(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-506228
(P2024-506228A)
(43)公表日　令和6年2月13日(2024.2.13)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/403 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/403		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*3/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*47/10 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*47/26 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全57頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-517276(P2023-517276)
(86)(22)出願日　令和3年9月15日(2021.9.15)
(85)翻訳文提出日　令和5年5月15日(2023.5.15)
(86)国際出願番号　PCT/IB2021/000640
(87)国際公開番号　WO2022/058795
(87)国際公開日　令和4年3月24日(2022.3.24)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,B
最終頁に続く

(71)出願人　522087350
ラジエル セラピューティクス エルティーディー.
イスラエル ７６７０６０９ レホヴォト プロフェッサー・メナヘム・プラウト・ストリート １０
(74)代理人　110003797
弁理士法人清原国際特許事務所
(72)発明者　ブローグランド，エラン
イスラエル ７６７０６０９ レホヴォト プロフェッサー・メナヘム・プラウト・ストリート １０
(72)発明者　ブルメンフェルド，アロン
イスラエル ７６７０６０９ レホヴォト プロフェッサー・メナヘム・プラウト・
最終頁に続く

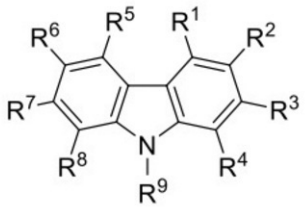
(54)【発明の名称】　脂質関連障害の処置のための組成物および方法

(57)【要約】
本開示は、脂質関連障害の処置のための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、本明細書に提供される医薬組成物の複数回の注射を投与することを含む、必要とするものの脂肪組織の量を減少させる方法である。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
必要とする対象の脂肪組織の量を減少させる方法であって、前記方法は、前記対象の腕部、大腿部、臀部、腹部、または頤下部の脂肪部分内に医薬組成物の複数回の注射を投与する工程を含み、前記医薬組成物は、式（Ｉ）
【化１】

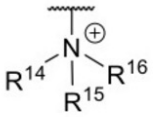


式 (I),

の治療有効量の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、
１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と
を含み、
式中、
R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－OR^{10}、－SR^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）R^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{10}$、－$NR^{11}R^{12}$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{11}R^{12}$、－Ｓ（＝Ｏ）$NR^{11}R^{12}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^{11}R^{12}$、－Ｃ（＝Ｏ）R^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）OR^{10}、－NR^{13}Ｃ（＝Ｏ）R^{10}、－NR^{13}Ｃ（＝Ｏ）$NR^{11}R^{12}$、－NR^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{10}$、－NR^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^{11}R^{12}$、－Ｃ（＝Ｓ）R^{10}、－Ｎ（＝Ｏ）、－ＳＮ（＝Ｏ）、－NR^{13}Ｎ（＝Ｏ）、－ＯＮ（＝Ｏ）、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、またはC_{2-5}アルキニルであり、アルキル、アルケニル、およびアルキニルはそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－OR^{10}、－SR^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）R^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{10}$、－$NR^{11}R^{12}$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{11}R^{12}$、－Ｓ（＝Ｏ）$NR^{11}R^{12}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^{11}R^{12}$、－Ｃ（＝Ｏ）R^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）OR^{10}、－NR^{13}Ｃ（＝Ｏ）R^{10}、－NR^{13}Ｃ（＝Ｏ）$NR^{11}R^{12}$、－NR^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{10}$、－NR^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^{11}R^{12}$、－Ｃ（＝Ｓ）R^{10}、－Ｎ（＝Ｏ）、－ＳＮ（＝Ｏ）、－NR^{13}Ｎ（＝Ｏ）、および－ＯＮ（＝Ｏ）からなる群から選択される１つ以上の置換基により任意選択で置換され、
R^9は、C_{1-9}アルキル、C_{2-9}アルケニル、C_{2-9}アルキニル、または３員～１０員のヘテロシクロアルキルであり、R^9は少なくとも１つの第四級アミノ基またはホスホニウム基で置換され、
R^{10}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、
R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、あるいは、R^{11}およびR^{12}は、それらが結合している窒素原子と一体となって、任意選択で置換される３員～１０員のヘテロシクロアルキルを形成してもよく、ならびに、
R^{13}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、
任意選択で、前記医薬組成物は、約１０重量％～約３０重量％の水を含む、方法。
【請求項２】

前記複数回の注射は、前記対象の頤下部の脂肪部分に投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記複数回の注射は、特定のグリッドパターンで提供される、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記対象の脂肪部分への前記複数回の注射のそれぞれは、前記対象の脂肪部分の異なる位置で提供される、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記対象の脂肪部分への前記複数回の注射のそれぞれは、前記対象の腕部、大腿部、臀部、または頤下部に提供される、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記複数回の注射は、２０～６０回の注射を含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記複数回の注射は、４０～５０回の注射を含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
グリッドのサイズは２０ポイントよりも大きい、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
グリッドのサイズは４０ポイントよりも大きい、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
各注射の量は約２５～約２５０マイクロリットルである、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
各注射の量は約２５～約１５０マイクロリットルである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
各注射の量は約５０～約１００マイクロリットルである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約２０～約１００ミリグラムである、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約４０～約７０ミリグラムである、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約５０ミリグラムである、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、５００ミリグラム未満である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、４００ミリグラム未満である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、３００ミリグラム未満である、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。

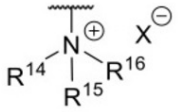
【請求項１９】
座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約０．５ミリグラム～約４８０ミリグラムである、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１ミリグラム～約３６０ミリグラムである、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約５ミリグラム～約２４０ミリグラムである、請求項１～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１０ミリグラム～約１８０ミリグラムである、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約２０ミリグラム～約１２０ミリグラムである、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約４０ミリグラム～約８０ミリグラムである、請求項１～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
各注射は、約１ミリグラム～約２５ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
各注射は、約２．５ミリグラム～約１５ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む、請求項１～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
各注射は、約５ミリグラム～約１０ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む、請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
R^9は、少なくとも１つの第四級アミノ基で置換されるC_{1-9}アルキルである、請求項１～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記少なくとも１つの第四級アミノ基は、式（Ｖ）
【化２】



式 (V),

のものであり、
式中、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}はそれぞれ独立して、C_{1-9}アルキル、C_{2-9}アルケニル、またはC_{2-9}アルキニルである、請求項１～２８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
前記少なくとも１つの第四級アミノ基は、一般式（Ｖ’）

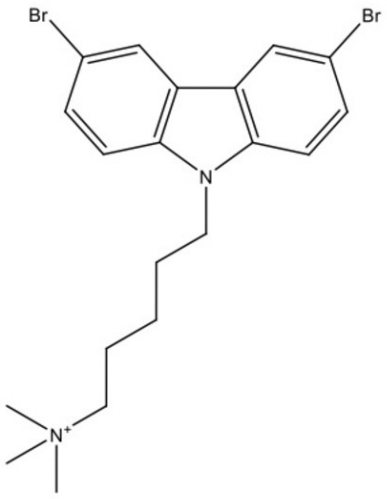
【化３】



式 (V'),

を有し、
式中、Ｘは負電荷を帯びたイオンである、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
ＸはＣｌである、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
R^{14}、R^{15}、およびR^{16}のそれぞれは独立して、C_{1-9}アルキルである、請求項２９～３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
R^{14}、R^{15}、およびR^{16}のそれぞれは独立して、メチルである、請求項２９～３２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
R^{1}、R^{2}、R^{3}、およびR^{4}の少なくとも１つはハロゲンである、請求項１～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
R^{5}、R^{6}、R^{7}、およびR^{8}の少なくとも１つはハロゲンである、請求項１～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
R^{1}、R^{2}、R^{3}、およびR^{4}の少なくとも１つはハロゲンであり、ならびに、R^{5}、R^{6}、R^{7}、およびR^{8}の少なくとも１つはハロゲンである、請求項１～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
前記ハロゲンはブロモである、請求項３４～３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
R^{1}、R^{2}、R^{3}、およびR^{4}の少なくとも１つはＯＨである、請求項１～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
R^{5}、R^{6}、R^{7}、およびR^{8}の少なくとも１つはＯＨである、請求項１～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
R^{1}、R^{2}、R^{3}、およびR^{4}の少なくとも１つはニトロであり、ならびに、R^{5}、R^{6}、R^{7}、およびR^{8}の少なくとも１つはニトロである、請求項１～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
式（Ｉ）の化合物は、
３－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルプロパン－１－アミニウム、
５－（９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウム、
５－（２－ヒドロキシ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウム、または
５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウム
である、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４２】
式（Ｉ）の少なくとも１つの化合物は、式（１）
【化４】



(1)

の構造によって表される、請求項１～４１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４３】
式（Ｉ）の化合物は、５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムクロリドである、請求項１～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４４】
前記医薬組成物は、約１０重量％～約３０重量％の水を含む、請求項１～４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４５】
前記医薬組成物は、約１５重量％～約３０重量％の水を含む、請求項１～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
前記医薬組成物は、約１５重量％～約２５重量％の水を含む、請求項１～４５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４７】
前記医薬組成物は、約２０重量％～約３０重量％の水を含む、請求項１～４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
前記医薬組成物は、約２３重量％～約２７重量％の水を含む、請求項１～４７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
前記医薬組成物は、約２４重量％～約２６重量％の水を含む、請求項１～４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５０】
前記医薬組成物は、約２５重量％の水を含む、請求項１～４９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５１】
前記医薬組成物は、１つを超える薬学的に許容可能な賦形剤を含む、請求項１～５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５２】
前記１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤は、アルコール類、脂肪酸、イオン性界面活

性剤、非イオン界面活性剤、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、エステル類、抗酸化剤、アミノ酸、およびアミノエステル類からなる群から選択される、請求項１～５１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５３】

前記１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤は、プロピレングリコール、ポリオキシル硬化ヒマシ油、エタノール、グリセロール、ソルビトール、マンニトール、ベンジルアルコール、ラウリルグルコシド、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、ミレス硫酸ナトリウム、ドクセート、パーフルオロオクタンスルホン酸、パーフルオロブタンスルホン酸、ステアリン酸ナトリウム、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、パーフルオロノナン酸、パーフルオロオクタン酸塩、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ジメチルジオクタデシルアンモニウム、臭化ジメチルジオクタデシルアンモニウム、３－［（３－コラミドプロピル）ジメチルアンモニオ］－１－プロパンスルホナート、コカミドプロピルヒドロキシスルタイン、コカミドプロピルベタイン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、オクタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ペンタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ノナエチレングリコール、ポリエチレングリコールノニルフェニルエーテル、２－［４－（２，４，４－トリメチルペンタン－２－イル）フェノキシ］エタノール、ポリオキシル－３５ヒマシ油、ポリエトキシル化牛脂アミン、コカミドモノエタノールアミン、コカミドジエタノールアミン、モノステアリン酸グリセロール、ジステアリン酸グリセロール、トリステアリン酸グリセロール、モノラウリン酸グリセロール、ジラウリン酸グリセロール、トリラウリン酸グリセロール、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、ポリソルベート８０、デシルグルコシド、ラウリルグルコシド、オクチルグルコシド、ラウリルジメチルアミンオキシド、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、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、ノナデシル酸、アラキジン酸、ヘンイコシル酸（ｈｅｎｅｉｓｏｓｙｌｉｃ ａｃｉｄ）、ベヘン酸、トリコシル酸、リグノセリン酸、ペンタコシル酸、セロチン酸、カルボセリン酸、モンタン酸、ノナコシル酸、メリシン酸、ヘントリアコンチル酸、ラッセル酸、プシリン酸、ゲダ酸、セロプラスチン酸、ヘキサトリアコンチル酸、ヘプタトリアコンチル酸、オクタトリアコンチル酸、ノナトリアコンチル酸、テトラトリアコンチル酸、クロトン酸、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、バクセン酸、ガドレイン酸、エイコセン酸、エルカ酸、ネルボン酸、リノレン酸、エイコサジエン酸、ドコサジエン酸、リノレン酸、ピノレン酸、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、エイコサテトラエン酸、アドレン酸、ボセオペンタエン酸、エイコサペンタエン酸、オズボンド酸、イワシ酸、テトラコサノールペンタエン酸、セルボン酸、ニシン酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、トレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ビタミンＥ、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシトルエン、クエン酸トリエチル、およびクエン酸からなる群から選択される、請求項５２に記載の方法。

【請求項５４】

前記１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤は、プロピレングリコール、ポリオキシル硬化ヒマシ油、エタノール、グリセロール、ソルビトール、マンニトール、ベンジルアルコール、ラウリルグルコシド、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、ミレス硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、２－［４－（２，４，４－トリメチルペンタン－２－イル）フ

ェノキシ］エタノール、ポリオキシル－３５ヒマシ油、モノステアリン酸グリセロール、ジステアリン酸グリセロール、トリステアリン酸グリセロール、モノラウリン酸グリセロール、ジラウリン酸グリセロール、トリラウリン酸グリセロール、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、ポリソルベート８０、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、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、バクセン酸、ガドレイン酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、トレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ビタミンＥ、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシトルエン、クエン酸トリエチル、およびクエン酸からなる群から選択される、請求項５３に記載の方法。

【請求項５５】

前記１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤は、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール、ベンジルアルコール、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、およびポリソルベート８０からなる群から選択される、請求項５４に記載の方法。

【請求項５６】

前記医薬組成物は、少なくとも約０．１重量％の式（Ｉ）の化合物を含む、請求項１～５５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５７】

前記医薬組成物は、約０．１重量％～約１０重量％の式（Ｉ）の化合物を含む、請求項１～５６のいずれか一項に記載に記載の方法。

【請求項５８】

前記医薬組成物は、約１重量％～約５重量％の式（Ｉ）の化合物を含む、請求項１～５７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５９】

付加的な活性薬剤をさらに含む、請求項１～５８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６０】

前記付加的な活性薬剤は、抗炎症剤、抗線維化剤、プロスタグランジンＥ２、レチン酸、またはハロフジノンである、請求項５９に記載の方法。

【請求項６１】

前記医薬組成物は、非経口注射のために製剤化される、請求項１～６０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６２】

前記医薬組成物は、皮下注射のために製剤化される、請求項１～６１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６３】

前記医薬組成物は、局所投与のために製剤化される、請求項１～６０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６４】

脂肪組織の量を減少させることは、前記脂肪組織の体積を減少させることを含む、請求項１～６３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６５】

脂肪組織の量を減少させることは、前記脂肪組織の厚みを減少させることを含む、請求項１～６３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６６】

脂肪組織の量を減少させることは、頤下の脂肪の体積を減少させることを含む、請求項１～６５のいずれか一項に記載の方法。

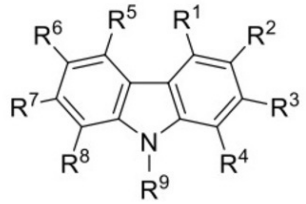
【請求項６７】

脂肪組織の量を減少させることは、頤下の脂肪の厚みを減少させることを含む、請求項１～６６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６８】

必要とする対象の脂肪組織の量を減少させる方法における使用のための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、式（Ｉ）

【化５】



式 (I),

の治療有効量の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、
１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と
を含み、
式中、

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－OR^{10}、－SR^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）R^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{10}$、－$NR^{11}R^{12}$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{11}R^{12}$、－Ｓ（＝Ｏ）$NR^{11}R^{12}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^{11}R^{12}$、－Ｃ（＝Ｏ）R^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）OR^{10}、－NR^{13}Ｃ（＝Ｏ）R^{10}、－NR^{13}Ｃ（＝Ｏ）$NR^{11}R^{12}$、－NR^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{10}$、－NR^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^{11}R^{12}$、－Ｃ（＝Ｓ）R^{10}、－Ｎ（＝Ｏ）、－ＳＮ（＝Ｏ）、－NR^{13}Ｎ（＝Ｏ）、－ＯＮ（＝Ｏ）、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、またはC_{2-5}アルキニルであり、アルキル、アルケニル、およびアルキニルはそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－OR^{10}、－SR^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）R^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{10}$、－$NR^{11}R^{12}$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{11}R^{12}$、－Ｓ（＝Ｏ）$NR^{11}R^{12}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^{11}R^{12}$、－Ｃ（＝Ｏ）R^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）OR^{10}、－NR^{13}Ｃ（＝Ｏ）R^{10}、－NR^{13}Ｃ（＝Ｏ）$NR^{11}R^{12}$、－NR^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{10}$、－NR^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^{11}R^{12}$、－Ｃ（＝Ｓ）R^{10}、－Ｎ（＝Ｏ）、－ＳＮ（＝Ｏ）、－NR^{13}Ｎ（＝Ｏ）、および－ＯＮ（＝Ｏ）からなる群から選択される１または複数の置換基により任意選択で置換され、

R^9はC_{1-9}アルキル、C_{2-9}アルケニル、C_{2-9}アルキニル、または３員～１０員のヘテロシクロアルキルであり、R^9は少なくとも１つの第四級アミノ基またはホスホニウム基で置換され、

R^{10}はそれぞれ独立して、H、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、

R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、H、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、あるいは、R^{11}およびR^{12}は、それらが結合している窒素原子と一体となって、任意選択で置換される３員～１０員のヘテロシクロアルキルを形成してもよく、ならびに、

R^{13}はそれぞれ独立して、H、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、

任意選択で、前記医薬組成物は、約１０重量％～約３０重量％の水を含み、
前記医薬組成物は、前記対象の腕部、大腿部、臀部、腹部、または頤下部の脂肪部分への

複数回の注射による投与に適した単位剤形である、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

相互参照

本出願は、２０２０年９月１６日に出願された、米国仮特許出願第６３／０７９，１９５の利益を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【０００２】

多くの過体重の個体にとって、頤下の脂肪は審美的な問題を象徴するものである。局所的な脂肪沈着物は腕部、大腿部、腹部、および臀部を含む身体の多くの部分に存在するが、頤下の脂肪はその目立つ位置のせいで特に顕著である。最近まで、頤下の脂肪の処置は、脂肪吸引、脂肪切除、および完全な頚部再建術などの侵襲性の外科手術に制限されてきた。外科手術は、患者にとって不十分な結果、不快感、および回復時間が長引く可能性だけでなく麻酔、感染、出血、痣、および瘢痕化の危険性と関連している。したがって、頤下の脂肪の処置のための非外科的な代替手段のニーズが存在する。

【０００３】

頤下部は、脂肪減少の注射処置の理想的な解剖学的領域を表す。最近、いくつかの処置法が開発されており、脂肪減少の「非侵襲性の」処置として承認された。Ｋｙｂｅｌｌａは、デオキシコール酸ナトリウム注射による認可された頤下脂肪の処置である。しかしながら、面倒な処置レジメン（４週間の間隔で分けられる４～６つの治療）と、治療後に毎回繰り返す腫れおよび痣などの有害事象のために、頤下脂肪の新たな処置の開発のニーズが残っている。

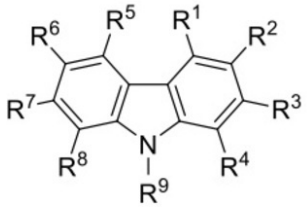
【発明の概要】

【０００４】

一態様では、必要とする対象の脂肪組織の量を減少させる方法が本明細書に提供され、方法は、対象の腕部、大腿部、臀部、腹部、または頤下部の脂肪部分内に医薬組成物の複数回の注射を投与する工程を含み、医薬組成物は、式（Ｉ）

【０００５】

【化１】



式 (I),

の治療有効量の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、

１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と

を含み、

式中、

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-S(=O)R^{10}$、$-S(=O)_2R^{10}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-S(=O)NR^{11}R^{12}$、$-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)R^{10}$、$-C(=O)OR^{10}$、$-NR^{13}C(=O)R^{10}$、$-NR^{13}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-NR^{13}S(=O)_2R^{10}$、$-NR^{13}S(=O)_2NR^{11}R^{12}$、$-C(=S)R^{10}$、－Ｎ（＝Ｏ）、－ＳＮ（＝Ｏ）、$-NR^{13}N(=O)$、－ＯＮ（＝Ｏ）、$C_{1-5}$アルキル、$C_{2-5}$アルケニル、または$C_{2-5}$アルキニルであり、アルキル、アルケニル、およびアルキニルはそれぞ

れ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ^{10}、－ＳＲ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｓ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{10}、－Ｎ（＝Ｏ）、－ＳＮ（＝Ｏ）、－ＮＲ^{13}Ｎ（＝Ｏ）、および－ＯＮ（＝Ｏ）からなる群から選択される１つ以上の置換基により任意選択で置換され、

Ｒ^{9}は、Ｃ$_{1-9}$アルキル、Ｃ$_{2-9}$アルケニル、Ｃ$_{2-9}$アルキニル、または３員～１０員のヘテロシクロアルキルであり、Ｒ^{9}は少なくとも１つの第四級アミノ基またはホスホニウム基で置換され、

Ｒ^{10}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-5}$アルキル、Ｃ$_{2-5}$アルケニル、Ｃ$_{2-5}$アルキニル、Ｃ$_{1-5}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-5}$ハロアルキル、またはＣ$_{3-6}$シクロアルキルであり、

Ｒ^{11}およびＲ^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-5}$アルキル、Ｃ$_{2-5}$アルケニル、Ｃ$_{2-5}$アルキニル、Ｃ$_{1-5}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-5}$ハロアルキル、またはＣ$_{3-6}$シクロアルキルであり、あるいは、Ｒ^{11}およびＲ^{12}は、それらが結合している窒素原子と一体となって、任意選択で置換される３員～１０員のヘテロシクロアルキルを形成してもよく、ならびに、

Ｒ^{13}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-5}$アルキル、Ｃ$_{2-5}$アルケニル、Ｃ$_{2-5}$アルキニル、Ｃ$_{1-5}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-5}$ハロアルキル、またはＣ$_{3-6}$シクロアルキルである。

【０００６】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１０重量％～約３０重量％の水を含む。

【０００７】

いくつかの実施形態では、複数回の注射は、対象の臀部、腕部、または大腿部の脂肪部分に投与される。いくつかの実施形態では、複数回の注射は対象の臀部の脂肪部分に投与される。いくつかの実施形態では、複数回の注射は対象の腕部の脂肪部分に投与される。いくつかの実施形態では、複数回の注射は対象の大腿部の脂肪部分に投与される。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、対象の腹部の脂肪部分に投与される。

【０００８】

いくつかの実施形態では、複数回の注射は、対象の頤下部の脂肪部分に投与される。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、特定のグリッドパターンで提供される。いくつかの実施形態では、対象の脂肪部分への複数回の注射のそれぞれは、対象の脂肪部分の異なる位置で提供される。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、２０～６０回の注射を含む。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、４０～５０回の注射を含む。いくつかの実施形態では、グリッドのサイズは２０ポイントよりも大きい。いくつかの実施形態では、グリッドのサイズは４０ポイントよりも大きい。

【０００９】

いくつかの実施形態では、各注射の量は約２５～約２５０マイクロリットルである。いくつかの実施形態では、各注射の量は約２５～約１５０マイクロリットルである。いくつかの実施形態では、各注射の量は約５０～約１００マイクロリットルである。

【００１０】

いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約２０～約１００ミリグラムである。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約４０～約７０ミリグラム間にある。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約５０ミリグラムである。

【００１１】

いくつかの実施形態では、座位当たり（ｐｅｒ　ｓｉｔｔｉｎｇ）の患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、５００ミリグラム未満である。いくつかの実施形態では

、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、４００ミリグラム未満である。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、３００ミリグラム未満である。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約０．５ミリグラム～約４８０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１ミリグラム～約３６０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約５ミリグラム～約２４０ミリグラムある。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１０ミリグラム～約１８０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約２０ミリグラム～約１２０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約４０ミリグラム～約８０ミリグラムである。

【００１２】

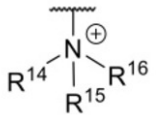
いくつかの実施形態では、各注射は、約１ミリグラム～約２５ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、各注射は、約２．５ミリグラム～約１５ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、各注射は、約５ミリグラム～約１０ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む。

【００１３】

いくつかの実施形態では、R^9は少なくとも１つの第四級アミノ基で置換されたC_{1-9}アルキルである。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの第四級アミノ基は式（Ｖ）

【００１４】

【化２】



式 (V),

のものであり、

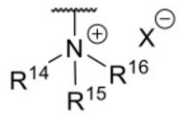
式中、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}はそれぞれ独立して、C_{1-9}アルキル、C_{2-9}アルケニル、およびC_{2-9}アルキニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}はそれぞれ独立してメチルである。

【００１５】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのアンモニウム基は式（Ｖ’）

【００１６】

【化３】



式 (V'),

の基であり、

式中、Ｘは負電荷を帯びたイオンである。いくつかの実施形態では、Ｘは、ハロゲン、例えばＣｌである。いくつかの実施形態では、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}はそれぞれ独立してC_{1-9}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}はそれぞれ独立してメチルである。

【００１７】

R^1、R^2、R^3、およびR^4の少なくとも１つはハロゲンである。いくつかの実施形

態では、R^5、R^6、R^7、およびR^8の少なくとも１つはハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^1、R^2、R^3、およびR^4の少なくとも１つはハロゲンであり、ならびに、R^5、R^6、R^7、およびR^8の少なくとも１つはハロゲンである。いくつかの実施形態では、ハロゲンはブロモである。

【００１８】

いくつかの実施形態では、R^1、R^2、R^3、およびR^4の少なくとも１つはＯＨである。いくつかの実施形態では、R^5、R^6、R^7、およびR^8の少なくとも１つはＯＨである。

【００１９】

いくつかの実施形態では、R^1、R^2、R^3、およびR^4の少なくとも１つはニトロであり、ならびに、R^5、R^6、R^7、およびR^8の少なくとも１つはニトロである。

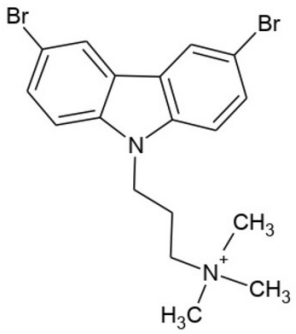
【００２０】

いくつかの実施形態では、本開示による組成物は、

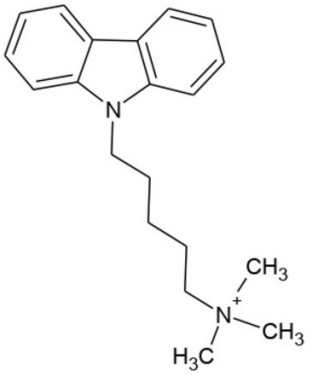
【００２１】

【化４－１】

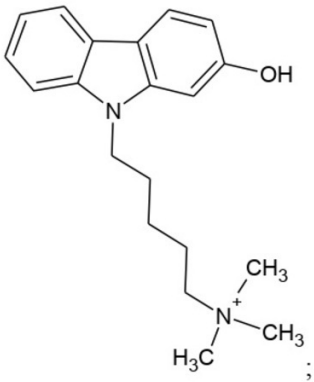
3-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-N,N,N-トリメチルプロパン-1-アミニウム



5-(9H-カルバゾール-9-イル)-N,N,N-トリメチルペンタン-1-アミニウム



5-(2-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-9-イル)-N,N,N-トリメチルペンタン-1-アミニウム

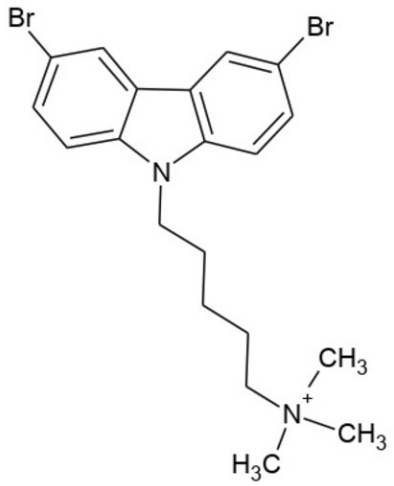


；および

【００２２】

【化４－２】

5-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-N,N,N-トリメチルペンタン-1-アミニウム



からなる群から選択された少なくとも１つの活性薬剤またはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【００２３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムクロリドである。

【００２４】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１５重量％～約３０重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１５重量％～約２５重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２０重量％～約３０重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２３重量％～約２７重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２４重量％～約２６重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２５重量％の水を含む。

【００２５】

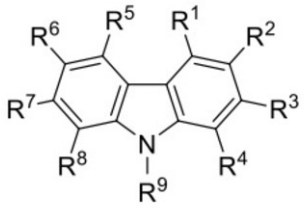
いくつかの実施形態では、医薬組成物は１つを超える薬学的に許容可能な賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤は、アルコール類、脂肪酸、イオン性界面活性剤、非イオン界面活性剤、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、エステル類、抗酸化剤、アミノ酸、およびアミノエステル類からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤は、プロピレングリコール、ポリオキシル硬化ヒマシ油、エタノール、グリセロール、ソルビトール、マンニトール、ベンジルアルコール、ラウリルグルコシド、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、ミレス硫酸ナトリウム、ドクセート、パーフルオロオクタンスルホン酸、パーフルオロブタンスルホン酸、ステアリン酸ナトリウム、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、パーフルオロノナン酸、パーフルオロオクタン酸、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ジメチルジオクタデシルアンモニウム、臭化ジメチルジオクタデシルアンモニウム、３－［（３－コラミドプロピル）ジメチルアンモニオ］－１－プロパンスルホン酸、コカミドプロピルヒドロキシスルタイン 、コカミドプロピルベタイン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、オクタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ペンタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ノナエチレングリコール、ポリエチレングリコールノニルフェニルエーテル、２－［４―（２，４，４－トリメチルペンタン－２－イル）フェノキシ］エタノール、ポリオキシル－３５ヒマシ油、ポリエトキシル化牛脂アミン、コカミドモ

ノエタノールアミン、コカミドジエタノールアミン、モノステアリン酸グリセロール、ジステアリン酸グリセロール、トリステアリン酸グリセロール、モノラウリン酸グリセロール、ジラウリン酸グリセロール、トリラウリン酸グリセロール、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、ポリソルベート８０、デシルグルコシド、ラウリルグルコシド、オクチルグルコシド、ラウリルジメチルアミンオキシド、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、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、ノナデシル酸、アラキジン酸、ヘンイコシル酸（ｈｅｎｅｉｓｏｓｙｌｉｃ　ａｃｉｄ）、ベヘン酸、トリコシル酸、リグノセリン酸、ペンタコシル酸、セロチン酸、カルボセリン酸、モンタン酸、ノナコシル酸、メリシン酸、ヘントリアコンチル酸、ラッセル酸、プシリン酸、ゲダ酸、セロプラスチン酸、ヘキサトリアコンチル酸、ヘプタトリアコンチル酸、オクタトリアコンチル酸、ノナトリアコンチル酸、テトラトリアコンチル酸、クロトン酸、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、バクセン酸、ガドレイン酸、エイコセン酸、エルカ酸、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、リノレン酸、ピノレン酸、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、エイコサテトラエン酸、アドレン酸、ボセオペンタエン酸、エイコサペンタエン酸、オズボンド酸、イワシ酸、テトラコサノールペンタエン酸、セルボン酸、ニシン酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、トレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ビタミンＥ、アスコルビン酸パルミテート、ブチルヒドロキシトルエン、クエン酸トリエチル、およびクエン酸からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤は、プロピレングリコール、ポリオキシル硬化ヒマシ油、エタノール、グリセロール、ソルビトール、マンニトール、ベンジルアルコール、ラウリルグルコシド、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、ミレス硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、２－［４－（２，４，４－トリメチルペンタン－２－イル）フェノキシ］エタノール、ポリオキシル－３５ヒマシ油、モノステアリン酸グリセロール、ジステアリン酸グリセロール、トリステアリン酸グリセロール、モノラウリン酸グリセロール、ジラウリン酸グリセロール、トリラウリン酸グリセロール、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、ポリソルベート８０、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、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、バクセン酸、ガドレイン酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、トレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ビタミンＥ、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシトルエン、クエン酸トリエチル、およびクエン酸からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤は、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール、ベンジルアルコール、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、およびポリソルベート８０からなる群から選択される。

【００２６】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも約０．１重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約０．１重量％～約１０重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１重量％～約５重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。

【００２７】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、付加的な活性薬剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、付加的な活性薬剤は、抗炎症剤、抗線維化剤、プロスタグランジンＥ２、レチン酸、またはハロフジノンである。
【００２８】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非経口注射のために製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、皮下注射のために製剤化されるいくつかの実施形態では、医薬組成物は、局所投与のために製剤化される。
【００２９】
いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象の脂肪組織の量を減少させる方法における使用のための医薬組成物であって、医薬組成物は、式（Ｉ）
【００３０】
【化５】



式 (I),

の治療有効量の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、
１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と
を含み、
式中、
R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-S(=O)R^{10}$、$-S(=O)_2R^{10}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-S(=O)NR^{11}R^{12}$、$-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)R^{10}$、$-C(=O)OR^{10}$、$-NR^{13}C(=O)R^{10}$、$-NR^{13}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-NR^{13}S(=O)_2R^{10}$、$-NR^{13}S(=O)_2NR^{11}R^{12}$、$-C(=S)R^{10}$、$-N(=O)$、$-SN(=O)$、$-NR^{13}N(=O)$、$-ON(=O)$、$C_{1-5}$アルキル、$C_{2-5}$アルケニル、または$C_{2-5}$アルキニルであり、アルキル、アルケニル、およびアルキニルはそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-S(=O)R^{10}$、$-S(=O)_2R^{10}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-S(=O)NR^{11}R^{12}$、$-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)R^{10}$、$-C(=O)OR^{10}$、$-NR^{13}C(=O)R^{10}$、$-NR^{13}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-NR^{13}S(=O)_2R^{10}$、$-NR^{13}S(=O)_2NR^{11}R^{12}$、$-C(=S)R^{10}$、$-N(=O)$、$-SN(=O)$、$-NR^{13}N(=O)$、および$-ON(=O)$からなる群から選択される１つ以上の置換基により任意選択で置換され、
R^9は、C_{1-9}アルキル、C_{2-9}アルケニル、C_{2-9}アルキニル、または３員～１０員のヘテロシクロアルキルであり、R^9は少なくとも１つの第四級アミノ基またはホスホニウム基で置換され、
R^{10}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、
R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、あるいは、R^{11}およびR^{12}は、それらが結合している窒素原子

と一体となって、任意選択で置換される３員～１０員のヘテロシクロアルキルを形成してもよく、ならびに、

R^{13}はそれぞれ独立して、H、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、

任意選択で、上記医薬組成物は、約１０重量％～約３０重量％の水を含み、

上記医薬組成物は、対象の腕部、大腿部、臀部、腹部、または頤下部の脂肪部分への複数回の注射による投与に適した単位剤形である、医薬組成物を提供する。

【００３１】

参照による援用

本明細書で言及されるすべての刊行物、特許、および特許出願は、あたかも個々の刊行物、特許、または特許出願がそれぞれ参照により本明細書に具体的かつ個別に援用されるのと同じ程度にまで、参照により本明細書に援用される。

【図面の簡単な説明】

【００３２】

本開示の新規な特徴は、とりわけ添付の特許請求の範囲で説明される。本発明の特徴と利点は、本発明の原理が用いられる例示的な実施形態を説明する以下の詳細な説明と、以下の添付図面（本明細書では「図（“Ｆｉｇｕｒｅ”および“ＦＩＧ．”）」とも称される）とを参照することにより、より良く理解されるであろう。

【００３３】

【図１】５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムクロリドの様々な製剤に関する分布研究において使用される注射部位および分析部位の図解の描写を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【００３４】

本開示は、対象の腕部、大腿部、臀部、腹部、または頤下部の脂肪の部分内に医薬組成物の複数回の注射を投与することによって、必要とする対象の脂肪組織の量を減少させる方法を提供し、医薬組成物は、式（Ｉ）の治療有効量の化合物または１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、対象の頤下部の脂肪部分に注射される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、注射部位対注射部位または血漿に隣接した領域で式（Ｉ）の化合物の高度な曝露を維持し、したがって、注射に隣接した非脂肪組織での望ましくない副作用および／または全身性副作用の可能性を最小限に抑える。

【００３５】

定義

他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的および科学的用語は、本開示が属する当該技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。

【００３６】

本明細書で使用するとき、「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」という単数形は、文脈が明確に指定していない限り、複数の参照を含む。

【００３７】

本明細書で使用するとき、「約」という用語は、明示された量を含む、明示された量の１０％以内の量を意味する。

【００３８】

「C_{x-y}」という用語は、アルキル、アルキニル、またはアルケニルなどの化学部分と併用するとき、鎖の中にｘ～ｙ個の炭素を含む基を含むことを意味する。例えば、「C_{1-6}アルキル」という用語は、１～６個の炭素を含む直鎖アルキル基および分岐鎖アルキル基を含む、置換または非置換の飽和炭化水素基を指す。－C_{x-y}アルキレン－という用語は、アルキレン鎖中のｘ～ｙ個の炭素を有する置換または非置換のアルキレン鎖を

指す。例えば、－Ｃ$_{1-6}$アルキレン－は、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、およびヘキシレンから選択されてもよく、これらのうちのいずれか１つは任意選択で置換される。

【００３９】

「アルキル」は、直鎖アルキルおよび分岐鎖アルキル基を含む、置換または非置換の飽和炭化水素基を指す。アルキル基は、１～８個の炭素原子（Ｃ$_{1-8}$アルキル）または１～６個の炭素原子（Ｃ$_{1-6}$アルキル）などの、１～１２個の炭素原子（例えばＣ$_{1-12}$アルキル）を含んでもよい。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－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、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、およびデシルなどが挙げられる。アルキル基は単結合によって分子の残りに結合する。本明細書において具体的に別段の定めがない限り、アルキル基は、本明細書に記載される置換基などの１つ以上の置換基によって任意選択で置換される。

【００４０】

「ハロアルキル」は、１つ以上のハロゲンによって置換されるアルキル基を指す。例示的なハロアルキル基としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，２－ジフルオロエチル、３－ブロモ－２－フルオロプロピル、および、１，２－ジブロモエチルが挙げられる。

【００４１】

「アルケニル」は、少なくとも１つの二重結合を含有している直鎖または分岐鎖のアルケニル基を含む、置換または非置換の炭化水素基を指す。アルケニル基は、２～１２個の炭素原子（例えばＣ$_{2-12}$アルケニル）を含有してもよい。例示的なアルケニル基としては、エテニル（すなわちビニル）、プロプ－１－エニル、ブト－１－エニル、ペンタ－１－エニル、ペンタ－１，４－ジエニルなどが挙げられる。本明細書において具体的に別段の定めがない限り、アルケニル基は、本明細書に記載される置換基などの１つ以上の置換基によって任意選択で置換される。

【００４２】

「アルキニル」は、少なくとも１つの三重結合を含有している直鎖または分岐鎖のアルキニル基を含む、置換または非置換の炭化水素基を指す。アルキニル基は２～１２個の炭素原子（例えばＣ$_{2-12}$アルキニル）を含有してもよい。例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどが挙げられる。本明細書において具体的に別段の定めがない限り、アルキニル基は、本明細書に記載される置換基などの１つ以上の置換基によって任意選択で置換される。

【００４３】

「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、および「ヘテロアルキニル」は、それぞれが炭素以外の原子から選択された１つ以上の骨格鎖原子を有する、置換または非置換のアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基を指す。炭素以外の原子から選択された例示的な骨格鎖原子は、例えば、Ｏ、Ｎ、Ｐ、Ｓｉ、Ｓ、またはその組合せを含み、窒素、リン、および硫黄の原子は、任意選択で酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は任意選択で四級化されてもよい。もし与えられる場合、数の範囲は合計の鎖の長さを指す。例えば、３員～８員のヘテロアルキルは３～８個の原子の鎖長を有する。分子の残りに対する接続は、ヘテロアルキル鎖、ヘテロアルケニル鎖、またはヘテロアルキニル鎖中のヘテロ原子または炭素のいずれかを介するものであってもよい。本明細書において具体的に別段の定めがない限り、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、またはヘテロアルキニル基は、本明細書に記載される置換基などの１つ以上の置換基によって任意選択で置換される。

【００４４】

「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香族環を指す。アリール基は任意選択で置換可能である。アリール基の例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。構造によっては、アリール基はモノラジカルまたはジラジカル（すなわちアリーレン

基）であり得る。本明細書において具体的に別段の定めがない限り、「アリール」という用語または（「アラルキル」中などの）「ａｒ－」という接頭語は、任意選択で置換されるアリールラジカルを含むことを意味する。

【００４５】

「ヘテロアリール」は、ヘテロ原子がそれぞれ独立して、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択され得る、少なくとも１つのヘテロ原子を含む３員～１２員の芳香族環を指す。本明細書で使用するとき、ヘテロアリール環は、単環式または二環式、および融合または架橋された環系から選択されてもよく、環系における環の少なくとも１つは芳香族であり、すなわち、ヒュッケル理論に従った環状の非局在化（４ｎ＋２）π－電子系を含有する。ヘテロアリール中のヘテロ原子は任意選択で酸化されてもよい。１つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択で四級化される。ヘテロアリールは、ヘテロアリールの炭素原子または窒素原子などの、原子価が許容する、ヘテロアリールのいずれかの原子を介して分子の残りに結合される場合もある。ヘテロアリールの例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル、ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニル、１，４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾチエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ［ｄ］ピリミジニル、６、７－ジヒドロ５Ｈシクロペンタ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］シンノリニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［６，７］シクロヘプタ［１，２－ｃ］ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、フロ［３，２－ｃ］ピリジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリダジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、５，８－メタノ－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、１，６－ナフチリジノニル、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、５，６，６ａ，７，８，９，１０，１０ａ－オクタヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、１－フェニル１Ｈ－ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピリジニル、ピリド［３，２－ｄ］ピリミジニル、ピリド［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリニル、５，６，７，８－テトラヒドロベンゾ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－シクロヘプタ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，５－ｃ］ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、チエノ［２，３－ｃ］ピリジニル、およびチオフェニル（すなわちチエニル）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において具体的に別段の定めがない限り、ヘテロアリールは、本明細書に記載される置換基などの１つ以上の置換基によって任意選択で置換される。

【００４６】

「シクロアルキル」という用語は、単環式または多環式の非芳香族ラジカルを指し、環を形成する原子（すなわち骨格原子）の各々は炭素原子である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、飽和されているか、または部分的に不飽和である。いくつかの実施

形態では、シクロアルキルは、スピロ環状化合物または架橋化合物である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは芳香族環で縮合され得る（その場合、シクロアルキルは非芳香族環炭素原子を介して結合する）。シクロアルキル基は、３～１０個の環原子を有する基を含む。代表的なシクロアルキルとしては、限定されないが、３～１０個の炭素原子、３～８個の炭素原子、３～６個の炭素原子、または３～５個の炭素原子を有するシクロアルキルが挙げられる。単環式のシクロアルキルラジカルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、および、シクロオクチルが挙げられる。多環式のラジカルとしては、例えば、アダマンチル、１，２－ジヒドロナフタレニル、１，４－ジヒドロナフタレニル、テトライニル（ｔｅｔｒａｉｎｙｌ）、デカリニル、３，４－ジヒドロナフタレニル－１（２Ｈ）－オン、スピロ［２．２］ペンチル、ノルボルニル、および二環式［１．１．１］ペンチルが挙げられる。本明細書において具体的に別段の定めがない限り、シクロアルキル基は任意選択で置換されてもよい。

【００４７】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択された少なくとも１つのヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。本明細書において具体的に別段の定めがない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式、または二環式の環系であってもよく、これは、縮合した（アリール環またはヘテロアリール環と縮合したときに、ヘテロシクロアルキルは、非芳香族環原子を介して結合される）または架橋された環系を含んでもよい。ヘテロシクリルラジカル中の窒素、炭素、または硫黄の原子は、任意選択で酸化されてもよい。窒素原子は、任意選択で四級化されてもよい。ヘテロシクロアルキルは、部分的または完全に飽和されてもよい。ヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、ジオキソラニル、チエニル［１，３］ジチアニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、１－オキソ－チオモルホリニル、１，１－ジオキソ－チオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルという用語はさらに、単糖類、二糖類、およびオリゴ糖類を含むがこれらに限定されない炭水化物のすべての環形を含む。別段の定めのない限り、ヘテロシクロアルキルは環に２～１２個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数を参照する際、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構成する（ヘテロ原子を含む）原子（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じではないことが理解される。本明細書において具体的に別段の定めがない限り、ヘテロシクロアルキル基は任意選択で置換されてもよい。

【００４８】

「置換された」という用語は、構造の１つ以上の炭素またはヘテロ原子上で水素を置き換える置換基を持つ部分を指す。「置換」または「～で置換される」は、そのような置換が置換された原子および置換基の許容された原子価に従うものであり、かつ、置換の結果、例えば、再構成、環化、除去などによる変形を自発的に受けない、安定した化合物がもたらされるという、暗黙の条件を含んでいる。本明細書で使用するとき、「置換される」という用語は、有機化合物の許容可能な置換基をすべて含むものと企図される。広範囲の態様では、許容可能な置換基は、有機化合物の非環式および環式の、分岐および未分岐の、炭環式および複素環式の、芳香族および非芳香族の置換基を含む。許容可能な置換基は、適切な有機化合物に対して１つ以上であり、かつ、同じものまたは異なるものであり得る。本開示の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、および／または、ヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載される有機化合物の任意の許容可能な置換基を

有し得る。置換基は、本明細書に記載されるあらゆる置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、サルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、炭素環、複素環、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、芳香族部分、およびヘテロ芳香族部分を含み得る。

【００４９】

置換基は、適切な場合、それ自体で置換され得ることが当業者によって理解される。「非置換の」と具体的に明記されていない限り、本明細書中の化学部分への言及は、置換された変異体を含むものと理解される。例えば、「ヘテロアリール」基または部分に対する言及は、置換および非置換の変異体の両方を暗黙に含んでいる。

【００５０】

置換基がそれらの従来の式によって特定され、左から右に書かれる場合に、これらは、右から左に構造を書くことに起因する化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、－ＣＨ$_2$Ｏ－は－ＯＣＨ$_2$－に等しい。

【００５１】

「任意選択の」または「任意選択で」とは、後に記載される事象または状況が生じるまたは生じない場合があることを意味するとともに、この記載が、事象または状況が生じる場合の例、および生じない場合の例を含むことを意味する。例えば、「任意選択で置換したアリール」は、アリール基が置換されるまたは置換されない場合があることを意味するとともに、この記載は、置換されたアリール基および置換を有さないアリール基の両方を含むことを意味する。

【００５２】

本開示の化合物は、これらの化合物、同じタイプの活性を有する上記化合物の薬学的に許容可能な塩、および活性代謝物の結晶形態ならびに非晶質形態を含んでおり、例えば、上記化合物の多形、擬似多形、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形（無水物を含む）、配座多形、および非晶質形態の他に、これらの混合物を含む。

【００５３】

本明細書に記載された化合物がその天然の同位体存在度を示すこともあれば、１つ以上の原子が、同じ原子番号であるが自然界で主に見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する特定の同位体において人為的に富化されることもある。本開示の化合物の同位体の変形はすべて、放射性であるか否かにかかわらず、本開示の範囲内に包含される。例えば、水素は、^{1}Ｈ（プロチウム）、^{2}Ｈ（重水素）、および^{3}Ｈ（トリチウム）と示される、３つの自然発生同位体を有している。プロチウムは、自然界において最も豊富な水素の同位体である。重水素の富化は、増加したインビボ半減期および／または暴露などの、特定の治療上の利点をもたらし得るか、または、薬物排泄および代謝のインビボでの経路を調査するのに有用な化合物を提供し得る。同位体的に富化された化合物は、当業者に周知の従来技術によって調製され得る。

【００５４】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。「立体異性体」は、原子が空間配置される方法においてのみ異なる、異性体である。「エナンチオマー」は、互いの重ね合わせることができない鏡像である一対の立体異性体である。一対のエナンチオマーの１：１の混合物は、「ラセミ」混合物である。「（±）」という用語は、適切な場合にラセミ混合物を表すために使用される。「ジアステレオ異性体」または「ジアステレオマー」は、少なくとも２つの不斉原子を持つが、互いの鏡像ではない、立体異性体である。絶対立体化学は、Ｃａｈｎ－Ｉｎｇｏｌｄ－ＰｒｅｌｏｇのＲ－Ｓシステムに従って指定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各不斉炭素の立体化学は一方のＲまたはＳによって指定され得る。絶対配置が分かっていない分解された化合物は、ナトリウム

Ｄ線の波長で面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）によって、（＋）または（－）と指定され得る。本明細書に記載される特定の化合物は、１つ以上の不斉中心を含んでおり、ゆえに、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性型を生じさせることができ、その不斉中心は、絶対立体化学に関して、（Ｒ）－または（Ｓ）－として定義され得る。本願の化学的実体、医薬組成物、および方法は、ラセミ混合物、光学上純粋な形態、ジアステレオマーの混合物、および中間の混合物を含む、そのようなすべての起こり得る立体異性体を含むことを意味する。光学的に活性な（Ｒ）－および（Ｓ）－異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製可能であるか、あるいは従来の技術を使用して分割可能である。化合物の光学活性は、限定されないが、キラルクロマトグラフィーおよび偏光分析を含むあらゆる適切な方法を介して分析することができ、他の異性体を上回る１つの立体異性体の優位の程度が判定され得る。

【００５５】

炭素－炭素二重結合または炭素－窒素二重結合を有する化学的実体は、Ｚ－形態またはＥ－形態（あるいは、シス－形態またはトランス－形態）で存在し得る。さらに、いくつかの化学的実体は様々な互変異性型で存在し得る。別段の定めがない限り、本明細書に記載される化学的実体は、同様にＺ－、Ｅ－、および互変異性の形態をすべて含むように意図される。

【００５６】

本明細書に記載される化学的実体および中間体の単離および精製は、必要に応じて、例えば、濾過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、または厚層クロマトグラフィー、あるいはこれらの手順の組合せなどのあらゆる適切な分離または精製の手順によって実施することが可能である。適切な分離および単離の手順の具体的な例示は、以下の本明細書の実施例を参照することによって有することができる。しかしながら、他の同等の分離または単離の手順も使用することができる。

【００５７】

立体化学が特定されない場合、本明細書に記載される特定の小分子は、可能な場合に、異性体、例えば、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ラセミ体を含むエナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物、およびそれらの他の混合物を、それらが日常的な実験により当業者が製造できる程度、含んでいるが、これらに限定されない。これらの状況では、単一エナンチオマーまたはジアステレオマー、すなわち、光学活性形態は、不斉合成によって、またはラセミ体あるいはジアステレオマーの混合物の分割によって得ることができる。ラセミ体またはジアステレオマーの混合物の分割は、可能であれば、従来の方法、例えば、分割剤の存在下での結晶化、あるいは、例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）カラムを用いたクロマトグラフィーによって、達成することができる。さらに、２つのエナンチオマーのうちの一方に富む２つのエナンチオマーの混合物を精製して、再結晶化および／またはトリチュレーションにより主要なエナンチオマーのさらに光学的に富化された形態を提供することができる。さらに、そのような特定の小分子は、炭素－炭素二重結合または炭素－窒素二重結合を有するある小分子のＺ形態およびＥ形態（またはシス形態およびトランス形態）を含む。本明細書に記載されるある小分子が様々な互変異性体で存在する場合、「ある小分子」という用語は、ある小分子のすべての互変異性体を含むように意図されている。

【００５８】

本明細書で使用するとき、「薬学的に許容可能な賦形剤」または「薬学的に許容可能な担体」という語句は、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、またはカプセル化材料などの、薬学的に許容可能な材料、組成物、またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分に適合可能であり、かつ患者に有害ではないという意味で、「許容可能」でなければならない。薬学的に許容可能な担体として機能することができる材料のいくつかの例は、（１）ラクトース、グルコース、およびスクロースなどの糖類、（２）トウモロコシデンプンやジャガイモデンプンなどのデンプン、（３）カルボキシルメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロースなどのセルロースとその誘導

体、（４）粉末状トラガント、（５）麦芽、（６）ゼラチン、（７）タルク、（８）カカオ脂および坐剤用ワックスなどの賦形剤、（９）ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油などの油、（１０）プロピレングリコールなどのグリコール、（１１）グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール、（１２）オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル、（１３）寒天、（１４）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、（１５）アルギン酸、（１６）パイロジェンフリー水、（１７）等張の生理食塩水、（１８）リンゲル液、（１９）エチルアルコール、（２０）リン酸緩衝液、および（２１）医薬製剤において使用される他の非毒性適合物質、を含む。

【００５９】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、限定されないが、以下に定義されるような疾患の処置を含む、意図される用途に影響を及ぼすのに十分な、本明細書に記載される化合物の量を指す。治療有効量は、意図される処置用途（インビボ）、または処置される対象および疾患の状態、例えば、対象の体重と年齢、疾患の状態の重症度、投与方法などに依存して変動してもよく、これらは当業者により容易に決定され得る。この用語は、標的細胞における特定の反応、例えば、血小板粘着および／または細胞移動の減少を誘発する用量にも適用される。特定の用量は、選択される特別な化合物、その後に続く投薬レジメン、それが他の化合物と組み合わせて投与されるか否か、投与のタイミング、それが投与される組織、およびそれが運ばれる物理的な送達系に依存して変動する。

【００６０】

本明細書で使用するとき、「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」または「処置すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」は、治療的な利点および／または予防的な利点を含むがこれらに限定されない疾患、障害、または医学的状態に関する有益なまたは所望の結果を得るための方法を指す。治療的な利点は、例えば、処置されている基礎障害の根絶または寛解を含み得る。同様に、治療的な利点は、例えば、対象が依然として基礎障害による影響を受ける可能性があるにもかかわらず、対象の改善が観察されるように、基礎障害に関連する生理学的症状の１つ以上の根絶または寛解を含み得る。特定の実施形態では、予防的な利点に関して、組成物は、疾患の診断が行われていなくても、特定の疾患を進行させるリスクのある対象に、または、疾患の１つ以上の生理学的症状を報告する対象に、投与される。

【００６１】

「治療効果」は、その用語を本明細書で使用するとき、上記のような治療的な利点および／または予防的な利点を包含する。予防効果は、疾患または疾病の出現を遅らせるか排除すること、疾患または疾病の症状の発症を遅らせるか排除すること、疾患または疾病の進行を遅らせるか、停止させるか、あるいは撤回させること、もしくはこれらのいずれかの組合せを含んでいる。

【００６２】

「共投与」、「～と組み合わせて投与される」という用語、およびそれらの文法上の同等物は、ヒトを含む動物への２つ以上の薬剤の投与を包含しており、それにより、薬剤および／またはその代謝物の両方が同時に対象に存在する。共投与は、別々の組成物における同時投与、別々の組成物における異なる時間での投与、または両方の薬剤が中に存在する組成物における投与を含む。

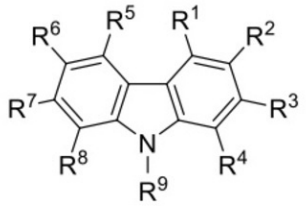
【００６３】

化合物

一態様では、式（Ｉ）

【００６４】

【化６】



式 (I),

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、
１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と、
が本明細書に提供され、
式中、
R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、－CN、－NO_2、－OR^{10}、－SR^{10}、－S（＝O）R^{10}、－S（＝O）$_2R^{10}$、－$NR^{11}R^{12}$、－C（＝O）$NR^{11}R^{12}$、－S（＝O）$NR^{11}R^{12}$、－S（＝O）$_2NR^{11}R^{12}$、－C（＝O）R^{10}、－C（＝O）OR^{10}、－NR^{13}C（＝O）R^{10}、－NR^{13}C（＝O）$NR^{11}R^{12}$、－NR^{13}S（＝O）$_2R^{10}$、－NR^{13}S（＝O）$_2NR^{11}R^{12}$、－C（＝S）R^{10}、－N（＝O）、－SN（＝O）、－NR^{13}N（＝O）、－ON（＝O）、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、またはC_{2-5}アルキニルであり、アルキル、アルケニル、およびアルキニルはそれぞれ独立して、ハロゲン、－CN、－NO_2、－OR^{10}、－SR^{10}、－S（＝O）R^{10}、－S（＝O）$_2R^{10}$、－$NR^{11}R^{12}$、－C（＝O）$NR^{11}R^{12}$、－S（＝O）$NR^{11}R^{12}$、－S（＝O）$_2NR^{11}R^{12}$、－C（＝O）R^{10}、－C（＝O）OR^{10}、－NR^{13}C（＝O）R^{10}、－NR^{13}C（＝O）$NR^{11}R^{12}$、－NR^{13}S（＝O）$_2R^{10}$、－NR^{13}S（＝O）$_2NR^{11}R^{12}$、－C（＝S）R^{10}、－N（＝O）、－SN（＝O）、－NR^{13}N（＝O）、および－ON（＝O）からなる群から選択される１つ以上の置換基により任意選択で置換され、
R^9はC_{1-9}アルキル、C_{2-9}アルケニル、C_{2-9}アルキニル、または３員～１０員のヘテロシクロアルキルであり、R^9は少なくとも１つの第四級アミノ基またはホスホニウム基で置換され、
R^{10}はそれぞれ独立して、H、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、
R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、H、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルから選択され、あるいは、R^{11}およびR^{12}は、それらが結合している窒素原子と一体となって、任意選択で置換される３員～１０員のヘテロシクロアルキルを形成してもよく、ならびに、
R^{13}はそれぞれ独立して、H、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、
任意選択で、上記医薬組成物は、約１０重量％～約３０重量％の水を含む。

【００６５】

いくつかの実施形態では、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、－CN、－NO_2、－OR^{10}、－SR^{10}、－S（＝O）R^{10}、－S（＝O）$_2R^{10}$、－$NR^{11}R^{12}$、－C（＝O）$NR^{11}R^{12}$、－S（＝O）$NR^{11}R^{12}$、－S（＝O）$_2NR^{11}R^{12}$、－C（＝O）R^{10}、－C（＝O）OR^{10}、－NR^{13}C（＝O）R^{10}、－NR^{13}C（＝O）$NR^{11}R^{12}$、－

ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{10}、－Ｎ（＝Ｏ）、－ＳＮ（＝Ｏ）、－ＮＲ^{13}Ｎ（＝Ｏ）、－ＯＮ（＝Ｏ）、Ｃ$_{1-5}$アルキル、Ｃ$_{2-5}$アルケニル、およびＣ$_{2-5}$アルキニルから選択され、アルキル、アルケニル、およびアルキニルはそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ^{10}、－ＳＲ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｓ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{10}、－Ｎ（＝Ｏ）、－ＳＮ（＝Ｏ）、－ＮＲ^{13}Ｎ（＝Ｏ）、および－ＯＮ（＝Ｏ）から選択された１つ以上の置換基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^6、Ｒ^7、およびＲ^{8}はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、Ｃ$_{1-5}$アルキル、Ｃ$_{2-5}$アルケニル、およびＣ$_{2-5}$アルキニルから選択され、アルキル、アルケニル、およびアルキニルはそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、および－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}から選択された１つ以上の置換基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^6、Ｒ^7、およびＲ^{8}はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ^{10}、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、およびＣ$_{1-5}$アルキルから選択され、アルキルはそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、および－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}から選択された１つ以上の置換基で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^6、Ｒ^7、およびＲ^{8}はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ^{10}、および－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}から選択される。

【００６６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、およびＲ^{4}の少なくとも１つはハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^5、Ｒ^6、Ｒ^7、およびＲ^{8}の少なくとも１つはハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{8}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、およびＲ^{4}の少なくとも１つはハロゲンであり、ならびに、Ｒ^5、Ｒ^6、Ｒ^7、およびＲ^{8}の少なくとも１つはハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はハロゲンであり、Ｒ^{5}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はハロゲンであり、Ｒ^{6}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はハロゲンであり、Ｒ^{7}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はハロゲンであり、Ｒ^{8}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}はハロゲンであり、Ｒ^{5}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}はハロゲンであり、Ｒ^{6}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}はハロゲンであり、Ｒ^{7}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{2}はハロゲンであり、Ｒ^{8}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}はハロゲンであり、Ｒ^{5}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}はハロゲンであり、Ｒ

^{6}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{3}はハロゲンであり、R^{7}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{3}はハロゲンであり、R^{8}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{4}はハロゲンであり、R^{5}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{4}はハロゲンであり、R^{6}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{4}はハロゲンであり、R^{7}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^{4}はハロゲンであり、R^{8}はハロゲンである。いくつかの実施形態では、ハロゲンはブロモである。いくつかの実施形態では、ハロゲンはクロロである。いくつかの実施形態では、ハロゲンはフルオロである。

【００６７】

いくつかの実施形態では、R^{1}、R^{2}、R^{3}、およびR^{4}の少なくとも１つはＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{1}はＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{2}はＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{3}はＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{4}はＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{5}、R^{6}、R^{7}、およびR^{8}の少なくとも１つはＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{5}はＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{6}はＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{7}はＯＨである。いくつかの実施形態では、R^{8}はＯＨである。

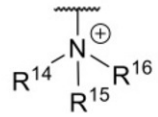
【００６８】

いくつかの実施形態では、R^{1}、R^{2}、R^{3}、およびR^{4}の少なくとも１つはニトロであり、ならびに、R^{5}、R^{6}、R^{7}、およびR^{8}の少なくとも１つはニトロである。いくつかの実施形態では、R^{1}はニトロであり、R^{5}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{1}はニトロであり、R^{6}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{1}はニトロであり、R^{7}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{1}はニトロであり、R^{8}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{2}はハロゲンであり、R^{5}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{2}はニトロであり、R^{6}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{2}はハロゲンであり、R^{7}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{2}はニトロであり、R^{8}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{3}はハロゲンであり、R^{5}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{3}はニトロであり、R^{6}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{3}はハロゲンであり、R^{7}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{3}はニトロであり、R^{8}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{4}はハロゲンであり、R^{5}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{4}はニトロであり、R^{6}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{4}はハロゲンであり、R^{7}はニトロである。いくつかの実施形態では、R^{4}はニトロであり、R^{8}はニトロである。

【００６９】

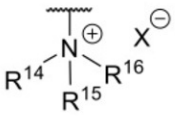
いくつかの実施形態では、R^{9}は、C_{1-9}アルキル、C_{2-9}アルケニル、C_{2-9}アルキニル、および３員～１０員のヘテロシクロアルキルから選択され、R^{9}は少なくとも１つの第四級アミノ基またはホスホニウム基で置換され、いくつかの実施形態では、R^{9}は少なくとも１つのホスホニウム基で置換されたC_{2-9}アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^{9}は、少なくとも１つの第四級アミノ基で置換されたC_{2-9}アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^{9}は少なくとも１つのホスホニウム基で置換されたC_{2-9}アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^{9}は、少なくとも１つの第四級アミノ基で置換されたC_{2-9}アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^{9}は３員～１０員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{9}はピペラジニルである。いくつかの実施形態では、R^{9}はピリジニルである。いくつかの実施形態では、R^{9}はピペリジニルである。いくつかの実施形態では、R^{9}はモルホリニルである。いくつかの実施形態では、R^{9}はチオモルホリニルである。いくつかの実施形態では、R^{9}は少なくとも１つのホスホニウム基で置換されたC_{1-9}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{9}は少なくとも１つの第四級アミノ基で置換されたC_{1-9}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{9}は少なくとも１つの第四級アミノ基で置換されたプロピルである。いくつかの実施形態では、R^{9}は少なくとも１つの第四級アミノ基で置換されたペンチルである。

【００７０】
いくつかの実施形態では、少なくとも１つの第四級アミノ基は式（Ｖ）
【００７１】
【化７】



式 (V),

のものであり、
【００７２】
式中、Ｒ１４、Ｒ１５、およびＲ１６はそれぞれ独立して、Ｃ１－９アルキル、Ｃ２－９アルケニル、およびＣ２－９アルキニルから選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ１４、Ｒ１５、およびＲ１６はそれぞれ独立して、Ｃ２－９アルケニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１４、Ｒ１５、およびＲ１６はそれぞれ独立して、Ｃ２－９アルキニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１４、Ｒ１５、およびＲ１６はそれぞれ独立して、Ｃ１－９アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ１４、Ｒ１５、およびＲ１６はそれぞれメチルである。
【００７３】
いくつかの実施形態では、式（Ｖ）は、式（Ｖ’）
【００７４】
【化８】

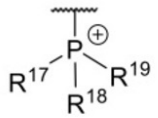


式 (V'),

の構造によって表されるように、対イオンをさらに含み、
式中、
【００７５】
【化９】



は本明細書に定義されるような負電荷を帯びた対イオンである。いくつかの実施形態では、Ｘはハロゲン、例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉである。一実施形態では、Ｘはハロゲン化物、例えばＣｌである。
【００７６】
いくつかの実施形態では、少なくとも１つのホスホニウム基は式（ＶＩ）
【００７７】
【化１０】



式 (VI),

のものであり、

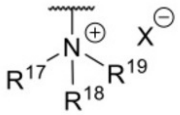
式中、R^{17}、R^{18}、およびR^{19}はそれぞれ独立して、C_{1-9}アルキル、C_{2-9}アルケニル、およびC_{2-9}アルキニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{17}、R^{18}、およびR^{19}はそれぞれ独立して、C_{2-9}アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^{17}、R^{18}、およびR^{19}はそれぞれ独立して、C_{2-9}アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^{17}、R^{18}、およびR^{19}はそれぞれ独立して、C_{1-9}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{17}、R^{18}、およびR^{19}はそれぞれメチルである。

【００７８】

いくつかの実施形態では、式（ＶＩ）は、式（ＶＩ’）

【００７９】

【化１１】



式 (VI'),

の構造によって表されるように、対イオンをさらに含み、

式中、

【００８０】

【化１２】

は本明細書に定義されるような負電荷を帯びた対イオンである。いくつかの実施形態では、Ｘはハロゲン、例えば、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、Ｉである。一実施形態では、Ｘはハロゲン化物、例えばＣｌである。

【００８１】

いくつかの実施形態では、R^{10}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、およびC_{3-6}シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{10}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_{1-5}アルキル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、およびC_{3-6}シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{10}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_{1-5}アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{10}はそれぞれＨである。いくつかの実施形態では、R^{10}はそれぞれ独立してC_{1-5}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{10}はそれぞれ独立してC_{2-5}アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^{10}はそれぞれ独立してC_{2-5}アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^{10}はそれぞれ独立してC_{1-5}ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{10}はそれぞれ独立してC_{1-5}ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{10}はそれぞれ独立してC_{3-6}シクロアルキルである。

【００８２】

いくつかの実施形態では、R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、およびC_{3-6}シクロアルキルから選択され、または、R^{11}およびR^{12}は、それらが結合している窒素原子と一体となって、任意選択で置換される３員～１０員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。いくつかの実施形態では、R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、およびC_{3-6}シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_{1-5}

アルキル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、およびC_{3-6}シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、H、C_{1-5}アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{11}およびR^{12}はそれぞれHである。いくつかの実施形態では、R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立してC_{1-5}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立してC_{2-5}アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立してC_{2-5}アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立してC_{1-5}ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立してC_{1-5}ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立してC_{3-6}シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{11}およびR^{12}は、それらが結合している窒素原子と一体となって、３員～１０員のヘテロシクロアルキルを形成する。

【００８３】

いくつかの実施形態では、R^{13}はそれぞれ独立して、H、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、およびC_{3-6}シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{13}はそれぞれ独立して、H、C_{1-5}アルキル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、およびC_{3-6}シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{13}はそれぞれ独立して、H、C_{1-5}アルキル、およびC_{3-6}シクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{13}はそれぞれHである。いくつかの実施形態では、R^{13}はそれぞれ独立してC_{1-5}アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{13}はそれぞれ独立してC_{2-5}アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^{13}はそれぞれ独立してC_{2-5}アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^{13}はそれぞれ独立してC_{1-5}ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{13}はそれぞれ独立してC_{1-5}ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{13}はそれぞれ独立してC_{3-6}シクロアルキルである。

【００８４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、

３－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルプロパン－１－アミニウム、

５－（９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウム、

５－（２－ヒドロキシ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウム、および

５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウム

から選択される。

【００８５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、３－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルプロパン－１－アミニウムである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、５－（９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、５－（２－ヒドロキシ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムである。

【００８６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、３－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルプロパン－１－アミニウムである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、５－（９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ

，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、５－（２－ヒドロキシ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムである。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムである。

【００８７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は薬学的に許容可能な塩形態である。「塩」または「薬学的に許容可能な塩」という用語は、様々な有機および無機の対イオンから誘導した塩類を指す。式（Ｉ）の化合物が正電荷を１つ以上含んでいる場合、対イオンは、中性分子を生成して、対応する負電荷を１つ以上有する。式（Ｉ）の化合物が正電荷を１つ以上含んでいる場合、対イオンは、中性分子を生成して、対応する正電荷を１つ以上有する。

【００８８】

薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機酸および有機酸、ならびにそれらの対応する対イオンを用いて形成され得る。塩が由来し得る無機酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含んでいる。例えば、塩は、塩化物アニオンおよび臭化物アニオンなどのハロゲン対アニオンである対アニオンを含み得る。塩が由来し得る有機酸は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基、ならびにそれらの対応する対イオンを用いて形成され得る。塩が由来し得る無機塩基は、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどを含んでいる。塩が由来し得る有機塩基は、例えば、一級アミン、二級アミン、および三級アミン、自然発生の置換されたアミンを含む置換されたアミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂など、具体的には、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンを含んでいる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アンモニウム、ホスホニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウムの塩から選択される。

【００８９】

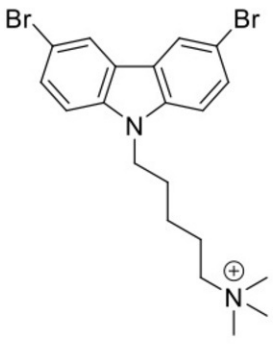
いくつかの実施形態では、化合物（Ｉ）は無機酸との塩の形態である。いくつかの実施形態では、化合物（Ｉ）は塩酸（すなわち、対イオンは塩化物（Ｃｌ$^{-}$）である）との塩の形態である。

【００９０】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（１）

【００９１】

【化１３】



(1)

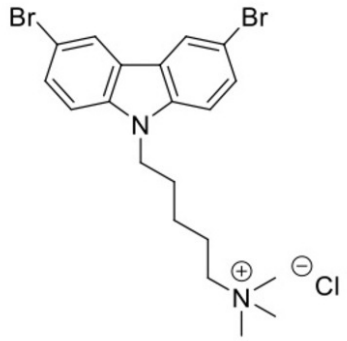
の構造によって表される、５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムである。

【００９２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（１Ａ）

【００９３】

【化１４】



(1A),

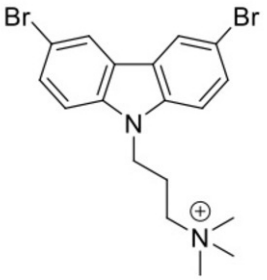
の構造によって表される、５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムクロリドである。

【００９４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（２）

【００９５】

【化１５】



(2)

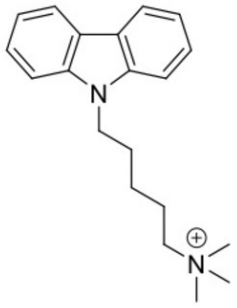
の構造によって表される。

【００９６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（３）

【００９７】

【化１６】



(3)

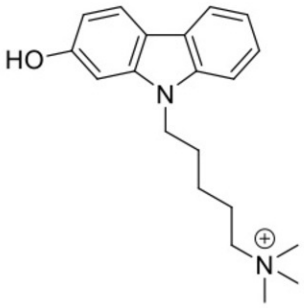
の構造によって表される。

【００９８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、式（４）

【００９９】

【化１７】



(4)

の構造によって表される。

【０１００】

本明細書中のあらゆる化合物が精製され得る。本明細書中の化合物は、少なくとも１％純粋、少なくとも２％純粋、少なくとも３％純粋、少なくとも４％純粋、少なくとも５％純粋、少なくとも６％純粋、少なくとも７％純粋、少なくとも８％純粋、少なくとも９％純粋、少なくとも１０％純粋、少なくとも１１％純粋、少なくとも１２％純粋、少なくとも１３％純粋、少なくとも１４％純粋、少なくとも１５％純粋、少なくとも１６％純粋、少なくとも１７％純粋、少なくとも１８％純粋、少なくとも１９％純粋、少なくとも２０％純粋、少なくとも２１％純粋、少なくとも２２％純粋、少なくとも２３％純粋、少なくとも２４％純粋、少なくとも２５％純粋、少なくとも２６％純粋、少なくとも２７％純粋、少なくとも２８％純粋、少なくとも２９％純粋、少なくとも３０％純粋、少なくとも３１％純粋、少なくとも３２％純粋、少なくとも３３％純粋、少なくとも３４％純粋、少なくとも３５％純粋、少なくとも３６％純粋、少なくとも３７％純粋、少なくとも３８％純粋、少なくとも３９％純粋、少なくとも４０％純粋、少なくとも４１％純粋、少なくとも４２％純粋、少なくとも４３％純粋、少なくとも４４％純粋、少なくとも４５％純粋、少なくとも４６％純粋、少なくとも４７％純粋、少なくとも４８％純粋、少なくとも４９％純粋、少なくとも５０％純粋、少なくとも５１％純粋、少なくとも５２％純粋、少なくとも５３％純粋、少なくとも５４％純粋、少なくとも５５％純粋、少なくとも５６％純粋、少なくとも５７％純粋、少なくとも５８％純粋、少なくとも５９％純粋、少なくとも６０％純粋、少なくとも６１％純粋、少なくとも６２％純粋、少なくとも６３％純粋、少なくとも６４％純粋、少なくとも６５％純粋、少なくとも６６％純粋、少なくとも６７％純粋、少なくとも６８％純粋、少なくとも６９％純粋、少なくとも７０％純粋、少なくとも７

１％純粋、少なくとも７２％純粋、少なくとも７３％純粋、少なくとも７４％純粋、少なくとも７５％純粋、少なくとも７６％純粋、少なくとも７７％純粋、少なくとも７８％純粋、少なくとも７９％純粋、少なくとも８０％純粋、少なくとも８１％純粋、少なくとも８２％純粋、少なくとも８３％純粋、少なくとも８４％純粋、少なくとも８５％純粋、少なくとも８６％純粋、少なくとも８７％純粋、少なくとも８８％純粋、少なくとも８９％純粋、少なくとも９０％純粋、少なくとも９１％純粋、少なくとも９２％純粋、少なくとも９３％純粋、少なくとも９４％純粋、少なくとも９５％純粋、少なくとも９６％純粋、少なくとも９７％純粋、少なくとも９８％純粋、少なくとも９９％純粋、少なくとも９９．１％純粋、少なくとも９９．２％純粋、少なくとも９９．３％純粋、少なくとも９９．４％純粋、少なくとも９９．５％純粋、少なくとも９９．６％純粋、少なくとも９９．７％純粋、少なくとも９９．８％純粋、または少なくとも９９．９％純粋であり得る。

【０１０１】

医薬組成物

本開示の組成物は、あらゆる適切な医薬製剤で製剤化され得る。本開示の医薬組成物は、典型的には、有効成分（例えば、式（Ｉ）の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩および／または配位化合物）、および不活性の固体希釈剤および充填剤、希釈剤、無菌液剤、ならびに様々な有機溶剤、浸透促進剤、可溶化剤、およびアジュバントを含むが、これらに限定されない１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤または担体を含有している。本開示の組成物は、あらゆる適切な医薬製剤で製剤化され得る。

【０１０２】

医薬組成物は、投与経路に依存し得るあらゆる適切な形態で提供されてもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、対象への投与のための剤形で製剤化され得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非経口投与、局所投与、経皮投与、皮下投与、および／または腹腔内投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は単位投与量として製剤化される。

【０１０３】

投与される各化合物の量は、処置される哺乳動物、障害または疾病の重症度、投与速度、化合物の体内動態、および処方医師の裁量に依存することになる。しかし、有効投与量は、単回投与または分割投与で、１日当たり体重１ｋｇ当たり約０．００１～約１００ｍｇの範囲であってもよい。いくつかの例では、前述の範囲の下限を下回る投与量レベルは十分以上であり得るが、他の場合では、多量の投与量を、例えば一日分の複数の少量の投与量に分割することによって、このような多量の投与量が、いかなる有害な副作用も引き起こすことなく採用され得る。いくつかの実施形態では、有効投与量は、パルス投与（すなわち、数日連続して化合物を投与し、その後、数日連続して投与を休ませる）で提供されてもよい。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、組成物は１つ以上の単位用量で提供される。例えば、組成物は、１、２、３、４、５、６、７、１４、３０、６０、またはそれ以上の用量で投与することができる。そのような量は、例えば、１日に１回、２回、または３回以上投与される個々の用量で、毎日投与することができる。しかし、本明細書に記載される１日当たりの投与量は、１日分の投与量を毎日欠かさず投与することを要求するものと解釈されてはならない。例えば、投与量はより低い頻度で投与される可能性があり、例えば、一日置きから月に一度、またはそれ以上で投与される注射などである。

【０１０５】

単位用量は、同時にまたは連続的に投与することができる。本組成物は、長期の処置期間にわたって投与することができる。例示的に、処置期間は、少なくとも約１か月、例えば、少なくとも約３か月、少なくとも約６か月、または少なくとも約１年であり得る。場合によっては、投与は、対象の生涯の実質的に残りの期間、継続することがあり得る。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物は、式（Ｉ）の化合物を

含む医薬組成物と同時にまたは連続的に、１つ以上の第２の薬剤（例えば、１、２、３、４、５、またはそれ以上の第２の薬剤）を投与することを含む治療レジメンの一部として、投与され得る。連続投与される場合、式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物は、１つ以上の第２の薬剤の前または後に投与され得る。同時に投与される場合、式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物および１つ以上の第２の薬剤は、同じ経路（例えば、同じ場所への注射）、異なる経路（例えば、静脈内注入を受けながら錠剤を服用）、または同じ組合せの一部として（例えば、式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物と１つ以上の第２の薬剤とを含む溶液）、投与され得る。

【０１０７】

本発明にかかる併用処置は、広範な投与量範囲にわたって有効であり得る。例えば、成人のヒトの処置において、１日当たり０．０１～１０００ｍｇ、０．５～１００ｍｇ、１～５０ｍｇ、および１日当たり５～４０ｍｇの投与量が、使用され得る投与量の例である。正確な投与量は、選択される薬剤、投与経路、化合物が投与される形態、処置される対象、処置される対象の体重、ならびに主治医の優先度および経験に左右される。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は１つ以上の界面活性剤を含む。本開示の医薬組成物と剤形を形成するために使用され得る界面活性剤には、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。すなわち、親水性界面活性剤の混合物が採用されてもよく、親油性界面活性剤の混合物が採用されてもよく、または少なくとも１つの親水性界面活性剤と少なくとも１つの親油性界面活性剤との混合物が採用されてもよい。

【０１０９】

適切な親水性界面活性剤は一般的に少なくとも１０のＨＬＢ値を有し、一方、適切な親油性界面活性剤は一般的に約１０未満のＨＬＢ値を有し得る。非イオン性の両親媒性化合物の相対的な親水性および疎水性を特徴解析するために使用される経験的なパラメータは、親水性－親油性バランス（「ＨＬＢ」値）である。低いＨＬＢ値を有する界面活性剤は、親油性または疎水性が高く、油の中でより大きな可溶性を有する一方で、高いＨＬＢ値を有する界面活性剤は親水性が高く、水溶液中でより大きな可溶性を有する。親水性界面活性剤は一般的に、ＨＬＢスケールが一般的に適用可能でない陰イオン、陽イオン、または両性イオンの化合物と同様に、約１０よりも大きなＨＬＢ値を有する化合物であると考えられる。同様に、親油性（すなわち、疎水性）の界面活性剤は、約１０以下のＨＬＢ値を有する化合物である。しかし、界面活性剤のＨＬＢ値は、産業用、製薬用、および化粧用のエマルジョンの製剤化を可能にするために一般的に使用される大まかな規準にすぎない。

【０１１０】

親水性界面活性剤は、イオン性または非イオン性であり得る。適切なイオン性界面活性剤には、アルキルアンモニウム塩、フシジン酸塩、アミノ酸、オリゴペプチド、およびポリペプチドの脂肪酸誘導体、アミノ酸、オリゴペプチド、およびポリペプチドのグリセリド誘導体、レシチンおよび水素化レシチン、リゾレシチンおよび水素化リゾレシチン、リン脂質およびその誘導体、リゾリン脂質およびその誘導体、カルニチン脂肪酸エステル塩、硫酸アルキルの塩、脂肪酸塩、ドクサートナトリウム、アシルラクチレート、モノグリセリドおよびジグリセリドのモノアセチル化およびジアセチル化酒石酸エステル、スクシニル化したモノグリセリドおよびジグリセリド、モノグリセリドおよびジグリセリドのクエン酸エステル、ならびにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１１】

前述の群内で、イオン性界面活性剤には、例として、レシチン、リゾレシチン、リン脂質、リゾリン脂質およびその誘導体、カルニチン脂肪酸エステル塩、硫酸アルキルの塩、脂肪酸塩、ドクサートナトリウム、アシルラクチレート、モノグリセリドおよびジグリセリドのモノアセチル化およびジアセチル化酒石酸エステル、スクシニル化したモノグリセリドおよびジグリセリド、モノグリセリドおよびジグリセリドのクエン酸エステル、なら

びにこれらの混合物が挙げられる。

【０１１２】

イオン性界面活性剤は、レシチン、リゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、ＰＥＧ－ホスファチジルエタノールアミン、ＰＶＰ－ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸のラクチルエステル、ステアロイル－２－ラクチレート、ステアロイルラクチラート、スクシニル化モノグリセリド、モノグリセリド／ジグリセリドのモノアセチル化／ジアセチル化酒石酸エステル、モノグリセリド／ジグリセリドのクエン酸エステル、コリルサルコシン、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、オレイン酸、リシノール酸、リノール酸、リノレン酸、ステアリン酸、ラウリル硫酸、テラセシル硫酸、ドクサート、ラウロイルカルニチン、パルミトイルカルニチン、ミリストイルカルニチン、ならびにこれらの塩および混合物のイオン化された形態であり得る。

【０１１３】

親水性の非イオン性界面活性剤には、アルキルグルコシド、アルキルマルトシド、アルキルチオグルコシド、ラウリルマクロゴルグリセリド、ポリエチレングリコールアルキルエーテルなどのポリオキシアルキレンアルキルエーテル、ポリエチレングリコールアルキルフェノールなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール、ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステルおよびポリエチレングリコール脂肪酸ジエステルなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル、ポリグリセロール脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルなどのポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル、グリセリド、植物油、硬化植物油、脂肪酸、およびステロールの群の少なくとも１つのメンバーを有するポリオールの親水性エステル交換反応生成物、ポリオキシエチレンステロール、その誘導体、およびアナログ、ポリオキシエチル化したビタミンおよびその誘導体、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ならびにこれらの混合物、トリグリセリド、植物油、および硬化植物油の群の少なくとも１つのメンバーを有するポリオールのポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルおよび親水性エステル交換反応生成物が挙げられ得るが、これらに限定されない。ポリオールは、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、プロピレングリコール、ペンタエリスリトール、またはサッカライドであり得る。

【０１１４】

他の親水性非イオン界面活性剤には、限定されないが、ラウリン酸ＰＥＧ－１０、ラウリン酸ＰＥＧ－１２、ラウリン酸ＰＥＧ－２０、ラウリン酸ＰＥＧ－３２、ジラウリン酸ＰＥＧ－３２、オレイン酸ＰＥＧ－１２、オレイン酸ＰＥＧ－１５、オレイン酸ＰＥＧ－２０、ジオレイン酸ＰＥＧ－２０、オレイン酸ＰＥＧ－３２、オレイン酸ＰＥＧ－２００、オレイン酸ＰＥＧ－４００、ステアリン酸ＰＥＧ－１５、ジステアリン酸ＰＥＧ－３２、ステアリン酸ＰＥＧ－４０、ステアリン酸ＰＥＧ－１００、ジラウリン酸ＰＥＧ－２０、トリオレイン酸ＰＥＧ－２５グリセリル、ジオレイン酸ＰＥＧ－３２、ラウリン酸ＰＥＧ－２０グリセリル、ラウリン酸ＰＥＧ－３０グリセリル、ステアリン酸ＰＥＧ－２０グリセリル、オレイン酸ＰＥＧ－２０グリセリル、オレイン酸ＰＥＧ－３０グリセリル、ラウリン酸ＰＥＧ－３０グリセリル、ラウリン酸ＰＥＧ－４０グリセリル、ＰＥＧ－４０パーム核油、ＰＥＧ－５０硬化ヒマシ油、ＰＥＧ－４０ヒマシ油、ＰＥＧ－３５ヒマシ油、ＰＥＧ－６０ヒマシ油、ＰＥＧ－４０硬化ヒマシ油、ＰＥＧ－６０硬化ヒマシ油、ＰＥＧ－６０コーン油、ＰＥＧ－６カプリン酸／カプリル酸グリセリド、ＰＥＧ－８カプリン酸／カプリル酸グリセリド、ポリグリセリル－１０ラウリン酸、ＰＥＧ－３０コレステロール、ＰＥＧ－２５フィトステロール、ＰＥＧ－３０ダイズステロール、トリオレイン酸ＰＥＧ－２０、オレイン酸ＰＥＧ－４０ソルビタン、ラウリン酸ＰＥＧ－８０ソルビタン、ポリソルベート２０、ポリソルベート８０、ＰＯＥ－９ラウリルエーテル、ＰＯＥ－２３

ラウリルエーテル、ＰＯＥ－１０オレイルエーテル、ＰＯＥ－２０オレイルエーテル、ＰＯＥ－２０ステアリルエーテル、トコフェリルＰＥＧ－１００コハク酸、ＰＥＧ－２４コレステロール、オレイン酸ポリグルセリル－１０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、モノステアリン酸スクロース、モノラウリン酸スクロース、モノパルミチン酸スクロース、ＰＥＧ１０－１００ノニルフェノールシリーズ、ＰＥＧ１５－１００オクチルフェノールシリーズ、およびポロキサマーが挙げられる。

【０１１５】

適切な親油性界面活性剤には、ほんの一例として、脂肪族アルコール、グリセロール脂肪酸エステル、アセチル化グリセロール脂肪酸エステル、低級アルコール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、ステロールおよびステロール誘導体、ポリオキシエチル化ステロールおよびステロール誘導体、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、糖エステル、糖エーテル、モノグリセリドおよびジグリセリドの乳酸誘導体、グリセリド、植物油、硬化植物油、脂肪酸、およびステロールの群の少なくとも１つのメンバーを有するポリオールの疎水性エステル交換反応生成物、脂溶性ビタミン／ビタミン誘導体、ならびにこれらの混合物が挙げられる。この群内では、好ましい親油性界面活性剤は、グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、およびこれらの混合物を含むか、または、植物油、硬化植物油、およびトリグリセリドの群の少なくとも１つのメンバーを有するポリオールの疎水性エステル交換反応生成物である。

【０１１６】

一実施形態では、組成物は、本開示の化合物の良好な可溶化および／または溶解を確実にし、本開示の化合物の沈殿を最小限に抑えるために可溶化剤を含み得る。これは、注射において特に重要になり得る。可溶化剤はさらに、親水性薬物および／または他の成分、例えば、界面活性剤の溶解度を高めるために、または組成物を安定したもしくは均質な溶液または分散液として維持するために、添加されてもよい。

【０１１７】

適切な可溶化剤の例としては、アルコールおよびポリオール、例えば、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオールおよびその異性体、グリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、マンニトール、トランスクトール、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび他のセルロース誘導体、シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体、テトラヒドロフルフリルアルコールＰＥＧエーテル（グリコフロール）またはメトキシＰＥＧなど、約２００～約６０００の平均分子量を有するポリエチレングリコールのエーテル、アミドおよび他の窒素含有化合物、例えば、２－ピロリドン、２－ピペリドン、ε－カプロラクタム、Ｎ－アルキルピロリドン、Ｎ－ヒドロキシアルキルピロリドン、Ｎ－アルキルピペリドン、Ｎ－アルキルカプロラクタム、ジメチルアセトアミド、およびポリビニルピロリドン、プロピオン酸エチル、クエン酸トリブチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、酪酸エチル、トリアセチン、モノ酢酸プロピレングリコール、ジ酢酸プロピレングリコール、ε－カプロラクトンおよびその異性体、δ－バレロラクトンおよびその異性体、β－ブチロラクトンおよびその異性体などのエステル、ならびに、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、Ｎ－メチルピロリドン、モノオクタノイン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、および水などの当該技術分野で既知の他の可溶化剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１８】

可溶化剤の混合物も使用され得る。例としては、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、ポリエチレングリコー

ル２００－１００、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール、およびジメチルイソソルビドが挙げられるが、これらに限定されない。特に好ましい可溶化剤としては、ソルビトール、グリセロール、トリアセチン、エチルアルコール、ＰＥＧ－４００、グリコフロール、およびプロピレングリコールが挙げられる。

【０１１９】

含まれ得る可溶化剤の量は、特に限定されない。所与の可溶化剤の量は、当業者によって容易に決定され得る生物学的に許容可能な量に限定されてもよい。状況によっては、例えば、薬物の濃度を最大にするために、生物学的に許容可能な量をはるかに超える量の可溶化剤を含むことが有利なこともあり、過剰な可溶化剤は、蒸留または蒸発などの従来の技術を使用して、患者に組成物を提供する前に取り除かれる。可溶化剤は、存在する場合、薬物および他の賦形剤の合計重量に基づいて、１０重量％、２５重量％、５０重量％、１００重量％、または最大約２００重量％の重量比にあり得る。必要に応じて、５％、２％、１％、またはさらに少ない量など非常に少量の可溶化剤も使用され得る。典型的には、可溶化剤は、約１重量％～約１００重量％、より典型的には約５重量％～約２５重量％で存在してもよい。

【０１２０】

組成物は、１つ以上の薬学的に許容可能な添加剤および賦形剤をさらに含み得る。そのような添加剤および賦形剤としては、粘着除去剤（ｄｅｔａｃｋｉｆｉｅｒ）、消泡剤、緩衝剤、ポリマー、抗酸化剤、保存料、キレート剤、粘度調整剤、等張化剤（ｔｏｎｉｃｉｆｉｅｒ）、香味剤、着色剤、臭気剤、乳白剤、懸濁化剤、結合剤、充填剤、可塑剤、潤滑剤、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

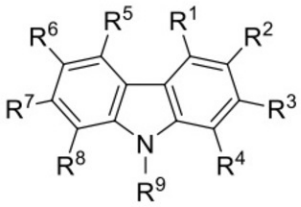
【０１２１】

加えて、加工を容易にするため、安定性を高めるため、または他の理由のために、酸または塩基が組成物に組み込まれてもよい。薬学的に許容可能な塩基の例としては、アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロカルサイト（ｈｙｄｒｏｃａｌｃｉｔｅ）、水酸化マグネシウムアルミニウム、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリイソプロパノールアミン、トリメチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（ＴＲＩＳ）などが挙げられる。さらに、適切なのは、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、パラ－ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸など、薬学的に許容可能な酸の塩である塩基である。多塩基酸の塩、例えば、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、およびリン酸二水素ナトリウムも使用することができる。塩基が塩である場合、カチオンは、アンモニウム、アルカリ金属、アルカリ土類金属などのあらゆる都合がよく薬学的に許容可能なカチオンであり得る。例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム、およびアンモニウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２２】

適切な酸は、薬学的に許容可能な有機酸または無機酸である。適切な無機酸の例として、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸などが挙げられる。適切な有機酸の例として、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラ－ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸などが挙げられる。

【０１２３】
本明細書中の一態様では、医薬組成物が提供され、該医薬組成物は、式（Ｉ）
【０１２４】
【化１８】



式 (I),

の治療有効量の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、
１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と
を含み、
式中、
R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-S(=O)R^{10}$、$-S(=O)_2R^{10}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-S(=O)NR^{11}R^{12}$、$-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)R^{10}$、$-C(=O)OR^{10}$、$-NR^{13}C(=O)R^{10}$、$-NR^{13}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-NR^{13}S(=O)_2R^{10}$、$-NR^{13}S(=O)_2NR^{11}R^{12}$、$-C(=S)R^{10}$、－Ｎ（＝Ｏ）、－ＳＮ（＝Ｏ）、$-NR^{13}N(=O)$、－ＯＮ（＝Ｏ）、$C_{1-5}$アルキル、$C_{2-5}$アルケニル、または$C_{2-5}$アルキニルであり、アルキル、アルケニル、およびアルキニルはそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-S(=O)R^{10}$、$-S(=O)_2R^{10}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-S(=O)NR^{11}R^{12}$、$-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)R^{10}$、$-C(=O)OR^{10}$、$-NR^{13}C(=O)R^{10}$、$-NR^{13}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-NR^{13}S(=O)_2R^{10}$、$-NR^{13}S(=O)_2NR^{11}R^{12}$、$-C(=S)R^{10}$、－Ｎ（＝Ｏ）、－ＳＮ（＝Ｏ）、$-NR^{13}N(=O)$、および－ＯＮ（＝Ｏ）からなる群から選択される１つ以上の置換基により任意選択で置換され、
R^9は、C_{1-9}アルキル、C_{2-9}アルケニル、C_{2-9}アルキニル、または３員～１０員のヘテロシクロアルキルであり、R^9は少なくとも１つの第四級アミノ基またはホスホニウム基で置換され、
R^{10}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、
R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、あるいは、R^{11}およびR^{12}は、それらが結合している窒素原子と一体となって、任意選択で置換される３員～１０員のヘテロシクロアルキルを形成してもよく、ならびに、
R^{13}はそれぞれ独立して、Ｈ、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、
任意選択で、上記医薬組成物は、約１０重量％～約３０重量％の水を含む。
【０１２５】
いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１０重量％～約３０重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１５重量％～約３０重量％の水を含む。いくつ

かの実施形態では、医薬組成物は、約１５重量％～約２５重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２０重量％～約３０重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２３重量％～約２７重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２４重量％～約２６重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１０重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１１重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１２重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１３重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１４重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１５重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１６重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１７重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１８重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１９重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２０重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２１重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２２重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２３重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２４重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２５重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２６重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２７重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２８重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２９重量％の水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約３０重量％の水を含む。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、１つを超える薬学的に許容可能な賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤は、アルコール類、脂肪酸、イオン性界面活性剤、非イオン界面活性剤、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、エステル類、抗酸化剤、アミノ酸、およびアミノエステル類から選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤は、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール、ベンジルアルコール、ラウリルグルコシド、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、ミレス硫酸ナトリウム、ドクセート、パーフルオロオクタンスルホン酸、パーフルオロブタンスルホン酸、ステアリン酸ナトリウム、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、パーフルオロノナン酸、パーフルオロオクタン酸、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ジメチルジオクタデシルアンモニウム、臭化ジメチルジオクタデシルアンモニウム、３－［（３－コラミドプロピル）ジメチルアンモニオ］－１－プロパンスルホン酸、コカミドプロピルヒドロキシスルタイン、コカミドプロピルベタイン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、オクタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ペンタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ノナエチレングリコール、ポリエチレングリコールノニルフェニルエーテル、２－［４－（２，４，４－トリメチルペンタン－２－イル）フェノキシ］エタノール、ポリオキシル－３５ヒマシ油、ポリエトキシル化牛脂アミン、コカミドモノエタノールアミン、コカミドジエタノールアミン、モノステアリン酸グリセロール、ジステアリン酸グリセロール、トリステアリン酸グリセロール、モノラウリン酸グリセロール、ジラウリン酸グリセロール、トリラウリン酸グリセロール、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、ポリソルベート８０、デシルグルコシド、ラウリルグルコシド、オクチルグルコシド、ラウリルジメチルアミンオキシド、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、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、ノナデシル酸、アラキジン酸、ヘンイコシル酸（ｈｅｎｅｉｓｏｓｙｌｉｃ ａｃｉｄ）、ベヘン酸、トリコシル酸、リグノセリン酸、ペンタコシル酸、セロチン酸、カルボセリン酸

、モンタン酸、ノナコシル酸、メリシン酸、ヘントリアコンチル酸、ラッセル酸、プシリン酸、ゲダ酸、セロプラスチン酸、ヘキサトリアコンチル酸、ヘプタトリアコンチル酸、オクタトリアコンチル酸、ノナトリアコンチル酸、テトラトリアコンチル酸、クロトン酸、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、バクセン酸、ガドレイン酸、エイコセン酸、エルカ酸、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、リノレン酸、ピノレン酸、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、エイコサテトラエン酸、アドレン酸、ボセオペンタエン酸、エイコサペンタエン酸、オズボンド酸、イワシ酸、テトラコサノールペンタエン酸、セルボン酸、ニシン酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、トレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ビタミンＥ、アスコルビン酸パルミテート、ブチルヒドロキシトルエン、クエン酸トリエチル、およびクエン酸から選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤は、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール、ベンジルアルコール、ラウリルグルコシド、ラウリル硫酸アンモニウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、ミレス硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ホスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、２－［４－（２，４，４－トリメチルペンタン－２－イル）フェノキシ］エタノール、ポリオキシル－３５ヒマシ油、モノステアリン酸グリセロール、ジステアリン酸グリセロール、トリステアリン酸グリセロール、モノラウリン酸グリセロール、ジラウリン酸グリセロール、トリラウリン酸グリセロール、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、ポリソルベート８０、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、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、バクセン酸、ガドレイン酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、トレオニン、アスパラギン、グルタミン、システイン、グリシン、プロリン、アラニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ビタミンＥ、アスコルビン酸パルミテート、ブチルヒドロキシトルエン、クエン酸トリエチル、およびクエン酸から選択される。いくつかの実施形態では、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤は、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール、ベンジルアルコール、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、ポリソルベート８０から選択される。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも約０．１重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約０．１重量％～約１０重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１重量％～約５重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約０．１重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約０．２重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約０．３重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約０．４重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約０．５重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約０．６重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約０．７重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約０．８重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約０．９重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１．５重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約２重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いく

つかの実施形態では、医薬組成物は、約２．５重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約３重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約３．５重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約４重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約４．５重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約５重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約５．５重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約６重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約６．５重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約７重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約７．５重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約８重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約８．５重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約９重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約９．５重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約１０重量％の式（Ｉ）の化合物を含む。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、付加的な活性薬剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、追加の活性薬剤は、抗炎症剤、抗線維化剤、プロスタグランジンＥ２、レチン酸、およびハロフジノンから選択される。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非経口注射のために製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、皮下注射のために製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、局所投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経皮投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、腹腔内投与のために製剤化される。

【０１３０】

注射用の医薬組成物

いくつかの実施形態では、本開示は、式（Ｉ）の化合物および注射に適した医薬賦形剤を含む注射用医薬組成物を提供する。組成物中の薬剤の成分および量は、本明細書に記載されている通りである。

【０１３１】

本開示の新規な組成物が注射による投与のために組み込まれ得る形態として、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、またはピーナッツ油を有する水性または油性の懸濁液またはエマルジョン、ならびに、エリキシル、マンニトール、デキストロース、または無菌水溶液、および同様の医薬ビヒクルが挙げられる。

【０１３２】

生理食塩水中の水溶液も従来から注射に用いられる。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど（およびそれらの適切な混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物油も採用され得る。適切な流動性は、例えば、分散の場合に要求される粒径を維持するためにレシチンなどのコーティングを使用することによって、および界面活性剤を使用することによって、維持可能である。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤と抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによって引き起こされる場合がある。

【０１３３】

無菌の注入可能な溶液は、適切な溶媒中で要求される量の本開示の化合物を、上に列挙されるような様々な他の成分に組み入れ、その後、必要に応じて濾過滅菌することにより、調製される。一般的に、分散剤は、様々な滅菌された有効成分を、塩基性分散媒体および上に列挙されたものからの必要な他の成分を含有する無菌のビヒクルに組み入れることにより、調製される。無菌の注射用溶液を調製するための無菌の粉末の場合には、特定の

望ましい調製方法は、真空乾燥および冷凍乾燥の技術であり、これにより、以前に滅菌濾過された溶液からの任意の付加的な所望の成分に加えて、有効成分の粉末が得られる。

【０１３４】

また、本発明はキットを提供する。キットは、式（Ｉ）の化合物および１つ以上の追加の薬剤を含む医薬組成物を、使用説明書、臨床試験の議論、副作用のリストなどを含むことができる書面と共に、適切な包装で含んでもよい。このようなキットはさらに、科学文献の参考文献、添付文書資料、臨床試験結果、および／またはこれらの概要などの情報を含んでもよく、これらは、組成物の活性および／または利点を表示または設定し、および／または投薬、投与、副作用、薬理相互作用、あるいは医療従事者にとって有用な他の情報を記載する。このような情報は、様々な研究、例えば、インビボモデルを含む実験動物を使用する研究、およびヒト臨床試験に基づく研究の結果に基づき得る。キットはさらに別の薬剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、本発明の化合物および薬剤は、キット内の別々の容器に別々の組成物として提供される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物および薬剤は、キット内の容器内の単一組成物として提供される。使用される適切な包装および追加の物品（例えば、液体調製物用の計量カップ、空気への露出を最小限に抑えるためのホイル包装など）は、当該技術分野で知られており、キットに含まれていてもよい。本明細書に記載されるキットは、医師、看護師、薬剤師、薬局員（ｆｏｒｍｕｌａｒｙ　ｏｆｆｉｃｉａｌｓ）などを含む医療提供者に提供され、販売され、および／または宣伝されてもよい。キットも実施形態によっては消費者に直接販売され得る。

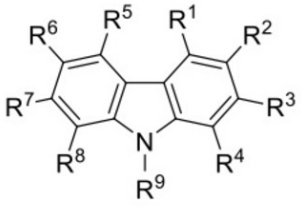
【０１３５】

使用方法

一態様では、必要とする対象の脂肪組織の量を減少させる方法が本明細書に提供され、上記の方法は、対象の腕部、大腿部、臀部、または頤下部の脂肪部分内に医薬組成物の複数回の注射を投与する工程を含み、医薬組成物は、式（Ｉ）

【０１３６】

【化１９】



式 (I),

の治療有効量の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、
１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と
を含み、
式中、

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、およびR^8はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-S(=O)R^{10}$、$-S(=O)_2R^{10}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-S(=O)NR^{11}R^{12}$、$-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)R^{10}$、$-C(=O)OR^{10}$、$-NR^{13}C(=O)R^{10}$、$-NR^{13}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-NR^{13}S(=O)_2R^{10}$、$-NR^{13}S(=O)_2NR^{11}R^{12}$、$-C(=S)R^{10}$、$-N(=O)$、$-SN(=O)$、$-NR^{13}N(=O)$、$-ON(=O)$、$C_{1-5}$アルキル、$C_{2-5}$アルケニル、または$C_{2-5}$アルキニルであり、アルキル、アルケニル、およびアルキニルはそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-S(=O)R^{10}$、$-S(=O)_2R^{10}$、$-NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-S(=O)NR^{11}R^{12}$、$-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$、$-C(=O)R^{10}$、$-C(=O)OR^{10}$、$-NR^{13}C(=O)R^{10}$、$-NR^{13}C(=O)NR^{11}R^{12}$、$-NR^{13}S$

（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{10}、－Ｎ（＝Ｏ）、－ＳＮ（＝Ｏ）、－ＮＲ^{13}Ｎ（＝Ｏ）、および－ＯＮ（＝Ｏ）からなる群から選択される１つ以上の置換基により任意選択で置換され、

Ｒ^{9}は、Ｃ$_{1-9}$アルキル、Ｃ$_{2-9}$アルケニル、Ｃ$_{2-9}$アルキニル、または３員～１０員のヘテロシクロアルキルであり、Ｒ^{9}は少なくとも１つの第四級アミノ基またはホスホニウム基で置換され、

Ｒ^{10}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-5}$アルキル、Ｃ$_{2-5}$アルケニル、Ｃ$_{2-5}$アルキニル、Ｃ$_{1-5}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-5}$ハロアルキル、またはＣ$_{3-6}$シクロアルキルであり、

Ｒ^{11}およびＲ^{12}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-5}$アルキル、Ｃ$_{2-5}$アルケニル、Ｃ$_{2-5}$アルキニル、Ｃ$_{1-5}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-5}$ハロアルキル、またはＣ$_{3-6}$シクロアルキルであり、あるいは、Ｒ^{11}およびＲ^{12}は、それらが結合している窒素原子と一体となって、３員～１０員のヘテロシクロアルキルを形成してもよく、ならびに、

Ｒ^{13}はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-5}$アルキル、Ｃ$_{2-5}$アルケニル、Ｃ$_{2-5}$アルキニル、Ｃ$_{1-5}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-5}$ハロアルキル、またはＣ$_{3-6}$シクロアルキルであり、

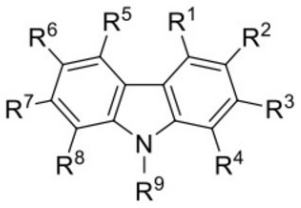
任意選択で、上記医薬組成物は、約１０重量％～約３０重量％の水を含む。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、本開示は、必要とする対象の脂肪組織の量を減少させる方法における使用のための医薬組成物であって、医薬組成物は、式（Ｉ）

【０１３８】

【化２０】



式 (I),

の治療有効量の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、

１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と

を含み、

式中、

Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^6、Ｒ^7、およびＲ^{8}はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ^{10}、－ＳＲ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｓ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{10}、－Ｎ（＝Ｏ）、－ＳＮ（＝Ｏ）、－ＮＲ^{13}Ｎ（＝Ｏ）、－ＯＮ（＝Ｏ）、Ｃ$_{1-5}$アルキル、Ｃ$_{2-5}$アルケニル、またはＣ$_{2-5}$アルキニルであり、アルキル、アルケニル、およびアルキニルはそれぞれ独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ^{10}、－ＳＲ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｓ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{10}、－ＮＲ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ^{11}Ｒ^{12}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{10}、－Ｎ（＝Ｏ）、－ＳＮ（＝Ｏ）、－ＮＲ^{13}Ｎ（＝Ｏ）、および－ＯＮ（＝Ｏ）からなる群から選択される１つ以上の置換基により任意選択で置換され、

Ｒ^{9}は、Ｃ$_{1-9}$アルキル、Ｃ$_{2-9}$アルケニル、Ｃ$_{2-9}$アルキニル、または３員～１

０員のヘテロシクロアルキルであり、R^9は少なくとも１つの第四級アミノ基またはホスホニウム基で置換され、

R^{10}はそれぞれ独立して、H、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、

R^{11}およびR^{12}はそれぞれ独立して、H、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、あるいは、R^{11}およびR^{12}は、それらが結合している窒素原子と一体となって、任意選択で置換される３員～１０員のヘテロシクロアルキルを形成してもよく、ならびに、

R^{13}はそれぞれ独立して、H、C_{1-5}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{2-5}アルキニル、C_{1-5}ヘテロアルキル、C_{1-5}ハロアルキル、またはC_{3-6}シクロアルキルであり、

任意選択で、上記医薬組成物は、約１０重量％～約３０重量％の水を含み、

上記医薬組成物は、対象の腕部、大腿部、臀部、腹部、または頤下部の脂肪部分への複数回の注射による投与に適した単位剤形である、医薬組成物を提供する。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、複数回の注射は所定のパターンに従って投与される。いくつかの実施形態では、所定のパターン（ポイントを用いたグリッドなど）は、少なくとも０．５センチメートル、１センチメートル、２センチメートル、３センチメートル、４センチメートル、５センチメートルの間隔で間を置いた注射を提供する。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、特定のグリッドパターンで提供される。いくつかの実施形態では、対象の脂肪部分への複数回の注射のそれぞれは、対象の脂肪部分の同じ位置で提供される。いくつかの実施形態では、対象の脂肪部分への複数回の注射のそれぞれは、対象の脂肪部分の異なる位置で提供される。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、複数回の注射は、２０～６０回の注射を含む。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、４０～５０回の注射を含む。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、約２０回の注射を含む。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、約２５回の注射を含む。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、約３０回の注射を含む。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、約３５回の注射を含む。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、約４０回の注射を含む。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、約４５回の注射を含む。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、約５０回の注射を含む。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、約５５回の注射を含む。いくつかの実施形態では、複数回の注射は、約６０回の注射を含む。

【０１４１】

投与は、注射用または規則的に間隔を置かれた用量用のポイントを含むグリッドを用いたグリッドパターンで行うことができる。そのようなグリッドは、正方形または長方形の形状である場合がある。いくつかの実施形態では、グリッドのサイズは２０ポイントよりも大きい。いくつかの実施形態では、グリッドのサイズは４０ポイントよりも大きい。いくつかの実施形態では、グリッドのサイズは約１５ポイントである。いくつかの実施形態では、グリッドのサイズは約２０ポイントである。いくつかの実施形態では、グリッドのサイズは約２５ポイントである。いくつかの実施形態では、グリッドのサイズは約３０ポイントである。いくつかの実施形態では、グリッドのサイズは約３５ポイントである。いくつかの実施形態では、グリッドのサイズは約４０ポイントである。いくつかの実施形態では、グリッドのサイズは約４５ポイントである。いくつかの実施形態では、グリッドのサイズは約５０ポイントである。いくつかの実施形態では、グリッドのサイズは約５５ポイントである。いくつかの実施形態では、グリッドのサイズは約６０ポイントである。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、各注射の量は約２５～約２５０マイクロリットルである。い

くつかの実施形態では、各注射の量は約２５～約１５０マイクロリットルである。いくつかの実施形態では、各注射の量は約５０～約１００マイクロリットルである。いくつかの実施形態では、各注射の量は約２５マイクロリットルである。いくつかの実施形態では、各注射の量は約５０マイクロリットルである。いくつかの実施形態では、各注射の量は約７５マイクロリットルである。いくつかの実施形態では、各注射の量は約１００マイクロリットルである。いくつかの実施形態では、各注射の量は約１２５マイクロリットルである。いくつかの実施形態では、各注射の量は約１５０マイクロリットルである。いくつかの実施形態では、各注射の量は約１７５マイクロリットルである。いくつかの実施形態では、各注射の量は約２００マイクロリットルである。いくつかの実施形態では、各注射の量は約２２５マイクロリットルである。いくつかの実施形態では、各注射の量は約２５０マイクロリットルである。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約２０～約１００ミリグラムである。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約４０～約７０ミリグラム間にある。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約１０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約２０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約３０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約４０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約５０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約６０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約７０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約８０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約９０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、医薬組成物中の式（Ｉ）の化合物の濃度は、１ミリリットル当たり約１００ミリグラムである。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、５００ミリグラム未満である。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、４００ミリグラム未満である。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、３００ミリグラム未満である。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約０．５ミリグラム～約４８０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１ミリグラム～約３６０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約５ミリグラム～約２４０ミリグラムある。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１０ミリグラム～約１８０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約２０ミリグラム～約１２０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約４０ミリグラム～約８０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約５ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約２０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約３０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約４０ミリグラ

ムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約５０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約６０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約７０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約８０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約９０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１００ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１１０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１２０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１３０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１４０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１５０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１６０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１７０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１８０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約１９０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約２００ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約２１０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約２２０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約２３０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約２４０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約２５０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約２６０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約２７０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約２８０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約２９０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約３００ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約３１０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約３２０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約３３０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約３４０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約３５０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約３６０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約３７０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約３８０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約３９０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約４００ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約４１０ミリグラムである。いく

つかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約４２０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約４３０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約４４０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約４５０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約４６０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約４７０ミリグラムである。いくつかの実施形態では、座位当たりの患者１人当たりの式（Ｉ）の化合物の合計用量は、約４８０ミリグラムである。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、各注射は、約１ミリグラム～約２５ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、各注射は、約２．５ミリグラム～約１５ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、各注射は、約５ミリグラム～約１０ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、各注射は、約１ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、各注射は、約２．５ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、各注射は、約５ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、各注射は、約１０ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、各注射は、約１５ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、各注射は、約２０ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む。いくつかの実施形態では、各注射は、約２５ミリグラムの式（Ｉ）の化合物を含む。

【実施例】

【０１４６】

実施例１：様々な製剤中の５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムクロリドの分布研究

【０１４７】

５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムクロリド（化合物１Ａ）の異なる３つの製剤を以下の表１に従って調製した。

【０１４８】

【表１】

表１：製剤

製剤	5-(3,6-ジブロモ-9H-カルバゾール-9-イル)-N,N,N-トリメチルペンタン-1-アミニウムクロリドの濃度	含水率	賦形剤
1	5%	25%	プロピレングリコール 57% ポリソルベート 80 10% ベンジルアルコール 3%
2	5%	0%	クレモフォール 50% エタノール 50%
3	5%	60%	プロピレングリコール 22% ポリソルベート 80 10% ベンジルアルコール 3%

【０１４９】

各製剤を、１つの注射部位につき計８０ｍｇの合計用量に対してそれぞれ５ｍｇの５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムクロリドを含む一連の１６回の脂肪内注射によって、別々のブタに投与した。立方体状の脂肪を切除、凍結、および分析して、注射部位、注射部位に隣接した組織内、および血漿内での５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムクロリドの濃度を、注射後２時間、６時間、１日、３日、および７日間隔で決定した。注射部位および分析部位が図１に表される。得られた曲線下面積（ＡＵＣ）データは以下の表２、３、および４に要約され、注射部位対隣接領域および注射部位対血漿のＡＵＣ比率は以下の表５に要約される。

【０１５０】

【表２】

表２：注射部位での濃度

	濃度 (µg/g)					
製剤	2 時間	6 時間	1 日	3 日	7 日	AUC (µg*hr/g)
1	428	170	135	83.6	50.0	16,028
2	356	280	164	37.2	26.1	13,491
3	566	322	334	126	59.3	28,180

【０１５１】

【表３】

表３：注射部位に隣接した領域での濃度

	濃度 (µg/g)					
製剤	2 時間	6 時間	1 日	3 日	7 日	AUC (µg*hr/g)
1	57.3	27.2	44.0	28.6	17.8	4,837
2	33.7	11.3	57.3	10.8	11.9	3,464
3	172	190	84.1	78.5	25.9	12,255

【０１５２】
【表４】

表４：血漿濃度

	濃度 (ng/mL)					
製剤	2 時間	6 時間	1 日	3 日	7 日	AUC (ng*hr/mL, [μg*hr/mL])
1	24.5	9.06	2.34	0.92	BLQ*	317 [0.32]
2	31.8	16.1	2.70	1.22	BLQ*	450 [0.45]
3	32.4	32.4	7.31	2.60	BLQ*	882 [0.88]

*BLQ＝定量化の限界値未満

【０１５３】
【表５】

表５：曲線下面積 (AUC) 比率

製剤	AUC 比率 (注射部位/隣接領域)	AUC 比率 (注射部位/血漿)
1	3.31	50,600
2	3.89	30,000
3	2.30	32,000

【０１５４】
製剤３と比較して、製剤１および２は、注射部位対注射部位に隣接した領域での５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムクロリドの曝露のより大きな比率を表し、したがって、注射に隣接した非脂肪組織における望ましくない副作用の可能性を最小限に抑える。さらに、製剤２および３と比較して、製剤１は、注射部位対血漿での５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムクロリドの曝露のより大きな比率を表し、したがって、好ましくない全身性副作用の可能性を最小限に抑える。
【０１５５】
実施例２：ヒト対象への５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムクロリドの投薬後の頤下脂肪の減少
【０１５６】
カリパスを用いて測定された、頤下の皮下脂肪厚が１．５ｃｍを越える患者２８名を、コホート１（患者１２名）およびコホート２（対象１６名）の２つのコホートに分けた。コホート１では、対象８名に水、プロピレングリコール、および界面活性剤を含むビヒクル中の５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムクロリド（化合物１Ａ）の溶液を１ｍＬ当たり５０ｍｇ注射して、患者４名にビヒクルのみを含むプラセボ溶液を注射した。コホート２では、患者６名にビヒクルのみを含むプラセボ溶液を投薬して、患者１０名に水、プロピレングリコール、および界面活性剤を含むビヒクル中の５－（３，６－ジブロモ－９Ｈ－カルバゾール－９－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルペンタン－１－アミニウムクロリドの溶液を１ｍＬ当たり５０ｍｇ注射した。以下の表６に示されるように、コホートによって投薬を決定する。
【０１５７】

【表６】

表６：頤下脂肪の投薬レジメン

	N=28	
	Cohort 1 (N=12)	Cohort 2 (N=16)
対象の数 – 化合物/プラセボ	8/4	10/6
ビヒクル(mL)当たりの化合物の最大用量(mg)	最大 120 mg/2.4 mL/対象	最大 240 mg/4.8 mL/対象
単回注射当たりのビヒクル(mL) 当たりの化合物(mg)の用量	2.5 mg/0.05 mL/注射	5 mg/0.1 mL/注射
注射の最大回数	48	48

【０１５８】
最大の化合物用量は、コホート１については患者１人当たり１２０ｍｇ（注射１回当たり２．５ｍｇで計４８回の注射）であり、コホート２については患者１人当たり２４０ｍｇ（注射１回当たり５ｍｇで計４８回の注射）であった。注射を、注射される皮膚表面に対して９０°の角度で、行の間の距離が１ｃｍであり、列の間の距離も１ｃｍであった頤下の領域形のグリッドで間を置いて行った。注射後２８日目にコホート１の安全性を評価した後、コホート２対象の処置を開始した。

【０１５９】
有効性結果
このフェーズ２ａ研究で提示されたＭＲＩデータによって、頤下の脂肪を減少させることにおける化合物１Ａの有効性が実証された。この有効性は、頤下の厚みおよび体積の両方の変化により明白であった。有効性は、化合物１Ａの高用量、低用量、およびプラセボそれぞれで－２２．２％±１４．９（Ｐ＜０．０５対プラセボ群）、－１０．６％±１４．５（Ｐ＝０．５５対プラセボ群、ＮＳ）、および－０．４％±１３．９の体積減少と共に、明らかな用量反応関係によってさらに裏付けられた。

【０１６０】
客観的なＭＲＩ評価は医師の印象（Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ Ｉｍｐｒｅｓｓｉｏｎ）スケールに裏付けられ、このスケールは医師による包括的評価（Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ Ｇｌｏｂａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ）（ＰＧＳ）アンケートに類似している。改善についての医師評価は、２８日目、５６日目、および８４日目の処置後の経過観察来院時に頤下の脂肪についての医師の包括的評価を使用することにより実施した。その評価は、各来院時点で対象の頤下の脂肪面積と、治験薬の注射前、ベースライン来院時に撮影した２Ｄ画像との比較に基づき、医師によって行われた。その評価では、２８日目、５６日目、および８４日目の各経過観察対ベースラインでの頤下の脂肪状態の改善を評価した。評価において使用される改善スケールは、（ｉ）０：完全に明瞭（頤下の脂肪体積の証拠なし、１００％改善）、（ｉｉ）１：ほぼ明瞭（非常に顕著なクリアランス（≧９０％～＜１００％）、痕跡のみ残っている）（ｉｉｉ）２：著しい改善（顕著な改善（≧７５％～＜９０％）、頤下の脂肪の何らかの証拠が残っている）、（ｉｖ）３：中等度の改善（僅かな～著しい改善の中間（≧５０％～＜７５％））、（ｖ）４：僅かな改善（何らかの改善（≧２５％～＜５０％）、頤下の脂肪の顕著な証拠が残っている）、（ｖｉ）５：変化なし（頤下の脂肪がベースライン状態から変化していない（±２５％））、および（ｖｉｉ）６：悪化（頤下の脂肪がベースライン評価よりも≧２５％以上悪化している）である。

【０１６１】
医師の印象スケールデータによって、２８日目と比較して、５６日目および８４日に明白な改善が示され、このことから、頤下の脂肪に対する化合物１Ａの効果が、化合物の投与後数週間向上し得ること、および積み重なり得ることが示唆される。８４日目には、プラセボ対象はいずれも自身のＳＭＦにおいて何らかの変化を実証しなかった。対照的に、同じ時点で、化合物１Ａで処置された１８名の対象のうち１名を除いたすべてが、処置後

８４日目に頤下の脂肪における改善を実証した。

【０１６２】

また、対象を、注射前のベースライン来院時に、および２８日目、５６日目、および８４日目の処置後の経過観察来院時にＦａｃｅ－Ｑアンケートによって評価した。アンケートは、各時点で撮影した２Ｄ画像の比較、および治験薬の注射前、ベースライン来院時に撮影した画像との比較の後に、対象によって記入された。各研究来院対ベースラインの画像の比較は、コンピュータ上に来院日の画像対ベースライン画像を表示することによって行った。ＦＡＣＥ－Ｑアンケートには、頤の可視性と関係する１０個の質問のリストおよび質問ごとの対象の自身の頤から得られる満足感の程度が含まれていた。スコアの合計がより高いほど、よりよい結果を反映する。生のスケール（ｒａｗ　ｓｃａｌｅ）を変換する換算表は、スコア０（最悪）～１００（最良）までのスコアへを合計した。

【０１６３】

対象のＦａｃｅ－Ｑアンケートの結果は、さらに化合物１Ａに対する対象の満足感を実証した。低用量および高用量の化合物１Ａの両方で処置された対象は、平均の対象満足度スコアにおいてそれぞれ２．４倍および２．５倍の増加を示した。プラセボで処置された対象は、ベースラインに対して８４日目に満足度スコアの増加を実証しなかった。

【０１６４】

頤下の脂肪体積は、注射前および注射後８４日目に磁気共鳴画像（ＭＲＩ）によって決定した。上に記載されたように、治療有効性は、注射後２８日目、５６日目、および８４日目に医師の包括的評価（ＰＧＳ）アンケートによって評価した。上に記載されたように、患者満足度は、注射前および注射後２８日目、５６日目、および８４日目にＦＡＣＥ－Ｑアンケートを使用して評価した。

【０１６５】

結論

化合物１Ａの低用量および高用量（それぞれ８０ｍｇおよび１５８．５ｍｇの平均用量）は、安全であってバイタルサインにおいて臨床的に有意な変化なしで良好な忍容性を示した。最も一般的に報告されるＡＥは、痣、硬結、浮腫、疼痛、および紅斑であり、それらはすべて、化合物１Ａおよびプラセボの処置群で同様の発生率で報告された。浮腫および硬結は、特に注射後の最初の２４時間で、プラセボと比較して、化合物１Ａの高用量群においてより高い重症度で報告された。ＡＥはすべて一時的で、処置を必要としなかった。

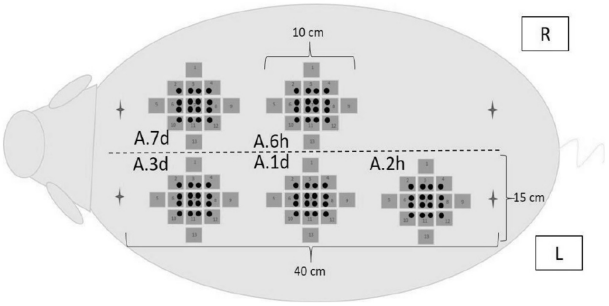
【０１６６】

客観的なＭＲＩデータ、医師の印象スケール、および対象ＦＡＣＥＱスケールに基づいて、化合物１Ａが頤下の脂肪の減少に効果的であったことが結論付けられた。この結論は、頤下の脂肪体積および頤下の厚みの両方の変化によって裏付けられる。これらの結果の頑健性は、化合物１Ａの高用量によって大きな効果を示す用量反応に裏付けられる。

【０１６７】

本発明の好ましい実施形態が、本明細書に示され記載されているが、このような実施形態が、ほんの一例として提供されることは当業者に明白となるであろう。当業者であれば、多くの変更、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく思いつくだろう。本明細書に記載される本発明の実施形態の様々な代替案が、本発明の実施に際して利用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を定義するものであり、この特許請求の範囲とその等価物の範囲内の方法と構造はそれにより包含されることが、意図されている。

【図面】
【図１】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2021/000640

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC (20210101) A61K 31/403, A61P 3/00, A61P 17/00, A61P 43/00
CPC (20130101) A61K 31/403, A61P 3/00, A61P 17/00, A61P 43/00
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)
IPC (20210101) A61K 31/403, A61P 3/00, A61P 17/00, A61P 43/00
CPC (20130101) A61K 31/403, A61P 3/00, A61P 17/00, A61P 43/00

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Databases consulted: Google Patents, CAPLUS, REGISTRY, Google Scholar, PatBase
Search terms used: carbazole, obesity, overweight, abnormal fat-distribution, lipomas , adipose tissues

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013072915 A1 YISSUM RES DEV CO[IL] 23 May 2013 (2013/05/23) formulas IV, V, MTK-012 , claim 16 , third parag. on p. 13, 12 parag. 2 and 5,example 6	1,2,6,7,10-43,52-55, 59-68
Y	formila IV	3-5,8,9,51
Y	Talathi, A. and Talathi, P. "Fat busters: Lipolysis for face and neck." Journal of cutaneous and aesthetic surgery 11.2 (28 August 2018): 67-72. DOI: <10.4103/JCAS.JCAS_59_18>. Retrieved from URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6128158/>. 28 Aug 2018 (2018/08/28) Figure 3	3-5,8,9,51

☐ 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
14 Nov 2021	16 Nov 2021
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Email address: pctoffice@justice.gov.il	Authorized officer VOLKOV Karina Telephone No. 972-73-3927136

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (revised January 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2021/000640

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
WO 2013072915 A1	23 May 2013	WO 2013072915 A1	23 May 2013
		AU 2012338362 A1	29 May 2014
		AU 2012338362 B2	18 May 2017
		BR 112014011641 A2	02 May 2017
		BR 112014011641 B1	27 Oct 2020
		CA 2855759 A1	23 May 2013
		CA 2855759 C	10 Mar 2020
		CL 2014001278 A1	26 Dec 2014
		CN 104010636 A	27 Aug 2014
		CN 104010636 B	12 Apr 2017
		CO 7020909 A2	11 Aug 2014
		DK 2802320 T3	27 May 2019
		EP 2802320 A1	19 Nov 2014
		EP 2802320 A4	12 Aug 2015
		EP 2802320 B1	20 Feb 2019
		ES 2729713 T3	05 Nov 2019
		HR P20190927 T1	23 Aug 2019
		HU E043827 T2	30 Sep 2019
		IL 232620 D0	30 Jun 2014
		IL 232620 A	31 Jul 2018
		IN 3610CHN2014 A	09 Oct 2015
		JP 2014533264 A	11 Dec 2014
		JP 6087367 B2	01 Mar 2017
		KR 20140099492 A	12 Aug 2014
		KR 101986272 B1	05 Jun 2019
		MX 2014005765 A	23 Sep 2015
		MX 347570 B	02 May 2017
		PE 20141940 A1	18 Dec 2014
		PL 2802320 T3	30 Sep 2019
		PT 2802320 T	17 Jun 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (revised January 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2021/000640

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		RU 2014119711 A	27 Dec 2015
		RU 2624446 C2	04 Jul 2017
		RU 2624446 C9	04 Apr 2018
		SG 11201402258U A	27 Jun 2014
		SI 2802320 T1	30 Aug 2019
		US 2014329877 A1	06 Nov 2014
		US 9447040 B2	20 Sep 2016
		ZA 201404065 B	25 Nov 2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (revised January 2019)

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	*47/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/20	
Ａ６１Ｋ	*47/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｋ	*47/18 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18	
Ａ６１Ｋ	*47/22 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22	
Ａ６１Ｋ	*47/14 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14	
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｋ	*31/5575(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5575	
Ａ６１Ｋ	*31/203(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/203	
Ａ６１Ｋ	*31/517(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/517	

G,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,IT,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

ストリート １０

(72)発明者　コーエン ヴェレッド，シャロン

イスラエル ７６７０６０９ レホヴォト プロフェッサー・メナヘム・プラウト・ストリート １０

(72)発明者　ゲータ，ラケーリ

イスラエル ７６７０６０９ レホヴォト プロフェッサー・メナヘム・プラウト・ストリート １０

Ｆターム（参考）　4C076 AA11 BB16 DD37 DD38 DD41 DD46 DD49 DD51 DD52 DD55 DD57 DD60 DD69 EE23 FF11
4C084 AA19 NA05 ZB112 ZB212 ZC211 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC12 BC45 DA03 GA07 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 MA66 NA14 ZC21 ZC75
4C206 AA01 AA02 DA12 KA01 MA02 MA04 NA05 ZC21 ZC75