

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4603794号
(P4603794)

(45) 発行日 平成22年12月22日 (2010.12.22)

(24) 登録日 平成22年10月8日 (2010.10.8)

(51) Int. Cl.	F I
C07D 401/08 (2006.01)	C07D 401/08
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14
A61K 31/444 (2006.01)	A61K 31/444
A61K 31/497 (2006.01)	A61K 31/497
A61K 31/501 (2006.01)	A61K 31/501

請求項の数 10 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-545647 (P2003-545647)	(73) 特許権者	399050909
(86) (22) 出願日	平成14年11月18日 (2002.11.18)		サノフィーアベンティス
(65) 公表番号	特表2005-509678 (P2005-509678A)		フランス75013パリ、アヴェニュー・ドゥ
(43) 公表日	平成17年4月14日 (2005.4.14)		・フランス 174番
(86) 国際出願番号	PCT/FR2002/003929	(74) 代理人	100065248
(87) 国際公開番号	W02003/044010		弁理士 野河 信太郎
(87) 国際公開日	平成15年5月30日 (2003.5.30)	(72) 発明者	バローニ, マルコ
審査請求日	平成17年11月11日 (2005.11.11)		イタリア、アイ-20010 ヴァンザゴ
(31) 優先権主張番号	01/14897		-ミラノ、ヴィア ウンベルト アイ エ
(32) 優先日	平成13年11月19日 (2001.11.19)		ヌ° 9
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(72) 発明者	ボウリー, ベルナルド
前置審査			フランス、エフ-34980 セントーゲ
			リードゥーフェスク、リュ デ ラ コ
			リネ、678

最終頁に続く

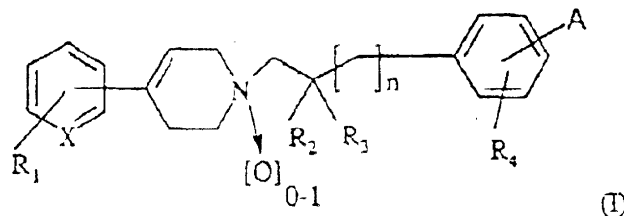
(54) 【発明の名称】 TNF活性を有する含窒素テトラヒドロピリジルーアルキルヘテロ環

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1) :

【化1】



[式中

XはNまたはCHを表し ;

R₁は水素もしくはハロゲン原子またはCF₃基を表し ;

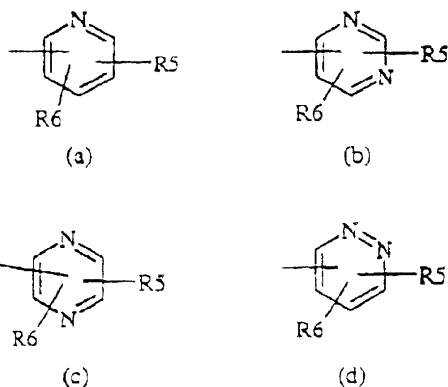
R₂およびR₃は独立して水素原子または(C₁~C₄)アルキル基を表し ;

R₄は水素原子または(C₁~C₄)アルキル基を表し ;

nは0または1であり ;

Aは式(a)~(d) :

【化2】



10

(式中、 R_5 および R_6 は互いに独立して、水素原子または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルもしくは $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ基を表す)

の含窒素ヘテロ環を表す]

の化合物、およびそのN-オキサイド、ならびにそれらの塩または溶媒和物。

【請求項2】

n が0である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_2 および R_3 がそれぞれ水素である、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項4】

R_1 が CF_3 基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

X がCHであり、 R_1 がベンゼンの3位にある、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

X がNであり、そのようにして形成されたピリジンが2、6位で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

フェニル環が、3位において含窒素ヘテロ環Aにより置換されている、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項8】

N-オキサイド誘導体の形態にある、請求項1~7のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項9】

1-[2-(4-(3-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-(2-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-(4-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-(6-メチルピリジ-3-イル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

40

1-[2-(3-(3-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(4-(5-ピリミジニル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3-(4-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3-(2-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3-(2-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジ-2-イル)-1,2

50

,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3-(2-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3-(4-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(6-クロロピリジ-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3-(2-ピラジニル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3-(6-メチル-3-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3-(2-ピリミジニル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3-(3-ピリダジニル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3-(3-ピリジル)-4-メチルフェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

1-[2-(3-(4-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 1-オキサイド；

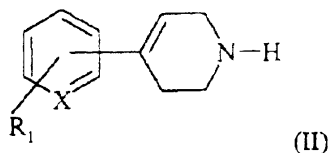
1-[2-(3-(4-ピリジル-1-オキサイド)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

から選択される化合物、それらの塩およびそれらの溶媒和物。 20

【請求項 10】

式(II)：

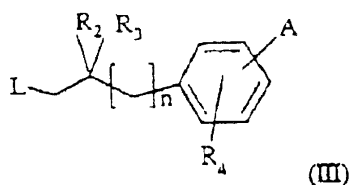
【化 3】



(式中、XおよびR₁は上記で定義したとおりである)

の化合物を式(III)：

【化 4】



(式中、R₂、R₃、R₄、nおよびAは上記で定義したとおりであり、Lは脱離基である)

の化合物と反応させ、式(1)の化合物を単離して、その塩もしくは溶媒和物またはそのN-オキサイド誘導体に任意に変換することを特徴とする、式(1)の化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な含窒素(テトラヒドロピリジル)(アルキル)ヘテロ環、特に含窒素単環ヘテロ環、それらを含む医薬組成物、およびそれらの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

国際公開98/25903号は、アルツハイマー病の治療のための1-フェニルアルキル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを開示している。

国際公開01/29026号は、TNF- (腫瘍壊死因子)に対する阻害活性を有するフェニル-お

10

20

30

40

50

よびピリジルテトラヒドロピリジンを開示している。

Bourrieら(Proc. Natl. Acad. Sci., 1999, 96(22)、12855~12859)は、実験的自己免疫脳脊髄炎(EAE)モデルにおける、およびTNF- α の調節における、SR 57746 (1-(2-(ナフチ-2-イル)エチル)-4-(3-トリフルオロメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン)として知られる化合物の活性を示している。

【0003】

TNF- α は、免疫、炎症、細胞増殖、線維症などのメディエーターとして近年、興味が増してきているサイトカインである。このメディエーターは、炎症性滑液膜組織中に広範に存在し、自己免疫の病因に重要な役割を及ぼす(Annu. Rep. Med. Chem., 1997, 32, 241~250)。

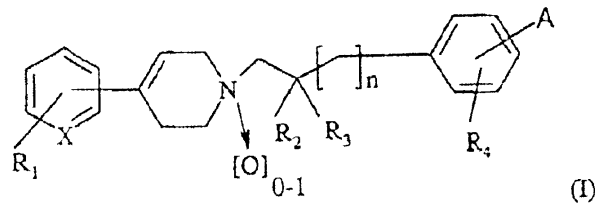
【0004】

今回、含窒素単環ヘテロ環誘導体により置換された、いくつかのテトラヒドロピリジンがTNF- α の調節に有効な活性を有することが見出された。

【0005】

よって、本発明は、その一つの観点によると、式(1)：

【化1】



[式中

XはNまたはCHを表し；

R₁は水素もしくはハロゲン原子またはCF₃基を表し；

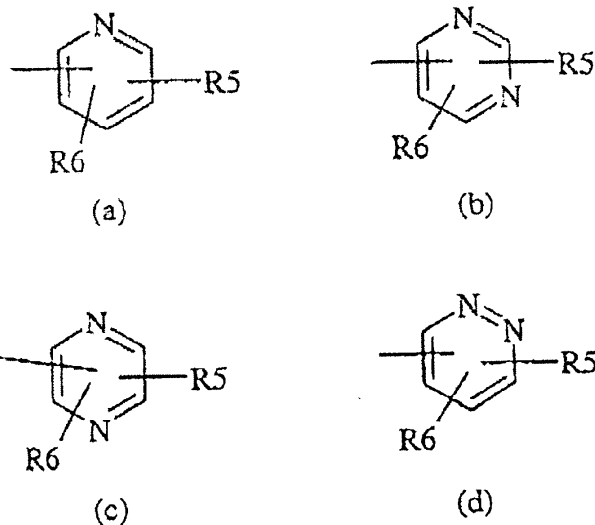
R₂およびR₃は独立して水素原子または(C₁~C₄)アルキル基を表し；

R₄は水素原子または(C₁~C₄)アルキル基を表し；

nは0または1であり；

Aは式(a)~(d)：

【化2】



(式中、R₅およびR₆は互いに独立して、水素原子または(C₁~C₄)アルキルもしくは(C₁~C₄)アルコキシ基を表す)

の含窒素ヘテロ環を表す]

の(テトラヒドロピリジル)(アルキル)ベンゾジアジン、およびそのN-オキサイド、ならびにそれらの塩または溶媒和物に関する。

10

20

30

40

50

【0006】

本明細書において、「 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル」の語は、飽和で直鎖状または分岐鎖状の $C_1 \sim C_4$ 炭化水素の一価の基を意味し、「 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ」の語は、酸素原子を介して結合した、飽和で直鎖状または分岐鎖状の $C_1 \sim C_4$ 炭化水素の一価の基を意味する。

本明細書において、「ハロゲン」の語は、塩素、臭素、ヨウ素およびフッ素から選択される原子を意味する。

【0007】

式(I)の好ましい化合物は、 n が0であるものである。

他の好ましい化合物は、 R_2 および R_3 が水素であるものである。

他の好ましい化合物は、 R_1 が CF_3 基であるものである。

他の好ましい化合物は、 X がCHであり、 R_1 がベンゼンの3位にあるものである。

他の好ましい化合物は、 X がCHであり、 R_1 が CF_3 基であるものである。

他の好ましい化合物は、 X がNであり、そのようにして形成されたピリジンが2、6位で置換されているものである。

他の好ましい化合物は、フェニル環が、3位において含窒素ヘテロ環Aにより置換されているものである。

【0008】

式(a)~(d)の含窒素ヘテロ環はそれぞれ、ピリジン、ピリミジン、ピラジンまたはピリダジンを表す。本発明によると、これらのヘテロ環は、利用できる位置のいずれか1つの炭素原子を介して、式(I)の分子の残りに結合することができる。

【0009】

本発明によると、式(I)の化合物は、N-オキサイド誘導体として存在することができる。上記の式に示したように、式(I)の化合物は、特にテトラヒドロピリジン上にN-オキサイド基を有することができる；代わりに、N-オキサイド基は(a)~(d)の基の窒素上に存在することができ、そして任意に式(I)の化合物の全ての窒素は、同時に酸化されていることが可能である。

【0010】

本発明による式(I)の化合物の塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫化水素酸塩、2水素リン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩などのような、医薬上許容される無機または有機酸との付加塩、ならびにピクリン酸塩もしくはシュウ酸塩のような、式(I)の化合物の適切な分離または結晶化を可能にする付加塩、あるいは光学活性の酸、例えばカンファスルホン酸およびマンデル酸または置換マンデル酸との付加塩のどちらも含む。

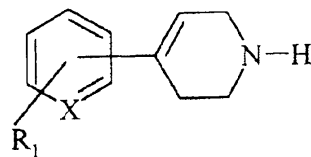
【0011】

R_2 および R_3 の1つが互いに異なる場合の、非対称の炭素による式(I)の化合物の光学的に純粋な立体異性体、ならびにいずれの割合での異性体の混合物も、本発明の部分をなす。

【0012】

式(I)の化合物は、式(II)：

【化3】



(式中、 X および R_1 は上記で定義したとおりである)

の化合物と、式(III)：

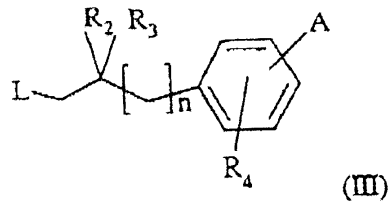
10

20

30

40

【化4】



(式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n およびAは上記で定義したとおりであり、Lは脱離基である)の化合物との縮合反応、式(I)の化合物の単離、そしてその塩もしくは溶媒和物またはそのN-オキサイド誘導体への任意の変換により製造することができる。

10

【0013】

この縮合反応は、通常、不活性有機溶媒中で原料化合物(II)および(III)を混合することにより、常法に従って行われる。

「不活性有機溶媒」の語は、反応に干渉しない溶媒を意味するものと理解される。そのような溶媒は、例えばメタノール、エタノール、プロパン-2-オールまたはブタノールのようなアルコールである。

【0014】

脱離基Lとしては、例えば塩素または臭素原子のようなハロゲン、またはそれ以外にメチルスルホニルオキシ基($\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-O-}$)を用いることが可能である。

【0015】

この反応は、 $-10 \sim$ 反応混合物の還流温度の間の温度で行うことができ、還流温度が好ましい。

20

反応は、プロトン受容体、例えばアルカリカーボネートまたはトリエチルアミンのような3級アミンの存在下で適切に行うことができる。

この反応は、通常、数時間後に終結に導かれる；縮合を完了に導くには、通常、1~6時間で充分である。

【0016】

所望の化合物は、通常、技術に従って、遊離の塩基の形態またはその塩の1つの形態で単離される。遊離の塩基は、アルコール、好ましくはエタノールもしくはイソプロパノールのようなアルコール、1,2-ジメトキシエタン、酢酸エチル、アセトンのようなエーテル、またはヘキサンのような炭化水素のような有機溶媒中での単純な塩化によりその塩の1つに変換することができる。

30

得られた式(I)の化合物は、通常、技術に従って単離され、その塩もしくは溶媒和物またはそのN-オキサイド誘導体に任意に変換される。

【0017】

式(II)の原料化合物は、公知であるか、公知の化合物と同様に製造することができる。

式(III)の原料化合物は新規であり、本発明のさらなる主題を構成する。これらの化合物は、対応する酸またはエステルから、カルボキシ基のアルコール基への還元および通常の方法に従った所望のL基によるOHの置換により製造することができる。代わりに、これらの化合物は、2つの適切に置換されたフェニルおよびヘテロ環のStilleまたはSuzukiカップリングにより製造される；これらのカップリングによると、適切なハロフェニルがそれぞれ、ヘテロ環のトリアルキルスタンナンもしくはジボラン誘導体と反応するか、または逆に、適切なハロヘテロ環がそれぞれ、フェニル環のトリアルキルスタンナンもしくはジボラン誘導体と反応する。カップリングのあと、環は、存在する基を公知の方法に従って変換することにより任意に誘導体化される。含窒素(トリアルキルスタンナン)ヘテロ環化合物の製造の例は、Bioorganic and Medicinal Chemistry、9/2001、2683~2691に報告されている。上記の反応の他の例は、実施例の部分に記録されている。

40

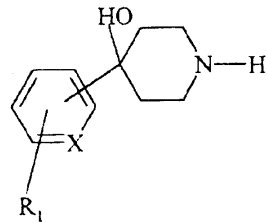
【0018】

代わりに、式(I)の化合物は：

(a) 式(VI)：

50

【化5】



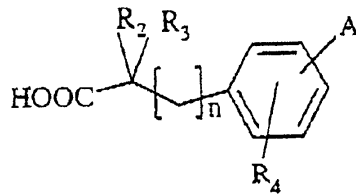
(VI)

(式中、XおよびR₁は上記のように定義される)

の化合物を、式(VII)：

10

【化6】



(VII)

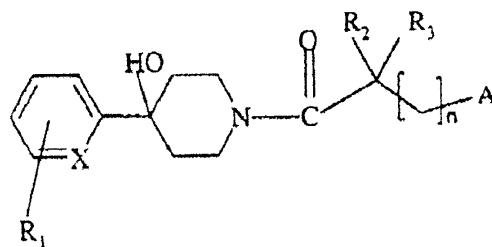
(式中、R₂、R₃、R₄、nおよびAは上記で定義したとおりである)

の酸の官能性誘導体と反応させ、

(b) このようにして得られる式(VIII)：

20

【化7】



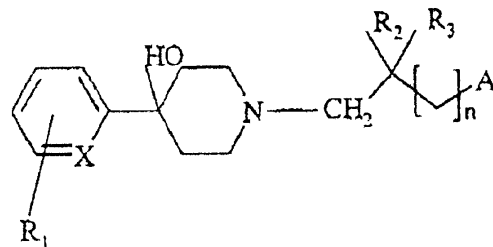
(VIII)

の化合物のカルボニル基を還元し、

30

(c) このようにして得られる式(IX)：

【化8】



(IX)

の中間体ピペリジノールを脱水し、

40

(d) このようにして得られる式(I)の化合物を単離して、それをその塩もしくは溶媒和物またはそのN-オキサイド誘導体の1つに任意に変換することを企てる方法により製造することもできる。

【0019】

工程(a)の反応は、-10 ~ 反応混合物の還流温度の間の温度において、有機溶媒中で適切に行うことができる。

この反応は、式(VII)の酸の官能性誘導体としてクロライドを用いる場合のように、発熱性である場合に冷却条件下で行うことが好ましい。

【0020】

50

上記の式(VII)の酸は新規であり、本発明のさらなる主題を構成する。これらの化合物は、得られた物質から上記のStilleまたはSuzukiカップリングにより、特にフェニル上に存在する置換基を所望の酸基へ変換することにより製造することができる。

【0021】

式(VII)の酸の適切な官能性誘導体として、任意に活性化された(例えばBOP = トリ(ジメチルアミノ)ベンゾトリアゾール-1-イルオキシホスホニウム ヘキサフルオロホスフェートで)遊離の酸、無水物、混合無水物、活性エステルまたは酸ハロゲン化物、好ましくはプロマイドを用いることができる。活性エステルのうち、p-ニトロフェニルエステルが特に好ましいが、メトキシフェニル、トリチル、ベンズヒドリルおよび類似のエステルも適切である。

10

【0022】

反応溶媒としては、メチレンクロライド、ジクロロエタン、1,1,1-トリクロロエタン、クロロホルムなどのようなハロゲン化溶媒を好ましく用いることができるが、用いる反応物に影響を及ぼさないその他の有機溶媒、例えばジオキサン、テトラヒドロフランまたはヘキサンのような炭化水素も同様に用いることができる。

この反応は、プロトン受容体、例えばアルカリカーボネート、またはトリエチルアミンのような3級アミンの存在下に、適切に行うことができる。

【0023】

工程(b)の還元は、ボラン錯体、例えばボラン-ジメチルスルフィド($[\text{CH}_3]_2\text{S}-\text{BH}_3$)、水素化アルミニウムまたはリチウムおよびアルミニウムの複合水素化物のような適切な還元剤を用いて、不活性有機溶媒中で、0 ~ 反応混合物の還流温度の間の温度において、通常の技術に準拠して適切に行うことができる。

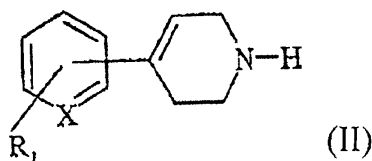
20

「不活性有機溶媒」の語は、反応に干渉しない溶媒を意味するものと理解される。そのような溶媒は、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサンまたは1,2-ジメトキシエタンのようなエーテルである。

【0024】

代わりに、式(I)の化合物は、式(II)：

【化9】

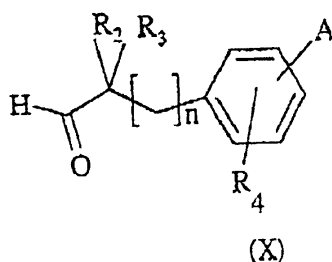


30

(式中、Xおよび R_1 は上記で定義したとおりである)

の化合物と、式(X)：

【化10】



40

(式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、nおよびAは上記で定義したとおりである)

のアルデヒドとから出発する縮合/還元反応、式(I)の化合物の単離およびその塩もしくは溶媒和物またはそのN-オキサイド誘導体の1つへの任意の変換により製造することもできる。

【0025】

縮合/還元反応は、シアノ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤の存在下に、酸性媒

50

体中で、例えばメタノールのようなアルコールのような有機溶媒中で、原料化合物(II)および(X)を混合することにより通常の方法に従って行うことができる。

【0026】

(a)~(d)の基の窒素原子上にN-オキサイド基を有する式(I)の化合物は、式(III)または(X)の化合物のN-オキサイド誘導体から製造することができる。

テトラヒドロピリジンまたはXがNである場合のテトラヒドロピリジンに結合したピリジンの窒素原子上にN-オキサイド基を有する式(I)の化合物は、式(I)の対応する化合物の酸化により製造することができる。この場合、例えば上記の合成により得られるような式(I)の化合物は、通常の方法に従った酸化反応、例えば適切な溶媒中でm-クロロ過安息香酸との反応に付され、そして当業者に公知の通常の方法に従って単離される。

10

【0027】

本発明の化合物は、TNF- α の阻害に関して有利な特性を有する。

これらの特性は、エシェリキア・コリ(*Escherichia coli*) (055:B5, Sigma, St Louis, Mo)のリポポリサッカライド(LPS)によるBalb/cマウスにおけるTNF- α 合成に対する分子の影響を測定することを目的とした試験を用いて示された。

【0028】

試験される物質は、7~8週齢の5匹の雌Balb/cマウス(Charles River, France)の群に経口投与される。1時間後、LPSを静脈内に投与する(10 μ g/マウス)。LPSの投与から1.5時間後に血液サンプルを各動物から採取する。サンプルを遠心分離し、血漿を回収して-80

20

で凍結する。TNF- α を、市販のキット(R and D, Abingdon, UK)を用いて測定する。

この試験において、本発明の代表的な化合物は、非常に活性で、非常に低い投与量であってもTNF- α の合成を阻害することが示された。

【0029】

この活性およびそれらの低い毒性のために、式(I)の化合物およびその塩または溶媒和物は、実際に免疫および炎症性の障害に関する疾患の治療において、または鎮痛薬として用いることができる。特に、式(I)の化合物は、アテローム性動脈硬化症、自己免疫性疾患、ニューロンの髄鞘脱落に導く疾患(多発性硬化症のような)、喘息、リウマチ性関節炎、線維症、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、グルメルロネフリティス(glomerulonephritis)、リウマチ性脊椎炎、変形性関節症、痛風、骨および軟骨吸収、骨粗しょう症、ページェット病、多発性骨髄腫、ブドウ膜網膜炎(uveoretinitis)、敗血症性ショック、敗血症、内毒素性ショック、対宿主性移植片反応、移植性拒絶、成人呼吸促進症候群、珪肺症、石綿症、肺性サルコイドーシス、クローン病、潰瘍性大腸炎、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、散在性エリテマトーデス(lupus erythematosus disseminatus)、血流力学性ショック、虚血性の病的症状(心筋梗塞、心筋虚血、冠状血管痙攣、狭心症、心不全、心臓発作)、虚血後再灌流障害、マラリア、マイコバクテリア感染、髄膜炎、らい病、ウイルス感染(HIV、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス)、AIDS-誘発性日和見感染、結核病、乾癬、アトピー性および接触性皮膚炎、糖尿病、悪液質、癌ならびに放射線誘発障害を治療するのに用いることができる。

30

【0030】

式(I)の化合物ならびにそれらの医薬上許容される塩および溶媒和物は、好ましくは経口投与される。

40

本発明の経口の医薬組成物において、有効成分は、上述した症状の治療のために、動物およびヒトに、通常の医薬担体との混合物として単位投与形態で投与され得る。好適な単位投与形態は、経口的に服用される、例えば任意に刻み目をつけた錠剤、ゼラチンカプセル、散剤、顆粒剤および溶液または懸濁液を含む。

【0031】

固体組成物を錠剤の形態に製造する場合、主要な有効成分は、ゼラチン、スターチ、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アラビアガムなどのような医薬賦形剤と混合される。錠剤はスクロースもしくは他の好適な材料で被覆されるか、または延長もしくは遅延活性を有するように、そして有効成分の所定量を継続的に放出するように処理さ

50

れ得る。

【0032】

ゼラチンカプセルの形態の製剤は、有効成分を希釈剤と混合し、そして得られた混合物をゼラチンソフトまたはハードカプセルに注ぐことにより得られる。

シロップまたはエリキシル剤の形態の製剤は、甘味剤、好ましくはカロリーなしの甘味剤、防腐剤としてのメチルパラベンおよびプロピルパラベン、ならびに適切な着色剤および矯味矯臭剤とともに、有効成分を含むことができる。

【0033】

水分散性散剤または顆粒剤は、ポリビニルピロリドンのような分散剤、湿潤剤または懸濁剤、および甘味剤または矯味剤を用いた混合物として、有効成分を含むことができる。

有効成分は、任意に1つ以上の担体または添加剤とともにマイクロカプセルの形態に処方することもできる。

【0034】

本発明の医薬組成物においては、有効成分はシクロデキストリン、それらのエーテルまたはそれらのエステル中の包接複合体の形態にあることもできる。

投与される有効成分の量は、常に、疾患の進行の程度、そして患者の年齢および体重に依存する。にもかかわらず、単位投与量は、通常、0.001~100 mg、より良好には0.01~50 mg、好ましくは0.1~20 mg、有利には0.5~10 mgの有効成分を含む。

【0035】

もう一つの観点によると、本発明は式(1)の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の1つ、およびインターフェロン-1bのような免疫抑制剤；副腎皮質ホルモン；プレドニゾンもしくはメチルプレドニゾンのようなグルココルチコイド；またはインターロイキン-1阻害剤から選択される少なくとも1つの化合物を含む組み合わせに関する。

【0036】

より具体的には、本発明は式(1)の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の1つ、およびロキニメックス(roquinimex) (1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N,1-ジメチル-2-オキソ-3-キノリン-カルボキサニド)、ミロラン(myloran) (ウシミエリンを含むAutoimmuneからの製品)、アンテグレン(antegren) (Elan/Athena Neurosciencesからのヒトモノクローナル抗体)または組換えインターフェロン-1bから選択される少なくとも1つの化合物を含む組み合わせに関する。

【0037】

その他の可能な組み合わせは、式(1)の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の1つ、および例えばファミプリジン(fampridine) (4-アミノピリジン)のようなカリウムチャンネルブロッカーからなるものである。

【0038】

もう一つの観点によると、本発明は、式(1)の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の1つを、単独または他の有効成分と組み合わせて投与することを含む、免疫または炎症性の障害に関する疾患の治療のための方法、および疼痛の治療における方法、特にアテローム性動脈硬化症、自己免疫性疾患、ニューロンの髄鞘脱落に導く疾患(多発性硬化症のような)、喘息、リウマチ性関節炎、線維症、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、グルメルロネフリティス、リウマチ性脊椎炎、変形性関節症、痛風、骨および軟骨吸収、骨粗しょう症、ページェット病、多発性骨髄腫、ブドウ膜網膜炎、敗血症性ショック、敗血症、内毒素性ショック、対宿主性移植片反応、移植性拒絶、成人呼吸促進症候群、珪肺症、石綿症、肺性サルコイドーシス、クローン病、潰瘍性大腸炎、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、散在性エリテマトーデス、血流力学性ショック、虚血性の病的症状(心筋梗塞、心筋虚血、冠状血管痙攣、狭心症、心不全、心臓発作)、虚血後再灌流障害、マラリア、マイコバクテリア感染、髄膜炎、らい病、ウイルス感染(HIV、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス)、AIDS-誘発性日和見感染、結核病、乾癬、アトピー性および接触性皮膚炎、糖尿病、悪液質、癌ならびに放射線誘発障害の治療

10

20

30

40

50

方法に関する。

【0039】

さらなる観点によると、本発明は、有効成分として、少なくとも1つの式(I)の化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物の1つを含む医薬品に関する。

次の実施例は、本発明を説明する。

【0040】

製造例1

3-[4-(2-(メチルスルホニルオキシ)エチル)フェニル]ピリジン

(i) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]ピリジン

(3-ピリジル)ジエチルボラン1 g (6.8 mmol)、2-(4-ブromoフェニル)エタノール0.87 ml (10.2 mmol)、KOH粉末1.53 g (27 mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム1.1 g (3.4 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)Pd 0.39 g (0.34 mmol)を、無水THF 25 ml中に混合する。混合物をアルゴン気流下に、還流で4時間加熱する。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出を行い、有機相を乾燥させ、溶媒を蒸発させる。残渣を、シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/1混液で溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題の物質を得る。

10

【0041】

(ii) 3-[4-(2-(メチルスルホニルオキシ)エチル)フェニル]ピリジン

先の工程からの物質1 g (4.6 mmol)を、塩化メチレン6.9 ml中に溶解し、溶液を0℃に冷却する。トリエチルアミン0.64 mlを添加し、その後、塩化メチレン0.46 ml中の塩化メタンスルホニル0.36 ml (4.6 mmol)の溶液を滴下する。混合物を0℃で30分間、続いて周囲温度で4時間攪拌する。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出を行い、有機層を乾燥させて溶媒を蒸発させる。残渣を、シクロヘキサン/酢酸エチル = 2/8混液で溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題の物質を得る。

20

M.p. 66~68

【0042】

製造例2

2-[4-(2-(メチルスルホニルオキシ)エチル)フェニル]ピリジン

(i) 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]ピリジン

無水THF 80 ml中の2-ブromoピリジン1 ml (10.5 mmol)を、アルゴン気流下に-78℃に冷却し、ヘキサン中の1.6N n-BuLi 9.4 ml (15 mmol)をそこに添加し、混合物を30分間攪拌する。次いで塩化トリブチル錫3.2 ml (12 mmol)を添加して、まだ-78℃で2時間、その後-20℃で3時間、混合物を攪拌する。これをNH₄Cl水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥させて溶媒を蒸発させる。残渣を、シクロヘキサン/酢酸エチル = 9/1混液で溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色の油状物の形態の2-(トリブチル錫)ピリジン2.5 gを得る。このようにして得られた物質0.31 gをトルエン5 mlに溶解し、そこに2-(4-ブromoフェニル)エタノール0.13 ml (0.92 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)Pd 49 mg (0.042 mmol)を添加する。混合物を、アルゴン気流下に、還流で6時間加熱する。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出を行い、有機層を乾燥させて溶媒を蒸発させる。残渣を、シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/1、続いて4/6混液で溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の物質を得る。

30

40

【0043】

(ii) 2-[4-(2-(メチルスルホニルオキシ)エチル)フェニル]ピリジン

製造例1 (i)からの物質の代わりに先の工程からの物質を用いて製造例1(ii)に記載の反応を行うことにより、表題の化合物を得る。

【0044】

製造例3

(4-(4-ピリジル)フェニル)酢酸

(i) 4-(4-ピリジル)アセトフェノン

50

4-プロモピリジン0.85 g (5.6 mmol)、(4-アセチルフェニル)ホウ素酸1 g (6.1 mmol)、炭酸ナトリウム1.26 g (12 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)Pd 260 mg を、THF 25 ml および水6 ml中に混合する。混合物を、窒素気流下に90 で2時間加熱する。混合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルを用いて抽出を行い、有機層を乾燥させて溶媒を蒸発させる。残渣を、シクロヘキサン/酢酸エチル = 3/7混液で溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体の形態の表題の化合物を得る。

M.p. 88 ~ 90

【 0 0 4 5 】

(ii) (4-(4-ピリジル)フェニル)酢酸

先の工程からの物質1.5 g (7.6 mmol)、硫黄0.29 g、モルホリン3.6 mlおよび触媒量のp-トルエン硫酸一水和物を混合し、混合物を窒素気流下に130 で加熱する。6時間後に、混合物を冷却し、絶対エタノール7 mlを添加して、混合物を周囲温度で一晩攪拌する。このようにしてつくられたチオアミド1.5 g を、エタノール12.3 ml、水56.2 mlおよびNaOH 0.6 gの溶液に溶解し、溶液を還流で3時間加熱する。続いてこれを希釈塩酸溶液で酸性にし、溶媒を蒸発させる。このようにして表題の化合物を得る。

【 0 0 4 6 】

製造例4

(4-(6-メチルピリジ-3-イル)フェニル)酢酸

(i) 4-(6-メチルピリジ-3-イル)アセトフェノン

3-トリフルオロメチルスルホネート-6-メチルピリジン0.25 g (1.1 mol)、(4-アセチルフェニル)ホウ素酸0.18 g (1 mmol)、2M 炭酸ナトリウム溶液1.3 ml、テトラキス(トリフェニルホスフィン)Pd 38 mg およびLiCl 85 mg (2 mmol)を、無水1,2-ジメトキシエタン9 ml中に混合する。混合物を75 において3時間加熱する。混合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルを用いて抽出を行い、有機層を乾燥させて溶媒を蒸発させる。残渣をヘキサンで処理し、白色固体の形態の表題の化合物を得る。

M.p. 94 ~ 96

【 0 0 4 7 】

(ii) (4-(6-メチルピリジ-3-イル)フェニル)酢酸

製造例3 (i)からの物質の代わりに先の工程からの物質を用いて製造例3 (ii)に記載の反応を行うことにより、表題の化合物を得る。

【 0 0 4 8 】

製造例5

3-[3-(2-プロモエチル)フェニル]ピリジン ヒドロプロミド

(i) 3-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]ピリジン

2-(4-プロモフェニル)エタノールの代わりに2-(3-プロモフェニル)エタノールを用いて製造例1に記載の反応を行うことにより、表題の化合物を得る。

【 0 0 4 9 】

(ii) 3-[3-(2-プロモエチル)フェニル]ピリジン ヒドロプロミド

先の工程からの物質を48% 臭化水素酸 6 ml に溶解し、溶液を125 で6時間加熱する。

水2 mlで希釈を行ない、析出した物質をろ取する。このようにして表題の化合物を得る。

【 0 0 5 0 】

製造例6

(4-(5-ピリミジニル)フェニル)酢酸

(i) 4-(5-ピリミジニル)アセトフェノン

3-トリフルオロメチルスルホネート-6-メチルピリジンの代わりに5-プロモピリミジンを用いて製造例4に記載の反応を行うことにより、表題の化合物を得る。

M.p. 134 ~ 136

【 0 0 5 1 】

(ii) (4-(5-ピリミジニル)フェニル)酢酸

製造例3 (i)からの物質の代わりに先の工程からの物質を用いて製造例3 (ii)に記載の反応を行うことにより、表題の化合物を得る。

【0052】

製造例7

4-[3-(2-プロモエチル)フェニル]ピリジン

(3-ピリジル)ジエチルボランの代わりに4-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボラン-2-イル)ピリジンを用いて製造例5に記載の反応を行うことにより、黄色の油状物の形態の表題の化合物を得る。

【0053】

製造例8

2-[3-(2-クロロエチル)フェニル]ピリジン

(i) 2-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]ピリジン

2-(4-プロモフェニル)エタノールの代わりに2-(3-プロモフェニル)エタノールを用いて製造例2(i)に記載の反応を行うことにより、黄色の油状物の形態の表題の化合物を得る。

【0054】

(ii) 2-[3-(2-クロロエチル)フェニル]ピリジン

ジクロロメタン17 ml中の先の工程からの物質を0 に冷却し、そこにSOCl₂ 11 ml を添加する。混合物を周囲温度に一晩攪拌し、水/氷混液中に注ぎ、重炭酸ナトリウムの添加によりpHを中性にし、ジクロロメタンを用いて抽出を行い、有機層を乾燥させて溶媒を蒸発させる。黄色の油状物の形態の表題の化合物を得る。

【0055】

製造例9

4-[3-(2-クロロエチル)フェニル]ピリジン

(i) 4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]ピリジン

(3-ピリジル)ジエチルボランの代わりに4-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボラン-2-イル)ピリジンを用いて製造例5 (i)に記載の反応を行うことにより、黄色の油状物の形態の表題の化合物を得る。

【0056】

(ii) 4-[3-(2-クロロエチル)フェニル]ピリジン

先の工程からの物質を用いて製造例8 (ii)に記載の反応を行うことにより、黄色の油状物の形態の表題の化合物を得る。

【0057】

製造例10

3-[3-(2-クロロエチル)-4-メチルフェニル]ピリジン

(i) 4-[3-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルフェニル]ピリジン

2-(4-プロモフェニル)エタノールの代わりに2-(3-プロモ-4-メチルフェニル)エタノールを用いて製造例1 (i)に記載の反応を行うことにより、表題の化合物を得る。

【0058】

(ii) 4-[3-(2-クロロエチル)-4-メチルフェニル]ピリジン

先の工程からの物質を用いて製造例8 (ii)に記載の反応を行うことにより、表題の化合物を得る。

【0059】

製造例11

3-(4-ピリジル 1-オキサイド)フェニルアセトアルデヒド

4-(3-ヒドロキシフェニル)ピリジン2.5 g (0.015 mol)およびピリジン40 mlおよび4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) 2.3 g を、0 に冷却する。そこに無水トリフリック酸3.2 mlを滴下する。混合物を、0 で1時間および周囲温度で一晩攪拌する。これを水/氷混液中に注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出を行い、減圧下に有機層を乾燥させて溶媒を蒸発させる。粗生成物を、シクロヘキサン/酢酸エチル = 8/2混液を用いて溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。4-(3-ヒドロキシフェニル)ピリジン トリ

10

20

30

40

50

フルオロメタンスルホネートを油状物の形態で得る。この物質2.26 gを無水ジメチルホルムアミド112 ml、酢酸パラジウム38 g、無水トリエチルアミン2.5 mlおよびN,N-ジメチルエタノールアミン ビニル エーテル2 gと混合する。混合物を80 で48時間攪拌する。溶媒を減圧下に蒸発させる。残渣を、酢酸エチルで溶出を行って最初の物質を除去し、続いて酢酸エチル/メタノール = 1/1混液で溶出を行うシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。2-[2-[3-(4-ピリジル)フェニル)エチル)オキシ]]-N,N-ジメチル-1-エタナミンを得る。メタノール35 mlに溶解したこの物質0.53 gを、水20 mlおよび96% 硫酸5 mlで処理する。混合物を60 で6時間加熱し、氷に注ぎ、そこに飽和NaHCO₃水溶液を添加して酢酸エチルを用いて抽出を行う。有機層を乾燥させ、溶媒を減圧下に蒸発させる。3-(4-ピリジル)フェニルアセトアルデヒド ジメチル アセタールを得る。そのN-オキサイド誘導体を、塩化メチレン中のm-クロロ過安息香酸との反応により製造し、続いてトリフルオロ酢酸、水および塩化メチレンの混合物との反応により、アルデヒドが放出される。このようにして表題の化合物を得る。

10

【0060】

実施例1

1-[2-(4-(3-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその二塩酸塩

製造例1からの物質0.85 g (2.9 mmol)をイソプロパノール14 mlに溶解し、そこにトリエチルアミン1.21 mlおよび4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン700 mg (2.9 mmol)を添加する。混合物を還流で4時間加熱し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相を乾燥させ、溶媒を減圧下に蒸発させて粗生成物を得、この物質を、酢酸エチルで溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。このようにして表題の化合物を得る。この二塩酸塩を、塩酸飽和イソプロパノール溶液の酸との反応により製造する。

20

M.p. 235 ~ 257 (二塩酸塩)

【0061】

実施例2

1-[2-(4-(2-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその二塩酸塩

製造例2からの物質を用いて実施例1に記載の反応を行うことにより、表題の化合物を得る。塩酸塩を、塩酸飽和イソプロパノール溶液を用いて製造する。

30

M.p. 253 ~ 256 (塩酸塩)

【0062】

実施例3

1-[2-(4-(4-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその二塩酸塩

製造例3からの物質2.4 gを塩化メチレン20 mlに溶解し、そこに4-ヒドロキシ-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン1.23 g (5 mmol)、BOP 2.2 g (5 mmol)およびトリエチルアミン2.1 mlを添加し、混合物を周囲温度で一晩攪拌する。酢酸エチルと水の混液を添加し、2相に分離させ、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させる。粗生成物を、酢酸エチル/メタノール = 9/1混液で溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。無水THF 32 mlに溶解した、このようにして得られた物質1.1 gを、無水THF 4.5 ml中のLiAlH₄ 0.19 g (5 mmol)の懸濁液に0 において窒素気流下に注ぐ。混合物を周囲温度で5時間攪拌し、水/氷混液に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。2相に分離させ、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて溶媒を蒸発させる。このようにして還元された物質0.65 gを酢酸3.9 mlに溶解し、そこに96% 硫酸0.78 mlを添加して混合物を80 で2時間加熱する。これをNaOH/氷混液に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相を水で洗浄し、乾燥させ、減圧下に蒸発させる。粗生成物を、酢酸エチル/メタノール = 95/5混液で溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。このようにして表題の化合物を得る。二塩酸塩は、塩酸飽和イソプロパノール溶液を用いて製造する。

40

50

M.p. 179 ~ 181 (二塩酸塩)

【 0 0 6 3 】

実施例4

1-[2-(4-(6-メチルピリジ-3-イル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその二塩酸塩

製造例4からの物質を用いて実施例3に記載の反応を行うことにより、表題の化合物を得る。

M.p. 174 ~ 175 (二塩酸塩)

【 0 0 6 4 】

実施例5

1-[2-(3-(3-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびそのジオキサレート

製造例5からの物質(遊離の塩基)、プロパン-2-オールの代わりにブタノール、およびトリエチルアミンの代わりに炭酸カリウムを用いて実施例1に記載の反応を行うことにより、表題の化合物を得る。そのオキサレート塩を、塩基をアセトン中のシュウ酸で処理することにより製造する。

M.p. 152 ~ 157 (ジオキサレート)

【 0 0 6 5 】

実施例6

1-[2-(4-(5-ピリミジニル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびその塩酸塩

製造例6からの物質を用いて実施例3に記載の反応を行うことにより、表題の化合物を得る。

M.p. 196 ~ 198 (塩酸塩)

【 0 0 6 6 】

実施例7

1-[2-(3-(4-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンおよびそのジオキサレート塩

製造例7からの物質を用いて実施例1に記載の反応を行うことにより、表題の化合物を油状物の形態で得る。そのオキサレート塩は、塩基をアセトン中のシュウ酸で処理することにより製造する。

M.p. 140 ~ 144 (ジオキサレート)

【 0 0 6 7 】

実施例8 ~ 16

適切な原料を用いて実施例1の反応スキームを行うことにより、以下の表に列挙される化合物を得る：

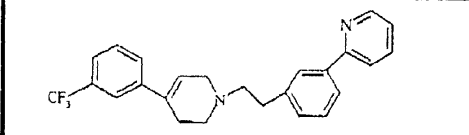
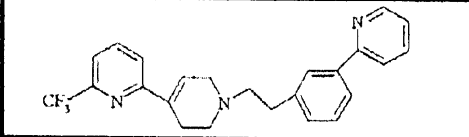
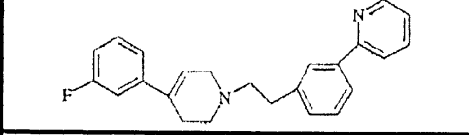
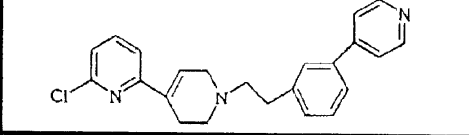
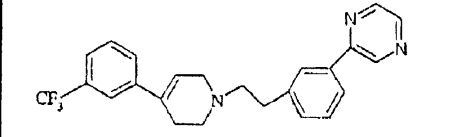
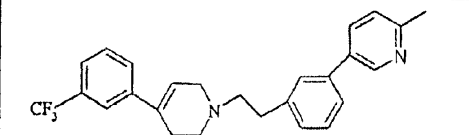
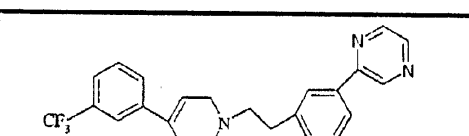
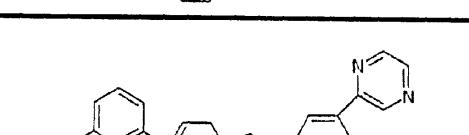
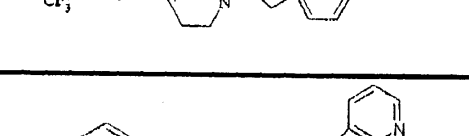
【 0 0 6 8 】

10

20

30

【表1】

実施例 8 ⁽¹⁾		オキサレート塩 M.p. 182~186°C
実施例 9 ⁽¹⁾		オキサレート塩 M.p. 126~129°C
実施例 10 ⁽¹⁾		オキサレート塩 M.p. 175~177°C
実施例 11 ⁽²⁾		オキサレート塩 M.p. 183~186°C
実施例 12 ⁽³⁾		オキサレート塩 M.p. 205~207°C
実施例 13 ⁽³⁾		オキサレート塩 M.p. 170~173°C
実施例 14 ⁽³⁾		オキサレート塩 M.p. 199~201°C
実施例 15 ⁽³⁾		質量: M ⁺ 409 TLC: R.f. 0.35 (AcEt/MeOH = 8/2)
実施例 16 ⁽⁴⁾		TLC: R.f. 0.6 (AcEt)

【0069】

注:

原料は、上記の製造例に記載されているか、またはそれらは後の例と同様にして製造できる; 特に:

- (1) 製造例8に記載の中間体
- (2) 製造例9に記載の中間体
- (3) 適切な八口ヘテロ環と[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]ホウ素酸の反応により得られた中間体
- (4) 製造例10に記載の中間体

である。

【0070】

反応溶媒は、好ましくは4-メチル-2-ペンタノン(実施例1に記載のイソプロパノールの代わりに)である。

TLC = 薄層クロマトグラフィー

AcEt = 酢酸エチル

MeOH = メタノール

【 0 0 7 1 】

実施例17

1-[2-(3-(4-ピリジル)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 1-オキサイド

実施例7の化合物のN-オキサイド誘導体を、塩化メチレン中のm-クロロ過安息香酸との反応により製造する。 10

薄層クロマトグラフィー(TLC) : R.f. 0.15、溶離剤 メタノール。

【 0 0 7 2 】

実施例18

1-[2-(3-(4-ピリジル 1-オキサイド)フェニル)エチル]-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン0.24 g (0.001 mol)、メタノール12 ml、氷酢酸0.26 mlおよび酢酸ナトリウム0.12 gを混合する。混合物を0~5 に冷却し、そこにメタノール8 ml、3-(4-ピリジル 1-オキサイド)-フェニルアセトアルデヒド (製造例11で得られたものと同様) 0.37 g および注意しながらシアノ水素化ホウ素ナトリウム0.2 gを添加する。混合物を0~5 で0.5時間、続いて周囲温度で一晩攪拌する。濃塩酸3 mlを添加して混合物を15分間攪拌し、溶媒を減圧下に蒸発させて、残渣を酢酸エチル/NH₄OH混液中に採取する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させてろ過し、溶媒を蒸発させる。残渣を、酢酸エチル/メタノール = 8/2混液で溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を得る。 20

M.p. 142 ~ 145

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/06
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	33/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P 33/02
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
		A 6 1 P 37/02
		A 6 1 P 43/00 1 0 5

- (72)発明者 カセラ, ピエール
 フランス、エフ - 3 4 0 9 0 モンペリエ、リュ カール ヴォン リーヌ、1 0
- (72)発明者 ブレオ, レティツィア
 イタリア、アイ - 2 0 0 0 0 ミラノ、ヴィア タラメリ 5 7

審査官 馬場 亮人

- (56)参考文献 国際公開第 9 9 / 0 5 9 5 2 6 (W O , A 1)
 特開平 0 8 - 3 3 3 3 7 9 (J P , A)
 特開昭 5 0 - 0 4 6 6 6 9 (J P , A)
 特開昭 5 0 - 0 4 6 6 6 8 (J P , A)
 特開昭 4 9 - 1 0 0 0 8 9 (J P , A)
 特開昭 4 9 - 1 0 0 0 9 0 (J P , A)
 特開昭 4 8 - 0 8 5 5 7 2 (J P , A)
 国際公開第 0 1 / 0 2 9 0 2 6 (W O , A 1)
 国際公開第 0 1 / 0 4 9 6 8 4 (W O , A 1)
 国際公開第 0 1 / 0 2 1 5 9 1 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 3 - 5 3 5 0 9 4 (J P , A)
 Proceedings of the National Academy of Sciences , 1 9 9 9 年 , Vol.96, No.22 , p.12855-12
 859

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 401/08
C07D 401/14
A61K 31/444
A61K 31/497
A61K 31/501
A61K 31/506
A61P 1/00
A61P 3/10
A61P 7/00
A61P 9/10
A61P 11/00
A61P 11/06
A61P 17/00
A61P 19/02
A61P 19/06
A61P 19/10
A61P 21/04
A61P 25/00
A61P 25/04
A61P 25/16
A61P 25/28
A61P 27/02
A61P 29/00
A61P 31/04
A61P 31/12
A61P 33/02
A61P 35/00
A61P 37/02
A61P 43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)