

(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2005-519085

(P2005-519085A)

(43) 公表日 平成17年6月30日(2005.6.30)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 271/10
A61K 31/4245
A61K 31/575
A61P 3/10
C07J 43/00

F I

C O 7 D 271/10
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/575
 A 6 1 P 3/10
 C O 7 J 43/00

テーマコード (参考)

4 C O 5 6
 4 C O 8 6
 4 C O 9 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2003-571261 (P2003-571261)
 (86) (22) 出願日 平成15年2月14日 (2003.2.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年8月27日 (2004.8.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/001484
 (87) 国際公開番号 W02003/072555
 (87) 国際公開日 平成15年9月4日 (2003.9.4)
 (31) 優先権主張番号 102 08 987.6
 (32) 優先日 平成14年2月28日 (2002.2.28)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 397056695
 アベンティス・ファーマ・ドイツュラント
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
 テル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国デー65929フラン
 クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ
 ユトラーセ50
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次

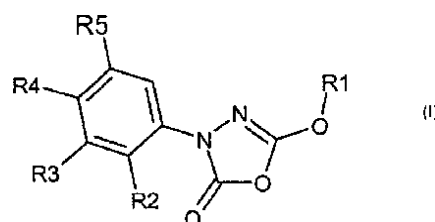
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換3-フェニル-5-アルコキシ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン、これの製造方法および薬剤での使用

(57) 【要約】

本発明は、 R^1 が $C_7 \sim C_{22}$ -アルキル； $C_4 \sim C_{20}$ -アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリールオキシまたは $C_4 \sim C_{12}$ -アルコキシ- $C_2 \sim C_4$ -アルコキシで置換された $C_2 \sim C_4$ -アルキルを表し、また $C_7 \sim C_{20}$ -アルケニル、3 β -コレスタン-3-イルまたは置換フェニルを表し； R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が、水素、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_9$ -アルキルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または $C_6 \sim C_{10}$ -アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリール、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキルもしくは $O \sim C_3 \sim C_8$ -シクロアルキルを表し、これらのすべてが置換されることができる、一般式 (I) の置換された3-フェニル-5-アルコキシ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オンに関する。本発明はこの化合物を製造する方法にも関する。式 (I) の化合物は臍臓リパーゼに対する阻害効果を有した肥満を治療するための活性物質として使用することができる。

【化1】

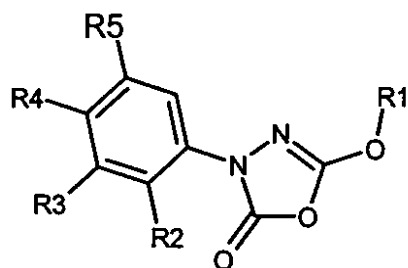


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

【化 1】

**1**

10

〔式中、 R^1 は、 $C_7 \sim C_{22}$ -アルキル； $C_4 \sim C_{20}$ -アルコキシ-、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリール-、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリールオキシ-または $C_4 \sim C_{12}$ -アルコキシ- $C_2 \sim C_4$ -アルコキシ-で置換された $C_2 \sim C_4$ アルキル（ここでアリールはハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_4$ -アルコキシ、ニトロまたは CF_3 によって1回またはそれ以上置換されたフェニルまたはナフチル基であってよい）； $C_7 \sim C_{20}$ -アルケニル； 3β -コレスタン-3-イル； $C_6 \sim C_{12}$ -アルキルまたはフェノキシによって置換されたフェニルを意味し、

20

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は互いに独立して、水素、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、 $C_1 \sim C_9$ -アルキルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、または $C_6 \sim C_{10}$ -アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリールオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリール、 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキルもしくは $O-C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル（これらの各々は、ハロゲン、 CF_3 、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルオキシまたは $C_1 \sim C_4$ -アルキルによって1回、2回または3回置換されてよい）を意味する〕

の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩および酸付加塩。

【請求項 2】

R^1 が、 $C_7 \sim C_{22}$ -アルキル、 $C_7 \sim C_{20}$ -アルケニル、 3β -コレスタン-3-イル、または $C_6 \sim C_{12}$ -アルキルもしくはフェノキシによって置換されたフェニルである請求項 1 に記載の式 1 の化合物。

30

【請求項 3】

R^2 が、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは $C_1 \sim C_9$ -アルコキシである請求項 1 または 2 に記載の式 1 の化合物。

【請求項 4】

R^3 が、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、トリフルオロメトキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキルオキシ（このアリール部分は場合によってハロゲンによって置換されてよい）である請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

【請求項 5】

R^4 が、水素、トリフルオロメトキシまたはクロロフェノキシである請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

40

【請求項 6】

R^5 が水素である請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

【請求項 7】

R^1 が $C_8 \sim C_{16}$ -アルキルである請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

【請求項 8】

R^1 が $C_8 \sim C_{16}$ -アルキルであり、

R^2 が水素であり、

R^3 が水素またはトリフルオロメチルオキシであり、

R^4 が水素、トリフルオロメチルオキシまたは 4-クロロフェノキシであり、そして

50

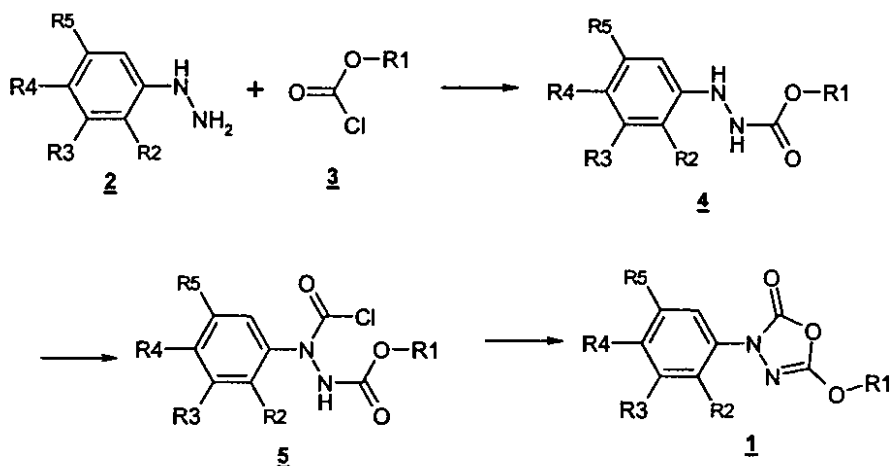
R⁵が水素である

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物。

【請求項 9】

下式

【化 2】



10

(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵が請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に規定したとおりである)に従って、式 2 のヒドラジンを経由して式 3 のクロロギ酸エステルまたは他の反応性炭酸エステル誘導体と反応させて、式 4 の化合物を生成し、これをホスゲン、カルボニルジイミダゾール、ジホスゲンまたはトリホスゲンによってアシル化し、環化しそして適当なら、基 R² ~ R⁵をさらに化学的に修飾することにより、式 1 の化合物へと転化することからなる請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物を製造する方法。

20

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物を少なくとも 1 つ含有する医薬。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物を少なくとも 1 つ含有する糖尿病治療のための医薬。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の式 1 の化合物の少なくとも 1 つの医薬としての使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、膵臓リパーゼ、PLに対する阻害効果を有する置換 3 - フェニル - 5 - アルコキシ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オンに関する。

【背景技術】

【0002】

置換基としてのオルト - 置換されたフェニル環を有するかまたは縮合された 5 員環もしくは 6 員環を有するいくつかの 5 - アルコキシ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 -オンは、駆虫作用 (DE - A 26 04 110) および殺虫作用 (DE - A 26 03 877、EP - B 0 048 040、EP - B 0 067 471) を有する。

40

【0003】

置換基としてオルト - 置換フェニル環を有するいくつかの 5 - フェノキシ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オンは、内部寄生作用 (EP - A 0 419 918) を有する。

【0004】

ホルモン感受性リパーゼに対する阻害効果のある置換された 3 - フェニル - 5 - アルコ

50

キシ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンは、WO 01 / 17981 (HMR 1999 / L 052) および WO 01 / 66531 (AVE - D 2000 / A 015K) 中に開示されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

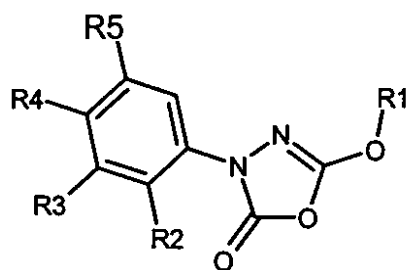
本発明の目的は膵臓リパーゼ、PLに対する阻害効果を示す化合物を見いだすことであつた。

【課題を解決するための手段】

【0006】

この目的は式1

【化1】



1

(式中、R¹はC₇~C₂₂-アルキル；C₄~C₂₀-アルコキシ-、C₆~C₁₀-アリール-、C₆~C₁₀-アリールオキシ-またはC₄~C₁₂-アルコキシ-C₂~C₄-アルコキシ-で置換されたC₂~C₄アルキルであつて、ここにおいてアリールはハロゲン、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₄-アルコキシ、ニトロまたはCF₃によって1回またはそれ以上置換されたフェニルまたはナフチル基であつてよく；C₇~C₂₀-アルケニル；3β-コレスタン-3-イル；C₆~C₁₂-アルキルまたはフェノキシによって置換されたフェニルを意味し、

R²、R³、R⁴およびR⁵は互いに独立に、水素、ハロゲン、ニトロ、C₁~C₄-アルキル、C₁~C₉-アルキルオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、またはC₆~C₁₀-アリール-C₁~C₄-アルキルオキシ、C₆~C₁₀-アリールオキシ、C₆~C₁₀-アリール、C₃~C₈-シクロアルキルもしくはO-C₃~C₈-シクロアルキルであつて、各々はハロゲン、トリフルオロメチル、C₁~C₄-アルコキシまたはC₁~C₄-アルキルによって1回、2回または3回置換されてもよい)

の置換された3-フェニル-5-アルコキシ-1,3,4-オキサジアゾール-2-オンおよびその薬学的に受容可能な塩および酸付加塩によって達せられる。

【0007】

上記のアリール基は場合によってはC₁~C₉-アルキル、C₁~C₈-アルキルオキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルによって1回またはそれ以上置換されてよい。上記のシクロアルキル基は場合によりC₁~C₄-アルキル、C₆~C₁₀-アリールで1回またはそれ以上置換されてよく、また上記のアルキル基はヒドロキシル、ジ-C₁~C₄-アルキルアミノおよびフッ素で置換されてよい。ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、好ましくはフッ素および塩素である。アルキル、アルケニル、アルコキシなどは分枝または非分枝であつてよい。

【0008】

好ましい化合物は、R¹がC₇~C₂₂-アルキル、C₇~C₂₀-アルケニル、3β-コレスタン-3-イル、またはC₆~C₁₂-アルキルもしくはフェノキシによって置換されたフェニルである式1の化合物である。

【0009】

10

20

30

40

50

さらに好ましい化合物は、

R^2 が水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ -アルキルまたは $C_1 \sim C_9$ -アルキルオキシを意味し；そして/または

R^3 が水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、トリフルオロメトキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリール- $C_1 \sim C_4$ -アルキルオキシであって場合によってはアリール部分がハロゲンによって置換されてよく；そして/または

R^4 が水素、トリフルオロメトキシまたはクロロフェノキシを意味し；そして/または

R^5 が水素を意味する

式1の化合物である。

【0010】

10

式1の特に好ましい化合物は R^1 が $C_8 \sim C_{16}$ -アルキルである化合物である。

【0011】

極めて特に好ましい化合物は、

R^1 が $C_8 \sim C_{16}$ -アルキル、

R^2 が水素、

R^3 が水素またはトリフルオロメチルオキシ、

R^4 が水素、トリフルオロメチルオキシまたは4-クロロフェノキシ、そして

R^5 が水素

を意味する式1の化合物である。

【0012】

20

式1の追加的な極めて特に好ましい化合物は実施例1、2、3、4、5、6および16に記載する化合物である。

【0013】

式1の本発明の化合物は膵臓リパーゼ、PLに対する阻害効果を有する。

【0014】

本発明はラセミ化合物、ラセミ混合物および純粋な鏡像体の形の式1の化合物の使用に関し、またこれのジアステレオマーおよびその混合物に関する。

【0015】

医薬として受容可能な塩は、それがベースとする最初の化合物と比較してその水中の溶解度がより大きいので、医療への応用に特に好適である。この塩は医薬として受容可能な陰イオンまたは陽イオンをもたねばならない。式1の化合物の医薬として受容可能な好適な酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、スルファミン酸および硫酸のような無機酸の塩、および例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクチン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸およびトリフルオロ酢酸のような有機酸の塩である。塩化物塩および酒石酸塩を医療目的に使用するのが特に好ましい。医薬として受容可能な好適な塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム塩およびカリウム塩のような）およびアルカリ土類金属塩（マグネシウム塩およびカルシウム塩）である。

30

【0016】

医薬として受容できない陰イオンを有する塩も同様に、医薬として受容可能な塩を製造しまたは精製するためのおよび/または例えばインビトロの非療法的応用に使用するための有用な中間体として本発明の範囲に属する。

【0017】

本記載で用いる『生理学的に機能する誘導体』という用語は、本発明の化合物の生理学的に許容できる任意の誘導体例えばエステルをさし、これは例えばヒトのような哺乳動物に投与してこのような化合物またはその活性的代謝物質を生成する（直接的または間接的に）ことができる。

【0018】

本発明のさらなる局面は、式1の化合物のプロドラッグを使用することである。このよう

50

なプロドラッグはインビボで式 1 の化合物へと新陳代謝されることができる。このプロドラッグはそれ自体活性的であってもなくてもよい。

【 0 0 1 9 】

式 1 の化合物は様々な多形の形で、例えば非晶質のおよび結晶性の多形の形として存在してもよい。式 1 の化合物の多形のすべての形は本発明の範囲に属した本発明のさらなる態様である。

【 0 0 2 0 】

以下に『式 1 の化合物』と称するとき、上記した式 1 の化合物ならびにそれらの塩、溶媒和物および生理学的に機能する誘導体をさす。

【 0 0 2 1 】

所望の生理学的効果を得るのに必要な式 1 の化合物の量は、多数の因子例えば選定する特定の化合物、意図する用途、投与の方式および患者の臨床的容態に依存する。1 日あたりの投与量は一般に、体重 1 k g あたり毎日 0 . 3 ~ 1 0 0 m g (典型的に 3 ~ 5 0 m g) の範囲内にあり、例えば 3 ~ 1 0 m g / k g / 日である。静脈内投与量は例えば、0 . 3 ~ 1 . 0 m g / k g の範囲内であってよく、これは毎分 1 0 ~ 1 0 0 n g / k g の注入として好適に投与されることができる。この目的にとって好適な注入溶液は 1 ミリリットルあたり例えば 0 . 1 n g ~ 1 0 m g 、典型的に 1 n g ~ 1 0 m g を含有してよい。単回の投与物は例えば 1 m g ~ 1 0 g の活性成分を含有するであろう。従って、注射用のアンブルは例えば 1 ~ 1 0 0 m g を含有してよく、また例えば錠剤またはカプセルのような経口投与されることができる単回投与処方物は例えば 1 . 0 ~ 1 0 0 0 m g 、典型的には 1 0 ~ 6 0 0 m g を含有してよい。医薬として受容可能な塩の場合、上記の重量データは式 1 の化合物の塩の重量をベースとする。式 1 の化合物は上記に述べた状態の予防または治療のために化合物自体のままで使用されるが、これはなじみのよい担体を伴う医薬組成物の形であるのが好ましい。担体は勿論組成物の他の成分との親和性の意味でなじみがよくなければならず、また患者の健康に有害であってはならない。担体は固体もしくは液体またはこれら双方であってよく、また 0 . 0 5 ~ 9 5 重量 % の活性成分を含有してよい、例えば錠剤のような単回投与物として化合物とともに処方されるのが好ましい。式 1 の別な化合物を含めて医薬として活性のある別な物質も同様に存在してよい。本発明の医薬組成物は成分を薬学的に受容可能な担体および / または賦形剤と混合することから本質的になる既知の医薬として許容可能な製薬方法の 1 つによって製造されてよい。

【 0 0 2 2 】

本発明の医薬組成物は経口、直腸内、局所、口からの (例えば舌下) および非経口 (例えば皮下、筋肉内、皮膚内または静脈内) 投与に好適なものであるが、最も好適な投与方式は各個人の場合に治療すべき症状の本性および重篤度にまた各々の場合に使用する式 1 の化合物の性質に依存する。コーティングされた処方物およびコーティングされた徐放性処方物もまた本発明の範囲に入る。耐酸性および耐胃液性の処方物が好ましい。好適な耐胃液性コーティングはセルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチル - セルロースフタレートおよびメタクリル酸とメチルメタクリレートとの陰イオンポリマーからなる。

【 0 0 2 3 】

経口投与に好適な医薬化合物は、各々が規定された量の式 1 の化合物を含有する例えばカプセル、カシェ剤、トローチまたは錠剤のような個別単位の形であってよく ; 粉末または顆粒として ; 水性または非水性の液体中の溶液または懸濁液として ; または水中油もしくは油中水乳濁液としてであってよい。すでに述べたように、これらの組成物は活性成分および担体 (1 つまたはそれ以上の追加成分からなってよい) を接触させる工程を含む任意の好適な製薬方法によって製造されることができる。一般に組成物は活性成分を液体および / または微細に分散固体担体と均一にそして均質に混合し、その後で必要なら生成物を成型することにより製造される。従って、例えば錠剤は化合物の粉末または顆粒を、適当なら 1 つまたはそれ以上の追加の成分とともに圧搾しまたは成型することにより製造されることができる。圧搾された錠剤は適当ならバインダー、潤滑剤、不活性な希釈剤およ

10

20

30

40

50

び／または界面活性剤／分散剤の１つ（またはそれ以上）と混合された、例えば粉末または顆粒のような自由流動性の形の化合物を好適な機械中で錠剤化することにより製造されることができる。成型された錠剤は、粉末状のまた不活性液体希釈剤で湿潤されている化合物を好適な機械中で成型することにより製造されることができる。

【 0 0 2 4 】

口からの（例えば舌下）投与に好適な医薬組成物には、式１の化合物を芳香矯味剤、通常は蔗糖、およびアラビアガムまたはトラガカントゴムとともに含有するしゃぶることのできる錠剤、およびゼラチンのような不活性なベースおよびグリセロールまたは蔗糖およびアラビアガムの中に化合物を含有するトローチがある。

【 0 0 2 5 】

非経口投与にとって好適な医薬組成物は、意図するレシピエントの血液に対して好ましくは等張性である式１の化合物の無菌の水性調合物からなるのが好ましい。この調合物は静脈内に投与されるのが好ましいが、投与は皮下、筋肉内または皮膚内注射によってなされることもできる。この調合物は好ましくは、化合物を水と混合しそして得られる溶液を無菌化しそして血液と等張にすることにより製造することができる。本発明の注射可能な組成物は一般に 0.1 ~ 5 重量 % の活性化合物を含有する。

10

【 0 0 2 6 】

直腸内投与にとって好適な医薬組成物は、単回投与坐薬の形であるのが好ましい。この組成物は式１の化合物を１つまたはそれ以上の固形物担体例えばココアバターと混合しそして得られる混合物を成型することにより製造されることができる。

20

【 0 0 2 7 】

皮膚上の局所的使用に好適な医薬組成物は、膏薬、クリーム、ローション、ペースト、スプレー、エアゾルまたは油の形であってよい。使用できる担体はペトロラタム、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコールおよびこれらの物質の２つまたはそれ以上の組み合わせである。活性成分は一般に組成物の 0.1 ~ 15 重量 % 例えば 0.5 ~ 2 % の濃度で存在する。

【 0 0 2 8 】

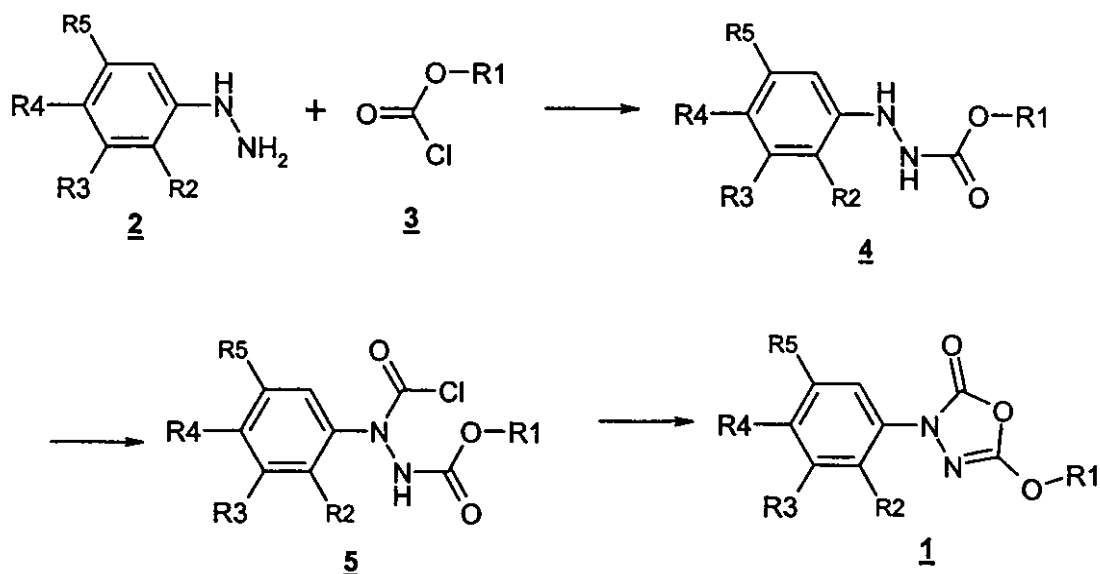
皮膚を通じての投与もまた可能である。経皮適用に好適な医薬組成物は、患者の表皮と長期に密接に接触するのに好適な単一のプasterの形であってよい。この種のプasterは、適当なら緩衝された水性の溶液中の活性成分を、接着剤中に溶解および／または分散して、またはポリマー中に分散して含有するのが好適である。好適な活性成分の濃度は約 1 ~ 35 %、好ましくは約 3 ~ 15 % である。特別な選択として、活性成分は例えば *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986) 中に記載されているようにエレクトロトランスポート (electrotransport) またはイオン浸透療法によって放出されることができる。

30

【 0 0 2 9 】

式１の本発明の化合物はそれ自体知られている方法によって様々な仕方で製造されることができる。

【化 2】



10

【0030】

例えば式 1 の置換された 3 - フェニル - 5 - アルコキシ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オンは、R¹、R²、R³、R⁴および R⁵が上記に規定したとおりである、式 2 のヒドラジンを式 3 のクロロギ酸エステルまたは他の反応性炭酸エステル誘導体と反応させて、式 4 の化合物を生成し、これをホスゲン、カルボニルジイミダゾール、ジホスゲンまたはトリホスゲンによってアシル化し、環化しそして適当なら、基 R² ~ R⁵をさらに化学的に修飾することにより、例えばニトロ基をアミノ基に既知の方法で還元し、引き続いてアシル化またはアルキル化するなどにより、式 1 の化合物へと転化することにより製造されることができる。これらの反応では酸が通常発生するので、ピリジン、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム溶液またはアルカリ金属炭酸塩のような塩基を添加することによる促進を行うことが推奨される。反応は広い温度範囲内で実施されることができる。0 から使用する溶媒の沸点までで操作するのが概ね有利であることが分かっている。使用する溶媒の例はメチレンクロライド、THF、DMF、トルエン、エチルアセテート、n - ヘプタン、ジオキサン、ジエチルエーテルである。

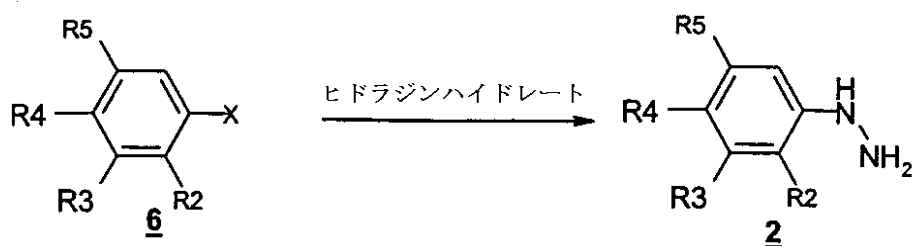
20

30

【0031】

式 2 のヒドラジンは既知の方法によって、例えば対応するアニリンをジアゾ化し引き続いて既知の方法によって還元することにより、または適切に置換されたフェニル誘導体 6 (X = F、Cl、Br、I、OSO₂CF₃) をヒドラジンハイドレートによって求核性置換することにより製造されることができる。

【化 3】



40

【0032】

このような好適なフェニル誘導体はニトロ - 置換されたハロベンゼン、好ましくはフルオロニトロベンゼンおよびクロロニトロベンゼンであろう。本発明の化合物は、これらから合成経路の適当な箇所、還元および、例えば酸塩化物、無水物、イソシアネート、クロロギ酸エステル、スルホニルクロライドもしくはアルキルハライドおよびアリールアルキルハライドのようなアシル化剤もしくはアルキル化剤との反応によって製造され、また

50

はアルデヒドによる還元性アルキル化によって製造されることができる。

【0033】

式1の本発明の化合物の効果は以下の酵素アッセイシステムを使用することにより試験した。

【0034】

式1の化合物は膵臓リパーゼ (PL) に対する阻害効果を示す。これはPL阻害剤として、食物とともに摂取した脂肪の吸収を防止し、従って脂肪の取り込みのおよび体重の減少を導きまたは体重の増加を防止することができる。式1の化合物は肥満を治療するのに特に好適であるが、例えば糖尿病のような様々な新陳代謝障害、および例えば高血圧および心筋梗塞のような心臓血管疾患に極めて有益な効果を有するであろう。

10

【0035】

化合物の活性は以下のように評価した。

1. 基質の調製

トリパルミチン 80 μ l (クロロホルム中の 85 mM) を 12 ml のポリプロピレン容器中でグリセロールトリ [9, 10 (n) - ³H] オレエート (トルエン中 5 mCi / ml) 5 μ l と混合した。回転蒸発器 (50) 中で蒸発しそして 200 mM の Tris / HCl (pH 7.6) 4 ml、0.8% TX-100 を添加し、続いて均質なミルク状懸濁液が生成するまで、混合物を超音波処理 (Branson B-12 ソニファイアー (sonifier)、出力水準 4、3 $\times$ 2 分、内 1 分間は氷上) した。

【0036】

20

2. アッセイ:

リパーゼ緩衝剤: 80 mM の Tris / HCl (pH 7.6)、600 mM の NaCl、8 mM の CaCl₂、8 mM のベンズアミジン、2 mM の Pefabloc (Roche Biochemicals) (アッセイの日だけ阻害剤を添加)

膵臓リパーゼ: リパーゼ緩衝剤中に溶解された (100 000 単位 / 500 μ l) ブタの膵臓からの富化された調合物 (Sigma 注文番号 L-0382)

【0037】

手順

試験物質 (100% DMSO 中の) 5 μ l または DMSO (対照) を基質 10 μ l およびリパーゼ 5 μ l とこの順序で混合しそして 30 で 30 分培養する (Eppendorf Thermomixer、350 分⁻¹)。325 μ l のメタノール / クロロホルム / n-ヘプタン (10 / 9 / 7) および 105 μ l の 0.1 M の K₂CO₃、0.1 M の H₃BO₃ (1 M の KOH で pH 10.5 に調整) を添加しそして激しく混合した後、遠心分離 (8000 rpm、Eppendorf 遠心分離器、4) によって相分離する。水性の上澄み液 (発生した、放射能でラベルされたオレエートを含有する; 回収率 70%) の 140 μ l の部分を 20 ml のシンチレーションバイアル中に移し入れそしてシンチレーションカクテル (Beckman Ready Safe) 6 ml と混合する。激しく混合しそして室温で 2 時間培養した後、放射能を液体シンチレーションカウンター (Beckman L8008 クウエンチ曲線のあるトリチウムチャンネル、測定時間 20 分) 中で測定する。

40

【0038】

評価:

独立の 3 つの培養混合物中で物質をそれぞれの濃度で常套的手順で試験する。各々の混合物は相分離 (SD < 0.02) 後にそれぞれ重複測定を行う。バックグラウンド値 (同一条件下であるがリパーゼのない反応) をすべての値 (基質調合物中のグリセロールトリオレエートまたは遊離オレエートの水性相中の含有率に主として相当、使用する放射能の < 5%) から差し引く。試験物質の膵臓リパーゼ酵素活性の阻害は、阻害されない対照反応との比較 (それぞれバックグラウンド補正後に、リパーゼの存在 = 0% 阻害; リパーゼの不存在 = 100% 阻害) によって測定する。IC₅₀ は、試験物質の濃度 8 つまでの阻害のプロットから算出される。曲線のあてはめおよび IC₅₀ の決定のためにソフトウェアパ

50

ッケージGRAPHIT (Elsevier-BIOSOFT) が使用される。

【0039】

このアッセイで化合物は以下の効果を示した。

実施例化合物	IC ₅₀ (μM)
1	0.03
2	0.25
3	0.35
4	2.5
5	2.0
6	0.9
15	0.6

10

【0040】

以下の実施例は調製方法を一層詳細に例示するが、これに限定されるものではない。

実施例 1

5 - ドデシルオキシ - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

4 - トリフルオロメトキシフェニルヒドラジン 0.84 g、NMP 15 ml およびピリジン 2 ml からなる混合物にドデシルクロロホーメート 0.43 ミリを氷中で冷却しつつ慎重に滴状に添加し、ついで室温までゆっくり温めつつ混合物を 2 時間撹拌した。50 ml の水で希釈した後、メチレンクロライド 30 ml を用いて震盪による抽出を実施し、有機相を硫酸ナトリウムによって乾燥しそして、撹拌しそして氷中で冷却しつつ、5 ml のピリジンおよびトルエン中のホスゲンの 20 % 強度溶液 3 ml を滴状に添加した。この混合物は室温で一晩放置し、そしてメチレンクロライド 10 ml でさらに希釈し、ついで水で 3 回洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥した後、混合物を真空下で濃縮しそして生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶媒：メタノール：メチレンクロライド = 2 : 98) によって精製した。収率：0.85 g M.p. : 41

20

【0041】

以下の実施例の化合物を似たように調製した。

実施例 2

5 - ヘキサデシルオキシ - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M.p. : 56

30

【0042】

実施例 3

5 - オクチルオキシ - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M.p. : 油状

【0043】

実施例 4

5 - ヘキサデシルオキシ - 3 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M.p. : 53

40

【0044】

実施例 5

5 - ヘキサデシルオキシ - 3 - (4 - (4 - クロロフェノキシ) - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M.p. : 52

【0045】

実施例 6

5 - オクチルオキシ - 3 - フェニル - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オ

50

ン

M . p . : 3 8

【 0 0 4 6 】

実施例 7

5 - オクチルオキシ - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサ
ジアゾール - 2 - オン

M . p . : 油 状

【 0 0 4 7 】

実施例 8

5 - ヘキサデシルオキシ - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オ 10
キサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 5 8

【 0 0 4 8 】

実施例 9

5 - ヘキサデシルオキシ - 3 - (3 - ベンジルオキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4
) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 6 5

【 0 0 4 9 】

実施例 1 0

5 - ヘキサデシルオキシ - 3 - フェニル - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 20
- オン

M . p . : 6 3

【 0 0 5 0 】

実施例 1 1

5 - ヘキサデシルオキシ - 3 - (4 - ニトロ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキ
サジアゾール - 2 - オン

M . p . : 7 2

【 0 0 5 1 】

実施例 1 2

5 - ヘキサデシルオキシ - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オ 30
キサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 6 6

【 0 0 5 2 】

実施例 1 3

5 - ヘキサデシルオキシ - 3 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4
) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 7 3

【 0 0 5 3 】

実施例 1 4

5 - デシルオキシ - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4 40
) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 油 状

【 0 0 5 4 】

実施例 1 5

5 - ウンデシルオキシ - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3
, 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 3 8

【 0 0 5 5 】

実施例 1 6

5 - テトラデシルオキシ - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 50

3, 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 4 6

【 0 0 5 6 】

実施例 1 7

5 - トリデシルオキシ - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 5 0

【 0 0 5 7 】

実施例 1 8

5 - (2 - (2 - ヘキシルオキシ - エトキシ) - エトキシ - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン 10

M . p . : 油状

【 0 0 5 8 】

実施例 1 9

5 - ((Z) - オクタデカ - 9 - エニルオキシ) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 油状

【 0 0 5 9 】

実施例 2 0

5 - (ドデシルオキシ - エトキシ) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン 20

M . p . : 油状

【 0 0 6 0 】

実施例 2 1

5 - (2 - (4 - フルオロフェニル) - エトキシ) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 6 0

【 0 0 6 1 】

実施例 2 2

5 - ((3 β - コレスタン - 3 - イル) - オキシ) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン 30

M . p . : 1 2 7

【 0 0 6 2 】

実施例 2 3

5 - (2 - ブトキシ - エトキシ) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 樹脂状

【 0 0 6 3 】

実施例 2 4

5 - (7 - フェニル - ヘプチルオキシ) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン 40

M . p . : 樹脂状

【 0 0 6 4 】

実施例 2 5

5 - (ドコシルオキシ - エトキシ) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 7 1

【 0 0 6 5 】

実施例 2 6

5 - (2 - (1 - ナフチルオキシ) - エトキシ) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フ 50

エニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 樹脂状

【 0 0 6 6 】

実施例 2 7

5 - (4 - オクチルフェノキシ) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 樹脂状

【 0 0 6 7 】

実施例 2 8

5 - (3 - フェノキシ - フェノキシ) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン 10

M . p . : 樹脂状

【 0 0 6 8 】

実施例 2 9

5 - (ドデシルオキシ) - 3 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 4 1

【 0 0 6 9 】

実施例 3 0

5 - (ドデシルオキシ) - 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン 20

M . p . : 7 4

【 0 0 7 0 】

実施例 3 1

5 - (ドデシルオキシ) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 4 8

【 0 0 7 1 】

実施例 3 2

5 - (ドデシルオキシ) - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン 30

M . p . : 5 1

【 0 0 7 2 】

実施例 3 3

5 - (ドデシルオキシ) - 3 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 5 7

【 0 0 7 3 】

実施例 3 4

5 - (ドデシルオキシ) - 3 - (3 - ニトロ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン 40

M . p . : 6 4

【 0 0 7 4 】

実施例 3 5

5 - (ドデシルオキシ) - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 4 3

【 0 0 7 5 】

実施例 3 6

5 - (ドデシルオキシ) - 3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 H 50

- (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 油 状

【 0 0 7 6 】

実施例 3 7

5 - (ドデシルオキシ) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 6 5

【 0 0 7 7 】

実施例 3 8

5 - (ドデシルオキシ) - 3 - (3 - フルオロ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン 10

M . p . : 4 4

【 0 0 7 8 】

実施例 3 9

5 - (ドデシルオキシ) - 3 - (3 - (4 - フルオロベンジルオキシ) - 4 - ニトロ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 7 1

【 0 0 7 9 】

実施例 4 0

5 - (ドデシルオキシ) - 3 - (2 - メチル - 4 - ニトロ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン 20

M . p . : 6 3

【 0 0 8 0 】

実施例 4 1

5 - (ドデシルオキシ) - 3 - (3 - メチル - 4 - ニトロ - フェニル) - 3 H - (1 , 3 , 4) - オキサジアゾール - 2 - オン

M . p . : 6 2

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.
PCT/EP 03/01484

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D271/113 A61K31/4245 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)
IPC 7 C07D

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, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 66531 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 September 2001 (2001-09-13) page 1, line 6 - line 7 Seite 1, Formel 1 page 6, line 32 - page 7, line 2	1-6, 9-12
X	WO 01 17981 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 15 March 2001 (2001-03-15) cited in the application page 1, line 6 - line 7 Seite 1, Formel 1 page 4, line 28 - line 31	1-6, 9-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in 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.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 July 2003

Date of mailing of the international search report

23/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/01484

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0166531	A	13-09-2001	DE 10010968 A1	13-09-2001
			DE 10102265 C1	08-08-2002
			AU 3378701 A	17-09-2001
			BR 0108974 A	03-06-2003
			CA 2401953 A1	13-09-2001
			CN 1416424 T	07-05-2003
			WO 0166531 A1	13-09-2001
			EP 1263745 A1	11-12-2002
			NO 20024201 A	03-09-2002
			US 2001031772 A1	18-10-2001
WO 0117981	A	15-03-2001	DE 19942354 A1	08-03-2001
			AU 7411200 A	10-04-2001
			BR 0013765 A	30-04-2002
			CA 2383731 A1	15-03-2001
			CN 1371369 T	25-09-2002
			CZ 20020772 A3	15-05-2002
			EE 200200109 A	16-06-2003
			WO 0117981 A1	15-03-2001
			EP 1214302 A1	19-06-2002
			HU 0202988 A2	28-12-2002
			JP 2003508522 T	04-03-2003
			NO 20021007 A	28-02-2002
			SK 3012002 A3	04-06-2002
			TR 200200553 T2	21-06-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

in nales Aktenzeichen
PCT/EP 03/01484

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D271/113 A61K31/4245 A61P3/04		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 66531 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. September 2001 (2001-09-13) Seite 1, Zeile 6 – Zeile 7 Seite 1, Formel 1 Seite 6, Zeile 32 – Seite 7, Zeile 2 ---	1-6,9-12
X	WO 01 17981 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 15. März 2001 (2001-03-15) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 6 – Zeile 7 Seite 1, Formel 1 Seite 4, Zeile 28 – Zeile 31 -----	1-6,9-12
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 11. Juli 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 23/07/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Hoepfner, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01484

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0166531 A	13-09-2001	DE 10010968 A1	13-09-2001
		DE 10102265 C1	08-08-2002
		AU 3378701 A	17-09-2001
		BR 0108974 A	03-06-2003
		CA 2401953 A1	13-09-2001
		CN 1416424 T	07-05-2003
		WO 0166531 A1	13-09-2001
		EP 1263745 A1	11-12-2002
		NO 20024201 A	03-09-2002
		US 2001031772 A1	18-10-2001
WO 0117981 A	15-03-2001	DE 19942354 A1	08-03-2001
		AU 7411200 A	10-04-2001
		BR 0013765 A	30-04-2002
		CA 2383731 A1	15-03-2001
		CN 1371369 T	25-09-2002
		CZ 20020772 A3	15-05-2002
		EE 200200109 A	16-06-2003
		WO 0117981 A1	15-03-2001
		EP 1214302 A1	19-06-2002
		HU 0202988 A2	28-12-2002
		JP 2003508522 T	04-03-2003
		NO 20021007 A	28-02-2002
		SK 3012002 A3	04-06-2002
		TR 200200553 T2	21-06-2002

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN, GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 カール・シェーナフィンガー

ドイツ連邦共和国 6 3 7 5 5 アルツェナウ・ホルンダーヴェーク 8

(72)発明者 シュテファン・ペトリ

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 9 フランクフルト・ヨハネスアレー 1 2

(72)発明者 ギュンター・ミュラー

ドイツ連邦共和国 6 5 8 4 3 ズルツバッハ・アム・タウヌス・イム・ハインデル 1 b

(72)発明者 アルミン・パウアー

ドイツ連邦共和国 6 5 8 4 3 ズルツバッハ・オーベレボルンガセ 2 c

(72)発明者 フーベルト・オットー・ホイアー

ドイツ連邦共和国 5 5 2 7 0 シュヴァーベンハイム・アム・シュポルトフェルト 7 4

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB02 AC07 AD01 AE03 AF01 FB04 FB05 FC04

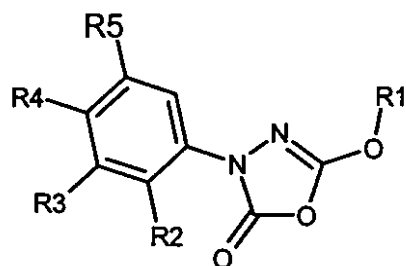
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC71 DA12 MA04 MA28 MA31 MA35

MA52 MA60 MA63 MA66 NA14 ZC35

4C091 AA02 BB01 CC01 DD01 EE05 FF01 GG01 HH01 JJ01 KK01

LL01 MM01 NN01 PA02 PA05 PB05 QQ01

【要約の続き】



(I)