

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4459441号
(P4459441)

(45) 発行日 平成22年4月28日(2010.4.28)

(24) 登録日 平成22年2月19日(2010.2.19)

(51) Int. Cl.	F I
C 0 7 D 209/12 (2006.01)	C O 7 D 209/12 C S P
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 O 1
請求項の数 3 (全 9 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2000-546777 (P2000-546777)	(73) 特許権者	000001926
(86) (22) 出願日	平成11年4月20日 (1999.4.20)		塩野義製薬株式会社
(65) 公表番号	特表2002-513761 (P2002-513761A)		大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(43) 公表日	平成14年5月14日 (2002.5.14)	(74) 代理人	100068526
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/008538		弁理士 田村 恭生
(87) 国際公開番号	W01999/056752	(74) 代理人	100100158
(87) 国際公開日	平成11年11月11日 (1999.11.11)		弁理士 鮫島 睦
審査請求日	平成18年4月19日 (2006.4.19)	(74) 代理人	100138900
(31) 優先権主張番号	60/083, 873		弁理士 新田 昌宏
(32) 優先日	平成10年5月1日 (1998.5.1)	(74) 代理人	100076521
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 坪井 有四郎
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		(74) 代理人	100162684
			弁理士 呉 英燦
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 s P L A₂阻害剤エステル

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

((3 - (2 - アミノ - 1 , 2 - ジオキソエチル) - 2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) 酢酸 N - モルホリノエチルエステル化合物。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物を担体または希釈剤とともに含む医薬製剤。

【請求項3】

s P L A₂の過剰生産によって誘導および/または維持される症状の治療用の、請求項1に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の属する分野

本発明は、高い生物学的利用能を有する s P L A₂阻害剤化合物に関する。

【0002】

発明の背景

ヒト非膵臓性の分泌性ホスホリパーゼ A₂ (以後、「s P L A₂」と称する)の構造および物理的性質は、二本の論文、すなわち「慢性関節リウマチ滑液に存在するホスホリパーゼ A₂のクローニングおよび組換え発現 ("Cloning and Recombinant Expression of Phospholipase A₂ Present in Rheumatoid Arthritic Synovial Fluid")」 by Seilhamer, Jeff

rey J.; Pruzanski, Waldemar; Vadas Peter; Plant, Shelley; Miller, Judy A.; Kloss, Jean; and Johnson, Lorin K.; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 264, No. 10, Issue of April 5, pp. 5335-5338, 1989; and 「ヒト非膵臓性ホスホリパーゼ A₂ の構造および性質 ("Structure and Properties of a Human Non-pancreatic Phospholipase A₂")」 by Kramer, Ruth M.; Hession, Catherine; Johansen, Berit; Hayes, Gretchen; McGray, Paula; Chow, E. Pingchang; Tizard, Richard; and Pepinsky, R. Blake; The Journal of Biological Chemistry, Vol. 264, No. 10, Issue of April 5, pp. 5768-5775, 1989 (これらは引用によりその開示内容が本明細書中に包含される) に詳細に記載されている。

【0003】

10

s P L A₂は、膜リン脂質を加水分解する、アラキドン酸カスケードの律速酵素であると考えられている。したがって、s P L A₂が媒介する脂肪酸放出(例えばアラキドン酸)を阻害し、哺乳類、特にヒトにおいて高い生物学的利用能を有する化合物の開発は重要である。このような化合物は、s P L A₂の過剰生産によって誘導および/または維持される症状;例えば敗血症性ショック、成人呼吸障害症候群、肺炎、外傷、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、慢性関節リウマチなどの全般的処置において価値を有する。

【0004】

一般に経口投与することができる治療物質はその本質的な利用しやすさのために、非常に好ましく、高い商業的可能性を有する。

【0005】

20

米国特許第5,654,326号は特定のインドール型s P L A₂阻害剤および関連するエステルプロドラッグを記載している。具体的には、この特許は((3-(2-アミノ-1,2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)酢酸のメチルエステルを例示している。

【0006】

より高度に利用可能なs P L A₂阻害剤、特に経口投与に適当なものを開発することが望ましい。

【0007】

発明の要旨

本発明は、経口投与によって高い生物学的利用能を有する新規化合物、((3-(2-アミノ-1,2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)酢酸N-モルホリノエチルエステルに関する。

30

【0008】

本発明は、((3-(2-アミノ-1,2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)酢酸、N-モルホリノエチルエステルを、担体または希釈剤とともに含む医薬製剤に関する。

【0009】

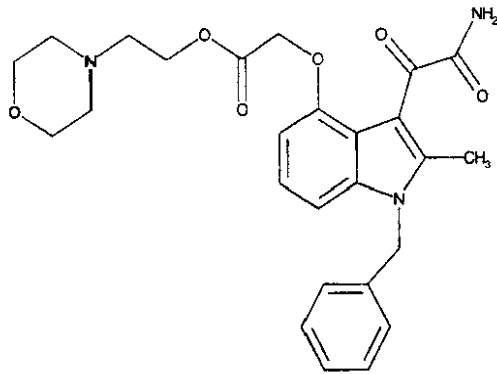
発明の詳細な記述

本発明の1H-インドール-3-グリオキシルアミド化合物:

本発明の化合物、((3-(2-アミノ-1,2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)酢酸、N-モルホリノエチルエステルは、構造式(I):

40

【化1】



(I)

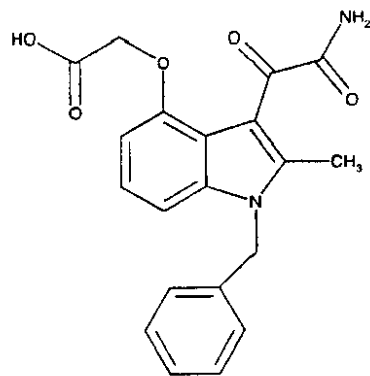
10

によって示されるものである。

【0010】

N-モルホリノエチルエステル化合物(I)は既知のsPLA₂阻害剤、((3-(2-アミノ-1,2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)酢酸のエステル形態であり、以下の構造式(II)によって示されるものである。

【化2】



(II)

20

式(II)で示される化合物は、米国特許第5,654,326号(これは引用によりその開示内容が本明細書中に包含される)の実施例1および欧州特許出願第95302166.4号、公開第0675110号(1995年10月4日公開)に記載されている。

30

【0011】

本発明の発見は、式(I)で示される化合物を経口投与した場合、この化合物が他のsPLA₂阻害剤と比べて高い生物学的利用能を示すことである。

【0012】

本発明化合物の合成

((3-(2-アミノ-1,2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)酢酸、N-モルホリノエチルエステル(上記の式Iの化合物)の合成では、出発物質として、((3-(2-アミノ-1,2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)酢酸またはその塩(上記の式IIの化合物)を用いる。この出発物質は米国特許第5,654,326号(これは引用によりその開示内容が本明細書中に包含される)の実施例1の反応式または方法によって製造することができる。同様の方法は欧州特許出願第95302166.4号、公開第0675110号(1995年10月4日公開)に示されている。出発物質の製造に他の慣用の方法を用いてもよい。本発明化合物の合成に有用な手法は以下に記載の実施例1において特定されるものである。

40

【0013】

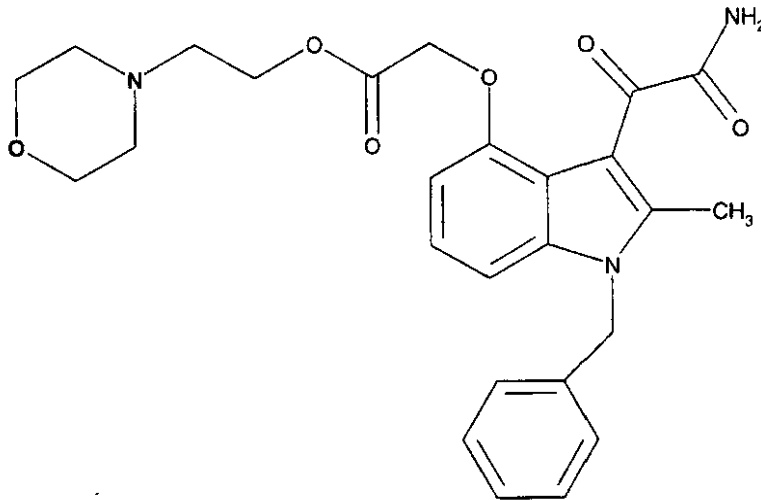
実施例1

以下の式で示される化合物((3-(2-アミノ-1,2-ジオキソエチル)-2-メチ

50

ル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) 酢酸、N - モルホリノエチルエステルの製造：

【化3】



10

パートA . N - tert - ブトキシカルボニル - 3 - メトキシ - 2 - メチルアニリンの製造
THF 400 mL中の3 - メトキシ - 2 - メチルアニリン 4.4 g (34.4 mmol) およ
びジ - tert - ブチルジカルボナート 7.5 g (34.4 mmol) の溶液を加熱し、還流温度で
4時間維持した。減圧下で濃縮後、残留物を酢酸エチルにとり、1 N クエン酸、水で洗
浄し、乾燥 (MgSO₄) した。減圧下で溶媒を除去した後、残留物をヘキサンから結晶
化し、N - tert - ブトキシカルボニル - 3 - メトキシ - 2 - メチルアニリン 6.45 g (収率 84%)
を得た。mp、56 ~ 57。

20

元素分析 (C₁₃H₁₉NO₃として)：

計算値：C, 65.80 ; H, 8.07 ; N, 5.90

実測値：C, 63.32 ; H, 7.83 ; N, 5.56。

【0014】

パートB . 4 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドールの製造

30

シクロヘキサン中の1.3 M sec - ブチルリチウム 280 mL (0.36 mol) の溶液を
、THF 300 mL中のN - tert - ブトキシカルボニル - 3 - メトキシ - 2 - メチルアニ
リン (4.3 g、0.18 mol) に、乾燥氷 - エタノール浴で温度を - 40 以下に保ちな
がらゆっくり加えた。この浴を除去し、温度を - 20 にまで上げ、次いで浴を戻した。
温度を - 60 にまで冷却した後、等容量のTHF中のN - メトキシ - N - メチルグリオ
キシルアミド 18.5 g (0.18 mol) を滴加した。この反応混合物を1時間攪拌し、
冷却浴を除去し、さらに1時間攪拌した。次いでこれをエーテル 600 mLおよび1 N
HCl 600 mLの混液に注いだ。有機相を分離し、水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、
減圧下で濃縮して1 - (2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 6 - メトキシフェニ
ル) - 2 - プロパノンおよび出発アニリド化合物の混合物 39.5 gを得た。この混合物
をメチレンクロライド 100 mLおよびトリフルオロ酢酸 40 mLに溶解し、総計26時
間攪拌した。この混合物を水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で濃縮した。残留
物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、20% EtOAc / ヘキサンで溶出させ、C
H₂Cl₂ / ヘキサンから結晶化させて、4 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール 1
3.9 gを得た。mp、80 ~ 86。

40

元素分析 (C₁₀H₁₁NOとして)：

計算値：C, 74.51 ; H, 6.88 ; N, 8.69

実測値：C, 74.41 ; H, 7.08 ; N, 8.47。

【0015】

パートC . 4 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドールの

50

製造

4 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール (1 g、6 . 2 mmol) を DMF 15 mL 中の (DMF を加える前にヘキサンで洗浄した) 60 % 水素化ナトリウム / 鋳油 248 mg (6 . 2 mmol) に加え、0 . 5 時間攪拌した後、ベンジルプロミド 0 . 74 mL (6 . 2 mmol) を加えた。この混合物を室温で 18 時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液をブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、減圧下で濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、20 % EtOAc / ヘキサンで溶出させ、4 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール 1 . 3 g (収率 84 %) を得た。融点 96 ~ 116 。

元素分析 ($C_{17}H_{17}NO$ として) :

計算値 : C, 81 . 24 ; H, 6 . 82 ; N, 5 . 57

実測値 : C, 81 . 33 ; H, 6 . 74 ; N, 5 . 29。

【 0016 】

パート D . 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドールの製造

メチレンクロライド 50 mL 中の 4 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール 1 . 25 g (5 mmol) および 1 M BBr_3 / CH_2Cl_2 20 mL の溶液を室温で 5 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、ブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) した。減圧下で濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、20 % EtOAc / ヘキサンで溶出させ、4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール 577 mg (収率 49 %) を得た。125 ~ 127 。

元素分析 ($C_{16}H_{15}NO$ として) :

計算値 : C, 80 . 98 ; H, 6 . 37 ; N, 5 . 90

実測値 : C, 80 . 76 ; H, 6 . 26 ; N, 5 . 80。

【 0017 】

パート E . ((2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) 酢酸メチルエステルの製造

4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール (530 mg、2 . 2 mmol) を、DMF 20 mL 中の 60 % NaH / 鋳油 88 mg (2 . 2 mmol) に加え、混合物を 0 . 67 時間攪拌した。次いで、メチルプロモアセテート 0 . 21 mL (2 . 2 mmol) を加え、攪拌を 17 時間維持した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液をブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、20 % EtOAc / ヘキサンで溶出させ、((2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) 酢酸メチルエステル 597 mg (収率 88 %) を得た。140 ~ 143 。

元素分析 ($C_{19}H_{19}NO_3$ として) :

計算値 : C, 73 . 77 ; H, 6 . 19 ; N, 4 . 53

実測値 : C, 74 . 01 ; H, 6 . 23 ; N, 4 . 32。

【 0018 】

パート F . ((3 - (2 - アミノ - 1 , 2 - ジオキソエチル) - 2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) 酢酸メチルエステルの製造

メチレンクロライド 10 mL 中の ((2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) 酢酸メチルエステル 582 mg (1 . 9 mmol) にオキサリルクロライド (0 . 16 mL、1 . 9 mmol) を加え、混合物を 1 . 5 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残留物をメチレンクロライド 10 mL にとった。無水のアンモニアを 0 . 25 時間吹き込み、混合物を 1 . 5 時間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチル 20 mL で攪拌し、混合物をろ過した。ろ液を濃縮し、((3 - (2 - アミノ - 1 , 2 - ジオキソエチル) - 2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) 酢酸、メチルエステルおよびアンモニウムクロライドの混合物 67

10

20

30

40

50

2 mg を得た。mp、202 ~ 215。

【0019】

パートG. ((3-(2-アミノ-1,2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)酢酸の製造

メタノール30 mL中の((3-(2-アミノ-1,2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)酢酸メチルエステル660 mg (1.7 mmol) および1 N NaOH 10 mLの混合物を加熱し、還流温度で1時間維持し、室温にまで冷却し、0.5時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、残留物をEtOAc/水にとった。水層を分離し、1 N HClでpH 2 ~ 3に酸性化し、EtOAcで抽出した。このEtOAc溶液を濃縮すると、((3-(2-アミノ-1,2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)酢酸431 mg (収率69%)が結晶化した。融点218 ~ 220。

元素分析(C₂₀H₁₈N₂O₅として):

計算値: C, 65.57; H, 4.95; N, 7.65

実測値: C, 63.31; H, 4.79; N, 6.91。

【0020】

パートH. ((3-(2-アミノ-1,2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)酢酸N-モルホリノエチルエステルの製造

適当な溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド中、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin USA から入手可能, Item No. C4,220-3) および適当な塩基、好ましくはCs₂CO₃; および((3-(2-アミノ-1,2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)酢酸、ナトリウム塩を反応させることによって本発明の化合物を形成させることができる。このスラリーを60 または他の適当な温度にまで加熱して溶液を形成させる。加熱を継続して反応を完了させる。この反応混合物を処理し、慣用の有機実験技術を用いて生成物を単離する。

【0021】

アッセイ1

単一適用量の薬物動力学実験においてカニクイザルを用いた。このサル(処置当たり3匹)に、本発明の化合物を含む6種類のインドールプロドラッグ化合物うちの1つの単一経口適用量10 mg/kgを投与した。

【0022】

適用量投与後24時間までの連続血液サンプルを得た。LC/MS法を用い、血漿を対応する遊離の酸に関して分析した。また8および24時間の時点の曲線下領域(auc)値を計算した。

【0023】

本アッセイの目的は、選択されたsPLA₂阻害剤についての経口デリバリーを評価し、比較することであった。

【0024】

試験対象:

種: サル

株: カニクイザル

適用量調製:

sPLA₂阻害剤の量を遊離の酸当価物に関して補正した。

ビヒクル:

10%アカシア中のsPLA₂阻害剤の懸濁液を適用量投与直前に調製。

適用量投与:

経路: 経口

頻度: 一回

10

20

30

40

50

適用量： 10 mg / kg (親酸に関して)

投与容量： 5 mL / kg

【0025】

結果

サル薬物動力学実験

表1

【表1】

化合物 エステル型	Cmax (ng/ml)	Tmax 時間	AUC (0~8時間) ng*h/ml	AUC (0~24時間) ng*h/ml
1	1604	2.0	5131	5425
2	200	2.0	1356	2038
3	213	2.0	1277	1761
4	245	2.0	1675	3404
5	3296	2.0	11919	13161
6	615	3.3	---	8730

10

1 = ((3 - (2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)酢酸 N - モルホリノエチルエステル

2 = ((3 - (2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)酢酸メチルエステル

20

3 = ((3 - (2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 1 - ((1, 1' - ビフェニル) - 2 - イルメチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)酢酸 N, N - ジエチルグリコールアミドエステル

4 = ((3 - (2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - エチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)酢酸エチルエステル

5 = ((3 - (2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - エチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)酢酸 N - モルホリノエチルエステル

6 = ((3 - (2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - エチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)酢酸メチルエステル

30

【0026】

アッセイ I I

またラット血漿単一適量の経口薬物動力学実験を用いて、本発明の化合物、((3 - (2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)酢酸 - N - モルホリノエチルエステルの生物学的利用能を測定した。

本アッセイの目的は、選択された s P L A₂ 阻害剤についての経口デリバリーを評価し、比較することであった。

【0027】

試験対象：

40

種：ラット

株：Fischer 344

適用量調製：

s P L A₂ 阻害剤の量を遊離の酸当価物に関して補正した。

ビヒクル：

10% アカシア中の s P L A₂ 阻害剤の懸濁液を適用量投与直前に調製。

適用量投与：

経路： 経口

頻度： 一回

適用量： 10 mg / kg (親酸に関して)

50

投与容量 5 mL / kg

ラットを一晩絶食させた。

【0028】

試料収集：

以下の時点で血液サンプル (0 . 8 mL) を得た：

0 . 5、1、2、4、6 および 8 時間 (2 ラット / 時点)

【0029】

データ分析：

血漿を HPLC によって分析し、種々の s P L A₂ 阻害剤の (遊離の酸としての) 濃度を測定した。

10

平均血漿濃度 - 時間プロファイルから Cmax (最大血漿濃度)、および AUC 値を測定した。

表 2

【表 2】

化合物	Cmax (ng/ml)	AUC (0~8 時間)
エステル型		
11	1094	2400
12	79	385
13	258	1229
14	1199	2604
15	612	1504
16	259	1031

20

11 = ((3 - (2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)酢酸 N - モルホリノエチルエステル (本発明の化合物)

12 = ((3 - (2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - メチル - 1 - (フェニルメチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)酢酸 N, N - ジエチルアセトアミドエステル

13 = ((3 - (2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - メチル - 1 - ((1 - ナフタレニル)メチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)酢酸 N, N - ジエチルアセトアミドエステル

30

14 = ((3 - (2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - メチル - 1 - ((1 - ナフタレニル)メチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)酢酸モルホリノ N - エチルエステル

15 = ((3 - (2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - エチル - 1 - ((3 - クロロフェニル)メチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)酢酸 N - モルホリノエチルエステル

16 = ((3 - (2 - アミノ - 1, 2 - ジオキソエチル) - 2 - エチル - 1 - ((3 - クロロフェニル)メチル) - 1 H - インドール - 4 - イル)オキシ)酢酸 N, N - ジエチルアセトアミドエステル

【0030】

40

これまで本発明を特定の具体的態様によって説明してきたが、これらの具体例は請求の範囲に記載の発明の範囲を限定するためのものではない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 マイケル・ライル・デニー
アメリカ合衆国 4 6 1 3 1 インディアナ州フランクリン、イースト・アーミービル・ロード 6 8 6
7 番

(72)発明者 ジョン・マイケル・モリン・ジュニア
アメリカ合衆国 4 6 1 1 2 インディアナ州ブラウズバーグ、ローズローン・アベニュー 9 番

(72)発明者 ダニエル・ジョン・サル
アメリカ合衆国 4 6 2 1 7 インディアナ州インディアナポリス、マーフィーズ・ランディング・ド
ライブ 1 3 5 0 番、アパートメント 1 0 3

(72)発明者 ジェyson・スコット・ソーヤー
アメリカ合衆国 4 6 2 2 0 インディアナ州インディアナポリス、ノース・ウインスロップ・アベニ
ュー 5 7 1 8 番

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特開平 0 7 - 2 8 5 9 3 3 (J P , A)
特表平 0 9 - 5 1 0 7 8 9 (J P , A)
特表平 0 9 - 5 0 3 7 7 0 (J P , A)
特開昭 6 1 - 0 1 8 7 6 0 (J P , A)
国際公開第 9 6 / 0 0 3 3 8 3 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 209/00
A61K 31/5377
A61P 1/00-43/00
CAPLUS/REGISTRY(STN)