

(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2008-543770

(P2008-543770A)

(43) 公表日 平成20年12月4日 (2008.12.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 417/06 (2006.01)	C07D 417/06 C S P	4 C 0 6 3
A61K 31/498 (2006.01)	A61K 31/498	4 C 0 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1	
A61P 7/06 (2006.01)	A61P 7/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁)

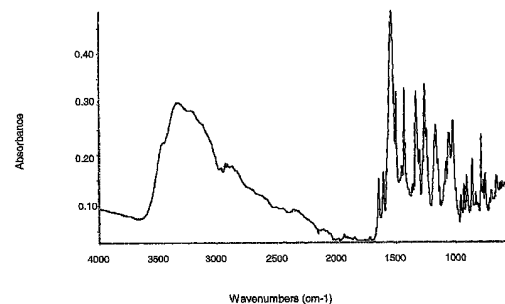
(21) 出願番号	特願2008-515941 (P2008-515941)	(71) 出願人	591002957
(86) (22) 出願日	平成18年6月8日 (2006.6.8)		スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ ション
(85) 翻訳文提出日	平成20年2月7日 (2008.2.7)		SMITHKLINE BEECHAM
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/022385		CORPORATION
(87) 国際公開番号	W02006/135712		アメリカ合衆国19101ペンシルベニア
(87) 国際公開日	平成18年12月21日 (2006.12.21)		州 フィラデルフィア、ポスト・オフィス
(31) 優先権主張番号	60/688,671		・ボックス7929、ワン・フランクリン
(32) 優先日	平成17年6月8日 (2005.6.8)		・プラザ
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100081422
			弁理士 田中 光雄
		(74) 代理人	100084146
			弁理士 山崎 宏
		(74) 代理人	100116311
			弁理士 元山 忠行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (5 Z) - 5 - (6-キノキサリニルメチリデン) - 2 - [(2, 6-ジクロロフェニル) アミノ] - 1, 3-チアゾール-4 (5 H) - オン

(57) 【要約】

発明されたのは、化合物 (5 Z) - 5 - (6-キノキサリニルメチリデン) - 2 - [(2, 6-ジクロロフェニル) アミノ] - 1, 3-チアゾール-4 (5 H) - オン、および/または医薬的に許容される塩、その水和物、溶媒和物およびプロドラッグである。この化合物を含有する医薬組成物、この化合物およびその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物およびプロドラッグの調製法も発明される。化合物を h Y A K 3 蛋白質の阻害剤として使用する方法も発明される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 (5 Z) - 5 - (6 - キノキサリニルメチリデン) - 2 - [(2, 6 - ジクロロフェニル) アミノ] - 1, 3 - チアゾール - 4 (5 H) - オン。

【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物の医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物およびプロドラッグ。

【請求項 3】

化合物 (5 Z) - 5 - (6 - キノキサリニルメチリデン) - 2 - [(2, 6 - ジクロロフェニル) アミノ] - 1, 3 - チアゾール - 4 (5 H) - オンメグルミン。

10

【請求項 4】

請求項 3 記載の化合物の医薬的に許容される水和物および溶媒和物。

【請求項 5】

請求項 1 記載の化合物の一ナトリウム塩。

【請求項 6】

水和物としての請求項 5 記載の一ナトリウム塩。

【請求項 7】

水和物が 5.25 未満の溶媒和水を含有する請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 記載の化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

20

【請求項 9】

請求項 1 記載の化合物の医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物またはプロドラッグおよび医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 10】

水和物としての請求項 3 記載の化合物。

【請求項 11】

水和物が一水和物である請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

水和物が 1 溶媒和水 ± 10 % を含有する請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

水和物が 1 未満の溶媒和水を含有する請求項 11 記載の化合物。

30

【請求項 14】

無水物としての請求項 3 記載の化合物。

【請求項 15】

請求項 3 記載の化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 3 記載の化合物の医薬的に許容される水和物および溶媒和物ならびに医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 4 記載の化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

40

【請求項 18】

医薬的に許容される担体または希釈剤および有効量の請求項 1 記載の化合物を含む医薬組成物の調製法であって、請求項 1 記載の化合物を医薬的に許容される担体または希釈剤と合わせることを含む方法。

【請求項 19】

医薬的に許容される担体または希釈剤および有効量の請求項 1 記載の化合物の医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物および／またはプロドラッグを含有する医薬組成物を調製する方法であって、請求項 1 記載の化合物の医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物および／またはプロドラッグを医薬的に許容される担体または希釈剤と合わせることを含む方法。

50

【請求項 20】

医薬的に許容される担体または希釈剤および有効量の請求項 3 記載の化合物を含有する医薬組成物を調製する方法であって、請求項 3 記載の化合物を医薬的に許容される担体または希釈剤と合わせることを含む方法。

【請求項 21】

医薬的に許容される担体または希釈剤および有効量の請求項 3 記載の化合物の医薬的に許容される水和物、溶媒和物および／またはプロドラッグを含有する医薬組成物の調製法であって、請求項 3 記載の化合物の医薬的に許容される水和物、溶媒和物および／またはプロドラッグを医薬的に許容される担体または希釈剤と合わせることを含む方法。

【請求項 22】

対象において h Y A K 3 を阻害する方法であって、前記対象に、治療上有効な量の請求項 1 記載の化合物、および／またはその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物およびプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項 23】

前記対象がヒトである請求項 22 記載の方法。

【請求項 24】

対象において h Y A K 3 を阻害する方法であって、前記対象に、治療上有効な量の請求項 3 記載の化合物、および／またはその医薬的に許容される水和物および溶媒和物を投与することを含む方法。

【請求項 25】

前記対象がヒトである請求項 24 記載の方法。

【請求項 26】

特に赤血球における欠乏の治療において、造血細胞の欠乏を治療または予防する方法であって、治療上有効な量の請求項 1 記載の化合物、および／またはその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物およびプロドラッグならびに医薬的に許容される：担体、希釈剤および賦形剤の 1 以上を対象に投与することを含む方法。

【請求項 27】

赤血球および造血系の欠乏が：貧血、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、骨髓抑制、および血球減少症からなる群から選択される請求項 26 記載の方法。

【請求項 28】

特に、赤血球の欠乏の治療において、造血細胞の欠乏を治療または予防する方法であって、対象に治療上有効な量の請求項 3 記載の化合物、および／またはその医薬的に許容される水和物、溶媒和物およびプロドラッグならびに医薬的に許容される：担体、希釈剤および賦形剤の 1 以上を投与することを含む方法。

【請求項 29】

赤血球および造血系の欠乏が：貧血、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、骨髓抑制、および血球減少症からなる群から選択される請求項 28 記載の方法。

【請求項 30】

貧血、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、骨髓抑制、および血球減少症からなる群から選択される疾患を治療または予防する方法であって；対象に治療上有効な量の請求項 1 記載の化合物、および／またはその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物およびプロドラッグならびに医薬的に許容される：担体、希釈剤および賦形剤の 1 以上を投与することを含む方法。

【請求項 31】

貧血、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、骨髓抑制、および血球減少症からなる群から選択される疾患を治療または予防する方法であって；対象に治療上有効な量の請求項 3 記載の化合物、および／またはその医薬的に許容される水和物および溶媒和物ならびに医薬的に許容される：担体、希釈剤および賦形剤の 1 以上を投与することを含む方法。

【請求項 32】

前記対象がヒトである請求項 27 記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 33】

前記対象がヒトである請求項 29 記載の方法。

【請求項 34】

治療を必要とする対象において、造血系の欠乏を治療する方法であって：かかる対象に治療上有効な量の

a) 請求項 1 記載の化合物および／またはその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物およびプロドラッグ；ならびに

b) EPO またはその誘導体を投与することを含む方法。

【請求項 35】

治療を必要とする対象において、造血系の欠乏を治療する方法であって：かかる対象に治療上有効量の

a) 請求項 3 記載の化合物および／またはその医薬的に許容される水和物および溶媒和物；ならびに

b) EPO またはその誘導体を投与することを含む方法。

【請求項 36】

結晶形態である請求項 3 記載の化合物。

【請求項 37】

図 3 の IR スペクトルを有する請求項 36 記載の化合物。

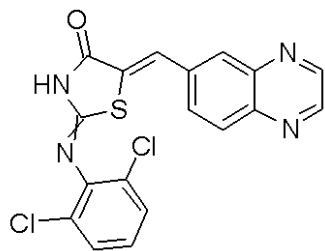
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、hYAK3 蛋白質を阻害するために有用な新規化合物、特に、(5Z)-5-(6-キノキサリニルメチリデン)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4(5H)-オンならびにその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物およびプロドラッグに関する。この化合物は構造式 I：

【化 1】



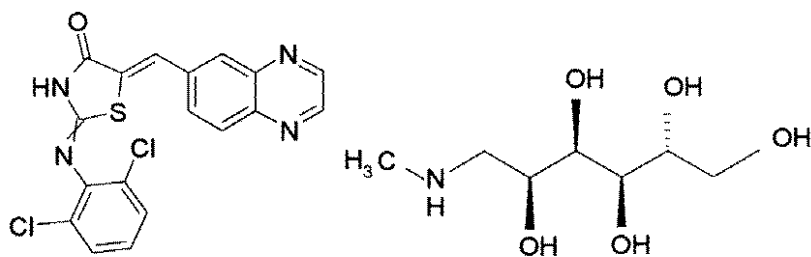
(I)

により表される。

【0002】

本発明はまた、(5Z)-5-(6-キノキサリニルメチリデン)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4(5H)-オンのメグルミン塩ならびにその医薬的に許容される水和物および溶媒和物に関する。この化合物は、構造式 I

【化 2】



(II)

により表される。

【0003】

本発明の化合物、およびその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物およびプロドラッグ、例えばメグルミン塩は、hYAK3蛋白質の阻害剤として、赤血球および造血系の疾患、特に貧血の治療または予防に有用である。

【背景技術】

【0004】

国際特許出願番号PCT/US2003/037658（国際出願日：2003年11月18日；国際公開番号WO 2004/047760、国際公開日：2004年6月10日）は、チアゾリジノン化合物群を記載し、この化合物群は、hYAK3阻害活性を有することが示され、造血細胞の欠乏、特に赤血球における欠乏の治療において有用であることが示されている。

10

【0005】

国際特許出願番号PCT/US2003/037658は、(5Z)-5-(6-キノキサリニルメチリデン)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4(5H)-オンまたはそのメグルミン塩を特に開示していない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、新規化合物(5Z)-5-(6-キノキサリニルメチリデン)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4(5H)-オンならびにその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物およびプロドラッグ（以下、「化合物A」と記載）、その調製法、この化合物を活性成分として含む医薬組成物、ならびに赤血球および造血系の疾患を化合物Aまたはその医薬処方で治療または予防する方法に関する。

20

【0007】

本発明は、新規化合物(5Z)-5-(6-キノキサリニルメチリデン)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4(5H)-オンメグルミンならびにその医薬的に許容される水和物および溶媒和物（以下「化合物D」と記載）、その調製法、この化合物を活性成分として含む医薬処方、ならびに赤血球および造血系の疾患を化合物Dまたはその医薬処方で治療または予防する方法に関する。

【0008】

化合物Aは、国際特許出願番号PCT/US2003/037658における関連化合物よりも有利であることが判明している。本発明の化合物Aは、国際特許出願番号PCT/US2003/037658における最も関連する化合物よりも著しく優れた水溶性を有し、著しく増大したインビボでのバイオアベイラビリティを有する。

30

【0009】

国際特許出願番号PCT/US2003/037658において開示されているチアゾリジノン化合物は、hYAK3蛋白質の阻害剤として、特に造血細胞の欠乏の治療において、特に赤血球における欠乏の治療において有用であり、化合物Aは、向上した溶解度および向上したバイオアベイラビリティの利点を追加する。

【0010】

さらに、化合物Dは、物理的および化学的に安定である結晶性化合物を形成する点で有用である。化合物Dは物理的および化学的に安定であるので、非吸湿性であると見なされる。化合物Dは、実施例5において記載されたように試験した場合、化合物A（ナトリウム塩として）と類似した溶解性を示すことが予想される。化合物Dはビーグル犬においてバイオアベイラビリティを示した。好適には、化合物Dは水和物の形態である。好適には、化合物Dは一水和物の形態である。好適には、化合物Dは一水和物±0.1当量の水の形態である。化合物Dは無水物の形態であってもよい。

40

【0011】

本発明の化合物、化合物A（化合物Dを包含する）は、hYAK3蛋白質の阻害剤として、特に、赤血球および造血系の疾患を治療または予防するために有用である。化合物A

50

(化合物 D を包含する) は、化合物 A、好適には化合物 D を通常の医薬的に許容される担体または希釈剤と、当業者に容易に明らかになる技術、例えば国際特許出願番号 P C T / U S 2 0 0 3 / 0 3 7 6 5 8 において記載されている技術に従って組み合わせることにより調製される通常の投与形態で投与することができる。投与経路は、経口、非経口または局所であってよい。非経口なる用語は、本明細書において用いられる場合、静脈内、筋肉内、皮下、鼻内、直腸内、腔内または腹腔内投与を包含する。経口投与が一般に好ましい。

【0012】

本明細書において用いられる場合、「有効量」なる用語は、例えば、研究者または臨床医により研究される組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を惹起する化合物 A、好適には化合物 D の量を意味する。さらに、「治療的に有効な量」なる用語は、このような量を受容していない対応する対象と比較して、疾患、障害、または副作用の向上した治療、治癒、予防、または改善をもたらすか、あるいは疾患または障害の進行速度を減少させる任意の量を意味する。この用語は、その範囲内に、通常の生理学的機能を向上させるために有効な量も包含する。

10

【0013】

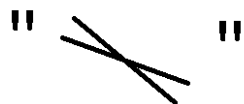
本明細書において用いられる「治療」なる用語およびその派生語は、予防的および治療的療法を意味する。

【0014】

本明細書において用いられる場合、記号

20

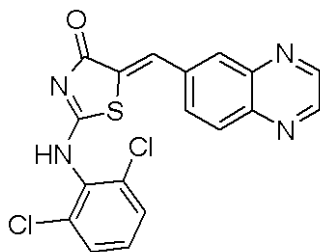
【化3】



により示される十字型二重結合は、二重結合に関して Z および / または E の空間的配置を示す。言い換えると、化合物 A (化合物 D を包含する) は、この二重結合に関して Z または E の空間的配置であるか、あるいは化合物 A (化合物 D を包含する) は、二重結合に関して Z および E の空間的配置の混合物であってもよい。さらに、化合物 A (化合物 D を包含する) は、1 つの互変異性形態または互変異性形態の混合物で存在することができる。もう 1 つ別の互変異性形態の一例を以下に示す。

30

【化4】



【0015】

本発明は全ての可能な互変異性形態を想定する。

40

【0016】

本明細書において用いられる場合、「同時投与」なる用語およびその派生語により、化合物 A および赤血球および造血系の疾患、特に貧血の治療に有用であることが知られている、さらなる活性成分、例えば、E P O またはその誘導体の同時投与または独立した連続的投与の方法のいずれかを意味する。本明細書において用いられる「同時投与」なる用語およびその派生語は、好適には、化合物 D ならびに赤血球および造血系の疾患、特に貧血の治療において有用であることが知られている、E P O またはその誘導体をはじめとするさらなる活性成分の同時投与または独立した連続的投与の方法を意味する。さらなる活性成分なる用語は、本明細書において用いられる場合、赤血球および造血系の疾患、特に貧

50

血の治療を必要とする患者に投与される場合、有利な性質を示すことが知られているか、または有利な性質を示す任意の化合物または治療剤を包含する。好ましくは、投与が同時でないならば、化合物は互いに近接した時間で投与される。さらに、化合物が同じ投与形態において投与されるかどうかは重要ではなく、例えば、1つの化合物は局所投与することができ、別の化合物は経口投与することができる。

【0017】

本発明の新規化合物はhYAK3阻害剤として活性であるので、これらは、例えばこれに限定されないが、腎不全または慢性疾患、例えば、自己免疫、HIV、または癌、および薬物誘発性貧血、骨髓異形成症候群、再生不良性貧血、骨髓抑制、および血球減少症による貧血をはじめとする赤血球および造血系の疾患の治療において治療的有用性を示す。

10

【0018】

化合物A（化合物Dを包含する）は、赤血球および造血系の疾患、特に貧血の治療において有用である。かかる貧血は：再生不良性貧血および骨髓異形成症候群を含む群から選択される貧血を包含する。かかる貧血は、貧血が：癌、白血病およびリンパ腫からなる群から選択される原発病の結果である貧血を包含する。かかる貧血は、貧血が：腎臓病、腎不全または腎臓損傷からなる群から選択される原発病の結果であるものも包含する。かかる貧血は、貧血が化学療法または放射線療法の結果であるもの、特に化学療法が癌のための化学療法またはHIV感染症のAZT治療のための化学療法であるものを包含する。かかる貧血は、貧血が、骨髓移植または幹細胞移植の結果であるものを包含する。かかる貧血は、新生児の貧血も包含する。かかる貧血は、ウイルス、真菌、微生物または寄生虫感染症の結果であるものも包含する。

20

【0019】

化合物A（化合物Dを包含する）は、正常な赤血球数を増大させるためにも有用である。このような増大は、様々な目的、特に、輸血のための患者の準備および手術のための患者の準備などの医療目的に関して望ましい。

【0020】

化合物A（化合物Dを包含する）を、公知方法、例えば、国際特許出願番号PCT/US2003/037658において記載されている方法により、hYAK3キナーゼ酵素を阻害するその能力について試験する。

【0021】

hYAK3キナーゼ酵素阻害に関するインビトロアッセイで試験する場合、化合物Aは、遊離酸として、およびメグルミン塩として、化合物B（本明細書において記載）および化合物C（本明細書において記載）と同様の活性を示した。

30

【0022】

本発明の医薬的に活性な化合物は、好適には、これを必要とするヒトにおいて、hYAK3阻害剤として有用である。

【0023】

本発明は従って、赤血球および造血系の疾患、特に貧血およびhYAK3阻害を必要とする他の状態の治療法であって、有効量の化合物Aを投与することを含む方法を提供する。化合物Aはさらに、hYAK3阻害剤として作用するその能力のために、前記疾患状態の治療法も提供する。薬剤は、これを必要とする患者に、任意の都合のよい投与経路、例えばこれに限定されないが、静脈内、筋肉内、経口、皮下、皮内および非経口により投与することができる。

40

【0024】

従って、本発明は、赤血球および造血系の疾患、特に貧血およびhYAK3阻害を必要とする他の状態を治療する方法であって、有効量の化合物Dを投与することを含む方法を提供する。化合物Dは、そのhYAK3阻害剤として作用する能力のために、前記疾患状態の治療法も提供する。薬剤は、これを必要とする患者に、任意の都合のよい投与経路、例えばこれに限定されないが、静脈内、筋肉内、経口、皮下、皮内および非経口により投与することができる。

50

【0025】

本発明の医薬的に活性な化合物は、都合のよい投与形態、たとえば、カプセル、錠剤、または注射用製剤中に組み入れられる。固体または液体医薬担体が用いられる。固体担体は、デンプン、ラクトース、硫酸カルシウム二水和物、白土、シュークロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸を包含する。液体担体は、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、食塩水、および水を包含する。同様に、担体または希釈剤は任意の持続放出性物質、たとえば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートを単独またはワックスとともに含むことができる。固体担体の量は、広範囲にわたって変化するが、好適には、投与単位あたり約25mg〜約1gである。液体担体を使用される場合、製剤はシロップ、エリキシル、エマルジョン、ソフトゼラチンカプセル、無菌注射液、例えば、アンプル、あるいは水性または非水性液体懸濁液の形態である。

10

【0026】

医薬製剤は、混合、造粒、および錠剤形態について必要な場合、圧縮、または成分の混合、充填および溶解を必要に応じて含む、薬剤師の通常の技術に従って調製され、所望の経口または非経口製品を得る。

【0027】

本発明の化合物A（化合物Dを包含する）の前述の医薬投与単位中の用量は、好適には、全体重1kgあたり0.001〜100mg、好適には0.001〜50mg/kgの範囲から選択される、有効、非毒性量である。hYAK3阻害を必要とするヒト患者を治療する場合、選択された用量を好適には毎日1〜6回、経口または非経口的に投与する。経口投与の好ましい形態は、局所、直腸、経皮、注射によるものおよび連続注入によるものを包含する。ヒトへ投与するための経口投与単位は、好適には、0.05から3500mgの化合物A、または化合物D、好適には0.5から1,000mgの化合物A、または化合物Dを含有する。低投与量を使用する経口投与が好ましい。しかしながら、高用量での非経口投与も、患者にとって安全かつ好都合な場合は使用できる。前記用量は、遊離酸として表される化合物Aおよび化合物Dの好ましい量と関連する。

20

【0028】

化合物A、または化合物Dの個々の用量の最適用量および間隔は、治療される状態の性質および程度、投与形態、経路および部位、ならびに治療される特定の患者により決定され、かかる最適条件は、通常の技術により決定できることは当業者により認識されるであろう。最適の治療コース、すなわち、所定の日数の間、1日あたり投与される化合物A、または化合物Dの投与回数は、通常の治療決定試験コースにより当業者が解明できることも当業者により理解されるであろう。

30

【0029】

本発明の、好適にはヒトにおいて、hYAK3阻害活性を誘発する方法は、かかる活性を必要とする対象に、有効なhYAK3阻害量の化合物Aを投与することを含む。

【0030】

本発明の、好適にはヒトにおいて、hYAK3阻害活性を誘発する方法は、かかる活性を必要とする対象に有効なhYAK3阻害量の化合物Dを投与することを含む。

40

【0031】

本発明はさらに、hYAK3阻害剤として使用される医薬の製造における化合物Aの使用も提供する。

【0032】

本発明はさらに、hYAK3阻害剤として使用される医薬の製造における化合物Dの使用も提供する。

【0033】

本発明はさらに、治療において使用される医薬の製造における化合物Aの使用も提供する。

【0034】

50

本発明はさらに、治療において使用される医薬の製造における化合物Dの使用も提供する。

【0035】

本発明はさらに、赤血球および造血系の疾患、特に貧血の治療において使用される医薬の製造における化合物Aの使用も提供する。

【0036】

本発明はさらに、赤血球および造血系の疾患、特に貧血の治療において使用される医薬の製造における化合物Dの使用も提供する。

【0037】

本発明は、化合物Aおよび医薬的に許容される担体を含む、hYAK3阻害剤として使用される医薬組成物も提供する。

10

【0038】

本発明は、化合物Dおよび医薬的に許容される担体を含む、hYAK3阻害剤として使用される医薬組成物も提供する。

【0039】

本発明は、赤血球および造血系の疾患、特に貧血の治療において用いられる医薬組成物であって、化合物Aおよび医薬的に許容される担体を含む組成物も提供する。

【0040】

本発明は、赤血球および造血系の疾患、特に貧血の治療において用いられる医薬組成物であって、化合物Dおよび医薬的に許容される担体を含む組成物も提供する。

20

【0041】

本発明の化合物を本発明に従って投与した場合に、許容できない毒性効果は予想されない。

【0042】

加えて、本発明の医薬的に活性な化合物は、さらなる活性成分、例えば、赤血球および造血系の疾患、特に貧血を治療することが知られている他の化合物、またはhYAK3阻害剤と組み合わせて使用される場合に有用性を有することが知られている化合物などとともに同時投与することができる。

【0043】

さらに努力することなく、当業者は前述の記載事項を用いて、本発明を最大限活用することができると考えられる。以下の実施例は、従って、単に例示的であって、本発明の範囲をなんら限定しないと解釈されるべきである。

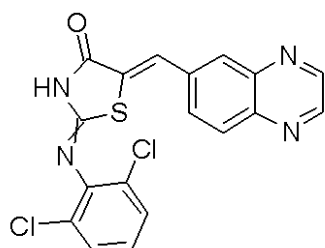
30

【実施例1】

【0044】

(5Z)-5-(6-キノキサリニルメチリデン)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4(5H)-オンナトリウム塩の調製

【化5】



• Na

40

a) 6-メチルキノキサリン。3,4-ジアミノトルエン (50.0 g; 0.409モル) およびグリオキサール (40%水溶液; 52.0 mL; 0.450モル) の水 (150 mL) および CH_3CN (20.0 mL) 中懸濁液を60℃に1時間加熱した。加熱を中断し、食塩水 (100 mL) を添加した。溶液をEtOAcで抽出し (3 x 150 mL)、合した有機層を MgSO_4 上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。

50

減圧下での蒸留（120℃、10 torr）により精製して、無色透明油状物として6-メチルキノキサリン（48.0 g、81%）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ ppm 2.61（s、3 H）7.61（dd、J=8.59、1.77 Hz、1 H）7.88（s、1 H）8.00（d、J=8.59 Hz、1 H）8.79（dd、J=9.85、1.77 Hz、2 H）MS（ES+）m/e 145 [M+H]⁺。

b) キノキサリン-6-カルボアルデヒド。6-メチルキノキサリン（8.0 g；0.055モル）および二酸化セレン（6.77 g；0.061モル）の1,4-ジオキサン（5.0 mL）中懸濁液を200℃で30分間、Biotage Initiatorマイクロ波シンセサイザ中で照射した。前記手順をさらに5回繰り返し、合し、冷却した反応混合物をCH₂Cl₂中に溶解させ、セライトのプラグを通して濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、20-50%ヘキサン中酢酸エチル）、続いてCH₂Cl₂からの結晶化により精製して、白色固体としてキノキサリン-6-カルボアルデヒド（40.0 g、91%）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ ppm 10.25（s、1 H）8.95（s、2 H）8.57（d、J=1.3 Hz、1 H）8.24（dd、J=8.6、1.5 Hz、1 H）8.20（d、J=8.6 Hz、1 H）。MS（ES+）m/e 159 [M+H]⁺。

c) 2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4(5H)-オン。N-(2,6-ジクロロフェニル)チオ尿素（103.7 g；0.469モル）およびクロロ酢酸（48.8 g；0.516モル）の水酢酸（600 mL）中懸濁液を還流下で2時間攪拌し、加熱した。攪拌混合物を40℃に冷却し、次いで水（1 L）を滴下して処理し、その間に淡黄色沈殿が生じた。懸濁液を次いで濾過し、沈殿を水（1 L）で洗浄して、黄色固体として標記化合物（94.0 g；79%）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 4.10（s、2 H）7.14（t、J=8.08 Hz、1 H）7.49（d、J=8.08 Hz、2 H）12.23（s、1 H）。

d) (5Z)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-5-(6-キノキサリニルメチリデン)-1,3-チアゾール-4(5H)-オン。2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4(5H)-オン（4.95 g；0.019モル）、キノキサリン-6-カルボアルデヒド（3.00 g；0.019モル）およびピペリジン（1.88 mL；0.019モル）のエタノール（10.0 mL）中懸濁液を150℃で30分間、Biotage Initiatorマイクロ波シンセサイザ中で攪拌し、照射した。前記手順をさらに7回繰り返し、合し、冷却された反応混合物を水（500 mL）中に注ぎ、1M水性HCl（100 mL）で酸性化した。結果として得られた懸濁液を濾過し、水およびMeOHで洗浄し、真空中で乾燥して、光沢のない褐色粉末として、(5Z)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-5-(6-キノキサリニルメチリデン)-1,3-チアゾール-4(5H)-オン（47.0 g、88%）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 13.11（s、1 H）8.97（s、2 H）8.20（s、1 H）8.17（d、J=8.6 Hz、1 H）8.00（s、1 H）7.96（dd、J=8.7、1.6 Hz、1 H）7.58（d、J=8.1 Hz、2 H）7.25（t、J=8.1 Hz、1 H）。MS（ES+）m/e 401 [M+H]⁺。

e) (5Z)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-5-(6-キノキサリニルメチリデン)-1,3-チアゾール-4(5H)-オン、ナトリウム塩、1.75 H₂O。(5Z)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-5-(6-キノキサリニルメチリデン)-1,3-チアゾール-4(5H)-オン（30.7 g；0.076モル）の水（500 mL）中懸濁液を攪拌し、1M水性NaOH溶液（82.0 mL；1.08当量）で滴下処理した。混合物を次いで還流下で攪拌し、加熱し、すぐにエタノール（100 mL）を完全な溶解が起こるまで添加した。溶液を室温までゆっくりと

10

20

30

40

50

冷却し（～4時間）、濾過して、黄色針状晶として、（5Z）-2-〔（2,6-ジクロロフェニル）アミノ〕-5-（6-キノキサリニルメチリデン）-1,3-チアゾール-4（5H）-オン、ナトリウム塩、1.75水和物（27.1g）を得た。融点250-255℃（ブロード）。測定値：%C、47.19；%H、2.62；%N、12.05；%Na、5.06。 $C_{18}H_9Cl_2N_4OSNa \cdot 1.75H_2O$ としての理論値：%C、47.52；%H、2.75；%N、12.32；%Na、5.07。

【実施例2】

【0045】

（5Z）-5-（6-キノキサリニルメチリデン）-2-〔（2,6-ジクロロフェニル）アミノ〕-1,3-チアゾール-4（5H）-オンメグルミン-水和物の調製 10

（5Z）-2-〔（2,6-ジクロロフェニル）アミノ〕-5-（6-キノキサリニルメチリデン）-1,3-チアゾール-4（5H）-オン（10.5mg；0.0262ミリモル）のアセトニトリル（225μL）中懸濁液を50℃に加熱し、1Mメグルミン水溶液（28.8μL；1.1当量）で処理した。混合物を50℃で約2時間保持し、次いで室温に冷却し、さらに2時間攪拌した。濾過し、真空中、50℃で乾燥して、（5Z）-2-〔（2,6-ジクロロフェニル）アミノ〕-5-（6-キノキサリニルメチリデン）-1,3-チアゾール-4（5H）-オン、メグルミン塩、約1.0当量の水（7.9mg）を得た。

化合物Dに関する示差走査熱量測定（DSC）データにより、2つの発熱事象が明らかになる；一つは約54℃であり、第二の事象は158℃である。 20

赤外スペクトルを添付の図1に示す。

【実施例3】

【0046】

（5Z）-5-（6-キノキサリニルメチリデン）-2-〔（2,6-ジクロロフェニル）アミノ〕-1,3-チアゾール-4（5H）-オンメグルミン-水和物の調製

（5Z）-2-〔（2,6-ジクロロフェニル）アミノ〕-5-（6-キノキサリニルメチリデン）-1,3-チアゾール-4（5H）-オン（5.07g；12.64ミリモル）のアセトニトリル（101mL）中懸濁液を50℃に加熱した。種結晶（種結晶は実施例2に記載したようにして調製できる）を添加し、混合物をゆっくりと1Mメグルミン水溶液（13.3mL；1.05当量）で処理した。混合物を50℃で約2時間維持し、次いで室温に冷却し、さらに2時間攪拌した。濾過し、真空中、50℃で乾燥して、（5Z）-2-〔（2,6-ジクロロフェニル）アミノ〕-5-（6-キノキサリニルメチリデン）-1,3-チアゾール-4（5H）-オン、メグルミン塩、約1.0当量の水（6.78g）を得た。 30

測定値：%C、48.72；%H、4.61；%N、11.30。 $C_{18}H_{10}Cl_2N_4OS \cdot C_7H_7NO_5 \cdot H_2O$ についての理論値：%C、48.86；%H、4.76；%N、11.40。

化合物Dに関する示差走査熱量測定（DSC）データにより、3つの発熱事象が明らかになる；一つは約54℃であり、第二の事象は約101℃であり、第三の事象は約160℃である。 40

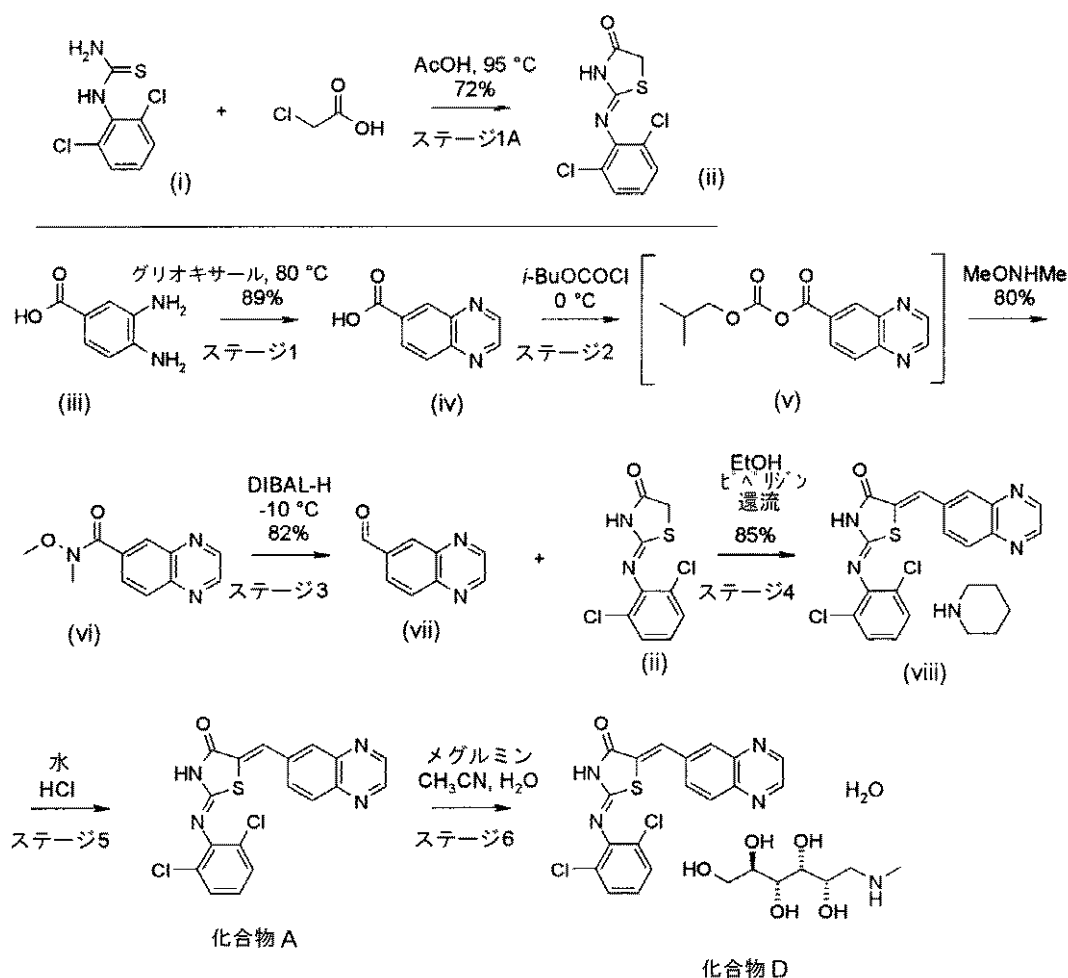
赤外スペクトルを添付の図2に示す。

【実施例4】

【0047】

本発明の化合物を調製するための別の方法

【化 6】
プロセススキーム



プロセスの説明

ステージ 1 A

化合物 (i) を酢酸中、クロロ酢酸とともに約 95°C で加熱する。混合物を 70°C に冷却し、水で希釈し、さらに 25°C に冷却する。生成物 (ii) を濾過し、水で洗浄し、真空下、 40°C で乾燥する。

ステージ 1

化合物 (iii) をエタノールおよび酢酸中、グリオキサールとともに約 75°C で加熱する。得られた懸濁液を 5°C に冷却し、濾過する。得られた化合物 (v) ウェットケーキを冷エタノールで洗浄し、真空下、 50°C で乾燥する。

ステージ 2

化合物 (v) を THF 中懸濁液として 0°C で攪拌し、イソブチルクロロホルメート、続いて N -エチルモルホリンで処理する。得られた懸濁液に、 N , O -ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を添加する。懸濁液を部分的に濃縮し、酢酸エチルで希釈する。得られた有機溶液を水性重炭酸ナトリウムおよび水性塩化ナトリウムで洗浄し、部分的に濃縮し、ヘプタンで希釈し、再度部分的に濃縮する。得られた懸濁液を 0°C に冷却し、濾過し、冷ヘプタンで洗浄し、真空下、 50°C で乾燥する。

ステージ 3

化合物 (vi) の THF 中溶液を DIBAL-H のトルエン中溶液で、約 -10°C で処理する。混合物を水性塩酸中で急冷し、 20°C に温める。混合物を食塩水で希釈する。水性相を除去し、酢酸エチルで逆抽出する。合した有機物を食塩水で洗浄し、部分的に濃縮し、ヘプタンで希釈し、再度部分的に蒸留し、ヘプタンで希釈し、冷却し、濾過する。得

られた化合物 (v i i) ウェットケーキをヘプタンで洗浄し、真空下、50℃で乾燥する。

ステージ4 / ステージ5

化合物 (i i)、化合物を (v i i)、およびピペリジンを約48時間還流させ、結果として得られた混合物を10℃に冷却する。結果として得られた固体を濾過し、固体化合物 (v i i i) をエタノールで洗浄する。中間生成物をエタノール中でスラリー化し、水性塩酸で20℃で処理する。結果として得られた懸濁液を濾過し、エタノール、水、および再度エタノールで洗浄する。化合物A (遊離酸として) ウェットケーキを真空下、50℃で乾燥する。

ステージ6

化合物A (1.0当量) (遊離酸として) を室温で20体積のアセトニトリル中に懸濁させた。反応混合物を45分以内にT i = 50℃まで加熱した。0.005当量の種結晶 (種結晶は、実施例2において記載したようにして調製できる) を50℃で添加した。2.6体積の水中に溶解させた1.05当量のN-メチル-D-グルカミン (メグルミン) を添加した。添加後、攪拌をさらに2時間、50℃で続けた。反応混合物を60分以内に5℃に冷却し、攪拌をさらに30分間5℃で続けた。懸濁液を濾過し、5体積の5%イソプロパノール中水で2回洗浄した。固体を次いで減圧下 ($\leq 100 \sim 50$ ミリバール)、35℃で乾燥し、KFにより<4%になるまで水分含有量を定期的にモニターした (注: 約2.9%は理論的水和物である)。化合物Dが得られた。

【実施例5】

【0048】

化合物Dの水和形態を50℃のオープン中で、約6時間またはそれ以上乾燥することにより、化合物Dの無水物形態を調製する。

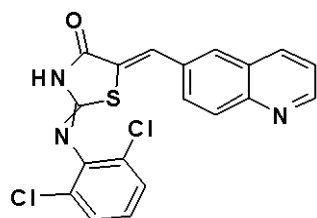
【実施例6】

【0049】

相対的溶解度

化合物Aのナトリウム塩: (5Z)-5-(6-キノキサリニルメチリデン)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4(5H)-オンナトリウム塩の溶解度を、国際特許出願番号PCT/US2003/037658において調製された2つの最も密接に関連する化合物であると考えられるものと比較する。第一のものは、国際特許出願番号PCT/US2003/037658の実施例23の化合物のナトリウム塩: 2-(2,6-ジクロロフェニルイミノ)-5-(キノリン-6-イルメチレン)-チアゾリジン-4-オンナトリウム塩、

【化7】



• Na

以下 (化合物B) である。第二のものは、国際特許出願番号PCT/US2003/037658における実施例26の化合物のナトリウム塩: 2-(2-クロロフェニルイミノ)-5-(キノキサリン-6-イルメチレン)-チアゾリジン-4-オンナトリウム塩、

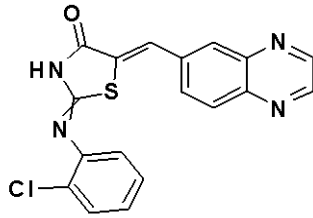
10

20

30

40

【化 8】



・ N a

以下（化合物 C）である。

化合物 B および C は、国際特許出願番号 P C T / U S 2 0 0 3 / 0 3 7 6 5 8 において記載されるようにして調製できる。これらの化合物のナトリウム塩は、当該分野において公知の方法、例えば、前記実施例 1 e）において記載されるような方法により調製される。

各化合物の溶解度を次のようにして測定した：2つのサンプルを各化合物について調製する。1つのサンプル（標準的サンプル）は化合物を水性／有機混合溶媒カクテル中 2 0 u M の固定濃度で含有する。他のもの（試験サンプル）は化合物を p H 7 . 4 、 0 . 0 5 M リン酸塩緩衝液中 2 0 0 u M の最大合計濃度で含有する。試験サンプルを 1 5 分間スピンさせて、非溶解固体を除去する。H P L C 分析をこれらのサンプルに関して行う。溶解度を計算するために相対ピーク面積を使用する。各化合物のナトリウム塩を比較のために使用する。データを下記の表 1 にまとめる。

【表 1】

表 1

溶媒	化合物 A ・ N a	化合物 B ・ N a	化合物 C ・ N a
2 5 ° C での溶解度	m g / m l	m g / m l	m g / m l
水 p H 7 . 4 (uM)	3 1	6	0

【実施例 7】

【0 0 5 0】

バイオアベイラビリティ

化合物 A のナトリウム塩をオスのスプラグ・ドーリー（S p r a g u e - D a w l e y）ラットに、5 0 % P E G - 4 0 0 、 1 0 % エタノール、4 0 % の 4 0 % （w / v）水性 E n c a p s i n / 水 を 有 する 処方 において、1 から 4 m g / k g （1 k g あたり 1 6 m L の 投 与 溶 液）の間の用量で強制経口投与により給餌した。血液（1 2 0 マイクロリットル）を次の時間間隔でサンプリングした：0、2 0、4 0、6 0、1 2 0、1 8 0、2 4 0、3 6 0、4 8 0、および 1 4 4 0 分。化合物 A の濃度は、これらのサンプルのアリコート（2 5 マイクロリットルの血液 + 2 5 マイクロリットルの水）の L C / M S / M s 分析および濃度対時間プロットから得られる用量 - 正規化曲線下面積（D N A U C）として報告され、マイクログラム時 / ミリリットル / 分 / キログラムログラム（u g . h / m L / m g / k g）の単位で表された、全体的血液暴露により定量化した。化合物 B のナトリウム塩および化合物 C のナトリウム塩の経口暴露は、同じ方法により定量化した。

データを下記の表 2 にまとめる。

【表 2】

表 2

用量 (約 1-4 mg/kg)	化合物 A・Na	化合物 B・Na	化合物 C・Na
経口 DNAUC ラット (Sprague-Dawley)	mg/ml	mg/ml	mg/ml
(ug·h/mL/min/kg)	1.02	0.49	0.34

【0051】

本発明は、その範囲内に、(5Z)-5-(6-キノキサリニルメチリデン)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4(5H)-オン、および/またはその医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物およびプロドラッグを活性成分として、医薬的に許容される担体または希釈剤と合わせて含む医薬組成物を包含する。本発明は、その範囲内に、化合物 D および/またはその医薬的に許容される水和物および溶媒和物を活性成分として、医薬的に許容される担体または希釈剤と合わせて含む医薬組成物を包含する。本発明の化合物は、経口または非経口経路により投与することができ、カプセル、錠剤、丸薬、散剤および顆粒剤を包含する、各投与経路に適切な投与形態に処方することができる。このような固体投与形態において、活性成分は少なくとも 1 つの不活性希釈剤と混合される。経口投与形態は、通常の慣行のように、不活性希釈剤以外の追加の物質、たとえば、潤滑剤、流動促進剤および酸化防止剤も含むことができる。カプセル、錠剤および丸薬の場合、投与形態は、緩衝剤も含むことができる。錠剤および丸薬は、持続放出用に調製することができる。

本発明の非経口投与用製剤は、無菌水溶液を包含するが、エマルジョンの非水性懸濁液も用いることができる。このような投与形態は、アジュバント、例えば、保存剤、湿潤剤、浸透剤、緩衝剤、乳化剤および分散剤も含有し得る。これらは、例えば、細菌保持フィルターを通した濾過、滅菌剤を組成物中に組み入れること、組成物の照射または組成物の加熱により滅菌することができる。

次の実施例は、本発明の特徴である医薬組成物をさらに説明する。

【実施例 8】

【0052】

錠剤組成物

ラクトース、微結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよび (5Z)-5-(6-キノキサリニルメチリデン)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4(5H)-オンを下記の表 3 において示す割合でブレンドする。ブレンドを次いで圧縮して錠剤にする。

【表 3】

表 3

成分	mg
(5Z)-5-(6-キノキサリニルメチリデン)-2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4(5H)-オン	8
微結晶セルロース	112
ラクトース	70
デンプングリコール酸ナトリウム	8
ステアリン酸マグネシウム	2

【実施例 9】

【0053】

注射用非経口組成物

(5Z)－5－(6－キノキサリニルメチリデン)－2－[(2,6－ジクロロフェニル)アミノ]－1,3－チアゾール－4(5H)－オンメグルミンを投与するための注射可能な形態は、5.0 mgの化合物を1.0 mLの生理食塩水中で攪拌することにより製造される。

【実施例10】

【0054】

カプセル組成物

本発明の投与用経口投与形態は、下記の表4において示される割合で成分を2つのハードゼラチンカプセルに充填することにより製造される。 10

【表4】

表4

成分	量
(5Z)－5－(6－キノキサリニルメチリデン)－2－[(2,6－ジクロロフェニル)アミノ]－1,3－チアゾール－4(5H)－オンメグルミン	25 mg
ラクトース	55 mg
タルク	16 mg
ステアリン酸マグネシウム	4 mg

20

【実施例11】

【0055】

本発明の好ましい実施形態は前記事項により説明されるが、本発明は本明細書において開示されたものに限定されず、以下の請求の範囲内に含まれる全ての修正に対する権利は留保されると理解されるべきである。

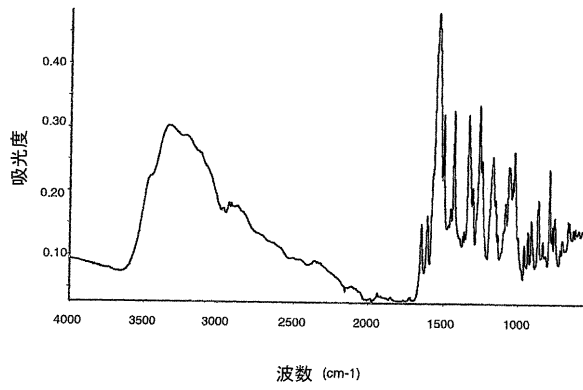
【図面の簡単な説明】

【0056】

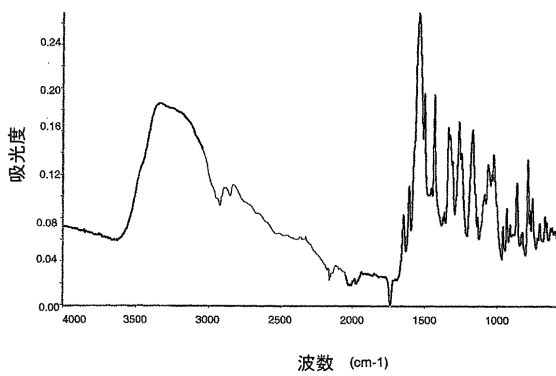
【図1】実施例2において調製される(5Z)－5－(6－キノキサリニルメチリデン)－2－[(2,6－ジクロロフェニル)アミノ]－1,3－チアゾール－4(5H)－オンメグルミン水和物の赤外線スペクトルである。 30

【図2】実施例3において調製される(5Z)－5－(6－キノキサリニルメチリデン)－2－[(2,6－ジクロロフェニル)アミノ]－1,3－チアゾール－4(5H)－オンメグルミン水和物の赤外線スペクトルである。

【図 1】



【図 2】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/2385

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(B) - C07D 217/00(2006.01); 277/04(2006.01); A01N 43/42(2006.01); A61K 31/47(2006.01)
USPC - 548/139, 548/146, 514/311

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)

IPC(B) C07D 417/08; A61K 31/47; A61K 31/425; A61P 7/04 (2007.01)
USPC 548/139, 548/146, 514/311Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
IPC(B) A61K 31/42, 47, 425, 435, 426, 4427, 4439, 4709; A61P 7/04, 08; A61K 31/456; C07D 417/02, 08, 10, 14 (2007.01) - USPC
514/254.02, 277, 307, 311, 314, 342, 355, 369, 372; 548/139, 152, 280.1, 175, 289.7; 548/148, 215, 240, 311.1 - keywords below

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

USPTO - WEST - PGPB,USPT,EPAB,JPAB
keywords: lyxk, kinase, quinoline

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 2507266 A1 (HASEGAWA et al.) 10 June 2004 (10.06.2004) pg 1, in 5-7; pg 2, in 20-22; pg 3 in 33 to pg 3, in 5; pg 15, in 5-20 (especially in 20, second structure); pg 16, in 27 to pg 16, in 20; pg 16 in 32 to pg 33 in 2; pg 19, in 17 to pg 22, in 25; pg 26, in 4-7	1-57

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* 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 application or patent 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 claim or other special reason (as specified)

"C" 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

8 January 2007 (09.01.2007)

Date of mailing of the international search report

12 MAR 2007

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1460, Alexandria, Virginia 22313-1460
Facsimile No. 571-273-3231

Authorized officer:

Leo W. Yodanis

PCT Helpdesk 571-272-4300
PCT GPS 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(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, 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, 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(72)発明者 ケビン・ジェイ・ダフィ

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5
0 番

(72)発明者 デューク・エム・フィッチ

アメリカ合衆国 1 9 4 2 6 ペンシルベニア州カレッジビル、サウス・カレッジビル・ロード 1 2 5
0 番

(72)発明者 ベス・エイ・ノートン

アメリカ合衆国 2 7 7 0 9 ノースカロライナ州ダーラム、ムーア・ドライブ 5 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC62 DD34 EE01

4C086 AA01 AA03 BC82 GA06 MA01 MA04 NA14 ZA55 ZC20