(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4564846号
(P4564846)
(45)発行日　平成22年10月20日(2010.10.20)　(24)登録日　平成22年8月6日(2010.8.6)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 401/12 (2006.01)　C07D 401/12　CSP
A61K 31/4709 (2006.01)　A61K 31/4709
A61P 1/00 (2006.01)　A61P 1/00
A61P 1/04 (2006.01)　A61P 1/04
A61P 1/08 (2006.01)　A61P 1/08

請求項の数 7　(全 11 頁)　最終頁に続く

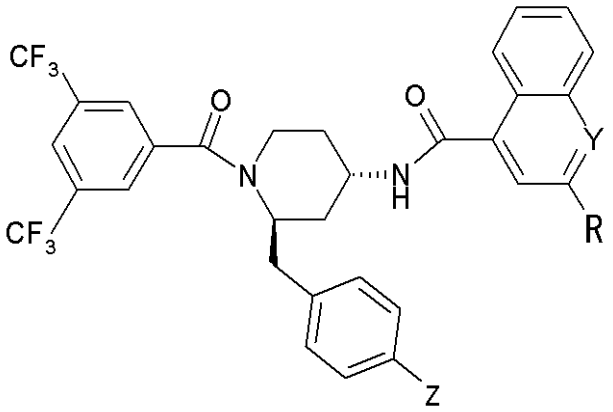
(21)出願番号　特願2004-535464 (P2004-535464)
(86)(22)出願日　平成15年9月9日(2003.9.9)
(65)公表番号　特表2006-502171 (P2006-502171A)
(43)公表日　平成18年1月19日(2006.1.19)
(86)国際出願番号　PCT/EP2003/010007
(87)国際公開番号　WO2004/024714
(87)国際公開日　平成16年3月25日(2004.3.25)
審査請求日　平成18年9月6日(2006.9.6)
(31)優先権主張番号　0220953.4
(32)優先日　平成14年9月10日(2002.9.10)
(33)優先権主張国　英国(GB)

(73)特許権者　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人　100064610
弁理士　中嶋　正二
(74)代理人　100072730
弁理士　小島　一晃
(72)発明者　シーム・ヤーコプ・フェーンストラ
ドイツ連邦共和国デー－７９５４０レラハ、レプヴェーク２８番

最終頁に続く

(54)【発明の名称】アロイル－ピペリジン誘導体

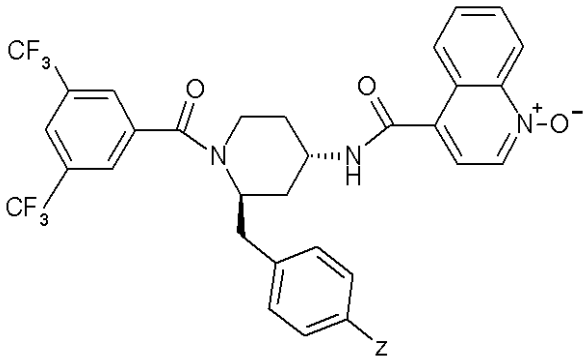
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式ＩＡ
【化１】



（ＩＡ）

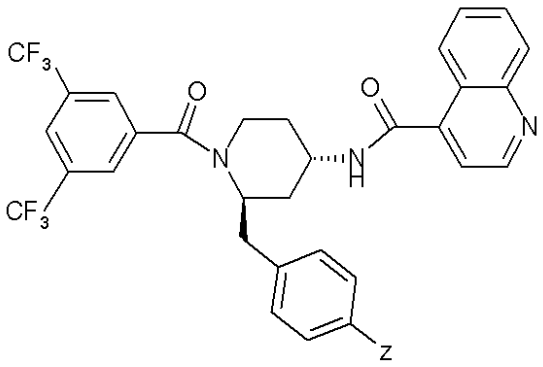
〔式中、Ｙは＝Ｎ－または＝Ｎ（Ｏ）－であり、Ｙが＝Ｎ－である場合にはＲはＯＨであり、そしてＹが＝Ｎ（Ｏ）－である場合にはＲはＨであり、そしてＺはハロゲンである。〕
で示される化合物、または医薬上許容されるその塩。

【請求項２】
１－オキシ－キノリン－４－カルボン酸［（２Ｒ,４Ｓ）－１－（３,５－ビス－トリフルオロメチル－ベンゾイル）－２－（４－クロロ－ベンジル）－ピペリジン－４－イル］－アミドである請求項１に記載の化合物、または医薬上許容されるその塩。
【請求項３】
２－ヒドロキシ－キノリン－４－カルボン酸［（２Ｒ,４Ｓ）－１－（３,５－ビス－トリフルオロメチル－ベンゾイル）－２－（４－クロロ－ベンジル）－ピペリジン－４－イル］－アミドである請求項１に記載の化合物、または医薬上許容されるその塩。
【請求項４】
ヒトまたは動物の処置に使用するための請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、または医薬上許容されるその塩。
【請求項５】
請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、または医薬上許容されるその塩を含んでなる医薬組成物。
【請求項６】
請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、または医薬上許容されるその塩を含んでなるサブスタンスＰにより誘導される障害の処置用医薬組成物。
【請求項７】
式ＩＡ’
【化２】



ＩＡ’

〔式中、Ｚはハロゲンである。〕
で示される化合物、または医薬上許容されるその塩の製造方法であって、式ＩＩ
【化３】



ＩＩ

〔式中、Ｚはハロゲンである。〕
で示される化合物、または医薬上許容されるその塩を酸化し、
そして、所望により当該方法により得られる異性体の混合物を分離し、そして所望の異性

体を単離することを含んでなる方法。

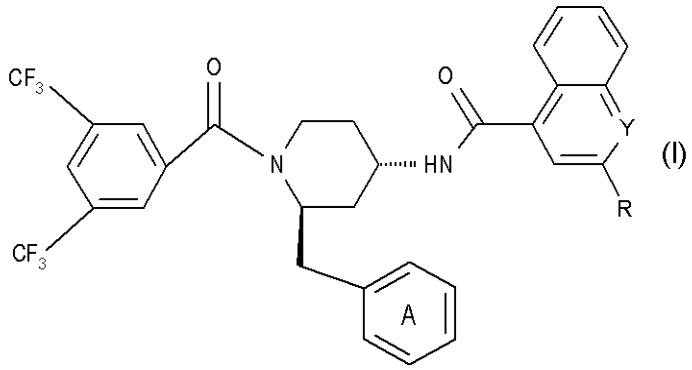
【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【０００１】

本発明は、式

【化１】




〔式中、Ｙは＝Ｎ－または＝Ｎ（Ｏ）－であり、Ｙが＝Ｎ－である場合にはＲはＯＨであり、そしてＹが＝Ｎ（Ｏ）－である場合にはＲはＨであり、そして環Ａは非置換であるか、または低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される置換基によりモノ－もしくはポリ－置換されている。ただし、ＲがＯＨであり、そしてＹが＝Ｎ－である場合には、環Ａは非置換ではないものとする。〕で示される新規Ｎ－（３，５－ビス－トリフルオロメチル－ベンゾイル）－２－ベンジル－４－（キノロイルアミノ）－ピペリジン；その使用；その製法方法および本発明の化合物を含んでなる医薬組成物に関する。

【０００２】

本発明の化合物は少なくとも２つの光学活性炭素原子を有するので、それらは、したがって、立体異性体、立体異性体混合物の形態および（実質的に）純粋なジアステレオ異性体の形態で存在し得る。本発明は、また、対応する立体異性体にも関する。

【０００３】

環Ａが置換されている式Ｉの化合物が好適である。

【０００４】

特記しない限り、前記および後記の一般用語は以下の意味を有する。

【０００５】

「低級」なる用語は、そのように定義された基および化合物が、それぞれ、１～７まで（７を含む）、好ましくは１～４まで（４を含む）の炭素原子を有することを示す。

【０００６】

低級アルキルは、たとえば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルまたは対応するペンチル、ヘキシルもしくはヘプチルラジカルである。$C_1$－$C_4$アルキルが好適である。

【０００７】

低級アルコキシは、たとえば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ｎ－ブチルオキシ、イソブチルオキシ、ｓｅｃ－ブチルオキシ、ｔｅｒｔ－ブチルオキシまたは対応するペンチルオキシ、ヘキシルオキシもしくはヘプチルオキシラジカルである。$C_1$－$C_4$アルコキシが好適である。

【０００８】

ハロゲンは、とりわけ３５まで（３５を含む）の原子番号を有するハロゲン、すなわちフッ素、塩素もしくは臭素であり、そしてヨウ素も含む。塩素が好適である。

【０００９】

サブスタンスＰは、タキキニンファミリーの天然由来ウンデカペプチドである。それは哺乳動物において産生され、そしてニューロペプチドとして薬理学的に作用する。サブスタンスＰは、さまざまな障害、たとえば疼痛状態の場合において、片頭痛において、および中枢神経系の一定の障害、たとえば不安状態、嘔吐、統合失調症およびうつ病において、ならびに一定の運動障害、たとえばパーキンソン病において、また、炎症疾患、たとえばリウマチ様関節炎、虹彩炎および結膜炎において、呼吸器官の疾患、たとえば喘息および慢性気管支炎において、胃腸系の疾患、たとえば潰瘍性大腸炎およびクローン病において、ならびに高血圧において重要な役割を果たす。

【００１０】

サブスタンス－Ｐ－アンタゴニストの分野の開発を進めるため、たとえば、優れたインビボ活性および増加したバイオアベイラビリティーならびに改善された化学的安定性を示す広いスペクトルの作用を有する適当なサブスタンス－Ｐ－アンタゴニストを示すために、多大なる努力がされている。

【００１１】

多数の薬理学的試験は、本発明の化合物はとりわけ好適な程度でサブスタンスＰに拮抗し、したがってサブスタンスＰにより誘導される徴候を阻害する。

【００１２】

サブスタンス－Ｐ－拮抗作用は、以下に示すように、当業者既知の試験方法を用いて証明され得る。かかる作用は、インビトロおよびインビボの両方で観察される。たとえば、ヒト星状細胞腫におけるホスホイノシトールのサブスタンス－Ｐ－誘導性形成は、式ＩおよびＩＡの化合物によりインビトロで拮抗される。約１ｎｍｏｌからのＩＣ$_{50}$値が見られる。かかる阻害の検出に適した試験モデルは、たとえば、J. Neurochem. 59, 406-414 (1992)において記載されたような、Lee, C.M. et al.の試験方法である。

【００１３】

さらに、H. Bittiger, Ciba Foundation Symposium 91, 196-199 (1982) にしたがうラジオレセプターアッセイにおけるウシ網膜への$^{3}$Ｈ－サブスタンスＰの結合は、約１ｎｍｏｌからのＩＣ$_{50}$値で阻害される。たとえば、約１０ｎＭというインビトロ値が実施例１および２の標的化合物について得られた。

【００１４】

アレチネズミ（gerbils）の行動の変化がサブスタンスＰ メチルエステルの脳室内投与により起こる。この効果は、式ＩおよびＩＡの化合物およびそれらの塩の経口投与後にインビボで阻害され得る。エー・バッソウトら（A. Vassout et al）は、"Substance P and Related Peptides: Cellular and Molecular Physiology" Congress in Worchester, Mass., in 1990にて示した。この方法で、約０.１ｍｇ／ｋｇ（経口）からのＥＤ$_{50}$値が得られ、このことは、中枢神経系の障害の処置におけるそれらの有用性を示している。

【００１５】

インビボで、Lundberg et al., Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) 80, 1120-1124の実験手順を用いて、式ＩおよびＩＡの化合物およびそれらの塩は、約１.０ｍｇ／ｋｇ（静脈内）からの用量でモルモットにおける迷走神経刺激により誘発された気管支攣縮を阻害し、このことは、喘息の処置に対するそれらの適切性を示している。

【００１６】

したがって、本発明にしたがって製造された式ＩおよびＩＡのサブスタンス－Ｐ－アンタゴニストならびに医薬上許容されるそれらの塩は、上記に列挙した病理学的徴候の治療的処置に極めて適当である。

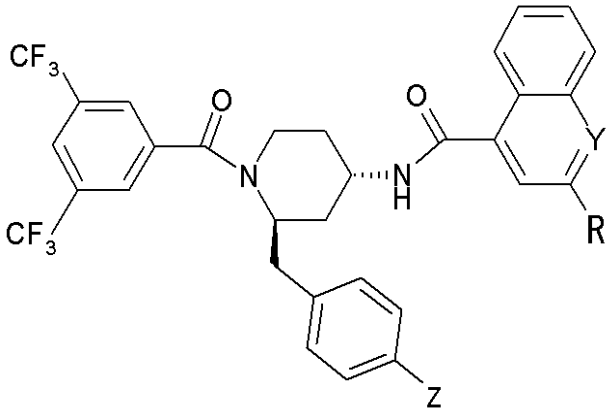
【００１７】

本発明は、また、式ＩまたはＩＡの化合物の治療上有効量の投与による、サブスタンスＰにより誘導される障害を処置する方法に関する。

【００１８】

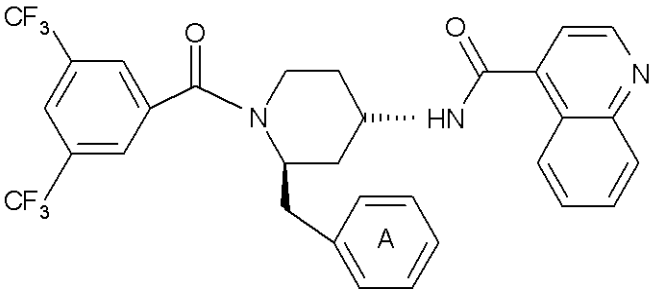
本発明は、また、サブスタンスＰにより誘導される障害の処置用医薬の製造における、式ＩまたはＩＡの化合物の使用に関する。

【００１９】
本発明は、また、たとえば、さらに強力なサブスタンスＰアンタゴニストの同定および、可能ならばプロファイリングのための生化学的ツールとして、式ＩまたはＩＡの化合物の使用に関する。
【００２０】
本発明は、とりわけ式ＩＡ
【化２】



（ＩＡ）

〔式中、ＹおよびＲは上で定義したとおりであり、そしてＺは水素、ハロゲンまたはニトロである。ただし、ＲがＯＨであり、そしてＹが＝Ｎ－である場合にはＺはＨでないものとする。〕
で示される化合物に関する。
【００２１】
本発明は、とりわけ、ＹおよびＲが上で定義したとおりであり、そしてＺがハロゲン、たとえば塩素である式ＩＡの化合物に関する。
【００２２】
本発明は、特に、実施例において記載した式Ｉの化合物に関する。
【００２３】
本発明は、また、本発明の化合物の製造方法に関する。これらの方法は、式ＩＩ
【化３】



(II)

で示される化合物を酸化し、
そして、所望により当該方法により得られる異性体の混合物を分離し、そして所望の異性体を単離することを含んでなる。
【００２４】
式ＩＩの化合物を、たとえば、室温にて３－クロロ過安息香酸を用いて酸化し、式Ｉの化合物を得てもよい。
【００２５】
あるいは、ＲがＯＨであり、そしてＹが＝Ｎ－である式Ｉの化合物は、たとえば後記の実施例２において記載したように、対応する［（２Ｒ，４Ｓ）－４－アミノ－２－（４－ベンジル－ピペリジン－１－イル］－（３，５－ビストリフルオロメチル－フェニル）－

メタノンを２－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸と結合させることにより製造され得る。

【００２６】

本発明はとりわけ実施例により証明され、そしてまた、実施例において記載した新規化合物およびそれらの製造方法に関する。

【００２７】

式ＩおよびＩＡの化合物は、また、水和物の形態で得られるか、または結晶化に用いた溶媒を含み得る。

【００２８】

得られるジアステレオ異性体の混合物およびラセミ体の混合物は、既知の方法で、構成物間の物理化学的相違に基づいて、たとえばクロマトグラフィーおよび／または分別晶出により、純粋なジアステレオ異性体またはラセミ体へと分離され得る。

【００２９】

得られるラセミ体は、また、既知の方法により、たとえば光学活性溶媒からの再結晶により、微生物を用いて、または光学活性補助化合物を用いて得られるジアステレオ異性体混合物またはラセミ体の反応により、たとえば式ＩおよびＩＡの化合物中に存在する酸性、塩基性または機能的に修飾可能な基と光学活性酸、塩基または光学活性アルコールにしたがって、ジアステレオ異性体塩または機能性誘導体、たとえばエステルの混合物に分離し、そして所望のエナンチオマーを適当な慣用的方法で遊離させたジアステレオ異性体へと分離することにより、光学的対掌体へと分離され得る。適当な塩基、酸およびアルコールの例は、光学活性アルカロイド塩基、たとえばストリキニーネ、シンコニンもしくはブルシン、またはＤ－もしくはＬ－（１－フェニル）エチルアミン、３－ピペコリン、エフェドリン、アンフェタミンおよび同様の合成的に入手可能な塩基、光学活性カルボン酸またはスルホン酸、たとえばキナ酸またはＤ－もしくはＬ－酒石酸、Ｄ－もしくはＬ－ジ－ｏ－トルイル酒石酸、Ｄ－もしくはＬ－リンゴ酸、Ｄ－もしくはＬ－マンデル酸、またはＤ－もしくはＬ－カンファースルホン酸、または光学活性アルコール、たとえばボルネオールまたはＤ－もしくはＬ－（１－フェニル）エタノールである。

【００３０】

式ＩおよびＩＡの新規化合物は、たとえば、所望により、経腸、たとえば経口、または非経腸投与に適した無機または有機固体または液体の医薬上許容される担体とともに、活性成分の治療上有効量を含んでなる医薬組成物の形態で使用され得る。たとえば、希釈剤、たとえばラクトース、デキストロース、サッカロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／または滑沢剤、たとえばシリカ、タルク、ステアリン酸もしくはその塩、たとえばステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム、および／またはポリエチレングリコールとともに活性成分を含んでなる錠剤またはゼラチンカプセルが使用される。錠剤は、また、結合剤、たとえばケイ酸アルミニウムマグネシウム、スターチ、たとえばコーン、コムギ、ライスまたはクズウコンスターチ（arrowroot starch）、ゼラチン、トラガカント、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および／またはポリビニルピロリドン、および、所望により崩壊剤、たとえばスターチ、寒天、アルギン酸もしくはその塩、たとえばアルギン酸ナトリウム、および／または発泡性混合物、または吸収剤、着色剤、香味料および甘味料を含み得る。

【００３１】

式ＩおよびＩＡの新規化合物は、また、非経腸的に投与可能な組成物の形態で、または輸液の形態で使用され得る。かかる溶液は、好ましくは、たとえば、単独または担体、たとえばマンニトールとともに活性成分を含む凍結乾燥組成物の場合において、使用前に調製され得る等張水性溶液または懸濁液である。医薬組成物は、滅菌され、そして／または賦形剤、たとえば保存剤、安定剤、湿潤剤および／または乳化剤、可溶化剤、浸透圧調節用塩および／または緩衝化剤を含有してもよい。所望によりさらに薬理学的に活性な物質を含んでいてもよい医薬組成物は、自体公知の方法、それぞれ、慣用的混合、造粒、糖衣化、溶解または凍結乾燥法により製造され、そして約０．１～１００％、とりわけ約１～

５０％、凍結乾燥物の場合において約１００％までの活性成分を含む。

【００３２】

本発明は、また、好ましくは医薬組成物の形態での式ＩおよびＩＡの化合物の使用に関する。用量は、種々の要因、たとえば投与様式、種、年齢および／または個々の病状に依存し得る。投与されるべき１日用量は、経口投与の場合で約０．２５～約１０ｍｇ／ｋｇであり、そして体重約７０ｋｇの温血動物の場合で、それらは好ましくは約２０ｍｇ～約５００ｍｇである。

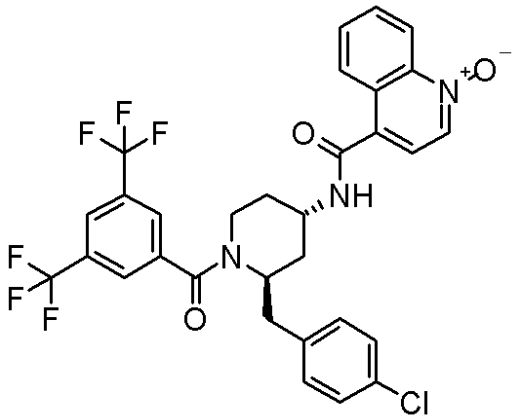
【００３３】

以下の実施例により本発明を説明する：温度は摂氏で表し、圧力はｍｂａｒで表す。

【００３４】

実施例１：１－オキシ－キノリン－４－カルボン酸［（２Ｒ,４Ｓ）－１－（３,５－ビス－トリフルオロメチル－ベンゾイル）－２－（４－クロロ－ベンジル）－ピペリジン－４－イル］－アミド

【化４】



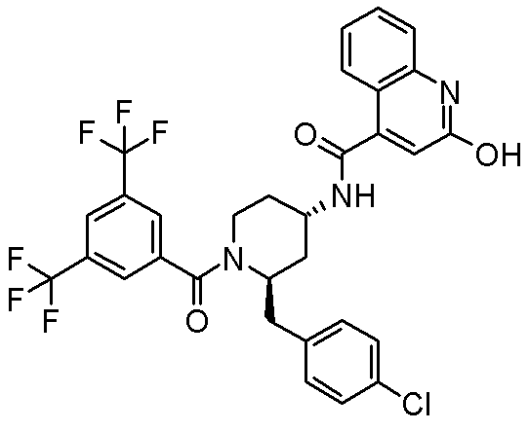
６０ｍｌの$CH_2Cl_2$中の６．０ｇ（９．６８ｍＭｏｌ）のキノリン－４－カルボン酸［（２Ｒ,４Ｓ）－１－（３,５－ビス－トリフルオロメチル－ベンゾイル）－２－（４－クロロ－ベンジル）－ピペリジン－４－イル］－アミド（合成についてはＥＰ ７０７００６ Ａに記載されている）の溶液に、撹拌しながら、２．０７ｇ（１０．２ｍＭｏｌ）の３－クロロ過安息香酸（８５％）を室温にて添加した。混合物が均質になった後に、それを室温にて１８時間放置した。混合物を５％水性ＮａＨＳＯ$_3$および１０％水性ＮａＨＣＯ$_3$で連続的に洗浄した。有機相を$K_2CO_3$で乾燥し、そして真空中で濃縮した。粗生成物をＭｅＯＨ／$H_2O$から再結晶した。収量４．９ｇ白色結晶。融点２２３－２２５℃

ＭＳ（ＥＳ＋）：［Ｍ＋１］$^+$＝６３６および［Ｍ＋２３］$^+$＝６５８．

【００３５】

実施例２：２－ヒドロキシ－キノリン－４－カルボン酸［（２Ｒ,４Ｓ）－１－（３,５－ビス－トリフルオロメチル－ベンゾイル）－２－（４－クロロ－ベンジル）－ピペリジン－４－イル］－アミド

【化５】



５０ｍｌのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中の２．５２ｇ（１３．３２ｍＭｏｌ）の２－ヒドロキシキノリン－４－カルボン酸、２．７ｇ（１５．９８ｍＭｏｌ）のＨＯＢｔ（８０％）、３．７ｍｌ（２６．６４ｍＭｏｌ）のトリエチルアミンおよび３．８ｇ（１８．６４ｍＭｏｌ）のＤＣＣの撹拌混合物に、１２．３ｇ（１３．３２ｍＭｏｌ）の［（２Ｒ,４Ｓ）－４－アミノ－２－（４－クロロ－ベンジル）－ピペリジン－１－イル］－（３,５－ビス－トリフルオロメチル－フェニル）－メタノン（合成についてはＥＰ ７０７００６Ａに記載されている）を室温にて添加した。１８時間後、反応混合物を５００ｍｌのＴＨＦで希釈し、そしてフリットガラス漏斗を通して吸引濾過した。濾液をさらに酢酸エチルで希釈し、そしてブラインで３回洗浄した。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、そして真空中で濃縮した。生成物を、溶出液として連続的にＥｔＯＡｃ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２：１）、ＥｔＯＡｃおよびＥｔＯＡｃ／ＴＨＦ（３：１）を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。生成物をヘキサンに懸濁させ、そして６０℃にて一夜撹拌した。混合物を濾過し、そして乾燥すると、６．２ｇの白色結晶を得た。融点２２２－２２４℃.
［Ｍ＋１］$^+$＝６３６および［Ｍ＋２３］$^+$＝６５８

【００３６】

実施例３：それぞれ５０ｍｇの（２Ｒ,４Ｓ）－Ｎ－［１－（３,５－ビス－トリフルオロメチル－ベンゾイル）－２－ベンジル－ピペリジン－４－イル］キノリン－Ｎ－オキシド－４－カルボキサミドを含む錠剤は以下のように製造され得る：

【表１】

| 組成（１０ ０００錠） | |
|---|---|
| 活性成分 | ５００．０ｇ |
| ラクトース | ５００．０ｇ |
| ポテトスターチ | ３５２．０ｇ |
| ゼラチン | ８．０ｇ |
| タルク | ６０．０ｇ |
| ステアリン酸マグネシウム | １０．０ｇ |
| 二酸化ケイ素（高分散） | ２０．０ｇ |
| エタノール | 適量 |

【００３７】

活性成分は、ラクトースおよび２９２ｇのポテトスターチと混合し、そして混合物をゼラチンのエタノール性溶液で湿らせ、そしてふるいがけして造粒する。乾燥後、残りのポテトスターチ、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよび二酸化ケイ素を混合し、そして混合物を圧縮し、それぞれ１４５．０ｍｇの重量を有し、そして５０．０ｍｇの活性成分を含む錠剤を形成させる；錠剤に、所望により、用量の微調節のための割線を提供してもよい。

【００３８】

実施例４：それぞれ１００ｍｇの（２Ｒ,４Ｓ）－Ｎ－［１－（３,５－ビス－トリフルオロメチル－ベンゾイル）－２－ベンジル－ピペリジン－４－イル］－３－ヒドロキシ－キノリン－４－カルボキサミドを含むフィルムコート錠は以下のように製造され得る：

【表２】

| 組成（１０００のフィルムコート錠） | |
|---|---|
| 活性成分 | １００.０ｇ |
| ラクトース | １００.０ｇ |
| コーンスターチ | ７０.０ｇ |
| タルク | ８.５ｇ |
| ステアリン酸カルシウム | １.５ｇ |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース | ２.３６ｇ |
| シェッラック（shellac） | ０.６４ｇ |
| 水 | 適量 |
| 塩化メチレン | 適量 |

【００３９】

活性成分、ラクトースおよび４０ｇのコーンスターチを混合し、そして１５ｇのコーンスターチおよび水から（加熱しながら）調製したペーストで湿らせ、そして造粒する。顆粒を乾燥させ、残りのコーンスターチ、タルカムおよびステアリン酸カルシウムを添加し、そして前記顆粒と混合する。混合物を圧縮し、錠剤（重量：２８０ｍｇ）を形成させ、次いでこれを、塩化メチレン中のヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびシェッラックの溶液でフィルムコートする；フィルムコート錠の最終重量：２８３ｍｇ。

【００４０】

実施例５：１００ｍｇの活性成分、たとえば（２Ｒ,４Ｓ）－Ｎ－［１－（３,５－ビス－トリフルオロメチル－ベンゾイル）－２－ベンジル－ピペリジン－４－イル］－キノリン－Ｎ－オキシド－４－カルボキサミドまたはその塩、たとえば塩酸塩を含む硬ゼラチンカプセルは、たとえば、以下のように製造され得る：

【表３】

| 組成（１０００カプセル） | |
|---|---|
| 活性成分 | １００.０ｇ |
| ラクトース | ２５０.０ｇ |
| 微晶性セルロース | ３０.０ｇ |
| ラウリル硫酸ナトリウム | ２.０ｇ |
| ステアリン酸マグネシウム | ８.０ｇ |

【００４１】

ラウリル硫酸ナトリウムを、０.２ｍｍのメッシュサイズのふるいを通して、凍結乾燥した活性成分に添加する。これら２つの成分を緊密混合する。次いで、最初に、ラクトースを、０.６ｍｍのメッシュサイズのふるいを通して添加し、次いで微晶性セルロースを、０.９ｍｍのメッシュサイズのふるいを通して添加する。次いで、混合物を１０分間再び緊密混合する。最後に、ステアリン酸マグネシウムを、０.８ｍｍのメッシュサイズのふるいを通して添加する。さらに３分間混合した後、０号の硬ゼラチンカプセルに、それぞれ３９０ｍｇの得られた製剤を充填する。

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | FI | | |
|---|---|---|---|---|
| *A61P 9/12* | *(2006.01)* | A61P | 9/12 | |
| *A61P 11/00* | *(2006.01)* | A61P | 11/00 | |
| *A61P 11/06* | *(2006.01)* | A61P | 11/06 | |
| *A61P 19/02* | *(2006.01)* | A61P | 19/02 | |
| *A61P 25/00* | *(2006.01)* | A61P | 25/00 | 101 |
| *A61P 25/02* | *(2006.01)* | A61P | 25/02 | 101 |
| *A61P 25/06* | *(2006.01)* | A61P | 25/06 | |
| *A61P 25/16* | *(2006.01)* | A61P | 25/16 | |
| *A61P 25/18* | *(2006.01)* | A61P | 25/18 | |
| *A61P 25/22* | *(2006.01)* | A61P | 25/22 | |
| *A61P 25/24* | *(2006.01)* | A61P | 25/24 | |
| *A61P 27/02* | *(2006.01)* | A61P | 27/02 | |
| *A61P 29/00* | *(2006.01)* | A61P | 29/00 | |
| *A61P 43/00* | *(2006.01)* | A61P | 29/00 | 101 |
| *C07B 57/00* | *(2006.01)* | A61P | 43/00 | 111 |
| *C07B 63/00* | *(2006.01)* | C07B | 57/00 | 350 |
| | | C07B | 63/00 | F |

審査官　馬場　亮人

(56)参考文献　特開平07－196649（JP，A）
特開2002－220386（JP，A）
特開昭61－000015（JP，A）
国際公開第02／012192（WO，A1）

(58)調査した分野(Int.Cl.，DB名)
C07D 401/12
A61K 31/4709
A61P 1/00
A61P 1/04
A61P 1/08
A61P 9/12
A61P 11/00
A61P 11/06
A61P 19/02
A61P 25/00
A61P 25/02
A61P 25/06
A61P 25/16
A61P 25/18
A61P 25/22
A61P 25/24
A61P 27/02
A61P 29/00
A61P 43/00
C07B 57/00
C07B 63/00

CAplus(STN)
REGISTRY(STN)