

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4624105号  
(P4624105)

(45) 発行日 平成23年2月2日(2011.2.2)

(24) 登録日 平成22年11月12日(2010.11.12)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/155 (2006.01)  
A 6 1 P 31/10 (2006.01)A 6 1 K 31/155  
A 6 1 P 31/10

請求項の数 11 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2004-546028 (P2004-546028)  
 (86) (22) 出願日 平成15年10月24日 (2003.10.24)  
 (65) 公表番号 特表2006-505576 (P2006-505576A)  
 (43) 公表日 平成18年2月16日 (2006.2.16)  
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2003/013335  
 (87) 國際公開番号 WO2004/037239  
 (87) 國際公開日 平成16年5月6日 (2004.5.6)  
 審査請求日 平成18年5月30日 (2006.5.30)  
 (31) 優先権主張番号 02356210.1  
 (32) 優先日 平成14年10月24日 (2002.10.24)  
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 503325538  
 バイエル・クロツプサイエンス・エス・ア  
 ー  
 フランス国、エフ-69009・リヨン、  
 リュ・ジヤン-マリー・ルクレール、16  
 (74) 代理人 100062007  
 弁理士 川口 義雄  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠  
 (74) 代理人 100103920  
 弁理士 大崎 勝真  
 (74) 代理人 100124855  
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

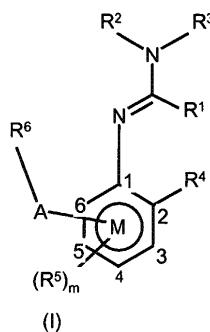
(54) 【発明の名称】アリールアミジン誘導体を含む抗真菌薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I) :

【化 1】



10

[式中、

- R<sup>1</sup>は、水素原子であり；
- R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、およびR<sup>5</sup>は、ベンジル環M（この場合、mは1である。）のC<sub>5</sub>の炭素に結合しており；
- Aは、ベンジル環MのC<sub>4</sub>の炭素に結合しており、および-O-を表し；
- R<sup>6</sup>は、非置換のアリールであるか、少なくとも一つのアルキルおよび/または少なくとも一つのハロゲンで置換されているアリールである]

20

の少なくとも一つの化合物；ならびに

式(I)の、医薬適合性である、光学および/または幾何異性体、互変異性体および酸  
または塩基との塩；ならびに

それらの混合物

を含むことを特徴とする、カンジダ・アルビカンス(Candida albicans)  
またはアスペルギルス・フミガーツス(Aspergillus fumigatus)  
によるヒトの感染症を治療するための医薬組成物。

【請求項2】

- R<sup>1</sup>が水素原子であり；
- R<sup>2</sup>がエチルであり；
- R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>がメチルであり、およびR<sup>5</sup>が、ベンジル環M(この場合、mは1である。)のC<sub>5</sub>の炭素に結合しており；
- Aが、ベンジル環MのC<sub>4</sub>の炭素に結合しており、および-O-を表し；
- R<sup>6</sup>が少なくとも一つのアルキルおよび/または少なくとも一つのハロゲンで置換されているベンジルである

ことを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

化合物(I)が、

- N-エチル-N-メチル-N'--[4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-2,5-ジメチルフェニル]イミドホルムアミド、
- N-エチル-N-メチル-N'-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-2,5-ジメチルフェニル]イミドホルムアミド、
- N-エチル-N-メチル-N'-[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-2,5-ジメチルフェニル]イミドホルムアミド、ならびに

これらの化合物(I)の、医薬適合性である、可能な互変異性体および塩、特に酸または塩基との付加塩

からなる群から選択することを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

少なくとも一つの他の抗真菌化合物(II)を追加的に含むことを特徴とする、請求項1から3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記抗真菌化合物(II)が、単独でまたは混合物として、アゾール類、ポリエン類、アリルアミン類、ベンジルアミン類、チオカルバメート類、カンジン類、ヌクレオシド類似体、ソルダリン類、ポリオキシン類、ニッコーマイシン類、プラジマイシン類、ベナノマイシン類、オーレオバシジン類、UK-2AまたはUK-3A、カチオン性ペプチド類、医薬適合性である、それらの可能な互変異性体および塩、特に酸または塩基との付加塩、それらの脂質またはリポソーム調合物

から成る群から選択されることを特徴とする、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記抗真菌化合物(II)が、単独でまたは混合物として、ビホナゾール、ブトコナゾール、クロトリマゾール、エベルコナゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、オキシコナゾール、ポサコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、ポリコナゾール、ジノコナゾール、アンホテリシンB、ナイスタチン、ブテナフィン、ナフチフィン、テルビナフィン、トルナフテート、カスボフンジン、シロフンジン、フルシトシン、ニッコーマイシンZ、J、プソイドJ、PX、RZ、プソイドZ、プラジマイシンA；ならびに  
医薬適合性である、それらの可能な互変異性体および塩、特に酸または塩基との付加塩、それらの脂質またはリポソーム調合物

から成る群から選択されることを特徴とする、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項7】

10

20

30

40

50

質量比(Ⅰ/Ⅱ)が、0.02 Ⅰ/Ⅱ 50であることを特徴とする、請求項4ないし6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項8】**

少なくとも一つの医薬適合性の賦形剤を追加的に含むことを特徴とする、請求項1から7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項9】**

化合物(Ⅰ)と化合物(Ⅱ)の組合せを0.5から99%含むことを特徴とする、請求項1から8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項10】**

カンジダ・アルビカンス(*Candida albicans*)またはアスペルギルス・フミガーツス(*Aspergillus fumigatus*)によるヒトの感染症の治療のための医薬の製造における、請求項1に記載の式(Ⅰ)の化合物少なくとも1種の使用。 10

**【請求項11】**

前記医薬が抗真菌化合物(ⅠⅡ)をさらに含有し、前記抗真菌化合物(ⅠⅡ)が、単独でまたは混合物として、次の抗真菌系統群：

- ビホナゾール、ブトコナゾール、クロトリマゾール、エベルコナゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、オキシコナゾール、ポサコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、ボリコナゾール、ジノコナゾールなどの、アゾール類； 20
- アンホテリシンB、ナイスタチンなどの、ポリエン類；
- ブテナфин、ナフチфин、テルビナфинなどの、アリルアミン類およびベンジルアミン類；
- トルナフテートなどのチオカルバメート類；
- カスボフンジン、シロフンジンなどの、カンジン類；
- フルシットシンなどのヌクレオシド類似体；
- ソルダリン類；
- ニッコーマイシンZ、J、プソイドJ、PX、RZ、プソイドZなどの、ポリオキシン類およびニッコーマイシン類；
- プラジマイシンAなどのプラジマイシン類； 30
- ベナノマイシン類；
- オーレオバシジン類；
- UK-2AまたはUK-3A；
- カチオン性ペプチド類；ならびに

医薬適合性である、それらの可能な互変異性体および塩、特に酸または塩基との付加塩、それらの脂質またはリポソーム調合物

から選択されることを特徴とする、請求項1\_0に記載の使用。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は、新規抗真菌薬に関する。 40

**【0002】**

さらに詳細には、本発明の主題は、N<sub>2</sub>-フェニルアミジン誘導体および場合によって少なくとも一つの他の相乗性抗真菌剤をベースにした新規抗真菌薬に関する。

**【背景技術】**

**【0003】**

抗真菌薬という表現は、人間または動物に投与するための医薬組成物を意味すると理解される。

**【0004】**

国際出願国際公開公報第00/46184号は、一つ以上のN<sub>2</sub>-フェニルアミジン誘 50

導体を記載している。こうした化合物は、抗真菌剤として農業分野で用いられる。

**【0005】**

本出願は、N<sub>2</sub>-フェニルアミジン誘導体が、人間においても動物においても最上の抗真菌化合物の構成要素にもなるということを、全く予想外に実証したものである。

**【発明の開示】**

**【発明が解決しようとする課題】**

**【0006】**

従って、本発明の主目的は、N<sub>2</sub>-フェニルアミジン誘導体をベースにした新規抗真菌薬を提供することである。

**【0007】**

本発明のもう一つの主目的は、とりわけ真菌に対するその効能の点で、完璧に有効な新規抗真菌薬を提供することである。

**【0008】**

本発明のもう一つの主目的は、少なくとも一つのN<sub>2</sub>-フェニルアミジン誘導体と人間および動物において抗真菌活性を有するものとして知られている少なくとも一つの他の化合物とを相乗的に組み合せられている新規抗真菌薬を提供することである。

**【0009】**

本発明のもう一つの主目的は、広域スペクトルの新規抗真菌薬を提供することである。

**【0010】**

本発明のもう一つの主目的は、上記目的において定義したような新規抗真菌薬であり、真菌症、特にカンジダ・アルビカンス (Candida albicans) およびアスペルギルス・フミガーツ (Aspergillus fumigatus) 感染の予防的および治療的処置に有用である新規抗真菌薬を提供することである。

**【0011】**

これらの目的のすべては、他も含めて、人間または動物に感染性である広いスペクトルの作用因子に対してN<sub>2</sub>-フェニルアミジン誘導体が、意外にもおよび予想外にも、非常に高い永続性の抗真菌効能を示すことを発見するという手柄をあげた本発明者らによって、達成された。

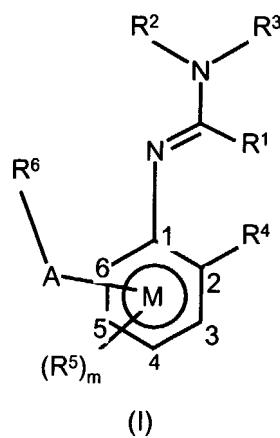
**【課題を解決するための手段】**

**【0012】**

本発明は、上述の目的を全体的または部分的に叶え、従って、式(I)：

**【0013】**

**【化5】**



[式中、

・R<sup>1</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、炭素環式または複素環式の一価の基(これらの各基は、置換されていてもよい)または水素であり；

・R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、同じであっても異なっていてもよく、R<sup>1</sup>について定義した基の

10

20

30

40

50

いずれか一つであり、シアノ、アシル、-OR<sup>a</sup>または-SR<sup>a</sup>(R<sup>a</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、炭素環式または複素環式の一価の基に相当し、これらの各基は、置換されていてもよい)であり、または、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>またはR<sup>2</sup>とR<sup>1</sup>が一緒に、およびこれらが結合している原子とともに、環(置換されていてもよい)を形成していくよく;

・R<sup>4</sup>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、炭素環式もしくは複素環式の一価の基(これらの各基は、置換されていてもよい)、ヒドロキシリ基、メルカプト、アジド、二トロ、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アシル、アミノ、シアナト、チオシアナト、-SF<sup>5</sup>、-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>または-Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>であり;

・mは0、1、2または3であり;

・一個または複数のいずれかのR<sup>5</sup>基(これらは、互いに同じであっても異なっていてもよい)は、R<sup>4</sup>に対して上で与えたものと同じ定義を有し;

・R<sup>6</sup>は、非置換のまたは置換されている炭素環式または複素環式の基であり;

・Aは、直接結合、

【0014】

【化6】

-O-, -S(O)<sub>n</sub>-, -NR<sup>9</sup>-, -CR<sup>7</sup>=CR<sup>7</sup>-, -C≡C-, -A<sup>1</sup>-, -A<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-,  
 -O-(A<sup>1</sup>)<sub>k</sub>-O-, -O-(A<sup>1</sup>)<sub>k</sub>-, -A<sup>3</sup>-, -A<sup>4</sup>-, -A<sup>1</sup>O-, -A<sup>1</sup>S(O)<sub>n</sub>-, -A<sup>2</sup>-, OA<sup>2</sup>-,  
 -NR<sup>9</sup>A<sup>2</sup>-, -OA<sup>2</sup>-A<sup>1</sup>-, -OA<sup>2</sup>-C(R<sup>7</sup>)=C(R<sup>8</sup>)-, -S(O)<sub>n</sub>A<sup>1</sup>-, -A<sup>1</sup>-A<sup>4</sup>-,  
 -A<sup>1</sup>-A<sup>4</sup>-C(R<sup>8</sup>)=N-N=CR<sup>8</sup>-, -A<sup>1</sup>-A<sup>4</sup>-C(R<sup>8</sup>)=N-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-, -A<sup>1</sup>-A<sup>4</sup>-A<sup>3</sup>-,  
 -A<sup>1</sup>-A<sup>4</sup>-N(R<sup>9</sup>)-, -A<sup>1</sup>-A<sup>4</sup>-X-CH<sub>2</sub>-, -A<sup>1</sup>-A<sup>4</sup>-A<sup>1</sup>-, -A<sup>1</sup>-A<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>X-,  
 -A<sup>1</sup>-A<sup>4</sup>-C(R<sup>8</sup>)=N-X<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>-X<sup>1</sup>-, -A<sup>1</sup>-X-C(R<sup>8</sup>)=N-,  
 -A<sup>1</sup>-X-C(R<sup>8</sup>)=N-N=CR<sup>8</sup>-, -A<sup>1</sup>-X-C(R<sup>8</sup>)=N-N(R<sup>9</sup>)-, -A<sup>1</sup>-X-A-<sup>-</sup>X<sup>1</sup>-,  
 -A<sup>1</sup>-O-A<sup>3</sup>-, -A<sup>1</sup>-O-C(R<sup>7</sup>)=C(R<sup>8</sup>)-, -A<sup>1</sup>-O-N(R<sup>9</sup>)-A<sup>2</sup>-N(R<sup>9</sup>)-,  
 -A<sup>1</sup>-O-N(R<sup>9</sup>)-A<sup>2</sup>-, -A<sup>1</sup>-N(R<sup>9</sup>)-A<sup>2</sup>-N(R<sup>9</sup>)-, -A<sup>1</sup>-N(R<sup>9</sup>)-A<sup>2</sup>-,  
 -A<sup>1</sup>-N(R<sup>9</sup>)-N=C(R<sup>8</sup>)-, -A<sup>3</sup>-A<sup>1</sup>-, -A<sup>4</sup>-A<sup>3</sup>-, -A<sup>2</sup>-NR<sup>9</sup>-,  
 -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-X<sup>1</sup>-, -A<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-X<sup>1</sup>-, -O-A<sup>2</sup>-N(R<sup>9</sup>)-A<sup>2</sup>-, -CR<sup>7</sup>=CR<sup>7</sup>-A<sup>2</sup>-X<sup>1</sup>-,  
 -C≡C-A<sup>2</sup>-X<sup>1</sup>-, -N=C(R<sup>8</sup>)-A<sup>2</sup>-X<sup>1</sup>-, -C(R<sup>8</sup>)=N-N=C(R<sup>8</sup>)-,  
 -C(R<sup>8</sup>)=N-N(R<sup>9</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-N=C(R<sup>8</sup>)- または -X-A<sup>2</sup>-N(R<sup>9</sup>)-

(但し、

n = 0, 1 または 2,

k = 1から9,

A<sup>1</sup> = -CHR<sup>7</sup>-,

A<sup>2</sup> = -C(=X)-,

A<sup>3</sup> = -C(R<sup>8</sup>)=N-O-,

A<sup>4</sup> = -O-N=C(R<sup>8</sup>)-,

X = O または S,

X<sup>1</sup> = O, S, NR<sup>9</sup> または直接結合

X<sup>2</sup> = O, NR<sup>9</sup> または直接結合

X<sup>3</sup> = 水素、-C(=O)-, -SO<sub>2</sub>- または直接結合)

であり、

R<sup>7</sup>は、互いに同じであるか異なり、各々、非置換もしくは置換アルキルに相当し、シクロアルキルもしくはフェニル(これらの各基は、置換されていてもよい)、水素、ハロ

10

20

30

40

50

ゲン、シアノに相当し、またはアシルに相当し；

R<sup>8</sup>は、互いに同じであるか異なり、各々、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ（これらの各基は、置換されていてもよい）、炭素環式もしくは複素環式の一価の基（これらは、非置換であっても置換されていてもよい）に相当し、または水素に相当し；

R<sup>9</sup>は、互いに同じであるか異なり、各々、非置換もしくは置換アルキルに相当し、一価の炭素環式もしくは複素環式の基（これらは、非置換であってもよいし、または置換されていてもよい）に相当し、またはアシルに相当し；または、二つのR<sup>9</sup>基が一緒に、およびこれらが結合している原子とともに、5～7員環を形成していてもよく；

結合Aの右側に表されている基は、R<sup>6</sup>に結合されており；または

- A - R<sup>6</sup>とR<sup>5</sup>とベンゼン環Mとが一緒に、非置換もしくは置換縮合環構造を形成している）

の少なくとも一つの化合物；ならびに

・式(I)の誘導体の、医薬適合性である、可能な光学および／または幾何異性体、互変異性体および塩、特に酸または塩基での付加塩；ならびに

・それらの混合物

を含むことを特徴とする抗真菌薬に、まず第一に關する。

#### 【0015】

上記式(I)の化合物の定義において、用いられている様々なラジカルおよび化学用語は、別に述べられていない限り、下記の意味を有する：

・「アルキルまたはアルキル」は、炭素原子を1から8個含有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素ラジカルを意味する；

・「アルケニル」は、炭素原子を1から8個および二重結合の形態での不飽和を少なくとも一つ含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを意味する；

・「アルキニル」は、炭素原子を1から8個および三重結合の形態での不飽和を少なくとも一つ含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを意味する；

・「アルコキシ」は、アルキルオキシラジカルを意味する；

・「アシル」は、ホルミルラジカルまたはアルコキシカルボニルラジカルを意味する；

・「シクロアルキル」は、炭素原子を3から8個含有する飽和環状炭化水素ラジカルを意味する；

・「ハロアルキル」または「ハロアルキル」は、炭素原子を1から8個含有する、および1個以上のハロゲン原子、特にフッ素、塩素および臭素で置換されている、直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素ラジカルを意味する；

・「アリール」は、1個以上の芳香族ラジカル、好ましくはフェニルまたはナフチルを意味する；

・「複素環」は、炭素、窒素、硫黄および酸素から選択された原子を3から8個含有する不飽和または完全もしくは不完全飽和環状ラジカル、例えば（限定ではない）ピリジル、ピリジニル、キノリル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリニルを意味する；

・「非置換であるか置換されている」という表現は、このように呼ばれるラジカルが、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシリル、ニトロ、アミノ、シアノおよびアシルから選択された1個以上のラジカルで置換されていてもよいことを意味する。

#### 【0016】

本発明の好ましい実施態様によると、前記生成物(I)は、

・R<sup>1</sup>が、アルキル、アルケニルまたはアルキニル（これらの各基は、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオール、ハロゲン、またはフェニル（非置換であるかアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオールもしくはハロゲンで置換されている）で、置換されていてもよい）であり、または水素であり；

・R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、同じであっても異なっていてもよく、およびR<sup>1</sup>に対して上で与えたものと同じ定義を有するか、アルコキシ、アルコキシアルキル、ベンジルオキシ、シ

10

20

30

40

50

アノまたはアルキルカルボニルに相当し；

・  $R^4$  が、アルキル、アルケニルまたはアルキニル（これらの各基は、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオール、ハロゲン、またはフェニル（非置換であるかアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオールもしくはハロゲンで置換されている）で、置換されていてもよい）、ヒドロキシリ、ハロゲン、シアノ、アシル（好ましくは、 $-C(=O)R^c$ 、 $-C(=S)R^c$  または  $-S(O)_pR^c$ 、この場合の  $R^c$  は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオールに相当する）、アミン、モノアルキルアミン、ジアルキルアミン、またはフェニル（非置換であるかアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシもしくはアルキルチオールで置換されている）であり；

10

・  $m$  は 0 または 1 であり；

・ 存在する際には、 $R^5$  が、 $R^4$  に対して上で与えたものと同じ定義を有する基であり；

・ A が、直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-CHR^7-$  または  $-O-CHR^7-$  であり、この場合、

$R^9$  は、それが存在する際には、アルキル、アルケニルまたはアルキニル（これらの各基は、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオール、ハロゲン、またはフェニル（非置換であるかアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオールもしくはハロゲンで置換されている）で、置換されていてもよい）に相当し、または水素に相当し、ならびに

20

$R^7$  は、 $R^9$  に対して与えたものと同じ定義を有するか、ヒドロキシリ、ハロゲン、シアノ、アシル、アルコキシ、ハロアルコキシまたはアルキルチオールを表し；

・ A が、ベンゼン環 M の 4 位に結合しており；ならびに

・  $R^6$  が、非置換であるか一つ以上の置換基 [ これらは、同じであっても異なっていてもよく、ならびに、ヒドロキシリ、ハロゲン、シアノ、アシル（好ましくは、 $-C(=O)R^c$ 、 $-C(=S)R^c$  または  $-S(O)_pR^c$ （この場合、 $R^c$  はアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオール、またはフェニル（非置換であるかアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシもしくはアルキルチオールで置換されている）である）、アミン、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アルキル、ハロアルキル、 $R^aO-$  アルキル、アシルオキシアルキル、シアノオキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオール、シクロアルキル（非置換であるかアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシもしくはアルキルチオールで置換されている）（好ましくは、シクロヘキシリまたはシクロペンチル）、およびベンジル（非置換であるかアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシもしくはアルキルチオールで置換されている）から選択することができる。 ] で置換されている、フェニルまたは芳香族複素環である、

30

式 (I) に相当する。

### 【0017】

さらにいっそとりわけ好ましい式 (I) の化合物は、別個にまたは併用で、次の特徴：

40

- $R^1$  が H であり；
- $R^2$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキル、好ましくはエチルであり；
- $R^3$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキル、好ましくはメチルであり；
- $R^4$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキル、好ましくはメチルであり；
- $R^5$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキル、好ましくはメチル、および  $R^5$  が、ベンジル環 M（この場合、 $m$  は 1 である）の  $C_5$  の炭素に結合しており；

- A が、ベンジル環 M の  $C_4$  の炭素に結合しており、および  $-O-$  を表し；

$R^6$  が少なくとも一つのアルキルおよび / または少なくとも一つのハロゲンもしくは少なくとも一つのシアノ基で有利には置換されている、アリール、好ましくはベンジル、を有するものである。

50

## 【0018】

例として、用いられる化合物(I)は、とりわけ、

- N-エチル-N-メチル-N'-[4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-2,5-ジメチルフェニル]イミドホルムアミド、および/または
- N-エチル-N-メチル-N'-[4-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-2,5-ジメチルフェニル]イミドホルムアミド、および/または
- N-エチル-N-メチル-N'-[4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-2,5-ジメチルフェニル]イミドホルムアミド、ならびに
- これらの化合物(I)の、医薬適合性である、可能な互変異性体および塩、特に酸または塩基での付加塩

である。  
10

## 【0019】

本発明の有利な実施態様によると、この抗真菌薬は、少なくとも一つの他の抗真菌化合物(II)を含む。

## 【0020】

こうした抗真菌化合物は、当業者には公知である化合物の一部を形成し、および単独でまたは混合物として、次の抗真菌系統群：

- ビホナゾール、ブトコナゾール、クロトリマゾール、エベルコナゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、オキシコナゾール、ポサコナゾール、スルコナゾール、テルコナゾール、チオコナゾール、ボリコナゾール、ジノコナゾールなどの、アゾール類；
- アンホテリシンB、ナイスタチンなどの、ポリエン類；
- プテナフィン、ナフチフィン、テルビナフィンなどの、アリルアミン類およびベンジルアミン類；
- トルナフテートなどのチオカルバメート類；
- カスボフンジン、シロフンジンなどの、カンジン類；
- フルシトシンなどのヌクレオシド類似体；
- ソルダリン類；
- ニッコーマイシンZ、J、プソイドJ、PX、RZ、プソイドZなどの、ポリオキシン類およびニッコーマイシン類；
- プラジマイシンAなどのプラジマイシン類；
- ベナノマイシン類；
- オーレオバシジン類；
- UK-2AまたはUK-3A；
- カチオン性ペプチド類；ならびに

医薬適合性である、これらの可能な互変異性体および塩、特に酸または塩基での付加塩、これらの脂質またはリポソーム調合物  
から有利に選択される。

## 【0021】

重量の観点から、本発明に従って、質量比(I/II)は、下記：

40

0.02 I / II 50、

好ましくは、0.1 I / II 20、

さらにいっそう好ましくは、0.5 I / II 10

のように定義されることを特記しなければならない。

## 【0022】

化合物(II)がフルコナゾールまたはイトラコナゾール(またはそれらの同等物の一つ)である場合、前記質量比(I/II)は、有利には0.5と10の間である。

## 【0023】

化合物(I)/化合物(II)の比は、これら2つの化合物の重量比であると定義される。同定義は、この比と異なる定義を特に与えないもので、本文中で後に測定されるいざれ

50

の二化合物比にも適用される。

【0024】

本発明の組成物において、化合物(I) / 化合物(II)の比は、有利には、相乗効果を生じるように選択される。本文において解釈される場合の相乗効果という用語は、実施例の2.4の箇所で定義する。

【0025】

上記本文から明白であるのように、本発明の相乗的併用の好ましい例は、化合物(I)、フルコナゾールおよび/またはイトラコナゾール、ならびにそれらの可能な互変異性体および酸または塩基(但し、これらの同等物が、人間または獣医製剤分野において許容される場合)での付加塩を含む。

10

【0026】

上で示した化合物(I) / 化合物(II)の比は、いかなる点においても本発明の範囲を制限するものではなく、指標として言及するものであり、当業者には、追加試験を行って、相乗効果が観察されるこれら二化合物の分配比の他の値を見つけることが完全に可能である。

【0027】

本発明の好ましい特徴によると、本発明の抗真菌組成物中に存在する活性薬剤(I / II)の量は、0.5重量%と99重量%の間である。

【0028】

必然的に、少なくとも一つの化合物(I)および少なくとも一つの化合物(II)をベースにした本発明の抗真菌薬は、一つ以上の他の活性製品も含むことができる。

20

【0029】

これらの追加の活性薬剤に加えて、本発明の抗真菌薬は、医薬調合物に有用な他のあらゆる賦形剤および/または助剤も含有することができる。

【0030】

本発明の薬の体裁に関して言えば、それらが真菌治療における公知の適する生薬形すべてに適切であることを示しておかなければならない。従って、これらの薬は、経口、局所、静脈内または腹腔内投与用の調合物の形態で提供することができる。

【0031】

化合物(I)の調製に関しては、国際特許出願国際公開公報第00/46184号を参考することができる。

30

【0032】

公知相乗性化合物(II)を調製する場合は、通常の薬局法規則に従って調製する。

【0033】

もう一つの目的によると、本発明は、上で定義したような抗真菌薬の使用に存することを特徴とする、人間または動物病原真菌を治療的にまたは予防的に防除するための方法に関する。

【0034】

本発明の抗真菌薬は、化合物(I)と化合物(II)の組合せを通常は0.5から99%含有する。

40

【0035】

最適な用量は、処置すべき病原性真菌のタイプおよびその感染の重症度に明らかに依存する。

【0036】

本抗真菌薬のターゲットである病原性真菌は、特に、全体として考えて下記を含むものである：

・不完全菌類(*Deuteromycetes*)群、特に、カンジダ・アルビカンス、カンジダ・トロピカリス(*Candida tropicalis*)、スプロロスリックス・シェンキー(*Sporothrix schenckii*)、コクシジオイデス・イミチス(*Coccidioides immitis*)；

50

・子囊菌類 (*Ascomycetes*) 群、特に、アルテルナリア属 (*Alternaria spp*)、アスペルギルス・フミガーツス、黄色アスペルギルス (*Aspergillus flavus*)、黒色アスペルギルス (*Aspergillus niger*)、アスペルギルス・テレウス (*Aspergillus terreus*)、クラドセファロスポリウム属 (*Cladodcephalosporium spp*)、クラドスポリウム属 (*Cladosporium spp*)、有毛表皮糸状菌 (*Epidemophyton floccosum*)、エキソフィアラ・デルマチチジス (*Exophiala dermatitidis*)、フォンセカ・コンパクタ (*Fonsecaea compacta*)、フォンセカ・ペドロソ (*Fonsecaea pedroso*)、フザリウム属 (*Fusarium spp*)、ヒストプラスマ・カプスラーツム・カプスラーツム (*Histoplasma capsulatum capsulatum*)、ヒストプラスマ・カプスラーツム・デュボアシ (*Histoplasma capsulatum duboisii*)、小胞子菌属 (*Microsporum spp*)、ペシロミセス属 (*Paecilomyces spp*)、ブラジルパラコクシジオイデス (*Paracoccidioides brasiliensis*)、セドスポリウム・アピオスペルムム (*Scedosporium apiospermum*)、セドスポリウム・プロリフィカンス (*Scedosporium prolificans*)、スコプラリオプシス属 (*Scopulariopsis spp*)、紅色白癬菌 (*Trichophyton rubrum*) ; 10

・担子菌類 (*Basidiomycetes*) 群、特に、クリプトコックス・ネオフォルマンス・ネオフォルマンス (*Cryptococcus neoformans neoformans*)、クリプトコックス・ネオフォルマンス・ガチ (*Cryptococcus neoformans gatti*)。 20

#### 【0037】

本発明のさらにもう一つの主題は、抗真菌薬の製造のための、単独でまたは別の抗真菌化合物 (II) と併用で考えられる、上で定義したような式 (I) の少なくとも一つの化合物の使用に関する。 30

#### 【0038】

有利には、前記抗真菌化合物 (II) は、上で定義した抗真菌化合物の系統群から選択される。 30

#### 【0039】

本発明のさらにもう一つの主題は、真菌由来の感染、特に、カンジダ・アルビカンスまたはアスペルギルス・フミガーツスによって引き起こされる感染を治療するための、上で定義したような薬の使用に関する。 40

#### 【0040】

以下の実施例は、単に本発明の実例として与えるものであり、いかなる点においても本発明を制限するものではない。

#### 【実施例】

#### 【0041】

カンジダ・アルビカンスおよびアスペルギルス・フミガーツスに対して単独または併用で使用される様々な化合物の抗真菌活性のインビトロ測定 40

##### 1 - 試験の目的

本試験の目的は、アリールアミジンタイプの化合物、および既に市販されているアゾール類の系統群の二つの抗真菌化合物、フルコナゾールおよびイトラコナゾールの効能を検定することである。これらの試験は、第一に、単独で考えたアリールアミジンタイプの抗真菌活性とアゾール類の抗真菌活性との比較を目的とする。これらの目的は、こうした化合物の併用の相乗特性を示すことでもある。

#### 【0042】

##### 2 - 材料および方法

##### 2 . 1 - 菌株および培地

次の真菌をこの研究に用いた： パスツール研究所の the Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM) から入手したカンジダ・アルビカンス菌株 IP 48.72 (ATCC 10231) およびアスペルギルス・フミガーツス株 IP 864.64。これらの菌株を、0.5%の酵母エキス、0.5%のバクトペプトン、2%のグルコースおよび2%の寒天を含む酵母エキス - ペプトン - デキストロース (YEPD) 寒天培地を用いて30、暗所で培養する。

## 【0043】

2.2 - 検定した生成物は、次のとおりである：

化合物 (I.1) : N - エチル - N - メチル - N' - [ 4 - ( 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ ) - 2 , 5 - ジメチルフェニル ] イミドホルムアミド。 10

## 【0044】

化合物 (I.2) : N - エチル - N - メチル - N' - [ 4 - ( 4 - シアノ - 3 - トリフルオロメチルフェノキシ ) - 2 , 5 - ジメチルフェニル ] イミドホルムアミド。

## 【0045】

化合物 (II.1) : フルコナゾール。

## 【0046】

化合物 (II.2) : イトラコナゾール。

## 【0047】

これらすべての化合物は、DMSO 溶液中、最終濃度 100 mg / mL で調製した。それらの保存溶液を使用時まで - 20 で保管した。 20

## 【0048】

2.3 - 試験培地 :

試験は、2%グルコースで強化した (リッヂ) またはそうでない (最小) 、1 リットル当たり 0.165 mol の 3 - [N - モルホリノ] プロパンスルホン酸 (MOPS) で緩衝した、L - グルタミンを含有するが、重炭酸ナトリウムは含有しない、RPMI 1640 倍地中で行う。この培地の pH を 7.0 に調整する。濾過 (0.22 μm) によって培地を滅菌し、使用時まで 4 で保管する。

## 【0049】

2.4 - マイクロタイタープレートでの測定 30

すべての抗真菌検定は、マイクロタイタープレートで行う。胞子の初期懸濁液は、0.01%で Tween 80 を補足した、0.85% NaCl 含有無菌溶液中で調製する。次に、これらの初期懸濁液を培地 (2%グルコースで強化した、またはそうでない RPMI 1640) 中で希釈して、1 mL 当たり胞子数  $10^4$  の最終濃度にする。各接種物の生存度の測定は、YEPD 寒天培地を用いる容量 300 μL の継代培養によって検証する。

## 【0050】

抗真菌化合物は、0.026 から 100 μg の活性成分 / mL にわたる濃度範囲で検定する。その後、これらの抗真菌化合物を、2%グルコースで強化した、またはそうでない RPMI 1640 中で希釈する。0.2% の最終 DMSO 濃度を、測定全体を通して使用する。各試験は、抗真菌化合物の系列希釈で二重に行う。抗真菌希釈液 (0.1 mL) および真菌接種物 (0.1 mL) をマイクロタイタープレートの各々のウエルに添加する。その後、分光光度計 (ELX 800 UV Bio-Tek Instruments, Inc.) を用いて 590 nm の波長でこれらのプレートを読み取る。プレートは、30、暗所でのインキュベーションの直後 ( $t = 0$ ) および 48 時間後に読み取る。得られた光学密度値を、時間  $t = 0$  と  $t = 48$  時間の間の真菌の成長と相關させる。それらの光学密度値を用いて、対照との比較により抗真菌薬の濃度ごとに成長阻害率を計算する。その後、それらの値を用いて、用量 - 反応曲線をプロットし、the Grafit 5.0 (登録商標) ソフトウェア (Eriithacus software Ltd.) を利用して各真菌および各化合物についての EC<sub>50</sub> 値を決定する。 40 50

## 【0051】

混合物の形態の抗真菌化合物間に存在する相互作用のタイプを判断するために用いた方法は、ワドレー (Wadley) 法である。

## 【0052】

ワドレー・アプローチにおいて、化合物 A および B 各々ならびにそれらの混合物 A+B についての用量 - 反応曲線を作成する。個別に考える各化合物について、およびそれらの混合物についての EC<sub>50</sub> を計算する。A および B が、混合物中の化合物 A および B の絶対量である（本発明者らの条件下では、a = 1、b = 1、a + b = 2）場合、期待有効濃度 (EC<sub>50 exp</sub>) は、下記の方法で計算することができる：

$$EC_{50 exp} = (a + b) / [a / EC_{50 A}] + b / (EC_{50 B}) \quad 10$$

## 【0053】

ワドレー・アプローチを用いて、濃度に関係なく真菌化合物間に存在する相互作用のタイプを予測することができる。その信頼度は、その阻害率に依存しない。二つの化合物間の相互作用のタイプは、それらの混合物の期待有効濃度 (EC<sub>50 exp</sub>) と実測濃度 (EC<sub>50 obs</sub>) の間の比率に相当する相互作用レベル (LI) によって得られる。ワドレーの式によって得た相互作用の性質を下の表 1 に提示する (U. Gisi, 「殺真菌薬混合物における相乗性相互作用 (Synergistic interaction in fungicide mixtures)」, 1996. Phytopathology 86, 1273-1279 参照)。

## 【0054】

## 【表 1】

相互作用レベル	数学的定義	生物学的定義
<1	拮抗薬	
1	添加剤	
>1	相乗性物質	
<0.5		拮抗薬
0.5-1		添加剤
>1.5		相乗性物質

20

## 【0055】

## 3 - 結果

## 【0056】

## 【表 2】

表 1: 最小 RPMI 1640 倍地 (MM) で培養したアスペルギルス・フミカーツに対する単独使用の化合物 I.1、化合物 II.1 および化合物 II.2 のインヒビトの効能。

阻害% <sup>α</sup>	用量 (μg/ml)						
	0.026	0.098	0.39	1.562	6.25	25	100
化合物 I.1	1	57.9	80.1	94.6	97.1	98.4	98.1
化合物 II.1	4.8	4.8	5.8	8.7	7.7	23.1	41.4
化合物 II.2	2.2	31.8	49.3	99.6	100	100	99

40

α: 成長阻害率は、30°C、暗所でのインキュベーションの 48 時間後に決定する。

## 【0057】

## 【表3】

表2: リッチ RPMI 1640 倍地(RM)で培養したアスペルギルス・フミガーツに対する単独使用の化合物 I.1、化合物 II.1 および化合物 II.2 のインヒビトロでの効能。

阻害% <sup>α</sup>	用量(μg/ml)						
	0.026	0.098	0.39	1.562	6.25	25	100
化合物 I.1	2.24	23.1	51.1	97.4	98.1	98.1	97.4
化合物 II.1	11.2	20.7	25.9	27.6	28.4	48.3	46.6
化合物 II.2	18.6	47.5	88.6	99.2	100	100	100

α: 成長阻害率は、30°C、暗所でのインキュベーションの48時間後に決定する。

10

## 【0058】

## 【表4】

表3: 最小 RPMI 1640 倍地(MM)で培養したカンジダ・アルビカヌスに対する単独使用の化合物 I.1、化合物 II.1 および化合物 II.2 のインヒビトロでの効能。

阻害% <sup>α</sup>	用量(μg/ml)						
	0.026	0.098	0.39	1.562	6.25	25	100
化合物 I.1	4.6	7	46.1	96.2	98.7	99.2	98.1
化合物 II.1	2.1	9.7	38.5	64.7	77.7	81.9	91.6
化合物 II.2	58.1	75.4	78.2	74.6	78.6	87.9	95.2

α: 成長阻害率は、30°C、暗所でのインキュベーションの48時間後に決定する。

20

## 【0059】

## 【表5】

表4: リッチ RPMI 1640 倍地(RM)で培養したカンジダ・アルビカヌスに対する単独使用の化合物 I.1、化合物 II.1 および化合物 II.2 のインヒビトロでの効能。

阻害% <sup>α</sup>	用量(μg/ml)						
	0.026	0.098	0.39	1.562	6.25	25	100
化合物 I.1	12.6	27.3	43.6	96.9	99.5	99.5	98.8
化合物 II.1	11.1	32.5	72.6	86.8	94	95.3	36.1
化合物 II.2	44.7	85.1	86.2	85.1	86.2	95.2	95.2

α: 成長阻害率は、30°C、暗所でのインキュベーションの48時間後に決定する。

30

## 【0060】

## 【表6】

表5: 最小 RPMI 1640 倍地(MM)およびリッチ RPMI 1640 倍地(RM)で培養したアスペルギルス・フミガーツおよびカンジダ・アルビカヌスに対する単独使用の化合物 I.1、化合物 II.1 および化合物 II.2 のインヒビトロでの効能<sup>α</sup>。

殺真菌薬	EC <sub>50</sub> (μg/ml)			
	アスペルギルス・フミガーツ		カンジダ・アルビカヌス	
	MM	RM	MM	RM
化合物 I.1	0.1	0.31	0.41	0.3
化合物 II.1	575 <sup>β</sup>	125 <sup>β</sup>	0.96	0.19
化合物 II.2	0.27	0.27	0.022	0.017

α: 成長阻害率は、30°C、暗所でのインキュベーションの48時間後に決定する。

40

β: これらの EC<sub>50</sub> 値は、the Grafit 5.0(登録商標)ソフトウェアを利用して得られた用量-反応曲線の分析から推定する。

## 【0061】

## 【表7】

表6: 最小 RPMI 1640 倍地(MM)およびリッチ RPMI 1640 倍地(RM)で培養したアスペルギルス・フミガーツスおよびカンジダ・アルビカヌスに対するワドレーの式を使用した化合物 I.1、化合物 II.1 および化合物 II.2 の間の相互作用の程度についてのインビトロでの評価。

殺真菌薬	アスペルギルス・フミガーツス		カンジダ・アルビカヌス	
	MM	RM	MM	RM
混合物 I.1+II.1				
EC <sub>50 obs</sub>	0.200	0.122	0.225	0.451
EC <sub>50 exp</sub>	0.21	0.62	0.573	0.223
L.I. <sup>a</sup>	1.06	5.09	2.54	0.494
混合物 I.1+II.2				
EC <sub>50 obs</sub>	0.270	0.175	0.112	0.129
EC <sub>50 exp</sub>	0.15	0.292	0.042	0.032
L.I.	0.56	1.67	0.376	0.25

<sup>a</sup>: 相互作用レベル(L.I.)は、その混合物の期待有効濃度(EC<sub>50exp</sub>)の実測濃度(EC<sub>50obs</sub>)に対する比率に相当する。相互作用レベルが1.5より大きい時(太字の値)、相乗性相互作用が存在する。

## 【0062】

20

## 4 - 結論

得られ、上に提示した様々な結果は、最小 RPMI 1640 倍地 (MM) またはリッチ RPMI 1640 倍地 (RM) いずれかでの、アスペルギルス・フミガーツスおよびカンジダ・アルビカヌスに対する、0.1 μg / mL と 0.5 μg / mL の間の EC<sub>50</sub> 値での化合物 I.1 の効能を、従って、アスペルギルス・フミガーツスに対するイトラコナゾール(化合物 II.2)のものと等価の活性およびカンジダ・アルビカヌスに対するフルコナゾール(化合物 II.1)のものと等価の活性を有することを、示している。

## 【0063】

化合物間の相互作用に関しては、ワドレー法によって得られた結果は、化合物 I.1 とフルコナゾール(化合物 II.1)の併用が、アスペルギルス・フミガーツスに対してもカンジダ・アルビカヌスに対しても驚くべき相乗効果を見せる事を示している。従って、本発明の抗真菌薬は、市場の参照物質と比較して、抗真菌活性の改善という点で実質的な進歩の要因となる。

30

## 【0064】

第二の研究中に、本発明の化合物 I.2 を検定した。それは、N-エチル-N-メチル-N'-(4-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェノキシ)-2,5-ジメチルフェニル)イミドホルムアミドである。

## 【0065】

本発明の化合物(I.1)とフルコナゾール(II.1)およびイトラコナゾール(I.I.2)も、強化培地中、カンジダ・アルビカヌスおよびアスペルギルス・フミガーツスに対してインビトロで検定した。

40

## 【0066】

実験条件は、前に記載したものと同じである。

## 【0067】

## 結果

## 【0068】

## 【表 8】

表1 2%グルコースで強化した RPMI 1640 中でのカンジダ・アルビカヌスおよびアスペルギルス・フミガーツに対する単独使用の化合物 I.1、I.2、II.1 および II.2 のインピトロでの効能<sup>α</sup>。

殺真菌薬	EC <sub>50</sub> <sup>χ</sup> (μg/ml)	
	カンジダ・アルビカヌス	アスペルギルス・フミガーツ
	IP 48.72 <sup>β</sup>	IP 864.64 <sup>β</sup>
化合物 I.1	0.635	0.179
化合物 I.2	0.205	0.088
化合物 II.1	0.354	125
化合物 II.2	0.082	0.187

α：成長阻害率は、30°C、暗所でのインキュベーションの48時間後に決定する。

β：菌株 IP48.72 および IP864.64 は、これらの実験の参照としての役割を果たした。

χ：これらの EC<sub>50</sub> 値は、the Graft 5.0(登録商標)ソフトウェアを利用して得られた用量-反応曲線の分析後に決定した。

カンジダ・アルビカヌスに関して、化合物 I.1 の EC<sub>50</sub> は、化合物 II.1 および II.2 のものより 1.8 および 7.7 倍高く、これに対して化合物 I.2 は、カンジダ・アルビカヌスに対し、化合物 I.1 および II.1 より良好なインピトロでの効能を示す。

## 【0069】

アスペルギルス・フミガーツ (IP 864.64) に関して、化合物 I.1 の EC<sub>50</sub> は、化合物 II.1 のものより約 700 倍低く、化合物 II.2 のものと同様であり、これに対して、化合物 I.2 は、化合物 I.1 および II.2 のものより 2 倍高いアスペルギルス・フミガーツに対するインピトロでの効能を示す。

---

フロントページの続き

- (72)発明者 ポール , ジヤン - ピエール  
フランス国、エフ - 6 9 0 0 9 ・リヨン、シユマン・ドゥ・モンペラ、16
- (72)発明者 オニール , エリザベス  
フランス国、エフ - 6 9 3 0 0 ・カリユール、シユマン・ドゥ・プラン・バロン、5
- (72)発明者 ラブルデット , ジルベル  
フランス国、エフ - 7 1 6 0 0 ・パレー・ル・モニアル、リュ・アントワーヌ・ルナール、53
- (72)発明者 マンスフィールド , ジリアン  
フランス国、エフ - 6 9 0 0 4 ・リヨン、モンテ・ボナフ、25
- (72)発明者 ピルムーア , ジヨン  
イギリス国、ヨークシャー・ワイ・オー・195・ピー・エフ、ヨーク、ダニントン、グリーンサ  
イド・クローズ・1
- (72)発明者 バルシエト , チエリー  
フランス国、エフ - 9 5 3 8 0 ・プユイズ - ザンフランス、リュ・デ・フォーベット、10

審査官 小松 邦光

- (56)参考文献 国際公開第00/046184 (WO , A1)  
特開2002-193909 (JP , A)  
国際公開第02/057224 (WO , A1)  
国際公開第01/066551 (WO , A1)  
特表2002-514646 (JP , A)  
特開昭58-206583 (JP , A)  
伊藤正寛, 抗真菌薬, 小児科診療, 2000年, Vol. 63, No. 11, p. 1914-1921

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

- A61K 31/155  
A61P 31/10  
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)