



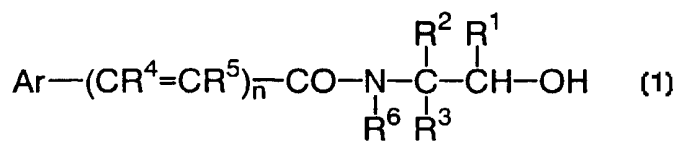
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 C07C 237/32, C07D 213/81, A61K 31/216, 31/222, 31/44, 31/166, A61P 25/28, 25/00, 25/16, 25/14, 25/08, 27/06, 27/08, C07D 237/24, 239/28</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/64859</p> <p>(43) 国際公開日 2000年11月2日(02.11.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02470</p> <p>(22) 国際出願日 2000年4月14日(14.04.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/113738 1999年4月21日(21.04.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 西原紀夫(NISHIHARA, Toshio)[JP/JP] 〒662-0831 兵庫県西宮市丸橋町4-15-612 Hyogo, (JP) 村岡正実(MURAOKA, Masami)[JP/JP] 〒560-0053 大阪府豊中市向丘1-1-10 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio) 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: AMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 アミド誘導体

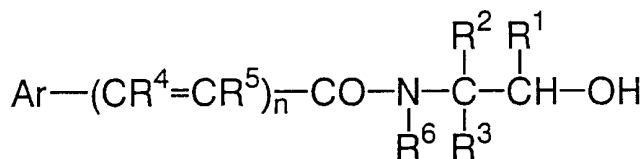


(57) Abstract

Prodrugs consisting of compounds represented by general formula (1), which are useful as remedies for nerve degeneration diseases including neuropil degeneration diseases wherein Ar is optionally substituted phenyl or an optionally substituted aromatic heterocyclic group; n is an integer of 0, 1 or 2; R<sup>1</sup> is hydrogen or optionally substituted alkyl; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are each independently optionally substituted alkyl, or either R<sup>2</sup> and R<sup>1</sup> or R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> together with the carbon atom(s) to which they are bonded may form a cycloalkane ring which may be substituted; R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each independently hydrogen or optionally substituted alkyl; and R<sup>6</sup> is hydrogen, hydroxyl or alkyl.

(57)要約

神経網膜変性疾患などの神経変性疾患の治療剤となる、下記式で表される化合物のプロドラッグ。



式中、Arは置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す。nは整数0、1又は2を表す。R<sup>1</sup>は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を表し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよいアルキル基を表す。又は、R<sup>2</sup>はR<sup>1</sup>もしくはR<sup>3</sup>と互いに結合して、それらが結合している炭素原子と共にシクロアルカン環を形成する。該シクロアルカン環は置換基を有していてもよい。R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を表す。R<sup>6</sup>は、水素原子、水酸基又はアルキル基を表す。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レント	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサウ		TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ヴェトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	YU ニューゴスラヴィア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

## 明細書

## アミド誘導体

5 技術分野

本発明は医薬として有用なアミド誘導体、並びに、アミド誘導体を含有する神経変性疾患、特に神経網膜変性疾患の治療剤に関する。

背景技術

10 N-*t*-ブチル-ベンズアミド、N-*t*-ブチル-4-ブロモベンズアミド、N-*t*-ブチル-4-ニトロベンズアミド等が、パーキンソン病、多発性硬化症、アルツハイマー病等の神経変性疾患の治療剤として有用であることが知られている (WO 95/28153、WO 96/31462)。

15 N-*t*-ブチル-3-クロロ-2-ピリジンカルボキサミドおよびN-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-6-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド等が、除草剤として有用であることが知られている (特開昭 48-26918、特開昭 60-72803、特開昭 61-151174)。

20 N-*t*-ブチル-4-フルオロベンズアミド、N-*t*-ブチル-2-フルオロベンズアミド、N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4, 5-トリフルオロベンズアミド、N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 5-ジフルオロベンズアミド、N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2-フルオロベンズアミド、N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-フルオロベンズアミド、N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2-フルオロ-6-ヨードベンズアミド、N-  
25 (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 6-ジフルオロベンズアミド、N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2-クロロ-4-フルオロ

ベンズアミド等の化合物が、合成中間体等として製造されたことが知られている (EP 511073、WO 89/06649、J. Org. Chem., 52, 713(1987)、J. Org. Chem., 53, 345(1988)、EP 538231、US 3985889 等)。

ただし、アミド誘導体が神経網膜変性疾患に対して有効であるかについてはこれらの文献には記載されていない。

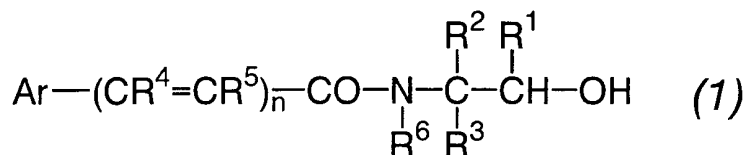
### 発明の開示

本発明は神経変性疾患、特に神経網膜変性疾患の治療剤を提供しようとするものである。

10 本発明者らは、種々の研究の結果、アミド誘導体が神経網膜変性疾患の治療剤等として有用であることを見だし、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は以下の [1] から [4] に記載の発明に関する。

[1] 式 1 :



15

[式中、Ar は置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す。n は整数 0、1 又は 2 を表す。

R<sup>1</sup> は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を表し、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよいアルキル基を表す。又は、R<sup>2</sup> は R<sup>1</sup> もしくは R<sup>3</sup> と互いに結合して、それらが結合している炭素原子と共にシクロアルカン環を形成する。該シクロアルカン環は置換基を有していてもよい。

20

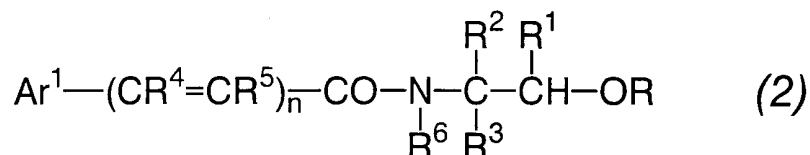
R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を表す。

R<sup>6</sup> は水素原子、水酸基又はアルキル基を表す。]

で表されるアミドのプロドラッグ又はその薬学上許容される塩、

[2] 上記 [1] 記載の化合物を含有する神経変性疾患の治療剤、

[3] 式2：



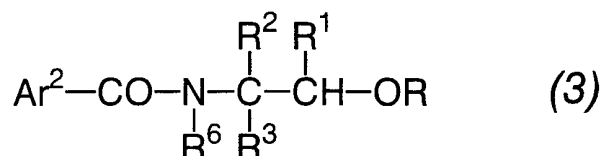
5

[式中、 $\text{Ar}^1$ は、2位又は4位がフッ素原子で置換されたフェニル基（当該フェニル基はさらに1又は2個のハロゲン原子で置換されてもよい）又は置換基を有していてもよい六員芳香族複素環基を表す。Rはアシル基、置換基を有していてもよいホスホノ基又は置換基を有していてもよいアルカノイルオキシメチル基を表す。n、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ は前記のとおりである。]

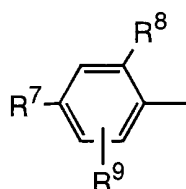
10

で表されるプロドラッグ又はその薬学上許容される塩を含有する医薬、および

[4] 式3：



15 [式中、 $\text{Ar}^2$ は、式：



で表される基を表すか、又は1～3個のハロゲン原子で置換された六員芳香族複素環基を表す。

n、R、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^6$ は前記のとおりである。

20

$\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ の一方はフッ素原子を表し、他方は水素原子又はハロゲン原子を

表す。R<sup>9</sup>は水素原子又はハロゲン原子を表す。]

で表されるプロドラッグ又はその薬学上許容される塩に関する。

本発明における「プロドラッグ」とは、前記式1で表される化合物の水酸基を  
5 生体内で脱離し得る基で修飾した化合物を意味する。修飾基の代表的な例はアシ  
ル基、置換基を有していてもよいホスホノ基および置換基を有していてもよいア  
ルカノイルオキシメチル基等である。

「アシル基」としては、例えば置換基を有していてもよいアルカノイル基、置  
10 換基を有していてもよいアロイル基、置換基を有していてもよいアルコキシカル  
ボニル基、置換基を有していてもよいアミノカルボニル基等が挙げられる。

「アルカノイル基」としては、例えば直鎖又は分岐鎖の炭素原子数20以下の  
アルカノイル基が挙げられ、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブ  
15 チリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、2-メチルブチ  
リル、ヘキサノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル  
等が挙げられる。

「アロイル基」としては、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイル等の炭  
20 素原子数10以下の基が挙げられる。

置換アルカノイル基および置換アロイル基の「置換基」としては、例えばアミ  
ノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アロイ  
ルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリーロキシカルボニ  
25 ル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アリーロキシ基、ハロゲン原子、シア  
ノ基、ニトロ基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、

カルバモイル基等が挙げられる。

置換アルコキシカルボニル基の「置換基」としては、例えばアルキル基、アリールアルキル基、アリーール基等が挙げられる。

5

置換アミノカルボニル基の「置換基」としては、例えばアルキル基、アリールアルキル基およびアリーール基が挙げられる。

ジアルキルアミノ基においては、アミノ基に置換する2個のアルキルが互いに、又は酸素原子を介して結合して、アミノ窒素原子と一緒になって例えばピペリジル、ピロリジル、モルホリル等の五員又は六員飽和複素環を形成してもよい。

好ましいアシル基としては、アルカノイル基、置換アルカノイル基（例えばアミノアルカノイル基、カルボキシアルカノイル基）、アロイル基、置換されてもよいアルコキシカルボニル基、置換されてもよいアミノカルボニル基等が挙げられる。

アシル基の具体的な例としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、2-メチルブチリル、ヘキサノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステアロイル、3-アミノプロピオニル、3-ジメチルアミノプロピオニル、2-ジメチルアミノブチリル、3-ジメチルアミノブチリル、4-ジメチルアミノブチリル、5-ジメチルアミノバレリル、エチルアミノアセチル、ジエチルアミノアセチル、プロピルアミノアセチル、(1-ピロリジル)アセチル、(1-ピペリジル)アセチル、モルホリノアセチル、 $\alpha$ -アミノ酸のアシル基（例えばグリシル、アラニル、フェニルアラニル、アルギニル、リシル、 $\alpha$ -アスパルチル、 $\beta$ -アス

5 パルチル、 $\alpha$ -グルタミル、 $\gamma$ -グルタミル、メチルアミノアセチル、ジメチル  
アミノアセチル、2-ジメチルアミノプロピオニル、2-ジメチルアミノ-2-  
メチルプロピオニル等)、カルボキシアセチル、2-カルボキシプロピオニル、  
3-カルボキシプロピオニル、2-カルボキシブチリル、3-カルボキシブチリ  
10 ル、4-カルボキシブチリル、2-カルボキシ-2-メチルプロピオニル、グリ  
コロイル、ラクトイル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、2-カ  
ルボキシベンゾイル、3-カルボキシベンゾイル、4-カルボキシベンゾイル、  
2-ヒドロキシベンゾイル、2-アミノベンゾイル、メトキシカルボニル、エト  
キシカルボニル、プロポキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオ  
15 キシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノ  
カルボニル、エチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、プロピルア  
ミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノ  
カルボニル、モルホリノカルボニル等が挙げられる。

15 置換ホスホノ基の「置換基」としては、例えばアルキル基、アリアルアルキル  
基、アリアル基等が挙げられる。置換基を有していてもよいホスホノ基の具体的  
な例としては、例えばホスホノ、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ等が挙げ  
られる。

20 置換基を有していてもよいアルカノイルオキシメチル基の「置換基」がアルカ  
ノイル基上に存在する場合、そのような置換基および置換アルカノイル基として  
は前述した置換アルカノイル基についての例と同様の例を挙げることができる。  
また、アルカノイルオキシメチル基の「メチル」部分にアルキル基などの置換基  
を有していてもよい。

25

「アリアル基」としては、例えばフェニル、トリル、ナフトイル等の炭素原子

数10以下の基が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1～3個の複素原子を含む五員又は六員芳香族複素環基等が挙げられる。ここで、環を構成する窒素原子又は硫黄原子は酸化されてもよい。五員芳香族複素環基としては、例えばピロリル、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル等の窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1又は2個の複素原子を含む五員芳香族複素環基が挙げられる。六員芳香族複素環基としては、窒素原子を1～3個を含む六員芳香族複素環基等が挙げられ、具体的には、例えばピリジル、1-オキシド-ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル等が挙げられる。

置換フェニル基、置換芳香族複素環基、置換五員芳香族複素環基および置換六員芳香族複素環基における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン置換アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルカノイルアミノ基、アミノ基、フェニル基、アルキルアミノカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル基、アルキル置換カルバモイル基等が挙げられ、それらが独立して1又は2以上置換していてもよい。

置換フェニル基における好ましい置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン置換アルキル基、ハロゲン置換アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルカノイルアミノ基、アミノ基、フェニル基、アルキルアミノカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル基、アルキル置換カルバモイル基等が挙げられる。さらに好ま

しい置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル等の電子吸引性の置換基が挙げられる。より好ましくはハロゲン原子が挙げられ、特に好ましくはフッ素原子が挙げられる。

- 5 置換芳香族複素環基、置換五員芳香族複素環基および置換六員芳香族複素環基における好ましい置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシカルボニル基、アルカノイルアミノ基、アミノ基、フェニル基、アルキルアミノカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル基、アルキル置
- 10 換カルバモイル基が挙げられ、特に好ましくは、ハロゲン原子が挙げられる。

- 置換フェニルにおいて、その置換基の数は、例えば1、2又は3が挙げられ、好ましくは1又は2が挙げられ、さらに好ましくは2が挙げられる。その置換基の好ましい置換位置としては4位が挙げられ、複数の置換基を有する場合には、
- 15 2, 4位が挙げられる。置換芳香族複素環基、置換五員芳香族複素環基および置換六員芳香族複素環基において、その置換基の数は、例えば1、2又は3が挙げられ、好ましくは1又は2が挙げられ、さらに好ましくは1が挙げられる。

- 「アルキル基」としては、例えば直鎖又は分岐鎖の炭素原子数6以下のアルキル基が挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、2-メチルプロピル、ペンチル、1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、3-メチルペンチル等が挙げられる。
- 20

- アルキル基が他の基の一部である場合、すなわち、例えばハロゲン置換アルキル基、アルキルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルア
- 25 ミノ基、ジアルキルアミノ基などにおけるアルキル部分としても、上記と同様のアルキル基を例示することができる。なお、本明細書で説明するその他の基が更

に他の基の一部である場合も同様である。

「アルコキシ基」としては、例えば直鎖又は分岐鎖の炭素原子数6以下のアルコキシ基が挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチル  
5 エトキシ、ブトキシ、2-メチルプロポキシ、ペンチルオキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、3-メチルペントキシ等が挙げられる。

「アルコキシアルコキシ基」とは、「アルコキシ基」で置換された「アルコキシ基」を意味する。「アルコキシカルボニル基」とは、「アルコキシ基」で置換  
10 されたカルボニル基を意味する。

「ハロゲン置換アルキル基」および「ハロゲン置換アルコキシ基」とは、それぞれ1又は2以上のハロゲン原子が置換した「アルキル基」および「アルコキシ基」を意味し、好ましい例としては、それぞれ例えばトリフルオロメチルおよび  
15 トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

「アルキル置換カルバモイル基」はモノアルキルカルバモイル基およびジアルキルカルバモイル基を含み、そのアルキル部分としては前記アルキル基のような例を挙げる  
20 ことができる。

「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられ、特に好ましくはフッ素原子が挙げられる。  
25

「シクロアルカン環」としては、例えば炭素原子数3～8個のシクロアルカン環が挙げられ、具体的にはシクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等が挙げられる。  
25

置換アルキルおよび置換シクロアルカン環における「置換基」としては、例えばシクロアルキル、アルコキシ、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシアルコキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ等が挙げられ、さらに、フェニル、トリルなどのアリアル基並びにピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、4-アルキルピペラジノ、モルホリノ等の複素環基が挙げられ、これらの置換基は独立して1又は2以上存在していてもよい。

シクロアルキル基としては、例えばシクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素原子数8以下のシクロアルキル基が挙げられる。

10

前記式における $R^2$ および $R^3$ としては、好ましくは置換されてもよいアルキル基が挙げられ、さらに好ましくはアルキル基が挙げられ、特に好ましくはメチルおよびエチルが挙げられる。

前記式における $R^1$ および $R^6$ としては、好ましくは水素原子が挙げられる。

15 前記式における $n$ としては、好ましくは0又は1が挙げられ、特に好ましくは0が挙げられる。

式1で表されるアミドのプロドラッグ及び式2又は式3で表されるプロドラッグが塩基性基又は酸性基を有する場合は、常法に従って酸又は塩基との塩とすることができる。

20

薬学上許容される酸との塩としては無機酸もしくは有機酸との付加塩が挙げられる。無機酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸等が挙げられる。有機酸としては、例えば酢酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸等が挙げられる。

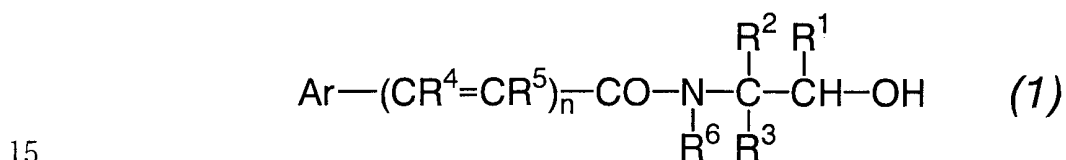
25 薬学上許容される酸との塩としては無機塩基もしくは有機塩基との付加塩が挙げられる。無機塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸

化カルシウム等が挙げられる。有機塩基としては、例えばアルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸等が挙げられる。

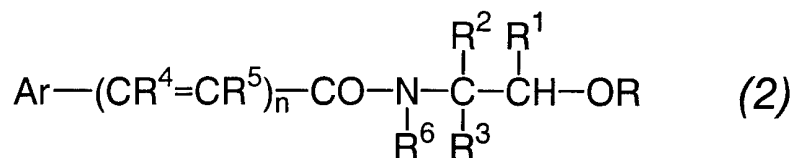
また、式1で表されるアミドのプロドラッグ及び式2又は式3で表されるプロ  
5 ドラッグ、並びにそれらの薬学上許容される塩は水和物等の溶媒和物であってもよく、また、互変異性体、幾何異性体あるいは立体異性体が存在する場合は、これらの各異性体の混合物や単離されたものも含まれる。

本発明のプロドラッグは有機合成化学の分野における通常の方法に従って製造  
10 することができる。例えば、代表的な修飾基であるアシル基、置換基を有していてもよいホスホノ基又は置換基を有していてもよいアルカノイルオキシメチル基で修飾された化合物は以下のようにして製造することができる。

すなわち、式1：



で表されるアミドをR基で修飾することにより、式2：



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、RおよびArは前記のとおりである。]

20 で表されるプロドラッグを製造することができる。

Rがアシル基である場合のアシル化反応は、通常的一般的方法に従って実施す

ることができる。例えば、必要ならば活性官能基を適当な保護基で保護したカルボン酸 ( $R-OH$ ) と、式 1 で表されるアミドとをエステル化反応に通常用いられる縮合剤、例えばWSC塩酸塩と4-ジメチルアミノピリジンを用いて縮合し、次いで脱保護することによりRがアシル基であるプロドラッグを製造することができる。あるいはカルボン酸 ( $R-OH$ ) を常法に従って酸塩化物あるいは酸無水物等に活性化した後、式 1 で表されるアミドと反応させることにより製造することができる。

Rが置換基を有していてもよいホスホノ基である化合物は、通常の方法に従って、式 1 で表されるアミドをハロホスフェートと反応させることにより製造することができる。例えば、式 1 で表されるアミドをジアルキルクロロホスフェートと反応させることによりトリアルキルホスフェートを製造することができる。また、アミドをジベンジルクロロホスフェートと反応させた後、接触還元等により脱ベンジル化することによりモノアルキルホスフェートを得ることができる。

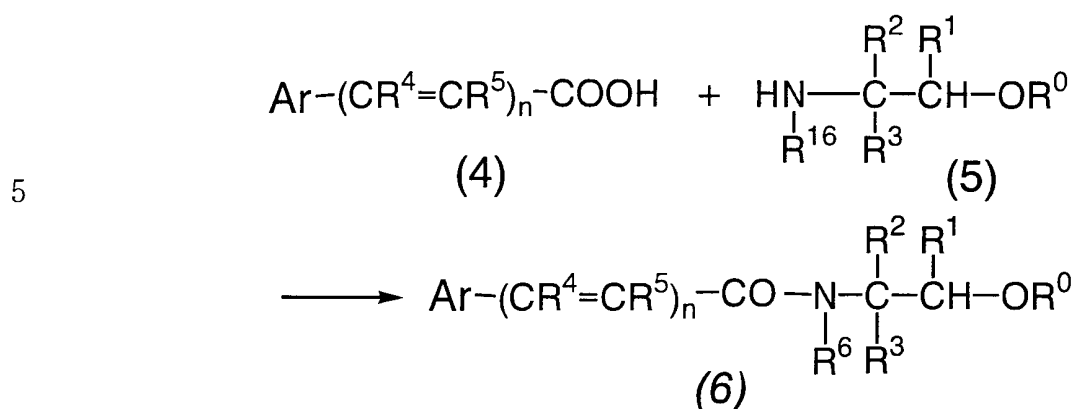
15

Rが置換基を有していてもよいアルカノイルオキシメチル基である化合物は、通常の方法により、式 1 で表されるアミドの水酸基をメチルチオメチル化（例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis” T. W. Greene, P. M. Wuts John. Wiley and sons 1991, 21-22 頁参照）した後、カルボン酸（置換基を有していてもよいアルカン酸）無水物と反応させることによりR基を導入することにより製造することができる。例えば、メチルチオメチル化した化合物を無水酢酸と反応させる（J. Chem. Research(S), 68(1992)）ことによりRがアセトキシメチル基であるプロドラッグを製造することができる。あるいは、公知の方法（例えば特開平8-225558号公報参照）により例えばクロロアセトキシメチル基に変換後、さらに必要ならば常法に従って塩素原子をさらにアミノ基等の「置換基」に変換することにより、Rが置換されたアルカノイルオキシメチル基である化合物を製造する

25

ことができる。

また、式2又は式3で表されるプロドラッグおよび前記式1のアミドは以下の  
ようにして製造することができる。



[式中、 $R^0$ は前記Rと同じ意味を表すか、又は水素原子を表す。 $R^{16}$ は前記 $R^6$ と同じ意味を表すか、又は保護された水酸基を表す。Ar、n、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は前記と同義である。]

10

すなわち、式4のカルボン酸と式5のアミンを縮合させ、 $R^{16}$ が保護された水酸基である場合は常法に従って保護基を除去することにより、式6の化合物を製造することができる。式6の化合物において、 $R^0$ がRである場合は前記式2のプロドラッグに対応し、 $R^0$ が水素原子である場合は前記式1のアミドに対応する。

15 上記式中 $R^0$ がRである原料化合物5は、 $R^0$ が水素原子である化合物5から、必要ならば適当な保護基によりアミノ基を保護し前記式2のアミドの製法と同様にして水酸基を修飾した後、保護基を脱保護することにより製造することができる。

20  $R^{16}$ における水酸基の保護基としては、有機合成化学の分野で通常使用される保護基が挙げられる（例えば”Protective Groups in Organic Synthesis” T. W. Greene, P. M. Wuts John. Wiley and sons 1991, 10-142 頁参照）。具体的には、例えばトリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリ

ル、ジエチルイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、ジフェニルメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル等の置換シリル基、*t*-ブチル、ベンジル、トリチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、メトキシエトキシメチル、テトラヒドロピラニル等の置換されてもよいメチル基等  
5 が挙げられる。好適には、*t*-ブチル、ベンジル、トリチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、ベンジルオキシメチル、メトキシエトキシメチル等を挙げることができる。

式4のカルボン酸と式5のアミンとの縮合反応は、ペプチド化学の分野で通常  
10 行われる方法（例えば「ペプチド合成の基礎と実験」 泉屋信夫ら、丸善 参照）に従って行うことができる。そのような方法としては、例えばC端活性化法（酸ハロゲン化物法、酸アジド法、混合酸無水物法、活性エステル法、対称酸無水物等）、カップリング試薬を用いる方法（N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド等を用いる方法）、N端活性化法（イソシアナート法、ホスファゾ法、亜リン酸エステル法等）等が挙げられる。  
15

酸ハロゲン化物法としては、例えば、式4のカルボン酸を常法に従って酸ハロゲン化物に変換し、続いてジクロロメタン等の不活性溶媒中で塩基の存在下、  
0℃～室温で、式5の化合物と縮合することで実施できる。塩基としては、例えばトリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。  
20

カップリング試薬を用いる方法は、例えば、式4のカルボン酸と式5のアミンを、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）等の不活性溶媒中で、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（WSC塩酸塩）等のカップリング試薬の存在下、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）を共存させて、0℃～室温で縮合させることで実施できる。Arが置換されてもよいピリジル基の場合、式4のカルボン酸と  
25

式5のアミンを縮合させた後、適当な酸化剤を用いて酸化することによってN-オキシド化合物を製造することができる。例えば酢酸、トリフルオロ酢酸等の溶媒中、過酸化水素水等の酸化剤を用い室温～還流温度で酸化することができる。

5 R<sup>16</sup>が保護された水酸基である場合は、その水酸基の保護基を常法に従って脱保護することができる。例えば、保護基がt-ブチル、ベンジル、トリチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、ベンジルオキシメチル、メトキシエトキシメチル等である場合は、水素化分解又は酸触媒を用いた加水分解によって脱保護することができる。

10

以上のようにして得られる化合物は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル溶媒、酢酸エチル等のエステル溶媒、トルエン等の芳香族溶媒、アセトン等のケトン溶媒、ヘキサン等の炭化水素溶媒、水およびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

15

本発明の神経網膜変性疾患治療剤は経口的又は非経口的（筋肉内又は静脈内への注射、坐剤の形態で直腸投与、外用剤として皮膚への塗布、点眼等）に投与することができる。例えば、経口的に投与する場合は、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の型にすることができ、注射剤として投与する場合は、溶液、乳剤、懸濁液等の液剤の型にすることができる。このような投与剤型は通常は担体、賦形剤、結合剤、安定剤などと有効成分を配合することにより一般的方法に従って製造することができる。注射剤型で用いる場合には緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり1～

20

25

1000 mg の範囲、好ましくは 10~500 mg の範囲を 1 回又は数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には 0.1~500 mg の範囲、好ましくは 3~100 mg の範囲を 1 回又は数回に分けて投与することができる。

- 5 本発明治療剤は、例えば、網膜色素変性症、老人性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、緑内障、外傷性網膜剥離等の神経網膜変性疾患として有用である。また、本発明治療剤は、神経変性疾患（例えば、脳卒中、低血糖症、心臓停止、周産期仮死、脊髄損傷等の際に引き起こされる神経細胞変性障害、癲癇、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病性神経障害等）に対する治療
- 10 剤としても有用である。

### 実施例

以下に実施例により本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

- 15 本発明のプロドラッグとして、具体的には以下の化合物を例示することができる。
- ・ N- (2-アセトキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド
  - ・ N- (2-プロピオニルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフル

20 オロベンズアミド

  - ・ N- (2-ブチリルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロベンズアミド
  - ・ N- (2-イソブチリルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフル

25 オロベンズアミド

  - ・ N- (2-バレリルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 2, 4-ジフルオロ

ベンズアミド

- ・N-(2-イソバレリルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフル  
オロベンズアミド
- ・N-(2-ピバロイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオ  
ロベンズアミド
- 5    ・N-(2-ラウロイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオ  
      ロベンズアミド
- ・N-(2-ミリストイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフル  
      オロベンズアミド
- 10   ・N-(2-パルミトイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフル  
      オロベンズアミド
- ・N-(2-ステアロイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフル  
      オロベンズアミド
- ・N-(2-ベンゾイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオ  
15    ロベンズアミド
- ・N-(2-(2-カルボキシベンゾイルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル)  
      -2, 4-ジフルオロベンズアミド
- ・N-(2-(2-アミノベンゾイルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル)-2  
      , 4-ジフルオロベンズアミド
- 20   ・N-(2-(2-ヒドロキシベンゾイルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル)  
      -2, 4-ジフルオロベンズアミド
- ・N-(2-(3-カルボキシプロパノイルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル  
      )-2, 4-ジフルオロベンズアミド
- ・N-(2-グリシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロ  
25    ベンズアミド
- ・N-(2-β-アラニルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフル

オロベンズアミド

・N-(2-メトキシカルボニルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド

5 ・N-(2-t-ブトキシカルボニルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド

・N-(2-アミノカルボニルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド

10 ・N-(2-ホスホノオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド

・N-(2-アセトキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

・N-(2-プロピオニルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

15 ・N-(2-ピバロイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

・N-(2-ベンゾイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

20 ・N-(2-パルミトイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

・N-(2-(3-カルボキシプロピオニルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

・N-(2-グリシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

25 ・N-(2-アセトキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-1-オキシド-2-ピリジンカルボキサミド

・N-(2-ピバロイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル)-1-オキシド-2-ピリジンカルボキサミド

#### 実施例 1

#### 5 N-(2-アセトキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド

1) N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド

2, 4-ジフルオロ安息香酸 (6.32 g, 40 mmol)、2-アミノ-2-メチルー  
10 1-プロパノール (3.56 g, 40 mmol)、HOBt (5.40g, 40mmol) およびジクロロメタン (150ml) の混合物に、WSC塩酸塩 (7.68 g, 40 mmol) を加え室温にて3時間攪拌した。反応液を濃縮後酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、1 N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル =  
15 3/1) で精製することにより標題化合物(6.20 g; 68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (td,  $J = 8.8, 6.6$  Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 6.87 (ddd,  $J = 12, 8, 2$  Hz, 1H), 6.76 (br, 1H), 4.43 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 1.42 (s, 6H)

#### 20 2) N-(2-アセトキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド

N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド (458 mg, 2 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (366 mg, 3 mmol) およびジクロロメタン (5 ml) の溶液に、氷冷下、無水酢酸 (306 mg, 3 mmol)  
25 を加え30分間攪拌後、室温にて終夜攪拌した。ジクロロメタンを減圧留去し、残留物を酢酸エチルで希釈した。希釈液を1 N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で

順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 5/1）で精製することにより、標題化合物(520 mg; 96%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (td, J= 8.9, 6.6 Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H),  
5 6.85 (ddd, J=12, 8, 2Hz, 1H), 6.65 (br, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.48 (s,  
6H)

### 実施例 2

10 N-（2-ベンゾイルオキシ-1, 1-ジメチルエチル）-2, 4-ジフルオロ  
ベンズアミド

実施例 1-1 で得られた N-（2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル）-  
2, 4-ジフルオロベンズアミド（458 mg, 2 mmol）、トリエチルアミン（303  
mg, 3 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（24 mg, 0.2 mmol）およびジクロ  
ロメタン（6 ml）の溶液に無水安息香酸（678 mg, 3 mmol）を加え室温にて 3 時  
15 間攪拌後、1 時間加熱還流した。ジクロロメタンを減圧留去し、残留物を酢酸エ  
チルで希釈した。希釈液を水、1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、  
芒硝で乾燥した。減圧濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/  
酢酸エチル = 10/1）で精製することにより標題化合物(638 mg; 96%)を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03-8.12 (m, 3H), 7.57 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 7.44  
(t, J = 8Hz, 2H), 6.94-7.02 (m, 1H), 6.85 (ddd, J= 11, 8, 2 Hz, 1H), 6.75 (br,  
1H), 4.53 (s, 2H), 1.58 (s, 6H)

### 実施例 3

25 N-（2-（3-カルボキシプロピオニルオキシ）-1, 1-ジメチルエチル）  
-2, 4-ジフルオロベンズアミド

実施例 1-1 で得られた N-（2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル）-

2, 4-ジフルオロベンズアミド (6.87 g, 30 mmol)、無水コハク酸 (3.3 g, 33 mmol)、炭酸ナトリウム (3.50 g, 33 mmol) およびトルエン (100ml) の混合物を5時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (100ml) に注ぎ、1 N塩酸にて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出 (x 2) した。抽出液を合わせて芒硝で乾燥し、  
5 減圧濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 50/1) で精製し、ヘキサン/クロロホルムから結晶化することにより標題化合物 (3.65 g; 37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (td,  $J= 8.9, 6.6$  Hz, 1H), 6.94-7.01 (m, 1H),  
6.84 (ddd,  $J= 12, 8, 2$  Hz, 1H), 6.60 (br, 1H), 5.5 (br, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.66 (s,  
10 4H), 1.47 (s, 6H)

#### 実施例 4

#### N-(2-グリシロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド ベンゼンスルホン酸塩

15 1) N-(2-(t-ブチルオキシカルボニルグリシロキシ)-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド

実施例 1-1 で得られた N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド (4.58 g, 20 mmol)、N-t-ブチルオキシカルボニルグリシン (3.85 g, 22mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.37 g, 6  
20 mmol) および DMF (50 ml) の溶液に W S C 塩酸塩 (4.22 g, 22 mmol) を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 ml) にて希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し、芒硝で乾燥した。溶媒を減圧留去することにより標題化合物 (7.7 g; 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (td,  $J= 8.9, 6.6$  Hz, 1H), 6.95-7.02 (m,  
25 1H), 6.85 (ddd,  $J= 12, 8, 2$  Hz, 1H), 6.55 (br, 1H), 5.01 (br, 1H), 4.40 (s, 2H),  
3.94 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 1.47 (s, 6H), 1.43 (s, 9H)

2) N-(2-グリシロキシ-1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジフルオロベンズアミド ベンゼンスルホン酸塩

N-(2-(t-ブチロキシカルボニルグリシロキシ)-1,1-ジメチルエチル)-2,4-ジフルオロベンズアミド (1.16 g, 3 mmol) とアセトニトリル (12 ml) の溶液にベンゼンスルホン酸水和物 (1.06 g, 6 mmol) を加え室温にて3日間攪拌した。生じた沈殿を濾取、乾燥することにより標題化合物 (0.94 g; 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.19 (br, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.14 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.86 (br, 2H), 1.36 (s, 6H)

#### 実施例 5

N-(2-(2-カルボキシベンゾイルオキシ)-1,1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

1) 5-クロロ-2-ビニルピリジン

トリブチル (ビニル)スズ (6.33 g, 20.0 mmol)、2,5-ジクロロピリジン (2.96 g, 20.0 mmol) およびトルエン (30 ml) の溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) (0.46 g, 0.4 mmol) を加え3時間加熱還流した。反応混合物をフッ化アンモニウム水溶液 (100 ml) に加え、酢酸エチル (30ml) を加えて1時間攪拌した。析出した白色沈殿を濾去し、濾液を分離した。水層は酢酸エチルで3回抽出し、有機層を合わせて芒硝で乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1-2/1) による精製に付し、流出液を常圧で濃縮することにより標題の化合物 3.6 g を溶媒を含む油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 8.5, 2.4$

Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 17.5, 10.7 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17.5, 1.3 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 10.7, 1.3 Hz, 1H)

2) 5-クロロ-2-ピリジンカルボン酸

- 5 過ヨウ素酸ナトリウム(2.13 g, 9.98 mmol)、過マンガン酸カリウム(0.065 g, 0.41 mmol)および水(10 ml)の溶液に炭酸カリウム(0.29 g, 2.1 mmol)を徐々に加えた。t-ブタノール(5 ml)を加えた後、上で得られた5-クロロ-2-ビニルピリジン(0.34 g, 約 2 mmol)を徐々に加え、1時間攪拌した。これにエチレングリコール(1 ml)を加え、更に1時間攪拌した。反応混合物を5%硫酸水素カリウム水溶液に加えて酢酸エチルで3回抽出し、芒硝で乾燥した。溶媒を留去することによって標題の化合物 0.31 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.76 (dd, J = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.3, 0.5 Hz, 1H)

- 15 3) N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

5-クロロ-2-ピリジンカルボン酸と2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールより実施例1-1と同様の反応を行うことにより得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.49 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H)

4) N-(2-(2-カルボキシベンゾイルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド

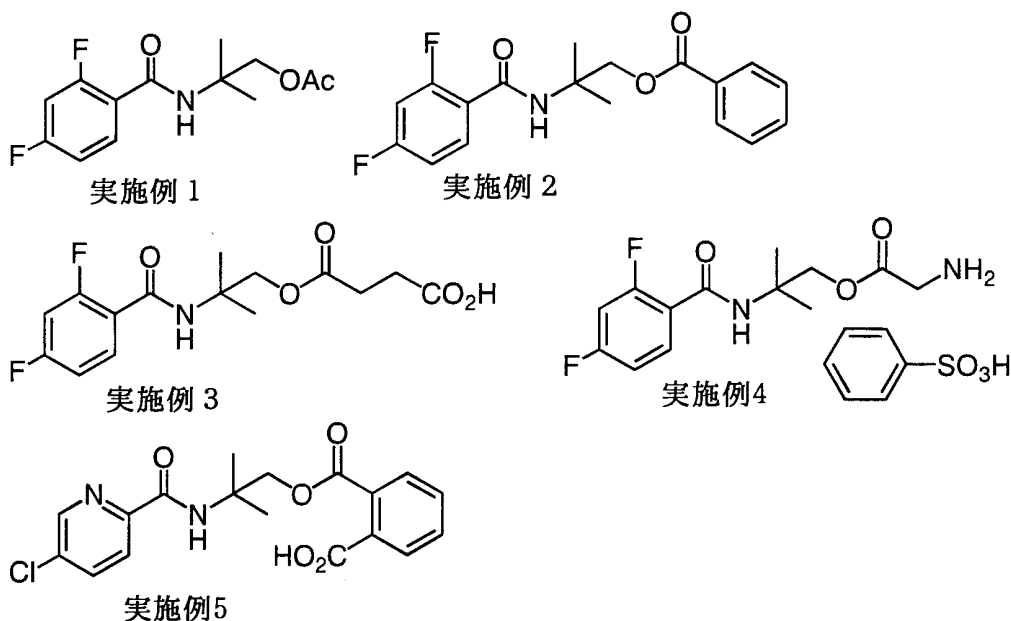
- 25 N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-5-クロロ-2-ピリジンカルボキサミド(458 mg, 2 mmol)、無水フタル酸(326 mg, 2.2 mmol)、炭酸ナト

リウム(233 mg, 2.2 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(24 mg, 0.2 mmol)およびトルエン(5ml)の混合物を5時間加熱還流した。反応混合物を放冷し、1 N塩酸に注ぎ酢酸エチルにて抽出(x 2)した。抽出液を合わせて芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 50/1)で精製し、ヘキサン/クロロホルムから結晶化することにより標題化合物(422 mg; 56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.65 (br, 1H), 7.54-7.62 (2H, m), 4.6 (br, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.57 (s, 6H)

10

以下に、実施例1～5で得られた化合物の構造式を示す。



15

アルビノ(白子)ラットに白色光を連続的に一定時間照射することによって、網膜外顆粒細胞が変性脱落することが知られている(L. M. Rapp, et al., New York: Plenum, 135(1980))。この連続光照射による網膜障害モデル(ラット)における網膜保護作用を用いて、本発明のプロドラッグ又はその薬学上許容される塩の有用性を評価することができる。具体的には下記の試験により、本発明の有効性が

20

示される。

### 試験例 1

#### 白色光連続照射障害に対する薬理効果

- 5 Wistar系雄性ラット（日本チャールズ・リバー）を7週令で購入し、1週間明暗サイクル（8:00-20:00 明期）で飼育後、白色光連続照射障害装置内にて2日間飼育した。白色光連続照射障害装置とは、内面が全て鏡張りの縦 1020mm、横 425mm、高さ 520mm のアクリル板で作製した蓋付きの飼育箱である。同装置内の上部から白色蛍光灯で24時間連続で照射を行った。このとき装置内の平均
- 10 照度は 174.2 foot candle である。2日間の飼育後、ラットを暗室内に入れて1-4時間暗順応させた。ラットをペントバルビタール麻酔下で脳固定装置に固定し、散瞳薬を点眼投与し、電極を角膜、前額中央、耳たぶ下部に装着して一定の強度の光刺激に対する応答電位をERG(electroretinogram)により測定した。網膜外顆粒細胞（光受容細胞）に由来するERGのa波の振幅により網膜の障害の程度を
- 15 評価した。被験物質は障害装置内に入れる直前およびその翌日の同時刻に経口投与し、保護効果を評価した。

前述の実験法にて、ラット5匹を用いて、本発明の化合物を0.5%メチルセルロース(MC)溶液に懸濁又は溶解し、100 mg/kgの用量で経口投与した。同様にM

20 C投与群は0.5%MCを経口投与し、対照群は12時間明暗サイクルで飼育したラットを用いた。障害に対する回復の度合いを% recoveryとして表し、結果を表1に示した。

$$\% \text{ recovery} = (x - z) \div (y - z) \times 100$$

25 x : 被験化合物投与群の a 波の振幅

y : 対照群の a 波の振幅

z : MC 投与群の a 波の振幅

表 1 : 被験薬の薬理効果

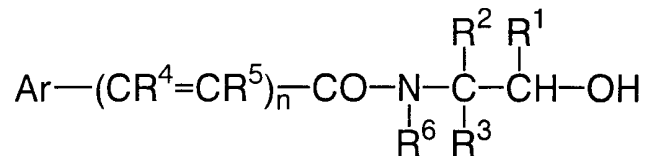
5

被験薬	% recovery (Mean ± S.E.M.)	例数
実施例 3 の化合物	14.0 ± 3.1	5
実施例 4 の化合物	19.5 ± 3.3	5

10

## 請求の範囲

1. 式：



5 [式中、Arは置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す。nは整数0、1又は2を表す。

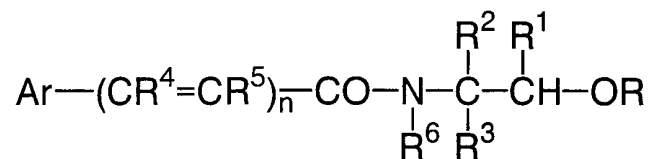
R<sup>1</sup>は水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を表し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよいアルキル基を表す。又は、R<sup>2</sup>はR<sup>1</sup>もしくはR<sup>3</sup>と互いに結合して、それらが結合している炭素原子と共にシクロアルカン環を形成する。該シクロアルカン環は置換基を有していてもよい。

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を表す。

R<sup>6</sup>は水素原子、水酸基又はアルキル基を表す。]

で表されるアミドのプロドラッグまたはその薬学上許容される塩。

15 2. 式：



[式中、Ar、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は請求項1のとおりである。Rはアシル基、置換基を有していてもよいホスホノ基又は置換基を有していてもよいアルカノイルオキシメチル基を表す。]

20 で表されるプロドラッグ又はその薬学上許容される塩である請求項1記載の化合物。

3. アシル基が置換基を有していてもよいアルカノイル基、置換基を有していて

もよいアロイル基、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基又は置換基を有していてもよいアミノカルボニル基である請求項2記載の化合物。

4. nが0である請求項1～3のいずれか記載の化合物。

5. 置換フェニル又は置換芳香族複素環基における置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン置換アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルカノイルアミノ基、アミノ基、フェニル基、アルキルアミノカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル基又はアルキル置換カルバモイル基であり、置換アルキル基および置換シクロアルカン環における置換基が、互いに独立して、シクロアルキル基、アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシアルコキシ基、アルカノイルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、4-アルキルピペラジノ基又はモルホリノ基である請求項1～4のいずれか記載の化合物。

15 6. Arがフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピラジニル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基又は5-ピリミジニル基（但し、これらの基Arは1から3個のハロゲン原子で置換されてもよく、2-ピリジル基、3-ピリジル基および4-ピリジル基の窒素原子は酸化されてもよい）である請求項1～4のいずれか記載の化合物。

20 7. Arが2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロ-4-クロロフェニル基、2-フルオロ-4-ブロモフェニル基、2-フルオロ-4-ヨードフェニル基、2, 4, 5-トリフルオロフェニル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、3-フルオロ-2-ピリジル基、2-クロロ-5-ピリジル基、1-オキシド-2-ピリジル基、1-オキシド-5-クロロ-2-

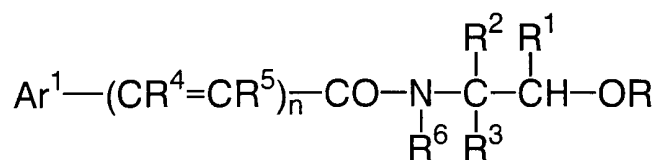
ーピリジル基、1-オキシド-5-フルオロ-2-ピリジル基、1-オキシド-3-フルオロ-2-ピリジル基、1-オキシド-2-クロロ-5-ピリジル基又は6-クロロ-3-ピリダジニル基である請求項1~4のいずれか記載の化合物。

8.  $R^1$ が水素原子である請求項1~7のいずれか記載の化合物。

5 9.  $R^6$ が水素原子である請求項1~8のいずれか記載の化合物。

10. 請求項1~9のいずれか記載の化合物を含有する神経変性疾患の治療剤。

11. 式：



10 [式中、 $\text{Ar}^1$ は、2位又は4位がフッ素原子で置換されたフェニル基（当該フェニル基はさらに1又は2個のハロゲン原子で置換されてもよい）又は置換基を有していてもよい六員芳香族複素環基を表す。 $R$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は請求項2における意義と同義である。]

で表されるプロドラッグ又はその薬学上許容される塩を含有する医薬。

12.  $n$ が0である請求項11記載の医薬。

15 13. 置換六員芳香族複素環基における置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン置換アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルカノイルアミノ基、アミノ基、フェニル基、アルキルアミノカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル基又はアルキル置換カルバモイル基  
20 であり、置換アルキル基および置換シクロアルカン環における置換基が、互いに独立して、シクロアルキル基、アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシアルコキシ基、アルカノイルオキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、4-アルキルピペラジノ基又はモルホリノ基である請求項11又は12記

載の医薬。

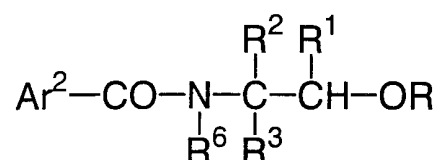
14. 「置換基を有していてもよい六員芳香族複素環基」の「置換基」が1から3個のハロゲン原子であり、「六員芳香族複素環基」が2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピラジニル基、3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基又は5-ピリミジニル基（但し、2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジル基の窒素原子は酸化されてもよい）である請求項11又は12記載の医薬。

15. Ar<sup>1</sup>が2, 4-ジフルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-フルオロ-4-クロロフェニル基、2-フルオロ-4-ブロモフェニル基、2-フルオロ-4-ヨードフェニル基、2, 4, 5-トリフルオロフェニル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、3-フルオロ-2-ピリジル基、2-クロロ-5-ピリジル基、1-オキシド-2-ピリジル基、1-オキシド-5-クロロ-2-ピリジル基、1-オキシド-5-フルオロ-2-ピリジル基、1-オキシド-3-フルオロ-2-ピリジル基、1-オキシド-2-クロロ-5-ピリジル基又は6-クロロ-3-ピリダジニル基である請求項11又は12記載の医薬。

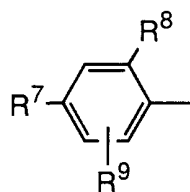
16. R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がそれぞれメチル基である請求項11～15のいずれか記載の医薬。

17. R<sup>6</sup>が水素原子である請求項11～16のいずれか記載の医薬。

18. 式：



[式中、Ar<sup>2</sup>は、式：



で表される基を表すか、又は1～3個のハロゲン原子で置換された六員芳香族複素環基を表す。

R、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>は、請求項2における意義と同義である。

- 5 R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>の一方は、フッ素原子を表し、他方は、水素原子又はハロゲン原子を表す。R<sup>9</sup>は水素原子又はハロゲン原子を表す。]

で表されるプロドラッグ又はその薬学上許容される塩。

19. 六員芳香族複素環基がピラジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-オキシド-2-ピリジル、1-オキシド-3-ピリジル又は1-オキシド-4-ピリジル基である請求項18記載の化合物。
20. Ar<sup>2</sup>が2, 4-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2-フルオロ-4-ブロモフェニル、2-フルオロ-4-ヨードフェニル、2, 4, 5-トリフルオロフェニル、5-クロロ-2-ピリジル、5-フルオロ-2-ピリジル、3-フルオロ-2-ピリジル、2-クロロ-5-ピリジル、1-オキシド-2-ピリジル基、1-オキシド-5-クロロ-2-ピリジル、1-オキシド-5-フルオロ-2-ピリジル、1-オキシド-3-フルオロ-2-ピリジル、1-オキシド-2-クロロ-5-ピリジル又は6-クロロ-3-ピリダジニル基である請求項18記載の化合物。
- 20 21. R<sup>1</sup>が水素原子であり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がメチル基である請求項18～20のいずれか記載の化合物。
22. R<sup>6</sup>が水素原子である請求項18～21のいずれか記載の化合物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02470

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C237/32, C07D213/81, A61K31/216, A61K31/222, A61K31/44,  
A61K31/166, A61P25/28, A61P25/00, A61P25/16, A61P25/14, A61P25/08, A61P27/06,  
A61P27/08, C07D237/24, C07D239/28

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)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C, 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 practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 99/21543, A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd.), 06 May, 1999 (06.05.99), Full text; especially see Claims; Abstract; page 8, lines 6 to 12; Examples 27, 33, 47; page 34, lines 3 to 9; page 34, line 10 to page 35, line 24 (Family: none)	1-22
X	JP, 9-176125, A (Nissan Chemical Industries Ltd.), 08 July, 1997 (08.07.97), page 30, lines 1 to 2, (Compounds No.2-337, 2-338), & WO, 96/38419, A1	1-5, 8, 9
X	JP, 58-52343, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 28 March, 1983 (28.03.83), page 7 (Family: none)	1-6, 8, 9
X	MORCUENDE Anabel, et al., "Microwave-Promoted Transform- ation: Fast and Chemoselective N-Acylation of Amino Alcohols Using Catalytic Amounts of Dibutyltin Oxide. Influence of the Power Output and the Nature of the Acylation Agent on the Selectivity." J. Org. Chem., Vol.61, No.16, (1996), p.5264-5270, Especially see p.5267, Scheme 6, Compound No.14	1-6, 8, 9

 Further documents are listed in the continuation of Box C. 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
23 June, 2000 (23.06.00)Date of mailing of the international search report  
04 July, 2000 (04.07.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02470

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KLIEGEL Wolfgang, et al., "Ring-Chain isomerism of N-(2-hydroxyalkyl)nitrones. III. Nitrones of 2-furancarboxyaldehydes." Chem. Ber., Vol.116, No.1, (1983), pp.27-45, Compounds No.14 and Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), Compounds in AN.98:125787, (1983)	1-4, 8, 9
X	BERNABE M., et al., "Cyclopropane derivatives. II. Spiro-oxazolones. Hydrolytic ring-opening reactions." An. Quim., Vol.68, No.7-8, (1972), p.1005-15, & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), AN.78:3760, (1973), Compounds in RN:39645-16-4	1, 2, 4-6, 8, 9
X	KOZHINS.A., et al., "Products of the aminolysis of limonene 1, 2-monoxide." Zh. Obshch. Khim., Vol.48, No.1, (1978), p.203-217, & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), AN.88:191084, (1978), Compounds in RN:66378-89-0	1-6, 8, 9
X	WO, 98/54140, A1 (Dongwha Pharmaceutical Ind. Co., Ltd.), 03 December, 1998 (03.12.98), Abstract, Claims, Compound No.34, & US, 5922871, A & KR, 98080516, A & KR, 98086363 & KR, 99000415, A	1-4, 6, 8, 9
A	GB, 1495286, A (Hoechst Aktiengesellschaft), 14 December, 1977 (14.02.77), Full text; especially see, Claim 10 (formula II), & JP, 50-89363, A & US, 3985889, A & US, 3962259, A & NL, 7415940, A & IL, 46202, A & DK, 7406450, A & CA, 1051886, A & AT, 7409883, A & CH, 620214, A & BE, 823279, A & FR, 2254332, A & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), AN.86:55302, (1977), Compounds in RN:56658-09-4, RN:54596-21-3, RN:56658-05-0, RN:56658-13-0	1-22

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. Cl<sup>7</sup> C07C237/32, C07D213/81, A61K31/216, A61K31/222, A61K31/44, A61K31/166, A61P25/28, A61P25/00, A61P25/16, A61P25/14, A61P25/08, A61P27/06, A61P27/08, C07D237/24, C07D239/28

B. 調査を行った分野  
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. Cl<sup>7</sup> C07C, C07D, A61K, A61P

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 99/21543, A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd.), 6.5月.1999 (06.05.99), 文献全体, 特に、クレーム, 要約, 第8頁 第6-12行, 実施例27, 33, 47, 第34頁第3-9行, 第34頁第10行-第35頁 第24行, (ファミリーなし)	1-22
X	JP, 9-176125, A (Nissan Chemical Industries Ltd.) 8.7月.1997 (08.07.97), 第30頁第1-2行 (化合物No. 2-337, 2-338), & WO, 96/38419, A1	1-5, 8, 9

C欄の続きにも文献が列挙されている。  パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 23.06.00	国際調査報告の発送日 04.07.00
------------------------	------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 井上 典之	4C	9360
	電話番号 03-3581-1101 内線 3450		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 58-52343, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) 28. 3月. 1983 (28. 03. 83), 第7頁, (ファミリーなし)	1-6, 8, 9
X	MORCUENDE Anabel, et al., "Microwave-Promoted Transformation: Fast and Chemoselective N-Acylation of Amino Alcohols Using Catalytic Amounts of Dibutyltin Oxide. Influence of the Power Output and the Nature of the Acylating Agent on the Selectivity." J. Org. Chem., Vol. 61, No. 16, (1996), p. 5264-5270, 特に、p. 5267, Scheme 6, Compound No. 14	1-6, 8, 9
X	KLIEGEL Wolfgang, et al., "Ring-Chain isomerism of N-(2-hydroxyalkyl)nitrones. III. Nitrones of 2-furancarboxyaldehydes." Chem. Ber., Vol. 116, No. 1, (1983), p. 27-45, 化合物No. 14 & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), AN. 98:125787, (1983), RN:84966-48-3 の化合物を参照	1-4, 8, 9
X	BERNABE M., et al., "Cyclopropane derivatives. II. Spiro-oxazolones. Hydrolytic ring-opening reactions." An. Quim., Vol. 68, No. 7-8, (1972), p. 1005-15, & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), AN. 78:3760, (1973), RN:39645-16-4 の化合物を参照	1, 2, 4-6, 8, 9
X	KOZHIN S.A., et al., "Products of the aminolysis of limonene 1, 2-monoxide." Zh. Obshch. Khim., Vol. 48, No. 1, (1978), p. 203-217, & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), AN. 88:191084, (1978), RN:66378-89-0 の化合物を参照	1-6, 8, 9
X	WO, 98/54140, A1 (Dongwha Pharmaceutical Ind. Co., Ltd.), 3. 12月. 1998 (03. 12. 98), 要約, クレーム, Compound No. 34, & US, 5922871, A & KR, 98080516, A & KR, 98086363 & KR, 99000415, A	1-4, 6, 8, 9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	GB, 1495286, A (Hoechst Aktiengesellschaft), 14. 12月. 1977 (14. 12. 77), 文献全体, 特に、クレーム10 (式II) , & JP, 50-89363, A      & US, 3985889, A      & US, 3962259, A & NL, 7415940, A      & IL, 46202, A      & DK, 7406450, A & CA, 1051886, A      & AT, 7409883, A      & CH, 620214, A & BE, 823279, A      & FR, 2254332, A & Database CA on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), AN. 86:55302, (1977), RN:56658-09-4, RN:54596-21-3, RN:56658-05-0, RN:56658-13-0 の化合物を参照	1-22