

(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2011-500763

(P2011-500763A)

(43) 公表日 平成23年1月6日(2011.1.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 209/08 (2006.01)</b>	C O 7 D 209/08 C S P	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/4045 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4045	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 25/24 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/24	4 C 2 0 4
<b>A 6 1 P 25/20 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/20	
<b>A 6 1 P 25/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-530462 (P2010-530462)	(71) 出願人	501108452
(86) (22) 出願日	平成20年10月23日 (2008.10.23)		フエルレル インターナショナル, ソシエ
(85) 翻訳文提出日	平成22年6月22日 (2010.6.22)		ダッド アノニマ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/064389		スペイン国 08028 バルセロナ, グ
(87) 国際公開番号	W02009/053440		ラン ビア カルロス ザ サード, 94
(87) 国際公開日	平成21年4月30日 (2009.4.30)	(74) 代理人	110000855
(31) 優先権主張番号	P200702798		特許業務法人浅村特許事務所
(32) 優先日	平成19年10月25日 (2007.10.25)	(74) 代理人	100066692
(33) 優先権主張国	スペイン (ES)		弁理士 浅村 皓
		(74) 代理人	100072040
			弁理士 浅村 肇
		(74) 代理人	100132492
			弁理士 弓削 麻理
		(74) 代理人	100088926
			弁理士 長沼 暉夫
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドリン化合物

## (57) 【要約】

本発明は、新規な 2 , 3 - ジヒドロ - インドール化合物、メラトニン作動系障害の治療又は予防のためのこれらの使用及びその組成物を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

- 1) N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - アセトアミド ;
- 2) N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - プロピオンアミド ;
- 3) [ 2 - ( 6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - シクロプロパンカルボキサミド ;
- 4) 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - アセトアミド ;
- 5) N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - プロピル ] - アセトアミド ;
- 6) N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - アセトアミド ;
- 7) N - [ 2 - ( 5 - プロモ - 6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - アセトアミド ;
- 8) N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 5 - ピリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - アセトアミド ;
- 9) N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 5 - フェニル - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - アセトアミド ;
- 10) N - [ 2 - ( 6 - フェネチルオキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - アセトアミド ;
- 11) [ 2 - ( 6 - フェネチルオキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - シクロプロパンカルボキサミド ;
- 12) N - [ 2 - ( 6 - フェネチルオキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - プロピオンアミド ;
- 13) N - { 2 - [ 6 - ( 3 - フェニル - プロボキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ] - エチル } - アセトアミド ;
- 14) N - { 2 - [ 6 - ( 3 - フェニル - プロボキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ] - エチル } - ブチルアミド ;
- 15) N - { 2 - [ 6 - ( 3 - フェニル - プロボキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ] - エチル } - プロピオンアミド ;
- 16) { 2 - [ 6 - ( 3 - フェニル - プロボキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ] - エチル } - シクロプロパンカルボキサミド ;
- 17) 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - N - { 2 - [ 6 - ( 3 - フェニル - プロボキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ] - エチル } - アセトアミド ; 及び
- 18) N - { 2 - [ 6 - ( 4 - フェニル - ブトキシ ) - 2 , 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ] - エチル } - アセトアミド ;

から成る群から選択されたインドリン化合物及び薬剤として許容されるこれらの塩及び水和物。

## 【請求項 2】

メラトニン作動系障害の治療又は予防のための医薬品を調製するための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

## 【請求項 3】

前記メラトニン作動系障害が、うつ病、ストレス、睡眠障害、不安症、季節性情動障害、心臓血管疾患、消化器系疾患、時差ボケに起因する不眠症又は疲労、統合失調症、パニック発作、メランコリー、食欲障害、肥満、不眠症、精神疾患、てんかん、糖尿病、パーキンソン病、老人性認知症、正常な老化又は病的老化に付随する障害、片頭痛、記憶喪失、アルツハイマー病及び脳循環障害から選択される、請求項 2 に記載の使用。

## 【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物及び 1 つ又は複数の薬剤として許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

メラトニン作動系障害の治療又は予防のための医薬品を調製するための、請求項 4 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 6】

前記メラトニン作動系障害が、うつ病、ストレス、睡眠障害、不安症、季節性情動障害、心臓血管疾患、消化器系疾患、時差ボケに起因する不眠症又は疲労、統合失調症、パニック発作、メランコリー、食欲障害、肥満、不眠症、精神疾患、てんかん、糖尿病、パーキンソン病、老人性認知症、正常な老化又は病的老化に付随する障害、片頭痛、記憶喪失、アルツハイマー病及び脳循環障害から選択される、請求項 5 に記載の使用。

10

【請求項 7】

1 つ又は複数の請求項 1 に記載の化合物の有効量を患者に投与することを含む、メラトニン作動系障害を治療又は予防する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はメラトニン受容体に対する活性を有する化合物の分野、具体的にはインドリン(2,3-ジヒドロ-1H-インドール)、より具体的にはアシル化された6-(アルコキシ又はフェニルアルコキシ)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル-アルキルアミンに関する。

20

【背景技術】

【0002】

不眠症は最も一般的な睡眠障害であり、成人の20~40%が年齢と共に増加する頻度で罹患する。不眠症には多くの原因がある。これらの1つは正常な覚醒睡眠サイクルの中断である。この非同期は病理学的変化をもたらし得る。前記の影響の修正を可能にする可能性のある治療法は、メラトニン作動系を調節することによる覚醒睡眠サイクルの再同期化にある(Li-Qiang Sun、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005年、15巻、1345~49頁)。

30

【0003】

メラトニンは、明暗サイクルに関する情報、哺乳動物における概日リズムの制御及び網膜の生理の調節に関与する、松果体によって分泌されるホルモンである。メラトニンの合成及び夜間分泌は視交叉上核によって制御されており、環境光によって同期させられる(Osamu Uchikawara、J. Med. Chem. 2002年、45巻、4222~39頁; Pandi-Perumalら、Nature Clinical Practice 2007年、3巻(4号)、221~228頁)。

【0004】

ヒトにおけるメラトニンの分泌は夜間の睡眠と同時に起こり、メラトニンレベルの増加は夕方の眠気の増加と相関する。

【0005】

ヒトでは、メラトニンの臨床応用は、夜間勤務労働者に適用される治療や催眠療法としての治療を含めて、睡眠相後退症候群の治療から時差ボケの治療までにおよぶ。

40

【0006】

メラトニン受容体は、薬理学的プロファイルに基づいてMT1、MT2及びMT3に分類される。MT1受容体は視床下部の中樞神経系にあるが、MT2受容体は中樞神経系全体及び網膜に分布している。MT1及びMT2受容体の存在は末梢レベルにおいて記載されてきた。MT1及びMT2受容体は、多くの疾患に関与しており、これらの内で最も代表的なものは、うつ病、ストレス、睡眠障害、不安症、季節性情動障害、心臓血管疾患、消化器系疾患、時差ボケに起因する不眠症又は疲労、統合失調症、パニック発作、メランコリー、食欲障害、肥満、不眠症、精神疾患、てんかん、糖尿病、パーキンソン病、老人

50

性認知症、正常な老化又は病的老化に付随する障害、片頭痛、記憶喪失、アルツハイマー病及び脳循環障害である。MT3受容体は最近、キノンレダクターゼ-2 (QR2) 酵素の同族体として特徴付けられた。MT1及びMT2はGタンパク質結合受容体 (GPCR) であり、作動薬によってこの受容体を刺激するとアデニル酸シクラーゼ活性が低下し、その結果の細胞内cAMPが減少する。

#### 【0007】

米国特許第4600723号及び米国特許第4665086号は、勤務時間が日中から夜間に替わることによって又は航空機内でいくつかの時間帯を迅速に通過すること (時差ボケ) から起こる概日リズムの変化を最小限度に抑えるためのメラトニンの使用を提言している。メラトニン作動性活性を有するいくつかの化合物のファミリーが欧州特許第848699号、米国特許第5276051号、米国特許第5308866号、米国特許第5708005号、米国特許第6034239号 (ラメルテオン)、米国特許第6143789号、米国特許第6310074号、米国特許第6583319号、米国特許第6737431号、米国特許第6908931号、米国特許第7235550号、国際公開第8901472号及び国際公開第2005062992号に記載されている。

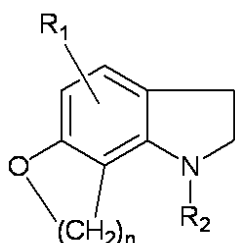
10

#### 【0008】

米国特許第5633276号は次式に属するメラトニン作動系の変化の治療のための次式に属する化合物を記載している：

#### 【化1】

20



式中、置換基  $R_1$  及び  $R_2$  及び変数  $n$  は前記特許明細書に記載されている意味を有し、好ましい化合物は実施例7の化合物である ( $R_1 = H$ 、 $R_2 = (CH_2)_2 - NHCOCH_3$ 、 $n = 2$ )。

30

#### 【0009】

ラメルテオン、N-[2-[(8S)-1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル]エチル]プロピオンアミドは治療に導入された最初のメラトニン作動薬である。ラメルテオンは不眠症を適応とし、その作用機序はMT1及びMT2受容体のアゴニズムに基づく。

#### 【0010】

ラメルテオンはMT1及びMT2に対しては非選択的な化合物であり、他の受容体に対しては中枢及び末梢レベルにおいて選択的である。ラメルテオンの  $K_i$  は、MT1については  $0.014 \text{ nM}$  であり、MT2については  $0.045 \text{ nM}$  である。これは良好な吸収を示すが、重要な初回通過代謝効果を受ける。これは4つの代謝産物に生体内変換され、これらの1つが活性であり、重要な分布容積を有するM-IIである。ラメルテオンのクリアランスは88%である。

40

#### 【0011】

不眠症の治療において使用され得る新規のメラトニン作動薬の研究は基礎的な健康上の必要性に応えており、したがって向上した特性を有する化合物を求める継続的な研究を正当化している。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0012】

50

したがって、本発明はメラトニン受容体、特にMT1及びMT2受容体に対して活性を有する新規なアシル化された6-(アルコキシ又はフェニルアルコキシ)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イル-アルキルアミンを目的としている。結果として、本発明の化合物は、MT1及びMT2受容体によって仲介されるこれらすべての疾患の治療及び予防において有用である。メラトニン作動系障害のいくつかの非限定的な例はうつ病、ストレス、睡眠障害、不安症、季節性情動障害、心臓血管疾患、消化器系疾患、時差ボケに起因する不眠症又は疲労、統合失調症、パニック発作、メランコリー、食欲障害、肥満、不眠症、精神疾患、てんかん、糖尿病、パーキンソン病、老人性認知症、正常な老化又は病的老化に付随する障害、片頭痛、記憶喪失、アルツハイマー病及び脳循環障害である。

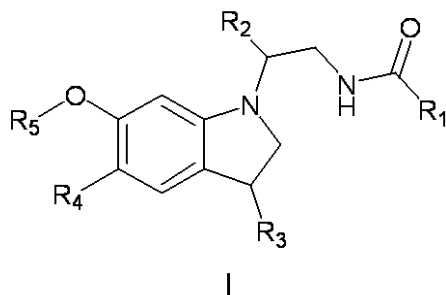
【発明を実施するための形態】

10

【0013】

本発明は、一般式Iのインドリン化合物

【化2】



20

[式中、

R<sub>1</sub>は、直鎖又は分岐鎖(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)シクロアルキル及びC<sub>6</sub>F<sub>5</sub>から成る群から選択される基であり；

R<sub>2</sub>は、水素又は直鎖若しくは分岐鎖(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基であり；

R<sub>3</sub>は、水素又は直鎖若しくは分岐鎖(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基であり；

R<sub>4</sub>は、水素、ハロゲン原子、フェニル及びピリジルから成る群から選択される基であり；

30

R<sub>5</sub>は、直鎖又は分岐鎖アルキル(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)及び(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phから成る群から選択される基であり；

nは、1から6までの整数である。]

並びに薬剤として許容されるこれらの塩及び水和物に関する。

【0014】

薬剤として許容される塩は、哺乳動物などの患者に対して投与することができる塩(例えば、所与の投与計画で哺乳動物において許容される安全性を有する塩)である。かかる塩は、薬剤として許容される無機及び有機の塩基から並びに薬剤として許容される無機及び有機の酸から得ることができる。薬剤として許容される無機塩基から得られる塩は、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄(III)及び鉄(II)塩、リチウム、マグネシウム、マンガン(III)及びマンガン(II)塩、カリウム、ナトリウム、亜鉛の塩などを含む。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム及びナトリウム塩が特に好ましい。薬剤として許容される有機塩基から得られる塩は、第一級、第二級、第三級アミンの塩を含み、置換アミン、環状アミン、天然アミンなど、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリ

40

50

エチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどを含む。薬剤として許容される酸から得られる塩は、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、エジシル酸、フマル酸、ゲンチシン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、ナフタレン - 2, 6 - ジスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オロチン酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸、キシナホ酸などの塩を含む。クエン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、リンゴ酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、リン酸、硫酸及び酒石酸の塩が特に好ましい。

10

# 【0015】

具体的な式 (I) の化合物は以下のものから成る群から選択される：

- 1) N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - アセトアミド；
- 2) N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - プロピオンアミド；
- 3) [ 2 - ( 6 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - シクロプロパンカルボキサミド；
- 4) 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - アセトアミド；
- 5) N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - プロピル ] - アセトアミド；
- 6) N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - アセトアミド；
- 7) N - [ 2 - ( 5 - プロモ - 6 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - アセトアミド；
- 8) N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 5 - ピリジン - 4 - イル - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - アセトアミド；
- 9) N - [ 2 - ( 6 - メトキシ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - アセトアミド；
- 10) N - [ 2 - ( 6 - フェネチルオキシ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - アセトアミド；
- 11) [ 2 - ( 6 - フェネチルオキシ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - シクロプロパンカルボキサミド；
- 12) N - [ 2 - ( 6 - フェネチルオキシ - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ) - エチル ] - プロピオンアミド；
- 13) N - { 2 - [ 6 - ( 3 - フェニル - プロボキシ ) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ] - エチル } - アセトアミド；
- 14) N - { 2 - [ 6 - ( 3 - フェニル - プロボキシ ) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ] - エチル } - ブチルアミド；
- 15) N - { 2 - [ 6 - ( 3 - フェニル - プロボキシ ) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ] - エチル } - プロピオンアミド；
- 16) { 2 - [ 6 - ( 3 - フェニル - プロボキシ ) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ] - エチル } - シクロプロパンカルボキサミド；
- 17) 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - { 2 - [ 6 - ( 3 - フェニル - プロボキシ ) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ] - エチル } - アセトアミド；及び
- 18) N - { 2 - [ 6 - ( 4 - フェニル - ブトキシ ) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イル ] - エチル } - アセトアミド。

20

30

40

# 【0016】

表 1 は、それぞれの化合物に対する置換基の意味を示す：

50

【表 1】

表 1

例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
1	Me	H	H	H	Me
2	Et	H	H	H	Me
3	cPr	H	H	H	Me
4	CF <sub>3</sub>	H	H	H	Me
5	Me	Me	H	H	Me
6	Me	H	Me	H	Me
7	Me	H	H	Br	Me
8	Me	H	H	4-ピリジル	Me
9	Me	H	H	pH	Me
10	Me	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
11	cPr	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
12	Et	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
13	Me	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
14	Pr	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
15	Et	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
16	cPr	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
17	CF <sub>3</sub>	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
18	Me	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>

10

20

30

## 【0017】

本発明のもう1つの態様は、メラトニン作動系障害の治療又は予防のための医薬品を調製するための、表1からの1つの特定の化合物の使用を提供することである。前記メラトニン作動系障害は、うつ病、ストレス、睡眠障害、不安症、季節性情動障害、心臓血管疾患、消化器系疾患、時差ボケに起因する不眠症又は疲労、統合失調症、パニック発作、メランコリー、食欲障害、肥満、不眠症、精神疾患、てんかん、糖尿病、パーキンソン病、老人性認知症、正常な老化又は病的老化に付随する障害、片頭痛、記憶喪失、アルツハイマー病及び脳循環障害から選択される。

40

## 【0018】

本発明のもう1つの態様は、表1からの1つの特定の化合物及び1つ又は複数の薬剤として許容される賦形剤を含む、医薬組成物を提供することである。

## 【0019】

本発明のもう1つの態様は、メラトニン作動系障害の治療又は予防のための医薬品の調製における前記医薬組成物の使用を提供することである。前記メラトニン作動系障害は、うつ病、ストレス、睡眠障害、不安症、季節性情動障害、心臓血管疾患、消化器系疾患、時差ボケに起因する不眠症又は疲労、統合失調症、パニック発作、メランコリー、食欲障害、肥満、不眠症、精神疾患、てんかん、糖尿病、パーキンソン病、老人性認知症、正常

50

な老化又は病的老化に付随する障害、片頭痛、記憶喪失、アルツハイマー病及び脳循環障害から選択される。

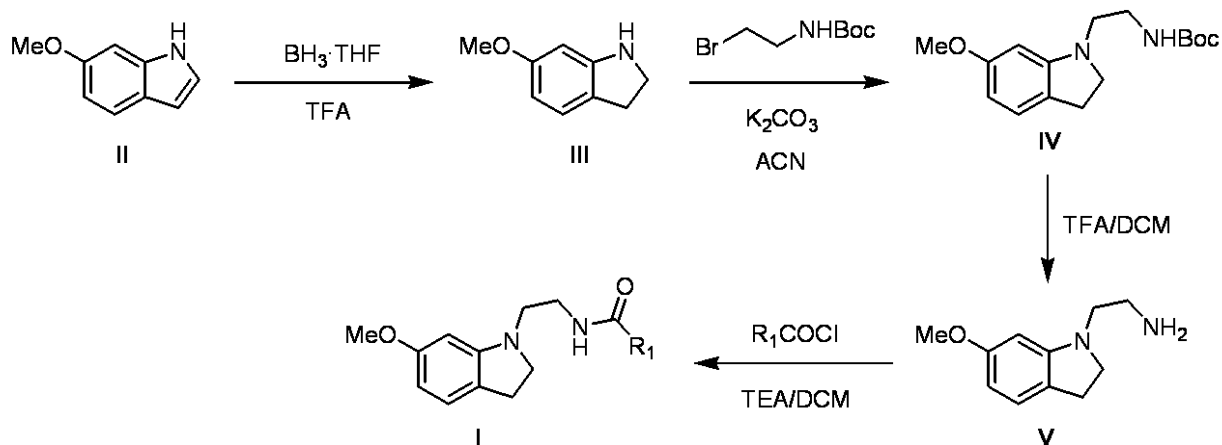
【 0 0 2 0 】

一般式 I の化合物を得る方法は以下のダイアグラムに記載されており、置換基  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  は上記した通りである。

【 0 0 2 1 】

ダイアグラム 1 は、 $R_2 = R_3 = R_4 = H$  及び  $R_5 = Me$  について示された、置換基  $R_1$  の導入に対応する合成戦略を記載している。

【 化 3 】



ダイアグラム 1

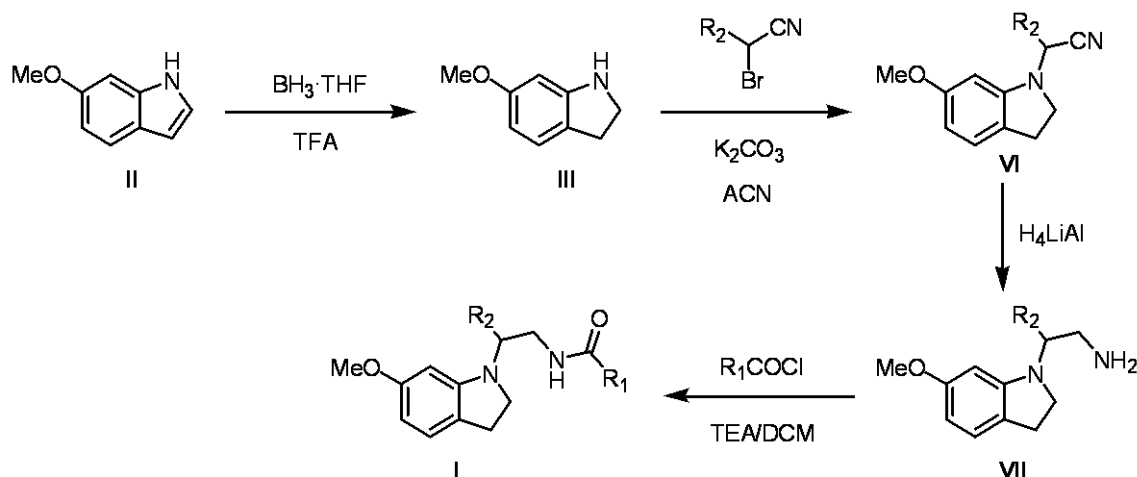
【 0 0 2 2 】

まず、市販のインドール II からテトラヒドロフラン (THF) 中のボランを使用することによってインドリン III が得られる。前記インドリンは炭酸カリウムを含むアセトニトリル (ACN) 中で Boc で保護された 2 - プロモエチルアミンでアルキル化される。保護されている化合物 IV を得たなら、対応する中間体アミン V はジクロロメタン (DCM) 中のトリフルオロ酢酸 (TFA) との反応によって得られる。最後に、最後のステップは化合物 I をもたらすためのアミン V と酸塩化物との間の通常のカップリングにある。

【 0 0 2 3 】

側鎖中の  $R_2$  置換基の導入のためには置換プロモアセトニトリルの使用が必要である。ダイアグラム 2 は、 $R_3 = R_4 = H$  及び  $R_5 = Me$  について示された対応する合成経路を示している。

## 【化 4】



ダイアグラム 2

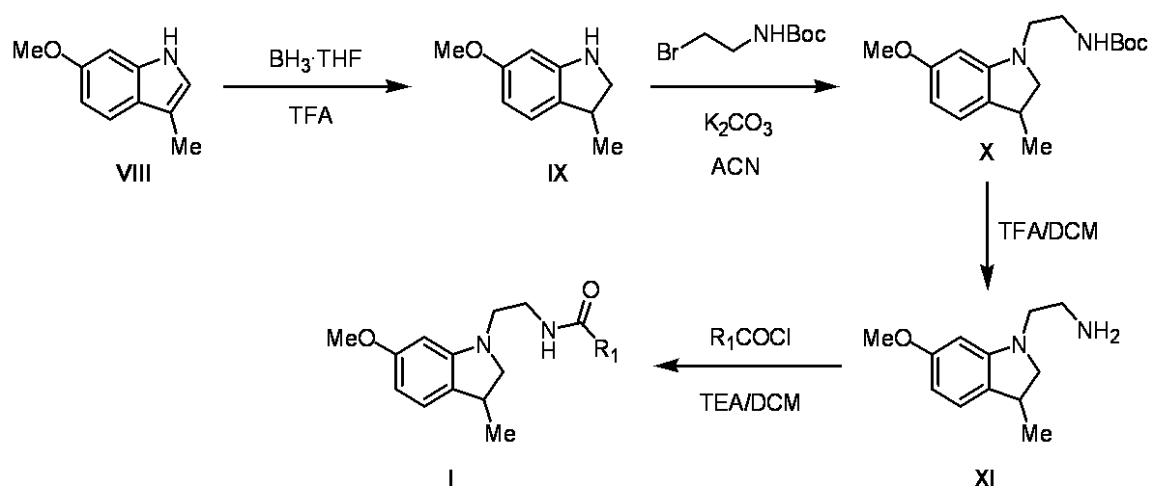
## 【 0 0 2 4 】

上記のダイアグラム 1 との違いはアルキル化ステップにある。この場合は、アルキル化剤は置換プロモアセトニトリルである。R<sub>2</sub> がメチルである場合、前記誘導体は市販されている。アミン V I I は、V I を得た後で水素化リチウムアルミニウム及びアルミニウムを用いる還元によって生成することができる。前記アミン類はダイアグラム 1 において記載された手順と同じカップリング手順に従う。

## 【 0 0 2 5 】

R<sub>3</sub> が水素とは異なる場合は、ダイアグラム 3 に記載されている合成経路に従うことが必要である。この経路は、R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H 及び R<sub>3</sub> = R<sub>5</sub> = Me である特定の場合を記載している。

## 【化 5】



ダイアグラム 3

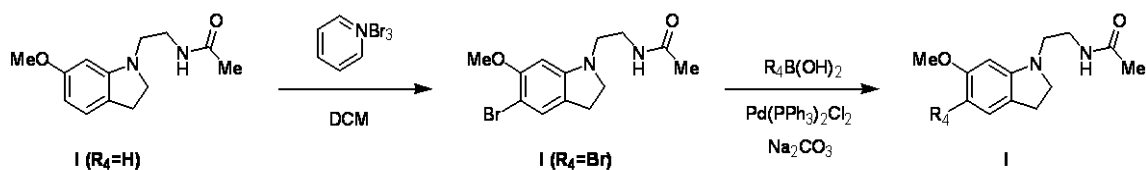
## 【 0 0 2 6 】

出発のインドール V I I I は市販されている。メチルとは異なる R<sub>3</sub> 基についてもおそらく相当するインドールが市販されている。さもなくば、インドール I I の 3 位における選択的アルキル化を、対応するハロゲン化されている誘導体を用いて、水素化ナトリウムなどの強塩基を使用して行なうことができる。

## 【 0 0 2 7 】

水素以外の  $R_4$  置換基の導入は、 $R_1 = R_5 = \text{Me}$  及び  $R_2 = R_3 = \text{H}$  について示されているダイアグラム 4 に詳しく示されている。

【化 6】



ダイアグラム 4

10

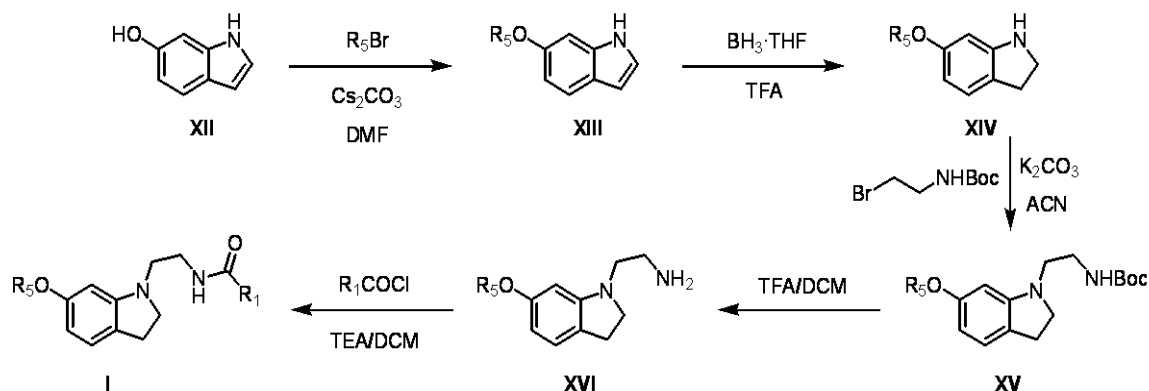
【0028】

上記に示される通り、インドリン環の 5 位において選択的に臭素化されている化合物は、出発のインドリン I ( $R_4$  は水素) のピリジニウムパーブロミドとのジクロロメタン中での反応によって得られる。前記臭素化誘導体は、対応するボロン酸を使用する鈴木反応によって、5 位において置換されているインドリン I を得ることを可能にする。

【0029】

最後に、ダイアグラム 5 は、 $R_5$  において O - 置換されているインドリン I を生成するための、 $R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$  について示されている合成経路を示している。

【化 7】



ダイアグラム 5

30

【0030】

上記のダイアグラム 1 ~ 3 において記載された合成手順との唯一の相違は第 1 ステップにある。6 - ヒドロキシインドール XII から出発しなければならず、これが酸素原子での選択的ウィリアムソンアルキル化によってアルコキシインドール XIII を生成する。アルコキシインドール XIII を得ると、インドリン I は、上記の化学すなわちインドリンへの還元、側鎖を導入するための N - アルキル化、脱保護及び続く酸塩化物とのカップリングに従って得ることができる。

40

【0031】

本発明の化合物を含む医薬組成物には、経口、直腸内及び非経口投与（皮下、筋肉内及び静脈内経路を含めて）のために適切なものが含まれるが、最も適当な経路は治療されている病状の性質及び重症度に依存する。本発明の化合物のための好ましい投与経路は経口経路であることが多い。

【0032】

有効成分は、1 つ又は複数の薬剤用賦形剤と、製剤のための従来的な製薬技法に従って混合することができる。調製すべき医薬形態に従っていくつかの賦形剤を使用することができる。液体の経口組成物（例えば、懸濁液、溶液、エマルジョン、エアロゾル及び洗口液など）は、例えば、水、グリコール、油、アルコール、香味向上剤、保存料、着色料

50

などを使用することができる。固形の経口組成物は、例えば、デンプン、糖類（例えば、乳糖、蔗糖及びソルビトールなど）セルロース（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、及び微結晶セルロースなど）、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、ゴム、コポリドン、界面活性剤、例えばモノオレイン酸ソルビタン及びポリエチレングリコールなど、金属酸化物（例えば二酸化チタン及び酸化鉄など）及び水などの他の医薬用希釈剤を使用する。こうして本発明の化合物を含有している均質な予備製剤が形成される。

#### 【0033】

予備製剤の場合は、組成は均一であり、有効成分は組成物中に均一に分散されており、それ故に組成物は錠剤、コーティング錠、粉末及びカプセルなどの均等な単位投与量に分割され得る。

10

#### 【0034】

錠剤及びカプセルは、投与の容易さの故に最も好都合な経口形態である。錠剤は所望であれば水性又は非水性の従来の技法を使用してコーティングすることができる。コーティングを形成するためには広範な材料を使用し得る。かかる材料は、多くのポリマー酸及びこれらの、例えばシェラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースなどの他の成分との混合物を含む。

#### 【0035】

経口投与又は注入可能な投与のために本発明の化合物が組み込まれ得る液体形態は、水溶液、流体又はゲルで満たされたカプセル、香味向上剤入りシロップ、油中の水性懸濁物及び例えば綿実油、ゴマ油、ココナッツ油又はピーナッツ油などの食用油で香味を付けられたエマルジョンに加えて洗口液及び類似の医薬用担体を含む。水性懸濁液の調製のための適当な分散剤又は懸濁化剤は、合成及び天然のガム、例えばトラガント、アカシア、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン又はゼラチンなどを含む。

20

#### 【0036】

使用される適当な投与量範囲は、必要に応じて単回の投与で又は必要であれば別々の複数の投与でのどちらかで約 0.1 から約 500 mg まで、より好ましくは 1 mg から 100 mg までの 1 日合計投与量である。

#### 【実施例】

30

#### 【0037】

本発明は、加えて以下の例によって例示されるが、例は本発明の範囲を限定することを目的としていない。

#### 【0038】

##### 薬理学的評価例 1

##### MT1 受容体に対する作動薬活性の決定

化合物を MT1 受容体に関してスクリーニングするために、ヒト組換え MT1 受容体の安定な過発現によって特徴付けられる 1 つの細胞系を、代わって次にミトコンドリアのアポエクオリン及び G<sub>16</sub> サブユニットを共発現する細胞系中において使用する。

#### 【0039】

40

G<sub>16</sub> サブユニットは GPCR によって形成される G タンパク質ファミリーに属し、細胞内シグナルの伝達はホスホリパーゼ (PLC) を介して生じる。PLC 活性化はイノシトール三リン酸レベルの増加を生じ、これは細胞内カルシウムの増加に導く。こうして G<sub>16</sub> の過発現は細胞内カルシウムレベルの増加を可能にし、この増加は研究対象の受容体自体のシグナル伝達経路と独立であり、両立する。

#### 【0040】

アポエクオリンはエクオリンの不活性な形態であり、活性形態を生じるためには疎水性の補綴基、コエレンテラジンを必要とするリンタンパク質である。カルシウムに結合した後、エクオリンはコエレンテラジンをコエレンテラミドへ酸化するが、これは CO<sub>2</sub> 及び光を放出する反応である。

50

## 【 0 0 4 1 】

有望な作動薬をスクリーニングするための試験プロトコールは、細胞を集めること及びエクオリンを再構成するためにコエレンテラジンの存在下において一晚これらの細胞を懸濁状態に保持することにある。翌日、スクリーニングされる化合物が希釈されているプレート上に細胞を注入し、放出される発光を直ちに読み取る。同じ化合物のあり得る拮抗作用を調べることを望む場合は、同じウエルに最初の注入から 15 ~ 30 分後に参照作動薬化合物を加えて放出される発光を評価する。

## 【 0 0 4 2 】

作動薬活性は、EC100に相当する濃度にある参照作動薬に対する活性のパーセンテージとして計算する。拮抗薬活性は、EC80に相当する濃度での参照作動薬活性に対する阻害のパーセンテージとして表現する。

10

## 【 0 0 4 3 】

薬理学的評価例 2

MT2受容体に対する作動薬活性の決定

MT2受容体に対する活性化作用を試験するために、これらの受容体を発現し、ミトコンドリアのアポエクオリン及びG16サブユニットを共発現する組換え細胞系を、MT1に対するスクリーニングのために使用されたモデルにおけると同様に使用する。本発明の化合物は、このモデルにおいて、これらがMT2受容体に対しても活性化作用を有することを示す。

20

## 【 0 0 4 4 】

表2は、MT1受容体に対する活性化作用に関する結果を標準的なN-[2-(2,3,7,8-テトラヒドロ-1H-フルオロ[2,3-g]インドール-1-イル)-エチル]-アセトアミド(米国特許第5633276号、例7)と対比して示している。

## 【表2】

表 2

化合物	MT1	
	100 nm	1 nm
例 1	92.0	13.1
例 4	94.0	14.6
例 5	89.8	11.5
N-[2-(2,3,7,8-テトラヒドロ-1H-フルオロ[2,3-g]インドール-1-イル)-エチル]-アセトアミド(米国特許第 5633276号, 例 7)	76.6	13.9

30

## 【 0 0 4 5 】

簡単に述べると、本発明は、最新技術の化合物とある程度の構造的類似性を有するにも拘わらず、意外にもより大きいM1受容体に対する作動薬活性を示し、優れた治療特性を暗示する新規な化合物を提供する。

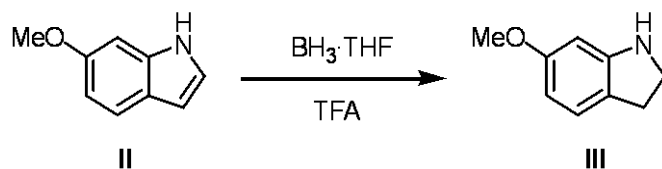
40

## 【 0 0 4 6 】

(参照例 1)

インドリンIIIを得るための一般的手順

## 【化 8】



ダイアグラム 6

10

## 【0047】

6 - メトキシインドール I I 3 g ( 2 0 m m o l ) を 0 においてボランの 1 M T H F 溶液 3 0 m L ( 3 0 m m o l ) 中に溶解させる。これを窒素雰囲気下でパージし、0 において 3 0 分間攪拌する。T F A 3 0 m l を加え、これを 0 において 3 0 分間攪拌する。攪拌が終了したら、これが塩基性 p H に達するまで 6 M N a O H を加えることによって反応を終了させる。粗製の生成物を D C M で抽出する。インドリン I I I 2 . 9 0 g ( 収率 = 1 0 0 % ) を黄色がかったオイルとして得る。

H P L C - M S : 純度 9 9 . 9 % 、  $M + 1 = 1 5 0$

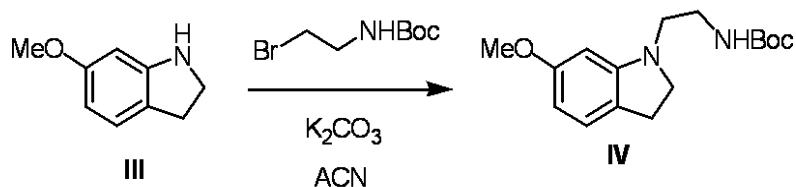
## 【0048】

( 参照例 2 )

20

インドリン類 I V を得るための一般的手順

## 【化 9】



ダイアグラム 7

30

インドリン I I I 0 . 6 7 g ( 4 . 9 9 m m o l ) をアセトニトリル 1 5 m L 中に溶解させる。臭素誘導体 2 . 0 1 g ( 8 . 9 8 m m o l ) 及び炭酸カリウム 1 . 8 6 g ( 1 3 . 4 7 m m o l ) を加える。これを 8 0 において 1 2 時間加熱する。これを冷まし、低圧下において溶媒を除去する。水 5 0 m L 及び D C M 5 0 m L を加え、有機相を抽出する。有機相に無水硫酸マグネシウムを投入して乾燥し、ろ過する。これを蒸発させてインドリン I V 6 2 9 m g ( 収率 = 4 3 % ) を黄色がかったオイルを得る。

H P L C - M S : 純度 9 9 . 9 % 、  $M + 1 = 2 9 3$

## 【0049】

40

( 参照例 3 )

脱保護されたインドリン V を得るための一般的手順

## 【化 10】



ダイアグラム 8

10

インドリン I V 0.25 g (0.85 mmol) を DCM 5 mL 中に溶解させる。TFA 0.69 mL (8.5 mmol) を加える。これを室温において 2 時間攪拌する。低圧力下において溶媒を除去する。こうして得られた残留物を DCM 中に懸濁させ炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄する。有機相に無水硫酸マグネシウムを投入して乾燥し、ろ過する。これを蒸発させてアミン V 160 mg (収率 = 100%) を黄色がかったオイルとして得る。

HPLC - MS : 純度 99.9%、 $M + 1 = 193$

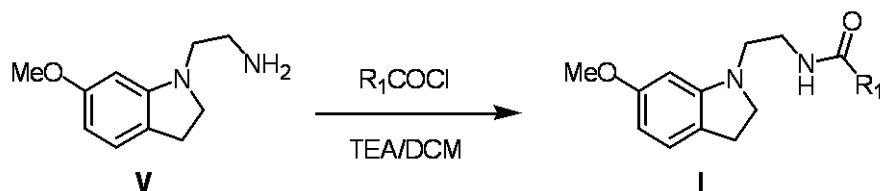
## 【0050】

(参照例 4)

インドリン I を得るための一般的手順

20

## 【化 11】



ダイアグラム 9

30

アミン V 160 mg (0.85 mmol) を無水 DCM 20 mL 中に溶解させる。トリエチルアミン (TEA) 0.339 mL (2.436 mmol) をゆっくり加え、続いて対応する酸塩化物 0.93 mmol もゆっくり加える。室温において 2 時間 30 分攪拌する。1 N の HCl 5 mL を加え、これを 10 分間攪拌する。有機相を分離して乾燥する。これを乾燥するまで蒸発させて対応するアミド I を得る。

$R_1 = CF_3$  に対する例 : 220 mg (収率 = 90%) が得られる

HPLC - MS : 純度 94%、 $M + 1 = 289$

## 【0051】

こうして得られた化合物は次の表 3 に詳細が記載されている。

40

【表 3】

表 3

例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	LCMS 純度 (%)	M+1
1	Me	H	H	H	Me	96	235
2	Et	H	H	H	Me	92	249
3	cPr	H	H	H	Me	100	261
4	CF <sub>3</sub>	H	H	H	Me	94	289

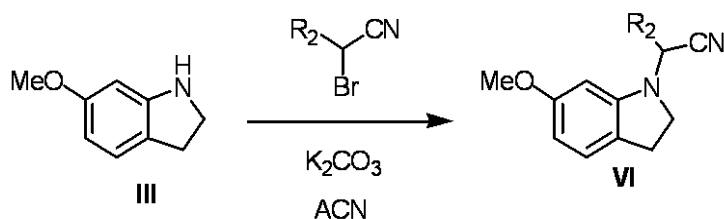
10

【0052】

(参照例 5)

インドリン V I を得るための一般的手順

【化 1 2】



ダイアグラム 10

20

インドリン I I I 0.51 g (3.4 mmol) をアセトニトリル 10 mL 中に溶解させる。臭素誘導体 0.59 mL (16.8 mmol) 及び炭酸カリウム 1.41 g (10 mmol) を加える。これを 80 °C において 12 時間加熱する。これを冷まして溶媒を低圧下において除去する。水 50 mL 及び DCM 50 mL を加えて有機相を抽出する。有機相に無水硫酸マグネシウムを投入して乾燥し、ろ過する。こうして得た残留物をカラムクロマトグラフィーによって溶離液としてヘキサン / 酢酸エチルを使用して精製する。インドリン V I 0.27 mg (収率 = 39%) を黄色がかったオイルとして得る。

30

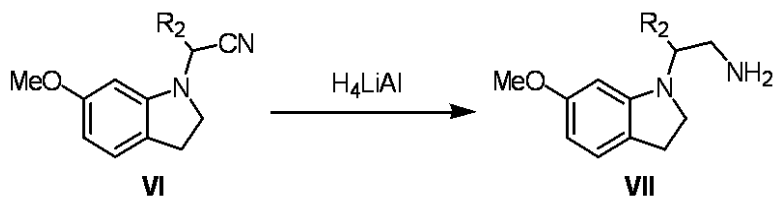
HPLC-MS: 純度 99.9%、M + 1 = 203

【0053】

(参照例 6)

インドリン V I I を得るための一般的手順

【化 1 3】



ダイアグラム 11

40

アイスバス中の窒素雰囲気下において水素化リチウムアルミニウム 76 mg (2 mmol)

50

1) を無水 THF 5 mL 中に溶解させる。インドール VI 0.27 g (1.33 mmol) の溶液を THF 5 mL に滴加する。これを 0 において 1 時間攪拌し、アイスバスから取り出し、再度室温において 1 時間攪拌する。水及び 1 N の NaOH を塩基性の pH に至るまで加える。セライト (登録商標) 上に形成されたアルミナをろ過する。ろ液を DCM で抽出する。有機相に無水硫酸マグネシウムを投入して乾燥し、ろ過する。インドリン VII 0.21 mg (収率 = 78%) を黄色がかったオイルとして得る。

HPLC-MS: 純度 99.9%、 $M+1 = 207$

【0054】

合成における最後のステップは、上記の酸塩化物とのカップリングに相当する。したがって、本発明は  $R_2$  がメチルである特定のケースに相当するこの部分群の化合物の一例を提供する。詳細を表 4 に示す。

10

【表 4】

表 4

例	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$	LCMS 純度 (%)	$M+1$
5	Me	Me	H	H	Me	94	249

【0055】

$R_3$  が水素以外である場合も手順は同じである (表 5)。

20

【表 5】

表 5

例	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$	LCMS 純度 (%)	$M+1$
6	Me	H	Me	H	Me	95	249

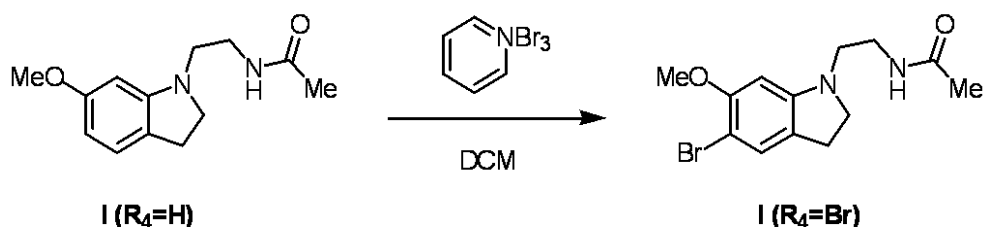
【0056】

(参照例 7)

臭素化されたインドリン I を得るための一般的手順

30

【化 14】



ダイアグラム 12

40

出発化合物 1 70 mg (0.30 mmol) を DCM 10 mL 中に溶解させ、過臭素酸ピリジニウム 96 mg (0.30 mmol) を加える。これを室温において 1 時間攪拌する。反応粗生成物を蒸発させ、これをフラッシュクロマトグラフィーによって DCM / MeOH を溶離液として使用して精製する。I ( $R_5 = Br$ ) として同定された黄色オイル 80 mg (収率 = 85%) を得る。

HPLC-MS: 純度 96%、 $M+1 = 314$

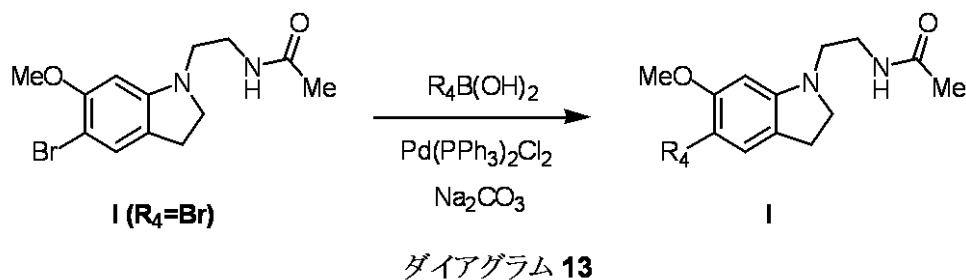
【0057】

(参照例 8)

化合物 I を得るための一般的手順

50

## 【化 15】



10

臭素化されたアミド I 0.15 g (0.48 mmol) をジメトキシエタン 20 mL 中に溶解させ、これを不活性アルゴン雰囲気下でパージする。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムのスパチュラ先端分量を加え、対応するボロン酸 0.86 mmol 及び炭酸ナトリウム 0.86 mmol の水 1 mL 中溶液 0.43 mL も加える。75 で 3 時間撹拌する。冷却して、水 100 mL を加える。DCM 50 mL で抽出する。有機相を乾燥し、ろ過して蒸発させる。こうして得た残留物を逆相分取クロマトグラフィーによってアセトニトリル/水を溶離液として使用して精製する。こうしてタイプ I の生成物を黄色がかったオイルの形態として得る。

20

## 【0058】

こうして得られた化合物の詳細を次の表 6 に示す。

【表 6】

表 6

例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	LCMS 純度 (%)	M+1
7	Me	H	H	Br	Me	96	314
8	Me	H	H	4- ピリジル	Me	92	312
9	Me	H	H	pH	Me	100	311

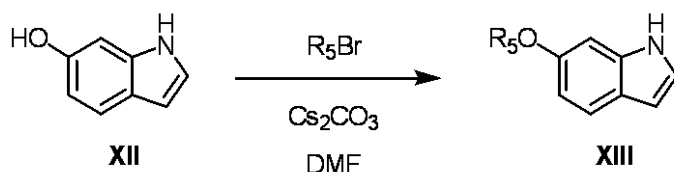
30

## 【0059】

(参照例 9)

O-アルキル化されたインドリン X I I I を得るための一般的手順

## 【化 16】



40

6-ヒドロキシインドール X I I (2.85 g、21 mmol) を DMF 50 mL 中に溶解させる。炭酸セシウム 7.67 g (23 mmol) 及び対応するハロゲン化された誘

50

導体 2.3 mmol を加える。これを 80 において 2 時間加熱する。冷却して、反応粗製物をろ過する。低圧下において乾燥するまで蒸発させて DCM 中に溶解させる。1 N の NaOH で洗浄する。有機相を分離し、ろ過して蒸発させる。こうして XIII 誘導体を固体形態で得る。

$R_6 = PhCH_2CH_2CH_2$  である場合の例：3.10 g を得る（収率：59 %）。

HPLC - MS：純度 99.9 %、 $M + 1 = 251$

【0060】

タイプ XIII の化合物はここからはダイアグラム 1 において記載された反応に従う。

【0061】

こうして得られた化合物の詳細を次の表 7 に示す。

10

【表 7】

表 7

例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	LCMS 純度 (%)	M+1
10	Me	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	325	93
11	cPr	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	351	100
12	Et	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	339	100
13	Me	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	339	95
14	Pr	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	368	91
15	Et	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	353	92
16	cPr	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	365	91
17	CF <sub>3</sub>	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	393	98
18	Me	H	H	H	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	353	98

20

30

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2008/064389

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D209/08 C07D401/04 A61K31/404 A61K31/4439 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95/17405 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; NORTH PETER CHARLES [GB]; CARTER MALCOLM CLIVE [ ]) 29 June 1995 (1995-06-29) cited in the application pages 3-4 examples 1-7 claim 1	1-7
A	US 5 677 328 A (TAKAKI KATHERINE S [US] ET AL) 14 October 1997 (1997-10-14) columns 1-2 table 1 claims 9,10	1-7
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* 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 document 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 citation or other special reason (as specified) "O" 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the international search report
15 January 2009		23/01/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Seitner, Irmgard

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2008/064389

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 276 051 A (LESIEUR DANIEL [FR] ET AL) 4 January 1994 (1994-01-04) cited in the application columns 1,6-7 examples 1,13 claims 10,11 -----	1-7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/064389

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9517405	A	29-06-1995	AP 535 A	16-09-1996
			AU 684877 B2	08-01-1998
			AU 1274395 A	10-07-1995
			CA 2179402 A1	29-06-1995
			EP 0736028 A1	09-10-1996
			IL 112097 A	15-06-1998
			IS 4244 A	23-06-1995
			JP 9507057 T	15-07-1997
			US 5633276 A	27-05-1997
			ZA 9410056 A	18-10-1995
US 5677328	A	14-10-1997	NONE	
US 5276051	A	04-01-1994	AT 130604 T	15-12-1995
			AU 649864 B2	02-06-1994
			AU 2095092 A	18-02-1993
			CA 2075876 A1	14-02-1993
			DE 69206214 D1	04-01-1996
			DE 69206214 T2	04-07-1996
			DK 527687 T3	09-04-1996
			EP 0527687 A2	17-02-1993
			ES 2083123 T3	01-04-1996
			FR 2680366 A1	19-02-1993
			GR 3018819 T3	30-04-1996
			JP 2521396 B2	07-08-1996
			JP 6199784 A	19-07-1994
			NZ 243919 A	27-09-1994
			ZA 9206093 A	15-11-1993

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/22 (2006.01)		A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)		A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)		A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)		A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)		A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/04 (2006.01)		C 0 7 D 401/04	

(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,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,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,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100102897

弁理士 池田 幸弘

(74)代理人 100097870

弁理士 梶原 斎子

(74)代理人 100140556

弁理士 新村 守男

(74)代理人 100114719

弁理士 金森 久司

(74)代理人 100143258

弁理士 長瀬 裕子

(74)代理人 100124969

弁理士 井上 洋一

(74)代理人 100163485

弁理士 渡邊 義敬

(72)発明者 ファルコ、ホセ

スペイン国、バルセロナ、グラン ヴィア デ レス コルツ カタラネス 2 2 8

(72)発明者 パロマー、アルベルト

スペイン国、バルセロナ、アルメリア、ヌメロ 2 3

(72)発明者 ググリエッタ、アントニオ

スペイン国、モリンズ デ レイ、マグダレナ コルコル 1 6

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC12 DD06 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA06

ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA66 ZA70 ZC35 ZC41

4C204 CB03 EB01 FB16 GB25