

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5847079号
(P5847079)

(45) 発行日 平成28年1月20日(2016.1.20)

(24) 登録日 平成27年12月4日(2015.12.4)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 253/06	(2006.01)	C07D 253/06	C S P E
A61P 25/08	(2006.01)	A61P 25/08	
A61P 25/00	(2006.01)	A61P 25/00	
A61P 25/06	(2006.01)	A61P 25/06	
A61P 25/16	(2006.01)	A61P 25/16	

請求項の数 5 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-519066 (P2012-519066)
 (86) (22) 出願日 平成22年7月8日(2010.7.8)
 (65) 公表番号 特表2012-532858 (P2012-532858A)
 (43) 公表日 平成24年12月20日(2012.12.20)
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2010/051127
 (87) 國際公開番号 WO2011/004196
 (87) 國際公開日 平成23年1月13日(2011.1.13)
 審査請求日 平成25年7月2日(2013.7.2)
 (31) 優先権主張番号 0911993.4
 (32) 優先日 平成21年7月8日(2009.7.8)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 509012865
 ユニバーシティ オブ グリニッジ
 イギリス国 ロンドン エスイー10 9
 エルエス グリニッジ パーク ロウ オ
 ールド ロイヤル ネイバーランド カレッジ
 (74) 代理人 100079049
 弁理士 中島 淳
 (74) 代理人 100084995
 弁理士 加藤 和詳
 (74) 代理人 100085279
 弁理士 西元 勝一

最終頁に続く

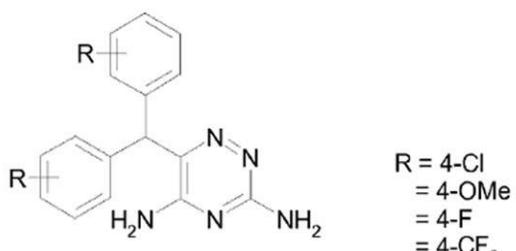
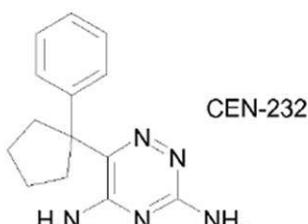
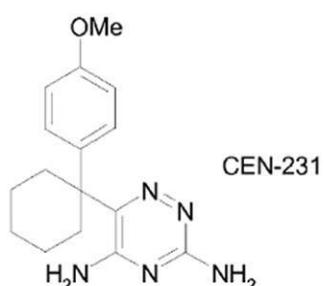
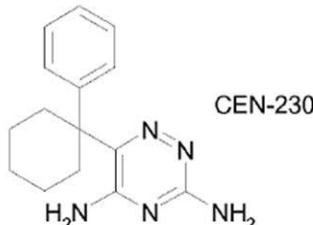
(54) 【発明の名称】環状トリアゾナトリウムチャネル遮断薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記から選択される化合物またはその薬剤的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【化 1】



10

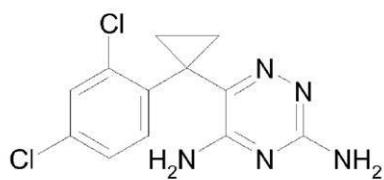
20

【化 2】

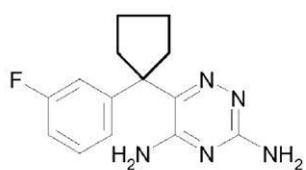
CEN234



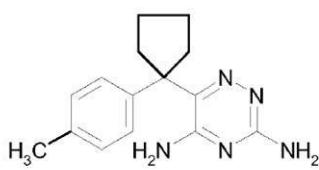
CEN235



CEN236

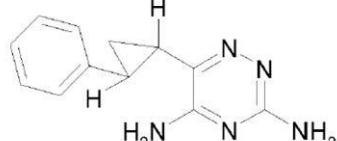


CEN237

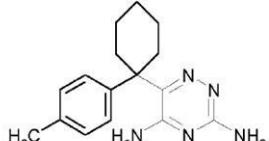


10

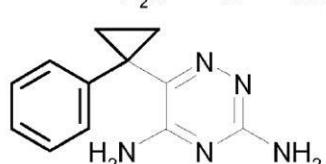
CEN238



CEN239



CEN240

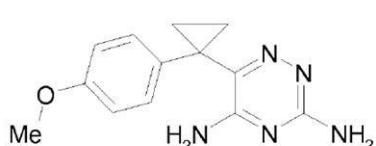


CEN241

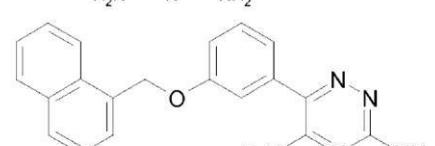


20

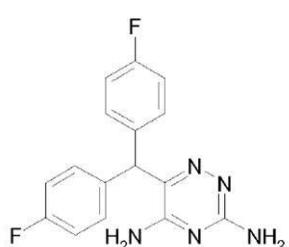
CEN244



CEN245



CEN247



30

【請求項 2】

薬剤的に許容できる担体との混和物中に、請求項 1 に記載の化合物またはその薬剤的に許容できる塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項 3】

てんかん、多発性硬化症、緑内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中発作、頭部損傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神經因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安および認知障害、統合失調症ならびに三叉神経・自律神経性頭痛を含む、ナトリウムチャネル遮断薬および葉酸代謝拮抗薬に感受性の哺乳類の障害の治療；または哺乳類の癌の治療、のための、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

ナトリウムチャネル遮断薬および葉酸代謝拮抗薬に感受性である哺乳類におけるてんかん、多発性硬化症、緑内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中発作、頭部損傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パ

40

50

－キンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安および認知障害、統合失調症または三叉神經・自律神経性頭痛、の障害の治療；または哺乳類の癌の治療、のための、または、それらのための医薬の調製のための、請求項1に記載の化合物またはその薬剤的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項5】

ナトリウムチャネル遮断薬および葉酸代謝拮抗薬に感受性である哺乳類におけるてんかん、多発性硬化症、縫内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中発作、頭部損傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安および認知障害、統合失調症または三叉神經・自律神経性頭痛、の障害の治療；または哺乳類の癌の治療、のための、または、それらのための医薬の調製のための、請求項1に記載の化合物またはその薬剤的に許容できる塩もしくは溶媒和物、または、請求項2もしくは請求項3に記載の組成物、の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ナトリウムチャネル遮断特性を有するトリアジン化合物、および、当該化合物の、関連障害の治療のための医薬の調製のための使用、に関する。

【背景技術】

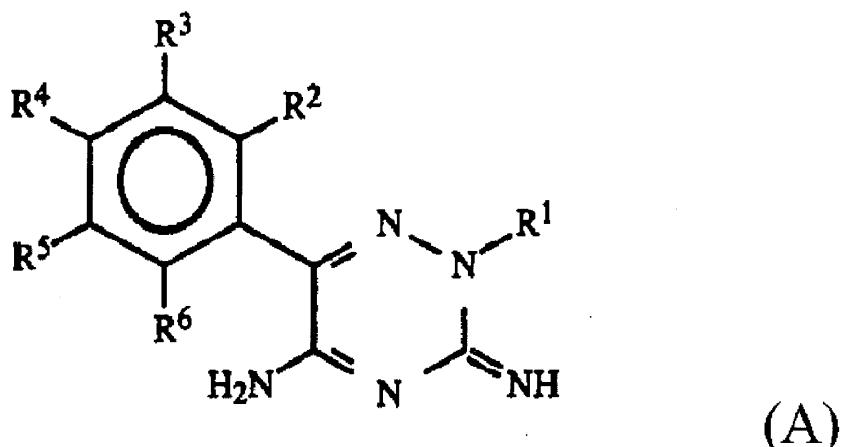
【0002】

20

米国特許第4,649,139号では、式(A)：

【0003】

【化1】



【0004】

の化合物が開示されており、式中、R¹は、C₁～₁₀アルキル、C₂～₁₀アルケニル、C₂～₁₀アルキニルもしくはC₃～₁₀シクロアルキルであり、そのうちのいずれかは所望により置換されていてもよく、かつ、R²～R⁶は、独立して、水素、ハロゲン、C₁～₆アルキル、アルケニル、アルキニルもしくはアルコキシ（これらはすべて、所望により、ハロゲン、ヒドロキシおよびアリールの1つ以上により置換されていてもよい）、アミノ、モノもしくはジ置換されたアミノ、アルケニルオキシ、アシリル、アシリルオキシ、シアノ、ニトロ、アリールおよびアルキルチオ基から選択されるか、または、R²～R⁶のうちの任意の隣接する2つは連結して、(CH=CH-CH=CH)基を形成する。これらの化合物は心障害の治療において活性があり、また、不整脈の治療特に有用である、とのことが開示されている。

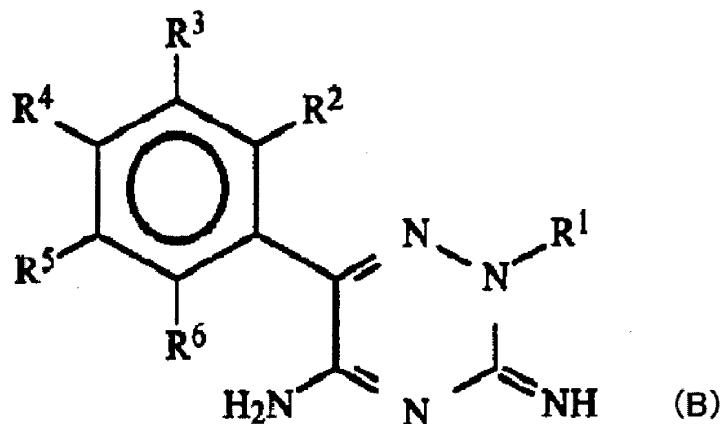
40

【0005】

我々の先の特許出願WO 2008/007149では、式(B)：

【0006】

【化2】



【0007】

の化合物であって、式中、R¹は、水素（および=NHはNH₂）であるか、または、カルボキサミド、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₁～C₃アルキルアリール、C₁～C₃アルキルヘテロシクリル、もしくはC₃～C₁₀シクロアルキルであり、そのうちのいずれかは、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルもしくはC₁～C₆アルコキシにより所望により置換されていてもよく；かつ、R²～R⁶は、独立して、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシ（これらはすべて、所望により、ハロゲン、ヒドロキシおよびアリールの1つ以上により置換されていてもよい）、アミノ、モノまたはジ置換されたアミノ、アルケニルオキシ、アシリル、アシリルオキシ、シアノ、ニトロ、アリールおよびアルキルチオ基から選択される化合物の；

(a) 哺乳類における障害および、特にヒトにおける、特にてんかん、多発性硬化症、緑内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中発作、頭部損傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安および認知障害、統合失調症ならびに三叉神経・自律神経性頭痛、の治療のための電位依存性ナトリウムチャネル遮断薬としての；ならびに

(b) 哺乳類における障害の治療のための、および、特に哺乳類の癌の治療のための、葉酸代謝拮抗薬としての、ならびに、特にヒトにおける、三日熱マラリア原虫および熱帯熱マラリア原虫によるマラリアに対する抗マラリア薬としての、

使用が開示されている。

【発明の概要】

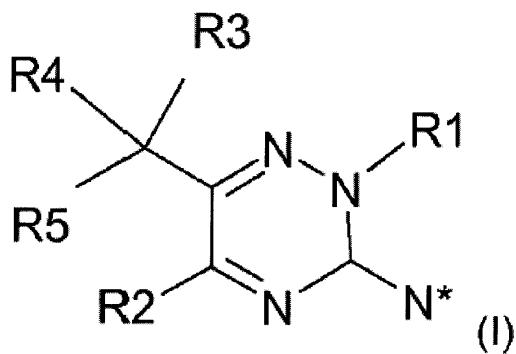
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、式(I)

【0009】

【化3】



【0010】

の化合物を提供するが、式中、

R 1 は、水素または置換基であり；

R 2 は、アミノまたは置換基であり；

N^{*} は、R 1 が水素である場合にアミノであるか、または、R 1 が置換基である場合に = NH であり；

R 3 および R 4 は、共に、炭素環式基、複素環式基またはアルキル基であり；ならびに

R 5 は、水素、アルキルまたは環状アリール基であるが、但し：R 3 および R 4 が共にアルキルである場合には、これらは連結されてシクロアルキル基を形成し、R 5 は、芳香族基または環状脂肪族基であり；また、R 3 および R 4 が共に炭素環式基または複素環式基である場合には、R 5 は、水素、アルキル基または芳香族基である。10

【発明を実施するための形態】

【0011】

好ましくは、R 3 および R 4 は芳香族炭素環または芳香族複素環であり、かつ、R 5 は水素である。

【0012】

適宜、R 3 および R 4 は、共にアルキルであり、連結されてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシリル基を形成する。

【0013】

適宜、R 3、R 4 または R 5 は、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選択され、所望により、例えばハロゲンまたはアルコキシ基などにより置換されていてもよい。20

【0014】

所望により、R 1 は、カルボキサミド、C_{1 - 10} アルキル、C_{2 - 10} アルケニル、C_{1 - 3} アルキルアリール、C_{1 - 3} アルキルヘテロシクリル、またはC_{3 - 10} シクロアルキルであってよく、そのうちのいずれかは、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロC_{1 - 6} アルキル、C_{1 - 6} アルキルまたはC_{1 - 6} アルコキシにより所望により置換されていてもよい。

【0015】

適宜、R 1 は、非置換C_{1 - 6} アルキル基であり、典型的には、メチル、エチル、i プロピル、n プロピル、i ブチルまたはn ブチルであり、所望により、ヒドロキシまたはハロゲン、例えばクロロ、プロモまたはフルオロなど、により置換されていてもよい。30

【0016】

あるいは、R 1 は、C_{1 - 10} ハロアルキルであり、好ましくは、ハロゲン、例えばクロロ、プロモまたはフルオロなど、の1つ以上により置換された、メチル、エチル、i プロピル、n プロピル、i ブチルまたはn ブチルである。好ましい置換は、ジまたはトリハロ（特にクロロおよび/またはフルオロ）である。

【0017】

あるいは、R 1 は、例えばアリルなどの非置換C_{2 - 6} アルケニル基であり；例えばシクロヘキシリルなどのC_{3 - 10} シクロアルキル基であり；例えばベンジルなどのC_{1 - 3} アルキルアリール基であり；所望により、ハロゲン、ハロアルキルまたはアルコキシ基、例えばクロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシまたはエトキシなど、の1つ以上により置換されていてもよい。40

【0018】

あるいは、R 1 は、所望によりN 置換されていてもよい、例えばピペリジンメチルなどのC_{1 - 3} アルキルヘテロシクリル基であるか、または、チエニルメチルであるか、または、フリルメチルである。

【0019】

典型的には、R 3、R 4 および R 5 の1つ以上は、例えばフェニルなどの炭素環式環系である。R 3、R 4 および R 5 の所望により選択される置換基は、存在していてもよく、50

例えば、ハロゲン（クロロ、フルオロ、ブロモ）およびアルコキシ、例えばメトキシ、などである。

【0020】

式（I）の化合物群においては、R3、R4およびR5のうちの少なくとも1つは、複素環式環系、例えば酸素または硫黄または窒素原子の1つ以上を有する単環式または二環式の複素環、特に、芳香族複素環式環系、である。好ましい実施形態では、R3=R4である。

【0021】

適宜、当該複素環式基は、(i)チエニルおよびベンゾチエニル基から選択される硫黄含有複素環(iii)フリル、フェニルフリルおよびベンゾピラニルから選択される酸素含有複素環；または、ピリジル、インドリル、キノリルおよびイソキノリルから選択される窒素含有複素環、である。有利には、上述の構造に関しては、炭素環式A環については、例えばハロゲン、アルキルまたはアルコキシにより、特に、1、2または3個の塩素または臭素原子により、置換される。窒素含有複素環は、所望により、例えばメチルなどのアルキルによりN置換されていてもよく、または、フェノキシもしくはフェニルチオにより置換されていてもよく、当該フェニルは、所望により、例えばクロロなどのハロゲンにより置換されていてもよい。

本発明は、上記化合物のうちのいずれかの塩も提供する。好ましい塩は、薬剤的に許容できる酸付加塩である。適切な、薬剤的に許容できる酸付加塩としては、例えば塩酸、硫酸、クエン酸、酒石酸、リン酸、乳酸、ピルビン酸、酢酸、マロン酸、コハク酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、オキサロ酢酸、メタンスルホン酸、pトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、グルタミン酸、ナフト工酸、およびイセチオニ酸からなどの、有機酸および無機酸の両方で形成されているもの、が挙げられる。エタンスルホン酸塩、リンゴ酸塩、マンダル酸塩(mandalate)、安息香酸塩、およびサリチル酸塩も適している。

【0022】

本発明は、式（I）の化合物のうちのいずれかまたはその塩の溶媒和物も提供する。当該化合物またはその塩は、当該化合物の調製において、反応溶媒もしくは結晶化溶媒の溶媒和物、またはその成分、として得てもよい。適切な、薬剤的に許容できる溶媒和物としては、水和物が挙げられる。

【0023】

式（I）の化合物は、キラル中心を有していてもよく、また、ラセミ体、ラセミ混合物として、および、個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして、生じてもよい。このような異性体型はすべて、本発明の範囲内に含まれる。式（I）の化合物のすべての幾何異性体も、個々の異性体としてか、それらの混合物としてかを問わず、本発明の範囲内に含まれる。よって、互変異性型およびその混合物ならびに多形結晶形状であるので、トランスおよびシス配置の式（I）の化合物は本発明により包含される。

【0024】

式（I）の特定の化合物は、上記米国特許第4,649,139号において開示されている手順により調製してもよく、当該文献の全開示事項は、参照により本明細書に組み入れられるものとし、また、当該文献に対し、さらなる参照がなされるべきものとする。式（I）の特定の化合物は、また、EPO 0 021 121 Aにおいて開示されている方法により調製してもよく、当該文献の全開示事項は、参照により本明細書に組み入れられるものとし、また、当該文献に対し、さらなる参照がなされるべきものとする。

【0025】

上記で言及した特定の化合物の調製は、本明細書において、後ほど説明する。本発明の範囲内の関連化合物は、式（I）の範囲内の化合物の所望の置換基および部分を導入するために、適切な出発物質を用いて、開示されているプロセスの自明のまたはお決まりの変形により調製してもよい。

【0026】

10

20

30

40

50

式(I)の化合物の塩は、当該調製プロセスに残留酸を存在させることにより得てもよい。あるいは、塩は、遊離塩基としての式(I)の化合物を、薬剤的に許容できる酸と、適切な溶媒中で混合し、その溶媒を除去して塩を回収するか、または、その溶媒から塩を結晶化させることにより調製してもよい。

【0027】

さらなる一態様では、本発明は、薬剤的に許容できる担体との混和物中に、式(I)の化合物またはその薬剤的に許容できる塩または溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。当該化合物は、例えばてんかん、多発性硬化症、縁内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中発作、頭部損傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安および認知障害、統合失調症ならびに三叉神経・自律神経性頭痛、などの、障害の治療；哺乳類の癌の治療；ならびに、マラリアの治療、に適している。10

【0028】

式(I)の化合物は、本発明の組成物中に、効果的な単位剤形で、すなわち、in vivoでこれらの障害に対して効果的であるのに十分な量で、存在する。

【0029】

本発明の組成物中に存在する薬剤的に許容できる担体は、医薬を投与する目的で従来から用いられている物質であってもよい。これらは、液体または固体物質であってもよく、そうでなければ不活性であるかまたは医学的に許容できるものであり、かつ、活性成分に適合性のものである。20

【0030】

これらの医薬組成物は、経口的にまたは非経口的に、例えは、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、粉剤または経皮パッチとして、与えられてもよい。しかしながら、当該組成物の経口投与および静脈内注射が好ましい。

【0031】

経口投与用には、微粉末または顆粒は、希釈剤、分散剤および/または界面活性剤を含有することとなり、また、頓服水剤中、水中もしくはシロップ中に、乾燥状態のカプセル剤もしくはサッシェ剤中に、または、懸濁化剤が含まれていてもよい非水性懸濁剤中に、または、水もしくはシロップ中の懸濁剤中に、提供されてもよい。望ましいかまたは必要な場合には、香味剤、保存剤、懸濁化剤、または増粘剤を含めることができる。乾燥粉末または顆粒は、圧縮して錠剤を形成させてもよく、または、カプセル剤中に含有させてよい。30

【0032】

注射用には、当該化合物は、抗酸化剤または緩衝剤を含有していてもよい無菌の水性注射剤中に提供されてもよい。

【0033】

当該遊離塩基またはその塩または溶媒和物は、また、他の添加剤を伴わないその純粋な形で投与されてもよく、その場合には、カプセル剤またはサッシェ剤が好ましい担体である。

【0034】

あるいは、当該活性化合物は、効果的な単位投与量で純粋な形で提供され、例えは、錠剤等として圧縮される。40

【0035】

含まれていてもよい他の化合物は、例えは、医学的に不活性な成分、例えは、錠剤またはカプセル剤については、例えはラクトース、デンプン、またはリン酸カルシウムなどの、固体および液体の希釈剤；軟カプセル剤については、オリーブ油またはオレイン酸エチル；ならびに、懸濁剤または乳剤については、水または植物油；例えはタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；例えはコロイド粘土などのゲル化剤；例えはガムトラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなどの増粘剤；ならびに、こうした製剤における担体として有用な、例えは湿潤剤、防腐剤、緩衝剤、および抗酸化剤などの、他の、治療50

上許容できる副成分、である。

【0036】

個々の単位として提供される錠剤または他の表現型は、そうした投与量においてまたはその倍数として効果的である、例えば5 mg ~ 500 mg、通常は10 mg ~ 250 mg前後を含有する単位などの、量の、式Iの化合物を都合よく含有していてもよい。

【0037】

本発明の医薬組成物は、式(I)の化合物の、薬剤的に許容できる担体との混和物により調製してもよい。必要に応じて、従来の医薬賦形剤を混和してもよい。適切な製剤の例は、上述した米国特許第4,649,139号中に提示されている。

【0038】

本発明は、毒性のない効果的な量の、式(I)の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩もしくは溶媒和物、または、本明細書において上記で定義されているような組成物、の投与による治療の方法を提供する。当該方法は、ナトリウムチャネル遮断薬および葉酸代謝拮抗薬に感受性である哺乳類における障害、ならびに、特に、てんかん、多発性硬化症、縁内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中発作、頭部損傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安および認知障害、統合失調症ならびに三叉神経・自律神経性頭痛、のような障害、の治療；哺乳類の癌の治療；ならびに、マラリアの治療、に特に適している。

【0039】

本発明は、医薬、のための、または、その調製のための、式(I)の化合物もしくはその薬剤的に許容できる塩もしくは溶媒和物、または、本明細書において上記で定義されているような組成物も提供する。当該医薬は、ナトリウムチャネル遮断薬および葉酸代謝拮抗薬に感受性である哺乳類における障害、ならびに、特に、てんかん、多発性硬化症、縁内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中発作、頭部損傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安および認知障害、統合失調症ならびに三叉神経・自律神経性頭痛、のような障害、の治療；哺乳類の癌の治療；ならびに、マラリアの治療、に特に適している。

【0040】

上記で示したように、式(VI)の化合物は、そうした障害の、経口投与または静脈内注射による治療において、一般に有用である。

【0041】

式(I)の化合物は、通常、1日当たり0.01 mg / kg ~ 20 mg / kg、好ましくは1日当たり0.1 ~ 5.0 mg / kg、の用量で投与される。

【0042】

構造的に類似した化合物、例えばラモトリギン、および式(I)の範囲内の他の公知化合物の、ヒトにおける公知の使用に鑑みて、式(I)の化合物の使用において、主だった毒性に関する問題は予期されない。しかしながら、臨床使用の前に、適切な試験手順が行なわれるべきである。

【0043】

以下、本発明の上記のおよび他の態様を、さらに詳細に、付随する例を参照して、説明する。

【0044】

試験において用いた例示の式(I)の化合物および他の化合物の調製のための方法論を以下に報告する。これを適合させて、本明細書において言及されている追加のまたは代替の置換基または部分を有する類似化合物を調製してもよい。

【0045】

以下手順では、融点はすべて ℃で表されている。

【0046】

10

20

30

40

50

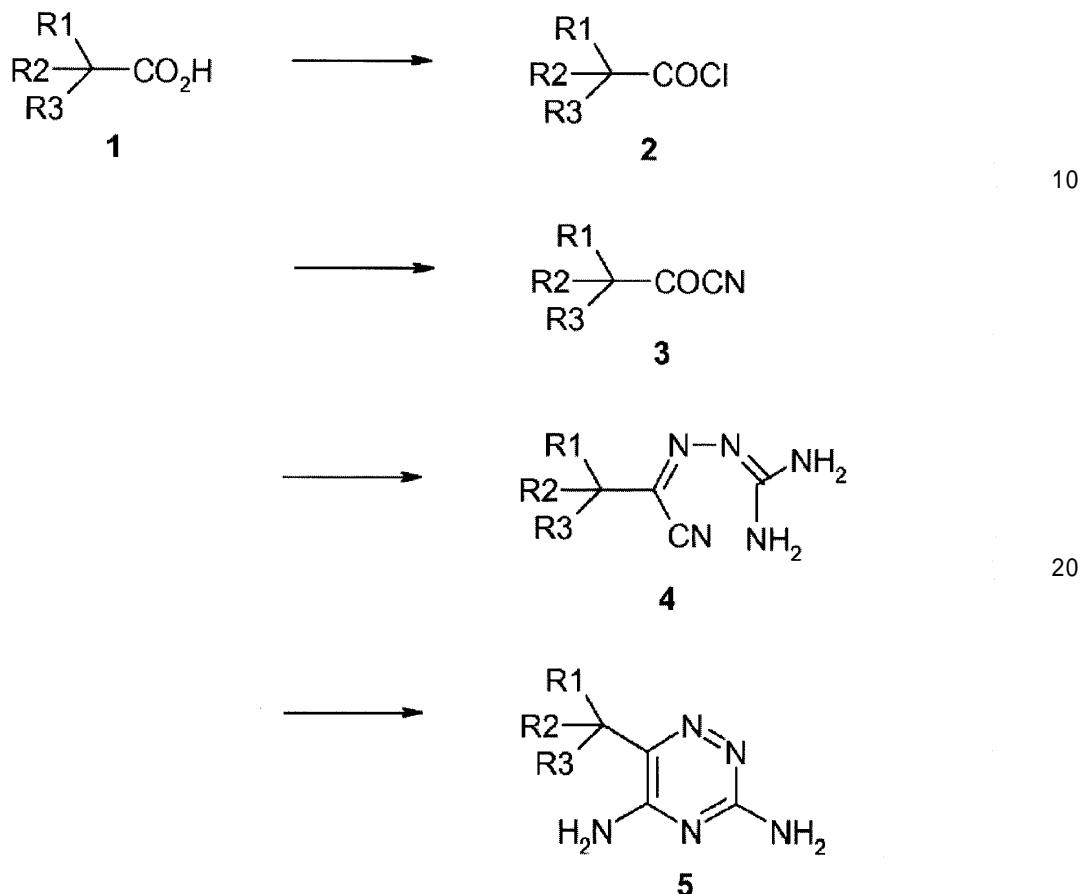
工程の概要

【0047】

6 アルキル / アラルキル 3, 5 ディアミノ 1, 2, 4 トリアジン化合物

【0048】

【化4】



【0049】

トリフェニルアセチルクロリド [3 ; R₁ = R₂ = R₃ = Ph]

乾燥ジクロロメタン (100 cm³) 中、トリフェニル酢酸 (21.7 g; 0.075 mol) および乾燥ジメチルホルムアミド (2滴) の、攪拌した混合物を、塩化オキサリル (14 g; 0.11 mol) で処理したが、これは、ほぼ4等分に分けておよそ25分にわたり添加した。この混合物を、35°で、塩化水素の発生が止むまで (およそ4時間) 、攪拌した。その結果として生じた無色の溶液を、真空中で40°にて一定重量まで蒸発させて、表題化合物を、無色の結晶性固体として得た。収量 (収率) = 23.24 g (100.0%)。この生成物は、すぐに、次の段階で使用した。

【0050】

同様に、以下を調製した :

【0051】

トリフェニルアセチルシアニド [4 ; R₁ = R₂ = R₃ = Ph]

トリフェニルアセチルシアニド (23.24 g; 0.075 mol) 、乾燥トルエン (40 cm³) 、乾燥アセトニトリル (10 cm³) 、シアノ化銅 I (9.20 g; 0.103 mol) 、セライト (3.5 g) および微粉状ヨウ化カリウム (2 g) の、よく攪拌した混合物 [パドルスター] を、還流下で、酸塩化物が残らなくなるまで (およそ18時間) 、加熱した。この暗反応混合物を、およそ75°に冷却し、トルエン (150 cm³) で希釈した。さらにおよそ30分間攪拌した後、その結果として生じたスラリーを、クロマトグラフィー用シリカゲル床 (およそ2.5 cm) に通して濾過し、その無色の濾液を、真空中で一定重量まで蒸発させて、表題化合物を、無色の固体として得た。収量

40

50

(収率) = 21.97 g (98.7%)、M p t = 67~69°。この生成物は、すぐに、次の段階で使用した。

【0052】

シップ塩基、シアノヒドラゾン、(4; R₁ = R₂ = R₃ = Ph]

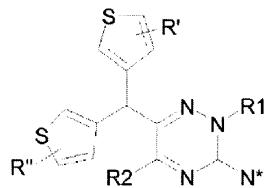
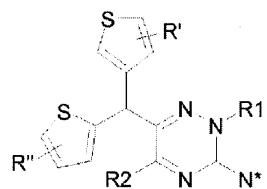
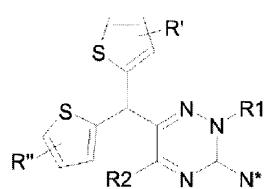
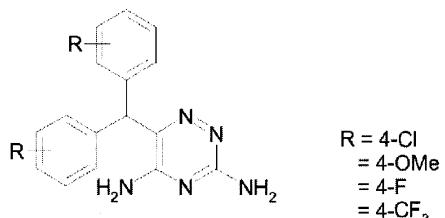
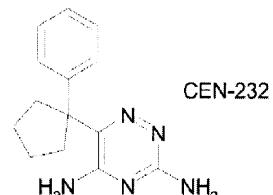
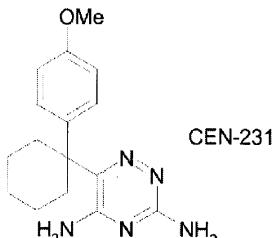
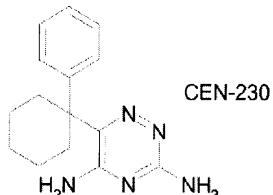
65~70°の、99.5%メタンスルホン酸(22.5 g)中、アミノグアニジンピスメシレート(15.00 g; 0.0564 mol)の、攪拌した溶液に、アセトニトリル(25 cm³)中トリフェニルアセチルシアニド(8.91 g; 0.030 mol)溶液を、およそ25分かけて滴加した。次いで、この混合物を、68°で、水中で試料が澄んだ溶液を生ずるまで(およそ28時間)、攪拌し、次いで、碎氷/水(150 g)上に注ぎ、半固体状の無色の沈殿物を生じさせた。この混合物を、48%水酸化ナトリウム(17.5 cm³)で中和し(pH 8~9)、表題化合物を、クリーム色の粒状固体として生じさせた。この生成物を濾別し、水で洗浄し、真空中で45°にて乾燥させた。収量(10
収率) = 8.47 g (80.0%)、M p t = 112~114°、TLC [SiO₂プレート、クロロホルム中10%メタノール]、R_f = 0.68。この生成物は、すぐに、次の段階で使用した。

【0053】

トリアジン化合物

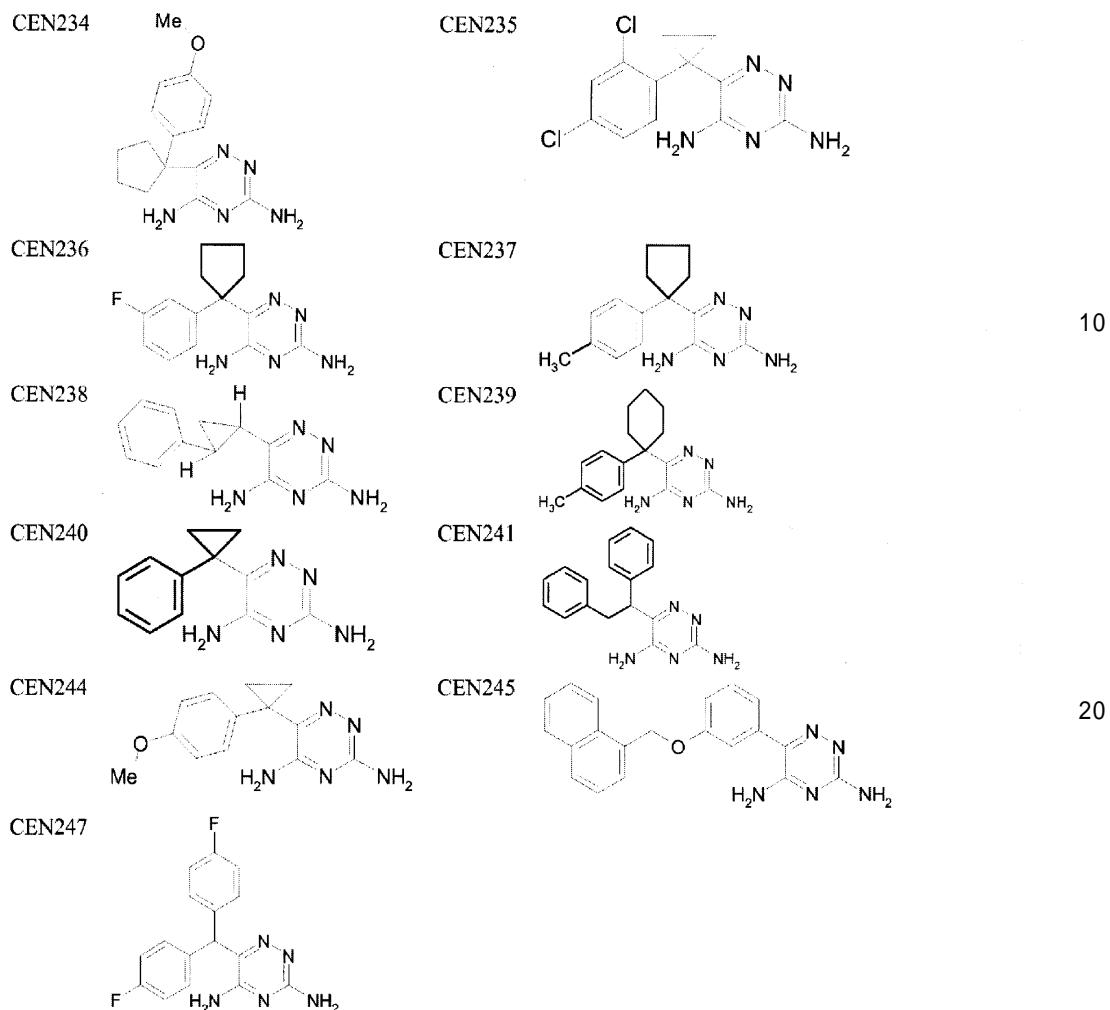
【0054】

【化5】



【0055】

【化6】



【0056】

生物学的試験

30

式(VII)の化合物を、種々の活性について、以下のようにして試験した：

【0057】

スクリーニング戦略

適切なナトリウムチャネル遮断活性を有し、かつ、副作用の起こりやすさ(slide effect liability)が低い化合物を選択するためにスクリーニング戦略を設計する。この目的のために、すべての化合物を、一次ナトリウムチャネルアッセイ(ラット前脳シナプトゾームへの [^{14}C] グアニジンのベラトリン誘発性取り込み)により処理し、IC₅₀値を、作成した濃度効果曲線から算出する。このデータを補完するべく、選択した化合物についての [^3H] BTX-Bの結合を阻害するIC₅₀値も測定する。

40

【0058】

先の研究では、置換トリアジンが、ジヒドロ葉酸還元酵素(Dihydrofolate Reductase; DHFR)活性の潜在的な阻害剤である、とのことが示されてきた(McCullough and Bertino 1971, Cashmore et al., 1975, Booth et al., 1987)およびSapsse et al., 1994)。DHFRの阻害剤(例えばメトトレキサートなど)は、様々な癌の治療に用いられており(Suster et al., 1978およびNiculescu-Duvaz et al., 1982)、これは、この酵素の阻害により細胞増殖が妨げられるためであるが、この(細胞増殖に対する)効果ゆえに、DHFRの阻害剤は催奇形性であることもある(Scalko and Gold, 1974, Feldcamp a

50

nd Carey, 1993 および Buckley et al, 1997)。もし万一 D H F R の強力な阻害剤である化合物を見い出せば、かかる化合物は、それら自身、抗癌剤としての潜在性を有する可能性がある。D H F R 活性の阻害の測定には、いくつかの方法が利用可能であり、また、この研究のために、我々は、化合物の、[³H]メトトレキサートの結合を阻害する効果を調べてきた (Myers et al, 1975 および Rothenberg et al, 1977)。

【0059】

もう1つの一般的な副作用マークーは、ヒト Ether a go go 関連遺伝子カリウム (humanEteragogoRelatedGene; h E R G) カリウムチャネル (内向き整流 (Inward rectifying)、I_{Kr}) 活性の阻害であり、これは、QT 延長症候群の発症により引き起こされる心不全に起因して致死となり得る。このチャネルに影響を及ぼす潜在性を評価するための、有用な予備スクリーニングは、h E R G を発現する細胞膜への [³H]アステミゾールの結合の阻害の測定により評価する。選択した化合物は、10 μM における阻害の測定により、この活性について試験する。阻害値が 10 % ~ 90 % の間にあると仮定すると、各化合物について、外挿 I C₅₀ を算出することが可能である。

【0060】

上記スクリーニングカスケードにより、上述の副作用の起こりやすさの傾向が (より) 低い、適切なナトリウムチャネル遮断活性を有する化合物が同定される。これらの化合物をさらに開発するためには、それらの薬力学的特性に関するある程度の知識が必要である。

【0061】

ラットにおける中大脳動脈閉塞後の神経学的欠陥および梗塞部体積を共に減少させる (Smith et al, 1997)、例えばシパトリジン (Sipatrigine) などのナトリウムチャネル遮断薬、ならびに、フェニトイイン (これは、縫内障の実験モデルにおける網膜神經節細胞死を防ぐ (Hains and Waxman, 2005) は、神経変性モデルの範囲において、神經保護効果を示す。酸素供給不全により解糖と酸化的リン酸化との両方が損なわれるため、虚血性の損傷は、最終的には、電気的不全 (神經シグナル伝達) およびポンプ不全 (細胞膜電位の回復) につながる。これらの (電気およびイオンポンプ活性の) 不全は、ATP の局所濃度の低下に関連している (Astrup et al 1981)。よって、重度の代謝障害 (metabolic insult) 後のラット海馬の 0.4 mm 切片における、化合物の、ATP の濃度を維持する効果を用いた。

【0062】

実験手順

ラット前脳シナプトソームおよびホモジネートの調製

重さが 175 ~ 250 g であるオスの Wistar 系ラットからの前脳 (全脳から小脳 / 體質を除いたもの) を用いて実験を行なった。使用する動物数を少なくするためにあらゆる努力をし、かつ、すべての実験は、1986 年の英國動物 (科学的処置) 法 (U K Animals (Scientific Procedures) Act) および 1986 年 11 月 24 日の欧州共同体理事会指令 (European Community Council Directive) (86/609/EEC) に従って行なった。スタンニングおよび断頭によって動物を屠殺した後、前脳 (全脳から小脳 / 體質を除いたもの) を速やかに解剖し、氷冷 0.25 M スクロースを含有する、重さを計ったチューブに移した。

【0063】

シナプトソーム (シナプトソームを含有する重および軽ミトコンドリア分画) は、当該 (既知の湿重量の) 前脳を、9 倍容量の氷冷 0.25 M スクロースを入れたガラス製 Potter 容器に移し、テフロン (登録商標) 内筒を用いて、900 rpm に設定した Braun Potter S モーター駆動ホモジナイザーの 8 回の「上下ストローク (up

10

20

30

40

50

and down stroke)」によりホモジナイズすることにより調製した。その結果として生じたホモジネートを、 $1036 \times g$ で 4° にて10分間遠心し、上清を回収した。残ったペレットを、上記のようにして、新しい氷冷0.25Mスクロース中に再懸濁し、遠心分離工程を繰り返した。この上清分画をプールし、 $40,000 \times g$ （平均）で 4° にて15分間遠心し、また、その結果として生じたペレットを、適切なアッセイ緩衝液1m1当たり $20 \sim 25 \text{ mg}$ 湿重量という濃度で、適切なアッセイ緩衝液中に再懸濁した。

【0064】

ホモジネートは、既知重量の前脳を、9倍容量の氷冷50 mM pH 7.4 HEPES緩衝液を含有する冷却したチューブに移すことにより調製した。この混合物を、最高速度に設定したUltra Turrax（商標）ホモジナイザーの、 3×5 秒のバーストにより、 4° でホモジナイズした。その結果として生じたホモジネートを、 $40,000 \times g$ （平均）で 4° にて15分間遠心し、上清を破棄した。その結果として生じたペレットを、（上記のようにして）9倍容量の新しい氷冷pH 7.4緩衝液中に再懸濁し、遠心分離工程を繰り返し、また、その結果として生じたペレットを、アッセイ緩衝液1m1当たり $20 \sim 25 \text{ mg}$ 湿重量という濃度で、[^3H]BTX-B結合緩衝液中に再懸濁した。

【0065】

[^{14}C]グアニジンフラックスおよび[^3H]BTX-Bの結合

両アッセイとも、ある範囲の濃度の試験に供する化合物を添加した14m1ポリプロピレン製テストチューブを用いて行なった。試験化合物は、DMSO中に溶解させ、DMSOの最大濃度が2%v/vを超えないよう、アッセイに加えた。

【0066】

[^{14}C]グアニジンフラックス：

[^{14}C]グアニジン(guanididine)フラックスアッセイは、Pauwels PJ et al (1986)の方法を用いて測定したが、 30° で、2と1/2分間行なった。

参考文献：

Pauwels PJ, Leysen JE, Laduron PM. [^3H] Batrachotoxinin A 20 alpha benzoate binding to sodium channels in rat brain: characterization and pharmacological significance. Eur J Pharmacol. 1986 May 27; 124(3): 291-8.

【0067】

[^3H]BTX-Bの結合

[^3H]BTX-B結合は、ウシ血清アルブミンとTTXの両方をインキュベーションメディウムから除外した以外は、Catterall et al (1981)により記述された方法を用いて行なった。試験化合物は、DMSO中に溶解させ、DMSOの最大濃度が2%v/vを超えないよう、アッセイに加えた。

参考文献：

Catterall WA, Morrow CS, Daily JW, Brown GB. Binding of batrachotoxinin A 20 alpha benzoate to a receptor site associated with sodium channels in synaptic nerve ending particles. J Bio. Chem. 1981 Sep. 10; 256(17): 8922-7.

【0068】

[^3H]メトレキサートの結合

すべての工程は、 4° （または氷上）で行なった。新たな解剖ラット肝臓を、解剖して

10

20

40

50

、0.25M氷冷スクロース中に入れ、その後、15mMジチオスレイトールを含有する50mM pH 6.0リン酸緩衝液(10ml/g組織)中でホモジナ化(UTurax)した。その結果として生じたホモジネートを、47,500×gで20分間遠心し、上清を、(生綿に通して濾過して脂肪塊を除去し、)使用前に-80°で保存した(Rothenberg et al.)。

ラット肝臓ホモジネート上清分画への[³H]メトトレキサートの結合の阻害は、基本的には、Arons et al., 1975により記述されているようにして行なった。結果は、濃度効果曲線から導き出されるIC₅₀値(以下参照)としてか、または、対照および冷メトトレキサート(10μM終濃度)の結合値との比較により決定されるパーセンテージ阻害値としてか、のいずれかで計算した。

参考文献:

Elliot Arons, Sheldon P. Rothenberg, Maria da Costa, Craig Fischer and M. Perwanz Iqbal; Cancer Research 35, August 1, 1975, 2033-2038,

【0069】

IC₅₀値の算出

IC₅₀値は、放射性リガンド置換、または、以下の等式に従って、結合リガンド/グアニジン取り込みに対してlog₁₀濃度をプロットすることによるグアニジンフラックス阻害曲線、から得た:

$$y = R_{min} + R_{sp} / \{ 1 + exp [-n (x - C)] \}$$

式中、y = 結合(dpm)

x = log₁₀化合物濃度

R_{min} = 下側漸近線(すなわち、100%阻害)

R_{sp} = 上側漸近線 - R_{min}(すなわち、特異的結合)

n = 傾き(log_e)

および C = IC₅₀(すなわち、特異的結合の50%を阻害するのに必要な濃度)

【0070】

海馬切片アッセイ

神経保護効果は、ヨード酢酸(400μM)²を代謝障害(metabolic insult)として用いた以外は、Fowler and Li(1998)¹により記述された方法を用いてラット海馬の0.4mm切片において測定した。化合物(通常30μM)は、解糖の阻害後のATPの切片濃度を維持する能力について、いつも、テトロドトキシン(1μM)³と直接比較した。

参考文献:

1. Fowler JC, Li Y. Contributions of Na⁺ flux and the anoxic depolarization to adenosine 5' triphosphate levels in hypoxic/hypoglycemic rat hippocampal slices. Neuroscience 1998, 83, 717-722.

2. Reiner PB, Laycock AG, Doll CJ. A pharmacological model of ischemia in the hippocampal slice. Neurosci Lett 1990; 119: 175-8

3. Boening JA, Kass IS, Cottrell JE, Chambers G. The effect of blocking sodium influx on anoxic damage in the rat hippocampal slice. Neuroscience. 1989. vol 33(2), 263-268.

10

20

30

40

50

【0071】

A T P およびタンパク質の測定

個々の切片を超音波処理により粉碎し、その結果として生じたホモジネートを、 $100 \times g$ で 5 分間、 4° にて遠心した。上清を新しいチューブの中へデカントし、残ったあらゆる上清を真空吸引により除去した。このペレットを、超音波処理により、 0.5 ml の 0.1 M KOH 中に再懸濁し、また、その結果として生じた懸濁液を、穏やかに攪拌しながら 37° で 30 分間温めた。

【0072】

A T P の濃度は、 $6 \mu\text{l}$ の上清を用いて、ルシフェラーゼ試薬（パーキンエルマー社からの A T P L i t e）と混合し、96 ウェルプレートカウンターにてその後の発光を測定することにより測定した。10

【0073】

タンパク質濃度は、参考標準としてのウシ血清アルブミンと共に B C A (商標) タンパク質アッセイ (Pierce 社) を用いて測定した。

【0074】

A T P 濃度は、ナノモル / mg タンパク質、で表し、また、神経保護の指標（% 保護）は、 $1 \mu\text{M TT X}$ の効果との直接比較により計算した。

【0075】

h E R G :

ヒト組換え h E R G を発現する H E K 293 細胞への [^3H] アステミゾールの結合の、 $10 \mu\text{M}$ 濃度における阻害の測定のために、化合物を M D S ファーマに送った。結合の傾きが 1.0 であろうと仮定して、結合の 5 % ~ 95 % 阻害を呈する化合物について、 $I_{C_{50}}$ 値を計算することができた（上記参照）。20

【0076】

L型カルシウムチャネル

ラット大脳皮質膜への [^3H] ニトレンジピンの結合の、 $10 \mu\text{M}$ 濃度における阻害の測定のために、化合物を M D S ファーマに送った。結合の傾きが 1.0 であろうと仮定して、結合の 5 % ~ 95 % 阻害を呈する化合物について、 $I_{C_{50}}$ 値を計算することができた（上記参照）。

【0077】

ラットミクロソーム安定性

ラット肝ミクロソームとともに 37° で 40 分間インキュベーションした後の、 $1 \mu\text{M}$ 濃度における安定性の測定のために、化合物を BioFocus に送った。30

【0078】

本発明の代表的な化合物に関して得られたスクリーニングデータは、一般式 (V I)) の化合物が、ナトリウムチャネル遮断薬および葉酸代謝拮抗薬に感受性である哺乳類における障害、ならびに、特に、てんかん、多発性硬化症、縫内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中発作、頭部損傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安および認知障害、統合失調症ならびに三叉神経・自律神経性頭痛、のような障害、の治療；哺乳類の癌の治療；ならびに、マラリアの治療、に適切であること、を示している。40

【0079】

これら手順からのデータを以下表に記載する：

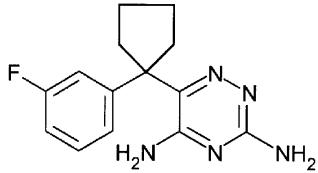
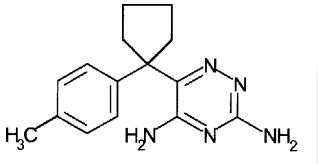
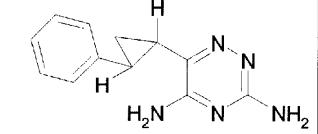
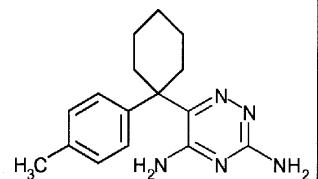
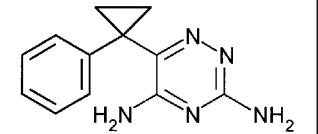
【0080】

【表1】

化合物番号	構造	ナトリウムチャネル ([^3H]BTX-B) (外挿IC $50\text{ }\mu\text{M}$)における%阻 害)	DHF R(125 μM における%阻 害)
CEN-230		23	0
CEN-231		1	ND
CEN-232		5	100
CEN-234		3	22
CEN-235		8	63

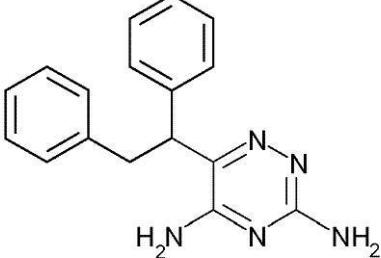
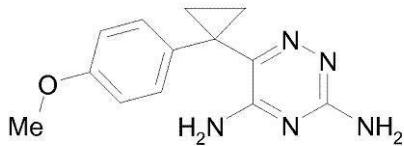
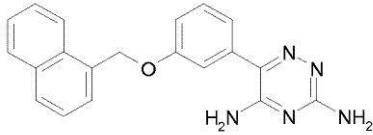
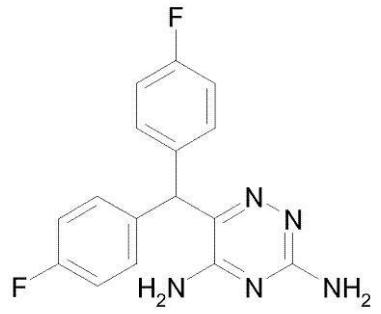
【0081】

【表2】

CEN-236		4	14	
CEN-237		< 0.5	70	10
CEN-238		> 190	ND	
CEN-239		< 0.5	73	20
CEN-240		> 190 および 31.7	8	30

【0082】

【表1】

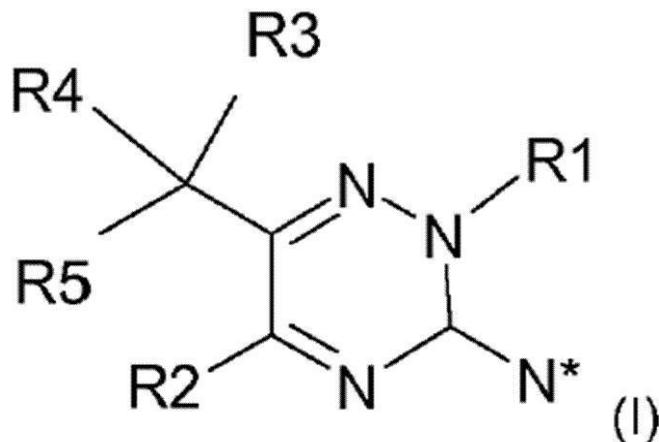
CEN-241		< 0.5 および 1.5	90	10
CEN-244		115	0	
CEN-245		57	55	20
CEN-247		9	0	30

125マイクロモーラーにて同じ酵素調製物を用いての(CEN-001)ラモトリギンの結果は、26%阻害を示した。

以下、本発明の具体的態様を例挙する。

<1>下記式(I)の化合物、またはその塩。

【化3】



(式I中、R1は、水素もしくは置換基であり、R2は、アミノもしくは置換基であり、N*は、R1が水素である場合にアミノであり、または、R1が置換基である場合に=NHであり、R3およびR4は、共に、炭素環式基、複素環式基もしくはアルキル基であり、かつ、同じであっても異なっていてもよく、ならびに、R5は、水素、アルキルもしくは環状アリール基であるが、但し、R3およびR4が共にアルキルである場合には、R3およびR4は連結されてシクロアルキル基を形成し、R5は、芳香族基もしくは環状脂肪族基であり、また、R3およびR4が共に炭素環式基もしくは複素環式基である場合には、R5は、水素、アルキル基もしくは芳香族基である。)

<2> R3およびR4が芳香族炭素環または芳香族複素環であり、かつ、R5が水素である、<1>に記載の化合物。

<3> R3およびR4が、共にアルキルであり、連結されてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基を形成している、<1>に記載の化合物。

<4> R3、R4またはR5についてのアルキル基は、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選択され、所望により、ハロゲンまたはアルコキシ基により置換されていてよい、<1>に記載の化合物。

<5> R3、R4およびR5のうちの少なくとも1つは、炭素環式環系であり、所望により、1つ以上のハロゲンおよび/またはアルコキシ基により置換されていてよい、<1>に記載の化合物。

<6> R3、R4およびR5のうちの少なくとも1つは、1つ以上の酸素または硫黄または窒素原子を有する单環式または二環式の複素環式環系である、<1>に記載の化合物。

<7> R3=R4である、<6>に記載の化合物。

<8> 前記複素環式環系が、

i) ハロゲン、アルキルもしくはアルコキシにより所望により置換されていてよい、チエニルおよびベンゾチエニル；

ii) ハロゲン、アルキルもしくはアルコキシにより所望により置換されていてよい、フリル、フェニルフリルおよびベンゾピラニル；および/または

iii) ハロゲン、アルキルもしくはアルコキシにより、所望により置換されていてよい、ピリジル、インドリル、キノリル、イソキノリルから選択される、<6>または<7>に記載の化合物。

<9> 前記複素環式環系が、アルキルによりN置換されているか、もしくは、フェノキシもしくはフェニルチオにより置換されていてもよく、そのフェニルが、所望により、ハロゲンにより置換されていてよい、クロロピリジルまたはジクロロピリジルである、<6>～<8>のいずれか一項に記載の化合物。

<10> R1が、カルボキサミド、C1-10アルキル、C2-10アルケニル、C1-3アルキルアリール、C1-3アルキルヘテロシクリル、またはC3-10シクロア

10

20

30

40

50

ルキルであり、所望により、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキサミド、ハロC1 - 6アルキル、C1 - 6アルキルまたはC1 - 6アルコキシにより置換されていてもよい、<1> ~ <9>のいずれか一項に記載の化合物。

<11> R1が、C1 - 6アルキル基であり、所望により、ヒドロキシまたはハロゲンにより置換されていてもよい、<10>に記載の化合物。

<12> R1が、C1 - 10ハロアルキルである、<10>に記載の化合物。

<13> R1が、1つ以上のハロゲンにより置換された、メチル、エチル、iプロピル、nプロピル、iブチルまたはnブチルである、<12>に記載の化合物。

<14> R1が、ジまたはトリハロ置換されている、<12>または<13>に記載の化合物。

<15> R1が、非置換C2 - 6アルケニル基である、<10>に記載の化合物。

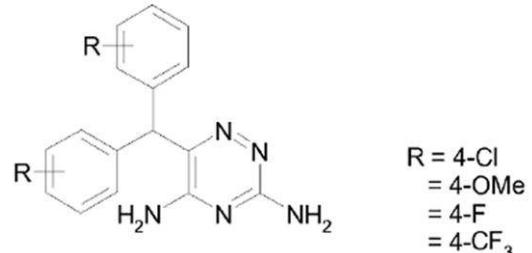
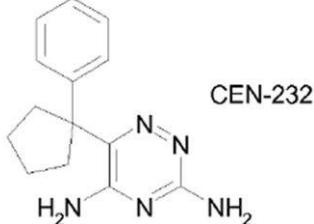
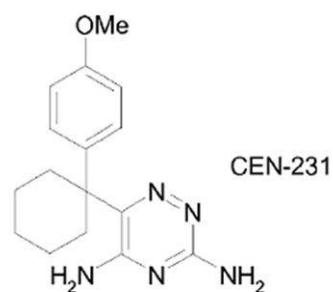
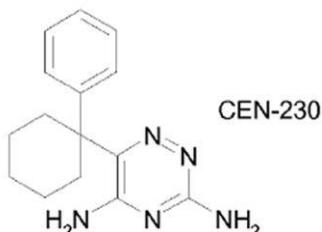
<16> R1が、シクロヘキシルであり、所望により、1つ以上のハロゲン、ハロアルキルまたはアルコキシ基により置換されていてもよい、<10>に記載の化合物。

<17> R1が、ベンジルであり、所望により、そのフェニル基が、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシまたはエトキシからなる群から選択される、1つ以上のハロゲン、ハロアルキルまたはアルコキシ基により置換されていてもよい、<10>に記載の化合物。

<18> R1が、所望によりN置換されていてもよいピペリジンメチルであるか、または、チエニルメチルであるか、または、フリルメチルである、<10>に記載の化合物。

<19> 前記化合物が、下記から選択される、<1>に記載の化合物。

【化4】



10

20

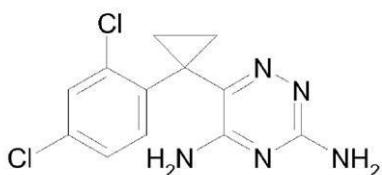
30

【化5】

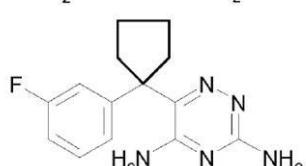
CEN234



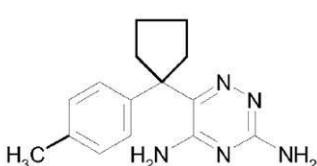
CEN235



CEN236

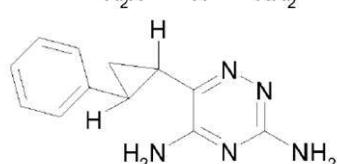


CEN237

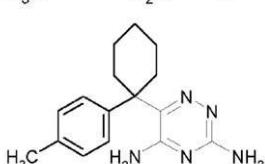


10

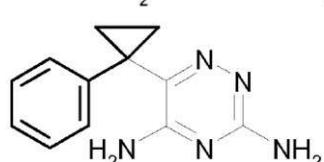
CEN238



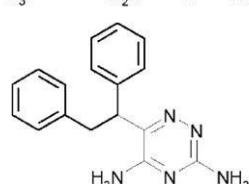
CEN239



CEN240

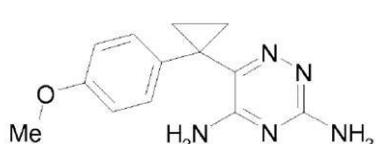


CEN241

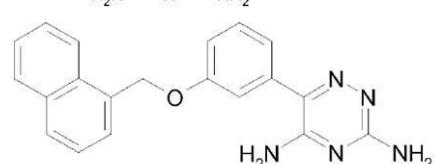


20

CEN244



CEN245



CEN247



30

<20> 薬剤的に許容できる担体との混和物中に、<1>～<19>のいずれか一項に記載の化合物またはその薬剤的に許容できる塩または溶媒和物を含む医薬組成物。

<21> てんかん、多発性硬化症、縫内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中発作、頭部損傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安および認知障害、統合失調症ならびに三叉神経・自律神経性頭痛を含む、ナトリウムチャネル遮断薬および葉酸代謝拮抗薬に感受性の哺乳類の障害の治療；哺乳類の癌の治療；または、マラリアの治療、のための、<20>に記載の医薬組成物。

40

<22> ナトリウムチャネル遮断薬および葉酸代謝拮抗薬に感受性である哺乳類におけるてんかん、多発性硬化症、縫内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中発作、頭部損傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安および認知障害、統合失調症または三叉神経・自律神経性頭痛、の障害の治療；哺乳類の癌の治療；または、マラリアの治療、のための、または、それらのための医薬の調製のための、<1>～<19>のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬剤的に許容できる

50

塩もしくは溶媒和物。

<23>ナトリウムチャネル遮断薬および葉酸代謝拮抗薬に感受性である哺乳類における
てんかん、多発性硬化症、縫内障およびブドウ膜炎、脳外傷および脳虚血、脳卒中発作、
頭部損傷、脊髄損傷、外科的外傷、神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー
病、パーキンソン病、慢性炎症性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛、双極性障害、気分、不安
および認知障害、統合失調症または三叉神経・自律神経性頭痛、の障害の治療；哺乳類の
癌の治療；または、マラリアの治療、のための、または、それらのための医薬の調製のた
めの、<1>～<19>のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬剤的に許容できる
塩もしくは溶媒和物、または、<20>もしくは<21>に記載の組成物、の使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61 P 25/18 (2006.01)	A 61 P 25/18
A 61 P 25/24 (2006.01)	A 61 P 25/24
A 61 P 25/22 (2006.01)	A 61 P 25/22
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00 1 1 1
A 61 P 29/00 (2006.01)	A 61 P 29/00
A 61 P 25/28 (2006.01)	A 61 P 25/28
A 61 P 17/02 (2006.01)	A 61 P 17/02
A 61 P 9/00 (2006.01)	A 61 P 9/00
A 61 P 27/02 (2006.01)	A 61 P 27/02
A 61 K 31/53 (2006.01)	A 61 K 31/53

(72)発明者 リーチ、マイケル

イギリス国 M E 4 4 T B チャサム ケント チャサム マリタイム ユニバーシティ オブ
グリニッジ スクール オブ サイエンス内

(72)発明者 フランツマン、カール

イギリス国 M E 4 4 T B チャサム ケント チャサム マリタイム ユニバーシティ オブ
グリニッジ スクール オブ サイエンス内

(72)発明者 リドール、ディーター

イギリス国 M E 4 4 T B チャサム ケント チャサム マリタイム ユニバーシティ オブ
グリニッジ スクール オブ サイエンス内

(72)発明者 ハーバイジ、ローレンス

イギリス国 M E 4 4 T B チャサム ケント チャサム マリタイム ユニバーシティ オブ
グリニッジ スクール オブ サイエンス内

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 米国特許第03637688(US,A)

国際公開第2008/007149(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)