

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5433576号
(P5433576)

(45) 発行日 平成26年3月5日 (2014.3.5)

(24) 登録日 平成25年12月13日 (2013.12.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/12 (2006.01)

C O 7 D 413/12 C S P

C O 7 D 403/12 (2006.01)

C O 7 D 403/12

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/498 (2006.01)

A 6 1 K 31/498

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/06

請求項の数 10 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-521165 (P2010-521165)
 (86) (22) 出願日 平成20年8月14日 (2008.8.14)
 (65) 公表番号 特表2010-536778 (P2010-536778A)
 (43) 公表日 平成22年12月2日 (2010.12.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/073094
 (87) 国際公開番号 W02009/023752
 (87) 国際公開日 平成21年2月19日 (2009.2.19)
 審査請求日 平成23年8月15日 (2011.8.15)
 (31) 優先権主張番号 60/955, 960
 (32) 優先日 平成19年8月15日 (2007.8.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390040637
 アラーガン インコーポレイテッド
 ALLERGAN, INCORPORATED
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
 612 アーヴィン デュポント ドライ
 ヴ 2525
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

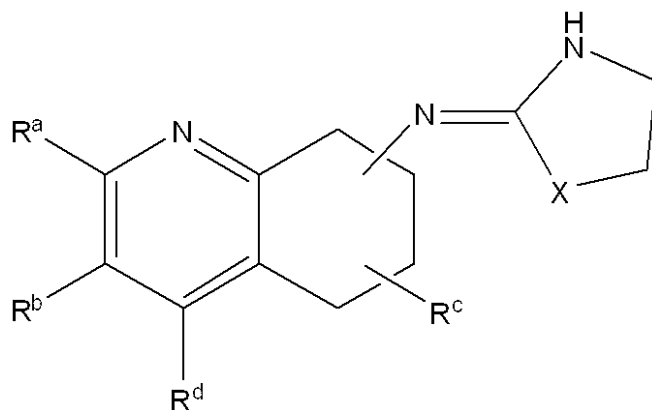
(54) 【発明の名称】 アドレナリン作動化合物

(57) 【特許請求の範囲】

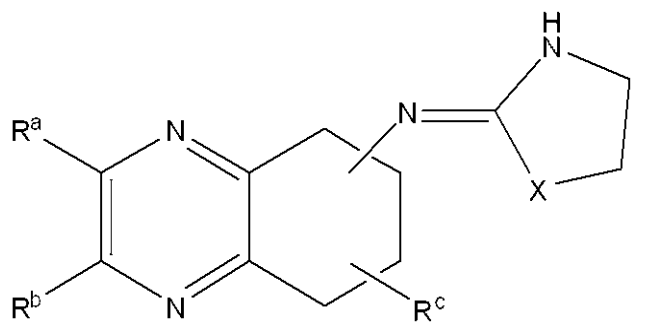
【請求項 1】

下記の構造を有する化合物：

【化 1】



または



10

(式中、XはOまたはNHであり、

R^a 、 R^b および R^c は、個々に、水素；または、0～4個の炭素原子、0～10個の水素原子、0～2個の酸素原子、0～1個のイオウ原子、0～1個の窒素原子、0～3個のフッ素原子、0～1個の塩素原子および0～1個の臭素原子からなる安定な置換基であり；そして、

R^c は、水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルである)。

【請求項 2】

XがNHである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^a および R^b が、個々に、メチル、F、Cl、Br、OHまたは CF_3 である、請求項 1 または 2 記載の化合物。

20

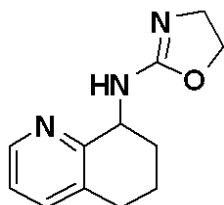
【請求項 4】

R^c が、Hまたはメチルである、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

下記の構造を有する、請求項 1 記載の化合物：

【化 2】

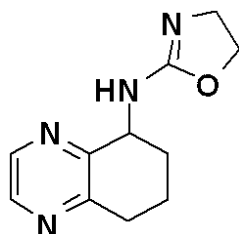


30

【請求項 6】

下記の構造を有する、請求項 1 記載の化合物：

【化 3】



40

【請求項 7】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物を含む、眼圧の降下用医薬品。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物を含む、疼痛の治療用医薬品。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物の、哺乳類の眼圧の降下用医薬品の製造における使用。

【請求項 10】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物の、哺乳類の疼痛の治療用医薬品の製造にお

50

ける使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願との相互参照]

本出願は、2007年8月15日に出願された米国仮出願第60/955,960号の権利を主張する；該出願は、その全体を参考として本明細書に合体させる。

【背景技術】

【0002】

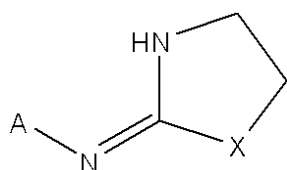
疼痛、緑内障および他の症状の治療用のアルファアドレナリン作動化合物は、絶えず求められている。 10

【発明の概要】

【0003】

下記の構造を有する化合物を本明細書において開示する：

【化1】



20

(式中、Xは、O、SまたはNHであり；

Aは、環中に個々にN、OまたはSから選ばれる1または2個のヘテロ原子を有する6員の芳香族複素環に縮合したC₃~C₅アルキル環基を含む縮合二環式環系であり；

前記アルキル環基は前記構造中でA-Nとして示す結合を形成し、前記アルキル環基はOまたは1個のC₁~C₄アルキル置換基を有し；そして、

前記芳香族複素環は、個々に、0~4個の炭素原子、0~10個の水素原子、0~2個の酸素原子、0~1個のイオウ原子、0~1個の窒素原子、0~3個のフッ素原子、0~1個の塩素原子および0~1個の臭素原子からなる0~3個の置換基を有する)。

【0004】

30

これらの化合物は、疼痛、緑内障を治療するのにまたは眼圧を降下させるのに有用である。上記化合物は、投与量剤形または医薬品中に取り込ませ、必要とする哺乳類に投与する。例えば、液体組成物を、点眼剤として緑内障の治療または眼圧降下用に投与し得る。また、固形投与量剤形も、これらの症状のいずれかに対して経口投与し得る。他のタイプの投与量剤形および医薬品も当該技術において周知であり、本発明においても使用し得る。

【発明を実施するための形態】

【0005】

本発明の目的においては、“治療する(treat)”、“治療(treating)”または“治療(treatment)”とは、疾病または他の望ましくない状態の診断、治療、緩和、処置、予防における化合物、組成物、治療活性剤または薬物の使用を称する。 40

特に断らない限り、化合物に関する言及は、上記構造または化学名を有する化学存在物の製薬上許容し得る塩、プロドラッグ、互変体、代替固体形状物および非共有複合体を包含するものと広く解釈すべきである。

【0006】

製薬上許容し得る塩は、動物またはヒトに投与するのに適する親化合物の任意の塩である。また、製薬上許容し得る塩は、酸、他の塩、または酸もしくは塩に転換するプロドラッグの投与の結果として生体内で生じ得る任意の塩も称する。塩は、1個以上の相応量の対イオンと結合した、共役酸または塩基のような1個以上の化合物のイオン形を含む。塩は、1個以上の脱プロトン化酸性基(例えば、カルボン酸)、1個以上のプロトン化塩基性基(例えば、アミン)、または双方(例えば、両性イオン)から生じるか或いはこれらを取込 50

み得る。

【0007】

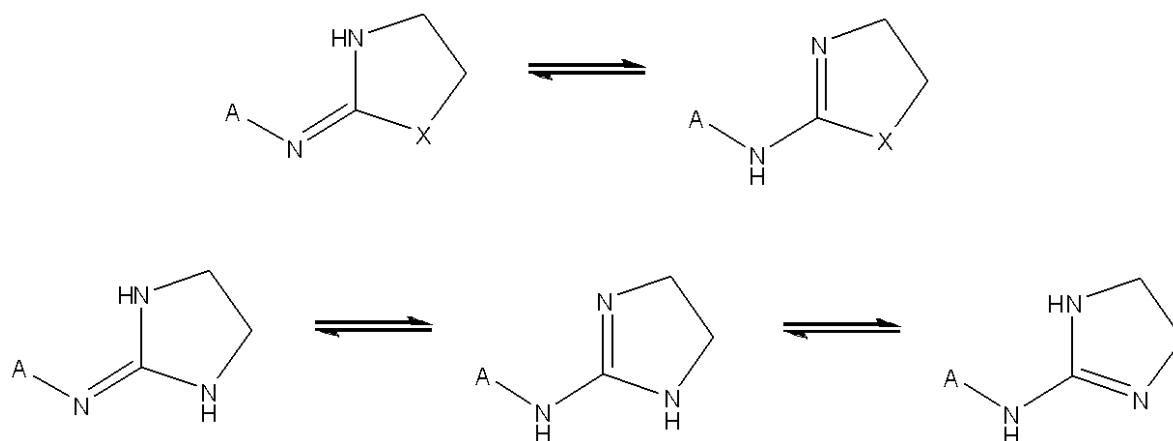
プロドラッグは、投与後に治療活性化合物に転換する化合物である。本発明の範囲を限定するつもりはないが、転換は、エステル基またはある種の他の生物学的に不安定な基の加水分解によって生じ得る。プロドラッグ製剤は、当該技術において周知である。例えば、Richard B. Silverman, Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2nd Ed., Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2004, pp. 496 - 557の1つの章である“Prodrugs and Drug Delivery Systems”は、その題材についてのさらなる詳細を提供している。

【0008】

10

互変体は、互いに急速平衡にある異性体である。例えば、互変体は、プロトン、水素原子または水酸化物イオンの移動に関連し得る。互変体の例を、下記に示す。

【化2】



20

【0009】

立体化学的に明確に断らない限り、構造体は、純粋なまたは任意の可能性ある混合物中双方でのあらゆる可能性ある立体異性体を包含するものとする。

【0010】

代替固体形状物は、本明細書において説明する方法を実施することにより生じ得る形状物とは異なる固体形状物である。例えば、代替固体形状物は、多形体物、種々の種類の非晶質固体形状物、ガラス状物等であり得る。

30

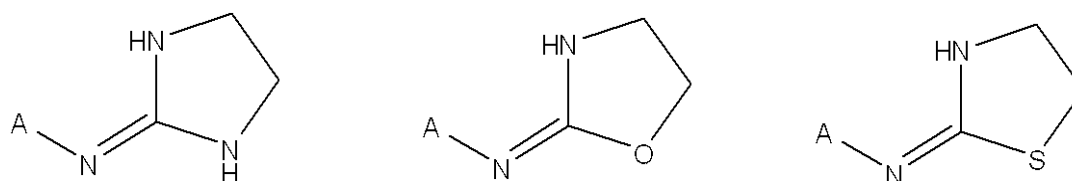
非共有複合体は、上記化合物と1種以上のさらなる化学種間で形成され得、上記化合物とさらなる化学種間で共有結合相互作用を含まない複合体である。非共有複合体は、上記化合物とさらなる化学種間で特定の比率を有していても或いは有していなくてもよい。例としては、溶媒和物、水和物、電荷移動複合体等があり得る。

【0011】

Xは、O、SまたはNHである。従って、下記の構造式のいずれかに従う化合物を意図する。

【化3】

40

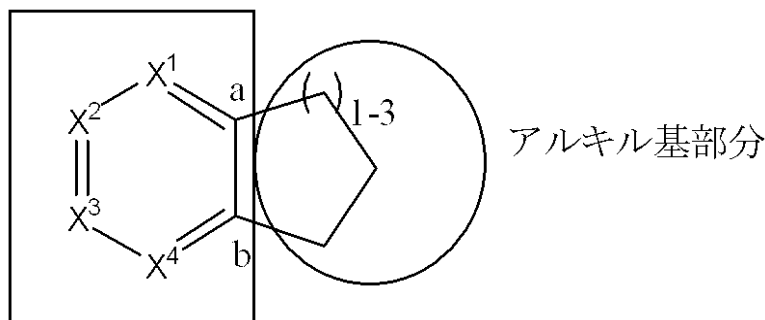


【0012】

Aは、環中に個々にN、OまたはSから選ばれる1個または2個のヘテロ原子を有する6員の芳香族複素環に縮合したC₃~C₅アルキル環基である。即ち、Aのコア環構造を下記に示す。

【化4】

6員芳香族複素環



10

【0013】

上記アルキル環基は、右側の円の中に示している。上記アルキル環基は、上記環を完成させる2個の原子、即ち、“a”および“b”と表示する炭素原子が共に -CH₂- である場合、シクロアルキル環を形成する環系の一部である。非置換アルキル環基は - (CH₂)_n - となり、nは3~5である。上記6員芳香族複素環は、左側の矩形内に示しており、X¹、X²、X³およびX⁴のうちの1個または2個は、個々に、S、NまたはOであり、残りはCHまたはC-Yであり、Yは本明細書で説明するような置換基である。

【0014】

上記芳香族複素環の有用な例としては、置換または非置換のピリジン、ピラジン、ピリミジン等がある。

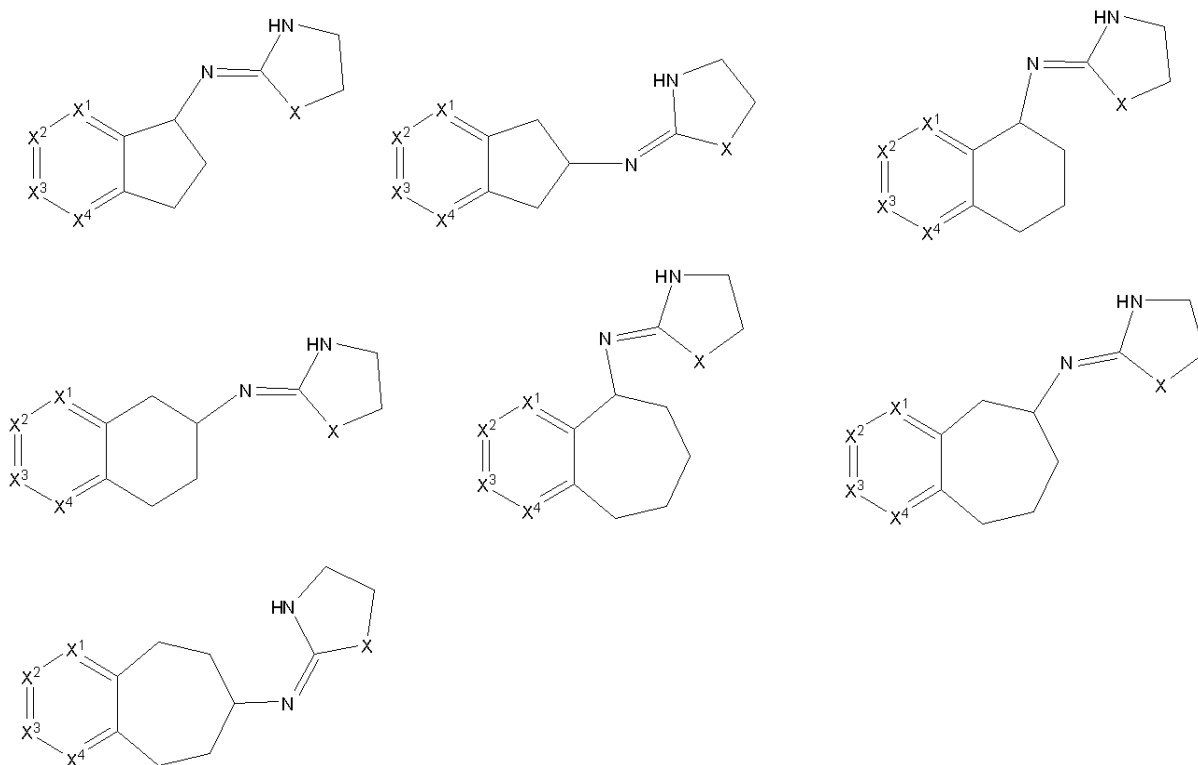
20

上記アルキル環基は、上記一般構造において、A-Nとして示す結合を形成する。還元すれば、上記橋かけ窒素は、上記アルキル環基の非芳香族炭素の1つに直接結合している。

【0015】

換言すれば、下記に示す構造体を意図する。

【化5】



30

40

上記アルキル環基は、置換されていなくてもよいが、1個のC₁~C₄アルキル置換基を有していてもよい。

【0016】

上記芳香族複素環上の置換基は、個々に、0~4個の炭素原子、0~10個の水素原子、0~2個の酸素原子、0~1個のイオウ原子、0~1個の窒素原子、0~3個のフッ素原子、0~1個

50

の塩素原子および0～1個の臭素原子からなる安定な置換基である。

【0017】

本明細書において説明する限定(例えば、原子数の限定)に従えば、これらの置換基の例としては、限定するものではないが、下記がある：

限定するものではないが、下記のような炭素と水素のみからなる置換基を意味するヒドロカルビル：

a. 二重結合または三重結合を有さない、限定するものではないが、下記のようなヒドロカルビルを意味するアルキル：

- ・直鎖アルキル、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル等；
- ・分岐鎖アルキル、例えば、イソ-プロピル、t-ブチルおよび他の分岐鎖ブチル異性体等；

・シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル等；

・直鎖、分岐鎖および/またはシクロアルキルの組合せ；

b. アルケニル、例えば、直鎖、分岐鎖またはシクロアルケニルのような、1個以上の二重結合を有するヒドロカルビル；

c. アルキニル、例えば、直鎖、分岐鎖またはシクロアルキニルのような、1個以上の三重結合を有するヒドロカルビル；

d. アルキル、アルケニルおよび/またはアルキニルの組合せ。

【0018】

-CH₂-CN、-(CH₂)₂-CN；-(CH₂)₃-CN等のようなアルキル-CN；

ヒドロキシアルキル、即ち、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル等のようなアルキル-OH；

-O-アルキル、アルキル-O-アルキル等のような、エーテル置換基；

-S-アルキル、アルキル-S-アルキル等のような、チオエーテル置換基。

【0019】

-NH₂、-NH-アルキル、-N-アルキル¹アルキル²(即ち、アルキル¹およびアルキル²は、同一または異なるものであって、双方ともNに結合している)、アルキル-NH₂、アルキル-NH-アルキル、アルキル-N-アルキル¹アルキル²等のような、アミン置換基；

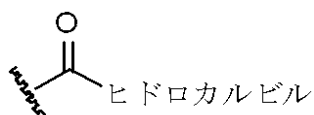
アミノメチル(-CH₂-アミン)、アミノエチル等のような、アルキル-アミンを意味するアミノアルキル；

-CO₂-アルキル、-CO₂-フェニル等のようなエステル置換基。

【0020】

アルデヒド類；アシル(即ち、下記：

【化6】



)のようなケトン等；とりわけ、アセチル、プロピオニルおよびベンゾイル置換基のような、他のカルボニル置換基を意図する。

【0021】

-CF₃、CH₂CF₃等のようなフルオロカーボンまたはヒドロフルオロカーボン；および、-CN；

また、上記の組合せも、定義された限定を条件として可能であり；

また、置換基は、-F、-Cl、-Brまたは-Iであり得る。

とりわけ、1～4個の炭素原子を有するアルキルを意図する。

【0022】

上記芳香族複素環上の置換基は安定である、即ち、これらの置換基は、ボトル内で標準大気下に室温で少なくとも12時間保存するのに十分に安定であるか或いは本明細書におい

10

20

30

40

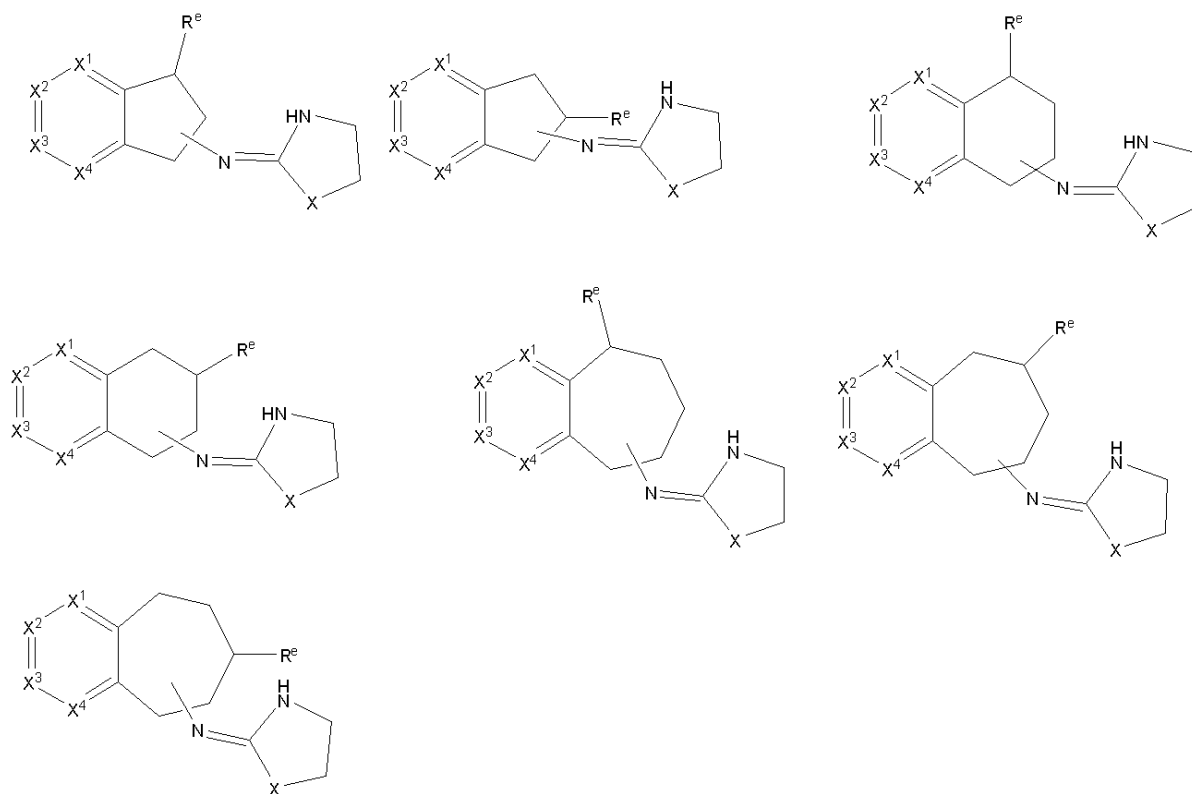
50

置換基が、例えば、カルボン酸またはアミンの塩である場合、この塩の対イオン、即ち、分子の残余部に共有結合していないイオンは、置換基中の原子数として計数しない。従って、例えば、塩 - $\text{CO}_2^- \text{Na}^+$ は1個の炭素原子および2個の酸素原子からなり、即ち、ナトリウムは計数しない。もう1つの例においては、塩 - $\text{NH}(\text{Me})_2^+ \text{Cl}^-$ は2個の炭素原子、1個の窒素原子および7個の水素原子からなり、即ち、塩素は計数しない。

もう1つの実施態様においては、置換基は、個々に、-H、1~4個の炭素原子を有するアルキル、-F、-Cl、-Br、-CH₂OH、0~4個の炭素原子を有するアミン、-CH₂CN、-CF₃または1~4個の炭素原子を有するアシルである。

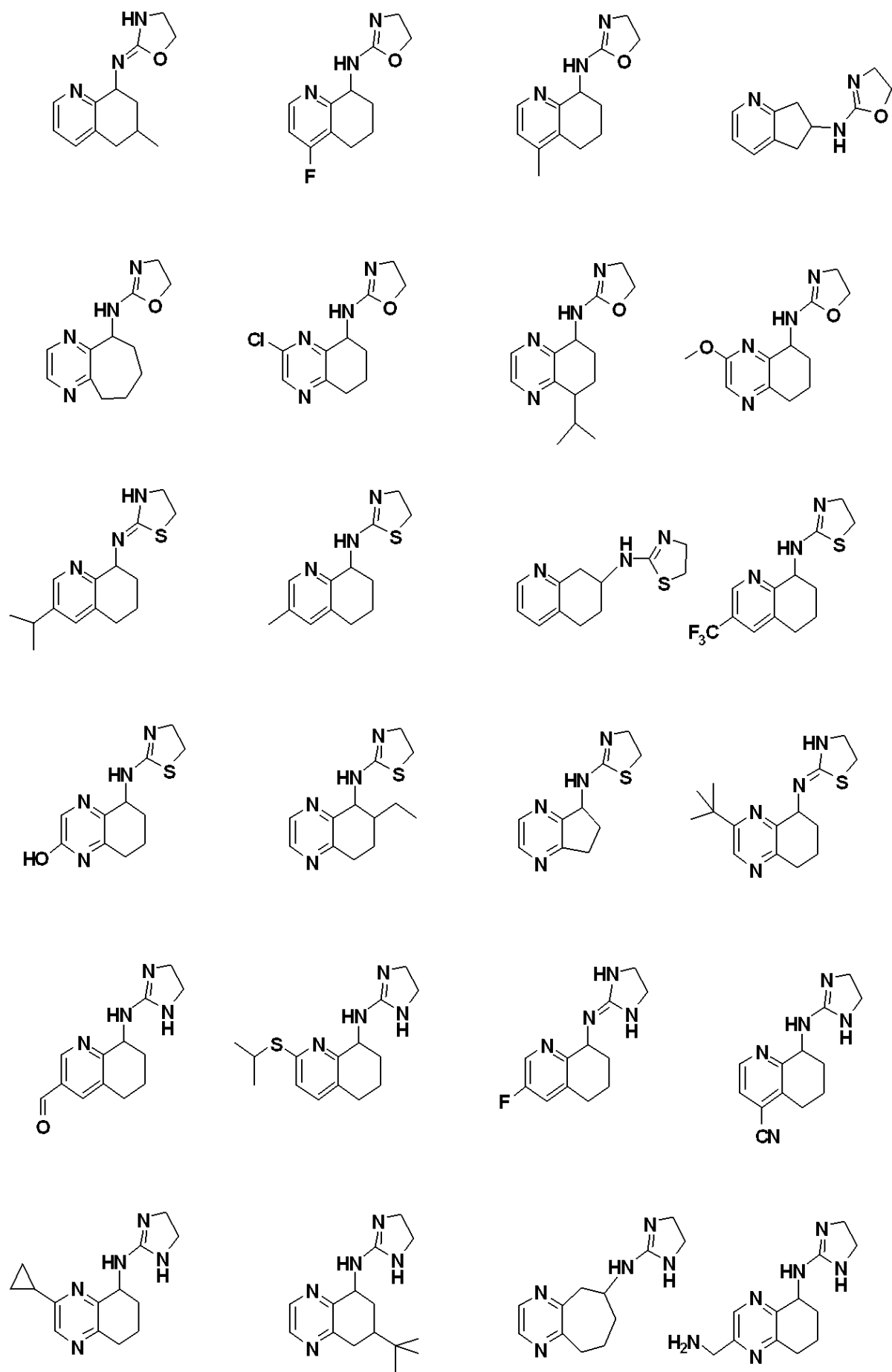
【 0 0 2 4 】

【化 7】



有用な化合物の幾つかの想定例を下記に示す。

【化 8】



【 0 0 2 6 】

10

20

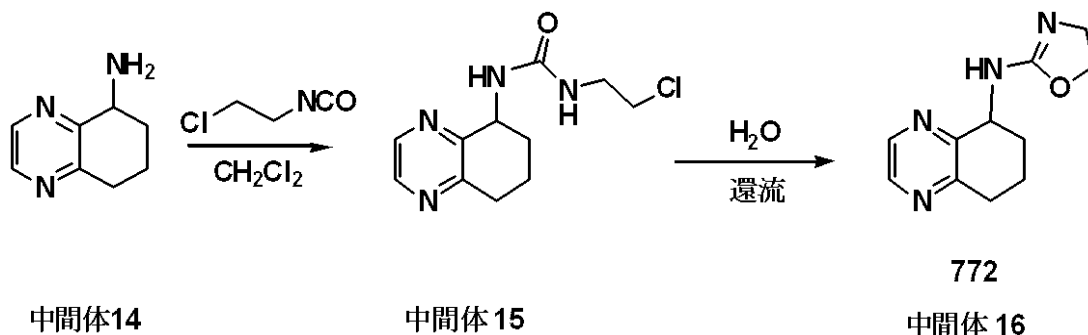
30

40

50

合成方法

(4,5 - ジヒドロ - オキサゾール - 2 - イル) - (5,6,7,8 - テトラヒドロ - キノキサリン - 5 - イル) - アミン (772) の調製手順 :

【化 9】

10

【 0 0 2 7 】

ジクロロメタン(10mL)中の5,6,7,8 - テトラヒドロキノキサリン - 5 - アミン(中間体 14) (3.0ミリモル)に、クロロエチルイソシアネート(3.3ミリモル)を添加した。溶液を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、粗物質の中間体 15を得た。

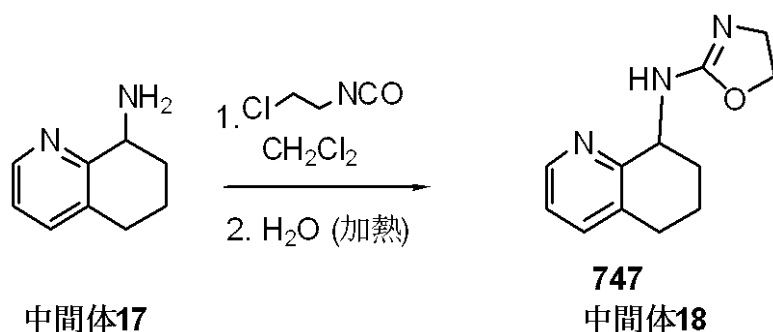
中間体 15 をH₂O (60mL)中で1時間還流させた。室温に冷却した後、反応物をNaOHで塩基性化し(pH14)、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。プールした有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させて772を得た。

20

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz) : δ = 8.42 (d, J = 6Hz, 1H)、7.42 (d, J = 6Hz, 1H)、7.13 (dd, J = 6, 9Hz, 1H)、4.88 ~ 4.69 (m, 3H)、3.99 ~ 3.85 (m, 2H)、2.95 ~ 2.87 (m, 1H)、2.80 ~ 2.71 (m, 1H)、2.30 ~ 2.23 (m, 1H)、2.08 ~ 2.01 (m, 2H)、1.89 ~ 1.77 (m, 1H)。

【 0 0 2 8 】

(4,5 - ジヒドロ - オキサゾール - 2 - イル) - (5,6,7,8 - テトラヒドロ - キノリン - 8 - イル) - アミン (747) の調製手順 :

【化 10】

30

【 0 0 2 9 】

ジクロロメタン(10mL)中の5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 8 - アミン(中間体 17) (3.0ミリモル)に、クロロエチルイソシアネート(3.3ミリモル)を添加した。溶液を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を得、これをH₂O (60mL)中で1時間還流させた。室温に冷却した後、反応物をNaOHで塩基性化し(pH14)、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。プールした有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、(4,5 - ジヒドロ - オキサゾール - 2 - イル) - (5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 8 - イル) - アミン (747)を固形物として得た。

40

¹HNMR (CDCl₃, 300MHz) : δ = 6.89 ~ 7.34 (m, 4H)、5.21 (s, J = 4.5Hz, 1H)、4.01 ~ 4.07 (m, 2H)、3.34 ~ 3.39 (m, 2H)、2.82 ~ 2.96 (m, 2H)、2.59 ~ 2.67 (m, 1H)、1.91 ~ 1.99 (m, 1H)。

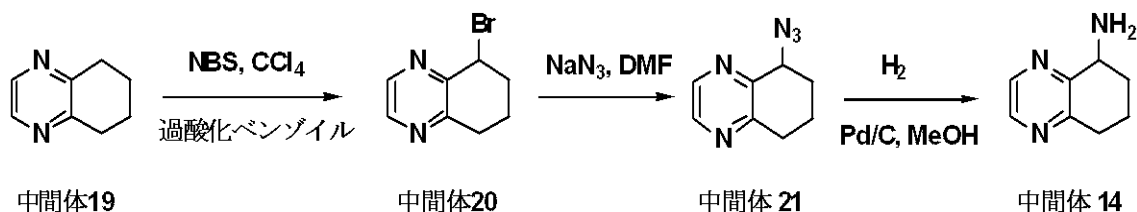
【 0 0 3 0 】

アミン 14 および 17 の合成

50

5,6,7,8 - テトラヒドロキノキサリン - 5 - アミン、14の調製手順：

【化11】



【0031】

CCl₄ (200mL)中の5,6,7,8 - テトラヒドロキノキサリン(中間体19) (3.08g、23.0ミリモル；商業的に入手可能)の溶液に、N - ブロモスクシンイミド(4.09g、23.0ミリモル)と触媒量(56mg)の過酸化ベンゾイルを添加した。反応混合物を還流下で17時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、真空中で濃縮して、5 - ブロモ - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノキサリン(中間体20) (3.8g、粗生成物)を得た。

10

【0032】

5 - ブロモ - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノキサリン(中間体20) (3.8g、17.92ミリモル)とアジ化ナトリウム(2.3g、35.8ミリモル)を窒素雰囲気下のDMF (50mL)中に溶解させ、反応混合物を60℃に20時間温めた。混合物を室温に冷却し、水(200mL)上に注ぎ、CH₂Cl₂ (3×100mL)で抽出した。有機抽出物を塩水(2×100mL)で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質を、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、1:1のEtOAc/ヘキサンを使用して生成して、5 - アジド - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノキサリン(中間体21) (3.2g、84%)を得た。

20

【0033】

MeOH (40mL)中の5 - アジド - 5,6,7,8 - テトラヒドロキノキサリン(中間体21) (3.2g、15.09ミリモル)の混合物を、H₂雰囲気(バルーン)下に、10%Pd/C (300mg)で室温にて16時間処理した。混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、10%MeOH : CH₂Cl₂によるシリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製して、5,6,7,8 - テトラヒドロキノキサリン - 5 - アミン(中間体21) (1.3g)を得た。

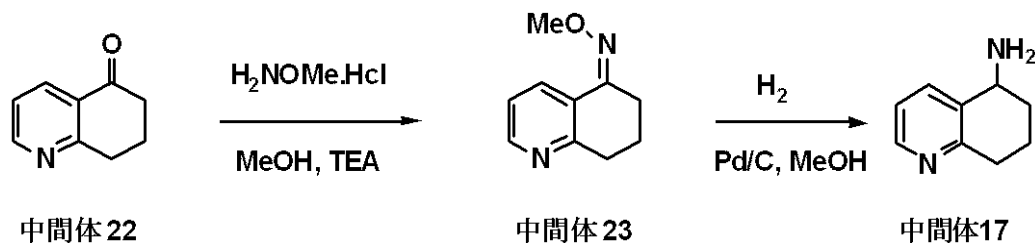
¹HNMR (CD₃OD, 500MHz) : δ = 8.48 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、4.06 (dd, J = 5.5、9 Hz, 1H)、3.02 ~ 2.97(m, 2H)、2.30 ~ 2.24 (m, 1H)、2.15 ~ 2.08 (m, 1H)、1.96 ~ 1.73 (m, 1H)。未収

30

【0034】

5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 5 - アミン(17)の調製手順：

【化12】



40

【0035】

MeOH (20mL)中の7,8 - ジヒドロキノリン - 5(6H) - オン(中間体22) (1.06g、7.2ミリモル；商業的に入手可能)の溶液に、メトキシルアミン(1.2g、14.4ミリモル)を、次いで、トリエチルアミン(2mL、14.4ミリモル)を添加した。反応混合物を還流下に16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。その後、残留物をCH₂Cl₂中で希釈し、水(100mL)で失活させ、CH₂Cl₂ (3×100mL)で抽出した。有機抽出物を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質を、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、MeOH : CH₂Cl₂を使用して精製して、(Z/E) - 7,8 - ジヒドロキノリン - 5(6H) - オン O - メチルオキシム(中間体23) (1.14g、90%)を得た。

50

TFA (20ml)中の(Z/E) - 7,8 - ジヒドロキノリン - 5(6H) - オン 0 - メチルオキシム(中間体 2 3) (1.14g、6.47ミリモル)の混合物を、Parrシェーカーフラスコ内のアルゴン下の炭素上の10%パラジウム(10質量%Pd/C; 0.15g)に添加した。混合物を344.738kPa(50psi)で16時間水素化した。反応混合物を窒素でフラッシングし、Celite^Rのプラグで濾過し、真空中で濃縮した。粗物質を、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、NH₃ - MeOH : CH₂Cl₂を使用して精製して、5,6,7,8 - テトラヒドロキノリン - 5 - アミン(中間体 2 2) (0.74g、78%)を得た。

¹HNMR (CD₃OD、300MHz) : δ = 8.41 (d、J = 4.5Hz、1H)、7.43 (d、J = 8.1Hz、1H)、7.15 ~ 7.11 (m、1H)、4.18 (m、1H)、2.85 ~ 2.80 (m、2H)、2.35 ~ 2.29 (m、1H)、2.05 ~ 2.01 (m、1H)、1.99 ~ 1.77 (m、2H)。

10

【 0 0 3 6 】

生物学データ

レセプター選択および増幅テクノロジー(RSAT)アッセイ

RSATアッセイは、密集細胞の混合集団内でのレセプター含有細胞の選択的増殖をもたらすレセプター介在接触抑制喪失を測定する。細胞数の増大をβガラクトシダーゼのような適切な移入マーカー遺伝子によって評価する；上記マーカー遺伝子の活性は、96ウェルフォーマットにおいて容易に測定できる。Gタンパク質を活性化するレセプター、Gqは、この反応を誘発する。アルファ2レセプターは、通常Giに結合し、RSAT反応を、Gq/i5と称するGiレセプター認識ドメインを有するハイブリッドGqタンパク質と共発現させたときに活性化する。

20

【 0 0 3 7 】

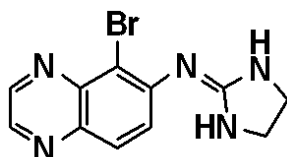
NIH - 3T3細胞を、15cmディッシュ内に2 × 10⁶個の細胞数密度で塗抹し、10%仔ウシ血清を添加したダルベッコ変性イーグル培地中に維持する。1日後、細胞を、p - SV - β - ガラクトシダーゼ(5 ~ 10 μg)、レセプター(1 ~ 2 μg)およびGタンパク質(1 ~ 2 μg)をコード化する哺乳類発現プラスミドと一緒にリン酸カルシウム沈降によって共トランスフェクションする。また、40 μgのサケ精子DNAも上記トランスフェクション混合物に含ませる。新鮮培地を翌日および1 ~ 2日後に追加し、細胞を採取し、50個のアッセイアリコート中で凍結させる。細胞を解凍し、100 μlを、96ウェルディッシュ内で、各種濃度の薬物の100 μlアリコートに3複製で添加する。インキュベーションを、37 °Cで72 ~ 96時間続行する。リン酸緩衝生理食塩水で洗浄した後、β - ガラクトシダーゼ酵素活性を、200 μlの発色性基質(リン酸緩衝生理食塩水中の3.5mMのo - ニトロフェニル - β - D - ガラクトピラノシドと0.5%のnonidet P - 40からなる)を添加し、30 °Cで1夜インキュベートし、光学密度を420nmで測定することによって測定する。吸光度は、細胞数に依存しレセプター介在細胞増殖を反映する酵素活性の尺度である。有効性または固有活性を、各レセプターサブタイプにおける薬物の最大作用対標準完全作用薬の最大作用の比として算出する。UK14304とも称し、化学構造を下記に示すブリモニジン、アルファ_{2A}、アルファ_{2B}、およびアルファ_{2C}レセプターに対する標準作用薬として使用する。EC₅₀は、薬物作用がその最大作用の半分である濃度である。

30

【 0 0 3 8 】

【 化 1 3 】

40



ブリモニジン

【 0 0 3 9 】

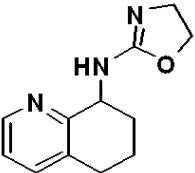
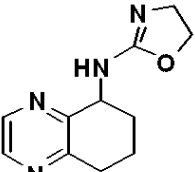
本発明の幾つかの典型的な化合物によるRSATアッセイの結果を、これら典型的な化合物の化学式と一緒に下記の表 1 に示している。EC₅₀値は、ナノモルである。NDは、10マイクロモル未満の濃度では“測定できない”ことを示す。IAは、“固有活性”を示す。

50

【 0 0 4 0 】

【 表 1 】

表 1

構造体	アルファ 2B	アルファ 2C	アルファ 2A
 747	545 (67)	nd (22)	nd (3)
 772	271 (86)	nd (27)	nd (16)

10

【 0 0 4 1 】

20

これら化合物の配合方法は、当該技術において周知である。例えば、米国特許第7,141,597号(とりわけ、第10欄27行～第14欄47行)は、一般的ガイダンスとして使用し得る情報を含む。また、同様な関連情報も、多くの他の情報源から入手可能である。本明細書に開示する化合物の生物学的活性(例えば、表1)は、化合物の特定使用に応じて、投与量についてのさらなる一般的ガイダンスとして使用し得る。

【 0 0 4 2 】

上記の説明は、本発明を実施するのに使用し得る特定の方法および組成物を詳述しており、意図する最良の形態を示している。しかしながら、当業者にとっては、所望の薬理特性を有するさらなる化合物を同様な方法で調製し得ること、また、開示した化合物は種々の出発化合物から種々の化学反応を介しても得ることができることが明白である。同様に、種々の製薬組成物も、実質的に同じ結果でもって調製し使用することができる。従って、詳細ではあるが、上記は、明細書に示されており、本発明の範囲全体を限定するものと解釈すべきではなく、むしろ、本発明の範囲は、特許請求の範囲の法的解釈によってのみ決定すべきである。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 シンハ サントシュ シー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 9 4 ラデラ ランチ スカラー ストリート 1 9 9

(72)発明者 バット スミタ エス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 1 4 アーヴァイン バルセロナ 6 2

(72)発明者 ヘイデルボー トッド エム

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 7 0 8 フォウンテイン ヴァリー マウント キャス
ティール サークル 1 8 8 8 6

(72)発明者 ギル ダニエル ダブリュ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 2 5 コロナ デル マー ポイント デル マー
2 5 4 1

(72)発明者 チョウ ケン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 5 7 ニューポート コースト ティダル サーフ
2 0

(72)発明者 ガースト マイケル イー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 6 0 ニューポート ビーチ ラケタ ドライヴ 2
6 2 7

審査官 小出 直也

(56)参考文献 国際公開第2007/020377(WO, A1)

特開平03-130224(JP, A)

特開昭62-267270(JP, A)

特表平06-501004(JP, A)

特表2009-505986(JP, A)

米国特許第04256755(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

CAplus/REGISTRY(STN)