

(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2012-500807

(P2012-500807A)

(43) 公表日 平成24年1月12日 (2012.1.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 07 D 471/04 (2006.01)	C 07 D 471/04 1 1 2 Z	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	4 C 0 6 5
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2011-524124 (P2011-524124)
 (86) (22) 出願日 平成21年6月19日 (2009.6.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年4月8日 (2011.4.8)
 (86) 国際出願番号 PCT/AT2009/000244
 (87) 国際公開番号 W02010/022412
 (87) 国際公開日 平成22年3月4日 (2010.3.4)
 (31) 優先権主張番号 A1315/2008
 (32) 優先日 平成20年8月25日 (2008.8.25)
 (33) 優先権主張国 オーストリア (AT)
 (31) 優先権主張番号 PCT/AT2008/000458
 (32) 優先日 平成20年12月17日 (2008.12.17)
 (33) 優先権主張国 世界知的所有権機関 (WO)

(71) 出願人 510163927
 55 ファルマ ドラッグ ディスカバリ
 ー アンド ディベロップメント アーゲ
 ー
 オーストリア共和国 アー ー 1 0 1 0 ウ
 ィーン, ヨーゼフスプラッツ 6, パライ
 ス パルフィ
 (74) 代理人 230104019
 弁護士 大野 聖二
 (74) 代理人 100106840
 弁理士 森田 耕司
 (74) 代理人 100105991
 弁理士 田中 玲子
 (74) 代理人 100119183
 弁理士 松任谷 優子

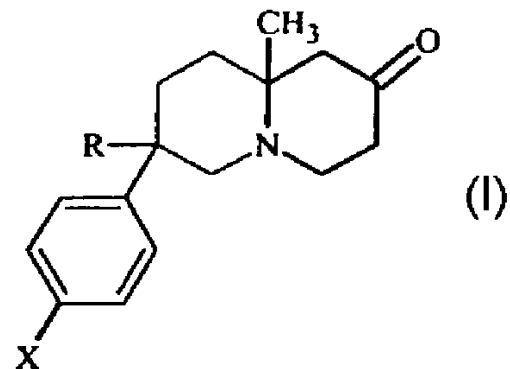
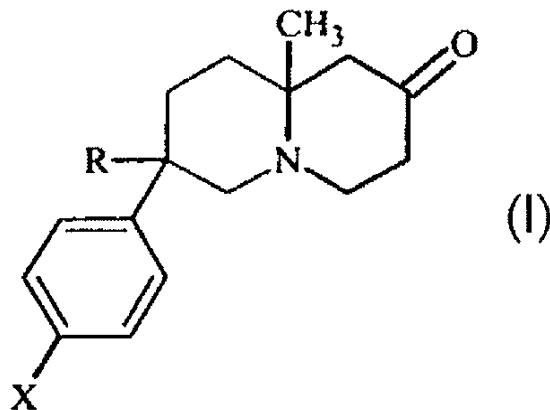
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗糖尿病治療用オクタヒドロキノリジン

(57) 【要約】

本発明は、以下の式 (I)

【化 1】



[式中、X = H、F ; R = メチル、エチル、n プロピル、n ブチル]

を有する、医薬用途のためのオクタヒドロキノリジンに関する。

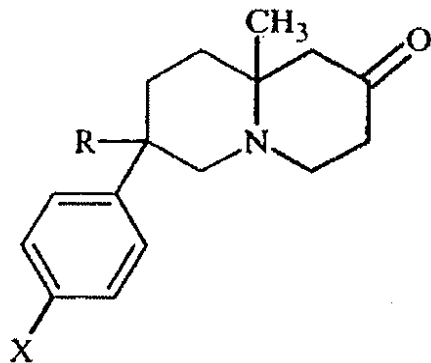
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】

式 I



10

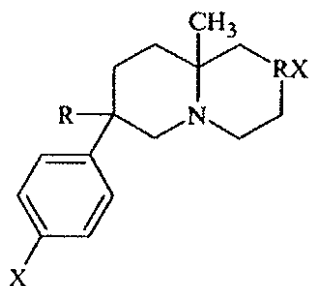
[式中、X = H、F ; R = メチル、エチル、n プロピル、n ブチル]
 のオクタヒドロキノリジノン。

【請求項 2】

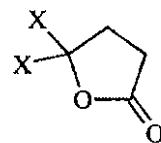
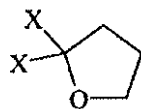
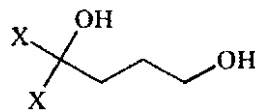
式 I I

【化 2】

式 I I :



RX =



30

[式中、X = H、F ; R = メチル、エチル、n プロピル、n ブチル]
 のオクタヒドロキノリジン。

【請求項 3】

原薬として式 I または I I の化合物を含有する医薬組成物。

40

【請求項 4】

糖尿病の治療または予防のための医薬組成物の製造のための、請求項 2 および 3 に記載の式 I または I I の化合物の使用。

【請求項 5】

高脂血症の治療または予防のための医薬組成物の製造のための、請求項 2 および 3 に記載の式 I または I I の化合物の使用。

【請求項 6】

糖尿病性脂質異常症の治療または予防のための医薬組成物の製造のための、請求項 2 および 3 に記載の式 I または I I の化合物の使用。

【請求項 7】

50

メタボリックシンドロームの治療または予防のための医薬組成物の製造のための、請求項 2 および 3 に記載の式 I または I I の化合物の使用。

【請求項 8】

肥満症の治療または予防のための医薬組成物の製造のための、請求項 2 および 3 に記載の式 I または I I の化合物の使用。

【請求項 9】

代謝機能不全に関連する疾患の治療または予防のための医薬組成物の製造のための、請求項 2 および 3 に記載の式 I または I I の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、医薬用途 (pharmaceutical use) のためのオクタヒドロキノリジンおよびオクタヒドロキノリジンの合成の中間体に関する。これらのオクタヒドロキノリジンは、糖尿病およびその合併症の治療または予防のための、高脂血症の治療または予防のための、糖尿病性脂質異常症の治療のための、メタボリックシンドロームの治療または予防のための、代謝機能不全と関連する疾患の治療のための、肥満症または肥満症関連疾患の治療のためのものである。本発明はまた、ヒトまたは動物における前記の疾患または症候群の治療または予防の改善を目的として、これらの化合物を単独で、またはその他の薬物もしくは化合物と組み合わせて含む医薬組成物およびキットも含む。

【背景技術】

20

【0002】

糖尿病は、高血糖症およびグルコース代謝の乱れを特徴とする慢性疾患である。高血糖症は、グルコース低下ホルモンインスリンの欠乏症または、代償するには不十分なレベルのインスリン分泌を伴うインスリンの効果に対する末梢組織の抵抗性に起因する。糖尿病の 2 つの主要な形態：1 型および 2 型糖尿病がある。1 型糖尿病は、膵臓のインスリン産生細胞の永久破壊をもたらす自己免疫疾患である。通常、1 型糖尿病は、青年期の間に現れ、注射による外因性インスリンで治療されない限り、命を危うくするものである。2 型糖尿病は、主に、末梢のインスリン抵抗性、相対的インスリン欠乏症および発症時の軽度の高血糖症を特徴とする代謝障害である。1 型糖尿病とは対照的に、2 型糖尿病は、診断の前に、何年も気づかずに進行し得る。2 型糖尿病の危険因子として、肥満症、年齢、2 型糖尿病を患う一等親血縁者、妊娠糖尿病の病歴、高血圧症および高トリグリセリド血症が挙げられる。インスリン抵抗性および 2 型糖尿病の発生を推し進める最もよく見られる因子は、ライフスタイルと関連しており、主な危険因子は肥満症である。2 型糖尿病を患う患者の約 90% が、過体重または肥満である。脂肪量の増大、特に、過剰の腹部脂肪が、インスリン抵抗性を引き起こし、インスリン抵抗性が膵臓細胞にインスリンを産生するよう強く要求することとなり、膵臓の消耗のために、インスリン産生が年齢とともに衰え、明白な糖尿病の発生につながる。先進国では、2 型糖尿病は、すべての糖尿病の約 90% を示す。

30

参照：非特許文献 1

【0003】

40

糖尿病は、世界中で増大しつつある健康の負担である。全世界的に最も一般的な疾患の 1 種であり、先進国では主な死亡原因に入っている。現在、糖尿病を患う人の数が最も多いと推定される 3 つの国は、インド、中国および米国である。糖尿病を患う人の数は、すでに極めて高いが、その数は、驚くべき速度で増大し続けている。世界的規模の糖尿病の有病率は、2000 年から 2030 年の間に 2 倍になると予想されている (2000 年に 2.8% および 2030 年には最小で 4.4%)。糖尿病を患っている人の総数は、2000 年の 1 億 7100 万人から 2030 年には、少なくとも 3 億 6600 万人へ増大すると予測されており、最大の相対的増大は、中東、アフリカおよびインドにおける途上国において予測される。おそらくは、環境的危険因子の変化による 1 型糖尿病における顕著な増大もあるが、「糖尿病の蔓延」は、主に 2 型糖尿病を患う患者の数の増大によって起こ

50

る。これは、人口増加、加齢、都市化ならびに肥満症および運動不足の有病率の増大による。世界の一部の地域では、過体重（肥満度指数（Body Mass Index）、 $BMI > 25$ ）および肥満症（ $BMI > 30$ ）は、高脂肪および高タンパク質食の過剰消費を含む急速な文化および社会的変化と関連して流行的割合にまで増大した。この病気の流行の人的および経済的費用は膨大である。糖尿病有病率および糖尿病と関連している心血管疾患の体重と関連する増大は、今世紀を通して最も重大な公衆衛生上の懸念であると予想され、莫大な財政負担につながるであろう。現在、糖尿病の年次直接医療費は、少なくとも1530億ドルから2860億ドルの間であると推定されている。このような発展の観点から、食事および行動の変化ならびに薬理学的アプローチを含めた有効な介入が大いに必要とされている。

10

参照：非特許文献2；非特許文献3

【0004】

治療計画の確立によって、糖尿病患者は、短期間の間ほぼ通常の生活が可能であるが、疾患の長期の存在は、経時的に、組織、特に神経および血管の深刻な損傷につながる。結果として起こる糖尿病の後期合併症として、冠動脈および末梢血管疾患、脳血管疾患、糖尿病性神経障害、糖尿病性足病変、腎症および網膜症が挙げられる。これは、身体障害の累積する割合および死亡率の増大を引き起こす。ほとんどすべての発展した社会で、糖尿病は、失明、腎不全および下肢切断の主な原因の中にランクされており、糖尿病治療に費やす金額の約半分は、合併症を管理する費用に使われる。糖尿病が合併症につながる機序は、十分に理解されていないが、多くの研究によって、血糖の早期の厳密な制御を目的とする強力な治療が、合併症の罹患率および重篤度を低減させることが明確に裏付けられてきた。早期の強い介入は初期費用を増大させるが、合併症に起因する長期の人的および経済的費用は減少する。これは、早期のライフスタイルへの介入についてだけでなく、早期の薬物療法について、また血糖の正常に近い調節の所望の目標レベルの決定についての論理的根拠を強調する。結果として、血糖管理のさらなる改善および最適化に寄与する任意の新規薬物または薬物の組合せが、後期合併症を防ぎ、糖尿病の医学的および経済的負担を減少させる有益なツールである。

20

参照：非特許文献4；非特許文献5；非特許文献6

【0005】

1型および2型糖尿病の両方とも、医学的に証明された治癒はなく、したがって、治療の主な目的は、合併症からの罹患率および死亡率の低下である。これは、経時的なグルコース調節のための有益な読み取りパラメータとして HbA_{1c} を用いる高血糖症の有効な治療によって達成され得る。1型糖尿病では、外因性インスリンを用いる治療は必須であり、従って、血糖管理の改善は、主に、より精緻なインスリン注射投与計画（regimens）によって達成される。2型糖尿病は、慢性の、進行性の疾患であり、その病態生理は、1型糖尿病のものよりも患者間でより著しく異なる。これは、2型糖尿病の予防、診断的スクリーニングおよび治療のための多目的な戦略を示唆する。ライフスタイル管理、血圧管理、心血管リスク保護および糖尿病合併症スクリーニングに加えて、医薬品が、治療および結果を最適化するために必要とされる。これに関連して、種々の経口薬が、2型糖尿病の治療のために利用可能である。これらの薬物は、種々の作用機序によって血糖に影響を及ぼす。国際糖尿病財団（International Diabetes Foundation）からの2型糖尿病の世界的ガイドラインに従って、治療法の推奨は以下のとおりである：インスリン感作ピグアナイドメトホルミンは、2型糖尿病の経口治療の第一選択薬である。その主要な効果は、肝臓でのグルコース生産を減少させることによって血糖を低下させることである。メトホルミンが血糖濃度を十分に管理することができない場合、スルホニル尿素および/またはPPAR α アゴニストが加えられるべきである。スルホニル尿素は、インスリン分泌を増強するが、PPAR α アゴニスト（チアゾリジンジオン）は、インスリンに対する筋肉、脂肪および肝臓の感受性を高める。さらなる治療選択肢として、 α -グルコシダーゼ阻害剤、エクセナチド、グリニドまたはブラムリンチドがある。 α -グルコシダーゼ阻害剤は、小腸における多糖の消化速度を低下させ、これが腸

30

40

50

からのグルコース吸収を遅延させ、食後血漿グルコース濃度を低下させる。グリニドは、スルホニル尿素と同様にインスリン分泌を刺激するが、半減期がより短い。エクセナチド（グルカゴン様ペプチド1アゴニスト）は、グルコース媒介性インスリン分泌を増強し、プラムリンチド（アミリンアゴニスト）は胃内容排出を遅くし、グルカゴン産生を阻害する。薬物およびライフスタイル介入が血糖管理を維持できない場合、インスリン治療が疾患発症の後期で必要である。

参照：非特許文献7；非特許文献8

【0006】

2型糖尿病は、患者間の変動する病態生理は別として、血糖を経時的に悪化させる進行性の疾患である。単剤療法は、4人の患者のうちおよそ3人で血糖の目標を達成できないので、大部分の患者に、経時的に2種以上の医薬が必要となり、ほとんどの場合、異なる作用機序を持つ薬物の組合せが最良の治療の成功に出会うこととなる。それにもかかわらず、ほとんどの個々の患者にとって、いくつかの組合せの多数の医薬が、依然として、血糖レベルを達成および維持して、最適な健康管理状態を提供することができず、このことが、新規のより良好な薬物が継続して必要であることを際立たせる。血糖コントロールにおける治療標的に関する満足できない能力は別として、多数のグルコース低下薬の処方は、有害作用に関する懸念によって制限されている。2型糖尿病の経口治療の第一選択薬に推奨されるメトホルミンは、比較的耐性良好である。メトホルミンの最もよくある有害作用は、胃腸の問題であるが、メトホルミンはまた、極めて稀ではあるが極めて危険な有害作用として、乳酸アシドーシスとも関連している。胃腸の問題は、2型糖尿病の他のクラスの薬物について、はるかに多く見られる。グルコシダーゼ阻害剤、エクセナチドまたはプラムリンチドを服用している患者の少なくとも3分の1は、胃腸副作用に苦しめられており、これが治療の中断の原因になることが多い。胃腸の作用は、スルホニル尿素およびグリニドに関しては問題ではないが、これらの薬物は、インスリン分泌を誘導することによって作用し、極端な場合には、命を脅かすような低血糖症のリスクをはらんでいる。最後に、最初に、その好都合なインスリン感作作用機序のために高い期待をもたらししたチアゾリジンジオンは、体液貯留を誘導することを示し、最近、心筋梗塞および心血管に起因する死亡の危険を増大する疑いがあるとされた。したがって、治療目的の達成における満足できない有効性、頻繁な問題のある有害作用および多くの場合には、高い費用が、2型糖尿病の現在の医薬品治療選択肢における解決していない問題である。2型糖尿病の憂慮すべき疫学の観点から入手可能な医薬品ツールを考慮すると、良好な治療係数、すなわち、有害作用あたりの有効性の改善された関係を有する新規薬物が緊急に必要なことは明らかである。

参照：非特許文献8；非特許文献9

【0007】

新規グルコース低下剤の探索では、早期前臨床試験および特性決定は、通常、糖尿病状態に類似する代謝の異常性を有するげっ歯類系統の研究に基づいている。このような動物では、グルコースホメオスタシスに、通常、食後の血糖およびグルコース溶液の投与後の血糖の増加を判定する糖負荷試験（GTT）が課せられる。GTTでは、グルコースを、静脈内に（IVGTT）、腹腔内に（IPGTT）または経口的に（OGTT）投与してよく、最後のもの（the latter）が最も生理的なアプローチである。2型糖尿病のモデルとして最も頻繁に使用されるげっ歯類として、血糖の増加が、遺伝的欠陥、食事介入または毒性薬剤の投与によるものであるようなものが挙げられる。特定のアプローチは各々、利点および制限を有する。よく用いられる遺伝的モデルは、過食および重篤な肥満症を引き起こす遺伝子欠陥に苦しめられているラットおよびマウスである（例えば、ZDFラット、db/dbマウス）。これらの動物では、極めて重篤なインスリン抵抗性が、高血糖症の発生の背景にある駆動力であり、したがって、それらは、インスリン感作によって作用するいくつかの薬剤に対して極めて反応性である。これは、2型糖尿病を有する過度に肥満の患者の状態と合理的に類似するが、インスリン抵抗性の優勢により、このようなモデルにおいて、インスリン感作以外の機序によって作用する薬物のグルコース低下作用を

示すことが困難になることが多い。その他の広く使用されるモデルとして、インスリン産生細胞を破壊する薬剤（ストレプトゾトシン、アロキサ）を注射されたげっ歯類があり、適切に投与されると、相対的インスリン欠乏症を引き起こす。しかし、このモデルは、2型糖尿病の重要な特徴である主要なインスリン抵抗性の要素を欠く。食餌性モデル（dietary model）、特に、極めて高い脂肪含量（高脂肪食、HFD）を給餌された動物は、広まっている過体重患者における2型糖尿病の発病をより良好にシミュレートする。これらのモデルは、代謝の乱れの程度は制限されたままであるので、2型糖尿病の発生の初期段階とのみ比較可能である。HFD誘導性のグルコースホメオスタシスの乱れの程度に関して系統差があり、例えば、C57/BLマウスは、HFD誘導性の代謝の乱れに対して他の系統よりも感受性がある。乱れの程度および特徴はまた、食餌組成によって調節できる。通常、HFDは、約60%（カロリーの）の脂肪含量を有し、脂肪を取りすぎているヒトに匹敵する割合の炭水化物およびタンパク質を含む。代替HFDは、炭水化物をほとんど完全に含まず、これは、より短い期間内に、より重篤な代謝結果につながるという利点を有するが、肥満患者における状態をあまり適切には模倣しない。

10

参照：非特許文献10；非特許文献11；非特許文献12

【0008】

要約すれば、前記の最先端の糖尿病治療の妨げを克服するために使用できる化合物、化合物の組合せおよび治療に対する満たされていない必要性が依然としてある。本発明はこれら、ならびにその他の重要な目的を対象とする。

【0009】

驚くべきことに、本発明の範囲内に、新規置換オクタヒドロキノリジンの、上記の治療分野における薬物としての治療上の使用は、その個々の化学的性質、特に、その置換パターンに決定的に依存するということを示すことができる。したがって、骨格の枠組みにおいて化学的に同様であっても、構造における特定の変化が、種々のオクタヒドロキノリジン誘導体の医薬的有用性に劇的な変化をもたらす。これとして、それだけには限らないが、例えば、立体化学に関する構造変化、骨格上の置換基の位置およびその空間特性、置換基の酸性/塩基性特性、特定の位置への芳香族または非芳香族基の組み込みおよびオクタヒドロキノリジン骨格と連結している種々の置換基の構造的柔軟性が挙げられる。

20

【0010】

これまでに公開されたオクタヒドロキノリジン〔特許文献1；非特許文献13〕と比較して、本明細書において発明された新規化合物は、糖尿病および前記の疾患の治療をターゲットとした動物モデルにおいて証明される生物活性において相当な優位性を示す。これらの利点として、例えば、それだけには限らないが、優れた用量-活性関係および/または薬理学的特性またはマウス糖尿病モデルにおいて急性毒性が全くないこともしくは大幅に減少することおよび/またはげっ歯類もしくは非げっ歯類動物モデルにおいて好ましくない有害作用プロファイルが全くないこともしくは大幅に減少することが挙げられる。動物モデルにおいて有害作用を示す化合物は、通常、臨床開発から除外され、したがって、糖尿病および関連疾患のヒト治療における使用にはそれらは適していない。

30

【0011】

本発明において開示される化合物によって、それだけには限らないが、糖尿病および関連疾患の治療または予防のための新規オクタヒドロキノリジンの合成のために使用される新規中間体を使用する新規合成法が可能となる。特に、糖尿病治療において今までに例のないその特定の作用様式のために、オクタヒドロキノリジンは、最新の抗糖尿病薬治療の治療上の利益を大きく妨害する副作用のない、その治療的優位性を伝える。これとして、それだけには限らないが、今日までに、例えば：グルコシダーゼ阻害剤またはエクセナチドのようなグルカゴン様ペプチド1（GLP-1）模倣物の治療上の使用の経過において観察されるような腸の副作用；インスリンおよび/またはスルホニル尿素のようなインスリン分泌薬の使用に関して考証される命を脅かす低血糖症；ビッグアニドを用いて治療される患者が患う可能性がある、危険な乳酸アシドーシス；ジペプチジルペプチダーゼIVの阻害によって作用する最新の薬物、例えば、グリプチンの望ましくない胃腸または免疫

40

50

調節副作用として知られる副作用が挙げられる。

【 0 0 1 2 】

従って、本発明に開示される化合物は、前記の治療上の使用において予測されない、相当な進歩を示す。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 3 】

【 特許文献 1 】 W O 2 0 0 7 / 0 5 0 8 0 2 A (Adolor Corp [US], Dolle Roland E [US], Le Bourdonnec Bertrand [US], 2 0 0 7 年 5 月 3 日)

【 非特許文献 】

10

【 0 0 1 4 】

【 非特許文献 1 】 Report of World Health Organisation: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. WHO/IDF consultation, WHO, Geneva, 2006

【 非特許文献 2 】 Zimmet P, Alberti KG M M, Shaw J: Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 414, 782-787, 2001

【 非特許文献 3 】 Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes, estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 27, 1047-1053, 2004

【 非特許文献 4 】 DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, N Engl J Med 329, 977-986, 1993

20

【 非特許文献 5 】 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352, 837-853, 1998

【 非特許文献 6 】 UK Prospective Diabetes Study Group, UKPDS: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 352, 854-865, 1998

【 非特許文献 7 】 International Diabetes Foundation, Clinical Guidelines Task Force: Global guideline for type 2 diabetes, 2005. www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf

30

【 非特許文献 8 】 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 29, 1963-1972, 2006

【 非特許文献 9 】 Nissen SE, Wolski K: Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 356, 2457-2471, 2007

40

【 非特許文献 1 0 】 Surwit RS, Kuhn CM, Cochrane C, McCubbin JA, Feinglos MN: Diet-induced type II diabetes in C57BL/6J mice. Diabetes 37, 1163-1167, 1988

【 非特許文献 1 1 】 Winzell MS, Ahren B: The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. Diabetes 53 (Suppl 3), S215-219, 2004

【 非特許文献 1 2 】 Burcelin R, Crivelli V, Dacosta A, Roy-Tirelli A, Thorens B: Heterogeneous metabolic adaptation of C57BL/6J mice to high-fat diet. Am J Physiol 282, E834-E842, 2002

【 非特許文献 1 3 】 Kubo H. et al., Biol. Pharm. Bull. 23(9), 1114-1117 (2000)

【 発明の概要 】

50

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は、概して、置換オクタヒドロキノリジン誘導体、これらの化合物を含有する医薬組成物およびその医薬的使用方法を対象とする。

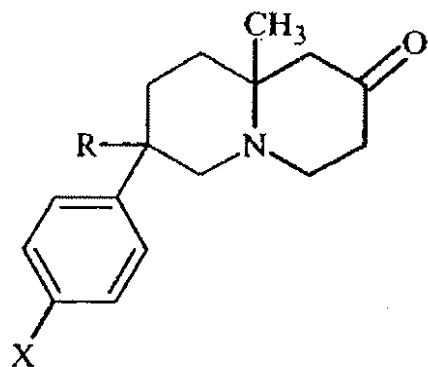
【0016】

一態様では、本発明は、式 I のオクタヒドロキノリジンを対象とする。

【0017】

【化 1】

式 I



10

20

【0018】

[式中、X = H、F；R = メチル、エチル、nプロピル、nブチル]

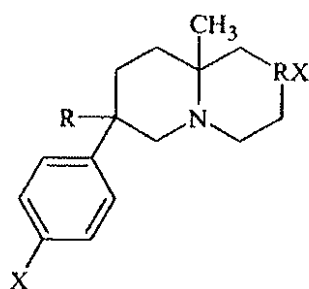
【0019】

別の態様では、本発明は、式 I I のオクタヒドロキノリジンを対象とする。

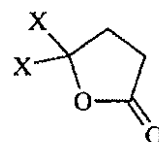
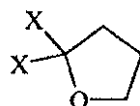
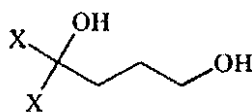
【0020】

【化 2】

式 I I :



RX =



30

40

【0021】

[式中、X = H、F；R = メチル、エチル、nプロピル、nブチル]

【0022】

本発明のさらなる態様は、原薬 (drug substance) として式 I または I I の化合物を含有する医薬組成物である。

【0023】

さらに、本発明の態様は：

糖尿病の治療または予防のための医薬組成物の製造のための式 I または I I の化合物の使用；

50

高脂血症の治療または予防のための医薬組成物の製造のための式 I または I I の化合物の使用；

糖尿病性脂質異常症の治療または予防のための医薬組成物の製造のための式 I または I I の化合物の使用；

メタボリックシンドロームの治療または予防のための医薬組成物の製造のための式 I または I I の化合物の使用；

肥満症の治療または予防のための医薬組成物の製造のための式 I または I I の化合物の使用

および

代謝機能不全と関連する疾患の治療または予防のための医薬組成物の製造のための式 I または I I の化合物の使用である。

10

【 0 0 2 4 】

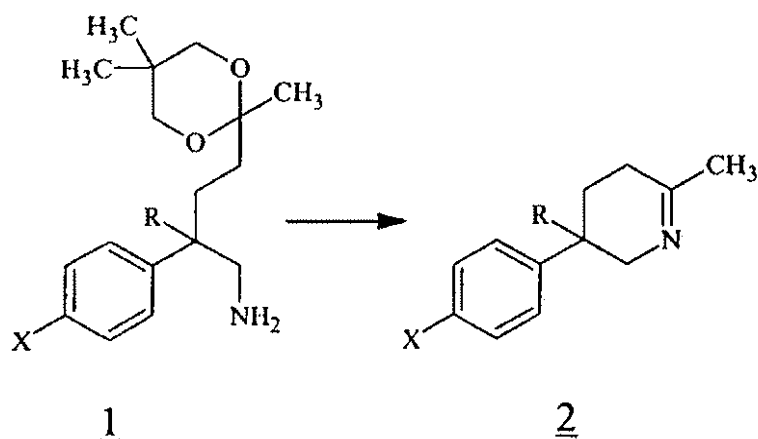
さらなる実施態様では、本発明は、ラセミ化合物として新規ケタール 1 の調製方法（スキーム A）を対象とし、鏡像異性体または部分濃縮鏡像異性体混合物を、Frank D. King, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 447-453 (1986) の手順と同様の公知の一連の一般的な反応に従って調製する。それらをさらに、それぞれのイミン 2、それぞれの鏡像異性体、ジアステレオマーまたは立体異性を示す混合物に移行させる（transferred）。

【 0 0 2 5 】

【化 3】

スキーム A

20



30

【 0 0 2 6 】

[式中、X = H、F；R = メチル、エチル、n プロピル、n ブチル]

【 0 0 2 7 】

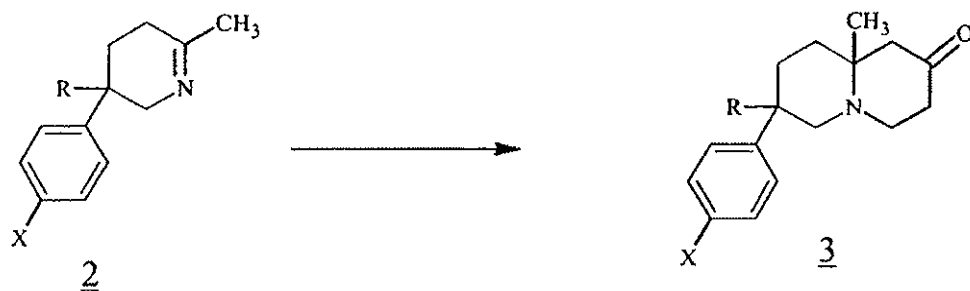
なおさらなる実施態様では、本発明は、化学的前駆体として 2 を使用するような方法に従って、オクタヒドロキノリジノン 3、そのそれぞれの鏡像異性体、ジアステレオマーまたは立体異性を示す混合物を調製する方法を対象とする。

40

【 0 0 2 8 】

【化 4】

スキーム B



10

[式中、X = H、F ; R = メチル、エチル、n プロピル、n ブチル]

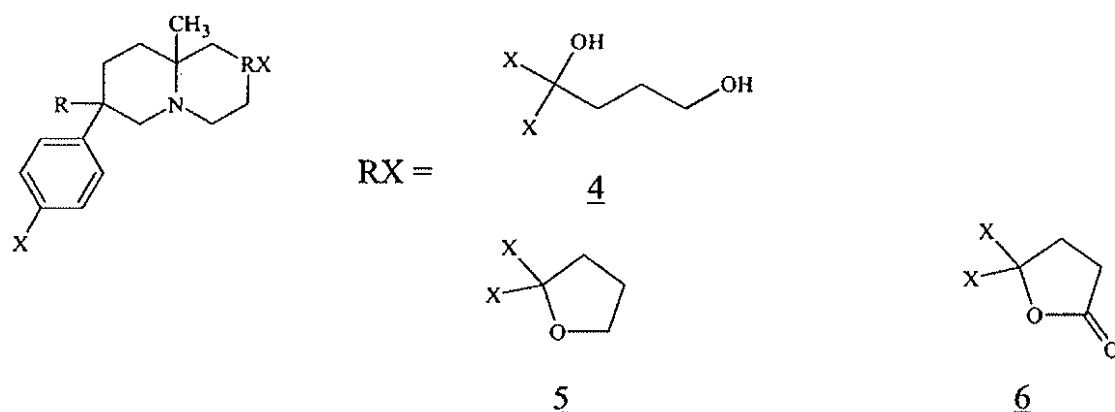
【 0 0 2 9 】

さらなる実施態様では、本発明は、上記の治療分野において糖尿病および関連疾患の治療のためのスキーム C の混合物または純粋化合物として使用される、オクタヒドロキノリン、そのそれぞれのジアステレオマーまたは鏡像異性体を対象とする。

【 0 0 3 0 】

【化 5】

スキーム C



20

30

[式中、X = H、F ; R = メチル、エチル、n プロピル、n ブチル]

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 1 】

調製方法および実施例

特に断りのない限り、以下の材料および溶媒が使用されている：HPLC：アセトニトリル (ACN) LC - MS 等級 (Fluka) ; 水、LC - MS 等級 (Fluka) ; ギ酸、puriss. p. a. (LC - MS 用溶出添加剤、Fluka) ; 化学反应用乾燥溶媒 (dry solvents) : モレキュラーシーブで乾燥させたジクロロメタン (DCM) , puriss. H₂O 0.005 % (Fluka)

40

【 0 0 3 2 】

特に断りのない限り、抽出および / またはカラムクロマトグラフィーには以下の材料および溶媒が使用されている：シクロヘキサン (CyclH)、トルエン (Tol) : Normapur (VWR Prolabo) ; 酢酸エチル (EtOAc)、ジクロロメタン (CH₂Cl₂)、ジエチルエーテル (Et₂O) : GPR Rectapur (VWR Prolabo) ; シリカゲル 60、0.06 ~ 0.2 mm (Merck)

【 0 0 3 3 】

特に断りのない限り、化学反応には以下の試薬が使用されている：3 - ブテン - 2 - オ

50

ン、99% (Aldrich) ; 硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) , purum p. a . .、無水 > 99% (Fluka) ; 炭酸水素ナトリウム (NaHCO_3) (Fluka) ; 無水硫酸マグネシウム (MgSO_4) , puriss. p. a . .、乾燥剤、98% (KT) (Fluka) ; 炭酸ナトリウム (Na_2CO_3)、purum、98.0% (T) (Fluka) ; 酢酸、purum 99% (Fluka) ; 塩酸 (HCl)、puriss. p. a . .、ACS 試薬、ヒューム、37% (Sigma - Aldrich) ; トリエチルアミン (TEA)、puriss. p. a . .、99.5% (GC) (Aldrich) ; メタンスルホニルクロリド、99.7% (Aldrich) ; クロクロム酸ピリジニウム (PCC)、98% (Aldrich) ; テトラヒドロフラン中の (1, 3 - ジオキサン - 2 - イルエチル) マグネシウムブロミド溶液 0.5 M (Aldrich) ; 水素化ホウ素ナトリウム (Aldrich) ;

【0034】

特に断りのない限り、反応生成物は、HPLC / MS によって同定および / または特性決定されている。計測手段 : SCL - 10Avp、コントローラー ; DGU - 20A5、脱気装置 (degasser) 、FCV - 10ALvp、低圧勾配混合ユニット、LC - 10ADvp ポンプ、SIL 10ADvp ; オートサンプラー、SPD - M10Avp、PDA 検出器、LCMS 2010A MS 検出器 (Shimadzu) ; Smart Mix、350 μl 混合チャンバーを備えた勾配ミキサー (Knauer) ; N_2 LCMS 1、窒素発生装置 (Claind) ; E2M28、2 段階ロータリー真空ポンプ (Edwards) ; ソフトウェア : Lab Solutions - LCMSolution バージョン 3.41 (Shimadzu) ; サンプル調製 : サンプルを秤量し、アセトニトリルに溶解し、アセトニトリル / 水 (0.1% ギ酸を含む) = 9 : 1 中、0.5 ~ 0.05 mg / ml の濃度で 1 ml の最終容量に希釈する。注入容量を、0.5 μg サンプルの注入を達成するように調整する (1 ~ 10 μl) 。溶媒 : 溶媒 A : 0.1% ギ酸を含む水、溶媒 B : 0.1% ギ酸を含むアセトニトリル

【0035】

反応生成物および立体異性体を、以下の方法を適用し、HPLC / MS によって、注入後の分での相対保持時間 (RTT) を用いて特性決定した。検出されるイオンは、基準ピーク (100%) に対するパーセント強度で与えられる。HPLC / MS 方法 A : カラム : Security Guard Cartridge Polar - RP 4 x 2.0 mm を備えた Synergi 4 μ Polar - RP 80A 150 x 2.0 mm (Phenomenex Inc.) ; フロー : 0.5 ml / 分 ; 直線勾配 (%A は、100% に対する相違) : 10% B で開始、10 分で 100% B、次いで、100% B で 5 分間維持、次いで、1 分で 10% B、次いで、10% B で 7 分平衡化 ; 総実施時間 : 23 分 ; PDA 検出器 : 波長 : 190 ~ 600 nm、サンプリング速度 : 1.56 Hz、MS 検出器 : イオン化モード : ESI 陽性、マスレンジ : 150 ~ 600 \pm 0.5 m / z ; スキャンスピード : 500 amu / 秒 ; 検出器電圧 : 1.25 kV ; 熱遮断温度 : 200 ; CDL 温度 : 250 ; 霧化ガスフロー (nebulizing gas flow) : 1.5 L / 分 ; 乾燥ガス圧 : 0.1 MPa ; HPLC / MS 方法 B : カラム : Security Guard Cartridge Polar - RP 4 x 2.0 mm を備えた Synergi 4 μ Polar - RP 80A 150 x 2.0 mm (Phenomenex Inc.) ; フロー : 0.5 ml / 分 ; 直線勾配 (%A は、100% との相違) : 10% B で開始、50% B まで 10 分、次いで、2 分で 100% B、次いで、100% B で 10 分間維持、次いで、3 分で 10% B、次いで、10% B で 10 分間平衡化 ; 総実施時間 : 35 分 ; PDA 検出器 : 波長 : 190 ~ 600 nm、サンプリング速度 : 1.56 Hz、MS 検出器 : イオン化モード : ESI 陽性、マスレンジ : 150 ~ 600 \pm 0.5 m / z ; スキャン速度 : 500 amu / 秒 ; 検出器電圧 : 1.25 kV ; 熱遮断温度 : 200 ; CDL 温度 : 250 ; 霧化ガスフロー : 1.5 L / 分 ; 乾燥ガス圧 : 0.1 MPa

【0036】

特に断りのない限り、RT は、室温または周囲温度を表し、通常、20 ~ 25 の間に

ある。

【0037】

3, 6 - ジメチル - 3 - フェニル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン 2 a および 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 6 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン 2 b の調製

それぞれ、2 - メチル - 2 - フェニル - 4 - (2, 5, 5 - トリメチル - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン 1 a または 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 4 - (2, 5, 5 - トリメチル - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン 1 b を、Frank D. King, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 447-453 (1986) の手順と同様の公知の一連の一般的な反応に従って調製する。室温で、4 % HCl に 1 b を溶解し、反応混合物を 1 時間攪拌する。反応混合物を、ジエチルエーテルで抽出し、水相を炭酸水素ナトリウムを用いてアルカリ性にし、CH₂Cl₂ を用いて抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空蒸発乾固させると、粗 3, 6 - ジメチル - 3 - フェニル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン 2 a が得られ、これをさらなる精製を行わずに使用した。

10

HPLC / MS 方法 A : 2 a : RTT = 6.3 [ms : 188 (M + H⁺)]

【0038】

7, 9 a - ジメチル - 7 - フェニルオクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 2 - オン 3 a および 7 - (4 - フルオロフェニル) - 7, 9 a - ジメチルオクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 2 - オン 3 b の調製

20

それぞれ、粗 3, 6 - ジメチル - 3 - フェニル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン 2 a または 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 6 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン 2 b を、酢酸に溶解し、2.3 当量の 3 - ブテン - 2 - オンを加える。反応混合物を 50 ° で 24 時間攪拌した後、トルエンで希釈し、溶媒を 40 ° 、減圧下で除去する。得られたシロップを飽和炭酸ナトリウム溶液および CH₂Cl₂ に分配し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空蒸発乾固させる。粗生成物をスタート - スポット (start - spot) 濾過 (SiO₂; シクロヘキサン / 酢酸エチル = 9 / 1) によって精製し、シクロヘキサンから結晶化させると、それぞれ、7, 9 a - ジメチル - 7 - フェニルオクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 2 - オン 3 a または 7 - (4 - フルオロフェニル) - 7, 9 a - ジメチルオクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 2 - オン 3 b が得られる。

30

HPLC / MS 方法 A : 3 a : Isomere A : RTT = 6.7 [ms : 258.2 (M + H⁺) ; Isomere B : RTT = 6.9 [ms : 258.2 (M + H⁺)] ; 3 b : Isomere A : RTT = 6.9 [ms : 276.2 (M + H⁺) ; Isomere B : RTT = 7.1 [ms : 276.2 (M + H⁺)]

【0039】

7 - フェニル - 2 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 7, 9 a - ジメチルオクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 2 - オール 4 a および 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 7, 9 a - ジメチルオクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 2 - オール 4 b の調製

40

乾燥 DEE (dry DEE) に 7 - (4 - フルオロフェニル) - 7, 9 a - ジメチルオクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 2 - オン 3 b を溶解し、1.2 当量の (1, 3 - ジオキサン - 2 - イルエチル) マグネシウムブロミド溶液を加え、反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌する。反応混合物を NH₄Cl 溶液を用いてクエンチし、Et₂O を用いて抽出する。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空蒸発乾固させる。生成物を HCl 5 % 水溶液に溶解し、室温で一晩攪拌する。反応混合物を水で希釈し、固体の炭酸ナトリウム (pH 11) を用いてアルカリ性にし、CH₂Cl₂ を用いて抽出する。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空蒸発乾固させる。生成物をメタノールに溶解し、0 に冷却し、10 当量の水素化ホウ素ナトリウムを加えた。室温で 2 時間後、反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ入れ、CH₂Cl₂ で抽出する。有機相を MgS

50

O₄で乾燥させ、濾過し、真空蒸発乾固させる。

HPLC / MS方法B : 4 b : R T T = 8 . 7 [m s : 3 3 6 . 2 (M + H ⁺)]

【 0 0 4 0 】

7' , 9 a' - ジメチル - 7' - フェニルデカヒドロ - 3 H - スピロ [フラン - 2 , 2' - キノリジン] 5 a および 7' - (4 - フルオロフェニル) - 7' , 9 a' - ジメチルデカヒドロ - 3 H - スピロ [フラン - 2 , 2' - キノリジン] 5 b の調製

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 7 , 9 a - ジメチルオクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 2 - オル 4 b を乾燥ジクロロメタン 2 当量に溶解する。トリエチルアミンおよび 1 . 1 当量のメタンスルホニルクロリドを加える。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、飽和炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出する。有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空蒸発乾固させる。粗生成物を、スタート - スポット濾過 (SiO₂、1 % トリエチルアミンを含む、シクロヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) によって精製すると、7' , 9 a' - ジメチル - 7' - フェニルデカヒドロ - 3 H - スピロ [フラン - 2 , 2' - キノリジン] 5 b が得られる。

HPLC / MS方法B : 5 b : R T T = 1 1 . 6 [m s : 3 1 8 . 2 (M + H ⁺)]

【 0 0 4 1 】

7' , 9 a' - ジメチル - 7' - フェニルデカヒドロ - 5 H - スピロ [フラン - 2 , 2' - キノリジン] - 5 - オン 6 a および 7' - (4 - フルオロフェニル) - 7' , 9 a' - ジメチルデカヒドロ - 5 H - スピロ [フラン - 2 , 2' - キノリジン] - 5 - オン 6 b の調製

乾燥 D E E に、7 - (4 - フルオロフェニル) - 7 , 9 a - ジメチルオクタヒドロ - 2 H - キノリジン - 2 - オン 3 b を溶解し、1 . 2 当量の (1 , 3 - ジオキサン - 2 - イルエチル) マグネシウムプロミド溶液を加え、反応混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌する。反応混合物を NH₄Cl 溶液を用いてクエンチし、Et₂Oを用いて抽出する。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し真空蒸発乾固させる。生成物を、HCl 5 % 水溶液に溶解し、室温で一晩攪拌する。反応混合物を水で希釈し、固体の炭酸ナトリウム (pH 1 1) を用いてアルカリ性にし、CH₂Cl₂を用いて抽出する。生成物を、アセトンに溶解し、1 0 当量の PCC を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌する。溶媒を蒸発させた後、残渣を水および CH₂Cl₂ に分配し、有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空蒸発乾固させる。残渣を、1 % TEA を含有する Cy c l H / E t O A c (1 : 1) の混合物に再溶解し、酸化アルミニウムで濾過すると、6 b が得られる。

HPLC / MS方法A : 6 b : R T T = 7 . 5 [m s 3 3 2 . 2 (M + H ⁺)]

【 0 0 4 2 】

生物学的方法

以下に記載および表 1 に列挙されるすべての動物実験は、オーストリアの法律および優良実験動物管理の原則に従って実施した。表 1 に示されるデータは、例えば、Charles River Lab . (U S A) の繁殖用施設から購入される、市販の雄のマウスを使用して得られている。雄の C 5 7 B L / 6 マウスを、7 ~ 3 0 週齢で使用し、実験前の定義された絶食期間を除き、標準的な実験室用固形飼料の食餌 (k g / k g : < 1 0 % 粗脂肪) および水を自由に食べさせた。それらは、室温、1 2 h / 1 2 h 明暗サイクルで維持した。

【 0 0 4 3 】

表 1 に列挙された生成物の抗糖尿病活性を、一般医に公知の手順と同様に、マウスにおいて経口糖負荷試験で評価した。マウスを 8 ~ 1 2 時間絶食させ、その後、経口糖負荷試験を実施した。生物学的方法のために、表 1 に列挙された生成物を、1 ~ 2 % 酢酸を含有する 0 . 5 % カルボキシメチルセルロース中に溶解または懸濁した。各マウスを、表 1 に列挙される生成物を用い、経口の胃管栄養法によって処置した。各試験実施において、試験生成物を投与されない対照群を並行して調べた。対照群には、1 ~ 2 % 酢酸を含有する同量の 0 . 5 % カルボキシメチルセルロース溶液 (ビヒクル) を投与した。T = - 4 5 分の表 1 に列挙される生成物またはビヒクルの投与に、4 5 分後、T = 0 分で、グルコー

10

20

30

40

50

ス溶液 (3 g / k g) の胃管栄養法による経口投与を続けた。表 1 に列挙された生成物またはビヒクルの投与の直前、グルコース投与の直前、場合によっては T = 3 0 分および / または T = 9 0 および / または T = 1 5 0 で、尾の先端の穿刺によって血液を採取した。ヒト糖尿病においてよく使用されるように、ポータブルグルコメーターを使用して血糖を測定した。

【 0 0 4 4 】

各動物について、T = 0 分で測定されたレベルを超える T = 分での血糖の増分を算出した。処理群およびビヒクル群の増分の平均値を比較した (通常の群の大きさ n = 6 ~ 1 0 匹のマウス) 。ビヒクルに対して表 1 に列挙される生成物によって導かれる減少パーセントを、グルコース低下活性の読み取りパラメータとした。表 1 に列挙されるように、1 の効果は、ビヒクル群に対する、所定の時点 T = 分での増分血糖の 1 5 % を超える低減を意味する。

生成物の抗糖尿病効果は、マウスにおける糖負荷試験において評価されたとおりに表 1 に列挙される。

【 0 0 4 5 】

【 表 1 】

表 1

エントリー 番号	生成物番号	生成物用量 (mg/kg)	化合物投与の 時点 (分)	グルコース測 定の時点 (分)	抗糖尿病 活性
1	3a	90	-45	30	1
2	3b	90	-45	30	1
3	5a	90	-45	90	1
4	5a	90	-45	150	1
5	5a	22.5	-45	30	1
6	5b	45	-45	30	1
7	6b	45	-45	30	1

10

20

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/AT2009/000244

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D455/02 C07D405/06 A61K31/4375 A61P3/04		
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, WPI Data, 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.
A	WO 2007/050802 A (ADOLOR CORP [US]; DOLLE ROLAND E [US]; LE BOURDONNEC BERTRAND [US]; G0) 3 May 2007 (2007-05-03) pages 13,125, paragraph 22; example 1	1-9
E	WO 2009/076693 A1 (55PHARMA DRUG DISCOVERY & DEV [AT]; ADORJAN IMMANUEL [AT]; BAUER LEONH) 25 June 2009 (2009-06-25) the whole document	1-9
<input 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
5 January 2010		12/01/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bourghida, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/AT2009/000244

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007050802 A	03-05-2007	AU 2006306126 A1	03-05-2007
		CA 2628790 A1	03-05-2007
		EP 1940412 A2	09-07-2008
		US 2009221562 A1	03-09-2009
		US 2007105863 A1	10-05-2007
WO 2009076693 A1	25-06-2009	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 0 7 D 491/20 (2006.01) C 0 7 D 491/20 C S P
A 6 1 K 31/438 (2006.01) A 6 1 K 31/438

(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, MK, 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, CL, 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, PE, 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 100114465

弁理士 北野 健

(74)代理人 100156915

弁理士 伊藤 奈月

(72)発明者 アドリアン, イマニユエル

オーストリア共和国 アー - 3 4 3 0 タルン, ユーデナウアーヴェーク 1 0 / 2

(72)発明者 バウアー, レオンハルト

オーストリア共和国 アー - 1 0 1 0 ウィーン, ショッテンリング 1 7 / 1 1 アー

(72)発明者 フローベル, クラウス

ドイツ連邦共和国 4 2 1 1 3 ヴッパータール, ポール - エーリッヒ - シュトラッセ 9

(72)発明者 フルンシン, クレメンス

オーストリア共和国 アー - 1 0 2 0 ウィーン, ホーフェンダーガッセ 3 / 1 2

F ターム(参考) 4C050 AA04 BB07 CC07 DD07 EE01 FF02 GG01 GG03 HH01

4C065 AA03 BB09 CC01 DD01 EE02 HH02 JJ01 KK02 KK04 LL04

LL05 PP01 QQ02

4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA70 ZC33

ZC35

【要約の続き】

【選択図】なし