

(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2008-521874
(P2008-521874A)

(43) 公表日 平成20年6月26日(2008.6.26)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	104 4C065
A61K 31/453 (2006.01)	C07D 471/04	C S P 4C076
A61K 9/20 (2006.01)	A61K 31/453	4C086
A61K 9/48 (2006.01)	A61K 9/20	
A61P 3/10 (2006.01)	A61K 9/48	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-543935 (P2007-543935)	(71) 出願人	504326837 プロシディオン・リミテッド Prosidion Limited 英國オーエックス4・6エルティ、オック スフォードシャー、オックスフォード、ワ トリントン・ロード、ウиндラッシュ・ コート
(86) (22) 出願日	平成17年12月2日 (2005.12.2)	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恒生
(85) 翻訳文提出日	平成19年7月11日 (2007.7.11)	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 瞳
(86) 國際出願番号	PCT/GB2005/050234	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(87) 國際公開番号	W02006/059165		
(87) 國際公開日	平成18年6月8日 (2006.6.8)		
(31) 優先権主張番号	60/632,463		
(32) 優先日	平成16年12月2日 (2004.12.2)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グリコーゲンホスホリラーゼのインヒビターとして有用なピロロピリジン-2-カルボン酸アミド誘導体

(57) 【要約】

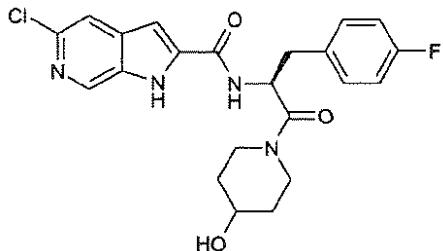
本発明は、式(I)のピロロピリジン-2-カルボン酸アミドの新規形態、並びにグリコーゲンホスホリラーゼのインヒビター、それを含む組成物および治療におけるその使用に関する。本発明はまた、該新規形態の生成方法、前記方法において用いられる新規中間体および前記中間体の製造方法にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(Ⅰ)：

【化1】



10

の化合物の塩酸塩である化合物またはその溶媒和物。

【請求項 2】

結晶形である、請求項1の化合物。

【請求項 3】

水和物である、請求項1または2の化合物。

【請求項 4】

15重量%までの水を含む、請求項1～3のいずれか一つの化合物。

【請求項 5】

アモルファス型である、請求項1の化合物。

20

【請求項 6】

図2～5のいずれか一つに示されるものに実質的に一致するX線回折パターンを示すことを特徴とする、請求項1の化合物。

【請求項 7】

医薬的に許容される担体と混合した、請求項1～6のいずれか一つの化合物を含む医薬組成物。

【請求項 8】

経口投与に適した分離した単位として提供される、請求項7の医薬組成物。

【請求項 9】

固体製剤として提供される、請求項7または8の医薬組成物。

30

【請求項 10】

錠剤、サシェットまたはカプセルの形態である、請求項7から9のいずれか一つの医薬組成物。

【請求項 11】

高血糖または糖尿病の予防方法または治療方法であって、請求項1から10のいずれか一つの化合物または組成物を投与する段階を含むことを特徴とする方法。

【請求項 12】

前糖尿病性高血糖または耐糖能障害を示すヒトにおける糖尿病の予防方法であって、請求項1から10のいずれか一つの化合物または組成物を投与する段階を含むことを特徴とする方法。

【請求項 13】

高コレステロール血症、高インスリン血症、高脂血症、アテローム性動脈硬化症または心筋虚血の予防方法または治療方法であって、請求項1から10のいずれか一つの化合物または組成物を投与する段階を含むことを特徴とする方法。

【請求項 14】

請求項1から10のいずれか一つの化合物または組成物を投与する段階を含むことを特徴とする心臓保護方法。

【請求項 15】

請求項1から6のいずれか一つにおいて定義される式(Ⅰ)の化合物の塩酸塩の製造方法であって、式(Ⅰ)の化合物をHClで処理することを特徴とする方法。

50

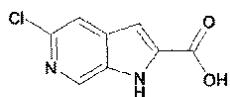
【請求項 1 6】

請求項 1 から 6 のいずれか一つにおいて定義される式 (I) の化合物の塩酸塩の製造方法であって、式 (I) の化合物の塩酸塩を、HCl 水およびアルコール溶媒の混合物あるいはアルコール溶媒およびアセトニトリルの混合物から再結晶することを特徴とする方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 から 6 のいずれか一つにおいて定義される式 (I) の化合物の塩酸塩の製造方法であって、式 (II) :

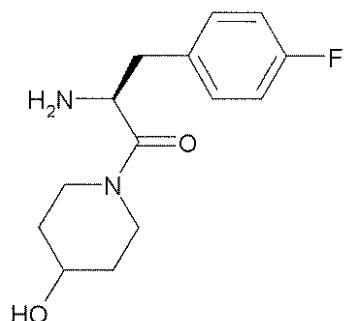
【化 2】



(II)

の化合物またはその活性誘導体を、式 (III) :

【化 3】



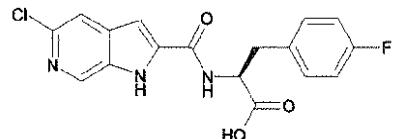
(III)

の化合物と反応させ、該反応の生成物を HCl で処理して、式 (I) の化合物の塩酸塩を形成させることを特徴とする方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 から 6 のいずれか一つにおいて定義される式 (I) の化合物の塩酸塩の製造方法であって、式 (XV) :

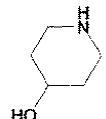
【化 4】



(XV)

の化合物またはその活性誘導体を、式 (XVI) :

【化 5】



(XVI)

の化合物と反応させ、該反応の生成物を HCl で処理して、式 (I) の化合物の塩酸塩を形成させることを特徴とする方法。

【請求項 1 9】

式 (XV) :

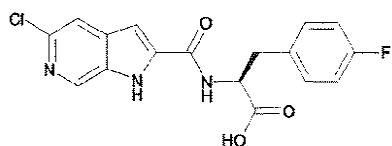
10

20

30

40

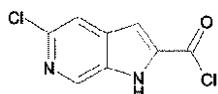
【化6】



(XV)

の化合物またはその酸付加塩の製造方法であって、式(XVIII)：

【化7】

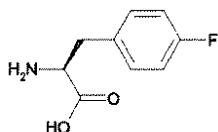


10

(XVIII)

の化合物またはその酸付加塩を、式(XVII)：

【化8】



20

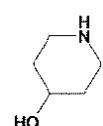
(XVII)

の化合物またはその保護誘導体と反応させることを特徴とする方法。

【請求項20】

式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩の製造方法であって、請求項19の方法に従って式(XV)の化合物を製造し、次いでそれを式(XVI)：

【化9】



30

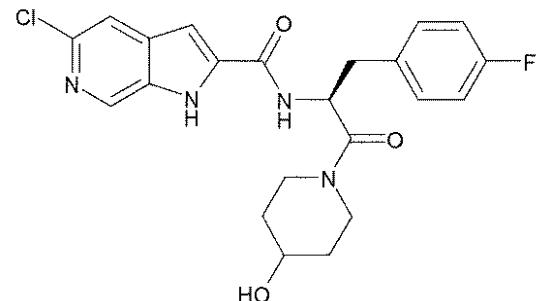
(XVI)

の化合物と反応させることを特徴とする方法。

【請求項21】

式(I)：

【化10】

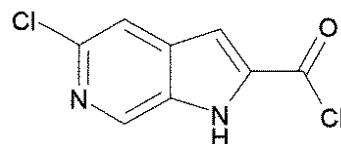


40

(I)

の化合物またはその酸付加塩の製造方法であって、式(XVIII)：

【化11】

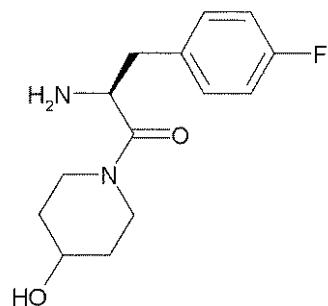


(XVIII)

の化合物またはその酸付加塩を、式（I I I）：

10

【化12】



20

(III)

の化合物またはその保護誘導体と反応させることを特徴とする方法。

【請求項22】

塩基性水溶液中で行われる、請求項19から21のいずれか一つの方法。

【請求項23】

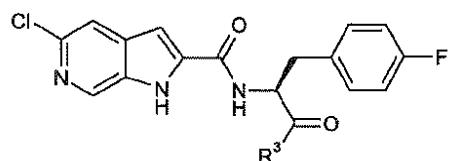
請求項20または22の方法であって、式(XV)の化合物および式(XVI)の化合物の反応生成物をHClで処理して、あるいは式(XVII)の化合物および式(I II I)の化合物の反応生成物をHClで処理して、式(I)の化合物の塩酸塩を形成させる段階をさらに含む方法。

30

【請求項24】

式(I A)：

【化13】



(IA)

40

[式中、

R³は

(i) 4 - 8員環窒素含有ヘテロシクリル基（環窒素原子を介してアミノ酸のカルボニルに結合したもの）を表し；

該ヘテロシクリル基は、1 - 3個の独立したハロゲン、シアノ、C₁ - 4アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、-C₀ - 4アルキルNHC(O)O(C₁ - 4アルキル)、-C₀ - 4アルキルNR⁷R⁸、-C(O)R⁹、C₁ - 4アルコキシC₀ - 4アルキル-、-COOC₀ - 4アルキル、-C₀ - 4アルキルNHC(O)R⁹、-C₀ - 4アルキルC(O)N(R¹0)₂、-C₁ - 4アルコキシC₁ - 4アルコキシ、ヒドロキシC₀ - 4アルキル-、-NH₂SO₂R¹0、-SO₂(C₁ -

50

C_4 アルキル)、 $-SO_2NR^{1\sim 4}R^{1\sim 2}$ 、5から6員環ヘテロシクリル、フェニル $C_0\sim 2$ アルコキシ、またはフェニル $C_0\sim 2$ アルキル置換基で適宜置換され；

その中で、フェニルは1-2個の独立したハロゲン、シアノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $-N(C_0\sim 4)$ アルキル) ($C_0\sim 4$ アルキル)、 $-SO_2C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-SO_2N(C_0\sim 4)$ アルキル) ($C_0\sim 4$ アルキル)、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチル置換基で適宜置換され、あるいはヘテロシクリル基の環炭素原子における2つの結合はオキソ(=O)置換基を適宜形成してもよく；あるいは

(i i) $-NR^4(-C_{0\sim 4})$ アルキル $R^{5\sim}$ 部分を表し；

その中で、 R^4 は $C_{0\sim 3}$ アルキル、 $-C_{2\sim 3}$ アルキル- NR^7R^8 、ヒドロキシ $C_{0\sim 4}$ アルキル-によって適宜置換されヒドロキシによってさらに適宜置換される $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 2}$ アルコキシ $C_{2\sim 4}$ アルキル-、または $C_{1\sim 2}$ アルキル- $S(O)_n-C_{2\sim 3}$ アルキル-であり；

n は0、1、または2であり；並びに

R^5 は水素、ヒドロキシ $C_{2\sim 3}$ アルキル-、 $C_{1\sim 2}$ アルコキシ $C_{0\sim 4}$ アルキル-、またはアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり；

ヘテロ環状窒素含有 R^5 環は、環窒素原子において $C_{1\sim 4}$ アルキル、ベンジル、ベンゾイル、 $C_{1\sim 4}$ アルキル- $C(O)-$ 、 $-SO_2C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-SO_2N(C_0\sim 4)$ アルキル) ($C_0\sim 4$ アルキル)、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシカルボニルまたはアリール($C_{1\sim 4}$ アルコキシ)カルボニルで適宜一置換され；並びに

R^5 環は、環炭素原子においてハロゲン、シアノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル- $C(O)-$ 、 $C_{1\sim 4}$ アルキル- SO_2- 、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $-N(C_0\sim 4)$ アルキル) ($C_0\sim 4$ アルキル)、ヒドロキシ $C_{0\sim 4}$ アルキル-、または $C_{0\sim 4}$ アルキルカルバモイル-で適宜一置換されるが、

但し、四級化された窒素原子は含まれず；あるいは

ヘテロシクリル基の環炭素原子における2つの結合はオキソ(=O)置換基を適宜形成してもよく；

R^7 および R^8 は独立して、 $C_{0\sim 4}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、または $CO(C_{1\sim 4})$ アルキル) であり；

R^9 は $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルであり；

R^{10} は $C_{0\sim 4}$ アルキル、または $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルであり；

R^{11} および R^{12} は独立して $C_{0\sim 4}$ アルキルであり、あるいはそれらに結合する窒素原子と共に4-6員ヘテロ環を形成してもよい】

の化合物、またはその医薬的に許容される塩の製造方法であって、請求項19の方法に従って式(XV)の化合物を製造し、次いでそれを式 R^3-H のアミン化合物と反応させることを特徴とする方法。

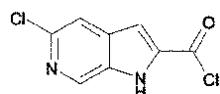
【請求項25】

式(XVII)の化合物がそのHCl酸付加塩として用いられる場合の、請求項19から24のいずれかの方法。

【請求項26】

式(XVII)：

【化14】



(XVIII)

の化合物、またはその酸付加塩。

【請求項27】

HCl酸付加塩の形態である、式(XVII)の化合物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピロロピリジン-2-カルボン酸アミドの新規形態、並びにグリコーゲンホスホリラーゼのインヒビター、それを含む組成物および治療におけるその使用に関する。本発明はまた、該新規形態の生成方法、前記方法において用いられる新規中間体および前記中間体の製造方法にも関する。

【0002】

グリコーゲンホスホリラーゼのインヒビターは、糖尿病、高血糖、高コレステロール血症、高インスリン血症、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、または心筋虚血の治療に有益である。

10

【背景技術】

【0003】

国際特許出願番号PCT/US2004/016243（本発明の優先日後に公開）によって、グリコーゲンホスホリラーゼのピロロピリジン-2-カルボン酸アミドインヒビター、例えば化合物5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸[1-(S)-(4-フルオロベンジル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]アミドが開示される。

【0004】

PCT/US2004/016243によって、遊離塩基としての5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸[1-(S)-(4-フルオロベンジル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]アミドの合成が記載され、それは2-(S)-[(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボニル)アミノ]-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸と4-ヒドロキシピペリジン、あるいは5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸と2-(S)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン塩酸塩のアミドカップリングによって、ジメチルホルムアミド中、ジイソプロピルエチルアミンの存在下で合成されている。

20

【0005】

有利な医薬特性を有する本化合物の新規形態を得て、このような化合物の改良された生成方法を提供することが望ましい。

30

【0006】

(発明の概要)

5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸[1-(S)-(4-フルオロベンジル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]アミド塩酸塩は、グリコーゲンホスホリラーゼのインヒビターであり、糖尿病、高血糖、高コレステロール血症、高インスリン血症、高脂血症、高血圧、アテローム性動脈硬化症または組織虚血、例えば心筋虚血の予防または治療、並びに心臓保護剤として有用である。該生成方法もまた提供される。

【0007】

40

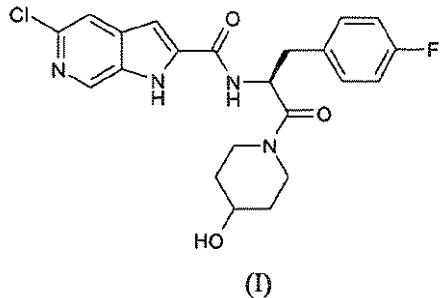
(発明の詳細な説明)

本発明は、5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸[1-(S)-(4-フルオロベンジル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]アミドの塩酸塩である化合物を提供する。

【0008】

以下において、5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸[1-(S)-(4-フルオロベンジル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]アミドは式(I)：

【化1】



10

の化合物をいい、そのため本発明の化合物は式(I)の化合物の塩酸塩でありうる。

【0009】

式(I)の化合物の塩酸塩は、好ましくは結晶形である。式(I)の化合物の塩酸塩はまた、アモルファスでもありうる。

【0010】

本発明にはまた、式(I)の化合物の塩酸塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物には、医薬的に許容される溶媒とともに式(I)の化合物の塩酸塩の複合体が含まれ、それは特に水和物をいう。

【0011】

式(I)の化合物の塩酸塩には、約15重量%までの水が含まれうる。式(I)の化合物の塩酸塩が水和物である場合、それには好ましくは5から15重量%、例えば10から15重量%の水が含まれる。

20

【0012】

式(I)の化合物の塩酸塩は、無水物でありうる。

【0013】

式(I)の化合物の塩酸塩の多形体は、その特徴的な粉末X線回折パターンによって同定されうる。

【0014】

塩酸塩の形態は図2-5に示され、X線回折パターンにおいて特徴的なピークを示す。塩酸塩のさらなる形態は図6に示され、また該X線回折パターンにおいても特徴的なピークを示す。特徴的なピーク1つは、粉末XRDパターンにおいて最大ピークの10%以上である相対強度を有するものである。これらのピークのいずれか一つのみ、またはその組み合わせは、塩酸塩の形態を同定するのに用いられうる。

30

【0015】

これらの特徴的なピークに加え、図2-5および図6は、全サンプルにおいて10%の閾値に達しない他のマイナーピークを示す。これらのピークの強度は、該多形の特定の配向とともに変化する。これらの追加のピークは、塩酸塩のこれらの形態の存在を確認するのに用いられうるが、それらの欠如は、その特定の物質が塩酸塩でないことを決定するのに用いられるべきではない。

40

【0016】

当業者に直ちに明らかなように、いずれの粉末X線回折の結果も変動しうる。この変動は、試験用サンプルの調製、用いられるX線回折計の特定のモデル、該オペレーターの技術などに起因しうる。用語「およそ」は、もし粉末X線回折パターンにおいて特徴化されるピークの位置の定義に用いられるなら、それは述べられた2 値 $\pm 0.2^\circ$ として定義される。

【0017】

本発明はまた、医薬的に許容される担体と混合した、式(I)の化合物の塩酸塩を含む医薬組成物も提供する。

【0018】

本発明はまた、グリコーゲンホスホリラーゼを阻害することにより、糖尿病、高血糖、

50

高コレステロール血症、高インスリン血症、高脂血症、高血圧、アテローム性動脈硬化症、または組織虚血（例えば心筋虚血）の予防または治療をする結果となる、医薬的に許容される担体および式（I）の化合物の塩酸塩の無毒性の治療上の有効量を含む、疾患の治療用医薬組成物も提供する。

【0019】

式（I）の化合物の塩酸塩は医薬的な使用が意図されるので、好ましくは実質的に純粋な形、例えば少なくとも純度60%、より適当なのは少なくとも純度75%、特に少なくとも純度98%で提供される（%は重量に基づく）。

【0020】

本発明の医薬組成物には、活性成分としての式（I）の化合物の塩酸塩、医薬的に許容される担体および適宜、他の治療上の成分または添加剤が含まれる。いずれの所定の場合においても、最も適した経路は特定の患者、並びに活性成分が投与されている症状の性質および重症度に依存するが、該組成物には、経口、直腸、局所、および非経口（例えば皮下、筋肉内、および静脈内）投与に適したもののが含まれる。該組成物は、好ましくは経口投与に適している。該医薬組成物は単一製剤で便利なように提供され、薬学の技術分野で周知のいずれの方法によっても製造されうる。

10

【0021】

実際には、式（I）の化合物の塩酸塩は、通常の医薬混合技術に従って医薬担体と密接に混合した活性成分として混合されうる。該担体は、投与、例えば経口または非経口（例えば静脈内）に望ましい製造の形態に依存する幅広い種類の形態をとりうる。したがって、本発明の医薬組成物は、活性成分の所定の量を各々含む、カプセル、サシェット（小袋）(cachets)または錠剤のような経口投与に適した分離した単位として提供されうる。さらに、該組成物は粉末として、顆粒として、溶液として、水性液体における懸濁液として、非水液体として、水中油型乳濁液として、または油中水型液体乳濁液として提供されうる。上記に示される通常の製剤に加え、式（I）の化合物の塩酸塩はまた、調節された放出方法および／または運搬装置によっても投与されうる。該組成物は薬学のいずれの方法によっても製造されうる。一般に、このような方法には活性成分を一つまたはそれ以上の必要成分を構成する担体と会合させる段階が含まれる。一般に、該組成物は活性成分を液体担体または微粉化した固体担体またはその両方に均一および密接に混合することによって製造される。該生成物は、次いで望ましい体裁へと都合よく成形されうる。

20

【0022】

式（I）の化合物の塩酸塩はまた、一つまたはそれ以上の他の治療上の活性化合物と組み合わせた医薬組成物にも含まれうる。

30

【0023】

用いられる医薬担体は、例えば、固体、液体、または気体でありうる。固体担体の例には、乳糖、白土、ショ糖、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が含まれる。液体担体の例は、シュガーシロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、および水である。ガス状の担体の例には、二酸化炭素および窒素が含まれる。

40

【0024】

経口製剤のための組成物の製造において、いずれの都合のよい医薬媒体も用いられる。例えば、水、グリコール、油、アルコール、香料、防腐剤、着色料などが、経口液体製剤、例えば懸濁液、エリキシル剤および溶液の形成に用いられ；一方、担体、例えばデンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などは経口固形製剤、例えば粉末、カプセルおよび錠剤を形成するのに用いられる。投与を容易にするために、錠剤およびカプセルは好ましい経口投与単位であり、それによって固体医薬担体が用いられる。適宜、錠剤は標準的な水性または非水性技術によってコートティングされうる。

【0025】

本発明の組成物を含む錠剤は、圧縮または成形によって、適宜一つまたはそれ以上の付

50

属成分または添加剤とともに製造されうる。圧縮された錠剤は、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤、または分散剤に適宜混合した粉末または顆粒のような自由流動型の活性成分を、適当な機械で圧縮することによって製造されうる。成形された錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状の化合物の混合物を、適当な機械で成形することによって作成されうる。各錠剤には、好ましくは約0.05mgから約5gの活性成分が含まれ、各サシェット(小袋)またはカプセルには、好ましくは約0.05mgから約5gの活性成分が含まれる。

【0026】

例えれば、ヒトへの経口投与に意図される製剤には、適当な都合のよい量の担体物質と混合した約0.5mgから約5gの活性剤が含まれ、それは全組成物の約5%から約95%変化しうる。単一製剤には、約1mgから約2gの活性成分、典型的には25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、または1000mgが一般に含まれる。

10

【0027】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、水中の活性化合物の溶液または懸濁液として製造されうる。適当な界面活性剤、例えればヒドロキシプロピルセルロースが含まれうる。分散剤はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、および油中のそれらの混合物においても製造されうる。さらに、防腐剤が含まれ、微生物の有害な成長を妨げうる。

20

【0028】

注射用に適した本発明の医薬組成物には、無菌水溶液または分散剤が含まれる。さらに、該組成物は、このような無菌注射液または分散剤を即座に製造するために、無菌粉末の形態でありうる。すべての場合において、最終的な注射剤型は無菌でなければならず、容易に注射できるように効果的な流体でなければならない。該医薬組成物は製造および保管の条件下で安定でなければならず；そのため、好ましくは細菌および真菌のような微生物の汚染行為から保護されるべきである。該担体は溶媒または分散媒体であり、例えれば、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール)、植物油、およびその適当な混合物が含まれうる。

20

【0029】

本発明の医薬組成物は、局所使用に適した形態、例えれば、エアゾール、クリーム、軟膏、ローション、散布剤などでありうる。さらに、該組成物は経皮性のデバイスに使用するのに適した形態でありうる。これらの製剤は、式(I)の化合物の塩酸塩、またはその医薬的に許容される塩を利用し、通常の加工方法を経て製造されうる。例として、クリームまたは軟膏は、親水性物質および水を約5重量%から約10重量%の化合物と混合して、望ましい濃度を有するクリームまたは軟膏を生成することによって製造される。

30

【0030】

本発明の医薬組成物は、該担体が固体である直腸投与に適した形態でありうる。該混合物が単一用量の坐薬を形成することが好ましい。適当な担体には、カカオバターおよび当該技術分野で通常用いられる他の物質が含まれる。坐薬は、最初に該組成物を軟化または溶融した担体に混合して、その後鋳型の中で冷却および成形することによって都合よく形成されうる。

40

【0031】

上述の担体成分に加えて、上記に記載される医薬製剤には、必要に応じて一つまたはそれ以上の追加の担体成分、例えれば、希釈剤、緩衝剤、香料、結合剤、界面活性剤、増粘剤、滑沢剤、防腐剤(抗酸化剤が含まれる)などが含まれうる。さらに、他の添加剤が含まれて、該製剤を意図される患者の血液と等張にしうる。式(I)の化合物の塩酸塩、またはその医薬的に許容される塩を含む組成物はまた、粉末または濃縮液の形態でも製造されうる。

【0032】

一般に、1日につき体重あたり0.01mg/kgから約150mg/kgオーダーの

50

投与レベルが、上記に示される症状の治療において有効であり、あるいは1日につき患者あたり約0.5mgから約7gで有効である。例えば、糖尿病および高血糖は、1日につき体重1キログラムあたり約0.01から50mgの式(I)の化合物の塩酸塩、あるいは1日につき患者あたり約0.5mgから約3.5gの投与によって効果的に治療されうる。同様に、高コレステロール血症、高インスリン血症、高脂血症、高血圧、アテローム性動脈硬化症、または組織虚血、例えば心筋虚血は、1日につき体重1キログラムあたり約0.01から50mgの式(I)の化合物の塩酸塩、あるいは1日につき患者あたり約0.5mgから約3.5g、例えば50mgから1000mgの投与によって効果的に治療されうる。

【0033】

しかしながら、いずれの特定の患者についても、特定の投与量は様々な要因、例えば、年齢、体重、全般の健康状態、性別、食事、投与の時間、投与の経路、排泄速度、混合薬および治療を受ける特定の疾患の重症度に依存することが理解される。

【0034】

式(I)の化合物の塩酸塩は、グリコーゲンホスホリラーゼが役割を果たす疾患または症状の治療に用いられる。

【0035】

そのため本発明はまた、グリコーゲンホスホリラーゼが役割を果たす疾患または症状の治療方法も提供し、それは治療が必要な患者に対して式(I)の化合物の塩酸塩の有効量を投与する段階を含むことを特徴とする。

【0036】

グリコーゲンホスホリラーゼが役割を果たす疾患または症状には、糖尿病(例えば、I型およびII型、耐糖能障害、インスリン抵抗性および糖尿病合併症、例えば、神経障害、腎障害、網膜症、および白内障)、高血糖、高コレステロール血症、高インスリン血症、高脂血症、高血圧、アテローム性動脈硬化症、組織虚血、例えば心筋虚血が含まれる。

【0037】

本発明はまた、高血糖または糖尿病の治療方法も提供し、それは治療が必要な患者に対して式(I)の化合物の塩酸塩の有効量を投与する段階を含むことを特徴とする。

【0038】

本発明はまた、前糖尿病性高血糖または耐糖能障害を示すヒトにおける糖尿病の予防方法も提供し、それは治療が必要な患者に対して式(I)の化合物の塩酸塩の有効予防量を投与する段階を含むことを特徴とする。

【0039】

本発明はまた、高コレステロール血症、高インスリン血症、高脂血症、高血圧、アテローム性動脈硬化症、または組織虚血の治療方法も提供し、それは治療が必要な患者に対して式(I)の化合物の塩酸塩の有効量を投与する段階を含むことを特徴とする。

【0040】

本発明はまた、例えば再灌流傷害後の心臓保護方法も提供し、それは治療が必要な患者に対して式(I)の化合物の塩酸塩の有効量を投与する段階を含むことを特徴とする。

【0041】

本発明はまた、上記で定義される症状の治療において、式(I)の化合物の塩酸塩の使用も提供する。

【0042】

本発明はまた、上記で定義される症状の治療のための薬物の製造において、式(I)の化合物の塩酸塩の使用も提供する。

【0043】

本発明はまた、上記で定義される症状の治療に使用するための式(I)の化合物の塩酸塩も提供する。

【0044】

本発明の方法および使用において、用語「治療(処置)」には、治療上の処置および予

10

20

30

40

50

防的な処置の両方が含まれる。

【0045】

式(I)の化合物の塩酸塩は、特にⅠ型糖尿病の治療のために、患者に対し、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害が絶食期間の間に起こるように、夜間、例えば就寝時、好ましくは該患者がその日の最後の食事を消化してしまった後に投与されうる。

【0046】

式(I)の化合物の塩酸塩は、単独あるいは一つまたはそれ以上の他の治療上の活性化合物と組み合わせて投与されうる。他の治療上の活性化合物は、式(I)の化合物の塩酸塩と同じ疾患または症状の治療用、あるいは別の疾患または症状の治療用でありうる。治療上の活性化合物は、同時に、連続して、または別々に投与されうる。

10

【0047】

式(I)の化合物の塩酸塩は、糖尿病の治療のための他の活性化合物、例えばPPARアゴニスト、ビグアナイド、スルホニル尿素および他のインスリン分泌促進物質、インスリン増感剤、アルファ-グルコシダーゼインヒビター、ジペプチジルペプチダーゼⅣインヒビター、グルコキナーゼアクチベーター、GLP-1およびGLP-1類縁体、インスリン、インスリン類縁体、2アゴニスト、脂肪酸酸化インヒビター、-グルコシダーゼインヒビター、-アゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、高脂血症治療薬、抗肥満薬、アミリンアンタゴニスト、リポキシゲナーゼインヒビター、ソモスタチン(somostatin)類縁体、グルカゴンアンタゴニスト、インスリンシグナル伝達アゴニスト、PTP1Bインヒビター、糖新生インヒビター、抗脂肪分解剤(antilipolytic agents)、GSKインヒビター、ガラニン受容体アゴニスト、食欲低下剤、CCK受容体アゴニスト、レプチン、CRFアンタゴニスト、およびCRF結合タンパク質とともにポリファーマシーとして投与されうる。式(I)の化合物の塩酸塩はまた、甲状腺ホルモン様化合物、アルドース還元酵素インヒビター、グルココルチコイド受容体アンタゴニスト、NHE-1インヒビターまたはソルビトール脱水素酵素インヒビターと組み合わせても投与されうる。これらの添加剤は、当業者に公知の方法によって製剤化および投与されうる。

20

【0048】

式(I)の化合物の塩酸塩は、公知のグリコーゲンホスホリラーゼインヒビターと比較して有利な特性を示し、例えば、該固体化合物は式(I)の化合物の公知の形態よりも単離および製剤化を容易にする改良された取扱い上の特性を示しうる。式(I)の化合物の塩酸塩の単離は、遊離塩基に関して化学的およびエナンチオマー的に改良される。結晶形において、式(I)の化合物の塩酸塩はまた、医薬活性成分について望ましい有利な特性も示す。

30

【0049】

式(I)の化合物の塩酸塩は、例えば、式(I)の化合物をHClで処理することによって製造されうる。適当な条件には、アルコール溶媒、例えばメタノール、エタノールまたはプロパノール中、式(I)の化合物の溶解、続いて塩酸、例えば2M塩酸の添加、およびその後の減圧下での該溶媒の除去が含まれる。

【0050】

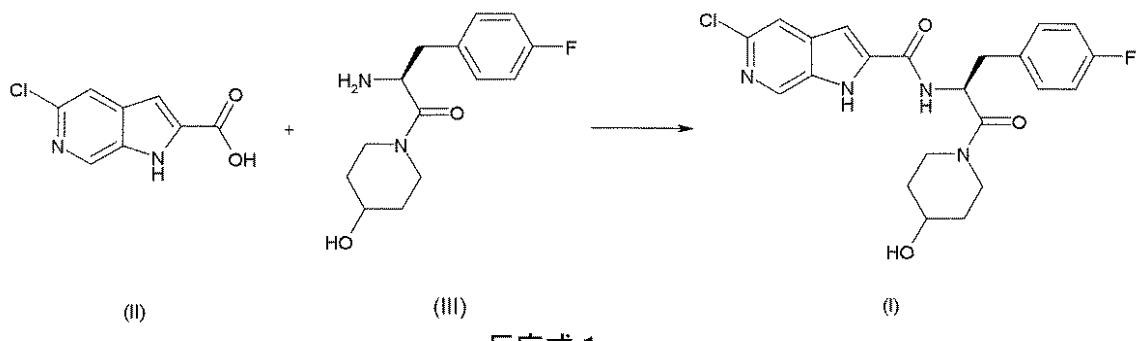
式(I)の化合物、5-クロロ-1H-ピロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸[1-(S)-(4-フルオロベンジル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]アミドは、PCT/US2004/016243に記載される方法によって製造されうる。

40

【0051】

したがって、第一の方法において、式(I)の化合物は、反応式1に示されるように式(II)の化合物、すなわち5-クロロ-1H-ピロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸、あるいはその保護または活性化誘導体を、式(III)のアミン、すなわち2-(S)-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン塩酸塩とカップリングさせることによって製造されうる。

【化 2】



反應式 1

10

【 0 0 5 2 】

典型的には、式(II)の化合物、あるいはその保護または活性化誘導体は、適当なカップリング剤の存在下で式(III)の化合物と結合する。適当なカップリング剤の例は、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩/ヒドロキシベンゾトリニアゾール(EDCI/HOBt)、1,1-カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジシクロヘキシルカルボジイミド/ヒドロキシベンゾトリニアゾール(DCC/HOBt)、O-(1H-ベンゾトリニアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩(R. Knorr et al., Tetrahedron Lett., 1989, 30, 1927-1930)、およびポリマー担持カルボジイミド-1-ヒドロキシベンゾトリニアゾール(代表的な手順については、例えば、Argonaut Technologies, Inc., Foster City, Californiaから入手可能な Argonaut Technical Note 501を参照)である。該カップリングは、不活性溶媒、好ましくは非プロトン溶媒中、約0から約45の温度で約1時間から72時間、第三アミン塩基、例えばジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)またはトリエチルアミンの存在下で行われる。溶媒の例には、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)またはその混合物が含まれる。これらのカップリング剤の使用並びに溶媒および温度の適当な選択は当業者に公知であり、または該文献から容易に決定される。カップリングカルボン酸に有用なこれらおよび他の条件の例は、Houben-Weyl, Vol XV, part II, E. Wunsch, Ed., G. Thieme Verlag, 1974, Stuttgart, and M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin, 1984、およびThe Peptides, Analysis, Synthesis and Biology (Ed., E. Gross and J. Meienhofer), Vols 1-5, Academic Press NY 1979-1983に記載されている。

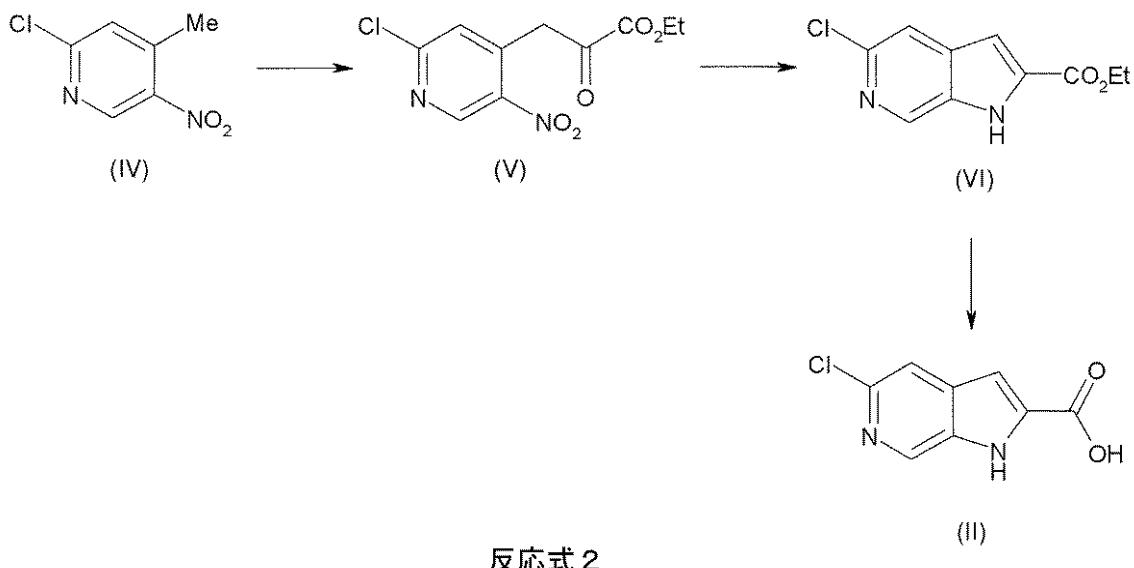
20

30

【 0 0 5 3 】

式（II）の化合物は、以下の反応式2に図示される合成によって得られる。

【化3】



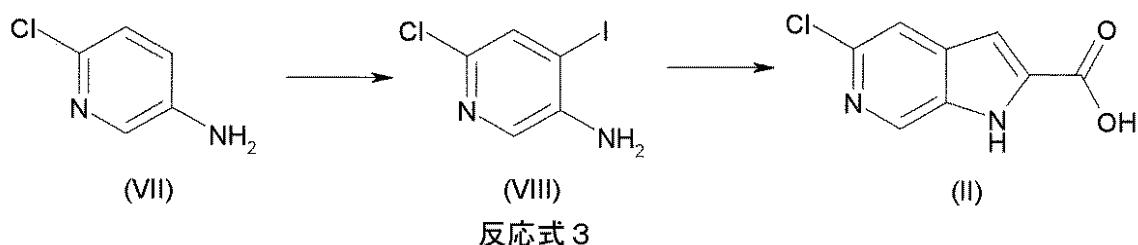
【0054】

式(V)の化合物は、ジエチルエーテルのような溶媒中、カリウムエトキシドまたはDBUのような塩基の存在下、シュウ酸エステルとの式(IV)のオルトメチルニトロ化合物の縮合によって製造されうる。式(VI)の化合物は、還元条件、例えば鉄粉および塩化アンモニウムの下、あるいはエタノール中、パラジウム触媒を用いて水素化することによって、式(V)の化合物から製造される。式(VI)の化合物は、水性アルカリを用いてエステル加水分解を受け、式(II)のピロロピリジン-2-カルボン酸が得られる。式(IV)の化合物の式(II)への変換に関するさらなる情報は、文献(Kermack, et al., J. Chem. Soc., 1921, 119, 1602; Cannon et al., J. Med. Chem., 1981, 24, 238; Julian et al., in Heterocyclic Compounds, Vol 3 (Wiley, New York, NY, 1962, R.C. Elderfield, Ed.) p 18)において入手可能である。式(IV)の化合物は市販品として入手可能である。もう一つの方法として、式(II)の化合物はまた、反応式3における合成によっても得られうる。

20

30

【化4】



【0055】

反応式3に従って、式(II)の化合物は、オルト-ヨードアミノピリジン(VIDI)をヘックカップリングし、その後100から150の温度で、酢酸パラジウムのような触媒およびDABCZOのような塩基の存在下、DMFのような溶媒中で環化することによって製造される(Chen et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 2676参照)。オルト-ヨードアミノピリジン(VIDI)は、硫酸銀の存在下、エタノールのような溶媒中、周囲の温度でヨウ素を用いてアミノピリジン(VID)を直接ヨウ素化することによって製造される(Sy, W., Synth. Commun., 1992, 22, 3215参照)。式(VID)の化合物は市販品として入手可能である。

40

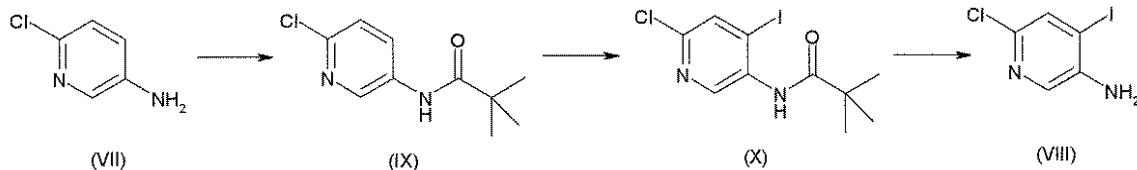
【0056】

もう一つの方法として、反応式3において使用する式(VIDI)の化合物は、反応式4に従って、塩酸を用いた還流下での加熱による式(X)のN-ピバロイル化合物の脱保

50

護によって生成されうる。式(X)のN-ピバロイル化合物も同様に、*tert*-ブチルリチウムのような有機リチウムで、THFのような適当な溶媒中で式(IX)の化合物の脱プロトン化、その後低温でヨウ素でのクエンチによって生成される。式(IX)の化合物は、塩化トリメチルアセチルおよびトリエチルアミンのような塩基とともに、ジクロロメタンのような溶媒中で、式(VII)のアミノピリジンの保護によって生成されうる。

【化5】



反応式4

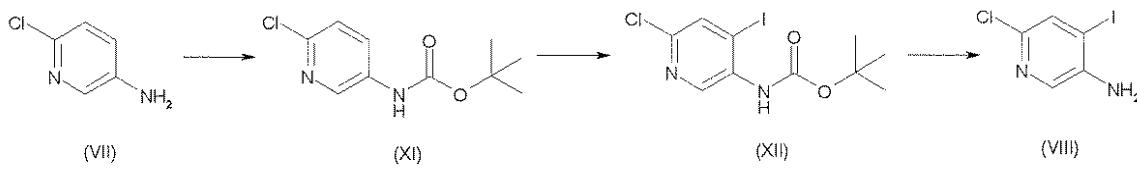
10

【0057】

式(VII)の化合物を製造するためのさらなるもう一つの方法は、反応式5に示され、トリフルオロ酢酸のような酸を用いて、ジクロロメタンのような溶媒中、周囲の温度で式(XI)のN-Bocで保護された化合物の脱保護によってなされる。式(XI)のN-Boc化合物も同様に、*n*-ブチルリチウムのような有機リチウムで、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)の存在下、エーテルのような適当な溶媒中、およそ-70℃の温度で式(XI)の化合物を脱プロトン化し、その後およそ-10℃の温度でヨウ素を添加することによって生成される。式(XI)のN-Bocアミノピリジンは、二炭酸ジ-*tert*-ブチルを用いて、1,4-ジオキサンのような溶媒中で加熱することによって、式(VII)のアミノピリジンから通常製造される。

20

【化6】



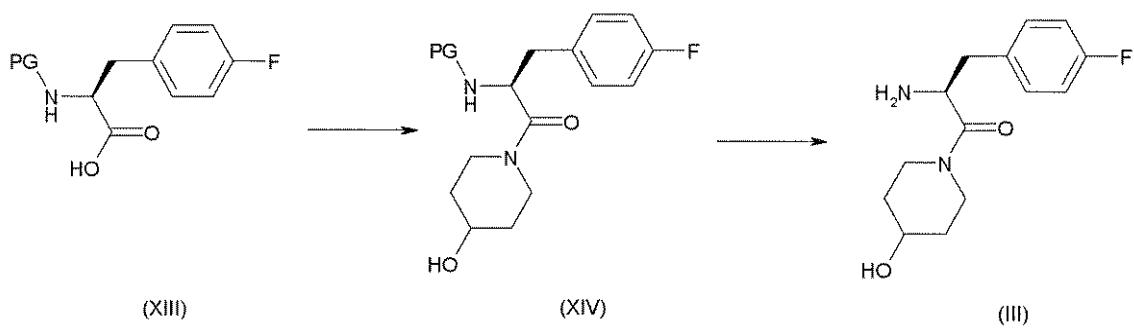
反応式5

30

【0058】

式(III)の化合物は、以下の反応式6に記載される合成によって得られうる。

【化7】



40

【0059】

式(XI)の化合物は、公知の技術によって容易に製造される。PGは保護基、例えば*tert*-ブチルオキシカルボニル(Boc)を表す。式(XIV)の化合物は、標準的なカップリング条件、例えば反応式1について上記に記載される条件を用いて、式(XI)のカルボン酸から生成される。

【0060】

式(III)の化合物は、酸性条件下、例えばトリフルオロ酢酸を用いて、ジクロロメ

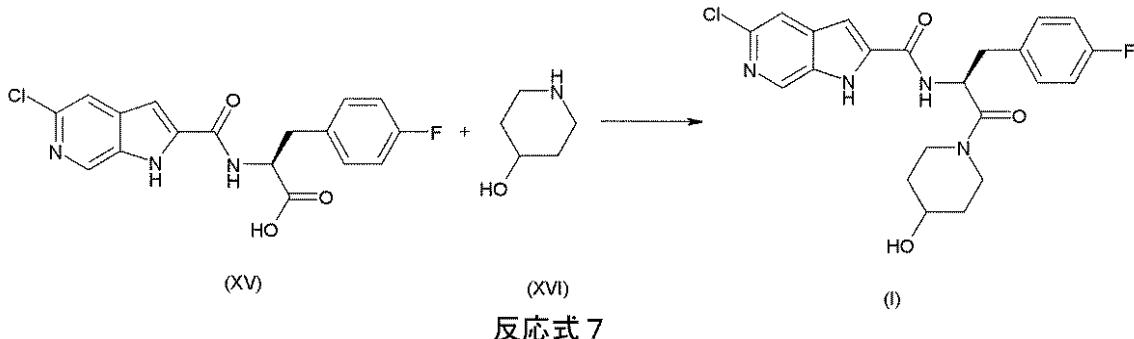
50

タン中、およそ25℃の温度で、PG = Bocである場合の保護基の除去によって、式(XIV)の化合物から製造されうる。

【0061】

式(I)の化合物を製造するための第二の方法は、反応式7に図示される。

【化8】



反応式7

【0062】

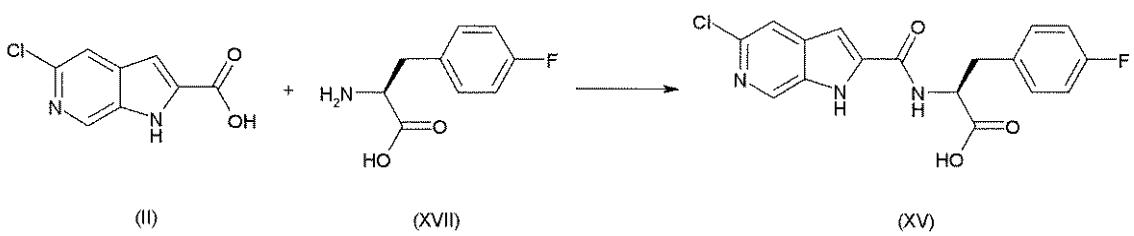
式(I)の化合物は、反応式7に従って、式(XV)のカルボン酸、あるいはその保護または活性化誘導体を、式(XVII)のアミンとカップリングさせることによって製造されうる。適当なカップリング剤および条件の例は以下に記載される。式(XVII)のアミンは市販品として入手可能である。

20

【0063】

式(XV)の化合物は反応式8に従って製造され、それは反応式1において上記に示されるものに類似する方法を使用する。

【化9】



(II) (XVII) (XV)

反応式8

【0064】

式(II)のカルボン酸は、反応式1において提供される条件下で、市販品として入手可能なL-4-フルオロフェニルアラニンと反応する。例えば、メチルまたはtert-ブチルで保護されたL-4-フルオロフェニルアラニン(XVII)は、DMF中、カルボジイミドカップリング剤を用いて、式(II)の化合物と反応する。もう一つの方法として、式(II)の化合物の活性化サクシンイミジルエステルが最初に製造され、その後、塩基の存在下でL-4-フルオロフェニルアラニン(XVII)と反応しうる。

【0065】

本発明のさらなる態様として、式(XV)の化合物を製造するための新規の方法が提供される。以下に議論されるように、本方法は、特定のキーとなる中間体のラセミ化を回避したという利点によって効率がよく、容易に結晶化できる試薬および生成物の使用を通して容易に精製されることによって効率がよい。本方法は、5-クロロ-1H-ピロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸[1-(S)-(4-フルオロベンジル)-2-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]アミド遊離塩基(式(I)の化合物)およびその塩型、例えば該塩酸塩の合成において用いられうる。

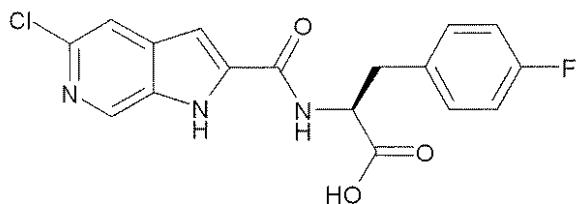
40

【0066】

したがって、本発明の本態様に従って、式(XV)：

10

【化10】

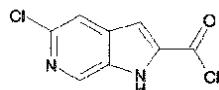


(XV)

の化合物またはその酸付加塩の製造方法であって、式(XVII)：

10

【化11】

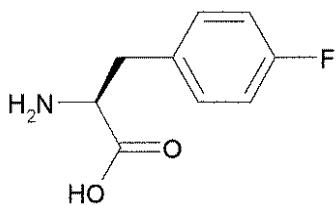


(XVIII)

の化合物またはその酸付加塩を、式(XVII)：

20

【化12】



(XVII)

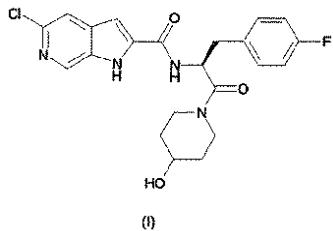
の化合物またはその保護誘導体と反応させることを特徴とする方法が提供される。該反応は、好ましくは塩基性水溶液中で行われる。

【0067】

30

本発明に従って、式(I)：

【化13】

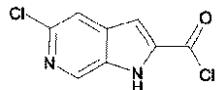


(I)

の化合物またはその酸付加塩の製造方法であって、式(XVII)：

40

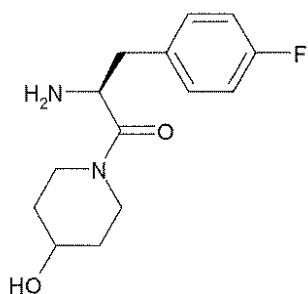
【化14】



(XVIII)

の化合物またはその酸付加塩を、式(III)：

【化15】



(III)

10

の化合物またはその保護誘導体と反応させることを特徴とする方法もまた提供される。該反応は、好ましくは塩基性水溶液中で行われる。

【0068】

上記で言及された方法に従って、式(XVII)および式(XVII)あるいは式(XVII)および式(IICI)の化合物を、好ましくは水溶液中ショットン・バウマン条件下(The Chemistry of Amides, Wiley, New York, 1970 pp 73-185参照)すなわち塩基の存在下で反応させる。

【0069】

該塩基性水溶液には、水と混合することができない有機溶媒、例えばTHFが適当に含まれうる。

20

【0070】

該水溶液は、水酸化物または炭酸塩、例えば水酸化ナトリウムおよび/または炭酸ナトリウムで適当に塩基性にされうる。

【0071】

例えば、N-5-クロロピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボニルクロリドまたはその塩、好ましくは該塩酸塩の無水THF懸濁液は、(L)-4-フルオロフェニルアラニン(XVII)含有NaOH/Na₂CO₃の水溶液へ液滴で添加されうる。好ましくは、わずかに超過した(L)-4-フルオロフェニルアラニン、例えば約1.2モル当量が用いられる。該塩化アシルの加水分解および該アミノ酸(アシル化体でさえ)のラセミ化を防ぐのに低温が必要でありうる。好ましくは、該反応は低温によって攪拌が困難になりうるので0-5で行われる。該反応混合物は中和され、THFは真空中で除去されうる。該生成物は溶液の酸性化後(pH=1-2)、沈殿物として回収されうる。酸性化およびろ過前に水溶液へEtOAcを添加することによって、良質の沈殿物が得られうる。

30

【0072】

式(XV)の化合物は、結晶化によって精製されうる。結晶化に好ましい溶媒系は、2M HCl水溶液およびアルコール溶媒、例えばメタノール、エタノール、またはプロパノール、例えば2M HCl水溶液および2-プロパノールの約2:1混合物であり、これらの溶媒から拡張された酸中間体(式(XV)の化合物)が結晶性塩酸塩として得られうる。

40

【0073】

式(XV)の化合物の本製造方法の特別な利点は、それがアミノ酸(式(XVII)の化合物)を保護する必要なしに行われうことである。また該方法は不斉炭素のラセミ化の機会を最小限にする。

【0074】

式(XVII)の化合物を生成するために、5-クロロピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸は、不活性溶媒中SOCl₂で処理されうる。反応は懸濁液、例えばトルエンまたはアセトニトリル中で、3-4当量のSOCl₂とともに還流温度で行われ

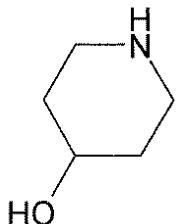
50

うる。もし該反応がトルエン中で行われれば、該酸塩化物の生成物（XVII）はろ過によって単離されうる。もし該反応がアセトニトリル中で行われれば、該溶媒は減圧下で除去されて該酸塩化物が回収されうる。

【0075】

式（I）の化合物の製造において、そのように生成された式（XV）の化合物は、式（XVI）の化合物と反応しうる。

【化16】



10

(XVI)

【0076】

本カップリングを行うための一連の方法は当業者に明らかである。塩基を遊離せずに拡張された酸の単離された塩酸塩を使用できるようにするために、適当な溶媒が例示される。用いられる溶媒がEtOAc、プロパノールまたはTHFである場合に、ラセミ化または副反応の量の減少が観察される。適当なカップリング剤には、2-クロロ-4,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン（CDMT）または（DMTMM）が含まれる。該反応は、塩基、例えばN-メチルモルフォリンまたは過剰な4-ヒドロキシピペリジン、好ましくは過剰な4-ヒドロキシピペリジンの存在下で行われる。クルドの式（I）の化合物は反応後に単離されうる。

20

【0077】

式（I）の化合物の塩酸塩は再結晶によって精製され、再結晶の条件によって得られる物質の多形体が決定されうる。結晶化のための適当な溶媒系は、2M HCl水溶液とアルコール溶媒（例えばメタノール、エタノール、またはプロパノール）の混合物、例えば2M HCl水溶液および2-プロパノールの約2:1混合物であり、アルコール溶媒（例えばメタノール、エタノール、またはプロパノール）とアセトニトリルの混合物、例えばメタノールおよび2-プロパノールの約1:5混合物である。

30

【0078】

そのため、本発明のさらなる態様に従って、式（I）の化合物の塩酸塩の製造方法であって、HCl水溶液およびアルコール溶媒の混合物あるいはアルコール溶媒およびアセトニトリルの混合物から式（I）の化合物の塩酸塩を再結晶させることを特徴とする方法が提供される。

【0079】

本発明はまた、このような再結晶法によって得られる式（I）の化合物の塩酸塩も提供する。

40

【0080】

本発明の方法に従って、式（XVII）の酸塩化物を（XVI）と反応させて式（XV）の化合物を得るのがより有効であり、反応式8の先の方法（例えば、特に（II）のサクシンイミジルエステルは操作が困難であり、水中で分解する）よりもキラル中心のラセミ化の量の低下をもたらす。本発明の方法は、それによって式（I）の化合物の高収率を可能にしうる（それゆえ、その塩酸塩が得られるはずである）。

【0081】

式（XVII）の化合物の酸塩化物は、塩酸塩の形で有利に利用される。このような条件下で、式（XV）の化合物はHClとともに酸付加塩として生成され、それは結晶化

50

されて容易に精製されうる。最終生成物はそのため高純度で得られる。それに対して、反応式3の方法を用いて製造される式(II)の化合物は油状物で得られるので、反応式1に従って製造される式(I)の化合物には、類似する極性を有するいくつかの副生成物が一般に混入しており、そのためこの経路は好まれない。

【0082】

上記に定義される本発明の方法の利点の一つは、中間体化合物における不安定な官能基の保護が不要であることである。しかしながら、上記に記載される他の方法の間、中間体化合物における不安定な官能基、例えばヒドロキシ、カルボキシ、およびアミノ基は保護されうる。5-クロロピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸は、1位において、例えばアリールメチル、アシリル、アルコキカルボニル、スルホニル、またはシリル基で保護されうる。該保護基は、式(I)の化合物の合成におけるいずれの段階でも除去されうるか、または最終の式(I)の化合物において存在しうる。様々な不安定な官能基が保護されうる方法の包括的な議論、および生じる保護誘導体の開裂方法は、例えば、Protective Groups in Organic Chemistry, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, New York, 2nd editionにおいて与えられる。

10

【0083】

本発明の新規の方法は、式(I)の化合物の類縁体の製造において追加的に利用されうる。特に、4-ヒドロキシペリジン-1-イル部分が部分R³で置換される場合の類縁体が意図され、R³は

(i) 4-8員環窒素含有ヘテロシクリル基(環窒素原子を介してアミノ酸のカルボニルに結合したもの)を表し;

該ヘテロシクリル基は、1-3個の独立したハロゲン、シアノ、C₁₋₄アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、-C₀₋₄アルキルNHC(O)O(C₁₋₄アルキル)、-C₀₋₄アルキルNR⁷R⁸、-C(O)R⁹、C₁₋₄アルコキシC₀₋₄アルキル-、-COOC₀₋₄アルキル、-C₀₋₄アルキルNHC(O)R⁹、-C₀₋₄アルキルC(O)N(R¹⁰)₂、-C₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシC₀₋₄アルキル-、-NHSO₂R¹⁰、-SO₂(C₁₋₄アルキル)、-SO₂NR¹¹R¹²、5から6員環ヘテロシクリル、フェニルC₀₋₂アルコキシ、またはフェニルC₀₋₂アルキル置換基で適宜置換され;

その中で、フェニルは1-2個の独立したハロゲン、シアノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、-N(C₀₋₄アルキル)(C₀₋₄アルキル)、-SO₂C₁₋₄アルキル、-SO₂N(C₀₋₄アルキル)(C₀₋₄アルキル)、ヒドロキシ、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチル置換基で適宜置換され、あるいはヘテロシクリル基の環炭素原子における2つの結合はオキソ(=O)置換基を適宜形成してもよく;あるいは

30

(ii) -NR⁴(-C₀₋₄アルキルR⁵)部分を表し;

その中で、R⁴はC₀₋₃アルキル、-C₂₋₃アルキル-NR⁷R⁸、ヒドロキシC₀₋₄アルキル-によって適宜置換されヒドロキシによってさらに適宜置換されるC₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₂アルコキシC₂₋₄アルキル-、またはC₁₋₂アルキル-S(O)_n-C₂₋₃アルキル-であり;

40

nは0、1、または2であり;並びに

R⁵は水素、ヒドロキシC₂₋₃アルキル-、C₁₋₂アルコキシC₀₋₄アルキル-、またはアリール、ヘテロアリール(hetaryl)、またはヘテロシクリルであり;

ヘテロ環状窒素含有R⁵環は、環窒素原子においてC₁₋₄アルキル、ベンジル、ベンゾイル、C₁₋₄アルキル-C(O)-、-SO₂C₁₋₄アルキル、-SO₂N(C₀₋₄アルキル)(C₀₋₄アルキル)、C₁₋₄アルコキシカルボニルまたはアリール(C₁₋₄アルコキシ)カルボニルで適宜一置換され;並びに

R⁵環は、環炭素原子においてハロゲン、シアノ、C₁₋₄アルキル-C(O)-、C₁₋₄アルキル-SO₂-、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ヒドロキシ、-N(C₀₋₄アルキル)(C₀₋₄アルキル)、ヒドロキシC₀₋₄アルキル-、またはC

50

C_{0-4} アルキルカルバモイル - で適宜 - 置換されるが、

但し、四級化された窒素原子は含まれず；あるいは

ヘテロシクリル基の環炭素原子における 2 つの結合はオキソ (=O) 置換基を適宜形成してもよく；

R^7 および R^8 は独立して、 C_{0-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または CO (C_{1-4} アルキル) であり；

R^9 は C_{1-4} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^{10} は C_{0-4} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり；

R^{11} および R^{12} は独立して C_{0-4} アルキルであり、あるいはそれらに結合する窒素原子と共に 4 - 6 員ヘテロ環(heterocycle)を形成してもよい。

10

【0084】

このような類縁体は、その医薬的に許容される塩、例えば該 HCl 塩の形で製造されうる。

【0085】

式(I)の化合物の 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル部分が置換されうる窒素含有ヘテロシクリル基の特定の例には、アゼチジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、1,4 - ジアザパン(diazapan) - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、モルフォリン - 4 - イル、チオモルフォリン - 4 - イル、1,1 - ジオキソチオモルフォリン - 4 - イル、またはチアゾリジン - 3 - イルが含まれ；それらの化学基は、上記に記載されるように適宜置換されうる。4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル置換のための好ましい置換基には、- C_{1-4} アルコキシ、ヒドロキシ、およびオキソが含まれる。

20

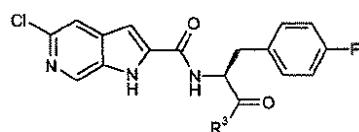
【0086】

さらに好ましくは、該置換基は、ヒドロキシルで適宜置換されたピロリジン - 1 - イルまたはピペリジン - 1 - イル、例えば 3 - (S) - ヒドロキシピロリジン - 1 - イルである。

【0087】

したがって、式(I A)：

【化17】



30

(IA)

[式中、 R^3 は上記で定義される]

によって定義される式(I)の化合物の類縁体は、式(XVII)の化合物を式(XVII)の化合物と水性塩基性条件下で反応させ、次いで前記反応生成物を式 $R^3 - H$ のアミン化合物と反応させることによって製造されうる。適當な条件には、式(XV)の化合物を式(XVI)の化合物と反応させるための上記に記載されたものに類似する条件が含まれる。

40

【0088】

上記で定義されたいずれの新規中間体もまた、本発明の範囲内に含まれる。

【0089】

本発明はまた、5 - クロロピロロ [2,3 - c] ピリジン - 2 - カルボニルクロリド、またはその酸付加塩、特に 5 - クロロピロロ [2,3 - c] ピリジン - 2 - カルボニルクロリド塩酸塩も提供する。

【0090】

すべての公報、例えば、これらに限らないが、本明細書で引用される特許および特許出願は、まるで各々の公報が本明細書に十分記載されるように引用されることが明確および個別的に示されるかのように、本明細書に引用される。

【0091】

50

本発明を以下の実施例に関してこれから説明する。

【0092】

実施例

分析方法

熱重量分析を以下のように行った：該物質（およそ4 - 5 mg）のサンプルを、プラチナ容器中、ゆっくりと不活性ガス（窒素）を流して、5 / 分の加熱速度でデリバトグラフ(Derivatograph)C 装置を用いて加熱した。

【0093】

X線回折測定を、フィリップス PW3710 / PW1050 回折計 (Cu K 40 kV, 35 mA) を用いて行った。 10

【0094】

実施例 1

5 - クロロピロロ [2,3-c] ピリジン - 2 - カルボン酸 [1-(S)-4 - フルオロベンジル] - 2 - (4 - ヒドロキシビペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] アミド塩酸塩の合成

(a) 5 - クロロピロロ [2,3-c] ピリジン - 2 - カルボニルクロリド塩酸塩の製造方法 A : 5 - クロロピロロ [2,3-c] ピリジン - 2 - カルボン酸 (39.3 g, 0.20 mol) をアセトニトリル中で懸濁し、加熱還流した。塩化チオニル (44 mL, 71.4 g, 0.60 mol) を 20 分かけて還流温度で液滴で添加した。生じた懸濁液を、さらに三時間加熱還流した (TLCモニタリング: n-ブタノール - 酢酸 - 水 4 : 1 : 1、紫外可視。メタノール NH₃ 溶液の中へクエンチすることによってサンプルを調製した)。該反応混合物を減圧下で蒸発乾固し、該粗生成物をさらに精製せずに次の段階に用いた。収量 49.3 g (98.0 %)。 20

【0095】

方法 B : アセトニトリル (3.75 L) 中の 5 - クロロ - 1H - ピロロ [2,3-c] - ピリジン - 2 - カルボン酸 (300 g, 1.52 mol) のスラリーを加熱還流した。塩化チオニル (363 g, 3.052 mol, 223 mL) を混合物へ液滴で添加し、該反応を TLC および HPLC によってモニターした。該反応の完了後、過剰な塩化チオニルおよびアセトニトリルを減圧下で蒸留して除き、濃厚スラリーを得た。トルエン (2 L) を該残留物に添加し、溶媒を減圧下で蒸発した。該生成物を窒素下でろ過し、トルエン (0.2 L) およびヘキサン (0.2 L) で洗浄した。該生成物を真空中 45 - 50 で水酸化カリウムによって乾燥し、標題の化合物を得た。収量 368 g (96 %)。 30

IR (KBr) 1750 cm⁻¹ (他に 2436 br, 1981, 1869, 1631, 1588, 1529, 1447, 1389, 1340, 1289, 1203, 1140 and 1001 cm⁻¹)。

【0096】

(b) N - (5 - クロロピロロ [2,3-c] ピリジン - 2 - カルボニル) - L - 4 - フルオロフェニルアラニン塩酸塩の製造

方法 A : NaOH (9.41 g, 0.235 mol, 1.2 当量) および Na₂CO₃ (62.3 g, 0.588 mol, 3.0 当量) の脱イオン水溶液 (240 mL) へ、L - 4 - フルオロフェニルアラニン (43.1 g, 0.235 mol, 1.2 当量) を添加し、その後 THF (240 mL) を加えた。生じた溶液を 0 - 5 まで冷却し、5 - クロロピロロ [2,3-c] ピリジン - 2 - カルボニルクロリド塩酸塩 (49.3 g, 0.196 mol, 1.0 当量) の乾燥 THF 懸濁液を加えた (~30 分間)。該反応混合物を 0 - 5 で 15 分間攪拌した (HPLC モニタリング、該サンプルの直接分析)。温度を 0 - 5 で維持し、一方反応混合物の pH を濃塩酸を加えて ~7 に調整し、THF を減圧留去した。EtOAc (50 mL) を残存する水溶液に添加し、pH を濃塩酸 (全体で ~80 mL) を加えて 1 - 2 に調節した。生じた懸濁液を 30 分間 0 - 5 で攪拌した。沈殿物を次いでろ過し、EtOAc (2 × 100 mL) で洗浄し、40 で真空中乾燥した。クルドの収量 67.6 g (86.6 %)。該粗生成物を 2M HCl (540 mL) および 2 - プロパノール (270 mL) の混合物から結晶化した。収量 60.9 g (78 40

. 0 %)。

¹H-NMR (DMSO): 13.02 (br s, 1H), 9.2 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (dd, 2H), 6.96 (dd, 2H), 4.81 (m, 1H), 3.29 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H).

【0097】

方法B : NaOH (73.0 g, 1.82 mol) およびNa₂CO₃ (486 g, 4.58 mol) の脱イオン水溶液 (1.90 L) へ、L-4-フルオロフェニルアラニン (336 g, 1.82 mol) を添加し、その後THF (2.80 L) を加えた。生じた溶液を0-5まで冷却し、5-クロロピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボニルクロリド塩酸塩 (383 g, 1.52 mol) の乾燥THF懸濁液を加えた (~30分間)。該反応混合物を0-5で30分間攪拌した (HPLCモニタリング、該サンプルの直接分析)。温度を0-5で維持し、一方反応混合物のpHを濃塩酸 (230 mL) を加えて~7に調整し、THFを減圧留去した。EtOAc (3.0 L) を該残留物に添加し、濃塩酸 (0.6 L) を加えてpHを1-2に調節した。生じたスラリーを30分間0-5で攪拌した。沈殿物を次いでろ過し、EtOAc (2×500 mL) で洗浄し、40-50で真空中乾燥した。(HPLCで純度95%)。

10

【0098】

(c) 5-クロロピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸 [1-(S)-4-フルオロベンジル]-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]

アミド塩酸塩の製造

方法A : N-(5-クロロピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボニル)-L-4-フルオロフェニルアラニン塩酸塩 (60.9 g, 0.153 mol) を乾燥THF中 (460 mL) 懸濁し、該混合物を室温で攪拌した。4-ヒドロキシピペリジン (35.7 g, 0.353 mol) を何回かに分けて添加し (わずかに発熱した)、該混合物を室温で10分間攪拌した。4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルフォリニウムクロリド (51.2 g, 0.185 mol, Kunishima et al, Tetrahedron Letters, 1999, 40, 5327-5330の方法に従って製造した) を次いで一回で加えた。該反応混合物を室温で一時間攪拌した (HPLCモニタリング、直接サンプル分析)。該溶媒を減圧留去し、該残留物をEtOAc (500 mL) および飽和Na₂CO₃溶液 (500 mL) - 水 (600 mL) 混合物の間で分液処理した。有機層を分離し、該水層をEtOAc (2×150 mL) で抽出し、該混合有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄によって乾燥し、蒸発させた。クルードの収量 (塩基) 70.9 g。該粗生成物を2M HCl (420 mL) および2-プロパノール (210 mL) の混合物から結晶化して、35.1 g (47.7%) の淡黄色結晶性物質 (含水量13.2%および光学純度>98%)を得た。同混合物から第二の結晶化によって、21.4 g (29.1%) の純粋生成物を光学純度>99%で得た。

20

¹H-NMR (DMSO): 13.2 (br s, 1H), 9.24 (dd, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (dd, 2H), 6.96 (dd, 2H), 5.25 (qa, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.85-1.115 (m, 9H).

30

【0099】

方法B : N-(5-クロロピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボニル)-L-4-フルオロフェニルアラニン塩酸塩 (450 g, 1.13 mol) を乾燥THF (3.4 L) 中で懸濁し、該混合物を20-25まで冷却した。4-ヒドロキシピペリジン (264 g, 2.60 mol) を何回かに分けて添加し (わずかに発熱した)、該混合物を20-25で5-10分間攪拌した。4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルフォリニウムクロリド (380 g, 1.37 mol, Kunishima et al, Tetrahedron Letters, 1999, 40, 5327-5330の方法に従って製造した) を次いで添加した。該反応混合物を20-25で攪拌した (HPLCモニタリング、直接サンプル分析)。該反応混合物を、攪拌した炭酸ナトリウム (700 g) の脱イオン水溶液 (7 L) の中に注ぎ、EtOAc (500 mL) を添加し、該混合物を10分間攪拌した。有機層を分離し、該水層をEtOAc (1×1 L および1×500 mL) で抽出

40

50

し、該混合有機層を食塩水(2.0L)で洗浄し、Na₂SO₄(70g)および活性炭(15g)で終夜乾燥し、次いで溶媒を蒸留した。該粗生成物をメタノール(2.0L)および2M HCl(2.50L)に溶解し、セライト(10g)および活性炭(10g)を添加した。生じたスラリーは30分間攪拌した。該混合物をろ過し、該メタノールを減圧留去した。該結晶スラリーを4-5まで終夜冷却し、ろ過し、2M HCl(0.20L)で洗浄し、真空中50で乾燥した。該生成物を2M HCl(2.10L)および2-プロパノール(0.9L)の混合物から再結晶し、該生成物をKOHによって真空中50で乾燥した。

【0100】

分析方法

10

実施例1の生成物における熱安定性データを、上記に記載される熱重量分析法によって得た。生じたトレースを図1に示す。該物質は190以下で安定に見えた。40あたりでの変化は、存在しうる溶媒または水の気化に対応する。

【0101】

実施例1の生成物の特性を、X線散乱を用いて上記に記載される方法に従って調べた。分析を4段階の精製方法で行った：

【0102】

図2は、洗浄後に湿った状態で得られた粗生成物に対応するトレースを示す。

【0103】

20

図3は、EtOAcで洗浄した後に得られた粗生成物に対応するトレースを示す。

【0104】

図4は、乾燥後の最終生成物に対応するトレースを示す。その湿った生成物(50-60%揮発性成分)を30で乾燥し(8時間)、次いで温度を10時間かけて徐々に50まで昇温し、乾燥をこの温度で24時間続けた。

【0105】

図5は、上記に記載される乾燥をし、次いで12時間湿ったシリカゲルの上の大気で保管し、平衡水分を有し、実質的な結晶性構造を持つ物質を生成する結果となった後の、最終生成物に対応するトレースを示す。

【0106】

30

実施例2

メタノール：アセトニトリルからの5-クロロピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸[1-(S)-4-フルオロベンジル]-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]アミド塩酸塩の再結晶

5-クロロピロロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸[1-(S)-4-フルオロベンジル]-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル]アミド塩酸塩(10g、実施例1に従って、但し再結晶せずに得られた物質)を50でメタノール(20mL)中に溶解し、継続的な攪拌の下、アセトニトリル(100mL)を加えた。該生成物は、アセトニトリルの添加の終わりに沈殿し始めた。該混合物を40まで暖めて均一溶液を得た。アセトニトリルの添加後、該懸濁液を継続的な攪拌の下、0まで冷却した。該生成物を12時間0で結晶化した。該沈殿物を焼結ガラスフィルター上でろ過した。該ろ過ケーキをアセトニトリル(10mL)で洗浄し、該生成物を45で真空中で乾燥し、光学純度>99%で生成物が生じた。Mp 77-78。含水量4.5-5.5重量%。

40

分析方法

【0107】

実施例2の生成物の特性を、X線散乱を用いて上記に記載される方法に従って調べた。図6は、実施例1の物質について得られたトレースに重ねたこの生成物に対応するトレースを示す。

【0108】

インビトロG P活性

50

物質

- D - グルコース - 1 - リン酸(ニナトリウム塩)、グリコーゲン、D - グルコース、マラカイトグリーン塩酸塩、モリブデン酸アンモニウム四水和物、B S A、H E P E S、およびウサギ筋ホスホリラー^{セイ}a(P 1 2 6 1)をシグマから購入した。すべての他の試薬は分析グレードであった。

方法

【0109】

インビトログリコーゲンホスホリラー^{セイ}アッセイ：

逆方向のグリコーゲンホスホリラー^{セイ}活性についてのアッセイを、Engers et al., Can. J. Biochem., 1970, 48, 746-754に記載される方法に基づいて展開した。¹⁰ ウサギ筋グリコーゲンホスホリラー^{セイ}a(シグマ)を、25 mM トリス/HCl 中、100 µg/mL の保管濃度(stock concentration)で再構成した。該pHを、9.6穴プレートにおいて、50 mM ヘペス pH 7.2、7.5 mM グルコース、0.5 mM グルコース - 1 - リン酸および1 mg/mL グリコーゲンを含む100 µL の最終的な体積において測定した。30 分間インキュベーションした後、グルコース - 1 - リン酸から遊離した無機リン酸を、以下に従って調製される150 µL のマラカイトグリーン / モリブデン酸溶液の添加によって測定した：4 N HCl 中の5 mL の4.2% モリブデン酸アンモニウム、15 mL の0.045% マラカイトグリーン、50 µL のトウイーン20(Tween 20)。室温での30分のインキュベーション後、該吸光度を620 nmで測定した。²⁰ IC₅₀ 決定のために、DMSO中の10 µL の段階希釈化合物(100 µM から0.004 µM)を、阻害されていない対照反応に添加した当量濃度のDMSOとともに、複製した各反応に添加した。用量反応曲線を、次いで%阻害対10g₁₀化合物濃度をプロットすることによって得た。IC₅₀は、記載されるアッセイ条件下で50%阻害に達する化合物の濃度として定義される。式(I)の化合物は、<1 mM のIC₅₀を有する。

【図面の簡単な説明】

【0110】

【図1】図1は、本発明の塩酸塩の熱重量分析を示す(実施例1)。

【図2】図2は、異なる水和状態での本発明の塩酸塩についてのX線回折パターンを示す(実施例1)。

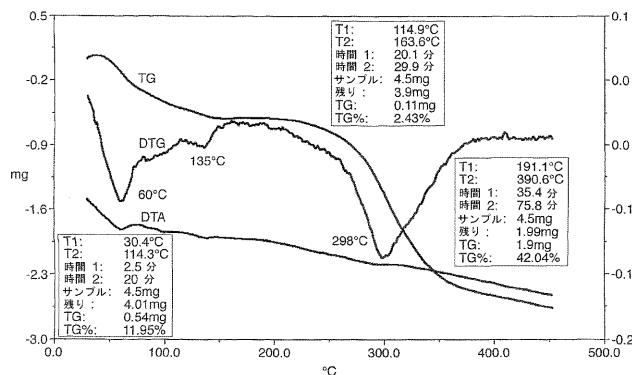
【図3】図3は、異なる水和状態での本発明の塩酸塩についてのX線回折パターンを示す(実施例1)。³⁰

【図4】図4は、異なる水和状態での本発明の塩酸塩についてのX線回折パターンを示す(実施例1)。

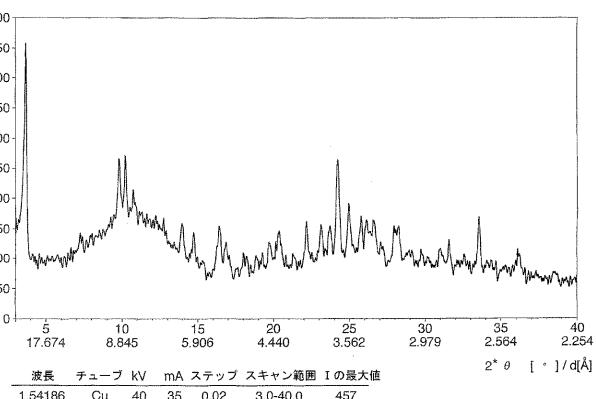
【図5】図5は、異なる水和状態での本発明の塩酸塩についてのX線回折パターンを示す(実施例1)。

【図6】図6は、実施例1のパターンに重ねた本発明の塩酸塩についてのX線回折パターンを示す(実施例2)。

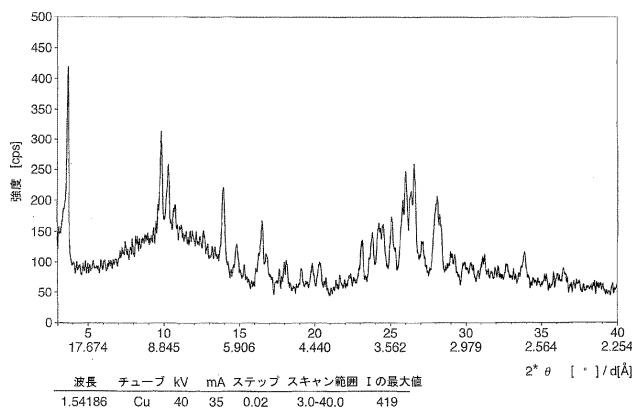
【図1】



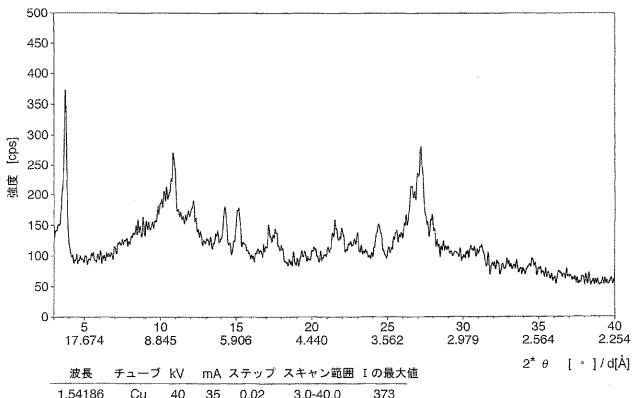
【図3】



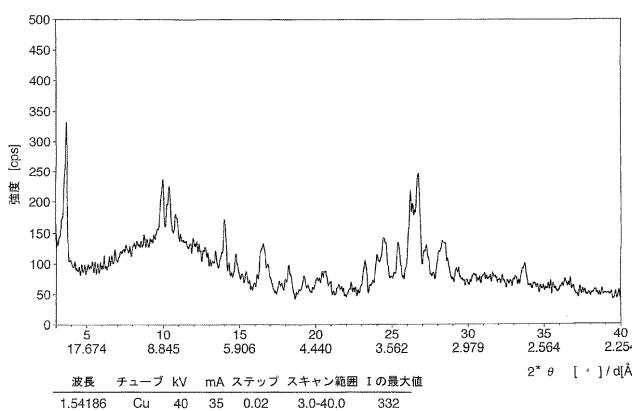
【図2】



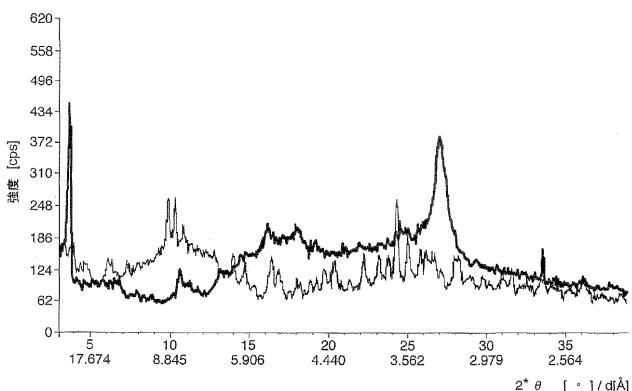
【図4】



【図5】



【図6】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2005/050234

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D471/04 A61K31/437 A61P9/00		
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) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2004/104001 A (OSI PHARMACEUTICALS, INC; BRADLEY, STUART, EDWARD; KRULLE, THOMAS, MAR) 2 December 2004 (2004-12-02) page 13, line 32 - page 14, line 6; example 5	1-27
A	WO 02/20530 A (ASTRAZENECA AB; BARTLETT, JULIE, B; FREEMAN, SUE; KENNY, PETER; MORLEY) 14 March 2002 (2002-03-14) the whole document	1-27
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report	
14 February 2006	08/03/2006	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bosma, P	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2005/050234

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 11-14 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of Invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple Inventions in this International application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2005/050234

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004104001	A 02-12-2004	AU 2004240946 A1		02-12-2004
		CA 2525502 A1		02-12-2004
WO 0220530	A 14-03-2002	AT 263772 T		15-04-2004
		AU 8283301 A		22-03-2002
		BG 107624 A		30-01-2004
		BR 0113606 A		24-06-2003
		CA 2417594 A1		14-03-2002
		CN 1473163 A		04-02-2004
		CZ 20030616 A3		14-05-2003
		DE 60102710 D1		13-05-2004
		DE 60102710 T2		14-04-2005
		DK 1317459 T3		12-07-2004
		EE 200300083 A		15-12-2004
		EP 1317459 A1		11-06-2003
		ES 2217183 T3		01-11-2004
		HK 1055299 A1		21-10-2004
		HU 0400784 A2		28-07-2004
		JP 2004508376 T		18-03-2004
		MX PA03001512 A		09-06-2003
		NO 20031024 A		05-03-2003
		NZ 524011 A		27-08-2004
		PL 361024 A1		20-09-2004
		PT 1317459 T		31-08-2004
		SK 2592003 A3		05-08-2003
		TR 200401659 T4		21-09-2004
		UA 73781 C2		15-07-2003
		US 2003232875 A1		18-12-2003
		ZA 200301013 A		05-05-2004

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 5/50 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
	A 6 1 P 9/12	
	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

(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,L R,LS,LT,LU,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

(72)発明者 ヨジエフ・レパシ

ハンガリー、ブダペスト、イルラトス・ウツツア 23 / ベー番、ユビケム・リサーチ・リミテッド

(72)発明者 アンドラス・サボ

ハンガリー、ブダペスト、イルラトス・ウツツア 23 / ベー番、ユビケム・リサーチ・リミテッド

F ターム(参考) 4C065 AA05 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ02 KK08 LL01 PP13

QQ05

4C076 AA36 AA53 BB01 CC11 CC21

4C086 AA01 AA02 AA04 CB05 GA15 GA16 MA01 MA04 MA35 MA37
MA52 NA14 ZA36 ZA42 ZA45 ZC20 ZC33 ZC35