(19) **日本国特許庁(JP)**

(12) 特 許 公 報(B2)

(11)特許番号

特許第3909842号 (P3909842)

(45) 発行日 平成19年4月25日(2007.4.25)

(24) 登録日 平成19年2月2日(2007.2.2)

(51) Int.C1.

F 1

A 6 1 K 31/197 (2006.01) A 6 1 P 25/20 (2006.01) A 6 1 K 31/197 A 6 1 P 25/20

請求項の数 2 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2002-504991 (P2002-504991)

(86) (22) 出願日 平成13年5月18日 (2001.5.18)

(65) 公表番号 特表2004-501189 (P2004-501189A)

(43) 公表日 平成16年1月15日 (2004.1.15)

(86) 国際出願番号 PCT/US2001/016343 (87) 国際公開番号 W02002/000209

(87) 国際公開日 平成14年1月3日 (2002.1.3)

審査請求日 平成18年5月2日 (2006.5.2)

(31) 優先権主張番号 60/214, 171

(32) 優先日 平成12年6月26日 (2000.6.26)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審查対象出願

(73)特許権者 503181266

ワーナーーランバート カンパニー リミテッド ライアビリティー カンパニー アメリカ合衆国 10017 ニューヨーク州 ニューヨーク市 イースト・フォーティーセカンド・ストリート 235

(74)代理人 100091731

弁理士 高木 千嘉

(74)代理人 100080355

弁理士 西村 公佑

(74)代理人 100110593

弁理士 杉本 博司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】睡眠障害のためのガバペンチン類似物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(3 S, 4 S) - (1 - アミノメチル - 3, 4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸又は その医薬上許容しうる塩を含有する睡眠障害の治療剤。

【請求項2】

睡眠障害が不眠症である請求項1記載の治療剤。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の背景】

式

【化2】

$$^{\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-C-CH}_2\text{-COOR}_1}$$
 $^{\text{CH}_2)_{ extbf{n}}}$

(式中、 R_1 は、水素又は低級アルキル基であり、そしてnは、4、5又は6である)の化合物は、米国特許第4,024,175号及びその分割出願第4,087,544号において知られている。説明された使用は、チオセミカルバジドにより誘発された痙攣に対する保護効果;カルジアゾール痙攣に対する保護作用;脳疾患、癲癇、失神発作、運動低下及び頭部の外傷;

及び脳機能における改善である。それらの化合物は、老人患者に有用である。これらの特許は、参照により本明細書に組み込まれる。

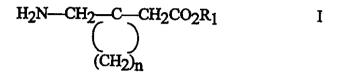
[00002]

2000年2月8日に出願された米国特許出願第09/485,382号は、以下の式1及び1Aの 化合物を包含する。その出願は、化合物の種々の有用性を開示している。これは、参照に より本明細書に組み込まれる。

[0003]

式I

【化3】



(式中、R₁は水素又は低級アルキルであり、そしてnは4~6の整数である) の化合物及びその医薬上許容しうる塩、並びに式口

【化4】

(式中、 R $_2$ は 1 ~ 6 個の炭素原子の直鎖もしくは分枝鎖アルキル、フェニル、又は 3 ~ 6 個の炭素原子のシクロアルキルであり; R $_3$ は水素又はメチルであり;そして R $_4$ は水素、メチル又はカルボキシルである)

の化合物;又はその個々の鏡像異性体;又はその医薬上許容しうる塩は、不眠症の治療に有用である(1998年7月9日出願された米国特許出願第60/092166号、これは参照により本明細書に組み込まれる)。

[0004]

【発明の概要】

本発明は、不眠症、すなわち眠ることが困難であるか又は睡眠が不十分であるという認識が残る乱れた睡眠パターンの治療方法である。不眠症は、いくつかの感情的及び物理的な障害に起因しうる一般的な症状である(The Merck Manual, 第16版, 第1445-6頁)。

[0005]

不眠症を治療するために本発明の化合物を用いる利点は、習慣性がないということである。さらに、それは、夜間に作用してその後、朝までに身体を清浄にしてめざめやすくするのに適した身体中の半減期を有する。その化合物は、睡眠誘導効果を高める他の剤と併用することができる。このような剤には、メラトニン、トリプトファン、カノコソウ、パッシフローラ、例えばジフェニドラミン塩酸塩又はコハク酸ドキシルアミンのような抗ヒスタミン剤、ベンゾジアゼピン及び非ベンゾジアゼピン催眠剤が含まれる。

[0006]

本発明において式1及び1Aの化合物を用いるさらなる利点としては、化合物の比較的非 毒性の性質、製造の容易さ、化合物が十分に許容される事実、及び薬剤の静脈内投与の容 易さが含まれる。本発明の方法で治療する患者は、ヒトを含めた哺乳動物である。

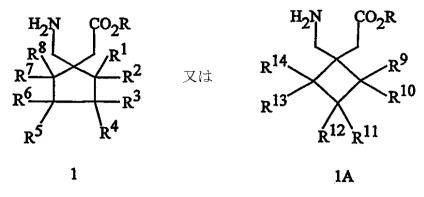
[0007]

本発明の実施に有用な化合物は、式1及び1A

【化5】

30

10



(式中、R~R¹⁴は、下記定義された通りである)のものである。

[0008]

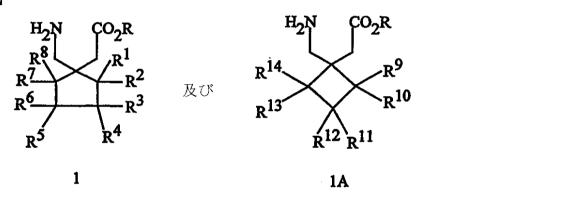
本発明の化合物及びその医薬上許容しうる塩及び化合物のプロドラッグは、不眠症や不眠の治療に有用である。

[0009]

【発明の詳述】

本発明に有用な化合物及びその医薬上許容しうる塩は、式1及び1A

【化6】



〔式中、 R は、水素又は低級アルキルであり;

 $R^1 \sim R^{14}$ は、それぞれ独立して水素、 $1 \sim 6$ 個の炭素の直鎖又は分枝鎖アルキル、フェニル、ベンジル、フッ素、塩素、臭素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、アミノ、アミノメチル、トリフルオロメチル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2$ $-CH_2CO_2H$ $-CH_2CO_2$ $-CH_2$ $-CH_2CO_2$ $-CH_2$ $-CH_2$ -CH

[0010]

本発明の好ましい化合物は、 $R^1 \sim R^{14}$ が、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、直鎖もしくは分枝鎖ブチル、フェニル、又はベンジルから選ばれたものである。より好ましい化合物は、 $R^1 \sim R^{14}$ が、水素、メチル、エチル、又はベンジルから選ばれたものである。

[0011]

最も好ましい化合物は、

(1 ,3 ,4) - (1 - アミノメチル - 3 ,4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸

(1 ,3 ,4) - (1 - アミノメチル - 3 ,4 - ジエチル - シクロペンチル) - 酢酸:

(1 ,3 ,4) - (1 - アミノメチル - 3 ,4 - ジイソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸;

[1 S - (1 ,3 ,4)] - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸;

20

30

10

50

```
) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - メチル - シクロペ
[1R-(1,3,4
ンチル) - 酢酸;
[15-(1,3,4
               ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - 4 - メチル - シ
クロペンチル) - 酢酸;
[1R-(1,3,4
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - 4 - メチル - シ
クロペンチル) - 酢酸;
[1S-(1,3,4
               )]-(1-アミノメチル-3-エチル-4-イソプロピル-シ
クロペンチル) - 酢酸;
[1R-(1,3,4
               )]-(1-アミノメチル-3-エチル-4-イソプロピル-シ
クロペンチル) - 酢酸;
                                                      10
[1S-(1,3,4
               ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - メチル - シ
クロペンチル) - 酢酸;
[1 R - (1 , 3 , 4
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - メチル - シ
クロペンチル) - 酢酸;
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - エチル - シ
[1S-(1,3,4)]
クロペンチル) - 酢酸;
               )]-(1-アミノメチル-3-tert-ブチル-4-エチル-シ
[1R-(1,3,4
クロペンチル) - 酢酸;
[1S-(1 ,3 ,4 )]-(1-アミノメチル-3-tert-ブチル-4-イソプロピ
ル - シクロペンチル) - 酢酸;
                                                      20
[1 R - ( 1 ,3 ,4 )] - ( 1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - イソプロピ
ル - シクロペンチル) - 酢酸;
[0012]
(1,3,4)-(1-アミノメチル-3,4-ジ-tert-ブチル-シクロペンチル
) - 酢酸;
[15-(1,3,4
              ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - フェニル - シクロ
ペンチル) - 酢酸;
[1R-(1,3,4
               )]-(1-アミノメチル-3-メチル-4-フェニル-シクロ
ペンチル) - 酢酸;
[1S-(1,3,4
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - メチル - シクロ
                                                      30
ペンチル) - 酢酸;
[1 R - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - メチル - シクロ
ペンチル) - 酢酸;
( 1 S - シス ) - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル ) - 酢酸;
(1S-シス)-(1-アミノメチル-3-エチル-シクロペンチル)-酢酸;
(1S-シス)-(1-アミノメチル-3-イソプロピル-シクロペンチル)-酢酸;
(1S-シス)-(1-アミノメチル-3-tert-ブチル-シクロペンチル)-酢酸;
(1 S - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸;
(15-シス)-(1-アミノメチル-3-ベンジル-シクロペンチル)-酢酸;
(1 R - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸;
                                                      40
(1 R - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - シクロペンチル) - 酢酸;
(1R-シス)-(1-アミノメチル-3-イソプロピル-シクロペンチル)-酢酸;
(1R-シス)-(1-アミノメチル-3-tert-ブチル-シクロペンチル)-酢酸;
[0013]
(1 R - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - フェニル - シクロペンチル) - 酢酸;
(1 R - シス) - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - シクロペンチル) - 酢酸;
(S) - (1-アミノメチル-3,3-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸;
(S) - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジエチル - シクロペンチル) - 酢酸;
(1-アミノメチル-3,3,4,4-テトラメチル-シクロペンチル)-酢酸;
(1-アミノメチル-3,3,4,4-テトラエチル-シクロペンチル)-酢酸;
                                                      50
```

```
,4 )-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸
( 1
   , 3
(1,3
      ,4 ) - (1-アミノメチル-3,4 - ジエチル-シクロペンチル) - 酢酸
(1,3,4)-(1-アミノメチル-3,4-ジイソプロピル-シクロペンチル)
- 酢酸;
[1R-(1,3,4
              )]-(1-アミノメチル-3-エチル-4-メチル-シクロペ
ンチル) - 酢酸;
[1S-(1,3
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - メチル - シクロペ
           , 4
ンチル) - 酢酸;
                                                       10
           , 4
[1R-(1,3
               ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - 4 - メチル - シ
クロペンチル) - 酢酸;
[1S-(1,3,4)]
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - 4 - メチル - シ
クロペンチル) - 酢酸;
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - イソプロピル - シ
[1R-(1,3,4
クロペンチル) - 酢酸;
               )]-(1-アミノメチル-3-エチル-4-イソプロピル-シ
[1S-(1,3,4
クロペンチル) - 酢酸;
[0014]
[1R-(1,3,4
               )]-(1-アミノメチル-3-tert-ブチル-4-メチル-シ
                                                       20
クロペンチル) - 酢酸;
               )]-(1-アミノメチル-3-tert-ブチル-4-メチル-シ
[1S-(1,3,4)]
クロペンチル) - 酢酸;
               ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - エチル - シ
[1R-(1,3,4
クロペンチル) - 酢酸;
[15-(1,3,4
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - エチル - シ
クロペンチル) - 酢酸;
[1 R - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - イソプロピ
ル - シクロペンチル) - 酢酸;
[1 S - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - イソプロピ
                                                       30
ル - シクロペンチル) - 酢酸;
( 1 , 3 , 4 ) - ( 1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジ - tert - ブチル - シクロペンチル
) - 酢酸;
[1 R - (1 , 3 , 4
              ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - フェニル - シクロ
ペンチル) - 酢酸;
[15-(1,3
           , 4
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - フェニル - シクロ
ペンチル) - 酢酸;
              )]- (1-アミノメチル-3-ベンジル-4-メチル-シクロ
[1R-(1,3,4
ペンチル) - 酢酸;
[15-(1,3,4
              ) ] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - メチル - シクロ
                                                       40
ペンチル) - 酢酸;
(1 R - トランス) - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸;
(1 R - トランス) - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - シクロペンチル) - 酢酸;
(1 R - トランス) - (1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸
(1R-トランス)-(1-アミノメチル-3-tert-ブチル-シクロペンチル)-酢酸
[0015]
(1R-トランス)-(1-アミノメチル-3-フェニル-シクロペンチル)-酢酸;
(1 R - トランス) - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - シクロペンチル) - 酢酸;
                                                       50
```

```
(15-トランス) - (1-アミノメチル-3-メチル-シクロペンチル) - 酢酸;
(1S-トランス)-(1-アミノメチル-3-エチル-シクロペンチル)-酢酸;
(1 S - トランス) - (1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸
(1S-トランス) - (1-アミノメチル-3-tert - ブチル-シクロペンチル) - 酢酸
(1S-トランス)-(1-アミノメチル-3-フェニル-シクロペンチル)-酢酸;
(15-トランス) - (1-アミノメチル-3-ベンジル-シクロペンチル) - 酢酸;
(R) - (1-アミノメチル-3,3-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸;
(R) - (1 - アミノメチル - 3,3 - ジエチル - シクロペンチル) - 酢酸;
                                                    10
シス-(1-アミノメチル-3-メチル-シクロブチル)-酢酸;
シス-(1-アミノメチル-3-エチル-シクロブチル)-酢酸;
シス-(1-アミノメチル-3-イソプロピル-シクロブチル)-酢酸;
シス - (1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - シクロブチル) - 酢酸;
シス-(1-アミノメチル-3-フェニル-シクロブチル)-酢酸;
シス-(1-アミノメチル-3-ベンジル-シクロブチル)-酢酸;
トランス - (1-アミノメチル -3-メチル -シクロブチル) - 酢酸;
トランス - (1-アミノメチル-3-エチル-シクロブチル)-酢酸;
[0016]
トランス - (1-アミノメチル - 3-イソプロピル - シクロブチル) - 酢酸;
                                                    20
トランス - (1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - シクロブチル) - 酢酸;
トランス - (1-アミノメチル -3-フェニル -シクロブチル) - 酢酸;
トランス - (1-アミノメチル - 3-ベンジル - シクロブチル) - 酢酸;
シス - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 3 - メチル - シクロブチル) - 酢酸;
シス-(1-アミノメチル-3-イソプロピル-3-メチル-シクロブチル)-酢酸;
シス - (1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 3 - メチル - シクロブチル) - 酢酸;
シス - (1-アミノメチル -3-メチル -3-フェニル -シクロブチル) - 酢酸:
シス - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 3 - メチル - シクロプチル) - 酢酸;
トランス - (1-アミノメチル - 3-エチル - 3-メチル - シクロブチル) - 酢酸;
トランス - (1-アミノメチル -3-イソプロピル -3-メチル -シクロブチル) - 酢酸
                                                    30
トランス - (1-アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 3 - メチル - シクロブチル) - 酢酸
トランス - (1-アミノメチル - 3-メチル - 3-フェニル - シクロプチル) - 酢酸;
トランス - (1-アミノメチル - 3-ベンジル - 3-メチル - シクロブチル) - 酢酸;
シス - (1-アミノメチル -3-エチル -3-イソプロピル -シクロブチル) - 酢酸;
[0017]
シス - (1-アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 3 - エチル - シクロブチル) - 酢酸;
シス - (1 - アミノメチル - 3 - エチル - 3 - フェニル - シクロプチル) - 酢酸;
シス - (1-アミノメチル-3-ベンジル-3-エチル-シクロプチル)-酢酸;
                                                    40
トランス - (1-アミノメチル - 3 - エチル - 3 - イソプロピル - シクロブチル) - 酢酸
トランス - (1-アミノメチル-3-tert-ブチル-3-エチル-シクロブチル) - 酢酸
トランス - (1-アミノメチル - 3-エチル - 3-フェニル - シクロブチル) - 酢酸;
トランス - (1-アミノメチル-3-ベンジル-3-エチル-シクロブチル)-酢酸;
シス - (1-アミノメチル - 3-tert - ブチル - 3-イソプロピル - シクロブチル) - 酢
シス - (1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - 3 - フェニル - シクロブチル) - 酢酸;
トランス - (1-アミノメチル-3-ベンジル-3-イソプロピル-シクロブチル) - 酢
                                                    50
```

```
酸;
シス - (1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 3 - フェニル - シクロブチル) - 酢酸;
トランス - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 3 - tert - ブチル - シクロブチル) - 酢
トランス - ( 1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 3 - イソプロピル - シクロブチル )
- 酢酸;
トランス - (1-アミノメチル - 3 - イソプロピル - 3 - フェニル - シクロブチル) - 酢
シス - (1-アミノメチル-3-ベンジル-3-イソプロピル-シクロブチル)-酢酸;
[0018]
                                                     10
トランス - ( 1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 3 - フェニル - シクロブチル ) - 酢
酸:
シス - (1-アミノメチル - 3 - ベンジル - 3 - tert - ブチル - シクロブチル) - 酢酸;
(1-アミノメチル-3,3-ジメチル-シクロブチル)-酢酸;
(1-アミノメチル-3.3-ジエチル-シクロブチル)-酢酸:
(1-アミノメチル-3,3-ジイソプロピル-シクロブチル)-酢酸;
(1-アミノメチル-3,3-ジ-tert-ブチル-シクロブチル)-酢酸;
(1-アミノメチル-3,3-ジフェニル-シクロブチル)-酢酸;
(1-アミノメチル-3,3-ジベンジル-シクロブチル)-酢酸;
(1-アミノメチル-2,2,4,4-テトラメチル-シクロブチル)-酢酸;
                                                     20
(1-アミノメチル-2,2,3,3,4,4-ヘキサメチル-シクロブチル)-酢酸;
(R) - (1-アミノメチル-2,2-ジメチル-シクロブチル)-酢酸;
(S) - (1-アミノメチル-2,2-ジメチル-シクロブチル)-酢酸;
(1 R - シス) - (1 - アミノメチル - 2 - メチル - シクロブチル) - 酢酸;
[1 R - (1 ,2 ,3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロブチル)
- 酢酸;
      ,4 ) - (1-アミノメチル-2,4-ジメチル-シクロブチル)-酢酸:
(1,2
[1 R - ( 1 , 2 , 3 ) ] - ( 1 - アミノメチル - 2 , 3 - ジメチル - シクロブチル )
- 酢酸;
(1,2,4)-(1-アミノメチル-2,4-ジメチル-シクロブチル)-酢酸;
                                                     30
[0019]
(1S-トランス)-(1-アミノメチル-2-メチル-シクロブチル)-酢酸;
[1 S - ( 1 , 2 , 3 ) ] - ( 1 - アミノメチル - 2 , 3 - ジメチル - シクロブチル )
- 酢酸;
(1,2,4)-(1-アミノメチル-2,4-ジメチル-シクロブチル)-酢酸;
[1 S - ( 1 , 2 , 3 ) ] - ( 1 - アミノメチル - 2 , 3 - ジメチル - シクロブチル )
- 酢酸;
(1,2,4)-(1-アミノメチル-2,4-ジメチル-シクロブチル)-酢酸;
(1 R - トランス) - (1 - アミノメチル - 2 - メチル - シクロブチル) - 酢酸;
[1 R - (1 ,2 ,3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロブチル)
                                                     40
- 酢酸;
[1 R - ( 1 ,2 ,4 )] - ( 1 - アミノメチル - 2 - エチル - 4 - メチル - シクロブ
チル) - 酢酸;
[1 R - (1 ,2 ,3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロブチル)
- 酢酸;
(1,2,4)-(1-アミノメチル-2,4-ジメチル-シクロブチル)-酢酸;
( 1 S - シス ) - ( 1 - アミノメチル - 2 - メチル - シクロブチル ) - 酢酸;
[15-(1,2,3)]-(1-アミノメチル-2,3-ジメチル-シクロブチル)
- 酢酸;
[15-(1,2,3)]-(1-アミノメチル-2,4-ジメチル-シクロブチル)
                                                     50
```

```
- 酢酸;
[15-(1,2,3)]-(1-アミノメチル-2,3-ジメチル-シクロブチル)
- 酢酸;
(1,2,4)-(1-アミノメチル-2,4-ジメチル-シクロブチル)-酢酸;
[0020]
(3 S, 4 S) - (1 - アミノメチル - 3, 4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸;
(3R,4R)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸;
(3R,4R)-(1-アミノメチル-3,4-ジエチル-シクロペンチル)-酢酸;
(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジイソプロピル-シクロペンチル)-酢酸
                                                      10
(3 R, 4 R) - (1 - アミノメチル - 3, 4 - ジイソプロピル - シクロペンチル) - 酢酸
(3S,4S) - (1-アミノメチル-3,4-ジ-tert-ブチル-シクロペンチル) - 酢
(3R,4R) - (1-アミノメチル-3,4-ジ-tert-ブチル-シクロペンチル) - 酢
(3 S, 4 S) - (1 - アミノメチル - 3, 4 - ジフェニル - シクロペンチル) - 酢酸;
(3R,4R)-(1-アミノメチル-3,4-ジフェニル-シクロペンチル)-酢酸;
(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジベンジル-シクロペンチル)-酢酸;
(3R,4R)-(1-アミノメチル-3,4-ジベンジル-シクロペンチル)-酢酸;
                                                      20
[1S - (1, 3)]
           , 4 ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - エチル - シクロペ
ンチル) - 酢酸;
[1R-(1,3
              )]-(1-アミノメチル-3-メチル-4-エチル-シクロペ
           , 4
ンチル) - 酢酸;
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - エチル - シクロペ
[1R - (1, 3)]
           , 4
ンチル) - 酢酸;
[1S-(1,3
              ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - エチル - シクロペ
           , 4
ンチル) - 酢酸;
[0021]
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - シ
[1S-(1,3,4)]
                                                      30
クロペンチル) - 酢酸;
               )]-(1-アミノメチル-3-メチル-4-イソプロピル-シ
[1R-(1,3,4
クロペンチル) - 酢酸;
[1R-(1,3,4
               ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - シ
クロペンチル) - 酢酸;
[1S-(1,3,4
               ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - イソプロピル - シ
クロペンチル) - 酢酸;
               )]-(1-アミノメチル-3-メチル-4-tert-ブチル-シ
[1 S - (1 , 3 , 4
クロペンチル) - 酢酸;
               )]-(1-アミノメチル-3-メチル-4-tert-ブチル-シ
[1R - (1, 3, 4)]
                                                      40
クロペンチル) - 酢酸;
[1R-(1,3,4
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - tert - ブチル - シ
クロペンチル) - 酢酸;
[15-(1,3,4
               ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - tert - ブチル - シ
クロペンチル) - 酢酸;
[15-(1,3,4
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - フェニル - シクロ
ペンチル) - 酢酸;
           , 4
[1 R - (1 , 3
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - フェニル - シクロ
ペンチル) - 酢酸;
[1 R - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - フェニル - シクロ
                                                      50
```

```
ペンチル) - 酢酸;
[1 S - (1 , 3 , 4
               ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - メチル - 4 - フェニル - シクロ
ペンチル) - 酢酸;
1 S - ( 1 , 3
                ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - メチル - シクロ
           , 4
ペンチル) - 酢酸;
[1R-(1,3,4
                )]-(1-アミノメチル-3-ベンジル-4-メチル-シクロ
ペンチル) - 酢酸;
[1 R - (1 , 3
                ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - メチル - シクロ
            , 4
ペンチル) - 酢酸;
[0022]
                                                           10
[15-(1,3,4
                ) | - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - メチル - シクロ
ペンチル) - 酢酸;
[1S-(1,3,4)]
                ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - イソプロピル - シ
クロペンチル) - 酢酸;
                ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - イソプロピル - シ
[1R - (1, 3, 4)]
クロペンチル) - 酢酸;
[1R-(1,3,4
                )]-(1-アミノメチル-3-エチル-4-イソプロピル-シ
クロペンチル) - 酢酸;
[15-(1,3,4
                ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - イソプロピル - シ
クロペンチル) - 酢酸;
                                                           20
[1 S - (1 , 3 , 4
                ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - エチル - シ
クロペンチル) - 酢酸;
                )]-(1-アミノメチル-3-tert-ブチル-4-エチル-シ
[1R-(1,3,4
クロペンチル) - 酢酸;
                ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - エチル - シ
[1R - (1, 3, 4)]
クロペンチル) - 酢酸;
                ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - エチル - シ
[1S - (1, 3, 4)]
クロペンチル) - 酢酸;
[15-(1,3,4
                )]-(1-アミノメチル-3-エチル-4-フェニル-シクロ
ペンチル) - 酢酸;
                                                           30
            , 4
[1 R - (1 , 3
                ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - フェニル - シクロ
ペンチル) - 酢酸;
[1 R - (1 , 3
                ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - エチル - 4 - フェニル - シクロ
            , 4
ペンチル) - 酢酸;
[1S-(1,3,4
                )]-(1-アミノメチル-3-エチル-4-フェニル-シクロ
ペンチル) - 酢酸;
[15-(1,3
                ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - エチル - シクロ
            , 4
ペンチル) - 酢酸;
[1R-(1,3
                ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - エチル - シクロ
            , 4
ペンチル) - 酢酸;
                                                           40
[0023]
[1R-(1,3,4
                ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - エチル - シクロ
ペンチル) - 酢酸;
[15-(1,3
                )]-(1-アミノメチル-3-ベンジル-4-エチル-シクロ
            , 4
ペンチル) - 酢酸;
[1S-(1 ,3 ,4 )]-(1-アミノメチル-3-tert-ブチル-4-イソプロピ
ル - シクロペンチル) - 酢酸;
[1 R - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - イソプロピ
ル - シクロペンチル) - 酢酸;
[1 R - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - イソプロピ
                                                          50
```

```
ル - シクロペンチル) - 酢酸;
[1 S - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - イソプロピ
ル - シクロペンチル) - 酢酸;
[1 S - ( 1 , 3 , 4 ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - 4 - フェニル -
シクロペンチル) - 酢酸;
[1 R - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - 4 - フェニル -
シクロペンチル) - 酢酸;
[1 R - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - 4 - フェニル -
シクロペンチル) - 酢酸;
[1 S - ( 1 , 3 , 4 ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - イソプロピル - 4 - フェニル -
                                                        10
シクロペンチル) - 酢酸;
[1 S - ( 1 , 3 , 4 ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - イソプロピル -
シクロペンチル) - 酢酸;
[1R-(1,3
              ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - イソプロピル -
           , 4
シクロペンチル) - 酢酸;
[1 R - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - イソプロピル -
シクロペンチル) - 酢酸;
[15-(1,3,4)]-(1-アミノメチル-3-ベンジル-4-イソプロピル-
シクロペンチル) - 酢酸;
[1 S - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - フェニル -
                                                        20
シクロペンチル) - 酢酸;
[0024]
         ,3 ,4 )]-(1-アミノメチル-3-tert-ブチル-4-フェニル-
[1R-(1
シクロペンチル) - 酢酸;
[1 R - ( 1 ,3 ,4 )] - ( 1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - フェニル -
シクロペンチル) - 酢酸;
[1 S - (1 ,3 ,4 )] - (1 - アミノメチル - 3 - tert - ブチル - 4 - フェニル -
シクロペンチル) - 酢酸;
[1R-(1,3,4)]-(1-アミノメチル-3-ベンジル-4-tert-ブチル-
シクロペンチル) - 酢酸;
                                                        30
               ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - tert - ブチル -
[1S - (1, 3, 4)]
シクロペンチル) - 酢酸;
               )]-(1-アミノメチル-3-ベンジル-4-tert-ブチル-
[15-(1,3,4
シクロペンチル) - 酢酸;
              ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - tert - ブチル -
[1R-(1,3,4
シクロペンチル) - 酢酸;
[1S-(1,3,4
               - ) ] - ( 1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - フェニル - シク
ロペンチル) - 酢酸;
[1R-(1,3,4
               ) | - ( 1 - アミノメチル - 3 - ベンジル - 4 - フェニル - シク
ロペンチル) - 酢酸;
                                                        40
[1R-(1,3,4
               )]-(1-アミノメチル-3-ベンジル-4-フェニル-シク
ロペンチル) - 酢酸;
[15-(1,3,4
              )]-(1-アミノメチル-3-ベンジル-4-フェニル-シク
ロペンチル) - 酢酸;
(1 R - シス) - (1 - アミノメチル - 2 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸;
(1S-シス)-(1-アミノメチル-2-メチル-シクロペンチル)-酢酸;
(1 R - トランス) - (1 - アミノメチル - 2 - メチル - シクロペンチル) - 酢酸;
(1S-トランス)-(1-アミノメチル-2-メチル-シクロペンチル)-酢酸;
[0025]
(R) - (1-アミノメチル-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸;
                                                        50
```

50

```
(S) - (1 - アミノメチル - 2,2 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸;
(1-アミノメチル-2,2,5,5-テトラメチル-シクロペンチル)-酢酸;
(1,2,5)-(1-アミノメチル-2,5-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸
(2R,5R)-(1-アミノメチル-2,5-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸;
(2S,5S)-(1-アミノメチル-2,5-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸;
(1,2,5)-(1-アミノメチル-2,5-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸
[1 R - [(1 ,2 ,3 )] - (1 - アミノメチル - 2,3 - ジメチル - シクロペンチル
                                                           10
) - 酢酸;
[1R-(1,2,3
               ) ] - ( 1 - アミノメチル - 2 , 3 - ジメチル - シクロペンチル
) - 酢酸;
[1 R - (1
         , 2 , 3
                ) | - ( 1 - アミノメチル - 2 , 3 - ジメチル - シクロペンチル
) - 酢酸;
                ) ] - ( 1 - アミノメチル - 2 , 3 - ジメチル - シクロペンチル
[1 R - (1
         , 2 , 3
) - 酢酸;
[15-(1
                )]-(1-アミノメチル-2,3-ジメチル-シクロペンチル
         , 2 , 3
) - 酢酸;
[1 S - (1
         , 2 , 3
                ) | - ( 1 - アミノメチル - 2 , 3 - ジメチル - シクロペンチル
) - 酢酸;
                                                           20
[0026]
[1 S - (1
         , 2 , 3
                ) ] - ( 1 - アミノメチル - 2 , 3 - ジメチル - シクロペンチル
) - 酢酸;
[1 S - (1
                ) | - (1 - アミノメチル - 2 , 3 - ジメチル - シクロペンチル
         , 2 , 3
) - 酢酸;
[1 R - (1
         , 2 , 4
                ) | - ( 1 - アミノメチル - 2 , 4 - ジメチル - シクロペンチル
) - 酢酸;
[15-(1
                ) ] - (1 - アミノメチル - 2 , 4 - ジメチル - シクロペンチル
         , 2 , 4
) - 酢酸;
               ) ] - ( 1 - アミノメチル - 2 , 4 - ジメチル - シクロペンチル
[1 R - (1
         , 2, 4
                                                           30
) - 酢酸;
[1S-(1
               ) ] - ( 1 - アミノメチル - 2 , 4 - ジメチル - シクロペンチル
         , 2 , 4
) - 酢酸;
[1 R - (1
               ) ] - (1 - アミノメチル - 2 , 4 - ジメチル - シクロペンチル
         , 2 , 4
) - 酢酸;
[1 S - (1
               ) ] - (1 - アミノメチル - 2 , 4 - ジメチル - シクロペンチル
        , 2, 4
) - 酢酸;
               ) ] - ( 1 - アミノメチル - 2 , 4 - ジメチル - シクロペンチル
[1R-(1,2,4
) - 酢酸;及び
[1 S - ( 1 , 2 , 4 ) ] - ( 1 - アミノメチル - 2 , 4 - ジメチル - シクロペンチル
                                                           40
) - 酢酸
から選ばれる。
[0027]
```

特に不眠症及び関連障害に有用な薬剤は、(3S,4S) - (1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル) - 酢酸である。

また、不眠症及び関連障害に特に有用な薬剤としては、(3 S,5 R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸である。

[0028]

用語「低級アルキル」は、1~4個の炭素の直鎖又は分枝鎖基である。

用語「アルキル」は、1~6個の炭素原子の直鎖又は分枝鎖基であり、特記された場合を

除いてメチル、エチル、プロピル、n - プロピル、イソプロピル、ブチル、2 - ブチル、tert - ブチル、ペンチルを含むがこれらに限定されない。

[0029]

ベンジル及びフェニル基は、非置換であるか又はヒドロキシ、カルボキシ、カルボアルコキシ、ハロゲン、 C F 3、ニトロ、アルキル及びアルコキシから選ばれる 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていてもよい。ハロゲンが好ましい。

[0030]

アミノ酸は両性であるため、Rが水素である薬理学上適合しうる塩は、適当な無機又は有機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、サリチル酸、マロン酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸及びアスコルビン酸の塩であることができる。対応する水酸化物又はカーボネートから出発して、アルカリ金属又はアルカリ土類金属、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム又はカルシウムとの塩が形成される。また、第四級アンモニウムイオンとの塩は、テトラメチル・アンモニウムイオンを用いて製造することができる。アミノ酸のカルボキシル基は、知られている方法によってエステル化することができる。

[0031]

ある種の本発明の化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水和形態を含めた溶媒和形態でも存在することができる。一般に、水和形態を含めた溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本発明の範囲内に包含されるものとする。

[0032]

ある種の本発明の化合物は、一つ又はそれ以上のキラル中心を有し、各中心は、R(D)又はS(L)配置で存在することができる。本発明は、全ての鏡像異性体及びエピマーの形態並びにそれらの適当な混合物を包含する。

[0033]

方法と物質

方法

体重 $250 \sim 360$ g の雄 Sprague - Dawleyラットを実験に用いた。ラットを 23 ± 1 の周囲温度で 12:12 時間の明 / 暗周期 (090 に明るくする)の状態に保った。実験中は水と食物を自由に摂取させた。 EEG 記録用のステンレス製の装着器具を前頭及び頭頂部皮質に配置した。 EMG 電極を首背面の筋肉に植え込んだ。

[0034]

記録と分析

回復期間(少なくとも1週間)の後、ラットを睡眠記録室へ移した。記録ケージ内では、比較的制限することなくラットに運動させた。電極に接続した柔軟な鎖を電子的なスイベルに導いた。スイベルからのリード線を隣接室中のEEG及びEMG活性記録用ポリグラフGrass Model No. 7Dへ接続した。覚醒した不眠状態、ノンレム睡眠(NREM)、及びレム睡眠(REM)を10秒単位でオフライン測定した。各々の不眠状態に費やされた時間の量を1時間毎に算出し、注射後12時間の期間で合計した。ラットの明/暗周期の明段階が始まる直前に薬剤又はビヒクルをPO投与した。各ラットにビヒクル及び一用量の薬剤を摂取させた。

[0035]

結果

(3 S, 4 S) - (1 - アミノメチル - 3, 4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸(化合物1)3、10及び30mg/kgのPO及び(3 S, 5 R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸(化合物2)1、3及び20mg/kgのPOでは、注射後12時間の間にラットにおいてNREMが顕著に増加した(それぞれ、表1及び表2)。このようなラットにおけるNREM睡眠の増加は、睡眠誘導剤としてヒトに用いる薬剤によって示される典型的なプロフィールである(Meltzer L.T. and Serpa K.A., Assessment of hypnotic effects in the rat: Influence of the sleep-awake cycle, Drug Development Research 1988; 14:151-159; Depoortere H. 等, Hypnotics: Clinical value of pharma

20

30

40

co-EEG methods, Neuropsychobiology 1986; 16:157-162).

[0036]

【表1】

表 1. 化合物 1 によるラットにおける NREM 睡眠の増加 (N = 8/処置)

化合物 1 (mg/kg PO)	注射後 12- 時間の全 NREM 時間 (分, 平均 ± SEM)	
	ビヒクル	薬剤
3	370 ± 11	401 ± 8*
10	383 ± 8	409 ± 12*
30	371 ± 14	424 ± 6*

* P≤0.05 対ビヒクル(一対のt-試験)

[0037]

【表2】

表 2. 化合物 2 によるラットにおける NREM 睡眠の増加 (N=8/処置)

注射後 **12-**時間の全 **NREM** 時間 (分, 平均 **± SEM**)

化合物 2 (mg/kg PO)	ビヒクル	薬剤
1	409 ± 8	432 ± 8*
3	406 ± 9	451 ± 9*
20	412 ± 6	481 ± 6*

* P≤0.05 対ビヒクル (一対のt試験)

[0038]

本発明の化合物は、経口及び非経口の様々な剤形で製造し投与することができる。したがって、本発明の化合物は、注射によって、すなわち静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内又は腹腔内に投与することができる。また、本発明の化合物は、吸入によって、例えば鼻腔内に投与することができる。さらに、本発明の化合物は、経皮投与することができる。以下の剤形が、活性成分として、式1もしくは1Aいずれかの化合物又は式1もしくは1Aの化合物の対応する医薬上許容しうる塩を含むことができることは当業者に明らかである。

[0039]

本発明の化合物から医薬組成物を製造する際、医薬上許容しうる担体は、固体又は液体であることができる。固体形態の製剤には、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤及び分散性顆粒剤が含まれる。また、固体担体は、希釈剤、着香剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤又はカプセル封入物質としても作用することができる一つ又はそれ以上の物質であることができる。

[0040]

散剤では、担体は、微粉砕された活性成分との混合物中にある微粉砕された固体である。 錠剤では、活性成分を必要な結合性を有する担体と適切な比率で混合し、所望の形状とサ イズに圧縮する。

[0041]

20

10

30

50

20

30

40

散剤及び錠剤は、活性化合物 5 又は 1 0 から約 7 0 %まで含むのが好ましい。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ロウ、カカオ脂、等である。「製剤」の用語は、活性成分が、担体(他の担体と共に又はなしで)によって囲まれ会合しているカプセルを作る担体としてカプセル封入物質を用いた活性化合物の処方物である。同様に、カシェ剤及びトローチ剤が含まれる。錠剤、粉末、カプセル剤、丸剤、カシェ剤及びトローチ剤は、経口投与に適した固体剤形として使用することができる。

[0042]

坐剤を製造するには、まず最初に、低融点ロウ、例えば脂肪酸グリセリド又はカカオ脂の混合物を溶かし、撹拌することにより活性成分を均一にその中に分散させる。次に、溶けた均質混合物を都合のよいサイズの型に注ぎ、冷まして凝固させる。

[0043]

液体形態の製剤には、液剤、懸濁剤及び乳濁剤、例えば水又は水 - プロピレングリコールの液剤が含まれる。非経口注射では、液体製剤を水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液として処方することができる。

[0044]

経口使用に適した水性液剤は、活性成分を水中に溶解し、所望の適切な着色剤、着香剤、 安定剤及び粘稠化剤を加えることによって製造することができる。

[0045]

経口使用に適した水性懸濁剤は、微粉砕された活性成分を、粘性物質、例えば天然又は合成ガム質、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及び他のよく知られている懸濁剤と共に水中で分散することによって製造することができる。

[0046]

また、使用直前に、経口投与用の液体形態の製剤に変換する固体形態の製剤が含まれる。 このような液体形態には、溶剤、懸濁剤及び乳剤が含まれる。これらの製剤は、活性成分 に加えて着色剤、着香剤、安定剤、緩衝剤、人工及び天然甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶 化剤、等を含むことができる。

[0047]

医薬製剤は、好ましくは単位剤形である。このような形態では、製剤は、適当な量の活性 成分を含む単位用量に小分けされる。単位剤形は、パッケージ製剤、つまり個別の量の製剤を含むパッケージ、例えばパケット化された錠剤、カプセル剤及びバイアル瓶又はアンプル中の散剤であることができる。また、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシェ剤又はトローチ剤それ自体であってもよいし、又はこれらのいずれかが適当な数だけパッケージされた形態であることもできる。

[0048]

単位用量の製剤中の活性成分の量は、特定の用途や活性成分の効力に従って 0.1 mg~1gで変化又は調節することができる。医療で使用する際は、薬剤を例えば 100又は 30mgのカプセル剤として 1日 3回投与することができる。また、組成物は、所望により他の適合しうる治療剤を含むことができる。

[0049]

治療に使用する際、本発明の医薬方法で使用する化合物を、約0.01mg~約100mg/kgの初期投与量で毎日投与する。一日量の範囲は、約0.01mg~約100mg/kgが好ましい。しかし、投与量は、患者の条件、治療する状態のひどさや使用する化合物によって変化しうる。特定の状況での適当な投与量の決定は、当業者の範囲内である。一般に、治療は、化合物の最適な用量よりも低い、少なめの投与量で開始される。その後、その状況下で最適な効果が得られるまで小量ずつ増加して投与量を高める。便宜上、1日の全投与量を分割して所望により昼の間に少しずつ投与することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 ジャスティン・スティーブン・ブライアンズ イギリス国ケンブリッジシア・ケンブリッジCB2 2QB.ロビンソンウェイ・フォーヴィーサイト・ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デヴェロプメント

(72) 発明者 レナード・シーオドーア・メルツァー アメリカ合衆国ミシガン州48105.アンアーバー.プリマスロード2800.ファイザーイン コーポレイテッド.PGRD.アンアーバー・ラボラトリーズ

審査官 渕野 留香

(56)参考文献 特表平11-505244(JP,A)

国際公開第00/02546(WO,A1)

国際公開第99/21824(WO,A1)

KARAM-HAGE, M., et al., Gabapentin Treatment for Insomnia Associated With Alcohol Dependence, Am J Psychiatry, 2 0 0 0 年, 157(1), pp. 151

(58)調査した分野(Int.CI., DB名)

A61K 31/197

A61P 25/20

REGISTRY(STN)

CAplus(STN)