

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6903585号
(P6903585)

(45) 発行日 令和3年7月14日(2021.7.14)

(24) 登録日 令和3年6月25日(2021.6.25)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 31/517	(2006.01)	A 61 K 31/517	
A61K 31/522	(2006.01)	A 61 K 31/522	
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
A61P 7/00	(2006.01)	A 61 P 7/00	
A61P 7/10	(2006.01)	A 61 P 7/10	

請求項の数 10 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-548107 (P2017-548107)
(86) (22) 出願日	平成28年3月10日 (2016.3.10)
(65) 公表番号	特表2018-507899 (P2018-507899A)
(43) 公表日	平成30年3月22日 (2018.3.22)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2016/000443
(87) 國際公開番号	W02016/147053
(87) 國際公開日	平成28年9月22日 (2016.9.22)
審査請求日	平成31年3月8日 (2019.3.8)
(31) 優先権主張番号	62/132,572
(32) 優先日	平成27年3月13日 (2015.3.13)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(31) 優先権主張番号	62/264,768
(32) 優先日	平成27年12月8日 (2015.12.8)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	506115525 レスバーロジックス コーポレイション カナダ、ティ3イー・6エル1、アルバ タ、カルガリー、リチャード・ロード・サ ウスウエスト4820番、300
(74) 代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(74) 代理人	100150500 弁理士 森本 靖
(74) 代理人	100176474 弁理士 秋山 信彦
(72) 発明者	シルヴィア・ヴァシャク カナダ、ティ3ゼット・3ブイ1、アルバ タ、カルガリー、ウィスパリング・ウォ ーター・トレイル431番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】補体関連疾患の治療のための組成物および治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記：

2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメ
トキシキナゾリン - 4 (3H) - オン ;
 2 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル }
 - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン ;
 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - { 2 - [(プロパン - 2 - イル) アミノ] エトキシ } フ
エニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン ;
 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - { 4 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル
] フェニル } - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン ;
 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - { 3 - メトキシ - 5 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エト
キシ] フェニル } - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン ;
 2 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル }
 - 5 , 7 - ジメトキシ - 3H , 4H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン ;
 2 - { 4 - [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) エトキシ] - 3 , 5 -
ジメチルフェニル } - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン ;
 N - { 2 - [4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン -
2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ] エチル } - 2 - メチルプロパンアミド ;
 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - [4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 , 4 - ジヒ

10

20

ドロキナゾリン - 4 - オン；

2 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 -

ジヒドロキナゾリン - 4 - オン；

N - { 2 - [4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン -

2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ] エチル } アセトアミド；

メチル N - { 2 - [4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナ

ゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ] エチル } カルバメート；および

2 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル] - 5 ,

7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン

からなる群から選ばれる化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩もしくは水和物、および、薬学的に許容可能な担体を含む、

補体系を調節することによる、発作性夜間血色素尿症、家族性 C D 5 9 欠損症、寒冷凝集素症、遺伝性血管性浮腫、および血小板減少症から選ばれる補体関連疾患または障害を治療するための医薬組成物。

【請求項 2】

化合物が、2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

化合物が、2 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

化合物が、2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - { 2 - [(プロパン - 2 - イル) アミノ] エトキシ } フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

化合物が、5 , 7 - ジメトキシ - 2 - { 4 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル } - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

2 - { 2 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オンまたはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物、および、薬学的に許容可能な担体を含む、補体系を調節することによる、発作性夜間血色素尿症、家族性 C D 5 9 欠損症、寒冷凝集素症、遺伝性血管性浮腫、および血小板減少症から選ばれる補体関連疾患または障害を治療するための医薬組成物。

【請求項 7】

補体関連疾患または障害が、発作性夜間血色素尿症である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 8】

補体関連疾患または障害が、家族性 C D 5 9 欠損症、寒冷凝集素症、および遺伝性血管性浮腫から選ばれる、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【請求項 9】

2 - { 4 - [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) エトキシ] - 3 , 5 - ジメチルフェニル } - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン、メチル N - { 2 - [4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナ

10

20

30

40

50

ゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ] エチル} カルバメート、または、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物から選択される化合物。

【請求項 10】

補体系を調節することによる、発作性夜間血色素尿症、家族性 C D 5 9 欠損症、寒冷凝集素症、遺伝性血管性浮腫、および血小板減少症から選ばれる補体関連疾患または障害を治療するための医薬の製造における、

2 - { 4 - [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) エトキシ] - 3 , 5 - ジメチルフェニル } - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン、

メチル N - { 2 - [4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ] エチル } カルバメート、

または、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物から選択される化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は米国仮特許出願第 62 / 132 , 572 号 (2015 年 3 月 13 日出願) 、米国仮特許出願第 62 / 264 , 768 号 (2015 年 12 月 8 日出願) の優先権を主張し、これらの全体は引用により本明細書に援用される。

【0002】

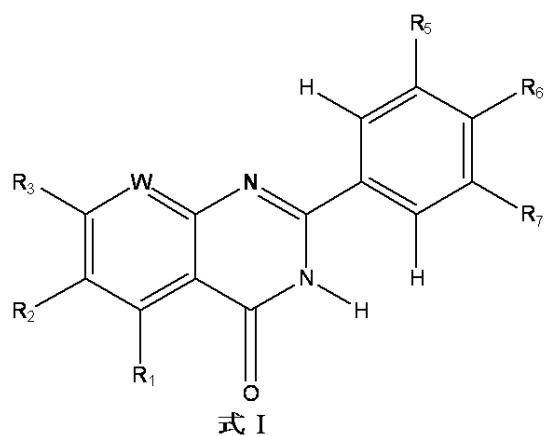
本開示は、必要とする対象に、式 I もしくは式 II の化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物を投与することによる、補体関連疾患または障害の治療または予防方法に関する。異常な補体系の活性に関連する疾患または障害を治療または予防するために、補体系を調節する治療戦略が開示される。

【背景技術】

【0003】

式 I の化合物およびこれらの化合物の合成方法は、以前に米国特許第 8 , 053 , 440 号において開示されており、これは引用により本明細書に援用される。式 I の化合物としては、以下が挙げられる :

【化 1】



[式中、

R₁ および R₃ はそれぞれ独立して、アルコキシ、アルキル、アミノ、ハロゲン、および水素から選択され ;

R₂ はアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、ハロゲン、および水素から選択され ;

R₅ および R₇ はそれぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、アミノ、ハロゲン、および水素から選択され ;

10

20

30

40

50

R_6 はアミノ、アミド、アルキル、水素、ヒドロキシル、ピペラジニル、およびアルコキシから選択され；

W は C H または N である]

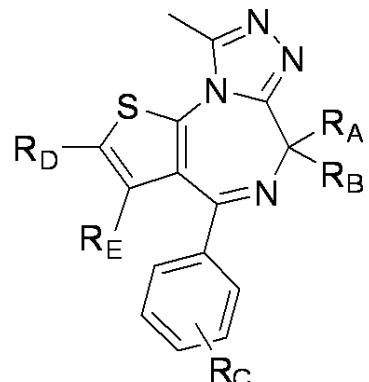
および、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、または水和物。

いくつかの実施態様において、 R_6 がアルコキシから選択される場合、アミド、アミン、アリール、ベンジルオキシ、カルバメート、カルボキシ、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、メトキシ、およびスルホンアミドから選択される 1 つ以上の基で適宜置換されていてもよい。

【 0 0 0 4 】

式 I I の化合物およびそれらの化合物の合成方法は、以前に米国特許第 8 , 5 6 9 , 2 8 8 号および P C T 公開番号第 W O 2 0 1 0 / 0 4 9 4 6 6 号において記述されており、引用により本明細書に援用される。式 I I の化合物としては、以下が挙げられる：

【 化 2 】



式 I I

[式中、

R_A および R_B は独立して、水素、メチル、- (C H₂)_n R_F、- (C H₂)_n O R_F、および - C H₂ C (O) O R_G から選択され；

R_C は水素、パラ - ハロゲン、並びにフェニル環のオルトおよびメタ位に結合した、またはメタおよびパラ位に結合した - O C H₂ O - または - O C H₂ C H₂ O - から選択され；

R_D および R_E は独立して、水素およびメチルから選択され；

R_F はメチル、エチル、および - C H₂ C H₂ O C H₃ から選択され；

R_G はメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - プチル、および t e r t - プチルから選択され；

n は 1 、 2 、 3 、および 4 から選択される]

およびその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、または水和物。

【 0 0 0 5 】

ヒト免疫系の主な機能は宿主防御である。このシステムは、局所的に生産された物質、例えば組織、細胞および分子などと、病原体と呼ばれる外来物質とを区別し、これらの潜在的に有害な分子および細胞を体内から除去する。さらに、免疫系は宿主組織に由来する異常細胞を認識し除去することができる。免疫系によって外来物質として認識された分子は、抗原と称される。免疫系は自然応答と適応応答の 2 つの応答から成る。補体タンパク質、サイトカインおよび急性期タンパク質などの、いくつかの分子成分は、自然および適応免疫応答の両方において作用する。

【 0 0 0 6 】

適応免疫は、抗原特異的免疫応答として知られている。これは、認識配列およびプロセッシング工程を介して機能し、抗体または細胞介在応答のいずれかを生じさせる。リンパ球（白血球）の 2 つの主な種類、T 細胞および B 細胞が、適応免疫に関わっている。これ

10

20

30

40

50

らのリンパ球上の無数の抗原特異的受容体による外来抗原の認識によって、特定の認識および病原体の除去が可能になる。このプロセスが発達するのには数日または数週間かかるが、適応免疫応答は免疫記憶を利用して、その後の特異抗原に曝露された際に、より強力で迅速な応答を引き起こす。

【0007】

反対に、自然免疫は、体内で外来と認識された物質の導入の直後に活性化される、非特異的な免疫応答をいう。自然免疫応答は適応性ではなく、個体の生涯にわたって変化しない。単球、好中球、好酸球、好塩基球およびナチュラルキラー細胞などの、自然免疫応答の構成要素は、血液中を循環し、容易に活性化され、免疫不全の部位に局在する。

【0008】

補体系は緊密に制御されたタンパク質のネットワークを含み、まとめて自然免疫応答の重要な部分である。補体系は自然免疫応答の主要なエフェクター機能のうちの1つであり、30を超える血液可溶性または膜関連タンパク質を含む。これらのタンパク質の血漿中の濃度は、合計で1リットルあたり3gを超える。Walport (2001) 「Complement First of two parts.」 N Engl J Med 344 (14) : 1058 - 1066。

【0009】

ほとんどの補体タンパク質はプロタンパク質として循環し、補体系は誘発されるまで不活性なままである。多数の補体タンパク質は、病原体の表面の抗原 - 抗体複合体または単に抗原の認識によって引き起こされる、タンパク質分解カスケードの階層構造に組織化される。抗体は適応免疫応答において、既知の抗原に対するより迅速な認識を可能にするために、B細胞によって產生される血清タンパク質である。そのため、同様の抗原が再び導入されると、循環している抗体は容易に抗原に結合して、抗原 - 抗体複合体を形成することができ、これが次いでT細胞または補体系に認識される。

【0010】

補体系の活性化には、一連のプロテアーゼによってその後切断され、活性化される酵素原性タンパク質（不活性酵素タンパク質）が関与する。補体活性化は、3つの主要な経路を介して生じることが知られている：古典経路、第二経路、レクチン経路である。様々な因子が補体活性化を開始させることができるが、主要な3経路は血液中の最も豊富な補体タンパク質であるC3の切断において集結する。Dunkelberger and Song (2010) 「Complement and its role in innate and adaptive immune responses」 Cell Res 20 (1) : 34 - 50。

【0011】

古典経路の開始は、外来細胞の表面において、補体タンパク質C1qと、C1rおよびC1sとの複合体（C1複合体）が、抗原 - 抗体（免疫）複合体を認識することによって引き起こされる。Sarma and Ward (2011) 「The complement system」 Cell Tissue Res 343 (1) : 227 - 235。C1複合体と免疫複合体の相互作用によって、2つのC1関連プロテアーゼ、C1rおよびC1sの自己触媒的活性化が生じる。C1複合体の他の活性化刺激としては、外来細胞からのリポ多糖、多価陰イオン、RNAおよびDNAが挙げられる。活性化C1は、C2およびC4を、大フラグメント（C4bおよびC2a）および小フラグメント（C4aおよびC2b）に切断する。Dunkelberger and Song (2010)。C4bおよびC2aフラグメントは、次いで、免疫系に攻撃されている外来細胞の細胞膜に結合する。生じたC4bC2a複合体はC3転換酵素として働く。C3、C5などの補体タンパク質の切断およびそれに続く新たな因子の動員によって、C5b、C6、C7、およびC8を含む細胞表面複合体が形成されるまで、細胞膜上でタンパク質分解補体カスケードの増幅が生じる。多数のC9タンパク質がC5bからC8から成る複合体にさらに蓄積して、膜侵襲複合体（MAC）を形成し、これによって外来細胞の膜を貫通する穴が形成され、細胞溶解が生じる。

10

20

30

40

50

【0012】

レクチン誘導性補体経路は同様に機能するが、古典経路と比較して、免疫複合体に非依存的に機能する。Dunkelberger and Song (2010)。その活性化は、外来細胞の表面の炭水化物に、マンノース結合レクチン(MBL)またはフィコリンが結合することによって起こる。Sarma and Ward (2011)。MBLは急性期血清タンパク質であり、MBL関連プロテアーゼ(MASP)-1、-2、-3との複合体において、血清を循環する。Dunkelberger and Song (2010)。外来細胞の表面にMBLが結合することによって、MASP1およびMASP2が活性化され、これが次いで、C2およびC4の切断を引き起こし、C4bおよびC2aが生成され、C3転換酵素であるC4bC2aが形成される。MASP1およびMASP2は構造的に類似しており、古典的補体経路におけるC1プロテアーゼと同様の働きをする。次いで、レクチン誘導性経路が古典経路と同様に増幅される。残りの補体タンパク質(C3からC9)が動員され、活性化されて、外来細胞を溶解するMAC集合体が生じる。

【0013】

第二経路(AP)が誘発されるのには、抗原-抗体複合体は必要ではない。古典およびレクチン誘導性経路において迅速に機能する補体タンパク質(C3からC9)に加えて、因子(因子B、因子D、因子H、因子I)と称される循環血清タンパク質もまた、APの活性化および調節において機能する。

【0014】

APは、C3が活性プロテアーゼC3bに低水準で自然変換することによって開始される。Sarma and Ward (2011)。循環因子Bが動員され、循環因子Dによって切断され、活性プロテアーゼC3転換酵素を生成する。この酵素がC3を切断して、AP特異的なC3転換酵素であるC3bを生成し、これは活性化好中球によって生産されるタンパク質である血漿プロバージンの存在下で安定化される。C3bは、古典的およびレクチン誘導性C3転換酵素であるC4bC2aと同様の働きをする。Dunkelberger and Song (2010)。次いで、第二経路は、古典経路と同様に増幅され、さらなる補体タンパク質(C6、C7、C8およびC9)が動員され、膜侵襲複合体および細胞溶解が生じる。抗体標的応答が存在しない場合、C3b形成が一定の低い水準であることによって、C3bは侵入細胞に結合することでき、細胞溶解を引き起こすことができる。因子Hおよび因子Iは、C3bを不活性化させる能力によって、第二経路の調節因子として働く。血漿プロバージンを動員することで、C3bが膜に結合している場合、C3bが保護されるため、第二経路は外来細胞の表面のみにおいて活性であり、血漿中で継続的に活性ではない。

【0015】

好中球およびマクロファージによる、さらなるプロテアーゼ、例えば、カリクレイン、プラスミンおよび因子XIaなどの放出によって、補体活性化産物が生産される。例えば、カリクレインはAPにおいて因子Dに代わって、因子Bを切断することができる。Di Scipio (1982) 「The activation of the alternative pathway C3 convertase by human plasma kallikrein」 Immunology 45 (3) : 587 - 595。これらの経路はC3非依存的経路と称される。

【0016】

補体および血液凝固系は、いずれもタンパク質分解性のカスケードである。これらのカスケードの要素は、多くの構造的に共通する特徴を有する。Markiewski et al. (2007) 「Complement and coagulation: strangers or partners in crime?」 Trends Immunol 28 (4) : 184 - 192。補体系の活性化は、炎症と同様の刺激によって引き起こされ、一般的に、これらの応答は血液凝固の増加と関連している。Esmen (2004) 「The impact of the inflammatory response on coagulation」 Thromb Res 114 (5 - 6) : 321 - 327。

脈管構造の損傷は血液凝固の活性化を生じさせ、感染症のリスクの増加に関連し、そのため次いで炎症応答が引き起こされる。Keel and Trentz (2005) 「Pathophysiology of polytrauma」*Injury* 36 (6) : 691 - 709。そのため、補体および血液凝固カスケードの活性化は同時に引き起こされる。Markiewski et al. (2007)。C5aおよびMASPなどの補体タンパク質は、それぞれ、組織因子およびプラスミノーゲン活性化阻害剤1の発現の誘導、並びに、プロトロンビンからのトロンビン（フィブリノーゲンのフィブリンへの変換を促進することによって機能する、プロトロンビンの活性な形態）の形成によって、血液凝固カスケードを增幅させ、纖維素溶解（血液凝固の主要なタンパク質成分である、重合したフィブリンの分解）を抑制することが知られている。Ricklin et al. (2010) 「Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis」*Nat Immunol* 11 (9) : 785 - 797。
10

【0017】

補体タンパク質C3およびC5は、タンパク質分解によってaおよびbフラグメントに切断される、大きなタンパク質である。Ogata et al. (1989) 「Sequence of the gene for murine complement component C4」*J Biol Chem* 264 (28) : 16565 - 16572。補体の活性の制御に働く、いくつかの機構が存在する。血漿カルボキシペプチダーゼはC3aおよびC5aの両方を切断し、それらの生物学的活性を著しく減少させ、プロテアーゼ因子IおよびHはC3bおよびC4bの切断に作用し、C1阻害剤はC1受容体およびMASP2を不活性化する。Sarma and Ward (2011)。
20

【0018】

免疫応答の開始に関する補体の活性は、免疫回避の標的となり、多くの病状の原因となる。Ricklin and Lambris (2007) 「Complement-targeted therapeutics」*Nat Biotechnol* 25 (11) : 1265 - 1275。過剰な補体の活性は、いくつかの炎症性疾患、自己免疫性疾患、神経変性疾患、および感染症に関連する。Ricklin and Lambris (2007)。このような疾患の病態に補体が関わることによって、補体カスケードの不適切な開始、または様々な経路の特定の因子または調節因子の欠損のいずれかが生じうる。Ricklin and Lambris (2007)。
30

【0019】

補体の蓄積が網膜下のリポタンパク質の蓄積であると特定されたため、加齢黄斑変性症(AMD)は最近になって、補体系と強く関連していることが明らかになった。Anderson et al. (2010) 「The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis revisited」*Prog Retin Eye Res* 29 (2) : 95 - 112。ゲノムワイド関連解析(GWAS)によって、因子H遺伝子の多型が、AMDの主要な危険因子であることが示された。Klein et al. (2005) 「Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration」*Science* 308 (5720) : 385 - 389。遺伝的に決定された、因子Hのタンパク質機能不全によって、第二の補体経路の制御不能な活性化および/または制御が起こりうる。Gehrs et al. (2010) 「Complement, age-related macular degeneration and a vision of the future」*Arch Ophthalmol* 128 (3) : 349 - 358。さらに、その産生物が網膜下組織内の第二補体経路の活性化および制御に働く、C3および因子B遺伝子の遺伝的変異体が特定された。Gehrs et al. (2010)。AMDの正確な病因は未だ完全には解明されていないが、組織損傷、細胞残屑の蓄積、補体の慢性的な活性化、および炎症のサイクルが、当該病状の主
40
50

要な原因であるように思われる。Anderson et al. (2010)。遺伝性血管性浮腫(HAE)は、補体系の自発的活性化を妨げる補体タンパク質である、機能性C1エステラーゼ阻害剤(C1INH)の欠損によって引き起こされる。機能性C1INHの欠損によって、ブラジキニンの過剰産生および、無秩序なC4およびC2切断が起こり、これによって補体系の自己活性化を引き起こされる。組み換えヒトC1INHは、HAE発作が繰り返される症状の改善に有効であることが示された(Li et al. 2015)。

【0020】

アレルギー性喘息は、補体の活性化に関連する慢性炎症性疾患である。Zhang and Kohl (2010)「A complex role for complement in allergic asthma」Expert Rev Clin Immunol 6(2): 269-277。疾患状態の動物モデルにおいて、Crry遺伝子(既知の、マウス膜補体阻害因子)を介した、C3およびC5を標的とする補体の活性化の阻害は、アレルギー性喘息の表現型を減少させた。Walters et al. (2002)「Complement factor 3 mediates particulate matter-induced airway hyperresponsiveness」Am J Respir Cell Mol Biol 27(4): 413-418; Peng et al. (2005)「Role of C5 in the development of airway inflammation, airway hyperresponsiveness, and ongoing airway response」J Clin Invest 115(6): 1590-1600。証拠は、補体の活性化とアレルギー性喘息の病因との間には強い関連があることを示唆している。

【0021】

補体の古典経路および第二経路の両方が、関節リウマチ(RA)並びにRAの動物モデルにおいて、病理学的に活性化されるという強力な証拠がある。Okroj et al. (2007)「Rheumatoid arthritis and the complement system」Ann Med 39(7): 517-530。DBA/1J(Dilute Brown Non-Agouti)マウス(RAマウスモデル)における、C3、C5または因子Bの遺伝的な不活性化は、マウスがコラーゲン誘発性関節炎への耐性を発現したことを示した。Wang et al. (2000)「A role for complement in antibody-mediated inflammation: C5-deficient DBA/1 mice are resistant to collagen-induced arthritis」J Immunol 164(8): 4340-4347。さらに、C3ノックアウトマウス並びに因子Bノックアウトマウスは、関節炎の発症(マウスにおけるコラーゲン誘発性関節炎)に対して高い耐性を示した。Hietala et al. (2002)「Complement deficiency ameliorates collagen-induced arthritis in mice」J Immunol 169(1): 454-459。証拠は、補体の活性化とRAの病因の間には、強い関連があることを示す。

【0022】

第二経路の成分、例えば、因子H、C3、因子Bおよび因子I欠損および多型によって、2つの重度の肝臓疾患の原因となる過剰な補体の活性化が引き起こされうる。Norris and Remuzzi (2009)「Atypical hemolytic-uremic syndrome」N Engl J Med 361(17): 1676-1687。非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)および膜性増殖性糸球体腎炎のいずれも、補体系がC3転換酵素を中和または安定化できないことに起因する。Ricklin et al. (2010)。これらの2つの疾患によって、溶血性貧血、血小板減少症および急性腎不全が生じうる。Sarma and Ward (2011)。

【0023】

IgA腎症(IgAN)は、可変IgGおよび/またはIgM共堆積物と、多量体Ig

10

20

30

40

50

A1およびC3とのメサンギウム蓄積によって特徴付けられる。動物モデルおよびヒトの疾患において、補体タンパク質はIgANの開始および進行に重要であることが、先行研究において示されている。Suzuki et al. (2014) 「Development of animal models of human IgA nephropathy」 Drug Discov Today Models 11: 5 - 11。このように、補体カスケードおよびその成分の調節は、IgANを予防または治療しうる。

【0024】

補体因子H関連タンパク質5(CFHR5)が補体の調節不全を防いでいる証拠がある。CFHR5腎症は、常染色体優性遺伝によるC3糸球体症の1種であり、単一遺伝子異常に関連し、CFHR5遺伝子の内部重複を引き起こす。変異体CFHR5タンパク質の膜関連C3bへの結合は、野生型タンパク質よりも低く、補体系の調節不全を引き起こす。Skerka et al. (2013) 「Complement factor H related proteins (CFHRs)」 Mol Immunol 56: 170 - 180。

【0025】

補体因子H関連タンパク質3(CFHR3)もまた、C3インベルターゼを阻害するため、補体調節活性を持つ。先行研究において、雑種のCFHR3-1遺伝子は、家族性C3糸球体症を引き起こすことが示された。著者らは、この遺伝子変異がFHR5およびCFHR3の両方の発現を増加させ、補体プロセシングに干渉することで、C3の蓄積を引き起こすことを示唆した。Malik et al. (2012) 「A hybrid CFHR3-1 gene causes familial C3 glomerulopathy」 J Am Soc Nephrol 23(7): 1155 - 1160。

【0026】

C3糸球体腎炎(C3GN)は、第二および末端の補体経路の調節異常の重要な例である。局所的な免疫グロブリンの蓄積がないC3蓄積を特徴とするC3GNは、第二経路阻害因子における疾患誘発性変異、並びに自己抗体によって引き起こされ、第二経路タンパク質の活性化の阻害につながる。Heeringa and Cohen (2012) 「Kidney diseases caused by complement dysregulation: acquired, inherited, and still more to come」 Clin Dev Immunol 1 - 6。

【0027】

阻害性膜侵襲複合体タンパク質であるCD59、および補体崩壊促進因子であるDAFは、MACの阻害に重要であり、それぞれ、C3およびC5転換酵素を解離させることによって機能する。Sarma and Ward (2011)。これらの調節因子は、グリコシリホスファチジルイノシトール(GPI)アンカーを介して膜に結合している。GPI含有タンパク質の発現を減少させる遺伝子変異は発作性夜間血色素尿症(PNH)を引き起こし、赤血球の補体介在性溶解を引き起こす。Liebman and Feinstein (2003) 「Thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is associated with markedly elevated plasma levels of leukocyte-derived tissue factor」 Thromb Res 111(4 - 5): 235 - 238。補体の過剰な活性化は、MACを阻害することができないために、PNHの臨床症状と直接的な関係がある。

【0028】

補体調節タンパク質CD59は、C9が多重化して補体膜侵襲複合体を形成するのを抑制することで、補体カスケードにおいて重要な役割を示す。このように、CD59の欠損は、補体の感受性の増加および補体系の調節不全を生じさせうる。補体溶血感受性(CLS)試験を用いた先行研究によって、CD59の完全な遺伝的欠損を有する患者の赤血球は、正常な赤血球に対して、約8倍以上、補体に対して感受性が高いことが発見され、CD59の欠損と補体介在性溶血の関連が示された。Shuchishima et al.

10

20

30

40

50

(1999) 「Complement sensitivity of erythrocytes in a patient with inherited complete deficiency of CD59 or with the Inab phenotype」 *Brit J Haematol* 104 : 303 - 306。そのため、補体カスケードおよびその成分を調節することは、CD59欠損の対象が罹患している1つ以上の症状を改善しうる。

【0029】

アルツハイマー病(AD)は、C1qおよびC3の両方がアミロイド線維を外来物質として認識し、補体の連続的な活性化を誘導するので、持続的な補体の活性化と関連することが示されてきた。Ricklin et al. (2010)。ADの2つのマウスモデルに対して、C5aR(C5aの細胞表面受容体)アンタゴニストを投与することによって、ADの病理学的特徴である、アミロイドの蓄積は減少し、記憶能力の向上がもたらされた。Fonseca et al. (2009) 「Treatment with a C5aR antagonist decreases pathology and enhances behavioral performance in murine models of Alzheimer's disease」 *J Immunol* 183 (2) : 1375 - 1383。補体の活性化とADの病因の間には、強い関連があることが証拠によって示唆される。

10

【0030】

虚血事象後の損傷組織への血流の回復は、虚血再灌流傷害として知られる炎症反応を引き起こしうる。Yellon and Hausenloy (2007) 「Myocardial reperfusion injury」 *N Engl J Med* 357 (11) : 1121 - 1135。補体介在性組織損傷は、この炎症応答の結果生じうることが、証拠によって示唆される。Diepenhorst et al. (2009) 「Complement-mediated ischemia-reperfusion injury: lessons learned from animal and clinical studies」 *Ann Surg* 249 (6) : 889 - 899。ラットおよびマウスモデルの両方において、抗C5抗体および因子BのアンタゴニストであるCrry遺伝子を介した補体の阻害は、組織保護的であることが示されている。Diepenhorst et al. (2009)。さらに、マウスにおいて、C3並びにC4の遺伝的な不活性化は、様々な臓器の様々な虚血再灌流モデルにおける局所および遠隔障害を予防する効果を引き起こすことが示されている。Diepenhorst et al. (2009)。証拠は、虚血再灌流傷害における補体の活性化の役割を示す。

20

【0031】

血清C3レベルと心筋梗塞のリスクの間の関連は、以前から解明してきた。虚血性事象(心筋梗塞、狭心症、卒中、一過性脳虚血発作または間欠性跛行など)を以前罹患していないなかった個体の4年間の追跡調査の間に、C3レベルは独立して、虚血性事象の発症と関連があることが解明された。Muscari et al. (1995) 「Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction.」 *Am J Med* 98 (4) : 357 - 364。そのため、補体C3は、将来の虚血性事象の予測因子である。さらに、以前に虚血性事象を罹患し、血管造影評価された重度のアテローム性動脈硬化症を有する患者において、補体C3およびC4レベルが高いことが示されている。Muscari et al. (1988) 「Association of serum IgA and C4 with severe atherosclerosis」 *Atherosclerosis* 74 (1 - 2) : 179 - 186。アテローム発症は、補体の活性化の発生がヒトのアテローム性硬化病変において説明づけられているため、慢性的な補体系の活性化と関連している可能性がある。Seifert and Kazatchkine (1988) 「The complement system in atherosclerosis」 *Atherosclerosis* 73 (2 - 3) : 91 - 104。そのため、補体系は、冠血

30

40

50

管のアテローム性動脈硬化症および／または血栓症において重要な役割を示しうる。

【0032】

したがって、これらの様々な疾患および病状の病原性メカニズムに関連すると考えられてきた補体力スケードおよびその成分を、阻害または調節するための様々な試みがなされてきた。様々な治療製剤が、当技術分野において補体系を抑制するために用いられてきたが、それらの医薬は感染症に対する感受性を高める。

【0033】

抗C5抗体は、いくつかの疾患および障害の治療に有効であることが示されている。例えば、抗C5抗体は、輸血、疲労、腹痛などのPNHの臨床的症状を軽減することが示されている。Ricklin and Lambris (2007)。抗C5抗体は、乾癬、関節リウマチ、SLE、および移植片拒絶などのさらなる疾患についての、前臨床および臨床試験を受けている。Ricklin and Lambris (2007)。

10

【0034】

寒冷凝集素症(CAD)は、免疫グロブリンM(IgM)介在血球凝集および強力な補体の活性化に関わる。ある研究において、補体力スケードにおける最終事象であるC5b-9の形成を阻害する、ヒト化抗C5モノクローナル抗体である補体阻害剤エクリズマブを用いた、CADの患者の治療における長期的な有効性が示された。Roth et al. (2009)「Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease」Blood 113(16):3885-3886。

20

【0035】

C3の切断の小分子阻害剤であるコンプスタチン(Compstatin)は、インビボおよびインビトロの両方において、補体の活性化および関連する炎症応答の予防に有効であることが示されている。Holland et al. (2004)「Synthetic small-molecule complement inhibitors」Curr Opin Investig Drugs 5(11):1164-1173。例えば、コンプスタチンは赤血球溶解疾患動物モデルにおいて、溶血を50%に減少させ、腎臓灌流のブタ対ヒト疾患動物モデルにおいて、移植片の生存を延長した。Fiane et al. (1999)「Compstatin, a peptide inhibitor of C3, prolongs survival of ex vivo perfused pig xenografts」Xenotransplantation 6(1):52-65。

30

【0036】

補体標的療法のための、他の潜在的な標的としては、小分子補体調節因子であるプロテアーゼ阻害剤、治療抗体および補体タンパク質阻害剤が挙げられる。Ricklin and Lambris (2013)「Progress and Trends in Complement Therapeutics」Adv Exp Med Biol 735:1-22。

【0037】

様々な炎症性疾患、免疫性疾患および変性疾患、調節のための潜在的な多数の標的、および複数の介入点を可能にするカスケード機構において補体が強く関与していることを考慮すると、補体は、治療的介入のための魅力的な標的である。Ricklin and Lambris (2013)。現在の治療法は、PNH、aHUSおよび遺伝性血管性浮腫などの希少性適応症についてのみ承認されており、そのため、より一般的な病状における補体標的療法の可能性が存在する。Ricklin and Lambris (2013)。

40

【0038】

U58,053,440において開示される化合物は、アポリタンパク質A-I(ApoA-I)の発現を増加させる能力を有することが示されており、心血管疾患およびコレステロールまたは脂質関連障害の治療剤として用いられうる。これらの類似の化合物の多

50

くは、IL-6およびVCAM-1阻害活性を有することが記述されており、炎症性疾患および自己免疫性疾患および癌を治療または予防するために用いられる。WO 2010/123975を参照されたい。

【0039】

驚くべきことに、式Iおよび式IIの化合物はまた、補体関連疾患を調節する能力も有する。このように、本発明のある局面は、式Iもしくは式IIの化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物のうちの1つ以上を投与することによって、哺乳動物における補体力スケードを調節する方法を提示する。本発明は、式Iもしくは式IIの化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物の1つ以上を投与することによって、補体関連疾患を治療または予防する方法もまた、提示する。10

【0040】

いくつかの実施態様において、補体関連疾患は、アテローム性動脈硬化症、膜性糸球体腎炎、喘息、臓器移植拒絶反応、血栓症、深部静脈血栓症、播種性静脈血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群、および慢性閉塞性肺疾患(COPD)から選択される。いくつかの実施態様において、補体関連疾患は、発作性夜間血色素尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、筋萎縮性側索硬化症、黄斑変性症、狼瘍腎炎、重症筋無力症、視神経脊髄炎、抗リン脂質抗体症候群、劇症型抗リン脂質抗体症候群、デンスデポジット病(II型膜性増殖性糸球体腎炎)、志賀毒素産生性大腸菌溶血性尿毒症症候群、並びに腹部および胸部大動脈瘤から選択され、式Iまたは式IIの化合物のうち1つ以上を投与することによって治療または予防されうる。さらに別の実施態様において、補体関連疾患は、家族性CD59欠損症、寒冷凝集素症、家族性C3糸球体症、C3糸球体腎炎、補体因子H関連タンパク質5腎症、IgA腎症、および遺伝性血管性浮腫(HAE)から選択される。20

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】図1は、RVX000222が、炎症の間の補体の発現を誘導するサイトカインで同時に処理したHu h - 7細胞中のmRNA量において、補体第3、4および5成分の発現を減少させることを示す。mRNA量は、TaqManリアルタイムPCRによって測定し、サイクロフィリンmRNAの量に対して標準化する。データは3回のサンプルの平均値である。30

【0042】

【図2】図2は、RVX000222が、炎症の間の補体の発現を誘導するサイトカインで同時に処理したHepG2細胞中のmRNA量において、補体第3、4および5成分の発現を減少させることを示す。mRNA量は、TaqManリアルタイムPCRによって測定し、サイクロフィリンmRNAの量に対して標準化する。データは3回のサンプルの平均値である。

【0043】

【図3】図3は、RVX000222が、炎症の間の補体の発現を誘導するサイトカインで前処理したHu h - 7細胞中のmRNA量において、補体第3、4、および5成分の発現を減少させることを示す。mRNA量は、TaqManリアルタイムPCRによって測定し、サイクロフィリンmRNAの量に対して標準化する。データは3回のサンプルの平均値である。40

【0044】

【図4】図4は、RVX000222が、炎症の間の補体の発現を誘導するサイトカインで前処理したHepG2細胞中のmRNA量において、補体第3、4、および5成分の発現を減少させることを示す。mRNA量は、TaqManリアルタイムPCRによって測定し、サイクロフィリンmRNAの量に対して標準化する。データは3回のサンプルの平均値である。

【0045】

【図5】図5は、30uMのRVX000222が、インターロイキン6(IL-6)で50

同時に処理した H u h - 7 細胞の、 C 3、 C 4、 および C 5 タンパク質の分泌を減少させることを示す。 I L - 6 は、 炎症の間、 補体の発現を誘導する。タンパク質量は、 E L I Z A によって定量化した。データは 2 回のサンプルの平均値である。

【 0 0 4 6 】

【図 6】図 6 は、 30 μM の R V X 0 0 0 2 2 2 が、 インターロイキン 6 (I L - 6) で同時に処理した初代ヒト肝細胞の、 C 3、 C 4、 C 5 および C 9 タンパク質の分泌を減少させることを示す。 I L - 6 は、 炎症の間、 補体の発現を誘導する。タンパク質量は、 E L I Z A によって定量化した。データは 2 回のサンプルの平均値である。

【 0 0 4 7 】

【図 7】図 7 A : R V X 0 0 0 2 2 2 は、 A H 5 0 アッセイによって測定した、 臨床サンプルにおける補体の活性を減少させる。図 7 B : R V X 0 0 0 2 2 2 は、 C H 5 0 アッセイによって測定した、 臨床サンプルにおける補体の活性を減少させる。

10

【発明を実施するための形態】

【 0 0 4 8 】

実施態様の記述

いくつかの実施態様において、 調節を必要とする対象の補体系を調節するための方法は、 治療上の有効量の、 本明細書に記載の式 I もしくは式 I I の化合物、 またはそれらの立体異性体、 互変異性体、 薬学的に許容可能な塩、 もしくは水和物のうちの少なくとも 1 つを投与することを特徴とする。

【 0 0 4 9 】

20

いくつかの実施態様において、 治療を必要とする対象の補体関連疾患または障害を治療するための方法は、 治療上の有効量の、 本明細書に記載の式 I または式 I I の化合物、 またはそれらの立体異性体、 互変異性体、 薬学的に許容可能な塩、 もしくは水和物のうちの少なくとも 1 つを投与することを特徴とする。

【 0 0 5 0 】

定義

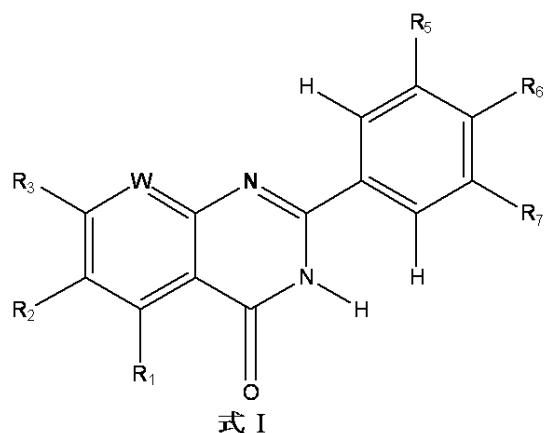
本明細書に用いられる、 以下の用語、 表現および記号は、 それらが使用される文脈が別の意味を示す場合を除いて、 一般に以下に記述される意味を有することを意図する。以下の略語および用語は、 全体を通して以下に示される意味を有する：

【 0 0 5 1 】

30

用語「式 I の化合物」は、 一般式：

【化 3】



40

[式中、

R₁ および R₃ はそれぞれ独立して、 アルコキシ、 アルキル、 アミノ、 ハロゲン、 および水素から選択され；

R₂ は、 アルコキシ、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 アミド、 アミノ、 ハロゲン、 および水素から選択され；

50

R_5 および R_7 はそれぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、アミノ、ハロゲン、および水素から選択され；

R_6 はアミノ、アミド、アルキル、水素、ヒドロキシル、ピペラジニル、およびアルコキシから選択され、ここで、アルコキシは適宜、アミド、アミン、アリール、ベンジルオキシ、カルバメート、カルボキシ、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、メトキシ、およびスルホンアミドから選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよく；

W は C H または N である】

を有する化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物をいう。

【0052】

いくつかの実施態様において、W は式 I の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物における C H であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、および R_7 は、段落 [0051] において定義される通りである。

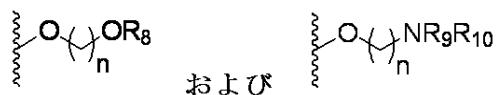
【0053】

いくつかの実施態様において、式 I の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物における R_6 は、適宜、アミド、アミン、アリール、ベンジルオキシ、カルバメート、カルボキシ、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、メトキシ、およびスルホンアミドから選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよいアルコキシから選択され、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_7 、および W は、段落 [0051] - [0052] のいずれかにおいて定義される通りである。

【0054】

いくつかの実施態様において、式 I の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物における R_6 は、水素、メトキシ、

【化4】



[式中、

n は 1、2 または 3 であり；

R_6 は水素、またはメチル、フェニル、およびピリジニルから選択される 1 つ以上の基で置換された C_1 - C_6 アルキルから選択され；

R_9 および R_{10} は独立して、非置換 C_1 - C_6 アルキルから選択され、ここで、 R_9 および R_{10} は、N と一緒にになって結合し、3 から 12 員環を形成してもよく；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_7 、および W は、段落 [0051] - [0052] のいずれかにおいて定義される通りである】

から選択される。

【0055】

いくつかの実施態様において、式 I の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物における R_6 は、2 - (ヒドロキシ)エトキシ、2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ、4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル、および 2 - (イソプロピルアミノ)エトキシから選択され、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_7 、および W は、段落 [0051] - [0052] のいずれかにおいて定義される通りである。

【0056】

いくつかの実施態様において、式 I の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物における R_6 は、2 - (ヒドロキシ)エトキシであり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_7 、および W は、段落 [0051] - [0052] のいずれかにおいて定義される通りである。

【0057】

いくつかの実施態様において、式 I の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬

10

20

30

40

50

学的に許容可能な塩、もしくは水和物におけるR₁およびR₃は、いずれもメトキシであり、R₂、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、およびWは、段落[0051]-[0056]のいずれかにおいて定義される通りである。

【0058】

いくつかの実施態様において、式Iの化合物は以下から選択される：

- 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン；
- 2 - {3 , 5 - ジメチル - 4 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル} - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン；
- 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - {2 - [(プロパン - 2 - イル)アミノ]エトキシ}フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン； 10
- 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - {4 - [4 - (プロパン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル]フェニル} - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン；
- 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - {3 - メトキシ - 5 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル} - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン；
- 2 - {3 , 5 - ジメチル - 4 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ]フェニル} - 5 , 7 - ジメトキシ - 3H , 4H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン；
- 2 - {4 - [2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル)エトキシ] - 3 , 5 - ジメチルフェニル} - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン；
- N - {2 - [4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ]エチル} - 2 - メチルプロパンアミド； 20
- 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - [4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル] - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン；
- 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン；
- N - {2 - [4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ]エチル} アセトアミド；
- メチル N - {2 - [4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ]エチル} カルバメート；
- 2 - [4 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン； 30
- N - (2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ)エチル) - 4 - メチルベンズアミド；
- 2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ)エチル メチルカルバメート；
- 2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ)エチル プロピルカルバメート；
- N - (2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ)エチル) メタンスルホンアミド (R V X 0 0 2 0 9 3)； 40
- 4 - クロロ - N - (2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ)エチル) ベンゼンスルホンアミド；
- N - (2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ)エチル) - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド；
- 2 - (4 - (2 - アミノエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン；
- N¹ - (2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ)エチル) - N² - メチルタルアミド； 50

2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ
キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ
キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

6 - ブロモ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キ
ナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

6 - ブロモ - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3
H) - オン ;

2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシ
キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジクロロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニ
ル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニ
ル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オ
キソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメ
トキシピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - メトキシ - 3 - (モルホリノメチル) フェニル) キナ
ゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 7 - ジメ
トキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) キナゾリン - 4 (3
H) - オン ;

N - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イ
ル) フェニル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イ
ル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) 酢酸 ;

N - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イ
ル) - 2 , 6 - ジメチルフェニル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェ
ニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 6 , 7 - ジメ
トキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メトキシフェニル) - 5 , 7 - ジメトキ
シキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (3 - クロロ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ
キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (6 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イ
ル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド ;

N - (2 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジ
ヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - (4 - (ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) フェニル) - 6 , 7 - ジメトキシ
キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ
キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナ
ゾリン - 4 (3 H) - オン (R V X 0 0 0 2 5 5) ;

2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4
(3 H) - オン ;

10

20

30

40

50

2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ; 並びに

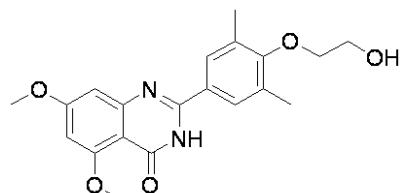
それらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、および水和物。

【0059】

いくつかの実施態様において、式 I の化合物は、 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン (R V X 0 0 0 2 2 2) (R V X - 2 0 8 としても知られている) :

【化5】

10



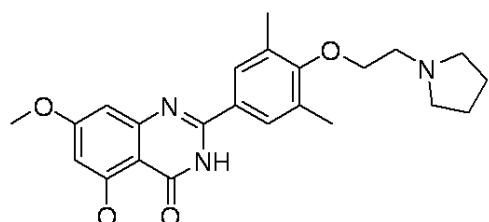
またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である。

【0060】

いくつかの実施態様において、式 I の化合物は、 2 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン :

20

【化6】



(R V X 0 0 0 2 9 7)

30

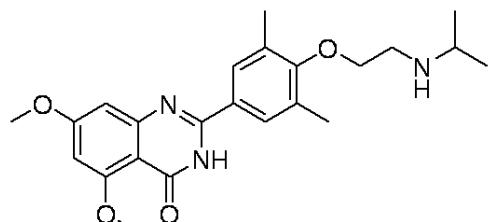
またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である。

【0061】

別の実施態様において、式 I の化合物は、 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - { 2 - [(プロパン - 2 - イル) アミノ] エトキシ } フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン :

【化7】

40



(R V X 0 0 2 1 3 5)

またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である。

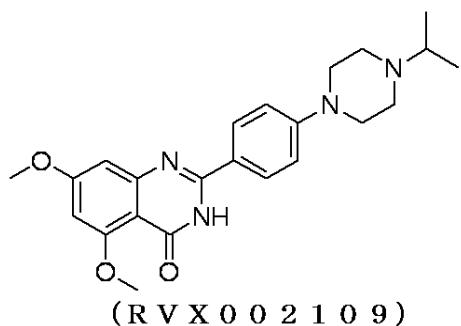
【0062】

さらに別の実施態様において、式 I の化合物は、 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - { 4 - [4

50

- (プロパン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] フェニル} - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン :

【化 8】

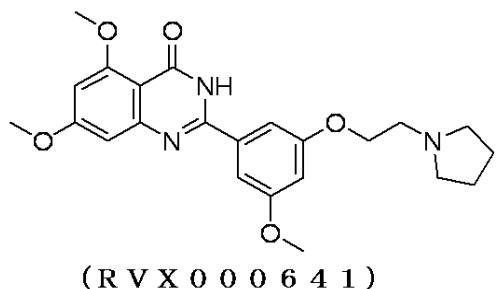


またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である。

【0 0 6 3】

いくつかの実施態様において、式 I の化合物は、5 , 7 - ジメトキシ - 2 - { 3 - メトキシ - 5 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル} - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン :

【化 9】

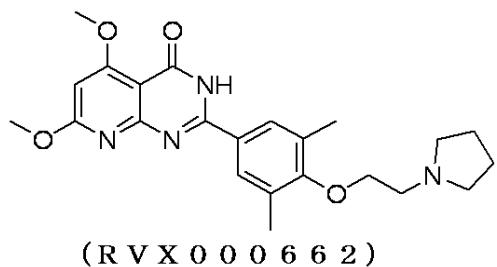


またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である。

【0 0 6 4】

いくつかの実施態様において、式 I の化合物は、2 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル} - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H , 4 H - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オン :

【化 1 0】

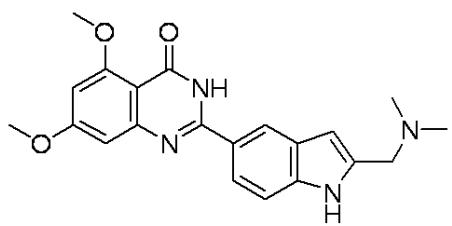


またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である。

【0 0 6 5】

いくつかの実施態様において、当該化合物は、2 - { 2 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 H - インドール - 5 - イル} - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 4 - オン :

【化11】

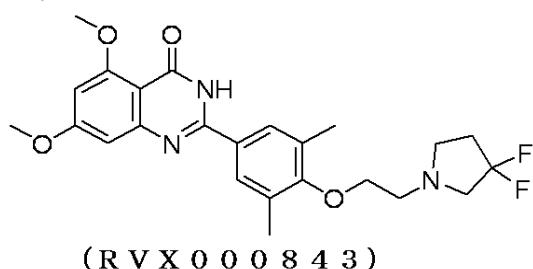


またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である。 10

【0066】

いくつかの実施態様において、式Iの化合物は、2-[4-[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)エトキシ]-3,5-ジメチルフェニル]-5,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン：

【化12】



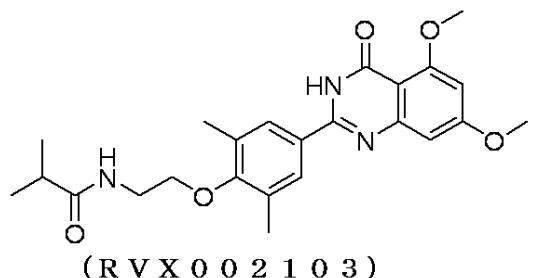
20

またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である。

【0067】

いくつかの実施態様において、式Iの化合物は、N-[2-[4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ]エチル]-2-メチルプロパンアミド：

【化13】



30

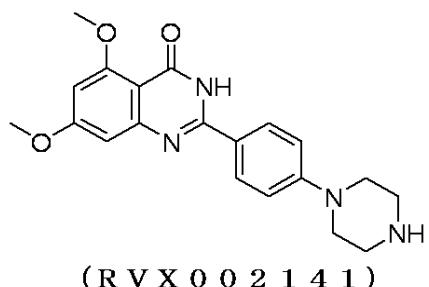
またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である。

【0068】

40

いくつかの実施態様において、式Iの化合物は、5,7-ジメトキシ-2-[4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン：

【化14】



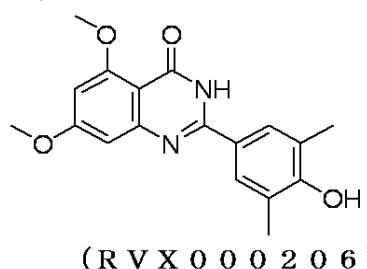
10

またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である。

【0069】

いくつかの実施態様において、式Iの化合物は、2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-5,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン：

【化15】



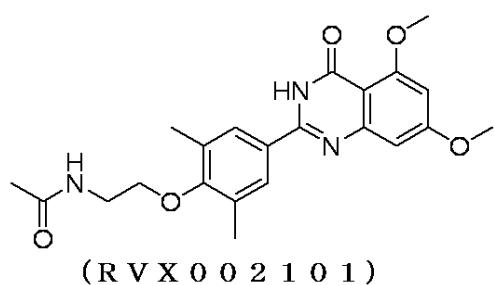
20

またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である。

【0070】

いくつかの実施態様において、式Iの化合物は、N-[2-[4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ]エチル]アセトアミド：

【化16】



30

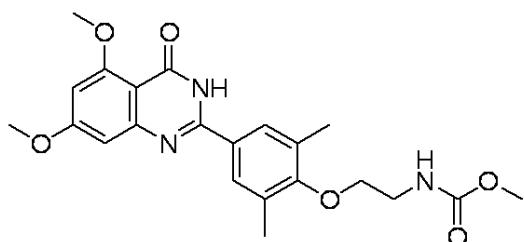
またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である。

【0071】

40

いくつかの実施態様において、式Iの化合物は、メチル N-[2-[4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2,6-ジメチルフェノキシ]エチル]カルバメート：

【化17】



(R V X 0 0 2 1 1 3)

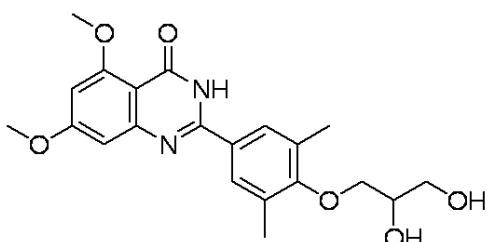
10

またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である。

【0072】

いくつかの実施態様において、式Iの化合物は、2-[4-(2,3-ジヒドロキシブロポキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-5,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン：

【化18】



(R V X 0 0 0 3 4 4)

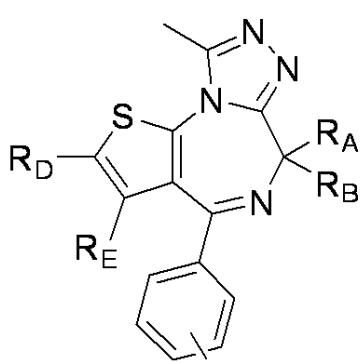
20

またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物である。

【0073】

用語「式IIの化合物」は、一般構造：

【化19】



式II

30

〔式中、

R_A および R_B は独立して、水素、メチル、- (C_H₂)_nR_F、- (C_H₂)_nOR_F、および - C_H₂C(O)OR_G から選択され；

R_C は、水素、パラ-ハロゲン、並びにフェニル環のオルトおよびメタ位に結合した、またはメタおよびパラ位に結合した、-OCH₂O- または -OCH₂CH₂O- から選択され；

R_D および R_E は独立して、水素およびメチルから選択され；

R_F は、メチル、エチル、および - C_H₂CH₂OCH₃ から選択され；

40

50

R_G は、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、および t e r t - ブチルから選択され；

n は 1、2、3、および 4 から選択される】

を有する化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物をいう。

【0074】

いくつかの実施態様において、 R_C はパラ - C1 である。

【0075】

いくつかの実施態様において、式 I I の化合物は以下から選択される：

6 , 6 - ジメチル - 4 - フェニル - 9 - メチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] - s - ト
リアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン ; 10

4 - (3 ' 、 4 ' - メチレンジオキシフェニル) - 9 - メチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] - s - トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン ;

9 - メチル - 4 - フェニル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] - s - トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン ;

(S) - t e r t - ブチル 2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメ
チル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4]
ジアゼピン - 6 - イル) アセテート (J Q 1) ;

並びにそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、および水和物。

【0076】

20

いくつかの実施態様において、式 I または式 I I の化合物は、溶媒和物の形態である。いくつかの実施態様において、式 I または式 I I の化合物は、水和物の形態である。いくつかの実施態様において、式 I または式 I I の化合物はキレートの形態である。いくつかの実施態様において、式 I または式 I I の化合物は薬学的に許容可能な塩の形態である。いくつかの実施態様において、式 I または式 I I の化合物は結晶の形態である。いくつかの実施態様において、式 I または式 I I の化合物は多形体または疑似多形体である。いくつかの実施態様において、式 I または式 I I の化合物は、例えば無水物などの、非溶媒和多形体の形態である。いくつかの実施態様において、式 I または式 I I の化合物は、立体配座多形体の形態である。いくつかの実施態様において、式 I または式 I I の化合物は非晶質である。いくつかの実施態様において、式 I または式 I I の化合物は、非共有結合性複合体の形態である。いくつかの実施態様において、式 I または式 I I の化合物は、塩の溶媒和物の形態である。いくつかの実施態様において、式 I または式 I I の化合物は、キレート塩の形態である。いくつかの実施態様において、式 I または式 I I の化合物は、半水和物の形態である。いくつかの実施態様において、式 I または式 I I の化合物は、一水和物の形態である。

30

【0077】

40

いくつかの実施態様において、「プロドラッグ」は患者に投与され、例えば、プロドラッグの代謝プロセスに伴って、式 I または式 I I の化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物になる。プロドラッグの例としては、式 I または式 I I の化合物におけるカルボン酸基などの官能基の誘導体が挙げられる。カルボン酸基のプロドラッグの例としては、これらに限定はされないが、アルキルエステル、ヒドロキシアルキルエステル、アリールアルキルエステル、およびアリールオキシアルキルエステルなどのカルボン酸エステルが挙げられる。

【0078】

「溶媒和物」は、溶媒および化合物の相互作用によって形成され、式 I または式 I I の化合物は溶媒和物の形態でありうる。同様に、式 I または式 I I の化合物の「塩」は、塩の溶媒和物の形態でありうる。適切な溶媒和物は、一水和物および半水和物などの水和物のような、薬学的に許容可能な溶媒和物である。

【0079】

「キレート」は、化合物が 2 箇所（またはそれ以上）で金属イオンに配位することによ

50

って形成される。式 I または式 II の化合物はキレートの形態でありうる。同様に、式 I または式 II の化合物の塩は、キレートの形態でありうる。

【0080】

「非共有結合性複合体」は、式 I または式 II の化合物と、他の分子の相互作用によって形成され、ここで、共有結合は当該化合物および分子間に形成されていない。例えば、複合体形成はファン・デル・ワールス相互作用、水素結合、および静電気相互作用（イオン結合とも呼ばれる）によって生じうる。

【0081】

2つの文字または記号の間に存在しないダッシュ（「 - 」）は、置換基の結合点を示すために用いられる。例えば、 -CONH_2 は、炭素原子を介して結合する。

10

【0082】

「任意の」または「適宜」は、後に記述される事象または状況が生じても、生じなくてもよいことを意味し、当該事象または状況が生じる場合および生じない場合を含む記述であることを意味する。例えば、「適宜置換されていてもよいアリール」は、以下で定義される「アリール」および「置換アリール」のいずれも含む。当業者には当然のことながら、1つ以上の置換基を含むいずれかの基に関しては、そのような基は、立体的に非実用的、合成的に実現不可能、および / または本質的に不安定である、いずれかの置換基または置換パターンを含まないことを意図する。

【0083】

本明細書で用いられる用語「アシル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールに結合したカルボニル基をいう。アシル基の例としては、これらに限定はされないが、アセチル、ホルミル、プロピオニル、ベンゾイルなどが挙げられる。

20

【0084】

本明細書で用いられる用語「アルデヒド」または「ホルミル」は、 -CHO をいう。

【0085】

本明細書で用いられる用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を有する不飽和の直鎖または分岐鎖炭化水素をいい、例えば、2-22、2-8、または2-6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖状の基であり、本明細書において、それぞれ、 $(\text{C}_2 - \text{C}_{2,2})$ アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_8)$ アルケニル、および $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$ アルケニルと称される。アルケニル基の例としては、これらに限定はされないが、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2-エチルヘキセニル、2-プロピル-2-ブテニル、および4-(2-メチル-3-ブテン)-ペンテニルが挙げられる。

30

【0086】

本明細書で用いられる用語「アルコキシ」は、酸素に結合したアルキル基（-O-アルキル-）をいう。「アルコキシ」基としては、また、酸素に結合したアルケニル基（「アルケニルオキシ」）または、酸素に結合したアルキニル基（「アルキニルオキシ」）も挙げられる。アルコキシ基の例としては、これらに限定はされないが、1-22、1-8、または1-6個の炭素原子のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基を有する基が挙げられ、本明細書においては、それぞれ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{2,2})$ アルコキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルコキシ、および $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルコキシと称される。アルコキシ基の例としては、これらに限定はされないが、メトキシおよびエトキシが挙げられる。

40

【0087】

本明細書で用いられる用語「アルキル」は、飽和の直鎖または分岐鎖炭化水素をいい、例えば、1-22、1-8、または1-6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖状の基であり、本明細書において、それぞれ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{2,2})$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、および $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ アルキルと称される。アルキル基の例としては、これらに限定はされないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-

50

メチル - 3 - ブチル、2 , 2 - ジメチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 1 - ペンチル、3 - メチル - 1 - ペンチル、4 - メチル - 1 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、2 , 2 - ジメチル - 1 - ブチル、3 , 3 - ジメチル - 1 - ブチル、2 - エチル - 1 - ブチル、ブチル、イソブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルが挙げられる。

【0088】

本明細書で用いられる用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を有する不飽和の直鎖または分岐鎖炭化水素をいい、例えば、2 - 22、2 - 8、または2 - 6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖状の基であり、本明細書において、それぞれ¹⁰、(C₂ - C_{2,2})アルキニル、(C₂ - C₈)アルキニル、および(C₂ - C₆)アルキニルと称される。アルキニル基の例としては、これらに限定はされないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4 - メチル - 1 - ブチニル、4 - プロピル - 2 - ペンチニル、および4 - ブチル - 2 - ヘキシニルが挙げられる。

【0089】

本明細書で用いられる用語「アミド」は、構造 - N R_a C(O)(R_b) - または - C(O)N R_b R_c をいい、ここで、R_a、R_b および R_c はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および水素から選択される。アミドは炭素、窒素²⁰、R_b または R_c を介して他の基に結合することができる。アミドはまた、環状であってもよく、例えば、R_b および R_c は一緒になって、3 から 10 員環、または 5 から 6 員環などの、3 から 12 員環を形成しうる。用語「アミド」は、スルホンアミド、尿素、ウレイド、カルバメート、カルバミン酸、およびそれらの環の形態などの基を含む。用語「アミド」はまた、カルボキシ基に結合したアミド基（例えば、-アミド-COOH または -アミド-COONa などの塩）、カルボキシ基に結合したアミノ基（例えば、-アミノ-COOH または -アミノ-COONa などの塩）を含む。

【0090】

本明細書で用いられる用語「アミン」または「アミノ」は、構造 - N R_d R_e または - N(R_d)R_e - をいい、ここで、R_d および R_e は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、カルバメート、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および水素から選択される。アミノは窒素を介して親分子に結合することができる。アミノはまた環であってもよく、例えば、R_d および R_e のうちのいずれか2つは、一緒になって、またはNと共に、3 から 12 員環（例えば、モルホリノまたはピペリジニル）を形成しうる。用語アミノはまた、いずれかのアミノ基に対応する4級アンモニウム塩を含む。アミノ基の例としてはアルキルアミノ基が挙げられ、ここで、少なくとも1つの R_d または R_e はアルキル基である。

【0091】

本明細書で用いられる用語「アリール」は、単環、二環または他の多環炭素環式芳香環系をいう。アリール基は適宜、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される1つ以上の環に縮合しうる。本発明のアリール基は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホニアミド、およびチオケトンから選択される基で置換されうる。アリール基の例としては、これらに限定はされないが、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、およびナフチル、並びに 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフチルなどのベンゾ縮合炭素環式基が挙げられる。アリール基の例としてはまた、これに限定はされないが、単環式芳香環系が挙げられ、ここで、環は6個の炭素原子を含み、本明細書にお⁴⁰

いて「(C₆)アリール」と称される。

【0092】

本明細書で用いられる用語「アリールアルキル」は、少なくとも1つのアリール置換基を有するアルキル基(例えば、-アリール-アルキル-)をいう。アリールアルキル基の例としては、これに限定はされないが、単環式芳香環系を有するアリールアルキルが挙げられ、ここで、当該環は6個の炭素原子を含み、本明細書において「(C₆)アリールアルキル」と称される。

【0093】

本明細書で用いられる用語「アリールオキシ」は、酸素原子に結合したアリール基をいう。アリールオキシ基の例としては、これに限定はされないが、単環式芳香環系を有するアリールオキシが挙げられ、ここで、当該環は6個の炭素原子を含み、本明細書において「(C₆)アリールオキシ」と称される。10

【0094】

本明細書で用いられる用語「アリールチオ」は、硫黄原子に結合したアリール基をいう。アリールチオ基の例としては、これに限定はされないが、単環式芳香環系を有するアリールチオが挙げられ、ここで、当該環は6個の炭素原子を含み、本明細書において「(C₆)アリールチオ」と称される。

【0095】

本明細書で用いられる用語「アリールスルホニル」は、スルホニル基に結合したアリール基、例えば、-S(O)₂-アリール-をいう。アリールスルホニル基の例としては、これに限定はされないが、単環式芳香環系を有するアリールスルホニルが挙げられ、ここで、当該環は6個の炭素原子を含み、本明細書において「(C₆)アリールスルホニル」と称される。20

【0096】

本明細書で用いられる用語「ベンジル」は、-CH₂-フェニル基をいう。

【0097】

本明細書で用いられる用語「二環式アリール」は、他の芳香族または非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環に縮合したアリール基をいう。二環式アリール基の例としては、これらに限定はされないが、ナフチルまたはそれが部分的に還元された形態、例えば、ジ、テトラ、またはヘキサヒドロナフチルが挙げられる。30

【0098】

本明細書で用いられる用語「二環式ヘテロアリール」は、他の芳香族または非芳香族炭素環式またはヘテロ環式環に縮合したヘテロアリール基をいう。二環式ヘテロアリール基の例としては、これらに限定はされないが、5,6-または、6,6-縮合系が挙げられ、ここで、1つまたは両方の環はヘテロ原子を含む。用語「二環式ヘテロアリール」はまた、縮合芳香族系の還元された形態または部分的に還元された形態を含み、ここで、1つまたは両方の環はヘテロ環原子を含む。環系は、酸素、窒素、および硫黄から独立して選択される、最大で3個のヘテロ原子を含んでもよい。二環式系は、適宜、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシリ、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホニアミドおよびチオケトンから選択される、1つ以上の基で置換されていてもよい。二環式ヘテロアリールの例としては、これらに限定はされないが、キナゾリニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピリジニル、およびベンゾフラニルが挙げられる。40

【0099】

本明細書で用いられる用語「カルバメート」は、-R_gOOC(O)N(R_h)-、-R_gOOC(O)N(R_h)R_i-、または-OOC(O)NR_hR_iの形態をいい、ここで、50

R_g 、 R_h および R_i はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および水素から選択される。カルバメートの例としては、これらに限定はされないが、アリールカルバメートまたはヘテロアリールカルバメート（例えば、ここで、少なくとも 1 つの R_g 、 R_h および R_i は、独立して、アリールまたは、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、およびピラジンなどのヘテロアリールから選択される）が挙げられる。

【0100】

本明細書で用いられる用語「カルボニル」は、-C(=O)-をいう。

【0101】

本明細書で用いられる用語「カルボキシ」は、-COOH またはそれに対応するカルボキシレート塩（例えば、-COONa）をいう。用語カルボキシはまた、「カルボキシカルボニル」、例えば、カルボニル基に結合したカルボキシ基、例えば、-C(=O)-COOH または、-C(=O)-COONa などの塩を含む。10

【0102】

本明細書で用いられる用語「シアノ」は、-CNをいう。

【0103】

本明細書で用いられる用語「シクロアルコキシ」は、酸素に結合したシクロアルキル基をいう。

【0104】

本明細書で用いられる用語「シクロアルキル」は、3-12 個の炭素、または 3-8 個の炭素の、飽和もしくは不飽和環状二環式または架橋二環式炭化水素基をいい、本明細書において、「(C₃-C₈)シクロアルキル」と称され、シクロアルカンに由来する。シクロアルキル基の例としては、これらに限定はされないが、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキタン、およびシクロヘキタノンが挙げられる。シクロアルキル基は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミドおよびチオケトンで置換される。シクロアルキル基は、他の飽和または不飽和シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリル基に縮合される。20

【0105】

本明細書で用いられる「ジカルボン酸」は、少なくとも 2 つのカルボン酸を含む基をいい、例えば、飽和および不飽和炭化水素ジカルボン酸およびその塩である。ジカルボン酸の例としては、アルキルジカルボン酸が挙げられる。ジカルボン酸は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、水素、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミドおよびチオケトンで置換される。ジカルボン酸としては、これらに限定はされないが、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、スペリン酸、セバシン酸、アゼライン酸、マレイン酸、フタル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、マロン酸、フマル酸、(+)/(−)-リンゴ酸、(+)/(−)酒石酸、イソフタル酸、およびテレフタル酸が挙げられる。ジカルボン酸はさらに、無水物、イミド、ヒドラジド（例えば、無水コハク酸およびスクシンイミド）などの、それらのカルボン酸誘導体を含む。30

【0106】

用語「エステル」は、構造 -C(=O)O-、-C(=O)O-R_j-、-R_kC(=O)O-R_j-、または -R_kC(=O)O- をいい、ここで、O は水素に結合しておらず、R_j および R_k は独立して、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、エーテル、ハロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択される。R_k は水素であって40

もよいが、 R_j は水素であってはならない。エステルは環であってもよく、例えば、炭素原子および R_j 、酸素原子および R_k 、または R_j および R_k は、一緒になって、3から12員環を形成しうる。エステルの例としては、これに限定はされないが、アルキルエステルが挙げられ、ここで、 R_j または R_k の少なくとも1つは、-O-C(=O)-アルキル、-C(=O)-O-アルキル-、および-Ar-C(=O)-O-Ar-などのアルキルである。エステルの例としてはまた、アリールまたはヘテロアリールエステルが挙げられ、ここで、例えば、ニコチン酸エステルのように、 R_j または R_k の少なくとも1つは、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンおよびピラジンなどのヘテロアリール基である。エステルの例としてはまた、構造- R_k C(=O)O-を有するリバースエステルが挙げられ、ここで、酸素は親分子に結合している。リバースエステルの例としては、スクシネート、D-アルギニン(*argininate*)、L-アルギニン、L-リシン(*lysinate*)およびD-リシンが挙げられる。エステルとしてはまた、カルボン酸無水物および酸ハライドが挙げられる。

【0107】

用語「エステル」は、構造- R_1 -O- R_m -をいい、ここで、 R_1 および R_m は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびエーテルでありうる。エーテルは、 R_1 または R_m を介して親分子に結合しうる。エーテルの例としては、これらに限定はされないが、アルコキシアルキルおよびアルコキシアリール基が挙げられる。エーテルとしてはまた、ポリエーテルが挙げられ、この時、 R_1 および R_m の1つまたは両方がエーテルである。

【0108】

本明細書で用いられる用語「ハロ」または「ハロゲン」または「Hal」は、F、Cl、Br、またはIをいう。

【0109】

本明細書で用いられる用語「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基をいう。「ハロアルキル」はまた、1つ以上のハロゲン原子で置換されたアルケニルまたはアルキニル基を含む。

【0110】

本明細書で用いられる用語「ヘテロアリール」は、1つ以上のヘテロ原子、例えば、窒素、酸素および硫黄などの1~3個のヘテロ原子を含む、単環、二環または多環芳香環系をいう。ヘテロアリールは、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシリ、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミドおよびチオケトンなどの1つ以上の置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリールはまた、非芳香環に縮合してもよい。ヘテロアリール基の例としては、これらに限定はされないが、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジル、トリアジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、(1,2,3)-および(1,2,4)-トリアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、フェニル、イソオキサゾリル、およびオキサゾリルが挙げられる。ヘテロアリール基の例としては、これに限定はされないが、単環式芳香環が挙げられ、ここで、環は2~5個の炭素原子、および1~3個のヘテロ原子を含み、本明細書において「(C₂-C₅)ヘテロアリール」と称される。

【0111】

本明細書で用いられる用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される、1、2、または3個のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和3、4、5、6、または7員環をいう。ヘテロ環は、芳香族(ヘテロアリール)または非芳香族でありうる。ヘテロ環は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カル

10

20

30

40

50

バメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシリ、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミドおよびチオケトンなどの1つ以上の置換基で置換されうる。ヘテロ環はまた、前記のいずれかのヘテロ環式環が、アリール、シクロアルキル、およびヘテロ環から独立して選択される1つまたは2つの環に縮合した、二環式、三環式、および四環式基を含む。ヘテロ環の例としては、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ビオチニル、シンノリニル、ジヒドロフリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジチアゾリル、フリル、ホモピペリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリル、イソキノリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリジニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリジン-2-オニル、ピロリニル、ピロリル、キノリニル、キノキサロイル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、チオピラニル、およびトリアゾリルが挙げられる。

【0112】

本明細書で用いられる用語「ヒドロキシ」および「ヒドロキシリ」は、-OHをいう。

20

【0113】

本明細書で用いられる用語「ヒドロキシアルキル」は、アルキル基に結合したヒドロキシをいう。

【0114】

本明細書で用いられる用語「ヒドロキシアリール」は、アリール基に結合したヒドロキシをいう。

【0115】

本明細書で用いられる用語「ケトン」は、構造-C(O)-R_n(アセチル、-C(O)CH₃など)、または-R_n-C(O)-R_o-をいう。ケトンは、R_nまたはR_oを介して他の基に結合しうる。R_nまたはR_oは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはアリールであってもよいか、あるいはR_nまたはR_oは一緒になって、3から12員環を形成してもよい。

30

【0116】

本明細書で用いられる用語「モノエステル」はジカルボン酸の類似体をいい、ここで、カルボン酸の1つはエステルとして官能化され、他のカルボン酸は遊離カルボン酸またはカルボン酸の塩である。モノエステルの例としては、これらに限定はされないが、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、スペリン酸、セバシン酸、アゼライン酸、シュウ酸およびマレイン酸のモノエステルが挙げられる。

【0117】

本明細書で用いられる用語「ニトロ」は、-NO₂をいう。

40

【0118】

本明細書で用いられる用語「パーフルオロアルコキシ」は、全ての水素原子がフッ素原子で置き換えられたアルコキシ基をいう。

【0119】

本明細書で用いられる用語「パーフルオロアルキル」は、全ての水素原子がフッ素原子で置き換えられたアルキル基をいう。パーフルオロアルキル基の例としては、これに限定はされないが、トリフルオロメチルなどのC₁-C₅パーフルオロアルキルが挙げられる。

【0120】

本明細書で用いられる用語「パーフルオロシクロアルキル」は、全ての水素原子がフッ

50

素原子で置き換えられたシクロアルキル基をいう。

【0121】

本明細書で用いられる用語「フェニル」は、6員炭素環式芳香環をいう。フェニル基はまた、シクロヘキサンまたはシクロペンタン環に縮合しうる。フェニルは、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシリ、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミドおよびチオケトンなどの1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0122】

本明細書で用いられる用語「ホスフェート」は、構造 $-OP(O)O_2-$ 、 $-R_xOP(O)O_2-$ 、 $-OP(O)O_2R_y-$ 、または $-R_xOP(O)O_2R_y-$ をいい、ここで、 R_x および R_y は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、および水素でありうる。

【0123】

本明細書で用いられる用語「スルフィド」は、構造 $-R_zS-$ をいい、ここで、 R_z はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルでありうる。スルフィドは環であってもよく、3から12員環を形成しうる。本明細書で用いられる用語「アルキルスルフィド」は、硫黄原子に結合したアルキル基をいう。

【0124】

本明細書で用いられる用語「スルフィニル」は、構造 $-S(O)O-$ 、 $-R_pS(O)O-$ 、 $-R_pS(O)OR_q-$ 、または $-S(O)OR_q-$ をいい、ここで、 R_p および R_q は、アルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシリでありうる。スルフィニル基の例としては、これに限定はされないが、アルキルスルフィニルが挙げられ、ここで、 R_p または R_q の少なくとも1つは、アルキル、アルケニル、またはアルキニルである。

【0125】

本明細書で用いられる用語「スルホンアミド」は、構造 $(R_r)-N-S(O)_2-$ R_s または $R_t(R_r)-N-S(O)_2-R_s$ をいい、ここで、 R_t 、 R_r 、および R_s は、例えば、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルでありうる。スルホンアミドの例としては、アルキルスルホンアミド（例えば、 R_s がアルキルである場合）、アリールスルホンアミド（例えば、 R_s がアリールである場合）、シクロアルキルスルホンアミド（例えば、 R_s がシクロアルキルである場合）、およびヘテロシクリルスルホンアミド（例えば、 R_s がヘテロシクリルである場合）が挙げられる。

【0126】

本明細書で用いられる用語「スルホネート」は、 $-OSO_3-$ をいう。スルホネートは、 $-OSO_3Na$ 、 $-OSO_3K$ などの塩、および酸 $-OSO_3H$ を含む。

【0127】

用語「スルホン酸」は、 $-SO_3H$ およびそれに対応する塩（例えば、 $-SO_3K$ および $-SO_3Na$ ）をいう。

【0128】

本明細書で用いられる用語「スルホニル」は、構造 R_uSO_2- をいい、ここで、 R_u はアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリル（例えば、アルキルスルホニル）でありうる。本明細書で用いられる用語「アルキルスルホニル」は、スルホニル基に結合したアルキル基をいう。「アルキルスルホニル」基は適宜、アルケニルまたはアルキニル基を含みうる。

【0129】

用語「チオケトン」は、構造 $-R_v-C(S)-R_w-$ をいう。ケトンは、 R_v または

10

20

30

40

50

R_w を介して他の基に結合しうる。 R_v または R_w は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはアリールであってもよく、あるいは R_v または R_w は、一緒になって、3から12員環を形成しうる。

【0130】

「アルキル」基は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ケトン、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、チオケトン、ウレイドおよびNから選択される少なくとも1つの基によって、置換され、または中断され、または分岐しうる。¹⁰ 置換基は分岐して、置換または非置換ヘテロ環またはシクロアルキルを形成しうる。

【0131】

「アルケニル」、「アルキニル」、「アルコキシ」、「アミノ」および「アミド」基は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボニル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、チオケトン、ウレイドおよびNから選択される少なくとも1つの基によって、置換され、または中断され、または分岐しうる。²⁰ 置換基は分岐して、置換または非置換ヘテロ環またはシクロアルキルを形成しうる。

【0132】

本明細書で用いられる「適切な置換基」は、式Iまたは式IIの化合物の合成または薬学的使用を無効にしない基をいう。適切な置換基の例としては、これらに限定はされないが、以下が挙げられる： C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} アルキル、アルケニルまたはアルキニル； C_{1-6} アリール、 C_{2-5} ヘテロアリール； C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} アルコキシ； C_6 アリールオキシ；-CN；-OH；オキソ；ハロ、カルボキシ；-NH(C_{1-22} 、 C_{1-8} 、または C_{1-6} アルキル)、-N(C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} アルキル)₂、-NH((C_6)アリール)、または-N((C_6)アリール)₂などのアミノ；ホルミル；-CO(C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} アルキル)、-CO((C_6 アリール))などのケトン；-CO₂(C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} アルキル)および-CO₂(C_6 アリール)などのエステル。当業者は、本発明の化合物の安定性、並びに、薬理学的および合成的活性に基づき、適切な置換基を容易に選択することができる。³⁰

【0133】

本明細書で用いられる用語「薬学的に許容可能な担体」は、薬物投与と両立可能な、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング剤、等張剤、および吸収遮延剤などをいう。薬学的に活性な物質のためのこののような媒体および薬剤の使用は、当技術分野において周知である。組成物はまた、補足的な、追加の、または改善された治療機能を提供する、他の活性化合物を含みうる。⁴⁰

【0134】

本明細書で用いられる用語「薬学的に許容可能な組成物」は、1つ以上の薬学的に許容可能な担体と共に製剤化される、本明細書で開示される少なくとも1つの化合物を含む組成物をいう。

【0135】

本明細書で用いられる用語「薬学的に許容可能なプロドラッグ」は、適切な医学的良識の範囲内で、ヒトおよび下等動物の組織に接触させて用いるのに適切であり、過度な毒性、刺激、アレルギー性応答がなく、合理的な利益/リスク比に見合い、目的の使用に有効である、本発明の化合物のプロドラッグ、並びに、式Iまたは式IIの化合物のとりうる双性イオンの形態を表す。Higuchi et al., 「Prodrugs as No⁵⁰

vel Delivery Systems」, ACS Symposium Series, Vol. 14, および、Roche, E. B., ed. Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において議論されており、これらのいずれも引用により本明細書に援用される。

【0136】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、当該組成物に用いられる化合物に存在しうる、酸性または塩基性基の塩をいう。本来は塩基性である当該組成物に含まれる化合物は、様々な無機および有機酸と共に、様々な塩を形成することができる。このような塩基性化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩を調製するために用いられる酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、これらに限定はされないが、硫酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩 (mataate)、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトアート)）塩などの薬理学的に許容可能なアニオンを含む塩を形成するものである。アミノ部位を含む当該組成物に含まれる化合物は、前記の酸に加えて、様々なアミノ酸と薬学的に許容可能な塩を形成しうる。本来は酸性である当該組成物に含まれる化合物は、様々な薬理学的に許容可能なカチオンと塩基塩を形成することができる。このような塩の例としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特に、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム、および鉄塩が挙げられる。

【0137】

さらに、本明細書に記載される化合物が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は酸性塩の溶液を塩基化することによって得られうる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に薬学的に許容可能な付加塩は、塩基性化合物から酸付加塩を調製するための通常の方法に従って、適切な有機溶媒中に遊離塩基を溶解させ、酸で溶液を処理することによって生成されうる。非毒性の薬学的に許容可能な付加塩を調製するために用いられ得る様々な合成方法が、当業者に理解される。

【0138】

式Iおよび式IIの化合物は、1つ以上のキラル中心および/または二重結合を含んでもよく、そのため、幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーなどの立体異性体として存在しうる。用語「立体異性体」は、本明細書において用いられる場合、全ての幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーから成る。これらの化合物は、立体中心の炭素原子周辺の置換基の配置に従って、記号「R」または「S」によって示されうる。本発明はこれらの化合物の様々な立体異性体、およびそれらの混合物を含む。立体異性体は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物は、命名法において「(±)」と示されうるが、構造はキラル中心を暗に示すことが当業者には理解される。

【0139】

本発明の方法に用いられる化合物の各々の立体異性体は、不斉中心または立体中心を含む、市販の反応出発物質から合成によって、またはラセミ混合物を合成し、次いで、当業者に周知の分割方法を行うことによって、調製することができる。これらの分割方法としては、(1)エナンチオマーの混合物を、不斉補助剤に結合させ、得られたジアステレオマーの混合物を再結晶またはクロマトグラフィーによって分離し、光学的に純粋な生成物を補助基から遊離させること、(2)光学活性な分割剤を用いて塩を形成すること、または(3)キラルクロマトグラフィーカラムにおいて、光学的なエナンチオマーの混合物を直接分離することが挙げられる。立体異性体の混合物はまた、キラル相ガスクロマトグラ

10

20

30

40

50

フィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩複合体としての化合物の結晶化、またはキラル溶媒中における化合物の結晶化などの周知の方法によって、それらの成分の立体異性体に分割することができる。立体異性体はまた、立体異性体的に純粹な中間体、試薬、および触媒から、周知の不斉合成法によつても得ることができる。

(0 1 4 0)

幾何異性体はまた、式 I および式 II の化合物中に存在することができる。本発明は、炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基の再配置、または炭素環式環の周りの置換基の再配置によって生じる、それらの様々な幾何異性体および混合物を含む。炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基は、「Z」または「E」配置であるとして命名され、ここで、用語「Z」および「E」は、IUPAC 基準に従って用いられる。特に記述されない限り、二重結合が描写される構造は、E および Z 異性体の両方を含む。

10

[0 1 4 1]

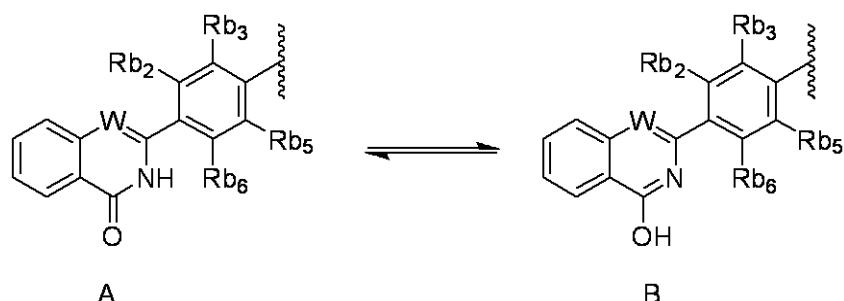
あるいは、炭素-炭素二重結合の周りの置換基は、「シス」または「トランス」と表すこともでき、ここで、「シス」は二重結合の同じ側の置換基を表し、「トランス」は二重結合の反対側の置換基を表す。炭素環式環の周りの置換基の再配置は、「シス」または「トランス」と命名される。用語「シス」は、環の面の同じ側の置換基を表し、用語「トランス」は、環の面の反対側の置換基を表す。置換基が環の面の同じ側および反対側の両方に配置されている化合物の混合物は、「シス/トランス」と命名される。

[0 1 4 2]

本明細書で開示される式 I および式 II の化合物は互変異性体として存在してもよく、たとえ一方の互変異性体構造が描写されていても、いずれの互変異性形態も本発明の範囲に含まれることが意図される。例えば、以下の化合物 A に関するいずれかの請求項は、互変異性体構造 B 並びにそれらの混合物を含み、その逆の場合も同様であることが理解される。

20

【化 2 0】



30

[0 1 4 3]

本明細書で用いられる「補体関連疾患」、「補体関連障害」および「補体関連病状」は、補体力スケードおよびそれに関連する系の1つ以上の成分の異常な活性によって介在される、疾患、障害および病状をいう。補体関連疾患の例としては、これらに限定はされないが、アテローム性動脈硬化症、膜性糸球体腎炎、喘息、臓器移植拒絶反応、血栓症、深部静脈血栓症、播種性静脈血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群、および慢性閉塞性肺疾患（COPD）が挙げられる。さらなる補体関連疾患の例としては、これらに限定はされないが、発作性夜間血色素尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、筋萎縮性側索硬化症、黄斑変性症、狼瘡腎炎、重症筋無力症、視神経脊髄炎、抗リン脂質抗体症候群、劇症型抗リン脂質抗体症候群、デンスデポジット病（I型膜性増殖性糸球体腎炎）、志賀毒素産生性大腸菌溶血性尿毒症症候群、並びに腹部および胸部大動脈瘤が挙げられる。さらなる補体関連疾患の例としては、これらに限定はされないが、家族性CD59欠損症、寒冷凝集素症、家族性C3糸球体症、C3糸球体腎炎、補体因子H関連タンパク質5腎症、IgA腎症、および遺伝性血管性浮腫（HAE）が挙げられる。

40

[0 1 4 4]

「対象」は、治療、観察または試験の対象であったまたは対象になる、哺乳動物などの動物をいう。本明細書に記載の方法は、ヒトの治療および獣医学的応用のいずれにも有用

50

でありうる。ある実施態様において、対象はヒトである。

【0145】

本明細書で用いられる「治療」または「治療する」は、疾患または障害、またはそれらの少なくとも1つの認識できる症状の改善をいう。別の実施態様において、「治療」または「治療する」は、少なくとも1つの測定可能な物理的パラメーターの改善をいい、患者によって認識可能である必要はない。さらに別の実施態様において、「治療」または「治療する」は、物理的に、例えば、認識できる症状の安定化、または生理学的に、例えば、物理的パラメーターの安定化、のいずれか、またはそれらの両方において、疾患または障害の進行を軽減することをいう。さらに別の実施態様において、「治療」または「治療する」は、疾患または障害の発症を遅延させることをいう。例えば、コレステロール障害の治療は、血中コレステロール量を減少させることを含む。10

【0146】

本明細書で用いられる「予防」または「予防する」は、所定の疾患もしくは障害を得るリスク、または所定の疾患もしくは障害の症状の軽減をいう。

【0147】

本明細書に用いられる「調節する」、「調節」または「調節すること」は、補体カスケードの成分の発現を下方制御することによって、補体経路の活性を減少させることをいう。。

【0148】

医薬組成物

20

いくつかの実施態様において、式Iまたは式IIの化合物（またはそれらの互変異性体、立体異性体、薬学的に許容可能な塩もしくは水和物）は、経口投与のために製剤化される。経口投与に適切な製剤は、カプセル、カシュ剂、ロゼンジ、錠剤、またはパッチなどの分離された単位において提示されてもよく、それぞれには、所定の分量の本開示の化合物を、粉末もしくは顆粒として含み；水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として提示されてもよく；または水中油型もしくは油中水型エマルジョンとして提示されてもよい。このような製剤は、活性化合物としての本開示の少なくとも1つの化合物、および担体または添加物（1つ以上の副成分を構成しうる）を会合させるステップを含む、いずれかの適切な薬学的方法によって調製されうる。担体は、製剤の他の成分と適合可能であるという意味で許容可能でなければならず、受容者にとって有害であってはならない。担体は、固体または液体、または両方であってもよく、少なくとも1つの活性化合物を、重量で約0.05%から約95%含みうる錠剤などの、単位投与剤形中に、活性化合物として本明細書に記載の少なくとも1つの化合物と共に製剤化されてもよい。他の化合物などの他の薬理学的に活性な物質もまた、提示されうる。本開示の製剤は、本質的に成分の混合から成る、周知の薬学的技術のいずれかによって製造されうる。30

【0149】

固体の組成物については、通常の非毒性固形担体として、例えば、医薬品グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。液体の薬理学的に投与可能な組成物は、例えば、本明細書に記載される、本開示の少なくとも1つの活性化合物、および適宜薬学的アジュバントを、例えば、水、食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノールなどの添加剤中に、例えば、溶解または分散させることによって、溶液、軟膏、または懸濁液を形成させることで製造されうる。一般に、適切な製剤は、本開示の少なくとも1つの活性化合物を、液体または微粉化した固形担体、またはその両方と共に均一におよび十分に混合し、次いで、必要に応じて生成物を形成することによって製造されうる。例えば、錠剤は本開示の少なくとも1つの化合物の粉末または顆粒を、圧縮または成形することによって製造されてもよく、適宜、1つ以上の副成分と組み合わせられうる。40

【0150】

圧縮錠剤は、適切な機械において、粉末または顆粒などの自由に流動する形態の、本開

50

示の少なくとも 1 つの化合物を圧縮することによって製造されてもよく、適宜、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤および / または界面活性剤 / 分散剤と混合されうる。湿製錠剤は、適切な機械において、粉末形態の本開示の少なくとも 1 つの化合物を、不活性な液体希釈剤で湿潤させ、圧縮することによって製造されうる。

【 0 1 5 1 】

バッカル（舌下）投与に適切な製剤としては、風味の付いた基剤、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカント中に、本開示の少なくとも 1 つの化合物を含むロゼンジ、並びに、不活性基剤、例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア中に、少なくとも 1 つの化合物を含むトローチが挙げられる。

【 0 1 5 2 】

投与される活性化合物の分量は、治療を受ける対象、対象の体重、投与方法、および処方する医師の判断によって変化しうる。例えば、投与計画は、約 1 - 1 0 0 m g 、または 1 0 0 - 3 0 0 m g の式 I または式 I I (またはそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物) の化合物の用量において、毎日または 1 日に 2 回の投与を含みうる。

10

【 0 1 5 3 】

別の実施態様において、封入された化合物の投与が毎月または毎年である間欠投与が用いられうる。カプセル化によって機能部位への到達が促進され、理論上相乗効果を発揮する活性成分の同時投与が可能になる。標準的な投与レジメンに従い、医師は容易に最適な用量を測定し、このような用量に達するために、投与を容易に修正することができる。

20

【 0 1 5 4 】

本明細書において開示される治療上の有効量の化合物または組成物は、当該化合物の治療上の有効性によって評価することができる。しかしながら、用量は、患者の要望、治療される病状の重症度、用いられる化合物に従って変化しうる。ある実施態様において、治療上の有効量の本開示の化合物は、最大の血漿濃度を得るのに十分である。例えば、動物試験、およびヒトへの投与のための用量の上昇に従って決定される予備投与は、当技術分野で認められる方法によって実行される。

【 0 1 5 5 】

毒性および治療の有効性は、細胞培養または実験動物における通常の薬学的方法、例えば、 L D₅₀ (全個体の 5 0 % が死亡する用量) および E D₅₀ (全個体の 5 0 % に治療上有効である用量) を測定することなどによって決定することができる。毒性と治療効果の間の用量比は治療指数であり、比 L D₅₀ / E D₅₀ として表すことができる。大きな治療指数を示す組成物が好ましい。

30

【 0 1 5 6 】

細胞培養アッセイまたは動物試験から得られるデータは、ヒトにおいて使用される用量の範囲を策定する際に用いることができる。ある動物モデルにおいて得られた治療上の有効量は、ヒトなどの他の動物において用いるために、当技術分野において既知の変換因子 (例えば、 F r e i r e i c h e t a l . , C a n c e r C h e m o t h e r . R e p o r t s 5 0 (4) : 2 1 9 - 2 4 4 (1 9 6 6) および表 1 の等表面積の用量係数を参照されたい) を用いて変換されうる。

40

【表1】

表1. 等表面積の用量係数

From:\TO:	マウス (20 g)	ラット (150 g)	サル (3.5 kg)	イヌ (8 kg)	ヒト (60 kg)
マウス	1	1/2	1/4	1/6	1/12
ラット	2	1	1/2	1/4	1/7
サル	4	2	1	3/5	1/3
イヌ	6	4	3/5	1	1/2
ヒト	12	7	3	2	1

10

【0157】

このような化合物の用量は、好ましくは、ほとんど、または全く毒性を示すことなく、ED₅₀を含む血中濃度の範囲内である。用量は、採用される剤形および用いられる投与経路に基づく当該範囲内で変化しうる。一般に、治療上の有効量は、対象の年齢、病状、および性別、並びに対象における病状の重症度によって変化しうる。用量は、医師によって決定され、治療で得られる効果に適合させるために、必要に応じて調整されうる。

【0158】

治療方法

本発明は、調節を必要とする患者の補体系を調節するための方法を提示する。いくつかの実施態様において、当該方法は対象（例えば、ヒトなどの哺乳動物）に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物、すなわち、式Iもしくは式IIの化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物を投与することによって、補体関連疾患または障害を治療または予防することを特徴とする。いくつかの実施態様において、本発明の方法は、1つ以上の式Iまたは式IIの化合物および薬学的に許容可能な担体を含む、薬学的に許容可能な組成物を投与することを特徴とする。

20

【0159】

本発明はさらに、治療上の有効量の、少なくとも1つの式Iもしくは式IIの化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物を投与することによって、例えば、マンノース結合レクチン（タンパク質C）2、補体第9成分、補体第6成分、補体第8成分、アルファポリペプチド、補体第4B成分、補体第4A成分、血液凝固因子IX、血液凝固因子VII、補体第4成分結合タンパク質ベータ、補体第5成分、タンパク質C、血液凝固因子XI、カリクレインB、血漿、組織因子経路阻害剤、補体第8成分、ガンマポリペプチド、補体第1成分sサブコンポーネント、補体第8成分ベータポリペプチド、血液凝固因子XII、血液凝固因子II、血液凝固因子XI、Bポリペプチド、セルピンペプチダーゼ阻害剤クレードE、補体第2成分、アルファ-2-マクログロブリン、補体因子H、補体因子I、補体因子B、補体第1成分Rサブコンポーネント、マンナン結合レクチンセリンペプチダーゼ1、タンパク質S、血液凝固因子V、補体第5a成分受容体1、補体第4成分結合タンパク質アルファ、セルピンペプチダーゼ阻害剤クレードCメンバー1、補体第3成分、マンナン結合レクチンセリンペプチダーゼ2、血液凝固因子X、血液凝固因子VIII、セルピンペプチダーゼ阻害剤クレードDメンバー1、セルピンペプチダーゼ阻害剤クレードFメンバー2、プラスミノーゲン、プラジキニン受容体B2、プラジキニン受容体B1、セルピンペプチダーゼ阻害剤クレードAメンバー5、血液凝固因子II、セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレードG(C1阻害剤)メンバー1、カルボキシペプチダーゼB2(血漿)、フィブリノーゲンベータ鎖、キニノーゲン1、補体成分(3b/4b)受容体1、プラスミノーゲンアクティベーター組織、補体成分(3d/エプスタイン・バール・ウイルス)受容体2、トロンボモジュリン、CD55分子、補体崩壊促進因子、補体第1成分QサブコンポーネントA鎖、または補体第7成分、プラスミノーゲンアクティベーターウロキナーゼ、補体因子D、補体第1成分QサブコンポーネントC鎖、CD46分子補体調節タンパク質、フィブリノーゲ

30

40

50

ンガンマ鎖、ウォン・ヴィレブランド因子、C D 5 9 分子補体調節、プラスミノーゲンアクティベーターウロキナーゼ受容体、セルピンペプチダーゼ阻害剤クレードAメンバー1、血液凝固因子X I I I A 1 ポリペプチド、補体第3a成分受容体1、フィブリノーゲン アルファ鎖、補体第1成分Qサブコンポーネント、B鎖、および／または血液凝固因子I I (トロンビン)受容体から選択される1つ以上の遺伝子の調整に関わる、補体関連疾患または障害を治療するまたは予防するための方法を提示する。

【0160】

別の実施態様は、マンノース結合レクチン(タンパク質C)2、補体第3成分、補体第5成分、補体因子D、補体因子H、および／または補体第9成分から選択される、1つ以上の遺伝子の調節に関わる補体関連疾患または障害を治療するまたは予防するための方法を含む。10

【0161】

ある実施態様において、当該方法は、例えば、アテローム性動脈硬化症、膜性糸球体腎炎、喘息、臓器移植拒絶反応、血栓症、深部静脈血栓症、播種性静脈血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群、および慢性閉塞性肺疾患(C O P D)などの補体関連疾患および障害に対する予防薬として、ヒトなどの対象に、少なくとも1つの式Iもしくは式IIの化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物を投与することを特徴とする。

【0162】

別の実施態様において、当該方法は、例えば、発作性夜間血色素尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、筋萎縮性側索硬化症、黄斑変性症、狼瘡腎炎、重症筋無力症、視神経脊髄炎、抗リン脂質抗体症候群、劇症型抗リン脂質抗体症候群、デンスデポジット病(I I型膜性増殖性糸球体腎炎)、志賀毒素產生性大腸菌溶血性尿毒症症候群、並びに腹部および胸部大動脈瘤などの、補体関連疾患および障害に対する予防的手段として、ヒトなどの対象に、少なくとも1つの式Iもしくは式IIの化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物を投与することを特徴とする。20

【0163】

別の実施態様において、当該方法は、例えば、家族性C D 5 9 欠損症、寒冷凝集素症、家族性C 3 糯球体症、C 3 糯球体腎炎、補体因子H関連タンパク質5腎症、I g A腎症、および遺伝性血管性浮腫(H A E)などの、補体関連疾患および障害に対する予防薬として、ヒトなどの対象に、少なくとも1つの式Iもしくは式IIの化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物を投与することを特徴とする。30

【0164】

ある実施態様において、例えば、アテローム性動脈硬化症、膜性糸球体腎炎、喘息、臓器移植拒絶反応、血栓症、深部静脈血栓症、播種性静脈血栓塞栓症、播種性血管内凝固症候群、および慢性閉塞性肺疾患(C O P D)などの補体関連疾患および障害に対する遺伝的素因を有する、ヒトなどの対象に対して、少なくとも1つの式Iもしくは式IIの化合物またはそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物が投与される。40

【0165】

別の実施態様において、例えば、発作性夜間血色素尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、筋萎縮性側索硬化症、黄斑変性症、狼瘡腎炎、重症筋無力症、視神経脊髄炎、抗リン脂質抗体症候群、劇症型抗リン脂質抗体症候群、デンスデポジット病(I I型膜性増殖性糸球体腎炎)、志賀毒素產生性大腸菌溶血性尿毒症症候群、並びに腹部および胸部大動脈瘤などの補体関連疾患および障害に対する遺伝的素因を有する、ヒトなどの対象に対して、予防的手段として、少なくとも1つの式Iもしくは式IIの化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物が投与される。

【0166】

別の実施態様において、例えば、家族性C D 5 9 欠損症、寒冷凝集素症、家族性C 3 糯

10

20

30

40

50

球体症、C3糸球体腎炎、補体因子H関連タンパク質5腎症、IgA腎症、および遺伝性血管性浮腫(HAE)などの補体関連疾患および障害の遺伝的素因を有する、ヒトなどの対象に対して、予防的手段として、少なくとも1つの式Iまたは式IIの化合物、またはそれらの立体異性体、互変異性体、薬学的に許容可能な塩、もしくは水和物が投与される。

【0167】

別の実施態様において、式Iまたは式IIの化合物は、ある補体関連疾患または障害を予防するために、別の疾患を同時に治療しながら、用いられる。

【実施例】

【0168】

実施例1：遺伝子発現の変化

10

本実施例において、培養細胞からのmRNA量を定量化した。当該アッセイを用いて、本発明の化合物などの化合物の、mRNA量を調整する際の有効性を決定することができる。補体遺伝子は、内在性の高い発現量で発現するが、これらの発現はまた、炎症状態における様々なサイトカインによって刺激されうる。本実施例における実験は、通常時および炎症時の両方の補体遺伝子発現を標的にしている。化合物によって介在される、遺伝子発現およびそれによって生じるmRNA量の変化は、以下の表2、3および4、並びに、図1、2、3および4において示される。

【0169】

Huh-7およびHePG2細胞は肝臓由来細胞株であり、肝臓で生じうる事象のモデルである。Huh-7細胞(JCRB細胞バンク)を、10%(v/v)FBS、100U/mLペニシリン、100ug/mLストレプトマイシンおよび5ug/mLプラスモシンを含む100μL DMEM中(Invivogenから購入した前者以外は、全ての試薬は Gibcoからである)で、96ウェルプレートに導入した(ウェルごとに~2.5×10⁵)。24時間後、Huh-7細胞を、ブレーティングに用いたものと同じ培地製剤中の化合物で処理し、表2、3および4において示される時間にわたって、0.1%DMSOを補充した。選別実験のために、ブレーティングから24時間後、合計の48時間の治療時間にわたって、細胞を対象の化合物を同時にサイトカインで処理した。あるいは、ブレーティングから24時間後、細胞は、対象の化合物が48時間にわたって添加される前の24時間にわたって、サイトカインで前処理した。HePG2細胞(ATCC)を、10%FBS、1×非必須アミノ酸、1mMピルビン酸ナトリウム、2mM L-グルタミン、100U/mLペニシリン、100ug/mLストレプトマイシンおよび5ug/mLプラスモシンを含むMEM中で、96ウェルプレートにおいて培養した(ウェルごとに~2.5×10⁵)。化合物またはサイトカインによる治療によって、血清量は0.5%まで減少した。化合物およびサイトカインによるHePG2細胞の治療の時期は、Huh-7細胞について記述されるのと同じである。初代ヒト肝細胞(Cel1z Direct/Life Technologies)を、コラーゲンコートされた96ウェルプレートに、70000細胞/ウェルで蒔き、次いで、販売元が推奨するように、マトリゲルTMで覆った。細胞を対象の化合物および/またはサイトカインによって、示される時点において、0.1%DMSOおよび10%FBS(v/v)を加えた、推奨される培地中に処理した。細胞をmRNA Catcher PLUS Kit(Life Technologies)によって回収し、次いで、RNA UltraSense One-Step qRT-PCR Systemを用いてリアルタイムPCRを行った。対象のmRNA量は、TaqManリアルタイムPCRによって、同じサンプル中の内在性サイクロフィリンAコントロールに対して測定した。データは、ViA-7リアルタイムPCRシステム(Applied Biosystems)を用いることによって得た。

20

【0170】

補体カスケードの補体の発現の下方制御は、経路の活性の減少をもたらし、それによって良好な結果が生じる。表2および3において、mRNAが50%減少していることを示

30

40

50

す量の化合物の濃度、並びに化合物による治療の持続時間が列挙される。表4において、最大で72時間にわたって化合物で処理した、初代ヒト肝細胞において測定されたmRNAが示す最大の減少量が列挙される。図1、2、3および4において、Huh-7細胞およびHepG2細胞における補体遺伝子のサイトカイン誘導性（すなわち炎症性）発現における、化合物の影響が示される。

【0171】

表2および4に示される遺伝子に加えて、他の補体および血液凝固カスケードの因子を、これらに限定はされないが、Huh-7、HepG2および/または初代ヒト肝細胞などの培養細胞において、リアルタイムPCRによってアッセイした。

10

表2：ヒトヘパトーマ細胞における補体遺伝子発現の抑制。データは化合物の半数阻害濃度（IC50）をマイクロモラー（μM）において表す。

【表2】

	RVX000222		JQ1		RVX00029 7	RVX00210 9	RVX00213 5
補体 遺伝子	Huh-7	HepG2	Huh-7	HepG2	Huh-7		
C3 (48時間)	1.90	—	0.20	0.20	4.70	34.8	2.20
C4a/C4 (48時間)	6.30	—	—	—	4.50	62.2	4.30
C5 (48時間)	>30	—	—	—	>10	>50	37.9
C3 (72時間)	—	25.0	—	0.49	—	—	—
MBL2 (48時間)	16.3	3.88	0.16	0.03	—	—	—
C1S (48時間)	18.9	9.56	0.3	0.12	—	—	—
C4a/C4b (72時間)	5.40	10.0	0.07	0.25	—	—	—
C5 (72時間)	21.8	20.0	0.27	0.46	—	—	—

20

表3：列挙される化合物の治療による治療の48時間後、Huh-7細胞におけるC3およびC4発現の抑制。データは化合物の半数阻害濃度（IC50）をマイクロモラー（μM）において表す。

30

【表3】

化合物	Hu h - 7 細胞におけるmRNA発現量 : IC ₅₀ (uM)	
	C3	C4
RVX000206	3. 6	9. 3
RVX000255	20. 4	17. 4
RVX000344	11. 6	15. 6
RVX000641	12. 6	9. 3
RVX000662	29. 2	21. 1
RVX000668	9. 5	15. 6
RVX000843	11. 1	>50 uM
RVX002093	18. 5	17. 2
RVX002101	11. 3	22. 0
RVX002103	13. 9	13. 8
RVX002113	5. 8	7. 8
RVX002141	15. 4	17. 8
JQ1	0. 18	0. 065

10

20

表4：単一のドナーからの初代ヒト肝細胞における、補体成分の発現量の減少。mRNA量は、化合物治療の6、24、48および72時間において測定した。値は遺伝子発現における最大の減少の割合、および関連する治療期間（時間）を示す。この経過時間にわたって、補体C3、補体C5、およびMBL2のmRNA量の最大の減少を、治療の24時間において観測し、補体C1Sおよび補体C2のmRNA量を治療の72時間において測定した。補体C4のmRNA量の最大の減少を、JQ1による治療の24時間において観測し、これに対して、RVX000222の治療の72時間において観測した。補体C9のmRNAの最大の減少は、JQ1による治療の48時間、およびRVX000222による72時間において観測された。mRNA量の最大の減少に必要な治療時間の違いは、mRNAの半減期、または特定の遺伝子の、BET阻害に対する感受性に関連しうる。

30

【表4】

治療	C3	C4	C5	C9	MBL2	C1S	C2
30uM RVX0002 22	13% (24時間)	44% (72時間)	38% (24時間)	86% (72時間)	92% (24時間)	27% (72時間)	35% (72時間)
0.3uM JQ1	54% (24時間)	31% (24時間)	67% (24時間)	72% (48時間)	93% (24時間)	22% (72時間)	29% (72時間)

30

40

【0172】

実施例2：マウスモデルを用いたインビボ実験

この実施例において、ヒト化肝臓を有するキメラマウスを、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子^{+/+} / 重傷複合免疫不全遺伝子組み換えマウスに、ヒト肝細胞を移植することによって作製した。ヒト肝細胞への置き換えは80 - 90%に達した。このマウスモデルは、インビボでヒト肝細胞のmRNA量を調節する際の、本発明の化合物などの化合物の効果を決定するために用いることができる。マウスを、強制経口投与によって、150mg/kgで1日に2回、RVX000222または溶剤で処理した。肝臓を採取し、RNA量をヒト特異的なTaqManプライマープローブおよび、内在性コントロールとしてサイクロフィリンAを用いたリアルタイムPCRによって測定した。表5において

50

て、示されたmRNA量の減少量が列挙される。スチュードントの両側t検定を用いて、溶剤処理動物に対して、^{*}p < 0.05、^{**}p < 0.01。

表5: RVX00022は、3日間150mg/kgで1日に2回処理されたキメラマウスのヒト化肝臓において、補体第3成分(C3)、第4成分(C4)、および第5成分(C5)およびマンノース結合レクチン2(MBL2)のmRNAの発現量を減少させる。数字は溶剤処理マウスに対して、発現量の減少量の%の平均値を表す(群ごとに3匹のマウス)。アスタリスクはp < 0.05を示し；2つのアスタリスクはp < 0.01を示す。

【表5】

10

化合物	C3	C4	C5	C9	MBL2
RVX00022 2	20%	36%*	17%	45%**	61%**

【0173】

実施例3：全血におけるマイクロアレイ解析

この実施例において、エクスピボで処理したヒトの全血からのRNAをマイクロアレイによって解析した。当該方法を用いて、本発明の化合物などの化合物の、RNA量に対する影響を測定することができる(表6)。

20

【0174】

インフォームド・コンセントを得た後に、健康な3人のボランティアから全血をBDSバキュテイナナトリウムヘパリンチューブに回収し、サンプルを10回反転させた。血液サンプル(1mL)を、2mMグルタミン、100U/mLペニシリン、100ug/mLストレプトマイシン、20%FBSおよび対象の化合物または溶剤(0.1%DMSO)を含む、1mLのRPMIと合わせて、次いで、24時間、37℃でインキュベートした。処理したサンプルをPAXgene RNAチューブ(PreAnalytix/Qiagen)に移し、5回反転させ、凍結させた。RNAを製造元の説明書に従い、PAXgene RNAキットを用いて単離した。マイクロアレイ解析は、Affymetrix Human U133 Plus 2.4 Arrayを用いて、Assurage(Austin、TX)によって実行された。表6において、3つの独立したサンプルの平均値(p < 0.01)が示される。補体カスケードの成分の発現の下方制御は、経路の活性が減少したことに由来し、それによって良好な結果が得られる。経路の負の調節因子の上方制御、または正の調節因子の下方制御もまた、経路の活性の減少を引き起こし、それによって良好な結果をもたらす。

30

表6: 20uMのRVX00022は、エキソビボで処理されたヒトの血液中の補体第3成分、CD55およびCD59のmRNA量を変化させる。

【表6】

40

遺伝子	発現の変化%
補体第3成分(C3)	-59%
CD55	58%
CD59	88%

【0175】

実施例4：分泌される補体タンパク質の測定

この実施例において、対象の化合物の存在下における、培養増殖細胞から分泌されるタンパク質を、酵素結合免疫吸着法(ELISA)によって解析した。いくつかの場合において、培養細胞を、炎症状態を模倣するために、サイトカインおよび対象の化合物によっ

50

て処理した。当該方法を用いて、通常状態およびサイトカイン刺激（すなわち炎症）状態において培養された増殖細胞からの特定のタンパク質の分泌における、本発明の化合物などの化合物の効果を測定することができる（表7、図5および6）。

【0176】

Huh-7細胞（J C R B 細胞バンク）を、10%（v/v）FBS、100U/mL ペニシリン、100ug/mL ストレプトマイシンおよび5ug/mL プラスモシンを補充した500μL D M E M 中（Invivogenから購入した前者以外は、全ての試薬は Gibcoからである）、200000細胞／ウェルにおいて、24ウェルプレートに導入した。24時間後、対象の化合物および／またはサイトカインを、0.1%DMSOを含む10%FBSで補充したD M E M 中、72時間の総治療時間にわたって処理した。化合物および／またはサイトカインを含む新たな培地を、実験の最終24時間において加えた。収集の際に、培地を回収し、デブリを短時間遠心分離することによって除去し、製造元のプロトコルに従って、目的のタンパク質についてのELISAアッセイを行った。細胞数の違いを補正するために、補体タンパク質について得られた値を、トランスフェリンについての値に対して標準化した。HepG2細胞（ATCC）を、10%FBS、1×非必須アミノ酸、1mM ピルビン酸ナトリウム、2mM L-グルタミン、100U/mL ペニシリン、100ug/mL ストレプトマイシンおよび5ug/mL プラスモシンを含むMEM中で培養した。化合物が存在する場合には、血清の量は0.5%まで減少した。治療の組み合わせ、およびタイミングは、前記でHuh-7細胞細胞について記述されるのと同じであった。初代ヒト肝細胞（Cell Direct/Life Technologies）を、70000細胞／ウェルにおいて、コラーゲンコートされた96ウェルプレートに蒔き、次いで、販売元が推奨するように、マトリゲルTMで覆った。細胞を、10%FBSおよび0.1%DMSO（v/v）を含む推奨培地において、合計72時間にわたって、示されるサイトカインの存在下または非存在下で、対象の化合物で処理した。分泌されたタンパク質を測定するため、培地を回収した。

【0177】

補体C3、C4、C5およびC9を検出するためのELIZAキットは、Assay Pro（St. Charles, MO）から購入し、トランスフェリン検出のためのELISA試薬は、Bethyl Laboratories（Montgomery, TX）から購入した。データはThermo Scientific Multiskan GO装置において得た。補体カスケードの成分の発現の下方制御は、経路の活性の減少を生じさせ、そのために良好な結果が得られる。表7：図5および6において、RVX000222によって処理された細胞の培地において検出されたC3、C4、C5およびC9タンパク質の量が列挙される（DMSOと比較）。

【0178】

ELISA法を用いて、培養細胞からさらに分泌されるタンパク質の定量を評価する。これには、これらに限定されないが、C6、C8、MBL2または因子Hが挙げられる。

表7：Huh-7およびHepG2細胞における、補体C3、C4およびC5の分泌。データは、3つの独立した実験に由来する標準偏差と共に示した、タンパク質量の最大の減少率である。

【表7】

	C3		C4		C5	
治療	Huh-7	HepG2	Huh-7	HepG2	Huh-7	HepG2
30uM	87±9%	34±5%	79±3%	65±5%	53±7%	77±4%
0.75uM JQ1	99±1%	54±5%	81±6%	81±9%	50±13%	82±7%

【0179】

実施例 5 : 多分析物プロファイリング

この実施例において、プラセボまたは R V X 0 0 0 2 2 2 で治療したヒト対象からの血漿サンプルを、多分析物プロファイリング (M A P) 技術によって解析した。当該方法を用いて、血漿中の様々な分析物の量に対する、本発明の化合物などの化合物の影響を測定することができる（表 8）。

【 0 1 8 0 】

ベースライン、および終地点（26週間）において、R V X 0 0 0 2 2 2 で治療した20の対象、およびプラセボで治療した10の対象から回収した血漿（先に完了した A S S U R E 臨床試験；N C T 0 1 0 6 7 8 2 0 から）を、M A P 解析に出した。マイクロスフェアをベースにした抗体の多重化（m i c r o s p h e r e - b a s e d i m m u n o - m u l t i p l e x i n g ）を用いてそれぞれのサンプルを解析し、107の異なる血漿タンパク質の量を定量した。それぞれのタンパク質分析物の値の変化を、ベースライン測定に対して計算し、統計学的に有意な（ $p < 0.05$ ）、およびトレンド（ $0.01 > p > 0.05$ ）な値を得た。補体力スケードの成分の発現の下方制御によって、経路の活性が減少し、そのため、良好な結果が得られる。表 8 において、R V X 0 0 0 2 2 2 によって26週間治療した、血漿分析物の観測された変化がまとめられている。

表 8 : 多分析物プロファイリングを用いて測定した、A S S U R E 試験（N C T 0 1 0 6 7 8 2 0 ）からの血漿分析物における変化（26週対ベースライン $p < 0.05$ ）

【 表 8 】

分析物	N	ベースラ イン	単位	ベースライ ンからの変 化	ベースライ ンからの変 化の割合	ベースライ ンに対する p 値
補体因子 H (C F H)	20	570.3	ug/mL	-75.35	-11.45	0.01
補体因子 H 関連タンパ ク質 1 (C F H R 1)	17	2353.5	ug/mL	-291.76	-10.75	0.003
補体 C 3 (C 3)	20	1.1	mg/mL	-0.1	-9.28	0.002

【 0 1 8 1 】

実施例 6 : L C - M R M / M S を用いたタンパク質の定量

この実施例において、プラセボまたは R V X 0 0 0 2 2 2 で治療したヒト対象の血漿サンプルを、1 D L C - M R M / M S 技術によって解析した。当該方法を用いて、血漿中に存在する様々な分析物の量における、本発明の化合物などの化合物の影響を測定することができる。

【 0 1 8 2 】

ベースライン、および終地点（26週間）において、R V X 0 0 0 2 2 2 で治療した74の対象、およびプラセボで治療した17の対象から回収した血漿（先に完了した A S S U R E 臨床試験；N C T 0 1 0 6 7 8 2 0 から）を、タンパク質の絶対定量に出した。多重反応モニタリング（M R M ）マススペクトロメトリー（M R M - M S ）などの質量分析法を用いて、それぞれのサンプルを、43の異なる血漿タンパク質の存在および量について解析した。それぞれのタンパク質分析物に関する値の変化は、ベースライン測定に対して計算し、統計学的に有意な（ $p < 0.05$ ）、およびトレンドな（ $0.10 > p > 0.05$ ）値を得た（表 9）。補体力スケードの成分の発現の下方制御によって、経路の活性が

10

20

30

40

50

減少し、それによって良好な結果が得られる。

表9：LC-MRM/MSを用いて測定した、ASSURE試験(NCT01067820)からの血漿分析物の変化(26週対ベースライン p < 0.10)

【表9】

タンパク質 ペプチド	ベースライン (ng/mL)	ベースラインか らの変化 (ng/mL)	ベースラインか らの変化の割合	ベースラインに 対するp値
補体成分C9	37,592	-5,034	-13.8	0.0001
補体成分C8 アルファ鎖	<i>1,828</i>	-120	-8.6	0.0001
補体C5	34,391	-2,228	-5.3	0.0001
補体因子I	17,911	-1,205	-5.2	0.002
補体C4-B	159,041	-7,492	-4.3	0.001
補体因子H	206,226	-8,710	-4.2	0.0001
補体成分C8 ベータ鎖	5,907	-341	-3.9	0.004
補体C3	769,753	-34,105	-3.6	0.02
補体C1r サブコンポーネ ント	122,295	-571	-3.6	0.02
補体因子B	<i>131,959</i>	-4,259	-4.2	0.06

注：結果は最大の濃度のペプチドを示す；イタリックは中央値を示す

【0183】

実施例7：補体活性アッセイ

この実施例において、プラセボまたはRVX000222で治療したヒト対象からの血清サンプルを、総溶血補体価(CH50)アッセイおよび補体第二経路(AH50)アッセイによって解析した。当該方法を用いて、臨床サンプルの古典および第二補体系の活性における、本発明の化合物などの化合物の影響を測定することができる。

【0184】

ベースライン、および終地点(26週間)において、RVX000222で治療した対象およびプラセボで治療した対象から回収した血清(先に完了したASSURE臨床試験；NCT01067820から)を、AH50およびCH50アッセイにおいて解析した。特異抗体によって感作されたヒツジ赤血球の溶血を検出する、CH50スクリーニングアッセイを用いて、治療を受けた対象および受けていない対象からの血清サンプルにおける補体系の溶血活性が測定された。同様に、第二経路(AH50)のみを活性化する特定の条件を用いて、補体応答の活性を測定した。薬剤治療を受けて補体系の機能にいずれかの変化が存在したかどうかを測定するために、補体の活性化度合をベースラインにおいて、および終地点において測定した(図7)。補体系の機能の減少によって、良好な結果を

10

20

30

40

50

得る。

【0185】

実施例8：SOMAscanTMを用いた、臨床サンプル中のタンパク質の定量

この実施例において、プラセボまたはRVX000222で治療したヒト対象からの血漿サンプルを、SOMAscanTMアッセイ(SomaLogic)によって解析した。当該方法を用いて、臨床サンプル中の補体成分などのタンパク質の量における、本発明のものなどの化合物の影響を測定することができる。

【0186】

ベースライン、および終地点(26週間)において、RVX000222で治療した47の対象から回収した血漿(先に完了したASSURE臨床試験; NCT01067820から)を解析に出した。SOMAscanTM技術を用いて、それぞれのサンプルを、1,310の異なるタンパク質の相対的な存在および量について解析する。それぞれのタンパク質分析物についての値の変化は、ベースライン測定に対して計算し、統計的に有意($p < 0.05$)な値を得る(表10)。補体力スケードの成分の発現の下方制御によって、経路の活性の減少が生じ、そのために良好な結果が得られる。

表10：SOMAscanTMを用いて測定した、ASSURE試験からの血清分析物における変化(26週目対ベースライン $p < 0.05$)

【表10】

200mg/日でのRVX-208			
タンパク質名	遺伝子表記	ベースラインに対する変化%	ベースラインに対するp値
補体C3b	C3	-52.7	0.001
C反応性タンパク質	CRP	-43.6	0.0001
C5aアナフィラトキシン	C5	-28.7	0.0002
補体成分C9	C9	-18.3	0.0001
マンノース結合タンパク質C	MBL2	-14.6	0.0002
補体成分C6	C6	-14.3	0.0001
補体C5b-C6複合体	C5 C6	-12.0	0.0001
補体C5	C5	-11.7	0.0001
補体成分C8	C8	-10.1	0.004
補体因子B	CFB	-6.8	0.001
補体C2	C2	-6.7	0.001
補体因子I	CFI	-6.4	0.01
補体C1sサブコンポーネント	C1S	-6.1	0.02
補体因子H	CFH	-5.6	0.0001
補体崩壊促進因子	CD55	-4.0	0.02
マンナン結合レクチンセリンプロテアーゼ1	MASP1	4.8	0.04

10

20

30

40

【0187】

本明細書で参照されるすべての引用は、引用によってその全体が援用される。本発明の別の実施態様は、本明細書において開示される本発明の仕様および応用を考察することによって当業者に明らかである。

【図1】

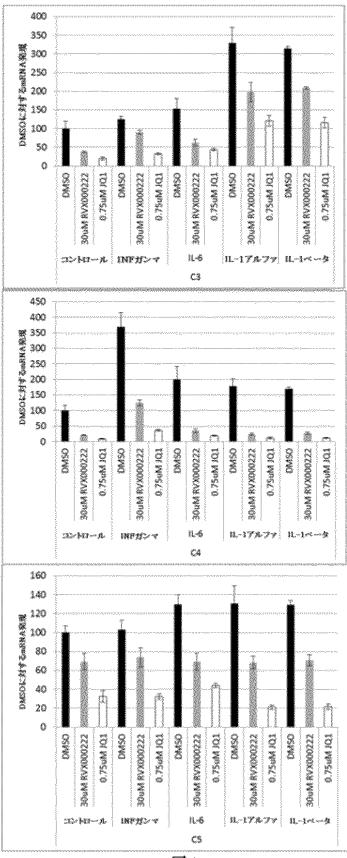


図1

【図2】

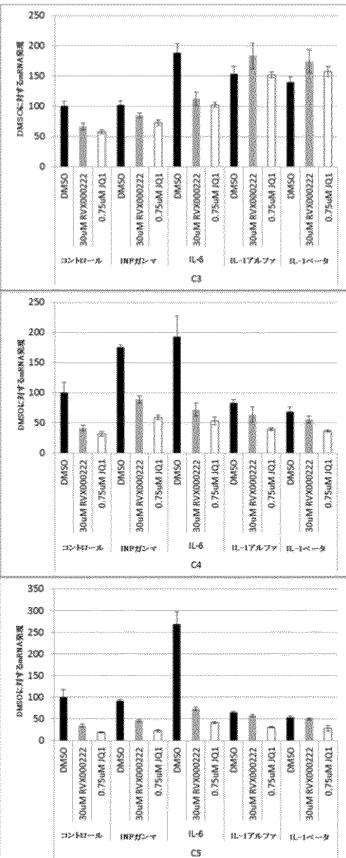


図2

【図3】

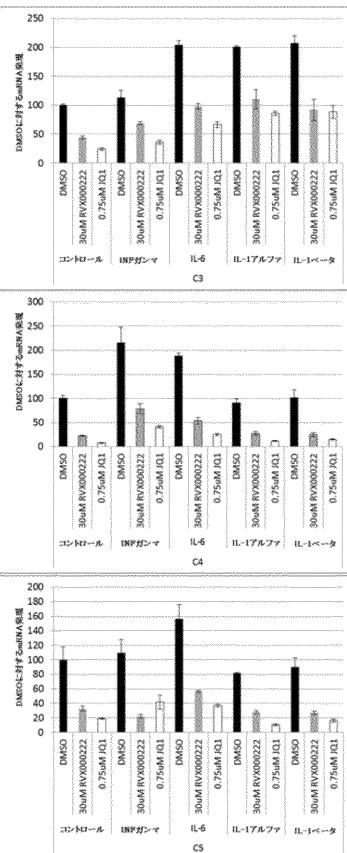


図3

【図4】

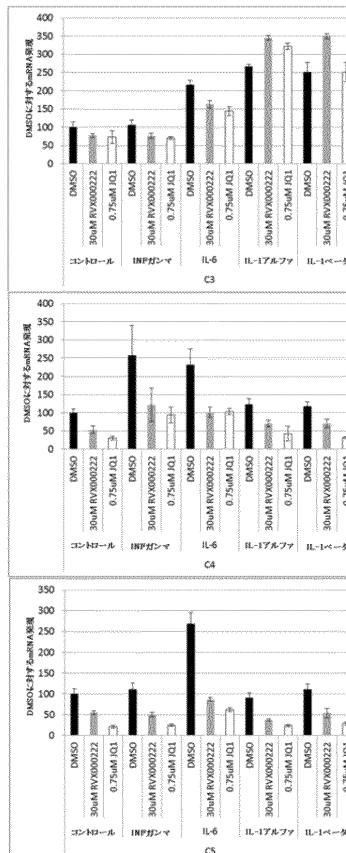


図4

【図5】

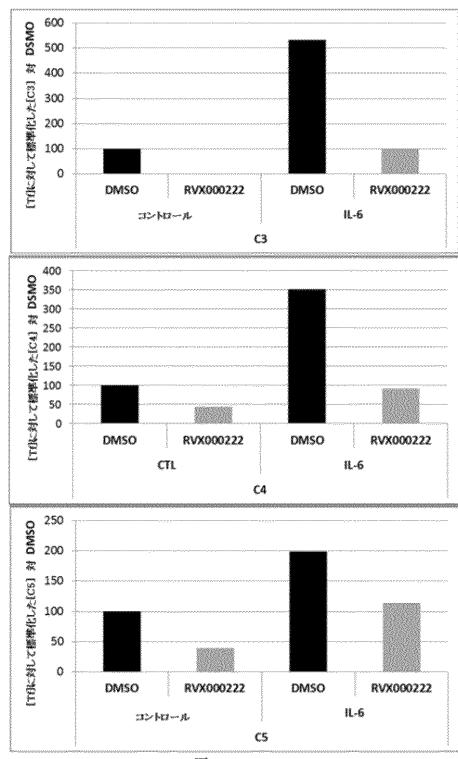


図5

【図6】

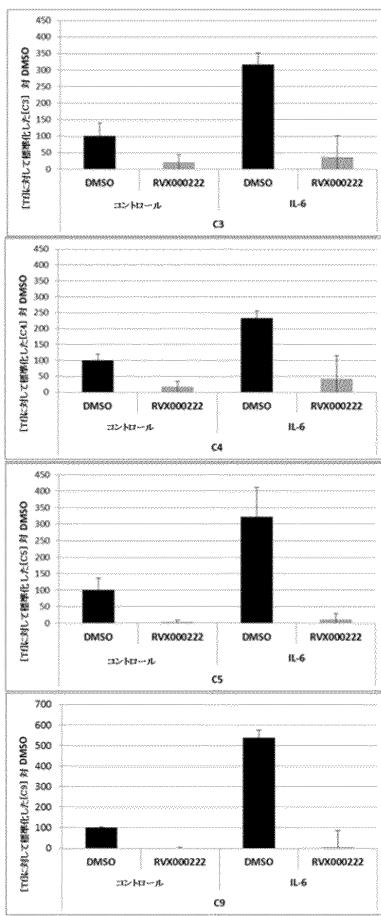


図6

【図7】

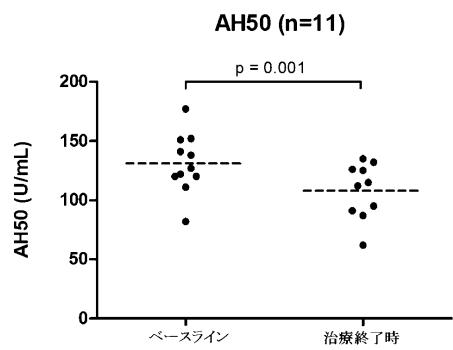


図7 A

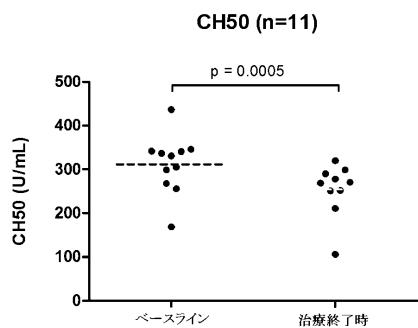


図7 B

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	C S P
C 0 7 D 239/91 (2006.01)	C 0 7 D 239/91	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5517 (2006.01)	A 6 1 K 31/5517	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/12	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	

前置審査

- (72)発明者 エヴェリナ・ビー・クリコフスキー
カナダ、ティ3ゼット・0ビー7、アルバータ、カルガリー、スウィフト・クリーク・テラス31
100番
- (72)発明者 クリストファー・アール・エイ・ハリディ
カナダ、ティ2ジー・5ピー9、アルバータ、カルガリー、エイティーンス・アベニュー・サウス
イースト138番、403
- (72)発明者 ディーン・ギラム
カナダ、ティ3エル・1ワイ5、アルバータ、カルガリー、シニック・ビュー・クローズ・ノース
ウェスト249番
- (72)発明者 ローラ・エム・ツジカワ
カナダ、ティ2アール・1エイチ9、アルバータ、カルガリー、フォーティーンス・アベニュー・
サウスウェスト1007番、639

審査官 深草 亜子

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2014/0140956(US,A1)
米国特許出願公開第2013/0281397(US,A1)
日本内科学会雑誌, Vol.104, No.7, pp.1389-1396

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- A 6 1 K 31 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 P 7 / 0 0 - 7 / 1 2
A 6 1 P 4 3 / 0 0
C 0 7 D 239 / 0 0 - 2 3 9 / 9 6
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)