

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-500713

(P2007-500713A)

(43) 公表日 平成19年1月18日(2007.1.18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 8 4
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

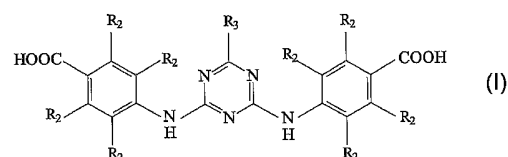
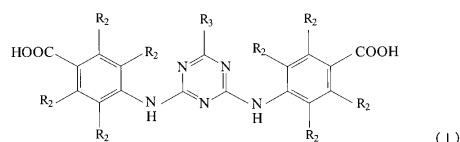
(21) 出願番号	特願2006-522067 (P2006-522067)	(71) 出願人	599056437
(86) (22) 出願日	平成16年7月29日 (2004. 7. 29)		スリーエム イノベイティブ プロパティ
(85) 翻訳文提出日	平成18年3月28日 (2006. 3. 28)		ズ カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/024515		アメリカ合衆国, ミネソタ 55144-
(87) 国際公開番号	W02005/011629		1000, セント ポール, スリーエム
(87) 国際公開日	平成17年2月10日 (2005. 2. 10)		センター
(31) 優先権主張番号	60/491, 638	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成15年7月31日 (2003. 7. 31)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	60/491, 631		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成15年7月31日 (2003. 7. 31)	(74) 代理人	100087871
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

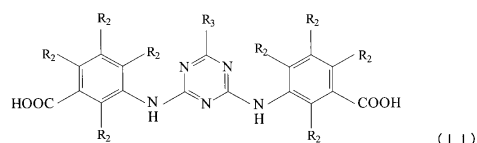
(54) 【発明の名称】 トリアジンを含む生理活性組成物

(57) 【要約】

生理活性化合物と、以下の式 (I) :



または式 (I I) :



およびそのプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含むトリアジン化合物とを含む組成物および方法。各 R_2 は、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選択される。 R_3 は、 R_3 の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換され

【特許請求の範囲】

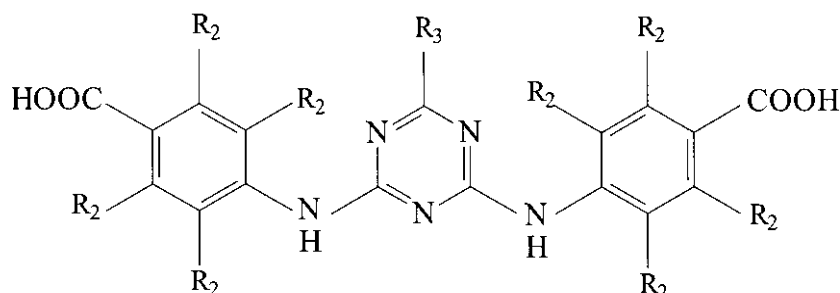
【請求項 1】

以下の：

生理活性化合物；並びに

以下の：

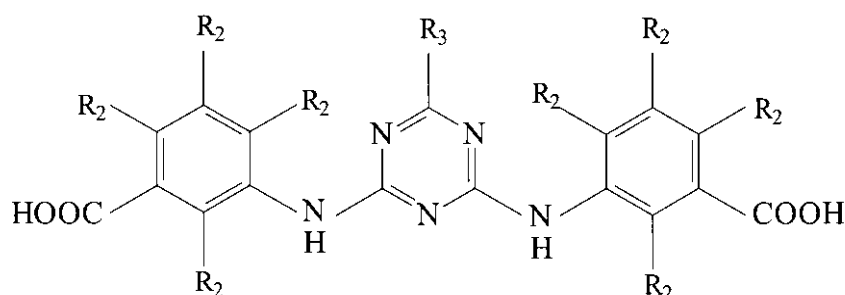
【化 1】



10

または

【化 2】



20

{ 式中、

各 R_2 は、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選

30

択され、そして R_3 は、 R_3 の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換された芳香族複素環、未置換の芳香族複素環、置換された複素環式環および未置換の複素環式環よりなる群から選択される } およびそのプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含むトリアジン化合物；

を含む生理活性組成物。

【請求項 2】

各 R_2 が、独立して、以下の：水素、未置換のアルキル基、及びヒドロキシ、エーテル、エステル、スルホネートまたはハライド官能基によって置換されたアルキル基よりなる群から選択される、請求項 1 に記載の生理活性組成物。

40

【請求項 3】

R_3 が、以下の：ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピラゾール、トリアゾール、トリアジン、キノリンおよびイソキノリンよりなる群から誘導された芳香族複素環を含む、請求項 1 に記載の生理活性組成物。

【請求項 4】

R_3 が、ピリジンまたはイミダゾールから誘導された芳香族複素環を含む、請求項 3 に記載の生理活性組成物。

【請求項 5】

R_3 が、以下の：ピリジニウム - 1 - イル、4 - (ジメチルアミノ) ピリジウム - 1 -

50

イル、3-メチルイミダゾリウム-1-イル、4-(ピロリジン-1-イル)ピリジウム-1-イル、4-イソプロピルピリジニウム-1-イル、4-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]ピリジニウム-1-イル、4-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジニウム-1-イル、4-メチルピリジニウム-1-イル、キノリニウム-1-イル、4-第三級ブチルピリジニウム-1-イルおよび4-(2-スルホエチル)ピリジニウム-1-イルよりなる群から選択される、請求項4に記載の生理活性組成物。

【請求項6】

水をさらに含む、請求項1に記載の生理活性組成物。

【請求項7】

前記生理活性化合物、前記トリアジン化合物および前記水が、実質的に均一に分散されている、請求項6に記載の生理活性組成物。 10

【請求項8】

未溶解の生理活性化合物を実質的に含有しない、請求項7に記載の生理活性組成物。

【請求項9】

前記生理活性化合物が薬剤である、請求項1に記載の生理活性組成物。

【請求項10】

前記トリアジン化合物が双性イオン性である、請求項1に記載の生理活性組成物。

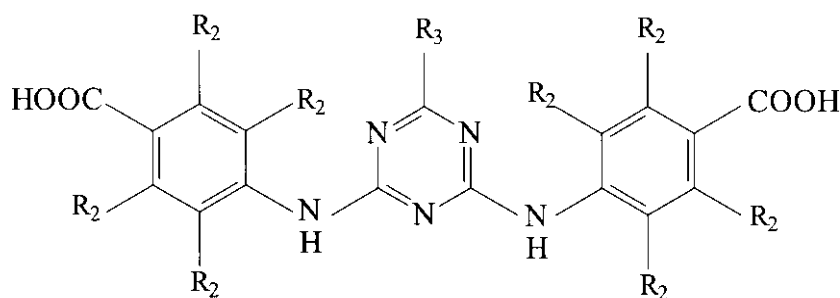
【請求項11】

クロモニックMまたはN相を含む、請求項6に記載の生理活性組成物。

【請求項12】

前記トリアジン化合物が、以下の：

【化3】



20

30

およびそのプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含む、請求項1に記載の生理活性組成物。

【請求項13】

各R₂が、独立して、以下の：水素、未置換のアルキル基、及びヒドロキシ、エーテル、エステル、スルホネートまたはハライド官能基によって置換されたアルキル基よりなる群から選択される、請求項12に記載の生理活性組成物。

【請求項14】

R₃が、以下の：ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピラゾール、トリアゾール、トリアジン、キノリンおよびイソキノリンよりなる群から選択された芳香族複素環を含む、請求項12に記載の生理活性組成物。 40

【請求項15】

R₃が、ピリジンまたはイミダゾールから誘導された芳香族複素環を含む、請求項14に記載の生理活性組成物。

【請求項16】

R₃が、以下の：ピリジニウム-1-イル、4-(ジメチルアミノ)ピリジニウム-1-イル、3-メチルイミダゾリウム-1-イル、4-(ピロリジン-1-イル)ピリジニウム-1-イル、4-イソプロピルピリジニウム-1-イル、4-[(2-ヒドロキシエチル) 50

メチルアミノ]ピリジニウム - 1 - イル、4 - (3 - ヒドロキシプロピル)ピリジニウム - 1 - イル、4 - メチルピリジニウム - 1 - イル、キノリニウム - 1 - イル、4 - 第三級ブチルピリジニウム - 1 - イルおよび 4 - (2 - スルホエチル)ピリジニウム - 1 - イルよりなる群から選択される、請求項 15 に記載の生理活性組成物。

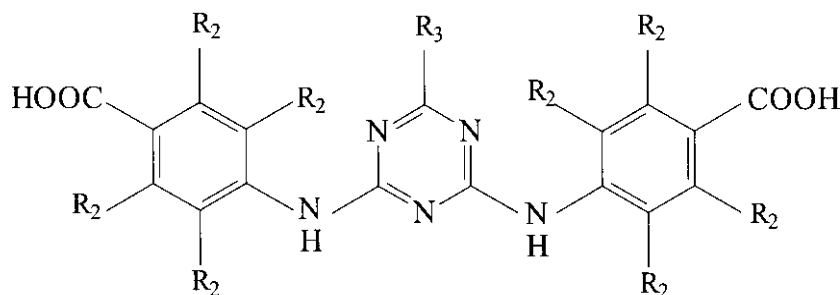
【請求項 17】

以下の工程：

(a) 生理活性化合物を提供する工程；

(b) 以下の：

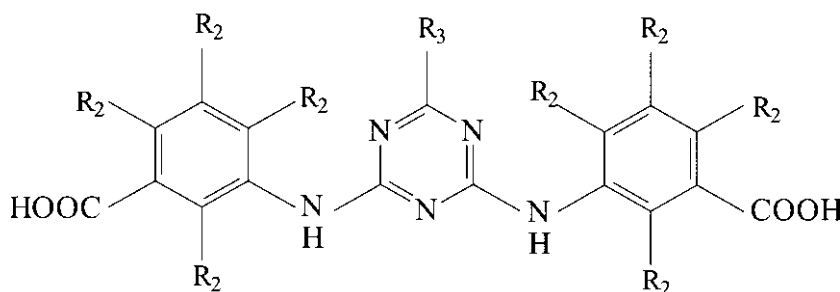
【化 4】



10

または

【化 5】



20

30

{ 式中、

各 R_2 は、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選択され、そして

R_3 は、 R_3 の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換された芳香族複素環、未置換の芳香族複素環、置換された複素環式環および未置換の複素環式環よりなる群から選択される } およびそのプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含むトリアジン化合物を提供する工程；及び

(c) 前記生理活性化合物と、前記トリアジン化合物と、溶媒とを併合し、生理活性組成物を形成する工程；
を含む、生理活性組成物の調製法。

40

【請求項 18】

前記溶媒が水を含む、請求項 17 に記載の生理活性組成物の調製法。

【請求項 19】

前記生理活性化合物と併合する前に、前記トリアジンが水溶液に溶解される、請求項 18 に記載の生理活性組成物の調製法。

【請求項 20】

前記トリアジン水溶液がクロモニック M または N 相を示す、請求項 19 に記載の生理活性組成物の調製法。

【請求項 21】

50

前記生理活性化合物が薬剤である、請求項 20 に記載の生理活性組成物の調製法。

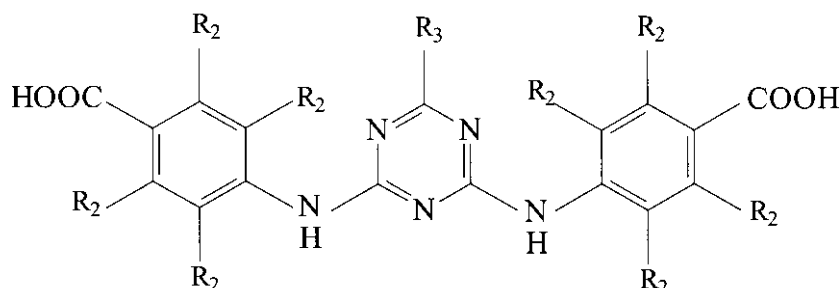
【請求項 22】

以下の工程：

(a) 生理活性化合物を提供する工程；

(b) 以下の：

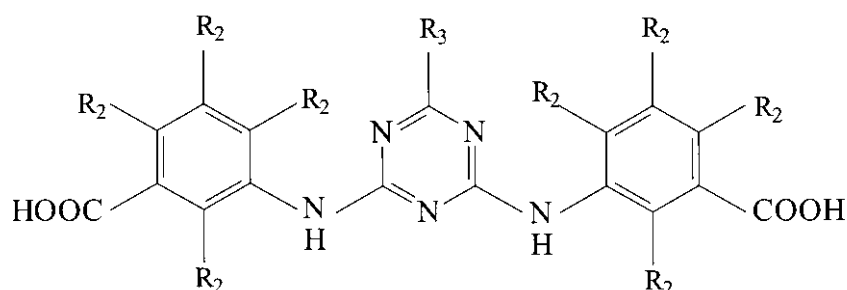
【化 6】



10

または

【化 7】



20

{ 式中、

各 R_2 は、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選択され、そして

30

R_3 は、 R_3 の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換された芳香族複素環、未置換の芳香族複素環、置換された複素環式環および未置換の複素環式環よりなる群から選択される } およびそのプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含むトリアジン化合物を提供する工程；及び

(c) 前記生理活性化合物と、前記トリアジン化合物と、溶媒とを併合して組成物を形成し、該組成物中で溶解可能な上記生理活性化合物の量が、前記トリアジン化合物を含有しない同一の組成物中で溶解可能な上記生理活性化合物の量よりも多いことを特徴とする前記組成物を形成する工程；

を含む、生理活性組成物中の生理活性化合物の溶解性を増加させる方法。

40

【請求項 23】

剤形中で溶解可能な生理活性化合物の前記量と、前記トリアジン化合物を含有しない同一の組成物中で溶解可能な生理活性化合物の前記量との比率が 2 : 1 より大きい、請求項 22 に記載の生理活性組成物中の生理活性化合物の溶解性を増加させる方法。

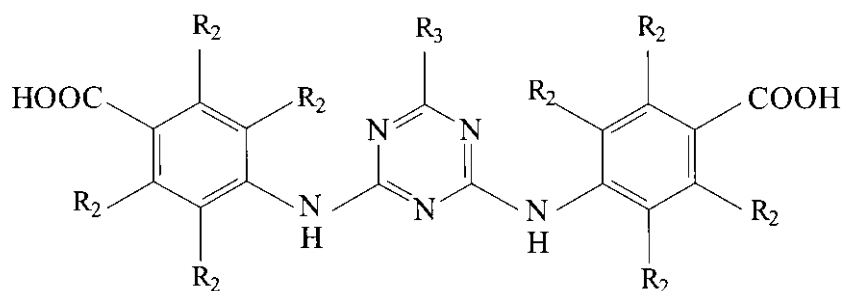
【請求項 24】

以下の工程：

(a) 生理活性化合物を提供する工程；

(b) 以下の：

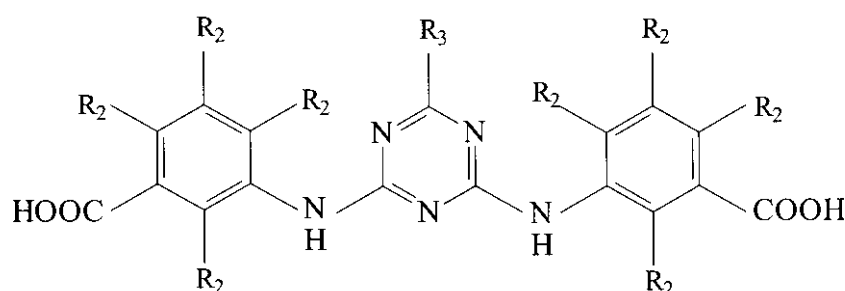
【化 8】



10

または

【化 9】



20

{ 式中、

各 R_2 は、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選択され、そして

R_3 は、 R_3 の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換された芳香族複素環、未置換の芳香族複素環、置換された複素環式環および未置換の複素環式環よりなる群から選択される } およびそのプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含むトリアジン化合物を提供する工程 ; 及び

30

(c) 前記生理活性化合物と、前記トリアジン化合物と、溶媒とを併合して組成物を形成し、該組成物中の上記生理活性化合物の安定性が、前記トリアジン化合物を含有しない同一の組成物中の上記生理活性化合物の安定性よりも高いことを特徴とする前記生理活性組成物を形成する工程 ;

を含む、生理活性組成物中の生理活性化合物の安定性を増加させる方法。

【請求項 25】

前記組成物中の前記生理活性化合物の安定性が、経時的な生理活性化合物の量の減少を特徴とし、前記経時的な生理活性化合物の量の減少が、前記トリアジン化合物を含有しない同一の組成物中の経時的な生理活性化合物の量の減少よりも少ない、請求項 24 に記載の生理活性組成物中の生理活性化合物の安定性を増加させる方法。

40

【請求項 26】

25 / 60 % RH の条件で 3 ヶ月の貯蔵後、前記組成物中の経時的な生理活性化合物の量の減少を測定する、請求項 25 に記載の生理活性組成物中の生理活性化合物の安定性を増加させる方法。

【請求項 27】

40 / 75 % RH の条件で 3 ヶ月の貯蔵後、前記組成物中の経時的な生理活性化合物の量の減少を測定する、請求項 25 に記載の生理活性組成物中の生理活性化合物の安定性を増加させる方法。

【請求項 28】

以下の工程 :

50

(a) 請求項 9 に記載の生理活性組成物を提供する工程；
 (b) 前記生理活性組成物を生物体に送達する工程；及び
 (c) 上記活性剤の送達から得られる治療効果を提供するために十分な期間で、前記生理活性組成物を前記生物体の一部と接触させたままにする工程；
 を含むドラッグデリバリー法。

【請求項 29】

前記生理活性組成物が経口的に動物に送達される、請求項 28 に記載のドラッグデリバリー法。

【請求項 30】

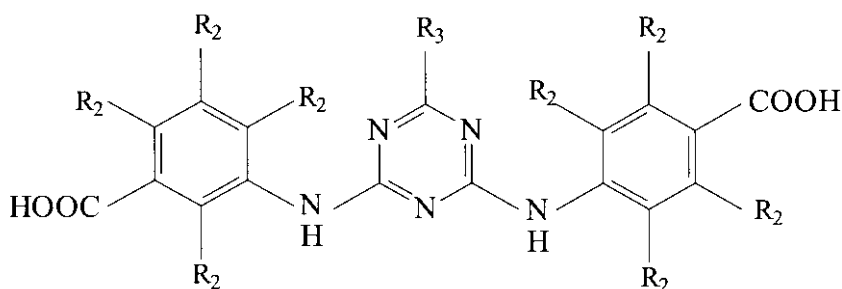
前記生理活性組成物が静脈内または筋肉内注射によって動物に送達される、請求項 28 に記載のドラッグデリバリー法。 10

【請求項 31】

以下の：

生理活性化合物；並びに

【化 10】



20

{ 式中、

各 R_2 は、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選択され、そして

R_3 は、 R_3 の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換された芳香族複素素環、未置換の芳香族複素素環、置換された複素環式環および未置換の複素環式環よりなる群から選択される } およびそのプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含むトリアジン化合物； 30

を含む生理活性組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生理活性化合物とトリアジン化合物とを含む生理活性組成物に関する。特に、本発明は、薬剤を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

生体系への生理活性化合物の送達は、一般的に、生理活性化合物の実際の化学的同一性および薬理的活性の範囲を超えて多くのパラメーターによって影響を受ける。生理活性化合物以外の配合物添加剤は、一般的に、生理活性機能を有する製品の物理化学的特性を変更するために使用される。例として、医薬剤形（すなわち、薬剤または活性医薬成分を含む製剤）は、典型的に、賦形剤と称される医薬的に不活性な成分を 1 以上含有する。賦形剤には広範囲の目的があるが、そのいくつかの例としては、製剤の物理的形態を調節すること（例えば、タブレット形成、半固体における粘度調整）、薬剤可溶化または安定化の補助、あるいは生体系における薬剤の取り込みの増強（例えば、浸透促進、選択部位の標的化）である。

【発明の開示】

40

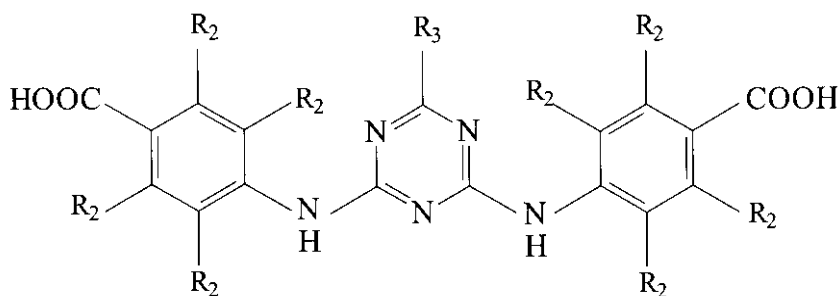
50

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は、中でも、生理活性化合物と、以下の：

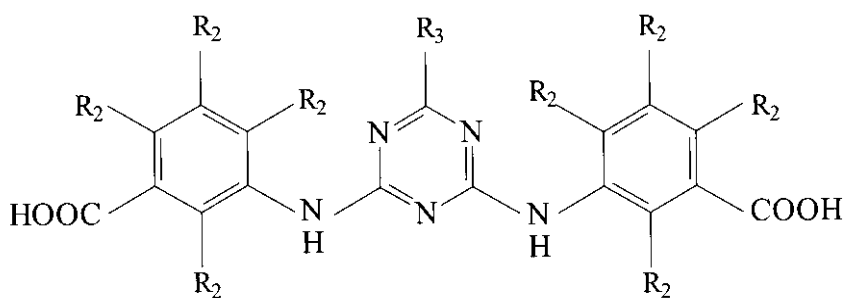
【化1】



10

または

【化2】



20

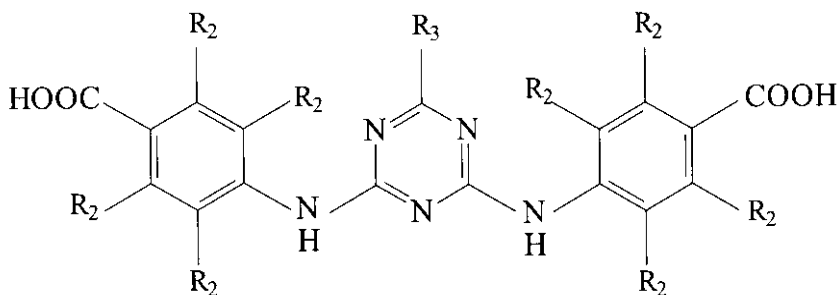
およびそのプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含むトリアジン化合物とを含む生理活性組成物を提供する。各 R₂ は、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選択される。R₃ は、R₃ の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換された芳香族複素環、未置換の芳香族複素環、置換された複素環式環および未置換の複素環式環よりなる群から選択される。

30

【0004】

本発明のもう1つの態様としては、生理活性化合物を提供する工程と、

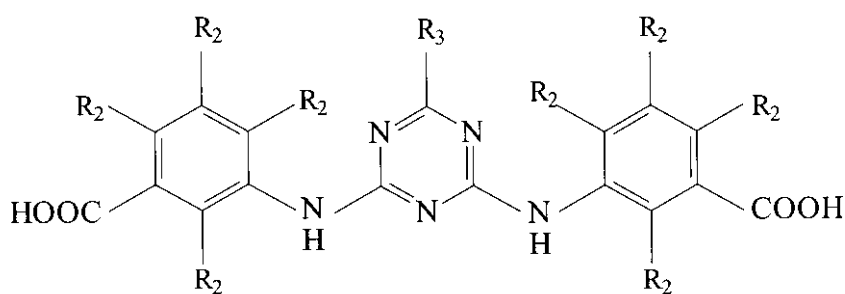
【化3】



40

または

【化 4】



10

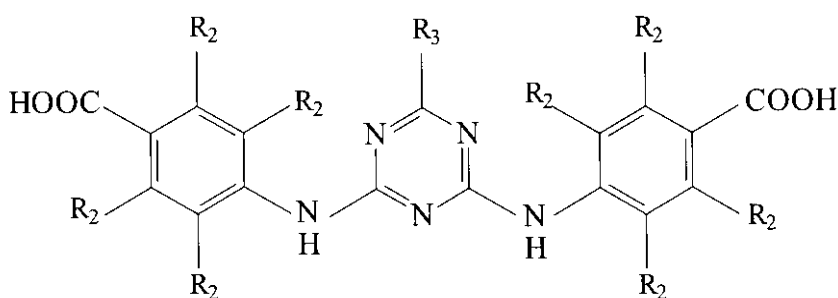
およびそのプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含むトリアジン化合物を提供する工程とを含む、生理活性組成物中の生理活性化合物の溶解性を増加させる方法が挙げられる。生理活性化合物と、トリアジン化合物と、溶媒とを併合して、組成物中に溶解した生理活性化合物の量が、トリアジン化合物を含有しない同一の組成物中で溶解可能な生理活性化合物の量よりも多いことを特徴とする組成物を形成する。言い換えれば、トリアジンを使用して、組成物中で溶解可能な生理活性化合物の量を増加させることができる。トリアジン化合物は、各 R_2 が、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選択されることを特徴とする。 R_3 は、 R_3 の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換された芳香族複素環、未置換の芳香族複素環、置換された複素環式環および未置換の複素環式環よりなる群から選択される。

20

【0005】

さらにもう1つの態様において、本発明は、生理活性化合物を提供する工程と、以下の：

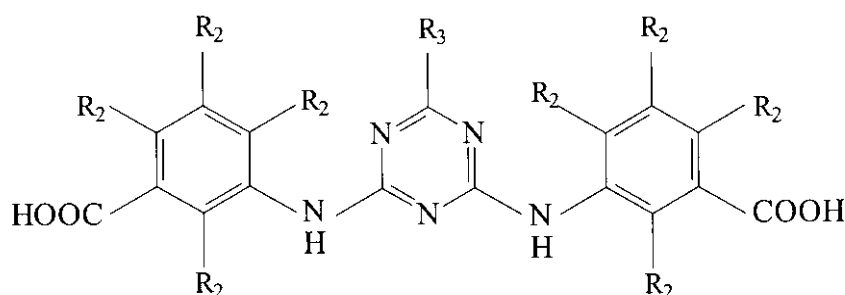
【化 5】



30

または

【化 6】



40

およびそのプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含むトリアジン化合物を提供する工程とを含む、生理活性組成物中の生理活性化合物の安定性を増加させる方法を含む。生理活性化合物と、トリアジン化合物と、溶媒とを併合して、組成物中の生理活性化合物の安

50

定性が、トリアジン化合物を含有しない同一の組成物中の生理活性化合物の安定性よりも高いことを特徴とする生理活性組成物を形成する。トリアジンを使用して、生理活性化合物を安定化させることができる。トリアジン化合物は、各 R_2 が、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選択されることを特徴とする。 R_3 は、 R_3 の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換された芳香族複素環、未置換の芳香族複素環、置換された複素環式環および未置換の複素環式環よりなる群から選択される。

【 0 0 0 6 】

本発明の様々な例証となる実施形態と組み合わせて、本発明のこれらおよび他の特徴および利点を以下に説明する。

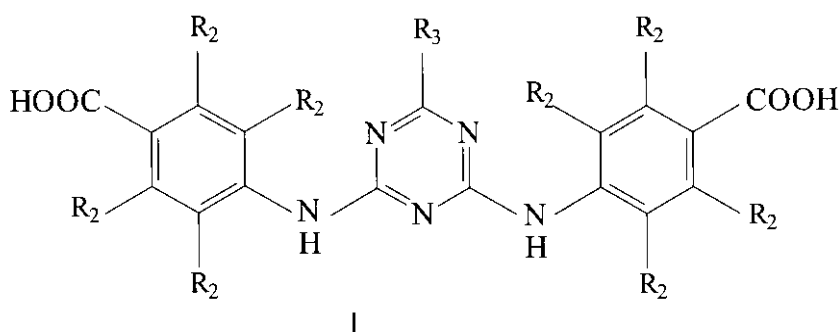
10

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 0 7 】

本発明は、生理活性化合物と、以下の：

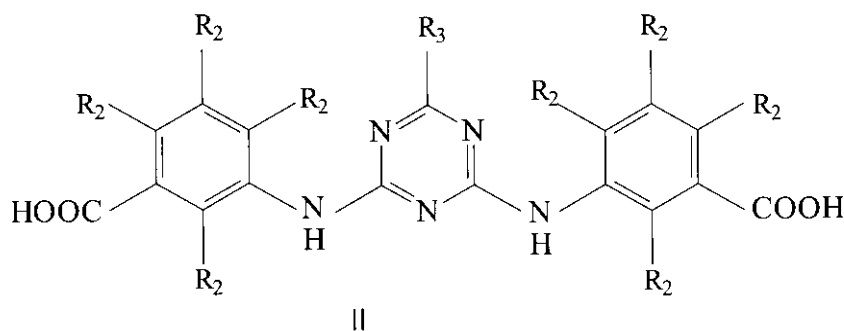
【 化 7 】



20

または

【 化 8 】



30

およびそのプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含むトリアジン化合物とを含む組成物を提供する。各 R_2 は、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選択される。 R_3 は、 R_3 の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換された、および未置換の芳香族複素環よりなる群から選択される。

40

【 0 0 0 8 】

上記式 I は、化合物のトリアジン骨格へのアミノ結合に対してパラ位であるカルボキシ (- C O O H) 基の配向を示す。式 II に示されるように、カルボキシ基がアミノ結合に対してメタ位にあってもよい。1 個のカルボキシ基がパラであり、そして他がメタであるように、2 個の位置が混合されてもよいことも理解されるべきである。

【 0 0 0 9 】

50

各 R_2 は、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選択される。好ましくは、 R_2 は、水素、あるいは置換されたか、または未置換のアルキル基である。より好ましくは、 R_2 は、水素、未置換のアルキル基、またはヒドロキシ、エーテル、エステル、スルホネートもしくはハライド官能基によって置換されたアルキル基である。最も好ましくは、 R_2 は水素である。

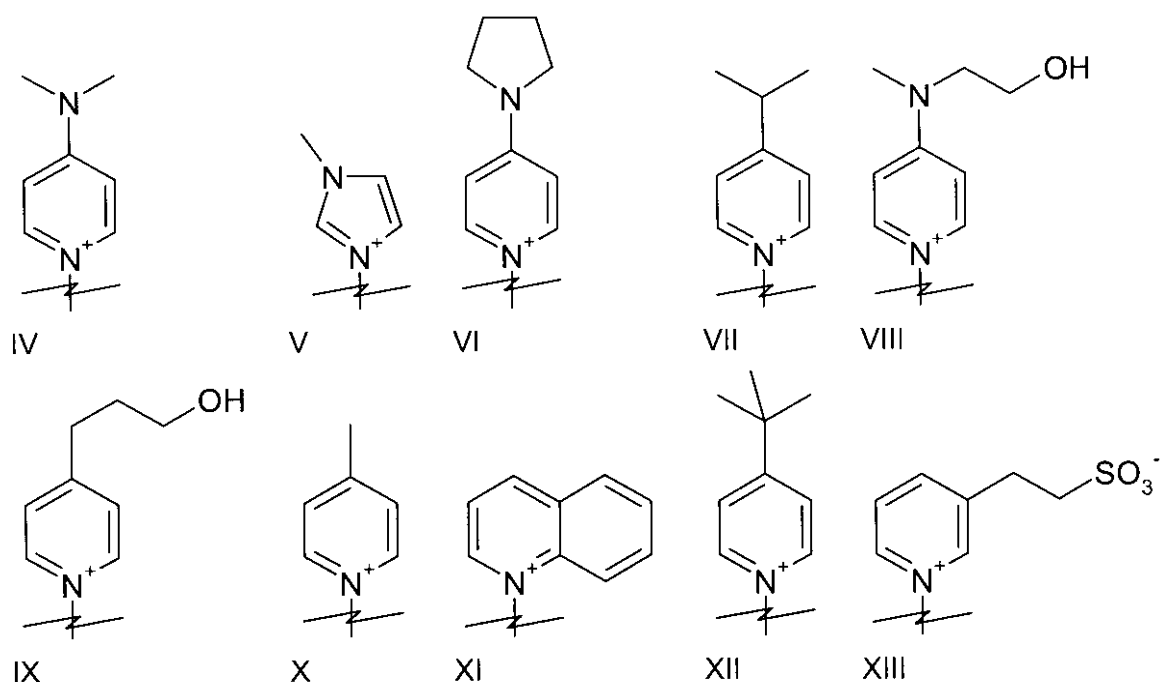
【0010】

R_3 は、 R_3 の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換された芳香族複素環、未置換の芳香族複素環、置換された複素環式環、および未置換の複素環式環よりなる群から選択されてよい。限定されないが、 R_3 は、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピラゾール、トリアゾール、トリアジン、キノリンおよびイソキノリンから誘導された芳香族複素環であり得る。好ましくは、 R_3 は、ピリジンまたはイミダゾールから誘導された芳香族複素環を含む。芳香族複素環 R_3 に対する置換基は、限定されないが、以下の置換された、および未置換の基：アルキル、カルボキシ、アミノ、アルコキシ、チオ、シアノ、アミド、スルホネート、ヒドロキシ、ハライド、ペルフルオロアルキル、アリール、エーテルおよびエステルのいずれかから選択されてよい。 R_3 に対する置換基は、好ましくは、ヒドロキシ、スルホネート、カルボキシ、ハライド、ペルフルオロアルキル、アリールおよびエーテルによって置換されたアルキル、スルホネート、カルボキシ、ハライド、ペルフルオロアルキル、アリール、エーテルおよびアルキルから選択される。 R_3 が置換されたピリジンである場合、置換基は、しばしば4位に位置する。 R_3 が置換されたイミダゾールである場合、置換基は、しばしば3位に位置する。 R_3 の適切な例としては、限定されないが、4 - (ジメチルアミノ)ピリジウム - 1 - イル、3 - メチルイミダゾリウム - 1 - イル、4 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリジウム - 1 - イル、4 - イソプロピルピリジニウム - 1 - イル、4 - [(2 - ヒドロキシエチル)メチルアミノ]ピリジニウム - 1 - イル、4 - (3 - ヒドロキシプロピル)ピリジニウム - 1 - イル、4 - メチルピリジニウム - 1 - イル、キノリニウム - 1 - イル、4 - 第三級ブチルピリジニウム - 1 - イルおよび4 - (2 - スルホエチル)ピリジニウム - 1 - イルが挙げられ、以下の式 I V ~ X I I I に示される。 R_3 が選択され得る複素環式環の例としては、例えば、モルホリン、ピロリジン、ピペリジンおよびピペラジンが挙げられる。

10

20

【化 9】



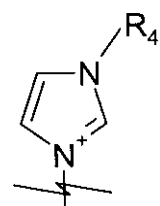
10

20

【 0 0 1 1】

上記式 V に示される R_3 基は、以下に示されるようなイミダゾール環に結合したメチル以外の置換基を有してもよい。

【化 1 0】



XIV

30

{ 式中、

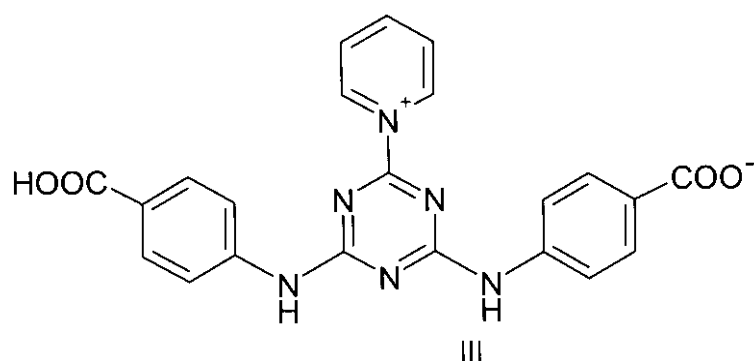
R_4 は、水素、あるいは置換されたか、または未置換のアルキル基である。いくつかの例において、 R_4 は、水素、未置換のアルキル基、またはヒドロキシ、エーテル、エステル、スルホネートもしくはハライド官能基によって置換されたアルキル基である。例えば、 R_4 は、プロピルスルホン酸、メチルまたはオレイルであってよい。 }

40

【 0 0 1 2】

上述の通り、式 I のトリアジン分子は中性であるが、しかしながら、本発明のトリアジン分子は、少なくとも 1 の見かけの正電荷を含有するイオン形態で存在してもよい。1 つの好ましい実施形態において、トリアジン分子は双性イオン性であってよい。かかる双性イオン性トリアジン分子の一例である、4 - { [4 - (4 - カルボキシアニリノ) - 6 - (1 - ピリジニウムイル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル] アミノ } ベンゾエートは以下の式 III に示され、ここでは、 R_3 は、ピリジン環の窒素原子を通してトリアジン基に結合したピリジン環である。ピリジンの窒素は正電荷を有し、そしてカルボキシ官能基の 1 つは負電荷 $-COO^-$ を有する (そして水素原子のような分離カチオンを有する)。

【化 1 1】



10

【0013】

式IIIに示される分子は、他の互変異性体の形態でも存在し得、例えば、ここでは、両方のカルボキシ官能基が負電荷を有し、そしてトリアジン基中の窒素の1個およびピリジン基中の窒素によって正電荷が保有される。

【0014】

米国特許第5,948,487号明細書(サハウアニ(Sahouani)ら)に記載の通り、式Iのトリアジン誘導体を水溶液として調製することも、または後に再溶解して水溶液を形成することが可能な塩として調製することもできる。上記Iに示されるトリアジン分子に対する典型的な合成経路は2工程プロセスを伴う。塩化シアヌルを4-アミノ安息香酸で処理し、4-{[4-(4-カルボキシアニリノ)-6-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ}安息香酸を得る。この中間体を置換されたか、または未置換の窒素含有複素環で処理する。複素環の窒素原子にトリアジン上の塩素原子の求核置換を受けさせ、対応するクロリド塩を形成する。水酸化アンモニウム中にクロリド塩を溶解させ、そしてこれをアニオン交換カラム中に通過させ、クロリドをヒドロキシドによって置換させ、続いて溶媒を除去することによって、上記式IIIに示されるもののような双性イオン性誘導体を調製する。4-アミノ安息香酸の代わりに3-アミノ安息香酸を使用することによって、上記IIに示されるもののような別の構造を得ることができる。

20

30

【0015】

一実施形態において、トリアジンは少なくとも1の見かけの正電荷を含有する。トリアジンは双性イオン性であってもよく、すなわち、少なくとも1の見かけの正電荷および1の見かけの負電荷を有する。本発明の双性イオン性トリアジンは、分離された水素原子、 $-COO^-$ を有するカルボキシ基を通して少なくとも1の見かけの負電荷を有する。トリアジンの適切な表示が2以上の共鳴構造からなるように、存在する多数のカルボキシ官能基の間で負電荷が共有され得る。あるいは、負または見かけの負電荷がトリアジン中の他の酸感性基によって保有されてもよい。

【0016】

一態様において、トリアジンを使用して、水溶液中でクロモニック(chromonic)相または集合体を形成することができる。クロモニック相または集合体は周知であり(例えば、ハンドブックオブリキッドクリスタルズ(Handbook of Liquid Crystals)、第2B巻、第XVII章、クロモニックス(Chromonics)、ジョンライドン(John Lydon)、第981~1007頁、1998を参照のこと)、そして平坦な多環芳香族分子の積層体からなる。分子は、典型的に、親水性基によって包囲された疎水性コアからなる。積層体は多数のモルフォロジーを取るが、典型的に、積層体の層によって生じる円柱を形成する傾向によって特徴付けられる。濃度の増加によって成長する分子の規則的な積層体が形成され得るが、それらは一般的に界面活性剤様特性を有さず、臨界ミセル濃度を示さない点で、それらはミセル相

40

50

とは区別される。典型的に、クロモニック相はイソデスミック (i s o d e s m i c) 特性を示し、すなわち、規則的な積層体への分子の添加によって自由エネルギーにおける単調な減少が導かれる。いくつかの実施形態において、トリアジンは水溶液中でクロモニック M または N 相のいずれかを形成する。クロモニック M 相は典型的に、六方格子に配列された分子の規則的な積層体を特徴とする。クロモニック N 相は円柱のネマチック配列を特徴とし、すなわち、ネマチック相に特徴的な円柱に沿って長距離の配列があるが、円柱中には配列がほとんどないか、または全くなく、従って M 相よりも規則性が低い。クロモニック N 相は典型的にシュリーレンテクスチャーを示し、これは透明媒体中における様々な屈折率の領域によって特徴付けられる。

【 0 0 1 7 】

いずれかの特定の理論に拘束されることは望まないが、生理活性化合物が存在し、かつ生理活性化合物がより低い溶解性を有し得る水相のようなバルク溶媒との相互作用をほとんど有さない規則的な積層体内の部位を提供することによって、規則的なクロモニック相は生理活性化合物の溶解性の増加に寄与し得ると考えられる。同様に、トリアジン分子間に分子スケールで生理活性化合物が在介または挿入され得るため、規則的なクロモニック相は、溶媒から、そして潜在的に互いから生理活性化合物を単離し得る。従って、組成物の他の化学成分、例えば、バルク溶媒、他の賦形剤および低レベル不純物の存在下で不安定である生理活性化合物は、クロモニック相による分解から保護され得る。剤形の他の物理的または包装成分、例えば、シリンジもしくはバイアルの壁、定量吸入器キャニスターの存在下で不安定である生理活性化合物は、クロモニック相による分解から保護され得る。

10

20

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態において、本発明の組成物は界面活性剤を含んでもよい。適切な界面活性剤としては、例えば、長鎖飽和脂肪酸またはアルコールおよびモノもしくはポリ不飽和脂肪酸またはアルコールが挙げられる。オレイルホスホン酸は好ましい界面活性剤である。いずれかの特定の理論に拘束されることは望まないが、界面活性剤は、生理活性化合物の分散を補助するものと考えられる。

【 0 0 1 9 】

本発明のいくつかの組成物は、アルカリ化合物を含んでもよい。適切なアルカリ化合物の例としては、エタノールアミン、水酸化ナトリウムもしくは水酸化リチウム、またはモノ、ジ、トリアミンもしくはポリアミンのようなアミンが挙げられる。再び、いずれかの特定の理論に拘束されることは望まないが、アルカリ化合物は、トリアジン化合物の溶解を補助するものと考えられる。

30

【 0 0 2 0 】

本発明で使用される生理活性化合物は、病気の診断、治療、緩和、処置または予防における使用のために、あるいは生体系の構造または機能に影響を及ぼすものとして意図された化合物として定義される。生理活性化合物の例としては、薬剤、除草剤、有害生物防除剤、フェロモンおよび抗菌剤が挙げられる。薬剤 (すなわち、医薬的に活性な成分) は、特に興味深い生理活性化合物である。あるいは、除草剤および有害生物防除剤は、植物または有害生物のような生体系に悪影響を有することを意図された生理活性化合物の例である。いずれの種類の薬剤も本発明の組成物と一緒に利用され得るが、特に興味深いものは、溶液、懸濁液または半固体剤形として配合時に相対的に不安定である薬剤、および従来の担体において溶解性が乏しい薬剤である。適切な薬剤の例としては、ステロイド性 (例えば、ハイドロコチゾン、プレドニソロン、トリアムシノロン) および非ステロイド性 (例えば、ナプロキセン、ピロキシカム) の消炎剤; 全身抗菌剤 (例えば、エリスロマイシン、テトラサイクリン、ゲンタマイシン、サルファチアゾール、ニトロフラントイン、バンコマイシン、ペニシリン V のようなペニシリン、セファレキシンのようなセファロスポリン、ならびにノルフロキサシン、フルメキン、シプロフロキサシンおよびイバフロキサシンのようなキノロン); 抗原虫剤 (例えば、メトロニダゾール); 抗真菌剤 (例えば、ナイスタチン); 冠状血管拡張剤; カルシウムチャンネル遮断剤 (例えば、ニフェジピン

40

50

、ジルチアゼム）；気管支拡張剤（例えば、テオフィリン、ピルブテロール、サルメテロール、イソプロテレノール）；コラゲナーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、エラスターゼ阻害剤、リボキシゲナーゼ阻害剤およびアンギオテンシン変換酵素阻害剤（例えば、カプトプリル、リシノプリル）のような酵素阻害剤；他の高血圧治療薬（例えば、プロプラノロール）；ロイコトリエン拮抗剤；H₂拮抗剤のような抗潰瘍剤；ステロイド性ホルモン（例えば、プロゲステロン、テストステロン、エストラジオール）；局所麻酔剤（例えば、リドカイン、ベンゾカイン、プロポフォール）；強心剤（例えば、ジギタリス、ジゴキシン）；鎮咳薬（例えば、コデイン、デキストロメトルファン）；抗ヒスタミン剤（例えば、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、テルフェナジン）；免疫応答調節剤（例えば、イミキモド、レシキモド）；麻薬性鎮痛剤（例えば、モルヒネ、フェンタニール）
 ；ペプチドホルモン（例えば、ヒトまたは動物成長ホルモン、LHRH）；アトリオペプチドのような心臓作用産物；タンパク性産物（例えば、インシュリン）；酵素（例えば、抗ブラーク酵素、リソチーム、デキストラナーゼ）；制吐剤；抗痙攣剤（例えば、カルバマジン）；免疫抑制剤（例えば、サイクロスポリン）；精神治療剤（例えば、ジアゼパム）；鎮静剤（例えば、フェノバルビタール）；抗凝血剤（例えば、ヘパリン）；鎮痛剤（例えば、アセトアミノフェン）；片頭痛剤（例えば、エルゴタミン、メラトニン、スマトリパン）；抗不整脈剤（例えば、フレカイニド）；制吐剤（例えば、メトクロプロミド、オンダンセトロン）；制癌剤（例えば、メトトレキセート）；抑制剤（例えば、フルオキセチン）および抗不安剤（例えば、パロキセチン）のような神経剤；止血剤等、ならびにそれらの医薬的に許容される塩およびエステルが挙げられる。本発明の組成物との使用に関して、モノクローナル抗体として、タンパク質およびペプチドが特に適切である。水溶液中で溶解性が乏しい薬剤、または水性環境において分解する薬剤は、本発明の組成物による使用に関して特に適用可能である。当業者は、特定の薬剤、特定の担体、特定の投与計画および所望の治療効果の十分な配慮によって治療効果量を構成する薬剤の量を容易に決定できる。

【0021】

薬剤とトリアジン化合物との重量比は、典型的に、約1：1000より大きく、通常、約1：100より大きく、しばしば約1：20より大きく、そして時には約1：10より大きい。薬剤とトリアジン化合物との重量比は、典型的に、約10：1未満、通常、約1.5：1未満、しばしば約1：1未満、そして時には約1：2未満である。

【0022】

トリアジン化合物は一般的に、それ自体、非治療的である。トリアジン化合物は剤形を変更し得、そして例えば、生物が利用可能な形態で生体系中の部位へと送達される薬剤の量に影響し得、薬剤の治療活性に明白に影響し得る。治療活性に及ぼされるこの影響は、本発明のトリアジン化合物の機能の直接的な結果であるが、トリアジン化合物が薬剤から分離された後は、それ自体が非治療的であることが一般的に好ましい。従って、非治療的とは、単離された分子の形態で、例えば動物のような生物体へと送達された時に、トリアジン化合物が明らかな治療活性を有さないことを意味する。トリアジン化合物は一般的に、生物体との生物学的相互作用に関して、主に不活性であり、従って、薬剤の担体のみとして作用する。トリアジン化合物は、好ましくは、非毒性、非突然変異誘発性および非刺激性である。

【0023】

本発明の組成物は、タブレット、カプセル、液体溶液およびシロップのような経口；水性または油性溶液または懸濁液のような静脈内、筋肉内または腹腔内注射によって；皮下注射によって；クリーム、ゲル、接着性パッチ、座薬および鼻腔スプレーのような経皮性、局所的または粘膜剤形への組み入れによるものを含む、様々な経路のドラッグデリバリーにおける用途を見出す。本発明の組成物は、様々な内部器官および組織、例えば、がん腫瘍中に植込み、または注入されてもよく、あるいは外科手順の間のように内部の体腔へと直接適用されてもよい。また本発明の組成物は、加圧定量吸入器（pressurized meter dose inhaler）、例えば、本明細書に援用される米国特

10

20

30

40

50

許第 5, 836, 299 号明細書 (クウォン (Kwon) ら) に記載のもの ; および噴霧器、例えば、本明細書に援用される米国特許第 6, 338, 443 号明細書 (パイパー (Piper) ら) に記載のもののような吸入剤形における使用にも適切である。一種の実施形態において、本発明の液体または半固体組成物は、胃腸管内の特定の位置で組成物を放出するように設計された経口送達のためのカプセル内に含有され得る。もう一種の実施形態において、本発明の組成物は、油中水エマルジョンの不連続相であってもよい。

【0024】

本発明の組成物は、任意に、生理活性化合物およびトリアジン化合物に加えて、例えば、開始剤、充填剤、可塑剤、架橋剤、粘着付与剤、結合剤、酸化防止剤、安定剤、界面活性剤、可溶化剤、緩衝剤、浸透促進剤、接着剤、粘度促進剤、着色剤、着香剤およびそれらの混合物のような他の成分を 1 以上含み得る。生理活性化合物の組み合わせも使用されてよい。

10

【0025】

もう 1 つの態様において、本発明は、生理活性化合物を提供する工程と、式 I または II (式中、各 R_2 は、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選択され、そして R_3 は、 R_3 の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換された、および未置換の芳香族複素環よりなる群から選択される) の分子およびプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含むトリアジン化合物を提供する工程と、を含む、生理活性組成物の調製法を含む。生理活性化合物と、トリアジン化合物と、溶媒とを組み合わせて、生理活性組成物を形成する。溶媒は、生理活性化合物およびトリアジン化合物を溶解または分散可能な液体または半固体である。溶媒は最終剤形中に残存してもよい。医薬組成物中、例えば、水、エタノール、プロピレングリコールまたは 1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエチレンのような医薬的に容認できる賦形剤は最終剤形中に残存してもよい。あるいは、溶媒をプロセスの目的のために使用して、最終剤形の調製前に除去してもよい。例えば、蒸留または溶媒除去、空気衝突乾燥、空気乾燥もしくはエバポレーション、および / または真空乾燥を含む、当業者に既知のいずれかの方法によってプロセス溶媒を除去することができる。典型的な加工溶媒としては、例えば、メタノール、酢酸エチル、ヘプタン、ヘキサンおよびアセトンが挙げられる。水のような、最終剤形における使用に関して容認できる溶媒を加工溶媒として使用してもよい。

20

【0026】

トリアジンと生理活性化合物とを混合することによって、本発明の組成物を調製することができる。例えば、トリアジンを水溶液に溶解させて、そして生理活性化合物をトリアジン溶液に添加する。最終剤形を調製するために、その後で希釈されるトリアジンと生理活性化合物との濃縮貯蔵溶液を調製することが望ましい。同様に、追加的な成分を初期のトリアジン溶液に添加してもよく、またはトリアジンと生理活性化合物との得られた混合物に添加してもよい。好ましい実施形態において、トリアジン溶液はクロモニック M または N 相を示す。クロモニック溶液は、適度に、または非常に粘性である。15 重量 % のトリアジンを含有するクロモニック溶液の典型的な溶液粘度は、室温で約 100 センチポアズと約 700 センチポアズとの間、より好ましくは、室温で約 200 センチポアズと 400 センチポアズとの間である。最終剤形の 1 以上の成分の溶解または混合を補助するため、1 以上の中間溶液を加熱することが望ましい。

30

40

【0027】

もう 1 つの例において、生理活性化合物を水溶液に溶解してよく、そしてトリアジンを生理活性化合物溶液に添加する。

【0028】

一態様において、生理活性化合物の提供と、式 I または II (式中、各 R_2 は、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選択され、そして R_3 は、 R_3 の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換された、および未置換の芳香族複素環よりなる群から選択される) の分子およびプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含むトリアジン化合物の提供とを含む、生理活性組成物中の生理活性化合物

50

の溶解性を増加するための方法として、本発明を使用することができる。生理活性化合物と、トリアジン化合物と、溶媒とを組み合わせ、組成物中に溶解した生理活性化合物の量が、トリアジン化合物を含有しない同一の組成物中で溶解可能な生理活性化合物の量よりも多いことを特徴とする生理活性組成物を形成する。トリアジン化合物を使用して組成物中に溶解可能な生理活性化合物の量と、トリアジン化合物を含有しない同一の組成物中で溶解可能な生理活性化合物の量との比率は約 1 . 5 : 1 より高く、いくつかの場合、2 : 1 より高い。いくつかの実施形態において、トリアジン化合物を使用して組成物中に溶解可能な生理活性化合物の量と、トリアジン化合物を含有しない同一の組成物中で溶解可能な生理活性化合物の量との比率は約 1 0 0 : 1 より高くてもよい。

【 0 0 2 9 】

もう 1 つの態様において、本発明は、生理活性化合物の提供と、式 I または II (式中、各 R_2 は、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選択され、そして R_3 は、 R_3 の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換された、および未置換の芳香族複素環よりなる群から選択される) の分子およびプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含むトリアジン化合物の提供とを含む、生理活性組成物中の生理活性化合物の安定性を増加させる方法を含む。生理活性化合物と、トリアジン化合物と、溶媒とを組み合わせ、組成物中の生理活性化合物の安定性が、トリアジン化合物を含有しない同一の組成物中の生理活性化合物の安定性よりも高いことを特徴とする生理活性組成物を形成する。安定性は、温度、相対湿度等のような貯蔵条件によって影響を受ける。本発明の生理活性組成物の安定性は、25 / 60 % RH および 40 / 75 % RH のような典型的な貯蔵条件下で典型的に増加および測定される。

【 0 0 3 0 】

しばしば、生理活性化合物の初期量を 1 0 0 % 含量と考慮して時間の関数として組成物中の生理活性化合物の量の減少を測定することによって、安定性を特徴付ける。例えば、生理活性化合物の初期量の 9 5 % の測定は、生理活性化合物の初期量の 5 % の減少に等しい。本発明の方法および組成物を使用する、または含む剤形は、経時的な生理活性化合物の量の減少が、トリアジン化合物を含有しない同一の剤形中での経時的な生理活性化合物の量の減少未満であることを特徴とする。生理活性化合物の量の減少の低下は、典型的に、4 週間 ~ 3 年、例えば、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年および 2 年の範囲の時間の長さで観察される。経時的な生理活性化合物の量の減少の比率は、トリアジン化合物を含有しない同様の剤形に対する経時的な生理活性化合物の量の減少と比較して、好ましくは約 3 : 4 未満、より好ましくは約 1 : 2 未満、そして最も好ましくは約 1 : 4 未満である。剤形は、1 種より多くの生理活性化合物、例えば、エナラプリルとフェロジピンのような 2 種の生理活性物質の組み合わせを含み得、そして生理活性化合物の一方または両方で、かかる剤形の安定性の改善が見られ得る。

【 0 0 3 1 】

もう 1 つの態様において、本発明は、薬剤と、式 I または II (式中、各 R_2 は、独立して、いずれかの電子供与性基、電子求引性基および電子中性基から選択され、そして R_3 は、 R_3 の環内の窒素原子を通してトリアジン基に結合された、置換された、および未置換の芳香族複素環よりなる群から選択される) の分子およびプロトン互変異性体ならびにそれらの塩を含むトリアジン化合物とを含む生理活性組成物の提供を含む、ドラッグデリバリー法を含む。生理活性組成物は生物体に送達され、そして薬剤の送達から得られる治療効果を提供するために十分な期間で生物体の一部と接触させたままにされる。生理活性組成物は、例えば、経口的に、静脈内、皮下、腫瘍内または筋肉内注射によって、経口吸入または鼻吸入、あるいは当該分野で既知のいずれかの他の適切なドラッグデリバリー法によって、動物に送達されてよい。

【 実施例 】

【 0 0 3 2 】

実施例 1 ~ 4

トリアジン化合物を含有する塩基性溶液中のイミキモド溶解性を以下の通り決定した。

約 1 g の 1 - [4 , 6 - ビス (4 - カルボキシアニリノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル] - 4 - (ジメチルアミノ) ピリジニウムクロリドを、モル当量の対イオン塩基を含有する蒸留水 9 g に添加することによって溶液を調製した。溶液を 70 °C まで加熱し、過剰量のイミキモド (約 0 . 1 g) を溶液に添加し、そして約 1 4 時間撹拌した。次いで、未溶解の固体を除去するための 5 . 0 μ m フィルターによる濾過より少なくとも 5 時間前に、溶液を室温まで冷却させた。これらの溶液は 9 と 10 との間の pH を有した。次いで、HPLC によってイミキモド濃度を決定した。この時、0 . 45 μ m フィルターを通して溶液をさらに濾過した。調製された溶液中のトリアジン化合物の濃度、対イオン塩基の種類および測定されたイミキモド溶解性を以下の表 1 に示す。6 . 05 の pH を有し、トリアジン化合物を含有しない緩衝溶液中のイミキモド溶解性は、0 . 02 mg / mL である。7 . 82 の pH を有し、トリアジン化合物を含有しない緩衝溶液中のイミキモド溶解性は、0 . 0012 mg / mL である。

10

【 0 0 3 3 】

【 表 1 】

表 1 - トリアジン化合物を含む溶液中のイミキモド溶解性			
実施例	トリアジン化合物 (%)	対イオン塩基	イミキモド溶解性 [%w/w]
1	10	エタノールアンモニウム	0.16
2	20	エタノールアンモニウム	0.22
3	10	イソプロピルアンモニウム	0.38
4	10	ポリオキシプロピレン-グリコールアンモニウム (D400)	1.23

20

【 0 0 3 4 】

実施例 5 ~ 9

トリアジン化合物を含有する溶液中のリドカイン溶解性を以下の通り決定した。1 - [4 , 6 - ビス (4 - カルボキシアニリノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル] - 4 - (ジメチルアミノ) ピリジニウムクロリド (6 . 0027 g) と、エタノールアミン (1 . 35 g) と、蒸留水 (18 . 00 g) とを組み合わせることによって貯蔵溶液を調製した。固体が溶解して 20 % w / w トリアジン化合物を有する溶液が得られるまで、この溶液を撹拌した。貯蔵溶液からアリコートを取り出し、そして各トリアジン濃度に達するまで蒸留水でアリコートを希釈することによって、様々なトリアジン濃度を有する溶液 (表 2 に示す) を調製した。各溶液に過剰量 (少なくとも 3 倍) のリドカインを添加し、そして周囲温度で少なくとも 2 4 時間振盪させた。

30

【 0 0 3 5 】

0 . 45 μ m フィルターを通して溶液を濾過して未溶解の固体を除去し、次いで、リドカイン濃度に関して HPLC によって分析した。調製された溶液中のトリアジン化合物の濃度および測定されたリドカイン溶解性を以下の表 2 に示す。

40

【 0 0 3 6 】

【表 2】

表 2 - トリアジン化合物を含む溶液中のリドカイン溶解性		
実施例	トリアジン化合物濃度 [%w/w]	リドカイン溶解性 [%w/w]
5	5	0.79
6	7.5	0.74
7	10	0.78
8	15	0.86
9	20	1.18

10

【0037】

実施例 10 ~ 14

トリアジン化合物を含有する溶液中のアレンドロネート溶解性を以下の通り決定した。

1 - [4 , 6 - ビス (4 - カルボキシアニリノ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル]
- 4 - (ジメチルアミノ) ピリジニウムクロリド (4 . 0 2 1 6 9 g) と、エタノールア
ミン (0 . 8 8 9 8 g) と、蒸留水 (1 2 . 0 0 1 9 g) とを組み合わせることによって
貯蔵溶液を調製した。固体が溶解して 2 0 % w / w トリアジン化合物を有する溶液が得ら
れるまで、この溶液を撹拌した。貯蔵溶液からアリコートを取り出し、そして所望のトリ
アジン濃度に達するまで蒸留水でアリコートを希釈することによって、様々なトリアジン
濃度を有する溶液 (表 3 に示す) を調製した。各溶液に過剰量のアレンドロネートを添加
し、そして周囲温度で少なくとも 2 4 時間振盪させた。

20

【0038】

0 . 4 5 μ m フィルターを通して溶液を濾過して未溶解の固体を除去し、次いで、アレ
ンドロネート濃度に関して毛管電気泳動法 (機器 : アギレント テクノロジーズ (A g i
l e n t t e c h n o l o g i e s) からの G 1 6 0 0 A X ³⁰ C E システム ; 毛管 :
3 0 c m × 5 0 μ i d 溶融シリカ ; 緩衝剤 : 2 0 m M ピリジンジカルボン酸 + 2 0 0 μ
g / m L ポリブレン流動逆転剤、p H 1 2 ; 毛管調製 : 3 分 バッファーフラッシュ ;
毛管温度 : 2 5 ; 注入 : 5 0 m b a r で 1 0 秒の加圧注入 ; 電位 : - 2 0 k V ; 実行時
間 : 1 5 分 ; 検出器 : U V 、 2 3 0 n m の参照で 3 5 0 n m) によって分析した。トリア
ジン化合物の濃度および測定されたアレンドロネートの溶解性を以下の表 3 に示す。過剰
量のアレンドロネートを蒸留水に添加し、2 4 時間振盪し、濾過し、そして上記の通り毛
管電気泳動法によって分析することによって、蒸留水中アレンドロネートの溶解性を決定
した。蒸留水中のアレンドロネートの溶解性は 3 . 1 % [w / w] であった。

30

【0039】

【表 3】

表 3 - トリアジン化合物を含む溶液中のアレンドロネート溶解性		
実施例	トリアジン化合物 (%)	アレンドロネート溶解性 [%w/w]
10	5	7.2
11	7.5	8.1
12	10	11.0
13	15	13.5
14	20	11.2

10

【0040】

いくつかの実施形態に関連して、本発明が説明された。前述の詳細な説明および実施例は、理解を明瞭にするためだけに提供され、それによって不必要な限定が生じないことは理解される。本発明の精神および範囲から逸脱することなく、記載された実施形態に多くの変更をもたらしてよいことは、当業者には明白であろう。従って、本発明の範囲は、本明細書に記載の構成および構造の厳密な詳細に限定されるべきではないが、請求の範囲の言語によって限定される。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US04/24515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 9/00 US CL : 424/400 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/400 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) Please See Continuation Sheet												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
A	US 5,948,487 A (SAHOUNI et al) 07 September 1999 (07.09.1999), see entire document.	1-31										
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"I" 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</td> </tr> <tr> <td>"B" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I" 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	"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I" 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											
"B" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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											
"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)	"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											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 15 November 2004 (15.11.2004)		Date of mailing of the international search report 15 DEC 2004										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Humera N. Sheikh <i>J. Roberts for</i> Telephone No. (571) 272-1600										

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US04/24515

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
WEST
triazine

フロントページの続き

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

(74)代理人 100127085

弁理士 越阪部 倫子

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 サホーアニ, ハッサン

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

(72)発明者 シェラー, ロバート エー.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

(72)発明者 ジュマ, ムハンナド

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

(72)発明者 ザラガ, イシドロ アンジェロ エリーザー

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

(72)発明者 ボーゲル, キム エム.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

(72)発明者 ボーゲル, デニス イー.

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

(72)発明者 ゾウ, ウェイ

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 5 1 3 3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

F ターム(参考) 4C076 AA11 BB01 BB11 CC29 DD60E FF15

4C084 AA17 MA05 MA17 MA52 MA66 NA02 ZC022

【要約の続き】

た芳香族複素環、未置換の芳香族複素環、置換された複素環式環および未置換の複素環式環よりなる群から選択される。