(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2022-519317
(P2022-519317A)
(43)公表日　令和4年3月22日(2022.3.22)

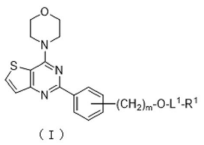
(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 495/04 (2006.01)		C07D	495/04	105Z	4C071
A61K 31/5377(2006.01)		C07D	495/04	CSP	4C076
A61K 9/08 (2006.01)		A61K	31/5377		4C086
A61K 9/12 (2006.01)		A61K	9/08		
A61K 9/06 (2006.01)		A61K	9/12		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全97頁）　最終頁に続く

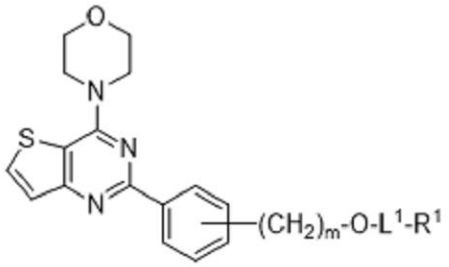
(21)出願番号　特願2021-545964(P2021-545964)
(86)(22)出願日　令和2年2月5日(2020.2.5)
(85)翻訳文提出日　令和3年9月30日(2021.9.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/016876
(87)国際公開番号　WO2020/163525
(87)国際公開日　令和2年8月13日(2020.8.13)
(31)優先権主張番号　62/802,093
(32)優先日　平成31年2月6日(2019.2.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/958,049
(32)優先日　令和2年1月7日(2020.1.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　521345693
ベンセラ，インコーポレイティド
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９４３０１，パロ アルト，キプリング スト
リート ４２１
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100138210
弁理士　池田 達則
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　局所ホスホイノシチド３－キナーゼ阻害剤

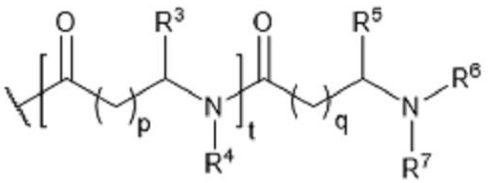
(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）：

（Ｉ）
による化合物及び血管奇形を治療するためのその化合物を含む局所製剤を提供し、式中、添え字m、Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、及びＬ^{1}－Ｒ^{1}は、本明細書に記載の通りである。
【選択図】図１

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



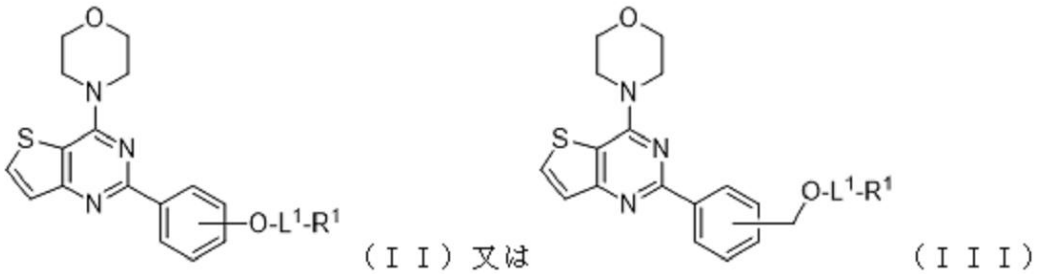
（Ｉ）

を有する化合物、又はその水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩であって、
式中、
添え字ｍが０～２の整数であり、そして
ｉ）Ｌ^{1}が、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－であり、そして
Ｒ^{1}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{2-6}$アルケニルである、
ｉｉ）Ｌ^{1}－Ｒ^{1}が式：
【化２】

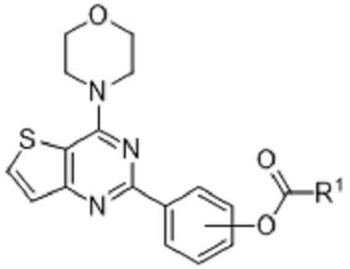


を有し、
式中、
波線が式（Ｉ）の隣接酸素原子への連結を示し、
添え字ｔが０～１の整数であり、
添え字ｐ及びｑが独立して０～２の整数であり、
Ｒ^{3}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そしてＲ^{4}が水素であり、又はＲ^{3}及びＲ^{4}が組み合わさって環状アミノ酸の側鎖であり、
Ｒ^{5}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そしてＲ^{6}が水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{2-6}$アルケニルであり、又はＲ^{5}及びＲ^{6}が組み合わさって環状アミノ酸の側鎖であり、そして
Ｒ^{7}が水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－、又はＣ$_{2-6}$アルケニル－Ｃ（Ｏ）－であり、又は
Ｒ^{5}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そして
Ｒ^{6}及びＲ^{7}が組み合わさって、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるさらなる１～２個のヘテロ原子を環の頂点として任意選択で有する３～６員複素環を形成する、又は

ｉｉｉ）Ｌ^{1}が－Ｃ（Ｏ）－であり、そして
Ｒ^{1}が、８～１８個の炭素原子を有する飽和脂肪酸又は１０～１８個の炭素原子を有する不飽和脂肪酸の脂肪族鎖である
化合物、又はその水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩。
【請求項２】
添え字ｍが０又は１である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
式（ＩＩ）又は（ＩＩＩ）：
【化３】



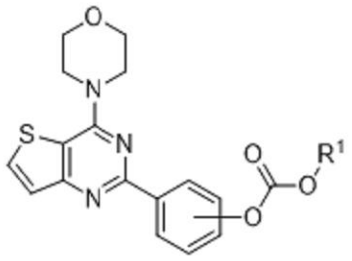
を有する、請求項１～２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４】
式（ＩＩａ）：
【化４】



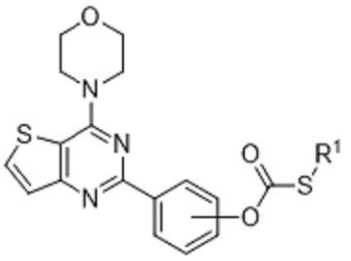
（ＩＩａ）

を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
次式：

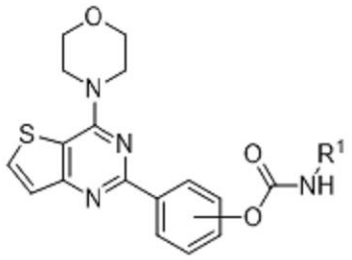
【化５】



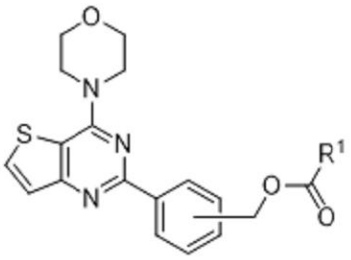
（ＩＩｂ）、



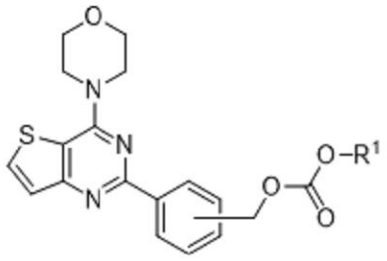
（ＩＩｃ）、



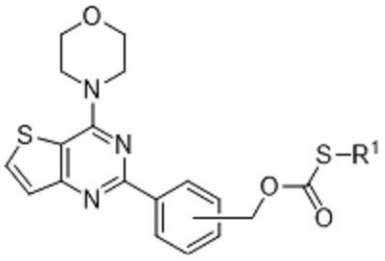
（ＩＩｄ）、



（ＩＩＩａ）、

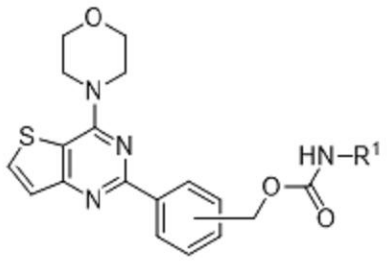


（ＩＩＩｂ）、



（ＩＩＩｃ）、

及び



（ＩＩＩｄ）

からなる群より選択される式を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】

Ｒ^{1}がメチル又はエチルである、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】

Ｒ^{1}がフェニル－ＣＨ＝ＣＨ－である、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。

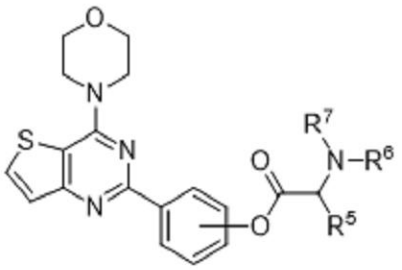
【請求項８】

添え字ｐ及びｑがそれぞれ０である、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】

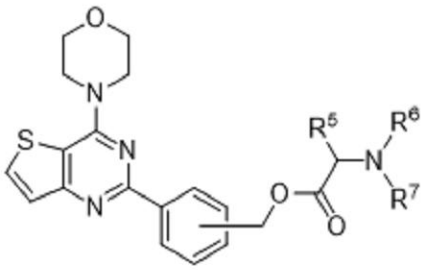
式（ＩＩａ－１）又は（ＩＩＩａ－１）を有する、請求項８に記載の化合物。

【化６】



（ＩＩａ－１）

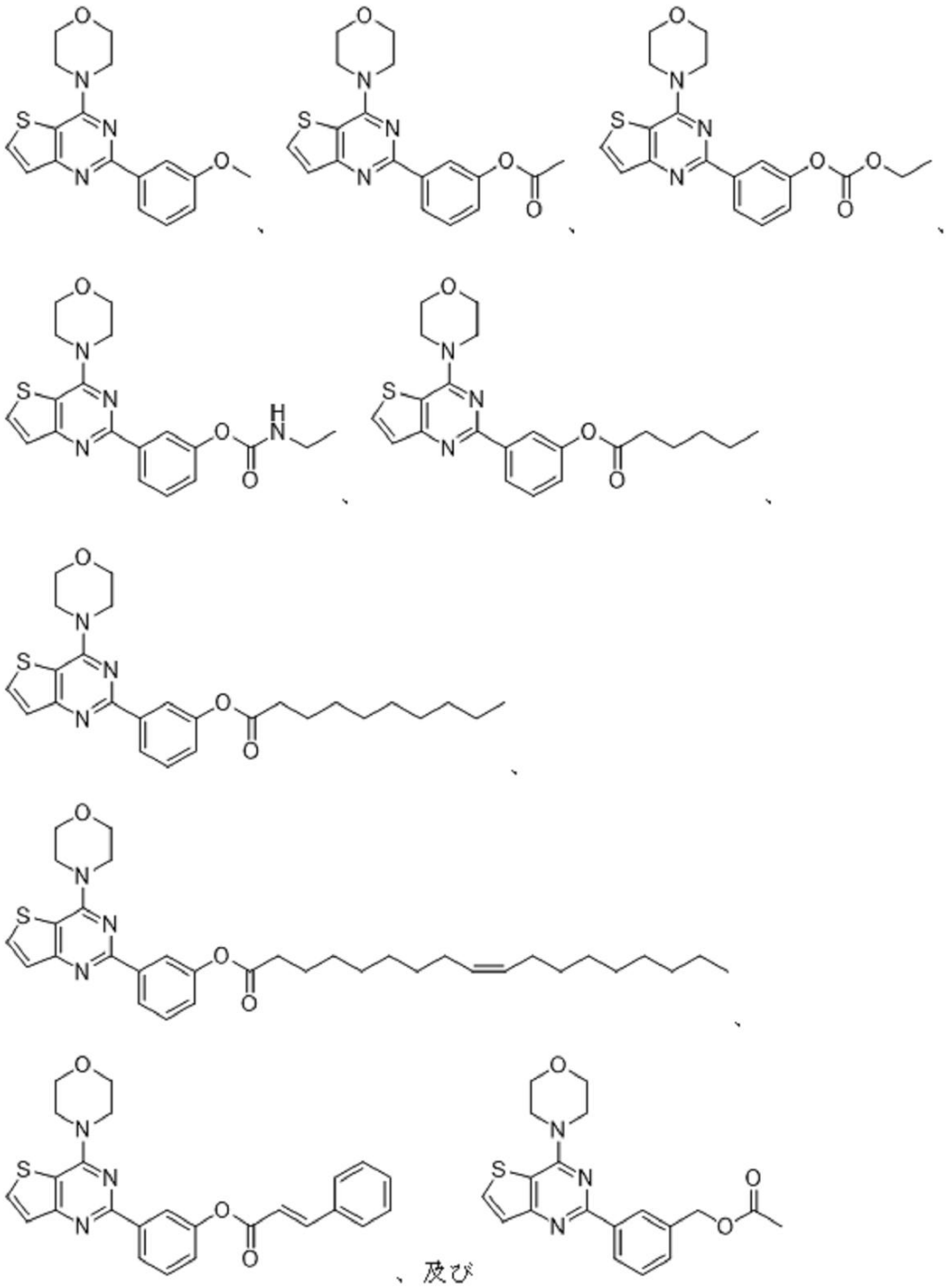
又は



（ＩＩＩａ－１）

【請求項１０】
前記８～１８個の炭素原子を有する飽和脂肪酸が、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ネオデカン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、及びイソステアリン酸からなる群より選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載化合物。
【請求項１１】
前記１０～１８個の炭素原子を有する不飽和脂肪酸が、カプロレイン酸、ラウロレイン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、ワクチン酸、リノール酸、α－リノレン酸、γ－リノレン酸、コルンビン酸、ピノレン酸、及びステアリドン酸からなる群より選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
次式：

【化７】



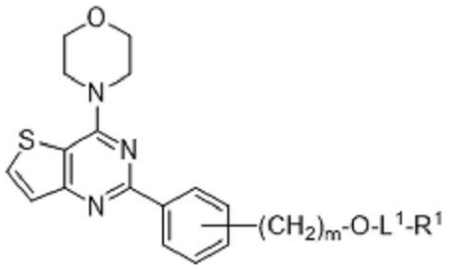
からなる群より選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３】

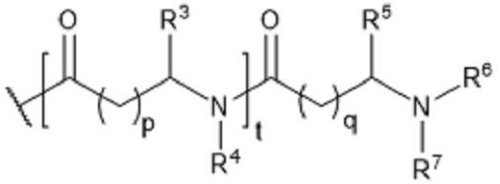
血管奇形を治療するための局所製剤であって、

ａ）式（Ｉ）：

【化８】



を有する化合物、又はその水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩であって、
式中、
添え字ｍが０～２の整数であり、そして
ｉ）Ｌ^{1}が、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－であり、そして
Ｒ^{1}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{2-6}$アルケニルである、
ｉｉ）Ｌ^{1}－Ｒ^{1}が式：
【化９】



を有し、
式中、
波線が式（Ｉ）の隣接酸素原子への連結を示し、
添え字ｔが０～１の整数であり、
添え字ｐ及びｑが独立して０～２の整数であり、
Ｒ^{3}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そしてＲ^{4}が水素であり、又はＲ^{3}及びＲ^{4}が組み合わさって環状アミノ酸の側鎖であり、
Ｒ^{5}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そしてＲ^{6}が水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{2-6}$アルケニルであり、又はＲ^{5}及びＲ^{6}が組み合わさって環状アミノ酸の側鎖であり、そして
Ｒ^{7}が水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－、又はＣ$_{2-6}$アルケニル－Ｃ（Ｏ）－であり、又は
Ｒ^{5}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そして
Ｒ^{6}及びＲ^{7}が組み合わさって、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるさらなる１～２個のヘテロ原子を環の頂点として任意選択で有する３～６員複素環を形成する、又は
ｉｉｉ）Ｌ^{1}が－Ｃ（Ｏ）－であり、そして
Ｒ^{1}が、８～１８個の炭素原子を有する飽和脂肪酸又は１０～１８個の炭素原子を有する不飽和脂肪酸の脂肪族鎖である
化合物、又はその水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、並びに

ｂ）１つ又は複数の局所賦形剤
を含む、局所製剤。
【請求項１４】
ローション、スプレー剤、軟膏、クリーム、ゲル、ペースト、及びパッチからなる群より選択される、請求項１３に記載の局所製剤。
【請求項１５】
前記１つ又は複数の局所賦形剤が、１つ又は複数の溶媒、１つ又は複数の浸透促進剤、１つ又は複数のゲル化剤、及びそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１３に記載の局所製剤。
【請求項１６】
前記１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤が、C_{2-6}アルコール、C_{2-6}アルキレングリコール、ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール、ポリエチレングリコール、C_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨ、ＤＭＳＯ、脂肪アルコール、脂肪酸、及び脂肪エステルからなる群より選択される、請求項１５に記載の局所製剤。
【請求項１７】
前記１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤が、ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール、ポリエチレングリコール、C_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨ、ＤＭＳＯ、脂肪アルコール、及び脂肪酸からなる群より選択される、請求項１６に記載の局所製剤。
【請求項１８】
前記１つ又は複数のゲル化剤が、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボポール、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Veegum）、メチルセルロース、ポロキサマー（Pluronics）、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、キサンタンガム、及びそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１５に記載の局所製剤。
【請求項１９】
前記C_{2-6}アルコールが、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール、イソブタノール、２－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、及びそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１６に記載の局所製剤。
【請求項２０】
前記C_{2-6}アルコールがエタノール又はイソプロパノールである、請求項１６又は１９に記載の局所製剤。
【請求項２１】
前記ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコールがジプロピレングリコールである、請求項１６に記載の局所製剤。
【請求項２２】
前記ポリエチレングリコールがＰＥＧ４００である、請求項１６に記載の局所製剤。
【請求項２３】
前記C_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨが、２－（２－エトキシエトキシ）エタノールである、請求項１６に記載の局所製剤。
【請求項２４】
前記脂肪アルコールが、カプリンアルコール、ウンデシルアルコール、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、パルミトレイルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、アラキジルアルコール、ヘネイコシルアルコール、ベヘニルアルコール、エルシルアルコール、リグノセリルアルコール、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項１６に記載の局所製剤。
【請求項２５】
前記脂肪酸が、カプリン酸、ネオデカン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ノナデシル酸、アラキジン酸、ヘンイコシル酸、ベヘン酸、トリコシル酸、リ

グノセリン酸、カプロレイン酸、ラウロレイン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、ワクチン酸、ガドレイン酸、エイコセン酸、エルカ酸、ブラシジン酸、ネルボン酸、リノール酸、エイコサジエン酸、ドコサジエン酸、α－リノレン酸、γ－リノレン酸、コルンビン酸、ピノレン酸、α－エレオステアリン酸、β－エレオステアリン酸、ミード酸、ジホモ－γ－リノレン酸、エイコサトリエン酸、ステアリドン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、及びそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１６に記載の局所製剤。

【請求項２６】

前記脂肪酸が、ネオデカン酸、イソステアリン酸、カプロレイン酸、ラウロレイン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、及びそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１６に記載の局所製剤。

【請求項２７】

前記脂肪エステルが、グリセリド、脂肪酸のエチレングリコールモノエステル及びジエステル、脂肪酸のプロピレングリコールモノエステル及びジエステル、ソルビタンエステル、脂肪酸のC_{1-6}アルキルエステル、並びにアジピン酸及びセバシン酸のジ－（C_{1-6}アルキル）エステルからなる群より選択される、請求項１６に記載の局所製剤。

【請求項２８】

前記１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤が、ＤＭＳＯ、オレイン酸、オレイルアルコール、２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、ジプロピレングリコール、及びＰＥＧ４００からなる群より選択される、請求項１７に記載の局所製剤。

【請求項２９】

ＤＭＳＯが、存在する場合、前記基剤製剤の３０重量％～５０重量％、２０重量％～５０重量％、３０重量％～４０重量％、２０重量％～４０重量％、又は２０重量％～３０重量％の量で存在する、請求項１６に記載の局所製剤。

【請求項３０】

前記C_{2-6}アルコールが存在しない、請求項１６に記載の局所製剤。

【請求項３１】

式（Ｉ）の前記化合物が塩を含まない形態である、請求項１３に記載の局所製剤。

【請求項３２】

さらに安定剤を含む、請求項１３～３１のいずれか一項に記載の局所製剤。

【請求項３３】

式（Ｉ）の前記化合物が、無塩かつ無水ベースで、前記基剤製剤の０．０５重量％～１５重量％、０．５重量％～１０重量％、１重量％～１０重量％、２重量％～１０重量％、５重量％～１０重量％、又は２重量％～５重量％の量で存在する、請求項１３～３２のいずれか一項に記載の局所製剤。

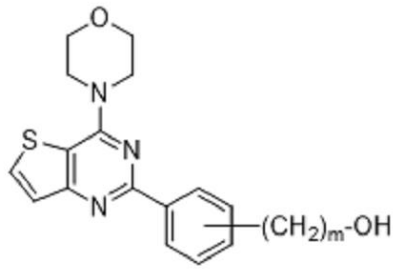
【請求項３４】

式（Ｉ）を有する前記化合物の相対的な純度が、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって１０％未満減少する、請求項１３～３３のいずれか一項に記載の局所製剤。

【請求項３５】

式（Ｉ）を有する前記化合物から式（ＩＶ）：

【化１０】



（ＩＶ）

を有する対応する化合物への加水分解が、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の湿度で６か月間にわたって１０％未満であり、式中、添え字ｍが０～２の整数である、請求項１３～３４のいずれか一項に記載の局所製剤。

【請求項３６】

同じ局所製剤中で、式（Ｉ）を有する前記化合物の皮膚透過速度が、式（ＩＶ）を有する前記対応する化合物の皮膚透過速度と比較して、２倍を超えて増加する、請求項１３～３５のいずれか一項に記載の局所製剤。

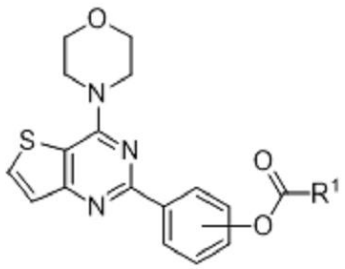
【請求項３７】

同じ局所製剤中で、式（Ｉ）を有する前記化合物の皮膚透過速度が、式（ＩＶ）を有する前記対応する化合物の皮膚透過速度と比較して、２～５倍増加する、請求項１３～３６のいずれか一項に記載の局所製剤。

【請求項３８】

式（Ｉ）の前記化合物が式（ＩＩａ）：

【化１１】



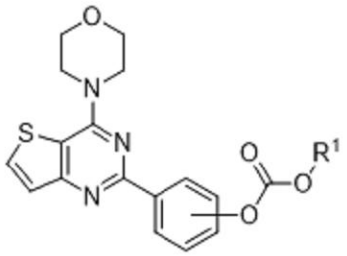
（ＩＩａ）

で表される、請求項１３～３７のいずれか一項に記載の局所製剤。

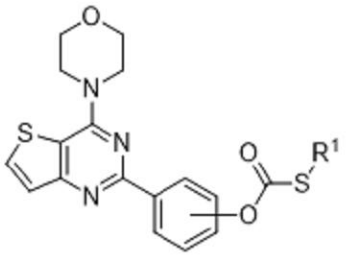
【請求項３９】

式（Ｉ）の前記化合物が、

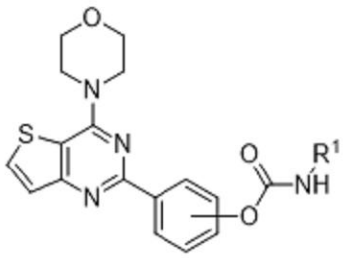
【化１２】



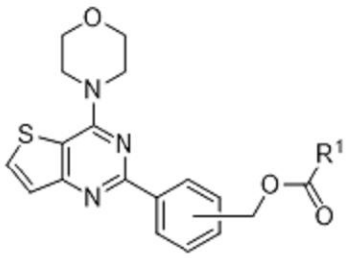
（ＩＩｂ）、



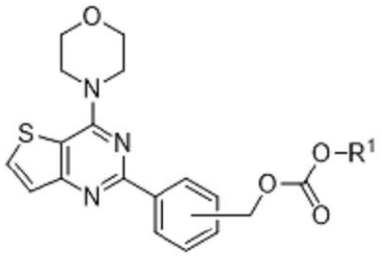
（ＩＩｃ）、



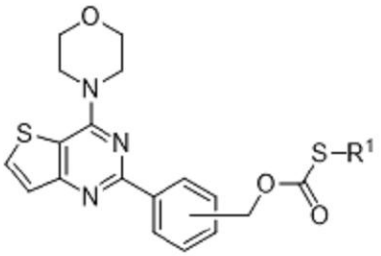
（ＩＩｄ）、



（ＩＩＩａ）、

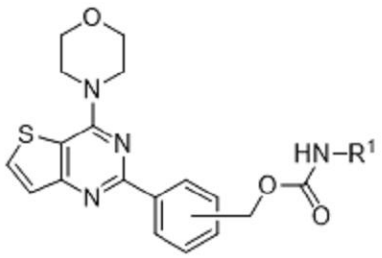


（ＩＩＩｂ）、



（ＩＩＩｃ）、

及び



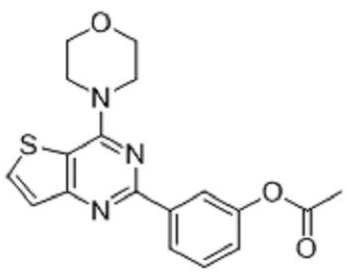
（ＩＩＩｄ）

からなる群より選択される式で表される、請求項１３～３７のいずれか一項に記載の局所製剤。

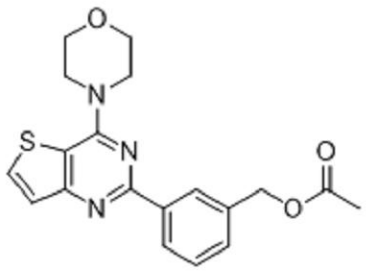
【請求項４０】

式（Ｉ）の前記化合物が、式：

【化１３】



で表される、請求項１３～３８のいずれか一項に記載の局所製剤。
【請求項４１】
式（Ｉ）の前記化合物が、式：
【化１４】



で表される、請求項１３～３７及び３９のいずれか一項に記載の局所製剤。
【請求項４２】
ホスホイノシチド－３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）を阻害することを介して血管奇形を治療する方法であって、その治療を必要とする対象に、有効量の請求項１３～４１のいずれか一項に記載の前記局所製剤を投与することを含む、方法。
【請求項４３】
前記血管奇形が、静脈奇形、動脈奇形、動静脈奇形、又はリンパ管奇形である、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
前記局所製剤が局所的に投与される、請求項４２又は４３に記載の方法。
【請求項４５】
前記局所製剤が、ローション、スプレー剤、軟膏、クリーム、ゲル、ペースト、又はパッチとして投与される、請求項４２～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
皮膚を通過した後の、式（Ｉ）を有する前記化合物から式（ＩＶ）を有する対応する化合物への変換が、２４時間にわたって少なくとも５０％である、請求項４２～４５のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１９年２月６日に出願された米国仮特許出願第６２／８０２，０９３号及び２０２０年１月７日に出願された米国仮特許出願第６２／９５８，０４９号に基づく優先権を主張する。これらの仮出願はそれぞれ、その全体がすべての目的のために本明細書に組み込まれる。
【０００２】
連邦政府助成による研究及び開発の下でなされた発明に対する権利についての記載
該当なし
【０００３】
コンパクトディスクで提出された「配列表」、表又はコンピュータプログラムリストの付属書類の参照
該当なし
【背景技術】
【０００４】
血管異常は血管腫瘍と血管奇形に大別される。これらの病変は、さまざまな種類の異常な血管要素から構成され、主に乳児、小児、若年成人で発症して、悪化し、成人期まで持続

する。血管異常は痛みを伴うことがあり、出血、感染、又は臓器障害を合併することがあり、他の組織に二次的な影響を及ぼす可能性がある。現在の治療法は、外科的切除、パルスレーザー、硬化療法などであり、それらは侵襲的で、再発のリスクを伴う。これらの血管異常に対する薬理学的な選択肢は増えてきているが、現在のところ、特異的な標的治療法は開発されていない。

【０００５】

血管奇形は、現在の分類が患者の転帰と組織学的特徴しか考慮していないため、臨床的に難しい。実際、これらの病変を血管腫瘍と区別することに多くの努力が注がれている。乳児血管腫などの血管良性腫瘍は自然に退縮し、プロプラノロールで治療できる一方で、血管奇形は何年も進行し続ける。静脈奇形は、現在、治療及び予後が不足していることから、強い関心を呼んでいる。さらに、これらの病変の発症機序はいまだ不明である。

【０００６】

ホスホイノシチド３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）経路は、細胞の成長と増殖を促進する役割があるので、腫瘍において広く研究されてきた。ＰＩ３Ｋの最も一般的な変異は、ｐ１１０α触媒サブユニットをコードするＰＩＫ３ＣＡ遺伝子にあり、例えば、この経路の恒常的なシグナル伝達をもたらしうる「ホットスポット（hotspot）」活性化変異Ｅ５４５ＫとＨ１０４７Ｒが挙げられる。結果的に、セリン／スレオニンキナーゼであるＡｋｔの活性化は、ｍＴＯＲ及び他の中間体の調節を通して増殖及び細胞成長経路を促進しうる。ホットスポットＰＩＫ３ＣＡ変異は、腫瘍形成を促進することにくわえて、総称してＰＩＫ３ＣＡ関連異常過剰成長スペクトラムと呼ばれる広範な非悪性過成長障害を引き起こすことも示されている。最近になって、一般人口の約５０００人に１人の頻度で発生する、血管奇形のうち最も頻度の高い静脈奇形（ＶＭ）において、ＰＩＫ３ＣＡの変異が確認されている（Limaye N, et al. Am J Hum Genet. 2015;97:914-921）。これらの痛みを伴い、多く場合外観を損なう病変は、内皮細胞の過剰増殖、支持血管壁細胞の消失、及び無秩序な細胞外マトリックスを特徴とし、結果としてさまざまな組織で血管の拡張及び膨張をもたらし、皮膚の皮膚層（the cutaneous layer of the skin）でよくみられる（Uebelhoer M, et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2）。

【０００７】

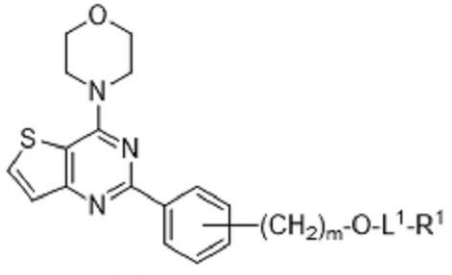
米国特許第６，８３８，４５７号では、３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェノールが、優れたＰＩ３Ｋ阻害活性及びがん細胞増殖抑制活性を有することが開示されている。しかし、ホスホイノシチド３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）経路を阻害することによって血管奇形を治療するための皮膚を通した化合物の局所送達は知られていない。これを考慮すると、血管奇形を治療するために局所的に送達できるＰＩ３Ｋ阻害剤及びその製剤の開発が喫緊に必要である。

【発明の概要】

【０００８】

第１の態様では、本発明は、式（Ｉ）：

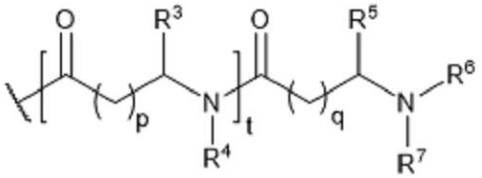
【化１】



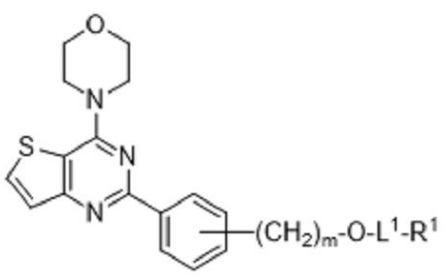
（Ｉ）

を有する化合物、又はその水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩であって、

式中、
添え字ｍが０～２の整数であり、そして
ｉ）Ｌ^{1}が、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－であり、そして
Ｒ^{1}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{2-6}$アルケニルである、
ｉｉ）Ｌ^{1}－Ｒ^{1}が式：
【化２】

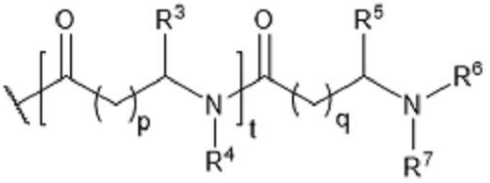


を有し、
式中、
波線が式（Ｉ）の隣接酸素原子への連結を示し、
添え字ｔが０～１の整数であり、
添え字ｐ及びｑが独立して０～２の整数であり、
Ｒ^{3}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そしてＲ^{4}が水素であり、又はＲ^{3}及びＲ^{4}が組み合わさって環状アミノ酸の側鎖であり、
Ｒ^{5}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そしてＲ^{6}が水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{2-6}$アルケニルであり、若しくはＲ^{5}及びＲ^{6}が組み合わさって環状アミノ酸の側鎖であり、そして
Ｒ^{7}が水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－、又はＣ$_{2-6}$アルケニル－Ｃ（Ｏ）－であり、又は
Ｒ^{5}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そして
Ｒ^{6}及びＲ^{7}が組み合わさって、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるさらなる１～２個のヘテロ原子を環の頂点として任意選択で有する３～６員複素環を形成する、又は
ｉｉｉ）Ｌ^{1}が－Ｃ（Ｏ）－であり、そして
Ｒ^{1}が、８～１８個の炭素原子を有する飽和脂肪酸若しくは１０～１８個の炭素原子を有する不飽和脂肪酸の脂肪族鎖である
化合物、又はその水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩を提供する。
【０００９】
第２の態様では、本発明は、血管奇形を治療するための局所製剤を提供する。その局所製剤は、
ａ）式（Ｉ）：
【化３】



を有する化合物、又はその水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩であって

、
式中、
添え字ｍが０～２の整数であり、そして
ｉ）Ｌ^{1}が、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－であり、そして
Ｒ^{1}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル、若しくはＣ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{2-6}$アルケニルである、
ｉｉ）Ｌ^{1}－Ｒ^{1}が式：
【化４】



を有し、
式中、
波線が式（Ｉ）の隣接酸素原子への連結を示し、
添え字ｔが０～１の整数であり、
添え字ｐ及びｑが独立して０～２の整数であり、
Ｒ^{3}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そしてＲ^{4}が水素であり、又はＲ^{3}及びＲ^{4}が組み合わさって環状アミノ酸の側鎖であり、
Ｒ^{5}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そしてＲ^{6}が水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{2-6}$アルケニルであり、又はＲ^{5}及びＲ^{6}が組み合わさって環状アミノ酸の側鎖であり、そして
Ｒ^{7}が水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－、又はＣ$_{2-6}$アルケニル－Ｃ（Ｏ）－であり、又は
Ｒ^{5}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そして
Ｒ^{6}及びＲ^{7}が組み合わさって、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるさらなる１～２個のヘテロ原子を環の頂点として任意選択で有する３～６員複素環を形成する、又は
ｉｉｉ）Ｌ^{1}が－Ｃ（Ｏ）－であり、そして
Ｒ^{1}が、８～１８個の炭素原子を有する飽和脂肪酸若しくは１０～１８個の炭素原子を有する不飽和脂肪酸の脂肪族鎖である
化合物、又はその水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、並びに
ｂ）１つ又は複数の局所賦形剤
を含む。
【００１０】
第３の態様では、本発明は、ホスホイノシチド－３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）を阻害することを介して血管奇形を治療する方法を提供する。その方法は、その治療を必要とする対象に、有効量の式（Ｉ）の化合物及び１つ又は複数の局所賦形剤を含む局所製剤を投与することを含む。
【図面の簡単な説明】
【００１１】
【図１】図１は、式（ＩＩａ）又は（ＩＩｂ）の化合物を調製するための合成スキーム１を示す。
【図２】図２は、式（ＩＩＩａ）又は（ＩＩＩｂ）の化合物を調製するための合成スキーム２を示す。

【図３】図３は、局所ゲル製剤中の化合物１．００２のヒトの皮膚への累積透過を時間の関数としてプロットしたものを示す。
【図４】図４は、ゲル製剤中の３－（４－モルホリノチエノ（３，２－ｄ）ピリミジン－２－イル）フェノール（ＭＴＰＰ）と化合物１．００２のヒトの皮膚への累積透過の比較を示す図である。
【図５】図５は、局所ゲル製剤の化合物１．００２のヒトとマウスの皮膚への累積透過を比較したものである。
【図６】図６は液体リザーバー経皮パッチの系を示す。
【図７】図７は、経皮液体リザーバーパッチを調製するための製造プロセスのフロー図を表す。
【図８】図８は、３－（４－モルホリノチエノ（３，２－ｄ）ピリミジン－２－イル）フェノールの、経皮リザーバーパッチを介した７日間にわたるヒトの皮膚への累積透過をプロットしたものを示す。
【図９】図９は、化合物１．００２の、７日間にわたる経皮リザーバーパッチを介したヒトの皮膚への累積透過をプロットしたものを示す。
【図１０】図１０は、３－（４－モルホリノチエノ（３，２－ｄ）ピリミジン－２－イル）フェノールと化合物１．００２の、７日間にわたる経皮リザーバーパッチを介したヒトの皮膚への累積透過の比較を示す。
【図１１】図１１は、化合物１．００２のヒトの皮膚への皮膚透過速度（skin flux）に対する、ゲル製剤中のオレイン酸と比較したモノオレイン酸グリセロール、オレイン酸オレイル、又はイソステアリン酸の効果を示す。
【図１２】図１２は、化合物１．００２のヒトの皮膚への皮膚透過速度に対する、ゲル製剤中のオレイン酸と比較したネオデカン酸又はイソステアリン酸の効果を示す。
【図１３】図１３は、化合物１．００２のヒトの皮膚への皮膚透過速度に対するゲル製剤中のオレイン酸の効果を示す。
【図１４】図１４は、化合物１．００２のヒトの皮膚への皮膚透過速度に対するゲル製剤中のオレイン酸及びオレイルアルコールの効果を示す。
【図１５】図１５は、グリコールの組み合わせを有するゲル製剤中の化合物１．００２の累積透過の比較を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１２】
Ｉ．概略
本発明は、式（Ｉ）の化合物及び血管奇形の治療のために式（Ｉ）の化合物を含む局所製剤を提供する。局所送達後、本発明の化合物は、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ経路の一部であるホスホイノシチド３－キナーゼ酵素の１つ又は複数を阻害することができる式（ＩＶ）の対応する化合物に実質的に変換され、それによって血管奇形の治療のための有益な治療効果をもたらす。本発明はまた、本発明の局所製剤を用いてＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ経路を阻害することによって血管奇形を治療する方法を提供する。
【００１３】
ＩＩ．定義
本明細補で使用される略語は、化学及び生物学の技術分野内での慣用的な意味を有する。
【００１４】
「アルキル」は、示された炭素原子数を有する（すなわち、C_{1-6}は１～６個の炭素を意味する）直鎖又は分枝状の飽和脂肪族ラジカルを指す。アルキルは、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{1-7}、C_{1-8}、C_{1-9}、C_{1-10}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}及びC_{5-6}など、任意の数の炭素を含むことができる。例えば、C_{1-6}アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アルキルはまた、限定されないが、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなど、最大２４個までの炭素を有するアルキ

ル基を指すことができる。
【００１５】
「アルケニル」は、少なくとも２つの炭素原子及び少なくとも１つの二重結合を有し、示された炭素原子の数を有する（すなわち、C_{2-6}は２～６個の炭素を意味する）直鎖又は分岐状の炭化炭素を指す。アルケニルは、C_2、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{2-7}、C_{2-8}、C_{2-9}、C_{2-10}、C_3、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_4、C_{4-5}、C_{4-5}、C_5、C_{5-6}、及びC_6など、任意の数の炭素を含むことができる。アルケニル基は、限定されないが、１、２、３、４、５又はそれより多い数を含む、任意の好適な数の二重結合を有することができる。アルケニル基の例としては、ビニル（エテニル）、プロペニル、イソプロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、イソペンテニル、１，３－ペンタジエニル、１，４－ペンタジエニル、１－ヘキセニル、２－ヘキセニル、３－ヘキセニル、１，３－ヘキサジエニル、１，４－ヘキサジエニル、１，５－ヘキサジエニル、２，４－ヘキサジエニル、又は１，３，５－ヘキサトリエニルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００１６】
「アルコキシ」は、アルキル基を連結点につなげる酸素原子を有するアルキル基：アルキル－Ｏ－を指す。アルコキシ基は、C_1－C_6など任意の好適な数の炭素原子を有することができる。アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソ－プロポキシ、ブトキシ、２－ブトキシ、イソ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなどが挙げられる。
【００１７】
「ヒドロキシアルキル」は、少なくとも１つの水素原子がヒドロキシ基で置換された上記で定義されたアルキル基を指す。アルキル基については、ヒドロキシアルキル基又はアルキルヒドロキシ基は、C_1～C_6など任意の好適な数の炭素原子を有することができる。例示的なヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル（ヒドロキシが１位又は２位にある）、ヒドロキシプロピル（ヒドロキシが１、２又は３位にある）、ヒドロキシブチル（ヒドロキシが１、２、３又は４位にある）、ヒドロキシペンチル（ヒドロキシが１、２、３、４又は５位にある）、ヒドロキシヘキシル（ヒドロキシが１、２、３、４、５又は６位にある）、１，２－ジヒドロキシエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【００１８】
「ハロゲン」又は「ハロ」フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指す。
【００１９】
「ハロアルキル」は、上で定義したように、水素原子の一部又は全部がハロゲン原子で置換されたアルキルを指す。アルキル基としては、ハロアルキル基は、C_1－C_6などの任意の好適な数の炭素原子を有することができる。例えば、ハロアルキルとしては、トリフルオロメチル、フルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチルなどが挙げられる。いくつかの例では、「ペルフルオロ」という用語は、すべての水素がフッ素で置換された化合物又はラジカルを定義するために使用することができる。例えば、ペルフルオロメチルは、１，１，１－トリフルオロメチルを指す。
【００２０】
「シクロアルキル」は、３～１２個の環原子又は示された原子数を含有する飽和又は部分的に不飽和の単環式、縮合二環式又は架橋多環式の環集合体を指す。シクロアルキルは、C_{3-6}や、C_{4-6}、C_{5-6}、C_{3-8}、C_{4-8}、C_{5-8}、C_{6-8}、C_{3-9}、C_{3-10}、C_{3-11}、C_{3-12}など、任意の数の炭素を含むことができる。飽和単環式シクロアルキル環としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチルが挙げられる。飽和二環式及び多環式シクロアルキル環としては、例えば、ノルボルナン、［２．２．２］ビシクロオクタン、デカヒドロナフタレン及びアダマンタンが挙げられる。また、シクロアルキル基は、環の中に１つ又は複数の二重結合や三重結合を有して、部分的に不飽和であることもできる。部分的に不飽和である代表的なシク

ロアルキル基としては、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン（１，３－及び１，４－異性体）、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクテン、シクロオクタジエン（１，３－、１，４－及び１，５－異性体）、ノルボルネン、並びにノルボルナジエンが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキルが飽和単環式のC_3－C_8シクロアルキルである場合、例示的な基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキルが飽和単環式のC_{3-6}シクロアルキルである場合、例示的な基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２１】

「アリール」は、任意の好適な数の環原子及び任意の好適な数の環を有する芳香族環系を指す。アリール基は、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５又は１６個の環原子など、任意の好適な数の環原子、及び６～１０、６～１２、又は６～１４の環員を含むことができる。アリール基は、単環式であることもでき、縮合して二環式若しくは三環式の基を形成することもでき、又は結合で連結してビアリール基を形成することもできる。代表的なアリール基としては、フェニル、ナフチル及びビフェニルが挙げられる。いくつかのアリール基は、フェニル、ナフチル又はビフェニルなど、６～１２の環員を有する。他のアリール基は、フェニル又はナフチルなど、６～１０の環員を有する。いくつかの他のアリール基は、フェニルなど６個の環員を有する。

【００２２】

「アリール－アルキル」は、アルキル構成要素及びアリール構成要素を有するラジカルで、そのアルキル構成要素がアリール構成要素を連結点に連結するものを指す。アルキル構成要素は、アリール構成要素と連結点に連結するために、少なくとも２価のアルキレンであることを除いて、上記で定義した通りである。アルキル構成要素は、C_{1-2}や、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}及びC_{5-6}など、任意の数の炭素を含むことができる。アリール構成要素は上記で定義した通りである。アリール－アルキル基の例としては、ベンジル（フェニル－CH_2－）が挙げられるが、これに限定されない。アリール－アルキル基は、置換されていても、無置換であってもよい。

【００２３】

「アリール－アルケニル」は、アルケニル構成要素とアリール構成要素の両方を有するラジカルで、アルケニル構成要素がアリール構成要素を連結点に連結するものを指す。アルケニル構成要素は、アリール構成要素と連結点に連結するために、少なくとも２価のアルケニレンであることを除いて、上記で定義した通りである。アルケニル構成要素は、C_2や、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{2-8}、C_3、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_4、C_{4-5}、C_{4-5}、C_5、C_{5-6}、及びC_6など、任意の数の炭素を含むことができる。アルケニル構成要素は、限定されないが、１、２、３、４、５又はそれより多い数を含む、任意の好適な数の二重結合を有することができる。アリール構成要素は、上記で定義した通りである。アリール－アルケニル基の例としては、フェニル－ＣＨ＝ＣＨ－が挙げられるが、これに限定されない。アリール－アルケニル基は、置換されていても、無置換であってもよい。

【００２４】

「複素環」又は「ヘテロシクロアルキル」は、３～１２個の環員並びに１～４個のＮ、Ｏ及びＳのヘテロ原子を有する飽和環系を指す。ヘテロ原子は、限定されないが、Ｓ（Ｏ）及びＳ（Ｏ）$_2$など、酸化されていることもありうる。ヘテロシクロアルキル基は、３～６、４～６、５～６、３～８、４～８、５～８、６～８、３～９、３～１０、３～１１、又は３～１２個の環員など、任意の数の環原子を含むことができる。ヘテロシクロアルキル基には、１、２、３、又は４、又は１～２、１～３、１～４、２～３、２～４、又は３～４など、任意の好適な数のヘテロ原子が含まれうる。ヘテロシクロアルキル基としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、キヌクリジ

ン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン（１，２－、１，３－及び１，４－異性体）、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、オキサン（テトラヒドロピラン）、オキセパン、チイラン、チエタン、チオラン（テトラヒドロチオフェン）、チアン（テトラヒドロチオピラン）、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキソラン、ジチオラン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサン、又はジチアンなどの基を挙げることができる。ヘテロシクロアルキル基は、芳香族又は非芳香族の環系に縮合して、限定されないが、インドリンを含むメンバーを形成することもできる。ヘテロシクロアルキル基は、非置換でも、置換であってもよい。例えば、ヘテロシクロアルキル基は、多数あるなかでも、C_{1-6}アルキル又はオキソ（＝Ｏ）で置換することができる。

【００２５】

ヘテロシクロアルキル基は、環上の任意の位置を介して連結することができる。例えば、アジリジンは１－又は２－アジリジンであることができ、アゼチジンは１－又は２－アゼチジンであることができ、ピロリジンは１－、２－又は３－ピロリジンであることができ、ピペリジンは１－、２－、３－又は４－ピペリジンであることができ、ピラゾリジンは１－、２－、３－、又は４－ピラゾリジンであることができ、イミダゾリジンは１－、２－、３－又は４－イミダゾリジンであることができ、ピペラジンは１－、２－、３－又は４－ピペラジンであることができ、テトラヒドロフランは１－又は２－テトラヒドロフランであることができ、オキサゾリジンは２－、３－、４－又は５－オキサゾリジンであることができ、イソオキサゾリジンは２－、３－、４－又は５－イソオキサゾリジンであることができ、チアゾリジンは２－、３－、４－又は５－チアゾリジンであることができ、イソチアゾリジンは２－、３－、４－又は５－イソチアゾリジンであることができ、モルホリンは２－、３－又は４－モルホリンであることができる。

【００２６】

「Ｎ結合ヘテロシクロアルキル」又は「窒素結合ヘテロシクロアルキル」は、環上のＮ－位を介して連結したヘテロシクロアルキル基を指す。例えば、Ｎ結合アジリジニルはアジリジン－１－イルであり、Ｎ結合アゼチジニルはアゼチジン－１－イルであり、Ｎ結合ピロリジニルはピロリジン－１－イルであり、Ｎ結合ピペリジニルはピペリジン－１－イルであり、Ｎ結合ピラゾリジニルはピラゾリジン－１－イル又はピラゾリジン－２－イルであり、Ｎ結合イミダゾリジニルはイミダゾリジン－１－イル又はイミダゾリジン－３－イルであることができ、Ｎ結合ピペラジニルはピペラジン－１－イル又はピペラジン－４－イルであり、Ｎ結合オキサゾリジニルはオキサゾリジン－３－イルであり、Ｎ結合イソオキサゾリジニルはイソオキサゾリジン－２－イルであり、Ｎ結合チアゾリジニルはチアゾリジン－３－イルであり、Ｎ結合イソチアゾリジニルはイソチアゾリジン－２－イルであり、Ｎ結合モルホリニルは４－モルホリニルである。

【００２７】

ヘテロシクロアルキルが３～８個の環員及び１～３個のヘテロ原子を含む場合、代表的なメンバーとしては、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、オキサン、テトラヒドロチオフェン、チアン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾリジン、イソオキサリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサン及びジチアンが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルはまた、５～６個の環員及び１～２個のヘテロ原子を有する環を形成することもでき、代表的な環員としては、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、及びモルホリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２８】

「アミノ酸」は、天然に存在するアミノ酸及び合成アミノ酸、並びに天然に存在するアミノ酸と同じように機能するアミノ酸アナログ及びアミノ酸ミメティックを指す。アミノ酸は、アミン官能基（－NH_2又は－ＮＨ）とカルボキシル官能基（－ＣＯＯＨ）を、アミ

ノ酸それぞれに特有の側鎖（Ｒ基）とともに含有する。カルボン酸基に隣接する第１（α－）炭素に結合するアミン基を有するアミノ酸をα－アミノ酸と呼ぶ。

【００２９】

本明細書において、アミノ酸は、一般に知られている３文字の記号、又はＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ生化学命名委員会（Biochemical Nomenclature Commission）が推奨する１文字の記号のいずれかによって言及されうる。天然に存在するアミノ酸の例としては、アラニン（Ａｌａ／Ａ）、グリシン（Ｇｌｙ／Ｇ）、イソロイシン（Ｉｌｅ／Ｉ）、ロイシン（Ｌｅｕ／Ｌ）、プロリン（Ｐｒｏ／Ｐ）、バリン（Ｖａｌ／Ｖ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ／Ｆ）、トリプトファン（Ｔｒｐ／Ｗ）、チロシン（Ｔｙｒ／Ｙ）、アスパラギン酸（Ａｓｐ／Ｄ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ／Ｅ）、アルギニン（Ａｒｇ／Ｒ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ／Ｈ）、リジン（Ｌｙｓ／Ｋ）、セリン（Ｓｅｒ）、スレオニン（Ｔｈｒ／Ｔ）、アスパラギン（Ａｓｎ／Ｎ）、グルタミン（Ｇｌｎ／Ｑ）、メチオニン（Ｍｅｔ／Ｍ）、及びシステイン（Ｃｙｓ／Ｃ）からなる群より選択される２０個のアミノ酸が挙げられる。

【００３０】

「非天然アミノ酸」は、天然に存在するアミノ酸と同じ基本構造を有することができるが、必ずしも同じ基本構造を有するとは限らない化合物を指す。いくつかの実施形態では、非天然アミノ酸は、修飾された側鎖（例えばノルロイシン）又は修飾されたペプチド骨格を有するが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本的な化学構造を保持している。非天然アミノ酸としては、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウム、アゼチジンカルボン酸、２－アミノアジピン酸、３－アミノアジピン酸、β－アラニン、アミノプロピオン酸、２－アミノ酪酸、４－アミノ酪酸、６－アミノカプロン酸、２－アミノヘプタン酸、２－アミノイソ酪酸、３－アミノイソ酪酸、２－アミノピメリン酸、ターシャリー－ブチルグリシン、２，４－ジアミノイソ酪酸、デスモシン、２，２’－ジアミノピメリン酸、２，３－ジアミノプロピオン酸、Ｎ－エチルグリシン、Ｎ－エチルスパラギン、ホモプロリン、ヒドロキシリジン、アロ－ヒドロキシリジン、３－ヒドロキシプロリン、４－ヒドロキシプロリン、イソデスモシン、アロ－イソロイシン、Ｎ－メチルアラニン、Ｎ－メチルグリシン、Ｎ－メチルイソロイシン、Ｎ－メチルペンチルグリシン、Ｎ－メチルバリン、ナフタラニン、ノルバリン、オルニチン、ペンチルグリシン、ピペコリン酸及びチオプロリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３１】

「アルキレングリコール」はＨＯ－［アルキレン－Ｏ］－Ｈの式を有する化合物を指し、そこにおいて、アルキレン基は２～６、２～４、又は２～３個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキレングリコールはC_{2-6}アルキレングリコールである。いくつかの実施形態では、C_{2-6}アルキレングリコールはプロピレングリコール（１．２－プロパンジオール）である。

【００３２】

「ジ－アルキレングリコール」はＨＯ－（アルキレン－Ｏ）$_2$－Ｈの式を有する化合物を指し、そこにおいて、アルキレン基は２～６、２～４、又は２～３個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ジ－アルキレングリコールはジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコールである。いくつかの実施形態では、ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコールはジプロピレングリコールである。ジプロピレングリコールは、１つ又は複数の異性体、例えば、４－オキサ－２，６－ヘプタンジオール、２－（２－ヒドロキシ－プロポキシ）－プロパン－１－オール、２－（２－ヒドロキシ－１－メチル－エトキシ）－プロパン－１－オール、及び３，３’－オキシビス（プロパン－１－オール）を含むことができる。

【００３３】

「ポリエチレングリコール」は、添え字「ｎ」が多岐にわたるＨＯ－（CH_2CH_2O）$_n$－ＯＨの式を有するポリマーを指す。好適なポリエチレングリコールは、ポリマー分子の各末端に遊離ヒドロキシル基を有していてもよく、低級アルキル、例えばメチル基でエーテル化された１つ又は複数のヒドロキシル基を有していてもよい。また、エステル化可能

なカルボキシ基を有するポリエチレングリコールの誘導体も好適である。本発明で有用なポリエチレングリコールは、任意の鎖長又は分子量のポリマーであることができ、枝分かれを含むことができる。いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールの平均分子量は約２００～約９０００である。いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールの平均分子量は約２００～約５０００である。いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールの平均分子量は約２００～約９００である。いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールの平均分子量は約４００である。好適なポリエチレングリコールとしては、ＰＥＧ２００、ＰＥＧ３００、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ６００、及びＰＥＧ９００が挙げられるが、これらに限定されない。名称中の「ＰＥＧ」の後に続く数字は、ポリマーの平均分子量を指す。

【００３４】

「脂肪酸」は、直鎖又は分岐し、飽和又は不飽和の長い脂肪族鎖をもつカルボン酸を指す。天然に存在する脂肪酸のほとんどは、８～２４個の偶数個の炭素原子からなる分岐していない鎖を有する。

【００３５】

「飽和脂肪酸」は、アルキル鎖を有する脂肪酸を指す。アルキル構成要素は上記で定義した通りである。８～２４個の炭素原子を有する飽和脂肪酸としては、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ネオデカン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ノナデシル酸、アラキジン酸、ヘンイコシル酸、ベヘン酸、トリコシル酸、及びリグノセリン酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、８～１８個の炭素原子を有する飽和脂肪酸は、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ネオデカン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、又はイソステアリン酸である。

【００３６】

「飽和脂肪酸の脂肪族鎖」は、上記で定義した対応する飽和脂肪酸のアルキル鎖を指す。脂肪族鎖は、対応する飽和脂肪酸よりも１つ少ない炭素原子を有し、例えば、８～１８個の炭素原子を有する飽和脂肪酸の脂肪族鎖は、７～１７個の炭素原子を有する。

【００３７】

「不飽和脂肪酸」は、１つ又は複数のＣ＝Ｃ二重結合を有する長い脂肪族鎖をもつカルボン酸を指す。Ｃ＝Ｃ二重結合により、シス異性体又はトランス異性体のいずれかが生じうる。シス配置とは、二重結合に隣接する２つの水素原子が、鎖の同じ側にあることを意味する。対照的に、トランス配置は、隣接する２つの水素原子が鎖の反対側にあることを意味する。不飽和脂肪酸は１０～２４個の炭素を含みうる。不飽和脂肪酸には、モノ－不飽和脂肪酸、ジ－不飽和脂肪酸、及びポリ－不飽和脂肪酸が含まれる。

【００３８】

モノ－不飽和脂肪酸としては、カプロレイン酸、ラウロレイン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、ワクチン酸、ガドレイン酸、エイコセン酸、エルカ酸、ブラシジン酸、及びネルボン酸が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、１０～１８個の炭素原子を有する不飽和脂肪酸は、カプロレイン酸、ラウロレイン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、ワクチン酸、リノール酸、α－リノレン酸、γ－リノレン酸、コルンビン酸、ピノレン酸、又はステアリドン酸である。

【００３９】

ジ－不飽和脂肪酸としては、リノール酸、エイコサジエン酸、及びドコサジエン酸が挙げられるが、これらに限定されない。１８個の炭素原子を有するジ－不飽和脂肪酸はリノール酸である。

【００４０】

ポリ－不飽和脂肪酸としては、α－リノレン酸、γ－リノレン酸、コルンビン酸、ピノレン酸、エレオステアリン酸、β－エレオステアリン酸、ミード酸、ジホモ－γ－リノレン

酸、エイコサトリエン酸、ステアリドン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、及びドコサヘキサエン酸が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、１８個の炭素原子を有するポリ－不飽和脂肪酸は、α－リノレン酸、γ－リノレン酸、コルンビン酸、ピノレン酸、又はステアリドン酸である。

【００４１】

「不飽和脂肪酸の脂肪族鎖」は、上記で定義した対応する不飽和脂肪酸の脂肪族鎖を指す。脂肪族鎖は、対応する不飽和脂肪酸よりも１つ少ない炭素原子を有し、例えば、１０～１８個の炭素原子を有する不飽和脂肪酸の脂肪族鎖は、９～１７個の炭素原子を有する。

【００４２】

「脂肪アルコール」は、飽和又は不飽和のいずれかの長い脂肪族鎖をもつ第一級アルコールを指す。また、脂肪アルコールは、わずか４～６個の炭素から２２～２６個もの炭素に及びうる。脂肪アルコールとしては、カプリンアルコール、ウンデシルアルコール、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、パルミトレイルアルコール（不飽和）、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール（不飽和）、ノナデシルアルコール、アラキジルアルコール、ヘネイコシルアルコール、ベヘニルアルコール、エルシルアルコール（不飽和）、及びリグノセリルアルコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４３】

「脂肪エステル」又は「脂肪酸エステル」は、脂肪酸とアルコールが結合して生じるエステルの一種である。

【００４４】

「グリセリド」は、アルコール構成要素がグリセロールである場合の脂肪エステルを指す。生成されるグリセリル脂肪エステル（又はグリセリド）は、モノグリセリド、ジグリセリド、又はトリグリセリドでありうる。「モノグリセリド」は、エステル結合を通してグリセロール分子に共有結合した１つの脂肪酸鎖からなるグリセリドである。「ジグリセリド」は、エステル結合を通してグリセロール分子に共有結合した２つの脂肪酸鎖からなるグリセリドである。「トリグリセリド」は、エステル結合を通してグリセロール分子に共有結合した３つの脂肪酸鎖からなるグリセリドである。

【００４５】

「ソルビタンエステル」は、ソルビトールと少なくとも１つの脂肪酸とのエステル化から得られる化合物又は化合物の混合物を指す。ソルビタンエステルを得るのに有用な脂肪酸としては、本明細書に記載のものが挙げられるが、これらに限定されない。好適なソルビタンエステルとしては、Ｓｐａｎ２０（ソルビタンモノラウレート）、４０（ソルビタンモノパルミテート）、６０（ソルビタンモノステアレート）、６５（ソルビタントリステアレート）、８０（ソルビタンモノオレエート）、及び８５（ソルビタントリオレエート）を含むＳｐａｎＴＭシリーズ（Ｕｎｉｑｅｍａ社から入手可能）が挙げられるが、これらに限定されない。他の好適なソルビタンエステルとしては、R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed.に列挙されているものが挙げられる。その文献はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００４６】

「アジペート」はアジピン酸のジエステルを指し、「セバケート」はセバシン酸のジエステルを指し、「ラウレート」はラウリン酸のエステルを指し、「ミリステート」はミリスチン酸のエステルを指し、「パルミテート」はパルミチン酸のエステルを指し、「ステアレート」はステアリン酸のエステルを指す。いくつかの実施形態では、アジペート、セバケート、ラウレート、ミリステート、パルミテート、又はステアレートは、それぞれ、アジピン酸のジ－C_{1-6}アルキルエステル、セバシン酸のジ－C_{1-6}アルキルエステル、パルミチン酸のC_{1-6}アルキルエステル、又はステアリン酸のグリコールモノエステルである。

【００４７】

「溶媒和物」は、本明細書で提供される化合物又はその塩であって、非共有結合性の分子

間力によって結合した化学量論的又は非化学量論的な量の溶媒をさらに含むものを指す。本明細書では、溶媒は非水溶媒を指す。

【００４８】

「水和物」は、少なくとも１つの水分子と複合体形成した化合物を指す。本発明の化合物は、１～１０個の水分子と複合体形成することができる。

【００４９】

本明細書で使用される「組成物」は、指定された成分を指定された量で含む生成物、及び指定された成分を指定された量で組み合わせた結果として直接的又は間接的に生じる生成物を包含することを意図される。「薬学的に許容される」は，担体、希釈剤又は賦形剤が、製剤の他の成分と相溶性でなければならず、そのレシピエントに悪い影響を及ぼしてはならないことを意味する。

【００５０】

「薬学的に許容される賦形剤」は、活性薬剤の対象への投与及び対象物による吸収を助ける物質を指す。本発明に有用な医薬用賦形剤としては、結合剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、コーティング剤、甘味料、香料、着色料が挙げられるが、これらに限定されない。本発明における経皮／局所送達に有用な医薬品賦形剤としては、促進剤、可溶化剤、酸化防止剤、可塑剤、増粘剤、ポリマー、感圧接着剤が挙げられるが、これらに限定されない。当業者であれば、他の医薬品賦形剤が本発明に有用であることを認識するであろう。

【００５１】

「基剤製剤の重量」は、式（Ｉ）の化合物又は３－（４－モルホリノチエノ（３，２－ｄ）ピリミジン－２－イル）フェノール（ＭＴＰＰと略す）及びゲル化剤を含まない製剤の総重量を指す。

【００５２】

「脂肪酸が、基剤製剤の約ｘ重量％～約ｙ重量％の量で存在する」は、式（Ｉ）の化合物又はＭＴＰＰ及びゲル化剤を含まない基剤製剤の総重量と比較して、約ｘ重量％～約ｙ重量％の量で存在する脂肪酸を指す。

【００５３】

「式（Ｉ）の化合物が、基剤製剤の約ｘ重量％の量で存在する」は、式（Ｉ）の化合物及びゲル化剤を含まない製剤の総重量と比較した式（Ｉ）の化合物の重量％割合を指す。

【００５４】

「１つ又は複数のゲル化剤が、基剤製剤の約ｘ重量％～約ｙ重量％の量で存在する」は、式（Ｉ）の化合物又はＭＴＰＰ及びゲル化剤を含まない製剤の総重量と比較したゲル化剤の重量％割合を指す。例えば、「ヒドロキシプロピルセルロースが、基剤製剤の約ｘ重量％～約ｙ重量％の量で存在する」は、式（Ｉ）の化合物又はＭＴＰＰ及びヒドロキシプロピルセルロースを含まない基剤製剤の総重量と比較したヒドロキシプロピルセルロースの重量％割合を指す。

【００５５】

「局所製剤中の式（Ｉ）の化合物の相対的な純度」は、ストレス条件下（例えば８０℃）又は通常の保存条件（例えば室温）で保存された、式（Ｉ）の化合物のある特定の時点（例えば１０日目）での純度を、ゼロ時点（すなわち０日目）における式（Ｉ）の化合物の初期純度と比較したものを指す。従来通り、ゼロ時点（すなわち０日目）での式（Ｉ）の化合物の相対的な純度を１００％とする。

【００５６】

「IC_{50}」は、最大の応答の５０％阻害を達成する、そのような応答を測定するアッセイにおける特定の試験化合物の量、濃度、又は投与量を指す。

【００５７】

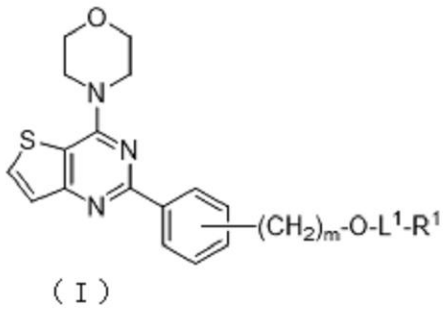
「阻害」、「阻害する」及び「阻害剤」は、特定の作用又は機能を妨げる化合物又は妨げる方法を指す。

【００５８】

「投与すること」は、例えば、ローション、スプレー剤、軟膏、クリーム、ゲル、ペース

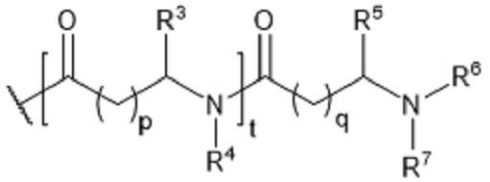
ト、又はパッチのような局所投与を指す。
【００５９】
「局所（topical）」は、疾患又は病態、例えば血管奇形を治療するための、好適な化合物（例えば活性薬剤）又は化合物（例えば活性薬剤）を含む組成物の皮膚への適用を意味する。いくつかの実施形態では、「局所」は、血管奇形を治療するための、表皮又は真皮への十分な浸透を伴う、好適な化合物（例えば活性薬剤）又は化合物（例えば活性薬剤）を含む組成物の皮膚への適用を意味する。局所適用のいくつかの実施形態では、化合物又は組成物は、著しい全身暴露も、他の器官系の疾患を治療又は予防する意図もなしに、表皮又は真皮に浸透する。局所適用のいくつかの実施形態では、化合物又は組成物は、全身への分布のために皮膚を横切って経皮的に送達される。例としては、薬物送達に使用される経皮パッチが挙げられる。
【００６０】
「治療する」、「治療すること」、「治療」は、傷害、病状、又は病態の治療又は改善の成功のいずれの指標も指し、緩和、寛解、症状の軽減、又は傷害、病状、又は病態を患者にとってより耐えられるものにすること、変性又は衰退の速度を遅くすること、変性の最終点での衰弱を軽くすること、患者の身体的又は精神的な健康状態を改善することなど、客観的又は主観的なパラメーターを含む。症状の治療又は改善は、身体検査、精神神経検査、及び／又は精神医学的評価の結果を含む客観的又は主観的なパラメーターに基づくことができる。
【００６１】
「患者」又は「対象」は、本明細書に記載の医薬組成物の投与によって治療できる疾患又は病態に罹患している、又はそれに罹患しやすい生存生物を指す。非限定的な例としては、ヒト、他の哺乳類、ウシ、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ、シカ、及び他の非哺乳類動物が挙げられる。いくつかの実施形態では、患者はヒトである。
【００６２】
「治療有効量」は、特定された疾患又は病態を治療又は改善するために、又は検出可能な治療又は抑制効果を示すために有用な化合物又は医薬組成物の量を指す。正確な量は治療の目的に依存することなり、当業者であれば公知の技術を用いて確めることができるであろう（例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. １ 3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)、Pickar, Dosage Calculations (1999)、及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins）を参照）。
【００６３】
「約」は、指定された値を含む値の範囲であって、当業者であれば指定された値と合理的に同様であると考えるであろう範囲を意味する。いくつかの実施形態では、「約」という用語は、当該技術分野で一般的に許容される測定を用いて標準偏差内であることを意味する。いくつかの実施形態では、約は、指定された値の＋／－１０％に及ぶ範囲を意味する。いくつかの実施形態では、約は、指定された値を意味する。
【００６４】
「１つ（A）」、「１つ（an）」又は「１つ（a(n)）」は、本明細書において置換基の群又は「置換基」に関して使用される場合、少なくとも１つを意味する。例えば、化合物が「１つの（an）」アルキル又はアリールで置換されている場合、化合物は、任意選択で少なくとも１つのアルキル及び／又は少なくとも１つのアリールで置換され、各アルキル及び／又はアリールは任意選択で異なる。別の例では、化合物が「１つの（a）」の置換基（substituent group）で置換されている場合、化合物は少なくとも１つの置換基で置換され、各置換基は任意選択で異なる。
【００６５】
ＩＩＩ．化合物
１つの態様では、本発明は、

式（Ｉ）：
【化５】



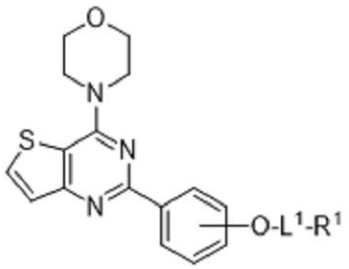
（Ｉ）

を有する化合物、又はその水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩であって、
式中、
添え字ｍが０～２の整数であり、そして
ｉ）Ｌ^{1}が、結合、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、又は－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－であり、そして
Ｒ^{1}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{2-6}$アルケニルである、
ｉｉ）Ｌ^{1}－Ｒ^{1}が式：
【化６】



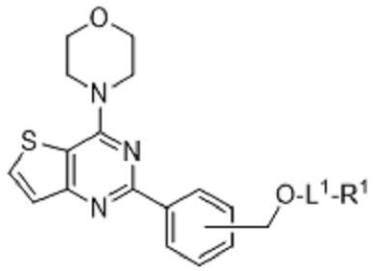
を有し、
式中、
波線が式（Ｉ）の隣接酸素原子への連結を示し、
添え字ｔが０～１の整数であり、
添え字ｐ及びｑが独立して０～２の整数であり、
Ｒ^{3}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そしてＲ^{4}が水素であり、又はＲ^{3}及びＲ^{4}が組み合わさって環状アミノ酸の側鎖であり、
Ｒ^{5}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そしてＲ^{6}が水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{2-6}$アルケニルであり、又はＲ^{5}及びＲ^{6}が組み合わさって環状アミノ酸の側鎖であり、そして
Ｒ^{7}が水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－、又はＣ$_{2-6}$アルケニル－Ｃ（Ｏ）－であり、又は
Ｒ^{5}が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そして
Ｒ^{6}及びＲ^{7}が組み合わさって、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるさらなる１～２個のヘテロ原子を環の頂点として任意選択で有する３～６員複素環を形成する、又は
ｉｉｉ）Ｌ^{1}が－Ｃ（Ｏ）－であり、そして
Ｒ^{1}が、８～１８個の炭素原子を有する飽和脂肪酸又は１０～１８個の炭素原子を有する不飽和脂肪酸の脂肪族鎖である
化合物、又はその水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩を提供する。

【００６６】
いくつかの実施形態では、添え字ｍは０又は１である。いくつかの実施形態では、添え字ｍは１である。いくつかの実施形態では、添え字ｍは０である。
【００６７】
いくつかの実施形態では、添え字ｍは０であり、化合物は式（ＩＩ）：
【化７】



（ＩＩ）

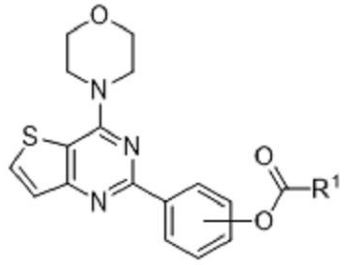
で表され、
式中、Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、及びＬ^{1}－Ｒ^{1}は、本明細書に記載のいずれかの態様又は実施形態において本明細書で定義されている通りである。
【００６８】
いくつかの実施形態では、添え字ｍは１であり、化合物は式（ＩＩＩ）：
【化８】



（ＩＩＩ）

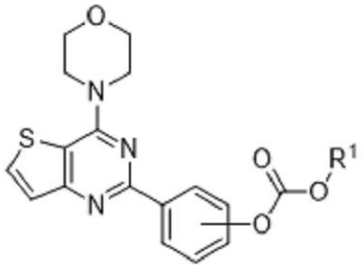
で表され、
式中、Ｌ^{1}、Ｒ^{1}、及びＬ^{1}－Ｒ^{1}は、本明細書に記載のいずれかの態様又は実施形態において本明細書で定義されている通りである。
【００６９】
式（Ｉ）、（ＩＩ）、及び（ＩＩＩ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は結合である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）Ｓ－である。
【００７０】
式（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、化合物は式（ＩＩａ）：

【化９】

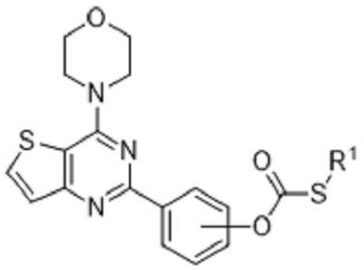


（ＩＩａ）

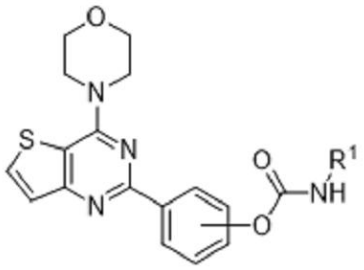
で表され、
式中、Ｒ^{1}又はＬ^{1}－Ｒ^{1}としての－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{1}は、本明細書に記載のいずれかの態様又は実施形態において本明細書で定義されている通りである。
【００７１】
式（ＩＩ）のいくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、及び（ＩＩｄ）：
【化１０】



（ＩＩｂ）、



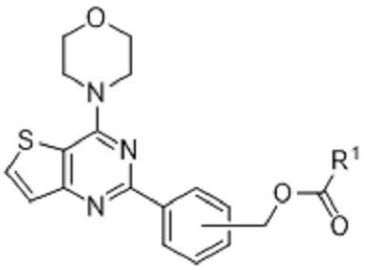
（ＩＩｃ）、及び



（ＩＩｄ）

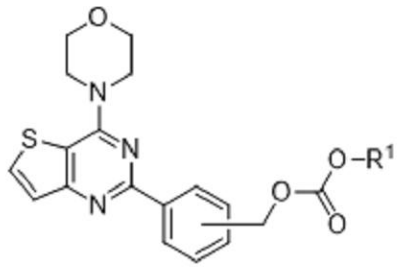
のいずれか１つで表され、
式中、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{2-6}$アルケニルである。
【００７２】
式（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、化合物は、式（ＩＩＩａ）：

【化１１】

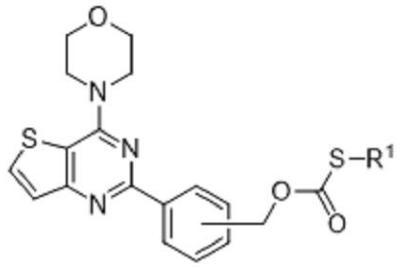


（ＩＩＩａ）

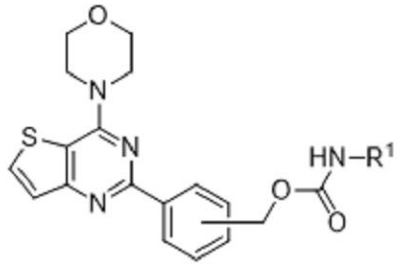
で表され、
式中、Ｒ^{1}又はＬ^{1}－Ｒ^{1}としての－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{1}は、本明細書に記載のいずれかの態様又は実施形態において本明細書で定義されている通りである。
【００７３】
式（ＩＩＩ）のいくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）、及び（ＩＩＩｄ）：
【化１２】



（ＩＩＩｂ）、



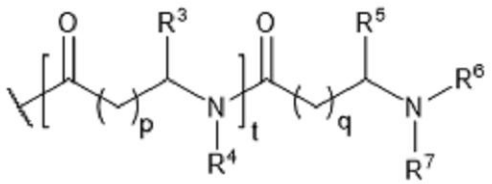
（ＩＩＩｃ）、及び



（ＩＩＩｄ）

のいずれか１つで表され、
式中、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{2-6}$アルケニルである。
【００７４】
式（Ｉ）～（ＩＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｄ）、及び（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｄ）のいずれか１つに関して、いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{6-10}$アリール－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{6-10}$アリール－Ｃ

2-6アルケニルである。
【００７５】
式（Ｉ）～（ＩＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｄ）、及び（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｄ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、Ｒ1はＣ1-6アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ1は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、又はヘキシルである。いくつかの実施形態では、Ｒ1はメチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ1はエチルである。
【００７６】
式（Ｉ）～（ＩＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｄ）、及び（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｄ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、Ｒ1はＣ2-6アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ1は、ビニル（エテニル）、プロペニル、イソプロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、イソペンテニル、１，３－ペンタジエニル、１，４－ペンタジエニル、１－ヘキセニル、２－ヘキセニル、３－ヘキセニル、１，３－ヘキサジエニル、１，４－ヘキサジエニル、１，５－ヘキサジエニル、２，４－ヘキサジエニル、又は１，３，５－ヘキサトリエニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ1はプロペニルである。
【００７７】
式（Ｉ）～（ＩＩＩ）、（ＩＩａ）～（ＩＩｄ）、及び（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｄ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、Ｒ1はＣ6-10アリール－Ｃ2-6アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ1はフェニル－Ｃ2-6アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ1はフェニル－ＣＨ＝ＣＨ－である。
【００７８】
式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つに関して、Ｌ1－Ｒ1又は－Ｃ（Ｏ）Ｒ1は式：
【化１３】



を有し、
式中、
波線が、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つの隣接酸素原子への連結を示し、
添え字ｔが０～１の整数であり、
添え字ｐ及びｑが独立して０～２の整数であり、
Ｒ3が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そしてＲ4が水素であり、又はＲ3及びＲ4が組み合わさって環状アミノ酸の側鎖であり、
Ｒ5が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そしてＲ6が水素、Ｃ1-6アルキル、又はＣ2-6アルケニルであり、又はＲ5及びＲ6が組み合わさって環状アミノ酸の側鎖であり、そして
Ｒ7が水素、Ｃ1-6アルキル、Ｃ2-6アルケニル、Ｃ1-6アルキル－Ｃ（Ｏ）－、又はＣ2-6アルケニル－Ｃ（Ｏ）－であり、又は
Ｒ5が水素、又は天然若しくは非天然アミノ酸の側鎖であり、そして
Ｒ6及びＲ7が組み合わさって、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるさらなる１～２個のヘテロ原子を環の頂点として任意選択で有する３～６員複素環を形成する。
【００７９】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、添え字ｔは１である。いくつかの実施形態では、添え字ｔは０である。

【００８０】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、添え字ｔは１であり、添え字ｐ及びｑは独立して０～２の整数である。いくつかの実施形態では、添え字ｔは１であり、添え字ｐ及びｑは独立して０又は１である。いくつかの実施形態では、添え字ｔは１であり、添え字ｐ及びｑはそれぞれ０である。

【００８１】

添え字ｔが１であり、添え字ｐ及びｑがそれぞれ０である場合、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、R^4は水素であり、R^3は、アラニン（Ａｌａ／Ａ）、グリシン（Ｇｌｙ／Ｇ）、イソロイシン（Ｉｌｅ／Ｉ）、ロイシン（Ｌｅｕ／Ｌ）、バリン（Ｖａｌ／Ｖ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ／Ｆ）、トリプトファン（Ｔｒｐ／Ｗ）、チロシン（Ｔｙｒ／Ｙ）、アスパラギン酸（Ａｓｐ／Ｄ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ／Ｅ）、アルギニン（Ａｒｇ／Ｒ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ／Ｈ）、リジン（Ｌｙｓ／Ｋ）、セリン（Ｓｅｒ／Ｓ）、スレオニン（Ｔｈｒ／Ｔ）、アスパラギン（Ａｓｎ／Ｎ）、グルタミン（Ｇｌｎ／Ｑ）、メチオニン（Ｍｅｔ／Ｍ）及びシステイン（Ｃｙｓ／Ｃ）からなる群より選択されるアミノ酸の側鎖である。いくつかの実施形態では、R^4は水素であり、R^3は、アラニン（Ａｌａ／Ａ）、グリシン（Ｇｌｙ／Ｇ）、イソロイシン（Ｉｌｅ／Ｉ）、ロイシン（Ｌｅｕ／Ｌ）、バリン（Ｖａｌ／Ｖ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ／Ｆ）、セリン（Ｓｅｒ）、スレオニン（Ｔｈｒ／Ｔ）、アスパラギン（Ａｓｎ／Ｎ）、及びグルタミン（Ｇｌｎ／Ｑ）からなる群より選択されるアミノ酸の側鎖である。いくつかの実施形態では、R^4は水素であり、R^3は、アラニン（Ａｌａ／Ａ）、グリシン（Ｇｌｙ／Ｇ）、イソロイシン（Ｉｌｅ／Ｉ）、ロイシン（Ｌｅｕ／Ｌ）、バリン（Ｖａｌ／Ｖ）、及びフェニルアラニン（Ｐｈｅ／Ｆ）からなる群より選択されるアミノ酸の側鎖である。いくつかの実施形態では、R^3及びR^4は一緒になってプロリン（Ｐｒｏ／Ｐ）を形成する。

【００８２】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、R^5は、アラニン（Ａｌａ／Ａ）、グリシン（Ｇｌｙ／Ｇ）、イソロイシン（Ｉｌｅ／Ｉ）、ロイシン（Ｌｅｕ／Ｌ）、バリン（Ｖａｌ／Ｖ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ／Ｆ）、トリプトファン（Ｔｒｐ／Ｗ）、チロシン（Ｔｙｒ／Ｙ）、アスパラギン酸（Ａｓｐ／Ｄ）、グルタミン酸（Ｇｌｕ／Ｅ）、アルギニン（Ａｒｇ／Ｒ）、ヒスチジン（Ｈｉｓ／Ｈ）、リジン（Ｌｙｓ／Ｋ）、セリン（Ｓｅｒ／Ｓ）、スレオニン（Ｔｈｒ／Ｔ）、アスパラギン（Ａｓｎ／Ｎ）、グルタミン（Ｇｌｎ／Ｑ）、メチオニン（Ｍｅｔ／Ｍ）及びシステイン（Ｃｙｓ／Ｃ）からなる群より選択されるアミノ酸の側鎖である。いくつかの実施形態では、R^5は、アラニン（Ａｌａ／Ａ）、グリシン（Ｇｌｙ／Ｇ）、イソロイシン（Ｉｌｅ／Ｉ）、ロイシン（Ｌｅｕ／Ｌ）、バリン（Ｖａｌ／Ｖ）、フェニルアラニン（Ｐｈｅ／Ｆ）、セリン（Ｓｅｒ）、スレオニン（Ｔｈｒ／Ｔ）、アスパラギン（Ａｓｎ／Ｎ）、及びグルタミン（Ｇｌｎ／Ｑ）からなる群より選択されるアミノ酸の側鎖である。いくつかの実施形態では、R^5は、アラニン（Ａｌａ／Ａ）、グリシン（Ｇｌｙ／Ｇ）、イソロイシン（Ｉｌｅ／Ｉ）、ロイシン（Ｌｅｕ／Ｌ）、バリン（Ｖａｌ／Ｖ）、及びフェニルアラニン（Ｐｈｅ／Ｆ）からなる群より選択されるアミノ酸の側鎖である。

【００８３】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、R^6及びR^7は互いに独立して、水素、C_{1-6}アルキル、又はC_{2-6}アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^6及びR^7はそれぞれ水素である。いくつかの実施形態では、R^6及びR^7の一方は水素であり、他方はC_{1-6}アルキル又はC_{2-6}

アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^6及びR^7の一方は水素であり、他方はC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^6及びR^7の一方は水素であり、他方はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、又はヘキシルである。いくつかの実施形態では、R^6及びR^7は互いに独立して、C_{1-6}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^6及びR^7は互いに独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、又はヘキシルである。いくつかの実施形態では、R^6及びR^7はそれぞれメチルである。いくつかの実施形態では、R^6及びR^7は互いに独立して、C_{2-6}アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^6及びR^7はそれぞれ－$CH_2CH=CH_2$である。

【００８４】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、R^6は水素、C_{1-6}アルキル、又はC_{2-6}アルケニルであり、R^7はC_{1-6}アルキル－Ｃ（Ｏ）－、又はC_{2-6}アルケニル－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、R^7はメチル－Ｃ（Ｏ）－、エチル－Ｃ（Ｏ）－、プロピル－Ｃ（Ｏ）－、イソプロピル－Ｃ（Ｏ）－、ブチル－Ｃ（Ｏ）－、ペンチル－Ｃ（Ｏ）－、又はヘキシル－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、R^6は水素であり、R^7は－Ｃ（Ｏ）CH_3である。

【００８５】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、R^5及びR^6は一緒になってプロリン（Ｐｒｏ／Ｐ）を形成し、R^7は水素、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{1-6}アルキル－Ｃ（Ｏ）－、又はC_{2-6}アルケニル－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は一緒になってプロリン（Ｐｒｏ／Ｐ）を形成し、R^7は水素である。いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は一緒になってプロリン（Ｐｒｏ／Ｐ）を形成し、R^7はC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は一緒になってプロリン（Ｐｒｏ／Ｐ）を形成し、R^7はメチルである。いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は一緒になってプロリン（Ｐｒｏ／Ｐ）を形成し、R^7はC_{1-6}アルキル－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は一緒になってプロリン（Ｐｒｏ／Ｐ）を形成し、R^7は－Ｃ（Ｏ）CH_3である。

【００８６】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、R^6及びR^7は一緒になって、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択されるさらなる１～２個のヘテロ原子を環の頂点として任意選択で有する３～６員複素環を形成する。いくつかの実施形態では、R^6及びR^7は一緒になって、Ｎ結合アジリジニル、Ｎ結合アゼチジニル、Ｎ結合ピロリジニル、Ｎ結合ピペリジニル、Ｎ結合ピペラジニル、及びＮ結合モルホリニルから選択される３～６員複素環を形成する。

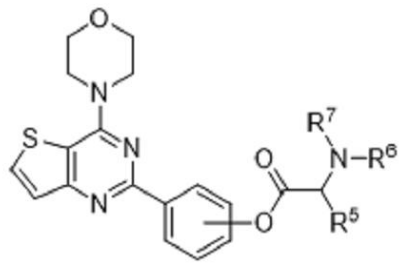
【００８７】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、添え字ｐは１であり、R^3は水素である。いくつかの実施形態では、添え字ｑは１であり、R^5は水素である。いくつかの実施形態では、添え字ｐは２であり、R^3は水素である。いくつかの実施形態では、添え字ｑは２であり、R^5は水素である。

【００８８】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、及び（ＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、添え字ｔ及びｑはそれぞれ０であり、化合物は式（ＩＩａ－１）：

【化１４】



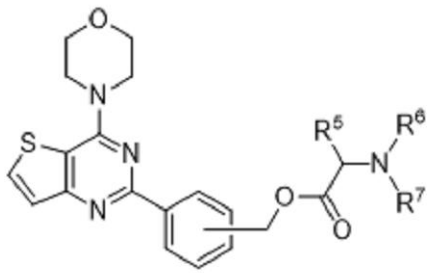
（ＩＩａ－１）

で表され、式中、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、本明細書に記載のいずれかの態様又は実施形態において本明細書で定義されている通りである。

【００８９】

式（Ｉ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、添え字ｔ及びｑはそれぞれ０であり、化合物は式（ＩＩＩａ－１）：

【化１５】



（ＩＩＩａ－１）

で表され、式中、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、及びＲ^{7}は、本明細書に記載のいずれかの態様又は実施形態において本明細書で定義されている通りである。

【００９０】

式（ＩＩａ－１）又は（ＩＩＩａ－１）に関して、いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}は、アラニン（Ａｌａ／Ａ）、グリシン（Ｇｌｙ／Ｇ）、イソロイシン（Ｉｌｅ／Ｉ）、ロイシン（Ｌｅｕ／Ｌ）、バリン（Ｖａｌ／Ｖ）、及びフェニルアラニン（Ｐｈｅ／Ｆ）からなる群より選択されるアミノ酸の側鎖である。

【００９１】

式（ＩＩａ－１）又は（ＩＩＩａ－１）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{6}及びＲ^{7}はそれぞれ独立して水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{2-6}$アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}及びＲ^{7}はそれぞれ独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、又はヘキシルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}及びＲ^{7}はそれぞれ水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}及びＲ^{7}はそれぞれメチルである。

【００９２】

式（ＩＩａ－１）又は（ＩＩＩａ－１）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{2-6}$アルケニルであり、Ｒ^{7}はＣ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（Ｏ）－、又はＣ$_{2-6}$アルケニル－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}はメチル－Ｃ（Ｏ）－、エチル－Ｃ（Ｏ）－、プロピル－Ｃ（Ｏ）－、イソプロピル－Ｃ（Ｏ）－、ブチル－Ｃ（Ｏ）－、ペンチル－Ｃ（Ｏ）－、又はヘキシル－Ｃ（Ｏ）－である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は水素であり、Ｒ^{7}は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}はメチルであり、Ｒ^{7}は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$である。

【００９３】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つに関して、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}は、８～１８個の炭素原子を有する飽和脂肪酸又は１０～１８個の炭素原子を有する不飽和脂肪酸の脂肪族鎖である。

【００９４】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}は８～１８個の炭素原子を有する飽和脂肪酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、８～１８個の炭素原子を有する飽和脂肪酸は、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ネオデカン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、及びイソステアリン酸からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はカプリル酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はペラルゴン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はカプリン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はネオデカン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はウンデシル酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はラウリン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はトリデシル酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はミリスチン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はペンタデシル酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はパルミチン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はマルガリン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はステアリン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はイソステアリン酸の脂肪族鎖である。

【００９５】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}は、１０～１８個の炭素原子を有する不飽和脂肪酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、１０～１８個の炭素原子を有する不飽和脂肪酸は、１０～１８個の炭素原子を有するモノ－不飽和脂肪酸、１８個の炭素原子を有するジ－不飽和脂肪酸、又は１８個の炭素原子を有するポリ－不飽和脂肪酸である。

【００９６】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}は、１０～１８個の炭素原子を有するモノ－不飽和脂肪酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、１０～１８個の炭素原子を有するモノ－不飽和脂肪酸は、カプロレイン酸、ラウロレイン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、及びワクチン酸からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はカプロレイン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はラウロレイン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はミリストレイン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はパルミトレイン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はサピエン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はオレイン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はエライジン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はワクチン酸の脂肪族鎖である。

【００９７】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}は、１８個の炭素原子を有するジ－不飽和脂肪酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり

、Ｒ^{1}はリノール酸の脂肪族鎖である。

【００９８】

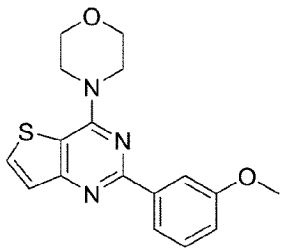
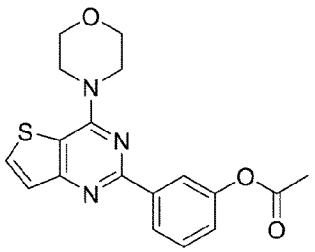
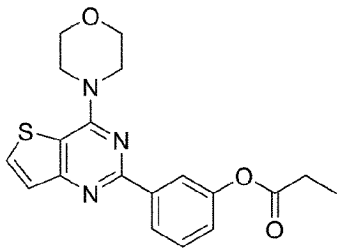
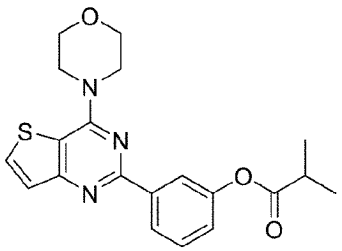
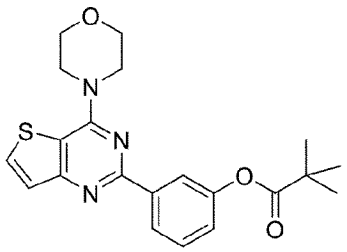
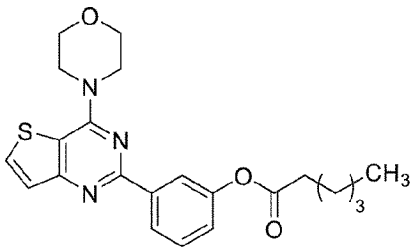
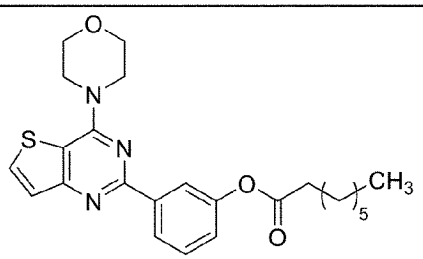
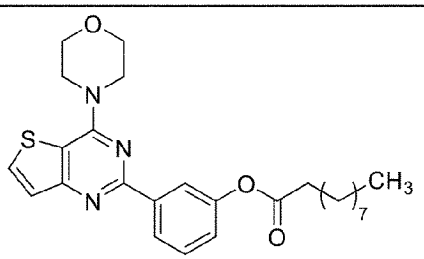
式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}は、１８個の炭素原子を有するポリ－不飽和脂肪酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、１８個の炭素原子を有するポリ－不飽和脂肪酸は、α－リノレン酸、γ－リノレン酸、コルンビン酸、ピノレン酸、及びステアリドン酸からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はα－リノレン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はγ－リノレン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はコルンビン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はピノレン酸の脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{1}は－Ｃ（Ｏ）－であり、Ｒ^{1}はステアリドン酸の脂肪族鎖である。

【００９９】

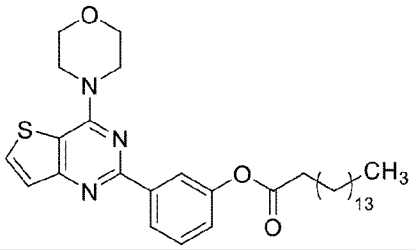
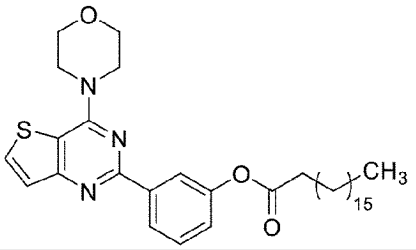
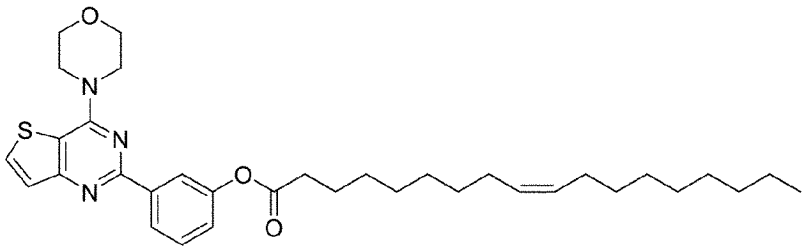
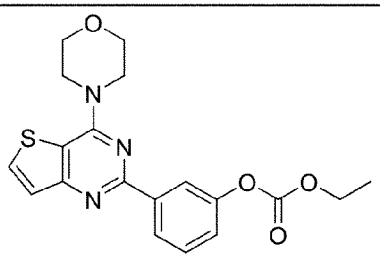
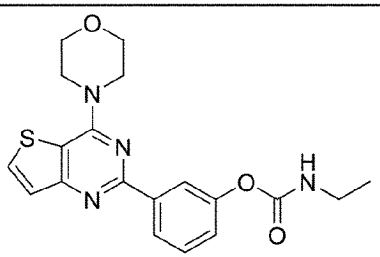
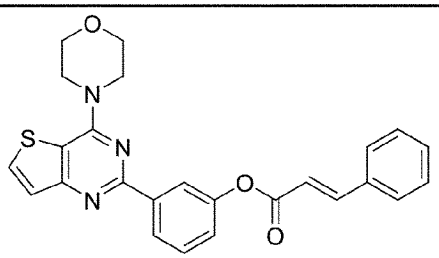
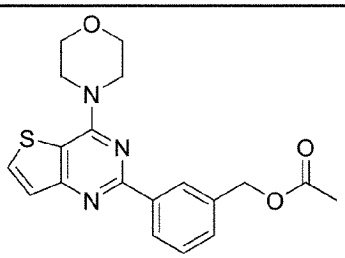
式（Ｉ）の例示的な化合物が表１に列挙されている。

【表１－１】

表１：式（Ｉ）の化合物

番号	構造	番号	構造
１．００１		１．００２	
１．００３		１．００４	
１．００５		１．００６	
１．００７		１．００８	

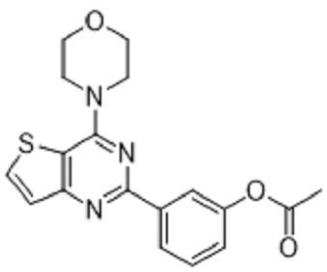
【表１－２】

１．００９		１．０１０	
１．０１１			
１．０１２		１．０１３	
１．０１４		１．０１５	

【０１００】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩ）、及び（ＩＩａ）のいずれか１つの化合物は式：

【化１６】

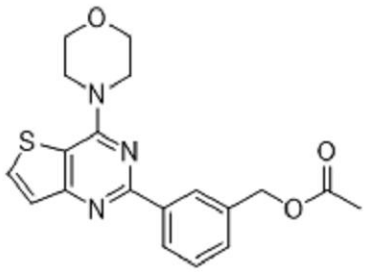


を有する。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＩＩ）、及び（ＩＩＩａ）のいずれか１つの化合物は式：

【化１７】



を有する。

【０１０２】

本発明の化合物は塩として存在することができる。本発明はそのような塩を含む。適用可能な塩の形態の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩（例えば（＋）－酒石酸塩、（－）－酒石酸塩又はそれらのラセミ混合物を含む混合物、コハク酸塩、ベンゾエート及びグルタミン酸などのアミノ酸との塩が挙げられる。これらの塩は、当業者に公知の方法で調製することができる。また、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、又はマグネシウム塩、又はこれらに類する塩など、塩基付加塩も含まれる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、そのような化合物の中性形態を十分な量の所望の酸と、溶媒なし又は好適な不活性溶媒中のいずれかで、接触させることによって得ることができる。許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸（monohydrogencarbonic）、リン酸、一水素リン酸（monohydrogenphosphoric）、二水素リン酸（dihydrogenphosphoric）、硫酸、一水素硫酸（monohydrogensulfuric）、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸などのような無機酸に由来するもの、及び酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような有機酸に由来する塩が挙げられる。また、アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクツロン酸などのような有機酸の塩も含まれる。本発明のある種特有の化合物は、化合物を塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基と酸性官能基の両方を含有する。

【０１０３】

他の塩としては、本発明の方法で用いられる化合物の酸塩又は塩基塩が挙げられる。薬学的に許容される塩の実例（Illustrative examples）は、鉱酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸など）の塩、有機酸（酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸など）の塩、及び第四級アンモニウム（ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）の塩である。薬学的に許容される塩は毒性がないことが理解される。好適な薬学的に許容される塩に関するさらなる情報は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985に記載されている。その文献は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０４】

薬学的に許容される塩には、本明細書に記載の化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的毒性がない酸又は塩基で調製される活性化合物の塩が含まれる。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、そのような化合物の中性形態を十分な量の所望の塩基と、溶媒なし又は好適な不活性溶媒中のいずれかで、接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、マグネシウム塩、又はこれらに類する塩が挙げられる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、酸

付加塩は、そのような化合物の中性形態を十分な量の所望の酸と、溶媒なし又は好適な不活性溶媒中のいずれかで、接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸などのような無機酸に由来するもの、及び酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような比較的毒性のない有機酸に由来する塩が挙げられる。また、アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクツロン酸などのような有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照）。本発明のある種特有の化合物は、化合物を塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基と酸性官能基の両方を含有する。

【０１０５】

好ましくは、化合物の中性形態は、従来のやり方で塩を塩基又は酸と接触させ、親化合物を単離することによって再生される。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解性などのある特定の物理的特性において、さまざまな塩の形態と異なる。

【０１０６】

本発明のある特定の化合物は、水和物形態を含む溶媒和物形態だけでなく、非溶媒和物形態でも存在することができる。一般に、溶媒和物形態は非溶媒和物形態と同等であり、本発明の範囲に包含される。本発明のある特定の化合物は、複数の結晶形態又は非晶質形態で存在しうる。一般に、すべての物理的形態は、本発明によって企図される使用に関して同等であり、本発明の範囲内であることが意図される。

【０１０７】

本発明のある特定の化合物は二重結合を有し、互変異性体、幾何異性体及び個々の異性体は、本発明の範囲に包含される。本発明の化合物には、あまりにも不安定で合成及び／又は単離できないことが当該技術分野で公知のものは含まれない。

【０１０８】

異性体には、同じ数と種類の原子を有する、したがって同じ分子量を有するが、原子の構造配置や立体配置については異なる化合物が含まれる。

【０１０９】

この発明のある特定の化合物が互変異性形態で存在する可能性があることは当業者であれば明らかであろう。そのような化合物の互変異性形態はすべて本発明の範囲内である。互変異性体とは、平衡状態で存在し、ある異性体から別の異性体へと容易に変換される２つ以上の構造異性体のうちの１つを指す。

【０１１０】

特に断りのない限り、本発明の化合物はまた、そのような化合物を構成する１つ又は複数の原子において、原子同位体を天然にはない割合で含有してもよい。例えば、本発明の化合物は、例えば重水素（^{2}Ｈ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、フッ素－１８（^{18}Ｆ）、窒素－１５（^{15}Ｎ）、酸素－１７（^{17}Ｏ）、酸素－１８（^{18}Ｏ）、炭素－１３（^{13}Ｃ）、又は炭素－１４（^{14}Ｃ）など放射性同位体や安定同位体で標識することができる。本発明の化合物の同位体のバリエーションはすべて、放射性であるか否かにかかわらず、本発明の範囲に包含される。

【０１１１】

ＩＶ．局所製剤

別の態様では、本発明は、血管奇形を治療するための局所製剤を提供する。この局所製剤は、ａ）式（Ｉ）を有する化合物、及びｂ）１つ又は複数の局所賦形剤を含み、式（Ｉ）を有する化合物は本明細書で定義及び記載されている。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、１つ又は複数の局所賦形剤は、１つ又は複数の溶媒、１つ又は

複数の浸透促進剤、１つ又は複数のゲル化剤、及びそれらの組み合わせからなる群より選択される。

【０１１３】

理解されるように、本明細書に記載の局所製剤のいくつかの賦形剤は、複数の機能をもちうる。例えば、所与の物質は、溶媒と浸透促進剤の両方として作用しうる。いくつかのそのような場合には、所与の物質の特性が複数の機能を可能にする場合であっても、その物質の機能は単一であるとみなすことができる。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、C_{2-6}アルコール、C_{2-6}アルキレングリコール、ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール、ポリエチレングリコール、C_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨ、ＤＭＳＯ、脂肪アルコール、脂肪酸、及び脂肪エステルからなる群より選択される。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、C_{2-6}アルコールを含む。いくつかの実施形態では、C_{2-6}アルコールは、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール、イソブタノール、２－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、及びそれらの組み合わせからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、C_{2-6}アルコールはエタノール又はイソプロパノールである。いくつかの実施形態では、C_{2-6}アルコールはエタノールである。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤はエタノールを含む。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤はエタノールを含まない。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、C_{2-6}アルコールは、製剤の０重量％～約８０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、C_{2-6}アルコールは存在しない。いくつかの実施形態では、エタノールは存在しない。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、C_{2-6}アルキレングリコール、ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール、ポリエチレングリコール、又はそれらの組み合わせから選択されるグリコールを含む。いくつかの実施形態では、C_{2-6}アルキレングリコールはプロピレングリコールである。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール、ポリエチレングリコール、又はそれらの組み合わせから選択されるグリコールを含む。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール及びポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、C_{2-6}アルキレングリコールはプロピレングリコールである。いくつかの実施形態では、ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコールはジプロピレングリコールである。いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは、ＰＥＧ２００、ＰＥＧ３００、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ６００、又はＰＥＧ９００である。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ＰＥＧ２００、ＰＥＧ３００、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ６００、ＰＥＧ９００、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、ジプロピレングリコール、ＰＥＧ２００、ＰＥＧ３００、ＰＥＧ４００、ＰＥＧ６００、ＰＥＧ９００、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、ジプロピレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、ジプロピレングリコール及びＰＥＧ４００を含む。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、グリコールは、基剤製剤の約５重量％～約６０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、グリコールは、基剤製剤の５重量％～５０重量％、５重量％～４０重量％、５重量％～３０重量％、５重量％～２０重量％、５重量％～１５重量％、２０重量％～６０重量％、２０重量％～５０重量％、２０重量％～４０重量％、３

０重量％～６０重量％、３０重量％～５０重量％、３０重量％～４０重量％、４０重量％～６０重量％、４０重量％～５０重量％、又は５０重量％～６０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、グリコールは、基剤製剤の約５重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、グリコールは、基剤製剤の約１０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、グリコールは、基剤製剤の約２０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、グリコールは、基剤製剤の約３０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、グリコールは、基剤製剤の約３５重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、グリコールは、基剤製剤の約４０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、グリコールは、ジプロピレングリコール、ＰＥＧ４００、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、グリコールはジプロピレングリコールである。いくつかの実施形態では、グリコールはＰＥＧ４００である。いくつかの実施形態では、グリコールはジプロピレングリコール及びＰＥＧ４００である。いくつかの実施形態では、ジプロピレングリコール及び／又はＰＥＧ４００は、基剤製剤の約１０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ジプロピレングリコール及び／又はＰＥＧ４００は、基剤製剤の約２０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ジプロピレングリコール及び／又はＰＥＧ４００は、基剤製剤の約３０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ジプロピレングリコール及び／又はＰＥＧ４００は、基剤製剤の約３５重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ジプロピレングリコール及び／又はＰＥＧ４００は、基剤製剤の約４０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ジプロピレングリコールは基剤製剤の約５重量％の量で存在し、ＰＥＧ４００は基剤製剤の約３０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ジプロピレングリコールは基剤製剤の約５重量％の量で存在し、ＰＥＧ４００は基剤製剤の約３５重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ジプロピレングリコールは基剤製剤の約５重量％の量で存在し、ＰＥＧ４００は基剤製剤の約４０重量％の量で存在する。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤はC_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨを含む。いくつかの実施形態では、C_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨは２－（２－エトキシエトキシ）エタノール（すなわちトランスクトールである。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は２－（２－エトキシエトキシ）エタノールを含む。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、２－（２－エトキシエトキシ）エタノールは、基剤製剤の約１重量％～約５０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、２－（２－エトキシエトキシ）エタノールは、基剤製剤の５重量％～５０重量％、１０重量％～５０重量％、１０重量％～４０重量％、又は１０重量％～３０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、２－（２－エトキシエトキシ）エタノールは、基剤製剤の約２０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、２－（２－エトキシエトキシ）エタノールは、基剤製剤の約２５重量％の量で存在する。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は脂肪アルコールを含む。本明細書で使用される場合、「脂肪アルコール」という用語は、飽和又は不飽和である脂肪族アルコールを指す。いくつかの実施形態では、脂肪アルコールは、異なる脂肪アルコールの混合物にある。いくつかの実施形態では、脂肪アルコールは、平均で約１２～２０、１４～２０、１２～１８、１４～１８、又は１６～１８個の炭素を有する。好適な脂肪アルコールとしては、カプリンアルコール、ウンデシルアルコール、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、パルミトレイルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、アラキジルアルコール、ヘネイコシルアルコール、ベヘニルアルコール、エルシルアルコール、リグノセリルアルコール、又はそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、溶媒又は

浸透促進剤は、カプリンアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、パルミトレイルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、アラキジルアルコール、ヘネイコシルアルコール、ベヘニルアルコール、エルシルアルコール、及びリグノセリルアルコールから選択される１つ又は複数の脂肪アルコールを含む。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤はオレイルアルコールを含む。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、脂肪アルコールは、基剤製剤の約０．５重量％～約２０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、脂肪アルコールは、基剤製剤の１重量％～２０重量％、１重量％～１５重量％、１重量％～１０重量％、５重量％～２０重量％、５重量％～１５重量％、又は５重量％～１０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、脂肪アルコールは、基剤製剤の約１０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、オレイルアルコールは、基剤製剤の０．５重量％～２０重量％、１重量％～２０重量％、１重量％～１５重量％、１重量％～１０重量％、５重量％～２０重量％、５重量％～１５重量％、又は５重量％～１０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、オレイルアルコールは、基剤製剤の約１０重量％の量で存在する。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は脂肪酸を含む。本明細書で使用される場合、「脂肪酸」という用語は、直鎖又は分枝状で、飽和又は不飽和である脂肪族の酸を指す。いくつかの実施形態では、脂肪酸は、異なる脂肪酸の混合物にある。いくつかの実施形態では、脂肪酸は平均で約８～約３０個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、脂肪酸は、平均で約１２～２０、１４～２０、１２～１８、１４～１８、又は１６～１８個の炭素を有する。好適な脂肪酸としては、カプリン酸、ネオデカン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ノナデシル酸、アラキジン酸、ヘンイコシル酸、ベヘン酸、トリコシル酸、リグノセリン酸、カプロレイン酸、ラウロレイン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、サピエン酸、オレイン酸、エライジン酸、ワクチン酸、ガドレイン酸、エイコセン酸、エルカ酸、ブラシジン酸、ネルボン酸、リノール酸、エイコサジエン酸、ドコサジエン酸、α－リノレン酸、γ－リノレン酸、コルンビン酸、ピノレン酸、α－エレオステアリン酸、β－エレオステアリン酸、ミード酸、ジホモ－γ－リノレン酸、エイコサトリエン酸、ステアリドン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、又はそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、脂肪酸は、カプリン酸、ネオデカン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ベヘン酸、カプロレイン酸、ラウロレイン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、エルカ酸、リノール酸、リノレン酸、ヒドロキシステアリン酸、１２－ヒドロキシステアリン酸、セトステアリン酸、イソステアリン酸、セスキオレイン酸、セスキ－９－オクタデカン酸、セスキイソオクタデカン酸（sesquisooctadecanoic acid）、ベヘン酸、イソベヘン酸、アラキドン酸、及びそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、ネオデカン酸、イソステアリン酸、カプロレイン酸、ラウロレイン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、及びリノレン酸から選択される１つ又は複数の脂肪酸を含む。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、ネオデカン酸、イソステアリン酸、及びオレイン酸から選択される１つ又は複数の脂肪酸を含む。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤はネオデカン酸を含む。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤はイソステアリン酸を含む。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤はオレイン酸を含む。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤はリノール酸を含む。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤はリノレン酸を含む。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、脂肪酸は、基剤製剤の約０．５重量％～約１５重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、脂肪酸は、基剤製剤の１重量％～１５重量％、２重量％～１５重量％、３重量％～１５重量％、２重量％～１５重量％、２重量％～１０重量％、又は５重量％～１５重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、オレイン酸は、基剤製剤の約０．５重量％～約１５重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、オレイン酸は、基剤製剤の約２重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、オレイン酸は、基剤製剤の約５重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、オレイン酸は、基剤製剤の約１０重量％の量で存在する。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は脂肪エステルを含む。いくつかの実施形態では、脂肪エステルは、グリセリル脂肪エステル、脂肪酸のエチレングリコールモノエステル及びジエステル、脂肪酸のプロピレングリコールモノエステル及びジエステル、ソルビタンエステル、脂肪酸のC_{1-6}アルキルエステル、アジピン酸、セバシン酸、又はそれらの組み合わせのジ－（C_{1-6}アルキル）エステルである。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、脂肪エステルはグリセリドである。いくつかの実施形態では、グリセリドは、モノグリセリド、ジグリセリド、又はトリグリセリドである。グリセリドは、任意選択で、スルホン酸基又はその薬学的に許容される塩で置換されていてもよい。脂肪酸のグリセリドを誘導するのに好適な脂肪酸としては、本明細書に記載のものが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、グリセリドは、１２～１８個の炭素原子を有する脂肪酸のモノグリセリドである。いくつかの実施形態では、グリセリドはステアリン酸グリセリルである。いくつかの実施形態では、グリセリドは、モノラウリン酸グリセロール、モノカプリン酸グリセロール、モノカプリル酸グリセロール、モノステアリン酸グリセロール、又はモノオレイン酸グリセロールである。いくつかの実施形態では、グリセリドはモノオレイン酸グリセロールである。いくつかの実施形態では、グリセリドは、１２～１８個の炭素原子を有する脂肪酸のトリグリセリドである。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤はグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤はモノグリセリドを含む。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤はモノオレイン酸グリセロールを含む。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、脂肪エステルは、脂肪酸のエチレングリコールモノエステル、脂肪酸のプロピレングリコールモノエステル、又は脂肪酸のC_{1-6}アルキルエステルである。いくつかの実施形態では、脂肪エステルは、エチレングリコールモノエステル、プロピレングリコールモノエステル、又は脂肪酸のC_{1-4}アルキルエステルである。エチレングリコールモノエステル、プロピレングリコールモノエステル、及び脂肪酸のC_{1-4}アルキルエステルのいずれか１つを得るのに好適な脂肪酸としては、本明細書に記載のものが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、脂肪エステルは、エチレングリコールモノエステル、プロピレングリコールモノエステル、又は１２～１８個の炭素原子を有する脂肪酸のC_{1-4}アルキルエステルである。脂肪酸のエステルの非限定的な例としては、ラウリン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、又はオレイン酸エステルが挙げられる。いくつかの実施形態では、脂肪エステルはラウリン酸メチルである。いくつかの実施形態では、脂肪エステルはミリスチン酸イソプロピルである。いくつかの実施形態では、脂肪エステルはパルミチン酸イソプロピルである。いくつかの実施形態では、脂肪エステルはモノステアリン酸エチレングリコールである。いくつかの実施形態では、脂肪エステルはモノステアリン酸プロピレングリコールである。いくつかの実施形態では、脂肪エステルはモノオレイン酸エチレングリコールである。いくつかの実施形態では、脂肪エステルはモノオレイン酸プロピレングリコールである。

【０１２９】
いくつかの実施形態では、脂肪エステルはソルビタンエステルである。ソルビタンエステルを誘導するのに好適な脂肪酸としては、本明細書に記載のものが挙げられるが、これらに限定されない。好適なソルビタンエステルとしては、スパン（Ｓｐａｎ）２０（モノラウリン酸ソルビタン）、４０（モノパルミチン酸ソルビタン）、６０（モノステアリン酸ソルビタン）、６５（トリステアリン酸ソルビタン）、８０（モノオレイン酸ソルビタン）、及び８５（トリオレイン酸ソルビタン）を含むスパンＴＭシリーズ（ユニケマ（Ｕｎｉｑｅｍａ）から入手可能）が挙げられるが、これらに限定されない。
【０１３０】
いくつかの実施形態では、脂肪エステルは、アジピン酸のジ－（C_{1-4}アルキル）エステル（すなわち、アジペート）又はセバシン酸のジ－（C_{1-4}アルキル）エステル（すなわち、セバケート）である。いくつかの実施形態では、脂肪エステルはジイソプロピルアジペートである。いくつかの実施形態では、脂肪エステルはジエチルセバケートである。
【０１３１】
いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール、ポリエチレングリコール、C_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨ、ＤＭＳＯ、脂肪アルコール、及び脂肪酸からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、ＤＭＳＯ、オレイン酸、オレイルアルコール、２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、ジプロピレングリコール、及びＰＥＧ４００からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、ＤＭＳＯ、オレイン酸、２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、ジプロピレングリコール、及びＰＥＧ４００からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤は、ＤＭＳＯ、オレイン酸、２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、ジプロピレングリコール、及びＰＥＧ４００からなる群より選択される。
【０１３２】
いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤はＤＭＳＯを含まない。いくつかの実施形態では、１つ又は複数の溶媒又は浸透促進剤はＤＭＳＯを含む。いくつかの実施形態では、ＤＭＳＯは、基剤製剤の５０重量％未満、４０重量％未満、３０重量％未満、又は２０重量％未満の量で存在する。いくつかの実施形態では、ＤＭＳＯは、基剤製剤の３０重量％～５０重量％、２０重量％～５０重量％、１０重量％～５０重量％、３０重量％～４０重量％、２０重量％～４０重量％、１０重量％～４０重量％、２０重量％～３０重量％、１０重量％～３０重量％、又は１０重量％～２０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ＤＭＳＯは、基剤製剤の３０重量％～５０重量％、２０重量％～５０重量％、３０重量％～４０重量％、２０重量％～４０重量％、又は２０重量％～３０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ＤＭＳＯは、基剤製剤の２０重量％～４０重量％又は２０重量％～３０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、ＤＭＳＯは基剤製剤の約３０重量％の量で存在する。
【０１３３】
本発明で使用できるポリマー増粘剤（ゲル化剤）としては、化粧品及び医薬品業界で頻繁に使用される親水性及びヒドロアルコール性ゲル化剤など、当業者に公知ものが挙げられる。いくつかの実施形態では、１つ又は複数のゲル化剤は、カルボポール（現在はカルボマーとして知られる）、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Ｖｅｅｇｕｍ）、メチルセルロース、ポロキサマー（Ｐｌｕｒｏｎｉｃｓ）、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、キサンタンガム、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、１つ又は複数のゲル化剤をヒドロキシプロピルセルロース含む。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルセルロースは、分子量が４０，０００Ｄａ、８０，０００Ｄａ、１００，０００Ｄａ、１４０，０００Ｄａ、１８０，０００Ｄａ、２８０，０００Ｄａ、３７０，０００Ｄａ、７００，０００Ｄａ、８５０

，０００Ｄａ、１，０００，０００Ｄａ、１，１５０，０００Ｄａ、及び２，５００，０００Ｄａからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルセルロースは、分子量が１４０，０００Ｄａ、１８０，０００Ｄａ、２８０，０００Ｄａ、３７０，０００Ｄａ、７００，０００Ｄａ、８５０，０００Ｄａ、１，０００，０００Ｄａ、及び１，１５０，０００Ｄａからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルセルロースは、分子量が７００，０００Ｄａ、８５０，０００Ｄａ、１，０００，０００Ｄａ、及び１，１５０，０００Ｄａからなる群より選択される。

【０１３４】

本明細書に記載のヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）としては、ニッソー（Nisso）ＳＳＬ、ニッソーＳＬ、ニッソーＬ、ニッソーＬＭ、ニッソーＬＭＭ、ニッソーＭ、ニッソーＨ、ニッソーＶＨ、クルーセル（Klucel）ＥＬＦ、クルーセルＥＦ、クルーセルＬＦ、クルーセルＪＦ、クルーセルＧＦ、クルーセルＭＦ、及びクルーセルＨＦが挙げられる。ニッソーＳＳＬは平均分子量が４０，０００Ｄａであり、ニッソーＳＬは平均分子量が１００，０００Ｄａであり、ニッソーＬは平均分子量が１４０，０００Ｄａであり、ニッソーＬＭは平均分子量が１８０，０００Ｄａであり、ニッソーＬＭＭは平均分子量が２８０，０００Ｄａであり、ニッソーＭは平均分子量が７００，０００Ｄａであり、ニッソーＨは平均分子量が１，０００，０００Ｄａであり、ニッソーＶＨは平均分子量が２，５００，０００Ｄａである。局所製剤におけるニッソーＨＰＣ（すなわち、ニッソーＳＳＬ、ニッソーＳＬ、ニッソーＬ、ニッソーＬＭ、ニッソーＬＭＭ、ニッソーＭ、ニッソーＨ、及びニッソーＶＨ）の好適な粒径としては、通常の粉末（４０メッシュ）、微粉末（１００メッシュ）、及び超微粉末（３００メッシュ）が挙げられる。ニッソーＨＰＣのテクニカルデータシートを参照されたい。該テクニカルデータシートはその全体がすべての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルセルロースはニッソーＨである。クルーセルＥＬＦは平均分子量が４０，０００Ｄａであり、クルーセルＥＦは平均分子量が８０，０００Ｄａであり、クルーセルＬＦは平均分子量が９５，０００Ｄａであり、クルーセルＪＦは平均分子量が１４０，０００Ｄａであり、クルーセルＧＦは平均分子量が３７０，０００Ｄａであり、クルーセルＭＦは平均分子量が８５０，０００Ｄａであり、クルーセルＨＦは平均分子量が１，１５０，０００Ｄａである。局所製剤におけるクルーセルＨＰＣの好適な粒径としては、レギュラーグレードとファイングレードが挙げられる。クルーセルＨＰＣ製品のテクニカルデータシートを参照されたい。該テクニカルデータシートはその全体がすべての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルセルロースはクルーセルＨＦである。

【０１３５】

１つ又は複数のゲル化剤が存在する場合、いくつかの実施形態では、局所製剤は粘度が５，０００～１００，０００ｃＰである。１つ又は複数のゲル化剤が存在する場合、いくつかの実施形態では、局所製剤は粘度が５，０００～５０，０００ｃＰである。１つ又は複数のゲル化剤が存在する場合、いくつかの実施形態では、局所製剤は粘度が５，０００～１５，０００ｃＰである。ヒドロキシプロピルセルロースが存在する場合、いくつかの実施形態では、局所製剤は粘度が５，０００～１００，０００ｃＰである。ヒドロキシプロピルセルロースが存在する場合、いくつかの実施形態では、局所製剤は粘度が５，０００～５０，０００ｃＰである。ヒドロキシプロピルセルロースが存在する場合、いくつかの実施形態では、局所製剤は粘度が５，０００～１５，０００ｃＰである。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、１つ又は複数のゲル化剤は、基剤製剤の約０．５重量％～約３０重量％の量で存在し、一方で局所製剤は粘度が５，０００～１００，０００ｃＰである。いくつかの実施形態では、１つ又は複数のゲル化剤は、基剤製剤の約０．５重量％～約３０重量％の量で存在し、一方で局所製剤は粘度が５，０００～５０，０００ｃＰである。いくつかの実施形態では、１つ又は複数のゲル化剤は、基剤製剤の約０．５重量％～約３０重量％の量で存在し、一方で局所製剤は粘度が５，０００～１５，０００ｃＰである

。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルセルロースは、基剤製剤の約０．５重量％～約５重量％、約５重量％～約１０重量％、約１０重量％～約２０重量％、又は約２０重量％～約３０重量％の量で存在し、一方で局所製剤は粘度が５，０００～１００，０００ｃＰである。平均分子量が７００，０００Ｄａ未満のヒドロキシプロピルセルロースが使用される場合、いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルセルロースは、基剤製剤の約５重量％～約３０重量％の量で存在し、一方で局所製剤は粘度が５，０００～１００，０００ｃＰである。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルセルロースは、基剤製剤の０．５重量％～４重量％、０．５重量％～３重量％、０．５重量％～２重量％、１重量％～５重量％、１重量％～４重量％、１重量％～３重量％、１重量％～２重量％、又は２重量％～５重量％の量で存在し、一方で局所製剤は粘度が５０００～１５０００ｃＰである。いくつかの実施形態では、平均分子量が７００，０００Ｄａ～１，１５０，０００Ｄａから選択されるヒドロキシプロピルセルロースは、基剤製剤の約２重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、平均分子量が７００，０００Ｄａ～１，１５０，０００Ｄａから選択されるヒドロキシプロピルセルロースは、基剤製剤の約１重量％の量で存在する。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、局所製剤は安定剤を含む。本明細書に記載の安定剤は、製剤を安定化させる薬剤又はバッファーを含む。本発明で使用するのに好適なバッファーとしては、酢酸バッファー、クエン酸バッファー、リン酸バッファー、乳酸バッファー、及びホウ酸バッファーが挙げられるが、これらに限定されない。製剤を安定化させるのに好適な薬剤には抗酸化剤がある。本発明で使用するのに好適な抗酸化剤としては、クエン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、トコフェロール、コエンザイムＱ１０（ＣｏＱ１０）、イデベノン、リコピン、アスコルビン酸、エピガロカテキン３－ガレート（ＥＧＣＧ）、及びシリマリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、局所製剤は実質的に酸素を含まない。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、無水の形態である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、水和した形態である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、無水及び水和物形態の混合物である。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、本発明の局所製剤を調製するのに使用される式（Ｉ）の化合物は塩を含まない形態である。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、無塩かつ無水ベースで、基剤製剤の０．０５重量％～１５重量％、０．５重量％～１２重量％、０．５重量％～１０重量％、１重量％～１０重量％、２重量％～１０重量％、５重量％～１０重量％、又は２重量％～５重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、無塩かつ無水ベースで、基剤製剤の約１重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、無塩かつ無水ベースで、基剤製剤の約５重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、無塩かつ無水ベースで（on a and anhydrous basis）、基剤製剤の約１０重量％の量で存在する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、局所製剤中に飽和濃度で存在する。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、エタノールは局所製剤中に存在しない。いくつかの実施形態では、ＤＭＳＯは局所製剤中に存在しない。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩ）は以下を含む。

ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１０重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）５０重量％～９０重量％のＣ$_{2-6}$アルコール、
ｃ）１重量％～１５重量％の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪エステル、又はそれらの組み合わせ、
ｄ）５重量％～１５重量％のＣ$_{2-6}$アルキレングリコール、ジ－（Ｃ$_{2-6}$アルキレン）グリコール、ポリエチレングリコール、又はそれらの組み合わせ、及び
ｅ）０重量％～５重量％のヒドロキシプロピルセルロース、
ここで、ｂ）～ｄ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩ－１）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１０重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）６０重量％～９０重量％のＣ$_{2-6}$アルコール、
ｃ）１重量％～１５重量％の脂肪酸、及び
ｄ）５重量％～１５重量％のジ－（Ｃ$_{2-6}$アルキレン）グリコール。ここで、ｂ）～ｄ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩ－２）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１０重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）６０重量％～９０重量％のＣ$_{2-6}$アルコール、
ｃ）１重量％～１５重量％の脂肪酸、
ｄ）５重量％～１５重量％のジ－（Ｃ$_{2-6}$アルキレン）グリコール、及び
ｅ）１重量％～３重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｄ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩ－３）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１０重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）６０重量％～９０重量％のＣ$_{2-6}$アルコール、
ｃ）１重量％～１５重量％の脂肪アルコール、
ｄ）５重量％～１５重量％のジ－（Ｃ$_{2-6}$アルキレン）グリコール、及び
ｅ）１重量％～３重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｄ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩ－４）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１０重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）６０重量％～９０重量％のＣ$_{2-6}$アルコール、
ｃ）１重量％～１５重量％の脂肪エステル、
ｄ）５重量％～１５重量％のジ－（Ｃ$_{2-6}$アルキレン）グリコール、及び
ｅ）１重量％～３重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｄ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。

【０１４８】

上記製剤（ＦＩ）、（ＦＩ－１）、（ＦＩ－２）、（ＦＩ－３）、及び（ＦＩ－４）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、Ｃ$_{2-6}$アルコールはエタノールであり、脂肪酸はオレイン酸であり、脂肪アルコールはオレイルアルコールであり、脂肪エステルはモノオレイン酸グリセロールであり、ジ－（Ｃ$_{2-6}$アルキレン）グリコールはジプロピレングリコールであり、ヒドロキシプロピルセルロースはクルーセルＨＦである。

【０１４９】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１５重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／若しくは薬学的に許容される塩、
ｂ）２０重量％～３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）２重量％～１５重量％の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪エステル、又はそれらの組み合わせ、
ｄ）１０重量％～３０重量％のC_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨ、
ｅ）３０重量％～５０重量％のC_{2-6}アルキレングリコール、ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール、ポリエチレングリコール、又はそれらの組み合わせ、及び
ｆ）０．５重量％～５重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１５０】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－１）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１５重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）２０重量％～３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）５重量％～１５重量％の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪エステル、又はそれらの組み合わせ、
ｄ）１０重量％～３０重量％のC_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨ、
ｅ）３０重量％～５０重量％のC_{2-6}アルキレングリコール、ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール、ポリエチレングリコール、又はそれらの組み合わせ、及び
ｆ）０．５重量％～５重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１５１】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－２）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１５重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）２０重量％～３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）５重量％～１５重量％の脂肪酸、
ｄ）１０重量％～３０重量％のC_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨ、
ｅ）３０重量％～５０重量％のジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール、並びに
ｆ）０．５重量％～５重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１５２】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－３）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１５重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）２０重量％～３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）５重量％～１５重量％の脂肪アルコール、
ｄ）１０重量％～３０重量％のC_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨ、
ｅ）３０重量％～５０重量％のジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール、及び
ｆ）０．５重量％～５重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１５３】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－４）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１５重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）２０重量％～３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）２重量％～１５重量％の脂肪酸又は脂肪アルコール、

ｄ）１０重量％～３０重量％のC_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨ、
ｅ）３０重量％～５０重量％のジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール及びポリエチレングリコール、及び
ｆ）０．５重量％～５重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１５４】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－５）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１５重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）２０重量％～３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）２重量％～１５重量％の脂肪酸又は脂肪アルコール、
ｄ）１０重量％～３０重量％のC_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨ、
ｅ）３重量％～１０重量％のジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール、
ｆ）２５重量％～４５重量％のポリエチレングリコール、及び
ｇ）０．５重量％～５重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｆ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１５５】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－６）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１５重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）２０重量％～３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）２重量％～１５重量％の脂肪酸又は脂肪アルコール、
ｄ）１０重量％～３０重量％のC_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨ、
ｅ）３重量％～５重量％のジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール、
ｆ）２５重量％～４５重量％のポリエチレングリコール、及び
ｇ）０．５重量％～５重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｆ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１５６】
製剤（ＦＩＩ）～（ＦＩＩ－６）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、脂肪酸はオレイン酸であり、脂肪アルコールはオレイルアルコールであり、脂肪エステルはモノオレイン酸グリセロールであり、C_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨは２－（２－エトキシエトキシ）エタノール（トランスクトール）であり、ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコールはジプロピレングリコールであり、ポリエチレングリコールはＰＥＧ４００であり、ヒドロキシプロピルセルロースはクルーセルＨＦである。
【０１５７】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－７）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１５重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）２０重量％～３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）５重量％～１５重量％のオレイン酸、
ｄ）１０重量％～３０重量％の２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、
ｅ）３０重量％～５０重量％のジプロピレングリコール、並びに
ｆ）０．５重量％～５重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１５８】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－８）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、約１０重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）約３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）約１０重量％のオレイン酸、

ｄ）約２０重量％の２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、
ｅ）約４０重量％のジプロピレングリコール、並びに
ｆ）約２重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１５９】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－９）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、約１０重量％の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルアセテート又はその水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）約３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）約１０重量％のオレイン酸、
ｄ）約２０重量％の２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、
ｅ）約４０重量％のジプロピレングリコール、並びに
ｆ）約２重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１６０】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－１０）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、約１０重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）約３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）約１０重量％のオレイン酸、
ｄ）約２０重量％の２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、
ｅ）約４０重量％のジプロピレングリコール、及び
ｆ）約１重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１６１】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－１１）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、約１０重量％の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルアセテート又はその水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）約３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）約１０重量％のオレイン酸、
ｄ）約２０重量％の２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、
ｅ）約４０重量％のジプロピレングリコール、並びに
ｆ）約１重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１６２】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－１２）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１５重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）２０重量％～３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）２重量％～１５重量％のオレイン酸又はオレイルアルコール、
ｄ）１０重量％～３０重量％の２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、
ｅ）３重量％～５重量％のジプロピレングリコール、
ｆ）２５重量％～４５重量％のＰＥＧ４００、並びに
ｇ）０．５重量％～５重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｆ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１６３】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－１３）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、約１０重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及

び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）約３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）約１０重量％のオレイルアルコール、
ｄ）約２０重量％の２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、
ｅ）約５重量％のジプロピレングリコール、
ｆ）約３５重量％のＰＥＧ４００、並びに
ｇ）約２重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｆ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－１４）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、約１０重量％の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルアセテート又はその水和物、溶媒和物、及び／若しくは薬学的に許容される塩、
ｂ）約３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）約１０重量％のオレイルアルコール、
ｄ）約２０重量％の２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、
ｅ）約５重量％のジプロピレングリコール、
ｆ）約３５重量％のＰＥＧ４００、並びに
ｇ）約２重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｆ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－１５）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、約１０重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）約３３重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）約２重量％のオレイン酸、
ｄ）約２２重量％の２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、
ｅ）約５重量％のジプロピレングリコール、
ｆ）約３８重量％のＰＥＧ４００、並びに
ｇ）約２重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｆ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－１６）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、約１０重量％の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルアセテート又はその水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）約３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）約１０重量％のオレイルアルコール、
ｄ）約２０重量％の２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、
ｅ）約５重量％のジプロピレングリコール、
ｆ）３５重量％のＰＥＧ４００、並びに
ｇ）約２重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｆ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩ－１７）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、約１０重量％の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルアセテート又はその水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）約３３重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）約２重量％のオレイン酸、

ｄ）約２２重量％の２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、
ｅ）約５重量％のジプロピレングリコール、
ｆ）３８重量％のＰＥＧ４００、並びに
ｇ）約２重量％のヒドロキシプロピルセルロース。ここで、ｂ）～ｆ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１６８】
上記製剤（ＦＩＩ－７）～（ＦＩＩ－１７）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルセルロースはクルーセルＨＦである。
【０１６９】
いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルセルロースは、上記の製剤（ＦＩＩ）、（ＦＩＩ－１）～（ＦＩＩ－１７）のいずれか１つに存在しない。
【０１７０】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩＩ）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１５重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）２０重量％～３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）５重量％～１５重量％の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪エステル、又はそれらの組み合わせ、
ｄ）１０重量％～３０重量％のC_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨ、並びに
ｅ）３０重量％～５０重量％のC_{2-6}アルキレングリコール、ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール、ポリエチレングリコール、又はそれらの組み合わせ。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１７１】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩＩ－１）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１５重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）２０重量％～３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）５重量％～１５重量％の脂肪酸、
ｄ）１０重量％～３０重量％のC_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨ、並びに
ｅ）３０重量％～５０重量％のジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコール。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１７２】
製剤（ＦＩＩＩ）及び（ＦＩＩＩ－１）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、脂肪酸はオレイン酸であり、脂肪アルコールはオレイルアルコールであり、脂肪エステルはモノオレイン酸グリセロールであり、C_{1-3}アルキル－（OCH_2CH_2）$_{1-5}$－ＯＨは２－（２－エトキシエトキシ）エタノール（トランスクトール）であり、ジ－（C_{2-6}アルキレン）グリコールはジプロピレングリコールである。
【０１７３】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩＩ－２）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、０．５重量％～１５重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／又は薬学的に許容される塩、
ｂ）２０重量％～３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）５重量％～１５重量％のオレイン酸、
ｄ）１０重量％～３０重量％の２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、並びに
ｅ）３０重量％～５０重量％のジプロピレングリコール。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。
【０１７４】
いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩＩ－３）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、約３重量％の式（Ｉ）の化合物又は水和物、溶媒和物、及び／若しくは薬学的に許容される塩、

ｂ）約３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）約１０重量％のオレイン酸、
ｄ）約２０重量％の２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、並びに
ｅ）約４０重量％のジプロピレングリコール。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、局所製剤（ＦＩＩＩ－４）は以下を含む。
ａ）無塩かつ無水ベースで、約１０重量％の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルアセテート又はその水和物、溶媒和物、及び／若しくは薬学的に許容される塩、
ｂ）約３０重量％のＤＭＳＯ、
ｃ）約１０重量％のオレイン酸、
ｄ）約２０重量％の２－（２－エトキシエトキシ）エタノール、並びに
ｅ）約４０重量％のジプロピレングリコール。ここで、ｂ）～ｅ）までの１つ又は複数の局所賦形剤の総重量を１００％とする。

【０１７６】

上記製剤（ＦＩＩＩ－２）～（ＦＩＩＩ－４）のいずれか１つのいくつかの実施形態では、局所製剤はさらにトコフェロールを含む。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の局所製剤は、透明、透き通った、又は単相（ｍｏｎｏｐｈａｓｉｃ）の見た目の外観を有する。いくつかの実施形態では、局所製剤の見た目の外観は、８０℃の温度で１０日間にわたって維持される。いくつかの実施形態では、局所製剤の見た目の外観は、４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって維持される。

【０１７８】

１つ又は複数のゲル化剤が存在する場合、本発明に記載の局所ゲル製剤は、８０℃の温度で１０日間、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって安定した粘度を有する。いくつかの実施形態では、局所ゲル製剤の粘度は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって、５，０００～１００，０００ｃｐｓを維持する。いくつかの実施形態では、局所ゲル製剤の粘度は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって、５，０００～５０，０００ｃｐｓを維持する。いくつかの実施形態では、局所ゲル製剤の粘度は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって、５，０００～１５，０００ｃｐｓを維持する。

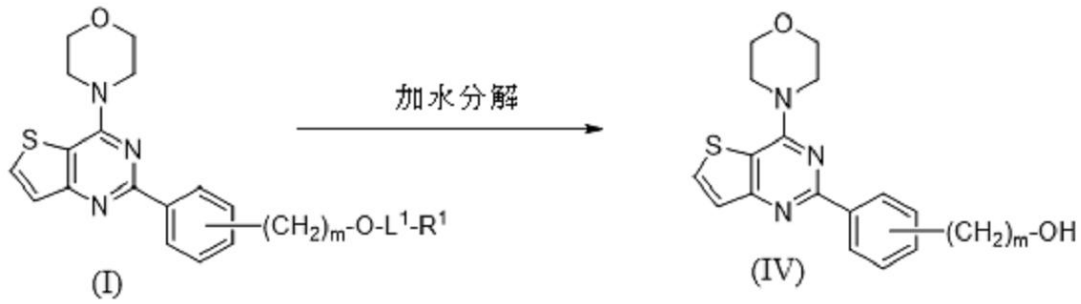
【０１７９】

製剤中の式（Ｉ）の化合物の純度は、分析法、例えばＨＰＬＣ法で決定することができる。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、時間ゼロ（すなわち０日目）に局所製剤中に存在する９５％～１０５％の純度を有する。

【０１８０】

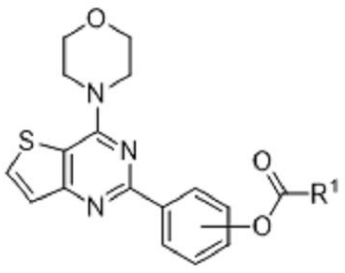
本明細書に記載の局所製剤は、８０℃の温度で１０日間、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって式（Ｉ）の化合物の好適な物理的安定性をもたらす。いくつかの実施形態では、製剤中の式（Ｉ）を有する化合物の相対的な純度は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって１０％未満減少する。いくつかの実施形態では、製剤中の式（Ｉ）を有する化合物の相対的な純度は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって５％未満少する。いくつかの実施形態では、製剤中の式（Ｉ）を有する化合物の相対的な純度は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって２％未満減少する。いくつかの実施形態では、製剤中の式（Ｉ）を有する化合物の相対的な純度は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって１％未満減少する。

【０１８１】
式（Ｉ）の化合物は、下記に示すように、ある特定の条件下で式（ＩＶ）の対応する化合物に加水分解できると考えられている。
【化１８】



(I) (IV)

式中、添え字ｍ、Ｌ^{1}、及びＲ^{1}は本明細書で定義及び記載されている通りである。
【０１８２】
いくつかの実施形態では、製剤中の式（Ｉ）を有する化合物から式（ＩＶ）を有する対応する化合物への加水分解は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって１０％未満である。いくつかの実施形態では、製剤中の式（Ｉ）を有する化合物から式（ＩＶ）を有する対応する化合物への加水分解は、８０℃の温度で１０日間にわたって、４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって５％未満である。いくつかの実施形態では、製剤中の式（Ｉ）を有する化合物から式（ＩＶ）を有する対応する化合物への加水分解は、８０℃の温度で１０日間にわたって、４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって２％未満である。いくつかの実施形態では、製剤中の式（Ｉ）を有する化合物から式（ＩＶ）を有する対応する化合物への加水分解は、８０℃の温度で１０日間にわたって、４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって１％未満である。
【０１８３】
本明細書に記載の局所製剤は、同じ組成（すなわち同じ１つ又は複数の局所賦形剤）をもつ製剤中の式（ＩＶ）の化合物と比較して、強化された皮膚透過性の増強をもたらす。皮膚透過性は、さまざまな動物皮膚モデルにおける皮膚透過速度実験によって評価することができる。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）を有する化合物の皮膚透過速度は、同じ局所製剤中の式（ＩＶ）を有する対応する化合物の皮膚透過速度と比較して２～５倍増加する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）を有する化合物の皮膚透過速度は、同じ局所製剤中の式（ＩＶ）を有する対応する化合物の皮膚透過速度と比較して約２倍増加する。
【０１８４】
いくつかの実施形態では、製剤中の式（Ｉ）の化合物は式（ＩＩａ）で表される。
【化１９】



（ＩＩａ）

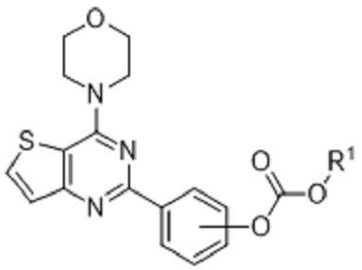
式中、Ｒ^{1}又はＬ^{1}－Ｒ^{1}としての－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{1}は本明細書に定義及び記載されている通

りである。

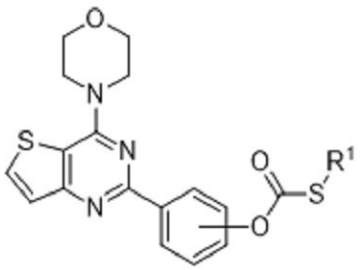
【０１８５】

いくつかの実施形態では、製剤中の式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、及び（ＩＩｄ）のいずれか１つで表される。

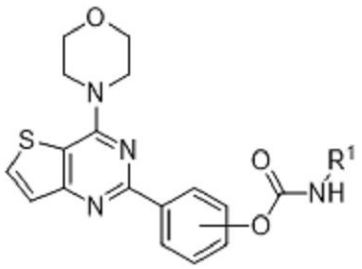
【化２０】



（ＩＩｂ）、



（ＩＩｃ）、及び



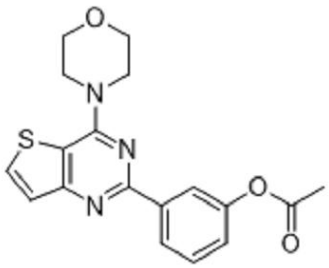
（ＩＩｄ）

式中、Ｒ^{1}は本明細書に記載のいずれかの態様又は実施形態で本明細書に定義されている通りである。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、製剤中の式（Ｉ）の化合物は次式で表される。

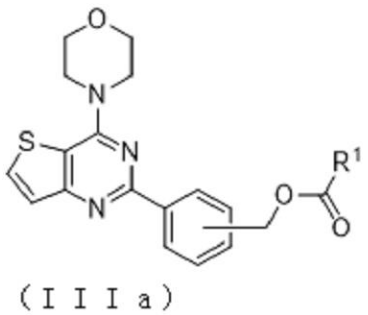
【化２１】



【０１８７】

いくつかの実施形態では、製剤中の式（Ｉ）の化合物は式（ＩＩＩａ）で表される。

【化２２】



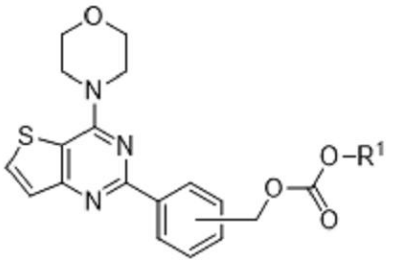
（ＩＩＩａ）

式中、R^1又はL^1-R^1としての－Ｃ（Ｏ）－R^1は、本明細書に記載のいずれかの態様又は実施形態において本明細書で定義されている通りである。

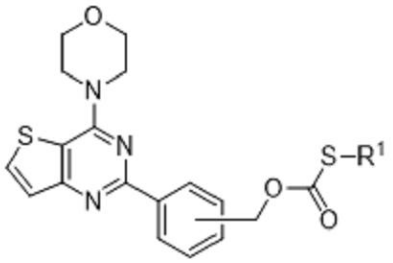
【０１８８】

いくつかの実施形態では、製剤中の式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）、及び（ＩＩＩｄ）のいずれか１つで表される。

【化２３】

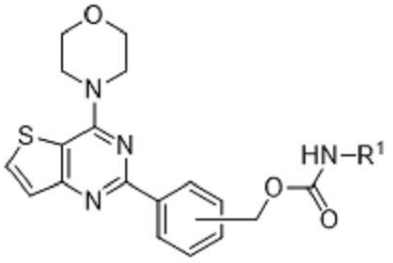


（ＩＩＩｂ）、



（ＩＩＩｃ）、

及び



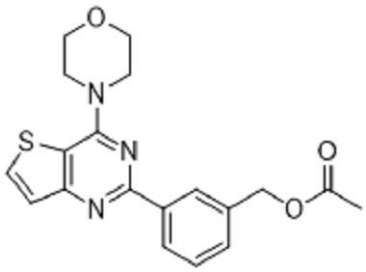
（ＩＩＩｄ）

式中、R^1は、本明細書に記載のいずれかの態様又は実施形態において本明細書に定義されている通りである。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、製剤中の式（Ｉ）の化合物は次式で表される。

【化２４】



【０１９０】

いくつかの実施形態では、製剤中の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルアセテートから３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェノールへの加水分解は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって１０％未満である。いくつかの実施形態では、製剤中の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルアセテートから３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェノールへの加水分解は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって５％未満である。いくつかの実施形態では、製剤中の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェ

ニルアセテートから３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェノールへの加水分解は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって２％未満である。いくつかの実施形態では、製剤中の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルアセテートから３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェノールへの加水分解は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって１％未満である。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、製剤中の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンジルアセテートから（３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル）メタノールへの加水分解は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって１０％未満である。いくつかの実施形態では、製剤中の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンジルアセテートから（３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル）メタノールへの加水分解は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって５％未満である。いくつかの実施形態では、製剤中の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンジルアセテートから（３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル）メタノールへの加水分解は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって２％未満である。いくつかの実施形態では、製剤中の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンジルアセテートから（３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル）メタノールへの加水分解は、８０℃の温度で１０日間にわたって、又は４０℃の温度及び７５％の相対湿度で６か月間にわたって１％未満である。

【０１９２】

式（Ｉ）の化合物を送達するのに使用される局所製剤は、ローション、スプレー剤、軟膏、クリーム、ゲル、ペースト、又はパッチである。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物を送達するのに使用される局所製剤は、ローション又はクリームである。局所製剤及びそれらの調製として使用できるクリーム及びローションは、REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。その文献は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物を送達するのに使用される局所製剤は、ゲル、例えば二相ゲル又は単相ゲルである。ゲルは、液体によって互いに浸透した小さな無機粒子又は大きな有機分子の懸濁液からなる半固体系である。ゲルの塊（mass）が小さな個別の無機粒子のネットワークを含む場合、それは二相ゲルに分類される。単相ゲルは、明らかな境界が分散された巨大分子と液体の間に存在しないように、液体全体に均一に分散された有機巨大分子からなる。本発明で使用するのに好適なゲルは、REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。その文献は参照により本明細書に組み込まれる。本発明で使用するための他の好適なゲルは、米国特許第６，３８７，３８３号（２００２年５月１４日発行）、米国特許第６，５１７，８４７号（２００３年２月１１日発行）、及び米国特許第６，４６８，９８９号（２００２年１０月２２日発行）に開示されている。各特許は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物を送達するのに使用される局所製剤は軟膏である。軟膏は、水をもし含有したとしてもごくわずかである油性の半固体である。いくつ

かの例では、軟膏は、ワックス、ペトロラタム、又はゲル化した鉱油などの炭化水素をベースとするものである。本発明で使用するのに好適な軟膏は当該技術分野で周知であり、REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1585-1591(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。その文献は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、局所投与は、本明細書に記載の局所製剤を含むパッチの形態で達成することができる。いくつかの実施形態では、パッチは皮膚上の患部に接触する。いくつかの実施形態では、パッチは、患部に隣接する皮膚上の領域に接触する。

【０１９７】

Ｖ．方法

第３の態様では、本発明は、ホスホイノシチド－３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）を阻害することを介して血管奇形を治療する方法を提供する。その方法は、その治療を必要とする対象に、有効量の式（Ｉ）の化合物及び１つ又は複数の局所賦形剤を含む局所製剤を投与することを含む。

【０１９８】

本明細書で使用される「血管奇形」という用語は、出生時に明らかでありうる、あるいは出生時には明らかではなく、数週間後、数ヶ月後、又は数年後に現れうる血管及び／又はリンパ管の非悪性の先天性異常を指す。いくつかの実施形態では、血管奇形は血管腫ではない。ある特定の非限定的な実施形態では、血管奇形は、平滑筋細胞及び周皮細胞の両方を含有する無秩序な壁細胞層に囲まれた、さまざまな直径の拡張した血管を形成する単一の内皮層の存在を特徴とする。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、血管奇形は、静脈奇形、動脈奇形、動静脈奇形又はリンパ管奇形でありうる。ある特定の非限定的な実施形態では、対象は血管奇形に罹患している。

【０２００】

血管奇形は、限定されないが、中枢神経系（脳、脊髄）、皮膚、眼（網膜を含むがこれに限定されない）、耳、（顔面）洞（(facial) sinus）、肺、心臓、肝臓、胆嚢、脾臓、消化器系（食道、胃、十二指腸、腸、結腸、直腸）、膵臓、腎臓、膀胱、卵巣、精巣、関節、鼻、唇などの器官などを含む身体の多様な部位に存在又は隣接しうる。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、対象は悪性病変に罹患している。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、対象は悪性病変に罹患していることが知られていない。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、対象は多系統の遺伝性障害に罹患している。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、対象は多系統の遺伝性障害に罹患していることが知られていない。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、対象は、その外科的治療が高リスクとなると思われる少なくとも１つの血管奇形に罹患している。これらには、その位置のために、罹患率又は死亡率の実質的なリスクなしにアクセスすることが難しい領域（例えば、限定されないが、脳内、例えば脳幹内の奇形）における血管奇形、及び手術が禁忌である衰弱した対象における奇形が含まれることになる。さらに、複数の病変がある場合は、全体としてのリスク、効率、又は再発のリスクのために、外科的選択肢よりも内科的治療が好ましい場合がある。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、対象は、例えば遺伝及び／又は以前に存在した病変のために、血管奇形の発生又は再発のリスクがある。

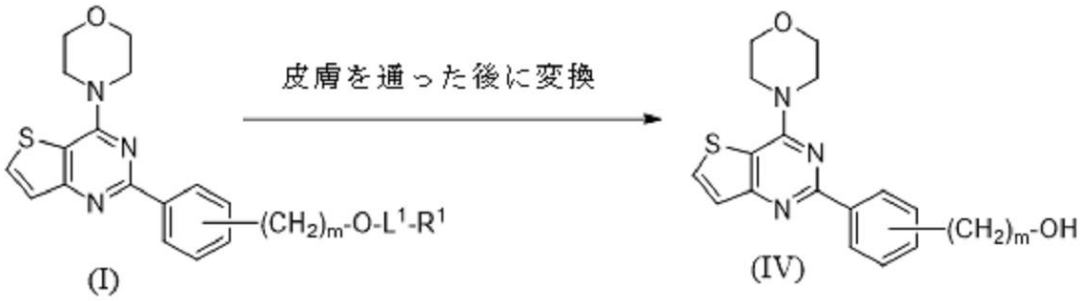
【０２０７】

いくつかの実施形態では、局所製剤は血管奇形の部位に局所的に投与される。いくつかの実施形態では、局所製剤は、ローション、スプレー剤、軟膏、クリーム、ゲル、ペースト、又はパッチとして局所的に投与される。

【０２０８】

局所送達の後、式（Ｉ）の化合物は、下記に示すように、式（ＩＶ）の対応する化合物に変換されると考えられている。

【化２５】



式中、添え字ｍ、Ｌ^{1}、及びＲ^{1}は本明細書で定義及び記載した通りである。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ経路の一部であるホスホイノシチド３－キナーゼ酵素の１つ又は複数を阻害することができる式（Ｉ）の化合物を含む局所製剤の局所投与を含み、それによって血管奇形の治療のための有益な治療効果をもたらすことができる。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、式（Ｉ）の化合物を含む局所製剤の局所投与を含み、そこにおいて、式（Ｉ）の化合物は、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ経路の一部であるホスホイノシチド３－キナーゼ酵素の１つ又は複数を阻害することができる式（ＩＶ）の対応する化合物に実質的に変換され、それによって血管奇形の治療のための有益な治療効果をもたらすことができる。

【０２１１】

いくつかの実施形態では、皮膚を通過した後の、式（Ｉ）を有する化合物から式（ＩＶ）を有する対応する化合物への変換が、２４時間にわたって少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、皮膚を通過した後の、式（Ｉ）を有する化合物から式（ＩＶ）を有する対応する化合物への変換が、２４時間にわたって５０％～９９％、６０％～９０％、又は７０％～９０％である。いくつかの実施形態では、皮膚を通過した後の、式（Ｉ）を有する化合物から式（ＩＶ）を有する対応する化合物への変換が、２４時間にわたって約８５％である。

【０２１２】

式（Ｉ）を有する化合物が非局所的な経路で送達される場合、いくつかの実施形態では、対象における式（Ｉ）を有する化合物から式（ＩＶ）を有する対応する化合物への変換は、２４時間にわたって少なくとも５０％である。いくつかの実施形態では、対象における式（Ｉ）を有する化合物から式（ＩＶ）を有する対応する化合物への変換は、２４時間にわたって５０％～９９％、６０％～９０％、又は７０％～９０％である。いくつかの実施形態では、対象における式（Ｉ）を有する化合物から式（ＩＶ）を有する対応する化合物への変換は２４時間にわたって約８５％である。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、本発明の方法で使用される製剤中の式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩａ－１）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）、（ＩＩＩｄ）、（ＩＩＩａ－１）のいずれか１つである。いくつかの実施形態では、本発明の方法で使用される製剤中の式（Ｉ）の化合物は

、３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルアセテートである。いくつかの実施形態では、本発明の方法で使用される製剤中の式（Ｉ）の化合物は、３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンジルアセテートである。

【０２１４】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ経路を阻害する３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェノールに変換される３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルアセテートを含む局所製剤を局所的に投与することを含み、それによって血管奇形を治療する。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、ＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ経路を阻害する（３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル）メタノールに変換される３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンジルアセテートを含む局所製剤を局所的に投与することを含み、それによって血管奇形を治療する。

【０２１６】

本発明の治療法は、単独で投与してもよく、別の形態の医薬治療及び／又は外科治療と併用して投与してもよい。医薬治療及び／又は薬剤の非限定的な例としては、抗血管形成剤、ステロイド、ｍＴＯＲ阻害剤、β－遮断剤（例えばプロプラノロール）、及び／又は血圧を下げる薬剤のうちの１つ又は複数を用いた治療が挙げられるが、それらに限定されない。ある特定の実施形態では、「併用して」とは、ＰＩ３Ｋ／Ａｋｔ経路の阻害剤及び別の医薬剤（pharmaceutical agent）、例えばｍＴＯＲ阻害剤が、治療レジメン又は計画の一部として対象に投与されることを意味する。ある特定の実施形態では、併用しての使用にあたって、ＰＩ３Ｋ／Ａｋｔ経路阻害剤と医薬剤を投与前に物理的に合わせる必要も、それらを同じ時間枠にわたって投与する必要もない。

【実施例】

【０２１７】

ＶＩ．実施例

一般的な合成方法

本明細書に記載の化合物は、当業者に明らかな任意の方法で調製、単離又は取得することができる。本明細書記載の化合物は、下記に示す例示的調製スキームに従って調製することができる。例示的調製スキームに示されていない反応条件、ステップ、及び反応物は、当業者にとって明らかであり、公知であろう。本明細書で使用される場合、これらのプロセス、スキーム、及び例で使用されている記号及び慣例は、特定の略語が具体的に定義されているかどうかにかかわらず、現代の科学文献、例えばthe Journal of the American Chemical Society又はthe Journal of Biological Chemistryで使用されているものと一致する。具体的には、以下の略語を例及び本明細書全体で使用することができるが、これらに限定されない。ｇ（グラム）、ｍｇ（ミリグラム）、ｍＬ（ミリリットル）、μＬ（マイクロリットル）、ｍＭ（ミリモル）、μＭ（マイクロモル）、Ｈｚ（ヘルツ）、ＭＨｚ（メガヘルツ）、ｍｏｌ（モル）、ｍｍｏｌ（ミリモル）、ｈ、ｈｒ、又はｈｒｓ（時間）、ｍｉｎ（分）、ｒｔ又はＲＴ（室温）、ＭＳ（マススペクトロメトリー）、ＥＳＩ（エレクトロスプレーイオン化）、ＴＬＣ（薄層クロマトグラフィー）、ＨＰＬＣ（高圧液体クロマトグラフィー）、ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）、$CDCl_3$（重水素化クロロホルム）、ＡｃＯＨ（酢酸）、Ac_2O（無水酢酸）、ＤＣＭ（ジクロロメタン）、ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）、$DMSO-d_6$（重水素化ジメチルスルホキシド）、ＥｔＯＡｃ（酢酸エチル）、ＭｅＯＨ（メタノール）、及びＢＯＣ（ｔ－ブチルオキシカルボニル）。

【０２１８】

以下のすべての例では、当業者に公知の標準的なワークアップ及び精製方法を利用することができる。特に断りのない限り、温度はすべて℃（摂氏）で表す。別段の指示がない限

り、反応はすべて室温で行う。本明細書で説明する合成方法論は、具体的な例の使用を通して適用可能な化学を例示することを意図しており、本開示の範囲を示すものではない。

【０２１９】

式（ＩＩａ）又は（ＩＩｂ）の化合物は、図１に示すように、合成スキーム１に従って重要中間体６を介して調製する。

【０２２０】

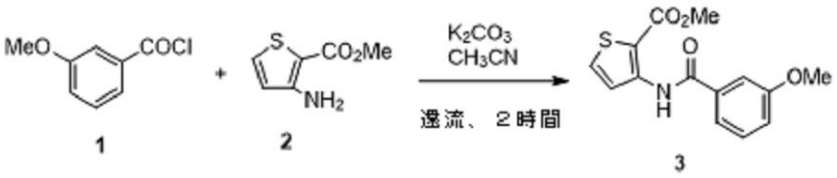
式（ＩＩＩａ）又は（ＩＩＩｂ）の化合物は、図２に示すように、合成スキーム２に従って重要中間体１５を介して調製する。

【０２２１】

実施例１：３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルアセテート（化合物１．００２）

ステップ－１：メチル３－（３－メトキシベンズアミド）チオフェン－２－カルボキシラート（３）

【化２６】

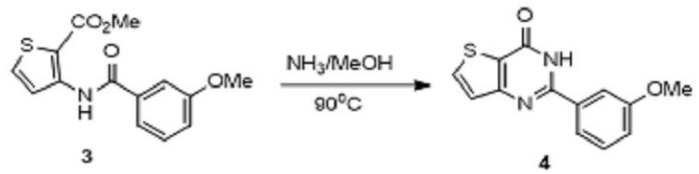


アセトニトリル（１０７５ｍＬ）中のメチル－３－アミノ－２－チオフェンカルボキシラート（２）（９０ｇ、０．５７ｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、炭酸カリウム（８７．０ｇ、０．６３ｍｏｌ）を加え、それに続いて３－メトキシベンゾイルクロライド（１）（９６．８ｇ、０．５７ｍｏｌ）を加え、混合物を還流で１時間加熱した。大部分のアセトニトリルを減圧下で蒸発させて淡い黄色っぽいの固体残渣を得た。水（２．０Ｌ）を加え、反応混合物を１時間撹拌した。固体を濾過によって集め、水（２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させてメチル３－（３－メトキシベンズアミド）チオフェン－２－カルボキシラート（３）（１５６．２ｇ、収率：９３．６５％）を得た。

【０２２２】

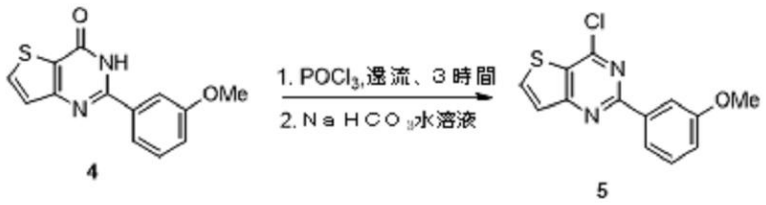
ステップ－２：２－（３－メトキシフェニル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（４）

【化２７】

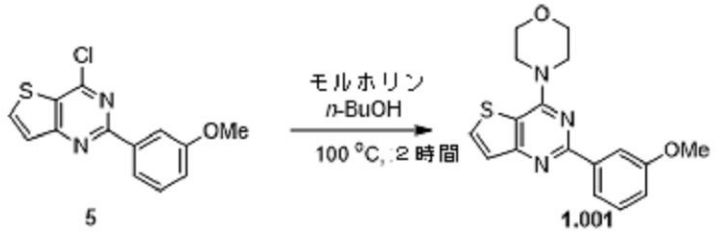


メタノール中のアンモニア溶液（１４％、２．０Ｌ）を、メチル３－（３－メトキシベンズアミド）チオフェン－２－カルボキシラート（３）（１００．０ｇ、０．３４３ｍｏｌ）に加え、混合物を５０ｐｓｉのスチールボム中で７０℃にて３６時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。イソプロパノール（１．６６Ｌ）を加え、それに続いて水酸化ナトリウム水溶液（２Ｍ、２．０Ｌ）を加えた。その溶液を還流下で１５時間加熱し、その後、氷水浴で冷却した。反応混合物を、塩酸水溶液（４Ｍ、１．１Ｌ）を用いてｐＨ１に酸性化し、析出した白色固体を濾過によって集め、水（２．０Ｌ）で洗浄し、真空オーブンで５０℃にて乾燥させて、２－（３－メトキシフェニル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（４）（７５．１ｇ、収率：８４．７％）を得た。

【０２２３】
ステップ－３：４－クロロ－２－（３－メトキシフェニル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン（５）
【化２８】



２－（３－メトキシフェニル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（４）（１５０．０ｇ、０．５８ｍｏｌ）に、オキシ塩化リン（７５０ｍＬ）を加え、暗混合物を還流で５時間加熱した。過剰なオキシ塩化リンの大部分を、減圧下での蒸留によって除去した。残った油状残渣を２０℃未満で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４．０Ｌ）に加えた。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。得られた固体を濾過によって集め、水（０．５Ｌ）で十分に洗浄した後、真空オーブンで５０℃にて２４時間乾燥させて、４－クロロ－２－（３－メトキシフェニル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン（５）（１２２．５ｇ、７６．３％）を得た。（フラスコ内の）残った粘性物質をジクロロメタン（１．５Ｌ）に溶解し、その溶液を２０℃未満で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１．５Ｌ）と撹拌した。ジクロロメタン層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、化合物５の二回目の生成物（２９．４ｇ、１８．３％）を得た。全体の収量は１５１．９ｇ（９４．６％）であった。
【０２２４】
ステップ－４：４－（２－（３－メトキシフェニル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）モルホリン（化合物１．００１）
【化２９】



モルホリン（１６５．２７ｇ、１．８９７ｍｏｌ）を、メタノール（３．７５Ｌ）中の４－クロロ－２－（３－メトキシフェニル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン（５）（１５０．０ｇ、０．５４２ｍｏｌ）の撹拌懸濁液に加えた。その反応混合物を還流で２時間加熱した。メタノールの大部分（元の体積の８５～９０％）を減圧下で蒸発させた。得られた固体を濾過によって集め、次いで水（２．０Ｌ）に懸濁し、１時間撹拌した。固体を濾過によって集め、水（１００ｍＬ）で洗浄し、真空オーブンで６０℃にて乾燥させて、４－（２－（３－メトキシフェニル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）モルホリン（１．００１）（１５１．０ｇ、８５％）を得た。
【０２２５】
ステップ－５：３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェノール（６）

【化３０】



酢酸（９００ｍＬ）中の４－（２－（３－メトキシフェニル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）モルホリン（１．００１）（１５０．０ｇ、０．４５８ｍｏｌ）の懸濁液に、ＨＢｒ水溶液（４８％、９００ｍＬ）を加え、反応混合物を還流で２４時間加熱した。反応混合物を２０℃に冷却した。析出した固体を濾過によって集め、脱塩水（１．０Ｌ）で洗浄した。その固体を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（０．７５Ｌ）と混合し、室温で１．０時間撹拌した。固体を濾過によって集め、水（０．７５Ｌ）で十分に洗浄し、真空オーブンで５０℃にて乾燥させて、粗製３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェノール（６）（１０３．１ｇ、収率：７１．８％）を得た。

【０２２６】

ＤＭＳＯ（３８８ｍＬ）を粗製の６（７７．７ｇ）に室温で加えた。混合物を５０℃で３０分撹拌し、固体を完全に溶解させた。その溶液を３５℃に冷却し、０．４５ミクロンのフィルターを通して濾過した。脱塩水（１．３Ｌ）を濾液に加え、２時間撹拌した。析出した白色固体を濾過し、水（０．５Ｌ）で洗浄した後、真空オーブンで６０℃にて乾燥させて純粋物質６（７５．２ｇ、９６．７％）を得た。

【０２２７】

ステップ－６：３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルアセテート（化合物１．００２）

【化３１】



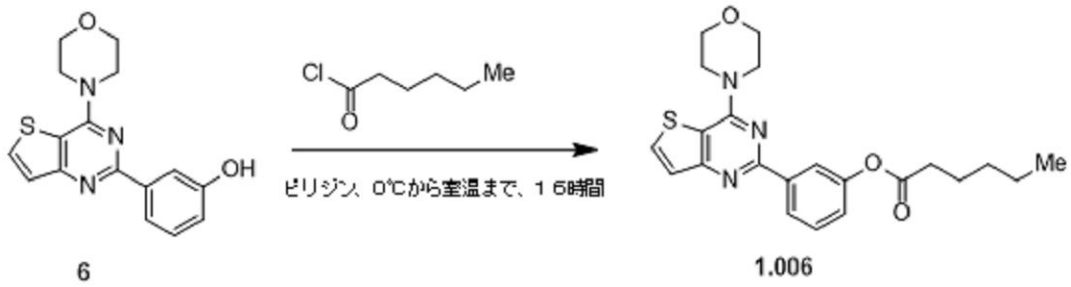
酢酸エチル（２５０ｍＬ）中の、３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェノール（６）（１０．０ｇ、３１．９ｍｍｏｌ）と、酢酸ナトリウム（０．６５ｇ、０．２５当量、３．８６ｍｏｌ）、無水酢酸（６．５２ｇ、２．０当量、６３．８２ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃まで２．５時間加熱した。反応混合物を４０℃に冷却した。活性炭（２．５ｇ）を加え、４０℃で１時間撹拌した。ハイフローベッド（hyflow bed）を通して反応混合物を濾過し、固体を酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗った。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水（１００ｍＬ）で洗浄し、次いで脱塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、０．４５ミクロンのフィルターを通して濾過し、固体を酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗った。濾液を濃縮して元の体積の約７０～８０％を除去した。ｎ－ヘプタン（２０ｍＬ）を加え、溶媒を減圧下で完全に蒸発させて、３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルアセテート（１．０

０２）（９．１ｇ、８０．２％）をオフホワイトの固体として得た。

【０２２８】

実施例２：３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルヘキサノエート（化合物１．００６）

【化３２】



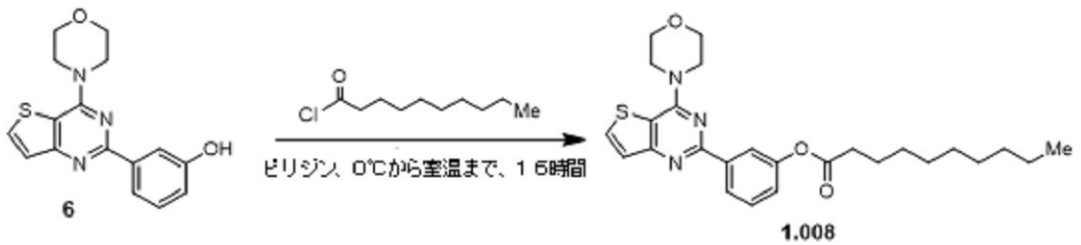
6　　1.006

ヘキサノイルクロリド（１２．８８ｇ、９５．７３ｍｍｏｌ）を、ピリジン（４１０．０ｍＬ）中の６（１０．０ｇ、３１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で滴下して加えた。反応混合物を室温まで温め、１６時間撹拌した。分析により、反応混合物が約９５％の未反応の出発材料を含有することが示された。ヘキサノイルクロリド（４．０ｇ）を０℃で加え、反応混合物を室温で２４時間撹拌した。ＴＬＣ分析により、約５０％～６０％の未反応の６が依然として残っていることが示された。反応混合物を真空下で濃縮した。塩化メチレン（２×５００ｍＬ）を残渣に加え、それに続いて飽和$NaHCO_3$水溶液（１．０Ｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌した後、撹拌を止め、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶液を濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた粗生成物を、溶離液としてｎ－ヘプタン中０～３０％のＥｔＯＡｃを用いたシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製し、３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルヘキサノエート（１．００６）（２．４ｇ、収率：１８．３％）を黄色の粘性のある半固体として得た。

【０２２９】

実施例３：３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルデカノエート（化合物１．００８）

【化３３】



6　　1.008

デカノイルクロリド（１８．２ｇ、９５．７３ｍｍｏｌ）を、ピリジン（４１０．０ｍＬ）中の６（１０．０ｇ、３１．９１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で滴下して加えた。反応混合物を室温まで温め、１６時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。粗生成物（９．０ｇ）を酢酸エチル（２５０ｍＬ）に溶解した。飽和$NaHCO_3$溶液（２×５００ｍＬ）をその溶液に加え、室温で３０分間撹拌した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。得られた粗生成物を、ｎ－ヘプタン中１５％酢酸エチルを用いたシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製し、３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルデカノエー

ト（１．００８）（１０．０ｇ、６７．０％）を黄色っぽい液体として得た。

【０２３０】

その生成物（９．０ｇ）をＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）に溶解し、その溶液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５００ｍＬ）と混合し、３０分間撹拌した。有機層を分離し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた生成物を、ｎ－ヘプタン中１５％のＥｔＯＡｃを用いたシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーでさらに精製し、純粋な化合物１．００８（８．０ｇ、８８．９％）を無色の粘性のある化合物として得た（全体の収率：５９．６％）。

【０２３１】

実施例４：３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルオレエート（化合物１．０１１）

【化３４】

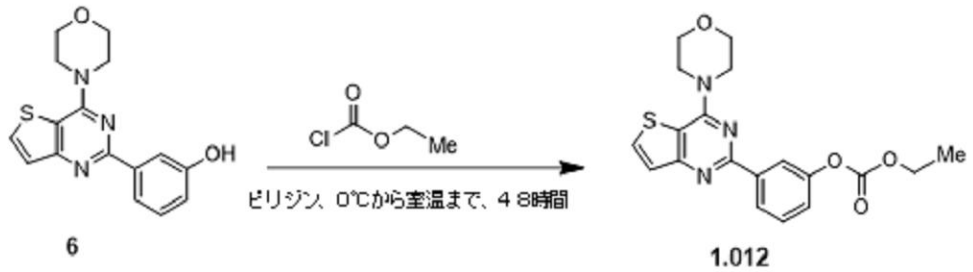


オレイン酸（１０．６３ｇ、３７．６５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ　ＨＣｌ（６．７２ｇ、３５．１０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．９７ｇ、７．９８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３１０ｍＬ）中の６（１０．０ｇ、３１．９１ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を室温で１５時間撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（１．０Ｌ）を反応混合物に加え、１５分間撹拌した。層を分離した。水層を塩化メチレン（２×５００ｍＬ）で抽出し、抽出物を有機層と合わせた。合わせたＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。その粗生成物を、溶離液としてｎ－ヘプタン中０～３０％の酢酸エチルを用いたシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製し、３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルオレエート（１．０１１）（８．７ｇ、４７．１８％）を無色の液体として得た。

【０２３２】

実施例５：エチル（３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル）カーボネート（化合物１．０１２）

【化３５】



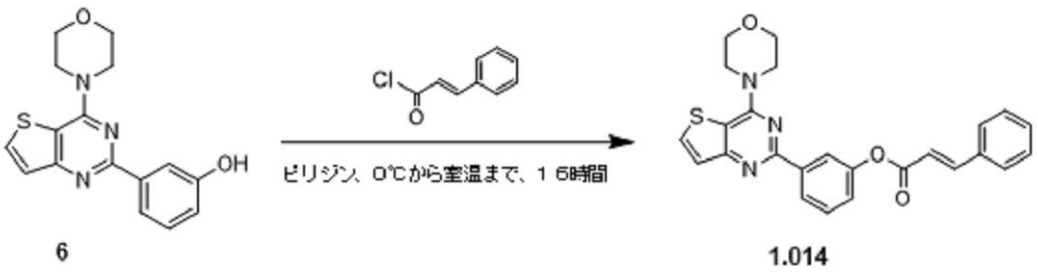
クロロギ酸エチル（１０．３８ｇ、９５．７３ｍｍｏｌ）を、ピリジン（４１０ｍＬ）中の３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェノール（６）（１０．０ｇ、３１．９１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃で加えた。反応混合物を室温まで温め、４８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１．０Ｌ）を残渣に加え、生成物をＤＣＭ（２×５００．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２×５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。その粗生成物を、溶離液としてｎ－ヘプタン中０

～３０％のＥｔＯＡｃを用いたシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル（３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル）カーボネート（１．０１２）（８．０ｇ、６５．０％）を白色固体として得た。

【０２３３】

実施例６：３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルシンナメート（化合物１．０１４）

【化３６】



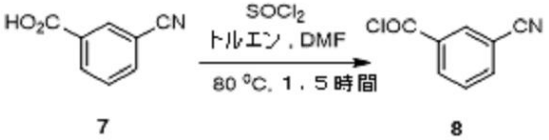
シンナモイルクロリド（１５．９４ｇ、９５．７３ｍｍｏｌ）を、ピリジン（４１０ｍＬ）中の６（１０．０ｇ、３１．９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で滴下して加えた。反応混合物を室温まで温め、１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。塩化メチレン（２×５００ｍＬ）を加えて残渣を溶かした。塩化メチレン溶液を飽和$NaHCO_3$水溶液（１．０Ｌ）で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。その粗生成物を、溶離液としてｎ－ヘプタン中０～３０％の酢酸エチルを用いたシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製して、エチル　３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニルシンナメート（１．０１４）を白色固体として２回に分けて生成物を得た（１回目生成物：１．２ｇ、２回目生成物：１１．０ｇ、合計１２．２ｇ、全体の収率：８６．２％）。

【０２３４】

実施例７：３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンジルアセテート（化合物１．０１５）

ステップ１：３－シアノベンゾイルクロリド（８）

【化３７】

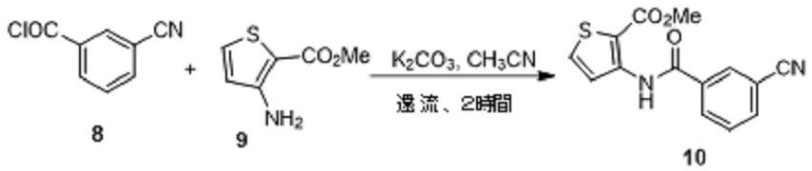


ＤＭＦ（９ｍＬ）及び塩化チオニル（５００ｍＬ）を、トルエン（１．０Ｌ）中の３－シアノ安息香酸（７）（１ｈｇｅ３００ｇ、６７９．８ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、室温で加えた。得られた混合物を８０℃で１．５時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ（移動相：ｎ－ヘプタン中４０％ＥｔＯＡｃ）でモニターした。溶媒を減圧下で蒸発させ、３－シアノベンゾイルクロリド（８）を黄色の液体として得た（１０５．３５ｇ、９３．６％）。

【０２３５】

ステップ２：メチル３－（３－シアノベンズアミド）チオフェン－２－カルボキシラート（１０）

【化３８】

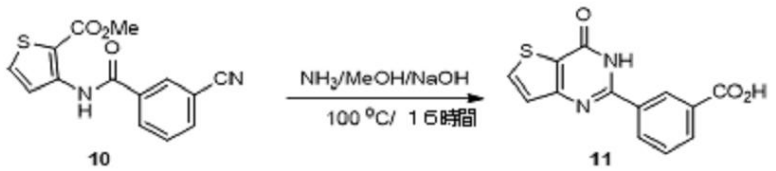


アセトニトリル（１．０Ｌ）中のメチル－３－アミノ－２－チオフェンカルボキシラート（９）（１００ｇ、６３６．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、炭酸カリウム（９６．７１ｇ、６９９．７９ｍｍｏｌ、１．１当量）を加え、それに続いて３－シアノベンゾイルクロリド（８）（１０５．３４ｇ、６３６．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）を加え、混合物を還流下で２時間加熱した。反応の進行をＴＬＣ（移動相：ｎ－ヘプタン中３５％ＥｔＯＡｃ）でモニターした。淡黄色の析出物が現れた。大部分のアセトニトリルを減圧下で蒸発させて淡黄色の固体を得た。この混合物を水（１．２Ｌ）で希釈し、０．５時間撹拌した。固体を濾過によって集め、水（０．４Ｌ）で洗浄し、５０℃で乾燥させて、メチル３－（３－シアノベンズアミド）チオフェン－２－カルボキシラート（１０）（１７２．０ｇ、９４．２％）を得た。

【０２３６】

ステップ３：３－（４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）安息香酸（１１）

【化３９】

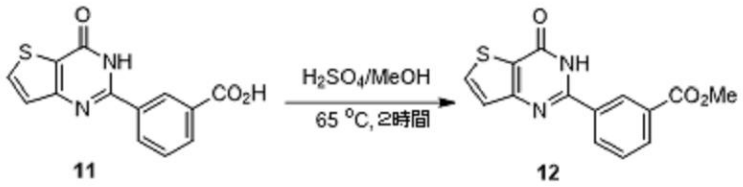


メタノール（４．５Ｌ）中のメチル３－（３－シアノベンズアミド）チオフェン－２－カルボキシラート（１０）（２２９．０ｇ、７９９．８３ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液を１０℃に冷却した。アンモニアをその溶液にパージして１１％アンモニア性溶液を作り、次いで、混合物を２００ｐｓｉのスチールボム内で、１００℃で１６時間加熱した。反応の進行をＴＬＣ（移動相：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）でモニターした。次いで、溶媒を真空下で除去し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（４．５Ｌ）を加えた。この溶液を８０℃で１時間加熱した。反応の進行をＴＬＣ（移動相：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）でモニターした。混合物を１０℃に冷却した。反応混合物を、４Ｍ塩酸（４．５Ｌ）を用いてｐＨ１に酸性化し、白色の析出物を濾過によって集め、水（２．２Ｌ）で洗浄した。ウェットケーキをイソプロピルアルコール（５７２．５ｍＬ）中で室温にて１時間撹拌し、得られた固体を濾過によって集め、６０℃で乾燥させて、化合物３－（４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）安息香酸（１１）（２０６．０ｇ、９４．６％）を得た。

【０２３７】

ステップ４：メチル３－（４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンゾエート（１２）

【化４０】

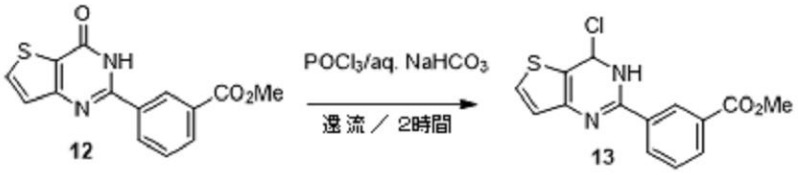


メタノール（４．１Ｌ）中の３－（４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）安息香酸（１１）（２０５．０ｇ、７５２．９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、硫酸（９２０ｇ、９．３８ｍｏｌ、１２．４６当量）を室温で加え、混合物を還流下で２時間加熱した。反応の進行をＴＬＣ（移動相：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）でモニターした。大部分のメタノールを減圧下で蒸発させた。残渣を冷やした飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２．５Ｌ）に加えてｐＨ７にした。固体を濾過によって集め、水（１．７Ｌ）で十分に洗浄し、５０℃で乾燥させて、淡褐色固体の３－（４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンゾエート（１２）を得た（１６１．１０ｇ、７４．６９％）。

【０２３８】

ステップ５：メチル３－（４－クロロ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンゾエート（１３）

【化４１】

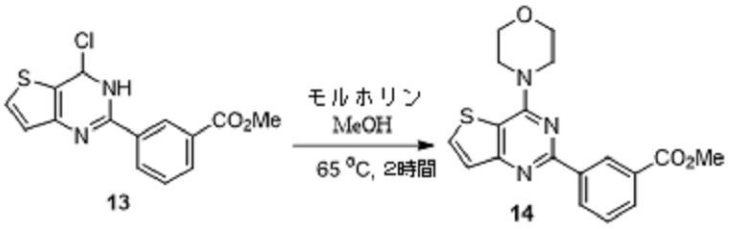


メチル３－（４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンゾエート（１２）（１６１．０ｇ、５６２．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）に、ＰＯＣｌ$_3$（８０５．０ｍＬ）を加え、暗混合物を還流で２時間加熱した。反応の進行をＴＬＣ（移動相：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）でモニターした。大部分のオキシ塩化リンを減圧下で蒸留して除去した。油状残渣を２０℃未満で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３．５Ｌ）に加え、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（８．０Ｌ）で希釈した。有機層を分離し、水（３．５Ｌ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$を用いて乾燥し、濃縮して淡褐色固体のメチル　３－（４－クロロ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンゾエート（１３）（１１５．０ｇ、６６．７％）を得た。

【０２３９】

ステップ６：メチル３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンゾエート（１４）

【化４２】

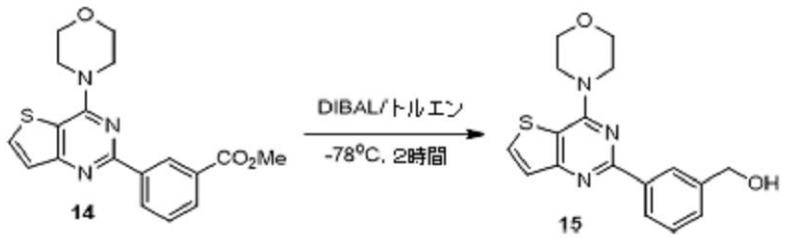


モルホリン（９９．３８ｇ、１１４０．９６ｍｍｏｌ、３．５当量）を、メタノール（２．５Ｌ）中のメチル３－（４－クロロ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンゾエート（１３）（１００．０ｇ、３２５．９９ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌懸濁液に加えた。反応混合物を還流で２時間加熱した。反応の進行をＴＬＣ（移動相：ｎ－ヘプタン中５０％酢酸エチル）でモニターした。大部分のメタノールを減圧下で蒸発させた。粗生成物を、ｎ－ヘプタン中２０～５０％のＥｔＯＡｃ、次いでＤＣＭ中０～３％ＭｅＯＨを用いたシリカゲル（２３０～４００メッシュサイズ）上のカラムクロマトグラフィーで精製して、４－（２－（３－メトキシフェニル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）モルホリン（１４）をオフホワイトの固体として得た（９３．０ｇ、８０．２６％）。

【０２４０】

ステップ７：（３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル）メタノール（１５）

【化４３】

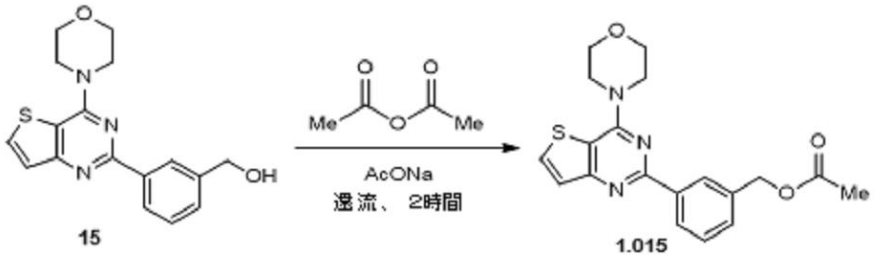


ＤＩＢＡＬ（９９．５６ｇ、７００．０８ｍｍｏｌ、４．２９当量）を、トルエン（１．１６Ｌ）中の４－（２－（３－メトキシフェニル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）モルホリン（１４）（５８．０ｇ、１６３．１９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、－７８℃で窒素雰囲気下において加えた。反応混合物を－７８℃で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ（移動相：ｎ－ヘプタン中６０％ＥｔＯＡｃ）でモニターした。反応混合物をメタノール（１００ｍＬ）で＜２０℃でクエンチした。次いで、それを水（３．５Ｌ）で希釈し、酢酸エチル（３×２．０Ｌ）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（３．５Ｌ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、（３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル）メタノール（１５）をオフホワイトの固体として得た（５０．０ｇ、９３．６％）。

【０２４１】

ステップ８：３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンジルアセテート（化合物１．０１５）

【化４４】



酢酸エチル（０．５４Ｌ）中の（３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル）メタノール（１５）（２７．０ｇ、８２．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、無水酢酸（５９．４３ｇ、５８２．２４ｍｍｏｌ、７．０６当量）及び酢酸ナトリウム（３３．８３ｇ、４１２．３５ｍｍｏｌ、５．０当量）を室温で加え

た。反応混合物を還流で２時間加熱した。反応の進行をＴＬＣ（移動相：ｎ－ヘプタン中６０％ＥｔＯＡｃ）でモニターした。反応混合物を室温まで冷まし、次いで水（０．９Ｌ）で希釈した。水層を酢酸エチルで２回抽出した（１．２５Ｌ×２）。合わせた抽出物を飽和$NaHCO_3$水溶液（０．８Ｌ）及びブライン（０．８Ｌ）で洗浄し、次いでNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンジルアセテート（１．０１５）（２７．９ｇ、収率：９１．５７％、ＨＰＬＣ領域：９７．６７％）を得た。粗製１．０１５（２７．９ｇ、ＨＰＬＣ：９７．６７％）を酢酸エチル（８３．７ｍＬ、３倍相当体積量）に懸濁し、室温で２時間撹拌した。得られた固体を濾過によって集め、酢酸エチル（１４．０ｍＬ）で洗浄し、室温で乾燥させて、３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ベンジルアセテート（１．０１５）（２５．０ｇ、８２％、ＨＰＬＣ領域：９９．２５％）を得た。

【０２４２】

実施例８：局所ゲル製剤の調製

本発明の局所ゲル製剤は、下記に示す手順に従って調製することができる。下記の手順に示されていない反応条件及びステップは、当業者にとって明らかであり、公知であろう。

【０２４３】

局所ゲル製剤を、表２に示す賦形剤を用いて調製した。液体賦形剤、すなわちＤＭＳＯ、オレイン酸、トランスクトールＰ、及びジプロピレングリコールを、２０ｍＬ容バイアル内でボルテックス撹拌によって混合した。次いで、有効成分である式（Ｉ）の化合物、例えば化合物１．００２を加え、バイアル内容物を１０分間超音波処理して化合物を溶解させた。その溶液は、約１０５ｍｇ／ｍＬの飽和濃度に達した。ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）を加えて、バイアルをボルテックスでさらに１０分間撹拌してゲル製剤を得た。その透明なゲルの粘度を測定し、約７，０００～１０，０００センチポイズ（ｃｐ）の範囲であった。

【表２】

表２：化合物１.００２を含有する局所ゲル製剤

成分	機能	量（ｇ）	重量／重量%
ＤＭＳＯ	溶媒／浸透促進剤	３	３０
オレイン酸（ＯＡ）	浸透促進剤	１	１０
トランスクトールＰ（２－（２－エトキシエトキシ）エタノール）	溶媒／浸透促進剤	２	２０
ジプロピレングリコール（ＤＰＧ）	浸透促進剤	４	４０
基剤製剤の総重量	－－	１０	１００%
ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）	ゲル化剤	０．２	２%[a]
化合物１．００２	有効成分	１．２	１２%[a]

a：ＨＰＣ又は化合物１．００２の重量／重量％は基剤製剤の重量に基づく。

【０２４４】

実施例９：インビトロヒト皮膚透過試験

試験－１：化合物１．００２の局所ゲル製剤

実施例８のゲル製剤をドナー相として用いて、化合物１．００２のヒトの皮膚への透過と局所適用としての有効性を調べた。インビトロ皮膚透過実験では、製剤ごとに３名の皮膚ドナーと（各ドナーに対して）３つの拡散セルを使用した。ニューヨーク消防士皮膚バンク（New York Firefighters Skin Bank）、ニューヨーク州から提供された、ダーマトームで薄切りにした（Split thickness dermatomed）（厚さ約３７５μｍ）分層ヒト死体皮膚を用いて、インビトロで被験化合物（すなわち薬剤）の透過率を測定した。

インビトロ皮膚透過試験はすべて、コンソール（モデルＦＤＣ－６）を備えたＶｅｒｔｉｃａｌ　Ｄｉｆｆｕｓｉｏｎ　Ｃｅｌｌｓアセンブリ、及び加熱コントローラー（Ｌｏｇａｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ社、ニュージャージー州サマセット）を使用して行った。各アセンブリは、マグネチックスターラーと１．７６７ｃｍ^{2}の拡散領域を備えた６つの垂直なジャケット（３７℃±０．５℃）で覆われた１２ｍＬ容フランツ型拡散セルで構成されていた。

【０２４５】

皮膚透過速度試験を４８時間の期間で行った。実験を開始後に所定の間隔（２、４、８、２４、４８時間）で、ＨＰＬＣによって薬物の濃度を測定するためにレシーバーコンパートメントの全内容物を採取した。レシーバーコンパートメントに新鮮なレシーバーメディア（medium）を補充した。レシーバー媒体は、０．５ｍｇ／ｍｌのオレス（Oleath）２０を含むｐＨ７．４のリン酸バッファーであり、レシーバー媒体中の薬物の飽和濃度は０．１５２ｍｇ／ｍｌであった。そのレシーバーメディアへの薬物の溶解性は、各採取間隔を通してシンク条件を確実にするのに十分であった。

【０２４６】

レセプター相の試料を、２、４、８、１２、２４及び４８時間において採取し、化合物１．００２及び３－（４－モルホリノチエノ（３，２－ｄ）ピリミジン－２－イル）フェノール（化合物１．００２の代謝物、ＭＴＰＰと略す）の濃度を、有効なＨＰＬＣ法を用いて測定した。化合物１．００２のＭＴＰＰへの代謝は、エステル分解酵素によってヒトの皮膚で行われる。

【０２４７】

ＨＰＬＣ法：カラム－Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ－１８　４．６×１５０ｍｍ、粒径５μｍ、移動相－水：アセトニトリル２５：７５（０．１％ＴＦＡ含有）、流量－１ｍＬ／分、検出－２７４ｎｍ、カラム温度－４０℃、及び実行時間－１０分

ＭＴＰＰ及び化合物１．００２の保持時間は、それぞれ３．９分及び７．２分であった。

【０２４８】

４８時間の間の薬物の皮膚透過速度及び透過薬物の累積量（ＭＴＰＰと化合物１．００２の合計）を計算した。表３に示す。時間に対する累積透過量のプロットを図３に示す。

【表３】

表３：ヒトの皮膚を通った化合物１．００２の累積透過データ（単位μｇ／ｃｍ^2）

ドナー	時間（時間）	ＭＴＰＰ	化合物１．００２	ＭＴＰＰ＋化合物１．００２	化合物１．００２からＭＴＰＰへの加水分解
ドナー１	２	０．３７	０．００	０．３７	１００％
	４	１．１２	０．００	１．１２	１００％
	８	６．６８	０．００	６．６８	１００％
	２４	６５．４２	１３．４７	７８．８９	８２．９％
	４８	１１９．８０	８５．０１	２０４．８１	５８．５％
ドナー２	２	０．１２	０．００	０．１２	１００％
	４	１．４６	０．００	１．４６	１００％
	８	７．２８	１．０９	８．３７	８７．０％
	２４	７８．５９	１５．４４	９４．０３	８３．６％
	４８	１２２．１９	８２．８３	２０５．０２	５９．６％
ドナー３	２	０．００	０．００	０．００	－－
	４	０．２０	０．００	０．２０	１００％
	８	２．３８	０．００	２．３８	１００％
	２４	５９．９９	５．１８	６５．１８	９２．０％
	４８	１３４．６２	７０．８７	２０５．４９	６５．５％

【０２４９】
試験－２：化合物１．００２の局所ゲル製剤
化合物１．００２の飽和濃度を１２０ｍｇ／ｍＬとしたことを除いて、同じゲル製剤を用いて試験－１の皮膚透過速度実験を繰り返した。４８時間の間に皮膚を透過したＭＴＰＰ又は化合物１．００２の累積量を表４に示す。
【表４】

表４：ヒトの皮膚を通った化合物１．００２の累積透過データ（単位μｇ／ｃｍ^2）

時間（時間）	ＭＴＰＰ	化合物１．００２	ＭＴＰＰ＋化合物１．００２	化合物１．００２からＭＴＰＰへの加水分解
２	１．３３	０．００	１．３３	１００％
４	９．１７	０．００	９．１７	１００％
８	５１．８５	０．００	５１．８５	１００％
２４	２５３．９７	０．００	２５３．９７	１００％
４８	４０７．４８	７８．１０	４８５．５８	８３．９％

【０２５０】
上記試験１及び試験２により、最初の２４時間で皮膚を透過した化合物１．００２の相当な量（例えば８２％～１００％）が、親化合物の３－（４－モルホリノチエノ（３，２－ｄ）ピリミジン－２－イル）フェノール（ＭＴＰＰと略す）に代謝されたことが示された。最初の２４時間は、実際の生体内での適用時間を表す。
【０２５１】
試験－３：ＭＴＰＰ及び化合物１．００２の局所ゲル製剤
製剤うちの１つの化合物１．００２を、３－（４－モルホリノチエノ（３，２－ｄ）ピリミジン－２－イル）フェノール（ＭＴＰＰと略す）で置き換えたことを除いて、実施例８で用いた組成物及び手順に従って飽和ゲル製剤を調製した。皮膚透過速度実験を、実施例９の試験－１に記載の手順に従って行った。４８時間の間に皮膚を透過したＭＴＰＰ又は化合物１．００２の累積量を図４に示す。この図から、化合物１．００２のヒトの皮膚への透過は、ＭＴＰＰの透過よりも約６倍高いことが明らかである。
【０２５２】
試験－４：ＭＴＰＰ及び化合物１．００１の局所ゲル製剤
化合物１．００２を、それぞれ、３－（４－モルホリノチエノ（３，２－ｄ）ピリミジン－２－イル）フェノール（ＭＴＰＰと略す）及び化合物１．００１で置き換えたことを除いて、実施例８で用いた組成物及び手順に従って飽和ゲル製剤を調製した。皮膚透過速度実験を、実施例９の試験－１に記載の手順に従って行った。
【０２５３】
３－（４－モルホリノチエノ（３，２－ｄ）ピリミジン－２－イル）フェノール（ＭＴＰＰ）は、その完全な化合物として透過した。ＭＴＰＰのメチルエーテル誘導体である化合物１．００１は、皮膚透過速度実験においてその完全な化合物として透過することが見出され、この化合物はヒトの皮膚でＭＴＰＰに代謝されないようであることを示している。ＭＴＰＰ及び化合物１．００１の皮膚透過速度データを表５に示す。

【表５】

表５：ＭＴＰＰ及び化合物１．００１の累積透過データ（単位μｇ／ｃｍ^2）

時間（時間）	ＭＴＰＰ	化合物１．００１	化合物１．００１からＭＴＰＰへの加水分解
２	０．２３	０．０	０．０
４	４．７４	１０．２	０．０
８	１５．８５	５１．８	０．０
２４	４３．３２	２０２．１	０．０
４８	７０．１３	２６０．４	０．０

【０２５４】

試験－５：化合物１．００６の局所ゲル製剤

化合物１．００２を化合物１．００６で置き換えたことを除いて、実施例８で用いた組成物及び手順に従って飽和ゲル製剤を調製した。皮膚透過速度実験を、実施例９の試験－１に記載の手順に従って行った。

【０２５５】

化合物１．００６は、ヒトの皮膚を透過し、皮膚においてエステル分解酵素によって、ＭＴＰＰに代謝されることがわかった。表６Ａ及び表６Ｂは、２つの別々の実験による皮膚透過データを示す。表６Ｂに示した結果のための製剤中の化合物１．００６の飽和濃度は２１５ｍｇ／ｍＬであった。

【表６】

表６Ａ：化合物１．００６の累積透過データ（単位μｇ／ｃｍ^2）

時間（時間）	ＭＴＰＰ	化合物１．００６	ＭＴＰＰと化合物１．００６の合計	化合物１．００６からＭＴＰＰへの加水分解
２	１７．８	０．０	１７．８	１００％
４	２６．０	０．０	２６．０	１００％
８	２９．７	１．０	３０．７	９６．７％
２４	５０．３	１３．０	６３．３	７９．５％
４８	１３９．４	３０．５	１６９．９	８２．０％

【表７】

表６Ｂ：化合物１．００６の累積透過データ（単位μｇ／ｃｍ^2）

時間（時間）	ＭＴＰＰ	化合物１．００６	ＭＴＰＰと化合物１．００６の合計	化合物１．００６からＭＴＰＰへの加水分解
２	２．３	０．０	２．３	１００％
４	７．０	０．５	７．５	９３．３％
８	２２．４	０．５	２２．９	９７．８％
２４	５８．６	０．６	５９．２	９８．９％
４８	１００．９	０．６	１０１．５	９９．４％

【０２５６】

薬物（すなわちＭＴＰＰと化合物１．００６）の合計によれば、透過した化合物１．００６の総量は、化合物１．００２の総量よりも顕著に少ないことがわかった。

【０２５７】

試験－６：化合物１．０１２の局所ゲル製剤
化合物１．００２を化合物１．０１２で置き換えたことを除いて、実施例８で用いた組成物及び手順に従って飽和ゲル製剤を調製した。製剤中の化合物１．０１２の飽和濃度は５８ｍｇ／ｍＬであった。皮膚透過速度実験を、実施例９の試験－１に記載の手順に従って行った。
【０２５８】
化合物１．０１２はヒトの皮膚を透過し、皮膚においてエステル分解酵素によって完全にＭＴＰＰに代謝されることがわかった。皮膚透過データを表７に示す。
【表８】

表７：化合物１．０１２の累積透過データ（単位μｇ／ｃｍ^2）

時間（時間）	ＭＴＰＰ	化合物１．０１２	ＭＴＰＰと化合物１．０１２の合計	化合物１．０１２からＭＴＰＰへの加水分解
２	０．０８	０．０	０．０８	１００％
４	１．５９	０．０	１．５９	１００％
８	８．４１	０．０	８．４１	１００％
２４	３３．９５	０．０	３３．９５	１００％
４８	５７．５８	０．０	５７．５８	１００％

【０２５９】
化合物１．０１２を含むゲル製剤の安定性試験を８０℃で行った。製剤中の化合物１．０１２は非常に安定であることがわかった。ＨＰＬＣ分析で、８０℃において５日後に９９％の相対的な純度、１０日後に９６％の相対的な純度であった。
【０２６０】
薬物の合計（すなわちＭＴＰＰと化合物１．０１２）によれば、透過した化合物１．０１２の総量は、化合物１．００２の総量よりも顕著に少ないことがわかった。
【０２６１】
試験－７：化合物１．００８、１．０１１、及び１．０１４の局所ゲル製剤
実施例８と同様の手順を用いて、化合物１．００８、１．０１１、又は１．０１４の飽和ゲル製剤をそれぞれ調製した。混和性を観察することによって飽和溶解度を決定した。皮膚透過速度実験を、実施例９の試験－１に記載の手順に従って行った。
【０２６２】
ゲル製剤中の化合物１．００８、１．０１１、及び１．０１４の皮膚透過は、化合物１．００２の透過と比較して１０％未満であることがわかった。
【０２６３】
化合物１．００８、１．０１１、又は１．０１４を含むゲル製剤の安定性試験を８０℃で行った。３つの化合物はすべて、８０℃で１０日間非常に安定であることがわかった。
【０２６４】
実施例１０：インビトロ皮膚透過試験－ヒトの皮膚対マウスの皮膚
実施例８のゲル製剤を使用して、ヒトとマウスの皮膚への皮膚透過を測定した。マウスの皮膚は、毒物学研究及び初期の生体内試験に広く使用されているので、この２種類の皮膚の透過の違いを理解することは重要である。皮膚透過試験は、実施例９に記載の方法に従って行った。
【０２６５】
図５は、化合物１．００２のヒト及びマウスの皮膚への４８時間の間の皮膚透過の比較を示す。図５に示されるように、化合物１．００２のマウスの皮膚への透過は、ヒトの皮膚への透過の約３倍高かった。化合物１．００２のＭＴＰＰへの代謝は、どちらの皮膚でも同じように良好に進行した。
【０２６６】

実施例１１：エタノールをベースとする局所ゲル製剤
化合物１．００２及び主にエタノールを含む局所ゲル製剤を、以下の組成物を用いて、実施例８に記載の手順に従って調製した。
【表９】

成分	量（ｇ）	重量／重量%
エタノール	９	９０
オレイン酸（ＯＡ）	０．２	２
ジプロピレングリコール（ＤＰＧ）	０．８	８
基剤製剤の総重量	１０	１００%
ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）	０．２	２[a]
化合物１．００２	０．３６	３．６[a]

ａ：ＨＰＣ又は化合物１．００２の重量／重量％は基剤製剤の重量に基づく。

【０２６７】
皮膚透過実験を実施例９に示した手順に従って行い、その結果を表８に示した。
【表１０】

表８：エタノールをベースとする製剤中の化合物１．００２の累積透過データ（単位μｇ／ｃｍ^2）

時間（時間）	皮膚透過速度
４	６．１５
８	８．７５
２４	５３．７４
４８	７３．６２

【０２６８】
実施例１２：液体製剤の調製
溶液製剤を、増粘剤を用いずに、実施例８に記載のゲル製剤と同様に調製した。製剤の組成を表９に示す。溶液の粘度は１３．４ｃｐでああった。その溶液は局所スプレー剤又はローションとして使用することができる。
【表１１】

表９：化合物１．００２の液体製剤

成分	量（ｇ）	重量／重量%
ＤＭＳＯ	３	３０
オレイン酸（ＯＡ）	１	１０
トランスクトールＰ（２－（２－エトキシエトキシ）エタノール）	２	２０
ジプロピレングリコール（ＤＰＧ）	４	４０
基剤製剤の総重量	１０	１００%
トコフェロール	０．１	１．０[a]
化合物１．００２	０．３０	３．０[a]

ａ：トコフェロール又は化合物１．００２の重量／重量％は基剤製剤の重量に基づく。

【０２６９】
実施例１３：化合物を送達するためのリザーバー経皮パッチ
図６に示す液体リザーバー経皮パッチの系を作り、３－（４－モルホリノチエノ（３，２

－ｄ）ピリミジン－２－イル）フェノール（ＭＴＰＰと略す）又は式（Ｉ）の化合物を送達するために使用することができる。経皮パッチを使用して、１日での送達に有用な局所適用と比較して、単回のパッチの適用で最大３．５日又は７日分の薬剤を送達することができる。

【０２７０】

試験－１：３－（４－モルホリノチエノ（３，２－ｄ）ピリミジン－２－イル）フェノール

表１０に示す組成を有する以下のゲル製剤を、実施例８に従って調製し、リザーバーパッチの系に組み込んだ。

【表１２】

表１０：リザーバーパッチに使用するためのＭＴＰＰのゲル製剤

成分	量（ｇ）	重量／重量%
ＤＭＳＯ	１５．０	３０
オレイン酸（ＯＡ）	１．０	２
トランスクトールＰ（２－（２－エトキシエトキシ）エタノール）	１４．０	２８
ジプロピレングリコール（ＤＰＧ）	２０．０	４０
基剤製剤の総重量	５０．０	１００%
ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）	２．０	４
ＭＴＰＰ	３．０	６[a]

ａ：ＨＰＣ又はＭＴＰＰの重量／重量％は基剤製剤の重量に基づく。

【０２７１】

表１０の組成をもつゲル製剤を用いたパッチを、図７に示す過程に従って調製した。要約すると、その過程は以下を含む：ａ）ゲル製剤の調製；ｂ）パッチの形成、充填及びヒートシールを含む支持フィルムの調製；ｃ）感圧粘着層の調製；並びにｄ）別個の層の積層及び個々のパッチの型抜き。

【０２７２】

図８は、７日に期間にわたって得られた、表１０のゲル製剤を含有する液体経皮リザーバーパッチを介したＭＴＰＰ皮膚透過データを示す。

【０２７３】

試験－２：化合物１．００２

図６の液体リザーバー経皮パッチを調製し、化合物１．００２の送達の研究に使用した。その経皮パッチを使用して、単回のパッチ貼付から７日間、ヒトの皮膚を通してインビトロで化合物１．００２を送達した。表１１に示す組成を有する以下のゲル製剤を、実施例８に従って調製し、リザーバーパッチの系に組み込んだ。

【表１３】

表１１：リザーバーパッチに使用するための化合物１．００２のゲル製剤

成分	量（ｇ）	重量／重量%
ＤＭＳＯ	３	３０
オレイン酸（ＯＡ）	１	１０
トランスクトールＰ（２－（２－エトキシエトキシ）エタノール）	２	２０
ジプロピレングリコール（ＤＰＧ）	４	４０
基剤製剤の総重量	１０	１００%
ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）	０．２	２[a]
化合物１．００２	０．９５ｍｇ	９３ｍｇ／ｍＬ[b]

ａ：ＨＰＣの重量／重量％は基剤製剤の重量に基づく。
ｂ：化合物１．００２の濃度は基剤製剤の１ｍＬ当たりとする。

【０２７４】
表１１の組成を有するゲル製剤を用いたパッチを、図７に示す方法に従って調製した。パッチは、大きさが１．８ｃｍ^{2}で、０．３ｍＬのゲル製剤を含有した。パッチの支持層は、経皮パッチによく使用されるポリエステルとポリエチレンの積層体であるスコッチパック（Ｓｃｏｔｃｈｐａｋ）９７２３であった。制御膜は、孔径を制御した多孔質（最大で９０％）の超高分子量ポリエチレン膜であるソリュポール（ＳＯＬＵＰＯＲ）（登録商標）１０Ｐ０５Ａであった。ヒトの皮膚に接触する感圧接着剤は、官能基をもたない非架橋のアクリレートコポリマーであるスコッチパック９７２３であった。

【０２７５】
図９は、７日の期間にわたって得られた、表１１のゲル製剤を含有する液体経皮リザーバーパッチを介した化合物１．００２の皮膚透過データを示す。化合物１．００２は、ヒトの皮膚を透過する際に、エスタラーゼによってＭＴＰＰに代謝されることが確認された。この試験では、化合物１．００２の約８５％がヒトの皮膚を透過した後にＭＴＰＰに代謝されることが見出された。

【０２７６】
図１０は、経皮リザーバーパッチからのＭＴＰＰと化合物１．００２のヒト皮膚透過の比較を示す。

【０２７７】
実施例１４：インビトロでのヒト皮膚透過－促進剤の効果
試験－１：モノオレイン酸グリセロール、オレイン酸オレイル、及びイソステアリン酸対オレイン酸
実施例８のゲル製剤中の１０％オレイン酸（ＯＡ）を、１０％モノオレイン酸グリセロール、１０％オレイン酸オレイル、及び１０％イソステアリン酸などの他の皮膚透過促進剤に替えて、皮膚透過を実施例９に記載の手順を用いて得た。試験の結果を図１１に示す。

【０２７８】
試験－２：ネオデカン酸又はイソステアリン酸対オレイン酸
実施例８のゲル製剤中の１０％オレイン酸（ＯＡ）を、１０％ネオデカン酸（ＮＡ）、１０％ネオデカン酸（ＮＡ＋１％クエン酸、２％オレイン酸、及び２％オレイン酸＋５％イソステアリン酸などの他の皮膚透過促進剤に替えて、皮膚透過を実施例９に記載の手順を用いて得た。試験の結果を表１２及び図１２にまとめる。

【表１４】

表１２：化合物１．００２の対促進剤累積透過データ（単位μｇ／ｃｍ２）

	実施例１４－２Ａ	実施例１４－２Ｂ	実施例１４－２Ｃ
促進剤	１０％ＮＡ	１０％ＮＡ＋１％クエン酸	２％ＯＡ
	ＭＴＰＰと化合物１．００２の合計		
２４時間における透過速度	５１．９	３７．６	１１２．２
４８時間における透過速度	１１５．１	９９．３	２１７．５

【０２７９】

実施例１５：インビトロにおけるヒト皮膚透過－オレイン酸の効果

オレイン酸をそれぞれ１％、２％、５％及び１０％使用した化合物１．００２の４つの局所ゲル製剤を、実施例８に従って調製した。１０％オレイン酸を用いた製剤は、表２に示したものと同じ組成物を有した。他の製剤は、１０％の製剤の改変であり、オレイン酸の量が少ないことを考慮して、すべての成分を比例的に減らした。すべての製剤中の化合物１．００２の溶解度を測定し、その後、調製した製剤はすべて、飽和ゲル製剤とみなした。上記に示された例と同様に、化合物１．００２の大部分はＭＴＰＰに代謝された。上記の４つの製剤中の化合物１．００２の透過データを図１３に示す。化合物１．００２のヒトの皮膚を通した観察透過速度は、ゲル製剤中のオレイン酸の量の増加がするにつれて増加することが明らかである。

【０２８０】

実施例１６：インビトロにおけるヒト皮膚透過－オレイン酸及びオレイルアルコールの効果

化合物１．００２を含む局所ゲル製剤１６Ａ、１６Ｂ、及び１６Ｃを、実施例８に従って調製した。それぞれの製剤の組成と各製剤中の化合物１．００２の量を表１３に示す。３つの製剤すべてにおける化合物１．００２の溶解度は飽和に達した。

【表１５】

表１３：ゲル製剤

成分	製剤		
	１６Ａ	１６Ｂ	１６Ｃ
	量（重量%）		
ＤＭＳＯ	３３	３０	３０
オレイン酸（ＯＡ）	２	１０	－－
オレイルアルコール	－－	－－	１０
トランスクトールＰ（２－（２－エトキシエトキシ）エタノール）	２２	２０	２０
ジプロピレングリコール（ＤＰＧ）	４３	４０	４０
基剤製剤の総重量	１００％	１００％	１００％
ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）	２	２	２
化合物１．００２	１０	９	９

【０２８１】

実施例９に記載の手順を用いて、時間の関数として３つの製剤のそれぞれから皮膚透過を得た。透過した（ＭＴＰＰ＋化合物１．００２）の合計量で表される透過データを図１４に示す。２４時間の時点で、３つの製剤では、透過した（ＭＴＰＰ＋化合物１．００２）の合計量の約１０％が化合物１．００２であった。１０％のオレイン酸を含有する製剤１６Ｂは、他の２つの製剤よりも優れた性能を示したことが、グラフから明らかである。２

４時間において、製剤１６Ｂ中の化合物１．００２の累積透過は、１０％のオレイルアルコールを含有する製剤１６Ｃの透過よりも約２０％高かった。

【０２８２】

実施例１７：グリコールの組み合わせを有する局所ゲル製剤

ＤＰＧとＰＥＧ４００の組み合わせを含む局所ゲル製剤を、ＰＥＧ４００も他の賦形剤と混合したことを除いて実施例８の手順に従って、表１４に示した賦形剤を用いて調製した。

【表１６】

表１４：ＤＰＧ及びＰＥＧ４００を含む化合物１.００２の局所ゲル製剤

成分	重量／重量%	重量／重量%
	１７Ａ	１７Ｂ
ＤＭＳＯ	３３	３０
オレイン酸（ＯＡ）	２	－－
オレイルアルコール	－－	１０
トランスクトールＰ（２－（２－エトキシエトキシ）エタノール）	２２	２０
ジプロピレングリコール（ＤＰＧ）	５	５
ＰＥＧ４００	３８	３５
基剤製剤の総重量	１００%	１００%
ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）	２%[a]	２%[a]
化合物１．００２	１２%[a]	１２%[a]

ａ：ＨＰＣ又は化合物１．００２の重量／重量％は基剤製剤の重量に基づく。

【０２８３】

皮膚透過試験を実施例９に記載の方法に従って行った。

【０２８４】

図１５は、実施例１６のゲル製剤（２％オレイン酸）、１６Ａ（２％オレイン酸）との皮膚透過の比較を示す。ＰＥＧ４００を含む製剤１７Ａと１７Ｂの両方が、ＤＰＧのみを含む製剤１６Ａよりも優れた性能を示したことが、グラフから明らかである。２４時間において、２％のオレイン酸を有する製剤１７Ａは、１０％のオレイルアルコールを有する製剤１７Ｂに匹敵する性能を示した。

【０２８５】

実施例１８：局所ゲル製剤の加速安定性試験

試験－１：化合物１．００２、１．０１２、又は１．００６のゲル製剤

化合物１．００２、１．０１２、及び１．００６をそれぞれ有効成分として使用した局所ゲル製剤を、表２に示す賦形剤を用いて実施例８に従って調製した。これらのゲル製剤を、８０℃で１０日間、安定性試験に供した。８０℃で１０日間の条件下での安定性は、室温での３年間の安定性とほぼ同等であると考えられている。８０℃で５日間及び１０日間曝露した後の被験化合物の相対的な純度を、その初期純度（０日目）と比較してＨＰＬＣで測定した。各製剤の被験化合物の安定性データを表１５に示す。

【表１７】

表１５：８０℃における安定性試験の結果

被験化合物	０日目	５日目	１０日目
	相対的純度		
１．００２	１００%	９６%	９４%
１．０１２	１００%	９９%	９６%
１．００６	１００%	９４%	９２%

【０２８６】
試験－２：化合物１．００８、１．０１１、又は１．０１４のゲル製剤
化合物１．００８、１．０１１、及び１．０１４をそれぞれ有効成分として使用した局所ゲル製剤を、表２に示す賦形剤を用いて実施例８に従って調製した。飽和溶解度は混和性を観察することによって決定した。
【０２８７】
８０℃での加速安定性試験を各製剤について行った。下の表１６に示すように、３つの化合物はすべて、８０℃で１０日間非常に安定であることがわかった。表に示した値は、それぞれの化合物の親化合物ＭＴＰＰに対する加水分解の％割合である。
【表１８】

表１６：化合物１．００８、１．０１１、及び１．０１４のゲル製剤の安定性

時点（日）	化合物１．００８製剤	化合物１．０１１製剤	化合物１．０１４製剤
０	０．００％	０．０９％	０．００％
３	０．２０％	０．１８％	１．３２％
５	０．２８％	０．２４％	２．０９％
７	０．３９％	０．３３％	２．４３％
１０	０．５６％	０．４３％	２．９４％

【０２８８】
試験－３：オレイン酸の効果
オレイン酸の含有量をそれぞれ１％、２％、５％、１０％で異なる化合物１．００２の局所ゲル製剤を、表２に示した賦形剤を用いて実施例８に従って調製した。これらのゲル製剤を、室温での３年間の安定性とほぼ同等であると考えられている８０℃での１０日間の安定性試験に供した。８０℃における０日目、５日目、７日目、及び１０日目の被験化合物の純度をＨＰＬＣで測定した。被験化合物の検出不純物は、加水分解物であるＭＴＰＰのようである。オレイン酸をさまざまな含有量で有する局所製剤中の化合物１．００２の安定性データを表１７に示す。
【表１９】

表１７：８０℃におけるオレイン酸％割合に対する局所製剤中の化合物１．００２の安定性のデータ

製剤ＩＤ	オレイン酸（重量／重量％）	化合物１．００２の純度（％）				化合物１．００２の相対的純度（％）			
		０日目	５日目	７日目	１０日目	０日目	５日目	７日目	１０日目
１１２３Ａ	１％	９９．７１	９９．２０	９８．８８	９８．９２	１００	９９．５	９９．２	９９．２
１１２３Ｂ	２％	９９．７８	９９．９５	９８．６７	９８．１５	１００	１００	９８．９	９８．４
１１２３Ｃ	５％	９９．７８	９８．１３	９７．５１	９６．７５	１００	９８．３	９７．７	９７．０
１１２３Ｄ	１０％	９９．７１	９６．９２	９５．６５	９３．８３	１００	９７．２	９５．９	９４．１

【０２８９】
すべての上記製剤は８０℃で１０日間曝露しても変色が少しも認められず、透明なままであることもわかった。
【０２９０】

試験－４：２％オレイン酸又は１０％オレイルアルコール、ＤＰＧ、及びＰＥＧ４００を含有するゲル製剤
実施例１７のゲル製剤を、８０℃で１０日間の安定性試験に供した。８０℃で１０日間の条件下での安定性は、室温での３年間の安定性とほぼ同等であると考えられている。８０℃で５日間及び１０日間曝露した後の化合物１．００２の相対的な純度を、その初期純度（０日目）と比較してＨＰＬＣで測定した。各製剤の化合物１．００２の安定性データを表１８に示す。
【表２０】

表１８：８０℃における化合物１．００２の安定性試験の結果

製剤	オレイン酸（％）	オレイルアルコール（％）	０日目	５日目	１０日目
			相対的純度（％）		
１７Ａ	２	－－	１００	９９．４	９８．６
１７Ｂ	－－	１０	１００	９８．８	９６．８

【０２９１】
化合物１．００２を飽和度８０％で配合した実施例１７のゲル製剤を、凍結／融解試験（－２０℃／２５℃、２４時間／２４時間；３サイクル）に供した。各製剤中の化合物１．００２の外観を表１９に示す。
【表２１】

表１９：ゲル製剤中の化合物１．００２の凍結融解試験

製剤		ｍｇ／ｍＬ	１サイクル目	２サイクル目	３サイクル目
１７Ａ（２％オレイン酸）	１００％飽和	１０５．０	－－	－－	－－
	８５％飽和	８９．３	結晶なし	結晶なし	結晶なし
	７５％飽和	７８．８	結晶なし	結晶なし	結晶なし
１７Ｂ（１０％オレイルアルコール）	１００％飽和	１３０．０	－－	－－	－－
	８５％飽和	１１０．５	結晶なし	結晶なし	結晶なし
	７５％飽和	９７．５	結晶なし	結晶なし	結晶なし

【０２９２】
実施例１９：化合物１．００２を含む局所ゲル製剤局所ゲル製剤の６ヶ月安定性試験
別段の指示がない限り、ＨＰＬＣ法を用いて化合物１．００２及び不純物の含有量を測定し、ＡＳＴＭ　Ｄ１５４４をゲル製剤の色の標準試験法として用い、ガスクロマトグラフ法を用いてオレイン酸の含有量を測定し、ブルックフィールド粘度計を使用してゲル製剤の粘度（ｃＰ）を測定した。
【０２９３】
Ａ：ガラス容器内での化合物１．００２のゲル製剤の安定性
試験－１：ＨＰＬＣガラスバイアル内での１０％オレイン酸及びＤＰＧを含有するゲル製剤
局所ゲル製剤を、実施例８の手順に従って表２０に示す賦形剤を用いて調製した。

【表２２】

表２０：化合物１．００２の局所ゲル製剤

成分	重量／重量％
ＤＭＳＯ	３０
オレイル酸	１０
トランスクトールＰ（２－（２－エトキシエトキシ）エタノール）	２０
ジプロピレングリコール（ＤＰＧ）	４０
基剤製剤の総重量	１００％
ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）	２[a]
化合物１．００２	１２．０[a]

ａ：ＨＰＣ又は化合物１．００２の重量／重量％は基剤製剤の総重量に基づく。

【０２９４】

ＨＰＬＣガラスバイアル内のゲル製剤を、４０℃／相対湿度７５％で６か月間の安定性試験に供した。４０℃／相対湿度７５％における０か月目、１か月目、３か月目、及び６か月目の化合物１．００２の純度をＨＰＬＣで測定した。化合物１．００２の検出不純物は、加水分解物であるＭＴＰＰのようである。１０％オレイン酸を有する局所製剤中の化合物１．００２の安定性データを表２１に示す。

【表２３】

表２１：４０℃／相対湿度７５％における局所製剤中の化合物１．００２の安定性データ

月	化合物１．００２		ＭＴＰＰ	他の不純物	粘度（ｃＰ）	外観
	ｍｇ／ｍＬ	相対的純度（％）				
０	１０６．６	１００．０	０．０	０．０	１１，８００	透明、結晶なし
１	１０６．０	９８．４	１．２	０．４	１２，６００	透明、結晶なし
３	１０７．０	９７．５	２．５	０．０	１１．７８０	透明、結晶なし
６	１０９．１	９５．１	４．９	０．０	１２，７６０	透明、結晶なし

【０２９５】

試験－２：１０％オレイルアルコール、ＤＰＧ、及びＰＥＧ４００を含有するゲル製剤

１０％オレイルアルコール、ＤＰＧ、及びＰＥＧ４００を含む局所ゲル製剤を、ＰＥＧ４００も他の賦形剤と混合したことを除いて実施例８の手順に従って、表２２に示した賦形剤を用いて調製した。

【表２４】

表２２：化合物１．００２の局所ゲル製剤

成分	重量／重量%	重量／重量%	重量／重量%
	１９－２Ａ	１９－２Ｂ	１９－２Ｃ（ビヒクル）
ＤＭＳＯ	３０	３０	３０
オレイルアルコール	１０	１０	１０
トランスクトールＰ（２－（２－エトキシエトキシ）エタノール）	２０	２０	２０
ジプロピレングリコール（ＤＰＧ）	５	５	５
ＰＥＧ４００	３５	３５	３５
基剤製剤の総重量	１００%	１００%	１００%
ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）	２[a]	２[a]	２[a]
化合物１．００２	１１．８[a]	２．７[a]	０

ａ：ＨＰＣ又は化合物１．００２の重量／重量%は基剤製剤の総重量に基づく。

【０２９６】

ガラス瓶内のゲル製剤を、２５℃／相対湿度６０%で６か月間の安定性試験に供した。２５℃／相対湿度６０%における０か月目、１か月目、３か月目、及び６か月目の化合物１．００２の純度をＨＰＬＣで測定した。化合物１．００２の検出不純物は、加水分解物であるＭＴＰＰのようである。１０%オレイルアルコール、５%ＤＰＧ、及び３５%ＰＥＧ４００を有する局所製剤中の化合物１．００２の安定性データを表２３に示す。

【表２５】

表２３：２５℃／相対湿度６０％における局所製剤中の化合物１．００２の安定性データ

製剤１９－２Ａ						
月	化合物１．００２（ｍｇ／ｍＬ）	ＭＴＰＰの不純物（％）	８時間における薬物放出[a]（％）	粘度（ｃＰ）	色／見た目	水分（％）
０	９０．９	０．０	９３．５	６９８０	３／結晶なし	－－
１	８８．９	０．０	８８．７	７２２０	３／結晶なし	－－
３	９６．２	２．４	８８．９	５８８０	３／結晶なし	－－
６	９７．２	５．２	９１．５	１０５６０	４／結晶なし	２．１８
製剤１９－２Ｂ						
月	化合物１．００２（ｍｇ／ｍＬ）	ＭＴＰＰの不純物（％）	８時間における薬物放出[a]（％）	粘度（ｃＰ）	色／見た目	水分
０	２２．７	－－	９１．９	９４４０	１／結晶なし	－－
１	２２．３	４．４	８５．７	９４２０	１／結晶なし	－－
３	２１．２	７．６	８６．８	６１００	２／結晶なし	－－
６	２３．７	９．３	８９．１	９４４０	２／結晶なし	３．１１
製剤１９－２Ｃ（ビヒクル）						
月	－－	－－	－－	粘度（ｃＰ）	色／見た目	水分
０	－－	－－	－－	８０２０	０／結晶なし	－－
１	－－	－－	－－	６８２０	０／結晶なし	－－
３	－－	－－	－－	６２００	０／結晶なし	－－
６	－－	－－	－－	９０４０	０／結晶なし	０．９５

ａ：「薬物放出」（薬物溶出としても知られる）は、薬物（ゲル製剤由来の化合物１．００２）がセルロース膜を通ってドナー区画からレセプター区画に拡散する能力を指す。拡散した化合物１．００２の９９．５％は完全な状態のままであった。

【０２９７】

Ｂ：Ｌａｂｌａｂｏ社製容器内内での化合物１．００２のゲル製剤の安定性

試験－３：Ｌａｂｌａｂｏアムコア（Ａｍｃｏｒ）ホイル１８ｍＬ容器内の１０％オレイルアルコール及びＤＰＧを含有するゲル製剤

１０％オレイルアルコール及びＤＰＧを含む局所ゲル製剤を、実施例８の手順に従って表２４に示す賦形剤を用いて調製した。

【表２６】

表２４：化合物１．００２の局所ゲル製剤

成分	重量／重量％
ＤＭＳＯ	３０
オレイルアルコール	１０
トランスクトールＰ（２－（２－エトキシエトキシ）エタノール）	２０
ジプロピレングリコール（ＤＰＧ）	４０
基剤製剤の総重量	１００％
ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）	２[a]
化合物１．００２	７．２[a]

ａ：ＨＰＣ又は化合物１．００２の重量／重量％は基剤製剤の総重量に基づく。

【０２９８】

Ｌａｂｌａｂｏアムコアホイル１８ｍＬ容器内のゲル製剤を、４０℃／相対湿度７５％で６か月間、安定性試験に供した。４０℃／相対湿度７５％における０か月目、１か月目、３か月目、４か月目、５か月目、及び６か月目の化合物１．００２の純度をＨＰＬＣで測定した。化合物１．００２の検出不純物は、加水分解物であるＭＴＰＰのようである。１０％のオレイルアルコール及び４０％のＤＰＧを有する局所製剤中の化合物１．００２の安定性データを表２５に示す。

【表２７】

表２５：４０℃／相対湿度７５％における局所製剤中の化合物１．００２の安定性データ

月	化合物１．００２		ＭＴＰＰ	容器重量（ｇ）	視覚的外観
	ｍｇ／ｍＬ	相対的純度（％）			
０	６５．９	１００	０．０	４１．３７	結晶なし
１	６６．５	９８．９	１．１	４１．３８	結晶なし
３	６５．９	９９．０	１．０	４１．４１	結晶なし
４	６６．５	９７．０	３．０	４１．４１	結晶なし
５	６７．８	９７．３	２．７	４１．４０	結晶なし
６	５１．１	９０．０	１０．０	４１．４３	結晶なし

【０２９９】

試験－４：Ｌａｂｌａｂｏアムコアホイル１８ｍＬ容器内の１０％オレイルアルコール、ＤＰＧ、及びＰＥＧ４００を含有するゲル製剤

１０％のオレイルアルコール、ＤＰＧ、及びＰＥＧ４００を含む局所ゲル製剤を、ＰＥＧ４００も他の賦形剤と混合したことを除いて実施例８の手順に従って、表２６に示した賦形剤を用いて調製した。

【表２８】

表２６：化合物１．００２の局所ゲル製剤

成分	重量／重量%	重量／重量%
	１９－４Ａ	１９－４Ｂ（ビヒクル）
ＤＭＳＯ	３０	３０
オレイルアルコール	１０	１０
トランスクトールＰ（２－（２－エトキシエトキシ）エタノール）	２０	２０
ジプロピレングリコール（ＤＰＧ）	５	５
ＰＥＧ４００	３５	３５
基剤製剤の総重量	１００%	１００%
ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）	２[a]	２%
化合物１．００２	１１．８[a]	０

ａ：ＨＰＣ又は化合物１．００２の重量／重量％は基剤製剤の総重量に基づく。

【０３００】

Ｌａｂｌａｂｏアムコアホイル１８ｍＬ容器内のゲル製剤を、４０℃／相対湿度７５％で６か月間の安定性試験に供した。４０℃／相対湿度７５％における０か月目、１か月目、２か月目、３か月目、及び６か月目の化合物１．００２の純度をＨＰＬＣで測定した。化合物１．００２の検出不純物は、加水分解物であるＭＴＰＰのようである。１０％のオレイルアルコール、５％のＤＰＧ、及び３５％のＰＥＧ４００を有する局所製剤中の化合物１．００２の安定性データを表２７に示す。

【表２９】

表２７：４０℃／相対湿度７５％における局所製剤中の化合物１．００２の安定性データ

製剤１９－４Ａ							
月	化合物１．００２（ｍｇ／ｍＬ）	ＭＴＰＰの不純物（％）	粘度（ｃＰ）	色／見た目	容器重量（ｇ）		
					１	２	３
０	９６．１	０．０	８，５８０	４／結晶なし	４１．８３	４３．４７	４３．２０
１	９８．４	０．０	９，１２０	３／結晶なし	４１．８４	４３．７６	４３．２０
２	１００．７	３．４	６，５６０	３／結晶なし	４１．８３	４３．７７	４３．２０
３	９６．３	５．５	１２，３６０	３／結晶なし	４１．８７	４３．７９	４３．２２
６	１０１．０	１１．７	１０，４２０	３／結晶なし	４１．８７	４３．７９	４３．２３
６	３つの分注装置の水分（％）：０．９６、０．５７、及び０．４９％						
６	１つのガラス瓶の水分（％）：２．０３％						
製剤１９－４Ｂ（ビヒクル）							
月	－－	－－	粘度（ｃＰ）	色／見た目	容器重量（ｇ）		
					１	２	３
０	－－	－－	８，７８０	０／結晶なし	４４．２６	４３．３２	４３．６８
１	－－	－－	１０，５００	０／結晶なし	４４．２６	４３．３２	４３．６８
２			６，９００	０／結晶なし	４４．２６	４３．３２	４３．６８
３	－－	－－	９，８６０	０／結晶なし	４４．２８	４３．３５	４３．７０
６	－－	－－	９，０４０	０／結晶なし	４４．２９	４３．３７	４３．７０
６	３つの分注装置の水分（％）：０．７３、１．３３、及び０．５７％						
６	１つのガラス瓶の水分（％）：０．９５％						

【０３０１】

試験－５：Ｌａｂｌａｂｏ　Ｅｌｉｏｐａｃｋホイル３３ｍＬ容器内の１０％のオレイルアルコール、ＤＰＧ、及びＰＥＧ４００を含有するゲル製剤

１０％のオレイルアルコール、ＤＰＧ、及びＰＥＧ４００を含む局所ゲル製剤を、ＰＥＧ４００も他の賦形剤と混合したことを除いて実施例８の手順に従って、試験４の表２６に示した賦形剤を用いて調製した。

【０３０２】

Ｌａｂｌａｂｏ　Ｅｌｉｏｐａｃｋホイル３３ｍＬ容器内のゲル製剤を、４０℃／相対湿度７５％で６か月間の安定性試験に供した。４０℃／相対湿度７５％における０か月目、１か月目、２か月目、３か月目、及び６か月目の化合物１．００２の純度をＨＰＬＣで測定した。化合物１．００２の検出不純物は、加水分解物であるＭＴＰＰのようである。１０％のオレイルアルコール、５％のＤＰＧ、及び３５％のＰＥＧ４００を有する局所製剤中の化合物１．００２の安定性データを表２８に示す。

【表３０】

表２８：４０℃／相対湿度７５％における局所製剤中の化合物１．００２の安定性データ

製剤１９－５Ａ							
月	化合物１．００２（ｍｇ／ｍＬ）	ＭＴＰＰの不純物（％）	粘度（ｃＰ）	見た目	容器重量（ｇ）		
					１	２	３
０	１０８．１	－－	－－	結晶なし	６２．３２	６１．７２	６１．９５
１	１０７．１	０．９	－－	結晶なし	６２．３５	６１．７５	６１．９８
２	１０７．８	２．５	－－	結晶なし	－－	－－	６１．９８
３	１０６．０	５．０	－－	結晶なし	－－	－－	６１．９０
６	１０８．９	７．０	－－	結晶なし	－－	－－	６１．７６
６	３つの分注装置の水分（％）：１．５２、１．１９、及び１．６４％						
製剤１９－５Ｂ（ビヒクル）							
月	－－	－－	粘度（ｃＰ）	見た目	容器重量（ｇ）		
					１	２	３
０	－－	－－	－－	結晶なし	６０．９８	６１．２０	６１．２３
１	－－	－－	－－	結晶なし	６１．００	６１．２１	６１．２５
２			－－	結晶なし	６０．９９	６１．２１	６１．２５
３	－－	－－	－－	結晶なし	６１．０２	６１．２４	６１．２８
６	－－	－－	－－	結晶なし	６１．０２	６１．２６	６１．２９
６	３つの分注装置の水分（％）：１．２２、０．９８、及び１．２１％						

【０３０３】

試験－６：Ｌａｂｌａｂｏ　ＡＣＳホイル５５ｍＬ容器内の１０％のオレイルアルコール、ＤＰＧ、及びＰＥＧ４００を含有するゲル製剤

１０％のオレイルアルコール、ＤＰＧ、及びＰＥＧ４００を含む局所ゲル製剤を、ＰＥＧ４００も他の賦形剤と混合したことを除いて実施例８の手順に従って、試験２の表２２に示した賦形剤を用いて調製した。

【０３０４】

Ｌａｂｌａｂｏ　ＡＣＳホイル５５ｍＬ容器内のゲル製剤を、４０℃／相対湿度７５％で６か月間の安定性試験に供した。４０℃／相対湿度７５％における０か月目、１か月目、３か月目、及び６か月目の化合物１．００２の純度をＨＰＬＣで測定した。化合物１．００２の検出不純物は、加水分解物であるＭＴＰＰのようである。１０％のオレイルアルコール、５％のＤＰＧ、及び３５％のＰＥＧ４００を有する局所製剤中の化合物１．００２の安定性データを表２９に示す。

【表３１】

表２９：４０℃／相対湿度７５％における局所製剤中の化合物１．００２の安定性データ

製剤１９－６Ａ							
月	化合物１．００２（ｍｇ／ｍＬ）	ＭＴＰＰの不純物（％）	粘度（ｃＰ）	色／見た目	容器重量（ｇ）		
					１	２	３
０	１０５．５	－－	－－	５／結晶なし	９２．２４	９１．８５	９２．４１
１	１０９．９	１．３	－－	５／結晶なし	－－	９１．８５	９１．２４
３	１０６．０	５．１	－－	５／結晶なし	－－	９１．８９	９１．３０
６	１０７．０	４．７	－－	５／結晶なし	－－	９１．９４	９１．３７
６	水分（％）：１．５４％						
製剤１９－６Ｂ							
月	化合物１．００２（ｍｇ／ｍＬ）	ＭＴＰＰの不純物（％）	粘度（ｃＰ）	色／見た目	容器重量（ｇ）		
					１	２	３
０	５２．１	－－	－－	３／結晶なし	９０．８７	９１．７５	９１．１４
１	５１．５	５．２	－－	３／結晶なし	－－	９１．８７	９１．４４
３	５１．３	５．７	－－	３／結晶なし	－－	９１．９２	９１．２９
６	５１．０	１０．０	－－	６／結晶なし	－－	－－	９１．４２９
６	水分（％）：０．８２％						
製剤１９－６Ｃ（ビヒクル）							
月	－－	－－	粘度（ｃＰ）	色／見た目	容器重量（ｇ）		
					１	２	３
０	－－	－－	－－	０／結晶なし	９０．９９	９０．６２	９１．１６
１	－－	－－	－－	０／結晶なし	９０．９８	９０．６３	９１．１６
３	－－	－－	－－	０／結晶なし	９１．０７	９０．７９	９１．１９
６	－－	－－	－－	３／結晶なし	９１．１８	９０．４５	９１．２４
６	水分（％）：０．９６％						

【０３０５】

実施例２０：化合物１．００２の安定性試験

化合物１．００２の医薬品有効成分（ＡＰＩ）としての３つのロットの安定性を１２ヶ月間調べた。下の表３０は、安定性試験のＨＰＬＣアッセイ結果を示す。

【表３２】

表３０：化合物１．００２の安定性データ

試験条件／ＨＰＬＣ領域による化合物１．００２の純度				
ロット番号	ロット－１		ロット－２	ロット－３
時間（月）	２５℃／相対湿度６０％	４０℃／相対湿度７５％	４０℃／相対湿度７５％	４０℃／相対湿度７５％
	ＨＰＬＣアッセイ法による化合物１．００２の純度（％）			
０	９９．５	９９．５	９９．４	１００．０
１	－－	－－	１００．０	１００．０
２	－－	－－	９９．３	１００．０
３	９９．４	９９．２	９７．９	９８．９
６	９９．６	９９．５	１００．０	１００．０
９	９９．８	－－	－－	－－
１２	９９．９	－－	－－	－－

【０３０６】

実施例２１：脂質キナーゼ阻害活性

化合物１．００２及び１．０１５の脂質キナーゼ阻害活性を、それらの対応する親化合物、すなわち３－（４－モルホリノチエノ（３，２－ｄ）ピリミジン－２－イル）フェノール（ＭＴＰＰ）及び（３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル）メタノール（ＭＴＰＰＭと略す）と比較して評価した。

【０３０７】

脂質キナーゼ：ＡＤＰ－Ｇｌｏフォーマットのリアクションバイオロジー社（Reaction Biology Corporation）（ＲＢＣ）の脂質キナーゼを使用した。

【０３０８】

アッセイの説明：キナーゼ反応は、ＡＴＰを用い、副産物としてＡＤＰを生成した。ＡＤＰ生成量をＡＤＰ－Ｇｌｏの発光検出によって定量した。このアッセイは３段階の反応であった。まず、ＡＴＰ存在下で脂質基質とのキナーゼ反応を行い、次いでＡＤＰ－ＧｌｏＴＭ試薬で反応をクエンチして残存ＡＴＰを取り除き、次いで最後に、ＡＤＰをＡＴＰに変換し、それをルシフェラーゼ／ルシフェリン反応を用いて測定した。

【０３０９】

アッセイ手順：アッセイは以下のステップに従って行った。

１．　新鮮に調製した反応バッファーに基質を調製する。

２．キナーゼを基質溶液に入れ、穏やかに混合する。

３．　アコースティック（Acoustic）技術（エコー（Echo）５５０、ナノリットル範囲）で１００％ＤＭＳＯ中の化合物をキナーゼ反応混合物に送り、室温で２０分間インキュベートする。

４．　ＡＴＰを反応混合物に入れて反応を開始させる。

５．　３０℃で３０分間インキュベートする。

６．　ＡＤＰ－Ｇｌｏ試薬を用いて反応をクエンチし、４０分間インキュベートする。

７．　検出用混合物（Detection Mixture）を加え、３０分間インキュベートする。

８．　発光を測定する。

【０３１０】

データ分析：ＡＤＰ標準曲線をもとに、発光をμＭ　ＡＤＰ生成に換算した。標準曲線とIC_{50}値を得るための非線形回帰は、グラフパッドプリズム（Graphpad Prism）ソフトウェアを用いて行った。

【０３１１】

表３１は、化合物１．００２及び１．０１５のIC_{50}値を、それぞれ対応する親化合物

ＭＴＰＰ及びＭＴＰＰＭと比較して列挙したものである。
【表３３】

表３１：化合物１．００２及び１．０１５のＰＩ３Ｋ活性

キナーゼ		IC_{50}（ｎＭ）			
		１．００２	ＭＴＰＰ[a]	１．０１５	ＭＴＰＰＭ[b]
α	ＰＩ３Ｋａ（ｐ１１０ａ／ｐ８５ａ）	３５	５．２	１９２８	７．０
β	ＰＩ３Ｋｂ（ｐ１１０ｂ／ｐ８５ａ）	２５７	３８	５５９４	５６
γ	ＰＩ３Ｋｇ（ｐ１１０ｇ）	５４４	９０	１３１	６１
δ	ＰＩ３Ｋｄ（ｐ１１０ｄ／ｐ８５ａ）	８３	１９	７１４	１７
αＥ５４２Ｋ	ＰＩ３Ｋ（ｐ１１０ａ（Ｅ５４２Ｋ）／ｐ８５ａ）	４２	５．６	３６８６	９．０
αＥ５４５Ｋ	ＰＩ３Ｋ（ｐ１１０ａ（Ｅ５４５Ｋ）／ｐ８５ａ）	４９	６．３	４３１４	９．８
αＨ１０４７Ｒ	ＰＩ３Ｋ（ｐ１１０ａ（Ｈ１０４７Ｒ）／ｐ８５ａ）	５９	７．２	３１１１	７．８
ｍＴＯＲ	ＭＴＯＲ／ＦＲＡＰ１	１４１５	２１８	３３２５	１１３

ａ：ＭＴＰＰは３－（４－モルホリノチエノ（３，２－ｄ）ピリミジン－２－イル）フェノールを表し、
ｂ：ＭＴＰＰＭは（３－（４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル）メタノールを表す。

【０３１２】
前述の発明は、理解を明確にするために例示及び例によって詳しく説明されているが、当業者であれば、ある特定の変更や修正が添付の請求項の範囲内で実行できることを理解するであろう。くわえて、本明細書に記載の各参考文献は、各参考文献が個別に参照により組み込まれる場合と同じ程度に、その全体が参照により組み込まれる。本出願と本明細書に記載の参考文献の間に矛盾がある場合、本出願が優先されるものとする。

【図面】

【図１】

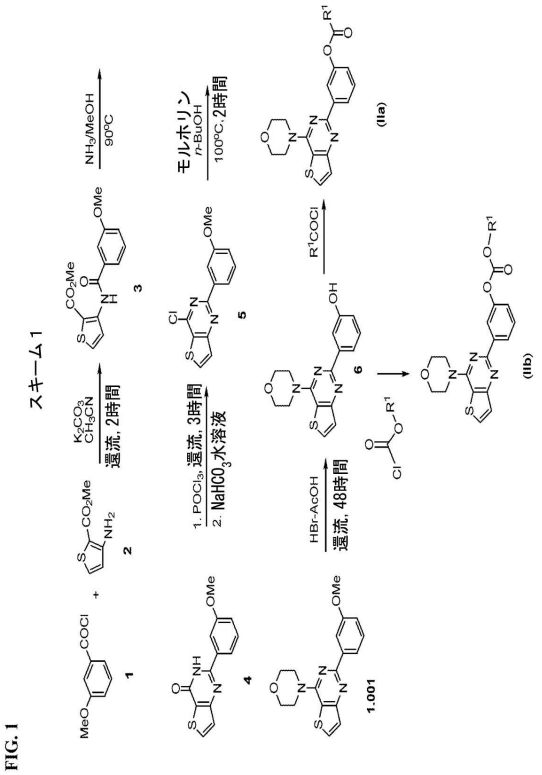
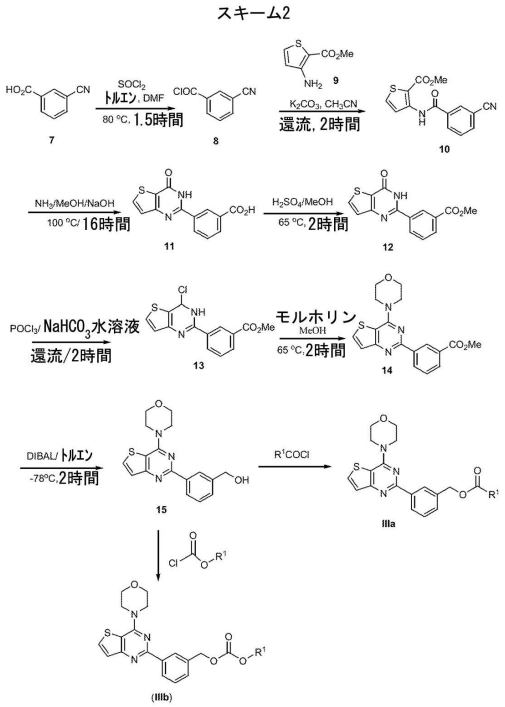


FIG. 1

【図２】

FIG. 2



【図３】

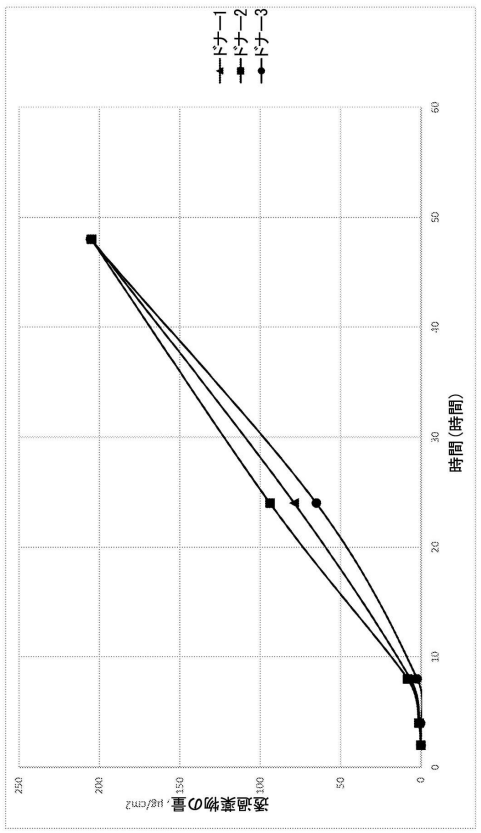


FIG. 3

【図４】

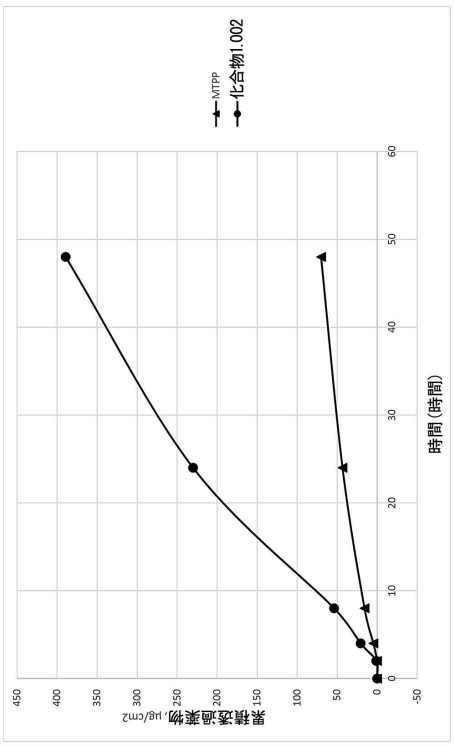


FIG. 4

【図】

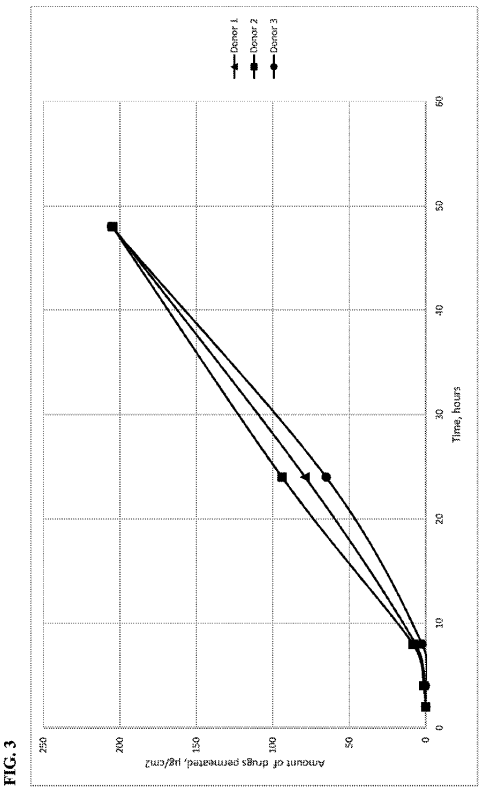


FIG. 3

【図５】

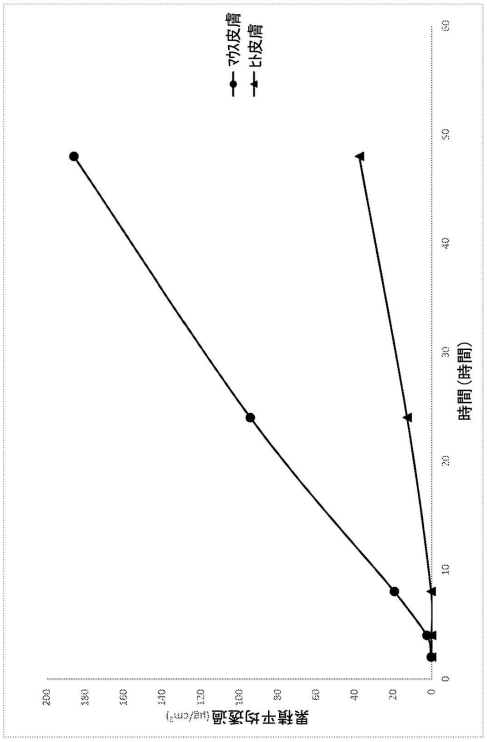
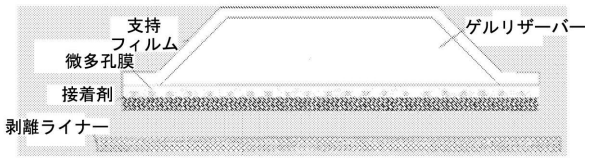


FIG. 5

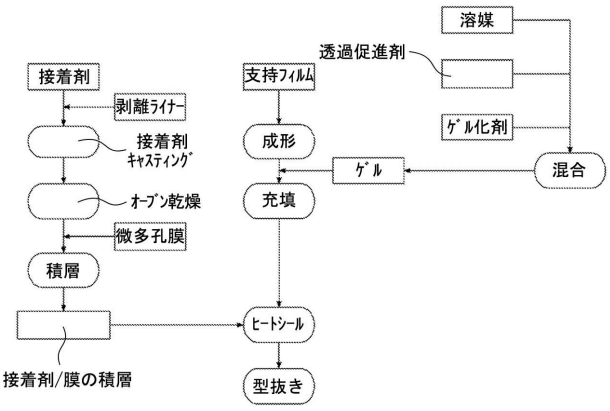
【図６】

FIG. 6



【図７】

FIG. 7



【図８】

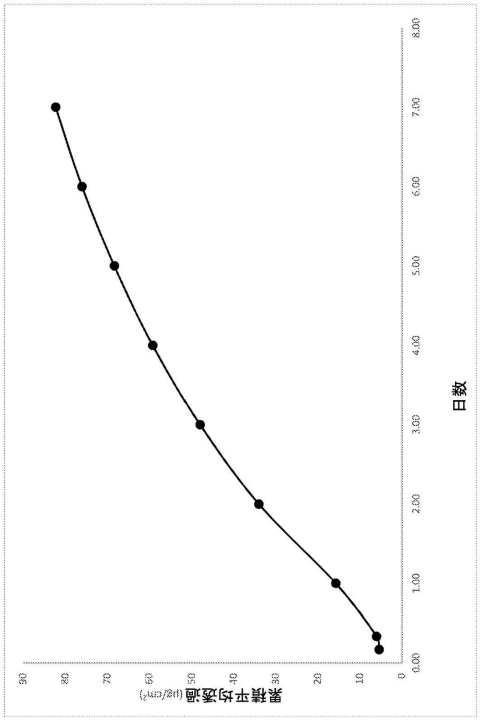


FIG. 8

【図９】

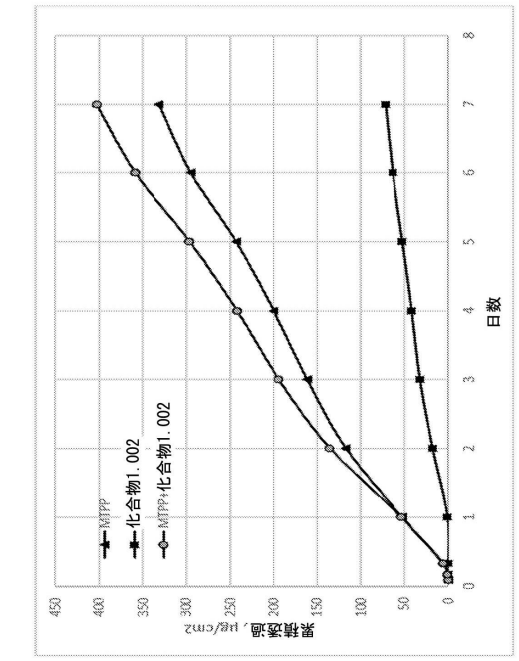


FIG. 9

【図１０】

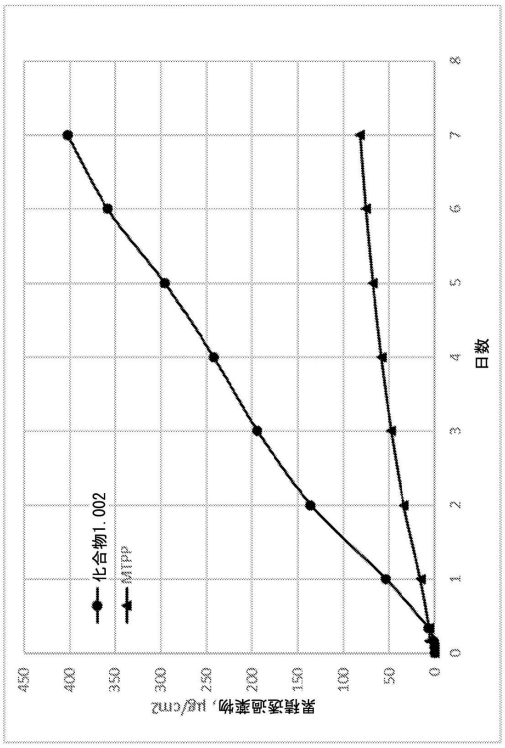


FIG. 10

【図１１】

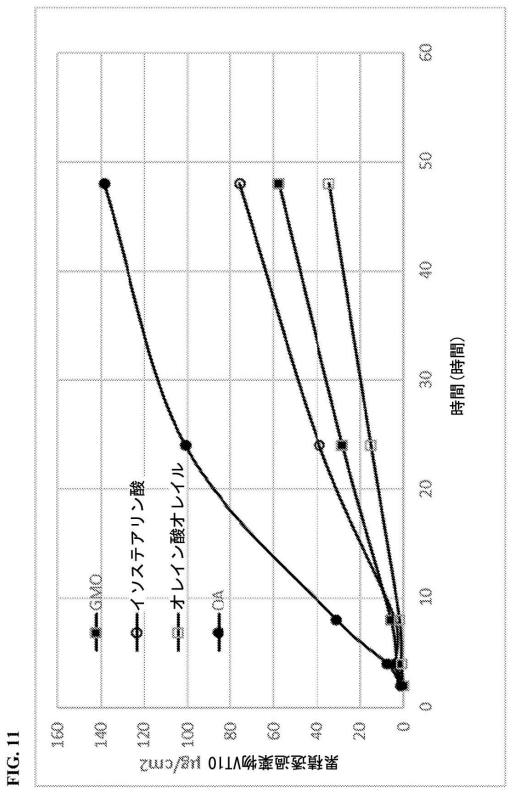


FIG. 11

【図１２】

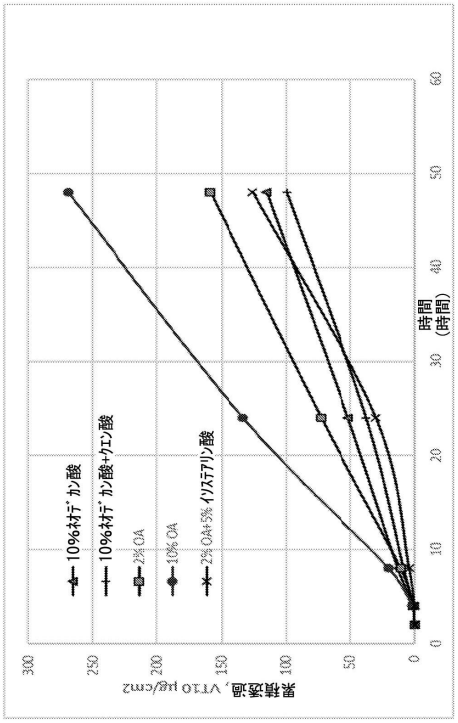


FIG. 12

【図１３】

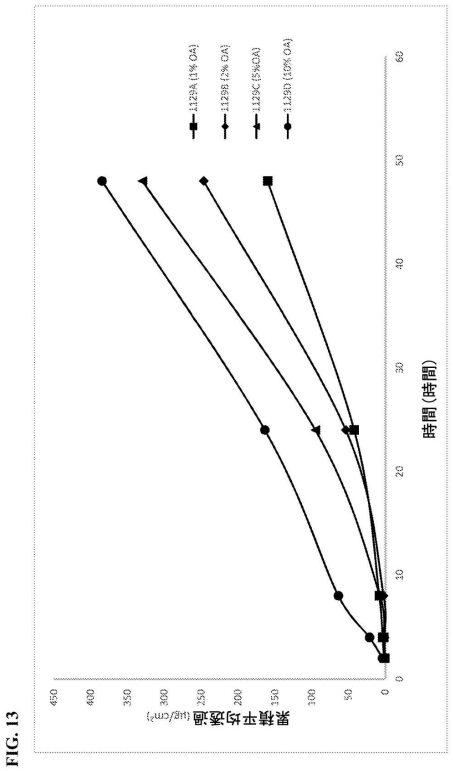


FIG. 13

【図１４】

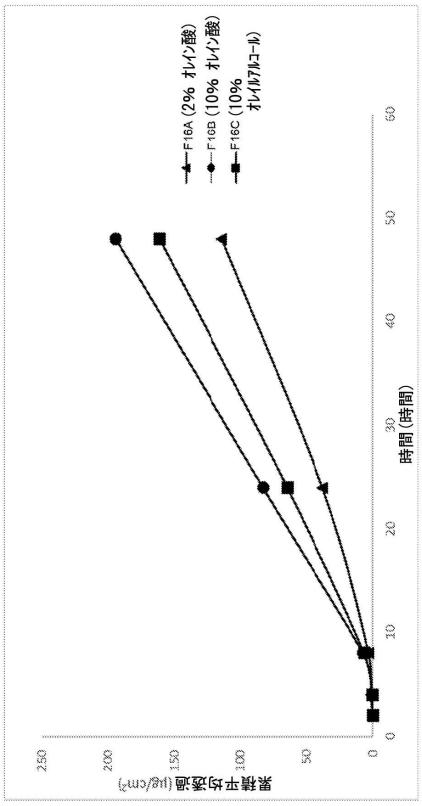


FIG. 14

【図１５】

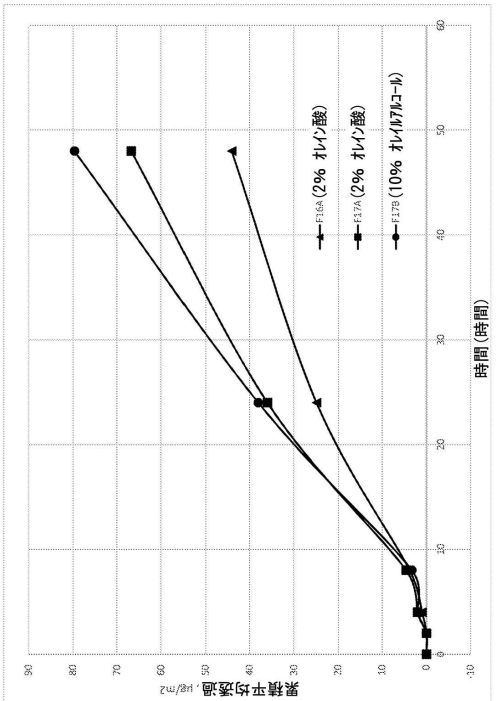


FIG. 15

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/16876

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/427; A61K 31/519; A61K 31/444 (2020.01)
CPC - A61K 31/4375; A61K 31/444; A61K 31/427; A61K 31/4439

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 8,921,361 B2 (Cmiljanovic et al.) 30 December 2014 (30.12.2014); col 77, ln 48-64, col 393, ln 30-50	1-3, 12
A	US 2018/0117055 A1 (MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER) 03 May 2018 (03.05.2018); entire document	1-3, 12
A	US 8,906,909 B2 (Curis, Inc.) 09 December 2014 (09.12.2014); entire document	1-3, 12
A	Rewcastle et al. "Biological characterization of SN32976, a selective inhibitor of PI3K and mTOR with preferential activity to PI3Kalpha, in comparison to established pan PI3K inhibitors" Oncotarget. 09 May 2017 (09.05.2017) vol 8, pg. 47725-47740; entire document	1-3, 12

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
26 May 2020	15 JUN 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/16876

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 4-11, 32-46
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see supplemental page)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 12

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US 20/16876

–continued from Box No. III–

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-3 and 12, directed to a compound of claim 1.

Group II: Claims 13-31, directed to a use of topical formulation for the treatment of vascular malformations.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group II includes the technical feature of a topical formulation for the treatment of vascular malformations, which is not required by any other invention of Group I.

Common technical features:

The inventions of Groups I and II share the technical feature of a compound of formula I.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being obvious over US 8,921,361 B2 to *Cmiljanovic et al. (hereinafter Cmiljanovic)*.

Cmiljanovic discloses a compound having formula (I): wherein subscript m is 0; L1 is a bond (col 393, ln 30-50), but does not disclose wherein R1 is C1 alkyl. However, Cmiljanovic further discloses said compound comprising a hydroxyl protecting group (col 393, ln 30-50: 2nd compound listed (TBDMS)). It would have been obvious to one with skill in the art to prepare said compound comprising various hydroxyl protecting groups utilized in organic chemistry, such as an acetyl group, ie wherein L1 is C(O) and R1 is C1 alkyl.

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I or II. The inventions of Group I and II thus lack unity under PCT Rule 13.

Note: Claims 4-11, 32-46 have been found to be unsearchable because they are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

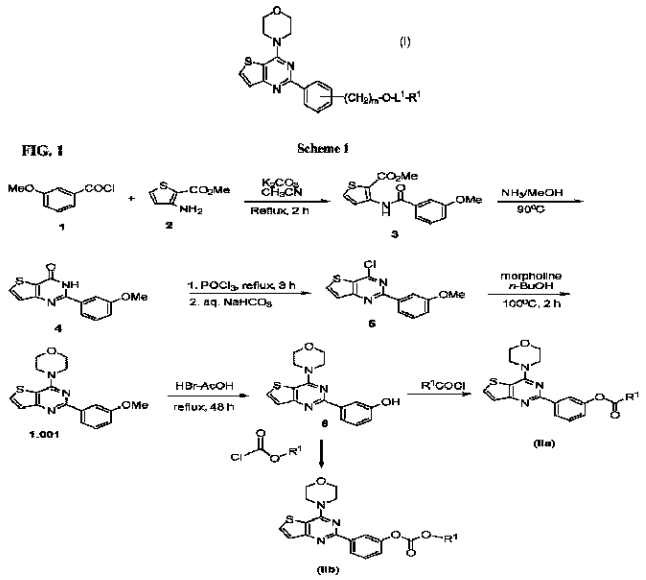
(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*9/70*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/06		
Ａ６１Ｋ	*47/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/70	４０１	
Ａ６１Ｋ	*47/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/20		
Ａ６１Ｋ	*47/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12		
Ａ６１Ｋ	*47/38*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14		
Ａ６１Ｋ	*47/32*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38		
Ａ６１Ｋ	*47/42*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32		
Ａ６１Ｋ	*47/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/42		
Ａ６１Ｋ	*47/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36		
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
			Ａ６１Ｐ	9/00		

,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　100170852
弁理士　白樫 依子
(72)発明者　アフメド エフ．アブデル－マギド
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９４３０１，パロ アルト，キプリング ストリート ４２１
(72)発明者　アーギス カイドニーウス
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９４３０１，パロ アルト，キプリング ストリート ４２１
(72)発明者　トーマス ロッシ
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９４３０１，パロ アルト，キプリング ストリート ４２１
(72)発明者　ホック エス．タン
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９４３０１，パロ アルト，キプリング ストリート ４２１

Ｆターム（参考）　4C071　AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 GG06 HH18 JJ01 JJ08
KK14 LL01
4C076　AA06 AA07 AA09 AA11 AA24 AA72 BB31 CC11 DD08A DD08N
DD27P DD37A DD37N DD38A DD38N DD39A DD39N DD41A DD41N DD42A DD42N
DD45A DD45N DD46A DD46N DD47A DD47N DD55A DD55N EE06P EE09P EE23A EE23N EE30P EE32P EE36P EE42P EE58P
4C086　AA01 AA02 AA03 CB26 MA05 MA13 MA17 MA28 MA32 MA63
ZA36 ZC20

【要約の続き】


(I)
FIG. 1
Scheme 1
MeO
COCl
CO2Me
NH2
K2CO3
CH3CN
Reflux, 2 h
OMe
NH3/MeOH
90°C
1. POCl3, reflux, 3 h
2. aq. NaHCO3
morpholine
n-BuOH
100°C, 2 h
HBr-AcOH
reflux, 48 h
R1COCl
(IIa)
(IIb)