

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4588444号
(P4588444)

(45) 発行日 平成22年12月1日(2010.12.1)

(24) 登録日 平成22年9月17日(2010.9.17)

(51) Int. Cl.		F I	
C 0 7 D 4 8 7 / 0 8	(2006. 01)	C O 7 D 4 8 7 / 0 8	C S P
A 6 1 K 3 1 / 4 0 7	(2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 0 7	
A 6 1 K 3 1 / 4 3 9	(2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 3 9	
A 6 1 P 1 / 0 4	(2006. 01)	A 6 1 P 1 / 0 4	
A 6 1 P 1 / 0 8	(2006. 01)	A 6 1 P 1 / 0 8	

請求項の数 8 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-523742 (P2004-523742)	(73) 特許権者	591019645 ニューロサーチ、アクティーゼルスカブ NEUROSEARCH A/S デンマーク国バレルupp、ペデルストルブ ベイ、93
(86) (22) 出願日	平成15年7月24日(2003.7.24)	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(65) 公表番号	特表2005-536522 (P2005-536522A)	(74) 代理人	100092244 弁理士 三原 恒男
(43) 公表日	平成17年12月2日(2005.12.2)	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實
(86) 国際出願番号	PCT/DK2003/000510	(72) 発明者	ペータース・ダン デンマーク国、バレルupp、ペデルストル ブベイ、93、ニューロサーチ・アクティ ーゼルスカブ
(87) 国際公開番号	W02004/011468		
(87) 国際公開日	平成16年2月5日(2004.2.5)		
審査請求日	平成18年6月14日(2006.6.14)		
(31) 優先権主張番号	PA200201143		
(32) 優先日	平成14年7月26日(2002.7.26)		
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		

最終頁に続く

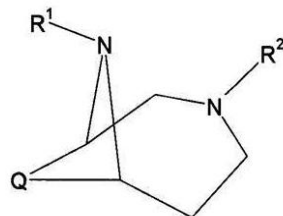
(54) 【発明の名称】 ジアザビシクロノナン及びーデカン誘導体並びにこれをオピオイドレセプターリガンドとして使用する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I)

【化1】



(I)

{ 式中、

Q は -CH₂-CH₂- 又は -CH₂-CH₂-CH₂- であり、R¹ 及び R² のうちの1つは -CH₂-CH=CH-R³ 又は -CH₂-C C-R³ であり、この際 R³ はフェニルであり、

そして

R¹ 及び R² のうちの他方は -CO-R⁴ であり、この際 R⁴ はアルキルである。 }

で表わされる化合物、そのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はその薬

学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

Q が $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

Q が $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である、請求項1記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 及び R^2 のうちの 1 つが $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^3$ (式中、 R^3 はフェニルである。) である、請求項 1-3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 5】

R^4 がメチル又はエチルである、請求項1-4のいずれか1つに記載の化合物。

10

【請求項 6】

(±)-1-[9-(3-フェニル-アリル)-3,9-ジアザ-ビシクロ[4.2.1]ノン-3-イル]-プロパン-1-オン;

(±)-1-[10-(3-フェニル-アリル)-3,10-ジアザ-ビシクロ [4.3.1]デシ-3-イル]-プロパン-1-オン;

(±)-1-[3-(3-フェニル-アリル-3,9-ジアザビシクロ[4.2.1]ノン-9-イル)-プロパン-1-オン;

又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩である、請求項1 記載の化合物。

【請求項 7】

20

請求項1- 6 のいずれか1つに記載の化合物又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩の治療上有効な量を、少なくとも 1 種の薬学的に許容し得るキャリアー、賦形剤又は希釈剤と共に含む薬学的調合物。

【請求項 8】

請求項1- 6 のいずれか1つに記載の化合物又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩を、ヒトを含めた哺乳類の疾患又は障害又は病態の治療、予防又は緩和用薬学的調合物の製造に使用する方法であって、該疾患又は障害又は病態が、痛み、術後痛、慢性痛、癌性痛、神経障害性痛、陣痛及び分娩時の痛み、薬物嗜癖、麻薬中毒、コカイン中毒、アルコール依存症、過敏性腸症候群、便秘、悪心、嘔吐、掻痒性皮膚病、アレルギー性皮膚炎、アトピー、摂食障害、アヘン剤過量服用、うつ病、喫煙、性機能障害、ショック、発作、脊髄損傷、又は頭部外傷である、上記使用する方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オピオイドレセプターリガンドとして有用な新規のジアザ-ビシクロノナン及び -デカン誘導体に関する。更に、詳しくは本発明は、 μ オピオイドレセプターリガンドとして有用な化合物を提供する。

【0002】

別の局面で、本発明はこれらの化合物を治療法に、たとえば痛みの治療法に使用する方法及び本発明の化合物を含む薬学的調合物に関する。

40

【背景技術】

【0003】

多くの種類のオピオイドレセプターが存在する。これらの種類は、種々のオピオイドリガンドに対するその親和性及びその細胞及び組織 (organ) 分布の点で異なる。更に、異なる種類は、異なる生理学的作用を提供すると考えられるが、作用並びに分布の実質上の重複がある。3つの異なる種類のオピオイドレセプターは確認されている：ミュー (μ)、デルタ (δ) 及びカッパ (κ) オピオイドレセプター。これらの3つのオピオイドレセプタータイプは、鎮痛効果を生じるオピオイドリガンドの作用部位である。しかしながら、阻害される痛みの種類及び第二作用はそれぞれのレセプターの種類と共に変化する。 μ

50

レセプターは、一般に痛みの軽減、及び薬物又はその他の化学物質依存、たとえば嗜癖又はアルコール依存症に最初に関連するレセプターとしてみなされている。レセプターは挙動作用に関与することが明らかである。しかし、及びレセプターも無痛覚を調節することができる。

【0004】

オピオイドレセプターそれぞれは、オピエートと結合した場合、そのタイプのレセプターにしかない特有の生物学的応答を引き起こす。オピエートが1種以上のレセプターを活性化する場合、それぞれのレセプターに対する生物学的応答は影響を受け、それによって副作用を生じる。オピエートが特定かつ選択的でなくなればなくなるほど、オピエートの投与によって、増大した副作用を生じる機会はますます多くなる。

10

【0005】

モルフィン（これは強いオピオイド鎮痛剤である。）は、 μ オピオイドレセプター（アゴニスト活性）に作用することによって強い痛みに対して効果を示すのに、その副作用が問題である。それはたとえば吐き気、及び幻覚及び狂気を含む神経学的徴候である。更に、モルфинは重大な問題を引き起こす精神的依存を生じる。その他の副作用は呼吸障害、耐性、身体依存能（physical dependence capacity）、及び突然生じる禁断症候群であって、これらは中枢神経レセプターとの非特異相互作用によって引き起こされる。

【0006】

特許文献1には、鎮痛活性を有する3,9ジアザ-ピシクロ [3.3.1] ノナン誘導体が記載されている。

20

【0007】

特許文献2には、 δ オピオイドレセプターに対する選択的リガンドが記載されている。

【特許文献1】国際特許出願（WO）第01/60823号明細書

【特許文献2】国際特許出願（WO）第01/72303号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

発明の要旨

本発明の目的は、オピエートレセプターに作用する新規化合物を提供することである。

30

【0009】

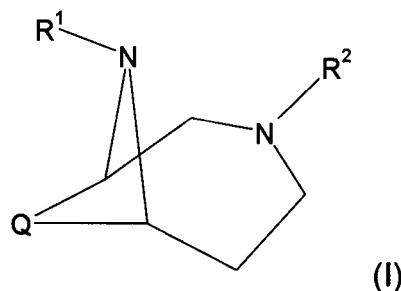
本発明の別の目的は、通常の末梢に作用する鎮痛薬に関与する、望まれない副作用を實質上回避する化合物を提供することである。別の目的は、 μ オピオイドレセプターに選択的に結合する化合物を提供することである。

【0010】

その第一の局面で、本発明は一般式 I、

【0011】

【化1】



40

【0012】

（式中、Q、 R^1 及び R^2 は上記に定義された通りである。）

50

で表わされる化合物、そのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0013】

その第二の局面で、本発明は本発明の化合物又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩の治療上有効な量を、少なくとも1種の薬学的に許容し得るキャリアー、賦形剤又は希釈剤と共に含む薬学的調合物を提供する。

【0014】

別の局面で、本発明は、本発明の化合物又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩を、ヒトを含めた哺乳類の疾患又は障害又は病態の治療、予防又は緩和用薬学的調合物の製造に使用する方法であって、該疾患又は障害又は病態がオピオイドレセプターのリモジュレーションに反応することを特徴とする、上記使用する方法を提供する。

10

また、別の局面で、本発明はヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態 -----この疾患、障害又は病態はオピオイドレセプターのリモジュレーションに反応する ----- を治療、予防又は緩和する方法であって、当該方法がこれを必要とする上記動物生体に、本発明の化合物、又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩の治療上有効な量を投与する工程を含む、上記治療、予防又は緩和する方法に関する。

【0015】

本発明のその他の目的は、下記の詳細な説明及び実施例から当業者に明らかである。

20

【課題を解決するための手段】

【0016】

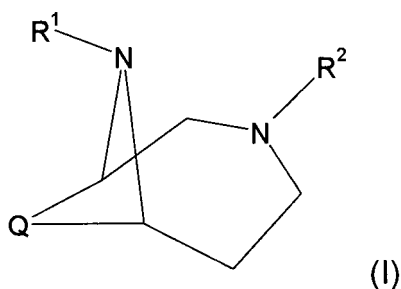
発明の詳細な説明

ジアザピシクロノナン及び-デカン誘導体

その第一の局面で、本発明は一般式 I、

【0017】

【化2】



30

【0018】

{ 式中、

Q は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、

R^1 及び R^2 のうちの1つは $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^3$ 又は $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}-\text{R}^3)$ であり、

40

この際 R^3 はアリール又はヘテロアリールであり、

このアリール及びヘテロアリールは、場合によりハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル及びアルキニルより成る群から選ばれた置換基1個以上によって置換されている、

そして

R^1 及び R^2 のうちの他方は $-\text{CO}-\text{R}^4$ であり、

この際 R^4 はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、又はアリールアルキルである。 }

50

で表わされる化合物、そのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0019】

一般式 I で表わされる化合物のある実施態様において、Q は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である。

【0020】

一般式 I で表わされる化合物の第二の実施態様において、Q は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である。

【0021】

一般式 I で表わされる化合物の第三の実施態様において、 R^1 及び R^2 のうちの 1 つは $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^3$ (式中、 R^3 は上記に定義された通りである。) である。また別の実施態様において、 R^1 及び R^2 のうちの 1 つは $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^3$ (式中、 R^3 は上記に定義された通りである。) である。また別の実施態様において、 R^1 及び R^2 のうちの 1 つは $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}-\text{R}^3)$ (式中、 R^3 は上記に定義された通りである。) である。

10

【0022】

一般式 I で表わされる化合物の別の実施態様において、 R^3 は場合により置換されたアリール、たとえば場合により置換されたフェニルである。具体的な実施態様において、 R^3 はフェニルである。

【0023】

一般式 I で表わされる化合物の具体的な実施態様において、 R^1 及び R^2 のうちの 1 つは $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^3$ (式中、 R^3 フェニルである。) である。

【0024】

一般式 I で表わされる化合物のまた別の実施態様において、 R^4 はアルキルである。べつの実施態様において、 R^4 はアリール、たとえばフェニルである。具体的な実施態様において、 R^4 はメチル又はエチルである。

20

【0025】

一般式 I で表わされる化合物の別の実施態様において、Q は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、 R^1 及び R^2 のうちの 1 つは $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^3$ 又は $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}-\text{R}^3)$ (式中、 R^3 はフェニルである。) であり、そして R^1 及び R^2 のうちの他方が $-\text{CO}-\text{R}^4$ (式中、 R^4 はアルキルである。) である。

【0026】

また別の実施態様において、 R^1 は $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^3$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}-\text{R}^3)$ (式中、 R^3 はフェニルである。) であり、そして R^2 は $-\text{CO}-\text{R}^4$ (式中、 R^4 はアルキルである。) である。

30

【0027】

別の実施態様において、 R^1 は $-\text{CO}-\text{R}^4$ (式中、 R^4 はアルキルである。) であり、そして R^2 は $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^3$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}-\text{R}^3)$ (式中、 R^3 はフェニルである。) である。

【0028】

具体的な実施態様において、本発明の化合物は、
 (±)-1-[9-(3-フェニル-アリル)-3,9-ジアザ-ビスクロ [4.2.1]ノン-3-イル]-プロパン-1-オン;
 (±)-1-[10-(3-フェニル-アリル)-3,10-ジアザ-ビスクロ [4.3.1]デシ-3-イル]-プロパン-1-オン;
 (±)-1-[3-(3-フェニル-アリル)-3,9-ジアザ-ビスクロ [4.2.1]ノン-9-イル]-プロパン-1-オン;
 又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許容し得る塩である。

40

【0029】

ここに記載した実施態様 2 種以上のあらゆる組み合わせは、本発明の範囲内であるとみなされる。

【0030】

50

置換基の定義

本発明の範囲において、ハロゲンハフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。

【0031】

アルキルは、炭素原子1～6個を有する直鎖状又は分枝状鎖を示し、これはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル及びヘキシルを含むが、これらに限定されない。メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルが好ましい。

【0032】

シクロアルキルは、炭素原子3～7個を有する環状アルキル基を示し、これはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを含むが、これらに限定されない。

10

【0033】

アルケニルは少なくとも1個の二重結合を含む炭素原子2～6個を有する基を示し、これはエテニル、1,2-又は2,3-プロペニル、1,2-, 2,3-, 又は3,4-ブテニルを含むが、これらに限定されない。

【0034】

アルキニルは少なくとも1個の三重結合を含む炭素原子2～6個を有する基を示し、たとえばエチニル、1,2-又は2,3-プロピニル、1,2-, 2,3-又は3,4-ブチニルを含むが、これらに限定されない。

20

【0035】

アルコキシは“アルキル-O-”基であり、この際アルキルは上記に定義された通りである。

【0036】

シクロアルコキシはO-シクロアルキルを示し、この際シクロアルキルは上記に定義された通りである。

【0037】

シクロアルキルアルキルは上記に定義された通りのシクロアルキル及び上記に定義された通りのアルキルを示し、たとえばシクロプロピルメチルを示す。

【0038】

アミノはNH₂又はNH-アルキル又はN-(アルキル)₂を示し、この際アルキルは上記に定義された通りである。

30

【0039】

アリールは炭素環状芳香族環系、たとえばフェニル又はナフチル(1-ナフチル又は2-ナフチル)を示す。

【0040】

本発明の範囲において、ヘテロアリールは5-又は6-員のヘテロ環状単環状基、たとえば以下のものに限定されないが、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、イソチアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,5-オキサジアゾール-3-イル、1,2,5-オキサジアゾール-4-イル、1,2,5-チアジアゾール-3-イル、1,2,5-チアジアゾール-4-イル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-フラニル、3-フラニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル又は6-ピリミジニルを示す。

40

【0041】

薬学的に許容し得る塩

本発明の化合物を、意図される投与に適するすべての形態で提供することができる。適

50

する形態は薬学的に（すなわち生理学的に）許容し得る塩及び本発明の化合物のプロドラッグ形及びプロドラッグ形を含む。

【0042】

薬学的に許容し得る付加塩の例としては、以下のものに限定されないが、非毒性無機-及び有機酸付加塩、たとえば塩酸に由来する塩酸塩、臭化水素酸に由来する臭化水素酸塩、硝酸に由来する硝酸塩、過塩素酸に由来する過塩素酸塩、リン酸に由来するリン酸塩、硫酸に由来する硫酸塩、ギ酸に由来するギ酸塩、酢酸に由来する酢酸塩、アコニチン酸に由来するアコニチン酸塩、アスコルビン酸に由来するアスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸に由来するベンゼンスルホン酸塩、安息香酸に由来する安息香酸塩、ケイヒ酸に由来するケイヒ酸塩、クエン酸に由来するクエン酸塩、エンボン酸(embonic acid)に由来するエンボン酸塩、エナンチン酸(enanthic acid)に由来するエナンチン酸塩、フマル酸に由来するフマル酸塩、グルタミン酸に由来するグルタミン酸塩、グリコール酸に由来するグリコール酸塩、乳酸に由来する乳酸塩、マレイン酸に由来するマレイン酸塩、マロン酸に由来するマロン酸塩、マンデル酸に由来するマンデル酸塩、メタンスルホン酸に由来するメタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸に由来するナフタレン-2-スルホン酸塩、フタル酸に由来するフタル酸塩、サリチル酸に由来するサリチル酸塩、ソルビン酸に由来するソルビン酸塩、ステアリン酸に由来するステアリン酸塩、コハク酸に由来するコハク酸塩、酒石酸に由来する酒石酸塩、トルエン-p-スルホン酸に由来するトルエン-p-スルホン酸塩を包含している。この様な塩は従来公知のかつ当該技術分野で記載されている方法で製造することができる。

10

20

【0043】

その他の酸、たとえばシュウ酸 - - これ自体、薬学的に許容し得るとは考えられていない - - は、本発明の化合物及びその薬学的に許容し得る酸付加塩を得る際の間体として有用な塩の製造に適している。

【0044】

本発明の化合物の金属塩はアルカリ金属塩、たとえばカルボキシ基を含有する本発明の化合物のナトリウム塩を包含している。

【0045】

立体異性体

本発明の化合物は(+)-及び(-)形並びにラセミ形(±)で存在することができる。これらの異性体のラセミ化合物及び個々の異性体それ自体は本発明の範囲内にある。

30

【0046】

ラセミ形は公知の方法及び処理で光学対掌体に分割することができる。そのジアステレオマー塩を分離する一つの方法は、光学的に活性な酸を使用し、次いで塩基で処理して光学的に活性アミン化合物を遊離することにある。ラセミ化合物の光学対掌体への他の分割法は、光学的活性なマトリックス上でのクロマトグラフィー法に基づく。本発明のラセミ化合物は、たとえばd-又はl-塩(酒石酸塩、マンデル酸塩、又はシヨウノウスルホン酸塩)の分別結晶によって、その光学的対掌体に分割することができる。

【0047】

本発明の化合物はまた、本発明の化合物と光学的活性に活性化されたカルボン酸、たとえば(+)-又は(-)-フェニルアラニン、(+)-又は(-)-フェニルグリシン、(+)-又は(-)-カンファン酸に由来するカルボン酸とを反応させてジアステレオマーアミドを生成させることによってあるいは本発明の化合物と光学的活性なクロロギ酸塩等々を反応させて、ジアステレオマーカルバミン酸塩を生成させることによって分割することができる。

40

【0048】

別の光学的異性体分割法は技術上公知である。この様な方法は、Jaques J. Collet A, 及び Wilen S, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley 及び Sons, ニューヨーク(1981)中に記載されている。

【0049】

光学活性化合物は、光学活性出発化合物からも製造することができる。

50

【0050】

製造方法

本発明の化合物を、化学合成に通常の方法、たとえば下記実施例に記載する方法によって製造することができる。本発明で記載される方法の出発化合物は公知であるか又は市販化合物から常法で製造することができる。

【0051】

本発明の化合物は、常法で本発明の他の化合物に変えることができる。

【0052】

ここに記載される反応最終生成物を、通常的手段、たとえば抽出、結晶化、蒸留、クロマトグラフィー等によって単離することができる。

10

【0053】

生物学的活性

本発明の化合物は、 μ 、 d 及び k オピオイドレセプターに結合するその能力をたとえば例2に記載されているように調べることができる。

【0054】

オピエートレセプター、特に μ レセプターに結合する化合物は、痛み、術後痛、慢性痛（たとえば癌性痛及び神経障害性痛）、陣痛及び分娩時の痛み、薬物嗜癖（たとえば麻薬中毒及びコカイン中毒）及びアルコール依存症の治療に有用である可能性が高い。

【0055】

更に、オピオイドレセプターに結合する化合物は、過敏性腸症候群、便秘、悪心、嘔吐、掻痒性皮膚病（痒い）、たとえばアレルギー性皮膚炎及びアトピーの治療に有用である可能性も高い。オピオイドレセプターに結合する化合物は、摂食障害、アヘン剤過量服用、うつ病、喫煙、性機能障害、ショック、発作、脊髄損傷及び頭部外傷の治療でも適応してきた。

20

【0056】

したがって、別の局面で、本発明の化合物はオピオイドレセプター、特に μ オピオイドレセプターのリモジュレーションに反応する疾患、障害又は病態の治療、予防又は緩和に有用であると考えられる。

【0057】

具体的な実施態様において、本発明の化合物は、痛み、術後痛、慢性痛、癌性痛、神経障害性痛、陣痛及び分娩時の痛み、薬物嗜癖、麻薬中毒、コカイン中毒、アルコール依存症、過敏性腸症候群、便秘、悪心、嘔吐、掻痒性皮膚病、アレルギー性皮膚炎、アトピー、摂食障害、アヘン剤過量服用、うつ病、喫煙、性機能障害、ショック、発作、脊髄損傷、又は頭部外傷の治療、予防又は緩和に有用であると考えられる。

30

【0058】

別の実施態様において、本発明の化合物は、特に痛み、術後痛、慢性痛、薬物嗜癖、アルコール依存症及び過敏性腸症候群の治療、予防又は緩和に有用であると考えられる。

【0059】

薬学的調合物

もう一つの局面において、本発明は、本発明の化合物の治療上有効な量を含む新規の薬学的調合物を提供する。

40

【0060】

本発明の化合物を治療で使用するにあたり、そのまま化合物として投与することもできるが、有効成分を場合により生理学的に許容し得る塩の形で、1種以上の佐剤、賦形剤、希釈剤、緩衝剤、及び（又は）その他の慣用の薬学的助剤と共に薬学的調合物の形で提供するが好ましい。

【0061】

好ましい実施態様において、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容し得る塩又は誘導体を薬学的に容認されたキャリアー1種以上及び場合により他の治療及び（又は）予防成分と共に含む薬学的調合物を提供する。このキャリアーは、調合物中の他の

50

成分と適合しかつこれに投与される患者に有害でないという意味で“許容し得”なければならない。

【0062】

本発明の薬学的調合物は経口、直腸、気管支、鼻腔、肺、局所（バツカル及び舌下を含めて）、経皮、膣又は腸管外（皮膚 -、皮下 -、筋肉内 -、腹腔内 -、静脈内 -、動脈内 -、脳内 -、眼内注射又は注入）投与に適するものであるか、あるいは粉末及び液体エアゾール投与を含む吸入又はガス注入による又は徐放システムによる投与に適する形のものであってよい。徐放システムの適当な例は、本発明の化合物を含有する固形疎水性ポリマーの半透過性マトリックス-----そのマトリックスは製品の形で、たとえばフィルム又はマイクロカプセルであってよい-----を含む。

10

【0063】

通常の佐薬、キャリアー又は希釈剤と共に、本発明の化合物を、薬学的調合物及びその単位投薬形とすることができる。このような形態は固体、特に錠剤又は充填カプセル、粉末及びペレット形態及び液体、特に水溶液又は非水溶液、懸濁液、エマルジョン、エリキシル又はこれによって充填されたカプセル、経口使用するためのすべての形で、直腸投与様坐剤の形で又は非経口用滅菌注射溶液の形で使用する。この様な薬学的調合物及びその単位投薬形は通常の成分を通常の割合で、別の有効物質又は成分の存在下又は不存在下に含有し、この様な単位投薬形は、有効成分の適する有効量を、使用される、計画された一日投薬範囲に相応して含有することができる。

【0064】

本発明の化合物を、多種の経口及び非経口投薬形で投与することができる。下記の投薬形は、有効成分として本発明の化合物又は本発明の化学物の薬学的に容認された塩のどちらかを含有してよいことは当業者に明らかである。

20

【0065】

本発明の化合物から薬学的調合物を製造することに関して薬学的に容認されたキャリアーは固体又は液体のどちらかである。固形薬剤として粉末、錠剤、丸薬、カプセル、カッシュ、坐剤及び分散可能な顆粒が挙げられる。固形キャリアーは、希釈剤、風味剤、可溶化剤、滑沢剤、沈殿防止剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤又はカプセル化材料として作用してもよい物質1種以上であることができる。

【0066】

粉末中で、キャリアーは微粉碎された固体であって、これは微粉碎された有効成分との混合物中にある。

30

【0067】

錠剤中に、有効成分は適する割合で必要な結合容量を有するキャリアーと混合され、所望の形態と大きさに圧縮される。

【0068】

粉末及び錠剤は有効物質約5又は10～約70%を含有する。適するキャリアーは炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、でんぷん、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ロウ、カカオバター等々である。“製造”なる表現は、キャリアーとしてのカプセル化材料を用いて有効物質を調製することを含み、1個以上のキャリアー含有又は不含で、有効物質が有効物質と結合するあるキャリアーによって囲まれたカプセルを提供する。同様にカッシュ及びロゼンジも含まれる。錠剤、粉末、カプセル、丸薬、カッシュ及びロゼンジを経口投与に適する固形で使用することができる。

40

【0069】

坐剤を製造するために、低融点ロウ、たとえば脂肪酸グリセリド又はカカオバターの混合物を先ず融解し、有効成分をこれ中に均一に攪拌によって分散する。次いで融解された均一な混合物を通常のサイズの型に注ぎ、冷却し、それによって固化する。

【0070】

膣投与に適する製剤を、有効成分に加えて技術上適することが周知であるキャリアーを

50

含有するペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレーとして製造する。

【0071】

液剤としては、溶液、懸濁液及びエマルジョン、たとえば水又は水-プロピレングリコール溶液が挙げられる。たとえば非経口注射液剤をポリエチレングリコール水溶液中の溶液として調製することができる。

【0072】

本発明の化合物を非経口投与（たとえば注射、たとえばボルス注射液又は連続注入による）のために調製し、そして単位投薬形でアンプル、前もって充填された注射器、少量の注入剤中に又は多様な投薬容器中に添加される保存剤と共に存在する。調合物は油状又は水性賦形剤中で懸濁液、溶液又はエマルジョンのような形態をとり、調製剤、たとえば沈殿防止剤、安定剤及び（又は）分散剤を含有することができる。あるいは有効成分は、無菌固体の無菌単離によって得られる粉末形であるか又は適する賦形剤、たとえば発熱性物質不含無菌水で構成されているために、使用前に溶液からの凍結乾燥によって得られる粉末形であってよい。

【0073】

経口使用に適する水溶液を、水中に有効成分を溶解し、所望に応じて適する着色剤、風味剤、安定剤及び増粘剤を加えて製造することができる。

【0074】

経口使用に適する水性懸濁液を、微粉碎された有効成分を水中で粘性物質、たとえば天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、又は他のよく知られた沈殿防止剤と共に分散することによって製造することができる。

【0075】

使用する少し前に、経口投与のために液状形調合物に変えられる固形調合物も挙げられる。この様な液状形として溶液、懸濁液及びエマルジョンが挙げられる。これらの調合物は、有効成分に加えて、着色剤、風味剤、安定剤、緩衝物質、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤等々を含有する。

【0076】

表皮への局所投与のために、本発明の化合物を軟膏、クリーム又はローションとして又は経皮吸収パッチとして調製する。軟膏及びクリームをたとえば適する増粘剤及び（又は）ゲル化剤の添加して水性又は油性ベースを用いて調製する。ローションを水性又は油性ベースを用いて調製し、これは一般に1種又はそれ以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、又は着色剤を含有する。

【0077】

口中での局所投与に適する調合物としては風味ベース、通常ショ糖及びアカシア又はトラガント中に有効成分を含有するロゼンジ、不活性ベース、たとえばゼラチン及びグリセリン又はショ糖及びアカシア中に有効成分を含有するパステル、及び適する液体キャリアー中に有効成分を含有する洗口剤が挙げられる。

【0078】

溶液又は懸濁液を鼻腔に通常的手段、たとえば点滴器、ピペット又はスプレーによって直接に投与する。調合物は単一又は多様-投薬形で供給される。

【0079】

呼吸器官への投与はエアゾール調合物によって達成される。このエアゾール中に有効成分を適する噴射剤、たとえばクロロフルオロカーボン（CFC）、たとえばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン又はジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適するガスで圧縮パックして供給する。エアゾールはまた界面活性剤、たとえばレシチンを通常含有する。医薬の投薬量は計量バルブの供給によって調節される。

【0080】

あるいは有効成分を、乾燥粉末の形でたとえば適する粉末ベース、たとえば乳糖、でんぷん、でんぷん誘導体、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピ

10

20

30

40

50

ロリドン (PVP) 中の化合物の粉末混合物の形で供給することができる。通常、粉末キャリアーは鼻腔内でゲルを形成する。粉末調合物は、単位投薬形の形で、たとえばゼラチンのカプセル又はカードリッジ、又は発泡パックの形で存在し、これから粉末を吸入器によって投与する。

【0081】

呼吸器官への投与を意図する調合物 (鼻腔調合物を含む) 中で、化合物はたとえば5ミクロン以下の大きさの小粒サイズを一般に有する。このような粒子サイズは技術上周知の方法、たとえば微粒子への細砕化によって得られる。

【0082】

所望の場合、有効成分の遊離を維持する適した調合物を使用する。

10

【0083】

薬学的調合物は、単位投薬形であるのが好ましい。このような形で、調合物を有効成分の適する量を含む単位投薬形に再分割する。単位投薬形は、包装された薬剤、薬剤の別々の量を含むパッケージ、たとえば包装された錠剤、カプセル、及び小瓶又はアンプル中の粉末であってよい。単位投薬形はまたカプセル、錠剤、カッシュ又はロゼンジそれ自体であるか又は包装された形でこれらのいずれかの適する数であってもよい。

【0084】

経口投与用錠剤又はカプセル及び静脈内投与用液体及び連続注入剤が好ましい調合物である。

【0085】

調合物及び投与方法に関する更に詳しい説明は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)の最新版中に見出される。

20

【0086】

治療上有効な薬用量とは、症状又は病態を改善する有効成分のその量を意味する。治療効果及び毒性、たとえばED₅₀及びLD₅₀、を細胞培養又は動物実験で標準薬理学的処理によって測定することができる。治療効果と毒性作用の間の薬用量割合は、治療指標であって、比率 LD₅₀/ED₅₀ によって表わすことができる。大きい治療指標を示す薬学的調合物が好ましい。

【0087】

当然のことながら投薬量は、治療される個体 (individual) の年齢、体重及び病態、並びに投与経路、投薬形及び療法、及び所望の結果に対して慎重に調整せねばならず、そして正確な投薬量は医師によって当然決定されるのがよい。

30

【0088】

実際の薬用量は治療される疾患の性質及び過酷さ及び投与経路に依存し、更にその量は医師の裁量にまかされており、所望の治療効果を生じるために本発明の特定の状況に薬用量を適合させることによって変化させることができる。しかし個々の薬用量あたり有効成分約0.1 ~ 約500 mg、好ましくは約1 ~ 約100 mg、最も好ましくは約1 ~ 約10 mgを含む調合物が治療的処置に相当であると現在考えられている。

【0089】

有効成分を、1日1回又は数回の薬用量で投与することができる。満足のいく結果は、ある場合、0.1 µg/kg i.v. (静脈内) 及び1 µg/kg p.o. (腹腔内) ほどの低い薬用量で得ることができる。薬用量範囲の上限は約10 mg/kg i.v. (静脈内) 及び100 mg/kg p.o. (腹腔内) であると現在見なされる。好ましい範囲は、一日あたり約0.1 µg/kg ~ 約10 mg/kg (静脈内) 及び約1 µg/kg ~ 約100 mg/kg (腹腔内) である。

40

【0090】

治療方法

別の局面で、本発明はヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は病態 -----この疾患、障害又は病態はオピオイドレセプターのモジュレーションに応答する ----- を治療、予防又は緩和する方法であって、当該方法がこれを必要とする上記動物生体に、本発明の化合物、又はそのあらゆる対掌体又はその対掌体のあらゆる混合物、又はその薬学的に許

50

容し得る塩の治療上有効な量を投与する工程を含む、上記治療、予防又は緩和する方法を提供する。

【0091】

適する薬用量範囲は投与の厳密なモード、投与される形態、投与の対象となる症状、患者(subject involved)及び患者の体重及び更に担当する医者又は獣医の好み又は経験に通常基づいて1日あたり0.1 ~ 1000mg、1日あたり10-500mg、特に1日あたり30-100mgであると現在考えられている。

【実施例】

【0092】

次の例によって本発明を詳述するが、これらが請求項に記載される本発明の範囲に何らの限定を与えることを意図するものではない。

10

【0093】

例1

通則：空気に敏感な試薬又は中間体を伴うすべての反応を窒素下に、そして無水溶剤中で行う。硫酸マグネシウムを後処理で乾燥剤として使用し、溶剤を減圧下に蒸発させる。

【0094】

9-ベンジル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-オン及び8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]ノナン-3-オン

をKashman, Y 及び Benary, E, J. Org. Chem., 37, 3778, (1972) にしたがって製造した。

20

【0095】

9-ベンジル-3,9ジアザ-ビシクロ-[4.2.1]-ノナン及び10-ベンジル-3,10ジアザ-ビシクロ-[4.3.1]-デカン

を、9-メチル-3,9-ジアザビシクロ-[4.2.1]-ノナン [Michaels RJ and Zaugg HE, J. Org. Chem., 25, 637, (1960)] にしたがって製造した。

【0096】

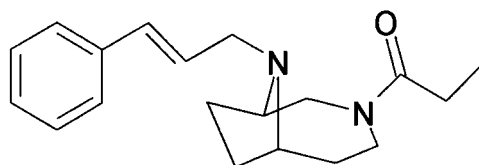
方法 A

(±)-1-[9-(3-フェニル-アリル)-3,9-ジアザ-ビシクロ [4.2.1]ノン-3-イル]-プロパン-1-オン 塩酸塩 (化合物 a)

【0097】

30

【化3】



【0098】

1-[9-H-3,9ジアザ-ビシクロ [4.2.1]ノン-3-イル]-プロパン-1-オン (4.19 g, 23 mmol), 炭酸カリウム (3.45g, 25 mmol), シンナミルプロマイド (4.73 g, 24 mmol) 及びアセトン (100 ml) の混合物を、室温で15 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、ジエチルエーテル (100 ml) を添加し、ついで混合物を水 (50 ml) で洗浄した。ジエチルエーテル (10 ml, 2.8 M) 中に塩酸を有する混合物の添加によって、粗生成物をその塩酸塩に変換した。混合物を、70時間凍結乾燥させた。生成物を、非晶質物質 (3.9 g, 49%) として単離した。

40

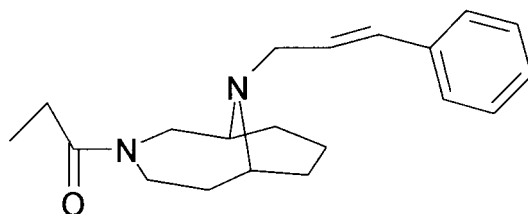
【0099】

(±)-1-[10-(3-フェニル-アリル)-3,10-ジアザ-ビシクロ [4.3.1]デシ-3-イル]-プロパン-1-オン フマル酸塩 (化合物 b)

【0100】

50

【化4】



【0101】

10

を方法 Aにしたがって製造した。10-ベンジル-3,10ジアザ-ピシクロ-[4.3.1]-デカンから得られたカスケード全体を、9-ベンジル-3,9ジアザ-ピシクロ-[4.2.1]-ノナンから得られるのと同じの方法で処理した。融点90 - 94 °C。

【0102】

(±)-1-[9-H-3,9-ジアザ-ピシクロ [4.2.1]ノン-3-イル]-プロパン-1-オン (中間体)
1-[9-ベンジル-3,9ジアザ-ピシクロ [4.2.1]ノン-3-イル]-プロパン-1-オン (7.4 g, 23 mmol), エタノール (100 ml, 99%), 炭上に担持されたパラジウム (0.50 g, 10%) の混合物を水素下で1時間攪拌する。混合物をセライト (celite) によってろ過する。収量4.47 g (100%)。

【0103】

20

(±)-1-[9-ベンジル-3,9-ジアザピシクロ[4.2.1]ノン-3-イル]-プロパン-1-オン
THF (50 ml)中に9-ベンジル-3,9ジアザ-ピシクロ [4.2.1]ノナン (5.0 g, 23 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン (4.35 ml, 25 mmol)を有する混合物を、THF (10 ml)中に溶解された無水プロピオン酸 (3.2 ml, 25 mmol)に10分かけて添加する。混合物を室温で1時間攪拌する。混合物を蒸発させて、水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml, 1M) を添加し、混合物をジエチルエーテル (2 x 50 ml)で抽出する。生成物を油状物として単離する。収量7.4 g (100%)。

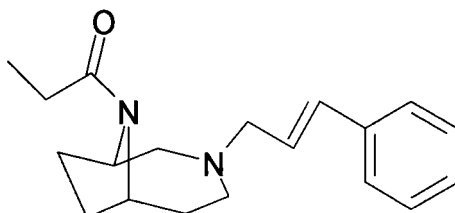
【0104】

(±)-1-[3-(3-フェニル-アリル)-3,9ジアザ-ピシクロ [4.2.1]ノン-9-イル]-プロパン-1-オン 塩酸塩 (化合物 c)

30

【0105】

【化5】



40

【0106】

(±)-1-[3-H-3,9ジアザ-ピシクロ [4.2.1]ノン-9-イル]-プロパン-1-オン (2.25 g, 12.3 mmol), シンナミルプロマイド (2.56 g, 13.0 mmol), 炭酸カリウム (2.07 g, 15.0 mmol) 及びアセトン (100 ml)の混合物を、3時間55 °Cで攪拌する。混合物を蒸発させて、水 (50 ml) を添加し、ジエチルエーテル (2 x 50 ml)で抽出する。ジエチルエーテル (5 ml, 2.8 M)中に塩酸を有する混合物の添加によって、粗生成物をその塩酸塩に変換する。生成物を非晶質物質 (1.98 g, 48%)として単離する。

【0107】

(±)-1-[3-H-3,9ジアザ-ピシクロ [4.2.1]ノン-9-イル]-プロパン-1-オン

(±)-1-[3-tert-ブトキシカルボニル-3,9-ジアザ-ピシクロ [4.2.1]ノン-9-イル]-プロ

50

パン-1-オン (4.5 g, 16 mmol), トリフルオロ酢酸(10 ml) 及びジクロロメタン (50 ml) の混合物を5 時間攪拌する。水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml)を添加し、混合物をジクロロメタン(3 x 50 ml) で抽出する。収量1.9 g (79%)。

【 0 1 0 8 】

(±)-1-[3-Tert-プトキシカルボニル-3,9-ジアザ-ピシクロ [4.2.1]ノン-9-イル]-プロパン-1-オン

THF (50 ml)中に(±)-3-tert-プトキシカルボニル-3,9-ジアザ-ピシクロ [4.2.1]ノナン (4.5 g, 20 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン (3.85 ml, 22 mmol) を有する混合物に、THF (10 ml)に溶解された無水プロピオン酸 (2.82 ml, 22 mmol)を10 分かけて添加する。混合物を室温で1 時間攪拌する。混合物を蒸発させ、水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml, 1M)を添加し、混合物をジエチルエーテル (2 x 50 ml)で抽出する。生成物を油状物として単離する。収量4.7 g (84%)。

10

【 0 1 0 9 】

(±)-9-H-3-Tert-プトキシカルボニル-3,9-ジアザ-ピシクロ [4.2.1]ノナン

(±)-9-ベンジル-3-tert-プトキシカルボニル-3,9-ジアザ-ピシクロ [4.2.1]ノナン (14.2 g, 45 mmol), エタノール (150 ml, 99%), 炭上に担持されたパラジウム (0.5 g, 10%)の混合物を、水素下で1 時間攪拌する。混合物をセライトによつてろ過する。収量10.56 g (100%)。

【 0 1 1 0 】

(±)-9-ベンジル-3-tert-プトキシカルボニル-3,9-ジアザ-ピシクロ [4.2.1]ノナン

(±)-9-ベンジル-3,9-ジアザ-ピシクロ [4.2.1]ノナン (10.35 g, 47.9 mmol) トリエチルアミン (7.5 ml, 53 mmol) 及びTHFの混合物に、 boc-無水物 (11.5 g, 53 mmol)を徐々に添加する。混合物を30分間反応させる。溶剤を蒸発させる。ジエチルエーテル (100 ml) を添加し、混合物を水 (3 x 50 ml)で洗浄する。収量14.5 g (96%)。

20

【 0 1 1 1 】

例2

結合データ

化合物をヒト組換えオピエートd-, k- 及びm レセプターを用いる結合アッセイで試験した。アッセイを、Simonin F 等 [Simonin F 等, Mol. Pharmacol., 46(6), 1015-21, 1994], Simonin F 等 [Simonin F 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92(15), 7006-10, 1995], 及びWang JB 等 [Wang JB 等, FEBS Lett., 348(1), 75-9, 1994]によつてすでに記載されているように実施した。

30

【 0 1 1 2 】

試験結果を下記表1 に示す。

【 0 1 1 3 】

表1

【 0 1 1 4 】

【表1】

化合物	δ	κ	μ
	K _i (μM)		
a	10 μM で51% 阻害	10 μM で78% 阻害	0.02
b	10 μM で35% 阻害	10 μM で74% 阻害	100 nM 63% 阻害
c	10 μM で34% 阻害	10 μM で22% 阻害	0.022

40

【 0 1 1 5 】

更に、ある化合物 (化合物 b) をモルモット回腸中で機能活性について試験した。アッセイをMaguire P 等 [Maguire P 等, Eur. J. Pharmacol., 213(2), 219-25, 1992]によ

50

ってすでに記載されているように実施した。

【 0 1 1 6 】

化合物 b がEC₅₀0.068 μMを有する完全アゴニストであると判断された。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 1/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/10
A 6 1 P 15/06	(2006.01)	A 6 1 P 15/06
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08

(72)発明者 オールセン・グンナー・エム

デンマーク国、バレルupp、ペデルストルブベイ、93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカブ

(72)発明者 ニールセン・エルセバー・エステゴード

デンマーク国、バレルupp、ペデルストルブベイ、93、ニューロサーチ・アクティーゼルスカブ

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第01/060823(WO, A1)

米国特許第05672601(US, A)

TOMA, L. et al, Molecular mechanics and proton NMR conformational study of 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octanes and related cis-2,6-dimethylpiperazines active on opioid receptors, *Tetrahedron*, 1992年, Vol.48, No.1, pp.159-166

PINNA, G.A. et al, N-3(9)-Arylpropenyl-N-9(3)-propionyl-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonanes as μ -Opioid receptor agonists. Effects on μ -Affinity of arylalkenyl chain modifications, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002年 6月, Vol.10, No.6, pp.1929-1937

PINNA, G.A. et al, Synthesis, modeling, and μ -opioid receptor affinity of N-3(9)-arylpropenyl-N-9(3)-propionyl-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonanes, *Farmaco*, 2000年, Vol.55, No.8, pp.553-562

BARLOCCO, D. et al, Synthesis and μ -opioid receptor affinity of a new series of nitro substituted 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane derivatives, *Farmaco*, 1998年, Vol.53, No.8-9, pp.557-562

CIGNARELLA, G. et al, Interaction of 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanes with mu and delta opioid receptors, *Pharmacological Research Communications*, 1988年, Vol.20, No.5, pp.383-394

CIGNARELLA, G. et al, Bicyclic homologs of piperazine. VII. Synthesis and analgesic activity of 3-arylalkenyl-8-propionyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanes, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1965年, Vol.8, No.3, pp.326-331

CIGNARELLA, G. et al, Bicyclic homologs of piperazine. VI. Synthesis and analgesic activity of 3-substituted 8-propionyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanes, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1963年, Vol.6, No.6, pp.764-766

SUTTON, B.W. et al, Potential analgesic agents. 1-Acyl-4-arylhexahydro-1,4-diazepines, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1970年, Vol.13, No.5, p.1026

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D487/00-491/22

C07D451/00-461/00

A61K 31/33-33/44

A61P 1/00-43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)