

(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2006-511527

(P2006-511527A)

(43) 公表日 平成18年4月6日(2006.4.6)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A 61 K 45/00</b> (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 084
<b>A 61 K 31/197</b> (2006.01)	A 61 K 31/197	4 C 086
<b>A 61 K 31/4245</b> (2006.01)	A 61 K 31/4245	4 C 206
<b>A 61 P 25/00</b> (2006.01)	A 61 P 25/00	
<b>A 61 P 25/08</b> (2006.01)	A 61 P 25/08	

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2004-560036 (P2004-560036)	(71) 出願人	391011308 ワーナーランパート・カンパニー、リミテッド、ライアビリティ、カンパニー W A R N E R - L A M B E R T C O M P A N Y L L C
(86) (22) 出願日	平成15年12月3日 (2003.12.3)		
(85) 翻訳文提出日	平成17年7月7日 (2005.7.7)		
(86) 國際出願番号	PCT/IB2003/005669		
(87) 國際公開番号	W02004/054559		
(87) 國際公開日	平成16年7月1日 (2004.7.1)		
(31) 優先権主張番号	60/433,491	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(32) 優先日	平成14年12月13日 (2002.12.13)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(33) 優先権主張国	米国(US)	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次

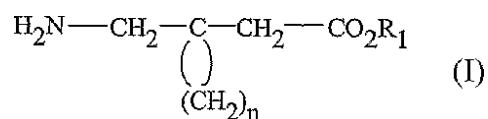
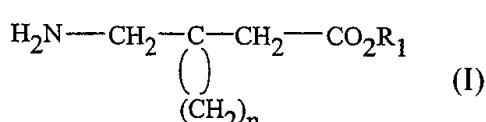
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】種々の薬学的用途のための $\alpha$ 2 $\delta$ リガンド

## (57) 【要約】

本発明は、例えば式(I)

## 【化1】



の化合物のような 2 リガンド、またはその薬学的に許容される塩 (式中、 $\text{R}_1$  は水素または直鎖もしくは分岐鎖低級アルキルであり、そして  $n$  は 4 ~ 6 の整数である) を投与することにより、中枢神経系の疾患およびその他疾患を治療する方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

哺乳動物における、失神発作、癲癇、窒息、全身性の酸素欠乏症、低酸素症、脊髄外傷、外傷性脳損傷、頭部外傷、脳虚血、発作（血栓塞栓症の発作、局所的虚血、広域の虚血、一時的な脳虚血発作および例えば頸動脈動脈内膜除去術または一般的の他の血管外科的処置もしくは血管造影法のような診断上の血管外科的処置を受けている患者における脳虚血を伴う他の脳血管における問題を含む）、チオセミカルバジドにより引き起こされる痙攣、カルジアゾール痙攣、急性または慢性の脳血管損傷に起因した脳血管障害、例えば脳梗塞、くも膜下出血または脳浮腫；心臓神経症の失神、神経性失神、過敏性頸動脈洞、神経血管症候群および胃腸障害の次に起こる不整脈を含む不整脈から選択される疾患または状態を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる、上記の治療方法。

## 【請求項 2】

哺乳動物における、急性の痛み、慢性の痛み、軟組織から生じる痛みおよび急性の外傷のような末梢の損傷；帯状疱疹後神経痛、後頭骨神経痛、三叉神経痛、体節または肋間の神経痛およびその他神経痛；骨関節症および慢性関節リューマチと関係している痛み；筋骨格の痛み、例えば挫傷、捻挫および外傷、例えば骨折と関係している痛み；脊髄の痛み、中枢神経系の痛み、例えば脊髄または脳幹損傷による痛み；腰の痛み、坐骨神経痛、歯の痛み、筋筋膜症候群の痛み、会陰切開の痛み、痛風の痛みおよび熱傷から生じる痛み；極度の痛みおよび内臓の痛み、例えば心臓の痛み；筋肉痛、目の痛み、炎症性の痛み、口腔顔面の痛み、例えば歯痛；腹部の痛みおよび婦人科の痛み、例えば月経困難症、出産の痛みおよび子宮内膜症と関係している痛み；細胞原性の痛み；神経および歯根損傷と関係している痛み、例えば末梢神経障害（例えば神経圧迫および腕神経叢裂離）と関係している痛み；四肢切断、三叉神経痛性チック、神経腫または脈管炎と関係している痛み；糖尿病性ニューロパシー、化学療法誘導された神経障害、急性疱疹および帯状疱疹後神経痛；異型の顔の痛み、神経障害性の腰の痛み、およびくも膜炎、三叉神経痛、後頭骨神経痛、体節または肋間神経痛、HIV関連の神経痛およびエイズ関連の神経痛および他の神経痛；アロディニア、痛覚過敏、熱傷の痛み、特発性の痛み、化学療法によって生じる痛み；後頭骨神経痛、心因性の痛み、腕神経叢裂離、不穏下肢症候群と関係している痛み；胆石と関係している痛み；慢性アルコール中毒症または甲状腺機能低下または尿毒症またはビタミン不足によって生じる痛み；しばしば癌性疼痛と呼ばれる癌と関係している神経障害性および非神経障害性の痛み、幻肢痛、機能性の腹部の痛み、頭痛、例えば前兆を伴う偏頭痛、前兆のない偏頭痛および他の血管性頭痛、急性または慢性の緊張性頭痛、洞頭痛および群発性頭痛；頸関節の痛みおよび上頸洞の痛み；脊椎炎を強直させることから生じる痛み；膀胱収縮の増加によって生じる痛み；手術後の痛み、傷跡の痛み、および慢性的な非神経障害性の痛み、例えばHIVと関係している痛み、関節痛、脈管炎および線維症、から選択される疾患または状態を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる、上記の方法。

## 【請求項 3】

哺乳動物における、気分障害、例えばうつ病、より詳しくは抑うつ障害、例えば大鬱病性障害、重症の単極型反復性大鬱病エピソード、気分変調異常症、神経症性うつ病および神経症性抑うつ、憂鬱性鬱病、例えば食欲不振、体重減少、不眠症、早朝に目覚めるまたは精神運動抑止、非定型鬱病（または反応性のうつ病）、例えば食欲増進、睡眠過剰、精神運動興奮または過敏；治療抵抗性うつ病；季節性感情障害および小児うつ病；月経前症候群、月経前不快気分障害、のぼせ、双極性障害または躁うつ病、例えば双極性I型障害、双極性II型障害および気分循環性障害；季節性感情障害、行為障害および崩壊性行動障害；ストレスに関係のある身体的障害および不安障害、例えば広場恐怖症のありまたはなしのパニック障害、パニック障害の病歴のない広場恐怖症、特異な恐怖症（例えば特異な動物恐怖症）、社会的不安障害、社会的恐怖症、強迫神経障害、心的外傷後ストレス障害

10

20

30

40

50

および急性のストレス障害を含むストレス障害および全般性不安障害から選択される疾患または状態を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる、上記の方法。

#### 【請求項 4】

哺乳動物における、境界型人格障害；統合失調症および他の精神異常、例えば統合失調症様障害、分裂情動障害、妄想障害、短期精神病性障害、二人組精神病、一般的身体疾患に起因する精神異常、妄想または幻覚を伴う精神異常、物質で誘導された精神異常、不安症の精神病性エピソード、精神病と関係している不安症、重症の大うつ病性障害のような精神病性気分障害；精神病異常と関係している気分障害、例えば急性の躁病および双極性障害と関係しているうつ病、統合失調症と関係している気分障害；および精神薄弱に関係している行動障害からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる、上記の方法。

#### 【請求項 5】

哺乳動物における、不眠症のような睡眠障害(例えば心理生理的および特発性の不眠症を含む一次性不眠、不穏下肢症候群、パーキンソン病または他の慢性的異常の次に起こる不眠症を含む二次性不眠、および一過性不眠)、夢遊症、睡眠遮断、レム睡眠異常、睡眠無呼吸、睡眠過剰、睡眠時隨伴症、睡眠覚醒サイクル異常、時差ボケ、睡眠発作、交代制勤務または不規則な勤務と関連した睡眠障害、薬物またはその他の原因により生じる徐波睡眠の減少に起因した不十分な睡眠の質、および他の睡眠障害からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる、上記の方法。

#### 【請求項 6】

ヒト被験者において、徐波睡眠を増加させ、そして成長ホルモン分泌を増加させる方法であって、該治療を必要とするヒト被験者に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる、上記の方法。

#### 【請求項 7】

哺乳動物における、湿疹；接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹およびその他湿疹様皮膚炎；痒み、血液透析に関連した痒み；炎症性疾患、例えば炎症性腸疾患、乾癬、骨関節症、軟骨損傷(例えば物理的な活動または骨関節症から生じる軟骨損傷)、慢性関節リューマチ、乾癬性関節炎、搔痒および日焼け；ならびにツタウルシ毒のような過敏症障害からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる、上記の方法。

#### 【請求項 8】

哺乳動物における、神経変性障害、例えばパーキンソン病(PD)、ハンチントン舞蹈病(HD)およびアルツハイマー病(AD)；譫妄、痴呆(例えばアルツハイマー型の老人性痴呆症、老人性痴呆症、血管痴呆、HIV-1関連痴呆、エイズ痴呆コンプレックス(ADC)；頭部外傷、パーキンソン病、ハンチングトン舞蹈病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病によるかまたは複数の病因による痴呆)、健忘障害、他の認識または記憶障害および痴呆の行動に現れる症状からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる、上記の方法。

#### 【請求項 9】

哺乳動物における、ダウン症候群；シェーグレン症候群、高血圧、血液新生、術後神経腫、良性の前立腺肥大、歯周疾患、痔および裂肛、不妊性、反射性交感神経性ジストロフィー、肝炎、高脂血症に伴う腱痛、血管拡張、線維症およびコラーゲン病、例えば硬皮症および好酸性の肝蛭症；ならびに血管痙攣疾患、例えばアンギナ、偏頭痛およびレーノー病からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与する

ことからなる、上記の方法。

【請求項 1 0】

哺乳動物における、ダウン症候群；脱髓性疾患、例えば多発性硬化症（MS）および筋萎縮性側索硬化症（ALS）；眼の疾患、例えば乾性眼症候群、結膜炎、春季結膜炎など；細胞増殖と関係している眼の状態、例えば増殖性硝子体網膜症；アルコール、アンフェタミン（またはアンフェタミン様物質）、カフェイン、カンナビス、コカイン、幻覚発現薬、吸入薬およびエアゾール噴射剤、ニコチン、オピオイド、フェニルグリシジン誘導体、鎮静剤、催眠薬および不安緩解剤の使用から生じる物質関連障害（この物質関連障害は依存および濫用、中毒、禁断症状、中毒による譫妄および禁断症状による譫妄を含む）；ならびに耽溺行動（例えばギャンブル耽溺および他の耽溺行動）を含む耽溺障害からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる、上記の方法。

【請求項 1 1】

哺乳動物における、広汎性発達障害、線維症、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染； HIV脳症；身体醜形障害のような解離性障害；食欲不振および過食症のような摂食障害；潰瘍性大腸炎；クローン病；過敏性大腸症候群；慢性膵炎、慢性疲労症候群；乳児突然死症候群（SIDS）；過活動膀胱；過活動膀胱の下部尿路症状；慢性膀胱炎；化学療法誘導性膀胱炎；かゆみ、しゃっくり、月経前症候群、月経前不快気分障害、無月経障害、例えば月経困難症；自閉症、注意欠陥多動性障害（ADHD）、脈管形成（すなわち脈管形成の抑制の用途）、ライター症候群、関節症；肩 / 手症候群のような反射性交感神経性ジストロフィー；サイトカイン化学療法から生じる血漿の浸出；膀胱機能の障害、例えば慢性膀胱炎、膀胱排尿筋過反射、尿路の炎症および尿失禁、例えば急迫性尿失禁、ストレス失禁および混合型失禁；線維症およびコラーゲン病、例えば硬皮症および好酸性の肝蛭症；血管拡張によって生じる血流障害および血管痙攣疾患、例えばアンギナおよびレーノー病；ならびに男性の勃起障害からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる、上記の方法。

【請求項 1 2】

哺乳動物における、運動障害、例えば一次運動異常、運動不能症、運動異常（例えば家族性発作性運動障害、遅行性顔面麻痺、震動、舞蹈病、ミオクローヌス、チックおよび他の運動異常）、痙攣、トゥレット症候群、スコット症候群、麻痺（例えばベル麻痺、脳性麻痺、分娩麻痺、上腕麻痺、進行性筋委縮症、虚血性麻痺、進行性球麻痺および他の麻痺）、無動 - 強固定症候群；薬物投与誘導性運動障害のような錐体路外運動障害、例えば神経遮断薬誘導性のパーキンソン症候群、神経遮断薬誘導性の悪性症候群、神経遮断薬誘導性の急性の失調症、神経遮断薬誘導性の急性の静座不能、神経遮断薬誘導性の遅行性顔面麻痺および薬物投与誘導性の姿態震顫；不穏下肢症候群およびパーキンソン病またはハンチントン病と関係している運動障害からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる、上記の方法。

【請求項 1 3】

哺乳動物における、乳房痛症候群、乗り物酔い、全身性エリテマトーデス、免疫機能障害（例えばストレス誘導性免疫機能障害、例えば突発性の免疫機能障害、感染後免疫機能障害、乳腺腫瘍摘出後免疫機能障害、ブタストレス症候群、ウシ輸送熱、ウマの発作性線維痙攣、ニワトリの分娩機能不全、ヒツジのシアリングストレスおよびイヌのヒト - 動物相互作用ストレス）、新生物、例えば乳癌、胃癌、胃リンパ腫、神経節芽細胞腫および小細胞癌、例えば小細胞肺癌からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる、上記の方法。

【請求項 1 4】

10

20

30

40

50

哺乳動物における、胃腸(GI)障害、例えば炎症性胃腸障害、例えば炎症性腸疾患、ヘリコバクターピロリにより生じる障害およびGI管の疾患、例えば胃炎、直腸炎、胃十二指腸潰瘍、消化性潰瘍、消化不良、内臓の神経調節と関係している障害、潰瘍性大腸炎、慢性膵炎、クローン病、過敏性大腸症候群、ならびに、手術後の吐き気および手術後の嘔吐、そして急性、遅延性または先行の嘔吐(嘔吐は、化学療法、放射線、毒素、ウイルスまたは細菌感染、妊娠、前庭障害、例えば、乗り物酔い、めまい、立ち眩みおよびメニエール病、手術、偏頭痛、頭蓋内圧の変化、胃食道逆流症、胃酸过多、過度の食物または飲酒へのふけり、胃酸过多症、胸やけまたは逆流、胸焼け、例えば一時的、夜間または食事時に起こる胸焼け、および消化不良を含む)を含む嘔吐からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法であって、該治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の2リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる、上記の方法。  
10

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、2リガンド(2リガンド)として活性を示す化合物を投与することによって種々の中権神経系および他の疾患を治療する方法に関する。このような化合物は、カルシウムチャネルの2サブユニットに親和性を有する。このような化合物はまた、-アミノ酪酸(GABA)アナログとして文献で言及されている。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

いくつかの2リガンドが公知である。ガバペンチン、サイクリック2リガンドが現在市販され(Neurontin<sup>(R)</sup>, Warner-Lambert Company)、そして癲癇および神経障害性の痛みの治療のために臨床的に広く使用されている。このようなサイクリック2リガンドは、1977年5月17日に発行された米国特許第4,024,175号、および1978年5月2日に発行された米国特許第4,087,544号に記載されている。他の一連の2リガンドは、1996年10月8日に発行された米国特許第5,563,175号、2001年11月13日に発行された米国特許第6,316,638号、2002年1月31日に出願された米国仮特許出願60/353,632、2001年7月4日に発行された欧州特許出願EP 1112253、1999年2月25日に公開されたPCT特許出願WO 99/08671および1999年12月2日に公開されたPCT特許出願WO 99/61424に記載されている。これらの特許および出願は、それらの全体が本明細書に参照により加入される。  
30

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0003】

本発明は、哺乳動物における、失神発作、癲癇、窒息、全身性の酸素欠乏症、低酸素症、脊髄外傷、外傷性脳損傷、頭部外傷、脳虚血、発作(血栓塞栓症の発作、局所的虚血、広域の虚血、一時的な脳虚血発作および例えば頸動脈動脈内膜除去術または一般的の他の血管外科的処置もしくは血管造影法のような診断上の血管外科的処置を受けている患者における脳虚血を伴う他の脳血管における問題を含む)、チオセミカルバジドにより引き起こされる痙攣、カルジアゾール痙攣、および急性または慢性の脳血管損傷に起因した脳血管障害、例えば脳梗塞、くも膜下出血または脳浮腫から選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の2リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。  
40

#### 【0004】

本発明はまた、哺乳動物における、心臓神経症、例えば心臓神経症の失神、神経性失神、過敏性頸動脈洞、神経血管症候群および胃腸障害の次に起こる不整脈を含む不整脈からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の2リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

#### 【0005】

本発明はまた、哺乳動物における、急性の痛み、慢性の痛み、軟組織から生じる痛みお

10

20

30

40

50

10 よび急性の外傷のような末梢の損傷；帯状疱疹後神経痛、後頭骨神経痛、三叉神経痛、体節または肋間の神経痛およびその他神経痛；骨関節症および慢性関節リューマチと関係している痛み；筋骨格の痛み、例えば挫傷、捻挫および外傷、例えば骨折と関係している痛み；脊髄の痛み、中枢神経系の痛み、例えば脊髄または脳幹損傷による痛み；腰の痛み、坐骨神経痛、歯の痛み、筋筋膜症候群の痛み、会陰切開の痛み、痛風の痛みおよび熱傷から生じる痛み；極度の痛みおよび内臓の痛み、例えば心臓の痛み；筋肉痛、目の痛み、炎症性の痛み、口腔顔面の痛み、例えば歯痛；腹部の痛みおよび婦人科の痛み、例えば月経困難症、出産の痛みおよび子宮内膜症と関係している痛み；細胞原性の痛み；神経および歯根損傷と関係している痛み、例えば末梢神経障害（例えば神経圧迫および腕神経叢裂離）と関係している痛み；四肢切断、三叉神経痛性チック、神経腫または脈管炎と関係している痛み；糖尿病性ニューロパシー、化学療法誘導された神経障害、急性疱疹および帯状疱疹後神経痛；異型の顔の痛み、神経障害性の腰の痛み、およびくも膜炎、三叉神経痛、後頭骨神経痛、体節または肋間神経痛、HIV関連の神経痛およびエイズ関連の神経痛および他の神経痛；アロディニア、痛覚過敏、熱傷の痛み、特発性の痛み、化学療法によって生じる痛み；後頭骨神経痛、心因性の痛み、腕神経叢裂離、不穏下肢症候群と関係している痛み；胆石と関係している痛み；慢性アルコール中毒症または甲状腺機能低下または尿毒症またはビタミン不足によって生じる痛み；しばしば癌性疼痛と呼ばれる癌と関係している神経障害および非神経障害性の痛み、幻肢痛、機能性の腹部の痛み、頭痛、例えば前兆を伴う偏頭痛、前兆のない偏頭痛および他の血管性頭痛、急性または慢性の緊張性頭痛、洞頭痛および群発性頭痛；顎関節の痛みおよび上顎洞の痛み；脊椎炎を強直させることから生じる痛み；膀胱収縮の増加によって生じる痛み；手術後の痛み、傷跡の痛み、および慢性的な非神経障害性の痛み、例えばHIVと関係している痛み、関節痛（anthralgia）、脈管炎および線維症、から選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

## 【0006】

20 本発明はまた、哺乳動物における、気分障害、例えばうつ病、すなわちより詳しくは抑うつ障害、例えば大鬱病性障害、重症の単極型反復性大鬱病エピソード、気分変調異常症、神経症性うつ病および神経症性抑うつ、憂鬱性鬱病（melancholic depression）、例えば食欲不振、体重減少、不眠症、早朝に目覚めるまたは精神運動抑止、非定型鬱病（または反応性のうつ病）、例えば食欲増進、睡眠過剰、精神運動興奮または過敏；治療抵抗性うつ病；季節性感情障害および小児うつ病；月経前症候群、月経前不快気分障害、のぼせ、双極性障害または躁うつ病、例えば双極性I型障害、双極性II型障害および気分循環性障害；季節性感情障害、行為障害および崩壊性行動障害；ストレスに関係のある身体的障害および不安障害、例えば広場恐怖症のあり、またはなしのパニック障害、パニック障害の病歴のない広場恐怖症、特異な恐怖症（例えば特異な動物恐怖症）、社会的不安障害、社会的恐怖症、強迫神経障害、心的外傷後ストレス障害および急性のストレス障害を含むストレス障害ならびに全般性不安障害から選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

## 【0007】

30 40 本発明はまた、哺乳動物における、境界型人格障害；統合失調症および他の精神異常、例えば統合失調症様障害、分裂情動障害、妄想障害、短期精神病性障害、二人組精神病、一般的身体疾患に起因する精神異常、妄想または幻覚を伴う精神異常、物質で誘導された精神異常、不安症の精神病性エピソード、精神病と関係している不安症、重症の大うつ病性障害のような精神病性気分障害；精神異常と関係している気分障害、例えば急性の躁病および双極性障害と関係しているうつ病、統合失調症と関係している気分障害；および精神薄弱に関係している行動障害からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

10

20

30

40

50

## 【0008】

本発明はまた、哺乳動物における、不眠症のような睡眠障害(例えば心理生理的および特発性の不眠症を含む一次性不眠、不穏下肢症候群、パーキンソン病または他の慢性的異常の次に起こる不眠症を含む二次性不眠、および一過性不眠)、夢遊症、睡眠遮断、レム睡眠異常、睡眠無呼吸、睡眠過剰、睡眠時随伴症、睡眠覚醒サイクル異常、時差ボケ、睡眠発作、交代制勤務または不規則な勤務と関連した睡眠障害、薬物またはその他の原因により生じる徐波睡眠の減少に起因した不十分な睡眠の質、および他の睡眠障害からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

10

## 【0009】

本発明はまた、ヒト被験者における徐波睡眠を増加させ、そして成長ホルモン分泌を増加させる方法に関し、上記の治療を必要とするヒト被験者に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

## 【0010】

本発明はまた、哺乳動物における、呼吸器病、特に過剰な粘液分泌と関係している疾患、例えば慢性閉塞性気道疾患、気管支肺炎、慢性気管支炎、囊胞性線維症、成人呼吸窮迫症候群および気管支痙攣；咳、百日咳、アンギオテンシン変換酵素(ACE)誘導性の咳、肺結核、アレルギー、例えば湿疹および鼻炎；接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹およびその他湿疹様皮膚炎；痒み、血液透析に関連した痒み；炎症性疾患、例えば炎症性腸疾患、乾癬、骨関節症、軟骨損傷(例えば物理的な活動または骨関節症から生じる軟骨損傷)、慢性関節リューマチ、乾癬性関節炎、喘息、搔痒および日焼け；ならびにツタウルシ毒のような過敏症障害からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

20

## 【0011】

本発明はまた、哺乳動物における、神経変性障害、例えばパーキンソン病(PD)、ハンチントン舞蹈病(HD)およびアルツハイマー病(AD)；譫妄、痴呆(例えばアルツハイマー型の老人性痴呆症、老人性痴呆症、血管痴呆、HIV-1関連痴呆、エイズ痴呆コンプレックス(ADC))；頭部外傷、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、ピック病、クロイツフェルト-ヤコブ病によるかまたは複数の病因による痴呆)、健忘障害、他の認識または記憶障害および痴呆の行動に現れる症状からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

30

## 【0012】

本発明はまた、哺乳動物における、ダウント症候群；シェーグレン症候群、高血圧、血液新生、術後神経腫、良性の前立腺肥大、歯周疾患、痔および裂肛、不妊性、反射性交感神経性ジストロフィー、肝炎、高脂血症に伴う腱痛、血管拡張、線維症およびコラーゲン病、例えば硬皮症および好酸性の肝蛭症；ならびに血管痙攣疾患、例えばアンギナ、偏頭痛およびレーノー病からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

40

## 【0013】

本発明はまた、哺乳動物における、眼の疾患、例えば乾性眼症候群、結膜炎、春季結膜炎など；および細胞増殖と関係している眼の状態、例えば増殖性硝子体網膜症からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

## 【0014】

本発明はまた、哺乳動物における、自閉症、注意欠陥多動性障害(ADHD)、脈管形成(

50

すなわち脈管形成の抑制のための使用)、ライター症候群および関節症からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

【 0 0 1 5 】

本発明はまた、哺乳動物における、アルコール、アンフェタミン(またはアンフェタミン様物質)、カフェイン、カンナビス、コカイン、幻覚発現薬、吸入薬およびエアゾール噴射剤、ニコチン、オピオイド、フェニルグリシジン誘導体、鎮静剤、催眠薬および不安緩解剤の使用から生じる物質関連障害(この物質関連障害は依存および濫用、中毒、禁断症状、中毒による譫妄および禁断症状による譫妄を含む)；ならびに耽溺行動(例えばギャンブル耽溺および他の耽溺行動)を含む耽溺障害からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

10

【 0 0 1 6 】

本発明はまた、哺乳動物における、ダウン症候群；脱髓性疾患、例えば多発性硬化症(MS)および筋萎縮性側索硬化症(ALS)からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

【 0 0 1 7 】

本発明はまた、哺乳動物における、広汎性発達障害、線維症、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染；HIV脳症；身体醜形障害のような解離性障害；食欲不振および過食症のような摂食障害；潰瘍性大腸炎；クローン病；過敏性大腸症候群；慢性肺炎、慢性疲労症候群；乳児突然死症候群(SIDS)；過活動膀胱；過活動膀胱の下部尿路症状；慢性膀胱炎；化学療法誘導性膀胱炎；咳、アンギオテンシン変換酵素(ACE)誘導性咳、かゆみ、しゃっくり、月経前症候群、月経前不快気分障害、無月経障害、例えば月経困難症；肩/手症候群のような反射性交感神経性ジストロフィー；サイトカイン化学療法から生じる血漿の浸出；膀胱機能の障害、例えば慢性膀胱炎、膀胱排尿筋過反射、尿路の炎症および尿失禁、例えば急迫性尿失禁、過活動膀胱、ストレス失禁および混合型失禁；線維症およびコラーゲン病、例えば硬皮症および好酸性の肝蛭症；血管拡張によって生じる血流障害および血管痙攣疾患、例えばアンギナおよびレーノー病；男性の早漏および勃起障害を含む性的機能不全からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

20

【 0 0 1 8 】

本発明はまた、哺乳動物における、運動障害、例えば一次運動異常、運動不能症、運動異常(例えば家族性発作性運動障害、遅行性顔面麻痺、震動、舞蹈病、ミオクローヌス、チックおよび他の運動異常)、痙攣、トゥレット症候群、スコット症候群、麻痺(例えばベル麻痺、脳性麻痺、分娩麻痺、上腕麻痺、進行性筋委縮症、虚血性麻痺、進行性球麻痺および他の麻痺)、無動-強固症候群(akinetic-rigid syndrome)；薬物投与誘導性運動障害のような錐体路外運動障害、例えば神経遮断薬誘導性のパーキンソン症候群、神経遮断薬誘導性の悪性症候群、神経遮断薬誘導性の急性の失調症、神経遮断薬誘導性の急性の静座不能、神経遮断薬誘導性の遅行性顔面麻痺および薬物投与誘導性の姿態震顫；不穏下肢症候群およびパーキンソン病またはハンチントン病と関係している運動障害からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

30

【 0 0 1 9 】

本発明はまた、哺乳動物における、乳房痛症候群、乗り物酔い、全身性エリテマトーデスおよび免疫機能障害(例えばストレス誘導性免疫機能障害、例えば突発性の免疫機能障害、感染後免疫機能障害、乳腺腫瘍摘出後免疫機能障害、ブタストレス症候群、ウシ輸送熱、ウマの発作性線維痙攣、ニワトリの分娩機能不全、ヒツジのシアリングストレスおよ

40

50

びイヌのヒト・動物相互作用ストレス)からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の2リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

【0020】

本発明はまた、哺乳動物における、胃腸(GI)障害、例えば炎症性胃腸障害、例えば炎症性腸疾患、ヘリコバクターピロリにより生じる障害およびGI管の疾患、例えば胃炎、直腸炎、胃十二指腸潰瘍、消化性潰瘍、消化不良、内臓の神経調節と関係している障害、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性大腸症候群、ならびに、手術後の吐き気および手術後の嘔吐、そして急性、遅延性または先行の嘔吐(嘔吐は、化学療法、放射線、毒素、ウイルスまたは細菌感染、妊娠、前庭障害、例えば、乗り物酔い、めまい、立ち眩みおよびメニエール病、手術、偏頭痛、頭蓋内圧の変化、胃食道逆流症、胃酸过多、過度の食物または飲酒へのふけり、胃酸过多症、胸やけまたは逆流、胸焼け、例えば一時的、夜間または食事時に起こる胸焼け、および消化不良を含む)を含む嘔吐からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の2リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

10

【0021】

本発明はまた、哺乳動物における、新生物、例えば乳癌、胃癌、胃リンパ腫、神経節芽細胞腫および小細胞癌、例えば小細胞肺癌からなる群より選択される疾患または状態を治療する方法に関し、上記の治療を必要とする哺乳動物に治療的有効量の2リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することからなる。

20

【0022】

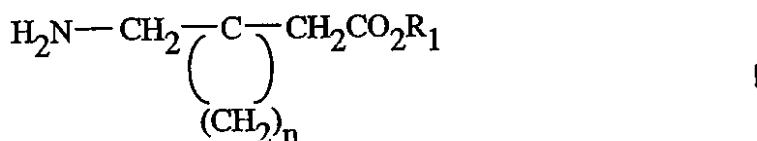
上記方法もまた、「本発明の方法」としてまとめて本明細書中で言及される。

【課題を解決するための手段】

【0023】

本発明の好ましい実施形態は、式I

【化1】



30

(式中、R<sub>1</sub>は水素又は低級アルキルであり、そしてnは4~6の整数である)の環状アミノ酸化合物である2リガンドおよびその薬学的に許容される塩を利用するものである。特に好ましい実施形態は、R<sub>1</sub>が水素であり、そしてnが5である式Iの化合物を利用するもので、この化合物はガバペンチンの一般名称で知られた1-(アミノメチル)-シクロヘキサン酢酸である。他の好ましい2リガンドまたはその薬学的に許容される塩は、環式環が例えばメチル又はエチルのようなアルキルで置換されている式Iの化合物である。典型的なこのような化合物としては(1-アミノメチル-3-メチルシクロヘキシル)酢酸、(1-アミノメチル-3-メチルシクロペンチル)酢酸および(1-アミノメチル-3,4-ジメチルシクロペンチル)酢酸が挙げられる。

40

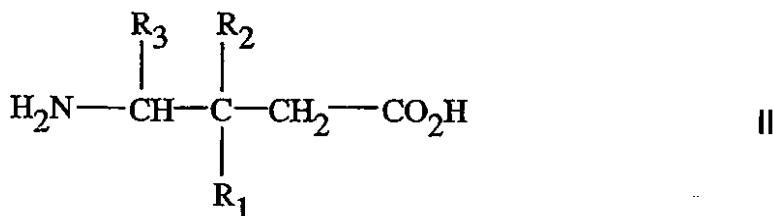
【0024】

式Iの環状アミノ酸およびそれらの合成方法は、米国特許第4,024,175号および米国特許第4,087,544号に記載され、それらの全体は参照により本明細書に加入される。

【0025】

他の好ましい実施形態において、本発明の方法は式II

## 【化2】



の2リガンドまたはその薬学的に許容される塩を利用するもので、ここで：

$\text{R}_1$ は、1～6個の炭素原子の直鎖または分岐鎖非置換アルキル、非置換フェニル、または3～6個の炭素原子の非置換シクロアルキルであり； 10

$\text{R}_2$ は水素またはメチルであり；そして、

$\text{R}_3$ は水素、メチルまたはカルボキシルである。

## 【0026】

式IIの化合物のジアステレオマーおよびエナンチオマーは、本発明の方法で利用され得る。

## 【0027】

本発明の方法の好ましい実施形態は、一般的にプレガバリンとして公知の、3-アミノメチル-5-メチル-ヘキサン酸または特に、(S)-3-(アミノメチル)-5-メチルヘキサン酸である式IIの化合物を利用する。

## 【0028】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、3-(1-アミノエチル)-5-メチルヘプタン酸または3-(1-アミノエチル)-5-メチルヘキサン酸である式IIの化合物を利用する。

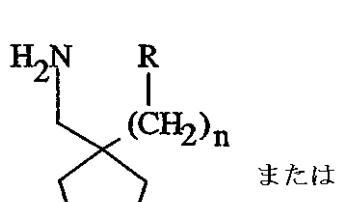
## 【0029】

式IIで表される2リガンドおよび係る化合物の合成は、米国特許第5,563,175号に記載され、その全体が参照によって本明細書に加入される。

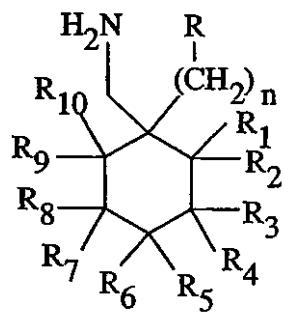
## 【0030】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式III、IIIC、IIIF、IIIGまたはIIIH

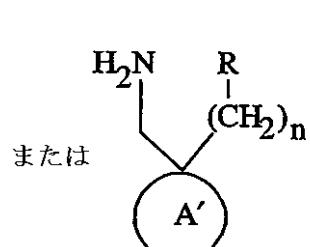
【化3】



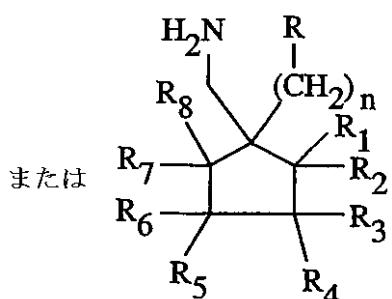
III



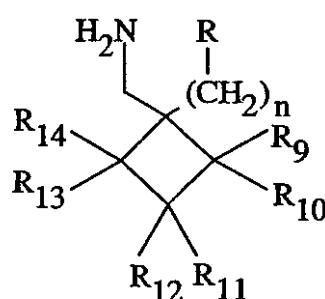
IIIc



IIIf



IIIG



IIIf

の化合物である 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を利用するもので、ここで：

n は 0 ~ 2 の整数であり；

m は 0 ~ 3 の整数であり；

R はスルホンアミド、

アミド、

ホスホン酸、

複素環、

スルホン酸または

ヒドロキサム酸であり；

ただし m が 2 でありそして n が 1 である場合、R はスルホン酸でなく；

R<sub>1</sub> ~ R<sub>14</sub> は各々独立して水素または 1 ~ 6 個の炭素の直鎖または分岐鎖アルキル、非置換または置換されたベンジルまたはフェニル（この置換基はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボアルコキシ、トリフルオロメチルおよびニトロから選択される）から選択され；

【0031】

A' は、

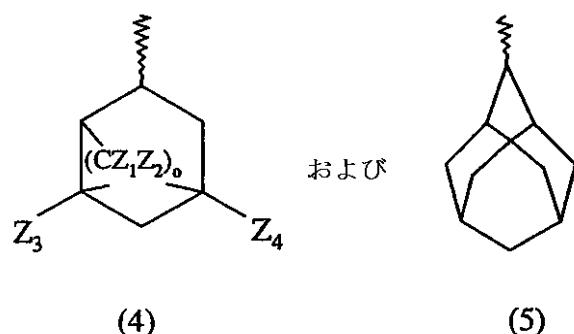
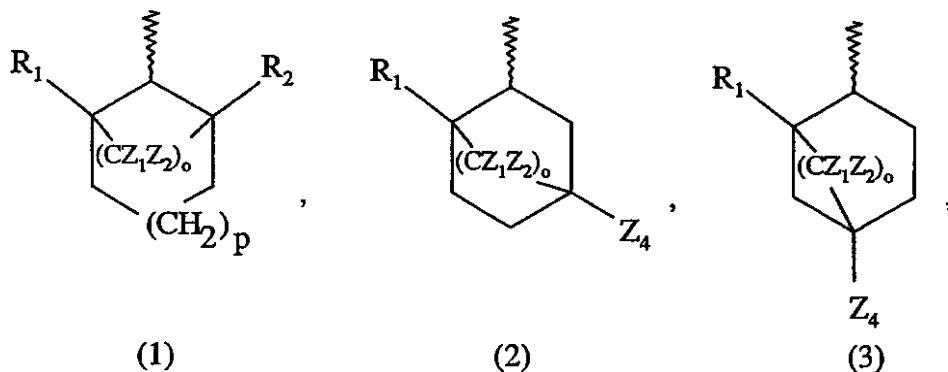
10

20

30

40

【化4】



(式中、

【化 5 】

1

は付着点であり；

$Z_1 \sim Z_4$  は各々独立して水素およびメチルから選択され；

○は1~4の整数であり；そして

p は 0 ~ 2 の整数である )

から選択される架橋環である。

〔 0 0 3 2 〕

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式III、IIIC、IIIF、IIIGまたはIIIHの以下の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物を利用するものである：

### (1-アミノメチル-シクロヘキシリルメチル)-ホスホン酸

(1R-トランス)(1-アミノメチル-3-メチル-シクロヘキシルメチル)-エスホン酸；

(トランス)(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチルメチル)-ホスホン酸;

(1R - トランス)(1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;  
(1S - シス)(1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;  
(1S - トランス)(1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;  
(1R - シス)(1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;  
(1 , 3 , 4 )(1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;

酸；  
(1,3,4)(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチルメチル)-ホスホン酸；

(R)(1-アミノメチル-3,3-ジメチル-シクロペンチルメチル)-エスエチル酸：

10

20

30

40

50

(S)(1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸 ;  
 (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロブチルメチル) - ホスホン酸 ;  
 2 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド ;  
 (1S - トランス)2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシル) - N - ヒドロキシ -  
 アセトアミド ;  
 (トランス)2 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ -  
 アセトアミド ;  
 (1S - シス)2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセ  
 トアミド ;  
 (1R - トランス)2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ -  
 アセトアミド ;  
 (1R - シス)2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセ  
 トアミド ;  
 (1S - トランス)2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ -  
 アセトアミド ;  
 【0033】  
 (1 , 3 , 4 )2 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキ  
 シ - アセトアミド ;  
 (1 , 3 , 4 )2 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキ  
 シ - アセトアミド ;  
 (S)2 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセト  
 アミド ;  
 (R)2 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセト  
 アミド ;  
 2 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロブチル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド  
 ;  
 N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシル) - エチル] - メタンスルホンアミド ;  
 (1S - シス)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシル) - エチル] - メタン  
 スルホンアミド ;  
 (トランス)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - メ  
 タンスルホンアミド ;  
 (1S - シス)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - メタン  
 スルホンアミド ;  
 (1R - トランス)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - メ  
 タンスルホンアミド ;  
 (1R - シス)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - メタン  
 スルホンアミド ;  
 (1S - シス)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - メタン  
 スルホンアミド ;  
 (1 , 3 , 4 )N - [2 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] -  
 メタンスルホンアミド ;  
 (1 , 3 , 4 )N - [2 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] -  
 メタンスルホンアミド ;  
 【0034】  
 (S)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - メタンス  
 ルホンアミド ;  
 (R)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - メタンス  
 ルホンアミド ;  
 N - [2 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロブチル) - エチル] - メタンスルホン  
 アミド ;

10

20

30

40

50

(1S - シス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン ;

(トランス)3 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン ;

(1S - シス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン ;

(1R - トランス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン ;

(1R - シス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン ;

(1S - トランス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン ;

(1 , 3 , 4 )3 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン ;

(1 , 3 , 4 )3 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン ;

(S)3 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン ;

(R)3 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン ;

【 0 0 3 5 】

3 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロブチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン ;

(1S - シス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン ;

(トランス)3 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン ;

(1S - シス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン ;

(1R - トランス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン ;

(1R - シス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン ;

(1S - トランス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン ;

(1 , 3 , 4 )3 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン ;

(1 , 3 , 4 )3 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン ;

(S)3 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン ;

(R)3 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン ;

3 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロブチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン ;

【 0 0 3 6 】

C - [1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロヘキシル] - メチルアミン ;

(1S - シス)C - [3 - メチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロヘキシル] 50

10

20

30

40

- メチルアミン ;  
 (トランス)C - [3,4 - ジメチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;  
 (1S - シス)C - [3 - メチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロペンチル]  
 - メチルアミン ;  
 (1R - トランス)C - [3 - メチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;  
 (1R - シス)C - [3 - メチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロペンチル]  
 - メチルアミン ;  
 (1S - トランス)C - [3 - メチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;  
 (1 , 3 , 4 )C - [3,4 - ジメチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;  
 (1 , 3 , 4 )C - [3,4 - ジメチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;  
 (S)C - [3,3 - ジメチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロペンチル] -  
 メチルアミン ;  
 (R)C - [3,3 - ジメチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロペンチル] -  
 メチルアミン ;  
 C - [3,3 - ジメチル - 1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロブチル] - メチル  
 アミン ;  
 N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシル) - エチル] - C,C,C - トリフルオロ - メタン  
 スルホンアミド ;  
 (1S - シス)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシル) - エチル] - C,C,C  
 - トリフルオロ - メタンスルホンアミド ;  
 【0037】  
 (トランス)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - C,  
 C,C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド ;  
 (1R - シス)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - C,C,C  
 - トリフルオロ - メタンスルホンアミド ;  
 (1S - トランス)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - C,  
 C,C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド ;  
 (1S - シス)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - C,C,C  
 - トリフルオロ - メタンスルホンアミド ;  
 (1R - トランス)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - エチル] - C,  
 C,C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド ;  
 (1 , 3 , 4 )N - [2 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - C,C,C  
 - トリフルオロ - メタンスルホンアミド ;  
 (1 , 3 , 4 )N - [2 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - C,C,C  
 - トリフルオロ - メタンスルホンアミド ;  
 (S)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - C,C,C - ト  
 リフルオロ - メタンスルホンアミド ;  
 (R)N - [2 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチル) - エチル] - C,C,C - ト  
 リフルオロ - メタンスルホンアミド ;  
 N - [2 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロブチル) - エチル] - C,C,C - トリフ  
 ルオロ - メタンスルホンアミド ;  
 3 - (1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン  
 ;  
 (1S - シス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシルメチル) - 4H - [1,2,4]チ  
 アジアゾール - 5 - オン ;

10

30

40

50

(トランス)3 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン ;

【0038】

(1R - シス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン ;

(1S - トランス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン ;

(1S - シス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン ;

(1R - トランス)3 - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン ; 10

(1 ,3 ,4 )3 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン ;

(1 ,3 ,4 )3 - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン ;

(S)3 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン ;

(R)3 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン ;

3 - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロブチルメチル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン ; 20

C - [1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2 <sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - シクロヘキシル] - メチルアミン ;

(1S - シス)C - [3 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2 <sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - シクロヘキシル] - メチルアミン ;

(トランス)C - [3,4 - ジメチル - 1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2 <sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

(1S - シス)C - [3 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2 <sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

(1R - トランス)C - [3 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2 <sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ; 30

【0039】

(1R - シス)C - [3 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2 <sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

(1S - トランス)C - [3 - メチル - 1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2 <sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

(1 ,3 ,4 )C - [3,4 - ジメチル - 1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2 <sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

(1 ,3 ,4 )C - [3,4 - ジメチル - 1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2 <sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

(S)C - [3,3 - ジメチル - 1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2 <sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ; 40

(R)C - [3,3 - ジメチル - 1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2 <sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン ;

C - [3,3 - ジメチル - 1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2 <sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - シクロブチル] - メチルアミン ;

(1 - アミノメチル - シクロヘキシル) - メタンスルホンアミド ;

(1R - トランス)(1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシル) - メタンスルホンアミド ;

(トランス)(1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミ 50

ド；

(1S - トランス)(1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド；

(1R - シス)(1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド；

(1R - トランス)(1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド；

(1S - シス)(1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド；

(1 , 3 , 4 )(1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド；

(1 , 3 , 4 )(1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド；

【0040】

(R)(1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド；

(S)(1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド；

(1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロブチル) - メタンスルホンアミド；

(1 - アミノメチル - シクロヘキシル) - メタンスルホン酸；

(1R - トランス)(1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロヘキシル) - メタンスルホン酸；

(トランス)(1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸；

(1S - トランス)(1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸；

(1S - シス)(1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸；

(1R - トランス)(1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸；

(1R - シス)(1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸；

(1 , 3 , 4 )(1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸；

(1 , 3 , 4 )(1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸；

(R)(1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸；

(S)(1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸；

(1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロブチル) - メタンスルホン酸；

(1 - アミノメチル - シクロペンチルメチル) - ホスホン酸；

2 - (1 - アミノメチル - シクロペンチル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド；

N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロペンチル) - エチル] - メタンスルホンアミド；

3 - (1 - アミノメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン；

3 - (1 - アミノメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン；

C - [1 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン；

N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロペンチル) - エチル] - C,C,C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド；

【0041】

3 - (1 - アミノメチル - シクロペンチルメチル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン；

C - [1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2 <sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - シクロペンチル] - メチルアミン；

(1 - アミノメチル - シクロペンチル) - メタンスルホンアミド；

(1 - アミノメチル - シクロペンチル) - メタンスルホン酸；

(9 - アミノメチル - ビシクロ[3.3.1]ノナ - 9 - イルメチル) - ホスホン酸；

2 - (9 - アミノメチル - ビシクロ[3.3.1]ノナ - 9 - イル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド；

N - [2 - (9 - アミノメチル - ビシクロ[3.3.1]ノナ - 9 - イル) - エチル] - メタンスルホ

50

ンアミド；

3 - (9 - アミノメチル - ビシクロ[3.3.1]ノナ - 9 - イルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン；

3 - (9 - アミノメチル - ビシクロ[3.3.1]ノナ - 9 - イルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン；

C - [9 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - ビシクロ[3.3.1]ノナ - 9 - イル] - メチルアミン；

N - [2 - (9 - アミノメチル - ビシクロ[3.3.1]ノナ - 9 - イル) - エチル] - C,C,C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド；

3 - (9 - アミノメチル - ビシクロ[3.3.1]ノナ - 9 - イルメチル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン；

C - [9 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2<sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - ビシクロ[3.3.1]ノナ - 9 - イル] - メチルアミン；

(9 - アミノメチル - ビシクロ[3.3.1]ノナ - 9 - イル) - メタンスルホンアミド；

(9 - アミノメチル - ビシクロ[3.3.1]ノナ - 9 - イル) - メタンスルホン酸；

(2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - イルメチル) - ホスホン酸；

【0042】

2 - (2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - イル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド；

N - [2 - (2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - イル) - エチル] - メタンスルホンアミド；

3 - (2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - イルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン；

3 - (2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - イルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン；

C - [2 - (1H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - アダマンタン - 2 - イル] - メチルアミン；

N - [2 - (2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - イル) - エチル] - C,C,C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド；

3 - (2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - イルメチル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン；

C - [2 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2<sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - アダマンタン - 2 - イル] - メチルアミン；

(2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - イル) - メタンスルホンアミド；

(2 - アミノメチル - アダマンタン - 2 - イル) - メタンスルホン酸；

(1 - アミノメチル - シクロヘプチルメチル) - ホスホン酸；

2 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチル) - N - ヒドロキシ - アセトアミド；

N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチル) - エチル] - メタンスルホンアミド；

3 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチルメチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - チオン；

N - [2 - (1 - アミノメチル - シクロヘプチル) - エチル] - C,C,C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド；

C - [1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2<sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イルメチル) - シクロヘプチル] - メチルアミン；

(1 - アミノメチル - シクロヘプチル) - メタンスルホンアミド；

(1 - アミノメチル - シクロヘプチル) - メタンスルホン酸；

【0043】

(1 , 3 , 4 ) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1 , 3 , 4 ) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジエチル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1 , 3 , 4 ) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジイソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - メチル - シクロペンチル) -

10

20

30

40

50

酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - メチル - シクロペンチル) -

酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - 4 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - 4 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - プチル - 4 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - プチル - 4 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - プチル - 4 - エチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - プチル - 4 - エチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - プチル - 4 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - プチル - 4 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

【0 0 4 4】

(1 , 3 , 4 )(1 - アミノメチル - 3,4 - ジ - tert - プチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1S - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1S - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1S - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1S - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - tert - プチル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1S - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1S - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1R - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1R - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1R - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1R - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - tert - プチル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1R - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1R - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - シクロペンチル) - 酢酸；

(S) - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸；

(S) - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジエチル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1 - アミノメチル - 3,3,4,4 - テトラメチル - シクロペンチル) - 酢酸；

(1 - アミノメチル - 3,3,4,4 - テトラエチル - シクロペンチル) - 酢酸；

【0 0 4 5】

10

20

30

40

50





(1 - アミノメチル - 3,3 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1 - アミノメチル - 3,3 - ジエチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1 - アミノメチル - 3,3 - ジイソプロピル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1 - アミノメチル - 3,3 - ジ - tert - ブチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1 - アミノメチル - 3,3 - ジフェニル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1 - アミノメチル - 3,3 - ジベンジル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1 - アミノメチル - 2,2,4,4 - テトラメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1 - アミノメチル - 2,2,3,3,4,4 - ヘキサメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;

## 【0049】

(R) - (1 - アミノメチル - 2,2 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ; 10  
 (S) - (1 - アミノメチル - 2,2 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1R - シス) - (1 - アミノメチル - 2 - メチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 [1R - (1 ,2 ,3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1 ,2 ,4 ) - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 [1R - (1 ,2 ,3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1 ,2 ,4 ) - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1S - トランス) - (1 - アミノメチル - 2 - メチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 [1S - (1 ,2 ,3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1 ,2 ,4 ) - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 [1S - (1 ,2 ,3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ; 20  
 (1 ,2 ,4 ) - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1R - トランス) - (1 - アミノメチル - 2 - メチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 [1R - (1 ,2 ,3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 [1R - (1 ,2 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 2 - エチル - 4 - メチル - シクロプロチル) - 酢  
 酸 ;  
 [1R - (1 ,2 ,3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1 ,2 ,4 ) - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1S - シス) - (1 - アミノメチル - 2 - メチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 [1S - (1 ,2 ,3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 [1S - (1 ,2 ,3 )] - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ; 30  
 [1S - (1 ,2 ,3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (1 ,2 ,4 ) - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロプロチル) - 酢酸 ;  
 (3S,4S) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;  
 (3R,4R) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;  
 (3S,4S) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジエチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;  
 (3R,4R) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジエチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;  
 【0050】  
 (3S,4S) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジイソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸 ;  
 (3R,4R) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジイソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸 ;  
 (3S,4S) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジ - tert - ブチル - シクロペンチル) - 酢酸 ; 40  
 (3R,4R) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジ - tert - ブチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;  
 (3S,4S) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジフェニル - シクロペンチル) - 酢酸 ;  
 (3R,4R) - (1 - アミノメチル - 3,4 - ジベンジル - シクロペンチル) - 酢酸 ;  
 [1S - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - エチル - シクロペンチル) -  
 酢酸 ;  
 [1R - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - エチル - シクロペンチル) -  
 酢酸 ;  
 [1R - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - エチル - シクロペンチル) - 50

酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - エチル - シクロペンチル) -

酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - tert - プチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - tert - プチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - tert - プチル - シクロペンチル) - 酢酸；

【0051】

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - tert - プチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - プチル - 4 - エチル - シクロペンチル) - 酢酸；

【0052】

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - プチル - 4 - エチル - シクロペンチル) - 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - プチル - 4 - エチル - シクロペン

10

20

30

40

50

チル) - 酢酸;

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - プチル - 4 - エチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - フェニル - シクロペンチル)  
- 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - フェニル - シクロペンチル)  
- 酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - フェニル - シクロペンチル)  
- 酢酸 ;

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - フェニル - シクロペンチル) 10  
- 酢酸 ;

[1S - (1<sup>α</sup>, 3<sup>β</sup>, 4<sup>β</sup>)] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - エチル - シクロペンチル)  
- 酢酸；

[1R-(1',3',4')]-[(1-アミノメチル-3-ベンジル-4-エチル-シクロヘンチル)-酢酸；

- [1R - (1', 3', 4')] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - エチル - シクロヘンテル) - 酢酸；

- 酢酸 ;  $[1S-(1\text{-}3\text{-}4\text{-})]-(1\text{-}\alpha\text{-ミノスチル-}3\text{-ベンゾイル-}4\text{-エチル-}2\text{-オキシベンゾイル})$

【ペンシル化】- 鮎 西谷

[1R-(1',3',4')]- (1-アミノメチル-3-tert-ブチル-4-イソプロピル-シクロヘキサ-2-エン-1-オキシド)-酢酸：

【0053】  
[1S-(1-3-4-)]-(1-アミノメチル-3-tert-ブチル-4-イソプロピル-シク

ロペンチル) - 酢酸 ;  
[1S - (1<sup>α</sup>, 3<sup>β</sup>, 4<sup>α</sup>)] - (1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - 4 - フェニル - シクロペ

ンチル) - 酢酸 ;  

$$[1R - (1\text{,}3\text{,}4)] - (1\text{-アミノメチル-3-イソプロピル-4-フェニル-シクロペ$$

ンチル) - 酢酸 ;  
[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - 4 - フェニル - シクロペ

ンチル) - 酢酸 ;  
[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - 4 - フェニル - シクロペ

[1S-(1',3',4')]-(1-アミノメチル-3-ベンジル-4-イソプロピル-シクロペ

[1R-(1',3',4')]-(1-アミノメチル-3-ベンジル-4-イソプロピル-シクロペ

[1R - (1', 3', 4')] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - イソプロピル - シクロペニル) - 酢酸；

[1S - (1', 3', 4')] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - イソプロピル - シクロペニテル) - 酢酸 ;

[1S-(1',3',4')]- (1-アミノメチル-3-tert-ブチル-4-フェニル-シクロペシチル)-酢酸；

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - フェニル - シクロペ  
ンチル) - 酢酸 :

[1R-(1',3',4')]- (1-アミノメチル-3-tert-ブチル-4-フェニル-シクロペンチル)-酢酸：

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - プチル - 4 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - tert - プチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

## 【0054】

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - tert - プチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - tert - プチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - tert - プチル - シクロペンチル) - 酢酸 ; 10

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1R - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1S - (1 , 3 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

(1R - シス) - (1 - アミノメチル - 2 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸 ; 20

(1S - シス) - (1 - アミノメチル - 2 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

(1R - トランス) - (1 - アミノメチル - 2 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

(1S - トランス) - (1 - アミノメチル - 2 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

(R) - (1 - アミノメチル - 2,2 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

(S) - (1 - アミノメチル - 2,2 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

(1 - アミノメチル - 2,2,5,5 - テトラメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

(1 , 2 , 5 ) - (1 - アミノメチル - 2,5 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

(2R,5R) - (1 - アミノメチル - 2,5 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

(2S,5S) - (1 - アミノメチル - 2,5 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

(1 , 2 , 5 ) - (1 - アミノメチル - 2,5 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

## 【0055】

[1R - (1 , 2 , 3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1R - (1 , 2 , 3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1R - (1 , 2 , 3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1R - (1 , 2 , 3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1S - (1 , 2 , 3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1S - (1 , 2 , 3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1S - (1 , 2 , 3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1R - (1 , 2 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ; 40

[1S - (1 , 2 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1R - (1 , 2 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1S - (1 , 2 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1R - (1 , 2 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1S - (1 , 2 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

[1R - (1 , 2 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸 ;

および

[1S - (1 , 2 , 4 )] - (1 - アミノメチル - 2,4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸。

## 【0056】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式III、IIIC、IIIF、IIIGまたはIIIHの化合

物を利用し、ここでRは- $\text{NHSO}_2\text{R}^{15}$ または- $\text{SO}_2\text{NHR}^{15}$ (ここで $\text{R}^{15}$ は直鎖または分岐鎖アルキルまたはトリフルオロメチルである)から選択される。

【0057】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式III、IIIC、IIIF、IIIGまたはIIIHの化合物、すなわちN-[2-(1-アミノメチル-シクロヘキシル)-エチル]-メタンスルホンアミドを利用する。

【0058】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式III、IIIC、IIIF、IIIGまたはIIIHの化合物(ここでRはホスホン酸、- $\text{PO}_3\text{H}_2$ である)を利用する。

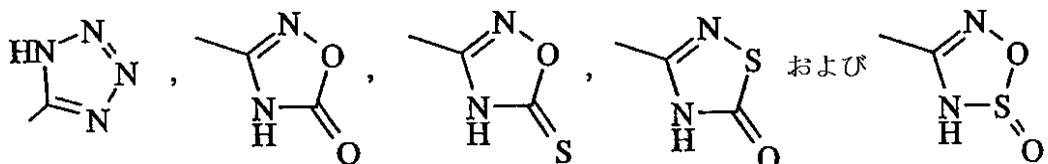
【0059】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式III、IIIC、IIIF、IIIGまたはIIIHの化合物、すなわち(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-ホスホン酸および(2-アミノメチル-4-メチル-ペンチル)-ホスホン酸を利用する。

【0060】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式III、IIIC、IIIF、IIIGまたはIIIHの化合物を利用し、ここで他の好適な化合物は、Rが

【化6】



10

20

から選択される複素環である化合物である。

【0061】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式III、IIIC、IIIF、IIIGまたはIIIHの化合物、すなわちC-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)シクロヘキシル]-メチルアミンまたは4-メチル-2-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-ペンチルアミンを利用するものである。

【0062】

特に本発明の方法の好ましい実施形態は、式III、IIIC、IIIF、IIIGまたはIIIHの化合物を利用し、ここで:

mは0~2の整数であり;

pは2の整数であり; そして

Rは

30

【化7】



40

である。

【0063】

本発明の方法の他のより好ましい実施形態は、式III、IIIC、IIIF、IIIGまたはIIIHの化合物、すなわち3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン、またはその薬学的に許容される塩を利用するものである。

【0064】

本発明の方法の他のより好ましい実施形態は、式III、IIIC、IIIF、IIIGまたはIIIHの化合物、すなわち3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジ

50

アゾール-5-オン塩酸塩を利用するものである。

【0065】

本発明の方法の他のより好ましい実施形態は、式III、IIIC、IIIF、IIIGまたはIIIHの化合物、すなわち3-(1-アミノメチル-シクロヘプチルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン、またはその薬学的に許容される塩を利用するものである。

【0066】

本発明の方法の他のより好ましい実施形態は、式III、IIIC、IIIF、IIIGまたはIIIHの化合物、すなわち3-(1-アミノメチル-シクロヘプチルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン塩酸塩を利用するものである。

【0067】

本発明の方法の他のより好ましい実施形態は、式III、IIIC、IIIF、IIIGまたはIIIHの化合物、すなわちC-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、またはその薬学的に許容される塩を利用するものである。

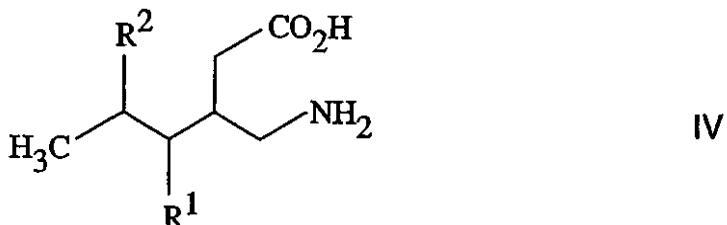
【0068】

式III、IIIC、IIIF、IIIGおよびIIIHの2リガンド、ならびにそれらを合成する方法は、PCT特許出願番号WO 99/31075に記載され、その全体が参照により本明細書に加入される。

【0069】

本発明の方法の他の好ましい実施形態方法は、式IV

【化8】



の化合物である 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を利用し、ここで：

R<sup>1</sup>は水素、1～6個の炭素原子の直鎖または分岐鎖アルキルまたはフェニルであり；

R<sup>2</sup>は1～8個の炭素原子の直鎖または分岐鎖アルキル、

2～8個の炭素原子の直鎖または分岐鎖アルケニル、

3～7個の炭素原子のシクロアルキル、

1～6個の炭素原のアルコキシ、

- アルキルシクロアルキル

- アルキルアルコキシ、

- アルキルOH

- アルキルフェニル、

- アルキルフェノキシ、

- フェニルまたは置換フェニルであり；そして

R<sup>2</sup>がメチルである場合、R<sup>1</sup>は1～6個の炭素原子の直鎖または分岐鎖アルキルまたはフェニルである。

【0070】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、R<sup>1</sup>が水素であり、そしてR<sup>2</sup>がアルキルである式IVの化合物を使用するものである。

【0071】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、R<sup>1</sup>がメチルであり、そしてR<sup>2</sup>がアルキルである式IVの化合物を使用するものである。

【0072】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、R<sup>1</sup>がメチルであり、そしてR<sup>2</sup>がメチルまたはエチルである式IVの化合物を使用するものである。

10

20

30

40

50

## 【0073】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、以下から選択される式IVの化合物を使用するものである：

- 3-アミノメチル-5-メチルヘプタン酸；  
 3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸；  
 3-アミノメチル-5-メチル-ノナン酸；  
 3-アミノメチル-5-メチル-デカン酸；  
 3-アミノメチル-5-メチル-ウンデカン酸；  
 3-アミノメチル-5-メチル-ドデカン酸；  
 3-アミノメチル-5-メチル-トリデカン酸；  
 3-アミノメチル-5-シクロプロピル-ヘキサン酸；  
 3-アミノメチル-5-シクロブチル-ヘキサン酸；  
 3-アミノメチル-5-シクロペンチル-ヘキサン酸；  
 3-アミノメチル-5-シクロヘキシル-ヘキサン酸；  
 3-アミノメチル-5-トリフルオロメチル-ヘキサン酸；  
 3-アミノメチル-5-フェニル-ヘキサン酸；  
 3-アミノメチル-5-(2-クロロフェニル)-ヘキサン酸；  
 3-アミノメチル-5-(3-クロロフェニル)-ヘキサン酸；  
 3-アミノメチル-5-(4-クロロフェニル)-ヘキサン酸；  
 3-アミノメチル-5-(2-メトキシフェニル)-ヘキサン酸；  
 3-アミノメチル-5-(3-メトキシフェニル)-ヘキサン酸；  
 3-アミノメチル-5-(4-メトキシフェニル)-ヘキサン酸；および  
 3-アミノメチル-5-(フェニルメチル)-ヘキサン酸。  
 (3R,4S)-3-アミノメチル-4,5-ジメチル-ヘキサン酸；  
 3-アミノメチル-4,5-ジメチル-ヘキサン酸；  
 (3R,4S)-3-アミノメチル-4,5-ジメチル-ヘキサン酸 MP；  
 (3S,4S)-3-アミノメチル-4,5-ジメチル-ヘキサン酸；  
 (3R,4R)-3-アミノメチル-4,5-ジメチル-ヘキサン酸 MP；

## 【0074】

- 3-アミノメチル-4-イソプロピル-ヘキサン酸；  
 3-アミノメチル-4-イソプロピル-ヘプタン酸；  
 3-アミノメチル-4-イソプロピル-オクタン酸；  
 3-アミノメチル-4-イソプロピル-ノナン酸；  
 3-アミノメチル-4-イソプロピル-デカン酸；  
 3-アミノメチル-4-フェニル-5-メチル-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-メトキシ-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-エトキシ-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-プロポキシ-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-イソプロポキシ-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-tert-ブトキシ-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-フルオロメトキシ-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-(2-フルオロ-エトキシ)-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-(3,3,3-トリフルオロ-プロポキシ)-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-フェノキシ-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-(4-クロロ-フェノキシ)-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-(3-クロロ-フェノキシ)-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-(2-クロロ-フェノキシ)-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-(4-フルオロ-フェノキシ)-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-(3-フルオロ-フェノキシ)-ヘキサン酸；  
 (3S,5S)-3-アミノメチル-5-(2-フルオロ-フェノキシ)-ヘキサン酸；

(3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - (4 - メトキシ - フエノキシ) - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - (3 - メトキシ - フエノキシ) - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - (2 - メトキシ - フエノキシ) - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - (4 - ニトロ - フエノキシ) - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - (3 - ニトロ - フエノキシ) - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - (2 - ニトロ - フエノキシ) - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;

## 【 0 0 7 5 】

(3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - メトキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - エトキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - プロポキシ - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - イソプロポキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - tert - ブトキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - フルオロメトキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - フルオロ - エトキシ) - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - (3,3,3 - トリフルオロ - プロポキシ) - ヘ

キサン酸 ;

(3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - フエノキシ - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - クロロ - フエノキシ) - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - クロロ - フエノキシ) - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - クロロ - フエノキシ) - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - フルオロ - フエノキシ) - 5 - メチル - ヘキサン酸

;

(3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - フルオロ - フエノキシ) - 5 - メチル - ヘキサン酸  
 ;

(3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - フルオロ - フエノキシ) - 5 - メチル - ヘキサン酸  
 ;

(3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (4 - メトキシ - フエノキシ) - 5 - メチル - ヘキサン酸  
 ;

(3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (3 - メトキシ - フエノキシ) - 5 - メチル - ヘキサン酸  
 ;

(3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - (2 - メトキシ - フエノキシ) - 5 - メチル - ヘキサン酸  
 ;

(3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル 6 - (4 - トリフルオロメチル - フエノキシ) - ヘ  
 キサン酸 ;

(3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル 6 - (3 - トリフルオロメチル - フエノキシ) - ヘ  
 キサン酸 ;

(3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル 6 - (2 - トリフルオロメチル - フエノキシ) - ヘ  
 キサン酸 ;

## 【 0 0 7 6 】

(3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル 6 - (4 - ニトロ - フエノキシ) - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル 6 - (3 - ニトロ - フエノキシ) - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル 6 - (2 - ニトロ - フエノキシ) - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - ベンジルオキシ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 7 - メトキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 7 - エトキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - プロポキシ - ヘプタン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 7 - イソプロポキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 7 - tert - ブトキシ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

40

50



(3S,5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 7 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタ - 7 - エン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナ - 8 - エン酸 ;  
 (E) - (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタ - 6 - エン酸 ;  
 (Z) - (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタ - 6 - エン酸 ;  
 (Z) - (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナ - 6 - エン酸 ;  
 (E) - (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナ - 6 - エン酸 ;  
 (E) - (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナ - 7 - エン酸 ;  
 (Z) - (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナ - 7 - エン酸 ;  
 (Z) - (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカ - 7 - エン酸 ;  
 (E) - (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ウンデカ - 7 - エン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5,6,6 - トリメチル - ヘプタン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5,6 - ジメチル - ヘプタン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - シクロプロピル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - シクロブチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - シクロペンチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - シクロヘキシル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

10

20

30

40

【0079】

(3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - デカン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ウンデカン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ドデカン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5,9 - ジメチル - デカン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5,7 - ジメチル - オクタン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5,8 - ジメチル - ノナン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロプロピル - 5 - メチル - オクタン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロブチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 8 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オクタン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 6 - フルオロ - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 7 - フルオロ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 8 - フルオロ - 5 - メチル - オクタン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 9 - フルオロ - 5 - メチル - ノナン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 7,7,7 - トリフルオロ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 8,8,8 - トリフルオロ - 5 - メチル - オクタン酸 ;  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 8 - フェニル - オクタン酸 ;  
 (3S,5S) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 6 - フェニル - ヘキサン酸 ; および  
 (3S,5R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - 7 - フェニル - ヘプタン酸。

50

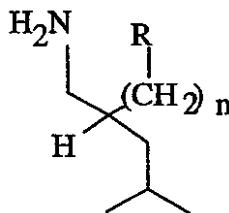
【0080】

式IVの2リガンドおよびそれらを合成する方法はPCT特許出願番号WO 00/76958に記載され、その全体が参考により本明細書に加入される。

## 【0081】

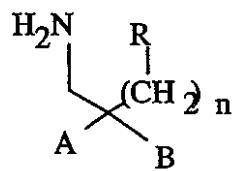
本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式(IXA)または(IXB)

## 【化9】



(IXA)

または



(IXB)

10

20

の化合物である2リガンドまたはその薬学的に許容される塩を利用するもので、ここで：

nは0～2の整数であり；

Rはスルフォンアミド、

アミド、

ホスホン酸、

複素環、

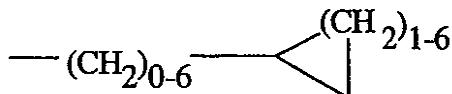
スルホン酸または

ヒドロキサム酸であり；

Aは水素またはメチルであり；そして

Bは

## 【化10】



30

1～11個の炭素の直鎖または分岐鎖アルキル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-フェニルであり、ここでYは-O、-S、-NR'<sub>3</sub>であり、ここで：

R'<sub>3</sub>は1～6個の炭素のアルキル、3～8個の炭素のシクロアルキル、ベンジルまたはフェニルであり、ここでベンジルまたはフェニルは非置換であるか、または各々独立してアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボアルコキシ、トリフルオロメチルおよびニトロから選択される1～3個の置換基で置換され得る。

## 【0082】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式(IXA)または(IXB)の化合物である2リガンドを利用するもので、ここでRは-NHSO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>および-SO<sub>2</sub>NHR<sup>15</sup>から選択されるスルフォンアミドであり、ここでR<sup>15</sup>は直鎖または分岐鎖アルキルまたはトリフルオロメチルである。

40

## 【0083】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、以下から選択される式(IXA)または(IXB)の化合物を利用するものである：

4-メチル-2-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-ペンチルアミン；

3-(2-アミノメチル-4-メチル-ペンチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-チオン, HCl；

(2-アミノメチル-4-メチル-ペンチル)-ホスホン酸；

3-(3-アミノ-2-シクロペンチル-プロピル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-チオン；

50

3 - (3 - アミノ - 2 - シクロペンチル - プロピル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン;

2 - シクロペンチル - 3 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2<sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イル) - プロピルアミン;

3 - (3 - アミノ - 2 - シクロブチル - プロピル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン;

3 - (3 - アミノ - 2 - シクロブチル - プロピル) - 4H - [1,2,4]チアジアゾール - 5 - オン; および

2 - シクロブチル - 3 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 2<sup>4</sup> - [1,2,3,5]オキサチアジアゾール - 4 - イル) - プロピルアミン。

10

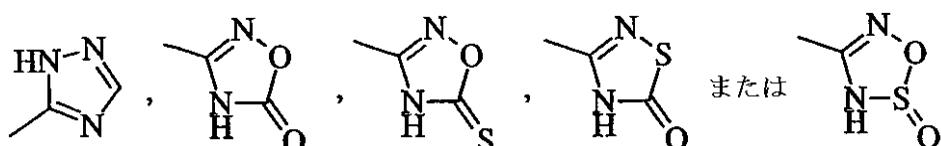
【0084】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式(IXA)または(IXB)の化合物を利用するもので、ここでRはホスホン酸、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>である。

【0085】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式(IXA)または(IXB)の化合物を利用するもので、ここでRは

【化11】



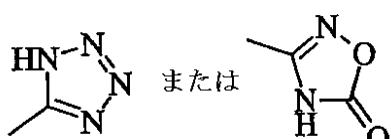
20

である。

【0086】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式(IXA)または(IXB)の化合物を利用するもので、ここでRは

【化12】



30

である。

【0087】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式(IXA)または(IXB)の化合物、すなわち3 - (2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) - 4H - [1,3,4]オキサジアゾール - 5 - オン、またはその薬学的に許容される塩を利用するものである。

【0088】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式(IXA)または(IXB)の化合物、すなわち3 - (2 - アミノメチル - 4 - メチル - ペンチル) - 4H - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - オン塩酸塩を利用するものである。

40

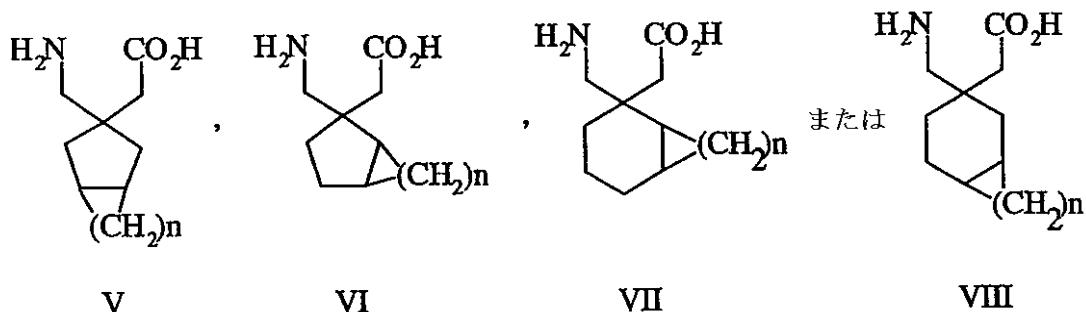
【0089】

式(IXA)および(IXB)の2リガンド、およびそれらを合成する方法は、PCT特許出願番号W0 99/31074に記載されている。この出願は、その全体が参照により本明細書に加入される。

【0090】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式V、VI、VIIまたはVIII

## 【化13】



10

の化合物である 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を利用するもので、ここで  $n$  は 1 ~ 4 の整数であり、ここで立体中心が存在し、各中心は独立して R または S であり得る。

## 【0091】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式 V、VI、VII または VIII の化合物、またはその薬学的に許容される塩を利用するもので、ここで  $n$  は 2 ~ 4 の整数である。

## 【0092】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式 V の化合物またはその薬学的に許容される塩を利用するものである。

## 【0093】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式 V、VI、VII または VIII の化合物またはその薬学的に許容される塩を利用するもので、それは以下の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩から選択される：

(1,6,8)(2-アミノメチル-オクタヒドロ-インデン-2-イル)-酢酸；

(2-アミノメチル-オクタヒドロ-インデン-2-イル)-酢酸；

(2-アミノメチル-オクタヒドロ-ペンタレン-2-イル)-酢酸；

(2-アミノメチル-オクタヒドロ-ペンタレン-2-イル)-酢酸；

(3-アミノメチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸；

(3-アミノメチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸；

(2-アミノメチル-オクタヒドロ-インデン-2-イル)-酢酸；

(1,5)(3-アミノメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-酢酸；

(1,5)(3-アミノメチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸；

(1,5)(2-アミノメチル-オクタヒドロ-ペンタレン-2-イル)-酢酸；

(1,6)(2-アミノメチル-オクタヒドロ-インデン-2-イル)-酢酸；

(1,7)(2-アミノメチル-デカヒドロ-アズレン-2-イル)-酢酸；

(1,5)(3-アミノメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-酢酸；

(1,5)(3-アミノメチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸；

(1,5)(2-アミノメチル-オクタヒドロ-ペンタレン-2-イル)-酢酸；

(1,6)(2-アミノメチル-オクタヒドロ-インデン-2-イル)-酢酸；

(1,7)(2-アミノメチル-デカヒドロ-アズレン-2-イル)-酢酸；

(1,3,5)(3-アミノメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-酢酸；

(1,3,5)(2-アミノメチル-オクタヒドロ-ペンタレン-2-イル)-酢酸；

(1,6,8)(2-アミノメチル-オクタヒドロ-インデン-2-イル)-酢酸；

(1,7,9)(2-アミノメチル-デカヒドロ-アズレン-2-イル)-酢酸；

(1,3,5)(3-アミノメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-酢酸；

(1,3,5)(3-アミノメチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸；

(1,3,5)(2-アミノメチル-オクタヒドロ-ペンタレン-2-イル)-酢酸；

(1,6,8)(2-アミノメチル-オクタヒドロ-インデン-2-イル)-酢酸；

(1,7,9)(2-アミノメチル-デカヒドロ-アズレン-2-イル)-酢酸；

30

40

50

## 【0094】

50



本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式V、VI、VIIまたはVIIIの2リガンド、すなわち(1,3,5)(3-アミノメチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸、またはその薬学的に許容される塩を利用するものである。

【0097】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、式V、VI、VIIまたはVIIIの2リガンド、すなわち(1,3,5)(3-アミノメチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸ヒドロクロリドを利用するものである。

【0098】

PCT特許出願番号WO 01/28978(その全体が参照により本明細書に加入される)は、式V、VI、VIIおよびVIIIの化合物である2リガンドおよびそれらを合成する方法を記載する。

【0099】

本発明の方法の他の好ましい実施形態は、以下の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩から選択される2リガンドを利用するものである:

3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オノン;

(S,S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロヘキシル)-酢酸;

(R,S)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸;

(S,R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸;

(3-アミノメチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸;

(3-アミノメチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸(ここでシクロブチル環はメチルアミン基に対してトランスの位置にある);および

C-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン。

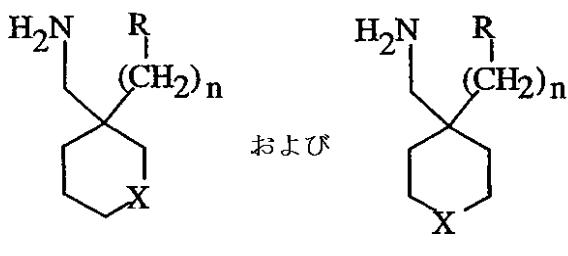
【0100】

これらの化合物は下記または1999年5月6日に公開されたPCT特許出願WO 99/21824、2000年12月21日に公開されたPCT特許出願WO 00/76958、または2001年4月26日に公開されたPCT特許出願WO 01/28978に記載されるように製造され得る。これらの出願は、その全体が参照により本明細書に加入される。

【0101】

本発明の方法の好ましい実施形態で利用され得る他の2リガンドはPCT特許出願番号WO 99/31057に記載され、その全体が参照により本明細書に加入される。このような2リガンドは、式(XII)および(XIII)

【化14】



の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中:

nは0~2の整数であり;

Rはスルフォンアミド、

アミド、

ホスホン酸、

複素環、

スルホン酸、または

ヒドロキサム酸であり;そして

20

30

40

50

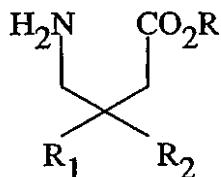
X は - O 、 - S 、 - S(0) - 、 - S(0)<sub>2</sub> - 、 または NR'<sub>1</sub> であり、 ここで R'<sub>1</sub> は水素、 1 ~ 6 個の炭素の直鎖または分岐鎖アルキル、 ベンジル、 C(O)R'<sub>2</sub> であり、 ここで R'<sub>2</sub> は 1 ~ 6 個の炭素の直鎖または分岐鎖アルキル、 ベンジルまたはフェニル、 または - CO<sub>2</sub>R'<sub>3</sub> であり、 ここで R'<sub>3</sub> は 1 ~ 6 個の炭素の直鎖または分岐鎖アルキル、 またはベンジルであり、 ここでベンジルまたはフェニル基は非置換であるかまたはハロゲン、 トリフルオロメチルおよびニトロから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され得る。

## 【0102】

本発明の方法の好ましい実施形態で利用され得る他の 2 リガンドは、 それらを合成する方法と共に、 PCT特許出願番号 WO 98/17627 に記載され、 その全体が参照により本明細書に加入される。 そのような 2 リガンドは、 式

10

## 【化15】



の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、 ここで：

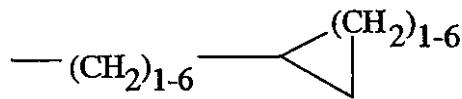
R は水素または低級アルキルであり；

20

R<sub>1</sub> は水素または低級アルキルであり；

R<sub>2</sub> は

## 【化16】



7 ~ 11 個の炭素原子の直鎖または分岐鎖アルキル、 または - (CH<sub>2</sub>)<sub>(1 ~ 4)</sub> - X - (CH<sub>2</sub>)<sub>(0 ~ 4)</sub> - フェニルであり、 ここで

X は - O 、 - S 、 - NR<sub>3</sub> - であり、 ここで

30

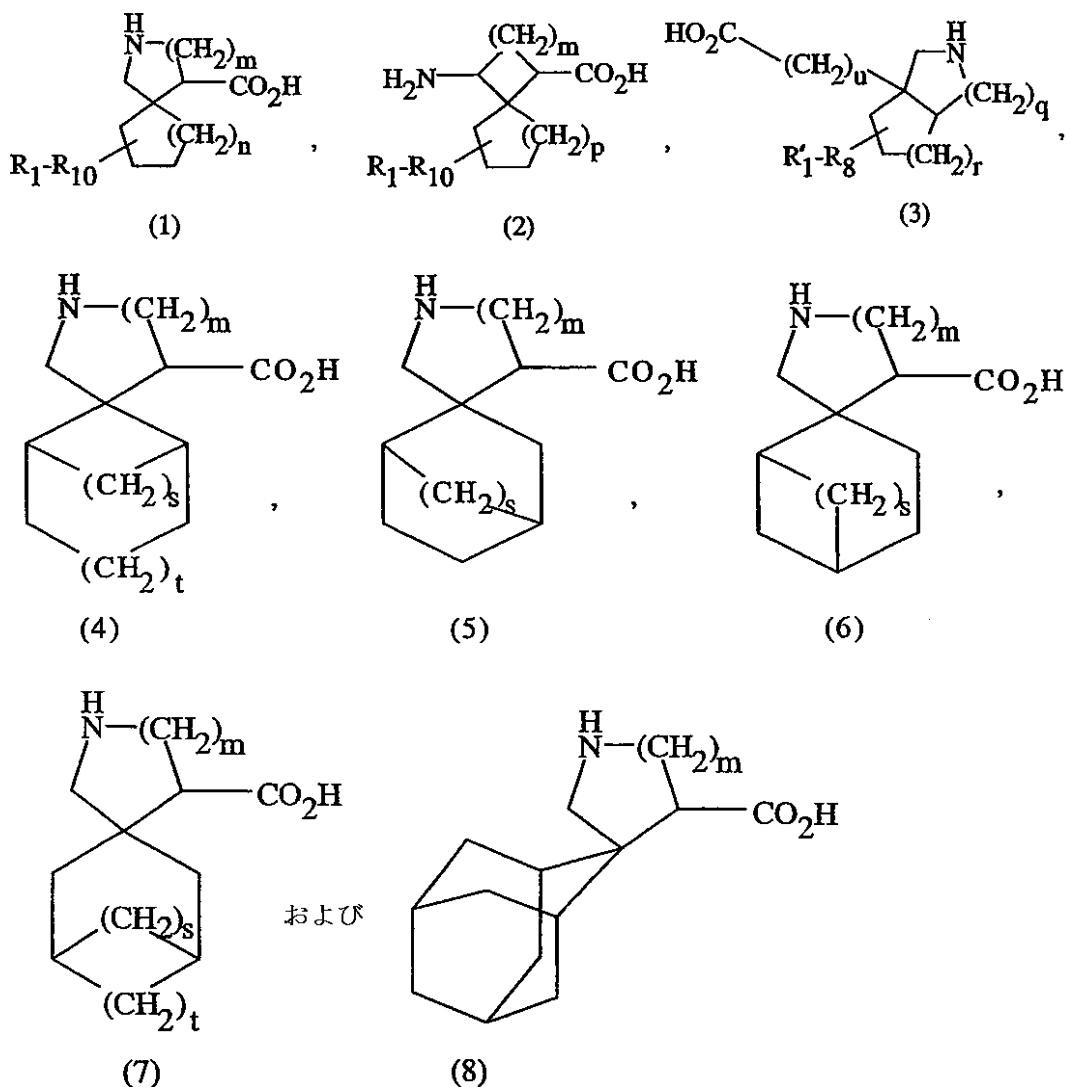
R<sub>3</sub> は 1 ~ 6 個の炭素のアルキル、 3 ~ 8 個の炭素のシクロアルキル、 ベンジルまたはフェニルであり；

ここでフェニルおよびベンジルは非置換であるか、 または、 各々独立してアルキル、 アルコキシ、 ハロゲン、 ヒドロキシ、 カルボキシ、 カルボアルコキシ、 トリフルオロメチル、 アミノおよびニトロから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されうる。

## 【0103】

本発明の方法の好ましい実施形態で利用され得る他の 2 リガンドは、 それらを合成する方法と一緒に、 PCT特許出願番号 WO 99/61424 に記載され、 その全体が参照により本明細書に加入される。 そのような 2 リガンドは、 式(1)、 (2)、 (3)、 (4)、 (5)、 (6)、 (7) および(8)

## 【化17】



の化合物ならびにこのような化合物の薬学的に許容される塩およびプロドラッグであり、ここで：

$\text{R}_1 \sim \text{R}_{10}$  は各々独立して水素または 1 ~ 6 個の炭素の直鎖または分岐鎖アルキル、ベンジルまたはフェニルから選択され；

$m$  は 0 ~ 3 の整数であり；

$n$  は 1 ~ 2 の整数であり；

$o$  は 0 ~ 3 の整数であり；

$p$  は 1 ~ 2 の整数であり；

$q$  は 0 ~ 2 の整数であり；

$r$  は 1 ~ 2 の整数であり；

$s$  は 1 ~ 3 の整数であり；

$t$  は 0 ~ 2 の整数であり；そして

$u$  は 0 ~ 1 の整数である。

## 【0104】

本発明の方法の好ましい実施形態で利用され得る他の 2 リガンドは、それらを合成する方法と共に、2002年3月28日に出願の米国仮特許出願第60/368,413号に記載される。このような 2 リガンドは、下記の式 X、XA、XB、XI、XIA、XIB および XB-1 の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩である。

## 【0105】

式 X の化合物は、式

10

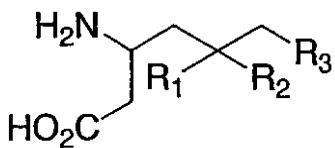
20

30

40

50

## 【化18】



X

で表され、

ここで  $R_1$  は水素または 1 ~ 5 個のフッ素原子で場合により置換された ( $C_1$  -  $C_3$ ) アルキルであり；

$R_2$  は水素または 1 ~ 5 個のフッ素原子で場合により置換された ( $C_1$  -  $C_3$ ) アルキルであり；

$R_3$  は ( $C_1$  -  $C_6$ ) アルキル、( $C_3$  -  $C_6$ ) シクロアルキル、( $C_3$  -  $C_6$ ) シクロアルキル - ( $C_1$  -  $C_3$ ) アルキル、フェニル、フェニル - ( $C_1$  -  $C_3$ ) アルキル、ピリジル、ピリジル - ( $C_1$  -  $C_3$ ) アルキル、フェニル -  $N(H)$  - 、または、ピリジル -  $N(H)$  - であり、ここで

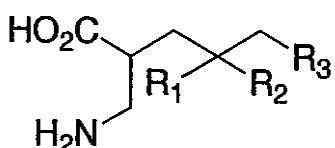
上記アルキル部分の各々は場合により 1 ~ 5 個のフッ素原子で、好ましくは 1 ~ 3 個のフッ素原子で置換され、そしてここで該フェニルおよび該ピリジルおよび該フェニル - ( $C_1$  -  $C_3$ ) アルキルおよび該ピリジル - ( $C_1$  -  $C_3$ ) アルキルのフェニルおよびピリジル部分は独立してクロロ、フルオロ、アミノ、ニトロ、シアノ、( $C_1$  -  $C_3$ ) アルキルアミノ、1 ~ 3 個のフッ素原子で場合により置換された ( $C_1$  -  $C_3$ ) アルキルおよび 1 ~ 3 個のフッ素原子で場合により置換された ( $C_1$  -  $C_3$ ) アルコキシから選択されるそれぞれ 1 ~ 3 個の置換基、好ましくは 0 ~ 2 個の置換基で場合により置換されるうるものとし、

但し  $R_1$  が水素である場合、 $R_2$  は水素でない。

## 【0106】

式 XI の化合物は式

## 【化19】



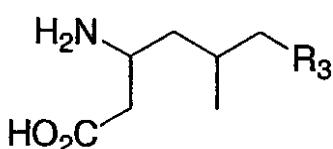
XI

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は式 X の化合物の定義で上記のとおり定義される) で表される。

## 【0107】

式 XA の化合物は式

## 【化20】



XA

(式中、 $R_3$  は式 X の化合物の定義で上記のとおり定義される) で表される。

## 【0108】

式 XIA の化合物は式

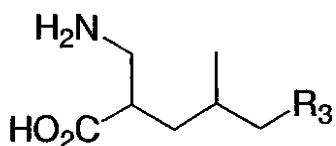
10

20

30

40

【化21】



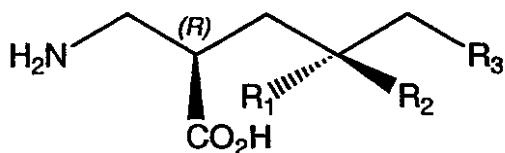
XIA

(式中、R<sub>3</sub>は式Xの化合物の定義で上記のとおり定義される)  
で表される。

【0109】

式XIBの化合物は式

【化22】



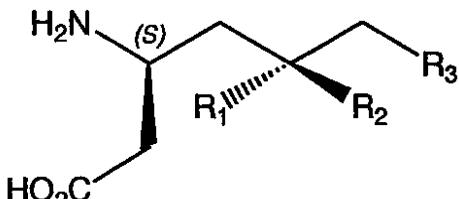
XIB

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は式Xの化合物の定義で上記のとおり定義される)  
で表される。

【0110】

式XBの化合物は式

【化23】



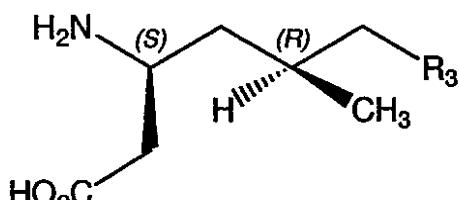
XB

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は式Xの化合物の定義で上記のとおり定義される)  
で表される。

【0111】

式XB-1の化合物は式

【化24】



XB-1

(式中、R<sub>3</sub>は式Xの化合物の定義で上記のとおり定義される)  
で表される。

【0112】

上記で参照される全ての米国特許およびWO刊行物は、その全体が参照により本明細書に  
加入される。

10

20

30

40

50

## 【0113】

用語「用いる」、「利用する」および「使用する」は、本発明の実施形態を記載する場合交換可能に用いられることが理解されるべきである。

## 【0114】

用語「低級アルキル」は1～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基またはラジカルを意味し、そしてメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどを含む。

## 【0115】

本明細書において用いられる用語「アルキル」は、特に明記しない限り、直鎖、分岐鎖または環状部分またはその組み合わせを有する飽和の一価の炭化水素基を含む。「アルキル」基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ-sec-およびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、3-エチルブチル、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、ノルボルニル等を含むが、これらに限定されるものではない。

10

## 【0116】

シクロアルキル基は3～8個の炭素を含む飽和の一価の炭素環基であり、そして特に明記しない限り、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から選択される。

20

## 【0117】

ベンジルおよびフェニル基は、非置換でありうるか、またはヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、ハロゲン、 $CF_3$ 、ニトロ、アルキルおよびアルコキシから選択される1～3個の置換基により置換されてもよい。好適な置換基はフッ素および塩素である。

20

## 【0118】

カルボアルコキシは- $COO$ アルキルであり、ここでアルキルは上記の通りである。好適なカルボアルコキシ基はカルボメトキシおよびカルボエトキシである。

30

## 【0119】

本明細書において用いられる用語「アルコキシ」は、特に明記しない限り、「アルキル-O-」を意味し、ここで「アルキル」は上記定義の通りである。「アルコキシ」基の例はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびペントキシを含むが、これらに限定されるものではない。

30

## 【0120】

本明細書において用いられる用語「アルケニル」は、特に明記しない限り、2つの炭素原子を連結する1またはそれ以上の二重結合を有する不飽和炭化水素基を含み、ここで該炭化水素基は、直鎖、分子鎖もしくは環状部分またはその組み合わせを有してもよい。「アルケニル」基の例は、これらに限定されるものではないが、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびジメチルベンチルを含むみ、そして該当する場合、EおよびZ形態を含む。

40

## 【0121】

本明細書において用いられる用語「アリール」は、特に明記しない限り、ヘテロ原子を有しない芳香族環系を含み、これは非置換であるか、またはハロ、1～3個のフッ素原子で場合により置換された( $C_1$  -  $C_4$ )アルキルおよび1～3個のフッ素原子で場合により置換された( $C_1$  -  $C_4$ )アルコキシからなる群より選択される1、2もしくは3個の置換基で置換され得る。

40

## 【0122】

本明細書において用いられる用語「アリールオキシ」は、特に明記しない限り、「アリール-O-」を意味し、ここで「アリール」は上記定義の通りである。

50

## 【0123】

本明細書において用いられる用語「ヘテロアリール」は、特に明記しない限り、芳香族複素環を含み、該環は5または6個の環員を含み、このうち1～4個はN、SおよびOか

ら独立して選択されるヘテロ原子であってよく、そして該環は非置換であるか、ハロ、1～3個のフッ素原子で場合により置換された( $C_1$  -  $C_4$ )アルキルおよび( $C_1$  -  $C_4$ )アルコキシからなる群より独立して選択される置換基で一置換、二置換され得る。

【0124】

本明細書において用いられる用語「ヘテロアリールオキシ」は、特に明記しない限り、「ヘテロアリール-O」を意味し、ここでヘテロアリールは上記定義の通りである。

【0125】

本明細書において用いられる用語「1つまたはそれ以上の置換基」は、1つから、利用できる結合部位の数に基づいて可能な置換基の最大数に等しい置換基の数を示す。

【0126】

本明細書において用いられる用語「ハロ」および「ハロゲン」は、特に明記しない限り、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む。

【0127】

本明細書において用いられる用語「治療する」は、このような用語が適用される疾患または状態の進行を逆転、軽減、阻止するか、またはこの状態もしくは疾患の1もしくはそれ以上の症状を防止することを示す。本明細書において用いられる用語「治療」は、上記した「治療する」で定義されたが、治療する行為を示す。

【0128】

本明細書において用いられる用語「メチレン」は、-CH<sub>2</sub>-を意味する。

本明細書において用いられる用語「エチレン」は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を意味する。

本明細書において用いられる用語「プロピレン」は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を意味する。

【0129】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。

【0130】

スルフォンアミドは、式-NHSO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>または-SO<sub>2</sub>NHR<sup>15</sup>で示されるものであり、ここでR<sup>15</sup>は1～6個の炭素の直鎖または分岐鎖アルキル基またはトリフルオロメチルである。

【0131】

アミドは式-NHCOR<sup>12</sup>の化合物であり、ここでR<sup>12</sup>は1～6個の炭素の直鎖または分岐鎖アルキル、ベンジルおよびフェニルである。

【0132】

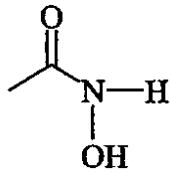
ホスホン酸は-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>である。

スルホン酸は-SO<sub>3</sub>Hである。

【0133】

ヒドロキサム酸は

【化25】



20

30

40

である。

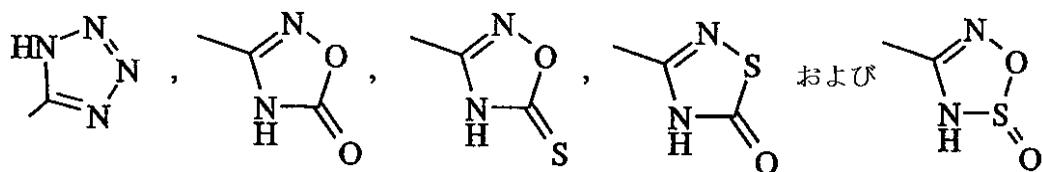
【0134】

複素環は1～2個の環の基であり、その単環式環は4～7の環員を有し、そして二環式環は7～12個の環員を有し、ここで該環は酸素、窒素および硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子を含み、ただし2個の隣接する環員が酸素であることはない。

【0135】

好適な複素環は

## 【化26】



である。

## 【0136】

式I - XI - Bの化合物（すなわち、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、X 10 A、XB、XB - 1、XI、XIAおよびXIBの化合物）はキラル中心を含んでよく、したがって異なるエナンチオマーおよびジアステレオマー型で存在し得る。個々の異性体は、最終生成物またはその中間体の製造において、公知の方法、例えば光学分割、光学的選択反応またはクロマトグラフィ分離により得ることができる。本発明は、ラセミ混合物としてならびに個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーおよびそれらの混合物としての式I - XI Bの化合物の全ての光学異性体および全ての立体異性体に関し、そしてそれぞれこれらを含むかまたは使用する上記で定義される全ての医薬組成物および治療の方法に関する。種々の疾患または状態の治療において、これらの化合物のラセミ混合物と比較して、式Iの化合物の個々のエナンチオマーが利点を有し得る。

## 【0137】

本発明の式I - XI Bの化合物が塩基性化合物である限り、それらは全て、多種多様な異なる塩を種々の無機および有機酸により形成することができる。このような塩は動物への投与のために薬学的に許容されなければならないが、薬学的に許容できない塩としてまず最初に反応混合物から塩基性化合物を単離し、次いでアルカリ試薬を用いる処理により遊離塩基性化合物に単純に変換し、その後その遊離塩基を薬学的に許容される酸付加塩に変換することが、しばしば実際には望ましい。本発明の塩基性化合物の酸付加塩は、水性溶媒または適当な有機溶媒、例えばメタノールまたはエタノール中の実質的に等量の選択された鉱酸または有機酸を用いて塩基性化合物を処理することにより、容易に製造することができる。溶媒の慎重な蒸発により、所望の固体塩が容易に得られる。本発明の上述した塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩を製造するために用いられる酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、薬学的に許容されるアニオンを含む塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩または重硫酸塩、リン酸塩または酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩または酸性クエン酸塩、酒石酸塩または酸性酒石酸塩、琥珀酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカラート、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、1,1' - メチレン - ビス - (2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエート)）を形成する酸である。 30

## 【0138】

本発明はまた同位元素標識された化合物を含み、これらは1つまたはそれ以上の原子が、本来通常見つけられる原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子で交換されていることを除けば、式I - XI Bに詳述される化合物と同一である。本発明の化合物に取り込まれうる同位元素の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>11</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>Fおよび<sup>36</sup>Clを含む。上述した同位元素および/または他の原子の他の同位元素を含む、本発明の化合物、そのプロドラッグおよび該化合物または該プロドラッグの薬学的に許容される塩は、本発明の範囲内である。本発明の特定の同位元素標識された化合物、例えば<sup>3</sup>Hおよび<sup>14</sup>Cのような放射性同位元素を取り込ませた化合物は、薬物および/または基質の組織分布検定に有用である。トリチウム化した、すなわち<sup>3</sup>H、および炭素 - 14、すなわち<sup>14</sup>Cの同位元素は、特に製造および探知可能の容易さのために好ましい。さらに、重水素、すなわち<sup>2</sup>Hのようなより重い同位元素による置換は、より大きな代謝安定 40

性から生じる特定の治療的利点、例えばインビボでの半減期の増大または投与量の減少を与えることができ、したがつていくつかの状況において好ましい。

【0139】

2 サブユニットに結合する程度は、N. S. Geeら、J. Biol. Chem., 1996, 271:5879-5776に記載される、[3H]ガバベンチンおよびブタ脳組織由来の 2 サブユニットを用いた放射性リガンド結合アッセイにより決定され得る。

【0140】

本発明の方法を実施するために必要なことは、上記で言及される疾患または状態の一つまたはそれ以上を治療するために治療的に有効である量で、2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を投与することである。このような治療的に有効な量は、一般的に約1～約300mg / kg被験体体重である。典型的な用量は、標準体重の成体被験体に対し、約10～約5000mg / 日である。臨床設定において、例えば米国の食品薬品局（「FDA」）のような規制機関は、特定の治療的有効量を必要とし得る。

10

20

30

40

【0141】

本方法に従って上記に言及される1またはそれ以上の疾患または状態を治療するための、有効量または治療的有効量の 2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩を何が構成するかを決定することにおいて、多数の因子が、医療専門家または獣医の経験、公表された臨床研究、被験体の年齢、性別、体重および全身状態、ならびに治療される疾患または状態のタイプおよび範囲、そしてもしあれば被験体による他の医薬の使用を考慮して、医療専門家または獣医により一般的に判断される。このように、投与される用量は上記で詳述される範囲または濃度の範囲内にあってよく、またはその範囲外、すなわち上であるか下であるかのいずれかの範囲外に変更してもよく、それらの範囲は個々の被験者の必要、治療される状態の重篤さ、そして使用される特定の治療製剤の如何による。特定の状況のための適当な用量の決定は、医学または獣医技術のスキルの範囲内である。通常、治療は特定の被験体に最適な量未満である 2 リガンドのより少ない投薬量を用いて開始してもよい。その後、その状況下での最適な効果が達成されるまで、投薬量を小さい増分により増加させることができる。便宜のために、1日の投薬量の合計が分割され、そして所望の場合、その日の間で一部分ずつ投与され得る。

【0142】

2 リガンドまたはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が、医薬担体を含む投薬単位形態で活性化合物を処方することにより製造される。投薬単位形態のいくつかの例は、錠剤、カプセル、丸薬、粉剤、水性および非水性の経口溶液および懸濁液、ならびに1つまたはいくつかのより多数の投薬単位を含む容器に包装され、そして個々の用量に小分けにすることができる非経口溶液である。

【0143】

医薬希釈剤を含む適当な医薬担体のいくつかの例は、ゼラチンカプセル；糖、例えば乳糖およびショ糖；デンプン、例えばトウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；セルロース誘導体、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロースおよび酢酸フタル酸セルロース；ゼラチン；タルク；ステアリン酸；ステアリン酸マグネシウム；植物油、例えば落花生油、綿実油、胡麻油、オリーブ油、トウモロコシ油およびカカオ脂；プロピレングリコール、グリセリン；ソルビトール；ポリエチレングリコール；水；寒天；アルギン酸；等張性生理食塩水およびリン酸緩衝液；ならびに医薬製剤において通常使用される他の適合する物質を含む。

【0144】

本発明で使用される組成物はまた、他の成分、例えば着色剤、矯味矯臭剤および/または保存料を含むことができる。これらの物質は、あるならば、通常比較的少ない量で使用される。組成物はまた、所望により、治療される疾患または状態を治療するために一般的に使用される他の治療剤を含むことができる。

【0145】

前述の組成物中、活性成分の百分率は広い範囲内で変化することができるが、実際上そ

50

れは固体組成物中少なくとも10%、および主たる液体組成物中少なくとも2%の濃度で存在することが好ましい。最も申し分ない組成物は、非常に高い比率の活性成分が例え最大約95%で存在する組成物である。

#### 【0146】

2リガンドまたはその薬学的に許容される塩の好適な投与経路は、経口または非経口的である。例えば、有用な静脈内用量は5～50mgであり、そして有用な経口投薬量は20～800mgである。

#### 【0147】

2リガンドまたはその薬学的に許容される塩は、いかなる形で投与されてもよい。  
好ましくは、投与は単位投薬形態である。本発明で使用される、2リガンドまたはその薬学的に許容される塩の単位投薬形態はまた、2リガンドが投与される疾患もしくは状態、または2リガンドが投与される疾患もしくは治療の次に起こる疾患もしくは状態の治療に有用な他の化合物を含んでもよい。

#### 【0148】

本発明の方法に利用されるいくつかの化合物は、酸付加塩および/または塩基性塩を含むがこれらに限定されない薬学的に許容される塩を更に形成することができる。酸付加塩は塩基性化合物から形成されるが、一方塩基付加塩は酸性化合物から形成される。これらの形態の全ては、本発明の方法で有用な化合物の範囲内にある。

#### 【0149】

本発明の方法で有用な塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸、例えは塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸等に由来する非毒性塩、同様に有機酸、例えは脂肪族モノ-およびジカルボン酸、フェニル-置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸(alkanedioic acid)、芳香族酸、脂肪族酸および芳香族スルホン酸等に由来する非毒性塩を含む。したがって、このような塩は硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カブリル酸塩、イソ酪酸塩、シウ酸塩、マロン酸塩、琥珀酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等を含む。また、アミノ酸の塩、例えはアルギニン酸塩等およびグルコン酸塩、ガラクトロン酸塩も意図される(例えはBerge S.M.ら、「Pharmaceutical Salts」, J. of Pharma. Sci., 1977; 66:1を参照)。

#### 【0150】

本発明の方法で有用な塩基性化合物の酸付加塩は、従来の方法で化合物の遊離塩基形を十分量の所望の酸と接触させ、非毒性塩を產生させることにより製造される。化合物の遊離塩基形は、上記で形成された酸付加塩を塩基と接触させ、そして従来の方法で化合物の遊離塩基形を単離することにより再生させることができる。本発明の工程によって製造される化合物の遊離の塩基形は、特定の物理的な特性、例えは可溶性、結晶構造、吸湿性等においていくぶんそれらのそれぞれの酸付加塩形態とは異なるが、一方、その化合物の遊離の塩基形およびそれらのそれぞれの酸付加塩形態は本発明の目的について同等である。

#### 【0151】

本発明の方法で有用な酸性化合物の薬学的に許容される塩基付加塩は、化合物の遊離の酸性形を非毒性金属カチオン、例えはアルカリ金属もしくはアルカリ土属金属カチオン、またはアミン、特に有機アミンと接触させることにより製造され得る。適当な金属カチオンの例は、ナトリウムカチオン( $Na^+$ )、カリウムカチオン( $K^+$ )、マグネシウムカチオン( $Mg^{2+}$ )、カルシウムカチオン( $Ca^{2+}$ )などを含む。適当なアミンの例は、 $N,N'$ -ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、 $N$ -メチルグルカミンおよびプロカインである(例えはBerge, 前出, 1977を参照)。

10

20

30

40

50

## 【0152】

本発明の方法で有用な酸性化合物の塩基付加塩は、従来の方法で化合物の遊離酸性形を十分量の所望の塩基と接触させ、塩を產生させることにより製造し得る。化合物の遊離酸性形は、上記で形成された塩を酸と接触させ、そして従来の方法で化合物の遊離酸を単離することにより再生させることができる。本発明の方法で有用な化合物の遊離酸性形は、特定の物理的な特性、例えば可溶性、結晶構造、吸湿性等においていくぶんそれらのそれぞれの塩形態とは異なるが、一方、その塩は本発明の目的についてはそれらのそれぞれの遊離酸と同等である。

## 【0153】

本発明の方法に有用な特定の化合物は、非溶媒和形態および水和形態を含む溶媒和形態で存在し得る。一般に、水和形態を含む溶媒和形態は非溶媒和形態と同等であり、そして本発明の範囲内に含まれることが意図される。

## 【0154】

本発明の方法で有用な特定の化合物は一つまたはそれ以上のキラル中心を有し、そして各中心はRまたはS配置で存在し得る。本発明の方法は、2リガンドの任意のジアステレオ異性体、鏡像異性体もしくはエピ異性体、またはその薬学的に許容される塩、およびその混合物を利用し得る。

## 【0155】

さらに、本発明の方法で有用な特定の化合物は、幾何異性体、例えばアルケニル基のE体(E)またはZ体(Z)の異性体として存在してもよい。本発明の方法は、2リガンドの任意のシス、トランス、シン、アンチ、E体(E)またはZ体(Z)の異性体、またはその薬学的に許容される塩、およびその混合物を利用することができる。

## 【0156】

本発明の方法で有用な特定の化合物は、2つまたはそれ以上の互変異性型として存在することができる。化合物の互変異性型は、例えば、エノール化/脱エノール化(de-enolization)などを経て相互交換し得る。本発明の方法は、2リガンドの任意の互変異性型またはその薬学的に許容される塩、およびその混合物を利用することができる。

## 【0157】

以下の実施例は、2リガンドおよび薬学的に許容される担体、希釈剤、または添加剤を含む本発明の医薬組成物を例示する。この実施例は例示にすぎず、いかなる点においても本発明を制限するものとして解釈されない。

## 【実施例】

## 【0158】

## 製剤実施例1

## 錠剤製剤:

成分	分量(mg)
3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン塩酸塩	25
ラクトース	50
コーンスター(混合用)	10
コーンスター(ペースト)	10
ステアリン酸マグネシウム(1%)	5
合計	100

## 【0159】

3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン塩酸塩、ラクトースおよびコーンスター(混合用)を均一に混合した。コーンスター(ペースト用)を水200mLに懸濁し、そして攪拌しながら加熱し、ペーストにした。このペーストを使用して混合した粉末を顆粒状にした。この湿った顆粒をNo.8ハンドスクリーンに通し、そして80で乾燥させた。乾燥した顆粒を1%ステアリン酸マグネシウムで滑らかにし、そして錠剤に圧入した。このような錠剤をADHDの治療のために1日1~4回、

10

20

30

40

50

ヒトに投与することができる。

【0160】

製剤実施例2

コート錠：

製剤実施例1の錠剤を、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカント、および着色料の錠皮により慣例の方法でコートした。

【0161】

製剤実施例3

注射バイアル：

ガバベンチン500gおよびリン酸水素二ナトリウム5gの溶液のpHを、2回蒸留水3L中、2M塩酸を用いてpH6.5に調整した。溶液を滅菌ろ過し、そしてろ液を注射バイアルに充填し、滅菌条件下で凍結乾燥し、そして無菌で密封した。各注射バイアルはガバベンチン25mgを含む。

【0162】

製剤実施例4

坐薬：

(1,3,5)(3-アミノメチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸塩酸塩25g、大豆レシチン100gおよびココアバター1400gの混合物を溶解し、型に注ぎ、そして冷やした。各坐薬は(1,3,5)(3-アミノメチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸塩酸塩25mgを含む。

【0163】

製剤実施例5

溶液：

2回蒸留した水940mL中の3-(2-アミノメチル-4-メチル-ペンチル)-4H-[1,2,4]-オキサジアゾール-5-オン塩酸塩1g、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O 9.38g、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O 28.48gおよび塩化ベンザルコニウム0.1gの溶液を製造した。溶液のpHは2M塩酸を用いてpH6.8に調整した。この溶液を2回蒸留した水で1.0Lまで希釈し、そして照射によって滅菌した。25mL容量の溶液は、3-(2-アミノメチル-4-メチル-ペンチル)-4H-[1,2,4]-オキサジアゾール-5-オン塩酸塩25mgを含む。

【0164】

製剤実施例6

軟膏：

3-(1-アミノメチル-シクロヘプチルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン塩酸塩500mgを、無菌条件下でワセリン99.5gと混ぜ合わせた。

軟膏5gずつは、3-(1-アミノメチル-シクロヘプチルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン塩酸塩25mgを含む。

【0165】

製剤実施例7

カプセル：

3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン塩酸塩2kgを慣用の方法でハードゼラチンカプセルに充填し、各カプセルが3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン塩酸塩25mgを含むようにした。

【0166】

製剤実施例8

アンプル：

ガバベンチン2.5kgの溶液を2回蒸留水60Lに溶解した。この溶液を滅菌ろ過し、ろ液をアンプルに充填した。アンプルを滅菌条件下で凍結乾燥し、そして無菌で密閉した。各アンプルはガバベンチン25mgを含む。

【0167】

10

20

30

40

50

本発明の方法を記載したところで、本発明の種々の実施形態がここにおいて請求される。  
。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT																				
<table border="1" style="float: right; margin-right: 10px;"> <tr> <td>International application No</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">PCT/IB 03/05669</td> </tr> </table>						International application No		PCT/IB 03/05669												
International application No																				
PCT/IB 03/05669																				
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/00 A61K31/4245 A61K31/197 A61P1/00 A61P9/00 A61P13/00 A61P17/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/00																				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K																				
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 practical, search terms used) WPI Data, EPO-Internal, PAJ, EMBASE																				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category</th> <th style="width: 60%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 30%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 00 15611 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); RECEVEUR JE) 23 March 2000 (2000-03-23) page 15, line 14 -page 18, line 9</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 02 085839 A (BLAKEMORE DAVID CLIVE ;BRYANS JUSTIN STEPHEN (GB); WILLIAMS SOPHIE) 31 October 2002 (2002-10-31) page 11, line 12 -page 14, line 11</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 99 08670 A (BUENO LIONEL ;CHOVET MARIA (FR); DIOP LAURENT (FR); LITTLE HILARY) 25 February 1999 (1999-02-25) page 2, line 7 - line 16</td> <td>2,7,10, 11,14</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>-/-</td> </tr> </tbody> </table>						Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 00 15611 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); RECEVEUR JE) 23 March 2000 (2000-03-23) page 15, line 14 -page 18, line 9	1-14	X	WO 02 085839 A (BLAKEMORE DAVID CLIVE ;BRYANS JUSTIN STEPHEN (GB); WILLIAMS SOPHIE) 31 October 2002 (2002-10-31) page 11, line 12 -page 14, line 11	1-14	X	WO 99 08670 A (BUENO LIONEL ;CHOVET MARIA (FR); DIOP LAURENT (FR); LITTLE HILARY) 25 February 1999 (1999-02-25) page 2, line 7 - line 16	2,7,10, 11,14			-/-
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	WO 00 15611 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); RECEVEUR JE) 23 March 2000 (2000-03-23) page 15, line 14 -page 18, line 9	1-14																		
X	WO 02 085839 A (BLAKEMORE DAVID CLIVE ;BRYANS JUSTIN STEPHEN (GB); WILLIAMS SOPHIE) 31 October 2002 (2002-10-31) page 11, line 12 -page 14, line 11	1-14																		
X	WO 99 08670 A (BUENO LIONEL ;CHOVET MARIA (FR); DIOP LAURENT (FR); LITTLE HILARY) 25 February 1999 (1999-02-25) page 2, line 7 - line 16	2,7,10, 11,14																		
		-/-																		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.			<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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																	
2 March 2004			01/04/2004																	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Trifilieff-Riolo, S																	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International	Application No
PCT/IB 03/05669	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 03167 A (SINGH LAKHBIR ;WARNER LAMBERT CO (US)) 29 January 1998 (1998-01-29) page 1, line 1 - line 24 _____	1-4,8,12
X	WO 99 61424 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); RECEVEUR JE) 2 December 1999 (1999-12-02) cited in the application page 9, line 9 -page 11, line 32 _____	1-4,8, 12,14
X	WO 93 23383 A (UNIV NORTHWESTERN) 25 November 1993 (1993-11-25) page 1, line 6 - line 15 _____	1,3,4,8, 10,12
X	US 5 563 175 A (ANDRUSZKIEWICZ RYSZARD ET AL) 8 October 1996 (1996-10-08) cited in the application column 1, line 14 - line 22 _____	1,3,4,8, 12
X	US 4 024 175 A (SATZINGER GERHARD ET AL) 17 May 1977 (1977-05-17) cited in the application column 1, line 18 - line 33 _____	1,8
X	US 4 087 544 A (SATZINGER GERHARD ET AL) 2 May 1978 (1978-05-02) cited in the application column 1, line 21 - line 38 _____	1,8
X	WO 00 61135 A (SEGAL CATHERINE A ;WARNER LAMBERT CO (US); MAGNUS LESLIE (US)) 19 October 2000 (2000-10-19) the whole document _____	11
X	EP 0 533 352 A (LYNXVALE LTD) 24 March 1993 (1993-03-24) the whole document _____	11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB 03/05669

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 1-14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB 03 05669

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## Continuation of Box I.2

Present claims 1-14 relate to an extremely large number of possible compounds and diseases. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is not to be found, in that the description contains no experimental data at all. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, although the search has been carried out taking into account most of the claimed diseases and using the broad expression "alpha 2 delta ligands" with a focus on gabapentin and pregabalin, it cannot be guaranteed that it is complete.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Info cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	International application No	
			PCT/IB	03/05669
WO 0015611	A 23-03-2000	AU 5478799 A BR 9913701 A CA 2339273 A1 EP 1112253 A1 JP 2002524551 T NZ 510145 A WO 0015611 A1 US 6245801 B1 ZA 200100837 A	03-04-2000 05-06-2001 23-03-2000 04-07-2001 06-08-2002 28-02-2003 23-03-2000 12-06-2001 30-01-2002	
WO 02085839	A 31-10-2002	GB 2374595 A CA 2444053 A1 EP 1379494 A1 WO 02085839 A1 NO 20034642 A US 2003078300 A1	23-10-2002 31-10-2002 14-01-2004 31-10-2002 09-12-2003 24-04-2003	
WO 9908670	A 25-02-1999	AU 8668598 A AU 9293098 A BR 9812133 A CA 2297163 C EP 1009399 A1 HU 0004551 A2 JP 2001515033 T NO 20000786 A NZ 502729 A PL 338705 A1 WO 9908670 A1 WO 9908671 A1 US 6127418 A US 6242488 B1 US 2001014698 A1 ZA 9807493 A	08-03-1999 08-03-1999 18-07-2000 20-11-2001 21-06-2000 28-05-2001 18-09-2001 17-02-2000 25-10-2002 20-11-2000 25-02-1999 25-02-1999 03-10-2000 05-06-2001 16-08-2001 07-07-1999	
WO 9803167	A 29-01-1998	AT 241351 T AU 714980 B2 AU 3602497 A BR 9710536 A CA 2255652 A1 CN 1223574 A ,B DE 69722426 D1 DK 934061 T3 EP 0934061 A1 HK 1021134 A1 HR 970387 A1 HU 9904361 A2 IL 126999 A JP 2000515149 T NO 990279 A NZ 332762 A PL 331325 A1 PT 934061 T SI 934061 T1 US 6001876 A WO 9803167 A1 ZA 9706562 A	15-06-2003 13-01-2000 10-02-1998 17-08-1999 29-01-1998 21-07-1999 03-07-2003 22-09-2003 11-08-1999 18-07-2003 31-10-1998 28-05-2000 10-03-2002 14-11-2000 22-01-1999 29-09-2000 05-07-1999 31-10-2003 31-10-2003 14-12-1999 29-01-1998 03-02-1998	
WO 9961424	A 02-12-1999	AU 757445 B2	20-02-2003	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Info! on on patent family members

International application No  
PCT/IB U3/05669

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9961424	A	AU 3667999 A BR 9910697 A CA 2322558 A1 EP 1082306 A1 JP 2002516312 T NZ 506793 A WO 9961424 A1 US 2003119858 A1 US 6316638 B1 US 2002019540 A1 ZA 200006535 A	13-12-1999 30-01-2001 02-12-1999 14-03-2001 04-06-2002 28-03-2003 02-12-1999 26-06-2003 13-11-2001 14-02-2002 12-11-2001
WO 9323383	A 25-11-1993	AT 207052 T AU 677008 B2 AU 4379493 A CA 2134674 A1 CZ 9402849 A3 DE 69330949 D1 DE 69330949 T2 DK 641330 T3 EP 0641330 A1 ES 2165857 T3 FI 945426 A HK 1011022 A1 HU 71522 A2 HU 222776 B1 JP 7508288 T MX 9302970 A1 NO 944370 A NZ 253459 A PT 641330 T RU 2140901 C1 SG 48288 A1 SK 139594 A3 US 6028214 A WO 9323383 A1 US 6342529 B1 US 6262120 B1 US 6291526 B1 US 6140366 A US 6525096 B1 US 6255345 B1 US 6117906 A US 6414024 B1 US 5563175 A US 5684189 A US 5608090 A US 5599973 A US 6197819 B1 US 2003225161 A1 US 6359169 B1 US 5710304 A US 5847151 A	15-11-2001 10-04-1997 13-12-1993 25-11-1993 15-03-1995 22-11-2001 04-04-2002 03-12-2001 08-03-1995 01-04-2002 18-11-1994 28-03-2002 28-12-1995 28-10-2003 14-09-1995 31-05-1994 21-11-1994 24-03-1997 28-03-2002 10-11-1999 17-04-1998 10-05-1995 22-02-2000 25-11-1993 29-01-2002 17-07-2001 18-09-2001 31-10-2000 25-02-2003 03-07-2001 12-09-2000 02-07-2002 08-10-1996 04-11-1997 04-03-1997 04-02-1997 06-03-2001 04-12-2003 19-03-2002 20-01-1998 08-12-1998
US 5563175	A 08-10-1996	MX 9302970 A1 US 6028214 A US 6342529 B1 US 6262120 B1	31-05-1994 22-02-2000 29-01-2002 17-07-2001

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Info on patent family members

International application No  
PCT/IB 03/05669

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5563175	A	US 6291526 B1	18-09-2001
		US 6140366 A	31-10-2000
		US 6525096 B1	25-02-2003
		US 6255345 B1	03-07-2001
		US 6117906 A	12-09-2000
		US 6414024 B1	02-07-2002
		US 5684189 A	04-11-1997
		US 5608090 A	04-03-1997
		US 5599973 A	04-02-1997
		US 6197819 B1	06-03-2001
		US 6359169 B1	19-03-2002
		US 5710304 A	20-01-1998
		US 5847151 A	08-12-1998
		AT 207052 T	15-11-2001
		AU 677008 B2	10-04-1997
		AU 4379493 A	13-12-1993
		CA 2134674 A1	25-11-1993
		CZ 9402849 A3	15-03-1995
		DE 69330949 D1	22-11-2001
		DE 69330949 T2	04-04-2002
		DK 641330 T3	03-12-2001
		EP 0641330 A1	08-03-1995
		ES 2165857 T3	01-04-2002
		FI 945426 A	18-11-1994
		HK 1011022 A1	28-03-2002
		HU 71522 A2	28-12-1995
		HU 222776 B1	28-10-2003
		JP 7508288 T	14-09-1995
		NO 944370 A	21-11-1994
		NZ 253459 A	24-03-1997
		PT 641330 T	28-03-2002
		RU 2140901 C1	10-11-1999
		SG 48288 A1	17-04-1998
		SK 139594 A3	10-05-1995
		WO 9323383 A1	25-11-1993
		US 2003225161 A1	04-12-2003
		AU 9137091 A	25-06-1992
		MX 9102241 A1	31-01-1994
		WO 9209560 A1	11-06-1992
US 4024175	A 17-05-1977	DE 2460891 A1	01-07-1976
		AT 340892 B	10-01-1978
		AT 975075 A	15-05-1977
		AU 8774175 A	23-06-1977
		BE 836835 A1	18-06-1976
		CA 1052811 A1	17-04-1979
		CH 612665 A5	15-08-1979
		CH 612666 A5	15-08-1979
		CH 612664 A5	15-08-1979
		DE 2543821 A1	14-04-1977
		DK 581475 A ,B,	22-01-1976
		ES 443723 A1	16-04-1977
		FI 753613 A ,B,	22-06-1976
		FR 2294697 A1	16-07-1976
		GB 1465229 A	23-02-1977
		IE 42382 B1	30-07-1980
		JP 941538 C	20-02-1979
		JP 51088940 A	04-08-1976

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Info on patent family members

International application No  
PCT/IB 03/05669

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4024175 A		JP 53024064 B LU 74058 A1 MX 4721 E MX 4691 E NL 7514900 A ,B, SE 423385 B SE 7514442 A US 4087544 A	18-07-1978 20-07-1976 13-08-1982 02-08-1982 23-06-1976 03-05-1982 22-06-1976 02-05-1978
US 4087544 A	02-05-1978	DE 2460891 A1 AT 340892 B AT 975075 A AU 8774175 A BE 836835 A1 CA 1052811 A1 CH 612665 A5 CH 612666 A5 CH 612664 A5 DE 2543821 A1 DK 581475 A ,B, ES 443723 A1 FI 753613 A ,B, FR 2294697 A1 GB 1465229 A IE 42382 B1 JP 941538 C JP 51088940 A JP 53024064 B LU 74058 A1 MX 4721 E MX 4691 E NL 7514900 A ,B, SE 423385 B SE 7514442 A US 4024175 A	01-07-1976 10-01-1978 15-05-1977 23-06-1977 18-06-1976 17-04-1979 15-08-1979 15-08-1979 14-04-1977 22-01-1976 16-04-1977 22-06-1976 16-07-1976 23-02-1977 30-07-1980 20-02-1979 04-08-1976 18-07-1978 20-07-1976 13-08-1982 02-08-1982 23-06-1976 03-05-1982 22-06-1976 17-05-1977
WO 0061135 A	19-10-2000	AU 2741600 A CA 2362026 A1 EP 1171114 A1 HU 0200738 A2 JP 2002541198 T TR 200102837 T2 WO 0061135 A1 ZA 200107425 A	14-11-2000 19-10-2000 16-01-2002 29-07-2002 03-12-2002 21-03-2002 19-10-2000 09-12-2002
EP 0533352 A	24-03-1993	EP 0533352 A2	24-03-1993

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F	I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P</b> 9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
<b>A 6 1 P</b> 9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/06
<b>A 6 1 P</b> 25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04
<b>A 6 1 P</b> 25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
<b>A 6 1 P</b> 25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
<b>A 6 1 P</b> 25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20
<b>A 6 1 P</b> 17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
<b>A 6 1 P</b> 17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06
<b>A 6 1 P</b> 19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
<b>A 6 1 P</b> 25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
<b>A 6 1 P</b> 25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14
<b>A 6 1 P</b> 21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02
<b>A 6 1 P</b> 31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/18

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 デイヴィッド・ジェイムズ・ドゥーリー

アメリカ合衆国ミシガン州48105.アンアーバー.プリマスロード2800.ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント.アンアーバー・ラボラトリーズ

(72)発明者 チャールズ・プライス・ティラー・ジュニア

アメリカ合衆国ミシガン州48105.アンアーバー.プリマスロード2800.ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント.アンアーバー・ラボラトリーズ

(72)発明者 アンドルー・ジョン・ソープ

アメリカ合衆国ミシガン州48105.アンアーバー.プリマスロード2800.ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント.アンアーバー・ラボラトリーズ

(72)発明者 フォン・ワン

アメリカ合衆国ミシガン州48105.アンアーバー.プリマスロード2800.ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント.アンアーバー・ラボラトリーズ

(72)発明者 デイヴィッド・ジュアゲン・ウストロウ

アメリカ合衆国ミシガン州48105.アンアーバー.プリマスロード2800.ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント.アンアーバー・ラボラトリーズ

F ターム(参考) 4C084 AA17 BA44 NA14 ZA021 ZA061 ZA121 ZA151 ZA161 ZA181 ZA221

ZA331 ZA361 ZA391 ZA401 ZA811 ZA891 ZA941 ZA961 ZB051 ZB071

ZB261 ZC551

4C086 AA01 BC71 MA01 NA14 ZA02 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18  
ZA22 ZA33 ZA36 ZA39 ZA40 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB05  
ZB07 ZB26 ZC55

4C206 AA01 FA45 MA01 NA14 ZA02 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18  
ZA22 ZA33 ZA36 ZA39 ZA40 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB05  
ZB07 ZB26 ZC55