

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3599287号  
(P3599287)

(45) 発行日 平成16年12月8日(2004.12.8)

(24) 登録日 平成16年9月24日(2004.9.24)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

C 0 7 C 3 1 1 / 1 9

C 0 7 C 3 1 1 / 1 9

A 6 1 K 3 1 / 1 9 5

A 6 1 K 3 1 / 1 9 5

A 6 1 K 3 1 / 4 4

A 6 1 K 3 1 / 4 4

A 6 1 P 3 / 1 4

A 6 1 P 3 / 1 4

A 6 1 P 9 / 1 0

A 6 1 P 9 / 1 0

請求項の数 5 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-67242	(73) 特許権者	000005968 三菱化学株式会社 東京都港区芝五丁目33番8号
(22) 出願日	平成6年4月5日(1994.4.5)	(74) 代理人	100092831 弁理士 松山 直行
(65) 公開番号	特開平7-48340	(74) 代理人	100082511 弁理士 高柳 昌生
(43) 公開日	平成7年2月21日(1995.2.21)	(74) 代理人	100103997 弁理士 長谷川 暁司
審査請求日	平成13年4月2日(2001.4.2)	(72) 発明者	安藤 亮一 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社総合研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平5-102782	(72) 発明者	榊 敏朗 神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社総合研究所内
(32) 優先日	平成5年4月28日(1993.4.28)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

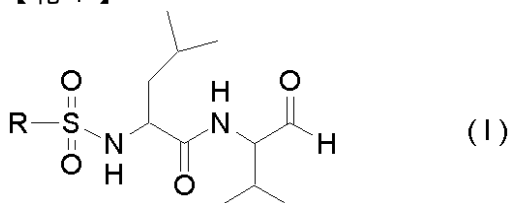
(54) 【発明の名称】 スルホンアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(Ⅰ)

【化1】



(上記一般式(Ⅰ)中、Rはフェニル基またはピリジル基を表す。)で表されるスルホンアミド誘導体またはその塩。

【請求項2】

Rがフェニル基であることを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項3】

Rがピリジル基であることを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項4】

請求項1に記載の化合物および薬剤として許容される担体を含有してなることを特徴とするシステインプロテアーゼの異常亢進に起因する疾患のための医薬組成物。

【請求項5】

システインプロテアーゼの異常亢進に起因する疾患が筋ジストロフィー、白内障、心筋梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、筋萎縮症、骨粗鬆症または高カルシウム血症である請求項4記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は新規なスルホンアミド誘導体に関し、詳細にはカルパイン、カテプシンB、カテプシンH、カテプシンL、パパインなどのシステインプロテアーゼに対して強い阻害活性を示す新規なスルホンアミド誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

パパイン、カルパイン、カテプシン類などが属するシステインプロテアーゼの生体内での働きが解明されるに従い、その異常亢進が種々の疾病の原因であることが判明してきており、システインプロテアーゼ阻害剤がそれらの疾病の治療薬として使われるようになってきた。例えば、カルパインの阻害剤は、筋ジストロフィー、白内障、心筋梗塞、脳卒中などの動物モデルに対して効果があり、またカテプシン類の阻害剤は、癌の転位、筋萎縮症、骨粗鬆症、高カルシウム血症などに効果があることが報告されている。

【0003】

システインプロテアーゼの阻害剤として、ペプチジルアルデヒド誘導体がよく知られており、例えば、微生物の培養液からはLeupeptin (Journal of Antibiotics, 22巻, 183ページ, 1969年)、Strepin P-1 (Agricultural and Biological Chemistry, 49巻, 799ページ, 1985年)、Staccopins P1, P2 (Agricultural and Biological Chemistry, 51巻, 861ページ, 1987年)などが単離されている。また数多くの化合物が合成されており、その例としては、MDL28170 (Biochemical and Biophysical Research Communications, 157巻, 1117ページ, 1988年)、Calpeptin (Journal of Enzyme Inhibition, 3巻, 195, 1990年)などが挙げられる。これらのペプチジルアルデヒド誘導体のN末端は、フリーのアミノ酸、またはそのアミド体、カーバメイト体であるものがほとんどであり、スルホンアミド体になっているものはあまり知られていない(特開平2-268145号公報、Journal of Antibiotics, 41巻, 220ページ, 1988年、Journal of Biochemistry, 98巻, 975ページ, 1985年、Developmental Biology, 105巻, 246ページ, 1984年、Journal of Pharmacobio-Dynamics, 6巻, 643ページ, 1983年、特開昭57-054157号公報、Proceedings of National Academy of Science of the U.S.A., 76巻, 1131ページ, 1979年、特開昭50-137951号公報)のが現状で、さらに強いシステインプロテアーゼ阻害活性を有する化合物が望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、強いシステインプロテアーゼ阻害活性を有する化合物の研究を進めた結果、本発明に到達した。

すなわち、本発明の要旨は、下記一般式(I)

【0005】

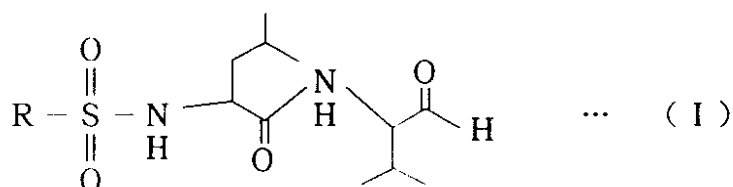
【化2】

10

20

30

40



## 【0006】

(上記一般式(I)中、Rは1以上の置換基を有していてもよいC<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>のアリール基または1以上の置換基を有していてもよい複素環残基を表す。)で表されるスルホンアミド誘導体またはその塩に存する。

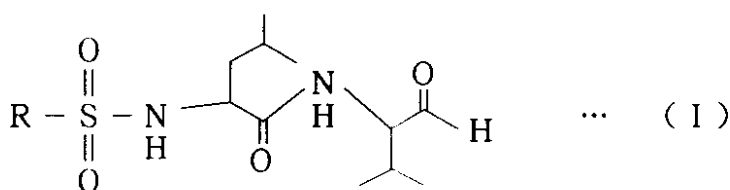
10

以下、本発明について詳細に説明する。

本発明化合物は、下記一般式(I)

## 【0007】

## 【化3】



20

## 【0008】

{上記一般式(I)中、Rは1以上の置換基〔フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基等のC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>のアルキル基；トリフルオロメチル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基等のC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>のアルコキシ基；メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基、ブチレンジオキシ基等のC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>の環状アセタール残基；ヒドロキシ基；アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、バレリルオキシ基等のC<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>のアシルオキシ基；ホルミル基；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基等のC<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>のアルコキシカルボニル基；オキシ基；アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基等のC<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>のアシル基；アミノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基等のC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>のモノアルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等のC<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>のジアルキルアミノ基；アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、イソプロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基等のC<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>のアシルアミノ基；カルバモイル基；およびメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基等のC<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>のアルキルカルバモイル基よりなる群(以下「群1」という)から選ばれる1以上の置換基)を有していてもよいC<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>のアリール基(フェニル基、ナフチル基、アントリル基等)または1以上の置換基(群1より選ばれる1以上の置換基)を有していてもよい複素環残基(フリル、ピラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、クロマニル、イソクロマニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジ

30

40

50

ニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、1-オキソピリジル、ピペリジニル、ピラジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、イソインドリニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、プリニル、キノリジニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、ジオキサラニル、ジオキサニル、ジチアニル、モルホリニル、チオモルホリニル等、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1~4個有し、環を構成する総原子数が5~10の複素環の残基)を表す}で表されるスルホンアミド誘導体またはその塩である。

10

## 【0009】

本発明化合物のうち、好ましい化合物として、Rがフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、2,4,6-トリクロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-アセトキシフェニル基、2-カルボキシフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-アセチルフェニル基、3-アセチルフェニル基、4-アセチルフェニル基、2-ジメチルアミノフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、4-クロロ-1-ナフチル基、6-クロロ-1-ナフチル基、3-クロロ-2-ナフチル基、8-クロロ-2-ナフチル基、4-ジメチルアミノ-1-ナフチル基、8-ジメチルアミノ-2-ナフチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、3-クロロ-2-ピリジル基、2-クロロ-3-ピリジル基、3-メチル-2-ピリジル基、2-メチル-3-ピリジル基、1-フリル基、2-フリル基、5-クロロ-1-フリル基、1-チエニル基、2-チエニル基、4-キノリル基、8-キノリル基、1-イソキノリル基、5-イソキノリル基または1-メチル-5-イソキノリル基である化合物が挙げられる。

20

30

## 【0010】

また、特に好ましい化合物としてはRがフェニル基またはピリジル基である化合物が挙げられる。

さらに前記一般式(I)で表される本発明のスルホンアミド誘導体は、薬剤として許容されうる塩を形成することができる。かかる塩の具体例としては、酸性基が存在する場合には、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、またはアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩を形成することができ、塩基性基が存在する場合には塩酸塩、臭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩を形成することができる。

40

## 【0011】

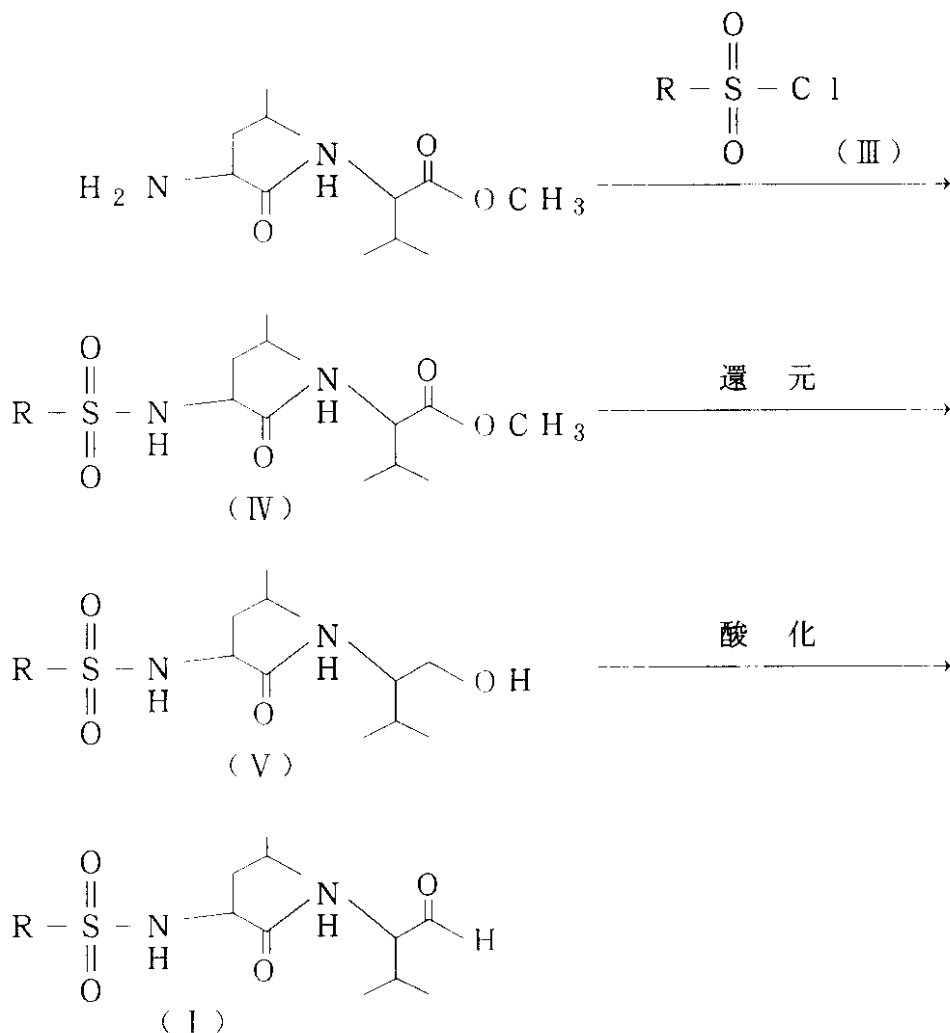
また、前記一般式(I)で示されるスルホンアミド誘導体の不斉炭素の立体構造としては、それぞれ独立してR体、S体、あるいはRS体をとることができる。

次に本発明の化合物の製造法について説明する。本発明のスルホンアミド誘導体は、例えば下記の方法で製造することができる。

## 【0012】

50

## 【化4】



10

20

30

## 【0013】

(上記一般式において、Rは既に定義したとおりである。)

上記式(II)で表されるロイシルバリンメチルエステルを、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の溶媒に溶かし、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下、上記一般式(III)で表されるスルホニルクロリドを加えると、上記一般式(IV)で表される化合物が得られる。次に化合物(IV)のエステルを水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤で還元してアルコール(V)へ導き、さらにこのアルコールを三酸化硫黄-ピリジン、オギザリルクロリド-ジメチルスルホキシド、クロム酸-ピリジン、重クロム酸カリウム、二酸化マンガン等の酸化剤でアルデヒドへと酸化すれば、上記一般式(I)で表されるスルホンアミド誘導体得られる。

40

## 【0014】

かかる本発明化合物を臨床に応用するに際し、治療上有効な成分の担体成分に対する割合は、1重量%から90重量%の間で変動されうる。例えば本発明化合物は顆粒剤、散剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤又はその他の内用液剤等の剤形にして経口投与してもよいし、注射剤として静脈内投与、筋肉内投与又は皮下投与してもよい。また、坐剤として用いることもできる。また、注射用の粉末にして用時調製して使用してもよい。さらに経口、経腸、非経口に適した医薬用の有機又は無機の、固体又は液体の担体若しくは希釈剤を本発明薬剤を調製するために用いることができる。固形製剤を製造する際に用いられる賦形剤としては、例えば乳糖、蔗糖、デンプン、タルク、

50

セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム等が用いられる。経口投与のための液体製剤、即ち、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、その他の内用液剤等は、一般的に用いられる不活性な希釈剤として、例えば水又は植物油等を含む。この製剤は、不活性な希釈剤以外に添加剤として例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤等を含んでいてもよい。液体製剤にしてゼラチンのような吸収性物質のカプセル中に含ませてもよい。非経口投与の製剤、即ち、注射剤、坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁化剤としては、例えば水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチン等が挙げられる。坐剤に用いられる基剤としては、例えばカカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウィテップゾール等が挙げられる。製剤の調製方法は常法によればよい。

10

## 【0015】

本発明化合物の臨床投与量は、経口投与により用いる場合には、成人に対し一般には、1日量0.01~1000mgであるが、年齢、病態、症状により適宜増減することが更に好ましい。前記1日量の本発明薬剤は、1日に1回、又は適当な間隔をおいて1日に2若しくは3回に分けて投与してもよいし、間欠投与してもよい。

## 【0016】

また、本発明化合物を注射剤として用いる場合には、成人に対し1回量0.001~100mgを連続投与又は間欠投与することが望ましい。

## 【0017】

## 【実施例】

以下、本発明を合成例および実施例によりさらに詳しく説明するが、本発明はその要旨を越えない限り、これらの合成例および実施例に何ら制限を受けるものではない。

20

合成例1 N-フェニルスルホニル-L-ロイシル-L-バリン メチルエステルの製造  
L-ロイシル-L-バリン メチルエステル 塩酸塩16.8gを塩化メチレン500mlに溶かし、ベンゼンスルホニルクロリド10.6gおよびトリエチルアミン16.7mlを加えた。室温にて4時間攪拌したのち希塩酸を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製し、目的物16.3gを結晶として得た。

## 【0018】

収率：71%

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.74 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 8.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46~7.57 (m, 3H), 7.87 (ddd, J = 5.9 Hz, 1.4 Hz, 1.4 Hz, 2H)

30

## 【0019】

合成例2 N-フェニルスルホニル-L-ロイシル-L-バリンの製造

40

合成例1で得られたN-フェニルスルホニル-L-ロイシル-L-バリン メチルエステル660mgをテトラヒドロフラン15mlに溶かし、水素化ホウ素ナトリウム163mgを加えた。つぎに反応液を55℃に加熱し、メタノール2.5mlを12分間かけて滴下しさらに55℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後希塩酸を加え、半量を減圧留去した。濃縮液を塩化メチレンで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をさらに上記と同様の操作で2回反応した後、ジエチルエーテルで再結晶し、目的物373mgを得た。

## 【0020】

収率：61%

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.52 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.80 (d, 50

J = 6.2 Hz, 3 H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.48 (m, 2 H), 1.60 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 3.56 ~ 3.72 (m, 4 H), 5.12 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.44 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.51 ~ 7.63 (m, 3 H), 7.89 (d d d, J = 6.1 Hz, 1.2 Hz, 1.2 Hz, 2 H)

【0021】

実施例1 N-フェニルスルホニル-L-ロイシル-L-バリナールの製造

オギザリルクロリド53 $\mu$ lを塩化メチレン4mlに溶かし-78 $^{\circ}$ Cに冷却した後、ジメチルスルホキシド90 $\mu$ lを加えた。反応液を-78 $^{\circ}$ Cにて15分間攪拌し、合成例2で得られたN-フェニルスルホニル-L-ロイシル-L-バリノール176mgを塩化メチレン4mlおよびジメチルスルホキシド140 $\mu$ lに溶かして滴下した。15分後さらに反応液にトリエチルアミン545 $\mu$ lを加え室温まで温度を上げた。室温にて1時間攪拌した後反応液に希塩酸を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、目的物139mg(無定形固体)を得た。

10

【0022】

収率:80%

IR:(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):1734, 1655

NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ):0.76(d, J=6.4 Hz, 3 H), 0.84(d, J=7.2 Hz, 3 H), 0.87(d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.89(d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.51(m, 2 H), 1.63(m, 1 H), 2.17(m, 1 H), 3.78(d d d, J=8.4 Hz, 8.4 Hz, 5.3 Hz, 1 H), 4.38(d d, J=7.7 Hz, 4.4 Hz, 1 H), 5.36(d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.44(d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.50~7.58(m, 3 H), 7.88(d d, J=7.9 Hz, 1.2 Hz, 2 H), 9.58(s, 1 H)

20

【0023】

実施例2 N-3-ピリジルスルホニル-L-ロイシル-L-バリナールの製造

合成例1、合成例2および実施例1と同様の方法により製造した。

融点:43~46 $^{\circ}$ C

IR:(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):1734, 1664

NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ):0.77(d, J=6.4 Hz, 3 H), 0.84(d, J=6.3 Hz, 3 H), 0.89(d, J=6.9 Hz, 3 H), 0.90(d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.52(d d, J=6.9 Hz, 6.9 Hz, 2 H), 1.72(m, 1 H), 2.16(m, 1 H), 3.88(d d, J=15.7 Hz, 7.6 Hz, 1 H), 4.40(d d, J=7.8 Hz, 4.6 Hz, 1 H), 5.73(d, J=8.9 Hz, 1 H), 6.39(d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.46(d d, J=8.1 Hz, 4.9 Hz, 1 H), 8.17(d, J=8.1 Hz, 1 H), 8.79(d, J=4.0 Hz, 1 H), 9.08(br. s, 1 H), 9.59(s, 1 H)

30

【0024】

試験例 カルパインの阻害活性測定

ラットの脳から文献の方法(Journal of Biological Chemistry, 259巻、3210ページ、1984年)によりm-カルパインを精製し、その阻害活性を、文献の方法(Journal of Biological Chemistry, 259巻、12489ページ、1984年)に準じて測定した。その結果を表-1に示す。比較のため、N末端がアミド体であるロイペプチンおよびカーバメイト体であるカルペプチンの阻害活性も測定した。表-1より、本発明の化合物は、カルパイン等のシステインプロテアーゼを強く阻害することがわかる。

40

【0025】

【表1】

50

表-1

化合物名	I C <sub>50</sub> (μM)
実施例1の化合物	0.011
実施例2の化合物	0.0065
ロイペプチン	0.36
カルペプチン	0.046

10

## 【0026】

## 【発明の効果】

20

本発明のスルホンアミド誘導体は、パパイン、カテプシンB、カテプシンH、カテプシンL、カルパイン等のシステインプロテアーゼに対して強い阻害活性を示すことから、筋ジストロフィー、白内障、心筋梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、筋萎縮症、骨粗鬆症、高カルシウム血症などの治療薬として用いることができる。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 27/12

A 6 1 P 27/12

C 0 7 D 213/71

C 0 7 D 213/71

(72)発明者 高橋 千寿子

神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社総合研究所内

(72)発明者 藤村 義幸

神奈川県横浜市緑区鴨志田町1000番地 三菱化成株式会社総合研究所内

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特開平02-268145(JP,A)

特開平05-178758(JP,A)

特開平05-155764(JP,A)

特開平07-101924(JP,A)

特開平09-208545(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

C07C311/00

A61K 31/00

C07D213/00

CA(STN)

REGISTRY(STN)