

(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2007-505149

(P2007-505149A)

(43) 公表日 平成19年3月8日(2007.3.8)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 084
A61P 13/10 (2006.01)	A 61 P 13/10	4 C 206
A61K 31/195 (2006.01)	A 61 K 31/195	
A61K 31/197 (2006.01)	A 61 K 31/197	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁)

(21) 出願番号	特願2006-526389 (P2006-526389)	(71) 出願人	503455503 ゼノポート, インコーポレイティド アメリカ合衆国, カリフォルニア 950 51, サンタ クララ, セントラル エク スプレスウェイ 3410
(86) (22) 出願日	平成16年9月13日 (2004.9.13)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月8日 (2006.5.8)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏
(86) 國際出願番号	PCT/US2004/029944	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(87) 國際公開番号	W02005/025562	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 國際公開日	平成17年3月24日 (2005.3.24)	(74) 代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一
(31) 優先権主張番号	60/502,585		
(32) 優先日	平成15年9月11日 (2003.9.11)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/505,210		
(32) 優先日	平成15年9月22日 (2003.9.22)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/512,288		
(32) 優先日	平成15年10月17日 (2003.10.17)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ギャバ類似体のプロドラッグを用いる尿失禁の治療および／あるいは予防

(57) 【要約】

本明細書中、人間の尿失禁を治療および／または予防するために、ギャバ類似体のプロドラッグ及びその医薬組成物を使用する方法並びに尿失禁を治療および／または予防することにおいて有用なギャバ類似体の薬剤組成物が開示されている。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

尿失禁の治療あるいは予防を必要とする患者に治療上効果的な量のギャバ類似体のプロドラッグあるいはこのプロドラッグの薬剤的に受入れられる塩、含水物あるいは溶媒和物を投与することを含むことを特徴とする患者の尿失禁を治療あるいは予防する方法。

【請求項 2】

尿失禁の治療あるいは予防を必要とする患者に治療上効果的な量のギャバ類似体のプロドラッグあるいはこのプロドラッグの薬剤的に受入れられる塩、含水物あるいは溶媒和物および薬剤的に受入れられる担体を含む薬剤組成物を投与することを含むことを特徴とする患者の尿失禁を治療あるいは予防する方法。

10

【請求項 3】

ギャバ類似体がガバペンチンあるいはプレガバリンであることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ギャバ類似体を約 10 mg/日 ~ 約 5000 mg/日の間の量で投与することを特徴とする、請求項 3 の方法。

【請求項 5】

前記患者が女性患者であることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記女性患者が閉経期後であることを特徴とする、請求項 5 に記載の方法。

20

【請求項 7】

閉経が薬物で引起されたか外科的に引起されたことを特徴とする、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記患者が男性患者であることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 9】

前記尿失禁が薬物で引起されたことを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 10】

前記プロドラッグが経口で、非経口で、皮下で、静脈内で、筋肉内で、腹膜内で、鼻腔内で、点滴注入で、洞内あるいは膀胱内の点滴注入で、眼内で、動脈内で、病巣内で、埋め込みによるあるいは粘膜への塗布により投与されることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記プロドラッグを経口的に投与することを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 12】

前記プロドラッグを徐放性経口投与形態で投与することを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 13】

前記投与形態が、製剤を嚥下後 6 時間以上の時間にわたって徐々にプロドラッグを放出し、これにより患者の血しょう中にギャバ類似体の治療濃度を提供することを特徴とする、請求項 12 に記載の方法。

40

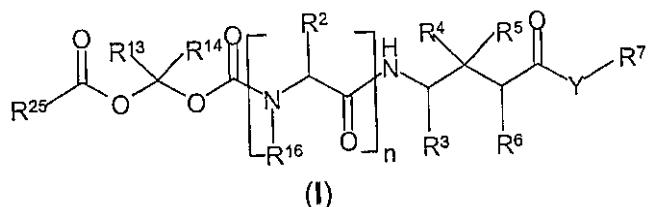
【請求項 14】

前記投与形態が浸透性投与形態、プロドラッグ放出ポリマー、プロドラッグ放出脂質、プロドラッグ放出ワックス、小さな時限放出ピルあるいはプロドラッグ放出ビーズであることを特徴とする、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

ギャバ類似体のプロドラッグは式 (1)

【化1】



10

(式中、

nは0あるいは1であり、

Yは0あるいはSであり、

R¹⁶は水素、アルキルあるいは置換アルキルであり、

R²は水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、置換カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている、あるいはR²およびR¹⁶はこれらが結合している原子と一緒にになってシクロヘテロアルキルあるいは置換シクロヘテロアルキル環を形成し、

20

R³およびR⁶は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている、

R⁴およびR⁵は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている、R⁴およびR⁵はこれらが結合している炭素原子と一緒にになってシクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキルあるいは架橋シクロアルキル環を形成する、

30

R⁷は水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている、

R¹³およびR¹⁴は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、置換カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルあるいは置換ヘテロアリールアルキルである、あるいは必要ならばR¹³およびR¹⁴はこれらが結合している炭素原子と一緒にになってシクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキルあるいは置換シクロヘテロアルキル環を形成する、および

40

R²⁵はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリ-

50

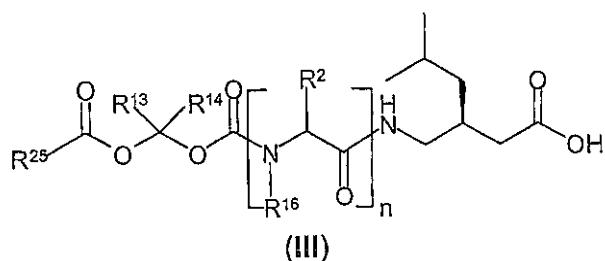
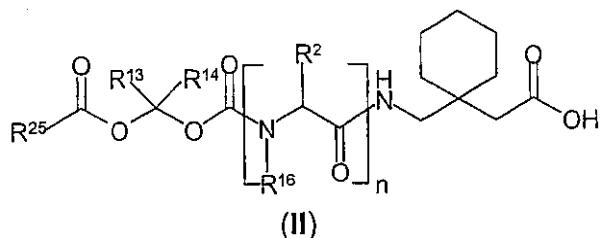
ルアルキルからなる群から選ばれている)。

の構造を有するかあるいはこのプロドラッグの薬剤的に受入れられる塩、含水物あるいは溶媒和物であることを特徴とする、請求項1または2に記載の方法。

【請求項16】

ギャバ類似体のプロドラッグが式(II)あるいは(III)

【化2】



の構造を有することを特徴とする、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

nが0であることを特徴とする、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

nは1であり、R¹⁶は水素であり、そしてR²は水素、メチル、2-プロピル、2-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-イミダゾリルメチル、3-インドリルメチル、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H、-CH₂CONH₂、-CH₂CH₂CONH₂、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂SH、-CH₂(CH₂)₃NH₂および-CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂からなる群から選ばれていることを特徴とする、請求項16に記載の方法。

【請求項19】

R²⁵がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびsec-ブチルからなる群から選ばれ、R¹³がメチルであり、R¹⁴が水素であることを特徴とする、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

R²⁵がイソプロピルであり、R¹³がメチルであり、R¹⁴が水素であることを特徴とする、請求項17に記載の方法。

【請求項21】

治療上効果的な量のギャバ類似体のプロドラッグあるいはこのプロドラッグの薬剤的に受入れられる塩、水和物あるいは溶媒和物および薬剤的に受入れられるビヒクルを含むことを特徴とする尿失禁を患う患者を治療するための薬剤組成物。

【請求項22】

治療上効果的な量のギャバ類似体のプロドラッグあるいはこのプロドラッグの薬剤的に受入れられる塩、水和物あるいは溶媒和物および薬剤的に受入れられるビヒクルを含むことを特徴とする尿失禁の危険性のある患者の尿失禁を予防するに適した薬剤組成物。

【請求項23】

前記尿失禁が切迫性失禁の症状により特徴付けられることを特徴とする、請求項1また

10

20

30

40

50

は2に記載の方法。

【請求項24】

前記尿失禁が腹圧性失禁の症状により特徴付けられることを特徴とする、請求項1または2に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、35 U.S.C. § 119 (e)の下で、2003年9月11日、2003年9月22日、2003年10月17日および2004年1月22日に出願された米国暫定出願出願番号Nos. 60/502,585, 60/505,210, 60/512,288および60/538,748から優先権を主張する。

10

【0002】

1. 技術分野

本明細書中、開示される方法と組成物は一般に患者の尿失禁の治療に関する。より具体的には、患者の尿失禁を治療および/あるいは予防するためのギャバ類似体プロドラッグの使用方法およびギャバ類似体プロドラッグの薬剤組成物がここに開示される。

【背景技術】

【0003】

2. 技術背景

アメリカ泌尿器疾患財団によれば、1,700万人を超えるアメリカ人が過活動膀胱を患っている。失禁は老人に殊に普通であり、ナーシングホームの患者の約50%の人に失禁が存在する。さらに、殆どすべての女性が一生の間に何らかの形で尿失禁に影響され、その苦痛を体験した人々にとっては大きな医療的および社会的関心が持たれる。

20

【0004】

尿失禁は尿路の構造と生理機能から起り、尿路は膀胱と括約筋からなる。解剖学的に、膀胱は排尿筋として知られる膀胱筋組織および膀胱三角からなる。括約筋は膀胱頸部および基部の尿道を含む。排尿筋は副交感神経系を経由して骨盤神経により神経支配され、膀胱頸部および基部尿道は交感神経系により神経支配される(次を参照されたい。“215章 尿失禁、”メルクマニュアル、第17版、M.H. BeersおよびR. Berkow, eds., メルク研究室、ホワイトハウスステーション、ニュージャージー、1999, pp. 1816-1824)。

30

【0005】

膀胱の主たる機能は尿の貯蔵と排除である。膀胱は増大する体積の尿を低圧で収容するに責任を持つ。通常、膀胱は、膀胱充填の間閉じられていて、膀胱頸部および尿道の圧が膀胱内圧を超えている間は自制が維持される。膀胱内の圧力が膀胱頸部と尿道の圧力を超える場合、随意の排尿(voiding)が起き、そして膀胱横断の圧力が膀胱頸部と尿道の圧力を超える場合に不随意の排尿(voiding)、不随意失禁としても知られる、が起きる。不随意失禁、切迫性失禁および過活動性膀胱としても知られる、は不安定な膀胱あるいは排尿筋の不安定性により起される切迫性、高頻度および夜間頻尿を伴う大容量の尿の損失と共に起きる。患者は、位置を変えるか、聴覚の刺激で尿を失う。大量の残尿による膀胱の過拡張の故に小体積の尿の損失が通常起きる。この状態は逸流失禁と呼ばれる。尿失禁はまた過活動膀胱として知られ、これは頻尿あるいは切迫性失禁の症状を示す。

40

【0006】

失禁は、妊娠、エストロゲン欠乏、括約筋あるいは骨盤フロアの筋肉の一般的な弱化、尿路に沿う手術、尿路に局地化した感染症および他の病気を含むいろいろな因子により起される。腹圧性失禁、切迫性失禁および全面失禁を含む幾つかのタイプの失禁が存在する。腹圧性失禁は肉体的なストレスの下で起き、このタイプの失禁を患う人々は、肉体的にストレスの多いイベントの際に排尿にいたる症状を経験することがある。ストレスの多いイベントの例としては、咳、笑い、くしゃみおよび厳しい運動が挙げられる。切迫性失禁の症状は、排尿したい切迫した欲望により特徴付けられ、膀胱の全排尿に至ることがある。このタイプの失禁は何時でも起り得るが、しばしば人がその身体的位置を突然変える場合に起きる。全面失禁は、尿排泄に対する制御の全面的欠如により特徴付けられ、しば

50

しば括約筋の完全な不全により起される。

【0007】

尿失禁は、利尿剤（例えば、フロセミドおよびブメタニド）、抗コリン剤（例えば、抗ヒスタミン剤およびベンズトロピン）、三環系抗うつ薬等の精神活性剤、抗精神病剤、オピオイド、カルシウムチャネルブロッカー、ピンクリスチンおよびACE抑制剤（例えば、カプトブリル）（Merck Manual, ibid., p. 1816）等の多くの治療ドラッグの投与と関連する望まない副作用である。

【0008】

現在の失禁に対する処置には、おむつ等の保護下着あるいは排泄尿を集める尿カテーテルが含まれる。これらのタイプの処置は、不快で、見苦しく社会的に不恰好であり得る。骨盤運動も行なわれ、弱い骨盤筋肉を強化している。しかしながら、この様な運動は効果が限られており、殊に人が運動を適正にあるいは規則的に行なわない場合に効果が限られる。なお、括約筋を引締めるために手術を行なうことが多い。手術は相当に深刻で危険性のある処置であり、典型的には、すべての他の処置が失敗した場合に最後の手段として行なわれる。

【0009】

ドラッグ治療は失禁に対する代わりの治療である。使用されるドラッグのタイプは、失禁のタイプと原因に依存して変化できる。例えば、閉経期あるいは閉経後の女性はエストロゲン欠乏症を体験することが多く、この欠乏症は尿道粘膜および膣粘膜を薄くすることを含むいろいろな症状を引起す。尿道粘膜が薄くなると、尿道圧が無くなり、腹圧性尿失禁を引起す。エストロゲン置換治療は閉経関連の失禁を制御するのに役立つ、なんとなれば若干のエストロゲンは尿道壁中のエストロゲン受容体に到達し、刺激するからである。エストロゲン受容体の刺激は、尿道粘膜の厚さを増大させる引金を引き、その結果尿道圧を増加させ失禁を制御するのに役立つ（Merkerj, So. Medical J. 2001 (94:10) 952-957）。

【0010】

実際に、エストロゲンは経膣、経口あるいは経皮膚で投与される。これらの形態の投与は、尿路（望ましい治療領域）の外側の正常で健康な組織がエストロゲンに曝されるので、深刻な副作用を起すことがある。可能な副作用の例としては、胸部圧痛、膣出血、子宮内膜癌等の癌、高血圧および異常血液凝固への罹病性が挙げられる。エストロゲンの持続した使用を長期にわたり行なうと、副作用の危険性はさらに大きい。したがって、もし治療の主たる目標が失禁の治療であるならば、エストロゲン投与は正当とされないであろう。

【0011】

内部および外部の括約筋の緊張を増加させる他の薬剤は、失禁の治療に使用できる。これらの薬剤の例としては、-アドレナリン作動薬およびニコチンコリン作動薬の様な交感神経作動薬が挙げられる。しかしながら、これらの薬剤を放出する現在の方法はエストロゲンを放出する方法と類似の問題を有する。尿路の外側の領域が薬剤に曝され、副作用の危険性を増大させる。例えば、交感神経作動薬の使用は、高血圧をもたらし、不眠および不安、めまい、ふるえおよび不整脈をもたらす中枢神経系の刺激となることがある。骨格筋、自律神経節および副腎髄質にニコチンコリン受容体が有るので、ニコチンコリン作動薬はまた有害な効果を持つことがある。かくして、ニコチンコリン作動薬を用いた治療はまたいろいろな副作用を起すことがある。

【0012】

-アミノ酪酸（-アミノ酪酸はここでは“ギャバ”（GABA）と略される）類似体ガバベンチン（1）は米国においてはてんかん性発作およびヘルペス後神経痛の治療用に認可されている。このドラッグはまた、いろいろな病因の神経障害的痛みを治療するための制御研究において薬効を示した。ガバベンチンは、多くの他の医療疾患を治療するのに用いられている（Magnus, Epilepsia 1999, 40, S66-72）。

【0013】

10

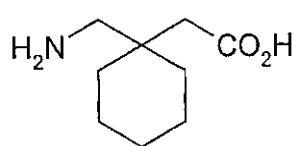
20

30

40

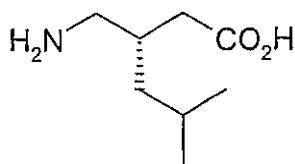
50

【化1】



ガバペンチン

(1)



プレガバリン

(2)

10

【0014】

ガバペンチン等のギャバ類似体の広汎な薬剤作用は、ギャバと比較して優れた薬剤性質を持つ関連化合物の製造に強い関心を刺激した。優れた性質としては、例えば、血液脳関門を横断する能力については以下を参照されたい。Satzingerら、U.S. Pat. No. 4,024,175, Silvermanら、U.S. Pat. No. 5,563,175, Horwellら、U.S. Pat. No. 6,020,370, Silvermanら、U.S. Pat. No. 6,028,214, Horwellら、U.S. Pat. No. 6,103,932, Silvermanら、U.S. Pat. No. 6,117,906, Silverman, 国際公開 No. WO 92/09560, Silvermanら、国際公開 No. WO 93/23383, Horwellら、国際公開 No. WO 97/29101, Horwellら、国際公開 No. WO 97/33858, Horwellら、国際公開 No. WO 97/33859, Bryansら、国際公開 No. WO 98/17627, Gugliettaら、国際公開 No. WO 99/08671, Bryansら、国際公開 No. WO 99/21824, Bryansら、国際公開 No. WO 99/31057, Belliottiら、国際公開 No. WO 99/31074, Bryansら、国際公開 No. WO 99/31075, Bryansら、国際公開 No. WO 99/61424, Bryansら、国際公開 No. WO 00/15611, Belliottiら、国際公開 No. WO 00/31020, Bryansら、国際公開 No. WO 00/50027, およびBryansら、国際公開 No. WO 02/00209。特に関心の持たれる一つの類似体はプレガバリン(2)であり、これはガバペンチンよりも痛みとてんかんの症状発現前のモデルに大きな効力を持つことができる。ガバペンチンおよびプレガバリンのようなギャバ類似体は尿失禁の治療に使われている(Segaら、国際公開 No. WO 00/61135)。ガバペンチンおよびプレガバリンのようなギャバ類似体のプロドラッグは、また、頻尿ではあるが尿失禁あるいは不随意の尿の損失のない患者の治療に使われている(Thorら、U.S. Pat. No. 2004/0142034)。

20

30

40

【0015】

これら前記病気の状態(尿失禁を含む)を転調させるガバペンチンの作用の機構は確実には理解されてはいないが、ガバペンチン、プレガバリンおよび関連する類似体は、神経細胞の電位依存性カルシウムチャネルの₂サブユニットと相互作用することが知られている(Geeら、J. Biol. Chem. 1996, 271, 5768-5776, Bryansら、J. Med. Chem. 1998, 41, 1838-1845)。ギャバ類似体(例えば、ガバペンチン、プレガバリン等)の様な化合物を患者に投与し、この化合物は電位依存性カルシウムチャネルの₂サブユニットを転調させる方法が記載されている(Guttuso, U.S. Pat. No. 6,310,098, Thorら、上記)。

40

【0016】

ガバペンチンおよびプレガバリンを含む多くのギャバ類似体の臨床上の使用に関連する一つの重要な問題は急速な全身のクリアランスである。その結果、これらのドラッグは、全身の血液循環中の治療あるいは予防濃度を維持するために頻繁な投薬を必要とする(Bryansら、Med. Res. Rev. 1999, 19, 149-177)。例えば、典型的的には、一日3回300ないし600 mgのガバペンチンの投薬の投薬処方計画が抗痙攣性治療に対して用いられる。典型的には、より多い投薬(3ないし4に分割した投薬で1,800ないし3,600 mg/day)が神経障害的痛みの状態の治療に用いられる。

【0017】

経口徐放性製剤は、急速全身クリアランスを示すドラッグの投薬頻度を減らすために通

50

常使用されるが、ガバベンチンおよびプレガバリンの経口徐放性製剤は開発されて来なかつた。これはこれらのドラッグが大腸を経由して吸収されないからである。むしろ、これらの化合物は典型的には一つあるいは二つ以上のアミノ酸輸送体により小腸中で吸収される（例えば、“large neutral amino acid transporter（大きな中性アミノ酸輸送体）” Jezykら、Pharm. Res. 1999, 16, 519-526を参照されたい）。胃腸管の基部の吸収領域における通常の経口製剤および徐放性経口製剤の限られた滞留時間はこれらのドラッグの通常の経口製剤の頻繁な日々の投薬を必要化し、徐放性技術の多くのギャバ類似剤への首尾よい応用を妨げて来た。

【0018】

ギャバ類似体の急速な全身クリアランスを克服する一つの方法は、ギャバ類似体プロドラッグを含む長期放出性製剤の投与に依存する（Galloら、国際公開 Nos. WO 02/100347 および WO 02/100349）。この様なプロドラッグは親ドラッグよりも胃腸管のより広範な領域で吸収され、また結腸の壁を通して吸収され、ここで徐放性経口製剤は典型的にはかなりの部分の胃腸通過時間を費やす。これらのプロドラッグは *in vivo* 吸収されると、親ギャバ類似体に転化される。

【0019】

現在の放出技術は望ましい治療領域（すなわち、尿路）の外側の組織を失禁薬剤に曝し、この組織はこの薬剤を非効率的に使用し、副作用の危険性を劇的に増大させる。したがつて、ギャバ類似体のプロドラッグの様な薬剤の放出方法についての技術（殊に長期間の製剤の放出において）の需要があり、この技術は、副作用の危険性を減少させて失禁を治療および/あるいは予防できる。

【発明の開示】

【0020】

3. 発明の概要

尿失禁を治療および/あるいは予防する方法がここに開示される。本方法は、男性および女性両方の患者、殊に閉経期および閉経期後の人間の女性の尿失禁を治療および/あるいは予防する。本方法は、頻尿、混合失禁、切迫性失禁および腹圧性失禁の症状により特徴付けられる尿失禁の治療および/あるいは予防に使用が見出される。

【0021】

第一の観点において、患者の尿失禁を治療あるいは予防する方法であつて、患者に治療上効果的な量のギャバ類似体のプロドラッグあるいはこのプロドラッグの薬剤的に受入れられる塩、含水物あるいは溶媒和物を投与することを含むことを特徴とする方法を提供する。

【0022】

第二の観点において、患者の尿失禁を治療あるいは予防する方法であつて、患者に治療上効果的な量のギャバ類似体のプロドラッグあるいはこのプロドラッグの薬剤的に受入れられる塩、含水物あるいは溶媒和物および薬剤的に受入れられる担体を含む薬剤組成物を投与することを含むことを特徴とする方法を提供する。

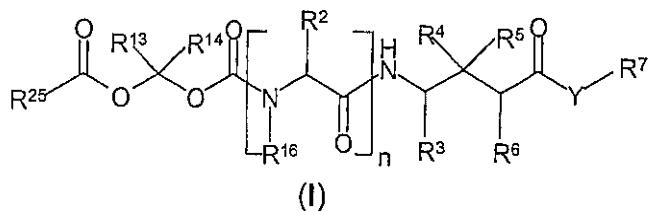
【0023】

本明細書中開示された方法は、ギャバ類似体の特定のプロドラッグに限定されない。したがつて、開示される方法は、任意のギャバ類似体プロドラッグについて実施できる。若干の実施態様においては、ガバベンチンおよびプレガバリンのプロドラッグの様な電位依存性カルシウムチャネルの₂サブユニットを結合するギャバ類似体プロドラッグが使用されて尿失禁を治療および/あるいは予防する。

【0024】

他の実施態様においては、ギャバ類似体のプロドラッグは式（1）の構造を有するかあるいはこのプロドラッグの薬剤的に受入れられる塩、含水物あるいは溶媒和物であることを特徴とする。

【化2】



10

(式中、

nは0あるいは1、

Yは0あるいはS、

R¹⁶は水素、アルキルあるいは置換アルキル、

R²は水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、置換カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている、あるいは必要ならばR²およびR¹⁶はこれらが結合している原子と一緒にになってシクロヘテロアルキルあるいは置換シクロヘテロアルキル環を形成する、

20

R³およびR⁶は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている、

R⁴およびR⁵は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている、あるいは必要ならばR⁴およびR⁵はこれらが結合している炭素原子と一緒にになってシクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキルあるいは架橋シクロアルキル環を形成する、

30

R⁷は水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている、

R¹³およびR¹⁴は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、置換カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルあるいは置換ヘテロアリールアルキルである、あるいは必要ならばR¹³およびR¹⁴はこれらが結合している炭素原子と一緒にになってシクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキルあるいは置換シクロヘテロアルキル環を形成する、および

40

R²⁵はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリ

50

ルアルキルからなる群から選ばれている)。

【0025】

第三の観点において、尿失禁を患う患者を治療するための薬剤組成物を提供する。この薬剤組成物は、治療上効果的な量のギャバ類似体のプロドラッグあるいはこのプロドラッグの薬剤的に受入れられる塩、水和物、溶媒和物あるいはN-オキサイドおよび薬剤的に受入れられるビヒクルを含むことを特徴とする。

【0026】

第四の観点において、尿失禁の危険性のある患者において尿失禁を予防するための薬剤組成物を提供する。この薬剤組成物は、治療上効果的な量のギャバ類似体のプロドラッグあるいはこのプロドラッグの薬剤的に受入れられる塩、水和物、溶媒和物あるいはN-オキサイドおよび薬剤的に受入れられるビヒクルを含むことを特徴とする。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

4. 詳細な説明

4. 1 定義

“化合物”は、ここに開示される一般式により包含される任意の化合物を含むギャバ類似体を指す。化合物はその化学構造および/あるいは化学名により確定できる。化学構造と化学名が矛盾する場合は、化学構造が化合物の同一性を決定するものである。ここに述べる化合物は一つあるいは二つ以上のキラルセンターおよび/あるいは二重結合を含むことができ、したがって、二重結合異性体（すなわち、幾何学的異性体）、対掌体あるいはジアステレオマー等の立体異性体として存在し得る。したがって、ここに書かれる化学構造は、立体異性体的に純粋な形（例えば、幾何学的に純粋な、対掌体的に純粋な、あるいはジアステレオマー的に純粋な）を含む説明する化合物のすべての可能な対掌体および立体異性体および対掌体的および立体異性体的混合物を包含する。対掌体的および立体異性体的混合物は、当業者には公知の分離技術あるいはキラル合成技術を用いて成分対掌体あるいは立体異性体に分割できる。化合物はまたエノール型、ケト型およびこれらの混合物を含む幾つかの互変異性体の形で存在できる。したがって、ここに書かれる化学構造は、説明した化合物のすべての可能な互変異性体の形を包含する。ここに述べる化合物はまた、アイソトープで標識した化合物（ここでは一つあるいは二つ以上の原子が自然界で通常見出される原子量と異なる原子量を持つ）を含む。ここに開示する化合物に組入れができるアイソトープの例としては、これらの例に限られないが、²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, 等が挙げられる。化合物は水和物の型を含む媒和物の型はもちろん非媒和物の型およびN-オキサイドとして存在できる。一般に化合物は水和物、媒和物あるいはN-オキサイドであり得る。ある種の化合物は多結晶形あるいは非晶質形で存在し得る。一般にすべての物理的形態はここに企図する使用には等価であり、本発明の範囲内にあると意図されている。さらに化合物の部分構造が図示されたら、括弧はその部分構造が分子の残りへの結合の点を示すと理解すべきである。

20

30

30

【0028】

“アルキル”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“アルキル”は、親アルカン、アルケンあるいはアルキンの1個の炭素原子から1個の水素原子を除去して得られる飽和あるいは不飽和、分枝、直鎖あるいは環状の一価炭化水素ラジカルを指す。典型的なアルキル基の例としては、これらの例に制限はされないが、メチル、エタニル、エテニル、エチニル等のエチル、プロパン-1-イル、プロパン-2-イル、シクロプロパン-1-イル、プロブ-1-エン-1-イル、プロブ-1-エン-2-イル、プロブ-2-エン-1-イル（アリル）、シクロプロブ-1-エン-1-イル、シクロプロブ-2-エン-1-イル、プロブ-1-イン-1-イル等、の様なプロピル、ブタン-1-イル、ブタン-2-イル、2-メチルプロパン-1-イル、2-メチルプロパン-2-イル、シクロブタン-1-イル、ブト-1-エン-1-イル、ブト-1-エン-2-イル、2-メチルプロブ-1-エン-1-イル、ブト-2-エン-1-イル、ブト-2-エン-2-イル、ブタ-1,3-ジエン-1-イル、ブタ-1,3-ジエン-2-イル、シクロブト-1-エン-1-イル、シクロブト-1-エン-3-イル、シクロブタ-1,3-ジエン-1-イル、ブト-1-イン-1-イル、ブト-1-イン-3-イル、ブト

40

50

-3-イン-1-いる等の様なブチル、等が挙げられる。

【0029】

“アルキル”なる語は任意の程度あるいはレベルの飽和を有する基、すなわち、専ら炭素 炭素一重結合のみを有する基、一個あるいは二個以上の炭素 炭素二重結合を有する基、一個あるいは二個以上の炭素 炭素三重結合を有する基および炭素 炭素一重結合、炭素 炭素二重結合および炭素 炭素三重結合の混合を有する基を含むように具体的に意図している。特定のレベルの飽和を意図する場合は、“アルカニル”、“アルケニル”および“アルキニル”なる表現が用いられる。幾つかの実施態様においては、アルキル基は1ないし20炭素原子を含む。他の実施態様においては、アルキル基は1ないし10炭素原子を含む。なお他の実施態様においては、アルキル基は1ないし6炭素原子を含む。

10

【0030】

“アルカニル”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“アルカニル”は、親アルカンの1個の炭素原子から1個の水素原子を除去して得られる飽和した分枝、直鎖あるいは環状のアルキルラジカルを指す。典型的なアルカニル基の例としては、これらの例に制限はされないが、メタニル、エタニル、プロパン-1-イル、プロパン-2-イル(イソプロピル)、シクロプロパン-1-イルの様なプロパニル、ブタン-1-イル、ブタン-2-イル(sec-ブチル)、2-メチルプロパン-1-イル(イソブチル)、2-メチルプロパン-2-イル(t-ブチル)、シクロブタン-1-イルの様なブタニル、等が挙げられる。

【0031】

“アルケニル”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“アルケニル”は、親アルケンの1個の炭素原子から1個の水素原子を除去して得られる1個以上の炭素 炭素二重結合を有する不飽和の分枝、直鎖あるいは環状のアルキルラジカルを指す。この基は二重結合(单数あるいは複数)に関してシスあるいはトランス配座であり得る。典型的なアルケニル基の例としては、これらの例に制限はされないが、エテニル、プロブ-1-エン-1-イル、プロブ-1-エン-2-イル、プロブ-2-エン-1-イル(アリル)、プロブ-2-エン-2-イル、シクロプロブ-1-エン-1-イル、シクロプロブ-2-エン-1-イルの様なプロペニル、ブト-1-エン-1-イル、ブト-1-エン-2-イル、2-メチルプロブ-1-エン-1-イル、ブト-2-エン-1-イル、ブト-2-エン-1-イル、ブト-2-エン-2-イル、ブト-2-エン-2-イル、ブタ-1,3-ジエン-1-イル、ブタ-1,3-ジエン-2-イル、シクロブト-1-エン-1-イル、シクロブト-1-エン-1-イル、シクロブト-1-エン-3-イル、シクロブタ-1,3-ジエン-1-イルの様なブテニル、等が挙げられる。

20

【0032】

“アルキニル”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“アルキニル”は、親アルキンの1個の炭素原子から1個の水素原子を除去して得られる1個以上の炭素 炭素三重結合を有する不飽和の分枝、直鎖あるいは環状のアルキルラジカルを指す。典型的なアルキニル基の例としては、これらの例に制限はされないが、エチニル、プロブ-1-イン-1-イル、プロブ-2-イン-1-イルの様なプロピニル、ブト-1-イン-1-イル、ブト-1-イン-3-イル、ブト-3-イン-1-イルの様なブチニル、等が挙げられる。

30

【0033】

“アシリル”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“アシリル”はラジカル-C(0)R³⁰を指し、R³⁰はここで定義する様に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルである。代表的例としては、これらの例に限られないが、フォルミル、アセチル、シクロヘキシリカルボニル、シクロヘキシリメチルカルボニル、ベンゾイル、ベンジルカルボニル等が挙げられる。

40

【0034】

“アルコキシ”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“アルコキシ”はラジカル-OR³¹を指し、R³¹はここで定義する様に、アルキル基あるいはシクロアルキル基を表す。代表的例としては、これらの例に限られないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロヘキシリオキシ等が挙げられる。

【0035】

50

“アルコキシカルボニル”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“アルコキシカルボニル”はラジカル- $OR^{3,2}$ を指し、 $R^{3,2}$ はここで定義する様に、アルキル基あるいはシクロアルキル基を表す。代表的な例としては、これらの例に限られないが、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、シクロヘキシリオキシカルボニル等が挙げられる。

【0036】

“アリール”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“アリール”は、親芳香族環システムの1個の炭素原子から1個の水素原子を除去して得られる一価の芳香族炭化水素ラジカルを指す。典型的なアリール基の例としては、これらの例に制限はされないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フロランテン、フロレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、as-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、ブレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレン、トリナフタレン等が挙げられる。若干の実施態様においては、アリール基は6ないし20の炭素原子を含む。他の実施態様においては、アリール基は6~12の炭素原子を含む。

10

【0037】

“アリールアルキル”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“アリールアルキル”は、炭素原子、典型的には、端末あるいは sp^3 炭素原子に結合している水素原子の一つがアリール基で置換されている非環状アルキルラジカルを指す。典型的なアリールアルキル基の例としては、これらの例に制限はされないが、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、2-フェニルテン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、2-ナフチルエテン-1-イル、ナフトベンジル、2-ナフトフェニルエタン-1-イル等が挙げられる。特定のアルキル部分(moieties)が意図される場合は、名称アリールアルカニル、アリールアルケニルおよび/あるいはアリールアルキニルが使用される。若干の実施態様においては、アリールアルキル基は(C_6 - C_{30})アリールアルキル、例えば、アリールアルキル基のアルカニル、アルケニルあるいはアルキニル部分は(C_1 - C_{10})であり、アリール部分は(C_6 - C_{20})である。他の実施態様においては、アリールアルキル基は(C_6 - C_{20})アリールアルキル、例えば、アリールアルキル基のアルカニル、アルケニルあるいはアルキニル部分は(C_1 - C_8)であり、アリール部分は(C_6 - C_{12})である。

20

30

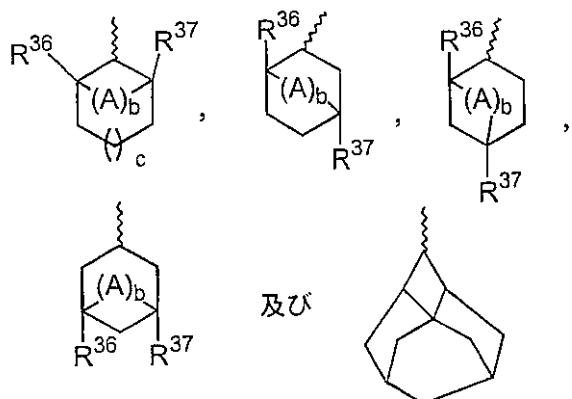
【0038】

“AUC”は、0時間から無限大に外挿されたプラスマドラグ濃度対時間曲線の下の面積である。

【0039】

“架橋されたシクロアルキル”は、下記からなる基から選ばれる基を指す。

【化3】



10

(式中Aは $(CR^{38}R^{39})_b$ であり、

R^{38} および R^{39} は独立して水素およびメチルからなる基から選ばれ、

R^{36} および R^{37} は独立して水素およびメチルからなる群から選ばれ、

b は1~4の整数であり、

c は0~2の整数である)。

20

【0040】

“カルバモイル”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“カルバモイル”は、ラジカル-C(0)NR⁴⁰R⁴¹を指す。ここにR⁴⁰およびR⁴¹はここに定義する様に独立して水素、アルキル、シクロアルキルあるいはアリールである。

【0041】

“C_{max}”は血管外の投薬に続くプラスマ中に観察される最高のドラッグ濃度である。

【0042】

“シクロアルキル”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“シクロアルキル”は飽和あるいは不飽和の環状アルキルラジカルを指す。特定のレベルの飽和を意図する場合は、“シクロアルカニル”あるいは“シクロアルケニル”なる名称が用いられる。典型的なシクロアルキル基の例としては、これらの例に限られないが、シクロプロパン、シクロブタン、シクロ pentan、シクロヘキサン等から得られる基が挙げられる。好ましくは、シクロアルキル基は(C₃-C₁₀)シクロアルキル、より好ましくは(C₃-C₇)シクロアルキルである。

30

【0043】

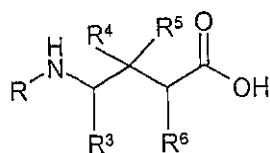
“シクロヘテロアルキル”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“シクロヘテロアルキル”は、一つ以上の炭素原子(および任意の関連する水素原子)が独立して同じあるいは異なるヘテロ原子と置換されている飽和あるいは不飽和の環状アルキルラジカルを指す。炭素原子と置換する典型的なヘテロ原子の例としては、これらの例には限られないが、N, P, O, S, Si等が挙げられる。特定のレベルの飽和を意図する場合は、“シクロヘテロアルカニル”あるいは“シクロヘテロアルケニル”なる名称が用いられる。典型的なシクロヘテロアルキル基の例としては、これらの例に限られないが、エポキサイド、アジリン、サイアラン、イミダゾリジン、モルフォリン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピロリジン、キヌクリジン等から得られる基が挙げられる。

40

【0044】

“ギャバ類似体”は、他に規定していないならば、次の構造を有する化合物を指す。

【化4】



(式中

10

Rは水素、あるいはRおよびR⁶はこれらが結合している原子と共にアゼチジン、置換アゼチジン、ピロリジンあるいは置換ピロリジン環を形成する、

R³およびR⁶は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキルおよび置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている、および

R⁴およびR⁵は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている、あるいは必要ならば、R⁴およびR⁵はこれらが結合している炭素原子と共にシクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキルあるいは架橋シクロアルキル環を形成する)。

20

【0045】

30

“ヘテロアルキル、ヘテロアルカニル、ヘテロアルケニルおよびヘテロアルキニル”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“ヘテロアルキル、ヘテロアルカニル、ヘテロアルケニルおよびヘテロアルキニル”は、それぞれ一つあるいは二つ以上の炭素原子(および任意の関連する水素原子)が独立して同じあるいは異なるヘテロ原子の基と置換されているアルキル、アルカニル、アルケニルおよびアルキニル基を指す。これらの基に含まれる典型的なヘテロ原子基としては、これらの例には限られないが、-O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, NR⁴²R⁴³, -N=N-, -N=N-NR⁴⁴R⁴⁵, PR⁴⁶-, -P(O)₂-, -POR⁴⁷-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -Sn R⁴⁸R⁴⁹-等が挙げられ、ここにR⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, およびR⁴⁹は、独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルあるいは置換ヘテロアリールアルキルである。

30

【0046】

40

“ヘテロアリール”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“ヘテロアリール”は、親ヘテロ芳香族環システムの1個の炭素原子から1個の水素原子を除去して得られる一価のヘテロ芳香族ラジカルを指す。典型的ヘテロアリール基の例としては、これらの例に制限はされないが、アクリジン、アルスインドール、カルバゾール、-カルボリン、クロマン、クロメン、シノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、ブテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、チアゾール、キサンテン

50

等から得られる基が挙げられる。若干の実施態様においては、ヘテロアリール基は5ないし20員環のヘテロアリールである。他の実施態様においては、ヘテロアリール基は5ないし10員環のヘテロアリールである。好ましいヘテロアリール基はチオフェン、ピロール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、インドール、ピリジン、キノリン、イミダゾール、オキサゾールおよびピラジンから得られる基である。

【0047】

“ヘテロアリールアルキル”それ自身あるいは別の置換基の一部としての“ヘテロアリールアルキル”は、炭素原子、典型的には、端末あるいはsp³炭素原子に結合している水素原子の一つがヘテロアリール基で置換されている非環状アルキルラジカルを指す。特定のアルキル部分が意図されている場合には、ヘテロアリールアルカニル、ヘテロアリールアルケニルおよび/あるいはヘテロアリールアルキニルなる名称が用いられる。若干の実施態様においては、ヘテロアリールアルキル基は6~30員のヘテロアリールアルキルであり、例えば、ヘテロアリールアルキルのアルカニル、アルケニルあるいはアルキニル部分は1~10員であり、ヘテロアリール部分は5~20員のヘテロアリールである。若干の実施態様においては、ヘテロアリールアルキル基は6~20員のヘテロアリールアルキルであり、例えば、ヘテロアリールアルキルのアルカニル、アルケニルあるいはアルキニル部分は1~8員であり、ヘテロアリール部分は5~12員のヘテロアリールである。

【0048】

“親芳香族環システム”は共役 電子システムを有する不飽和環状あるいは多環状環システムを指す。具体的には、一つあるいは二つ以上の環が芳香族であり、一つあるいは二つ以上の環が飽和あるいは不飽和である、例えば、フロレン、インダン、フェナレン等の様である合体環システムが“親芳香族環システム”の定義の中に含まれる。典型的な親芳香族環システムの例としては、これらの例に制限はされないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、コロネン、フロランテン、フロレン、ヘキサセン、ヘキサフェン、ヘキサレン、as-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、オクタセン、オクタフェン、オクタレン、オバレン、ペンタ-2,4-ジエン、ペンタセン、ペンタレン、ペンタフェン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、ピセン、ブレイアデン、ピレン、ピラントレン、ルビセン、トリフェニレン、トリナフタレン等が挙げられる。

【0049】

“親ヘテロ芳香族環システム”は一つあるいは二つ以上の炭素原子（および任意の関連する水素原子）が独立して同じヘテロ原子あるいは異なるヘテロ原子で置換されている親芳香族環システムを指す。炭素原子と置換する典型的なヘテロ原子の例としては、これらの例には限られないが、N, P, O, S, Si等が挙げられる。具体的には、一つあるいは二つ以上の環が芳香族であり、一つあるいは二つ以上の環が飽和あるいは不飽和である、例えば、アルシンドール、ベンゾジオキサン、ベンゾフラン、クロマン、クロメン、インドール、インドリン、キサンテン等の様な合体環システムが“親ヘテロ芳香族環システム”の定義の中に含まれる。典型的な親芳香族環システムの例としては、これらの例に制限はされないが、アルシンドール、カルバゾール、-カルボリン、クロマン、クロメン、シノリン、フラン、イミダゾール、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、ブテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、チアゾール、キサンテン等が挙げられる。

【0050】

“患者”は哺乳動物を指し、これは好ましくは人間である。

【0051】

“薬剤的に受入れられる塩”は、親化合物の望ましい薬理的な活性を有している化合物

10

20

30

40

50

の塩を指す。この様な塩の例としては次の物質が挙げられる。(1) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、磷酸等の様な無機酸で形成された酸添加塩、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、琥珀酸、マリン酸、マレイン酸、フマリン酸、酒石酸、蔥酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタングルスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、樟脑スルホン酸、4-メチルビシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルブロピオン酸、トリメチル酢酸、第三ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフト酸、サルチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等の様な有機酸で形成された酸添加塩、あるいは(2) 親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンあるいはアルミニウムイオンと置換される時に形成される塩、あるいは前記酸性プロトンがエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン等の様な有機塩基と配位結合する時に形成される塩。

10

【0052】

“薬剤的に受入れられるビヒクル”は、本発明の化合物と一緒に投与する希釈剤、補助薬、賦形剤あるいは担体を指す。

【0053】

“患者”は人間を含む。“人間”および“患者”なる語はここでは互換性を持って使用される。

20

【0054】

“予防する”あるいは“予防”は病気あるいは不調を得る危険性の軽減（すなわち、病気の診断症状の少なくとも一つが患者（病気に曝されているか罹りやすくなっているがその病気を未だ体験しないか症状を示していない）に進行しない様にする）を指す。

30

【0055】

“プロドラッグ”は、体内で活性薬物を放出するのに体内で変換を要求するドラッグ分子の誘導体を指す。プロドラッグはしばしば、必ずしも必然的ではないが、親ドラッグに転化するまで薬理的に不活性である。ヒドロキシル含有薬物は、例えば、スルホン酸エステルあるいはカルボン酸エステルプロドラッグに転化でき、このプロドラッグはin vivo加水分解でき、ヒドロキシル化合物を生じる。アミノ含有薬物は、例えば、カルバメート、アミド、エナミン、イミン、N-ホスホニル、N-ホスホリルあるいはN-スルフェニルプロドラッグに転化でき、このプロドラッグはin vivo加水分解でき、アミノ化合物を提供する。カルボン酸薬物はエステル（シリルエステルおよびチオエステルを含む）、アミドあるいはヒドロジドプロドラッグに転化でき、このプロドラッグはin vivo加水分解でき、カルボン酸化合物を生じる。上に記した基と異なる官能基を持つドラッグ用のプロドラッグは当業者に公知である。

30

【0056】

“プロモイエティ”は、薬物分子内の官能基をマスクするのに使用するとドラッグをプロドラッグに転化する保護基の形態を指す。典型的には、プロモイエティは、in vivo酵素的あるいは非酵素的手段により開裂する結合（単数あるいは複数）を経由してドラッグと結合する。

40

【0057】

“保護基”は、分子マスク中の反応性官能基に結合する時官能基の反応性を減らすか妨害する原子のグルーピングを指す。保護基としての例は、Greenら、“Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2nd ed. 1991) およびHarrisonら、“Compendium of Synthetic Organic Methods”, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)に見出される。代表的なアミノ保護基の例としては、これらに限られないが、ホルミル、アセチル、トリフロロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル（“CBZ”）、tert-ブトキシカルボニル（“Boc”）、トリメチルシリル（“TMS”）、2-トリメチルシリルエタ

50

ンスルホニル（“SES”）、トリチルおよび置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フロレニルメチルオキシカルボニル（“FMOC”）、ニトロペラトリルオキシカルボニル（“NVOC”）等が挙げられる。代表的ヒドロキシ保護基の例としては、これらには限られないが、ヒドロキシ基がアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテルおよびアリルエーテルならびにベンジルおよびトリチルエーテルのようなアシル化あるいはアルキル化されている保護基が挙げられる。

【0058】

“置換”は、一つあるいは二つ以上の水素原子が独立して同じあるいは異なる置換基で置換されている基を指す。代表的置換基の例としては、これらには限られないが、-M, -R⁶⁰-O⁻, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, S⁻, =S, -NR⁶⁰R⁶¹, =NR⁶⁰, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R⁶⁰, -OS(O₂)O⁻, -OS(O₂)R⁶⁰, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR⁶⁰)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(S)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR⁶⁰R⁶¹, -C(O)O⁻, -C(S)OR⁶⁰, -NR⁶²C(O)NR⁶⁰R⁶¹, -NR⁶²C(S)NR⁶⁰R⁶¹, -NR⁶²C(NR⁶³)NR⁶⁰R⁶¹および-C(NR⁶²)NR⁶⁰R⁶¹が挙げられ、ここにMは独立してハロゲンであり、R⁶⁰, R⁶¹, R⁶²およびR⁶³は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールあるいは置換ヘテロアリールであり、あるいは必要ならばR⁶⁰およびR⁶¹はこれらと結合している窒素原子と共にシクロヘテロアルキルあるいは置換シクロヘテロアルキル環を形成し、R⁶⁴およびR⁶⁵は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールあるいは置換ヘテロアリールであり、あるいは必要ならばR⁶⁴およびR⁶⁵はこれらと結合している窒素原子と共にシクロヘテロアルキルあるいは置換シクロヘテロアルキル環を形成する。好ましくは、置換基の例としては、-M, -R⁶⁰, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, S⁻, =S, -NR⁶⁰R⁶¹, =NR⁶⁰, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂R⁶⁰, -OS(O₂)O⁻, -OS(O₂)R⁶⁰, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OR⁶⁰)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(S)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR⁶⁰R⁶¹, -C(O)O⁻, -NR⁶²C(O)NR⁶⁰R⁶¹が挙げられ、より好ましくは、-M, -R⁶⁰, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -NR⁶⁰R⁶¹, -CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R⁶⁰, -P(O)(OR⁶⁰)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR⁶⁰R⁶¹, -C(O)O⁻が挙げられ、最も好ましくは、-M, -R⁶⁰, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -NR⁶⁰R⁶¹, -CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R⁶⁰, -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)O⁻が挙げられ、ここにR⁶⁰, R⁶¹およびR⁶²は上に定義した通りである。

【0059】

“除放”は、薬剤の薬効量あるいは予防量を達成するのに効果的な速さで製剤からの薬剤あるいはその活性代謝中間体の、全身の血液循環中に、薬剤の通常の製剤の経口投与により達成される時間と較べて長時間にわたる放出を指す。若干の実施態様においては、薬剤の放出は6時間以上にわたり起る。他の実施態様においては、薬剤の放出は8時間以上にわたり起る。なお他の実施態様においては、薬剤の放出は12時間以上にわたり起る。

【0060】

任意の病気あるいは不調について“治療する”あるいは“治療”とは、若干の実施態様においては、その病気あるいは不調を改善すること（すなわち、病気あるいはその臨床症状の少なくとも一つの悪化を止めるか軽減すること）を指す。他の実施態様においては、“治療する”あるいは“治療”は患者によって認識されないかも知れない少なくとも一つの身体のパラメーターの改善を指す。さらに他の実施態様においては、“治療する”あるいは“治療”は、病気あるいは不調を身体的に抑制する（例えば、認識できる症状の安定化）か、病理的に抑制する（例えば、身体的パラメーターの安定化）あるいはその両方を指す。さらに他の実施態様においては、“治療する”あるいは“治療”は、病気あるいは不調の発症の遅延を指す。

【0061】

“治療上の効果的な量”は、病気の治療のために患者に投与するとこの様な病気の治療

10

20

30

40

50

に効くのに十分な化合物の量を意味する。“治療上の効果的な量”は、化合物、治療する患者の病気およびその深刻度と年齢、体重等に依存して変化する。

(0 0 6 2)

“尿失禁”は、膀胱からの尿の無意識の損失を指す。

〔 0 0 6 3 〕

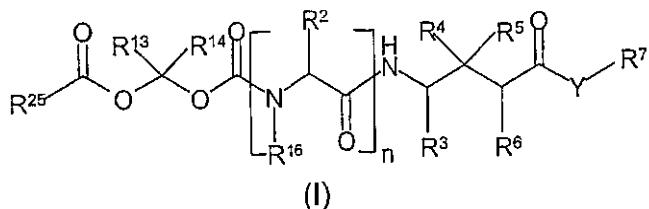
これから本発明の好ましい実施態様について詳細に言及する。好ましい実施態様との関連で本発明を述べるが、これらの好ましい実施態様に本発明を限定するように意図されていないことが理解されるであろう。これとは反対に、従属請求項により規定されるように本発明の精神と範囲に包含され得る代替事項、修正および等価事項をカバーする様に意図されている。

【 0 0 6 4 】

4.2 ギャバ類似体プロドラッグ

若干の実施態様においては、ギャバ類似体のプロドラッグは式(1)

【化 5 】



(式中、

nは0あるいは1、

Yは0あるいはS、

R^{16} は水素、アルキルあるいは置換アルキル、

R^2 は水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、置換アシル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、置換カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている、あるいは必要ならば R^2 および R^{16} はこれらが結合している原子と共にシクロヘテロアルキルあるいは置換シクロヘテロアルキル環を形成する、

R^3 および R^6 は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている、

R^4 および R^5 は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている、あるいは必要ならば R^4 および R^5 はこれらが結合している炭素原子と共にシクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキルあるいは架橋シクロアルキル環を形成する、

R^7 は水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール

、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている。

R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、置換カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルあるいは置換ヘテロアリールアルキルである、あるいは必要ならば R^{13} および R^{14} はこれらが結合している炭素原子と共にシクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキルあるいは置換シクロヘテロアルキル環を形成する、および

R^{25} はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選ばれている)

の構造を有する、あるいはこのプロドラッグの薬剤的に受入れられる塩、含水物、溶媒和物あるいはN-酸化物である。

【0065】

若干の実施態様においては、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、アリール、アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキルあるいはヘテロアリールである（好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニルあるいはカルバモイルであるならば、 R^{14} はメチルである）。他の実施態様においては、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニル、ベンジル、フェネチルあるいは3-ピリジルである。

【0066】

なお他の実施態様においては、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルカニル、置換アルカニル、シクロアルカニルあるいは置換シクロアルカニルである。なお他の実施態様においては、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロペンチルあるいはシクロヘキシルである。なお他の実施態様においては、 R^{13} はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロペンチルあるいはシクロヘキシルであり、 R^{14} は水素である、あるいは R^{13} はメチルであり、 R^{14} はメチルである。

【0067】

なお他の実施態様においては、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アリール、アリールアルキルあるいはヘテロアリールである。なお他の実施態様においては、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、フェニル、ベンジル、フェネチルあるいは3-ピリジルである。なお他の実施態様においては、 R^{13} はフェニル、ベンジル、フェネチルあるいは3-ピリジルであり、 R^{14} は水素である。

【0068】

なお他の実施態様においては、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニルあるいはカルバモイルである。なお他の実施態様においては、 R^{13} はアルコキシカルボニルあるいはカルバモイルであり、 R^{14} はメチルである。なお他の実施態様においては、 R^{13} はメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルあるいはシクロヘキシルオキシカルボニルであり、 R^{14} はメチルである。

【0069】

10

20

30

40

50

なお他の実施態様においては、 R^{13} および R^{14} はこれらが結合している炭素原子と共にシクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキルあるいは置換シクロヘテロアルキル環を形成する。なお他の実施態様においては、 R^{13} および R^{14} はこれらが結合している炭素原子と共にシクロアルキル環を形成する。なお他の実施態様においては、 R^{13} および R^{14} はこれらが結合している炭素原子と共にシクロブチル、シクロペンチルあるいはシクロヘキシル環を形成する。

【0070】

式(1)の化合物のなお他の実施態様においては、 R^{25} はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールである。なお他の実施態様においては、 R^{25} はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルあるいは3-ピリジルである。

【0071】

なお他の実施態様においては、 R^{25} はアシルあるいは置換アシルである。なお他の実施態様においては、 R^{25} はアセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルあるいはフェナセチルである。

【0072】

なお他の実施態様においては、 R^{25} はアルカニルあるいは置換アルカニルである。なお他の実施態様においては、 R^{25} はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチルあるいは1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチルである。なお他の実施態様においては、 R^{25} はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、1,1-ジメトキシエチルあるいは1,1-ジエトキシエチルである。

【0073】

なお他の実施態様においては、 R^{25} はアリール、アリールアルキルあるいはヘテロアリールである。なお他の実施態様においては、 R^{25} はフェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリルあるいは3-ピリジルである。

【0074】

なお他の実施態様においては、 R^{25} はシクロアルキルあるいは置換シクロアルキルである。なお他の実施態様においては、 R^{25} はシクロプロピル、シクロペンチルあるいはシクロヘキシルである。

【0075】

なお他の実施態様においては、 R^{25} はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、

10

20

30

40

50

アリール、アリールアルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、アリール、アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキルあるいはヘテロアリール（好ましくは、 R^{13} はアルコキシカルボニルあるいはカルバモイルであり、 R^{14} はメチルである）である。なお他の実施態様においては、 R^{25} はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルあるいは3-ピリジルであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニル、ベンジル、フェネチルあるいは3-ピリジルである。なお他の実施態様においては、 R^{25} はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、シクロヘキシルあるいは3-ピリジルであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニル、ベンジル、フェネチルあるいは3-ピリジルである。

【0076】

なお他の実施態様においては、 R^{25} はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルあるいは置換ヘテロアリールアルキルであり、 R^{13} および R^{14} はこれらが結合している原子と共にシクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキルあるいは置換シクロヘテロアルキル環を形成する。なお他の実施態様においては、 R^{25} はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールであり、 R^{13} および R^{14} はこれらが結合している原子と共にシクロアルキルあるいは置換シクロアルキル環を形成する。なお他の実施態様においては、 R^{25} はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1,1-ジエトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェ

10

20

30

40

50

ネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルあるいは3-ピリジルであり、 R^{13} および R^{14} はこれらが結合している原子と共にシクロブチル、シクロペンチルあるいはシクロヘキシル環を形成する。

【0077】

なお他の実施態様においては、 R^{25} はアシルあるいは置換アシルであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、置換カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリールあるいは置換ヘテロアリール（好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、カルバモイルあるいは置換カルバモイルであるならば、 R^{14} はメチルである）である。なお他の実施態様においては、 R^{25} はアセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルあるいはフェナセチルであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、置換カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリールあるいは置換ヘテロアリール（好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニルあるいはカルバモイルであるならば、 R^{14} はメチルである）である。

【0078】

なお他の実施態様においては、 R^{25} はアルカニルあるいは置換アルカニルであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、置換カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリールあるいは置換ヘテロアリール（好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、カルバモイルあるいは置換カルバモイルであるならば、 R^{14} はメチルである）である。なお他の実施態様においては、 R^{25} はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチルあるいは1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチルであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、置換カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリールあるいは置換ヘテロアリール（好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニルあるいはカルバモイルであるならば、 R^{14} はメチルである）である。

【0079】

なお他の実施態様においては、 R^{25} はアリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールあるいは置換ヘテロアリールであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリールあるいは置換ヘテロアリール（好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、カルバモイルあるいは置換カルバモイルであるならば、 R^{14} はメチルである）である。なお他の実施

10

20

30

40

50

態様においては、 R^{25} はフェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリルあるいは3-ピリジルであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリールあるいは置換ヘテロアリール（好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニルあるいはカルバモイルであるならば、 R^{14} はメチルである）である。

【0080】

なお他の実施態様においては、 R^{25} はシクロアルキルあるいは置換シクロアルキルであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリールあるいは置換ヘテロアリール（好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、カルバモイルあるいは置換カルバモイルであるならば、 R^{14} はメチルである）である。好ましくは、 R^{25} はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルあるいはシクロヘキシルであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルバモイル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリールあるいは置換ヘテロアリール（好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニルあるいはカルバモイルであるならば、 R^{14} はメチルである）である。

【0081】

なお他の実施態様においては、 R^{25} はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルあるいは置換ヘテロアリールアルキルであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールである。なお他の実施態様においては、 R^{25} はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルカニル、置換アルカニル、シクロアルカニルあるいは置換シクロアルカニルである。なお他の実施態様においては、 R^{25} はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロペンチルあるいはシクロヘキシルである。上記実施態様においては、 R^{25} は好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ベンチル、イソベンチル、sec-ベンチル、ネオベンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルあるいは3-ピリジルである。

【0082】

なお他の実施態様においては、 R^{25} はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロ

10

20

30

40

50

アルキルあるいはヘテロアリールである。なお他の実施態様においては、 R^{25} はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アリール、アリールアルキルあるいはヘテロアリールである。なお他の実施態様においては、 R^{25} はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、フェニル、ベンジル、フェネチルあるいは3-ピリジルである。なお他の実施態様においては、 R^{25} は好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルあるいは3-ピリジルである。

10

20

【0083】 なお他の実施態様においては、 R^{25} はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールである。なお他の実施態様においては、 R^{25} はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールであり、 R^{13} および R^{14} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、カルバモイルあるいは置換カルバモイル（好ましくは、 R^{13} がアルコキシカルボニル、置換アルコキシカルボニル、カルバモイルあるいは置換カルバモイルであるならば、 R^{14} はメチルである、より好ましくは、 R^{13} がメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルあるいはシクロヘキシカルボニルであり、 R^{14} はメチルである）である。上記実施態様においては、 R^{25} は好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルあるいは3-ピリジルである。

30

40

50

【0084】

なお他の実施態様においては、 R^{25} はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールであり、 R^{13} および R^{14} はこれらが結合している原子と共にシクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキルあるいは置換シクロヘテロアルキル環を形成する。なお他の実施態様にお

50

いては、 $R^{2,5}$ はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールであり、 $R^{1,3}$ および $R^{1,4}$ はこれらが結合している原子と共にシクロアルキルあるいは置換シクロアルキル環を形成する。なお他の実施態様においては、 $R^{2,5}$ はアシル、置換アシル、アルキル、置換アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキルあるいはヘテロアリールであり、 $R^{1,3}$ および $R^{1,4}$ はこれらが結合している原子と共にシクロブチル、シクロペンチルあるいはシクロヘキシル環を形成する。なお他の実施態様においては、 $R^{2,5}$ は好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルあるいは3-ピリジルである。

10

20

【0085】

式(I)の化合物のなお他の実施態様においては、 R^4 および R^5 はこれらが結合している炭素原子と共にシクロブチルあるいは置換シクロブチル環を形成する。なお他の実施態様においては、置換シクロブチル環はアルカニル、置換アルカニル、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシおよびアルコキシカルボニルからなる群から選ばれた一つあるいは二つ以上の置換基で置換されている。

30

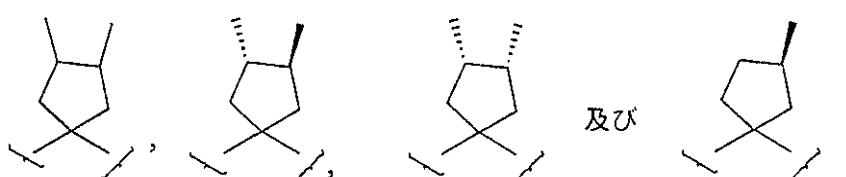
40

【0086】

式(I)の化合物のなお他の実施態様においては、 R^4 および R^5 はこれらが結合している炭素原子と共にシクロペンチルあるいは置換シクロペンチル環を形成する。なお他の実施態様においては、シクロペンチル環はアルカニル、置換アルカニル、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシあるいはアルコキシカルボニルで置換されている。なお他の実施態様においては、シクロペンチル環は以下からなる群から選ばれる。

50

【化6】



【0087】

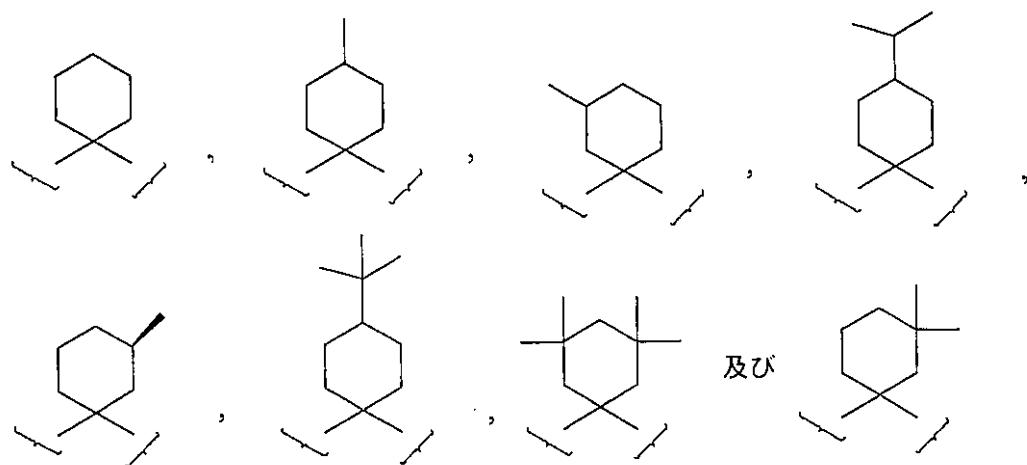
上記実施態様のより具体的なバーションにおいては、 R^7 は水素である。

【0088】

式(I)の化合物のなお他の実施態様においては、 R^4 および R^5 はこれらが結合している炭素原子と共にシクロヘキシルあるいは置換シクロヘキシル環を形成する。なお他の実施態様においては、シクロヘキシル環はアルカニル、置換アルカニル、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシあるいはアルコキシカルボニルで置換されている。なお他の実施態様においては、シクロヘキシル環はアルカニルで置換されている。なお他の実施態様においては、シクロヘキシル環は以下からなる群から選ばれる。

50

【化7】



10

20

30

【0089】

上記実施態様のより具体的なバーションにおいては、 R^7 は水素である。

【0090】

式(I)の化合物のなお他の実施態様においては、 R^4 および R^5 はこれらが結合している炭素原子と共にシクロヘテロアルキルあるいは置換シクロヘテロアルキル環を形成する。若干の実施態様においては、 n は0である。他の実施態様においては、 n は1であり、 R^2 は水素、メチル、2-プロピル、2-ブチル、イソブチル、t-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-イミダゾリルメチル、3-インドリルメチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ あるいは $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ である。なお他の実施態様においては、 n は1であり、 R^2 および R^{16} はこれらが結合している原子と共にピロリジン環を形成する。好ましくは、 R^4 および R^5 はこれらが結合している炭素原子と共にシクロヘテロアルカニル環を形成する。より好ましくは、シクロヘテロアルカニル環は下記からなる群から選ばれる。

【化8】



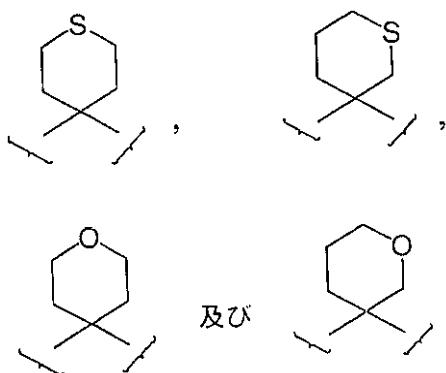
40

ここで、 Z は0、 $S(0)_p$ あるいは NR^{18} であり、

p は0、1あるいは2であり、

R^{18} は水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよびアルコキシカルボニルからなる群から選ばれる。より好ましくは、シクロヘテロアルカニル環は

【化9】



10

からなる群から選ばれる。

【0091】

上記実施態様のより具体的なバーションにおいて、R⁷は水素である。

【0092】

式(I)の化合物のなお他の実施態様においては、R⁴およびR⁵はこれらが結合している炭素原子と共に架橋シクロアルキル環を形成する。若干の実施態様においては、nは0である。他の実施態様においては、nは1であり、R²は水素、メチル、2-プロピル、2-ブチル、イソブチル、t-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-イミダゾリルメチル、3-インドリルメチル、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H、-CH₂CONH₂、-CH₂CH₂CONH₂、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂SH、-CH₂(CH₂)₃NH₂あるいは-CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂である。他の実施態様においては、nは1であり、R²およびR¹⁶はこれらが結合している原子と共にピロリジン環を形成する。好ましくは、架橋シクロアルキル基は下記で示される。

20

【化10】

30



【0093】

40

上記実施態様のより具体的なバーションにおいて、R⁷は水素である。

【0094】

式(I)の化合物のなお他の実施態様においては、Yは0であり、R⁶およびR⁷は水素であり、R⁴はアルキルあるいはシクロアルキルであり、R⁵は水素あるいはアルキルであり、R³は水素あるいはアルキルである。若干の実施態様においては、nは0である。他の実施態様においては、nは1であり、R²は水素、メチル、2-プロピル、2-ブチル、イソブチル、t-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-イミダゾリルメチル、3-インドリルメチル、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H、-CH₂CONH₂、-CH₂CH₂CONH₂、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂SH、-CH₂(CH₂)₃NH₂あるいは-CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂である。なお他の実施態様においては、nは1であり、R²およびR¹⁶はこれら

50

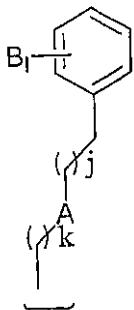
が結合している原子と共にピロリジン環を形成する。好ましくは、 R^4 はシクロアルキルであり、 R^5 は水素あるいはメチルであり、 R^3 は水素あるいはメチルである。好ましくは、 R^3 は水素であり、 R^4 はイソブチルであり、 R^5 は水素である。

【0095】

式(I)の化合物のなお他の実施態様においては、Yは0であり、 R^5 および R^7 は水素あるいはアルカニルであり、 R^3 および R^6 は水素であり、 R^4 は置換ヘテロアルキルである。好ましくは、 R^4 は

【化11】

10



20

(式中、Aは NR^{19} 、0あるいはSであり、
Bはアルキル、置換アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、
アルコキシカルボニルあるいはアミノであり、
 R^{19} は水素、アルキル、シクロアルキルあるいはアリールであり、
jは0～4の整数であり、
kは1～4の整数であり、
lは0～3の整数である。
より好ましくは、kは1である)

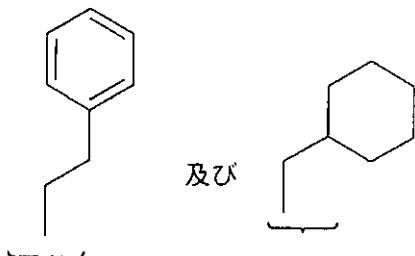
である。

30

【0096】

式(I)の化合物のなお他の実施態様においては、Yは0であり、 R^5 および R^7 は水素あるいはアルカニルであり、 R^3 および R^6 は水素であり、 R^4 は置換アルカニル、シクロアルキルあるいは置換シクロアルキルである。好ましくは、 R^4 は下記からなる群から選ばれる。

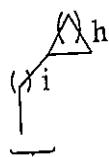
【化12】



40

好ましくは、 R^4 は

【化13】



(式中、hは1~6の整数であり、
iは0~6の整数である)

10

である。

【0097】

より好ましくは、hは1, 2, 3あるいは4であり、iは0~1である。なおより好ましくは、 R^4 は下記からなる群から選ばれる。

【化14】

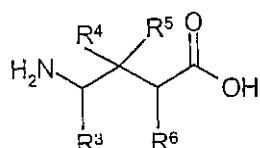


20

【0098】

好ましくは、式(I)の化合物は式(IV)

【化15】



(IV)

30

のギャバ類似体から得られ

ここで式(IV)のギャバ類似体は下記からなる群から選ばれる。

1-アミノメチル-1-シクロヘキサン酢酸(すなわち、ガバペニン)、

1-アミノメチル-1-(3-メチルシクロヘキサン)酢酸、

1-アミノメチル-1-(4-メチルシクロヘキサン)酢酸、

1-アミノメチル-1-(4-イソプロピルシクロヘキサン)酢酸、

1-アミノメチル-1-(4-tert-ブチルシクロヘキサン)酢酸、

1-アミノメチル-1-(3,3-ジメチルシクロヘキサン)酢酸、

1-アミノメチル-1-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサン)酢酸、

1-アミノメチル-1-シクロヘキサン酢酸、

1-アミノメチル-1-(3-メチルシクロヘキサン)酢酸、

1-アミノメチル-1-(3,4-ジメチルシクロヘキサン)酢酸、

7-アミノメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イル酢酸、

9-アミノメチル-ビシクロ[3.3.1]ノン-9-イル酢酸

40

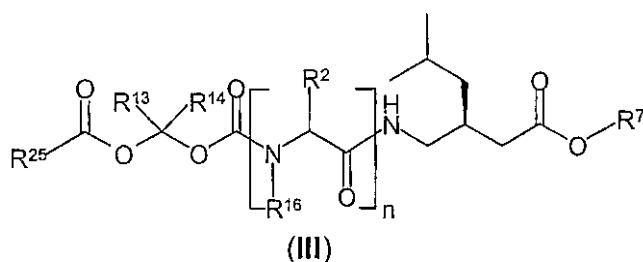
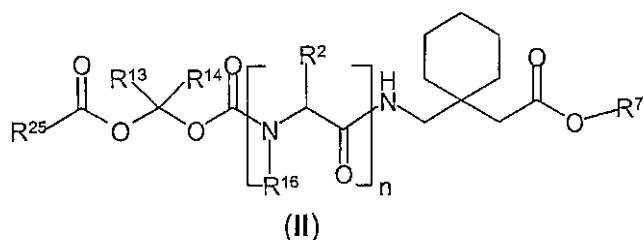
50

4-アミノメチル-4-(テトラヒドロピラン-4-イル)酢酸、
 3-アミノメチル-3-(テトラヒドロピラン-3-イル)酢酸、
 4-アミノメチル-4-(テトラヒドロチオピラン-4-イル)酢酸、
 3-アミノメチル-3-(テトラヒドロチオピラン-3-イル)酢酸、
 (S)-3-アミノメチル-5-メチルヘキサン酸(すなわち、プレガバリン)、
 3-アミノメチル-5-メチルヘプタン酸、
 3-アミノメチル-5-メチルオクタン酸、
 3-アミノメチル-5-メチルノナン酸、
 3-アミノメチル-5-メチルデカン酸、
 3-アミノメチル-5-シクロプロピルヘキサン酸、
 3-アミノメチル-5-シクロプロブチルヘキサン酸、
 3-アミノメチル-5-シクロペンチルヘキサン酸、
 3-アミノメチル-5-シクロヘキシルヘキサン酸、
 3-アミノメチル-5-フェニルヘキサン酸、
 3-アミノメチル-5-フェニルペンタン酸、
 3-アミノメチル-4-シクロブチル酪酸、
 3-アミノメチル-4-シクロペンチル酪酸、
 3-アミノメチル-4-シクロヘキシル酪酸、
 3-アミノメチル-4-フェノキシ酪酸、
 3-アミノメチル-5-フェノキシヘキサン酸および
 3-アミノメチル-5-ベンジルスルファニルペンタン酸。
 10
 20
 20

【0099】

なお他の実施態様においては、式(I)の化合物は式(II)および(III)の構造を有する。

【化16】



(式中n、R²、R⁷、R¹³、R¹⁴、R¹⁶およびR²⁵は先に定義した通りである)。

【0100】

式(II)および(III)の化合物の若干の実施態様においては、nは0である。他の実施態様においては、nは1である。nが1であるならば、好ましくは、L-アミノ酸は、L-立体化学配置である。

【0101】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、nは1であり、R¹⁶は水素であり、R²は水素、メチル、2-プロピル、2-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シク

ロペンチル、シクロヘキシリル、フェニル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-イミダゾリルメチル、3-インドリルメチル、-CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂CO₂H, -CH₂CH₂CO₂H, -CH₂C_{ONH}₂, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂SH, -CH₂(CH₂)₃NH₂あるいは-CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂である。なお他の実施態様においては、R¹⁶は水素であり、R²は水素、メチル、2-プロピル、2-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロヘキシリル、フェニルあるいはベンジルである。なお他の実施態様においては、nは1であり、R²およびR¹⁶はこれらが結合している原子と共にピロリジン環を形成する。

【0102】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³は水素であり、R¹⁴は水素である。

【0103】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はメチルであり、R¹⁴は水素である。

【0104】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はメチルであり、R¹⁴は水素である。

ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はエチルであり、R¹⁴は水素である。

【0105】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はプロピルであり、R¹⁴は水素である。

【0106】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はイソプロピルであり、R¹⁴は水素である。

【0107】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はブチルであり、R¹⁴は水素である。

【0108】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル

10

20

30

40

50

、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はイソブチルであり、R¹⁴は水素である。

【0109】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はsec-ブチルであり、R¹⁴は水素である。

【0110】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はtert-ブチルであり、R¹⁴は水素である。

【0111】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジ

10

20

30

40

50

メトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はシクロペンチルであり、R¹⁴は水素である。

【0112】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はシクロヘキシルであり、R¹⁴は水素である。

【0113】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はメチルであり、R¹⁴はメチルである。

【0114】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はシクロヘキシルであり、R¹⁴は水素である。

10

20

30

40

50

ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はメトキシカルボニルであり、R¹⁴はメチルである。

【0115】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はエトキシカルボニルであり、R¹⁴はメチルである。

【0116】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はプロポキシカルボニルであり、R¹⁴はメチルである。

【0117】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はイソプロポキシカルボニルであり、R¹⁴はメチルである。

【0118】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル

、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はブトキシカルボニルであり、R¹⁴はメチルである。

10

【0119】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はイソブトキシカルボニルであり、R¹⁴はメチルである。

20

【0120】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はsec-ブトキシカルボニルであり、R¹⁴はメチルである。

30

【0121】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジ

40

50

メトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はtert-ブトキシカルボニルであり、R¹⁴はメチルである。

【0122】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はシクロヘキシカルボニルであり、R¹⁴はメチルである。

【0123】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はフェニルであり、R¹⁴は水素である。

【0124】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はメチル、R¹⁴は水素である。

ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はベンジルであり、R¹⁴は水素である。

【0125】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はフェネチルであり、R¹⁴は水素である。

【0126】

式(II)および(III)の化合物のなお他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、1,1-ジメトキシエチル、1,1-ジエトキシエチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-エチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-エチル、1,1-ジメトキシプロピル、1,1-ジエトキシプロピル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-プロピル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-プロピル、1,1-ジメトキシブチル、1,1-ジエトキシブチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ブチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ブチル、1,1-ジメトキシベンジル、1,1-ジエトキシベンジル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-ベンジル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-ベンジル、1,1-ジメトキシ-2-フェネチル、1,1-ジエトキシ-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-フェネチル、1-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2-フェネチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、フェナセチル、フェニル、4-メトキシフェニル、ベンジル、フェネチル、スチリル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび3-ピリジルからなる群から選ばれ、R¹³はピリジルであり、R¹⁴は水素である。

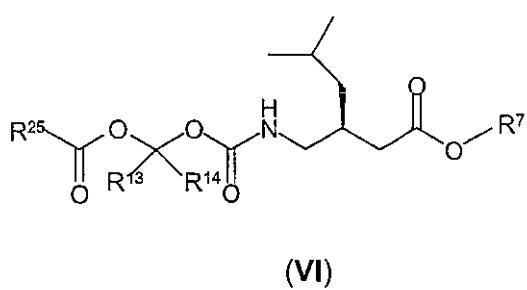
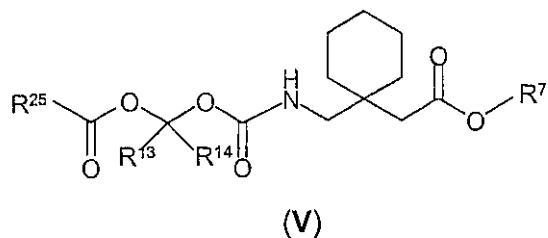
【0127】

式(II)および(III)の化合物に対するR¹³、R¹⁴およびR²⁵についての上記の若干の実施態様においては、R⁷が水素である。

【0128】

なお他の実施態様においては、式(II)および(III)の化合物はそれぞれ式(V)および(VI)の構造を有する、

【化17】



10

20

30

40

50

あるいはそれこれらこれらの薬剤的に受入れられる塩、水和物、媒和物あるいはN-酸化物であり、ここにR¹³、R¹⁴およびR²⁵は先に定義した通りである。当業者は、式(II)および(III)の化合物に対するR¹³、R¹⁴およびR²⁵についての上記実施態様はまた式(V)および(VI)の化合物についての実施態様であることを理解するであろう。若干のこれらの実施態様においては、R⁷は水素である。

【0129】

式(V)および(VI)の化合物の若干の実施態様においては、R⁷およびR¹⁴は各々水素であり、R¹³はC₁-C₆アルキルであり、R²⁵はC₁-C₆アルキルあるいはC₁-C₆置換アルキルである。若干の実施態様においては、R¹³はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルおよびsec-ブチルからなる群から選ばれ、R²⁵はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチルおよび1,1-ジエトキシエチルからなる群から選ばれる。

【0130】

式(V)および(VI)の化合物の若干の実施態様においては、R¹³はメチルである。式(V)および(VI)の化合物の他の実施態様においては、R²⁵はメチル、エチル、n-プロピルあるいはイソプロピルである。式(V)および(VI)の化合物のなお他の実施態様においては、R¹³はメチルであり、R²⁵はメチル、エチル、n-プロピルあるいはn-ブチルである。式(V)および(VI)の化合物のなお他の実施態様においては、R¹³はエチルであり、R²⁵はメチル、n-プロピルあるいはイソプロピルである。式(V)および(VI)の化合物のなお他の実施態様においては、R¹³はn-プロピルであり、R²⁵はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルあるいはn-ブチルである。式(V)および(VI)の化合物のなお他の実施態様においては、R¹³はイソプロピルであり、R²⁵はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチルあるいはイソブチルである。式(V)および(VI)の化合物のなお他の実施態様においては、R¹³はn-ブチルであり、R²⁵はn-ブチルである。式(V)および(VI)の化合物のなお他の実施態様においては、R¹³はメチルであり、R²⁵はエチルである。式(V)および(VI)の化合物のなお他の実施態様においては、R¹³はメチルであり、R²⁵はイソプロピルである。式(V)および(VI)の化合物のなお他の実施態様においては、R¹³はイソプロピルであり、R²⁵はイソプロピルである。式(V)および(VI)の化合物のなお他の実施態様においては、R¹³はイソプロピルであり、R²⁵は1,1-ジエトキシエチルである。式(V)および(VI)の化合物のなお他の実施態様においては、R¹³はプロピルであり、R²⁵はイソプロピルである。式(V)および(VI)の化合物のなお他の実施態様におい

ては、 $R^{1,3}$ はプロピルであり、 $R^{2,5}$ はエチルである。

【 0 1 3 1 】

若干の実施態様においては、式(V)の化合物、ここにR²⁵はイソプロピルであり、R¹³はメチルであり、R¹⁴は水素である、はEstradaらによって米国特許出願番号No.-----（この出願は、2003年10月14日に出願された米国仮出願番号No. 60/511,287の恩典を主張する）に開示されているように、1-{[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸である。

【 0 1 3 2 】

式(V)の化合物の具体的例としては、1- { [(-アセトキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-プロパノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-ブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-ピバルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-アセトキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-プロパノイルオキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-ブタノイルオキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-イソブタノイルオキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-ピバルオキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-アセトキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-プロパノイルオキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-ブタノイルオキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-イソブタノイルオキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-ピバルオキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-アセトキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-プロパノイルオキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-ブタノイルオキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-イソブタノイルオキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-ピバルオキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-アセトキシプロトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-プロパノイルオキシプロトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-ブタノイルオキシプロトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸、1- { [(-イソブタノイルオキシプロトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸および1- { [(-ピバルオキシプロトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸が挙げられる。

【 0 1 3 3 】

式 (VI) の化合物の具体的例としては、3- { [(-アセトキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-プロパノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-ブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-ピバルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-アセトキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-プロパノイルオキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-ブタノイルオキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-イソブタノイルオキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-ピバルオキシメトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-アセトキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-プロパノイルオキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-ブタノイルオキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、40

、3- { [(-イソブタノイルオキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-ピバルオキシプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-アセトキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-プロパノイルオキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-ブタノイルオキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-イソブタノイルオキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-ピバルオキシイソプロポキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-アセトキシブトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-プロパノイルオキシブトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-ブタノイルオキシブトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸、3- { [(-イソブタノイルオキシブトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸および3- { [(-ピバルオキシブトキシ)カルボニル]アミノメチル } -5-メチルヘキサン酸が挙げられる。

【0134】

4.3 ギャバ類似体のプロドラッグの合成法

構造式(I)、(II)、(III)、(V)および(VI)の化合物を合成する方法を含むギャバ類似体のプロドラッグの合成方法は、Gallopl、国際公開No. WO 02/100347, Gallopら、2,002年12月6日に出願された米国特許出願番号No. 10/313,825およびBahtら、2,004年7月15日に出願された米国特許出願番号No. 10/893,130に開示されている。ギャバ類似体のプロドラッグの他の合成方法もまた開示されている(次を参照されたい。Bryansら、国際公開No. WO 01/90052, 英国出願GB 2,362,646, ヨーロッパ出願EP 1,201,240および1,178,034, Yatvinら、U.S. Pat. No. 6,024,977, Gallopら、国際公開No. WO 02/28881, Gallopら、国際公開No. WO 02/28883, Gallopら、国際公開No. WO 02/28411, Gallopら、国際公開No. WO 02/32376, Gallopら、国際公開No. WO 02/42414)。

【0135】

4.4 治療/予防投与

ギャバ類似体のプロドラッグを含む投与形態は、尿失禁を治療しおよび/あるいは予防するのに都合よく使用できる。この投与形態は、単独あるいは他の薬剤と一緒に投与あるいは使用できる。この製剤はまた別のギャバ類似体のプロドラッグを含む別の薬理的に活性な薬剤と一緒にギャバ類似体のプロドラッグを患者に放出できる。患者は哺乳動物、好ましくは人間である。

【0136】

投与形態を治療の本方法を使用すると、この投与形態はギャバ類似体のプロドラッグin vivoを放出する際に、患者の体循環中にギャバ類似体(例えば、ガバベンチンあるいはプレガバリン)を供給する。学説に束縛されたいとは望まないが、プロドラッグのプロモイエティ(单数あるいは複数)は化学的および/あるいは酵素的に開裂され得る。哺乳動物の胃、腸管、腸組織、血液、肝臓、脳あるいは他の任意の適当な組織に存在する一つあるいは二つ以上の酵素がプロドラッグのプロモイエティ(单数あるいは複数)を開裂し得る。今的方法には、開裂のメカニズムは重要でない。好ましくは、プロドラッグからのプロモイエティの開裂により生じたギャバ類似体は、AugartらによりU.S. Pat. No. 6,054,482に記載された理由により、実質的な量のラクタム汚染物質を含まない(好ましくは0.5重量%未満、より好ましくは0.2重量%未満、最も好ましくは0.1重量%未満)。プロドラッグからのラクタム汚染物質放出の範囲は、標準in vitro分析法を用いて評価できる。

【0137】

若干の治療的に効果的なギャバ類似体、例えばガバベンチンおよびプレガバリン、は胃腸粘膜を横切る受動的透過性が劣るが、おそらくはこれらの生理的pHにおける双性イオン的な性質によるのであろう。ガバベンチン、プレガバリンおよび他のギャバ類似体は一つあるいは二つ以上のアミノ酸輸送体(例えば、“大きな中性アミノ酸輸送体”)により胃腸管を横切って活発に輸送される。しかしながら、大きな中性アミノ酸輸送体は小腸の限られた領域の腸管をライニングする細胞内に優先的に滲出され、これはドラッグ吸収に対

して限られた窓を提供し、全体としては投与量依存性ドラッグ生体内効率に至り、この効率は投与量が増加すると減少する。

【0138】

ここに開示される化合物は、胃腸管へのおよび殊に結腸内での何時間にもわたる徐放を提供する徐放製剤に処方できるので、これらの化合物（特に、ガバベンチンプロドラッグ1-[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル]-1-シクロヘキサン酢酸）はそれぞれの親ドラッグ（例えば、ガバベンチンあるいは他のギャバ類似体）よりも尿失禁の治療および/あるいは予防にもより有効で有り得る。ここで開示される化合物の徐放性経口投与形態に使用される能力により、血液中に治療で効果的なドラッグ濃度の維持に必要な投薬頻度を減らすことができる。

10

【0139】

4.5 薬剤組成物

ここに開示される薬剤組成物は患者への適正な投与のための形態を与える様にする適当な量の薬剤的に受入れられるビヒクルと一緒にした治療に効果的な量の一つあるいは二つ以上のギャバ類似体プロドラッグを好ましくは精製された形態で含む。患者に投与する場合には、プロドラッグと薬剤的に受入れられるビヒクルは好ましくは無菌である。適当な薬剤のビヒクルの例としては澱粉、ぶどう糖、乳糖、蔗糖、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チヨーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノール等が挙げられる。この薬剤組成物はまた、望むならば、少ない量の湿潤剤あるいは乳化剤あるいはpH緩衝剤を含むことができる。なお、助剤、安定剤、増粘剤、滑剤および着色剤を使用できる。

20

【0140】

薬剤組成物は通常の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠化、糊状化、乳化、カプセル化、エントラッピングあるいは凍結乾燥の工程により製造できる。薬剤組成物は、一つあるいは二つ以上の生理的に受入れられる担体、希釈剤、医薬品添加物あるいは助剤を使って通常の方法で製剤でき、これらはここに開示した化合物を薬剤的に使用できる製品に加工するのを容易にする。適切な製剤は選択した投与のルートに依存する。

30

【0141】

本薬剤組成物は、溶液、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、ペレット、カプセル、液体含有カプセル、粉末、徐放性製剤、座剤、乳剤、エアロゾル、スプレー、懸濁剤あるいは使用に適当な任意の他の形態を取ることができる。若干の実施態様においては、薬剤的に受入れられるビヒクルはカプセルである（例えば、Grosswaldら、U.S. Pat. No. 5,698,155を参照されたい）。適当な薬剤ビヒクルの他の例はartに記載されている（Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 19th Edition, 1995を参照されたい）。好ましい薬剤組成物は経口投与、特に経口徐放投与のために製剤される。

40

【0142】

経口投与用の薬剤組成物は、例えば、錠剤、トローチ剤、水性あるいは油性懸濁剤、顆粒、粉末、乳剤、カプセル、シロップあるいはエリキシル剤の形態であり得る。経口投与組成物は一つあるいは二つ以上の任意の薬剤、例えば、果糖、アスパルテームあるいはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント等の矯味剤、ウインターグリーン油あるいはチェリー着色剤および保存剤、を含んでいて薬剤的に快い製品を提供できる。さらに錠剤あるいは丸剤の形態の場合は、組成物を被覆して胃腸管内での分解および吸収を遅延させることができ、延長した時間にわたり持続した作用を提供する。経口組成物は、マンニトール、乳糖、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム等の標準ビヒクルを含むことができる。この様なビヒクルは薬剤等級であることが望ましい。

【0143】

懸濁液、エリキシルおよび溶液等の経口液体製品については、適当な担体、医薬品添加

50

物あるいは希釈剤は、水、食塩水、アルキレングリコール（例えば、プロピレングリコール）、ポリアルキレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール）、油、アルコール、pH 4ないし6の弱酸性緩衝液（例えば、約5 mM～約50 mMの酢酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩）等を含む。なお、香味剤、保存剤、着色剤、胆汁酸塩、アシルカルニチン等を添加できる。

【0144】

ギャバ類似体プロドラッグが酸性の場合は、遊離酸、薬剤的に受入れられる塩、媒和体あるいは水和体として任意の上記製剤中に含ませることができる。薬剤的に受入れられる塩は実質的に遊離酸の活性を保持し、塩基との反応により調製でき、対応する遊離酸の形態よりも水性あるいは他のプロトン性溶媒中により可溶性である。

10

【0145】

薬剤組成物は好ましくは、ギャバ類似体および/あるいはギャバ類似体プロドラッグの分子内環状化により形成されるラクタム側生成物を含まないかほんの低レベルで含む。好ましい実施態様においては、殆どラクタム形成なしに（好ましくは約0.5重量%未満のラクタム、より好ましくは約0.2重量%未満のラクタム、最も好ましくは約0.1重量%未満のラクタム）組成物は長期にわたる貯蔵（好ましくは1年を越えて）に対して安定である。

【0146】

4.6 徐放性経口投与形態

尿失禁を治療および/あるいは予防するためにギャバ類似体プロドラッグの経口投与を伴う方法については、この方法をいろいろな異なる製剤で実施でき、これらの投与形態は経口投与するとプロドラッグを徐放する。この様な徐放性経口投与形態は、大腸をライニングする細胞により吸収されるギャバ類似体プロドラッグの投与に特に好まれるが、この投与形態は一般に胃腸管のその位置にプロドラッグを放出するのに十分に適合しているからである。

20

【0147】

本発明の若干の実施態様においては、投与形態はビーズからなり、このビーズは溶解あるいは拡散すると長時間にわたり、好ましくは6時間以上にわたり、より好ましくは8時間以上にわたり、最も好ましくは12時間以上にわたりプロドラッグを放出する。このプロドラッグ放出ビーズは、プロドラッグと任意の滑剤、抗酸化剤および緩衝剤を含む薬剤的に受入れられるビヒクルからなる中心組成物あるいは芯を有することができる。ビーズは約1ないし2 mmの直径を有する医療投与形態でよい。ビーズは各々、例えば、投与量が約40 mg以下のプロドラッグを含んでいる。若干の実施態様においては、ビーズは非架橋性物質で形成され、胃腸管からの放出（discharge）を良くする。ビーズを、時限放出特性を生じる放出速度制御ポリマーで被覆してよい。

30

【0148】

時限放出ビーズは、治療上効果的なプロドラッグ投与用の錠剤に製造できる。ビーズは、例えば、アクリル系樹脂で被覆されヒドロキシプロピルメチルセルロース等の医薬品添加物と混合された複数のビーズの直接圧縮によりマトリックス錠剤に作られる。ビーズの製造は、当業界（Lu, Int. J. Pharm. 1994, 112, 117-124; Pharmaceutical Sciences by Remington, 14th ed, pp1626-1628 (1970); Fincher, J. Pharm. Sci. 1968, 57, 1825-1835, Benedikt, U.S. Pat. No. 4,083,949）に開示され、錠剤の製造は（Pharmaceutical Sciences, by Remington, 17th Ed, Ch. 90, pp 1603-1625 (1985)）で開示されている。

40

【0149】

他の実施態様においては、経口徐放ポンプを使用できる（Langer, 上記、Sefton, 1987, CRC Crit Ref Biomed. Eng. 14:201, Saudekら、1989, N. Engl. J Med. 321:574）。

【0150】

他の実施態様においては、ポリマー物質を使用できる（次を参照されたい。“Medical Applications of Controlled Release (制御放出の医療応用)”, Langer and Wise (ed s.), CRC Press, Boca Raton, Florida (1974), “Controlled Drug Bioavailability (

50

制御ドラッグの生物学的利用率), "Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984), Langerら、1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61, Levyら、1985, Science 228:190, Duringら、1989, Ann. Neurol. 25:351, Howardら、1989, J. Neurosurg. 71:105)。好ましい実施態様においては、ポリマー物質が経口徐放性放出に用いられる。好ましいポリマーの例としては、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロース(ヒドロキシプロピルメチルセルロースが最も好ましい)が挙げられる。他の好ましいセルロースエーテルが記載されている(Aldeerman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 1984, 5(3) 1-9)。薬物放出に影響する因子は専門の技術者には公知であり、当業界(Bambaら、Int. J. Pharm. 1979, 2, 307)で記載されている。

10

【0151】

他の実施態様においては、腸溶製品を経口徐放投与に使用できる。好ましい被覆物質の例としては、pH依存性の溶解度を有するポリマー(すなわち、pH制御放出)、低速のあるいはpH依存性の速度の膨潤性、溶解性あるいは侵食性(すなわち、時間制御放出)を有するポリマー、酵素により分解される(すなわち、酵素制御放出)ポリマーおよび圧力増加により破壊される堅固な層を形成する(すなわち、圧力制御放出)ポリマーが挙げられる。

20

【0152】

なお他の実施態様においては、ドラッグ放出脂質マトリックスを経口徐放投与に使用できる。一つの特に好ましい例としては、FarahらによりU.S. Pat. No. 6,375,987およびJochimらによりU.S. Pat. No. 6,379,700に開示されているように、プロドラッグ固体の微粒子が脂質の薄い制御放出層(例えば、ベヘン酸グリセリンおよび/あるいはパルミトステアリン酸グリセリン)で被覆されている場合である。脂質被覆の粒子は必要ならば圧縮して錠剤を形成する。徐放経口投与に適した別の制御放出脂質ベースのマトリックス材料は、RoussinらによりU.S. Pat. No. 6,171,615に開示されている様にポリグリコール化グリセライドを含む。

20

【0153】

なお他の実施態様においては、プロドラッグ放出ワックスを経口徐放投与に使用できる。適当なプロドラッグ徐放性ワックスの例は、CainらによりU.S. Pat. No. 3,402,240(カルナウバ蠅、カンデディラ蠅、エスパルト蠅およびオーリキュリ蠅)、ShtohrynらによりU.S. Pat. No. 4,820,523(水添植物油、蜂蠅、カルナウバ蠅、パラフィン、カンデディラ蠅、オゾケライトおよびこれらの混合物)、およびWaltersによりU.S. Pat. No. 4,421,736(パラフィンとカスター蠅との混合物)に開示されている。

30

【0154】

なお他の実施態様においては、浸透性放出システムが経口徐放投与に用いられる(Vermal、Drug Dev. Ind. Pharm. 2000, 26:695-708)。好ましい実施態様においては、Alza Corporation, Mountain View, CAにより製造されたOROS(商品名)システムが経口徐放投与放出装置に使用されている(Theeuwesら、U.S. Pat. No. 3,845,770, Theeuwesら、U.S. Pat. No. 3,916,899)。

40

【0155】

なお他の実施態様においては、制御放出システムをギャバ類似体のプロドラッグの標的に接近して置くことができ、体循環用量のほんの一部しか必要としない(例えば、次を参照されたい。Goodson, Medical Applications of Controlled Release(制御放出の医療応用), 上記、vol. 2 pp. 115-138(1984))。Langer, 1990, Science 249:1527-1533で論じられた他の制御放出システムもまた使用できる。

【0156】

他の実施態様においては、投与形態はポリマー基質上に被覆されたギャバ類似体のプロドラッグを含む。このポリマーは、浸食されるポリマーあるいは浸食されないポリマーで有り得る。この被覆された基質を折重ねて二重膜ポリマードラッグ投与形態にすること

50

ができる。例えば、ギャバ類似体のプロドラッグは、ポリペプチド、コラーゲン、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリオルソエステル、ポリアセチルあるいはポリオルソカルボナート等のポリマーに被覆でき、被覆されたポリマーは折り重ねて二積層製剤にことができる。操作において、生体浸食性製剤は制御された速度で浸食され、徐放期間にわたってプロドラッグを放出する。代表的生分解性ポリマーの例としては、生分解性ポリアミド、ポリアミノ酸、ポリエステル、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカルボハイドロート、ポリオルソエステル、ポリオルソカルボナート、ポリアセチル、ポリアンヒドリド、生分解性ポリジヒドロピランおよびポリジオキシノンからなる群から選ばれたメンバーが挙げられ、これらは当業界 (Rosoff, Controlled Release of Drugs (ドラッグの制御放出), Chap. 2, pp. 53-95 (1985), Heller ら、U.S. Pat. No. 3,811,444, Michels, U.S. Pat. No. 3,962,414, Capozza, U.S. Pat. No. 4,066,747, Schmitt, U.S. Pat. No. 4,070,347, Choi ら、U.S. Pat. No. 4,079,038, Choi ら、U.S. Pat. No. 4,093,709) で公知である。

【0157】

他の実施態様においては、投与形態はポリマーに詰込まれたプロドラッグを含み、ポリマーはポリマーを通した拡散によりプロドラッグを放出するか、あるいは孔を通して流動により放出するか、あるいはポリマーマトリックスの裂開により放出する。ドラッグ放出性ポリマー投与形態はポリマー中あるいはポリマー上に均一に含まれた10~2,500 mgの濃度を含む。製剤は、用量放出の始めにおいては少なくとも一つの暴露された表面を含む。非暴露表面は、存在する場合には、プロドラッグの通過をさせない薬剤的に受け入れられる物質で被覆されている。投与形態は当業界に公知の方法により製造される。投与形態を製造する例は、ポリエチレングリコールの様な薬剤的に受け入れられる担体を既知の用量のプロドラッグと高い温度 (例えば、37) で混合し、混合物を架橋剤、例えば、オクタン酸塩、と共にシラスティック医療級 (商品名) のエラストマーに添加し、型に鋳込むことからなる。各任意の続く層に対してこの工程を繰返す。このシステムを約1時間セットして製剤を提供する。この製剤を製造するための代表的なポリマーはオレフィンならびにビニルポリマー、付加ポリマー、縮合ポリマー、炭水化物ポリマーおよびシリコーンポリマーからなる群から選ばれたメンバー (ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ酢酸ビニル、ポリアクリル酸メチル、ポリメタアクリル酸イソブチル、ポリアルギナートおよびポリシリコーンにより代表されるような) を含む。これらを製造するためのポリマーおよび方法は art (Coleman ら、Polymers 1990, 31, 1187-1231, Roerdink ら、Drug Carrier Systems 1989, 9, 57-10, Leong ら、Adv. Drug Delivery Rev. 1987, 1, 199-233, Roff ら、Handbook of Common Polymers 1971, CRC Press, Chine ら、U.S. Pat. No. 3,992,518) に記載されている。

【0158】

他の実施態様においては、投与形態は複数の小さなピルからなる。この小さな時間放出ピル (複数) は、24時間以内の長期間にわたる徐放性プロドラッグ放出特性を達成するためのいろいろな時間用量を提供するためのいろいろな単一用量を提供する。マトリックスは、多糖、寒天、アガロース、天然ゴム、アルギン酸ナトリウムを含むアルギン酸アルカリ、カラギーナン、フコイダン、フルセララン、ラミナラン、イバラノリ、アラビアゴム、ガティガム、カラヤゴム、トラガカントゴム、イナゴマメゴム、ペクチン、アミロペクチン、ゼラチンおよび親水性コロイドからなる群から選ばれる親水性ポリマーを含む。この親水性マトリックスは、複数の4~50の小さなピルからなり、各小さなピルは10 ng, 0.5 mg, 1 mg, 1.2 mg, 1.4 mg, 1.6 mg, 5.0 mg等の用量集団からなる。これらの小さなピルは0.001 mm~10 mm以下の厚さの放出速度制御壁を含み、プロドラッグの時間放出を提供する。代表的壁形成物質の例としては、グリセリントリステアラート、グリセリンモノステアラート、グリセリンジパルミタート、グリセリンラウレアート、グリセリンジセノアートおよびグリセリントリデノアートからなる群から選ばれたトリグリセリンエステルを含む。他の壁形成物質の例としてはポリビニルアセタート、フタラート、メチルセルロースフタラートおよび微孔性オレフィン類が挙げられる。小さなピルを製造する方法は

10

20

30

40

50

、Urquhartら、U.S. Pat. No. 4,434,153, Urquhartら、U.S. Pat. No. 4,4721,613, Theeuwes, U.S. Pat. No. 4,4853,229, Barry, U.S. Pat. No. 2,996,431, Neville, U.S. Pat. No. 3,139,383, Metha, U.S. Pat. No. 4,752,470に開示されている。

【0159】

他の実施態様においては、投与形態は浸透性製剤からなり、この製剤はプロドラッグを含む治療組成物を囲む半透過性壁を有する。患者内の使用において、均一な組成物を含む浸透性製剤は、半透過性壁を横断する濃度勾配に応答して半透過性壁を通して流体を製剤中に吸込む。製剤中の治療組成物は浸透圧差を大きくして、24時間以下（あるいはある場合には30時間以下）の長時間にわたり治療組成物が製剤からの出口を通して投与される様にする。これらの放出プラットホームは、即時放出製剤のスパイクドプロファイル（spiked profile）に対する本質的にゼロオーダーの放出プロファイルを提供する。

【0160】

他の実施態様においては、投与形態は別の浸透性製剤（この浸透性製剤は区画を囲む壁（この壁は流体の通過に透過性があり、区画中に存在するプロドラッグの通過に実質的に不透過性である半透過性ポリマー組成物を含む）を含む）、区画中にヒドロゲル含有層、区画中にヒドロゲル押し出し層組成物（寸法を膨張させプロドラッグ組成物層を製剤から押出すために流体を吸込みかつ吸収するための浸透性製剤を含む）、および壁中にプロドラッグ組成物を放出するための少なくとも一つの通路を含む。この方法は次のようにしてプロドラッグを放出する。半透過性壁の透過度および半透過性壁を通した浸透圧により決定される流体吸込み速度で半透膜壁を通して流体を吸込むことにより、押し出し層を膨張させ、これにより出口通路より製剤からプロドラッグを患者に長期にわたり（24時間以内あるいは30時間でも）放出する。ヒドロゲル層組成物は次を含んでよい。10～1000 mgの、1,000,000～8,000,000のポリアルキレンオキサイド（1,000,000重量平均分子量のポリエチレンオキサイド、2,000,000分子量のポリエチレンオキサイド、4,000,000分子量のポリエチレンオキサイド、5,000,000分子量のポリエチレンオキサイド、7,000,000分子量のポリエチレンオキサイドおよび1,000,000～8,000,000重量平均分子量のポリプロピレンオキサイドからなる群から選ばれた）からなる群から選ばれたメンバーの様なヒドロゲル、あるいは10～1000 mgのナトリウムカルボキシメチルセルロースあるいはカリウムカルボキシメチルセルロースの様な、重量平均分子量10,000～6,000,000のアルカリカルボキシメチルセルロース。ヒドロゲル膨張層は、0.0～350 mg（現在の製造では）、0.1～250 mgの重量平均分子量7,500～4,500,000のヒドロキシアルキルセルロース（例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシブチルセルロースあるいはヒドロキシペンチルセルロース）（現在の製造では）；

1～50 mgのオスムエイジェント（osmagent）（塩化ナトリウム、塩化カリウム、磷酸カリウム、琥珀酸、クエン酸、ラフィノース、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、尿素、イノシトール、蔗糖、ブドウ糖およびソルビトールからなる群から選ばれる）；0～5 mgの第二酸化鉄等の着色剤；0～30 mg（現在の製造において）、0.1～30 mgの数平均分子量9,000～225,000のヒドロキシプロピルアルキルセルロース（ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルベンチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルブチルセルロースから選ばれる）；0.00～1.5 mgの抗酸化剤（アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシキノン、ブチルヒドロキシアニソール、ヒドロキシコマリン、ブチル化ヒドロキシトルエン、セファルム、エチルガラート、プロピルガラート、オクチルガラート、ラウリルガラート、ブロピルヒドロキシベンゾアート、トリヒドロキシブチロフェノン、ジメチルフェノール、ジブチルフェノール、ビタミンE、レシチンおよびエタノールアミンからなる群から選ばれる）；および0.0～7 mgの滑剤（ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸マグネシウム、パルミチン酸カルシウム、スペリン酸ナトリウム、ラウリン酸カリウム、脂肪酸塩、環状脂肪酸塩、芳香族酸塩、ステアリン酸、オレイン酸、パルミチン酸、脂肪酸塩、環状脂肪酸塩あるいは芳香族酸塩の混合物、および脂肪酸、環状脂肪酸あるいは芳香族酸からなる群から選ばれる）を含む。

10

20

30

40

50

【0161】

10
浸透性製剤において、半透過性壁は、流体の通過には透過性がありプロドラッグの通過には透過性がない組成物を含む。この壁は毒性がなく、セルロースアシラート、セルロースジアシラート、セルローストリニアシラート、セルロースアセタート、セルロースジアセタートおよびセルローストリニアセタートからなる群から選ばれるポリマーを含む。この壁は75ないし100 wt.% (重量%) のセルロース性壁形成ポリマーを含む。あるいは、この壁は付加的に0.01ないし80 wt.%のポリエチレングリコール、あるいは1ないし25 wt.%の、ヒドロキシプロピルセルロースあるいはヒドロキシプロピルメチルセルロースの様なヒドロキシプロピルアルキルセルロースからなる群から選ばれるセルロースエーテルを含むことができる。壁を含む全成分の合計重量パーセントは100 wt.%である。内部区画はプロドラッグ含有組成物のみを含むか、あるいは膨張性ヒドロゲル組成物と層状の位置にある。区画における膨張性ヒドロゲル組成物は、半透過性壁を通して流体を吸込んで寸法を増加させ、ヒドロゲルを膨張させ区画中の空間を占め、これにより薬物組成物は製剤から押出される。薬効層と膨張性層は、何時間にもわたって患者にプロドラッグを放出するための製剤の操作の際に、共に作用する。製剤は、製剤の外部と内部の区画とを結合する通路を壁中に含む。浸透性粉末製剤は、約24時間以下の期間にわたりプロドラッグを製剤から患者にゼロオーダーの速度で放出させることができる。

【0162】

20
ここに使われている“通路”なる表現は、製剤の区画からプロドラッグを計量放出するのに適当な手段と方法を含む。出口手段は、プロドラッグの浸透性制御放出を提供するオリフィス、ポア、アパーチャー、ポア、多孔性エレメント、中空ファイバー、毛細管、チャンネル、多孔性オーバーレイあるいは多孔性エレメントを含む少なくとも一つの通路を含む。通路は、使用している流体環境で浸食あるいは浸出されて少なくとも一つの制御放出の寸法に作られた通路を生じる物質を含む。通路あるいは多重の通路を形成するのに適した代表的な物質の例としては、壁中の侵食性ポリグリコール酸あるいはポリ乳酸ポリマー、ゼラチンフィラメント、ポリビニルアルコール、侵食性ポリサッカライド、塩および酸化物が挙げられる。一つのポア通路あるいは二つ以上のポア通路は、ソルビトールの様な浸出性化合物を浸出することにより形成される。製剤からプロドラッグを計量放出するために、通路は円形、三角形、正方形および橢円形等の制御放出の寸法を有する。製剤は、壁の単一表面上あるいは二つ以上の表面上に一つあるいは二つ以上の通路を間隔を置いて離れた関係を持たせて組み立てる。“流体環境”なる表現は、人間の患者の様な水性あるいは生体の流体で、胃腸管を含む。通路および通路を形成する装置は、Theeuwesら、U.S. Pat. No. 3,845,770, Theeuwesら、U.S. Pat. No. 3,916,899, Saundersら、U.S. Pat. No. 4,063,064, Theeuwesら、U.S. Pat. No. 4,088,864およびAyerら、U.S. Pat. No. 4,816,263に開示されている。浸出により形成される通路はAyerら、U.S. Pat. No. 4,200,098およびAyerら、U.S. Pat. No. 4,285,987に開示されている。

【0163】

30
40
使用される徐放性経口製剤の具体的な形態に関りなく、プロドラッグは投与形態から、好ましくは約6時間以上にわたり、より好ましくは約8時間以上にわたり、最も好ましくは約12時間以上にわたり放出される。さらに、製剤は好ましくは、0~20%のプロドラッグを0~2時間で、20~50%のプロドラッグを2~12時間で、50~85%のプロドラッグを3~20時間で、75%より大なプロドラッグを5~18時間で放出する。徐放性経口製剤はさらに、時間に対する患者の血液プラスマ中のギャバ類似体の濃度を提供し、その曲線は、投与したギャバ類似体のプロドラッグの用量に比例する曲線下の面積 (AUC) と最大濃度 C_{max} を有する。 C_{max} は、即時放出性経口製剤からのプロドラッグの相当する用量の投与から得られる C_{max} の75%未満、好ましくは60%未満であり、AUCは、即時放出性経口製剤からのプロドラッグの相当する用量の投与から得られるAUCと実質的に同じである。

【0164】

好ましくは、本発明の製剤は一日二回投与される (より好ましくは、一日一回)。

【0165】

4.7 有用な治療法

若干の実施態様においては、ギャバ類似体のプロドラッグおよび/あるいはその薬剤組成物を尿失禁（ホルモン、手術、ドラッグあるいはその他により引起された）の患者に投与する。他の実施態様においては、ギャバ類似体のプロドラッグおよび/あるいはその薬剤組成物を尿失禁（ホルモン、手術、ドラッグあるいはその他により引起される）に対する予防手段として、患者に投与する。

【0166】

本方法は、尿失禁の出現の回数および/あるいは頻度の軽減、尿失禁の深刻度の軽減あるいはその両方を包含する。本方法は、切迫性失禁および腹圧性失禁の治療および/あるいは予防するために使用される。本方法は、他の膀胱問題/尿問題と一緒に失禁を治療および/あるいは予防するために、例えば、失禁（すなわち、尿の不随意の損失）と頻尿/過剰活動の膀胱（特に女性）の組合せを治療および/あるいは予防するために使用することもできる。

【0167】

患者は哺乳動物、好ましくは人間である。患者は女性か男性であり、当業者は尿失禁の原因は両性で著しく異なることを理解しているが（B.D. Weiss, "Diagnositic Evaluation of Urinary Incontinence in Geriatric Patients(老人患者における尿失禁の診断評価)," Am. Family Physician, 1998 (June) 2675-2694）。

【0168】

女性の腹圧性失禁は一般に二つの条件による、過動尿道（urethral hypermobility）あるいは内因性括約筋不全（intrinsic sphincteric deficiency）（これらは別々にあるいは一緒に起り得る）。過動尿道は骨盤フロアーの筋肉に対する損傷の最終結果であることが多い。骨盤フロアー筋肉の弱体化と引伸ばしは膀胱を腹部内で垂下がらせる。妊娠と出産は骨盤フロアーの筋肉を傷めるので、経腔分娩により数人の子供を産んだ女性は特に腹圧性失禁の危険性がある。子宮摘出、これは骨盤フロアーの筋肉、括約筋あるいは括約筋を収縮させる神経を損傷する可能性がある、が女性における腹圧性失禁の一般的な原因である。閉経後、あるいはエストロゲン奪取薬物による閉経前の治療後、エストロゲンの損失は尿道を薄くし、尿道が適当に閉じなくなる可能性がある。内因性括約筋不全が女性における腹圧性失禁のその他の主原因であり、括約筋が損傷を受けたり弱化すると起る。

【0169】

癌に対する手術あるいは放射線照射、あるいは良性前立腺肥大に対する手術あるいは手術を含む前立腺治療が男性の腹圧性失禁の最も多い原因であり、一般に括約筋を損傷したことによる。これらの処置の後の失禁は切迫性と腹圧性との組合せであることが多く、どちらのタイプが優勢であるかは不確かである。完全な前立腺摘出後最初の3ないし6ヶ月の間、殆ど全患者に失禁が起る。しかしながら、1年後にはこの処置を受けた大部分の男性については尿漏れは残るが自制を維持する。前立腺の経尿道切除（TURP）（深刻な良性前立腺肥大に対する標準的治療）後の男性の1ないし5%の人に腹圧性失禁が起る。男性と女性の両方において、老化過程がこれらの筋肉の一般的な弱化と膀胱容量の減少を起す。高衝撃運動もまた両性において腹圧性失禁を起し得る。

【0170】

多くの場合、切迫性失禁は排尿筋の不安定性による。これは、充填段階の際、膀胱の外層、排尿筋が不安定になり不適切に収縮する状態である。排尿筋不安定性は良性前立腺肥大を持っている男性の75%に起き、失禁自身は非常に深刻な場合にのみ起るが、夜に頻尿、切迫性尿意および排尿を起こさせる。前立腺摘出およびTURPを含む前立腺手術処置は、排尿筋不安定性を起こすことがある。TURPにおける失禁の割合は非常に低い（約1%）が、前立腺摘出後は著しくなる。（後者の場合、排尿筋不安定性は通常失禁に含まれる多くの因子の一つに過ぎない。）脳卒中、多発性硬化症、脊髄あるいはディスクの損傷、あるいはパーキンソン病により起こされる中枢神経系の損傷は尿神経系と中枢神経系の間の神経メッセージの正常な流れに干渉し、排尿筋の過剰活性となる。感染、不安および通常の老化過程は膀胱を過活性とする。しかしながら、切迫性失禁の原因は不明なことが多い。

10

20

30

40

50

若干の証拠は、ある場合には失禁は虚血（血管の閉塞）により起こされる可能性が有ることを示唆する、同じ過程は冠状動脈疾患に至る。

【0171】

一つのクラスのギャバ類似体プロドラッグは経口投与に適したものである。胃腸管（例えば、患者の腸組織、血液、肝臓あるいは他の適当な組織中）による経口投与されたギャバ類似体プロドラッグの吸収後、プロモイエティ（単数あるいは複数）は開裂されるのが好ましい。プロモイエティ（単数あるいは複数）は、プロドラッグを大腸（すなわち、結腸）中に滲出された一つあるいは二つ以上の輸送体に対する基質とすることができます、および/あるいは胃腸粘膜を横断して吸収が悪いギャバ類似体について、プロドラッグを粘膜を横断して受動的に吸収させることができる（例えば、ガバペンチンあるいはプレガバリン）。

【0172】

ここに開示する化合物、殊にガバペンチンプロドラッグ1- { [(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸は尿失禁の治療および/あるいは予防に親ドラッグ分子（例えば、ガバペンチンあるいは他のギャバ類似体）よりもより薬効があり得るが、それはこれらの開示された化合物は血液中で薬効濃度に到達するのにより少ない時間を必要とする、すなわち、ここに開示するこれらの化合物は経口服用するとこれらの対応する親ドラッグよりもより短い T_{max} を有するからである。学説に束縛されることを望むことなしに、ここに開示する化合物、殊にガバペンチンプロドラッグ1- { [(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸は、ガバペンチンおよび他の公知のギャバ類似体が吸収されるのとは異なる機構で胃腸管から血液中に吸収されると信じられている。例えば、ガバペンチンは、人間の小腸に偏在する担体輸送体により腸壁を横切って活発に輸送されると信じられている。ガバペンチン輸送体は容易に飽和するが、これは血液中に吸収されるガバペンチンの量は経口投与されたガバペンチンの量に比例しない可能性を意味する、というのは一度輸送体が飽和すると、さらなるガバペンチンの吸収は意味のある程度には起らないからである。ガバペンチンと比較して、ここに開示した化合物、殊にガバペンチンプロドラッグ1- { [(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸は、結腸を含む胃腸管のより大きな部分に沿った腸壁を横切って吸収される。

【0173】

ここに開示する化合物は胃腸管へ何時間にもわたって徐放され、殊に結腸内で徐放される徐放製剤に処方できるので、これらの化合物（殊にガバペンチンプロドラッグ1- { [(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル } -1-シクロヘキサン酢酸）は、それぞれの親ドラッグ（例えば、ガバペンチンあるいは他のギャバ類似体）よりも尿失禁の治療および/あるいは予防により薬効があり得る。徐放性経口投与形態に用いられるここに開示したこれらの化合物の能力は、血液中に治療上効果的なドラッグ濃度を維持するのに必要な投薬頻度を減らす。

【0174】

4.8 投与の方法と用量

尿失禁の治療および/あるいは予防のための本方法は、この様な治療および/あるいは予防を必要とする患者へのギャバ類似体プロドラッグあるいはその薬剤組成物の投与を必要とする。これらの化合物および/あるいはこれらの薬剤組成物は好ましくは経口投与される。これらの化合物および/あるいは薬剤組成物はまた任意の他の便利なルートにより、例えば、注入あるいはボーラス注射により、上皮被覆あるいは粘膜皮膚の被覆（例えば、口内粘膜、直腸粘膜および腸粘膜等）を通した吸収により、投与できる。投与は全身的あるいは局部的である。化合物および/あるいはその薬剤組成物を投与するのに使用できるいろいろな放出システムが知られている（例えば、リポソーム中にカプセル化、微粉末、マイクロカプセル、カプセル等）。投与の方法の例としては、これらに限られはしないが、皮内、筋肉内、腹膜組織内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、口腔、舌下、鼻腔内、大脳内、腔内、経皮および直腸投与、吸入による投与、あるいは局所的投与、殊に耳、鼻、

10

20

30

40

50

眼あるいは皮膚への投与が挙げられる。好ましくは、これらの化合物および/あるいはこれらの薬剤組成物は徐放性製剤あるいはより好ましくは経口徐放性製剤により放出される。

【0175】

尿失禁（ホルモン的に、手術的に、ドラッグによりあるいは他により引起された）の治療および/あるいは予防に効果的な患者中のギャバ類似体プロドラッグの量は状態の具体的性質に依存し、当業界で知られた標準診療技術により決定される。なお、in vitroあるいはin vivo効力検定は必要が有れば用いて最適の用量範囲を確認するのを助ける。投与されるプロドラッグの量は、もちろん、とりわけ、治療される被験者、被験者の体重、苦痛の度合い、投与の仕方および処方する医師の判断に依存する。

10

【0176】

好ましくは、投与形態は患者に日に二度のみ、より好ましくは日に一度のみ投与するのに適合している。投薬は単独で、あるいは他のドラッグと一緒に与えられ、尿失禁の効果的な治療および/あるいは予防に要求される限り継続してよい。

【0177】

経口投与の適当な用量範囲は個々のギャバ類似体ドラッグ（プロモイエティから一度開裂した）の効能に依存するが、一般にkg体重当り、約0.1～約200 mgのドラッグ、より好ましくは約1～約100 mgのドラッグである。好ましくは、ギャバ類似体プロドラッグはガバペンチンあるいはプレガバリンのプロドラッグである。ギャバ類似体がガバペンチンである場合は、成人患者のドラッグの典型的な一日の用量は300 mg/日ないし3,600 mg/日であり、ガバペンチンプロドラッグの用量は調整して同等のモル量のガバペンチンを提供する様にしてよい。他のギャバ類似体はガバペンチンよりもより高い効能であり得、開裂ドラッグおよび任意のプロドラッグ（同等のモルベースで計って）の両方に対して低用量が適切である。例えば、100 mg/日～1,200 mg/日の範囲のプレガバリンに対する典型的な用量は適切である。当業者に知られた方法で用量範囲を直ちに決定できる。

20

【0178】

4.9 組合せ治療

若干の実施態様においては、ギャバ類似体プロドラッグおよび/あるいはこれらの薬剤組成物は異なるギャバ類似体プロドラッグで有る一つ以上の他の治療薬剤と組合せて治療に使用できる。ギャバ類似体プロドラッグおよび/あるいはその薬剤組成物および治療薬剤は付加的にあるいはより好ましくは相乗的に作用できる。若干の実施態様においては、ギャバ類似体プロドラッグおよび/あるいはその薬剤組成物は別の治療薬剤の投与と同時に投与される。他の実施態様においては、ギャバ類似体プロドラッグおよび/あるいはその薬剤組成物は別の治療薬剤の投与の前あるいは後で投与される。

30

【実施例】

【0179】

5. 実施例

本発明を以下の実施例によりさらに規定するが、これらの実施例は徐放製剤の調製およびギャバ類似体プロドラッグを使用して尿失禁の治療および/あるいは予防する方法について詳細に説明する。当業者にとって、本発明の範囲から逸脱することなしに物質と方法についての多くの変更をなし得ることは明らかである。

40

【0180】

5.1 実施例1：1-{[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸の徐放性経口製剤の調製

ガバペンチンプロドラッグ1-{[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸を含む徐放性経口浸透放出製剤をAyerら、U.S. Pat. No. 5,707,663に記載される方法により調製される。したがって、660 gの1-{[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸および30 gの薬剤的に受け入れられるポリエチレンオキサイド（分子量5,000,000）を流動床粗碎機のボウルに加える。マイクロカプセル化工程をサイクル中でコンピューター化し個別化する

50

。最初に乾燥ドラッグとポリマー粉末を3分間流動化し、混合した顆粒をヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液でマイクロカプセル化する。ポリマー溶液は35 gのヒドロキシプロピルメチルセルロース(分子量11,200)を400 gの水に溶解して調製される。操作条件は以下の様である。スプレイ速度50 g/min/ノズル(二つのノズルを使用)、入口温度50 、出口温度37 および工程空気流れ400 ft³/min。被覆工程の際、15秒の溶液スプレイ毎にフィルターバッグを10秒間振蕩して塗膜されていない物質を除去する。合計270 gの溶液を塗布する。溶液スプレイ後、マイクロカプセル化された粉末を粗碎機中で乾燥させ、湿分含量を0.25%とする。次いで乾燥された顆粒を16メッシュ篩を通す。次いで、合計5.3 gのステアリン酸マグネシウムを計量し、40メッシュ篩を通し、Vブレンダーを使って2分間顆粒と混合する。顆粒を乾燥剤と共に密閉したバッグ中に貯蔵する。

10

【0181】

浸透性置換押出し組成物を以下の様にして調製する。最初に3.7 kgの食塩および150 gの赤色酸化第二鉄をQuadro Comil(商品名)を使って別々に8メッシュの篩を通す。次いで篩を通した成分プラス7.6 kgの薬剤的に受け入れられる等級のポリエチレンオキサイド(分子量7,500,000)および250 gのヒドロキシプロピルメチルセルロース(分子量11,200)をGlatt流動床粗碎機のボウルに加える。次いで、乾燥粉末を空气中に懸濁させ、3分間混合する。結合剤溶液を調製するために、420 gのヒドロキシプロピルメチルセルロース(分子量11,200)を4.85 kgの水に溶解し、9.4 gのブチル化ヒドロキシトルエンを60 gの変性エタノールに溶解する。二つの溶液を一緒にし、混合して最終結合剤溶液を形成する。工程中にモニターした条件は以下の様である。溶液スプレイ速度400 g/min(3ノズルが使用される)、入口温度45 、出口温度24 および工程空気流れ1,500 ft³/min。粗碎化工程はサイクル中でコンピューター化され、自動化される。各サイクルには、1.5分間の溶液スプレイとそれに続く10秒間のバッグの振蕩(付着粉末の除去のため)が含まれる。合計4.4 kgの溶液がスプレイされる。溶液のスプレイ後、顆粒粒子を粗碎機中で50分間乾燥させ、湿分を0.3%とする。顆粒を除き、8メッシュの篩で分類する。次いで、16メッシュの篩を通した28 gのステアリン酸マグネシウムを、タンブラーを8 rpmで3分間使用して顆粒と混合する。

20

【0182】

次いで、錠剤プレスを使用して1-{-[(-イソブタノイルオキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸ドラッグ組成物および押出し組成物を圧縮して以下の様にして二層芯の錠剤の形状にする。先ず700 mgの1-{-[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸ドラッグ組成物をパンチに加え、軽く予備圧縮し、次いで421 mgの押出し組成物を添加し、1.5 ton(3,000ポンド)の圧力ヘッドの下でこれらの層を加圧し、0.75インチ長さの改質カプセル接触層状化配置にする。圧縮工程は湿度制御環境で行なわれる。工程中の相対湿度は35% RH(相対湿度)以下である。圧縮した芯を乾燥剤と共に密閉したバッグ中に貯蔵する。

30

【0183】

次いで、二層配置を半透過性壁で被覆する。壁形成組成物は、40%以下のアセチル含量を有する酢酸セルロース(100%)からなる。このポリマーを100%のアセトン中に溶解し、4%の固体溶液を得る。この壁形成組成物を26 g/minの割合で錠剤コーラー中に二層芯の上および周囲にスプレイして90 mg/芯の乾燥重量を達成させる。

40

【0184】

次に、一つの10 mil(0.254 mm)出口通路を半透過性壁に機械的にドリルで開け、ドラッグ層と投薬システムの外部とを結合する。残留溶媒は、先ず50 , 30%相対湿度で120時間乾燥させ、次いでシステムを50 で2時間乾燥させ過剰の湿分を除去する。この工程により得られるドラッグ製剤は以下を提供する。ドラッグ層中に、90 wt.%以下の1-{-[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸、4 wt.%のヒドロキシプロピルメチルセルロース(分子量11,200)、4 wt.%の分子量5,000,000のポリエチレンオキサイドおよび1 wt.%のステアリン酸マグネシウム。押出し組成物は63.7 wt%のポリエチレンオキサイド(分子量7,500,000)、30 wt.%の塩化ナトリウム、5 wt

50

.%のヒドロキシプロピルメチルセルロース(分子量11,200)、1wt.%の赤色酸化第二鉄、0.25wt.%のステアリン酸マグネシウムおよび0.075wt.%のブチル化ヒドロキシトルエンを含む。壁は、40%以下のアセチル含量の100wt.%の酢酸セルロースを含む。製剤は10ml(0.254mm)の一つの通路を有し、人工胃液中20mg/hrより大な1-[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸放出速度8時間より大なドラッグ放出半期を有する。

【0185】

5.2 実施例2：麻酔をかけたラットにおける体積により引起されたリズミカルな膀胱を空にする収縮に及ぼす試験化合物の効果

体重が225~275gのメスのSprague Dawleyラットを使用する。動物は実験中を除いて、食物と水に自由に近付けるように住まわせ、少なくとも1週間の間22ないし24で12時間ごとに変わる明暗サイクルで飼われる。リズミカルな膀胱を空にする収縮活動をDray, J. Pharmacol. Methods 13:157, (1985) の方法に従い、Guaraneri, Pharmacol. Res. 27:173, 1993におけるような若干の修正を伴って評価する。簡潔にいえば、ラットを1.25g/kg(5ml/kg)ウレタンの皮下注射により麻酔にかけて、その後生理食塩水を満たしたPE50ポリエチレンチューブを用いて、尿道を経由して膀胱にカテーテルを挿入する。次いでカテーテルを外部尿道口の周りに結紮糸で適所に束縛し、通常の圧力トランスデューサーに接続する。膀胱内の圧力を連続的にチャートレコーダー上に表示する。記録カテーテルを経由して、反射性の膀胱を空にする収縮が起るまで膀胱を増大する体積の温食塩水(37)で満たす。15分後、本発明の試験化合物溶液を頸動脈の血管内に静脈の(i.v.)ルートにより投与する。

【0186】

膀胱の鎮静期の継続(すなわち、収縮が起らなかった継続時間)を測定することにより、個々の動物(投薬当り6~10匹のラットを使用する)における生体活性を60分間にわたり評価する。膀胱収縮を10分間予防した効果的な投薬を直線回帰分析により評価して、膀胱を空にする収縮を抑制する試験化合物の効力を比較した。この効力検定で、空にする収縮についての試験化合物の効力と公知の抑制剤(ポジティブコントロールとして使用されるモルヒネ等)の効力とが比較される。

【0187】

5.3 実施例3：尿失禁治療のための閉経期後の女性への1-[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸の投与

シストメトリで陽性と診断された切迫性失禁を体験していて、ホルモン治療を2ヶ月間受けていない(すなわち、エストロゲン、プロゲスチン、タモキシフェンあるいはロイブロライド治療を受けていない)20人の閉経期後の女性をガバペンチンプロドラッグ投与の尿失禁症の深刻度に及ぼす効果の公開標識診療研究に集められる。フレンチノンバルーンド尿カテーテルNo.12ないしNo.14を膀胱に挿入することによりシストメトリが行なわれる。膀胱が空になった後、バヨネット(bayonet)を先端にした50ml注射器からプランジャーを外し、注射器の先端をカテーテルの端に挿入する。医師が尿道の上部約15cmの所で注射器の中央を保持し、50mlの滅菌水を注射器の開放端から注入し、膀胱内に流入させる。使用した水の全量を把握しながら、患者が排尿の切迫を体験するまで医師は50mlずつ滴下する。患者が切迫を体験する時点で、患者が深刻な切迫を体験するまで(私はもう持たない)あるいは膀胱収縮が起るまで水の滴下は25mlずつにする。水の幾つかのアリコートが滴下された後、注射器中に現れる液体レベルを監視することにより収縮が検出される。液体レベルの上昇と下降は膀胱内の圧力変化(すなわち、収縮)を示す。300ml未満の膀胱体積での深刻な切迫あるいは膀胱収縮は切迫性失禁の推定診断の根拠を与える。

【0188】

700mgの薬物(徐放性カプセルの調製は上記セクション5.1に説明されている)を含む浸透性徐放性カプセルとして処方されたプロドラッグ1-[(-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸(Gallopらにより国際公開

10

20

30

40

50

No. WO 02/100347に記載されている様に合成される)を日に2カプセルで2回投与され(2,800 mg/day、これは約1,400 mgガバベンチン相当量/日と等しい)、投与は2週間の間行なわれる。ドラッグ治療の終了後、各患者について再びシストメトリを行なう。深刻な切迫あるいは膀胱収縮が起る前に患者の膀胱により保持された水について20%以上の增量があれば、閉経後の女性における尿失禁の治療におけるこのガバベンチンプロドラッグの薬効があることを示す。

【0189】

5.4 実施例4：徐放性経口製剤による1-{-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸の投与による男性と女性における尿失禁の治療

尿失禁を体験している20人の女性と20人の男性を、ガバベンチンプロドラッグ投与の尿失禁症の深刻度に及ぼす効果の公開標識診療研究に集められる。700 mgのドラッグ(徐放性カプセルの調製は上記セクション5.1に説明されている)を含む浸透性徐放性カプセルとして処方されたプロドラッグ1-{-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸を投薬当り1あるいは2カプセルで投与され、各投薬は毎日2回(1,400 mg/日あるいは2,800 mg/日、これはそれぞれ約700 mgガバベンチン相当量/日あるいは約1,400 mgガバベンチン相当量/日)2週間の間行なわれる。プロドラッグの治療効果は、患者に対するアンケートで決定される。この質問は、例えば、尿失禁の発生と性質、排尿の頻度、夜間頻尿、切迫度あるいは空にする困難さを決定するのに使われる。プロドラッグの有効性は、同じ投薬計画にしたがってプラシボを投与される対照患者群と比較して、尿失禁と関連する症状の改善で決定される。

【0190】

5.5 実施例5：1-{-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸の投与による男性と女性における尿失禁の治療

尿失禁を体験している20人の女性と20人の男性を、ガバベンチンプロドラッグ投与の尿失禁症の深刻度に及ぼす効果の公開標識診療研究に集められる。300 mgカプセルの即時放出製剤として処方されたプロドラッグ1-{-イソブタノイルオキシエトキシ)カルボニル]アミノメチル}-1-シクロヘキサン酢酸を投薬当り2、3あるいは4カプセルで投与され、各投薬は毎日3回(1,200 mg/日、1,800 mg/日あるいは2,400 mg/日、これはそれぞれ約600 mgガバベンチン相当量/日、約900 mgガバベンチン相当量/日あるいは約1,200 mgガバベンチン相当量/日)2週間のあいだ行なわれる。プロドラッグの治療効果は、患者に対するアンケートで決定される。この質問は、例えば、尿失禁の発生と性質、排尿の頻度、夜間頻尿、切迫度あるいは空にする困難さを決定するのに使われる。プロドラッグの有効性は、同じ投薬計画にしたがってプラシボを投与される対照患者群と比較して、尿失禁と関連する症状の改善で決定される。

【0191】

当業者には、本開示の範囲から離れることなしに物質および方法について多くの修正を行なえることは明らかである。したがって、本実施例は説明のためと考慮すべきであり、制限的と考慮すべきでない。また、本発明はここに述べた詳細に制限すべきでなく、記載した特許請求項の範囲と相当事項の範囲で修正できる。

【0192】

ここに挙げたすべての刊行物および特許はそっくりそのまま参考文献としてここに包含される。

10

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US04/29944						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/195 US CL : 514/567 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/567								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE								
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS-ONLINE, MEDLINE								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 6,310,098 B1 (GUTTUSO, Jr.) 30 October 2001 (30.10.2003), see the entire document.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-24</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 6,310,098 B1 (GUTTUSO, Jr.) 30 October 2001 (30.10.2003), see the entire document.	1-24
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
Y	US 6,310,098 B1 (GUTTUSO, Jr.) 30 October 2001 (30.10.2003), see the entire document.	1-24						
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.						
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "C" 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) "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed								
Date of the actual completion of the international search 12 December 2004 (12.12.2004)		Date of mailing of the international search report 18 FEB 2005						
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer <i>Kevin E. Weddington</i> Kevin E. Weddington Telephone No. (703) 308-1234						

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(31) 優先権主張番号 60/538,748

(32) 優先日 平成16年1月22日(2004.1.22)

(33) 優先権主張国 米国(US)

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

(72) 発明者 バーレット,ロナルド ダブリュ.

アメリカ合衆国,カリフォルニア 95070,サラトガ,アロヨ デ アルゲーロ 12900

F ターム(参考) 4C084 AA17 MA52 MA55 NA14 NA15 ZA812

4C206 AA01 AA02 HA22 MA01 MA72 MA75 NA14 NA15 ZA81