を表す。アルキレンアミノ基の例としては、 $-NHCH_2-$ 、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2-$ などが挙げられる。

30

【0052】

「アルケニル」という用語は、直鎖または分岐鎖の不飽和アルキル基を指す。二重結合は、鎖に沿った安定した任意の点で生じ得、炭素-炭素二重結合は、シスまたはトランスのいずれかの配置を有し得る。例えば、この定義は、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、1,5-オクタジエニル、1,4,7-ノナトリエニルなどが含まれるが、これらに限定されない。「シクロアルケニル」は、単独でまたは別の置換基の一部として、アルケニル基の環状形態を意味する。シクロアルケニルの例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、エチルシクロヘキセニル、ブテニルシクロペンチル、1-ペンテニル-3-シクロヘキセニルなどが挙げられる。同様に、「ヘテロアルケニル」とは、1つ以上の二重結合を有するヘテロアルキルを指し、ここで、ヘテロアルキルは、上に定義されるものであり、「ヘテロシクロアルケニル」は、上に定義されるヘテロアルケニル基の環状形態を指す。

40

【0053】

「アルキニル」という用語は、1つ以上の三重結合を有する、直鎖または分岐鎖の不飽和アルキル基を指す。「シクロアルキニル」という用語は、上に定義されるシクロアルキルに更に1つ以上の三重結合を有するものを指す。「ヘテロシクロアルキニル」という用語は、ヘテロシクロアルキルに更に1つ以上の三重結合を有するものを指す。

【0054】

「アシル」という用語は、特に指示がない限り、式 $-C(O)R$ （あるいは、 $-C(=O)R$ と示される）のアルキル基を指し、式中、Rは、置換もしくは非置換のアルキル、

50

置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである。

【0055】

「アリール」という用語は、特に指示がない限り、単環または多環（好ましくは、1～3個の環）であり得る多価不飽和の芳香族炭化水素置換基を意味し、環は、縮合されているか（すなわち、縮合環アリール）、または共有結合的に連結されていてもよく、各環は、4～20個の原子、好ましくは、5～10個の原子を含有する。縮合環アリールとは、縮合された多環であって、縮合環のうちの少なくとも1つがアリール環であり、各環が4～20個の原子、好ましくは、5～10個の原子を含有する多環を指す。「ヘテロアリール」という用語は、N、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、上に定義されるアリール基（または環）を指し、窒素及び硫黄原子は、任意選択により酸化されていてもよく、窒素原子（複数可）は、任意選択により四級化されていてもよい。したがって、「ヘテロアリール」という用語は、縮合環ヘテロアリール基（すなわち、縮合環のうちの少なくとも1つが芳香族複素環である縮合された多環）を含む。5,6員縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が5員であり、他方の環が6員であり、少なくとも1つの環がヘテロアリール環である、縮合された2つの環を指す。同様に、6,6員縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員であり、他方の環が6員であり、少なくとも1つの環がヘテロアリール環である、縮合された2つの環を指す。6,5員縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員であり、他方の環が5員であり、少なくとも1つの環がヘテロアリール環である、縮合された2つの環を指す。アリール基及びヘテロアリール基の非限定的な例としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンゾイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、6-キノリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシンなどが挙げられる。当業者であれば、ある特定の環系において、ヘテロアリール系の1つ以上のヘテロ原子が任意選択により置換され得ること（例えば、1-ピラゾール）を認識するであろう。

10

20

30

【0056】

「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、単独でまたは別の置換基の一部として、それぞれアリール及びヘテロアリールから誘導される二価のラジカルを意味する。したがって、「アリール」という用語は、安定した共有結合を形成することが可能な任意の環位置で共有結合している、非置換、一置換、二置換、または三置換の単環式、多環式、ビアリール及び複素環式の芳香族基を表し得、ある特定の好ましい結合点は、当業者に明らかである（例えば、3-インドリル、4-イミダゾリル）。

【0057】

簡潔に述べると、「アリール」という用語は、他の用語と組み合わせて使用される場合（例えば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル）、上に定義されるアリール環及びヘテロアリール環の両方を含む。したがって、「アリールアルキル」などの用語は、アルキレン基がアリール基を分子の別の部分に連結するラジカルを含むことを意味する（例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチルなど）。「アリールアルキル」という用語に包含されるアルキレン基は、炭素原子（例えば、メチレン基）が、例えば、酸素原子で置換されているアルキレン基（例えば、フェノキシメチル、2-ピリジルオキシメチル、3-（1-ナフチルオキシ）プロピルなど）、または硫黄原子で置換されているアルキレン基を含む。

40

【0058】

50

「アミド」という用語は、特に指示がない限り、一般に、基 - C (O) N R - を指し、R は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールからなる群から選択される。アミドという用語のみでは、特定の結合の向きは示唆されない。

【 0 0 5 9 】

「カルボキシ」、という用語は、特に指示がない限り、一般に、基 - C (O) O - または - C O₂ - を指す。カルボキシという用語のみでは、特定の結合の向きは示唆されない。

【 0 0 6 0 】

「オキソ」という用語は、本明細書で使用されるとき、炭素原子に二重結合している酸素を意味する。

【 0 0 6 1 】

上記の用語（例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」など）のそれぞれは、指定されるラジカルの置換及び非置換の両方の形態を含む。

【 0 0 6 2 】

置換ラジカルは、限定するものではないが、- O R'、= O、= N R'、= N - O R'、- N R'、- S R'、- ハロゲン、- S i R'、- O C (O) R'、- C (O) R'、- C O₂ R'、- C O N R'、- O C (O) N R'、- N R' C (O) R'、- N R' - C (O) N R'、- N R' C (O)₂ R'、- N R' - C (N R')₂ R'、- S (O) R'、- S (O)₂ R'、- S (O)₂ N R'、- N R' S O₂ R'、- C N、- N O₂、トリハロメチル、C₁ ~ C₁₆ アルキル、アリール C₁ ~ C₁₆ アルキル、C₀ ~ C₁₆ アルキルオキシ C₀ ~ C₁₆ アルキル、アリール C₀ ~ C₁₆ アルキルオキシ C₀ ~ C₁₆ アルキル、C₀ ~ C₁₆ アルキルチオ C₀ ~ C₁₆ アルキル、アリール C₀ ~ C₁₆ アルキルチオ C₀ ~ C₁₆ アルキル、C₀ ~ C₁₆ アルキルアミノ C₀ ~ C₁₆ アルキル、アリール C₀ ~ C₁₆ アルキルアミノ C₀ ~ C₁₆ アルキル、ジ (アリール C₁ ~ C₁₆ アルキル) アミノ C₀ ~ C₁₆ アルキル、C₁ ~ C₁₆ アルキルカルボニル C₀ ~ C₁₆ アルキル、アリール C₁ ~ C₁₆ アルキルカルボニル C₀ ~ C₁₆ アルキル、C₁ ~ C₁₆ アルキルカルボキシ C₀ ~ C₁₆ アルキル、アリール C₁ ~ C₁₆ アルキルカルボキシ C₀ ~ C₁₆ アルキル、C₁ ~ C₁₆ アルキルアミド C₀ ~ C₁₆ アルキル、アリール C₁ ~ C₁₆ アルキルアミド C₀ ~ C₁₆ アルキル、- C₀ ~ C₁₆ アルキル C O O R'、- C₀ ~ C₁₆ アルキル C O N R'、- C₀ ~ C₁₆ アルキル C O N R' からなる群から一般に選択され、式中、R'、R''、R'''、R''''、R'''''、及び R'''''' は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールから独立して選択され、任意選択で、R'、R''、R'''、R''''、R'''''、及び R'''''' は、それらが結合している窒素と一緒に環系を形成し、この環系は、1つの C₁ ~ C₁₆ アルキル、アリール C₀ ~ C₁₆ アルキル、または C₀ ~ C₁₆ アルキルアリール置換基の有無にかかわらず、3 ~ 8 個の炭素原子を含有する。置換されたアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、及びヘテロシクロアルケニル基は、0 から (2 n + 1) までの任意数の置換基を有し得、ここで、n は、かかるラジカル中の総炭素数である。置換されたアリール基及びヘテロアリール基は、0 から環系上の原子価の総数までの任意数の置換基を有し得る。2つの置換基は、任意選択により結合して、アルキレン基またはヘテロアルキレン基を形成し得る。一実施形態において、環形成置換基は、基礎構造の隣接メンバーに結合している。例えば、環状基礎構造の隣接メンバーに結合している2つの環形成置換基は、縮合環構造を形成する（例えば、2 - アミノ - 3 - エチルベンゼンは、環化して 7 - (2 , 3 - ジヒドロインドール) 基を形成することができる）。別の実施形態において、環形成置換基は、基礎構造の単一メンバーに結合して

10

20

30

40

50

いる。例えば、環状基礎構造の単一メンバーに結合している２つの環形成置換基は、スピロ環状構造を形成する（例えば、２ - （ヒドロキシメチル） - ２ - メチル - シクロヘキサンは、環化して２ - オキサスピロ〔３．５〕ノナン基を形成することができる）。更に別の実施形態において、環形成置換基は、基礎構造の非隣接メンバーに結合している。例えば、環状基礎構造の非隣接メンバーに結合している２つの環形成置換基は、架橋環状構造を形成する（例えば、１ - アミノシクロオクタンは、環化して９ - アザ - 〔３．３．１〕ビシクロノナンを形成することができる）。

【００６３】

数値の文脈で使用される「約」という用語は、特に明示しない限り、その数値の＋／－１０％の範囲を示す。

10

【００６４】

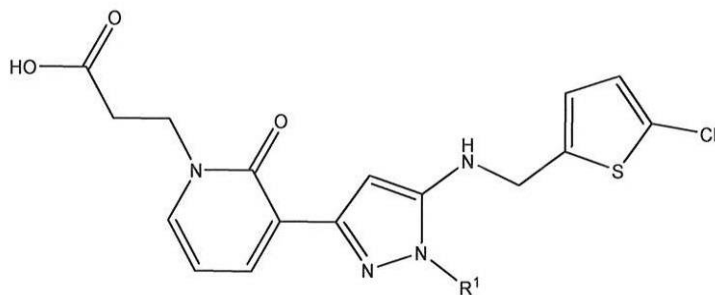
ⅡⅡ．化合物

本開示は、置換されたアシル化ピラゾール - ピリドン化合物に関する。これらの化合物は、セリンプロテアーゼであるトロンビンに対する阻害活性などの生物活性を呈する。

【００６５】

本発明の実施形態は、以下の構造Ⅰ：

【化６】



20

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは共結晶を包含し、式中、 R^1 は、水素及びピバロイルからなる群から選択され、ピバロイルは、以下に図示されるとおり、式 - C(O)C(CH₃)₃を示す：

【化７】

30

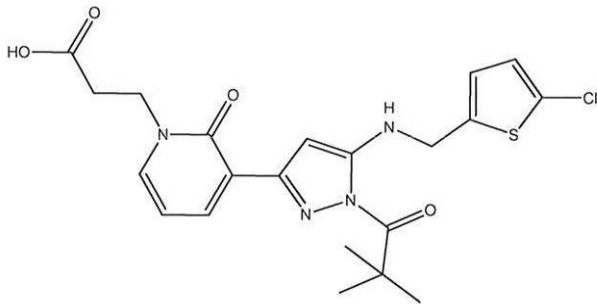


【００６６】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、ピバロイルであり、その結果、化合物１として以下に示される、３ - 〔３ - (５ - {〔(５ - クロロチオフエン - ２ - イル)メチル]アミノ} - １ - (２, ２ - ジメチルプロパノイル) - １H - ピラゾール - ３ - イル) - ２ - オキソ - １, ２ - ジヒドロピリジン - １ - イル〕プロパン酸になる：

40

【化 8】



(化合物 1)

10

【 0 0 6 7】

いくつかの実施形態において、化合物 1 は、結晶形で存在する。一実施形態において、結晶形は、結晶形 1 として図 1 に示されるように、 9.9° 、 12.3° 、 12.6° 、 14.7° 、 15.0° 、 16.7° 、 17.0° 、 17.7° 、 18.4° 、 18.7° 、 19.7° 、 20.3° 、 22.1° 、 22.5° 、 23.2° 、及び 24.7° からなる群から選択される、それぞれが $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内である、1、2、3、4、5、またはそれ以上の 2θ 値の選択を含む、粉末 X 線回折パターンを有する。別の実施形態において、結晶形は、結晶形 2 として図 2 に示されるように、 4.9° 、 9.7° 、 14.4° 、 16.0° 、 16.5° 、 17.0° 、 18.2° 、 18.5° 、 19.2° 、 19.7° 、 20.2° 、 22.8° 、 23.3° 、 24.0° 、 24.5° 、及び 24.8° からなる群から選択される、それぞれが $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内である、1、2、3、4、5、またはそれ以上の 2θ 値の選択を含む、粉末 X 線回折パターンを有する。別の実施形態において、結晶形は、結晶形 3 として図 3 に示されるように、 8.6° 、 9.5° 、 11.8° 、 12.4° 、 12.9° 、 14.2° 、 15.2° 、 15.5° 、 16.5° 、 17.2° 、 18.8° 、 19.1° 、 20.1° 、 20.9° 、及び 22.9° からなる群から選択される、それぞれが $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内である、1、2、3、4、5、またはそれ以上の 2θ 値の選択を含む、粉末 X 線回折パターンを有する。

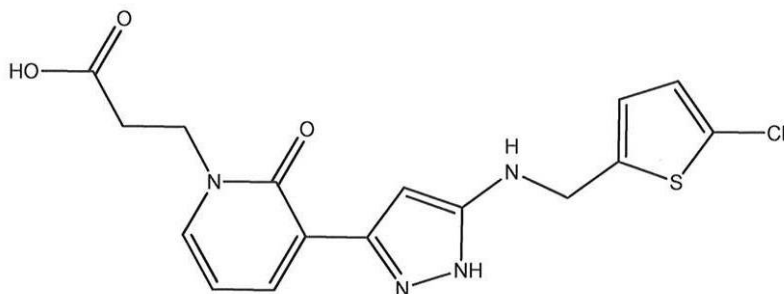
20

【 0 0 6 8】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、水素であり、その結果、化合物 2 として以下に示される、3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフェン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸になる：

30

【化 9】



(化合物 2)

40

【 0 0 6 9】

追加の実施形態は、化合物 1 を含む構造 I によって包含される化合物の塩形態を含む。これらの実施形態において、化合物は、対イオンとの荷電状態で存在する。いくつかの実施形態において、対イオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、L - アルギニン、L - リシン、メグルミン、及びトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンからなる群から選択することができる。

50

【 0 0 7 0 】

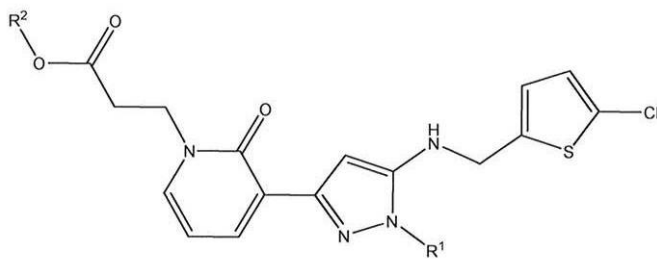
いくつかの実施形態において、化合物 1 が対イオンとしてトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを有する塩形態である場合、その物質は、結晶形である。いくつかの実施形態において、対イオンとしてトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを有する塩形態である化合物 1 の結晶形は、結晶形 4 として図 4 に示されるように、 6.8° 、 10.0° 、 13.0° 、 15.1° 、 16.0° 、 16.5° 、 18.0° 、 18.4° 、 19.8° 、 20.5° 、 20.8° 、 21.2° 、 21.5° 、 22.8° 、 23.3° 、及び 25.9° からなる群から選択される、それぞれが $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内である、1、2、3、4、5、またはそれ以上の 2θ 値の選択を含む、粉末 X 線回折パターンを有する。

10

【 0 0 7 1 】

ある特定の本発明の実施形態は、構造 I のある特定のプロドラッグに関し、構造 I I の一般式を有する：

【 化 1 0 】

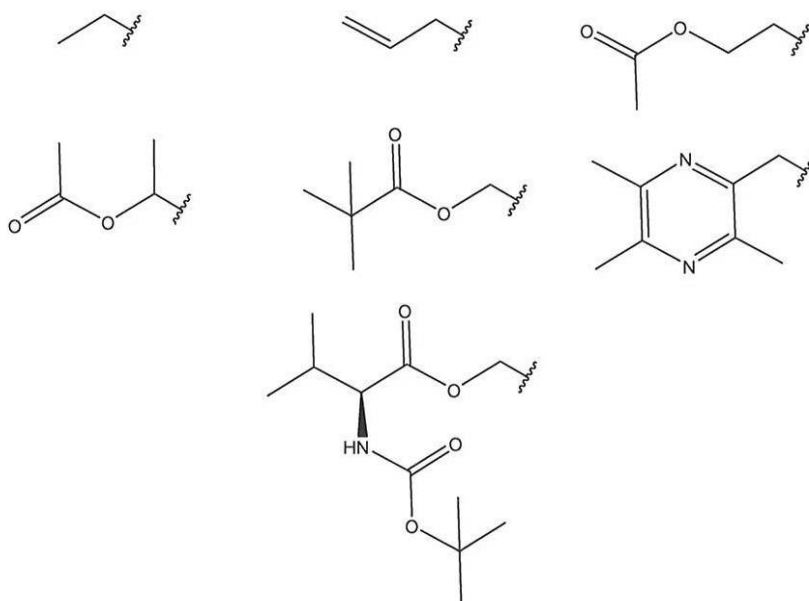


20

【 0 0 7 2 】

式中、 R^1 は、水素及びピパロイルからなるリストから選択され、 R^2 は、置換または非置換のアルキル及び置換または非置換のヘテロアルキルのリストから選択される。更なる実施形態において、 R^2 は、以下の構造からなるリストから選択される：

【 化 1 1 】



30

40

【 0 0 7 3 】

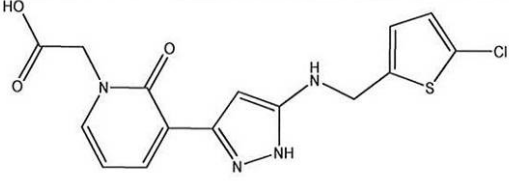
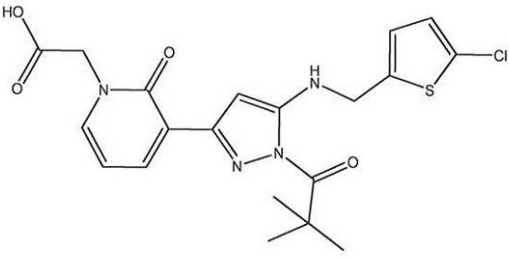
いくつかの実施形態において、構造 I のプロドラッグは、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び共結晶として製剤化され得る。

【 0 0 7 4 】

本明細書で開示される更なる化合物は、以下の表 A に列挙される以下の化合物を含む：

【表 1】

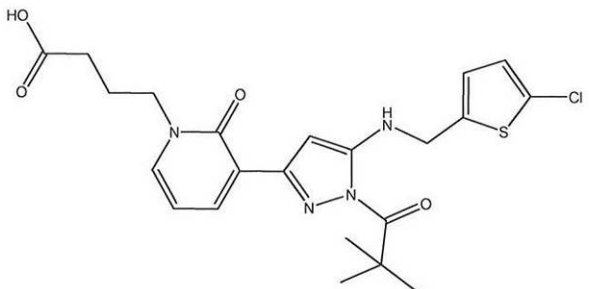
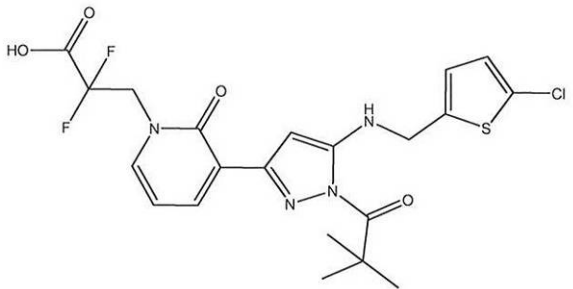
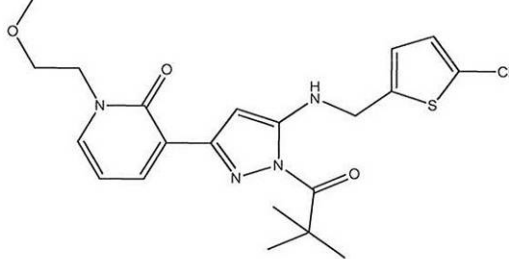
表A.

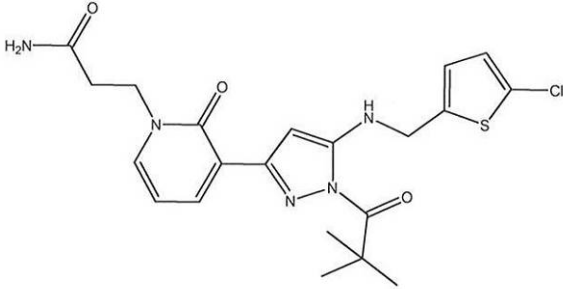
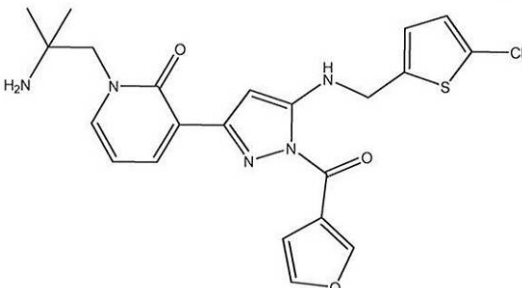
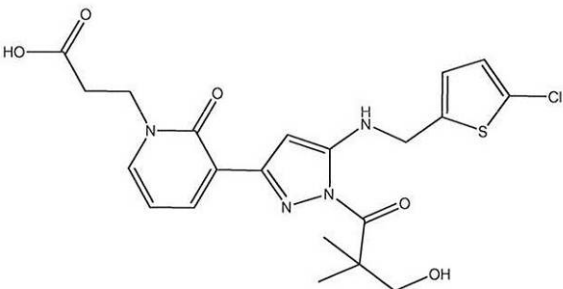
化合物番号	IUPAC名	構造
3	2-[3-(5-{[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]酢酸	
4	2-[3-(5-{[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]酢酸	

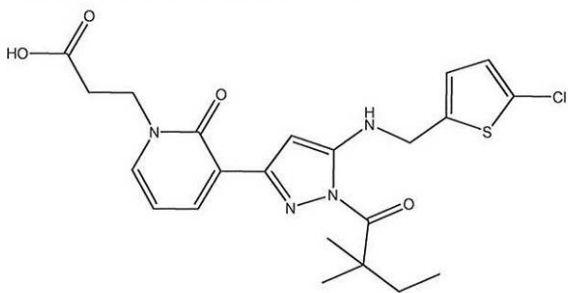
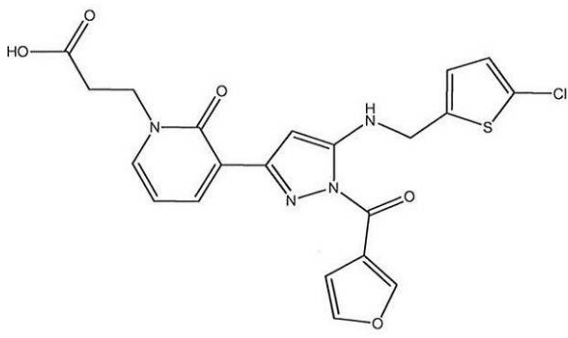
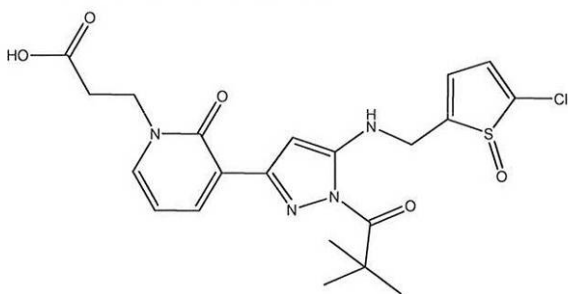
10

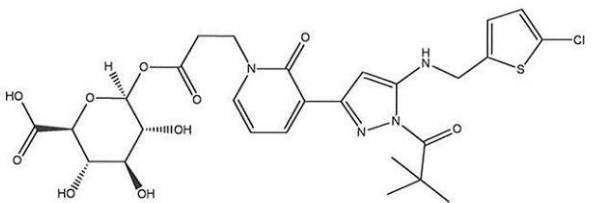
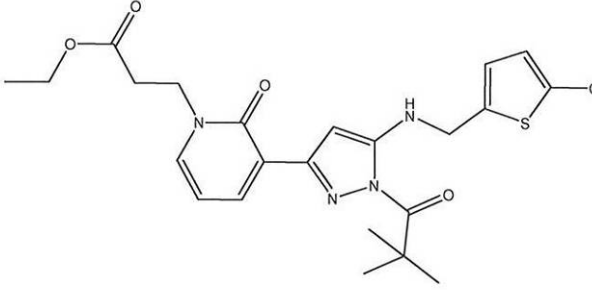
20

30

5	4-[3-(5-{[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]ブタン酸		10
6	3-[3-(5-{[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)-2,2-ジフルオロプロパン酸		20
7	3-(5-{[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン		30

8	3-[3-(5-{[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]プロパンアミド		10
9	1-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-3-(5-{[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(フラン-3-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン		20
10	3-[3-(5-{[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]プロパン酸		30

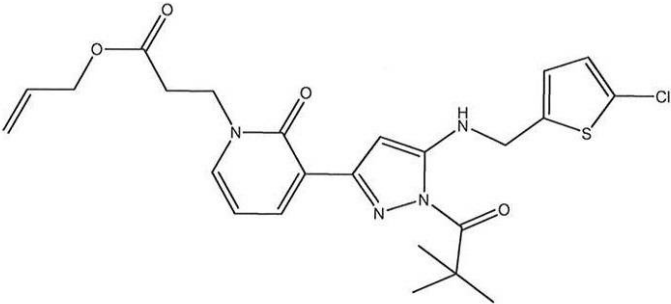
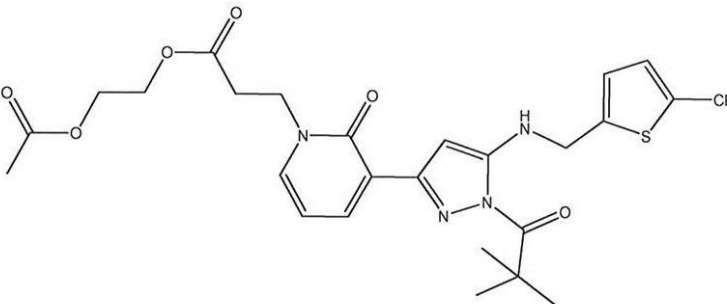
1 1	3-[3-(5-{[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルブタノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]プロパン酸		10
1 2	3-[3-(5-{[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(フラン-3-カルボニル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]プロパン酸		20
1 3	3-[3-(5-{[(5-クロロ-1-オキソ-1ラムダ4-チオフェン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]プロパン酸		30 40

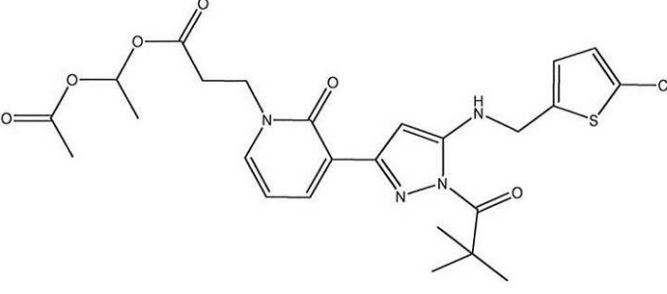
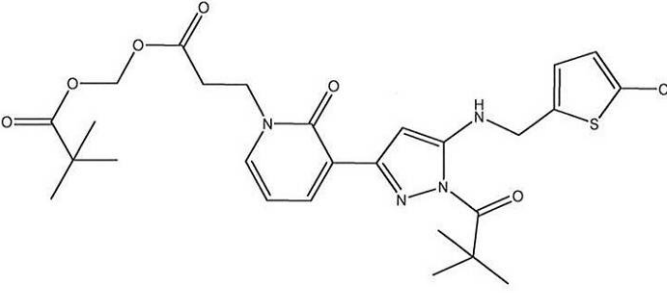
1 4	(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - ({3 - [3 - (5 - {(5 - クロロチオフエン-2-イル) メチル} アミノ) } - 1 - (2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] プロパノイル} オキシ) - 3, 4, 5-トリヒドロキシオキサシ-2-カルボン酸	
1 5	エチル = 3 - [3 - (5 - {(5 - クロロチオフエン-2-イル) メチル} アミノ) } - 1 - (2, 2-ジメチルプロパノイル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル] プロパノエート	

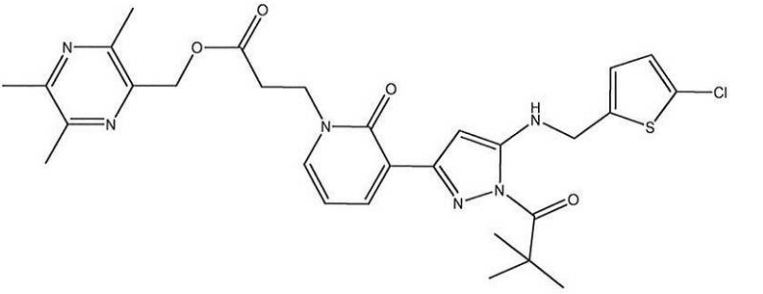
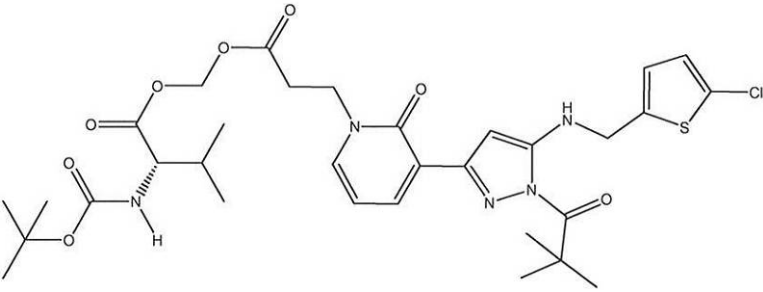
10

20

30

1 6	プロパー 2-エン-1 -イル=3-[3-(5 - {(5-クロロチオ フェン-2-イル) メ チル} アミノ} -1- (2, 2-ジメチルプ ロパノイル) -1H- ピラゾール-3-イ ル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジ ン-1-イル] プロパノ エート		10
1 7	2-(アセチルオキシ) エチル=3-[3-(5 - {(5-クロロチオ フェン-2-イル) メ チル} アミノ} -1- (2, 2-ジメチルプ ロパノイル) -1H- ピラゾール-3-イ ル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジ ン-1-イル] プロパノ エート		20

1 8	1- (アセチルオキシ) エチル= 3- [3- (5- - [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メ チル] アミノ} -1- (2, 2-ジメチルプロ パノイル) -1H- ピラゾール-3-イル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン -1-イル] プロパノ エート		10
1 9	({ 3- [3- (5- [(5-クロロチオ フェン-2-イル) メ チル]アミノ}-1-(2, 2-ジメチルプロパ ノイル) -1H-ピラ ゾール-3-イル) -2 -オキソ-1, 2-ジ ヒドロピリジン-1- イル]プロパノイル} オキシ) メチル= 2, 2-ジメチルプロパ ノエート		20
			30

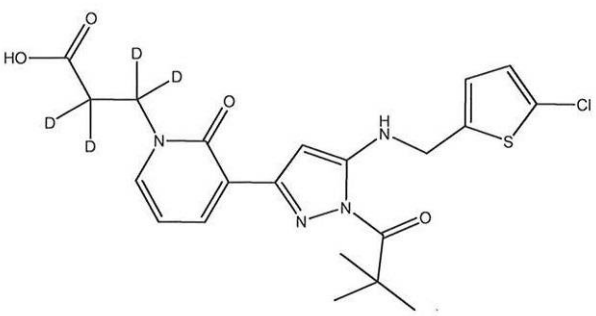
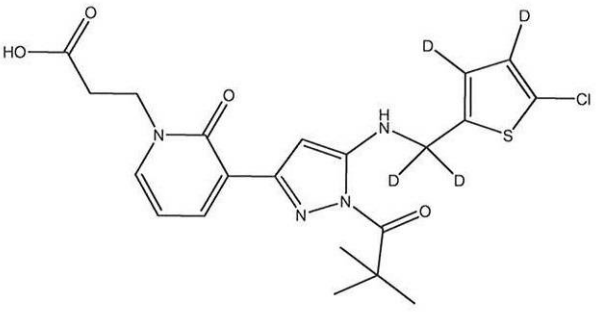
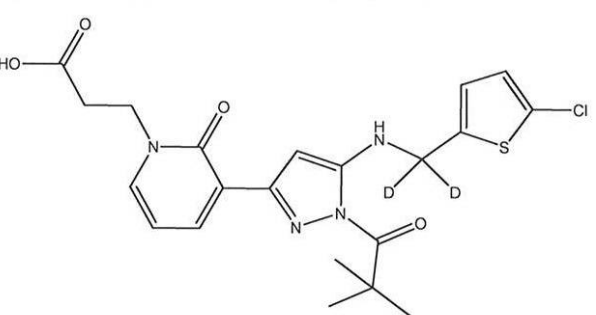
20	(3, 5, 6-トリメチルピラジン-2-イル)メチル=3-[3-(5-{[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(2, 2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル]プロパノエート	
21	{3-[3-(5-{[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(2, 2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル]プロパノイル}オキシ)メチル=(2S)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-3-メチルブタノエート	

10

20

30

40

2 2	3-[3-(5-{[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル](2H4)プロパン酸		10
2 3	3-{3-[5-({[5-クロロ(3,4-2H2)チオフェン-2-イル](2H2)メチル}アミノ)-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル}プロパン酸		20 30
2 4	3-[3-(5-{[(5-クロロチオフェン-2-イル)(2H2)メチル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]プロパン酸		40

本明細書で開示される化合物は、1つ以上の追加の化合物との混合物として、及び/または同位体標識化合物及び放射性標識化合物を含む混合物としても存在し得る。例えば、Goding, 1986, MONOCLONAL ANTIBODIES PRINCIPLES AND PRACTICE; Academic Press, p. 104を参照されたい。そのような異性体は、例えば、分別結晶法、キラルクロマトグラフィーなどを含む、標準的な分離技術によって単離することができる。例えば、Elieil, E. L. & Wilen S. H., 1993, STEREOCHEMISTRY IN ORGANIC COMPOUNDS; John Wiley & Sons, New Yorkを参照されたい。いくつかの実施形態において、そのような混合物は、化合物1、化合物2、または化合物1と化合物2の両方を含み、ここで、かかる混合物は、任意選択により、同位体標識化合物及び放射性標識化合物、例えば、化合物1、化合物2、またはその両方の同位体標識形態及び放射性標識形態を更に含み得る。

10

【0076】

本明細書で開示される化合物はまた、かかる化合物を構成する原子のうちの1つ以上で、不自然な割合の原子同位体を含み得る。例えば、化合物は、重水素化され得、及び/または炭素-13 (^{13}C)で標識され得、及び/または例えば、トリチウム (^3H)もしくは炭素-14 (^{14}C)などの放射性同位体で放射性標識され得、当業者であれば、本発明の範囲内でこれらの同位体が存在することができることを認識するであろう。本明細書で開示される化合物の全ての同位体形態は、放射性であるか否かにかかわらず、企図される範囲内で包含される。本発明による例示的な重水素化される化合物には、表A中の化合物番号22、23、及び24が含まれ、これらの化合物は、本発明による化合物を重水素化することができる例示的な位置を表し、当業者及び化学原則を理解している者であれば、どの化合物が重水素化でき、どの位置(限定するものではないが、表A中の化合物番号22、23、及び24に示される位置を含む)で重水素化できるのかを認識するであろう。

20

【0077】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物の代謝産物は、本明細書で開示される方法に有用である。

【0078】

本明細書で開示されるある特定の化合物は、非溶媒和物形態だけでなく、水和形態を含む溶媒和物形態で存在し得る。一般に、溶媒和物形態は、非溶媒和物形態と同等であり、企図される化合物の範囲内に包含される。本発明のある特定の化合物は、複数の結晶質または非晶質形態で存在し得る。一般に、全ての物理的形態が、本明細書で企図される化合物及び方法にとって同等なものであり、本明細書で開示される範囲内であることが意図される。

30

【0079】

III. アッセイ

本明細書に記載される化合物は、様々な化学的性質及び種々の生物学的活性について、当該技術分野において知られている及び本明細書に記載される様々な方法によって、アッセイすることができる。例えば、これらのパラメーターには、トロンビンの阻害、溶解性及び安定性、ならびに薬物動態学性質が含まれる。

40

【0080】

ヒトトロンビン生成アッセイ

ヒトトロンビン生成アッセイ(TGA; 同じ頭字語を持ち、別途使用される「熱重量分析」と混合しないこと。当業者であれば、周辺技術情報の文脈に基づいてどの意味が意図されているのかを認識するだろう)は、以下のように生成された。96ウェルプレートに、100、33.3、11.1、3.7、1.23、0.41、0.137、及び0.046 μM 溶液の試験化合物のDMSO中溶液4 μL を、68 μL の「TGA作業溶液」を満たした連続ウェルに加えた。この溶液及び他の関連溶液の説明については、以下を参照されたい。プレートを室温で10分間インキュベートし、その後、8 μL の温かい「基質

50

溶液」を各ウェルに加え、各ウェル中500 μMの濃度の基質Z - GGR - AMC (Z - Gly - Gly - Arg - 7 - アミノ - 4 - メチルクマリン・HCl) にした。蛍光強度データ (Ex / Em 380 / 460 nm) の取得は、Cytation (商標) またはSynergy (商標) H1 96ウェルプレートリーダーを使用して即座に開始し、リーダーは、8の字で4秒間振盪した後、90分間のデータ取得時間にわたってプレートを37 でインキュベートするように設定した。試験化合物を、ブランク及び対照、ならびに標準蛍光曲線を生成するための緩衝液中の様々な濃度 (2.50、0.833、0.278、0.093 mM) のDMSO中の基質のウェルと並行して測定した。データ値は、内因性トロンビンの潜在的なAUCを50%減少させる化合物の濃度であるAUCのETP EC₅₀ 値を含め、自動的に算出した。

10

【0081】

各種溶液は、以下のとおり調製された。HEPES / NaClアッセイバッファーは、7.5 mLの5M NaCl、1.19 gの4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - エタンスルホン酸 (HEPES) 及び230 mLの水を合わせることによって作製した。「Innovinマスター溶液」は、450 μLの上記HEPES / NaClアッセイバッファー中で、20 μLのSiemens Dade Innovin組み換え組織因子及びトロンボプラスチンを、DiaPharma (登録商標) から入手した50 μLの0.5 mM リン脂質 - TGTと合わせるによって作製した。次いで、この溶液を数秒間ボルテックス処理した。次に、「基質マスター溶液」は、ポリスチレンチューブ中で、100 mgのZ - GGR - AMC (Z - Gly - Gly - Arg - 7 - アミノ - 4 - メチルクマリン・HCl) に3.2 mLのDMSOを加え、ボルテックス処理することによって作製した。この溶液を-20 で保存した。「TGA作業溶液」は、6.2 mLのヒト血漿、50 μLのInnovinマスター溶液、及び80 μLのリン脂質を、2.6 mLのHEPES / NaClアッセイバッファーに加えることによって作製した。「基質作業溶液」は、アッセイプレートに加える直前に、200 μLの上記「基質マスター溶液」を、事前に温めた (37) 1.46 mLのHEPES / NaClアッセイバッファー及び340 μLの1M CaCl₂の混合物に加えることによって作製した。

20

【0082】

このアッセイに関する更なる記載については、Robert, S. et al. ' Is thrombin generation the new rapid, reliable and relevant pharmacological tool for the development of anticoagulant drugs ? ' 2009, Pharmacol Res 59:160-6 as well as Hemker, H. C. et al. ' Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. ' 2003, Pathophysiol Haemost Thromb 33:4-15を参照されたい。

30

【0083】

マウス及びラットの血漿安定性

マウス (CD - 1) 及びラット (SD) の血漿安定性の結果は、以下のとおり生成された。臭化プロパンテリンの陽性対照とともに、1 mMの各試験化合物のDMSO中溶液8 μLをNunc (商標) 96ウェルプレートの2つのウェルに入れた。これを「希釈プレート」と呼ぶ。1つのウェルに、392 μLのHyClone (商標) 水を加え、ピペットで混合した。もう1つのウェルに、Innovative Researchから購入したクエン酸ナトリウムで安定化させたマウス血漿またはラット血漿392 μLを加え、ピペットで混合した。溶媒の蒸発を減らすために、希釈プレートにカバーをかけ、37 のインキュベーターで加熱した。以下に列挙される各時点で、プレートをインキュベーターから取り出し、50 μLの試験化合物 / 水または試験化合物 / 血漿溶液を、内部標準 (アセトニトリル中20 μMジクロフェナク) を含有する150 μLのクエンチ溶液を含む「クエンチプレート」 (96ウェルCostar (登録商標) プレート) 中の固有の対応

40

50

するウェルに移した。次いで、希釈プレートをインキュベーターに戻した。希釈プレートでの試験化合物と水または血漿の最初の混合から0、5、10、20、40、80、及び160分の時点で、このプロセスを実施した。160分の時点でクエンチした後、次いで、クエンチプレートを4℃、1000×gで10分間遠心分離にかけた。次いで、各ウェルの100μLの上清液を、100μLのHyClone（商標）水を満たした「リードプレート」（96ウェルCostar（登録商標）プレート）中の対応する固有のウェルに移した。次いで、プレートを密封し、10μLの試料を使用して、ローディングバッファ（95：5水：アセトニトリル）で事前に平衡化したPhenomenex（登録商標）Kinexカラムに注入することによって、UHPLCにより分析した。パラメーターは、以下のとおりであった。移動相A：水、0.025%ギ酸。移動相B：アセトニトリル、0.025%ギ酸。流速：0.5mL/分。LCグラジエント：0.0～0.5分：保持5%B；0.5～2.5分：5%～95%B；2.5～3.0分：保持95%B；3.0～3.05分：95%～5%B；3.0～4.0分：保持5%B。吸光度を254nm及び280nmでモニターした。化合物濃度は、化合物がより強い吸光度を示す波長から得られる積分ピーク面積に対して直線的に変化すると想定された。半減期（ $t_{1/2}$ ）の時間は、カイ二乗分析を使用して、ピーク面積を、時間関数としての化合物濃度の指数関数的減衰モデルにあてはめて算出した。最後の160分の時点までに半減期の半分未満の時間しか経過していない場合、抽出される半減期の値の誤差が大きくなる可能性がある。したがって、これらの状況下で算出された半減期の時間は、本文書中、「300分」と報告される。

10

20

【0084】

マウス及びラットの肝臓ミクロソーム安定性

マウス（CD-1）及びラット（SD）の肝臓ミクロソーム安定性の結果は、以下のよう生成された。96ウェルNunc（商標）プレートにおいて、200μMの試験化合物のDMSO中溶液1.5μLをウェルに入れた。次いで、このプレート（「反応物プレート」）をオーブンで37℃に温めた。2つ目の96ウェルNunc（商標）プレート（「クエンチプレート」）において、アセトニトリル中100nMジクロフェナクから構成される内部標準クエンチ溶液180μLで6つのウェルを満たした。これらの6つのウェルは、データ取得の6つの時点：0、0.5、5、15、30、及び60分に対応する。「アッセイバッファ」は、6.96gの二塩基性リン酸カリウム、1.36gの一塩基性リン酸カリウム、及び0.30gの塩化マグネシウム六水和物を合わせ、次いで、水で最終濃度500mLに希釈し、必要に応じてpH7.4に調整した。アッセイバッファを37℃に温め、NADPHの10mgバイアルに12mL加えた。次いで、20mg/mLの肝臓ミクロソーム懸濁液300μLを加えて、0.5mg/mLの肝臓ミクロソーム懸濁液を得た。次いで、この肝臓ミクロソーム懸濁液300μLを反応物プレートの試験化合物溶液に加え、ピペットチップで十分に混合した。各時点で、この混合物の30μLを、クエンチプレートの対応するウェルに移した。各時点と各時点の間は、反応物プレートを密閉し、37℃のインキュベーターで保温した。最後の時点が完了したら、クエンチプレートを4℃、1000×gで10分間遠心分離した。その後、各ウェルの上清液50μLを、50：50のアセトニトリル：HyClone（商標）水150μLを満たした96ウェルCostar（登録商標）プレート（「分析プレート」）の固有の対応するウェルに移した。次いで、分析プレートをプレスリットプレートシールで密封した後、10μLの注入を伴う適切なLCMS法により分析した。次いで、抽出されたAUCデータを自動的にプロットして、μL/分/mg単位の固有クリアランスを算出した。この実験は、陽性対照及び陰性対照とともに実施した。当業者であれば、この手順のパラメーターに起因して、このアッセイの測定可能下限が5μL/分/mgであることを認識するであろう。したがって、ある特定の化合物は、そのクリアランスが5μL/分/mgに分類される。

30

40

【0085】

マウス薬物動態学

50

マウス薬物動態学データは、以下のように生成された。体重が18～25gである雄のCD-1マウスに、化合物を、尾静脈を介した単回投与の静脈内(IV)または胃管栄養法を介した単回投与の経口(PO)で投与した。公称用量は、IV投与及びPO投与のそれぞれで1mg/kg及び5mg/kgであった。IVの用量は、5%のN,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、15%のKolliphor(登録商標)(Solutol(登録商標))HS15、及び80%の滅菌水の混合物(v/v/v)中に、試験化合物を0.25mg/mLの用量濃度で溶解することによって処方した。POの用量は、90%のKolliphor(登録商標)(Solutol(登録商標))HS15及び10%の純粋エタノールの混合物(v/v)中に、試験化合物を0.25mg/mLの用量濃度で溶解することによって処方した。

10

【0086】

動物は、投与前に一晩絶食させてPO投与に使用される動物を除き、食餌及び水を自由に摂取できる標準的な保持ケージ内に収容した。投与前及び投与後の各時点(5分(IVのみ)、15分、30分、60分、120分、4時間、8時間、12時間、及び24時間)に、2匹の動物を屠殺し、血液試料を心臓穿刺により3回採取した。遠心分離によって血漿を得、この血漿を、Phenomenex(登録商標)から入手したLuna(登録商標)Omega 1.6µm Polar C18 100 50×2.1mmを取り付けたShimadzu Nexera X2に接続されたAB Sciex(商標)QTrap(登録商標)5500を使用するLC-MS/MSによって分析するまで、凍結保存した。試料を、10,000～0.3ng/mLの範囲の濃度で、試験化合物の標準曲線と比較した。

20

【0087】

薬物動態学パラメーターは、以下に記載され、また当業者には明らかであるノンコンパートメント解析を使用して、平均濃度値から算出する。IVの時点ゼロでの濃度(C_0)は、最初の3つの試料時点で等しい重み付けを使用する対数線形回帰の外挿によって確立した。曲線下面積(AUC)値は、線形台形積分を使用して算出した。

【0088】

ラット薬物動態学

ラット薬物動態学データは、以下のように生成された。化合物を、頸静脈カテーテル(JVC)が外科的に埋め込まれた公称体重250～275gのSprague-Dawleyラットに、尾静脈を介した静脈内(IV)または胃管栄養法を介した経口(PO)で投与した。公称用量は、IV及びPOのそれぞれで1mg/kg及び5mg/kgであった。IV投与の用量は、5%のN,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、15%のKolliphor(登録商標)(Solutol(登録商標))HS15、及び80%の滅菌水の混合物(v/v/v)中に、試験化合物を0.25mg/mLの用量濃度で溶解することによって処方した。PO投与の用量は、選択肢Aまたは選択肢Bのいずれかで処方した。選択肢Aは、90%のKolliphor(登録商標)(Solutol(登録商標))HS15及び10%の純粋エタノールの混合物(v/v)中に、試験化合物を0.25mg/mLの用量濃度で溶解することによって処方した。選択肢Bは、20%のLabrasol(登録商標)及び80%のpH6.8のリン酸緩衝液の混合物(v/v)中に、試験化合物を溶解することによって処方した。

30

40

【0089】

動物は、投与前に一晩絶食させてPO投与に使用される動物を除き、食餌及び水を自由に摂取できる標準的な保持ケージ内に収容した。1～3匹のラットを各実験に使用した。試料を、投与直前、ならびに5分、15分、30分、60分、120分、4時間、8時間、12時間、及び24時間の時点で、そのJVCを介して手動で採取した。あるいは、実験期間中、動物をBASi Culex(登録商標)自動採血システムに移すことによって、試料を自動採取した。遠心分離によって血漿を得、この血漿を、Phenomenex(登録商標)から入手したLuna(登録商標)Omega 1.6µm Polar C18 100 50×2.1mmを取り付けたShimadzu Nexera

50

X 2 に接続された A B S c i e x (商 標) Q T r a p (登 録 商 標) 5 5 0 0 を 使 用 す る L C - M S / M S に よ っ て 分 析 す る ま で 、 凍 結 保 存 し た 。 試 料 を 、 1 0 , 0 0 0 ~ 0 . 3 n g / m L の 範 囲 の 濃 度 で 、 試 験 化 合 物 の 標 準 曲 線 と 比 較 し た 。

【 0 0 9 0 】

薬物動態学パラメーターは、以下に記載され、また当業者には明らかであるノンコンバートメント解析を使用して、平均濃度値から算出した。I V の時点ゼロでの濃度 (C_0) は、最初の 3 つの試料時点で等しい重み付けを使用する対数線形回帰の外挿によって確立した。曲線下面積 (AUC) 値は、線形台形積分を使用して算出した。

【 0 0 9 1 】

C D - 1 マウス血漿における血小板活性化の阻害

10

マウス血漿中の血小板活性化の阻害に関するアッセイは、以下の手順によって実施された。まず、試験化合物及び陽性対照を D M S O で 3 倍連続希釈し、それぞれ 1 5 0 0 ~ 0 . 0 8 μ M の濃度範囲になるようにした。次いで、各試料溶液 2 μ L を、以下に記載される多血小板血漿 (P R P) ミックス 8 8 μ L を含有する 9 6 ウェルプレート (「アッセイプレート」) の対応するウェルに入れた。次いで、アッセイバッファー (以下に記載) 中のマウストロンビン 1 0 n M 溶液 1 0 μ L をアッセイプレートの各ウェルに加えた。次いで、プレートを L a b - L i n e I n s t r u m e n t s I n c . のタイタープレートシェーカーで 3 0 0 R P M で 2 分間振盪させた。次いで、1 0 μ L の C h r o n o - L u m e (登 録 商 標) 溶液を各ウェルに加えた。プレートを再び 3 0 0 R P M で 3 分間振盪させた。発光データをプレートリーダーで記録した。各試料を、バックグラウンド測定値及び最大シグナル測定値を記録するために、マウストロンビンありなしのブランクに対して、デュプリケートで測定した。I C ₅₀ データは、当業者によって認識される手段によって測定された発光カウントから自動算出した。

20

【 0 0 9 2 】

この手順に含まれる様々な溶液は、以下に記載されるとおりである。アッセイバッファーは、5 0 0 m L フラスコ中で、7 . 5 m L の 5 M N a C l を、1 . 1 9 g の H E P E S 粉末、0 . 5 m L の 1 M M g C l ₂、1 . 5 m L の 1 M K C l 及び 2 3 5 m L の水と合わせることで作製した。1 0 N N a O H を使用して溶液の pH を 7 . 4 に調整し、次いで、水を使用して最終体積を 2 5 0 m L にした。このアッセイバッファー中の H - G l y - P r o - A r g - P r o - O H (G P R P) の 2 0 m M 溶液は、市販の粉末から作製した。P R P ミックスの作製は、まず、6 0 0 μ L の C D - 1 マウス全血を 1 . 8 m L のクエン酸ナトリウムバキュテイナーに入れ、E p p e n d o r f 5 8 1 0 R 遠心分離器で 1 0 0 $\times$ g、室温で 1 0 分間遠心分離した。次いで、血漿層を、可能な限り多くのバフィーコートとともに、保存バイアルに抽出した。多くの場合、複数の動物からの抽出物を合わせてプールした。最終混合物を作製するために、2 . 3 m L のこれらの血漿抽出物を 7 . 2 m L の上記アッセイバッファー及び 0 . 5 m L の 2 0 m M G P R P 溶液と合わせた。この最終 P R P 混合物で、血小板数は、約 2 0 0 $\times$ 1 0 ⁶ m L ⁻¹ であった。マウストロンビン溶液は、上記アッセイバッファー中に、H a e m a t o l o g i c a l T e c h n o l o g i e s , I n c . から入手したマウストロンビンを混合して 1 0 0 n M 溶液を生成することによって作製した。

30

40

【 0 0 9 3 】

生物学的活性

生物学的データの以下の提示は、実施形態の様々な態様を例示することを意味しており、本開示を限定することを意図するものではない。

【 0 0 9 4 】

以下の表 B は、ヒトトロンビン生成アッセイで選択された化合物の E T P E C ₅₀ 値を示す。「N D」は、出願時にデータが入手できなかった化合物を示す。

【表 2】

表 B.

化合物番号	E T P E C ₅₀ (μ M)
1	0.93-1.7
2	>100
3	>100
4	2.8-6.2
5	1.4
6	5.4
7	0.85-0.97
8	0.99
9	0.43
10	1.7-10
11	0.96
12	1.4-2.1
13	ND
14	ND
15	2.9
16	1.9
17	1.2
18	1.3
19	ND
20	2.4
21	4.8
22	1.9
23	ND
24	2.4

10

20

30

40

【0095】

以下の表 C は、選択化合物のマウス及びラットにおける血漿安定性及び肝臓ミクロソームクリアランスを示す。

【表 3】

表 C.

化合物番号	マウス血漿 安定性 $t_{1/2}$ (分)	マウス肝臓 ミクロソーム安定性 CL_{int} (μ L/分/mg)	ラット血 漿安定性 $t_{1/2}$ (分)	ラット肝臓 ミクロソーム安定性 CL_{int} (μ L/分/mg)
1	180 – $\geq$ 300	$\leq$ 5 – 11	68 – 110	$\leq$ 5
2	$\geq$ 300	$\leq$ 5	$\geq$ 300	$\leq$ 5
3	$\geq$ 300	$\leq$ 5	$\geq$ 300	$\leq$ 5
4	$\geq$ 300	$\leq$ 5	180	$\leq$ 5
5	230	29	68	10
6	7	9	—	—
7	$\geq$ 300	290	—	—
8	160	100	68	—
9	160	11	68	$\leq$ 5
10	70	4	—	—
11	$\geq$ 300	31	$\geq$ 300	14
12	220	$\leq$ 5	180	—

10

20

30

【0096】

以下の表 D は、CD - 1 マウスにおける選択化合物の様々な薬物動態学データを示す。

【表 4】

表D.

化合物番号	I V C ₀ (n g / m L)	I V A U C (時・n g /mL)	P O C _{ma} x (n g / mL)	P O AUC (時・n g / mL)
1	6 8 0 0	8 2 0 0	3 6 0 0	3 1 0 0 0
2	6 3 0 0	8 5 0	7 0 0	1 3 0 0
3	7 2 0 0	2 2 0 0	—	—
4	9 5 0 0	6 2 0 0	1 5 0 0	1 5 0 0 0
8	1 7 0 0	5 3 0	—	—
1 1	7 4 0 0	3 9 0 0	—	—
1 2	4 2 0 0	1 0 0 0	—	—

10

【 0 0 9 7 】

20

以下の表 E は、S D ラットにおける選択された化合物の様々な薬物動態学データを示す。

【表 5】

表E.

化合物番号	処方	I V C ₀ (n g / mL)	I V A U C (時・n g / m L)	P O C _{ma} x (n g / mL)	P O AUC (時・n g / mL)
1	A	6 5 0 0	3 0 0 0	2 4 0	2 2 0 0
2	B	5 6 0 0	7 6 0	1 5 0	1 4 0
4	A	1 2 0 0 0	2 3 0 0	2 6 0	2 3 0 0
5	B	5 4 0 0	3 3 0 0	9 3 0	2 1 0 0
8	B	—	—	2 3 0	1 2 0
9	B	9 4	1 8 0	5. 8	7 3
1 1	B	6 1 0 0	3 2 0 0	1 2 0 0	2 1 0 0
1 2	A	4 6 0 0	9 3 0	1 9	2 8

30

40

【 0 0 9 8 】

以下の表 F は、C D - 1 マウスにおける血小板活性化の阻害に対する選択化合物の E C₅₀を示す。

【表 6】

表 F.

化合物番号	EC ₅₀ (μM)
1	15
4	15
9	0.032

【0099】

10

I V . 疾患の治療方法及び予防方法

血栓性疾患は、トロンビン阻害の第一の徴候である。これは、トロンビンが凝固カスケード中に位置し、凝固カスケードが血液凝固プロセスの進行において重要であるからである。しかしながら、いかなる理論に束縛されることを望むものではないが、一般に凝固カスケード、特にトロンビンは、様々な他の疾患状態において重要であると考えられている。

【0100】

20

一般に、「治療すること」、「治療」などの用語は、所望の薬理的及び/または生理学的作用を得るために、対象、組織または細胞に影響を与えることを意味するために本明細書で使用される。作用は、疾患もしくは障害もしくはその徴候または症状を完全もしくは部分的に防ぐという点で予防的であり得、及び/または障害及び/または障害に帰属する有害作用（例えば、医療処置後の肺塞栓症）に対する部分的もしくは完全な治癒という点で、治療的であり得る。本明細書で使用される「治療すること」は、脊椎動物、哺乳動物、特にヒトにおける疾患または障害のあらゆる治療、または予防を包含し、(a) 疾患もしくは障害に罹患する素因があり得るが、まだその診断を受けていない対象における疾患もしくは障害の発症予防；(b) 疾患もしくは障害の阻害、すなわち、その発生の阻止；または(c) 疾患もしくは障害の軽減もしくは緩和、すなわち、疾患もしくは障害の退縮を生じることを含む。

【0101】

30

本明細書に記載される化合物、例えば、3-[3-(5-{[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]プロパン酸及び表 A に図示される化合物は、トロンビン（活性化された血液凝固第Ⅱ因子；EC_{3.4.21.5}）に対して阻害作用を示すことが発見された。これは、結果として、血液凝固プロセスを阻害することになる。

【0102】

40

この阻害作用は、様々な血栓性障害、例えば、限定するものではないが、急性冠症候群などの急性血管疾患；静脈、動脈及び心原性血栓塞栓症の治療；播種性血管内凝固などの他の状況、または凝血塊である血栓の存在もしくは潜在的な形成を伴う他の状態の予防に有用である。本明細書に記載される方法の他の適応症は以下。

【0103】

既知のトロンビン阻害薬は、急性冠症候群（ACS）の治療及び予防に有用であることが報告されている（Clements, A. et al. WIPO特許出願第WO/2008/009638号）。ACSは、心筋虚血によって引き起こされる症状群である。当該薬物は、心筋梗塞の予防として、またはイベント後の一定期間（例えば、心筋梗塞後、MI後；すなわち、長期療法、二次予防）に使用され得る。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンビン阻害が、一般に、急性冠症候群の治療及び予防に有用であり得ると考えるのが妥当である。

【0104】

50

非弁膜症性心房細動は、心疾患に関連することが多い持続性の心臓障害である。キシメ

ラガトランのような既知のトロンビン阻害薬は、非弁膜症性心房細動の患者における脳卒中の予防に有用であることが報告されている (Diener H. - C. Cerebrovasc Dis 2006; 21: 279 - 293)。

【0105】

選択的トロンビン阻害薬であるキシメラガトランは、2つの第III相臨床試験 (SPORTIF III及びSPORTIF V) で試験がなされており、非弁膜症性心房細動の患者における心臓塞栓性イベントの予防について、キシメラガトランとワルファリンとが比較された。SPORTIF III臨床試験の治験担当医師らは、凝固モニタリングせずに固定用量で投与したキシメラガトランが、心房細動の高リスク患者を、少なくとも良好にコントロールされたワルファリンと同等に効果的に血栓塞栓症から保護し、出血の減少に関連することを見出した。SPORTIF III及びVの結果を合わせると、キシメラガトランは、全ての脳卒中 (虚血性または出血性)、全身性塞栓性イベント、多量出血、及び死亡の複合アウトカム測定において、16%の相対リスク低下と関連した。(Olsson, S. B., 2003, Lancet, 362 (9397): 1691 - 1698; Hirsh, J., 2005 et al. Blood, 105 (2): 453 - 463; Clemens, A. et al. WIPO特許出願第WO/2008/009638号)。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンビン阻害が、一般に、心房細動のある個体における脳卒中の予防に有用であり得ると考えるのが妥当である。

【0106】

一過性脳虚血発作 (TIA) は、典型的に1時間以上継続しない一時的な神経機能障害の急性エピソードであり、脳、脊髄、または網膜の限局性虚血から生じ、急性組織梗塞は伴わないものである。TIAを患う人において、その後の脳卒中の発症率は、次の7日間で11%、次の5年間で24~29%と高くなっている。TIA後の脳卒中の短期的リスクが高いことを考慮して、多くの医師は、頭蓋内出血が排除されたらすぐに抗血栓療法を開始すべきであると考えている。心臓塞栓性TIAに典型的に推奨される脳卒中の予防薬は、次のとおりである: TIA後の心房細動患者には、ワルファリンによる長期抗凝固 (経口抗凝固薬を服用できない場合はアスピリン325mg/日); 左心室血栓による急性心筋梗塞 (MI) には、ワルファリンによる経口抗凝固; 虚血性冠動脈疾患 [CAD] には、最大162mg/日のアスピリン併用; 拡張型心筋症では、ワルファリンによる経口抗凝固または抗血小板療法; リウマチ性僧帽弁疾患には、ワルファリンによる経口抗凝固。心房細動に起因する心臓起源のTIA及び虚血性脳卒中の患者の場合、ビタミンKアンタゴニスト (VKA) は、再発性虚血性脳卒中の予防に極めて効果的であるが、重大な制約があることから、十分に使用されていない。抗血小板療法は、VKAより効果が弱い。直接トロンビン阻害薬であるダビガトランエテキシラートは、試験でワルファリンよりも有効性を示した。2010年には、第Xa因子経口阻害薬であるリバーロキサバン、アピキサバン、及びエドキサバン、第Xa因子非経口阻害薬であるイドラビオタパリヌクス、ならびに新規VKAであるテカルファリンを含む、他の新しい抗凝固薬が評価された。(Hankey, G. J.; Eikelboom, J. W., 2010, 'Antithrombotic Drugs for Patients with Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack to Prevent Recurrent Major Vascular Events.' The Lancet Neurology, 9 (3): 273 - 284.)

【0107】

既知のトロンビン阻害薬は、後天性危険因子 (長期のベッド療養、手術、傷害、悪性腫瘍、妊娠及び分娩後の状態) または遺伝性危険因子 (天然凝固阻害因子の欠乏) に関連する静脈内での血栓の形成 (静脈血栓症) に起因する静脈血栓塞栓症の治療に有用であることが報告されている (Marsic, L. P. et al. WIPO特許出願第WO/2003/048155号)。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、

トロンビン阻害が、一般に、後天性もしくは遺伝性危険因子に関連する静脈内での血栓の形成、及び／または分離した血栓によって引き起こされる末梢静脈の塞栓症に起因する静脈血栓塞栓症の治療に有用であり得ると考えるのが妥当である。後天性危険因子の一例は、静脈血栓塞栓症の既往であり得る。

【0108】

既知のトロンビン阻害薬は、心不整脈、心臓弁不全、人工心臓弁または心疾患に関連する心臓での血栓の形成、分離した血栓によって、最も一般的には脳内（虚血性脳卒中）で引き起こされる末梢動脈の塞栓症に起因する心原性血栓塞栓症の治療に有用であることが報告されている。Marsic, L. P. et al. WIPOT 特許出願第 WO / 2003 / 048155 号を参照されたい。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンビン阻害が、一般に、心原性血栓塞栓症の治療に有用であり得ると考えるのが妥当である。

10

【0109】

既知のトロンビン阻害薬が、動脈を狭窄または閉塞させ、心筋虚血（狭心症、急性冠症候群）または心筋梗塞を引き起こし、末梢動脈を狭窄または閉塞させ（虚血性末梢動脈疾患）、血管処置後に動脈を狭窄または閉塞させる（経管的冠状動脈血管形成術後の再閉塞または再狭窄、末梢動脈の経皮経管的血管形成術後の再閉塞または再狭窄）、動脈における根本的なアテローム性動脈硬化プロセスに起因する動脈血栓症の治療に有用であることが報告されている。Marsic, L. P. et al. WIPOT 特許出願第 WO / 2003 / 048155 号を参照されたい。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンビン阻害が、一般に、動脈血栓症の治療に有用であり得ると考えるのが妥当である。

20

【0110】

既知のトロンビン阻害薬は、心筋梗塞後の再発性心臓イベントの予防に有用であることが報告されている。選択的トロンビン阻害薬であるキシメラガトランは、ESTEEM と称された第 II 相臨床試験で試験がなされ、亜急性心筋障害の患者において、直接トロンビン経口阻害薬であるキシメラガトランの有効性及び安全性が測定された。ESTEEM 試験の結果は、直接トロンビン経口阻害薬による長期治療が動脈血栓性イベントを減少させるという概念を支持している。アセチルサリチル酸と組み合わせた経口キシメラガトランは、亜急性心筋梗塞の患者において、6ヶ月の治療中の大きな心臓血管イベントの頻度を減少させるのに、アセチルサリチル酸単独よりも効果的であった。（Hirsh, J., 2005, et al. Blood, 105 (2): 453 - 463.）。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンビン阻害が、一般に、心筋梗塞後の再発性心臓イベントの予防に有用であり得ると考えるのが妥当である。

30

【0111】

既知のトロンビン阻害薬は、深部静脈血栓症の術後予防に有用であることが報告されている。選択的トロンビン阻害薬であるキシメラガトランは、人工股関節または人工膝関節全置換術などの医療処置後の静脈血栓塞栓症の予防に有効であることが見出された（Francis, C. W. et al., 2002, Ann Intern Med, 137: 648 - 55; Heit, J. A., 2001, et al. Arch Intern Med, 161: 2215 - 21; Eriksson BI et al., 2003, Thromb Haemost, 89: 288 - 96）。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンビン阻害が、一般に、深部静脈血栓症の術後予防に有用であり得ると考えるのが妥当である。

40

【0112】

ダビガトランのような既知のトロンビン阻害薬は、肺塞栓症の長期治療に有用であることが報告されている。（Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 4; 12）。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンビン阻害が、一般に、肺塞栓症の治療に有用であり得ると考えるのが妥当である。

50

【0113】

既知のトロンビン阻害薬は、肺動脈性肺高血圧症の治療に有用であることが報告されている。選択的トロンビン阻害薬であるダビガトランは、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療に有用な薬物として発表されている。更に、ダビガトランは、（i）左心障害に起因する肺高血圧、（ii）肺線維症、特に特発性肺線維症、及び／または低酸素症などの肺疾患に関連する肺高血圧、（iii）慢性血栓塞栓性疾患に起因する肺高血圧の治療としての使用が見出されている。（Feuring, M. WIPO特許出願第WO/2010/020600号）。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンビン阻害が、一般に、肺動脈性肺高血圧症の治療に有用であり得ると考えるのが妥当である。

10

【0114】

既知のトロンビン阻害薬は、左心障害に起因する肺動脈性肺高血圧症の治療に有用であることが報告されている（Feuring, M. WIPO特許出願第WO/2010/020600号）。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンビン阻害が、一般に、左心障害に起因する肺動脈性肺高血圧症の治療に有用であり得ると考えるのが妥当である。

【0115】

既知のトロンビン阻害薬は、肺線維症、特に特発性肺線維症、及び／または低酸素症などの肺疾患に関連する肺動脈性肺高血圧症の治療に有用であることが報告されている（Feuring, M. WIPO特許出願第WO/2010/020600号）。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンビン阻害が、一般に、肺疾患に関連する肺動脈性肺高血圧症の治療に有用であり得ると考えるのが妥当である。

20

【0116】

既知のトロンビン阻害薬は、慢性血栓塞栓性疾患に起因する肺高血圧の治療に有用であることが報告されている（Feuring, M. WIPO特許出願第WO/2010/020600号）。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンビン阻害が、一般に、慢性血栓塞栓性疾患に起因する肺高血圧の治療に有用であり得ると考えるのが妥当である。

【0117】

既知のトロンビン阻害薬は、血栓形成の活性化が血管系内における広範な血栓形成を伴う凝固機能不全を引き起こす多くの状態（例えば、妊娠中の合併症、転移性悪性疾患、広範な損傷後、細菌性敗血症）における播種性血管内凝固の治療に有用であることが報告されている。Marsic, L. P. et al. WIPO特許出願第WO/2003/048155号を参照されたい。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンビン阻害が、一般に、播種性血管内凝固の治療に有用であり得ると考えるのが妥当である。

30

【0118】

既知のトロンビン阻害薬は、経皮的冠動脈インターベンションを受けている患者の凝固の予防に有用であることが報告されている。経皮的冠動脈インターベンション（PCI）は、侵襲的な抗凝固療法を必要とし、歴史的に未分画ヘパリンによって達成されてきた。しかしながら、ヘパリンは、多くの患者において、特に、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の患者において、禁忌である。そのような場合、HITを特徴付ける血管内破壊及び過凝固状態は、患者がPCI中に血栓症のリスクにさらされることを意味する。（Lewis, B. E. et al., 2002, Catheterization and cardiovascular interventions, 57(2): 177-184; Kokolis, S. et al., 2004, Progress in cardiovascular diseases, 46(6): 506-523.）臨床環境では、既にトロンビン阻害薬として、また有用な抗凝固薬であると主張されているダビガトランも、経皮インターベンション心臓カテーテル法の二次治療薬として発表された。（Reilly et al. WIPO特許出願第WO/2010/020602号）。

40

50

いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンビン阻害が、一般に、経皮的冠動脈インターベンションを受けている患者の凝固予防に有用であり得ると考えるのが妥当である。

【0119】

既知のトロンビン阻害薬は、最近の心筋梗塞における血栓溶解療法との併用、経皮経管的血管形成術を受けることが計画されている不安定な狭心症の患者におけるアスピリンとの組み合わせ、ならびに血栓症及びヘパリン起因性血小板減少症の患者の治療において、補助療法として有用であることが報告されている(Marsic, L. P. et al. WIPO特許出願第WO/2003/048155号)。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンビン阻害が、一般に、他の抗血栓療法との補助療法として有用であり得ると考えるのが妥当である。

10

【0120】

がん進行に静脈血栓症が伴うことは長い間認識されているが、それぞれの疾患がどう関係しているのかはわかっていない。VTEの治療を研究するいくつかの臨床試験からのメタ解析では、低分子量ヘパリン(LMWH)が、がん患者のサブ集団の全生存期間を改善することが示されている。例えば、Zacharski, L. R. & Lee, A. Y., 2008, Expert Opin Investig Drugs, 17:1029-1037; Falanga, A. & Piccioli, A., 2005, Current Opinion in Pulmonary Medicine, 11:403-407; Smorenburg, S. M., et al., 1999, Thromb Haemost, 82:1600-1604; Hettiarachchi, R. J., et al., 1999, Thromb Haemost, 82:947-952を参照されたい。この知見は、がん患者の生存を具体的に測定した後期臨床試験で立証されている。例えば、Lee, A. Y. et al., 2005, J Clin Oncol, 23:2123-2129; Klerk, C. P. et al., J Clin Oncol 2005, 23:2130-2135; Kakkar, A. K., et al., 2004, J Clin Oncol, 22:1944-1948; Altinbas, M., et al., 2004, J Thromb Haemost, 2:1266-1271を参照されたい。

20

【0121】

より最近では、研究者らは、DTIの特異的な抗がん作用に注目している。例えば、ヘパリンが、限局型小細胞肺癌の患者の生存を有意に延長したことが示された。例えば、Akl, E. A., et al., 2008, J Exp Clin Cancer Res, 27:4を参照されたい。他の研究者らは、ラット神経腫モデルにおいて、アルガトロパンの全身使用により腫瘍量が減少し、生存期間が延長したことを見出したことから、アルガトロパンを、治療が困難であることで有名ながんタイプである神経腫の新規治療薬とみなすべきだという結論が導かれた。例えば、Hua, Y., et al., 2005, Acta Neurochir, Suppl 2005, 95:403-406; Hua, Y., et al., 2005, J Thromb Haemost, 3:1917-1923を参照されたい。ごく最近では、DVTを適応症としてFDAに最近認可されたDTIのダビガトランエテキシラート(例えば、Hughes, B., 2010, Nat Rev Drug Discov, 9:903-906参照)が、悪性乳房腫瘍の浸潤及び転移の両方を抑制することが実証された。例えば、DeFeo, K. et al., 2010, Thrombosis Research, 125(Supplement 2):S188-S188; DeFeo, K., et al., 2010, Cancer Biol Ther, 10:1001-1008を参照されたい。このように、ダビガトランエテキシラート処置により、処置マウスにおいて、体重減少を伴わずに、腫瘍体積が4週間で50%減少した。ダビガトランエテキシラートはまた、血液及び肝臓の微小転移巣の腫瘍細胞を50~60%減少させた。この研究者らは、ダビガトランエテキシラートが、がん患者の血栓性イベントを予防するだけでなく、悪性腫瘍を治療する補助

30

40

50

療法としても有益であり得ると結論付けた。

【0122】

更なる研究では、冠動脈疾患及び/または末梢動脈疾患の患者の治療に対する抗凝固薬の適用性が調べられた。COMPASS試験では、抗血小板血小板治療と組み合わせたリバーロキサバンで治療した患者に対し、心臓血管アウトカムの改善が認められた。例えば、Eikelboom, J. W., et al., 2017, N Engl J Med, 377: 1319 - 30を参照されたい。更に、COMMANDER試験では、心不全を発症している患者、特に、駆出率が低下した心不全(HF-rEF)の患者を含む、冠動脈疾患の患者における心臓血管アウトカムの改善に対して、リバーロキサバンの有用性が調べられた。例えば、Zannad, F., et al., 2015 European Journal of Heart Failure, 17: 735 - 42を参照されたい。したがって、抗凝固薬は、冠動脈疾患及び心不全のうちの少なくとも1つを有する対象における補助療法に有用であり得ることが示唆され、補助療法は、抗血小板療法を更に含む。

10

【0123】

ヨーロッパ心臓病学会は、弁膜症性または非弁膜症性心房細動及び少なくとも1つの急性冠症候群イベントの既往のある患者に対して、抗血小板療法と組み合わせた抗凝固薬の使用を推奨している。例えば、Kirchhof, P., et al., 2016, European Heart Journal, 37: 2893 - 2962を参照されたい。したがって、抗凝固薬は、心房細動ならびに冠動脈疾患及び心不全のうちの少なくとも1つを有する対象における補助療法に有用であり得ることが示唆され、補助療法は、抗血小板療法を更に含む。ヨーロッパ心臓病学会はまた、ステントを伴う待機的経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を受けている弁膜症性または非弁膜症性心房細動の対象に対しても、抗血小板療法と組み合わせた抗凝固薬の使用を推奨している。例えば、Kirchhof, P., et al., 2016, European Heart Journal, 37: 2893 - 2962を参照されたい。したがって、抗凝固薬は、ステントを伴う経皮的冠動脈インターベンションを受けている弁膜症性または非弁膜症性心房細動の対象における補助療法に有用であり得ることが示唆され、補助療法は、抗血小板療法を更に含む。

20

【0124】

更に、ヒルジン及びLMWHナドロパリンは、がん細胞接種よりも前に投与した場合、肺転移の数を劇的に減少させた。例えば、Hu, L., et al., 2004, Blood, 104: 2746 - 51を参照されたい。

30

【0125】

新規のトロンビン阻害薬であるd-Arg-Oic-Pro-d-Ala-Phe(p-Me)は、トロンビン刺激による前立腺癌細胞株PC-3の浸潤を濃度依存的に遮断することがわかっている。例えば、Nieman, M. T., et al., 2008, J Thromb Haemost, 6: 837 - 845を参照されたい。このペントペプチドを飲料水を介して服用させたマウスにおいて、腫瘍成長速度の低下が観察された。マウスはまた、処置していないマウスと比較して、腫瘍サイズの倍数率(fold rate)の低下及び全体的な腫瘍重量の減少も示した。処置された腫瘍の顕微鏡検査では、大きな血管の数が減少したことが認められたことから、このペントペプチドが腫瘍血管新生を妨げたと結論付けられた。Nieman, M. T., et al., 2010, Thromb Haemost, 104: 1044 - 8.

40

【0126】

これらの研究及び関連研究を考慮すると、抗凝固薬は、腫瘍転移、すなわち、血管新生、がん細胞接着、遊走及び浸潤プロセスに影響することが示唆される。例えば、Van Noorden, C. J., et al., 2010, Thromb Res, 125 Suppl 2: S77 - 79を参照されたい。

【0127】

50

いくつかの研究では、線維性障害における抗凝固薬療法の有用性が示されている。例えば、CCl₄で誘発された慢性肝障害のラットモデルにおいて、DTI SSR182289により、投与7週間後に肝線維形成が有意に減少した。LMWHのナドロパリン、チンザパリン、エノキサパリン、及びダルテパリンナトリウムを使用した他の研究でも同様の観察結果が出された。例えば、Duplantier, J. G., et al., 2004, Gut, 53: 1682 - 1687; Abdel-Salam, O. M., et al., 2005, Pharmacol Res, 51: 59 - 67; Assy, N., et al., 2007, Dig Dis Sci, 52: 1187 - 1193; Abe, W., et al., 2007, J Hepatol, 46: 286 - 294を参照されたい。このように、抗凝固薬としてのトロンビン阻害薬は、線維素溶解性疾患の治療に有用であり得る。

10

【0128】

別の例において、DTIのメラガトランは、大ヨークシャーブタの腎臓移植モデルにおいて、虚血再灌流傷害を大幅に減少させた。これにより、3ヶ月時点の腎臓グラフト生着が劇的に改善された。例えば、Favreau, F., et al., 2010, Am J Transplant, 10: 30 - 39を参照されたい。

【0129】

最近の研究では、ブレオマイシンで誘発された肺線維症マウスモデルにおいて、ダビガトランエテキシラート処置により、コラーゲン及び結合組織成長因子の産生を含む肺線維芽細胞における重要な線維化促進イベントが減少したことが示された。例えば、Silver, R. M., et al., 2010, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 181: A6780; Bogatkevich, G. S., et al., 2009, Arthritis Rheum, 60: 3455 - 3464を参照されたい。

20

【0130】

上記の実験的エビデンスは、トロンビンと線維症の間の密接な関係を指摘しており、トロンビン阻害薬を使用した線維症の新しい治療可能性が示唆される。例えば、Calvaruso, V., et al., 2008, Gut, 57: 1722 - 1727; Chambers, R. C., 2008, Br J Pharmacol, 153 Suppl 1: S367 - 378; Chambers, R. C. & Laurent, G. J., 2002, Biochem Soc Trans, 30: 194 - 200; Howell, D. C., et al., 2001, Am J Pathol, 159: 1383 - 1395を参照されたい。

30

【0131】

ごく最近の実験では、アルツハイマー病の患者の脳内皮細胞でトロンビンレベルがより高いことが確認されている。「正常な」トロンビンレベルは、制御性CNS機能と関係するので、脳内におけるトロンビンの蓄積は有毒である。また、アルツハイマー病の脳内では、神経系トロンビン阻害因子であるプロテアーゼネキシン1 (PN-1) が、PN-1のmRNAレベルは変わらないという事実にもかかわらず、大幅に減少していることがわかっていて。これらの観察結果により、一部の研究者らは、CNSに常在するトロンビンの減少がアルツハイマー病 (AD) 治療に有用であることを示すであろうという示唆に至った。例えば、Vaughan, P. J., et al., 1994, Brain Res, 668: 160 - 170; Yin, X., et al., 2010, Am J Pathol, 176: 1600 - 1606; Akiyama, H., et al., 1992, Neurosci Lett, 146: 152 - 154を参照されたい。

40

【0132】

研究者らは、多発性硬化症 (MS) の動物モデルにおけるヒルジン処置が、疾患重症度の劇的な改善を示すことを見出した。例えば、Han, M. H., et al., 2008, Nature, 451: 1076 - 1081を参照されたい。ヘパリン (DTI) 及び別の凝固阻害薬であるデルマタン硫酸による処置後にも同様の結果が得られた。例えば

50

、Chelmiccka - Szorc, E. & Arnason, B. G., 1972, Arch Neurol, 27: 153 - 158; Inaba, Y., et al., 1999, Cell Immunol, 198: 96 - 102を参照されたい。自然に生じる抗トロンピンIIIが内毒素血症などの疾患及び他の敗血症関連状態において抗炎症作用を有するという他のエビデンスも示されている。例えば、Wiedermann, C. J. & Romisch, J., 2002, Acta Med Austriaca, 29: 89 - 92を参照されたい。自然に生じるトロンピン阻害因子は、おそらくin situで合成され、CNS炎症において保護的な役割を有する。したがって、治療用トロンピン阻害は、MS治療の候補として提案されている。例えば、Luo, W., et al., 2009, In: THROMBIN, Maragoudakis, M. E.; Tsopanoglou, N. E., Eds. Springer New York: 2009; pp 133 - 159を参照されたい。

10

【0133】

坐骨神経に部分的な損傷を有するラット疼痛モデルでは、髄腔内ヒルジンが、7日間、神経障害性疼痛の発生を防ぎ、疼痛応答を抑制した。研究者らは、損傷後、神経障害性疼痛がトロンピン生成によって媒介され、トロンピンが脊髄のPAR-1受容体を活性化することを見出した。ヒルジンは、トロンピン生成を阻害し、最終的に疼痛緩和をもたらした。例えば、Garcia, P. S., et al., 2010, Thromb Haemost, 103: 1145 - 1151; Narita, M., et al., 2005, J Neurosci, 25: 10000 - 10009を参照されたい。研究者らは、トロンピン及びPARが、単に凝固カスケードの一部としてだけでなく、炎症、痛覚及び神経発生にも関与しているという仮説を立てている。まだ利用されていない薬理学に踏み込むDTIの開発は、欠点が詳細に報告されているオピオイド及びNSAIDとは異なる疼痛治療薬をもたらすだろう。例えば、Garcia 2010(同上)を参照されたい。既知のトロンピン阻害薬は、炎症(Kirk, I. WIPO特許出願第WO/2000/041716号)、I型真性糖尿病(Korsgren, O.; Nilsson, B. WIPO特許出願第WO/2003/061682号)、がん(Kakkar, A. K. et al., 2004, J Clin Oncol, 2, (10): 1944 - 8; Hua, Y. et al., 2005, Acta Neurochir Suppl, 95: 403 - 6; Nieman, M. T. et al., 2008, J Thromb Haemost, 6: 837 - 845; Van Ryn, J.; Clemens, A. WIPO特許出願第WO/2010/020601号)、線維症(Duplantier, J. G. et al., 2004, Gut, 53: 1682 - 1687; Seijo, S. et al., 2007, J Hepatol, 46: 286 - 294; Assy, N. et al., 2007, Dig Dis Sci, 52: 1187 - 1193; Bogatkevich, G. S. et al., 2009, Arthritis Rheum, 60: 3455 - 3464)、及び疼痛(Garcia, P. S. et al., 2010, Thromb Haemost, 103: 1145 - 1151; Narita, M. et al., 2005, J Neurosci, 25: 10000 - 10009)の治療に有用であることが報告されている。腫瘍患者における抗凝固薬の使用を研究した臨床試験のメタ解析では、選択的トロンピン阻害薬である低分子量ヘパリン(LMWH)が、がん患者のサブ集団の全生存期間を改善することが示されている。この知見は、がん患者の生存を具体的に測定した、後期臨床試験、具体的にはFAMOUS臨床試験で立証されている。いかなる理論に更に束縛されることを望むものではないが、トロンピン阻害が、一般に、炎症、真性糖尿病、がん、線維症、または疼痛の治療に有用であり得ると考えるのが妥当である。

20

30

40

【0134】

V. 医薬組成物

別の態様において、本明細書で開示される化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。化合物は、本明細書で開示される構造Iの化合物、または本

50

明細書で化合物 1 もしくは化合物 2 として示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0135】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載される化合物上に見出される特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸または塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。比較的非毒性の酸または塩基による活性化合物のこの処理により、活性化合物及び対イオンのイオン形態が生成される。

【0136】

本明細書で開示される化合物が $-NH_2SO_3H$ 、 $-COOH$ 及び $-P(O)(OH)_2$ などなどの比較酸性である官能基を含有する場合、かかる化合物の中性形態を、そのまままたは好適な不活性溶媒中のいずれかで、十分な量の所望の塩基と接触させることによって、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、もしくはマグネシウムの塩、または同様の塩が挙げられる。

10

【0137】

特定の実施形態において、化合物は、化合物 I であり、対イオンは、ナトリウム、カリウム、カルシウム、L-アルギニン、L-リシン、メグルミン、及びトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンからなる群から選択される。

【0138】

本明細書で開示されるある特定の具体的な化合物は、塩基性及び酸性の両方の官能基を含有し、それにより、化合物は、塩基付加塩または酸付加塩のいずれにも変換することが可能となる。化合物の中性形態は、好ましくは、従来の方法で、その塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を単離することによって、再生成される。化合物の親形態は、極性溶媒中での溶解性などのある特定の物理的性質の点で、種々の塩形態とは異なる。

20

【0139】

加えて、本明細書で開示される化合物のいくつかは、水または一般的な有機溶媒との溶媒和物を形成することができる。そのような溶媒和物は、本明細書で企図される方法の範囲内に包含される。

【0140】

更に、いくつかの実施形態は、本明細書で開示される化合物を含む共結晶を含む。共結晶は、塩または溶媒和物として別様に分類することができない、定義された化学量論比で、コフォーマーとして知られる 2 つ以上の明確に異なる化学物質を含む結晶形の任意の単一の材料と理解することができる。当業者であれば、本発明に従って、現在特許請求される化合物との共結晶を形成するには、どのコフォーマーを使用できるかを認識するであろう。例えば、米国食品医薬品局 (FDA) の GRAS 物質特別委員会 (SCOGS) は、一般的に安全と認められている (GRAS) 物質のデータベースに多数の一般的なコフォーマーを管理しており、現在特許請求される化合物との共結晶を形成するために、本発明に従って、使用することができる。2019 年 7 月の時点で、SCOGS リストには、以下の表 G に列挙される GRAS 物質が含まれている。当業者であれば、FDA がこのリストを時間の経過とともに更新、改訂、または名称変更を行うことがあり、更なる化合物が一般的に安全と認められることがあり、そのような化合物も同様に本発明に従って使用することができることを認識するであろう。コフォーマーは、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、L-アルギニン、L-リシン、メグルミン、及びトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどの 1 つ以上の対イオンを含み得る。したがって、本発明は、FDA が管理する GRAS 物質のリストの化合物、または表 G に列挙される化合物、または一般的に安全とみなされている他の化合物との共結晶を包含し、及び/または 1 つ以上の対イオン、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、L-アルギニン、L-リシン、メグルミン、及びトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどを含み得る。

30

40

表 G .

GRAS 物質

50

酢酸

アセチル化アジピン酸架橋デンプン

アセチル化グリセロール架橋デンプン

アセチル化リン酸架橋デンプン

アセチル化オキシプロパノール架橋デンプン

酸加工デンプン

アコニット酸

アジピン酸

寒天

アリルイソチオシアネート

硫酸アンモニウムアルミニウム

ケイ酸カルシウムアルミニウム

水酸化アルミニウム

オレイン酸アルミニウム（包装）

パルミチン酸アルミニウム（包装）

硫酸アルミニウムカリウム

硫酸ナトリウムアルミニウム

硫酸アルミニウム

アルギン酸アンモニウム

重炭酸アンモニウム

炭酸アンモニウム

塩化アンモニウム

クエン酸アンモニウム

水酸化アンモニウム

二塩基性リン酸アンモニウム（報告 3 2）

二塩基性リン酸アンモニウム（報告 3 4）

一塩基性リン酸アンモニウム（報告 3 2）

一塩基性リン酸アンモニウム（報告 3 4）

硫酸アンモニウム

クズウコンデンプン

L - アスコルビン酸

パルミチン酸アスコルビル（パルミトイル L - アスコルビン酸）

ミツロウ（黄色または白）

ベントナイト

安息香酸

ビオチン

漂白デンプン

褐藻

ブチル化ヒドロキシアニソール（B H A）

ブチル化ヒドロキシトルエン（B H T）

カフェイン

酢酸カルシウム

アルギン酸カルシウム

炭酸カルシウム

カゼインカルシウム

塩化カルシウム

クエン酸カルシウム

グルコン酸カルシウム

グリセロリン酸カルシウム

グリセロリン酸カルシウム（包装）

10

20

30

40

50

ヘキサメタリン酸カルシウム	
水酸化カルシウム	
次亜リン酸カルシウム	
ヨウ素酸カルシウム	
L - アスコルビン酸カルシウム	
乳酸カルシウム	
L (+) - 乳酸カルシウム	
酸化カルシウム	
D - または D L - パントテン酸カルシウム	
二塩基性リン酸カルシウム	10
一塩基性リン酸カルシウム	
三塩基性リン酸カルシウム	
フィチン酸カルシウム	
プロピオン酸カルシウム	
ピロリン酸カルシウム	
ケイ酸カルシウム	
ソルビン酸カルシウム	
ステアリン酸カルシウム	
カプリル酸	
カラメル	20
二酸化炭素	
カルボニル鉄	
カルボニル鉄 (包装)	
カルボキシメチルセルロース (包装)	
カルナウバロウ	
キャロブビーンガム	
カロチン (ベータ - カロチン)	
カラギーナン	
カゼイン	
酵素処理により加水分解されたカゼイン	30
セルロース	
酢酸セルロース (包装)	
微結晶セルロース	
コール酸	
重酒石酸コリン	
塩化コリン	
クエン酸	
クレイ (カオリン) (包装)	
チョウジ芽エキス	
チョウジ芽オイル	40
チョウジ芽オレオレジン	
チョウジ葉オイル	
チョウジ茎オイル	
ヤシ油 (包装)	
グルコン酸銅 (I I)	
硫酸銅 (I I)	
トウモロコシの毛	
コーンシュガー (デキストロース)	
コーンシロップ	
コーンスターチ	50

ヨウ化第一銅	
デオキシコール酸	
デキストラン	
デキストリン	
トウモロコシデキストリン（包装）	
ジアセチル	
ケイソウ土（濾過助剤）	
食事性鉄	
ジラウリルチオジプロピオネート	
グリセロール架橋デンプン	10
オキシプロパノール架橋デンプン	
リン酸架橋デンプン	
電解鉄	
電解鉄（包装）	
エリソルビン酸（D - イソアスコルビン酸）	
アクリル酸エチル、モノマー（包装）	
アクリル酸エチル、ポリマー（包装）	
エチルセルロース（包装）	
ギ酸エチル	
クエン酸鉄アンモニウム	20
塩化第二鉄（包装）	
クエン酸第二鉄	
酸化第二鉄	
酸化第二鉄（包装）	
リン酸第二鉄	
ピロリン酸第二鉄	
ピロリン酸第二鉄ナトリウム	
硫酸第二鉄（包装）	
アスコルビン酸第一鉄	
炭酸鉄	30
クエン酸第一鉄	
フマル酸第一鉄	
グルコン酸鉄	
乳酸鉄	
硫酸第一鉄	
硫酸第一鉄（包装）	
水素添加魚油（包装）	
ギ酸（包装）	
ニンニク及びニンニクオイル	
ゼラチン	40
L - グルタミン酸	
L - グルタミン酸塩酸塩	
グリセリン及びグリセリド	
グリココール酸	
カンゾウ	
アンモニア化グリチルリチン	
グアーガム	
アラビアガム	
ガティガム	
グアヤクガム	50

トラガカントガム	
ヘリウムガス	
高アミロースコーンスターチ	
塩酸	
過酸化水素	
硬化大豆油	
水素化タロー（包装）	
p - ヒドロキシベンジルイソチオシアネート	
ヒドロキシプロピル化グリセロール架橋デンプン	
ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン	10
ヒドロキシプロピル化デンプン	
ヒドロキシプロピル化酸化デンプン	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	
インドディルシード	
イノシトール	
転化糖	
鉄 - 鉄のバイオアベイラビリティ及び有用性に関する報告 (Report on Bioavailability and Utilization of Iron)	
1 鉄 - 鉄増加の潜在的な危険性を解明するための臨床研究プロトコルに関する報告 (Report on Clinical Research Protocols to Elucidate The Possible Hazards of Increased Iron)	20
シリアル製品の強化剤	
カプリル酸鉄（包装）	
リノール酸鉄（包装）	
ナフテン酸鉄	
酸化鉄（包装）	
ペプトン酸鉄	
鉄ポリビニルピロリドン	
鉄タレート（包装）	30
元素鉄（包装）	
クエン酸イソプロピル	
木口ウ（包装）	
D（-）- 乳酸	
乳酸	
L（+）- 乳酸	
ラード（包装）	
ラード油（包装）	
レシチン	
過酸化水素により漂白処理されたレシチン	40
カンゾウ	
リノール酸	
炭酸マグネシウム	
塩化マグネシウム	
グルコン酸マグネシウム	
グリセロリン酸マグネシウム（包装）	
水酸化マグネシウム	
酸化マグネシウム	
二塩基性リン酸マグネシウム	
三塩基性リン酸マグネシウム	50

ケイ酸マグネシウム	
ステアリン酸マグネシウム	
硫酸マグネシウム	
リンゴ酸	
L - リンゴ酸	
マンガングリセロリン酸	
塩化マンガン	
クエン酸マンガン	
グルコン酸マンガン	
次亜リン酸マンガン	10
酸化マンガン	
硫酸マンガン	
マンニトール	
アクリル酸メチル、モノマー（包装）	
アクリル酸メチル、ポリマー（包装）	
メチルパラベン	
メチルセルロース	
マイロデンブン	
L - グルタミン酸アンモニウム	
L - グルタミン酸カリウム	20
L - グルタミン酸ナトリウム	
リン酸化デンブン	
マスタード及びマスタードオイル（茶色及び黄色）	
ナイアシン（ニコチン酸）	
ナイアシンアミド（ニコチンアミド）	
ニッケル（元素）	
ナツメグ及びメース	
ヘンルーダ油	
オレイン酸（包装）	
牛胆汁エキス	30
D - パントテニルアルコール	
パパイン	
ピーナッツ油（包装）	
アミド化ペクチン	
高エステルペクチン	
酸の低いペクチン	
ペクチネート	
ペクチン酸	
パーライト（濾過助剤）	
リン酸モノエステル化リン酸架橋デンブン	40
リン酸	
L（+）- 酒石酸カリウム	
アルギン酸カリウム	
重炭酸カリウム	
炭酸カリウム	
塩化カリウム	
クエン酸カリウム	
グルコン酸カリウム	
グリセロリン酸カリウム	
水酸化カリウム	50

次亜リン酸カリウム	
ヨウ素酸カリウム	
ヨウ化カリウム	
メタ重亜硫酸カリウム	
二塩基性リン酸カリウム	
一塩基性リン酸カリウム	
三塩基性リン酸カリウム	
ポリメタリン酸カリウム	
ピロリン酸カリウム	
ケイ酸カリウム	10
ソルビン酸カリウム	
トリポリリン酸カリウム	
ジャガイモデンプン	
アルファ化デンプン	
プロピオン酸	
没食子酸プロピル	
プロピルパラベン	
プロピレングリコール	
アルギン酸プロピレングリコール	
モノステアリン酸プロピレングリコール	20
酸加水分解されたタンパク質	
酵素処理により加水分解されたタンパク質	
パルプ（包装）	
ピリドキシン	
ピリドキシン塩酸塩	
紅藻	
還元鉄	
還元鉄（包装）	
レンネット	
リボフラビン	30
リボフラビン - 5 ' - リン酸	
コメデンプン	
シリカエアロゲル	
二酸化ケイ素	
酢酸ナトリウム	
酸性ピロリン酸ナトリウム	
アルギン酸ナトリウム	
アルミン酸ナトリウム（包装）	
アルミノケイ酸ナトリウム	
酸性リン酸アルミニウムナトリウム	40
塩基性リン酸アルミニウムナトリウム	
安息香酸ナトリウム	
重炭酸ナトリウム	
亜硫酸水素ナトリウム	
アルミノケイ酸ナトリウムカルシウム	
炭酸ナトリウム	
カルボキシメチルセルロースナトリウム	
カゼイン酸ナトリウム	
塩化ナトリウム	
クエン酸ナトリウム	50

二酢酸ナトリウム	
エリソルビン酸ナトリウム (D - イソアスコルビン酸ナトリウム)	
EDTA 第二鉄ナトリウム	
溶性ピロリン酸第二鉄	
ギ酸ナトリウム (包装)	
グルコン酸ナトリウム	
ヘキサメタリン酸ナトリウム	
亜ジチオン酸ナトリウム (包装)	
水酸化ナトリウム	
水酸化ナトリウム糊化デンプン	10
次亜リン酸ナトリウム	
L - アスコルビン酸ナトリウム	
二亜硫酸ナトリウム	
メタリン酸ナトリウム	
オレイン酸ナトリウム (包装)	
パルミチン酸ナトリウム (包装)	
D - または DL - パントテン酸ナトリウム	
二塩基性リン酸ナトリウム	
一塩基性リン酸ナトリウム	
三塩基性リン酸ナトリウム	20
ホスホアルミン酸ナトリウム (包装)	
L (+) - 酒石酸カリウムナトリウム	
プロピオン酸ナトリウム	
四塩基性ピロリン酸ナトリウム	
セスキ炭酸ナトリウム	
ケイ酸ナトリウム	
ソルビン酸ナトリウム	
亜硫酸ナトリウム	
L (+) - 酒石酸ナトリウム	
テトラメタリン酸ナトリウム	30
四リン酸ナトリウム	
チオ硫酸ナトリウム	
トリメタリン酸ナトリウム	
トリポリリン酸ナトリウム	
ソルビン酸	
ソルビトール	
ソルボース (包装)	
大豆タンパク質の単離物	
醤油	
塩化第一スズ	40
酢酸デンプン	
オクテニルコハク酸デンプンアルミニウム	
オクテニルコハク酸デンプンナトリウム	
コハク酸デンプンナトリウム	
次亜塩素酸ナトリウム酸化デンプン	
スターター蒸留物	
ステアリン酸 (包装)	
クエン酸ステアリル	
スターキュリアガム (カラヤガム)	
コハク酸	50

スクシニル化グリセロール架橋デンプン
 スクロース
 スルファミン酸（包装）
 二酸化硫黄
 硫酸
 タルク（塩基性ケイ酸マグネシウム）
 トール油（包装）
 タロー（包装）
 タンニン酸（加水分解性ガロタンニン）
 タピオカデンプン
 L（+）-酒石酸
 タウロコール酸
 チアミン塩酸塩
 一硝酸チアミン
 チオジプロピオン酸
 酢酸 α -トコフェロール
 トコフェロール
 ケイ酸三カルシウム
 クエン酸トリエチル

10

尿素
 ビタミン A
 酢酸ビタミン A
 パルミチン酸ビタミン A
 ビタミン B 1 2（シアノコバラミン）
 ビタミン D 2（エルゴカルシフェロール）
 ビタミン D 3（コレカルシフェロール）
 ワックス状のトウモロコシデンプン

20

小麦デンプン
 自己分解酵母
 酢酸亜鉛
 炭酸亜鉛
 塩化亜鉛
 グルコン酸亜鉛
 亜ジチオン酸亜鉛（包装）

30

酸化亜鉛
 硫酸亜鉛

【0141】

A. 製剤

本明細書で開示される化合物は、広範な種類の経口、非経口、及び局所向けの剤形で調製及び投与することができる。本明細書に記載される方法の好ましい実施形態は、本明細書に記載される1つ以上の化合物の経口投与を伴う。本明細書に記載される化合物は、更に、注射によって（例えば、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、または腹腔内）投与することができる。また、本明細書に記載される化合物は、吸入によって、例えば、経鼻投与によって投与することができる。更に、本明細書で開示される化合物は、経皮的に投与することもできる。また、複数の投与経路（例えば、筋肉内、経口など）を使用して本明細書で開示される化合物を投与することも想定される。

40

【0142】

化合物は、必要に応じた固体または液体の形態で、所望の投与方法を用いて投与される。経口投与の場合、化合物は、様々な実施形態において、固体または液体として投与することができる。注射剤として投与されるいくつかの実施形態の場合、化合物は、液体とし

50

てまたは液体懸濁液で送達することができる。

【0143】

いくつかの経口の実施形態において、本明細書で開示される化合物は、固体として、より具体的には、錠剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、散剤、顆粒剤、またはカプセル剤の形態で投与することができる。いくつかの他の経口の実施形態において、本明細書で開示される化合物は、液体として、より具体的には、液剤、水性もしくは油性懸濁剤、カプセル剤、乳剤、シロップ剤またはエリキシル剤として投与することができる。経口使用のための組成物は、医薬として洗練され、口当たりの良い調製物を生産するために、甘味剤、矯味剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される1つ以上の剤を含有し得る。したがって、薬学的に許容される担体または賦形剤と、本明細書で開示される1つ以上の化合物とを含む、医薬組成物も提供される。

10

【0144】

散剤の場合、担体は、微粉化された固体であり、微粉化された有効成分との混合物である。錠剤の場合、有効成分を、必要な結合作用を有する担体と好適な比率で混合し、所望の形状及び大きさに圧縮する。好適な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶セルロース、マンニトール、低融点ワックス、カカオ脂などである。「調製物」という用語は、カプセル剤を提供する担体であるカプセル化材料を用いた活性化合物の製剤を含むことが意図され、この場合、有効成分は、他の担体の有無にかかわらず、担体によって取り囲まれることから、担体と会合している。同様に、カシェ剤及びロゼンジ剤も含まれる。

20

【0145】

いくつかの実施形態において、錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物で有効成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、(1)炭酸カルシウム、ラクトース、リン酸カルシウム、カルボキシメチルセルロース、またはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；(2)トウモロコシデンプン、アルギン酸、及びクロスポビドンとしても知られるKollidon(登録商標)CLなどのポリマーなどの造粒剤及び崩壊剤；(3)デンプン、ゼラチンまたはアラビアガムなどの結合剤；ならびに(4)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなどの滑沢化剤であり得る。これらの錠剤は、コーティングされていなくてもよいし、または消化管での崩壊及び吸収を遅らせ、それにより、長い期間にわたって持続作用を提供するために、既知の技術によってフィルムまたは層がコーティングされてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を利用することができる。他の例としては、Eudragit(登録商標)L30 D-55が挙げられ、このポリマーは、共重合されたメタクリレートを含み、pH5.5未満での溶解を防ぐポリマーである。

30

【0146】

いくつかの実施形態において、錠剤は、有効成分を非晶質固体として含有する。これは、有効成分及び少なくとも1つのポリマーを含有する非晶質固体分散体を生成することによって達成することができる。いくつかの実施形態において、当該ポリマーは、ビニルピロリドン-ビニルアセートコポリマーであるKollidon(登録商標)VA64である。当業者であれば、有効成分を非晶質状態に維持するためには、有効成分とポリマーにある特定の重量比が必要であることを認識するであろう。この有効成分とポリマーの重量比は、1:1~1:10以上の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、有効成分:ポリマーの重量比は1:3である。当業者であれば、非晶質固体分散体を生産するためには、ホルトメルト押出し及び噴霧乾燥分散(SDD)方法を含む、様々な技術が利用可能であることも認識するであろう。

40

【0147】

特定の実施形態において、粒度分布を調節するのが望ましい場合がある。微粉化技術を含む多くの技術を採用して、所与の製剤のある特定の実施形態における所望の粒度分布をもたらすことができる。

50

【 0 1 4 8 】

また、使用直前に経口投与用の液体形態の調製物に変換されることが意図された固体形態の調製物も含まれる。そのような液体形態には、溶液、懸濁液、及び乳液が含まれる。これらの溶液は、水または水／プロピレングリコール混合物であり得る。これらの調製物は、有効成分に加えて、1つ以上の着色剤、風味剤、安定剤、緩衝液、人工及び天然の甘味料、界面活性剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有し得る。

【 0 1 4 9 】

経口使用に好適な水溶液は、有効成分を水中に溶解し、好適な着色剤、風味剤、安定剤、及び粘稠化剤を必要に応じて添加することによって、調製することができる。経口使用に好適な水性懸濁液は、微粉化された有効成分を、天然または合成のガム、レジン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他のよく知られた懸濁化剤などの粘稠な材料とともに、水中に分散させることによって、作製することができる。

10

【 0 1 5 0 】

非経口での適用が必要とされるまたは所望される場合、本明細書で開示される化合物に特に好適な混合物は、注射用滅菌溶液、好ましくは、油性または水性溶液、及び懸濁液、乳剤、または坐剤を含む埋め込み剤である。特に、非経口投与のための担体には、デキストロース水溶液、生理食塩水、純水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ピーナッツ油、ゴマ油、ポリオキシエチレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールなどが含まれる。アンプルが簡便な単位剤形である。本明細書で開示される化合物はまた、リポソーム中に組み込むこともできるし、または経皮ポンプもしくはパッチを介して投与することもできる。本明細書に開示される医薬組成物及び方法での使用に好適な医薬混合物には、例えば、PHARMACEUTICAL SCIENCES (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) 及び WO 96/05409 に記載のものが含まれ、いずれの教示も参照により本明細書に援用される。

20

【 0 1 5 1 】

いくつかの実施形態において、非経口投与のための調製物には、滅菌された水性または非水性の溶液、懸濁液、及び乳液が含まれる。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物油、及びオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルである。水性担体には、水、アルコール／水溶液、乳液または懸濁液が含まれ、生理食塩水及び緩衝媒体を含む。非経口ビヒクルには、塩化ナトリウム溶液、ブドウ糖加リンゲル液、デキストロース及び塩化ナトリウム；体液及び栄養素補液、電解質補液（ブドウ糖加リンゲル液をベースにしたものなど）を含む乳酸リンゲル静脈ビヒクルなどが含まれる。防腐剤及び他の添加剤、例えば、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、成長因子及び不活性ガスなどもまた存在し得る。

30

【 0 1 5 2 】

いくつかの化合物は、水への溶解性に限度がある場合があり、したがって、組成物中に界面活性剤または他の適切な共溶媒が必要になることがある。そのような共溶媒には、ポリソルベート 20、60、及び 80；Pluronic F-68、F-84、及び P-103；シクロデキストリン；ならびにポリオキシシル 35 ヒマシ油が含まれる。そのような共溶媒は、典型的に、約 0.01 重量%～約 2 重量%の間の量で利用される。

40

【 0 1 5 3 】

製剤を分注する際のばらつきを低減するために、製剤の懸濁液もしくは乳液の構成成分の物理的分離を減らすために、及び／または別な方法で製剤を改善するために、単純な水溶液よりも高い粘性が望ましい場合がある。そのような粘性のある結合剤には、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、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、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、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、ならびに前述の組み合わせが含まれる。そのような剤は、典型的に、約 0.01 重量%～約 2 重量%の間の量で利用される。

【 0 1 5 4 】

50

水性懸濁液は、通常、水性懸濁液の製造に好適な賦形剤との混合物で活性材料を含有する。そのような賦形剤は、(1)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、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアラビアガムなどの懸濁化剤；(2)(a)レシチンなどの天然ホスファチド；(b)アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート；(c)エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール；(d)エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステル縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、または(e)エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導される部分エステル縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る、分散剤または湿潤剤であり得る。

10

【0155】

防腐剤には、殺菌剤、抗酸化剤、キレート剤及び不活性ガスが含まれる。他の薬学的に許容される担体には、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed. Easton: Mack Publishing Co., 1405-1412, 1461-1487 (1975) 及び The National Formulary XIV., 14th ed. Washington: American Pharmaceutical Association (1975) に記載されるような水溶液；塩、防腐剤、緩衝剤などを含む非毒性賦形剤が含まれ、当該文献の内容は、参照により本明細書に援用される。医薬組成物の様々な成分のpH及び正確な濃度は、当該技術分野における常法に従って調整される。例えば、Goodman and Gilman (eds.), 1990, THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS (7th ed.) を参照されたい。

20

【0156】

本明細書で開示される化合物はまた、薬物を経直腸投与するための坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、薬物を、通常温度では固体であるが、直腸温度では液体であることで、直腸内で溶けて薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合することによって、調製することができる。そのような材料は、カカオ脂及びポリエチレングリコールを含む。

【0157】

坐剤を調製する場合、脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスまたは前述のカカオ脂をまず融解させ、有効成分を攪拌するなどして均一に分散させる。次いで、融解した均一混合物を簡便な大きさの型に流し込み、冷却し、固化させる。

30

【0158】

局所使用の場合、本明細書で開示される化合物を含有する、クリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、液剤または懸濁剤などが採用される。

【0159】

本明細書で開示される方法で使用される本明細書で開示される化合物はまた、小単層小胞、大単層小胞、及び多層小胞などのリボソーム送達系の形態でも投与することもできる。リボソームは、コレステロール、ステアシルアミン、またはホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から形成することができる。

40

【0160】

in vivo 用途の場合、本明細書で開示される化合物は、注射または時間をかけた段階的な灌流によって非経口的に投与することができる。投与は、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、腔内、または経皮であり得る。in vitro 試験では、化合物は、生物学的に許容される適切な緩衝液中に添加または溶解し、細胞または組織に加えることができる。

【0161】

医薬調製物は、好ましくは、単位剤形である。そのような形態において、調製物は、適切な量の有効成分を含有する単位用量に更に分割される。単位剤形は、包装された調製物

50

であり得、パッケージは、包装された錠剤、カプセル剤、及びバイアルまたはアンプルに入った散剤などの別個の量の調製物を収容する。また、単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシェ剤、またはロゼンジ剤それ自体でもよく、あるいは、適切な数のこれらのいずれかを包装形態にしたものであってもよい。

【0162】

単位用量調製物中の有効成分の量は、具体的な用途及び有効成分の効力に従って、0.1 mg ~ 10000 mg、より典型的に1.0 mg ~ 10000 mg、最も典型的に10 mg ~ 5000 mgで変動または調整され得る。組成物は、所望により、適合性のある他の治療薬も含有し得る。

【0163】

医薬組成物は、好ましくは、用量単位で調製及び投与される。対象を治療するには、化合物の活性、投与様式、疾患または障害の性質及び重症度、対象の年齢及び体重に応じて、異なる1日用量が使用され得る。典型的に、*in vitro*で使用される投薬量は、医薬組成物の*in situ*投与に有用な量の有益な指針を提供することができ、動物モデルを使用して、特定の障害の治療に効果的な投薬量を決定することができる。

【0164】

しかしながら、ある特定の状況下では、より多い1日用量またはより少ない1日用量が適切である場合がある。1日用量の投与は、個々の用量単位またはそれより少ないいくつかの用量単位の形態での単回投与、また細分された用量の特定の間隔をおいた複数回投与のいずれによっても実施することができる。

【0165】

様々な考察については、例えば、Langer, 1990, Science, 249: 1527; Goodman and Gilman's (eds.), 1990 (同上)に記載されており、そのそれぞれは、全ての目的のために、参照により本明細書に援用される。活性医薬品の非経口投与での投薬量は、非経口での投薬量を適切な換算係数で乗じることによって、経口投与での対応する投薬量に変換することができる。一般的な用途に関して、*in vivo*動物研究から得た投薬量は、所与の*in vivo*動物のmg/kg比に適切な動物換算係数を適用することによって、ヒト等価用量(HED)に変えることができる。成人ヒトの平均体重は、約60 kgである。例えば、GUIDANCE FOR INDUSTRY: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers (FDA Guidance; July 2005)を参照されたい。

【0166】

B. 効果的な投薬量

本明細書で提供される医薬組成物は、有効成分が治療上有効な量、すなわち、その意図される目的を達成するのに十分な量で含有される組成物を含む。特定の用途に有効な実際の量は、とりわけ、治療対象となる状態に応じて決定される。

【0167】

化合物の投薬量及び投与頻度(単回投与または複数回投与)は、投与経路; レシピエントの体格、年齢、性別、健康状態、体重、ボディマスインデックス、及び食生活; 治療がなされる疾患(例えば、トロンビンの阻害に応答する疾患)の性質及び症状の程度; 他の疾患または他の健康に関連する問題の存在; 併用治療の種類; ならびに任意の疾患または治療レジメンによる合併症を含む、様々な因子に応じて異なり得る。他の治療レジメンまたは治療薬を本明細書で開示される方法及び化合物とともに使用することもできる。

【0168】

本明細書に記載されるいずれの化合物についても、治療上有効な量は、まず最初に、当該技術分野において知られている様々な技術、例えば、トロンビン阻害に関する生化学的特性評価、細胞培養アッセイなどから決定することができる。目標濃度は、例えば、記載される方法を使用して測定したときに、酵素活性を低下させることが可能な活性化合物(

10

20

30

40

50

複数可)の濃度である。

【0169】

ヒトにおける使用での治療上有効な量は、動物モデルから決定することができる。例えば、ヒトの用量は、動物で有効であることがわかっている濃度を達成するように導き出すことができる。ヒトにおける投薬量は、酵素阻害をモニタリングし、投薬量を上記のように上方または下方に加減することによって、調整することができる。

【0170】

投薬量は、患者の要件及び採用される化合物に応じて、変わり得る。患者に投与される用量は、本明細書で開示される方法の文脈において、患者に有益な治療応答を経時的にもたらすのに十分なものであるべきである。用量の大きさは、何らかの有害な副作用の存在、性質及び程度によっても決定される。一般に、治療は、化合物の最適用量より少ない少量の投薬量で開始される。その後、投薬量は、その状況下で最適な効果に到達するまで少しずつ増加される。本明細書で開示される方法のいくつかの実施形態において、投薬量の範囲は、0.001%~10%w/vである。いくつかの実施形態において、投薬量の範囲は、0.1%~5%w/vである。

10

【0171】

投薬量及び投与間隔は、投与される化合物のレベルが、治療される臨床適応症に有効となるように、個々に調整することができる。これにより、個体の疾患状態の重症度に見合った治療レジメンが提供される。

【0172】

実質的な毒性を引き起こすことなく、また特定の患者によって示される臨床症状を治療するのに全面的に有効である、予防的または治療的に有効な治療レジメンを、本明細書に提供される教示を利用して、計画することができる。この計画を立てる際には、化合物の効力、相対的バイオアベイラビリティ、患者の体重、有害な副作用の存在及び重症度、好ましい投与方法、ならびに選択された薬剤の毒性プロファイルなどの因子を検討することによって、活性化化合物を慎重に選択することが必要である。

20

【0173】

したがって、いくつかの実施形態において、本発明の方法で使用される本明細書で開示される化合物の投薬量レベルは、例えば、体重1kgあたり約0.1mg~約1mg、約1mg~約10mg、約0.5mg~約20mg程度であり、成人の平均体重が60キログラムである場合、投薬量の好ましい範囲は、体重1kgあたり1日約0.1mg~約20mg(患者1人あたり1日約6.0mg~約1.2g)である。担体材料と組み合わせ一回用量を作製することができる本明細書で開示される化合物の量は、治療を受けるホスト及び具体的な投与方法に応じて変わり得る。例えば、ヒトへの経口投与が意図される製剤は、約5µg~1gの本明細書で開示される化合物を、全組成物の5~95パーセントの間で変化し得る適切かつ簡便な量の担体材料とともに含有し得る。単位剤形は、一般に、約0.1mg~500mgの本明細書で開示される化合物を含有する。

30

【0174】

しかしながら、任意の特定の患者に対する具体的な用量レベルは、採用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食生活、投与時期、投与経路、排泄速度、薬物の組み合わせ、及び治療を受けている特定の疾患の重症度を含む様々な因子に応じて決定されることが理解されよう。

40

【0175】

C. 毒性

特定の化合物に関する毒性と治療効果の比は、その治療指数であり、LD₅₀(集団の50%で致死的な化合物の量)及びED₅₀(集団の50%で有効な化合物の量)の比として表すことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。in vitroアッセイ、細胞培養アッセイ及び/または動物研究から得られた治療指数データは、ヒトで使用する投薬量の範囲を導き出すのに使用することができる。そのような化合物の投薬量は、好ましくは、毒性がほとんどまたは全く伴わないED₅₀に入る血漿濃度の範囲内である。投薬

50

量は、採用される剤形及び利用される投与経路に応じて、この範囲内で変わり得る。例えば、Finglet al., In: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Ch. 1, p. 1, 1975を参照されたい。正確な製剤、投与経路、及び投薬量は、患者の状態及び化合物が使用される具体的な方法を考慮して、個々の施行者によって選択され得る。in vitro製剤の場合、正確な製剤及び投薬量は、患者の状態及び化合物が使用される具体的な方法を考慮して、個々の施行者によって選択され得る。

【0176】

本発明を詳細に説明してきたが、添付される特許請求の範囲に定義される本発明の範囲から逸脱することなく、変更、変形、及び同等の実施形態が可能であることを認識するであろう。更に、本開示における全ての例は、非限定的な例として提供されることを認識されたい。

【実施例】

【0177】

以下の非限定的な実施例は、本明細書で開示される本発明の実施形態を更に例示するために提供されるものであり、本開示の範囲を限定するものではない。以下の実施例で開示される技術は、本発明の実施において十分に機能することがわかっている手法を表すものであり、そのため、当該技術は、その実施方法の例を構成するとみなされ得ることが当業者によって認識されるべきである。しかしながら、当業者であれば、本開示に照らして、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、開示される特定の実施形態に対して多くの変更をなすことができ、それでもなお同等または類似の結果を得ることができることを認識するべきである。

【0178】

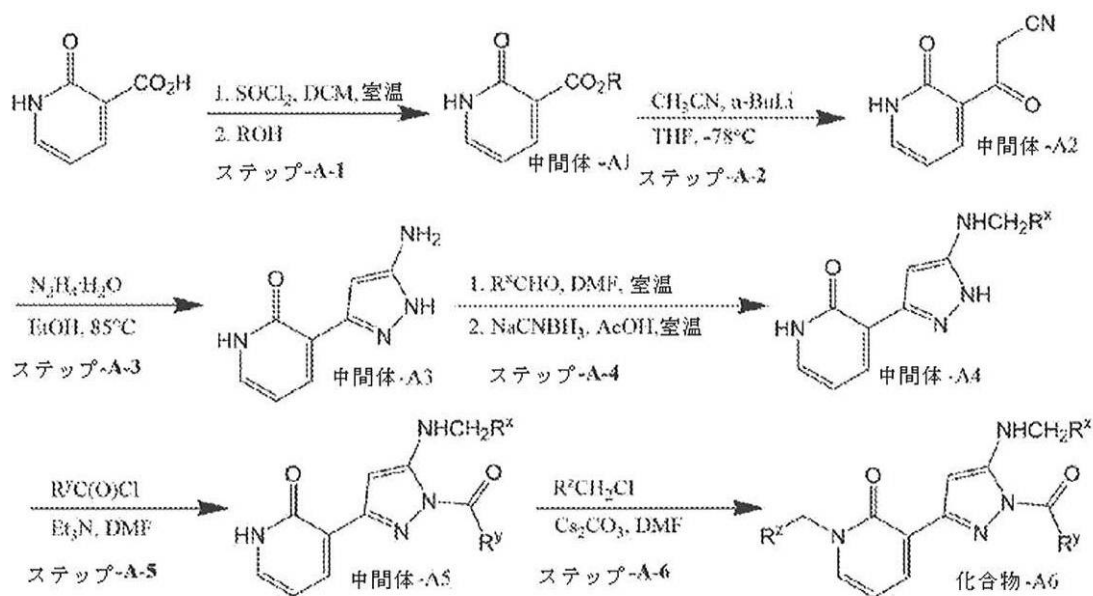
実施例 1

ピラゾール - ピリドン化合物の一般合成

以下に図示される一般合成スキーム 1 は、本明細書内で開示されるアシル化ピラゾール - ピリドン化合物の一般的な合成法を提供する。以下の一般スキーム I において、「 R^x 」、「 R^y 」及び「 R^z 」という用語は、独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、または当業者に明らかな他の基である。

【化 1 2】

一般合成スキーム I



10

20

【0179】

ステップ A - 1 - 例示的な中間体 A 1 の合成

0 のジクロロメタン (500 mL、10 V) 中の 2 - ヒドロキシニコチン酸 (50.0 g、0.359 モル、1.0 当量) の溶液に塩化チオニル (133.6 mL、1.798 モル、5.0 当量、2.67 V) を滴加した。30 分後、テトラヒドロフラン (500 mL、10 V) を加え、反応物を周囲温度で 14 ~ 15 時間攪拌した。反応混合物を 0 まで冷却し、メタノール (150 mL、3 V) を滴加し、混合物を室温で更に 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して固体を得、次いで、これを重炭酸ナトリウム水溶液で中和し (pH 7 ~ 8)、再び濃縮して、固体生成物を得た。固体をメタノール中に溶解し、濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物である例示的な中間体 A 1、メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート (収量 45.0 g、収率 81.8%) を得た。m/z 153.99 [M + H]⁺ 1H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ 8.051 - 0.74 (1H, q), 7.661 - 7.682 (1H, q), 6.259 - 6.292 (1H, m), 3.734 (3H, s) ppm.

30

【0180】

ステップ A - 2 - 中間体 A 2 の合成

テトラヒドロフラン (300 mL、15 V) 中のアセトニトリル (8.18 mL、0.156 モル、1.2 当量、0.41 V) の冷 (-78) 溶液に、n - BuLi (ヘキサン中 2.5 M; 62.68 mL、0.156 モル、1.2 当量、3.13 V) を 60 分間かけて滴加した。添加後、反応物を更に 60 分間攪拌し、次いで、メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキシレート (中間体 A 1、20.0 g、130 mmol、1.0 当量) を反応混合物に少しずつ加え、-78 で 3 時間維持した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで洗浄した。水層を蒸発させて粗生成物を得、これをメタノール中に懸濁させ、室温で 30 分間攪拌した。固体を吸引濾過し、高真空で乾燥させて中間体 A 2 (収量 11.5 g、収率 54%) を得た。

40

【0181】

ステップ A - 3 - 中間体 A 3 の合成

イソプロパノール (600 mL、30 V) 及び酢酸 (22.2 mL、1.11 V) 中の中間体 A 2 (20.0 g、0.123 モル、1.0 当量) の溶液に、ヒドラジーン水合物 (7.40 mL、0.148 モル、1.2 当量、0.37 V) を滴加し、反応物を 85

50

で4～5時間加熱した。冷却後、反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これを、中性シリカゲル(60～120メッシュ)を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、10～25%メタノール/ジクロロメタンのグラジエントで溶出して、所望の生成物である中間体A3(収量13.25g、収率61%)を得た。 m/z 177.06 [M+H]⁺ 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.831 (1H, s), 7.857-7.879 (1H, q), 7.383-7.403 (1H, q), 6.303-6.336 (1H, m), 6.048 (1H, s) 4.633 (2H, s) ppm.

【0182】

ステップA-4-例示的な中間体A4の合成

10

10～15 のジメチルホルムアミド(100mL、10V)中の中間体A3(10.0g、0.0568mol)の溶液に、酢酸(11.2mL、1.12V)を滴加し、続いて、5-クロロチオフエン-2-カルバルデヒド(9.15g、0.0624mol、1.1当量)を少しずつ加えた。反応物を室温で30～45分間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(5.35g、0.0851mol、1.5当量)を45分間かけて少しずつ加え、反応物を2時間攪拌した。反応の終了後、攪拌しながら、混合物を氷冷水中に注ぎ入れ、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを、中性シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、生成物を10～12%メタノール/ジクロロメタンを移動相として用いて溶出して、純粋な所望の生成物である例示的な中間体A4の3-(5-{[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ}-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(収量7.3g、収率42.7%)を得た。 m/z [M+H]⁺ 307.10 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.034 (1H, s), 11.815 (1H, s), 7.869-7.882 (1H, q), 7.404-7.415 (1H, d), 6.922-6.931 (1H, d), 6.862-6.871 (1H, d), 6.314-6.331 (1H, d), 6.117 (1H, s), 5.867-5.898 (1H, t), 4.348-4.363 (2H, d) ppm. 当業者であれば、同様の結果を達成するのに、様々な水素化ホウ素試薬がこのステップで使用できることを認識するであろう。

20

【0183】

30

ステップA-5-例示的な中間体A5の合成

トリエチルアミン(2.98mL、0.0215mol、3.0当量)及びジクロロメタン(40mL)中の上記の例示的な中間体A4の冷(0)溶液に、ピバロイルクロリド(0.776g、0.00647mol、0.9当量)を30分間かけて滴加した。反応物を10 未満の温度に維持することによって2～3時間攪拌した。終了後、攪拌しながら、反応物を氷冷水で希釈し、生成物をジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、中性シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、5～8%メタノール/ジクロロメタンで溶出して、純粋な所望の生成物である例示的な中間体A5の3-(5-{[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(収量0.76g、収率43.6%)を得た。 m/z [M+H]⁺ 391.24 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.250 (1H, s), 8.086-8.109 (1H, q), 7.731-7.761 (1H, t), 7.484 (1H, s), 6.974-6.984 (1H, d), 6.934-6.944 (1H, d), 6.317-6.350 (1H, t), 6.213 (1H, s), 4.471-4.486 (2H, d), 1.47 (9H, s) ppm. 当業者であれば、活性エステルを生成するなど、様々な方法及び試薬を使用して、ピラゾール中心をアシル化することができることを認識するであろう。

40

【0184】

50

ステップ A - 6 - 例示的な化合物 A 6 の合成

例示的な中間体 A 5 (0 . 2 0 0 g、 $5.1 \times 10^{-6} \text{ mol}$) をジメチルホルムアミド (5 mL、25 V) 中に溶解し、攪拌した。次いで、炭酸セシウム (0 . 4 0 0 g、 $1.2 \times 10^{-3} \text{ mol}$) を加え、10 ~ 15 分間攪拌した。次いで、2 - プロモエチルメチルエーテル (0 . 0 7 5 g、 $8.1 \times 10^{-6} \text{ mol}$ 、1.5 当量) を加え、TLC による追跡で決定される完了まで、反応物を室温で更に攪拌した。次いで、反応生成物を過剰の水で希釈し、酢酸エチルで抽出した後、カラムクロマトグラフィーによって精製して、上記表 A 中に化合物 7 としても列挙されている例示的な化合物の A 6 である 3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オンを得た (収量 0 . 0 3 0 g、収率 13 . 2 %)。¹H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) δ 8 . 0 9 4 - 8 . 0 7 1 (dd , J = 7 . 2 , 2 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 7 5 7 (m , 2 H) , 6 . 9 8 4 (d , J = 4 Hz , 1 H) , 6 . 9 4 5 (d , J = 3 . 6 , 1 H) , 6 . 3 5 8 (t , J = 7 . 0 Hz , 1 H) , 6 . 2 1 5 (s , 1 H) , 4 . 4 7 9 (d , J = 7 . 0 Hz , 2 H) , 4 . 1 3 8 (t , J = 5 . 2 , 2 H) , 3 . 5 9 8 (t , J = 5 . 2 Hz , 2 H) , 3 . 2 4 3 (s , 3 H) , 1 . 4 7 1 (s , 9 H) ppm . 当業者であれば、ある特定の類似の反応では、関与する試薬の詳細に応じて、炭酸セシウムよりも炭酸カリウムが好ましい場合があることを認識するであろう。

10

20

【 0 1 8 5 】

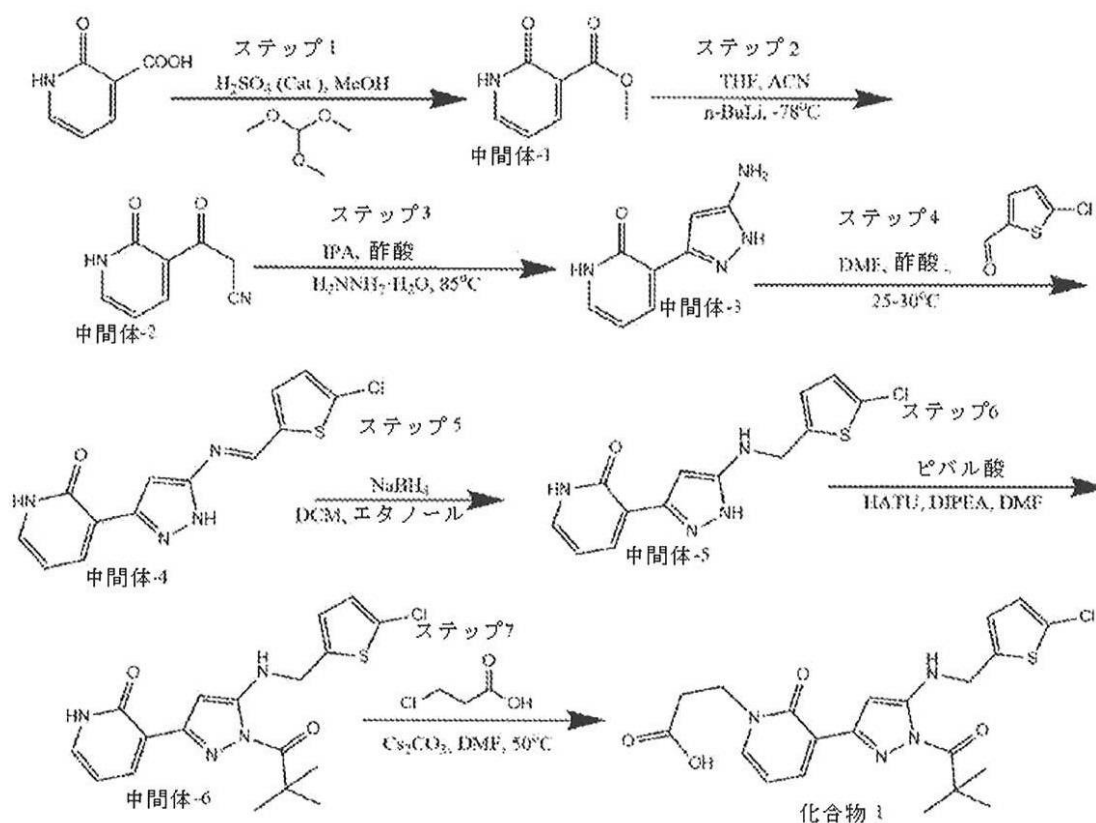
実施例 2

化合物 1 の具体的な合成

以下に図示される具体的な合成スキーム I は、化合物 1 の 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸の具体的な合成を提供する。

【化 1 3】

具体的な合成スキーム I



10

20

【0186】

ステップ 1 - 中間体 1 の合成

オルトギ酸トリメチル (286.06 g、2.696 mol、1.5 当量) をメタノール (3750 mL、15 V) 中の 2-ヒドロキシニコチン酸 (250 g、1.797 mol) の混合物に 25 ~ 30 で加えた。混合物を 15 分間攪拌した後、濃 H_2SO_4 (52.87 g、0.539 mol、0.3 当量) を 25 ~ 30 で加えた。次いで、混合物を 65 ~ 70 で 2 時間還流した。還流冷却器を蒸留装置に交換した後、次いで、生成物を 4 時間蒸留して一定体積にし、未反応のオルトギ酸トリメチルを除去した。25 ~ 30 まで冷却した後、次いで、反応混合物を MeOH (500 mL) 中の NaHCO_3 (200 g、2.381 mol、1.32 当量) の混合物にゆっくり加えて pH 約 7.0 にし、次いで、同一温度で 15 分間攪拌した。得られた生成物を Celite (登録商標) に通して濾過し、MeOH (250 mL、1 V) で洗浄した。次に、生成物の温度を 55 未満に保持しながら、内部体積が約 2 体積に減少するまで濾液を減圧下で蒸留した。次いで、生成物をトルエン (1250 mL、5 V) で希釈し、再び約 2 体積になるまで蒸留した。このプロセスをトルエンを使用する「溶媒追跡 (solvent chasing)」と呼ぶ。生成物の MeOH 含有量が 3% 未満になるまで、このプロセスを繰り返した。最後に、生成物を 25 ~ 30 まで冷却し、トルエン (750 mL、3 V) で希釈し、濾過し、トルエン (500 mL、2 V) で洗浄した後、真空下 65 ~ 70 で乾燥させて、未精製の中間体 1 (収量 315 g、収率 76%) を得た。[$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.107 (s, 1H), 8.056 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.663 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 6.269 (t, 6.8 Hz, 1H), 3.776 (s, 3H)].

30

40

【0187】

ステップ 2 - 中間体 2 の合成

n-ブチルリチウムの溶液 (549 mL、ヘキサン中 2.5 M、1.37 mol、2.

50

1 当量) を、 $-70 \sim -80$ のテトラヒドロフラン (4500 mL、45 V) 中のアセトニトリル (71.3 mL、1.37 mol、2.1 当量) の溶液に滴加した。次いで、得られた生成物を $-70 \sim -80$ で 1 時間攪拌した。次いで、中間体 1 (100 g、0.653 mol) を加えた。全混合物を $-70 \sim -80$ で更に 3 時間攪拌した後、生成物を DM H_2O (1500 mL、15 V) により $-70 \sim 0$ でクエンチし、 $0 \sim 5$ で 10 ~ 15 分間攪拌し、酢酸エチル (2000 mL、20 V) で希釈した。次いで、混合物を $25 \sim 30$ まで加温し、15 分間攪拌した後、有機層を分離した。次いで、水層を $10 \sim 15$ まで冷却し、その pH を 6 N HCl 水溶液で 2 ~ 3 に調整した。スラリーを $10 \sim 15$ で 30 分間攪拌した後、濾過し、DM H_2O (400 mL、4 V) で洗浄し、真空下 $50 \sim 55$ で 6 時間乾燥させて、中間体 2 (収量 40.2 g、収率 38 %) を得た。[^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.185 (dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.808 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.441 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.716 (s, 2H)] .

【0188】

ステップ 3 - 中間体 3 の合成

酢酸 (45.6 mL、1.14 V) をイソプロパノール (400 mL、10 V) 中の中間体 2 (40 g、0.2466 mol) の混合物に $25 \sim 30$ で加えた。得られた生成物を同一温度で 10 ~ 15 分間攪拌した。次いで、ヒドラジン水和物 (14.81 g、0.296 mol、1.2 当量) を反応混合物に加え、その後、 $80 \sim 85$ に加熱し、約 3 時間攪拌すると、それにより、中間体 2 は、HPLC 分析で 1 面積% 未満になった。得られた生成物を $25 \sim 30$ に冷却し、濾過し、イソプロパノール (2×40 mL) で洗浄し、最後に $50 \sim 55$ で真空乾燥させて、中間体 3 (収量 36.0 g、収率 83.3 %) を得た。[^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.784 (s, 2H), 7.867 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.391 (dd, $J = 6.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.319 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.047 (s, 1H), 4.622 (s, 1H)] .

【0189】

ステップ 4 - 中間体 4 の合成

5 - クロロチオフェン - 2 - カルバルデヒド (31.81 g、0.2185 mol、1.1 当量) を、 $25 \sim 30$ の DMF (350 mL、10 V) 中の中間体 3 (35.0 g、0.1986 mol) の混合物に加え、次いで、15 分間攪拌した。次いで、酢酸 (41.75 g、0.695 mol、1.1 当量) を加えた。中間体 3 の含有量が HPLC 分析で 1 面積% 未満になるまで、混合物を約 2 時間攪拌した。次いで、得られた生成物を、 $25 \sim 30$ の DM H_2O (1750 mL、50 V) にゆっくりと加え、濾過し、DM H_2O (350 mL、10 V) で洗浄し、 $50 \sim 55$ で真空乾燥させて、中間体 4 (収量 55.0 g、収率 90.9 %) を得た。

【0190】

ステップ 5 - 中間体 5 の合成

水素化ホウ素ナトリウム (7.7 g、0.2035 mol、2 当量) を、 $0 \sim 5$ のジクロロメタン (310 mL、10 V) 及びエタノール (310 mL、10 V) 中の中間体 4 (31.0 g、0.1017 mol、1 当量) の懸濁液にゆっくりと加えた。次いで、得られた混合物を $25 \sim 30$ まで加温し、30 分間攪拌した。次いで、追加の水素化ホウ素ナトリウム (7.7 g、0.20 mol、2 当量及び 3.85 g、0.1018 mol、1 当量) を 2 回に分けて 30 分間の間隔を空けて加えた。次いで、混合物を $25 \sim 30$ で 1 時間攪拌すると、その後の中間体 4 の含有量は、HPLC 分析で 1 面積% 未満であった。次いで、混合物を $10 \sim 20$ まで冷却し、1 N HCl 水溶液 (355 mL、11.45 V) を使用して、pH を 7 ~ 8 に調整した。次いで、生成物を $25 \sim 30$ の温度で 1 時間攪拌した後、濾過し、DM H_2O (155 mL、5 V) で洗浄し、減圧下 $60 \sim 65$ で 10 時間乾燥させて、中間体 5 を得た。この手順を使用すると、当業者は

、本明細書に記載される技術及び方法、または当業者によって認識される機能的に同等であると理解される技術及び方法を使用して、このステップで100%に近い化学収率を期待することができる。[¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.867 (s, 2H), 7.859 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.406 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.890 (dd, J = 22.8, 3.6 Hz, 2H), 6.323 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.106 (s, 1H), 5.860 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.353 (d, J = 6 Hz, 2H)]。

【0191】

ステップ6 - 中間体6の合成

HATU (46.47 g、0.122 mol、1.5当量)をDMF (250 mL、10 V)中のピバル酸 (16.64 g、0.163 mol、2当量)の溶液に25~30で加えた。次いで、混合物を25~30で30分間攪拌し、その後、中間体5 (25.0 g、0.0815 mol、1当量)をロットごとに加え、更に5分間攪拌した。次いで、DIPEA (42.58 mL、0.245 mol、3当量)を25~30で滴加し、25~30で更に1時間攪拌した。次いで、反応生成物を15まで冷却し、DM H₂O (250 mL、10 V)で希釈し、次いで、生成物の温度を25未満に保持しながら、1%クエン酸水溶液でそのpHを5.8~6.3に調整した。次いで、得られた生成物を25~30で30分間攪拌し、濾過し、DM H₂O (250 mL、10 V)で洗浄し、減圧下55~60で10時間乾燥させて、中間体6を得た。この手順を使用すると、当業者は、本明細書に記載される技術及び方法、または当業者によって認識される機能的に同等であると理解される技術及び方法を使用して、このステップで平均59%の化学収率を期待することができる。[¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.92 - 11.86 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.33 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.47 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)]。

【0192】

ステップ7 - 化合物1の合成

炭酸セシウム (333.4 g、1.023 mol、4.0当量)を、25~30のDMF (500 mL、5 V)中の中間体6 (100 g、0.256 mol、1.0当量)の懸濁液にゆっくり加えた。混合物を10分間攪拌した。DMF (250 mL、2.5 V)中の3-クロロプロピオン酸 (41.64 g、0.384 mol、1.5当量)の溶液を25~30で滴加した。得られた生成物を1時間攪拌し、次いで、濾過し、DMFで2回洗浄した (100 mL、1 V)。次いで、生成物の温度を20~30に保持しながら、濾液をDM H₂O (4000 mL、40 V)にゆっくりと加え、10分間攪拌した。20~30の2N HCl水溶液を使用して、pHを4.5~5.0に調整した。次いで、反応生成物を30分間攪拌し、濾過し、200 mLのDM H₂Oで2回洗浄して、化合物1を得た。この手順を使用すると、当業者は、本明細書に記載される技術及び方法、または当業者によって認識される機能的に同等であると理解される技術及び方法を使用して、平均19%の化学収率を期待することができる。[¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12.43 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 12.0, 3.0 Hz, 2H), 6.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)]。

【0193】

最終生成物を精製するために、酢酸エチル (400 mL、4 V)を、湿気のある粗製生

成物 (216 g) に加え、25 ~ 30 で1時間攪拌した。水層を除去した後、次いで、有機層を木炭 (8.0 g) により25 ~ 30 で30分間処理した。次いで、ケイソウ土 (12 g) に通して濾過し、その後、土床を酢酸エチル (120 mL) で洗浄した。生成物の温度を40 未満に保持しながら、内部体積がおよそ150 mL (1.5 V) に達するまで、濾液から酢酸エチルを蒸留除去した。次いで、生成物を25 ~ 30 まで冷却し、30分間攪拌し、次いで、純粋な中間体5 (0.1 % w/w) を種晶として入れた。スラリーを0 ~ 5 に冷却し、1時間攪拌した。次いで、スラリーを濾過し、事前に冷却した (0 ~ 5) 酢酸エチルで2回洗浄した (20 mL、0.2 V)。次いで、生成物を25 ~ 30 で真空下で乾燥させた。

【0194】

10

25 ~ 30 のジクロロメタン (670 mL、10 V) 中の化合物1 (67 g) の溶液に、n - ヘプタン (670 mL、10 V) を滴加することによって、生成物を更に精製した。次いで、スラリーを25 ~ 30 で30分間攪拌し、濾過し、n - ヘプタン (134 mL) で洗浄した。次いで、固体を25 ~ 30 で真空下で乾燥させた。

【0195】

この合成により、結晶形1として図1に示されるように、9.9°、12.3°、12.6°、14.7°、15.0°、16.7°、17.0°、17.7°、18.4°、18.7°、19.7°、20.3°、22.1°、22.5°、23.2°、及び24.7° からなるリストから選択される、それぞれが±0.3°の誤差範囲内である、1、2、3、4、5、または2θ値の選択を含む粉末X線回折パターンを有する、結晶性固体が得られた。固体は、Bruker D8 Advance X-ray Powder Diffractometerで解析した (管: Cu: Kα (λ = 1.54179)、発生器: 40 kV; 40 mA、及び走査範囲: 3 ~ 40度)。当業者であれば、種々の供給源からXRPDプロットの変動が生じ得ることを認識するであろう。したがって、本開示の全てのXRPDプロットについて、各ピークの誤差範囲が±0.0°、±0.1°、±0.2°、±0.3°、±0.4°、±0.5°、±0.6°、±0.7°、±0.8°、±0.9°、または±1.0°である、ある特定の実施形態が存在する。

20

【0196】

実施例3

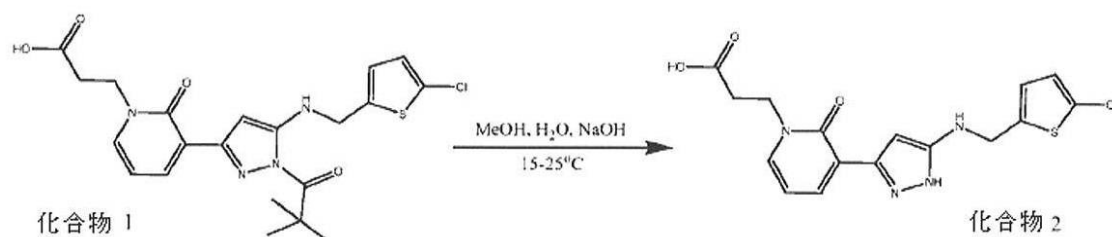
化合物2の具体的な合成

30

以下に図示される具体的な合成スキームIIは、化合物2の3 - [3 - (5 - {[(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ} - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキシ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸の合成を提供する。

【化14】

具体的な合成スキームII



40

【0197】

その独特なステップにおいて、化合物1 (1 g、2.16 mmol) をメタノール (10 mL、10 V)、及び試薬グレードの水 (2 mL、2 V) 中に溶解した。次いで、混合物を15 ~ 25 に保ちながら、NaOH (431.97 mg、10.80 mmol、5 当量) を一度に加えた。次いで、混合物を15 ~ 25 で1時間攪拌した。次いで、氷水 (10 mL、10 V) を混合物に加え、その後、6N HCl (11 mL、11 V) を使用して、そのpHを5 ~ 6に調整した。得られた固体を濾過し、水 (10 mL、10 V)

50

で洗浄して、化合物 2 (収量 0.5 g、収率 1.32 mmol、61.10%) を回収した。[¹H NMR 400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.839 (m, 1H), 7.704 (m, 1H), 6.860 (dd, 2H), 6.334 (t, 1H), 6.107 (s, 1H), 4.331 (s, 2H), 4.141 (t, 2H), 2.695 (t, 2H)]

【0198】

実施例 4

多形

いくつかの実施形態は、いくつかの多形として存在し得る化合物 1 の結晶性固体である。一例として、固体材料は、図 1 に図示される多形を有する。ある量の化合物 1 を図 1 の多形に変換するために、以下の手順を実施した。化合物 1 を 30 の THF / EA (4 V / 10 V) 混合物中に溶解し、濾過した。次いで、溶液を 5 まで冷却し、上記の具体的な合成スキーム I の合成プロセスから得た種結晶を入れた。次いで、混合物を 5 で 3 時間攪拌した後、15 V の n-ヘプタンを 5 で 10 時間かけて加えた。その後、更に 21 V の n-ヘプタンを 5 で 5 時間加え、次いで、5 で更に 22 ~ 24 時間攪拌した後、固体を回収した。XRPD で調べたところ、得られたスペクトルは、結晶形 1 として図 1 に示されるように、それぞれが ±0.3° の誤差範囲内である、9.9°、12.3°、12.6°、14.7°、15.0°、16.7°、17.0°、17.7°、18.4°、18.7°、19.7°、20.3°、22.1°、22.5°、23.2°、及び 24.7° を含むピークを示した。XRPD データは、Bruker D8 Advance X-ray Powder Diffractometer で取得した (管: Cu: Kα (λ = 1.54179), 発生器: 40 kV; 40 mA、走査範囲: 3 ~ 40 度、試料回転速度: 15 rpm、及び走査速度: 10 度 / 分)。熱重量分析 (TGA) 及び差走査熱量測定 (DSC) データを以下の表 H に報告する。

10

20

【0199】

別の実施形態において、化合物 1 は、結晶形 2 として図 2 に示されるように、それぞれが ±0.3° の誤差範囲内である、4.9°、9.7°、14.4°、16.0°、16.5°、17.0°、18.2°、18.5°、19.2°、19.7°、20.2°、22.8°、23.3°、24.0°、24.5°、及び 24.8° にピークを示す XRPD スペクトルを持つ、結晶性固体であった。本実施形態において、化合物 1 (35 mg) をイソプロピルアルコール (0.5 mL) と混合し、室温及び 500 rpm で 2 日間遮光して、スラリー化した。次いで、固体を、Eppendorf 5418 遠心分離器により、14000 rpm で 10 分間分離し、次いで、真空下、室温で 3 日間かけて乾燥させた。次いで、試料を XRPD、TGA、及び DSC で確認した。XRPD データは、Bruker D8 Advance X-ray Powder Diffractometer で取得した (管: Cu: Kα (λ = 1.54179), 発生器: 40 kV; 40 mA、走査範囲: 3 ~ 40 度、試料回転速度 15 rpm、及び走査速度: 10 度 / 分)。TGA 及び DSC データを以下の表 H に報告する。

30

【0200】

別の実施形態において、化合物 1 は、結晶形 3 として図 3 に示されるように、少なくとも ±0.3° 内である、8.6°、9.5°、11.8°、12.4°、12.9°、14.2°、15.2°、15.5°、16.5°、17.2°、18.8°、19.1°、20.1°、20.9°、及び 22.9° にピークを示す XRPD スペクトルを持つ、結晶性固体であった。本実施形態において、化合物 1 (15.6 mg) を 1 : 1 のエタノール : 水の混合物 (0.3 mL) と混合し、40 及び 500 rpm で 1 日間スラリー化した。次いで、固体を、Eppendorf 5418 遠心分離器により、14000 rpm で 10 分間分離し、次いで、真空下、室温で 3 日間かけて乾燥させた。次いで、試料を XRPD、TGA、及び DSC で確認した。XRPD データは、Bruker D8 Advance X-ray Powder Diffractometer で取得した (管: Cu: Kα (λ = 1.54179), 発生器: 40 kV; 40 mA、走査範囲: 3

40

50

～40度、試料回転速度15rpm、及び走査速度：10度/分）。TGA及びDSCデータを以下の表Hに報告する。

【0201】

実施例5

塩合成

いくつかの実施形態は、適切な対イオンとの塩である化合物1を含む。いくつかの実施形態において、この対イオンは、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンであり、以後、「Tris」と呼ばれる。化合物1のトリス塩を生成するために、320mgの化合物1をガラスバイアル中に入れ、10.7mLのアセトンで溶解した。次いで、バイアルを少しの間超音波処理して、かすんだ懸濁液を得た。次いで、この懸濁液を、Xiangyi H1650遠心分離器で10,000rpmで5分間遠心分離し、残りのペレット及び体積から1.67mLの上清液を分離した。この1.67mLの上清液の部分に、0.059mLのTris（2N水溶液）を加えて、1：1.1のモル比の化合物1：Trisを生成した。次いで、混合物を室温で24時間攪拌した。次いで、得られた懸濁液をEppendorf Centrifuge 5418で10,000rpmで10分間遠心分離して固体材料を分離し、次いで、これを、Boxun DZF-6050 Vacuum Ovenで40℃で一晩乾燥させた。次いで、固体をBruker D8 Advance X-ray Powder Diffractometerで解析した（管：Cu：K α （ λ = 1.54179 Å）、発生器：40kV；40mA、走査範囲：3～40度、試料回転速度：15rpm、及び走査速度：10度/分）。図4は、得られたXRPDスペクトルを示す。本実施形態において、化合物1は、結晶形4として図4に示されるように、6.8°、10.0°、13.0°、15.1°、16.0°、16.5°、18.0°、18.4°、19.8°、20.5°、20.8°、21.2°、21.5°、22.8°、23.3°、及び25.9°からなるリストから選択される、それぞれが±0.3°の誤差範囲内である、1、2、3、4、5、またはそれ以上の2 θ 値の選択を含む粉末X線回折パターンを有する、結晶形で存在する。TGA及びDSCデータを以下の表Hに報告する。

10

20

【0202】

当業者であれば、適切な量の別の対イオンを利用して、混合物中のモル比が1：1.1である化合物1：対イオンを生成する同様のプロセスによって、同様の塩が作製できることを認識するであろう。代替的な対イオンの例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、L-アルギニン、L-リシン、及びメグルミンが挙げられる。得られる塩は、上記と同様の手段によって回収することができる。

30

【表 7】

表H.

形態	T G A 重量減少 (%)	T G A 温度範囲 (°C)	D S C オンセット 温度 (°C)	D S C 比エンタルピー (J/g)
1	0.06%	35.91 — 120.40	147.06	吸熱 101.47
2	0.34% 3.20%	22.21 — 120.00 120.00 — 156.59	158.85	吸熱 53.97
3	2.03%	28.61 — 98.54	87.70 116.36	吸熱 73.80 吸熱 19.16
4	0.39%	28.00 — 100.00	162.2	吸熱 89.10

10

20

【0203】

熱重量分析 (TGA) データは、TA Q5000 IR で、質量 0.5 ~ 5.0 mg の試料を使用し、白金製オープンパンを 10 / 分の速度で室温から 250 °C まで加熱して測定した。

30

【0204】

示差走査熱量測定 (DSC) データは、TA Q2000 で、質量 0.5 ~ 1.0 mg の試料を使用し、蓋に小さな穴のあるクランプされたアルミニウムパンを 10 / 分の速度で室温から 250 °C まで加熱して測定した。

【0205】

実施例 6

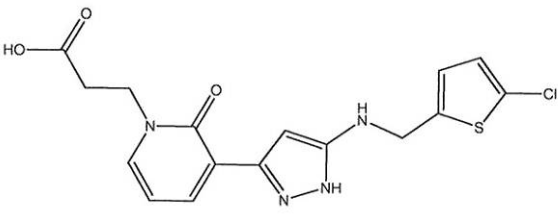
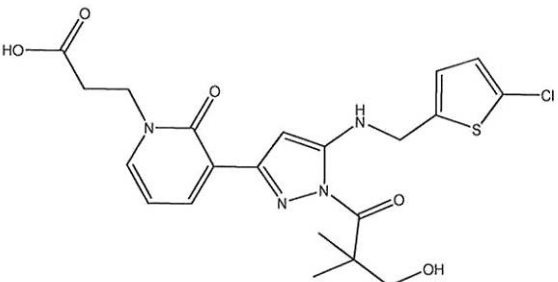
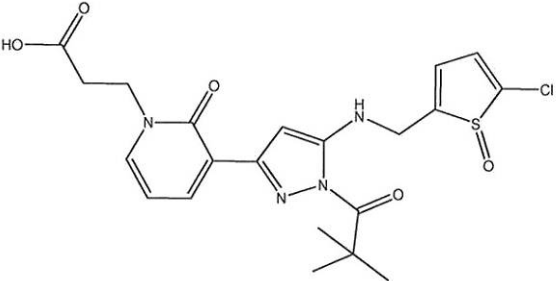
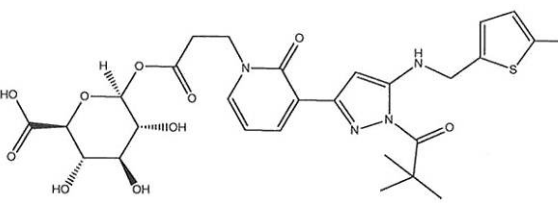
化合物 1 の代謝産物

化合物 1 のある特定の代謝産物が様々な *in vivo* 及び *in vitro* 試験から検出された。これらの化合物には、以下の表 I に列挙される化合物が含まれる。化合物 10、13、及び 14 は、提案される代謝産物である。

40

【表 8】

表 I.

化合物番号	IUPAC	構造	
2	3-[3-(5-{[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ}-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]プロパン酸		10
10	3-[3-(5-{[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]プロパン酸		20
13	3-[3-(5-{[(5-クロロ-1-オキソ-1ラムダ4-チオフエン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]プロパン酸		30
14	(2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-6-({3-[3-(5-{[(5-クロロチオフエン-2-イル)メチル]アミノ}-1-(2,2-ジメチルプロパノイル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]プロパノイル}オキシ)-3,4,5-トリヒドロキシオキサン-2-カルボン酸		40

【0206】

化合物1の代謝産物は、当業者に認識されるように、様々な用途を有する。化合物10などのある特定の代謝産物は、生物活性がある(上記表B参照)。化合物1の代謝産物はまた、生物学的アッセイ及びヒト患者を含む生物における化合物1の薬物動態学指標としても有用であり得る。

【0207】

実施例 7

医薬組成物

実施例 7 a - 化合物 1 の非晶質固体分散体

非晶質固体である化合物 1 をビニルピロリドン - ビニルアセレートコポリマーであるポリマー K o l l i d o n (登録商標) V A 6 4 との非晶質固体分散体で含有する医薬組成物を調製した。非晶質固体分散体は、化合物 1 と K o l l i d o n (登録商標) V A 6 4 を 1 : 3 の重量比で含有するものであり、溶媒として T H F を使用し、以下のプロセスパラメーター：ノズル温度 = 4 0 ; プロセス温度 = 8 0 、ノズルガス流量 = 4 . 0 k g / 時、チャンバガス流量 = 3 5 . 0 k g / 時、噴霧量 = 3 2 g / 分を用いて、当業者によって認識されるような噴霧乾燥分散 (S D D) 技術によって調製した。次いで、材料を 5 0 の対流式オープンで 4 8 時間乾燥させ、続いて 6 0 で更に 1 8 時間乾燥させた。当業者であれば、化合物 1 と K o l l i d o n (登録商標) V A 6 4 を様々な重量比で使用して、非晶質固体分散体中に化合物 1 の所望の非晶質状態を達成することができることを認識するであろう。

10

【 0 2 0 8 】

実施例 7 b - 非晶質固体分散体である化合物 1 の錠剤化

上記実施例 7 a に記載される非晶質固体分散体である化合物 1 を錠剤に製剤化した。当業者であれば、本発明の実施形態が、当業者に知られているであろう様々な薬学的に許容される賦形剤を含み得ることを認識するであろう。例えば、これらの賦形剤には、クロスボビドンなどの崩壊剤、微結晶セルロース及びマンニトールなどのフィラー、ならびにステアリン酸マグネシウム及び / またはタルクなどの滑沢剤または流動促進剤が含まれ得る。本実施例において、以下の成分を、錠剤の総質量と比較して、以下に列挙される重量比で含むように、錠剤を調製した。

20

【表 9】

表 J.

成分	w t / w t %
化合物 1 の非晶質固体分散体	5 0 . 0 0
クロスボビドン (K o l l i d o n (登録商標) C L)	1 0 . 0 0
ステアリン酸マグネシウム	2 . 0 0
微結晶セルロース	1 9 . 0 0
マンニトール	1 8 . 0 0
タルク	1 . 0 0

30

【 0 2 0 9 】

1 つの調製物において、錠剤は、1 8 0 m g ± 9 m g の総質量であった。別の調製物において、錠剤は、1 0 0 0 m g ± 5 0 m g の総質量であった。

40

【 0 2 1 0 】

更なる実施形態において、錠剤は、溶腸コーティングと呼ばれる外側のフィルムまたは層でコーティングされる。この層は、ポリマー及び / または他の材料を含み、p H 5 . 5 未満の環境での溶解に対する耐性などの更なる特性を提供することができる。いくつかの実施形態において、ポリマーは、共重合されたメタクリレートを含むコポリマーである。本実施例において、この外側のフィルムまたは層のポリマーは、E u d r a g i t (登録商標) L 3 0 D - 5 5 であった。

【 0 2 1 1 】

実施例 7 c - 実施例 7 b の錠剤の製造プロセス

50

上に開示される実施例 7 b の錠剤を製造するために使用されたプロセスが本明細書で提供される。まず、噴霧乾燥分散技術により、上記実施例 7 a に記載される重量比 1 : 3 の化合物 1 と K o l l i d o n (登録商標) V A 6 4 を利用して、化合物 1 の非晶質固体分散体を生成した。

【0212】

次に、この非晶質固体分散体を顆粒内原材料と混合した。本発明の一実施形態において、これらの材料は、少なくとも 1 つの崩壊剤及び少なくとも 1 つの滑沢剤を含み得る。いくつかの実施形態において、顆粒内原材料は、更に少なくとも 1 つのフィラーを含む。本実施例において、崩壊剤は、クロスポビドン (K o l l i d o n (登録商標) C L) を含み、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムであり、顆粒内原材料は、更に、微結晶セルロース (A v i c e l (登録商標) P H 1 0 1) 及びマンニトール (P a r t e k (登録商標) M 1 0 0) を含んだ。当業者であれば、これらの顆粒内成分は、メッシュスクリーンを使用して塊を除去することができることを認識するであろう。本実施例において、フィラー、崩壊剤、及び非晶質固体分散体の塊を除去し、10 分間ブレンドした後、塊を除去した滑沢剤を混合物に加え、更に 3 分間ブレンドした。

10

【0213】

次いで、この顆粒内材料及び非晶質固体分散体のブレンドした混合物を圧縮し、その後、粉砕することができる。本実施例において、ローラーコンパクターを使用して 5 k N の力を加え、その生成物を、1,000 μ m スクリーンを 20 r p m で用いてリボンにした。次いで、これらの圧縮されたりボンを、当業者によって認識される方法によって、更に粉砕して顆粒にした。

20

【0214】

一実施形態において、上記混合は、乾燥条件下で実施され、実施された造粒は、乾式造粒であった。本実施例では、乾式混合及び乾式造粒が使用された。

【0215】

次に、上記ステップの乾燥顆粒を顆粒外原材料と更に混合した。本発明の一実施形態において、これらの材料は、少なくとも 1 つの崩壊剤及び少なくとも 1 つの滑沢剤及び/または流動促進剤及び少なくとも 1 つのフィラーを含む。本実施例において、崩壊剤は、クロスポビドン (K o l l i d o n (登録商標) C L) を含み、滑沢剤及び/または流動促進剤は、ステアリン酸マグネシウム及びタルクを含み、顆粒外原材料は、微結晶セルロース及びマンニトール (P a r t e k (登録商標) M 1 0 0) を更に含んだ。当業者であれば、これらの顆粒外成分は、メッシュスクリーンを使用して塊を除去することができることを認識するであろう。本実施例において、塊を除去したフィラー (複数可) 及び崩壊剤 (複数可) を、最初に顆粒と 10 分間にブレンドした後、塊を除去した滑沢剤 (複数可) 及び/または流動促進剤 (複数可) を混合物に加え、更に 3 分間ブレンドして、最終混合物を生成した。

30

【0216】

次いで、この最終混合物を、表 J に示される特性を有する所望の形状及びサイズの錠剤に圧縮した。

【0217】

いくつかの調製物において、錠剤の質量は、180 mg $\pm$ 9 mg であったのに対し、他の調製物において、錠剤は、1000 mg $\pm$ 50 mg の質量であった。当業者であれば、プレス速度及び圧縮力などの圧縮ステップパラメーターが、所望の形状、サイズ、質量、及び錠剤について選択された実施形態の他の特性に応じて変わり得ることを認識するであろう。

40

【0218】

本実施例において、錠剤の総重量の重量パーセントとしての顆粒内部分と顆粒外部分との間の成分分布は、以下の表 K に記載されるとおりであった。

【表 10】

表K.

成分	顆粒内 (w t / w t %)	顆粒外 (w t / w t %)	合計 (w t / w t %)
化合物 1 の非晶質固体分散体	50	0	50
クロスビドン (K o l l i d o n (登録商標) CL)	5	5	10
ステアリン酸マグネシウム	1	1	2
微結晶セルロース	9.5	9.5	19
マンニトール	9	9	18
タルク	0	1	1

10

20

【0219】

最後に、圧縮された錠剤をフィルムまたは層でコーティングした。いくつかの実施形態において、この外側の層は、ポリマーを含み、pH 5.5未満での溶解を防ぐことなどの更なる特性を錠剤に与える。いくつかの実施形態において、ポリマーは、重合されたメタクリル酸 - エチルアクリレートを含む。本実施例において、このポリマーは、E u d r a g i t (登録商標) L30 D - 55であった。更に、このポリマーを、57%のE u d r a g i t (登録商標) L30 D - 44、14.6%のプラスアクリルHTP20、及び28.4%の水である混合物で使用した。当業者であれば、蒸発技術により、水の蒸発に起因する最終的な水の組成が十分に減少し得ることを認識するであろう。当業者であれば、この外側の層で錠剤をコーティングするには、様々な技術が利用可能であることを認識するだろう。いくつかの実施形態において、パンコーティング技術が採用される。

30

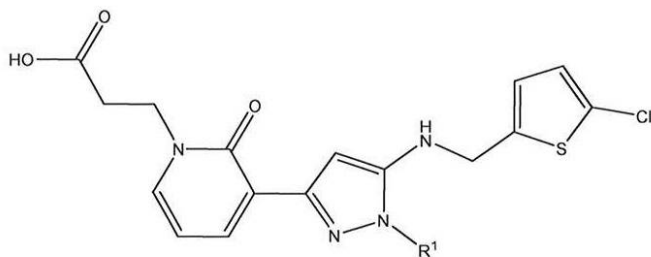
【0220】

本開示の実施形態は、以下の条項を考慮して記載することができる。

【0221】

1. 構造 I :

【化 15】



(構造 I)

40

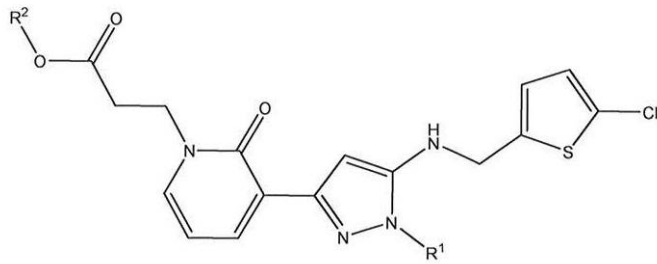
に従う化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは共結晶 (式中、 R^1 は、水素及びピバロイルからなる群から選択される)。

【0222】

2. 一般構造 II :

50

【化 1 6】



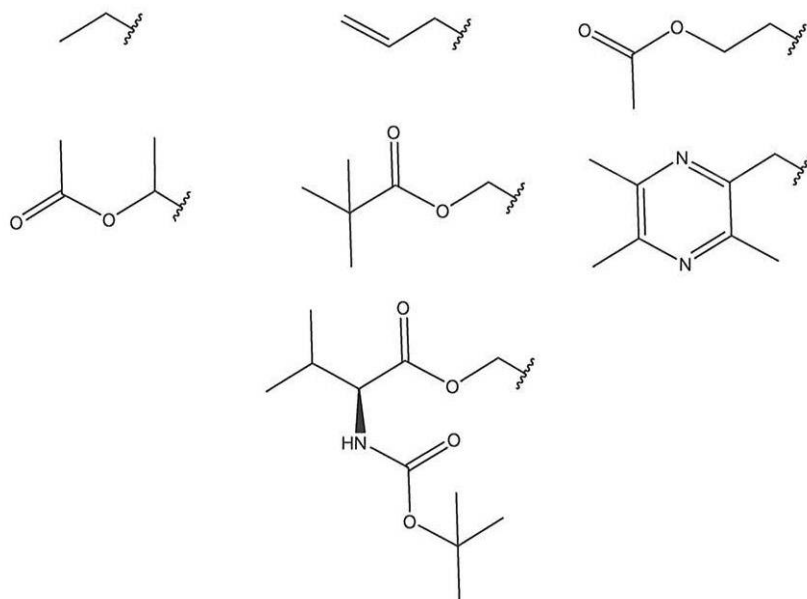
に従う条項 1 に記載の化合物のプロドラッグ、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは共結晶 10

(式中、 R^1 は、水素及びピバロイルからなる群から選択され、 R^2 は、置換もしくは非置換のアルキル及び置換もしくは非置換のヘテロアルキルからなる群から選択される)。

【0 2 2 3】

3. R^2 が以下の基から選択される、条項 2 に記載のプロドラッグ：

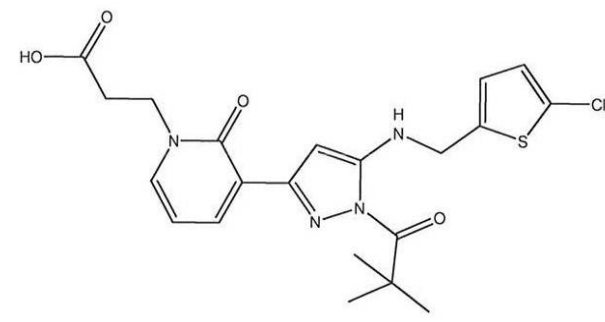
【化 1 7】



【0 2 2 4】

4. 化合物 1 のように、 R^1 がピバロイルである、条項 1 に記載の化合物：

【化 1 8】



【0 2 2 5】

5. 前記化合物が結晶形である、条項 1 または 4 に記載の化合物。

【0 2 2 6】

6. 前記結晶形が、 9.9° 、 12.3° 、 12.6° 、 14.7° 、 15.0° 、 16.7° 、 17.0° 、 17.7° 、 18.4° 、 18.7° 、 19.7° 、 20.3° 、 22.1° 、 22.5° 、 23.2° 、及び 24.7° からなる群から選択される少なくとも5つの 2θ 値を含む粉末X線回折パターンを有し、前記少なくとも5つの 2θ 値のそれぞれは、 $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内である、条項5に記載の化合物。

【0227】

7. 前記結晶形が、 4.9° 、 9.7° 、 14.4° 、 16.0° 、 16.5° 、 17.0° 、 18.2° 、 18.5° 、 19.2° 、 19.7° 、 20.2° 、 22.8° 、 23.3° 、 24.0° 、 24.5° 、及び 24.8° からなる群から選択される少なくとも5つの 2θ 値を含む粉末X線回折パターンを有し、前記少なくとも5つの 2θ 値のそれぞれは、 $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内である、条項5に記載の化合物。

10

【0228】

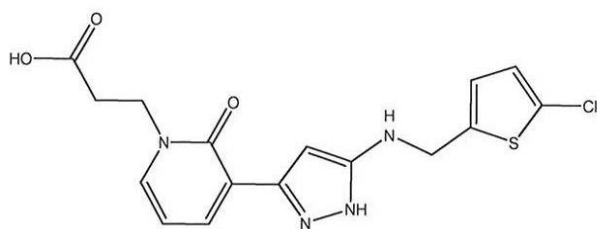
8. 前記結晶形が、 8.6° 、 9.5° 、 11.8° 、 12.4° 、 12.9° 、 14.2° 、 15.2° 、 15.5° 、 16.5° 、 17.2° 、 18.8° 、 19.1° 、 20.1° 、 20.9° 、及び 22.9° からなる群から選択される少なくとも5つの 2θ 値を含む粉末X線回折パターンを有し、前記少なくとも5つの 2θ 値のそれぞれは、 $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内である、条項5に記載の化合物。

【0229】

9. 化合物2のように、 R^1 が水素である、条項1または4～8のいずれか1項に記載の化合物：

20

【化19】



(化合物2)

。

【0230】

30

10. 前記化合物が、薬学的に許容される塩の形態である、条項1または4～9のいずれか1項に記載の化合物。

【0231】

11. 前記薬学的に許容される塩が、ナトリウム、カリウム、カルシウム、L-アルギニン、L-リシン、メグルミン、及びトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンからなる群から選択される対イオンを有する、条項10に記載の化合物。

【0232】

12. 前記対イオンが、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンである、条項11に記載の化合物。

【0233】

40

13. R^1 がピバロイルである、条項1または4～12のいずれか1項に記載の化合物。

。

【0234】

14. 前記化合物が、 6.8° 、 10.0° 、 13.0° 、 15.1° 、 16.0° 、 16.5° 、 18.0° 、 18.4° 、 19.8° 、 20.5° 、 20.8° 、 21.2° 、 21.5° 、 22.8° 、 23.3° 、 25.9° からなる群から選択される少なくとも5つの 2θ 値を含む粉末X線回折パターンを有する結晶形であり、前記少なくとも5つの 2θ 値のそれぞれは、 $\pm 0.3^\circ$ の誤差範囲内である、条項13に記載の化合物。

【0235】

15. 以下からなる群から選択される、先行条項のいずれか1項に記載の化合物または

50

プロドラッグ：

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

2 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] 酢酸；

4 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] ブタン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロプロパン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロベンアミド；

1 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピル) - 3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (フラン - 3 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルブタノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (フラン - 3 - カルボニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロ - 1 - オキソ - 1 ラムダ 4 - チオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸；

(2 S , 3 S , 4 S , 5 R , 6 S) - 6 - ({ 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパノイル } オキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシオキサン - 2 - カルボン酸；

エチル = 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパノエート；

プロパ - 2 - エン - 1 - イル = 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパノエート； 2 - (アセチルオキシ) エチル；

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパノエート；

1 - (アセチルオキシ) エチル = 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3

10

20

30

40

50

-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル]プロパノエート;
 ({ 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 -
 (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 ,
 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパノイル } オキシ) メチル = 2 , 2 - ジメチルプロ
 パノエート ;

(3 , 5 , 6 - トリメチルピラジン - 2 - イル) メチル = 3 - [3 - (5 - { [(5 - ク
 ロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル)
 - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル]
 プロパノエート ;

({ 3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 -
 (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 ,
 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパノイル } オキシ) メチル = (2 S) - 2 - { [
 (t e r t - ブトキシ) カルボニル] アミノ } - 3 - メチルブタノエート ;

10

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) メチル] アミノ } - 1 - (2
 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 -
 ジヒドロピリジン - 1 - イル] (2 H 4) プロパン酸 ;

3 - { 3 - [5 - ({ [5 - クロロ (3 , 4 - 2 H 2) チオフエン - 2 - イル] (2 H 2
) メチル } アミノ) - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 -
 イル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル } プロパン酸 ; 及び

20

3 - [3 - (5 - { [(5 - クロロチオフエン - 2 - イル) (2 H 2) メチル] アミノ }
 - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロパノイル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキシ
 - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 1 - イル] プロパン酸。

【 0 2 3 6 】

16 . 条項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはプロドラッグ、またはその
 薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは共結晶と、薬学的に許容される賦形剤とを含
 む、医薬組成物。

【 0 2 3 7 】

17 . 対象の疾患または障害を治療及び / または予防するための方法であって、条項 1
 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはプロドラッグ、または条項 16 に記載の医
 薬組成物を、それを必要とする対象に、前記疾患または障害を治療または予防するのに有
 効な量で投与することを含む、前記方法。

30

【 0 2 3 8 】

18 . 前記疾患または障害が、血栓性疾患もしくは障害であり、及び / または凝血塊で
 ある血栓もしくは凝血塊である血栓の潜在的形成を伴う、条項 17 に記載の方法。

【 0 2 3 9 】

19 . 前記血栓性疾患または障害が、急性冠症候群、血栓塞栓症、及び / または血栓症
 を含む、条項 18 に記載の方法。

【 0 2 4 0 】

20 . 前記血栓塞栓症が、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症、及び / または心原性血栓
 塞栓症を含む、条項 19 に記載の方法。

40

【 0 2 4 1 】

21 . 前記静脈血栓塞栓症が、深部静脈血栓症及び / または肺塞栓症を含む、条項 20
 に記載の方法。

【 0 2 4 2 】

22 . 前記深部静脈血栓症及び / または肺塞栓症が、医療処置の後に発生する、条項 2
 1 に記載の方法。

【 0 2 4 3 】

23 . 前記血栓性疾患または障害が、凝固機能不全または播種性血管内凝固を伴う、条
 項 18 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 2 4 4 】

50

24．前記対象が、経皮的冠動脈インターベンション（ＰＣＩ）を受けている、条項23に記載の方法。

【0245】

25．前記血栓性疾患または障害が、凝血塊である血栓または凝血塊である血栓の潜在的形成を伴い、脳卒中及び／または1回以上の一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）を更に伴う、条項18～24のいずれか1項に記載の方法。

【0246】

26．前記凝血塊である血栓または凝血塊である血栓の潜在的形成を伴う血栓性疾患または障害が、脳卒中を更に伴い、前記対象が、非弁膜症性心房細動を有する、条項25に記載の方法。

【0247】

27．前記凝血塊である血栓または凝血塊である血栓の潜在的形成を伴う血栓性疾患または障害が、肺高血圧を更に伴う、条項18～26のいずれか1項に記載の方法。

【0248】

28．前記肺高血圧が、1つ以上の左心障害及び／または慢性血栓塞栓性疾患に起因する、条項27に記載の方法。

【0249】

29．前記肺高血圧が、肺線維症（特発性またはその他）、及び／または低酸素症を含む1つ以上の肺疾患に関連する、条項27に記載の方法。

【0250】

30．前記疾患または障害が、線維症、アルツハイマー病、多発性硬化症、疼痛、がん、炎症、及び／またはⅠ型真性糖尿病を含む、条項17～29のいずれか1項に記載の方法。

【0251】

31．前記疾患または障害が、心筋梗塞後の再発性心臓イベントを伴う、条項17～30のいずれか1項に記載の方法。

【0252】

32．前記静脈血栓塞栓症が、1つ以上の後天性もしくは遺伝性危険因子に関連する静脈内での血栓の形成、及び／または分離した血栓によって引き起こされる末梢静脈の塞栓症に関連する、条項20～31のいずれか1項に記載の方法。

【0253】

33．前記1つ以上の危険因子が、静脈血栓塞栓症の既往を含む、条項32に記載の方法。

【0254】

34．前記心原性血栓塞栓症が、心不整脈、心臓弁不全、人工心臓弁もしくは心疾患に関連する心臓での血栓の形成、及び／または分離した血栓によって引き起こされる末梢動脈の塞栓症に起因する、条項20～33のいずれか1項に記載の方法。

【0255】

35．前記分離した血栓が、脳内にある（虚血性脳卒中）、条項34に記載の方法。

【0256】

36．前記分離した血栓が、一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）を引き起こす、条項35に記載の方法。

【0257】

37．前記心原性血栓塞栓症が、非弁膜症性心房細動に起因する、条項34～36のいずれか1項に記載の方法。

【0258】

38．前記血栓症が、動脈血栓症である、条項19～37のいずれか1項に記載の方法。

【0259】

39．前記動脈血栓症が、動脈の1つ以上の根本的なアテローム性動脈硬化プロセスに

10

20

30

40

50

起因する、条項 38 に記載の方法。

【0260】

40. 前記動脈の 1 つ以上の根本的なアテローム性動脈硬化プロセスが、動脈を狭窄もしくは閉塞させ、心筋虚血（狭心症、急性冠症候群）を引き起こし、心筋梗塞を引き起こし、末梢動脈を狭窄もしくは閉塞させ（虚血性末梢動脈疾患）、及び/または血管処置後に動脈を狭窄もしくは閉塞させる（経管的冠状動脈血管形成術後の再閉塞または再狭窄、末梢動脈の経皮経管的血管形成術後の再閉塞または再狭窄）、条項 39 に記載の方法。

【0261】

41. 前記治療または予防が、補助療法を含む、条項 17 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【0262】

42. 前記対象が心筋梗塞を有し、前記補助療法が血栓溶解療法とともに施行される、条項 41 に記載の方法。

【0263】

43. 前記対象が不安定狭心症、血栓症、及び/またはヘパリン起因性血小板減少症を有し、前記補助療法が抗血小板療法と組み合わせられる、条項 41 または 42 に記載の方法。

【0264】

44. 前記対象が非弁膜症性心房細動を有し、前記補助療法が 1 つ以上の他の治療法とともに施行される、条項 41 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【0265】

45. 前記対象が冠動脈疾患及び心不全のうちの少なくとも 1 つを有し、前記補助療法が抗血小板療法と組み合わせられる、条項 41 ~ 45 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0266】

46. 前記対象が、弁膜症性または非弁膜症性心房細動を更に有する、条項 45 に記載の方法。

【0267】

47. 前記対象が弁膜症性または非弁膜症性心房細動を有し、ステントを伴う経皮的冠動脈インターベンションを受けており、前記補助療法が抗血小板療法と組み合わせられる、条項 41 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【0268】

48. 条項 4 に記載の化合物 1 を含む医薬組成物を含む、錠剤。

【0269】

49. 化合物 1 が、非晶質固体分散体中の非晶質固体として存在する、条項 48 に記載の錠剤。

【0270】

50. 前記非晶質固体分散体が、第 1 のポリマーを含む、条項 49 に記載の錠剤。

【0271】

51. 前記第 1 のポリマーが、ビニルピロリドン - ビニルアセテートコポリマーである、条項 50 に記載の錠剤。

40

【0272】

52. 化合物 1 及び前記第 1 のポリマーが、1 : 3 の重量比で存在する、条項 51 に記載の錠剤。

【0273】

53. 少なくとも 1 つの崩壊剤を更に含む、条項 48 ~ 52 のいずれか 1 項に記載の錠剤。

【0274】

54. 前記崩壊剤が、クロスポビドンを含む、条項 53 に記載の錠剤。

【0275】

55. 少なくとも 1 つのフィラーを更に含む、条項 48 ~ 54 のいずれか 1 項に記載の

50

錠剤。

【 0 2 7 6 】

56．前記フィラーが、微結晶セルロースまたはマンニトールを含む、条項55に記載の錠剤。

【 0 2 7 7 】

57．少なくとも1つの滑沢剤または流動促進剤を更に含む、条項48～56のいずれか1項に記載の錠剤。

【 0 2 7 8 】

58．前記滑沢剤または流動促進剤が、ステアリン酸マグネシウムまたはタルクを含む、条項57に記載の錠剤。

10

【 0 2 7 9 】

59．外側の層またはフィルムを更に含む、条項48～58のいずれか1項に記載の錠剤。

【 0 2 8 0 】

60．前記外側の層またはフィルムが、少なくとも第2のポリマーを含む、条項59に記載の錠剤。

【 0 2 8 1 】

61．前記第2のポリマーが、前記錠剤のpH5.5未満での溶解を防ぐ、条項60に記載の錠剤。

【 0 2 8 2 】

62．前記第2のポリマーが、Eudragit（登録商標）L30 D-55を含む、条項60または61に記載の錠剤。

20

【 0 2 8 3 】

63．前記外側の層またはフィルムが、57%のEudragit（登録商標）L30 D-55、14.6のPlasacryl（登録商標）HTP20、及び28.4%の水を含む、条項59～62のいずれか1項に記載の錠剤。

【 0 2 8 4 】

64．前記第2のポリマーが、メタクリル酸-エチルアクリレートコポリマーを含む、条項59～63のいずれか1項に記載の錠剤。

【 0 2 8 5 】

65．前記非晶質固体分散体が、錠剤の50重量%で含まれる、条項48～64のいずれか1項に記載の錠剤。

30

【 0 2 8 6 】

66．第2のポリマーの外側の層を更に含み、前記外側の層を含まない錠剤は、50重量%の前記非晶質固体分散体、10重量%のクロスボドン、2重量%のステアリン酸マグネシウム、19重量%の微結晶セルロース、18重量%のマンニトール、及び1重量%のタルクである、条項48～65のいずれか1項に記載の錠剤。

【 0 2 8 7 】

67．前記第2のポリマーが、Eudragit（登録商標）L30 D-55を含む、条項66に記載の錠剤。

40

【 0 2 8 8 】

68．前記外側の層を含まない前記錠剤が、180mg±9mgの総質量を有する、条項66または67に記載の錠剤。

【 0 2 8 9 】

69．前記外側の層を含まない前記錠剤が、1000mg±50mgの総質量を有する、条項66または67に記載の錠剤。

【 0 2 9 0 】

70．条項2に記載の一般構造IIを有するプロドラッグを含む医薬組成物を含む、錠剤。

【 0 2 9 1 】

50

71. 条項48～69のいずれか1項に記載の医薬組成物を有する錠剤を製造するプロセスであって、

- (1) 化合物1の非晶質固体分散体を生成すること；
- (2) ステップ(1)の前記非晶質固体分散体を乾燥状態で顆粒内原材料とともに造粒すること；
- (3) ステップ(2)の前記顆粒を顆粒外原材料とブレンドして最終混合物を形成すること；
- (4) ステップ(3)の前記最終混合物を圧縮して錠剤にすること；及び
- (5) ステップ(4)の前記錠剤をフィルムまたは層でコーティングすることを含む、前記プロセス。

10

【0292】

72. 前記プロセスが、

- (1) 化合物1の非晶質固体分散体を噴霧乾燥分散(SDD)技術を使用して生成すること；
- (2) ステップ(1)の前記非晶質固体分散体を、少なくとも1つの崩壊剤及び少なくとも1つの滑沢剤を含む顆粒内原材料と混合すること；
- (3) ステップ(2)の前記混合物を乾式造粒することであって、前記造粒プロセスは、ローラーコンパクターを使用して圧縮リボンを形成することを含み、前記圧縮リボンは、その後、顆粒に粉碎される、前記乾式造粒すること；
- (4) ステップ(3)の前記顆粒を、崩壊剤及び滑沢剤を含む、塊の除去された顆粒外原材料とブレンドすること；
- (5) ステップ(4)の前記ブレンドを圧縮して錠剤にすること；ならびに
- (6) ステップ(5)の前記錠剤をフィルムまたは層でコーティングすることを更に含む、条項71に記載のプロセス。

20

【0293】

上記の様々な方法及び技術は、本発明を実施するためのいくつかの方法を提供する。当然のことながら、記載された全ての目的または利点が、本明細書に記載される任意の特定の実施形態に従って達成され得るとは限らないことを理解されたい。したがって、例えば、当業者であれば、本明細書で教示または示唆される他の目的または利点を必ずしも達成することなく、本明細書で教示される1つの利点または利点群を達成または最適化する仕方

30

【0294】

更に、当業者であれば、種々の実施形態から様々な特徴の利用可能性を認識するであろう。同様に、当業者であれば、上で考察した様々な要素、特徴及びステップ、ならびにそのような要素、特徴またはステップのそれぞれの他の既知の等価物を様々な組み合わせで採用して、本明細書に記載される原理に従って方法を実施することができる。様々な要素、特徴及びステップのうち、異なる実施形態において、いくつかは具体的に包含され、その他は具体的に除外される。

40

【0295】

本出願は、ある特定の実施形態及び実施例の文脈で開示されているが、当業者であれば、本発明の実施形態が、具体的に開示される実施形態を超えて、他の代替的实施形態及び/または使用ならびにそれらの変更及び等価物まで及ぶことを理解するであろう。

【0296】

本発明の実施形態では、多くの変形及び代替要素が開示されている。また更なる変形及び代替要素が当業者には明らかであろう。様々な本発明の実施形態は、これらの変形または要素のいずれをも具体的に包含し、または除外し得る。

50

【 0 2 9 7 】

いくつかの実施形態において、本出願のある特定の実施形態を記載及び特許請求するために使用される、成分量、分子量などの特性、反応条件を表す数は、場合により、「約」という用語によって修飾されることを理解されたい。したがって、いくつかの実施形態において、記載される説明及び添付される特許請求の範囲に示される数値パラメータは、近似値であり、特定の実施形態で得ようとする所望の特性に応じて変わり得る。いくつかの実施形態において、数値パラメータは、報告された有効桁数に照らして、また通常の丸め技法を適用することによって、解釈されるべきである。本出願のいくつかの実施形態の広い範囲を示す数値範囲及びパラメータは近似値であるが、特定の実施例で示される値は、実行可能な限り正確に報告される。本発明のいくつかの実施形態で提示される数値は、それぞれの試験測定で認められる標準偏差に必然的に起因する特定の誤差を含有し得る。

10

【 0 2 9 8 】

接続詞、例えば、「A、B、及びCのうちの少なくとも1つ」、または「A、B及びCのうちの少なくとも1つ」という形式の文言は、特に明記しない限り、または文脈と明らかに矛盾しない限り、ある項目、用語などが、AもしくはBもしくはCのいずれか、またはA及びB及びCの集合の任意の非空の部分集合であり得ることを提示するために一般に使用される文脈で別様に理解される。例えば、3つの構成要素を有する1つの集合の例示的な例において、「A、B、及びCのうちの少なくとも1つ」及び「A、B及びCのうちの少なくとも1つ」という接続句は、次の集合： $\{A\}$ 、 $\{B\}$ 、 $\{C\}$ 、 $\{A, B\}$ 、 $\{A, C\}$ 、 $\{B, C\}$ 、 $\{A, B, C\}$ のいずれかを指す。したがって、そのような接続詞は、概して、ある特定の実施形態が、少なくとも1つのA、少なくとも1つのB及び少なくとも1つのCがそれぞれ存在することを要することを示唆することを意図するものではない。

20

【 0 2 9 9 】

本明細書で提供されるあらゆる例、または例示的な語（例えば、「など（such as）」）の使用は、単に本発明の実施形態をよりよく明らかにすることを意図するものであり、特に請求しない限り、本発明の範囲に限定を課すものではない。本明細書中のいかなる文言も、特許請求されていない任意の要素が本発明の実施に不可欠であることを示すものと解釈されるものではない。

30

【 0 3 0 0 】

いくつかの実施形態において、本出願の特定の実施形態を記載する文脈において（特に以下の請求項のいくつかとの関連において）使用される「a」及び「an」及び「the」という用語ならびに同様の指示語は、単数と複数の両方を包含するものと解釈することができる。本明細書における値の範囲の記述は、その範囲内に該当する個々の各値を個別に指定する簡略的な方法として役立つことを単に目的としている。本明細書で特に指定のない限り、それぞれ個々の値は、それが本明細書で個別に列挙されているかのように、本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される全ての方法は、本明細書で特に指定のない限り、または文脈と明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順序で実施することができる。本明細書のある特定の実施形態に関して提供されるあらゆる例、または例示的な語（例えば、「など（such as）」）の使用は、単に本出願をよりよく明らかにすることを意図するものであり、特に請求しない限り、本出願の範囲に限定を課すものではない。本明細書中のいかなる文言も、特許請求されていない任意の要素が本出願の実施に不可欠であることを示すものと解釈されるものではない。

40

【 0 3 0 1 】

本明細書で開示される本発明の代替的な要素または実施形態の分類は、限定として解釈されるものではない。各群の構成要素は、個別に、またはその群の他の構成要素もしくは本明細書に記載の他の要素との任意の組み合わせで、言及され、かつ特許請求され得る。群の1つ以上の構成要素は、利便性及び/または特許性の理由により、群に含まれる場合もあれば、群から除去される場合もある。そのような包含または除去のいずれかが生じた

50

場合、本明細書は、添付される特許請求の範囲に使用される全てのマーカッシュグループの記載を満たすように変更された群を含有するものと本明細書ではみなされる。

【0302】

本出願の好ましい実施形態は、本明細書に記載される。それらの好ましい実施形態に対する変形は、前述の説明を読めば、当業者には明らかになるであろう。当業者は、そのような変形を必要に応じて採用することができ、本明細書に具体的に記載されるものとは別の方法で本出願を実施することができることが企図される。したがって、本出願の多くの実施形態は、適用される法律で許可されるように、本明細書に添付される特許請求の範囲に列挙される主題の変更及び等価物を全て包含する。更に、その可能な限りの全ての変形における上述の要素のあらゆる組み合わせは、本明細書で特に指定のない限り、または文脈と明らかに矛盾しない限り、本出願に包含される。

10

【0303】

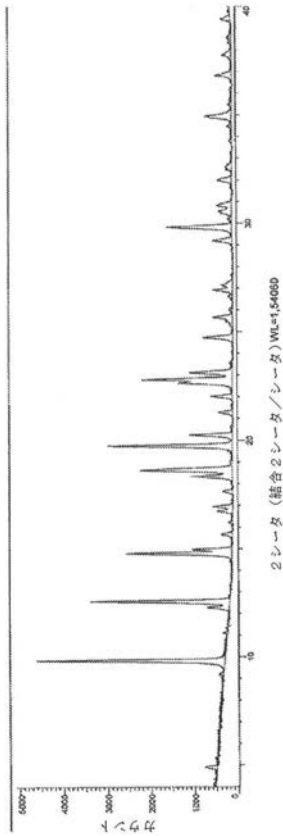
本明細書で引用される全ての参考文献は、公開物、特許出願、及び特許を含め、各参考文献が参照により援用されることが個別かつ具体的に示され、全ての目的のためにその全体が本明細書に記載されている場合と同様に、参照により本明細書に援用される。ただし、これらに関連する何らかの出願経過履歴、本文書と一致しないか、もしくは矛盾するこれらのいずれか、または現在もしくは以降に本文書に関連する特許請求の最も広い範囲に対して限定的影響を与え得るこれらのいずれかは除外される。例として、援用される資料のいずれかに関連する記述、定義、及び/または用語の使用と、本文書に関連するものの間に何らかの不一致または矛盾がある場合には、本文書中の記述、定義、及び/または用語の使用が優先されるものとする。

20

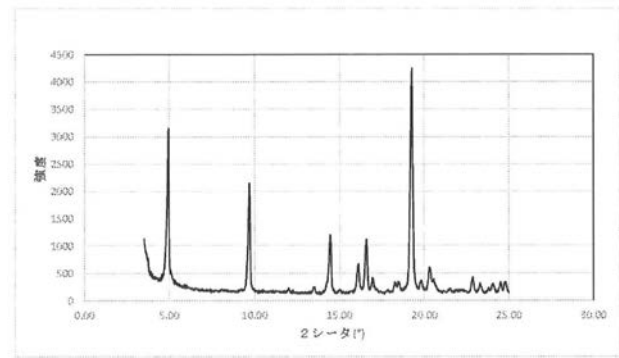
【0304】

最後に、本明細書に開示される本出願の実施形態は、本発明の実施形態の原理の例示であることを理解されたい。採用することができる他の変更は、本出願の範囲内に含まれ得る。そのため、限定するものではないが、例として、本出願の実施形態の代替構成を、本明細書中の教示に従って利用することができる。したがって、本出願の実施形態は、例示及び記載に、厳密に限定されるものではない。

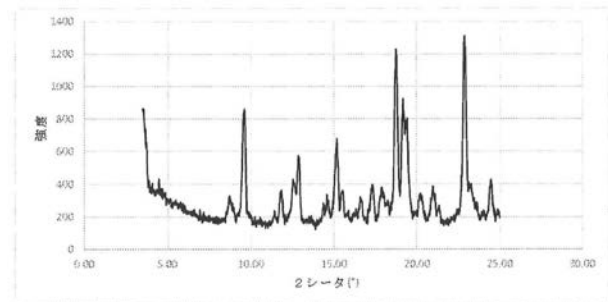
【図 1】



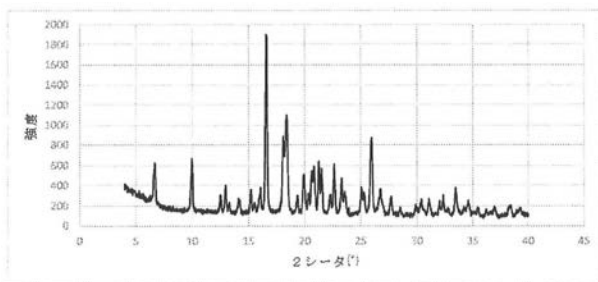
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/041699

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P7/02 C07D409/14 A61K31/4439 C07H13/02 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P C07D A61K C07H		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/044662 A1 (VERSEON CORP [US]) 24 March 2016 (2016-03-24) claims 1-34 page 1, paragraph 2 page 64; compounds 2-3 page 172, lines 38-39 -----	1-72
X	WO 2014/145986 A1 (VERSEON INC [US]) 18 September 2014 (2014-09-18) claims 1-92 page 1, paragraph 1 page 32; compound 59 page 42; compound 257 page 43; compounds 260-261, 264 page 33; compound 75 -----	1-72
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 September 2019		20/09/2019
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/041699

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016044662 A1	24-03-2016	AU 2015317522 A1 BR 112017004704 A2 CA 2960790 A1 CN 106687445 A EP 3194369 A1 JP 2017528486 A KR 20170048410 A RU 2017112739 A SG 112017019400 A US 2017267656 A1 WO 2016044662 A1 ZA 201701799 B	23-03-2017 23-01-2018 24-03-2016 17-05-2017 26-07-2017 28-09-2017 08-05-2017 17-10-2018 27-04-2017 21-09-2017 24-03-2016 26-06-2019
WO 2014145986 A1	18-09-2014	AU 2014232308 A1 AU 2017225000 A1 AU 2017258834 A1 AU 2018200736 A1 BR 112015022340 A2 CA 2901637 A1 CA 3051327 A1 CN 105324117 A CN 108354933 A CN 110101699 A CN 110101700 A CN 110179795 A DK 2968297 T3 EP 2968297 A1 EP 3421036 A1 ES 2702182 T3 HK 1214142 A1 HR P20182081 T1 HU E042393 T2 JP 6388634 B2 JP 2016513714 A JP 2018118979 A KR 20150132148 A LT 2968297 T NZ 711064 A PL 2968297 T3 RU 2015144151 A RU 2019101889 A SG 10201707480P A SG 11201506449Q A SI 2968297 T1 US 2016024047 A1 US 2017065570 A1 US 2017258775 A1 US 2018064698 A1 US 2019142813 A1 WO 2014145986 A1 ZA 201506295 B	03-09-2015 05-10-2017 30-11-2017 22-02-2018 18-07-2017 18-09-2014 18-09-2014 10-02-2016 03-08-2018 09-08-2019 09-08-2019 30-08-2019 07-01-2019 20-01-2016 02-01-2019 27-02-2019 22-07-2016 08-02-2019 28-06-2019 12-09-2018 16-05-2016 02-08-2018 25-11-2015 10-01-2019 28-06-2019 30-04-2019 24-04-2017 28-03-2019 30-10-2017 29-09-2015 28-02-2019 28-01-2016 09-03-2017 14-09-2017 08-03-2018 16-05-2019 18-09-2014 30-01-2019

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	9/28 (2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	9/32 (2006.01)	A 6 1 K	9/28	
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	9/32	
C 0 7 H	13/06 (2006.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	31/7024 (2006.01)	C 0 7 H	13/06	
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/7024	
		A 6 1 K	31/497	

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

(特許庁注 : 以下のものは登録商標)

1 . P L U R O N I C

(74)代理人 100162503

弁理士 今野 智介

(74)代理人 100144794

弁理士 大木 信人

(72)発明者 ショート, ケヴィン マイケル

アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州, フレモント, ベイサイド パークウェイ 4 7 0 7 1

(72)発明者 エスティアルテ - マルティネス, マリア デ ロス アンヘルス

アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州, フレモント, ベイサイド パークウェイ 4 7 0 7 1

(72)発明者 キタ, デヴィッド ベン

アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州, フレモント, ベイサイド パークウェイ 4 7 0 7 1

(72)発明者 シリソマ, ニランサ スダス

アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州, フレモント, ベイサイド パークウェイ 4 7
0 7 1

F ターム(参考) 4C057 AA18 BB02 DD01 HH01

4C063 AA03 AA05 BB04 BB09 CC73 CC92 DD22 EE01

4C076 AA36 AA42 AA44 BB01 CC11 CC42 DD28C DD38 DD41C EE06

EE11H EE16 EE16B EE23H EE31 FF67 GG11 GG16

4C084 AA19 MA35 NA05 NA15 ZA081 ZA161 ZA361 ZA541 ZA542 ZA591

ZB071 ZB111 ZB261 ZC201 ZC351

4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 EA07 GA04 GA07 GA08 GA13 GA14

GA15 MA01 MA04 MA35 NA06 NA14 NA15 ZA08 ZA16 ZA36

ZA54 ZA59 ZB07 ZB11 ZB26 ZC20 ZC35