

(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2004-517853

(P2004-517853A)

(43) 公表日 平成16年6月17日(2004.6.17)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06	A 6 1 K 45/06	4 C O 3 7
A 6 1 K 31/365	A 6 1 K 31/365	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/415	A 6 1 K 31/415	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/4375	A 6 1 K 31/4375	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/444	A 6 1 K 31/444	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 64 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-554050 (P2002-554050)	(71) 出願人	390023526
(86) (22) 出願日	平成13年12月28日 (2001.12.28)		メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年7月2日 (2003.7.2)		MERCK & COMPANY INC OPERATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/049638		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 1 2 6
(87) 国際公開番号	W02002/053099	(74) 代理人	100062007
(87) 国際公開日	平成14年7月11日 (2002.7.11)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	60/259, 441	(74) 代理人	100113332
(32) 優先日	平成13年1月3日 (2001.1.3)		弁理士 一入 章夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 歯周病の治療方法及び治療用組成物

## (57) 【要約】

本発明は、治療有効量の v 3 インテグリン受容体アンタゴニストと治療有効量の C O X - 2 インヒビターとを組合せて治療を要する患者に投与することを含む、歯周病に起因する歯槽骨消失の治療方法を提供する。本発明は更に、本発明の方法に有用な医薬組成物、また、歯周病に起因する歯槽骨消失の治療に有効な医薬品の製造方法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

歯周病に起因する歯槽骨消失の治療方法であって、治療有効量のシクロオキシゲナーゼ - 2 (COX - 2) インヒビターを治療有効量の v 3 インテグリン受容体アンタゴニストと組合せて治療を要する患者に局所的または全身的に投与することを含む方法。

## 【請求項 2】

COX - 2 インヒビターが、

3 - フェニル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (5H) - フラノン、  
3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (5H) - フラノン、

10

3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (5H) - フラノン、

3 - (3, 4 - トリクロロフェニル) - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (5H) - フラノン、

3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (4 - (アミノスルホニル)フェニル) - 2 - (5H) - フラノン、

3 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (4 - (アミノスルホニル)フェニル) - 2 - (5H) - フラノン、

4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]ベンゼンスルホンアミド、

20

(5S) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - (メタンズルホニル)フェニル) - 3 - (2 - プロボキシ) - (5H) - フラン - 2 - オン、

5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - (2 - プロボキシ) - 5H - フラン - 2 - オン、

5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イルオキシ) - 5H - フラン - 2 - オン、

5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - (2 - (プロボキシ) - 5 - (2 - トリフルオロエチル) - 5H - フラン - 2 - オン、

3 - (3 - トリフルオロメチル)フェノキシ - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 5H - フラン - 2 - オン、

30

(5R) - 3 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェノキシ) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 5H - フラン - 2 - オン、

5 - クロロ - 3 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (2 - メチル - 5 - ピリジニル)ピリジン、

5 - クロロ - 3 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (2 - エチル - 5 - ピリジニル)ピリジン、

5 - クロロ - 3 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (3 - ピリジニル)ピリジン、

4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) - ベンゼンスルホンアミド、及び、

40

N - [ [4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル)フェニル]スルホニル]プロパンアミド、

または、医薬的に許容されるそれらの塩からなるグループから選択される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

COX - 2 インヒビターが、

3 - フェニル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (5H) - フラノン、

4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル]ベンゼンスルホンアミド、

4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) - ベンゼンスルホンアミド、

50

N - [ [ 4 - ( 5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル ) フェニル ] スルホニル ] プロパンアミド、

5 - クロロ - 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 2 - ( 2 - メチル - 5 - ピリジニル ) ピリジン、及び、

( 5 S ) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - ( 4 - ( メタンズルホニル ) フェニル ) - 3 - ( 2 - プロポキシ ) - ( 5 H ) - フラン - 2 - オン、

または、医薬的に許容されるそれらの塩からなるグループから選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

COX - 2 インヒビターが、3 - フェニル - 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 2 - ( 5 H ) - フラノン、または、医薬的に許容されるその塩である、請求項 3 に記載の方法。

10

【請求項 5】

COX - 2 インヒビターが、4 - [ 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] ベンゼンスルホンアミド、または、医薬的に許容されるその塩である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

COX - 2 インヒビターが、4 - ( 5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル ) - ベンゼンスルホンアミド、または、医薬的に許容されるその塩である、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 7】

COX - 2 インヒビターが、N - [ [ 4 - ( 5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル ) フェニル ] スルホニル ] プロパンアミド、または、医薬的に許容されるその塩である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 8】

COX - 2 インヒビターが、5 - クロロ - 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 2 - ( 2 - メチル - 5 - ピリジニル ) ピリジン、または、医薬的に許容されるその塩である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 9】

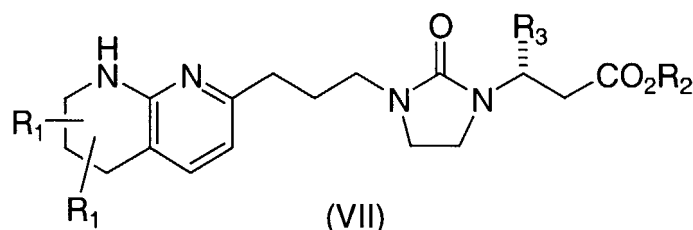
COX - 2 インヒビターが、( 5 S ) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - ( 4 - ( メタンズルホニル ) フェニル ) - 3 - ( 2 - プロポキシ ) - ( 5 H ) - フラン - 2 - オン、または、医薬的に許容されるその塩である、請求項 3 に記載の方法。

30

【請求項 10】

v 3 インテグリン受容体アンタゴニストが、構造式 ( VII ) :

【化 1】



40

〔式中、R<sup>1</sup> は、各々が独立に水素、C<sub>1</sub> - 4 アルキル及びシクロプロピルからなるグループから選択されるか、または、2つのR<sup>1</sup>置換基が同一炭素原子に存在するときにはそれらが結合している炭素原子と共にスピロシクロプロピル基を形成し、

R<sup>2</sup> は水素またはC<sub>1</sub> - 4 アルキルを表し、

R<sup>3</sup> はアリールを表し、ここにアリールは、モノ置換またはジ置換のキノリル、

ピリジニルまたは

50

ピリミジニル

を表し、

置換基の各々は独立に、水素、ハロゲン、フェニル、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、アミノ、 $C_{1-3}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-3}$ アルキル)アミノ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、1,1,1-トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロエトキシを表す)

の化合物である、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

v 3インテグリン受容体アンタゴニストが、

3(S)-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-6-イル)-3-{2-オキソ-3-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-プロピル]-イミダゾリジン-1-イル}-プロピオン酸、

3(S)-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-{2-オキソ-3-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-プロピル]-イミダゾリジン-1-イル}-プロピオン酸、

3(S)-(6-エトキシピリジン-3-イル)-3-{2-オキソ-3-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-プロピル]-イミダゾリジン-1-イル}-プロピオン酸、

3(S)-(キノリン-3-イル)-3-{2-オキソ-3-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-プロピル]-イミダゾリジン-1-イル}-プロピオン酸、及び、

3(S)-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-3-{2-オキソ-3-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-プロピル]-イミダゾリジン-1-イル}-プロピオン酸、

または、医薬的に許容されるそれらの塩からなるグループから選択される、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

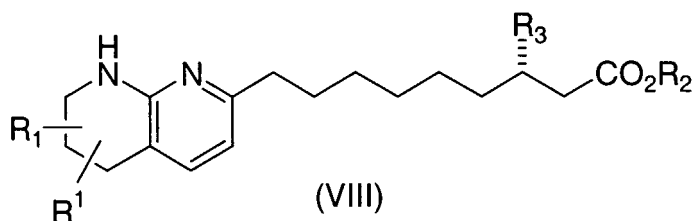
v 3インテグリン受容体アンタゴニストが、3(S)-(6-メトキシピリジン-3-

-イル)-3-{2-オキソ-3-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-プロピル]-イミダゾリジン-1-イル}-プロピオン酸、または、医薬的に許容されるその塩である、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

v 3インテグリン受容体アンタゴニストが、構造式VIII:

【化2】



〔式中、 $R^1$  は、各々が独立に水素、 $C_{1-4}$ アルキル及びシクロプロピルからなるグループから選択されるか、または、2つの $R^1$ 置換基が同一炭素原子に存在するときにはそれらが結合している炭素原子と共にスピロシクロプロピル基を形成し、

$R^2$  は水素または $C_{1-4}$ アルキルを表し、

$R^3$  は、モノ置換またはジ置換の

キノリル、

ピリジニルまたは

ピリミジニル

を表し、

置換基の各々は独立に、水素、ハロゲン、フェニル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-3}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-3}$  アルキル)アミノ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、1, 1, 1-トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロエトキシを表す)の化合物である、請求項1に記載の方法。

【請求項14】

v 3 インテグリン受容体アンタゴニストが、  
 3(S) - (2-メトキシ-ピリミジン-5-イル) - 9 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]-ナフチリジン-2-イル) - ノナン酸、  
 3(S) - (ピリミジン-5-イル) - 9 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]-ナフチリジン-2-イル) - ノナン酸、  
 3(S) - (2-メチル-ピリミジン-5-イル) - 9 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]-ナフチリジン-2-イル) - ノナン酸、及び、  
 3(S) - (キノリン-3-イル) - 9 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]-ナフチリジン-2-イル) - ノナン酸、  
 または、医薬的に許容されるそれらの塩からなるグループから選択される、請求項13に記載の方法。

10

【請求項15】

v 3 インテグリン受容体アンタゴニストが、3(S) - (2-メチル-ピリミジン-5-イル) - 9 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]-ナフチリジン-2-イル) - ノナン酸、または、医薬的に許容されるその塩である、請求項14に記載の方法。

20

【請求項16】

v 3 インテグリン受容体アンタゴニストが、3(S) - (ピリミジン-5-イル) - 9 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]-ナフチリジン-2-イル) - ノナン酸、または、医薬的に許容されるその塩である、請求項14に記載の方法。

【請求項17】

COX-2 インヒビターが、3-フェニル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(5H)-フラノン、または、医薬的に許容されるその塩である、請求項12に記載の方法。

30

【請求項18】

COX-2 インヒビターが、4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、または、医薬的に許容されるその塩である、請求項12に記載の方法。

【請求項19】

COX-2 インヒビターが、3-フェニル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(5H)-フラノン、または、医薬的に許容されるその塩である、請求項15に記載の方法。

【請求項20】

COX-2 インヒビターが、4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド、または、医薬的に許容されるその塩である、請求項15に記載の方法。

40

【請求項21】

医薬的に許容される担体と治療有効量のCOX-2 インヒビターと治療有効量の v 3 インテグリン受容体アンタゴニストとを含む、歯周病に起因する歯槽骨消失を治療するための医薬組成物。

【請求項22】

COX-2 インヒビターが、  
 3-フェニル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(5H)-フラノン、  
 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-

50

1 - イル]ベンゼンスルホンアミド、  
 4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) - ベンゼンスルホンアミド、  
 N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル)フェニル]スルホニ  
 ル]プロパンアミド、  
 5 - クロロ - 3 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (2 - メチル - 5 - ピリ  
 ジニル)ピリジン、及び、  
 (5S) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - (メタンズルホニル)フェニル) - 3 -  
 (2 - プロポキシ) - (5H) - フラン - 2 - オン、  
 または、医薬的に許容されるそれらの塩からなるグループから選択される、請求項21に  
 記載の医薬組成物。

10

## 【請求項23】

v 3インテグリン受容体アンタゴニストが、  
 3(S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒド  
 ロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸、  
 3(S) - (ピリミジン - 5 - イル) - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8  
 ] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸、及び、  
 3(S) - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3 - {2 - オキソ - 3 - [3 - (5  
 , 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - プロピル] - イ  
 ミダゾリジン - 1 - イル} - プロピオン酸、  
 または、医薬的に許容されるそれらの塩からなるグループから選択される、請求項21に  
 記載の医薬組成物。

20

## 【請求項24】

局所投与に適合させた請求項23に記載の医薬組成物。

## 【請求項25】

歯周病に起因する歯槽骨消失の治療に有効な医薬を製造するためのCOX-2インヒビタ  
 ーと組合せた v 3インテグリン受容体アンタゴニストの使用。

## 【請求項26】

v 3インテグリン受容体アンタゴニストが、  
 3(S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒド  
 ロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸、  
 3(S) - (ピリミジン - 5 - イル) - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8  
 ] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸、及び、  
 3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - {2 - オキソ - 3 - [3 - (5, 6, 7  
 , 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - プロピル] - イミダゾリ  
 ジン - 1 - イル} - プロピオン酸、  
 または、医薬的に許容されるそれらの塩からなるグループから選択される、請求項25に  
 記載の使用。

30

## 【請求項27】

COX-2インヒビターが、  
 3 - フェニル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (5H) - フラノン、  
 4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール -  
 1 - イル]ベンゼンスルホンアミド、  
 4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) - ベンゼンスルホンアミド、  
 N - [[4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル)フェニル]スルホニ  
 ル]プロパンアミド、  
 5 - クロロ - 3 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (2 - メチル - 5 - ピリ  
 ジニル)ピリジン、及び、  
 (5S) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - (メタンズルホニル)フェニル) - 3 -  
 (2 - プロポキシ) - (5H) - フラン - 2 - オン、  
 または、医薬的に許容されるそれらの塩からなるグループから選択される、請求項25に

40

50

記載の使用。

【請求項 28】

請求項 1 に記載の有効量の COX - 2 インヒビターと v 3 インテグリン受容体アンタゴニストとの組合せを投与することを含む、歯周外科手術の補助療法としての、治療を要する患者の歯周病に関連する歯槽骨消失の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、歯周病に起因する歯槽骨消失を治療するための薬剤の併用を含む新規な方法を提供する。より特定的には、本発明による薬剤の併用は、選択的シクロオキシゲナーゼ - 2 インヒビターと v 3 インテグリン受容体アンタゴニストとの併用を含む。本発明はまた、歯周病の治療方法に使用できるこのような薬剤の組合せを含む医薬組成物を提供する。更に、本発明は、歯周病の治療に有効な医薬品の製造方法を提供する。

10

【背景技術】

【0002】

歯周病は、主として成人に極めて多く見られる慢性疾患である。この疾患の特徴は、哺乳動物の歯を包囲及び支持する組織の炎症及び変性である。これらの組織としては、歯肉（歯齦）、歯周靭帯及び歯槽骨がある。歯肉の炎症が生じ最終的には歯槽骨が消失する歯周炎はこの進行性疾患の最終段階であり、高齢者が歯を失う原因の大半を占める。局在的な若年性歯周炎及び早発性歯周炎も同様の症状、経過及び病因を有しているが、もっと若い年齢で発症する。歯周炎の原因因子の 1 つとして、*actinobacillus actinomycetemcomitans* 及び *porphyromonas gingivalis* が棲息する細菌苔の存在が同定されている。80% の個体ではこれらの微生物の存在が歯肉炎の発症だけにとどまる。しかしながら、喫煙、糖尿病、種々の免疫不全疾患（自己免疫疾患、HIV）、並びに、不正咬合、歯列不正及び不完全な歯科補綴のような歯の機械的異常などの危険因子が存在すると歯周炎に帰着することが多くの症例で確認された。骨消失（骨吸収）の速度は上記のような症状の重篤度または原因因子の深刻度に依存する。歯周炎の症状としては、歯肉と歯との間のポケット（嚢状空洞）が発達する、歯齦及び骨が歯から離れる、歯槽骨が消失する、歯がぐらつく、歯が失くなる、などの症状がある。この疾患に対処する現行の矯正処置は口腔衛生の改善である。歯肉上の歯石除去を行い、次いで歯肉下の歯垢と毒素を含むセメント質とを除去するための歯石除去及び歯根平滑化を行う処置が歯周炎を防御するために最良の歯科治療処置である。在宅管理を容易にするために、ポケットを縮小するというもっと進歩した歯周外科手術がときには使用される。しかしながら、歯周外科手術はそれ自体が歯槽骨の消失を誘発することがあり、または、どんなに少なくとも歯槽骨の消失に無関係では有り得ない。

20

30

【0003】

抗生物質、収斂薬及び口内洗剤は歯周炎の長期治療に有効でない。歯磨き、口内洗浄、フロス使用のような在宅管理はポケットが極めて浅いときには歯周炎の防御に有効である。その他の予防的処置としては、過酸化水素による口内洗浄（温水中に 3% の  $H_2O_2$ ）がある。歯周炎によって生じた極めて軽い感染症及び炎症の局部治療にはカルバミドペルオキシド（尿素過酸化水素）も使用される。ペニシリンまたはエリスロマイシンは口腔内の重篤な徴候または症状が存在するときに使用し得る。しかしながら、病院で歯周病の治療に現時点で使用されている抗生物質は極めて有効とはいえない。

40

【0004】

歯周病は群発的な骨破壊を生じながら進行する。歯周病に関連する骨消失は骨格の別の部分の骨消失と同様に、骨吸収即ち骨破壊と骨形成との均衡が失調した結果として生じる。しかしながら、骨の代謝回転（形成と吸収との組合せ）の速度は部位毎に異なる。例えば、椎骨の小柱骨及び顎の歯槽骨の代謝回転は長骨の皮質の代謝回転よりも速い。骨消失の潜在能は代謝回転に直接的に関係し、閉経期直後の椎骨では 1 年あたり 5% 以上に達し、骨折の危険が大きい状態になる。歯周炎は最も多くの場合、局部的免疫炎症メカニズムの

50

活性化によって生じ、その結果として炎症メディエータを放出する。放出されるメディエータは、プロスタグランジン $E_2$  (  $PG E_2$  ) 及びプロスタグランジン $I_2$  のような、アラキドン酸代謝のシクロオキシゲナーゼ経路で生じる種々のプロスタグランジン物質である。特に、 $PG E_2$  は基幹的な炎症メディエータとして歯周病に関与し、また、培養試験では線維芽細胞中のコラーゲン合成を抑制し、破骨細胞の骨吸収を刺激することが判明した [ R . D z i a k , " B i o c h e m i c a l a n d M o l e c u l a r M e d i a t o r s o f B o n e M e t a b o l i s m " , J o u r n a l o f P e r i o d o n t o l o g y , V o l . 6 4 . p p . 4 0 7 - 4 1 5 ( 1 9 9 3 ) 参照、この文献はその記載内容全部が参照によって本発明に組込まれるものとする ]。歯周病に罹った個体に対しては歯槽骨の吸収を阻害する薬剤による治療が有効であろう。

10

## 【0005】

非ステロイド系の抗炎症薬 (  $NSAID$  ) が有している抗炎症作用、鎮静作用及び解熱作用の殆どは、シクロオキシゲナーゼという名称でも知られたプロスタグランジン $G/H$  シンターゼの抑制を介して発揮される。プロスタグランジンは生理的機能及び病理的機能の双方の機能を有しており、構成酵素であるシクロオキシゲナーゼ - 1 (  $COX - 1$  ) がプロスタグランジンの内因性基底放出の主な原因であり、従って、胃腸の完全性の維持、腎血流の維持のようなプロスタグランジンの生理的機能に重要であるという証拠は固まりつつある。誘導酵素であるシクロオキシゲナーゼ - 2 (  $COX - 2$  ) は炎症状態に関連するが  $COX - 1$  はプロスタグランジンの細胞保護効果を担当することはいまや十分に証明されている。逆に、 $COX - 2$  は主として病態生理学におけるプロスタグランジンの機能を

20

## 【0006】

$COX - 2$  のインヒビターは非ステロイド系抗炎症薬 (  $NSAID$  ) として知られた薬物のクラスのサブクラスである。 $NSAID$  はプロスタグランジンに誘発される疼痛及び炎症プロセスに関連する腫脹を軽減するために有効であるが、また、炎症プロセスに関連しないプロセスに調節される別のプロセスに影響を与える効果も有している。科学文献には、プロスタグランシセンが骨吸収プロセスのモジュレーターとして作用するという証拠が示されている。また、ある種の  $NSAID$  が卵巣摘出ラットの骨吸収をある程度まで抑制するという証拠も存在する [ 例え、the reports on the use of diclofenac sodium by postmenopausal women ( Am. J. Medicine , V o l . 9 6 , p p . 3 4 9 - 3 5 3 , 1 9 9 4 ) and naproxen ( J. Bone Mineral Res. , V o l . 5 , p p . 1 0 2 9 - 1 0 3 5 , 1 9 9 0 ) 参照 ]。米国特許第 5 , 6 6 3 , 1 9 5 号 ( Merck に譲渡、該特許はその記載内容全部が参照によって本発明に組込まれるものとする ) には、 $COX - 2$  インヒビターが骨粗鬆症の治療、骨消失、歯周病、パジェット病及びその他の軽い病気の予防に有用であると開示されている。米国特許第 5 , 6 6 3 , 1 9 5 号は更に、選択的  $COX - 2$  インヒビターが、骨吸収の阻止、骨量減損の停止または遅延、骨折の減少、骨修復の改善、骨粗鬆症の予防もしくは治療、歯周病による歯槽骨の消失の予防もしくは治療、に役立つことを開示している。米国特許第 5 , 6 6 3 , 1 9 5

30

40

## 【0007】

インテグリンもまた、破骨細胞に媒介される骨吸収に関与する。インテグリン受容体はヘテロ二量体形の膜貫通タンパク質であり、このタンパク質を介して細胞と細胞外マトリックス及び別の細胞との結合及び伝達が成立する [ S . B . R o d a n a n d G . A . R o d a n , " I n t e g r i n F u n c t i o n I n O s t e o c l a s t s " , J o u r n a l o f E n d o c r i n o l o g y , V o l . 1 5 4 , S 4 7 - S 5

50

6 (1997) 参照、該文献はその記載内容全部が参照によって本発明に組込まれるものとする]。骨吸収は破骨細胞として知られた細胞の作用によって媒介される。破骨細胞は骨の表面に沿って遊走する能動運動細胞であり、骨に結合し、必要な酸及びプロテアーゼを分泌し、これによって実際に骨からミネラル化組織が吸収される。より詳細には、破骨細胞が少なくとも2つの生理的状態、即ち分泌状態と遊走または運動状態で存在すると考えられている。分泌状態では破骨細胞が平坦であり、緊密付着ゾーン(シーリングゾーン)を介して骨マトリックスに結合し、高度に分極し、波状縁を形成し、リソソーム酵素及びプロトン分泌して骨を吸収する。破骨細胞が骨表面に付着することが骨吸収の重要な初期段階である。遊走または運動状態では破骨細胞が骨マトリックスを通り抜け、骨に再び付着するまでは吸収に参加しない。

10

## 【0008】

インテグリンは破骨細胞の付着、活性化及び遊走に關与する。破骨細胞中、例えば、ラット、ニワトリ、マウス及びヒトの破骨細胞中に最も多量に存在するインテグリンは  $\alpha$ 3として知られたインテグリン受容体であり、これは骨内でRGD配列を含有するマトリックスタンパク質と相互作用すると考えられている。 $\alpha$ 3に対する抗体は*in vitro*の骨吸収を阻止し、これは、このインテグリンが吸収プロセスで基幹的な役割を果たすことを示している。破骨細胞に媒介される哺乳類の*in vivo*骨吸収を有効に阻止するために $\alpha$ 3リガンドを使用できることを示唆する証拠は増えつつある。

## 【0009】

歯周病は、多くの人々が罹患する慢性疾患である[S. Cripps, "Periodontal Disease: Recognition, Interception and Prevention," Quintessence Publishing Co. (1984)]。現行の治療方法では、歯周病を防御しているにもかかわらず、治療済みの患者でも骨が消失しその結果として歯が失われるという危険はまだかなりある。最近の調査では、3年を1期間とした連続的及び断続的な非外科的治療によって歯が失われる割合はそれぞれ58%及び48%減少したが、それでもまだ治療済み患者の半数が骨消失の結果として歯を失っていることが判明した[P. Hujuel, "Non-Surgical Periodontal Therapy and Tooth Loss. A Cohort Study," *J. Periodontol.*, Vol. 71, pp. 736-742 (2000) 参照]。

20

30

## 【0010】

従って、進行した歯周炎に關連する歯槽骨の消失の有効な治療方法が極めて切実に要望されている。本発明の目的は、歯周病に關連する炎症を抑制しまた歯槽骨の消失を抑制する選択的COX-2インヒビターと $\alpha$ 3受容体アンタゴニストとを含む併用療法を提供することによってこの問題を解決することである。また、歯周外科手術に關連する歯槽骨の消失を予防または治療する適切な補助療法も要望されている。特許請求の範囲に記載の本発明は、歯槽骨の消失を治療するための補助療法として歯周外科手術と共にまたは術後に有利に使用し得る。併用療法の一環として投与されるとき、選択的COX-2インヒビターと $\alpha$ 3インテグリン受容体アンタゴニストとの組合せは、選択的COX-2インヒビターまたは $\alpha$ 3インテグリン受容体アンタゴニストの単独投与に比べて強化された治療処置の選択肢を提供する。

40

## 【0011】

本発明の別の目的は、選択的COX-2インヒビターと $\alpha$ 3インテグリン受容体アンタゴニストとの組合せを含む本発明方法に有用な医薬組成物を提供することである。

## 【0012】

本発明の更に別の目的は、歯周病に關連する炎症及び歯槽骨消失の治療に有用な医薬品の製造方法を提供することである。本発明のまた別の目的は、選択的COX-2インヒビターまたは $\alpha$ 3インテグリン受容体アンタゴニストの単独投与から得られる結果に比べて卓越した歯周病治療結果を生み出す併用療法を提供することである。

## 【発明の開示】

50

## 【0013】

本発明は、治療有効量の  $v$  3インテグリン受容体アンタゴニストを治療有効量の選択的COX-2インヒビターと組合せて投与することを含む、治療を要する患者の歯周病に関連する炎症及び歯槽骨消失の治療方法を提供する。本発明はまた、本発明方法に有用な医薬組成物、及び、歯周病の治療に有用な医薬品の製造方法を提供する。

(発明の詳細な説明)

## 【0014】

本発明は、哺乳類の歯周病に関連する炎症及び歯槽骨消失を治療するための  $v$  3インテグリン受容体アンタゴニストとCOX-2インヒビターとの組合せに関する。この特定の組合せは、COX-2インヒビターまたは  $v$  3インテグリン受容体アンタゴニストの単独投与から得られる結果に比べて卓越した歯周病治療結果を生み出す。本発明の1つの目的は、歯周病の治療における2つの薬剤の組合せを記載することである。更に、本発明の目的は、本発明の組合せの要素として使用される各種の化合物の好ましい実施態様を記載することである。本発明の別の目的は、歯周病の治療に使用するための化合物の各々を含有する組成物を提供することである。本発明の更に別の目的は、歯周病の治療に有用な本発明の薬剤の組合せを含有する医薬品の製造方法を提供することである。その他の目的は以下の記載を読めば明らかになるであろう。

## 【0015】

本発明は、歯周病に起因する歯槽骨消失を治療するための  $v$  3インテグリン受容体アンタゴニストと選択的COX-2インヒビターとの組合せを含む。本文中で使用した“シクロオキシゲナーゼ-2のインヒビター”、“シクロオキシゲナーゼ-2インヒビター”及び“COX-2インヒビター”という用語は、シクロオキシゲナーゼ-1よりもシクロオキシゲナーゼ-2を選択的に阻害する化合物を包含する。参照によって本発明に組み込まれるC. Brideauら; Inflamm. Res. 45: 68-74 (1996) に記載されたヒト全血COX-1アッセイ及びヒト全血COX-2アッセイを使用したときに、ヒト全血COX-2アッセイによるシクロオキシゲナーゼ-2のIC<sub>50</sub>が約2  $\mu$ M未満の値を示し、ヒト全血COX-1アッセイによるシクロオキシゲナーゼ-1のIC<sub>50</sub>が約5  $\mu$ Mよりも大きい値を示す化合物が好ましい。また、化合物の選択率がシクロオキシゲナーゼ-1の阻害に比べてシクロオキシゲナーゼ-2の阻害を少なくとも10、好ましくは少なくとも40の比で示すのが好ましい。示される選択率は、生命を脅かす腫瘍、胃腸毒性及び腎機能損傷のようなよく見られるNSAID誘発副作用の発生率を減少させる能力の指標となり得る。

## 【0016】

歯周病に起因する歯槽骨消失を治療するための本発明の組合せにおいて、組合せの第一要素は選択的COX-2インヒビターである。選択的COX-2インヒビターは科学文献及び特許文献に記載されており、例えば以下の文献を引用し得る。これらの各文献の記載内容全部が参照によって本発明に組み込まれるものとする：

(1) J. Talley, Exp. Opin. Ther. Patents, “Selective Inhibitors of cyclooxygenase-2,” Vol. 7, pp. 55-62 (1997)

(2) A. Kalgutkar, Exp. Opin. Ther. Patents, “Selective Cyclooxygenase-2 inhibitors as non-ulcerogenic anti-inflammatory agents,” Vol. 9, pp. 831-849 (1999)

(3) P. Prasit and D. Riendeau, “Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors,” Annual Reports in Medicinal Chemistry, Volume 32, pp. 211-220 (1997)。

## 【0017】

COX-2インヒビターの種々の構造的クラスが国際特許公開WO99/10331、W

10

20

30

40

50

098/21195、WO98/05639、米国特許第6,025,353号、第5,741,798号に開示されている。これらの各特許の記載内容全部が参照によって本発明に組み込まれるものとする。

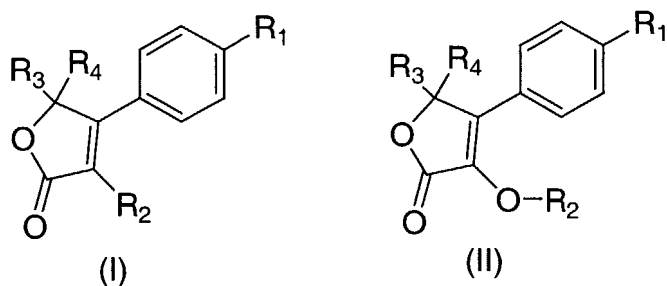
【0018】

また、代表的なCOX-2インヒビターは以下の発行された米国特許に開示されている。構造式I及びIIの(メチルスルホニル)フェニル-2-(5H)-フラノンCOX-2インヒビターはそれぞれMerckの米国特許第5,474,995号及び米国特許第6,020,343号に開示されており、該特許に記載された置換基、好ましい実施態様及び種が定義されている。これらの特許は構造式I及びIIのCOX-2インヒビターの製造方法を提供する。

10

【0019】

【化1】

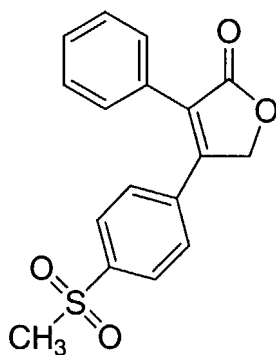


20

構造式(I)のCOX-2インヒビターの代表例は、以下の式：

【0020】

【化2】



30

で示される3-フェニル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(5H)-フラノン(ロフェコキシブ)である。

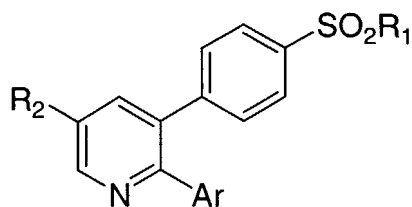
40

【0021】

構造式(III)の置換ピリジンCOX-2インヒビターはMerckの米国特許第5,861,419号に開示されている。該特許の記載内容全部が参照によって本発明に組み込まれるものとする。該特許はまたこのようなCOX-2インヒビターの製造方法を提供し、該特許に記載された置換基、好ましい実施態様及び種が定義されている。

【0022】

【化3】



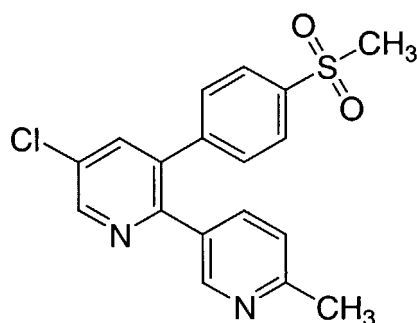
(III)

10

構造式 (III) の COX-2 インヒビターの代表例は、以下の式：

【0023】

【化4】



20

で示される 5 - クロロ - 3 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 2 - ( 2 - メチル - 5 - ピリジニル ) ピリジン ( エトリコキシブ ) である。

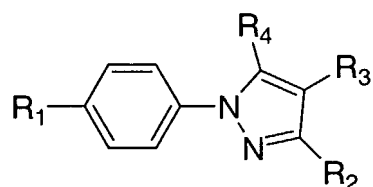
【0024】

構造式 (IV) の置換ピラゾリルベンゼンスルホンアミド COX-2 インヒビターは Searle の米国特許第 5,466,823 号に開示されている。該特許の記載内容全部が参照によって本発明に組み込まれるものとする。該特許はまたこれらの COX-2 インヒビターの製造方法を提供し、該特許に記載された置換基、好ましい実施態様及び種が定義

30

【0025】

【化5】



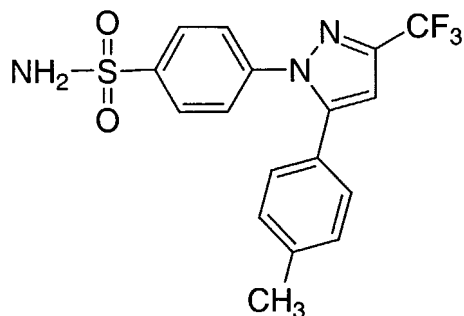
(IV)

40

構造式 (IV) の COX-2 インヒビターの代表例は、以下の式：

【0026】

【化6】



10

で示される 4 - [ 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] ベンゼンスルホンアミド ( セレコキシブ ) である。

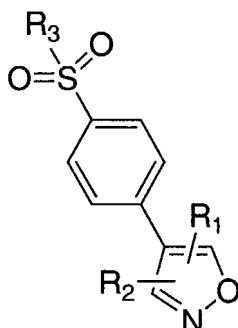
【 0 0 2 7 】

構造式 ( V ) の置換イソキサゾール COX - 2 インヒビターは S e a r l e の米国特許第 5 , 6 3 3 , 2 7 2 号に開示されている。該特許の記載内容全部が参照によって本発明に組み込まれるものとする。該特許はまたこれらの COX - 2 インヒビターの製造方法を提供し、該特許に記載された置換基、好ましい実施態様及び種が定義されている。

【 0 0 2 8 】

【 化 7 】

20



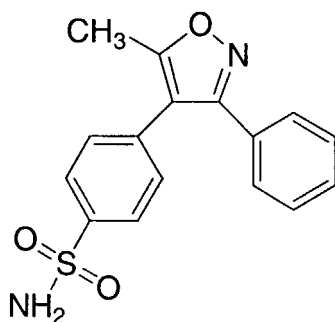
(V)

30

構造式 ( V ) の COX - 2 インヒビターの代表例は、以下の式：

【 0 0 2 9 】

【 化 8 】



40

で示される 4 - ( 5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソキサゾリル ) - ベンゼンスルホンアミド ( パルデコキシブ ) である。

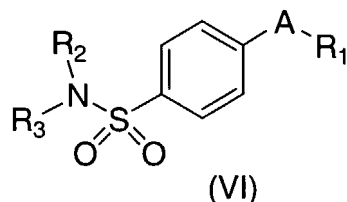
【 0 0 3 0 】

50

構造式 (VI) のベンゼンスルホンアミド含有 COX - 2 インヒビターのプロドラッグは Searle の米国特許第 5,932,598 号に開示されている。該特許の記載内容全部が参照によって本発明に組み込まれるものとする。該特許はまたこのような COX - 2 インヒビターの製造方法を提供し、該特許に記載された置換基、好ましい実施態様及び種が定義されている。

【0031】

【化9】

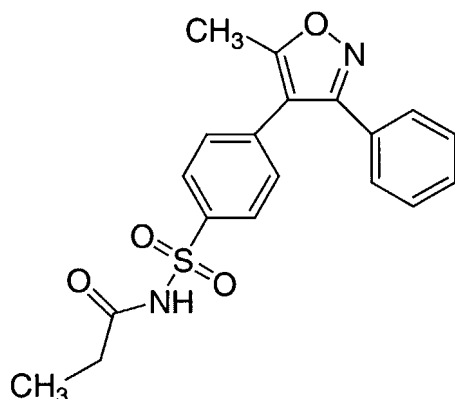


10

構造式 (VI) の COX - 2 インヒビターの代表例は、以下の式：

【0032】

【化10】



20

30

で示される N - [ [ 4 - ( 5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソキサゾリル ) フェニル ] スルホニル ] プロパンアミド ( パレコキシブ ) である。

【0033】

本発明の組合せの 1 つの実施態様では、選択的 COX - 2 インヒビターが、  
 3 - フェニル - 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 2 - ( 5 H ) - フラノン、  
 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 2 - ( 5 H ) - フラノン、  
 3 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 2 - ( 5 H ) - フラノン、  
 3 - ( 3 , 4 - トリクロロフェニル ) - 4 - ( 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) - 2 - ( 5 H ) - フラノン、  
 3 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 4 - ( 4 - ( アミノスルホニル ) フェニル ) - 2 - ( 5 H ) - フラノン、  
 3 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル ) - 4 - ( 4 - ( アミノスルホニル ) フェニル ) - 2 - ( 5 H ) - フラノン、  
 4 - [ 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] ベンゼンスルホンアミド、  
 ( 5 S ) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - ( 4 - ( メタンズルホニル ) フェニル ) - 3 -

40

50

(2 - プロポキシ) - (5 H) - フラン - 2 - オン、  
 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - (2 - プロポキシ) - 5 H - フラン - 2 - オン、  
 5, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - (5 - プロモピリジン - 2 - イルオキシ) - 5 H - フラン - 2 - オン、  
 5 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 3 - (2 - プロポキシ) - 5 - (2 - トリフルオロエチル) - 5 H - フラン - 2 - オン、  
 3 - (3 - トリフルオロメチル)フェノキシ - 4 - (4 - メチルスルホニル)フェニル) - 5, 5 - ジメチル - 5 H - フラン - 2 - オン、  
 (5 R) - 3 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェノキシ) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - (メチル - スルホニル)フェニル) - 5 H - フラン - 2 - オン、  
 5 - クロロ - 3 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (2 - メチル - 5 - ピリジニル)ピリジン、  
 5 - クロロ - 3 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (2 - エチル - 5 - ピリジニル)ピリジン、  
 5 - クロロ - 3 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (3 - ピリジニル)ピリジン、  
 4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) - ベンゼンスルホンアミド、及び、  
 N - [ [ 4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル)フェニル ] スルホニル ] プロパンアミド、  
 または、医薬的に許容されるそれらの塩からなるグループから選択される。

## 【0034】

本発明のこの実施態様の1つのクラスでは、選択的COX - 2インヒビターが、  
 3 - フェニル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (5 H) - フラノン、  
 4 - [ 5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] ベンゼンスルホンアミド、  
 4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル) - ベンゼンスルホンアミド、  
 N - [ [ 4 - (5 - メチル - 3 - フェニル - 4 - イソオキサゾリル)フェニル ] スルホニル ] プロパンアミド、  
 5 - クロロ - 3 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (2 - メチル - 5 - ピリジニル)ピリジン、及び、  
 (5 S) - 5 - エチル - 5 - メチル - 4 - (4 - (メタンスルホニル)フェニル) - 3 - (2 - プロポキシ) - (5 H) - フラン - 2 - オン、  
 または、医薬的に許容されるそれらの塩からなるグループから選択される。

## 【0035】

歯周病を治療するための本発明の組合せにおいて、組合せの第二要素は  $\nu$  3インテグリン受容体アンタゴニストである。選択的  $\nu$  3インテグリン受容体アンタゴニストは文献に記載されており、以下の文献を引用できる。これらの文献の記載内容全部が参照によって本発明に組み込まれるものとする：G. Hartman and M. Duggan, "  $\nu$  3 Integrin Antagonists as Inhibitors of Bone Resorption, " Exp. Opin. Invest. Drugs Vol. 9, pp. 1281 - 1291 (2000); 及びG. Hartman and M. Duggan, " Ligands to the integrin receptor  $\nu$  3, " Exp. Opin. Ther. Patents Vol. 10, pp. 1367 - 1383 (2000)。

## 【0036】

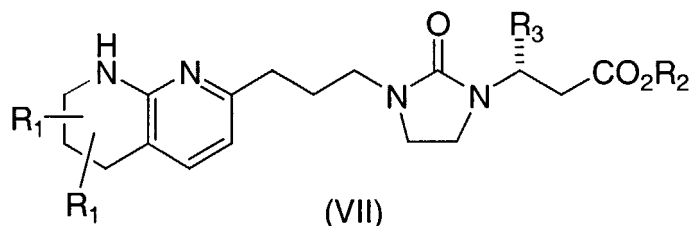
$\nu$  3インテグリン受容体アンタゴニストを含む骨吸収治療用の化合物、組成物及び方法は米国特許第6,017,926号に開示されている。該特許の記載内容全部が参照によって本発明に組み込まれるものとする。

【0037】

本発明の組合せの第二要素の1つの実施態様では、 $v$  3インテグリン受容体アンタゴニストが、構造式VII:

【0038】

【化11】



10

[式中、 $R^1$  は、各々が水素、 $C_{1-4}$  アルキル及びシクロプロピルからなるグループから独立に選択されるか、または、2つの $R^1$ 置換基が同一炭素原子に存在するときにはそれらが結合している炭素原子と共にスピロシクロプロピル基を形成し、

$R^2$  は水素または $C_{1-4}$  アルキルを表し、

$R^3$  は、モノ置換またはジ置換の

キノリル、

ピリジニルまたは

ピリミジニル

を表し、

置換基の各々は独立に、水素、ハロゲン、フェニル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-3}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-3}$ )アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、1,1,1-トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロエトキシを表す]の化合物である。

20

【0039】

構造式VIIの $v$  3インテグリン受容体アンタゴニストの製造についても米国特許第6,017,926号に開示されている。

30

【0040】

本発明のこの実施態様の1つのクラスでは、 $v$  3インテグリン受容体アンタゴニストが、

3(S)-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-6-イル)-3-{2-オキソ-3-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-プロピル]-イミダゾリジン-1-イル}-プロピオン酸、

3(S)-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-{2-オキソ-3-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-プロピル]-イミダゾリジン-1-イル}-プロピオン酸、

3(S)-(6-エトキシピリジン-3-イル)-3-{2-オキソ-3-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-プロピル]-イミダゾリジン-1-イル}-プロピオン酸、

40

3(S)-(キノリン-3-イル)-3-{2-オキソ-3-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-プロピル]-イミダゾリジン-1-イル}-プロピオン酸、及び、

3(S)-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-3-{2-オキソ-3-[3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-プロピル]-イミダゾリジン-1-イル}-プロピオン酸、

または、医薬的に許容されるそれらの塩からなるグループから選択される。

【0041】

50

本発明のこの実施態様の1つのサブクラスでは、 $\nu$  3 インテグリン受容体アンタゴニストが、

3 (S) - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 3 - { 2 - オキソ - 3 - [ 3 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [ 1, 8 ] - ナフチリジン - 2 - イル) - プロピル ] - イミダゾリジン - 1 - イル } - プロピオン酸、

3 (S) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - { 2 - オキソ - 3 - [ 3 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [ 1, 8 ] - ナフチリジン - 2 - イル) - プロピル ] - イミダゾリジン - 1 - イル } - プロピオン酸、及び、

3 (S) - (キノリン - 3 - イル) - 3 - { 2 - オキソ - 3 - [ 3 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [ 1, 8 ] - ナフチリジン - 2 - イル) - プロピル ] - イミダゾリジン - 1 - イル } - プロピオン酸、

または、医薬的に許容されるそれらの塩からなるグループから選択される。

【0042】

本発明の組合せのこの実施態様のこのサブクラスの1つのサブクラスでは、 $\nu$  3 インテグリン受容体アンタゴニストが、3 (S) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - { 2 - オキソ - 3 - [ 3 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [ 1, 8 ] - ナフチリジン - 2 - イル) - プロピル ] - イミダゾリジン - 1 - イル } - プロピオン酸であり、COX - 2 インヒビターが、3 - フェニル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (5H) - フラノンである。

【0043】

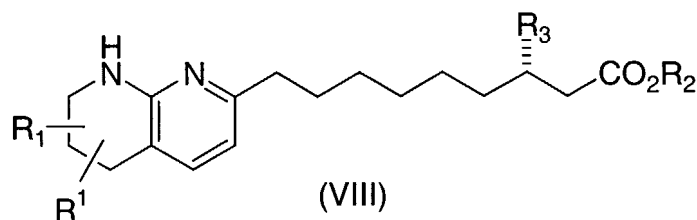
本発明の組合せのこの実施態様のこのサブクラスのまた別のサブクラスでは、 $\nu$  3 インテグリン受容体アンタゴニストが、3 (S) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - { 2 - オキソ - 3 - [ 3 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [ 1, 8 ] - ナフチリジン - 2 - イル) - プロピル ] - イミダゾリジン - 1 - イル } - プロピオン酸であり、COX - 2 インヒビターが、4 - [ 5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル ] ベンゼンスルホンアミドである。

【0044】

本発明の組合せの第二要素の別の実施態様では、 $\nu$  3 インテグリン受容体アンタゴニストが、構造式VII I I :

【0045】

【化12】



〔式中、 $R^1$  は、各々が水素、 $C_{1-4}$  アルキル及びシクロプロピルからなるグループから独立に選択されるか、または、2つの $R^1$ 置換基が同一炭素原子に存在するときにはそれらが結合している炭素原子と共にスピロシクロプロピル基を形成し、

$R^2$  は水素または $C_{1-4}$  アルキルを表し、

$R^3$  は、アリアルであり、ここにアリアルはモノ置換またはジ置換のキノリル、

ピリジニルまたは

ピリミジニル

からなるグループから選択され、

置換基の各々は独立に、水素、ハロゲン、フェニル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロ

10

20

30

40

50

アルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-3}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-3}$ ) アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、1, 1, 1 - トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシまたはトリフルオロエトキシを表す) の化合物である。

【0046】

構造式VIIの  $v$  3 インテグリン受容体アンタゴニストの製造については米国特許第6, 048, 861号にも開示されている。

【0047】

本発明の組合せのこの実施態様の1つのクラスでは、 $v$  3 インテグリン受容体アンタゴニストが、

3(S) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸、 10

3(S) - (ピリミジン - 5 - イル) - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸、

3(S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸、及び、

3(S) - (キノリン - 3 - イル) - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸、

または、医薬的に許容されるそれらの塩からなるグループから選択される。

【0048】

本発明の組合せのこの実施態様のこのサブクラスの1つのサブクラスでは、 $v$  3 インテグリン受容体アンタゴニストが、3(S) - (ピリミジン - 5 - イル) - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸または3(S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸であり、COX - 2 インヒビターが、3 - フェニル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 2 - (5H) - フラノンである。 20

【0049】

本発明の組合せのこの実施態様のこのサブクラスのまた別のサブクラスでは、 $v$  3 インテグリン受容体アンタゴニストが、3(S) - (ピリミジン - 5 - イル) - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸または3(S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸であり、COX - 2 インヒビターが、4 - [5 - (4 - メチルフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミドである。 30

【0050】

$v$  3 インテグリン受容体アンタゴニストと選択的COX - 2 インヒビターとの組合せを含む本発明の医薬併用は、 $v$  3 受容体アンタゴニストとCOX - 2 インヒビターとの双方を含有する単一医薬剤形の配合剤の投与、及び、それぞれ個別医薬剤形の配合剤中に含まれた各活性物質の投与を包含する。個別剤形の配合剤を使用する場合には、

$v$  3 受容体アンタゴニストとCOX - 2 インヒビターとは、本質的に同じ時刻、即ち、同時的に投与してもよく、または、時差をおいて別々に、即ち、順次的に投与してもよい。本発明の医薬併用はこれらの投与計画のすべてを包含すると理解されたい。これらの種々の方法による投与は、 $v$  3 受容体アンタゴニスト及びCOX - 2 インヒビターの有益な薬物作用が患者体内で実質的に同時に発揮される限りは本発明の併用に適している。このような有益な効果は好ましくは、各活性薬物の目標血液レベル濃度が実質的に同時に維持されるときに得られる。 $v$  3 受容体アンタゴニストとCOX - 2 インヒビターとを1日1回の投与スケジュールで同時的に併用投与するのが好ましい。しかしながら、 40

$v$  3 受容体アンタゴニストを1日に1回または2回投与し、COX - 2 インヒビターを1日1回または2回以上投与するような異なる投与スケジュールも本発明に包含される。 $v$  3 受容体アンタゴニストとCOX - 2 インヒビターとの双方を含む単一剤形の経 50

口配合製剤が好ましい。単一剤形の配合製剤は患者にも便利であろう。

【0051】

本発明の併用において、COX-2インヒビターは治療過程の異なる時期に個別に投与してもよくまたはv3インテグリン受容体アンタゴニストと同時に分包形態もしくは単一併合形態で投与してもよい。更に、本発明の組合せの1つの要素は組合せの別の要素よりも前、同時または後のいずれの時期に投与されてもよい。従って本発明がこのような同時的または交互的な治療計画を全て包含すること、また、“投与”という用語をこれに応じて解釈すべきであることは理解されよう。本発明の化合物とインテグリン及びシクロオキシゲナーゼが介在する病気の治療に有効な別の薬剤との組合せという表現が原則として、歯周病の歯槽骨消失を治療するために有効な任意の医薬組成物との組合せを含意することは理解されよう。

【0052】

インテグリン受容体アンタゴニストという用語が、インテグリン受容体アンタゴニスト活性を有している化合物の医薬的に許容される塩のすべての形態を含意し、従ってこのような塩の使用が本発明の範囲内に包含されることを理解されたい。医薬に使用する場合、本発明の化合物の塩は無毒性の“医薬的に許容される塩”を意味する。しかしながら、本発明の化合物または医薬的に許容されるそれらの塩を製造するために別の塩も使用できるであろう。“医薬的に許容される塩”という用語に包含される塩基性化合物の塩は、一般に遊離塩基を適当な有機または無機の酸と反応させることによって製造される本発明の化合物の無毒性塩を意味する。本発明の塩基性化合物の代表的な塩の非限定例を以下に示す。

【0053】

酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、カルシウム、カンシラート、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エディシラート、エストラート、エシラート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコールアルサニル酸塩、ヘキサシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシラート、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムコ酸塩、ナブシラート、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(エンボネート)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、亜酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクラート、トシラート、トリエチョーゾド及び吉草酸塩。更に、本発明の化合物が酸性の原子団を有しているときは、医薬的に許容される適当なそれらの塩の非限定例は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛、などのような無機塩基から誘導された塩である。特に好ましい塩はアンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウムの塩である。医薬的に許容される有機の無毒性塩基から誘導された塩としては第一アミン、第二アミン、第三アミン、環状アミンの塩、塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン、などである。

【0054】

本発明の化合物はキラル中心を有していてもよく、ラセミ体、ラセミ混合物として生成されてもよくまた個別の立体異性体または鏡像異性体として生成されてもよく、すべての異性体形態が本発明に包含される。従って、化合物がキラルである場合、他方の鏡像異性体を実質的に含まない個々の鏡像異性体は本発明の範囲に包含される。更に、2つの鏡像異

性体の混合物も包含される。また、本発明の化合物の多形体及び水和物も本発明の範囲に包含される。

【0055】

本発明は本発明の化合物のプロドラッグをその範囲内に包含する。一般にこのようなプロドラッグは必要な化合物に容易に *in vivo* 変換され得る本発明の化合物の機能性誘導体であろう。従って本発明の方法において、“投与する”という用語は、組合せの1つの要素として特定的に開示された化合物または特定的に開示されないが患者に投与された後に *in vivo* で特定された化合物に変換され得る化合物による歯周病の治療を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択及び調製するための慣用の手順は例えば、“Design of Prodrugs,” H. Bundgaard 編, Elsevier, 1985 に記載されている。

10

【0056】

本文中に記載された化合物のあるものはケト-エノール互変異性体のような互変異性体として存在するであろう。個々の互変異性体及びそれらの混合物も本発明の化合物の範囲に包含される。

【0057】

“治療有効量”という用語は、研究者または臨床医が求める組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬物または医薬の量を意味する。

【0058】

本文中で使用された“組成物”という用語は、指定された成分を指定された量で含む製品、並びに、指定された量の指定された成分の組合せから直接または間接に得られた任意の製品を包含すると理解されたい。

20

【0059】

本発明の組合せの要素は経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内または皮下の注射またはインプラント）、口腔内、鼻腔内、膻内、直腸内、舌下または局所（例えば、点眼薬）の投与経路によって投与でき、各投与経路に適した医薬的に許容される慣用の無毒の担体、アジュバント及びビヒクルを含有する適当な投与単位配合剤として単独でまたは併せて製剤化され得る。

【0060】

本発明の化合物を投与するための医薬組成物は投与単位の剤形を有しているのが便利であり、製薬業界で公知の任意の方法によって調製され得る。すべての方法が、有効成分と1つまたは複数の補助成分を構成する担体とを会合させる段階を含む。一般に医薬組成物は、有効成分と液体担体または微細固体担体または双方の担体とを均一かつ均質に会合させ、次いで必要ならば生成物を所望の配合剤に成形することによって調製される。医薬組成物中で、組合せられた活性の目的化合物は歯周病の進行または状態に対して所望の薬理学的効果を生じさせるに十分な量で含まれている。

30

【0061】

経口投与に適した有効成分を含有する医薬組成物は、各々が所定量の有効成分を含有する硬カプセル、軟カプセル、錠剤、トローチ剤またはドロップ剤（lozenge）のような個別単位の形態；分散性粉末または顆粒の形態；水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液の形態；シロップまたはエリキシル剤の形態；あるいは、水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョンの形態を有し得る。経口使用が予定される組成物は医薬組成物の製造分野で公知の任意の方法で調製でき、このような組成物は、医薬的にエレガントで服用しやすい調製物を与えるために甘味料、着色料、着色料及び保存料からなるグループから選択された1種または複数の物質を含有し得る。

40

【0062】

経口投与するための固体剤形としてはカプセル、錠剤、丸剤、散剤及び粒剤がある。このような固体剤形中では、活性化合物が少なくとも1種類の医薬的に許容される不活性担体、例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプンと混合されている。このような剤形はまた実際には、不活性希釈剤以外の追加物質、例えばステアリン酸マグネシウムのような

50

滑沢剤を含有するのが普通である。カプセル、錠剤及び丸剤の場合、これらの剤形は更に緩衝剤も含有している。

【0063】

医薬的に許容される無毒の賦形剤と混合された有効成分を含有する錠剤も公知の方法で製造できる。使用される賦形剤は例えば、(1)炭酸カルシウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤、(2)コーンスターチまたはアルギン酸のような造粒剤及び崩壊剤、(3)デンプン、ゼラチンまたはアラビアガムのような結合剤、及び、(4)ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクのような滑沢剤である。錠剤は剤皮をかけなくてもよいが、胃腸管での崩壊及び吸収を延期し、これによって長期間にわたる持続作用を与えるように公知技術によって剤皮をかけてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延材料を使用し得る。また、徐放性浸透圧型治療用錠剤を形成するために米国特許第4,256,108号、第4,160,452号及び第4,265,874号に記載された技術によって剤皮をかけてもよい。

10

【0064】

幾つかの場合には、経口用配合剤が硬ゼラチンカプセルの形状でもよく、この場合にはカプセル中の有効成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されている。経口用配合剤はまた軟ゼラチンカプセルの形状でもよく、この場合にはカプセル中の有効成分が水または油媒体、例えば、ピーナツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油と混合されている。

20

【0065】

経口投与するための液体剤形としては、医薬的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤があり、これらは、水のような当業界で常用の不活性希釈剤を含有している。このような不活性希釈剤に加えて、組成物は更に湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤のようなアジュバンド並びに甘味料、着色料及び芳香料を含有し得る。

【0066】

水性懸濁剤は通常は、水性懸濁液の調製に適した賦形剤と混合された活性物質を含有している。このような賦形剤としては、

(1)懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアラビアガム

30

(2)分散剤または湿潤剤、例えば

(a)天然産ホスファチド、例えば、レシチン、

(b)アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、例えばポリオキシエチレンステアレート

(c)エチレンオキシドと長鎖脂肪アルコールとの縮合物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、

(d)脂肪酸とヘキシトールとから誘導された部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、又は、

(e)脂肪酸と無水ヘキシトールとから誘導された部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、

40

【0067】

水性懸濁剤は更に、1種または複数の保存料、例えば、エチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート；1種または複数の着色料；1種または複数の着色料；及び、1種または複数の甘味料、例えばスクロースまたはサッカリンを含有し得る。

【0068】

油性懸濁剤は、有効成分を例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココヤシ油のような植物油または液体パラフィンのような鉱油に懸濁させることによって製剤化し得る。

油性懸濁剤は、増粘剤、例えば、蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールを含有し

50

得る。服用し易い経口調製物を得るために甘味料及び着香料を添加してもよい。これらの組成物の調製にはアスコルビン酸のような抗酸化剤を添加し得る。

【0069】

分散性の粉末及び顆粒は水性懸濁剤の調製に適している。これらの形態では有効成分が分散剤または湿潤剤、懸濁化剤及び1種または複数の保存料と混合されている。適当な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤の代表例については前述した。追加の賦形剤、例えば、上述のような甘味料、着香料及び着色料も存在させ得る。

【0070】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態でもよい。油相はオリーブ油、落花生油のような植物油、または、液体パラフィンのような鉱油、または、それらの混合物でよい。適当な乳化剤は、(1)アラビアガム及びトラガカントガムのような天然産のガム、(2)ダイズ及びレシチンのような天然産のホスファチド、(3)脂肪酸と無水ヘキシトールとから誘導されたエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、(4)上記の部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、である。エマルジョンはまた甘味料及び着香料を含有し得る。

10

【0071】

シロップ及びエリキシル剤は甘味料、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースと共に製剤化され得る。このような配合製剤はまた、粘滑薬、保存料、着香料及び着色料を含有し得る。

20

【0072】

医薬組成物は、注射可能な無菌の水性または油性の懸濁液または溶液の形態であってもよい。懸濁液は上述のような分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を適宜使用して公知の方法に従って製剤化され得る。注射可能な無菌の調製物はまた、非経口的に許容される無毒の希釈剤または溶媒中の注射可能な無菌の溶液または懸濁液、例えば、1,3-ブタン-ジオール中の溶液であってもよい。使用し得る適格なビヒクル及び溶媒としては、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液が挙げられる。更に、無菌の不揮発性油は溶媒または懸濁媒体として従来同様に使用できる。この目的で合成のモノ-またはジグリセリドのような刺激の少ない任意の不揮発性油を使用し得る。更に、オレイン酸のような脂肪酸も注射剤の調製に使用できる。

30

【0073】

非経口投与するための本発明の調製物としては、無菌の水性または非水性の溶液、懸濁液またはエマルジョンがある。非水性の溶媒またはビヒクルの例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油及びトウモロコシ油のような植物油、ゼラチン、オレイン酸エチルのような注射可能な有機エステルである。このような剤形はまた、保存料、湿潤剤、乳化剤及び分散剤のようなアジュバントを含有し得る。これらの剤形は、例えば、細菌保持フィルターで濾過する、組成物に滅菌剤を混合する、組成物を照射する、または、組成物を加熱する、などの処理によって滅菌し得る。これらはまた、使用直前に滅菌水または他の何らかの滅菌注射媒体に溶解できる滅菌固体組成物の形状に製造できる。本発明の組合せはまた、直腸投与に適した座薬剤の形状で投与され得る。この組成物は、薬物を常温で固体であるが直腸温度で液体であり従って直腸内で融解して薬物を放出する非刺激性の適当な賦形剤に混合することによって調製できる。このような材料はカカオ脂及びポリエチレングリコールである。口腔内、鼻腔内または舌下に投与するための組成物も当業界で公知の標準賦形剤を使用して調製できる。

40

【0074】

局所投与のためには、本発明の組合せを、リニメント剤、ローション剤、塗布剤のような液体状または半液体状の調製物；クリーム、軟膏、ジェリーまたは練り歯磨を含めたペースタ剤のような水中油型または油中水型エマルジョン；または、液滴剤、口内洗剤のような溶液剤または懸濁剤、などとして製剤化し得る。

【0075】

50

本発明の組成物中の有効成分の用量は一定でなくてもよい。しかしながら、適当な剤形が得られるような量の有効成分が必要である。選択される用量は、所望の治療効果、投与経路及び治療持続期間に依存する。COX-2インヒビターとv3インテグリン受容体アンタゴニストとの組合せの用量範囲は、それぞれの化合物を単独で使用するときに所望の治療効果を誘発するために必要な臨床有効範囲のほぼ1/10-1倍である。一般に、COX-2インヒビターの用量レベルは1日あたり体重1kgについて約0.001mg (mg/kg/日)から約100mg/kg/日、好ましくは0.01mg-10mg/kg/日、最も好ましくは0.1-5.0mg/kg/日の範囲である。経口投与のためには、治療される患者に対する用量を症状に応じて調節できるように、各有効成分を0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、250及び500ミリグラムの量で含有する錠剤の形態で組成物を提供するのが好ましい。医薬品は典型的には、各有効成分を約0.01mg-約500mgの量、好ましくは約1mg-約100mgの量で含有している。静脈内注入のためには、定速注入中の最も好ましい用量は約0.1-約10mg/kg/分の範囲であろう。本発明の化合物は、1日用量を1回で投与してもよく、または、1日あたりの全用量を2回、3回または4回に分割して投与してもよいという利点を有している。歯周病の有効な治療効果を得るためには、1日あたり体重1kgについて約0.001-50mg、好ましくは約0.005-約25mg/kg/日、より好ましくは約0.01-約10mg/kg/日の用量レベルのv3を患者に投与する。

10

20

30

40

50

**【0076】**

特に好ましい組合せは、v3インテグリン受容体アンタゴニストを約0.01-約10mg/kg/日、特に約0.05-約5.0mg/kg/日、より特定的には約0.1-約5mg/kg/日という割合の薬用量で投与し、インテグリン受容体アンタゴニストを約0.001-約20mg/kg/日、特に約0.005-約10mg/kg/日、より特定的には約0.01-約5mg/kg/日というレベルの薬用量で投与する組合せである。

**【0077】**

より特定のな本発明の例示は、上述の化合物のいずれかと医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物である。本発明の別の例示は、上述の化合物のいずれかと医薬的に許容される担体とを組合せることによって製造された医薬組成物である。本発明の別の例示は、上述の化合物のいずれかと医薬的に許容される担体とを組合せることを含む医薬組成物の製造方法である。

**【0078】**

本発明の化合物を使用する投与計画は、患者の型、種、年齢、体重、性別及び医学的状態、治療すべき病気の重篤度、投与経路、患者の腎機能及び肝機能、使用される特定化合物またはその塩、などの多様な要因に従って選択される。平均的な医師、獣医または臨床医は、病気の進行を予防、阻止または制止するために必要な薬物の有効量を容易に決定し処方し得る。

**【0079】**

歯周病の治療における本発明の組合せの効力を測定するために使用した試験手順を以下のアッセイの項に記載する。本発明の範囲内の組合せの効力は該組合せの存在によって達成された結果とその非存在下で得られた結果との統計的比較によって決定され得ることは当業者に容易に理解されよう。代替物もまた使用し得る。

**【0080】****骨吸収 - ビットアッセイ**

破骨細胞が骨吸収に関与するとき、破骨細胞は骨に作用して骨の表面にビット(陥凹)を形成させる。従って、化合物の破骨細胞阻害能を試験するためには、阻害性化合物が存在するときの破骨細胞の吸収ビット掘削能の測定が役立つ。

**【0081】**

低速ダイヤモンドソー(Isomet, Beuler, Ltd., Lake Bluff

、I I ) によって6 mmの円柱状のウシ大腿骨の骨幹から厚み200ミクロンの横断切片を連続的に裁断する。骨スライスをプールし、10%エタノール溶液に入れ、後で使用するまで冷凍する。

#### 【0082】

実験の前に、ウシの骨スライスをH<sub>2</sub>O中で20分間ずつ2回超音波処理する。洗浄したスライスを96ウェルに入れ、UV照射によって滅菌する。破骨細胞と共にインキュベーションを行う前に、1%のペニシリン/ストレプトマイシンを含有する0.2 mlのMEM, pH 6.9によって骨スライスを水和させる。

#### 【0083】

7-14日齢のウサギ(New Zealand White Hare)の長骨を解剖し、柔軟組織を除去し、20 mMのHEPESを含有するMEMに入れる。鋏を使って切片が<1 mmになるまで骨を刻み、50 mlの管に25 mlの量で移す。管を手で静かに60サイクル回し振り、組織を1分間沈降させ、上清を除去する。更に25 mlの培地を組織に加え、再び回し振る。第二の上清を第一の上清に混ぜる。赤血球以外の細胞の数をカウントする(典型的には $\sim 2 \times 10^7$ 細胞/ml)。2%のウシ胎児血清と10 nMの1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>とペニシリン-ストレプトマイシンとを含有するMEM中の $5 \times 10^6$ /mlからなる細胞懸濁液を調製する。200 mlのアリコートでウシの骨スライス(200 mm x 6 mm)に添加し、5% CO<sub>2</sub>の湿潤雰囲気下で37°Cで2時間インキュベートする。マイクロピペッターで培地を静かに除去し、被験化合物を含有する新しい培地を3つずつのウェルに加える。培養物を72時間インキュベートし、培養培地用Crosslaps(Herlev, Denmark)によってc-テロペプチド(I型コラーゲンの1鎖のフラグメント)を検定する。

#### 【0084】

被験化合物の定量結果を対照と比較し、各被験化合物のIC<sub>50</sub>値を決定する。

#### 【0085】

このアッセイで得られたデータから哺乳類(ヒトを含む)の病状を適正に推定できることは、Sato, M.ら、Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 5, No. 1, pp. 31-40, 1990に見出される教示によって支持される。該文献はその記載内容全部が参照によって本発明に組込まれるものとする。この論文は、ある種のビスホスホネートが臨床的に使用され、ページェット病、悪性の高カルシウム血症、骨転移によって生じた溶骨性病巣、及び、不動化または性ホルモン不足に起因する骨消失に有効であると考えられることを教示している。次にこれらの同じビスホスホネートを上述の吸収ピットアッセイで試験し、それらの公知の有効性とアッセイ中の正の性能との相関関係を確認する。

#### 【0086】

##### 結合アッセイ(SPAV3)

v<sub>3</sub>インテグリンは骨吸収細胞である破骨細胞中で高度に発現されている。インテグリン v<sub>3</sub>は、骨に多量に存在するオステオポンチンのようなRGD含有タンパク質に結合する。破骨細胞と骨との相互作用の初期段階は、v<sub>3</sub>がその対応リガンドに結合することであると考えられる。放射性タンパク質の使用は容易ではないので、結合アッセイにはヒト v<sub>3</sub>インテグリンに高い親和性で結合するRGDを模倣した非ペプチド化合物が使用されている。生化学実験に必要な量のヒト破骨細胞は入手できないので、機能性ヒト v<sub>3</sub>インテグリンを発現するヒトの胚性腎(HEK)293細胞系の利用が必要である。Duongら、J. Bone Miner. Res., 8: S378(1993)はヒトのインテグリン v<sub>3</sub>を発現する系を記載している。ヒトの v<sub>3</sub>インテグリンをHEK293細胞中で細胞あたり $1 \times 10^6$ 受容体のレベルでクローニングし発現させた。これらの実験でヒトインテグリンに基づくすべての結合アッセイにHEK293-v<sub>3</sub>細胞系を使用した。GRGDS PKアフィニティカラムを使用して安定にトランスフェクトしたHEK293-v<sub>3</sub>細胞から v<sub>3</sub>を精製した。精製した v<sub>3</sub>インテグリンは、ヨードジェン(iodogen)を介して<sup>125</sup>I NaIで標識

し、抗  $\nu$  3 または抗 1 及び 5 抗体で免疫沈降させることによって同定した。典型的な免疫沈降が観察されたのは 3 抗体を使用したときだけであった。R D G 模倣した強力な非ペプチド化合物<sup>1 2 5</sup> I - L - 7 7 5 2 1 9 をリガンドとして使用した。結合アッセイ (S P A V 3) は S P A 技術を利用することによって成立した。凍結乾燥したコムギ胚芽アグルチニン S P A ビーズ (5 0  $\mu$  L の結合バッファ、1 0 0 m M の H E P E S , p H 7 . 2 - 7 . 5 ; 1 0 0 m M の N a C l ; 1 m M の C a <sup>2 +</sup> / M g <sup>2 +</sup> 中に 0 . 1 m g ) を、2 4  $\mu$  L の 5 0 m M の オクチルグルコシド中の 1  $\mu$  L の精製  $\nu$  3 と共に結合バッファ中でインキュベートし、9 6 ウェルプレートに以下の物質を順次に添加した: 1 2 5  $\mu$  L の結合バッファ、7 5  $\mu$  L の受容体 / ビーズ混合物、種々の用量の 2 5  $\mu$  L の被験化合物、2 5  $\mu$  L の<sup>1 2 5</sup> I - L - 7 7 5 2 1 9 。非特異的結合を 1  $\mu$  M の非標識化合物の存在下で測定すると、この結合は通常全体の < 1 0 % であった。P a c k a r d , T o p c o u n t によって放射能をカウントした。

10

【 0 0 8 7 】

O C F O R M アッセイ

起原的にマウスの頭蓋冠に由来する骨芽細胞様細胞 ( 1 . 8 細胞 ) を C O R N I N G 2 4 ウェルの組織培養皿でリボ - 及びデオキシリボヌクレオシド、1 0 % ウシ胎児血清及びペニシリン - ストレプトマイシンを含有する M E M 培地中で平板培養した。午前中に細胞を 4 0 , 0 0 0 / ウェルで播種した。午後、雄の 6 週齢の B a l b / C マウスから以下の手順で骨髄細胞を調製した。

【 0 0 8 8 】

マウスを殺し、脛骨を摘出し、上記の培地に入れた。末端を切断し、2 7 . 5 ゲージの針の付いた 1 m L のシリンジで骨髄を骨髄腔から管に採取した。ピペットを上下させて骨髄を懸濁させた。懸濁液を > 1 0 0 m m のナイロン製細胞ストレーナで濾過した。得られた懸濁液を 3 5 0  $\times$  g で 7 分間遠心分離した。ペレットを再懸濁させ、サンプルを 2 % 酢酸で希釈して赤血球を溶解させた。残りの細胞を血球計でカウントした。細胞をペレット化し、1  $\times$  1 0 <sup>6</sup> 細胞 / m L で再懸濁させた。1 . 8 細胞の各ウェルに 5 0  $\mu$  L を添加して 5 0 , 0 0 0 細胞 / ウェルとし、1 , 2 5 - ジヒドロキシ - ビタミン D<sub>3</sub> ( D<sub>3</sub> ) を最終濃度 1 0 n M になるまで各ウェルに添加した。培養物を 5 % C O<sub>2</sub> の湿潤雰囲気中、3 7 でインキュベートした。骨髄添加の 7 2 時間後、被験化合物に D<sub>3</sub> を含有する新しい培地を 4 つずつのウェルに添加した。4 8 時間後、D<sub>3</sub> を含有する新しい培地を化合物に再度添加した。更に 4 8 時間の経過後、培地を除去し、ウェルを P B S で 1 回洗浄し、0 . 2 5 m L の 0 . 0 5 % トリプシン、0 . 5 2 m M の E D T A で 3 7 で 1 0 分間処理し、H e p e s 緩衝生理食塩水で 3 回洗浄した。プレートを紙タオルにブロットして乾かし、0 . 5 m L の基質溶液 ( 5 0 m M の酢酸塩、3 0 m M の酒石酸塩、0 . 1 % のトリトン X - 1 0 0 , p H 5 . 5 中に N a p h t h o l A S - B I ホスフェート ( S i g m a # N - 2 2 5 0 ) を 0 . 5 m g / m l で溶解させた ) を添加した。3 7 で 1 時間インキュベーション後、5 0  $\mu$  L の 1 M の N a O H を添加することによって反応を停止させた。プレートをオービタルシェーカーで 1 0 分間振盪して沈殿物を溶解させ、蛍光プレート読取り装置に入れ、励起波長 3 6 0 n m 、発光波長 5 3 0 n m で蛍光を測定した。

20

30

【 0 0 8 9 】

医薬配合剤の実施例

本発明の実施に使用するための適当な剤形の配合剤の例を以下に示す。本発明の組合せの経口組成物の特定実施態様では、2 0 0 m g または 4 0 0 m g の 3 ( S ) - ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) - 3 - { 2 - オキソ - 3 - [ 3 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 2 - イル ) プロピル ] - イミダゾリジン - 1 - イル } - プロピオン酸と、1 2 . 5 m g または 2 5 m g のロフェコキシブとを十分に微細なラクトースと共に配合し、サイズ 0 の硬ゼラチンカプセルに充填するために合計量を 5 8 0 - 5 9 0 m g にする。本発明の組合せの経口組成物の別の特定実施態様では、2 0 0 m g の 3 ( S ) - ( 2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル ) - 9 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [ 1 , 8 ] - ナフチリジン - 2 - イル ) - ノナン酸と、5 0 m g または 1 0 0 m g のセ

40

50

レコキシブとを十分に微細なラクトースと共に配合し、サイズ0の硬ゼラチンカプセルに充填するために合計量を580 - 590 mgにする。

【0090】

本発明を幾つかの特定実施態様について記載し説明してきたが、本発明の要旨及び範囲を逸脱することなく種々の変更、修正及び置換が可能であることが当業者には理解されよう。例えば、治療される歯周病患者の反応の違いに応じて本文中に記載の特定薬用量以外の有効薬用量も使用できるであろう。同様に、観察される特定の薬理学的反応は、選択された特定の活性化合物もしくはは組合せまたは医薬担体の有無並びに使用される配合剤の種類及び投与方式に従属及び依存して変化すると考えられ、結果におけるこのような予測範囲内のばらつきまたは違いは本発明の目的及び実施に違背しないと考えられる。従って、本発明が特許請求の範囲によって定義されること、このような特許請求の範囲は正当な限度内でできるだけ広義に解釈されることを理解されたい。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
11 July 2002 (11.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/053099 A2

- (51) International Patent Classification: A61K (74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/49638 (81) Designated States (national): 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, ES, FI, GB, GD, GF, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 28 December 2001 (28.12.2001) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/259,441 3 January 2001 (03.01.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): HARTMAN, George, D. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US); RODAN, Sergei, B. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US); RODAN, Gideon, A. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- Published:**  
without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 02/053099 A2

(54) Title: METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING PERIODONTAL DISEASE

(57) Abstract: The present invention provides for a method for the treatment of alveolar bone loss due to periodontal disease in a subject in need of such treatment comprising administration of a therapeutically effective amount of an  $\alpha v\beta 3$  integrin receptor antagonist in combination with a therapeutically effective amount of a COX-2 inhibitor. Further, the present invention provides for pharmaceutical compositions useful in the methods of the present invention, as well as a method of manufacture of a medicament useful for treating the alveolar bone loss due to periodontal disease.

WO 02/053099

PCT/US01/49638

TITLE OF THE INVENTION  
METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING PERIODONTAL DISEASE

## FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention provides for novel methods for the treatment of  
alveolar bone loss due to periodontal disease comprising a drug combination. More  
particularly, the drug combination of the present invention comprises an  $\alpha\beta3$   
integrin receptor antagonist in combination with a selective cyclooxygenase-2  
inhibitor. The present invention also provides for pharmaceutical compositions  
10 comprising such drug combinations useful in the methods to treat periodontal disease.  
Moreover, the present invention provides for a method of manufacture of a  
medicament useful in the treatment of periodontal disease.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Periodontal disease is a common chronic disease primarily of adults. It  
is characterized by inflammation and degeneration of the tissues that surround and  
support mammalian teeth. These include the gingiva (gums), periodontal ligament,  
and alveolar bone. Periodontitis, the inflammation of the gingiva and eventual loss of  
alveolar bone, is the latest stage of this progressive disorder and is the major cause of  
20 tooth loss in older adults. Localized juvenile periodontitis and early-onset  
periodontitis have similar presentation, outcome, and etiology, but present at younger  
ages. Identified causal factors for periodontitis include the presence of bacterial  
plaque that harbors *actinobacillus actinomycetemcomitans* and *porphyromonas*  
*gingivalis*. In 80% of individuals, the presence of these microorganisms leads only to  
25 gingivitis. However, risk factors that include smoking, diabetes, various immune  
deficiency disorders (autoimmune diseases, HIV) and dental mechanical  
abnormalities, such as malocclusion, malaligned teeth, and faulty dental restorations,  
have been identified that lead to most cases of periodontitis. The rate of bone loss  
(resorption) depends upon the severity of the above conditions or causative factors.  
30 Symptoms of periodontitis include the development of pockets between the gingivae  
and the teeth; loss of attachment of the gums and bone to the teeth; alveolar bone loss;  
tooth mobility; and tooth loss. Improved oral hygiene is the basis for current  
corrective measures of this disease. Supragingival scaling, then scaling and root  
planing to remove subgingival plaque and toxin-laden cementum, are the first line  
35 dental treatment measures for controlling periodontitis. More advanced forms of

WO 02/053099

PCT/US01/49638

periodontal surgery are occasionally used to reduce pocket depths to facilitate home care. However, periodontal surgery itself may induce or, at a minimum, be associated with alveolar bone loss.

Antibiotics, astringent agents, and mouthwashes are not effective for long term treatment of periodontitis. Home care that includes brushing, rinsing, and flossing is effective at controlling periodontitis, when pocket depth is minimal. Other preventive treatments include hydrogen peroxide mouth rinses (3 percent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in warm water). Carbamide peroxide (urea hydrogen peroxide) is also used in the local treatment of minor infections and inflammation caused by periodontitis. Penicillin or erythromycin may be used if severe oral signs or symptoms are present. However, the antibiotic agents used to treat periodontal disease in the clinic at the present time are not very effective.

Periodontal disease progresses through bursts of bone destruction. The bone loss associated with periodontal disease, like that in other parts of the skeleton, results from an imbalance between bone resorption, i.e. breakdown, and bone formation. However, the rate of bone turnover (combined formation and resorption) differs from site to site; for example, it is higher in the trabecular bone of the vertebrae and the alveolar bone in the jaws than in the cortices of the long bones. The potential for bone loss is directly related to turnover and can reach over 5% per year in vertebrae immediately following menopause, a condition which leads to increased fracture risk. Periodontitis arises most often from the activation of local immune inflammatory mechanisms and results in the release of inflammatory mediators. The released mediators include various prostaglandin products of the cyclooxygenase pathway of arachidonic acid metabolism, such as prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) and prostaglandin I<sub>2</sub>. In particular, PGE<sub>2</sub> has been implicated as a key inflammatory mediator in periodontal disease and has been shown in culture to cause decreased collagen synthesis in fibroblasts and to stimulate osteoclastic bone resorption [See R. Dziak, "Biochemical and Molecular Mediators of Bone Metabolism", Journal of Periodontology, Vol. 64, pp. 407-415 (1993), which is incorporated by reference herein in its entirety]. Individuals suffering from periodontal disease may benefit from treatment with agents that inhibit alveolar bone resorption.

Non-steroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs) exert most of their anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effect through inhibition of prostaglandin G/H synthase, also known as cyclooxygenase. As prostaglandins have both physiological and pathological roles, evidence is mounting that the constitutive

WO 02/053099

PCT/US01/49638

- enzyme, cyclooxygenase-1 (COX-1), is responsible, in large part, for endogenous basal release of prostaglandins and hence is important in their physiological functions such as the maintenance of gastrointestinal integrity and renal blood flow. It is now well documented that the inducible cyclooxygenase (COX-2) is associated with inflammatory conditions, whereas COX-1 is responsible for cytoprotective effects of prostaglandins. In contrast, the inducible form, COX-2, appears to be mainly responsible for the role of prostaglandins in pathophysiology where rapid induction of the enzyme occurs in response to such agents as inflammatory agents, hormones, growth factors, and cytokines.
- Inhibitors of COX-2 are a subclass of the class of drugs known as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The NSAIDs are active in reducing the prostaglandin-induced pain and swelling associated with the inflammation process but are also active in affecting other prostaglandin-regulated processes not associated with the inflammation process. There is evidence in the scientific literature that prostaglandins act as modulators of the bone resorption process. There is also evidence that certain NSAIDs may to some degree reduce bone resorption [See, for example, the reports on the use of diclofenac sodium by postmenopausal women (Am. J. Medicine, Vol. 96, pp. 349-353, 1994) and naproxen (J. Bone Mineral Res., Vol. 5, pp. 1029-1035, 1990)] in ovariectomized rats. COX-2 inhibitors are disclosed in U.S. Patent No. 5,663,195 (assigned to Merck and the contents of which are incorporated by reference herein in their entirety) to be useful for the treatment of osteoporosis, prevention of bone loss, periodontal disease, Paget's disease and other ailments. Additionally, U.S. 5,663,195 discloses the usefulness of selective COX-2 inhibitors in inhibiting bone resorption, halting or retarding loss of bone mass, reducing fractures, improving bone repair and preventing or treating osteoporosis and alveolar bone loss due to periodontal disease. Compositions and methods for treatment of periodontal disease comprising selective COX-2 inhibitors are also disclosed in U.S. Patent No. 5,663,195. The use of bisphosphonates, such as alendronate, for the treatment of periodontal disease in mammals is described in U.S. Patent No. 5,270,365.
- Integrins are also implicated in osteoclast mediated bone resorption. Integrin receptors are heterodimeric transmembrane proteins through which cells attach and communicate with extracellular matrices and other cells [See S.B. Rodan and G.A. Rodan, "Integrin Function In Osteoclasts", Journal of Endocrinology, Vol. 154, S47- S56 (1997), which is incorporated by reference herein in its entirety]. Bone resorption is mediated by the action of cells known as osteoclasts. Osteoclasts are

WO 02/053099

PCT/US01/49638

actively motile cells that migrate along the surface of bone, and can bind to bone, secrete necessary acids and proteases, thereby causing the actual resorption of mineralized tissue from the bone. More specifically, osteoclasts are believed to exist in at least two physiological states, namely, the secretory state and the migratory or motile state. In the secretory state, osteoclasts are flat, attach to the bone matrix via a tight attachment zone (sealing zone), become highly polarized, form a ruffled border, and secrete lysosomal enzymes and protons to resorb bone. The adhesion of osteoclasts to bone surfaces is an important initial step in bone resorption. In the migratory or motile state, the osteoclasts migrate across bone matrix and do not take part in resorption until they again attach to bone.

Integrins are involved in osteoclast attachment, activation and migration. The most abundant integrin in osteoclasts, e.g., in rat, chicken, mouse and human osteoclasts, is an integrin receptor known as  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ , which is thought to interact in bone with matrix proteins that contain the RGD sequence. Antibodies to  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  block bone resorption *in vitro* indicating that this integrin plays a key role in the resorptive process. There is increasing evidence to suggest that  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  ligands can be used effectively to inhibit osteoclast mediated bone resorption *in vivo* in mammals.

Periodontal disease is a chronic disease that affects large numbers of people [S. Cripps, "Periodontal Disease: Recognition, Interception and Prevention," Quintessence Publishing Co. (1984)]. Despite the control of periodontal disease achieved by current treatment methods, the risk of bone and resulting tooth loss is still substantial in treated patients. A recent study showed that although, continuous and intermittent non-surgical therapy over a three year period reduced tooth loss by 58% and 48%, respectively, half of the treated patients still suffered tooth loss resulting from bone loss [Sec P. Hujuel, "Non-Surgical Periodontal Therapy and Tooth Loss. A Cohort Study," *J. Periodontol.*, Vol. 71, pp. 736-742 (2000)].

There is, therefore, a significant need for an effective treatment of alveolar bone loss associated with advanced periodontitis. The instant invention addresses this problem by providing a combination therapy comprised of a selective COX-2 inhibitor and an  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  receptor antagonist that reduces inflammation and reduces the alveolar bone loss associated with periodontal disease. There is an additional need to have adequate adjunct therapy to prevent or treat alveolar bone loss associated with periodontal surgery. The instant claimed invention may advantageously be used as adjunct therapy in conjunction with or after periodontal surgery to treat alveolar bone loss. When administered as part of a combination

WO 02/053099

PCT/US01/49638

therapy, the selective COX-2 inhibitor together with the  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  integrin receptor antagonist provide enhanced therapy treatment options as compared to the administration of either the selective COX-2 inhibitor or the  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  integrin receptor antagonist alone.

5 It is another object of the present invention to provide pharmaceutical compositions comprising the combination of a selective COX-2 inhibitor and an  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  integrin receptor antagonist that are useful in the methods of the present invention.

It is still a further object of the present invention to provide a method of manufacture of a medicament useful in the treatment of the inflammation and alveolar bone loss associated with periodontal disease. It is yet another object of the present invention to provide a combination therapy that produces superior results in the treatment of periodontal disease compared to the results obtained from administering a selective COX-2 inhibitor or an  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  integrin receptor antagonist alone.

15

#### SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides for methods of treating the inflammation and alveolar bone loss associated with periodontal disease in a subject in need of such treatment comprising administration of a therapeutically effective amount of an  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  integrin receptor antagonist in combination with a therapeutically effective amount of a selective COX-2 inhibitor. Further the invention provides for pharmaceutical compositions useful in the methods of the present invention, as well as a method of manufacture of a medicament useful to treat periodontal disease.

20

#### 25 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is concerned with the combination of an  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  integrin receptor antagonist with a COX-2 inhibitor for the treatment of the inflammation and alveolar bone loss associated with periodontal disease in mammals. This particular combination produces superior results in the treatment of periodontal disease compared to the results from administering a COX-2 inhibitor or an  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  integrin receptor antagonist alone. It is an object of the invention to describe the combination of the two drugs in the treatment of periodontal disease. In addition, it is an object of the instant invention to describe preferred embodiments within each category of compounds which are used as elements in the instant combination. It is a

30

WO 02/053099

PCT/US01/49638

further object of this invention to provide compositions containing each of the compounds for use in the treatment of periodontal disease. It is a still further object of this invention to provide a method of manufacture of a medicament containing the present drug combination which is useful for the treatment of periodontal disease.

5 Further objects will become apparent from a reading of the following description.

The present invention comprises the combination of an  $\alpha\beta3$  integrin receptor antagonist and a selective COX-2 inhibitor for treatment of alveolar bone loss due to periodontal disease. The terms "inhibitor of cyclooxygenase-2,"

10 "cyclooxygenase-2 inhibitor" and "COX-2 inhibitor", as used herein, embrace compounds which selectively inhibit cyclooxygenase-2 over cyclooxygenase-1. Employing the human whole blood COX-1 assay and the human whole blood COX-2 assay described in C. Brideau et al; *Inflamm. Res.* 45: 68-74 (1996), herein incorporated by reference, preferably, the compounds have a cyclooxygenase-2 IC<sub>50</sub> of less than about 2  $\mu$ M in human whole blood COX-2 assay, yet have a cyclo-  
15 oxygenase-1 IC<sub>50</sub> of greater than about 5  $\mu$ M in the human whole blood COX-1 assay. Also preferably, the compounds have a selectivity ratio of cyclooxygenase-2 inhibition over cyclooxygenase-1 inhibition of at least 10, and preferably of at least 40. The resulting selectivity may indicate an ability to reduce the incidence of  
20 common NSAID-induced side effects, such as life threatening ulcers, gastrointestinal toxicity, and impaired renal function.

In the instant combination for the treatment of alveolar bone loss due to periodontal disease, the first element of the combination is a selective COX-2 inhibitor. Selective COX-2 inhibitors have been described in the scientific and patent literature, and reference is made to the following disclosures, the contents of each of  
25 which are incorporated by reference herein in their entirety:

(1) J. Talley, *Exp. Opin Ther. Patents*, "Selective Inhibitors of cyclooxygenase-2," Vol. 7, pp. 55-62 (1997).

(2) A. Kalgutkar, *Exp. Opin Ther. Patents*, "Selective Cyclooxygenase-2 inhibitors as non-ulcerogenic anti-inflammatory agents," Vol. 9, pp. 831-849 (1999).

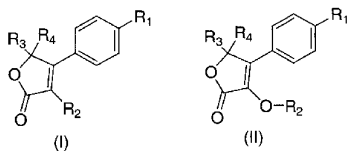
30 (3) P. Prasit and D. Riendeau, "Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors," *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Volume 32, pp. 211-220 (1997).

Various structural classes of COX-2 inhibitors are disclosed in WO 99/10331, WO 98/21195, WO 98/05639; U.S. Patent No. 6,025,353; and U.S. Patent No. 5,741,798; the contents of each of which are incorporated by reference herein in  
35 their entirety.

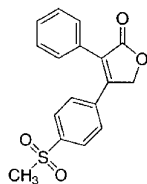
WO 02/053099

PCT/US01/49638

- Representative COX-2 inhibitors are also disclosed in the following issued US patents. The Merck (methylsulfonyl)phenyl-2-(5H)-furanone COX-2 inhibitors of the structural formulae I and II, are disclosed in U.S. Patent No. 5,474,995 and U.S. Patent No. 6,020,343, respectively, with the definition of
- 5 substituents, preferred embodiments, and species described therein. These patents provide methods for the preparation of the COX-2 inhibitors of structural formulae I and II.



- 10 A representative example of a COX-2 inhibitor of structural formula (I) is 3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone (rofecoxib) shown below:

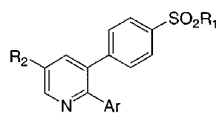


- 15 The Merck substituted pyridine COX-2 inhibitors of structural formula (III) are disclosed in U.S. Patent No. 5,861,419, which is incorporated by reference herein in its entirety. This patent also provides methods for the preparation of such COX-2 inhibitors, with the definition of substituents, preferred embodiments, and species described therein.

20

WO 02/053099

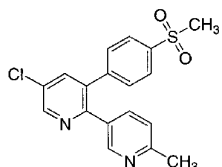
PCT/US01/49638



(III)

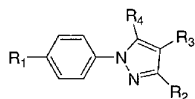
A representative example of a COX-2 inhibitor of structural formula (III) is 5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(2-methyl-5-pyridinyl)pyridine (etoricoxib) shown below:

5



The Searle substituted pyrazolyl benzenesulfonamide COX-2 inhibitors of structural formula (IV) are disclosed in U.S. Patent No. 5,466,823, which is incorporated by reference herein in its entirety. This patent also provides methods for the preparation of these COX-2 inhibitors, with the definition of substituents, preferred embodiments, and species described therein.

10



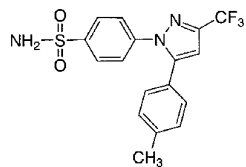
(IV)

A representative example of a COX-2 inhibitor of structural formula (IV) is 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (celecoxib) shown below:

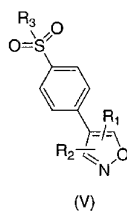
15

WO 02/053099

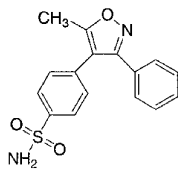
PCT/US01/49638



The Searle substituted isoxazole COX-2 inhibitors of structural formula (V) are disclosed in U.S. Patent No. 5,633,272, which is incorporated by reference herein in its entirety. This patent also provides methods for the preparation of these COX-2 inhibitors, with the definition of substituent, preferred embodiments, and species described therein.



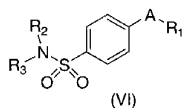
A representative example of a COX-2 inhibitor of structural formula (V) is 4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-benzenesulfonamide (valdecoxib) shown below:



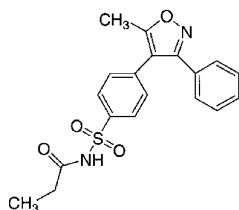
WO 02/053099

PCT/US01/49638

The Searle prodrugs of benzenesulfonamide-containing COX-2 inhibitors of structural formula (VI) are disclosed in U.S. Patent No. 5,932,598, which is incorporated by reference herein in its entirety. This patent also provides methods for the preparation of these COX-2 inhibitors, with the definition of substituents, preferred embodiments, and species described therein.



A representative example of a COX-2 inhibitor of structural formula (VI) is N-[[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl]propanamide (parecoxib) shown below:



In one embodiment of the combination of the present invention, the selective COX-2 inhibitor is selected from the group consisting of:

- 3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;
- 3-(3-fluorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;
- 3-(3,4-difluorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;
- 3-(3,4-trichlorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;
- 3-(3,4-dichlorophenyl)-4-(4-(aminosulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;
- 3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4-(4-(aminosulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;

WO 02/053099

PCT/US01/49638

- 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;  
 (5S)-5-ethyl-5-methyl-4-(4-(methanesulfonyl)phenyl)-3-(2-propoxy)-(5H)-  
 furan-2-one;  
 5,5-dimethyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-3-(2-propoxy)-5H-furan-2-one;  
 5 5,5-dimethyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-3-(5-bromopyridin-2-yl)oxy)-5H-  
 furan-2-one;  
 5-methyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-3-(2-(propoxy)-5-(2-trifluoroethyl)-  
 5H-furan-2-one);  
 3-(3-trifluoromethyl)phenoxy-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-5,5-dimethyl-5H-  
 10 furan-2-one;  
 (5R)-3-(3-chloro-4-methoxyphenoxy)-5-ethyl-5-methyl-4-(4-(methyl-  
 sulfonyl)phenyl)-5H-furan-2-one;  
 5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(2-methyl-5-pyridinyl)pyridine;  
 5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(2-ethyl-5-pyridinyl)pyridine;  
 15 5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(3-pyridinyl)pyridine;  
 4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-benzenesulfonamide; and  
 N-[[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl] propanamide;  
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 20 In a class of this embodiment of the present invention, the selective  
 COX-2 inhibitor is selected from the group consisting of:  
 3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;  
 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;  
 4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-benzenesulfonamide;  
 25 N-[[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl]propanamide;  
 5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(2-methyl-5-pyridinyl)pyridine; and  
 (5S)-5-ethyl-5-methyl-4-(4-(methanesulfonyl)phenyl)-3-(2-propoxy)-(5H)-  
 furan-2-one;  
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30

- In the instant combination for the treatment of periodontal disease, the  
 second element of the combination is an  $\alpha v \beta 3$  integrin receptor antagonist. Selective  
 $\alpha v \beta 3$  integrin receptor antagonists have been described, and reference is made to the  
 following disclosures, which are incorporated by reference herein in their entirety: G.  
 35 Hartman and M. Duggan, " $\alpha v \beta 3$  Integrin Antagonists as Inhibitors of Bone

WO 02/053099

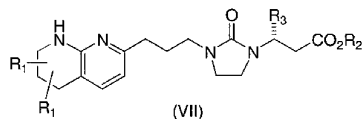
PCT/US01/49638

Resorption," *Exp. Opin. Invest. Drugs* Vol. 9, pp.1281-1291 (2000); and G. Hartman and M. Duggan, "Ligands to the integrin receptor  $\alpha\beta 3$ ," *Exp. Opin. Ther. Patents* Vol. 10, pp.1367-1383 (2000).

Compounds, compositions and methods for treatment of treatment of bone resorption comprising  $\alpha\beta 3$  integrin receptor antagonists are disclosed in U.S. Patent No. 6,017,926, which is incorporated by reference herein in its entirety.

In one embodiment of the second element of the combination of the present invention, the  $\alpha\beta 3$  integrin receptor antagonist is a compound of the structural formula VII:

10



wherein each  $R^1$  is independently selected from the group consisting of hydrogen, C<sub>1-4</sub> alkyl, and cyclopropyl; or two  $R^1$  substituents, when on the same carbon atom,

15 are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a spirocyclopropyl group;

$R^2$  is hydrogen or C<sub>1-4</sub> alkyl; and

$R^3$  is a mono- or di-substituted

20 quinolyl,  
pyridinyl, or  
pyrimidinyl;

wherein the substituents are each independently hydrogen, halogen, phenyl, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, C<sub>1-3</sub> alkoxy, amino, C<sub>1-3</sub> alkylamino,

25 di(C<sub>1-3</sub>) alkylamino, hydroxy, cyano, trifluoromethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, or trifluoroethoxy.

The preparation of the  $\alpha\beta 3$  integrin receptor antagonists of structural Formula VII is also disclosed in US Patent No. 6,017,926.

WO 02/053099

PCT/US01/49638

In a class of this embodiment of the present invention, the  $\alpha\beta 3$  integrin receptor antagonist is selected from the group consisting of:

- 3(S)-(2,3-dihydro-benzofuran-6-yl)-3-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl]-propionic acid;
- 5 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl]-propionic acid;
- 3(S)-(6-ethoxypyridin-3-yl)-3-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl]-propionic acid;
- 10 3(S)-(quinolin-3-yl)-3-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl]-propionic acid; and
- 3(S)-(4-ethoxy-3-fluorophenyl)-3-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl]-propionic acid;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 In a subclass of this embodiment of the present invention, the  $\alpha\beta 3$  integrin receptor antagonist is selected from the group consisting of:

- 3(S)-(2,3-dihydro-benzofuran-6-yl)-3-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl]-propionic acid;
- 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl]-propionic acid; and
- 20 3(S)-(quinolin-3-yl)-3-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl]-propionic acid;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

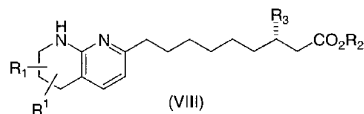
25 In a subclass of this subclass of this embodiment of the combination of the present invention, the  $\alpha\beta 3$  integrin receptor antagonist is 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl]-propionic acid and the COX-2 inhibitor is 3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone.

30 In yet another subclass of this subclass of this embodiment of the combination of the present invention, the  $\alpha\beta 3$  integrin receptor antagonist is 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl]-propionic acid and the COX-2 inhibitor is 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide.

WO 02/053099

PCT/US01/49638

In another embodiment of the second element of the combination of the present invention the  $\alpha\beta3$  integrin receptor antagonist is a compound of the structural formula VIII:



5

wherein each  $R^1$  is independently selected from the group consisting of hydrogen,  $C_{1-4}$  alkyl, and cyclopropyl; or two  $R^1$  substituents, when on the same carbon atom, are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a spirocyclopropyl group;

10  $R^2$  is hydrogen or  $C_{1-4}$  alkyl; and

$R^3$  is aryl wherein aryl is selected from the group consisting of a mono- or disubstituted

quinolyl,  
pyridinyl, or  
pyrimidinyl;

15

wherein the substituents are each independently hydrogen, halogen, phenyl,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{3-6}$  cycloalkyl,  $C_{1-3}$  alkoxy, amino,  $C_{1-3}$  alkylamino, di( $C_{1-3}$ ) alkylamino, hydroxy, cyano, trifluoromethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, or trifluoroethoxy.

20

The preparation of the  $\alpha\beta3$  integrin receptor antagonists of structural Formula VIII is also disclosed in US Patent No. 6,048,861.

In a class of this embodiment of the combination of the present invention, the  $\alpha\beta3$  integrin receptor antagonist is selected from the group consisting of:

25

3(S)-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid;

3(S)-(pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid;

WO 02/053099

PCT/US01/49638

3(S)-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-  
naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid; and  
3(S)-(quinolin-3-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-  
nonanoic acid; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 In a subclass of this subclass of this embodiment of the combination of  
the present invention, the  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  integrin receptor antagonist is 3(S)-(pyrimidin-5-yl)-  
9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid or 3(S)-(2-methyl-  
pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid and the  
COX-2 inhibitor is 3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone.

10 In yet another subclass of this subclass of this embodiment of the  
combination of the present invention, the  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  integrin receptor antagonist is 3(S)-  
(pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid or 3(S)-  
(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid  
and the COX-2 inhibitor is 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-  
15 yl]benzenesulfonamide.

The instant pharmaceutical combination comprising an  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  integrin  
receptor antagonist in combination with a selective COX-2 inhibitor includes  
administration of a single pharmaceutical dosage formulation which contains both the  
 $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  receptor antagonist and a COX-2 inhibitor, as well as administration of each  
20 active agent in its own separate pharmaceutical dosage formulation. Where separate  
dosage formulations are used, the  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  receptor antagonist and the COX-2 inhibitor  
can be administered at essentially the same time, i.e., concurrently, or at separately  
staggered times, i.e. sequentially. The instant pharmaceutical combination is  
understood to include all these regimens. Administration in these various ways is  
25 suitable for the present combination as long as the beneficial pharmaceutical effect of  
the  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  receptor antagonist and the COX-2 inhibitor is realized by the patient  
substantially at the same time. Such beneficial effect is preferably achieved when the  
target blood level concentrations of each active drug are maintained substantially at  
the same time. It is preferred that the  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  receptor antagonist and the COX-2  
30 inhibitor be co-administered concurrently on a once-a-day dosing schedule. However,  
varying dosing schedules, such as the  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  receptor antagonist once or twice a day  
and the COX-2 inhibitor once, twice or more times per day, is also encompassed  
herein. A single oral dosage formulation comprised of both an  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  receptor

WO 02/053099

PCT/US01/49638

antagonist and the COX-2 inhibitor is preferred. A single dosage formulation will provide convenience for the patient.

In the combination of the present invention, the COX-2 inhibitor may be administered separately at different times during the course of therapy or in conjunction with the  $\alpha v\beta 3$  integrin receptor antagonist in divided or single combination forms. In addition, the administration of one element of the combination of the present invention may be prior to, concurrent to, or subsequent to the administration of the other element of the combination. The instant invention is therefore to be understood as embracing all such regimes of simultaneous or alternating treatment, and the term "administering" is to be interpreted accordingly. It will be understood that the scope of combinations of the compounds of this invention with other agents useful for treating integrin and cyclooxygenase mediated conditions includes in principle any combination with any pharmaceutical composition useful for treating alveolar bone loss in periodontal disease.

The term integrin receptor antagonist is intended to include all pharmaceutically acceptable salt forms of compounds which have integrin receptor antagonist activity, and therefore the use of such salts is included within the scope of this invention. For use in medicine, the salts of the compounds of this invention refer to non-toxic "pharmaceutically acceptable salts." Other salts may, however, be useful in the preparation of the compounds according to the invention or of their pharmaceutically acceptable salts. Salts of basic compounds encompassed within the term "pharmaceutically acceptable salts" refer to non-toxic salts of the compounds of this invention which are generally prepared by reacting the free base with a suitable organic or inorganic acid. Representative salts of basic compounds of the present invention include, but are not limited to, the following:

Acetate, benzenesulfonate, benzoate, bicarbonate, bisulfate, bitartrate, borate, bromide, calcium, camsylate, carbonate, chloride, clavulanate, citrate, dihydrochloride, edetate, edisylate, estolate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycolylarsanilate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, hydroxynaphthoate, iodide, isothionate, lactate, lactobionate, laurate, malate, maleate, mandelate, mesylate, methylbromide, methylnitrate, methylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, N-methylglucamine ammonium salt, oleate, oxalate, pamoate (embonate), palmitate, pantothenate, phosphate/diphosphate, polygalacturonate, salicylate, stearate, sulfate, subacetate, succinate, tannate, tartrate, teoclate, tosylate, triethiodide and valerate. Furthermore, where the compounds of the

WO 02/053099

PCT/US01/49638

invention carry an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts thereof include, but are not limited to, salts derived from inorganic bases including aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic, mangamous, potassium, sodium, zinc, and the like. Particularly preferred are the

5 ammonium, calcium, magnesium, potassium, and sodium salts. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, cyclic amines, and basic ion-exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-

10 ethylmorpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, and the like.

The compounds of the present invention may have chiral centers and

15 occur as racemates, racemic mixtures and as individual diastereomers, or enantiomers with all isomeric forms being included in the present invention. Therefore, where a compound is chiral, the separate enantiomers, substantially free of the other, are included within the scope of the invention; further included are all mixtures of the two enantiomers. Also included within the scope of the invention are polymorphs and

20 hydrates of the compounds of the instant invention.

The present invention includes within its scope prodrugs of the compounds of this invention. In general, such prodrugs will be functional derivatives of the compounds of this invention which are readily convertible *in vivo* into the required compound. Thus, in the methods of treatment of the present invention, the

25 term "administering" shall encompass the treatment of periodontal disease with the compound specifically disclosed as an element of the combination or with a compound which may not be specifically disclosed, but which converts to the specified compound *in vivo* after administration to the patient. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are

30 described, for example, in "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Some of the compounds described herein may exist as tautomers such as keto-enol tautomers. The individual tautomers as well as mixtures thereof are also encompassed within the scope of compounds of the present invention.

WO 02/053099

PCT/US01/49638

The term "therapeutically effective amount" shall mean that amount of a drug or pharmaceutical agent that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought by a researcher or clinician.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

The elements of the combination of the present invention may be administered by oral, parenteral (e.g., intramuscular, intraperitoneal, intravenous or subcutaneous injection, or implant), buccal, nasal, vaginal, rectal, sublingual, or topical (e.g., ocular eyedrop) routes of administration and may be formulated, alone or together, in suitable dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles appropriate for each route of administration.

The pharmaceutical compositions for the administration of the compounds of this invention may conveniently be presented in dosage unit form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active ingredient into association with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general, the pharmaceutical compositions are prepared by uniformly and intimately bringing the active ingredient into association with a liquid carrier or a finely divided solid carrier or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation. In the pharmaceutical composition the active object compound is included in the combination in an amount sufficient to produce the desired pharmacologic effect upon the process or condition of periodontal disease.

The pharmaceutical compositions containing the active ingredient suitable for oral administration may be in the form of discrete units such as hard or soft capsules, tablets, troches or lozenges, each containing a predetermined amount of the active ingredient; in the form of a dispersible powder or granules; in the form of a solution or a suspension in an aqueous liquid or non-aqueous liquid; in the form of syrups or elixirs; or in the form of an oil-in-water emulsion or a water-in-oil emulsion. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening

WO 02/053099

PCT/US01/49638

agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide a pharmaceutically elegant and palatable preparation.

5 Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders and granules. In such solid dosage forms, the active compounds are admixed with at least one inert pharmaceutically acceptable carrier such as sucrose, lactose, or starch. Such dosage forms can also comprise, as is normal practice, additional substances other than inert diluents, e.g., lubricating agents such as magnesium stearate. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents.

10 Tablets containing the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients may also be manufactured by known methods. The excipients used may be for example, (1) inert diluents such as calcium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; (2) granulating and disintegrating agents, such as corn starch or alginic acid; (3) binding agents such as starch, gelatin or acacia; and (4) lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid or talc. 15 The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed. They may also be 20 coated by the techniques described in the U.S. Pat. Nos. 4,256,108; 4,160,452; and 4,265,874 to form osmotic therapeutic tablets for controlled release.

In some cases, formulations for oral use may be in the form of hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin. They may also be in the 25 form of soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs containing inert diluents commonly used in the art, such as water. Besides such inert diluents, 30 compositions can also include adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, and sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Aqueous suspensions normally contain the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients may be

WO 02/053099

PCT/US01/49638

- 1) suspending agents such as sodium carboxymethyl-cellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia;
- 5 (2) dispersing or wetting agents which may be
- (a) a naturally-occurring phosphatide such as lecithin,
- (b) a condensation product of an alkylene oxide with a fatty acid, for example, polyoxyethylene stearate,
- 10 (c) a condensation product of ethylene oxide with a long chain aliphatic alcohol, for example, heptadecaethyleneoxycetanol,
- (d) a condensation product of ethylene oxide with a partial ester derived from a fatty acid and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or
- 15 (e) a condensation product of ethylene oxide with a partial ester derived from a fatty acid and a hexitol anhydride, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate.

The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives, for example, ethyl or n-propyl p-hydroxybenzoate; one or more coloring agents; one or more flavoring agents; and one or more sweetening agents, such as sucrose or saccharin.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil, for example arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents and flavoring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be prepared by the addition of an antioxidant such as ascorbic acid.

25 Dispersible powders and granules are suitable for the preparation of an aqueous suspension. They provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, a suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example, those sweetening, flavoring and coloring agents described above may also be present.

WO 02/053099

PCT/US01/49638

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil such as olive oil or arachis oils, or a mineral oil such as liquid paraffin or a mixture thereof.

5 Suitable emulsifying agents may be (1) naturally-occurring gums such as gum acacia and gum tragacanth, (2) naturally-occurring phosphatides such as soybean and lecithin, (3) esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example, sorbitan monooleate, (4) condensation products of said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavoring agents.

10 Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example, glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative and flavoring and coloring agents.

The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension or solution. The suspension may be formulated according to known methods using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents which have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally-acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butane-diol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

25 Preparations according to this invention for parenteral administration include sterile aqueous or non-aqueous solutions, suspension, or emulsions. Examples of non-aqueous solvents or vehicles are propylene glycol, polyethylene glycol, vegetable oils, such as olive oil and corn oil, gelatin, and injectable organic esters such as ethyl oleate. Such dosage forms may also contain adjuvants such as preserving, wetting, emulsifying, and dispersing agents. They may be sterilized by, for example, filtration through a bacteria-retaining filter, by incorporating sterilizing agents into the compositions, by irradiating the compositions, or by heating the compositions. They can also be manufactured in the form of sterile solid compositions which can be dissolved in sterile water, or some other sterile injectable medium immediately before use. The combination of this invention may also be

WO 02/053099

PCT/US01/49638

administered in the form of suppositories for rectal administration. This composition can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials are cocoa butter and

5 polyethylene glycols. Compositions for buccal, nasal or sublingual administration are also prepared with standard excipients well known in the art.

For topical administration the combination of this invention may be formulated in liquid or semi-liquid preparations such as liniments, lotions, applications; oil-in-water or water-in-oil emulsions such as creams, ointments, jellies or pastes, including tooth-pastes; or solutions or suspensions such as drops, 10 mouthwashes, and the like.

The dosage of the active ingredients in the compositions of this invention may be varied. However, it is necessary that the amount of the active ingredient be such that a suitable dosage form is obtained. The selected dosage 15 depends upon the desired therapeutic effect, on the route of administration and on the duration of the treatment. Dosage ranges in the combination for the COX-2inhibitor and the  $\alpha\beta3$  integrin receptor antagonist are approximately one tenth to one times the clinically effective ranges required to induce the desired therapeutic effect, respectively when the compounds are used singly. Generally, dosage levels of the 20 COX-2inhibitor of between about 0.001 mg per kg of body weight per day (mg/kg/day) to about 100 mg/kg/day, preferably 0.01 to 10 mg/kg/day, and most preferably 0.1 to 5.0 mg/kg/day. For oral administration, the compositions are preferably provided in the form of tablets containing 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 250 and 500 milligrams of each of the active ingredients 25 for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated. A medicament typically contains from about 0.01 mg to about 500 mg of each of the active ingredients, preferably, from about 1 mg to about 100 mg of each of the active ingredients. Intravenously, the most preferred doses will range from about 0.1 to about 10 mg/kg/minute during a constant rate infusion. Advantageously, compounds 30 of the present invention may be administered in a single daily dose, or the total daily dosage may be administered in divided doses of two, three or four times daily. Dosage levels of the  $\alpha\beta3$  of between about 0.001 to 50 mg/kg of body weight daily, preferably about 0.005 to about 25 mg/kg per day, and more preferably about 0.01 to about 10 mg/kg per day are administered to a patient to obtain effective treatment of 35 periodontal disease.

WO 02/053099

PCT/US01/49638

An especially preferred combination is that wherein the  $\alpha v\beta 3$  integrin receptor antagonist be administered at a dosage rate of about 0.01 to about 10 mg/kg/day, especially about 0.05 to about 5.0 mg/kg/day, and more particularly about 0.1 to about 5 mg/kg/day, and that the integrin receptor antagonist be administered at a dosage level of about 0.001 to about 20 mg/kg/day, especially about 0.005 to about 10 mg/kg/day, and more particularly about 0.01 to about 5 mg/kg/day.

More particularly illustrating the invention is a pharmaceutical composition comprising any of the compounds described above and a pharmaceutically acceptable carrier. Another example of the invention is a pharmaceutical composition made by combining any of the compounds described above and a pharmaceutically acceptable carrier. Another illustration of the invention is a process for making a pharmaceutical composition comprising combining any of the compounds described above and a pharmaceutically acceptable carrier.

The dosage regimen utilizing the compounds of the present invention is selected in accordance with a variety of factors including type, species, age, weight, sex and medical condition of the patient; the severity of the condition to be treated; the route of administration; the renal and hepatic function of the patient; and the particular compound or salt thereof employed. An ordinarily skilled physician, veterinarian or clinician can readily determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter or arrest the progress of the condition.

The test procedures used to measure the efficacy of the combination of the present invention to treat periodontal disease are described below in the following assays. As appreciated by those of skill in the art, the efficacy of a combination within the scope of the invention may be determined by statistical comparison of results achieved in the presence of that combination to that which is achieved in its absence. Alternatives may also be utilized.

#### BONE RESORPTION-PIT ASSAY

When osteoclasts engage in bone resorption, they can cause the formation of pits in the surface of bone that they are acting upon. Therefore, when testing compounds for their ability to inhibit osteoclasts, it is useful to measure the ability of osteoclasts to excavate these resorption pits when the inhibiting compound is present.

WO 02/053099

PCT/US01/49638

Consecutive 200 micron thick cross sections from a 6 mm cylinder of bovine femur diaphysis are cut with a low speed diamond saw (Isomet, Beuler, Ltd., Lake Bluff, IL). Bone slices are pooled, placed in a 10% ethanol solution and refrigerated until further use.

5 Prior to experimentation, bovine bone slices are sonicated twice, 20 minutes each in H<sub>2</sub>O. Cleaned slices are placed in 96 well and sterilized by UV irradiation. Prior to incubation with osteoclasts, the bone slices are hydrated by the addition of 0.2 ml  $\alpha$ MEM, pH 6.9 containing 1% penicillin/streptomycin.

10 Long bones from 7-14 day old rabbits (New Zealand White Hare) are dissected, cleaned of soft tissue and placed in  $\alpha$ MEM containing 20 mM HEPES. The bones are minced using scissors until the pieces are <1 mm and transferred to a 50 ml tube in a volume of 25 ml. The tube is rocked gently by hand for 60 cycles, the tissue is sedimented for 1 min., and the supernatant is removed. Another 25 ml of medium is added to the tissue and rocked again. The second supernatant is combined with the first. The number of cells is counted excluding erythrocytes (typically ~ 2 x 15 10<sup>7</sup> cells/ml). A cell suspension consisting of 5 x 10<sup>6</sup>/ml in  $\alpha$ MEM containing 2% fetal bovine serum, 10 nM 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, and penicillin-streptomycin is prepared. 200 ml aliquots are added to bovine bone slices (200 mm x 6 mm) and incubated for 20 hrs. at 37°C in a humidified 5% CO<sub>2</sub> atmosphere. The medium is removed gently with a micropipettor and fresh medium containing test compounds is added to triplicate wells. The cultures are incubated for 72 hrs., and assayed for c-telopeptide (fragments of the  $\alpha$ 1 chain of type I collagen) by Crosslaps for culture media (Herlev, Denmark).

Test dosage results are compared with controls and resulting IC<sub>50</sub> values are determined for each compound tested.

25 The appropriateness of extrapolating data from this assay to mammalian (including human) disease states is supported by the teaching found in Sato, M., et al., Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 5, No. 1, pp. 31-40, 1990, which is incorporated by reference herein in its entirety. This article teaches that 30 certain bisphosphonates have been used clinically and appear to be effective in the treatment of Paget's disease, hypercalcemia of malignancy, osteolytic lesions produced by bone metastases, and bone loss due to immobilization or sex hormone deficiency. These same bisphosphonates are then tested in the resorption pit assay described above to confirm a correlation between their known utility and positive performance 35 in the assay.

WO 02/053099

PCT/US01/49638

BINDING ASSAY (SPAV3)

The  $\alpha_v\beta_3$  integrin is highly expressed in osteoclasts, the bone resorbing cells. The integrin  $\alpha_v\beta_3$  binds RGD containing proteins including osteopontin, which is abundant in bone. The initial step in osteoclast interaction with bone is believed to be  $\alpha_v\beta_3$  binding to its cognate ligands. Since utilizing radioactive proteins is cumbersome, an RGD-mimetic, non-peptide compound which bind to human  $\alpha_v\beta_3$  integrin with high affinity, has been utilized in binding assays. The unavailability of human osteoclasts in quantities needed for biochemical experiments, made it necessary to utilize a human embryonic kidney (HEK) 293 cell line expressing functional human  $\alpha_v\beta_3$  integrin. Duong *et al.*, *J. Bone Miner. Res.*, 8: S378 (1993), describes a system for expressing the human integrin  $\alpha_v\beta_3$ . Human  $\alpha_v\beta_3$  integrin was cloned and expressed in HEK 293 cells at a level of  $1 \times 10^6$  receptors per cell. The HEK 293- $\alpha_v\beta_3$  cell line was used in all human integrin-based binding assays in these studies.  $\alpha_v\beta_3$  was purified from stably transfected HEK 293- $\alpha_v\beta_3$  cells using a GRGDSPK affinity column. Purified  $\alpha_v\beta_3$  integrin was identified by labeling with  $^{125}\text{I}$  NaI via iodogen, and immunoprecipitation with anti- $\alpha_v\beta_3$  or - $\beta_3$  and - $\beta_5$  antibodies. Typically immunoprecipitation was only observed with  $\beta_3$  antibodies. A potent, RGD-mimetic, non-peptide compound,  $^{125}\text{I}$ -L-775219, was utilized as ligand.

A binding assay (SPAV3) was established utilizing SPA technology. Lyophilized wheatgerm agglutinin SPA beads (0.1 mg in 50  $\mu\text{L}$  binding buffer, 100 mM HEPES, pH 7.2-7.5; 100 mM NaCl; 1 mM  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ ) were incubated with 1  $\mu\text{L}$  purified  $\alpha_v\beta_3$  in 24  $\mu\text{L}$  50 mM octylglucoside in binding buffer and the following were then added sequentially to 96-well plates: 125  $\mu\text{L}$  of binding buffer, 75  $\mu\text{L}$  receptor/beads mixture, 25  $\mu\text{L}$  of test compounds at various doses, and 25  $\mu\text{L}$  of  $^{125}\text{I}$ -L-775219. Non-specific binding was measured in the presence of 1  $\mu\text{M}$  unlabeled compound and it was usually <10% of total. Radioactivity counting was done by Packard Topcount.

OCFORM ASSAY

Osteoblast-like cells (1.8 cells), originally derived from mouse calvaria, were plated in CORNING 24 well tissue culture plates in  $\alpha\text{MEM}$  medium containing ribo- and deoxyribonucleosides, 10% fetal bovine serum and penicillin-streptomycin. Cells were seeded at 40,000/well in the morning. In the afternoon, bone marrow cells were prepared from six week old male Balb/C mice as follows:

WO 02/053099

PCT/US01/49638

Mice were sacrificed, tibiae removed and placed in the above medium. The ends were cut off and the marrow was flushed out of the cavity into a tube with a 1 mL syringe with a 27.5 gauge needle. The marrow was suspended by pipetting up and down. The suspension was passed through >100 mm nylon cell strainer. The resulting suspension was centrifuged at 350 x g for seven minutes. The pellet was resuspended, and a sample was diluted in 2% acetic acid to lyse the red cells. The remaining cells were counted in a hemacytometer. The cells were pelleted and resuspended at  $1 \times 10^6$  cells/mL. 50  $\mu$ L was added to each well of 1.8 cells to yield 50,000 cells/well and 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> (D<sub>3</sub>) was added to each well to a final concentration of 10 nM. The cultures were incubated at 37°C in a humidified, 5% CO<sub>2</sub> atmosphere. 72 h after the addition of bone marrow, test compounds were added with fresh medium containing D<sub>3</sub> to quadruplicate wells. Compounds were added again after 48 h with fresh medium containing D<sub>3</sub>. After an additional 48 h., the medium was removed, wells were washed once with PBS, treated with 0.25 mLs 0.05% trypsin, 0.52 mM EDTA for 10 minutes at 37°C and washed three times with Hepes buffered saline. Plates were blotted dry on paper towels and 0.5 mL substrate solution (dissolve Naphthol AS-BI Phosphate (Sigma # N-2250) in 0.5 mg/ml in 50 mM acetate, 30 mM tartrate, 0.1% Triton X-100, pH 5.5). After 1 hr incubation at 37°C, the reaction was stopped by adding 50  $\mu$ l of 1 M NaOH. The plates were swirled on an orbital shaker for 10 minutes to dissolve the precipitate, placed on the fluorescent plate reader, and the fluorescence determined at excitation 360 nm, emission 530 nm.

#### EXAMPLES OF PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

The following are examples of dosage formulations suitable for use in practicing the instant invention. As a specific embodiment of an oral composition of a combination of the present invention, 200 or 400 mg of 3(S)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-(2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl)-propionic acid, and 12.5 or 25 mg of rofecoxib are formulated with sufficient finely divided lactose to provide a total amount of 580 to 590 mg to fill a size O hard gelatin capsule. As another specific embodiment of an oral composition of a combination of the present invention, 200 mg of 3(S)-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid, and 50 or 100 mg of

WO 02/053099

PCT/US01/49638

celecoxib are formulated with sufficient finely divided lactose to provide a total amount of 580 to 590 mg to fill a size O hard gelatin capsule.

While the invention has been described and illustrated with reference to certain particular embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various changes, modifications and substitutions can be made therein without departing from the spirit and scope of the invention. For example, effective dosages other than the particular dosages as set forth herein above may be applicable as a consequence of variations in the responsiveness of the patient being treated for periodontal disease. Likewise, the specific pharmacological responses observed may vary according to and depending upon the particular active compound or combination selected or whether there are present pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation and mode of administration employed, and such expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with the objects and practices of the present invention. It is intended, therefore, that the invention be defined by the scope of the claims which follow and that such claims be interpreted as broadly as is reasonable.

WO 02/053099

PCT/US01/49638

## WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of treating the alveolar bone loss due to periodontal disease which comprises the topical or systemic administration to a subject in need of such treatment a therapeutically effective amount of a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor in combination with a therapeutically effective amount of an  $\alpha\beta3$  integrin receptor antagonist.
2. The method of Claim 1 wherein the COX-2 inhibitor is selected from the group consisting of:
- 3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;  
 3-(3-fluorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;  
 3-(3,4-difluorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;  
 3-(3,4-trichlorophenyl)-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;  
 3-(3,4-dichlorophenyl)-4-(4-(aminosulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;  
 3-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-4-(4-(aminosulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;  
 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;  
 (5S)-5-ethyl-5-methyl-4-(4-(methanesulfonyl)phenyl)-3-(2-propoxy)-(5H)-furan-2-one;  
 5,5-dimethyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-3-(2-propoxy)-5H-furan-2-one;  
 5,5-dimethyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-3-(5-bromopyridin-2-yloxy)-5H-furan-2-one;  
 5-methyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-3-(2-(propoxy)-5-(2-trifluoroethyl)-5H-furan-2-one);  
 3-(3-trifluoromethyl)phenoxy-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-5,5-dimethyl-5H-furan-2-one;  
 (5R)-3-(3-chloro-4-methoxyphenoxy)-5-ethyl-5-methyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-5H-furan-2-one;  
 5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(2-methyl-5-pyridinyl)pyridine;  
 5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(2-ethyl-5-pyridinyl)pyridine;  
 5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(3-pyridinyl)pyridine;  
 4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-benzenesulfonamide; and  
 N-[[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl] propanamide;  
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 02/053099

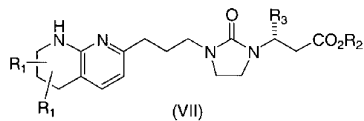
PCT/US01/49638

3. The method of Claim 2 wherein the COX-2 inhibitor is selected from the group consisting of:  
3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;  
4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;  
5 4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-benzenesulfonamide;  
N-[[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl]propanamide;  
5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(2-methyl-5-pyridinyl)pyridine; and  
(5S)-5-ethyl-5-methyl-4-(4-(methanesulfonyl)phenyl)-3-(2-propoxy)-(5H)-  
furan-2-one;  
10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. The method of Claim 3 wherein the COX-2 inhibitor is  
3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone or a pharmaceutically  
acceptable salt thereof.  
15
5. The method of Claim 3 wherein the COX-2 inhibitor is  
4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide or a  
pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 6. The method of Claim 3 wherein the COX-2 inhibitor is  
4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-benzenesulfonamide or a pharmaceutically  
acceptable salt thereof.
7. The method of Claim 3 wherein the COX-2 inhibitor is  
25 N-[[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl]propanamide or a  
pharmaceutically acceptable salt thereof.
8. The method of Claim 3 wherein the COX-2 inhibitor is  
5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(2-methyl-5-pyridinyl)pyridine or a  
30 pharmaceutically acceptable salt thereof.
9. The method of Claim 3 wherein the COX-2 inhibitor is  
(5S)-5-ethyl-5-methyl-4-(4-(methanesulfonyl)phenyl)-3-(2-propoxy)-(5H)-furan-2-  
one or a pharmaceutically acceptable salt thereof.  
35

WO 02/053099

PCT/US01/49638

10. The method of Claim 1 wherein the  $\alpha v\beta 3$  integrin receptor antagonist is a compound of the structural formula (VII):



- 5 wherein each  $R^1$  is independently selected from the group consisting of hydrogen,  $C_{1-4}$  alkyl, and cyclopropyl; or two  $R^1$  substituents, when on the same carbon atom, are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a spirocyclopropyl group;  
 $R^2$  is hydrogen or  $C_{1-4}$  alkyl; and
- 10  $R^3$  is aryl wherein aryl is a mono- or disubstituted  
 quinolyl,  
 pyridinyl, or  
 pyrimidinyl;
- 15 wherein the substituents are each independently hydrogen, halogen, phenyl,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{3-6}$  cycloalkyl,  $C_{1-3}$  alkoxy, amino,  $C_{1-3}$  alkylamino, di( $C_{1-3}$  alkyl)amino, hydroxy, cyano, trifluoromethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, or trifluoroethoxy.

11. The method of Claim 10 wherein the  $\alpha v\beta 3$  integrin receptor  
 20 antagonist is selected from the group consisting of:  
 3(S)-(2,3-dihydro-benzofuran-6-yl)-3-(2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl)-propionic acid;  
 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-(2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl)-propionic acid;  
 25 3(S)-(6-ethoxypyridin-3-yl)-3-(2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl)-propionic acid;  
 3(S)-(quinolin-3-yl)-3-(2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl)-propionic acid; and

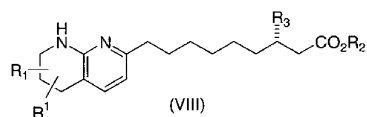
WO 02/053099

PCT/US01/49638

3(S)-(4-ethoxy-3-fluorophenyl)-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl}-propionic acid;  
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5                   12. The method of Claim 11 wherein the  $\alpha\beta 3$  integrin receptor antagonist is 3(S)-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl]-propionic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10                   13. The method of Claim 1 wherein the  $\alpha\beta 3$  integrin receptor antagonist is a compound of the structural formula VIII:



wherein each  $R^1$  is independently selected from the group consisting of hydrogen,  
15  $C_{1-4}$  alkyl, and cyclopropyl; or two  $R^1$  substituents, when on the same carbon atom, are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a spirocyclopropyl group;  
 $R^2$  is hydrogen or  $C_{1-4}$  alkyl; and  
 $R^3$  is a mono- or disubstituted  
20                   quinolyl,  
                      pyridinyl, or  
                      pyrimidinyl;  
wherein the substituents are each independently hydrogen, halogen, phenyl,  
 $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{3-6}$  cycloalkyl,  $C_{1-3}$  alkoxy, amino,  $C_{1-3}$  alkylamino, di( $C_{1-3}$   
25                   alkyl)amino, hydroxy, cyano, trifluoromethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, trifluoromethoxy,  
or trifluoroethoxy.

14. The method of Claim 13 wherein the  $\alpha\beta 3$  integrin receptor antagonist is selected from the group consisting of

WO 02/053099

PCT/US01/49638

- 3(S)-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid;  
3(S)-(pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid;
- 5 3(S)-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid; and  
3(S)-(quinolin-3-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid;  
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10
- 15 15. The method of Claim 14 wherein the  $\alpha\beta 3$  integrin receptor antagonist is 3(S)-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 16. The method of Claim 14 wherein the  $\alpha\beta 3$  integrin receptor antagonist is 3(S)-(pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 17. The method of Claim 12 wherein the COX-2 inhibitor is 3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25 18. The method of Claim 12 wherein the COX-2 inhibitor is 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30 19. The method of Claim 15 wherein the COX-2 inhibitor is 3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
20. The method of Claim 15 wherein the COX-2 inhibitor is 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 02/053099

PCT/US01/49638

21. A pharmaceutical composition for the treatment of alveolar bone loss due to periodontal disease which comprises a pharmaceutically acceptable carrier, a therapeutically effective amount of a COX-2 inhibitor and a therapeutically effective amount of an  $\alpha v\beta 3$  integrin receptor antagonist.

5

22. The pharmaceutical composition of Claim 21 wherein the COX-2 inhibitor is selected from the group consisting of:

3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;

4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

10 4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-benzenesulfonamide;

N-[[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl]propanamide;

5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(2-methyl-5-pyridinyl)pyridine; and

(5S)-5-ethyl-5-methyl-4-(4-(methanesulfonyl)phenyl)-3-(2-propoxy)-(5H)-furan-2-one;

15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. The pharmaceutical composition of Claim 21 wherein the  $\alpha v\beta 3$  integrin receptor antagonist is selected from the group consisting of:

3(S)-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-

20 naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid;

3(S)-(pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid; and

3(S)-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-3-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-

naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl]-propionic acid;

25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. The pharmaceutical composition of Claim 23 adapted for topical administration.

30 25. The use of an  $\alpha v\beta 3$  integrin receptor antagonist in combination with a COX-2 inhibitor for the preparation of a medicament useful to treat alveolar bone loss due to periodontal disease.

35 26. The use of Claim 25 wherein the  $\alpha v\beta 3$  integrin receptor antagonist is selected from the group consisting of:

WO 02/053099

PCT/US01/49638

- 3(S)-(2-methyl-pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid;  
3(S)-(pyrimidin-5-yl)-9-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-nonanoic acid; and  
5 3-(6-methoxypyridin-3-yl)-3-[2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,8]-naphthyridin-2-yl)-propyl]-imidazolidin-1-yl]-propionic acid;  
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

27. The use of Claim 25 wherein the COX-2 inhibitor is selected  
10 from the group consisting of:  
3-phenyl-4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(5H)-furanone;  
4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]  
benzenesulfonamide;  
4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-benzenesulfonamide;  
15 N-[[4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)phenyl]sulfonyl]propanamide;  
5-chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-(2-methyl-5-pyridinyl)pyridine; and  
(5S)-5-ethyl-5-methyl-4-(4-(methanesulfonyl)phenyl)-3-(2-propoxy)-(5H)-  
furan-2-one;  
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

28. A method of treating alveolar bone loss associated with  
periodontal disease, in a subject in need thereof, which comprises administering an  
effective amount of a COX-2 inhibitor in combination with an  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  integrin receptor  
antagonist according to Claim 1 as an adjunct therapy to periodontal surgery.

25

## 【国際公開パンフレット(コレクトバージョン)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
11 July 2002 (11.07.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/053099 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 31/34, 31/44, 31/425
- (21) International Application Number: PCT/US01/49638
- (22) International Filing Date: 28 December 2001 (28.12.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/259,441 3 January 2001 (03.01.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): HARTMAN, George, D. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). RODAN, Sergei, B. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). RODAN, Gideon, A. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published: with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 12 September 2002
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/053099 A3

(54) Title: METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING PERIODONTAL DISEASE

(57) Abstract: The present invention provides for a method for the treatment of alveolar bone loss due to periodontal disease in a subject in need of such treatment comprising administration of a therapeutically effective amount of an  $\alpha v\beta 3$  integrin receptor antagonist in combination with a therapeutically effective amount of a COX-2 inhibitor. Further, the present invention provides for pharmaceutical compositions useful in the methods of the present invention, as well as a method of manufacture of a medicament useful for treating the alveolar bone loss due to periodontal disease.

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/49838																		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>																				
IPC(7) : A61K 31/34, 31/44, 31/485 US CL : 514/500, 542, 569, 478 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) U.S. : 514/500, 542, 569, 478																				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)																				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>																				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
A	US 5,190,981 A (WECHTER) 02 March 1993 (02.02.93), see the entire document.	1-28																		
A	US 6,136,804 A (NICHTBERGER) 24 October 2000 (24.10.00), see the entire document.	1-28																		
A,P	US 2002/0028798 A1 (DEMOPULOS et al.) 07 March 2002 (07.03.02), see the entire document.	1-28																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>*M</td> <td>later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"X"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"B" earlier document published on or after the international filing date</td> <td>"Y"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"a"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:	*M	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"B" earlier document published on or after the international filing date	"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	"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)	"a"	document member of the same patent family	"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		
* Special categories of cited documents:	*M	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention																		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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																		
"B" earlier document published on or after the international filing date	"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																		
"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)	"a"	document member of the same patent family																		
"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																				
Date of the actual completion of the international search 28 MAY 2002	Date of mailing of the international search report 26 JUN 2002																			
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 505-8830	Authorized officer <i>Valerie Bell-Harris for</i> RAYMOND J. HENLEY III Telephone No. (703) 508-1255																			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4709	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 1/02	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 471/04	A 6 1 P 43/00	1 2 1
// C 0 7 D 231/12	C 0 7 D 471/04	1 1 4 Z
C 0 7 D 307/58	C 0 7 D 231/12	Z
	C 0 7 D 307/58	

(81) 指定国 AP(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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74) 代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72) 発明者 ハートマン, ジョージ・デー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72) 発明者 ロダン, セブギ・ビー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72) 発明者 ロダン, ギデイオン・エー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C037 JA04

4C065 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK04 LL01 PP07  
PP09 PP12 PP14

4C084 AA20 MA02 MA57 NA14 ZA671 ZA672 ZC201 ZC202 ZC521 ZC522  
ZC752

4C086 AA01 AA03 BA17 BC36 CB09 MA02 MA03 MA04 MA05 MA57  
NA14 ZA67 ZC20 ZC42 ZC75