

(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2015-519334

(P2015-519334A)

(43) 公表日 平成27年7月9日(2015.7.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 495/04 (2006.01)</b>	C07D 495/04	105A 4C054
<b>C07D 211/68 (2006.01)</b>	C07D 211/68	CSP 4C071
<b>A61K 31/4365 (2006.01)</b>	A61K 31/4365	4C086
<b>A61K 31/445 (2006.01)</b>	A61K 31/445	
<b>A61P 7/02 (2006.01)</b>	A61P 7/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 117 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-510901 (P2015-510901)  
 (86) (22) 出願日 平成25年3月24日 (2013.3.24)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年1月7日 (2015.1.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2013/052328  
 (87) 国際公開番号 W02013/168024  
 (87) 国際公開日 平成25年11月14日 (2013.11.14)  
 (31) 優先権主張番号 1781/CHE/2012  
 (32) 優先日 平成24年5月7日 (2012.5.7)  
 (33) 優先権主張国 インド (IN)  
 (31) 優先権主張番号 PCT/IB2012/053673  
 (32) 優先日 平成24年7月19日 (2012.7.19)  
 (33) 優先権主張国 国際事務局 (IB)

(71) 出願人 514284187  
 セリックスピオ プライヴェート リミテッド  
 インド国 アンドラ プラデシュ, ハイデ  
 ラバード 500081, ジュビリー ヒ  
 ルズ, ロード ナンバー 56, ナンバー  
 1177ビー  
 (74) 代理人 100091683  
 弁理士 ▲吉▼川 俊雄  
 (74) 代理人 100179316  
 弁理士 市川 寛奈

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗血小板薬のプロドラッグ

## (57) 【要約】

本発明は、式 I 、式 II 、式 Ia 、式 II b 、またはその薬学的に許容される塩の化合物、ならびに多形体、溶媒和物、鏡像異性体、立体異性体および水和物に関する。式 I 、式 II 、式 Ia の化合物の有効量を含む医薬組成物は、式 II b 、および治療またはアテローム血栓症を予防するための方法は、経口、頬側、直腸、局所、経皮、経粘膜、静脈内、非経口投与、シロップ用に製剤化することができるまたは射出。このような組成物は、治療または虚血の管理、脳卒中、脳血栓症、動脈血栓症、血栓性脳、心血管疾患及び血栓に使用することができる。

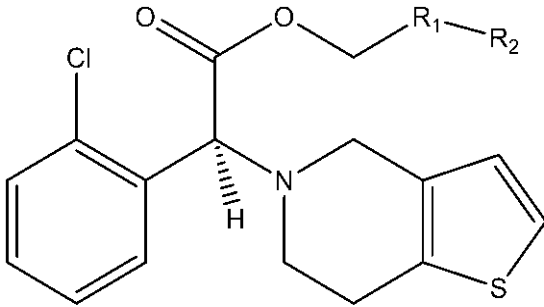
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物：

## 【化 1】

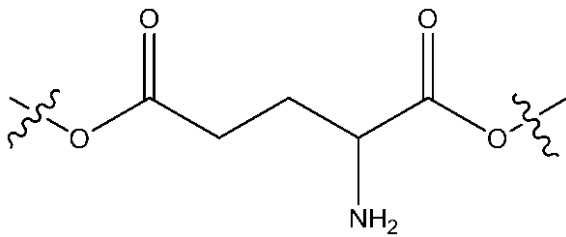


10

式 I

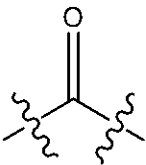
またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形体、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーもしくは立体異性体、前記 R<sup>1</sup> 表し D, H, メチル、

## 【化 2】



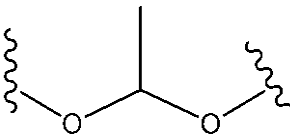
20

## 【化 3】

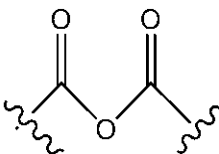


30

## 【化 4】

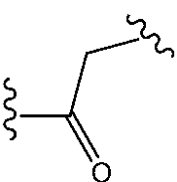


## 【化 5】

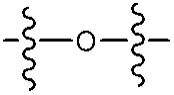


40

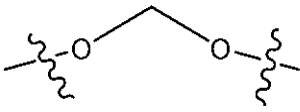
## 【化 6】



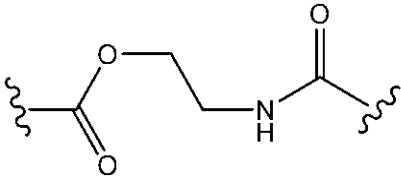
【化 7】



【化 8】

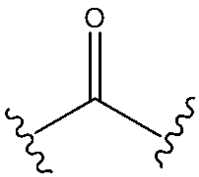


【化 9】



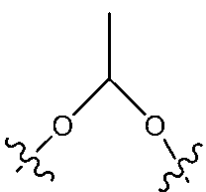
10

【化 1 0】

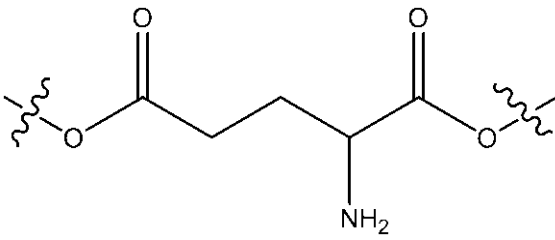


20

【化 1 1】

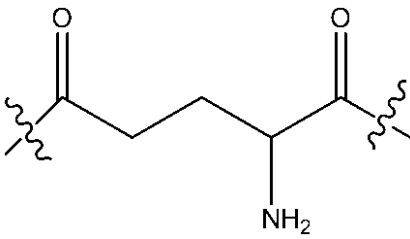


【化 1 2】



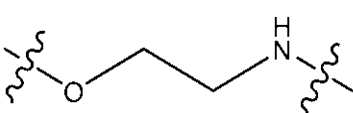
30

【化 1 3】

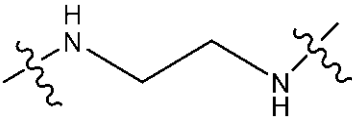


40

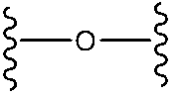
【化 1 4】



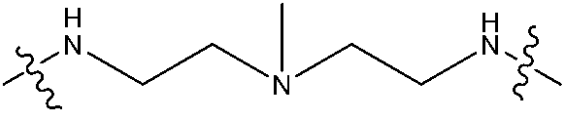
【化 1 5】



【化 1 6】

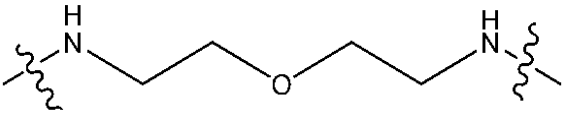


【化 1 7】

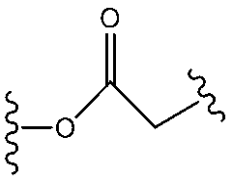


10

【化 1 8】

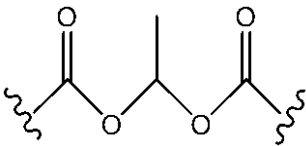


【化 1 9】



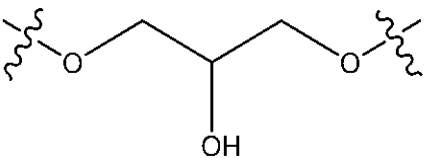
20

【化 2 0】

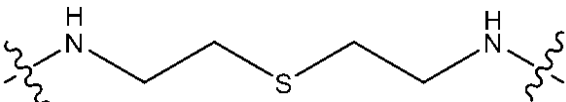


30

【化 2 1】



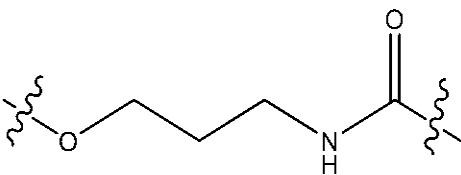
【化 2 2】



40

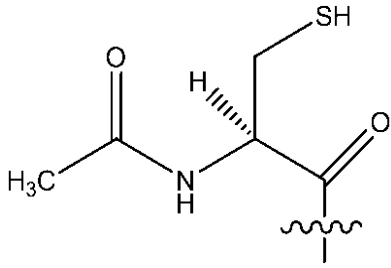
または

【化 2 3】

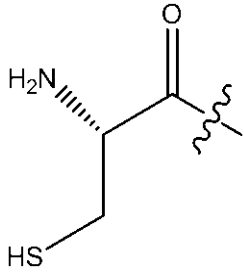


R<sup>2</sup> 表し

【化 2 4】

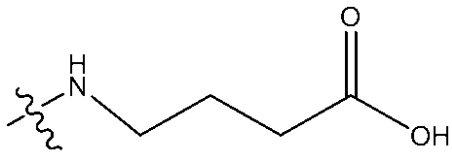


【化 2 5】



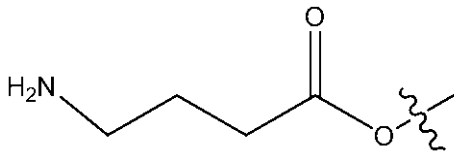
10

【化 2 6】

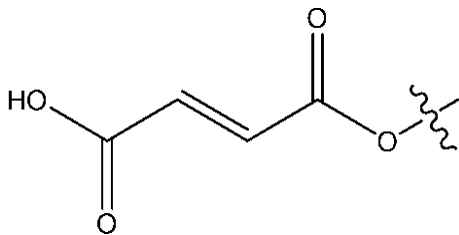


20

【化 2 7】

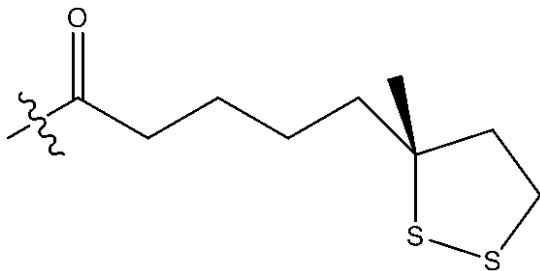


【化 2 8】



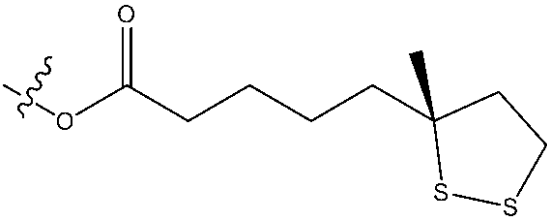
30

【化 2 9】

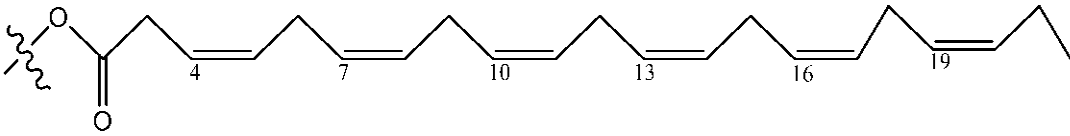


40

【化 3 0】

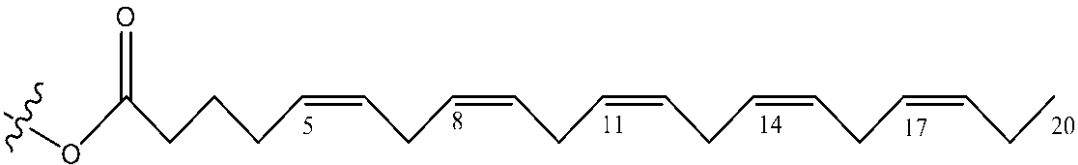


【化 3 1】

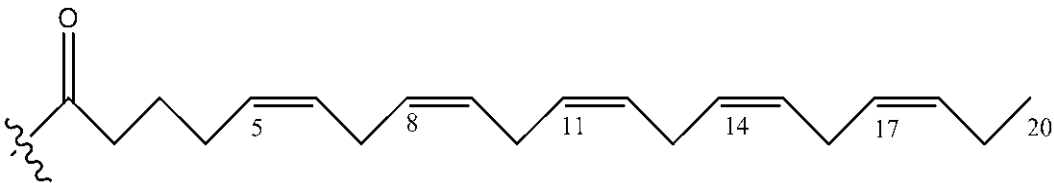


10

【化 3 2】

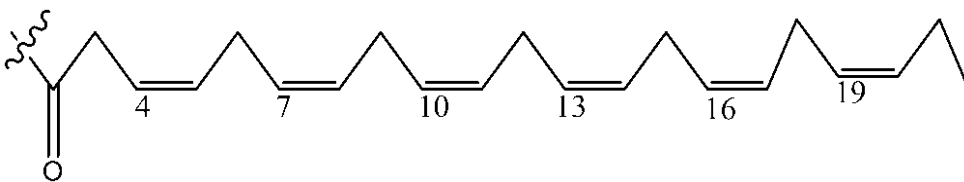


【化 3 3】



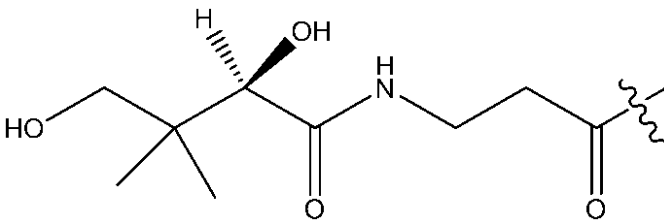
20

【化 3 4】

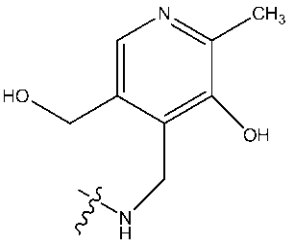


30

【化 3 5】

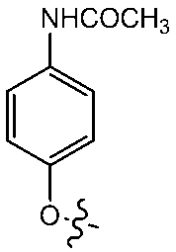


【化 3 6】

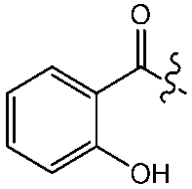


40

【化 3 7】

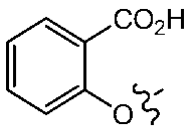


【化 3 8】

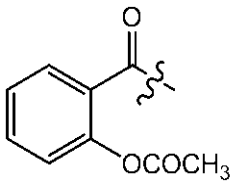


10

【化 3 9】

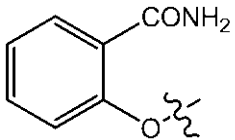


【化 4 0】



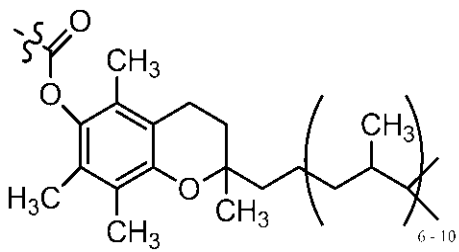
20

【化 4 1】

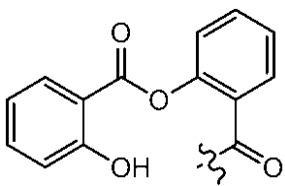


30

【化 4 2】

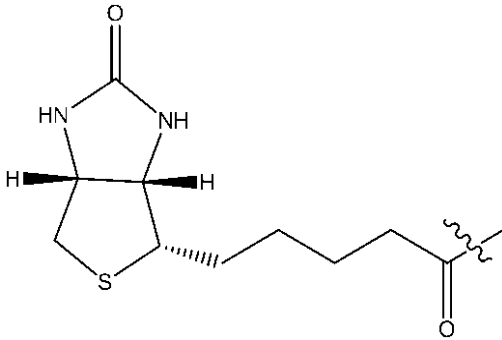


【化 4 3】



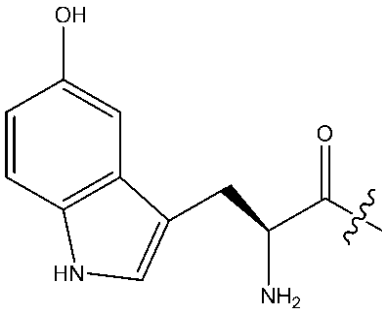
40

【化 4 4】



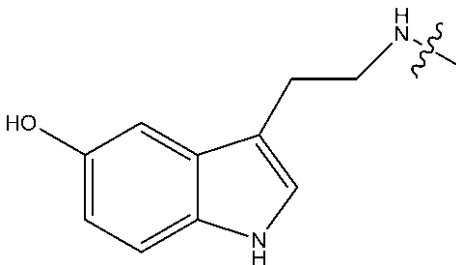
10

【化 4 5】



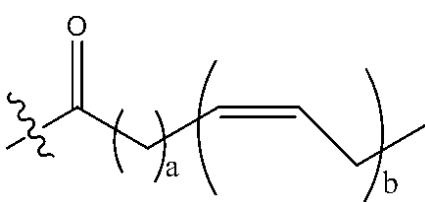
20

【化 4 6】



30

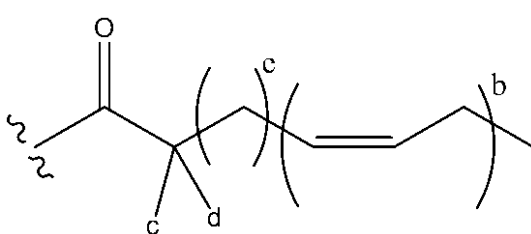
【化 4 7】



40

または

【化 4 8】



a は 2 , 3 または 7 ;

各 b は独立して 3 , 5 または 6 ;

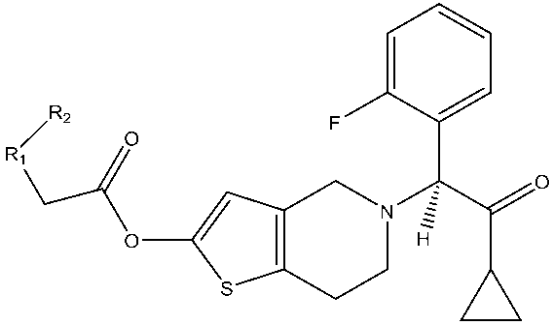
e は 1 , 2 または 6 ; と

c 及び d は、それぞれ独立して H , D , -OH , -OD , C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル , -NH<sub>2</sub> または -COCH<sub>3</sub> .

【請求項 2】

式 I I の化合物 :

## 【化 4 9】

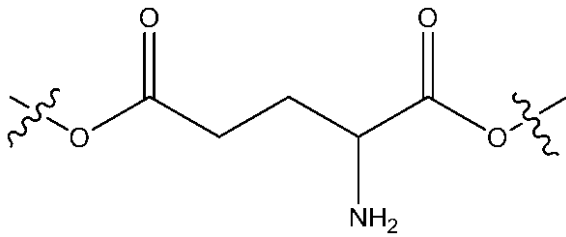


10

## 式 I I

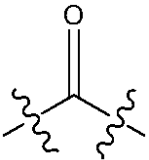
またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形体、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーもしくは立体異性体、前記 R<sup>1</sup> 表し D, H, メチル、

## 【化 5 0】

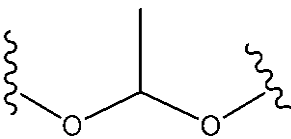


20

## 【化 5 1】

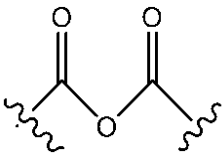


## 【化 5 2】

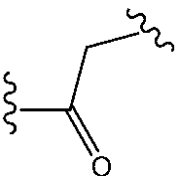


30

## 【化 5 3】

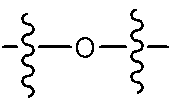


## 【化 5 4】

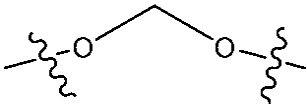


40

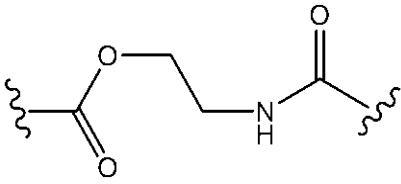
## 【化 5 5】



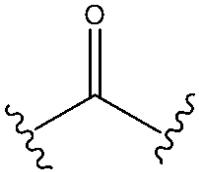
【化 5 6】



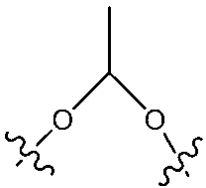
【化 5 7】



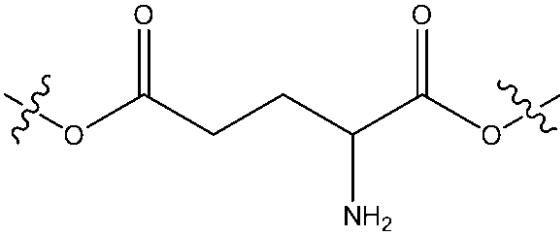
【化 5 8】



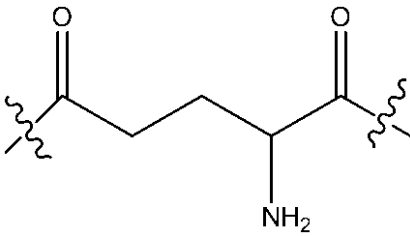
【化 5 9】



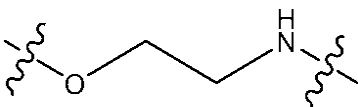
【化 6 0】



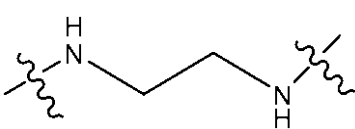
【化 6 1】



【化 6 2】



【化 6 3】



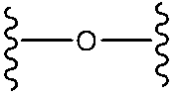
10

20

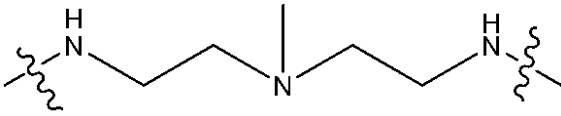
30

40

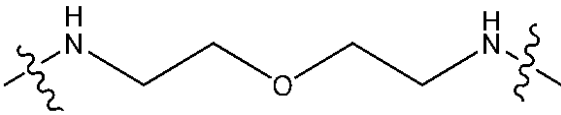
【化 6 4】



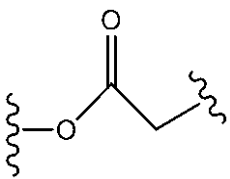
【化 6 5】



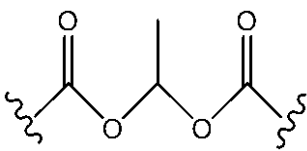
【化 6 6】



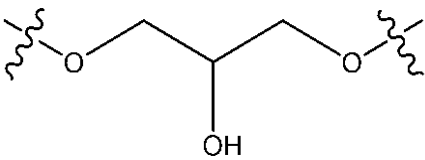
【化 6 7】



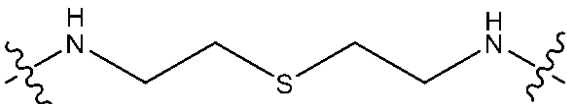
【化 6 8】



【化 6 9】

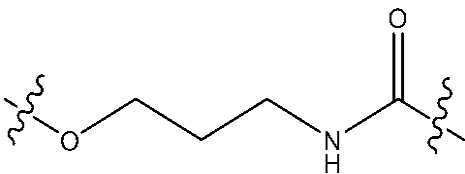


【化 7 0】



または

【化 7 1】

R<sup>2</sup> 表し

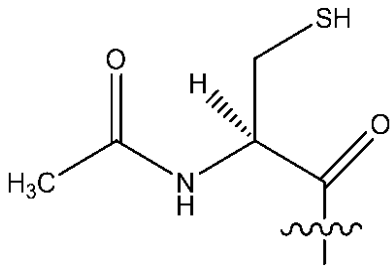
10

20

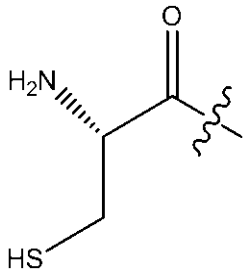
30

40

【化 7 2】

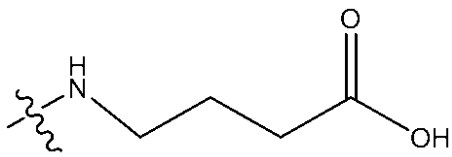


【化 7 3】



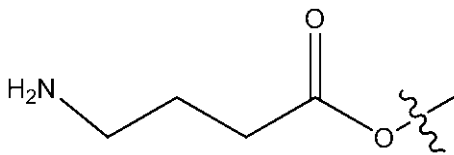
10

【化 7 4】

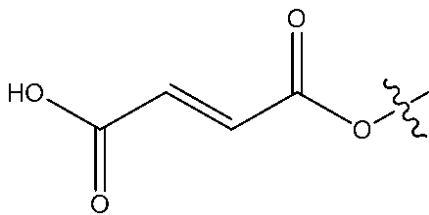


20

【化 7 5】

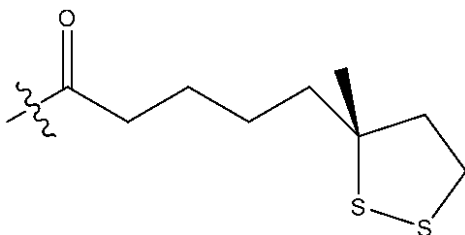


【化 7 6】



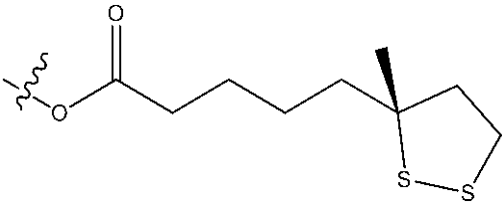
30

【化 7 7】

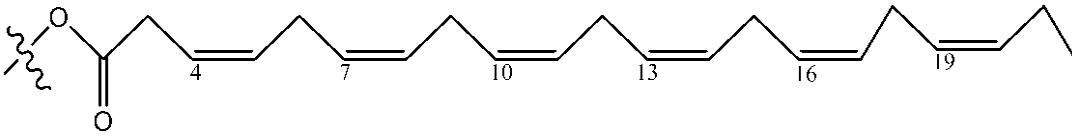


40

【化 7 8】

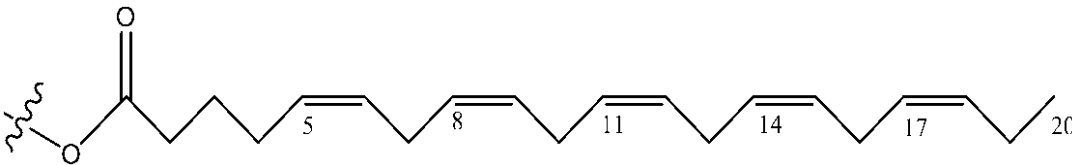


【化 7 9】

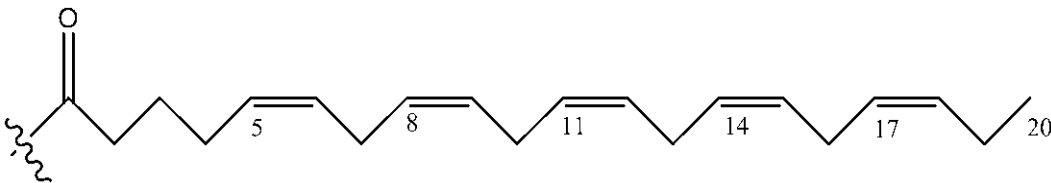


10

【化 8 0】

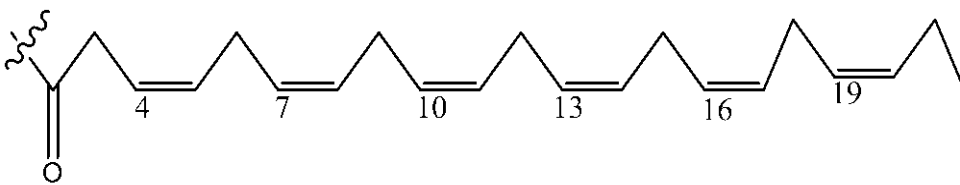


【化 8 1】



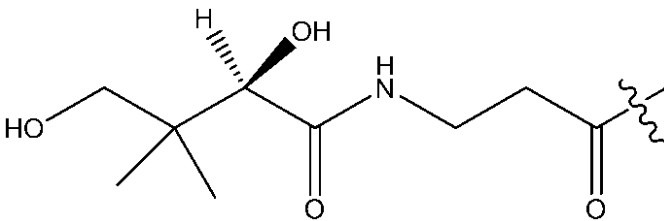
20

【化 8 2】

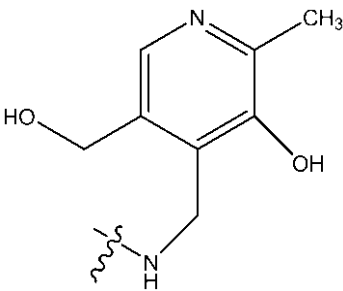


30

【化 8 3】

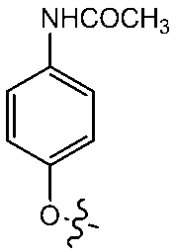


【化 8 4】

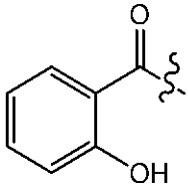


40

【化 8 5】

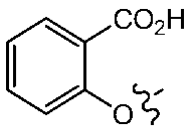


【化 8 6】

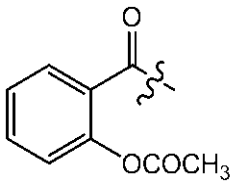


10

【化 8 7】

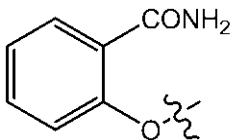


【化 8 8】



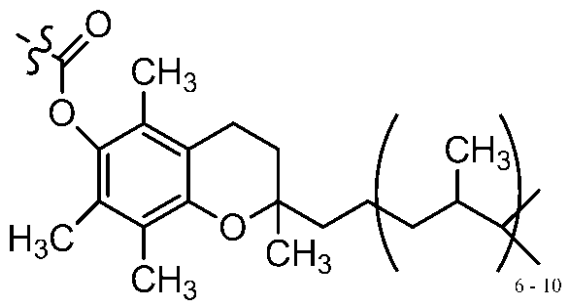
20

【化 8 9】

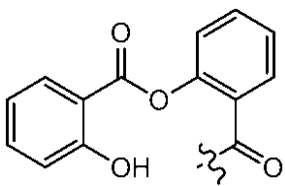


30

【化 9 0】

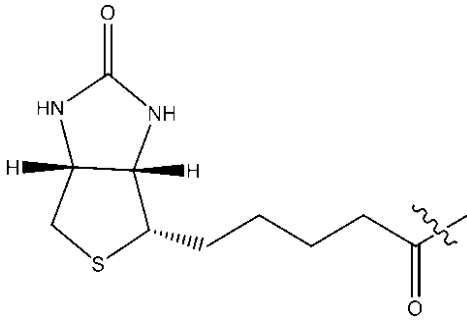


【化 9 1】



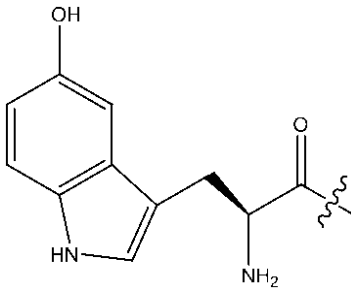
40

【化 9 2】



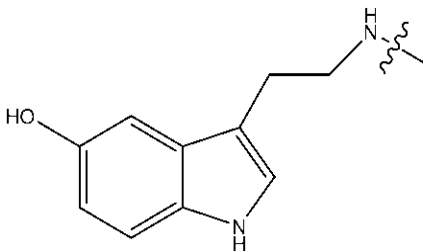
10

【化 9 3】



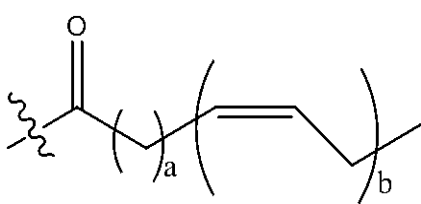
20

【化 9 4】



30

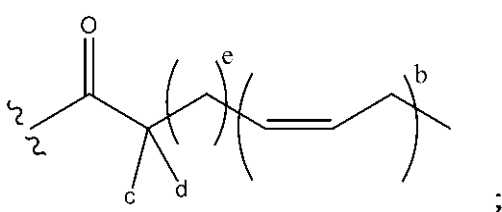
【化 9 5】



40

または

【化 9 6】



a は 2 , 3 または 7 ;

各 b は独立して 3 , 5 または 6 ;

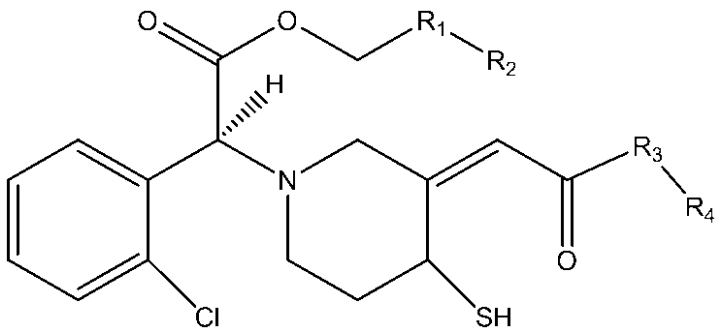
e は 1 , 2 または 6 ; と

c 及び d は、それぞれ独立して H , D , -OH , -OD , C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、  
-NH<sub>2</sub> または -COCH<sub>3</sub> .

【請求項 3】

式 I a の化合物 :

【化97】

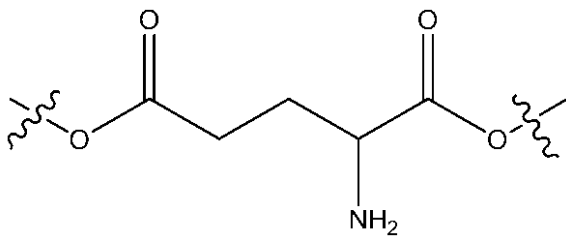


10

式 I a

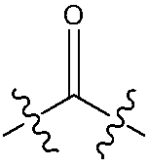
またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形体、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーもしくは立体異性体、前記 R<sup>1</sup> 表し D, H, メチル、

【化98】

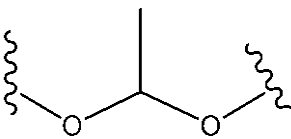


20

【化99】

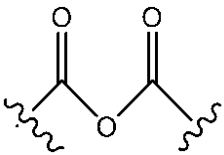


【化100】

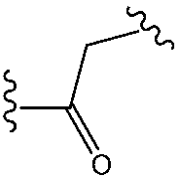


30

【化101】

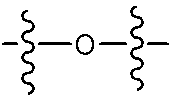


【化102】

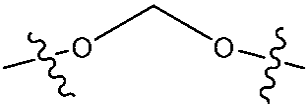


40

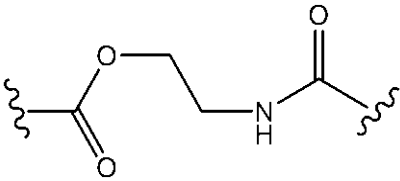
【化103】



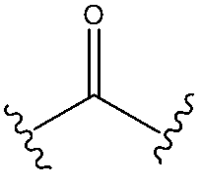
【化 1 0 4】



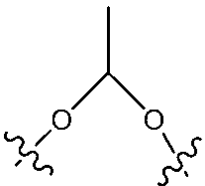
【化 1 0 5】



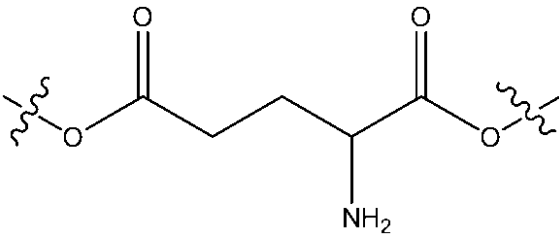
【化 1 0 6】



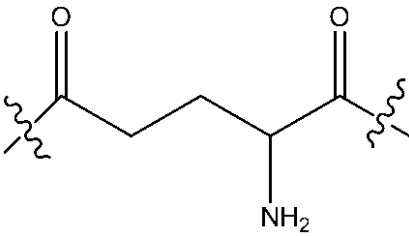
【化 1 0 7】



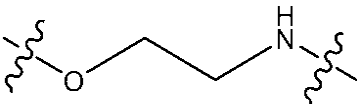
【化 1 0 8】



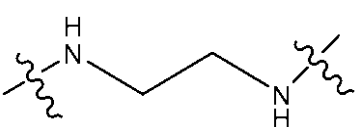
【化 1 0 9】



【化 1 1 0】



【化 1 1 1】



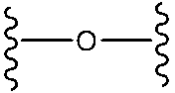
10

20

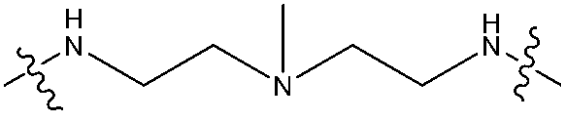
30

40

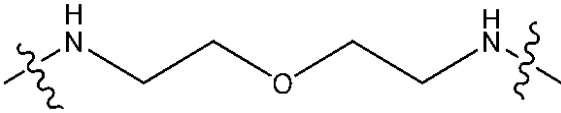
【化 1 1 2】



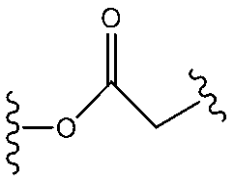
【化 1 1 3】



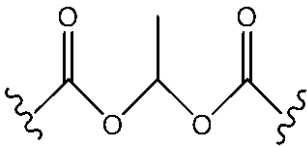
【化 1 1 4】



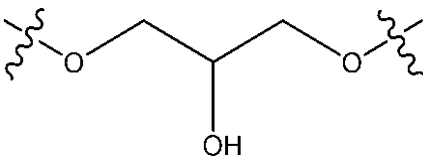
【化 1 1 5】



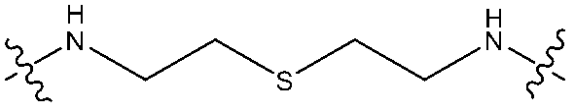
【化 1 1 6】



【化 1 1 7】

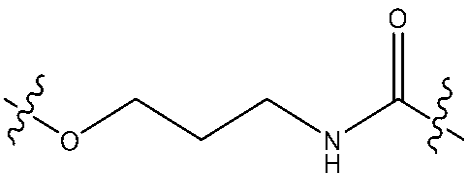


【化 1 1 8】

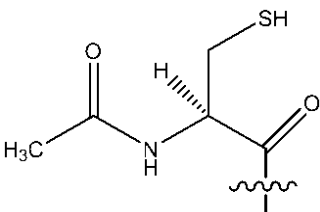


または

【化 1 1 9】

R<sup>2</sup> 表し

【化 1 2 0】



10

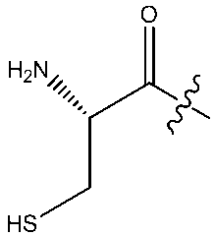
20

30

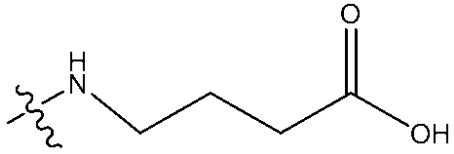
40

50

【化 1 2 1】

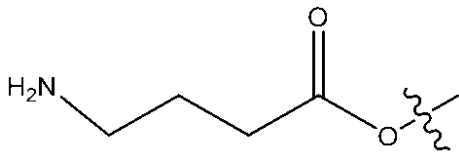


【化 1 2 2】



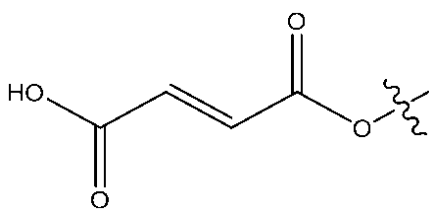
10

【化 1 2 3】

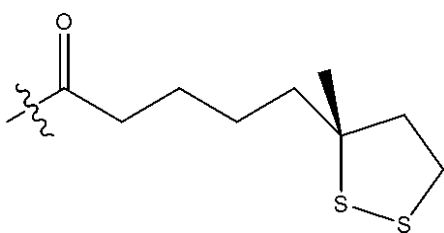


20

【化 1 2 4】

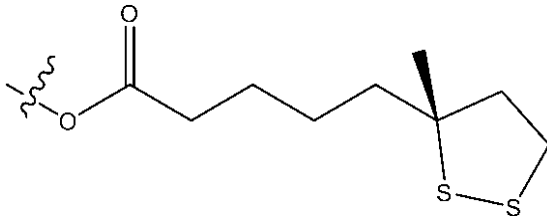


【化 1 2 5】



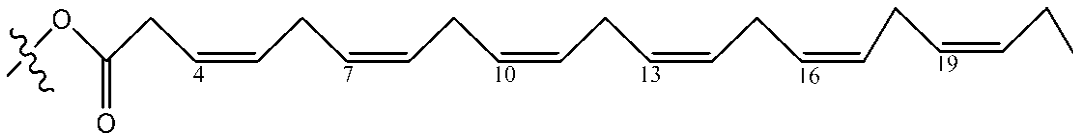
30

【化 1 2 6】

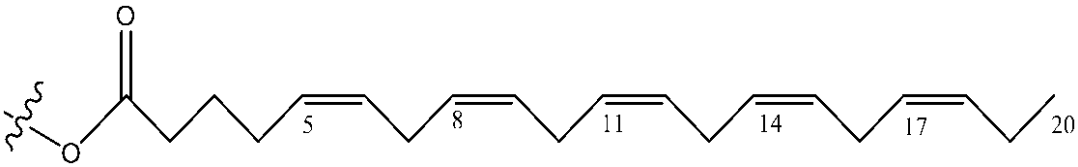


40

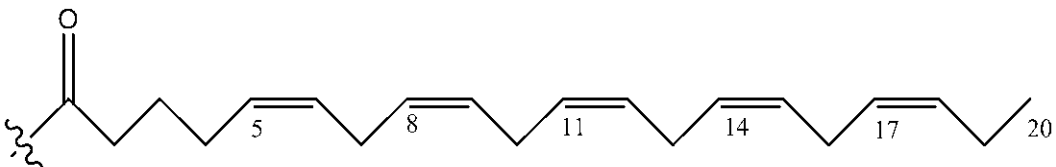
【化 1 2 7】



【化 1 2 8】

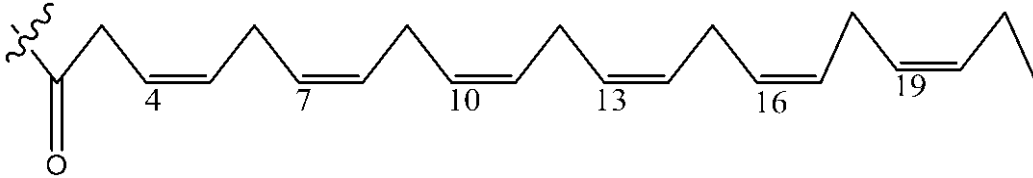


【化 1 2 9】

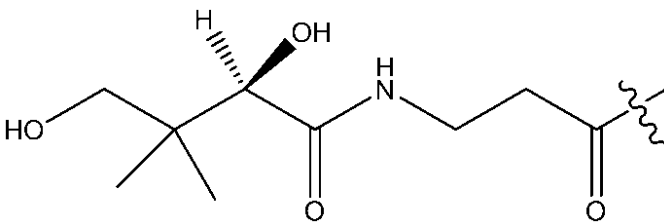


10

【化 1 3 0】

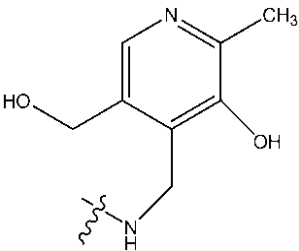


【化 1 3 1】



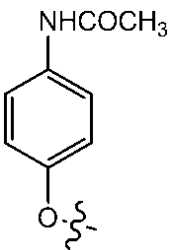
20

【化 1 3 2】



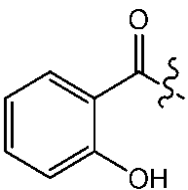
30

【化 1 3 3】

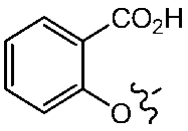


40

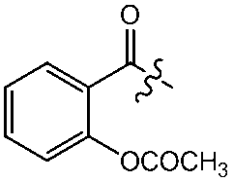
【化 1 3 4】



【化 1 3 5】

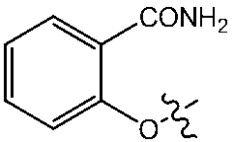


【化 1 3 6】

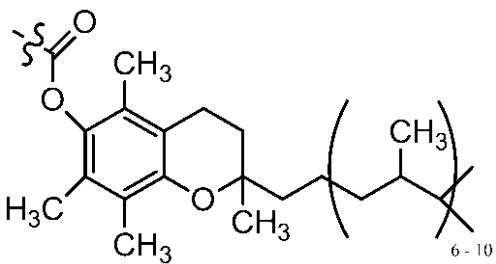


10

【化 1 3 7】

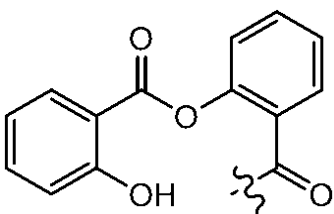


【化 1 3 8】



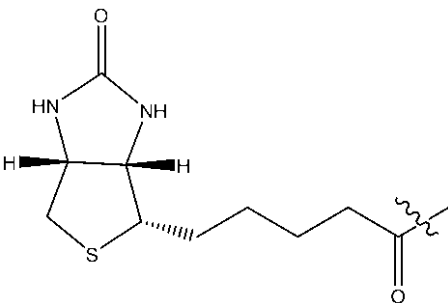
20

【化 1 3 9】



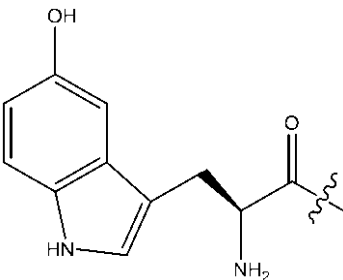
30

【化 1 4 0】

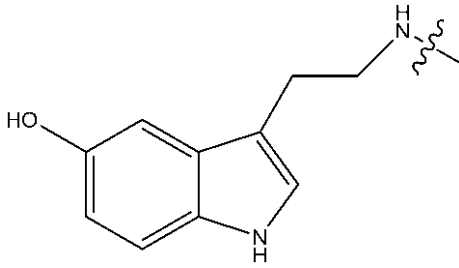


40

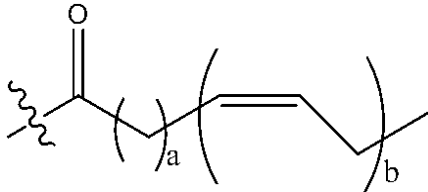
【化 1 4 1】



【化 1 4 2】



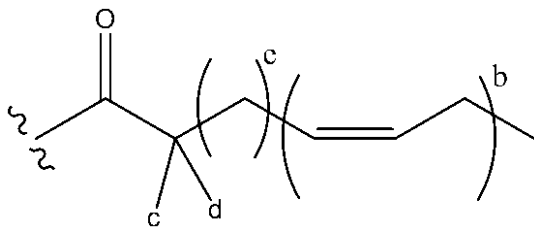
【化 1 4 3】



10

または

【化 1 4 4】



20

a は 2 , 3 または 7 ;

各 b は独立して 3 , 5 または 6 ;

e は 1 , 2 または 6 ; と

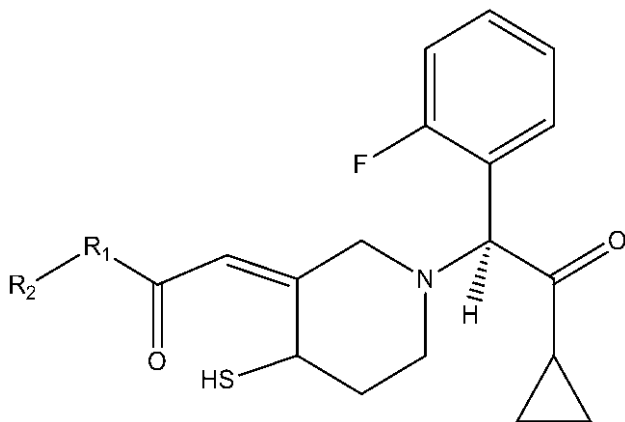
c 及び d は、それぞれ独立して H , D , -OH , -OD , C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル , -NH<sub>2</sub> または -COCH<sub>3</sub> .

【請求項 4】

式 I I a の化合物 :

30

【化 1 4 5】

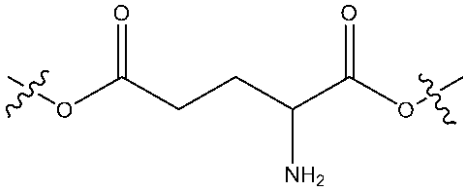


40

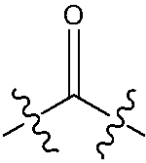
式 I I a

またはその薬学的に許容される塩、水和物、多形体、溶媒和物、プロドラッグ、エナンチオマーもしくは立体異性体、前記 R<sup>1</sup> 独立して表し D , H , メチル、

【化 1 4 6】

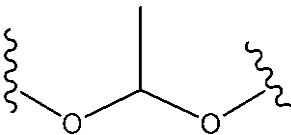


【化 1 4 7】

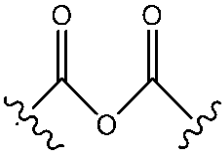


10

【化 1 4 8】

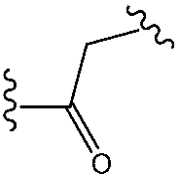


【化 1 4 9】

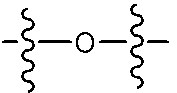


20

【化 1 5 0】

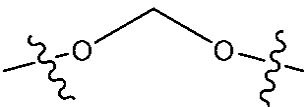


【化 1 5 1】

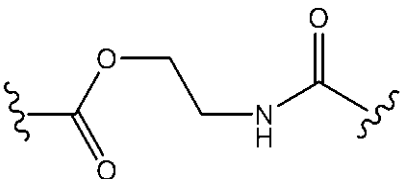


30

【化 1 5 2】

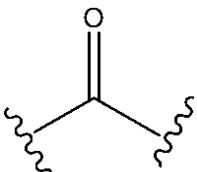


【化 1 5 3】

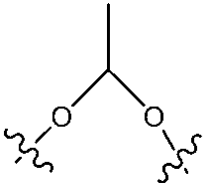


40

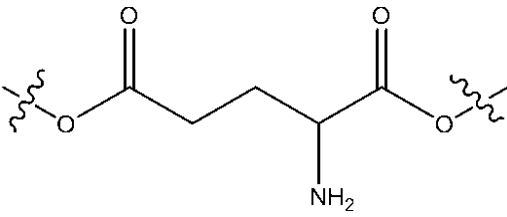
【化 1 5 4】



【化 1 5 5】

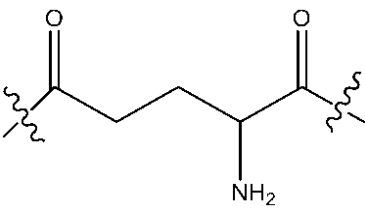


【化 1 5 6】



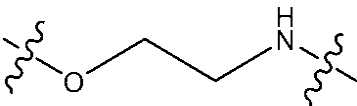
10

【化 1 5 7】

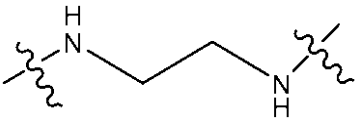


20

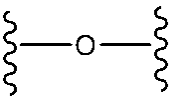
【化 1 5 8】



【化 1 5 9】

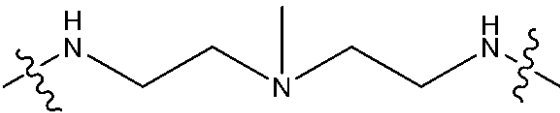


【化 1 6 0】

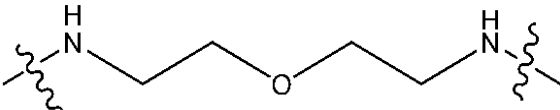


30

【化 1 6 1】

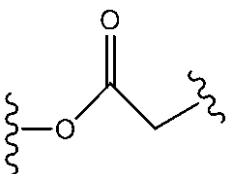


【化 1 6 2】

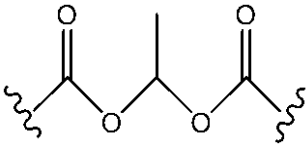


40

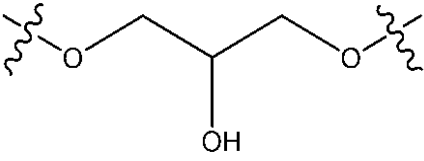
【化 1 6 3】



【化 1 6 4】

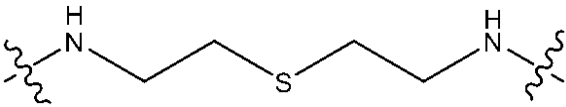


【化 1 6 5】



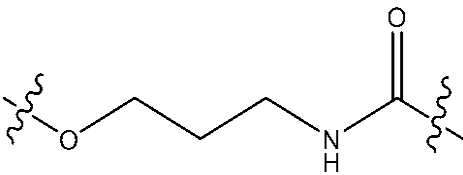
10

【化 1 6 6】



または

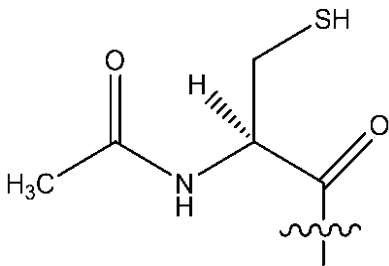
【化 1 6 7】



20

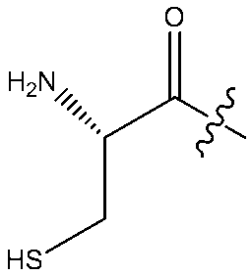
R<sup>2</sup> は表し

【化 1 6 8】



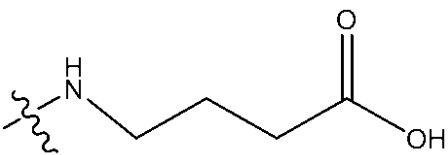
30

【化 1 6 9】

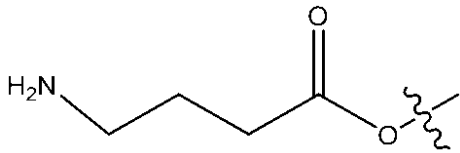


40

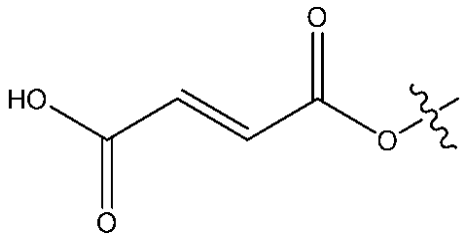
【化 1 7 0】



【化 1 7 1】

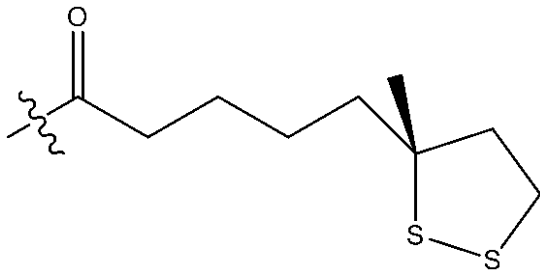


【化 1 7 2】



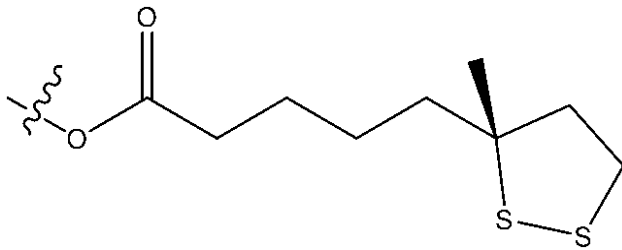
10

【化 1 7 3】



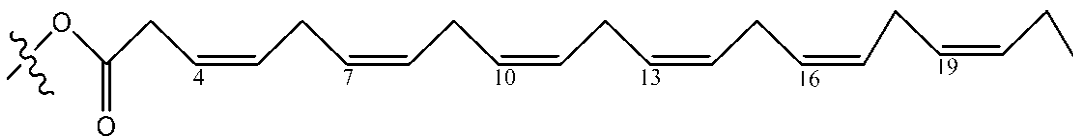
20

【化 1 7 4】

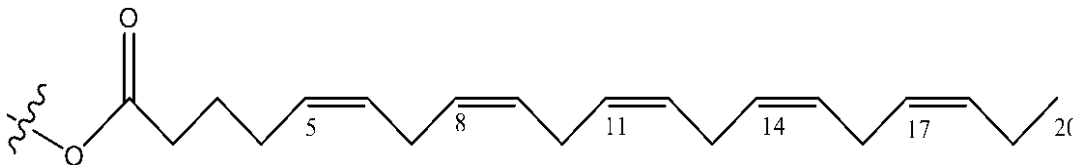


30

【化 1 7 5】

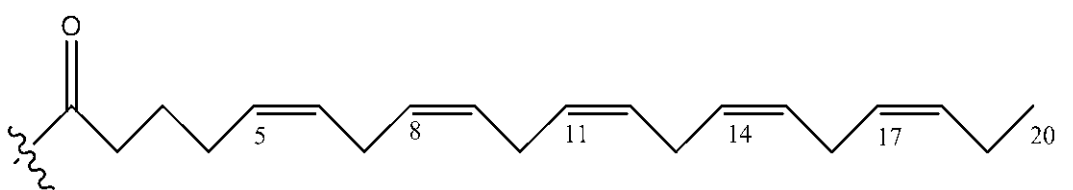


【化 1 7 6】

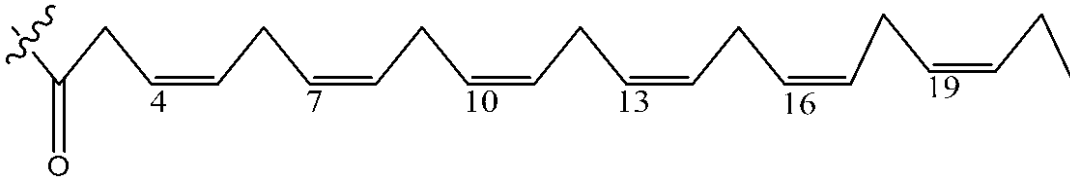


40

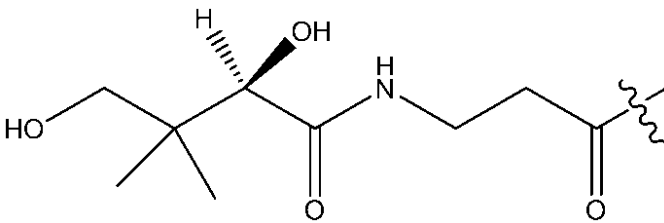
【化 1 7 7】



【化 1 7 8】

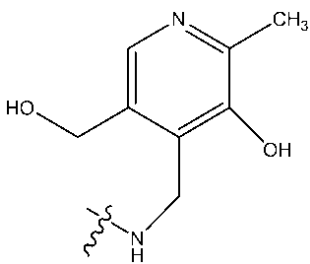


【化 1 7 9】



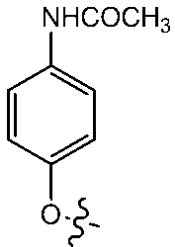
10

【化 1 8 0】

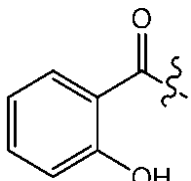


20

【化 1 8 1】

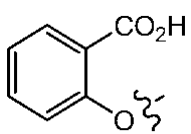


【化 1 8 2】



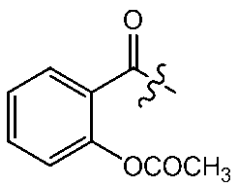
30

【化 1 8 3】



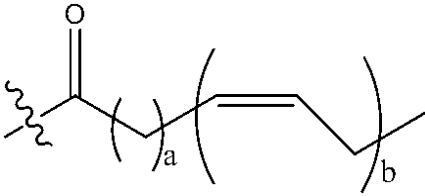
40

【化 1 8 4】



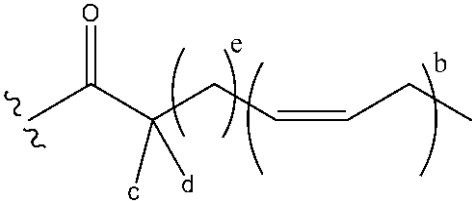


## 【化 1 9 1】



または

## 【化 1 9 2】



a は 2 , 3 または 7 ;

各 b は独立して 3 , 5 または 6 ;

e は 1 , 2 または 6 ; と

c 及び d は、それぞれ独立して H , D , - OH , - OD , C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、  
- NH<sub>2</sub> または - COCH<sub>3</sub> .

## 【請求項 5】

請求項 1 、 2 、 3 、 または 4 、 および薬学的に許容される担体化合物を含む医薬組成物。

## 【請求項 6】

医薬組成物は、経口投与、遅延放出または持続放出、経粘膜、シロップ、局所、非経口投与、注射、皮下によって、必要とする患者に投与する有効量の基礎となる病因を治療するために処方されることを特徴とする請求項 5 に記載の医薬組成物経口溶液、直腸投与、口腔投与または経皮投与。

## 【請求項 7】

化合物および組成物は、アテローム血栓症、虚血、脳卒中、脳血栓症、動脈血栓症、血栓性脳血管障害、心血管疾患及び血栓のように、基礎となる病因の治療または管理のために処方されることを特徴とする請求項 5 に記載の医薬組成物および請求項 6 に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、平成 25 年 3 月 24 日に出願された国際出願番号 PCT / IB 2013 / 052328 ( 発明の名称「抗血小板薬のプロドラッグ」、国際公開番号 WO / 2013 / 168024 ) の国内移行出願である。本国際出願はさらに、平成 24 年 5 月 7 日に出願されたインド国特許出願番号 1779 / CHE / 2012 の優先権を主張する。優先権出願の全開示は、あらゆる目的のために依拠され、参照により本出願に組み込まれる。

## 【0002】

本開示は、一般的にアテローム血栓症の治療のための化合物および組成物に関する。特に、本発明は、化合物、立体異性体、鏡像異性体、結晶、エステル、塩、水和物、プロドラッグ、またはそれらの混合物の医薬的に許容される用量で対象を治療することに関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

アテローム血栓症は、既存のアテローム性動脈硬化症に重畳された血栓の形成を指す。大脳冠状動脈、または末梢動脈循環に影響を与える病的なまたは致命的な臨床虚血イベントでこの共通の病態生理学的プロセスの結果。血小板は、開始及び血栓形成の進行において中心的なメディエーターであるため、抗血小板薬は、再発性虚血性事象を予防するための

10

20

30

40

50

重要な薬剤として出現した。しかし、血管疾患を有する患者における経口抗血小板療法の論争に関する選択（すなわち、虚血性脳卒中、冠動脈疾患〔CAD〕、および末梢動脈疾患〔PAD〕）が存在する。それはアスピリンは高リスク患者の幅広い再発性アテローム血栓性イベント（約25%の相対リスク減少）を防ぐことが確立されているが、それはあまり明確ではない場合などクロピドグレルまたはジピリダモール、単独で、またはアスピリンに追加のような他の抗血小板薬、より効果的である。

【0004】

この不確実性は、この不確実性は、臨床実践に反映されている：神経科医は、一過性脳虚血発作（TIAの）または虚血性脳卒中の患者に対するジピリダモールと組み合わせて、アスピリンを使用することを好む。心臓専門医が使用するアスピリン、クロピドグレル、またはCADの患者のための彼らの組み合わせ。そして、PADを有する患者において、最適な抗血小板治療の選択肢に関するデータはほとんど存在しません。臨床診療におけるこの不均一性は、臨床医は、各血管の状態が異なっていることを信じていることを示唆している。

10

【0005】

動脈血栓形成を防止することができる。アテローム硬化性心疾患（心筋梗塞、不安定狭心症、突然心臓死）、ならびに経皮的介入の合併症の大部分の主要な後遺症を防止することができた。動脈血栓、静脈血栓とは対照的に、彼らの予防に抗血小板療法が中心的な作り、豊富な血小板です。最近まで、私たちの抗血小板装備一式は、アスピリンに限られていた。今日、私たちは私たちが特定の臨床シナリオで抗血小板保護を最適化することができるように、選択する、そこから抗血小板薬の非常に広い選択をしている。もちろん、血小板阻害の臨床的利点は、両方の外科的および非外科的出血の関連したリスク比較検討しなければならない。

20

【0006】

特に外科の設定で増加した出血性リスクの可能性、。2、またはおそらく3、異なる抗血小板薬で治療されている間、患者は緊急の外科手術を必要とするようにするために数ヶ月と今後数年間では、それは珍しいことではない場合があります。心臓専門医は、手術の出血と関連する実質的な危険性を鑑賞するためにそのまま外科医が抗血小板療法の臨床的利益を理解するため、同様に重要である。

30

【0007】

多くの場合、急性の病態を管理することは、アドレッシング基礎病理及び疾患の症状に依存しています。アテローム血栓症の治療への新規組成物が当技術分野において必要で現在がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、化合物、治療、予防および/またはアテローム血栓症などの状態の影響を改善するためにそれを使用するためのこれらの化合物および方法を含む組成物を提供する。

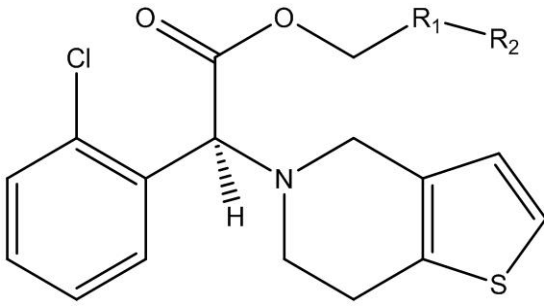
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、本明細書の式Iまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物を提供する。本発明はまた、式Iまたはその中間体および1つ以上の薬学的に受容可能なキャリア、ビヒクルまたは希釈剤のそれ以上の1種以上の化合物を含む医薬組成物を提供する。これらの組成物は、アテローム血栓症およびその関連合併症の治療に使用することができる。

40

【化1】



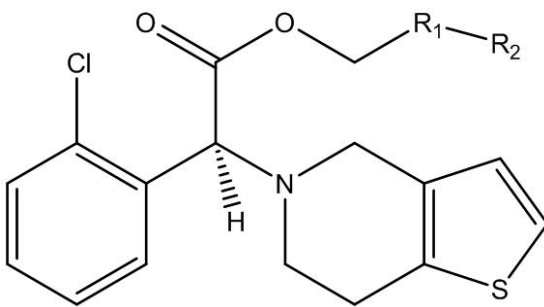
式 I

10

【0010】

特定の実施形態において、本発明は、式 I 又は薬学的に許容される塩の化合物および組成物に関する。

【化2】



20

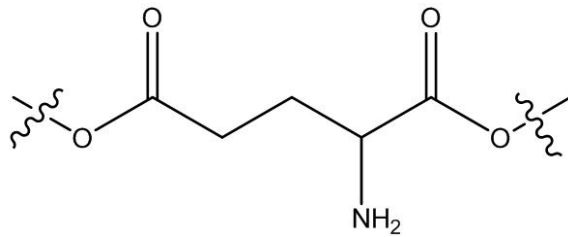
式 I

【0011】

ここで、

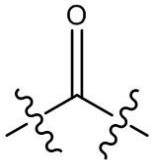
R1 独立して表し D, H, methyl,

【化3】



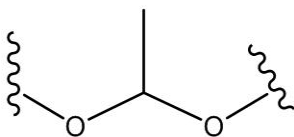
30

【化4】

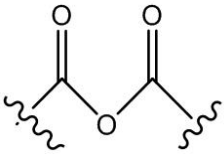


40

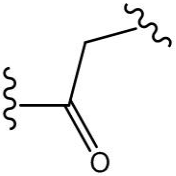
【化5】



【化 6】

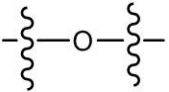


【化 7】

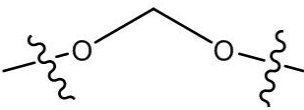


10

【化 8】

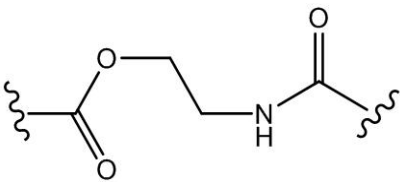


【化 9】

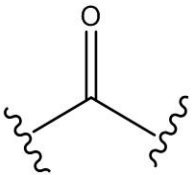


20

【化 10】

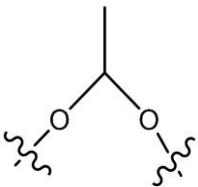


【化 11】

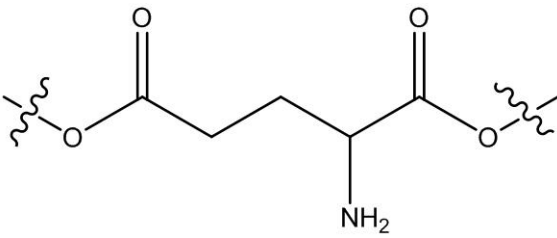


30

【化 12】

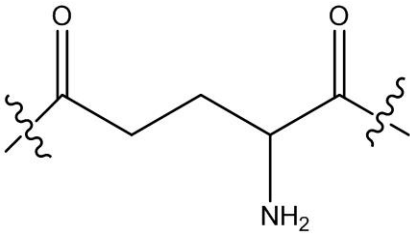


【化 13】

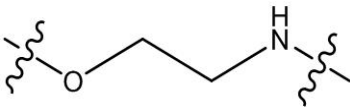


40

【化 1 4】

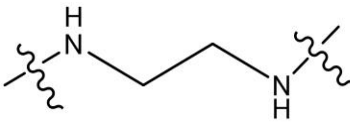


【化 1 5】

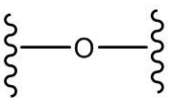


10

【化 1 6】

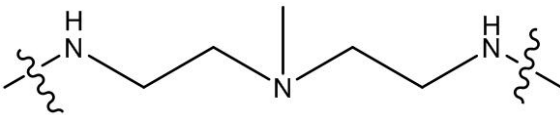


【化 1 7】

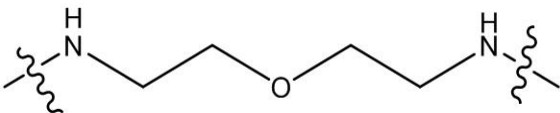


20

【化 1 8】

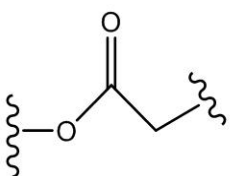


【化 1 9】

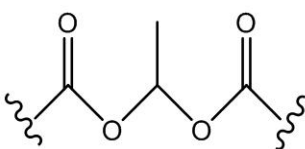


30

【化 2 0】

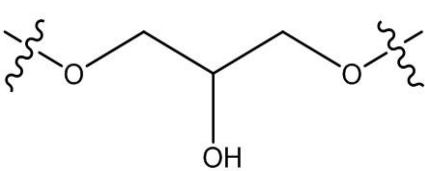


【化 2 1】

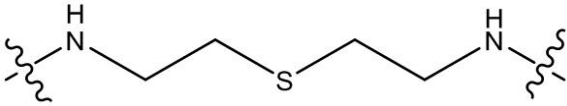


40

【化 2 2】

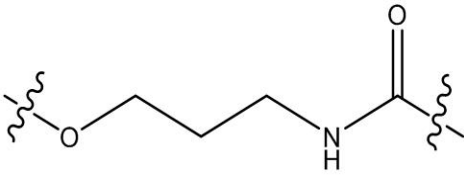


【化 2 3】



または

【化 2 4】

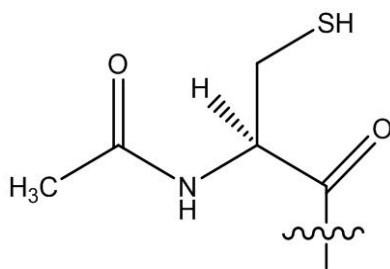


10

【0 0 1 2】

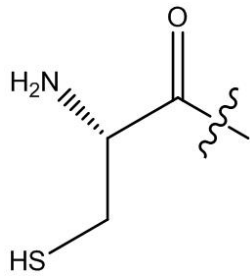
R<sup>2</sup> 独立して表し

【化 2 5】



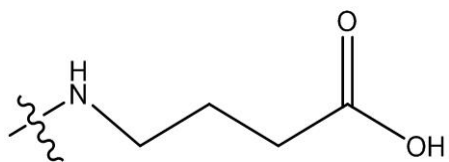
20

【化 2 6】

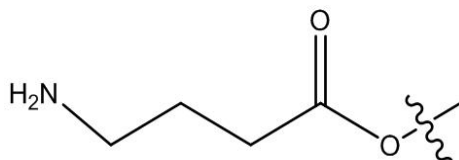


30

【化 2 7】

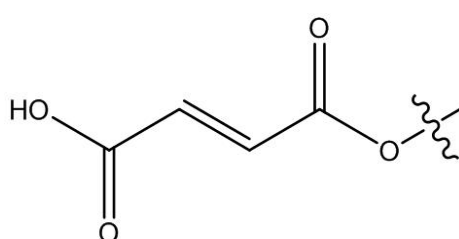


【化 2 8】



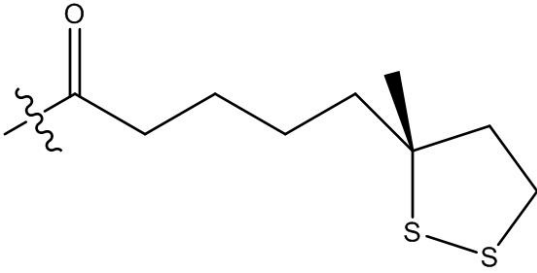
40

【化 2 9】

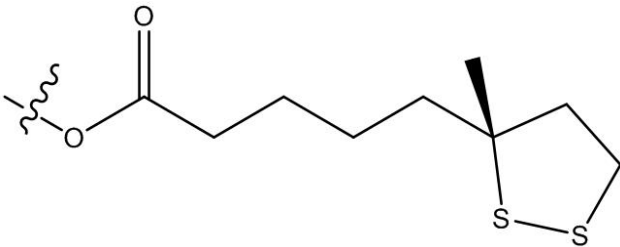


50

【化 3 0】

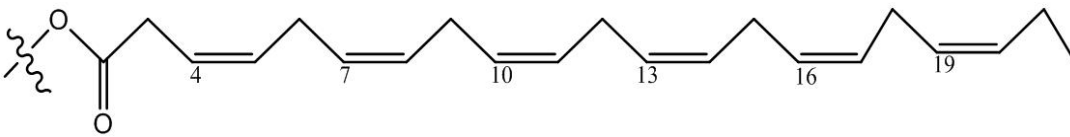


【化 3 1】



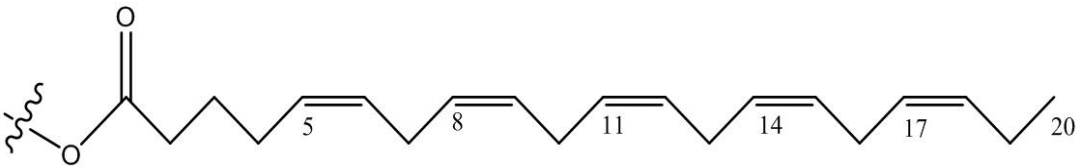
10

【化 3 2】

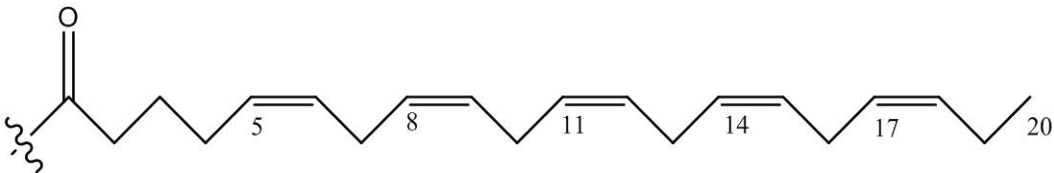


20

【化 3 3】

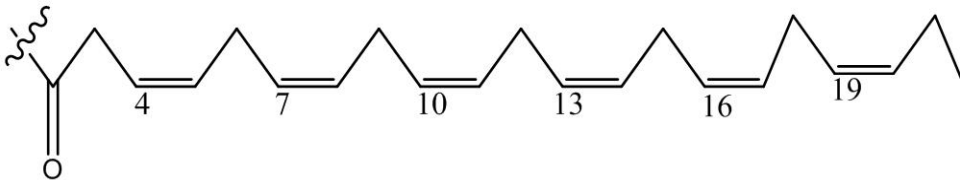


【化 3 4】



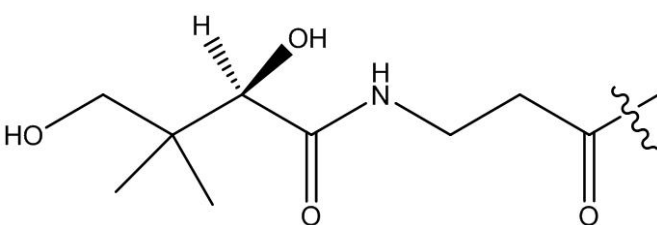
30

【化 3 5】

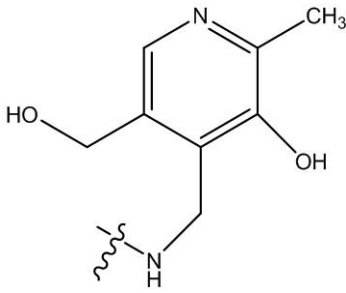


40

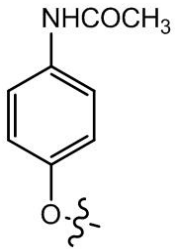
【化 3 6】



【化 3 7】

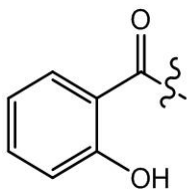


【化 3 8】



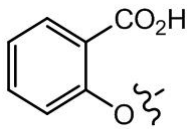
10

【化 3 9】

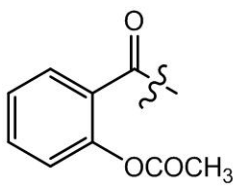


20

【化 4 0】

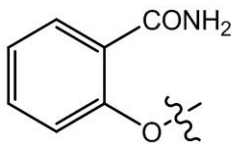


【化 4 1】

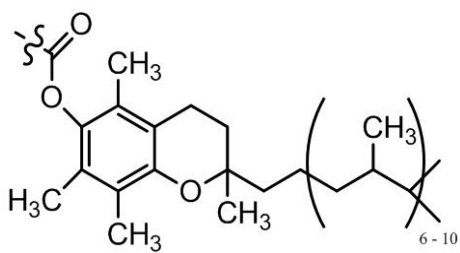


30

【化 4 2】

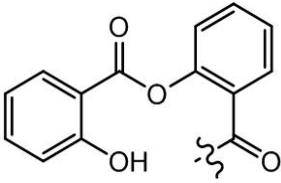


【化 4 3】

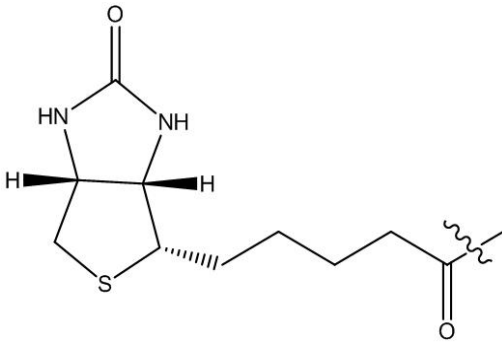


40

【化 4 4】

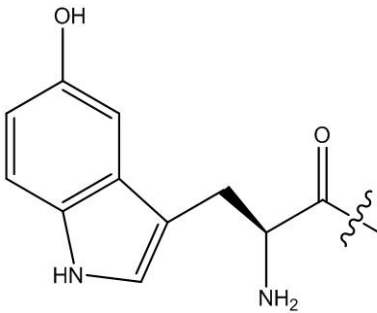


【化 4 5】



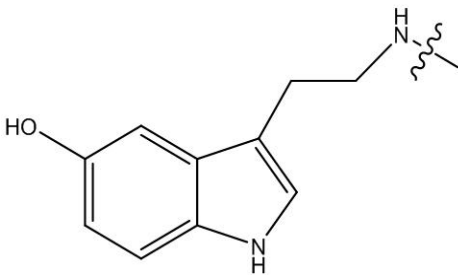
10

【化 4 6】



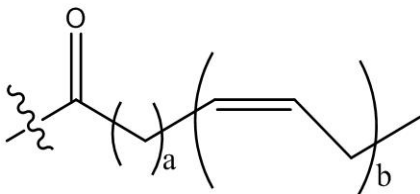
20

【化 4 7】



30

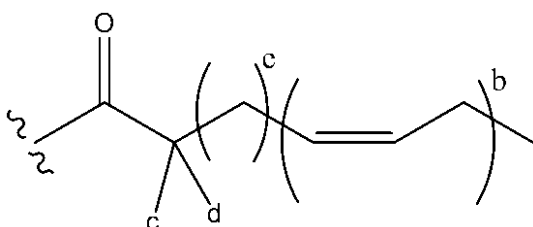
【化 4 8】



40

または

【化 4 9】



【 0 0 1 3】

50

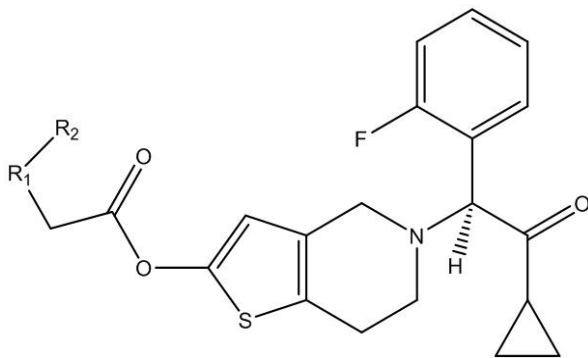
a は独立して 2, 3 または 7 ;  
 各 b は独立して 3, 5 または 6 ;  
 e は独立して 1, 2 または 6 ;  
 c 及び d は、それぞれ独立して H, D, -OH, -OD, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、  
 -NH<sub>2</sub> または -COCH<sub>3</sub> .

【0014】

本発明は、本明細書中の式 I I またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を提供する。  
 本発明はまた、医薬組成物は、式 I I、またはその中間体および 1 つ以上の薬学的に  
 受容可能なキャリア、ビヒクルまたは希釈剤のそれ以上の 1 種以上の化合物を含む医薬を  
 提供する。これらの組成物は、アテローム血栓症およびその関連合併症の治療に使用する  
 ことができる。

10

【化 5 0】



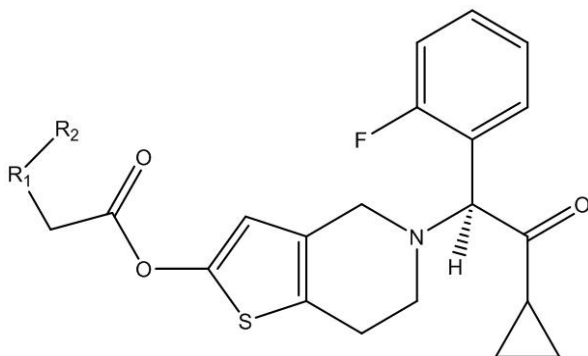
20

式 I I

【0015】

ある実施形態において、本発明は、その化合物および式 I I の組成物または薬学的に許容  
 される塩に関する

【化 5 1】



30

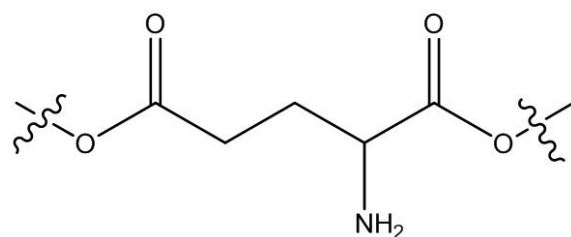
式 I I

ここで、

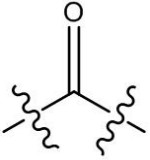
R<sup>1</sup> 独立して表し D, H, methyl,

40

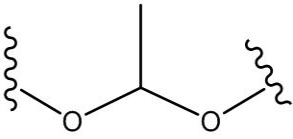
【化 5 2】



【化 5 3】

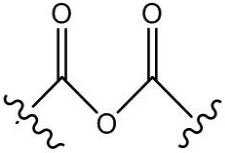


【化 5 4】

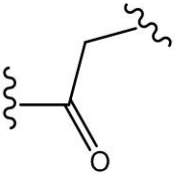


10

【化 5 5】

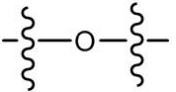


【化 5 6】

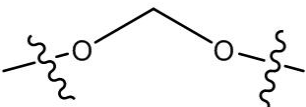


20

【化 5 7】

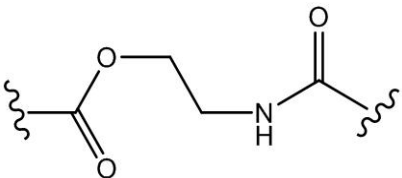


【化 5 8】

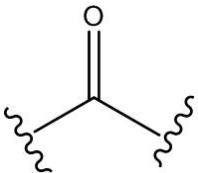


30

【化 5 9】

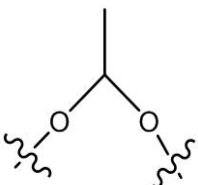


【化 6 0】

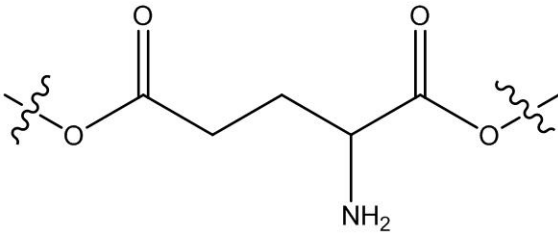


40

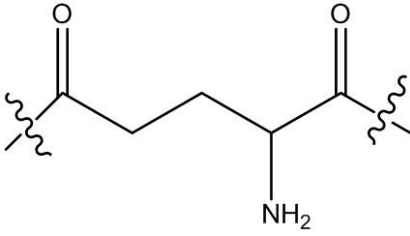
【化 6 1】



【化 6 2】

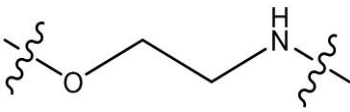


【化 6 3】



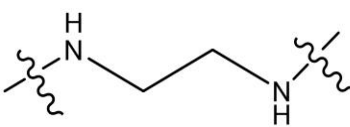
10

【化 6 4】

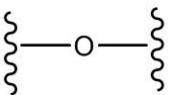


20

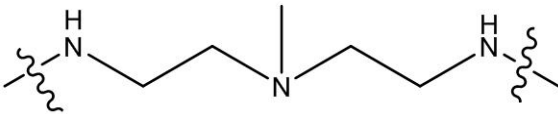
【化 6 5】



【化 6 6】

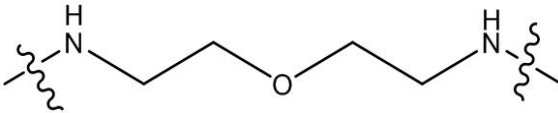


【化 6 7】

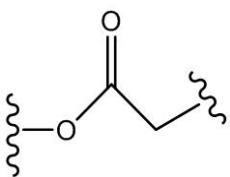


30

【化 6 8】

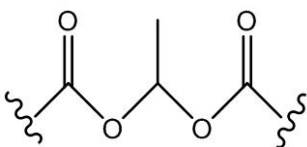


【化 6 9】



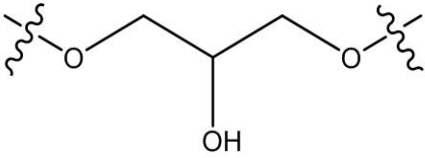
40

【化 7 0】

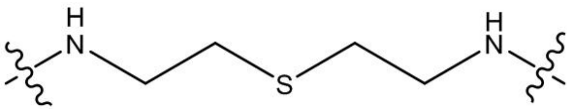


50

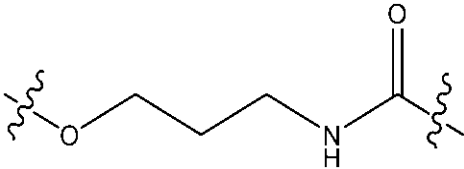
【化 7 1】



【化 7 2】



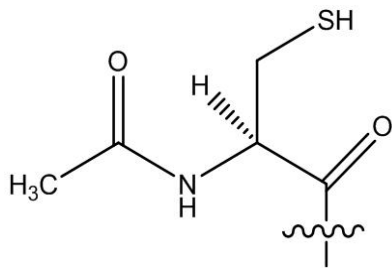
または



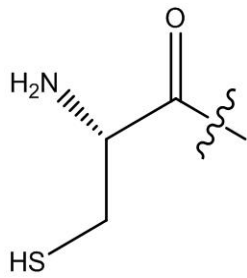
【0016】

R<sup>2</sup> 独立して表し

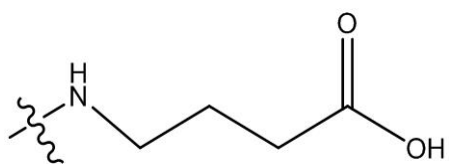
【化 7 3】



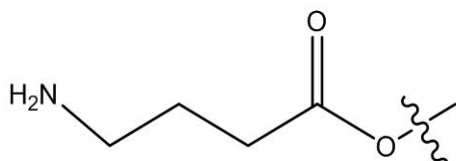
【化 7 4】



【化 7 5】



【化 7 6】



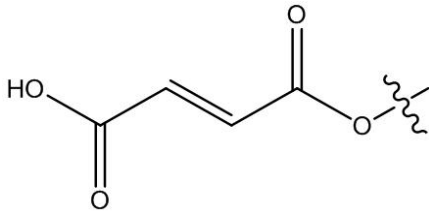
10

20

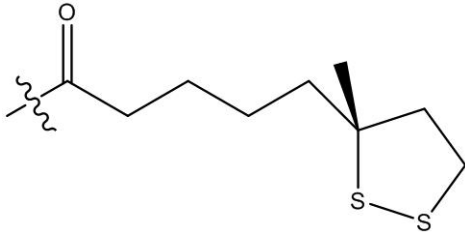
30

40

【化 7 7】

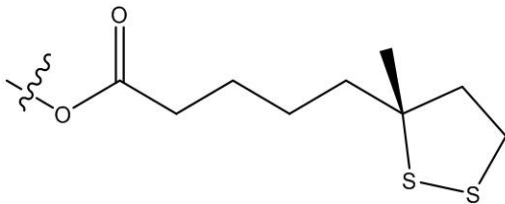


【化 7 8】



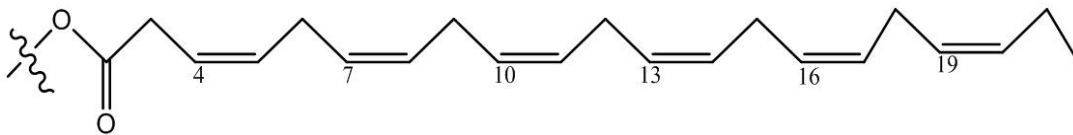
10

【化 7 9】

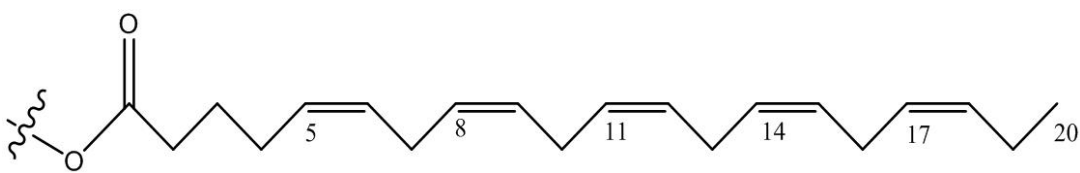


20

【化 8 0】

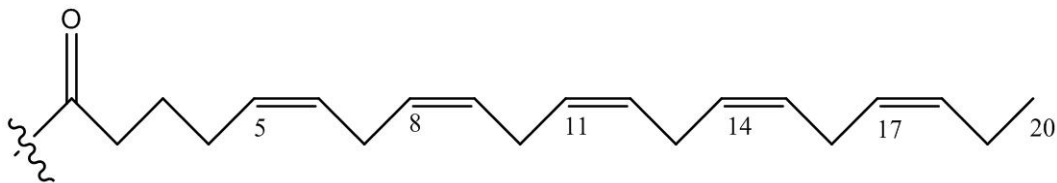


【化 8 1】

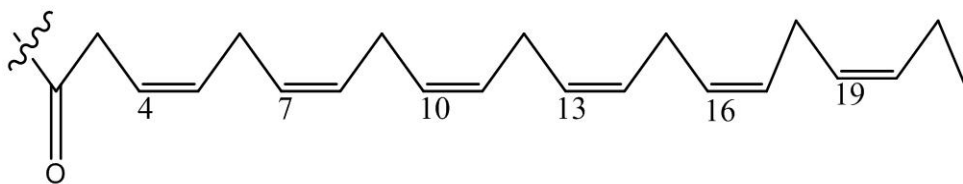


30

【化 8 2】

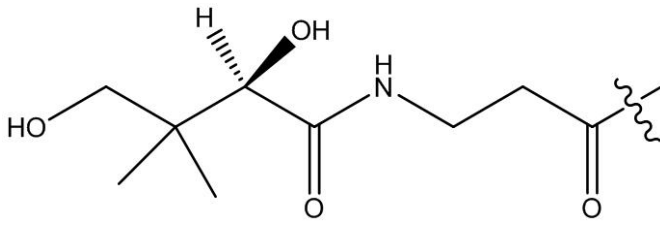


【化 8 3】

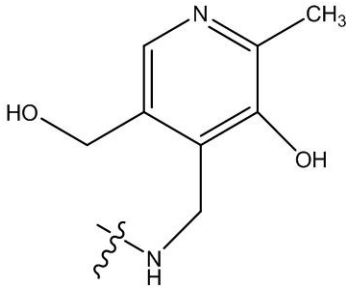


40

【化 8 4】

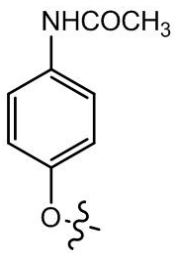


【化 8 5】



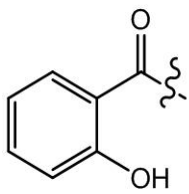
10

【化 8 6】



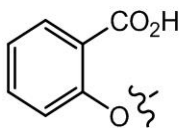
20

【化 8 7】

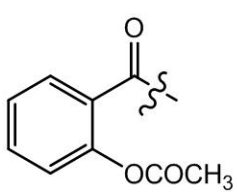


30

【化 8 8】

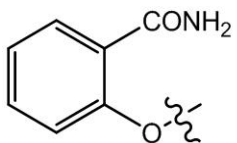


【化 8 9】

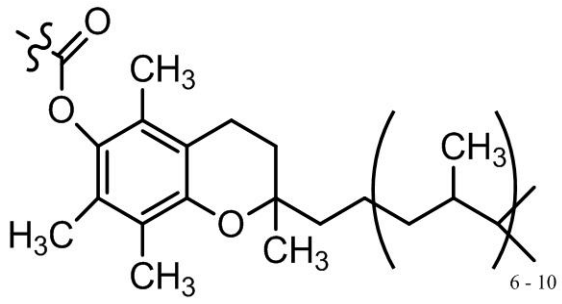


40

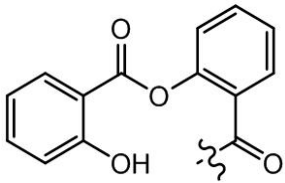
【化 9 0】



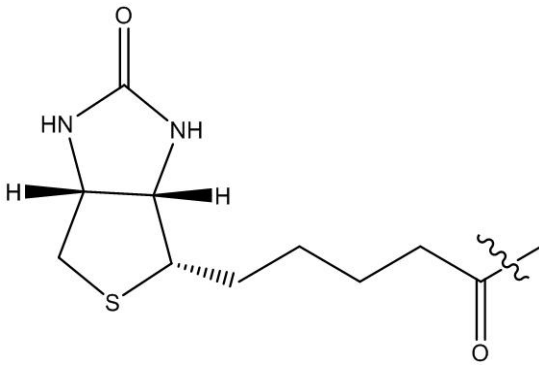
【化 9 1】



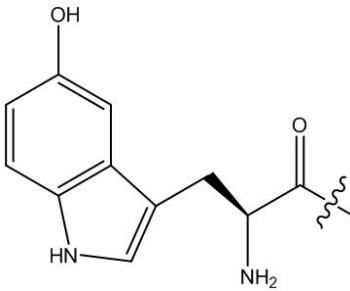
【化 9 2】



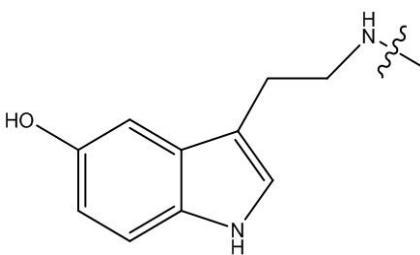
【化 9 3】



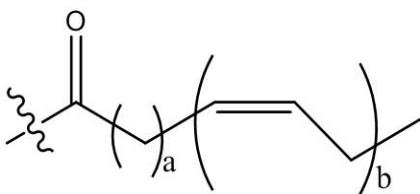
【化 9 4】



【化 9 5】



【化 9 6】



10

20

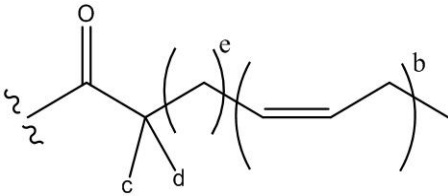
30

40

50

または

【化 9 7】



【 0 0 1 7】

a は独立して 2 , 3 または 7 ;

10

各 b は独立して 3 , 5 または 6 ;

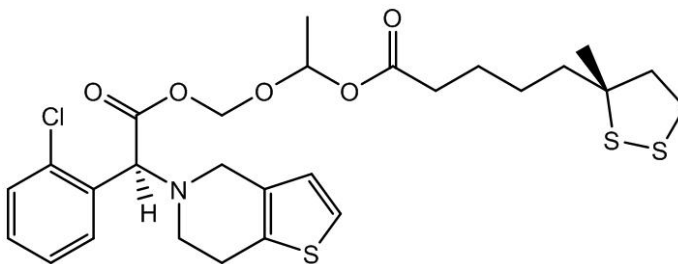
e は独立して 1 , 2 または 6 ;

c 及び d は、それぞれ独立して H , D , -OH , -OD , C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、-NH<sub>2</sub> または -COCH<sub>3</sub> .

【 0 0 1 8】

例示的な実施形態では、 I として以下に示される式 I の化合物の例 :

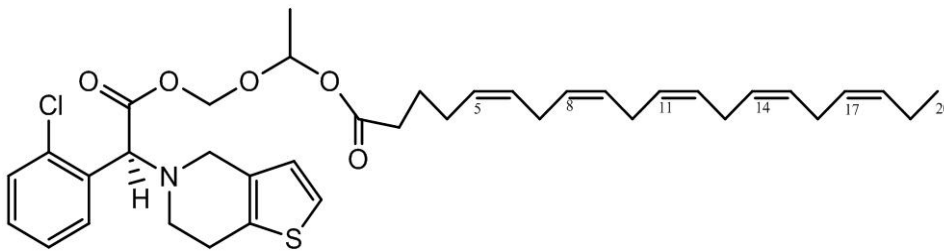
【化 9 8】



20

( 1 - 1 )

【化 9 9】



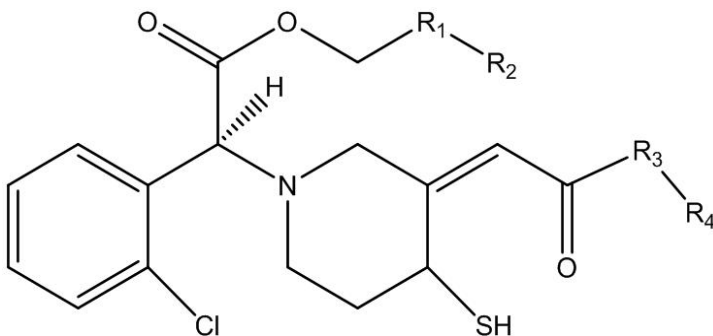
30

( 1 - 2 )

【 0 0 1 9】

特定の実施形態において、本発明は、式 I の活性代謝物の化合物および組成物に関し、式 I a またはその薬学的に許容される塩、

【化 1 0 0】



40

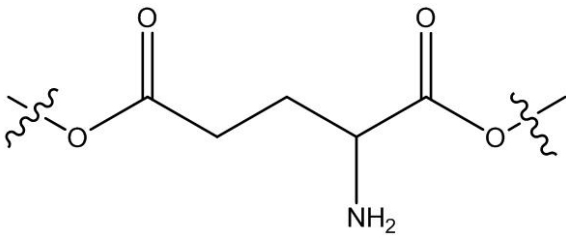
式 I a

ここで、

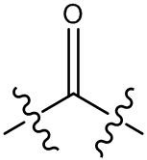
R<sup>1</sup> 独立して 表し D , H , methyl ,

50

【化 1 0 1】

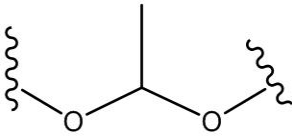


【化 1 0 2】



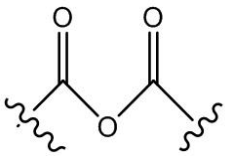
10

【化 1 0 3】

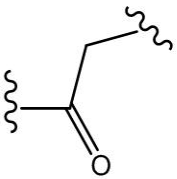


20

【化 1 0 4】

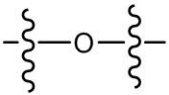


【化 1 0 5】

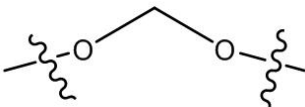


30

【化 1 0 6】

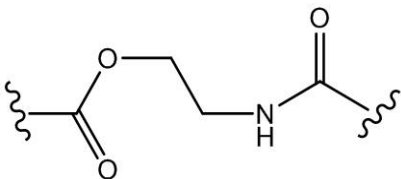


【化 1 0 7】

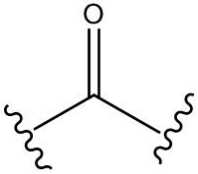


40

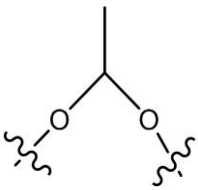
【化 1 0 8】



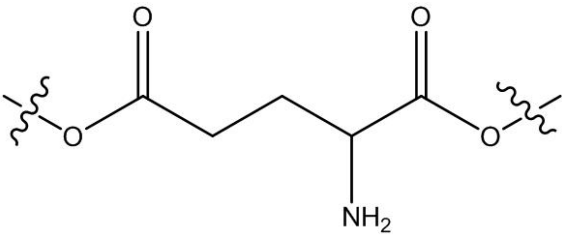
【化 1 0 9】



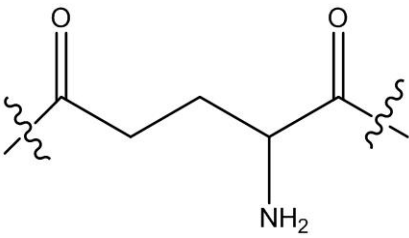
【化 1 1 0】



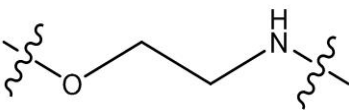
【化 1 1 1】



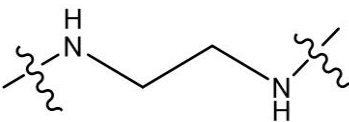
【化 1 1 2】



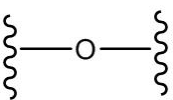
【化 1 1 3】



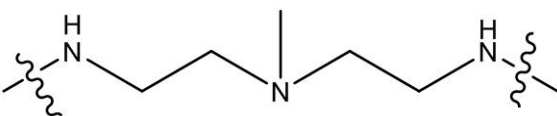
【化 1 1 4】



【化 1 1 5】



【化 1 1 6】



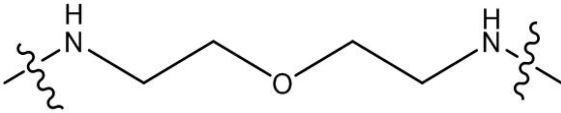
10

20

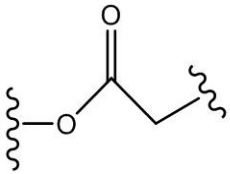
30

40

【化 1 1 7】

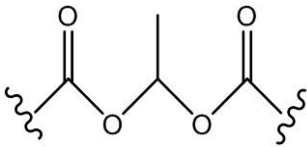


【化 1 1 8】

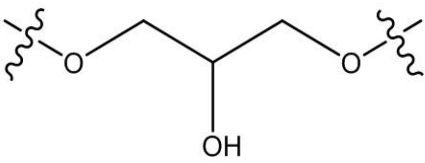


10

【化 1 1 9】

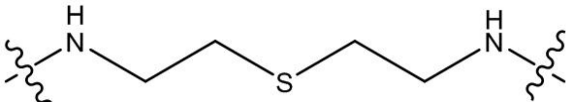


【化 1 2 0】



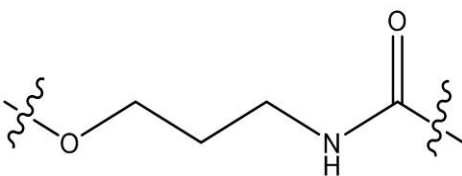
20

【化 1 2 1】



または

【化 1 2 2】

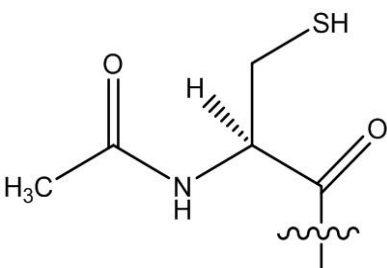


30

【0 0 2 0】

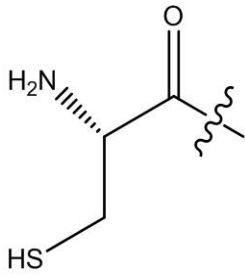
R<sup>2</sup> 独立して 表し

【化 1 2 3】

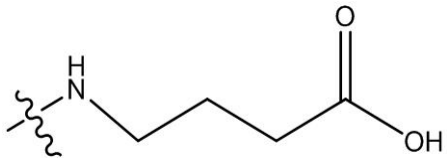


40

【化 1 2 4】

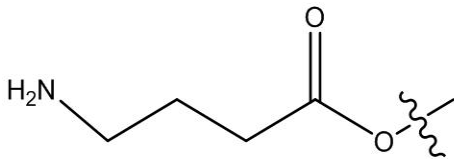


【化 1 2 5】



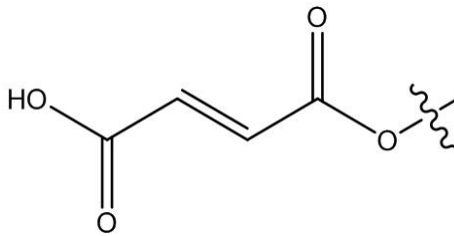
10

【化 1 2 6】

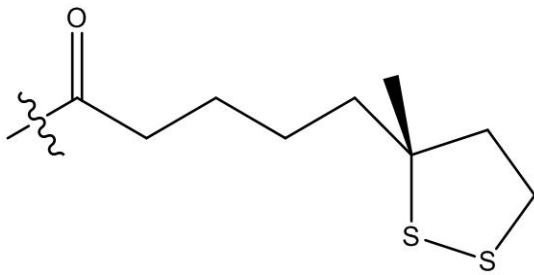


20

【化 1 2 7】

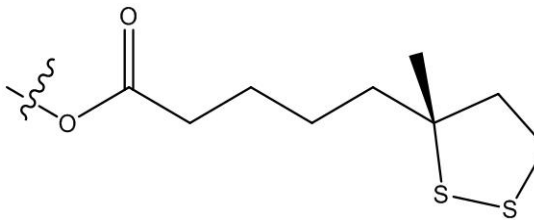


【化 1 2 8】



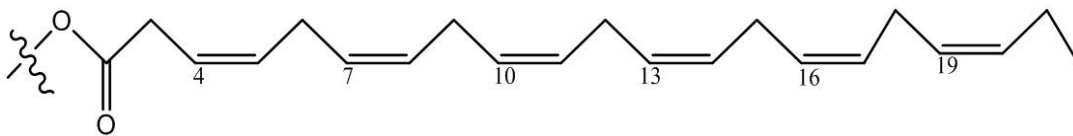
30

【化 1 2 9】



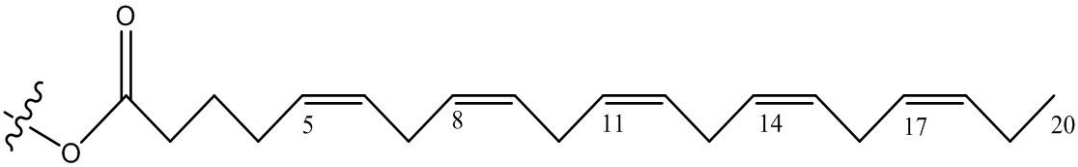
40

【化 1 3 0】

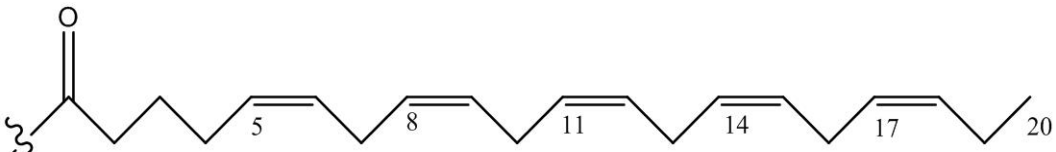


50

【化 1 3 1】

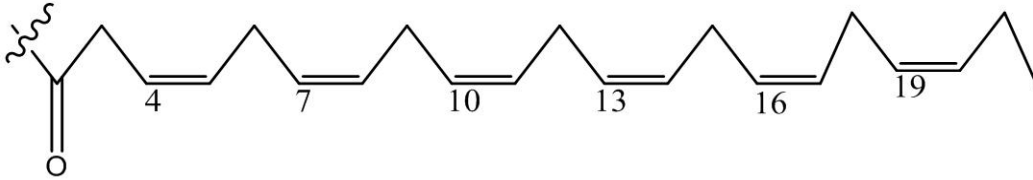


【化 1 3 2】



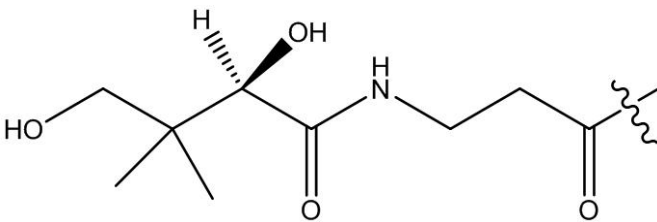
10

【化 1 3 3】

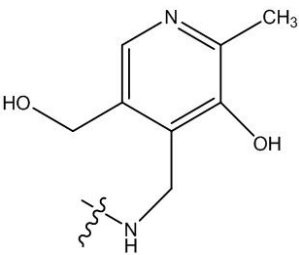


20

【化 1 3 4】

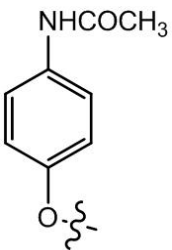


【化 1 3 5】



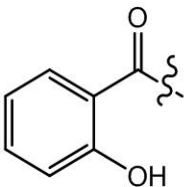
30

【化 1 3 6】

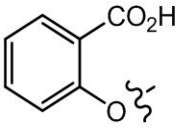


40

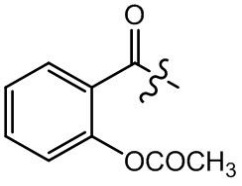
【化 1 3 7】



【化 1 3 8】

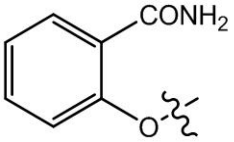


【化 1 3 9】

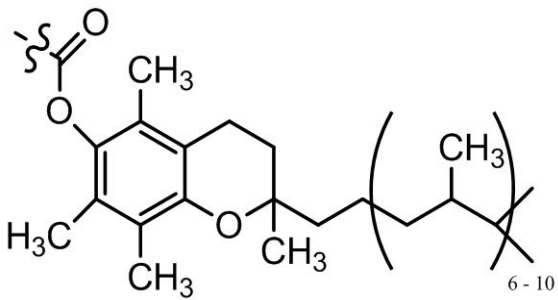


10

【化 1 4 0】

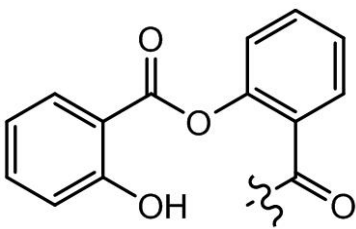


【化 1 4 1】



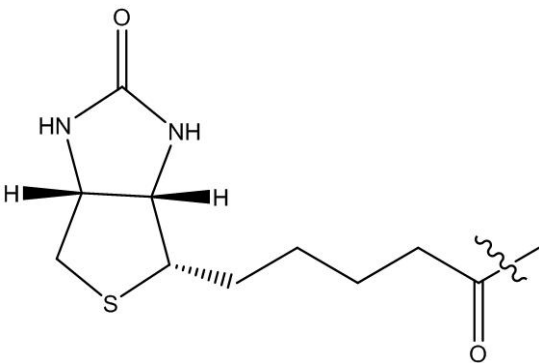
20

【化 1 4 2】



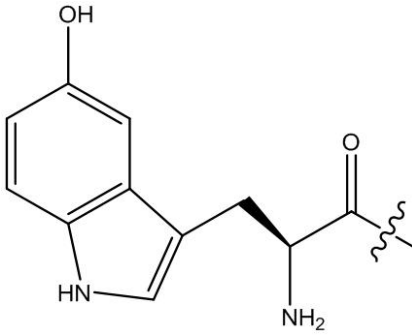
30

【化 1 4 3】



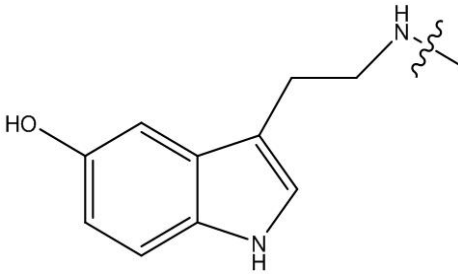
40

【化 1 4 4】



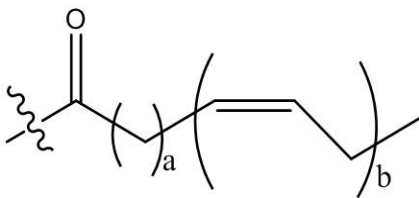
10

【化 1 4 5】



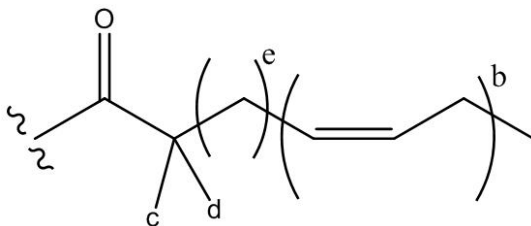
20

【化 1 4 6】



または

【化 1 4 7】



30

【0021】

a は独立して 2, 3 または 7 ; 各 b は独立して 3, 5 または 6 ;

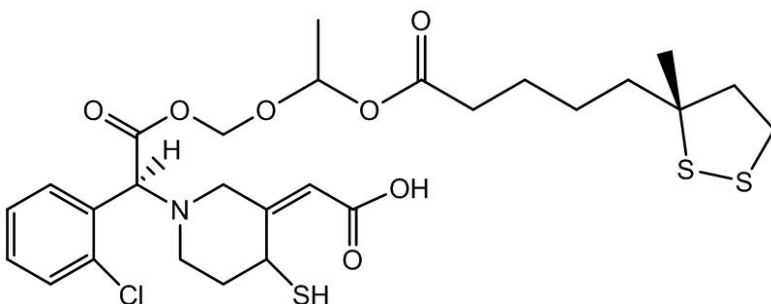
e は独立して 1, 2 または 6 ;

c 及び d は、それぞれ独立して H, D, -OH, -OD, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、-NH<sub>2</sub> または -COCH<sub>3</sub> .

【0022】

例示的な実施形態において、式 I a の化合物の例は、以下に記載する。

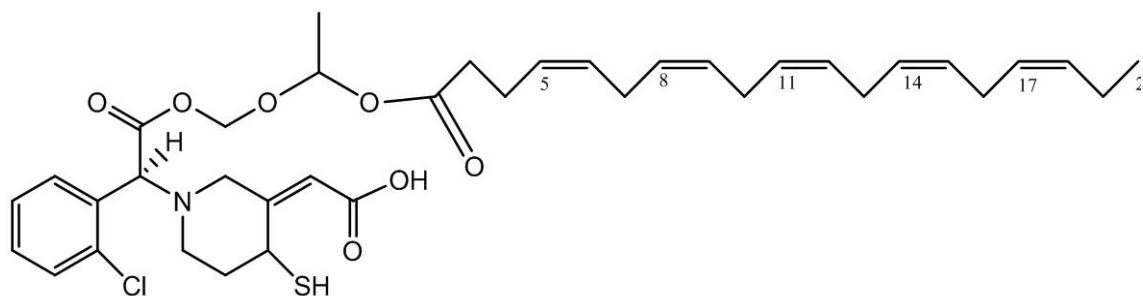
【化 1 4 8】



50

( 1 a - 1 )

【化 1 4 9】



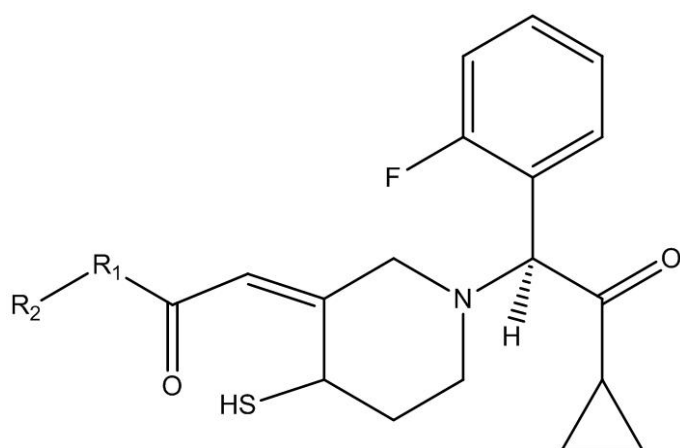
( 1 a - 2 )

10

【 0 0 2 3 】

ある具体化では、現在の発明は、定式の I I の活発な代謝物質、定式 I I a あるいはその薬学的に受理可能な塩類の合成物および構成に関します。

【化 1 5 0】



20

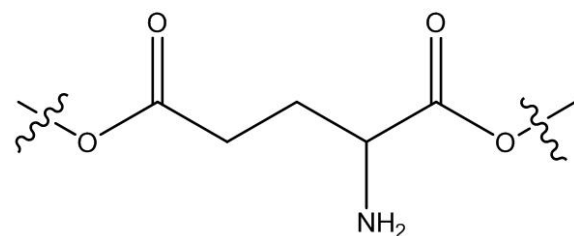
式 I I a

ここで、

$R^1$  independently represents D, H, methyl 30

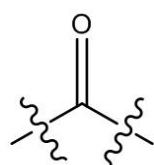
$R^1$  独立して表し D, H, methyl,

【化 1 5 1】

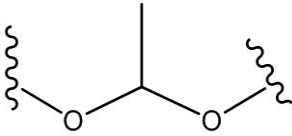


40

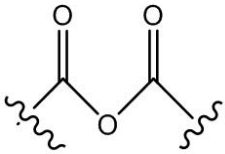
【化 1 5 2】



【化 1 5 3】

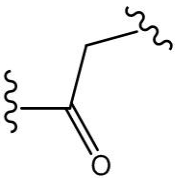


【化 1 5 4】

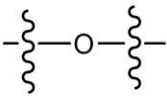


10

【化 1 5 5】

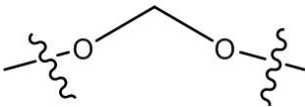


【化 1 5 6】

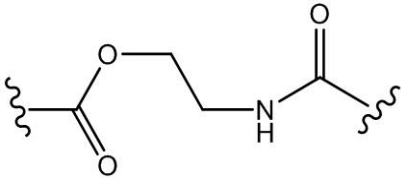


20

【化 1 5 7】

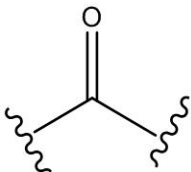


【化 1 5 8】

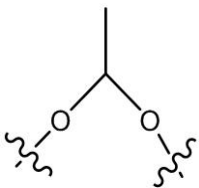


30

【化 1 5 9】

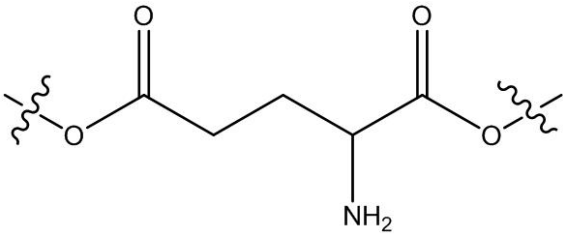


【化 1 6 0】

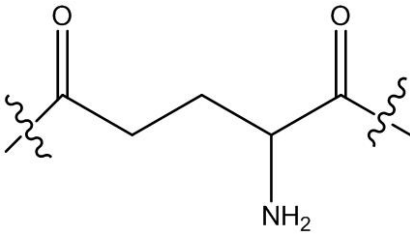


40

【化 1 6 1】

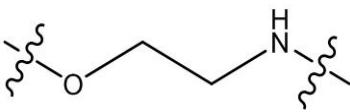


【化 1 6 2】



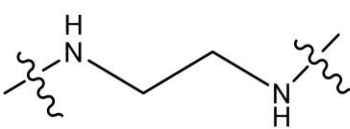
10

【化 1 6 3】

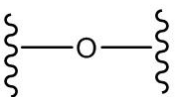


20

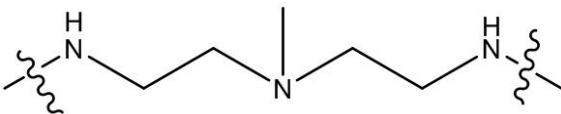
【化 1 6 4】



【化 1 6 5】

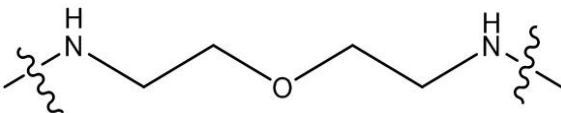


【化 1 6 6】

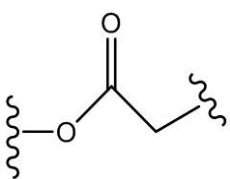


30

【化 1 6 7】

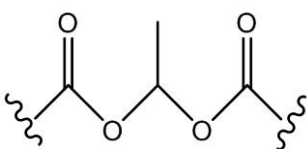


【化 1 6 8】



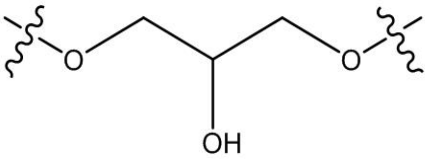
40

【化 1 6 9】

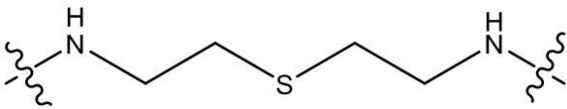


50

【化170】

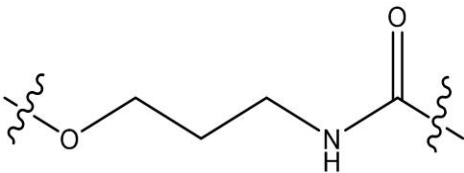


【化171】



または

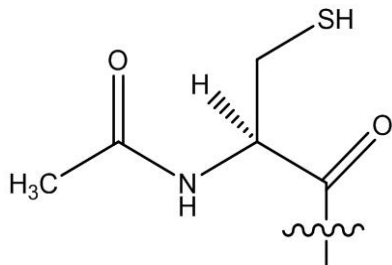
【化172】



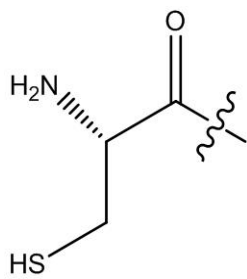
【0024】

R<sup>2</sup> 独立して表し

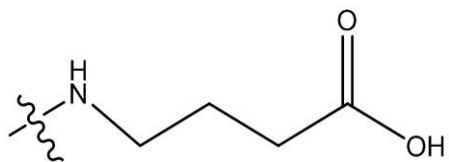
【化173】



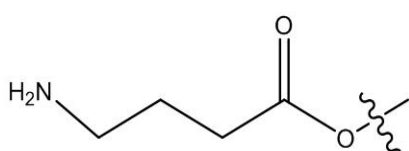
【化174】



【化175】



【化176】



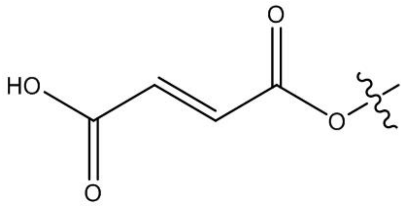
10

20

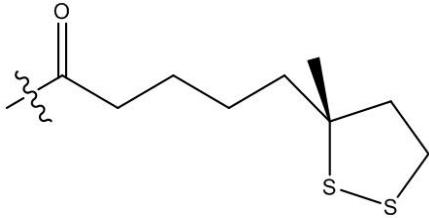
30

40

【化 1 7 7】

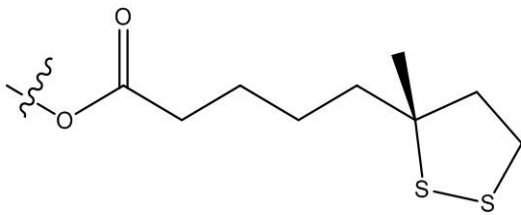


【化 1 7 8】



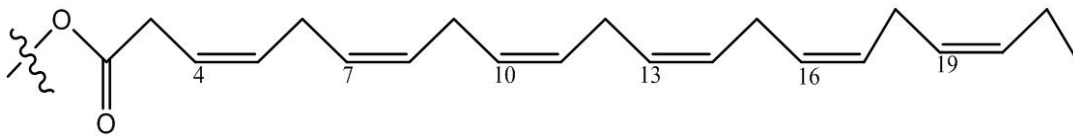
10

【化 1 7 9】

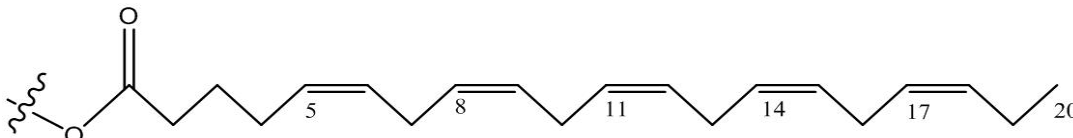


20

【化 1 8 0】

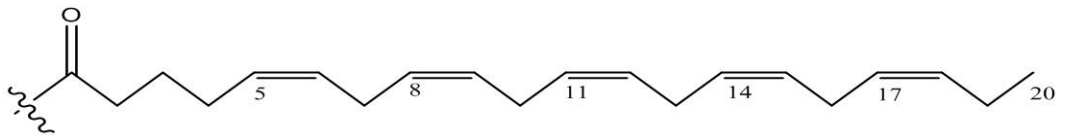


【化 1 8 1】

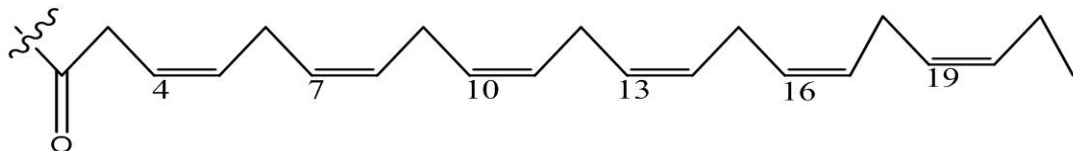


30

【化 1 8 2】

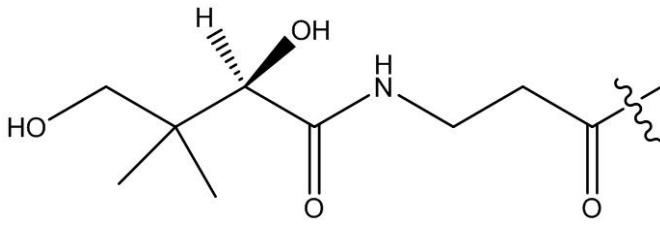


【化 1 8 3】

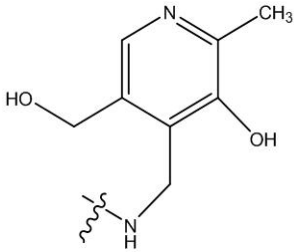


40

【化 1 8 4】

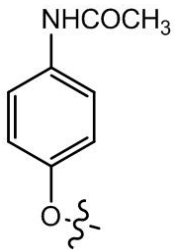


【化 1 8 5】



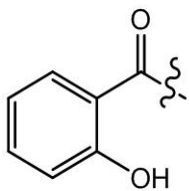
10

【化 1 8 6】

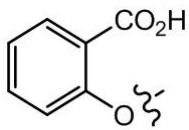


20

【化 1 8 7】

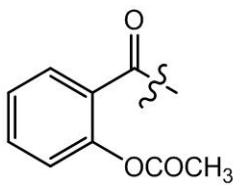


【化 1 8 8】



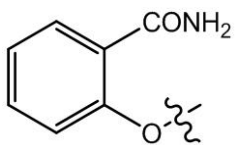
30

【化 1 8 9】

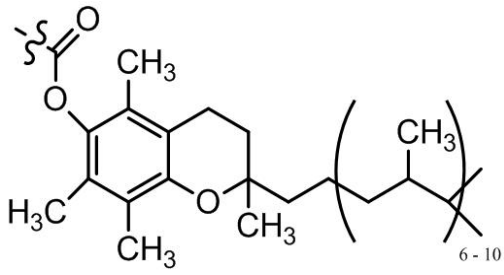


40

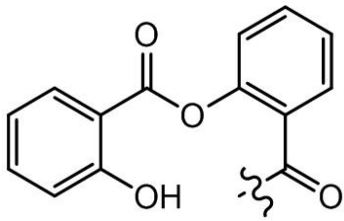
【化 1 9 0】



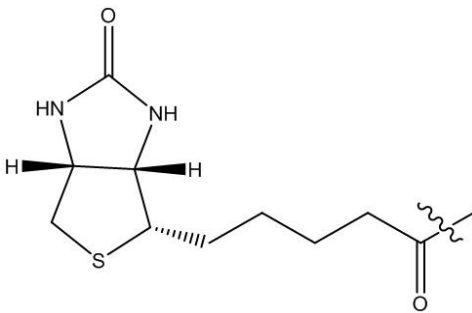
【化 1 9 1】



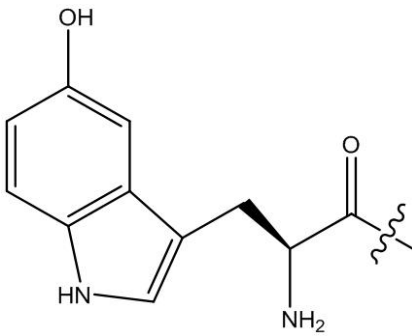
【化 1 9 2】



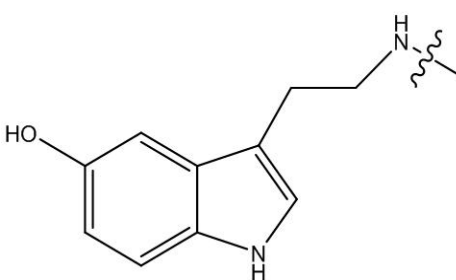
【化 1 9 3】



【化 1 9 4】



【化 1 9 5】



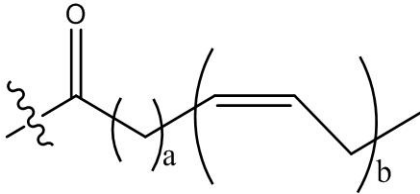
10

20

30

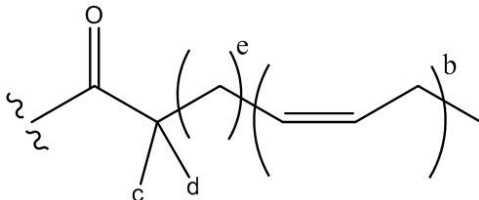
40

## 【化 1 9 6】



または

## 【化 1 9 7】



10

## 【0025】

a は独立して 2, 3 または 7 ;

各 b は独立して 3, 5 または 6 ;

e は独立して 1, 2 または 6 ;

c 及び d は、それぞれ独立して H, D, -OH, -OD, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、-NH<sub>2</sub> または -COCH<sub>3</sub> .

20

## 【0026】

本明細書で出願は、本明細書で開示される医薬組成物のいずれかを含むキットを提供する。キットは、アテローム血栓症又は関連する合併症の治療に使用するための指示書を含み得る。

## 【0027】

本願はまた、薬学的に許容される担体および本明細書の組成物のいずれかを含む医薬組成物を開示している。いくつかの態様では、医薬組成物は、全身投与、経口投与、徐放性、経口投与、注射、皮下投与、または経皮投与のために処方される。

## 【0028】

ここで、本願は、さらに、本明細書に記載の医薬組成物を含むキットを提供する。キットはさらに、アテローム血栓症又は関連する合併症の治療に使用するための指示書を含み得る。

30

## 【0029】

本明細書に記載の組成物のいくつかの用途を有する。本出願は、例えば、提供し、代謝状態、慢性の疾患または障害の顕在化アテローム血栓症又は関連する合併症を患っている患者を治療する方法。肝臓学、がん、神経、血液、整形外科、循環器、腎、皮膚、血管または眼合併症。

## 【0030】

例示的な実施形態が、例として、同様の要素を示す参照などする添付の図面の図中の限定ではなく例示される。

40

## 【図面の簡単な説明】

## 【0031】

【図 1】式 I のための <sup>13</sup>C および <sup>1</sup>H - NMR 結果を示している。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0032】

定義

本明細書で使用する場合、以下の用語および語句は以下に示す意味を有するものとする。別段の定義がない限り、本明細書で用いるすべての技術用語および科学用語は、当業者に一般に理解されるものと同じ意味を有する。

50

## 【 0 0 3 3 】

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で存在することができる。本発明の化合物はまた、薬学的に許容可能なエステル形態（すなわち、式 I 、式 I I 、式 I a または式 I I a の酸のメチルおよびエチルエステルがプロドラッグとして使用される）中に存在することができる。本発明の化合物はまた、例えば水和され、溶媒和され得る。溶媒和は、製造プロセスの過程で影響を受けることができ、または式 I 、式 I I 、式 I a または式 I I a （水和）の最初は無水化合物の吸湿性の結果として、すなわち、起こり得る。

## 【 0 0 3 4 】

同じ分子式を有するがそれらの原子の結合またはと呼ばれるそれらの原子の空間配置の性質または配列が異なる化合物を「異性体」。それらの原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。ジアステレオマーは、エナンチオマーでない一つまたは複数のキラル中心において反対の立体配置を有する立体異性体である。お互いが呼ばれると重ね合わせることができない鏡像である1つ以上の不斉中心を有する立体異性体を「エナンチオマー」を化合物が不斉中心を有する場合、炭素原子が4個の異なる基に結合している場合、例えば、一对の鏡像異性体が可能である。エナンチオマーは、その不斉中心または中心の絶対配置により特徴付けることができ、または分子が偏光面を回転させ、指定される様式によりカーン、インゴルド及びプレローグの R - および S - 配列規則によって記載されている右旋性または左旋性（すなわち、（ + ）または（ - ） - 異性体のそれぞれ）。キラル化合物は、個々のエナンチオマーとして、又はその混合物として存在することができる。均等な割合のエナンチオマーを含有する混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

## 【 0 0 3 5 】

本明細書で使用する用語「代謝状態」は、一つ以上の代謝経路における欠陥に起因する先天性代謝異常（遺伝的または代謝状態）である遺伝的障害を指す。具体的には、酵素の機能が影響を受け、欠損、または完全に存在のどちらかです。

## 【 0 0 3 6 】

ここで使用される用語「多形」は当該分野で認識されており、所定の化合物の一つの結晶構造を指す。

## 【 0 0 3 7 】

語句「非経口投与」および限定静脈なく、このような注射剤、経腸および局所投与以外の投与形態を指し、そして本明細書に使用される「非経口投与」、筋肉内、胸腔内、血管内、心膜内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内および胸骨内注射および注入を含む。

## 【 0 0 3 8 】

「患者」、「被験体」または「宿主」は、ヒトまたは霊長類、哺乳類および脊椎動物などの非ヒト動物のいずれかを意味することが本発明の方法により治療される。

## 【 0 0 3 9 】

「薬学的に受理可能な」句、芸術認識されます。ある具体化では、用語は構成（哺乳動物、人間、および過度の毒性、炎症、アレルギー反応あるいは他の問題のない動物の組織あるいは複雑（合理的なベネフィット・リスク比と釣り合っている）に接する使用に適している、音医学的判断の範囲内の剤形）、ポリマーおよび他の材料を含んでいます。

## 【 0 0 4 0 】

句「薬学的に受理可能なキャリアー」は芸術認識され、例えば、別の器官、あるいは身体の部分に、液体か固体の混ぜ物、希釈剤、1つの器官からどんな主題構成も運ぶか輸送することに関与する溶解力があるかカプセルに入れる資料あるいは身体の部分のような、薬学的に受理可能な材料、構成あるいは乗り物を含んでいます。各キャリアーは、患者に有害で、他の主題組成物の成分としないと適合するという意味で「許容可能」でなければなりません。特定の実施形態では、薬学的に許容される担体は非発熱性である。役立つ材料のいくつかの例は、薬学的に許容される担体としては：（ 1 ）糖類、例えばラクトース

10

20

30

40

50

、グルコースおよびスクロースなど；( 2 )デンプン、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなど；( 3 )セルロース、およびカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのその誘導体；( 4 )粉末トラガカント；( 5 )麦芽；( 6 )ゼラチン；( 7 )タルク；( 8 )カカオバターおよび坐薬ワックス；( 9 )油、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油などの；( 10 )グリコール、例えば、プロピレングリコール；( 11 )ポリオール、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどの；( 12 )エステル、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルのような；( 13 )寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムのような( 14 )緩衝剤；( 15 )アルギン酸；( 16 )発熱物質を含まない水；( 17 )等張食塩水；( 18 )リンゲル溶液；( 19 )エチルアルコール；( 20 )リン酸緩衝溶液；( 21 )他の非毒性の互換性の物質は、医薬製剤に用いられる。

10

【0041】

用語「プロドラッグ」は、生理的条件下で、本発明の治療的に活性な薬剤に変換される化合物を包含することを意図している。プロドラッグを製造するための一般的な方法は、所望の分子を明らかにするために、生理的条件下で加水分解され、選択した部分を含むことである。他の実施形態において、プロドラッグは宿主動物の酵素活性によって変換される。

20

【0042】

用語「予防的または治療的」処置は、当該分野で認識されており、対象組成物の1つまたは複数のホストに投与することを含む。それは前に望ましくない状態の臨床症状に投与された場合(例えば、宿主動物の疾患または他の望ましくない状態)を処置は、それが、望ましくない状態の発現後に投与される場合、その処置は治療的である、望ましくない状態を発症から宿主を保護する、すなわち、予防的である(すなわち、それは、減少、改善、またはその既存の望ましくない状態または副作用を安定させることを意図している)。

30

【0043】

本明細書中で用いる「予測する」という用語は、将来の異常もしくは合併症および/または末端血小板凝集または定義された時間ウィンドウ内の障害および/または死(すなわち、死亡率)(予測窓)を患う患者確率関連疾患を評価することをいう。死亡率は、中枢神経系または合併症によって引き起こされ得る。予測窓は、被験体が予測された確率に従って前記合併症の一つまたは複数を開発している区間である。予測窓は、本発明の方法による分析時の被験体の全体の余寿命とすることができる。

40

【0044】

「治療する」という用語は、当該技術分野で - 認識されており、疾患、障害および/または症状の素因を持ちうるが、まだそれを有すると診断されていない動物で発生する疾患、障害または状態の予防を含む。疾患、障害または状態を阻害するなど、その進行を妨げる。および疾患、障害および/または状態の退行を引き起こすこと、例えば、疾患、障害、または状態を軽減する。疾患を治療又は状態には、てんかん、片頭痛、神経因性疼痛、ヘルペス後神経痛、痛み、クロイツフェルト・ヤコブ病、アルツハイマー病を治療するように、基礎となる病態生理が影響を受けていない場合でも、特定の疾患または状態の少なくとも1つの症状を寛解させることを含む疾患、多発性硬化症、またとしてルー・ゲーリック病、痙攣、部分発作、またはとして知られているバッテン病、多発性硬化症、パーキンソン病(PD)、下肢静止不能症候群(RLS)、群発頭痛、うつ病、線維筋痛、性機能障害、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、部分的、ミオクローヌス、強直間代発作、気分安定剤のための補助療法、双極性障害、トゥレット症候群、アルツハイマー病、自閉症、双極性障害および不安障害、三叉神経痛、注意欠陥多動性障害、統合失調症、神経因性疼痛、発作、双極性障害、躁病、幻肢症候群、複合性局所疼痛症候群、発作性極度の痛み障害、神経性筋、間欠性爆発性障害、境界性人格障害、先天性ミオトニーおよびそのような薬剤が状態の原因を扱わないにもかかわらず、薬剤の投与により被験者

50

の心的外傷後ストレス障害。用語「治療する」、「治療する」または本明細書で使用される「治療」とは、治癒、（例えば、予防）予防の補助や緩和治療が含まれています。

【0045】

語句「治療有効量」は当該分野で認識される用語である。特定の実施形態において、この用語は、任意の医学的治療に適用可能な妥当な利益/リスク比でいくらかの所望の効果を生じる本明細書に開示される塩または組成物の量を指す。特定の実施形態において、この用語は、排除または一定期間医学的症状を軽減することに必要または十分な量を意味する。有効量は、疾患または状態は、処置される特定の標的化構築物は、対象の大きさ、または疾患もしくは状態の重症度を投与さなどの要因に応じて変化し得る。当業者は、経験的に、過度の実験を必要とすることなく、特定の組成物の有効量を決定することができる。

10

【0046】

特定の実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物は、組成物は、予防的または治療的処置の一部として、治療有効量で患者に送達されるであろうように処方される。組成物の所望の量は、吸収、不活化および排泄率、薬物のならびに被験体の組成物からの塩および組成物の送達速度に依存する患者に投与することができる。投薬量の値はまた、状態の重症度を軽減するために変化し得ることに留意すべきである。さらに、任意の特定の対象について、特定の投薬レジメンは、個体の必要性および投与するまたは組成物の投与を監督する人の専門的判断に従って経時的に調整すべきであることを理解されたい。典型的には、投薬は、当業者に公知の技術を用いて決定される。

20

【0047】

また、最適な濃度および/または量、または任意の特定の塩または組成物の量は、治療パラメータの変動に適応するように調整することができる。このような治療パラメータは、例えば、製剤が配置された、臨床的使用は、治療部位は、患者のタイプ、例えば、ヒトまたは非ヒト、大人または子供、および疾患または状態の性質が含まれる。

【0048】

特定の実施態様において、本明細書において提供される本発明の組成物の用量は、治療組成物または他のカプセル化物質の血漿中濃度を参照することによって決定することができる。例えば、最大血漿濃度（ $C_{max}$ に）および時間0から無限までの血漿濃度 - 時間曲線下面積を用いてもよい。

30

【0049】

医薬組成物または他の物質に関して使用される場合、用語「徐放」は当該分野で認識されている。例えば、物質の全量が一度に生物学的に利用可能にされたポーラス型投与とは対照的に、持続放出特性を示すことができる時間をかけて物質を放出する対象組成物。例えば、特定の実施形態では、時の同時放出を伴う（加水分解によるなど）、身体の血液などの流体、髄液、粘液分泌物、リンパ液などの、一つまたは許容される賦形剤が緩やかまたは遅延分解を受けることができる製薬学的にとの接触（ポーラスからの放出と比較して）任意の材料は、持続または長時間にわたって、その中に、例えば、治療的および/または生物学的に活性な塩および/または組成物を組み込んだ。このリリースでは、本明細書に開示される治療薬のいずれかの治療的有効量の持続的送達をもたらし得る。

40

【0050】

「末梢投与」という語句「全身投与」、「全身に投与」、「末梢投与」とは、当技術分野で認識されており、疾患が治療されるからリモートサイトの対象組成物、治療薬または他の物質の投与を含む。疾患のための薬剤の投与は、皮下投与により、例えば、中枢神経系に直接ではなく、「ローカル」または「局所」または「局所」投与と呼ばれることがある、薬剤はその後全身的に分布している場合でも、他の治療を受けているそれは、このように、患者の系に入り、なるように、代謝および他の同様のプロセスが対象となります。

【0051】

語句「治療有効量」は当該分野で認識される用語である。特定の実施形態において、この用語は、任意の医学的治療に適用可能な妥当な利益/リスク比でいくらかの所望の効果を

50

生じる本明細書に開示される塩または組成物の量を指す。特定の実施形態において、この用語は、排除または一定期間医学的症状を軽減することに必要または十分な量を意味する。有効量は、疾患または状態は、処置される特定の標的化構築物は、対象の大きさ、または疾患もしくは状態の重症度を投与さなどの要因に応じて変化し得る。当業者は、経験的に、過度の実験を必要とすることなく、特定の組成物の有効量を決定することができる。

【0052】

本開示はまた、本明細書に開示された組成物のプロドラッグ、ならびに薬学的に許容される塩とプロドラッグを意図している。

【0053】

本出願はまた、薬学的に許容される担体および式 I 、式 II の化合物の組成物を含む医薬組成物を開示している、式 Ia または式 II a は、全身または局所投与または経口投与のために処方され得る。医薬組成物は経口投与、経口服液剤、注射剤、皮下投与、または経皮投与用に処方することができる。医薬組成物は、薬学的に許容される安定剤、希釈剤、界面活性剤、充填剤、結合剤、及び潤滑剤のうち少なくとも1つを含むことができる。

10

【0054】

多くの実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、患者に式 I の化合物の治療有効量を送達するのに十分な量で送達されるように開示された化合物および組成物(式 I 、式 II 、式 Ia または式 II a )を組み込む。式 I 、式 II 、式 Ia または式 II a もしくは予防的または治療的処置の一部としての組成物。式 I 、式 II 、式 Ia または式 II a 、又はその薬学的に許容される塩の所望の濃度は、吸収、不活化および排泄率、薬物ならびに本発明の組成物からの塩および組成物の送達速度に依存するであろう。投薬量の値はまた、状態の重症度を軽減するために変化し得ることに留意すべきである。さらに、任意の特定の対象について、特定の投薬レジメンは、個体の必要性および投与するまたは組成物の投与を監督する人の専門的判断に従って経時的に調整すべきであることを理解されたい。典型的には、投薬は、当業者に公知の技術を用いて決定される。

20

【0055】

また、最適な濃度および/または量または式 I 、式 II のいずれかの特定の化合物の量は、式 Ia または式 II a は、治療パラメータの変動に適応するように調整することができる。このような治療パラメータは、例えば、製剤が配置された、臨床的使用は、治療部位は、患者のタイプ、例えば、ヒトまたは非ヒト、大人または子供、および疾患または状態の性質が含まれる。

30

【0056】

濃度および/または式 I の任意の化合物の量は、式 II は、式 Ia または式 II a を容易濃度および/または問題の物質の量の範囲をスクリーニングすることによって、動物におけるルーチンのスクリーニング、例えば、ラット、によって識別することができる式 II a 適切なアッセイを使用して。公知の方法はまた、前に本明細書に開示される治療用製剤の投与後の局所組織濃度、塩または組成物の拡散速度、および局所血流をアッセイするために利用可能である。TEロビンソンら、1991、神経科学、テクニックで微小透析、ボリューム7、第1章によって見直さようような方法の1つは、マイクロダイアリシスである。次のようにロビンソンによって検討方法は、簡単に適用することができる。微小透析ループは、試験動物において原位置で配置されている。透析液は、ループを通して圧送される。例えば、本明細書に開示されるもののような式 I 、式 II 、式 Ia または式 II a のある化合物は、ループに隣接して注入されると、放出された薬物は、それらの局所組織濃度に比例して透析液中に回収される。塩または組成物の拡散の進行は、塩または組成物の既知の濃度を用いて、適切な校正手順をそれにより決定することができる。

40

【0057】

特定の実施形態において、式 I 、式 II 、式 (I a ) または本明細書に提供される式 II a の主題の化合物の用量は、治療組成物または他のカプセル化物質の血漿中濃度を参照することによって決定することができる。例えば、最大血漿濃度 (  $C_{max}$  ) および時間 0 から無限までの血漿濃度 - 時間曲線下面積を用いてもよい。

50

## 【0058】

一般に、本出願で詳述した方法を実施する際に、式Iの化合物の有効投与量は、例えば0.01のために、約100mg/kg/回または分割用量で、一日に約0.01mg/kg/日の範囲であるmgの単回投与または分割投与で約50mg/kg/日/kg/日。たとえば、Iがの用量で投与することができる式の化合物は、0.2未満/kg/日、0.5mg/kg/dayを、1.0mg/kg/dayを、5/kg/日、10mg/kg/日、20mg/kg/dayを、30/kg/日、または40ミリグラム/kg/日。式Iの化合物は、式II、式Iaまたは式IIaはまた、5および80mg未満、または1.0~9.0、0.1と1000mgの間、例えば、の用量でヒト患者に投与することができる12.0、20.0、50.0、75.0、100、300、400、500、800、1000年、2000年、一日あたり5000ミリグラム。特定の実施形態において、本明細書の組成物は95%未満、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、または化合物の10%である量で投与される式I、式II、式Iaまたは式IIaは、同じ治療上の利益のために必要。

10

## 【0059】

本明細書に記載の式I、式II、式Iaまたは式IIaの化合物の有効量は、阻害または疾患を予防することができる塩または組成物を、前記の一方の量を意味する。

20

## 【0060】

有効量は、禁止する、治療、緩和、改善、停止を、ゆっくり抑制または進行を逆転、または神経の損傷またはdemyelinationおよび/または高められた反応性酸化的ニトロソ化種および/または起因する合併症の重症度を軽減するために十分であるかもしれないそのような合併症のリスクがある患者では、生理的恒常性の異常。そのため、適切なように、これらの方法は両方の医学の治療で（鋭い）かつ、または、予防する（予防）管理を含んでいる。処理された構成の量およびタイミングは、扱われている主題に、苦悩の厳しさに、管理の方法、および規定する内科医の判断上で依存するだろう（もちろん）。したがって、患者から忍耐強い変わりやすさのために、上に与えられた投薬はガイドラインです。また、内科医は、内科医が患者に適切であると考えられる治療を達成するために薬の服用量を滴定してもよい。治療の程度を望まれたと考える際に、内科医は、患者の時代のような様々な要因、疾病より先に存在する存在、さらに他の疾病の存在の平衡を保たなければなりません。

30

## 【0061】

このアプリケーションによって提供される組成物は、経口、局所、非経口、例えば、静脈内、皮下または髄内投与を含む、従来の種々の経路によって処置を必要とする対象に投与することができる。さらに、組成物は、薬物が水の使用を必要とせずに口の中で溶解させる、すなわち、直腸坐剤、または「フラッシュ」製剤を使用するように、鼻腔内に投与してもよい。さらに、組成物は定位注入により、制御放出剤形、部位特異的薬物送達、経皮薬物送達パッチ（アクティブ/パッシブ）媒介薬物送達による治療を必要とする被験体に投与、またはナノ粒子でもよい。

40

## 【0062】

組成物は、単一用量または複数用量のいずれかで、単独で、または薬学的に許容される担体、ビヒクルまたは希釈剤と組み合わせて投与することができる。適切な医薬担体、ビヒクルおよび希釈剤は、不活性な固体希釈剤または充填剤、滅菌水溶液および種々の有機溶媒が挙げられる。組成物および担体、ビヒクルまたは希釈剤、薬学的に許容さを組み合わせることにより形成される医薬組成物は、その後、容易に、例えば錠剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、注射用溶液などの様々な剤形で投与される。所望であれば、これらの医薬組成物は、例えば、香料、結合剤、賦形剤などの追加成分を含むことができる。従って、経口投与のために、例えば、L-アルギニン、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸カルシウムのような種々の賦形剤を含む錠剤は、以下のような結合剤と共に、例

50

えば、デンプン、アルギン酸およびある種の複合ケイ酸塩などの様々な崩壊剤と一緒に使用することができるポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチンおよびアカシア。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクのような滑沢剤が錠剤化の目的にしばしば有用である。同様のタイプの固体組成物はまた、軟および硬充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として用いることもできる。このための適切な材料には、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。水性懸濁液またはエリキシルが経口投与に望ましい場合剤、乳化剤又は懸濁、必要に応じて、その中の必須の活性成分は、水、エタノール、プロピレンなどの希釈剤と共に、種々の甘味剤または香味剤、着色物質または色素と組み合わせてもよく、グリコール、グリセリンおよびそれらの組み合わせが挙げられる。医薬分野でよく知られているように、式 I、式 I I の化合物は、式 I a または式 I I a はまた腸溶性、種々の賦形剤を含むコーティングされた含んでもよい。

10

## 【0063】

非経口投与の場合、組成物の溶液は、ゴマ油もしくはピーナッツ油、水性プロピレングリコール（例えば）、または滅菌水溶液中で使用することができるで調製することができる。このような水溶液は適当に必要な場合に緩衝されるべきであり、液体希釈剤は最初に十分な生理食塩水またはグルコースで等張にされる。これらの特定の水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内投与に特に適している。これに関連して、使用される無菌水性媒体は全て、当業者に公知の標準技術によって容易に入手可能である。

20

## 【0064】

公式化（例えばタブレット）は含んでいるかもしれませんが、例えば、10～100、50～250、150～500 mg、あるいは350～800 mg、例えば、10、化学式 I の50、100、300、500、700、800 mg の合成物、化学式 I I、化学式 I a あるいは化学式 I I a ここに示した、例えば、化学式 I の合成物化学式 I I、化学式 I a あるいは化学式 I I a、あるいは、製薬、受理可能、塩類、1つの、化学式 I の合成物、化学式 I I、化学式 I a あるいは化学式 I I a。

## 【0065】

一般に、ここに記述されるような構成は、経口であるいは非経口的に（例えば、静脈内か筋肉内か、皮下か、髄内の）投与されるかもしれませんが。局所投与は、患者が経口投与を防止する、または薬剤が最良の組織または臓器の表面に塗布されたときに、主治医によって決定されるような胃腸障害を患っている、例えば、のために、示されてもよい。高用量は、標的組織または器官に所望される場合、ローカライズ投与はまた、例えば、示されてもよい。口腔投与のために活性な組成物は、従来の様式で処方された錠剤またはトローチの形態を取ることができる。

30

## 【0066】

代謝性疾患のアイデンティティに依存する投与量は、ホストのタイプは、その年齢、健康および体重を含め、関与。同時治療の種類、もしあれば、治療および治療比の頻度。

## 【0067】

例示的には、投与される活性成分の用量レベルは次のとおりです。0.1～約200 mg / kg の静脈内。約500 mg / kg の筋肉内、1。経口的に、約1000 mg / kg で5。鼻腔内点滴注入、5～約1000 mg / kg のへ。エアロゾル、5～約1000 mg / 宿主体重 kg である。

40

## 【0068】

集中の点から表現されて、有効成分は、真皮に関する局所的な使用のための現在の発明の構成の中にありえます、構成の約0.01～約50%のw/wの集中で鼻腔内で、pharyngolaryngeallyに、気管支で、腔内に、直腸であるいは視覚に；できれば構成の約1～約20%のw/w；そして構成の約0.05～約50%のw/vの集中での、およびできれば約5～約20%のw/vからの腸管外の使用のために。

## 【0069】

現在の発明の構成は、管理のためにユニット剤形の間および動物にむしろ提示されます

50

、そのような活性成分の適切な量を含む錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、坐剤、滅菌非経口溶液または懸濁液、懸濁液の無菌の非経口溶液、および経口溶液または懸濁液などのような。経口投与の固体または液体の単位投薬形態のために調製することができる。

【0070】

上述のように、錠剤コアは、一つ以上の親水性ポリマーを含んでいる。適切な親水性ポリマーとしては、限定はしないが、水膨潤性セルロース誘導体、ポリアルキレングリコール、熱可塑性ポリアルキレンオキシド、アクリルポリマー、親水コロイド、粘土、デンプンをゲル化架橋ポリマーの膨潤、およびそれらの混合物。適当な水膨潤性セルロース誘導体の例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース ( H P C ) 、ヒドロキシプロピルメチルセルロース ( H P M C ) 、 *hydroxyisopropylcellulose* 、ヒドロキシブチルセルロース、*hydroxyphenylcellulose* 、ヒドロキシエチルセルロース ( H E C ) 、これらに限定されない、*hydroxypentylcellulose* 、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、*hydroxypropylbutylcellulose* 、およびヒドロキシプロピルエチルセルロース、及びこれらの混合物が挙げられる。適切なポリアルキレングリコールの例としては、ポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。適切な熱可塑性ポリアルキレンオキシドの例としては、ポリ(エチレンオキシド)が、これらに限定されない。適切なアクリルポリマーの例としては、そのような商品名の下 C A R B O P O L <sup>T M</sup> ノベオン・ケミカルズから市販されているもののようなカリウムメタクリレートジビニルベンゼン共重合体、ポリメチルメタクリレート、高分子量の架橋アクリル酸ホモポリマーおよびコポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。適切な親水コロイドの例としては、アルギン酸塩、寒天、グアーガム、ローカストビーンガム、カップカラギーナン、イオタカラギーナン、タラ、アラビアゴム、トラガカント、ペクチン、キサンタンガム、ジェランガム、マルトデキストリン、ガラクトマンナン、*pusstulan* に限定されるものではないラミナリン、スクレログルカン、アラビアゴム、イヌリン、ペクチン、ゼラチン、ウィーラン、ラムサン、*zooglan* 、*methylan* 、キチン、シクロデキストリン、キトサン、およびそれらの混合物が挙げられる。適切な粘土の例としては、限定されないが、例えば、ベントナイト、カオリン、およびラポナイトとしてスメクタイト。三ケイ酸マグネシウム。ケイ酸アルミニウムマグネシウム；およびそれらの混合物。適当なゲル化デンプンの例としては、例えば、ナトリウムデンプングリコレートおよびその誘導体などのデンプン、及びこれらの混合物が腫れ、限定酸加水分解デンプンが挙げられるが、これらに限定されない。適切な膨潤性架橋ポリマーの例としては、これらに架橋ポリビニルピロリドン、架橋寒天と架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびそれらの混合物が、これらに限定されない。

【0071】

キャリアは、錠剤の製剤のための一つ以上の適切な賦形剤を含むことができる。好適な賦形剤の例としては、充填剤、吸着剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤には限定されないが、放出調節これらの賦形剤、超崩壊剤、酸化防止剤、及びこれらの混合物。

【0072】

適切な結合剤としては、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの乾燥結合剤が、これらに限定されない。例えばアカシア、アルギン酸塩、寒天、グアーガム、ローカストビーン、カラギーナン、カルボキシメチルセルロース、タラ、アラビアゴム、トラガカント、ペクチン、キサンタン、ジェラン、ゼラチン、マルトデキストリン、ガラクトマンナン、*pusstulan* などの親水コロイドを含む水溶性ポリマー、湿式結合剤、ラミナリン、スクレ、イヌリン、ウェラン、ラムサン、*zooglan* 、*methylan* 、キチン、シクロデキストリン、キトサン、ポリビニルピロリドン、セルロース、ショ糖、およびデンプン；およびそれらの混合物。適切な崩壊剤としては、それらのデンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カル

10

20

30

40

50

ボキシメチルセルロース、デンプン、微結晶セルロース、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0073】

適切な潤滑剤としては、それらの長鎖脂肪酸と、例えばステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸、タルク、グリセリドワックスなどのそれらの塩、およびそれらの混合物に限定されるものではない。適切な流動促進剤としては、コロイド状二酸化ケイ素が、これらに限定されない。適当な放出調節賦形剤としては、その不溶性食用物質、pH依存性ポリマー、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0074】

放出調節賦形剤として使用するのに適した不溶性食用材料としては、それらの水不溶性ポリマーと低融点疎水性材料、それらのコポリマー、およびそれらの混合物に限定されるものではない。適当な水不溶性ポリマーの例としては、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ポリカプロラクトン、酢酸セルロース及びその誘導体、アクリレート、メタクリレート、アクリル酸共重合体、それらのコポリマー、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。適当な低融点疎水性材料としては、その脂肪、脂肪酸エステル、リン脂質、ワックス、及びこれらの混合物が、これらに限定されない。適切な脂肪の例としては、これらに限定されないが、例えばココアバター、水素化パーム核油、水素化綿実油、水素化ヒマワリ油、水素添加大豆油、遊離脂肪酸及びそれらの塩、およびそれらの混合物のような水素化植物油。好適な脂肪酸エステルの例としては、限定されないが、ショ糖脂肪酸エステル、モノ - 、ジ - 、およびトリグリセリド、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、トリステアリン酸グリセリル、グリセリ *tri laury late* 、グリセリルミリステート、グリコ - 932 、ラウロイルマクロゴール - 32グリセリド、ステアロイルマクロゴール - 32グリセリド、及びこれらの混合物が挙げられる。適切なリン脂質の例としては、ホスファチジルコリン、ホスファチジル穏やかな、ホスファチジル *enositol* 、 *phosphotidic* 酸、及びこれらの混合物が挙げられる。好適なワックスの例としては、カルナバワックス、鯨ロウ、ミツロウ、キャンデリラワックス、セラックワックス、マイクロクリスタリンワックス、パラフィンワックスが、これらに限定されない。その脂肪含有チョコレートのような混合物、およびそれらの混合物。スーパー崩壊剤の例としては、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウムおよびクロスポビドン（クロスポビドン） 、これらに限定されない。一実施形態において、錠剤コアは、超崩壊剤の約5重量%まで含んでいる。

【0075】

酸化防止剤の例としては、それらのトコフェロール、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、エドト酸、およびエドト酸塩、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。防腐剤の例としては、クエン酸、酒石酸、乳酸、リンゴ酸、酢酸、安息香酸、ソルビン酸、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0076】

一実施形態では、即時放出コーティングは、約2500ミクロン、例えば約50ミクロン、少なくとも50ミクロンの平均厚さを有する。例えば、約1000ミクロン、約250ミクロンから。重量およびその特定の層の体積によって測定される実施形態では、即時放出コーティングは、典型的には、より多く約0.9グラム/ *cc* の密度に圧縮される。

【0077】

一実施形態では、即時放出コーティングは、部分の少なくとも一方は、第2の薬学的に活性な薬剤を含有することを特徴とする第1の部分および第2部分を含んでいる。一実施形態では、部分は、錠剤の中心軸で互いに接触する。一実施形態では、第1の部分は第1の薬学的に活性な薬剤を含む第2の部分は第2の薬学的に活性な薬剤を含む。

【0078】

一実施形態では、第1の部分は第1の医薬活性剤を含み、第2の部分は、第2の薬学的活

10

20

30

40

50

性剤を含有する。一実施形態では、部分の一方は、第3の薬学的に活性な剤を含有する。  
一実施形態では、部分の一方は、錠剤コア中に含まれるものと同じ薬学的に活性な薬剤の第二の即時放出部分を含む。

【0079】

一実施形態では、外側コーティング部分は、コーティングされた錠剤コアへの添加前に材料の乾燥ブレンドとして調製される。別の実施形態において、外側コーティング部分は、医薬活性剤を含む乾燥した顆粒に含まれている。

【0080】

上述の異なる薬物放出機構を有する製剤は、単一または複数の単位を含む最終剤形に組み合わせることができる。複数のユニットの例は、固体または液体形態で、錠剤、ビーズ、または顆粒を含む多層錠剤、カプセル剤などが挙げられる。典型的な、即時放出製剤は、ゼラチンカプセル中に、例えば、カプセル化することができる圧縮錠剤、ゲル、フィルム、コーティング、液体および粒子を含む。薬剤を、コーティングを調製カバーまたは組み込むための多くの方法は、当技術分野で知られている。

10

【0081】

即時放出剤は、剤形の単位、すなわち、タブレット、薬剤含有ビーズ、顆粒または粒子、またはコーティングされたコア剤形の外側の層には、複数の従来の活性剤の治療有効量を含んでいる医薬賦形剤。即時放出用量単位はよいか、コーティングされてなくてもよく、よいまたは即時放出薬物含有顆粒、粒子またはビーズのカプセル化された混合物中でのように、(遅延放出用量単位または単位と混合し、放出薬物含有遅れることがないかもしれない顆粒またはビーズ)。

20

【0082】

延長放出製剤は、一般に、拡散又は浸透圧システムとして調製される例えば、としては、「レミントン・ザ・薬学の科学と実践」で説明した、第20回。エド。、リップニコット・ウィリアムズ&ウィルキンス、ボルチモア、メリーランド州、(2000年)。拡散システムは、典型的には、よく知らない技術分野において記載されているデバイスは、リザーバと、マトリックスの二種類のいずれかで構成されている。マトリックスデバイスは、一般に、錠剤の形にゆっくり溶解するポリマー担体と薬物を圧縮することにより調製される。

30

【0083】

即時放出部分は、持続放出コアの上に即時放出層を適用することのいずれかによって、持続放出システムに追加することができる。このような拡張および即時放出ビーズを含有するカプセルのようなコーティングまたは圧縮処理または複数の単位系でを使用して。

【0084】

遅延放出投薬処方物は、胃の酸性環境で不溶性であるポリマーのフィルムで固体剤形をコーティングすることによって作成したが、小腸の中性環境に可溶性である。遅延放出用量単位は選択された被覆材料で薬剤または薬剤含有組成物をコーティングすることによって、調製することができる。薬物含有組成物は、aに組み込むためのカプセルに組み込むための錠剤、「被覆コア」剤形中の内部コアとして使用するための錠剤、または薬物含有ビーズ、粒子または顆粒の複数であってもよい錠剤またはカプセル。

40

【0085】

パルス放出剤形は反復投与せずに複数の投薬プロファイルを模倣するものであり、典型的には、例えば、従来の剤形として提示薬物に比べて投与頻度で、少なくとも倍の減少が(溶液または迅速な薬物放出のように、可能にする、従来の固体剤形)。パルス放出プロファイルは、時間のない放出(遅延時間)の期間、または迅速な薬物放出が続く減少放出によって特徴付けられる。

【0086】

各剤形は、活性剤の治療有効量を含む。一日二回の投薬プロファイルを模倣する剤形、およびその一実施形態では30重量%、70重量%である。%、好ましくは40重量%、60重量%である。%、剤形中の活性剤の合計量の最初のパルスで放出され、そして

50

、それに対応して約70重量3.0重量%である。%、好ましくは60重量。40重量%である。%、剤形中の活性剤の合計量の第二のパルスで放出される。一日二回の投薬プロファイルを模倣する剤形については、第二のパルスは、好ましくは、投与後、より好ましくは約5時間~12時間を14時間未満、約3時間をリリースしている。

【0087】

別の剤形は、薬含んでいる即時放免投薬ユニット、遅延解除性投薬ユニットおよびオプションの別の遅延解除性投薬ユニットを持っている圧縮錠またはカプセルを含んでいます。この剤形で、即時放出用量単位は、複数のビーズを含み、直ちに最初の用量を提供するための経口投与後、実質的に薬物を放出する粒子を顆粒。遅延放出投薬単位はおよそ第二の用量を提供するために、経口投与後14時間まで3時間薬物を放出コーティングされたビーズ又は顆粒を複数含む。

10

【0088】

経皮(例えば、局所)投与の目的のために、調製することができる(通常、約0.1%~5%濃度で)上記の非経口溶液に類似したそれ以外の場合、無菌の水性または部分的な水性溶液を希釈する。

【0089】

式I、式IIの1種類以上の化合物の一定量を含む様々な医薬組成物を調製する方法は、式Iaまたは式IIaまたは他の活性薬剤は、公知であるか、または当業者には、本開示に照らして明らかであろう。医薬組成物を調製する方法の例については、レミントンの製薬科学、マック出版社、イーストンを参照ペンシルバニア、第19版(1995)

20

【0090】

さらに、特定の実施形態では、本出願の主題の組成物は、おそらく凍結乾燥し、又は噴霧乾燥のような別の適切な乾燥技術に供した。主題の組成物は、一回投与してもよいし、または組成物の放出速度および所望の投薬量に部分的に依存して、時間間隔を変化させることで投与される多数のより少ない用量に分割してもよい。

【0091】

本明細書で提供される方法において有用な製剤は、経口、経鼻を含む、直腸、膣、エアロゾルおよび/または非経口投与(口腔および舌下を含む)局所。製剤は、好都合には単位剤形で提供してもよく、薬学の分野で周知の任意の方法によって調製することができる。対象に応じて変えることができる単一用量を製造するために担体材料と組み合わせることができる本発明の組成物の量は、治療、および特定の投与様式にされている。

30

【0092】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、担体と共に本発明の組成物に結合させる工程と、任意に、1種以上の補助成分を含む。一般に、製剤は、均一かつ密接に、会合さ液体担体、または微粉固体担体、またはその両方と、必要であれば、対象組成物をもたらす製品を成形することによって調製される。

【0093】

式I、式II、式(Ia)または本明細書に記載の式IIaの化合物は、吸入またはエアロゾル製剤で投与することができる。吸入剤またはエアロゾル製剤は、そのような補助剤、診断薬、造影剤、または吸入治療に有用な治療薬として1つ以上の薬剤を含んでもよい。例えば含むことが、最終的なエアゾール製剤0.005-90% w/w, 例え  
ば0.005-50%, 0.005-5% w/w, or 0.01-1.0% w/w, 製剤の総重量に対して、薬剤の相対。

40

【0094】

経口投与(カプセル、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉末、顆粒など)のための固体剤形では、本組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体および/または以下のいずれかと混合される。(1)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび/またはケイ酸などの充填剤または増量剤; (2)結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび

50

ノまたはアカシア、； ( 3 ) 湿潤剤、グリセロールなど； ( 4 ) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤； ( 5 ) パラフィンのような溶液剤を遅らせる。( 6 ) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤； ( 7 ) のような湿潤剤、例えばアセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート； ( 8 ) 吸収剤、カオリンおよびベントナイト粘土などの； ( 9 ) 滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物。( 10 ) 着色剤。カプセル、錠剤および丸薬の場合、医薬組成物はまた、緩衝剤を含んでもよい。同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコール等を用いることができる。

10

**【 0 0 9 5 】**

経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が含まれる。本発明の組成物に加えて、液体剤形は、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチルのような、例えば、水または他の溶媒のような、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、可溶化剤および乳化剤を含有することができる、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、油（特に、綿実油、トウモロコシ油、ピーナッツ油、ヒマワリ油、大豆油、オリーブ油、ヒマシ油中、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよび脂肪酸酸ソルビタンのエステル、およびそれらの混合物である。

20

**【 0 0 9 6 】**

懸濁液は、本発明の組成物に加えて、例えば、ステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、およびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物をエトキシル化のような懸濁剤を含有してもよい。

**【 0 0 9 7 】**

直腸または膣投与のための製剤は、一つ以上の適切な非刺激性の担体であって本発明の組成物を混合することによって調製され得る坐剤として提供することができる室温で固体であるが体温で液体であり、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、座薬ワックス、またはサリチル酸塩などのために、したがって、適切な体腔で融解してカプセル化された化合物および組成物を放出する。経膣投与に適した処方物はまた、適切であることが当技術分野で知られているような担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレー製剤が含まれる。

30

**【 0 0 9 8 】**

経皮投与用の剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、および吸入剤が含まれる。本発明の組成物は、薬学的に受容可能なキャリアと、無菌条件下で混合してもよく、必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝剤、または噴射剤と。経皮投与のためには、複合体は、所望の水溶性および輸送特性を達成するために、親油性及び親水性基を含んでもよい。

40

**【 0 0 9 9 】**

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、例えば、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸などの組成物、他のキャリアを供することに加えて、賦形剤タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物が挙げられる。粉末およびスプレーは、主題の組成物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはそのような物質の混合物などの賦形剤。スプレーは、さらに、例えばブタンおよびプロパンなどのクロロフルオロ炭化水素および揮発性非置換炭化水素などの通常の噴射剤を含有してもよい。

**【 0 1 0 0 】**

50

経皮パッチを介して、組成物又は組成物を送達する方法は当技術分野で知られている。典型的なパッチおよびパッチ送達の方法は、米国に記述されている特許第 6 9 7 4 5 8 8、6 5 6 4 0 9 3、6 3 1 2 7 1 6、6 4 4 0 4 5 4、6 2 6 7 9 8 3、6 2 3 9 1 8 0、および 6 1 0 3 2 7 5。

【0101】

別の実施形態では、経皮パッチは、含んでいてもよい：基材シートは、スチレン - エチレン - ブチレン - スチレンの重量に対してポリ塩化ビニル、ポリウレタン複合体 100 重量部及び 2 ~ 10 重量部を含む樹脂組成物で形成された複合フィルムを含む共重合体、複合フィルム的一方の側に第一の接着剤層、および第一の接着剤層を介して複合フィルム的一方の面に付着したポリアルキレンテレフタレートフィルム、飽和ポリエステル樹脂を含み、ポリアルキレンテレフタレートフィルムの表面に形成されたプライマー層とおよび医薬品を含むスチレン - ジエン - スチレンブロック共重合体を含む第二の接着剤層は、プライマー層上に積層。前述の基板シートの製造のための方法は、カレンダー・プロセスによってコンポジットフィルムに樹脂構成を成型し、次に、基板シートを形成し、ポリアルキルエン・テレフタル酸塩フィルムの外面上の飽和しているポリエステル樹脂を含むより几帳面な層を形成して、接着剤層によるコンポジットフィルムの 1 つの横のポリアルキルエン・テレフタル酸塩フィルムにそのために付着させる上記の樹脂構成を準備することを含みます。

10

【0102】

別のタイプのパッチは薬学的に受理可能な接着剤に薬を直接組み入れて適切な後退するメンバー（例えば薄膜を支持するポリエステル）上に薬含んでいる接着剤を薄層に裂くことを含みます。薬は、付着性に影響せず、同時に、必要な臨床用量を伝えない濃度で存在するに違いありません。

20

【0103】

経皮パッチは、受動的または能動的であってもよい。ニコチン、エストロゲンおよびニトログリセリンパッチのような現在利用可能な受動的経皮薬物送達システムは、小分子薬物を送達する。新しく開発されたタンパク質およびペプチド薬剤の多くは、受動的経皮パッチを介して送達されるには余りにも大きく、大分子薬物のために、電気アシスト（イオントフォレシス）などの技術を用いて送達することができる。

【0104】

イオントフォレーシスは、電流の印加によって膜を通してイオン化された物質のフラックスを向上させるために使用される技術である。イオントフォレーシス、膜の一例は、米国特許に記載されている。Theeuwes に対する米国特許第 5 0 8 0 6 4 6。イオントフォレーシスは皮膚を横切って分子輸送を強化したことにより、主要なメカニズムです（a）は、同じ電荷の電極から荷電イオンをはじく、（b）の電気浸透は、電場が印加されたときに応答して荷電細孔を通して対イオンの優先的な通過を発生する溶剤の対流運動（c）に起因する電流の印加に皮膚透過性を増加させる。

30

【0105】

いくつかの場合において、キットの形で投与することが望ましい場合がある、このような分割されたボトルまたは分割ホイルパッケージのような別々の組成物を含有するための容器を含み得る。典型的には、キットは、別々の成分の投与のための指示書を含む。組み合わせの個々の成分の滴定が処方する医師によって望まれる場合に、別個の成分が好ましくは異なる剤形（例えば、経口および非経口）で投与される場合、キット形態は特に有利であり、異なる投与間隔で投与される場合、または。

40

【0106】

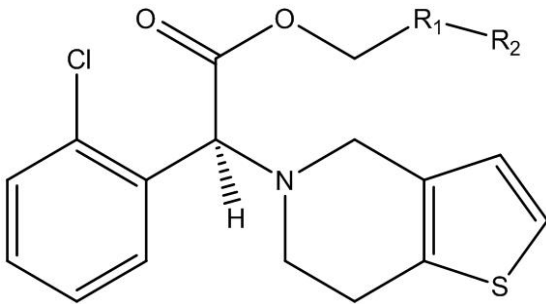
このようなキットの例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、包装産業で周知であり、広く医薬単位剤形（錠剤、カプセル等）の包装に使用される。プリスターパックは、一般的に透明であってもよいプラスチック材料のホイルで覆われた比較的硬い材料のシートからなる。

【0107】

50

Atherothrombosisの処理のための方法および構成。他のものの中に、Atherothrombosisを治療する方法をここに供給される、その必要のある患者に処理することを含むこと、化学式Iの治療上有効な量の合成物：

【化198】



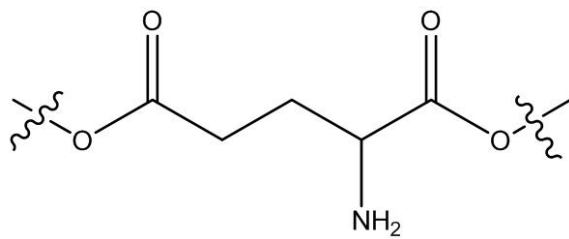
10

式I

ここで、

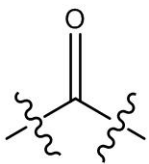
R<sup>1</sup> 独立して表しD, H, メチル、

【化199】

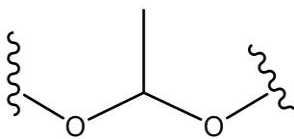


20

【化200】

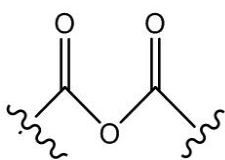


【化201】



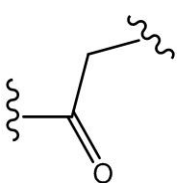
30

【化202】

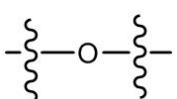


40

【化203】

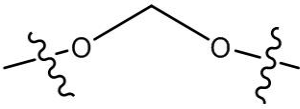


【化204】

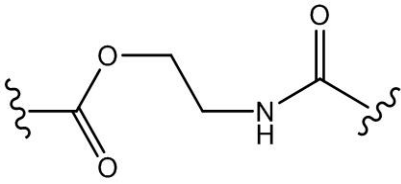


50

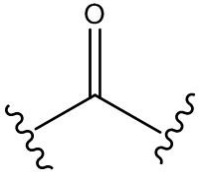
【化 2 0 5】



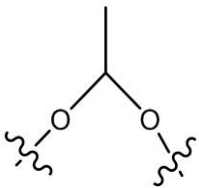
【化 2 0 6】



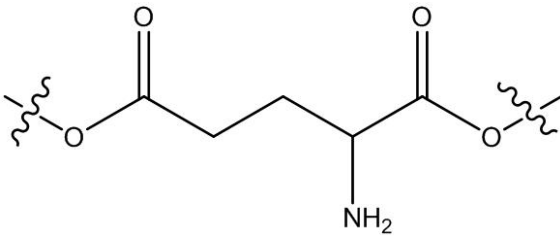
【化 2 0 7】



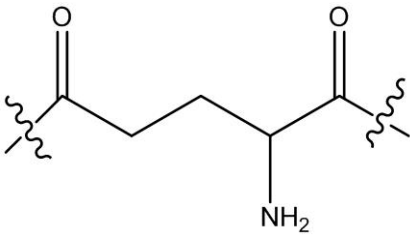
【化 2 0 8】



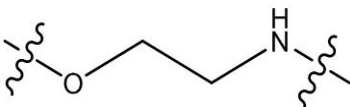
【化 2 0 9】



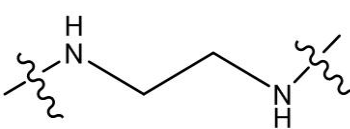
【化 2 1 0】



【化 2 1 1】



【化 2 1 2】



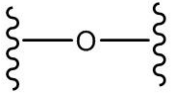
10

20

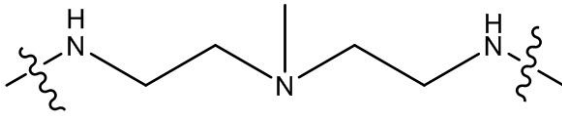
30

40

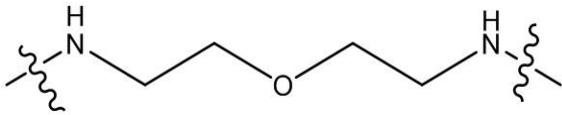
【化 2 1 3】



【化 2 1 4】

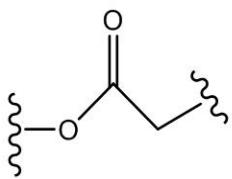


【化 2 1 5】



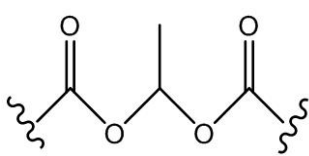
10

【化 2 1 6】

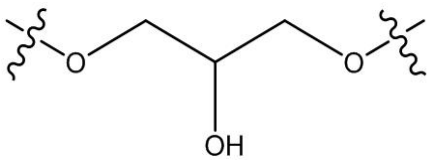


20

【化 2 1 7】

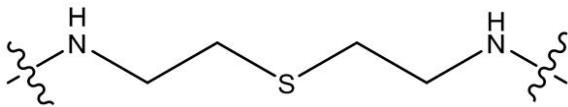


【化 2 1 8】



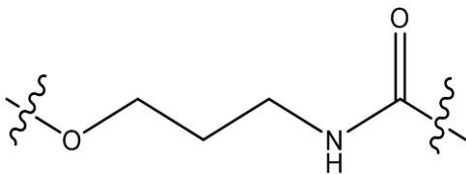
30

【化 2 1 9】



または

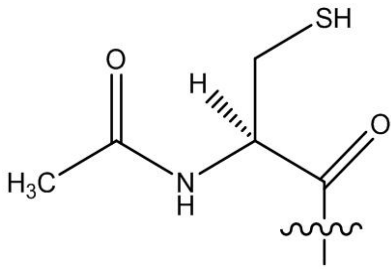
【化 2 2 0】



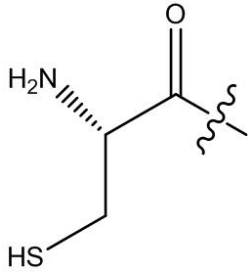
40

R<sup>2</sup> 独立して表し

【化 2 2 1】

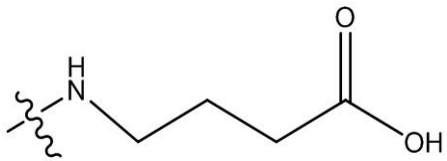


【化 2 2 2】



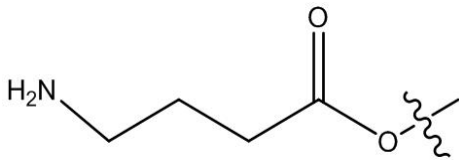
10

【化 2 2 3】

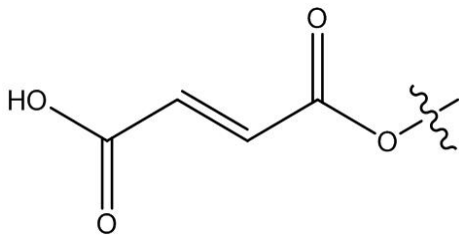


20

【化 2 2 4】

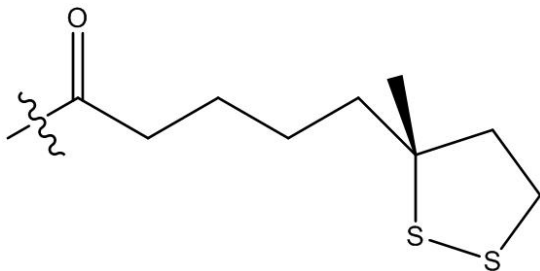


【化 2 2 5】



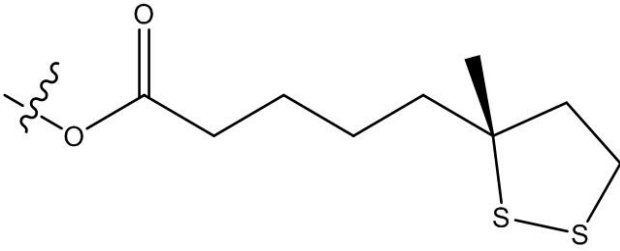
30

【化 2 2 6】

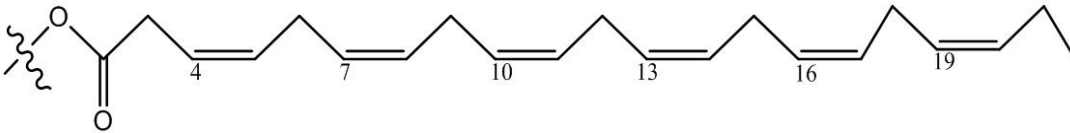


40

【化 2 2 7】

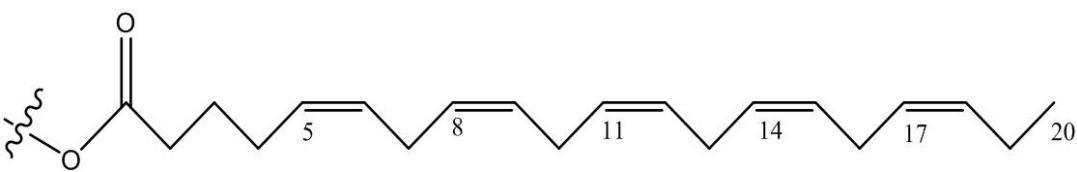


【化 2 2 8】

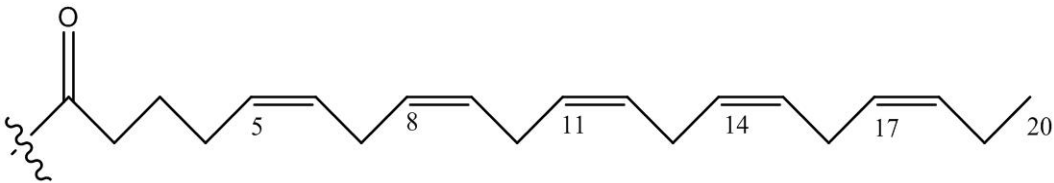


10

【化 2 2 9】

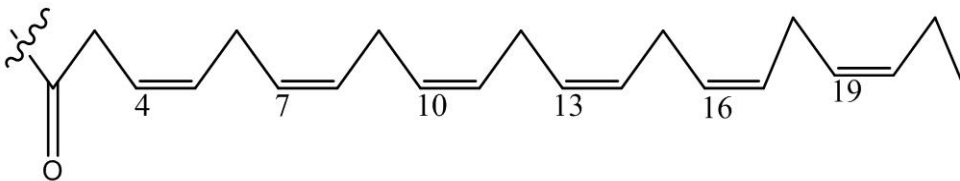


【化 2 3 0】



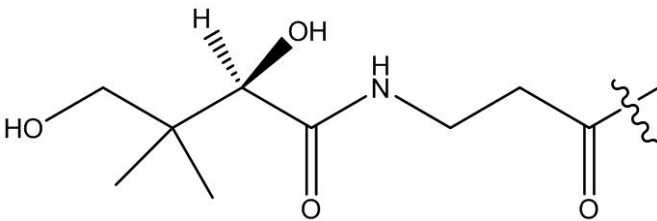
20

【化 2 3 1】



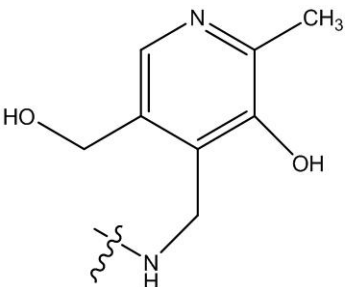
30

【化 2 3 2】

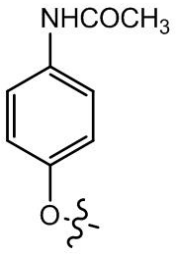


40

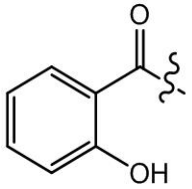
【化 2 3 3】



【化 2 3 4】

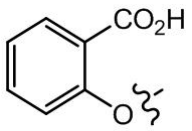


【化 2 3 5】

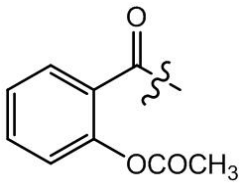


10

【化 2 3 6】

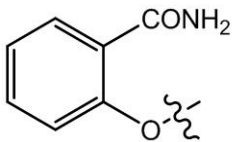


【化 2 3 7】



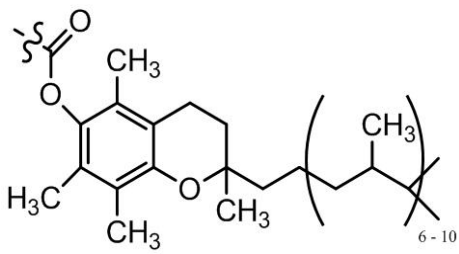
20

【化 2 3 8】

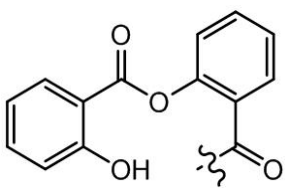


30

【化 2 3 9】

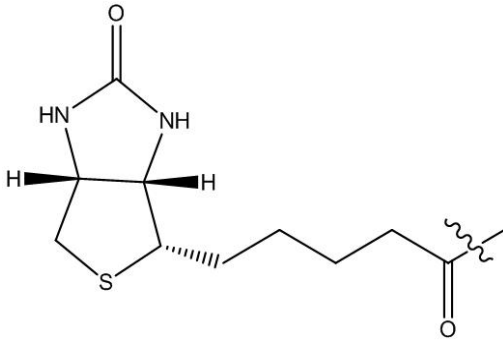


【化 2 4 0】



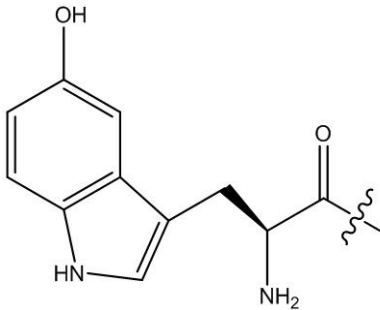
40

【化 2 4 1】



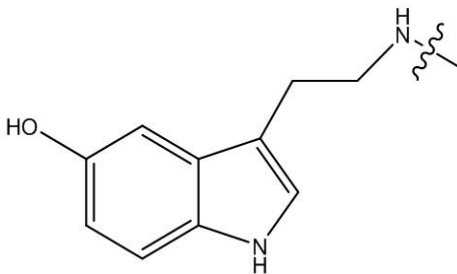
10

【化 2 4 2】



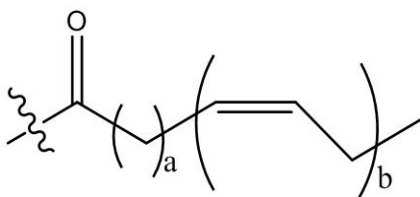
20

【化 2 4 3】



30

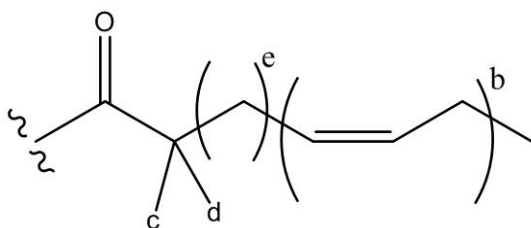
【化 2 4 4】



40

または

【化 2 4 5】



a は独立して 2, 3 または 7 ;

各 b は独立して 3, 5 または 6 ;

e は独立して 1, 2 または 6 ;

c 及び d は、それぞれ独立して H, D, -OH, -OD, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、-NH<sub>2</sub> または -COCH<sub>3</sub> .

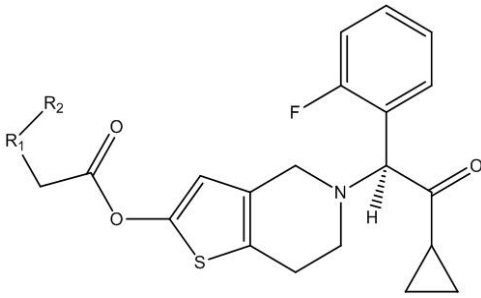
【0108】

アテローム血栓症の治療のための方法および組成物。とりわけ、本明細書において、アテ

50

ローム血栓症を治療する式 I I の化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法が提供される。

【化 2 4 6】



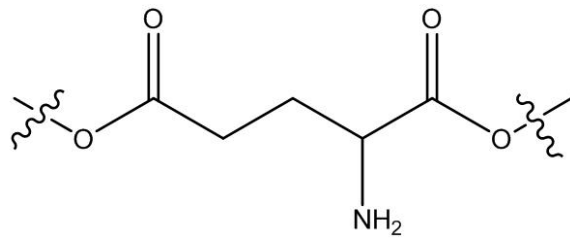
10

式 I I

ここで、

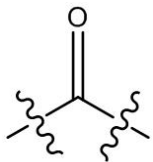
R<sup>1</sup> 独立して表し D, H, メチル、

【化 2 4 7】

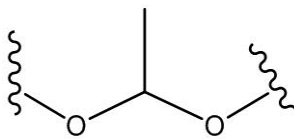


20

【化 2 4 8】

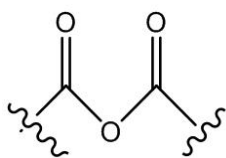


【化 2 4 9】

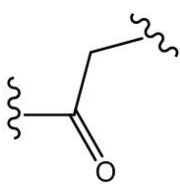


30

【化 2 5 0】

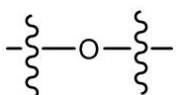


【化 2 5 1】

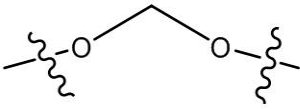


40

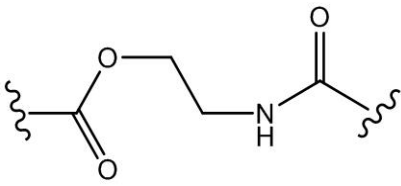
【化 2 5 2】



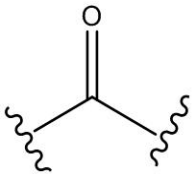
【化 2 5 3】



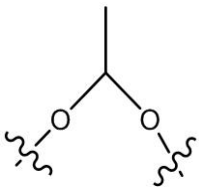
【化 2 5 4】



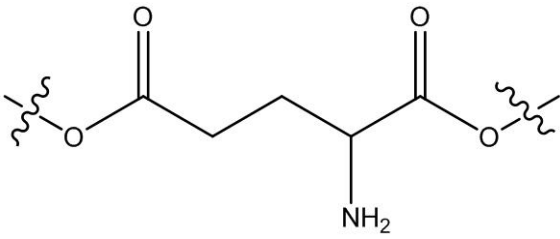
【化 2 5 5】



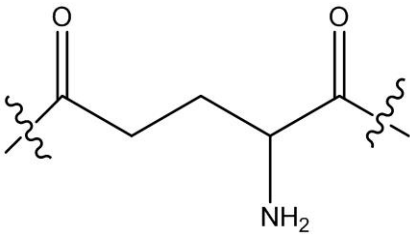
【化 2 5 6】



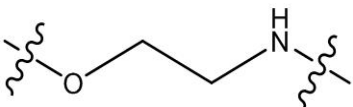
【化 2 5 7】



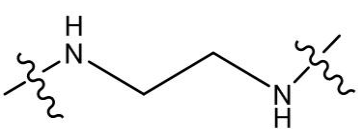
【化 2 5 8】



【化 2 5 9】



【化 2 6 0】



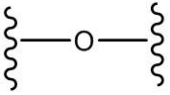
10

20

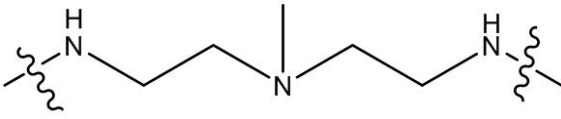
30

40

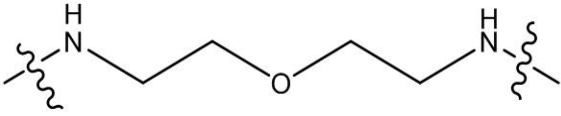
【化 2 6 1】



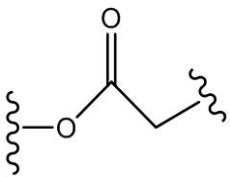
【化 2 6 2】



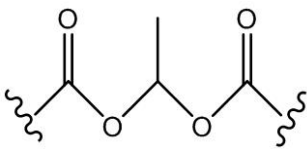
【化 2 6 3】



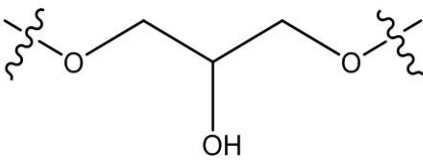
【化 2 6 4】



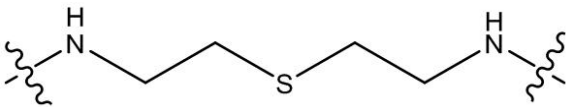
【化 2 6 5】



【化 2 6 6】

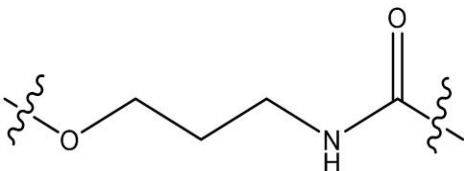


【化 2 6 7】



または

【化 2 6 8】

R<sup>2</sup> 独立して表し

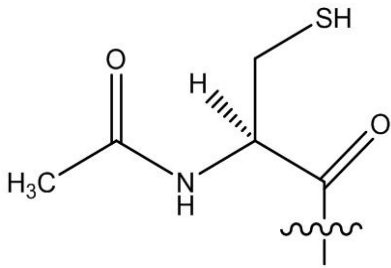
10

20

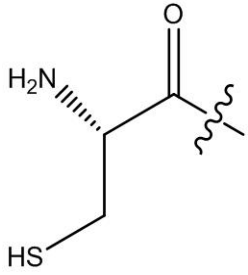
30

40

【化 2 6 9】

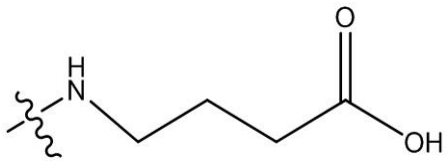


【化 2 7 0】



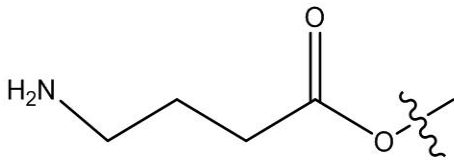
10

【化 2 7 1】

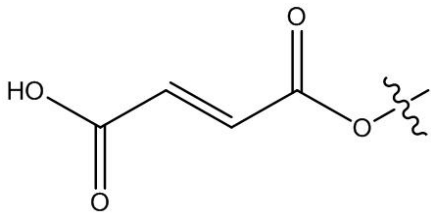


20

【化 2 7 2】

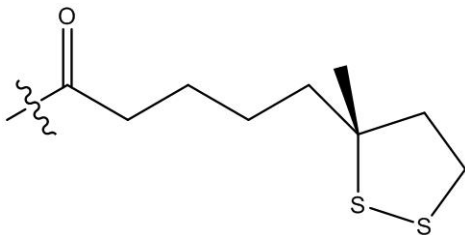


【化 2 7 3】



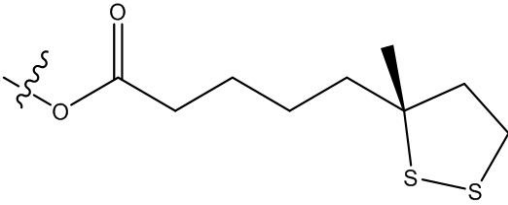
30

【化 2 7 4】

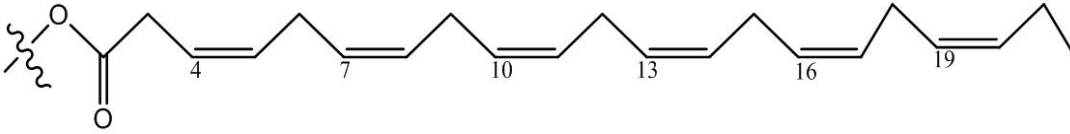


40

【化 2 7 5】

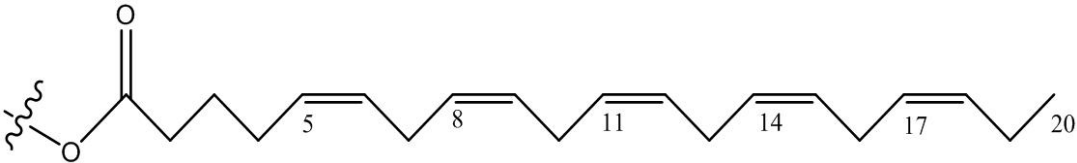


【化 2 7 6】

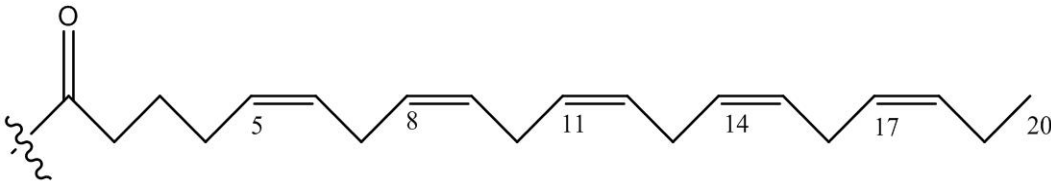


10

【化 2 7 7】

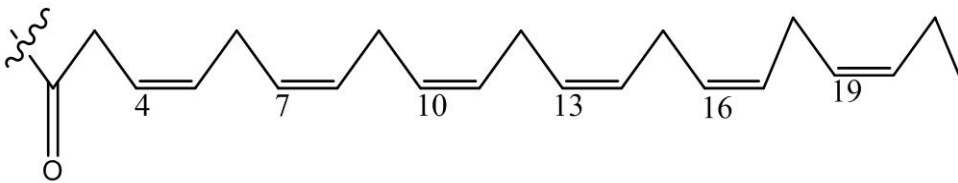


【化 2 7 8】



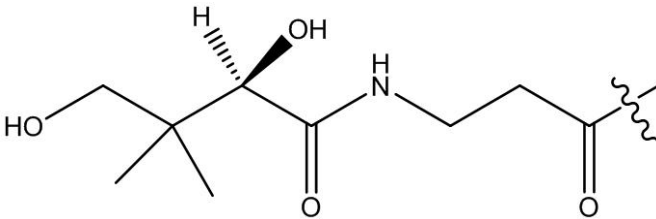
20

【化 2 7 9】

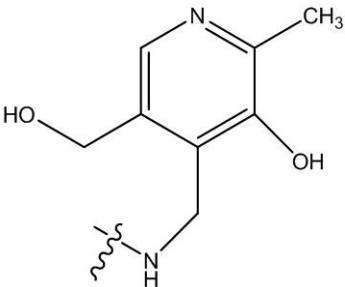


30

【化 2 8 0】



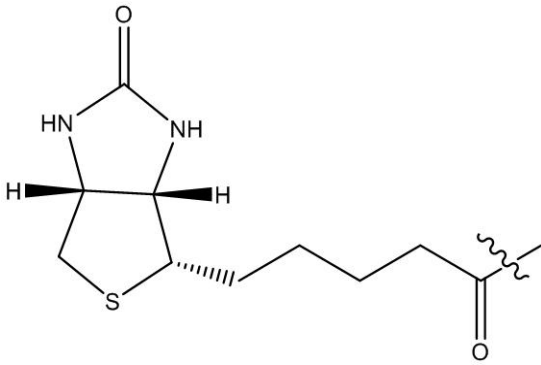
【化 2 8 1】



40

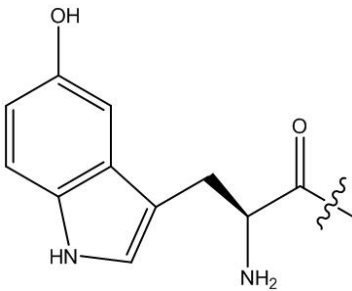


【化 2 8 9】



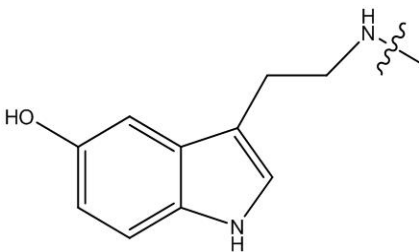
10

【化 2 9 0】

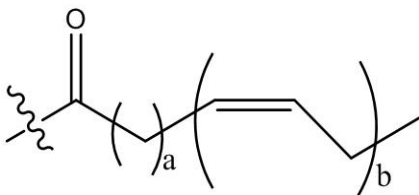


20

【化 2 9 1】



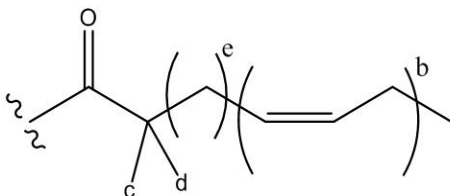
【化 2 9 2】



30

または

【化 2 9 3】



40

a は独立して 2 , 3 または 7 ;

各 b は独立して 3 , 5 または 6 ;

e は独立して 1 , 2 または 6 ;

c 及び d は、それぞれ独立して H , D , -OH , -OD , C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、  
-NH<sub>2</sub> または -COCH<sub>3</sub> .

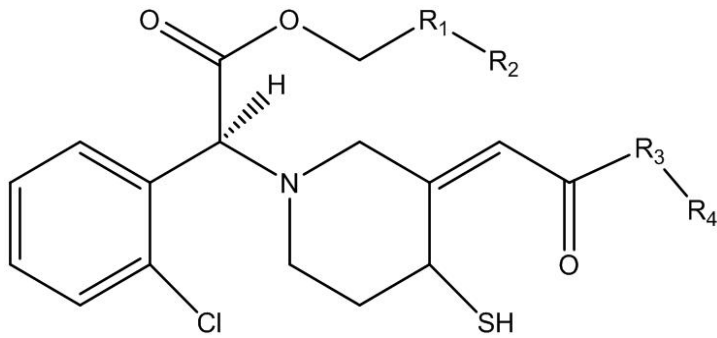
【 0 1 0 9】

アテローム血栓症の治療のための方法および組成物。とりわけ、本明細書において、アテ

50

ローム血栓症を治療する、式 I a の化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法が提供される。

【化 2 9 4】



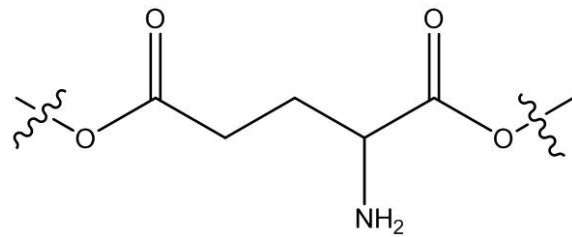
10

式 I a

ここで、

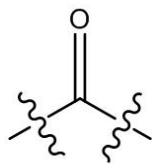
R<sup>1</sup> 独立して表し D, H, メチル、

【化 2 9 5】

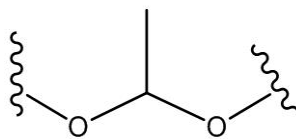


20

【化 2 9 6】

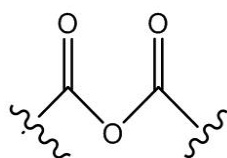


【化 2 9 7】



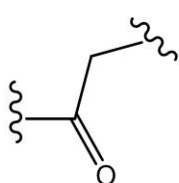
30

【化 2 9 8】

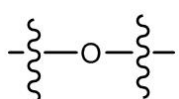


40

【化 2 9 9】

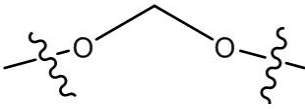


【化 3 0 0】

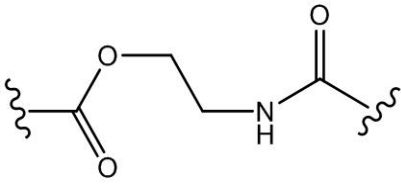


50

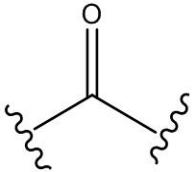
【化 3 0 1】



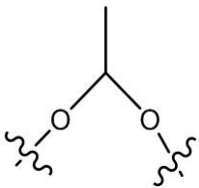
【化 3 0 2】



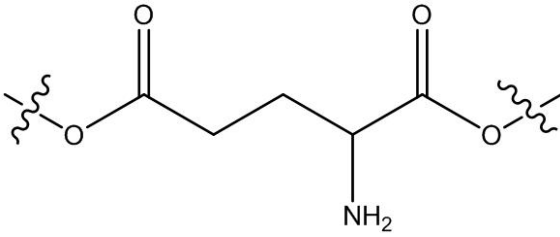
【化 3 0 3】



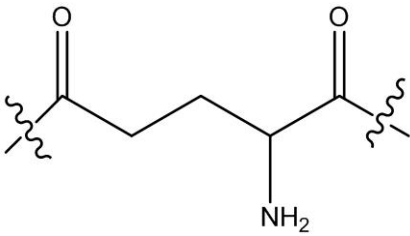
【化 3 0 4】



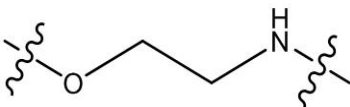
【化 3 0 5】



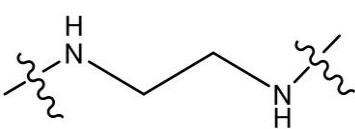
【化 3 0 6】



【化 3 0 7】



【化 3 0 8】



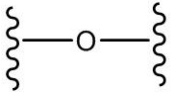
10

20

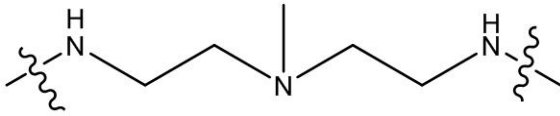
30

40

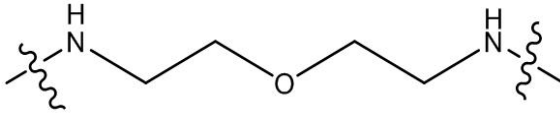
【化 3 0 9】



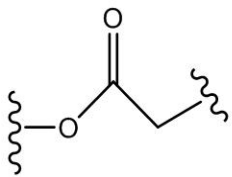
【化 3 1 0】



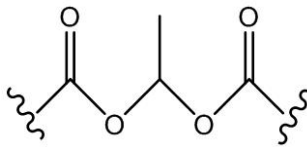
【化 3 1 1】



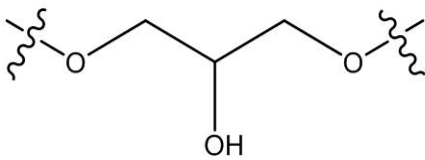
【化 3 1 2】



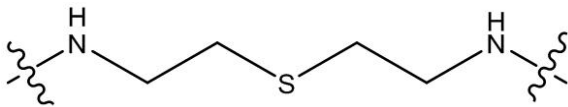
【化 3 1 3】



【化 3 1 4】

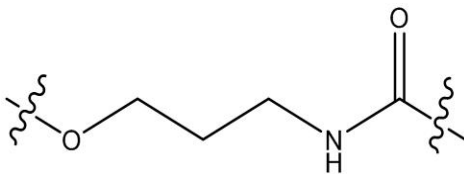


【化 3 1 5】



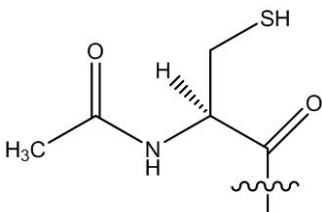
または

【化 3 1 6】



R<sup>2</sup> 独立して表し

【化 3 1 7】



10

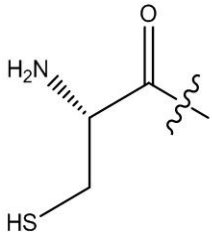
20

30

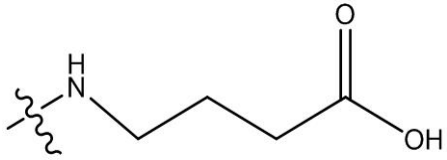
40

50

【化 3 1 8】

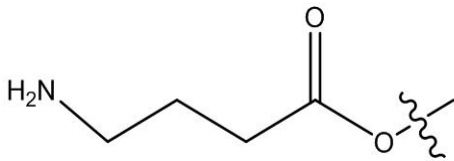


【化 3 1 9】



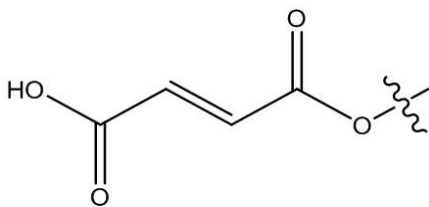
10

【化 3 2 0】

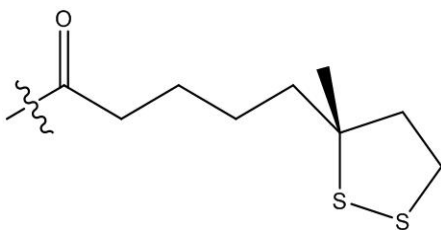


20

【化 3 2 1】

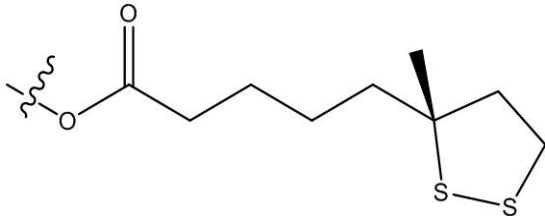


【化 3 2 2】



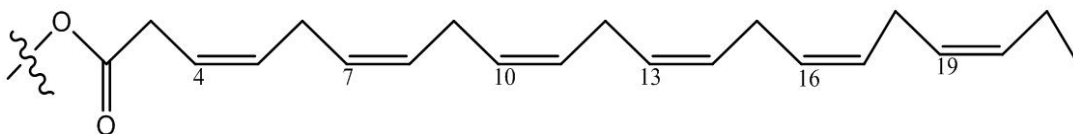
30

【化 3 2 3】

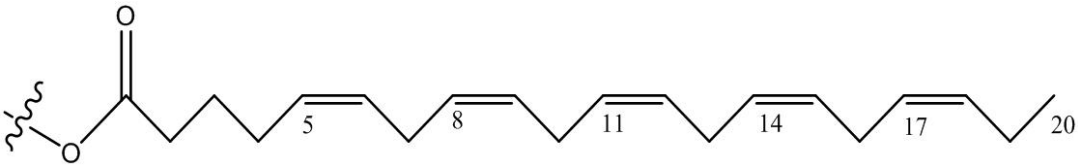


40

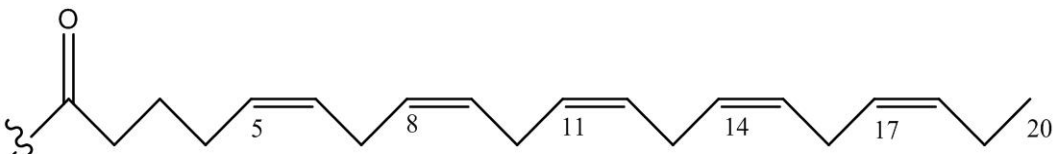
【化 3 2 4】



【化 3 2 5】

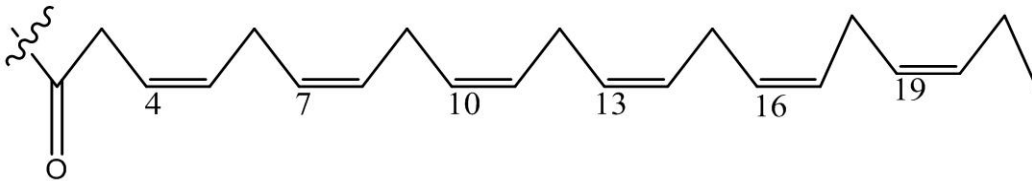


【化 3 2 6】



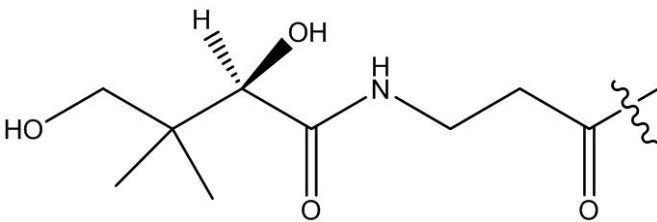
10

【化 3 2 7】

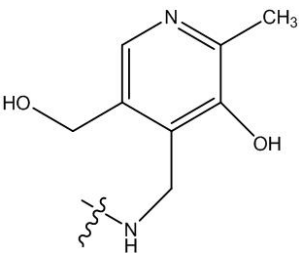


20

【化 3 2 8】

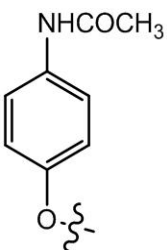


【化 3 2 9】



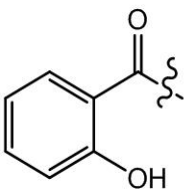
30

【化 3 3 0】

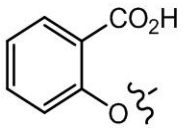


40

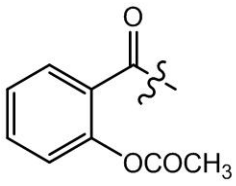
【化 3 3 1】



【化 3 3 2】

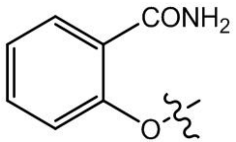


【化 3 3 3】

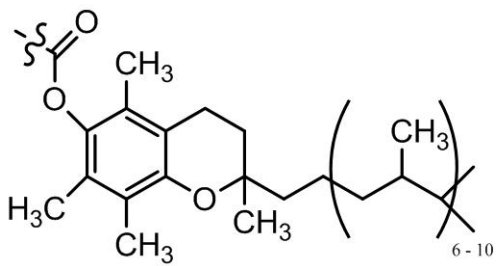


10

【化 3 3 4】

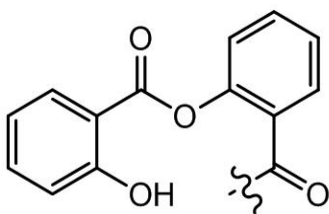


【化 3 3 5】



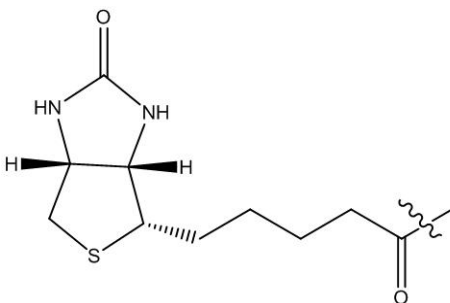
20

【化 3 3 6】



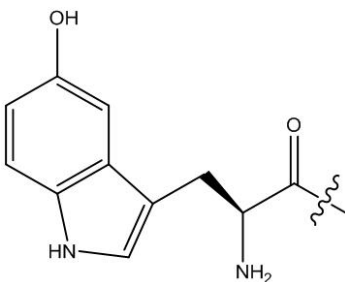
30

【化 3 3 7】

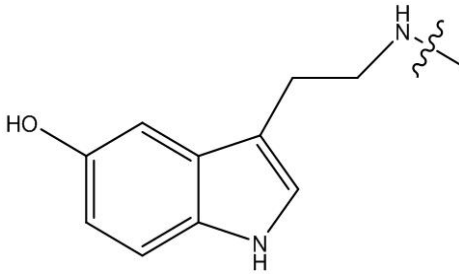


40

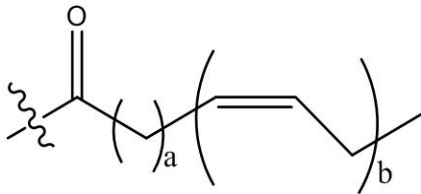
【化 3 3 8】



【化 3 3 9】



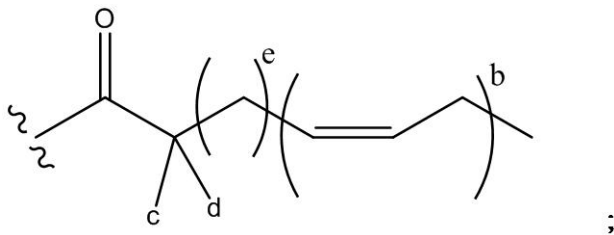
【化 3 4 0】



10

または

【化 3 4 1】



20

a は独立して 2 , 3 または 7 ;

各 b は独立して 3 , 5 または 6 ;

e は独立して 1 , 2 または 6 ;

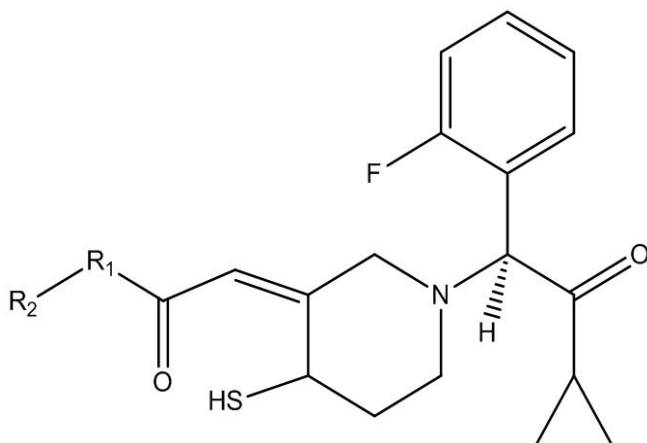
c 及び d は、それぞれ独立して H , D , -OH , -OD , C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、  
-NH<sub>2</sub> または -COCH<sub>3</sub> .

30

【 0 1 1 0】

アテローム血栓症の治療のための方法および組成物。とりわけ、本明細書において、アテローム血栓症を治療する、式 I I a の化合物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法が提供される。

【化 3 4 2】



40

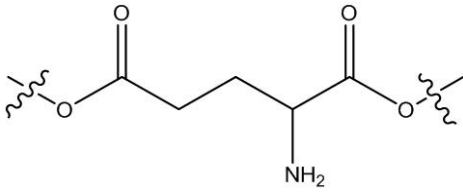
式 I I a

ここで、

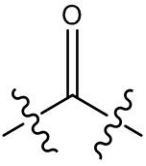
R<sup>1</sup> 独立して表し D , H , メチル

50

【化 3 4 3】

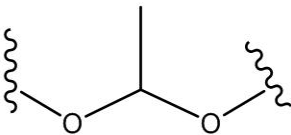


【化 3 4 4】

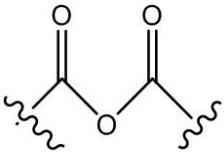


10

【化 3 4 5】

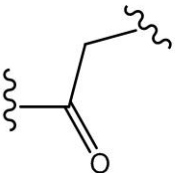


【化 3 4 6】

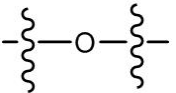


20

【化 3 4 7】

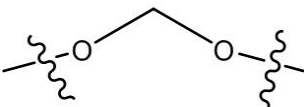


【化 3 4 8】

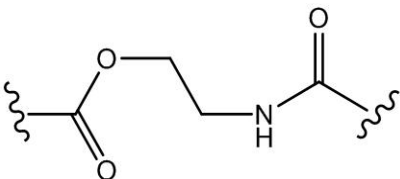


30

【化 3 4 9】

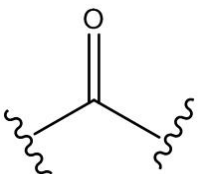


【化 3 5 0】

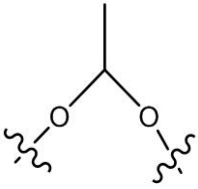


40

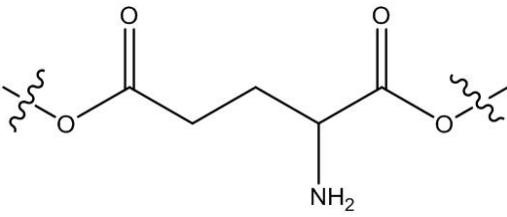
【化 3 5 1】



【化 3 5 2】

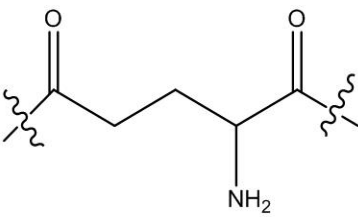


【化 3 5 3】



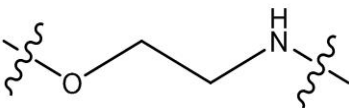
10

【化 3 5 4】

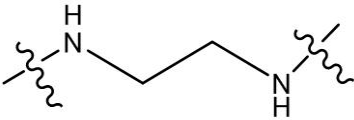


20

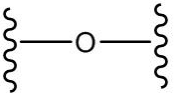
【化 3 5 5】



【化 3 5 6】

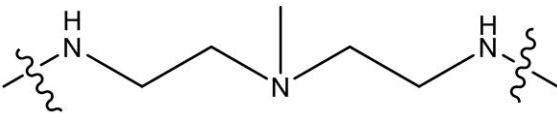


【化 3 5 7】

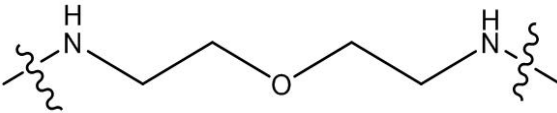


30

【化 3 5 8】

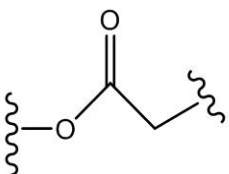


【化 3 5 9】

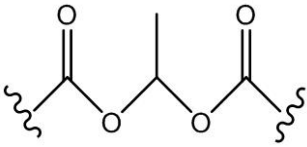


40

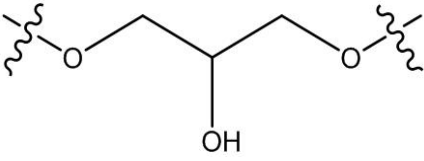
【化 3 6 0】



【化 3 6 1】

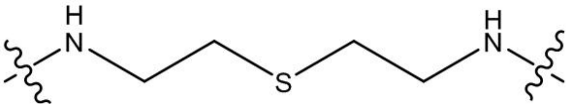


【化 3 6 2】



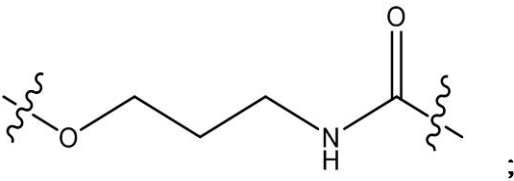
10

【化 3 6 3】



または

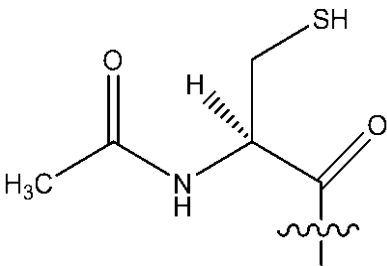
【化 3 6 4】



20

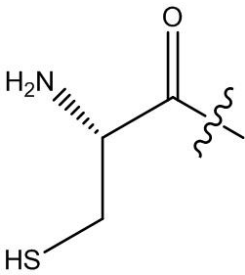
R<sup>2</sup> 独立して表し

【化 3 6 5】



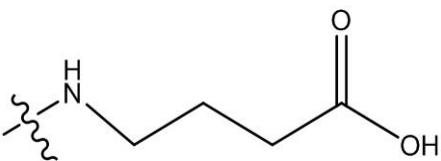
30

【化 3 6 6】

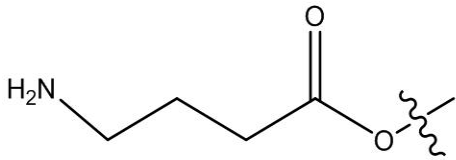


40

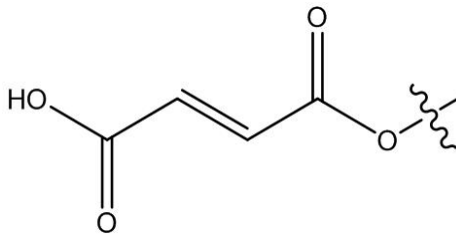
【化 3 6 7】



【化 3 6 8】

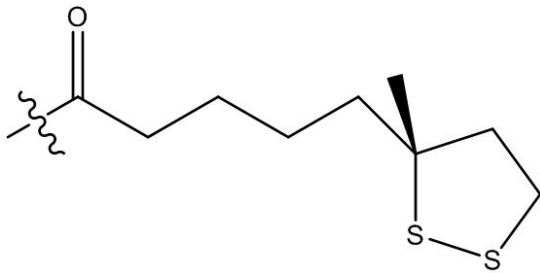


【化 3 6 9】



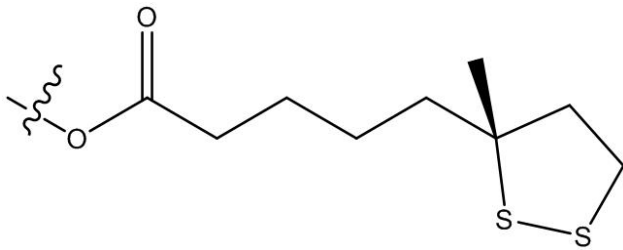
10

【化 3 7 0】



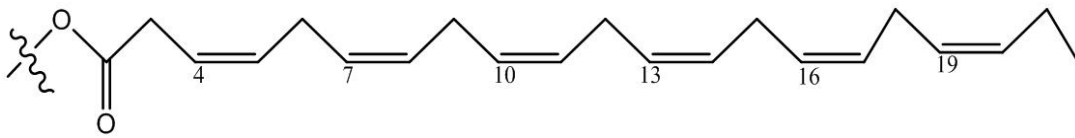
20

【化 3 7 1】

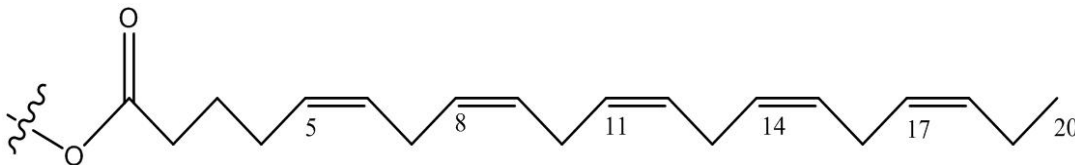


30

【化 3 7 2】

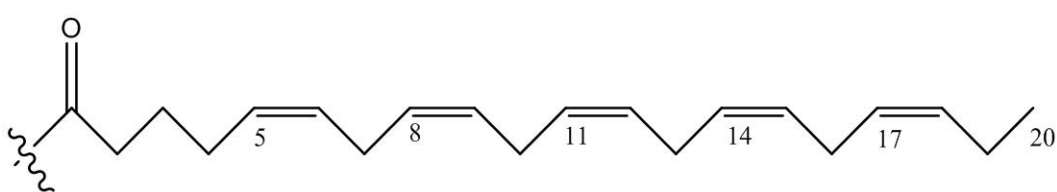


【化 3 7 3】

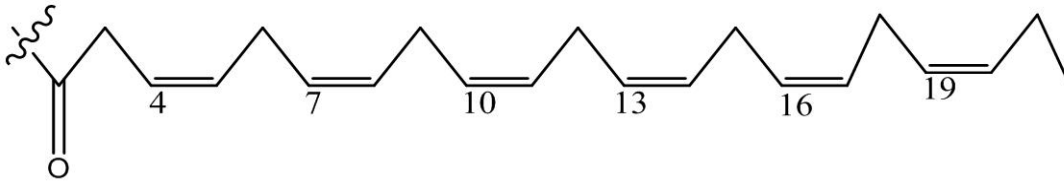


40

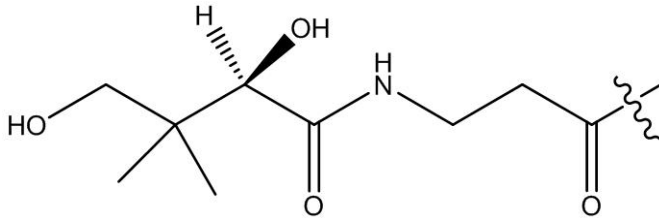
【化 3 7 4】



【化 3 7 5】

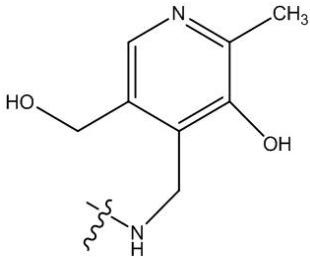


【化 3 7 6】



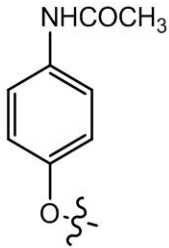
10

【化 3 7 7】



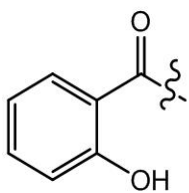
20

【化 3 7 8】

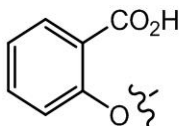


30

【化 3 7 9】

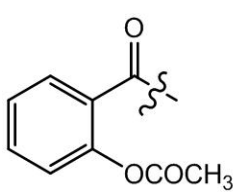


【化 3 8 0】

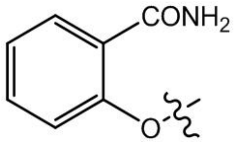


40

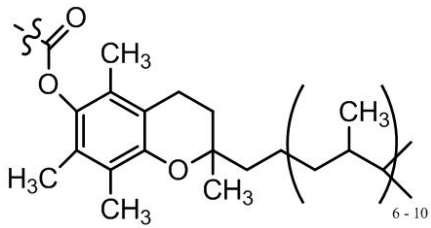
【化 3 8 1】



【化 3 8 2】

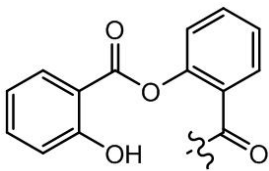


【化 3 8 3】

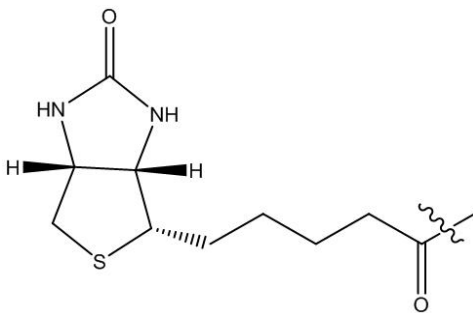


10

【化 3 8 4】

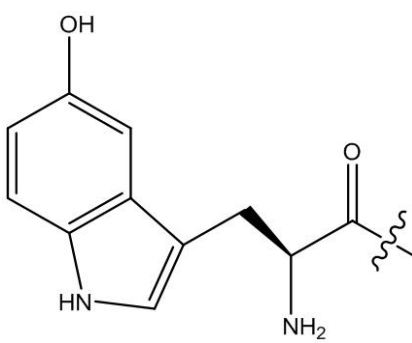


【化 3 8 5】



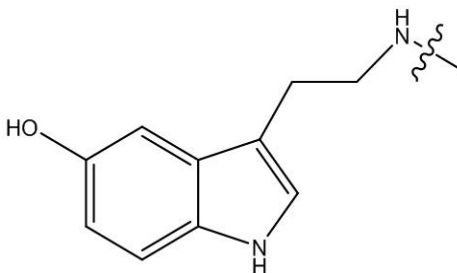
20

【化 3 8 6】



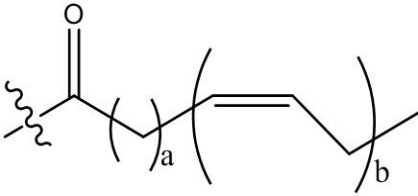
30

【化 3 8 7】



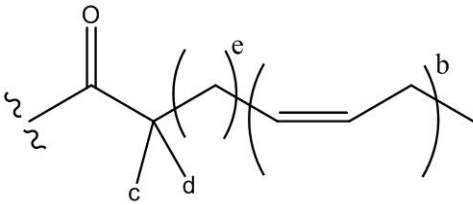
40

【化 3 8 8】



または

【化 3 8 9】



10

a は独立して 2 , 3 または 7 ;

各 b は独立して 3 , 5 または 6 ;

e は独立して 1 , 2 または 6 ;

c 及び d は、それぞれ独立して H , D , -OH , -OD , C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキル、-NH<sub>2</sub> または -COCH<sub>3</sub> .

20

式 I の化合物を使用する方法。

【 0 1 1 1】

本発明はまた、治療またはアテローム血栓症、虚血、脳卒中、脳血栓症、動脈血栓症、血栓性脳血管障害、心血管疾患および血栓の管理のための方法を包含する。

式 I の化合物作製するための方法 - I a 及び式 I I a を :

【実施例 1】

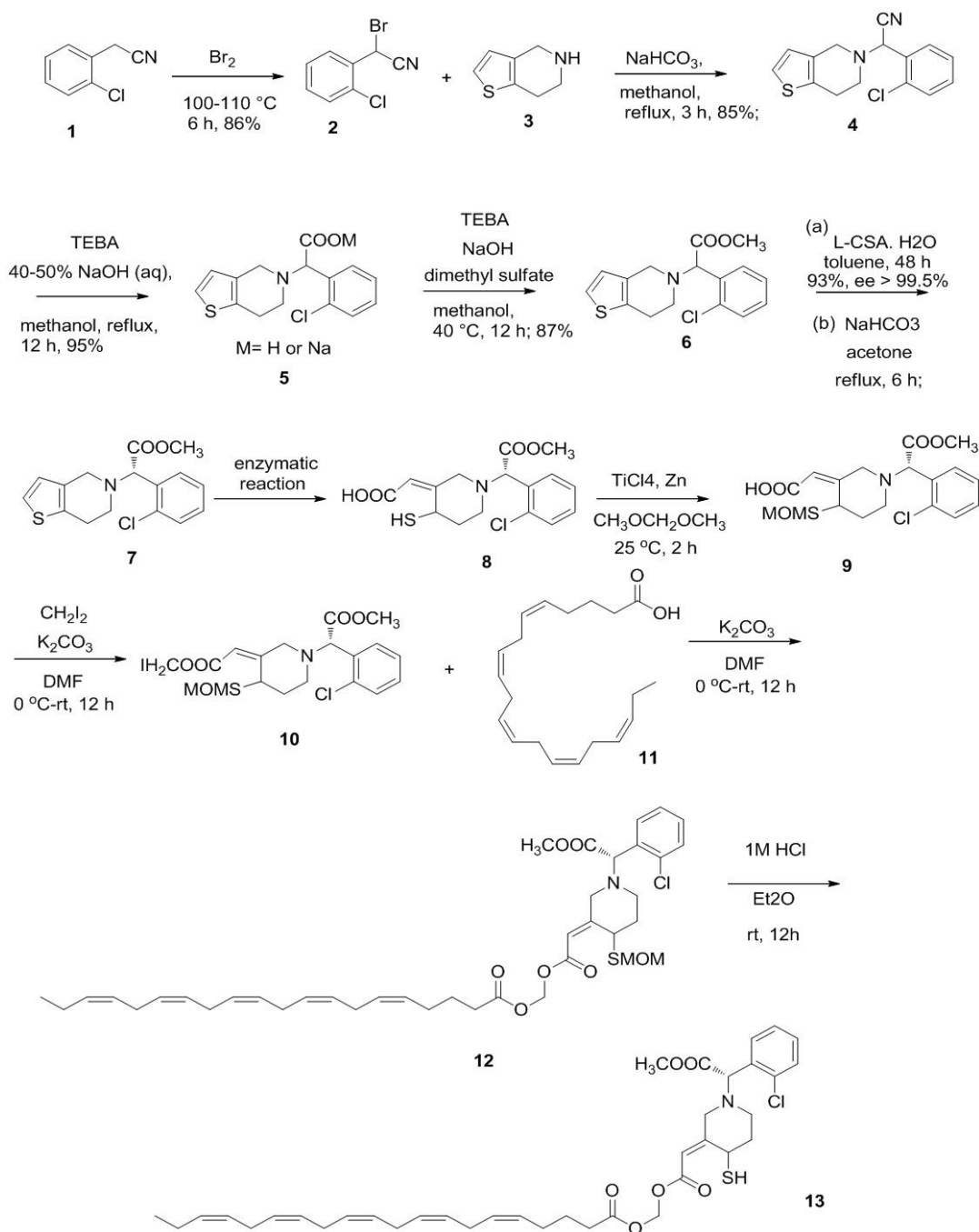
【 0 1 1 2】

フォーミュラ I a の合成物を作るのに役立つ合成経路の例は、例において下に述べられ、スキーム 1 で一般化されます。

スキーム 1 :

30

## 【化390】



10

20

30

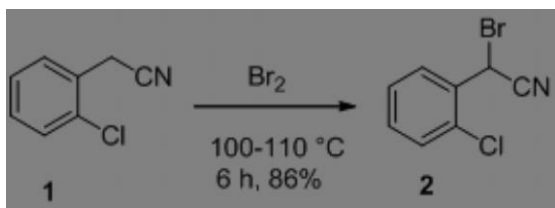
40

50

## 【0113】

ステップ - 1 : 化合物 2 の合成 :

## 【化391】



## 【0114】

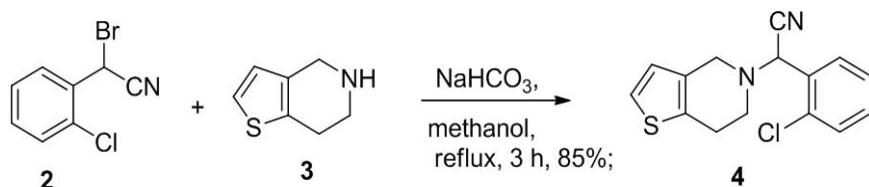
臭素 ( 176 グラム、 1.1 モル ) 3 時間の期間にわたって添加した 2 - ( 2 - クロロフェニル ) アセトニトリル 1 ( 151.5 グラム、 1 モル ) 105 ~ 110 で攪拌し、さらに 3 時間反応させたと。次に、酢酸ブチル ( 250 mL ) および硫酸水素ナトリウム ( 11.4 グラム、 0.11 モル ) を 30 で添加した。15 分間の攪

拌後、混合物を濾過し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒の除去は、得、真空中で行った2 (200 g、86%) : 融点: 110 / 15 mmHgで、<sup>1</sup>H NMR (300 MHzの3): 7.83 (1 H、m)は、7.38から7.45 (4 H、m)は、5.87 (1 H、s)を

【0115】

ステップ - 2 : 化合物4の合成:

【化392】



10

【0116】

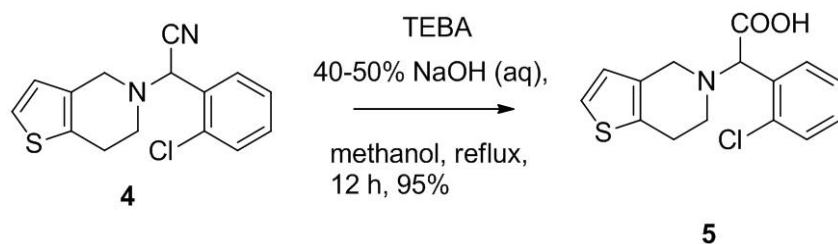
3 (98.7 g, 0.43 mol), 2 (70.2 g, 0.4 mol), 炭酸水素ナトリウム (84グラム、1.0モル)、およびメタノール (300 mL) を合わせ、3時間還流した。次いで混合物を、30分以上5 で攪拌し、濾過し、水および冷メタノールで洗浄し、乾燥させて4 (98、85%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.35-7.72 (4 H、m), 7.08 (1 H、d、J) 5.1), 6.69 (1 H、d、J) 5.1), 5.32 (1 H、s), 3.78 (1 H、d、J) 13.7), 3.65 (1 H、d、J) 13.7), 2.8-3.0 (4 H、m)。

20

【0117】

ステップ - 3 : 化合物5の合成:

【化393】



30

【0118】

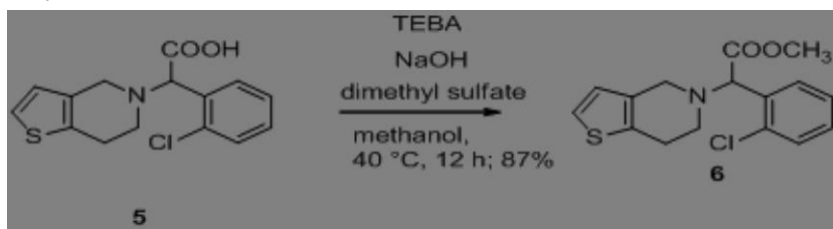
4の混合物 (60 gであり、0.22モル)、トリエチル塩化、TEBA (1.0 g) を、水酸化ナトリウム (水溶液360グラム、40~50%)、ブタノール (100 mL) を12時間還流した。室温に冷却後、溶液をpH 8にHCl (水溶液35から37パーセント) で中和してpH 4-5に酢酸で酸性化した。懸濁液を濾過し、洗浄し、そして5 (61、95%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHzで、DMSO) : 10.3から14.3 (1 H、BR)、7.35から7.64 (4 H、m)は、7.26 (1 H、d、J) 5.1)、6.8 (1 H、d、J) 5.1)、4.7 (1 H、s)は、3.61から3.65 (2 H、DD、J) 10.8)、2.78から2.85 (4 H、M)。

40

【0119】

ステップ - 4 : 化合物6の合成:

## 【化394】



## 【0120】

酸5の混合物(60グラム、0.198モル)、TEBA(1.2g)を、メタノール(250 mL)に溶解し、水酸化ナトリウム(20%水溶液60g)を30分間還流した。約10、Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(40gであり、0.317モル)に冷却した後、滴下した。溶液を12時間40で反応させた。メタノールを除去した後、酢酸ブチル(150 mL)を添加した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。真空により溶媒を除去した後、化合物6を褐色油状物として得た(54.7g, 87%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, D<sub>2</sub>O): 7.65(1H, d, J(8.0)), 7.5-7.6(3H, m), 7.3(1H, d, J(5.2)), 6.7(1H, d, J(4.7)), 5.9(1H, s), 4.2-4.4(2H, m), 3.8(3H, s), 3.7-3.8(2H, m), 3.2(2H, s)。

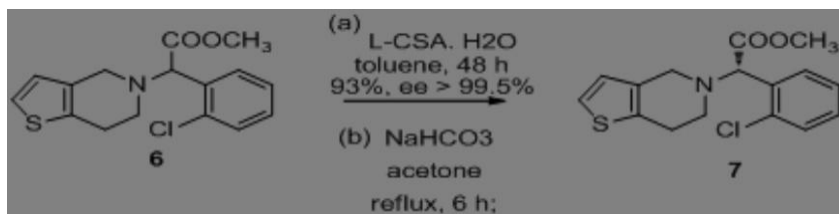
10

20

## 【0121】

ステップ-5 : 化合物7の合成:

## 【化395】



## 【0122】

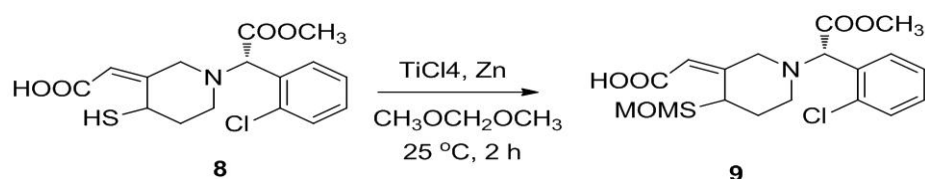
L-CSA.H<sub>2</sub>O(13.3グラム、0.053モル)を室温でラセミ体6(32グラム、0.10モル)およびトルエン(140 mL)中の溶液にバッチ式に添加した。1時間50で攪拌した後、混合物を室温に冷却し、攪拌し、さらに48時間播種した。その後、濾過し、洗浄し、白色固体(25.7グラム、eeで99.6%)を得た。白色固体の混合物(25.7グラム、0.046モル)、炭酸水素ナトリウム(3.9グラム、0.046モル)およびアセトン(100 mL)を6時間還流した。混合物を、C°、濾過し、冷アセトンで洗浄し、-5冷却した後、溶媒を蒸発させ、生成物7を得た。

30

## 【0123】

ステップ-6 : 化合物9の合成:

## 【化396】



## 【0124】

4中のTiCl<sub>4</sub>/垂鉛(粉末、100メッシュ)の予め攪拌し(30分間、0°C)の混合物に: 化合物8(0.28ミリモル)を添加し、ジメトキシメタン25 mL中8モル当量比。得られた溶液を25°C、1~2時間攪拌し、水(50 mL

40

50

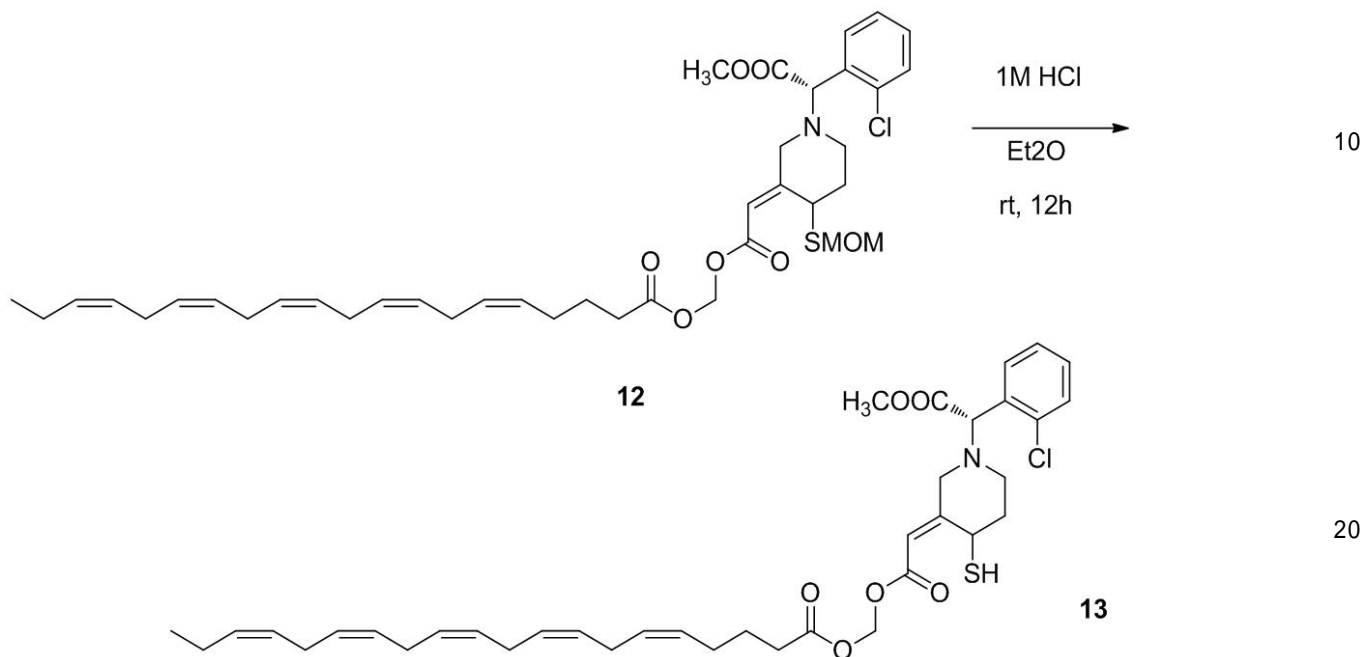


、ブライン溶液（10 mL）で、続いて水（2 × 5 mL）で洗浄した。粗生成物を、化合物 12 を得るために 100 ~ 200 メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0129】

ステップ - 9 : 化合物 13 の合成 :

【化399】



【0130】

Et<sub>2</sub>O 中の化合物 12（1 ミリモル）（10 mL）中に（新たに MeOH および CH<sub>3</sub>COCl、0.5 mL の製造）メタノール中の HCl の 1.0 M 溶液を添加した。それを 0 に冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液（10 mL）でクエンチした反応混合物を室温で（TLC でモニターした）12 時間撹拌した。水層を Et<sub>2</sub>O（10 mL の × 4）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物は、最終化合物 13 を得、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。

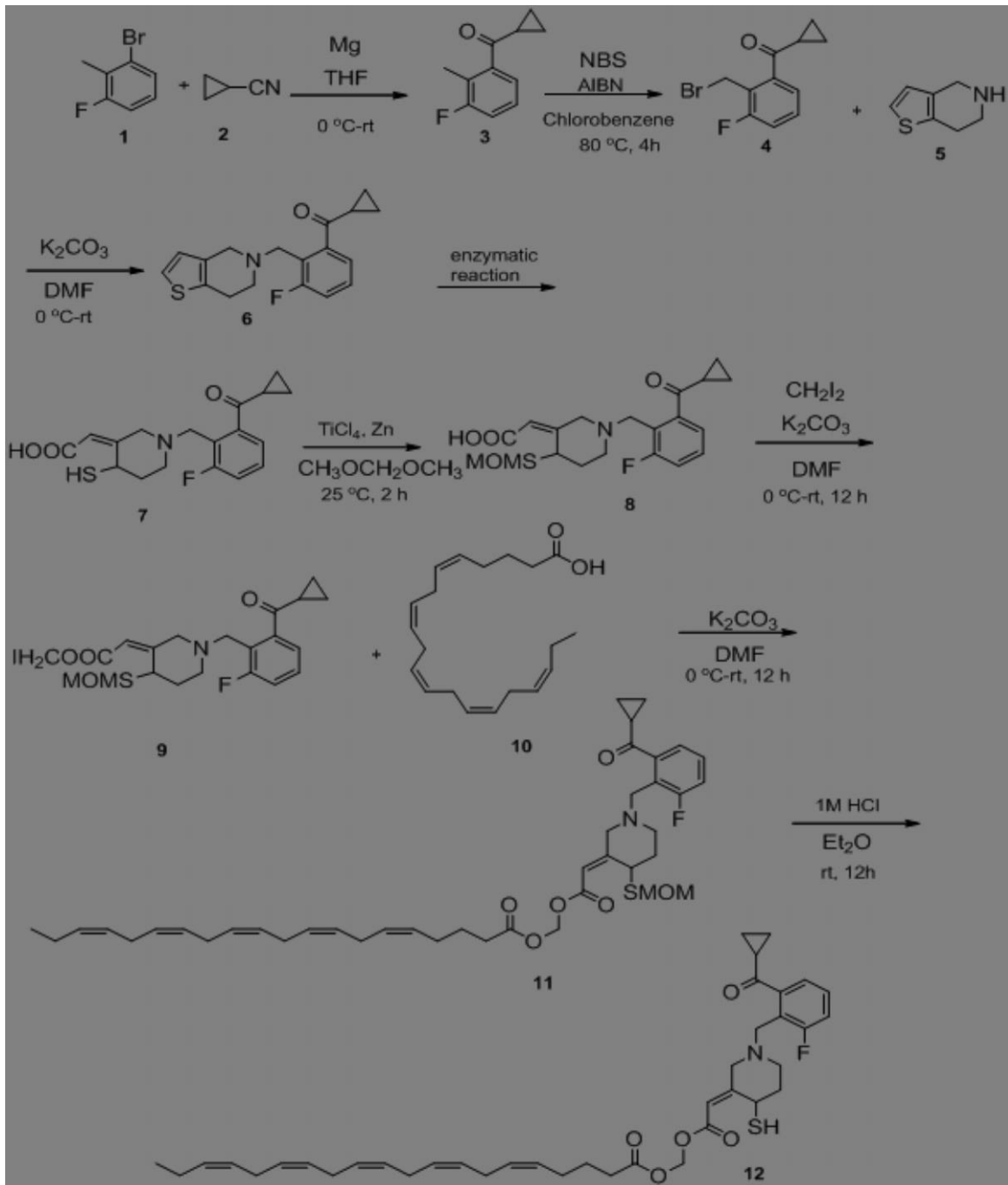
【実施例 2】

【0131】

式 II a の化合物を製造するのに有用な合成経路の例は、以下の実施例に記載し、スキーム 2 に一般化される。

スキーム - 2 :

## 【化 4 0 0】



10

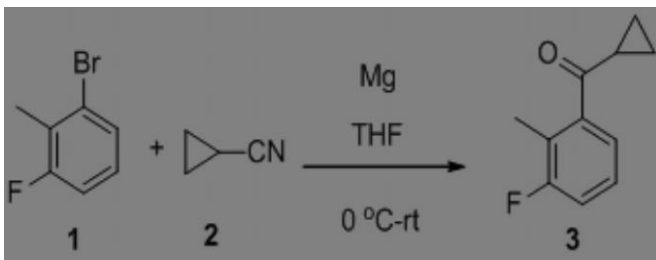
20

30

## 【 0 1 3 2】

ステップ - 1 : 化合物 3 の合成 :

## 【化 4 0 1】



40

## 【 0 1 3 3】

活性マグネシウム ( 10 ミリモル ) の乾燥 THF ( 10 ミリリットル ) を含有する R B に添加し、少しヨウ素を加え、反応混合物を攪拌し、これに ( 2 ミリリットル THF

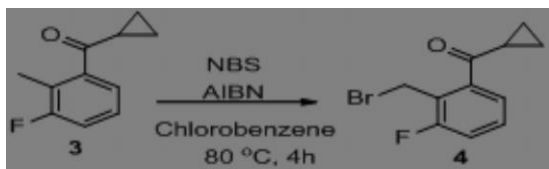
50

中)、化合物 1 を添加し、ゆっくりとグリニャール試薬を生成するために攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、(THF 中)、化合物 2 を追加滴下し、室温で 2 時間反応混合物を攪拌した。2 時間後、反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。水、食塩水で洗浄し、有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、化合物 3 を得、減圧下で蒸発させた。

【0134】

ステップ - 2 : 化合物 4 の合成 :

【化 4 0 2】



10

【0135】

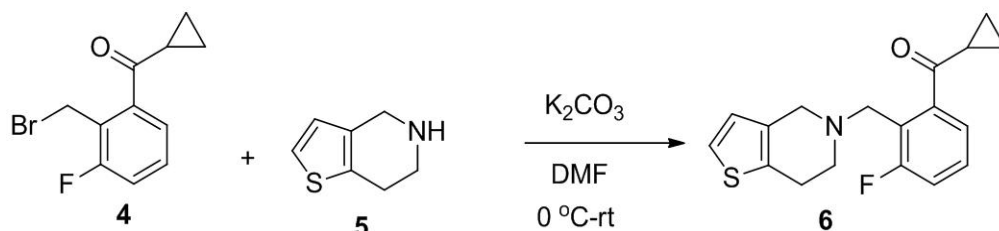
化合物 3 (1 ミリモル) azisisobutyronitrile (0.2 ミリモル) を、クロロベンゼン中の N - プロモスクシンイミド (1.1 ミリモル) の混合物を攪拌し、4 時間 80 °C 加熱した。室温に冷却後、反応混合物を、固体スクシンイミドを除去するために濾過し、次いで濾液を MgSO<sub>4</sub> で anhydrous 上で乾燥し、濾過し、水およびブラインで洗浄した。濾液の溶媒を回転蒸発により除去し、粗生成物を、化合物 4 を得取シリカ上のカラムクロマトグラフィーにより精製した。

20

【0136】

ステップ - 3 : 化合物 6 の合成 :

【化 4 0 3】



30

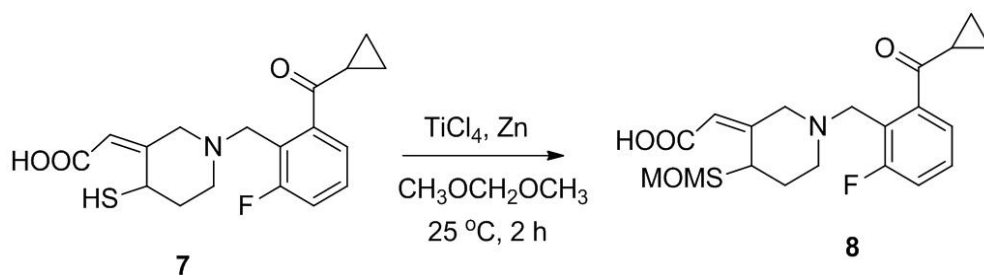
【0137】

化合物 4 を滴下し、続いて -10 °C で乾燥 DCM (4 ml) 中で、化合物 5 (1.0 ミリモル) を添加し、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (2.0 ミリモル) の溶液に、(1.2 ミリモルを DCM 2 ml 中) 同温度で 30 分間、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。(TLC でモニターした) 反応終了後、溶媒を蒸発させ、粗生成物を、化合物 6 を得たカラムに通して精製した。

【0138】

ステップ - 4 : 化合物 8 の合成 :

【化 4 0 4】



40

【0139】

4 中の TiCl<sub>4</sub> / 垂鉛 (粉末、100 メッシュ) の予め攪拌し (30 分間、0 °C) を混合物に : ジメトキシメタン 25 ml の 8 モル当量比は、化合物 7 (0

50

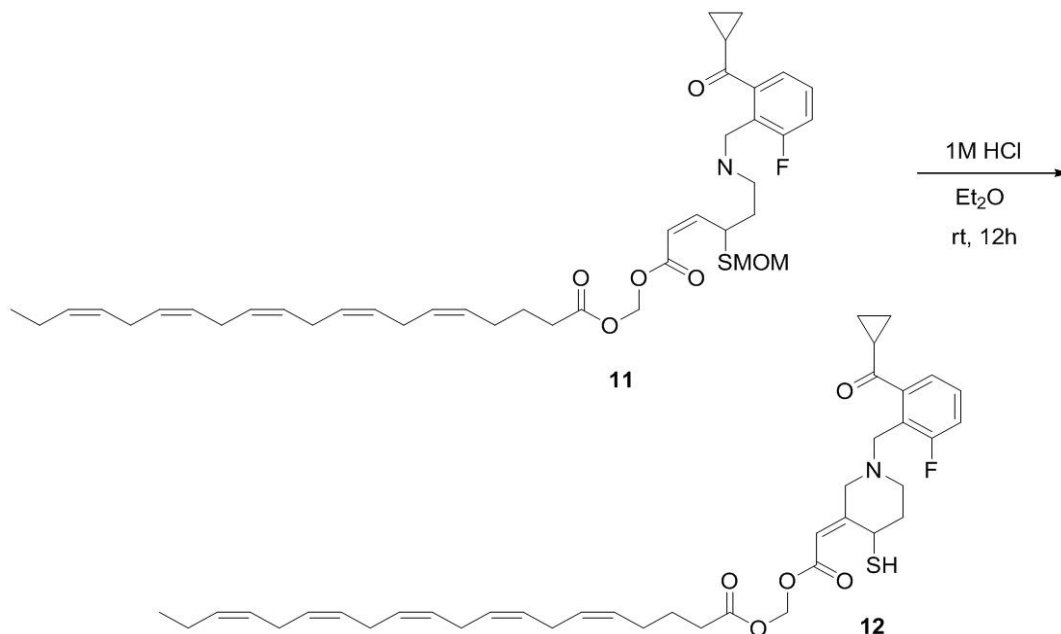


した。反応をTLCによってモニターした。反応終了後、反応混合物を水(10 mL)に注ぎ、ジエチルエーテル(2 × 5 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で蒸発させ、ブライン溶液(10 mL)で、続いて水(2 × 5 mL)で洗浄した。粗生成物を、化合物11を得るために、100 ~ 200メッシュのシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0144】

ステップ - 7 : 化合物12の合成 :

【化407】



【0145】

Et<sub>2</sub>O中の化合物11(1ミリモル)(10 mL)中に(新たにMeOHおよびCH<sub>3</sub>COCl、0.5 mLの製造)メタノール中のHClの1.0 M溶液を添加した。それを0°Cに冷却し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)でクエンチした反応混合物を室温で(TLCでモニターした)12時間撹拌した。水層をEt<sub>2</sub>O(10 mLの×4)で抽出した。合わせた有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物は、最終化合物12を得たシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。

30

【0146】

化学式Iの合成物を作るのに役立つ合成経路の例は、例において下に述べられ、スキーム3で一般化されます。

【実施例3】

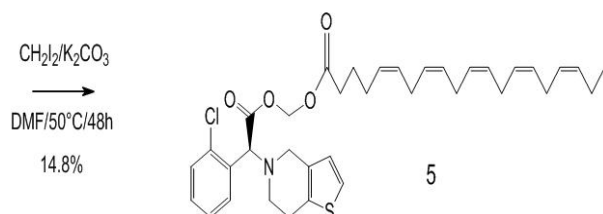
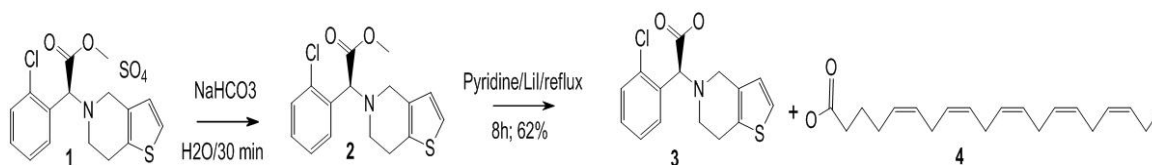
【0147】

スキーム3 :

【0148】

40

## 【化408】

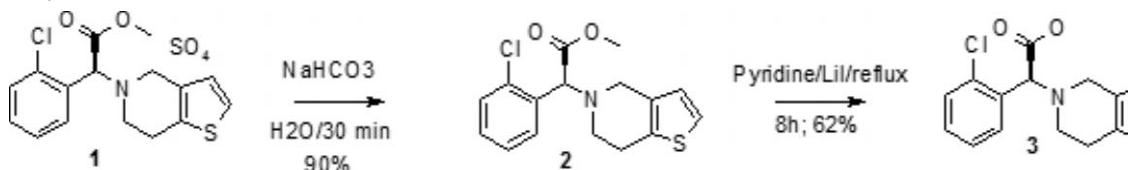


10

## 【0149】

ステップ - 1 : 化合物 3 の合成 :

## 【化409】



20

## 【0150】

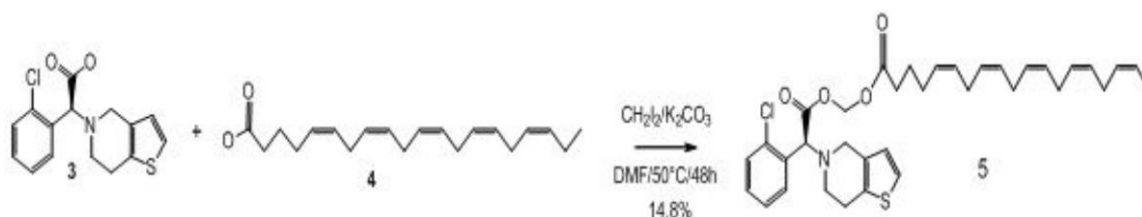
水中の化合物 1 ( 15 グラム、 46.608 ミリモル ) の攪拌溶液 ( 150 mL ) 中に 0 の NaHCO<sub>3</sub> ( 5.873 ミリグラム、 69.913 モル ) を添加し、冷却した。反応混合物を 30 分間 25 で攪拌した。反応が終わった後、それを DM 水で希釈し、 MTBE ( 3 × mL ) で抽出し、合わせた有機層を、粗生成物 2 ( 13.5 g 、 90% ) を取得し、ブラインで洗浄し、 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空下で蒸発させた次の工程に用いた。ピリジン中の LiI の攪拌溶液 ( 20.774 グラム、 155.206 ミリモル ) ( 125 mL ) をピリジン中で 100、化合物 2 ( 13.5 グラム、 41.948 ミリモル ) ( 30 mL ) 中に加熱した。それに加えた。反応混合物を 8 時間 ( シリカ TLC でモニターした ) 、 120 で攪拌した。その後、最大ピリジンを除去し、 40 で回転蒸発蒸気下で濃縮し、 DM 水で希釈した。それを 0 に冷却し、 pH = 5.5 の酢酸 ( 10 mL ) で件まで酸性化した。次に、合わせた有機層を 3 ( 8 グラム取得し、 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、 100 - 200、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗製を得るために、減圧下で濃縮し、 10% MeOH を溶離剤として DCM にし、 DCM で抽出し、茶色がかった黄色の固体として 61.96 パーセント)。

30

## 【0151】

ステップ - 2 : 化合物 5 の合成 :

## 【化410】



40

## 【0152】

DMF 中の化合物 3 ( 200 ミリグラム、 0.651 mmol ) および 4 - ( 393 ミリグラム、 1.303 ミリモル ) の攪拌溶液 ( 5 mL ) を 0 に冷却し、

50

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (269ミリグラム、1.954ミリモル)を加え、2時間0で攪拌した。2時間後、ジヨードメタン(0.362 mLを、6.515 mmol)を反応混合物に添加し、(シリカTLCおよびLCMSでモニターした)48時間50で攪拌した。反応混合物を、NaHCO<sub>3</sub>溶液で希釈し、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで、得、溶離液としてヘキサン中100-200シリカゲル、5%酢酸エチルを用いてカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗生成物を得るために、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下で蒸発させて分離淡黄色の液体として化合物7。

【0153】

「サンプル」という用語は、分離した細胞のサンプル、又は組織若しくは器官からのサンプルは、体液の試料を指す。体液のサンプルは周知技術によって得ることができ、好ましくは、血液、血漿、血清、又は尿のサンプル、より好ましくは、血液、血漿または血清の試料組織又は器官サンプルは、任意の組織または器官によって、例えば、生検から得ることができる。分離した細胞は、遠心分離又はセルソーティング等の分離技術によって体液又は組織若しくは器官から得ることができる。好ましくは、無細胞は、組織または臓器サンプルは、本明細書に記載のペプチドを発現又は生成する細胞、組織又は器官から得られる。

10

同等物

【0154】

本開示は、他のものの組成物およびアテローム血栓症及びその合併症を治療するための方法の中で提供する。本開示の特定の実施形態が議論されてきたが、上記明細書は例示であって制限的なものではない。システムおよび方法の多くのバリエーションが、本明細書に本明細書を検討することにより当業者に明らかになるであろう。特許請求されるシステムおよび方法の全範囲は、そのような変形と共に、それらの完全な等価物の範囲、及び明細書と一緒に、特許請求の範囲を参照することによって決定されるべきである。

20

引用による補充

【0155】

各個々の刊行物または特許が具体的かつ個別に参照により組み入れられることが示されたかのように、上記のものの項目を含む、本明細書に言及するすべての刊行物および特許は、その全体が本明細書中に参考として援用される。矛盾する場合、本明細書中の任意の定義を含む本出願が支配する。

30

## 【 国际调查报告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/IB2013/052328
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
See the extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07D495/-, C07D211/-, A61K31/-, A61P25/-, A61P9/-, A61P7/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: clopidogrel, ischemia, stroke, cerebral thrombosis, arterial thrombosis, thrombotic cerebrovascular, cardiovascular		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/046575A2(SIGNATURE PHARMACEUTICALS, LLC ET AL)26 May 2005(26.05.2005) Claims 441-448	1,5,9,13
X	CN 102002053A(SHANXI SYNTHETIC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 Apr. 2011(06.04.2011) Examples 1-2	2,6,10,14
A	CN 102336767A(UNIVERSITY OF EAST CHINA SCI&TECHNOLOGY)01 Feb. 2012(01.02.2012) Claim 1, formula(V)	1,4,5,8,9,12,13,16
A	EP 2298777A2(ENZYTECH, LTD.) 23 Mar. 2011(23.03.2011) Claim 1, formula 1	1,4,5,8,9,12,13,16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent 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>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 27 Aug. 2013(27.08.2013)		Date of mailing of the international search report <b>26 Sep. 2013 (26.09.2013)</b>
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer <b>XIA, Fengjuan</b> Telephone No. (86-10)82246787

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/IB2013/052328

Continuation of : CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07D 495/04 (2006.01) i

C07D 211/72 (2006.01) i

A61K31/4365 (2006.01) i

A61K31/445 (2006.01) i

A61P25/00 (2006.01) i

A61P9/00 (2006.01) i

A61P7/02 (2006.01) i

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/IB2013/052328

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2005/046575A2	26.05.2005	US2006287244A1	21.12.2006
		US7589233B2	15.09.2009
		SG145693A1	29.09.2009
		US2006287244A1	21.12.2006
		US7589233B2	15.09.2009
		SG145693A1	29.09.2008
		NZ545570A	27.07.2012
		EP1660017A2	31.05.2006
		KR20060073584A	28.06.2006
		AU2004289174A2	26.05.2005
		JP2007510621A	26.04.2007
		WO2005046575A3	04.10.2005
		CN101123878A	13.02.2008
		IN200900708P1	06.08.2010
		IN200904586P1	06.05.2011
		NZ601780A	26.10.2012
		US2010069446A1	18.03.2010
		US2012289471A1	15.11.2012
		US2006241017A1	26.10.2006
		AU2004289174A1	26.05.2005
		IN200600942P1	17.08.2007
		IN234270B	19.06.2009
		US2010004481A1	07.01.2010
		US8188311B2	29.05.2012
		US8173840B2	08.05.2012
		JP2013035863A	21.02.2013
		IN200905497P1	30.04.2010
		CN101123878A	13.02.2008
		EP1660017A2	31.05.2006
		KR20120116991A	23.10.2012
		NZ601772A	26.10.2012

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/IB2013/052328

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2005/046575A2	26.05.2005	US2010069489A1	18.03.2010
		AU2004289174B2	19.05.2011
		SG178721A1	29.03.2012
		US2006287244 A1	21.12.2006
		US2006241017 A1	26.10.2006
		US2010004481 A1	070.1.2010
		US2010069446 A1	18.03.2010
		US2010069489 A1	18.03.2010
		NZ601780A	26.10.2012
		NZ601772A	26.10.2012
		NZ545570A	27.07.2012
		SG145693A1	29.09.2008
		US7589233B2	15.09.2009
		JP2007510621A	26.04.2007
		US8173840B2	08.05.2012
		US8188311B2	29.05.2012
		US2012289471	15.11.2012
		AU2004289174	26.05.2005
		AU2004289174	26.05.2005
		AU2004289174B	19.05.2011
		SG178721	29.03.2012
		JP2013035863	21.02.2013
		KR20060073584A	28.06.2006
CN 102002053A	06.04.2011	None	
CN 102336767A	01.02.2012	None	
EP 2298777 A2	23.03.2011	KR20090127714A	14.12.2009
		WO2009151256A2	17.12.2009
		WO2009151256A3	18.03.2010
		KR100990949B	29.10.2010
		RU2010154156A	20.07.2012

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/IB2013/052328

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
EP 2298777 A2	23.03.2011	KR100990949B1	29.10.2010
		WO2009151256A3	18.03.2010
		CN102056931A	11.05.2011
		WO2009151256A2	17.12.2009
		IN201002687P3	18.03.2011
		KR100990949B1	29.10.2010
		WO2009151256A3	18.03.2010
		CN102056931A	11.05.2011
		WO2009151256A2	17.12.2009
		IN201002687P3	18.03.2011
		RU2469039C2	10.12.2012
		JP2011522535A	07.08.2011
		RU2010154156A	20.07.2012
		KR20090127714A	14.12.2009
		US2011087028A1	14.04.2011
		US2011087028A1	14.04.2011
		JP2011522535A	04.08.2011
CN102056931A	11.05.2011		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P</b>	<b>9/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>9/00</b>		
<b>A 6 1 P</b>	<b>9/10</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P</b>	<b>9/10</b>		

(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, 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, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72) 発明者 カンデュラ , マヘシュ  
 インド国 ジー . メダパデュ 5 3 3 4 3 4 , アンドラ プラデシュ , サマルコト マンダル , イ  
 ースト ゴダヴァリ ディスト , ドア ナンバー 1 1 - 6 1

F ターム (参考) 4C054 AA20 BB01 CC03 DD04 DD19 EE01 FF15  
 4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD14 EE13 FF06 GG06 JJ01 LL01  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 CB29 MA01 MA04 MA17 MA52 MA55  
 MA56 MA57 MA60 MA63 MA66 NA14 ZA36 ZA54