

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-536623

(P2009-536623A)

(43) 公表日 平成21年10月15日(2009. 10. 15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/05	4 C 0 5 4
C 0 7 C 39/23 (2006.01)	C 0 7 C 39/23 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/085 (2006.01)	A 6 1 K 31/085	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4418 (2006.01)	A 6 1 K 31/4418	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/50 (2006.01)	A 6 1 K 31/50	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-507924 (P2009-507924)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月24日 (2007. 4. 24)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年12月11日 (2008. 12. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/067267
 (87) 国際公開番号 W02007/127711
 (87) 国際公開日 平成19年11月8日 (2007. 11. 8)
 (31) 優先権主張番号 11/409, 871
 (32) 優先日 平成18年4月24日 (2006. 4. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 11/409, 570
 (32) 優先日 平成18年4月24日 (2006. 4. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 11/409, 868
 (32) 優先日 平成18年4月24日 (2006. 4. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

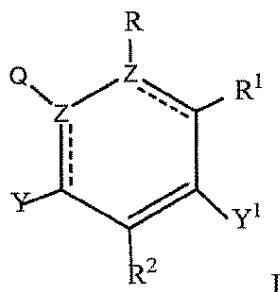
(71) 出願人 591018268
 アラーガン、インコーポレイテッド
 ALLERGAN, INCORPORATED
 アメリカ合衆国92612カリフォルニア
 州アーヴィン、デュポン・ドライブ252
 5番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100104592
 弁理士 森住 憲一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼圧降下剤としてのアブノーマル・カンナビジオール化合物

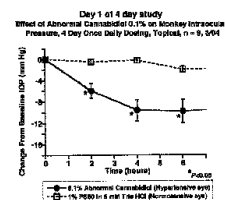
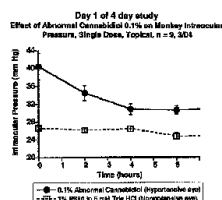
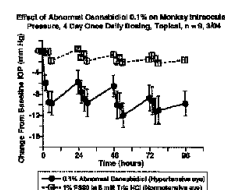
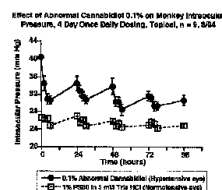
(57) 【要約】

本発明は、式I:



[式中、Y、Q、Z、R、R¹およびR²は明細書中に定義する通りである]

で示される化合物を緑内障または高眼圧の処置に十分な量で個体の眼に適用することを含んで成る緑内障または高眼圧の処置方法を提供する。本発明はさらに、前記化合物を含有する医薬組成物、例えば眼用組成物をも包含する。



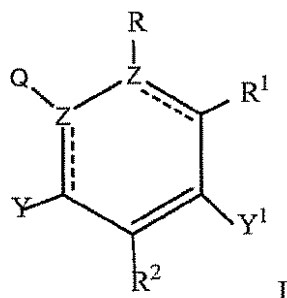
II

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式Iで示される化合物を高眼圧または緑内障の処置に十分な量で個体の眼に適用することを含んで成る緑内障または高眼圧の処置方法：

【化 1】



10

[式中、

Yは、ケトおよびヒドロキシルから成る群から選択され；

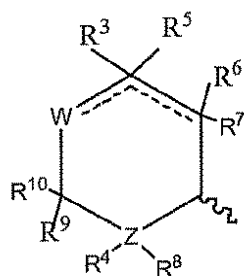
Y¹は、ヒドロキシル、ケト、ハロゲンおよびC₁-C₅アルキルから成る群から選択され；

Zは、NまたはCであり；

Qは、フェニル、ハロゲン置換フェニル、5または6員複素環式基（ここで、ヘテロ原子は窒素、酸素または硫黄である）、

20

【化 2】



（ここで、Wは、直接結合またはC(R¹¹)(R¹²)である）から成る群から選択され；

30

点線は、二重結合の存在または不存在を表し；

波線は、直接結合を表し；

QおよびYは、縮合環を形成してもよく、その場合、Yは-C(O)-NR³-であり、Qは-C(Q')-であり、ここで、Q'はR³であるか、または該Cはスピロ原子で、Q'は該Cと一緒に、3~6個の炭素原子を有する炭素環または複素環を表し、ここで、ヘテロ原子はN、OまたはSであり；

Rは、H、ハロゲンおよびC₁-₅アルキルから成る群から選択され；

R¹は、Hおよびハロゲンから成る群から選択され；

R²は、H、C₁-₅アルキル、ハロゲン、XC₁-₅アルキル、C₁-₅アルキルOR¹³、C₁-₅アルキルN(R¹³)₂、N(R¹³)₂、XC₁-₅アルキルN(R¹³)₂およびXC₁-₅アルキルOR¹³から成る群から選択され；

40

Xは、OまたはS(O)_nであり；

nは、0または1~2の整数であり；

R³は、H、ヒドロキシル、オキソ、C₁-₅アルキル、C₁-₅アルキルOR¹³およびC₁-₅アルキルN(R¹³)₂から成る群から選択され；

R⁴は、H、C₁-₅アルケニル、C₁-₅アルキル、C₁-₅アルキルOR¹³およびC₁-₅アルキルN(R¹³)₂から成る群から選択され；

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²は、独立に、H、C₁-₅アルキル、C₁-₅アルキルOR¹³およびOR¹³から成る群から選択され；

R¹³は、H、C₁-₅アルキルおよびC₃-₈環式アルキルから成る群から選択されるか、または

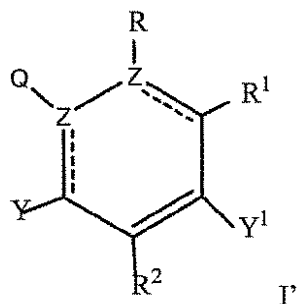
50

2個の R^{13} 基が、Nと一緒にあって、ピペリジンまたはモルホリン環のような環を形成し；
但し、 R^8 および R^{12} が一緒になって環を形成してもよく、 R^3 および R^5 が一緒になってOを表
してもよく、Qがメンタジエンである場合、 R^1 および R^2 はHであり、Yはヒドロキシルであ
り、RはHまたはアルキルでないものとする】。

【請求項2】

化合物が下記の式I'で示される請求項1に記載の方法：

【化3】

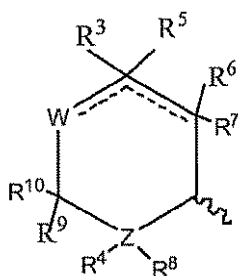


10

[式中、

Qは、

【化4】



20

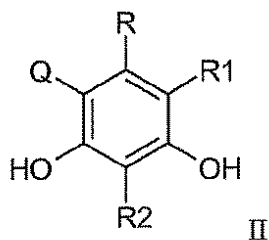
である】。

【請求項3】

化合物が下記の式IIで示される化合物である請求項2に記載の方法：

30

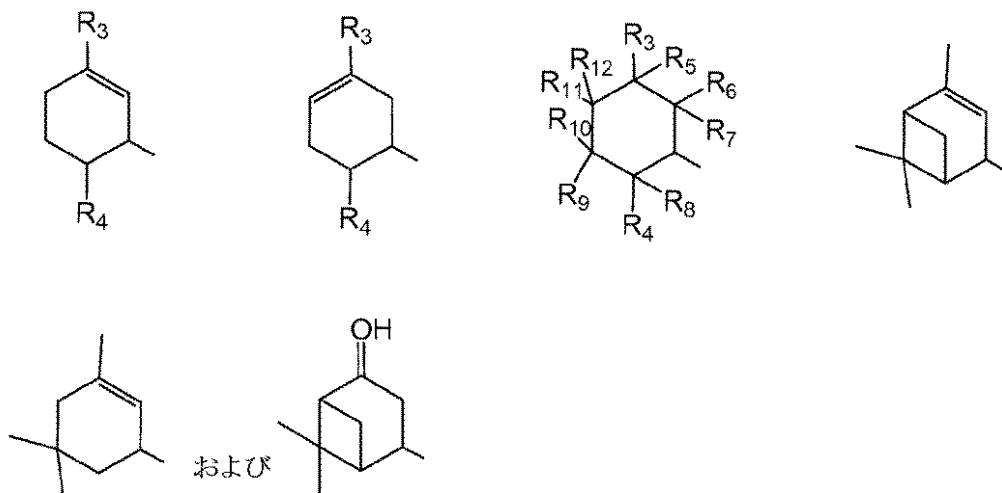
【化5】



40

[式中、Qは、

【化 6】



10

から成る群から選択される]。

【請求項 4】

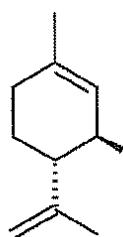
Rが、水素、メチル、ブロモおよびエチルから成る群から選択され、 R^2 が、水素、メチルおよびクロロから成る群から選択される請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

Qが

【化 7】



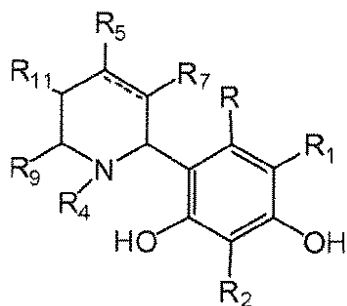
である請求項 4 に記載の方法。

30

【請求項 6】

化合物が下記の式 III で示される化合物である請求項 2 に記載の方法：

【化 8】

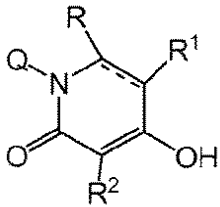


40

【請求項 7】

化合物が下記の式 IV で示される化合物である請求項 2 に記載の方法：

【化 9】



【請求項 8】

Rが、水素、メチル、ブromoおよびクロロから成る群から選択され、R¹が、水素、メチルおよびクロロから成る群から選択され、R²が水素であり、R³がメチルであり、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²が水素であり、R⁴がイソプロペニルである請求項 3 に記載の方法。

10

【請求項 9】

化合物が、5-クロロ-4-(6-イソプレニル-3-メチルシクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1,3-ジオール、2-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシピリダジン-3-オン、4-ブromo-2-(2,5-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシピリダジン-3-オン、および5-ヒドロキシ-2-フェニル-2H-ピリダジン-3-オンから成る群から選択される請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

化合物が、5-クロロ-4-(6-イソプレニル-3-メチルシクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1,3-ジオール、2-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシピリダジン-3-オン、4-ブromo-2-(2,5-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシピリダジン-3-オン、5-ヒドロキシ-2-フェニル-2H-ピリダジン-3-オン、N-シクロヘキシル-(2-オキソ)-4-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロピリジン、および1-シクロヘキシル-2,4-ジヒドロキシ-5-クロロベンゼンから成る群から選択される請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 11】

請求項 1 に記載の化合物を処置有効量で含有する医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の化合物を処置有効量で含有する眼用液剤である請求項 11 に記載の医薬組成物。

30

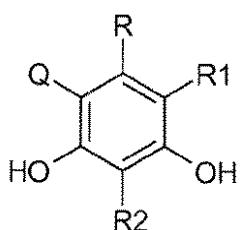
【請求項 13】

眼科学的に許容し得る保存剤、緩衝系、抗酸化剤およびキレート化剤から成る群から選択される少なくとも1種の成分を含有する請求項 12 に記載の眼用液剤。

【請求項 14】

化合物が下記の式IIで示される請求項 13 に記載の眼用液剤：

【化 10】



40

【請求項 15】

内容物を計量形態でデispensするのに適当な容器；およびその中の請求項 12 に記載の眼用液剤を含んで成る医薬生成物。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の化合物である第1の薬物、並びに遮断剤、アドレナリンアゴニスト、炭酸脱水酵素阻害剤、コリンアゴニスト、コリンエステラーゼ阻害剤、グルタメートア

50

ンタゴニスト、プロスタミドおよびプロスタグランジンから成る群から選択される第2の薬物を含む薬物組み合わせを、高眼圧の処置に十分な量で眼に適用することを含んで成る緑内障または眼圧を処置する方法。

【請求項 17】

第2の薬物が、カルテオロール、レボブノロール、メチブラノロール、チモロール・ヘミ水和物、マレイン酸チモロール、およびベタキソロール、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグから成る群から選択される遮断剤である請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

第2の薬物が、ホウ酸エピネフリン、塩酸エピネフリン、ジピベフリン、アブラクロニジン、およびプリモニジン、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグから成る群から選択されるアドレナリンアゴニストである請求項 16 に記載の方法。

10

【請求項 19】

第2の薬物が、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、プリンゾラミド、およびドルゾラミド、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグから成る群から選択される炭酸脱水酵素阻害剤である請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

第2の薬物が、カルバコール、塩酸ピロカルピン、硝酸ピロカルピン、ピロカルピン、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグから成る群から選択されるコリンアゴニストである請求項 16 に記載の方法。

20

【請求項 21】

第2の薬物が、デメカリウム、エコチオフエート、フィゾスチグミンなど、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグから成る群から選択されるコリンエステラーゼ阻害剤である請求項 16 に記載の方法。

【請求項 22】

第2の薬物が、メマンチン、アマンタジン、リマンタジン、ニトログリセリン、デキストロファン、デキストロメトर्फアン、CGS-19755、ジヒドロピリジン類、ベラパミル、エモパミル、ベンゾチアゼピン類、ベプリジル、ジフェニルブチルピペリジン類、ジフェニルピペラジン類、HOE 166および関連薬物、フルスピリレン、エリプロディル、イフェンプロジル、CP-101,606、チパロシン、2309BT、および840S、フルナリジン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、バルニジピン、ベラパミル、リドフラジン、乳酸フェニラミン、アミロリド、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグから成る群から選択されるグルタメートアンタゴニストである請求項 16 に記載の方法。

30

【請求項 23】

第2の薬物が、ピマトプロスト、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグである請求項 16 に記載の方法。

【請求項 24】

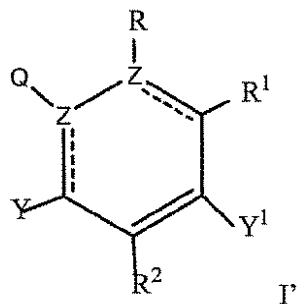
第2の薬物が、トラボプロスト、UFO-21、クロプロステノール、フルプロステノール、13,14-ジヒドロ-クロプロステノール、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグから成る群から選択されるプロスタグランジンである請求項 16 に記載の方法。

40

【請求項 25】

下記の式I'で示される化合物から成る緑内障または高眼圧の処置に有用な新規化合物：

【化 1 1】



10

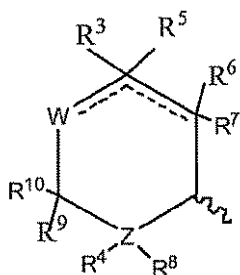
[式中、

Yは、ケトおよびヒドロキシルから成る群から選択され；

Zは、NまたはCであり；

Qは、

【化 1 2】



20

(ここで、Wは、直接結合またはC(R¹¹)(R¹²)である)から成る群から選択され；

点線は、二重結合の存在または不存在を表し；

波線は、直接結合を表し；

Rは、H、ハロゲン、例えばブロモまたはクロロ、およびC₁₋₅アルキルから成る群から選択され；R¹は、H、ハロゲン、例えばブロモまたはクロロから成る群から選択され；R²は、独立に、H、C₁₋₅アルキル、ハロゲン、XC₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルキルOR¹³、C₁₋₅アルキルN(R¹³)₂、N(R¹³)₂、XC₁₋₅アルキルN(R¹³)₂およびXC₁₋₅アルキルOR¹³から成る群から選択され；

30

Xは、OまたはS(O)_nであり；

nは、0または1~2の整数であり；

R³は、H、ヒドロキシル、オキソ、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルキルOR¹³およびC₁₋₅アルキルN(R¹³)₂から成る群から選択され；R⁴は、H、C₁₋₅アルケニル、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルキルOR¹³およびC₁₋₅アルキルN(R¹³)₂から成る群から選択され；R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²は、独立に、H、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルキルOR¹³およびOR¹³から成る群から選択され；

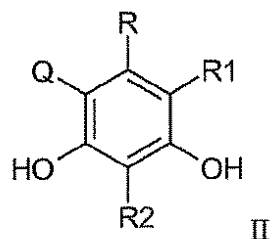
40

R¹³は、H、C₁₋₅アルキルおよびC₃₋₈環式アルキルから成る群から選択されるか、または2個のR¹³基が、Nと一緒にあって、ピペリジンまたはモルホリン環のような環を形成し；但し、R⁸およびR¹²が一緒になって環を形成してもよく、R³およびR⁵が一緒になってOを表してもよく、Qがメンタジエンである場合、R¹およびR²はHであり、Yはヒドロキシルであり、RはHまたはアルキルでないものとする]。

【請求項 2 6】

化合物が下記の式IIで示される化合物である請求項 2 5 に記載の化合物；

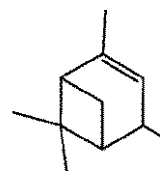
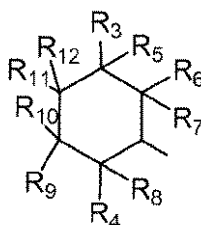
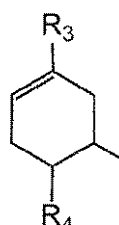
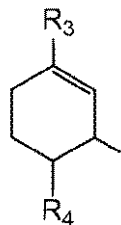
【化 1 3】



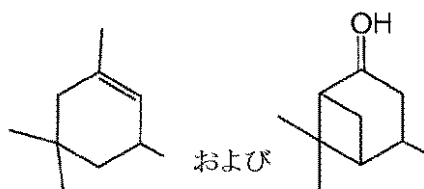
[式中、Qは、

10

【化 1 4】



20



から成る群から選択される]。

【請求項 2 7】

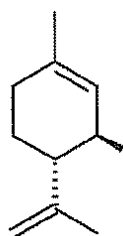
Rが、水素、メチル、プロモおよびエチルから成る群から選択され、 R^2 が、水素、メチルおよびクロロから成る群から選択される請求項 2 6 に記載の化合物。

30

【請求項 2 8】

Qが

【化 1 5】



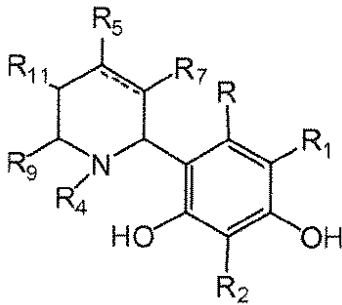
である請求項 2 7 に記載の化合物。

40

【請求項 2 9】

化合物が下記の式 III で示される化合物である請求項 2 6 に記載の化合物：

【化 1 6】

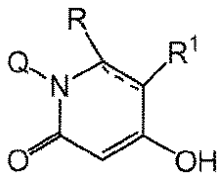


10

【請求項 3 0】

化合物が下記の式 IV で示される化合物である請求項 2 6 に記載の化合物：

【化 1 7】



【請求項 3 1】

R が、水素、メチル、ブromoおよびクロロから成る群から選択され、R¹ が、水素、メチルおよびクロロから成る群から選択され、R² が水素であり、R³ がメチルであり、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹ および R¹² が水素であり、R⁴ がイソプロペニルである請求項 2 6 に記載の化合物。

20

【請求項 3 2】

化合物が、5-クロロ-4-(6-イソプレニル-3-メチルシクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1,3-ジオール、2-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシピリダジン-3-オン、4-ブromo-2-(2,5-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシピリダジン-3-オンから成る群から選択される請求項 2 6 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、哺乳動物の眼圧を低下し、従って緑内障の処置に有用なアブノーマル・カンナビジオール化合物 (Abnormal Cannabidiols) の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

眼圧低下剤は、多様な高眼圧症状、例えば術後およびレーザートラベクトミー後の高眼圧や、緑内障の処置において、並びに術前の補助薬として有用である。

【0003】

緑内障は、眼圧の上昇により特徴付けられる眼疾患である。緑内障は、その病因により、原発性または続発性として分類されている。例えば、成人の原発性緑内障 (先天性緑内障) は、開放隅角緑内障であるか、または急性もしくは慢性の閉塞隅角緑内障であり得る。続発性緑内障は、ブドウ膜炎、眼内腫瘍または拡大した白内障のような既存の眼疾患から生じる。

40

【0004】

原発性緑内障の原因は、未だ解明されていない。その眼圧上昇は、房水流出遮断による。慢性開放隅角緑内障においては、前房およびその解剖学的構造は正常に見えるが、房水の排出は妨げられる。急性または慢性の閉塞隅角緑内障においては、前房が浅く、透過角が狭く、虹彩がシュレム管の入口の小柱網を閉塞し得る。瞳孔の拡張により、虹彩根部が隅角に対して前方に押され、および瞳孔ブロックを起こして、病状を急進し得る。前房隅角の狭い眼は、種々の重篤度の急性閉塞隅角緑内障に患る素因を有する。

50

【 0 0 0 5 】

続発性緑内障は、後房から前房、次いでシュレム管への房水の流れのいかなる妨害によっても起こる。前房の炎症性疾患は、膨隆虹彩における完全な虹彩後癒着を起こすことにより房水排出を妨げ得、排液路を滲出物で閉塞し得る。他の通常の原因は、眼内腫瘍、拡大した白内障、網膜中心静脈閉塞、眼の外傷、手術操作および眼内出血である。

【 0 0 0 6 】

すべての種類を考慮すると、緑内障は、40歳を超えるすべての人の約2%に起こり、視力が急速に損われるまで何年間も無症候性であり得る。手術が指示されない場合、局所用-アドレナリン受容体拮抗剤が、従来、緑内障処置薬物として選択されている。

【 0 0 0 7 】

ある種のアブノーマル・カンナビジオール化合物が、Howlettら, “ International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors ”, Pharmacological Reviews 54: 161-202, 2002に開示されている。

【 0 0 0 8 】

Chenらの米国特許出願公開第2005/0282902号、第2005/0282912号および第2005/0282913号（2005年12月22日公開）を引用し、本発明の一部とする（June Chenは、これら特許出願公開および本願の発明者の一人である。）

【 発明の開示 】

【 0 0 0 9 】

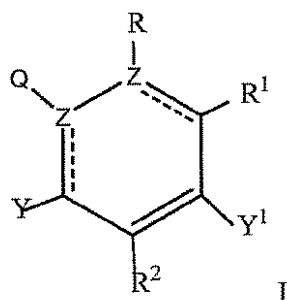
< 発明の概要 >

本発明者らは、アブノーマル・カンナビジオール化合物が効果的な眼圧降下剤であることを見出した。本発明者らはさらに、アブノーマル・カンナビジオール化合物並びにその同族体および誘導体が、緑内障の処置に特に有用であり、かつ、驚くべきことに、眼表面充血を起こさないか、または、眼圧降下に有用な他の化合物（例えばPGF₂ およびその低級アルキルエステル）と比較して顕著に軽度にしに眼表面充血を起こさないことを見出した。

【 0 0 1 0 】

本発明は、有効量の式Iの化合物を投与することを含んで成る高眼圧の処置方法に関する：

【 化 1 】



【 0 0 1 1 】

[式中、

Yは、ケトおよびヒドロキシルから成る群から選択され；

Y¹は、ヒドロキシル、ケト、ハロゲンおよびC₁-C₅アルキルから成る群から選択され；

Zは、NまたはCであり；

Qは、フェニル、ハロゲン置換フェニル、5または6員複素環式基（ここで、ヘテロ原子は窒素、酸素または硫黄である）、

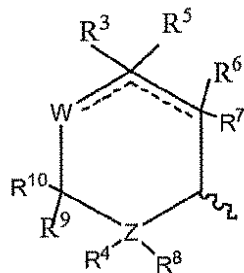
10

20

30

40

【化 2】



(ここで、Wは、直接結合または $C(R^{11})(R^{12})$ である) から成る群から選択され；

10

点線は、二重結合の存在または不存在を表し；

波線は、直接結合を表し；

QおよびYは、縮合環を形成してもよく、その場合、Yは $-C(O)-NR^3$ -であり、Qは $-C(Q')-$ であり、ここで、 Q' は R^3 であるか、または該Cはスピロ原子で、 Q' は該Cと一緒にあって、3~6個の炭素原子を有する炭素環または複素環を表し、ここで、ヘテロ原子はN、OまたはSであり；

【 0 0 1 2 】

Rは、H、ハロゲンおよび C_{1-5} アルキルから成る群から選択され；

R^1 は、Hおよびハロゲンから成る群から選択され；

R^2 は、H、 C_{1-5} アルキル、ハロゲン、 XC_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル OR^{13} 、 C_{1-5} アルキル $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})_2$ 、 XC_{1-5} アルキル $N(R^{13})_2$ および XC_{1-5} アルキル OR^{13} から成る群から選択され；

20

Xは、Oまたは $S(O)_n$ であり；

nは、0または1~2の整数であり；

R^3 は、H、ヒドロキシル、オキソ、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル OR^{13} および C_{1-5} アルキル $N(R^{13})_2$ から成る群から選択され；

R^4 は、H、 C_{1-5} アルケニル、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル OR^{13} および C_{1-5} アルキル $N(R^{13})_2$ から成る群から選択され；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} は、独立に、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} アルキル OR^{13} および OR^{13} から成る群から選択され；

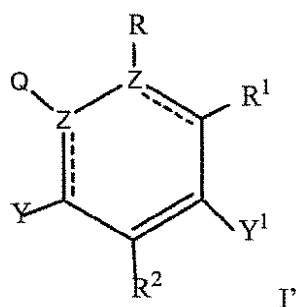
30

R^{13} は、H、 C_{1-5} アルキルおよび C_{3-8} 環式アルキルから成る群から選択されるか、または2個の R^{13} 基が、Nと一緒にあって、ピペリジンまたはモルホリン環のような環を形成し；但し、 R^8 および R^{12} が一緒になって環を形成してもよく、 R^3 および R^5 が一緒になってOを表してもよく、Qがメンタジエンである場合、 R^1 および R^2 はHであり、Yはヒドロキシルであり、RはHまたはアルキルでないものとする]。

【 0 0 1 3 】

好ましくは、式Iの化合物は、下記の式I'で示される化合物である；

【化 3】



40

【 0 0 1 4 】

[式中、

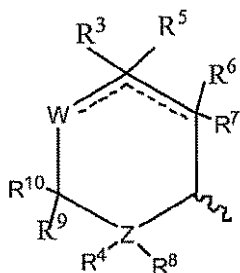
Yは、ケトおよびヒドロキシルから成る群から選択され；

50

Zは、NまたはCであり；

Qは、

【化 4】



10

(ここで、Wは、直接結合またはC(R¹¹)(R¹²)である)から成る群から選択され；

点線は、二重結合の存在または不存在を表し；

【0015】

Rは、H、ハロゲン、例えばブromoまたはクロロ、およびC₁₋₅アルキルから成る群から選択され；

R¹は、H、ハロゲン、例えばブromoまたはクロロから成る群から選択され；

R²は、独立に、H、C₁₋₅アルキル、ハロゲン、XC₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルキルOR¹³、C₁₋₅アルキルN(R¹³)₂、N(R¹³)₂、XC₁₋₅アルキルN(R¹³)₂およびXC₁₋₅アルキルOR¹³から成る群から選択され；

20

Xは、OまたはS(O)_nであり；

nは、0または1~2の整数であり；

R³は、H、ヒドロキシル、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルキルOR¹³およびC₁₋₅アルキルN(R¹³)₂から成る群から選択され；

R⁴は、H、C₁₋₅アルケニル、例えばイソプロペニル、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルキルOR¹³およびC₁₋₅アルキルN(R¹³)₂から成る群から選択され；

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²は、独立に、H、C₁₋₅アルキル、C₁₋₅アルキルOR¹³およびOR¹³から成る群から選択され；

R¹³は、H、C₁₋₅アルキルおよびC₃₋₈環式アルキルから成る群から選択されるか、または2個のR¹³基が、Nと一緒にあって、ピペリジンまたはモルホリン環のような環を形成し；但し、前記アルキル基のいずれかが、ヘテロ原子含有基で置換されてもよく、該ヘテロ原子はR⁸およびR¹²と一緒にあって環を形成してもよく、R³およびR⁵と一緒にあってOを表してもよく、Qがメンタジエンである場合、R¹およびR²はHであり、Yはヒドロキシルであり、RはHまたはアルキルでないものとする]。

30

【0016】

他の態様において、本発明は、非毒性の医薬的に許容される液体賦形剤と混合された、処置有効量の式(I)または(I')の化合物を含んで成る医薬組成物に関する。そのような医薬組成物は、高眼圧および/または緑内障の処置に有用な眼科用液剤であってよい。最後に、本発明は、高眼圧および/または緑内障の処置に有用な特定の新規化合物を提供する。

40

【0017】

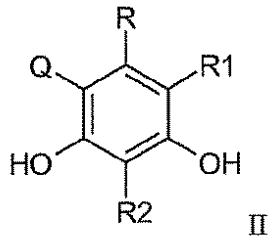
< 発明の詳細な説明 >

本発明は、アブノーマル・カンナビジオール化合物の眼圧降下剤としての使用に関する。このような処置剤は、前記の式IまたはI'で示される化合物によって代表される。

【0018】

本発明の1つの実施形態において、化合物は、下記の式IIで示されるアブノーマル・カンナビジオールおよびその類似体から成る群から選択される；

【化5】

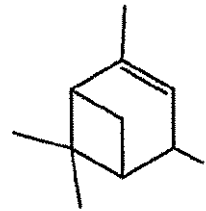
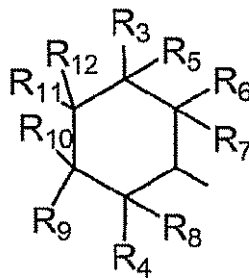
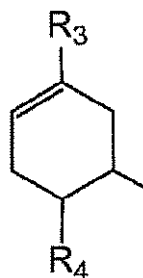
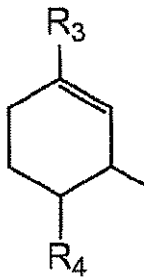


【0019】

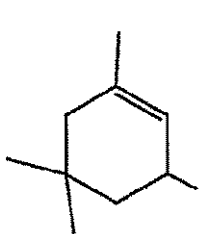
10

[式中、Qは、

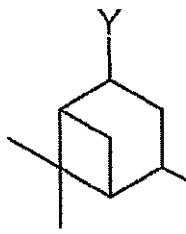
【化6】



20



および



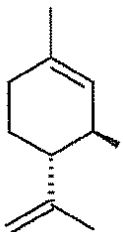
から成る群から選択される]。

30

【0020】

Qで示される特に好ましい基は、メントジエンまたは

【化7】



40

である。

【0021】

この種の化合物において、好ましくは、Rは、水素、メチル、ブromoおよびクロロから成る群から選択され、R¹は、水素、メチルおよびクロロから成る群から選択される。

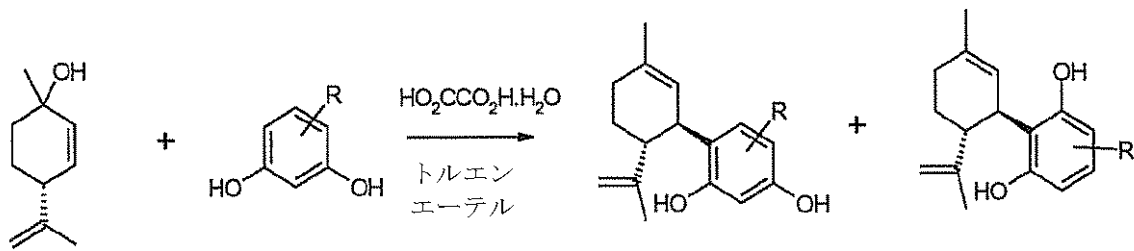
【0022】

この種の化合物は、環式アルケンまたは環式アルコールと、好適に置換されたベンゼン-1,3-ジオールとの縮合によって生成しうる。反応は、シュウ酸二水化物またはp-トルエンスルホン酸のような酸によって触媒される。反応は、溶媒または溶媒混合物、例えば、トルエン、ジエチルエーテルまたはジクロロメタン中で行われる。2つの異性体の混合物が得られ、所望の生成物をクロマトグラフィーによって分離する。反応式を以下に示す。

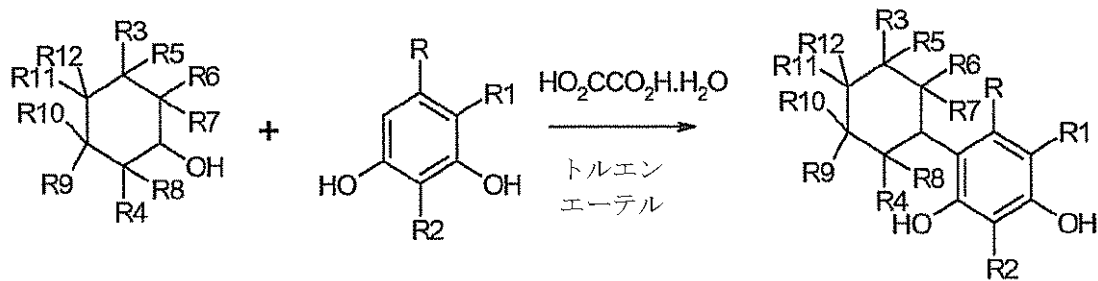
50

【 0 0 2 3 】

【 化 8 】



10



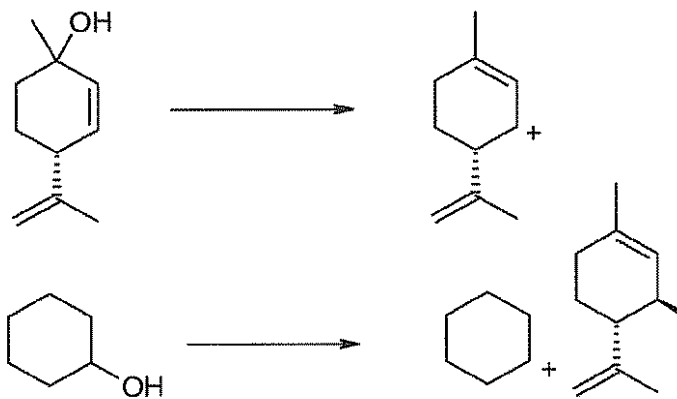
20

【 0 0 2 4 】

出発物質の合成は周知である。

反応機構は、OHの脱離によるカルボカチオンの形成の結果であるか、または、やはり脱離によりカルボカチオンを与えることができるアセートのような官能基を有する出発物質を使用することができる。

【 化 9 】

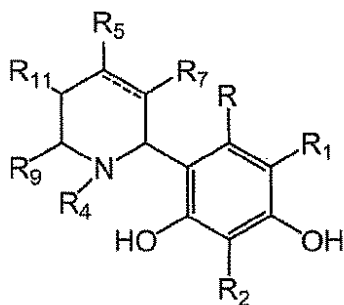


30

【 0 0 2 5 】

本発明の他の実施形態において、化合物は、下記の式IIIで示されるテトラヒドロピリジンである：

【 化 1 0 】



III.

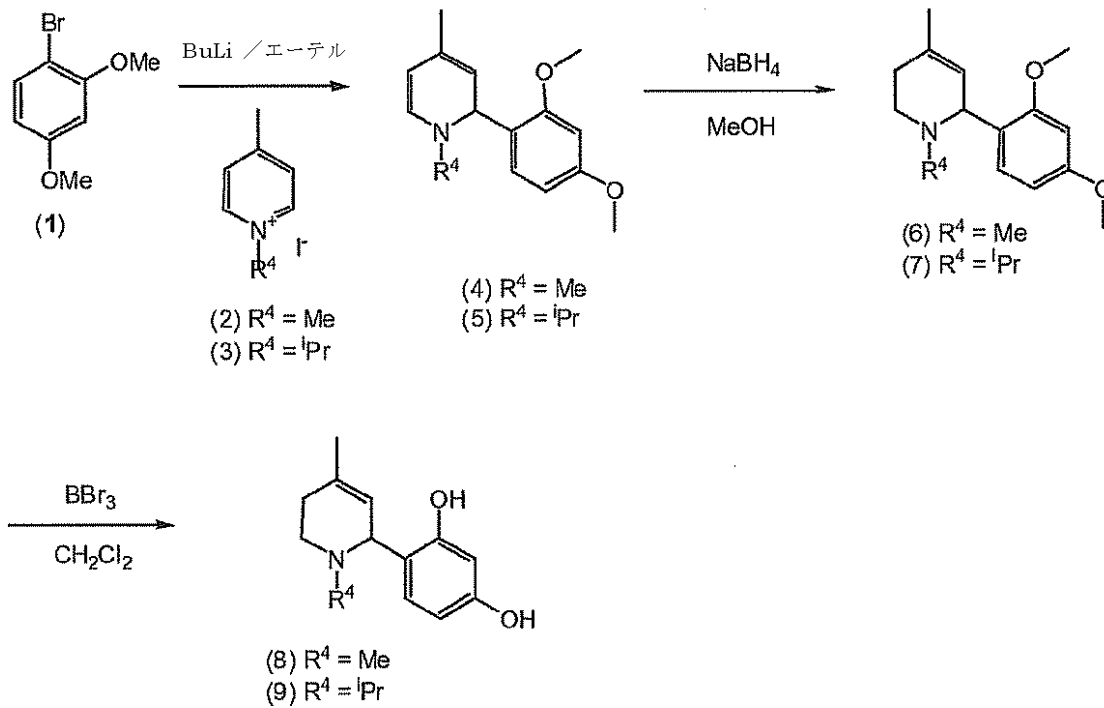
40

50

【 0 0 2 6 】

このようなテトラヒドロピリジン化合物は、下記の反応式に従って合成でき、ここで、Meはメチルであり、Buはブチルであり、iPrはイソプロピルである。

【 化 1 1 】



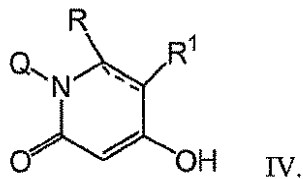
10

20

【 0 0 2 7 】

本発明の他の実施形態において、化合物は、式IVで示されるピペリジンジオンである：

【 化 1 2 】

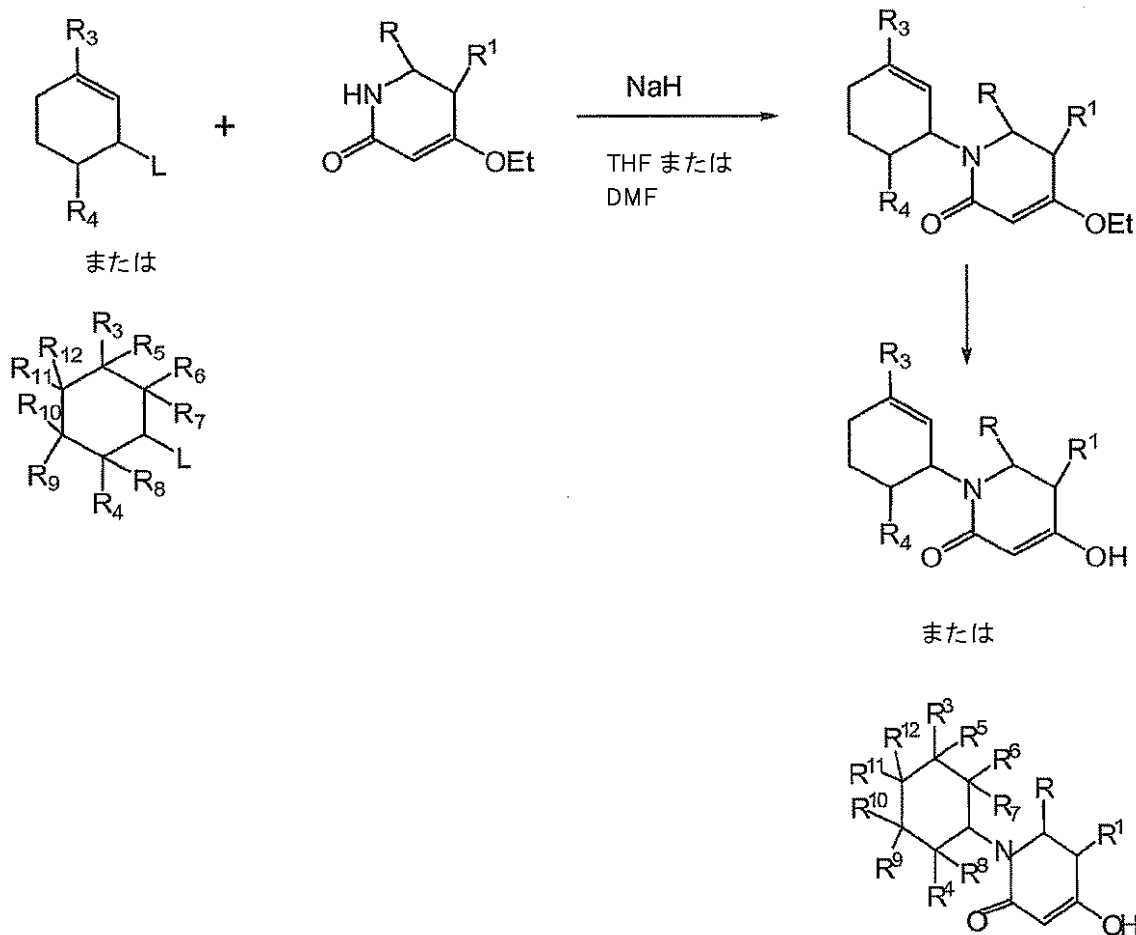


30

【 0 0 2 8 】

これらの化合物は、下記の反応式に従って合成でき、ここで、Etはエチルであり、THFはテトラヒドロフランであり、DMFはジメチルホルムアミドである：

【化 1 3】



10

20

[式中、Lは、離脱基、例えば、臭素、沃素またはトシルである]。

30

【 0 0 2 9 】

YおよびY'がケトである式I'の化合物は、ピペリジン-2,4-ジオンとして公知であり、H. Nishino et al., *Tetrahedron* 2005, 11107-11124に記載のように合成しうる。対応するシクロヘキサン-1,3-ジオンは、EP 291114およびEP 310186に記載のように合成しうる。YがケトでありY'がヒドロキシルである式I'の化合物は、4-ヒドロキシピペリジン-2-オンとして公知であり、Castillo et al., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1982, 257-261に記載のように合成しうる。

【 0 0 3 0 】

Y=Y'=ヒドロキシルである化合物は、E.D. Berymann et al., *JACS*, 1953, 3226に記載の方法によって、対応するシクロヘキサン-1,3-ジオンの脱水素によって合成しうる。両方のZがNであり、Yがオキソであり、Y'がヒドロキシルである式I'の化合物は、WO 2005 / 007632およびJ. *Het. Chem.* 1989, 169-176に記載のように合成しうる。

40

【 0 0 3 1 】

前記および以下の式のいずれにおいても、直線は結合を表す。結合の間に原子の記号がない場合、適切な炭素含有基が意味される。

【 0 0 3 2 】

医薬組成物は、少なくとも1種の本発明化合物の処置有効量を活性成分として、眼科学的に許容し得る通常の薬剤賦形剤と組み合わせることによって、および眼への局所適用に適当な単位用量形態を形成することによって調製し得る。処置有効量は通例、液体製剤中約0.0001～5% (w/v)、好ましくは約0.001～1.0% (w/v)である。

【 0 0 3 3 】

50

眼科的な適用のためには、主な賦形剤として生理食塩液を用いて溶液を調製することが好ましい。そのような眼用溶液のpHは、適当な緩衝系によって4.5～8.0に保つことが好ましい。中性pHが好ましいが、本質的ではない。このような製剤は、薬学的に許容し得る通常の保存剤、安定剤および界面活性剤をも含有し得る。

【0034】

本発明の医薬組成物中に使用し得る好ましい保存剤は、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀を包含するが、これらに限定されるものではない。好ましい界面活性剤は、例えば、Tween 80である。同様に、本発明の眼用製剤中に種々の好ましい賦形剤を使用し得る。このような賦形剤は、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシアチルセルロースおよび精製水を包含するが、これらに限定されるものではない。

10

【0035】

必要に応じて、または好都合に、浸透圧調整剤を添加し得る。浸透圧調整剤は、塩、とりわけ塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールおよびグリセリンを包含するが、これらに限定されるものではなく、眼科学的に許容し得る他の適当な浸透圧調整剤も使用し得る。

【0036】

眼科学的に許容し得る製剤が得られるのであれば、pH調整のためにどのような緩衝剤および手段を用いてもよい。緩衝剤は、酢酸、クエン酸、リン酸およびホウ酸の緩衝剤を包含する。製剤のpHを調整するために、必要に応じて酸または塩基を使用し得る。

20

【0037】

同様に、本発明において使用するための眼科学的に許容し得る抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびブチル化ヒドロキシトルエンを包含するが、これらに限定されるものではない。

本発明の眼用製剤が含有し得る他の佐剤成分はキレート化剤である。好ましいキレート化剤はエデト酸二ナトリウムであるが、その代わりに、またはそれと組み合わせて他のキレート化剤も使用し得る。

【0038】

上記成分は通例、次のような量で使用する：

30

【表1】

成分	量(%w/v)
活性成分	約0.001～5
保存剤	0～0.10
賦形剤	0～40
浸透圧調整剤	1～10
緩衝剤	0.01～10
pH調整剤	q.s.(pH4.5～7.5)
抗酸化剤	必要量
界面活性剤	必要量
精製水	必要量(100%とする)

40

【0039】

本発明の活性化合物の実際の用量は、化合物によって、および処置する症状によって異なる。当業者はその知識の範囲内で、適当な用量を選択することができる。

本発明の眼用製剤は、眼への適用を容易にするよう、計量適用に適した形態(例えばドロPPER付き容器)に充填することが好都合である。滴下適用に適した容器は通例、不活性で無毒性の適当なプラスチック材料製であり、溶液を約0.5～15ml収容する。容器1個が、1単位用量またはそれ以上を含有し得る。

50

【 0 0 4 0 】

約10単位用量まで、好ましくは約5単位用量までを含有する再密閉不可能な容器内に入った、特に保存剤不含有の溶液をしばしば調製する。単位用量は通例、1～約8滴、好ましくは1～約3滴である。1滴の体積は通例、約20～35 μ lである。

【 0 0 4 1 】

本発明の方法、すなわち緑内障または上昇した眼圧の処置において使用するために本明細書中に開示する化合物は、緑内障または上昇した眼圧の処置に有用な他の薬物と組み合わせて使用してもよい。

【 0 0 4 2 】

緑内障または上昇した眼圧の処置のために、下記群の薬物との併用療法が意図される：

10

遮断剤（または α -アドレナリンアンタゴニスト）：カルテオロール、レボブノロール、メチプラノロール、チモロール・ヘミ水和物、マレイン酸チモロール、 β_1 選択的アンタゴニスト、例えばベタキソロールなど、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグを包含する；

【 0 0 4 3 】

アドレナリンアゴニスト：下記のを包含する：

非選択的アドレナリンアゴニスト：例えばホウ酸エピネフリン、塩酸エピネフリン、およびジピペフリンなど、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグ；および

β_2 選択的アドレナリンアゴニスト：例えばアブラクロニジン、プリモニジンなど、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグ；

20

【 0 0 4 4 】

炭酸脱水酵素阻害剤：アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、プリンゾラミド、ドルゾラミドなど、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグを包含する；

【 0 0 4 5 】

コリンアゴニスト：下記のを包含する：

直接作用型コリンアゴニスト：例えばカルバコール、塩酸ピロカルピン、硝酸ピロカルピン、ピロカルピンなど、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグ；

コリンエステラーゼ阻害剤：例えばデメカリウム、エコチオフエート、フィゾスチグミンなど、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグ；

30

【 0 0 4 6 】

グルタメートアンタゴニスト：例えばメマンチン、アマンタジン、リマンタジン、ニトログリセリン、デキストロファン、デキストロメトर्फアン、CGS-19755、ジヒドロピリジン類、ベラパミル、エモパミル、ベンゾチアゼピン類、ベプリジル、ジフェニルブチルピペリジン類、ジフェニルピペラジン類、HOE 166および関連薬物、フルスピリレン、エリプロディル、イフェンプロジル、CP-101,606、チパロシン、2309BT、および840S、フルナリジン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、バルニジピン、リドフラジン、乳酸フェニラミン、アミロリドなど、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグ；

40

【 0 0 4 7 】

プロスタミド：例えばビマトプロスト、またはそれらの薬学的に許容しうる塩もしくはプロドラッグ；並びに

プロスタグランジン：トラボプロスト、UFO-21、クロプロステノール、フルプロステノール、13,14-ジヒドロ-クロプロステノール、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロストなどを包含する。

本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、実施例は本発明を制限するものではない。

【 実施例 1 】

【 0 0 4 8 】

50

眼圧

圧平眼圧測定法によって、意識のある動物の眼圧を測定した。マスク方式で、一方の眼には試験化合物を、他方の眼には賦形剤を局所投与した。正常眼圧ビーグル犬（雌雄）に、5日間にわたり1日1回投与を行った。一方の眼をレーザーで高眼圧としたカニクイザル（雌）には、4日間にわたり1日1回投与を行った。統計学的比較のために、対応のあるスチューデントのt検定を用いた。p値が0.05未満である場合に、統計学的に有意な差があると見なした。

結果を図に示す。

図は、0.1%の活性化合物を投与したサルにおけるベースラインIOPからの変化を経時的に示す。

10

【実施例2】

【0049】

アブノーマル・カンナビジオール活性の測定

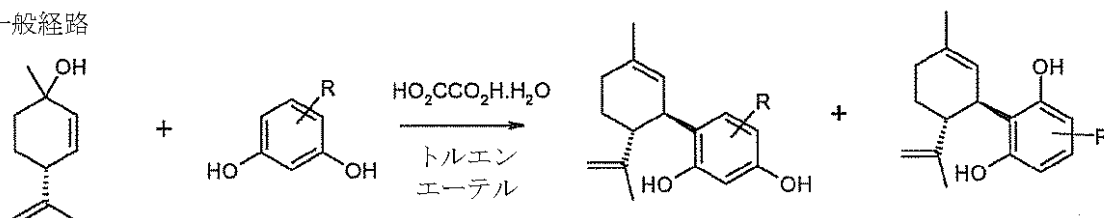
アブノーマル・カンナビジオール受容体活性を、Wagner JAら, Hypertention 33 [part II], 429(1999); Jarai Zら, PNAS 96, 14136(1999)（引用によりその全体を本明細書の一部とする）に記載された方法に従って測定しうる。

【0050】

アブノーマル・カンナビジオール化合物の合成についての実験の詳細

【化14】

一般経路



20

【実施例3】

【0051】

5-メチル-4-(6-イソプレニル-3-メチルシクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1,3-ジオール (4R)-1-メチル-4-イソプレニルシクロヘキサ-2-エン-1-オール (300mg、2mmol) を、トルエン (20mL) に溶解し、ジエチルエーテル (5mL) 中の5-メチルレゾルシノール (248mg、2mmol) を添加した。シュウ酸二水化物 (252mg、2mmol) を添加し、反応混合物を撹拌しながら80°で5時間加熱した。反応混合物を冷まし、ジエチルエーテル (30mL) で希釈した。エーテル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧蒸発して、粗生成物を褐色油状物 (800mg) として得た。生成物をシリカカラム (酢酸エチル：イソヘキサン 1：9 酢酸エチル：イソヘキサン 2：8で溶離) で精製した。生成物を黄色ゴム状物 (106mg) として分離した。

30

【実施例4】

【0052】

4-(6-イソプレニル-3-メチルシクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1,3-ジオール

標記化合物を、5-メチルレゾルシノールの代わりにレゾルシノールを使用する以外は、実施例3に記載の方法によって生成する。

40

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 6.2 (M, 2H), 6.1 (S, 1H), 5.55 (M, 1H), 4.7 (M, 1H), 4.55 (S, 1H), 4.5 (M, 1H), 3.55 (M, 1H), 2.5 (M, 1H), 2.2 (M, 2H), 2.15 (S, 3H), 1.85 (M, 2H), 1.8 (S, 3H), 1.6 (S, 3H)

【0053】

以下の化合物も同様の方法で生成した。

【実施例5】

【0054】

5-クロロ-4-(6-イソプレニル-3-メチルシクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1,3-ジオール

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 6.4 (M, 1H), 6.3 (M, 1H), 6.25 (S, 1H), 5.6 (M, 1H), 4.7

50

(brs, 1H), 4.65 (M, 1H), 4.4 (M, 1H), 4.0 (M, 1H), 2.5 (M, 1H), 2.25 (M, 1H), 2.15 (M, 1H), 1.85 (M, 2H), 1.8 (S, 3H), 1.6 (S, 3H)

【実施例 6】

【0055】

4-(6-イソプレニル-3-メチルシクロヘキサ-2-エニル)-5-メトキシベンゼン-1,3-ジオール

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 6.15 (brs, 1H), 6.0 (M, 2H), 5.6 (M, 1H), 4.65 (brs, 1H), 4.5 (M, 1H), 4.35 (M, 1H), 3.95 (M, 1H), 3.7 (S, 3H), 2.4 (M, 1H), 2.25 (1H, M), 2.1 (M, 1H), 1.8 (M, 2H), 1.8 (S, 3H), 1.65 (S, 3H)

【実施例 7】

【0056】

2-(6-イソプレニル-3-メチルシクロヘキサ-2-エニル)-5-メトキシベンゼン-1,3-ジオール

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 6.0 (brs, 2H), 5.55 (M, 1H), 4.7 (M, 1H), 4.6 (M, 1H), 3.8 (M, 1H), 3.75 (S, 3H), 2.4 (M, 1H), 2.2 (M, 1H), 2.1 (M, 1H), 1.8 (S, 3H), 1.8 (M, 2H)

【実施例 8】

【0057】

6-クロロ-4-(6-イソプレニル-3-メチルシクロヘキサ-2-エニル)ベンゼン-1,3-ジオールの合成

4-クロロレゾルシノール (350mg、2.4mmol) を、トルエン (30mL) およびジエチルエーテル (20mL) に溶解し、p-トルエンスルホン酸 (91mg、0.48mmol) を添加した。トルエン (10mL) 中の (4R)-1-メチル-4-イソプレニルシクロヘキサ-2-エン-1-オール (500mg、3mmol) を添加し、反応混合物を室温で6時間撹拌した。ジエチルエーテル (30mL) で希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧蒸発して、黄色ゴム状物 (800mg) を得た。シリカカラム (酢酸エチル：イソヘキサン 9：1 酢酸エチル：イソヘキサン 8：2で溶離) を使用して精製した。生成物を黄色ゴム状物 (95mg) として分離した。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 6.9 (S, 1H), 6.5 (S, 1H), 5.5 (S, 1H), 5.45 (M, 1H), 5.35 (S, 1H), 4.7 (M, 1H), 4.6 (M, 1H), 3.35 (M, 1H), 2.2 (M, 3H), 1.8 (M, 3H), 1.75 (M, 2H), 1.6 (S, 3H)

【実施例 9】

【0058】

4-シクロヘキシルベンゼン-1,3-ジオールの合成

この化合物は、JACS, 1953, 2341に記載のように生成した。

レゾルシノール (2.2g、0.02mol) を、シクロヘキサノール (1g、0.01mol) および塩化亜鉛 (II) (0.48g、0.0035mol) と混合し、反応混合物を撹拌しながら150 ° に加熱した。2時間加熱した後、反応混合物を冷まし、次に、酢酸エチルに溶解した。水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発させて、褐色油状物 (3.0g) を得た。過剰のレゾルシノールを、クーゲルロール (Kugelrohr) オープンにおいて減圧下に加熱する (200 °、2mmHg) ことによって蒸発させた。シリカカラム (酢酸エチル：イソヘキサン 2：8で溶離) を使用して精製して、生成物を黄色油状物 (0.5g) として得た。イソヘキサンと共にトリチュレートして、生成物を白色固形物 (0.2g) として得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.0 (D, 1H J = 8Hz), 6.4 (M, 1H), 6.3 (M, 1H), 4.7 (S, 1H), 4.55 (S, 1H), 2.7 (M, 1H), 1.8 (M, 5H), 1.4 (M, 5H)

【実施例 10】

【0059】

4R-イソプレニル-1-メチルシクロヘキサ-2-エノールの合成

4R-イソプレニル-1-メチルシクロヘキサ-2-エノールの合成は、WO2004096740に記載のように行った。

10

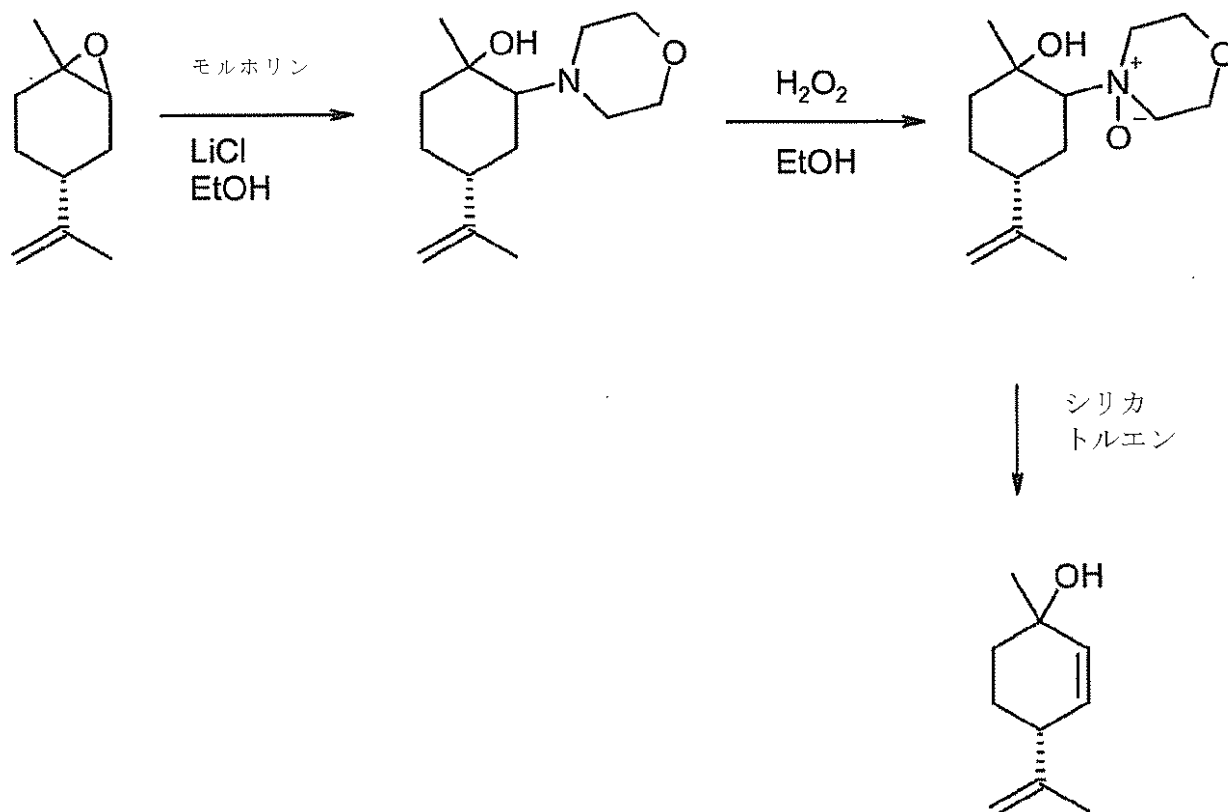
20

30

40

50

【化 1 5】



10

20

【実施例 1 1】

【0060】

4-イソプレニル-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-シクロヘキサノール

(+)-リモネンオキシド (13.2g、0.087mol) をエタノール (40mL) に溶解し、塩化リチウム (5.9g、0.14mol) を、攪拌しながら添加した。モルホリン (11.4g、0.13mol) を添加し、反応混合物を 60 ° で 48 時間加熱した。溶媒を減圧蒸発し、残渣をジクロロメタンに取った。水で洗浄した。2M 塩酸に抽出し、ジクロロメタンで洗浄した。2M 水酸化ナトリウムの添加によって pH10 に塩基性化した。ジエチルエーテルで抽出し、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧蒸発して、生成物を黄色油状物 (10.3g) として得た。

30

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 4.95 (M, 1H), 4.85 (M, 1H), 3.7 (M, 4H), 2.75 (M, 2H), 2.5 (M, 4H), 2.1 (M, 1H), 1.95 (M, 1H), 1.75 (S, 3H), 1.6 (M, 4H), 1.2 (S, 3H)

【実施例 1 2】

【0061】

4-イソプレニル-1-メチル-2-(4-オキシ-モルホリン-4-イル)-シクロヘキサノール

4-イソプレニル-1-メチル-2-モルホリン-4-イル-シクロヘキサノール (17.7g、0.074mol) をエタノール (100mL) に溶解し、35% 過酸化水素 (37mL、0.325mol) を添加した。攪拌しながら 50 ° で 6 時間加熱した。過剰の過酸化物を分解するために、炭素上 5% パラジウム (100mg) を添加した。室温で 3 時間攪拌した (過酸化物試験紙が陰性結果を示した)。ハイフロ (HiFlo) のパッドで濾過して、炭素上パラジウムを除去し、溶媒を減圧蒸発して、生成物を黄色油状物 (22.2g) として得た。

40

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 5.5 (M, 1H), 4.85 (M, 1H), 4.5 (M, 2H), 3.7 (M, 4H), 3.4 (M, 3H), 2.95 (M, 1H), 2.65 (M, 1H), 2.25 (M, 1H), 2.0 (M, 1H), 1.85 (M, 1H), 1.75 (M, 1H), 1.75 (S, 3H), 1.55 (M, 1H), 1.55 (S, 3H)

【実施例 1 3】

【0062】

4R-イソプレニル-1-メチルシクロヘキサ-2-エノール

50

4-イソプレニル-1-メチル-2-ホルホルン-4-イル-シクロヘキサノール (4.6g、0.018mol) をトルエン (80mL) に溶解し、シリカ (1.1g) を添加した。反応混合物を、攪拌しながら加熱還流した。反応において生じた水をディーン・スターク装置によって除去した。一晚還流した後、シリカを濾過によって除去し、濾液を減圧蒸発して、褐色油状物 (4.0g) を得た。ジクロロメタンに溶解し、2M塩酸で洗浄した。水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧蒸発によって除去して、生成物を褐色油状物 (1.3g) として得た。

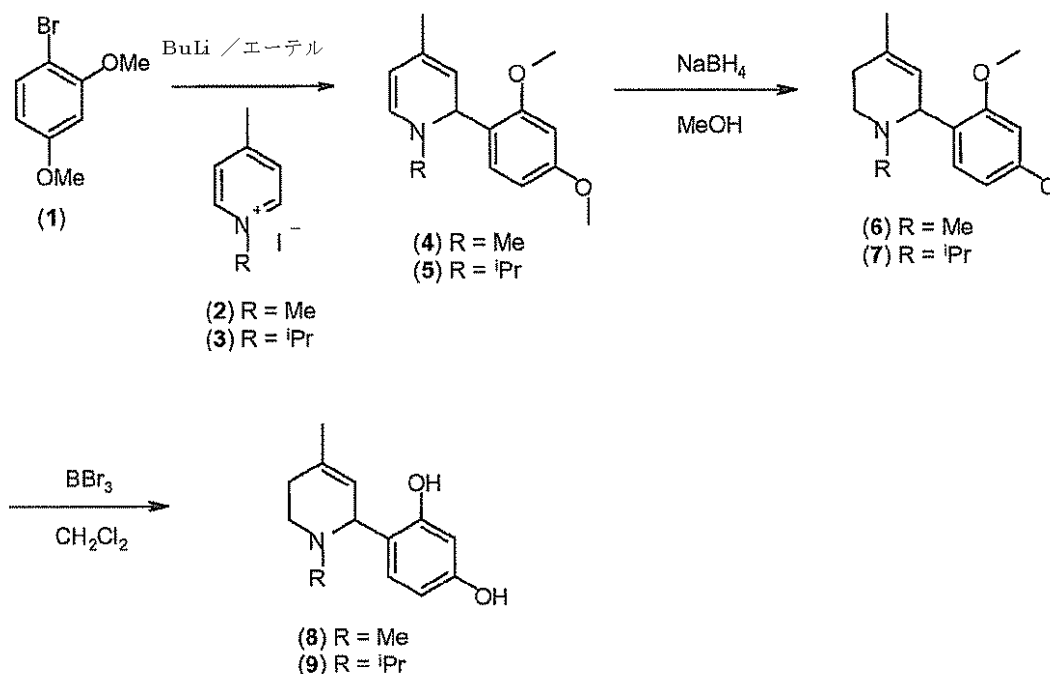
^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 5.7 (M, 2H), 4.8 (M, 2H), 2.7 (M, 1H), 1.8 (M, 2H), 1.75 (S, 3H), 1.65 (M, 2H), 1.3 (S, 3H)

【 0 0 6 3 】

10

テトラヒドロピリジンの合成についての実験の詳細

【化 1 6】



20

30

反応式 1

【実施例 1 4】

【 0 0 6 4 】

2-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,4-ジメチル-1,2-ジヒドロピリジンの生成

-78 に冷却したジエチルエーテル (10mL) 中の2,4-ジメトキシブロモベンゼン (1) (0.5g、2.3mmol) の攪拌溶液に、窒素下に、n-ブチルリチウムの溶液 (ヘキサン中の2.5M溶液、1.0mL、2.5mmol) を滴下した。混合物を-78 で2時間攪拌し、次に、1,4-ジメチルピリジニウムヨード (2) (0.54g、2.5mmol) を固体として添加した。得られた混合物を室温に温め、室温で18時間攪拌した。混合物を水 (20mL) で希釈し、ジエチルエーテル (2x 15mL) で抽出した。合した有機抽出物を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、2-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,4-ジメチル-1,2-ジヒドロピリジン (4) (0.5g、93%) を褐色油状物として得た。

40

^1H NMR CDCl_3 1.7 (s, 3H), 2.7 (s, 3H), 3.8 (s, 6H), 4.45 (dd, 1H, J = 2, 7) 4.85 (m, 1H), 5.4 (d, 1H, J = 4), 6.05 (d, 1H, J = 7), 6.45 (d, 1H, J = 3), 6.55 (m, 1H), 7.5 (d, 1H, J = 9).

【 0 0 6 5 】

50

2,4-ジメトキシブロモベンゼン(1)および1-イソプロピル-4-メチルピリジニウムヨード(3)を出発物質として、同様の方法によって、2-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-イソプロピル-4-メチル-1,2-ジヒドロピリジン(5)を生成した。

^1H NMR CDCl_3 ? (d, 6H J = 7), 1.7 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.7 (s, 6H), 4.5 (d, 1H J = 8), 4.8 (m, 1H), 5.5 (s, 1H J = 5), 6.3 (d, 1H J = 7), 6.45 (d, 1H J = 2), 6.55 (m, 1H), 7.55 (d, 1H J = 8).

【実施例 1 5】

【0 0 6 6】

6-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,4-ジメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(6)の生成
メタノール(5mL)中の2-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,4-ジメチル-1,2-ジヒドロピリジン(4)(0.48g、2.06mmol)の攪拌溶液に、室温で、水素化ホウ素ナトリウム(98mg、2.51mmol)を添加すると、ガス発生がすぐに始まり、得られた混合物を3時間攪拌した。次に、溶媒を蒸発させ、残渣を水(5mL)に懸濁し、酢酸エチル(2x10mL)で抽出した。次に、有機抽出物を、2M塩酸(2x15mL)で抽出した。水性相を2M水酸化ナトリウムで塩基性化し、酢酸エチル(2x20mL)で抽出し、有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、6-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,4-ジメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(6)(350mg、73%)を黄色油状物として得た。

^1H NMR CDCl_3 ? 1.55 (s, 3H), 1.9 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.8 (s, 6H), 4.1 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 6.5 (m, 2H), 7.3 (d, 1H J = 4).

【0 0 6 7】

2-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-イソプロピル-4-メチル-1,2-ジヒドロピリジン(5)を出発物質として、同様の方法によって、6-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-イソプロピル-4-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(7)を生成した。

^1H NMR CDCl_3 0.95 (d, 3H J = 6), 1.05 (d, 3H J = 6), 1.7 (s, 3H), 1.9 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.8 (s, 6H), 4.6 (s, 1H), 5.2 (s, 1H), 6.45 (d, 1H J = 3), 6.5 (dd, 1H J = 3, 8), 7.4 (d, 1H J = 8).

【実施例 1 6】

【0 0 6 8】

4-(1,4-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)-ベンゼン-1,3-ジオール(8)の生成

窒素下に0℃で冷却したジクロロメタン(20mL)中の6-(2,4-ジメトキシフェニル)-1,4-ジメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(6)(300mg、1.27mmol)の攪拌溶液に、三臭化ホウ素(ジクロロメタン中の1.0M溶液、3.1mL、3.18mmol)を添加し、得られた暗色溶液を、室温に温め、1時間攪拌した。溶液を、氷に注ぎ、炭酸水素ナトリウムで塩基性化した。相を分離し、水性相をジクロロメタン(20mL)で抽出し、合した有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、ゴム状物(200mg)を得た。その物質を10gシリカカートリッジ(メタノール/ジクロロメタン/アンモニア(7:92:1)で溶離)で精製して、4-(1,4-ジメチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)-ベンゼン-1,3-ジオール(8)(93mg、35%)をゴム状物として得た。

^1H NMR D_6 -アセトン ?? 1.67 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 6.2 (d, 1H J = 2), 6.27 (dd, 1H J = 2, 8), 6.82 (d, 1H J = 8), 9.4 (bs, 2H).

【0 0 6 9】

6-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-イソプロピル-4-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(7)を出発物質として、同様の方法によって、4-(1-イソプロピル-4-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)-ベンゼン-1,3-ジオール(9)を生成した。

NMR D_6 -アセトン 0.81 (d, 3H J = 7), 0.98 (d, 3H J = 7), 1.52 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 6.05 (d, 1H J = 3), 6.11 (dd, J = 3, 8), 6.68 (d, J = 8), 9.6 (bs, 2H).

【実施例 1 7】

【 0 0 7 0 】

1-イソプロピル-4-メチルピリジニウムヨード(3)の生成

アセトニトリル(50mL)中の4-ピコリン(2.5g、26.8mmol)の攪拌溶液に、ヨウ化イソプロピル(9.1g、53.6mmol)を滴下し、得られた混合物を90℃で24時間加熱した。冷却した後、溶媒を蒸発させて、赤色固形物を得、これを酢酸エチルと共にトリチュレートして、1-イソプロピル-4-メチルピリジニウムヨード(6.01g、85%)をクリーム色固形物として得た。

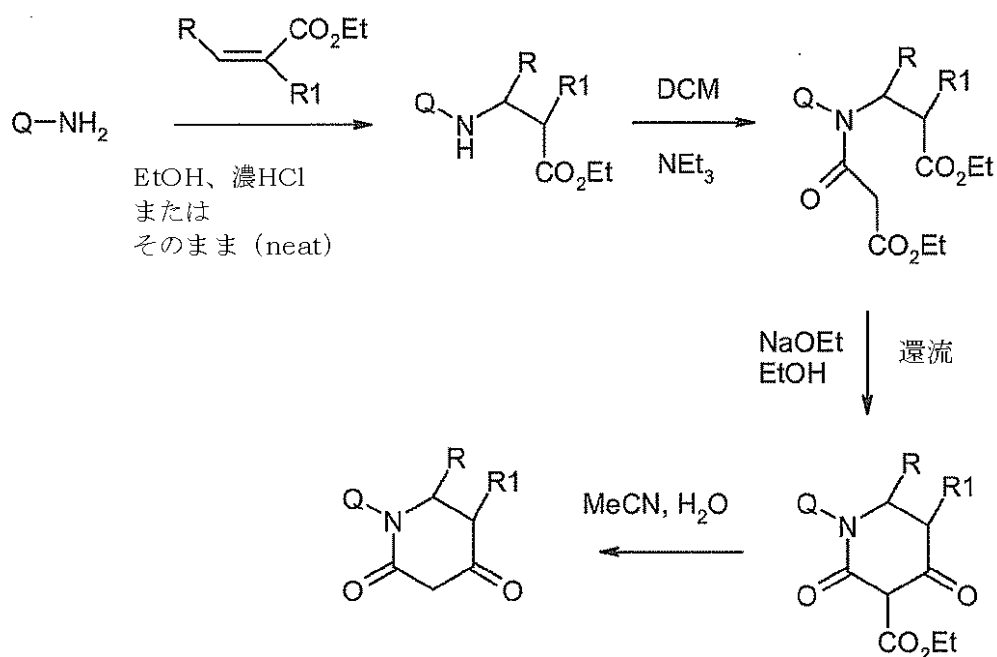
^1H NMR D₆-DMSO δ 1.6 (d, 6H, J = 7), 2.6 (s, 3H), 4.95 (m, 1H), 8.0 (d, 2H J = 6), 9.05 (d, 2H J = 6).

【 0 0 7 1 】

1-アリール-ピペリジン-2,4-ジオンの生成

【化 1 7】

反応式



【 実施例 1 8 】

【 0 0 7 2 】

エチル 3-(3-クロロフェニルアミノ)プロピオネートの生成

3-クロロアニリン(3.8g、0.03mol)をエタノール(5mL)に溶解し、エタノール(5mL)中のアクリル酸エチル(3.3g、0.033mol)を添加した。濃塩酸(1mL)を添加し、反応混合物を48時間にわたって加熱還流した。蒸発させて量を減らし、残渣をジクロロメタンおよび水に溶解させた。アンモニア水でpH9に塩基性化し、分離した。ジクロロメタンを減圧蒸発によって除去して、粗生成物を黄色油状物(5.4g)として得た。シリカカラム(イソヘキサン：酢酸エチル 9：1で溶離)を使用して精製して、所望の生成物(3.5g、51%)を無色油状物として得た。

^1H NMR CDCl₃ δ 1.30 (t, 3H, J = 6.5Hz), 2.65 (t, 2H, J = 6Hz), 3.45 (q, 2H J = 6Hz), 4.20 (q, 2H, J = 6.5Hz), 6.50 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.10 (m, 1H)

【 実施例 1 9 】

【 0 0 7 3 】

N-(3-クロロフェニル)-N-(2-エトキシカルボニル-エチル)-マロンアミド酸エチルエステルの生成

10

20

30

40

50

エチル 3-(3-クロロフェニルアミノ)プロピオネート(3.5g、0.0154mol)をジクロロメタン(40mL)に溶解し、攪拌し冷却しながら、反応温度を20 °未満に維持するように、ジクロロメタン(10mL)中のエチルマロニルクロリド(2.55g、0.017mol)を滴下した。ジクロロメタン(10mL)中のトリエチルアミン(1.72g、0.017mol)を滴下した。反応温度を、氷浴冷却によって20 °未満に維持した。反応混合物を室温に温め、室温で一晩攪拌した。2M塩酸、水および炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、所望の生成物をオレンジ色油状物として得た(4.5g、86%)。

^1H NMR CDCl_3 1.25 (m, 6H), 2.65 (t, 2H, J = 7Hz), 3.20 (s, 2H), 4.10 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.40 (m, 2H)

【実施例 20】

10

【0074】

エチル 1-(3-クロロフェニル)ピペリジン-2,4-ジオンカルボキシレート

ナトリウム(0.7g、0.029mol)をエタノール(90mL)に溶解し、エタノール(30mL)中のN-(3-クロロフェニル)-N-(2-エトキシカルボニル-エチル)-マロンアミド酸エチルエステル(4.5g、0.0132mol)を添加した。反応混合物を一晩にわたって加熱還流した。エタノールを蒸発によって除去し、残渣を水に溶解させた。ジエチルエーテルで洗浄し、濃硫酸でpH2に酸性化した。ジクロロメタンで抽出し、ジクロロメタン抽出物を合した。水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、蒸発させて、生成物をオレンジ色油状物として得た(2.8g、72%)。

^1H NMR CDCl_3 1.40 (t, 3H, J = 5Hz), 2.85 (t, 2H, J = 6Hz), 3.85 (t, 2H, J = 6Hz), 4.40 (q, 2H, J = 5Hz), 7.20 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.35 (m, 1H)

20

【実施例 21】

【0075】

1-(3-クロロフェニル)ピペリジン-2,4-ジオンの生成

エチル 1-(3-クロロフェニル)ピペリジン-2,4-ジオンカルボキシレート(2.8g、0.0095mol)をアセトニトリル(100mL)/水(10mL)に溶解し、2時間還流した。蒸発させて量を減らし、ジクロロメタンに溶解させた。水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、蒸発させて、生成物をオレンジ色油状物(2.2g)として得た。シリカカラム(ジクロロメタン：酢酸エチル 9：1で溶離)を使用して精製して、所望の生成物を淡黄色ゴム状物として得た(1.2g、59%)。

30

^1H NMR CDCl_3 2.80 (t, 2H, J = 6Hz), 3.55 (s, 2H), 4.05 (t, 2H, J = 6Hz), 7.20 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.40 (m, 1H)

【0076】

以下の化合物も同様の方法で生成した：

1-フェニルピペリジン-2,4-ジオン

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 2.80 (t, 2H, J = 6Hz), 3.6 (s, 2H), 4.05 (t, 2H, J = 6Hz), 7.30 (m, 3H), 7.45 (m, 2H)

1-(3-メチルフェニル)ピペリジン-2,4-ジオン

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 2.40 (s, 3H), 2.80 (t, 2H, J = 6.5Hz), 3.6 (s, 2H), 4.05 (t, 2H, J = 6.5Hz), 7.30 (m, 3H), 7.45 (m, 2H)

40

1-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2,4-ジオン

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 2.80 (t, 2H, J = 6Hz), 3.55 (s, 2H), 4.0 (t, 2H, J = 6Hz), 7.1 (m, 2H), 7.25 (m, 2H)

【0077】

1-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-2,4-ジオン

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 2.80 (t, 2H, J = 6Hz), 3.58 (s, 2H), 4.04 (t, 2H, J = 6Hz), 6.68-6.83 (m, 1H), 6.84-6.99 (m, 2H).

1-(3,5-ジクロロフェニル)ピペリジン-2,4-ジオン

^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 2.80 (t, 2H, J = 6Hz), 3.58 (s, 2H), 4.02 (t, 2H, J = 6Hz), 7.20-7.36 (m, 3H).

50

1-(4-メチルピリダ-2-イル)ピペリジン-2,4-ジオン

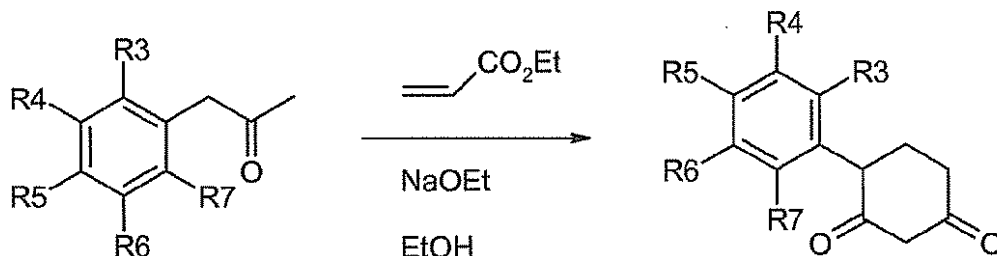
^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 2.41 (s, 3H), 2.75 (t, 2H, $J = 6\text{Hz}$), 3.62 (s, 2H), 4.44 (t, 2H, $J = 6\text{Hz}$), 6.94-7.02 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 1H), 8.25-8.36 (m, 1H).

【0078】

シクロヘキサン-1,3-ジオンの生成

【化18】

反応式



10

【実施例22】

【0079】

4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオンの生成

ナトリウム (0.3g、0.013mol) をエタノール (50mL) に溶解し、エタノール (10mL) 中の4-フルオロフェニルアセトン (2.0g、0.013mol) を添加した。アクリル酸エチル (1.3g、0.013mol) を添加し、反応混合物を一晩にわたって加熱還流した。反応混合物を冷まし、減圧蒸発して、褐色ゴム状物を得た。水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水性相を濃塩酸でpH2に酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を含め、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。濾液を蒸発させて、オレンジ色油状物 (1.7g) を得た。これを、シリカカラム (ジクロロメタン：酢酸エチル 8：2、次に、ジクロロメタン：酢酸エチル 2：1で溶離) を使用して精製して、無色ゴム状物 (0.428g) を得た。これをジエチルエーテル/イソヘキサンと共にトリチュレートして、4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン (0.28g) を白色固形物として得た。

20

^1H NMR (CD_3OD , ppm) 2.1 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 4.9 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (m, 2H).

30

【0080】

下記の化合物も同様の方法で生成した：

4-フェニルシクロヘキサン-1,3-ジオン

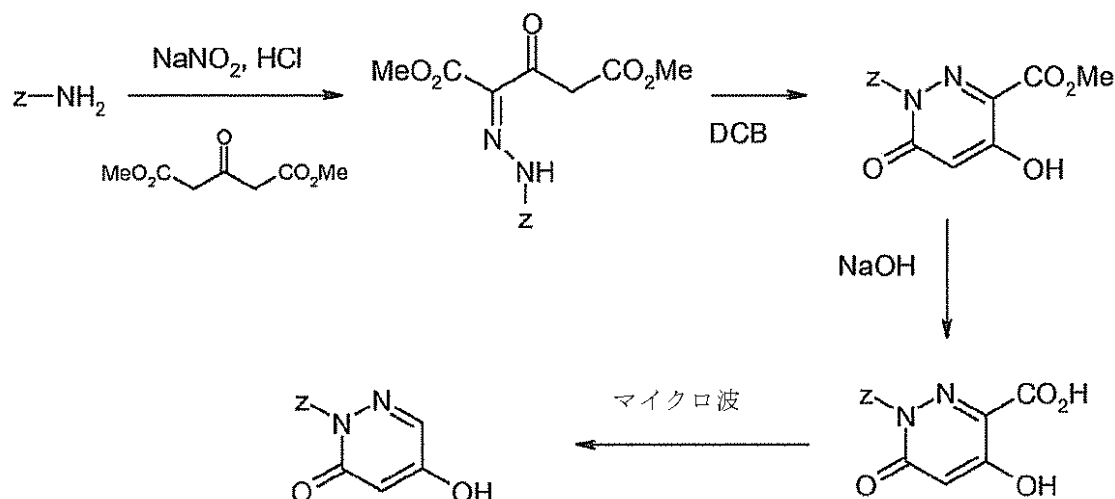
^1H NMR (CD_3OD , ppm) 2.15 (m, 1H), 2.3 (m, 3H), 3.7 (m, 1H), 4.9 (s, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.3 (m, 2H).

【0081】

ピリダジン-3-オンの生成

【化 19】

反応式



10

20

【実施例 23】

【0082】

3-オキソ-2-(フェニルヒドラゾノ)ペンタン二酸ジメチルエステル

濃塩酸 (10mL) および水 (20mL) 中のアニリン (1.86g、20mmol) の混合物に、5 未満の温度で、水 (15mL) 中の亜硝酸ナトリウム (1.38g、20mmol) の溶液を滴下した。得られた混合物を15分間攪拌し、次に、それを、エタノール (12mL) および水 (40mL) 中のジメチルアセトンジカルボキシレート (3.48g、20mmol) および酢酸ナトリウム (12g、0.146mol) の溶液に注ぐと、すぐに沈殿が生じた。懸濁液を1時間攪拌し、次に、酢酸エチル (3x125mL) で抽出した。合した有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、3-オキソ-2-(フェニルヒドラゾノ)ペンタン二酸ジメチルエステルを、ヒドラゾンについてのEおよびZ異性体の混合物から成る赤色油状物 (5.58g、定量的) として得た。

30

1H NMR $CDCl_3$ (singlets, 8H), 7.1-7.5 (m, 5H), 12.8 (s, 1H).

【実施例 24】

【0083】

メチル 4-ヒドロキシ-6-オキソ-1-フェニル-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキシレート

3-オキソ-(2-フェニルヒドラゾノ)ペンタン二酸ジメチルエステル (12.5mmol) を、ジクロロベンゼンに溶解し、24時間にわたって加熱還流し、次に、室温に冷ました。溶媒を蒸発させ、残渣をエーテルと共にトリチュレートして、メチル 4-ヒドロキシ-6-オキソ-1-フェニル-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキシレートをベージュ色固形物として得た (2.4g、78%)。

40

1H NMR $CDCl_3$ 4.0 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 5H), 10.3 (s, 1H).

【実施例 25】

【0084】

4-ヒドロキシ-6-オキソ-1-フェニル-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸

メチル 4-ヒドロキシ-6-オキソ-1-フェニル-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボキシレート (0.8g、3.24mmol) を、水酸化ナトリウム溶液 (2.0M、20mL) に懸濁し、1時間にわたって加熱還流した。混合物を室温に冷まし、2M塩酸で酸性化し、酢酸エチル (3x15mL) で抽出した。合した有機抽出物を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて

50

、4-ヒドロキシ-6-オキソ-1-フェニル-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸を黄色固形物として得た (0.6g、80%)。

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 6.3 (s, 1H), 7.35-7.7 (m, 5H).

【実施例 26】

【0085】

5-ヒドロキシ-2-フェニル-2H-ピリダジン-3-オン

4-ヒドロキシ-6-オキソ-1-フェニル-1,6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸 (400mg、1.72mmol) を、マイクロ波により 270 で 3 分間加熱した。得られた黒色混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム (15mL) で抽出した。炭酸水素ナトリウム溶液を、濃塩酸で酸性化し、酢酸エチル (3x15mL) で抽出した。合した有機抽出物を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、粗固形物 (300mg) を得た。これを、10g SPE カートリッジ (ジクロロメタン / 酢酸エチル (80 : 20 60 : 40) で溶離) で精製して、5-ヒドロキシ-2-フェニル-2H-ピリダジン-3-オン (60mg) をベージュ色固形物として得た。

$^1\text{H NMR}$ D_6DMSO 6.05 (d, 1H, $J = 2.7\text{ Hz}$), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.85 (d, 1H, $J = 2.7\text{ Hz}$), 11.6 (s, 1H).

【0086】

以下の化合物も、本発明の方法において活性である：

2-(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-2H-ピリダジン-3-オン

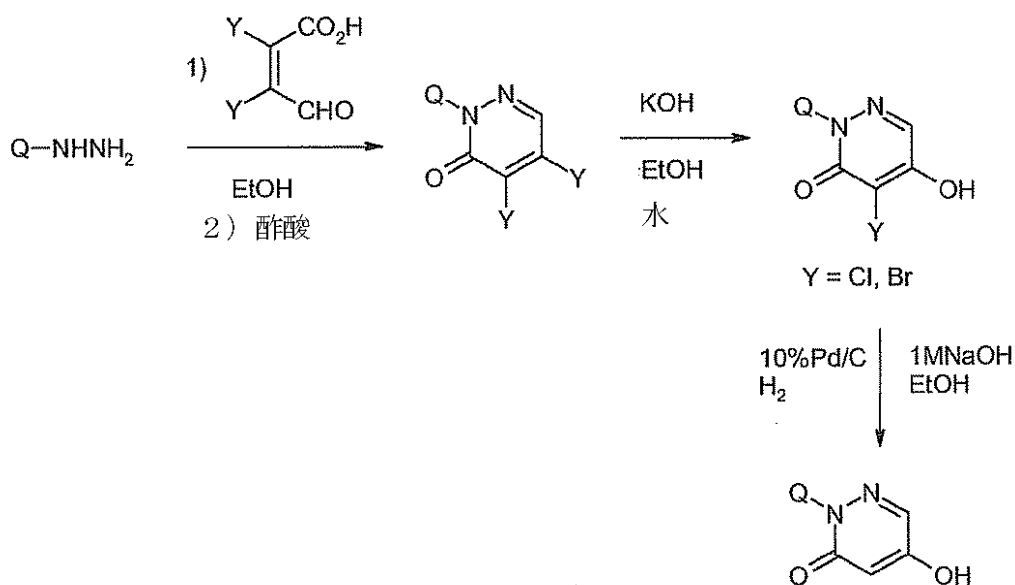
5-ヒドロキシ-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピリダジン-3-オン

【0087】

下記の合成は、J. Het. Chem. 1989, 26, 169-176 に記載されている。

【化 20】

反応式



【実施例 27】

【0088】

2-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシピリダジン-3-オン

4-プロモ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシピリダジン-3-オン (0.6g、1.98mmol) を、エタノール (50mL) に溶解し、1M 水酸化ナトリウム (4mL) を添加した。炭素上 10% パラジウム (0.15g) を添加し、フラスコを、攪拌しながら、水素 (バルーン) 雰囲気にした。反応混合物を一晩にわたって室温で攪拌した。ハイフロ (Hyflo) を使用して触媒を濾過によって除去し、蒸発乾固した。2M 塩酸を添加し、酢酸エチルに抽出した。水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、濾液を蒸発させて、白色固形物

を得た。ジエチルエーテルと共にトリチュレートして、生成物を白色固形物として得た (0.32g、72%)。

^1H NMR DMSO-d₆ 12.2 (br s, 1H), 7.9 (d, 1H, J = 3Hz), 7.3 (m, 5H), 6.1 (d, 1H, J = 3Hz)

【0089】

下記の化合物も同様の方法で生成した：

2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシピリダジン-3-オン

^1H NMR DMSO-d₆ 11.8 (br s, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 2.5Hz), 7.4 (m, 4H), 6.1 (d, 1H, J = 2.5Hz)

【実施例28】

10

【0090】

4-ブロモ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシピリダジン-3-オン

4,5-ジブロモ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピリダジン-3-オン(1.5g、0.0041mol)を、エタノール(50mL)に懸濁し、水(8mL)中の水酸化カリウム(0.8g、0.0123mol)を添加した。4時間にわたって攪拌しながら還流した。蒸発させて量を減らし、水で希釈した。濃塩酸でpH2に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、濾液を蒸発させて、オレンジ色固形物を得た。ジエチルエーテルと共にトリチュレートして、デシケーターで乾燥して、生成物をクリーム色固形物として得た(0.7g、56%)。

^1H NMR DMSO-d₆ 12.5 (br s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.35 (m, 3H); ^{19}F NMR 110

20

【0091】

以下の化合物も同様の方法で生成した：

4-ブロモ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-ヒドロキシピリダジン-3-オン

^1H NMR DMSO-d₆ 7.9 (s, 1H), 7.5 (m, 3H); ^{19}F NMR 117, 126

4-ブロモ-2-(2,5-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシピリダジン-3-オン

^1H NMR DMSO-d₆ 7.9 (s, 1H), 7.8 (d, 1H, J = 2.5Hz), 7.7 (d, 1H, J = 8.5Hz), 7.6 (d, d, 1H, J = 2.5, 8.5Hz)

【実施例29】

【0092】

4,5-ジブロモ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)ピリダジン-3-オン

30

ムコブロム酸(2.8g、0.011mol)をエタノール(75mL)に溶解し、3,5-ジフルオロフェニルヒドラジンヒドロクロリド(1.8g、0.01mol)を添加した。30分後、トリエチルアミン(1.4mL、0.01mol)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。蒸発させて量を減らし、残渣を氷酢酸(80mL)に懸濁させた。一晩にわたって攪拌しながら還流して、褐色溶液を得た。蒸発乾固し、メタノールと共にトリチュレートして、所望の生成物を淡褐色固形物として得た(3.4g、93%)。

^1H NMR DMSO-d₆ 8.3 (s, 1H), 7.4 (m, 3H); ^{19}F NMR 109

【0093】

以下の化合物も同様の方法で生成した：

4,5-ジブロモ-2-(2,5-ジクロロフェニル)ピリダジン-3-オン

40

^1H NMR DMSO-d₆ 7.9 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.4 (m, 2H)

4,5-ジブロモ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ピリダジン-3-オン

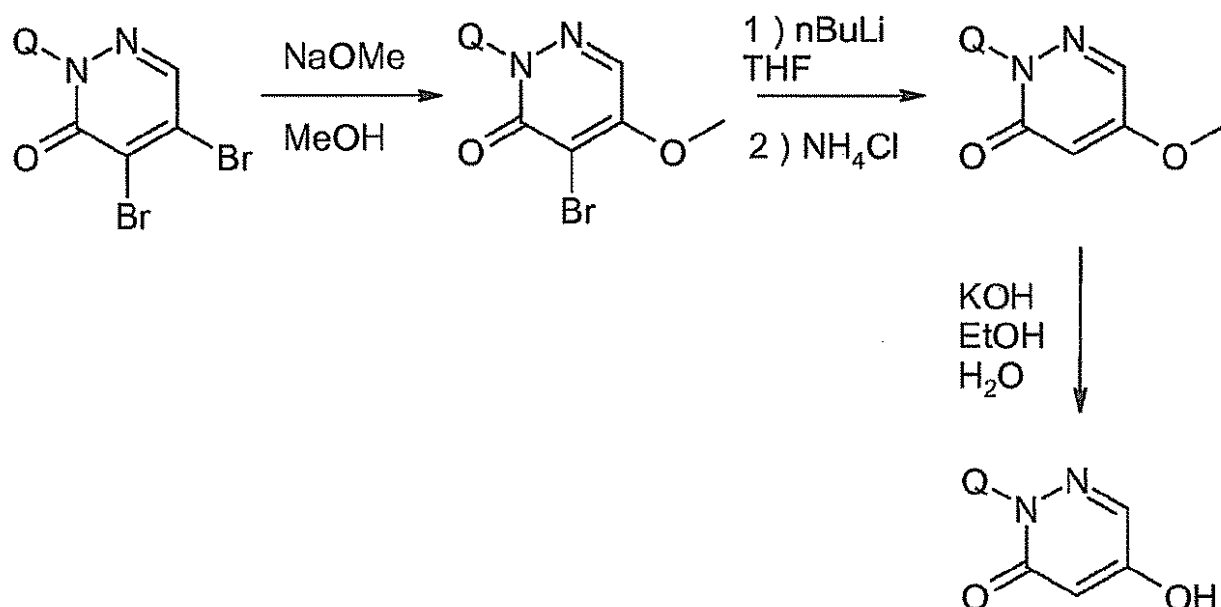
^1H NMR DMSO-d₆ 8.35 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.7 (m, 2H)

4,5-ジブロモ-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピリダジン-3-オン

^1H NMR DMSO-d₆ 8.35 (s, 1H), 7.5 (m, 3H)

【化 2 1】

反応式



10

20

【実施例 3 0】

【0094】

2-(3,5-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシピリダジン-3-オン

2-(3,5-ジクロロフェニル)-5-メトキシピリダジン-3-オン (0.25g、0.92mmol) を、エタノール (40mL) に懸濁し、水 (5mL) 中の水酸化カリウム (0.12g、1.8mmol) を添加した。一晩にわたって攪拌しながら還流して、黄色溶液を得た。蒸発乾固し、2M塩酸を添加した。酢酸エチル (x2) で抽出し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、蒸発させて、黄色固形物を得た。ジクロロメタンと共にトリチュレートして、淡黄色固形物を得た (0.1g、42%)。

30

¹H NMR DMSOd6 7.75 (d, 1H, J = 3Hz), 7.6 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 6.25 (d, 1H, J = 3Hz)

【0095】

下記の化合物も同様の方法で生成した：

2-(2,5-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシピリダジン-3-オン

¹H NMR DMSOd6 10.9 (br s, 1H), 7.7 (d, 1H, J = 3Hz), 7.4 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 6.2 (d, 1H, J = 3Hz)

【実施例 3 1】

【0096】

2-(3,5-ジクロロフェニル)-5-メトキシピリダジン-3-オン

4-プロモ-2-(3,5-ジクロロフェニル)-5-メトキシピリダジン-3-オン (2.5g、0.0071mol) を、THF (250mL) に溶解し、窒素下に -50 ° に冷却した。1.6M n-ブチルリチウム (6.7 mL、0.011mol) を攪拌しながら滴下した。1時間にわたって -20 ° に温めた。1当量の 1.6M n-ブチルリチウム (4.4mL、0.0071mol) を滴下した。-20 ° で 30 分間攪拌した。塩化アンモニウム溶液に注ぎ、15 分間攪拌した。EtOAc (x2) で抽出し、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、褐色固形物 (3.0g) を得た。MPLC (シリカ、ジクロロメタン : EtOAc 9 : 1 で溶離) によって精製して、黄色固形物を得た (0.25g、13%)。純粋でない生成物を、次の反応に直接使用した。

40

¹H NMR DMSOd6 7.7 (d, 1H, J = 3Hz), 7.6 (d, 2H, J = 2Hz), 7.5 (d, 1H, J = 2Hz)

50

), 6.2 (d, 1H, J = 3Hz)

【 0 0 9 7 】

下記の化合物も同様の方法で生成した：

2-(2,5-ジクロロフェニル)-5-メトキシピリダジン-3-オン

¹H NMR DMSOd6 7.95 (d, 1H, J = 3Hz), 7.75 (d, 1H, J = 2.5Hz), 7.7 (d, 1H, J = 8Hz), 7.6 (d, d, 1H, J = 2.5, 8Hz), 6.45 (d, 1H, J = 3Hz)

【 実施例 3 2 】

【 0 0 9 8 】

4-プロモ-2-(3,5-ジクロロフェニル)-5-メトキシピリダジン-3-オン

ナトリウム (0.28g、0.012mol) をメタノール (100mL) に溶解し、メタノール (60mL) 中の4,5-ジプロモ-2-(3,5-ジクロロフェニル)ピリダジン-3-オン (4.0g、0.01mol) の懸濁液を添加した。一晩にわたって還流した。蒸発乾固し、水を添加した。固形物を濾過によって取り、デシケーターで乾燥させた。エーテルと共にトリチュレートし、デシケーターで乾燥させた (3.1g、89%)。

¹H NMR DMSOd6 8.35 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 4.15 (s, 3H)

【 0 0 9 9 】

下記の化合物も同様の方法で生成した：

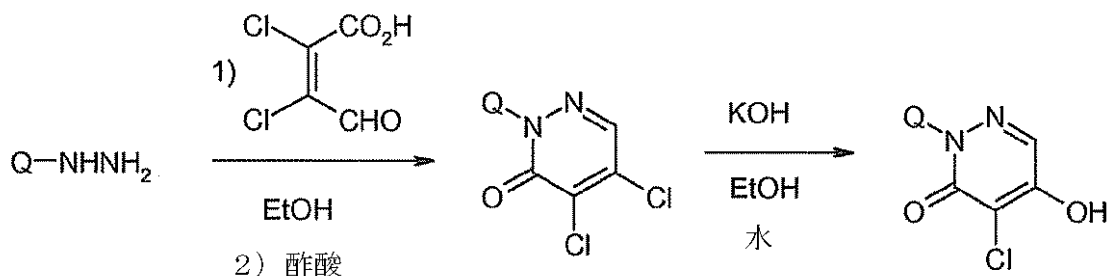
4-プロモ-2-(2,5-ジクロロフェニル)-5-メトキシピリダジン-3-オン

¹H NMR DMSOd6 8.35 (s, 1H), 7.8 (d, 1H, J = 2.5Hz), 7.7 (d, 1H, J = 8.5Hz), 7.65 (d of d, 1H, J = 2.5, 8Hz), 4.15 (s, 3H)

【 0 1 0 0 】

【 化 2 2 】

反応式



【 実施例 3 3 】

【 0 1 0 1 】

4-クロロ-2-フェニル-5-ヒドロキシピリダジン-3-オン

4,5-ジクロロ-2-フェニルピリダジン-3-オン (2.4g、0.01mol) をエタノール (50mL) に懸濁し、水 (20mL) 中の水酸化カリウム (2.0g、0.03mol) を添加した。4時間にわたって還流した。蒸発乾固し、水を添加した。濃塩酸でpH2に酸性化した。濾過によって生成物を淡黄褐色固形物として取り、デシケーターで乾燥させた (2.1g)。0.5gを取り、メタノールに溶解し、濾過し、蒸発させた。エーテルと共にトリチュレートして、生成物をクリーム色固形物として得た (0.4g、76%)。

¹H NMR DMSOd6 7.9, (s, 1H), 7.5 (m, 4H), 7.4 (m, 1H)

【 実施例 3 4 】

【 0 1 0 2 】

4,5-ジクロロ-2-フェニルピリダジン-3-オン

ムコクロル酸 (9.3g、0.055mol) をエタノール (60mL) に溶解し、フェニルヒドラジン (5.4g、0.05mol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。蒸発させて量を減らし、残渣を氷酢酸 (60mL) に懸濁させた。3時間にわたって攪拌しながら還流させた。蒸

発乾固し、メタノールと共にトリチュレートして、所望の生成物を淡褐色固形物として得た (11.0g、91%)。

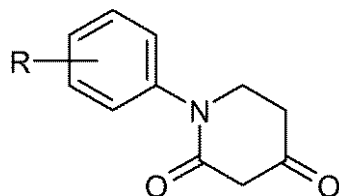
^1H NMR DMSO-d₆ 7.95 (s, 1H), 7.5 (m, 4H), 7.4 (m, 1H)

【 0 1 0 3 】

以下の化合物も、本発明の方法により緑内障または高眼圧の処置に有効であることが見出された。

【 0 1 0 4 】

【 化 2 3 】



R = H; 2-CO₂H, 5-Cl

10

H Nishino et al. Tetrahedron, 2005, 11107-11124

H Nishino et al. Heterocyclic Comm. 2005, 11, 379-384

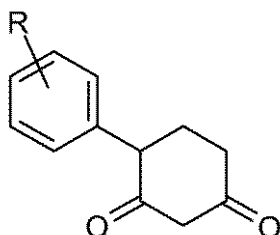
Bekhli et al. Chem. Heterocyclic Compds. Engl. Trans. 1970, 6, 814

20

【 0 1 0 5 】

シクロヘキサン - 1,3 - ジオン

【 化 2 4 】



30

R = H, 4-OMe

EP 291114 (R = H, 4-OMe), US 4546104, US 4795488 (R = 2-F)

Bergmann et al. J. Am. Chem. Soc. 1953, 3226 参照

40

R = 3,4-ジOMe

Synthesis 1980, 394-397 参照

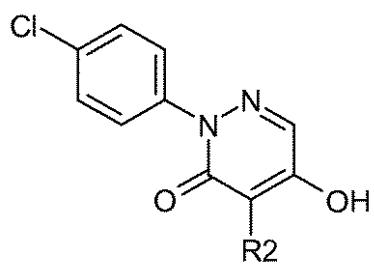
R = 4-Cl

J. Med. Chem. 1981, 1006-1010 参照

【 0 1 0 6 】

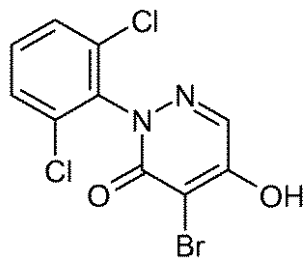
ピリダジン - 3 - オン

【化 2 5】



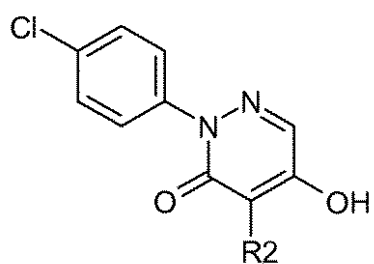
Nissan, EP 210647

R2 = H, Cl



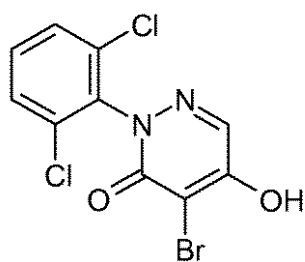
Pharmacia, WO2005007632

10



Nissan, EP 210647

R2 = H, Cl

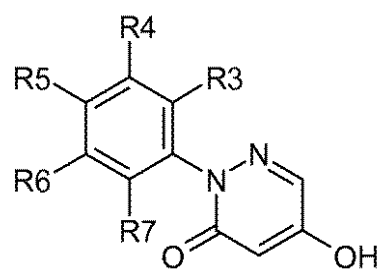


Pharmacia, WO2005007632

20

【 0 1 0 7 】

【化 2 6】



i) R3, R4, R5, R6, R7 = H

30

ii) R3 = CF₃, R4-R7 = H

iii) R4 = CF₃, R3, R5-R7 = H

iv) R5 = Cl, R3, R4, R6, R7 = H

i) Maier et al. Helv. Chim. Acta. 1954, 37, 523

10

ii),iii),iv) J. Het. Chem. 1989, 26, 169-176; J. Het. Chem. 1990, 27, 471-477

i) R3, R4, R5, R6, R7 = H

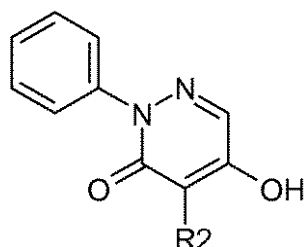
iii) R4 = CF₃, R3, R5-R7 = H

ii) R4 = CF₃, R3, R5-R7 = H; iv) R5 = Cl, R3, R4, R6, R7 = H

20

【 0 1 0 8 】

【 化 2 7 】



30

R2 = OMe

Chem. Pharm. Bull. 1971, 1635

1972, 747

R2 = SEt

Collect. Czech. Chem. Comm. 1980, 45,

127

【 0 1 0 9 】

異なる医薬組成物を調製し、使用して、実質的に同様の結果が得られうることは、当業者に明らかである。すなわち、他のアブノーマル・カンナビジオール化合物も、動物の眼圧降下に有効であり得、本発明の範囲に包含される。また、米国特許出願公開第2005/0282912号のアブノーマル・カンナビジオール化合物と同様に、本発明の新規化合物を、哺乳動物眼に神経保護を提供する方法に使用し得る。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 1 1 0 】

【 図 1 】 眼圧に対するアブノーマル・カンナビジオールの効果を示す。

【 図 2 】 眼圧に対する実施例4の化合物の効果を示す。

【 図 3 】 眼圧に対する実施例3の化合物の効果を示す。

【 図 4 】 眼圧に対する実施例6の化合物の効果を示す。

【 図 5 】 眼圧に対する実施例5の化合物の効果を示す。

【図 1】

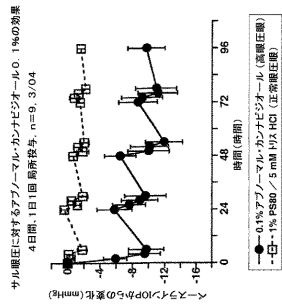
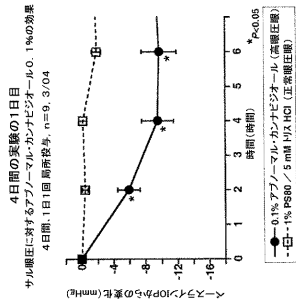


FIGURE 1



【図 2】

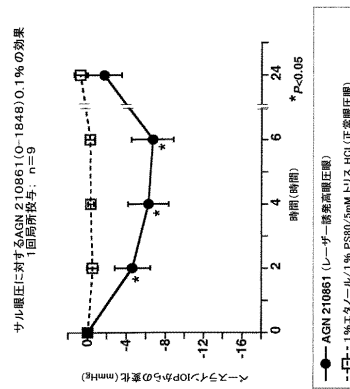
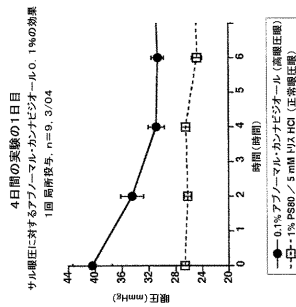
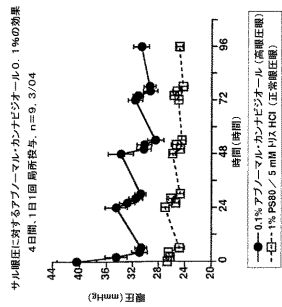


FIGURE 2



【図 3】

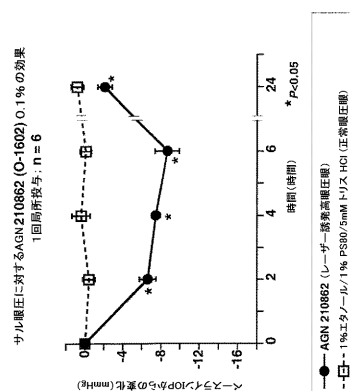
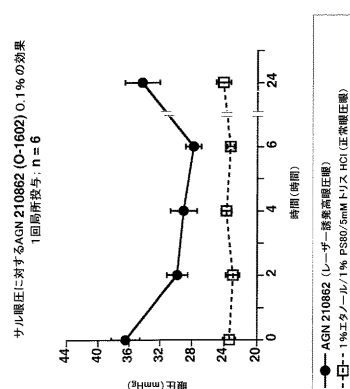


FIGURE 3



【図 4】

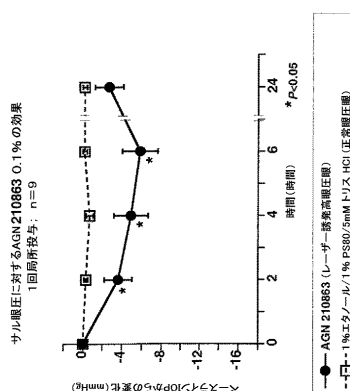
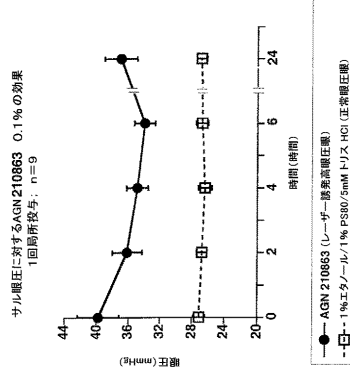


FIGURE 4



【図 5】

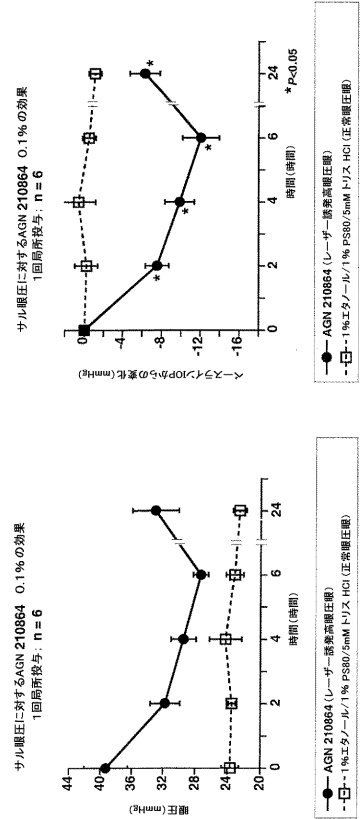


FIGURE 5

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/067267

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/05 A61K31/34 A61K31/35 A61K31/381 A61K31/382
 A61K31/4353 A61K31/44 A61K31/4427 A61K31/445 A61K31/4523
 A61K31/50 A61K31/501 A61K31/502 C07C39/08 C07D211/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07C C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/007227 A (ALLERGAN INC [US]; CHEN JUNE [US]; WOODWARD DAVID F [US]) 19 January 2006 (2006-01-19) page 10; example 1	1-5, 11-28,31
X	US 2005/282902 A1 (CHEN JUNE [US] ET AL) 22 December 2005 (2005-12-22) cited in the application page 3; example 1	1-5, 11-28,31
X	WO 2006/001982 A (UNIV WASHINGTON [US]; MILBRANDT JEFFREY [US]; ARAKI TOSHIYUKI [JP]; SA) 5 January 2006 (2006-01-05) page 3	1,11-13
	----- -/-	

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

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 August 2007

Date of mailing of the international search report

07/02/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Renard, Delphine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/067267

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/091189 A (UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH [US]; MARTIN BILLY R [US]; RAZDAN RAJ K [US]) 6 November 2003 (2003-11-06) page 37 pages 5-6	11-15, 25-28,31
X	US 2003/180234 A1 (LOVE ARTHUR RAY [US] ET AL) 25 September 2003 (2003-09-25) paragraph [0056]; claims 1,7 page 6	11-15, 25-27
X	US 2002/161041 A1 (BROWNING ANDREW FRANCIS [SE] ET AL) 31 October 2002 (2002-10-31) examples 7,12,16,19,22 pages 22-28	11-15, 25-27
X	DE 28 39 836 A1 (PFIZER) 15 March 1979 (1979-03-15) page 49; claims 27,38; table II	11-15, 25-27
X	PISANENKO D A ET AL: "ANTI MICROBIAL ACTIVITY OF CYCLO ALKENYL PHENOLS AND 4-ALPHA ARYLCYCLOPENTYL PHENOLS" PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL (ENGLISH TRANSLATION OF KHIMIKO-FARMATSEVTICHESKII ZHURNAL), vol. 10, no. 10, 1976, page (1977), XP009087632 ISSN: 0091-150X examples 1c,1d	11,25-27
X	ROGER ADAMS, HANS WOLFF, C. K. CAIN, J. H. CLARK: "Structure of cannabidiol. IV. The position of the linkage between the two rings" J. AM. CHEM. SOC., vol. 62, 1940, XP002445502 page 1774 - page 1775	25-27
X	US 2002/137961 A1 (BRADLEY STUART E [GB] ET AL) 26 September 2002 (2002-09-26) example 21 page 13 - page 18	11-15, 25-27
	----- -/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/067267

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; FUJIKAWA, FUKUJIRO ET AL: "Antiseptics for foods. LXXIII. 3-Halo-4-hydroxy benzoic acid esters, 4-alkylresorcinol, 4-arylresorcinol, 5-alkyl-2,4-dihydroxybenzaldehyde, 5-alkyl-3-chloro-2,4-dihydroxybenzaldehyde 4-aryl-6-chlororesorcinol, and phenylaminothioformic acid esters as a preservative for sake" XP002445503 retrieved from STN Database accession no. 1972:460212 abstract & YAKUGAKU ZASSHI, 92(6), 768-71 CODEN: YKKZAJ; ISSN: 0031-6903, 1972,	11-14, 25-27
X	ARNOLDI, ANNA; BIZZOZERO, NICOLETTA; MERLINI, LUCIO; RAGG, ENZIO; ROSSI, ALESSANDRO C.: "ANALOGUES OF CANNABINOIDS. SYNTHESIS OF N-HETEROCYCLIC DERIVATIVES OF OLIVETOL" J. CHEM. RES. MINIPRINT, 1983, XP009087450 example 13d	25,29
Y		1,6
X	EP 0 119 087 A1 (PFIZER [US]) 19 September 1984 (1984-09-19) claims 1,9	11-13,25
P,X	WO 2007/008548 A (SIRTRIS PHARMACEUTICALS INC [US]; MILBURN MICHAEL [US]; MILNE JILL [US] 18 January 2007 (2007-01-18) claim 106; table 3 page 262	1,11-14
Y	EP 0 492 904 A (MERCK SHARP & DOHME [GB]) 1 July 1992 (1992-07-01) page 7; claims 1,7,8	1-6, 8-29,31, 32
Y	YORIO T ET AL: "New therapies for glaucoma: Are they all up to the task?" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS 2004 UNITED KINGDOM, vol. 14, no. 12, 2004, pages 1743-1762, XP002445504 ISSN: 1354-3776 page 1751 the whole document	1-6, 8-29,31, 32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/067267**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-6, 8-10 and 16-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

see annex

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2007/067267

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-2 (partially), 3-6, 8, 9-13 (partially), 14, 15-25 (partially), 26-29, 31, 32 (partially)

Compounds defined by Q attached to a non-heterocyclic ring (such as phenyl, cyclohexene and cyclohexadiene), their pharmaceutical composition and their use alone or optionally combined with a second drug to treat glaucoma.

2. claims: 1-2 (partially), 7, 9-13 (partially), 15-25 (partially), 30, 32 (partially)

Compounds defined by Q attached to a heterocyclic ring (such as pyridine, pyridazine and partially hydrogenated derivatives), their pharmaceutical composition and their use alone or optionally combined with a second drug to treat glaucoma.

3. claims: 1, 11-13, 15- 24 (all the claims are partially)

Compounds defined by Q and Y forming a condensed ring their pharmaceutical composition and their use alone or optionally combined with a second drug to treat glaucoma.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/067267

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006007227	A	19-01-2006	AU 2005262652 A1 CA 2570853 A1 EP 1765315 A2	19-01-2006 19-01-2006 28-03-2007
US 2005282902	A1	22-12-2005	NONE	
WO 2006001982	A	05-01-2006	AU 2005257883 A1 CA 2567848 A1 EP 1755391 A2	05-01-2006 05-01-2006 28-02-2007
WO 03091189	A	06-11-2003	AU 2002326312 A1 CA 2483072 A1	10-11-2003 06-11-2003
US 2003180234	A1	25-09-2003	NONE	
US 2002161041	A1	31-10-2002	NONE	
DE 2839836	A1	15-03-1979	AR 224618 A1 AT 361455 B AT 658778 A AU 513523 B2 AU 3981878 A CA 1110261 A1 CH 635812 A6 DK 400878 A ES 473288 A1 ES 8100795 A1 ES 480150 A1 FI 782794 A FR 2402639 A1 GB 2004870 A GR 74134 A1 HK 13284 A IE 47187 B1 IL 55556 A IN 150334 A1 IT 1099054 B JP 1171131 C JP 54048741 A JP 57058329 B KE 3352 A LU 80220 A1 MX 5306 E MY 9485 A NL 7809274 A NL 8303358 A NO 783087 A NO 792840 A NZ 188391 A PH 15252 A PH 16597 A SE 431085 B SE 7809060 A	30-12-1981 10-03-1981 15-08-1980 04-12-1980 20-03-1980 06-10-1981 29-04-1983 14-03-1979 01-03-1980 16-02-1981 01-09-1980 14-03-1979 06-04-1979 11-04-1979 06-06-1984 24-02-1984 11-01-1984 30-11-1982 11-09-1982 18-09-1985 17-10-1983 17-04-1979 09-12-1982 16-12-1983 21-04-1980 14-06-1983 31-12-1985 15-03-1979 01-02-1984 14-03-1979 14-03-1979 31-05-1984 02-11-1982 22-11-1983 16-01-1984 14-03-1979
US 2002137961	A1	26-09-2002	US 2003190298 A1	09-10-2003
EP 0119087	A1	19-09-1984	DE 3474445 D1 DK 113984 A	10-11-1988 15-09-1984

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/067267

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0119087	A1	GR 81837 A1	12-12-1984
		IE 57030 B1	25-03-1992
		JP 1429302 C	09-03-1988
		JP 59176255 A	05-10-1984
		JP 62037034 B	10-08-1987
		US 4529732 A	16-07-1985
WO 2007008548	A	18-01-2007	NONE
EP 0492904	A	01-07-1992	CA 2058258 A1
		JP 5025167 A	22-06-1992
			02-02-1993

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 211/86	(2006.01)	C 0 7 D 211/86	
C 0 7 D 237/16	(2006.01)	C 0 7 D 237/16	
C 0 7 D 211/70	(2006.01)	C 0 7 D 211/70	
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
C 0 7 C 39/42	(2006.01)	C 0 7 C 39/42	
C 0 7 C 43/215	(2006.01)	C 0 7 C 43/215	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(72)発明者 ジューン・チェン

アメリカ合衆国 9 2 6 7 5 カリフォルニア州サン・フアン・キャピストラーノ、ピア・ロス・アルボレス 2 8 7 7 1 番

(72)発明者 ハンス・フリーリ

英国シービー 1 0 ・ 1 ビーティ、エセックス、ブリッジ・ストリート 3 5 番

(72)発明者 サイモン・ペティット

英国シーオー 2 ・ 8 ユーキュー、エセックス、コルチェスター、クイーンズランド・ドライブ 7 2 番

F ターム(参考) 4C054 AA02 AA05 BB01 CC02 CC03 DD05 DD12 DD23 EE01 FF04
FF23
4C086 AA01 AA02 BC16 BC41 MA01 MA04 MA08 MA17 MA58 NA14
ZA33
4C206 AA01 AA02 CA19 CA27 MA01 MA04 MA14 MA37 MA78 NA14
ZA33
4H006 AA01 AA03 AB20 FC22 FC52 FC76 FE13