

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6401788号
(P6401788)

(45) 発行日 平成30年10月10日 (2018. 10. 10)

(24) 登録日 平成30年9月14日 (2018. 9. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 D 4 9 5 / 0 4	(2006. 01)	C O 7 D 4 9 5 / 0 4	I O 5 Z
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9	(2006. 01)	C O 7 D 4 9 5 / 0 4	C S P
A 6 1 P 3 1 / 1 2	(2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 5 1 9	
A 6 1 P 3 7 / 0 2	(2006. 01)	A 6 1 P 3 1 / 1 2	
A 6 1 P 2 9 / 0 0	(2006. 01)	A 6 1 P 3 7 / 0 2	

請求項の数 9 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-530483 (P2016-530483)
(86) (22) 出願日	平成26年7月29日 (2014. 7. 29)
(65) 公表番号	特表2016-525148 (P2016-525148A)
(43) 公表日	平成28年8月22日 (2016. 8. 22)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/066219
(87) 国際公開番号	W02015/014815
(87) 国際公開日	平成27年2月5日 (2015. 2. 5)
審査請求日	平成29年7月20日 (2017. 7. 20)
(31) 優先権主張番号	13178534. 7
(32) 優先日	平成25年7月30日 (2013. 7. 30)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	510020022	ヤンセン・サイエンシズ・アイルランド・ユーシー
		アイルランド国コーク州リトル・アイランド、イーストゲート、イーストゲート・ビレッジ
(74) 代理人	100092783	弁理士 小林 浩
(74) 代理人	100095360	弁理士 片山 英二
(74) 代理人	100120134	弁理士 大森 規雄
(74) 代理人	100176094	弁理士 箱田 満

最終頁に続く

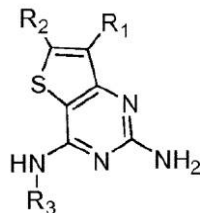
(54) 【発明の名称】 ウイルス感染治療用チエノ [3, 2-d] ピリミジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体(式中、

R_1 は、水素原子、ハロゲン原子、 $-CH_3$ または $-CF_3$ から選択され、

R_2 は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim 6$ アルキル基または $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基から選択され、

R_3 は、アリール基、アリールオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、 $C_1 \sim 6$ アルケニル基、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、カルボン酸アミド基、ニトリル基、スルホンアミド基、スルファミド基、アシルスルホンアミド基から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意

選択により置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、または R_3 は、アリール基、アリーロキシ基、ハロゲン原子、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、カルボン酸アミド基、ニトリル基、スルホンアミド基、スルファミド基、もしくはアシルスルホンアミド基から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択により置換されていてもよいアルキルアリール基である)。

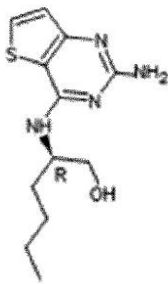
【請求項2】

R_1 および R_2 がいずれも水素原子であり、かつ R_3 がヒドロキシル基により置換された C_{1-8} アルキル基である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

下記の構造を有する請求項2に記載の化合物。

【化2】



【請求項4】

請求項1に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体を、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体とともに含む医薬組成物。

【請求項5】

薬剤として使用するための、請求項1に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項6】

薬剤として使用するための、請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項7】

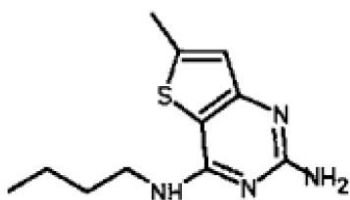
TLR7および/またはTLR8の調節が関与する疾患の治療に使用するための、請求項1に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体であって、前記疾患が、ウイルス感染、免疫疾患または炎症性疾患である、化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項8】

TLR7および/またはTLR8の調節が関与する疾患の治療に使用するための、請求項4に記載の医薬組成物であって、前記疾患が、ウイルス感染、免疫疾患または炎症性疾患である、医薬組成物。

【請求項9】

【化3】



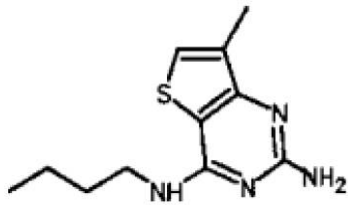
10

20

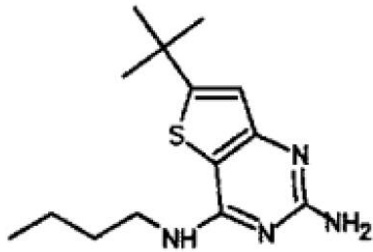
30

40

【化 4】

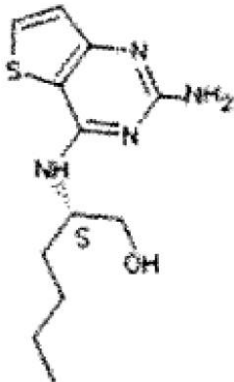


【化 5】



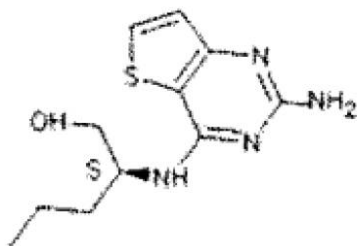
10

【化 6】



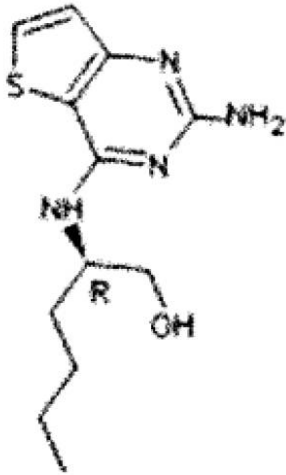
20

【化 7】



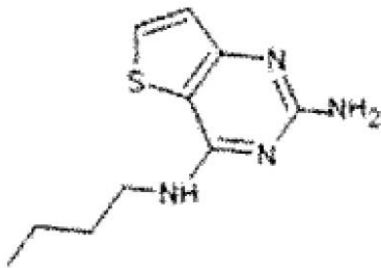
30

【化 8】



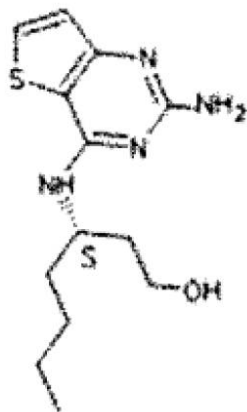
10

【化 9】



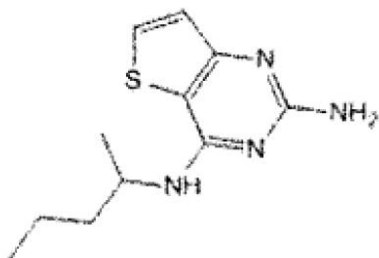
20

【化 10】



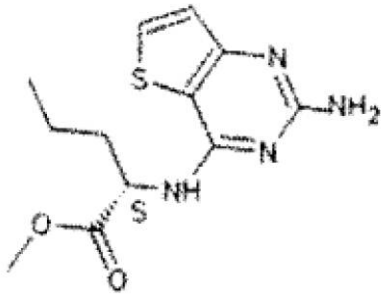
30

【化 11】



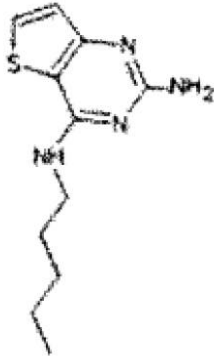
40

【化 1 2】



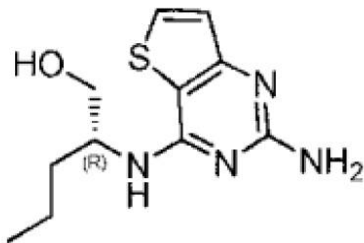
10

【化 1 3】



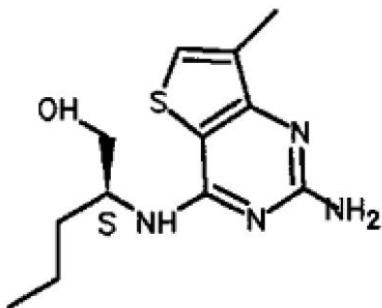
20

【化 1 4】



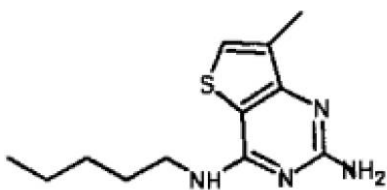
30

【化 1 5】

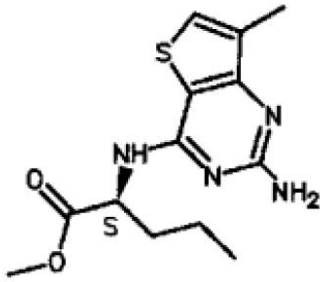


40

【化 1 6】

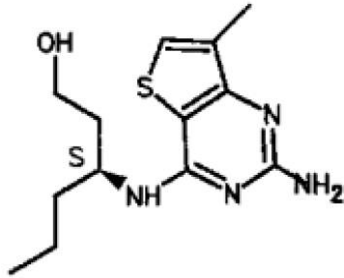


【化 1 7】

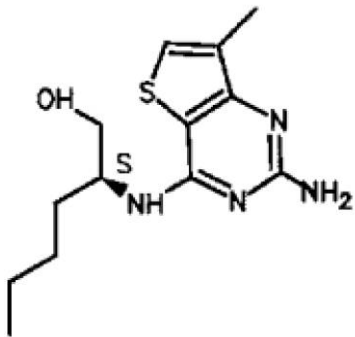


10

【化 1 8】

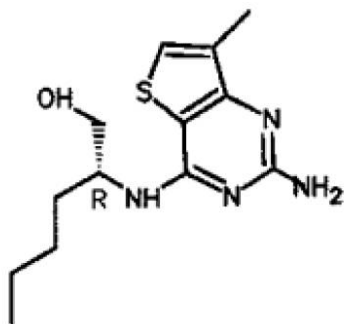


【化 1 9】



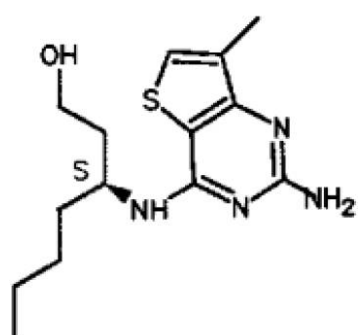
20

【化 2 0】



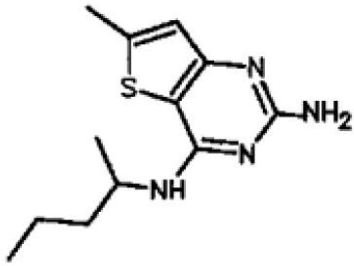
30

【化 2 1】



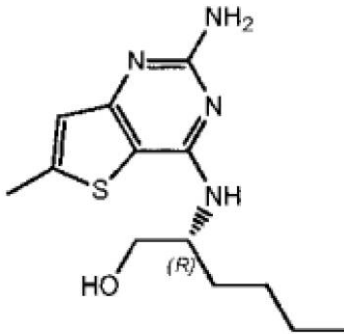
50

【化 2 2】



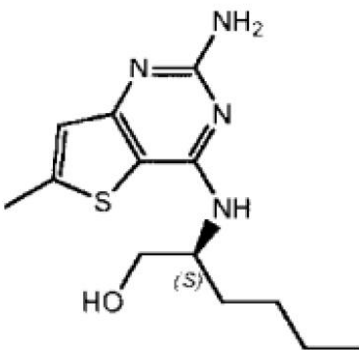
【化 2 3】

10



20

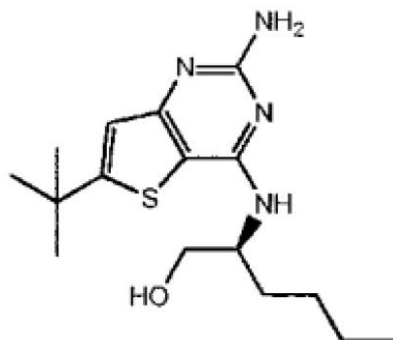
【化 2 4】



30

および

【化 2 5】



40

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、チエノ[3,2-d]ピリミジン誘導体、その調製方法、医薬組成物、およびウイルス感染の治療におけるその使用に関する。

50

【背景技術】

【0002】

本発明は、Toll様受容体(TLR)の調節または活性化作用が関与する、ウイルス感染、免疫疾患または炎症性疾患の治療におけるチエノ[3,2-d]ピリミジン誘導体の使用に関する。Toll様受容体は、ロイシンに富む細胞外ドメイン、および保存領域を含む細胞質の伸長を特徴とする主要な膜貫通タンパク質である。自然免疫系は、一定のタイプの免疫細胞の細胞表面上に発現するこのTLRを介して病原体関連分子パターンを認識することができる。外来病原体を認識すると、サイトカインの産生、および食細胞における共刺激分子の上方制御が活性化される。これにより、T細胞挙動が調節される。

【0003】

ほとんどの哺乳類種は、10~15種のToll様受容体を有すると推定されている。13種のTLR(TLR1~TLR13と命名されている)が、ヒトおよびマウスとともに同定されており、これらの多くと同等の形態が、他の哺乳類種において見出されている。しかしながら、ヒトに見られるある特定のTLRに相当するものが、全ての哺乳動物に存在するわけではない。例えば、ヒトのTLR10に類似したタンパク質をコードする遺伝子がマウスに存在するが、過去のどこかの時点で、レトロウイルスによって損傷されたようである。一方、マウスは、ヒトでは示されないTLR11、12、および13を発現する。他の哺乳動物は、ヒトに見られないTLRを発現し得る。他の非哺乳類種は、トラフグに見られるTLR14によって示されるような、哺乳動物とは異なるTLRを有し得る。これにより、ヒト自然免疫のモデルとして実験動物を使用するプロセスが複雑になる恐れがある。

【0004】

TLRに関する概説については、次の雑誌論文を参照されたい。Hoffmann, J. A., Nature, 426, p33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K., and Kaisho, T., Annual Rev. Immunology, 21, p335-376, 2003; Ulevitch, R. J., Nature Reviews: Immunology, 4, p512-520, 2004。

【0005】

国際公開第2006/117670号パンフレットではプリン誘導体、国際公開第98/01448号パンフレットおよび国際公開第99/28321号パンフレットではアデニン誘導体、ならびに国際公開第2009/067081号パンフレットではピリミジンなどの、Toll様受容体に対して活性を示す化合物が既に記載されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

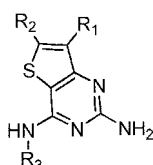
しかし、従来技術の化合物と比較して、選択性が高く、より有効であり、かつ良好な安全性プロファイルを有する新規なToll様受容体調節剤が強く求められている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明においては、式(I)

【化1】



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体(式中、

R₁は、水素原子、ハロゲン原子、-CH₃または-CF₃から選択され、

10

20

30

40

50

R₂ は、水素原子、ハロゲン原子、C₁ - 6 アルキル基または C₃ ~ 6 シクロアルキル基から選択され、

R₃ は、アリーール基、アリーールオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、C₁ - 6 アルケニル基、C₁ - 6 アルコキシ基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、カルボン酸アミド基、ニトリル基、スルホンアミド基、スルファミド基、アシルスルホンアミド基から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択により置換されていてもよい C₁ - 8 アルキル基、または

R₃ は、アリーール基、アリーールオキシ基、ハロゲン原子、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、C₁ - 6 アルキル基、C₁ - 6 アルケニル基、C₁ - 6 アルコキシ基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、カルボン酸アミド基、ニトリル基、スルホンアミド基、スルファミド基、もしくはアシルスルホンアミド基から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択により置換されていてもよいアルキルアリーール基である) が提供される。

10

【0008】

式 (I) の化合物、およびその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物または多形体は、医薬品として、特に、Toll 様受容体 7 および 8 (特に、TLR 8) の調節剤としての活性を有する。

【0009】

さらなる態様において、本発明は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体を、1 種以上の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体とともに含む医薬組成物を提供する。

20

【0010】

さらに、本発明に係る式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体の形態もしくは多形体、あるいは式 (I) の前記化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体の形態もしくは多形体を含む医薬組成物は、薬剤として使用され得る。

【0011】

本発明の他の態様は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体の形態もしくは多形体、あるいは式 (I) の前記化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体の形態もしくは多形体を含む前記医薬組成物が、TLR 7 および / または TLR 8、好ましくは TLR 8 の調節が関与する疾患の治療に相応に使用され得るというものである。

30

【発明を実施するための形態】

【0012】

「(C₁ - 8) - アルキル基」および「(C₁ - 6) - アルキル基」という用語は、規定数の炭素原子を含有する、直鎖状、分枝鎖状または環状の飽和脂肪族炭化水素基を指す。

【0013】

「ハロゲン原子」という用語は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を指す。

【0014】

「アルキルアリーール基」という用語は、アリーール基 (但し、「アリーール基」は下記のように定義される) によって置換された、規定数の炭素原子を含有する、直鎖状または分枝鎖状の飽和脂肪族炭化水素基を指す。

40

【0015】

「アルケニル基」という用語は、少なくとも 2 つの炭素原子および少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合からなる、上に定義されるアルキル基を指す。

【0016】

「シクロアルキル基」という用語は、規定数の炭素原子を含有する炭素環を指す。

【0017】

「アルコキシ基」という用語は、例えば、メトキシ基またはエトキシ基のような、酸素

50

原子に単結合しているアルキル（炭素と水素の鎖）基を指す。

【0018】

「アリール基」という用語は、N、OおよびSから、特にNおよびOから選択される1つまたは2つのヘテロ原子を任意選択により含む芳香環構造を意味する。前記芳香環構造は、5つ、6つまたは7つの環原子を有し得る。特に、前記芳香環構造は、5つまたは6つの環原子を有し得る。

【0019】

「アリールオキシ基」という用語は、芳香環構造を指す。前記芳香族基は酸素原子に単結合している。

【0020】

本明細書で使用されるとき、実線のくさび形結合または破線のくさび形結合としてではなく実線としてのみ示される結合を有する任意の化学式、あるいは1つまたは複数の原子の周りに特定の配置（例えばR、S）を有するものとして別の方法で示される化学式は、それぞれあり得る立体異性体、または2つ以上の立体異性体の混合物を考慮している。

【0021】

上記または下記の、用語「立体異性体」、「立体異性体の形態」または「立体化学的異性体の形態」は、互換的に使用される。

【0022】

本発明は、純粋な立体異性体として、または2つ以上の立体異性体の混合物として、本発明の化合物の全ての立体異性体を含む。

鏡像異性体は、重ね合わせることができない互いの鏡像となっている立体異性体である。

1対の鏡像異性体の1：1混合物は、ラセミ体またはラセミ混合物である。

ジアステレオマー（またはジアステレオ異性体）は、鏡像異性体ではない立体異性体であり、すなわち、鏡像の関係にない。化合物が二重結合を含有する場合、置換基は、E配置またはZ配置となり得る。化合物が少なくとも二置換非芳香族環式基を含有する場合、置換基は、シス配置またはトランス配置であり得る。

したがって、本発明は、化学的に可能な場合は常に、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、E異性体、Z異性体、シス異性体、トランス異性体、およびこれらの混合物を含む。

こうした全ての用語、すなわち、鏡像異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、E異性体、Z異性体、シス異性体、トランス異性体およびこれらの混合物の意味は、当業者に知られている。

【0023】

絶対配置は、カーン・インゴルド・プレローグ表示法にしたがって明記される。不斉原子における配置は、RまたはSによって特定される。絶対配置が不明の分割立体異性体は、これが平面偏光を回転させる方向に応じて（+）または（-）によって示すことができる。例えば、絶対配置が不明の分割鏡像異性体は、これが平面偏光を回転させる方向に応じて（+）または（-）で示すことができる。

特定の立体異性体が同定される場合、これは、前記立体異性体が他の立体異性体を実質的に含まない、すなわち他の立体異性体を、50%未満、好ましくは20%未満、より好ましくは10%未満、さらにより好ましくは5%未満、特に2%未満、最も好ましくは1%未満しか伴わないことを意味する。したがって、式(I)の化合物が、例えば(R)と明記されるとき、これは、化合物が(S)異性体を実質的に含まないことを意味し、式(I)の化合物が、例えばEと明記されるとき、これは、化合物がZ異性体を実質的に含まないことを意味し、式(I)の化合物が、例えばシスと明記されるとき、これは、化合物がトランス異性体を実質的に含まないことを意味する。

【0024】

式(I)の化合物の薬学的に許容される塩は、その酸付加塩および塩基塩を含む。好適な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。好適な塩基塩は、非毒性塩を生成する塩基から生成される。

10

20

30

40

50

【0025】

本発明の化合物はまた、非溶媒和および溶媒和形態で存在してもよい。本明細書では、「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物と、1種以上の薬学的に許容される溶媒分子、例えば、エタノールとを含む分子錯体を表すために使用される。

【0026】

「多形体」という用語は、本発明の化合物が2つ以上の形態または結晶構造で存在できることを指す。

【0027】

本発明の化合物は、結晶質または非晶質生成物として投与され得る。それらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法によって、例えば、固体プラグ、粉末、またはフィルムとして得ることができる。それらは、単独で、本発明の1種以上の他の化合物と組み合わせられて、または1種以上の他の薬物と組み合わせられて投与され得る。一般に、それらは、1種以上の薬学的に許容される賦形剤とともに製剤として投与されるであろう。本明細書では、「賦形剤」という用語は、本発明の化合物以外の任意の成分を表すために使用される。賦形剤の選択は、具体的な投与形態、溶解性および安定性に対する賦形剤の影響、および剤形の性質などの要因に大きく左右される。

【0028】

本発明の化合物またはその任意のサブグループは、投与のために様々な医薬品形態へと製剤化され得る。適切な組成物として、全身投与薬物に通常使用される全ての組成物を挙げ得る。本発明の医薬組成物を調製するには、有効成分としての特定の化合物の有効量を、任意選択により付加塩形態で、薬学的に許容される担体と組み合わせて緊密な混合物とする。この担体は、投与に所望される製剤の形態に応じて、多種多様な形態をとり得る。これらの医薬組成物は、例えば、経口、直腸内、または経皮投与に好適な単一の剤形であるのが望ましい。例えば、経口投与形態の組成物を調製する際、懸濁液、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および溶液剤などの経口液体製剤の場合には、例えば水、グリコール、油、アルコールなどの通常の医薬媒体の任意のものを使用することができ、また散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合には、デンプン、糖、カオリン、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などの固体担体を使用し得る。投与が容易であるため、錠剤およびカプセル剤は最も有利な経口投与単位剤形を代表するものであり、その場合、固体医薬担体が当然使用される。使用の直前に液体形態に変換され得る固形製剤もまた含まれる。経皮投与に好適な組成物においては、担体は、浸透促進剤および/または好適な湿潤剤を、少量の、任意の性質の好適な添加剤と任意選択により組み合わせて、任意選択により含み、これらの添加剤は、有意な有害作用を皮膚に及ぼすものではない。前記添加剤は、皮膚への投与を容易にすることができ、かつ/または所望の組成物の調製に有用となり得る。これらの組成物は、様々な方法で、例えば、経皮貼付剤として、スポットオン剤として、軟膏剤として投与され得る。本発明の化合物はまた、吸入または吹送による投与のために当該技術分野において使用される方法および製剤を用いて、吸入または吹送によって投与され得る。したがって、一般に、本発明の化合物は、溶液、懸濁液または乾燥粉末の形態で肺に投与され得る。

【0029】

投与を容易にし、投与量を均一にするために、前述した医薬組成物を単位剤形に製剤化することは特に有利である。本明細書で使用される単位剤形とは、単位投与量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、必要な医薬担体と共同して所望の治療効果を生じるよう計算された所定量の有効成分を含有する。そのような単位剤形の例としては、錠剤（分割錠剤またはコーティング錠剤を含む）、カプセル剤、丸剤、粉末パッケージ、ウエハー、坐剤、注射液、または懸濁剤など、およびそれらの分離複合剤がある。

【0030】

感染症の治療の当業者は、以下に示す試験結果から有効量を決定することができるであろう。一般に、有効な日量は、 $0.01 \text{ mg} / \text{kg}$ 体重 $\sim 50 \text{ mg} / \text{kg}$ 体重、より好ましくは $0.1 \text{ mg} / \text{kg}$ 体重 $\sim 10 \text{ mg} / \text{kg}$ 体重であると考えられる。必要な用量を2

10

20

30

40

50

、3、4またはそれより多いサブ用量として、一日の間に適切な間隔を置いて投与することが適切であり得る。前記サブ用量は、例えば、1単位剤形当たり1～1000mg、特に5～200mgの有効成分を含有する単位剤形として製剤化し得る。

【0031】

正確な投与量および投与頻度は、当業者によく知られているように、使用する式(I)の特定の化合物、治療される特定の病態、治療される病態の重症度、特定の患者の年齢、体重および全身の身体状態、ならびに個体が摂取している可能性のある他の薬剤に応じて決まる。さらに、有効量は、治療される対象の応答に応じて、かつ/または本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて、減少または増加させ得ることは明らかである。したがって、上記の有効量の範囲は指針に過ぎず、本発明の範囲または使用を、いかなる程度であれ限定することは意図されていない。

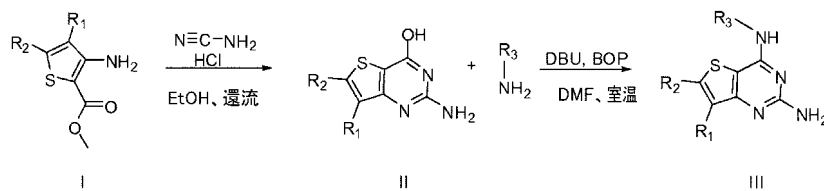
10

【0032】

式(I)の化合物の調製

全体的なスキーム。

【化2】



20

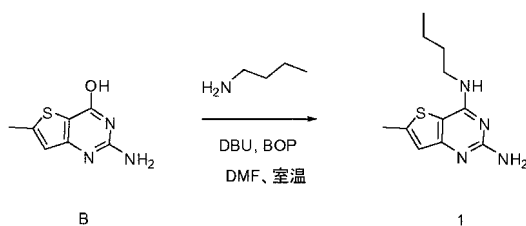
タイプIの化合物の調製は、文献(Synthetic Communications, 9(8), p731-4, 1979; Synthetic Communications, 32(16), 2565-2568; 2002)に記載されている。文献(Synthesis, (9), p1428, 2010)に記載されるように、酸(例えば、HCl)を含有する極性溶媒(例えば、エタノール)中で、3-アミノチオフェン-2-カルボキシレートシアナミドと加熱しながら混合して、中間体IIを生成する。非プロトン性極性溶媒中の中間体IIを、室温で、塩基(例えば、DBU)およびアミンとともにBOPまたはPyBOPと混合して、最終生成物(III)を生成することができる。あるいは、タイプIIの中間体中のアルコールを、記載の方法、およびPOCl₃などの塩素化剤を用いて、多くの場合、加熱し、かつ溶媒の存在下に、任意選択により塩基とともに、塩素に変換することができる。単離後、4-クロロ中間体を使用して、塩基性の極性溶媒(例えば、アセトニトリル)中で、アミンと加熱することにより、タイプIIIの生成物を生成することができる。

30

【0033】

1の調製

【化3】



40

50mLのガラス製のバイアルに、B(500mg、2.76mmol)、無水DMF(5mL)、DBU(1.26g、8.28mmol)、n-ブチルアミン(605mg、8.3mmol)およびBOP(1.46g、3.31mmol)を入れた。バイアル

50

を密封し、室温で16時間振盪した。LC-MSは、生成物に変換されたことを示した。粗反応混合物を分取HPLC(RP SunFire Prep C18 OBD-10 μm 、30 \times 150 mm、移動相0.25%炭酸アンモニウム水溶液、アセトニトリルへ)により精製した。最良の画分をプールし、溶媒を減圧留去して、白色固体、1を得た。LC-MS $m/z = 237$ (M+H)。

【0034】

【表1】

表1. 式(I)の化合物およびその分析データ。化合物は実験の項に記載した方法で調製した。

#	構造	$^1\text{H NMR}$	LC法、 Rt(分)	LC-MS質量 測定値(M+H)
1		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0.91 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.33 (dq, $J=14.9, 7.4$ Hz, 2 H), 1.49 - 1.61 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.36 - 3.42 (m, 2 H), 5.74 (s, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 7.03 (t, $J=5.5$ Hz, 1 H)	A, 0.8	237
2		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0.91 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.26 - 1.42 (m, 2 H), 1.48 - 1.62 (m, 2 H), 2.17 (d, $J=1.1$ Hz, 3 H), 3.37 - 3.46 (m, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 7.43 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H)	B, 1.52	237
3		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.27 - 1.35 (m, 2 H), 1.36 (s, 9 H), 1.47 - 1.60 (m, 2 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 5.72 (s, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 7.04 (t, $J=5.5$ Hz, 1 H)	B, 1.83	279
4		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0.85 (br. s., 3 H), 1.17 - 1.39 (m, 4 H), 1.43 - 1.56 (m, 1 H), 1.65 (br. s., 1 H), 3.39 - 3.54 (m, 2 H), 4.26 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 4.65 (br. s., 1 H), 5.75 (s, 2 H), 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H)	A, 0.70	267
5		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0.78 - 0.94 (m, 3 H), 1.16 - 1.41 (m, 2 H), 1.45 - 1.69 (m, 2 H), 3.47 - 3.53 (m, 1 H), 4.30 - 4.47 (m, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 1 H), 7.77 (br. s., 2 H), 8.18 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 8.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 13.26 (br.s., 1 H)	A, 0.63	253

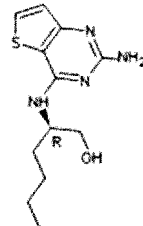
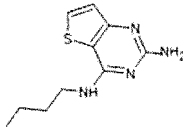
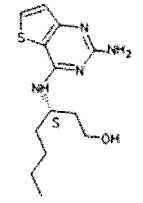
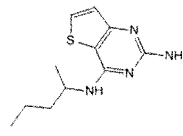
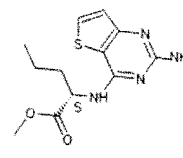
【0035】

10

20

30

【表 2】

#	構造	¹ H NMR	LC 法、 Rt (分)	LC-MS質量 測定値(M+H)
6		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 (br. s., 3 H), 1.19 - 1.39 (m, 4 H), 1.42 - 1.57 (m, 1 H), 1.65 (br. s., 1 H), 3.37 - 3.55 (m, 2 H), 3.71 - 4.21 (m, 1 H), 4.28 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 5.97 (br. s., 2 H), 6.97 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=5.3 Hz, 1 H)	A, 0.70	267
7		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.98 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.39 - 1.51 (m, 2 H), 1.61 - 1.69 (m, 2 H), 1.74 (s, 1 H), 3.59 (td, J=7.2, 5.7 Hz, 2 H), 4.71 (br. s., 2 H), 7.11 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=5.3 Hz, 1 H)	B, 0.71	223
8		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.81 - 0.93 (m, 3 H), 1.20 - 1.40 (m, 4 H), 1.52 - 1.65 (m, 2 H), 1.74 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 4.38 - 4.52 (m, 2 H), 7.22 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.63 - 7.82 (m, 2 H), 8.18 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.82 (d, J=8.4 Hz, 1 H)	A, 0.76	281
9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.89 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.16 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.26 - 1.38 (m, 2 H), 1.39 - 1.51 (m, 1 H), 1.53 - 1.64 (m, 1 H), 4.28 - 4.39 (m, 1 H), 5.77 (s, 2 H), 6.95 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=5.3 Hz, 1 H)	A, 0.82	237
10		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 - 0.98 (m, 3 H), 1.27 - 1.51 (m, 2 H), 1.57 - 1.70 (m, 1 H), 1.80 - 1.98 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 4.76 - 4.92 (m, 1 H), 7.27 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.89 (br. s., 2 H), 8.26 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 9.47 (d, J=7.3 Hz, 1 H)	A, 0.76	281

10

20

30

【 0 0 3 6 】

【表 3】

#	構造	¹ H NMR	LC 法、 Rt(分)	LC-MS質量 測定値(M+H)
11		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.25 - 1.37 (m, 4 H), 1.57 (br. s., 2 H), 3.39 - 3.44 (m, 2 H), 5.80 (s, 2 H), 6.95 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.80 (d, J=5.3 Hz, 1 H)	A, 0.84	237
12		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.21 - 1.43 (m, 2 H), 1.50 (dtd, J=13.5, 9.0, 9.0, 5.0 Hz, 1 H), 1.57 - 1.69 (m, 1 H), 3.38 - 3.53 (m, 2 H), 4.29 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 4.62 (br. s., 1 H), 5.80 (s, 2 H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=5.3 Hz, 1 H)	A, 0.61	253.1
13		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.32 - 1.50 (m, 2 H), 1.51 - 1.71 (m, 2 H), 2.31 (d, J=1.1 Hz, 3 H), 3.34 (s, 1 H), 3.67 (dd, J=11.0, 6.4 Hz, 1 H), 3.83 (dd, J=11.0, 3.3 Hz, 1 H), 4.19 - 4.38 (m, 1 H), 4.77 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 7.19 (d, J=1.1 Hz, 1 H)	A, 0.67	267.1
14		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.80 - 0.94 (m, 3 H), 1.20 - 1.39 (m, 4 H), 1.49 - 1.64 (m, 2 H), 2.17 (d, J=1.1 Hz, 3 H), 3.36 - 3.43 (m, 2 H), 5.82 (s, 2 H), 7.15 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=1.1 Hz, 1 H)	B, 1.69	251.0
15		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.22 - 1.33 (m, 1 H), 1.35 - 1.52 (m, 1 H), 1.74 - 1.86 (m, 1 H), 1.87 - 2.01 (m, 1 H), 2.33 (d, J=1.1 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 4.75 (br. s., 2 H), 4.97 (td, J=7.5, 5.6 Hz, 1 H), 5.10 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=1.1 Hz, 1 H)	E, 1.02	295.2

10

20

30

【 0 0 3 7 】

【表 4】

#	構造	¹ H NMR	LC 法、 Rt (分)	LC-MS質量 測定値 (M+H)
16		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.26 - 1.50 (m, 3 H), 1.51 - 1.66 (m, 2 H), 1.68 - 1.79 (m, 1 H), 1.86 - 2.03 (m, 1 H), 2.32 (d, J=1.1 Hz, 3 H), 3.45 - 3.68 (m, 2 H), 4.41 (ddd, J=11.1, 5.4, 2.9 Hz, 1 H), 4.52 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 7.20 (d, J=1.1 Hz, 1 H)	A, 0.72	281.2
17			B, 1.38	281.1
18		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, J=6.5 Hz, 3 H), 1.11 - 1.35 (m, 4 H), 1.38 - 1.56 (m, 1 H), 1.57 - 1.74 (m, 1 H), 2.18 (d, J=0.9 Hz, 3 H), 3.39 - 3.55 (m, 2 H), 4.19 - 4.35 (m, 1 H), 4.66 (br. s., 1 H), 5.79 (s, 2 H), 6.75 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=1.1 Hz, 1 H)	B, 1.41	281.1
19		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.76 - 0.91 (m, 3 H), 1.16 - 1.36 (m, 4 H), 1.44 - 1.58 (m, 2 H), 1.59 - 1.79 (m, 2 H), 2.17 (d, J=1.1 Hz, 3 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 4.34 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 4.40 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 5.83 (s, 2 H), 6.87 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=1.1 Hz, 1 H)	B, 1.49	295.1
20		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.18 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 1.23 - 1.38 (m, 2 H), 1.40 - 1.69 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 4.25 - 4.45 (m, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.50 (br. s., 2 H), 8.50 (br. s., 1 H)	B, 1.66	251.1

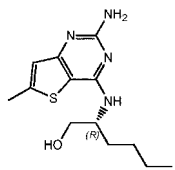
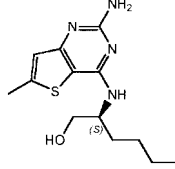
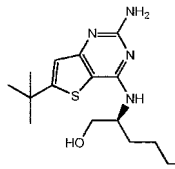
10

20

30

【 0 0 3 8 】

【表 5】

#	構造	¹ H NMR	LC 法、 Rt (分)	LC-MS質量 測定値(M+H)
21		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 3 H), 1.17 - 1.40 (m, 4 H), 1.43 - 1.71 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 3.45 - 3.50 (m, 2 H), 4.20 - 4.41 (m, 1 H), 6.99 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 1 H), 7.66 (br. s., 2 H), 8.71 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 13.00 (br. s., 1 H)	D, 2.49	281.1
22		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 3 H), 1.08 - 1.38 (m, 4 H), 1.43 - 1.71 (m, 2 H), 2.52 (br. s., 2 H), 2.57 (m, <i>J</i> =1.0 Hz, 3 H), 4.29 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1 H), 4.82 (br. s., 1 H), 6.92 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H), 7.20 (br. s., 2 H), 8.22 (br. s., 1 H)	D, 2.67	281.1
23		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.85 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 3 H), 1.16 - 1.35 (m, 4 H), 1.40 (s, 9 H), 1.51 (dd, <i>J</i> =9.0, 4.8 Hz, 1 H), 1.64 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1 H), 3.47 (br. s., 2 H), 4.33 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1 H), 4.83 (br. s., 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.67 (br. s., 2 H), 8.66 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H)	C, 2.67	323.1

10

20

【0039】

分析方法

概説：LC測定を、バイナリポンプ、サンプルオーガナイザー、カラムヒーター（55に設定）、ダイオードアレイ検出器（DAD）および下記の各方法で明記するカラムを備えたAcquity UPLC（Waters）システムを使用して実施した。カラムからの流れを分割して、MSスペクトロメーターに送った。MS検出器はエレクトロスプレーイオン化源を備えるものであった。質量スペクトルを、0.02秒のドゥエル・タイムを使用し、100～1000の走査0.18秒で行うことにより取得した。キャピラリーニードル電圧は3.5 kVであり、イオン化源温度を140に維持した。窒素をネプライザーガスとして使用した。

30

【0040】

【表 6】

LC-MS方法.

LC-MS 方法 コード	カラム	移動相	グラジエント	流量 (mL/分)/ 温度 (°C)	ラン タイム (分)
A	Waters : BEH C18 (1.7µm, 2.1 x 50mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ (95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN中) B: CH ₃ CN	1.3 分で95% A から5% A へ、 0.7分間保持。	0.8/55	2
B	Waters : HSS T3 (1.8µm, 2.1 x 100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ (95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN中) B: CH ₃ CN	2.10 分 で100% Aから 5% A へ、 0.90 分で0% Aへ、0.5分で 5% Aへ	0.8/55	3.5
C	Agilent: TC- C18 (5µm, 2.1x50mm)	A: CF ₃ COOH 0.1% (水中), B: CF ₃ COOH 0.05% (CH ₃ CN中)	1分間100% A、4分で40% Aへ2.5分で 15% Aへ、2分で 100% Aへ	0.8/50	10.5
D	Agilent: TC- C18 (5µm, 2.1x50mm)	A: CF ₃ COOH 0.1% (水中), B: CF ₃ COOH 0.05% (CH ₃ CN中)	0.8分間90% A、 3.7分で20% Aへ、 3分間保持、 2分で90% Aへ戻す。	0.8/50	10.5
E	Waters : BEH C18 (1.7µm, 2.1*50mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ (90% H ₂ O + 10% CH ₃ CN中) B: MeOH	1.3 分で95% A から5% Aへ、 0.2 分間保持、 0.2分で95% Aへ、0.1分間 保持。	0.7/70	1.8

10

20

【 0 0 4 1 】

式 (I) の化合物の生物学的活性

生物学的アッセイの説明

T L R 7 および T L R 8 活性の評価

30

化合物がヒト T L R 7 および / または T L R 8 を活性化する能力を、 T L R 7 または T L R 8 発現ベクターおよび N F B - 1 u c レポーター構築物を一過的にトランスフェクトした H E K 2 9 3 細胞を使用して、細胞レポーターアッセイで評価した。

【 0 0 4 2 】

簡潔に述べると、 H E K 2 9 3 細胞を、培養培地 (1 0 % F C S および 2 m M グルタミンが補充された D M E M) 中で成長させた。 1 5 c m 皿内での細胞のトランスフェクションについては、細胞をトリプシン - E D T A で剥離し、 C M V - T L R 7 または T L R 8 プラスミド (1 7 0 0 n g) と、 N F B - 1 u c プラスミド (8 5 0 n g) と、トランスフェクション試薬との混合物をトランスフェクトし、加湿した 5 % C O ₂ 雰囲気中 3 7 ° C で 4 8 時間インキュベートした。次に、トランスフェクトした細胞を P B S 中で洗浄し、トリプシン - E D T A で剥離し、 1 . 2 5 × 1 0 ⁵ 個の細胞 / m L の密度で培地に再懸濁した。次に、 4 0 マイクロリットルの細胞を、 1 0 0 % D M S O 中 2 0 0 n L の化合物が既に存在する、 3 8 4 ウェルプレートの各ウェルに分注した。 3 7 ° C 、 5 % C O ₂ で 6 時間インキュベートした後、 1 5 µ L の S t e a d y L i t e P l u s 基質 (P e r k i n E l m e r) を各ウェルに添加し、 V i e w L u x u l t r a H T S マイクロプレートイメージャー (P e r k i n E l m e r) で読み取りを実施してルシフェラーゼ活性を求めた。 4 通り実施した測定値から用量反応曲線を作成した。最低有効濃度 (L E C) 値を、アッセイの標準偏差より少なくとも 2 倍高い効果を誘発する濃度として定義し、各化合物について求めた。

40

【 0 0 4 3 】

50

384ウェルプレート中で、CMV-TLR7構築物のみ(1.25×10^5 個の細胞/mL)でトランスフェクトされた、1ウェル当たり40 μ Lの細胞とともに、同様の希釈系列の化合物を使用して、化合物の毒性を、並行して決定した。37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で6時間インキュベートした後に、1ウェル当たり15 μ LのATP-lite(Perkin Elmer)を添加し、ViewLux ultraHTSマイクロプレートイメージャー(Perkin Elmer)で読み取ることによって、細胞生存率を測定した。データをCC₅₀として報告した。

【0044】

並行して、NF- κ B-lucレポーター構築物のみをトランスフェクトした、1ウェル当たり40 μ Lの細胞(1.25×10^5 個の細胞/mL)として、同様の希釈系列の化合物(100%DMSO中、200nLの化合物)を使用した。37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で6時間インキュベートした後、15 μ LのSteady Lite Plus基質(Perkin Elmer)を各ウェルに添加し、ViewLux ultraHTSマイクロプレートイメージャー(Perkin Elmer)で読み取りを実施して、ルシフェラーゼ活性を求めた。カウンタースクリーンデータをLECとして報告する。

【0045】

ISREプロモーター配列の活性化

PBMCからの調整培地によるインターフェロン刺激応答配列(ISRE)の活性化を測定することにより、化合物のIFN- γ 誘導能力も評価した。配列GAAACTGAAACTのISRE配列はSTAT1-STAT2-IRF9転写因子に対する応答性が高く、それはIFN- γ がその受容体IFNAR(Clontech、PT3372-5W)に結合すると活性化される。Clontech製のプラスミドpISRE-Luc(ref.631913)は、このISRE配列を5コピー、その後ホタルルシフェラーゼORFを含有する。pISRE-Lucを安定トランスフェクトしたHEK293細胞株(HEK-ISRE1uc)を、調整PBMC細胞培養培地のプロファイルに合うように樹立した。

【0046】

簡潔に述べると、標準的なFicoll遠心分離プロトコルを使用して、少なくとも2供与体の軟膜からPBMCを調製した。単離したPBMCを、10%ヒトAB血清が補充されたRPMI培地に再懸濁し、 2×10^5 個の細胞/ウェルを、化合物を含有する384ウェルプレート中に分注した(全体積70 μ L)。終夜インキュベートした後、30 μ L中 5×10^3 個のHEK-ISRE1uc細胞/ウェルを含有する(前日に播種した)384ウェルプレートに上清10 μ Lを移した。24時間インキュベートした後、40 μ L/ウェルのSteady Lite Plus基質(Perkin Elmer)を使用してルシフェラーゼ活性をアッセイすることによって、ISRE配列の活性化を測定し、ViewLux ultraHTSマイクロプレートイメージャー(Perkin Elmer)で測定した。HEK-ISRE1uc細胞に対する各化合物の刺激活性をLEC値として報告したが、これを、PBMCに適用するとアッセイの標準偏差を少なくとも2倍上回るルシフェラーゼ活性が得られる化合物濃度と定義した。ここで、LECは、規定量のPBMC培養培地の移入に対するISRE活性化の程度を示す。組み換えインターフェロン-2a(Roferon-A)を標準対照化合物として使用した。

【0047】

10

20

30

40

【表7】

表2. 式(I)の化合物の生物学的活性.

#	ヒトTLR 7 (LEC) μM	ヒトTLR 8 (LEC) μM	HEK-ISRE luc (LEC) μM
1	1.0	0.5	0.1
2	2.2	1.0	0.6
3	1.2	1.2	0.4
4	0.5	0.03	0.04
5	2.7	0.2	0.4
6	>25	0.5	0.6
7	1.1	0.7	0.3
8	1.2	0.7	0.3
9	3.3	2.5	3.8
10	6.1	2.7	0.8
11	2.1	3.9	1.2
12	>25	7.2	21
13	12	0.2	0.6
14	6.8	1.9	3.2
15	>25	3.5	2.6
16	5.2	1.6	0.7
17	3.7	0.3	0.4
18	>25	0.8	1.7
19	3.9	1.6	0.6
20	>25	6.9	10.1
21	10.4	0.6	-
22	2.9	0.2	-
23	2.7	2.6	-

10

20

30

40

【0048】

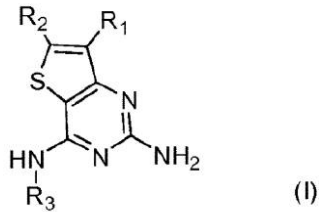
上記のHEK293NF-kBカウンタースクリーンアッセイにおいて、どの化合物にも活性は見られなかった(LEC > 25 μM)。

本発明は、以下の態様を含む。

[1]

式(I)

【化4】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体（式中、

R_1 は、水素原子、ハロゲン原子、 $-CH_3$ または $-CF_3$ から選択され、

R_2 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-6} シクロアルキル基から選択され、

R_3 は、アリール基、アリールオキシ基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、カルボン酸アミド基、ニトリル基、スルホンアミド基、スルファミド基、アシルスルホンアミド基から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択により置換されていてもよい C_{1-8} アルキル基、または

R_3 は、アリール基、アリールオキシ基、ハロゲン原子、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、カルボン酸エステル基、カルボン酸アミド基、ニトリル基、スルホンアミド基、スルファミド基、もしくはアシルスルホンアミド基から独立して選択される1個以上の置換基で任意選択により置換されていてもよいアルキルアリール基である）。

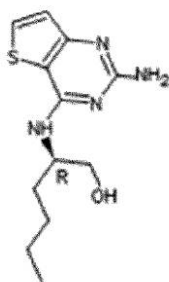
[2]

R_1 および R_2 がいずれも水素原子であり、かつ R_3 がヒドロキシル基により置換された C_{1-8} アルキル基である [1] に記載の化合物。

[3]

下記の構造を有する [2] に記載の化合物。

【化5】



[4]

[1] に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体を、1種または複数種の薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体とともに含む医薬組成物。

[5]

薬剤として使用するための、[1] に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体、または [4] に記載の医薬組成物。

[6]

TLR7 および / または TLR8、好ましくは TLR8 の調節が関与する疾患の治療に使用するための、[1] に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体の形態、溶媒和物もしくは多形体、または [4] に記載の医薬組成

10

20

30

40

50

物。

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 29/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1
- (74)代理人 100104282
弁理士 鈴木 康仁
- (72)発明者 エムシー ゴーワン, デビッド クレイグ
ベルギー国 ベー - 1 1 5 0 ブリュッセル, デ ビオレラン 8 0
- (72)発明者 ラボワソン, ピエール ジャン - マリ ベルナル
ベルギー国 ベー - 1 3 3 1 ロジエール, リュ ジョリ 3

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第2013/068438(WO, A1)
国際公開第2012/156498(WO, A1)
国際公開第2007/056208(WO, A2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 9 3 / 0 0 - 4 9 7 / 2 2
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)