

(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2009-544740

(P2009-544740A)

(43) 公表日 平成21年12月17日(2009.12.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/165 (2006.01)	A 6 1 K 31/165	4 C 0 7 6
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	4 C 2 0 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 9/127 (2006.01)	A 6 1 K 9/127	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2009-522019 (P2009-522019)
 (86) (22) 出願日 平成19年7月27日 (2007.7.27)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年3月4日 (2009.3.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/074603
 (87) 国際公開番号 W02008/014457
 (87) 国際公開日 平成20年1月31日 (2008.1.31)
 (31) 優先権主張番号 60/820,735
 (32) 優先日 平成18年7月28日 (2006.7.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 508185074
 アルコン リサーチ, リミテッド
 アメリカ合衆国 テキサス 76134,
 フォート ワース, サウス フリーウ
 ェイ 6201
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 コリア, ロバート ジュニア
 アメリカ合衆国 テキサス 76016,
 アーリントン, ビッグ ベアー レイ
 ク ドライブ 3701

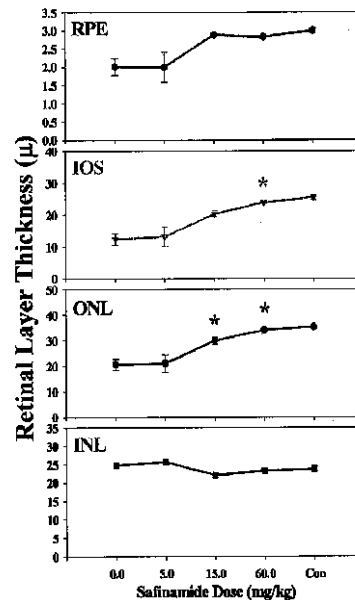
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 網膜外層の障害を治療するためのモノアミノオキシダーゼ阻害剤

(57) 【要約】

モノアミノオキシダーゼを阻害する化合物により網膜外層の疾患を治療するための組成物および方法が開示される。本発明は、網膜外層の障害、特に、AMD、RPおよびその他の形態の遺伝性変性網膜疾患、網膜剥離および裂傷、黄斑パッカー、網膜外層の虚血、糖尿病性網膜症、光線力学療法(PDT)を含む(グリッド、焦点および汎網膜)レーザー治療に伴う損傷、外傷、手術性(網膜移動術、網膜下手術、もしくは硝子体切除術)または光誘発性医原性網膜症、ならびに網膜移植片の保存の治療に役立つことが発見されたMAO-A/BおよびB阻害剤に関する。

Prevention of Retinal Lesions by Treatment with Safinamide



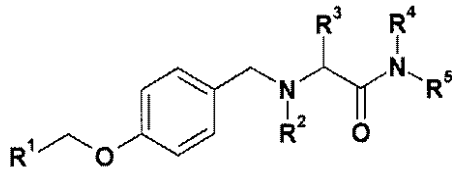
* Significantly different from vehicle (p<0.05) and not different from control (p>0.05)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

網膜外層の障害を治療するための方法であって、前記方法は、治療有効量のモノアミンオキシダーゼ阻害剤を含む組成物の投与する工程を含み、前記モノアミンオキシダーゼ阻害剤は、式 I :

【化 2】



I

10

[式中、

R¹ は、C 5 ~ C 7 シクロアルキル ; フェニル (非置換)、または 1 個もしくは複数のハロゲンもしくは C F 3 で独立に置換されているフェニルであり、

R² は、H、C 1 ~ C 3 アルキルであり、

R³ は、H、C 1 ~ C 3 アルキル (非置換) または O R⁶ で置換されている C 1 ~ C 3 アルキルであり、

R⁴、R⁵ は、独立に H、C 1 ~ C 3 アルキルであり、

20

R⁶ は、H、C 1 ~ C 2 アルキルである]

の化合物または薬学的に許容されるその誘導体もしくは類似体である、方法。

【請求項 2】

R¹ が、C 5 ~ C 7 シクロアルキル ; フェニル (非置換)、または 1 個もしくは 2 個の F、C 1、もしくは C F 3 で独立に置換されているフェニルであり、

R² が、H、C 1 ~ C 2 アルキルであり、

R³ が、H、C 1 ~ C 2 アルキル (非置換) または O R⁶ で置換されている C 1 ~ C 2 アルキルであり、

R⁴、R⁵ が、独立に H、C 1 ~ C 2 アルキルであり、

R⁶ が、H、C 1 ~ C 2 アルキルである

30

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R¹ が、フェニル (非置換)、または 1 個もしくは 2 個の F、C 1 で独立に置換されているフェニルであり、

R² が、H、C H₃ であり、

R³ が、H、C 1 ~ C 2 アルキル (非置換) または O R⁶ で置換されている C 1 ~ C 2 アルキルであり、

R⁴、R⁵ が、独立に H、C H₃ であり、

R⁶ が、H、C H₃ である

請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 4】

R¹ が、3 - フルオロフェニルであり、

R² が、H であり、

R³ が、C H₃ であり、

R⁴、R⁵ が、H である

請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記化合物がサフィナミドである請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記障害が、AMD、RP およびその他の形態の遺伝性変性網膜疾患、網膜剥離および

50

裂傷、黄斑パッカー、網膜外層の虚血、糖尿病性網膜症、光線力学療法（PDT）を含む（グリッド、焦点および汎網膜）レーザー治療に伴う損傷、外傷、手術性（網膜移動術、網膜下手術、もしくは硝子体切除術）または光誘発性医原性網膜症、ならびに網膜移植片の保存からなる群から選択される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記障害が AMD、RP および糖尿病性網膜症からなる群から選択される請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記障害が AMD である請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記組成物中のモノアミノキシダーゼ阻害剤の量が、約 0.01 から約 2% である請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 10】

前記投与が、局所的投与、硝子体内注射、経口投与、球後投与、結膜下投与、テノン嚢下投与、経皮投与、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、徐放性生分解ポリマー、リポソームおよびミニポンプを介する投与からなる群から選択される方法により行われる請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

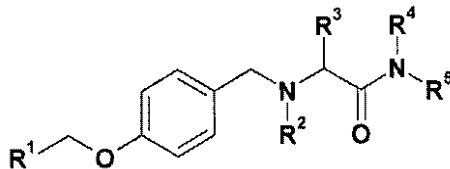
前記投与が局所送達によって行われる請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

網膜変性症の治療または予防の方法であって、前記方法は、治療有効量のモノアミノキシダーゼ阻害剤を含む組成物を患者に投与する工程を含み、前記モノアミノキシダーゼ阻害剤は、式 I :

20

【化 3】



I

30

[式中、

R¹ は、C₅ ~ C₇シクロアルキル；フェニル（非置換）、または 1 個もしくは複数のハロゲンもしくは CF₃ で独立に置換されているフェニルであり、

R² は、H、C₁ ~ C₃アルキルであり、

R³ は、H、C₁ ~ C₃アルキル（非置換）または OR⁶ で置換されている C₁ ~ C₃アルキルであり、

R⁴、R⁵ は、独立に H、C₁ ~ C₃アルキルであり、

R⁶ は、H、C₁ ~ C₂アルキルである]

の化合物、または、薬学的に許容されるその誘導体もしくは類似体である、方法。

40

【請求項 13】

前記モノアミノキシダーゼ阻害剤がサフィナミドである請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記障害が AMD、RP およびその他の形態の遺伝性変性網膜疾患、網膜剥離および裂傷、黄斑パッカー、網膜外層の虚血、糖尿病性網膜症、光線力学療法（PDT）を含む（グリッド、焦点および汎網膜）レーザー治療に伴う損傷、外傷、手術性（網膜移動術、網膜下手術、もしくは硝子体切除術）または光誘発性医原性網膜症、ならびに網膜移植片の保存からなる群から選択される請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

前記障害が AMD、RP および糖尿病性網膜症からなる群から選択される請求項 14 に

50

記載の方法。

【請求項 16】

前記障害がAMDである請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

前記組成物中のモノアミンオキシダーゼ阻害剤の量が、約0.01%から約2%である請求項12に記載の方法。

【請求項 18】

前記投与が、局所的 eyeball 投与、硝子体内注射、経口投与、眼球後方投与、結膜下投与、テノン嚢下投与、経皮投与、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、徐放性生分解ポリマー、リポソームおよびミニポンプを介する投与からなる群から選択される方法によって行われる請求項12に記載の方法。

10

【請求項 19】

前記投与が局所送達によって行われる請求項18に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の引用)

本願は、2006年7月28日に出願された、米国仮特許出願番号60/820,735への優先権を主張する、PCT国際出願番号US2007/074603への優先権を主張する。

20

【0002】

(発明の分野)

本発明は、モノアミンオキシダーゼ阻害剤である化合物、および眼の急性または慢性の変性状態もしくは疾患に起因する網膜外層の障害の治療へのその使用を対象とする。

【背景技術】

【0003】

(関連技術の説明)

加齢性黄斑変性症(AMD)は高齢者の失明の主要な原因であり、65歳の成人では約20%の発生率が、75歳以上の個人では37%に上昇する。非滲出性AMDの特徴は、ドルーゼンの蓄積ならびに網膜外層の杆体および錐体光受容体、網膜色素上皮(RPE)、ブルックの膜および脈絡毛管板の萎縮であるが、一方滲出性AMDは脈絡膜血管新生を引き起こす(GreenおよびEnger、Ophthalmol、100巻、1519~35頁、1993年;Greenら、Ophthalmol、92巻、615~27頁、1985年;GreenおよびKey、Trans Am Ophthalmol Soc、75巻、180~254頁、1977年;Bresslerら、Retina、14巻、130~42頁、1994年;Schneiderら、Retina、18巻、242~50頁、1998年;GreenおよびKuchle(1997年)、Yannuzzi, L.A., Flower, R.W., Slakter, J.S.(編)、Indocyanine green angiography、St. Louis、Mosby、151~6頁)。網膜色素変性症(RP)とは、錐体光受容体および下層色素上皮の二次性萎縮を伴う杆体変性を特徴とする一群の遺伝性ジストロフィーのことである。(Pruett、Trans Am Ophthalmol Soc、81巻、693~735頁、1983年;Heckenlively、Trans Am Ophthalmol Soc、85巻、438~470頁、1987年;Pagon、Sur Ophthalmol、33巻、137~177頁、1988年;Berson、Invest Ophthalmol Vis Sci、34巻、1659~1676頁、1993年;NickellsおよびZack、Ophthalmic Genet、17巻、145~65頁、1996年)。AMDやRPなどの網膜変性疾患の原因は多面的であり、正常な個人または遺伝的に罹患しやすい人々において環境要因を契機に引き起こされる。現在までに、様々な網膜外層の変性に関連する可能性のある100種以上の遺伝子が

30

40

50

、マッピングまたはクローニングされている。

【0004】

光曝露は、AMDなどの網膜変性疾患の進行に寄与する因子と確認されている環境要因である (Young, *Surv Ophthalmol*, 32巻、252~269頁、1988年; Taylorら、*Arch Ophthalmol*, 110巻、99~104頁、1992年; Cruickshankら、*Arch Ophthalmol*, 111巻、514~518頁、1993年)。網膜細胞に光損傷を引き起こす光酸化ストレスは、以下の理由により網膜変性疾患の研究に有用なモデルとなることが示されてきた。つまり、損傷は主に網膜外層の光受容体と網膜色素上皮 (RPE)、すなわち遺伝性変性疾患において影響を受けるのと同じ細胞に対するものであり (Noellら、*Invest Ophthalmol Vis Sci*, 5巻、450~472頁、1966年; Bresslerら、*Surv Ophthalmol*, 32巻、375~413頁、1988年; Curcioら、*Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37巻、1236~1249頁、1996年)、アポトーシスは、光酸化が誘発する細胞損傷に続いて起こる細胞死のメカニズムであると同様に、それによって光受容体とRPE細胞がAMDおよびRPで失われることになる細胞死のメカニズムでもあり (Ge-Zhiら、*Trans AM Ophthalmol Soc*, 94巻、411~430頁、1996年; Ablerら、*Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 92巻、177~189頁、1996年; NickellsおよびZack、*Ophthalmic Genet*, 17巻、145~65頁、1996年)、光はAMDおよびRPの進行に対する環境リスク要因に関係があるとされてきており (Taylorら、*Arch Ophthalmol*, 110巻、99~104頁、1992年; Naashら、*Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37巻、775~782頁、1996年)、光酸化損傷を阻止する治療的介入も、遺伝性変性網膜疾患の動物モデルにおいて有効であることが示されてきた (LaVailら、*Proc Nat Acad Sci*, 89巻、11249~11253頁、1992年; Fakforovichら、*Nature*, 347巻、83~86頁、1990年; Frassonら、*Nat. Med.*, 5巻、1183~1187頁、1990年)。

【0005】

いくつかの異なる化合物クラスが、網膜光酸化損傷を最小限に抑える様々な動物モデルで確認されてきた。それらに含まれるものは、アスコルベート (Organisciakら、*Invest Ophthalmol Vis Sci*, 26巻、1589~1598頁、1985年)、ジメチルチオ尿素 (Organisciakら、*Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33巻、1599~1609頁、1992年; Lamら、*Arch Ophthalmol*, 108巻、1751~1752頁、1990年)、 α -トコフェロール (Kozakiら、*Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 98巻、948~954頁、1994年) および β -カロテン (Rappら、*Cur Eye Res*, 15巻、219~232頁、1995年) などの抗酸化剤、フルナリジン (Liら、*Exp Eye Res*, 56巻、71~78頁、1993年; Edwardら、*Arch Ophthalmol*, 109巻、554~622頁、1992年; Collierら、*Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36巻、S516) などのカルシウム拮抗剤、塩基性線維芽細胞成長因子、脳由来神経因子、毛様体神経栄養因子およびインターロイキン-1 (LaVailら、*Proc Nat Acad Sci*, 89巻、11249~11253頁、1992年) などの成長因子、メチルプレドニゾロン (Lamら、*Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 231巻、729~736頁、1993年) およびデキサメタゾン (Fuら、*Exp Eye Res*, 54巻、583~594頁、1992年) などのグルココルチコイド、デスフェリオキサミン (Liら、*Cur Eye Res*, 2巻、133~144頁、1991年) などの鉄キレート化剤、エリプロジルおよびMK-801 (Collierら、*Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40巻、S159、1999年) などのNMDA拮抗剤である。

10

20

30

40

50

【0006】

モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害剤は、アポトーシスの誘発を阻害することが示されている。この阻害は、腫瘍遺伝子Bcl-2、Bcl-x_L、Bax、酸化窒素シンターゼ、c-JUNおよびニコチンアミドアデニンジヌクレオチドデヒドロゲナーゼと同様に、スカベンジャータンパク質Cu/Znスーパーオキシドジスムターゼ(SOD1)およびMNスーパーオキシドジスムターゼ(SOD2)についての遺伝子発現を変化させた結果と考えられている。MAO-B阻害剤ラサギリン(1mg/kg)は、マウスの閉鎖性頭部損傷モデルにおける運動機能と空間記憶の回復をかなり促進することが示されている。さらに、脳浮腫は40~50%軽減された。他の特定のMAO阻害剤は、他の疾患用に記載されている。網膜において、MAO阻害剤セレギリンおよびデスメチルセレギリンは、神経節細胞をNMDA誘発興奮毒性から保護することが示されている(Takahataら、Eur J Pharmacol、458巻、1~2号、81~9頁、2003年)。デプレニールもまた、視神経挫滅(Buysら、Cur Eye Res、14巻、2号、119~126頁、1995年)または血清枯渴(Ragaiyeyら、J Ocul Pharmacol Ther、13巻、5号、479~88頁、1997年)後に神経節細胞を保護することが示された。ディスクの脱落および自己貪食分解の光受容体のリズムに対するMAO-A阻害剤クロルギリンの効果が報告されている(Remeら、Trans Ophthalmol Soc U K、103巻、Pt 4、405~10頁、1983年)。

10

【0007】

特許文献1は、N-フェニルアルキル置換 - アミノカルボキサミド誘導体について記載している。上記化合物は抗てんかん剤、抗パーキンソン剤、神経保護剤、抗うつ剤、抗けいれん剤、および/または催眠剤として有用であると言われている。特許文献1は、そのような化合物を網膜外層の疾患の治療に使用することについては言及していない。事実、眼の適応症についての言及はまったくない。

20

【0008】

特許文献2は、2-(4-置換)-ベンジルアミノ-2-メチル-プロパンアミドとその治療剤としての使用について記載している。上記化合物は中枢神経系で活性があると記載され、眼の損傷または網膜症を含む中枢神経系の疾患への使用が示唆されている。重要なことは、本発明の化合物は、上記の方法において使用するために特許請求された化合物の中に含まれていないということである。

30

【0009】

特許文献3は、L-デプレニールまたはその塩を投与することにより黄斑変性症を治療する方法を記載している。L-デプレニールは選択的MAO-B阻害剤である。L-デプレニールは、経口または経皮投与されなければならない。特許文献3は他のタイプのMAO阻害剤の使用を示唆していないし、経口または経皮以外の送達方法を示唆してもない。特許文献4は、あるデプレニール化合物を投与することで緑内障を治療する方法を記載している。特許文献4または特許文献3の方法における使用のために開示された化合物は、本発明の化合物とは大きく異なっている。事実、「デプレニール化合物」は、特許文献4においては「デプレニールと構造的に似ているデプレニール化合物」と定義されていて、それ故、本発明の好ましい化合物を除外している。

40

【0010】

特許文献5は、ベンザゼピン誘導体について記載しており、それはMAO-B阻害剤である。そこに記載されている化合物は、これもまた、本発明の化合物とは大いに異なる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】米国特許第5263957号明細書

【特許文献2】米国特許第5945454号明細書

【特許文献3】米国特許第5242950号明細書

50

【特許文献4】米国特許第5981598号明細書

【特許文献5】国際公開第2005/039591号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

上記刊行物のどれも、光受容体および/または網膜色素上皮細胞の喪失または損傷に起因する網膜変性症を阻止または防止する本発明の化合物の使用について言及していない。必要とされているのは、これら重篤な視力を脅かす疾患を治療するより効果的な化合物および方法である。

【課題を解決するための手段】

【0013】

(発明の要旨)

本発明は、網膜外層の障害、特に、AMD、RPおよびその他の形態の遺伝性変性網膜疾患、網膜剥離および裂傷、黄斑パッカー、網膜外層の虚血、糖尿病性網膜症、光線力学療法(PDT)を含む(グリッド、焦点および汎網膜)レーザー治療に伴う損傷、外傷、手術性(網膜移動術、網膜下手術、もしくは硝子体切除術)または光誘発性医原性網膜症、ならびに網膜移植片の保存の治療に役立つことが発見されたMAO-A/BおよびB阻害剤を対象とする。本明細書で使用される網膜外層とはRPE、光受容体、(その突起が網膜外層内まで伸びている範囲で)ミュラー細胞、および外網状層を含む。化合物は全身的または局所的に眼に送達するために製剤される。

【0014】

以下の図は本明細書の一部を形成し、本発明の一定の態様(複数)をさらに証明するために含まれる。本発明は本明細書に提示されている特定の実施形態の詳細な説明と合わせて、これらの図を参照することによって、よりよく理解できる。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1A】全身的にサフィナミド(safinamide)を投与し、過酷な光酸化の障害原因にさらしたラットの5日後(図1A)および1カ月後(図1B)のERG機能の保存を示す図である。15~60mg/kgのサフィナミドの投与により、網膜機能は大幅かつ完全に保護された。

【図1B】全身的にサフィナミドを投与し、過酷な光酸化の障害原因にさらしたラットの5日後(図1A)および1カ月後(図1B)のERG機能の保存を示す図である。15~60mg/kgのサフィナミドの投与により、網膜機能は大幅かつ完全に保護された。

【図2】サフィナミドでの治療による網膜損傷の予防を示す図である。60mg/kgのサフィナミドを投与したラットでは、重大な網膜損傷はなかった。

【発明を実施するための形態】

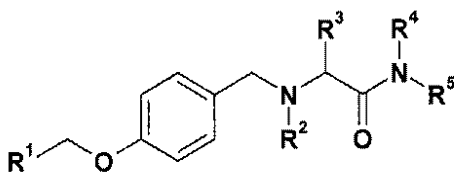
【0016】

化学的部分

本発明の目的は、一般式Iの化合物である。

【0017】

【化1】



I

[式中、

10

20

30

40

50

R¹ は、C₅ ~ C₇シクロアルキル；フェニル（非置換）、または1個もしくは複数のハロゲンまたはCF₃で独立に置換されているフェニルであり、

R² は、H、C₁ ~ C₃アルキルであり、

R³ は、H、C₁ ~ C₃アルキル（非置換）またはOR⁶で置換されているC₁ ~ C₃アルキルであり、

R⁴、R⁵ は独立に、H、C₁ ~ C₃アルキルであり、

R⁶ は、H、C₁ ~ C₂アルキルである]。

【0018】

式Iの好ましい化合物は、

R¹ が、C₅ ~ C₇シクロアルキル；フェニル（非置換）、または1個もしくは2個のF、C₁またはCF₃で独立に置換されているフェニルであり、

R² は、H、C₁ ~ C₂アルキルであり、

R³ は、H、C₁ ~ C₂アルキル（非置換）またはOR⁶で置換されているC₁ ~ C₂アルキルであり、

R⁴、R⁵ は独立に、H、C₁ ~ C₂アルキルであり、

R⁶ は、H、C₁ ~ C₂アルキルである

化合物である。

【0019】

式Iのより好ましい化合物は、

R¹ は、フェニル（非置換）、または1個もしくは2個のF、C₁で独立に置換されているフェニルであり、

R² は、H、CH₃であり、

R³ は、H、C₁ ~ C₂アルキル（非置換）またはOR⁶で置換されているC₁ ~ C₂アルキルであり、

R⁴、R⁵ は独立に、H、CH₃であり、

R⁶ は、H、CH₃である

化合物である。

【0020】

式Iの最も好ましい化合物は、

R¹ が、3-フルオロフェニルであり、

R² が、Hであり、

R³ が、CH₃であり、

R⁴、R⁵ が、Hである

(S)および(R)化合物であり、特に、(S)-異性体(サフィナミド)である。

【0021】

式Iの化合物は既知の化合物であり、米国特許第5263957号に記載されている方法によって調製される。

【0022】

生物学的部分

網膜疾患は、しばしば組織を破壊し、その結果、数百万の患者が視覚機能を失う可能性がある。例えば、網膜組織は、光曝露などの環境要因によって損傷を受ける可能性があり、それはAMDなどの網膜変性疾患の進行の一因となることが知られている(Young、1988年；Taylorら、1992年；Cruickshankら、1993年)。現在まで、網膜の神経変性障害に対する効果的な治療は存在していない。黄斑変性症の初期段階は通常、有効性が臨床的に証明されていない抗酸化剤または抗炎症薬の組合せによって治療される。重度の視力低下を引き起こす黄斑変性症の進行した段階は、滲出性AMD患者に対しては、網膜下腔からの膜の外科的切除、レーザー光凝固術、光線力学療法、最近では、VEGF阻害剤のいずれかで治療されている。ジオグラフィックアτροφイーとして知られている乾燥型AMDの進行した形態に対して使用できる認可された治療法はない。レーザー治療はまた、糖尿病性網膜症の治療に使われる。網膜のレーザー光凝固

10

20

30

40

50

術も網膜下膜または硝子体内膜の外科的切除はともに、生存網膜ニューロンの破壊という結果になることに留意することは重要である。MAO阻害剤による網膜外層損傷の防止あるいは軽減は、加齢性黄斑変性症および/または黄斑変性症ならびにその他の網膜症を扱う、独自の、今までにない治療アプローチである。

【0023】

本発明者により使用された光損傷のパラダイムにおいて、抗酸化剤は効果がないか（-トコフェロール）、または大量投与でごくわずかな効果があった（アスコルベート、ビタミンE類似体）。同様に、光誘発性の機能または形態変化を防止するのに、一部のカルシウム拮抗剤（フルナリジン、ニカルジピン）は中等度の効果を示したが、他のカルシウム拮抗剤（ニフェジピン、ニモジピン、ベラパミル）はまったく効果がなかった。期せずして、本発明の化合物は、この光損傷のパラダイムにおいて、抗酸化剤より50から100倍以上効果的であり、したがって、網膜外層の疾患を治療するのに役立つことが発見された。

10

【0024】

モノアミンオキシダーゼ(MAO)はミトコンドリア外膜の内在性タンパク質であり、中枢神経系(CNS)および末梢神経系(PNS)におけるアミンの不活化に主要な役割を果たしている。ヒトのCNSにおいて、MAO-Aアイソザイムは、セロトニンおよびノルアドレナリンの脱アミノ化を担っており、MAO-Bアイソザイムは、ドーパミンの脱アミノ化を担っている。当初の熱意のあと、MAO-Aおよび非選択的MAO阻害剤の使用は、特に交感神経様作用薬またはチラミン含有食品で起こり得る、高血圧反応を引き起こす、広範囲のMAO誘導性の薬やMAO誘導性の食品との相互作用によって制限された。MAO-Bアイソザイムの阻害剤は、いくつかのモデルで神経保護と神経救済特性が証明されている。そのモデルには、サルとマウスのMPTPモデル、マウスの頭部損傷モデル、ラットの顔面神経軸索切断、およびロデントの急性薬物性ドーパミン作動性運動機能障害が含まれる。持続型MAO-B阻害剤(デプレニール、セルギリン)は、また、不眠症、悪心、良性不整脈、めまい、頭痛とも関連付けられている。

20

【0025】

本発明は、網膜外層の疾患を治療するための、一般式IのMAO阻害剤または薬学的に許容される塩を含むあらゆる薬学的に許容される誘導体の使用を企図する。「薬学的に許容される」という語句は、化合物が網膜外層の疾患治療に安全に使用できることを意味する。本明細書で使用される網膜外層とはRPE、光受容体、(その突起が網膜外層内まで伸びている範囲で)ミュラー細胞、および外網状層を含む。化合物は全身的または局所的に眼に送達するために製剤される。

30

【0026】

短時間作用型MAO A/BおよびBの阻害剤のいずれも、本発明の方法に役立つことが企図されるが、好ましいMAO阻害剤は、本明細書に具体的に記載されている化合物などの強力で短時間作用型のMAO-B受容体の阻害剤である。好ましい化合物としては、2-{[4-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンジル]-メチル-アミノ}-アセトアミド、(S)-2-[4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ]-プロピオンアミド、(S)-2-[4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ]-プロピオンアミド、(S)-2-[4-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ]-プロピオンアミド、(R)-2-[4-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ]-3-ヒドロキシ-プロピオンアミド、(S)-2-(4-シクロヘキシルメトキシ-ベンジルアミノ)-プロピオンアミド、(S)-2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ]-3-ヒドロキシ-プロピオンアミド、(S)-2-[4-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ]-3-ヒドロキシ-プロピオンアミド、(S)-2-{[4-(3-クロロ-ベンジルオキシ)-ベンジル]-メチル-アミノ}-プロピオンアミド、(S)-2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ]-プロピオンアミド(サフィナミド)、(S)-2-[4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ベンジルアミノ]-プロピオンアミド(サフィナミド

40

50

)、または任意の薬学的に許容されるこれらの化合物の誘導体もしくは類似体もしくは塩が挙げられる。本明細書に記載されている方法で使用するための最も好ましい化合物は、サフィナミドまたは任意の薬学的に許容されるその誘導体、類似体もしくは塩である。

【0027】

網膜外層の障害は、正常人または遺伝的に罹患しやすい人の光受容体およびRPE細胞の急性および慢性の環境的に誘発される(外傷、虚血、光酸化ストレス)変性状態を含む。そのような障害としては、加齢性黄斑変性症(AMD)、網膜色素変性症(RP)およびその他の形態の遺伝性変性網膜疾患、網膜剥離、裂傷、黄斑パッカー、網膜外層の虚血、糖尿病性網膜症、光線力学療法(PDT)を含む(グリッド、焦点および汎網膜)レーザー治療、熱または凍結療法に伴う損傷、外傷、手術性(網膜移動術、網膜下腔手術もしくは硝子体切除術)または光誘発性医原性網膜症、ならびに網膜移植片の保存が挙げられるが、それらに限定されるものではない。

10

【0028】

本発明の化合物は、MAO-B(マイクロモル以下-ナノモル程度のIC₅₀)の強力で、選択的な阻害剤であるが、*in vitro*および*in vivo*で、一般にMAO-Aに対して対応する効果はない。マウスに経口投与後、この化合物は、物質の単回投与後8~16時間で活性が完全に回復する、強力で、短時間作用型のMAO-B阻害剤として働く。

【0029】

本発明の方法に有用な化合物のMAO阻害活性は、当業者に知られている様々な方法を使い測定することができる。下記の方法1および方法2は、MAO-B阻害活性を測定する有用なアッセイの例である。

20

【0030】

方法1

体外MAO-AおよびMAO-B酵素活性アッセイ
膜の調製(粗ミトコンドリア分画)

オスのウイスター系ラット(Harlan、イタリア、175~200g)を浅麻酔下に屠殺し、脳を迅速に摘出し、氷温の0.1M EDTA含有0.32M蔗糖緩衝液(pH7.4)8容でホモジェナイズした。その粗ホモジネートを、+4℃、10分間、2220rpmで遠心分離し、上清を回収した。そのペレットを再度、ホモジェナイズし、遠心分離した。上記2つの上清を貯め、9250rpmで10分間遠心分離した。そのペレットを新しい緩衝液に再懸濁し、+4℃、10分間、11250rpmで遠心分離した。得られたペレットを、-80℃で保存した。

30

【0031】

*in vitro*酵素活性アッセイ

酵素活性は、MAO-AおよびMAO-Bそれぞれについて、基質¹⁴C-セロトニン(5-HT)および¹⁴C-フェニルエチルアミン(PEA)を使用する放射性酵素アッセイで評価した。

【0032】

ミトコンドリアペレット(500μgタンパク質)を0.1Mリン酸緩衝液(pH7.4)に再懸濁した。その懸濁液500μlを50μlの試験化合物の溶液または緩衝液に加え、37℃で30分間インキュベートし(プレインキュベーション)、その後、基質(50μl)を加えた。37℃で30分間(¹⁴C-5-HT、5μM)または37℃で10分間(¹⁴C-PEA、0.5μM)インキュベーションを行った。

40

【0033】

37% HClまたは過塩素酸を0.2ml加えて反応を停止させた。遠心分離後、ジエチルエーテル(5-HT)またはトルエン(PEA)3mlで脱アミノ化代謝産物を抽出し、90%の効率で液体シンチレーションスペクトロメータにより放射性有機相を測定した。MAO活性の結果として生成された中性および/または酸性代謝産物の量を、溶出液の放射能測定により得た。

50

【0034】

阻害剤不在下の対照活性と比較した放射能のパーセンテージに対応するサンプルのMAO活性を、変化した基質ナノモル/タンパク質mg/分で表した。

【0035】

薬剤阻害曲線は、少なくとも8つの異なる濃度ポイント($10^{-10} \sim 10^{-5}$ M)各2回から得た。IC₅₀値(酵素活性の50%を阻害する薬剤濃度)は、非線形回帰分析(最適なコンピュータ援用プログラム)を用いて決定された信頼区間で算出した。

【0036】

方法1に記載されている手順を使い、表1に示されたデータを得た。

【0037】

方法2

ex vivo MAO-B阻害

試験化合物を、単回用量20mg/KgでオスのC57BLマウス(Harlan、イタリア、25~27g)に経口投与した。様々な時間間隔(1、2、4、8および24h)で、動物を屠殺し、脳を摘出し、皮質を切断し、-80℃で保存した。粗ホモジネート(0.5%)を、0.1Mリン酸緩衝液(pH7.4)で調製し、新たに使用した。MAO-AおよびMAO-B活性を上記のように評価した。

【0038】

(表1)

ラットの脳ミトコンドリアにおける本発明のいくつかの化合物の*in vitro*でのMAO-AおよびMAO-B阻害

【0039】

【表1】

化合物	MAO A	MAO B
	IC ₅₀ , μM	
2-[[4-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジル]-メチル-アミノ]-アセトアミド	50	0.04
(S)-2-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-プロピオンアミド	228	0.18
(S)-2-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-プロピオンアミド	93	0.06
(S)-2-[4-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-プロピオンアミド	114	0.03
(R)-2-[4-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-3-ヒドロキシ-プロピオンアミド	>100	0.11
(S)-2-(4-シクロヘキシルメトキシベンジルアミノ)-プロピオンアミド	301	0.03
(S)-2-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-3-ヒドロキシ-プロピオンアミド	100	0.14
(S)-2-[4-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-3-ヒドロキシ-プロピオンアミド	84	0.04
(S)-2-[[4-(3-クロロベンジルオキシ)ベンジル]-メチル-アミノ]-プロピオンアミド	82	0.06
(S)-2-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)ベンジルアミノ]-プロピオンアミド(サフィナミド)	584	0.09

方法3

10

20

30

40

50

ラットの光酸化誘発網膜症モデルにおけるMAO阻害剤の神経保護活性

光網膜症は、可視光または近紫外線の吸収によるRPEおよび神経網膜の過度の興奮の結果起こる。病変の重症度は、波長、放射照度、照射時間、種、眼の色素、および年齢による。損傷は細胞膜の過酸化、シトクロムオキシダーゼなどのミトコンドリア酵素の不活化、および/または細胞内カルシウムの増加の結果起こる可能性がある。光酸化ストレスから起こる細胞損傷は、アポトーシスによる細胞の死をもたらす(Shahinfarら、1991年、*Current Eye Research*、10巻、47~59頁; Ablerら、1994年、*Investigative Ophthalmology & Visual Science*、35巻(補遺):1517頁)。アポトーシスを誘発する酸化ストレスは、医原性網膜症、黄斑変性症、RPおよびその他の形態の遺伝性変性疾患、虚血性網膜症、網膜裂傷、網膜剥離、緑内障ならびに網膜血管新生を含むいくつかの眼疾患の原因に関係があるとされている(Changら、1995年、*Archives of Ophthalmology*、113巻、880~886頁; Porter a-Cailliauら、1994年、*Proceedings of National Academy of Science (U.S.A.)*、91巻、974~978頁; Buchi, E.R., 1992年、*Experimental Eye Research*、55巻、605~613頁; Quigleyら、1995年、*Investigative Ophthalmology & Visual Science*、36巻、774~786頁)。光誘発網膜損傷は、マウス(Zigmanら、1975年、*Investigative Ophthalmology & Visual Science*、14巻、710~713頁)、ラット(Noellら、1966年、*Investigative Ophthalmology and Visual Science*、5巻、450~473頁; Kuwabaraら、1968年、*Archives of Ophthalmology*、79巻、69~78頁; LaVail, M.M., 1976年、*Investigative Ophthalmology & Visual Science*、15巻、64~70頁)、ウサギ(Lawwill, T., 1973年、*Investigative Ophthalmology & Visual Science*、12巻、45~51頁)、およびリス(Collierら、1989年、LaVailら、*Inherited and Environmentally Induced Retinal Degenerations*, Alan R. Liss, Inc., ニューヨーク; Collierら、1989年、*Investigative Ophthalmology & Visual Science*、30巻、631~637頁)、ヒト以外の霊長類(Tso, M.O.M., 1973年、*Investigative Ophthalmology & Visual Science*、12巻、17~34頁; Hamら、1980年、*Vision Research*、20巻、1105~1111頁; Sperlingら、1980年、*Vision Research*、20巻、1117~1125頁; Sykesら、1981年、*Investigative Ophthalmology & Visual Science*、20巻、425~434頁; Lawwill, T., 1982年、*Transactions of the American Ophthalmology Society*、80巻、517~577頁)およびヒト(Marshallら、1975年、*British Journal of Ophthalmology*、59巻、610~630頁; Greenら、1991年、*American Journal of Ophthalmology*、112巻、520~27頁)で観察された。ヒトにおいては、環境放射線への慢性被爆も、また、ARM Dのリスク要因に関係がある(Young, R.W., 1988年、*Survey of Ophthalmology*、32巻、252~269頁; Taylorら、1992年、*Archives of Ophthalmology*、110巻、99~104頁; Cruickshankら、1993年、*Archives of Ophthalmology*、111巻、514~518頁)。

10

20

30

40

50

【0040】

サフィナミドによる光酸化損傷の防止：青色光曝露による光化学的な損傷の誘発に対して網膜細胞を保護するための短時間作用型MAO-B阻害剤であるサフィナミドの有効性を、網膜機能の光誘起変化を測定すること（網膜電図（ERG））および網膜形態変化の評価をすることによって評価した。サフィナミド（5～60mg/kg）を投与したラットでは、5日間の回復期間後に、光に曝露されたラットにおいて、網膜機能の有意な用量依存性保護が測定された。ERGは、サフィナミド（15～60mg/kg）を投与したラットで、1カ月の回復期間後、正常と有意差はなかった。

【0041】

対象。オスのSprague Dawleyラットを薬剤または媒体実験群に無作為に割り付けした。媒体（N=15）または薬剤治療（サフィナミド：5mg/kg、N=10；15mg/kg、N=10；30mg/kg、N=10；および60mg/kg、N=9）を受けるラットに、6時間の（スペクトルフィルターした青色光（約220fc））光照射前の48、24および0時間前ならびに光照射の24および48時間後に事前投与した（IP）。対照ラットは、通常のサイクル光照射下の巣かごに収容した。対照ラットには媒体も薬剤も投与しなかった。

10

【0042】

網膜機能評価。ERGは閃光に対する眼の電気的応答の非侵襲性臨床測定である。a波とb波は、網膜機能の診断に用いるERGの2つの要素である。a波は網膜外層の機能を反映し、光受容体とRPEの間の相互反応によって生成され、b波は網膜内層の機能、特にオン型双極細胞の機能を反映する。網膜内層はこの光曝露によって大きな損傷を受けることはないが、b波は光受容体入力がないために抑えられる。a波の振幅または潜時の変化は、網膜外層の病変の診断に用いる。麻酔（ケタミン-HCl、75mg/kg；キシラジン、6mg/kg）をかけた暗順応ラットから、5日間の回復期間後にERGを記録した。閃光に対する眼の電気的応答は、全体野を見ることで誘起した。波形と応答電圧ログ強度の関係の時間特性を分析するために、強度を増した一連の閃光に対するERGをデジタル化した。

20

【0043】

網膜損傷の光学顕微鏡による評価。眼の組織をパラホルムアルデヒドとグルタルアルデヒドの混合液で固定し、上昇濃度系列のエタノール中で脱水し、JB-4プラスチック樹脂に埋包し、1～1.5ミクロンの厚さの切片を、顕微鏡に接続した定量的コンピュータ画像解析システムを使って分析した。網膜外層の保護を分析するために、網膜色素上皮（RPE）、外核層（ONL）および内核層（INL）の厚さとミトコンドリアが存在する内節（IS）と感光性の光色素を有する外節（OS）の長さを測定した。INLは光照射によって大きく影響されないため、この層は追加的な対照測定の役割を果たした。

30

【0044】

結果。ERGで測定された通り、光照射5日後に測定した場合、媒体投与したラットへの青色光照射は、網膜機能を大きく減退させた（ANOVA、 $p < 0.001$ ）（図1A）。青色光照射後、媒体投与したラットでは、最大a波応答振幅は69%減少し、最大b波応答振幅は71%減少した。サフィナミドの投与は、用量依存的な網膜機能保護という結果となった（図1A）。評価されたすべての用量（5～60mg/kg）で、媒体投与したラットと比較して、有意なERG保護が測定された。サフィナミド（5mg/kg）を投与したラットでの最大ERG a波応答は、正常の52%であり、15または30mg/kgを投与したラットから記録された応答は、正常の70%以上であった。サフィナミド（60mg/kg）投与ラットからの網膜応答は、通常の薄暗い可視サイクル光の下で維持した対照ラットと比較して、大きくは減退しなかった。

40

【0045】

図1Aは、6時間の青色光照射の5日後に測定したERG応答振幅を示している。サフィナミド（5～60mg/kg）を投与することにより、網膜機能がかなり保護された。

【0046】

50

さらに3週間の回復期間後、閃光に誘発される網膜応答の評価(図1B)は、媒体投与したラットでのERG応答の有意な回復は示さなかった。サフィナミド(15~60mg/kg)を投与したラットでのERG応答の評価は、正常なERG a波およびb波の機能を証明した。媒体投与したラットからの網膜の光学顕微鏡評価は、光受容体細胞が消失し、内節+外節の長さが短くなるだけでなく、RPEが有意に薄くなること(ANOVA、 $p < 0.001$)も示した(図2)。サフィナミドを投与したラットで網膜損傷の用量依存的抑制が測定された。サフィナミド(15および60mg/kg)を投与したラットから得た網膜は、媒体投与ラットと比較して、RPEが厚くなっていることを示した。ONLは、サフィナミド(15および60mg/kg)を投与したラットにおいて有意に厚く、光受容体節の長さは、媒体投与したラットと比較して有意に長い(60mg/kg)が、正常な対照ラットとは有意差はなかった。サフィナミド(60mg/kg)を投与したラットからの網膜には重大な網膜損傷はまったくなかった。

10

【0047】

一般に、変性疾患のために、本発明の化合物は経口投与され、これら化合物の1日投与量は約0.001ミリグラムと約500ミリグラムの間の範囲である。好ましい1日の総投与量は、約1ミリグラムと約100ミリグラムの間の範囲である。硝子体内、局所的眼、経皮パッチ、皮下、非経口、眼内、結膜下、または球後もしくはサブテノンの注射、経強膜(イオントフォレススを含む)、後部傍系強膜送達、または徐放性生分解ポリマーもしくはリボソームなどの非経口投与では、本化合物の治療有効量を提供するのに必要な1日の総投与量の調整を要することがある。本化合物はまた眼用灌注液でも送達できる。濃度は約0.001 μ Mから約100 μ Mまでの範囲、好ましくは、約0.01 μ Mから約5 μ Mまでの範囲にあるべきである。

20

【0048】

本化合物は、眼に送達するための様々なタイプの眼科製剤に組み込むことができる(例えば、局所的に、カメラ内に、傍系強膜にまたはインプラントを通じて)。それらは、水性の眼科用滅菌懸濁剤もしくは液剤、または事前形成ゲルもしくは現場形成ゲルを作るために、眼科的に許容される保存料、界面活性剤、増粘剤、ゲル化剤、浸透促進剤、緩衝液、塩化ナトリウムおよび水と組み合わせてもよい。眼科用溶液製剤は、生理学的に許容される等張性水緩衝液に、その化合物を溶解することで調製してもよい。さらに、眼科用液剤は、化合物の溶解を促進するため、眼科的に許容される界面活性剤を含んでもよい。眼科用液剤は、結膜嚢における製剤の保持力を向上させるために、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニル-ピロリドンまたは同種のものなどの増粘剤を含んでもよい。眼科用滅菌軟膏製剤を調製するために、鉱油、液体ラノリン、または白色ワセリンなどの適切な媒体中で、活性成分を保存料と組み合わせる。眼科用滅菌ゲル製剤は、類似の眼科用製剤のために開示されている製剤に従って、例えばカルボボル-940または同種のものとの組合せから調製される親水性基剤の中で、活性成分を懸濁することで調製してもよい。保存料と等張化剤を加えることができる。

30

【0049】

局所的投与をする場合、本化合物は、好ましくは、pH約4~8の局所眼科用懸濁剤または液剤として製剤される。本化合物は通常、0.001重量%~5重量%の量で、好ましくは0.01重量%~2重量%の量で、これらの製剤に含まれる。したがって、実際の局所治療のために、熟練臨床医の裁量に従って、これら製剤1~2滴を、1日1~4回、眼の表面に送達されることになる。

40

【0050】

以下の実施例は本発明の好ましい実施形態を明示するために含まれる。当業者なら、以下の実施例で開示された技術が、本発明の実践に際し十分機能するべく本発明者によって発見された技術を代表しており、したがって、その実践のための好ましい形態を構成すると考えられ得ることを理解されるはずである。しかし、当業者においては、本開示に鑑みて、開示され、かつ、なお同種のものおよび類似の結果を得る特定の実施形態において、

50

本発明の精神と範囲から逸脱することなく、多くの変化がなされ得ることを理解されたい。

【 0 0 5 1 】

以下の局所的眼科製剤は、本発明によれば、臨床医の裁量に従って1日1～4回投与されることで有用である。

【 実施例 】

【 0 0 5 2 】

(実施例 1)

【 0 0 5 3 】

【 表 2 】

10

成分	量(重量%)
サフィナミド	0.01 – 2%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5%
第二リン酸ナトリウム(無水)	0.2%
塩化ナトリウム	0.5%
EDTAナトリウム(エデト酸ナトリウム)	0.01%
ポリソルベート80	0.05%
塩化ベンザルコニウム	0.01%
水酸化ナトリウム/塩酸	pH 7.3 – 7.4 に調整するため
精製水	100%までの適量

20

(実施例 2)

【 0 0 5 4 】

【 表 3 】

30

成分	量(重量%)
サフィナミド	0.01 – 2%
メチルセルロース	4.0%
第二リン酸ナトリウム(無水)	0.2%
塩化ナトリウム	0.5%
EDTAナトリウム(エデト酸ナトリウム)	0.01%
ポリソルベート80	0.05%
塩化ベンザルコニウム	0.01%
水酸化ナトリウム/塩酸	pH7. 3~7. 4に調整するため
精製水	100%までの適量

40

(実施例 3)

【 0 0 5 5 】

【表 4】

成分	量(重量%)
化合物	0.01 - 2%
グアーガム	0.4- 6.0%
第二リン酸ナトリウム(無水)	0.2%
塩化ナトリウム	0.5%
EDTA二ナトリウム(エドト酸二ナトリウム)	0.01%
ポリソルベート80	0.05%
塩化ベンザルコニウム	0.01%
水酸化ナトリウム/塩酸	pH7. 3~7. 4に調整するため
精製水	100%までの適量

10

(実施例 4)

【 0 0 5 6 】

20

【表 5】

成分	量(重量%)
化合物	0.01 - 2%
白色ワセリンおよび鉱油およびラノリン	軟膏稠度
第二リン酸ナトリウム(無水)	0.2%
塩化ナトリウム	0.5%
EDTA二ナトリウム(エドト酸二ナトリウム)	0.01%
ポリソルベート80	0.05%
塩化ベンザルコニウム	0.01%
水酸化ナトリウム/塩酸	pH7. 3~7. 4に調整するため

30

(実施例 5)

【 0 0 5 7 】

【表 6】

10mM IV 溶液 w/v%	
サフィナミド	0.384% (約4%)
L-酒石酸	2.31%
水酸化ナトリウム	pH 3.8
塩酸	pH 3.8
精製水	100%までの適量

10

(実施例 6)

【0058】

【表 7】

5mg カプセル	
成分	mg/カプセル (総重量22a mg)
サフィナミド	5
乳糖、無水	55.7
澱粉、カルボキシメチルナトリウム	8
ルロース、微結晶	30
コロイド状二酸化ケイ素	.5
ステアリン酸マグネシウム	.8

20

本明細書において開示かつ請求されている組成物および/または方法のすべては、本開示に鑑みて、不要な実験をすることなく、作製し、実行することが可能である。本発明の組成物および方法を、好ましい実施形態に関して記載してきたが、本発明の概念、精神および範囲から逸脱することなく、本明細書に記載されている組成物および/または方法に対して、ならびに、方法のステップまたは一連のステップにおいて、変形形態が適用されてもよいことは、当業者にとっては明白であろう。さらに具体的には、化学的にも構造的にも関連のあるある種の薬剤が類似の結果を達成するために、本明細書に記載されている薬剤と置き換えられてもよいことは明らかであろう。当業者にとって明白なそのような置換えおよび修正のすべては、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の精神、範囲および概念の中に含まれると見なされ得る。

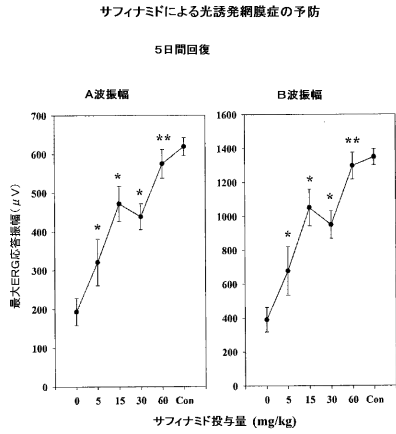
30

【0059】

本明細書の引用文献は、それらが本明細書に示したものを補足する典型的な手順またはその他の詳細を提供する範囲で、参照することにより本明細書に特に組み込まれる。

40

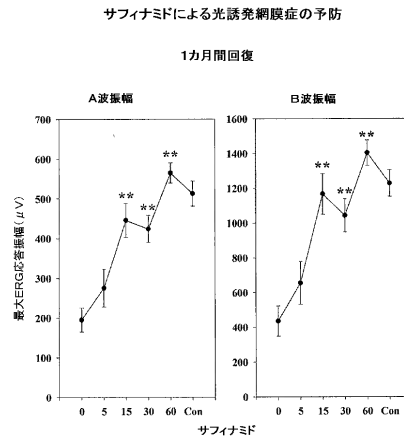
【 図 1 A 】



* 媒体に比べて、有意に高い応答 (p<0.05).
 ** 媒体に比べて、有意に高く (p<0.05)、正常とは異なる (p>0.05) 応答

FIG. 1A

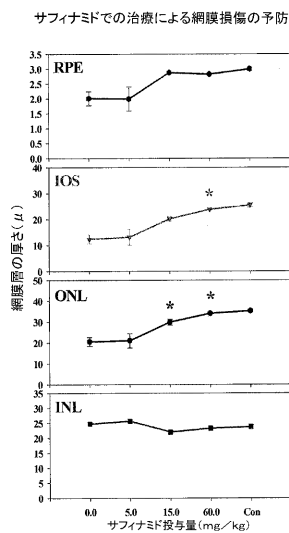
【 図 1 B 】



** 媒体に比べて有意に高く (p<0.05)、正常とは異なる (p>0.05) 応答

FIG. 1B

【 図 2 】



* 媒体と有意に異なり (p<0.05)、対照と異なる (p>0.05)

FIG. 2

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/074603

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P27/02 A61K31/165		
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) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 242 950 A (FRIES HASTINGS BARBARA A [US]) 7 September 1993 (1993-09-07) cited in the application column 2, line 34 - line 38 column 2, line 50 - line 51	1-19
Y	US 5 236 957 A (DOSTERT PHILIPPE [FR] ET AL) 17 August 1993 (1993-08-17) cited in the application column 1, line 42 - line 68 column 2, line 1 - line 8 column 3, line 42 column 11, line 33 - line 34	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 19 December 2007		Date of mailing of the international search report 03/01/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Terenzi, Carla

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/074603

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5242950	A	07-09-1993	AT 175348 T 15-01-1999
			AU 679679 B2 10-07-1997
			AU 4033993 A 29-11-1993
			BR 9306283 A 30-06-1998
			DE 69322957 D1 18-02-1999
			DE 69322957 T2 01-07-1999
			DK 637238 T3 30-08-1999
			EP 0637238 A1 08-02-1995
			ES 2127819 T3 01-05-1999
			GR 3029670 T3 30-06-1999
			HU 72295 A2 29-04-1996
			JP 2669721 B2 29-10-1997
			JP 7505906 T 29-06-1995
			NO 944018 A 21-10-1994
			WO 9321894 A2 11-11-1993
			US 5236957
AU 5729990 A 18-12-1990			
CA 2033190 A1 26-11-1990			
CN 1047496 A 05-12-1990			
CZ 9002520 A3 12-06-1996			
DE 69004337 D1 09-12-1993			
DE 69004337 T2 24-02-1994			
DK 400495 T3 06-12-1993			
WO 9014334 A1 29-11-1990			
EP 0400495 A1 05-12-1990			
EP 0426816 A1 15-05-1991			
ES 2062174 T3 16-12-1994			
FI 114792 B1 31-12-2004			
HU 55348 A2 28-05-1991			
HU 9500703 A3 28-12-1995			
IE 63934 B1 28-06-1995			
IL 94466 A 24-01-1995			
JP 2771328 B2 02-07-1998			
JP 4500215 T 16-01-1992			
NO 910270 A 23-01-1991			
NZ 233785 A 23-12-1992			
PT 94160 A 08-01-1991			

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 カピン, マイケル

アメリカ合衆国 テキサス 76016, アーリントン, シルクウッド トレイル 3602

(72)発明者 ヤンニ, ジョン

アメリカ合衆国 テキサス 76028, バーレソン, ドニーブルーク ドライブ 2821

Fターム(参考) 4C076 AA11 AA19 AA22 BB01 BB13 BB16 BB21 BB24 BB31 CC10
 DD09 DD19 DD22 DD23 DD26 DD27 DD30 DD41 DD43 DD50
 EE30 EE31 EE32 EE51 FF04 FF14 FF16 FF17 FF39 FF61
 4C206 AA01 AA02 GA19 MA44 MA72 MA76 MA78 MA83 MA86 NA14
 ZA33 ZC20