

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-535826

(P2019-535826A)

(43) 公表日 令和1年12月12日 (2019. 12. 12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/573 (2006. 01)	A 6 1 K 31/573	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/566 (2006. 01)	A 6 1 K 31/566	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/57 (2006. 01)	A 6 1 K 31/57	4 C 0 9 1
A 6 1 P 9/00 (2006. 01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/00 (2006. 01)	A 6 1 P 11/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-547229 (P2019-547229)	(71) 出願人	519172937
(86) (22) 出願日	平成29年11月15日 (2017. 11. 15)		アイコア, エルエルシー.
(85) 翻訳文提出日	令和1年6月10日 (2019. 6. 10)		アメリカ合衆国 1 1 0 4 2 ニューヨー
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/061741		ク州, レイク サクセス, スィート 1 ダ
(87) 国際公開番号	W02018/093856		ブリュ 5, マーカス アベニュー 3 0 0
(87) 国際公開日	平成30年5月24日 (2018. 5. 24)		0
(31) 優先権主張番号	62/422, 929	(74) 代理人	110001656
(32) 優先日	平成28年11月16日 (2016. 11. 16)		特許業務法人谷川国際特許事務所
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(72) 発明者	グブテ, サチン, エー.
			アメリカ合衆国 1 2 5 2 4 ニューヨー
			ク州, フィッシュキル, ホウソーン コー
			ト 9
		F ターム (参考)	4C084 AA17 AA20 BA01 DB56 MA02
			ZA36 ZA59 ZC541
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心血管疾患及び肺疾患を治療するためのグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼの阻害剤

(57) 【要約】

本開示は、対象における心血管障害及び／又は関連する肺障害を治療又は予防する方法を提供する。特定の実施形態では、前記方法は、治療有効量のグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G 6 P D) の阻害剤、又はその薬剂的に許容できる塩、非塩非晶質形態、溶媒和物、多形体、互変異性体若しくはプロドラッグを投与することを含む。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療有効量のグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ（G6PD）阻害剤、又はその薬剤的に許容できる塩（結晶及び／又は非晶質）、非塩非晶質形態、溶媒和物、多形体、互変異性体若しくはプロドラッグを対象に投与することを含む、それを必要とする対象における心血管障害及び／又は肺障害を治療又は予防するための方法。

【請求項 2】

前記阻害剤は、式 I、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 I V、式 V I I 若しくは式 V I I I の式を有する化合物又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記阻害剤は、N-〔（3β、5α）-20-オキソプレグナン-3-イル〕メタンスルホンアミド；N-エチル-N'-〔（3β、5α）-17-オキソアンドロスタン-3-イル〕尿素；（3β、5α）-3、21-ジヒドロキシプレグナン-20-オン、又はそれらの任意の組み合わせを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記心血管障害が、肺高血圧症、肺高血圧症に関連する心不全、鬱血性心不全、肥大型心筋症、糖尿病性心筋症、高血圧、脳卒中、中膜肥厚、医源性介入後の急性新生内膜形成、アテローム性動脈硬化症、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記の心血管障害及び／又は肺障害が血管肉腫（angiosarcoma）、血管肉腫（hemangiosarcoma）、ティモシー症候群、又はそれらの組み合わせである、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記の心血管障害及び／又は肺障害が肺高血圧症 1～5 群のいずれか、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記障害が肺高血圧症の 1 群として分類される強皮症を含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

利尿剤、血管拡張薬、強心薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、ベータ遮断薬、神経液性ブロッカー、アルドステロン拮抗薬、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、エリスロポエチン、又はそれらの組み合わせを用いて対象を治療することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 9】

医療機器及び／又は手術を用いて対象を治療することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記医療機器は両心室ペースメーカー、植え込み型徐細動器（ICD）、心室補助装置（VAD）、左心補助循環装置（LVAD）、心臓再同期療法（CRT）、又はそれらの組み合わせを含む、請求項 9 に記載の方法。

40

【請求項 11】

それを必要とする対象における心血管障害及び／又は肺障害を治療又は予防するための医薬組成物の調製における式 I、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 I V、式 V I I 若しくは式 V I I I の式を有する化合物又はそれらの任意の組み合わせ、又はその薬剤的に許容できる塩（結晶及び／又は非晶質）、非塩非晶質形態、溶媒和物、多形体、互変異性体若しくはプロドラッグの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

50

本出願は、2016年11月16日に出願された米国仮特許出願第62 / 422, 929号の優先権を主張し、その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。
本発明はグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PD) の阻害剤を使用した心血管疾患の治療または予防に関する。

【背景技術】

【0002】

心血管疾患は世界中で死亡率と罹患率の主な原因の1つであり、有病率は増え続けている。心血管疾患には、心臓、心臓弁、血液、及び体の血管（動脈、毛細血管、及び静脈）に影響を与えるさまざまな疾患が含まれる。心血管疾患の原因は多様であるが、アテローム性動脈硬化症及び／又は高血圧症が最も一般的である。危険因子としては、高い血漿中総コレステロール又はLDLコレステロール、高いトリグリセリド、低いHDLコレステロール、例えば高脂血症、高コレステロール血症、又は低アルファリポタンパク質血症、並びにC反応性タンパク質及びフィブリノゲンのような炎症マーカーの増加が挙げられる。

10

【0003】

脳卒中、アテローム性動脈硬化症、及び高血圧を含む主要心疾患、並びに肺高血圧症、血管肉腫 (angiosarcoma)、血管肉腫 (hemangiosarcoma)、及び肥大性心筋症のような奇病は完治しない。加えて、鬱血性心不全及び肺高血圧症に関連する心不全を治療するための医学的療法は不十分である。

【0004】

肺高血圧症は、共に肺血管系として知られる肺動脈、肺静脈、又は肺毛細血管内の血圧上昇を提示し、息切れ、めまい、失神、足の腫れなどの症状をもたらす。肺循環は低い抵抗、低い血圧、及び高い伸展性の血管床である。肺高血圧症では肺動脈の血圧が正常レベルを超えて上昇する。通常、肺動脈圧は約20~25 mmHgに維持される。肺高血圧症は、圧力が30 mmHg以上に上昇したときと定義される。肺高血圧症は、いくつかの異なる臨床症状を有する患者における罹患率及び死亡率の主な原因である。肺高血圧症は進行性疾患であり、肺高血圧症の病態生理学は不均一である。重度の肺高血圧症は衰弱させ、致命的なままである。肺高血圧症は多様な病因を有する5つの群に分類される。肺高血圧症の全形態において、肺動脈圧は主に肺狭窄／抵抗の増加並びに肺動脈及び静脈の狭窄又は再造形が原因で増加する。肺高血圧症の原因の1つは肺胞性低酸素症であり、これは良く灌流した肺胞の局在化した不十分な換気あるいは肺胞換気量の全体的な減少に起因する。肺高血圧症はまた、血管透過性に関連する疾患である。現在の治療は、複雑な肺血管リモデリングを逆転し、肺血管抵抗を減少させるのに不十分である。肺高血圧症は歴史的に生存率が低い慢性の難病である。肺高血圧症の治療は、通常、酸素の連続使用を含む。肺血管拡張薬（例えば、ヒドララジン、カルシウム遮断薬、亜酸化窒素、プロスタサイクリン）は有効であることが証明されておらず、肺移植は治療に反応しない患者にしばしば必要とされる。

20

30

【0005】

様々なリスク因子によって誘導され進行する動脈硬化は、大動脈瘤、狭心症、心筋梗塞、又は脳梗塞などの心血管疾患をもたらす、血液の流れを遮断する動脈内腔の肥厚を引き起こす。

40

【0006】

心臓肥大は圧力又は又は容量過負荷、家族性／遺伝性心筋症又は先行する梗塞からの収縮主要部の損失を含む種々の外因性及び内因性刺激によって課される生体力学的ストレスレベルの上昇に対する心臓細胞の適応応答である (Freyら (2004) *Circulation* 109:1580-1589; Freyら (2003) *Annu. Rev. Physiol.* 65:45-79; Yoshidaら (1986) *J. Cardiol.* 16:399-406)。仮に持続すると、肥大はしばしば病理学的になり、不整脈、心不全への進行、及び突然死の重大なリスクを伴う (Freyら (2004), *supra*; Levyら (1990) *N. Engl. J. Med.* 322:1561-1566

50

；Korenら（1991）Ann. Intern. Med. 114：345－352）。分子レベルでは、病理学的肥大は、心臓収縮性及びカルシウム処理の調節に關与する遺伝子の胎児アイソフォーム（例えば β -MHC）がアップレギュレーションされる、いわゆる胎児遺伝子プログラムの再誘導に關連する（Freyら（2004），supra；Freyら（2003），supra）；Olson（2004）Nat. Med. 10：467－474；Iemitsuら（2001）Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 281：R2029－2036）。細胞レベルでは、心室の肥大成長の主な特徴は、タンパク質合成の増強及び心筋細胞サイズの増加である（Freyら（2004），supra；Freyら（2003），supra）。病的肥大が進行するにつれて、分子表現型及び細胞表現型の変化はアポトーシス、線維症、心室拡張、及び収縮機能の低下を伴う（Freyら（2004），supra）。

10

【0007】

心不全は著しく高い死亡率と同様に高い罹患率と關連する。心不全の臨床症候群は、不均一な心筋疾患又は血管疾患の結果であり、身体全体の血液循環維持の不全によって定義される。心不全の臨床管理における著しい進歩にもかかわらず、従来の療法は、末期心不全に進行する多くの患者において最終的に効果がない。これらの症例では、左心補助循環装置（LVAD）の移植及び／又は心臓移植が唯一の実行可能な選択肢であり得る。

【0008】

以上を考慮して、様々な心血管障害のための効果的な治療を開発する必要がある。本開示では、肺高血圧症、肺高血圧症に關連する心不全、心房細動又は不整脈、及び心筋ミオパチーのような心血管障害を治療するための新規な治療法を記載する。

20

【発明の概要】

【0009】

特定の実施形態において、本発明は、治療有効量のグルコース－6－リン酸デヒドロゲナーゼ（G6PD）阻害剤、又はその薬剂的に許容できる塩、溶媒和物、多形体、互変異性体若しくはプロドラッグを対象に投与することを含む、それを必要とする対象における心血管障害及び／又は肺障害の治療又は予防のための方法に關する。

【0010】

特定の実施形態において、阻害剤は式I、式II、式III、式IV、式V、式IV、式VII若しくは式VIIIの式を有する化合物又はそれらの任意の組み合わせを含む。

30

【0011】

さらなる実施形態において、阻害剤は、N－[(3 β 、5 α)-20-オキソプレグナン-3-イル]メタンスルホンアミド；N-エチル-N'－[(3 β 、5 α)-17-オキソアンドロスタン-3-イル]尿素；(3 β 、5 α)-3、21-ジヒドロキシプレグナン-20-オン、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【0012】

さらなる実施形態において、心血管障害は肺高血圧症、肺高血圧症に關連する心不全、鬱血性心不全、心筋症、心房細動を含む不整脈、高血圧、脳卒中、中膜肥厚、医原性介入後の急性新生内膜形成、アテローム性動脈硬化症、又はそれらの組み合わせを含む。

40

【0013】

さらなる実施形態において、心血管障害及び／又は肺障害は、血管肉腫（angiosarcoma）、血管肉腫（hemangiosarcoma）、ティモシー症候群、肥大型心筋症、又はそれらの組み合わせを含む。さらなる実施形態において、心血管障害及び／又は肺障害は、肺高血圧症1～5の群のうちのいずれか、又はそれらの組み合わせを含む。さらなる実施形態において、障害は肺高血圧症群Iとして分類される強皮症を含む。

【0014】

特定の実施形態において、当該方法はさらに、利尿剤、血管拡張薬、強心薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、 β 遮断薬、神経液性ブロッカー、アルドステロン拮

50

抗薬、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、エリスロポエチン、又はそれらの組み合わせを用いて対象を治療することを含む。

【0015】

特定の実施形態において、当該方法は医療機器及び／又は外科手術によって対象を治療することをさらに含む。特定の実施形態において、医療機器は両心室ペースメーカー、植え込み型徐細動器（ICD）、心室補助装置（VAD）、左心補助循環装置（LVAD）、心臓再同期療法（CRT）、又はそれらの組み合わせを含む。

【0016】

特定の実施形態において、本発明は、それを必要とする対象における心血管障害及び／又は肺障害の治療又は予防のため医薬組成物の調製における、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI若しくは式VIIの式を有する化合物又はそれらの任意の組み合わせ、又はその薬剤的に許容できる塩（結晶及び／又は非晶質）、非塩非晶質形態、溶媒和物、多形体、互変異性体若しくはプロドラッグの使用に関する。

10

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、化合物7e、14f及び34の構造を示す。円は、CH₃又はOによる水素残基の置換は薬物がG6PDを阻害するのを不活性化し、それらの心血管作用を失うことを示す。

【図2】図2は、低酸素（10% O₂）又は周囲雰囲気（21% O₂）に5週間曝露したマウスについての結果を示す表である。これらのマウスは肺高血圧症を発症した（PH群）。マウスをPD2124（化合物34）の皮下投与で1週間治療した。体重及びヘマトクリット値を測定した。

20

【図3】図3A及び3Bは、12時間、G6PD阻害剤PD2958（2958）及びPD2124（2124）を含む及び含まないクレブス緩衝液中でインキュベートしたウシ肺動脈の結果を示すグラフである。血管平滑筋細胞特異的タンパク質ミオカルジン（MYOCD；図3A）及び平滑筋ミオシン重鎖（MHY11；図3B）発現は、PD2958（10 μM）及びPD2124（1 μM）によって増加した。

【図4】図4A及び4Bは、15% DMEM培地中で48時間培養し、新たに合成されたG6PD薬；PD109（109）、PD2124（2124）、PD2958（2958）及びPD4091（4091）又は賦形剤対照（Con）で細胞を72時間処理したラット肺動脈平滑筋細胞の結果を示すグラフである。細胞数／増殖（図4A）及びアポトーシス（図4B）は、それぞれCyquan及びCaspase 3 / 7アッセイによって決定した。細胞数はG6PD阻害剤によって減少した（図4A）。細胞アポトーシスは、各群においてPD2958（1 μM）N=5によって増加した（図4B）。

30

【図5】図5A及び5Bは、15% DMEM培地中で48時間培養し、新たに合成されたG6PD薬；PD2958（2958）又は賦形剤対照（Con）で細胞を72時間処理したラット肺動脈平滑筋細胞を示す画像（図5A）とグラフ（図5B）を示す。細胞遊走を決定した。細胞遊走は、PD2958（1 μM）によって無効化された。各群においてN=5。

【図6】図6は、クレブス緩衝液中でインキュベートし、KCl（30 mM）で前収縮させたウシ肺動脈輪を示すグラフである。これらの前収縮した輪は、G6PD阻害剤；PD109（109）、PD2124（2124）、PD2958（2958）及びPD4091（4091）又はデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）によって弛緩した。

40

【図7】図7は、KCl（30 mM）で前収縮させた野生型及びG6PD欠損の大動脈輪を示すグラフである。G6PD欠損由来マウスではなく野生型マウスの大動脈輪がPD2958（2958）によって用量依存的に弛緩した。

【図8】図8A～8Cは、マウスを4群に分けて、以下の条件下；周囲雰囲気（21% O₂）に曝露した対照（ctrl）；10% O₂に曝露した肺高血圧症（PH）；不活性G6PD阻害剤（PH__偽薬）で処理したPH；及び活性G6PD阻害剤（PH__2124）で5週間処理したPHの治療結果を示すグラフである。偽薬及び2124を4週目～5

50

週目に1週間、皮下注射（1.3 mg/Kg）した。G6PD阻害剤2124は、PAA T対ET比（図8A）、大動脈弾性率（図8B）及びTPR（図8C）として決定される肺抵抗を減少させそして逆転させた。

【図9】図9A及び9Bは、マウスを4群に分けて、以下の条件下；周囲雰囲気（21% O₂）に曝露した対照（ctrl）；10% O₂に曝露した肺高血圧症（PH）；不活性G6PD阻害剤（PH__偽薬）で処理したPH；及び活性G6PD阻害剤（PH__2124）で5週間処理した治療結果を示すグラフである。偽薬及び2124を4週目～5週目に1週間、皮下注射（1.3 mg/Kg）した。G6PD阻害剤2124は、左心室（LV）の硬直性を低下させそして逆転させ（図9A）、そして心係数を上昇させた（図9B）。

10

【発明を実施するための形態】

【0018】

本明細書に記載されるように、本明細書に記載した心血管疾患又は関連する肺疾患、又はそのような疾患にかかりやすい体質の治療、予防若しくは緩和のためのG6PDを阻害する1つ以上の薬剤／化合物並びに方法を提供する。

【0019】

本開示は、対象における心血管障害及び／又は関連する肺障害を治療又は予防する方法を提供する。この方法では、治療有効量のグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ（G6PD）阻害剤が投与される。阻害剤は、式I、式II、式III、式IV、式V、式IV、式VII又は式VIIIによる式を有する化合物であり得る。

20

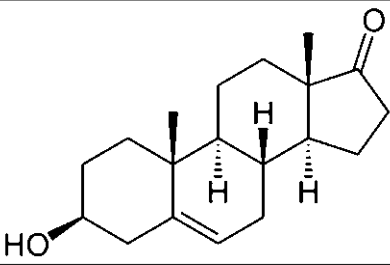
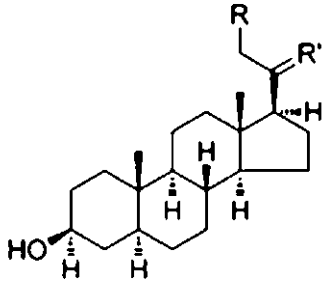
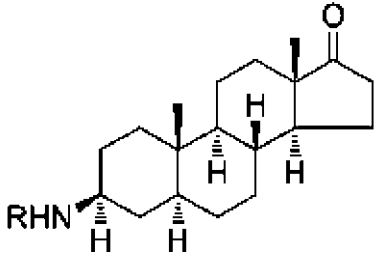
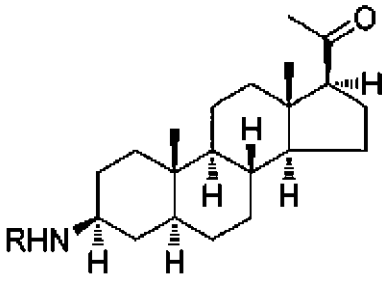
【0020】

特定の実施形態において、本発明の組成物は以下の化合物：N-[(3β, 5α)-20-オキソプレグナン-3-イル]メタンスルホンアミド；N-エチル-N'-[(3β, 5α)-17-オキソアンドロスタン-3-イル]尿素；及び(3β, 5α)-3, 21-ジヒドロキシプレグナン-20-オンの1つ以上を含む。表1は、本開示の例示的化合物の構造を列挙する。

【0021】

表1

【表 1】

化合物	化学名	構造	合成
PD109 (109)	5-アンドロステン-3-β-ヒドロキシ-17-オン (デヒドロエピアンドロステロン)		(市販、CAS番号53-43-0)
PD 2124 (2124)。 化合物34	(3β, 5α)-3, 21-ジヒドロキシプレキサ-20-オン	 R = OH、R' = O	例2
PD2958 (2958); 化合物7e	N-エチル-N'-(3β, 5α)-17-オキソアンドロスタン-3-イル]尿素	 R = 尿素	例2
PD4091 (4091); 化合物14f	N-[(3β, 5α)-20-オキソプレグナン-3-イル]メタンスルホンアミド	 R = スルホンアミド	例2

【0022】

さらに、別の実施形態において、本発明は、治療有効量の式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V、式 VI、式 VII 若しくは式 VIII の化合物、又はその薬剂的に許容できる塩（結晶及び／又は非晶質）、非塩非晶質形態、溶媒和物、多形体、互変異性体若しくはプロドラッグを含む医薬組成物に関する。特定の実施形態では、化合物は薬剂的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤及び／又はアジュバントをさらに含む。

【0023】

特定の実施形態では、本薬剤／組成物は、遺伝子機能を阻害し、心血管疾患又は肺疾患の進行に関連する症状及び過程のうちの 1 つ以上を予防するために、肺又は心臓細胞に特異的に投与される。そのような治療はまた、1 つ以上の疾患過程を逆転又は軽減するために既に心血管疾患若しくは肺疾患を示している患者の治療に有用であり得る。さらに、プロテインキナーゼ G の阻害剤及びエンドセリン A 若しくは B 受容体の遮断剤又はこれらの任意の組み合わせを含む 1 つ以上のさらなる阻害剤を利用するアプローチもまた、特定の疾

10

20

30

40

50

患を治療するのに有用であると期待される。

【0024】

一実施形態において、「患者」又は「対象」は哺乳動物を指し、ヒト及び鳥類を含む獣医学的対象を含む。一実施形態において、対象は哺乳動物である。

【0025】

グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PD)

グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PD) は、NADPHオキシダーゼ、グルタチオン/チオレドキシンレダクターゼなどの種々のレドックス感受性酵素の鍵補因子、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリッ酸還元型 (NADPH) を生成し、また細胞内にその他の還元反応及び同化反応を生じさせる (Gupte and Wolin (2012): *Hypertension*; 60: 269-275)。我々は、G6PDが冠状動脈及び肺動脈の収縮及び弛緩の調節 (Atara (2011): *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 300: H2054-H2063)、及び肺動脈SMC表現型 (Chettimada (2012): *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; 303: L64-L74) に関与することを示した。グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼは、肺高血圧症における進行性肺動脈リモデリングに関連することが示されている。

【0026】

解糖、PPPを介したグルコースフラックス、並びにイソクエン酸デヒドロゲナーゼ-1及び-2を産生するNADPHの活性は、特発性及び遺伝性肺高血圧症患者の肺動脈、並びに特発性肺高血圧症患者由来の内皮細胞及び線維芽において増加する。G6PDの発現と活性は、(a) 肺高血圧症患者由来のエンドセリン-1処理肺動脈平滑筋細胞、(b) 低酸素培養ラット肺動脈平滑筋細胞、及び(c) 肺高血圧症ラットモデルの肺において増加する。G6PDの発現と活性は、(a) 肺高血圧症患者由来のエンドセリン-1処理肺動脈平滑筋細胞、(b) 低酸素培養ラット肺動脈平滑筋細胞、及び(c) 肺高血圧症ラットモデルの肺において増加する。過剰なNADPH生成は心血管系における病原性の「還元ストレス」に寄与する。

【0027】

G6PD由来のNADPHは、細胞の増殖の刺激およびアポトーシスの阻害において重要な役割を果たす (Buchakjian and Kornbluth (2010): *Nat Rev Mol Cell Biol*; 11: 715-727)。G6PDの異所性発現は、ラットのPASMC増殖を増加させ (Chettimada (2015): *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; 308: L287-L300)、そしてまた α HIF1 α 誘導内皮増殖 α に寄与する (Leopold et al (2003): *J Biol Chem*; 278: 32100-32106)。さらに、我々の知見は、CD133⁺ 前駆細胞におけるG6PDの過剰活性化がそれらの自己再生複製を促進することを示唆する (Chettimada (2014): *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; 307: L545-L556)。CD133⁺ 細胞は、PAHのPAリモデリングプロセスに潜在的に関与している (Asosingh (2008): *Am J Pathol*; 172: 615-627)。逆に、G6PDの阻害は、X laevis 卵母細胞、HEK293細胞、食道扁平上皮癌、及びメラノーマ細胞のアポトーシス率を増加させる (Bouchier-Hayes (2009): *Mol Cell*; 35: 830-840; Nutt (2005): *Cell*; 35: 89-103; Wang (2016): *Tumour Biol*; 37: 781-789; Cai (2015): *Am J Cancer Res*; 5: 1610-1620)。PHでは、PASMC及び内皮細胞増殖はプロアポトーシス遺伝子の発現低下を伴う (Bull (2007): *Proc Am Thorac Soc*; 4: 117-120)。したがって、これらの知見は、エンドセリン-1による又は低酸素によるG6PD活性の刺激がアポトーシスを阻害し、そしてPASMCの増殖を促進し、そして進行性のPAリモデリング及びHPHとPAHの病因に

寄与する可能性が高いことを示唆する。

【0028】

G6PD欠乏症はヒトにおいて一般的であり、そして世界中の異なる民族グループにおいてこの酵素にいくつかの点突然変異が見出されている。疫学的研究は、地中海型非同義変異〔エクソン6の一塩基多型：dbSNP rs5030868〕を保有する個体は、正常な個体と比較して80%G6PD活性が低く、鎌状赤血球貧血症関連PHを含む心血管疾患を有する可能性が低いことを示唆する（Gupte（2008）：Curr Opin Investig Drugs 9：993-1000）。

【0029】

ヒトG6PDのアミノ酸配列をコードする例示的ヌクレオチド配列は公知であり、例えばGenBankアクセッション番号NM_000402、AH003054.2等に公開されている。

【0030】

いくつかの実施形態において、G6PDのレベルは、心臓細胞及び／又は肺細胞において減少する。特定の実施形態では、治療は疾患細胞を標的とするか、又はそれに特異的であり得る。G6PDの発現は、疾患細胞（すなわち、心血管疾患及び／又は関連する肺疾患にかかりやすい細胞、あるいは心血管疾患及び／又は関連する肺疾患が既に存在する細胞）においてだけ特異的に減少し、他の非疾患細胞においては十分ではない可能性がある。これらの方法では、G6PDの発現は他の細胞、すなわち非疾患細胞の細胞においては実質的に減少しない可能性がある。したがって、そのような実施形態において、G6PDのレベルは、治療の過程又はその後において、非疾患細胞では実質的に同じか同様のままである。

【0031】

G6PDレベル及び／又は活性の細胞特異的減少は、標的化投与、すなわち標的細胞のみの治療に適用し、他の細胞には適用しないことによって達成することができる。しかしながら、他の実施形態では、他の細胞（例えば、非疾患細胞の一部であり、実質的には他の細胞又は組織型ではない）におけるG6PD発現の下方制御が用いられる。

【0032】

本明細書に記載の方法及び組成物は、G6PD、G6PDポリヌクレオチド、G6PDヌクレオチド及びG6PD核酸、並びにこれらの任意の変異体、相同体、誘導体及び断片のレベル及び／又は活性を低下させる可能性がある。G6PDを標的とする阻害剤はまた、記載されている治療又は予防の方法に使用することができる。

【0033】

用語「G6PDポリヌクレオチド」、「G6PDヌクレオチド」及び「G6PD核酸」、「G6PD核酸」は互換的に使用されてもよく、具体的にcDNA及びゲノムG6PD配列の両方を含むと理解されるべきである。これらの用語はまた、G6PDポリペプチド及び／又はこれの断片、誘導体、相同体若しくは変異体をコードすることができる核酸配列を含むことを意図している。

【0034】

「下方制御」又は「減少」とは、研究されている疾患に対するあらゆる悪影響を意味し、これは全体的または部分的でもよい。したがって、タンパク質のレベル又は活性が検出されている場合、本剤はタンパク質のレベル又は活性を低下させる、改善する、または消失させることができる。本剤によって達成されるタンパク質のレベル又は活性の下方制御は、本剤の非存在下でのタンパク質のレベル又は活性と比較して、少なくとも10%、例えば少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%以上であり得る。

【0035】

用語「化合物」は、生物学的高分子（例えば、核酸、タンパク質、非ペプチド、又は有機分子）などの化合物（天然又は合成）、又は細菌、植物、真菌、又は動物（特に哺乳動

10

20

30

40

50

物)細胞若しくは組織などの生物学的材料から作製される抽出物、又はさらには無機元素若しくは分子を指す。化合物は抗体であり得る。

【0036】

いくつかの実施形態では、抗G6PD剤は注射用又は静脈内組成物として提供され、それに応じて投与される。抗G6PD剤阻害剤の投与量は、約5mg/kg/2週間～約10mg/kg/2週間の間であり得る。抗G6PD剤阻害剤は、10～300mg/日、例えば少なくとも30mg/日、200mg/日未満、または30mg/日～200mg/日の投与量で提供されてもよい。

【0037】

G6PDの阻害剤

本開示は、本明細書に記載される1つ以上の化合物を投与することにより対象における心血管障害及び／又は関連する肺障害を治療又は予防する方法を提供する。一実施形態では、アンドロスタン誘導体が本方法において使用される。別の実施形態では、プレグナン誘導体が本方法において使用される。特定の実施形態において、G6PDのステロイド阻害は実質的に開発されており、3β-アルコールは、スルファミド、スルホンアミド、尿素、及びカルバメートなどの3β-H-結合供与体と置き換えることができる。特定の実施形態では、C-20にケトンが存在するという条件で、アンドロスタン核をプレグナン核で置き換えることによって改善された効力が達成された。特定の実施形態において、プレグナン-20-オンについては、21-ヒドロキシル基が組み込まれる。J. Medicinal Chemistry 2012; 55: 4431-4445.

【0038】

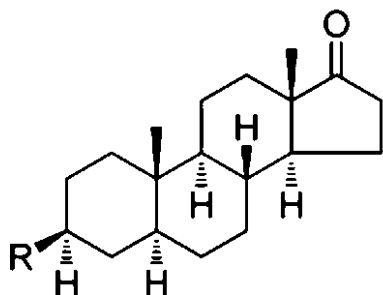
特定の実施形態では、本化合物は、約0.1μM～約500μM、約0.5μM～約200μM、約1μM～約100μM、1μM～約50μM、約1μM～約30μM、又は約1μM～約10μMの範囲のG6PD活性阻害のIC50を有する。特定の実施形態では、本化合物は、デヒドロエピアンドロステロン又はエピアンドロステロンよりもインビトロ及びインビボで、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも60倍、少なくとも70倍、少なくとも80倍、少なくとも90倍、少なくとも100倍、少なくとも150倍、少なくとも180倍、又は少なくとも200倍のG6PD活性阻害の有効性を示す。

【0039】

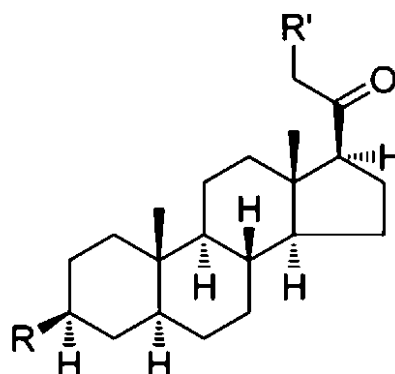
本発明によれば、式I又は式IIの化合物、並びに式I又は式IIを有する化合物の任意の1つを患者に投与することを含む、患者における心血管障害及び／又は関連する肺障害を治療する方法が提供される。

【0040】

【化1】



R = 尿素、カルバメート、スルホンアミド又はスルファミド



R = スルホンアミド又はスルファミド
R' = H, OH

10

20

30

40

50

I I I

式 I において、R は、尿素、カルバメート、スルホンアミド又はスルファミドである。

【0041】

式 I I において、R はスルホンアミド又はスルファミドであり、R' は H 又は OH である。

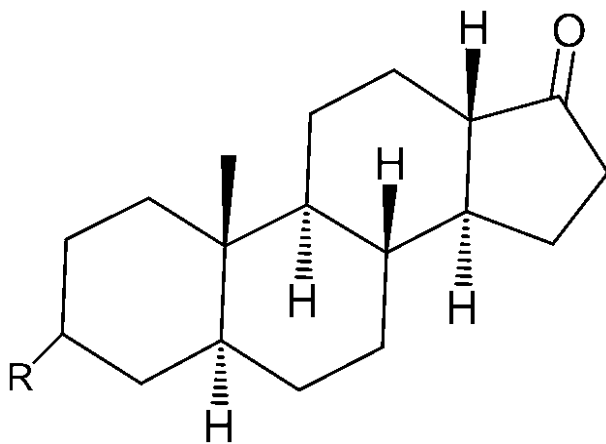
【0042】

本発明によれば、式 I I I 又は式 I V 又は V の化合物、並びに式 I I I、式 I V 又は式 V を有する化合物の任意の 1 つを患者に投与することを含む、患者における心血管障害及び／又は関連する肺障害を治療する方法が提供される。

10

【0043】

【化 2】



20

I I I

式中、

R は R¹ NH 及び OH である。

R¹ は H 及び部分、NH アシル、CONHR²、CONR³R⁴、CO₂R²、SO₂R²、SO₂R⁵ 及び SO₂NH₂ から選択される。

30

R² は 1～6 個の炭素原子の直鎖及び分岐アルキルである。

R³ 及び R⁴ は H 並びに 1～6 個の炭素原子の直鎖及び分岐アルキルから独立して選択される。

R⁵ は、フッ素、塩素、並びに 1～6 個の炭素原子の直鎖及び分岐アルキルから選択される 1 又は 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルである。

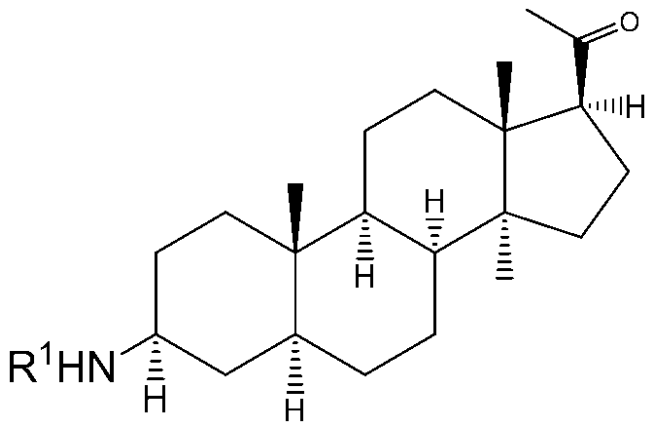
【0044】

クラス／式 I I I の化合物は、当業者に公知の方法を用いて無機又は有機の薬剂的に許容できる塩として得ることができる (Richard C. Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers、411-415、1989)。ナトリウム、カルシウム、カリウム若しくはマグネシウムなど又はそれらの等価物又は塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩若しくは硫酸塩などがあり得る、これらに限定されない無機塩を含む適切な塩は当業者に周知である。

40

【0045】

【化 3】



10

I V

式中、

R^1 はH及び部分、NHアシル、 $CONHR^2$ 、 $CONR^3R^4$ 、 CO_2R^2 、 SO_2R^2 、 SO_2R^5 及び SO_2NH_2 から選択される。

R^2 は1～6個の炭素原子の直鎖及び分岐アルキルである。

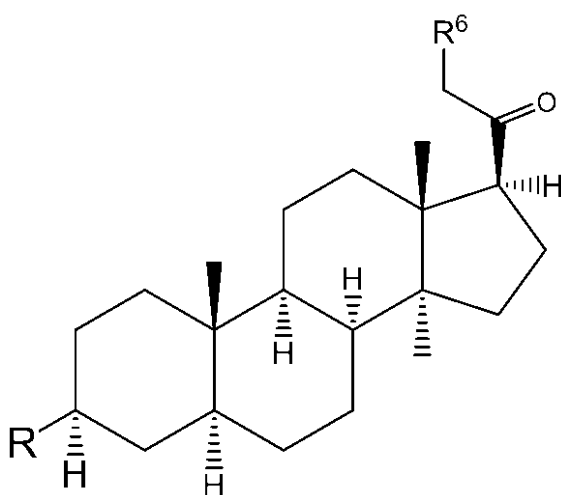
R^3 及び R^4 はH並びに1～6個の炭素原子の直鎖及び分岐アルキルから独立して選択される。 20

R^5 は、フッ素、塩素、並びに1～6個の炭素原子の直鎖及び分岐アルキルから選択される1又は2個の置換基で任意に置換されたフェニルである。クラス／式 I Vの化合物は、当業者に公知の方法を用いて無機又は有機の薬剂的に許容できる塩として得ることができる (Richard C. Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers、411-415、1989)。ナトリウム、カルシウム、カリウム若しくはマグネシウムなど又はそれらの等価物又は塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩若しくは硫酸塩などがあり得る、これらに限定されない無機塩を含む適切な塩は当業者に周知である。

30

【0046】

【化 4】



40

式 V

式中、

R は R^1NH 及び OH である。

R^1 はH及び部分、NHアシル、 $CONHR^2$ 、 $CONR^3R^4$ 、 CO_2R^2 、 SO_2R^2 、 SO_2R^5 及び SO_2NH_2 から選択される。 50

R² は 1 ～ 6 個の炭素原子の直鎖及び分岐アルキルである。

R³ 及び R⁴ は H 並びに 1 ～ 6 個の炭素原子の直鎖及び分岐アルキルから独立して選択される。

R⁵ は、フッ素、塩素、並びに 1 ～ 6 個の炭素原子の直鎖及び分岐アルキルから選択される 1 又は 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルである。

R⁶ は H 又は OH である。

【0047】

クラス／式 V の化合物は、当業者に公知の方法を用いて無機又は有機の薬剂的に許容できる塩として得ることができる (Richard C. Larock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers、411-415、1989)。ナトリウム、カルシウム、カリウム若しくはマグネシウムなど又はそれらの等価物又は塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩若しくは硫酸塩などがあり得る、これらに限定されない無機塩を含む適切な塩は当業者に周知である。

【0048】

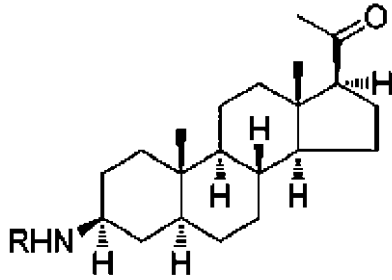
特定の実施形態では、本発明の組成物は式 V I、式 V I I、又は式 V I I I の化合物を含む。特定の実施形態では、本発明の組成物は、1 つ以上の以下の化合物、N-[(3β、5α)-20-オキソプレグナン-3-イル]メタンスルホンアミド (式 V I、R = スルホンアミド、本明細書では「化合物 14 f」とも称される)；N-エチル-N'-[(3β、5α)-17-オキソアンドロスタン-3-イル]尿素 (式 V I I、R = 尿素、本明細書で「化合物 7 e」とも称される)；又は (3β、5α)-3、21-ジヒドロキシプレグナン-20-オン (式 V I I I、R = OH；R' = O；本明細書では「化合物 34」とも称される)を含む。

【0049】

10

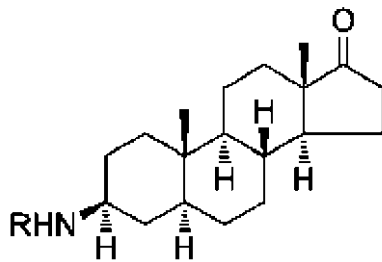
20

【化 5】



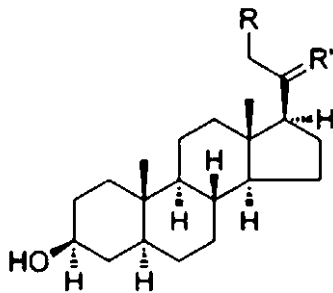
10

V I



20

V I I



30

R=OH、R' =O

V I I I

【0050】

本発明の方法において使用される化合物は、本発明により使用されるすべての水和物、溶媒和物、及び化合物の錯体を含む。キラル中心又は異性体中心の別の形態が本発明の化合物中に存在する場合、エナンチオマー及びジアステレオマーを含むそのような異性体又は異性体類のすべての形態が本明細書に包含されると意図される。キラル中心を含む化合物はラセミ混合物、エナンチオマー的に濃縮された混合物として使用されてもよく、あるいはラセミ混合物は周知の技術を使用して分離されてもよく、また個々のエナンチオマーは単独で使用されてもよい。本発明に記載の化合物は、ラセミ体で、または個々のエナンチオマーとして存在する。エナンチオマーは、例えばPure and Applied Chemistry 69、1469-1474、(1997) IUPACに記載されているものなどの公知技術を使用して分離することができる。化合物が不飽和炭素-炭素二重結合を有する場合、シス(Z)異性体とトランス(E)異性体の両方が本発明の範囲内である。化合物がケト-エノール互変異性体などの互変異性型で存在し得る場合、各互変異性型は、平衡で存在するか、又は1形態で優占的に存在するかにかかわらず、本発明の範囲に含まれると考えられる。

40

【0051】

50

本発明で使用される化合物の構造が不斉炭素原子を含む場合、そのような化合物はラセミ体、ラセミ混合物、及び単離された単一のエナンチオマーとして生じ得る。これらの化合物の全てのそのような異性体は本発明に明白に含まれる。各不斉炭素は、R又はS配置のものであり得る。従って、そのような非対称性から生じる異性体（例えば、全てのエナンチオマー及びジアステレオマー）は、特に断りがない限り本発明の範囲内に含まれると理解されるべきである。そのような異性体は、古典的な分離技術によって、また"Enantiomers, Racemates and Resolutions" by J. Jacques, A. Collet and S. Wilen, Pub. John Wiley & Sons, NY, 1981に記載されているもののような立体化学的に制御された合成によって実質的に純粋な形態で得ることができる。例えば、分割はキラルカラム上の分取クロマトグラフィーによって行うことができる。

10

【0052】

本発明はまた、本明細書に開示されている化合物に生じる全ての原子の同位体の使用を含むことを意図している。同位体は、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例として、限定されないが水素の同位体はトリチウム及び重水素を含む。炭素の同位体に炭素13及び炭素14を含む。

【0053】

本出願全体の構造中の炭素の任意の表記は、さらに注記することなしに使用される場合、 ^{12}C 、 ^{13}C 、又は ^{14}C など全ての炭素同位体を表すことを意図していることに留意されたい。さらに、 ^{13}C 又は ^{14}C を含む任意の化合物は、本明細書に開示されている任意の化合物の構造を具体的に有していてもよい。

20

【0054】

本出願全体の構造中の水素の任意の表記は、さらに注記することなしに使用される場合、 ^1H 、 ^2H 又は ^3H など全ての水素同位体を表すことを意図していることに留意されたい。さらに、 ^2H 又は ^3H を含む任意の化合物は、本明細書に記載した任意の化合物の構造を具体的に有していてもよい。

【0055】

同位体標識化合物は、一般的に当業者に公知の従来型技術によって、又は非標識試薬を用いる代わりに適切な同位体標識試薬を使用する本明細書に開示した例に記載された方法と類似の方法によって調製することができる。

30

【0056】

本発明の化合物は塩の形態であり得る。本明細書中で使用される場合、「塩」は、本化合物の酸又は塩基の塩をつくることにより修飾されている本願発明の塩である。癌の治療に使用される化合物の場合、塩は薬剤的許容範囲にある。薬剤的に許容できる塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩又は有機酸塩；フェノールなどの酸性残基のアルカリ塩又は有機塩が挙げられるが、これらに限定されない。塩は有機酸又は無機酸を用いて製造することができる。そのような酸塩は、塩化物、臭化物、硫酸塩、硝酸塩／亜硝酸塩、エステル、リン酸塩、スルホン酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩などである。フェノレート塩はアルカリ土類金属塩、ナトリウム、カリウム又はリチウムである。この点に関して「薬剤的に許容できる塩」という用語は、本発明の化合物の比較的非毒性の無機及び有機の酸又は塩基付加塩を指す。これらの塩は、本発明の化合物の最終単離及び精製中にインサイチュで、あるいは遊離塩基又は遊離酸形態の本発明の精製化合物を適切な有機又は無機の酸若しくは塩基で別々に処理して結果的に形成される塩を単離することによって調製し得る。代表的な塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩／亜硝酸塩、エステル、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシラート、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチラート、メシラート、グルコヘプトネート、ラクトビオネート及びラウリルスルホネート塩などが挙げられる。（例えば、Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts"

40

50

, J. Pharm. Sci. 66: 1-19を参照)。

【0057】

本明細書で使用されるとき、「アルキル」は、特定の炭素原子数を有し、置換又は非置換されていてもよい分枝鎖及び直鎖飽和脂肪族炭化水素基を含む。アルキル (Alkyl) は、C1～C10アルキル、又はそれらの部分若しくは個々のものである。非限定的な例において、アルキルが「C1-C5アルキル (alkyl)」にあるようなC1-C5の場合、直鎖又は分岐配列中に1, 2, 3, 4又は5個の炭素を有する基を含むことが定義され、具体的にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、及びペンチルが挙げられる。アルキルは、フェニル又は置換フェニルで任意に置換されて、置換又は非置換ベンジルを提供し得る。

10

【0058】

「ヘテロシクリル」は、炭素又は窒素から選択される3～8個の環原子、好ましくは5～6個の環原子を含有する飽和又は部分不飽和単環式基を意味し、ピロリジンに限定されない。

【0059】

本明細書で使用されるとき、用語「アリール」は、5～15個の炭素原子を含む芳香族単環式又は多環基を指す。アリール基は、非置換又は置換フェニルなどの基を含むが、これらに限定されない。前記アリールが置換されていることを言及するとき、当該置換は、本発明の化合物の他の環系への結合点以外の環上の任意位置であり得る。したがって、アリール環上の任意の水素原子は、本発明によって定義された置換基で置換されてもよい。アリールがフェニル環である実施形態では、前記置換は結合点に対してメタ位及び／又はオルト位及び／又はパラ位にあってもよい。アリールは、ピロリジニル-C(O)-部分を含むヘテロシクリル-C(O)-部分で任意に置換されてもよい。

20

【0060】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は各環中に最大10個の原子の安定な単環式、二環式又は多環式環を表し、少なくとも1個の環は芳香族であり、かつO、N及びSからなる基から選択される1～4個のヘテロ原子又は特に1～2個のヘテロ原子を含む。二環式芳香族ヘテロアリール基には、(a) 1個の窒素原子を有する6員芳香族(不飽和)複素環に縮合している、(b) 2個の窒素原子を有する5員又は6員の芳香族(不飽和)複素環に縮合している、(c) 1個の酸素原子又は1個の硫黄原子のいずれかと共に1個の窒素原子を有する5員芳香族(不飽和)複素環に縮合している、又は(d) O、N又はSから選択される1個のヘテロ原子を有する5員の芳香族(不飽和)複素環に縮合しているフェニル、ピリジン、ピリミジン又はピリダジン環が含まれる。この定義の範囲内のヘテロアリール基としては、限定されるものではないがベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、インドリニル、インドリル、インドールアジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、アジリジニル、1, 4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル、テトラ

30

40

50

ヒドロチエニル、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒギロキノリンが挙げられる。ヘテロアリール置換基が二環式であり、1つの環が非芳香族であるか又はヘテロ原子を含まない場合、結合はそれぞれ芳香族環を介して、又はヘテロ原子を含む環を介していると理解される。ヘテロアリールが窒素原子を含む場合、その対応するN-オキシドもこの定義に含まれると理解される。

【0061】

10

本発明の化合物において、アルキル、アリール、又はヘテロアリール基は、1個以上の水素原子を別の非水素基に置き換えることによってさらに置換され得る。これらには、アルキル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、シアノ及びカルバモイルから選択される1～4個の基が含まれるが、これらに限定されない。

【0062】

20

「置換された」という用語は、その中に含まれる水素原子への1つ以上の結合が非水素又は非炭素原子への結合に置き換えられた官能基を指し、通常の原子価が維持され、かつ置換は安定な化合物をもたらす。置換された基には、炭素原子又は水素原子への1つ以上の結合が、ヘテロ原子への二重結合又は三重結合を含む1つ以上の結合によって置き換えられる基も含まれる。置換基の例は、上記の官能基、具体的にはハロゲン（すなわち、F、Cl、Br、及びI）；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、トリフルオロメチルなどのアルキル基；ヒドロキシル；メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びイソプロポキシなどのアルコキシ基；フェノキシなどのアリーロキシ基；ベンジルオキシ（フェニルメトキシ）及びp-トリフルオロメチルベンジルオキシ（4-トリフルオロメチルフェニルメトキシ）などのアリールアルキルオキシ；ヘテロアリーロキシ基；トリフルオロメタンスルホニル、メタンスルホニル、及びp-トルエンスルホニルなどのスルホニル基；ニトロ、ニトロシル；メルカプト；メチルスルファニル、エチルスルファニル及びプロピルスルファニルなどのスルファニル基；ヘテロシクリル-C(O)-部分；アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ及びジエチルアミノなどのアミノ基；及びカルボキシルを含む。複数の置換基部分が開示又は特許請求されている場合、置換される化合物は、開示又は特許請求されている置換基部分の1つ以上によって単独で、または複数で独立して置換され得る。独立して置換されるとは、（2以上の）置換基が同一又は異なっているてもよいことを意味する。

30

【0063】

本願発明の化合物上の置換基及び置換パターンは当業者によって選択されて化学的に安定な化合物を供給してもよく、また当該分野で公知の技術、並びに下記に記載した方法によって容易に入手可能な出発物質から容易に合成することができることが理解される。置換基がそれ自体2つ以上の基で置換される場合、安定な構造が生じる限り、これらの複数の基は同じ炭素上にあっても異なる炭素上にあってもよいと理解される。

【0064】

40

本発明の化合物を選択する際に、当業者は、様々な置換基、すなわちR₁、R₂などが化学構造結合性の周知の原理に従って選択されるべきであることを認識するであろう。さらに、水素が本明細書の炭素系構造に示されていない場合、暗黙の水素は必要に応じて原子価を完成すると理解される。

【0065】

本願発明の化合物は塩の形態であってもよい。本明細書中で使用される場合、「塩」は、化合物の酸又は塩基の塩をつくることにより修飾されている本願発明の塩である。癌の治療に使用される化合物の場合、塩は薬剤的許容範囲にある。薬剤的に許容できる塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩又は有機酸塩、フェノールなどの酸性残基のアルカリ又は有機塩が挙げられるが、これらに限定されない。塩は有機酸又は無機酸を

50

用いて製造することができる。そのような酸塩は、塩化物、臭化物、硫酸塩、硝酸塩／亜硝酸塩、エステル、リン酸塩、スルホン酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩などである。フェノレート塩はアルカリ土類金属塩、ナトリウム、カリウム又はリチウムである。この点に関して「薬剤的に許容できる塩」という用語は、本発明の化合物の比較的非毒性の、無機及び有機の酸又は塩基付加塩を指す。これらの塩は、本発明の化合物の最終単離及び精製中にインサイチュで、あるいは遊離塩基又は遊離酸形態の本発明の精製化合物を適切な有機又は無機の酸若しくは塩基で別々に処理して結果的に形成される塩を単離することによって調製し得る。代表的な塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩／亜硝酸塩、エステル、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシラート、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチラート、メシラート、グルコヘプトネート、ラクトビオネート及びラウリルスルホネート塩などが挙げられる。（例えば、Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19を参照）。

10

【0066】

数値範囲は、任意のパラメータについて本明細書に提供される場合には、その数値範囲の全ての数値のサブセット、及びそこに含まれる全ての個々の整数値は本発明の一部として提供されていると理解される。したがって、C1～C10アルキルは、1～3個の炭素原子のアルキルのサブセット、2～5個の炭素原子のアルキルのサブセットなど、並びに1個の炭素原子を有するアルキル、3個の炭素原子を有するアルキル、10個の炭素原子数を有するアルキルなどを含む。

20

【0067】

一実施形態では、本明細書で論じるプリンは、1つ以上のアデノシン、イノシン、ヒポキサンチン、又はアデニンである。一実施形態において、本明細書で使用される「決定すること (determining)」は実験的に決定することを意味する。

【0068】

医薬組成物における「組成物」という用語は、活性成分、及び担体を構成する不活性成分（薬剤的に許容できる賦形剤）を含む製品を包含する製品、並びに任意の2つ以上の成分の組み合わせ、錯化若しくは集合から、又は1つ以上の成分の解離から、又は他のタイプの反応又は1つ以上の成分の相互作用から、直接的又は間接的に得られる任意の製品を包含することを意図する。したがって、本発明の医薬組成物は、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、又は式VIIIの化合物と薬剤的に許容できる賦形剤とを混合することによって製造される任意の組成物を包含する。

30

【0069】

本明細書で使用されるとき、用語「任意に (optionally)」は、続いて記載される事象が起こっても又は起こらなくてもよく、起こる事象、及び起こらない事象の両方を含むことを意味する。

【0070】

本明細書中で使用される場合、用語「1つ以上の基で置換される」は、仮に置換基の数が明確に規定されていなければ可能なすべての水素原子を同じ又は異なる置換基で置き換える複数の置換度での指定置換基又は置換基類による置換を指す。置換基の数が明確に述べられていない場合、1つ以上が意図される。

40

【0071】

本明細書中で使用される場合、「本発明の化合物」は、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII又は式VIIIの化合物、又はそれらの塩、溶媒和物若しくは生理学的に機能的な誘導体を意味する。

【0072】

本明細書中で使用される場合、「溶媒和物 (solvate)」という用語は、溶質（本発明においては、式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、又は式

50

V I I I の化合物、又はそれらの塩）と溶媒によって形成されるさまざまな化学量論の複合体を意味する。本発明の目的のためのそのような溶媒は溶質の生物学的活性を妨害しない。適切な溶媒の例としては、水、アセトン、メタノール、エタノール及び酢酸が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、使用される溶媒は薬剤的に許容できる溶媒である。適切な薬剤的に許容できる溶媒の例には、水、エタノール及び酢酸が含まれる。最も好ましくは、溶媒は水である。

【0073】

本明細書で使用されるとき、用語「生理学的に機能的な誘導体」は、式 I、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 I V、式 V I I、又は式 V I I I の化合物、又は当該化合物の薬剤的に許容できる塩、水和物若しくは溶媒和物を得るためにインビボで変換される化合物（例えば、薬物前駆体）を意味する。変換は、例えば血中で加水分解を介するような様々なメカニズム（例えば、代謝的又は化学的プロセスによって）によって起こり得る。プロドラッグはそのような誘導体であり、プロドラッグの使用についての議論は、T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Seriesによって、及びBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において提供される。

【0074】

本明細書に記載された様々な要素の全ての組み合わせは、本明細書で特に明記しない限り、又は文脈によって明らかに矛盾しない限り、発明の範囲内である。各変数の実施形態は、一般に、各変数について別々に上記に列挙されているが、本発明にはまた、式 I、式 I I、式 I I I、式 I V、式 V、式 I V、式 V I I、又は式 V I I I の化合物の一部又は個々の実施形態が上記に列挙された各実施形態から選択された化合物が含まれる。したがって、本発明は、各変数に対する実施形態のすべての組み合わせを含むことを意図している。

【0075】

G 6 P D 活性又は遺伝子発現を阻害するためのさまざまな手段が本発明の方法において使用され得る。G 6 P D に加えて、G 6 P D アイソフォーム又は 6-ホスホグルコノレートデヒドロゲナーゼ及びグルコースの他酵素（例えば、リンゴ酸酵素又はイソクエン酸デヒドロゲナーゼ）並びにコレステロール代謝を含む脂肪代謝（例えば、マロニー-CoA 及び H M G - CoA）は G 6 P D に関して本明細書で記載した同様の様式で、阻害性化合物によって潜在的にブロックされ得る別のプロセスであることは注目される。

【0076】

心血管疾患

本発明の方法は心血管障害又は心血管疾患を有する又はリスクにある対象を治療するために使用することができる。

【0077】

心血管障害又は心血管疾患は、動脈及び静脈などの心臓及び／又は血管を含む心臓血管系に影響を及ぼす任意の障害を含み得る。心血管疾患は腎臓に影響を与える障害も含み得る。心血管疾患の非限定的な例としては、肺高血圧症、肺高血圧症に関連する心不全、高血圧、脳卒中、中膜肥厚、医原性介入後の急性新生内膜形成、アテローム性動脈硬化症、鬱血性心不全、心不全、心房細動を含む不整脈、心筋梗塞、心筋虚血、心臓肥大、冠動脈心疾患、心臓線維症、心筋症、虚血性心疾患、高血圧性心疾患、炎症性心臓疾患、心臓弁膜症、心臓弁の疾患、アテローム性動脈硬化症、心腎臓疾患、血管損傷、心筋障害、心臓弁膜症、または他の心臓電気生理学的異常、高血圧症、他の心機能不全、及びこれらの組み合わせが挙げられる。心血管疾患は、限定されるものではないが右側、左側、又は鬱血性心不全を含み得て、多くの異なる原因の任意の 1 つに起因する可能性がある。左心室又は右心室の機能障害のいずれかを含む任意のタイプの心血管疾患もまた本明細書に包含さ

れる。いくつかの実施形態では、心血管疾患は、糖尿病、高ホモシステイン血症及び高コレステロール血症を含む。

【0078】

本発明の組成物及び方法によって治療することができる心血管疾患の非限定的な例としてはまた血管肉腫 (angiosarcoma)、血管肉腫 (hemangiosarcoma)、ティモシー症候群、肥大型心筋症、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0079】

肺高血圧症は、1～5群の肺高血圧症を含み、1群のメンバーで自己免疫性状態である強皮症が含まれる。(Ryan, John J. ら “The WHO Classification of Pulmonary Hypertension: A Case-Based Imaging Compendium.” *Pulmonary Circulation* 2. 1 (2012): 107-121. PMC. Web. 16 Nov. 2016 を参照.)

10

【0080】

心筋症は、アルコール性心筋症、冠状動脈疾患、先天性心疾患、虚血性心筋症 (ICM)、拡張型心筋症 (DCM)、高血圧性心筋症、弁膜性心筋症、炎症性心筋症、糖尿病性心筋症及び心筋ジストロフィー、同様に他種の心筋症を含み得るが、これらに限定されない。

【0081】

高血圧性心疾患は、左心室肥大、冠状動脈性心臓病、心不全 (うっ血性を含む)、高血圧性心筋症、心不整脈及び腎障害を含み得るが、これらに限定されない。

20

【0082】

炎症性心疾患は、心内膜炎、炎症性心肥大及び心筋炎を含み得るが、これらに限定されない。

【0083】

併用療法

本発明の組成物は単独で、又は第二の薬剤／治療法 (治療的介入) と組み合わせて投与されてもよい。

【0084】

本発明の組成物又は方法と組み合わせて使用してもよい治療的介入は、薬理学的介入、機器、外科的介入、又はこれらの任意の組み合わせを含み得る。薬理学的介入は、利尿剤、血管拡張薬、強心薬 (すなわち、心臓収縮能を増加させる化合物)、ACE阻害剤、β遮断薬、神経液性ブロッカー (例えば、β遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤)、アルドステロン拮抗薬 (例えば、スピロノラクトン、エプレレノン)、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、及びエリスロポエチンによる治療を含み得るが、これらに限定されない。デバイスは、例えば、両心室ペースメーカー、植え込み型徐細動器 (ICD)、心室補助装置 (VAD)、左心補助循環装置 (LVAD)、又は心臓再同期療法 (CRT) を含み得る。外科的介入は、心臓移植、人工心臓などを含み得る。

30

【0085】

特定の実施形態では、治療的介入は、例えば予防、診断又は病期分類、治癒的及び症状緩和を目的とした手術を含む、医療機器の移植又は手術であってもよい。外科手術は、本明細書に記載されている1つ以上の他の薬剤を含む他の療法と併せて使用することができる。血管及び心血管の疾患及び障害のためのそのような外科治療手段は当業者に周知であり、心血管の機械的補綴物の提供、血管形成術、冠状動脈の再灌流、カテーテルアブレーション、対象への植え込み型徐細動器の提供、機械的循環補助又はそれらの組み合わせが含まれ得るが、これらに限定されない。本発明において使用され得る機械的循環補助の例は、大動脈内バルーンカウンターパルスエーション、左心補助循環装置 (LVAD) 又はそれらの組み合わせを含む。

40

【0086】

治療的介入のための薬理作用のある薬剤としては、限定されるものではないが、miR

50

NAに基づく治療学（アンチセンスオリゴヌクレオチドを含む）、抗高リポタンパク血症剤、抗動脈硬化剤、抗血栓症／線維素溶解薬、血液凝固剤、抗不整脈剤、降圧薬、血管拡張薬、鬱血性心不全治療薬、抗狭心症薬、抗菌薬又はそれらの組み合わせが挙げられる。米国特許出願第2010/0317713号。

【0087】

抗高リポタンパク血症は、より多い血中脂質及び／又はリポタンパク質の1つの濃度を低下させる薬剤であってもよい。抗高リポタンパク血症薬の例としては、限定されるものではないが、アシフラン、アザコステロール、ベンフルオレクス、p-ベンザルブチルアミド、カルニチン、コンドロイチン硫酸、クロメトロン、デキストラン、デキストラン硫酸ナトリウム、5、8、11、14、17-エイコサペンタエン酸、エリタデニン、フラザポール、メグルトール、メリナミド、ミタトリエンジオール、オルニチン、γ-オリザノール、パンテチン、ペンタエリスリトールテトラアセテート、アルファーフェニルブチルアミド、ピロザジル、プロブコール（lorelco）、P-シトステロール、スルトシル酸-ピペラジン塩、チアデノール、トリパラノール及びキセンブシンを挙げることができる。いくつかの実施形態において、抗高リポタンパク血症薬は、アリーロキシアルカンジフィブル酸誘導体、樹脂／胆汁酸抑制薬、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、ニコチン酸誘導体、甲状腺ホルモン又は甲状腺ホルモン類似体、その他の薬剤又はそれらの組み合わせをさらに含み得る。

10

【0088】

別の実施形態では、血栓の除去又は予防を助ける薬剤の投与は、特にアテローム性動脈硬化症及び血管系（例えば、動脈）閉塞の治療において、調節薬の投与と組み合わせてもよい。抗血栓剤及び／又は線維素溶解薬の例としては、抗凝固剤、抗凝固剤拮抗薬、抗血小板薬、血栓溶解剤、血栓溶解剤拮抗薬又はそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。含まれ得る抗血栓剤は、例えばアスピリン及びワルファリン（クマディン）などの経口投与されるものである。

20

【0089】

抗凝固剤としては、アセノクマロール、アンクロッド、アニシンジオン、ブロムインジオン、クロリンジオン、クメタロール、シクロクマロール、デキストラン硫酸ナトリウム、ジクマロール、ジフェナジオン、ビスクマ酢酸エチル、エチリデンジクマロール、フルインジオン、ヘパリン、ヒルジン、リアポレートナトリウム、オキサジジオン、ペントサンポリサルフェート、フェニンジオン、フェンプロクモン、ホスピチン、ピコタミド、チオクロマロール及びワルファリンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0090】

抗血小板薬としては、アスピリン、デキストラン、ジピリダモール（ペルサンチン）、ヘパリン、スルフィン（アンツラン）及びチクロピジン（チクリド）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0091】

血栓溶解剤としては、組織プラスミノゲン活性化因子（アクチバーゼ）、プラスミン、プロウロキナーゼ、ウロキナーゼ（アボキナーゼ）ストレプトキナーゼ（ストレプターゼ）及びアニストレプラーゼAPSA C（エミナーゼ）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0092】

一の実施形態では、治療的介入は抗不整脈薬である。抗不整脈薬としては、クラスI抗不整脈薬（ナトリウムチャンネル遮断薬）、クラスII抗不整脈薬（βアドレナリン遮断薬）、クラスIII抗不整脈薬（再分極延長薬）、クラスIV抗不整脈薬（カルシウムチャンネル遮断薬）及び種々雑多な抗不整脈薬が挙げられるが、これらに限定されない。ナトリウムチャンネル遮断薬の例としては、クラスIA、クラスIB及びクラスIC抗不整脈薬が挙げられるが、これらに限定されない。クラスIAの抗不整脈薬の非限定的な例としては、ジソピラミド（ノルペース）、プロカインアミド（プロネチル）及びキニジン（キニデックス）が含まれる。クラスIB抗不整脈薬の例としては、リドカイン（キシロカン

50

）、トカミド（Tonocard）及びメキシレチン（メキシチール）が含まれるが、これらに限定されない。クラスⅠC抗不整脈薬の例としては、エンカミド（Enkaid）及びフレカイニド（タンボコール）が含まれるが、これらに限定されない。別名p-アドレナリン遮断薬、p-アドレナリン拮抗薬又はクラスⅠI抗不整脈薬としても知られているβ遮断薬の例としては、アセプトロール（Sectral）、アルプレノロール、アモスラロール、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキシソロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、ブチドリン塩酸塩、ブトフィロロール、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール、ジレバロール、エパノロール、エスモロール（ブレビブロック）、インデノロール、ラベタロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、モプロロール、ナドロール、ナドキシソロール、ニフェナロール、ニブラジロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール、プロパノロール（インデラル）、ソタロール（Betapace）、スルフィナロール、タリノロール、テルタトロール、チモロール、トリプロロール及びキシビノロールを挙げることができるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、β遮断薬はアリアルオキシプロパノールアミン誘導体を含むことができる。アリアルオキシプロパノールアミン誘導体の例としては、これらに限定されるものではないが、アセプトロール、アルプレノロール、アロチノロール、アテノロール、ベタキシソロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、ブニトロロール、ブトフィロロール、カラゾロール、カネオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、エパノロール、インデノロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、mrnoprolol、ナドロール、ニブラノール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロプラノロール、タリノロール、テルタトロール、チモロール及びトリプロロールを挙げることができる。

10

20

【0093】

また、クラスⅠIⅠ抗不整脈薬として知られている再分極を延長する薬剤の例としては、アミオダロン（コルダロン）及びソタロール（Betapace）を含むがこれらに限定されない。

【0094】

クラスⅠV抗不整脈剤としても知られているカルシウムチャネル遮断薬の例としては、アリアルアルキルアミン（例えば、ベプリジル、ジルチアゼム、フェンジリン、ガロパミル、プレニルアミン、テロジリン、ベラパミル）、ジヒドロピリジン誘導体（フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン）、ピペラジン誘導体（例えば、シンナリジン、フルナリジン、リドフラジン）、又はベンシ克蘭、エタフェノン、マグネシウム、ミベフラジル、若しくはペルヘキシリンのような種々雑多なカルシウムチャネル遮断薬を挙げることができるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、カルシウムチャネル遮断薬は長時間作用型ジヒドロピリジン（ニフェジピン型）カルシウム拮抗薬を含む。降圧剤の例としては、限定されるものではないが、交感神経遮断薬、α/β遮断薬、アルファ遮断薬、抗アンジオテンシンⅠI剤、β遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、血管拡張薬及び種々雑多な抗高血圧薬が挙げられる。また、αアドレナリン遮断薬又はαアドレナリン拮抗薬としても知られているアルファ遮断薬の例としては、アモスラロール、アロチノロール、ダピブラゾール、ドキサゾシン、エルゴロイドメシル酸塩、フェンスピリド、インドラミン、ラベタロール、ニセルゴリン、プラゾシン、テラゾシン、トラゾリン、トリマゾシン及びヨヒンビンが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、α遮断薬はキナゾリン誘導体を含み得る。キナゾリン誘導体としては、アルフゾシン、ブナゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシン及びトリマゾシンが挙げられるが、これらに限定されない。血圧降下剤は、α及びβアドレナリン拮抗薬の両方とすることができる。α/β遮断薬の例としては、ラベタロール（ノルモダイン、トランデート）が挙げられるが、これらに限定さ

30

40

50

れない。抗アンジオテンシン例 I I 剤の例としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤及びアンジオテンシン I I 受容体拮抗薬が挙げられるが、これらに限定されない。アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）としては、アラセプリル、エナラプリル（バソテック）、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、リシノプリル、モベルトプリル、ペリンドプリル、キナプリル及びラミプリルが挙げられるが、これらに限定されない。アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、ANG受容体ブロッカー又はアンジオテンシン I I（Ang II）1 型受容体ブロッカー（ARBs）としても知られるアンジオテンシン I I 受容体遮断薬の例としては、アンジオカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン及びバルサルタンが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0095】

交感神経遮断薬の例には、中枢神経作用性交感神経遮断薬又は末梢作用性交感神経遮断薬が含まれる。中枢神経系（CNS）交感神経遮断薬としても知られる中枢神経作用性交感神経遮断薬の例としては、クロニジン（カタプレス）、グアナベンズ（ワイテンス）、グアンファシン（Tenex）及びメチルドパ（アルドメット）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0096】

末梢作用性交感神経遮断薬の例としては、神経節遮断薬、アドレナリン作動性神経遮断薬、βアドレナリン遮断薬又はαアドレナリン遮断薬が挙げられるが、これらに限定されない。神経節遮断薬の例には、メカルミンアミン（インベルシン）及びトリメタファン（アルフォナード）が含まれる。アドレナリン作動性神経遮断薬の例には、グアネチジン（イスメリン）及びレセルピン（セルパシル）が含まれ得るが、これらに限定されない。

20

【0097】

βアドレナリン遮断薬の例としては、アセニトロール（セクトラル）、アテノロール（テノーミン）、ベタキソロール（ケルロン）、カルテオロール（Cartrol）、ラベタロール（ノルモダイン、トランデート）、メトプロロール（ロプレッサ）、ナドロール（Corgard）、ペンブトロール（レバトール）、ピンドロール（ビスケン）、プロプラノロール（インデラル）及びチモロール（Blocadren）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0098】

αアドレナリン遮断薬の例としては、プラゾシン（ミニプレス）、ドキサゾシン（カルジュラ）及びテラゾシン（Hytrin）が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0099】

治療的介入はまた、血管拡張薬（例えば、脳血管拡張薬、冠状血管拡張薬又は末梢血管拡張薬）を含み得る。他の実施形態では、血管拡張薬は冠状血管拡張薬を含む。冠状血管拡張薬の例としては、限定されるものではないが、アモトリフェン、ベンダゾール、ヘミコハク酸ベンフロジル、ベンジオダロン、クリオラジジン（chlioracizine）、クロモナール、クロベンフロール、クロニトラート、ジラゼブ、ジピリダモール、ドロプレニラミン、エフロキサート、四硝酸エリスリトール、エタフェノン、フェンジリン、フロリジル、ガングレフェン、ヘレストロール、ビス（p-ジノイルアミノエチルエーテル）、ヘキソベンジン、イトラミントシレート、ケリン、リドフラジン、マンニトールヘキサニトラン、メジバジン、ニトログリセリン（nicorglycerin）、ペンタエリトリトール・テトラニトラート、ペントリニトロール、ペルヘキシリン、ピメフィリン（pimefyiline）、トラピジル、トリクロミル（tricromyl）、trimeG6PDidine、リン酸トロルニトレート、及びビスナジンが挙げられる。いくつかの実施形態では、血管拡張薬は、長期治療の血管拡張薬又は高血圧緊急血管拡張薬を含み得る。長期治療用血管拡張薬の例としては、ヒドララジン（アプレゾリン）及びミノキシジル（ロニテン）が挙げられるが、これらに限定されない。高血圧緊急血管拡張薬の例としては、ニトロプルシド（ニプリド）、ジアゾキシド（Hyperstat IV）、ヒドララジン（アプレゾリン）、ミノキシジル（ロニテン）及びベラパミルが

40

50

挙げられるが、これらに限定されない。

【0100】

降圧薬の例としては、アジマリン、 γ アミノ酪酸、ブフェニド、シクレタニン、シクロシドミン、タンニン酸クリプテナミン、フェノルドパム、フロセキナン、ケタンセリン、メブタメート、メカミラミン、メチルドパ、メチル4-ピリジルケトンチオセミカルバゾン、ムゾリミン、パルギリン、ペンピジン、ピナシジル、ピペロキササン、プリマペロン、プロトベラトリン、ラウバシン、レシメトール、リルメニデン、サラシン、ニトロルシドナトリウム、チクリナフェン、カンシル酸トリメタファン、チロシナーゼ及びウラピジルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0101】

特定の実施形態において、抗高血圧薬は、アリール エタノールアミン誘導体、ベンゾチアジアジン誘導体、N-カルボキシアルキル（ペプチド／ラクタム）誘導体、ジヒドロピリジン誘導体、グアニジン誘導体、ヒドラジン／フタラジン、イミダゾール誘導体、四級アンモニウム化合物、レセルピン誘導体又はスルホンアミド誘導体を含み得る。アリール エタノール アミン誘導体の例としては、アモスラロール、ブフラロール、ジレバロール、ラベタロール、プロネタロール、ソタロール及びスルフィナロールが挙げられるが、これらに限定されない。ベンゾチアジアジン誘導体の例としては、アルチジド、ベンドロフルメチアジド、ベンズチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ブチアジド、クロロチアジド、クロルタリドン、シクロペンチアジド、シクロチアジド、ジアゾキシド、エピチアジド、エチアジド、フェンキゾン、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチジド、メチクロチアジド、メチ克蘭、メトラゾン、パラフルチジド、ポリチジド、テトラクロロメチアジド及びトリクロロメチアジドが挙げられるが、これらに限定されない。N-カルボキシアルキル（ペプチド／ラクタム）誘導体の例としては、アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、リシノプリル、モベルチプリル、ペリンドプリル、キナプリル及びラミプリルが挙げられるが、これらに限定されない。ジヒドロピリジン誘導体の例としては、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニソルジピン及びニトレンジピンが挙げられるが、これらに限定されない。グアニジン誘導体の例としては、ベタニジン、デブリソキン、グアナベンズ、グアナクリン、グアナドレル、グアナゾジン、グアナチジン、グアンファシン、グアノクロル、グアノキサベンズ及びグアノキササンが挙げられるが、これらに限定されない。ヒドラジン／フタラジンの例としては、ブドララジン、カドララジン、ジヒドララジン、エンドララジン、ヒドラカルバジン、ヒドララジン、フェニブラジン、ビルドララジン及びトドララジンが挙げられるが、これらに限定されない。イミダゾール誘導体の例としては、クロニジン、ロフェキシジン、フェントラミン、チアメニジン及びトロニジンが挙げられるが、これらに限定されない。第四級アンモニウム化合物の例としては、臭化アザメトニウム、塩化クロリソنداミン、ヘキサメソニウム、ペンタシニウムビス（メチルスルファート）、臭化ペンタメトニウム、酒石酸ペントリニウム、フェナクトロピニウムクロリド及びメチル硫酸トリメチジニウムが挙げられるが、これらに限定されない。レセルピン誘導体の例としては、ビエタセルピン、デセルピジン、レシンナミン、レセルピン及びシロシゴピンが挙げられるが、これらに限定されない。スルホンアミド誘導体の例としては、アンブシド、クロパミド、フロセミド、インダパミド、キネタゾン、トリパミド及びキシパミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0102】

鬱血性心不全の治療のための薬剤の例としては、抗アンジオテンシンII剤、後負荷前負荷軽減治療、利尿薬及び変力薬が挙げられるが、これらに限定されない。利尿剤の例としては、チアジド又はベンゾチアジアジン誘導体（例えば、アルチアジド、ベンドロフルメチアジド、ベンズチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド（benzyl hydrochlorothiazide）、ブチアジド、クロロチアジド、クロロチアジド、クロルタリドン、シクロペンチアジド、エピチアジド、エチアジド、エチアジド

10

20

30

40

50

、フェンキゾン、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、メチ克蘭、メトラゾン、パラフルチジド、ポリチジド、テトラクロロメチアジド、トリクロロメチアジド）、有機水銀化合物（例えば、クロルメロドリン、メラルルリド、メルカプトファミド、メルカプトメリンナトリウム、マーキュマリン酸、マーキュマチリンナトリウム、塩化水銀、メルサリル）、プテリジン（例えば、フルテレン、トリアムテレン）、プリン（例えば、アセフィリン、7-モルホリノメチルテオフィリン、パマブロム、プロテオブロミン、テオブロミン）、アルドステロン拮抗薬を含むステロイド（例えば、カンレノン、オレアンドリン、スピロノラクトン）、スルホンアミド誘導体（例えば、ace G 6 P D o l a m i d e、アンブシド、アゾセミド、ブメタニド、bu G 6 P D o l a m i d e、クロラミノフェナミド、クロフェナミド、クロパミド、クロレキシロン、ジフェニルメタン-4、4'-ジスルホンアミド、ジスルファミド、エトキシゾルアミド、フロセミド、インダパミド、メフルシド、メタゾラミド、ピレタニド、キネタゾン、トラセミド、トリパミド、キシパミド）、ウラシル（例えば、アミノメトラジン、アミノメトラジン）、カリウム保持性拮抗薬（例えば、アミロリド、トリアムテレン）、又はアミノジン、アルブチン、クロラザニル、エタクリン酸、エトゾリン、ヒドラカルバジン、イソソルビド、マンニトール、メトカルコン、ムゾリミン、ペルヘキシリン、チクマフェン及び尿素のような種々雑多な利尿薬を挙げることができるが、これらに限定されない。

【0103】

強心薬としても知られる陽性変力薬の例としては、アセフィリン、アセチルジギトキシン、2-アミノ-4-ピコリン、アミノン、ヘミコハク酸ベンフロジル、ブクラデシン、セルベロシン、カンフォタミド、コンバラトキシシン、シマリン、デノパミン、デスラノシド、ジギタリン、ジギタリス、ジギトキシシン、ジゴキシシン、ドブタミン、ドーパミン、ドベキサミン、エノキシモン、エリトロフレイン、フェナルコミン、ギタリン、ギトキシシン、グリコシアミン、ヘプタミノール、ヒドラスチニン、イボパミン、ラナトシド、メタミバム、ミルリノン、ネリホリン、オレアンドリン、ウアバイン、オキシフェドリン、プレナルテロール、プロシラリジン、レシブホゲニン、シラレン、シラレニン、ストルファンチン、スルマゾール、テオブロミン及びキサモテロールを挙げることができるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、強心薬は強心配糖体、βアドレナリン作動薬又はホスホジエステラーゼ阻害剤である。強心配糖体の例としては、ジゴキシシン（ラノキシシン）及びジギトキシシン（クリストジギン）が挙げられるが、これらに限定されない。βアドレナリン作動薬の例としては、アルブテロール、バンブテロール、ビトルテロール、カルブテロール、クレンプテロール、クロルプレナリン、デノパミン、ジオキセドリン、ドブタミン（ドブトレックス）、ドーパミン（イントロピン）、ドベキサミン、エフェドリン、エタフェドリン、エチルノルエピネフリン、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキソプレナリン、イボパミン、イソエタリン、イソプロテレノール、マブテロール、メタプロテレノール、メトキシフェナミン、オキシフェドリン、ピルブテロール、プロカテロール、プロトキロール、レプロテロール、リミテロール、リトドリン、ソテレノール、テルブタリン、トレトキノール、ツロブテロール及びキサモテロールを挙げることができるが、これらに限定されない。ホスホジエステラーゼ阻害剤の例としては、アミノノン（イノコール）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0104】

抗狭心症薬は、有機硝酸塩、カルシウムチャネル遮断薬、β遮断薬及びそれらの組み合わせを含み得る。ニトロ系血管拡張薬としても知られている有機硝酸塩の例としては、ニトログリセリン（ニトロビッド、ニトロスタット）、二硝酸イソソルビド（イソルジル、ソルビトレート）及び硝酸アミル（アスピロール、バポロール）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0105】

エンドセリン（ET）は、心不全の発症に関与すると思われる強力な生理学的及び病態生理学的作用を有する21-アミノ酸ペプチドである。ETの効果は、2つのクラスの細胞表面受容体との相互作用によって媒介される。ETの細胞刺激能を阻害することにはE

10

20

30

40

50

Tと受容体との相互作用を遮断する薬剤の使用が含まれる。エンドセリン受容体拮抗薬（ERA）の例としては、ボセンタン、エンラセンタン、アンブリセンタン、ダルセンタン、テゾセンタン、アトラセンタン、アボセンタン、クラゾセンタン、エドメンタン、シタキセンタン、TBC3711、BQ123、及びBQ788が挙げられるが、これらに限定されない。

【0106】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は肺高血圧症の治療に有益な効果をもつと思われる。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤の例としては、バルプロ酸及びスベロイルアニリドヒドロキサム酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0107】

治療効果の証拠は治療されている心臓血管疾患に特異的であってもよく、また当技術分野で周知の証拠を含めることができる。例えば、治療効果の証拠としては、対象における心臓肥大、心不全、又は心筋梗塞の1つ以上の症状の改善若しくは軽減、又は心臓肥大から心不全への移行の遅延の改善若しくは軽減が挙げられるが、これらに限定されない。1つ以上の改善又は緩和された症状としては、例えば、運動能力の増加、心室駆出量の増加、左室拡張末期圧の減少、肺毛細血管楔入圧の減少、心拍出量の増加、心係数の増加、肺動脈圧の低下、左室収縮末期径及び左室拡張末期径の減少、心筋繊維化の減少、心筋におけるコラーゲン沈着の減少、左右の心室壁応力の減少、壁張力の減少、生活の質の向上、並びに疾患に関連する罹患率又は死亡率の減少を挙げることができるが、これらに限定されない。さらに、治療効果はまた、限定されないが、患者の生活の質の向上、予測生存率の増加、鬱病の減少又は適応症の再発率の減少のような患者の健康全般の改善も含み得る（Physicians' Desk Reference（2010））。

【0108】

治療的介入の効果は、対象における心臓肥大、心不全、又は心筋梗塞の1つ以上の症状の改善、あるいは心臓肥大から心不全への移行の遅延に対する評価又は監視も含み得る。1つ以上の改善された症状としては、例えば、運動能力の増加、心室駆出量の増加、左室拡張末期圧の減少、肺毛細血管楔入圧の減少、心拍出量の増加、心係数の増加、肺動脈圧の低下、左室収縮末期径及び左室拡張末期径の減少、心筋繊維化の減少、心筋におけるコラーゲン沈着の減少、左右の心室壁応力の減少、壁張力の減少、生活の質の向上、並びに疾患に関連する罹患率又は死亡率の減少を挙げることができる。測定された血漿miRNAのレベルは、治療的介入の有効性に関する代用マーカーとして役立ち得る。

【0109】

定義

本発明をより容易に理解することができるように、特定の技術的及び科学的用語を以下に具体的に定義する。本明細書の他の箇所特に断りがない限り、本明細書で使用される他のすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されている。

【0110】

添付の特許請求の範囲を含め、本明細書で使用される「a」、「an」、及び「the」などの単数形の単語は、文脈が明らかにそうでないことを示さない限りそれらの対応する複数の言及を含む。

【0111】

細胞又は受容体に適用される「活性化（activation）」、「刺激（stimulation）」、及び「処理（treatment）」は、例えば、文脈によって、又は明白にそうでないことが示されない限り、リガンドによる細胞又は受容体の活性化、刺激又は処理と同じ意味をもち得る。「リガンド」は、天然及び合成のリガンド、例えばサイトカイン、サイトカイン変異体、類似体、突然変異タンパク質、及び抗体から誘導した結合化合物を包含する。「リガンド」はまた、小分子、例えばサイトカインのペプチド模倣物及び抗体のペプチド模倣物を包含する。「活性化」とは、内部機構並びに外部因子又は環境因子によって調節されるような細胞活性化を意味する場合がある。例えば細胞、

組織、器官、又は生物の「応答」は、生化学的又は生理学的挙動の変化、例えば生物学的コンパートメント内の濃度、密度、付着、又は遊走、遺伝子発現率、又は分化状態の変化を包含するが、その場合に変化は活性化、刺激、又は治療、あるいは遺伝的プログラミングのような内部メカニズムと相関する。

【0112】

分子の「活性」は、リガンドへの又は受容体への分子の結合、触媒活性、遺伝子発現又は細胞シグナル伝達、細胞分化若しくは細胞成熟化を刺激する能力、抗原活性、他の分子の活性調節などを説明又は意味してもよい。分子の「活性」はまた、細胞－細胞相互作用の調節又は維持における活性、例えば、付着、又は細胞構造、例えば細胞膜若しくは細胞骨格の維持における活性を指す場合がある。「活性」はまた、比活性、例えば「触媒活性」／「mgタンパク質」、又は「免疫学的活性」／「mgタンパク質」、生物学的コンパートメント中の濃度などを意味し得る。「活性」は、先天的又は適応免疫系の構成要素の調節を意味し得る。

10

【0113】

動物、ヒト、実験対象、細胞、組織、器官、又は体液に適用される「投与」及び「治療」は、外因性の医薬、治療薬、診断薬、又は組成物の動物、ヒト、対象、細胞、組織、器官、又は体液への接触を意味する。「投与」及び「治療」は、例えば治療方法、薬物動態学的方法、診断方法、研究方法、及び実験方法を指す場合がある。細胞の処理は、細胞への試薬の接触、並びに液体が細胞と接触している場合に試薬と液体との接触を包含する。「投与」及び「治療」はまた、例えば試薬、診断薬、結合化合物による、又は他の細胞によるインビトロ及びエクスピボでの細胞の処理を意味する。用語「対象」は任意の生物、好ましくは動物、より好ましくは哺乳動物（例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ、ウサギ）、最も好ましくはヒト患者を含むヒトを含む。

20

【0114】

「治療する（treat）」又は「治療すること（treating）」は、任意の本発明G6PD阻害剤を含む組成物、又は本明細書に記載した類似組成物のような治療薬を、1つ以上の疾患症状を有する対象又は患者、又は疾患を有することが疑われる対象又は患者、又は当該薬剤が治療活性を有する疾患に罹る危険性が高くなっている対象又は患者に内的又は外的に投与することを指す。典型的には、そのような症状の後退の誘導によるか、又は進行の阻害によるかにかかわらず、治療対象又は集団における1つ以上の疾患症状を任意の臨床的に測定可能な度合で軽減するのに有効な量で薬剤が投与される。任意の特定の疾患症状を軽減するのに有効な治療薬の量（「治療有効量」とも呼ばれる）は、患者の病状、年齢、及び体重並びに対象における所望の反応を引き出す薬物の能力などの因子によって変化してもよく、疾患症状が軽減されたかどうかは、医師又は他の熟練した医療提供者によって一般的に使用される任意の臨床測定で評価し、その症状の重症度又は進行状態を決定してもよい。本発明の実施形態（例えば、治療方法又は製品）は、すべての対象における標的疾患症状を軽減するのに有効ではないかもしれないが、例えばスチューデントのt検定、カイ二乗検定、マン・ホイットニーによるU検定、クラスカル・ウォリス検定（H検定）、ボンフェローニ検定及びウィルコクソン検定などの当技術分野で公知の任意の統計的検定によって決定されるような被験者の統計的に有意な数では標的疾患症状を軽減するはずである。

30

40

【0115】

「治療（treatment）」は、それがヒト、獣医学、又は研究対象に適用される場合、治療的処置、予防的（prophylaxis）又は予防的（prevention）手段、研究及び診断的応用を指す。

【0116】

本明細書中で使用される場合、「細胞」、「細胞株」、及び「細胞培養物」という表現は交互に用いられ、そして全てのそのような表示は子孫を含む。したがって、「形質転換体」及び「形質転換細胞」という用語は、初代の対象細胞及びそれに由来する培養物を移入数に関係なく含む。故意又は偶然の突然変異のために、すべての子孫が正確に同一のD

50

NA 含量を有するわけではないこともまた理解される。最初に形質転換された細胞においてスクリーニングされたのと同じ機能又は生物学的活性を有する変異体子孫が含まれる。明確な指定が意図されている場合、それは文脈から明らかであろう。

【0117】

細胞に関して、「単離された」という用語は、その自然環境から（例えば、組織又は対象から）単離された細胞を指す。「細胞株」という用語は、インビトロで連続的又は長期の増殖及び分裂が可能な細胞の集団を指す。多くの場合、細胞株は単一の前駆細胞に由来するクローン集団である。自発的又は誘発された変化が、そのようなクローン集団の保存又は移入の間に核型において起こり得ることは当技術分野においてさらに知られている。したがって、言及された細胞株由来の細胞は、祖先の細胞又は培養物と正確に同一ではない可能性があり、言及された細胞株はそのような変異体を含む。本明細書中で使用される場合、用語「組換え細胞」とは、生物学的に活性なポリペプチドの転写又はRNAなどの生物学的に活性な核酸の産生をもたらすDNAセグメントなどの外因性DNAセグメントが導入されている細胞を指す。

10

【0118】

医薬組成物及び投与

本発明の組成物の薬学的組成物又は無菌組成物を調製するために、本化合物を薬剂的に許容できる担体又は賦形剤と混合することができる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopoeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984). 参照されたい。

20

【0119】

治療薬及び診断薬の製剤は、例えば、凍結乾燥粉末、スラリー、アモルファス溶液又は固体、水溶液若しくは懸濁液の形態で許容される担体、賦形剤、又は安定剤と混合することにより調製することができる（例えば、Hardmanら(2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, NY; Gennaro(2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY; Avisら(eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Liebermanら(eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Liebermanら(eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie(2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, NYを参照)。

30

【0120】

単独で又は他の薬剤と組み合わせて投与される治療用組成物の毒性及び治療効果は、例えば LD_{50} （集団の50%の致死量）及び ED_{50} （集団の50%に治療効果のある量）を決定するための細胞培養又は実験動物における標準的な薬学的方法によって決定できる。毒性効果と治療効果の用量比が治療指数（ LD_{50} / ED_{50} ）である。特定の態様では、高い治療指数を示す治療用組成物が望ましい。これらの細胞培養アッセイ及び動物実験から得られたデータはヒト用途の投与量の範囲を処方するのに使用され得る。そのような化合物の投与量は、ほとんどまたは全く毒性のない ED_{50} を含む循環濃度の範囲内にあることが好ましい。投与量は、用いられる剤形及び投与経路に応じてこの範囲内で変わり得る。

40

【0121】

本発明の一実施形態において、本発明の組成物は、医薬品便覧2003 (Thomso

50

n Healthcare；第57版（2002年11月1日））に従って対象に投与される。

【0122】

投与方法は異なり得る。適切な投与経路には、鼻腔内、経鼻、経口、直腸内、経粘膜、腸内、非経口、筋肉内、皮下、皮内、髄内、髄腔内、直接脳室内、静脈内、腹腔内、眼内、吸入、吹送、局所、皮膚、経皮、または動脈内が含まれる。

【0123】

特定の実施形態では、組成物又は治療薬は注射などの侵襲的経路によって投与することができる（上記参照）。本発明のさらなる実施形態では、当該組成物、その治療用又は医薬組成物は静脈内、皮下、筋肉内、動脈内、関節内（例えば関節炎の関節内）、腫瘍内、又は吸入、エアロゾル送達によって投与される。非侵襲的経路（例えば、経口で；例えば、丸剤、カプセル剤又は錠剤で）による投与もまた本発明の範囲内である。

【0124】

組成物は、当技術分野において公知の医療機器を用いて投与することができる。例えば、本発明の医薬組成物は、例えばプレフィルドシリンジ又は自己注射器を含む皮下注射針を用いた注射により投与することができる。

【0125】

本発明の医薬組成物は、例えば米国特許第6,620,135号；6,096,002号；5,399,163号；5,383,851号；5,312,335号；5,064,413号；4,941,880号；4,790,824号又は4,596,556号に開示されている装置などの無針皮下注射装置を用いて投与してもよい。

【0126】

あるいは、本化合物又は他のG6PD阻害剤、又は関連化合物を全身的ではなく局所的に、例えばしばしばデポ剤又は徐放性製剤において所望の標的部位に直接注射することにより投与することができる。さらに、例えば肝臓、より具体的には肝細胞を標的として、標的薬物送達系の、例えば組織特異的抗体でコーティングされたリボソーム中に組成物を投与することができる。リボソームが標的化され、所望の組織によって選択的に取り込まれるであろう。また、単独で又はIhh RNAi構築物若しくは類似の阻害剤との組み合わせにおける、ウイルスベクター、RNAi、shRNA若しくは他のG6PD阻害剤、又はG6PD系化合物のナノ粒子特異的経鼻又は心臓送達も標的薬物送達系に含まれる。進行中の臨床試験におけるsiRNA投与の様々な送達方法及び技術の概要はZuckerman and Davis 2015；Nature Rev. Drug Discovery, Vol. 14：843－856, Dec. 2015で提供される。

【0127】

本組成物はまた、対象に投与するためのリボソームを含む送達媒体、担体及び希釈剤並びにそれらの塩を含み得、及び／又は薬剂的に許容できる製剤中に存在し得る。例えば、核酸分子の送達方法は、Akhtarら、1992, Trends Cell Bio., 2, 139；DELIVERY STRATEGIES FOR ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDE THERAPEUTICS, ed. Akhtar, 1995, Maurerら、1999, Mol. Membr. Biol., 16, 129－140；Hofland and Huang, 1999, Handb. Exp. Pharmacol., 137, 165－192；及びLeeら、2000, ACS Symp. Ser., 752, 184－192に記載されている。米国特許第6,395,713号及びPCT公開番号WO94/02595は、核酸分子の送達のための一般的な方法をさらに記載する。これらのプロトコルは、事実上任意の核酸分子の送達に利用することができる。

【0128】

本組成物は、限定されるものではないが、イオン導入による、又はヒドロゲル、シクロデキストリン、生分解性ナノカプセル及び生体接着性マイクロスフェアのような他のビヒクル中への取込みによる、又はタンパク質性ベクターによるリボソーム内への封入を含む当

業者に公知の様々な方法によって所望の標的に投与することができる（PCT公開番号WO 00/53722を参照）。あるいは、治療薬／ビヒクルの組合せは、直接注射によって又は注入ポンプの使用によって局所的に送達される。皮下、筋肉内、又は皮内にかかわらず、組成物の直接注射は、標準的な針と注射器の方法論を用いて、又はConryら、1999, Clin. Cancer Res., 5, 2330-2337及びPCT公開番号WO 99/31262に記載されているような無針技術によって実施することができる。

【0129】

ポリ（エチレングリコール）脂質を含有する表面修飾リポソーム（PEG修飾、又は長期循環リポソーム若しくはステルスリポソーム）を含む治療用組成物もまた本発明の方法において適切に使用され得る。これらの製剤は、標的組織における薬物の蓄積を増加させるための方法を提供する。このクラスの薬物担体は、単核食細胞系（MPS又はRES）によるオプソニン化及び排除に抵抗し、それによってカプセル化薬物のより長い血液循環時間及び増強された組織曝露を可能にする（Lasicaら、Chem. Rev. 1995, 95, 2601-2627; Ishiwataら、Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 1005-1011）。長期循環リポソームは、特にMPSの組織に蓄積することが知られている従来のカチオン性リポソームと比較して、DNA及びRNAの薬物動態及び薬力学を増強する（Liuら、J. Biol. Chem. 1995, 42, 24864-24870; PCT公開番号WO 96/10391; PCT公開番号WO 96/10390; 及びPCT公開番号WO 96/10392）。長期循環リポソームはまた、肝臓や脾臓などの代謝的に攻撃的なMPS組織への蓄積を回避する能力に基づくと、カチオン性リポソームと比較してヌクレアーゼ分解から薬物を保護する可能性が高い。

【0130】

投与計画は、治療用組成物の血清又は組織代謝回転率、症状のレベル、及び生体マトリックスにおける標的細胞の近接性を含むいくつかの要因に依存する。好ましくは、投与計画は、同時に望ましくない副作用を最小限に抑えながら、標的病態の改善に影響を与える十分な治療組成物を送達する。したがって、送達される生物製剤の量は、特定の治療用組成物及び治療されている疾患の重症度に部分的に依存する。

【0131】

適切な用量の決定は、例えば、治療に影響を与えることが当技術分野において公知であるか又は疑われるパラメーター若しくは因子を用いて臨床医によって行われる。一般に、用量は最適用量より幾分少ない量で始まり、その後、任意の負の副作用に対して所望の又は最適な効果が達成されるまで少しずつ増加させる。重要な診断方法には、例えば炎症の症状又は産生される炎症性サイトカインのレベルの診断法が含まれる。一般に、使用される生物製剤は治療の標的となる動物と同じ種に由来し、それによって試薬に対する免疫応答を最小限に抑えることが望ましい。

【0132】

本明細書中で使用される場合、「阻害する（inhibit）」又は「治療する（treat）」又は「治療（treatment）」は、障害と関連する症状の発症の延期及び／又はそのような障害の症状の重症度の低下を含む。当該用語はさらに、既存の管理されていないまたは望ましくない症状を改善すること、さらなる症状を予防すること、及びそのような症状の根本的な原因を改善又は防止することを含む。従って、当該用語は、障害、疾患又は症状を有する、又はそのような障害、疾患又は症状を発症する可能性を有する脊椎動物対象に有益な結果が付与されたことを示す。

【0133】

本明細書中で使用される場合、用語「治療有効量（therapeutically effective amount）」、「治療有効用量（therapeutically effective dose）」及び「有効量（effective amount）」は、細胞、組織若しくは対象に、単独で、あるいは他の治療薬と組み合わせて投与する場合、疾患の1つ以上の症状又はそのような疾患若しくは症状の進行に測定可能な

改善をもたらすのに有効である本化合物又は他の G 6 P D 阻害剤又は本発明の阻害化合物の量を指す。治療有効用量はさらに、症状の少なくとも部分的な改善、例えば、治療、治癒、予防若しくは関連する病状の改善、又は治療率、治癒、予防若しくはそのような症状の改善の増加をもたらすのに十分な化合物の量を指す。単独で投与される活性成分を個体に適用したときは、治療有効用量はその成分単独を指す。組み合わせに適用される場合、治療有効用量は、併用、連続的投与、又は同時投与にかかわらず治療効果をもたらす活性成分の組み合わせの量を指す。有効量の治療薬は、少なくとも 10 %、通常少なくとも 20 %、好ましくは少なくとも約 30 %、より好ましくは少なくとも 40 %、最も好ましくは少なくとも 50 % の診断尺度又はパラメーターの改善をもたらすであろう。主観的尺度が疾患重症度を評価するために使用される場合、有効量はまた主観的尺度の改善をもたら

10

【0134】

キット

本発明はまた、キットの形で本発明の組合せの成分を含むキットを提供する。本発明のキットは、本明細書で論じるような限定されない薬剤的に許容できる担体及び／又は化学療法薬を含む 1 つ以上の更なる構成要素と合わせて、本明細書で論じる限定されない 1 つ以上の G 6 P D 阻害剤」を含む 1 つ以上の構成要素を含む。本化合物、組成物及び／又は治療薬は、医薬組成物中に純粋な組成物として、又は薬剤的に許容できる担体と組み合わせて製剤化され得る。

20

【0135】

キットはまた、核酸、タンパク質、又は G 6 P D のタンパク質断片、又はそれらの任意の組み合わせのレベルの上昇を測定するための取扱説明書と共にプライマー、緩衝液、及びプローブを含む場合がある。

【0136】

一の実施形態では、キットは 1 つの容器（例えば、滅菌したガラス若しくはプラスチックバイアル中）に本発明の本化合物／組成物又はその医薬組成物並びに別の容器（例えば、滅菌ガラス若しくはプラスチックバイアル中）にその医薬組成物及び／又は化学療法薬を含む。

【0137】

本発明の別の実施形態において、キットは、任意選択で単一、共同容器中、医薬組成物中に、薬剤的に許容できる担体と共に、本化合物又は他の G 6 P D 阻害剤、又は G 6 P D に基づく阻害剤化合物を 1 つ以上の治療薬成分と組み合わせて含む、発明の組み合わせを含む。

30

【0138】

キットが対象への非経口投与のための医薬組成物を含む場合、キットはそのような投与を行うための装置を含むことができる。例えば、キットは、1 つ以上の皮下注射針又は上記のような他の注射装置を含み得る。

【0139】

キットは、キット中の医薬組成物及び剤形に関する情報を含む添付文書を含み得る。一般に、このような情報は、患者及び医師が同封の医薬組成物及び剤形を効果的かつ安全に使用するのを助ける。例えば、本発明の組み合わせに関する以下の情報：薬物動態、薬力学、臨床試験、効能パラメーター、適応症及び用法、禁忌、警告、注意、副作用、過剰投与、適正な用量及び投与、供給方法、適切な保管条件、参考文献、製造業者／販売代理店情報及び特許情報が添付文書として提供されてもよい。

40

【0140】

一般的な方法

分子生物学の標準的な方法は、Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Co

50

ld Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) Recombinant DNA, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA)に記載されている。標準的な方法はまた、細菌細胞におけるクローニング及びDNA突然変異誘発 (Vol. 1)、哺乳動物細胞及び酵母におけるクローニング (Vol. 2)、複合糖質及びタンパク質発現 (Vol. 3)、並びにバイオインフォマティクス (Vol. 4) を記載する Ausubel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NYにも出ている。 10

【0141】

免疫沈降、クロマトグラフィー、電気泳動、遠心分離、及び結晶化を含むタンパク質精製の方法が記載されている (Coliganら (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York)。化学分析、化学修飾、翻訳後修飾、融合タンパク質の産生、タンパク質のグリコシル化が記載されている (例えば、Coligan, et al. (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel, et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, MO; pp. 45-89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) BioDirectory, Piscataway, N. J., pp. 384-391を参照)。ポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体の産生、精製、及び断片化が記載されている (Coligan, et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Harlow and Lane, supra)。リガンド／受容体相互作用を特徴付けるための標準的な技術が利用可能である (例えば、Coligan, et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New Yorkを参照)。 20 30

【実施例】

【0142】

実施例1：有効かつ特異的なG6PD阻害剤としてのアンドロスタン誘導体及びプレガナン誘導体 40

G6PD欠乏症はヒトにおいて一般的であり、そして世界中の異なる民族グループにおいてこの酵素においていくつかの点突然変異が見出されている。疫学的研究は、地中海型非同義変異 [エクソン6の一塩基多型: dbSNP rs5030868] を保有する個体は、正常な個体と比較して80% G6PD活性が低く、鎌状赤血球貧血症関連PHを含む心血管疾患を有する可能性が低いことを示唆する (Gupte (2008): Curr Opin Investig Drugs 9: 993-1000)。

【0143】

酵素アッセイにおいて約10倍改善された効力を有するいくつかの化合物が同定され、そしてこの改善された活性は細胞アッセイにおける有効性に翻訳された。G6PDのステロイド阻害は実質的に開発されており、3 β -アルコールは、スルファミド、スルホンア 50

ミド、尿素、及びカルバメートなどの3β-H-結合供与体と置き換えることができる。C-20位にケトンが存在するならば、アンドロスタン核をプレグナン核で置き換えることで効力の改善が達成された。21-ヒドロキシル基のプレグナン-20-オン取り込みはしばしば有益である。新規化合物は一般に良好な物理化学的性質及びインビトロでのDM PKパラメーターを有する。40を超える誘導体から調製した3つの誘導体(式VI、式VII、式VIII)は、G6PD活性を阻害する1μ~10μMの範囲のIC50を有した。また、これらの薬物は、デヒドロエピアンドロステロン及びエピアンドロステロンよりもインビトロ及びインビボで100倍を超えるG6PD阻害有効性を示した。これらの薬物は他の誘導体よりも優れた心血管活性も示した。これらの薬物の核の本体(丸で示されている)における任意の修飾は心血管作用を抑制するか又は排除する。潜在的な治療的有用性をもつこれらの強力なステロイド阻害剤は、G6PDの阻害及び心血管疾患の改善に有益であろう。

10

【0144】

実施例2：G6PD阻害剤の合成

N-エチル-N'-[(3β, 5α)-17-オキシアンドロスタン-3-イル] 尿素 (化合物7e)

窒素下20℃でDCM(5mL)中の(3β, 5α)-3-アミノアンドロスタン-17-オン、環式1, 2-エタンジイルアセタール6(350ミリグラム、1.05ミリモル)の攪拌溶液にエチルイソシアナート(112mg、1.57mmol)を添加した。混合物を一晩攪拌し、次いで混合物を疎水性フリットに通過させる前にDCMと水を加えた。DCM相を濃縮して、中間体ケタールを白色固体として得た(472mg)。17-ケタール中間体(472mg)を化合物7aと同様の方法で脱保護し(Hamiltonら., Novel Steroid Inhibitors of Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase; J. Med. Chem. 2012, 55:4431-4445に記載のとおり)、粗生成物をシリカでクロマトグラフィー処理し(25g SNAP、DCM/酢酸エチル勾配溶離)、生成物7eを白色固体として得た(293mg、77%)。¹H NMR(CDCl₃): δ 0.82(s, 3H)、0.86(s, 3H)、1.14(t, J=7.3Hz, 3H)、2.38-2.50(m, 1H)、3.20(q, J=7.2Hz, 2H)、3.46-3.59(m, 1H)、4.35(br s, 1H)。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 0.78(s, 6H)、0.96(t, J=7.2Hz, 3H)、2.32-2.44(m, 1H)、2.92-3.03(m, 2H)、3.22-3.37m, 1H)、5.58~5.65(m, 1H)。¹³C NMR(CDCl₃): δ 12.3、13.8、15.5、20.4、21.8、28.3、29.6、30.8、31.5、35.1、35.3、35.6、35.9、36.2、37.5、45.5、47.8、49.7、51.4、54.4、157.6、221.4。LC-MS: m/z 361.2 [M+1]⁺、純度100%; m/z 359.2 [M-1]⁻、純度100%。HRMS(ESI) m/z [M+H]⁺ m/z C₂₂H₃₇N₂O₂の計算値: 361.2850。実測値: 361.2851。

20

30

【0145】

7a((3β, 5α)-3-アミノアンドロスタン-17-オン)の合成。

(3β, 5α)-3-アミノアンドロスタン-17-オン、環状1, 2-エタンジイルアセタール6(100mg、0.30mmol)をアセトン(1mL)、DCM(1mL)及びTHF(4mL)に溶解した。次に2MのHCl(0.5mL、1mmol)を加え、混合物を一晩攪拌した。反応混合物を1MのNaOHで塩基性にした。DCMを加え、混合物を攪拌してから疎水性フリットに通過させた。有機相を濃縮し、シリカクロマトグラフィー(10g、SNAPカートリッジ、DCM/MeOH勾配溶出)を行い、

40

【0146】

生成物7aを白色固体として得た(10mg、12%)。¹H NMR(CDCl₃): δ 0.84(s, 3H)、0.88(s, 3H)、2.40-2.52(m, 1H)、

50

2.70–2.82 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 11.2、12.7、19.3、20.7、27.3、29.8、30.4、31.0、34.0、34.6、34.7、34.8、36.4、37.6、44.4、46.7、49.9、50.4、220.3。HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{19}\text{H}_{32}$ の計算値 NO : 290.2479。実測値 : 290.2480。Hamilton ら, Novel Steroid Inhibitors of Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase; J. Med. Chem. 2012, 55:4431–4445。Hitchin ら, A novel scalable and stereospecific synthesis of 3 α -and 3 β -amino-5 α -androstane-17-ones and 3 α -and 3 β -amino-5 α -pregnan-20-ones。Tetrahedron Lett., 2012, 53(23):2868–2872。

【0147】

N-[(3 β , 5 α)-20-オキソプレグナン-3-イル]メタンスルホンアミド (化合物 14f)

(3 β , 5 α)-3-アミノプレグナン-20-オン、20-環状1, 2-エタンジールアセタール13 (390mg, 1.08mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.13mL, 1.62mmol) を使用して、化合物7hと同様の方法で14fを調製し、精製した。溶媒を蒸発させると、生成物14fが白色の固体 (255mg, 60%) として得られた。 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.62 (s, 3H)、0.81 (s, 3H)、2.13 (s, 3H)、2.50~2.58 (m, 1H)、3.00 (s, 3H)、3.25~3.38 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 12.2、13.5、21.2、22.8、24.4、28.4、30.3、31.6、31.8、35.3、35.4、36.7、37.4、39.0、42.3、44.2、45.5、53.5、54.1、56.6、63.8、209.7。LC-MS : m/z 394.1 $[\text{M}-1]^-$ 、純度100%。HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ の計算値 $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{ClNO}_3\text{S}$: 430.2188。実測値 : 430.2201。

【0148】

(3 β , 5 α)-3, 21-ジヒドロキシプレグナン-20-オン : 化合物 34

DMF (100mL) 及び水 (50mL) 中の (3 β , 5 α)-21-ブromo-3-ヒドロキシプレグナン-20-オン37 (1192mg, 3mmol) の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (144mg, 3.6mmol) を加え、混合物を30分間攪拌した。次いで混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を水洗し、乾燥し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカのクロマトグラフィー (イソヘキサン/酢酸エチル勾配溶離) にかき、ジエチルエーテルから再結晶して、生成物34を白色の固形物として得た (761mg, 76%)。 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 0.65 (s, 3H)、0.83 (s, 3H)、2.15~2.30 (m, 1H)、2.42~2.50 (m, 1H)、3.27 (br s, 1H) 3.53~3.67 (m, 1H)、4.15、4.23 (ABq, $J_{AB}=18.9\text{Hz}$, 2H)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.52 (s, 3H)、0.74 (s, 3H)、1.95~2.07 (m, 1H)、2.55 (m, 1H)、4.02 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H)、4.42 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H)、4.89 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 12.3、13.5、21.2、22.9、24.5、28.6、31.5、32.0、35.5、37.0、38.1、38.8、44.8、45.0、54.2、56.8、59.4、69.4、71.2、77.2、210.4 ; δ 12.3、13.5、21.2、22.9、24.5、28.6、31.5、32.0、35.5、37.0、38.1、38.8、44.8、45.0、54.2、56.4、79.2、77.2、210.4。HRMS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Cl}]^- \text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{ClO}_3$ の計算値 : 369.2201。実測値 : 369.2211。

【0149】

化合物を合成するための代替方法は以下の通りである。

【0150】

(3β)-3、21-ジヒドロキシプレグナ-5-エン-20-オン PD 2124 (化合物 34)

窒素雰囲気下で、(3β)-21-(アセチルオキシ)-3-ヒドロキシプレグナ-5-エン-20-オン (0.4000 g、1.07 mmol) をエタノール (40 mL) と混合した。木炭上の 10% Pd (25 mg) を加え、そして系を、窒素を用いて脱気した。反応物を脱気し、水素雰囲気下に置いた。混合物を周囲温度で一晩攪拌した。水を加え、混合物を水で湿らせたセライトに通した。全ての揮発物を除去し、残渣をジエチルエーテルに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を除去して白色固体を得た。粗生成物をジクロロメタンを使用してシリカに充填し、次いで 25 g の Biota ge S N A P カートリッジを使用して精製し、0~100% 酢酸エチル/イソヘキサンで溶出した。きれいな画分を濃縮すると、(3β)-21-(アセチルオキシ)-3-ヒドロキシプレグナ-5-エン-20-オン (55 mg、12%) が白色粉末として得られた。

10

【0151】

(3β)-21-(アセチルオキシ)-3-ヒドロキシプレグナ-5-エン-20-オン (500 mg、1.33 mmol) のメタノール (10 mL) 及び水 (1 mL) の溶液に炭酸カリウムカリウム (184.52 mg、1.33 mmol) を加え、混合物を還流下で 30 分間攪拌した。TLC (シリカ、EtOAc 溶出液) は、出発エステル (Rf 0.7) からより極性の高い生成物 (Rf 0.6) への完全な変換を示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、そして EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。これにより固体が得られ、これを EtOAc から再結晶させて (3β)-21-(アセチルオキシ)-3-ジヒドロキシプレグナ-5-エン-20-オン (164 mg) を得た。

20

【0152】

(3β)-21-(アセチルオキシ)-3-ジヒドロキシプレグナ-5-エン-20-オン (500 ミリグラム、1.34 ミリモル) のメタノール (10 mL) 及び水 (1 mL) の溶液に、炭酸カリウム (185 mg、1.34 mmol) を加え、混合物を 30 分間還流攪拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、乾燥し、そして溶媒を蒸発させた。固体を酢酸エチルから再結晶して生成物を白色固体として得た (164 mg、37%)。¹H NMR (CDCl₃ 中 δ) : 0.67 (s、3H)、1.02 (s、3H)、2.43 から 2.52 (M、1H)、3.48 から 3.60 (M、1H)、4.17、4.25 (ABQ、JAB = 19.0 Hz、2H)、5.34~3.39 (m、1H)。¹³C NMR (CDCl₃) : δ 13.3、19.4、21.0、22.9、24.6、31.6、31.8、31.9、36.5、37.2、38.6、42.2、44.8、49.9、57.0、59.2、69.4、71.7、121.3、140.8、210.3。

30

【0153】

N-エチル-N'-[(3β、5α)-17-オキソアンドロスタン-3-イル] 尿素。PD 2958 (化合物 7e)

40

(3α、5α)-3-ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、環状 1、2-エタンジイルアセタール (8.17 g、24.4 mmol)、フタルイミド (3.59 g、24.4 mmol)、及び TPP (7.08 g、25.6 mmol) を THF (175 mL) に溶解し、溶液を氷浴を用いて 5℃ に冷却した。温度を 5℃ 未満に維持しながら DIAD (5.3 mL、26.8 mmol) をゆっくり加えた。反応中に白色沈殿物が形成した。混合物を窒素雰囲気下で攪拌し、一晩周囲温度に温めた。全ての揮発物を蒸発させ、そしてメタノール (100 mL) を加えそして混合物を 30 分間攪拌した。沈殿物を濾別し、メタノールで洗浄した。固体を真空乾燥して、2-[(3β、5α)-17-オキソアンドロスタン-3-イル、17-環式 1，2-エタンジアセタール]-1H-イソインドール-1，3(2H)-ジオンを白色固体として得た。固体 (7.67 g、68%)。¹H NMR

50

(CDCl₃) : δ 0.87 (s, 3H)、0.98 (s, 3H)、1.95–2.05 (m, 1H)、2.22–2.49 (m, 2H)、3.85–3.97 (m, 4H)、4.13–4.24 (m, 1H)、7.68–7.74 (m, 2H)、7.79–7.85 (m, 2H)。

【0154】

2-[(3β, 5α)-17-オキソアンドロスタン-3-イル、17-環状1, 2-エタンジイルアセタール]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン(7.67g、15.6mmol)をエタノール(100mL)及びヒドラジン水和物(11mL、226mmol)と混合し、窒素雰囲気下で一晩還流した。反応混合物を冷却し、そして固体を濾別した。ろ液を蒸発乾固した。残渣をDCMと水に分配し、溶液を疎水性フリットに通過させた。DCM相を蒸発乾固させて、(3β, 5α)-3-アミノアンドロスタン-17-オン、環状1, 2-エタンジイルアセタール(5.34g、97%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.79 (s, 3H)、0.84 (s, 3H)、1.92–2.04 (m, 1H)、2.61–2.73 (m, 1H)、3.82–3.98 (m, 4H)。

【0155】

窒素下20℃でDCM(5mL)中の(3β, 5α)-3-アミノアンドロスタン-17-オン、環状1, 2-エタンジイルアセタール(350mg、1.05mmol)の攪拌溶液に、エチルイソシアナート(112mg、1.57mmol)を添加した。混合物を一晩攪拌し、次いで混合物を疎水性フリットに通過させる前にDCMと水を加えた。DCM相を濃縮して、中間体ケタールを白色固体として得た(472mg)。17-ケタール中間体(472mg)をアセトン(1mL)、DCM(1mL)及びTHF(4mL)に溶解し、2MのHCl(0.5mL、1mmol)を加え、混合物を一晩攪拌した。反応混合物を1MのNaOHで塩基性にした。DCMを加え、混合物を攪拌してから疎水性フリットに通過させた。有機相を濃縮し、シリカ上のクロマトグラフィー(25g SNAP、DCM/酢酸エチル勾配溶離)にかけ、N-エチル-N'-[(3β, 5α)-17-オキソアンドロスタン-3-イル]尿素を白色固体として得た(293mg、77%)。¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.82 (s, 3H)、0.86 (s, 3H)、1.14 (t, J=7.3Hz, 3H)、2.38–2.50 (m, 1H)、3.20 (q, J=7.2Hz, 2H)、3.46–3.59 (m, 1H)、4.35 (br s, 1H)。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0.78 (s, 6H)、0.96 (t, J=7.2Hz, 3H)、2.32–2.44 (m, 1H)、2.92–3.03 (m, 2H)、3.22–3.37 (m, 1H)、5.58~5.65 (m, 1H)。¹³C NMR (CDCl₃) : δ 12.3、13.8、15.5、20.4、21.8、28.3、29.6、30.8、31.5、35.1、35.3、35.6、35.9、36.2、37.5、45.5、47.8、49.7、51.4、54.4、157.6、221.4。LC-MS : m/z 361.2 [M+H]⁺、純度100%。m/z 359.2 [M-H]⁻、純度100%。HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ + m/z : C₂₂H₃₇N₂O₂の計算値 : 361.2850。実測値 : 361.2851。

【0156】

N-[(3α, 5α)-17-オキソアンドロスタン-3-イル]スルファミド。PD4091(化合物14f)

(3β, 5α)-3-ヒドロキシアンドロスタン-17-オン、環状1, 2-エタンジイルアセタール(5.83g、17.4mmol)、フタルイミド(2.56g、17.4mmol)、及びTPP(5.06g、18.3mmol)をTHF(140mL)に溶解し、氷浴を用いて5℃に冷却した。DIAD(3.8mL、19.2mmol)をゆっくり添加し、温度を7℃未満に維持した。添加の間に黄色は消えた。混合物を窒素雰囲気下で一晩周囲温度に温めた。溶媒を蒸発させ、メタノールを油に加えると、白色沈殿物が形成された。懸濁液を30分間攪拌した。沈殿物を濾別し、メタノール(100mL)で洗浄して、2-[(3α, 5α)-17-オキソアンドロスタン-3-イル、17-環状1, 2-エタンジイルアセタール]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンを白色

10

20

30

40

50

固体 (5.93 g、74%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.77 (s、3H)、0.78 (s、3H)、3.75–3.86 (m、4H)、4.41–4.42 (m、1H)、7.60–7.65 (m、2H) 7.71–7.77 (m、2H)。

【0157】

2-[(3α、5α)-17-オキソアンドロスタン-3-イル、17-環状1、2-エタンジイルアセタール]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (5.93 g、12.8 mmol) をエタノール (180 mL) 及びヒドラジン水和物 (8.0 mL、164 mmol) で処理し、混合物を窒素雰囲気下で一晩加熱還流した。反応混合物を冷却しそして固体沈殿物を濾別した。濾液を蒸発させ、残渣をDCMと水に分配し、次いで疎水性フリットに通した。DCM相を蒸発させて、2-[(3α、5α)-17-オキソ
10
アンドロスタン-3-イル、17-環状1、2-エタンジイルアセタール]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを白色固体 (4.06 g、95%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) : δ 0.71 (s、3H)、0.76 (s、3H)、1.85–1.94 (m、1H)、3.01–3.11 (br s、1H)、3.75–3.87 (m、4H)。

【0158】

1,4-ジオキサン (5 mL) 中のスルファミド (481.26 mg、5.01 mmol) 及び2-[(3α、5α)-17-オキソアンドロスタン-3-イル、17-環状1、2-エタンジイルアセタール]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (167 mg、0.50 mmol) のマグネチックスターラー攪拌溶液を48時間攪拌しながら加熱還
20
流した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を飽和NaHCO₃と水で洗浄した。有機相を乾燥し、蒸発させて残渣を得、これを水 (2 mL)、MeOH (3 mL) 及びMeSO₃H (0.4 mL) で処理し、そして15分間激しく攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃ (約10 mL) で塩基性化し、そして疎水性フィルターに通した。水相をDCMで洗浄した。有機相を濃縮乾固させて残渣を得、これをシリカ上のクロマトグラフィー (イソヘキサン/EtOAc 溶離液) に付してN-[(3α、5α)-17-オキソアンドロスタン-3-イル] スルファミド (115 mg、51%) を灰白色の粉末として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0.77 (s、3H)、0.78 (s、3H)、2.32–2.44 (m、1H)、3.42–3.51 (m、1H)、6.36 (br d、J=)。5.9 Hz、1H)、6.40 (br s、2
30
H)。¹³C NMR (DMSO-d₆) : δ 11.4、13.4、19.6、21.3、26.2、27.8、30.5、31.4、31.9、33.1、34.4、35.2、35.4、38.7、47.1、48.2、50.8、53.6、219.8。LC-MS : m/z 367.1 [M-1] -。

【0159】

実験方法

フラッシュクロマトグラフィーは、プレパックシリカゲルカートリッジ (KP-Sil SNAP、Biotage、Hengoe UK または Redi Sep Rf、Isco) を使用して行った。薄層クロマトグラフィーは、Merck Type 60 F₂₅₄ シリカゲルで0.25 mmの厚さに被覆された5×10 cmプレートをを用いて行った
40
。商業的供給源から入手した全ての試薬をさらに精製することなく使用した。無水溶媒はSigma-Aldrich Chemical Company Ltd. 又はFisher Chemicals Ltd. から入手し、さらに乾燥することなく使用した。HPLCグレードの溶媒はFisher Chemicals Ltdから入手した。

【0160】

他に示されない限り、全ての化合物は、LC-MS及び¹H NMRスペクトルの両方の試験によって決定されるように>90%の純度であった。Cl又はBrが存在する場合、予想される同位体分布パターンが観察された。

【0161】

¹H NMR

10

20

30

40

50

プロトン (^1H) 及び炭素 (^{13}C) NMR スペクトルは、300 MHz ブルカー分光計で記録した。溶液は典型的には、内部標準としてテトラメチルシラン (TMS) 又は重水素化溶媒を基準にした化学シフトを用いて、重クロロホルム (CDCl_3) 又は重水素化ジメチルスルホキシド ($d_6\text{-DMSO}$) のいずれかで調製した。 ^1H NMR データは、化学シフト (δ)、積分値 (例えば 1H)、多重度 (s、一重線; d、二重線; t、三重線; q、四重項; m、多重線; br、幅広線; dd、二重線の二重線など) 及び周波数単位 (Hz) で表される結合定数 (J) (app は幅広いピーク上の見掛け上の結合を意味する) を示して報告される。重水素化溶媒は、Sigma-Aldrich Chemical Company、Goss 又は Fluorochem から得た。

【0162】

分析用 LC-MS

LC-MS 分析は、BEH C18 1.7 μm カラム (2.1 x 50 mm) 及び UV ダイオードアレイ検出 (210–400 nm) を備えた Waters Acquity UPLC システムで行った。Waters SQD 検出器を用いて、正および負の質量イオン検出を行った。以下に詳述するように、分析は緩衝された酸性または塩基性溶媒および勾配のいずれかを用いて行われた。

【0163】

低 pH

溶媒 A – 水 + 10 mM ギ酸アンモニウム + 0.1 % ギ酸

溶媒 B – アセトニトリル + 5 % 水 + 0.1 % ギ酸

高 pH:

溶媒 A – 水 + 10 mM 炭酸水素アンモニウム + 0.1 % アンモニア溶液

溶媒 B – アセトニトリル + 0.1 % アンモニア溶液

勾配:

【表 2】

時間	流速 (mL / min)	%溶剤A	%溶剤B
0	0.6	95	5
1.2	0.6	5	95
1.7	0.6	5	95
1.8	0.6	95	5

【0164】

実施例 3

・マウスを低酸素 (10 % O_2) または周囲大気 (21 % O_2) に 5 週間さらした。これらのマウスは肺高血圧症を発症した (PH 群)。マウスを PD 2124 (化合物 34) で 1 週間皮下投与した。体重とヘマトクリット値を測定した (図 2)。

【0165】

・ウシ肺動脈を、G6PD 阻害剤 PD 2958 (2958) 及び PD 2124 (2124) を含む又は含まないクレブス緩衝液中で 12 時間インキュベートした。血管平滑筋細胞特異的タンパク質ミオカルジン (MYOC) 及び平滑筋ミオシン重鎖 (MHY11) の発現は、PD 2958 (10 μM) 及び PD 2124 (1 μM) によって増加した (図 3A 及び 3B)。

【0166】

ラット肺動脈平滑筋細胞は、48 時間 15 % DMEM 培地で培養し、細胞を新たに合成された G6PD 薬; PD 109 (109)、PD 2124 (2124)、PD 2958 (2958) 及び PD 4091 (4091) 又はビヒクル対照 (Con) によって 72 時間処理した。細胞数/増殖及びアポトーシスは、それぞれ Cyquant 及び Caspase 3/7 アッセイによって決定した。細胞数は G6PD 阻害剤によって減少した。細胞

10

20

30

40

50

アポトーシスは、各群においてPD 2958 (1 μ M) N = 5によって増加した(図4 A 及び4 B)。

【0167】

ラット肺動脈平滑筋細胞は、48時間15%DMEM培地で培養し、細胞を新たに合成されたG6PD薬; PD 2958 (2958)又はビヒクル対照(Con)によって72時間処理した。細胞遊走を測定した。細胞遊走は、PD 2958 (1 μ M)によって無効化された。各群においてN = 5 (図5 A 及び5 B)。

【0168】

・ウシ肺動脈輪をクレブス緩衝液中でインキュベートし、そしてKCl (30mM)で前収縮させた。これらの前収縮した肺動脈輪はG6PD阻害剤; PD 109 (109)、PD 2124 (2124)、PD 2958 (2958) 及びPD 4091 (4091) 又はデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)によって弛緩した。(図6)。

【0169】

野生型及びG6PD欠損の大動脈輪はKCl (30mM)でKClで前収縮した。G6PD欠損マウスではなく野生型マウス由来のこれらの大動脈輪は、PD 2958 (2958)によって用量依存的に弛緩した(図7)。

【0170】

マウスを4つの群; 周囲雰囲気(21%O₂)に曝露した対照(ctrl); 10%O₂に曝露した肺高血圧症(PH); 不活性G6PD阻害剤で処理したPH(PH__偽薬); 及び活性G6PD阻害剤で5週間処理したPH(PH__2124)に分類した。偽薬及び2124を4週目から5週目まで1週間、皮下注射(1.3mg/Kg)した。G6PD阻害剤2124は、PAAT対ET比、大動脈弾性率、及びTPRとして測定された肺抵抗を減少及び逆転させた(図8A-8C)。

【0171】

マウスを4つの群; 周囲雰囲気(21%O₂)に曝露した対照(ctrl); 10%O₂に曝露した肺高血圧症(PH); 不活性G6PD阻害剤で処理したPH(PH__偽薬); 及び活性G6PD阻害剤で5週間処理したPH(PH__2124)に分類した。偽薬及び2124を4週目から5週目まで1週間、皮下注射(1.3mg/Kg)した。G6PD阻害剤2124は、左心室(LV)の硬直性を低下させそして逆転させ、また心係数を上昇させた(図9A-9B)。

【0172】

当業者には明らかであろうように本発明の多くの変更及び変形は、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく行うことができる。本発明は、そのような特許請求の範囲が権利を有する等価物の全範囲と共に、添付の特許請求の範囲の用語によって定義される。以下の実施例を含む本明細書に記載された特定の実施形態は、ほんの一例として提供され、それらの詳述によって本発明の範囲は限定されない。

【0173】

本明細書中に引用された全ての参考文献は、個々の刊行物、データベースエントリー(例えば、Genbank配列又はGeneIDエントリー)、特許出願、又は特許が具体的かつ個別に参考として援用されるのと同じ程度まで参考として援用される。参照によるこの援用の陳述は、出願人が、あらゆる出版物、データベースの登録(例えばGenbank配列又はGeneID登録)、特許出願、又は特許に関する37 C. F. R. § 1.57(b)(1)に従っていることを意図し、たとえこれらの個別の引用が参照による援用宣言の陳述の直ぐ近傍になかったとしても、37 CFR § 1.57(b)(2)に従って明確に識別される。明細書の中に参照による援用の特別な記述があったとしても、それが参照によるこの一般的な援用の宣言を決して弱めることはない。本明細書中の参考文献の引用は、その参考文献が関連する先行技術であることを承認することを意図するものではなく、これらの出版物または文書の内容または日付に関していかなる承認も構成するものでもない。

【0174】

本発明は、本明細書に記載の特定の実施形態によって範囲が限定されるべきではない。実際、本明細書に記載されたものに加えて本発明の様々な改変は、前述の説明および添付の図面から当業者には明らかになるであろう。そのような修正は添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されている。

【0175】

前述の明細書は、当業者が本発明を実施することを可能にするのに十分であると考えられる。本明細書に示され記載されたものに加えて本発明の様々な改変は、前述の記載から当業者に明らかとなりそして添付の特許請求の範囲内に入る。

【図1】

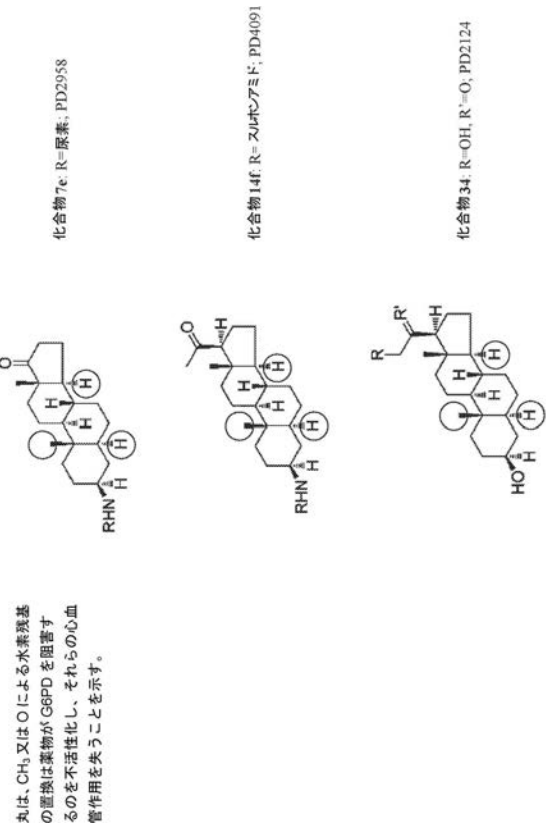


図1

【図2】

条件	体重 (gm)		ヘマトクリット (%)
	0 wk	5 wk	
対照	23.5+/-1.8	26.2+/-1.1	44.6+/-1.3
PH	21.0+/-0.4	24.2+/-1.2	49.7+/-1.0
PH+PD2124 (1.3 mg/kg s.c.)	23.5+/-3.2	22.8+/-1.8	39.3+/-1.5
平均+/-標準偏差			

図2

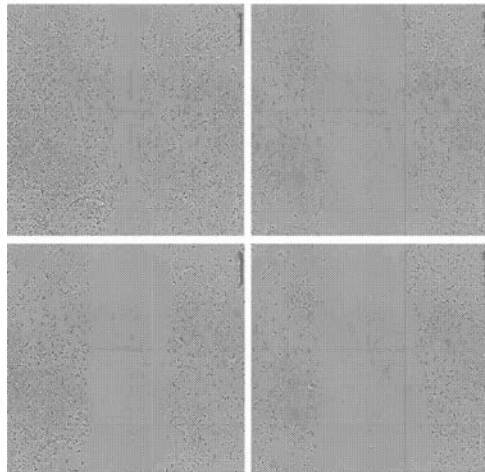


図 5A

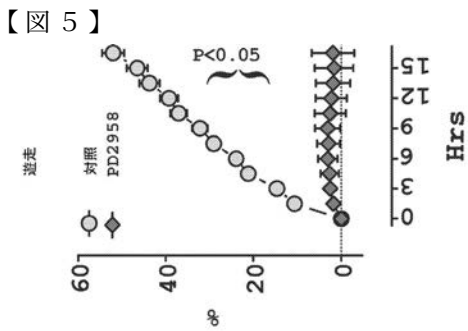


図 5B

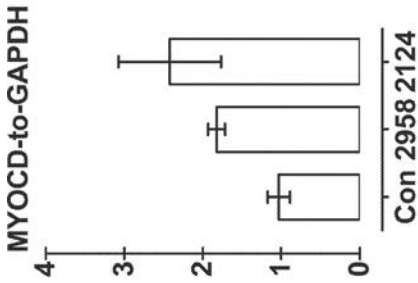


図 3A

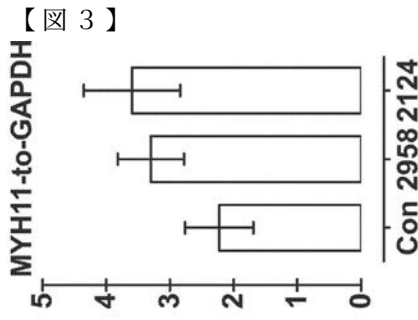


図 3B

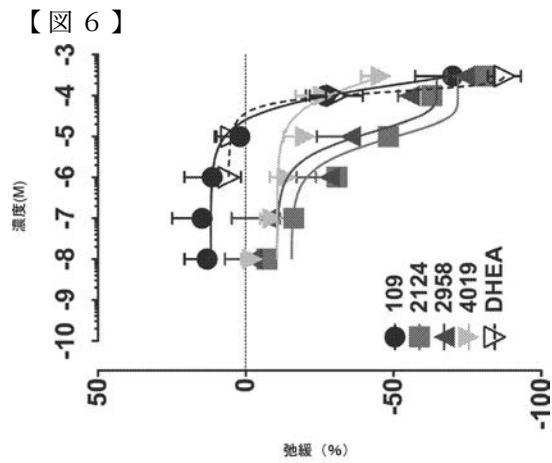


図 6

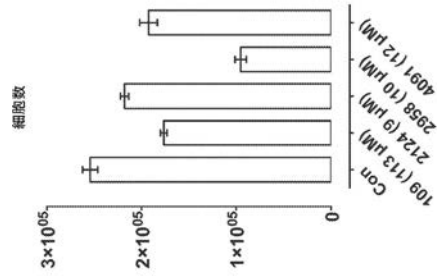


図 4A

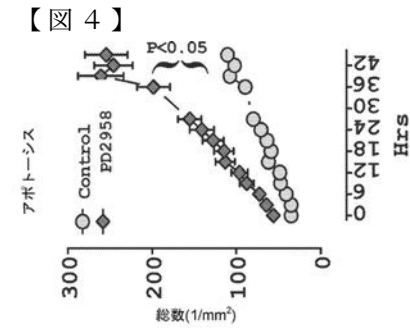
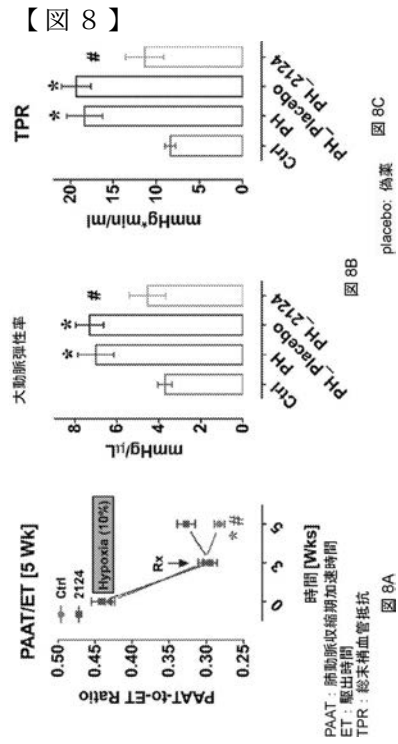
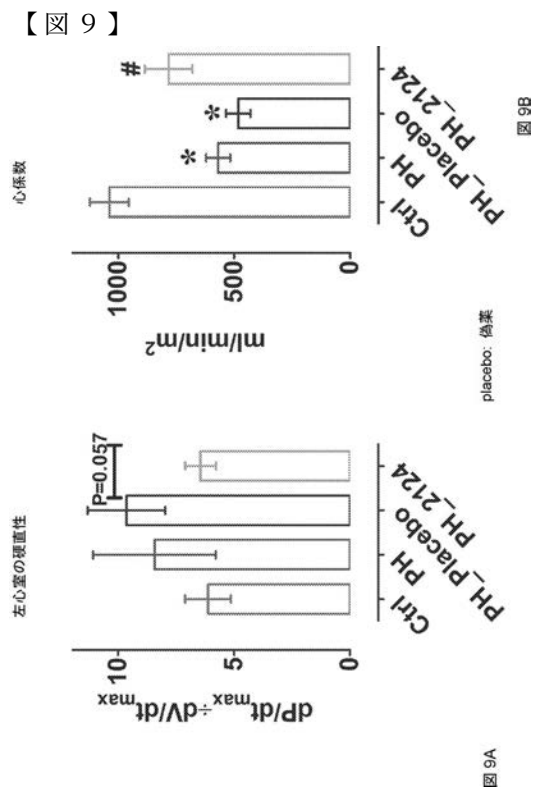
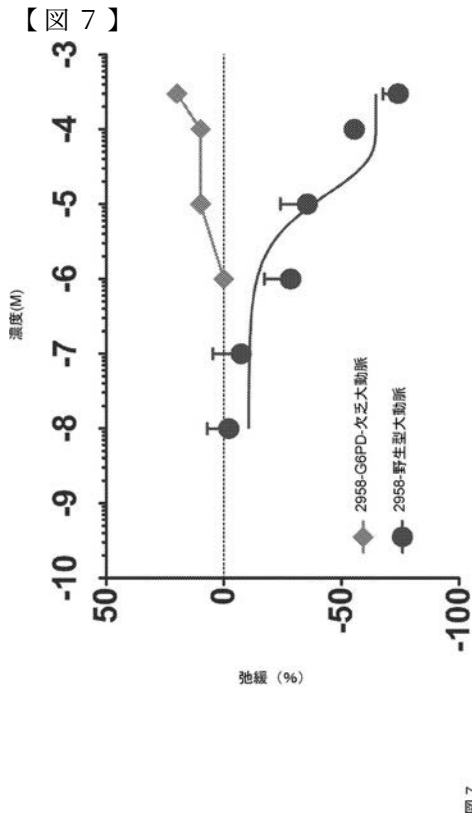


図 4B



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/61741

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - G01N 33/52 (2018.01)

CPC - G01N 2333/904, G01N 2333/445, G01N 33/569, C12Q 1/32

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 -- Y	WO 2007/117048 A1 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY FOUNDATION) 18 October 2007 (18.10.2007), entire document, especially: para [13]; para [26]; para [56]; para [72].	1,2,4,8-9,10-11 ----- 3,5-7
Y	HAMILTON et al. "Novel Steroid Inhibitors of Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase", J. Med. Chem. 2012. Vol. 55, pp 4431-4445, entire document, especially: pg 4433, Scheme 3, Compound 17b.	3
Y	US 2003/044865 A1 (FEI et al.) 06 March 2003 (06.03.2003), entire document, especially: para [0003]; para [0058]; para [0090].	5-7
A	PubChem-CID-5881, Create Date: 16 September 2004 (16.09.2004), pg 4, Fig.	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 January 2018

Date of mailing of the international search report

06 MAR 2018

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 W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)		
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12		
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00		
C 0 7 J	7/00	(2006.01)	C 0 7 J	7/00		
A 6 1 K	38/22	(2006.01)	A 6 1 K	38/22		
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1	
A 6 1 K	45/06	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
C 0 7 J	1/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/06		
			C 0 7 J	1/00		

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

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA09 DA10 MA01 MA02 MA04 ZA36 ZA59 ZC54
 4C091 AA01 BB01 CC01 DD01 EE02 EE04 EE10 GG01 HH01 JJ03
 KK01 LL01 MM03 NN01 PA05 PA09 PB02 QQ01