

(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2010-520291

(P2010-520291A)

(43) 公表日 平成22年6月10日 (2010.6.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 295/10 (2006.01)	C O 7 D 295/10 C S P A	4 C O 8 6
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-552765 (P2009-552765)
 (86) (22) 出願日 平成20年3月7日 (2008.3.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年10月14日 (2009.10.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/003183
 (87) 国際公開番号 W02008/109175
 (87) 国際公開日 平成20年9月12日 (2008.9.12)
 (31) 優先権主張番号 60/893,494
 (32) 優先日 平成19年3月7日 (2007.3.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

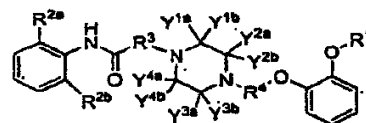
(71) 出願人 509049012
 コンサート ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レ
 キシントン ハイデン アベニュー 99
 スイート 500
 (74) 代理人 100095832
 弁理士 細田 芳徳
 (72) 発明者 ハーベソン, スコット, エル.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 140 ケンブリッジ, ナンバー5, ペン
 バートン ストリート 203

最終頁に続く

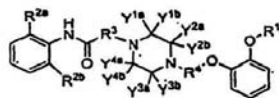
(54) 【発明の名称】 抗狭心症化合物としての重水素化ピペラジン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、脂肪酸酸化を部分的に阻害する新規式Iの化合物およびその薬学的に許容され得る塩に関する。より具体的に、本発明は、ラノラジンの誘導体である新規化合物に関する。また、本発明は、本発明の1つ以上の化合物および担体を含む組成物、ならびに部分的脂肪酸酸化インヒビター、例えばラノラジンによって有利に治療される疾患および状態の治療方法における開示された化合物および組成物の使用を提供する。式A中、YまたはRの少なくとも1つが重水素原子を含む。



(A)

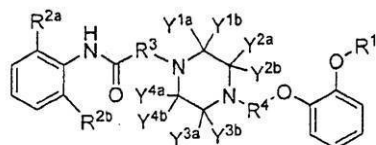


(A)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式A:



(式中、 R^1 、 R^{2a} 、および R^{2b} のそれぞれが独立して、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CDH}_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{H}$ 、および $-\text{CD}_3$ から選択される；

R^3 が $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CDH}-$ 、および $-\text{CD}_2-$ から選択される；

R^4 が $-\text{C}(\text{R}^5)_2-\text{CR}^5\text{OH}-\text{C}(\text{R}^5)_2-$ であり、ここで各 R^5 が独立して、DおよびHから選択される；

各Yが独立して、HおよびDから選択される；

各YがHである場合、少なくとも1つのRが重水素原子を含む)
の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

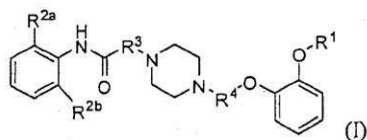
各Yが同じである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

各Yが重水素である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

式I:



(式中、 R^1 、 R^{2a} 、および R^{2b} のそれぞれが独立して、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CDH}_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{H}$ 、および $-\text{CD}_3$ から選択される；

R^3 が $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CDH}-$ 、および $-\text{CD}_2-$ から選択される；

R^4 が $-\text{C}(\text{R}^5)_2-\text{CR}^5\text{OH}-\text{C}(\text{R}^5)_2-$ であり、ここで各 R^5 が独立して、DおよびHから選択される；
少なくとも1つのRが重水素原子を含む)

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

R^1 、 R^{2a} 、および R^{2b} のそれぞれが独立して $-\text{CH}_3$ および $-\text{CD}_3$ から選択され、 R^3 が $-\text{CH}_2-$ 、
および $-\text{CD}_2-$ から選択される、請求項 1～4 いずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が $-\text{CD}_3$ である、請求項 1～5 いずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

R^{2a} および R^{2b} が同時に $-\text{CD}_3$ または $-\text{CH}_3$ である、請求項 1～6 いずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

R^{2a} および R^{2b} が同時に $-\text{CD}_3$ である、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

R^3 が $-\text{CD}_2-$ である、請求項 1～8 いずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

R^4 が $-\text{CD}_2-\text{CR}^5\text{OH}-\text{C}(\text{R}^5)_2-$ または $-\text{C}(\text{R}^5)_2-\text{CR}^5\text{OH}-\text{CD}_2-$ である、請求項 1～9 いずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

R^4 が $-\text{CD}_2-\text{CR}^5\text{OH}-\text{CD}_2-$ である、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^4 が $-CD_2-CD(OH)-CD_2-$ である、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

以下の表

化合物	各 Y	R^1	R^{2a}	R^{2b}	R^3	R^4
100	H	CD_3	CH_3	CH_3	CD_2	$CH_2CH(OH)CH_2$
101	H	CH_3	CD_3	CD_3	CD_2	$CH_2CH(OH)CH_2$
102	H	CD_3	CH_3	CH_3	CH_2	$CD_2CD(OH)CD_2$
103	H	CH_3	CD_3	CD_3	CH_2	$CD_2CD(OH)CD_2$
104	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_2	$CD_2CD(OH)CD_2$
105	H	CD_3	CH_3	CH_3	CD_2	$CD_2CD(OH)CD_2$
106	H	CH_3	CD_3	CD_3	CD_2	$CD_2CD(OH)CD_2$
107	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_2	$CD_2CD(OH)CD_2$

10

の化合物のいずれかから選択される、請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 4】

以下の表

108	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_2	$CH_2CH(OH)CH_2$
109	H	CD_3	CH_3	CH_3	CH_2	$CH_2CH(OH)CH_2$
110	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_2	$CD_2CD(OH)CD_2$

20

の化合物のいずれかから選択される、請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 5】

重水素として示されない任意の原子が天然同位体存在度で存在する、請求項 1 ～ 1 4 いずれかに記載の化合物。

【請求項 1 6】

有効量の請求項 1 または 4 記載の化合物、および許容され得る担体を含み、発熱物質を含まない組成物。

【請求項 1 7】

組成物が医薬使用のために配合され、担体が薬学的に許容され得る担体である、請求項 1 6 記載の組成物。

【請求項 1 8】

虚血；狭心症；心不全後の左心室リモデリング；不整脈；うっ血性心不全；心筋梗塞；糖尿病；肥満；高血清コレステロール；ウイルス感染；内皮機能不全；遊離脂肪酸流動の急性増加の病理学的影響；炎症性疾患；増殖性疾患；および創傷から選択される疾患もしくはは状態に罹患している被験体または該疾患もしくはは状態の疑いがある被験体の治療に有用な第二治療剤をさらに含んでなる、請求項 1 7 記載の組成物。

【請求項 1 9】

第二治療剤が、カルシウムチャンネル遮断薬； β 遮断薬；硝酸塩；リモデリング剤；ステロール吸収インヒビター；ナトリウム-水素交換体1型インヒビター；HMG CoAレダクターゼインヒビター；UCPインヒビター；Fasインヒビター；アデノシンA-3レセプターアゴニスト；アルドステロンアンタゴニスト；およびキノリンまたはその誘導体もしくはは中間体から選択される、請求項 1 8 記載の組成物。

40

【請求項 2 0】

第二治療剤が β 遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬または硝酸塩から選択される、請求項 1 9 記載の組成物。

【請求項 2 1】

第二治療剤がアムロジピン、アテノロール、またはニトログリセリンである、請求項 2 0 記載の組成物。

50

【請求項 2 2】

治療をする必要がある被験体において、請求項 1 2 記載の組成物を該被験体に投与する工程を含む、虚血；慢性狭心症；不安定狭心症；不整脈；うっ血性心不全；心筋梗塞；糖尿病；遊離脂肪酸流動の急性増加の他の病理学的影響；炎症性疾患；増殖性疾患；および創傷から選択される疾患または状態の治療方法。

【請求項 2 3】

疾患または状態が慢性狭心症および不安定狭心症から選択される、請求項 2 2 記載の方法。

【請求項 2 4】

カルシウムチャンネル遮断薬； β 遮断薬；硝酸塩；リモデリング剤；ピリドキサル-5'-リン酸；ステロール吸収インヒビター；ナトリウム-水素交換体1型インヒビター；アルドステロンアンタゴニスト；HMG CoAレダクターゼインヒビター；アデノシンA-3レセプターアゴニスト；HMG CoAレダクターゼインヒビター；ステロール吸収インヒビター；コレステロールエステル輸送タンパク質(CETP)インヒビター；UCPインヒビター；Fasインヒビター；キノリンまたはその誘導体もしくは中間体から選択される1つ以上の第二治療剤；ならびに化学療法剤を、治療の必要がある被験体に同時投与するさらなる工程を含む、請求項 2 2 または 2 3 記載の方法。

【請求項 2 5】

疾患または障害が心臓血管疾患であり、第二治療剤が β 遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬および硝酸塩から選択される、請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 2 6】

第二治療剤がアムロジピン、アテノロール、およびニトログリセリンから選択される、請求項 2 5 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、2007年3月7日に出願された米国仮特許出願第60/893,494号の利益を主張する。上記出願の全教示は参照によって本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

ラノラジンは、1-[3-(2-メトキシフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-4-[(2,6-ジメチルフェニル)アミノカルボニルメチル]ピペラジン；およびN-(2,6-ジメチルフェニル)-4-[2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェノキシ)プロピル]ピペラジン-1-アセトアミドとしても公知であり、部分脂肪酸酸化(pFOX)インヒビターである。これらの合成は、米国特許第4,567,264号に記載されている。

【0003】

ラノラジンは、心拍数または血圧の減少なしに抗狭心症および抗虚血の効果を有する経口投薬化合物である。作用のメカニズムは未知であり、安定な狭心症における化合物の電気生理学およびその効能は明確に理解されていないがイオンチャンネルインヒビターであると考えられている(Pharmacology Review CDER Approval Package for Application Number NDA 21-526およびAntzelevitch, Cら、Circulation 2004, 110, p.904-910参照)。最近の刊行物によって、遅いナトリウム電流のインヒビターとしてのラノラジンを支持するデータが報告され、その心臓血管活性を説明することができた(Undrovinas, AIら、J Cardiovasc Electrophysiol 2006, 17:S169; Hale SLら、J Pharmacol Exp Ther 2006, 31 : 418およびFredj S ら、Br J Pharmacol 2006, 148:16参照)。

【0004】

ラノラジンは、最大用量の別の抗狭心症薬を用いた治療にもかかわらず症状がある慢性狭心症を有する患者の臨床試験で評価されている。狭心症発作頻度およびニトログリセリ

10

20

30

40

50

ン使用における統計学的に有意な減少が臨床で示されている。臨床試験によって、運動持続期間および狭心症までの時間における統計学的に有意な増大も示されている。Stone PHら、J Am Coll Cardiol 2006, 48, 566; Chaitman, BRら、Circulation 2002, 106(19, 別冊2): Abst 1649; およびNDAで承認された表示第021526号, Drugs@FDA.gov websiteを参照。

【0005】

ラノラジンは、他の抗狭心症薬で十分な応答を達成しなかった慢性狭心症の患者の治療に承認されている。ラノラジンは、カルシウムチャンネル遮断薬、β遮断薬、および硝酸塩などの、他の抗狭心症薬との併用で承認されている。また現在、ラノラジンは、不安定狭心症(急性冠状動脈症候群)の治療について米国で第III相試験中である。

10

【0006】

ラノラジンの有利な活性にも関わらず、依然として前記疾患および状態を治療する新規化合物が必要である。

【発明の概要】

【0007】

(発明の概要)

本発明は、脂肪酸酸化を部分的に阻害する新規化合物およびその薬学的に許容され得る塩に関する。より具体的には、本発明は、ラノラジンの誘導体である新規化合物に関する。また、本発明は、本発明の1つ以上の化合物および担体を含む組成物、ならびに部分的な脂肪酸酸化インヒビター、例えばラノラジンによって有利に治療される疾患および状態の治療方法における開示された化合物および組成物の使用を提供する。

20

【発明を実施するための形態】

【0008】

(発明の詳細な説明)

用語「改善する」および「治療する」は、相互に交換して使用され、治療および(発症の可能性を減らす)予防治療の両方を含む。両方の用語は、疾患(例えば、本明細書に記載される疾患または障害)の発症または進行を減らす、抑える、弱める、少なくする、止める、もしくは安定化させること、該疾患の重篤度を小さくすることまたは該疾患に関連する症状を改善することを意味する。

【0009】

用語「部分的な脂肪酸酸化インヒビター」とは、脂肪酸の酸化でATP産生を抑制し、結果としてグルコースおよび乳酸の酸化でATP産生を刺激する化合物のことをいう。

30

【0010】

「疾患」は、細胞、組織または器官の正常な機能を損なうまたは阻害する任意の状態または障害を意味する。

【0011】

合成に使用される元々の化学物質に応じて、合成された化合物で天然同位体存在度がいくらか変化することが理解されている。従って、ラノラジンの調製物には、本質的に、少量の重水素化同位体および/または¹³Cを含む同位体(isotopologue)が含まれる。天然で豊富で安定な水素および炭素同位体の濃度は、変化するにも関わらず、本発明の化合物の安定な同位体置換の程度と比べて低く、重要でない。例えば、Wada Eら、Seikagaku 1994, 66:15; Ganes LZら、Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol 1998, 119:725を参照。

40

【0012】

本発明で使用する用語「化合物」が、式(I)および式Aの重水素化の部位として示される部位に存在する各重水素原子について少なくとも500の最小同位体濃縮係数(isotopic enrichment factor)(7.5%重水素含有)を有する物質の組成を示す点で、本発明の化合物は、このような天然の希少形態と区別される。

【0013】

本発明の化合物において、特定の同位体として具体的に示されない任意の原子は、特に

50

記載されない限り、該原子の任意の安定同位体を表すことを意味する。

特に記載されない限り、具体的に「H」または「水素」として位置を特定する場合、該位置は、天然に存在する同位体組成で水素を有するものと理解される。

【0014】

用語「同位体濃縮係数」は、本明細書で使用される場合、本発明の化合物の特定の位置での同位体存在度(例えば、Dまたは ^{13}C)と該同位体の天然存在度との間の比を意味する。重水素の天然存在度は0.015%である。 ^{13}C の天然存在度は1.11%である。

【0015】

他の態様において、本発明の化合物は、化合物上の可能性のある重水素化の部位として示される部位に存在する各重水素について少なくとも1000(15%重水素含有)、少なくとも1500(22.5%重水素含有)、少なくとも2000(30%重水素含有)、少なくとも2500(37.5%重水素含有)、少なくとも3000(45%重水素含有)、少なくとも3500(52.5%重水素含有)、少なくとも4000(60%重水素含有)、少なくとも4500(67.5%重水素含有)、少なくとも5000(75%重水素含有)、少なくとも5500(82.5%重水素含有)、少なくとも6000(90%重水素含有)、少なくとも6333.3(95%重水素含有)、少なくとも6466.7(97%重水素含有)、少なくとも6600(99%重水素含有)、または少なくとも6633.3(99.5%重水素含有)の同位体濃縮係数を有する。重水素化の部位として示される部位に存在する各重水素の同位体濃縮係数が他の重水素化部位と独立していることが理解される。例えば、化合物上に2つの重水素化部位がある場合、1つの部位が22.5%重水素化され、他の部位が37.5%重水素化される場合でも、同位体濃縮係数が少なくとも1500(22.5%)である化合物とみなすことができる。

【0016】

本明細書に記載される構造式は、特定の位置での原子が同位体濃縮されたかどうかを示す場合もあるし、示さない場合もある。最も一般的な態様において、特定の位置が同位体濃縮されるかどうかに関して構造式が無い場合、特定の位置での安定な同位体が天然存在度で存在する、または代替的に該特定の位置で1つ以上の天然で安定な同位体が同位体濃縮されることが理解される。より具体的な態様において、安定な同位体は、同位体濃縮されたと具体的に示されない化合物中の全ての位置での天然存在度で存在する。

【0017】

用語「同位体」とは、その同位体組成のみが本発明の特定の化合物と異なる種をいう。同位体は、1つ以上の位置での同位体濃縮のレベルおよび／または同位体濃縮の(複数の)位置で異なる場合がある。

【0018】

また、用語「化合物」が、本明細書で使用される場合、化合物の溶媒和物または水和物を含むことを意図する。

【0019】

本発明の化合物の塩は、酸と化合物の塩基性基、例えばアミノ官能基、または塩基と化合物の酸性基、例えばカルボキシル官能基の間で形成される。従って、一態様において、化合物は薬学的に許容され得る酸付加塩である。

【0020】

用語「薬学的に許容され得る」は、本明細書で使用される場合、良好な医学判断の範囲内で、ヒトおよび他の哺乳動物の組織との接触における使用に適切であり、過度の毒性、炎症、アレルギー応答などがなく、適切な利益／リスク比が釣り合った化合物のことをいう。「薬学的に許容され得る塩」は、レシピエントへの投与の際に、本発明の化合物を直接または間接的にいずれかで提供することができる任意の非毒性塩を意味する。「薬学的に許容され得る対イオン」は、レシピエントへの投与の際に塩から放出される場合に毒性でない塩のイオン性部分である。

【0021】

薬学的に許容され得る塩を形成するために一般に使用される酸としては、無機酸、例えば硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸およびリン酸、ならびに塩基酸、例えば、パラ-トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、重酒石酸、アスコルビン酸、マ

レイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、蟻酸、グルタミン酸、メタン
スルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラ-プロモ
フェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸および酢酸、ならびに関連す
る無機および有機酸が挙げられる。従って、このような薬学的に許容され得る塩としては
、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、モノヒドロジェ
ンリン酸塩、ジヒドロジェンリン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物
、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、蟻酸
塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン
酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1
、4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息
香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩
、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプ
ロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 β -ヒドロキシ酪酸塩、グリコー
ル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタ
レン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩および他の塩が挙げら
れる。一態様において、薬学的に許容され得る酸付加塩としては、塩酸および臭化水素酸
などの無機酸で形成されるもの、特にマレイン酸などの有機酸で形成されるものが挙げら
れる。

10

【0022】

本明細書で使用されるように、用語「水和物」は、非共有結合性分子間力により結合す
る、化学量論または非化学量論の量の水をさらに含む化合物を意味する。

20

【0023】

本明細書で使用されるように、用語「溶媒和物」は、非共有結合性分子間力により結合
する、水、アセトン、エタノール、メタノール、ジクロロメタン、2-プロパノールなどの
化学量論または非化学量論の量の溶媒をさらに含む化合物を意味する。

【0024】

本発明の化合物(例えば、式Iの化合物)は、非対称性炭素を含む。従って、本発明の化
合物は、個々のエナンチオマー(例えば、(S)もしくは(R)の1つ)、または2つのエナンチマ
ーの混合物のいずれかで存在してもよい。本発明の化合物は、ラセミ混合物、および別に
可能な立体異性体を実質的に含まない個々の立体異性体のそれぞれの両方を含む。用語「
実質的に他の立体異性体を含まない」は、本明細書で使用される場合、25%未満の他の立
体異性体、10%未満の他の立体異性体、5%未満の他の立体異性体、2%未満の他の立体異
性体または「X」%未満の他の立体異性体(ここでXは0~100の両端を含む数字である)が存
在することを意味する。特定の化合物の個々のエナンチオマーを取得するまたは合成する
方法は、当該技術分野で周知であり、実行可能なように最終化合物または開始物質もしくは
中間体に利用することができる。

30

【0025】

用語「安定な化合物」は、本明細書で使用される場合、製造を可能にするほど十分に安
定性を有し、本明細書に詳細に説明される目的(例えば、治療化合物、単離可能または保
存可能な中間体化合物の製造、治療剤に応答する疾患または状態の治療に使用される中間
体の治療製品への配合)に有用であるように十分な時間化合物の完全性を維持する化合物
のことをいう。

40

【0026】

「D」とは、重水素のことをいう。

【0027】

「立体異性体」とは、エナンチオマーおよびジアステレオマーの両方のことをいう。

【0028】

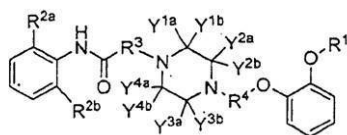
本明細書を通して、「各R」への参照には、独立して適用可能な任意の「R」基(例えば
、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5)が含まれる。

【0029】

50

治療化合物

本発明は、式A:



(式中、 R^1 、 R^{2a} 、および R^{2b} のそれぞれが独立して、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CDH}_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{H}$ 、および $-\text{CD}_3$ から選択される；

R^3 が $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CDH}-$ 、および $-\text{CD}_2-$ から選択される；

R^4 が $-\text{C}(\text{R}^5)_2-\text{CR}^5\text{OH}-\text{C}(\text{R}^5)_2-$ であり、ここで各 R^5 が独立して、DおよびHから選択される；

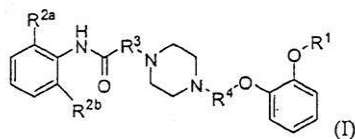
各Yが独立してDおよびHから選択される；

各YがHである場合、少なくとも1つのRが重水素原子を含む)

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0030】

別の態様において、本発明は、式I:



(式中、各Rが式Aについて上記の通りに定義され、少なくとも1つのRが重水素原子を含む)

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0031】

式Aまたは式Iの一態様において、 R^1 が $-\text{CD}_3$ または $-\text{CH}_3$ である。

【0032】

式Aまたは式Iの別の態様において、 R^{2a} および R^{2b} のそれぞれが独立して $-\text{CD}_3$ および $-\text{CH}_3$ から選択される。

【0033】

式Aまたは式Iの一態様において、 R^1 、 R^{2a} 、および R^{2b} のそれぞれが独立して $-\text{CH}_3$ および $-\text{CD}_3$ から選択され、 R^3 が $-\text{CH}_2-$ 、および $-\text{CD}_2-$ から選択される。

【0034】

式Aまたは式Iのなお別の態様において、 R^{2a} および R^{2b} が同時に $-\text{CD}_3$ である。

【0035】

式Aまたは式Iのなお別の態様において、 R^3 が $-\text{CD}_2-$ である。

【0036】

式Aまたは式Iの別の態様によれば、 R^4 が $-\text{CD}_2-\text{CR}^5\text{OH}-\text{C}(\text{R}^5)_2-$ または $-\text{C}(\text{R}^5)_2-\text{CR}^5\text{OH}-\text{CD}_2-$ である。

【0037】

式Aまたは式Iの別の態様によれば、 R^4 が $-\text{CD}_2-\text{CR}^5\text{OH}-\text{CD}_2-$ である。

【0038】

式Aまたは式Iのなお別の態様によれば、 R^4 が $-\text{CD}_2-\text{CDOH}-\text{CD}_2-$ である。

【0039】

式Aまたは式Iの別の態様において、 R^1 、 R^{2a} 、および R^{2b} が同時に $-\text{CD}_3$ である。

【0040】

式Aまたは式Iの別の態様において、 R^1 が $-\text{CD}_3$ であり、 R^3 が $-\text{CD}_2-$ である。

【0041】

式Aまたは式Iのなお別の態様において、 R^{2a} および R^{2b} が同時に $-\text{CD}_3$ であり、 R^3 が $-\text{CD}_2-$

10

20

30

40

50

である。

【0042】

式Aまたは式Iの別の態様によれば、 R^1 、 R^{2a} 、および R^{2b} が同時に $-CD_3$ であり、 R^3 が $-CD_2$ である。

【0043】

式Aの一態様において、各Yが同じである。より具体的な態様において、各Yが重水素である。

【0044】

なお別の態様において、化合物が、各Yが同じである式Aの化合物であり、化合物が、以下の表1のいずれかの化合物から選択される。

【0045】

表1. 式Aの例示化合物またはその薬学的に許容され得る塩

化合物	各Y	R^1	R^{2a}	R^{2b}	R^3	R^4
100	H	CD_3	CH_3	CH_3	CD_2	$CH_2CH(OH)CH_2$
101	H	CH_3	CD_3	CD_3	CD_2	$CH_2CH(OH)CH_2$
102	H	CD_3	CH_3	CH_3	CH_2	$CD_2CD(OH)CD_2$
103	H	CH_3	CD_3	CD_3	CH_2	$CD_2CD(OH)CD_2$
104	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_2	$CD_2CD(OH)CD_2$

105	H	CD_3	CH_3	CH_3	CD_2	$CD_2CD(OH)CD_2$
106	H	CH_3	CD_3	CD_3	CD_2	$CD_2CD(OH)CD_2$
107	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_2	$CD_2CD(OH)CD_2$
108	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_2	$CH_2CH(OH)CH_2$
109	H	CD_3	CH_3	CH_3	CH_2	$CH_2CH(OH)CH_2$
110	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_2	$CD_2CD(OH)CD_2$

【0046】

別の組の態様によれば、上記の態様のいずれかで重水素として示されない任意の原子が天然同位体存在度で存在する。

【0047】

式Iと式Aの化合物の合成は、合成化学の通常の方法によって容易に達成することができる。関連する方法および中間体が、例えば、米国特許第4,567,264号に開示されている。

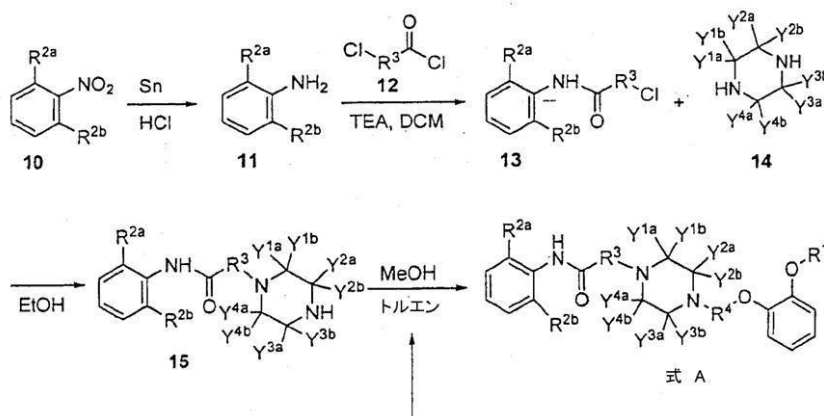
【0048】

このような方法は、対応する重水素化物および任意に本明細書に記載される化合物を合成するための他の同位体含有試薬を利用して、または化学構造に同位体原子を導入するための当該技術分野で公知の標準合成プロトコールを実施して行うことができる。

【0049】

例示的な合成

式Aの化合物を合成する便利な方法をスキーム1に示す。



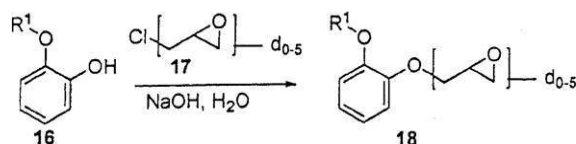
10

20

30

40

50



【0050】

スキーム1に示すように、重水素化化合物10を、錫および塩酸を用いてアニリンに還元する(Furniss, BSら、Vogels Textbook of Practical Organic Chemistry 第4版、Longman Scientific, Essex, UK, p. 659)。次に、アニリン11を重水素化酸塩化物12と反応させてアミド13を得る。エタノールで還流して重水素化ピペラジン14との反応により、N-アルキル化ピペラジン15を得る。重水素化グアイアコール16を、水性塩基中の重水素化エピクロロヒドリン17と反応させてエポキシエーテル18を得る(Khadidar, Bら、Syn Comm 1997, 27:2051を参照)。メタノール／トルエンで還流して15と18との反応により、式Aの化合物が提供される。

【0051】

より具体的に、スキーム1に示すように、市販の化合物10($R^a=R^b=CD_3$)を、錫および塩酸を用いてアニリンに還元する(Furniss, BSら、Vogels Textbook of Practical Organic Chemistry 第4版、Longman Scientific, Essex, UK, p. 659)。次に、アニリン11を酸塩化物12($R^3=CD_2$ 、Pellegata, R ら、Synthesis 1985, 5: 517によって市販の酸から調製される)と反応させてアミド13を得る。エタノールを還流してピペラジン14との反応によって、N-アルキル化ピペラジン15を得る。市販のグアイアコール16($R^1=CD_3$)を水性塩基中の市販エピクロロヒドリン17(d_5)と反応させて、エポキシエーテル18(Khadidar, Bら、Syn Comm 1997, 27:2051参照)を得る。メタノール／トルエンで還流して15と18との反応によって、式Aの化合物を得る。

【0052】

上記に示される具体的なアプローチおよび化合物は、限定されることを意図しない。同じ変数名(例えば、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 など)で同定されようと同定されなくとも、本明細書でのスキームにおける化学構造は、本明細書の化学式における対応する位置の化学基定義(部分、原子など)で同等に定義される変数を示す。別の化合物の合成に使用される化合物構造における化学基の適合は当業者の知識の範囲内である。

【0053】

本明細書でのスキームに明白に示されない経路のものなどの、式Iおよび式Aの化合物および合成前駆体のさらなる合成方法は、当該技術分野の通常の技術を有する化学者の手段の範囲内にある。適切な化合物の合成に有用な合成化学転移および保護基方法論(保護および脱保護)が当該技術分野で公知であり、例えば、Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene TWら、Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley and Sons (1999); Fieser Lら、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994);およびPaquette L, 編, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)ならびにそれらの後続の編集版に記載されるものが挙げられる。

【0054】

本発明によって考えられる置換基および変数の組み合わせは、安定な化合物の形成をもたらすもののみである。

【0055】

組成物

本発明は、有効量の式Iもしくは式Aの化合物(例えば、本明細書のいずれかの式を含む)、または該化合物の薬学的に許容され得る塩および許容され得る担体を含み、発熱物質を含まない組成物も提供する。好ましくは、本発明の組成物が医薬使用(「医薬組成物」)のために配合され、担体が薬学的に許容され得る担体である。(複数の)担体は、製剤の他の成分と適合する意味において「許容され得る」でなければならない、薬学的に許容され

10

20

30

40

50

得る担体の場合には、医薬に典型的に使用される量でレシピエントに有害でない。

【0056】

本発明の医薬組成物に使用され得る薬学的に許容され得る担体、補助剤および賦形剤としては、限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、トリシリケートマグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。

10

【0057】

必要であれば、医薬組成物中の本発明の化合物の溶解性および生物学的利用能を、当該技術分野で周知の方法によって高めてもよい。1つの方法としては、製剤における脂質賦形剤の使用が挙げられる。「Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)」, David J. Hauss, 編 Informa Healthcare, 2007; および「Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples」, Kishor M. Wasan, 編 Wiley-Interscience, 2006を参照。

【0058】

生物学的利用能を高める別の公知の方法は、LUTROLTMおよびPLURONICTM(BASF Corporation)などのポロキサマー、またはエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロックコポリマーを任意に配合した、本発明の化合物の不定形形態の使用である。米国特許第7,014,866号; および米国特許公開第20060094744号および第20060079502号を参照。

20

【0059】

本発明の医薬組成物としては、経口、直腸、鼻腔、局所(頬および舌下など)、膣または非経口(皮下、筋肉内、静脈内および経皮など)投与に適切なものが挙げられる。特定の態様において、本明細書の式の化合物が、(例えば、経皮パッチまたはイオン導入技術を用いて)経皮投与される。他の製剤は、都合のよいことには、単位投薬形態、例えば、錠剤、徐放カプセル、およびリポソーム中に存在してもよく、製薬の技術分野で周知の任意の方法によって調製されてもよい。例えば、Remington 's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 第17版 (1985)を参照。

30

【0060】

このような調製方法には、1つ以上の補助成分を構成する担体などの成分が投与されるように分子と結合させる工程が含まれる。一般的に、有効成分を、液体担体、リポソームもしくは微細な固体担体、またはその両方と均一および完全に結合させ、次に必要であれば、生成物を成形することによって組成物を調製する。

【0061】

特定の態様において、化合物が経口投与される。経口投与に適切な本発明の組成物は、それぞれが予め決められた量の有効成分を含むカプセル、サシェ、または錠剤; 粉末または顆粒; 水性液体もしくは非水性液体中の溶液または懸濁液; 水中油型液体エマルション; 油中水型液体エマルション; リポソーム中のパッケージ等の別々の単位として; あるいはボーラスとして存在してもよい。軟らかいゼラチンカプセルは、このような懸濁液を含むために有用である場合があり、化合物の吸収速度を有利に高める場合もある。

40

【0062】

経口使用のための錠剤の場合に、一般に使用される担体としては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。典型的に、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も添加される。カプセル形態の経口投与のために、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁液が経口投与される場合、有効成分が乳化剤および懸濁剤と混合される。所望される場合、特定の甘味剤および/または風味剤および/ま

50

たは着色剤を添加してもよい。

【0063】

経口組成物としては、長期放出製剤、例えばフィルムでコートされた長期放出錠剤が挙げられる。このような長期放出製剤は、ラノラジンの長期放出製剤に類似した方法で調製することができ、PCT出願公開第W02006074398号および第W02001066093号ならびに米国特許第6,303,607号に記載されており、それぞれはその全体を参照することによって本明細書に援用される。

【0064】

経口投与に適切な組成物としては、風味基剤、通常スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカント中に成分を含むロゼンジ(lozenge); ならびにゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアラビアゴムなどの不活性基剤中に有効成分を含む錠剤(pastille)が挙げられる。

【0065】

非経口投与に適切な組成物としては、抗酸化剤、バッファ、静菌剤および意図されるレシピエントの血液で製剤を等張性にする溶質を含む場合がある水性および非水性滅菌注射溶液; ならびに懸濁剤および増粘剤を含む場合がある水性および非水性滅菌懸濁液が挙げられる。製剤は、単位用量または複数用量の容器、例えば密封されたアンプルおよびバイアル中に存在してもよく、使用直前に、滅菌液体担体、例えば注射用水の添加だけを要するフリーズドライ(凍結乾燥)状態で保存されてもよい。即席の注射溶液および懸濁液は、滅菌された粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

【0066】

このような注射溶液は、例えば注射用滅菌水性または油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤(例えば、Tween 80など)および懸濁剤を用いた当該技術分野で公知の技術によって調製することができる。注射用滅菌調製物はまた、非毒性の非経口で許容され得る希釈剤または溶媒中の注射用滅菌溶液または懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として存在してもよい。使用されてもよい許容され得る賦形剤および溶媒は、マンニトール、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液である。また、滅菌固定油が都合よく溶媒または懸濁媒体として使用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドなどの任意の刺激の強くない固定油が使用されてもよい。オリーブオイルまたはヒマシ油などの薬学的に許容され得る天然油、特にそのポリオキシエチル化物と同様に、脂肪酸、例えばオレイン酸およびそのグリセリド誘導体が注射物の調製に有用である。また、これらの油性溶液または懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含んでもよい。

【0067】

本発明の医薬組成物は、直腸投与用の坐薬の形態で投与されてもよい。これらの組成物は、室温で固体であるが直腸温度で液体である適切な非刺激性賦形剤と本発明の化合物とを混合することによって調製することができ、直腸で溶けて有効成分が放出される。このような物質としては、限定されないが、ココアバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0068】

本発明の医薬組成物は、鼻腔エアゾールまたは吸引によって投与されてもよい。このような組成物は、医薬製剤の技術分野で周知の技術によって調製され、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、生物学的利用能を高める吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または当該技術分野で公知の他の可溶化剤または分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製されてもよい。例えば、米国特許第6,803,031号を参照。

【0069】

本発明の医薬組成物の局所投与は、局所適用によって容易に接近可能な領域または器官が所望の治療に含まれる場合に特に有用である。局所的に皮膚への局所適用のために、医薬組成物は、担体中に懸濁または溶解された有効成分を含む適切な軟膏を用いて調製される。本発明の化合物の局所投与のための担体としては、限定されないが、鉱物油、流動石

油、鉱油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、および水が挙げられる。あるいは、医薬組成物は、担体中に懸濁または溶解された有効化合物を含む適切なローションまたはクリームを用いて調合することができる。適切な担体としては、限定されないが、鉱物油、ソルビタンモノステアリン酸、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、ステアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が挙げられる。本発明の医薬組成物はまた、直腸坐薬製剤によってまたは適切な浣腸製剤で小腸管に局所適用されてもよい。局所経皮パッチおよびイオン導入投与も本発明に含まれる。

【0070】

主題の治療剤の利用は、目的の部位で投与されるように、局所的であってもよい。注射、カテーテル、トロカール、噴出器 (projectile)、プルロニックゲル、ステント、徐放薬物ポリマーまたは内部への接近を提供する他の装置の使用などの様々な技術が、目的の部位で主題の組成物を提供するために使用することができる。

【0071】

従って、なお別の態様によれば、本発明の化合物は、人工器具、人工弁、血管移植植物、ステント、またはカテーテルなどの、埋め込み可能な医療装置をコーティングするための組成物に含まれてもよい。適切なコーティングおよびコーティングされた埋め込み可能な装置の一般的な調製は、当該技術分野で公知であり、米国特許第6,099,562号; 第5,886,026号; および第5,304,121号に例示されている。コーティングは、典型的に、ハイドロゲルポリマー、ポリメチル-ジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニル酢酸、およびその混合物などの生体適合性ポリマー物質である。コーティングは、任意に、フルオロシリコーン、多糖、ポリエチレングリコール、リン脂質またはその組み合わせの適切なトップコートによってさらに覆われ、組成物の徐放特性を付与してもよい。侵襲性装置のコーティングは、以下の用語が本明細書で使用されるように、薬学的に許容され得る担体、補助剤または賦形剤の定義内に含まれる。

【0072】

別の態様によれば、本発明は、埋め込み可能な医療装置と上記のコーティング組成物とを接触させる工程を含む、埋め込み可能な医療装置のコーティング方法を提供する。該装置のコーティングは哺乳動物への埋め込みの前に生じることが当業者に明らかである。

【0073】

別の態様によれば、本発明は、埋め込み可能な薬物放出装置と本発明の化合物または組成物とを接触させる工程を含む、埋め込み可能な薬物放出装置の含浸方法を提供する。埋め込み可能な薬物放出装置としては、限定されないが、生体分解性ポリマーカプセルまたは小球、非分解性で拡散性のポリマーカプセルおよび生体分解性ポリマーウエハーが挙げられる。

【0074】

別の態様によれば、本発明は、化合物が治療上有効であるように、本発明の化合物または該化合物を含む組成物をコーティングした埋め込み可能な医療装置を提供する。

【0075】

別の態様によれば、本発明は、化合物が埋め込み可能な薬物放出装置から放出され、かつ治療上有効であるように、本発明の化合物もしくは該化合物を含む組成物を含浸した埋め込み可能な薬物放出装置または該化合物もしくは組成物を含む埋め込み可能な薬物放出装置を提供する。

【0076】

器官または組織が利用可能な場合 (例えば、患者/被験体からの除去または外科処置のため)、かかる器官または組織は、本発明の組成物を含有する媒体中に浸漬され得、本発明の組成物は器官上に塗布され得るか、または本発明の組成物は、何か他の簡便な様式で適用され得る。

【0077】

別の態様において、本発明の組成物は、第二治療剤をさらに含む。第二治療剤は、ラノ

10

20

30

40

50

ラジンと同じ作用機構を有する化合物とともに投与された場合、有利な性質を有することが公知であるか、または有利な性質を示す任意の化合物または治療剤から選択され得る。かかる薬剤としては、ラノラジンと組み合わせて有用であることが示されたもの、例えば限定されないが、カルシウムチャンネル遮断薬； β 遮断薬；硝酸塩；酒石酸メトプロロール、マレイン酸エナラプリルおよびW0200605316に記載された他の薬剤などのリモデリング剤；ピリドキサル-5'-リン酸およびW02006058411に記載された他の薬剤；W02002058731に記載のものなどのステロール吸収インヒビター；米国特許第6,423,705号に記載のものなどのナトリウム-水素交換体1型インヒビター；HMG CoAレダクターゼインヒビター；W02005070126に記載のものなどのUCPインヒビターおよび／またはFas抗体；W02001023399に記載のものなどのアデノシンA-3レセプターアゴニスト；エプレレノンおよびW02002009761に記載された他のものなどのアルドステロンアンタゴニスト；ならびにW02001013907に記載されているようなキノリンまたはその誘導体もしくは中間体が挙げられる。

【0078】

別の態様において、第二治療剤は、心臓血管の疾患または状態、例えば限定されないが、虚血ならびにそれにより引き起こされる心臓およびニューロン組織の損傷、狭心症、心不全後の左心室リモデリング、不整脈、うっ血性心不全および心筋梗塞；糖尿病；肥満；高血清コレステロール；ウイルス感染；内皮機能不全；遊離脂肪酸流動の急性増加の病理学的影響；炎症性疾患；増殖性疾患；ならびに創傷から選択される疾患または状態の治療または予防に有用な薬剤である。

【0079】

一態様において、第二治療剤は、 β 遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬または硝酸塩から選択される。

【0080】

一態様において、第二治療剤はカルシウムチャンネル遮断薬アムロジピンである。

【0081】

別の態様において、第二治療剤は β 遮断薬アテノロールである。

【0082】

別の態様において、第二治療剤は硝酸塩ニトログリセリンである。

【0083】

別の態様において、本発明は、別々の投薬形態の本発明の化合物および1種類以上の任意の上記の第二治療剤を提供し、ここで、該化合物および第二治療剤は互いに関連している。本明細書で使用されるように、用語「互いに関連している」は、別々の投薬形態が一緒にパッケージングされているか、あるいはまた互いに結合されていることを意味するため、別々の投薬形態と一緒に販売および投与（互いに24時間未満以内、連続的または同時）されるのが意図されることは容易に自明である。

【0084】

本発明の医薬組成物において、本発明の化合物は有効量で存在する。本明細書で使用されるように、用語「有効量」は、適正な投与計画で投与された場合、標的障害を治療（治療的または予防的）するのに十分な量をいう。例えば、有効量は、治療される障害の重症度、持続期間もしくは進行を低減もしくは改善する、治療される障害の進行を妨げる、治療される障害の軽減を引き起こす、または別の治療の予防剤もしくは治療剤の効果（1つもしくは複数）を向上もしくは改善するのに充分である。

【0085】

動物およびヒトのための投薬量の相互関係（ミリグラム/体表面積平方メートルに基づく）は、Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. 1966, 50: 219に記載されている。体表面積は、患者/被験体の身長および体重から概算で測定され得る。例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N. Y., (1970)537を参照のこと。

【0086】

一態様において、成人ヒト被験体のための本発明の化合物の有効量は、約1~10,000 mg/日の範囲であり得る。別の態様において、成人ヒト被験体のための本発明の化合物の有

効量は、約100～5,000 mg/日の範囲であり得る。別の態様において、成人ヒト被験体のための本発明の化合物の有効量は、約100～2,000 mg/日の範囲であり得る。

【0087】

より特定の態様において、本発明の化合物の有効量は、約5mg～約10000mg/用量、約50mg/用量～約5000mg/用量、約100mg～約2000mg/用量、または約500mg～約1000mg/用量の範囲であり得る。投与は1日1～4回であり得る。例えば、1日1、2、3または4回である。特定の態様において、投与は1日2回である。

【0088】

また、有効用量は、当業者によって認識されるように、治療される疾患、疾患の重症度、投与経路、患者/被験体の体格、性別、年齢および一般健康状態、賦形剤の使用法、他の薬剤の使用などの他の治療的処置との共使用の可能性、ならびに治療医の判断に応じて異なる。例えば、有効用量の選択のための指針は、ラノラジンの処方情報の参照によって決定され得る。

【0089】

第二治療剤を含む医薬組成物では、第二治療剤の有効量は、該薬剤だけを用いる単独療法計画(regime)で通常使用される投薬量の約20%～100%である。好ましくは、有効量は、通常の単独療法用量の約70%～100%である。これらの第二治療剤の通常の単独療法投薬量は、当該技術分野において周知である。例えば、Wells et al.編, Pharmacotherapy Handbook, 第2版, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, デラックス版, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)を参照のこと、これらの参考文献の各々は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0090】

上記の第二治療剤のいくつかは、本発明の化合物と相乗的に作用することが予測される。これが起こる場合、第二治療剤および/または本発明の化合物の有効投薬量を、単独療法で必要とされる量より減らすことが可能になる。これは、本発明の化合物もしくは第二治療剤のいずれかの毒性副作用を最小限にすること、有効性の相乗的改善、投与もしくは使用のし易さの改善および/または化合物の調製もしくは製剤化の全体的費用の削減という利点を有する。

【0091】

治療方法

別の態様において、本発明は、細胞を本明細書の1種類以上の式Iまたは式Aの化合物と接触させる工程を含む、細胞内での脂肪酸酸化活性の調整方法を提供する。

【0092】

別の態様によれば、本発明は、治療を必要とする被験体に有効量の本発明の化合物または組成物を投与する工程を含む、部分脂肪酸酸化インヒビターによって有益に治療される疾患の治療方法を提供する。かかる疾患は、当該技術分野において周知であり、限定されないが、心臓血管の疾患または状態、例えば限定されないが、虚血ならびにそれにより引き起こされる心臓およびニューロン組織の損傷、狭心症(慢性および不安定の両方)、不整脈、うっ血性心不全、心筋梗塞; 糖尿病; 他の遊離脂肪酸流動の急性増加の病理学的影響; 炎症性疾患; 増殖性疾患; ならびに創傷が挙げられる。

【0093】

別の態様において、本発明の方法は、治療を必要とする被験体において慢性狭心症および不安定狭心症(急性冠動脈症候群)から選択される疾患または状態を治療するために使用される。

【0094】

また、本明細書に記載の方法は、被験体が、詳しく述べた治療を必要とすると同定されるものを含む。かかる治療を必要とする被験体の同定は、被験体または健康管理専門家の判断におけるものであり得、主観的(例えば、意見)または客観的(例えば、試験もしくは診断方法によって測定可能)であり得る。

【0095】

別の態様において、任意の上記の治療方法は、治療を必要とする被験体に1つ以上の第二治療剤を共投与するさらなる工程を含む。第二治療剤の選択は、ラノラジンとの共投与が有用であることが公知である任意の第二治療剤から行なわれ得る。第二治療剤と組み合わせて本発明の化合物(例えば、式Iまたは式Aの化合物)で治療され得る状態および疾患の例は、1)第二治療剤として、カルシウムチャンネル遮断薬; β 遮断薬; 硝酸塩; 酒石酸メトプロロール、マレイン酸エナラプリルおよびW0200605316に記載された他の薬剤などのリモデリング剤; ピリドキサル-5'-リン酸およびW02006058411に記載された他の薬剤; W02002058731に記載のものなどのステロール吸収インヒビター; 米国特許第6,423,705号に記載のものなどのナトリウム-水素交換体1型インヒビター; エブレレノンおよびW02002009761に記載された他のものなどのアルドステロンアンタゴニスト; HMG CoAレダクターゼインヒビター; またはW02001023399に記載のものなどのアデノシンA-3レセプターアゴニストを使用する心臓血管の疾患または状態; 2)HMG CoAレダクターゼインヒビター; W02002058731に記載のものなどのステロール吸収インヒビター; またはコレステロールエステル輸送タンパク質(CETP)インヒビターを使用する糖尿病; 3)HMG CoAレダクターゼインヒビター; W02002058731に記載のものなどのステロール吸収インヒビター; またはコレステロールエステル輸送タンパク質(CETP)インヒビターを使用する肥満; 4)HMG CoAレダクターゼインヒビター; W02002058731に記載のものなどのステロール吸収インヒビター; またはコレステロールエステル輸送タンパク質(CETP)インヒビターを使用する高血清コレステロール; 5)W02001013907に記載されているようなキノリンまたはその誘導体もしくは中間体を使用するウイルス感染; 6)HMG CoAレダクターゼインヒビターを使用する内皮機能不全; 7)W02005070126に記載のものなどのUCPインヒビターまたはFasインヒビターを使用する炎症性疾患、増殖性疾患または創傷治療; ならびに8)W02004111199に記載のものなどの化学療法剤を使用する増殖性疾患である。

【0096】

特に、本発明の併用療法としては、式Iまたは式Aの化合物および β 遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬または硝酸塩から選択される第二治療剤を投与することによる、慢性狭心症および不安定狭心症の治療が挙げられる。

【0097】

一態様において、第二治療剤はカルシウムチャンネル遮断薬アムロジピンである。

【0098】

別の態様において、第二治療剤は β 遮断薬アテノロールである。

【0099】

別の態様において、第二治療剤は硝酸塩ニトログリセリンである。

【0100】

用語「共投与される」は、本明細書で使用されるように、第二治療剤が、単一の投薬形態の一部として(本発明の化合物および上記の第二治療剤を含む本発明の組成物など)または独立した多投薬形態として本発明の化合物と一緒に投与され得ることを意味する。あるいは、さらなる薬剤は、本発明の化合物の投与の前、連続して、または後に投与され得る。かかる併用療法治療において、本発明の化合物および第二治療剤(1つまたは複数)は両方とも、従来の方法によって投与される。本発明の化合物および第二治療剤の両方を含む本発明の組成物の被験体への投与は、治療過程中的別の時点での被験体への同治療剤、任意の他の第二治療剤または任意の本発明の化合物の別々の投与を排除しない。

【0101】

これらの第二治療剤の有効量は当業者に周知であり、投薬のための手引きは、本明細書で言及した特許および公開特許出願ならびにWells et al.編, Pharmacotherapy Handbook, 第2版, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, デラックス版, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)、および他の医学の教科書に見られ得る。しかしながら、第二治療剤の最適な有効量範囲を決定することは、十分当業者の能力の範囲内である。

【0102】

本発明の一態様において、第二治療剤が被験体に投与される場合、本発明の化合物の有効量は、第二治療剤が投与されない場合の有効量より少ない。別の態様において、第二治療剤の有効量は、本発明の化合物が投与されない場合の有効量より少ない。このように、高用量のいずれかの薬剤に関連する望ましくない副作用は、最小限となり得る。他の潜在的な利点(例えば、限定されないが、投与計画の改善および／または薬物費用の削減)は、当業者に自明である。

【0103】

別の態様において、本発明は、ラノラジンによって有益に治療される疾患を治療するための単一の組成物または別々の投薬形態のいずれかの医薬の製造における、式Iまたは式Aの化合物の単独での使用、または上記の第二治療剤の1つと合わせた使用を提供する。かかる疾患は、当該技術分野において周知であり、上記に示される。一態様において、該疾患は慢性狭心症および不安定狭心症から選択される。 10

【0104】

診断方法およびキット

本発明の化合物および組成物はまた、溶液中のラノラジンの濃度を測定するため、ラノラジンの代謝を調べるため、および他の解析試験のための方法における試薬として有用である。本明細書中の任意の式の化合物のさらなる有用性としては、血漿などの生物学的マトリックス中の対応する非重水素化合物(例えば、ラノラジン)の真の濃度(1つまたは複数)を測定するための内部標準としての使用が挙げられる。 20

【0105】

一態様によれば、本発明は、

- a) 公知濃度の式IまたはAの化合物を生物学的試料に添加する工程;
 - b) 生物学的試料を、非重水素化合物を式IまたはAの化合物と識別する測定装置に供する工程;
 - c) 式IまたはAの化合物の検出された量を、生物学的試料に添加された式IまたはAの化合物の公知濃度と関連させるために、測定装置を校正する工程; および
 - d) 非重水素化合物の検出された量を、対応する式IまたはAの化合物の検出された量および公知濃度と比較することにより、生物学的試料中の非重水素化合物の濃度を決定する工程
- を含む、生物学的試料中の式Iまたは式Aの化合物に対応する非重水素化合物の濃度を測定する方法を提供する。 30

【0106】

非重水素化合物を、対応する式IまたはAの化合物(1つまたは複数)と識別し得る測定装置には、1つの化合物が、1つ以上の水素原子の代わりに1つ以上の重水素原子、または1つ以上の¹²C原子の代わりに1つ以上の¹³C原子を含むこと以外は同一の構造の化合物間で識別し得る任意の測定装置が含まれる。例示的な測定装置としては、質量分析装置、NMR分光計、またはIR分光計が挙げられる。

【0107】

別の態様において、本発明は、式IまたはAの化合物を、代謝酵素源とある期間接触させる工程、および該化合物の量を、該期間後の該化合物の代謝産物と比較する工程を含む、式IまたはAの化合物の代謝安定性の評価方法を提供する。 40

【0108】

本発明はまた、慢性狭心症または不安定狭心症の治療に使用するためのキットを提供する。これらのキットは、(a) 式IもしくはAの化合物またはその塩を含む医薬組成物、ここで、医薬組成物は容器内に入っている; および(b) 慢性狭心症または不安定狭心症を治療するための医薬組成物の使用方法が記載された使用説明書を含む。

【0109】

容器は、医薬組成物を保持し得る任意の槽または他の密封もしくは密封可能な装置であり得る。例としては、瓶、アンプル、各分割部もしくはチャンバが単回用量の組成物を含 50

む分割またはマルチチャンバホルダー瓶、各分割部が単回用量の組成物を含む分割ホイル小包、または単回用量の組成物を分配するディスペンサーが挙げられる。容器は、薬学的に許容され得る材料、例えば、紙もしくはダンボールで作製された当該技術分野で公知の任意の従来の形状もしくは形態、ガラスもしくはプラスチックの瓶もしくは広口瓶、再密封可能なバッグ(例えば、異なる容器に入れるための錠剤の「補充」を保持するため)、または治療計画に従ってバッグから押出される個々の用量を有するブリスターパックであり得る。使用される容器は、関連する正確な投薬形態に依存し得、例えば、従来のダンボールは、液体懸濁液を保持するためには、一般的に使用され得ない。単一の投薬形態で販売されるために単一のパッケージにおいて1つより多くの容器と一緒に使用され得ることはありそうである。例えば、錠剤は、瓶に入れられ得、この瓶は箱に入れられる。一態様において、容器はブリスターパックである。

10

【0110】

キットは、医師、薬剤師または被験体のための情報および／または使用説明書を含む文字のメモリー補助物をさらに含み得る。かかるメモリー補助物としては、指定された錠剤もしくはカプセルを摂取する計画日時に対応する投薬量を含む各チャンバもしくは分割部に印刷された数値、または各チャンバもしくは分割部に印刷されたその週の日時、または同じ型の情報を含むカードが挙げられる。単回用量ディスペンサーでは、メモリー補助物は、分配された日用量の数値を示す機械的カウンターおよび液晶表示と連結された電池駆動マイクロチップメモリ、および／または例えば、最後の日用量が摂取された日付を表示する、および／またはいつ次の用量が摂取されるべきかを思い出させる可聴リマインダーシグナルをさらに含む。かかるキットに有用な他のメモリー補助物は、カード上に印刷されたカレンダー、ならびに容易に理解できる他の型のものである。

20

【0111】

本発明のキットはまた、医薬組成物の単位用量を投与するため、または計るための装置を含み得る。かかる装置は、組成物が吸入用組成物である場合は吸入器を；組成物が注射用組成物である場合はシリンジおよび針を；組成物が経口液体組成物である場合は容量目盛を有するもしくは有しないシリンジ、スプーン、ポンプもしくは槽を；またはキット内に存在する組成物の投薬製剤に適切な任意の他の測定もしくは送達装置を含み得る。

【0112】

特定の態様において、本発明のキットは、独立した容器の槽内に、本発明の化合物との共投与に使用される上記のものの1つなどの第二治療剤を含む医薬組成物を含み得る。

30

【実施例】

【0113】

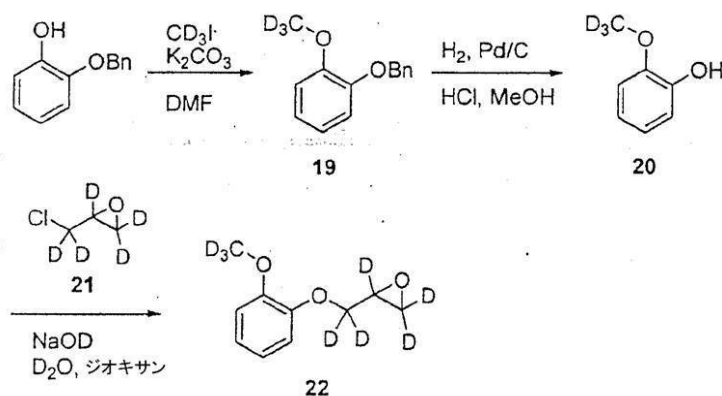
(実施例)

実施例1. 中間体2-((2-d₃-メトキシフェノキシ)-d₂-メチル)-d₃-オキシラン(22)の合成

中間体22を以下のスキーム2に従って調製した。合成の詳細を以下に示す。

【0114】

スキーム2. 中間体2-((2-d₃-メトキシフェノキシ)-d₂-メチル)-d₃-オキシランの調製



40

【0115】

50

1-(ベンジルオキシ)-2-d₃-メトキシベンゼン(19)の合成。ヨードメタン-d₃ (25g、172mmol)を、500mLのDMF中2-(ベンジルオキシ)フェノール(25g、125mmol)の溶液に添加した後、炭酸カリウム(19g、137mmol)を添加した。混合物を、80℃で2時間攪拌した。固体を濾過によって除去し、酢酸エチル(200mL)で洗浄した。有機濾液を飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで連続的に洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、黄色固体を得た。粗生成物を、シリカゲル(20%酢酸エチル/ヘプタン)上でのクロマトグラフィーによって精製し、27.8g(102%)の19を白色固体として得た。

【0116】

2-d₃-メトキシフェノール(20)の合成。化合物19(27g、124mmol)を、N₂下で2N塩酸(15mL)およびメタノール(300mL)の混合物に溶解し、10%Pd-C(6g)を添加した。混合物を40psi H₂で6時間水素化した。混合物をセライトパッドによって濾過し、パッドをメタノール(50mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン(300mL)で希釈した。溶液を1N塩酸およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、14.5g(91.9%)の化合物20を薄黄色油状物として得た。

【0117】

2-((2-d₃-メトキシフェノキシ)-d₂-メチル)-d₃-オキシラン(22)の合成。エピクロロヒドリン-d₅ 21(6g、61.5mmol)を、ジオキサン(60mL)中7.8gの化合物20(61.3mmol)の溶液に添加した後、D₂O中40%NaOD(4.4mL、64.6mmol)を添加した。混合物を還流条件下で4時間攪拌し、次いで室温に冷却し、酢酸エチル(60mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(20mL)でさらに抽出した。合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル(25%酢酸エチル/ヘプタン)上のクロマトグラフィーにかけ、7g(58%)の化合物22をピンク色油状物として得た。

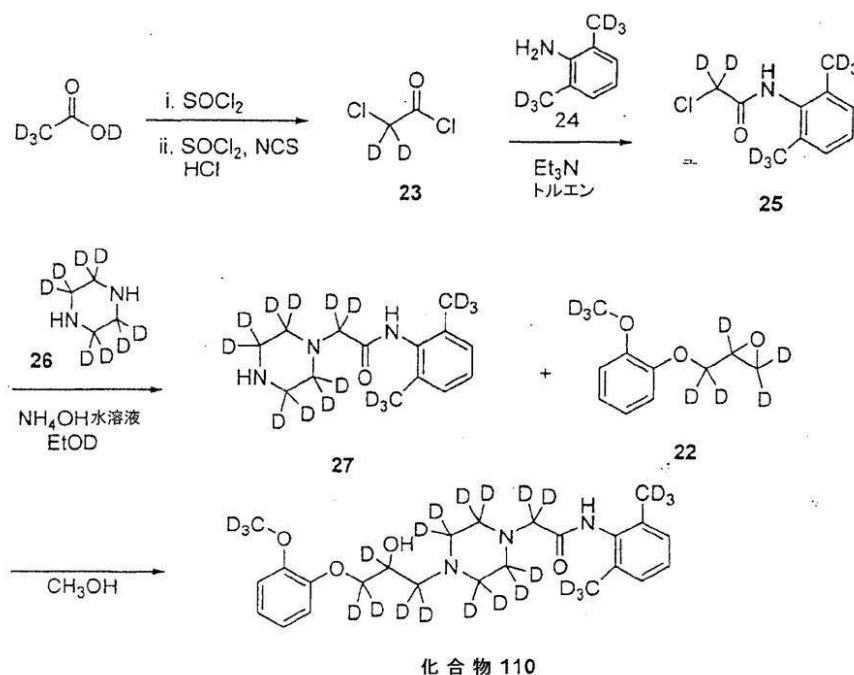
【0118】

実施例2. N-(2,6-ジ(d₃-メチル)フェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(2-d₃-(メトキシ)フェノキシ)-d₅-プロピル)-d₈-ピペラジン-1-イル)-2,2-d₂-アセトアミド(化合物110)の合成。

化合物110を以下のスキーム3に従って調製した。合成の各工程の詳細を、以下に一般法Aとして示す。

【0119】

スキーム3. 化合物110の調製



【0120】

2-d₂-クロロアセチルクロリド(23)の合成。塩化チオニル(40mL、535mmol)中酢酸-d₄(6.

4mL、133.2mmol)の溶液を70℃で30分間攪拌し、次いで室温に冷却した。N-クロロスクシンイミド(36.6g、266mmol)、塩化チオニル(27mL、370mmol)および濃塩酸(7滴)を添加した。混合物を90℃で2時間還流した。塩化チオニルの大部分を減圧下での注意深い蒸留によって除去した。ポット残渣を濾過し、固体を四塩化炭素(50mL)で洗浄した。濾液を注意深く蒸留し、8g(60%)の23を透明な液体として得た。bp 100-105℃ (760 mm Hg)。

【0121】

2-クロロ-N-(2,6-ジ(d_3 -メチル)フェニル)-2,2- d_2 -アセトアミド(25)の合成。トリエチルアミン(4.61mL、32.8mmol)を、トルエン(50mL)中2,6-ジ(d_3 -メチル)アニリン24(3.5g、27.3mmol)の溶液に0℃で添加し、化合物23(3.14g、27.3mmol)を添加した。混合物を室温に温め、2時間攪拌した。混合物を2N塩酸(20mL)でクエンチし、酢酸エチル(60mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサンを用いて粉碎し、4.2g(75%)の25をオフホワイト固体として得た。

【0122】

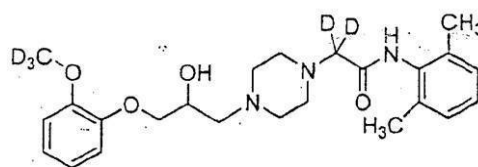
N-(2,6-ジ(d_3 -メチル)フェニル)-2-(d_8 -ピペラジン-1-イル)-2,2- d_2 -アセトアミド(27)の合成。化合物25(600mg、2.67mmol)を、エタノール- d_1 (20mL)中ピペラジン- d_8 (1g、10.64mmol)の溶液に添加した。混合物を還流条件下で3時間攪拌し、室温に冷却し、水酸化アンモニウム(3.8mL)を添加した。混合物を、減圧蒸留下で濃縮した。残渣をジクロロメタン(80mL)で希釈し、溶液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、MTBEを用いて粉碎し、700mg(99%)の化合物27を灰色固体として得た。

【0123】

N-(2,6-ジ(d_3 -メチル)フェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(2- d_3 -(メトキシ)フェノキシ)- d_5 -プロピル)- d_8 -ピペラジン-1-イル)-2,2- d_2 -アセトアミド(化合物110)の合成。化合物22(454mg、2.42mmol)を、メタノール(30mL)中化合物27(700mg、2.66mmol)の溶液に添加した。反応物を還流条件下で5時間攪拌し、減圧下で濃縮し、暗褐色油状物を得た。粗生成物をエタノール(約200mL)で希釈し、活性炭(4g)で脱色し、次いでシリカゲル上でのクロマトグラフィーによって精製し(100%酢酸エチルの後、0~10%メタノール/ジクロロメタン)、540mg(50%)の化合物110を薄褐色固体として得た。 1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$): δ 6.87-6.99 (m, 4H)、7.09-7.11 (m, 3H)、8.65 (s, 1H)。 ^{13}C -NMR (75 MHz、 $CDCl_3$): δ 111.92、114.75、120.88、121.94、127.19、128.31、133.64、134.82、148.22、149.82、168.41。HPLC 99.8%純度(方法: 20 mm C18-RPカラム-勾配方法 2~95%ACN + 0.1%ギ酸を3.3分間、95%ACNで1.7分間保持; 波長: 210 nm): 保持時間: 2.51分間。MS ($M+H^+$): 452.4。

【0124】

実施例3. N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(2- d_3 -(メトキシ)フェノキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)-2,2- d_2 -アセトアミド(化合物100)の合成。



化合物 100

【0125】

化合物100を、重水素化試薬を用いて、上記のスキーム1および3に従って上記の一般法Aに従って調製した。

【0126】

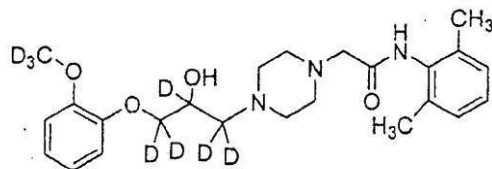
N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(2- d_3 -(メトキシ)フェノキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)-2,2- d_2 -アセトアミド(化合物100)の合成。化合物100を、2-((2- d_3 -メトキシフェノキシ)メチル)オキシラン(18、式中、 $R^1=CD_3$; 重水素化試薬を用いてスキーム1および2に従って調製)およびN-(2,6-ジ(メチル)フェニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-2,2- d_2 -アセトアミド(15、式中、 R^{2a} 、 $R^{2b}=CH_3$ 、 $R^3=CD_2$ 、およびすべてのY=H; 重水素化試薬を用いてスキーム1および3に従って調製)から上記の一般法Aによって調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3): δ 2.23 (s, 6H)、2.56-2.65 (m, 4H)、2.74 (br s, 6H)、4.03-4.05 (m, 2H)、4.11-4.19 (m, 1H)、6.87-6.99 (m, 4H)、7.06-7.13 (m, 3H)、8.65 (s, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz、 CDCl_3): δ 18.91、53.80、54.02、60.76、66.18、72.53、112.15、115.01、121.12、122.20、127.44、128.55、133.82、135.19、148.47、150.07、168.63。 HPLC 99.7%純度(方法: 20 mm C18-RPカラム-勾配方法 2~95%ACN + 0.1%ギ酸を3.3分間、95%ACNで1.7分間保持; 波長: 210 nm): 保持時間: 2.52分間。 MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 433.2。

【0127】

実施例4. N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(2- d_3 -(メトキシ)フェノキシ)- d_5 -プロピル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド(化合物102)の合成

10



化合物 102

【0128】

化合物102を、重水素化試薬を用いて、上記のスキーム1および3に従って上記の一般法Aに従って調製した。

20

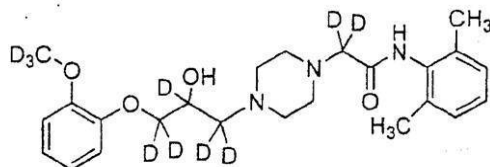
【0129】

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(2- d_3 -(メトキシ)フェノキシ)- d_5 -プロピル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド(化合物102)の合成。化合物102を、2-((2- d_3 -メトキシフェノキシ)- d_2 -メチル)- d_3 -オキシラン(18、式中、 $\text{R}^1=\text{CD}_3$; 重水素化試薬を用いてスキーム1および2に従って調製)およびN-(2,6-ジ(メチル)フェニル)-2-(ピペラジン-1-イル)アセトアミド(15、式中、 R^{2a} 、 $\text{R}^{2b}=\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^3=\text{CH}_2$ 、およびすべての $\text{Y}=\text{H}$; 重水素化試薬を用いてスキーム1および3に従って調製)から上記の一般法Aによって調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3): δ 2.23 (s, 6H)、2.59 (br s, 2H)、2.75 (br s, 6H)、3.21 (s, 2H)、6.87-6.99 (m, 4H)、7.06-7.14 (m, 3H)、8.64 (s, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz、 CDCl_3): δ 18.65、53.49、53.83、61.64、111.92、114.77、120.88、121.95、127.20、128.30、133.58、134.95、148.22、149.83、168.36。 HPLC 99.8%純度(方法: 20 mm C18-RPカラム-勾配方法 2~95%ACN + 0.1%ギ酸を3.3分間、95%ACNで1.7分間保持; 波長: 210nm): 保持時間: 2.52分間。 MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 436.2。

30

【0130】

実施例5. N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(2- d_3 -(メトキシ)フェノキシ)- d_5 -プロピル)ピペラジン-1-イル)-2,2- d_2 -アセトアミド(化合物105)の合成。



化合物 105

40

【0131】

化合物105を、重水素化試薬を用いて、上記のスキーム1および3に従って上記の一般法Aに従って調製した。

【0132】

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(2- d_3 -(メトキシ)フェノキシ)- d_5 -プロピル)ピペラジン-1-イル)-2,2- d_2 -アセトアミド(化合物105)の合成。化合物105を、2-((2- d_3 -メトキシフェノキシ)- d_2 -メチル)- d_3 -オキシラン(18、式中、 $\text{R}^1=\text{CD}_3$; 重水素化

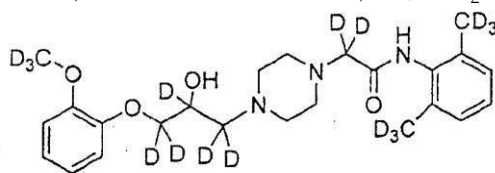
50

試薬を用いてスキーム1および2に従って調製)およびN-(2,6-ジ(メチル)フェニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-2,2-d₂-アセトアミド(15、式中、R^{2a}、R^{2b}=CH₃、R³=CD₂、およびすべてのY=H; 重水素化試薬を用いてスキーム1および3に従って調製)から上記の一般法Aによって調製した。¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃): δ 2.23 (s, 6H)、2.58 (br s, 2H)、2.74 (br s, 6H)、6.87-6.99 (m, 4H)、7.06-7.14 (m, 3H)、8.65 (s, 1H)。¹³C-NMR (75 MHz、CDCl₃): δ 18.90、53.74、54.03、112.16、114.99、121.13、122.17、127.43、128.54、133.83、135.19、148.48、150.07、168.63。HPLC 99.5%純度(方法: 20 mm C18-RPカラム-勾配方法 2~95%ACN + 0.1%ギ酸を3.3分間、95%ACNで1.7分間保持; 波長: 210 nm): 保持時間: 2.52分間。MS (M+H⁺): 438.3。

【0133】

10

実施例6. N-(2,6-ジ(d₃-メチル)フェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(2-d₃-(メトキシ)フェノキシ)-d₅-プロピル)ピペラジン-1-イル)-2,2-d₂-アセトアミド(化合物107)の合成。



化合物 107

【0134】

20

化合物107を、重水素化試薬を用いて、上記のスキーム1および3に従って上記の一般法Aに従って調製した。

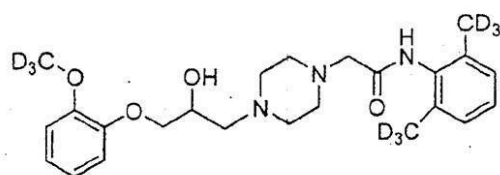
【0135】

N-(2,6-ジ(d₃-メチル)フェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(2-d₃-(メトキシ)フェノキシ)-d₅-プロピル)ピペラジン-1-イル)-2,2-d₂-アセトアミド(化合物107)の合成。化合物107を、2-((2-d₃-メトキシフェノキシ)-d₂-メチル)-d₃-オキシラン(18、式中、R¹=CD₃; 重水素化試薬を用いてスキーム1および2に従って調製)およびN-(2,6-ジ(d₃-メチル)フェニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-2,2-d₂-アセトアミド(15、式中、R^{2a}、R^{2b}=CD₃、R³=CD₂、およびすべてのY=H; 重水素化試薬を用いてスキーム1および3に従って調製)から上記の一般法Aによって調製した。¹H-NMR (300 MHz、CDCl₃): δ 2.59 (br s, 2H)、2.75 (br s, 6H)、6.87-6.99 (m, 4H)、7.06-7.13 (m, 3H)、8.65 (s, 1H)。¹³C-NMR (75 MHz、CDCl₃): δ 53.48、53.75、55.78、111.92、114.75、120.87、121.93、127.17、128.29、133.63、134.81、148.22、149.82、168.37。HPLC 99.8%純度(方法: 20 mm C18-RPカラム-勾配方法 2~95%ACN + 0.1%ギ酸を3.3分間、95%ACNで1.7分間保持; 波長: 210nm): 保持時間: 2.51分間。MS (M+H⁺): 444.3。

30

【0136】

実施例7. N-(2,6-ジ(d₃-メチル)フェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(2-d₃-(メトキシ)フェノキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド(化合物108)の合成。



化合物 108

40

【0137】

化合物108を、重水素化試薬を用いて、上記のスキーム1および3に従って上記の一般法Aに従って調製した。

【0138】

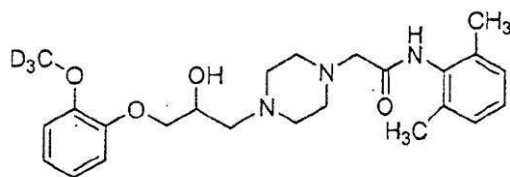
50

N-(2,6-ジ(d_3 -メチル)フェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(2- d_3 -(メトキシ)フェノキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド(化合物108)の合成。化合物108を、2-((2- d_3 -メトキシフェノキシ)メチル)オキシラン(18、式中、 $R^1=CD_3$ ；重水素化試薬を用いてスキーム1および2に従って調製)およびN-(2,6-ジ(d_3 -メチル)フェニル)-2-(ピペラジン-1-イル)アセトアミド(15、式中、 R^{2a} 、 $R^{2b}=CD_3$ 、 $R^3=CH_2$ 、およびすべての $Y=H$ ；重水素化試薬を用いてスキーム1および3に従って調製)から上記の一般法Aによって調製した。 1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$): δ 2.54-2.65 (m、4H)、2.74 (br s、6H)、3.20 (s、2H)、3.43 (br s、1H)、4.03-4.05 (m、2H)、4.11-4.19 (m、1H)、6.87-6.99 (m、4H)、7.06-7.14 (m、3H)、8.64 (s、1H)。 ^{13}C -NMR (75 MHz、 $CDCl_3$): δ 53.80、54.05、60.77、61.87、66.20、72.53、112.16、115.00、121.13、122.20、127.43、128.55、133.89、135.07、148.47、150.07、168.62。HPLC 99.7%純度(方法: 20 mm C18-RPカラム-勾配方法 2~95%ACN + 0.1%ギ酸を3.3分間、95%ACNで1.7分間保持；波長: 210 nm)；保持時間: 2.50分間。MS ($M+H^+$): 437.4。

10

【0139】

実施例8. N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(2- d_3 -(メトキシ)フェノキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド(化合物109)の合成。



化合物 109

20

【0140】

化合物109を、重水素化試薬を用いて、上記のスキーム1および3に従って上記の一般法Aに従って調製した。

【0141】

N-(2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシ-3-(2- d_3 -(メトキシ)フェノキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド(化合物109)の合成。化合物109を、2-((2- d_3 -メトキシフェノキシ)メチル)オキシラン(18、式中、 $R^1=CD_3$ ；重水素化試薬を用いてスキーム1および2に従って調製)およびN-(2,6-ジ(メチル)フェニル)-2-(ピペラジン-1-イル)アセトアミド(15、式中、 R^{2a} 、 $R^{2b}=CH_3$ 、 $R^3=CH_2$ 、およびすべての $Y=H$ ；重水素化試薬を用いてスキーム1および3に従って調製)から上記の一般法Aによって調製した。 1H -NMR (300 MHz、 $CDCl_3$): δ 2.23 (s、6H)、2.57-2.62 (m、4H)、2.75 (br s、6H)、3.22 (s、2H)、4.04-4.05 (m、2H)、4.14-4.18 (m、1H)、6.87-7.00 (m、4H)、7.08-7.11 (m、3H)、8.65 (s、1H)。 ^{13}C -NMR (75 MHz、 $CDCl_3$): δ 18.65、53.55、53.82、60.52、61.63、65.94、72.28、111.92、114.78、120.88、121.97、127.20、128.30、133.57、134.95、148.22、149.83、168.36。HPLC 99.7%純度(方法: 20 mm C18-RPカラム-勾配方法 2~95%ACN + 0.1%ギ酸を3.3分間、95%ACNで1.7分間保持；波長: 210 nm)；保持時間: 2.49分間。MS ($M+H^+$): 431.4。

30

40

【0142】

化合物の安定性の評価

以前に、それぞれの全体が本明細書に援用される以下の参考文献: Obach RS, Drug Metab. Disp. 1999, 27: 1350; Houston, JB et al., Drug Metab. Rev. 1997, 29: 891; Houston JB Biochem Pharmacol 1994, 47: 1469; Iwatsubo T et al., Pharmacol. Ther. 1997, 73: 147; およびLave T. et al., Pharm. Res. 1997, 14: 152に、あるインビトロ肝臓代謝試験が記載されている。

【0143】

マイクロソームアッセイ: 式Iまたは式Aの化合物の代謝安定性を、プールされた肝臓マイクロソームインキュベーションを用いて試験する。次いで、主要代謝産物を検出するために

50

完全スキャンLC-MS解析を行なう。プールされたヒト肝臓ミクロソームに曝露した試験化合物の試料を、HPLC-MS(またはMS/MS)検出を用いて解析する。代謝安定性の測定のため、多重反応モニタリング(MRM)を用いて試験化合物の消失を測定する。代謝産物の検出のため、主要代謝産物を検出するための調査スキャンとしてQ1完全スキャンを使用する。

【0144】

[1] 実験手順: ヒト肝臓ミクロソームを市販供給元(例えば、Absorption Systems L.P. (エクストン, PA)またはXenoTech, LLC(レネクサ, KS))から得る。インキュベーション混合物は以下のとおりに調製する。

反応混合物の組成

肝臓ミクロソーム	0.5~2.0 mg/mL
NADPH	1 mM
リン酸カリウム, pH 7.4	100 mM
塩化マグネシウム	10 mM
試験化合物	0.1~1 μ M

10

【0145】

肝臓ミクロソームとの試験化合物のインキュベーション: 補因子なしの反応混合物を調製する。等分量の反応混合物(補因子なし)を、37°Cの振とう水浴中で3分間インキュベートする。別の等分量の反応混合物を陰性対照として調製する。試験化合物を反応混合物および陰性対照の両方に1 μ Mの最終濃度で添加する。等分量の反応混合物を、そのままの有機溶媒(試験化合物でない)の添加によってブランク対照として調製する。補因子の添加によって反応を開始し(陰性対照には入れない)、次いで37°Cの振とう水浴中でインキュベートする。等分量(200 μ L)を多数回の時点(例えば、0、15、30、60、および120分)で三重で抜き出し、800 μ Lの氷冷50/50アセトニトリル/dH₂Oと合わせ、反応を終了させる。陽性対照テストステロンおよびプロプラノロールならびにラノラジンを各々、試験化合物と同時に独立した反応で実験する。

20

【0146】

すべての試料は、LC-MS(またはMS/MS)を用いて解析される。LC-MRM-MS/MS法は代謝安定性に使用される。また、Q1完全スキャンLC-MS法は、ブランクマトリックスおよび試験化合物インキュベーション試料において行なわれる。Q1スキャンは、代謝産物の可能性を示し得る任意の試料の特異なピークを同定するための調査スキャンとしての機能を果たす。これらの潜在的代謝産物の質量は、Q1スキャンから測定され得る。

30

【0147】

SUPERSOMESTMアッセイ。種々のヒトシトクロムP450特異的SUPERSOMESTMは、Gentest (Woburn, MA, USA)から購入される。25pmolのSUPERSOMESTM、2.0mMのNADPH、3.0mMのMgCl₂、および100mMリン酸カリウムバッファー(pH7.4)中1 μ Mの試験化合物を含有する1.0mLの反応混合物を37°Cで三重でインキュベートする。陽性対照は、試験化合物の代わりに1 μ Mのラノラジンを含有する。陰性対照は、GenTest (Woburn, MA, USA)から購入したControl Insect Cell Cytosol (いずれのヒト代謝酵素も欠く昆虫細胞ミクロソーム)を使用した。各試料から等分量(50 μ L)を取り、種々の時間点(例えば、0、2、5、7、12、20、および30分)でマルチウェルプレートのウェル内に入れ、各等分量に、反応を停止させるための内部標準として3 μ Mハロペリドールを含む50 μ Lの氷冷アセトニトリルを添加する。

40

【0148】

採取した等分量を含むプレートを-20°Cのフリーザーに15分間入れて冷却する。冷却後、100 μ Lの脱イオン水をプレート内のすべてのウェルに添加する。次いでプレートを遠心機内で3000rpmで10分間スピンする。次いで、上清みの一部(100 μ L)を取り、新たなプレート内に入れ、質量分析計を用いて解析する。

【0149】

さらなる記載がなくても、当業者は、前述の記載および例示的实施例を用いて、本発明の化合物を作製および利用し、特許請求の範囲に記載の方法を実施することができると考

50

えられる。前述の記載および実施例は特定の好ましい態様の詳細な記載を単に示していることを理解されたい。当業者には、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、種々の変形物および均等物が作製され得ることが自明であろう。上記に記載し引用したすべての特許、刊行物の論文および他の文献は、参照により本明細書に援用される。

【手続補正書】

【提出日】平成21年10月20日(2009.10.20)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

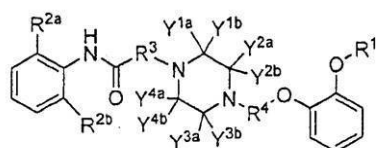
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式A:



(式中、 R^1 、 R^{2a} 、および R^{2b} のそれぞれが独立して、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、および $-CD_3$ から選択される；

R^3 が $-CH_2-$ 、 $-CDH-$ 、および $-CD_2-$ から選択される；

R^4 が $-C(R^5)_2-CR^5OH-C(R^5)_2-$ であり、ここで各 R^5 が独立して、DおよびHから選択される；

各Yが独立して、HおよびDから選択される；

各YがHである場合、少なくとも1つのRが重水素原子を含む)

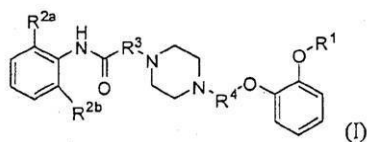
の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

各Yが重水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

式I:



(式中、 R^1 、 R^{2a} 、および R^{2b} のそれぞれが独立して、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、および $-CD_3$ から選択される；

R^3 が $-CH_2-$ 、 $-CDH-$ 、および $-CD_2-$ から選択される；

R^4 が $-C(R^5)_2-CR^5OH-C(R^5)_2-$ であり、ここで各 R^5 が独立して、DおよびHから選択される；

少なくとも1つのRが重水素原子を含む)

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4】

R^1 、 R^{2a} 、および R^{2b} のそれぞれが独立して $-CH_3$ および $-CD_3$ から選択され、 R^3 が $-CH_2-$ 、および $-CD_2-$ から選択される、請求項 1～3 いずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が $-\text{CD}_3$ である、請求項 1 ～ 4 いずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

R^{2a} および R^{2b} が同時に $-\text{CD}_3$ または $-\text{CH}_3$ である、請求項 1 ～ 5 いずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

R^{2a} および R^{2b} が同時に $-\text{CD}_3$ である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R^3 が $-\text{CD}_2-$ である、請求項 1 ～ 7 いずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

R^4 が $-\text{CD}_2-\text{CR}^5\text{OH}-\text{C}(\text{R}^5)_2$ -または $-\text{C}(\text{R}^5)_2-\text{CR}^5\text{OH}-\text{CD}_2-$ である、請求項 1 ～ 8 いずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

R^4 が $-\text{CD}_2-\text{CDOH}-\text{CD}_2-$ である、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

以下の表

化合物	各 Y	R^1	R^{2a}	R^{2b}	R^3	R^4
100	H	CD_3	CH_3	CH_3	CD_2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$
101	H	CH_3	CD_3	CD_3	CD_2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$
102	H	CD_3	CH_3	CH_3	CH_2	$\text{CD}_2\text{CD}(\text{OH})\text{CD}_2$
103	H	CH_3	CD_3	CD_3	CH_2	$\text{CD}_2\text{CD}(\text{OH})\text{CD}_2$
104	H	CH_3	CH_3	CH_3	CD_2	$\text{CD}_2\text{CD}(\text{OH})\text{CD}_2$
105	H	CD_3	CH_3	CH_3	CD_2	$\text{CD}_2\text{CD}(\text{OH})\text{CD}_2$
106	H	CH_3	CD_3	CD_3	CD_2	$\text{CD}_2\text{CD}(\text{OH})\text{CD}_2$
107	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_2	$\text{CD}_2\text{CD}(\text{OH})\text{CD}_2$

の化合物のいずれかから選択される、請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 12】

以下の表

108	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$
109	H	CD_3	CH_3	CH_3	CH_2	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$
110	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_2	$\text{CD}_2\text{CD}(\text{OH})\text{CD}_2$

の化合物のいずれかから選択される、請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 13】

重水素として示されない任意の原子が天然同位体存在度で存在する、請求項 1 ～ 12 いずれかに記載の化合物。

【請求項 14】

発熱物質を含まない組成物であって、有効量の請求項 1 ～ 13 いずれかに記載の化合物、および許容され得る担体を含み、該組成物が医薬使用のために配合され、該担体が薬学的に許容され得る担体である、組成物。

【請求項 15】

虚血；慢性狭心症；不安定狭心症；不整脈；うっ血性心不全；心筋梗塞；糖尿病；遊離脂肪酸流動の急性増加の他の病理学的影響；炎症性疾患；増殖性疾患；および創傷から選択される疾患または状態の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 13 いずれかに記載の化合物の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/003183

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D295/15 A61K31/4965 A61P9/10

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)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 126 449 A (SYNTEX INC [US]) 28 November 1984 (1984-11-28) cited in the application the whole document	1-26
Y	FOSTER A B: "Deuterium isotope effects in the metabolism of drugs and xenobiotics: implications for drug design" ADVANCES IN DRUG RESEARCH, ACADEMIC PRESS, LONDON, GB, vol. 14, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 1-40, XP009086953 ISSN: 0065-2490 the whole document	1-26
A	US 6 333 342 B1 (FOSTER ROBERT T [CA]) 25 December 2001 (2001-12-25) the whole document	1-26
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 July 2008

Date of mailing of the international search report

06/08/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavrilu, Daniela

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/003183

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/069276 A1 (ALKEN RUDOLF-GIESBERT [DE]) 31 March 2005 (2005-03-31) the whole document -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/003183

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 22-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/003183

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0126449	A	28-11-1984	AU 566489 B2	22-10-1987
			AU 2834684 A	22-11-1984
			BR 1100474 A3	14-03-2000
			CA 1256874 A1	04-07-1989
			CS 246080 B2	16-10-1986
			DE 3468215 D1	04-02-1988
			DK 248384 A	19-11-1984
			ES 8601947 A1	01-03-1986
			FI 841989 A	19-11-1984
			HK 91989 A	24-11-1989
			HU 34177 A2	28-02-1985
			IE 57487 B1	10-02-1993
			IL 71863 A	30-10-1987
			JP 1780695 C	13-08-1993
			JP 4069151 B	05-11-1992
			JP 59219271 A	10-12-1984
			MX 9203001 A1	01-07-1992
			NO 841968 A	19-11-1984
			NZ 208188 A	30-10-1987
			PH 20016 A	01-09-1986
			PL 247722 A1	13-08-1985
			PL 252856 A1	19-11-1985
			PT 78604 A	01-06-1984
			SG 59889 G	29-12-1989
			RU 2071471 C1	10-01-1997
			RU 2083570 C1	10-07-1997
			US 4567264 A	28-01-1986
			ZA 8403746 A	29-01-1986
US 6333342	B1	25-12-2001	US 2002072532 A1	13-06-2002
US 2005069276	A1	31-03-2005	CA 2470271 A1	15-05-2003
			CN 1606557 A	13-04-2005
			CZ 20040639 A3	15-09-2004
			WO 03039439 A2	15-05-2003
			DE 10155018 A1	10-07-2003
			EP 1444234 A2	11-08-2004
			HU 0401721 A2	29-08-2005
			IS 7246 A	30-04-2004
			JP 2005509646 T	14-04-2005
			KR 20050044381 A	12-05-2005
			NZ 533385 A	24-02-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 マッセ, クレイグ, イー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9-4 5 2 7 ケンブリッジ, アpartment 2
 , ハミルトン ストリート 1 2 2

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA89 ZB11
 ZB15 ZC33 ZC35