

(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2016-506918

(P2016-506918A)

(43) 公表日 平成28年3月7日 (2016. 3. 7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 211/21 (2006.01)	C O 7 C 211/21 C S P	4 C O 7 6
A61K 31/131 (2006.01)	A 6 1 K 31/131	4 C O 8 4
A61P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	4 C O 8 6
A61P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	4 C 2 O 6
A61P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	4 H O O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 183 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-553872 (P2015-553872)
 (86) (22) 出願日 平成26年1月17日 (2014. 1. 17)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年9月11日 (2015. 9. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/012142
 (87) 国際公開番号 W02014/113734
 (87) 国際公開日 平成26年7月24日 (2014. 7. 24)
 (31) 優先権主張番号 61/814, 664
 (32) 優先日 平成25年4月22日 (2013. 4. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/793, 456
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/926, 739
 (32) 優先日 平成26年1月13日 (2014. 1. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

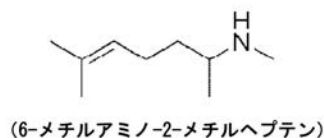
(71) 出願人 513049675
 トニックス ファーマスーティカルズ, インコーポレイテッド
 TONIX Pharmaceuticals, Inc.
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 100
 22, ニューヨーク, マディソンアヴェニュー
 509, スイート 306
 (74) 代理人 100074099
 弁理士 大菅 義之
 (74) 代理人 110000132
 大菅内外国特許事務所特許業務法人

最終頁に続く

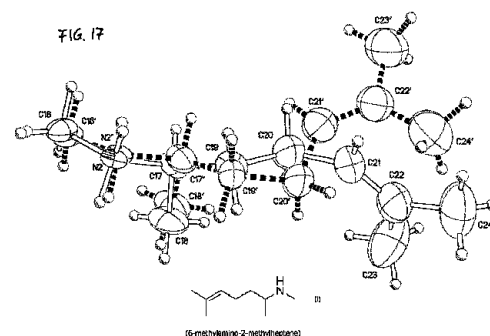
(54) 【発明の名称】 イソメテブテン異性体

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の構造、
 【化1】



または塩酸塩、もしくはその薬学的に許容される付加塩を含む、精製イソメテブテン化合物に関する。特に、本開示は、イソメテブテンムケート異性体結晶2の合成、精製及び特徴付けに関し、イソメテブテン異性体2は、それぞれ (R) -鏡像異性体として立体化学的に特徴付けられる。イソメテブテン (R) -鏡像異性体の活性は、イミダゾリンサブタイプ1 (I1) 受容体部位に選択的な中枢作用選択性リガンドを示す。より具体的には、本開示は、腹部の苦痛からの片頭痛及び他の神経血管や神経因性疼痛の治療のための抗高血圧組成物を提供する。(R) -イソメテブテン鏡像異性体または異性体2は、ラセミ体の形態よりも低い副作用で抗高血圧剤であってもよい

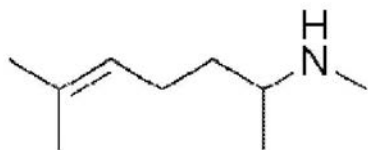


【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の構造、

【化1】



(6-メチルアミノ-2-メチルヘプテン)

10

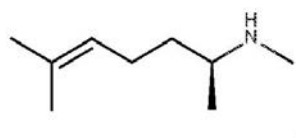
(6-メチルアミノ-2-メチルヘプテン)

または塩酸塩、もしくはその薬学的に許容される付加塩を含む、精製されたラセミイソメテプテン化合物。

【請求項2】

式(Ia)構造、

【化2】



(S)-イソメテプテン

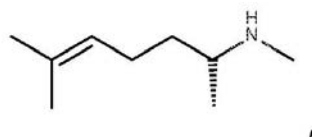
20

または塩酸塩、もしくはその薬学的に許容される付加塩を含む、請求項1に記載のイソメテプテン化合物の単離された(S)-鏡像異性体。

【請求項3】

式(Ib)の構造、

【化3】



(R)-イソメテプテン

30

または塩酸塩、もしくはその薬学的に許容される付加塩を含む、請求項1に記載のイソメテプテン化合物の単離された(R)-鏡像異性体。

【請求項4】

前記薬学的に許容される付加塩は、ムケート及び酒石酸から選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

前記薬学的に許容される付加塩は、ムケート及び酒石酸から選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項6】

前記薬学的に許容される付加塩は、ムケート及び酒石酸から選択される、請求項3に記載の化合物。

【請求項7】

選択的または特異的に、イミダゾリン受容体タイプ1(I₁)に結合することができる、請求項3に記載のイソメテプテン化合物の(R)-鏡像異性体。

【請求項8】

イミダゾリン受容体タイプ1(I₁)に比較的自由に結合する、請求項3に記載の(S)-鏡

40

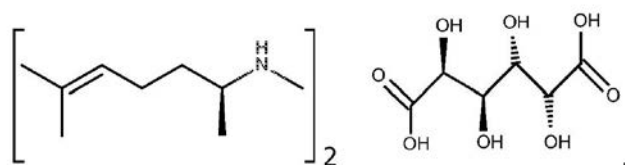
50

像異性体イソメテプテン化合物。

【請求項 9】

式 (II) による構造を含む (S) -イソメテプテンムケート塩。

【化 4】

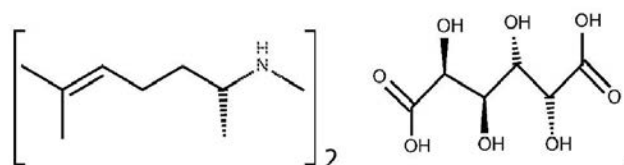


10

【請求項 10】

式 (III) による構造を含む (R) -イソメテプテンムケート塩。

【化 5】



【請求項 11】

結晶形である、請求項9に記載の純粋な (R) -鏡像異性体イソメテプテンムケート塩。

【請求項 12】

精製イソメテプテン鏡像異性体、またはその塩酸塩もしくはその薬学的に許容される付加塩、及び非毒性の担体を含む組成物。

【請求項 13】

精製された (S) -イソメテプテン鏡像異性体もしくはその塩酸塩、またはその薬学的に許容される付加塩、及び非毒性の担体を含む、請求項10の組成物。

【請求項 14】

精製された (R) -イソメテプテン鏡像異性体もしくはその塩酸塩、またはその薬学的に許容される付加塩、及び非毒性の担体を含む、請求項10の組成物。

30

【請求項 15】

請求項2に記載の (S) -イソメテプテン鏡像異性体化合物、またはその薬学的に許容される付加塩の治療量、及び非毒性の担体を含む組成物。

【請求項 16】

請求項3に記載の (R) -イソメテプテン鏡像異性体化合物、またはその薬学的に許容される付加塩の治療量、及び非毒性の担体を含む組成物。

【請求項 17】

請求項8に記載の (S) -イソメテプテン鏡像異性体ムケート塩及び非毒性の担体を含む組成物。

【請求項 18】

請求項9に記載の (R) -イソメテプテン鏡像異性体ムケート塩、及び非毒性の担体を含む組成物。

40

【請求項 19】

イソメテプテン鏡像異性体化合物またはその塩酸塩もしくは付加塩が、炎症性疾患もしくは障害、アレルギー性疾患もしくは障害、代謝性疾患、心血管疾患もしくは障害、または、神経性血管疾患、あるいはそれに関連する疼痛状態のうち、一つ以上に関連する疾患または状態の症状について、治療する、重症度を低下させる、抑制する、排除する、または予防するための治療効果を含む、請求項10に記載の組成物

【請求項 20】

イソメテプテン鏡像異性体の塩酸塩または付加塩は、炎症性疾患もしくは障害、アレルギー

50

ギー性疾患もしくは障害、代謝性疾患、心血管疾患もしくは障害、または神経性血管疾患、あるいはそれに関連する疼痛状態のうち、一つ以上に関連する疾患または状態の症状について、治療する、重症度を低下させる、抑制する、排除する、または予防するための治療効果を含む、請求項10に記載の組成物。

【請求項 2 1】

(R) - イソメテブテン鏡像異性体塩酸または付加塩の単回投与は、15mg, 30mg, 32.5mg, 50mg, 65mg, 100mg, 130mg, 150mg, 300mgまたは500mgの増加量を含むカプセルを、任意に1日に2回、3回または4回患者に投与される、請求項12に記載の組成物。

【請求項 2 2】

(R) - イソメテブテン鏡像異性体塩酸または付加塩は、1日以下の急性患者に投与される、請求項12に記載の組成物。

10

【請求項 2 3】

(R) - イソメテブテン鏡像異性体塩酸または付加塩は、1日よりも長期間に毎日、慢性的な患者に投与される、請求項12に記載の組成物。

【請求項 2 4】

エピソード緊張型頭痛に治療効果を含む、請求項20に記載の組成物。

【請求項 2 5】

片頭痛治療効果を含む、請求項20に記載の組成物。

【請求項 2 6】

頭痛、痙攣、または認知障害に対して治療効果を含む、請求項20に記載の組成物。

20

【請求項 2 7】

頭痛を改善または軽減するための、請求項3に記載の (R) - イソメテブテン鏡像異性体の治療量。

【請求項 2 8】

エピソード緊張型頭痛を防止するための予防的効果を含む、請求項20に記載の組成物。

【請求項 2 9】

片頭痛を防止するための予防的効果を含んでなる、請求項20に記載の組成物。

【請求項 3 0】

頭痛、痙攣、または認知障害を防止するための予防的効果を含む、請求項20によるの組成物。

30

【請求項 3 1】

頭痛を改善または軽減するための請求項3に記載の (R) - イソメテブテン鏡像異性体の治療量。

【請求項 3 2】

片頭痛のエピソードの間に、血管、神経血管や神経性障害または機能不全による緊張性頭痛や片頭痛の症状の改善または消炎効果を含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項 3 3】

月経周期のエピソードの間に血管、神経血管や神経性障害または機能不全による緊張性頭痛や片頭痛の症状の改善または消炎効果を含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項 3 4】

軽度から中等度の高血圧症からの頭痛の症状の改善または消炎効果を含む、請求項15に記載の組成物。

40

【請求項 3 5】

軽度から中度の本態性高血圧症を緩和する治療効果をさらに含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項 3 6】

さらに、臓器移植拒絶反応の重症度を治療または減少させる治療効果を含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項 3 7】

(R) - イソメテブテン鏡像異性体またはそれらの塩酸塩またはその薬学的に許容される

50

付加塩、及びアセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、カフェイン、ジクロラルフェナゾン、ナプロキセン、及びスマトリブタンコハク酸からなる群から選択される一つまたはそれ以上の医薬物質、及び非毒性の担体を含む組成物。

【請求項 38】

さらに、認知障害に対する治療効果をさらに含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項 39】

投与経路は限定されないが、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹腔内、嚢内、軟骨内、腔内、腔内の、小脳内、脳室内、結腸内の、頸管内、胃内、肝臓内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内の、腹腔内、胸膜内、前立腺内、肺内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊髄内、滑液包内、胸腔内、子宮内、膀胱内、ボーラス、膣、直腸、口腔、舌下、鼻腔内、または経皮を含む、請求項27に記載の組成物。

10

【請求項 40】

患者において、請求項27にしたがって被験体への組成物の有効量を投与することを含む、活性化に関連する疾患または状態を阻害、排除、または予防する、その重症度を減少させる、治療する方法であって、疾患または状態を治療する、その重症度を軽減、抑制、排除、または予防し、前記痛みを伴う状態は、炎症性疾患または障害、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患、心血管疾患または障害、または神経性血管疾患またはそれに関連する痛みを伴う症状の一つ以上に関連する方法。

【請求項 41】

請求項27に記載の組成物の量を患者に投与することを含み、痙攣の苦しみ、ホット及びコールドフラッシュ、認知障害、外傷性脳障害、神経毒性、うつ病、統合失調症、不安、てんかん、ストレス障害、過剰発汗、または退薬に関連する症状に対して効果があり、患者において、活性化に関連する疾患または状態を治療する、重症度を低下させる、阻害する、排除する、またはさせることを予防する方法。

20

【請求項 42】

組成物は、1つ以上の追加の治療薬、化学療法薬、抗増殖剤、抗炎症剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、免疫抑制剤、免疫調節薬剤、心血管疾患治療剤、抗糖尿病薬、または血液疾患治療剤と組み合わせて投与される、請求項30に記載の方法。

【請求項 43】

請求項14に記載の治療組成物をそのような治療を必要とするヒトに投与することを含む、片頭痛の治療方法。

30

【請求項 44】

イソメテプテン (R) -鏡像異性体ムケート塩を含む組成物の治療有効量、及び薬学的に許容される担体を、このような治療を必要とする患者に投与することを含む、高血圧を治療する方法。

【請求項 45】

アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、カフェイン、ジクロラルフェナゾン、ナプロキセン、及びスマトリブタンコハク酸塩、から選択される活性成分と組み合わせて、請求項9のイソメテプテン (R) -異性体ムケート塩を含む高血圧症に対する組成物の治療量、及び薬学的に許容される担体を、このような治療を必要とする患者に投与する方法。

40

【請求項 46】

アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、カフェイン、ジクロラルフェナゾン、ナプロキセン、及びコハク酸スマトリブタンから選択される活性成分と組み合わせて (R) -イソメテプテン鏡像異性体ムケート塩を含む組成物の治療量、及び薬学的に許容される担体を、このような治療を必要とする患者に投与することを含む、片頭痛を治療する方法。

【請求項 47】

アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、カフェイン、ジクロラルフェナゾン、ナプロキセン、及びコハク酸スマトリブタンから選択される活性成分と組み合わせ

50

た、イソメテブテン (R) -鏡像異性体ムケート塩を含む組成物の治療量、及び薬学的に許容される担体を、このような治療を必要とする患者に投与することを含む窒素酸化酵素を阻害する方法。

【請求項 4 8】

治療組成物が以下を含む、請求項22に記載の治療方法。

イソメテブテン (R) -鏡像異性体を50mg～約100mg、または約30mg～約40mg、または約10mg～約30mg、カフェインを約20mg、及びアセトアミノフェンを約500mg、またはイブプロフェンを約200mg～約800mg含む錠剤製剤であり、前記治療は1日に1回から最大4回まで投与される。

【請求項 4 9】

治療用組成物が以下を含む、請求項22に記載の治療方法。

イソメテブテン (R) -鏡像異性体を、約50mg～約100mg、または約30mg～約40mg、または約10mg～約30mg、カフェインを20mg、及びアセトアミノフェン150mg、またはイブプロフェンを約200mg～約800mg、及び生理食塩水を含有する注射用溶液。

【請求項 5 0】

以下の (a) ～ (m) のステップを含む、請求項4に記載の化合物を製造する方法。

(a) 銅ヨウ化物の存在下でテトラヒドロフラン中の3-メチル-2-ブテン-1-イルマグネシウムクロリドと (S) -メチルオキシレンを合成する。

(b) (S) -6-メチル-ヘプト-5-エン-2-オールを中和し、エーテルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去して蒸留する。

(c) メタンスルホンクロリド及び無水DCM中のDIEAと、(S) -6-メチル-ヘプト-5-エン-2-オールを反応させる。

(d) 約5℃に反応混合物を冷却する。

(e) 塩化メシルを滴下する。

(f) 室温で18時間後、反応混合物を希釈する。

(g) 水、食塩水、混合物を洗浄し、MgSO₄で乾燥する。

(h) (S) -メタンスルホン酸1,5-ジメチルヘキサ-4-エニルエステルを油状物に濃縮し、500 MHzでCDCl₃中の¹H NMRは、以下のパラメータを識別する：5.08ppm 1Hm、4.80ppm 1Hm、2.99ppm 3Hs、2.08ppm 2Hm、1.75ppm 1Hm、1.69ppm 3Hs、1.624 1Hm、1.61 3Hs、1.43 ppm 3Hd。

(i) (S) -メタンスルホン酸1,5-ジメチルヘキサ-4-エニルエステルをN、N-ジメチルアセトアミド (170mL) と、50℃で、密封された重壁の反応槽内の水中の40%のメチルアミンに反応させる。

(k) ジエチルエーテルを加え、水及び食塩水で前記混合物を洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を除去するために濾過する。

(l) 真空下でエーテル (～25mmHg) を除去し、遊離塩基の形態で (R) -イソメテブテンを得る。

(m) 薬理学的に許容される塩を形成するために、塩酸、粘液酸、または酒石酸を含む、薬理学的に許容される酸を加える。

【請求項 5 1】

(R) -イソメテブテンムケート塩の治療有効量を、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、ジクロラルフェナゾン、ナプロキセン、及びスマトリプタンコハク酸からなる群から選択される抗炎症性物質、及び非毒性の担体と混合するステップを含む、組成物を製造する方法。

【請求項 5 2】

前記X線分析は、分子の疎水性ジメチルアルケン部分については実質的に無秩序 (弱い重なり) であるが、ムケート陰イオンがドッキングして見える陽イオンの近くでは高秩序 (良い重なり) であることを示す、請求項9に記載の (R) -鏡像異性体のイソメテブテンムケート塩。

【請求項 5 3】

被覆または非被覆カプセルを含む制御放出製剤中に (R) -イソメテブテンの治療量を含む組成物を含む経口投与剤。

【請求項 5 4】

生分解性材料で被覆されたコア内または上に純粋な (R) -イソメテブテンから選択される薬物を含む治療用放出制御製剤。

【請求項 5 5】

薬剤が遅延放出材料で被覆された、または薬剤が材料全体に散在するか、または薬物を材料に吸着される、請求項53に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0 0 0 1】

<技術分野>

本特許出願は、2014年1月13日に出願された仮特許出願第61/926,739号、2013年4月22日に
出願された仮特許出願第61/814,664号、2013年3月15日に
出願された仮特許出願第61/793,456号、及び2013年1月18日に
出願された仮特許出願第61/754,281号の優先権を主張する
ものであり、これらの先の開示は本願に組み込まれる。

【0 0 0 2】

本明細書に引用される全ての参照文献及びそれらの参照文献は、参照によりそれらの全
体がここに組み込まれ、追加のまたは代替的な詳細、特徴、及び／または技術的背景の教
示に充当する。

20

【0 0 0 3】

<発明の分野>

本発明は、それらの鏡像異性体 1 及び 2 と同様に、ラセミイソメテブテン (6-メチルア
ミノ-2-メチルヘブテン) またはイソメテブテンムケート塩 (イソメテブテン Mucate sal
t) (2:1のモル比) の合成、分離、及び精製に関する。更に、本発明は、各異性体単独
の使用、または、緊張もしくは片頭痛及び月経痛等の様々な疼痛状態、並びに、中程度の
認知機能障害、初老性もしくは老人性痴呆症、及び薬物治療からの認知障害等の様々な認
知障害の治療のために改良された他の合成物との組み合わせの使用について説明する。

【0 0 0 4】

より詳細には、本発明は、イソメテブテン光学異性体 1 及び 2、または、(S) -鏡像異
性体、及び (R) -鏡像異性体それぞれに、更に、結晶化光学イソメテブテンムケート (R) -
異性体の X 線を介して、調製及び構造特徴付けを提供する。

30

【背景技術】

【0 0 0 5】

<背景>

イソメテブテンは、緊張型頭痛、血管性頭痛及び片頭痛の治療において、単独で、また
は、様々な配合剤製品 (combination drug product, C D P) における 1 つもしくは複数の
の活性成分として使用されてきた非麦角血管収縮剤である。(Horton, BT, Petes, GA and
Blumenthal, LS. A new product in the treatment of migraine: A preliminary repor
t, Proc. Staff Meet Mayo Clin. 1945. xx:241-248; Palmer, H. Toxicity of methylam
ino-iso-octene. Migraine headache, Clinics. 1945. Iv: 531-554; Walton, RP and Pr
eachar, CB, Federation Proc. 1946. v, 211; MacNeal, P. S., and Davis, D.: The Us
e of methyl-iso-octenylamine in migraine. Ann Intern Med. 1947 26(4):526-7. PMID
:20292892; Pantalone AL and Thomas GJ. Methyl-iso-octenylamine (octin) relief of
headache following spinal tap. Curr Res Anesth Analg. 1952 31(1):69-71. PMID:14
896702; Peters GA and Zeller WW. Evaluation of a new agent (methyl-iso-octenylam
ine) in the treatment of vasodilating headaches.Proc Staff Meet Mayo Clin. 1949
24(23):565-8. PMID:15396281; Seltzer, A.: The use of methyl-iso-octenylamine (Oc
tin) in migraine and related headaches: preliminary report. Med Ann Dist Columbi
a. 1948 17(7):395-6. PMID: 18871972; Blumenthal, S., and Fuchs, M.: Headache Cli

40

50

nics I. Am. Pract. and Digest Treat. 1950. 10: 1012; Headache Clinics II. Am. Pract. and Digest Treat. 1951. 2:163; Ogden, H.D., Headache Statistics II. Headache Patterns. J. Allergy. 1952 23:458; Headache Clinics IV. Am. Pract. and Digest Treat. 1953. 4:31; Brazeau, P.: Oxytocics, in Goodman L.S., Gilman, A. (eds): The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed 4. New York, The Macmillan Co. 1970. 893-907; Ogden, H.D.: Controlled studies of a new agent in vascular headache. Headache. 1963 3:29-31. PMID:13939581; Young, H.: A study of a non-ergotamine agent in the office treatment of vascular headache. Ind Med Surg. 1966 35(2):127-9. PMID:5323440; Johnson, D.E.: An alternative to ergotamines in the treatment of vascular headaches. Clin. Med. 1970. 77:33-36; Yuill, G.M., et al. A double-blind crossover trial of Isometheptene mucate compound and ergotamine in migraine. Br J Clin Pract. 1972 26(2):76-9. PMID:4552744; Diamond, S. Treatment of migraine with Isometheptene, acetaminophen, and dichloralphenazone combination: A double-blind, crossover trial. Headache. 1976 15(4):282-7. PMID:1107267; Valdivia, LF. Pharmacological analysis of the mechanisms involved in the tachycardic and vasopressor responses to the antimigraine agent, Isometheptene, in pithed rats. Life Sciences 2004. 74:3223-3234; Freitag, FG. Comparative Study of a Combination of Isometheptene Mucate, Dichloralphenazone With Acetaminophen and Sumatriptan Succinate in the Treatment of Migraine Headache. 2001 41(4):391-8. PMID:11318886; Gibbs TS. Health Care Utilization in Patients With Migraine: Demographics and Patterns of Care in the Ambulatory Setting Headache. 2003 43(4):330-5. PMID:12656703; Loder, E. Fixed Drug Combinations for the Acute Treatment of Migraine Place in Therapy CNS Drugs. 2005;19(9):769-84. PMID:16142992; de Souza CD, et al. Efficacy and tolerability of combined dipyrone, Isometheptene and caffeine in the treatment of mild-to-moderate primary headache episodes. Expert Rev Neurother. 2012 12(2):159-67. doi: 10.1586/ern.11.193. PMID: 22288671)

【0006】

イソメテプテン（6-メチルアミノ-2-メチルヘプテン）は、米国特許第2,230,753号明細書(1941年)に記載の方法に従って最初に調整され、それは塩酸塩またはムケート塩の形態で水溶性である。“Isometheptene is a specified stimulant listed by the World Anti-doping Agency (WADA)” Br. J. Pharmacol. 2008 June; 154(3):606-622.

【0007】

より詳細には、ラセミイソメテプテンは、公知の脂肪族アミンであり、その薬理的に許容される酸付加塩（すなわち、イソメテプテン：粘液酸の比率が2：1）を含む。それは、アセトアミノフェン(APAP)及びジクロラルフェナゾン(DCP)との配合剤製品(CDP)として、または、APAP及びカフェインを用いた配合剤製品として一般的なラセミ形の市販薬である。ブラジル及び特に南米の他の国では、イソメテプテンはジピロンとの配合で利用可能である(de Souza, CD, et al. Efficacy and tolerability of combined dipyrone, Isometheptene and caffeine in the treatment of mild-to-moderate primary headache episodes. Expert Rev Neurother. 2012 12(2):159-67. doi: 10.1586/ern.11.193. PMID: 22288671)。それは、Knoll A. G（現在はAbbottの一部）から商標OCTINの下、いくつかのヨーロッパ諸国中では、ドイツで利用可能であった。

【0008】

それは、その働きによって血管の周囲の領域を生成する痛みの圧力を減少させることができる脳の括約筋であると考えられている。イソメテプテンは通常、APAP、カフェイン及び/またはジクロラルフェナゾン等の他の頭痛緩和薬と配合されて使用される。

【0009】

従って、イソメテプテン及び本発明において有用な他の活性成分を含む組成物を、静脈内、非経口、経口、経皮、経粘膜、または鼻スプレーとしていずれによっても投与することができる。イソメテプテン（6-メチルアミノ-2-メチルヘプテン）は、米国特許第2,230

,753号(1941年)に記載の方法に従って最初に調製され、それは、その塩酸塩またはムケート塩の形態で水溶性である。“Isometheptene is a specified stimulant listed by the World Anti-doping Agency (WADA)” Br. J. Pharmacol. 2008 June; 154(3):606-622

【0010】

より詳細には、ラセミイソメテプテンは、公知の脂肪族アミンであり、その薬理学的に許容される酸付加塩（すなわち、イソメテプテン：粘液酸の比率が2：1）を含む。それは、アセトアミノフェン(APAP)及びジクロラルフェナゾン(DCP)との配合剤製品(CDP)として、または、APAP及びカフェインを用いた配合剤製品として一般的なラセミ形の市販薬である。ブラジル及び特に南米の他の国では、イソメテプテンはジピロンとの配合で利用可能である(de Souza, CD, et al. Efficacy and tolerability of combined dipyrone, Isometheptene and caffeine in the treatment of mild-to-moderate primary headache episodes. Expert Rev Neurother. 2012 12(2):159-67. doi: 10.1586/ern.11.193. PMID: 22288671)。それは、Knoll A. G（現在はAbbottの一部）から商標OCTINの下、いくつかのヨーロッパ諸国中では、ドイツで利用可能であった。

【0011】

それは、その働きによって血管の周囲の領域を生成する痛みの圧力を減少させることができる脳の括約筋であると考えられている。イソメテプテンは通常、APAP、カフェイン及び/またはジクロラルフェナゾン等の他の頭痛緩和薬と配合されて使用される。

【0012】

米国では、IDAとICAの製品は、1962年のFDA改革（1938年～1962年）前に利用可能であり、米国科学アカデミー/米国学術研究会議によって薬効の研究を実施するよう評価され、並びに、緊張及び血管性頭痛に効果があり、かつ、片頭痛にも効く可能性があると考えられていたため、薬効再評価（Drug Efficacy Study Implementation, DESI)の援助の下で処方薬として販売されている。

【0013】

MigraTen（登録商標）として販売された1つのDESI ICA製品には、以下が含まれる。

【0014】

それは、その働きによって血管の周囲の領域を生成する痛みの圧力を減少させることができる脳の括約筋であると考えられている。イソメテプテンは通常、APAP、カフェイン及び/またはジクロラルフェナゾン等の他の頭痛緩和薬と配合されて使用される。

【0015】

従って、イソメテプテン及び本発明において有用な他の活性成分を含む組成物を、静脈内、非経口、経口、経皮、経粘膜、または鼻スプレーとしていずれかによって投与することができる。

【0016】

例えば、イソメテプテンムケートは、一般的に、イソメテプテン、ジクロラルフェナゾン(DCP)、及び、アセトアミノフェン(APAP)を含む配合剤製品(CDP)であって、配合製品がIDA(IDA)と省略され得るムケート塩として、または、配合製品がICA(ICA)と省略され得るものであって、イソメテプテン、カフェイン、及びアセトアミノフェン(APAP)を含む異なるCDPとして投与される。

【0017】

米国では、IDAとICAの製品は、1962年のFDA改革（1938年～1962年）前に利用可能であり、米国科学アカデミー/米国学術研究会議によって薬効の研究を実施するよう評価され、並びに、緊張及び血管性頭痛に効果があり、かつ、片頭痛にも効く可能性があると考えられていたため、薬効再評価（Drug Efficacy Study Implementation, DESI)の援助の下で処方薬として販売されている。

【0018】

MigraTen（登録商標）として市販された一つのDESI ICA製品には、1カプセル製剤中に、イソメテプテンムケート（65mg）；カフェイン（100mg）；アセトアミノフェン(APAP

）（325mg）が含まれ、かつ、1回2カプセル、1カプセルq1h（最大5カプセル／12時間周期）の処方計画において片頭痛の緩和に効く可能性があると考えられ、及び、1～2カプセルq4h（最大8カプセル／日）の処方計画において緊張型頭痛または血管性頭痛の緩和に効果があると考えられた。市販されている別のICA DESI製品はProdrin（登録商標）として商標を付けられ、片頭痛、緊張及び血管性頭痛のためのMigraTenと同じ投薬指示で、1錠剤製剤中にイソメテプテン130mg、カフェイン20mg、APAP500mgを含む。

【0019】

商標Midrin（登録商標）で市販されたDESI IDA製品の一つには、イソメテプテンムケート（65mg）、ジクロラルフェナゾン（100mg）、及びアセトアミノフェン（325mg）が含まれ、片頭痛の緩和に通常の成人用量で1回2カプセル、続いて緩和されるまで毎時1カプセル、12時間以内に最大5カプセルまでの投与と示されている。Midrin（登録商標）も、緊張型頭痛の緩和に通常の成人用量で4時間毎に1または2カプセル、1日最大8カプセルまで」と示されている。FDAはイソメテプテンがDESIの基準によって安全かつ有効であることを認識してきたが、DESI製造業者に対してDESI薬のステータスをNDA薬のレベルまでアップグレードするように強要する様々な行政措置により、2011年以来のCuracoによる米国Midrinの生産終了をもたらした。しかし、多数の他の製造業者は、類似製品を製造及び供給し続けてきた。

【0020】

国際頭痛学会（International Headache Society, IHS）の基準(“Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society”. Cephalalgia 8 Suppl 7: 1-96. 1988. PMID 3048700.)に記載されているように、頭痛の兆候は一次及び二次性頭痛を含むいくつかの異なる重複状態を含む。IHSの頭痛分類はそれでもまだ多くの医師、米国食品医薬品局（US Food and Drug Administration）、及び特定の医学分類システムによって使用されているが、IHSによって分類された頭痛に加え、頭痛には、国際頭痛学会（IHS）の頭痛分類では言及されていない血管性頭痛を含む。IHSの分類では、血管性頭痛は、群発頭痛、片頭痛、及び毒性頭痛と考えられ得る。

【0021】

頭痛は、群発頭痛、片頭痛、及び毒性頭痛と考えられ得る。

【0022】

突発性緊張型頭痛（ETTH）は、緊張型頭痛のサブタイプである。緊張型頭痛（TTH）は、成人の頭痛の最も一般的な種類であり、高い罹患率の結果として、任意の一次性頭痛の種類の最大の社会経済的影響を課す(Bendtsen, 2011; Crystal, 2010)。痛みは、患者が活動に参加できなくなる原因となり、仕事から家に留まらせ、または、彼らの仕事で機能する能力を損なう場合がある。Mayo Clinicによると、緊張型頭痛は、女性の90%、男性の70%に影響を与える。Vos et. al, (Vos, 2012)によると、それは頭痛の最も一般的な形態であり、世界中で1.4 B人、おおよそ人口の20.8%に影響を与え、男性よりも女性に多く影響を与える（それぞれ、23%から18%）。

【0023】

緊張型頭痛は、それが発生する頻度に基づいてサブタイプに分類される。すなわち、低頻度のETTH（＜平均1日/月）、高頻度のETTH（平均1～14日/月）、または慢性的TTHまたはCTTH（≥平均15日/月）である（国際頭痛学会、2013）。ETTH（低頻度または高頻度）は、額または後頭部及び首の後ろの周囲の、軽度から中等度の一定の帯状の痛み、圧迫感、または圧力と説明することができる。ETTHは30分から数日間まで続く場合がある。ETTHは通常、徐々に始まり、日中に起こる場合が多い。緊張型頭痛の重症度は、一般的にその頻度で大幅に増加する。ETTHの症状は他の一次性頭痛の種類と重複しているため、診断は、一般的に物理的な運動や羞明及び音恐怖症の両方の発生による吐き気、症状再燃等の特定の症状を含めることによってだけでなく、これらの症状を排除することによっても行われる(Sacco, 2008)。一度診断され、かつ他の条件が除外されると、ETTHの治療の主な目的は、TNX-201.hronicが提供される等、急性、頓挫療法(Bendtsen, 2011; Lenaerts, 200

9)であり、TTHがより頻繁に発生し、治療の成功がより難しいことを示しており、吐き気、羞明、もしくは音恐怖症の症状を更に1個以下含む場合がある、慢性連日性頭痛またはCDHと呼ばれる頭痛の系統の多くの特徴を共有する(Crystal, 2010; 国際頭痛学会, 2013)。その結果、正確な診断が不可欠であり、かつ、治療の主な目的は、選択された抗うつ薬、セロトニン特異的再取り込み阻害剤、ベンゾジアゼピン、他の抗不安薬、及び筋弛緩を含む、頭痛の予防である(Bendtsen, 2011; Lenaerts, 2009)。

【0024】

あらゆる頭痛の治療のための作用のメカニズムはまだ完全には理解されていないが、多くの研究が行われ、分析が発表された。例えば、いくつかの総説(Solomon 1995, Gallagher 2002, Gibbs 2003, Mehrota 2008)は、片頭痛を治療または予防する薬の潜在的な薬理学的メカニズムについての情報を提供する。

10

【0025】

片頭痛は、頭痛、吐き気、嘔吐、羞明、及び音恐怖症の発作によって特徴付けられる発作性疾患として記載される。

【0026】

前兆のない片頭痛は、厳密に月経と関係がある場合が多い。国際頭痛分類の初版とは対照的に、第二版は、A1.1.1純粋月経片頭痛、及びA1.1.2月経関連片頭痛のための基準を指定するが、それらが別々の実体とみなされるべきか否かについて不確実であるため、これらの状態を添付書類で一覧表にする。

【0027】

片頭痛の病態生理学は、脳内の血流の減少が頭蓋脳外血管の拡張を誘発する三叉神経からの神経ペプチドの放出をもたらすような、脳幹内のイオンチャンネルの漏出に遺伝的疾患素因が関与すると考えられている。この状態は、音恐怖症及び羞明、並びに吐き気及び嘔吐に関連する頭痛を生成する三叉神経血管系を刺激する。A. Maassen VanDenBrink and K.Y.Chan (2008) European J. Pharmacology, 585; 313-319.

20

【0028】

片頭痛は、全人種かつ男女両方に影響を与え、片頭痛のために医師を訪問した患者の79% (20歳と49歳の年齢の間に61%) が女性であり、医師を訪問した患者の91%が白人である。片頭痛の発症には、a) 頭蓋血管、b) これらの血管の三叉神経の神経支配、及びc) 頭蓋副交感神経流出における三叉神経血管系の反射接続が含まれる。

30

【0029】

イソメテプテンに加えて、食品医薬品局 (FDA) によって承認された頭痛を治療するための薬剤は、以下のように、単一薬剤として、または併用されて含まれる。アセトアミノフェン (APAP)、アスピリン (ASA)、カフェイン、バルビツール酸塩 (例えば、ブタルビタール)、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) (例えば、ジクロフェナク)、麦角アルカロイド (例えば、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン)、トリプタン (例えば、スマトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、エレトリプタン、アルモトリプタン、フロバトリプタン、及びアビトリプタン)、抗てんかん薬 (例えば、トピラメート) 及び毒素 (すなわち、ボツリヌス毒素)。頭痛のために使用されているいくつかの薬物には、神経遮断薬 (例えば、ソラジン、ハロペリドール) が含まれる。片頭痛の治療のための潜在的な薬理学的標的は、5-ヒドロキシトリプタミン (5-HT) またはセロトニン受容体サブタイプ (5-HT₁₋₇)、アドレナリン受容体サブタイプ (α 1、 α 2、及び β)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP1及びCGRP2) 受容体、アデノシン (A1、A2、及びA3) 受容体、グルタミン酸 (NMDA、AMPA、カイニン酸、及び代謝) 受容体、ドーパミン受容体、エンドセリン受容体、及び女性ホルモン (エストロゲン及びプロゲステロン) 受容体に加え、いくつかの種々の受容体及びイオンチャンネルを標的とする薬剤を含む。イソメテプテンの作用の抗片頭痛薬理学的メカニズムは不明であるが、イソメテプテンは頭蓋血管収縮に繋がる交感神経興奮作用であると考えられている。前述したように、イソメテプテンムケートは、イソメテプテンがアルファ及びベータアドレナリン受容体アゴニスト並びに血管収縮剤の両方として作用する交感神経刺激剤として知られている、アセト

40

50

アミノフェン及びジクロラルフェナゾン（軽度非バルビツール酸鎮静剤）がMidrinと併用されて処方される。軽度の片頭痛発作が発症して間も無く2カプセル摂取され、その後、1時間以内に2または3カプセル摂取する場合、このような構成の治療が良好であり得る。十分に許容されるが、投与量は通常1週間に2または3回より多くは投与されない。

【0030】

痙攣は、不随意筋収縮または過度の筋短縮によって引き起こされる、不快で痛みを伴うこともある感覚である。痙攣は、筋肉の痙攣症状であり得る。痙攣は、平滑筋痛、骨格筋痛に分けることができる。内部（または内臓）器官に関連する痙攣が、機能的または病理学的障害により、平滑筋もしくは骨格筋または器官の膨満の痙攣に関連している。内臓の痙攣は、内臓痛に関連していることがある。平滑筋の痙攣は、一般的に、月経または胃腸及び尿路の障害を含む内臓障害と関連している。女性では、月経に関連している平滑筋の痙攣は月経痛と呼ばれ、また、女性の月経周期前及び周期中に発生することがある。重症または持続性の平滑筋の痙攣はまた、子宮内膜症または他の健康上の問題があることもある。更に、平滑筋の痙攣は、感染または自己免疫性胃腸炎及び過敏性腸症候群（IBS）等の機能障害を含む胃腸障害と関連していることがある。このように、平滑筋の痙攣は間質性膀胱炎を含む多くの状態における内臓痛に関連している。痙攣のための理想的な治療は、鎮痛及び鎮痙特性の両方を有するであろう。

【0031】

骨格筋痛は、筋肉疲労、低ナトリウム、低カリウム、及びスタチンを含む特定の薬物に関連している。骨格筋の痙攣はまた、夜間もしくは（あまり一般的ではないが）安静時に起こる不随意筋収縮である、夜間の脚の痙攣を含む。夜間の脚の痙攣は、高齢者、十代の若者、または妊娠後期の間の女性では一般的であり、軽度から非常に痛みを伴うまで強度が変化することがある。

【0032】

<更年期>

閉経は、典型的には（常にではないが）、卵巣の主な機能の永久停止と定義され得る女性に起こる事象であり、子宮内膜の定期的な排出（月経として知られている）の終了がある場合、機能的に明らかである

【0033】

<ホットフラッシュ及びコールドフラッシュ>

ホットフラッシュ及びコールドフラッシュ（またはほてり）は、血管の事象に関連した不快感である。ほてり（ホットフラッシュ、もしくは、夜に起こる場合に寝汗としても知られている）は、いくつかの他の原因を有することがある症状であるが、これは多くの場合、閉経の特徴であるホルモンレベルの変化によって引き起こされる。

【0034】

<認知障害>

認知障害は、主に、学習、記憶、知覚、及び問題解決に影響を与える精神疾患の範疇であり、健忘症、痴呆、せん妄が含まれる。原因は異なる種類の障害の間で多様であるが、大多数は脳の記憶部分への損傷が含まれる。軽度認知障害（MCI、初期の認知症、または単離された記憶障害としても知られている）は、個人の年齢及び教育に基づいて予想されるものを超えて認知障害の発症や進展を伴う脳機能症候群であるが、それらは日々の活動を妨げるのに十分重要ではない。MCIは、正常な老化と認知症との間の移行段階であり得る。アルツハイマー病（AD）は、認知症の最も一般的な形態である。あまり一般的ではない早期発症アルツハイマー病はかなり早い時期に起こることがあるが、ADは一般的に65歳以上の人に診断される。初期段階では、最も一般的な症状は、最近の出来事を思い出すのが困難なことである。病気が進むと、症状は、混乱、興奮性及び攻撃性、気分のむら、言語上の問題、並びに長期記憶喪失を含むことがある。後期段階では、AD患者は多くの場合、家族及び社会から退く。徐々に身体機能は失われ、最終的に死に至る。

【0035】

<外傷性脳損傷>

外傷性脳損傷（TBI）は、頭蓋内損傷としても知られているが、外力が脳に外傷を与えるように傷付けるときに起こる。外傷性脳障害は、重症度、メカニズム（閉鎖性もしくは貫通性の頭部外傷）、または他の機能（例えば、特定の場所にあるか、もしくは広範囲の領域にわたって起こる）に基づいて分類され得る。頭部外傷は、通常外傷性脳障害を指すが、それは頭皮及び頭蓋骨等の脳以外の構造の損傷を伴うことがあるため、より広義である。

【0036】

<神経毒性>

神経毒性：神経毒性は、神経毒と呼ばれる、天然または人工の有毒物質に曝露されるときに起こり、神経組織への損傷を引き起こすような方法で神経系の正常な活性を変化させる。神経毒性は、化学療法、放射線治療、薬物療法、特定の薬物乱用、及び臓器移植に使用される物質への曝露、並びに、重金属、特定の食品及び食品添加物、農薬、工業用及び／または洗浄用溶剤、化粧品、及びいくつかの自然に発生する物質への曝露に起因することがある。症状は、曝露直後に現れることもあれば遅れることもある。それらは、四肢の衰弱または麻痺、記憶、視力、及び／または知性の低下、制御不能な強迫性及び／または強迫観念的行動、妄想、頭痛、認知上及び行動上の問題、並びに性的機能不全を含むことがある。

10

【0037】

<抑うつ症>

抗うつ、臨床的うつ病、大うつ病、単極性うつ病、単極性障害、または（繰り返して発症する場合に）再発性うつ病は、低い自尊心、及び通常楽しい活動への関心または喜びの喪失（無快感症）、並びに睡眠障害（典型的には、早朝覚醒）を伴う全ての包括的な低気分の発症によって特徴付けられる気分障害の精神医学的診断である。MDDは、米国精神医学会の診断マニュアル、DSM-IVにおける症状のクラスタによって記述されている症候群である。用語「うつ病」は曖昧であり、MDDを説明するために使用され得るが、他の気分障害を説明するためにも使用されることもあり、あるいは臨床的意義を欠く気分状態を低下させることでもある。双極性障害または双極性感情障害（歴史的に躁うつ病性障害または躁うつ病として知られている）は、典型的にはDSM-IVに記載されたうつ病の発症と交互に起こる、躁病（または軽躁状態）として知られている熱狂的状态の発症によって特徴付けられる気分障害の精神医学的診断である。

20

30

【0038】

<統合失調症>

統合失調症は、思考プロセスの崩壊によって特徴付けられ、かつ、典型的な感情的な反応の欠陥によって特徴付けられる、思考障害の精神医学的診断である。一般的な症状は、幻聴、誇大妄想もしくは奇妙な妄想、または混乱した会話及び思考が含まれる。

【0039】

<不安症>

不安障害は、物理的及び心理的健康に影響を与える可能性のある、現実または想像上の出来事のいずれかに基づく将来の不確定要素について、過度の反芻、心配、不安、懸念、及び恐怖によって特徴付けられる共通の精神障害の種類のいくつかの異なる形態を包含している包括的な用語である。

40

【0040】

<てんかん>

てんかんは、発作を特徴とする慢性神経疾患の一般的かつ多様な集合である。多くの場合、原因は特定できない。しかし、関連する要因は、脳の外傷、脳卒中、脳腫瘍、並びに、とりわけ薬物及びアルコール乱用が含まれる。

【0041】

<ストレス障害>

ストレス障害は、ストレスの多い状況に対する身体の反応に関する、いくつかのケースでは非代償性の反応に関する、益々認識された状態の一群である。「視床下部下垂体刺激

50

要因」がG.W.ハリスにより1940年代に提案され、かつ、相当な量の証拠によって、これらの要因がストレス障害の一因となり得ることが確証された(Chrousos, G. P. Stress and disorders of the stress system Nat. Rev. Endocrinol. 5, 374-381 (2009); published online 2 June 2009; doi:10.1038/nrendo.2009.106; Raisman, G. An urge to explain the incomprehensible: Geoffrey Harris and the discovery of the neural control of the pituitary gland. Ann. Rev. Neurosci. 1997: 20:533-566; Chrousos, G. P. & Gold, P. W. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA 1992: 267:1244-1252. Charmandari, e., Tsigos, C. & Chrousos, G. P. Neuroendocrinology of stress. Ann. Rev. Physiol. 2005. 67: 259-284.)。

10

【0042】

<発汗過多>

多汗症及び発汗過多は、全身性または身体の特定期間または局在性のいずれかであり得る。手、足、脇の下、及び鼠径部は、汗腺が比較的高密度であるため最も発汗の活発な領域の一つである。発汗過多が局在化している場合には、原発性または病巣性多汗症と呼ばれる。全身性または続発性多汗症は、通常、全体としての身体を含み、基礎疾患の結果である。多汗症はまた、先天性または後天性のいずれかの発症に応じて分類することができる。原発性または病巣性多汗症は、生涯の任意の時点で開始し得る続発性多汗症とは区別されなければならない。後者の形態は、甲状腺または下垂体腺の疾患、糖尿病、腫瘍、痛風、更年期障害、特定の薬剤、または水銀中毒に起因することがある。多汗症は、掌蹠の（主に手や足の発汗症状）、味覚の、及び全身性の多汗症に分けてもよい。

20

【0043】

<退薬に関連した症状>

退薬は、薬もしくは麻薬の摂取の急な中止または減少時に起こる症状の一群である。退薬症状を経験するためには、まず（多くの場合、薬物依存と呼ばれる）身体的または精神的依存になる必要がある。退薬は、1つまたは複数の物質を一定期間消費した後起こり、それは用量依存性でありかつ消費される薬物に基づいて変化することの両方である。

【0044】

片頭痛のこれらの種々の側面を考慮して、片頭痛治療のための多種多様で有望な標的が存在する。

30

【0045】

現在理解されているように、交感神経興奮薬は、交感神経系を活性化し、アルファ（ α 1, α 2）及びベータ（ β ）アドレナリン受容体を含む1つまたは複数の受容体アゴニストとして直接作用するカテコールアミン物質の効果に似ている。天然の内因性カテコールアミンは、ドーパミン、ノルエピネフリン（ノルアドレナリン）、及びエピネフリン（アドレナリン）が含まれる。これらのカテコールアミン（または、モノアミン）物質のうち、ドーパミン及びノルエピネフリンは、一般的に神経伝達物質と考えられており、かつ、アドレナリンは、一般的にホルモンと考えられているが、これらの区別は実際には漠然としている。一般的には、交感神経興奮薬は、いくつかの直接的または間接的な以下の方法で作用する：シナプスからのカテコールアミンの放出を引き起こす；シナプスからのカテコールアミンの再取り込みを阻害する；カテコールアミンの代謝または分解を阻害する；アゴニストとして直接アドレナリン受容体と相互作用する；及び／または、カテコールアミン応答性細胞もしくはシステムの感度または応答性を調節する。

40

【0046】

イソメテプテンは、交感神経刺激剤に関連する特性である、心拍数と拡張期血圧を増加させることが示された。心拍数の増加は、プロプラノロール、非選択的ベータ（ β ）アドレナリン受容体拮抗薬によってブロックされることが示されているが、拡張期血圧の増加は、プラゾシン、アルファ-1（ α 1）アドレナリン受容体拮抗薬によってブロックされることが示されている。Valdivia, L.F., Cenurion, D., Perusquia, M., Arulmani, U., Saxena, P.R., and Villalom, C.M. "Pharmacological Analysis of the Mechanisms Inv

50

olved in the Tachycardic and Vasopressor Responses to the Antimigraine Agent, Isometheptene, in Pithed Rats” Life Sciences 74: 3223-3234 (2004)。同時に、これらの知見は、ラセミソメテプテンが、心拍数及び血圧に複雑な交感神経作用を有することを示唆している。しかしながら、イソメテプテンが、アゴニストとしてのアルファ (α) -もしくはベータ (β) -アドレナリン受容体と相互作用するか否か、及び/または、カテコールアミンの放出を刺激するか否か、及び/または、カテコールアミン応答性細胞もしくはシステムの感度を調節する否かについては不明である。

【0047】

いくつかの比較が、イソメテプテンの昇圧効果と、チラミン (4-ヒドロキシフェネチルアミン; パラ-チラミン、mydrial、またはuteramin) の昇圧効果とでなされてきた。チラミンは、カテコールアミン放出剤として作用する天然に存在するモノアミン化合物である。チラミンは、植物及び動物に存在する。しかし、チラミンの高いレベルは、典型的には、チーズまたはワイン中の微生物の代謝 (チロシンの脱炭酸) から規定食に記載されている。ヒトでは、チラミンは、モノアミンオキシダーゼ (MAO) によって代謝され、MAO機能がモノアミン酸化酵素阻害剤 (MAOI) の使用によって阻害された場合、飲食物のチラミンは血圧を上昇させることができ、まれに、「チーズ効果」とも呼ばれる高血圧性クリーゼを引き起こす。チラミンは、脳、ならびに腎臓を含む末梢組織で発現されるTA1またはTAA R1等のGタンパク質共役受容体の一群に作用し得る。

【0048】

文献検索が、イソメテプテン単独の、及びイソメテプテンの治験薬をサポートするためのCDP中の、非臨床薬理学及び安全性 (安全性薬理、薬物動態、及び毒性) についての情報を得るために実行された。この文献検索の結果は、イソメテプテンを参照する35編の論文が1972年以降に公表されていることを示した。これらの公表された論文の抄録を精査することにより、これらの35編の論文のうち12編は、片頭痛の治療のためのイソメテプテンの作用機構、動物モデルにおけるイソメテプテンの薬理学的プロファイル、並びに、動物及びヒトにおけるイソメテプテンの薬物動態及び代謝について、いくつかの情報を提供していた。これらの出版物のいずれも、動物におけるイソメテプテンの毒性プロファイルの情報を提供していない。

【0049】

Moffett, Adrienne; Swash, M; Scott, DF (1972). "Effect of tyramine in migraine: a double-blind study". Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry with Practical Neurology 35, 4: 496-499. doi:10.1136/jnnp.35.4.496.

【0050】

D'Andrea, G; Nordera, GP; Perini, F; Allais, G; Granella, F (May 2007). "Biochemistry of neuromodulation in primary headaches: focus on anomalies of tyrosine metabolism". Neurological Sciences 28, Supplement 2: S94-S96. doi:10.1007/s10072-007-0758-4. PMID 17508188.

【0051】

Borowsky B, Adham N, Jones KA, Raddatz R, Artymyshyn R, Ogozalek KL, Durkin MM, Lakhani PP, Bonini JA, Pathirana S, et al. (2001). "Trace amines: identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors." Proc Natl Acad Sci USA 98:8966-8971.

【0052】

<イミダゾリン - I1受容体>

交感神経作用を調節する受容体系は、最近同定されており、イミダゾリン受容体 (I受容体) と呼ばれている。3つの異性体、すなわちI1、I2、及びI3が同定されている。推定上の天然リガンドは、アグマチンである (下記参照)。

【0053】

モキシソニジンはI1受容体のアゴニストであると考えられ、かつ、モキシソニジンの正味の効果は交感神経抑制性であるので (Schafer)、I1受容体のアゴニストは一般的に交感神経

抑制性であり、かつ、アンタゴニストは交感神経刺激性である。Schafer U, Burgdorf C, Engelhardt A, Raasch W, Kurz T, Richardt G. Moxonidine displays a presynaptic α -2-adrenoceptor-dependent synergistic sympathoinhibitory action at imidazoline-I1 receptors. Ann NY Acad Sci 2003; 1009: 265-269.

【0054】

クロニジンもまた、I1/モキシソニン受容体のリガンドであり、交感神経抑制性である。しかしながら、クロニジンはまた、交感神経の緊張及び治療効果への影響の多くを占めると考えられている中枢作用 α -2アゴニストである。中枢 α -2受容体は、シナプス前であると考えられ、かつ、アゴニストは受容体交感神経流出を減少させる中枢 α -2であると考えられている。クロニジンは、開発され、かつ、最初にFDAで承認されて高血圧の治療のために使用されたが、持続放出形態の注意欠陥多動性障害（ADHD）の治療を含む他の用途が発見された。保険適用外の用途については、サポートする証拠は少ないが、いくつかの種類の神経因性疼痛、オピオイドの解毒、睡眠多汗症、不安及びパニック障害、不眠症、更年期症状、並びに麻酔薬としての効果を示唆している。

10

【0055】

クロニジンは、ADHDに関連する衝動的かつ反抗的行動を緩和させることができ、かつ、ADHDまたはトゥレット症候群における不随意運動であるチック症状を減少させることができるので、ADHDを治療するための刺激物質と共に適用される。クロニジンは、例えば、麻薬、アルコール、及びニコチン（喫煙）の長期使用と関連する交感神経離脱症状（頻脈及び高血圧）を和らげるために使用される。また、クロニジンは、発汗、ホットフラッシュ及びコールドフラッシュ、並びに、退薬及び閉経においても一般的な不穏状態を低減するために適用される。

20

【0056】

クロニジンはまた、心臓発作、術後、及び難治性疼痛中の痛みを治療するために、経口剤または硬膜剤として研究されている。

【0057】

アグマチン[（4-アミノブチル）グアニジン]は、I1受容体の内因性リガンドであり、かつ、アゴニストとして機能すると考えられている。アグマチンは、ニシンの精子において1910年にAlbrecht Kosselによって同定された。Kossel, Albrecht 1910. Über das Agmatin. Zeitschrift für Physiologische Chemie 66: 257-261

30

【0058】

アグマチンは、神経伝達物質のいくつかの特性を有する：それは脳内で合成され、シナプス小胞に格納され、摂取によって蓄積され、かつ、膜脱分極によって放出される。アグマチンは、アミノ酸アルギニンの脱炭酸製品であり、かつ、アグマチナーゼによって不活性化される。I1受容体に加えて、アグマチンは、 α 2-アドレナリン受容体（これは、アゴニストもアンタゴニストもどちらの効果もない）に結合し、NMDA受容体及び他のカチオンリガンド依存性チャネルをブロックする。機能的には、アグマチンは、一酸化窒素合成酵素（NOS）を阻害し、いくつかのペプチドホルモンの放出を誘導する。

【0059】

外因性のアグマチンの治療は、以下を含む様々な活性を発揮することが動物実験で示されている：抗痙攣の（anti-convulsant）(Aricioglu, F., et al. Effect of agmatine on electrically and chemically induced seizures in mice. Ann. N.Y.Acad. Sci. , 2003. 1009:141-146), 神経毒拮抗薬の（antineurotoxic）(Halaris, A., Piletz, J. Agmatine: metabolic pathway and spectrum of activity in brain. CNS Drugs , 2007. 21:885-900), 血管拡張性の（vasodilatory）(Satriano, J. Agmatine: at the crossroads of the arginine pathways. Ann. N.Y.Acad. Sci. , 2003. 1009:34-43), 神経保護の（neuroprotective）(Kuo, J.R., et al. Agmatine promoted angiogenesis, neurogenesis, and inhibition of gliosis-reduced traumatic brain injury in rats. J. Trauma 2011 71(4):E87-93. doi: 10.1097/TA.0b013e31820932e2; Lu W, et al. Agmatine inhibits morphine-induced memory impairment in the mouse step-down inhibitory avoidance

40

50

task. Pharmacol Biochem Behav 2010;97:256-61; McKay BE, et al. Learning and memory in agmatine-treated rats. Pharmacol Biochem Behavior 2002;72:551-7; Zarifkar A, et al. Agmatine prevents LPS-induced spatial memory impairment and hippocampal apoptosis. Eur J Pharmacol 2010;634:84-8; Bhutada, P et al Agmatine, an endogenous ligand of imidazoline receptor protects against memory impairment and biochemical alterations in streptozotocin-induced diabetic rats. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 37 (2012) 96-105), 抗アポトーシスの (anti-apoptotic) (Wang, C.C., et al., Beneficial effect of agmatine on brain apoptosis, astrogliosis, and edema after rat transient cerebral ischemia. BMC Pharmacol. 2010. 10:11), 抗不安薬の (anxiolytic) (Gong, Z.H., et al. Anxiolytic effect of agmatine in rats and mice. Eur. J. Pharmacol. 2006. 550:112-116), 記憶増強剤の (memory enhancing) (Arteni NS, et al. Agmatine facilitates memory of an inhibitory avoidance task in adult rats. Neurobiol Learn Mem 2002;78:465-9.; Liu P and Bergin DH. Differential effects of i.c.v. microinfusion of agmatine on spatial working and reference memory in the rat. Neuroscience 2009;159:951-61; Liu P and Collie ND. Behavioral effects of agmatine in naive rats are task- and delay dependent. Neuroscience 2009;163:82-96), 抗うつ薬の (antidepressant) (Zomkowski, A.D., et al. Agmatine produces antidepressant-like effects in two models of depression in mice. NeuroReport 2002. 13:387-391; Aricioglu, F. and Altunbas, H. Is agmatine an endogenous anxiolytic/antidepressant agent? Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003. 1009: 136-140.; Li, Y.F., et al. Antidepressant-like effect of agmatine and its possible mechanism. Eur. J. Pharmacol. 2003. 469:81-88; Halaris and Piletz, 2007 (Ibid.); Taksande, B.G., et al. Antidepressant like effect of selective serotonin reuptake inhibitors involve modulation of imidazoline receptors by agmatine. Neuropharmacology 2009. 57: 415-424), 抗糖尿病薬の (anti-diabetic) (Chang C H, et al. Increase of beta-endorphin secretion by agmatine is induced by activation of imidazoline I(2A) receptors in adrenal gland of rats. Neurosci Lett 2010; 468:297-9; Hwang SL, et al. Activation of imidazoline receptors in adrenal gland to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetologia 2005;48:767-75; Ozyazgan S, et al. The effect of agmatine on the vascular reactivity in streptozotocin-diabetic rats. Pharmacol Res 2003;48:133-8) 及び、抗酸化剤の (anti-oxidant) (Battaglia V, Grancara S, Satriano J, Saccoccio S, Agostinelli E, Toninello A. Agmatine prevents the Ca(2+)-dependent induction of permeability transition in rat brain mitochondria. Amino Acids 2010;38:431-7.; Condello S, Curr M, Ferlazzo N, Caccamo D, Satriano J, Ientile R. Agmatine effects on mitochondrial membrane potential and NF- κ B activation protect against rotenone-induced cell damage in human neuronal-like SH-SY5Y cells. J Neurochem 2010;116:67-75; Demady DR, Jianmongkol S, Vuletich JL, Bender AT, Osawa Y. Agmatine enhances the NADPH oxidase activity of neuronal NO synthase and leads to oxidative inactivation of the enzyme. Mol Pharmacol 2001;59:24-9)。

【 0 0 6 0 】

アグマチンは、気分障害を有する被験者の海馬介在ニューロンにおいて上方制御されている (Bernstein, H-G et al, Agmatinase, an inactivator of the putative endogenous antidepressant agmatine, is strongly upregulated in hippocampal interneurons of subjects with mood disorders . Neuropharmacology 62 (2012) 237e246) アグマチナーゼによって代謝される (Mistry SK, et al. Cloning of human agmatinase. An alternate path for polyamine synthesis induced in liver by hepatitis B virus. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002 282(2):G375-81)。

【 0 0 6 1 】

アグマチナーゼは、染色体1p36に位置する遺伝子によって、双極性障害及び大うつ病、

並びに統合失調症のいくつかのケースに繰り返しリンクされている遺伝子座によってヒトにコードされている酵素である(Fanous AH, et al. Genetic overlap of schizophrenia and bipolar disorder in a high-density linkage survey in the Portuguese Island population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012 159B(4):383-91. doi: 10.1002/ajmg.b.32041. Epub 2012 Mar 27. PMID:22461138; McGuffin, P., et al. Whole genome linkage scan of recurrent depressive disorder from the depression network study. *Hum. Mol. Genet.* , 2005. 14:3337-3345; Tastemir, D., et al. Chromosomal fragile site expression in Turkish psychiatric patients. *Psychiatry Res.* 2006. 144:197-203; Demirhan, O., et al. The expression of folate sensitive fragile sites in patients with bipolar disorder. *Yonsei Med. J.* 2009. 50:137-141; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Revised 1987. DSM IIIR; American Psychiatric Association; Kaneva, R., et al. Bipolar disorder in the Bulgarian Gypsies : genetic heterogeneity in a young founder population. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2009. 150B:191-201; Fullerton, J.M., et al. Two-dimensional genome scan identifies multiple genetic interactions in bipolar affective disorder. *Biol. Psychiatry* , 2010. 67:478-486)。

10

【0062】

I1受容体のいくつかのアゴニストが同定され、かつ、研究されている。モキシニジン及びリルメニジンは、イミダゾリン受容体サブタイプ1 (I1) での選択的アゴニストであると考えられる。モキシニジン及びリルメニジンは、米国外では高血圧症の治療のための処方薬である。リルメニジンは、ブランド名HYPERIUM、Iterium、及びTenaxumで市販されている。I1受容体サブタイプは、延髄の吻側腹横昇圧及び腹内側降圧領域の両方に含まれている。従って、モキシニジンは、交感神経系の活性の低下を引き起こし、それゆえ血圧が低下する。古い中枢作用性抗高血圧薬に比べ、モキシニジンは、 α -2アドレナリン受容体よりもI1-受容体に非常に高い親和性で結合する。これとは対照的に、クロニジンは両方の受容体に同等の親和性で結合する。選択的I1アゴニストは、ナトリウム排泄を促進し、インスリン抵抗性及び耐糖能を改善し、かつ、腎疾患及び心肥大等の高血圧性標的臓器の損傷から保護することができる。しかしながら、モキシニジンは、心不全における予後不良と関連していることがある(Cohn J et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON) *Eur J Heart Fail* (2003). 5 (5): 659-67. doi:10.1016/S1388-9842(03)00163-6. PMID 14607206)。

20

30

【0063】

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0064】

【非特許文献1】Molderings GJ. “Imidazoline receptors: basic knowledge, recent advances and future prospects for therapy and diagnosis.” *Drugs Future* 1997; 22: 757-772.

【非特許文献2】De Vos H, Bricca G, De Keyser J, De Backer J-P, Bousquet P, Vauquelin G. “Imidazoline receptors, non-adrenergic idazoxan binding sites and α 2 adrenoceptors in the human central nervous system.” *Neuroscience* 1994; 59: 589-598.

40

【非特許文献3】Bousquet P, Grenney H, Bennai F et al. “Imidazoline receptors and cardiovascular regulations. A statement.” *Ann NY Acad Sci* 1995; 763: 526-530.

【非特許文献4】Ernsberger P. “Heterogeneity of imidazoline binding sites: proposed I1 and I2 subtypes.” *Fund Clin Pharmacol* 1992; 6(Suppl.1): 55.

【非特許文献5】Miralles A, Olmos G, Sastre M, Barturen F, Martin J, Garcia-Sevilla JA. “Discrimination and pharmacological characterization of I2-imidazoline sites with [3H]idazoxan and α 2-adrenoceptor with [3H]RX821002 (2-methoxyidazoxan

50

) in the human and rat brains.” J Pharmacol Exp Ther 1993; 264: 1187-1197.

【非特許文献 6】Wikberg JES, Uhlen S, Chjalari V. “Evidence that drug binding to non-adrenergic [3H]imidazoxan binding sites (Ireceptors) occurs to interacting or interconvertible affinity forms of the receptor.” Pharmacol Toxicol 1992; 70: 208-219.

【非特許文献 7】Grenney H, Molines D, Bousquet P, Dontenwill M. “Heterogeneity of imidazoline binding sites revealed by a cirazoline derivative.” Eur J Pharmacol 1994; 271: 533-536.

【非特許文献 8】Morgan NG, Chan SLF. “Imidazoline receptors and their ligands as potentiators of nutrient-induced insulin secretion.” Drug Design Reviews 2004; 1: 185-193.

【非特許文献 9】Scheen AJ. Pharma Clinics. “Medication of the month. Moxonidine (Moxon)” . Rev Med Liege 2000; 55: 61-63.

【非特許文献 10】Camilleri G, Portal B, Quiniou G, Clerson P. “Comparison of the efficacy and the safety of two imidazoline receptors agonists: rilmenidine and moxonidine.” Ann Cardiol Angiol 2001; 50: 169-174.

【非特許文献 11】Raddatz R, Savic SL, Laniers SM. “Imidazoline binding domains on MAO-B. Localization and accessibility.” Ann NY Acad Sci 1999; 881: 26-31

【非特許文献 12】Molderings GJ, Gothert M. “Imidazoline binding sites and receptors in cardiovascular tissue.” Gen Pharmacol 1999; 32: 17-22.

【非特許文献 13】Trendelenburg A-U, Sutej I, Wahl CA, Molderings GJ, Rump LC, Starke K. “A re-investigation of questionable subclassifications of presynaptic α_2 -autoreceptors: rat vena cava, rat atria, human kidney and guinea-pig urethra.” Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1997; 356:721-737.

【非特許文献 14】El-Ayoubi R, Gutkowska J, Regunathan S, Mukaddam-Daher S. “Imidazoline receptors in the heart: characterization, distribution and regulation.” J Cardiovasc Pharmacol 2002; 39: 875-883.

【非特許文献 15】Schafer U, Burgdorf C, Engelhardt A, Raasch W, Kurz T, Richardt G. “Moxonidine displays a presynaptic α_2 -adrenoceptor-dependent synergistic sympathoinhibitory action at imidazoline-I1 receptors.” Ann NY Acad Sci 2003; 1009: 265-269.

【非特許文献 16】Mukaddam-Daher S, Gutkowska J. “Imidazoline receptors in the heart: a novel target and a novel mechanism of action that involves atrial natriuretic peptides.” Braz J Med Biol Res 2004; 37: 1239-1245.

【非特許文献 17】El-Ayoubi R, Menaouar A, Gutkowska J, Mukaddam-Daher S. “Imidazoline receptors, but not α_2 -adrenoceptors are regulated in SHR heart by chronic moxonidine treatment.” J Pharmacol Exp Ther 2004; 310: 446-451.

【非特許文献 18】Bousquet P, Bruban V, Schann S, Feldman J. “Imidazoline receptors: a challenge.” Pharm Acta Helv 2000; 74: 205-209.

【非特許文献 19】Regunathan S, Youngson C, Raasch W, Wang H, Reis DJ. “Imidazoline receptors and agmatine in blood vessels: a novel system inhibiting vascular smooth muscle proliferation.” J Pharmacol Exp Ther 1996; 276: 1272-1282.

【非特許文献 20】Coupry I, Limon I, Tesson F, Lachaud V, Gargalidis-Moudanos C, Parini A. Imidazoline-guanidine site: a subtype of imidazoline receptors. Therapie 1992; 47: 519-524.

【非特許文献 21】Holt A, Wieland B, Baker GB. Allosteric modulation of semicarbazide-sensitive amine oxidase activities in vitro by imidazoline receptor ligands. Br J Pharmacol 2004; 143: 495-507.

【非特許文献 22】MacInnes N, Handley S. “Autoradiographic localization of [3H] 2-BFI imidazoline I2 binding sites in mouse brain.” Eur J Pharmacol 2005; 516:

10

20

30

40

50

139-44.

【非特許文献 2 3】Romer L, Wurster S, Savola J-M, Raasmaja A. “Identification and characterization of the imidazoline I2-binding sites in the hamster brown adipose tissue as a study model for imidazoline receptors.” Arch Physiol Biochem 2003; 111: 159-166.

【非特許文献 2 4】Raasch W, List B, Hauser W, Schafer U, Dominiak P. “Presynaptic release of noradrenaline is mediated not only through α_2 -adrenoceptors but also through imidazoline binding sites.” Dtsch Med Wschr 1999; 124: S114.

【非特許文献 2 5】Khan ZP, Ferguson C, Jones RM. “Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role.” Anaesthesia 1999; 54: 146-165. 10

【非特許文献 2 6】Head GA, Mayorov DN. “Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential.” Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 2006; 4: 17-32.

【非特許文献 2 7】Chan CKS, Sannajust F, Head GA. “Role of imidazoline receptors in the cardiovascular actions of moxonidine, rilmenidine and clonidine in conscious rabbits.” J Pharmacol Exp Ther 1996; 276: 411-420.

【非特許文献 2 8】Mukaddam-Daher S, Menaouar A, Gutkowska J. “Receptors in moxonidine stimulated atrial natriuretic peptide release from isolated normotensive rat hearts.” Eur J Pharmacol 2006; 541: 73-79.

【非特許文献 2 9】イソメテプテン(6-メチルアミノ-2-エチルヘプテン)は、米国特許 2,230,753 号(1941)に説明される処理に従って、始めて調製され; and it is soluble in water in its hydrochloride or mucate salt form. 塩酸塩あるいはムケート塩の形態で、水溶性である。“Isometheptene is a specified stimulant listed by the World Anti-doping Agency (WADA)” Br. J. Pharmacol. 2008 June; 154(3):606-622. 20

【0065】

従って、イソメテプテン及び本発明において有用な他の活性成分を含む組成物は、静脈内、非経口、経口、経皮、経粘膜、または鼻スプレーとしてのいずれかによって投与することができる。

【0066】

例えば、イソメテプテンムケートは、一般的に、イソメテプテン、ジクロラルフェナゾン(DCP)、及び、アセトアミノフェン(APAP)を含む配合剤製品(CDP)であって、配合剤製品がIDA(IDA)と省略され得るムケート塩として、または、配合剤製品がICA(ICA)と省略され得るものであって、イソメテプテン、カフェイン、及びアセトアミノフェン(APAP)を含む異なるCDPとして投与される。 30

【0067】

米国では、IDA及びICAの製品は、1962年のFDA改革(1938年～1962年)前に利用可能であり、米国科学アカデミー/米国学術研究会議によって薬効の研究を実施するために評価され、並びに、緊張及び血管性頭痛に効果があり、かつ、片頭痛にも効く可能性があると考えられていたため、薬効再評価(Drug Efficacy Study Implementation, DESI)の援助の下で処方薬として販売されている。 40

【0068】

MigraTen(登録商標)として市販された一つのDESI ICA製品には、1カプセル製剤中に、イソメテプテンムケート(65mg); カフェイン(100mg): アセトアミノフェン(APAP)(325mg)が含まれ、かつ、1回2カプセル、1カプセルq1h(最大5カプセル/12時間周期)の処方計画において片頭痛の緩和に効く可能性があると考えられ、及び、1～2カプセルq4h(最大8カプセル/日)の処方計画において緊張型頭痛または血管性頭痛の緩和に効果があると考えられた。市販されている別のICA DESI製品はProdrin(登録商標)として商標を付けられ、片頭痛、緊張及び血管性頭痛のためのMigraTenと同じ投薬指示で、1錠剤製剤中にイソメテプテン130mg、カフェイン20mg、APAP500mgを含む。 50

【0069】

商標Midrin（登録商標）で市販されたDESI IDA製品の一つには、イソメテブテンムケート（65mg）、ジクロラルフェナゾン（100mg）、及びアセトアミノフェン（325mg）が含まれ、片頭痛の緩和に通常の成人用量で1回2カプセル、続いて緩和されるまで毎時1カプセル、12時間以内に最大5カプセルまでの投与と示されている。Midrin（登録商標）も、緊張型頭痛の緩和に通常の成人用量で4時間毎に1または2カプセル、一日最大8カプセルまで」と示されている。FDAはイソメテブテンがDESIの基準によって安全かつ有効であることを認識してきたが、DESI製造業者に対してDESI薬のステータスをNDA薬のレベルまでアップグレードするように強要する様々な行政措置により、2011年以来のCuracoによる米国Midrinの生産終了をもたらした。しかし、多数の他の製造業者は、類似製品を製造及び供給し続けてきた。

10

【0070】

薬理学的な参考文献では、薬物の効果及び片頭痛の治療が報告されている。

【0071】

他の出版物(Willems 2001)は、迷走交感神経切断された（vagosympathectomized）イヌでの（10kgの犬用/kgに10、30、100、及び300 μ g/分で、あるいは、約1、3、10、30 μ g/kgで1分間の動脈内[IA]の注入として投与された）、イソメテブテンの外頸動脈血管作用の調査に関する。これらの用量レベルで、イソメテブテンは、血圧または心拍数に影響を与えることなく、外頸動脈の血流の用量依存的減少を引き起こした。イソメテブテンへの血管収縮応答は5,000 μ g/kgのレセルピンで前処理したイヌで減衰し、また、未処理のイヌでは300 μ g/kgで、ラウオルシンによって減衰した（[APHA-2]-アドレナリン受容体拮抗薬）、実用化レセルピン前処理したイヌで事実上なくなった。特定の[α -2]-アドレナリン受容体サブタイプのための選択的アンタゴニストを用いた結果、イソメテブテンに誘導されるイヌ外頸動脈血管収縮が、[α -2A]-と[α -2C]-アドレナリン受容体が主に関与するメカニズムに、間接（チラミン様作用）及び直接（受容体に作用する）の両方によって媒介されると思われたことが示され、[α -1]アドレナリン受容体の関与は、この効果に対してかなり限られた。

20

【0072】

第三の出版物(Mehrotra 2006)は、ブタ髄膜動脈セグメント上の現在及び将来の抗片頭痛薬のインビトロ（in vitro）での効果を検討した。ブタ髄膜動脈静脈（n=5）を、特定のagonist濃度の非存在下または存在下のいずれかで、イソメテブテン（約0.01~50 μ M）の単一濃度応答曲線に曝露された。結果は、イソメテブテン（及び他の抗偏頭痛薬）は、 α -CGRP（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）が、オルセゲバント（CGRP受容体拮抗薬）によって拮抗された濃度依存性弛緩を生成する一方、髄膜動脈を収縮することができなかったことを示した。このように、ブタ髄膜動脈が麻酔ブタの抗片頭痛薬によって誘発された頸動脈血管床の血管収縮に関与していない可能性がある。

30

【0073】

まとめると、これらの非臨床薬理学の結果は、イソメテブテンは片頭痛の治療に有効であり得る頭蓋血管収縮を引き起こすことを示唆している。また、最新の非臨床状態は、以下のレビューから要約される。

40

【0074】

Solomon GD. “The pharmacology of medications used in treating headache.” *Semin. Pediatr. Neurol.* (1995), 2(2):165-177.

このレビュー記事は、片頭痛の治療のために使用される、イソメテブテンを含む、片頭痛の発症及び様々な薬剤を、議論した。三叉神経血管系、セロトニン受容体、及びサブスタンスPの研究は、片頭痛、不確実な病因の共通化と無効化疾患の薬物療法を改善する手掛かりを提供してきた。

【0075】

選択的セロトニンagonist、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、イソメテブテンムケート、及びフェノチアジン、急性片頭痛発作を治療するのに有用であるとして列挙され

50

た。片頭痛の予防薬は、 β 遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、NSAID類、抗うつ薬、及びバルプロ酸が含まれるように列挙した。イソメテプテンムケート、交感神経刺激剤は、片頭痛を有する成人及び青年のために有用であると列挙された。アクションは、間接的な β -及び α -アドレナリン受容体活性と直接 α -アドレナリン受容体、アゴニスト作用（Valvidiaら、2004）を伴う。記載されている利用可能な製剤は、軽度の鎮静剤とアセトアミノフェン、またはCDPと共にするイソメテプテンであった。大人と青少年のための記載された通常の投与量及び投与計画は、発症時に2カプセル、その後、1時間ごとに1カプセル、1日合計で5カプセルであった。生後8歳から12歳までの子供たちのために、リストされた投与量及び投与計画は、最初に1カプセル、続いて、1日3カプセルを限界に1カプセル毎時間であった。

10

【0076】

Gallagher RM and Cutrer FM. "Migraine: Diagnosis, Management, and New Treatment Options." Am J Managed Care (2002), 8(3):S58-S73. このレビュー記事は、急性片頭痛発作を治療するために使用される薬の安全性及び忍容性をまとめ、片頭痛のため頭痛の原因と診断基準の分類を見直し、臨床忍容性プロファイルと第二世代のトリプタンの治療効果を検討した。偏頭痛の軽度から中等度は、多くの場合（例えば、カフェイン及びアセトアミノフェンのような他の活性剤と配合させて）、アスピリン、アセトアミノフェン、NSAIDは、制吐薬、またはイソメテプテンで治療されているものとしてリストされていた。

【0077】

Gibbs TS, Fleischer AB Jr, Feldman SR, Sam MC, O'Donovan CA. Health care utilization in patients with migraine: demographics and patterns of care in the ambulatory setting. Headache (2003), 43(4):330-335.

20

【0078】

Spierings 1980は、1.0mg/kgの最大投与量のための4つの処理のそれぞれについて0.25mgで、静脈内に投与された[IV]イソメテプテンはの生理食塩水（対照）と比較され、麻酔ネコ（8/群）の動静脈吻合で血管収縮を引き起こすことが示したことを報告しました。このレビュー記事は、片頭痛はすべての人種と両性の人々に影響を与えることが示された。女性は、偏頭痛の医師の訪問の79%（年齢の20と49年の間に61%）、白人は、医師の訪問の91%を占めた。未就学児及び学校に入学した年齢の子供の頭痛の有病率は5.9%から37.7%まで変化する。（1990年から1998年）9年間の研究期間にわたって片頭痛の最も一般的に用いられたCDPは、230万の処方箋でブタルビタール／アスピリン／カフェインと二番目に最も一般的に使用されたCDPは、210万の処方箋で、アセトアミノフェン／ジクロラルフェナゾン／イソメテプテンムケートであった。

30

【0079】

Mehrotra S, Gupta S, Chan KY, Villalon CM, Centurion D, Saxena PR, MaassenVanDenBrink A. "Current and prospective pharmacological targets in relation to antimigraine action." Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol (2008), 378(4):371-94. このレビュー記事は、片頭痛が羞明、音声恐怖症、悪心、嘔吐に関連した一方的でズキズキする頭痛によって特徴付けられる再発、無能力、神経血管障害であることを示した。片頭痛の発症機序は、3つの主要な要因が関与すると考えられた。それは、a) 頭蓋血管、b) これらの血管の三叉神経支配、及びc) 頭蓋副交感神経流出における三叉神経血管系の反射接続。

40

【0080】

片頭痛の治療に使用される特定の薬（エルゴタミン、及びジヒドロエルゴタミン）は、血管の受容体と、相互に作用し、これらの薬剤の心血管安全性について懸念を表明した事実である。片頭痛の治療のための様々な可能性のある薬理学的標的が議論された。これらのターゲットは、5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT）受容体サブタイプ（5-HT₁₋₇）、アドレナリン受容体サブタイプ（ α ₁、 α ₂、 β ）、カルシトニン遺伝子関連ペプチドA₂（CGRP₁とCGRP₂）受容体、アデノシン（A₁、A₂、及びA₃）受容体、グルタミン酸（NMDA、AMPA

50

、カイニン酸、及び代謝)受容体、ドーパミン受容体、エンドセリン受容体、及び女性ホルモン(エストロゲン、及びプロゲステロン)受容体に加えて、いくつかのその他の受容体及びイオンチャネルを含む。

【0081】

また、米国特許第4,522,827号(Knoll AG)における罹患患者における急性膵炎の症状を緩和するためイソメテブテン治療を参照する。

【0082】

セクレチン、コレシストキニンで刺激された膵臓及び胆管出力に、鎮痛剤や抗痙攣特性を持つ間接的に作用する非麦角交感神経作用として、イソメテブテンの効果を研究するにおいて、Gullo et al. Dig. Dis. Sci. (1985)は、薬物のみ膵臓の出力を抑制したことを報告した。従って、鎮痛作用と相まって、膵臓分泌抑制効果は、急性膵臓病理における本剤の潜在的な利点を示唆している。

10

【0083】

医学における多くのラセミ化合物について知られているように、また、ただ1つの異性体のラセミ化合物は、反対ラセミ体の非特異的結合による、低減された重大な副作用を伴って、しばしばを、薬理学的に有効であることが見出された。

【0084】

エピソード緊張型頭痛(ETTH)のための、新しい、より安全な処方薬のための緊急の必要性がある。イソメテブテンは1938から1962の期間中に片頭痛(OCTIN(登録商標)、ノール)のためのDESI薬として承認されたが、FDAは、有効性の実質的な証拠の欠如を理由に1981年にOCTIN(登録商標)NDA6から420の承認を撤回した。しかしながら、それは、広く組み合わせ成分薬物製品として販売されている。DESI notice 3265の下で吟味された単一成分イソメテブテン製品に「関連、同一または類似」(「IRS」)のイソメテブテンを含む併用薬物製品(CDP)をFDAは考えているため、イソメテブテン含有承認された医薬品をNDAなしで販売することができない未承認新薬と宣言した。(R)-イソメテブテンは、イソメテブテンの単一の(R)異性体としてTNX-201を提供する(S)-イソメテブテンよりもはるかに強い親和性でI₁を結合するので、ラセミ体よりも良好な治療をもたらすことができる。

20

【0085】

従って、特定の受容体結合親和性に基づいて同定することができる単一の異性体または鏡像異性体を開発することが本発明の目的である。

30

【0086】

特に、本発明の目的は、頭痛、痙攣、閉経、フラッシュ、認知障害、神経毒、外傷性脳障害、不安障害、うつ病、双極性、障害、てんかん、統合失調症、ストレス障害、過剰な発汗や禁断症状の患者のための救済の大きな可能性を示すイソメテブテンの鏡像異性体を分離し、特徴付けることである。

【0087】

具体的には、イソメテブテン鏡像異性体を含む組成物を投与することによって、(より最近では、国際頭痛学会、2013によって分類されるように)エピソード緊張型頭痛を治療することが本発明の目的である。(R)イソメテブテンは反対(S)-イソメテブテン鏡像異性体よりイミダゾリン受容体サブタイプ1(I1)に強く結合することが見出された。

40

【0088】

【表 1】

頭字語及び略語のリスト

AE	有害事象
API	医薬品有効成分
CNS	中枢神経系
CGRP	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CDP	配合剤製品
CDH	慢性連日性頭痛
CFU	コロニー形成単位
CTTH	慢性緊張型頭痛
DESI	薬効試験の実施
FAERS	FDA有害事象報告システム
FDA	食品医薬品局
GC, GLC	ガス液体クロマトグラフィー
GMP	適正製造基準
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
ICA	イソメテブテン(65または130mg)、カフェイン(20または100mg)、及びアセトアミノフェン(325または500mg)を含有する製剤
ICH	医薬品規制調和国際会議
ICH	頭蓋内出血
IDA	イソメテブテン(65mg)、ジクロラルフェナゾン(100mg)、及びアセトアミノフェン(325mg)を含有する製剤
IHCD	国際頭痛分類
IHS	国際頭痛学会
IMH	イソメテブテンムケート
IND	治験薬
IRS	同一、関連、または類似
IV	静脈内
NMDA	N-メチル-D-アスパラギン酸
NLT	以上
NMT	以下
NOS	一酸化窒素合成酵素
PCV	産後脳血管障害
PT	優先語
RRT	相対保持時間
SAE	重篤な有害事象
SOC	組織器官分類
TDD	一日の全用量
TNX-201	(R)-イソメテブテンムケートのTBDmgを含有するTONIX経口剤形
TTH	緊張型頭痛

10

20

30

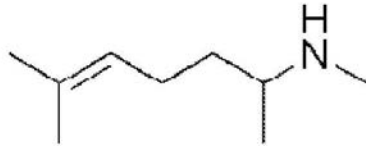
【発明の概要】

【0089】

40

本明細書に開示される本発明の態様は、式 (I) の構造を有する、イソメテブテンラセミ化合物または塩酸塩、またはその薬学的に許容される付加塩の合成及び精製が含まれる。

【化 1】



(6-メチルアミノ-2-メチルヘプテン)

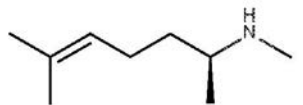
【0090】

本発明の一態様は、それぞれS-鏡像異性体及びR-鏡像異性体として、立体化学的に特徴付けられるイソメテプテンの立体異性体1及び立体異性体2の単離及び精製中に見出される。

【0091】

特定の態様は、式 (Ia) に従う構造を含む、S鏡像異性イソメテプテン化合物を示している。

【化 2】



(S) -イソメテプテン

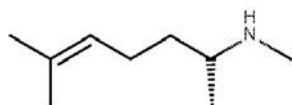
【0092】

または塩酸塩、またはその薬学的に許容される付加塩。

【0093】

式 (Ib) に従う構造を含むR-鏡像異性体イソメテプテン化合物、

【化 3】



(R) -イソメテプテン

【0094】

塩酸塩、またはその薬学的に許容される付加塩。

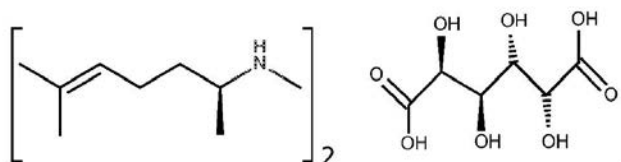
【0095】

本発明の態様は、塩酸塩、酒石酸 (1:1) またはムケート (2:1) 塩として、各イソメテプテン異性体化合物を提供する。

【0096】

本発明の一態様は、式 (II) に従った (S) -イソメテプテンムケート塩を提供する。

【化 4】

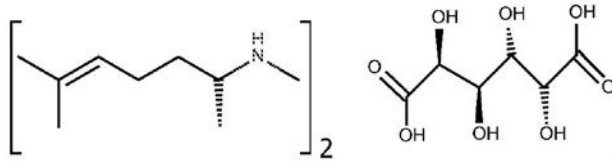


【0097】

本発明の別の態様は、式 (III) に記載の (R) - イソメテブテンムケート塩を提供する：

【0098】

【化5】



10

【0099】

本発明の特定の態様は、結晶の形態で、精製された (R) - イソメテブテンムケート塩を提供する。

【0100】

本明細書及び同時係属中の参照出願で開示される本発明の更なる態様は、イソメテブテンの合成及び精製、単離及び機能の比較メカニズムの特徴付けの方法が含まれる。

【0101】

本発明の一側面は、また、イソメテブテン (S) - 鏡像異性体または (R) - 鏡像異性体化合物を含む組成物；及び薬学的に許容される担体の治療量を投与することを提供する。

20

【0102】

本発明のこの態様は、更に、頭痛、痙攣または認知障害への治療効果を含めて、そのような組成物を提供する。特定の局面では、イソメテブテン化合物は、緊張、血管や片頭痛、痙攣や認知障害を含む頭痛の症状を、改善または消すことができる。

【0103】

本発明のこの態様は、単独で、または1つ以上の追加の治療薬、化学療法薬、抗増殖剤、抗炎症剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、免疫抑制剤、免疫調節剤、心血管疾患治療剤、抗糖尿病薬、または血液疾患治療剤と組み合わせて投与される化合物または組成物を提供する。

30

【0104】

本発明の一態様は、ように、患者にイソメテブテンの (R) - 鏡像異性体またはその (S) - 鏡像異性体、または塩酸塩もしくは付加塩の化合物またはそのような化合物の組成物の有効量を投与することを含み、疾患または状態に関連した痛みを防止し、重症度を軽減するか、治療する方法を提供する。この疾患または状態は、炎症性疾患または障害、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患、心血管疾患または障害、または神経性血管疾患またはそれに関連する痛みを伴う症状の1つ以上である。

【0105】

(R) - イソメテブテン付加塩を含む組成物の側面は、片頭痛の症状の間に、血管、神経血管や神経性障害または機能不全による、頭痛や痙攣の改善効果を提供する。

40

【0106】

(R) - イソメテブテン付加塩を含む組成物の側面は、月経周期の症状の間に、血管、神経血管や神経性障害または機能不全による、頭痛や痙攣の改善効果を提供する。

【0107】

(R) - イソメテブテン治療の別の態様は、(R) - イソメテブテン鏡像異性体化合物またはその塩、及びその薬学的に許容される付加塩、ならびに非毒性の担体の治療量を含む高血圧軽減組成物を容易にするであろう。

【0108】

別の態様は、イソメテブテン塩酸塩またはその薬学的に許容される付加塩、及び、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、カフェイン、ジクロラルフェナゾン、

50

ナプロキセン、及びスマトリプタンコハク酸塩から選択された1以上の医薬物質の（S）-鏡像異性体;及び非毒性の担体の組成物の効果に見出される。

【0109】

本発明の別の側面は、（R）-イソメテブテン塩酸塩またはその薬学的に許容される付加塩、及びアセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、カフェイン、ジクロラルフェナゾン、ナプロキセン、及びスマトリプタンコハク酸塩から選択された1つ以上の医薬物質、;及び非毒性の担体の治療量を含む、組成物中の選択的11受容体結合効果を提供する。

【0110】

本発明の上記の改善の態様は、更に、高血圧低下作用を有している。

10

【0111】

本発明の有利な態様は、（R）-イソメテブテン鏡像異性体塩酸または付加塩の単回投与は、15mg、30mg、32.5mg、50mg、65mg、100mg、130mg、150mg、300mgまたは500mgの増加量を含むカプセルを、必要に応じて1日に2回、3回、または4回、患者に投与する治療を提供する。

【0112】

このイソメテブテンムケート、イソメテブテン重酒石酸、またはイソメテブテン塩酸塩を含む医薬組成物は、片頭痛と緊張性頭痛の治療で投与することができ、その有効性は、その血管収縮特性に基づいて信じられていた。

【0113】

また、イソメテブテン塩及び不活性な薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物は、さらに、パラセタモール、ジクロラルフェナゾン、スマトリプタンコハク酸、カフェインのいずれかアセトアミノフェン、ナプロキセン、アスピリンまたはイブプロフェンを含む1つ以上の抗張力化合物と組み合わせることができる。

20

【0114】

以下の方法は、緊張性頭痛、またはそのようなそのような治療を必要とするヒトに（R）-イソメテブテン鏡像異性体を含む治療用組成物を投与することを含む、片頭痛の治療方法として、片頭痛に関連する頭痛に対処する。

【0115】

片頭痛の治療方法は、そのような治療を必要とするヒトに適した薬剤と組み合わせて（S）-イソメテブテンムケート塩を含む治療用組成物を投与することを含む。

30

【0116】

さらに、本発明の有利な態様によれば、高血圧の治療の方法は、このような治療を必要とする患者に、イソメテブテン（R）-鏡像異性体ムケート塩及び薬学的に許容される担体を含む組成物の治療量を投与することを含む。

【0117】

また、高血圧症の治療を必要とする患者に投与する方法は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、カフェイン、ジクロラルフェナゾン、ナプロキセン、及びスマトリプタンコハク酸塩から選択される活性成分と組み合わせた、イソメテブテン（R）-異性体ムケート塩;及び薬学的に許容される非毒性の担体を含む組成物の治療量を含む。

40

【0118】

別の独立した態様は、そのような治療を必要とする患者にイソメテブテン（S）-鏡像異性体ムケート塩及び薬学的に許容される担体を含む組成物の治療量を投与することにより、片頭痛を治療する方法に見出される。

【0119】

片頭痛の治療の更なる方法は、そのような治療を必要とする患者に投与することを含む、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、カフェイン、ジクロラルフェナゾン、ナプロキセン、及びコハク酸スマトリプタンから選択される活性成分と組み合わせたイソメテブテン（R）-鏡像異性体ムケート塩;及び薬学的に許容される担体を含む組成

50

物の治療量を含む。

【0120】

本発明によれば、窒素酸化酵素阻害の方法は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、カフェイン、ジクロラルフェナゾン、ナプロキセン、及びスマトリブタンコハク酸塩から選択される活性成分と組み合わせたイソメテブテン（R）-鏡像異性体ムケート塩；及び薬学的に許容される担体を含む組成物の治療量を投与することを含む。

【0121】

イソメテブテンの化合物のいずれかをを用いた治療の本発明の方法は、経口、非経口、IV、舌下、吸入、または経皮製剤を含む組成物を含むことができる。このような方法は、ゲル、カプセル、錠剤、遅延放出ペレットまたは錠剤コーティング製剤を含んでもよい。

10

【0122】

このような治療を必要とする患者に投与することによって、高血圧を治療する本発明の方法は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、カフェイン、ジクロラルフェナゾン、ナプロキセン、及びスマトリブタンコハク酸塩から選択される活性成分と組み合わせて、イソメテブテン（R）-鏡像異性体ムケート塩；及び薬学的に許容される担体を含む組成物の治療量を含む。

【0123】

本明細書に開示された本発明の更なる態様は、イソメテブテンの合成及び精製、作用機序の比較単離及び特徴付けの方法、ならびにインビトロでの中枢作用性アゴニストとして単離されたイソメテブテンのラセミ化合物の試験を含む。特に、本発明は、種々のCNS受容体へのイソメテブテンの（S）-鏡像異性体及び（R）-鏡像異性体異なる親和性の側面を示している。

20

【0124】

本発明の他の有利な態様は、キラル前駆体から化学合成により精製イソメテブテン立体異性体1及び2の調製物を提供し、イソメテブテン立体異性体1及び2をそれぞれ、（S）-鏡像異性体と、（R）-鏡像異性体であるとさらに立体化学的に特徴付ける。

【0125】

本発明の特に有利な態様は、（R）-イソメテブテンの鏡像異性体が、（S）-イソメテブテン鏡像異性体より、CNSのモキシジジン結合I1に約60倍より強く結合することが見出されていることに提供される。

30

【0126】

本発明の別の態様は、R-イソメテブテン鏡像異性体よりも約60倍弱くI1と相互作用する精製された（S）-イソメテブテン鏡像異性体を提供する。

【0127】

本発明の有利な態様は、軽度、中等度、または重度の心不全の治療のために有利に効果的であり得る選択的または特異的な（R）-イソメテブテン鏡像異性体活性に見出される。

【0128】

本発明の有利な態様は、軽度、中程度、または認知機能障害の治療のために有利に効果的であり得る選択的または特異的な（R）-イソメテブテン鏡像異性体活性に見出される。

【0129】

治療の一つの態様は、1日1回または2回、約10～30mgの（R）-イソメテブテン鏡像異性体の治療用量での治療を必要とする患者を提供することを含む。（R）-イソメテブテン鏡像異性体の別の態様は、1日1回または2回、約30～40mgの治療用量によって提供されてもよい。（R）-イソメテブテン鏡像異性体の一態様は、1日1回または2回、約50mg、の治療用量によって提供されてもよい。（R）-イソメテブテン鏡像異性体の一態様は、毎日6-8時間、約50～500mgの3つまたは4つの用量の治療用量によって提供されてもよい。（R）-イソメテブテン鏡像異性体の一態様は、1日1回または2回、約50～500mgの治療用量によって、制御放出製剤において、提供されてもよい。

40

【0130】

本発明の別の態様は、カフェイン、アセトアミノフェン、スマトリブタンコハク酸、ア

50

スピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、ジクロラルフェナゾンなどの他の鎮痛薬（FDC）と（R）-イソメテブテン鏡像異性体の組み合わせを含むCDP組成物の治療的使用に見出される。

【0131】

本発明の別の態様は、カフェイン、アセトアミノフェン、スマトリブタンコハク酸、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、及びジクロラルフェナゾン等の他の鎮痛薬（FDC）と（S）-イソメテブテン鏡像異性体分子を配合させる組成物によって提供される。

【0132】

本発明は、これらの有用な側面を提供する。

10

【0133】

そのような治療を必要とする患者にイソメテブテン（R）鏡像異性体ムケート塩及び薬学的に許容される担体を含む組成物の治療量を投与することを含む、高血圧の治療方法。

【0134】

アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、カフェイン、ジクロラルフェナゾン、ナプロキセン、及びスマトリブタンコハク酸塩から選択される活性成分と組み合わせて、（R）-イソメテブテンムケート塩；及び薬学的に許容される担体を含む組成物の治療量を、そのような治療を必要とする患者に投与することを含む、高血圧の治療方法。

【0135】

更なる態様は、痙攣、ホットとコールドフラッシュ、認知障害、外傷性脳障害、神経毒性、うつ病、統合失調症、不安、てんかん、ストレス障害、過剰発汗、または薬物離脱に関連した症状に罹患している患者の不快感を改善または、解消する方法を含む。

20

【0136】

そのような治療を必要とする患者に、（S）-イソメテブテンムケート塩及び薬学的に許容される担体を含む組成物の治療量を投与することを含む、片頭痛の治療方法。

【0137】

アセトアミノフェンイブプロフェン、アスピリン、カフェイン、ジクロラルフェナゾン、ナプロキセン、及びスマトリブタンコハク酸塩から選択される活性成分を配合させたイソメテブテン（R）-鏡像異性体ムケート塩；及び薬学的に許容される担体を含む組成物の治療量を、このような治療を必要とする患者に投与することを含む、偏頭痛の治療方法。

30

【0138】

本発明の態様は、酸化窒素（NO）を阻害するための（R）-イソメテブテン鏡像異性体を使用することによって提供される。

【0139】

本発明のこのような態様は、治療用組成物が、イソメテブテン（R）-鏡像異性体を約20mg-150mg、カフェイン20mg、及びアセトアミノフェンを325もしくは500mg（または、イブプロフェンを200mg、400mg、もしくは800mg）含む錠剤製剤を含む、治療方法を提供する。

【0140】

あるいは、治療用組成物が以下のものを含む、請求項7に記載の治療方法。

40

【0141】

イソメテブテンの（R）-鏡像異性体約30から約90mg、カフェイン約100mg、及びアセトアミノフェン325mg（または200mg、400mg、または800mgのイブプロフェン）を含むカプセル製剤。

【0142】

治療用組成物は、イソメテブテン（R）-鏡像異性体を約30mg-約100mg、カフェイン20mg、及びアセトアミノフェン150mg（または200mgの、400または800mgのイブプロフェン）、及び生理食塩水を含む注射液を含む、神経性不快感の治療方法。

【0143】

50

本発明の別の態様は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、ジクロラー
ルフェナゾン、ナプロキセン、及びコハク酸スマトリブタンからなる群から選択される抗
炎症物質を有する(R)-メテプテンムケート塩の治療有効量を、非毒性の担体と混合する
ステップを含む組成物を製造する方法を提供する。

【0144】

これは、メタンフェタミン、アンフェタミンとMMDAのキラル形態が関連分子でキラリテ
ィーが、体内での生物学的活性及び処分に重大な影響を持つことができることを示すこと
が知られている。

【0145】

中枢作用アゴニストとしての、単離イソメテプテンラセミ体のin vitro試験は、様々な
CNS受容体に対し、ヘイソメテプテンの(S)-鏡像異性体と(R)-鏡像異性体の異なる親
和性の側面を示す。

【0146】

本発明の別個の態様は、(R)-イソメテプテン鏡像異性体化合物を選択的または特異的
にイミダゾリンサブタイプ1(I1)受容体に結合することが可能であるという発見を含む
。

【0147】

別の態様は、イソメテプテンの(R)-鏡像異性体または薬学的に許容される付加塩を含
む組成物、及び非毒性担体を含む。非毒性担体は、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデ
キストリン、ヒドロキシエチル- β -シクロデキストリン、及びヒドロキシエチル - アル
ファ-シクロデキストリンを含んでもよい。

【0148】

また、本発明の態様は、(R)-鏡像異性体の塩化合物及び薬学的に許容される担体を含
む組成物の治療量を投与することを提供する。

【0149】

本発明の一態様は、エピソード緊張型頭痛(ETTH)の治療のために(R)-イソメテプテ
ンムケート提供している。

【0150】

本発明の別の態様は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、ジクロラー
ルフェナゾン、ナプロキセン及びスマトリブタンコハク酸からなる群から選択される抗炎
症物質を有する(R)-イソメテプテンムケート塩の治療有効量及び非毒性の担体を混合す
るステップを含む組成物を製造する方法を提供する、。

【0151】

本発明の別の態様は、まれのETTH、頻繁ETTH、または慢性TTHもしくはCTTH含むエピソード
緊張型頭痛の治療のために(R)-イソメテプテンムケートを提供する。

【0152】

本発明の態様は、以下のステップを含む化合物の製造方法を提供する。

(a) 銅ヨウ化物の存在下でTHF中の3-メチル-2-ブテン-1-イルマグネシウム塩化物を(S)
)-メチルオキシレンと配合させる。

(b) (S)-6-メチル-ヘプト-5-エン-2-オールを中和し、エーテルで抽出し、硫酸マグネ
シウムで乾燥させ、溶媒を除去し、そして蒸留する。

(c) (S)-6-メチル-ヘプト-5-エン-2-オールを、メタンスルホニルクロリド、無水DCM
中のDIEAで反応させる。

(d) 約5°Cに反応混合物を冷却する。

(e) 塩化メシルを滴下する。

(f) 室温で18時間後、反応混合物を希釈する。

(g) 水、食塩水で混合物を洗浄し、MgSO₄上で乾燥する。

(h) 油状物の(S)-メタンスルホン酸1,5-ジメチルヘキサ-4-エニルエステルに濃縮し、
500 MHzでCDCl₃中の¹H NMRは以下のパラメータを識別する：5.08ppm 1Hm、4.80ppm 1Hm、
2.99ppm 3Hs、2.08ppm 2Hm、1.75ppm 1Hm、1.69ppm 3Hs、1.624 1Hm、1.61 3Hs、1.43pp

10

20

30

40

50

m 3Hd。

(i) (S) -メタンスルホン酸1,5-ジメチル-ヘキサ-4-エニルエステルをN、N-ジメチルアセトアミド (170mL) と反応させ、密封された重壁の反応槽内の水中で40%のメチルアミンに50℃で反応させる。

(k) ジエチルエーテルを加え、前記混合物を水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を除去するためにフィルタリングする。

(l) 遊離塩基の形態で (R) -イソメテプテンを得るために、真空下でエーテル (～25mmHg) を除去する。

(m) 薬理学的に許容される塩を形成するために、薬理学的に許容される酸 (例えば、塩酸、粘液酸、酒石酸等) を加える。

10

【0153】

本発明の有用な態様は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、ジクロラルフェナゾン、ナプロキセン、及びコハク酸スマトリプタンからなる群から選択される抗炎症物質を有する (R) -メテプテンムケート塩の治療有効量を、非毒性の担体と混合するステップを含む、組成物を製造するための方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0154】

詳細な説明においては、以下に記載されている例示的な図面を参照する。

【図1】精製イソメテプテン異性体2の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の溶出を示す図である。

20

【図2】キラルパック列から空白のHPLCサンプルの溶出を示す図である。

【図3】精製イソメテプテン異性体2のキラルHPLCサンプルの溶出を示す図である。

【図4】ピーク1とピーク2ピークにイソメテプテンのラセミ混合物を溶出するキラルパックHPLCを示す図である。

【図5】イソメテプテン (R) -鏡像異性体の液体クロマトグラムを示す図である。

【図6】イソメテプテン (R) -鏡像異性体の¹H NMRを示す図である。

【図7】イソメテプテン (R) -鏡像異性体の質量スペクトル (MS) を示す図である。

【図8】イソメテプテン (S) -鏡像異性体のHPLCを示す図である。

【図9】イソメテプテン異性体のブランクのHPLCを示す図である。

【図10】 (S) -鏡像異性体の¹H NMRを示す図である。

30

【図11】 (S) -鏡像異性体のキラルHPLCを示す図である。

【図12】ピーク1とピーク2に分解されたイソメテプテンラセミ混合物の第二のキラルHPLCを示す図である。

【図13】イソメテプテン (S) -鏡像異性体のLC/MSデータを示す図である。

【図14】 (R) -イソメテプテン (R) -モッシャーアミドの¹H NMRを示し、4.84ppmにおける (S) -ピークを示さない図である。

【図15】 (R) -及び (S) -イソメテプテン (R) -モッシャーアミド-の¹H NMR混合物の分離を示す図である。

【図16】分子間水素結合を示す (R) -イソメテプテンムケート結晶構造を示す図である。

40

【図17】アミン末端におけるよりジメチル端で無秩序のより多くの量を実証する (R) -イソメテプテンムケート塩のX線の二重の結晶構造を示す図である。

【図18】水素原子を含む (R) -イソメテプテンムケートのX線の結晶構造を示す図である。

【図19】水素原子を含まない (R) -イソメテプテンムケートX線の結晶構造を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0155】

一般に、イソメテプテンは交感神経刺激剤として知られており、片頭痛及び緊張性頭痛の治療においてジクロラルフェナゾン及びアセトアミノフェンと配合させて使用される

50

ことが多い。しかしながら、本発明の実施形態では、(R)-及び(S)-イソメテプテンラセミの両方であるラセミ体イソメテプテンに加えて、合成、精製、並びに、構造及び生物学的特徴付けの両方が説明されている。

【0156】

本発明の態様は、CNS受容体へのツイン鏡像異性体の別個の結合親和性を提供する。関連構造を有する分子の特定の例は、いかに鏡像異性体の活性が、3,4-メチレンジオキシ-N-メチルアンフェタミン(MMDA)を含めて、予測不可能である方法を示している。例えば、(R)-アンフェタミン(または光学的に左旋性である(-)アンフェタミン)は、(R)-イソメテプテンと絶対配置を共有するメチルアミノ基に対してアルファ位置にキラル炭素を有する4つの連続した炭素原子の鎖を有する。(光学的に旋性または(+))アンフェタミンである(S)-アンフェタミンは、(S)-イソメテプテンと絶対配置を共有するメチルアミノ基に対し、アルファ位置にキラル炭素を持つ4つの連続した炭素原子の鎖を有する。

10

【0157】

同様の活性の背景としては、アンフェタミンは、混合物として、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、及びメタンフェタミンを含む、中枢神経系(CNS)の精神刺激剤である。アンフェタミンには、デキストロアンフェタミンとレボアンフェタミンと呼ばれる異性体が含まれており、ここで純粋なデキストロアンフェタミンは、アンフェタミンの混合物よりも強力であると判明しているためである。アンフェタミンを含む薬は、ナルコレプシー、肥満、及び注意欠陥/多動性障害の治療のためにAdderall(著作権)、Dexedrine(著作権)、DextroStat(著作権)、及びDesoxyn(著作権)が含まれる。アンフェタミンは、CNS刺激剤、心臓血管の機能、または食欲抑制剤を含む特定の機能を強調するように変更することができる。メチルフェニデート及びアンフェタミン化合物は両方とも、1971年以来管理物質アクト(Controlled Substances Act)のスケジュールIIにされている。医療用途では、ADHD及び減量のためのアンフェタミンの利点は、薬物の有害な副作用を上回るか否かの論争がある。しかし、アンフェタミンは、ナルコレプシーの治療に成功した現れることが知られている。ジェチルプロピオン、フェンフルラミン、メチルフェニデート(一般的に処方薬Ritalin(著作権)やConcerta(著作権)として知られている)、及び、フェンメトラジンは、アンフェタミンを模倣薬である。店頭合法的に入手可能な物質は、アンフェタミンの静脈内注射(特にメタンフェタミン)は、経口投与よりも迅速に発症する強化陶酔効果をもたらしたという発見がある。アンフェタミンと構造的に類似しているが、メタンフェタミンは、CNSにより顕著な効果を持っている。

20

30

【0158】

別の例として、(光学的に左旋性または(ある-)メタンフェタミンである)(R)-メタンフェタミンは、4つの連続炭素及び(R)-イソメテプテンと同じ絶対配置でキラルα炭素を伴ったメチル基を有している。また、(光学旋性または(+))メタンフェタミンである(S)-メタンフェタミンは、4つの連続炭素及び(S)-イソメテプテンと同じ絶対配置でキラルα炭素を伴ったメチル基を有している。(R)-メタンフェタミンは、Vicks(登録商標)蒸気吸入器の米国製剤を含む、いくつかの店頭鼻充血除去剤に使用される有効成分である交感神経刺激血管収縮剤である。

40

【0159】

(S)-メタンフェタミンは、米国麻薬取締局(DEA)によって制御される、「クリスタルメス」という名前で知られる、刺激剤と中毒性の薬物である。(S)-メタンフェタミンは、ノルエピネフリン輸送体及び他の受容体との相互作用のおかげで刺激剤である。さらに別の例として、(光学的に左旋性であるか、または(-))MMDAである(R)-3,4-メチレンジオキシ-N-メチルアンフェタミン(R-MMDA)は、4つの連続する炭素原子と、(R)-イソメテプテンと同じ絶対配置のキラルα炭素を有するメチルアミノ基を有する。(光学旋性または(+))MMDAであるS-MMDAは、4つの連続した炭素及び(S)-イソメテプテンと同じ絶対配置のキラルα炭素を伴うメチルアミノ基を有する。ラセミ化合物MDMAとして与えられると、約8時間の半減期を有する。例えば、時間曲線(AUC)に対する血漿濃度下

50

の面積は、人間のボランティアに40mgの経口投与後において、(S)-MDMAより(R)-MDMAのほうが2~4倍高かった。同様に、(R)-MDMAの血漿半減期は、(S)-MDMA (5.8 ± 2.2 時間対 3.6 ± 0.9 時間) よりも有意に長かった。(R)-MDMAは長い半減期を有するが、(S)-MDMAは、5-HT、NE、及びDA放出を誘発するのにより有効である。(R)-MDMAは、5-HT及びNE放出のために、より選択的であり、DA放出にわずかな効果があるのみである。[Chizh B A, Headley PM. NMDA antagonists and neuropathic pain-multiple drug targets and multiple uses. Curr Pharm Des. 2005;11:2977-2994.]

【0160】

これは、メタンフェタミンのキラリ形成し、アンフェタミンとMMDAは、キラリティーに関連する分子が体内での生物学的活性及び処分に重大な影響を持つことができることを示す、ことが知られている。本発明の態様は、選択的にまたは特異的I1受容体に結合することが可能である(R)-イソメテプテン鏡像異性体化合物を含む。

10

【0161】

別の態様は、イソメテプテンの(S)-または(R)-鏡像異性体、または薬学的に許容される付加塩、及び非毒性担体を含む組成物を含む。非毒性担体は、ここで可能な非毒性担体として、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル- β -シクロデキストリン、及びヒドロキシエチル-アルファ-シクロデキストリン、を含むことができる。

【0162】

イソメテプテンを、発症し、生物学的利用能の迅速性を向上させる可能性があるシクロデキストリン空洞へ結合することにより可溶化することができる。“Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers.”の要約。Adv Drug Deliv Rev. 2007 Jul 30;59(7):645-66. Epub 2007 May 29. can be found at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17601630>

20

【0163】

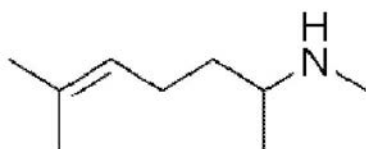
イソメテプテン受容体としてのI1受容体の同定は、ETTHの治療のための新しい分子標的を明らかにする。具体的には、以下に記述されたデータは、(R)-イソメテプテンが、(S)-イソメテプテンよりはるかに強い親和性でI1に結合することが示されている。一緒に、これらのデータは、(R)-イソメテプテンは、単一の異性体として、ラセミイソメテプテンに対し、ETTHのための改良された治療法であり得ることを示す。

30

【0164】

ラセミイソメテプテンの構造式(I)が開示される：

【化6】



IUPAC名：3,6-ジメチルヘプト-5-エン-2-アミン。

40

【0165】

イソメテプテンは、モノ不飽和脂肪族第二級アミンである。別の名前の化合物の製剤は、6-メチルアミノ-2-メチルヘプテン、N、6-ジメチル5-ヘプテン-2-アミン、または6-メチルアミノ-2-メチル-ヘプテンを含む。

【0166】

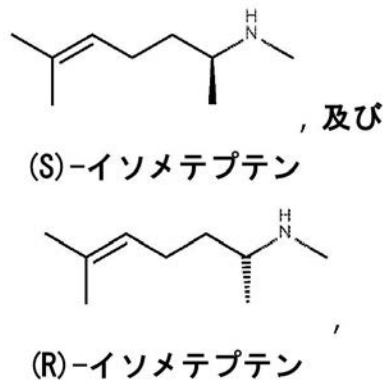
本発明によれば、以下に示すように、イソメテプテン異性体は、立体構造的に精製し、それらの立体化学的に特徴付けられている。従って、イソメテプテン異性体1が(S)-鏡像異性体または(S)-イソメテプテンであり、イソメテプテン及び異性体2が(R)-鏡像異性体、または(R)-イソメテプテンであることが確立されている。

【0167】

50

より具体的には、精製イソメテプテンラセミ化合物は、ほぼ等量の、異性体1及び異性体2から構成され、それぞれ、それぞれ構造式 (Ia) 及び (Ib) を有する。

【化 7】



10

【0168】

本発明の実施の形態で開示されるのは、(R) は、(S) のラセミ化合物、イソメテプテンの鏡像異性体、またはその医薬組成物であり、及び片頭痛を患っている患者の治療方法で使用するために、それを調製するためのプロセスであり、; 加えて、化合物は、効果的に他の適切な薬剤と組み合わせてもよい。

20

【0169】

本発明の態様は、CNS受容体への対の鏡像異性体の別個の結合親和性を提供する。

【0170】

本明細書で開示された発明のさらなる態様は、中枢に作用するアゴニストとして、合成及び精製、単離及び作用の比較機構イソメテプテンの特徴づけの方法、並びに単離されたイソメテプテンラセミ体の *in vitro* 試験が含まれる。特に、本発明は、イソメテプテンの (S) - 鏡像異性体及び (R) - 鏡像異性体の種々の CNS 受容体への異なる親和性の側面を示している。

【0171】

本発明の他の有利な態様は、キラル前駆体から化学合成により精製イソメテプテン立体異性体1及び2を提供し、さらに、それぞれ、イソメテプテンの立体異性体1及び2を、(S) - 鏡像異性体及び (R) - 鏡像異性体として、立体化学的に特徴付けした。

30

【0172】

本発明の特に有利な態様は、(R) - イソメテプテン鏡像異性体が、(S) - イソメテプテン鏡像異性体よりも約60倍より強く CNS モキシニジン結合 I1 受容体に結合することが見出されていることにある。(R) イソメテプテンは、(S) イソメテプテンのそれよりも、60倍に増加された効力で I1 受容体に結合する。表1を参照されたい。

【0173】

I1 受容体は、中央高血圧剤モキシニジンの受容体であることが見出された。中央高血圧の他に、モキシニジンは、脂質異常症、インスリン抵抗性、耐糖能異常、高血圧及び中心性肥満を含むメタボリックシンドロームの治療に有効であった。モキシニジンはまた、心不全の治療として考えられている。[参考: Edwards, L.P., Brown-Bryan, T.A., McLean, L., and Ernsberger, P. "Pharmacological Properties of the Central Antihypertensive Agent, Moxonidine." *Cardiovasc. Ther.* 30: 199-208 (2012)].

40

【0174】

モキシニジンは、I1 受容体のアゴニストとして機能すると考えられている。I1 受容体に対する仮定的な高い親和性を有する既知のイミダゾリン薬は、AGN192403、リルメニジン、モキシニジンとクロニジンである。I1 受容体の特定のリガンドは、2-BFI、BU239 である。イミダゾリン I (1)、I (2) 及び I (3) 受容体の推定天然リガンドは、アグマチンである。イダゾキサンは、I1 と I2 の受容体のアンタゴニストとして機能すると考えられる。

50

【0175】

Radwanska A, Dlugokecka J, Wasilewski R, Kaliszan R. J Physiol Pharmacol. 2009 Mar;60(1):131-42. 単離されたラット心臓の心房における、イミダゾリン薬の効果のイミダゾリン受容体の関与の概念のテスト。

【0176】

イダゾキサンは、アンタゴニストとして機能すると考えられる。イダゾキサン (INN) は、選択的 $\alpha 2$ アドレナリン受容体拮抗薬、及びイミダゾリン受容体に対するアンタゴニストの両方である。それは統合失調症の「陰性」症状を治療することができるので、ジオキサンは、統合失調症に補助療法として検討した。これらの効果は、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体拮抗薬の特性と関連していた。

10

【0177】

Bousquet, P; Bruban, V; Schann, S; Greney, H; Ehrhardt, JD; Dontenwill, M; Feldman, J (1999). "Participation of imidazoline receptors and alpha(2-)-adrenoceptors in the central hypotensive effects of imidazoline-like drugs". Annals of the New York Academy of Sciences 881: 272-8. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb09369.x. PMID 10415925.

【0178】

イソメテプテンからの2-メチル-6-メチルアミノ-2-ヘプテン-1-オールの生成のための潜在的なヒトの代謝経路が記載されている (Lyris 2005)。

【0179】

従って、イソメテプテンは最初（この試験中に採取した尿試料中で検出された）、N-デスメチル-イソメテプテンに脱メチル化される。また、N-デスメチル-イソメテプテン代謝産物は、2-メチル-6-メチルアミノ-2-ヘプテン-1-オールを形成するために酸加水分解を受ける。ラットにおける (+/-) -イソメテプテンの主な尿中代謝産物を、トランス-2-メチル-6-メチルアミノ-2-ヘプテン-1-オールとして (Taylor 1977) を同定した。他の代謝産物は、シス-2-メチル-6-メチルアミノ-2-ヘプテン-1-オールを、ラットにおけるイソメテプテンのマイナー尿中代謝産物として同定した。

20

【0180】

本発明によれば、イソメテプテンは現在、2つの異性体ラセミ体1,2に分離され、純粋な (S) -鏡像異性体及び (R) -鏡像異性体として、それぞれ特徴付けされたラセミ化合物である。

30

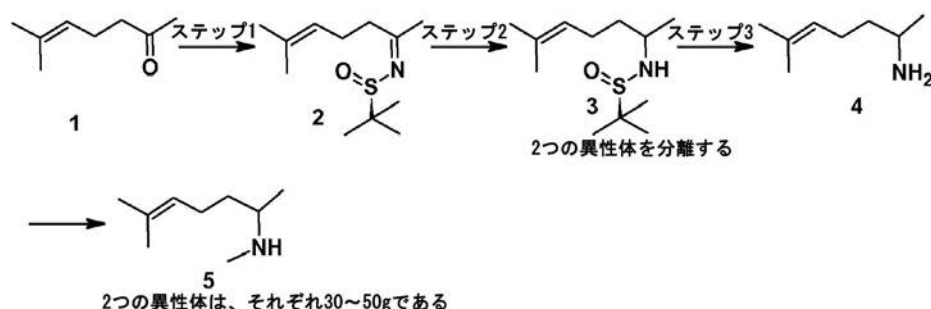
【0181】

イソメテプテン異性体1及び2は以下の通り、二つの代替の合成スキームA及びBのいずれかに従って製造することができる。

【0182】

[スキームA]

【化8】

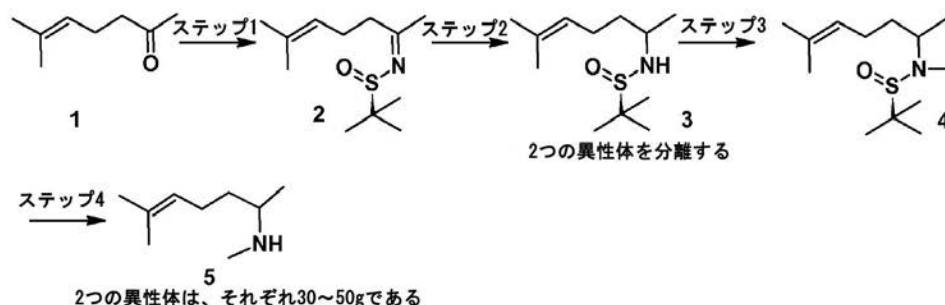


40

【0183】

[スキームB]

【化 9】



10

【0184】

別々に活性を有する (S) -イソメテブテン鏡像異性体と (R) -イソメテブテン鏡像異性体の存在は、ラットにおけるイソメテブテン異性体の代謝が立体特異的であることを示唆している。

[合成]

【0185】

本発明は、イソメテブテンラセミ化合物の合成及び精製に関し、更に、後述するように、その (S) -及び (R) -鏡像異性体の分離、精製及び立体化学に関する。エチル (S) - (-) -乳酸からの (R) - (-) -及び (S) - (+) -6メチル-5-ヘプテン-2-オール (スルカトール) 大規模合成が記載されている (Can. J. Chem. Vol. 57, 1979)。

20

【0186】

このような方法はさらに、クロマトグラフィーまたは再結晶などの少なくとも1つの精製技術を用いた、塩の精製を含むことができる。クロマトグラフィーは、逆相クロマトグラフィー、順相クロマトグラフィーであることができる。いくつかの実施形態では、順相クロマトグラフィーは、アルミナまたはシリカゲルを使用することができる。本発明の別の実施形態によれば、クロマトグラフィーカラムを通して、粗反応生成物を通過させ、適切な保持時間で溶出する特定の化合物を回収することを含む、化合物の合成、単離及び精製のための方法が提供される。

【0187】

クロマトグラフィーカラムを通して、粗反応生成物を通過させ、適切な保持時間で溶出する特定の化合物を収集することを含む、新規化合物の単離及び精製方法が提供される。

30

【0188】

本発明の別の実施形態によれば、立体異性体を分析するための方法が提供される。この方法は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を実施し、標準物質としてクロマトグラフィーカラムに、式 (IA、IB、及びII-III) の特定の化合物を適用することを含む。この方法は、好ましくは、相対保持/溶離時間を決定するための基準として、立体異性体の両方のタイプを適用することを含む。

【0189】

前述のHPLCは、その製造されたクロマトグラムにおける各曲線下の面積を決定することにより、立体異性体の相対量及び合成中間体を決定することができる。

40

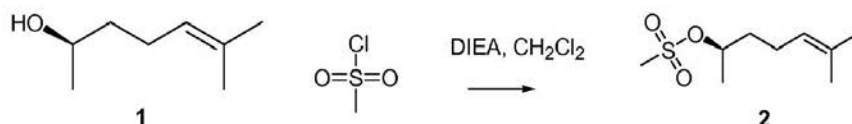
【0190】

本発明の別の態様によれば、溶媒または溶媒の混合物からその粗生成物または中間体を再結晶含む、単離及び中間塩を精製するための方法が提供される。この処理は、上述した方法、及び陰イオン交換樹脂カラムステップのほかに行うことができる。

【0191】

モッシャーアミドの使用による、イソメテブテンの立体選択的合成及びイソメテブテンの立体化学の決定：

【化 10】



【0192】

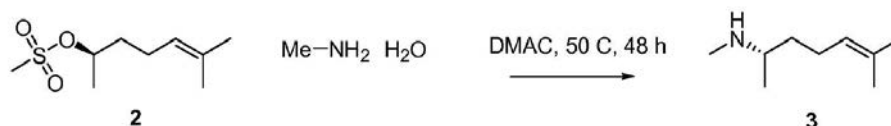
(R)-6-メチル-ヘプト-5-エン-2-オール (1) 及びメタンスルホニルクロリドからの (R)-メタンスルホン酸1,5-ジメチルヘキサ-4-エニルエステルの形成。 10

【0193】

(R)-メタンスルホン酸1,5-ジメチル-ヘキサ-4-エニルエステル (2)。(R)-6-メチル-ヘプト-5-エン-2-オール (1) (2.26g、17.6mmol) 及びDIEA (5.52mL、31.7mmol) を無水DCM (24mL) に溶解し、反応混合物を5℃に冷却し、塩化メシル (1.64mL、21.1mmol) を滴下し、そして反応混合物を室温にまでゆっくりと温めた。室温で18時間後、反応混合物は、DCM (60mL) で希釈し、水 (3×35mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、食塩水 (35mL) で洗浄し、溶媒を、ヘキサン- DCM-EtOAcを使用してSiO₂フラッシュクロマトグラフィーにより精製された、暗色油状物に濃縮し、油状物 (3.225g、86%) として表題化合物を与えた。H1 NMR：サポート情報を参照されたい。TLC、ヘキサン-DCM-EtOAcを、40:40:20、2のRf0.70 (KMnO₄染色で開発された)。CDCl₃中、¹H NNMR (500MHz以上) : 5.08ppm 1Hm、4.80ppm 1Hm、2.99ppm 3Hs、2.08ppm 2Hm、1.75ppm 1Hm、1.69ppm 3Hs、1.624 1Hm、1.61 3Hs、1.43ppm 3Hd。 20

【0194】

【化 11】



【0195】

(R)-メタンスルホン酸1,5-ジメチル-ヘキサ-4-エニルエステル及びメチルアミンからの (S) イソメテプテンの形成。

【0196】

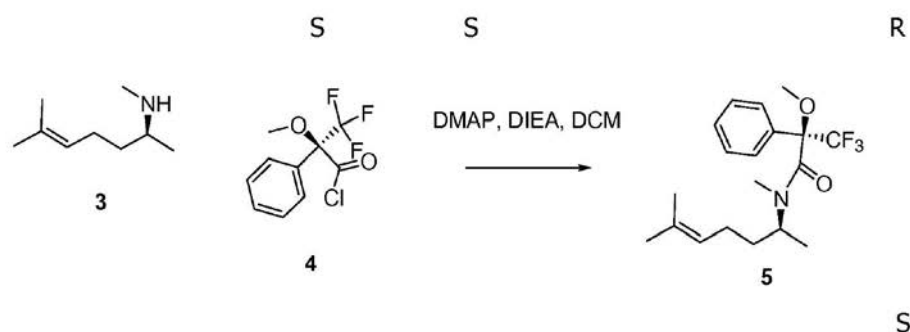
(S)-イソメテプテン (3) : (R)-メタンスルホン酸1,5-ジメチル-ヘキサ-4-エニルエステル (2) (1.00g、4.85mmol) をN、N-ジメチルアセトアミド (24mL) に溶解し、水中40%メチルアミン (17.11mL、194mmol) を、テフロン (登録商標) スクリューキャップを有する重壁反応器 (150mL) を用いて室温で加えた。反応容器を密封攪拌し、反応混合物を66時間50℃で加熱し、その後50℃に冷却し、そしてシステムはTLCで反応をモニターするために開放された。反応混合物をEt₂O中 (200mL) で希釈し、振盪し、有機層を水 (4×50mL) で洗浄し、食塩水 (50mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を濃縮し (606mgを、88%)、油状物として表題化合物を得た。CDCl₃中の¹H NNMR (500MHz以上) : CDCl₃中での¹H NNMR : 5.10ppm 1Ht (J=6.8Hz)、2.53ppm 1Hm、2.40ppm 3Hs、2.00ppm 2Hm、1.68ppm 3Hs、1.61ppm 3Hs、1.49ppm 1Hm、1.31ppm 1Hm、1.04ppm 3Hd (J=6.5 Hz) である。 40

【0197】

TLCサンプルを、EtOAc (100 uL) で希釈し、食塩水 (500 uL) で洗浄し、TLC有機層、反応混合物のアリコート (100 μL) を取ることによって調製した。TLC, Hexane-EtOAc, 75:25, 2 Rf 0.35. DCM-7 N NH₃-MeOH, 90:10, 3 Rf, 0.45 (developed with KMnO₄ stain). 50

【0198】

【化12】



10

【0199】

(S)-イソメテブテン (R)-モッシャーアミドの形成

【0200】

(S)-イソメテブテン (R)-モッシャーアミドの合成 (5)

【0201】

(S)-イソメテブテン (3) (79mg, 0.56mmol) を無水DCM (5.6mL) に溶解させ、DMAP (10mg, 0.082mmol)、DIEA (0.156mL, 0.90mmol) を加え、そして反応混合物を5℃に冷却した。モッシャーの (S)-酸塩化物 (0.126mL, 0.67mmol) を、5℃で滴下し、反応物を室温まで温めた。室温で、16時間の後、追加のDIEA (0.156mL, 0.90mmol)、次いで、モッシャーの (S)-酸塩化物 (0.126mL, 0.67mmol) を室温で滴下し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応を、飽和塩化アンモニウム (28mL) でクエンチし、混合物をEt2O (3 × 28mL) で抽出し、有機抽出物を合わせ、MgSO4で乾燥させ、溶媒を濃縮し、ヘキサン-EtOAcを使用して、SiO2のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して油状物を得、油状物 (80mg, 40%) として表題化合物を得た。H1 NMR in CDCl3 (500MHz): 1H NMR in CDCl3: 7.54ppm(2H m), 7.37ppm(3Hm), 5.08ppm 1Hm, 4.835 ppm 1Hm, 3.68ppm 3Hs, 2.45ppm 3Hs, 1.82ppm 1Hm, 1.92ppm 1Hm, 1.68ppm 3Hs, 1.56ppm 3Hs, 1.41ppm 2Hm, 1.118ppm 3Hd(J=6.5 Hz). TLC, DCM-7 N NH3-MeOH, 90:10, 3 Rf, 0.45. Hexane-EtOAc, 85:15, 5 Rf 0.45 (developed with KMnO4 stain)。

20

30

【0202】

モッシャーのアミドの使用によるイソメテブテン立体化学の決定

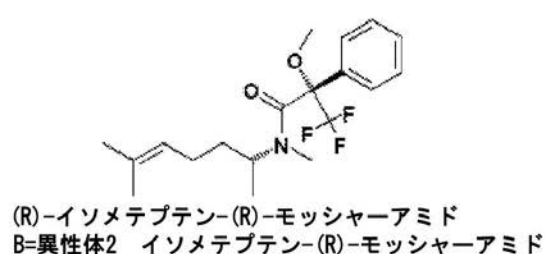
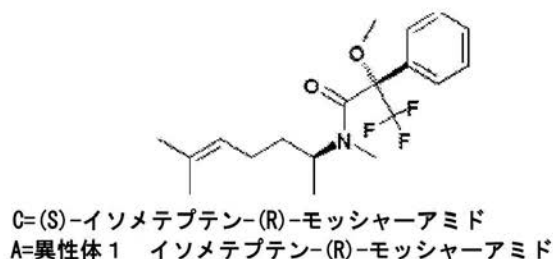
【0203】

鏡像異性体の立体化学は不明であったが、イソメテブテンの2つの鏡像異性体は、個々の活性についてアッセイされた。従って、これらのイソメテブテンの鏡像異性体のモッシャーアミドはが調製され、次に、H1 NMRが、既知の立体化学を有する化合物5のそれと比較分析された。H1 NMRは、個々の化合物及び同様に化合物の混合物について採取された。アルファプロトン (約4.8ppm) キラルイソメテブテンのCに取り付けられた) 及びキラルCに接続されているメチルプロトン (約1.1ppm) のための化学シフトの検査は、異性体1が (S) 立体化学、異性体2が (R) 立体化学を持っていることを明らかにした。

40

【0204】

【化13】



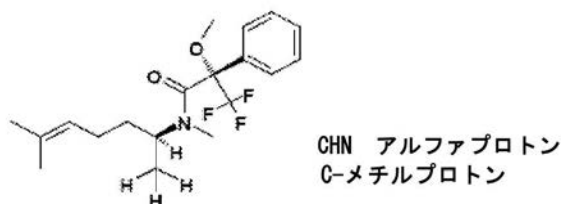
50

【0205】

立体化学のNMRの割り当てに使用されるイソメテプテンのモッシャーのアミドの構造（表A参照）。

【0206】

【化14】



10

【0207】

【表2】

表A

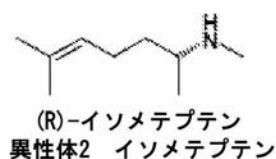
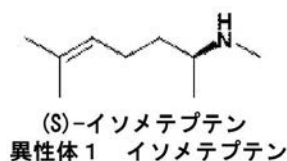
アミド	HNMR , CHN アルファプロトン	HNMR , C-メチルプロトン
A=イソメテプテン異性体1 (R)-モッシャーアミド	4.838ppm	1.113ppm
B=イソメテプテン異性体2 (R)-モッシャーアミド	4.757ppm	1.028ppm
C=(S)-イソメテプテン-(R)- モッシャーアミド	4.835ppm	1.118ppm

20

【0208】

(S)-イソメテプテン-(R)-モッシャーアミドと比較することによる、イソメテプテン異性体1-(R)-モッシャーアミド及びイソメテプテン異性体2-(R)-モッシャーアミドの立体化学を決定するための分子内及びHNMRの化学シフトの位置。

【化15】



30

【0209】

モッシャーのアミドのHNMR研究に基づいた、イソメテプテン異性体1及びイソメテプテン異性体2の(S)及び(R)立体構造の割り当て。

【0210】

以下の説明は、イソメテプテン異性体1((S)-鏡像異性体)とイソメテプテン異性体2((R)-鏡像異性体)の立体特異的合成と構造解析の方法に向けられている。

【0211】

イソメテプテンムケート-異性体-1 (S-異性体) の合成

40

【0212】

ムチン酸(840mg、4.0mmol)を室温で蒸留水(40mL)に懸濁した。イソメテプテン異性体-1(1.356g、9.6mmol)をEt₂O(19mL)に溶解し、ムチン酸懸濁液の溶解を与えるために攪拌しながら、室温でムチン酸を添加漏斗を介して滴下した。水層をした二相の溶液を、室温で16時間攪拌し、水層を分離し、トルエン(5×80mL)で抽出した(水層を分離する前にトルエンで抽出し、最終的に30分間放置した)。次いで、穏やかに加熱することにより、35°~40℃で減圧(1mmHg)で蒸発させ、メタノール(8 mL)に溶解した白色固体を得、溶液とした。CH₃CN(80mL)を攪拌MeOH溶液に室温で添加漏斗を介してゆっくりと滴下し、約30分間室温で攪拌した懸濁液を得た。固体を濾過し、CH₃CNで三回洗浄し、空気乾燥させ、その後、室温で16時間、真空下(0.1mmHg以下)で乾燥させ、白色固体(1

50

.390mg、70%)として標題化合物を得た。塩中の粘液酸にイソメテプテンのモル比は、NMRスペクトルに基づいて、2:1であった: ^1H NMR(500 MHz), in D_2O : ^1H NNMR in CDCl_3 : 5.16ppm 1Ht(J=6.8Hz), 4.25ppm 1Hs, 3.95ppm 1Hs, 3.2 ppm 1Hm, 2.66ppm 3Hs, 2.09ppm 2Hm, 1.75ppm 1Hm, 1.69ppm 3Hs, 1.62ppm 3Hs, 1.58ppm 1Hm, 1.29ppm 3Hd(J=7 Hz). MS: $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}$ の質量計算値: 141.15. 実測値: 142.4 (M+H)。

【0213】

イソメテプテンムケート - 異性体 - 2 (R-異性体) の合成

【0214】

ムチン酸 (628mg、3.0mmol) を室温で蒸留水 (40mL) に懸濁した。イソメテプテン異性体2 (3.04g、21.5mmol) を Et_2O (57mL) に溶解し、ムチン酸懸濁液の溶解を与えるために 10
攪拌しながら室温でムチン酸を、添加漏斗を介して滴下した。水層をした二相の溶液を、室温で16時間攪拌し、水層を分離し、トルエン (5×80mL) で抽出した (水層を分離する前にトルエンで抽出し、最終的に30分間放置した)。次いで、水層は、35°~40°Cで減圧 (1mmHg) して蒸発され、穏やかに溶液を加熱してメタノール (8mL) に溶解した白色固体を得、溶液を得た。 CH_3CN (80mL) を得攪拌MeOH溶液に室温で添加漏斗を介してゆっくりと滴下し、約30分間室温で攪拌し、懸濁液を得た。固体は濾過し、 CH_3CN で三回洗浄し、空気乾燥し、16時間室温、真空下 (0.1mmHg以下) で乾燥させ、白色 (1.390mg、70%) として表題化合物を得た。NMRスペクトルに基づいて、塩中の粘液酸に対するイソメテプテンのモル比は2:1であった。 ^1H NMR (D_2O 中の500MHz)、 CDCl_3 での ^1H NNMR: 5.16ppm 1Ht (J=6.8Hz)、4.25ppm 1Hs、3.95ppm 1Hs、3.2 ppmの1Hm、2.66ppm 3Hs、2.09ppm 2Hm、1.75ppm 1Hm、1.69ppm 3Hs、1.62ppm 3Hs、1.58ppm 1Hm、1.29ppm 3Hd (J=7Hz)。MS: $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}$ ための質量計算値: 141.15。実測値: 142.4 (M+H)。

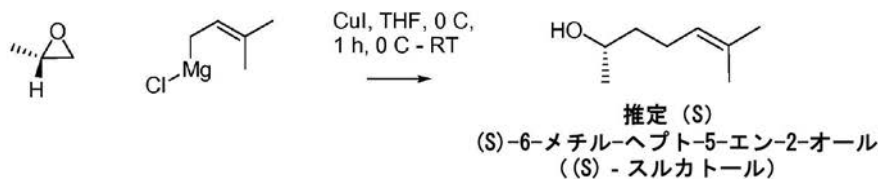
【0215】

(S)-6-メチル-ヘプト-5-エン-2-オール

【0216】

(S)-スルカトールの (R)-モッシャーエステルの合成

【化16】

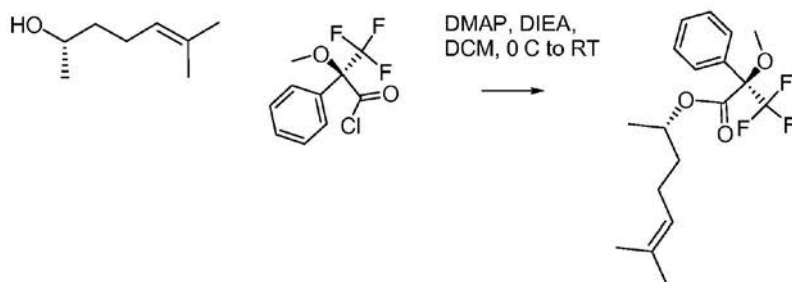


【0217】

3-メチルブタ-2-エニルマグネシウムクロリドを、テトラヒドロフラン (100mL、50mmol) 中の0.50Mを0°Cに冷却し、のヨウ化銅 (I) (952mg、5.0mmol) 次いで、無水テトラヒドロフラン (12ml) 内の (S)-2-メチル-オキシラン (1.752mL、25.0mmol) をゆっくりと45分かけて16ml/hの速度でシリンジポンプを介して、攪拌した反応混合物に添加し、1時間アルゴン気圧下、0°Cで攪拌した暗色の懸濁液を得、その後、数時間かけて室温にゆっくりと温められるようにした。18時間室温で攪拌した後、反応混合物を飽和 NH_4Cl 水 40
溶液 (75mL) に注ぎ、この混合物を、 Et_2O (3×100mL) で抽出し、有機抽出物を合わせ、水 (100mL)、食塩水 (100mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、を溶媒を25°C、真空下 (30mmHg) で蒸発させ、 SiO_2 フラッシュクロマトグラフィーにより精製して油状物を得、2画分 (1.6g、0.6g、69%) を油として表題化合物を得た。 ^1H NMR (CDCl_3)。

【0218】

【化 17】



【0219】

10

(S)-スルカトールの(R)-モッシャーエステル。{(R)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-フェニル-プロピオン酸 (S)-1,5-ジメチルヘキサ-4-エニルエステル。}、及び、(R)-モッシャーエステル (S)-スルカトールを経由した合成 (S)-スルカトールのキラル純度の決定。

【0220】

(S)-6-メチル-ヘプト-5-エン-2-オール (0.088mL、0.58 mmol) を無水DCM (6mL) に、溶解し、DMAP (10.6mg、0.087mmol)、DIEA (0.192mL、1.10mmol) 添加し、次に、攪拌しながら (S)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-フェニル-プロピオニルクロリド (0.152mL、0.813mmol) を室温で滴下した。室温で18時間後、N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン (0.146mL、1.16mmol) を室温で添加し、反応混合物を室温で20分間攪拌した。混合物をEt₂O (60mL) で希釈し、1N HCl水溶液 (20mL) 中、2MのNa₂CO₃ (20mL)、食塩水 (20mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を30℃の真空下で蒸発させ、さらに、残留Et₂Oを除去するための四塩化炭素で三回共蒸発させた油を得、1時間真空 (0.1mmHg) 中で乾燥した油を得て、油 (242mg) を得た。H¹ NMR (CDCl₃) は：サポート情報を参照されたい。LR MS：C₁₈H₂₃F₃O₃の質量計算値：344.16;実測値：366.8 (M+Na⁺)。

20

【0221】

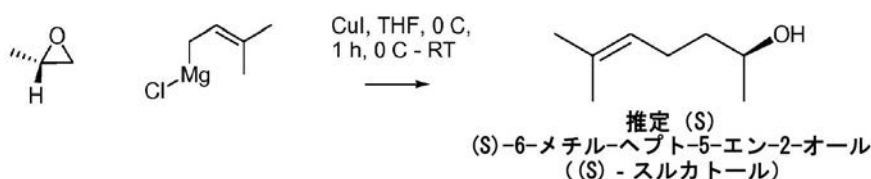
別の有用な方法が、以下の通りに見出されている：

【0222】

[(R)-イソメテプテン及び (R)-イソメテプテンムケートの立体選択的合成]

【化 18】

30



【0223】

(S)-6-メチル-ヘプト-5-エン-2-オール。(小規模、例えば、約1gの最終生成物) 3-メチルブタ-2-エニルマグネシウムクロリド、テトラヒドロフラン中の0.50M (100mL、50mmol) を0℃に冷却した後、ヨウ化銅 (I) (952mg、5.0mmol)、次に、テトラヒドロフラン (12mL) 内の (S)-2-メチル-オキシラン無水 (1.752mL、25.0mmol) をゆっくりと45分かけて16mL/hの速度でシリンジポンプを介して攪拌した反応混合物に添加し、1時間、アルゴン気圧下で0℃で攪拌した暗色の懸濁液を得、その後、数時間かけて室温までゆっくりと温めた。室温で18時間攪拌した後、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (75mL) 中に注ぎ、混合物をEt₂O (3×100mL) で抽出し、有機抽出物を合わせ、水 (100mL)、食塩水 (100mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を、25℃、減圧下 (30mmHg) で蒸発させ、SiO₂フラッシュクロマトグラフィーにより精製して油状物を得、2画分の油状物として表題の化合物を得た (2.2g、69%)。H¹ NMR(CDCl₃): δ 5.14 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.19 (d, 3H, J=6Hz)。

40

【0224】

50

以下に大量のS-スルカトール（すなわち13.68g）の合成方法について説明する。

【0225】

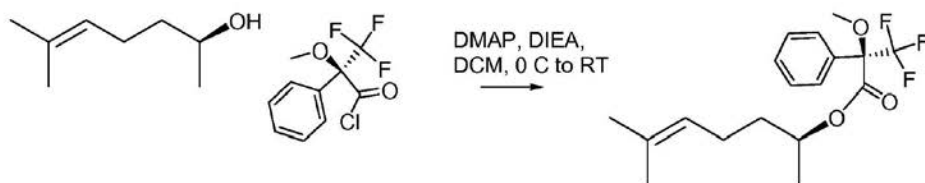
3-メチルブタ-2-エニルマグネシウムクロリド、テトラヒドロフラン中の0.50M（760mL、380mmol）を2リットル、火炎乾燥した丸底フラスコに移した。4℃に冷却した後、ヨウ化銅（I）（7.62g、40mmol）を暗色の懸濁液を与えるために添加して、無水テトラヒドロフラン（12mL）中（S）-2-メチル-オキシラン99%（14mL、200mmol）を、4℃、110mL/時間の速度でシリンジポンプを介して、攪拌した反応混合物にゆっくりと添加し、氷浴で室温までゆっくりと温めた暗色の懸濁液を得た。室温で16時間攪拌した後、TLC及びNMRは、（S）-スルカトール{（S）-6-メチル-ヘプタ-5-エン-2-オール}、より極性の、より揮発性の副生成物を示した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液（600mL）に注ぎ、青色水性懸濁液及びpH 9の有機層を得た。この混合物を30分間攪拌し、混合物をEt₂O（800mL、400mL、及び400mL）で3回抽出した。有機抽出物を配合して、水（200mL）、食塩水（200mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、35℃、真空中（30mmHg）で溶媒を除去して、15-20mmHgで3回真空蒸留した黄色の油31.8gを与えた。高沸点留分、BP. 80 °Cは、（S）-スルカトールを含んでいた。（S）-スルカトールの収量は13.68gであった。H¹ NMR(CDCl₃): δ 5.14 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.19 (d, 3H, J = 6 Hz)。TLCは、3:1でヘキサン/酢酸エチル:スルカトール:R_f 0.35、不純物:R_f 0.3、のKMnO₄及び炭化で可視化した。

10

【0226】

【化19】

20



【0227】

（S）-スルカトールの（R）-モッシャーエステル。（（R）-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-フェニル-プロピオン酸（S）-1,5-ジメチルヘキサ-4-エニルエステル（S）-6-メチル-ヘプタ-5-エン-2-オール（0.088mL、0.58mmol）を無水DCM（6mL）に溶解し、DMA P（10.6 mg、0.087mmol）、DIEA（0.192mL、1.10mmol）を添加し、次いで、攪拌しながら、（S）-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-フェニル-プロピオニルクロリド（0.152mL、0.813mmol）を室温で滴下した。室温18時間後、N、N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン（0.146mL、1.16mmol）を室温に加え、そして、反応混合物を室温で20分間攪拌した。混合物を、Et₂O（60mL）で希釈し、1N HCl水溶液（20mL）、2MのNa₂CO₃（20mL）、食塩水（20mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒をさらに30℃で真空下で乾燥させて、残留したEt₂Oを除去するために、四塩化炭素で三回共蒸発させた油を得て、真空中（0.1mmHg）で1時間蒸発させた油与え、原油（242mg）として標記化合物を得た。

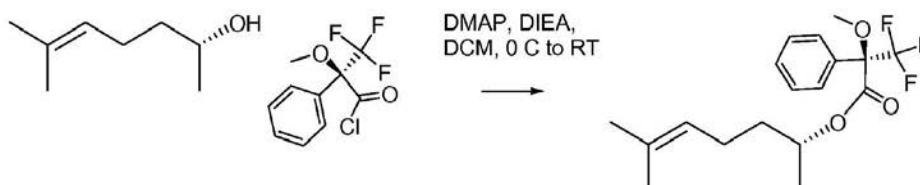
30

H¹ NMR(CDCl₃): δ 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 5.15 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.34 (d, 3H, J = 6.5 Hz). LRMS: C₁₈H₂₃F₃O₃の質量計算値: 344.16; 実測値: 366.8 (M + Na+).

40

【0228】

【化20】



50

【0229】

(R)-スルカトールの(R)-モッシャーエステル。{(R)-3,3,3-トリフルオロ-2-メトキシ-2-フェニル-プロピオン酸(R)-1,5-ジメチルヘキサ-4-エニルエステル}

【0230】

表題化合物を(S)-スルカトールの(R)-モッシャーエステルの調製について記載した手順を用いて調製し、粗油状物(241mg)として、表題化合物を得た。 H^1 NMR($CDCl_3$): δ 7.54 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 5.14 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.27 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz)。

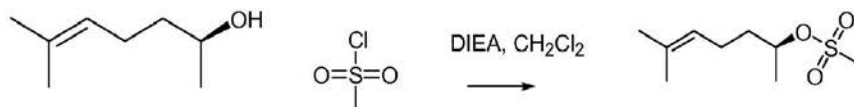
【0231】

10

(S)-スルカトールの(R)-モッシャーエステルを経由して合成された(S)-スルカトールのキラル純度の決定。範囲5.02~5.08ppmの(S)-スルカトール(R)-モッシャーエステル及び(R)-スルカトールの(R)-モッシャーエステルのための(キラル炭素に結合したプロトンの化学シフト)の検査は、>95%の(S)-6-メチル-ヘプト-5-エン-2-オールのキラル純度を示した。

【0232】

【化21】



20

【0233】

(S)-メタンスルホン酸1,5-ジメチル-ヘキサ-4-エニルエステル。(S)-6-メチル-ヘプト-5-エン-2-オール(2.64g、20.58mmol)及びDIEA(6.45mL、37.0mmol)を無水DCM(28mL)に溶解し、反応混合物を5℃まで冷却し、塩化メシル(1.91mL、24.7mmol)を滴下し、そして反応混合物を室温にまでゆっくりと温めた。室温で18時間後、反応混合物は、DCM(100mL)で希釈され、水(3×35mL)で、食塩水(35mL)で洗浄され、 $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を、ヘキサン-EtOAcを使用する SiO_2 フラッシュクロマトグラフィーにより精製された暗色油状物に濃縮し、油状物(3.213g、76%)として表題化合物をえた。TLC、ヘキサン-DCM-EtOAcを、40:40:20、2の R_f 0.70 (developed with $KMnO_4$ stain)。 H^1 NMR($CDCl_3$): δ 5.08 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.43 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz)。

30

【0234】

任意には、大規模調製のために、暗色油状物は、シリカクロマトグラフィーすることなく、次のステップ(メチルアミンとの反応)に使用してもよく、シリカを通して濾過し、ヘキサン-DCM-EtOAcで、40:40:20に溶解して、ベースライン不純物を除去し、そして溶媒を除去しても良い。

【0235】

以下に、より大量の(S)-メタンスルホン酸1,5-ジメチル-ヘキシルエニルエステル(19.8g)の合成方法について説明する。

40

【0236】

上記のように、前記部分から(S)-スルカトール(13.68g)を(S)メタンスルホン酸1,5-ジメチルヘキシル-4-エニルエステルに変換した。しかし、クロマトグラフィーの代わりに、生成物を、濾過漏斗(内径を6cmの高さは、 $\times 9.5$ cm、60220-240メッシュslica)内のシリカゲルを介して塩化メチレン溶液を濾過し、真空下で除去することにより精製した。(S)-メタンスルホン酸1,5-ジメチル-ヘキシル-4-エニルエステルの収量は19.8gであった。この物質は、NMRによって副生成物を示さなかった。

【0237】

【化 2 2】



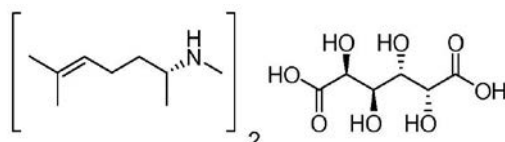
【0 2 3 8】

必要に応じて、(R)-イソメテプテン遊離塩基は、更に蒸留により精製することができる。従って、製品の化学的及び光学的純度は、任意に、キラルカルボン酸（例えば、D-酒石酸、マンデル酸、O、O'-ジベンゾイル-D-酒石酸、N-アセチル-L-フェニルアラニン）と形成される塩の再結晶し、NaOH水溶液を処理し、エーテルで抽出し (R)-イソメテプテン遊離塩基を再単離することによって改善することができる。

10

【0 2 3 9】

【化 2 3】



[(R)-イソメテプテンムケート塩、表Aを参照。]

【0 2 4 0】

20

(R)-イソメテプテンムケート。ムチン酸 (1.224g、5.82mmol) を室温で蒸留水 (58mL) に懸濁した。(R)-イソメテプテン (1.974g、13.98mmol) を Et₂O (28mL) に溶解し、ムチン酸懸濁液の溶解を与えるために攪拌しながら室温で粘液酸を、添加漏斗を介して滴下した。水層をした二相の溶液を、室温で16時間攪拌し、水層を分離し、トルエン (3×50mL) で抽出し (水層を分離する前にトルエンで抽出し、最終的に30分間放置した)、穏やかに加熱してメタノール (12 mL) に溶解した白色固体を得るために、35°C~40°Cで減圧下 (1mmHgで) で蒸発させ、室温に冷却した溶液を得た。CH₃CN (65mL) を、攪拌MeOH溶液に室温で添加漏斗を介してゆっくりと滴下し、約30分間室温で攪拌し、白色懸濁液を得た。固形物を濾過し、三回CH₃CNで洗浄し、空気乾燥し、次いで16時間室温で減圧下で (0.1mmHgで) を乾燥し、白色の固体として表題化合物 (2.531g、88%) を得た。H¹NMR (D₂O) ・5.17 (M、1H)、4.24 (S、1H)、3.93 (S、1H)、3.21 (m、1H)、2.66 (s、3H)、2.09 (m、1H)、1.76 (m、1H)、1.69 (s、3H)、1.62 (s、3H)、1.57 (m、1H)、1.29 (d、3H、J=6.5Hz)。C¹³NMR (D₂O) ・178.4、133.8、121.4、70.86、70.57、54.2、31.3、28.8、23.9、22.3、16.0、14.1。LRMS: C₉H₁₉Nについて質量計算: 141.15; 実測値: 142.3 (M+H⁺)。C₉H₁₉Nについて元素分析計算: C%、58.51、H%、9.82、N%、5.69; 実測値: C%、58.21、H%、9.95、N%、5.54。

30

【0 2 4 1】

必要に応じて、イソメテプテンムケートはさらに、溶媒及びアセトン/メタノール、アセトン/DMSO、アセトニトリル/DMSO、アセトニトリル/メタノール、DMSO、n-ブタノール、またはイソプロパノールなどの溶媒の組み合わせからの再結晶により精製することができる。

40

【0 2 4 2】

(R)-イソメテプテン。(S)-メタンスルホン酸1,5-ジメチル-ヘキサ-4-エニルエステル (2) (3.21g、15.56mmol) をN、N-ジメチルアセトアミド (55mL) をに溶解させ、水中40%メチルアミン (54.9mL、622mmol) をテフロンねじキャップを用いた重壁反応器 (150 mL) を用いて室温で加えた。反応容器を密封攪拌し、50°Cで64時間加熱し、その後、反応混合物を5°Cに冷却し、システムは、TLCで反応をモニターするために開放した。反応混合物をEt₂Oで (320 mL) で希釈し、振盪し、有機層を水 (4×100mL)、食塩水 (100mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を濃縮し、油状物 (1.974g、90%) として表題化合物を得た。TLCサンプルを、反応混合物のアリコート (100 μL) をとり、TLC有機層を、EtOA

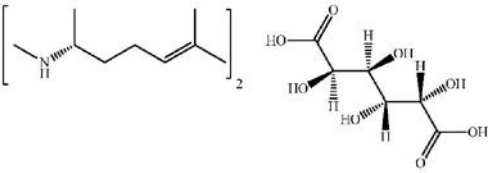
50

c (100 μ L) で希釈し、食塩水 (500 μ L) を用いて洗浄することによって調製した。TLC, Hexane-EtOAc, 75:25, 製品, R_f 0.35. DCM-7 N NH_3 -MeOH, 90:10, 3 R_f , 0.45 (developed with KMnO_4 stain). ^1H NMR(CDCl_3): δ 5.10 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz).

【 0 2 4 3 】

【表 3】

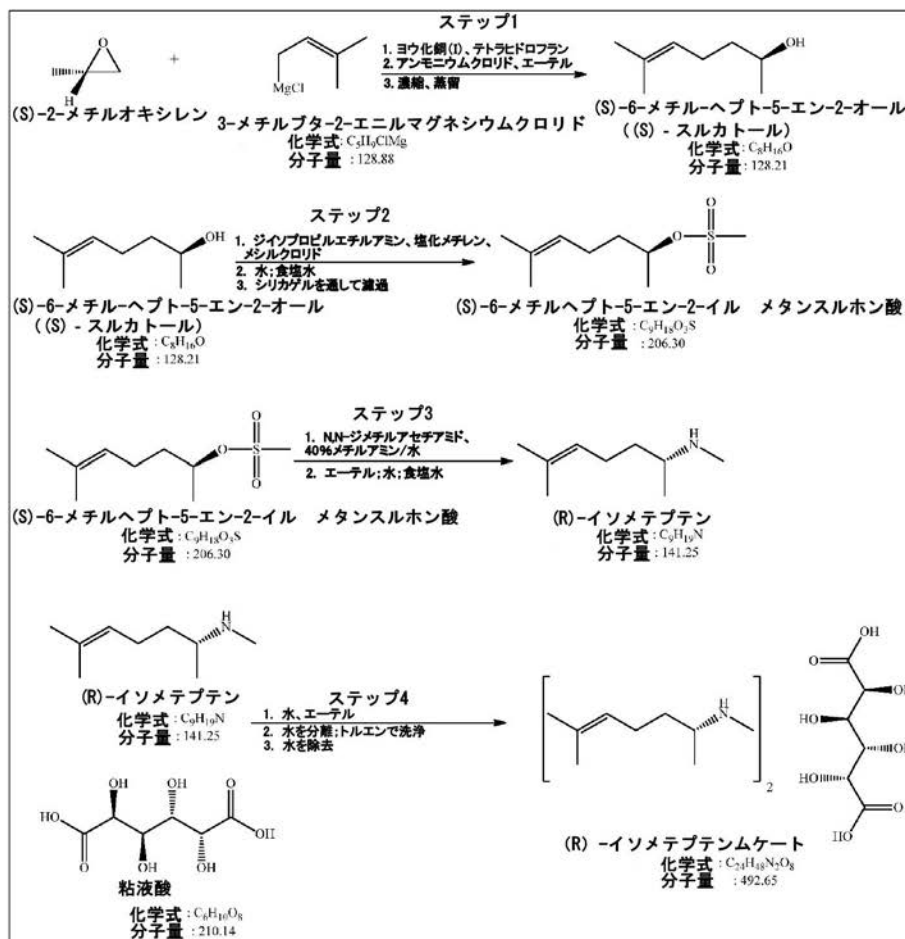
表A： (R) -イソメテプテンムケート原薬

一般API名称：	(R) -イソメテプテンムケート
化学名：	(R) -N, 6-ジメチルヘプト-5-エン-2-アミンヘミ ((2R, 3S, 4R, 5S) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシ ヘキサンジオアート)
物理的状態：	固体結晶
分子量：	464.59
分子式：	$\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8$
構造：	

【 0 2 4 4 】

【化 2 4】

(R) -イソメテプテンムケートの合成スキーム



10

20

【0 2 4 5】

(R) -鏡像異性体イソメテプテン塩の合成

【0 2 4 6】

以下の段階を含む、請求項3に記載の化合物の製造方法:

(a) (S) -メチルオキシランを銅ヨウ化物の存在下でテトラヒドロフラン中の3-メチル-2-ブテン-1-イルマグネシウムクロリドと合成する。

(b) (S) -6-メチル-ヘプト-5-エン-2-オールを中和、エーテルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を除去し、蒸留する。

(c) 無水DCM中のメタンスルホンクロリドと、DIEAで(S) -6-メチル-ヘプト-5-エン-2-オールを反応させる。

(d) 約5℃に反応混合物を冷却する。

(e) 塩化メシルを滴下する。

(f) 室温で18時間後、反応混合物を希釈する。

(g) 混合物を水、食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させる。

(h) (S) -メタンスルホン酸1,5-ジメチルヘキサ-4-エニルエステルを油状物に濃縮する。500MHzで $CDCl_3$ 中の 1H NMRは、以下のパラメータを識別する: 5.08ppm 1Hm、4.80ppm 1Hm、2.99ppm 3Hs、2.08ppm 2Hm、1.75ppm 1Hm、1.69ppm 3Hs、1.624 1Hm、1.61 3Hs、1.43 ppm 3Hd。

(i) (S) -メタンスルホン酸1,5-ジメチルヘキサ-4-エニルエステルを密封された、重壁の反応槽内の水内でN、N-ジメチルアセタミド(170mL)と、40%のメチルアミンと50℃で反応させる。

30

40

50

(k) ジエチルエーテルを加え、前記混合物を水及び食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を除去するために濾過する。

(l) 真空下でエーテル（～25mmHg）を除去し、遊離塩基の形態で（R）-イソメテブテンを得る。

(m) 薬理学的に許容される塩を形成するために、塩酸、粘液酸、または酒石酸を含む、薬理学的に許容される酸を加える。

【0247】

イソメテブテンムケート異性体2（（R）異性体）の合成

粘液酸（628mg、3.0mmol）を室温（RT）で蒸留水（40mL）に懸濁した。イソメテブテン異性体2（3.04g、21.5mmol）を Et_2O （57mL）に溶解し、粘液酸懸濁液の溶解を与えるために攪拌しながら室温で粘液酸を、添加漏斗を介して滴下した。水層をした二相の溶液を、室温で16時間攪拌し、水層を分離し、トルエン（5×80mL）で抽出し（水層を分離する前にトルエンで抽出し、最終的に30分間放置した）、次に、水層を35°～40℃で、減圧（1mmHg）で蒸発させ、穏やかに加熱してメタノール（8mL）に溶解した白色固体を得て、溶液を得た。攪拌 MeOH 溶液に室温で添加漏斗を介してゆっくりと滴下し、 CH_3CN （80mL）を約30分間室温で攪拌した懸濁液を得た。固体は、濾過し、 CH_3CN で三回洗浄し、空気乾燥し、16時間室温で、真空下（0.1mmHg以下）で乾燥させ、白色（1.390mg、70%）として表題化合物を得た。NMRスペクトルに基づいた、塩中の粘液酸に対するイソメテブテンのモル比は2：1であった。 ^1H NMR(500 MHz, in D_2O), ^1H NNMR in CDCl_3 : 5.16ppm 1Ht(J=6.8Hz), 4.25ppm 1Hs, 3.95ppm 1Hs, 3.2 ppm 1Hm, 2.66ppm 3Hs, 2.09ppm 2Hm, 1.75ppm 1Hm, 1.69ppm 3Hs, 1.62ppm 3Hs, 1.58ppm 1Hm, 1.29ppm 3Hd(J=7 Hz). MS: $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}$ の質量計算: 141.15. 実測値: 142.4 (M+H)。

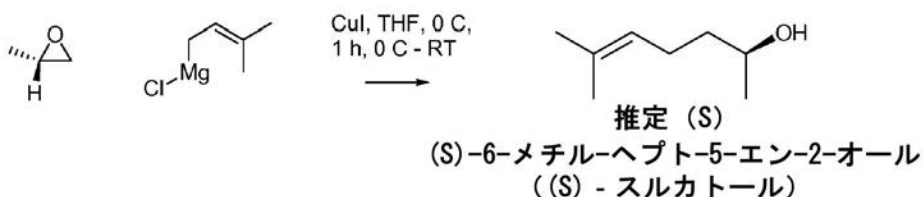
【0248】

別の有用な方法が以下の通りに見出されている。

【0249】

〔（R）-イソメテブテン及び（R）-イソメテブテンムケートの立体選択的合成〕

【化25】



【0250】

（R）-イソメテブテン（R）-モッシャーアミド。（R）-イソメテブテン（76mg、0.54mmol）（由来（R）-イソメテブテンムケート）を無水DCM（5.4mL）に溶解し、DMAP（10mg、0.082mmol）、DIEA（0.178mL、1.02mmol）を添加し、攪拌しながらモッシャーの（S）-酸塩化物（0.141mL、0.753mmol）を室温で滴下した。室温で18時間後、N、N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン（0.135mL、1.08mmol）を室温で添加し、反応混合物を室温で20分間攪拌した。混合物を Et_2O （27mL）で希釈し、1N HCl 水溶液（10mL）、飽和 NaHCO_3 （10mL）、食塩水（10mL）で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を、30℃、真空中で蒸発させ、 Et_2O を除去するために、四塩化炭素で3回共蒸発させて油を得、更に真空下（0.1mmHg）で1時間乾燥させ、粗油状物（212mg）として標記化合物を得た。TLC, DCM-7 N NH_3 - MeOH , 90:10, (R)-イソメテブテン, R_f , 0.45. TLC, Hexane- EtOAc , 85:15, (R)-イソメテブテン（R）-モッシャーアミド, R_f 0.45 (developed with KMnO_4 stain). ^1H NMR(CDCl_3): 7.51 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 5.10 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.03 (d, 3H, J=7Hz)。

【0251】

(R) -イソメテプテンの (R) -モッシャーアミドを経由して合成された (R) -イソメテプテンのキラル純度の決定。

【0252】

(S) -イソメテプテンの (R) -モッシャーアミド (4.84ppm) 及び (R) -イソメテプテンの (R) -モッシャーアミド (4.76 ppm) に対する領域4.9-4.7ppmの検査 (キラル炭素に結合したプロトンの化学シフト) は、(R) -イソメテプテンのキラル純度の> 98%であることを示した。

【0253】

[偏光分析法]

【0254】

10

(R) イソメテプテンムケート (上記のように合成した) は、室温で水に旋光 $[\alpha]_D = +6.0$ を有しており、異性体1イソメテプテンのムケートは、水中で室温で $[\alpha]_D = -6.6$ を有する。これは、S異性体である異性体1と一致して、そして、異性体1は、(S)、及び異性体2は、(R) であるという主張にさらなる支持を提供する。次のように上に要約した証拠の実験手順は以下のとおりである。

【0255】

旋光計は、グルコース (100ml中に2.845g, 1dmパス長、示度 $=+1.50$) $[\alpha] = 52.7$ 、温度=室温で校正した。

【0256】

(R) イソメテプテンのムケート (異性体2) の199.3mg を10mlの水に溶解した。

20

【0257】

示度 $=+0.10$ 及び $+0.14$ (平均 $=+0.12$)、パス長=1dm、

【0258】

$[\alpha] = +6.0$

【0259】

(S) イソメテプテンのムケート (異性体1) の205.6mgを、10mlの水に溶解した。

【0260】

示度 $=-0.15$ と -0.12 (平均 $=-0.135$)、パス長=1dm、

【0261】

$[\alpha] = -6.6$ 。

30

【0262】

(R) -イソメテプテンムケート半水和物のX線結晶構造

【0263】

本発明によれば、(R) -イソメテプテンムケート無水物の結晶は、周囲温度の水中の溶液の蒸発により得られ、X線回折により試験した。X線構造は前記NMR実験を通して異性体2に割り当てられたRの立体化学と一致した。

【0264】

また、(R) -イソメテプテンムケートの元素分析は、アセトニトリルを添加したメタノールから予測され、結晶中の H_2O の0.5当量の存在を示した。対照的に、しかし、X線結晶構造解析は、水中で成長した結晶中に水分子が存在しないことを発見した。

40

【0265】

更なる分析によれば、(R) -イソメテプテンムケートのX線結晶は、イソメテプテンムケート塩の重なりにおける (R) -イソメテプテンカチオンの二つの異なる立体配座を明らかにした。実際には、分析は、ムケートアニオンがドッキングする表示され、陽イオンの近くに (良いオーバーラップ) は、分子の、実質的に無秩序 (貧しい重複) な疎水性ジメチルアルケン部分を示したが、ムケートアニオンがはまり込むカチオンの近くで非常に整列 (良い重複) した。

【0266】

[X線回折実験の方法]

【0267】

50

すべての反射強度は、プログラムCrysAlisPro（バージョン1.171.36.24アジレント・テクノロジー（Agilent Technologies）社、2012）の下でのMoK α 放射線（ $\lambda=0.71073\text{ \AA}$ ）を用いた（アトラス検出器を備えた）SuperNova回折計を用いて、100（2）Kで測定した。CrysAlisProプログラム（バージョン1.171.36.24アジレント・テクノロジー社、2012年）が、セルの大きさを調整するために使用された。データ削減は、プログラムCrysAlisPro（バージョン1.171.36.24アジレント・テクノロジー社、2012）を用いて行った。構造はプログラムSHELXS-2013(Sheldrick, 2013)を用いて解を得、SHELXL-2013(Sheldrick, 2013)を用いてF2で精製した。多面結晶モデルに基づく数値解析吸収補正がCrysAlisPro（バージョン1.171.36.24アジレント・テクノロジー社、2012）を用いて適用された。

【0268】

10

データ収集の温度は、（オックスフォード・インスツルメンツ（Oxford Instruments）社製）システムCryojetを用いて制御した。H原子は、等方性変位パラメータが値1.2または1.5倍の結合されたCまたはN原子のUeqを有する装置AFIX 13, AFIX 23, AFIX 43またはAFIX 137を使用して計算した位置に配置された。

【0269】

20

図16に示すように、イソメテプテン種は、2つのN-H $\cdots$ O（ムケート）を介する2つのムケート種へのH結合供与体である。ムケート種は、（100）に平行な2次元平面H結合を形成する。これらの分子間水素結合相互作用は、おそらく最大の結晶面に沿って見られる。各イソメテプテン種は、2つのムケート種への2つのN-H $\cdots$ O（ムケート）を介するH結合供与体である。ムケート種は、（100）に平行である2-DのH結合面を形成する（それらの分子間の水素結合相互作用は、おそらく最大の結晶面に沿って発見される）。

【0270】

（R）-イソメテプテンムケート結晶構造は部分的に無秩序である（図17）。2結晶学的に独立したイソメテプテンカチオンの一つは、2つの方向に乱れていることが見出されている（無秩序の主要な構成要素の占有率が0.520（4）にまで精密化される）。絶対配置は、既知の絶対配置のキラル参照分子を含む化合物の構造の構造決定によって確立され、結晶の回折測定における異常分散効果によって確認された。フラックパラメータが0.1（3）に精密化されるが、ホーフトとパーソンズ両方のパラメータは、それぞれ-0.08（4）及び-0.05（4）に精密化される。

【0271】

30

図18を参照して、（R）-イソメテプテンムケートX線構造は、（水素原子を有する）（R）-イソメテプテンムケートための変位プロットによって示されている。構造は5%に等しい約R1に精密化する。イソメテプテン種のキラル原子は、モッシャーのアミドNMRデータと一致して、（R）-構成である。

【0272】

図19は、（R）-イソメテプテンムケート（唯一C、N、及びO、無水素原子を示す）ための変位のプロットを表す。構造は5%に等しい約R1に精密化する。イソメテプテン種のキラル原子は、（R）-構成で、モッシャーのアミドNMRデータと一致している。

【0273】

40

Fw = 492.64, 無色板, $0.56 \times 0.26 \times 0.08\text{ mm}^3$, 単斜, C2 (no. 5), $a = 36.3410(7)$, $b = 7.88266(12)$, $c = 9.82344(18)\text{ \AA}$, $\beta = 94.0983(17)^\circ$, $V = 2806.86(9)\text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_x = 1.166\text{ g cm}^{-3}$, $\mu = 0.708\text{ mm}^{-1}$, abs. corr. range: 0.764-0.955. 31114反射は、 $(\sin \theta / \lambda)_{\max} = 0.62\text{ \AA}^{-1}$ の解像度まで測定された。5499の反射は、ユニーク($R_{\text{int}} = 0.0287$)であり、その内、5295が観察された [$I > 2\sigma(I)$]。403 パラメータは、304つの制限を用いて精密化された。R1/wR2 [$I > 2\sigma(I)$]: 0.0498/0.1458. R1/wR2 [all refl.]: 0.0522/0.1486. S = 1.054. 残留電子密度は、 -0.28 と $0.38\text{ e \AA}^{-3}$ との間に見られる。

【0274】

[生物活性]

【0275】

50

現在説明しているように、ラセミ体、鏡像異性体（S）及び（R）-イソメテブテン化合物は、精製され、テストされている。全ての分子は、特定のCNS標的受容体、例えば、イミダゾリン-1サブタイプ1（I1）及びイミダゾリン2サブタイプ（I2）（表1）のために明確に異なる親和性を有することが見出された。受容体I1は、現在、アドレナリン受容体の低活性化を有する中枢作用性抗高血圧治療化合物である薬、モキシニジンを、結合することが知られている。最近のアッセイで明らかのように、異なる異性体1及び異性体2は、イミダゾリン受容体2（I2）に異なる結合をする。

【0276】

今回、発見された、精製されたイソメテブテン異性体2（または（R）-イソメテブテン鏡像異性体）は、I1-イミダゾリン部位（表1）に対し、かなりの結合親和性を有しており、また、モキシニジンの選択的受容体、中枢作用性抗高血圧薬である。I1-イミダゾリン受容体の現在の理解は、細胞応答を媒介し、CNSによる心臓血管制御に関与し、複数の心血管及び代謝性疾患のための潜在的な治療標的を提供する細胞表面の受容体のそれであることである。イミダゾリンまたは関連構造の降圧剤は、全て、I1-イミダゾリン部位に対して高い親和性（親和性定数 $K_i < 10\text{nM}$ ）を示している。第二世代薬、モキシニジンとリメニジンは、鎮静副作用を低減し、クロニジン、グアナベンズ、グアンファシン、 α -メチルノルエピネフリン（ α メチルドーパの活性代謝物）を含む顕著な鎮静副作用を有する第一世代の薬剤に比べて、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体における低い親和性（高い K_i ）を示している。

【0277】

ラセミイソメテブテンでの $10\mu\text{M}$ でのスクリーニングは、 $\alpha 1$ -、 $\alpha 2A$ -または β アドレナリン受容体、セロトニン受容体を含む、スクリーニングされる、いくつかの受容体では、意味のある結合（すなわち、 $>70\%$ の阻害）を示さなかった。スクリーニングで陽性であった受容体において、ラセミイソメテブテンは $10\mu\text{M}$ で、 76% の $\alpha 2B$ -アドレナリン受容体へのリガンド結合を阻害した。さらに、このアッセイにおいて $10\mu\text{M}$ で精製されたS-イソメテブテン及びR-イソメテブテン異性体の試験は、それぞれ 29% と 57% で $\alpha 2B$ -のアドレナリン受容体へのリガンド結合の阻害を示した。平衡結合による（S）-イソメテブテン及び（R）-イソメテブテンの更なる試験は、それぞれ K_i が 2700nm 及び 2300nm で、 $\alpha 2B$ -アドレナリン受容体の同様の結合を示した。

【0278】

$\alpha 2B$ アドレナリン受容体の薬理学的効果について、我々は、 K_i は $<100\text{ nM}$ の相互作用するリガンドに焦点を当て、その相互作用のレベルは低い。スクリーニングで陽性であった受容体について、 $10\mu\text{M}$ でのラセミイソメテブテンは、 62% の（非選択的シグマ1またはシグマ2受容体のいずれかを意味する）シグマ受容体へのリガンド結合を阻害した。さらに、このアッセイにおいて、 $10\mu\text{M}$ の精製した（S）-イソメテブテン及び（R）-イソメテブテン異性体を試験し、それらはそれぞれ、 87% 及び 86% の非選択的なシグマ受容体へのリガンド結合を阻害したことが示された。平衡結合による（S）-イソメテブテンとR-イソメテブテンの更なる試験は、それぞれ 2100nm 及び 1900nm のみの K_i でのシグマ-1受容体、及び、それぞれ 5200nm での及び 5600nm のみの K_i での、シグマ-2受容体へ結合したことを示した。シグマ受容体の薬理学的効果について、我々は、 K_i が 2500nm で相互作用するリガンドに焦点を当て、そのシグマ2のイソメテブテンの両方の異性体の相互作用のこのレベルは、潜在的に生物学的に重要である。スクリーニングで陽性であった受容体のラセミイソメテブテンは $10\mu\text{M}$ で、 95% のイミダゾリン1（I1）受容体へのリガンド結合を阻害した。平衡結合による、S-イソメテブテン及びR-イソメテブテンの更なる試験は、それぞれ、 1100nm 及び 18nM の K_i でI1受容体に結合したことを示した。薬理学的効果について、我々は、 $K_i < 100\text{nM}$ で相互作用するリガンドに焦点を当て、I2へのR-イソメテブテンの結合は、生理学的に重要である。イミダゾリンI1とイミダゾリンI2結合は、我々の知識によれば、頭痛の治療に関連していないことに注意されたい。

【0279】

多くのラセミ化合物は、異なる結合活性を示す個々の（R）-または（S）-鏡像異性体か

ら成る。現在では、表1で単離されたイソメテブテン異性体の親和性測定に示すように、イソメテブテンの(R)-鏡像異性体は、反対ラセミ体または(S)-鏡像異性体よりも、特定のCNS標的受容体に対する、より高い親和性または結合活性で結合するのにより適した構造領域を有することができることが発見されている。精製したラセミイソメテブテン化合物は、例えば、イミダゾリン-1 (I1) 及びイミダゾリン-2 (I2) (表1参照) などの特定のCNS受容体に対して異なる親和性を有する2つのラセミ体分子として試験されている。上述のように、I1受容体は、中枢作用性抗高血圧治療化合物である薬剤、モキシニジンを結合するために特に記載されている。

【0280】

【表4】

10

表1

様々なCNS受容体中のイソメテブテンの結合親和性

	阻害 ラセミ	@ 10 μ M(%)		Ki(nM)	
		異性体1	異性体2	異性体1	異性体2
5-HT 1A	37				
5-HT7	46	13	31		
アドレナリン α 2B	76	29	57	2700	2300
アドレナリン α 2C	41	0	0		
イミダゾリン-1 (I1)	95			1100	18
イミダゾリン-2 (I2)		84	86	1100	1500
シグマ (非選択)	62	87	86		
シグマ 1				2100	1900
シグマ 2				5200	5600

20

ラセミイソメテブテン化合物またはその組成物を含む試験の曖昧な生理効果の点では、その単一の活性(R)-イソメテブテン鏡像異性体ムケート(異性体2)の効果は、より少ない副作用で、より特異的であると考えられる。従って、単一のイソメテブテンの(R)-異性体は、ラセミ体よりも良好な治療になる。これは、主に(R)-イソメテブテンに存在する抗ETTH活性に影響を与えることなく、(S)-異性体からの潜在的な心血管系の影響を除去する。

30

【0281】

従って、ETTH(片頭痛)を患っている患者の治療は、心拍数における誘起心臓血管応答及び副作用の薬理学的プロファイルにおける組成物の有効性を決定するために、イソメテブテン(R)-鏡像異性体の漸増用量を適用することによって研究することができる。

【0282】

例えば、他の活性成分としてのカフェイン及びアセトアミノフェンとのCDPの有効成分としての(R)-イソメテブテンムケート異性体は、片頭痛の治療のために評価されることになっている。

40

【0283】

(R)-イソメテブテン異性体ムケートが追加の賦形剤なしでハードゼラチンカプセルの形態で投与することができる。

【0284】

単一の(R)-イソメテブテンムケート異性体の軽減効果を決定するために、そのような治療を必要とする患者は、15mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mgまたは500mgの増加量を含むカプセルを、毎日、任意選択で2回または4回投与される。

【0285】

50

[in vivoでの動脈血圧 (BP) と心拍数の影響]

【0286】

以下に記載のラットにおける研究は、静脈内注射で麻酔をかけたラットにおける投与した後の、動脈血圧と心拍数についての、イソメテブテンムケートUSP及びその異性体の効果の比較を示す。

【0287】

ラットをInactin（登録商標）（ナトリウムチオブタバルビタール100～150mg/kg、腹腔内）で麻酔し、以下のパラメータの記録のために準備した。

- 左頸動脈に導入された圧力変換器を介した、平均、収縮期及び拡張期動脈圧 (mmHg)。

- 心拍数 (拍/分)、脈血圧に由来する。

10

【0288】

測定パラメータは、被験物質を投与する前に少なくとも20分間安定化させた。

【0289】

測定は、前に実行し、次いで、静脈内注射でボラス投与の終了後、30秒、1、2、5、10及び15分毎に実行した。

【0290】

結果を絶対値にし、投与前からの最大変化として表現される。

【0291】

6匹 (6) のラットをグループごとに研究した。

【0292】

各試験物質の3用量 (0.05、0.5及び5mg/kg) を、30秒のボラスとして、15分の間隔で、静脈内投与で評価し、時間整合ビヒクル対照群と比較した。

20

【0293】

実験は、それゆえ、4つのグループが含まれている。

【0294】

群間の投薬前からの最大の絶対変化に関する比較 (ビヒクル对各試験物質、及びそれぞれの異性体対ラセミ体) を、対になっていないスチューデントのt検定を用いて行った。

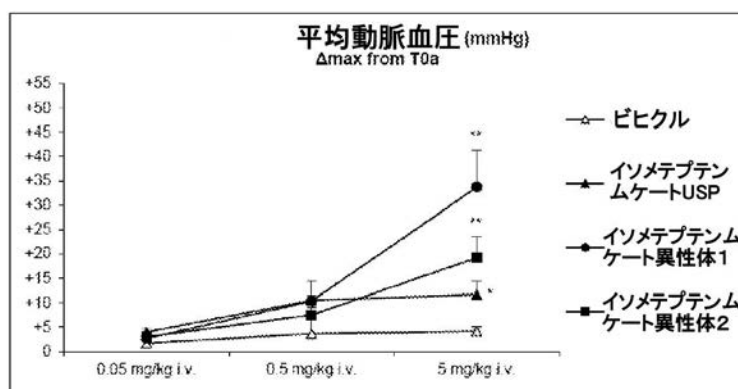
【0295】

結果は、以下に示す図によって説明する。

【0296】

30

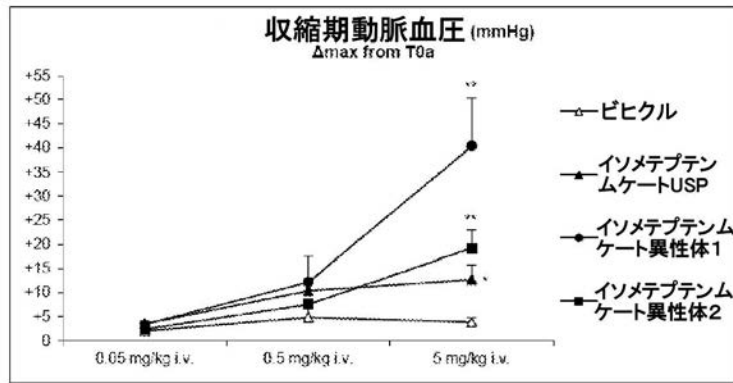
【表5】



40

【0297】

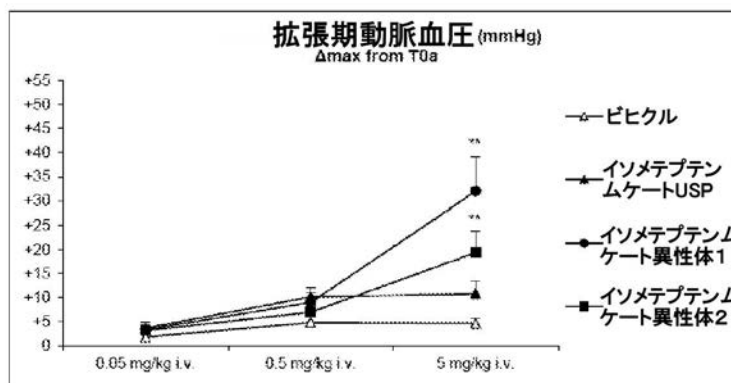
【表 6】



10

【0298】

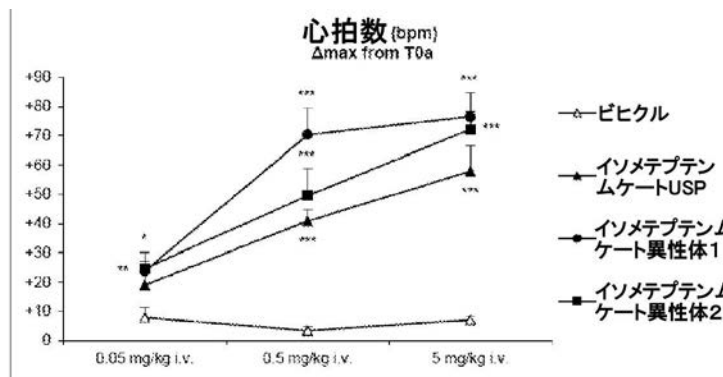
【表 7】



20

【0299】

【表 8】



30

【結果】

【0300】

40

30秒の静脈内投与として麻酔ラットにボラス投与されたイソメテブテンムケートUSP (0.05、0.5及び5mg/kg) を、時間整合ビヒクル対照群で観察されたものと応答の振幅を比較した場合は、0.5mg/kgでのわずかではあるが用量依存性高血圧のみを誘導した。増加は投与後にすぐに発生し、0.05mg/kg (NS) で平均血圧で、投与前から 4.0 ± 0.6 mmHgの、0.5mg/kgの (NS) で投与前から 10.5 ± 0.9 mmHgの、5mg/kg ($p < 0.05$) で、投与前から 11.7 ± 2.8 mmHgの最大値に達した。イソメテブテンムケートUSPは、0.05mg/kgの (NS) での各投与前から 19.0 ± 4.3 bpmの、0.5mg/kg ($p < 0.001$) で 40.8 ± 4.0 bpmの、5mg/kg ($p < 0.001$) で 57.8 ± 8.6 bpmの最大値に達する、明確かつ迅速な用量依存性頻拍を誘導した。

【0301】

30秒の静脈内投与として麻酔ラットにボラス投与されたイソメテブテンムケート異性

50

体1 (0.05、0.5及び5mg/kg) を、時間整合ビヒクル対照群で観察されたものと応答の振幅を比較した場合、0.5mg /kgからの用量依存性高血圧を誘導した。増加は投与後にすぐに発生し、0.05mg/kgの (NS) での平均BPの投与前から最大で 2.7 ± 0.8 mmHgの、0.5mg/kgの (NS) での投与前から最大で 10.3 ± 4.0 mmHgの、5mg/kg ($p < 0.01$) で前投薬から最大で 34.7 ± 7.6 mmHgの最大値に達した。イソメテブテンムケート異性体1はまた、0.05mg/kgの ($p < 0.01$) でのそれぞれ投与前から 23.8 ± 3.2 bpmの、0.5 mg/kg ($p < 0.001$) で 70.3 ± 9.1 bpmの、5mg/kg ($p < 0.001$) で 76.5 ± 8.2 bpmの最大値に達し、明確かつ迅速な用量依存性頻拍の原因となった。

【0302】

30秒の静脈投与として麻酔されたラットにボーラス投与されたイソメテブテンムケート異性体2 (0.05、0.5及び5mg/kg) は、時間を一致させたビヒクル対照群で観察されたものと応答の振幅を比較した場合、わずかではあるが、0.5mg/kgだけの用量依存性高血圧を誘導した。増加は投与後にすぐに発生し、0.05mg/kg (NS) での平均BPのための投与前から最大で 3.0 ± 0.9 mmHgの、0.5mg/kg (NS) での平均BPのための前投与から最大で 7.5 ± 1.5 mmHgの、5mg /kg ($p < 0.01$) での前投薬から最大で 19.2 ± 4.4 mmHgの最大値に達した。イソメテブテンムケート異性体2はまた、0.05mg/kg ($p < 0.05$) での投与前から 24.7 ± 5.6 bpmの、0.5mg/kg ($p < 0.001$) では、 49.5 ± 9.2 bpmの、5mg/kg ($p < 0.001$) では、 72.2 ± 5.9 bpmのそれぞれの最大値に達し、明確かつ迅速な用量依存性頻拍の原因となった。

【0303】

動脈血圧の最大増加は、5mg/kgでイソメテブテンムケート異性体1の投与後に観察されたが、イソメテブテンムケート異性体2 (34.7 ± 7.6 mmHg対 19.2 ± 4.4 mmHg) で観察されたものよりも高く、二つの異性体との間には統計的な差は存在しなかった。収縮期血圧の傾向は、しかし、観察された ($p = 0.0762$)。イソメテブテンムケート異性体1及び異性体2投与後に観察された頻脈は、統計的に差はなかった。

【0304】

これらの結果は、イソメテブテンムケート (ラセミ体)、イソメテブテンムケート異性体1、及びイソメテブテンムケート異性体2 (0.05、0.5及び5mg/kg) を、30秒の静脈内投与のボーラスとして麻酔されたラットに投与すると、用量依存性の高血圧を誘発したことを示唆している。両方の異性体1及び異性体2は、ラセミ体により誘導されるものよりも顕著高血圧を誘導し、異性体1は、異性体2より顕著な高血圧を明らかに誘導した (統計的に有意ではないが)。0.5mg/kgの投与後に異性体1でわずかに高かったことが観察されたが、ラセミ体と二つの異性体は、用量依存性頻拍を誘発しているものの統計的に差はなかった。

【0305】

[イソメテブテン (R) - 鏡像異性体の安全性]

【0306】

イソメテブテン鏡像異性体の薬理学、薬物動態、及び毒性は、単独で、または、例えば、イソメテブテン (R) - 鏡像異性体、カフェイン、及びアセトアミノフェンを含むCDP、として、本発明の化合物の有効性を特徴付けるための重要な側面となっている。

【0307】

ラセミイソメテブテン単独で、または、CDP中の活性成分としての安全性薬理プロファイル情報を提供する公開論文は確認されていない。

【0308】

(R) - イソメテブテンを用いた治療は、単独で、または、約100mgから約900mgの投与量で穏やかな鎮静剤、イブプロフェンやセレブレックスなどの充血除去剤またはプロトンポンプ阻害剤などのような他の活性成分と組み合わせて、約10mgから約50mgの範囲の1日2回または毎日経口用量を含む。

【0309】

一つの公開報告書 (Valdivia 2004) は、Wistar系雄性ラットに (0.03, 0.1, 0.3, 1, 及び 3 mg/kgの連続した量で、5~15分間隔の用量で静脈内投与) イソメテブテンにより誘導

10

20

30

40

50

される心臓血管応答を調べた。イソメテブテンだけでは、心拍数と拡張期血圧の用量依存的な増加を生じた。様々な受容体拮抗薬の同時投与を用いて、ラットでイソメテブテン誘発性頻脈応答は、明らかに α アドレナリン受容体によって媒介される間接（チラミン様作用）メカニズムに参与し、対応する血管収縮応答は、主に間接（チラミン様作用によって媒介された）並びにマイナーダイレクト（ α アドレナリン受容体）交感神経作用メカニズムによって媒介された。

【0310】

我々は、イソメテブテン（R）-鏡像異性体の治療は、単独で、またはCDPで経口投与すると、心臓血管系に低い潜在的な悪影響を有することができることを示唆している。そこで、受容体、酵素、チャネル及びトランスポーターが含まれるターゲットの幅広いへの結合についてスクリーニングすることによってイソメテブテンの分子標的を決定することにする。イソメテブテンが、研究されたアドレナリン受容体のいずれかに有意な結合を示さない。研究対象のうち、イソメテブテンはI1受容体に結合した。スクリーニングでは、10 μ Mラセミイソメテブテンは、リガンド結合の>95%の阻害を示した。イソメテブテンムケート及びI1受容体上の（R）-及び（S）-イソメテブテンムケート鏡像異性体の完全な結合のプロフィールを以下に示す。次の図に示すように、（S）-イソメテブテンは非常に弱い結合を示したが($K_i=1100\text{nM}$)、（R）-イソメテブテンは、の強い結合を示した($K_i=18\text{nM}$) (Molderings, 1993)。ラセミイソメテブテンのムケートにおける異性体の約50:50の比率と一致して、結合研究は、ラセミイソメテブテンが、純粋（R）-異性体($K_i=42\text{nM}$)の約半分の効力を有していたことを示した、表1を参照されたい。

【0311】

イソメテブテン受容体としてのI1の同定は、ETTHの治療のための新しい分子標的を明らかにし、また、単一の異性体としての（R）-イソメテブテンは、ラセミイソメテブテンに対しETTHのための改良された治療法であることを示している。I1受容体は、以前ETTHの治療のための標的であることが知られていなかった。I1の推定天然リガンドは、アグマチンであり、及びI1の薬理学的リガンドはmonoxidineとクロニジンを含む（頭、2006; Molderings, 1997）。アグマチン、モキシニジン及びクロニジンの活性は、I1受容体の機能を理解するために使用することができる。I1受容体サブタイプは、吻側腹横昇圧及び延髄の腹内側降圧領域の両方に含まれている。（R）-イソメテブテンはI1受容体に結合するという発見は、この受容体のETTHのための治療法への最初に知られたつながりである。

【0312】

多くのラセミ化合物は、異なる結合活性の、互いに鏡像である（R）-または（S）-鏡像異性体で構成されている。表1に示すように実際には、受容体結合親和性の測定は、2つの単離イソメテブテン鏡像異性体間で異なり、ラセミ化合物の2つの鏡像異性体は、異なる構造領域を持っていることをおそらく、示唆する。初期測定は、例えば、（今（R）-イソメテブテン鏡像異性体として同定される）異性体2は、その反対のラセミ異性体1（または（S）鏡像異性体-イソメテブテン）よりも、特定のCNS標的レセプターに大きく（約60倍）親和性または結合力で結合するようにみえることが明らかになった。

【0313】

本明細書に記載のように、ラセミイソメテブテン化合物は現在、例えば、イミダゾリン-1（I1）とイミダゾリン-2（I2）（表1を参照）などの、特定のCNS標的受容体に対して明らかに異なる親和性を有する、2つのラセミ体分子として精製し、テストされている。I1受容体は、現在、アドレナリン受容体の低活性化を有する中枢作用性抗高血圧治療化合物である薬、モキシニジンを、結合することが知られている。上記のアッセイで証明されるように、異性体1及び異性体2は、異なってI2受容体に結合する。

【0314】

ここで、精製イソメテブテン異性体2（または（R）-イソメテブテン鏡像異性体）は、モキシニジン、中枢作用性抗高血圧剤、の選択的受容体でもあるI1（表1）のための有意な結合親和性を有することが発見された。I1受容体の現在の理解は、細胞応答を媒介する細胞表面受容体のそれは、CNSによって心臓血管制御に参与し、複数の心血管及び代謝性

疾患のための潜在的な治療標的を提供することである。イミダゾリンまたは関連構造を有する血圧降下剤は、全て、I1受容体（親和性定数 $K_i < 10\text{nM}$ ）に対する高い親和性を示す。第二世代薬、モキシソニジンとリメニジンは、鎮静副作用を低減し、クロニジン、グアナベンズ、グアンファシン、 α -メチルノルエピネフリン（ α メチルドーパの活性代謝物）などの顕著な鎮静副作用を有する第一世代の薬剤に比べて、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体における低い親和性（ K_i の高い）を示している。

【0315】

ラセミイソメテプテンと $10\text{ }\mu\text{M}$ でのスクリーニングは、 $\alpha 1$ -、 $\alpha 2A$ -または β アドレナリン受容体、セロトニン受容体が含まれる、スクリーニングされる、いくつかの受容体で意味のある結合（すなわち、 $>70\%$ の阻害）を示さなかった。スクリーニングで陽性であった受容体について、ラセミイソメテプテンは $10\text{ }\mu\text{M}$ で 76% の $\alpha 2B$ -アドレナリン受容体へのリガンド結合を阻害した。さらに、このアッセイにおいて $10\text{ }\mu\text{M}$ で精製された（S）-イソメテプテン及び（R）-イソメテプテン異性体をテストし、それぞれ 29% と 57% で $\alpha 2B$ -のアドレナリン受容体へのリガンド結合を阻害したことを示した。平衡結合による（S）-イソメテプテン及び（R）-イソメテプテンのさらなる試験は、それぞれ 2700nm 及び 2300nm の K_i で、 $\alpha 2B$ -アドレナリン受容体と同様の結合を示した。

【0316】

$\alpha 2B$ アドレナリン受容体の薬理学的効果のために、我々は、 $K_i < 100\text{nM}$ の相互作用をするリガンドに焦点を当てたが、このレベルの相互作用は低い。スクリーニングで陽性であった受容体について、 $10\text{ }\mu\text{M}$ でのラセミイソメテプテンは、 62% の（非選択的シグマ1またはシグマ2受容体のいずれかを意味する）シグマ受容体へのリガンド結合を阻害した。さらに、このアッセイにおいて、 $10\text{ }\mu\text{M}$ で精製した（S）-イソメテプテン及び（R）-イソメテプテン異性体を試験し、それらはそれぞれ、 87% 及び 86% の非選択的なシグマ受容体へのリガンド結合を阻害したことを示した。平衡結合による（S）-イソメテプテン及び（R）-イソメテプテンのさらなる試験は、それぞれ、ただ 2100nm 及び 1900nM の K_i でシグマ-1受容体に、及び、ただ 5200nM での及び 5600nM の K_i で、シグマ-2受容体に結合することを示した。シグマ受容体の薬理学的効果のために、我々は、 K_i は 2500nm と相互作用するリガンドに焦点を当て、そのシグマ2のイソメテプテンの両方の異性体のための相互作用のこのレベルは、潜在的に生物学的に重要である。スクリーニングで陽性であった受容体について、ラセミイソメテプテンは $10\text{ }\mu\text{M}$ で、 95% のイミダゾリン1（I1）受容体へのリガンド結合を阻害した。平衡結合による、（S）-イソメテプテン及び（R）-イソメテプテンのさらなる試験は、それぞれ、 1100nm 、 18nM の K_i で、I1受容体への結合を示した。薬理学的効果のために、我々は、 $K_i < 100\text{nM}$ で相互作用するリガンドに焦点を当て、I1への（R）-イソメテプテンの結合は生理学的に重要である。I1-とI2-受容体結合は、我々の知識においては、頭痛の治療に関連していないことに注意されたい。

【0317】

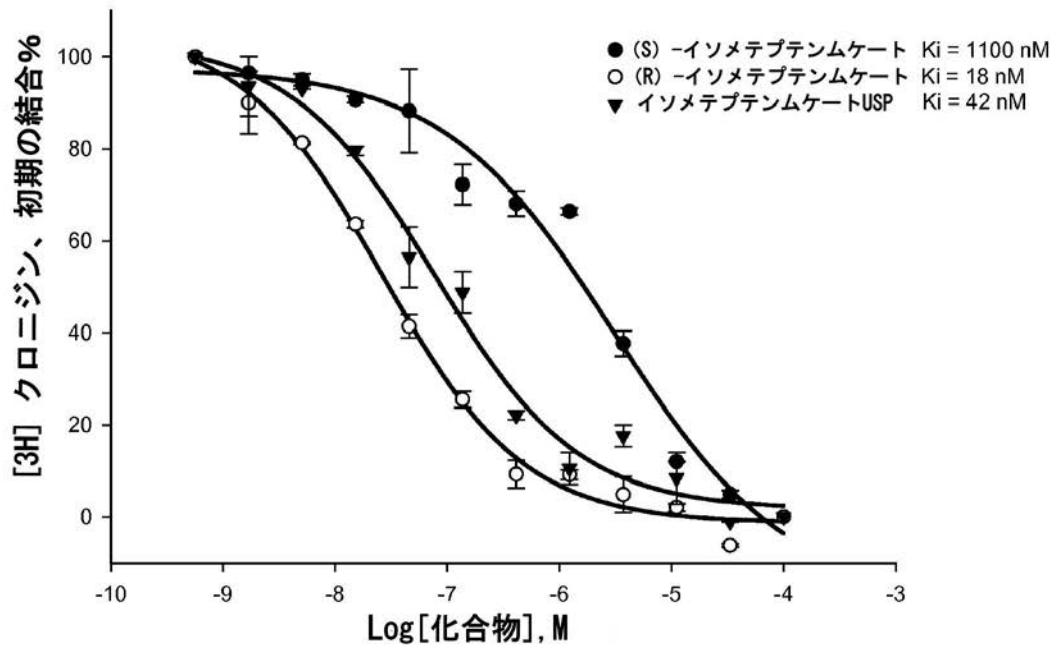
多くのラセミ化合物は、個々の異なる結合活性を示す（R）-または（S）-鏡像異性体から成る。現在では、表1で単離されたイソメテプテン異性体の親和性測定に示すように、イソメテプテンの（R）-鏡像異性体は、反対のラセミ体または鏡像異性体よりも、特定のCNSの標的受容体により高い親和性または結合活性を有する結合のために最適な構造領域を有することができることが発見されている。現在説明しているラセミ化合物、イソメテプテンは、ここでは、例えば、I1-とI2受容体（表1参照）などの特定のCNS受容体に対して異なる親和性を有するは、2つの異性体分子として精製され、試験されている。上述のように、I1受容体は、中枢作用性抗高血圧治療化合物である薬剤、モキシソニジンに結合するとして特に記載されている。

【0318】

以下の図は、（S）-イソメテプテンムケート塩、（R）-イソメテプテンムケート塩、及びイソメテプテンムケート塩USP（ラセミ体）がI1受容体への結合のために研究された実験の結果を示す。

【0319】

【表 9】

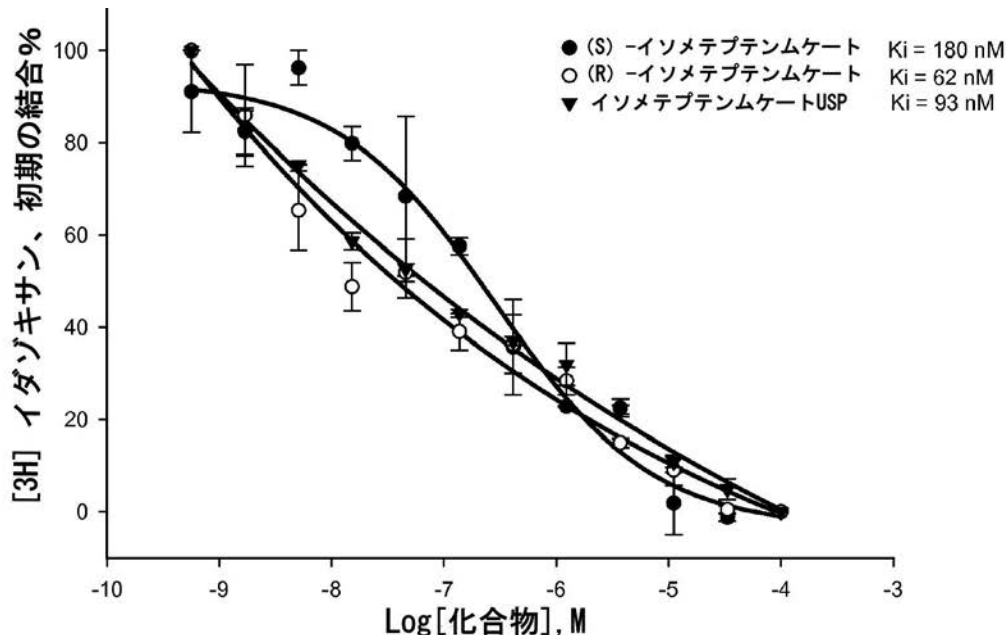


【0320】

以下の図は、(S) -イソメテプテンムケート塩、(R) -イソメテプテンムケート塩、及び、イソメテプテンムケート塩USP（ラセミ体）についてI2受容体への結合を検討した実験の結果を示す。

【0321】

【表 10】



【0322】

驚くべきことに、イソメテプテン光学異性体のさらなる活性がCNSにおいて発現し、Gタンパク質共役受容体（GPCR）受容体ファミリーに属するTAAR1（微量アミン関連受容体）受容体を対象と見出されている。TAAR1は、例えばチラミン、CNS中の微量レベルで見つかった分子としての生体アミンによって活性化される[Borowsky et al, PNAS 98: 8966-8971 (2001)]。食品中に存在する生体アミンは、MAO阻害剤とともに摂取されたときに高血圧クリーゼをもたらすことが示されている[Maguire et al, Pharmacol. Rev. 61: 1-8 (200

9)]。

【0323】

TAAR1との相互作用を測定するために、安定して組換えヒトTAAR1受容体を発現する細胞株を、TAAR1はcAMPを介してシグナル伝達するGタンパク質に結合されているので、cAMPバイオセンサーアッセイ(DiscoveRx, Freemont, CA)で研究した。(S)-及び(R)-イソメテプテン異性体は、以下の表に示すように、10 μ Mの最終濃度で、TAAR1を異なって活性化し、前記(S)-イソメテプテンは、R-イソメテプテンより効果的に活性化させる。これらの活性は、S-イソメテプテンのTAAR1のチラミン受容体への相互作用により、ラセミイソメテプテンの副作用に繋がるおそれがある。

【0324】

【表11】

化合物	有効性
(S)-イソメテプテンムケート遊離塩基	49.4 %
(R)-イソメテプテンムケート遊離塩基	25.6 %

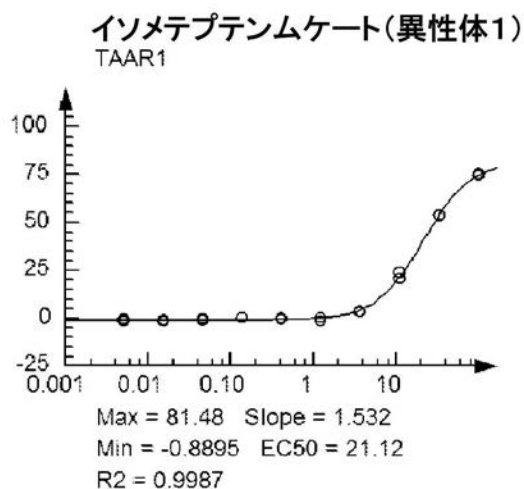
【0325】

従って、イソメテプテン(R)-鏡像異性体の低いTAAR1活性化は、その使用に際し低い副作用を示す。

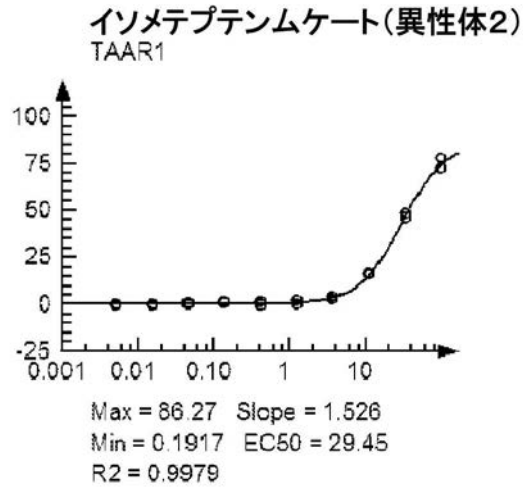
【0326】

TAAR1のcAMPバイオセンサーアッセイにおけるイソメテプテンムケートUSP、イソメテプテンムケート異性体1、イソメテプテンムケート異性体2とpチラミン(対照)を以下の図で示す。データは、それぞれ制御リガンドとビヒクルの存在下で観察された最大及び最小の応答に対して正規化アゴニストの用量応答曲線として示されている。

【表12】

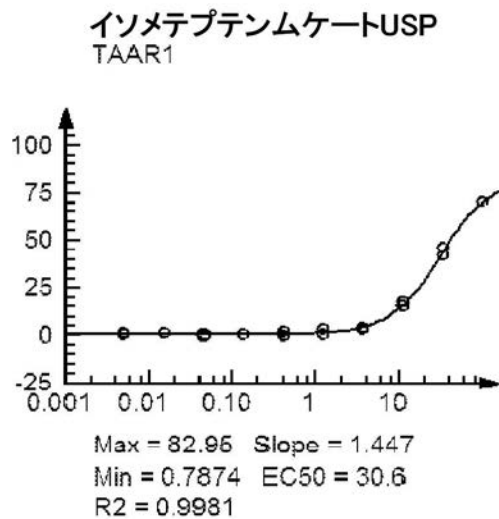


【表 1 3】



10

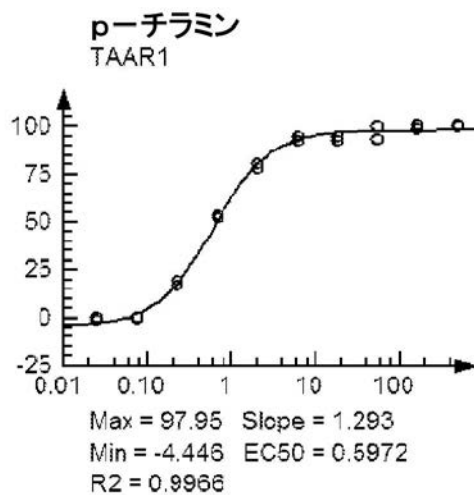
【表 1 4】



20

30

【表 1 5】



40

【 0 3 2 7】

TAAR1 cAMP蓄積アッセイは、(S)-及び(R)-イソメテブテンのムケート塩としての活性を研究するためにも使用された。示した図において、異性体1は(S)であり、異性体2は(R)イソメテブテンである。Sイソメテブテンムケート塩 (EC₅₀ 21.12 μM) は、R-イ

50

ソメテブテンムケート塩 (EC_{50} 29.45 μ M) より強力にTAAR1を活性化させ、上記のTAAR1のイソメテブテン異性体遊離塩基の活性化と一致している。

【0328】

[作用機構]

【0329】

イソメテブテン (異性体2) の (R) -鏡像異性体は、比較的高い親和性 (表1) を用いて、CNS I1受容体に結合することが見出されている。その結合親和性は、イソメテブテンS-鏡像異性体 (異性体1) のそれよりも約60倍大きい。しかし、この化合物は、アドレナリン作動性 α -2B受容体に弱くしか結合しないように見える。

このニューロンI1受容体は、吻側腹外側昇圧及び延髄の腹内側降圧領域の両方に含まれている。同じ受容体はまた、交感神経系の活性と血圧の低下を引き起こす中枢作用、抗高血圧剤である選択的アゴニスト、モキシソニジンを、特異的に結合する。従って、モキシソニジンのような、(I_1) I1受容体に結合するその特定に基づいて、イソメテブテン (R) -鏡像異性体 (異性体2) は、同様に、ナトリウムの排泄を促進し、インスリン抵抗性と耐糖能を改善し、腎疾患及び心肥大などの高血圧の標的臓器の損傷から保護することができる。さらに別の態様は、腫瘍細胞の転移カスケードを阻害する β 遮断薬に見出すことができる。光イソメテブテン異性体の更なる活性は、CNSで発現させ、GPCR受容体ファミリーに属するTAAR1 (微量アミン関連受容体) 受容体に向け発見されている。TAAR1は、例えばチラミン、CNS中の微量レベルで見つかった分子としての生体アミンによって活性化される[Borowsky et al, PNAS 98: 8966-8971 (2001)]。食品中に存在する生体アミンは、MAO阻害剤と共に摂取されたとき高血圧のクリーゼをもたらすことが示されている[Maguire et al, Pharmacol. Rev. 61: 1-8 (2009)]。

【0330】

従って、(R) -イソメテブテン鏡像異性体の低いTAAR1活性化は、その使用による低い副作用効果を示している。

【0331】

単独イソメテブテン及び固定された薬剤の組み合わせを含むイソメテブテン (FDC) の医薬組成物を用いた、急性片頭痛の治療のいくつかの比較研究が報告されている (E. Loder Review, CNS DRUGS 2005:19(9):780)。

【0332】

一般的には、唯一の薬剤による治療が成功したとされていないので、片頭痛の急性期治療には、複数の薬剤の同時投与が一般的である。この観察は、非経口または静脈内投与のような投与のタイプに関係なく、多くはイソメテブテン、または他の薬剤との組み合わせについても同様である。

【0333】

片頭痛の病態生理に関与するいくつかの段階及びプロセスを考慮すると、調整可能な多剤療法は、ドーパミンアンタゴニスト、セロトニン作動薬を加えた抗炎症剤、セロトニン作動薬を加えたドーパミンアンタゴニスト、抗炎症剤とセロトニンアゴニストを加えたドーパミンアンタゴニストの治療のために好適である。このような固定された組合せ (FDC) は、錠剤、注射液、鼻腔スプレーまたは坐剤での組み合わせ薬物の標準的な量が含まれている。

【0334】

本発明を限定するものとみなされていない例示的な例として、対のイソメテブテン鏡像異性体形の比較クロマトグラフィーを示している添付の図面を参照する。

【0335】

イソメテブテンのHPLC異性体2 (または (R) -鏡像異性体) は、逆相ゾルバックスSB-CNカラムから溶出したように図1に示されている: 25mmX 4.6mm, 5 μ m; 水中MPB-CAN MPA -0.1%TFA の溶媒で1.0ml/分の流量で。最大プロット。信号電圧は、8.470から8.809分、室温で記録されている。

【0336】

精製したイソメテブテン異性体2のクロマトグラムは、MPA-nHexaneの溶媒勾配で、キラルバックIC 250 X 4.6mm、5ミクロンから溶出したように図3に示されている：MPB-IPA :: 90 : 10、約0.8ml/分の流速で、及び、30℃のカラム温度で205nmの波長で観察された。従って、イソメテブテンピーク2は、35.610分で溶出した。

【0337】

ピーク1 (31.370分の保持時間) とピーク2 (35.100保持時間) で分解されるよう、キラルHPLCラセミイソメテブテン混合物が図4に示されており、キラルバックIC 250 X 4.6mm、5ミクロンを使用して、MPA-nHexaneの溶媒勾配でMPB-IPA :: 90 : 10、約0.8 ml/分の流速で、30℃のカラム温度で205nmの波長で観察された。ピーク2は、イソメテブテン鏡像異性体2を含むものとして指定されており、ピーク1は、イソメテブテン鏡像異性体1を含有すると考えられている。

10

【0338】

上記のように、同様に、ラセミ混合物は、同じキラルバックICの図12のキラルHPLCにより分離した。

【0339】

図5は、精製された鏡像異性体2は、溶出したピークの99.639%を占めている、LC-異性体2のクロマトグラムを示す。

【0340】

図6は、分子の純度を実証する異性体2の¹H NMRを示している。

【0341】

20

図7は、試料の純度を示す異性体2の質量スペクトル分析を示す。

【0342】

図8に示した、精製されたイソメテブテン異性体のHPLC異性体1 (または鏡像異性体1) は、逆相ゾルバックスSB-CNカラムから溶出させた：25mmX 4.6mm、5microM; 水中で、MPB-CAN MPA-0.1%TFAの溶媒で1.0ml/分の流量で。最大プロット。信号電圧は室温で8.433から8.773分である。

【0343】

精製イソメテブテン異性体1のクロマトグラムが図11に示されており、MPA-nHexaneの溶媒勾配で、IC 250 X 4.6mm、5ミクロンキラルバックから溶出として：MPB-IPA :: 90 : 10、約0.8 ml/分に流速で、30℃のカラム温度で205nmの波長で観察した。イソメテブテンピーク1は、29.637分で溶出し、33.353分の推定ピーク2の時間とは異なる。

30

【0344】

図13は、異性体1のクロマトグラムが、95.186パーセントの領域を示している、精製された異性体1の液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC / MS) が開示されている。

【0345】

最後に、ゾルバックスカラム上異性体2のHPLCのRTブランク (図2)、及び。同様に、図9の異性体1のブランクのHPLC RTは、任意の明確な異性体材料の不在を示す。

[医薬製剤]

【0346】

本発明の医薬製剤は、様々な形態を包含し、これらに限定されないが、腸溶コーティングされている組成物、制御放出または持続放出製剤である組成物、溶液である組成物、局所製剤である組成物、坐剤である組成物、経皮パッチである組成物、凍結乾燥された組成物、吸入器である組成物、プレフィルドシリンジである組成物、鼻スプレー装置である組成物などである。組成物は、経口投与、非経口投与、粘膜投与、経鼻投与、局所投与、眼内投与、局所投与、直腸内、髄腔内などとすることができる。非経口の場合、投与は、皮下、静脈内、皮内、腹腔内、髄腔内にすることもできる。医薬製剤は、包装単位用量または多単位用量であってもよい。薬学的に許容される形態の化合物の投与経路は、限定されないが、非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹腔内、嚢内、軟骨内、腔内、腔内、小脳内、脳、結腸内、頸管内、胃内、肝内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、肺内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊髄内、滑液包内、胸腔内

40

50

、子宮内、膀胱内、ボールス、膣、直腸、口腔、舌下、鼻腔内、及び経皮を含むことができる。

【0347】

本発明のさらに別の実施形態によれば、本発明の化合物を含有する医薬製剤は、凍結乾燥製剤において、塩または中間の添加剤は同じで、マンニトールなどの凍結保護剤を組み合わせることにより調製される。得られた調製物はまた、緩衝剤、酸化防止剤、及び等張剤のいずれかの任意の組み合わせ、のいずれか、または、すべてを含んでいてもよい。

【0348】

様々な態様において、薬剤は、鎮痙薬、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬、5HT₁アゴニスト、5HT₃アンタゴニスト、5HT₄アンタゴニスト、5HT₄アゴニスト、バルク形成剤、アルファ2アドレナリンアゴニスト、鉱油、繊維または造血刺激剤である。

10

【0349】

より具体的には、治療または予防される疾患または状態に応じて、1つまたは複数の追加の治療薬、通常または一般的に疾患または状態を治療または予防するために投与される、化合物、試薬、または薬剤は、本発明の化合物と共に投与するか、または、本発明の組成物中に存在してもよい。これは、通常または一般的に、所与の疾患または状態を治療または予防するために投与されるさらなる治療剤は、「処置される疾患または状態に適切」と呼ばれることが理解されるであろう。

【0350】

別の実施形態では、他の薬剤、化合物、薬物または試薬は、本発明の化合物と組み合わせて投与するのに適しており、これらに限定されない抗炎症剤を含み、例えば、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、コルチコステロイド、TNF遮断剤または阻害剤、IL-RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、スルファサラジン；剤；心臓血管疾患治療薬、例えば、ACE阻害薬、β遮断薬、利尿薬、硝酸塩、カルシウムチャネル遮断薬、スタチン、糖尿病治療剤、例えば、インスリン、グリタゾン、スルホニル尿素を含む。本発明の組成物中に存在する、または、本発明の化合物と組み合わせて投与される追加の治療剤、化合物、薬物、または試薬の量は、唯一の活性剤として治療薬、化合物、薬物、または試薬を含む組成物において通常投与される量に過ぎない。指針として、本発明の組成物中の追加の治療剤、化合物、薬剤、または試薬の量は、唯一の治療活性物質として、その薬剤、化合物、薬物または試薬を含む組成物中に通常存在する量の約40%～100%の範囲であろう。

20

30

【0351】

本発明の医薬製剤は、薬学的に許容される担体中を含むことができる、または、に希釈することが出来る。本明細書において使用される用語「薬学的に許容される担体」とは、1つまたは複数の適合性の固体、ゲル、または液体の充填剤、希釈剤またはこのようなヒトもしくは、犬、ネコ、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、またはヤギなどの非ヒト霊長類などの他の哺乳動物への投与に適している物質をカプセル化する手段を意味する。「担体」という用語は、活性成分が適用を容易にするために組み合わせられる、天然または合成の有機または無機成分を意味する。担体は、本発明の組成物、化合物及び製剤と混合されることができ、及び、互いに実質的に所望の薬学的効能または安定性を損なうであろう相互作用がないような方法である。経口投与、坐剤用、及び非経口投与などに適した担体制剤は、レミントンの製薬科学、マック出版社、イーストン、PA（Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA）に見出すことができる。

40

【0352】

水性製剤は、キレート剤、緩衝剤、抗酸化剤と、必要に応じて、等張化剤を含んでいてもよい。実施形態では、製剤は、3.0～3.5のpHに調整される。

【0353】

キレート剤は、これらに限定されないが、例えば、クエン酸及びその誘導体、ナイアシンアミド及びその誘導体、デソキシコール酸ナトリウム及びその誘導体、塩またはそれらの様々な組合せ及び誘導体などの遊離酸としてのエチレンジアミン四酢酸（EDTA）、及び、L-グルタミン酸、N、N-二酢酸及びその誘導体を含む。

50

【0354】

緩衝剤には、これらに限定されないが、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸、リン酸ナトリウム及びリン酸、アスコルビン酸ナトリウム、酒石酸、マレイン酸、グリシン、乳酸ナトリウム、乳酸、アスコルビン酸、イミダゾリン、重炭酸ナトリウム及び炭酸、コハク酸ナトリウム及びコハク酸、ヒスチジン、及び安息香酸ナトリウム及び安息香酸、またはそれらの組み合わせを含む。

【0355】

抗酸化剤としては、例えば、アスコルビン酸誘導体、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、アルキルガレート、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、亜二チオン酸ナトリウム、チオグリコール酸ナトリウムの酸、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、tocopheral及びその誘導体、モノチオグリセロール、または亜硫酸ナトリウム、またはそれらの組み合わせ。一実施形態では、酸化防止剤はモノチオグリセロールである。

10

【0356】

例示的な等張化剤としては、これらに限定されないが、塩化ナトリウム、マンニトール、ラクトース、デキストロース、グリセロール、またはソルビトール、またはこれらの組み合わせが含まれる。

【0357】

本発明の組成物と共に使用することができる保存剤は、これらに限定されないが、ベンジルアルコール、パラベン、チメロサル、クロロブタノール、及び好ましくは、塩化ベンザルコニウムが含まれる。典型的には、防腐剤は約2重量%までの濃度で組成物中に存在するであろう。防腐剤の正確な濃度は、しかしながら、使用目的に応じて変化し、当業者により容易に確認することができる。

20

【0358】

本発明の化合物は、典型的には、マンニトール、またはラクトース、スクロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリジンなどの凍結保護剤の存在下で、凍結乾燥組成物に調製することができる。6.0以下の再構成pHをもたらす抗凍結剤が望ましい。従って、本発明は、本発明の治療剤（単数または複数）の凍結乾燥製剤を提供する。製剤は、水、好ましくは中性または酸性である、マンニトールまたはラクトースなどの凍結保護剤を含むことができる。

30

【0359】

薬剤の経口、非経口及び坐薬製剤は、よく知られており、市販されている。本発明の治療用化合物（複数）は、よく知られた製剤に添加することができる。本発明の1つ以上の化合物は、そのような製剤中の溶液または半固溶体と一緒に混合し、このような製剤内の懸濁液で提供される、またはそのような製剤内の粒子に含有させることができる。

【0360】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」は、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または合理的な利益/リスク比に見合った他の問題合併症を生じることなく、ヒト及び動物の組織と接触するのに適した、化合物、材料、組成物、及び/または医学的判断の範囲内で、投薬形態をいう。本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸または塩基塩を作ることによって変化させられる、開示された化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、これらに限定されないが、無機または例えばアミン、カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などの塩基性残基の有機酸塩を含む。薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性の無機酸または有機酸からの従来の非毒性塩または、形成された親化合物の第四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、このような従来の非毒性塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導されるものが挙げられる。そして、例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸トルエン

40

50

ルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などの有機酸から調製される塩などが挙げられる。これらの生理学的に許容される塩は、例えば、水性アルコール中で過剰の酸で遊離アミン塩基を溶解し、または水酸化物などのアルカリ金属塩基で、あるいは、アミンで遊離カルボン酸を中和することによって、当技術分野で公知の方法により調製することができる。本発明の特定の酸性または塩基性化合物は、双性イオンとして存在し得る。遊離酸、遊離塩基及び双性イオンを含む化合物のすべての形態は、本発明の範囲内にあると考えられる。これはよくアミノ基及びカルボキシル基の両方を含む化合物は、しばしば、それらの両性イオン形態と平衡状態で存在することが、当技術分野で知られている。従って、本明細書に記載の含有化合物のいずれかは、例えば、両方のアミノ基及びカルボキシル基を含み、また、それらの対応する両性イオンへの言及を含む。

10

【0361】

本発明の治療用化合物を含有する生成物と、必要に応じて、1つ以上の他の活性薬剤は、経口投薬として構成することができる。経口投薬は、液体、半固体または固体であってもよい。経口投与は、他の薬剤と同時に、または後に、前に本発明の治療化合物を放出するように構成することができる。経口投与は、本発明の治療用化合物（単数または複数）を有するように構成されてもよく、他の薬剤は、胃の中で完全に放出し、放出部分的に胃及び部分的に腸内で、腸で、結腸で、胃で部分的に、または完全に大腸で放出する。経口投与はまた、他の活性剤の放出がそのように限定されない、または治療化合物（単数または複数）とは異なって閉じ込められている一方、本発明の治療化合物の放出が、胃または腸に制限される構成としてもよい。例えば、本発明の治療用化合物は、最初に他の薬剤を放出し、本発明の治療用化合物が、胃を通して腸に通過した後にのみ、本発明の治療化合物を放出する、錠剤またはカプセル内に含有される腸溶性コアまたはペレットであり得る。本発明の治療化合物は、本発明の治療用化合物（複数）が、胃腸管全体に放出され、他の薬剤は、同じまたは異なるスケジュールで放出される、徐放性材料であることができる。本発明の治療化合物の放出のための同じ目的（複数）は、本発明の腸溶性の治療化合物（単数または複数）と組み合わせて、本発明の治療用化合物の即時の放出によって達成することができる。これらの例では、他の化合物または薬剤は、胃において、消化管を通して、あるいは、腸のみで直ちに解放することができる。

20

【0362】

これらの異なる放出プロファイルを達成するための有用な材料は、当業者に周知である。即時放出は、胃で溶解するバインダーと、従来の錠剤によって得られる。胃のpHで溶解する、または高温で溶解するコーティングは、同じ目的を達成する。腸内でのみのリリースでは、腸（ただし、胃でない）のpH環境で溶解するpH感受性コーティング剤、または時間をかけて溶解するコーティングなどの従来の腸溶性コーティングを用いて達成される。胃腸管全体で放出は、持続放出材料及び/または即時放出システム及び持続的及び/または遅延的、意図的な放出システム（例えば、異なるpHで溶解するペレット）の組合せを使用することによって達成される。

30

【0363】

最初に本発明の治療化合物を放出することが望ましいである場合には、本発明の治療用化合物（複数）は、そのようなコーティング及び、制御された放出のために日常的に使用される温度に敏感な薬学的に許容される担体内などの、本発明の治療用化合物（複数可）の放出を許容するために適切な任意の薬学的に許容される担体中で制御放出製剤の表面上に被覆することができる。体内に配置されたときに溶解する他のコーティングは、当業者に周知である。

40

【0364】

本発明の治療化合物は、また、他の薬剤と前、後、または同時に放出される、制御放出製剤全体で混合され得る。本発明の治療用化合物（複数）は、遊離している、すなわち、製剤の材料内で可溶化されてもよい。本発明の治療化合物はまた、製剤の材料全体に分散されたワックスでコーティングされたマイクロペレット等の小胞の形態であってもよい。

50

コーティングされたペレットは、直ちに温度、pH等に基づいて、本発明の治療化合物を放出するように作ることができる。他の薬剤を、本発明の治療用化合物（複数可）の効果が発揮される前に作用する時間を可能にする、本発明の治療化合物の放出を遅延するように、ペレットを構成することもできる。また、本発明の治療用化合物は、例えば、ペレットとして、従来技術の材料、当業者に知られている材料を用いた一次放出速度またはS字次放出動態を呈するパターンを含む、実質的に任意の持続放出パターンで、本発明の治療化合物を放出するように構成することができる。

【0365】

本発明の治療化合物はまた、制御放出製剤内のコア内に含有することができる。コアは、ペレットに関連して上述した特性のいずれか1つまたは任意の組み合わせを有してもよい。本発明の治療化合物は、例えば、材料上にコーティングまたは材料全体に分散された、材料上に、コーティングされ、または、材料に、または材料の全体に吸収されたコアであってもよい。

【0366】

これは、ペレットまたはコアは、実質的に任意のタイプであってもよいことが理解されるべきである。それらは、剥離材料でコーティングされた薬剤、材料全体に散在された薬剤、材料中に吸着された薬物などであってもよい。材料は、浸食性または非浸食性であってもよい。

【0367】

本発明の治療用化合物は、粒子で提供することができる。本明細書で使用される粒子は、本明細書に記載のように、全体に、または本発明の治療用化合物（複数）または他の薬剤の一部に構成することができるナノまたはマイクロ粒子（またはいくつかの場合においてより大きい）を意味する。粒子は、腸溶性コーティングを含むが、これらに限定されない、コーティングにより囲まれたコア中に治療用化合物（複数可）/薬剤を含む。治療薬は、粒子全体に分散されてもよい。治療剤（単数または複数）は、粒子中に吸着させることができる。粒子は、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、及びそれらの任意の組合せを含む、任意の次数の放出動態であってもよい。粒子は、治療薬に加えて、それに限定されないが、浸食性、非浸食性、生分解性または非生分解性材料またはそれらの組み合わせを含む、日常的に、薬学及び医学の分野で使用されるこれらの材料のいずれか、含むことができる。粒子は、溶液または半固体状態のアンタゴニストを含むマイクロカプセルであってもよい。粒子は、実質的に任意の形状であってもよい。

【0368】

非生分解性及び生分解性の両方のポリマー材料は、治療薬を送達するための粒子の製造に使用することができる。このようなポリマーは、天然または合成ポリマーであってもよい。ポリマーは、放出が望まれる期間に基づいて選択される。特に関心のある生体接着性ポリマーは、H.S. Sawhney, C.P. Pathak and J.A. Hubell in *Macromolecules*, (1993) 26:581-587によって記述される生体内分解性ヒドロゲルを含み、この教示は、本明細書に組み込まれる。これらには、ポリヒアルロン酸、カゼイン、ゼラチン、グルチン、ポリ無水物、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、キトサン、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（エチルメタクリレート）、ポリ（ブチルメタクリレート）、ポリ（イソブチルメタクリレート）、ポリ（ヘキシルメタクリレート）、ポリ（イソデシルメタクリレート）、ポリ（ラウリルメタクリレート）、ポリ（フェニルメタクリレート）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（イソプロピルアクリレート）、ポリ（イソブチルアクリレート）、及びポリ（オクタデシルアクリレート）が含まれる。

【0369】

治療薬剤（複数）は、制御放出処方物または制御放出システムに含まれていてもよい。用語「制御放出」は、製剤からの薬物放出の方法及びプロファイルが制御されている任意の薬物含有製剤を指すことを意図している。これは、持続放出及び遅延放出製剤を含むが、これらに限定されない、非即時放出製剤と共に、即時ならびに非即時放出製剤を指す。用語「持続放出」（また、「徐放」という）は、長期間にわたる薬剤の緩やかな放出を提

供する薬物製剤を指すためにその従来の意味で用いられ、その好ましくは、必須ではないが、長期間にわたる薬物の実質的に一定の血液レベルをもたらす。用語「遅延放出」は、製剤の投与とそこからの薬物の放出との間の時間遅延が存在する薬物製剤を指すために、その従来の意味で使用されている。「遅延放出」または長期間にわたって薬物を徐々に放出を伴っても、伴わなくてもよく、従って、「持続放出」であってもなくてもよい。これらの製剤は、投与の任意のモードであってもよい。

【0370】

消化管に特異的なデリバリーシステムは、大きく3つのタイプに分けられる：第一は、例えば、pHの変化にตอบสนองして、薬物を放出するように設計された遅延放出システムである。第二は、所定時間後に薬物を放出するように設計された時限放出システムである。第三は、（例えば、結腸部位特異的放出製剤で）消化管の下部の豊富な腸内細菌を利用した微生物叢酵素システムである。

【0371】

遅延放出システムの例は、例えば、アクリルまたはセルロースコーティング材料を使用するものであって、pH変化に対して溶解するものである。そのための準備が容易であるので、そのような「腸溶コーティング」に関する多くの報告がなされている。一般に、腸溶コーティングは、胃での薬物のかなりの量を放出することなく胃を通過するものであり（すなわち、10%未満の放出、5%放出、及び胃であっても1%の放出）であり、十分に腸管内で崩壊し（ほぼ中性またはアルカリ性の腸液との接触による）、腸管の壁を介して活性剤の（アクティブまたはパッシブ）の輸送を可能にする。

【0372】

コーティングが腸溶コーティングとして分類されているか否かを決定するための様々なインビトロ試験は、様々な国の薬局方に掲載されている。少なくとも2時間、無傷のままであり、例えば、36~38℃でpH1のHCl等の人工胃液に接触し、その後、例えば、pH6.8のK₂HPO₄緩衝液として人工腸液中で30分以内に崩壊するコーティングは、一つの例である。そのようなよく知られたシステムは、商業的に入手可能であり、ベーリンガー、マンチェスター大学、ザーレ社に報告されたEUDRAGIT材料等である。腸溶性コーティングについて、さらに以下に説明する。

【0373】

時限放出システムは、藤沢薬品工業株式会社による時間浸食システム（TES）とR.P. Scherer によるPulsincapで表される。これらのシステムによると、薬物放出の部位は、胃腸管における製剤の通過の時間によって決定される。胃腸管における製剤の通過が大きく、胃内容排出時間によって影響されるので、ある程度の時間放出システムはまた、腸溶性コーティングされている。

【0374】

オハイオ大学(M. Saffran, et al., Science, Vol. 233: 1081 (1986))のグループおよびユタ大学のグループ(J. Kopecek, et al., Pharmaceutical Research, 9(12), 1540-1545 (1992))により報告されたように、腸内細菌を利用したシステムは、腸内細菌から産生されるアゾレダクターゼによってアゾ芳香族ポリマーの分解を利用したものに分類することができ、及び、ヘブライ大学(unexamined published Japanese patent application No. 5-50863 based on a PCT application)のグループ及びフライベルク大学(K. H. Bauer et al., Pharmaceutical Research, 10(10), S218 (1993))のグループにより報告されているように、腸内細菌のβ-ガラクトシダーゼによる多糖の分解を利用したものに分類される。さらに、帝国製薬株式会社(unexamined published Japanese patent application No. 4-217924 and unexamined published Japanese patent application No. 4-225922)によるキトサナーゼにより分解可能なキトサンを使用するシステムも含まれる。

【0375】

腸溶性コーティングは、必ずしも必要ではないが、典型的にはポリマー材料である。好ましい腸溶コーティング材料は、生体内分解性、徐々に加水分解可能及び/または徐々に水溶するポリマーを含む。「コーティング重量」またはカプセルあたりのコーティング材

料の相対量は、一般に、摂取と薬物放出との時間間隔を決定する。任意のコーティングは、コーティング全体が約5未満のpHで胃腸液に溶解しないが、上記の約5pH以上で溶解するように、十分な厚さに適用されるべきである。これは、pH依存性溶解度プロファイルを示す任意のアニオン性ポリマーは、本発明の実施において、腸溶コーティングとして使用できることが期待される。特定の腸溶性コーティング材料の選択は、以下の特性に依存する：胃の中での溶解及び崩壊に対する耐性、胃の中にいる間の胃液及び薬剤/担体/酵素に対する不透過性、標的腸部位で迅速に溶解または崩壊する能力、貯蔵中の物理的及び化学的安定性、非毒性、コーティングとしての適用の容易さ（基板に優しい）、及び経済的な実用性。

【0376】

適切な腸溶コーティング材料としては、これらに限定されないが、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースコハク酸、及びカルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロースポリマー；アクリル酸ポリマー及びコポリマーは、好ましくはアクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸アンモニウムメチル、エチルアクリレート、メチルメタクリレート及び/またはメタクリル酸エチルから形成される（例えば、商品名EUDRAGITで販売されているもののコポリマー）；例えば、ポリビニルアセテート、ポリビニルアセテートフタレート、ビニルアセテートクロトン酸共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体等のビニルポリマー及びコポリマー；並びにセラック（精製LAC）が含まれる。異なるコーティング材料の組み合わせも使用することができる。本明細書で使用のための周知の腸溶コーティング材料は、ロームファーマ（ドイツ）から商品名EUDRAGITで入手可能なもの、アクリル酸ポリマー及びコポリマーである。水性分散液として、または乾燥粉末として、有機溶媒に可溶化されるようEUDRAGITシリーズE、L、S、RLは、RSとNEの共重合体が用意されている。EUDRAGITシリーズRL、NE、及びRSコポリマーは、胃腸管内で不溶性であるが、透過性であり、延長された放出のために主に使用されている。EUDRAGITシリーズEコポリマーは、胃の中で溶解する。EUDRAGITシリーズL、L-30D及び（S）コポリマーは、胃において不溶性であり、腸で溶解し、従って本明細書において最も好ましい。

【0377】

特定のメタクリル系共重合体は、EUDRAGIT L、特にL-30D及びEUDRAGIT L 100-55である。EUDRAGIT L-30Dでは、遊離カルボキシル基とエステル基の比率は約1：1である。また、共重合体は、一般に1.5から5.5、5.5未満のpHを有する胃腸液に不溶であることが知られている、すなわち、pHは一般に上部消化管の流体中に存在するが、5.5以上のpHで容易に溶解または部分的に可溶性であり、すなわち、pHは一般に下部消化管の流体中に存在する。他の特定のメタクリル酸ポリマーは、遊離カルボキシル基とエステル基の比が約1：2であるという点で、EUDRAGIT L-30Dと異なるEUDRAGIT Sである。EUDRAGIT（S）が5.5未満のpHで不溶性であるが、EUDRAGIT L-30Dとは異なり、例えば、小腸のように5.5から7.0の範囲のpHを有する胃腸液において難溶性である。このコポリマーは、pH7.0で可溶性であり、上記の、すなわち、pHは、一般的に結腸で見つかった。EUDRAGIT（S）は、大腸における薬剤送達を提供するコーティングとして単独で 사용할 ことができる。代替的に、EUDRAGIT Sは、pHが7未満に腸液に難溶性であり、活性物質を腸管の様々なセグメントへ送達するように処方することができる遅延放出組成物を提供するために、pHが5.5以上の腸液に可溶で、EUDRAGIT L-30Dと組み合わせて使用することができる。よりEUDRAGIT L-30Dを使用し、より近位の放出及び送達を開始され、そしてよりEUDRAGIT（S）を使用し、より遠位の放出及び送達を開始される。これは、両方のEUDRAGIT L-30D及びEUDRAGIT（S）は、類似のpH溶解特性を有する他の薬学的に許容されるポリマーで置換することができることが当業者によって理解されるであろう。本発明の特定の実施形態において、好適な腸溶コーティングは、ACRYL-EZE（商標）（メタクリル酸コポリマータイプC；Colorcon社、ウェストポイント、PA）である。

【0378】

腸溶性コーティングは、薬物放出が、いくつかの一般的に予測可能な場所で達成することができるように、活性薬剤の制御放出を提供する。腸溶性コーティングは、口腔、咽頭、食道、及び胃の上皮及び粘膜組織及びこれらの組織に関連する酵素にの治療剤及び担体の露出を防止もする。腸溶性コーティングは、従って、所望の送達部位での薬物放出の前に、活性剤、担体及び任意の有害事象から患者の内部組織を保護するのに役立つ。また、本発明のコーティングされた材料は、薬物吸収、活性薬剤保護、及び安全性の最適化を可能にする。胃腸管内の様々な領域で活性剤を放出することを目的とする複数の腸溶性コーティングは、消化管全体に、より効果的な、持続する改善された送達を可能とする。

【0379】

コーティングは、そして通常は、胃液の浸透を可能にする孔及び亀裂の形成を防止するための可塑剤を含有することができる。適切な可塑剤には、これらに限定されないが、クエン酸トリエチル（シトロフレックス2）、トリアセチン（グリセリルトリアセテート）、アセチルクエン酸トリエチル（Citroflex A2）、カーボワックス400（ポリエチレングリコール400）、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、アセチル化モノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、及びフタル酸ジブチルを含む。具体的には、アニオン性カルボン酸アクリルポリマーから成るコーティングは、通常、可塑剤、特にフタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル及びトリアセチンの重量の約10%~25%を含有するであろう。コーティングはまた、粘着防止剤、消泡剤、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）、及び安定剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、酸及び塩基）等の他のコーティング賦形剤を含有することができ、コーティング材料を可溶化または分散し、コーティング性能及びコーティング製品を向上させる。

【0380】

コーティングは、従来のコーティング方法及び装置を用いて、治療薬の粒子、治療薬の錠剤、治療薬などを含有するカプセルに適用することができる。例えば、腸溶性コーティングは、コーティングパン、エアレススプレー法、流動層コーティング装置などを用いて、カプセルに適用することができる。コーティングされた剤形を調製するための材料、装置及びプロセスに関する詳細な情報は、医薬投薬形中に見出すことができる。Tablets, eds. Lieberman et al. (ニューヨーク: Marcel Dekker, Inc., 1989)、及びAnsel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th Ed. (Media, PA: Williams & Wilkins, 1995)。コーティングの厚さは、上述したように、下部腸管における局所送達の所望の部位に到達するまで、経口剤形が無傷のままであることを確実にするのに十分でなければならない。

【0381】

別の実施形態では、薬物投与形態は、本発明の製剤を収容する腸溶コーティングされた浸透活性装置を備えるものが提供される。本実施形態では、薬物含有製剤は、小開口部を含む半透膜またはバリアにおいてカプセル化される。いわゆる、「浸透圧ポンプ」薬物送達装置に関して当技術分野で知られているように、半透膜は、いずれかの方向に水を通過させるが、薬剤は通過させない。従って、デバイスが水性流体に曝されたとき、水は、デバイスの内部と外部との間の浸透圧の差によって装置内に流入する。水が装置内に流入すると、内部の薬物含有製剤は、開口部を通して「ポンピング」アウトされる。薬物放出の速度は、水の流入速度の薬物濃度倍に等しいであろう。水の流入及び薬物の流出の速度は、装置の開口部の組成と大きさによって制御することができる。半透膜に適した材料としては、これらに限定されないが、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、半透性ポリエチレングリコール、半透性ポリウレタン、半透性ポリアミド、半透性スルホン化ポリスチレン及びポリスチレン誘導体；半透性ポリ（スチレンスルホン酸ナトリウム）、半透性ポリ（ビニルベンジルトリメチルアンモニウムクロリド）、及び、セルロースアセテート、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、セルロースプロピオネート、セルロースアセテートプロピオネート、セルロースアセテートブチレート、セルロース三吉草酸、セルロースtrilimate、セルローストリバルミテート、セルローストリオクタノエート

、セルローストリプロピオネート、セルロースジスクシネート、セルロースジパルミテート、セルロースdicylate、セルロースアセテートサクシネート、セルロースプロピオネートサクシネート、セルロースアセテートオクタノエート、セルロースバレレートパルミテート、セルロースアセテートヘプタネートe、セルロースアセトアルデヒドジメチルアセタール、セルロースアセテートエチルカルバメート、セルロースアセテートメチルカルバメート、セルロースジメチルアミノアセテート及びエチルセルロースなどのセルロース系ポリマーを含む。

【0382】

別の実施形態では、薬物投与形態は、本発明の製剤を収容する持続放出コーティングしたデバイスをを含むものが提供される。本実施形態では、薬物含有製剤は、持続放出膜またはフィルムにおいてカプセル化される。上記のように膜は、半透過性であってもよい。半透膜は、薬物を溶解するために、コーティングされたデバイス内の水の通過を可能にする。溶解した薬物溶液を、半透膜を介して拡散する。薬物放出の速度は、塗膜の厚さに依存し、薬物の放出は、GI管の任意の部分で開始することができる。そのような膜に適した膜材料は、エチルセルロースを含む。

【0383】

別の実施形態では、薬物投与形態は、本発明の製剤を収容する持続放出装置を含むものが提供される。本実施形態では、薬物含有製剤は、持続放出ポリマーと均一に混合される。これらの持続放出ポリマーは、水と接触して、内部に拡散し、薬剤を溶解するために膨潤し、水用のチャンネルを作成する、高分子量の水溶性ポリマーである。ポリマーが膨潤し、水に溶解するように、薬剤のより多くが、溶解のために水に曝露される。このようなシステムは、一般的に、持続放出マトリックスと呼ばれる。そのようなデバイスに適した材料は、ヒドロプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及びメチルセルロースが含まれる。

【0384】

別の実施形態では、薬物投与形態は、本発明の持続放出製剤を収容する腸溶コーティングされたデバイスを含むものが提供される。この実施形態では、上述の生成物を含有する薬物は、腸溶性ポリマーでコーティングされている。このようなデバイスは、胃の中で任意の薬物を放出せず、装置が腸に到達したときに、腸溶性ポリマーが最初に溶解し、その後のみ、薬物放出が始まることになる。薬物放出は、持続放出様式で発生するであろう。

【0385】

腸溶性コーティングされた浸透活性デバイスは、従来の材料、方法及び装置を使用して製造することができる。前述のように、例えば、浸透活性デバイスは、医薬的に許容されるソフトカプセルにおいて、本発明の化合物の液体または半固体製剤を最初に封止することにより、製造することができる。この内部カプセルは、その後、十分に厚いラミネートが生成されるまで（例えば、0.05mm）、例えばエアサスペンションマシンを用いて、（例えば、塩化メチレン - メタノール混合剤等の適切な溶媒中で、例えば、酢酸セルロース及びポリエチレングリコール4000を含む）半透膜組成物で被覆されている。半透性積層カプセルを、次に、従来の技術を用いて乾燥させる。そして、所望の直径（例えば、約0.99 mm）を有する開口部は、例えば、機械的穿孔、レーザー穿孔、機械的破断、または、例えばゼラチンプラグなどの浸食性要素の浸食を使用して、半透性積層カプセル壁を介して提供される。前述のように、浸透活性デバイスは、腸溶コーティングされてもよい。液体または半固体担体ではなく、固体担体を含む浸透活性デバイスについては、内部カプセルはオプションである。つまり、半透膜は、担体 - 薬物組成物の周りに直接形成してもよい。しかしながら、浸透活性デバイスの薬物含有製剤における使用のための好ましい担体は、溶液、懸濁液、液体、非混和液、乳液、ゾル、コロイド、及び油である。特に好ましい担体としては、限定されるものではないが、液体または半固体薬剤製剤を含有する腸溶性カプセルに使用されるものを含む。

【0386】

セルロースコーティングは、セルロースアセテートフタレート及びトリメリット酸のもの、メタクリル酸共重合体、例えば、少なくとも40%メチルアクリル酸を含有するメタクリル酸及びそのエステルから誘導されるコポリマー；特にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを含む。メチルアクリレートは、例えば、約1:1の比でのメチル及びメチルまたはエチルメチルに基づいて、100,000ダルトン以上の分子量のものが含まれる。。代表的な製品は、例えば、ローム社、ダルムシュタット、ドイツによって販売されたL 100-55などのオイドラギットLを含む。典型的な酢酸フタル酸セルロースは、17~26%のアセチル含量と、約45~90cPの粘度を有する30~40%のフタル酸含有量を有する。典型的なセルロースアセテートトリメリテートは、17~26%のアセチル含有量と、約15~20cSの粘度を有する25から35パーセントトリメリチル含量を有している。セルロースアセテートトリメリテートの例は、市販品CAT (Eastman Kodak Company、米国)である。ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートは、典型的には20,000~130,000ダルトン、5~10%のヒドロキシプロピル含量、18~24%のメトキシ含量及び21~35%のフタリル含量の分子量を有する。酢酸フタル酸セルロースの例は、市販製品CAP (Eastman Kodak、ロチェスター、ニューヨーク、米国)である。ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタル酸エステル類の例としては、6~10%のヒドロキシプロピル含量、20~24%のメトキシ含量、21-27%のフタリル含量、約84,000ダルトンの分子量を有する市販の製品が商標HP50の下で販売され、信越化学工業株式会社、東京、日本から入手可能であり、それぞれ5~9%、18~22%、27~35%のヒドロキシプロピル含量、メトキシ含量、及び、フタリル含量を有し、かつ、78,000ダルトンの分子量の商標HP55が同じ供給者から入手可能である。

10

20

【0387】

治療薬剤は、コーティングされた、または、コーティングされていないカプセルで提供されてもよい。カプセル材料は、硬質または軟質のいずれであってもよく、当業者によって理解されるように、典型的には、ゼラチン、デンプンまたはセルロース材料等の、無味で、容易に投与され、水溶性の化合物を含む。カプセルは、好ましくは、ゼラチンバンドまたは他の生物学的に受け入れられるシール材のように、封止されている。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995)には、カプセル化された医薬品を製造するための材料及び方法について説明されており、参照されたい。

【0388】

本発明の治療用化合物を含有する生成物は、坐薬として構成することができる。本発明の治療化合物は良好な治療化合物の相対的放出に影響を与えるように、坐薬内または上のどこにでも配置することができる。放出の性質は、必要に応じて、0次、一次、またはS字状とすることができる。

30

【0389】

坐剤は、直腸を介する投与を意図する薬の固体剤形である。坐剤は、体腔内(約98.6°F)で溶融、軟化、または溶解するように、それによって、その中に含まれる薬剤を放出するように配合される。坐剤の基剤は、安定した非刺激性、化学的に不活性、及び生理学的に不活性であるべきである。多くの市販坐薬は、ココアバター、ヤシ油、パーム核油、パーム油などの油性または脂肪基材を含み、室温で溶融または変形することが多く、冷たいストレージまたは他のストレージの制限を必要とする。田中らの米国特許第4,837,214号には、20以下のヒドロキシ価を有するラウリン系油脂重量80~99%からなり、脂肪酸のジグリセリド重量1~20%と合わせ、8~18個の炭素原子を有する脂肪酸のグリセリド(これはエルカ酸は一例である)を含有する坐剤基剤が記載されている。坐剤のこれらの種類の貯蔵寿命が原因で劣化によって限定される。他の坐剤基剤は、アルコール、界面活性剤、及び融解温度を上昇させるが、乏しい薬剤の吸収及び局所粘膜の刺激による副作用をもたらす希釈剤を含む(例えば、Hartelendyらの米国特許第6,099,853号、Ahmadらの米国特許第4,999,342号、及びAbidiらの米国特許第4,765,978号を参照)。

40

【0390】

本発明の薬学的坐薬組成物において使用される塩基としては、一般に、油及びカカオ脂

50

、ヤシ脂肪、パーム核油、ココナッツ油、ヤシ油、ラード及びWITEPSOL（登録商標）などを主成分としてトリグリセリド類を含む油脂、例えばラノリン及び還元ラノリンなどのワックス；ワセリン（登録商標）、スクアレン、スクアラン及び流動パラフィン等の炭化水素；例えば、カプリル酸、ラウリン酸、ステアリン酸、オレイン酸などの長中鎖脂肪酸；ラウリルアルコール、セタノール及びステアリルアルコール等の高級アルコール；ブチルステアレート、ジラウリルマロン酸等の脂肪酸エステル；例えば、トリオレイン及びトリステアリンとしてのグリセリンの中長鎖カルボン酸エステル；グリセリンアセトアセテートなどのグリセリン置換カルボン酸エステル；ポリエチレングリコール及びマクロゴール及びセトマクロゴールなどのようなその誘導体。これらは、単独でまたは二種以上を組み合わせる用いることができる。所望であれば、本発明の組成物は、さらに、通常の坐剤において使用される界面活性剤、着色剤などの面活性剤を含むことができる。

10

【0391】

本発明の医薬組成物は、必要に応じて高温で、スターラーまたは粉碎ミル中で、均一に、活性成分、吸収助剤及び任意に塩基などの所定量を混合することによって調製することができる。得られた組成物は、例えば、金型内の混合物を鑄造し、またはカプセル充填装置を用いて、それをゼラチンカプセルに形成することによって、単位剤形で坐薬に形成されてもよい。

【0392】

本発明の組成物はまた、鼻腔スプレー、点鼻剤、懸濁液、ゲル、軟膏、クリームまたは粉末として投与することができる。組成物の投与は、本発明の組成物含有またはを含浸させた鼻タンポンまたは鼻スポンジを使用することを含むことができる。

20

【0393】

本発明で使用することができる鼻用送達システムは、水性製剤、非水性製剤、及びそれらの組み合わせを含む様々な形態をとることができる。水性製剤は、例えば、水性ゲル、水性懸濁液、水性リポソーム分散液、水性エマルジョン、水性マイクロエマルジョン及びこれらの組み合わせが挙げられる。非水性製剤は、例えば、非水性ゲル、非水性懸濁液、非水性リポソーム分散液、非水性エマルジョン、非水性マイクロエマルジョン及びこれらの組み合わせが挙げられる。経鼻送達システムの種々の形態は、pHを維持する緩衝剤、薬学的に許容される増粘剤及び湿潤剤を含むことができる。緩衝液のpHは、鼻粘膜を横切る治療薬の吸収を最適化するように選択することができる。

30

【0394】

非水性鼻用製剤に関しては、緩衝剤の適切な形態は、例えば、経鼻製剤が哺乳類の鼻腔に送達されたとき、選択されたpH範囲が、鼻腔と接触すると、達成されるように選択することができる。本発明においては、組成物のpHは、約2.0から約6.0に維持されるべきである。これは、組成物のpHは、投与の際に受取人の鼻粘膜に対する著しい刺激を生じさせないものであることが望ましい。エアロゾルまたはスプレー装置は、本発明の経鼻送達システムと組み合わせる使用することができる。

【0395】

本発明の組成物の粘度は、薬学的に許容される増粘剤を使用して、所望のレベルに維持することができる。本発明に従って用いることができる増粘剤には、メチルセルロース、キサントガム、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、カルボマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸塩、アカシア、キトサン及びそれらの組み合わせが挙げられる。増粘剤の濃度は、選択された薬剤及び所望の粘度に依存する。そのような薬剤はまた、上述の粉末製剤において使用することができる。

40

【0396】

本発明の組成物はまた、粘膜の乾燥を軽減または予防し、その刺激を予防するための保湿剤を含むことができる。例示的に、本発明において使用することができる適切な保湿剤は、ソルビトール、鉱油、植物油及びグリセロールを含む。及び、無痛化剤；膜コンディショナー；甘味料；及びそれらの組み合わせが挙げられる。本発明の組成物中の保湿剤の濃度は、選択される薬剤に依存して変化する。

50

【0397】

1つまたは複数の治療薬は、鼻用送達システム、または本明細書に記載の任意の他の送達システムに組み込むことができる。

【0398】

局所投与のために処方された組成物は、液体または半固体（例えば、ゲル、ローション、乳液、クリーム、軟膏、スプレー、またはエアロゾル含む）であってもよく、または、例えば、パッチ、生体接着剤、包帯、または絆創膏を含む、例えば、その形を維持する非拡散材料である、「有限」の担体と組み合わせて提供することができる。これは、水性または非水性であってもよく、溶液、エマルジョン、分散液、懸濁液、または任意の他の混合物として製剤化することができる。

10

【0399】

投与のいくつかのモードでは、皮膚、目や粘膜への局所適用を含む。従って、典型的なビヒクルは、体表面への医薬または化粧品用途に適したものである。本明細書で提供される組成物は、患者の体内の様々な領域に局所的にまたは局所的に適用することができる。上述のように、局所適用は、例えば、皮膚（外皮または被覆）及び粘膜（粘液産生、分泌及び/または含有するような面）などのアクセス可能な体表面の組織への適用を指すことを意図される。典型的な粘膜表面には目、口の粘膜表面が含まれ、（例えば、唇、舌、歯肉、頬、舌下、口の屋根など）、それらは、喉頭、食道、気管支、鼻腔、膣及び直腸/肛門である。いくつかの実施形態では、好ましくは、口、喉頭、食道、膣、及び直腸/肛門である。他の実施形態では、好ましくは、眼、喉頭、食道、気管支、鼻腔、膣及び直腸/肛門である。上述のように、局所的な適用は、本明細書では、例えば、関節、軟組織（例えば、筋肉、腱、靱帯、眼球内、または他の肉質内部領域のような）領域、または他の身体内部領域のように、身体の個別の内部領域への適用を指す。本明細書で使用されるように、局所適用は、体の別々の領域への適用を指す。

20

【0400】

また、水性ビヒクルを含む実施形態を含む特定の実施形態において、組成物はまた、すなわち、2個以上のヒドロキシ基を含む化合物である、グリコールを含有することができる。特に組成物における使用に好ましいグリコールは、プロピレングリコールである。これらの実施形態において、グリコールは、好ましくは、組成物の総重量に基づいて、0%より大きく約5重量%の濃度で組成物中に含まれている。より好ましくは、組成物は、約0.1%から約5重量%未満のグリコールを含有し、約0.5%から約2%重量のグリコールがより好ましい。さらにより好ましくは、組成物は、約1重量%のグリコールを含む。

30

【0401】

このような関節内投与などの局所的内部投与のために、組成物は、好ましくは、等張緩衝生理食塩水のように、溶液または水性媒体中の懸濁液として製剤化されるか、内部投与を目的とした生体適合性支持体または生体接着剤と組み合わせて投与される。

【0402】

例えば、懸濁液、分散液またはエマルジョンの形態であってもよい、ローションは、化合物の1種以上の有効濃度を含む。有効濃度は、好ましくは、重量で、典型的には約0.1~50%の間の濃度で有効量を、または、本明細書に提供される、1つまたは複数の化合物のより多くを送達するためである。ローションはまた、皮膚軟化剤及び均衡水、適切な緩衝剤、及び上述のような他の薬剤の1%~50%重量含む。ヒトの皮膚への適用に適するものとして当業者に公知の任意の皮膚軟化剤を使用することができる。これらには、限定されないが、以下を含む。(a) 鉱油、ワセリン、パラフィン、セレシン、オゾケライト、マイクロクリスタリンワックス、ポリエチレン、及びペルヒドロスクアレンを含む炭化水素油及びワックス。b) ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、水溶性及びアルコール可溶性シリコーン-グリコールコポリマーを含むシリコーン油。(c) 植物、動物、及び海洋源由来のものを含むトリグリセリド油脂。例えば、これらに限定されないが、ヒマシ油、サフラワー油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、タラ肝油、アーモンド油、アボカド油、パーム油、ゴマ油、大豆油を含む。(d) アセチル化モノグリセ

40

50

リド等のアセトグリセリドエステル。(e) エトキシ化モノステアリン酸グリセリル等のエトキシ化グリセリド。(f) 10~20個の炭素原子を有する脂肪酸のアルキルエステル。脂肪酸のメチル、イソプロピル及びブチルエステルが本明細書において有用である。例えば、これらに限定されないが、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸イソヘキシル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、オレイン酸イソデシル、ステアリン酸ヘキサデシル、ステアリン酸デシル、イソステアリン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソヘキシル、アジピン酸ジヘキシルデシル、セバシン酸ジイソプロピル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、及び乳酸セチルを含む。(g) 10~20個の炭素原子を有する脂肪酸のアルケニルエステル。例えば、これらに限定されないが、オレイルミリステート、オレイルステアレート、及びオレイン酸オレイルを含む。(h) 9~22個の炭素原子を有する脂肪酸。適切な例としては、ペラルゴン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ヒドロキシ酸、オレイン酸、リノール酸、リシノール酸、アラキドン酸、ベヘン酸、及びエルカ酸を含むが、これらに限定されない。(i) 10~22個の炭素原子を有する脂肪アルコール、例えば、これらに限定されないが、ラウリル、ミリスチル、セチル、ヘキサデシル、ステアリル、イソステアリル、ヒドロキシステアリル、オレイル、リシノレイル、ベヘニル、エルシル、及び2-オクチルドデシルアルコール。(j) 脂肪アルコールエーテル、例えば10~20個の炭素原子のエトキシ化脂肪アルコール、これらに限定されないが、ラウリル、セチルは、ステアリル、イソステアリル、オレイル、及び1~50個のエチレンオキシド基またはその1~50のプロピレンオキシド基が取り付けられたコレステロールアルコールまたはそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。(k) エトキシ化脂肪アルコールの脂肪酸エステル等のエーテル-エステル。(l) ラノリン及びその誘導体、これらに限定されないが、ラノリン、ラノリン油、ラノリンワックス、ラノリンアルコール、ラノリン脂肪酸、イソプロピルラノレート、ラノリン化エトキシレート、エトキシ化ラノリンアルコール、エトキシ化コレステロール、プロポキシ化ラノリンアルコール、アセチル化ラノリン、アセチル化ラノリンアルコール、リノール酸ラノリンアルコール、リシノール酸ラノリンアルコール、リシノール酸ラノリンアルコールのアセテート、エトキシ化アルコール(S)-エステルのアセテート、ラノリンの水素化分解の酢酸塩、水素化エトキシ化ラノリン、エトキシ化ソルビトールラノリン、及び液体及び半固体ラノリン吸収基をエトキシ化を含む。(m) これらに限定されないが、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール[MW 2000-4000]、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレングリコール、グリセロール、エトキシ化グリセロール、プロポキシ化グリセロール、ソルビトール、エトキシ化ソルビトール、ヒドロキシプロピルソルビトール、ポリエチレングリコール[MW 200-6000]、メトキシポリエチレングリコール350、550、750、2000、5000、ポリ(酸化エチレン)ホモポリマー[MW 100,000-5,000,000]、ポリアルキレングリコール及び誘導体、ヘキシレングリコール(2-メチル-2,4-ペンタンジオール)、1,3-ブチレングリコール、1,2,6,-ヘキサントリオール、エトヘキサジオール USP(2-エチル-1,3-ヘキサジオール)、トリメチロールプロパンのC₁₅-C₁₈ビシナルグリコール及びポリオキシ誘導体を含む多価アルコール及びポリエーテル誘導体。(n) これらに限定されないが、エチレングリコールモノ-及びジ-脂肪酸エステル、ジエチレングリコールモノ-及びジ-脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール[MW 200-6000]を含む多価アルコールエステル、モノ-及びジ-脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ-及びジ-脂肪酸エステル、ポリプロピレングリコール2000モノオレエート、ポリプロピレングリコール2000モノステアレート、エトキシ化プロピレングリコールモノステアレート、グリセリルモノ-及びジ-脂肪酸エステル、ポリグリセリン、エトキシ化ポリ脂肪酸エステル、エトキシ化グリセリルモノステアレート、1,3-ブチレングリコールモノステアレート、1,3-ブチレングリコールジステアレート、ポリオキシエチレンポリオール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル。(o) これらに限定されないが、変化するエーテル-エステルの混合物を形成する酸化物の含有量のエトキシ化ソ

10

20

30

40

50

ルビトールとの蜜ろうの反応生成物である、ポリオキシエチレンソルビトール蜜蝋を含む、蜜蝋、鯨蝋、ミリスチン酸ミリスチル、及びステアリン酸ステアリル及び蜜蝋誘導体を含むが、これらには限定されない、エステル化ワックス。(p) これらに限定されないが、カルナバ及びカンデリラワックスを含む植物ワックス。(q) 例えば、レシチン及び誘導体などのリン脂質。(r) これらに限定されないが、コレステロール及びコレステロール脂肪酸エステルを含むステロール。(s) 例えば、脂肪酸アミド、エトキシ化脂肪酸アミド、及び固体脂肪酸アルカノールアミドなどのアミド。

【0403】

ローションは、さらに好ましくは重量で1%~10%好ましくは2%~5%の乳化剤を含む。乳化剤は、非イオン性、アニオン性またはカチオン性であり得る。十分な非イオン性乳化剤の例としては、10~20個の炭素原子を有する脂肪アルコールは、エチレンオキシドまたはプロピレンオキシドの2~20モルと縮合した10~20個の炭素原子を有する脂肪アルコール、エチレンオキシド、エチレンオキシドのモノ-及びジ-脂肪酸エステル、脂肪酸部分が10~20個の炭素原子を含有するエチレングリコールのモノ-及びジ-脂肪酸エステルの2~20モルと縮合したアルキル鎖中6~12個の炭素を有するアルキルフェノールを有し、あるいは、これらに限定されないが、200~6000分子量のジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、200~3000分子量のプロピレングリコール、グリセロール、ソルビトール、ソルビタン、ポリオキシエチレンソルビトール、ポリオキシエチレンソルビタン、及び親水性ワックスエステル。好適なアニオン性乳化剤は、脂肪酸部分が10~20個の炭素原子を含んでいる、例えば、ナトリウム、カリウム及びトリエタノールアミン石鹼を含むが、これらに限定されない、脂肪酸石鹼である。他の好適なアニオン性乳化剤としては、アルカリ金属、アンモニウムまたは置換アンモニウムアルキル硫酸塩、アルキルアリースルホネート、アルキル部分において10~30個の炭素原子を有するアルキルエトキシエーテルスルホン酸塩を含むが、これらに限定されない。アルキルエトキシエーテルスルホン酸塩は、1~50個のエチレンオキシド単位を含有する。満足なカチオン性乳化剤の中では、第四級アンモニウム、モルホリニウム及びピリジニウム化合物である。前の段落に記載の皮膚軟化剤のいくつかはまた、乳化特性を有する。ローションは、そのような皮膚軟化剤を含有して処方されるとき、それは組成物中に含めることができるが、追加の乳化剤は必要とされない。

【0404】

ローションのバランスは、水またはC₂またはC₃アルコール、もしくは水とアルコールとの混合物である。ローションは、単に、全ての成分と一緒に混合することによって製剤化される。好ましくは、このようなロペラミド等の化合物は、溶解、懸濁、または他の方法で均一に混合物中に分散されている。

【0405】

そのようなローションの他の従来の成分が含まれていてもよい。そのような添加剤は、組成物の重量の1%~10%のレベルの増粘剤である。適切な増粘剤の例としては、限定されるものではないが、架橋されたカルボキシポリマー、エチルセルロース、ポリエチレングリコール、トラガカントゴム、カラヤゴム、キサントランゴム及びベントナイト、ヒドロキシエチルセルロース、及びヒドロキシプロピルセルロースを含む。

【0406】

クリームは、典型的には約0.1%の間で、好ましくは1%以上で最大50%より大きく、好ましくは約3%~50%、より好ましくは約5%~15%の本発明の治療剤を処理された組織に本発明の治療剤の有効量を送達するのに有効な濃度を含有するように製剤化することができる。クリームはまた、5%~50%好ましくは10%~25%の皮膚軟化剤を含み、残りは水または等張緩衝液などの他の適当な非毒性担体である。ローション用の、上述のような皮膚軟化剤は、また、クリーム組成物において使用することができる。上記のように、クリームはまた、適切な乳化剤を含有してもよい。乳化剤は、3%~50%好ましくは5%~20%のレベルで組成物中に含まれる。

【0407】

溶液または懸濁液として処方されるこれらの組成物は、皮膚に適用することができる、または、エアロゾルまたはフォームとして処方することができ、スプレーオンとして皮膚に適用されることが出来る。エアゾール組成物は、典型的には、適切な噴射剤を、25%~80%重量、好ましくは30%~50%重量で含む。そのような噴射剤の例は、塩素化、フッ素化及びクロロフルオロ低分子量炭化水素である。亜酸化窒素、二酸化炭素、ブタン、及びプロパンも、推進剤ガスとして使用される。容器の内容物を放出するのに適した量で、かつ、圧力下で、当該技術分野において理解されるように、これらの噴射剤が使用される。

【0408】

適切に調製した溶液及び懸濁液はまた、局所的に目や粘膜に適用することができる。溶液、特に、眼科使用のために意図されたものは、適切な塩と、0.01%~10%等張溶液、pH 10
約5~7として製剤化することができ、好ましくは、約0.1%、好ましくは、1%よりも大きく50%以上までの濃度で、本明細書中の化合物の一つ以上を含む。適切な点眼剤が知られている[局所適用のための眼科用洗浄溶液と溶液の代表的な組成物を記載した米国特許第5,116,868号が知られている。]。pHが約7.4に調整されたそのような有溶液、例えば、90~100mM塩化ナトリウム、4~6mMのリン酸水素二カリウム、4~6mMの二塩基性リン酸ナトリウム、8~12mMのクエン酸ナトリウム、0.5~1.5mMの塩化マグネシウム、1.5~2.5mMの塩化カルシウム、15~25mM酢酸ナトリウム、10~20mMのDL-ナトリウム、βヒドロキシ酪酸及び5~5.5mMグルコースを含む。

【0409】

ゲル組成物は、簡単に、前述の溶液または懸濁液組成物に適切な増粘剤を混合することによって製剤化することができる。適切な増粘剤の例は、上記にローションに関連して説明されている。 20

【0410】

ゲル化組成物は、典型的には約0.1~50重量%またはそれ以上の濃度で本発明の治療薬の有効量を、あるいは、本明細書に提供される1つまたは複数の化合物の1以上を、含んでいる；5%から75%、好ましくは10%から50%までの前述のように有機溶媒；0.5%から20%、好ましくは1%からの10%の増粘剤。バランスは、水や、例えば、有機液体、または担体の混合物などの他の水性または非水性担体である。

【0411】

製剤を構築し、定常状態の血漿レベルを生成するように設計することができる。定常状態の血漿濃度は、当業者に知られているように、HPLC法を用いて測定することができる。定常状態は、薬物可用性の割合が、循環からの薬剤除去の速度と等しい場合に達成される。典型的な治療設定で、本発明の治療剤（単数または複数）は、定期的な投与計画または一定の注入レジメンのいずれかで患者に投与される。血漿中の薬物濃度は、投与の開始直後に上昇する傾向があり、薬物が代謝により、または排泄により、細胞及び組織への分配によって、循環から除去されるように時間をかけて落下する傾向がある。平均薬物濃度が時間にわたって一定のままであるときに定常状態が得られる。間欠投与の場合、薬剤濃度サイクルのパターンは、平均濃度は一定のままで用量間の各区分において同一に繰り返される。一定注入の場合には、平均薬物濃度は非常に少ない振動で一定のままである。定常状態の達成は、1サイクルの用量と同一の用量で繰り返されていることを確認することが 40
できるように、投与の少なくとも1サイクルにわたって血漿中の薬物の濃度を測定することによって決定される。典型的には、間欠的投薬レジメンで、定常状態の維持は、直前の別の用量の投与のために、サイクルの連続的なトラフにおける薬物濃度を測定することにより確認することができる。濃度の振動が低い一定注入レジメンでは、定常状態は、薬物濃度の任意の2つの連続測定によって確認することができる。

【0412】

従って、本発明は、ここで、ヒトまたは動物の疾患または悪性または良性の成長の病気を含む、疾患の慢性、急性、症候、治療、または予防的処置である。代謝障害；誇張された炎症やアレルギー反応；心血管疾患；移植に関連する合併症などを含む。また、実施形態では、本発明の化合物は、強力かつ選択的な抗痛みや緊張剤として作用する。さらなる 50

実施形態では、本発明の化合物は、神経因性痙性筋収縮の強力かつ選択的な阻害剤として作用する。

【0413】

一実施形態では、本発明の化合物及び組成物は、臓器移植拒絶反応の重症度を処置または低減するのに使用するために提供される。

【0414】

このような好中球、マクロファージ、肥満細胞、T細胞、B細胞、形質細胞、樹状突起及び好酸球のような炎症応答を開始するのに必要な細胞に現れるように、本発明の化合物はまた、炎症及びアレルギーの疾患の治療であってもよい。本発明によって治療可能であり得る炎症性疾患または状態に関連する疼痛及び緊張は、これらに限定されないが、関節リウマチ、変形性関節症、脊椎炎強直症、乾癬性関節炎を含む自己免疫疾患及び一般的な関節炎の種類；乾癬、全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎、強皮症、一般的な腎不全、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、膵炎、多発性硬化症；サイトカイン産生へのハイパー応答性の炎症鉄沈着症、慢性閉塞性肺、気道または肺疾患（COPD、COADまたはCOLD）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）や、アルミニウム肺症、炭粉、石綿肺、珪肺症、睫毛脱落症、珪肺、タバコ症及び綿肺症などの職業関連疾患などを含む。さらに、本発明の化合物は、過好酸球増加症を含む寄生虫関連疾患の治療を包含する。本発明の化合物はまた、アレルギー反応、状態及び疾患と呼ばれる、また、即時型過敏症に関連する疾患及び状態の治療である。これらの疾患及び状態は、喘息（外因性または内因性）、大小の気道機能亢進、bronanaphylaxis、アスピリン誘発性喘息、アレルギー性気道炎症、蕁麻疹、ステ

10

20

【0415】

本発明の化合物はまた、例えば、糖尿病及び肥満などの代謝性疾患に関連する炎症による不快感や痛みの治療または療法において使用することができる。

【0416】

心血管疾患、急性心不全、心臓肥大、及びアテローム性動脈硬化症はまた、本明細書に記載の本発明の化合物を使用する治療または療法を改善するのに適している疾患である。心血管疾患の非限定的な例としては、肺高血圧症、深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞、心筋収縮性疾患または障害、虚血、血栓塞栓症、肺塞栓症、急性動脈虚血、末梢血栓性閉塞、冠動脈疾患及び急性冠症候群（ACS）を含む。実施形態では、本発明の化合物によって治療または軽減される心血管疾患は、アテローム性動脈硬化症である。実施形態では、本発明の化合物によって治療または軽減される心血管疾患における神経血管効果は、心筋収縮性の疾患または障害または急性冠症候群である。

30

【0417】

以上の単独療法に加えて、本発明の化合物はまた、高血圧及び組織腫脹に向けた既存の療法と組み合わせた治療的である。この文脈において、組み合わせは、キットのように、または別個の異なる、または所定の時間周期で、同時に、キットとして、あるいは、別個に、または、時間間隔において、患者に投与される本発明の化合物と別の非イミダゾリン型化合物または化合物の一定割合として定義される。阻害化合物または化合物は、本発明のもののような小分子化合物に限定される必要はない。非イミダゾリン阻害剤化合物は、抗体、受容体、結合タンパク質、脂質、糖などの生物学的なものであってもよい。さらに、他の構成要素または組み合わせの構成要素はまた、熱、音、X線等の電磁スペクトルのフルレンジからの放射の形態またはソースでのエネルギーを表すことができる。外部または内部で適用することができる照射源は、コバルト、金、トリチウム、及び悪性腫瘍及び腫瘍血管系組織を引き起こす痛みを殺すために効果的な並進エネルギーを供給することができる放射性同位体が含まれる。

40

【0418】

50

単剤治療用途のために上記のように、類推により、本発明の化合物は、おそらく、代謝性疾患、炎症性及びアレルギー性疾患、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患を患っている患者のための既存の非イソメテプテン有効な抗疼痛及び抗痙攣療法と組み合わせることが出来る。

【0419】

従って、本発明はまた、化合物及びその医薬組成物、疼痛阻害剤として有用であり、ならびに、痛みを伴う症状、疾患、または病状を治療、改善、軽減、排除、または予防するために、そのような化合物を使用する方法を提供する神経血管痙攣に関連する。いくつかの実施形態において、本発明は、疾患または障害、例えば、炎症性疾患、アレルギー性疾患等を治療、改善、重症度を低下させる、または予防するために、本発明の化合物を使用する方法を提供する。

10

【0420】

生体試料は、*in vitro*または*ex vivo*のサンプルを意味し、限定されないが、細胞培養物またはその抽出物であり、以下を含む。細胞、組織または器官のサンプル、またはその抽出物、ヒトまたはその抽出物を含む被験体、すなわち、動物または哺乳動物被験体から得られた生検材料、及び、血液、血漿、血清、尿、唾液、糞便、精液、涙液、体腔洗浄液材料、または他の体液もしくはその抽出物。

【0421】

別の実施形態では、本発明、またはこのような化合物を含有する薬学的に許容される組成物の化合物を改善する神経血管攣縮の1つ以上は、埋め込み型医療機器、例えば、ステント、カテーテル、移植片、血管移植片、プロテゼ及び人工弁コーティングのために使用またはライニングするために用いられる。当業者が理解するように、血管移植片は、再狭窄、または傷害もしくは手術後の血管壁の再狭窄を克服するために使用されている。一部の患者では、ステントまたは移植可能なデバイスの別のタイプの移植は、血栓形成（塞栓症）、または血小板活性化のリスクと関連することができる。このリスクを克服または軽減するために、ステントまたはデバイスは、本発明またはその薬学的に受容可能な組成物の化合物で（プレコーティング）コーティングすることができる。本発明は、このようなコーティング（またはプレコーティング）に応じて、炎症反応または移植後の付随の痛み、筋肉痛との望ましくない細胞増殖を低減または防止することができる。

20

【0422】

適切なコーティング及びコーティングされた移植可能なデバイスの一般的な説明は、米国特許第6,099,562号、米国特許第5,886,026号及び米国特許第5,304,121号に見出すことができる。。コーティングは、典型的には、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテート及びそれらの混合物または組み合わせなどの生体適合性ポリマー材料である。必要に応じて、コーティングは、コーティングされた化合物または組成物に制御放出特性を付与するために、フルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質、またはそれらの組み合わせのような材料の適切なトップコートで覆ってもよい。本発明による化合物または組成物でコーティングまたはライニングされた埋め込み型医療装置は、本発明に包含するさらなる実施形態である。さらに、化合物は、化合物（薬物）の水性製剤の投与に比べて、より長い時間にわたって放出される化合物（薬剤）を可能にする薬物デポー剤を提供するために、ビーズまたは粒子の、またはポリマーまたは他の分子との同時処方をして使用することによって、埋込型医療デバイス上にコーティングすることができる。

30

40

【0423】

片頭痛の治療のための併用製剤（CDP）調製は、表皮、非経口、経口、または静脈内投与のための、または、カプセルに封入または経口または舌下投与のための錠剤に圧縮された結晶性粉末のための注射可能な溶液を含んでもよい。

【0424】

このように、イソメテプテンは、イソメテプテン、カフェイン、及びアセトアミノフェンを含有する組合せ製剤（CDP）中の有効成分の一つであってもよい。提案された臨床徴

50

候は、片頭痛であり、CDPの2つの製剤（錠剤やカプセル製剤）が評価されている。

【0425】

CDP錠剤製剤は、Prodrinと同じく、イソメテプテン135mg、カフェイン20mg、及びアセトアミノフェン500mgが（約1.93mg/kgのイソメテプテン、0.29mg/kgのカフェイン、7.14mg/kgのアセトアミノフェンが、70kgのヒトのために）含まれている。

【0426】

CDPカプセル製剤は、MigraLamまたはMigraTenのどちらとも同じく、イソメテプテン65mg、カフェイン100mg、及びアセトアミノフェン325mg（約0.92mg/kgのイソメテプテン、1.43mg/gのカフェイン、及び4.64mg/kgのアセトアミノフェンが、70kgのヒトのために）含まれている。

【0427】

インターネット（WebMDのプロフェッショナル）の情報によると、成人における片頭痛の症状の軽減のためにイソメテプテン（ラセミ化合物）、アセトアミノフェン、及びジクロラルフェナゾンを含むCDPに対する推奨経口投与計画は、最初に2カプセル（イソメテプテンのムケートの65mg、アセトアミノフェン325mg、及びジクロラルフェナゾン100mgを各含む）であり、頭痛が緩和されるまで、1カプセルによって各時間ごとに投与を行った。投与量は、12時間以内に5カプセルを超えてはならない。インターネット上で入手可能な情報に基づき、同様の投与レジメンは、イソメテプテン（ラセミ体）、カフェイン、及びアセトアミノフェンを含むCDPを勧める。年齢の8歳から12歳までの子どもたちにイソメテプテンUSPを含むCDPの臨床試験はないが、出版物(Solomon, 1995)は、この年齢層のための推奨投与計画は、最初は1カプセル、続いて、1日に3カプセルを限界に1カプセル毎時間、示されることが公開された文献に報告されている。イソメテプテン、カフェイン、及びアセトアミノフェンを含むCDPのための投与レジメンは、片頭痛の急性期管理のためのものである。ヒトでは、片頭痛は、頻繁（1ヶ月に1回以上）な急性治療及び慢性（年間で）治療が必要になる、繰り返しのイベントである。このように、片頭痛は、複数の急性の治療を必要とする慢性疾患であると考えられる。

【0428】

[代謝]

【0429】

イソメテプテンの完了非臨床薬物動態及び薬物代謝研究の公開された結果に基づいて、以下の主要な調査結果の概要は次のとおりである。

【0430】

1. イソメテプテンは、ラット及びヒトにおける6-アミノ-2-メチル-ヘプタン-2-オール（ヘプタミノール）に代謝され、この代謝産物は、尿中に排泄される。

【0431】

2. イソメテプテンの他のヒト代謝物の代謝物は、2-メチル-6-メチルアミノ-2-ヘプテン-1-オールを形成するために酸加水分解を受け、N-デスメチル-イソメテプテンを含む。

【0432】

3. ラットでの結果に基づいて、イソメテプテンの代謝及び立体特異的であってもよい形成代謝物の尿中排泄。

【0433】

イソメテプテンは、通常、イソメテプテンのムケート、酒石酸水素塩、または塩酸塩として薬学的に許容される塩を投与する。

【0434】

イソメテプテン（またはイソメテプテンムケート塩）は、動脈及び静脈の両方の血管を収縮させることが知られている交感神経アミンである。

【0435】

薬物の説明

【0436】

各赤いカプセルがイソメテプテンムケートUSP、65mg、ジクロラルフェナゾンUSP、10

10

20

30

40

50

0mg及びアセトアミノフェンUSP、325mgが含まれている。

【0437】

イソメテブテンムケーは、ト特性芳香と苦味を有する白色の結晶性粉末である。これは、交感神経刺激特性を有する不飽和脂肪族アミンである。

【0438】

ジクロラルフェナゾンは、わずかな臭いで、白、微粉末であり、最初に生理食塩水の味がし、鼻を突くようになる。それは穏やかな鎮静剤である。

【0439】

アセトアミノフェン、非サリチル酸は、わずかに苦味を有する、白色、無臭、結晶性の粉末である。

【0440】

Midrin（アセトアミノフェン、イソメテブテン及びジクロラルフェナゾン）カプセルは、色素添加物としてFD&C黄色6号が含まれている。

【0441】

例えば、イソメテブテン、カフェイン、及びアセトアミノフェンは、片頭痛の治療のために（すなわち、実質的な臨床経験を持っている）長年使用されてきたCDPを含むので、イソメテブテンR-鏡像異性体（異性体2）の提案された使用は、単独でまたは組み合わせ組成物において、使用時に毒性または他の望ましくない副作用を持たないと考えられる。

【0442】

カフェイン及びアセトアミノフェンを他の有効成分としてを有し、CDPにおける活性成分としてのイソメテブテンR鏡像異性体は、さらに、片頭痛の治療のために評価されるべきである。提案臨床経路とCDPのための投与頻度は、経口であり、必要に応じてである（12時間の間に5以下の用量で、1時間に1回よりも多くの投与しない）。CDPとしてイソメテブテンの臨床開発をサポートするために、文献検索は、単独のイソメテブテンの薬物動態に関するいくつかの情報を提供した4論文を同定したが、他の薬剤との組み合わせのためのものはなかった。薬物動態学の論文は、CDPでの活性剤の一つとして経口投与するイソメテブテンの提案臨床試験中に評価されるのCDPについては見出されなかった。

【0443】

あるいは、S-イソメテブテンでの治療は、同様の手順に従う。

【0444】

[イソメテブテンR鏡像異性体の安全性]

【0445】

単独で、またはとして例えば、イソメテブテンR鏡像異性体、カフェイン、及びアセトアミノフェンを含むCDPとしての、イソメテブテン鏡像異性体の薬理学、薬物動態、及び毒性は、本発明の化合物の有効性を特徴づけるための重要な側面である。

【0446】

単独で、あるいは、CDP中の活性成分としてのラセミイソメテブテンの安全性薬理プロファイルまたは情報を提供する論文は、ないことが確認された。

【0447】

R-イソメテブテンを用いた治療は、毎日の経口用量または一日二回、約50mg～約10mgの範囲で、単独で、または、穏やかな鎮静剤などの他の活性成分、及び、充血除去剤または約900mgの約100mgの投与量で、イブプロフェンやセレブレックスなどの、プロトンポンプ阻害剤などと組み合わせることを含む。

【0448】

一つの公開報告書(Valdivia 2004)は、Wistar系雄性ラットに(静脈内投与で、5 から 15 分の間隔で、0.03, 0.1, 0.3, 1.3 mg/kg の連続投与)イソメテブテンにより誘導される心臓血管応答を調べた。イソメテブテンだけでは、心拍数と拡張期血圧の用量依存的な増加を生じた。様々な受容体拮抗薬の同時投与を用いて、ラットでのイソメテブテン誘発性頻脈応答は、明らかにαアドレナリン受容体によって媒介される、間接（チラミン様作用）メカニズムをのみを含み、対応する血管収縮応答は、主に間接（チラミン様作用に

10

20

30

40

50

よって媒介された)ならびにマイナーダイレクト (α アドレナリン受容体) 交感神経作用メカニズムを含んだ。

【0449】

これらの知見は、イソメテブテン (R) -鏡像異性体の治療は、単独で、またはCDPで経口投与すると、心臓血管系に低い潜在的な悪影響を有することができることを示唆している。

【0450】

このラセミイソメテブテンの化合物または組成物を含む試験の曖昧な生理学的効果の観点から、単一の活性 (R) -イソメテブテン鏡像異性体 (異性体2) の効果は、副作用の少ない、より特異的なものであると考えられる。従って、片頭痛を患っている患者の治療は、誘発された心血管応答及び心拍数における副作用の薬理学的プロファイル組成物の有効性を決定するために、イソメテブテン (R) -鏡像異性体の漸増用量を適用することによって研究することができる。

10

【0451】

例えば、他の活性成分としてカフェイン及びアセトアミノフェンとのCDPの有効成分としてのイソメテブテン (R) -鏡像異性体は、片頭痛の治療のために評価されることになっている。

【0452】

[実施例1 (可変用量) :]

【0453】

イソメテブテンムケート (ラセミ混合物) :50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 500 mg。

20

【0454】

[実施例2 (可変用量) :]

【0455】

イソメテブテンR-鏡像異性体ムケート :15 mg, 0 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg または500mg。

【0456】

[実施例3 (FDC)]

R-イソメテブテン鏡像異性体ムケート :50mg

アセトアミノフェン 325mg、(または

イブプロフェン200mg)

ジクロラルフェナゾン (DCP) 100mg

30

【0457】

[実施例4 (FDC) :]

R-イソメテブテン鏡像異性体ムケート 32.5mg

ジクロラルフェナゾン 100mg、及び

アセトアミノフェン 325mg、(または

イブプロフェン 200, 400もしくは800mg)

【0458】

CDP錠剤製剤は、(R) -イソメテブテン鏡像異性体135mg、カフェイン20mg、及びアセトアミノフェン500mg (またはイブプロフェン800mg) を含有する。CDPカプセル製剤は、イソメテブテン異性体 ((R) -鏡像異性体) 65mg、カフェイン100mg、及び、好ましくはアセトアミノフェン325mg (またはイブプロフェン、200mg、400mg、または800mg) を含有してもよい。

40

【0459】

注射CDP溶液は、50mgのイソメテブテン異性体2 ((R) の鏡像異性体) が含まれ、0.50mlのリン酸緩衝水または生理食塩水に30mgのカフェイン及び125mgのアセトアミノフェンと組み合わせてもよい。

[付録I :

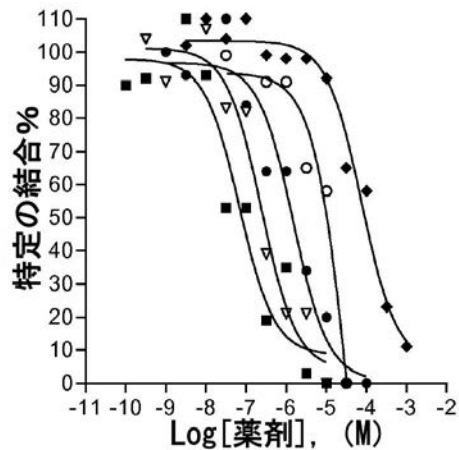
イミダゾリンI1受容体を有する化合物の親和性のアッセイ]

50

以下の実験は、イミダゾリンI1受容体結合アッセイの結合アッセイを示している。

【0460】

【表16】



参照化合物	Ki (nM)
▽ ヨードクロニジン	104
● アミノクロニジン	227
○ グアナベンズ	1,410
○ 2-BFI	25,740
◆ イダゾキサン	71,070

【アッセイ特性】

【0461】

KD（結合親和性）：10nM

【0462】

B_{max}の（受容体数）：50fmol/mgタンパク質

【材料及び方法：】

【0463】

受容体出典：PC12細胞膜

【0464】

放射性リガンド：[¹²⁵I]-ヨードクロニジン（1100Ci/mmol）

【0465】

最終リガンド濃度 -[2.0nM]

【0466】

非特異的決定因子：ヨードクロニジン[10.0μM]

【0467】

参照化合物：ヨードクロニジン

【0468】

ポジティブコントロール：ヨードクロニジン

【0469】

インキュベーション条件：反応を、5mMのEDTA、5mMのEGTA、5mMのMgCl₂、30μMノルエピネフリンを含む50mMのTris-HCl（pH7.4）中で、60分間、室温で行った。反応はガラス繊維フィルター上への急速真空濾過により停止した。フィルター上に捕捉された放射能を測定し、イミダゾリン1結合部位と試験化合物の任意の相互作用を確かめるために対照値と比較した。

【0470】

文献参照：Steffen, G., Dendorfer, A., and Dominiak, P. Imidazoline binding sites on PC12 cells and bovine chromaffin cells. Ann. N.Y. Acad. Sci. 763: 157-162 (1995), with modifications.

【0471】

10

20

30

40

50

Piletz, J.E., Zhu, H.E., and Chikkala, D.N., Comparison of Ligand Binding Affinities at Human I1 -Imidazoline Binding Sites and the High Affinity State of Alpha-2 Adrenergic Subtypes. JPET. 279: 694-7002 (1996).

【0472】

[放射性リガンド結合アッセイで決定したウシ副腎髄質腺における末梢イミダゾリンI1受容体に対する化合物の親和性の評価。]

【0473】

実験プロトコル

【0474】

副腎髄質腺 (200 μ gタンパク質) の膜ホモジネートを、137mMの塩化ナトリウム、2.68m 10
molのKCl、0.5mmolのMgCl₂、8.1mMのNa₂HPO₄、1.47 mMのKH₂PO₄、0.5mMのEGTA、0.5mM
のEDTA、0.5%アスコルビン酸及び0.1%BSA (pH7.4) を含む緩衝液中の試験化合物の非存在
下または存在下で、15nMの [³H]クロニジンで、22°Cで60分間インキュベートする。また、
、 α 2アドレナリン作動性受容体を遮断するために、10 μ MのRX821002が含まれている。

【0475】

非特異的結合は、10 μ Mのリルメニジンの存在下で測定される。

【0476】

インキュベーション後、サンプルを、0.3%PEIに予め浸漬し、96試料細胞ハーベスター
を使用して氷冷50mM Tris-HClで数回洗浄(Unifilter, Packard)洗浄したガラス繊維フィ
ルターを通して真空下で急速に濾過する(GF/B, Packard)。次いで、フィルターを乾燥し 20
、シンチレーションカクテル(Microscint 0, Packard)を用いてシンチレーションカウン
ター(Topcount, Packard)で放射能をカウントさせる。

【0477】

結果は、制御放射性リガンドの特異的結合を阻害パーセントで表している。

【0478】

標準参照化合物は、リルメニジンであり、IC₅₀が算出された競合曲線を得るために、い
くつかの濃度での各実験で試験される。

【0479】

書誌参照:MOLDERINGS, G.J., MOURA, D., FINK, K., BONISCH, H. and GOTHERT, M. (1
993), Binding of [3H]clonidine to I1-imidazoline sites in bovine adrenal medulla 30
ry membranes, Naun.-Sch. Arch. Pharm., 348: 70.

【0480】

【表17】

一般情報: アッセイ量及び形式: 96ウェルプレート中に200 μ l:

化合物の添加: 溶媒中の[100 $\times$]溶液

最大許容DMSO濃度:

ExpresScreen互換性: あり ☒ なし ☐ 1%

HTS互換性: あり ☐ なし ☒

40

【0481】

放射性リガンド結合アッセイで決定したラット大脳皮質における中枢イミダゾリンI2受
容体の化合物の親和性の評価。

【0482】

実験プロトコル: 大脳皮質 (1mgのタンパク質) の膜ホモジネートを50mMのTris-HCl (p
Hは7.4)、0.5mMのEDTA及び3 μ Mヨヒンビンを含む緩衝液中の試験化合物の非存在下
または存在下で、2nMの [³H]イダゾキササンと共に22°Cで30分間インキュベートする。

【0483】

非特異的結合は、10 μ Mのシラゾリンの存在下で測定される。

【0484】

50

インキュベーション後、サンプルを、0.3%PEIで予浸し、48サンプル細胞ハーベスター (Mach II, Tomtec) を使用して50mMのTris-HCl及び150mMのNaClを含有する氷冷緩衝液で数回洗浄を通したガラス繊維フィルター (Filtermat B、Wallac社を) で真空下で急速濾過する。次いで、フィルターを乾燥し、固体シンチレータ (Meltilex B / HS、Wallac社) を使用してシンチレーションカウンター (Betaplate 1204、Wallac社) で放射能を計数する。

【0485】

結果は、制御放射性リガンドの特異的結合を阻害%として表している。標準参照化合物は、 IC_{50} が算出された競合曲線を得るために、いくつかの濃度での各実験において試験された、イダゾキサンのである。

10

【0486】

書誌文献: BROWN, C.M., MAC KINNON, A.C., McGRATH, J.C., SPEDDING, M. and KILPATRICK A.T. (1990), $\alpha 2$ -adrenoceptor subtypes and imidazoline-like binding sites in the rat brain, Brit. J. Pharmacol, 99 : 803.

【0487】

【表18】

一般情報: アッセイ量及び形式: 48ウェルプレート中に1ml:

化合物の添加: 溶媒中の[100×]溶液

最大許容DMSO濃度: 1%

ExpressScreen互換性: ☒ あり ☐ なし

HTS 互換性: ☐ あり ☒ なし

20

【0488】

TAAR1 cAMPアッセイ

【0489】

ヒトTAAR1を発現するのcAMPハンター細胞株は、標準的な手順に従って、冷凍庫のストックから拡大した。細胞を、白壁384ウェルマイクロプレートに20 μ Lの総容量で播種し、試験前に適当な時間、37°Cでインキュベートした。cAMPの変調は、DiscoverX HitHunterのcAMP XS +アッセイを用いて決定した。アゴニスト決意するために、細胞を、応答を誘導するために、サンプルと共にインキュベートした。細胞から培地を吸引し、15 μ L 2:1 H BSS/10mMのヘベス: cAMPのXS +抗体試薬で置換した:。サンプルストックの中間希釈を、アッセイ緩衝液中の4Xサンプルを生成するために実施した。4xサンプルの4.5 μ Lを細胞に添加し、30または60分間、37°Cまたは室温でインキュベートした。最終アッセイビヒクル濃度は1%であった。適切な化合物のインキュベーション後、アッセイシグナルを、一時間、20 μ LのcAMP XS + ED / CL溶解カクテルとのインキュベーションし、その後、室温で3時間、20 μ LのcAMP XS + EA試薬とインキュベートすることによって生成された。マイクロプレートは、化学発光信号検出用PerkinElmer EnvisionTM機器で、次の信号の発生を読み取った。化合物の活性は、CBISデータ分析スイート (ChemInnovation、CA) を用いて分析した。Gsをアゴニストモードアッセイのために、%活性は、以下の式を用いて計算した: %活性= 100% x (試験試料のRLUの平均-ビヒクルコントロールの平均RLU) / (MAX制御のRLU平均-ビヒクル対照の平均RLU)。

30

40

【表19】

(R) -イソメテプテン結晶のX線データ

```
+++++
+  SHELXTL XLMP CRYSTAL STRUCTURE REFINEMENT - MULTI-CPU VERSION  +
+  Copyright(c) Bruker AXS Inc. 1993-2013          Version 2013/2  +
+  xs0061a                      started at 14:26:54 on 19-Apr-2013  +
+++++
```

Command line parameters: xs0061a -a50000 -b3000 -c624 -t4

10

-a sets the approximate maximum number of atoms including hydrogens.
-b sets the maximum number of full-matrix parameters (leave unchanged
for
CGLS). For example -b9000 allows refinement of 1000 anisotropic atoms
or
3000 with BLOC 1. For a 32-bit version, -b times the square root of
the
number of threads should not exceed about 65500. -c sets the
reflection
20
buffer size. This depends on the CPU cache size but will rarely need
changing. -t sets the number of threads, otherwise the multi-CPU
version
sets this equal to the number of available CPUs. For optimal
performance
on systems with hyperthreading, usually the hyperthreading should be
switched off or -t used to halve the number of threads; e.g. -t4
rather
30
than -t8 for an Intel i7 processor.

Running 4 threads on 4 processors

TITL xs0061 in C2
CELL 1.54178 36.3410 7.88266 9.82344 90.000 94.0983
90.000

ZERR 4 0.0007 0.00012 0.00018 0.000 0.0017
0.000
LATT -7
SYMM - X , Y , - Z
SFAC C H N O
UNIT 96 192 8 32

V = 2806.86 F(000) = 1080.0 Mu = 0.71 mm⁻¹ Cell 10
Wt = 1970.56 Rho = 1.166

TEMP -173

ACTA

HTAB

BOND

BOND \$H 20

CONF

WPDB

L.S. 6

FMAP 2

PLAN 10

OMIT -2 143.8

OMIT -5 1 12

OMIT -7 3 11

OMIT -16 2 11

30

TWIN

WGHT 0.103900 1.128800

BASF 0.05322

FVAR 3.98836 0.51966

PART 0

40

rem anion

C1	1	0.706163	0.429292	0.997366	11.00000	0.04257	
0.02979 =							
		0.01397	0.00280	0.00441	0.00080		
C2	1	0.737196	0.416578	0.899224	11.00000	0.03906	
0.02217 =							
		0.01755	0.00256	0.00469	-0.00129		
AFIX	13						
H2	2	0.761413	0.428392	0.953460	11.00000	-1.20000	10
AFIX	0						
C3	1	0.733519	0.561090	0.796035	11.00000	0.03842	
0.02105 =							
		0.01577	0.00147	0.00572	-0.00054		
AFIX	13						
H3	2	0.734400	0.669777	0.848669	11.00000	-1.20000	
AFIX	0						
C4	1	0.765848	0.563035	0.704206	11.00000	0.03669	20
0.02269 =							
		0.01495	0.00103	0.00358	0.00112		
AFIX	13						
H4	2	0.764812	0.455267	0.650362	11.00000	-1.20000	
AFIX	0						
C5	1	0.762613	0.710609	0.602455	11.00000	0.03771	
0.02507 =							
		0.01690	0.00232	0.00290	0.00001		
AFIX	13						30
H5	2	0.738153	0.702683	0.549339	11.00000	-1.20000	
AFIX	0						
C6	1	0.793051	0.694567	0.502852	11.00000	0.03931	
0.02949 =							
		0.01338	0.00339	0.00197	-0.00255		
O1	4	0.684903	0.304810	1.007669	11.00000	0.04330	
0.03127 =							
		0.01836	0.00140	0.00736	-0.00533		
O2	4	0.704492	0.565405	1.063210	11.00000	0.05187	40
0.02985 =							

			0.01987	-0.00213	0.01012	-0.00404		
O3	4		0.736861	0.259152	0.829142	11.00000	0.04407	
0.02391 =								
			0.02421	0.00147	0.00824	0.00177		
AFIX 147								
H3A	2		0.753630	0.196468	0.864450	11.00000	-1.50000	
AFIX 0								
O4	4		0.698945	0.555610	0.718080	11.00000	0.03859	10
0.02625 =								
			0.02065	-0.00120	0.00333	0.00254		
AFIX 147								
H4A	2		0.698511	0.471816	0.665161	11.00000	-1.50000	
AFIX 0								
O5	4		0.800339	0.566849	0.782267	11.00000	0.03729	
0.02654 =								
			0.01801	0.00002	0.00172	0.00194		20
AFIX 147								
H5A	2		0.801469	0.653978	0.831620	11.00000	-1.50000	
AFIX 0								
O6	4		0.764202	0.866703	0.674143	11.00000	0.04269	
0.02118 =								
			0.02590	0.00153	0.00527	0.00206		
AFIX 147								
H6	2		0.746633	0.928953	0.644724	11.00000	-1.50000	
AFIX 0								
O7	4		0.815560	0.814816	0.492163	11.00000	0.04407	30
0.03204 =								
			0.01724	0.00210	0.00381	-0.00749		
O8	4		0.793526	0.558252	0.434976	11.00000	0.04958	
0.03276 =								
			0.01735	-0.00154	0.00882	-0.00683		
rem cation 1								
C7	1		0.819348	0.202910	0.650323	11.00000	0.04950	40
0.03230 =								

		0.02744	0.00098	0.00141	0.00067		
AFIX	137						
H7A	2	0.828867	0.297389	0.707347	11.00000	-1.50000	
H7B	2	0.792381	0.199838	0.649884	11.00000	-1.50000	
H7C	2	0.826562	0.218425	0.556896	11.00000	-1.50000	
AFIX	0						
N1	3	0.834990	0.039478	0.706639	11.00000	0.03931	
0.03017	=						10
		0.01935	0.00134	0.00444	-0.00193		
AFIX	23						
H1A	2	0.828464	-0.052741	0.640877	11.00000	-1.20000	
H1B	2	0.823466	0.012955	0.792449	11.00000	-1.20000	
AFIX	0						
C8	1	0.876082	0.043222	0.734758	11.00000	0.03982	
0.04674	=						
		0.03289	-0.00464	0.00022	-0.00285		20
AFIX	13						
H8	2	0.881746	0.141568	0.797068	11.00000	-1.20000	
AFIX	0						
C9	1	0.895090	0.078200	0.605151	11.00000	0.04557	
0.06564	=						
		0.05385	0.01229	0.01295	-0.00205		
AFIX	137						
H9A	2	0.884468	0.005389	0.531613	11.00000	-1.50000	
H9B	2	0.921519	0.054340	0.620819	11.00000	-1.50000	30
H9C	2	0.891565	0.197476	0.579266	11.00000	-1.50000	
AFIX	0						
C10	1	0.889482	-0.114596	0.811526	11.00000	0.04077	
0.05675	=						
		0.04016	0.00107	0.00061	0.00232		
AFIX	23						
H10A	2	0.874505	-0.129428	0.890996	11.00000	-1.20000	
H10B	2	0.915311	-0.095442	0.847279	11.00000	-1.20000	
AFIX	0						40

C11 1 0.887981 -0.279556 0.729606 11.00000 0.05079

0.05548 =

0.04590 -0.00371 0.00106 0.00148

AFIX 23

H11A 2 0.862621 -0.297923 0.688522 11.00000 -1.20000

H11B 2 0.904765 -0.271591 0.654796 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C12 1 0.899169 -0.425602 0.820456 11.00000 0.05925

10

0.05858 =

0.06679 -0.00308 -0.01167 0.00706

AFIX 43

H12 2 0.880945 -0.465923 0.877147 11.00000 -1.20000

AFIX 0

C13 1 0.930887 -0.505015 0.831839 11.00000 0.07218

0.06479 =

0.12357 -0.02518 -0.02976 0.01849

C14 1 0.937543 -0.645845 0.938741 11.00000 0.13726

20

0.06373 =

0.18150 -0.02967 -0.10210 0.03701

AFIX 137

H14A 2 0.955775 -0.607385 1.010448 11.00000 -1.50000

H14B 2 0.946774 -0.747519 0.894967 11.00000 -1.50000

H14C 2 0.914329 -0.672521 0.979041 11.00000 -1.50000

AFIX 0

C15 1 0.961569 -0.466204 0.744866 11.00000 0.07420

30

0.15932 =

0.29645 -0.03694 0.04293 0.03960

AFIX 137

H15A 2 0.969859 -0.571080 0.703075 11.00000 -1.50000

H15B 2 0.982111 -0.415748 0.800970 11.00000 -1.50000

H15C 2 0.952996 -0.386159 0.673130 11.00000 -1.50000

AFIX 0

EADP C16 C16'

40

EADP N2 N2'

SIMU 0.01 C16 > C24'

PART -1

SAME C7 > C15

C16 1 0.817876 -0.575492 1.145028 21.00000 0.05879

0.03379 =

0.02613 0.00387 -0.00301 -0.00301

AFIX 137

10

H16A 2 0.824783 -0.577631 1.050419 21.00000 -1.50000

H16B 2 0.790934 -0.577668 1.146063 21.00000 -1.50000

H16C 2 0.828322 -0.674800 1.193796 21.00000 -1.50000

AFIX 0

N2 3 0.832394 -0.418590 1.212875 21.00000 0.03675

0.03922 =

0.01831 0.00444 0.00551 -0.00412

AFIX 23

20

H2A 2 0.824418 -0.320208 1.155467 21.00000 -1.20000

H2B 2 0.821089 -0.406530 1.301116 21.00000 -1.20000

AFIX 0

C17 1 0.873014 -0.411688 1.238798 21.00000 0.04098

0.05984 =

0.03281 0.00981 0.01325 -0.00784

AFIX 13

H17 2 0.883981 -0.467369 1.159670 21.00000 -1.20000

AFIX 0

30

C18 1 0.885252 -0.514419 1.367056 21.00000 0.05376

0.10799 =

0.03830 0.03039 -0.00215 0.01548

AFIX 137

H18A 2 0.874314 -0.465184 1.446397 21.00000 -1.50000

H18B 2 0.912208 -0.511356 1.381479 21.00000 -1.50000

H18C 2 0.877041 -0.632240 1.355094 21.00000 -1.50000

AFIX 0

C19 1 0.886726 -0.230538 1.245134 21.00000 0.05783

40

0.08011 =

		0.04446	0.00148	0.00847	-0.01746		
AFIX	23						
H19A	2	0.881834	-0.181452	1.334831	21.00000	-1.20000	
H19B	2	0.872764	-0.163246	1.173719	21.00000	-1.20000	
AFIX	0						
C20	1	0.927940	-0.216222	1.225018	21.00000	0.06125	
0.09971	=						
		0.05744	-0.01526	0.01160	-0.02412		10
AFIX	23						
H20A	2	0.941704	-0.299118	1.284802	21.00000	-1.20000	
H20B	2	0.932335	-0.243875	1.129221	21.00000	-1.20000	
AFIX	0						
C21	1	0.941852	-0.040835	1.257853	21.00000	0.06898	
0.09165	=						
		0.06506	0.00085	0.00994	-0.03485		
AFIX	43						
H21	2	0.929850	0.048653	1.207409	21.00000	-1.20000	20
AFIX	0						
C22	1	0.968782	0.004998	1.348389	21.00000	0.05593	
0.09469	=						
		0.08296	-0.00832	0.01894	-0.01592		
C23	1	0.990770	-0.116243	1.445192	21.00000	0.09515	
0.11136	=						
		0.13723	-0.01484	-0.03882	-0.00986		
AFIX	137						30
H23A	2	0.981281	-0.231853	1.431714	21.00000	-1.50000	
H23B	2	0.988239	-0.081326	1.539812	21.00000	-1.50000	
H23C	2	1.016854	-0.113099	1.425966	21.00000	-1.50000	
AFIX	0						
C24	1	0.978993	0.188866	1.365377	21.00000	0.07487	
0.09986	=						
		0.14217	-0.01248	0.01156	-0.02779		
AFIX	137						
H24A	2	0.966749	0.254831	1.290662	21.00000	-1.50000	40
H24B	2	1.005789	0.201401	1.363821	21.00000	-1.50000	

H24C 2 0.971102 0.230298 1.452729 21.00000 -1.50000
AFIX 0

PART -2

SAME C7 > C15

C16' 1 0.822474 -0.582154 1.157335 -21.00000 0.05879
0.03379 =
0.02613 0.00387 -0.00301 -0.00301

10

AFIX 137

H16D 2 0.833363 -0.609037 1.071487 -21.00000 -1.50000
H16E 2 0.795514 -0.583338 1.142778 -21.00000 -1.50000
H16F 2 0.830331 -0.666839 1.226451 -21.00000 -1.50000
AFIX 0
N2' 3 0.834865 -0.412062 1.204537 -21.00000 0.03675

0.03922 =

0.01831 0.00444 0.00551 -0.00412

AFIX 23

H2'1 2 0.823993 -0.387542 1.291995 -21.00000 -1.20000
H2'2 2 0.825077 -0.327009 1.137188 -21.00000 -1.20000
AFIX 0

C17' 1 0.875937 -0.390422 1.224743 -21.00000 0.03429

0.06551 =

0.04099 0.01648 0.00156 0.00092

AFIX 13

H17' 2 0.887276 -0.415521 1.137154 -21.00000 -1.20000
AFIX 0

C18' 1 0.889488 -0.522456 1.333484 -21.00000 0.04897

0.11025 =

0.04485 0.03451 0.00059 0.00325

AFIX 137

H18D 2 0.877147 -0.502778 1.417567 -21.00000 -1.50000
H18E 2 0.916224 -0.511358 1.352396 -21.00000 -1.50000
H18F 2 0.883681 -0.636901 1.299397 -21.00000 -1.50000

AFIX 0

40

C19' 1 0.882397 -0.205886 1.261806 -21.00000 0.04804
0.07212 =

0.04329 -0.01175 0.00994 -0.02480

AFIX 23

H19C 2 0.869473 -0.181479 1.344983 -21.00000 -1.20000

H19D 2 0.870717 -0.135389 1.187312 -21.00000 -1.20000

AFIX 0

C20' 1 0.922566 -0.149044 1.287409 -21.00000 0.05260
0.09441 =

0.05457 -0.01613 0.00976 -0.02394

AFIX 23

H20C 2 0.922930 -0.027174 1.311822 -21.00000 -1.20000

H20D 2 0.933911 -0.212512 1.366632 -21.00000 -1.20000

AFIX 0

C21' 1 0.945346 -0.174157 1.170077 -21.00000 0.06350
0.10756 =

0.06153 -0.01127 0.01457 -0.01850

AFIX 43

H21' 2 0.939904 -0.272660 1.116663 -21.00000 -1.20000

AFIX 0

C22' 1 0.972093 -0.078333 1.129969 -21.00000 0.06251
0.13060 =

0.06460 0.00888 -0.00025 -0.02631

C23' 1 0.991673 -0.118703 1.003156 -21.00000 0.07933
0.19500 =

0.08515 0.02434 0.00025 -0.03709

AFIX 137

H23D 2 1.017376 -0.149016 1.029059 -21.00000 -1.50000

H23E 2 0.991005 -0.019171 0.943252 -21.00000 -1.50000

H23F 2 0.979327 -0.214088 0.954963 -21.00000 -1.50000

AFIX 0

C24' 1 0.982867 0.080901 1.201647 -21.00000 0.12470
0.12670 =

0.09922 0.02656 0.00427 -0.03189

AFIX 137

10

20

30

40

H24D	2	0.960708	0.139962	1.227738	-21.00000	-1.50000
H24E	2	0.996238	0.153625	1.141054	-21.00000	-1.50000
H24F	2	0.998797	0.054679	1.283669	-21.00000	-1.50000
AFIX	0					
HKLF	4					

Covalent radii and connectivity table for xs0061 in C2

10

C 0.770
H 0.320
N 0.700
O 0.660

C1 - O2 O1 C2

C2 - O3 C3 C1

C3 - O4 C2 C4

C4 - O5 C3 C5

20

C5 - O6 C4 C6

C6 - O7 O8 C5

O1 - C1

O2 - C1

O3 - C2

O4 - C3

O5 - C4

O6 - C5

30

O7 - C6

O8 - C6

C7 - N1

N1 - C7 C8

C8 - N1 C9 C10

C9 - C8

C10 - C8 C11

C11 - C12 C10

C12 - C13 C11

40

C13 - C12 C15 C14

C14 - C13
C15 - C13
C16 - N2
N2 - C17 C16
C17 - N2 C19 C18
C18 - C17
C19 - C17 C20
C20 - C21 C19 10
C21 - C22 C20
C22 - C21 C24 C23
C23 - C22
C24 - C22
C16' - N2'
N2' - C16' C17'
C17' - N2' C19' C18'
C18' - C17' 20
C19' - C17' C20'
C20' - C21' C19'
C21' - C22' C20'
C22' - C21' C24' C23'
C23' - C22'
C24' - C22'

Floating origin restraints generated 30

31163 Reflections read, of which 49 rejected

-44 ≤ h ≤ 44, -9 ≤ k ≤ 9, -10 ≤ l ≤ 12, Max. 2-theta
= 143.79

0 Systematic absence violations 40

Inconsistent equivalents etc.

h	k	l	Fo ²	Sigma(Fo ²)	N	Esd of mean(Fo ²)
0	-8	0	37612.37	356.11	2	2506.95
3	-1	0	129724.34	664.44	2	3581.50
3	1	0	127969.05	585.70	2	3802.50
0	2	0	253497.31	1019.99	2	10841.00
-5	1	1	226222.55	848.73	2	5212.00
37	-5	2	2320.71	50.47	2	318.39
-16	0	2	242097.92	553.34	9	3632.76
-8	0	2	198360.67	594.36	4	3814.55
5	1	2	890483.38	1884.13	5	11280.84
-1	-9	3	6005.21	65.54	4	399.23
1	-9	4	4688.19	69.62	2	565.54
-12	-8	6	3060.60	70.89	2	415.45
-6	-8	6	9264.09	115.16	2	698.19
8	-6	6	11183.06	171.69	4	867.37
16	-6	6	14121.38	183.43	2	988.75
9	-5	7	9292.60	157.89	4	912.85
-3	-7	8	5566.82	104.30	2	597.72
-14	-6	8	10692.13	161.21	2	1028.60
17	-5	8	2610.52	68.71	2	360.35
19	-5	8	3072.10	70.44	2	401.68
-30	-4	8	9274.25	111.27	2	623.44
-2	-4	8	21511.16	216.40	5	1146.35
0	-2	8	23586.72	213.84	5	1150.57
-26	2	8	775.24	47.93	2	251.68
-7	5	8	5725.96	135.60	2	2553.40
-6	6	8	5955.66	126.86	2	651.50
0	6	8	10722.69	179.33	2	1021.63
8	-6	9	949.98	34.98	2	251.73
-3	-3	9	30996.34	250.00	4	1403.31

10

20

30

-21	-1	9	9260.13	54.25	2	7485.53
-19	-1	9	6100.72	108.51	2	3369.77
-24	0	9	1233.71	48.50	2	849.58
-30	2	9	729.83	36.95	2	248.40
-23	3	9	4981.32	93.33	2	2175.87
-3	3	9	31239.06	230.54	5	1239.20
-10	4	9	5190.47	138.84	2	880.10
-3	5	9	11887.99	182.78	2	1603.00
-21	-1	10	1736.59	48.23	2	1379.01
-19	-1	10	6749.07	184.77	2	2977.34
-22	0	10	5822.31	162.13	2	1863.76
-20	0	10	8987.51	216.19	2	3429.31
-18	0	10	2977.96	139.45	2	1058.78
-16	0	10	4113.75	97.81	2	3778.91
-19	1	10	5232.78	171.84	2	1601.98
-17	1	10	2745.86	98.92	2	1678.76
-18	2	10	2565.30	52.30	2	2728.76
-16	2	10	7615.25	36.94	2	8254.07
18	2	10	6130.45	96.49	2	525.71
-17	3	10	959.46	50.73	2	457.43
-15	3	10	318.21	32.13	2	254.96

10

20

** etc. **

66 Inconsistent equivalents

30

5499 Unique reflections, of which 0 suppressed

R(int) = 0.0287 R(sigma) = 0.0154 Friedel opposites not merged

Maximum memory for data reduction = 5898 / 65132

40

Number of data for d > 0.811Å (CIF: max) and d > 0.833Å (CIF: full)

(ignoring systematic absences):

Unique reflections found (point group)	5513	5076
Unique reflections possible (point group)	5514	5078
Unique reflections found (Laue group)	2969	2737
Unique reflections possible (Laue group)	2970	2739
Unique Friedel pairs found	2544	2339
Unique Friedel pairs possible	2544	2339

10

Default effective X-H and X-D distances for T = -173.0C

AFIX m = 1 2 3 4 4[N] 3[N] 15[B] 8[O] 9 9[N]
 16
 d(X-H) = 1.00 0.99 0.98 0.95 0.88 0.91 1.12 0.84 0.95 0.88
 0.95

Note that these distances are chosen to give the best fit to the X-ray data

20

and so avoid the introduction of systematic error. The true internuclear

distances are longer and do not vary with temperature! The apparent variation with temperature is caused by libration.

Least-squares cycle 1 Maximum vector length = 623 Memory
 required = 7228 / 612385

30

wR2 = 0.1486 before cycle 1 for 5499 data and 403 / 403
 parameters

Disagreeable restraints before cycle 1

Observed	Target	Error	Sigma	Restraint
		-0.0389	0.0100	SIMU U22 C21 C22'

40

-0.0688 0.0200 SIMU U11 C22 C24'
 -0.0644 0.0200 SIMU U22 C22' C23'
 -0.0622 0.0200 SIMU U11 C22' C24'

Summary of restraints applied in cycle 1

		ANTIBUMP	DFIX	DANG SAME/SADI	CHIV/Z	CHIV/NZ	FLAT	10
DELU	RIGU	SIMU	ISOR	SUMP				

	Number	0	0	0	57	0	0	0
0	0	246	0	0				

rms sigma	0.0000	0.0000	0.0000	0.0321	0.0000	0.0000	0.0000
0.0000	0.0000	0.0150	0.0000	0.0000			

rms deviation	0.0000	0.0000	0.0000	0.0290	0.0000	0.0000	0.0000	20
0.0000	0.0000	0.0180	0.0000	0.0000				

GooF = S = 1.054; Restrained GooF = 1.060 for 304
 restraints

Weight = 1 / [sigma^2(Fo^2) + (0.1039 * P)^2 + 1.13 * P]
 where P = (Max (Fo^2, 0) + 2 * Fc^2) / 3 30

N	value	esd	shift/esd	parameter
1	3.98836	0.01343	0.000	OSF
2	0.51966	0.00401	0.001	FVAR 2
3	0.05322	0.27877	0.000	BASF 1

Mean shift/esd = 0.001 Maximum = -0.005 for x C3 40

Max. shift = 0.000 Å for H15B Max. dU = 0.000 for C1

Least-squares cycle 2 Maximum vector length = 623 Memory
required = 7228 / 612385

wR2 = 0.1486 before cycle 2 for 5499 data and 403 / 403
parameters

10

Disagreeable restraints before cycle 2

Observed	Target	Error	Sigma	Restraint
		-0.0389	0.0100	SIMU U22 C21 C22'
		-0.0688	0.0200	SIMU U11 C22 C24'
		-0.0644	0.0200	SIMU U22 C22' C23'
		-0.0622	0.0200	SIMU U11 C22' C24'

20

Summary of restraints applied in cycle 2

DELU	RIGU	ANTIBUMP SIMU	DFIX ISOR	DANG SAME/SADI SUMP	CHIV/Z	CHIV/NZ	FLAT
	Number	0	0	0	57	0	0
0	0	246	0	0			
	rms sigma	0.0000	0.0000	0.0000	0.0321	0.0000	0.0000
	0.0000	0.0000	0.0150	0.0000	0.0000		
	rms deviation	0.0000	0.0000	0.0000	0.0290	0.0000	0.0000
	0.0000	0.0000	0.0180	0.0000	0.0000		

30

40

GooF = S = 1.054; Restrained GooF = 1.060 for 304
restraints

Weight = 1 / [$\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.1039 * P)^2 + 1.13 * P$]
where $P = (\text{Max}(\text{Fo}^2, 0) + 2 * \text{Fc}^2) / 3$

N	value	esd	shift/esd	parameter
1	3.98836	0.01343	0.000	OSF
2	0.51966	0.00401	0.000	FVAR 2
3	0.05322	0.27877	0.000	BASF 1

10

Mean shift/esd = 0.000 Maximum = -0.002 for U12 O3

Max. shift = 0.000 A for H15A Max. dU = 0.000 for O4

20

Least-squares cycle 3 Maximum vector length = 623 Memory
required = 7228 / 612385

wR2 = 0.1486 before cycle 3 for 5499 data and 403 / 403
parameters

Disagreeable restraints before cycle 3

30

Observed	Target	Error	Sigma	Restraint
		-0.0389	0.0100	SIMU U22 C21 C22'
		-0.0688	0.0200	SIMU U11 C22 C24'
		-0.0644	0.0200	SIMU U22 C22' C23'
		-0.0622	0.0200	SIMU U11 C22' C24'

40

Summary of restraints applied in cycle 3

DELU	RIGU	ANTIBUMP SIMU	DFIX ISOR	DANG SAME/SADI SUMP	CHIV/Z	CHIV/NZ	FLAT
------	------	------------------	--------------	------------------------	--------	---------	------

	Number	0	0	0	57	0	0
0	0	246	0	0			

10

rms sigma	0.0000	0.0000	0.0000	0.0321	0.0000	0.0000	0.0000
0.0000	0.0000	0.0150	0.0000	0.0000			

rms deviation	0.0000	0.0000	0.0000	0.0290	0.0000	0.0000	0.0000
0.0000	0.0000	0.0180	0.0000	0.0000			

20

GooF = S = 1.054; Restrained GooF = 1.060 for 304
restraints

Weight = 1 / [sigma^2(Fo^2) + (0.1039 * P)^2 + 1.13 * P]
where P = (Max (Fo^2, 0) + 2 * Fc^2) / 3

N	value	esd	shift/esd	parameter
1	3.98836	0.01343	0.000	OSF
2	0.51966	0.00401	0.000	FVAR 2
3	0.05323	0.27876	0.000	BASF 1

30

Mean shift/esd = 0.000 Maximum = -0.001 for x O8

Max. shift = 0.000 A for H16D Max. dU = 0.000 for C15

40

Least-squares cycle 4 Maximum vector length = 623 Memory
required = 7228 / 612385

wR2 = 0.1486 before cycle 4 for 5499 data and 403 / 403
parameters

Disagreeable restraints before cycle 4

Observed	Target	Error	Sigma	Restraint
		-0.0389	0.0100	SIMU U22 C21 C22'
		-0.0688	0.0200	SIMU U11 C22 C24'
		-0.0644	0.0200	SIMU U22 C22' C23'
		-0.0622	0.0200	SIMU U11 C22' C24'

10

Summary of restraints applied in cycle 4

		ANTIBUMP	DFIX	DANG SAME/SADI	CHIV/Z	CHIV/NZ	FLAT
DELU	RIGU	SIMU	ISOR	SUMP			
	Number	0	0	0	57	0	0
0	0	246	0	0			
	rms sigma	0.0000	0.0000	0.0000	0.0321	0.0000	0.0000
	0.0000	0.0000	0.0150	0.0000	0.0000		
	rms deviation	0.0000	0.0000	0.0000	0.0290	0.0000	0.0000
	0.0000	0.0000	0.0180	0.0000	0.0000		

20

30

GooF = S = 1.054; Restrained GooF = 1.060 for 304
restraints

Weight = 1 / [sigma^2(Fo^2) + (0.1039 * P)^2 + 1.13 * P]
where P = (Max (Fo^2, 0) + 2 * Fc^2) / 3

40

N	value	esd	shift/esd	parameter
1	3.98836	0.01343	0.000	OSF
2	0.51966	0.00401	0.000	FVAR 2
3	0.05323	0.27875	0.000	BASF 1

Mean shift/esd = 0.000 Maximum = 0.000 for x C6

Max. shift = 0.000 A for H16F Max. dU = 0.000 for C23'

10

Least-squares cycle 5 Maximum vector length = 623 Memory
required = 7228 / 612385

wR2 = 0.1486 before cycle 5 for 5499 data and 403 / 403
parameters

20

Disagreeable restraints before cycle 5

Observed	Target	Error	Sigma	Restraint
		-0.0389	0.0100	SIMU U22 C21 C22'
		-0.0688	0.0200	SIMU U11 C22 C24'
		-0.0644	0.0200	SIMU U22 C22' C23'
		-0.0622	0.0200	SIMU U11 C22' C24'

30

Summary of restraints applied in cycle 5

		ANTIBUMP	DFIX	DANG SAME/SADI	CHIV/Z	CHIV/NZ	FLAT
DELU	RIGU	SIMU	ISOR	SUMP			

Number 0 0 0 57 0 0 0
 0 0 246 0 0

rms sigma 0.0000 0.0000 0.0000 0.0321 0.0000 0.0000 0.0000
 0.0000 0.0000 0.0150 0.0000 0.0000

rms deviation 0.0000 0.0000 0.0000 0.0290 0.0000 0.0000 0.0000
 0.0000 0.0000 0.0180 0.0000 0.0000

10

GooF = S = 1.054; Restrained GooF = 1.060 for 304
 restraints

Weight = 1 / [sigma^2(Fo^2) + (0.1039 * P)^2 + 1.13 * P]
 where P = (Max (Fo^2, 0) + 2 * Fc^2) / 3

20

N	value	esd	shift/esd	parameter
1	3.98836	0.01343	0.000	OSF
2	0.51966	0.00401	0.000	FVAR 2
3	0.05323	0.27875	0.000	BASF 1

Mean shift/esd = 0.000 Maximum = 0.000 for x O8

30

Max. shift = 0.000 A for H16E Max. dU = 0.000 for C18'

Least-squares cycle 6 Maximum vector length = 623 Memory
 required = 7228 / 612385

wR2 = 0.1486 before cycle 6 for 5499 data and 403 / 403
 parameters

40

Disagreeable restraints before cycle 6

Observed	Target	Error	Sigma	Restraint
		-0.0389	0.0100	SIMU U22 C21 C22'
		-0.0688	0.0200	SIMU U11 C22 C24'
		-0.0644	0.0200	SIMU U22 C22' C23'
		-0.0622	0.0200	SIMU U11 C22' C24'

10

Summary of restraints applied in cycle 6

DELU	RIGU	ANTIBUMP SIMU	DFIX ISOR	DANG SAME/SADI SUMP	CHIV/Z	CHIV/NZ	FLAT
	Number	0	0	0	57	0	0
0	0	246	0	0			

20

rms sigma	0.0000	0.0000	0.0000	0.0321	0.0000	0.0000	0.0000
0.0000	0.0000	0.0150	0.0000	0.0000			

rms deviation	0.0000	0.0000	0.0000	0.0290	0.0000	0.0000	0.0000
0.0000	0.0000	0.0180	0.0000	0.0000			

GooF = S = 1.054; Restrained GooF = 1.060 for 304 restraints

30

Weight = 1 / [sigma^2(Fo^2) + (0.1039 * P)^2 + 1.13 * P]
 where P = (Max (Fo^2, 0) + 2 * Fc^2) / 3

N	value	esd	shift/esd	parameter
1	3.98836	0.01343	0.000	OSF

40

2	0.51966	0.00401	0.000	FVAR	2
3	0.05323	0.27875	0.000	BASF	1

Mean shift/esd = 0.000 Maximum = 0.000 for x C6

Max. shift = 0.000 Å for H23F Max. dU = 0.000 for C18'

10

Largest correlation matrix elements

-0.993 z N2' / z N2	-0.950 U33 N2 / z N2	
-0.895 z C17' / z C17		
-0.990 z C16' / z C16	0.950 z N2' / U33 N2	
-0.891 U33 C18' / z C18		
-0.983 y N2' / y N2	-0.947 x C16' / U11 C16	
0.881 z C18' / U33 C18		
-0.981 y C16' / y C16	0.944 U11 C16 / x C16	20
-0.874 z C19' / z C19		
-0.977 x N2' / x N2	-0.910 x C17' / x C17	
-0.864 x N2' / U11 N2		
-0.977 x C16' / x C16	-0.909 x C18' / x C18	
0.862 U11 N2 / x N2		
-0.964 z C16' / U33 C16	-0.897 y C16' / U12 C16	
-0.858 z N2' / U13 N2		
0.962 U33 C16 / z C16	0.896 U12 C16 / y C16	30
0.853 U13 N2 / z N2		

Idealized hydrogen atom generation before cycle 7

Name x y z AFIX d(X-H) shift Bonded to
Conformation determined by

40

H2	0.7614	0.4284	0.9535	13	1.000	0.000	C2
O3 C3 C1							
H3	0.7344	0.6698	0.8487	13	1.000	0.000	C3
O4 C2 C4							
H4	0.7648	0.4553	0.6504	13	1.000	0.000	C4
O5 C3 C5							
H5	0.7382	0.7027	0.5493	13	1.000	0.000	C5
O6 C4 C6							
H3A	0.7536	0.1965	0.8644	147	0.840	0.000	O3
C2 H3A							
H4A	0.6985	0.4718	0.6652	147	0.840	0.000	O4
C3 H4A							
H5A	0.8015	0.6540	0.8316	147	0.840	0.000	O5
C4 H5A							
H6	0.7466	0.9290	0.6447	147	0.840	0.000	O6
C5 H6							
H7A	0.8289	0.2974	0.7073	137	0.980	0.000	C7
N1 H7A							
H7B	0.7924	0.1998	0.6499	137	0.980	0.000	C7
N1 H7A							
H7C	0.8266	0.2184	0.5569	137	0.980	0.000	C7
N1 H7A							
H1A	0.8285	-0.0527	0.6409	23	0.990	0.000	N1
C7 C8							
H1B	0.8235	0.0130	0.7924	23	0.990	0.000	N1
C7 C8							
H8	0.8817	0.1416	0.7971	13	1.000	0.000	C8
N1 C9 C10							
H9A	0.8845	0.0054	0.5316	137	0.980	0.000	C9
C8 H9A							
H9B	0.9215	0.0543	0.6208	137	0.980	0.000	C9
C8 H9A							
H9C	0.8916	0.1975	0.5793	137	0.980	0.000	C9
C8 H9A							

10

20

30

40

H10A	0.8745	-0.1294	0.8910	23	0.990	0.000	C10
C8 C11							
H10B	0.9153	-0.0954	0.8473	23	0.990	0.000	C10
C8 C11							
H11A	0.8626	-0.2979	0.6885	23	0.990	0.000	C11
C12 C10							
H11B	0.9048	-0.2716	0.6548	23	0.990	0.000	C11
C12 C10							
H12	0.8809	-0.4659	0.8771	43	0.950	0.000	C12
C13 C11							
H14A	0.9558	-0.6074	1.0104	137	0.980	0.000	C14
C13 H14A							
H14B	0.9468	-0.7475	0.8950	137	0.980	0.000	C14
C13 H14A							
H14C	0.9143	-0.6725	0.9790	137	0.980	0.000	C14
C13 H14A							
H15A	0.9699	-0.5711	0.7031	137	0.980	0.000	C15
C13 H15A							
H15B	0.9821	-0.4157	0.8010	137	0.980	0.000	C15
C13 H15A							
H15C	0.9530	-0.3862	0.6731	137	0.980	0.000	C15
C13 H15A							
H16A	0.8248	-0.5776	1.0504	137	0.980	0.000	C16
N2 H16A							
H16B	0.7909	-0.5777	1.1461	137	0.980	0.000	C16
N2 H16A							
H16C	0.8283	-0.6748	1.1938	137	0.980	0.000	C16
N2 H16A							
H2A	0.8244	-0.3202	1.1555	23	0.990	0.000	N2
C17 C16							
H2B	0.8211	-0.4065	1.3011	23	0.990	0.000	N2
C17 C16							
H17	0.8840	-0.4674	1.1597	13	1.000	0.000	C17
N2 C19 C18							

10

20

30

40

H18A	0.8743	-0.4652	1.4464	137	0.980	0.000	C18
C17 H18A							
H18B	0.9122	-0.5114	1.3815	137	0.980	0.000	C18
C17 H18A							
H18C	0.8770	-0.6322	1.3551	137	0.980	0.000	C18
C17 H18A							
H19A	0.8818	-0.1815	1.3348	23	0.990	0.000	C19
C17 C20							
H19B	0.8728	-0.1632	1.1737	23	0.990	0.000	C19
C17 C20							
H20A	0.9417	-0.2991	1.2848	23	0.990	0.000	C20
C21 C19							
H20B	0.9323	-0.2439	1.1292	23	0.990	0.000	C20
C21 C19							
H21	0.9298	0.0487	1.2074	43	0.950	0.000	C21
C22 C20							
H23A	0.9813	-0.2319	1.4317	137	0.980	0.000	C23
C22 H23A							
H23B	0.9882	-0.0813	1.5398	137	0.980	0.000	C23
C22 H23A							
H23C	1.0169	-0.1131	1.4260	137	0.980	0.000	C23
C22 H23A							
H24A	0.9667	0.2548	1.2907	137	0.980	0.000	C24
C22 H24A							
H24B	1.0058	0.2014	1.3638	137	0.980	0.000	C24
C22 H24A							
H24C	0.9711	0.2303	1.4527	137	0.980	0.000	C24
C22 H24A							
H16D	0.8334	-0.6090	1.0715	137	0.980	0.000	C16'
N2' H16D							
H16E	0.7955	-0.5833	1.1428	137	0.980	0.000	C16'
N2' H16D							
H16F	0.8303	-0.6668	1.2265	137	0.980	0.000	C16'
N2' H16D							

10

20

30

40

H2'1	0.8240	-0.3875	1.2920	23	0.990	0.000	N2'
C16'	C17'						
H2'2	0.8251	-0.3270	1.1372	23	0.990	0.000	N2'
C16'	C17'						
H17'	0.8873	-0.4155	1.1372	13	1.000	0.000	C17'
N2'	C19'	C18'					
H18D	0.8771	-0.5028	1.4176	137	0.980	0.000	C18'
C17'	H18D						
H18E	0.9162	-0.5114	1.3524	137	0.980	0.000	C18'
C17'	H18D						
H18F	0.8837	-0.6369	1.2994	137	0.980	0.000	C18'
C17'	H18D						
H19C	0.8695	-0.1815	1.3450	23	0.990	0.000	C19'
C17'	C20'						
H19D	0.8707	-0.1354	1.1873	23	0.990	0.000	C19'
C17'	C20'						
H20C	0.9229	-0.0272	1.3118	23	0.990	0.000	C20'
C21'	C19'						
H20D	0.9339	-0.2125	1.3666	23	0.990	0.000	C20'
C21'	C19'						
H21'	0.9399	-0.2727	1.1167	43	0.950	0.000	C21'
C22'	C20'						
H23D	1.0174	-0.1490	1.0291	137	0.980	0.000	C23'
C22'	H23D						
H23E	0.9910	-0.0192	0.9433	137	0.980	0.000	C23'
C22'	H23D						
H23F	0.9793	-0.2141	0.9550	137	0.980	0.000	C23'
C22'	H23D						
H24D	0.9607	0.1400	1.2277	137	0.980	0.000	C24'
C22'	H24D						
H24E	0.9962	0.1536	1.1411	137	0.980	0.000	C24'
C22'	H24D						
H24F	0.9988	0.0547	1.2837	137	0.980	0.000	C24'
C22'	H24D						

10

20

30

40

xs0061 in C2

ATOM	x	y	z	sof	U11
U22	U33	U23	U13	U12	Ueq
C1	0.70616	0.42929	0.99737	1.00000	0.04257
0.02979	0.01397	0.00280	0.00441	0.00080	0.02866
0.00480	0.00007	0.00037	0.00024	0.00000	0.00130
0.00151	0.00108	0.00105	0.00094	0.00111	0.00058
C2	0.73720	0.41658	0.89922	1.00000	0.03906
0.02217	0.01755	0.00256	0.00469	-0.00129	0.02613
0.00467	0.00007	0.00036	0.00024	0.00000	0.00122
0.00126	0.00110	0.00104	0.00091	0.00103	0.00053
H2	0.76141	0.42839	0.95346	1.00000	0.03136
				0.00000	0.00000
C3	0.73352	0.56109	0.79604	1.00000	0.03842
0.02105	0.01577	0.00147	0.00572	-0.00054	0.02490
0.00462	0.00007	0.00038	0.00024	0.00000	0.00119
0.00113	0.00102	0.00111	0.00085	0.00108	0.00049
H3	0.73440	0.66978	0.84867	1.00000	0.02988
				0.00000	0.00000
C4	0.76585	0.56304	0.70421	1.00000	0.03669
0.02269	0.01495	0.00103	0.00358	0.00112	0.02469
0.00464	0.00007	0.00038	0.00024	0.00000	0.00117
0.00116	0.00102	0.00112	0.00084	0.00107	0.00049
H4	0.76481	0.45527	0.65036	1.00000	0.02963
				0.00000	0.00000

10

20

30

C5	0.76261	0.71061	0.60246	1.00000	0.03771
0.02507	0.01690	0.00232	0.00290	0.00001	0.02652
0.00461	0.00007	0.00037	0.00023	0.00000	0.00121
0.00137	0.00106	0.00108	0.00089	0.00105	0.00055

H5	0.73815	0.70268	0.54934	1.00000	0.03182
				0.00000	0.00000

10

C6	0.79305	0.69457	0.50285	1.00000	0.03931
0.02949	0.01338	0.00339	0.00197	-0.00255	0.02739
0.00456	0.00007	0.00038	0.00023	0.00000	0.00125
0.00144	0.00103	0.00105	0.00090	0.00107	0.00056

O1	0.68490	0.30481	1.00767	1.00000	0.04330
0.03127	0.01836	0.00140	0.00736	-0.00533	0.03073
0.00335	0.00005	0.00028	0.00017	0.00000	0.00098
0.00103	0.00084	0.00078	0.00071	0.00084	0.00043

20

O2	0.70449	0.56540	1.06321	1.00000	0.05187
0.02985	0.01987	-0.00213	0.01012	-0.00404	0.03350
0.00349	0.00005	0.00029	0.00018	0.00000	0.00105
0.00105	0.00084	0.00092	0.00073	0.00090	0.00045

O3	0.73686	0.25915	0.82914	1.00000	0.04407
0.02391	0.02421	0.00147	0.00824	0.00177	0.03045
0.00329	0.00005	0.00024	0.00018	0.00000	0.00101
0.00108	0.00093	0.00077	0.00075	0.00074	0.00045

30

H3A	0.75363	0.19647	0.86445	1.00000	0.04568
				0.00000	0.00000

O4	0.69895	0.55561	0.71808	1.00000	0.03859
0.02625	0.02065	-0.00120	0.00333	0.00254	0.02844

0.00322	0.00005	0.00027	0.00017	0.00000	0.00088
0.00094	0.00082	0.00088	0.00065	0.00082	0.00040

H4A	0.69851	0.47182	0.66516	1.00000	0.04266
				0.00000	0.00000

O5	0.80034	0.56685	0.78227	1.00000	0.03729
0.02654	0.01801	0.00002	0.00172	0.00194	0.02729
0.00319	0.00005	0.00027	0.00016	0.00000	0.00086
0.00096	0.00078	0.00085	0.00064	0.00080	0.00040

10

H5A	0.80147	0.65398	0.83162	1.00000	0.04094
				0.00000	0.00000

O6	0.76420	0.86670	0.67414	1.00000	0.04269
0.02118	0.02590	0.00153	0.00527	0.00206	0.02979
0.00332	0.00005	0.00024	0.00018	0.00000	0.00096
0.00100	0.00095	0.00077	0.00073	0.00074	0.00044

20

H6	0.74663	0.92895	0.64472	1.00000	0.04468
				0.00000	0.00000

O7	0.81556	0.81482	0.49216	1.00000	0.04407
0.03204	0.01724	0.00210	0.00381	-0.00749	0.03104
0.00322	0.00005	0.00027	0.00017	0.00000	0.00097
0.00108	0.00084	0.00076	0.00071	0.00085	0.00044

30

O8	0.79353	0.55825	0.43498	1.00000	0.04958
0.03276	0.01735	-0.00154	0.00882	-0.00683	0.03292
0.00342	0.00005	0.00030	0.00017	0.00000	0.00102
0.00105	0.00080	0.00092	0.00070	0.00092	0.00044

C7	0.81935	0.20291	0.65032	1.00000	0.04950
0.03230	0.02744	0.00098	0.00141	0.00067	0.03648

40

0.00526 0.00008 0.00040 0.00028 0.00000 0.00150
 0.00163 0.00130 0.00130 0.00108 0.00129 0.00065

H7A 0.82887 0.29739 0.70735 1.00000 0.05472
 0.00000 0.00000

H7B 0.79238 0.19984 0.64988 1.00000 0.05472
 0.00000 0.00000

10

H7C 0.82656 0.21843 0.55690 1.00000 0.05472
 0.00000 0.00000

N1 0.83499 0.03948 0.70664 1.00000 0.03931
 0.03017 0.01935 0.00134 0.00444 -0.00193 0.02950
 0.00402 0.00006 0.00033 0.00021 0.00000 0.00107
 0.00126 0.00096 0.00098 0.00079 0.00097 0.00050

20

H1A 0.82846 -0.05274 0.64088 1.00000 0.03540
 0.00000 0.00000

H1B 0.82347 0.01296 0.79245 1.00000 0.03540
 0.00000 0.00000

C8 0.87608 0.04322 0.73476 1.00000 0.03982
 0.04674 0.03289 -0.00464 0.00022 -0.00285 0.03993
 0.00559 0.00008 0.00049 0.00030 0.00000 0.00138
 0.00173 0.00143 0.00149 0.00108 0.00131 0.00068

30

H8 0.88175 0.14157 0.79707 1.00000 0.04792
 0.00000 0.00000

C9 0.89509 0.07820 0.60515 1.00000 0.04557
 0.06564 0.05385 0.01229 0.01295 -0.00205 0.05457
 0.00712 0.00009 0.00054 0.00037 0.00000 0.00156
 0.00220 0.00193 0.00168 0.00136 0.00150 0.00084

40

H9A	0.88447	0.00539	0.53161	1.00000	0.08185
				0.00000	0.00000
H9B	0.92152	0.05434	0.62082	1.00000	0.08185
				0.00000	0.00000
H9C	0.89157	0.19748	0.57927	1.00000	0.08185
				0.00000	0.00000
C10	0.88948	-0.11460	0.81153	1.00000	0.04077
0.05675	0.04016	0.00107	0.00061	0.00232	0.04600
0.00617	0.00009	0.00049	0.00033	0.00000	0.00141
0.00185	0.00158	0.00154	0.00118	0.00136	0.00071
H10A	0.87450	-0.12943	0.89100	1.00000	0.05520
				0.00000	0.00000
H10B	0.91531	-0.09544	0.84728	1.00000	0.05520
				0.00000	0.00000
C11	0.88798	-0.27956	0.72961	1.00000	0.05079
0.05548	0.04590	-0.00371	0.00106	0.00148	0.05084
0.00619	0.00009	0.00049	0.00036	0.00000	0.00166
0.00194	0.00171	0.00156	0.00132	0.00150	0.00076
H11A	0.86262	-0.29792	0.68852	1.00000	0.06100
				0.00000	0.00000
H11B	0.90477	-0.27159	0.65480	1.00000	0.06100
				0.00000	0.00000
C12	0.89917	-0.42560	0.82046	1.00000	0.05925
0.05858	0.06679	-0.00308	-0.01167	0.00706	0.06231

10

20

30

40

0.00707 0.00011 0.00054 0.00044 0.00000 0.00202
 0.00216 0.00238 0.00183 0.00171 0.00168 0.00097

H12 0.88094 -0.46592 0.87715 1.00000 0.07478
 0.00000 0.00000

C13 0.93089 -0.50501 0.83184 1.00000 0.07218
 0.06479 0.12357 -0.02518 -0.02976 0.01849 0.08861
 0.00858 0.00013 0.00066 0.00065 0.00000 0.00267
 0.00264 0.00433 0.00277 0.00268 0.00216 0.00165

10

C14 0.93754 -0.64585 0.93874 1.00000 0.13726
 0.06373 0.18150 -0.02967 -0.10210 0.03701 0.13293
 0.00961 0.00020 0.00073 0.00080 0.00000 0.00537
 0.00319 0.00710 0.00380 0.00547 0.00329 0.00348

H14A 0.95578 -0.60739 1.01045 1.00000 0.19940
 0.00000 0.00000

20

H14B 0.94677 -0.74752 0.89497 1.00000 0.19940
 0.00000 0.00000

H14C 0.91433 -0.67252 0.97904 1.00000 0.19940
 0.00000 0.00000

C15 0.96157 -0.46620 0.74487 1.00000 0.07420
 0.15932 0.29645 -0.03694 0.04293 0.03960 0.17524
 0.02039 0.00019 0.00142 0.00126 0.00000 0.00385
 0.00844 0.01347 0.00899 0.00574 0.00464 0.00471

30

H15A 0.96986 -0.57108 0.70307 1.00000 0.26285
 0.00000 0.00000

H15B 0.98211 -0.41575 0.80097 1.00000 0.26285
 0.00000 0.00000

40

H15C	0.95300	-0.38616	0.67313	1.00000	0.26285
				0.00000	0.00000
C16	0.81788	-0.57549	1.14503	0.51966	0.05879
0.03379	0.02613	0.00387	-0.00301	-0.00301	0.03986
0.04311	0.00089	0.00432	0.00433	0.00401	0.00621
0.00268	0.00561	0.00318	0.00425	0.00386	0.00279
H16A	0.82478	-0.57763	1.05042	0.51966	0.05979
				0.00401	0.00000
H16B	0.79093	-0.57767	1.14606	0.51966	0.05979
				0.00401	0.00000
H16C	0.82832	-0.67480	1.19380	0.51966	0.05979
				0.00401	0.00000
N2	0.83239	-0.41859	1.21288	0.51966	0.03675
0.03922	0.01831	0.00444	0.00551	-0.00412	0.03126
0.04262	0.00056	0.00364	0.00367	0.00401	0.00224
0.00219	0.00323	0.00189	0.00230	0.00166	0.00160
H2A	0.82442	-0.32021	1.15547	0.51966	0.03751
				0.00401	0.00000
H2B	0.82109	-0.40653	1.30112	0.51966	0.03751
				0.00401	0.00000
C17	0.87301	-0.41169	1.23880	0.51966	0.04098
0.05984	0.03281	0.00981	0.01325	-0.00784	0.04403
0.02910	0.00052	0.00216	0.00194	0.00401	0.00388
0.00472	0.00415	0.00366	0.00297	0.00330	0.00244
H17	0.88398	-0.46737	1.15967	0.51966	0.05284

10

20

30

40

				0.00401	0.00000	
C18	0.88525	-0.51442	1.36706	0.51966	0.05376	
0.10799	0.03830	0.03039	-0.00215	0.01548	0.06694	
	0.05132	0.00072	0.00327	0.00185	0.00401	0.00721
0.00739	0.00777	0.00606	0.00558	0.00515	0.00411	
H18A	0.87431	-0.46518	1.44640	0.51966	0.10042	10
				0.00401	0.00000	
H18B	0.91221	-0.51136	1.38148	0.51966	0.10042	
				0.00401	0.00000	
H18C	0.87704	-0.63224	1.35509	0.51966	0.10042	
				0.00401	0.00000	
C19	0.88673	-0.23054	1.24513	0.51966	0.05783	20
0.08011	0.04446	0.00148	0.00847	-0.01746	0.06057	
	0.02923	0.00037	0.00218	0.00222	0.00401	0.00449
0.00566	0.00508	0.00441	0.00374	0.00414	0.00288	
H19A	0.88183	-0.18145	1.33483	0.51966	0.07268	
				0.00401	0.00000	
H19B	0.87276	-0.16325	1.17372	0.51966	0.07268	30
				0.00401	0.00000	
C20	0.92794	-0.21622	1.22502	0.51966	0.06125	
0.09971	0.05744	-0.01526	0.01160	-0.02412	0.07245	
	0.01505	0.00024	0.00138	0.00105	0.00401	0.00388
0.00506	0.00422	0.00397	0.00348	0.00384	0.00201	
H20A	0.94170	-0.29912	1.28480	0.51966	0.08694	40
				0.00401	0.00000	

H20B	0.93234	-0.24387	1.12922	0.51966	0.08694
				0.00401	0.00000

C21	0.94185	-0.04083	1.25785	0.51966	0.06898
0.09165	0.06506	0.00085	0.00994	-0.03485	0.07498
0.01360	0.00023	0.00130	0.00088	0.00401	0.00378
0.00463	0.00389	0.00370	0.00315	0.00370	0.00199

10

H21	0.92985	0.04865	1.20741	0.51966	0.08998
				0.00401	0.00000

C22	0.96878	0.00500	1.34839	0.51966	0.05593
0.09469	0.08296	-0.00832	0.01894	-0.01592	0.07719
0.01557	0.00022	0.00129	0.00097	0.00401	0.00371
0.00592	0.00507	0.00463	0.00353	0.00394	0.00235

C23	0.99077	-0.11624	1.44519	0.51966	0.09515
0.11136	0.13723	-0.01484	-0.03882	-0.00986	0.11684
0.02117	0.00036	0.00186	0.00148	0.00401	0.00733
0.00896	0.01038	0.00878	0.00665	0.00689	0.00437

20

H23A	0.98128	-0.23185	1.43171	0.51966	0.17526
				0.00401	0.00000

H23B	0.98824	-0.08133	1.53981	0.51966	0.17526
				0.00401	0.00000

30

H23C	1.01685	-0.11310	1.42597	0.51966	0.17526
				0.00401	0.00000

C24	0.97899	0.18887	1.36538	0.51966	0.07487
0.09986	0.14217	-0.01248	0.01156	-0.02779	0.10545
0.02003	0.00029	0.00155	0.00150	0.00401	0.00577
0.00768	0.00936	0.00737	0.00608	0.00555	0.00366

40

H24A	0.96675	0.25483	1.29066	0.51966	0.15818
				0.00401	0.00000
H24B	1.00579	0.20140	1.36382	0.51966	0.15818
				0.00401	0.00000
H24C	0.97110	0.23030	1.45273	0.51966	0.15818
				0.00401	0.00000
C16'	0.82247	-0.58215	1.15734	0.48034	0.05879
0.03379	0.02613	0.00387	-0.00301	-0.00301	0.03986
	0.04748	0.00100	0.00462	0.00475	0.00621
0.00268	0.00561	0.00318	0.00425	0.00386	0.00279
H16D	0.83336	-0.60904	1.07149	0.48034	0.05979
				0.00401	0.00000
H16E	0.79551	-0.58334	1.14278	0.48034	0.05979
				0.00401	0.00000
H16F	0.83033	-0.66684	1.22645	0.48034	0.05979
				0.00401	0.00000
N2'	0.83487	-0.41206	1.20454	0.48034	0.03675
0.03922	0.01831	0.00444	0.00551	-0.00412	0.03126
	0.04682	0.00061	0.00395	0.00404	0.00224
0.00219	0.00323	0.00189	0.00230	0.00166	0.00160
H2'1	0.82399	-0.38754	1.29199	0.48034	0.03751
				0.00401	0.00000
H2'2	0.82508	-0.32701	1.13719	0.48034	0.03751
				0.00401	0.00000

10

20

30

40

C17'	0.87594	-0.39042	1.22474	0.48034	0.03429
0.06551	0.04099	0.01648	0.00156	0.00092	0.04698
0.03177	0.00053	0.00229	0.00226	0.00401	0.00418
0.00520	0.00485	0.00399	0.00392	0.00374	0.00269

H17'	0.88728	-0.41552	1.13715	0.48034	0.05638
				0.00401	0.00000

10

C18'	0.88949	-0.52246	1.33348	0.48034	0.04897
0.11025	0.04485	0.03451	0.00059	0.00325	0.06816
0.05364	0.00075	0.00346	0.00216	0.00401	0.00604
0.00831	0.00967	0.00743	0.00679	0.00565	0.00454

H18D	0.87715	-0.50278	1.41757	0.48034	0.10223
				0.00401	0.00000

H18E	0.91622	-0.51136	1.35240	0.48034	0.10223
				0.00401	0.00000

20

H18F	0.88368	-0.63690	1.29940	0.48034	0.10223
				0.00401	0.00000

C19'	0.88240	-0.20589	1.26181	0.48034	0.04804
0.07212	0.04329	-0.01175	0.00994	-0.02480	0.05416
0.02630	0.00038	0.00226	0.00225	0.00401	0.00406
0.00522	0.00499	0.00399	0.00352	0.00396	0.00262

30

H19C	0.86947	-0.18148	1.34498	0.48034	0.06500
				0.00401	0.00000

H19D	0.87072	-0.13539	1.18731	0.48034	0.06500
				0.00401	0.00000

C20'	0.92257	-0.14904	1.28741	0.48034	0.05260
0.09441	0.05457	-0.01613	0.00976	-0.02394	0.06691

40

0.01573 0.00022 0.00149 0.00094 0.00401 0.00355
 0.00501 0.00407 0.00394 0.00318 0.00373 0.00200

H20C 0.92293 -0.02717 1.31182 0.48034 0.08029
 0.00401 0.00000

H20D 0.93391 -0.21251 1.36663 0.48034 0.08029
 0.00401 0.00000

10

C21' 0.94535 -0.17416 1.17008 0.48034 0.06350
 0.10756 0.06153 -0.01127 0.01457 -0.01850 0.07705
 0.01759 0.00026 0.00159 0.00099 0.00401 0.00408
 0.00559 0.00435 0.00438 0.00366 0.00429 0.00226

H21' 0.93990 -0.27266 1.11666 0.48034 0.09246
 0.00401 0.00000

20

C22' 0.97209 -0.07833 1.12997 0.48034 0.06251
 0.13060 0.06460 0.00888 -0.00025 -0.02631 0.08613
 0.01799 0.00025 0.00176 0.00098 0.00401 0.00432
 0.00702 0.00462 0.00519 0.00360 0.00482 0.00267

C23' 0.99167 -0.11870 1.00316 0.48034 0.07933
 0.19500 0.08515 0.02434 0.00025 -0.03709 0.12010
 0.03138 0.00033 0.00250 0.00199 0.00401 0.01156
 0.01378 0.00649 0.01219 0.00933 0.00884 0.00563

30

H23D 1.01738 -0.14902 1.02906 0.48034 0.18015
 0.00401 0.00000

H23E 0.99101 -0.01917 0.94325 0.48034 0.18015
 0.00401 0.00000

H23F 0.97933 -0.21409 0.95496 0.48034 0.18015
 0.00401 0.00000

40

C24'	0.98287	0.08090	1.20165	0.48034	0.12470
0.12670	0.09922	0.02656	0.00427	-0.03189	0.11705
0.02467	0.00046	0.00202	0.00144	0.00401	0.00857
0.00943	0.00766	0.00767	0.00696	0.00789	0.00416

H24D	0.96071	0.13996	1.22774	0.48034	0.17558
				0.00401	0.00000

H24E	0.99624	0.15362	1.14105	0.48034	0.17558
				0.00401	0.00000

H24F	0.99880	0.05468	1.28367	0.48034	0.17558
				0.00401	0.00000

10

Final Structure Factor Calculation for xs0061 in C2

20

Total number of l.s. parameters = 403 Maximum vector length = 623
 Memory required = 6827 / 30534

wR2 = 0.1486 before cycle 7 for 5499 data and 2 / 403
 parameters

Disagreeable restraints before cycle 7

30

Observed	Target	Error	Sigma	Restraint
		-0.0389	0.0100	SIMU U22 C21 C22'
		-0.0688	0.0200	SIMU U11 C22 C24'
		-0.0644	0.0200	SIMU U22 C22' C23'
		-0.0622	0.0200	SIMU U11 C22' C24'

Summary of restraints applied in cycle 7

DELU	RIGU	ANTIBUMP SIMU	DFIX ISOR	DANG SAME/SADI SUMP	CHIV/Z	CHIV/NZ	FLAT
------	------	------------------	--------------	------------------------	--------	---------	------

	Number	0	0	0	57	0	0
0	0	246	0	0			

rms sigma	0.0000	0.0000	0.0000	0.0321	0.0000	0.0000	0.0000
0.0000	0.0000	0.0150	0.0000	0.0000			

rms deviation	0.0000	0.0000	0.0000	0.0290	0.0000	0.0000	0.0000
0.0000	0.0000	0.0180	0.0000	0.0000			

GooF = S = 1.054; Restrained GooF = 1.060 for 304 restraints

Weight = 1 / [sigma^2(Fo^2) + (0.1039 * P)^2 + 1.13 * P]
 where P = (Max (Fo^2, 0) + 2 * Fc^2) / 3

R1 = 0.0498 for 5295 Fo > 4sig(Fo) and 0.0522 for all 5499 data

wR2 = 0.1486, GooF = S = 1.054, Restrained GooF = 1.060 for all data

Occupancy sum of asymmetric unit = 34.00 for non-hydrogen and 48.00 for H and D atoms

Principal mean square atomic displacements U

0.0427	0.0302	0.0131	C1
--------	--------	--------	----

0.0393	0.0233	0.0158	C2	
0.0388	0.0214	0.0145	C3	
0.0368	0.0227	0.0146	C4	
0.0377	0.0257	0.0162	C5	
0.0400	0.0295	0.0126	C6	
0.0457	0.0300	0.0164	O1	
0.0538	0.0292	0.0175	O2	
0.0455	0.0241	0.0218	O3	10
0.0391	0.0261	0.0201	O4	
0.0377	0.0262	0.0180	O5	
0.0432	0.0255	0.0207	O6	
0.0477	0.0290	0.0164	O7	
0.0528	0.0304	0.0156	O8	
0.0497	0.0325	0.0272	C7	
0.0398	0.0301	0.0186	N1	
0.0486	0.0406	0.0307	C8	
0.0736	0.0544	0.0358	C9	20
0.0571	0.0429	0.0380	C10	
0.0576	0.0506	0.0443	C11	
0.0830	0.0577	0.0463	C12	
0.1567	0.0596	0.0495	C13	
0.2939	0.0620	0.0429	C14	may be split into 0.9339 -0.6521
0.9577	and 0.9412	-0.6396	0.9198	
0.3063	0.1711	0.0483	C15	
0.0609	0.0345	0.0242	C16	30
0.0425	0.0352	0.0161	N2	
0.0642	0.0475	0.0204	C17	
0.1212	0.0557	0.0240	C18	
0.0897	0.0516	0.0404	C19	
0.1153	0.0525	0.0495	C20	
0.1170	0.0659	0.0420	C21	
0.1065	0.0791	0.0460	C22	
0.1723	0.1156	0.0626	C23	
0.1468	0.1127	0.0569	C24	40
0.0609	0.0345	0.0242	C16'	

0.0425	0.0352	0.0161	N2'						
0.0738	0.0350	0.0322	C17'						
0.1251	0.0497	0.0296	C18'						
0.0906	0.0394	0.0325	C19'						
0.1097	0.0494	0.0417	C20'						
0.1172	0.0629	0.0511	C21'						
0.1414	0.0636	0.0534	C22'						
0.2119	0.0804	0.0680	C23'	may be split into	0.9904	-			10
0.0971	1.0071	and	0.9930	-0.1403	0.9992				
0.1667	0.1080	0.0764	C24'						

** Warning: 2 atoms may be split and 0 atoms NPD **

Analysis of variance for reflections employed in refinement K =
Mean[Fo²] / Mean[Fc²] for group 20

Fc/Fc(max)	0.000	0.013	0.020	0.027	0.036	0.045
0.057	0.074	0.098	0.145	1.000		

Number in group	591.	528.	547.	565.	516.
579.	526.	550.	554.	543.	

GooF	1.003	0.955	1.063	1.146	1.064
1.020	1.085	1.015	0.976	1.191	

K	1.426	1.100	1.043	1.007	1.006
0.999	1.009	1.002	1.017	1.033	

Resolution(A)	0.81	0.84	0.88	0.92	0.96	1.02
1.10	1.21	1.39	1.76	inf		

30

40

Number in group	568.	542.	551.	558.	531.
553.	551.	547.	553.	545.	

	GooF	1.065	1.051	0.858	0.778	0.853
0.849	0.897	0.994	1.188	1.698		

	K	1.010	1.017	1.044	1.032	1.018
1.005	1.011	1.021	1.046	1.029		

10

	R1	0.084	0.071	0.066	0.057	0.044
0.039	0.038	0.043	0.047	0.058		

Recommended weighting scheme: WGHT 0.1063 1.0583

Note that in most cases convergence will be faster if fixed weights (e.g. the

default WGHT 0.1) are retained until the refinement is virtually complete, and

20

only then should the above recommended values be used.

Most Disagreeable Reflections (* if suppressed or used for Rfree)

h	k	l	Fo ²	Fc ²	Delta(F ²)/esd	Fc/Fc(max)
---	---	---	-----------------	-----------------	----------------------------	------------

Resolution(A)

30

-21	1	11	203.32	25.49	10.15	0.020
0.81						

-10	2	11	294.06	77.21	9.15	0.035
0.86						

-2	0	2	866.06	333.02	8.64	0.074
4.82						

-5	3	11	-4.98	90.47	8.02	0.038
0.84						

40

-21	3	10	75.37	0.49	7.42	0.003	
0.83							
-16	0	4	38.41	6.68	5.87	0.010	
1.73							
-6	0	1	1242.62	2587.14	5.82	0.205	
5.31							
-12	0	1	394.34	848.63	5.75	0.117	
2.95							
10	2	1	56.84	142.24	5.09	0.048	10
2.54							
1	-1	1	1067.68	1947.38	4.88	0.178	
6.01							
14	0	4	581.31	340.14	4.83	0.074	
1.72							
10	-2	1	63.97	144.28	4.68	0.048	
2.54							
1	1	1	1103.40	1945.89	4.65	0.178	20
6.01							
-4	0	1	263.44	492.28	4.62	0.089	
6.90							
-6	2	11	6.05	39.23	4.56	0.025	
0.87							
-8	0	1	4115.56	7023.06	4.50	0.338	
4.23							
-2	0	1	1139.43	1881.00	4.17	0.175	30
8.89							
11	1	0	378.84	641.97	4.11	0.102	
3.04							
12	0	0	3598.80	2403.77	3.96	0.198	
3.02							
-3	1	1	1137.77	1824.49	3.95	0.172	
5.58							
28	0	4	22.36	5.75	3.94	0.010	
1.11							40

(130)

JP 2016-506918 A 2016.3.7

14	0	1	220.28	368.39	3.79	0.077
2.46						
1	-3	3	2401.60	1628.19	3.77	0.163
2.04						
20	0	4	255.92	159.93	3.68	0.051
1.41						
12	0	1	184.94	113.18	3.68	0.043
2.83						
-3	-1	1	1193.04	1834.16	3.63	0.173
5.58						
11	-1	0	405.36	641.18	3.63	0.102
3.04						
-18	2	11	17.12	52.02	3.63	0.029
0.82						
20	0	0	171.68	104.43	3.63	0.041
1.81						
-18	0	8	20.68	54.26	3.62	0.030
1.08						
4	0	1	39.43	80.71	3.61	0.036
6.43						
-2	0	4	36.77	15.59	3.56	0.016
2.45						
-28	0	6	61.09	112.56	3.47	0.043
1.05						
13	-3	0	447.80	300.99	3.45	0.070
1.91						
2	0	1	22.19	49.84	3.39	0.028
8.37						
-2	0	6	443.55	301.01	3.34	0.070
1.64						
-24	2	10	29.37	7.17	3.33	0.011
0.83						
1	-5	0	199.61	125.71	3.32	0.045
1.58						

10

20

30

40

-7	3	3	40.66	77.61	3.29	0.036
1.93						
30	0	4	23.63	8.57	3.29	0.012
1.05						
-6	-4	1	569.70	394.48	3.26	0.080
1.85						
-16	0	8	25.77	55.05	3.23	0.030
1.11						
0	0	3	43.00	21.30	3.22	0.019
3.27						
-13	-5	2	123.59	76.05	3.21	0.035
1.33						
-14	0	2	4288.61	3076.50	3.18	0.224
2.36						
-2	2	4	851.82	1239.06	3.16	0.142
2.08						
-26	2	9	43.17	81.81	3.15	0.036
0.87						
2	-6	6	115.37	69.45	3.13	0.034
1.02						
6	2	0	740.79	1078.46	3.11	0.132
3.30						
1	3	3	2257.59	1635.30	3.11	0.163
2.04						

10

20

30

Bond lengths and angles

C1 -	Distance	Angles
O2	1.2565 (0.0038)	
O1	1.2575 (0.0036)	124.91 (0.23)
C2	1.5384 (0.0034)	116.28 (0.23) 118.80 (0.24)
	C1 -	O2 O1

40

C2 -	Distance	Angles		
O3	1.4187 (0.0034)			
C3	1.5244 (0.0037)	109.49 (0.19)		
C1	1.5384 (0.0034)	112.32 (0.21)	109.55 (0.21)	
H2	1.0000	108.46	108.46	108.46
	C2 -	O3	C3	C1

C3 -	Distance	Angles			10
O4	1.4246 (0.0030)				
C2	1.5244 (0.0037)	111.52 (0.22)			
C4	1.5316 (0.0028)	111.59 (0.17)	111.39 (0.18)		
H3	1.0000	107.36	107.36	107.36	
	C3 -	O4	C2	C4	

C4 -	Distance	Angles			
O5	1.4222 (0.0029)				
C3	1.5316 (0.0027)	111.48 (0.17)			20
C5	1.5327 (0.0037)	111.05 (0.22)	111.43 (0.18)		
H4	1.0000	107.55	107.55	107.55	
	C4 -	O5	C3	C5	

C5 -	Distance	Angles			
O6	1.4168 (0.0033)				
C4	1.5327 (0.0037)	109.66 (0.19)			
C6	1.5335 (0.0034)	112.53 (0.22)	109.17 (0.22)		30
H5	1.0000	108.47	108.47	108.47	
	C5 -	O6	C4	C6	

C6 -	Distance	Angles			
O7	1.2613 (0.0034)				
O8	1.2654 (0.0038)	124.12 (0.23)			
C5	1.5335 (0.0034)	119.53 (0.24)	116.35 (0.23)		
	C6 -	O7	O8		

O1 -	Distance	Angles			
------	----------	--------	--	--	--

10

20

30

40

C1 1.2575 (0.0036)

O1 -

O2 - Distance Angles

C1 1.2565 (0.0038)

O2 -

O3 - Distance Angles

C2 1.4187 (0.0034)

H3A 0.8400 109.47

O3 - C2

10

O4 - Distance Angles

C3 1.4246 (0.0030)

H4A 0.8400 109.47

O4 - C3

20

O5 - Distance Angles

C4 1.4222 (0.0029)

H5A 0.8400 109.47

O5 - C4

O6 - Distance Angles

C5 1.4168 (0.0033)

H6 0.8400 109.47

O6 - C5

30

O7 - Distance Angles

C6 1.2613 (0.0034)

O7 -

O8 - Distance Angles

C6 1.2654 (0.0038)

O8 -

40

C7 -	Distance	Angles		
N1	1.4980 (0.0038)			
H7A	0.9800	109.47		
H7B	0.9800	109.47	109.47	
H7C	0.9800	109.47	109.47	109.47
	C7 -	N1	H7A	H7B

N1 -	Distance	Angles		
C7	1.4980 (0.0038)			
C8	1.4994 (0.0034)	113.44 (0.25)		
H1A	0.9900	108.88	108.88	
H1B	0.9900	108.88	108.88	107.72
	N1 -	C7	C8	H1A

10

C8 -	Distance	Angles		
N1	1.4994 (0.0034)			
C9	1.5165 (0.0044)	110.87 (0.23)		
C10	1.5169 (0.0049)	110.83 (0.27)	114.66 (0.30)	
H8	1.0000	106.66	106.66	106.66
	C8 -	N1	C9	C10

20

C9 -	Distance	Angles		
C8	1.5165 (0.0044)			
H9A	0.9800	109.47		
H9B	0.9800	109.47	109.47	
H9C	0.9800	109.47	109.47	109.47
	C9 -	C8	H9A	H9B

30

C10 -	Distance	Angles		
C8	1.5169 (0.0049)			
C11	1.5281 (0.0049)	115.97 (0.27)		
H10A	0.9900	108.29	108.29	
H10B	0.9900	108.29	108.29	107.40
	C10 -	C8	C11	H10A

40

C11 -	Distance	Angles		
C12	1.4951 (0.0054)			
C10	1.5281 (0.0049)	110.06 (0.28)		
H11A	0.9900	109.65	109.65	
H11B	0.9900	109.65	109.65	108.16
	C11 -	C12	C10	H11A

C12 -	Distance	Angles		
C13	1.3094 (0.0059)			
C11	1.4951 (0.0054)	128.26 (0.48)		
H12	0.9500	115.87	115.87	
	C12 -	C13	C11	

10

C13 -	Distance	Angles		
C12	1.3094 (0.0059)			
C15	1.4843 (0.0109)	123.04 (0.64)		
C14	1.5354 (0.0086)	119.92 (0.59)	117.04 (0.60)	
	C13 -	C12	C15	

20

C14 -	Distance	Angles		
C13	1.5354 (0.0086)			
H14A	0.9800	109.47		
H14B	0.9800	109.47	109.47	
H14C	0.9800	109.47	109.47	109.47
	C14 -	C13	H14A	H14B

30

C15 -	Distance	Angles		
C13	1.4843 (0.0109)			
H15A	0.9800	109.47		
H15B	0.9800	109.47	109.47	
H15C	0.9800	109.47	109.47	109.47
	C15 -	C13	H15A	H15B

C16 -	Distance	Angles		
N2	1.4839 (0.0147)			

40

H16A	0.9800	109.47		
H16B	0.9800	109.47	109.47	
H16C	0.9800	109.47	109.47	109.47
	C16 -	N2	H16A	H16B

N2 -	Distance	Angles		
C17	1.4809 (0.0136)			
C16	1.4839 (0.0147)	115.21 (1.82)		
H2A	0.9900	108.47	108.47	
H2B	0.9900	108.47	108.47	107.50
	N2 -	C17	C16	H2A

10

C17 -	Distance	Angles		
N2	1.4809 (0.0136)			
C19	1.5122 (0.0138)	111.30 (1.46)		
C18	1.5365 (0.0141)	110.38 (1.48)	112.87 (1.58)	
H17	1.0000	107.34	107.34	107.34
	C17 -	N2	C19	C18

20

C18 -	Distance	Angles		
C17	1.5365 (0.0141)			
H18A	0.9800	109.47		
H18B	0.9800	109.47	109.47	
H18C	0.9800	109.47	109.47	109.47
	C18 -	C17	H18A	H18B

30

C19 -	Distance	Angles		
C17	1.5122 (0.0138)			
C20	1.5288 (0.0138)	112.79 (1.24)		
H19A	0.9900	109.03	109.03	
H19B	0.9900	109.03	109.03	107.80
	C19 -	C17	C20	H19A

C20 -	Distance	Angles
C21	1.4992 (0.0120)	

40

C19	1.5288 (0.0138)	111.02 (0.99)		
H20A	0.9900	109.43	109.43	
H20B	0.9900	109.43	109.43	108.03
	C20 -	C21	C19	H20A

C21 -	Distance	Angles		
C22	1.3247 (0.0112)			
C20	1.4992 (0.0120)	128.14 (0.98)		
H21	0.9500	115.93	115.93	
	C21 -	C22	C20	

10

C22 -	Distance	Angles		
C21	1.3247 (0.0112)			
C24	1.5025 (0.0138)	120.16 (1.00)		
C23	1.5322 (0.0144)	125.03 (0.98)	114.78 (0.95)	
	C22 -	C21	C24	

20

C23 -	Distance	Angles		
C22	1.5322 (0.0144)			
H23A	0.9800	109.47		
H23B	0.9800	109.47	109.47	
H23C	0.9800	109.47	109.47	109.47
	C23 -	C22	H23A	H23B

C24 -	Distance	Angles		
C22	1.5025 (0.0138)			
H24A	0.9800	109.47		
H24B	0.9800	109.47	109.47	
H24C	0.9800	109.47	109.47	109.47
	C24 -	C22	H24A	H24B

30

C16' -	Distance	Angles		
N2'	1.4784 (0.0159)			
H16D	0.9800	109.47		
H16E	0.9800	109.47	109.47	

40

H16F	0.9800	109.47	109.47	109.47
	C16' -	N2'	H16D	H16E

N2' -	Distance	Angles		
C16'	1.4784 (0.0159)			
C17'	1.5013 (0.0143)	114.97 (1.98)		
H2'1	0.9900	108.53	108.53	
H2'2	0.9900	108.53	108.53	107.52
	N2' -	C16'	C17'	H2'1

10

C17' -	Distance	Angles		
N2'	1.5013 (0.0143)			
C19'	1.5137 (0.0157)	106.06 (1.51)		
C18'	1.5465 (0.0152)	106.22 (1.54)	116.38 (1.75)	
H17'	1.0000	109.31	109.31	109.31
	C17' -	N2'	C19'	C18'

20

C18' -	Distance	Angles		
C17'	1.5465 (0.0152)			
H18D	0.9800	109.47		
H18E	0.9800	109.47	109.47	
H18F	0.9800	109.47	109.47	109.47
	C18' -	C17'	H18D	H18E

C19' -	Distance	Angles		
C17'	1.5137 (0.0157)			
C20'	1.5305 (0.0128)	116.78 (1.32)		
H19C	0.9900	108.10	108.10	
H19D	0.9900	108.10	108.10	107.30
	C19' -	C17'	C20'	H19C

30

C20' -	Distance	Angles		
C21'	1.4797 (0.0110)			
C19'	1.5305 (0.0128)	114.39 (1.00)		
H20C	0.9900	108.66	108.66	

40

H20D	0.9900	108.66	108.66	107.60
	C20' -	C21'	C19'	H20C

C21' -	Distance	Angles	
C22'	1.3135 (0.0125)		
C20'	1.4797 (0.0110)	128.60 (1.02)	
H21'	0.9500	115.70	115.70
	C21' -	C22'	C20'

10

C22' -	Distance	Angles	
C21'	1.3135 (0.0125)		
C24'	1.4782 (0.0166)	121.46 (1.04)	
C23'	1.5120 (0.0172)	121.87 (1.13)	116.55 (1.06)
	C22' -	C21'	C24'

C23' -	Distance	Angles	
C22'	1.5120 (0.0172)		
H23D	0.9800	109.47	
H23E	0.9800	109.47	109.47
H23F	0.9800	109.47	109.47
	C23' -	C22'	H23D H23E

20

C24' -	Distance	Angles	
C22'	1.4782 (0.0166)		
H24D	0.9800	109.47	
H24E	0.9800	109.47	109.47
H24F	0.9800	109.47	109.47
	C24' -	C22'	H24D H24E

30

Selected torsion angles

-179.80 (0.22)	O2 - C1 - C2 - O3
1.13 (0.33)	O1 - C1 - C2 - O3

40

-57.89 (0.30)	O2 - C1 - C2 - C3	
123.04 (0.25)	O1 - C1 - C2 - C3	
63.86 (0.26)	O3 - C2 - C3 - O4	
-59.74 (0.27)	C1 - C2 - C3 - O4	
-61.54 (0.24)	O3 - C2 - C3 - C4	
174.87 (0.19)	C1 - C2 - C3 - C4	
-179.43 (0.31)	O4 - C3 - C4 - O5	
-54.08 (0.24)	C2 - C3 - C4 - O5	10
55.88 (0.24)	O4 - C3 - C4 - C5	
-178.77 (0.25)	C2 - C3 - C4 - C5	
-62.17 (0.26)	O5 - C4 - C5 - O6	
62.76 (0.24)	C3 - C4 - C5 - O6	
61.53 (0.27)	O5 - C4 - C5 - C6	
-173.54 (0.18)	C3 - C4 - C5 - C6	
-0.61 (0.32)	O6 - C5 - C6 - O7	
-122.60 (0.25)	C4 - C5 - C6 - O7	
179.88 (0.20)	O6 - C5 - C6 - O8	20
57.89 (0.29)	C4 - C5 - C6 - O8	
-60.32 (0.35)	C7 - N1 - C8 - C9	
171.17 (0.25)	C7 - N1 - C8 - C10	
71.47 (0.34)	N1 - C8 - C10 - C11	
-54.98 (0.38)	C9 - C8 - C10 - C11	
-175.63 (0.30)	C8 - C10 - C11 - C12	
-101.85 (0.50)	C10 - C11 - C12 - C13	
-4.07 (0.90)	C11 - C12 - C13 - C15	30
176.12 (0.42)	C11 - C12 - C13 - C14	
153.80 (3.04)	C16 - N2 - C17 - C19	
-80.06 (3.32)	C16 - N2 - C17 - C18	
-161.27 (1.78)	N2 - C17 - C19 - C20	
73.97 (2.15)	C18 - C17 - C19 - C20	
-169.35 (1.35)	C17 - C19 - C20 - C21	
122.59 (1.29)	C19 - C20 - C21 - C22	
179.34 (1.00)	C20 - C21 - C22 - C24	
-2.79 (1.69)	C20 - C21 - C22 - C23	40
175.70 (3.32)	C16' - N2' - C17' - C19'	

-59.88 (3.60) C16' - N2' - C17' - C18'
 -179.67 (1.92) N2' - C17' - C19' - C20'
 62.48 (2.51) C18' - C17' - C19' - C20'
 59.21 (2.12) C17' - C19' - C20' - C21'
 144.43 (1.43) C19' - C20' - C21' - C22'
 -1.48 (1.99) C20' - C21' - C22' - C24'
 -177.33 (1.26) C20' - C21' - C22' - C23'

10

Hydrogen bonds with $H..A < r(A) + 2.000$ Angstroms and $\langle DHA \rangle 110$ deg.

Appropriate HTAB instructions appended to .res file for future use.

D-H	d(D-H)	d(H..A)	$\langle DHA \rangle$	d(D..A)	A
O3-H3A	0.840	1.932	174.51	2.770	O2 [-x+3/2, y-1/2, -z+2]
O4-H4A	0.840	2.017	161.65	2.827	O7 [-x+3/2, y-1/2, -z+1]
O5-H5A	0.840	2.010	159.42	2.812	O1 [-x+3/2, y+1/2, -z+2]
O6-H6	0.840	1.902	175.25	2.740	O8 [-x+3/2, y+1/2, -z+1]
C7-H7A	0.980	2.497	132.67	3.243	O5
N1-H1A	0.990	1.829	167.42	2.804	O7 [x, y-1, z]
N1-H1B	0.990	2.593	149.08	3.480	O1 [-x+3/2, y-1/2, -z+2]
N1-H1B	0.990	1.849	153.47	2.770	O2 [-x+3/2, y-1/2, -z+2]
C10-H10A	0.990	2.496	151.54	3.399	O1 [-x+3/2, y-1/2, -z+2]

20

30

FMAP and GRID set by program

FMAP 2 1 39

GRID -0.694 -2 -2 0.694 2 2

40

R1 = 0.0511 for 2969 unique reflections after merging for Fourier

Electron density synthesis with coefficients Fo-Fc

Highest peak 0.38 at 0.1232 0.1726 0.9601 [1.96 Å from H14C
]
Deepest hole -0.28 at 0.0756 0.3399 -0.0094 [0.47 Å from H14C
]

10

Mean = 0.00, Rms deviation from mean = 0.05 e/Å³, Highest
memory used = 6161 / 23271

Fourier peaks appended to .res file

	x	y	z	sof	U	Peak	Distances
Q1 1	0.8768	-0.8274	1.0399	1.00000	0.05	0.38	1.96 H14C
2.37 H16D	2.42	H8	2.63 H21				
Q2 1	0.8686	0.1188	1.1070	1.00000	0.05	0.36	2.15 H19D
2.32 H19B	2.39	H16C	2.43 H21				
Q3 1	0.9594	0.0490	1.1863	1.00000	0.05	0.27	0.82 H24D
0.89 C24'	1.11	H21	1.21 C21				
Q4 1	0.7122	0.5541	0.7494	1.00000	0.05	0.26	0.55 O4
0.87 C3	1.14	H4A	1.52 H3				
Q5 1	0.7829	0.5651	0.7489	1.00000	0.05	0.25	0.69 O5
0.73 C4	1.24	H5A	1.42 H4				
Q6 1	0.9165	0.0553	1.2438	1.00000	0.05	0.25	0.62 H21
0.95 H20C	1.19	C21	1.68 C20'				
Q7 1	0.7350	0.4859	0.8517	1.00000	0.05	0.25	0.72 C2
0.81 C3	1.41	H2	1.45 H3				
Q8 1	0.8541	0.0200	0.7256	1.00000	0.05	0.23	0.72 N1
0.82 C8	1.33	H1B	1.33 H1A				

20

30

40

Q9 1 0.7255 0.5694 1.0941 1.00000 0.05 0.23 0.80 O2
 1.30 H3A 1.59 C1 2.13 O3
 Q10 1 0.8749 0.1149 0.8857 1.00000 0.05 0.23 0.95 H8
 1.59 C8 1.93 H10A 2.03 C10

Shortest distances between peaks (including symmetry equivalents)

	1	2	0.85		4	7	1.37		1	10	1.58		3	6	1.69		
8	10	1.85		5	7	2.17		2	6	2.18							10
	2	10	2.20		7	9	2.52		1	6	2.56		4	5	2.57		

Time profile in seconds

0.01: Read and process instructions	
0.00: Fit rigid groups	20
0.01: Interpret restraints etc.	
0.00: Generate connectivity array	
0.00: Analyse DFIX and DANG restraints	
0.00: Analyse SAME and SADI restraints	
0.00: Generate CHIV restraints	
0.00: Check if bonds in residues restrained	
0.00: Generate DELU and RIGU restraints	
0.00: Generate SIMU restraints	30
0.00: Generate ISOR restraints	
0.00: Generate NCSY restraints	
0.00: Analyse other restraints etc.	
0.12: Read intensity data, sort/merge etc.	
0.00: Set up constraints	
0.00: OSF, H-atoms from difference map	
0.03: Set up l.s. refinement	
0.00: Generate idealized H-atoms	
0.30: Structure factors and derivatives	40
0.50: Sum l.s. matrices	

0.00: Generate and apply antibumping restraints
 0.01: Apply other restraints
 0.08: Solve l.s. equations
 0.00: Generate HTAB table
 0.22: Other dependent quantities, CIF, tables
 0.03: Analysis of variance
 0.04: Merge reflections for Fourier and .fcf
 0.01: Fourier summations
 0.02: Peaksearch
 0.00: Analyse peaklist

10

** WARNING: These times are only approximate for multiple threads.
 To get better estimates run with -tl **

++++++
 ++++++
 + xs0061a finished at 14:26:56 Total elapsed time: 1.40
 secs +

20

++++++
 ++++++

Electron density synthesis with coefficients Fo-Fc

30

Highest peak 0.38 at 0.1232 0.1726 0.9601 [1.96 A from H14C
]
 Deepest hole -0.28 at 0.0756 0.3399 -0.0094 [0.47 A from H14C
]

Mean = 0.00, Rms deviation from mean = 0.05 e/A³, Highest
 memory used = 6161 / 23271

40

Fourier peaks appended to .res file

	x	y	z	sof	U	Peak	Distances
to nearest atoms (including symmetry equivalents)							

Q1	1	0.8768	-0.8274	1.0399	1.00000	0.05	0.38	1.96 H14C
2.37 H16D		2.42 H8	2.63 H21					
Q2	1	0.8686	0.1188	1.1070	1.00000	0.05	0.36	2.15 H19D
2.32 H19B		2.39 H16C	2.43 H21					
Q3	1	0.9594	0.0490	1.1863	1.00000	0.05	0.27	0.82 H24D
0.89 C24'		1.11 H21	1.21 C21					
Q4	1	0.7122	0.5541	0.7494	1.00000	0.05	0.26	0.55 O4
0.87 C3		1.14 H4A	1.52 H3					
Q5	1	0.7829	0.5651	0.7489	1.00000	0.05	0.25	0.69 O5
0.73 C4		1.24 H5A	1.42 H4					
Q6	1	0.9165	0.0553	1.2438	1.00000	0.05	0.25	0.62 H21
0.95 H20C		1.19 C21	1.68 C20'					
Q7	1	0.7350	0.4859	0.8517	1.00000	0.05	0.25	0.72 C2
0.81 C3		1.41 H2	1.45 H3					
Q8	1	0.8541	0.0200	0.7256	1.00000	0.05	0.23	0.72 N1
0.82 C8		1.33 H1B	1.33 H1A					
Q9	1	0.7255	0.5694	1.0941	1.00000	0.05	0.23	0.80 O2
1.30 H3A		1.59 C1	2.13 O3					
Q10	1	0.8749	0.1149	0.8857	1.00000	0.05	0.23	0.95 H8
1.59 C8		1.93 H10A	2.03 C10					

Shortest distances between peaks (including symmetry equivalents)

1	2	0.85	4	7	1.37	1	10	1.58	3	6	1.69	
8	10	1.85	5	7	2.17	2	6	2.18				
	2	10	2.20	7	9	2.52	1	6	2.56	4	5	2.57

Time profile in seconds

0.01: Read and process instructions	
0.00: Fit rigid groups	
0.01: Interpret restraints etc.	
0.00: Generate connectivity array	
0.00: Analyse DFIX and DANG restraints	
0.00: Analyse SAME and SADI restraints	10
0.00: Generate CHIV restraints	
0.00: Check if bonds in residues restrained	
0.00: Generate DELU and RIGU restraints	
0.00: Generate SIMU restraints	
0.00: Generate ISOR restraints	
0.00: Generate NCSY restraints	
0.00: Analyse other restraints etc.	
0.12: Read intensity data, sort/merge etc.	
0.00: Set up constraints	20
0.00: OSF, H-atoms from difference map	
0.03: Set up l.s. refinement	
0.00: Generate idealized H-atoms	
0.30: Structure factors and derivatives	
0.50: Sum l.s. matrices	
0.00: Generate and apply antibumping restraints	
0.01: Apply other restraints	
0.08: Solve l.s. equations	30
0.00: Generate HTAB table	
0.22: Other dependent quantities, CIF, tables	
0.03: Analysis of variance	
0.04: Merge reflections for Fourier and .fcf	
0.01: Fourier summations	
0.02: Peaksearch	
0.00: Analyse peaklist	
 ** WARNING: These times are only approximate for multiple threads. To get better estimates run with -tl **	 40

```
+++++
+++++
+  xs0061a      finished at 14:26:56   Total elapsed time:      1.40
secs  +

+++++
+++++
```

Note: atoms 1-82 are ordered.

CRYST1	36.341	7.883	9.823	90.00	94.10	90.00	C 1 2 1
SCALE1	0.027517	0.000000	0.001972		0.000000		
SCALE2	0.000000	0.126861	0.000000		0.000000		
SCALE3	0.000000	0.000000	0.102058		0.000000		
ATOM	1	C1	0	24.962	3.384	9.773	1.000 2.29
ANISOU	1	C1	0	422	298	140	6 34 28
ATOM	2	C2	0	26.159	3.284	8.811	1.000 2.09
ANISOU	2	C2	0	387	222	175	-15 34 26
ATOM	3	H2	0	27.001	3.377	9.342	1.000 2.51
ATOM	4	C3	0	26.098	4.423	7.800	1.000 1.99
ANISOU	4	C3	0	379	210	158	-6 46 15
ATOM	5	H3	0	26.093	5.280	8.316	1.000 2.39
ATOM	6	C4	0	27.337	4.438	6.900	1.000 1.97
ANISOU	6	C4	0	364	227	150	10 25 10
ATOM	7	H4	0	27.337	3.589	6.372	1.000 2.37
ATOM	8	C5	0	27.291	5.601	5.903	1.000 2.12
ANISOU	8	C5	0	376	251	169	-2 17 23
ATOM	9	H5	0	26.440	5.539	5.383	1.000 2.54
ATOM	10	C6	0	28.467	5.475	4.927	1.000 2.19
ANISOU	10	C6	0	393	295	134	-28 10 34
ATOM	11	O1	0	24.183	2.403	9.873	1.000 2.46
ANISOU	11	O1	0	426	313	184	-54 61 14
ATOM	12	O2	0	24.856	4.457	10.418	1.000 2.68

10

20

30

ANISOU	12	O2	0	508	298	199	-39	87	-21	
ATOM	13	O3	0	26.196	2.043	8.124	1.000	2.43		
ANISOU	13	O3	0	432	239	242	17	65	15	
ATOM	14	H3A	0	26.781	1.549	8.470	1.000	3.65		
ATOM	15	O4	0	24.896	4.380	7.036	1.000	2.27		
ANISOU	15	O4	0	384	263	207	26	19	-12	
ATOM	16	H4A	0	24.918	3.719	6.517	1.000	3.41		
ATOM	17	O5	0	28.536	4.468	7.665	1.000	2.18		
ANISOU	17	O5	0	373	265	180	19	4	0	10
ATOM	18	H5A	0	28.542	5.155	8.148	1.000	3.27		
ATOM	19	O6	0	27.299	6.832	6.605	1.000	2.38		
ANISOU	19	O6	0	423	212	259	20	34	15	
ATOM	20	H6	0	26.681	7.323	6.317	1.000	3.57		
ATOM	21	O7	0	29.293	6.423	4.822	1.000	2.48		
ANISOU	21	O7	0	438	320	172	-77	26	21	
ATOM	22	O8	0	28.532	4.401	4.262	1.000	2.63		
ANISOU	22	O8	0	487	328	174	-67	76	-15	20
ATOM	23	C7	0	29.319	1.599	6.372	1.000	2.92		
ANISOU	23	C7	0	497	323	274	6	-6	10	
ATOM	24	H7A	0	29.625	2.344	6.931	1.000	4.37		
ATOM	25	H7B	0	28.340	1.575	6.368	1.000	4.37		
ATOM	26	H7C	0	29.647	1.722	5.457	1.000	4.37		
ATOM	27	N1	0	29.848	0.311	6.924	1.000	2.36		
ANISOU	27	N1	0	390	302	193	-20	31	13	
ATOM	28	H1A	0	29.657	-0.416	6.280	1.000	2.83		
ATOM	29	H1B	0	29.369	0.102	7.765	1.000	2.83		30
ATOM	30	C8	0	31.322	0.341	7.199	1.000	3.19		
ANISOU	30	C8	0	402	467	329	-25	-21	-46	
ATOM	31	H8	0	31.484	1.116	7.810	1.000	3.83		
ATOM	32	C9	0	32.104	0.616	5.929	1.000	4.36		
ANISOU	32	C9	0	442	656	538	-29	91	123	
ATOM	33	H9A	0	31.769	0.042	5.209	1.000	6.54		
ATOM	34	H9B	0	33.053	0.428	6.083	1.000	6.54		
ATOM	35	H9C	0	31.994	1.557	5.676	1.000	6.54		40
ATOM	36	C10	0	31.755	-0.903	7.952	1.000	3.68		

ANISOU	36	C10	0	411	568	402	22	-23	11	
ATOM	37	H10	0	31.155	-1.020	8.730	1.000	4.41		
ATOM	38	H10	0	32.668	-0.752	8.302	1.000	4.41		
ATOM	39	C11	0	31.758	-2.204	7.149	1.000	4.06		
ANISOU	39	C11	0	511	555	459	18	-22	-37	
ATOM	40	H11	0	30.865	-2.348	6.746	1.000	4.88		
ATOM	41	H11	0	32.420	-2.141	6.416	1.000	4.88		
ATOM	42	C12	0	32.101	-3.355	8.039	1.000	4.98		10
ANISOU	42	C12	0	616	586	668	73	-165	-31	
ATOM	43	H12	0	31.399	-3.673	8.595	1.000	5.98		
ATOM	44	C13	0	33.245	-3.981	8.151	1.000	7.08		
ANISOU	44	C13	0	775	648	1236	203	-387	-252	
ATOM	45	C14	0	33.412	-5.091	9.198	1.000	10.63		
ANISOU	45	C14	0	1536	637	1815	392	-1154	-297	
ATOM	46	H14	0	34.024	-4.788	9.901	1.000	15.94		
ATOM	47	H14	0	33.778	-5.892	8.769	1.000	15.94		
ATOM	48	H14	0	32.540	-5.301	9.593	1.000	15.94		20
ATOM	49	C15	0	34.421	-3.675	7.298	1.000	14.01		
ANISOU	49	C15	0	699	1593	2965	423	218	-369	
ATOM	50	H15	0	34.752	-4.502	6.889	1.000	21.02		
ATOM	51	H15	0	35.129	-3.277	7.848	1.000	21.02		
ATOM	52	H15	0	34.160	-3.044	6.596	1.000	21.02		
ATOM	53	C16A	0	28.919	-4.536	11.219	0.520	3.19		
ANISOU	53	C16A	0	597	338	261	-33	-49	39	
ATOM	54	H16A	0	29.236	-4.553	10.292	0.520	4.78		30
ATOM	55	H16A	0	27.939	-4.554	11.229	0.520	4.78		
ATOM	56	H16A	0	29.264	-5.319	11.697	0.520	4.78		
ATOM	57	N2 A	0	29.399	-3.300	11.884	0.520	2.50		
ANISOU	57	N2 A	0	362	392	183	-44	42	44	
ATOM	58	H2AA	0	29.149	-2.524	11.322	0.520	3.00		
ATOM	59	H2BA	0	28.926	-3.205	12.749	0.520	3.00		
ATOM	60	C17A	0	30.856	-3.245	12.138	0.520	3.52		
ANISOU	60	C17A	0	395	598	328	-86	109	98	
ATOM	61	H17A	0	31.311	-3.684	11.363	0.520	4.23		40
ATOM	62	C18A	0	31.211	-4.055	13.395	0.520	5.35		

ANISOU	62	C18A	0	545	1080	383	133	-49	304	
ATOM	63	H18A	0	30.758	-3.667	14.172	0.520	8.03		
ATOM	64	H18A	0	32.181	-4.031	13.536	0.520	8.03		
ATOM	65	H18A	0	30.921	-4.984	13.278	0.520	8.03		
ATOM	66	C19A	0	31.350	-1.817	12.200	0.520	4.84		
ANISOU	66	C19A	0	571	801	445	-176	53	15	
ATOM	67	H19A	0	31.110	-1.430	13.079	0.520	5.81		
ATOM	68	H19A	0	30.893	-1.287	11.500	0.520	5.81		10
ATOM	69	C20A	0	32.862	-1.704	12.003	0.520	5.79		
ANISOU	69	C20A	0	602	997	574	-231	75	-153	
ATOM	70	H20A	0	33.320	-2.358	12.589	0.520	6.95		
ATOM	71	H20A	0	33.089	-1.922	11.064	0.520	6.95		
ATOM	72	C21A	0	33.345	-0.322	12.325	0.520	6.00		
ANISOU	72	C21A	0	682	917	651	-350	53	8	
ATOM	73	H21A	0	32.944	0.384	11.831	0.520	7.19		
ATOM	74	C22A	0	34.260	0.039	13.212	0.520	6.17		
ANISOU	74	C22A	0	539	947	830	-154	130	-83	20
ATOM	75	C23A	0	34.991	-0.916	14.160	0.520	9.34		
ANISOU	75	C23A	0	1019	1114	1372	-88	-488	-148	
ATOM	76	H23A	0	34.656	-1.828	14.028	0.520	14.01		
ATOM	77	H23A	0	34.833	-0.641	15.088	0.520	14.01		
ATOM	78	H23A	0	35.952	-0.892	13.972	0.520	14.01		
ATOM	79	C24A	0	34.619	1.489	13.378	0.520	8.43		
ANISOU	79	C24A	0	743	999	1422	-270	14	-125	
ATOM	80	H24A	0	34.226	2.009	12.646	0.520	12.65		30
ATOM	81	H24A	0	35.594	1.588	13.363	0.520	12.65		
ATOM	82	H24A	0	34.271	1.815	14.234	0.520	12.65		
ATOM	83	C16B	0	29.077	-4.589	11.340	0.480	3.19		
ANISOU	83	C16B	0	597	338	261	-33	-49	39	
ATOM	84	H16B	0	29.533	-4.801	10.499	0.480	4.78		
ATOM	85	H16B	0	28.107	-4.598	11.197	0.480	4.78		
ATOM	86	H16B	0	29.314	-5.256	12.017	0.480	4.78		
ATOM	87	N2'B	0	29.494	-3.248	11.802	0.480	2.50		
ANISOU	87	N2'B	0	362	392	183	-44	42	44	40
ATOM	88	H2'B	0	29.038	-3.055	12.659	0.480	3.00		

ATOM	89	H2'B	0	29.186	-2.578	11.143	0.480	3.00	
ATOM	90	C17B	0	30.973	-3.078	12.000	0.480	3.76	
ANISOU	90	C17B	0	345	655	410	-3	-14	165
ATOM	91	H17B	0	31.446	-3.275	11.142	0.480	4.51	
ATOM	92	C18B	0	31.389	-4.118	13.066	0.480	5.45	
ANISOU	92	C18B	0	494	1102	449	8	-26	345
ATOM	93	H18B	0	30.881	-3.963	13.890	0.480	8.17	
ATOM	94	H18B	0	32.347	-4.031	13.251	0.480	8.17	
ATOM	95	H18B	0	31.202	-5.020	12.732	0.480	8.17	10
ATOM	96	C19B	0	31.181	-1.623	12.364	0.480	4.33	
ANISOU	96	C19B	0	471	721	433	-240	69	-118
ATOM	97	H19B	0	30.653	-1.431	13.179	0.480	5.20	
ATOM	98	H19B	0	30.809	-1.067	11.634	0.480	5.20	
ATOM	99	C20B	0	32.623	-1.175	12.614	0.480	5.35	
ANISOU	99	C20B	0	517	944	546	-228	59	-161
ATOM	100	H20B	0	32.619	-0.214	12.854	0.480	6.42	
ATOM	101	H20B	0	32.980	-1.675	13.391	0.480	6.42	20
ATOM	102	C21B	0	33.533	-1.373	11.465	0.480	6.16	
ANISOU	102	C21B	0	621	1076	615	-177	102	-113
ATOM	103	H21B	0	33.373	-2.149	10.941	0.480	7.39	
ATOM	104	C22B	0	34.534	-0.617	11.072	0.480	6.89	
ANISOU	104	C22B	0	632	1306	646	-270	-49	89
ATOM	105	C23B	0	35.334	-0.936	9.829	0.480	9.60	
ANISOU	105	C23B	0	801	1950	852	-389	-59	243
ATOM	106	H23B	0	36.250	-1.175	10.083	0.480	14.40	
ATOM	107	H23B	0	35.352	-0.151	9.242	0.480	14.40	30
ATOM	108	H23B	0	34.919	-1.688	9.357	0.480	14.40	
ATOM	109	C24B	0	34.875	0.638	11.774	0.480	9.36	
ANISOU	109	C24B	0	1252	1267	992	-339	-28	266
ATOM	110	H24B	0	34.051	1.103	12.030	0.480	14.04	
ATOM	111	H24B	0	35.403	1.211	11.180	0.480	14.04	
ATOM	112	H24B	0	35.396	0.431	12.578	0.480	14.04	

```
data_xcalibur
_audit_creation_date
;
'Fri Apr 19 10:58:55 2013'
;
_audit_creation_method
;
CrysAlisPro, Agilent Technologies,
Version 1.171.36.28 (release 01-02-2013 CrysAlis171 .NET)
(compiled Feb  1 2013,16:14:44)
;
_computing_data_collection
;
CrysAlisPro, Agilent Technologies,
Version 1.171.36.28 (release 01-02-2013 CrysAlis171 .NET)
(compiled Feb  1 2013,16:14:44)
;
_computing_cell_refinement
;
CrysAlisPro, Agilent Technologies,
Version 1.171.36.28 (release 01-02-2013 CrysAlis171 .NET)
(compiled Feb  1 2013,16:14:44)
;
_computing_data_reduction
;
CrysAlisPro, Agilent Technologies,
Version 1.171.36.28 (release 01-02-2013 CrysAlis171 .NET)
(compiled Feb  1 2013,16:14:44)
;
_cell_length_a          36.3410(7)
_cell_length_b          7.88266(12)
_cell_length_c          9.82344(18)
_cell_angle_alpha       90.0
_cell_angle_beta        94.0983(17)
_cell_angle_gamma       90.0
```

_cell_volume	2806.87(9)	
_cell_formula_units_Z	4.00000	
_cell_measurement_reflns_used	17242	
_cell_measurement_theta_min	4.4860	
_cell_measurement_theta_max	71.8310	
_cell_oxdiff_length_a	36.3488(7)	
_cell_oxdiff_length_b	7.88405(14)	
_cell_oxdiff_length_c	9.81993(14)	10
_cell_oxdiff_angle_alpha	90.0166(14)	
_cell_oxdiff_angle_beta	94.1239(15)	
_cell_oxdiff_angle_gamma	89.9831(16)	
_cell_oxdiff_volume	2806.87(9)	
_cell_oxdiff_measurement_reflns_used	17242	
_exptl_crystal_description	' '	
_exptl_crystal_colour	' '	
_exptl_crystal_size_max	0.5596	
_exptl_crystal_size_mid	0.2583	20
_exptl_crystal_size_min	0.0761	
loop_		
_exptl_crystal_face_index_h		
_exptl_crystal_face_index_k		
_exptl_crystal_face_index_l		
_exptl_crystal_face_perp_dist		
_exptl_oxdiff_crystal_face_indexfrac_h		
_exptl_oxdiff_crystal_face_indexfrac_k		30
_exptl_oxdiff_crystal_face_indexfrac_l		
_exptl_oxdiff_crystal_face_x		
_exptl_oxdiff_crystal_face_y		
_exptl_oxdiff_crystal_face_z		
-24 0 1 0.0537 -24.0070 -0.0074 1.0005 0.7822 0.6022 0.2604		
23 0 0 0.0378 23.0057 0.0066 -0.0012 -0.7785 -0.5824 -0.1018		
-2 4 4 0.2168 -2.0122 3.9977 3.9960 0.4078 -0.5996 0.6923		
-2 -5 3 0.2310 -1.9945 -5.0028 2.9993 -0.5983 0.8191 0.3877		
2 -4 -4 0.2657 2.0122 -3.9977 -3.9960 -0.4078 0.5996 -0.6923		40
4 1 -6 0.1209 4.0056 1.0045 -5.9960 0.1604 -0.2251 -0.9259		

```

  4    2   -6 0.1242  4.0038  2.0046 -5.9963  0.2756 -0.3821 -0.9092
 -4   -1    6 0.1317 -4.0056 -1.0045  5.9960 -0.1604  0.2251  0.9259
 -3   -4    5 0.1996 -2.9987 -4.0040  4.9975 -0.5096  0.6763  0.7172
  1    5    0 0.2656  0.9910  5.0009 -0.0014  0.5418 -0.8104  0.0792
-23    0   -1 0.0526 -23.0046 -0.0060 -0.9980  0.8086  0.5880 -0.0523
-24    0    0 0.0383 -24.0060 -0.0069  0.0013  0.8123  0.6077  0.1063
 23    0    1 0.0445 23.0046  0.0060  0.9980 -0.8086 -0.5880  0.0523
 21    1   -3 0.0509 21.0066  1.0077 -2.9992 -0.5053 -0.6722 -0.5387
 20    2    2 0.1042 19.9991  2.0049  1.9969 -0.5069 -0.8316  0.2532
-23   -1    1 0.0833 -23.0049 -1.0072  1.0008  0.6332  0.7339  0.2393
-20   -1    3 0.0938 -20.0064 -1.0074  2.9991  0.4715  0.6468  0.5343
 22   -2    1 0.0985 22.0081 -1.9945  0.9986 -1.0050 -0.2486  0.0233
 19   -2   -4 0.1476 19.0127 -1.9927 -3.9975 -0.7529 -0.1449 -0.7342
 13   -1    5 0.1090 12.9997 -0.9991  4.9958 -0.7057 -0.1999  0.6965

_exptl_absorpt_coefficient_mu          0.710
_exptl_absorpt_correction_T_min        0.764
_exptl_absorpt_correction_T_max        0.955
_exptl_absorpt_correction_type          'analytical'
_exptl_absorpt_process_details

;

CrysAlisPro, Agilent Technologies,
Version 1.171.36.28 (release 01-02-2013 CrysAlis171 .NET)
(compiled Feb  1 2013,16:14:44)
Analytical numeric absorption correction using a multifaceted crystal
                                model based on expressions derived by R.C. Clark
& J.S. Reid.
(Clark, R. C. & Reid, J. S. (1995). Acta Cryst. A51, 887-897)
;
_diffrn_radiation_wavelength 1.5418
_diffrn_radiation_type 'Cu K\alpha'
_diffrn_radiation_source 'SuperNova (Cu) X-ray Source'
_diffrn_radiation_monochromator 'mirror'
_diffrn_measurement_device_type 'SuperNova, Dual, Cu at zero, Atlas'
_diffrn_detector_area_resol_mean 10.3875
_diffrn_reflns_number 31163

```

```

_diffn_reflms_av_R_equivalents 0.0343
_diffn_reflms_av_sigmaI/netI 0.0239
_diffn_reflms_limit_h_min -44
_diffn_reflms_limit_h_max 44
_diffn_reflms_limit_k_min -9
_diffn_reflms_limit_k_max 9
_diffn_reflms_limit_l_min -10
_diffn_reflms_limit_l_max 12
_diffn_reflms_theta_min 4.5126
_diffn_reflms_theta_max 72.0945
_diffn_measured_fraction_theta_max 0.9975
_diffn_reflms_theta_full 71.9829
_diffn_measured_fraction_theta_full 0.9997
_diffn_orient_matrix_UB_11      -0.0338732000
_diffn_orient_matrix_UB_12      0.1150518000
_diffn_orient_matrix_UB_13      -0.0301133000
_diffn_orient_matrix_UB_21      -0.0252721000
_diffn_orient_matrix_UB_22      -0.1570496000
_diffn_orient_matrix_UB_23      -0.0056593000
_diffn_orient_matrix_UB_31      -0.0044233000
_diffn_orient_matrix_UB_32      0.0167496000
_diffn_orient_matrix_UB_33      0.1542751000
_diffn_measurement_details
;
#__ type_ start__ end___ width___ exp.time_
  1 omega    0.00   25.00   1.0000    5.0000
omega___ theta___ kappa___ phi_____ frames
  -         40.0000   93.0000  147.3583  25

#__ type_ start__ end___ width___ exp.time_
  2 omega    0.00   25.00   1.0000    5.0000
omega___ theta___ kappa___ phi_____ frames
  -         40.0000   93.0000  -13.1658  25

#__ type_ start__ end___ width___ exp.time_

```

10

20

30

40

```

3 omega -114.00 -14.00 1.0000 5.0000
omega___ theta___ kappa___ phi___ frames
-      -40.6162 -57.0000 120.0000 100

```

```

#__ type_ start__ end___ width___ exp.time_
4 omega -74.00 -5.00 1.0000 5.0000
omega___ theta___ kappa___ phi___ frames
-      -40.6162 125.0000 120.0000 69

```

10

```

#__ type_ start__ end___ width___ exp.time_
5 omega -116.00 -16.00 1.0000 5.0000
omega___ theta___ kappa___ phi___ frames
-      -40.6162 -38.0000 -150.0000 100

```

```

#__ type_ start__ end___ width___ exp.time_
6 omega -116.00 -9.00 1.0000 5.0000
omega___ theta___ kappa___ phi___ frames
-      -40.6162 -77.0000 0.0000 107

```

20

```

#__ type_ start__ end___ width___ exp.time_
7 omega 22.00 84.00 1.0000 5.0000
omega___ theta___ kappa___ phi___ frames
-      40.6162 -122.0000 -78.0000 62

```

```

#__ type_ start__ end___ width___ exp.time_
8 omega 17.00 42.00 1.0000 5.0000
omega___ theta___ kappa___ phi___ frames
-      52.0000 82.0000 -130.6528 25

```

30

```

#__ type_ start__ end___ width___ exp.time_
9 omega -140.00 -80.00 1.0000 20.0000
omega___ theta___ kappa___ phi___ frames
-      -61.5000 -111.0000 -150.0000 60

```

40

```

#__ type_ start__ end___ width___ exp.time_

```

```

10 omega -139.00 -89.00 1.0000 20.0000
omega____ theta____ kappa____ phi____ frames
-        -61.5000 -77.0000 -41.4811 50

```

```

#__ type_ start__ end____ width____ exp.time_
11 omega -62.00 -30.00 1.0000 20.0000
omega____ theta____ kappa____ phi____ frames
-        -61.5000 -77.0000 60.0000 32

```

10

```

#__ type_ start__ end____ width____ exp.time_
12 omega -56.00 -29.00 1.0000 20.0000
omega____ theta____ kappa____ phi____ frames
-        -61.5000 -77.0000 120.0000 27

```

```

#__ type_ start__ end____ width____ exp.time_
13 omega -89.00 -4.00 1.0000 20.0000
omega____ theta____ kappa____ phi____ frames
-        -61.5000 111.0000 30.0000 85

```

20

```

#__ type_ start__ end____ width____ exp.time_
14 omega -56.00 -29.00 1.0000 20.0000
omega____ theta____ kappa____ phi____ frames
-        -61.5000 -77.0000 -41.4811 27

```

```

#__ type_ start__ end____ width____ exp.time_
15 omega -66.00 -28.00 1.0000 20.0000
omega____ theta____ kappa____ phi____ frames
-        -61.5000 -77.0000 -90.0000 38

```

30

```

#__ type_ start__ end____ width____ exp.time_
16 omega -56.00 -29.00 1.0000 20.0000
omega____ theta____ kappa____ phi____ frames
-        -61.5000 -77.0000 90.0000 27

```

40

```

#__ type_ start__ end____ width____ exp.time_

```

```

17 omega  -58.00  -31.00   1.0000   20.0000
omega_____ theta_____ kappa_____ phi_____ frames
-          -61.5000  -77.0000  150.0000  27

```

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
18 omega  -56.00  -28.00   1.0000   20.0000
omega_____ theta_____ kappa_____ phi_____ frames
-          -61.5000  -77.0000 -150.0000  28

```

10

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
19 omega   35.00  108.00   1.0000    5.0000
omega_____ theta_____ kappa_____ phi_____ frames
-           68.0000   75.0000   76.6790  73

```

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
20 omega   39.00   69.00   1.0000    5.0000
omega_____ theta_____ kappa_____ phi_____ frames
-           68.0000   63.0000  123.0535  30

```

20

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
21 omega   40.00   74.00   1.0000    5.0000
omega_____ theta_____ kappa_____ phi_____ frames
-           68.0000   71.0000  -46.4378  34

```

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
22 omega   35.00   62.00   1.0000    5.0000
omega_____ theta_____ kappa_____ phi_____ frames
-           68.0000   76.0000  -1.1268  27

```

30

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
23 omega  109.00  141.00   1.0000    5.0000
omega_____ theta_____ kappa_____ phi_____ frames
-           68.0000   75.0000   76.6790  32

```

40

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_

```

```

24 omega    39.00    85.00    1.0000    5.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          72.0000    77.0000 -157.6806 46

```

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
25 omega    48.00    133.00    1.0000    20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          80.0000    76.0000    18.7656 85

```

10

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
26 omega    49.00    84.00    1.0000    20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          80.0000    67.0000 -167.4197 35

```

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
27 omega    67.00    93.00    1.0000    20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          100.0000    75.0000 -42.1709 26

```

20

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
28 omega    121.00    178.00    1.0000    20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000    77.0000    90.0000 57

```

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
29 omega    79.00    115.00    1.0000    20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000    77.0000    90.0000 36

```

30

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
30 omega    35.00    83.00    1.0000    20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000 -94.0000 -180.0000 48

```

40

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_

```

```

31 omega  119.00  176.00   1.0000   20.0000
omega_____ theta_____ kappa_____ phi_____ frames
-      113.0000   77.0000 -180.0000  57

```

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
32 omega   79.00  116.00   1.0000   20.0000
omega_____ theta_____ kappa_____ phi_____ frames
-      113.0000   77.0000 -180.0000  37

```

10

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
33 omega   79.00  176.00   1.0000   20.0000
omega_____ theta_____ kappa_____ phi_____ frames
-      113.0000   77.0000  150.0000  97

```

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
34 omega   82.00  116.00   1.0000   20.0000
omega_____ theta_____ kappa_____ phi_____ frames
-      113.0000 -111.0000 -120.0000  34

```

20

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
35 omega   45.00   81.00   1.0000   20.0000
omega_____ theta_____ kappa_____ phi_____ frames
-      113.0000 -111.0000 -120.0000  36

```

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
36 omega   82.00  109.00   1.0000   20.0000
omega_____ theta_____ kappa_____ phi_____ frames
-      113.0000 -122.0000  101.0000  27

```

30

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
37 omega   79.00  169.00   1.0000   20.0000
omega_____ theta_____ kappa_____ phi_____ frames
-      113.0000   77.0000 -120.0000  90

```

40

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_

```

```

38 omega    83.00  113.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   61.0000   30.0000  30

```

```

#__ type_ start__ end____ width___ exp.time_
39 omega    69.00  131.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000  -61.0000  -30.0000  62

```

10

```

#__ type_ start__ end____ width___ exp.time_
40 omega    35.00  142.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000  -77.0000 -120.0000 107

```

```

#__ type_ start__ end____ width___ exp.time_
41 omega    80.00  107.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   77.0000   30.0000  27

```

20

```

#__ type_ start__ end____ width___ exp.time_
42 omega    79.00  165.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   77.0000  -30.0000  86

```

```

#__ type_ start__ end____ width___ exp.time_
43 omega    79.00  177.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   77.0000   60.0000  98

```

30

```

#__ type_ start__ end____ width___ exp.time_
44 omega    84.00  118.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   61.0000  120.0000  34

```

40

```

#__ type_ start__ end____ width___ exp.time_

```

```

45 omega    83.00  167.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   61.0000  -60.0000  84

```

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
46 omega    79.00  171.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   77.0000  120.0000  92

```

10

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
47 omega    83.00  111.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   61.0000 -120.0000  28

```

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
48 omega    117.00  166.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   77.0000   0.0000  49

```

20

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
49 omega    133.00  165.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   61.0000   30.0000  32

```

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
50 omega    83.00  110.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   61.0000  150.0000  27

```

30

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_
51 omega    79.00  106.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   77.0000   0.0000  27

```

40

```

#__ type_ start__ end_____ width___ exp.time_

```

```

52 omega    86.00  113.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   61.0000 -180.0000 27

```

```

#__ type_ start__ end____ width___ exp.time_
53 omega    83.00  110.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   61.0000   90.0000 27

```

10

```

#__ type_ start__ end____ width___ exp.time_
54 omega    79.00  154.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   77.0000  -90.0000 75

```

```

#__ type_ start__ end____ width___ exp.time_
55 omega    85.00  112.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000 -111.0000   30.0000 27

```

20

```

#__ type_ start__ end____ width___ exp.time_
56 omega    79.00  106.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   77.0000 -150.0000 27

```

```

#__ type_ start__ end____ width___ exp.time_
57 omega    84.00  176.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   61.0000 -150.0000 92

```

30

```

#__ type_ start__ end____ width___ exp.time_
58 omega    45.00  115.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000 -111.0000  150.0000 70

```

40

```

#__ type_ start__ end____ width___ exp.time_

```

```

59 omega    83.00  162.00   1.0000   20.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          113.0000   61.0000   60.0000  79

```

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
60 omega    1.00   28.00   1.0000    5.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          40.0000   92.0000 -168.5442 27

```

10

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
61 omega   -116.00  -56.00   1.0000    5.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          -40.6162 -151.0000   15.0000 60

```

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
62 omega    37.00  115.00   1.0000    5.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          40.6162 -151.0000  -59.0000 78

```

20

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
63 omega    1.00   83.00   1.0000    5.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          40.6162  -99.0000    0.0000 82

```

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
64 omega    17.00   45.00   1.0000    5.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          52.0000   82.0000  -87.0034 28

```

30

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
65 omega    37.00  143.00   1.0000    5.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          68.0000   63.0000  123.0535 106

```

40

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_

```

```

66 omega    34.00  147.00   1.0000   5.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          68.0000   77.0000   31.5989 113

```

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
67 omega    35.00  146.00   1.0000   5.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          68.0000   75.0000   76.6790 111

```

10

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
68 omega    36.00  144.00   1.0000   5.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          68.0000   71.0000  -46.4378 108

```

```

#__ type_ start__ end_____ width_____ exp.time_
69 omega    38.00  151.00   1.0000   5.0000
omega_____theta_____kappa_____phi_____frames
-          72.0000   77.0000 -157.6806 113

```

20

```

;
_diffn_measurement_method '\w scans'
_reflns_odcompleteness_completeness      99.97
_reflns_odcompleteness_theta              71.98
_reflns_odcompleteness_iscentric          1
_chemical_oxdiff_formula 'C24 H44 N2 O8'

```

30

本発明は、特に示された特定の実施形態を参照して説明したが、それは、上記に開示された及び他の特徴及び機能、または代替の変形がその望ましい多くの他の異なるシステムまたはアプリケーションに結合されてもよいことが理解されるであろう。また、以下の特許請求の範囲に含まれることが意図される、種々の現在予見できないまたは予期しない代替物、修正、変更または改良が、続いて、当業者によってなされ得る。

【図 6】

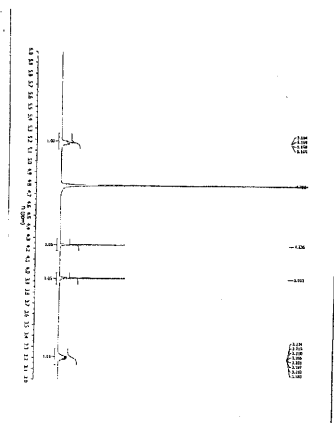


FIG. 6

【図 10】

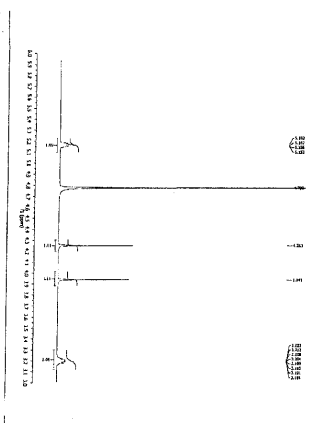


FIG. 10

【図 17】

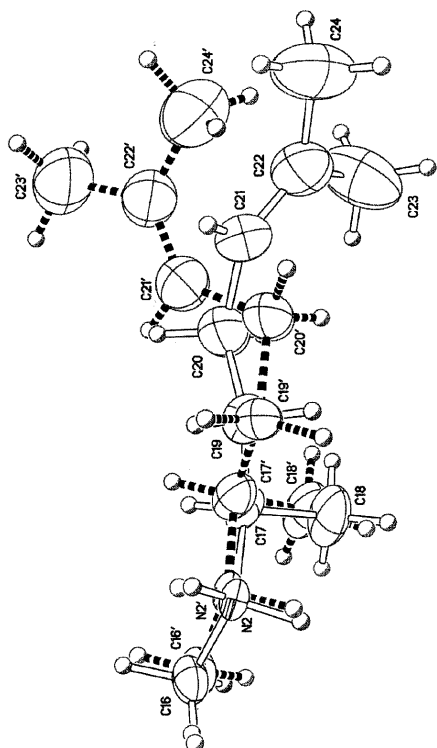


FIG. 17

【図 18】

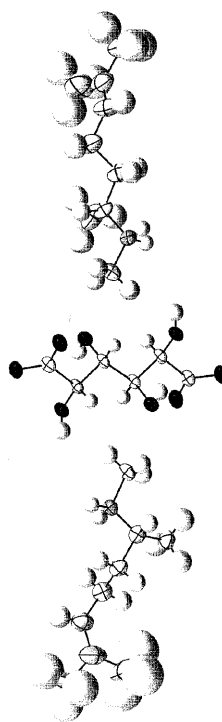


FIG. 18

【図 19】

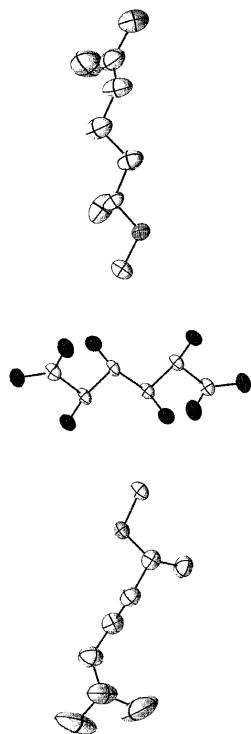
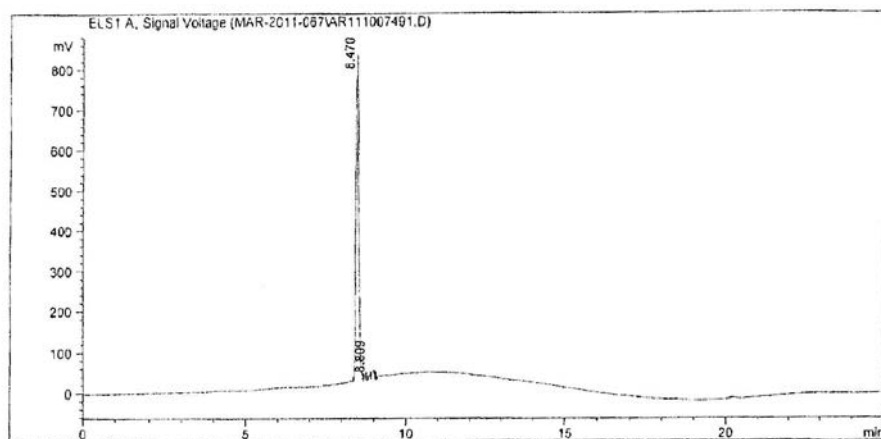


FIG. 19

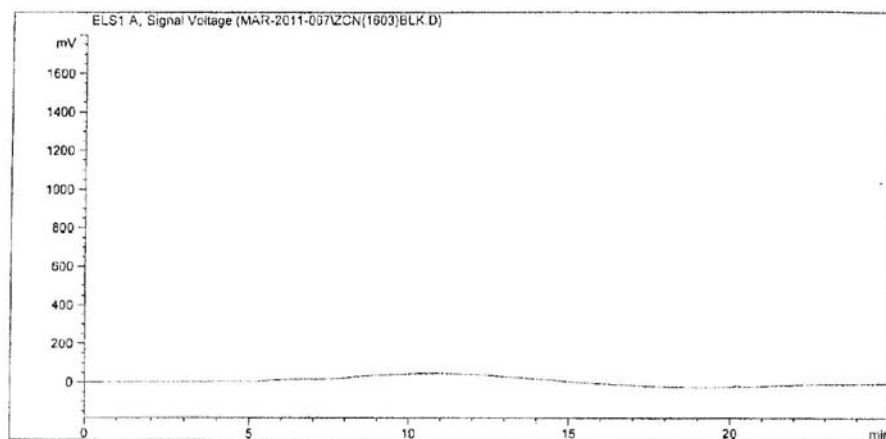
【図 1】

HPLC異性体2

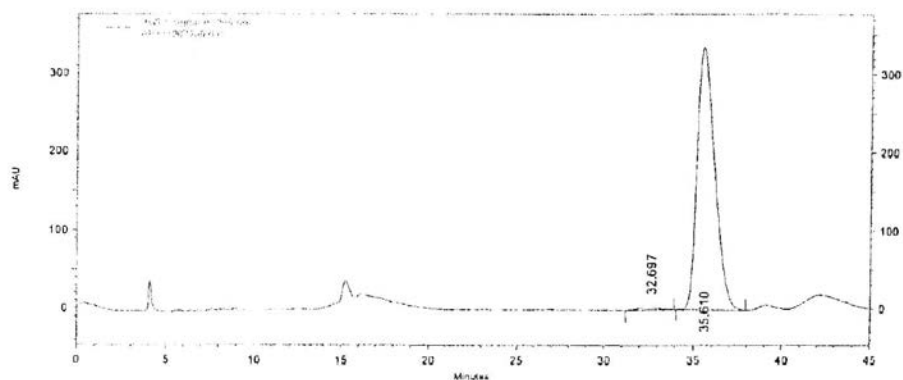


【図 2】

HPLCブランク



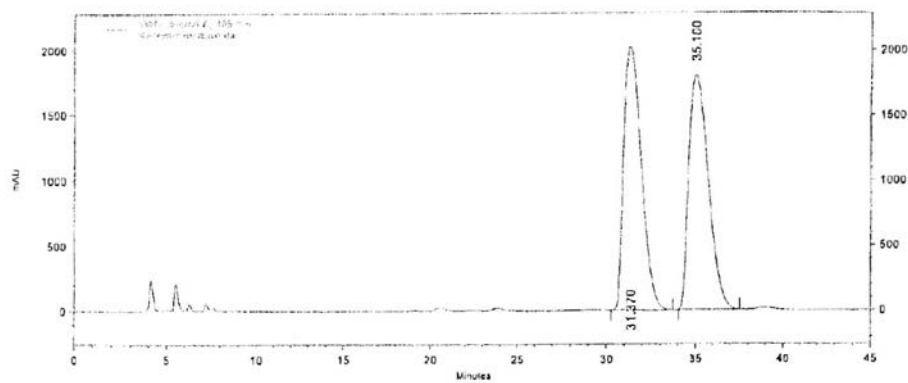
【図 3】



キラルHPLC異性体2

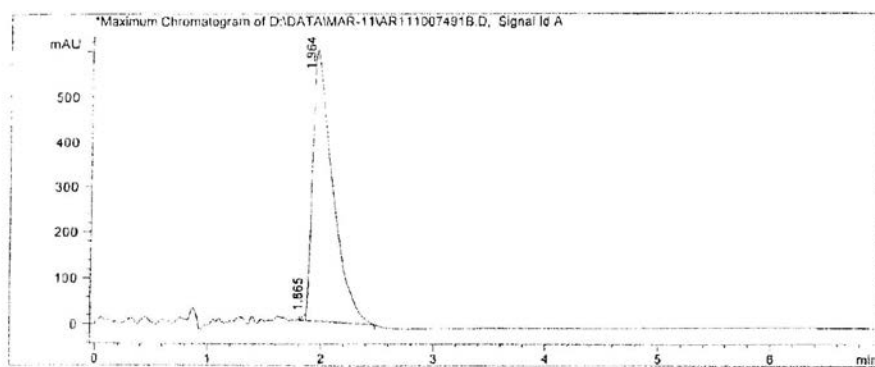
【図 4】

キラルHPLCラセミイソメテプテン



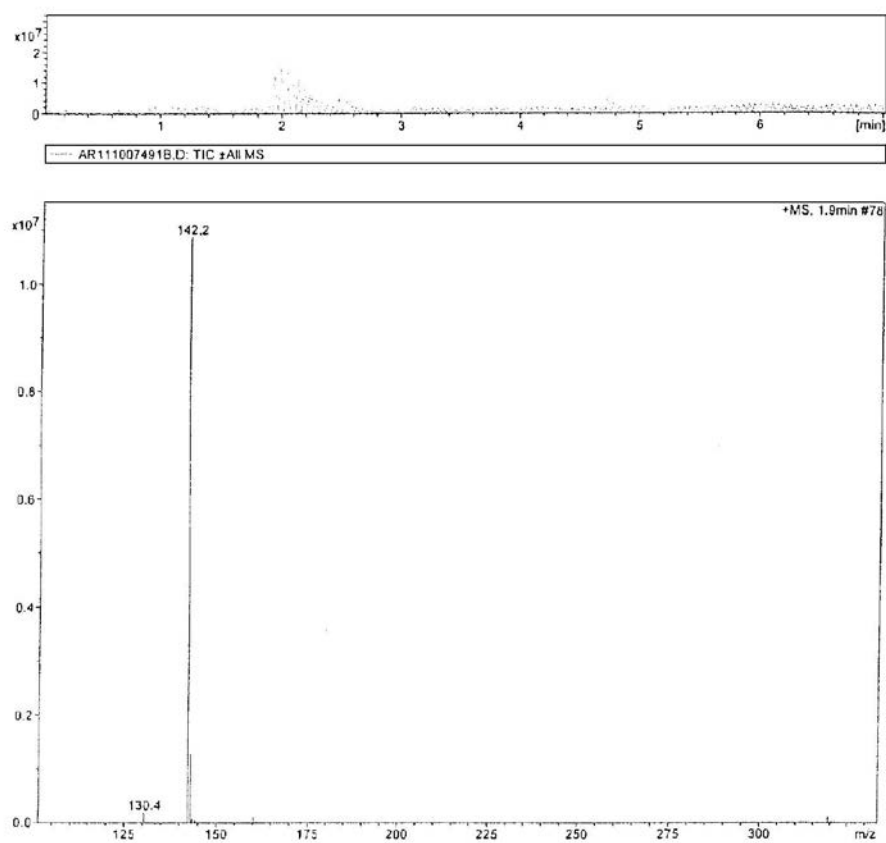
【図 5】

異性体2のLC



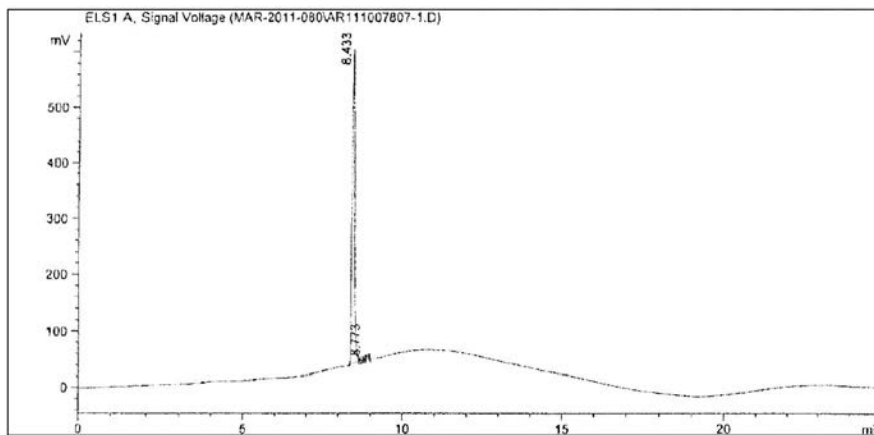
【図 7】

異性体2の質量スペクトラム



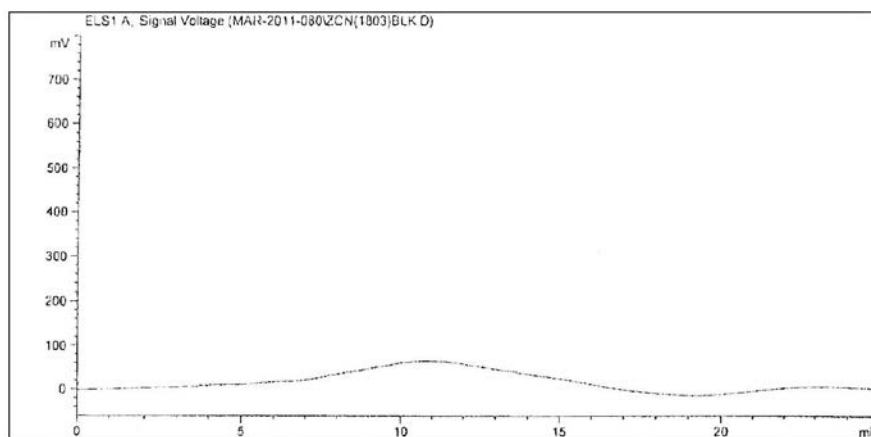
【図 8】

異性体1のHPLC



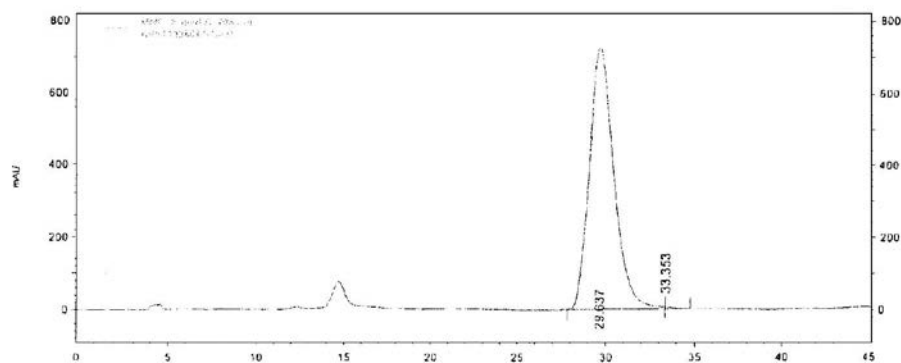
【図 9】

HPLCブランク異性体1



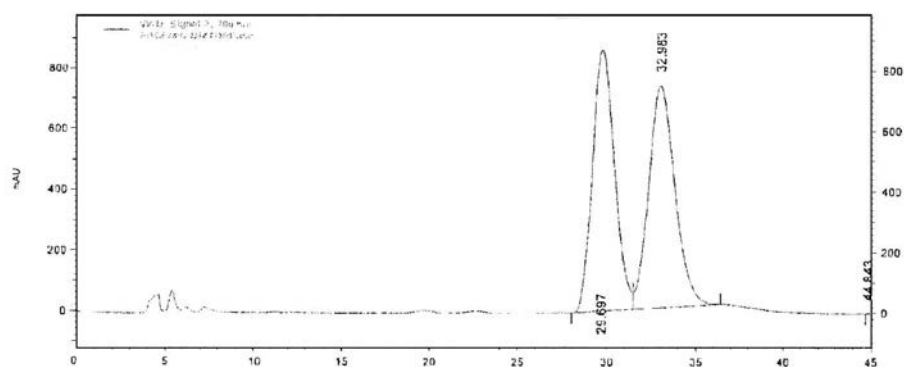
【図 1 1】

異性体1のキラルHPLC



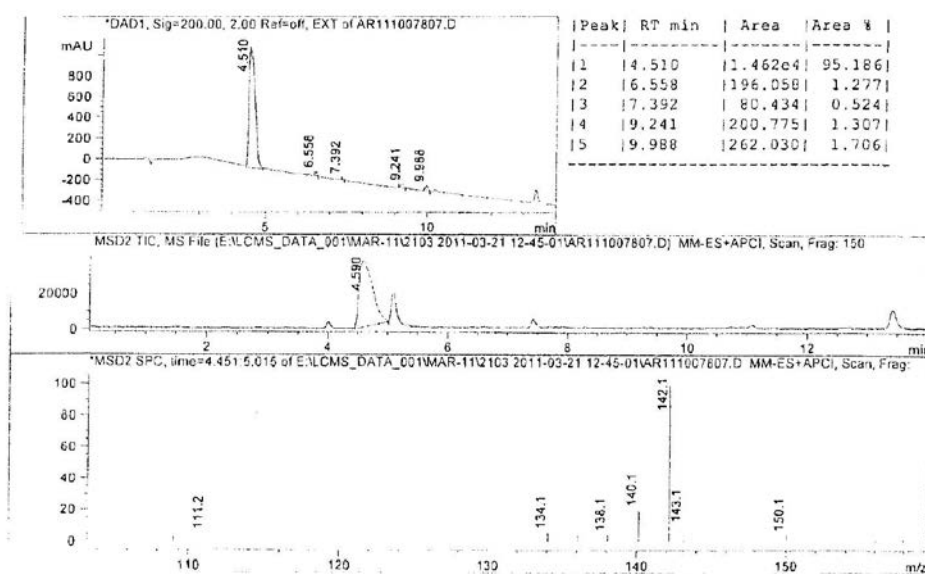
【図 1 2】

ラセミソメテプテンのキラルHPLC



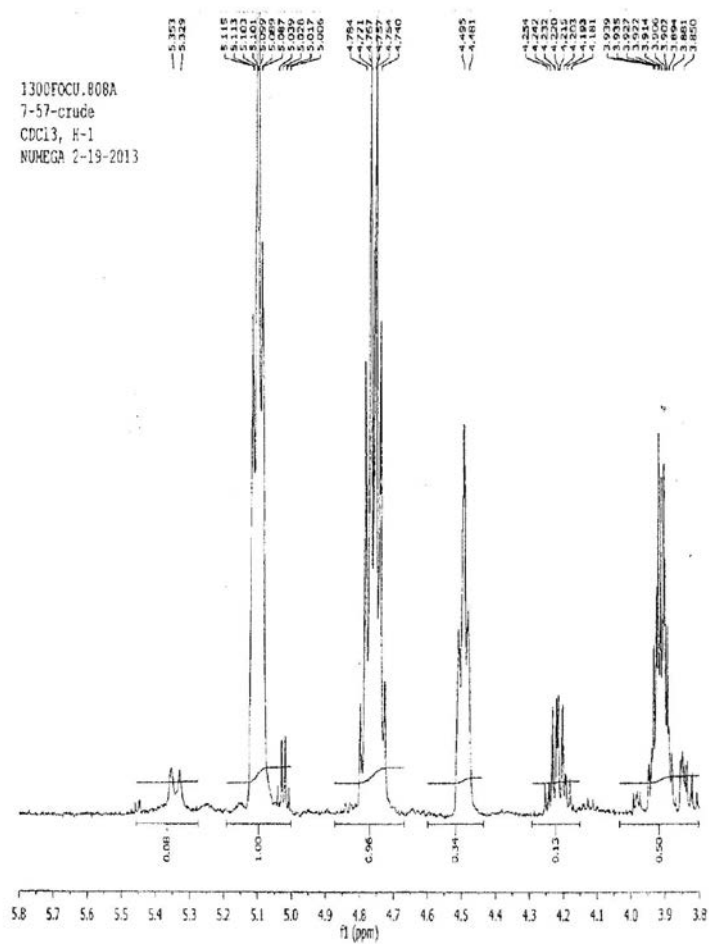
【図 1 3】

異性体1のLC/MS

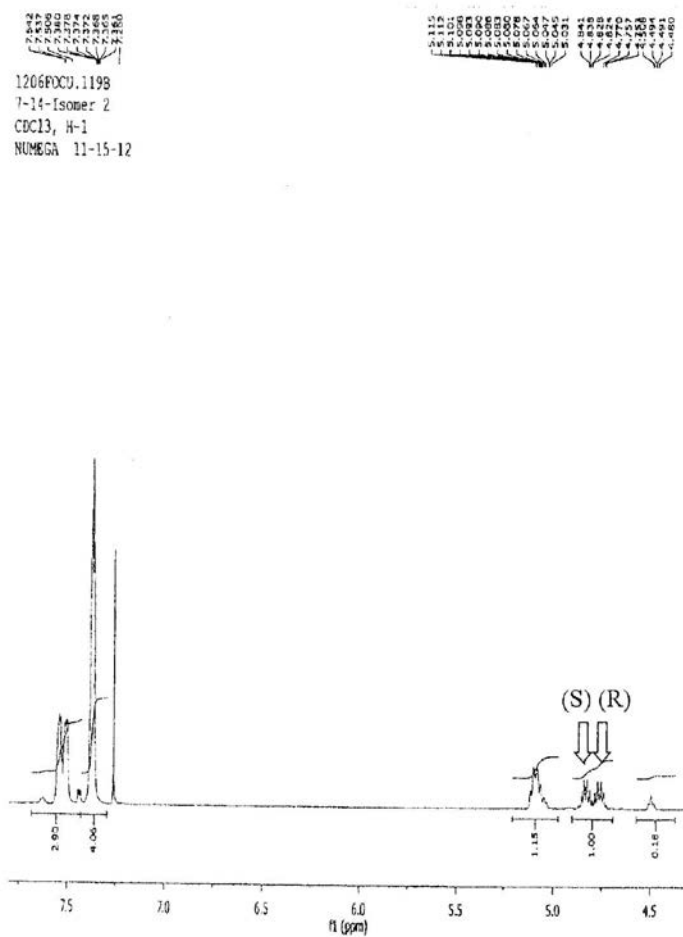


【図 1 4】

(R)-イソメプテン-(R)-モツシャーアミドのH¹ NMR。4.84ppmに(S)ピークはない。

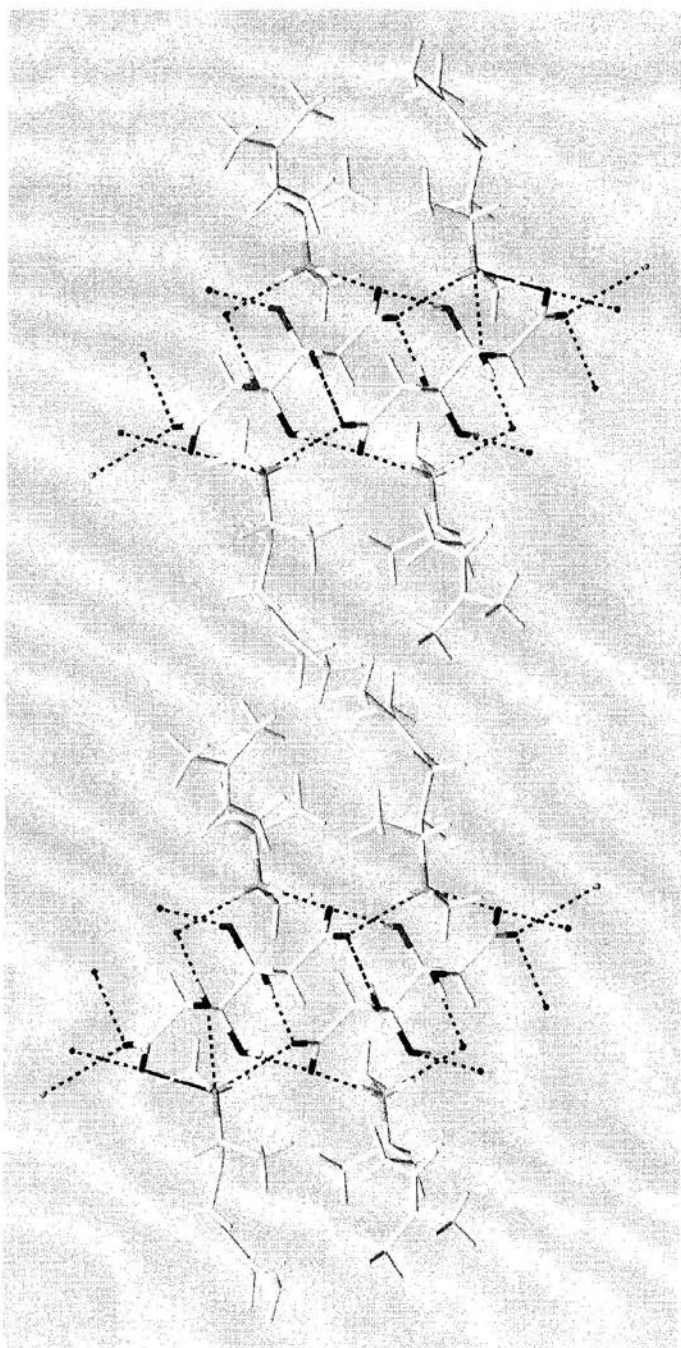


【図 15】

(R)-及び(S)-イソメテプテン-(R)-モッシャーアミドの H^1 NMR。

【図 16】

分子間水素結合を示しているR-イソメプテンムケート結晶構造



【手続補正書】

【提出日】平成27年9月16日(2015.9.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

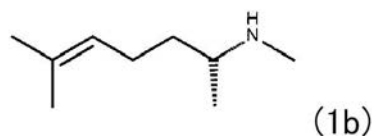
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1a)構造、

【化 1】

**(R) -イソメテプテン**

または塩酸塩、もしくはその薬学的に許容される付加塩を含む、イソメテプテン化合物の単離された (S) -鏡像異性体。

【請求項 2】

前記薬学的に許容される付加塩は、酒石酸である、請求項1に記載の化合物。

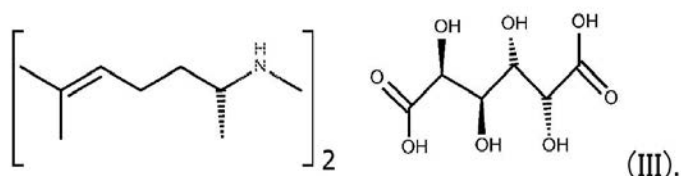
【請求項 3】

前記薬学的に許容される付加塩は、ムケートである、請求項1に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (III) による構造を含む (R) -イソメテプテンムケート塩。

【化 2】



【請求項 5】

純粋な結晶形である、請求項 4 に記載の塩。

【請求項 6】

前記X線分析は、分子の疎水性ジメチルアルケン部分については実質的に無秩序（弱い重なり）であるが、ムケート陰イオンがドッキングして見える陽イオンの近くの分子の高秩序（良い重なり）部分であることを示す、請求項 4 または5に記載の (R) -鏡像異性体のイソメテプテンムケート塩。

【請求項 7】

(a) 6-メチルヘプト-5-エン-2-イミンのモッシャーアミドへ、6-メチルヘプト-5-エン-2-ワンを変換し、

(b) 前記モッシャーアミドのR異性体を分離し、

(c) 前記モッシャーアミド残留物を除去し、前記結果のアミンをメチル化するか、前記モッシャーアミドをメチル化し、前記モッシャー酸残留物を除去する、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物を生成する方法。

【請求項 8】

(a) (S)-2-メチルオキシレンを、3-メチルブット-2-エニル塩化マグネシウムと合成し、(S)-6-メチルヘプト-5-エン-2-イルメタンスルホン酸を得、

(b) (S)-6-メチルヘプト-5-エン-2-オールを、メタンスルホニルクロライドとを合成し、(S)-6-メチルヘプト-5-エン-2-イルメタンスルホン酸を得、

(c) (S)-6-メチルヘプト-5-エン-2-イルメタンスルホン酸とメチルアミンとを合成し、(R)-N,6-ジメチルヘプト-5-エン-2-アミンを得る、請求項 1～6 のいずれか1項に記載の化合物を生成する方法。

【請求項 9】

(R)-N,6-ジメチルヘプト-5-エン-2-アミンと粘液酸とを反応させ、ムケート塩を形成する、ことを更に備える、請求項 7 または 8 に記載の方法。

【請求項 10】

エピソード緊張型頭痛を治療し、その重症度を軽減し、抑制し、排除し、あるいは、予防するために、そのような投与が必要な人間に投与する方法における単一薬剤の使用のた

めの、請求項 1～6 のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

炎症性疾患または障害、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患、心血管疾患または障害、または神経性血管疾患またはそれに関連する痛みを伴う状態の一つ以上に関連する疾患または状態の症状を治療する、その重症度を軽減、抑制、排除、または予防する、そのような投与が必要な人間への投与する方法において使用するための、請求項 1～6 のいずれか1項に記載される化合物。

【請求項 1 2】

痙攣、ホット及びコールドフラッシュ、認知障害、外傷性脳障害、神経毒性、うつ病、統合失調症、不安、てんかん、ストレス障害、過剰発汗、または退薬に関連する症状を治療する、その重症度を軽減させる、抑制する、排除する、または、予防する、そのような投与が必要な人に投与する方法における使用のための請求項 1～6 のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

片頭痛を治療し、その重症度を軽減させ、抑制し、排除し、または、予防する、そのような投薬が必要な人に投与する方法における使用のための請求項 1～6 のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

認知障害を治療し、その重症度を軽減させ、抑制し、排除し、または、予防する、そのような投薬が必要な人に投与する方法における使用のための請求項 1～6 のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

痙攣を治療し、その重症度を軽減させ、抑制し、排除し、または、予防する、そのような投薬が必要な人に投与する方法における使用のための請求項 1～6 のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

片頭痛のエピソードの間に、血管、神経血管や神経性障害または機能不全による緊張性頭痛や片頭痛の症状を治療し、その重症度を軽減させ、抑制し、排除し、または、予防する、そのような投薬が必要な人に投与する方法における使用のための請求項 1～6 のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

月経周期のエピソードの間に血管、神経血管や神経性障害または機能不全による緊張性頭痛や片頭痛の症状の改善または消炎効果を発生する方法の使用のための請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

軽度から中等度の高血圧症からの頭痛の症状の改善または消炎効果を発生する、そのような投与の必要な人間への投与の方法の使用のための請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

軽度から中度の本態性高血圧症を緩和する治療効果を発生する、そのような投与の必要な人間への投与の方法の使用のための請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 0】

さらに、臓器移植拒絶反応の重症度を治療または減少させるための、そのような投与の必要な人間への投与の方法の使用のための請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

高血圧を治療し、その重症度を軽減し、抑制し、排除し、あるいは、予防するための、そのような投与の必要な人間への投与の方法の使用のための請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

患者への (R) -イソメテプテン鏡像異性体塩酸または付加塩の単回投与は、15mg, 30mg

, 32.5mg, 50mg, 65mg, 100mg, 130mg, 150mg, 300mgまたは500mgの増加量を含むカプセルを、任意に1日に2回、3回または4回患者に投与される、請求項 1 1～2 1 のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

1日以下の急性患者に投与される方法における使用のための、請求項 1 1～2 2 のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

1日よりも長期間に毎日、慢性的な患者に投与される方法における使用のための、請求項 1 1～2 2 のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内、気管支内、腹腔内、嚢内、軟骨内、腔内、腔内の、小脳内、脳室内、結腸内の、頸管内、胃内、肝臓内、心筋内、骨内、骨盤内、心膜内の、腹腔内、胸膜内、前立腺内、肺内、直腸内、腎臓内、網膜内、脊髄内、滑液包内、胸腔内、子宮内、膀胱内、ボラス、膣、直腸、口腔、舌下、鼻腔内、または経皮のための、請求項 1 1～2 4 のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

請求項 1～6 のいずれか1項の化合物と、請求項 7～9 のいずれか1項の方法により製造された化合物と、薬学的に許容される担体とを含む薬学組成物。

【請求項 2 7】

1つ以上の追加の治療薬、化学療法薬、抗増殖剤、抗炎症剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、免疫抑制剤、免疫調節薬剤、心血管疾患治療剤、抗糖尿病薬、または血液疾患治療剤を更に備える、請求項26に記載の組成物。

【請求項 2 8】

アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、カフェイン、ジクロラルフェナゾン、ナプロキセン、及びコハク酸スマトリプタンからなるグループから選択される1以上の薬剤、及び薬学的に許容される担体を、更に備える、請求項 2 6あるいは2 7に記載の組成物。

【請求項 2 9】

錠剤製剤が以下を含む、請求項 2 6、2 7または2 8に記載の治療方法。

イソメテプテン (R) -鏡像異性体を50mg～約100mg、または約30mg～約40mg、または約10mg～約30mg、カフェインを約20mg、及びアセトアミノフェンを約500mg、またはイブプロフェンを約200mg～約800mg含む錠剤製剤であり、前記治療は1日に1回から最大4回まで投与される。

【請求項 3 0】

注射用溶液が以下を含む、請求項 2 6、2 7または2 8に記載の治療方法。

イソメテプテン (R) -鏡像異性体を、約50mg～約100mg、または約30mg～約40mg、または約10mg～約30mg、カフェインを20mg、及びアセトアミノフェン150mg、またはイブプロフェンを約200mg～約800mg、及び生理食塩水を含有する注射用溶液。

【請求項 3 1】

被覆または非被覆カプセルを含む制御放出製剤中に (R) -イソメテプテンの治療量を含む経口投与組成物である、請求項 2 6、2 7または2 8に記載の組成物。

【請求項 3 2】

生分解性材料で被覆されたコア内または上に純粋な (R) -イソメテプテンから選択される薬物を含む制御放出製剤である、請求項 2 6、2 7または2 8に記載の化合物。

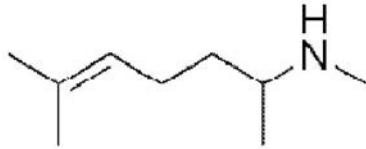
【請求項 3 3】

薬剤が遅延放出材料で被覆された、または薬剤が材料全体に散在するか、または薬物を材料に吸着される、請求項 3 2に記載の化合物。

【請求項 3 4】

式 (I) の構造、

【化 3】



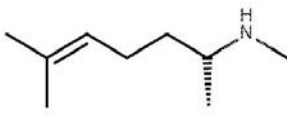
(6-メチルアミノ-2-メチルヘプテン)

または塩酸塩、もしくははその薬学的に許容される付加塩を含む、精製されたラセミイソメテプテン化合物。

【請求項 35】

式 (Ia) 構造、

【化 4】



(S)-イソメテプテンまたは塩酸塩、ムケート、もしくは、他の薬学的に許容される付加塩を含む、請求項1に記載のイソメテプテン化合物の単離された (S) -鏡像異性体。

【請求項 36】

(a) 炎症性疾患または障害、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患、心血管疾患または障害、または神経性血管疾患またはそれに関連する痛みを伴う状態の症状の一つ以上に関連する疾患または状態の症状を治療する、その重症度を軽減、抑制、排除、または予防し、

(b) 炎症性疾患または障害、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患、心血管疾患または障害、または神経性血管疾患またはそれに関連する痛みを伴う状態の症状の一つ以上に関連する疾患または状態の症状を治療する、その重症度を軽減、抑制、排除、または予防し、

(c) 痙攣、ホット及びコールドフラッシュ、認知障害、外傷性脳障害、神経毒性、うつ病、統合失調症、不安、てんかん、ストレス障害、過剰発汗、または退薬に関連する症状

(d) エピソード緊張型頭痛を治療、あるいは、予防し、

(e) 片頭痛を治療、あるいは、予防し、

(f) 認知障害の重症度を治療、あるいは、予防し、

(g) 痙攣を治療、あるいは、予防し、

(h) 片頭痛のエピソードの間に、血管、神経血管や神経性障害または機能不全による緊張性頭痛や片頭痛の症状の改善または消炎効果を発生し、

(i) 月経周期のエピソードの間に血管、神経血管や神経性障害または機能不全による緊張性頭痛や片頭痛の症状の改善または消炎効果を発生し、

(j) 軽度から中等度の高血圧症からの頭痛の症状の改善または消炎効果を発生し、

(k) 軽度から中度の本態性高血圧症の治療効果を発生し、

(l) 臓器移植拒絶反応の重症度を治療または減少させ、及び／あるいは、

(m) 高血圧の重症度を治療または減少させる、

ことの任意の1つのための、そのような投薬を必要とする人への投薬の方法に用いられる、請求項 34 または 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

請求項 34 または 35 による化合物と薬学的に許容される担体とを備える、薬学組成物

。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/012142
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07C 211/21(2006.01)i, A61K 31/131(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i, A61P 37/00(2006.01)i, C07B 55/00(2006.01)i		
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) C07C 211/21; A61K 9/48; A61K 31/131; A61P 29/00; A61P 37/00; C07B 55/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: isometheptene isomer		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WESLEY G. TAYLOR et al., "Preparation of two metabolites of isometheptene", CAN. J. CHEM., (1979) Vol. 57, pp. 2103-2107	1-39, 51-54
A	See the abstract; and page 2103, left column, lines 1-5.	50
X	FOTIOS M. PLAKOGIANNIS et al., "Simultaneous GLC Determination of Acetaminophen, Dichloralantipyrene, and Isometheptene Mucate", J. Pharm. Sci., (1977) Vol. 66(4), pp. 604-605	1-39, 51-54
A	See the abstract; and page 604, left column, lines 1-8.	50
X	EMMANOUIL LYRIS et al., "Metabolism of isometheptene in human urine and analysis by gas chromatography-mass spectrometry in doping control", J. Chromatogr. B, (2005) Vol. 827, pp. 199-204	1-39, 51-54
A	See the abstract; and page 199, left column, lines 2-11.	50
X	KR 10-2000-0031737 A (SUHEUNG CAPSULE CO., LTD) 05 June 2000	1-39, 51-54
A	See the abstract	50
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 October 2014 (10.10.2014)		Date of mailing of the international search report 10 October 2014 (10.10.2014)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer KIM, Jong Ho Telephone No. +042 481 8657 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/012142

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 40,41,43-49
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 40,41,43-49 pertain to methods for treatment of the human by therapy, as well as diagnostic method, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☒ Claims Nos.: 42
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claim 42 dependent on claim 30, relates to the method wherein the composition is administered in combination with one or more additional therapeutics, however claim 30 relates to the composition wherein Isometheptene enantiomer comprises therapeutic efficacy. For this reason claim 42 does not clearly define the matter for which protection is sought, thereby resulting in lack of clarity when used to interpret them.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/012142

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
KR 10-2000-0031737 A	05/06/2000	None	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/167	(2006.01)	A 6 1 K	31/167
A 6 1 K	31/192	(2006.01)	A 6 1 K	31/192
A 6 1 K	31/616	(2006.01)	A 6 1 K	31/616
A 6 1 K	31/522	(2006.01)	A 6 1 K	31/522
A 6 1 K	31/4152	(2006.01)	A 6 1 K	31/4152
A 6 1 K	31/4045	(2006.01)	A 6 1 K	31/4045
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/30	(2006.01)	A 6 1 K	9/30
C 0 7 C	209/16	(2006.01)	C 0 7 C	209/16
C 0 7 C	209/58	(2006.01)	C 0 7 C	209/58
C 0 7 B	53/00	(2006.01)	C 0 7 B	53/00
C 0 7 B	57/00	(2006.01)	C 0 7 B	57/00
				G
				3 7 0

(31)優先権主張番号 61/754,281

(32)優先日 平成25年1月18日(2013.1.18)

(33)優先権主張国 米国(US)

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

(72)発明者 レダーマン, セス

アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 1 2 8, ニューヨーク, イースト 9 3 番 ストリート 2 4 5, 1 4 イー

(72)発明者 ドハーティ, ブルース

アメリカ合衆国, ニュージャージー州 0 7 9 4 5, メンダム, イロニア ロード 8 2

(72)発明者 ガーシェル, リーランド ジェイ.

アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 1 2 8, ニューヨーク, イースト 8 7 番 ストリート 1 7 0

(72)発明者 ライドアウト, ダリル

アメリカ合衆国, メリーランド州 2 1 1 2 0, パークトン, スタブラーズ チャーチ ロード 5 1 5

(72)発明者 カワサキ, アンドリュー

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 3 0, サンディエゴ, アバローン ランディング テ
ラス 1 0 5 5 4

Fターム(参考) 4C076 AA12 AA36 AA42 AA54 AA60 BB01 CC01 CC04 DD23D DD26Z
4C084 AA19 MA17 MA35 MA37 MA52 MA66 NA05 ZA051 ZA061 ZA081
ZA121 ZA151 ZA161 ZA181 ZA362 ZA512 ZA592 ZB072 ZB082 ZB112
ZB132 ZB262 ZB352 ZC352
4C086 AA01 AA02 BC13 BC36 CB07 DA17 MA02 MA04 MA10 NA05
ZA08 ZB11
4C206 AA01 AA02 DA22 DA24 FA01 GA02 GA31 KA04 KA15 KA16
MA02 MA04 MA14 MA17 MA37 MA55 MA57 MA72 MA86 NA05
NA14 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA42 ZB08
ZB11
4H006 AA01 AA02 AA03 AB21 AC52 AC81 AC83 AD17

【要約の続き】

。従って、(R)-イソメテプテンはエピソード緊張型頭痛(ETTH)に対して有効であると考えられる。(R)-イソメテプテン鏡像異性体または異性体2は、効果的血压を下げると考えられ、単独または他の頭痛緩和薬一緒に使用される。合成及び治療の方法が記載されている。(R)-イソメテプテン結晶についてはX線結晶学のデータが提示されている。

【選択図】図17