

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6698643号
(P6698643)

(45) 発行日 令和2年5月27日 (2020.5.27)

(24) 登録日 令和2年5月1日 (2020.5.1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 69/602 (2006.01)

C O 7 C 69/602 C S P

A 6 1 K 31/232 (2006.01)

A 6 1 K 31/232

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

請求項の数 6 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-518143 (P2017-518143)
 (86) (22) 出願日 平成26年11月20日 (2014.11.20)
 (65) 公表番号 特表2017-531649 (P2017-531649A)
 (43) 公表日 平成29年10月26日 (2017.10.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/IN2014/000726
 (87) 国際公開番号 W02016/051420
 (87) 国際公開日 平成28年4月7日 (2016.4.7)
 審査請求日 平成29年6月7日 (2017.6.7)
 審判番号 不服2019-6025 (P2019-6025/J1)
 審判請求日 令和1年5月9日 (2019.5.9)
 (31) 優先権主張番号 4873/CHE/2014
 (32) 優先日 平成26年9月29日 (2014.9.29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 インド (IN)

(73) 特許権者 517111044
 セリックス バイオ プライヴェート リ
 ミテッド
 C E L L I X B I O P R I V A T E
 L I M I T E D
 インド国 テランガーナ州 ハイデラバード
 500033 ジュビリー ヒルズ
 ロードナンバー56 プロットナンバー1
 177ビー
 (74) 代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所

最終頁に続く

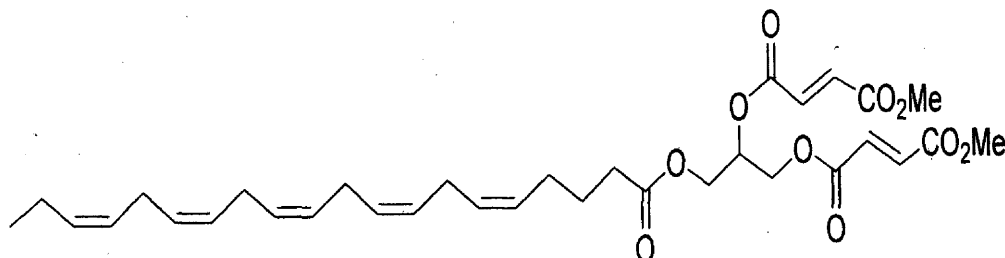
(54) 【発明の名称】 多発性硬化症の治療のための組成物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式の化学構造を有する化合物。

【化 1 1】



O, O' - (3 - ((5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z) - イコサ - 5, 8, 11, 14, 17 - ペンタエノイル) オキシ) プロパン - 1, 2 - ジイル) ジメチルジフマレート

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 3】

経口投与、経粘膜投与、局所投与、非経口投与、静脈注射、皮下投与、直腸投与、頬内投与、又は経皮投与のために請求項 1 に記載の化合物の有効量を投与するよう配合される

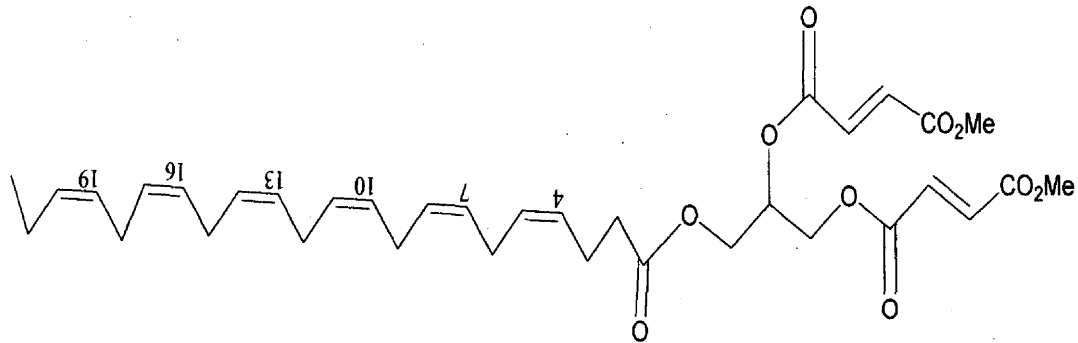
20

、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

下記式の化学構造を有する化合物。

【化 1 2】



10

O, O' - (3 - (((4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z) - ドコサ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 - ヘキサエノイル) オキシ) プロパン - 1, 2 - ジイル) ジメチルジフマレート

【請求項 5】

請求項 4 に記載の化合物と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 6】

経口投与、経粘膜投与、局所投与、非経口投与、静脈注射、皮下投与、経直腸投与、頬内投与、又は経皮投与のために請求項 4 に記載の化合物の有効量を投与するよう配合される、請求項 5 に記載の化合物を含む医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権

本出願は、その開示全体にあらゆる目的で依拠し、引用することにより本出願の一部をなす、2014年9月29日出願のインド仮特許出願第4873 / CHE / 2014号の利益を主張するものである。

【0002】

30

本開示は概ね、多発性硬化症の治療のための化合物及び組成物に関する。より詳細には、本発明は、薬学的に許容可能な用量の化合物、立体異性体、鏡像異性体、結晶、エステル、塩、水和物、プロドラッグ、又はそれらの混合物を用いた対象の治療に関する。

【背景技術】

【0003】

多発性硬化症 (MS) は、中枢神経系の炎症性自己免疫性脱髄性疾患である。一般に、若年齢、最も多いのは若年成人年齢で免疫の攻撃を受ける。最も多い症状には、痺れ、視覚障害、平衡感覚障害、脆弱、膀胱機能障害、及び心理的变化がある。疲労はMSの初期、多くの場合最初の症状である。この疾患は、最長で30年間一進一退を繰り返し得るが、恐らく全症例の半数が確実に重度の身体障害及び早期死亡に進行する。

40

【0004】

MSは、若年成人における神経系障害の最もよく見られる原因である。脱髄病変は、この疾患の組織病理学的な特徴である。MRI (核磁気共鳴画像法) による脳の検査では、このような「白質病変」を正確に検出することができる。MRIと、病変の規範となる組織病理学的特徴にはかなり相関性があり、従来の機能評価に比べ、MSの特徴的な病変をin situにおいて検出するためのより感度の高いツールになりつつある。多発性硬化症は、恐らく1つだけではない病因病理学的な物質 (etiopathological entity) を含み、かつ多因子病因論の影響下にある可能性が非常に高い複雑な疾患である。世界中のMSの患者数は100万人と推定されており、米国でのその数は250000人~350000人である。一般的には、生命を脅かす疾患とはみなされていないが、米国では、この

50

疾患で毎年約 3 0 0 0 人が死亡している。

【 0 0 0 5 】

神経変性疾患の病因は、依然として不可解なものであるが、エネルギー代謝の欠失、興奮毒性、及び酸化的障害におけるエビデンスがますます絶対的な (compelling) ものとなっている。上記の機序の間に複雑な相互作用がある可能性がある。ミトコンドリアは、フリーラジカルの主な細胞内の供給源であり、ミトコンドリア内のカルシウム濃度の上昇によりフリーラジカルの産生が高まる。ミトコンドリア DNA は、特に酸化ストレスに感受性が高く、また年齢依存的な障害及び健常な加齢に伴う呼吸酵素活性の低下がエビデンスとしてある。ミトコンドリア DNA が、神経変性疾患の発症の遅延及び年齢依存性に寄与している可能性がある。筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、ハンチントン病、パーキンソン病、及びアルツハイマー病における高分子に対する酸化的障害が増大することがエビデンスとしてある。

10

【 0 0 0 6 】

炎症は、有害な刺激を排除又は中和し、また組織の完全性を回復させることを目的とした自己防御反応である。神経変性疾患では、炎症は、白血球の浸潤がない状態での、小膠細胞により誘導される局所反応として生じる。末梢の炎症のように、神経炎症は有害な経過をたどる可能性があり、現在では、多発性硬化症等の慢性神経変性疾患を含む多くの中枢神経系障害の発症に寄与し得ることが広く受け入れられている。

【 0 0 0 7 】

これらの急性の発症の管理は、多くの場合、疾患の基礎病因及び症状の対処に依拠する。現在、多発性硬化症の発症及びその関連の合併症の進行を治療又は遅延させるための新たな組成物を当該技術分野において必要としている。

20

【 発明の概要 】

【 0 0 0 8 】

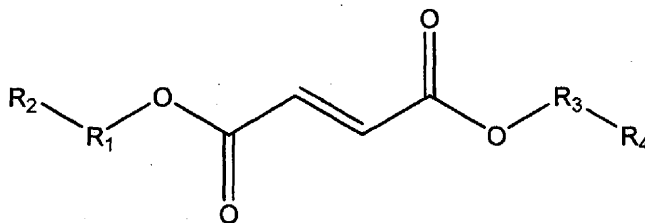
本発明は、多発性硬化症等の病態の作用を治療し、予防し、及び / 又は改善するための化合物、これらの化合物を含有する組成物、及びこれらを使用する方法を提供する。

【 0 0 0 9 】

本明細書において、本発明は、式 I 又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を提供する。本発明はまた、1つ又は複数の式 I の化合物又はその中間体と薬学的に許容可能な担体、ビヒクル、又は希釈剤の1つ又は複数とを含む医薬組成物を提供する。これらの組成物を、多発性硬化症及びその関連の合併症の治療に使用することができる。

30

【 化 1 】



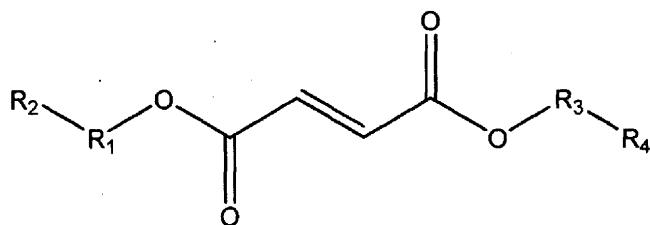
40

式 I

【 0 0 1 0 】

或る特定の実施の形態において、本発明は、式 I の化合物及び組成物又はその薬学的に許容可能な塩に関する。

【化2】



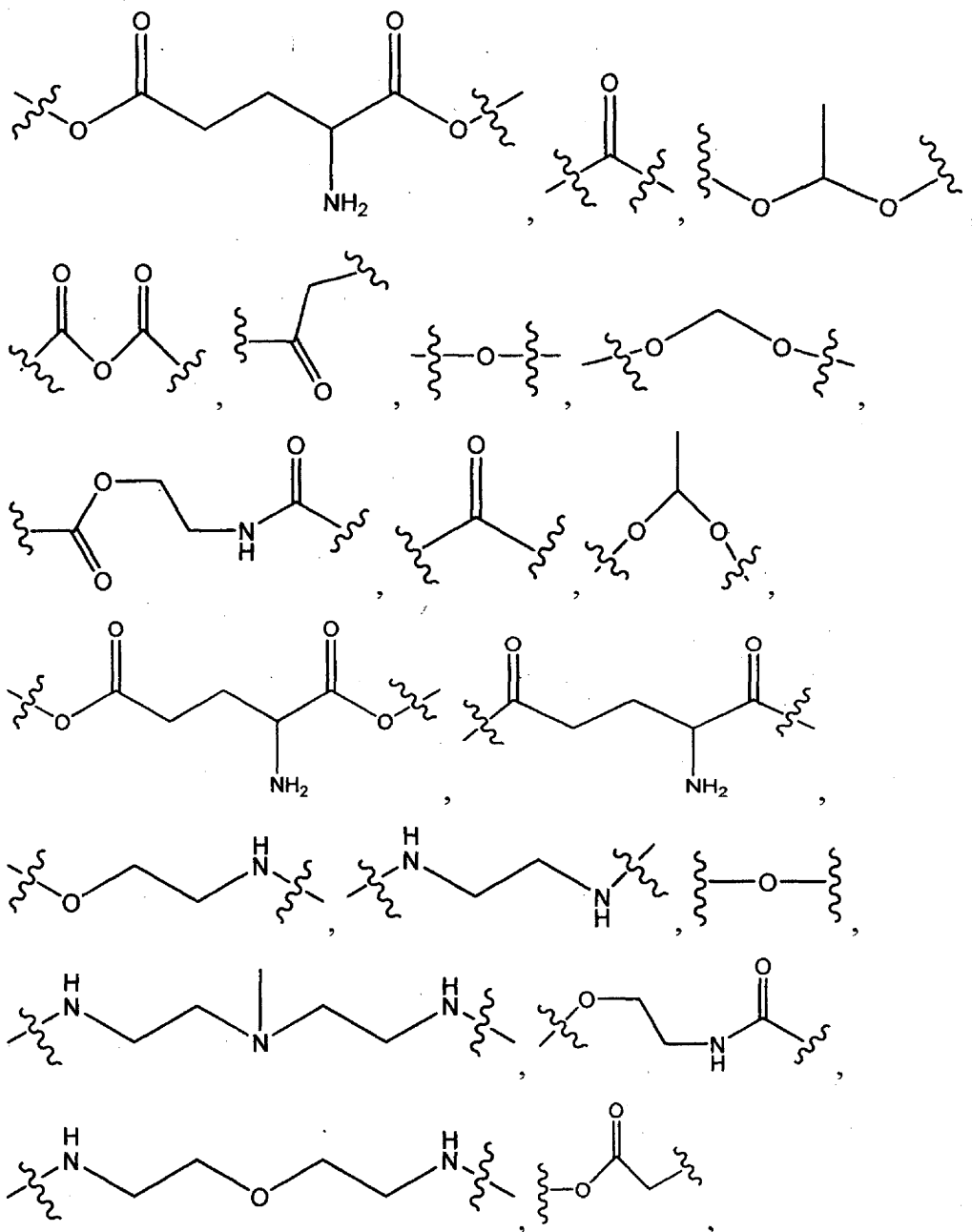
式 I

10

(式中、

R¹、R³は各々独立して -CH₃CO-、アセチル、D、H、CD₃CO-、

【化3】

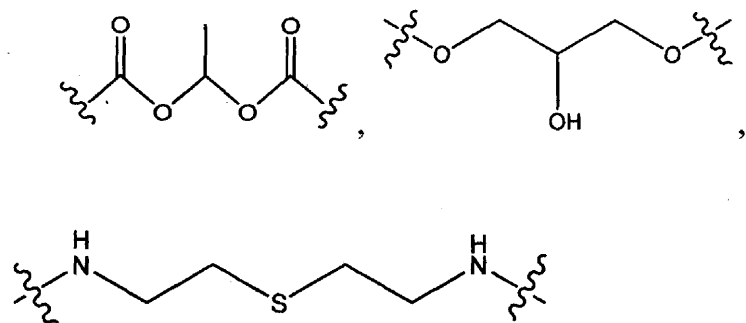


20

30

40

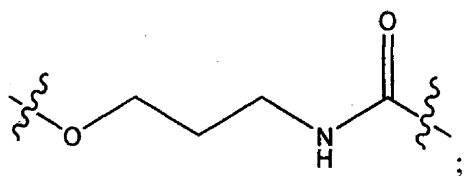
【化4】



10

又は

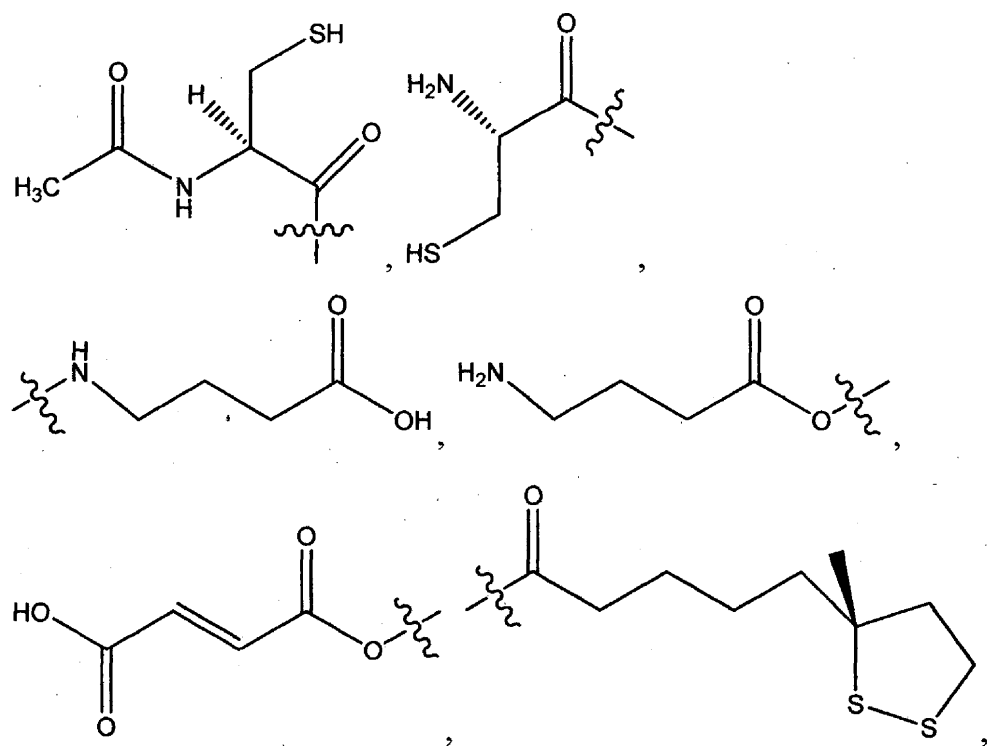
【化5】



を表し、

 R^2 、 R^4 は各々独立してH、D、

【化6】

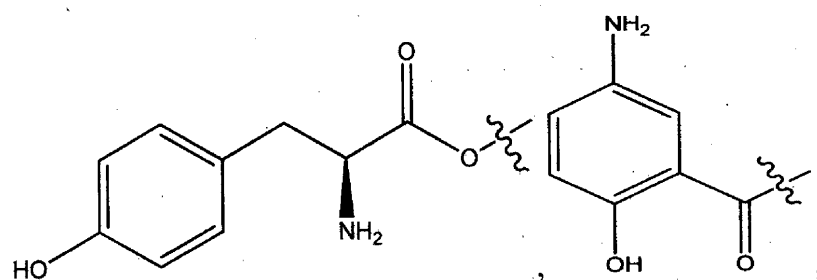
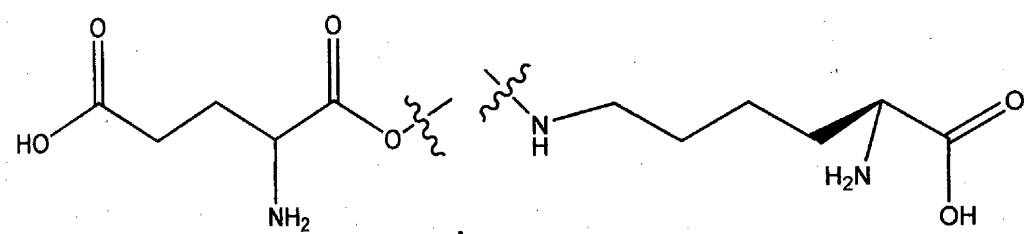
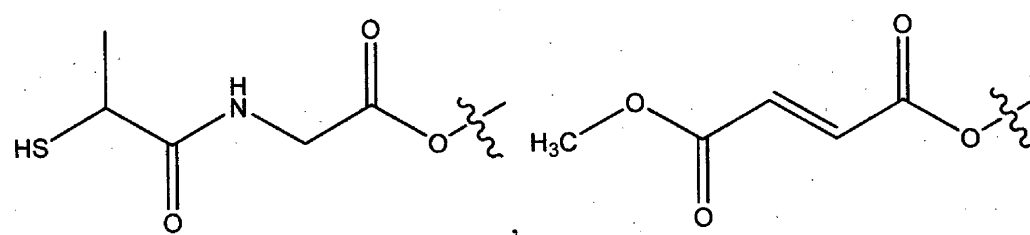
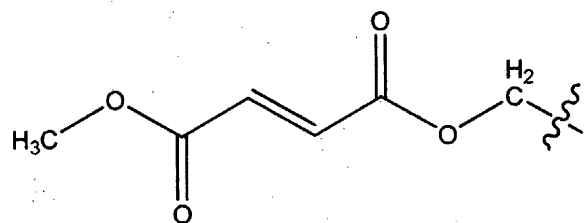
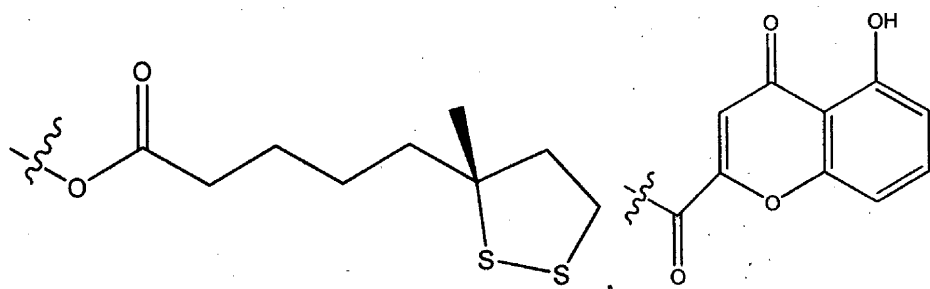


20

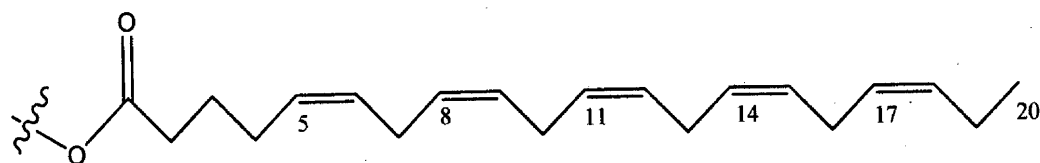
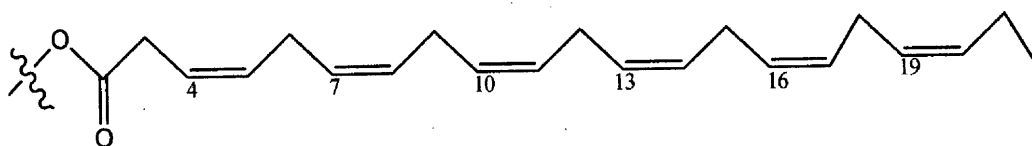
30

40

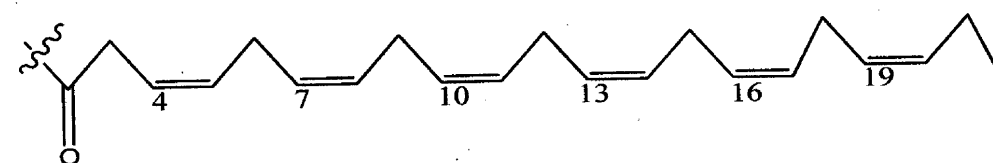
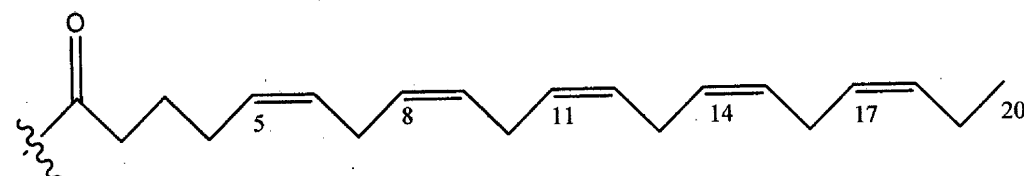
【化 7】



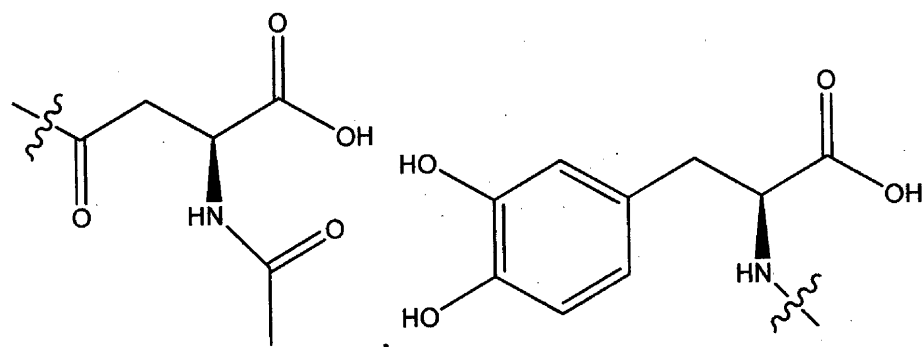
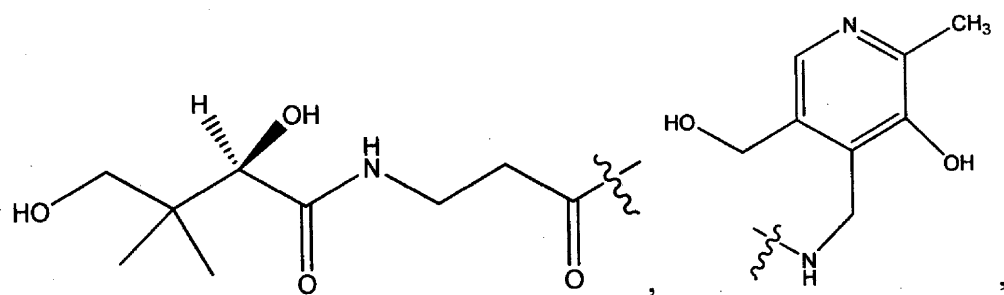
【化 8】



10

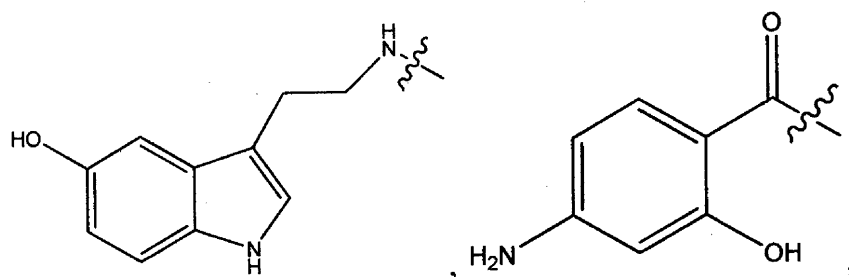
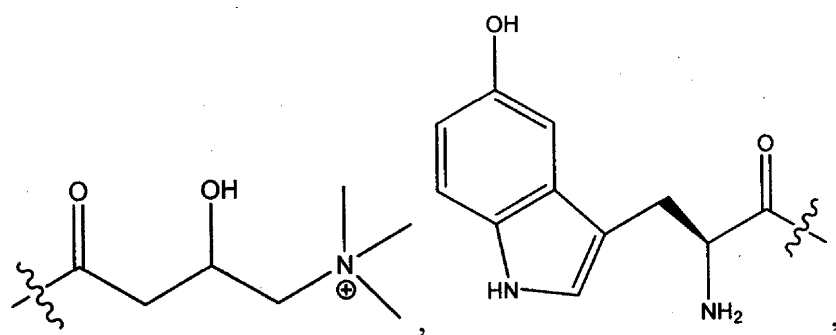
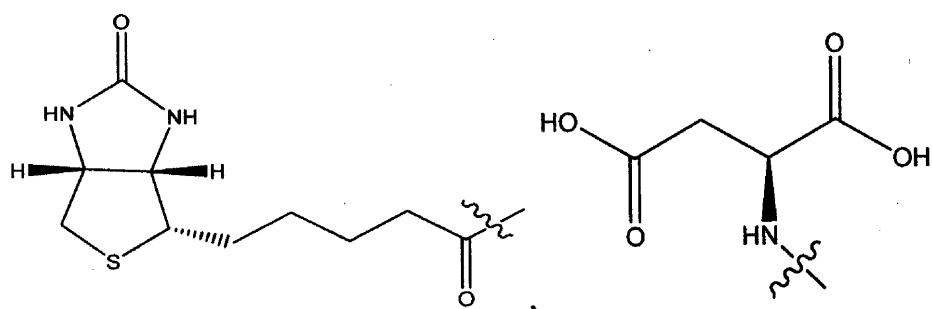
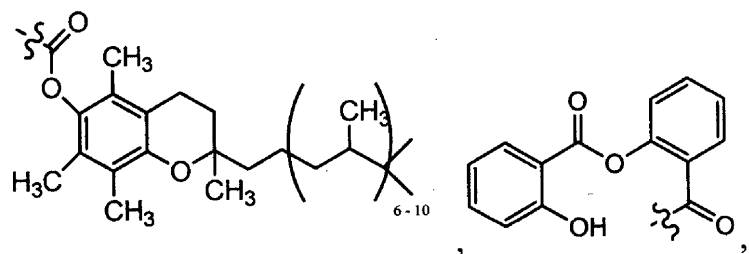
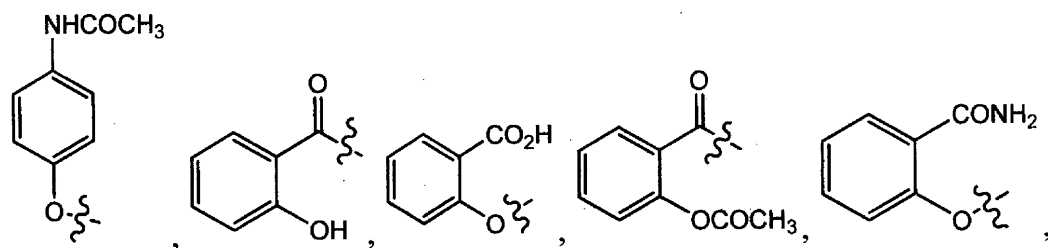


20



30

【化 9】



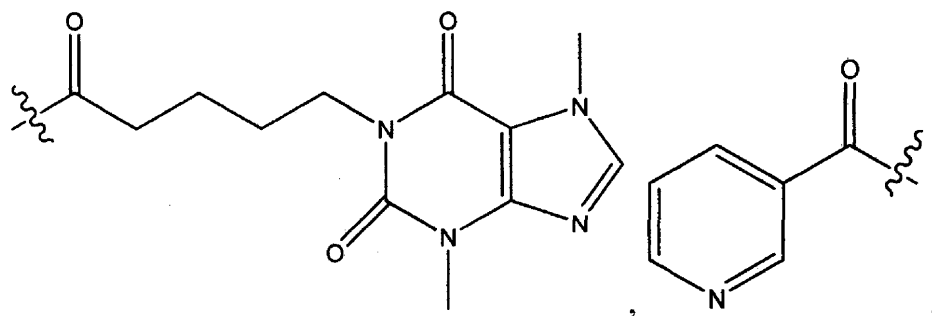
10

20

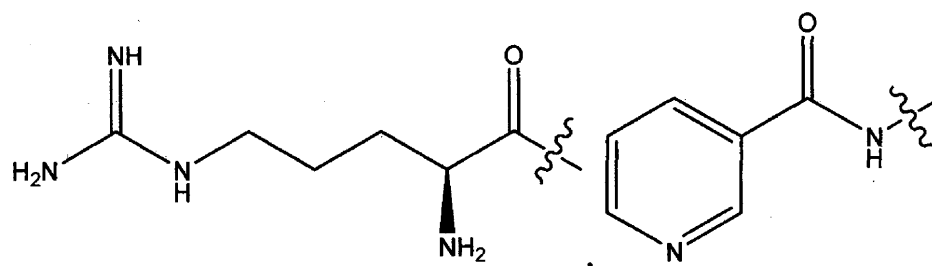
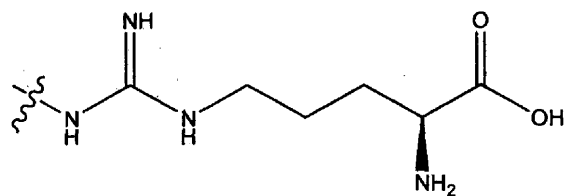
30

40

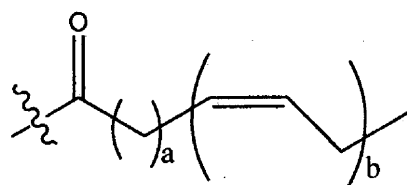
【化 1 0】



10

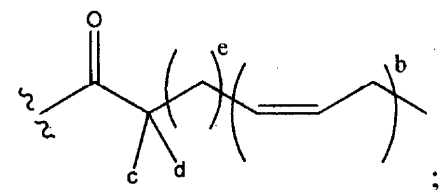


20



又は

【化 1 1】



30

を表し、

a は独立して 2、3、又は 7 であり、

b は各々独立して 3、5、又は 6 であり、

e は独立して 1、2、又は 6 であり、

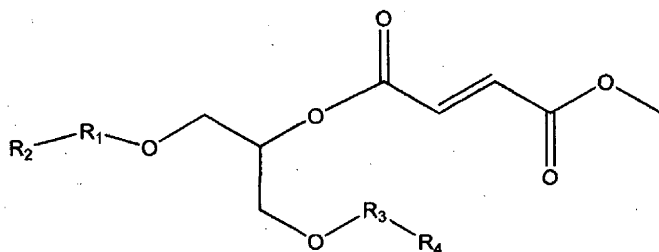
c 及び d は各々独立して H、D、-OH、-OD、C₁ ~ C₆ アルキル、-NH₂、又は -COCH₃ である)

40

【0011】

本明細書において、本発明はまた、式 I I 又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を提供する。本発明はまた、1つ又は複数の式 I I の化合物又はその中間体と薬学的に許容可能な担体、ビヒクル、又は希釈剤の1つ又は複数とを含む医薬組成物を提供する。これらの組成物を、多発性硬化症及びその関連の合併症の治療に使用することができる。

【化 1 2】



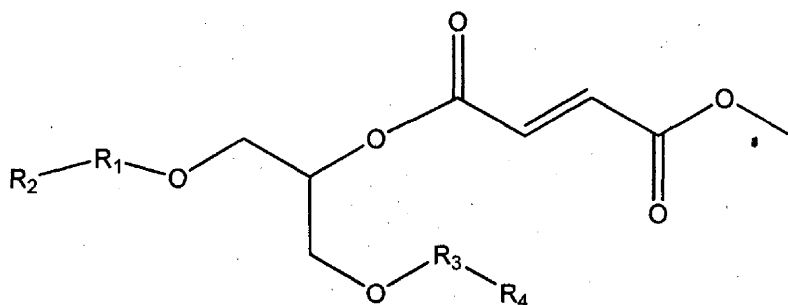
式 I I

10

【 0 0 1 2】

それに応じて、或る特定の実施の形態において、本発明は、式 I I の化合物及び組成物又はその薬学的に許容可能な塩に関する。

【化 1 3】



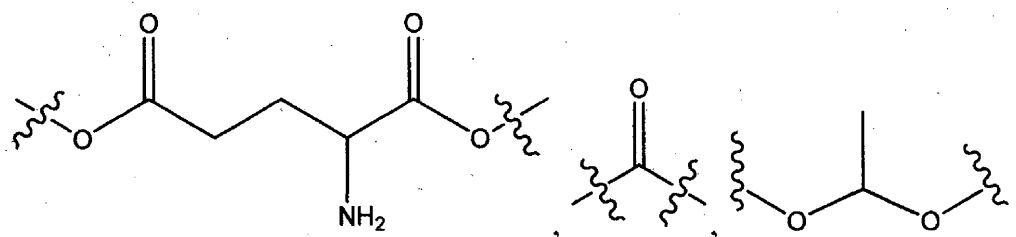
20

式 I I

(式中、

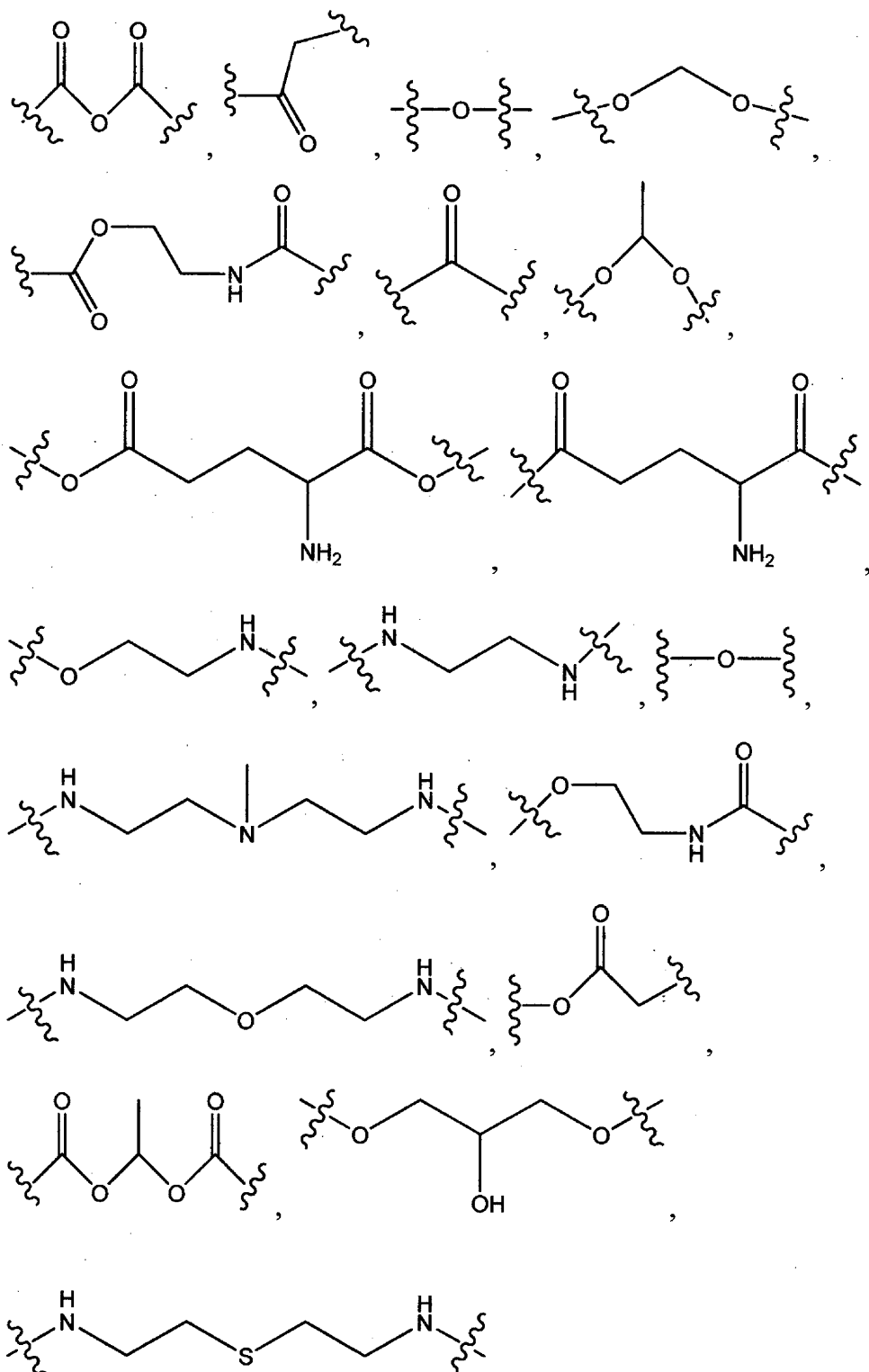
R^1 、 R^3 は各々独立して H、D、

【化 1 4】



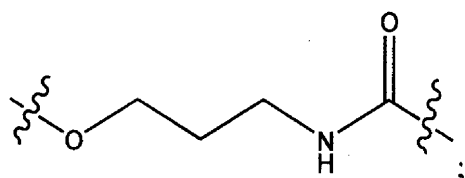
30

【化 1 5】



又は

【化 1 6】



10

20

30

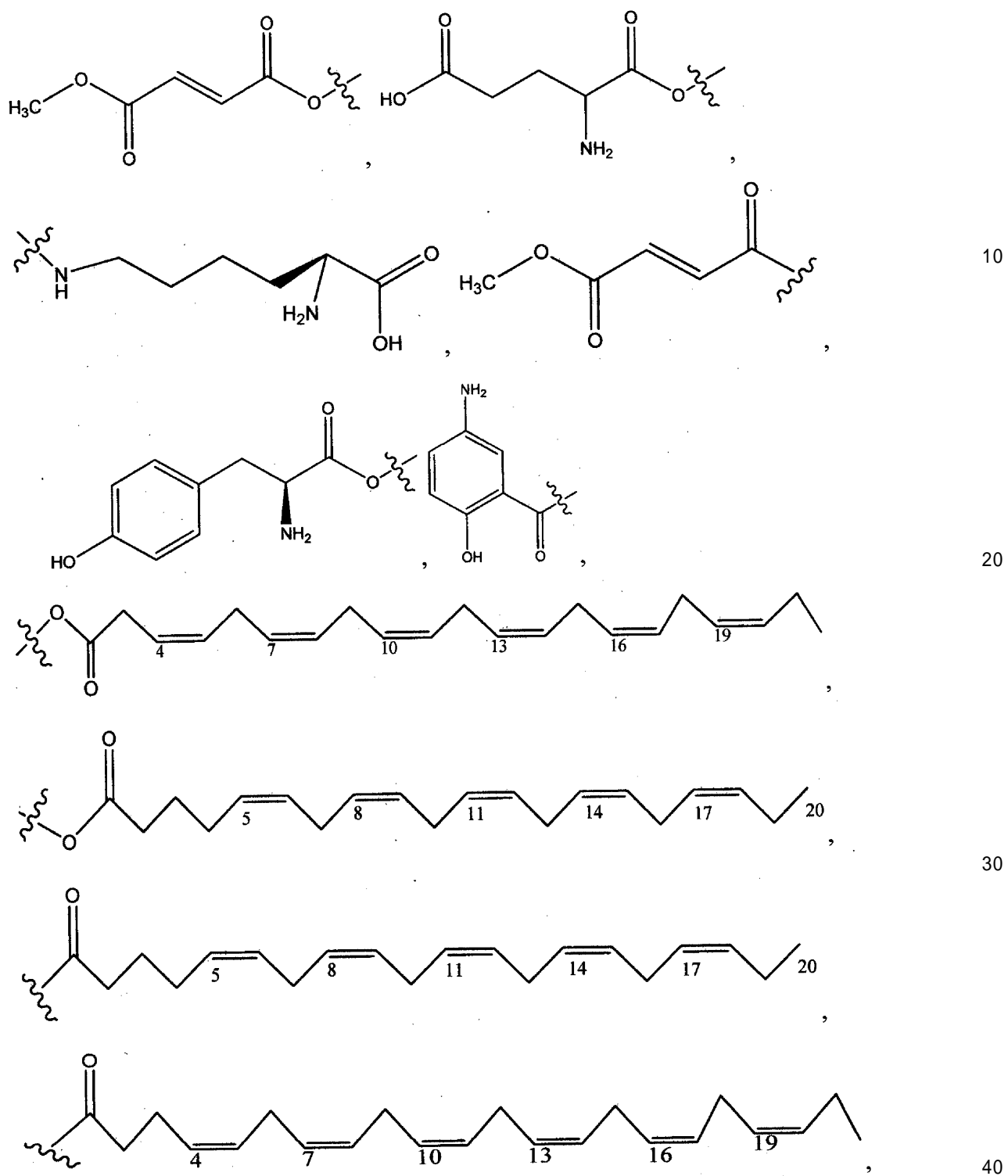
40

50

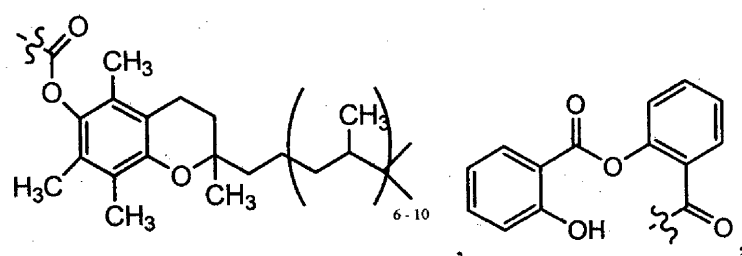
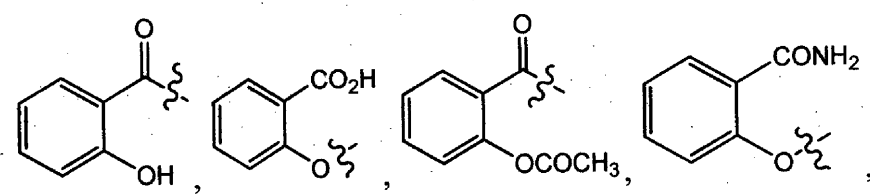
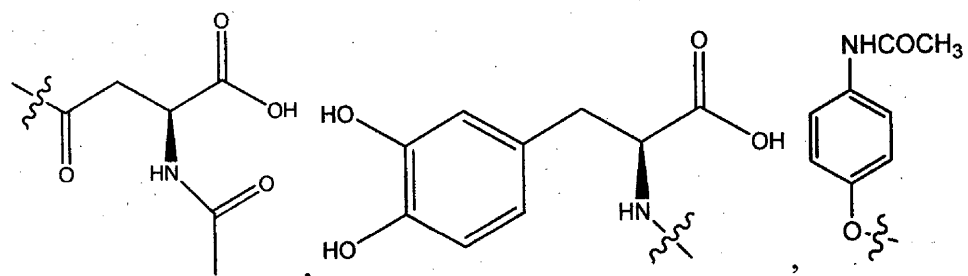
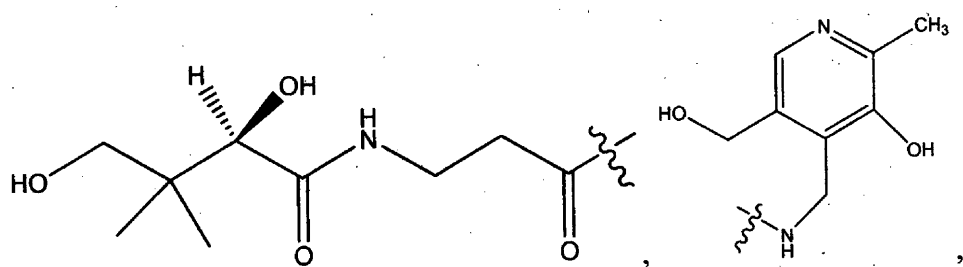
【化 1 7】



【化 18】



【化 19】

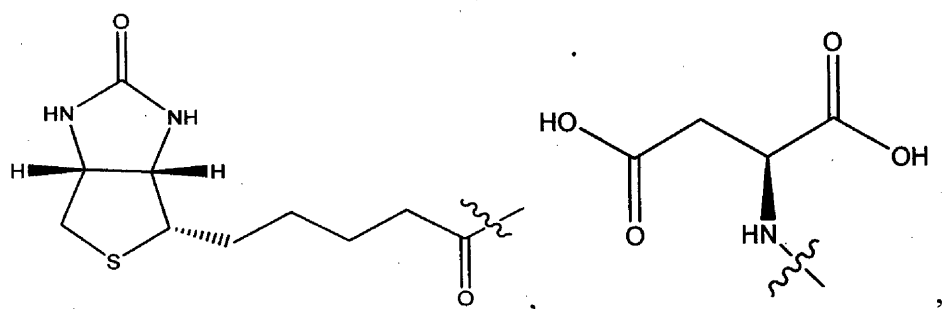


10

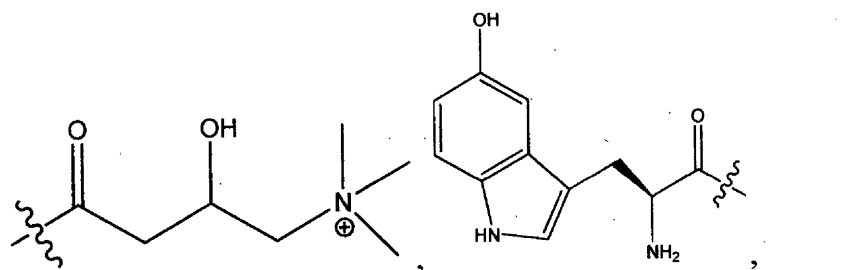
20

30

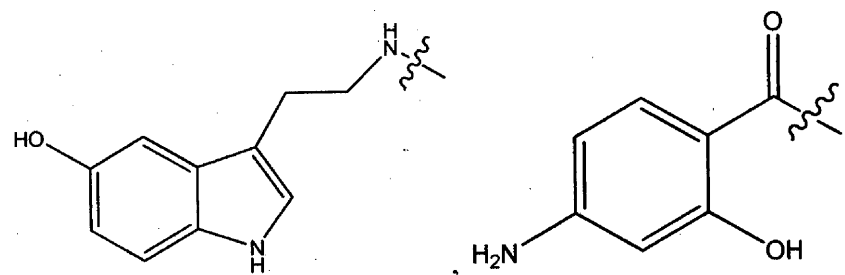
【化 20】



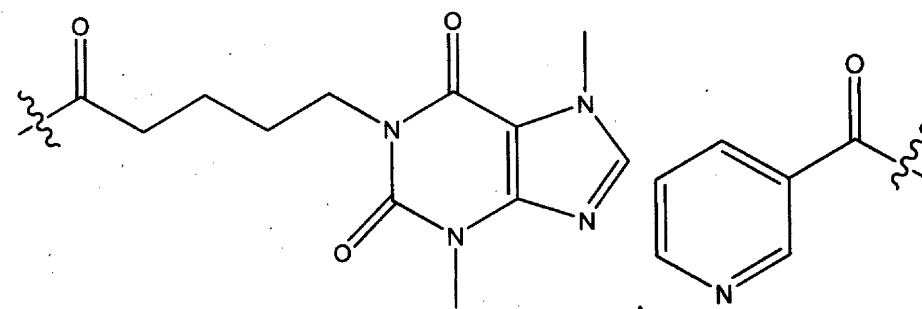
10



20

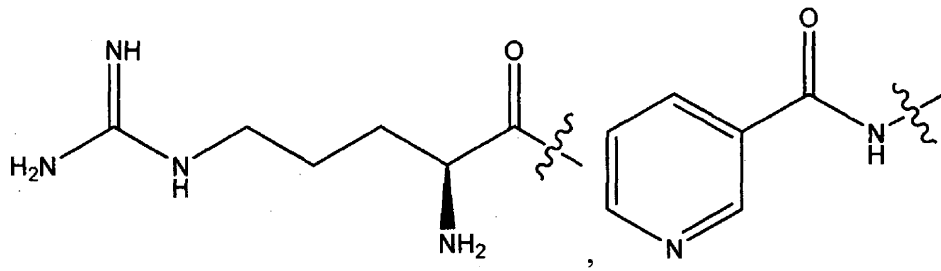


30

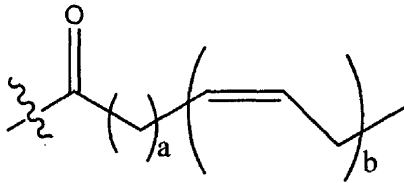


40

【化 2 1】

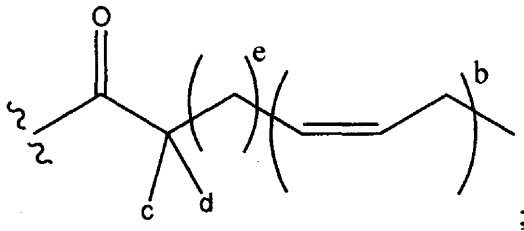


10



又は

【化 2 2】



20

を表し、

a は独立して 2、3、又は 7 であり、

b は各々独立して 3、5、又は 6 であり、

e は独立して 1、2、又は 6 であり、

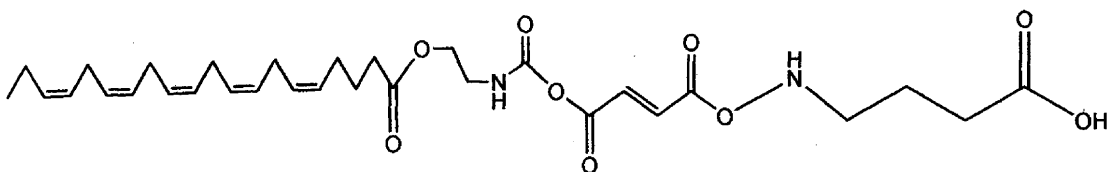
c 及び d は各々独立して H、D、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OD}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、又は $-\text{COCH}_3$ である)

30

【0013】

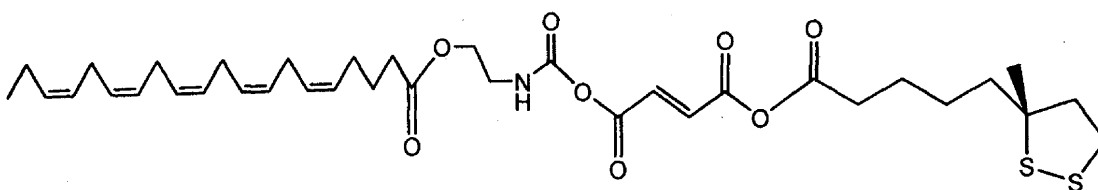
例示的な実施の形態において、式 I の化合物の例として以下のものを挙げる。

【化 2 3】



40

(1-1)



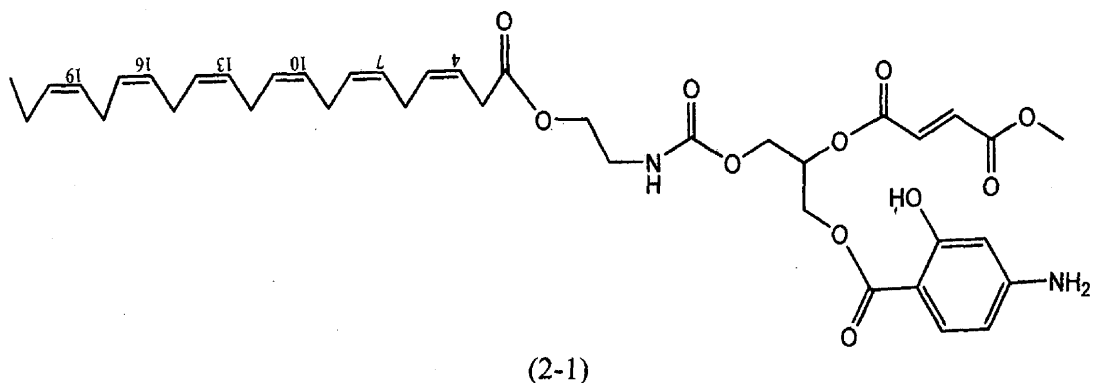
(1-2)

【0014】

50

例示的な実施の形態において、式 I I の化合物の例として以下のものを挙げる。

【化 2 4】



10

【 0 0 1 5 】

本明細書において、本出願はまた、本明細書に開示の医薬組成物のいずれかを含むキットを提供する。キットは、多発性硬化症又はその関連の合併症の治療に使用するための説明書を含むことができる。

【 0 0 1 6 】

本出願はまた、薬学的に許容可能な担体と本明細書に記載の組成物のいずれかとを含む医薬組成物を開示する。いくつかの態様において、医薬組成物を、全身投与、経口投与、徐放、非経口投与、注射、皮下投与、又は経皮投与用に配合する。

20

【 0 0 1 7 】

本明細書において、本出願は、本明細書に記載の医薬組成物を含むキットを更に提供する。キットは、多発性硬化症又はその関連の合併症の治療に使用するための説明書を更に含むことができる。

【 0 0 1 8 】

本明細書に記載の組成物にはいくつかの使用方法がある。本出願は、例えば、多発性硬化症又は、神経変性、神経機能不全、代謝の病態又は障害、メタボリックシンドローム、慢性疾患又は障害；高インスリン血症、インスリン抵抗性、ブドウ糖不耐性、肝臓病系、癌、呼吸器系、血液系、整形外科系、心血管系、腎臓、皮膚、腎臓病系、又は眼系合併症により明らかとなるその関連の合併症に罹患した患者の治療方法を提供する。

30

【 0 0 1 9 】

実施形態の例を限定ではなく例示として添付の図面の図に示し、同様の参照符号は類似の要素を示す。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 0 】

【図 1】式 I I の ^1H -NMR の結果を示す図である。

【図 2】式 I I の ^{13}C -NMR の結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 1 】

定義

本明細書において使用される以下の用語及び語句は、以下に記載の意味を有するものとする。他に定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者により通常理解されるものと同じ意味を有する。

【 0 0 2 2 】

本発明の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態で存在することができる。本発明の化合物は薬学的に許容可能なエステルの形態（すなわち、プロドラッグとして使用される、式 I 及び式 I I の酸のメチルエステル及びエチルエステル）で存在することもできる。本発明の化合物を溶媒和、すなわち水和させることもできる。19デンタート19 (dentate: 水和物、錯体、配位体、キレート) は製造過程の間に作用し、又はすなわち最初無水

40

50

である式Ⅰ及び式ⅠⅠの化合物の吸湿特性（水和）の結果として生じ得る。

【0023】

同じ分子式を有するが、原子の結合の性質若しくは配列又は原子間の空間配置が異なる化合物を「異性体」と呼ぶ。原子間の空間配置が異なる異性体を「立体異性体」と呼ぶ。ジアステレオマーは鏡像異性体ではない、1つ又は複数のキラル中心で向かい合う立体構造を有する立体異性体である。互いに重ね合わせることができない鏡像の、1つ又は複数の不斉中心を担持する立体異性体は、「鏡像異性体」と呼ぶ。化合物が不斉中心を含むとき、例えば炭素原子を4つの異なる基と結合するのであれば、1組の鏡像異性体が可能となる。鏡像異性体は、その不斉中心（単数又は複数）の絶対的な立体構造を特徴とすることができ、またカーン・インゴルド・プレローグのR及びS配列順位則により、又は分子が偏光面で回転し、右旋性又は左旋性（すなわち、それぞれ（+）又は（-）の異性体）として表されることにより説明される。キラル化合物は、個々の鏡像異性体又はそれらの混合物としてのいずれかとして存在することができる。等しい割合の鏡像異性体を含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

10

【0024】

本明細書において使用される場合「代謝の病態」という用語は、代謝の先天的な誤り（又は遺伝的な代謝の病態）を指し、代謝の病態は1つ又は複数の代謝経路の欠失、特に酵素の機能が影響を受け、かつ不十分であるか、又は完全に欠損しているかにより生じる遺伝的障害である。

【0025】

20

本明細書において使用される場合「多形」という用語は、当該技術分野において認められており、所与の化合物の結晶構造の1つを指す。

【0026】

本明細書において使用される場合「非経口投与」及び「非経口により投与する」という語句は、注射等の腸溶投与及び局所投与以外の投与方法を指し、静脈内、筋肉内、胸膜内、血管内、心膜内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心内膜による、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、及び胸骨内（intrasternal）注射及び注入が挙げられるが、それらに限定されない。

【0027】

本方法によって治療が行われる「患者」、「対象」、又は「宿主」は、ヒト又は非ヒト動物、例えば霊長類、哺乳動物、及び脊椎動物のいずれかを意味し得る。

30

【0028】

「薬学的に許容可能な」という語句は、当該技術分野において認められている。或る特定の実施形態において、この用語は、組成物、ポリマー、及び他の物質及び/又は剤形を含み、これらは、正当な医学的判断の範囲において、合理的なベネフィット/リスク比に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題若しくは合併症を伴うことなく、哺乳動物、ヒト、及び動物の組織に接触させての使用に適している。

【0029】

「薬学的に許容可能な担体」という語句は、当該技術分野において認められており、体内の一器官又は一部分から体内の別の器官又は一部分に任意の被検組成物を運び又は運搬することに関与する、例えば薬学的に許容可能な物質、組成物、又はビヒクル、例えば液体若しくは固体の充填剤、21デントート（21dentate）、溶媒又は封入物質を含む。各担体は、被検組成物の他の成分と相溶性があり、患者に有害でないという意味で、「許容可能」でなければならない。或る特定の実施形態において、薬学的に許容可能な担体は非発熱性である。薬学的に許容可能な担体として作用し得る物質のいくつかの例として、（1）糖、例えばラクトース、グルコース、及びスクロース；（2）デンプン、例えばコーンスターチ及びジャガイモデンプン；（3）セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルナトリウムセルロース、エチルセルロース、及び酢酸セルロース；（4）トラガント末；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）ココアバター及び坐剤ワックス；（9）油、例えばピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コー

40

50

ン油、及び大豆油；（１０）グリコール、例えばプロピレングリコール；（１１）ポリオール、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール；（１２）エステル、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；（１３）寒天；（１４）緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；（１５）アルギン酸；（１６）発熱性物質除去水；（１７）等張食塩水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；及び（２１）医薬配合物に使用される他の非毒性相溶性物質が挙げられる。

【００３０】

「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下において、本発明の治療活性物質に変換される化合物を包含することを意図する。プロドラッグを作製する通常の方法は、生理学的条件下において、加水分解して、所望の分子が現れるよう選択された部分を含むことである。他の実施形態において、プロドラッグは宿主動物の酵素活性により変換される。

10

【００３１】

「予防の又は治療の」処置という用語は、当該技術分野において認められており、宿主に被検組成物の１つ又は複数を投与することを含む。望まない病態（例えば、宿主動物の疾患又は他の望まない状態）が臨床的に表れる前に投与する場合、この処置は予防であり、すなわち望まない病態の発症から宿主を保護し、一方、望まない病態が現れた後に投与する場合、この処置は治療である（すなわち、既存の望まない病態又はその副作用を消失、改善、又は安定化させることを目的とする）。

【００３２】

20

本明細書において使用される場合、「予測する」という用語は、関連する疾患を有する患者が、今後既定の時間枠（予測枠）内で異常又は合併症及び／又は末梢の血小板凝集又は機能停止及び／又は死亡（すなわち致死）となる確率を評価することを指す。致死は中枢神経系又は合併症により生じ得る。予測枠は、対象が予測確率により上記合併症の１つ又は複数を発症する期間である。予測枠は、本発明の方法により分析したときの対象の残りの生存期間全体であり得る。

【００３３】

「治療すること」という用語は、当該技術分野において認められており、疾患、障害、及び／又は病態が予測され得るが、まだそのように診断はされていない動物の疾患、障害、又は病態の発症を予防すること、疾患、障害、又は病態を阻害、例えばその進行を妨げること、及び疾患、障害、又は病態を緩和、例えば疾患、障害、及び／又は病態の退行を生じることを含む。疾患又は病態を治療することは、基礎病態生理系に影響を及ぼさない場合であっても、例えば多発性硬化症等の神経系の病態及び対象の腎疾患等の酸化ストレスに関連する他の疾患を作用物質が病態の原因を治療しないとしてもこの作用物質を投与することにより治療する等の特定の疾患又は病態の少なくとも１つの症状を改善することを含む。本明細書において使用される「治療すること（treating）」、「治療する（treat）」、又は「治療（treatment）」という用語は、治療的、未然の（例えば予防の）、補助的、及び一次的な治療を含む。

30

【００３４】

「治療有効量」という語句は、当該技術分野において認められている用語である。或る特定の実施形態において、この用語は、任意の医学的処置に適用可能な合理的なベネフィット／リスク比にて或る程度の所望の効果が得られる、本明細書に開示の塩又は組成物の量を指す。或る特定の実施形態において、この用語は、或る期間における医学的症状を排除又は低減させるのに必要な又は十分な量を指す。有効量は、治療対象の疾患又は病態、投与する特定の標的構築物、対象の大きさ、又は疾患若しくは病態の重症度等の因子に応じて変化し得る。当業者であれば、過度の実験を必要とせず特定の組成物の有効量を経験的に決定することができる。

40

【００３５】

或る特定の実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物を、上記組成物が予防の又は治療の処置の一部として治療有効量を患者に送達するように配合する。患者に投与する

50

組成物の所望の量は、薬剤の吸収、不活性化、及び排泄率並びに被検組成物からの塩及び組成物の送達率に左右される。なお、投与量の値も、軽減させる病態の重症度に伴い変化し得る。任意の特定の対象において、特定の投与量の投薬計画は、個人の必要量及び組成物を投与する者又は投与を監督する者の専門的な判断により経時的に調節するものとすることが更に理解される。通例、投薬は当業者に既知の技法を用いて決定される。

【0036】

さらに、任意の特定の塩又は組成物の最適な濃度及び/又は数量すなわち量を、治療のパラメータのばらつきを適合させるよう調節することができる。このような治療のパラメータには、製剤が臨床的に使用される方法、例えば治療部位、患者の種類、例えばヒト又は非ヒト、成人又は小児、及び疾患又は病態の性質が挙げられる。

10

【0037】

或る特定の実施形態において、本明細書に挙げられた被検組成物の投与量を、治療用組成物又は他の封入物質の血漿濃度を参照して決定することができる。例えば、最大血漿濃度 (C_{max}) 及び0時間から無限時間までの血漿濃度時間曲線下面積を使用することができる。

【0038】

医薬組成物又は他の物質に対して使用するとき、「徐放」という用語は、当該技術分野において認められている。例えば、経時的に物質を放出する被検組成物は、物質の量全体を生物学的に一度に利用することができるポーラス型の投与とは対照的に、徐放特性を示すことができる。例えば、特定の実施形態において、血液、髄液、粘液分泌物、リンパ液等を含む体液と接触させると、薬学的に許容可能な賦形剤の1つ又は複数は、その中に組み込まれる任意の物質、例えば治療の及び/又は生物学的に活性な塩及び/又は組成物を同時に放出しながら、(ポーラスによる放出に比べ) 持続して又は長時間かけて徐々に又はゆっくりと分解(例えば、加水分解により)することができる。この放出により、治療有効量の本明細書に開示の治療物質のいずれかを長時間送達することができる。

20

【0039】

「全身投与」、「全身に投与」、「末梢投与」、及び「末梢に投与」という語句は当該技術分野において認められており、被検組成物、治療物質又は他の物質を治療対象の疾患部位から離れた部位に投与することを含む。治療対象の疾患に物質を投与することは、物質が投与後全身に分散される場合であっても、中枢神経系へ直接ではなく、例えば患者の系に入り、代謝等のプロセスが行われるような皮下投与により「局在」又は「局所」又は「局所的」投与と呼ぶことができる。

30

【0040】

「治療有効量」という語句は、当該技術分野において認められている用語である。或る特定の実施形態において、この用語は、任意の医学的処置に適用可能な合理的なベネフィット/リスク比にて或る程度の所望の効果をj得る、本明細書に開示の塩又は組成物の量を指す。或る特定の実施形態において、この用語は、医学的症候を或る期間にわたり排除又は軽減させるのに必要な又は十分な量を指す。有効量は、治療対象の疾患又は病態、投与する特定の標的構築物、対象の大きさ、又は疾患若しくは病態の重症度等の因子に応じて変化し得る。当業者であれば、過度の実験を必要とせず、特定の組成物の有効量を経験的に決定することができる。

40

【0041】

本開示はまた、本明細書に開示の組成物のプロドラッグ及び該プロドラッグの薬学的に許容可能な塩を検討する。

【0042】

本出願はまた、薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物を開示し、式I及び式IIの化合物の組成物を全身又は局所又は経口投与用に配合することができる。医薬組成物を経口投与、経口溶液、注射、皮下投与、又は経皮投与用に配合することもできる。医薬組成物は、薬学的に許容可能な安定剤、26デントート(26dentate)、界面活性剤、充填剤、結合剤、及び滑沢剤の少なくとも1つを更に含むことができる。

50

【0043】

多くの実施形態において、本明細書に記載の医薬組成物に開示の化合物及び組成物（式Ⅰ及び式ⅠⅠ）を組み込み、予防の又は治療の処置の一部として治療有効量の式Ⅰ及び式ⅠⅠの化合物又は組成物を患者に送達させるのに十分な量を送達する。式Ⅰ及び式ⅠⅠ又はその薬学的に許容可能な塩の所望の濃度は、薬剤の吸収、不活性化、及び排泄率並びに被検組成物からの塩及び組成物の送達率に左右される。なお、投与量の値も、軽減させる病態の重症度に伴い変化し得る。任意の特定の対象において、特定の投与量の投薬計画は、個人の必要量及び組成物を投与する者又は投与を監督する者の専門的な判断により経時的に調節するものとするのが更に理解される。通例、投薬は当業者に既知の技法を用いて決定される。

10

【0044】

さらに、式Ⅰ及び式ⅠⅠの任意の特定の化合物の最適な濃度及び／又は数量すなわち量を、治療のパラメータのばらつきを適合させるよう調節することができる。このような治療のパラメータには、製剤が臨床的に使用される方法、例えば治療部位、患者の種類、例えばヒト又は非ヒト、成人又は小児、及び疾患又は病態の性質が挙げられる。

【0045】

式Ⅰ及び式ⅠⅠの任意の化合物の濃度及び／又は量を、動物、例えばラットにおける日常的なスクリーニングにより、適切なアッセイを用いて目的の物質の濃度及び／又は量の範囲をスクリーニングすることにより容易に同定することができる。既知の方法も、本明細書に開示の治療用配合物の投与前及び投与後の局在組織濃度、塩又は組成物の拡散率、及び局在血流量をアッセイするのに利用可能である。このような方法の1つにT. E. Robinson et al., 1991, microdialysis in the neurosciences, Techniques, volume 7, Chapter 1に総括されている微小透析がある。Robinsonにより総括されている方法を、以下のように簡単に適用することができる。被検動物内に *in situ* で微小透析ループを入れる。透析液は、ループを通してポンプによって送られる。本明細書に開示のような式Ⅰ及び式ⅠⅠの化合物をループに近接して注射すると、放出された薬剤は局在組織濃度に比例して透析物に回収される。塩又は組成物の拡散の進み具合を塩又は組成物の既知の濃度を用いて好適な較正方法を用いることにより決定することができる。

20

【0046】

或る特定の実施形態において、本明細書に挙げられる式Ⅰ及び式ⅠⅠの被検化合物の投与量は、治療組成物又は他の封入物質の血漿濃度を参照して決定することができる。例えば、最大血漿濃度（ C_{max} ）及び0時間から無限時間までの血漿濃度時間曲線下面積を使用することができる。

30

【0047】

概して、本出願に詳述された方法を実行する際の、式Ⅰの化合物の有効な投与量は、単回用量又は分割用量において約0.01mg/kg/日～約100mg/kg/日、例えば単回用量又は分割用量において0.01mg/kg/日～約50mg/kg/日の範囲である。式Ⅰの化合物を、例えば0.2mg/kg/日、0.5mg/kg/日、1.0mg/kg/日、5mg/kg/日、10mg/kg/日、20mg/kg/日、30mg/kg/日、又は40mg/kg/日未満の用量にて投与することができる。式Ⅰ及び式ⅠⅠの化合物を、例えば1日当たり0.1mg～1000mg、5mg～80mg、又は1.0mg、9.0mg、12.0mg、20.0mg、50.0mg、75.0mg、100mg、300mg、400mg、500mg、800mg、1000mg、2000mg、5000mg未満の用量にてヒト患者に投与することもできる。或る特定の実施形態において、本明細書に記載の組成物を、同じ治療効果に必要な式Ⅰ及び式ⅠⅠの化合物の95%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、又は10%未満の量にて投与する。

40

【0048】

本明細書に記載の式Ⅰ及び式ⅠⅠの化合物の有効量は、疾患を阻害又は予防することができる上記塩又は組成物の1つの量を指す。

50

【 0 0 4 9 】

有効量は、合併症の危険のある患者における、神経障害又は脱髄（demyelination）及び／又は反応性酸化 - ニトロ化種の増加及び／又は神経伝達物質の恒常性における異常により生じる上記合併症の進行を阻害、治療、軽減、改善、中断、抑制、遅延、若しくは好転させ、又はその重症度を低下させるのに十分となり得る。それゆえ、これらの方法は、適宜、医学的な治療の（急性）及び／又は予防の（未然の）投与の両方を含む。投与される組成物の量及び時点は、当然ながら、治療が行われる対象、罹患の重症度、投与様式、及び処方医の判断に左右される。したがって、患者間のばらつきがあるため、上記の投与量はガイドラインであり、医師は、医師自身が患者に適切と考える治療を実現するために薬剤の用量を決めることができる。所望の治療の程度を考慮すると、医師は患者の年齢、既存の疾患の有無、及び他の疾患の有無等の種々の因子の均衡を保つようにしなければならない。

10

【 0 0 5 0 】

本出願により提供される組成物を、経口、局所、非経口、例えば静脈内、皮下、又は髄内を含む種々の従来の投与経路により治療を必要とする対象に投与することができる。さらに、組成物を、経鼻により、直腸の坐剤として、又は「新しい」配合物を用いて、すなわち、医薬を水なしで口中にて溶解させて投与することができる。さらに、組成物を、制御放出の剤形、部位特異的薬剤送達、経皮薬剤送達、パッチ（能動的／受動的）介在性薬剤送達により、定位的注入により、又はナノ粒子において、治療を必要とする対象に投与することができる。

20

【 0 0 5 1 】

組成物を、単独又は薬学的に許容可能な担体、ビヒクル、又は希釈剤と組み合わせて、単回用量又は複数回用量において投与することができる。好適な医薬担体、ビヒクル、及び希釈剤には、不活性の固形希釈剤又は充填剤、滅菌水溶液及び種々の有機溶媒が挙げられる。組成物と薬学的に許容可能な担体、ビヒクル又は希釈剤とを組み合わせることによって形成された医薬組成物は、ひいては錠剤、粉末、トローチ、シロップ、注射液等の種々の剤形においての投与が容易である。これらの医薬組成物は、所望の場合、風味料、結合剤、賦形剤等の追加の成分を含有することができる。したがって、経口投与において、L-アルギニン、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、及びリン酸カルシウム等の種々の賦形剤を含有する錠剤を、デンプン、アルギン酸、及び或る特定の複合ケイ酸塩等の種々の崩壊物と、ポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン、及びアカシア等の結合剤とを合わせて使用することができる。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びタルク等の潤沢剤は多くの場合、打錠用に有用である。類似の種類の固形組成物を軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセルの充填剤として使用することもできる。これに適した物質には、ラクトース又は乳糖及び高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。懸濁水溶液又はエリキシル剤が経口投与において望ましいとき、その中の必須活性成分を、種々の甘味料又は風味剤、着色物質又は染料と組み合わせることができ、所望の場合、乳化剤又は懸濁剤を、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン等の希釈剤、及びそれらの組合せと合わせて組み合わせることができる。式 I 及び式 II の化合物はまた、製薬分野においてよく知られている経腸被覆を含む（enterically coated comprising）種々の賦形剤を構成することができる。

30

40

【 0 0 5 2 】

非経口投与において、組成物の溶液を、（例えば）ゴマ油又はピーナッツ油、水性プロピレングリコール中で調製することができ、又は滅菌水溶液中で使用するすることができる。必要な場合は、このような水溶液を好適に緩衝するものとし、十分な生理食塩水又はグルコースで最初に 30 デンタート液（liquid 30 dentate）が等張状態となる。これらの特定の水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下、及び腹腔内の投与に特に適している。これに関連して、使用する滅菌水性媒体は全て、当業者に既知の標準的な技法により容易に利用可能である。

【 0 0 5 3 】

50

配合物、例えば錠剤は、 $10\text{ mg} \sim 100\text{ mg}$ 、 $50\text{ mg} \sim 250\text{ mg}$ 、 $150\text{ mg} \sim 500\text{ mg}$ 、又は $350\text{ mg} \sim 800\text{ mg}$ 、例えば 10 mg 、 50 mg 、 100 mg 、 300 mg 、 500 mg 、 700 mg 、 800 mg の本明細書に開示の式Ⅰ及び式ⅠⅠの化合物、例えば式Ⅰ及び式ⅠⅠの化合物又は式Ⅰの化合物の薬学的に許容可能な塩を含有することができる。

【0054】

概して、本明細書に記載の組成物を経口又は非経口（例えば、静脈内、筋肉内、皮下、又は髄内）投与することができる。例えば患者が、経口投与が阻まれる胃腸障害に罹患している場合、又は担当医が決定した通りの組織又は器官の表面に医薬を最も良好に塗布しようとする場合に局所投与を提示することもできる。例えば、標的組織又は器官に高用量を必要とするときに局在投与を提示することもできる。頬内投与において、活性組成物は、従来の様式において配合された錠剤又はトローチ剤の形態をとることができる。

10

【0055】

投与される量は、神経系疾患の特性、年齢、健康状態、及び体重を含む宿主に関する特徴（type）、併用して治療中のものがあればその種類、処置頻度及び治療可能比に左右される。

【0056】

例として、投与される活性成分の投与量のレベルは、宿主体重の、静脈内では $0.1\text{ mg/kg} \sim \text{約} 200\text{ mg/kg}$ 、筋肉内では $1\text{ mg/kg} \sim \text{約} 500\text{ mg/kg}$ 、経口では $5\text{ mg/kg} \sim \text{約} 1000\text{ mg/kg}$ 、経鼻滴下では $5\text{ mg/kg} \sim \text{約} 1000\text{ mg/kg}$ 、及びエアロゾルでは $5\text{ mg/kg} \sim \text{約} 1000\text{ mg/kg}$ である。

20

【0057】

濃度で表す場合、活性成分は本発明の組成物に、真皮、経鼻、経咽頭、経気管支、腔内、経直腸、又は眼内に対する局在使用において、組成物の約 $0.01\% \text{ w/w} \sim \text{約} 50\% \text{ w/w}$ の濃度、好ましくは組成物の約 $1\% \text{ w/w} \sim \text{約} 20\% \text{ w/w}$ 、及び非経口使用において、組成物の約 $0.05\% \text{ w/v} \sim \text{約} 50\% \text{ w/v}$ の濃度及び好ましくは約 $5\% \text{ w/v} \sim \text{約} 20\% \text{ w/v}$ の濃度で存在することができる。

【0058】

本発明の組成物を、ヒト及び動物への投与用として、好適な量の活性成分を含有する、単位剤形、例えば錠剤、カプセル、ピル、粉末、顆粒、坐剤、滅菌非経口溶液又は懸濁液、懸濁液の滅菌非腸管外溶液、及び経口溶液又は懸濁液等で与えることが好ましい。経口投与において、固形又は流体単位剤形のいずれかを調製することができる。

30

【0059】

上述したように、錠剤コアは、1つ又は複数の親水性ポリマーを含有する。好適な親水性ポリマーには、水膨潤性セルロース誘導体、ポリアルキレングリコール、熱可塑性ポリアルキレン酸化物、アクリルポリマー、親水コロイド、クレイ、ゲル化デンプン、膨潤性架橋ポリマー、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適な水膨潤性セルロース誘導体の例として、カルボキシメチルナトリウムセルロース、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシイソプロピルセルロース、ヒドロキシブチルセルロース、ヒドロキシフェニルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシペンチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルブチルセルロース、及びヒドロキシプロピルエチルセルロース、並びにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適なポリアルキレングリコールの例として、ポリエチレングリコールが挙げられるが、それに限定されない。好適な熱可塑性ポリアルキレン酸化物の例として、ポリ（エチレン酸化物）が挙げられるが、それに限定されない。好適なアクリルポリマーの例として、メタクリレートジビニルベンゼンカリウムコポリマー、ポリメチルメタクリレート、高分子量架橋アクリル酸ホモポリマー及びコポリマー、例えばNoveon Chemicalsの商品名CARBOPOL（商標）で市販されているものが挙げられるが、これらに限定されない。好適な親水コロイドの例として、アルギン酸塩

40

50

、寒天、グアーガム、ローカストビーンガム、カップカラギーナン、イオタカラギーナン、タラ、32デントガム(gum 32 denta)、トラガカント、ペクチン、キサンタンガム、ゲランガム、マルトデキストリン、ガラクトマンナン、プスツラン、ラミナリン、スクレログルカン、32デントガム、イヌリン、ペクチン、ゼラチン、32デント(32 denta)、ラムザン、ズーグラン、メチラン、キチン、シクロデキストリン、キトサン、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適なクレイの例として、ベントナイト、カオリン、及びラボナイト等のスメクタイト；三ケイ酸マグネシウム；ケイ酸アルミニウムマグネシウム；及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適なゲル化デンプンの例として、酸加水分解性デンプン、膨潤性デンプン、例えばデンプングリコール酸ナトリウム、及びそれらの誘導体、並びにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適な膨潤性架橋ポリマーの例として、架橋ポリビニルピロリドン、架橋寒天、及び架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0060】

担体は、錠剤の配合物に好適な1つ又は複数の賦形剤を含有することができる。好適な賦形剤の例として、充填剤、吸着剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、滑剤、放出調節賦形剤、スーパー崩壊剤、抗酸化剤、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0061】

好適な結合剤には、乾燥結合剤、例えばポリビニルピロリドン及びヒドロキシプロピルメチルセルロース；湿潤結合剤、例えばアカシア、アルギン酸塩、寒天、グアーガム、ローカストビーン、カラギーナン、カルボキシメチルセルロース、タラ、32デントガム、トラガカント、ペクチン、キサンタン、ゲラン、ゼラチン、マルトデキストリン、ガラクトマンナン、プスツラン、ラミナリン、スクレログルカン、イヌリン、33デント、ラムザン、ズーグラン、メチラン、キチン、シクロデキストリン、キトサン、ポリビニルピロリドン、セルロース系、スクロース、及びデンプン等の親水コロイドを含む水溶性ポリマー；並びにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適な崩壊剤には、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロース、デンプン、微結晶セルロース、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0062】

好適な滑沢剤には、長鎖脂肪酸及びそれらの塩、例えばステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸、タルク、グリセリド、蠟、並びにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適な滑剤には、コロイド状二酸化ケイ素が挙げられるが、これに限定されない。好適な放出調節賦形剤には、不溶性食用物質、pH依存性ポリマー、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0063】

放出調節賦形剤として使用される好適な不溶性食用物質には、水不溶性ポリマー及び低温融解疎水性物質、それらのコポリマー、並びにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適な水不溶性ポリマーの例として、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリカプロラクトン、酢酸セルロース、及びそれらの誘導体、アクリル酸塩、メタクリル酸塩、アクリル酸コポリマー、それらのコポリマー、並びにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適な低温融解疎水性物質には、脂肪、脂肪酸エステル、リン脂質、蠟、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適な脂肪の例として、水添植物油、例えばココアバター、水添パーム核油、水添綿実油、水添ヒマワリ油、及び水添大豆油、遊離脂肪酸、及びそれらの塩、並びにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。好適な脂肪酸エステルの例として、スクロース、脂肪酸エステル、モノ、ジ、及びトリグリセリド、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、トリステアリン酸グリセリル、トリラウリン酸グリセリル、ミリスチン酸グリセリル、G l y c o W a x -

40

50

932、ラウロイルマクロゴール-32グリセリド、ステアロイルマクロゴール-32グリセリド、及びそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。好適なリン脂質の例として、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセレン、ホスファチジリノシトール(phosphatidylinositol)、ホスファチジン酸、及びそれらの混合物が挙げられる。好適な蠟の例として、カルナバ蠟、鯨蠟、蜜蠟、カンデリラ蠟、シェラック蠟、微結晶蠟、及びパラフィン蠟；脂肪含有混合物、例えばチョコレート及びそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。スーパー崩壊剤の例として、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、及び架橋ポビドン(クロスポビドン)が挙げられるが、それらに限定されない。1つの実施形態において、錠剤コアは、最大約5重量%のこのようなスーパー崩壊剤を含有する。

10

【0064】

抗酸化剤の例として、トコフェロール、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、エデト酸、及び34デントート塩(34dentate salts)、及びそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。防腐剤の例として、クエン酸、酒石酸、乳酸、リンゴ酸、酢酸、安息香酸、及びソルビン酸、並びにそれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。

【0065】

1つの実施形態において、即時放出コーティングは、少なくとも50ミクロン、例えば約50ミクロン~約2500ミクロン；例えば、約250ミクロン~約1000ミクロンの平均厚を有する。実施形態において、即時放出コーティングは通例、特定の層の重量及び容量で測定するとして約0.9g/cc超の密度で圧縮される。

20

【0066】

1つの実施形態において、即時放出コーティングは、第1の部分及び第2の部分を含み、それらの部分の少なくとも一方は、第2の薬学的に活性な作用物質を含有する。1つの実施形態において、それらの部分は錠剤の中心軸で互いに接触する。1つの実施形態において、第1の部分は第1の薬学的に活性な作用物質を含み、第2の部分は第2の薬学的に活性な作用物質を含む。

【0067】

1つの実施形態において、第1の部分は第1の薬学的に活性な作用物質を含有し、第2の部分は第2の薬学的に活性な作用物質を含有する。1つの実施形態において、それらの部分の一方は、第3の薬学的に活性な作用物質を含有する。1つの実施形態において、それらの部分の1つは錠剤コアに含有するものと同じ薬学的に活性な作用物質の第2の即時放出部分を含有する。

30

【0068】

1つの実施形態において、外側のコーティング部分を物質の乾燥混和物として調製した後、コーティング済の錠剤コアに添加する。別の実施形態において、外側のコーティング部分は、薬学的に活性な作用物質を含む乾燥顆粒物から構成される。

【0069】

上記の様々な薬物放出機序を有する配合物を、単一の単位又は複数の単位を含有する最終剤形に組み合わせることができる。複数の単位の例として、多層錠剤、錠剤含有カプセル、ビーズ、又は固形若しくは液体の形態の顆粒が挙げられる。通例の即時放出配合物として、圧縮錠剤、ゲル、薄膜、コーティング剤、液体、及び例えばゼラチンカプセルで封入することができる粒子が挙げられる。コーティング処理、被覆処理、又は組込み処理した薬剤を調製する多くの方法が当該分野において知られている。

40

【0070】

即時放出の投与量である剤形の単位、すなわち錠剤、複数の薬剤含有ビーズ、顆粒、若しくは粒子、又はコーティングされたコア剤形の外層は、治療有効量の活性物質及び従来の医薬賦形剤を含有する。即時放出投与の単位はコーティングしてもしなくてもよく、また遅延放出投与の単位(単数又は複数)を混合してもしなくてもよい(即時放出薬剤含有顆粒、粒子、又はビーズ及び遅延放出薬剤含有顆粒又はビーズの封入混合物の場合)。

50

【 0 0 7 1 】

持続放出配合物は一般に、例えば「Remington-The Science and Practice of Pharmacy」(20th. Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2000)に記載のように拡散系又は浸透圧系として調製される。拡散系は通例、当該技術分野において既知であり、報告されている2種類のデバイス、リザーバー及びマトリクスの1つからなる。マトリクスデバイスは一般に、ポリマー担体を錠剤形態にゆっくり溶解させながら薬剤を圧縮することにより調製される。

【 0 0 7 2 】

いずれかの持続放出コアの表層に即時放出層を塗布する手段、つまりコーティング若しくは圧縮方法を用いるか、又は持続放出ビーズ及び即時放出ビーズを含有するカプセル等の複数の単位系において、即時放出部分を持続放出系に添加することができる。

10

【 0 0 7 3 】

遅延放出投与用の配合物を、胃部の酸環境においては不溶性であるが、小腸部の中性環境においては可溶性であるポリマーの薄膜で固形剤形をコーティングすることによって作製する。遅延放出投与の単位を、例えば選択したコーティング物質で薬剤又は薬剤含有組成物をコーティングすることにより調製することができる。薬剤含有組成物は、カプセルに組み込む錠剤、「コーティングされたコア」剤形の内部コアとして使用される錠剤、又は錠剤若しくはカプセルのいずれかに組み込むための複数の薬剤含有ビーズ、粒子、若しくは顆粒であってよい。

【 0 0 7 4 】

20

パルス放出型剤形は、複数回投与プロファイルを模倣しているが反復投与せず、また通例、従来の剤形として（例えば溶液又は即時型の薬剤を放出する従来の固形剤形として）存在する薬剤に比べ少なくとも投与頻度を1/2に減少させることが可能な剤形である。パルス放出プロファイルは、放出なし（時間差）又は低量を放出した後に迅速に薬剤を放出する時間周期を特徴とする。

【 0 0 7 5 】

それぞれの剤形は治療有効量の活性物質を含有する。1日2回の投与プロファイルを模倣する剤形の1つの実施形態において、剤形中の活性物質の総量のおよそ30wt.%～70wt.%、好ましくは40wt.%～60wt.%を第1のパルスで放出し、それに対応して、剤形中の活性物質の総量のおよそ70wt.%～30wt.%、好ましくは60wt.%～40wt.%を第2のパルスで放出する。1日2回の投与プロファイルを模倣する剤形において、第2のパルスは投与のおよそ3時間～14時間未満、より好ましくはおよそ5時間～12時間後に放出されることが好ましい。

30

【 0 0 7 6 】

別の剤形は、薬剤を含有する即時放出投与の単位、遅延放出投与の単位、及び任意の第2の遅延放出投与の単位を有する圧縮錠剤又はカプセルを含有する。この剤形では、即時放出投与の単位は、第1の投薬となる、実質的に経口投与直後に薬剤を放出する複数のビーズ、顆粒、粒子を含有する。遅延放出投与の単位は複数のコーティングしたビーズ又は顆粒を含有し、第2の投薬となる、経口投与のおよそ3時間～14時間後に薬剤を放出する。

40

【 0 0 7 7 】

経皮（例えば局所）投与において、希釈された滅菌の水溶液又は部分的に水溶液（通常約0.1%～5%の濃度）、又は上記非経口溶液に類似のものを調製することができる。

【 0 0 7 8 】

或る特定の量の、1つ又は複数の式I及び式IIの化合物又は他の活性物質を含む種々の医薬組成物を調製する方法が当業者に知られており、又は本開示に照らして明らかとなる。医薬組成物を調製する方法の例として、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995)を参照されたい。

【 0 0 7 9 】

さらに、或る特定の実施形態において、本出願の被検組成物を凍結乾燥させ、又は該組

50

成物に噴霧乾燥等の別の適当な乾燥技法を行うことができる。被検組成物を1回投与することができ、又は複数の少量の用量に分け、組成物の放出の割合及び所望の投与量に一部応じて種々の時間間隔にて投与することができる。

【0080】

本明細書に挙げる方法に有用な配合物には、経口、経鼻、局所（頬内及び舌下を含む）、経直腸、腔内、エアロゾル、及び／又は非経口の投与に適したものが挙げられる。配合物は、便宜上単位剤形で与えられ、製薬分野において既知の任意の方法により調製することができる。担体物質と組み合わせて単回用量とすることができる被検組成物の量は、治療を行う対象及び特定の投与様式に応じて変化させることができる。

【0081】

これらの配合物又は組成物を調製する方法は、被検組成物と担体及び場合により、1つ又は複数の補助成分とを会合させる工程を含む。一般に、配合物は、被検組成物と液状担体とを均一及び密接に会合させ、又は固体担体を微粉化し、又はその両方によって調製し、必要な場合は生成物を成形する。

【0082】

本明細書に記載の式Ⅰ及び式ⅠⅠの化合物は、吸入用又はエアロゾル用の配合物で投与することができる。吸入剤用又はエアロゾル用の配合物は、1つ又は複数の作用物質、例えば吸入療法に有用なアジュバント、診断薬、造影剤、又は治療物質を含むことができる。最終のエアロゾル用配合物は、例えば配合物の総重量に対して0.005% w/w ~ 90% w/w、例えば0.005% w/w ~ 50% w/w、0.005% w/w ~ 5% w/w、又は0.01% w/w ~ 1.0% w/wの医薬を含有することができる。

【0083】

経口投与のための固形剤形（カプセル、錠剤、ピル、糖衣錠、粉末、顆粒等）において、被検組成物を、1つ又は複数の薬学的に許容可能な担体及び／又は以下のいずれかと混合する：（1）充填剤又は増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／又はケイ酸；（2）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び／又はアカシア等；（3）保湿剤、例えばグリセロール；（4）崩壊剤、例えば粉寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン、又はタピオカデンプン、アルギン酸、或る特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム；（5）難溶剤、例えばパラフィン；（6）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物；（7）湿潤剤、例えばアセチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール等；（8）吸収剤、例えばカオリン及びベントナイトクレイ；（9）滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール固体、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物；並びに（10）着色剤。カプセル、錠剤、及びピルの場合において、医薬組成物は、緩衝剤も含むことができる。同様の種類の固形組成物を、ラクトース又は乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコール等を用いた軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセルの充填剤としても使用することができる。

【0084】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容可能な乳濁液、微乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤がある。被検組成物に加えて、液体剤形は、当該技術分野において通常用いられる不活性希釈剤、例えば水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、コーン油、ピーナッツ油、ヒマワリ油、大豆油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ソルビタンのポリエチレングリコール及び脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物等を含有することができる。

【0085】

被検組成物に加えて、懸濁液は、懸濁剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、アル

10

20

30

40

50

ミニウムメタヒドロキシド (aluminum metahydroxide)、ベントナイト、粉寒天、及びトラガカント、並びにそれらの混合物等を含有することができる。

【0086】

経直腸投与用又は腔内投与用の配合物を坐剤として与えることができ、被検組成物を、例えばココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス、又はサリチル酸を含む1つ又は複数の好適な非刺激性担体と混合することにより調製することができ、この坐剤は、室温では固体であるが体温では液体となるため、適切な体腔内で融解し、封入された化合物(複数の場合もある)及び組成物(複数の場合もある)を放出する。腔内投与に適した配合物にはまた、当該技術分野において適当であると知られているような担体を含有する、ベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、又は噴霧配合物がある。

10

【0087】

経皮投与用の剤形には、粉末、噴霧剤、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、及び吸入剤がある。被検組成物を滅菌条件下において、薬学的に許容可能な担体と、また必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝液、又は推進剤と混合することができる。経皮投与において、複合体は、所望の水溶性及び輸送特性を得るための親油性基及び親水性基を含むことができる。

【0088】

軟膏、ペースト、クリーム、及びゲルは、被検組成物に加え、他の担体、例えば動物性脂肪及び植物性脂肪、油、蠟、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、及び亜鉛酸化物、又はそれらの混合物を含有することができる。粉末及び噴霧剤は、被検組成物に加え、賦形剤、例えばラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末、又はこのような物質の混合物を含有することができる。噴霧剤は、常用の推進剤、例えばクロロフルオロ炭化水素(chlorofluorohydrocarbons: フロン)及び揮発性非置換炭化水素、例えばブタン及びプロパンを更に含有することができる。

20

【0089】

経皮パッチを介して組成物(単数又は複数)を送達する方法は当該技術分野において知られている。パッチ及びパッチによる送達方法の例として、米国特許第6,974,588号、同第6,564,093号、同第6,312,716号、同第6,440,454号、同第6,267,983号、同第6,239,180号、及び同第6,103,275号に記載されている。

30

【0090】

別の実施形態において、経皮パッチは、樹脂組成物から形成される複合薄膜を含む基材シートを含むことができ、該樹脂組成物は100重量部のポリ塩化ビニル-ポリウレタン複合体及び2重量部~10重量部のスチレン-エチレン-ブチレン-スチレンコポリマーを含み、該複合薄膜の片側における第1の粘着層及び該第1の粘着層により該複合薄膜の片側に粘着するポリアルキレンテレフタレート薄膜、飽和ポリエステル樹脂を含み、該ポリアルキレンテレフタレート薄膜の表面に形成されるプライマー層、及び該プライマー層に積層する、医薬物質を含有するスチレン-ジエン-スチレンブロックコポリマーを含む第2の粘着層を含む。上記の基材シートの製造方法は、上記樹脂組成物を調製することと、該樹脂組成物をカレンダー法により複合薄膜に成形することと、次に、粘着層により該複合薄膜の片側にポリアルキレンテレフタレート薄膜を粘着させることにより該基材シートを形成することと、該ポリアルキレンテレフタレート薄膜の外面に飽和ポリエステル樹脂を含むプライマー層を形成することとを含む。

40

【0091】

別の種類のパッチは、薬学的に許容可能な粘着剤をそのまま薬物に組み込むことと、好適な内張り部材、例えばポリエステル内張り膜に薬剤含有粘着剤を積層することとを含む。薬剤は、粘着特性に影響を与えず、同時に必要とする臨床用量を送達する濃度で含まれるものとする。

50

【 0 0 9 2 】

経皮パッチは受動性又は能動性であってよい。例えばニコチンパッチ、エストロゲンパッチ、及びニトログリセリンパッチ等で現在利用可能な受動性経皮薬剤送達系は、小分子薬剤を送達する。新たに開発されたタンパク質及びペプチド薬の多くは、大きいために受動性経皮パッチを介して送達できず、大分子薬剤用の電子アシスト（イオン導入）等の技術を用いて送達することができる。

【 0 0 9 3 】

イオン導入は、電流を使用して、膜を通るイオン化物質の流束を強化するために使用する技法である。イオン導入膜の一例として、Theeuwesの米国特許第 5, 0 8 0, 6 4 6 号が挙げられる。イオン導入が皮膚を通して分子輸送を高める主な機序は、(a) 荷電したイオンは同じ電荷の電極に反発すること、(b) 電場が加えられると、対イオンが優先的に流れることで荷電した孔を通して生じる溶媒の対流が動く電気浸透、又は(c) 電流を適用することによる皮膚透過性の増大である。

【 0 0 9 4 】

キットの形態で投与することが望ましい可能性があるいくつかの場合では、キットは別個の組成物を含有する容器、例えば分割されたボトル又は分割された箔分包を含むことができる。通例、キットは、別個の成分を投与するための指示書を含む。キット形態は、別個の成分を異なる剤形（例えば経口及び非経口）で投与することが好ましいとき、異なる投与間隔にて投与されるとき、又は組み合わせた個々の成分の滴定が処方医により必要とされる特に有利となる。

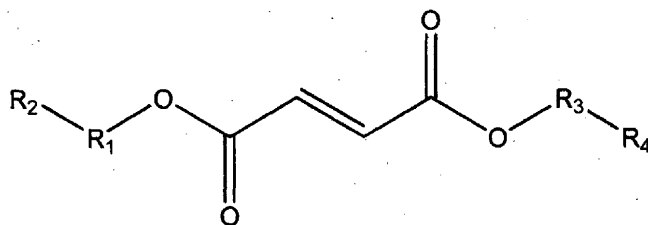
【 0 0 9 5 】

このようなキットの例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、包装業界ではよく知られており、医薬単位剤形（錠剤、カプセル等）の包装に広く用いられている。プリスターパックは一般に、透明の場合もあるプラスチック材料製の箔で覆われた比較的固い物質のシートからなる。

【 0 0 9 6 】

多発性硬化症の治療のための方法及び組成物。特に、本明細書において、治療を必要とする患者に治療有効量の以下の式 I の化合物を投与することを含む、多発性硬化症を治療する方法を提供する。

【 化 2 5 】



式 I

(式中、

R^1 、 R^3 は各々独立して - CH_3CO -、アセチル、D、H、 CD_3CO -、

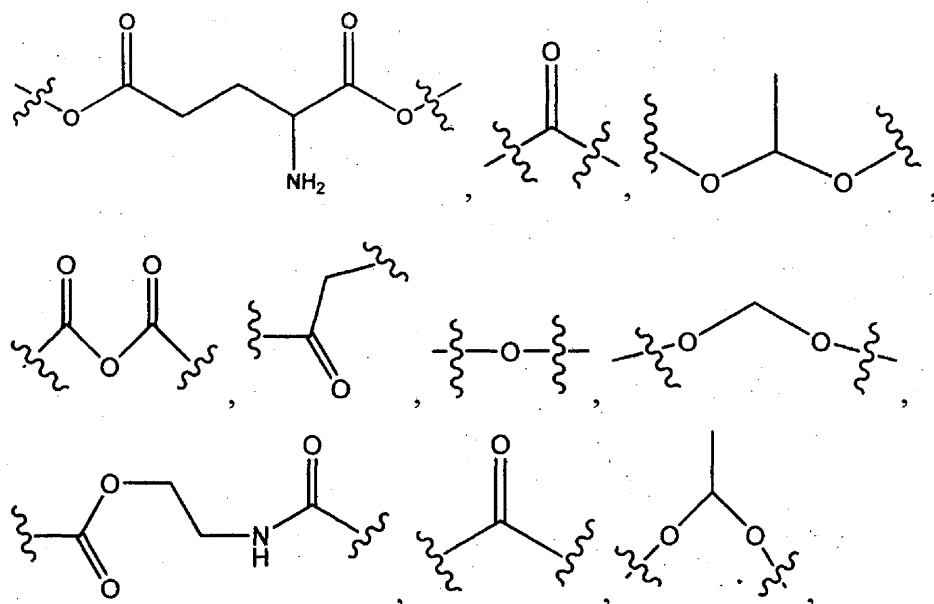
10

20

30

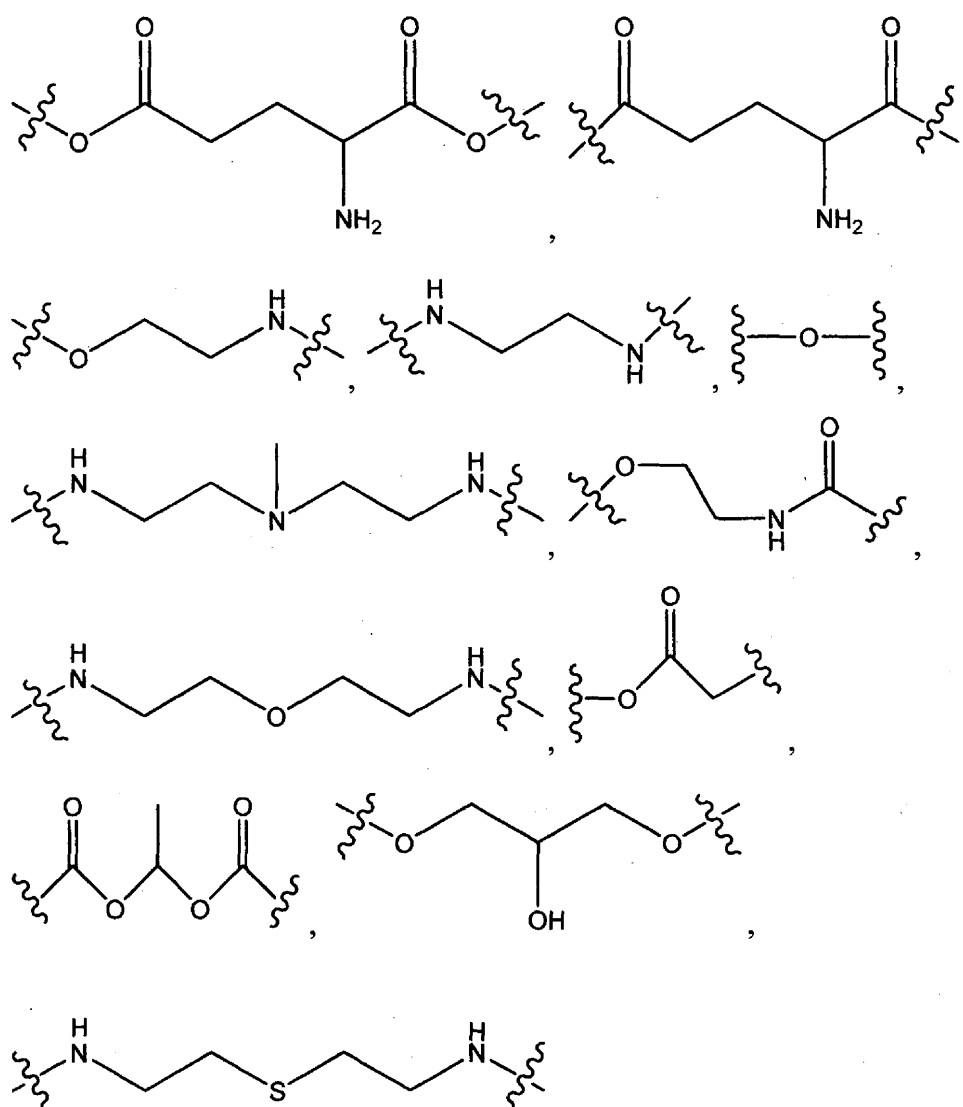
40

【化 2 6】



10

【化 2 7】



20

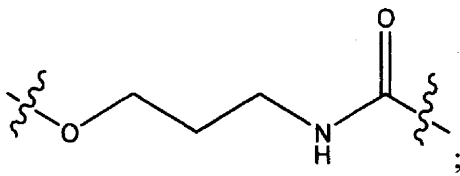
30

40

50

又は

【化 2 8】



を表し、

R^2 、 R^4 は各々独立して H、D、

The diagram shows a protein dimer with two active sites. Each subunit consists of a polypeptide chain with an N-terminal acetyl group (CH₃-C(=O)-NH-) and a C-terminal amide group (-C(=O)-). The side chain of the penultimate residue is a 2-mercaptoethyl group (-CH₂-CH₂-SH). The two subunits are linked by a disulfide bond between the terminal thiol groups (-SH) of their side chains. The active site is located at the C-terminus of each subunit, represented by a wavy line indicating the continuation of the polypeptide chain.

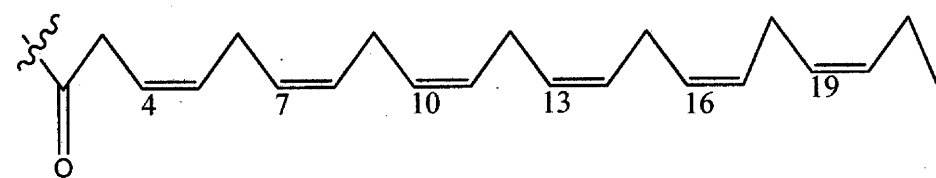
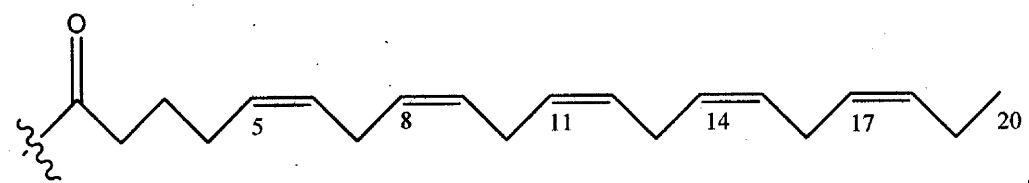
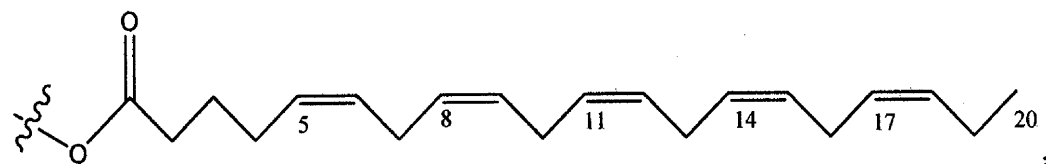
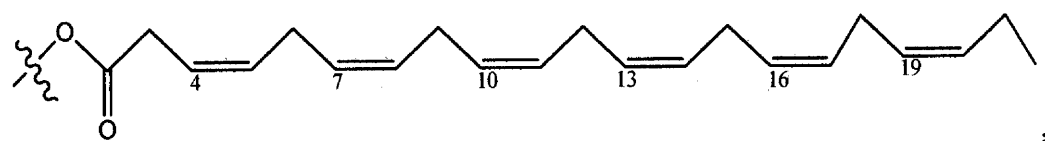
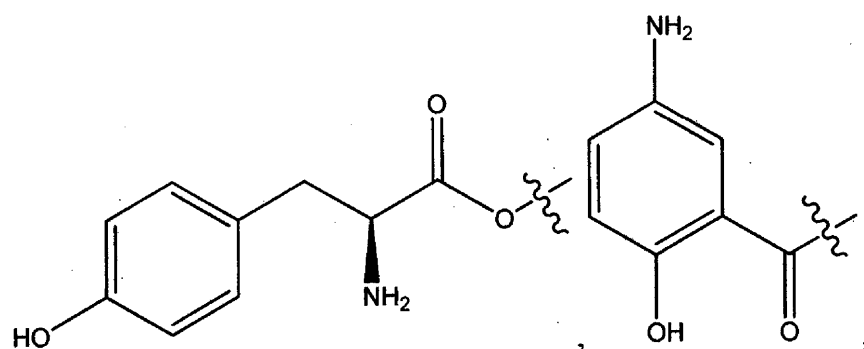
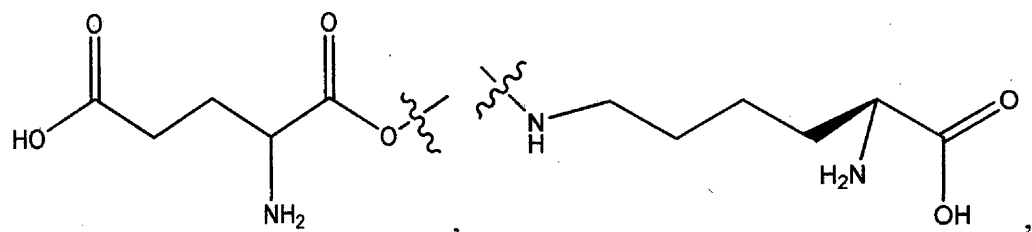
*NC(=O)CCC(N)=O.O=C(O)CCC(N)=O>>O=C(O)CCC(N)CCC(N)=O.*OC(=O)/C=C/C(=O)OCC(=O)CCCC[C@H]1SCCSC1

The chemical structure shows a polymer chain with a repeating unit. The backbone consists of a 1,3-dithiolane ring (a five-membered ring with two sulfur atoms) connected to a 6-hydroxy-2-naphthyl group. The 1,3-dithiolane ring is substituted with a wavy line representing the polymer backbone and a 6-hydroxy-2-naphthyl group. The 6-hydroxy-2-naphthyl group is a naphthalene ring with a hydroxyl group at the 6-position and a wavy line representing the polymer backbone at the 2-position.

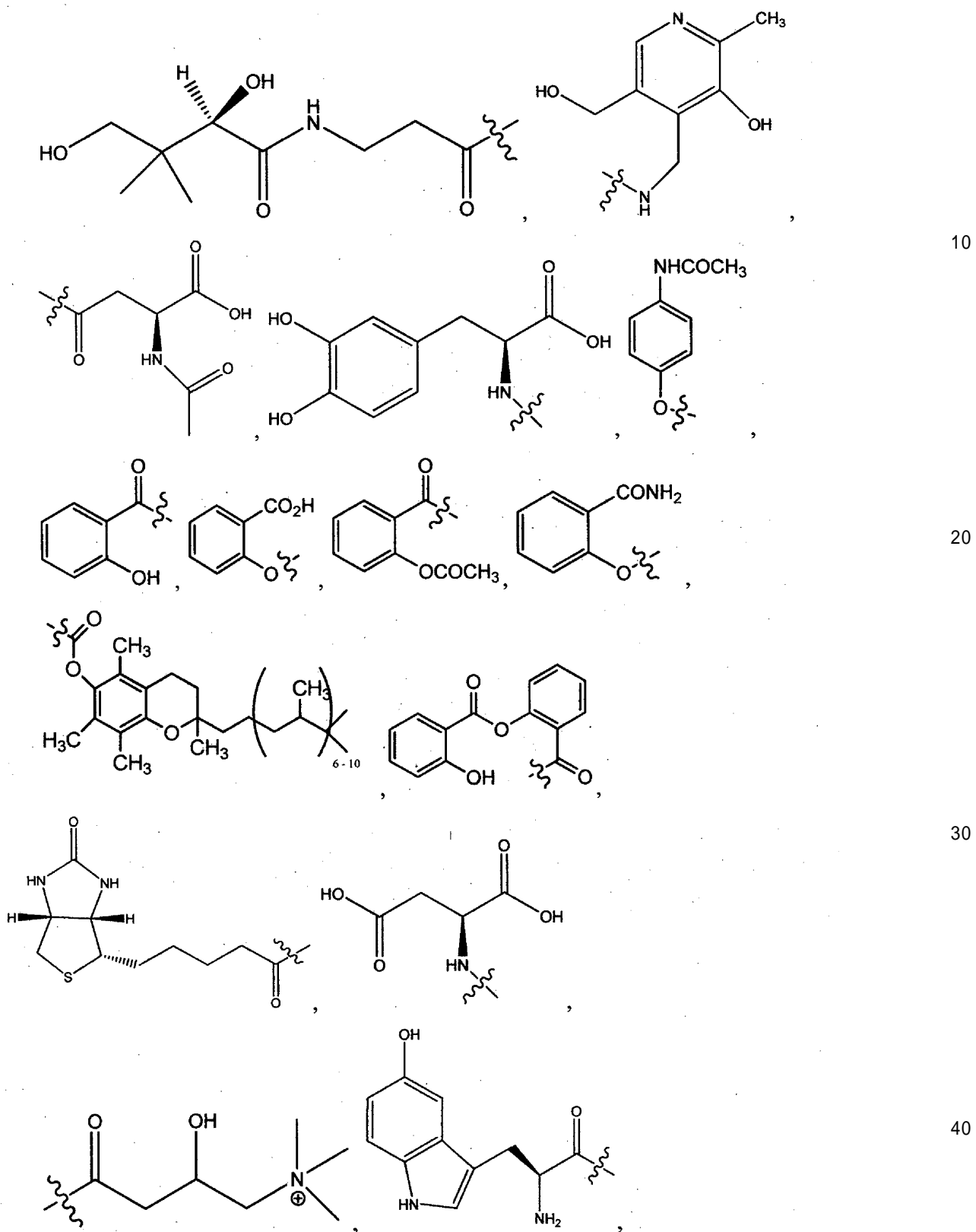
COC(=O)/C=C/C(=O)OCC1=CC=CC=C1CC(C(=O)NCC(=O)O*)S.COC(=O)/C=C/C(=O)O*

40

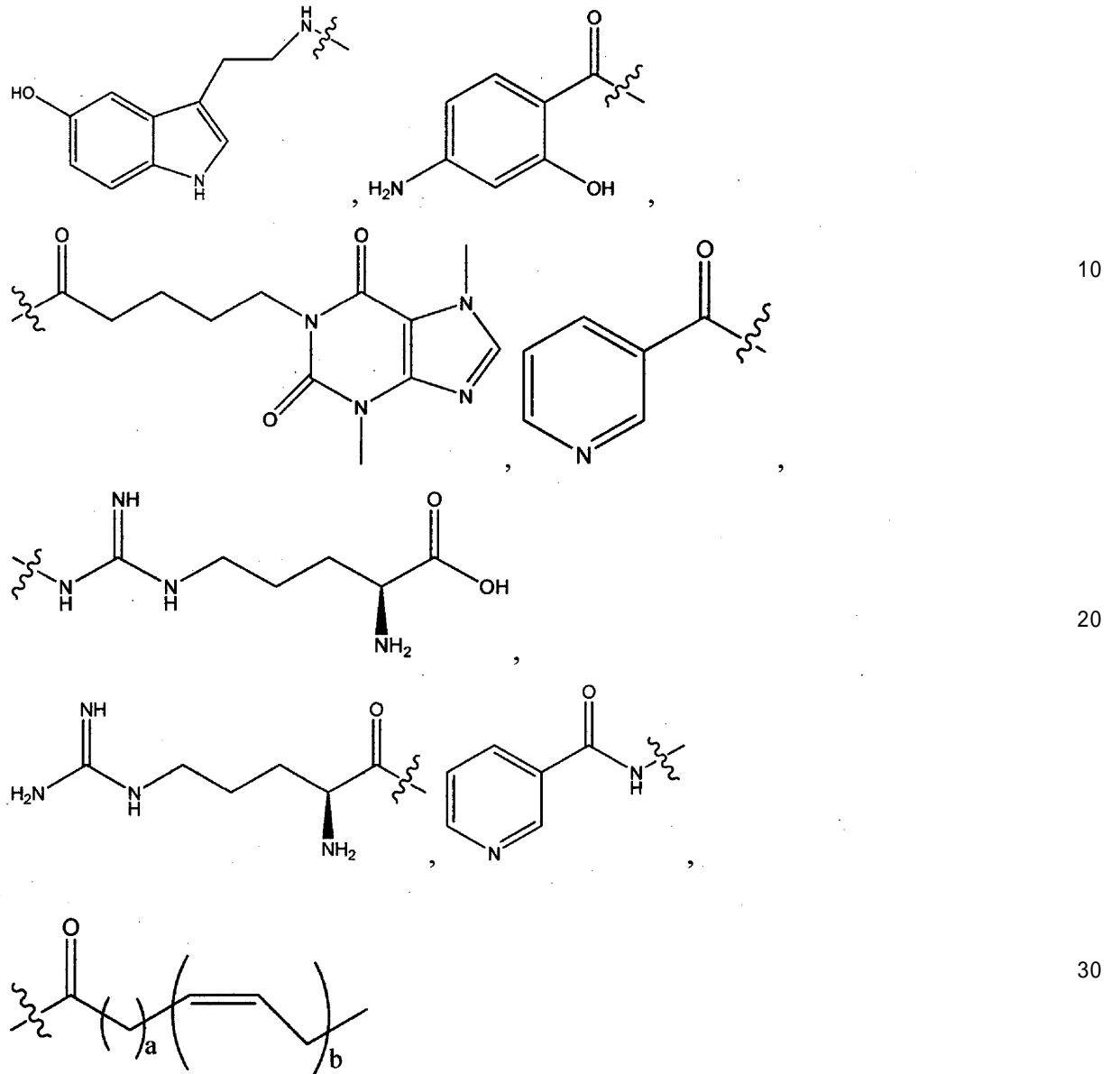
【化 3 0】



【化 3 1】

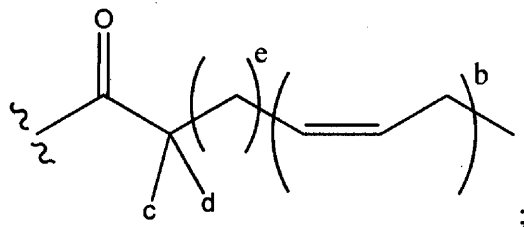


【化 3 2】



又は

【化 3 3】



を表し、

a は独立して 2、3、又は 7 であり、

b は各々独立して 3、5、又は 6 であり、

e は独立して 1、2、又は 6 であり、

c 及び d は各々独立して H、D、-OH、-OD、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、又は $-COCH_3$ である)

【0097】

それに応じて、別の態様における多発性硬化症の治療のための方法及び組成物。特に、

10

20

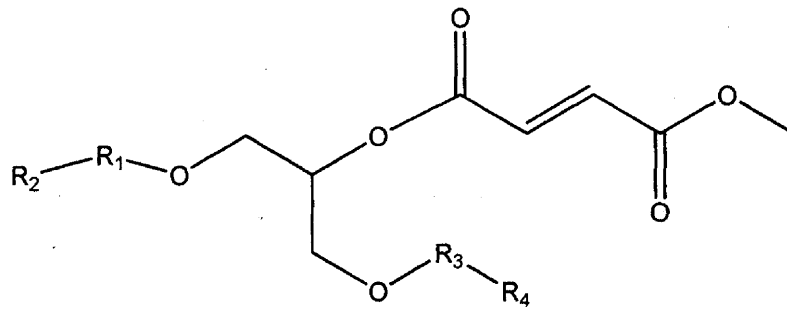
30

40

50

本明細書において、治療を必要とする患者に治療有効量の以下の式 I I の化合物を投与することを含む、多発性硬化症を治療する方法を提供する。

【化 3 4】



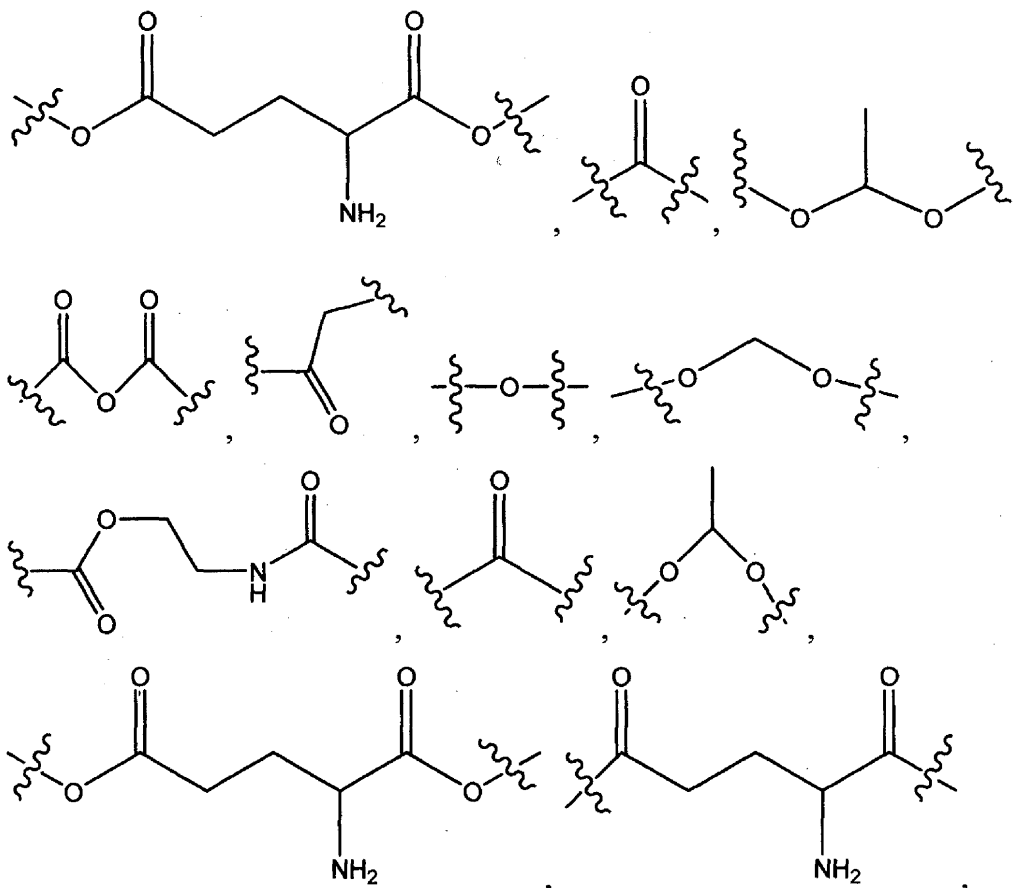
10

式 I I

(式中、

R¹、R³ は各々独立して H、D、

【化 3 5】

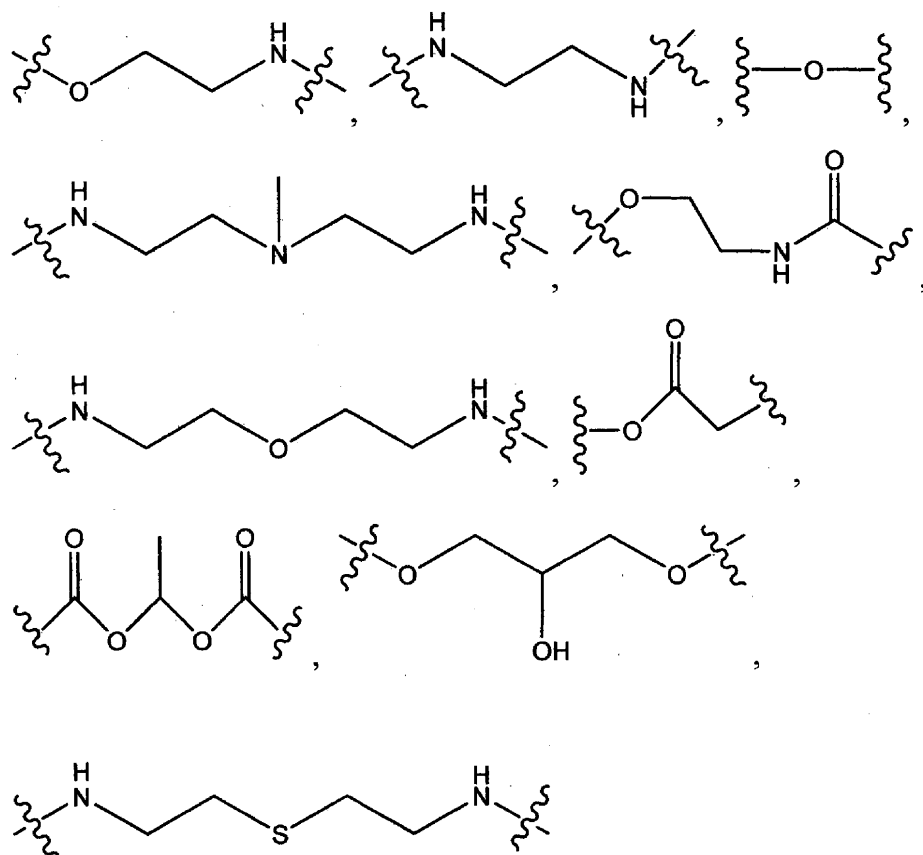


20

30

40

【化 3 6】

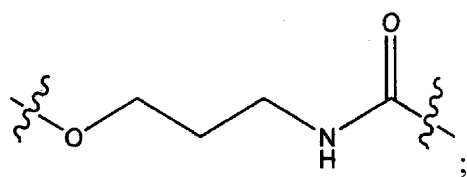


10

20

又は

【化 3 7】

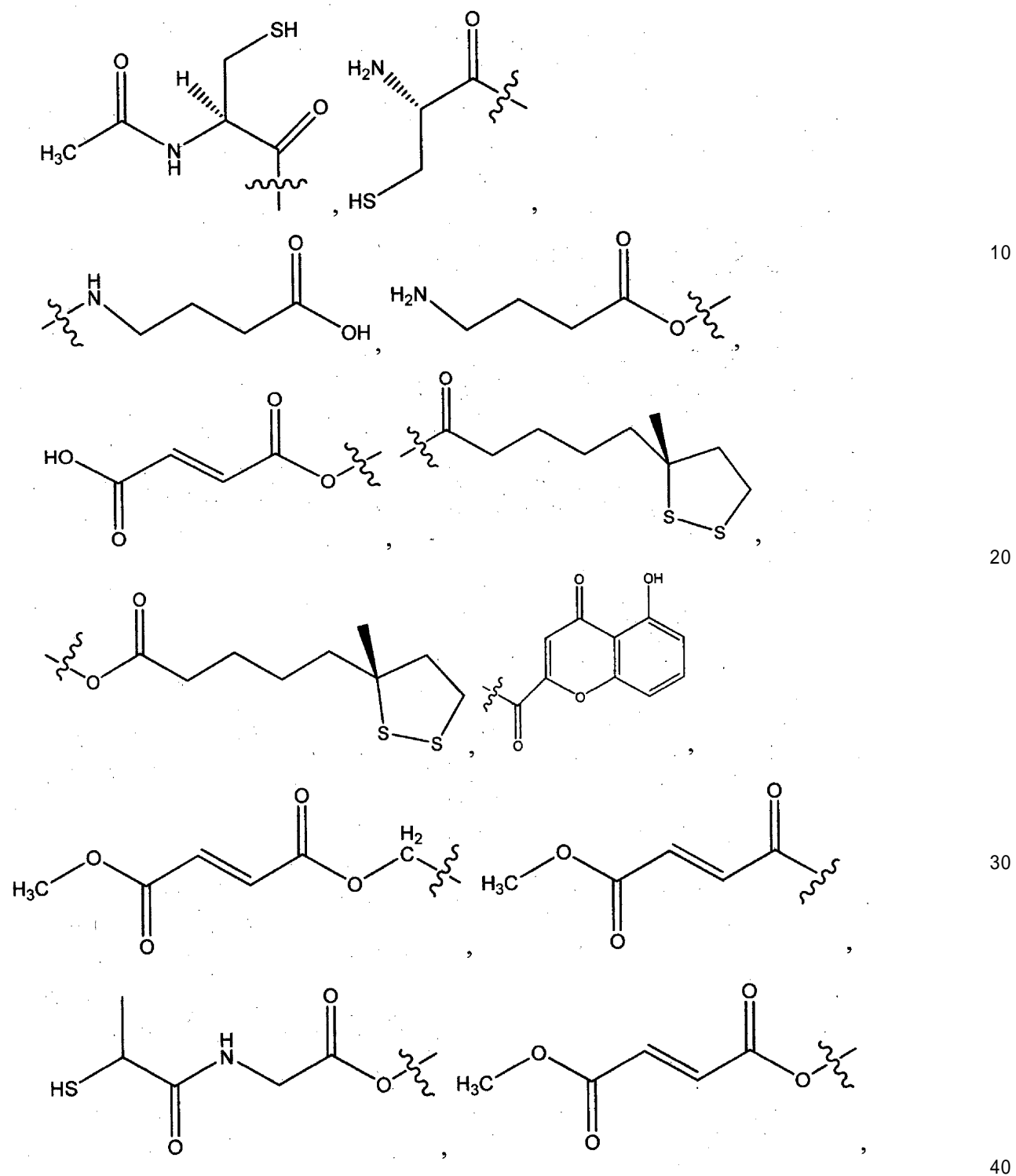


30

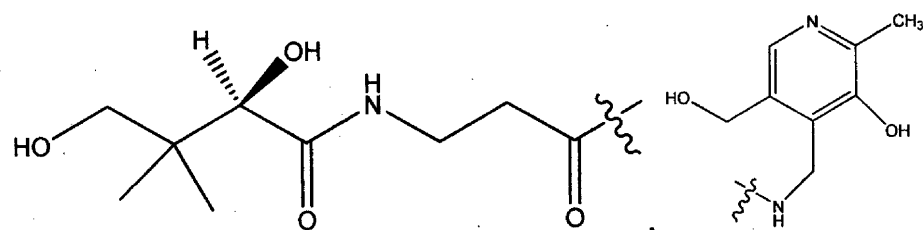
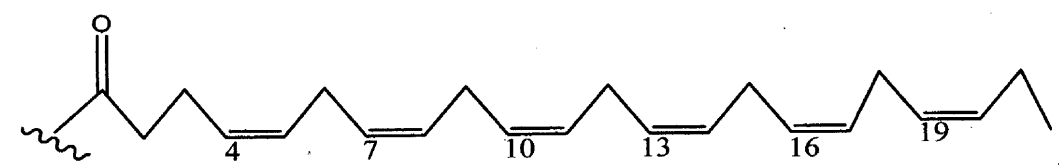
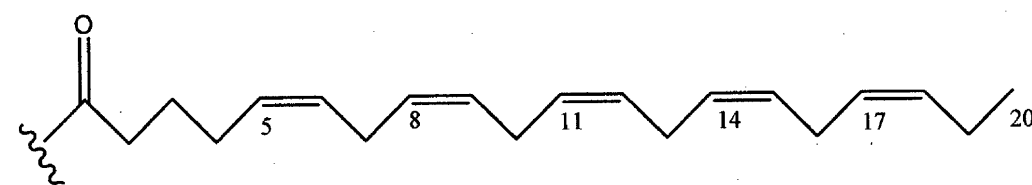
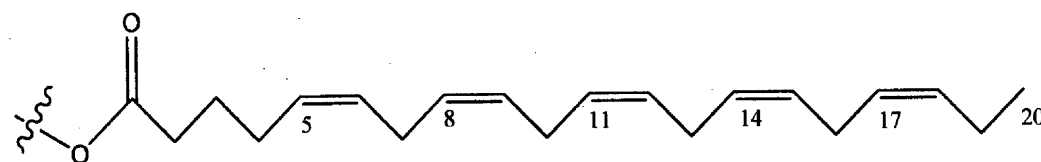
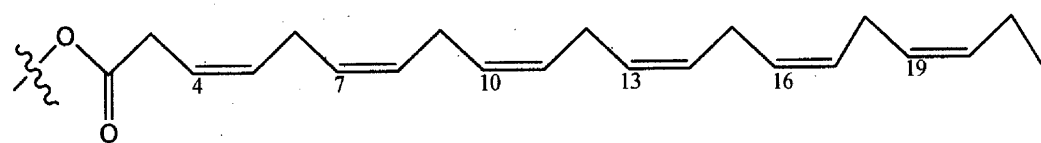
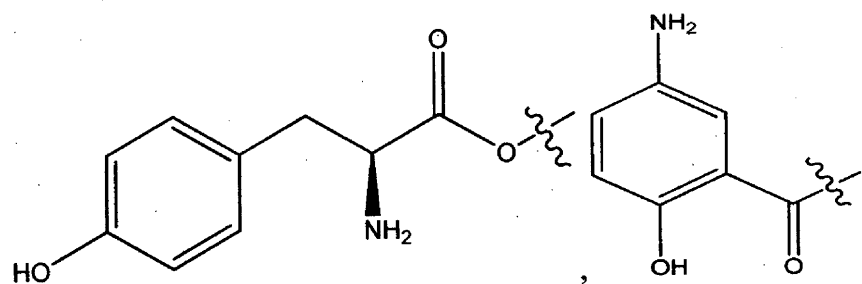
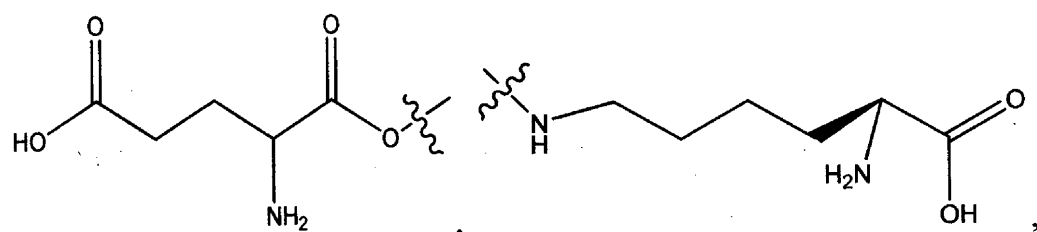
を表し、

 R^2 、 R^4 は各々独立して D、 CH_3CO 、 CD_3CO 、

【化 3 8】



【化 3 9】



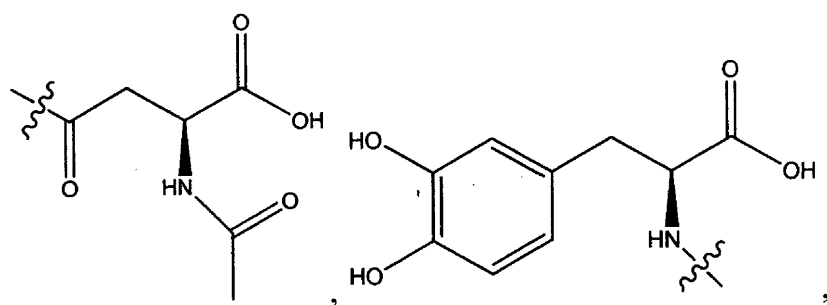
10

20

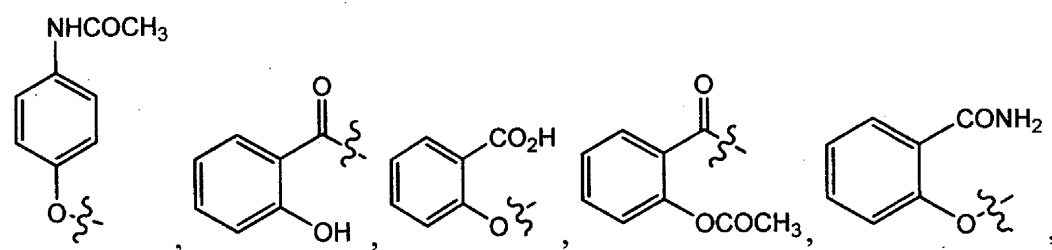
30

40

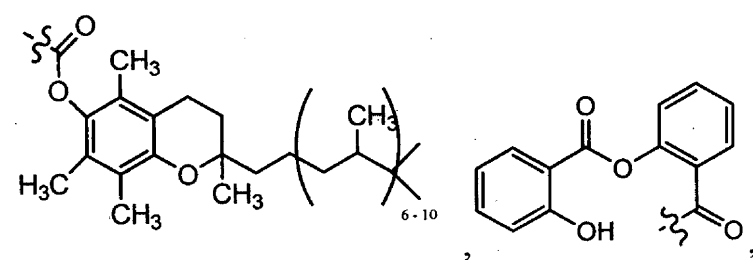
【化 40】



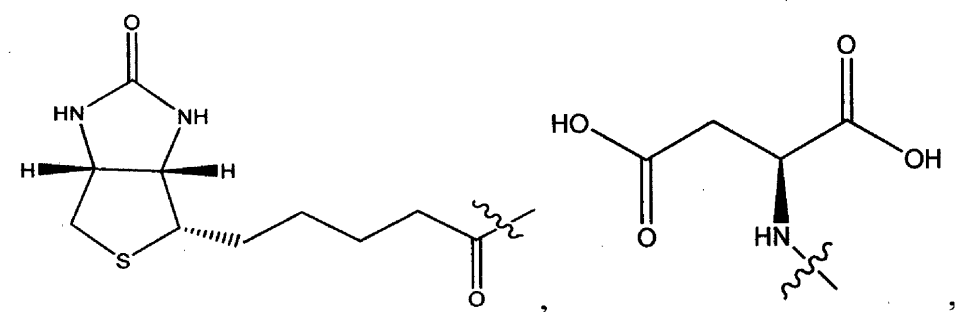
10



20

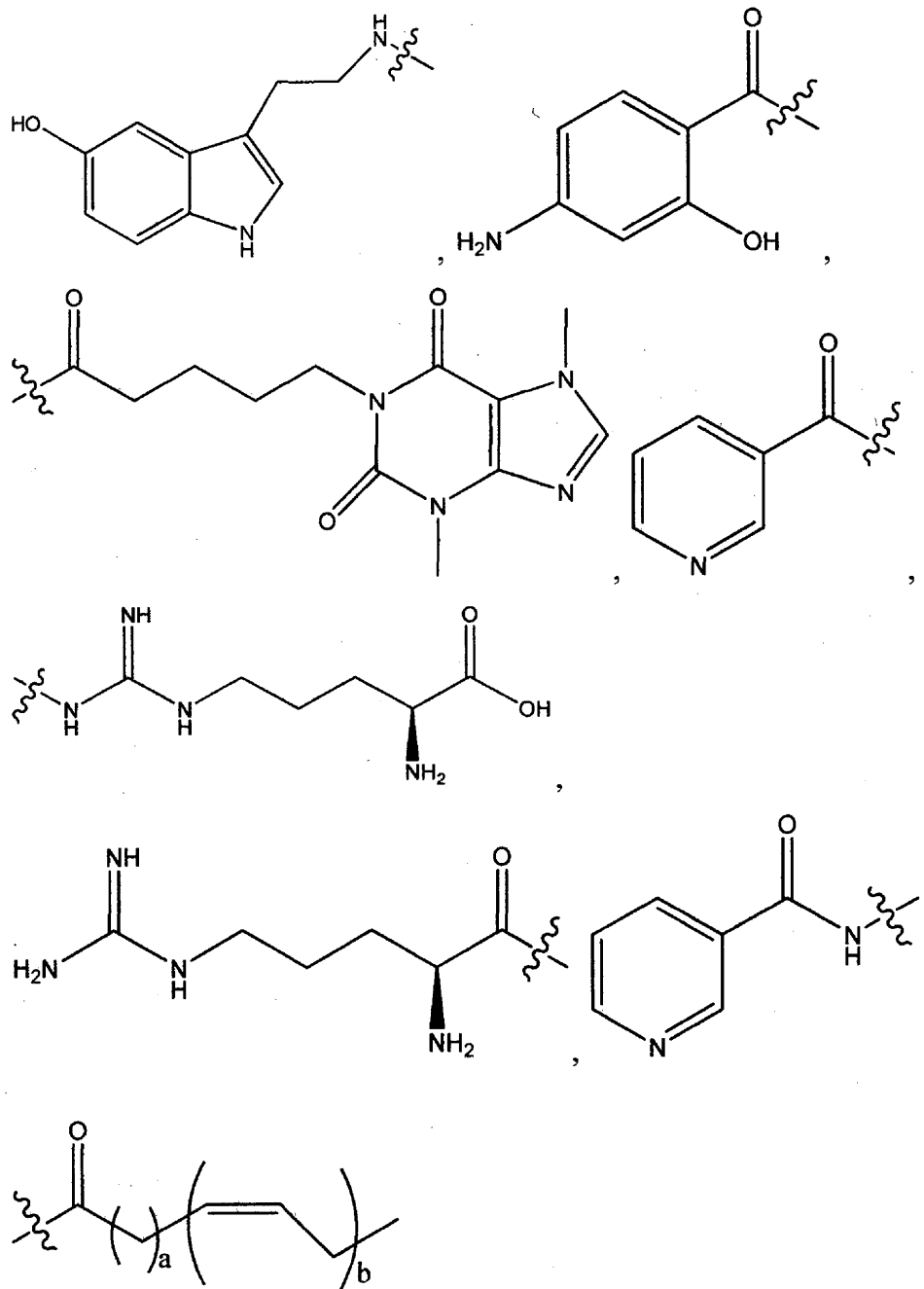


30



40

【化 4 1】



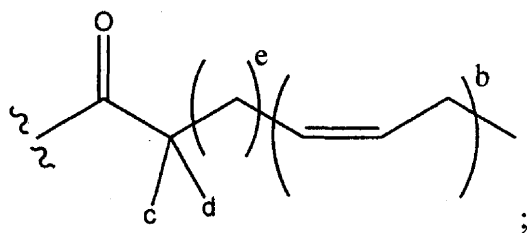
10

20

30

又は

【化 4 2】



40

を表し、

a は独立して 2、3、又は 7 であり、
 b は各々独立して 3、5、又は 6 であり、
 e は独立して 1、2、又は 6 であり、

50

c 及び d は各々独立して H、D、-OH、-OD、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-NH_2$ 、又は $-COCH_3$ である)

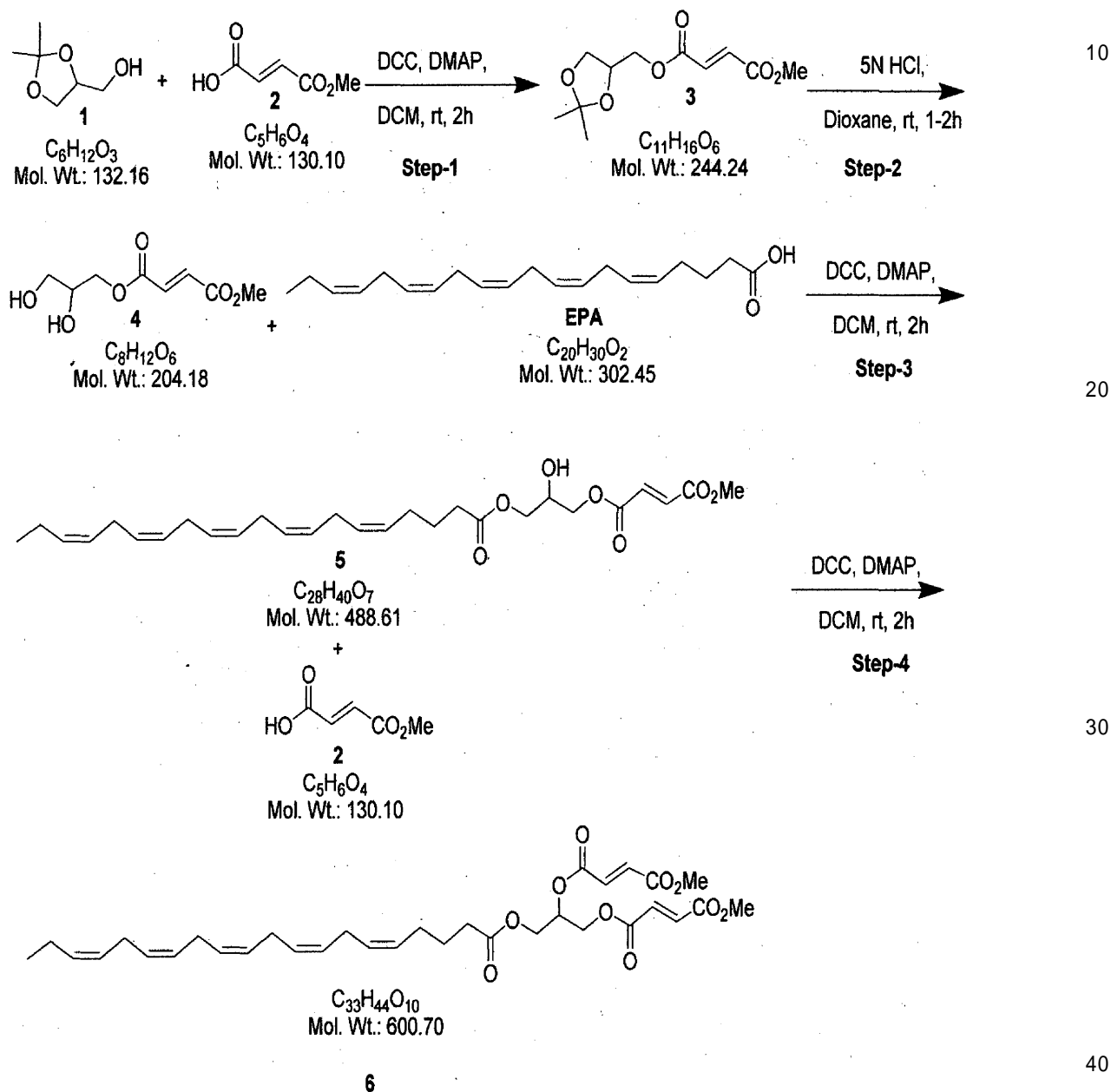
【0098】

作製方法

式 I I の化合物の作製に有用な合成経路の例を以下の実施例に記載し、スキーム 1 に一般化する。

スキーム 1 :

【化 43】

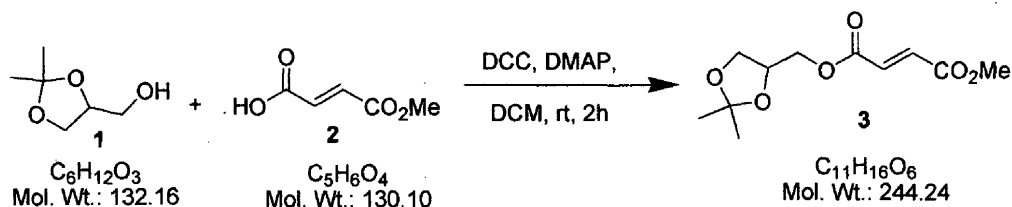


Mol. Wt. : 分子量、rt : 室温、h : 時間、Step : 工程、Dioxane : ジオキサン

【0099】

工程 1 : 化合物 3 の合成 :

【化 4 4】



Mol. Wt. : 分子量、rt : 室温、h : 時間

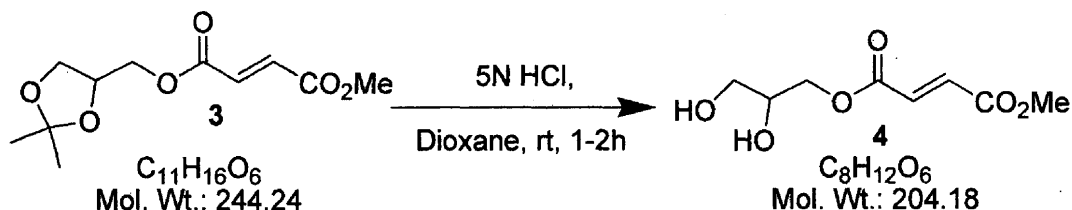
【0100】

INT (中間体) - 1 (30 g、0.22 mol)、INT - 2 (38 g、0.29 mol)、DMAP (26 g、0.22 mol) のジクロロメタン (200 ml) の溶液に、DCC (50 g、0.24 mol) のジクロロメタン (100 ml) 溶液を窒素雰囲気下において 25℃ で滴加した。添加後、反応混合物を 25℃ にて 2 時間 ~ 3 時間撹拌した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。反応混合物を濾過して、DCU 副生成物を除去し、分離床 (bed) を、ジクロロメタン (2 × 20 ml) を用いて洗浄した。回収した濾液を DM 水 (1 × 150 ml)、5% 塩酸溶液 (1 × 50 ml)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 × 100 ml) で洗浄し、10% ブライン溶液 (1 × 50 ml) で洗浄した。回収した有機層を乾燥させ (無水 Na_2SO_4)、減圧下において 40℃ ~ 45℃ にて濾過し、蒸留して除去した。粗生成物をヘキサン (600 ml) に溶解させ、直ちに濾過し、不溶性不純物質 (DCU) を除去した。回収した濾液を減圧下において、最小容量 (約 50 ml ~ 100 ml) に濃縮した。濾過した生成物及び薄層板をヘキサン (2 × 50 ml) で洗浄し、35℃ ~ 40℃ にて生成物を空気乾燥させ、INT - 3 (40 g、74%) を灰白色の粉末として得た。

【0101】

工程 2 : 化合物 4 の合成 :

【化 4 5】



Mol. Wt. : 分子量、Dioxane : ジオキサン、rt : 室温、h : 時間

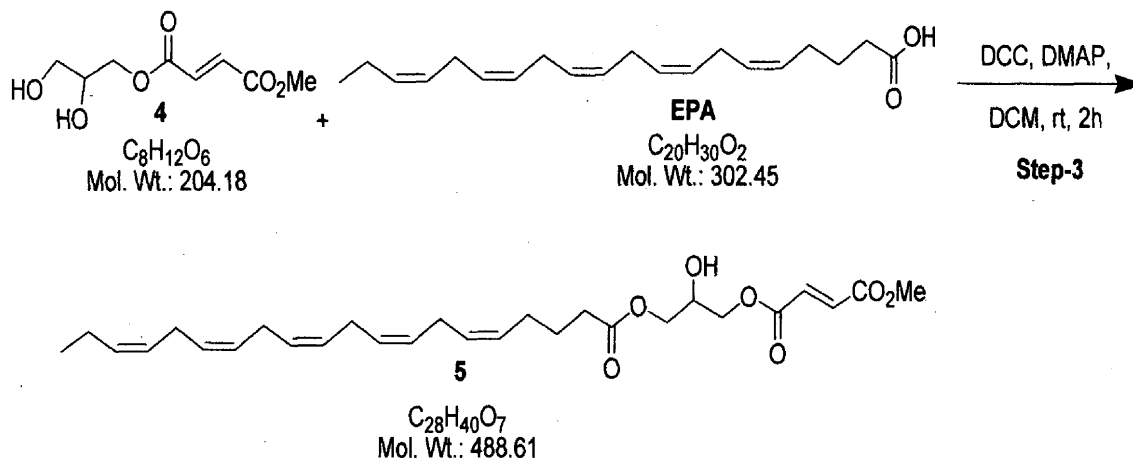
【0102】

INT - 3 (20 g、0.08 mol) のジオキサン (100 ml) 溶液に 5 N の塩酸 (100 ml) を 25℃ にて滴加した。反応混合物を 25℃ にて 1 時間撹拌し、反応の進行を TLC によりモニタリングした。出発物質が完全に消失した後に、反応混合物を、pH が塩基性 (約 pH 8) になるまで固体の炭酸ナトリウムを添加して中和し、粗製物質を濾去して無機物質を除去した。濾液を減圧下において濃縮し、ジオキサンを除去し、水性層を酢酸エチル (2 × 100 ml) で抽出し、混和した有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下において 40℃ ~ 45℃ にて濃縮した。粗製残渣をジイソプロピルエーテル (100 ml) 中で 4 時間から 6 時間撹拌し、懸濁液を濾過した。単離した生成物を 40℃ ~ 50℃ にて空気乾燥させ、INT - 4 (10 g、60%) を灰白色の固体として得た。

【0103】

工程 3 : 化合物 5 の合成 :

【化46】



Mol. Wt.: 分子量、rt: 室温、h: 時間、Step: 工程

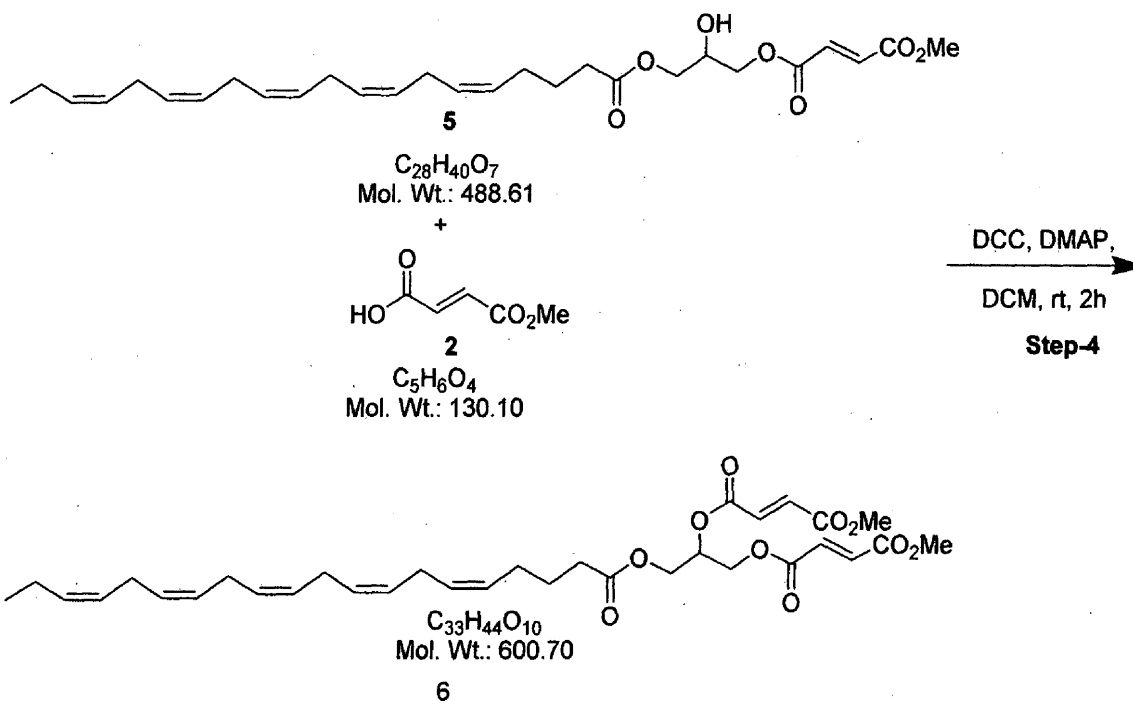
【0104】

INT-4 (10 g、0.04 mol)、EPA (16.2 g、0.05 mol)、DMAP (2.9 g、0.02 mol) のジクロロメタン (400 ml) 溶液に、窒素雰囲気下において 25℃ で DCC (10.9 g、0.05 mol) のジクロロメタン (100 ml) 溶液を添加した。添加後、反応混合物を、25℃ にて 1 時間～2 時間撹拌した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。反応混合物を濾過し、DCU 副生成物を除去し、薄層板をジクロロメタン (2 × 25 ml) で洗浄した。回収した濾液を DM 水 (1 × 150 ml)、5% 塩酸溶液 (1 × 50 ml)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 × 100 ml) で洗浄し、10% ブライン溶液 (1 × 50 ml) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を減圧下において 40℃～45℃ で蒸留により除去した。粗生成物をシリカゲルカラム (60 メッシュ～120 メッシュ) に通して、15% 20% の酢酸エチル：ヘキサンで溶出することにより精製し、INT-5 (11 g、46%) を得た。

【0105】

工程 4: 化合物 6 の合成:

【化47】



10

20

30

40

50

M o l . W t . : 分子量、r t : 室温、h : 時間、S t e p : 工程

【0106】

I N T - 5 (1 1 g 、 2 4 m m o l) 、 M M F (3 . 8 g 、 2 9 m m o l) 、 D M A P (2 . 9 g 、 2 4 m m o l) のジクロロメタン (8 0 m l) 溶液に、窒素雰囲気下において 2 5 ℃ にて D C C (4 . 9 g 、 2 4 m m o l) のジクロロメタン (3 0 m l) 溶液を添加した。添加後、反応混合物を 2 5 ℃ にて 1 時間 ~ 2 時間攪拌した。反応の進行を T L C によりモニタリングした。反応混合物を濾過して D C U 副生成物を除去し、薄層板をジクロロメタン (2 × 1 5 m l) で洗浄した。回収した濾液を D M 水 (1 × 1 0 0 m l) 、 5 % 塩酸溶液 (1 × 2 5 m l) 、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 × 2 5 m l) で洗浄し、1 0 % ブライン溶液 (1 × 2 5 m l) で洗浄した。有機層を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、溶媒を減圧下において 4 0 ℃ ~ 4 5 ℃ で蒸留により除去した。粗生成物をシリカゲルカラム (6 0 メッシュ ~ 1 2 0 メッシュ) に通して、1 0 % ~ 1 3 % の酢酸エチル : ヘキサンで溶出することにより精製し、最終化合物 6 (1 0 g 、 7 3 %) を得た。

10

【0107】

「サンプル」という用語は、体液のサンプル、分離した細胞のサンプル、又は組織若しくは器官由来のサンプルを指す。体液のサンプルは、既知の技法により得ることができ、好ましくは血液、血漿、血清、又は尿素のサンプル、より好ましくは血液、血漿、又は血清のサンプルを含む。組織サンプル又は器官サンプルを、例えば生検により任意の組織又は器官から得ることができる。分離した細胞は、遠心分離又は細胞選別等の分離技法により体液又は組織若しくは器官から得ることができる。

20

【0108】

等価物

本開示は、特に多発性硬化症及びその合併症を治療するための組成物及び方法を提供する。本開示の特定の実施形態について詳述したが、上記の明細書は例示的なものであり、制限するものではない。本明細書に記載の系及び方法の多くの変形例について、本明細書を検討すれば当業者には明らかとなるであろう。特許請求した系及び方法の全範囲は、特許請求の範囲とその等価物の全範囲、及び明細書とそのような変形例を参照して決定するものとする。

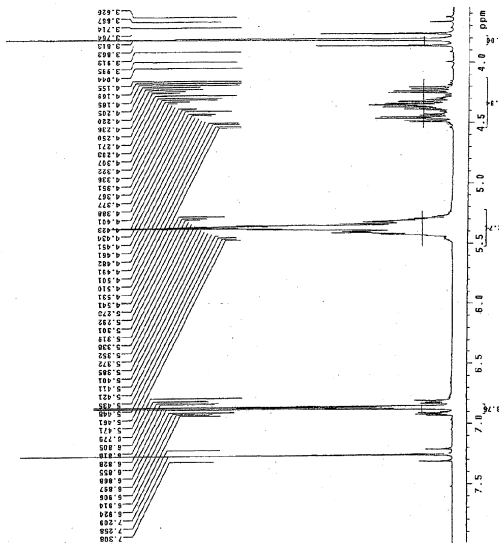
【0109】

参照による引用

30

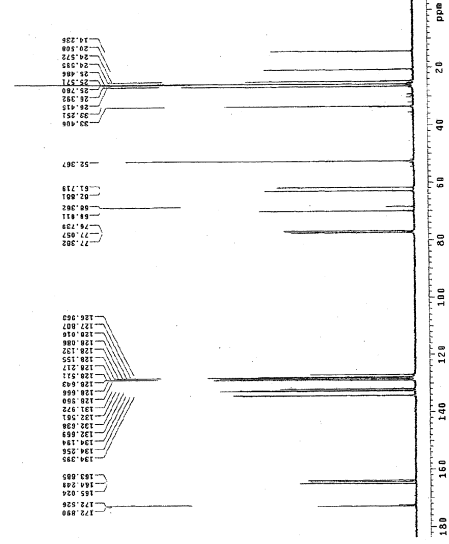
上記に挙げたものを含む本明細書で言及した全ての刊行物及び特許は、各々の刊行物又は特許が詳細にかつ個々に参照により引用されると示されているかのように、その内容全体を引用することにより本明細書の一部をなす。矛盾する場合、本明細書における任意の定義を含む本出願に従うものとする。

【図 1】



1a: 1H NMR (CDCl₃) δ 7.2-7.4 (m, 1H), 6.8-7.0 (m, 1H), 5.5-5.8 (m, 1H), 4.5-4.8 (m, 1H), 3.5-3.8 (m, 1H), 2.5-2.8 (m, 1H), 1.5-1.8 (m, 1H), 0.5-0.8 (m, 1H), 0.2-0.5 (m, 1H).

【図 2】



1a: 13C NMR (CDCl₃) δ 170-180 (m, 1C), 150-160 (m, 1C), 130-140 (m, 1C), 110-120 (m, 1C), 90-100 (m, 1C), 70-80 (m, 1C), 50-60 (m, 1C), 30-40 (m, 1C), 10-20 (m, 1C), 0-10 (m, 1C).

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/02 (2006.01) A 6 1 P 37/02

(72)発明者 マヘッシュ カンドゥラ
インド国 アーンドラプラデーシュ州 5 3 3 4 3 4 イージー ディストリクト サマルコット
マンダル ジー メダパドゥ 1 1 - 6 1

合議体

審判長 村上 騎見高

審判官 中島 芳人

審判官 齊藤 真由美

(56)参考文献 国際公開第2013/175359(WO,A2)
国際公開第2014/087323(WO,A2)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07C

C07D

C A p l u s / R e g i s t r y (S T N)