

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5837481号
(P5837481)

(45) 発行日 平成27年12月24日(2015.12.24)

(24) 登録日 平成27年11月13日(2015.11.13)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/121 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
C O 7 C 323/22 (2006.01)
C O 7 C 49/227 (2006.01)

A 6 1 K 31/121
A 6 1 P 13/12
C O 7 C 323/22
C O 7 C 49/227

請求項の数 11 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2012-513512 (P2012-513512)
(86) (22) 出願日 平成22年6月4日(2010.6.4)
(65) 公表番号 特表2012-528813 (P2012-528813A)
(43) 公表日 平成24年11月15日(2012.11.15)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2010/003384
(87) 国際公開番号 W02010/139482
(87) 国際公開日 平成22年12月9日(2010.12.9)
審査請求日 平成25年5月20日(2013.5.20)
(31) 優先権主張番号 0909643.9
(32) 優先日 平成21年6月4日(2009.6.4)
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 511294121
アヴェクシン エーエス
ノルウェー、エヌー7052 トロンハイ
ム、ノルダール ブルン ヴェイ 2エー
(74) 代理人 110000040
特許業務法人池内・佐藤アンドパートナー
ズ
(72) 発明者 ヨハンセン、ペリト
ノルウェー、エヌー7491 トロンハイ
ム、エヌティエヌユー、デパートメント
オブ バイオロジー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糸球体腎炎治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

糸球体腎炎、ループス腎炎、または糖尿病性腎症の治療において用いられるための、式
(I) の化合物またはその塩を含む組成物。

R - L - C O - X (I)

(式中、R は、C₁₀₋₂₄ 不飽和炭化水素基であり、当該炭化水素基は、少なくとも4個
の非共役二重結合を含み；

L は、R 基と前記カルボニルC Oとの間に原子を1～5個有する橋状結合を形成する連
結基であり、前記L は、少なくとも一つのヘテロ原子を含み、前記L は、-CH₂-、-
CH(C₁₋₆アルキル)-、-N(C₁₋₆アルキル)-、-NH-、-S-、-O-、-C 10
H=CH-、-CO-、-SO-、または-SO₂-からなる1つ以上の基から形成され
；

X は、CHa₁₃であり、ここで、Ha₁はハロゲンを意味する。)

【請求項 2】

前記炭化水素基が、二重結合を5～7個有する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

二重結合が前記カルボニル基と共役していない、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項 4】

二重結合がいずれもシス配置である、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記カルボニル基に最も近い二重結合を除く、すべての二重結合がシス配置である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

R 基が炭素原子を 17 ~ 19 個含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

L が、少なくとも 1 つの O、S、N、または SO を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

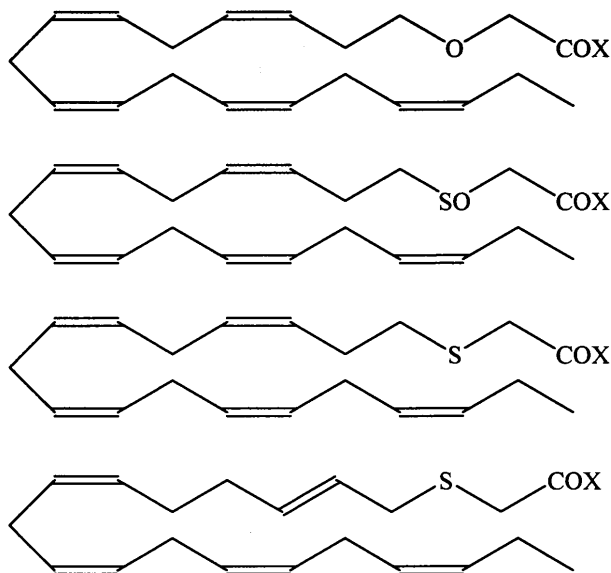
L が、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ 、または $-COCH_2-$ である、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の組成物。

10

【請求項 9】

前記化合物が、下記式を有するか、またはその塩である、請求項 1 に記載の組成物。

【化 1 1】



20

[前記式中、X は $CHal_3$ であり、ここで、Hal はハロゲンを意味する]

30

【請求項 10】

前記化合物が、式 (I')



(式中、R および X は、上に定義のとおりであり；

Y1 は、O、S、NH、N(C₁₋₆-アルキル)、SO、または SO₂ から選ばれ、Y2 は、(CH₂)_n または CH(C₁₋₆-アルキル) であり；

ここで n は、1 ~ 3 である)

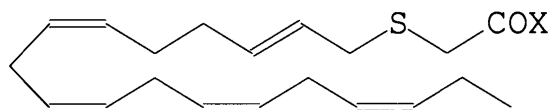
を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

前記化合物が、以下の式を有するか、またはその塩である請求項 1 に記載の組成物。

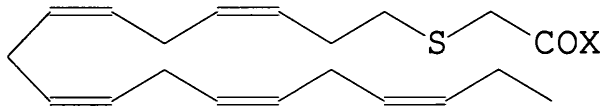
40

【化 1 2】



[前記式中、X = CF₃]、AVX001

【化 1 3】



[前記式中、 $X = CF_3$]、A V X 0 0 2

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、糸球体腎炎の治療のための特定なポリ不飽和長鎖ケトンの使用、特に、かかる治療における、カルボニル官能基に対してアルファの位置に電子求引性置換基を有するケトンに関する。

10

【背景技術】

【0 0 0 2】

糸球体腎炎 (glomerular nephritis、G N と略される) としても知られる糸球体腎炎 (glomerulonephritis) は、糸球体または腎臓における微小血管の炎症を特徴とする腎臓病である。糸球体腎炎は、単独血尿および/またはタンパク尿を呈したり、あるいはネフローゼ症候群、急性腎不全、または慢性腎不全として現れる可能性がある。糸球体腎炎は、大きくは非増殖性または増殖性の種類に分けられるいくつかの異なる病理学的なパターンに分類される。異なる種類では転帰および処置が異なるので、G N のパターンを診断する

20

【0 0 0 3】

糸球体腎炎の主要な原因は腎臓に内因するものであるが、副次的な原因は、特定の感染症 (細菌性、ウイルス性、もしくは寄生性の病原体)、薬物、全身性疾患 (S L E、脈管炎)、または癌である。

【0 0 0 4】

糸球体は、内皮細胞、メサングウム細胞、および内臓の上皮細胞という3種類の特殊な細胞を有する特有の血管網である。メサングウム細胞 (M C) は、毛細血管網の構造支持、糸球体の血行動態の調節、ならびに高分子および免疫複合体の除去を可能にする食細胞機能を含む、腎臓の糸球体毛細血管における多くの機能を果たす。M C の増殖は、I g A 腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎、および糖尿病性腎症を含む糸球体疾患の顕著な特徴である。

30

【0 0 0 5】

例えば、低タンパク食での治療による糸球体疾患モデルにおけるM C の増殖の減少は、細胞外マトリックスの増殖および糸球体の硬化的变化をもたらすことが示されている。M C 増殖の防止剤は、したがって、増殖性糸球体疾患の処置に対する治療機会を提供する可能性がある。

【0 0 0 6】

メサングウム増殖性糸球体腎炎は、腎臓糸球体における炎症を伴う糸球体腎炎の一形態である。糸球体毛細血管の一部であるメサングウム細胞は大きさが増して、糸球体に粒々状の外観をもたらす。当該疾患は、通常、尿中のタンパク質喪失を示す腎炎症候群の原因である。当該疾患は急性、緩性、または急速進行性糸球体腎炎として存在し得、慢性腎不全まで進行する場合がある。

40

【0 0 0 7】

M C の増殖は、様々な薬剤、例えば、アンギオテンシン変換酵素 (A C E)、サイクリン依存性キナーゼ (C D K)、血小板由来増殖因子などに対する阻害剤により阻害されることが知られている。

【0 0 0 8】

糸球体はまた、酸化窒素シンターゼ (N O S) のアイソフォームをいくつか発現する可能性がある。糸球体腎炎における免疫傷害に対する急速な初期応答の一部として、誘導型

50

NOSの誘導が起こる。糸球体におけるNOSにより生じるNOの役割は依然としてはっきりしていないが、いくつかの研究では、NOの障害がタンパク尿および白血球浸潤の程度、ならびに血栓症、増殖、およびマトリックス産生などの他の傷害の症状を変化させることが示されている。

【0009】

NOの減少がメサンギウム増殖の改善に寄与し、したがって糸球体腎炎の症状の緩和をもたらすことが明らかであると考えられる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明者らは、GNおよび関連する症状に対する新規の治療法を探究する。上記のように、現在提案されている治療法は、リシノプリルおよび類似化合物などのアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤に基づく場合がある。これら阻害剤は血圧を低下させる(これはすべての降圧薬に一般的な特徴である)が、これら阻害剤はまた、腎臓内のMCの増殖の阻害活性を有し、またタンパク尿を減少させると考えられる。他の治療法は、CDK2拮抗薬またはカルシウム拮抗薬の使用を含む。

【課題を解決するための手段】

【0011】

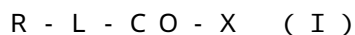
本発明者らは、いくつかは新規であり他のものは公知である請求項に記載の化合物が、増殖性の症状一般および特に糸球体腎炎の治療に可能性があることを見出した。本発明者らは、長鎖不飽和脂肪酸分子に基づくある種の化合物が糸球体腎炎の治療に有用であることを見出した。

【0012】

本発明での使用が提案されている化合物のいくつかは以前に、例えば、EP-A-1469859に開示されているが、当該文献中では乾癬の治療の文脈においてのみ開示されている。本発明者らは、これらの化合物などが糸球体腎炎や他の増殖性疾患の治療にも有用であることを見出した。

【0013】

したがって、本発明の一態様によれば、糸球体腎炎の治療で使用するための、式(I)の化合物



(式中、Rは、場合によってはS、O、N、SO、SO₂から選ばれる1個以上のヘテロ原子またはヘテロ原子の群によって割り込まれていてもよいC₁₀₋₂₄不飽和炭化水素基であり、当該炭化水素基は、少なくとも4個の非共役二重結合を含み；

Lは、R基と前記カルボニルCOとの間に原子を1~5個有する橋状結合を形成する連結基であり；

Xは、電子求引基である)またはその塩である。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】図1は、メサンギウム細胞におけるサイトカイン刺激性PGE₂形成に対する実施例の阻害剤の効果を示す。

【図2】図2は、メサンギウム細胞におけるサイトカイン刺激性sPLA₂タンパク質(A)およびmRNA(B)発現ならびにプロモーター活性に対する実施例の阻害剤の効果を示す。

【図3】図3は、メサンギウム細胞におけるサイトカイン刺激性NO形成に対する実施例の阻害剤の効果を示す。

【図4】図4は、メサンギウム細胞におけるサイトカイン刺激性iNOSタンパク質(A)およびmRNA(B)発現ならびにプロモーター活性に対する実施例の阻害剤の効果を示す。

【図5】図5は、メサンギウム細胞における[3H]チミジン取り込みに対する実施例の

10

20

30

40

50

阻害剤の効果を示す。

【図6】図6は、メサングウム細胞におけるIL-1 刺激性NFκB活性化に対する実施例の阻害剤の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

別の態様によれば、本発明は、動物、好ましくは哺乳類、例えばヒト、に、有効量の上記の式(I)の化合物のまたはその塩を投与することを含む、糸球体腎炎の治療方法を提供する。

【0016】

別の態様によれば、本発明は、糸球体腎炎の治療用薬剤の製造に使用するための、上記式(I)の化合物またはその塩の使用を提供する。

【0017】

[詳細な説明]

本発明は、糸球体腎炎および関連する症状の治療における式(I)の化合物またはその塩の使用を伴う。糸球体腎炎は、糸球体の炎症を特徴とする腎臓病である。

【0018】

基Rは、好ましくは、二重結合を5～9個、好ましくは二重結合を5～8個、例えば、二重結合を5～7個、例えば、二重結合を5個または6個含む。これらの結合は非共役結合であるのがよい。また、二重結合は、カルボニル官能基と共役していないことが好ましい。

【0019】

基Rにおける二重結合は、シスまたはトランス配置であってもよいが、存在する二重結合の大部分が(つまり、少なくとも50%)がシス配置であることが好ましい。さらに有利な実施形態では、基Rにおける二重結合がすべてシス配置であるか、またはカルボニル基に最も近い二重結合がトランス配置であってもよいことを除いてはすべての二重結合がシス配置である。

【0020】

基Rは、炭素原子を10～24個、好ましくは炭素原子を12～20個、特に炭素原子を17～19個有してもよい。

【0021】

R基は、少なくとも1個のヘテロ原子またはヘテロ原子の群により割り込まれていてもよいが、これは好ましくなく、R基の主鎖は炭素原子のみを含むことが好ましい。

【0022】

R基は、例えば、ハロ、メチルなどのC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシから選ばれる置換基を3個まで有していてもよい。存在している場合は、置換基は好ましくは無極性であり、メチル基などの小さい基である。しかしながら、R基は非置換のままであるのが好ましい。

【0023】

R基は好ましくは直鎖である。これは、好ましくは、長鎖脂肪酸またはエステルなどの自然源に由来することが好ましい。特に、R基は、AA、EHA、またはDHAに由来してもよい。

【0024】

連結基Lは、R基と前記カルボニルとの間に、主鎖原子が1～5個の、好ましくは主鎖原子が2～4個の橋掛け基を提供する。連結基の主鎖における原子は、炭素および/またはN、O、S、SO、SO₂などのヘテロ原子であってもよい。当該原子は、環の一部を形成してもよく、連結基の主鎖原子は側鎖、例えば、C₁₋₆アルキル、オキシ、アルコキシ、またはハロなどの基で置換されていてもよい。

【0025】

連結基の好ましい構成要素は、-CH₂-、-CH(C₁₋₆アルキル)-、-N(C₁₋₆アルキル)-、-NH-、-S-、-O-、-CH=CH-、-CO-、-SO-、-S-

10

20

30

40

50

O_2 - であり、これらは、(化学的に意味のある) 任意の順番で互いに組み合わされて連結基を形成してもよい。したがって、2 個のメチレン基および 1 個の - S - 基を使用することにより、連結基 - $SC H_2 C H_2$ - が形成される。

【 0 0 2 6 】

連結基 L は、主鎖に少なくとも 1 個のヘテロ原子を含むことが非常に好ましい。R 基に結合した連結基の 1 個目の主鎖原子がヘテロ原子またはヘテロ原子の群であることも好ましい。

【 0 0 2 7 】

連結基 L は、主鎖に少なくとも 1 個の - $C H_2$ - リンクを含むことが非常に好ましい。理想的には、カルボニルに隣接する連結基の原子が、- $C H_2$ - である。

10

【 0 0 2 8 】

基 R または基 L (L 基の大きさによる) は、カルボニルに対して、 $-C(=O)R$ 、 $-C(=O)R$ 、または、好ましくはカルボニルに対して $-C(=O)R$ または $-C(=O)R$ に位置するヘテロ原子またはヘテロ原子の群を提供することが好ましい。好ましくは、ヘテロ原子は、O、N、もしくは S、または SO などの硫黄誘導体である。

【 0 0 2 9 】

したがって、連結基は、- $N H_2 C H_2$ -、- $N H (M e) C H_2$ -、- $S C H_2$ -、- $S O C H_2$ -、- $C O C H_2$ - であることが非常に好ましい。

【 0 0 3 0 】

また、連結基が環であるかまたは環を含むことも本発明の範囲内である。したがって、例えば、連結基は、2、4 - チオフェンなどのチオフェンであってもよく、この場合カルボニルに対して原子 2 個 (最短経路で) の橋状結合が提供される。連結基が、フラン、テトラヒドロフラン、ピペリジン、シクロヘキサン、ベンゼン、またはピリジンなどの環であることも可能である。連結基が環を含む場合は、この環が 5 または 6 員環であることが好ましい。環が少なくとも 1 個のヘテロ原子またはヘテロ原子の群を含むことが好ましい。環は、不飽和であるか芳香性であることが好ましい。R 基および $C O X$ 基が、かかる環へ直接結合するときは、R 基および $C O X$ 基は、違う原子に結合することが好ましく、環の炭素原子に結合することが好ましい。

20

【 0 0 3 1 】

置換パターンは、R およびカルボニルの置換基が互いに対してアルファ、ガンマ (つまり、1, 3、または 2, 4、または 3, 5 - スプリット) であるのが好ましい。

30

【 0 0 3 2 】

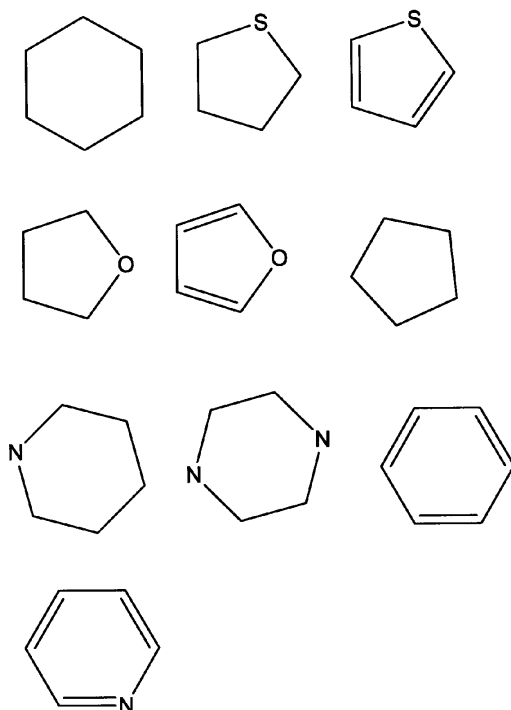
誤解を避けるため、原子 1 ~ 5 個の橋状結合が、連結基の最初からカルボニルまでの最短経路として数えられるべきであることを強調しておく。

【 0 0 3 3 】

適切な環状連結基を下記に示し、ここで R 基およびカルボニルは、これらの環上の任意の 2 個の炭素原子に結合することができる。

【 0 0 3 4 】

【化 1】



10

20

【0035】

また、連結基が環状および非環状部分、例えば、 CH_2 -チオフェンまたは NH_2 -チオフェンなどを含むことも本発明の範囲内である。かかる連結基では、R基が環に直接結合し、カルボニル基が、非環状部分、例えば、 $-\text{CH}_2$ -結合に結合することが好ましい。当業者であれば、本発明での使用に適切な様々な連結基を何れも思いつくであろう。

【0036】

非常に好ましい連結基は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}(\text{Me})-$ 、 SCH_2 、 NHCH_2 、 $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2$ 、2,4-チオフェン、および2,5-チオフェンである。

30

【0037】

基Xは、電子求引基である。この点において適切な基としては、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 CN 、 $\text{OCO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、フェニル、 CHal_3 、 CHal_2H 、 CHalH_2 が挙げられ、ここでHalは、ハロゲン、例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素、好ましくはフッ素を表す。

【0038】

好ましい実施形態では、電子吸引基は、 CHal_3 、特に CF_3 である。

【0039】

したがって、好ましい式(I)の化合物は、式(I')の化合物である。

【0040】

$\text{R}-\text{Y}_1-\text{Y}_2-\text{CO}-\text{X}$

式中、RおよびXは、上に定義のとおりであり；

Y_1 は、 O 、 S 、 NH 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-アルキル})$ 、 SO 、または SO_2 から選ばれ、 Y_2 は、 $(\text{CH}_2)_n$ または $\text{CH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ であるか；あるいは、

Y_1 および Y_2 は、一緒になって5員または6員の単素または複素の、場合によって不飽和または芳香性であってもよい、環を形成するか；あるいは、

Y_1 は、5員または6員の単素または複素の、場合によって不飽和または芳香性であってもよい、環を形成し、 Y_2 は $(\text{CH}_2)_n$ であり；

ここでnは、1~3、好ましくは1である。

【0041】

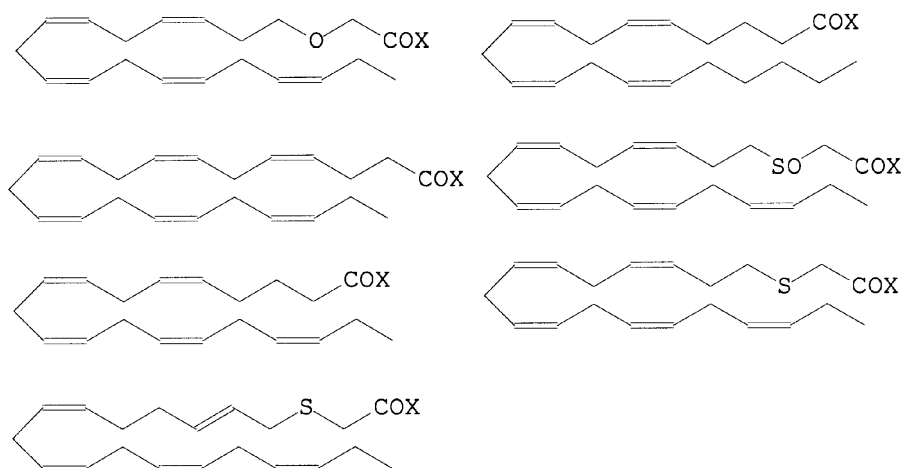
40

50

本発明での使用に非常に好ましい（公知の）化合物を下記に示す。

【 0 0 4 2 】

【 化 2 】



10

【 0 0 4 3 】

いくつかの化合物は新規であり、本発明のさらなる態様を成す。

20

【 0 0 4 4 】

したがって、別の態様から見ると、本発明は、式（ I ' ' ）の化合物を提供する。

【 0 0 4 5 】

$R - Y1 - Y2 - CO - X$ （ I ' ' ）

式中、RおよびXは、上に定義のとおりであり；

Y1およびY2は、一緒になって5員または6員の単素または複素の、場合によって不飽和または芳香性であってもよい、環を形成するか；あるいは、

Y1は、5員または6員の単素または複素の、場合によって不飽和または芳香性であってもよい、環を形成し、Y2は $(CH_2)_n$ であり；

ここでnは、1～3、好ましくは1である。

30

【 0 0 4 6 】

新規のさらなる化合物としては、化合物 $RN(C_{1-6}\text{アルキル})COX$ が挙げられる。

【 0 0 4 7 】

したがって、別の態様から見ると、本発明は、式（ I I ）の化合物を提供する。

【 0 0 4 8 】

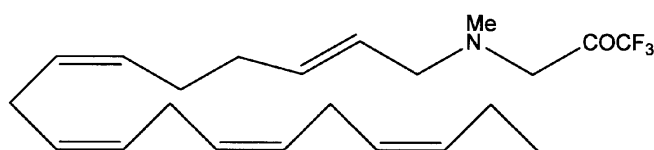
$RN(C_{1-6}\text{アルキル})(CH_2)_nCOX$ （ I I ）

式中、R、n、およびXは、上に定義のとおりである。当該化合物は、特に次の化合物である。

【 0 0 4 9 】

【 化 3 】

40

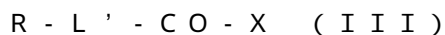


【 0 0 5 0 】

新規であるさらなる好ましい化合物は、L基が環であるかまたは環を含むものである。したがって、別の態様から見ると、本発明は、式（ I I I ）の化合物を提供する。

50

【 0 0 5 1 】



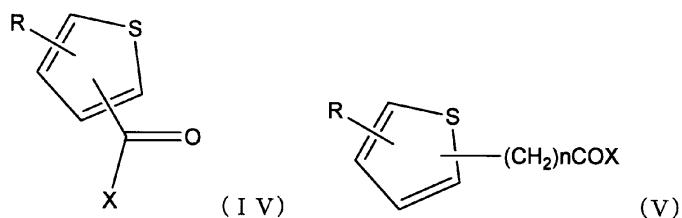
式中、RおよびXは、上に定義のとおりであり、L'は、R基とカルボニルCOとの間に原子を1～5個有する橋状結合を形成する連結基を表し、ここで当該L'は、環構造を含む。

【 0 0 5 2 】

式(I I I)の好ましい化合物を下記に示す。

【 0 0 5 3 】

【化4】



10

【 0 0 5 4 】

式中、nは1～3、例えば1～2である。

【 0 0 5 5 】

特に好ましくは、上記基は、環の2位および4位に結合する(図中、原子1がS原子である)。

20

【 0 0 5 6 】

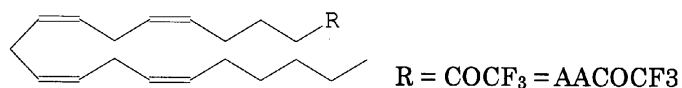
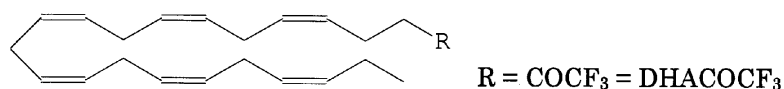
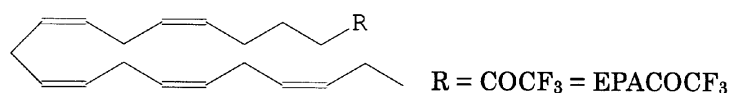
別の態様から見ると、本発明は、少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせた、上に定義するような任意の新規の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 5 7 】

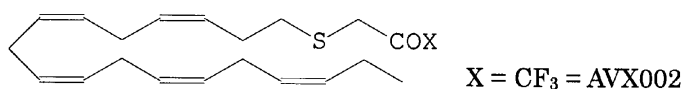
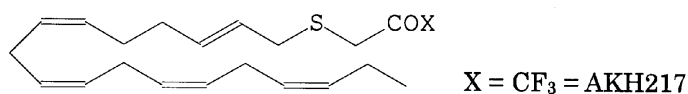
下記の化合物が、本発明での使用に非常に好ましい。

【 0 0 5 8 】

【化5】



30



40

50

【 0 0 5 9 】

可能であれば、本発明の化合物は、塩、溶媒和物、プロドラッグ、またはエステル形態、特に塩の形態で投与することができる。しかしながら、好ましくは、かかる形態は使用しない。

【 0 0 6 0 】

典型的には、薬学的に許容される塩は、所望の酸を使うことにより容易に調製され得る。塩は、溶液から析出させ、ろ過により採取してもよいし、溶媒の蒸発により回収してもよい。例えば、塩酸などの酸の水溶液は、式 (I) の化合物の水性懸濁液に加えてもよく、得られる混合物を蒸発乾固させ (凍結乾燥) 、固形物として酸付加塩が得られる。あるいは、式 (I) の化合物は、適切な溶媒、例えば、イソプロパノールなどのアルコールに溶解してもよく、酸は、同じ溶媒または別の適切な溶媒に加えてもよい。次いで、得られる酸付加塩を直接またはジイソプロピルエーテルもしくはヘキサンなどのより極性の低い溶媒を加えることにより析出させてもよく、ろ過により単離される。

【 0 0 6 1 】

適切な付加塩は、非毒性の塩を形成する無機酸または有機酸から形成され、例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、グルコン酸塩、コハク酸塩、ピルビン酸塩、シュウ酸塩、オキサロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、アルキルもしくはアリールスルホン酸塩、 (例えば、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、もしくは p - トルエンスルホン酸塩) 、およびイセチオン酸塩が挙げられる。代表的な例としては、トリフルオロ酢酸塩ならびにギ酸塩、例えば、ビストリフルオロ酢酸塩もしくはトリストリフルオロ酢酸塩、およびモノギ酸塩もしくはジギ酸塩、特に、トリストリフルオロ酢酸塩もしくはビストリフルオロ酢酸塩およびモノギ酸塩が挙げられる。

【 0 0 6 2 】

さらなる非常に好ましい実施形態では、本発明の化合物はスルホニウム塩である。かかる化合物では、分子の主鎖中 (例えば、連結基中) の硫黄原子は、 C_{1-6} - アルキル基を有するように官能化されている。これは、ハロゲン化アルキル、例えば、ヨウ化メチルを用いて反応させて達成することができる。ハロゲン化物イオンは、塩の対イオンを形成する。

【 0 0 6 3 】

さらなる好ましい実施形態では、したがって、本発明は、式 (I) の化合物のスルホニウム塩を提供する。好ましくは、当該化合物は、式 (V I) のものである。

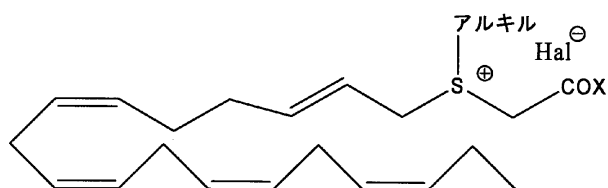
【 0 0 6 4 】



式中、RおよびXは上に定義のとおりであり、Zは、例えば、ハロゲン化物などの対イオンである。当該化合物は、例えば、下記の化合物である。

【 0 0 6 5 】

【 化 6 】



【 0 0 6 6 】

式 (I) の化合物は、公知の化学合成経路を用いて製造されてもよい。市販の化合物であるアラキドン酸 (A A) 、 E P A (a l l - Z - エイコサ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 , 1 7

10

20

30

40

50

- ペンタエン酸)、またはDHA (all-Z - ドコサ - 4、7、10、13、16、19 - ヘキサエン酸) から合成を開始することが都合がよい。これらの化合物の酸官能基の、例えば、 $-COCF_3$ 基への変換は、例えば、カルボン酸をその対応する酸クロリドに変換し、それをピリジンの存在下で無水トリフルオロ酢酸と反応させることにより容易に達成することができる。

【0067】

炭素鎖へのヘテロ原子の導入も容易に達成される。都合良くは、例えば、出発の酸を、アルコールに還元し、必要であれば、対応するチオールに変換する。次に、 $BrCH_2COCF_3$ などの基で求核性チオールを反応させてもよく、これによりカルボニルおよび電子求引性種が導入される。合成プロトコルの詳細は、J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2000, 2271 ~ 2276 または J. Immunol., 1998, 161, 3421に見出すことができる。

10

【0068】

分子の主鎖が窒素原子を含んでいる場合は、別の合成が必要である。ポリ不飽和アルコールの形成は、上記Perkin Transの論文に記載のプロトコルを用いて達成することができる。その後、例えば、フタルイミドおよびその後のヒドラジン還元を用いたアルコール-OHの $-NH_2$ への変換により、トリフルオロプロピレンオキシド(TFPO)との反応およびケトンへの水酸基の酸化による $-NH_2CH_2COCF_3$ 基の形成が可能になる。この反応を下記に示す。

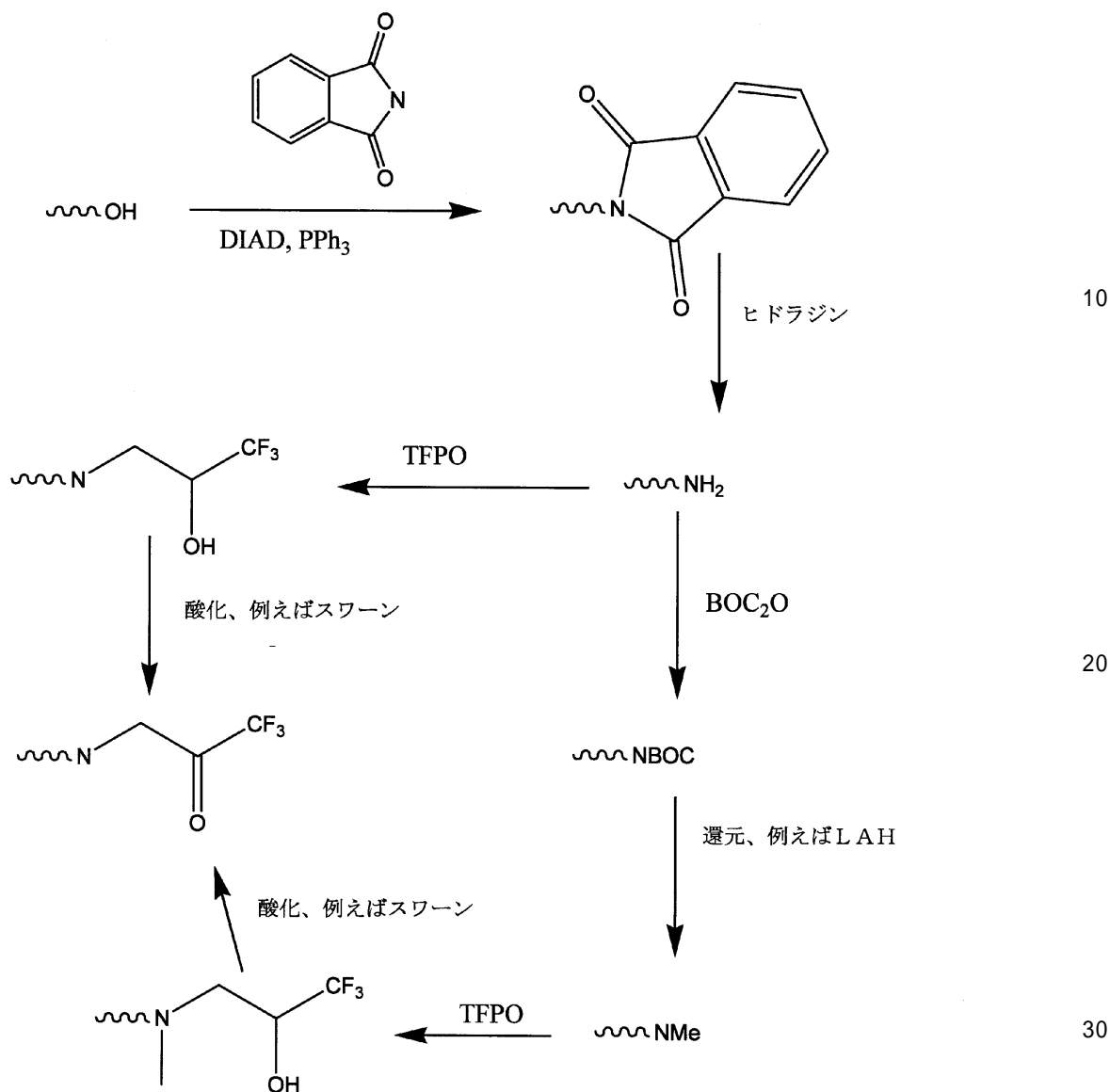
【0069】

20

この反応の前に、N-BOC基の形成および、例えば水素化アルミニウムリチウムを用いた還元により窒素のメチル化を行ってもよい。TFPOとの反応および酸化により連結基であるNMe- CH_2 が得られる。

【0070】

【化 7】



【0071】

これは、本発明のさらなる態様を成し、したがって、本発明は、下記工程を含む式(I)の化合物の調製方法を提供する。

【0072】

- (I) 化合物 $R-OH$ を $R-NH_2$ に変換すること；
- (II) 場合によってはN原子をメチル化すること；
- (III) TFPOと反応させること；および
- (IV) 形成された水酸基をケトンまで酸化すること。

40

【0073】

本発明の化合物は、中でも糸球体腎炎の治療における使用を主として提案される。本発明の化合物は、一般に糸球体腎炎の治療に役立つが、増殖型の当該疾患の治療において特に有用である。

【0074】

治療すること、または治療により下記の少なくとも1つを意味する。

【0075】

- (i) . 哺乳類において発症した疾患の臨床的な症状の出現を予防するかまたは遅延さ

50

せること；

(i i) . 疾患を阻害すること、つまり、疾患の発症、またはその再発、またはその臨床的もしくは亜臨床的な症状の少なくとも 1 つを停止させる、減少させる、または遅延させること；あるいは

(i i i) . 疾患の臨床的もしくは亜臨床的な症状の 1 つ以上を軽減させるかまたは減退させること。

【 0 0 7 6 】

治療される被験者に対する利益は、統計的に有意なものであるか、または患者もしくは医師に少なくとも知覚可能であるものかのいずれかである。一般に、当業者であれば「治療」がいつ起こるかを理解することができる。

【 0 0 7 7 】

本明細書において「治療」なる語はまた、予防的治療、つまり問題となる疾患を発症する危険性のある被験者を処置することを含む。

【 0 0 7 8 】

本発明の化合物は、任意の動物被験体、特に哺乳類、より具体的にはヒトまたは疾患モデルとしての役割を果たす動物（例えば、マウス、サルなど）に対して使用できる。

【 0 0 7 9 】

疾患を治療するため、有効量の活性物質を患者に投与する必要がある。「治療上有効な量」とは、状態、疾患、または症状を治療するための動物に投与された場合に、そのような治療をもたらすのに十分な化合物の量を意味する。「治療上有効な量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに治療される被験者の年齢、体重、健康状態および応答性によって異なり、最終的には主治医の判断によることになる。

【 0 0 8 0 】

本発明の方法での使用には、式 I の化合物を原薬として投与することが可能であるが、例えば、意図する投与経路および標準的な薬務に関連して選ばれた薬学的に許容される担体と活性成分とを混合した医薬製剤にて当該活性成分を提供することが好ましい。

【 0 0 8 1 】

「担体」なる語は、活性化合物が共に投与される希釈剤、賦形剤、および/またはベヒクルを指す。本発明の医薬組成物は、1 種を超える担体の組み合わせを含んでもよい。かかる医薬担体は、当技術分野において周知である。医薬組成物はまた、任意の適切な結合剤、滑沢剤、懸濁化剤、コーティング剤、および/または可溶化剤などを含んでもよい。当該組成物はまた、他の活性成分、例えば、糸球体腎炎の治療用の他の薬剤を含んでもよい。

【 0 0 8 2 】

なお、本発明による使用のための医薬組成物は、経口、腸管外、経皮、吸入、舌下、局所、移植、経鼻、または腸内投与される（または他の粘膜投与される）懸濁剤、カプセル剤、または錠剤の形態でもよく、これらは、1 種以上の薬学的に許容される担体または賦形剤を用いて、従来の方法で製剤化されてもよい。本発明の組成物はまた、ナノ粒子製剤として製剤化できる。

【 0 0 8 3 】

本発明の化合物は、即時放出性か、遅延放出性か、調節放出性、徐放性、パルス放出性、または制御放出性用途のために投与することができる。

【 0 0 8 4 】

本発明の医薬組成物は、活性物質を体積当たり 0 . 0 1 ~ 9 9 % 重量含んでもよい。

【 0 0 8 5 】

治療上有効な量の本発明の化合物は、当技術分野で公知の方法により決定することができる。治療上有効な量は、患者の年齢および全身の生理的状态、投与経路、ならびに使用する医薬製剤によって決まる。治療用量は、一般に、約 1 0 ~ 2 0 0 0 m g / 日の間、好ましくは約 3 0 ~ 1 5 0 0 m g / 日の間である。使用し得る他の範囲としては、例えば、5 0 ~ 5 0 0 m g / 日、5 0 ~ 3 0 0 m g / 日、1 0 0 ~ 2 0 0 m g / 日が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0086】

投与は、1日1回、1日2回、またはより頻繁に行われてもよく、疾患または疾病の維持期においては減らしてもよく、例えば、毎日または1日2回に代わって2日または3日に1回でもよい。用量および投与頻度は、当業者に分かる少なくとも1つ、好ましくは1つを超える急性期の臨床徴候の減少や消失によって寛解期が持続していることが確認される臨床徴候によって決まる。

【0087】

本発明の薬剤を経口的に服用することが有利である。

【0088】

本発明の化合物は、糸球体腎炎および関連する疾患の治療に使用してもよい。特に、本発明の化合物は、メサングウム増殖性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、慢性もしくは急性腎不全、タンパク尿、血尿症、IgA腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎、糖尿病性腎症、および糸球体硬化を治療するために使用してもよい。

10

【0089】

本発明の化合物は、糸球体腎炎の治療目的のための他の公知の薬剤と組み合わせて糸球体腎炎を治療するために使用されてもよく、これは本発明のさらなる態様を成す。他の有用な薬剤としては、コルチコステロイド、免疫抑制剤、降圧薬、および利尿剤が挙げられる。

【0090】

本発明を、次の非限定的な実施例および図を参照して下記にさらに記載する。

20

【0091】

[図面の簡単な説明]

図1は、メサングウム細胞におけるサイトカイン刺激性PGE₂形成に対する実施例の阻害剤の効果を示す。休止細胞を、表示の濃度のAKH-217およびAVX002の非存在下(-)または存在下で、DMEM(-)またはIL-1 (1 nM)のいずれかで刺激した。上清を採取し、ELISAを用いたPGE₂の定量に利用した。データは、最大のIL-1 刺激性PGE₂に対する%として表し、平均±S.D. (n=3)である。

【0092】

図2は、メサングウム細胞におけるサイトカイン刺激性sPLA₂タンパク質(A)およびmRNA(B)発現ならびにプロモーター活性に対する実施例の阻害剤の効果を示す。休止細胞を、AKH-217(etOH)、ビヒクル対照の非存在下(-)または存在下で、DMEM(-)またはIL-1 (1 nM)のいずれかで刺激した。

30

【0093】

(A) 上清をタンパク質の析出に利用し、析出したタンパク質を、SDS-PAGEにより分離し、ラットsPLA₂に対するモノクローナル抗体を用いたウエスタンブロット分析に供した。データは、デュプリケートで行った代表的な実験の結果を示す。

【0094】

(B) 細胞をRNA抽出に利用し、ラットIIA-sPLA₂および18S RNAの定量PCR分析に供した。Ct値を算出し、結果は最大のIL-1 刺激性の応答に対する%として表し、平均±S.D. (n=3)である。

40

【0095】

(C) 細胞を、レニラルシフェラーゼをコードするプラスミドを加えたsPLA₂プロモーターコンストラクトでトランスフェクトした。トランスフェクトした後、細胞を、ビヒクル(-)、IL-1 (1 nM)、または10 μMのAKH-217を加えたIL-1 で24時間刺激した。sPLA₂プロモーター活性を算出し、結果は相対ルシフェラーゼ単位(RLU)として表し、平均±S.D. (n=3)である。

【0096】

図3は、メサングウム細胞におけるサイトカイン刺激性NO形成に対する実施例の阻害剤の効果を示す。休止細胞を、表示の濃度のAKH-217、AVX002、またはAA

50

C O C F 3 の非存在下または存在下で、D M E M (-) または I L - 1 (1 n M ; +) のいずれかで刺激した。上清を採取し、G r i e s s 反応アッセイを用いた酸化炭素 (N O) の定量に利用した。データは、上清中の N O を μ M で表し、平均 \pm S . D . (n = 3) である。

【 0 0 9 7 】

図 4 は、メサングウム細胞におけるサイトカイン刺激性 i N O S タンパク質 (A) および m R N A (B) 発現ならびにプロモーター活性に対する実施例の阻害剤の効果を示す。休止細胞を、表示の濃度 (μ M) の A V X 0 0 1 、 A V X 0 0 2 、 E t O H 、 ビヒクル対照の非存在下 (-) または存在下で、ビヒクル (D M E M) または I L - 1 (1 n M) のいずれかで刺激した。 (A) 細胞をタンパク質抽出に利用し、等量のタンパク質を S D S - P A G E により分離し、i N O S に対するポリクローナル抗体を 1 : 2 0 0 0 の希釈度で用いたウエスタンブロット分析に供した。データは少なくとも 3 つの別々の実験を表し、同様の結果が得られた。

10

【 0 0 9 8 】

(B) 細胞を R N A 抽出に利用し、ラット i N O S および 1 8 S R N A の定量 P C R 分析に供した。C t 値を算出し、結果は、最大の I L - 1 応答に対する % として表し、平均 \pm S . D . (n = 3) である。

【 0 0 9 9 】

(C) 細胞を、レニラルシフェラーゼをコードするプラスミドを加えたラット i N O S プロモーターコンストラクトでトランスフェクトした。トランスフェクトした後、細胞を、ビヒクル (-) 、 I L - 1 (1 n M) 、または 1 0 μ M の A V X 0 0 1 を加えた I L - 1 で刺激した。i N O S プロモーター活性を算出し、結果は、相対ルシフェラーゼ単位 (R L U) として表し、平均 \pm S . D . (n = 3) である。

20

【 0 1 0 0 】

図 5 は、メサングウム細胞における [3 H] チミジン取り込みに対する実施例の阻害剤の効果を示す。休止細胞を、[3 H] チミジンの存在下、表示の濃度の A V X 0 0 1 または A V X 0 0 2 の非存在下 (-) または存在下で、ビヒクル (D M E M) または 1 0 0 μ M の A T P で 2 4 時間刺激した。

【 0 1 0 1 】

(B) 細胞を、[3 H] チミジンの存在下、1 0 μ M の A V X 0 0 1 または A V X 0 0 2 の非存在下 (-) または存在下で、インスリン (1 0 0 n g / m l) または I G F (5 0 n g / m l) で 2 4 時間刺激した。D N A に取り込まれたチミジンを測定し、結果は、対照に対する % として表し、平均 \pm S . D . (n = 3) である。

30

【 0 1 0 2 】

図 6 は、メサングウム細胞における I L - 1 刺激性 N F k B 活性化に対する実施例の阻害剤の効果を示す。休止細胞を、A V X 0 0 1 または A V X 0 0 2 (1 0 μ M 、2 時間の前処理) の非存在下 (-) または存在下 (+) で、ビヒクル (D M E M) または I L - 1 (2 n M) のいずれかで 3 0 分間刺激した。その後、細胞溶解物を S D S - P A G E により分離し、ホスホ - p 6 5 (N F k B) (上側のパネル) 、添加対照としての H u R (中央のパネル) 、および I k B (下側のパネル) に対するポリクローナル抗体を用いたウエスタンブロット分析に供した。図 6 A のデータは、デュプリケートで行った代表的な実験の結果を示す。図 6 B および図 6 C は、N F k B および I k B バンドの濃度評価を示す。

40

【 0 1 0 3 】

[実施例]

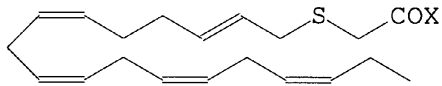
次の化合物を実験で使用した。

【 0 1 0 4 】

A K H - 2 1 7 / A V X 0 0 1

【 0 1 0 5 】

【化 8】

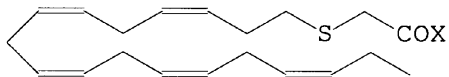


【 0 1 0 6 】

A V X 0 0 2

【 0 1 0 7 】

【化 9】



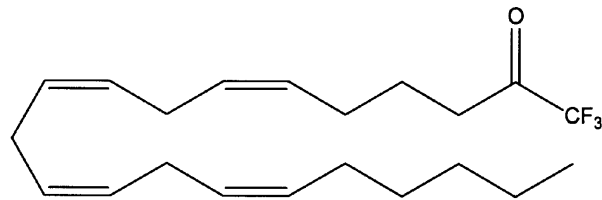
10

【 0 1 0 8 】

X = C F₃

【 0 1 0 9 】

【化 1 0】



20

【 0 1 1 0 】

A A C O C F₃

これらの化合物は、Chem. Soc., Perkin Trans 1、2000、2271～2276に基づいて合成した。

【実施例 1】

30

【 0 1 1 1 】

ラット腎臓メサングウム細胞におけるPGE₂形成に対する阻害剤の効果

メサングウム細胞におけるPGE₂形成に対する阻害剤の効果进行调查した。PGE₂形成は、炎症誘発性サイトカインIL-1による細胞の刺激により高度に誘導される。このPGE₂の誘導は、阻害剤の存在下で用量依存的に減少する。最も大きな効果は、3～10 μMのAKH-217 (AVX001)および化合物B (AVX002)で見られた(図1)。

【 0 1 1 2 】

メサングウム細胞におけるサイトカイン誘導性PGE₂形成がsPLA₂およびcPLA₂両方の活性化を伴うことが過去に示されている(Pfeilschifterら、1993年)、次いで、我々は、sPLA₂タンパク質およびmRNA発現に対する上記阻害剤の効果調べた。図2に見られるように、AKH-217は、IIA-sPLA₂タンパク質発現および分泌(図2A)、ならびにIIA-sPLA₂ mRNA発現(図2B)も減少させることができた。sPLA₂ mRNAの発現に対するこの効果は、遺伝子転写に対する減少効果によるものであった。これは、sPLA₂プロモーター活性を反映したルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイにより示された。

40

【 0 1 1 3 】

このために、Scholz-Pedrettiら(2002年)の方法に従って、ラットIIA-sPLA₂プロモーターの2.26 kb断片をクローニングした。この断片を、ルシフェラーゼ含有ベクター(pGL3)にライゲーションし、メサングウム細胞を形

50

質転換するために使用した。図 2 C に見られるように、I L - 1 刺激性プロモーター活性は、A K H - 2 1 7 により十分に減少した。

【 0 1 1 4 】

これらのデータは、I L - 1 により活性化され s P L A 2 遺伝子転写にとって不可欠である転写因子のいくつかに本発明の阻害剤が影響を与え得ることを示唆している。有力な候補としては、N F k B および P P A R が挙げられる。

【実施例 2】

【 0 1 1 5 】

ラット腎臓メサングウム細胞における酸化窒素 (N O) 形成に対する阻害剤の効果

酸化窒素 (N O) もまた、メサングウム細胞のサイトカイン治療にて誘導型 N O 合成酵素 (i N O S) により生じる炎症誘発性のメディエーターと考えられる。過去の様々な研究では、i N O S 発現が s P L A 2 と同じ転写因子により調節されることが示されている。我々はまた、サイトカイン誘発性 i N O S 発現も阻害剤により影響されるかどうかを調査した。

【 0 1 1 6 】

メサングウム細胞における N O 形成は、I L - 1 治療により高度に誘導された。この刺激された N O 形成は、A K H - 2 1 7 および A V X 0 0 2 の存在下で用量依存的に減少した (図 3)。さらに、I L - 1 により誘導される (図 4 A) i N O S のタンパク質発現は、A K H - 2 1 7 および A V X 0 0 2 の存在下でダウンレギュレートされる (図 4 A)。定量リアルタイム P C R 分析を行うと、i N O S m R N A 発現に対して同様の減少効果も見られた (図 4 B)。この効果が i N O S の改変遺伝子転写によるものかどうかを見るために、ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイを行い、i N O S プロモーター活性を測定した。ラット i N O S プロモーターの 4 . 5 k b 断片は、K . F . B e c k 博士 (p h a r m a z e n t r u m f r a n k f u r t) の好意により提供していただいた。図 4 C に見られるように、メサングウム細胞の I L - 1 刺激は、i N O S プロモーターを 1 0 倍刺激した。A K H 2 1 7 の存在下では、プロモーター活性は完全に失われた。

【 0 1 1 7 】

これらのデータは、i N O S の場合でも、A V X 阻害剤が、遺伝子転写に対して減少効果を有し、恐らく s P L A 2 転写の場合と同じ転写因子に影響を与えているはずである、ということを示唆している。

【実施例 3】

【 0 1 1 8 】

メサングウム細胞増殖に対する阻害剤の効果

糸球体腎炎は、第一段階では糸球体間質のアポトーシスの増加を特徴とし、第二段階では反対の事象、つまりメサングウム細胞の過剰増殖と置き換わる。過去の様々な研究では、P D G F、インスリン、インスリン様成長因子 (I G F) を含む様々な増殖因子あるいは A T P および U T P などの細胞外ヌクレオチドに曝露されると、培養下の静止メサングウム細胞は、細胞周期に再び入り得ることが示されている。これらのデータはここでは、インスリン、I G F、および A T P が、D N A への [³ H] チミジン取り込みの増加を引き起こすことにより確認された (図 5 A および 図 5 B)。A K H 2 1 7 または A V X 0 0 2 のいずれかの存在下では、アゴニスト刺激性 [³ H] チミジン取り込みは減少する (図 5 A および 図 5 B)。細胞を P D G F で刺激すると、同様のデータも得られた。これらのデータは、阻害剤の抗増殖能を示唆している。

【実施例 4】

【 0 1 1 9 】

メサングウム細胞における N F k B 活性に対する阻害剤の効果。

【 0 1 2 0 】

実施例 1 および 2 では i N O S および s P L A 2 の発現が、同じような様式で阻害剤により調節されることが分かったので、さらにこれら阻害剤が N F k B 活性化に効果を有するかどうかを検討した。N F k B 活性化は、ウエスタンブロット分析によって活性転写因

10

20

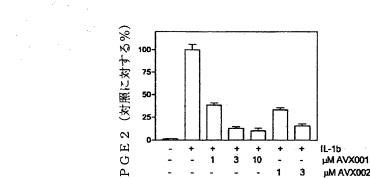
30

40

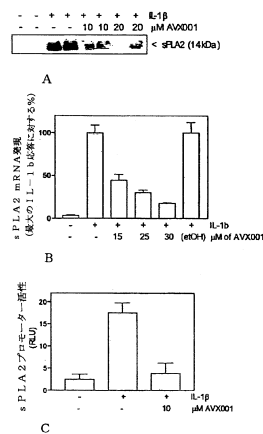
50

子サブユニットを表すホスホ - p 6 5 の量を検出することにより測定した。I L - 1 (3 による細胞の短期の刺激によりホスホ - p 6 5 の小さいがはっきりとした増加が示され (図 6 、 上側のパネル) 、これはサイトカインが N F k B を活性化するという過去の多くのレポートと一致している。この効果は、A K H 2 1 7 により減少した (図 6) 。さらに、非刺激細胞において構成的に発現される k B (I k B) の阻害剤は、I L - 1 刺激によりダウンレギュレートされ、このダウンレギュレーションは、阻害剤により元に戻る (図 6 、 下側のパネル) 。同等の添加量では、核 H u R 安定化因子が染色された (図 6 、 中央のパネル) 。

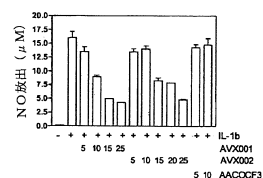
【 図 1 】



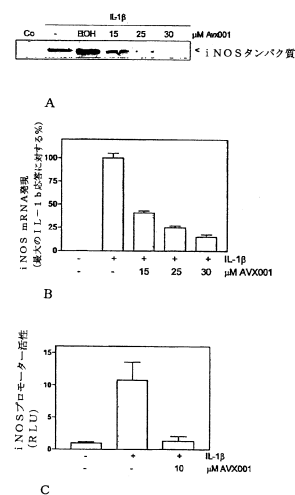
【 図 2 】



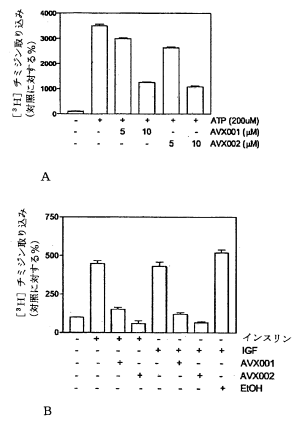
【 図 3 】



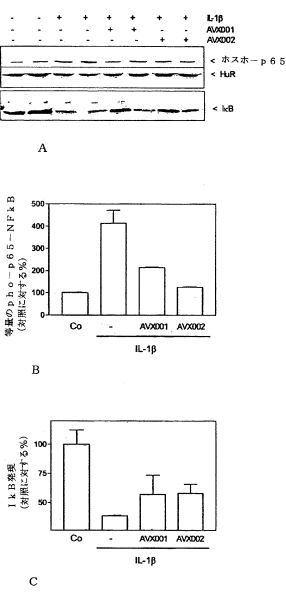
【 図 4 】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(72)発明者 ヒュワイラー、アンドレア

スイス、シーエイチ - 3 0 1 0 ベルン、フライドブルシュトラッセ 4 9、インスティテュート オブ ファーマコロジー、ユニヴァーシティ オブ ベルン

審査官 井上 千弥子

(56)参考文献 特開平 0 9 - 0 8 7 1 7 6 (J P , A)

特表 2 0 0 5 - 5 1 8 4 1 9 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 9 / 0 6 1 2 0 8 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 8 / 0 7 5 3 6 6 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 8 / 0 7 5 9 7 8 (W O , A 1)

米国特許第 0 4 6 7 0 4 6 5 (U S , A)

特表 2 0 0 2 - 5 3 1 5 8 0 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 2 / 0 6 0 5 3 5 (W O , A 1)

Solveig flock, Morten Lundquist and Lars Skattebol , Syntheses of some polyunsaturated sulfur- and oxygen-containing fatty acids related to eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids , Acta Chemica Scandinavica , 1 9 9 9 年 , 53(6) , 436-445

Anne Kristin Holmeide and Lars Skattebol , Syntheses of some polyunsaturated trifluoromethyl ketones as potential phospholipase A2 inhibitors , Perkin 1 , 2 0 0 0 年 6 月 3 0 日 , 14 , 2271-2276

PAPANIKOLAOU , ALTERATION OF MERCURIC CHLORIDE-INDUCED AUTOIMMUNE GLOMERULONEPHRITIS IN BROWN-NORWAY RATS BY HERRING OIL, EVENING PRIMROSE OIL AND OKY-046 A SELECTIVE TXA-SYNTHETASE, PROSTAGLANDINS, LEUKOTRIENES AND MEDICINE , 英国 , CHURCHILL LIVINGSTONE , 1 9 8 7 年 5 月 1 日 , V27 N2-3 , P129-149

SHI Y , ATTENUATION OF MYCOTOXIN-INDUCED IGA NEPHROPATHY BY EICOSAPENTAENOIC ACID IN THE MOUSE: DOSE RESPONSE AND RELATION TO IL-6 EXPRESSION , JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY , 英国 , BUTTERWORTH PUBLISHERS , 2 0 0 6 年 1 0 月 1 日 , V17 N10 , P697-706

FLOCK S , SYNTHESIS OF SOME SULFUR-CONTAINING POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AS POTENTIAL LIPOXYGENASE INHIBITORS , SYNTHETIC COMMUNICATIONS , TAYLOR & FRANCIS GROUP , 2 0 0 7 年 1 月 1 日 , V37 N22 , P4005-4015

HANSEN T V , SYNTHESIS OF TWO CYTOTOXIC POLYUNSATURATED PYRROLE METABOLITES OF THE MARINE SPONGE MYCALE MICRACANTHOXEA , TETRAHEDRON LETTERS , NL , ELSEVIER , 2 0 0 4 年 3 月 2 2 日 , V45 N13 , P2809-2811

CYBULSKY ANDREY V , COMPLEMENT C5B-9 MEMBRANE ATTACK COMPLEX INCREASES EXPRESSION OF ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS PROTEINS IN GLOMERULAR EPITHELIAL CELLS , JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY , 2 0 0 2 年 1 1 月 1 日 , V277 N44 , P41342-41351

LARSEN L N , POLYUNSATURATED THIA- AND OXA-FATTY ACIDS: INCORPORATION INTO CELL-LIPIDS AND THEIR EFFECTS ON ARACHIDONIC ACID- AND EICOSANOID SYNTHESIS , BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA , NL , ELSEVIER , 1 9 9 7 年 1 月 1 日 , V1348 N3 , P346-354

ALBRIGHTSON CHRISTINE R , SELECTIVE INHIBITION OF 5-LIPOXYGENASE ATTENUATES GLOMERULONEPHRITIS IN THE RAT , KIDNEY INTERNATIONAL , 1 9 9 4 年 , V45 N5 , P1301-1310

KATAGIRI , TRIFLUOROMETHYLATED AMINO ALCOHOL AS CHIRAL AUXILIARY FOR HIGHLY DIASTERESELECTIVE AND FAST SIMMONS-SMITH CYCLOPROPANATION OF ALLYLIC AMINE , TETRAHEDRON ASYMMETRY , 英国 , PERGAMON PRESS LTD , 2 0 0 6 年 4 月 1 8 日 , V17 N8 , P1157-1160

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 C

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)