

(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2009-531363

(P2009-531363A)

(43) 公表日 平成21年9月3日(2009.9.3)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 401/06 (2006.01)	C07D 401/06	C S P 4C063
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00	4C084
A61K 31/4439 (2006.01)	A61K 31/4439	4C086
A61P 3/14 (2006.01)	A61P 3/14	
A61P 19/08 (2006.01)	A61P 19/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-501943 (P2009-501943)	(71) 出願人	597011463 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ ュトラーセ 35
(86) (22) 出願日	平成19年3月28日 (2007.3.28)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成20年9月24日 (2008.9.24)	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(86) 國際出願番号	PCT/EP2007/002763	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(87) 國際公開番号	W02007/112913	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葵
(87) 國際公開日	平成19年10月11日 (2007.10.11)	(72) 発明者	マルク・ゲルスバッハー スイス、ツェーハー-4616カッペル、 グロスマット8番
(31) 優先権主張番号	0606426.5		
(32) 優先日	平成18年3月30日 (2006.3.30)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		

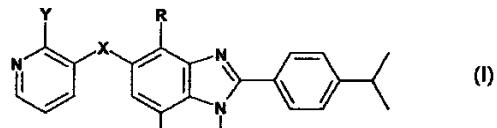
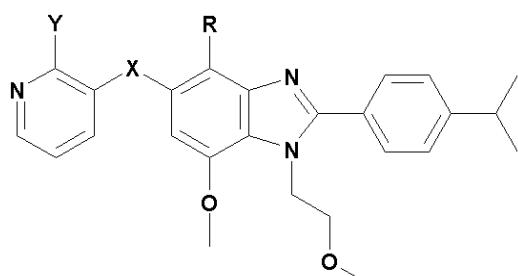
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ベンズイミダゾール誘導体

(57) 【要約】

式(I)

【化1】



(I)

〔式中、R、XおよびYは本明細書に記載の通りである〕

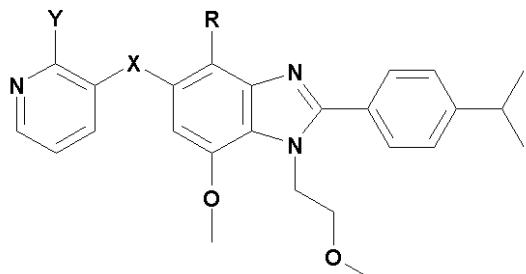
の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはプロ
ドラッグエステル。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

10

20

30

〔式中、

Rは、ハロまたは所望により置換されたC₁ - C₆アルキルであり；Xは、O、NH、CH₂、CO、SO、SO₂またはSから成る群から選択され；Yは、下記から選択される基を意味し：所望により置換されたC₁ - C₆アルキル、-SR₁、-S(O)R₁、-S(O)₂R₁、-OR₂、ここで、R₁およびR₂は、所望により置換された：C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルケニルまたはC₁ - C₄アルキニルから選択され；

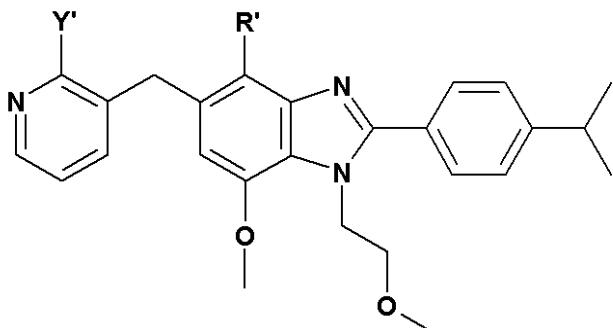
所望のR、R₁、R₂およびYの置換基（または複数の置換基）は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - C₆アルキル、モノもしくはジ-C₁ - C₆アルキルアミノ、アミノカルボニル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、モノもしくはジ-C₁ - C₆アルキルアミノカルボニル、アミノ、カルボキシ、C₁ - C₆アルコキシ、C₂ - C₆アルケニルオキシ、C₂ - C₆アルキニルオキシ、C₃ - C₁₂シクロアルキル、C₃ - C₁₈ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₆アルキルカルボニル、C₁ - C₆アルコキシカルボニル、ニトリル、アリールから成る群から選択され；ハロゲンを除くこれらの全ては、独立して所望により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - C₆アルキル、モノもしくはジ-C₁ - C₆アルキルアミノ、アミノカルボニル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、モノもしくはジ-C₁ - C₆アルキルアミノカルボニル、アミノ、カルボキシ、C₁ - C₆アルコキシ、C₃ - C₁₂シクロアルキル、C₃ - C₁₈ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₆アルキルカルボニル、C₁ - C₆アルコキシカルボニル、ニトリル、アリールから成る群から選択される1個以上の置換基で置換されている〕

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステル。

【請求項 2】

式 (I')

【化2】



10

(I')

〔式中、

R'は、ハロまたは所望により置換されたC₁ - C₆アルキルであり；
 Y'は、下記から選択される基を意味し：C₁ - C₆アルキル、-SR₁、-S(O)R₁、-S(O)₂R₁、-OR₂、ここで、R₁およびR₂は、所望により置換された：C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルケニルまたはC₁ - C₄アルキニルから選択され；所望のR、R₁およびR₂の置換基（または複数の置換基）は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - C₆アルキル、モノもしくはジ-C₁ - C₆アルキルアミノ、アミノカルボニル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、モノもしくはジ-C₁ - C₆アルキルアミノカルボニル、アミノ、カルボキシ、C₁ - C₆アルコキシ、C₃ - C₁₂シクロアルキル、C₃ - C₁₈ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₆アルキルカルボニル、C₁ - C₆アルコキシカルボニル、ニトリル、アリールから成る群から選択され；ハロゲンを除くこれらの全ては、独立して所望により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - C₆アルキル、モノもしくはジ-C₁ - C₆アルキルアミノ、アミノカルボニル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、モノもしくはジ-C₁ - C₆アルキルアミノカルボニル、アミノ、カルボキシ、C₁ - C₆アルコキシ、C₃ - C₁₂シクロアルキル、C₃ - C₁₈ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₆アルキルカルボニル、C₁ - C₆アルコキシカルボニル、ニトリル、アリールから成る群から選択される1個以上の置換基で置換されている〕
 の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステル。

【請求項3】

XがCH₂またはOである、請求項1の化合物。

【請求項4】

Yが-SR₁、-S(O)R₁、-S(O)₂R₁および-OR₂から選択される、請求項1～3のいずれかの化合物。

(請求項4)

Yが-SR₁、-S(O)R₁、-S(O)₂R₁および-OR₂から選択され、R₁またはR₂がメチルである、請求項1～4のいずれかの化合物。

【請求項5】

Rがハロまたはトリフルオロメチルである、請求項1～4のいずれかの化合物。

【請求項6】

下記群から選択される、請求項1の化合物：

4-ブロモ-2-(4-イソプロピル-フェニル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-5-(2-メチルスルファニル-ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール

2-(4-イソプロピル-フェニル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-5-(2-メチルスルファニル-ピリジン-3-イルメチル)-4-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール

4-ブロモ-2-(4-イソプロピル-フェニル)-5-(2-メタンスルフィニル-ピ

20

30

30

40

50

リジン - 3 - イルメチル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 5 - (2 - メタンスルフィニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 5 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

5 - (2 - エトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

5 - (2 - イソプロポキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - (2 - プロピ - 2 - イニルオキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 5 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ピリジン - 3 - イルメチル] - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

(2 - {3 - [2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イルオキシ} - エチル) - ジメチルアミン。

【請求項 7】

請求項 1 に定義の式 (I) の化合物を、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体と共に含む医薬組成物。

【請求項 8】

0.03 ~ 300 mg の式 (I) の化合物を含む、請求項 7 の医薬組成物。

【請求項 9】

副甲状腺ホルモンの放出を促進するための、請求項 1 に定義の式 (I) の化合物。

【請求項 10】

カルシウム減少または再吸収の増加が関係するか、または骨形成刺激および骨におけるカルシウム固定が望まれる骨状態の予防または処置法であって、有効量の請求項 1 に定義の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される切断可能なエステル、または酸付加塩を、当該処置を必要とする対象に投与する、方法。

【請求項 11】

遊離形または塩形の請求項 1 の式 (I) の化合物の製造法であって：

(a) R が所望により置換された C₁ - C₆ アルキルである式 (I) の化合物のために、式 (XV)

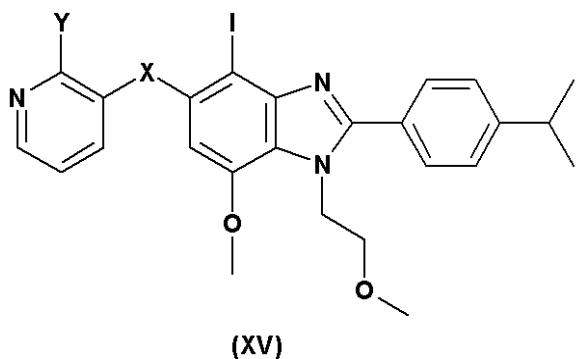
10

20

30

40

【化3】

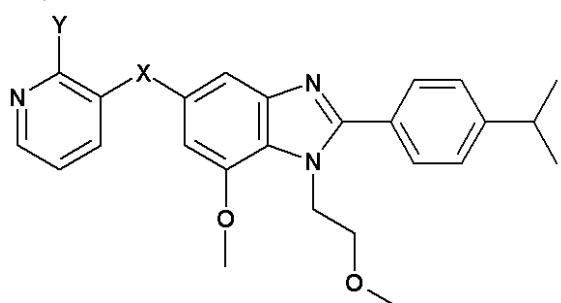


10

の化合物を適当な有機金属試薬と反応させて所望により置換された C₁ - C₆ アルキルを導入する工程：

(b) R がハロである式 (I) の化合物のために、適当なハロゲン化試薬を用いて式 (X)

【化4】



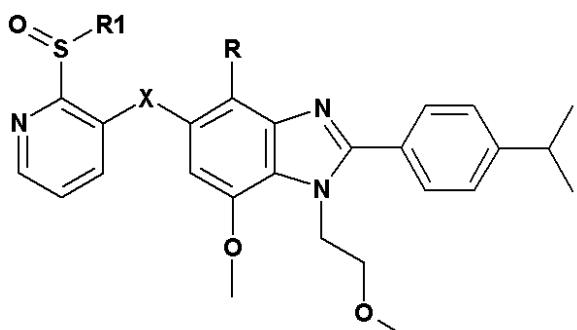
20

(X)

の化合物をハロゲン化する工程；

(c) Y が - S R₁ である式 (I) の化合物のために、適当な還元剤を用いて式 (XI)

【化5】



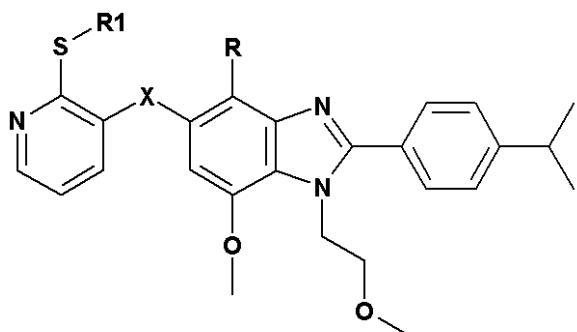
30

の化合物を還元する工程；

(d) Y が - S (O) R₁ または - S (O)₂ R₁ である化合物のために、式 (XII)

40

【化6】



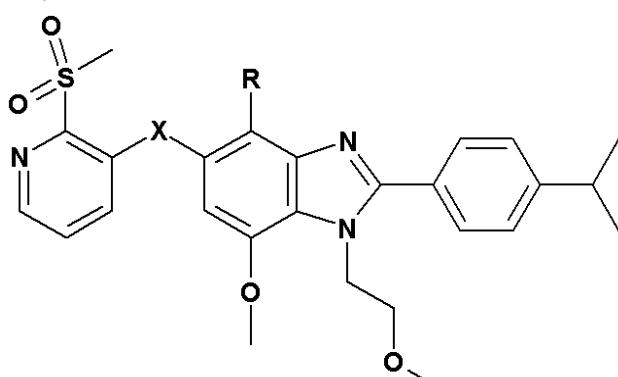
(XII)

10

の化合物を酸化する工程：

(e) Yが-O R₂または-S R₁である化合物のために、適当な求核試薬、例えばR₂O⁻またはR₁S⁻を用いて、式(XIII)

【化7】



(XIII)

20

の化合物のピリジン環をイブソ置換する工程
を含む方法。

【請求項12】

30

カルシウム減少または再吸収の増加が関係するか、または骨形成刺激および骨におけるカルシウム固定が望まれる骨状態の予防または処置用医薬の製造における式(I)の化合物の使用。

【請求項13】

30

式(I)の化合物と、カルシトシンまたはそのアナログもしくは誘導体、ステロイドホルモン、SERM(選択的エストロゲン受容体調節剤)、ビタミンDまたはそのアナログ、ビスホスホネート、RNKL阻害剤、PTH、PTHフラグメントまたはPTH誘導体、またはカテプシンK阻害剤から選択されるさらなる活性薬剤を含む、同時、個別または逐次使用のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

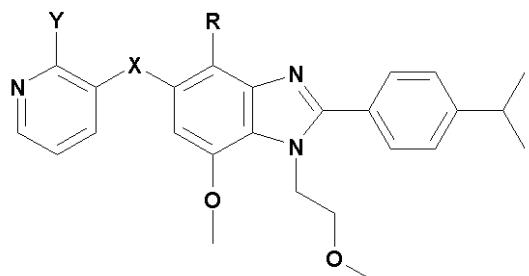
本発明は、二環式化合物、とりわけベンゾイミダゾール誘導体、およびその医薬的使用に関する。

【発明の開示】

【0002】

したがって、本発明は式(I)

【化1】



(I)

10

〔式中、

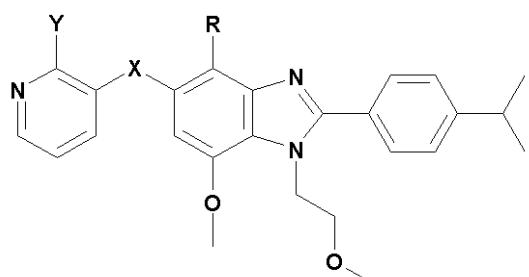
Rは、ハロまたは所望により置換されたC₁-C₆アルキルであり；Xは、O、NH、CH₂、CO、SO、SO₂またはSから成る群から選択され；Yは、下記から選択される基を意味し：所望により置換されたC₁-C₆アルキル、-SR₁、-S(O)R₁、-S(O)₂R₁、-OR₂、ここで、R₁およびR₂は、所望により置換された：C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルケニルまたはC₁-C₄アルキニルから選択され；所望のR、R₁、R₂およびYの置換基（または複数の置換基）は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₆アルキル、モノもしくはジ-C₁-C₆アルキルアミノ、アミノカルボニル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、モノもしくはジ-C₁-C₆アルキルアミノカルボニル、アミノ、カルボキシ、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₆アルケニルオキシ、C₂-C₆アルキニルオキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₃-C₁₈ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキルカルボニル、C₁-C₆アルコキシカルボニル、ニトリル、アリールから成る群から選択され；ハロゲンを除くこれらの全ては、独立して所望により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₆アルキル、モノもしくはジ-C₁-C₆アルキルアミノ、アミノカルボニル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、モノもしくはジ-C₁-C₆アルキルアミノカルボニル、アミノ、カルボキシ、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₃-C₁₈ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキルカルボニル、C₁-C₆アルコキシカルボニル、ニトリル、アリールから成る群から選択される1個以上の置換基で置換されている]

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルを提供する。

【0003】

さらに、本発明は式（I）

【化2】



(I)

40

〔式中、

Rは、ハロまたは所望により置換されたC₁-C₆アルキルであり；Xは、O、NH、CH₂、CO、SO、SO₂またはSから成る群から選択され；

50

Yは、下記から選択される基を意味し：所望により置換されたC₁ - C₆アルキル、-SR₁、-S(O)R₁、-S(O)₂R₁、-OR₁、ここで、R₁は、C₁ - C₄アルキルであり；

所望のRおよびYの置換基（または複数の置換基）は、独立して、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - C₆アルキル、モノもしくはジ-C₁ - C₆アルキルアミノ、アミノカルボニル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、モノもしくはジ-C₁ - C₆アルキルアミノカルボニル、アミノ、カルボキシ、C₁ - C₆アルコキシ、C₃ - C₁₂シクロアルキル、C₃ - C₁₈ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₆アルキルカルボニル、C₁ - C₆アルコキシカルボニル、ニトリル、アリールから成る群から選択され；ハロゲンを除くこれらの全ては、独立して所望により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - C₆アルキル、モノもしくはジ-C₁ - C₆アルキルアミノ、アミノカルボニル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、モノもしくはジ-C₁ - C₆アルキルアミノカルボニル、アミノ、カルボキシ、C₁ - C₆アルコキシ、C₃ - C₁₂シクロアルキル、C₃ - C₁₈ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₆アルキルカルボニル、C₁ - C₆アルコキシカルボニル、ニトリル、アリールから成る群から選択される1個以上の置換基で置換されている]の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルを提供する。

【0004】

疑いを避けるため、下記用語は本明細書および請求の範囲を通じて下記意味を有すると理解される：

「低級」なる用語は、有機基または化合物に関連しているとき、7個以下の炭素原子を有する分枝鎖または非分枝鎖状であり得る化合物または基を意味する。

【0005】

低級アルキル基は、分枝鎖、非分枝鎖または環状であり、そして1～7個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子を含み得る。低級アルキルは、例えば：メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、3級ブチルまたは2,2-ジメチルプロピルを意味する。

【0006】

低級アルコキシ基は、分枝鎖または非分枝鎖状であり、1～7個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子を含み得る。低級アルコキシは、例えば：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソプロポキシ、イソブトキシまたは3級ブトキシを意味する。低級アルコキシには、シクロアルキルオキシおよびシクロアルキル-低級アルキルオキシが含まれる。

【0007】

低級アルケン、アルケニルまたはアルケンオキシ基は、分枝鎖または非分枝鎖状であり、2～7個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子を含み、そして少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含む。低級アルケン、低級アルケニルまたは低級アルケニルオキシは、例えばビニル、プロブ-1-エニル、アリル、ブテニル、イソプロペニルまたはイソブテニルおよびそのオキシ同等物を意味する。

【0008】

低級アルキンまたはアルキニル基は、分枝鎖または非分枝鎖状であり、2～7個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子を含み、そして少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む。低級アルキンまたは低級アルキニルまたは低級アルケニルオキシは、例えばエチニル、プロピニルまたはプロパルギルを意味する。

【0009】

本明細書において、酸素含有置換基、例えばアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、カルボニル等には、それらの硫黄含有ホモログ、例えばチオアルキル、アルキル-チオアルキル、チオアルケニル、アルケニル-チオアルキル、チオアルキニル、チオカルボニル、スルホン、スルホキシド等が包含される。

【0010】

ハロまたはハロゲンは、クロロ、フルオロ、ブロモまたはヨードを意味する。

10

20

30

40

50

アリールは、炭素環式アリール、ヘテロ環式アリールまたはビアリールを意味する。

【0011】

炭素環式アリールは、6～18個の環原子を含む芳香族性環状炭化水素である。これは単環式、二環式または三環式、例えばナフチル、フェニル、または1、2もしくは3個の置換基で1、2もしくは3置換されたフェニルであり得る。

【0012】

ヘテロ環式アリールは、5～18個の環原子を含み、その1個以上がO、NまたはSから選択されるヘテロ原子である、芳香族性単環式または二環式炭化水素である。好ましくは、1または2個のヘテロ原子が存在する。ヘテロ環式アリールは、例えば：ピリジル、インドリル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、フラニル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、オキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリルを意味する。ヘテロ環式アリールには、前記の置換された基も含まれる。

10

【0013】

シクロアルキルは、3～12個の環原子、好ましくは3～6個の環原子を含む環状炭化水素を意味する。シクロアルキルは、例えば：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシリルを意味する。シクロアルキルは所望により、置換されていてもよい。

20

【0014】

ヘテロシクロアルキルは、飽和もしくは不飽和であり、かつ1個以上、好ましくは1～3個のO、NまたはSから選択されるヘテロ原子を含む、一、二または三環式炭化水素を意味する。好ましくは、これは3～18個の環原子を含む。ヘテロシクロアルキルなる用語はまた、3-ヒドロキシ-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクト-8-イルのような架橋ヘテロシクロアルキルを含むことを意図する。

30

【0015】

薬学的に許容される塩には、常套の酸、例えば無機酸、例えば塩酸、硫酸もしくはリン酸、または有機酸、例えば脂肪族性もしくは芳香族性カルボン酸またはスルホン酸、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、フマル酸、ヒドロキシリマレイン酸、ピルビン酸、パモン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、スルファニル酸またはシクロヘキシリスルファミン酸；またはアミノ酸、例えばアルギニンおよびリシンとの酸付加塩が含まれる。酸性基、例えば遊離カルボキシル基を有する本発明の化合物について、薬学的に許容される塩はまた、金属塩またはアンモニウム塩、例えばアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩もしくはカルシウム塩、ならびにアンモニアもしくは適当な有機アミンと形成されるアンモニウム塩を意味する。

30

【0016】

遊離ヒドロキシル基を含む本発明の薬剤はまた、薬学的に許容され、生理的に切断可能なエステルの形態で存在していてもよく、そしてそれ自体本発明の範囲に含まれる。かかる薬学的に許容されるエステルは、好ましくはプロドラッグエステル誘導体であり、これは生理的な条件下で加溶媒分解または切断によって、遊離ヒドロキシル基を含む対応する本発明の薬剤に変換可能である。適当な薬学的に許容されるプロドラッグエステルは、カルボン酸エステル、炭素モノエステルまたはカルバミンサンエステルに由来するものであり、有利には、所望により置換された低級アルカン酸またはアリールカルボン酸に由来するエステルである。

40

【0017】

好ましい式(I)の化合物において、XはCH₂またはOである。

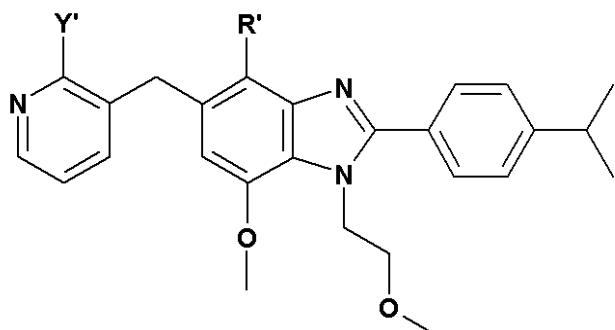
より好ましくは、XはCH₂である。

【0018】

50

本発明の第2の局面は、式(Ⅰ')

【化3】



10

(I')

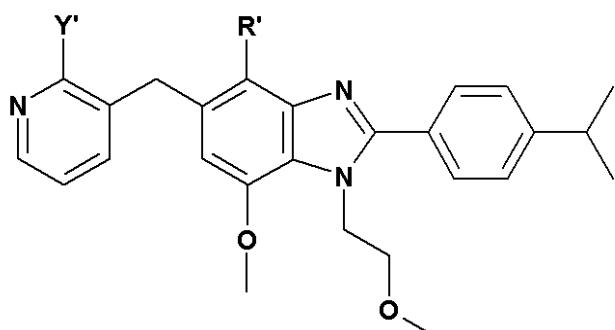
〔式中、

R'は、ハロまたは所望により置換されたC₁-C₆アルキルであり；
Y'は、下記から選択される基を意味し：C₁-C₆アルキル、-SR₁、-S(O)R₁、-S(O)₂R₁、-OR₂、ここで、R₁およびR₂は、所望により置換された：C₁-C₄アルキル、C₂-C₄アルケニルまたはC₂-C₄アルキニルから選択され；所望のR、R₁およびR₂の置換基（または複数の置換基）は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₆アルキル、モノもしくはジ-C₁-C₆アルキルアミノ、アミノカルボニル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、モノもしくはジ-C₁-C₆アルキルアミノカルボニル、アミノ、カルボキシ、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₃-C₁₈ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキルカルボニル、C₁-C₆アルコキシカルボニル、ニトリル、アリールから成る群から選択され；ハロゲンを除くこれらの全ては、独立して所望により、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁-C₆アルキル、モノもしくはジ-C₁-C₆アルキルアミノ、アミノカルボニル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、モノもしくはジ-C₁-C₆アルキルアミノカルボニル、アミノ、カルボキシ、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₃-C₁₈ヘテロシクロアルキル、C₁-C₆アルキルカルボニル、C₁-C₆アルコキシカルボニル、ニトリル、アリールから成る群から選択される1個以上の置換基で置換されている〕
の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルを提供する。

【0019】

さらに第2の局面において、本発明は式(Ⅰ')

【化4】



20

30

40

(I')

〔式中、

R'は、ハロまたは所望により置換されたC₁-C₆アルキルであり；
Y'は、下記から選択される基を意味し：C₁-C₆アルキル、-SR₁、-S(O)R₁

50

R_1 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_1$ 、 $-\text{OR}_1$ 、ここで、 R_1 は $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり；所望の R の置換基（または複数の置換基）は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、モノもしくはジ- $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルアミノ、アミノカルボニル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、モノもしくはジ- $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルアミノカルボニル、アミノ、カルボキシ、低級アルコキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_{1-2}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{1-8}$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルカルボニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシカルボニル、ニトリル、アリールから成る群から選択され；ハロゲンを除くこれらの全ては、独立して所望により、ハロゲン、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、モノもしくはジ- $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルアミノ、アミノカルボニル、スルフィニル、スルホニル、スルファニル、モノもしくはジ- $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルアミノカルボニル、アミノ、カルボキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_{1-2}$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{1-8}$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルカルボニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシカルボニル、ニトリル、アリールから成る群から選択される1個以上の置換基で置換されている】

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグエステルを提供する。

【0020】

上記式(I)および式(I')の化合物において、1個以上の下記意味が適用され得る：

好みしくは、Yが $-\text{OR}_2$ 、 $-\text{SR}_1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_1$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_1$ から選択される。

より好みしくは、Yが $-\text{OR}_2$ および $-\text{SR}_1$ から、さらに好みしくは $-\text{OR}_2$ から選択される。

あるいは、好みしくは、Yが $-\text{SR}_1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_1$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_1$ から選択される。

【0021】

R_1 が、好みしくは所望により置換された $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルまたは $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキニルである。

R_1 が、より好みしくは所望により置換された $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルである。

より好みしくは、 R_1 または R_2 がメチルである。

【0022】

さらに好みしくは、Yが $-\text{SMe}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{Me}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ から選択される。

好みしくは、Rがハロまたはトリフルオロメチルである。

より好みしくは、Rがトリフルオロメチルである。

【0023】

好みしい式Iの化合物は、下記のものである：

4-ブロモ-2-(4-イソプロピル-フェニル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-5-(2-メチルスルファニル-ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール

2-(4-イソプロピル-フェニル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-5-(2-メチルスルファニル-ピリジン-3-イルメチル)-4-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール

4-ブロモ-2-(4-イソプロピル-フェニル)-5-(2-メタンスルフィニル-ピリジン-3-イルメチル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ベンゾイミダゾール

2-(4-イソプロピル-フェニル)-5-(2-メタンスルフィニル-ピリジン-3-イルメチル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール

2-(4-イソプロピル-フェニル)-5-(2-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルメチル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール

10

20

30

40

50

2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

5 - (2 - エトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

5 - (2 - イソプロポキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - (2 - プロプ - 2 - イニルオキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 5 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - ピリジン - 3 - イルメチル] - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

(2 - { 3 - [2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルメチル] - ピリジン - 2 - イルオキシ } - エチル) - ジメチルアミン。

【 0 0 2 4 】

本発明の第3の局面において、式(I)の化合物を、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体と共に含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 2 5 】

本発明の第4の局面において、副甲状腺ホルモンの放出を促進するための式(I)の化合物を提供する。

【 0 0 2 6 】

副甲状腺ホルモン(PTH)、ならびにそのアナログおよびフラグメントでの患者の制御処置が骨形成に対する顕著な同化作用を有し得ることを、本発明において確立する。したがって、PTH放出を促進する化合物、例えば本発明の化合物は、カルシウム欠乏または吸収の亢進が関係するか、または骨形成刺激および骨におけるカルシウム固定が必要な骨状態の予防または処置に使用することができる。

【 0 0 2 7 】

したがって、第5の局面において、本発明は、カルシウム減少または再吸収の増加が関係するか、または骨形成刺激および骨におけるカルシウム固定が望まれる骨状態の予防または処置法であって、有効量の上記定義の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される切断可能なエステル、または酸付加塩を、当該処置を必要とする対象に投与する方法を含む。

【 0 0 2 8 】

第6の局面において本発明は、遊離形または塩形の式(I)の化合物の製造法であって：

(a) R が所望により置換された C₁ - C₆ アルキルである式(I)の化合物のために、式(XV)

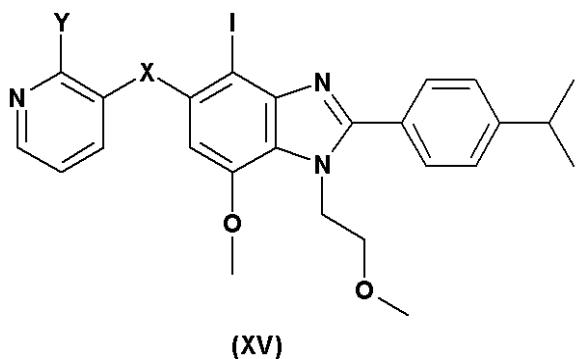
10

20

30

40

【化5】

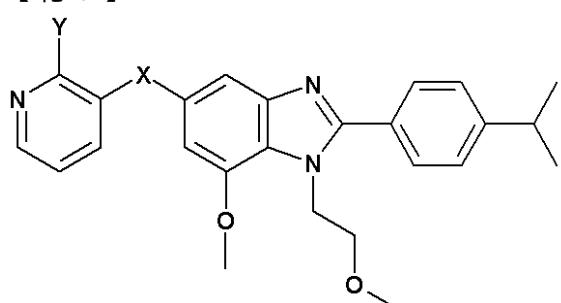


10

の化合物を適当な有機金属試薬と反応させて所望により置換された C₁ - C₆ アルキルを導入する工程：

(b) R がハロである式 (I) の化合物のために、適当なハロゲン化試薬を用いて式 (X)

【化6】



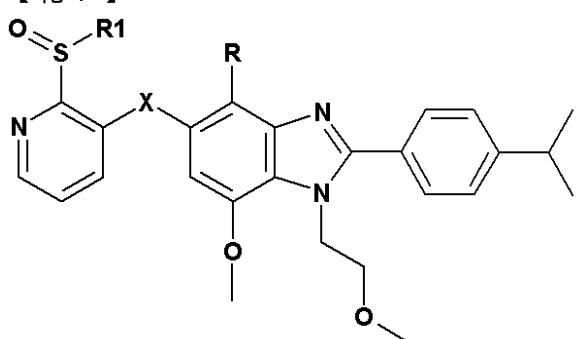
20

(X)

の化合物をハロゲン化する工程；

(c) Y が -SR₁ である式 (I) の化合物のために、適当な還元剤を用いて式 (XI)

【化7】



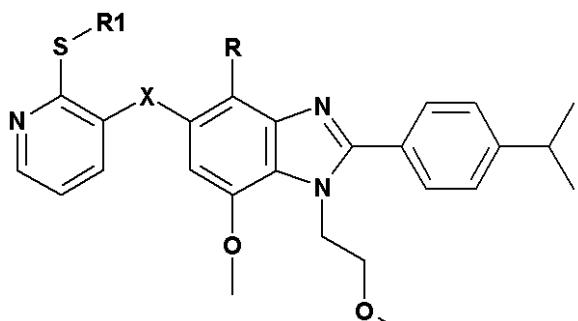
30

の化合物を還元する工程；

(d) Y が -S(=O)R₁ または -S(=O)₂R₁ である化合物のために、式 (XII)

40

【化8】



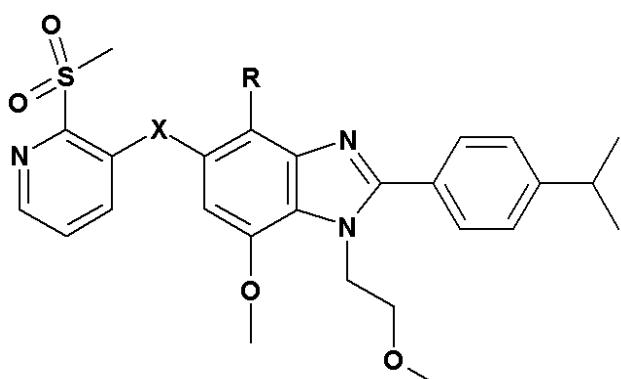
(XII)

10

の化合物を酸化する工程：

(e) Y が - OR₂ または - SR₁ である化合物のために、式 (XIII)

【化9】



(XIII)

20

の化合物のピリジン環をイプソ置換する工程

を含む方法を提供する。

【0029】

工程 (a) において、R 位にメチル基を導入するための適当な試薬の例は、Me₂CuLi である。

工程 (b) において、例えば式 (XV) の化合物の臭素化を、臭素 / 酢酸を用いて行い得る。

工程 (c) において、アセトニトリル中 4 - トルエン - スルホン酸ヨウ化ナトリウムを、化合物 (XII) の還元のために簡便に使用することができる。

工程 (d) において、酸化を、例えば過酸化水素および酢酸を用いて、簡便に行うことができる。

工程 (e) において、ピリジン環における選択的イプソ置換を、R₂O⁻ および R₁S⁻ のような求核試薬で達成することができる。

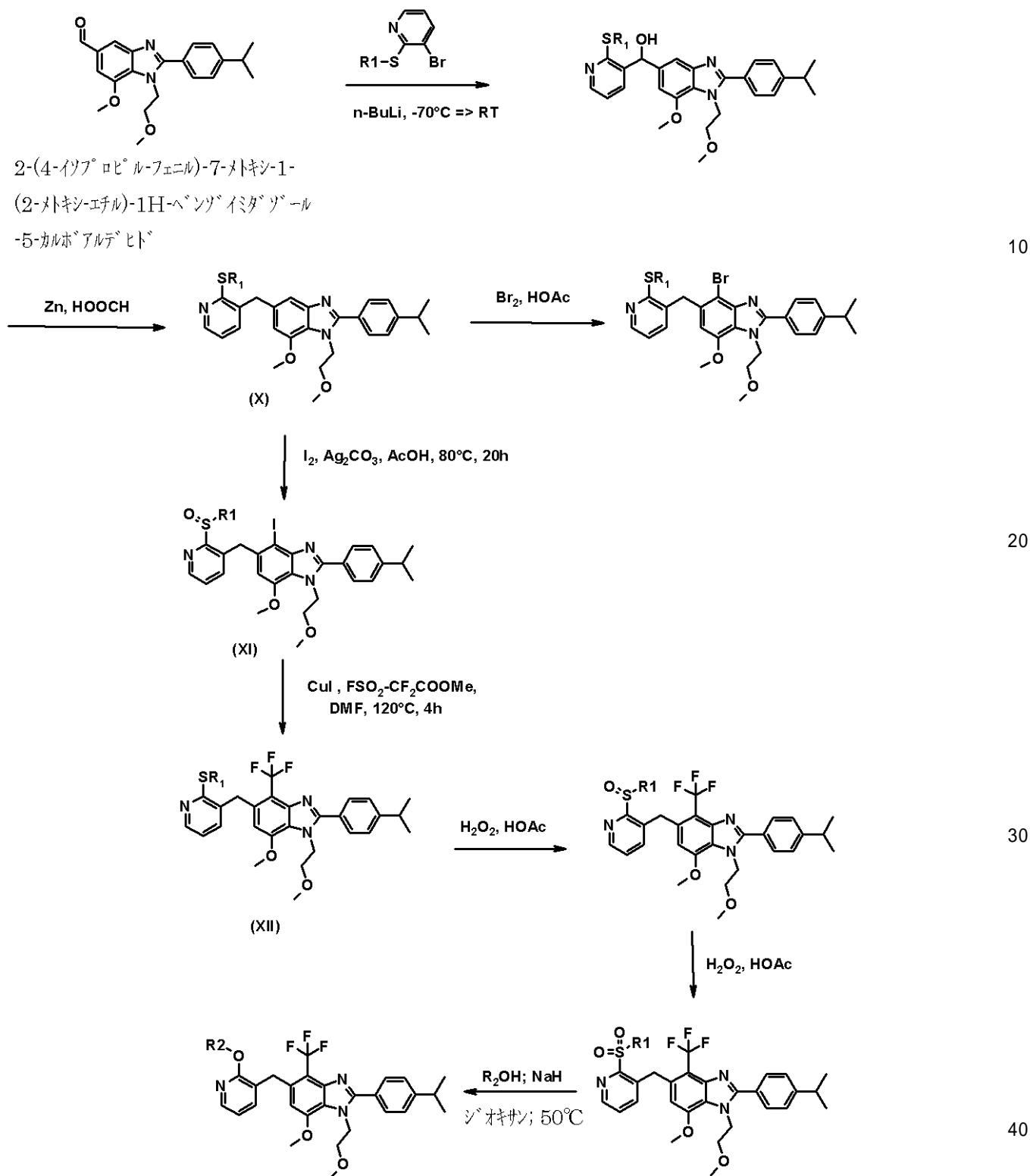
【0030】

上記式 (XV)、(XII)、(XIII) および (XIV) の化合物を、下記スキームに示すとおりに製造することができる：

X が - CH₂ - である式 (I) の本発明の化合物の合成を、下記スキーム 1 でさらに説明する：

40

【化10】

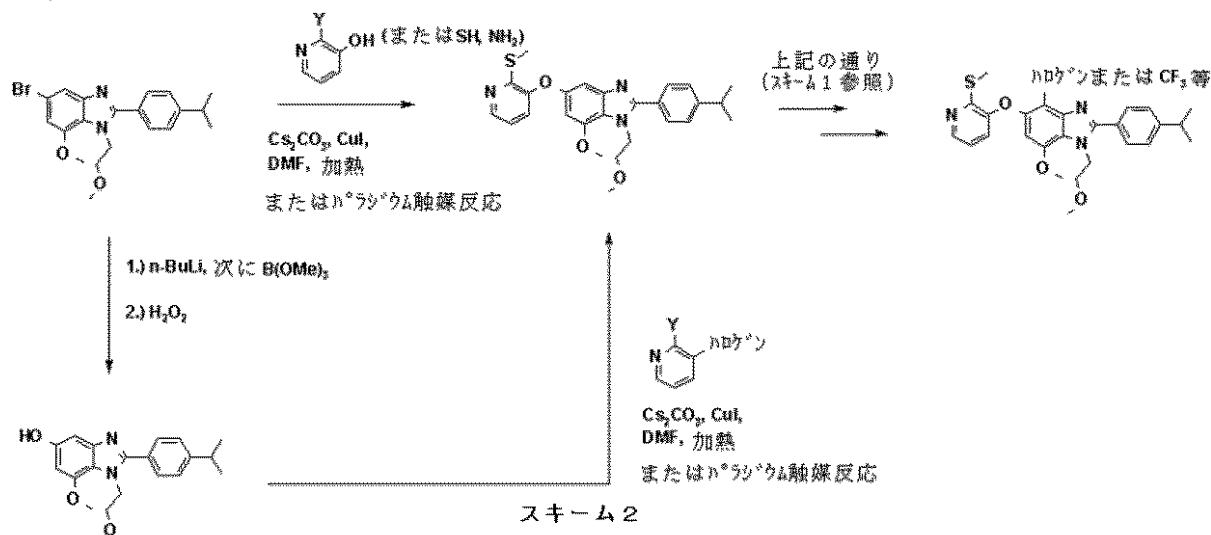


スキーム 1

【0031】

Xが-C₆H₅-以外の基である本発明の化合物を、例えば下記スキーム2の通りに製造することができる：

【化11】



【0032】

遊離形の式Iの化合物を、常套の方法で塩形に、またはその逆に、変換することができる。

【0033】

本発明の化合物を、反応混合物から回収し、常套の方法で精製することができる。エナンチオマーのような異性体を、常套の方法で、例えば分画結晶化または対応する非対称置換されたもの、例えば光学的に活性な出発物質から不斉合成によって得ることができる。

【0034】

第7の局面において本発明は、カルシウム減少または再吸収の増加が関係するか、または骨形成刺激および骨におけるカルシウム固定が望まれる骨状態の予防または予防用または処置用医薬の製造における式(I)の化合物の使用を含む。

【0035】

本発明の化合物は、単独で、または他の適当な活性薬剤との組合せで使用することができる。本発明の第8の局面において、式(I)の化合物と、カルシトニンまたはそのアナログもしくは誘導体、ステロイドホルモン、SERM(選択的エストロゲン受容体調節剤)、ビタミンDまたはそのアナログ、ビスホスホネート、RANKL阻害剤、PTH、PTHフラグメントもしくはPTH誘導体、またはカテプシンK阻害剤から選択されるさらなる活性薬剤を含む、同時に、個別または逐次的使用のための医薬組成物を提供する。

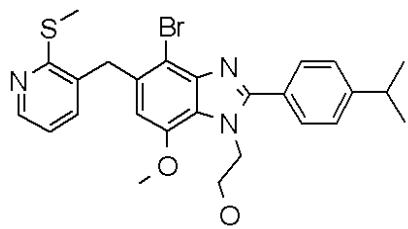
【実施例】

【0036】

本発明の薬剤を、下記方法によって製造することができる：

実施例1：4-ブロモ-2-(4-イソプロピルフェニル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-5-(2-メチルスルファニル-ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール

【化12】



0.95 g (1.97 mmol) の 2-(4-イソプロピルフェニル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-5-(2-メチルスルファニル-ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール、0.103 ml の臭素および 7.0 ml の酢酸の

10

20

30

40

50

混合物を、室温で1時間攪拌する。その後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を4N NaOH溶液(2回)、水(3回)および塩水(2回)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 3:1 => EtOAc)で精製し、ジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶化して、表題化合物を黄色結晶として得る。

R_t = 2.26分(Waters Symmetry C8、2.1×50mm、検出 210-250nM、H₂O中5%~100% CH₃CNで2分+0.1% TFA、流速 1.0ml/分)

MS: 540 (M+1)⁺ (⁷⁹Br), 542 (M+1)⁺ (⁸¹Br)

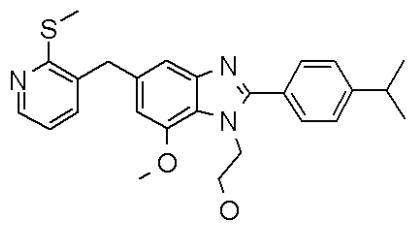
【0037】

出発物質を下記の通りに製造することができる:

10

a) 2-(4-イソプロピルフェニル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-5-(2-メチルスルファニル-ピリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール:

【化13】



20

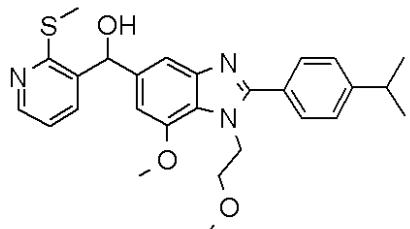
200mlのギ酸中10.65g(14.6mmol)の[2-(4-イソプロピルフェニル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-{(2-メチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-メタノール溶液を、還流温度に加熱する。約24時間にわたって、18.2gの亜鉛(粉末)を少しづつ、還流温度で加える。その後、反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を4N NaOH溶液(2×)、水(3×)および塩水(2×)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 2:1 => EtOAc)で精製し、その後ジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶化して、表題化合物を無色結晶として得る。

30

【0038】

b) [2-(4-イソプロピルフェニル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-{(2-メチルスルファニル-ピリジン-3-イル)-メタノール:

【化14】



40

165mlの乾燥THF中8.86g(43.4mmol)の3-ブロモ-2-メチルスルファニル-ピリジン溶液に、n-BuLi(31ml、ヘキサン中1.6M)をゆっくりと-70℃で加える。この温度で2時間攪拌を続け、165mlの乾燥THF中10g(28.4mmol)の2-(4-イソプロピルフェニル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボアルデヒド(この化合物の製造はWO 2005/068433 A1に記載されている)溶液を10分以内に加える。反応混合物を室温にし、水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を水(3×)および塩水(2×)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮する。残渣をシ

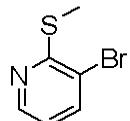
50

リカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン / EtOAc 1 : 1 => EtOAc)で精製して、表題化合物を黄色泡状物として得る。

【0039】

c) 3 - ブロモ - 2 - メチルスルファニル - ピリジン :

【化15】

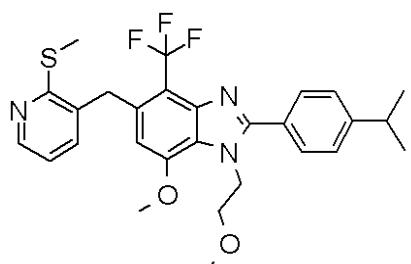


100mlの乾燥THF中10g(50.9mmol)の3 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリジン、4.66g(63.1mmol)のメタン - チオレートナトリウムの混合物を60で7時間攪拌する。その後、反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を水(1×)および塩水(1×)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得る。

【0040】

実施例2: 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - (2 - メチルスルファニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1H - ベンゾイミダゾール :

【化16】



15mlのジメチルホルムアミド中530mg(0.7mmol)の4 - ヨード - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 5 - (2 - メタンスルフィニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1H - ベンゾイミダゾール、62.7mg(0.351mmol)のヨウ化銅(I)および0.225ml(1.76mmol)のメチル - 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル)アセテート(Aldrich 390755)の混合物を120で4時間攪拌する。その後、反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を水(3×)および塩水(2×)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン / EtOAc 3 : 1 => 2 : 1)で精製し、その後ジエチルエーテル / ヘキサンから再結晶化して、表題化合物を無色結晶として得る。

R_t = 2.38分(Waters Symmetry C8、2.1 × 50mm、検出 210-250nM、H₂O中5% ~ 100% CH₃CNで2分 + 0.1% TFA、流速 1.0ml/分)

MS: 530 (M+1)⁺

【0041】

出発物質を下記の通りに製造することができる :

a) 4 - ヨード - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 5 - (2 - メタンスルフィニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1H - ベンゾイミダゾール :

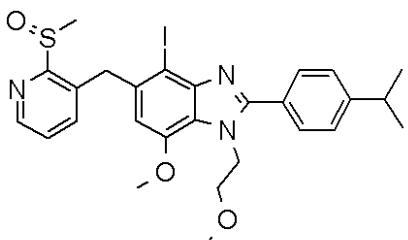
10

20

30

40

【化17】



50 ml の酢酸中の 2.38 g (5.0 mmol) の 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - (2 - メチルスルファニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール、1.3 g のヨウ素および 1.6 g の硫酸銀の混合物を、80 で 4 時間攪拌し、さらに 1.3 g のヨウ素および 1.6 g の硫酸銀を加える（試薬 1 当量が硫黄の酸化のために使用されるので、さらに 1 当量加える必要がある）。攪拌を 3 時間続ける。その後、反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を 4 N NaOH 溶液、水 (3 ×) および塩水 (2 ×) で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$) 真空下で濃縮する。残渣をジクロロメタン / ジエチルエーテルから再結晶化して、表題化合物をオフホワイト色結晶として得る。

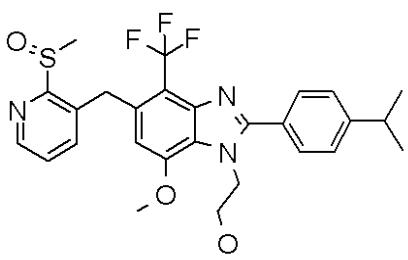
10

【0042】

実施例 3 : 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 5 - (2 - メタンスルフィニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール：

20

【化18】



30

1 ml 酢酸中 30 mg (0.057 mmol) の 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - (2 - メチルスルファニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール（実施例 2）および 6.4 μ l の過酸化水素水溶液の混合物を室温で 3 時間攪拌する。その後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、4 N NaOH 溶液 (1 ×)、水 (1 ×) および $NaHSO_3$ 溶液 (1 ×) で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、真空下で濃縮して表題化合物を無色油状物として得る。

$R_t = 2.11$ 分 (Waters Symmetry C8、 2.1×50 mm、検出 210-250 nm、 H_2O 中 5% ~ 100% CH_3CN で 2 分 + 0.1% TFA、流速 1.0 ml / 分)

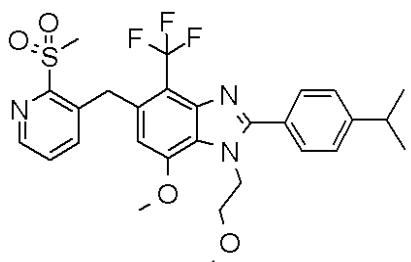
40

MS: 546 ($M+1$)⁺

【0043】

実施例 4 : 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 5 - (2 - メタンスルホニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール：

【化19】



1 m l 酢酸中 1 6 m g (0 . 0 2 9 m m o l) の 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 5 - (2 - メタンスルフィニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール (実施例 3) および 6 . 0 μ l の過酸化水素水溶液の混合物を室温で 3 時間攪拌する。その後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、4 N NaOH 溶液 (1 \times) 、水 (1 \times) および NaHSO₃ 溶液 (1 \times) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) 、真空下で濃縮して表題化合物を無色油状物として得る。

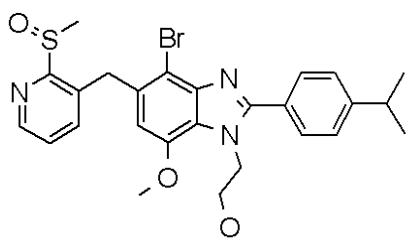
R_t = 2.27 分 (Waters Symmetry C8、2.1 × 50 mm、検出 210-250 nM、H₂O 中 5% ~ 100% CH₃CN で 2 分 + 0.1% TFA、流速 1.0 ml / 分)

MS: 562 (M+1)⁺

【0044】

実施例 5 : 4 - ブロモ - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - (2 - メチルスルフィニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール :

【化20】



表題化合物を、実施例 3 の製造についての記載と同じ方法論を用いて、4 - ブロモ - 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - (2 - メチルスルファニル - ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾールから製造する。

R_t = 2.04 分 (Waters Symmetry C8、2.1 × 50 mm、検出 210-250 nM、H₂O 中 5% ~ 100% CH₃CN で 2 分 + 0.1% TFA、流速 1.0 ml / 分)

MS: 556 (M+1)⁺ (⁷⁹Br), 558 (M+1)⁺ (⁸¹Br)

【0045】

実施例 6 : 2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 7 - メトキシ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - (2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルメチル) - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

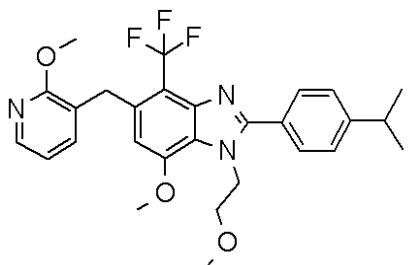
10

20

30

40

【化21】



$R_t = 2.11$ 分 (Waters Symmetry C8、 $2.1 \times 50\text{mm}$ 、検出 $210\text{-}250\text{nM}$ 、 H_2O 中 $5\%\sim 100\%$ CH_3CN 10
で2分 + 0.1% TFA、流速 1.0ml/分)

MS: $514 (\text{M}+1)^+$

表題化合物を、実施例1の製造についての記載と同じ方法論を用いて、3-ブロモ-2-メチルスルファニル-ピリジンに代えて3-ブロモ-2-メトキシ-ピリジンから製造する。

【0046】

他の方法：

$R_t = 2.39$ 分 (Phenomenex Luna C8、 $2 \times 50\text{ mm}$ 、 $3\text{ }\mu\text{m}$ 、検出 $190\text{-}270\text{ nm}$ 、溶媒:A: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA} = 95/5/0.1$ 、B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA} = 100/0.1$ 、グラジエント: 5% Bで開始し、2分以内に 95%までにし、95% Bで1分、そして5% Bに0.3分以内に戻す、流速 1.0 ml/分) 20

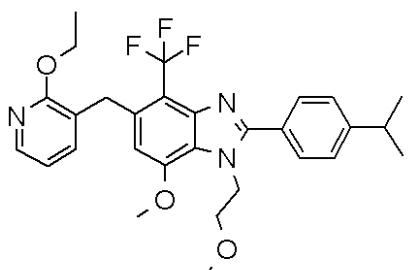
ジオキサン (2 ml) 中 $2\text{-}(4\text{-イソプロピル-フェニル})\text{-5\text{-}(2\text{-メタンスルホニル-ピリジン-3\text{-イルメチル})\text{-7\text{-メトキシ-1\text{-}(2\text{-メトキシ-エチル})\text{-4\text{-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール}}$ (100 mg 、 0.177 mmol 、製造については実施例4参照) の溶液をナトリウムメチレート (201 mg 、 3.54 mmol) で処理する。溶液を得るために少量の MeOH (1 ml) を加える必要がある。反応混合物を 50°C で60時間攪拌する。後処理を水 (10 ml) を加えて行い、その後2時間室温で攪拌し、白色結晶を形成させる。それを濾取し、水で洗浄して純粋な生成物を得る。

【0047】

実施例7：

$5\text{-}(2\text{-エトキシ-ピリジン-3\text{-イルメチル})\text{-2\text{-}(4\text{-イソプロピル-フェニル})\text{-7\text{-メトキシ-1\text{-}(2\text{-メトキシ-エチル})\text{-4\text{-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール}}$ ：

【化22】



$R_t = 2.45$ 分 (Phenomenex Luna C8、 $2 \times 50\text{ mm}$ 、 $3\text{ }\mu\text{m}$ 、検出 $190\text{-}270\text{ nm}$ 、溶媒:A: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA} = 95/5/0.1$ 、B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA} = 100/0.1$ 、グラジエント: 5% Bで開始し、2分以内に 95%までにし、95% Bで1分、そして5% Bに0.3分以内に戻す、流速 1.0 ml/分) 40

MS: $528 (\text{M}+1)^+$

ジオキサン (1.30 ml) 中 $2\text{-}(4\text{-イソプロピル-フェニル})\text{-5\text{-}(2\text{-メタンスルホニル-ピリジン-3\text{-イルメチル})\text{-7\text{-メトキシ-1\text{-}(2\text{-メトキシ-エチル})\text{-4\text{-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール}}$ (100 mg 、 0.177 mmol 、製造については実施例4参照) の懸濁液を、エタノール中ナトリウムエチレート

(21%、1.3ml、3.5mmol)溶液と混合する。得られた溶液を一晩50で攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、NaHCO₃(飽和)水溶液と混合し、酢酸エチル(3×)で抽出する。合併した有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をクロマトグラフィー(シリカ、溶媒:ヘキサン/酢酸エチル75/25)で精製して、淡黄色粉末形態の生成物を得る。

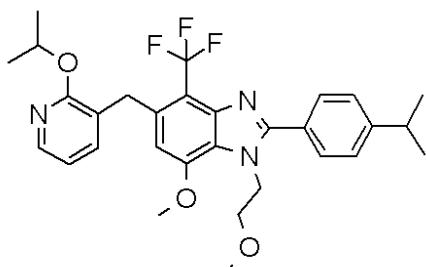
【0048】

実施例8:

5-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イルメチル)-2-(4-イソプロピル-フェニル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール:

10

【化23】



R_t = 2.50分 (Phenomenex Luna C8、2x50 mm、3 μm、検出 190-270 nm、溶媒:A: CH₃CN/H₂O/TFA = 95/5/0.1、B: CH₃CN/TFA = 100/0.1、グラジエント: 5% Bで開始し、2分以内に95%までにし、95% Bで1分、そして5% Bに0.3分以内に戻す、流速 1.0 ml/分)

20

MS: 542.1 (M+1)⁺, 1083.3 (2M+1)⁺

ジオキサン(1.30ml)中2-(4-イソプロピル-フェニル)-5-(2-メタノスルホニル-ピリジン-3-イルメチル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール(100mg、0.177mmol)、製造については実施例4参照)の懸濁液を、イソプロピルアルコール(208μl、3.54mmol)と混合する。NaH(鉛油中60%、3.9mmol)を加え、得られた反応混合物を50で数日間、LC/MS分析で所望の生成物への変換が90%以上測定されるまで攪拌する。次に、NaHCO₃飽和水溶液(50ml)を加え、得られた反応混合物を酢酸エチル(3×)で抽出する。合併した有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、純粋な物質を無色油状物として得る。

30

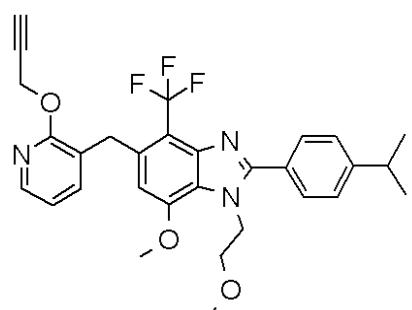
【0049】

実施例9:

2-(4-イソプロピル-フェニル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-5-(2-プロプ-2-イニルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-4-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール:

30

【化24】



R_t = 2.44分 (Phenomenex Luna C8、2x50 mm、3 μm、検出 190-270 nm、溶媒:A: CH₃CN/H₂O/TFA = 95/5/0.1、B: CH₃CN/TFA = 100/0.1、グラジエント: 5% Bで開始し、2分以内に

50

95%までにし、95% Bで1分、そして5% Bに0.3分以内に戻す、流速 1.0 ml/分)

MS: 538.1 (M+1)⁺, 1075.3 (2M+1)⁺

ジオキサン(1.30 ml)中2-(4-イソプロピル-フェニル)-5-(2-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルメチル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール(100 mg, 0.177 mmol)、製造については実施例4参照)の懸濁液を、プロパルギルアルコール(208 μl, 3.54 mmol)と混合する。NaH(鉱油中60%, 156 mg, 3.9 mmol)を加え、得られた溶液を一晩50℃で攪拌し、その後さらにNaH(鉱油中60%, 20 mg)を加える。攪拌を50℃で、LC/MS分析が所望の生成物への約95%の変換を示すまで(16時間)続ける。次に、水(5 ml)を混合物に加えると、生成物が結晶化し始める。物質を濾取し、水で洗浄して純粋な白色結晶を得る。

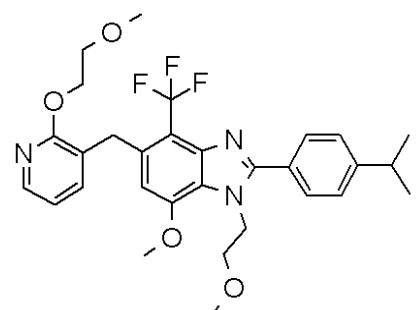
10

【0050】

実施例10:

2-(4-イソプロピル-フェニル)-7-メトキシ-5-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-ピリジン-3-イルメチル]-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール:

【化25】



20

R_t = 2.18分 (Phenomenex Luna C8、2x50 mm、3 μm、検出 190-270 nm、溶媒:A: CH₃CN/H₂O/TFA = 95/5/0.1、B: CH₃CN/TFA = 100/0.1、グラジエント: 5% Bで開始し、2分以内に95%までにし、95% Bで1分、そして5% Bに0.3分以内に戻す、流速 1.0 ml/分)

MS: 558 (M+1)⁺

30

ジオキサン(2 ml)中2-(4-イソプロピル-フェニル)-5-(2-メタンスルホニル-ピリジン-3-イルメチル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール(100 mg, 0.177 mmol)、製造については実施例4参照)の溶液を、2-メトキシエタノール(281 μl, 3.56 mmol)と混合する。NaH(鉱油中60%, 14.2 mg, 0.36 mmol)を加え、得られた反応混合物を60時間、60℃で攪拌する。反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチル(3×)で抽出する。合併した有機層を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して淡黄色膠質物質を得る。

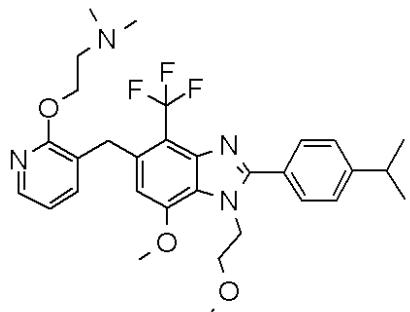
40

【0051】

実施例11:

(2-{3-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-7-メトキシ-1-(2-メトキシ-エチル)-4-トリフルオロメチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルメチル]-ピリジン-2-イルオキシ}-エチル)-ジメチルアミン:

【化26】



10

$R_t = 1.87$ 分 (Phenomenex Luna C8、 2×50 mm、 $3 \mu\text{m}$ 、検出 $190-270$ nm、溶媒:A: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA} = 95/5/0.1$ 、B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA} = 100/0.1$ 、グラジエント: 5% Bで開始し、2分以内に 95%までにし、95% Bで1分、そして5% Bに0.3分以内に戻す、流速 $1.0 \text{ mL}/\text{分}$)

MS: $571 (\text{M}+1)^+$

ジオキサン(2 ml)中 $2 - (4 - \text{イソプロピル}-\text{フェニル}) - 5 - (2 - \text{メタンスルホニル}-\text{ピリジン}-3-\text{イルメチル}) - 7 - \text{メトキシ}-1 - (2 - \text{メトキシ}-\text{エチル}) - 4 - \text{トリフルオロメチル}-1\text{H}-\text{ベンゾイミダゾール}$ (100 mg 、 0.177 mmol 、製造については実施例4参照)の溶液を、 $2 - \text{ジメチルアミノエタノール}$ ($415 \mu\text{l}$ 、 3.56 mmol)と混合する。 NaH (鉱油中 60%、 14.2 mg 、 0.36 mmol)を加え、得られた反応混合物を60時間、60で攪拌する。反応混合物を NaHCO_3 飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチル($3 \times$)で抽出する。合併した有機層を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH)で精製して、淡黄色膠質物質を得る。

20

【0052】

遊離形または薬学的に許容される酸付加塩形の上記定義の、例えば式(I)の、とりわけ例示の本発明の化合物は、薬理学的活性を示し、下記疾患および状態の処置における、例えば治療のための医薬として有用である。

【0053】

イノシトールリン酸形成アッセイ:

ヒト副甲状腺カルシウム感受性受容体(PCaR)でのアンタゴニスト活性を測定するため、ヒトPCaRで安定的にトランスフェクトしたCCL39繊維芽細胞におけるカルシウム誘導性イノシトールリン酸形成の阻害を測定する機能的アッセイで、化合物を試験する。

30

【0054】

細胞を24ウェルプレートに播種し、コンフルエンスに増殖させる。培養物を、血清なしの培地中 [^3H]イノシトール($74 \text{ M}\text{bq}/\text{ml}$)で、24時間標識化する。標識化後、細胞を修飾Hepes緩衝化塩溶液(mHBS: 130 mM NaCl 、 5.4 mM KCl 、 0.5 mM CaCl_2 、 0.9 mM MgSO_4 、 10 mM グルコース、 20 mM HEPES 、pH 7.4)で1回洗浄し、mHBSと共に37で、 20 mM のLiClの存在下でインキュベートして、イノシトールモノホスファターゼ活性をプロックする。試験化合物を、 5.5 mM のカルシウムでのPCaR刺激の3分前に加え、インキュベーションをさらに20分間続ける。その後、細胞を 10 mM 氷冷ギ酸で抽出し、形成されたイノシトールリン酸を、アニオン交換クロマトグラフィーおよび液体シンチレーションカウンティングを用いて決定する。

40

【0055】

細胞内遊離カルシウムについてのアッセイ:

PCaRでの拮抗作用を測定する他の方法は、細胞外カルシウムによって刺激される細胞内カルシウム貯留(transients)の阻害を測定することから成る。

ヒトPCaRで安定的にトランスフェクトしたCCL39繊維芽細胞を、 $40'000$ 細胞/ウェルで96ウェルplateに播種し、24時間インキュベートする。

50

培地を除去し、 $2 \mu M$ の Fluo-3 AM (Molecular Probes, Leiden, The Netherlands) を含む新鮮な培地で置換する。通常の実験において、細胞を 37 °C 、 5% CO₂ で 1 時間インキュベートする。その後、プレートを mHBS で 2 回洗浄し、試験化合物を含む $100 \mu l$ mHBS でウェルを再充填する。インキュベーションを室温で 15 分間続ける。細胞内遊離カルシウムの変化を記録するために、プレートを蛍光イメージングプレートリーダー (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) に移す。各 0.4 秒の 5 回測定から成るベースライン (レーザー励起 488 nm) を記録する。細胞をカルシウム (最終 $2.5 mM$) で刺激し、蛍光変化を 3 分間記録する。

【0056】

上記アッセイで測定したとき、本発明の薬剤は典型的には、約 $10 nM$ 未満 ~ $1000 nM$ の IC₅₀ を有する。本発明の薬剤の活性を示すため、上記アッセイに基づく下記実施例を提供する：

【表 1】

実施例番号	IC ₅₀ [nM]
1	3.4
3	2.6
8	3.2
9	1.8

10

20

【0057】

副甲状腺ホルモン (PTH) 、ならびにそのアナログおよびフラグメントでの患者の制御処置が骨形成に対する顕著な同化作用を有し得ることを、本発明において確立する。したがって、PTH 放出を促進する化合物、例えば本発明の薬剤は、カルシウム減少または再吸収の増加が関係するか、または骨形成刺激および骨におけるカルシウム固定が望まれる骨状態の予防または処置に使用することができる。

【0058】

したがって、本発明の薬剤は、カルシウム減少または再吸収の増加が関係するか、または骨形成刺激および骨におけるカルシウム固定が望まれるあらゆる骨状態、例えば様々な起源の（例えば若年性、更年期性、更年期後、外傷後、加齢もしくはコルチコステロイド治療または不活性化によって引き起こされる）骨粗鬆症、骨折、骨脱塩に関連した急性もしくは慢性状態を含む骨疾患、骨軟化症、歯周骨減少または関節炎による骨減少、または骨関節炎の予防または処置、あるいは副甲状腺機能低下症の処置のために適用される。

30

【0059】

予防または処置され得るさらなる疾患および障害には、例えば発作、卒中、頭部外傷、脊髄傷害、例えば心停止もしくは新生児窮迫における低酸素症誘導性神経細胞損傷、てんかん、神経変性疾患、例えばアルツハイマー病、ハンチントン病およびパーキンソン病、認知症、筋肉の緊張、うつ病、不安、パニック障害、強迫神経症、外傷後ストレス障害、統合失調症、神経遮断薬性悪性症候群、うつ血性心不全；高血圧；腸運動障害、例えば下痢、およびけいれん性結腸および皮膚障害、例えば組織治癒、例えば火傷、潰瘍および傷害が含まれる。

40

本発明の薬剤はとりわけ、様々な起源の骨粗鬆症の予防または処置に適用される。

【0060】

全ての上記使用について、適用される 1 日投与量は、約 $0.03 \sim 1000 mg$ 、好ましくは $0.03 \sim 200 mg$ 、より好ましくは $0.03 \sim 30$ 、さらに好ましくは $0.1 \sim 10 mg$ の本発明の化合物である。本発明の薬剤を、1 日 2 回または 1 週間に 2 回まで、投与することができる。

【0061】

本発明の薬剤を、遊離形または薬学的に許容される塩形で投与することができる。かかる塩は、常套の方法で製造され、そして遊離化合物と同程度の活性を示す。本発明はまた

50

、遊離塩基形または薬学的に許容される塩形の本発明の薬剤を、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む医薬組成物を提供する。かかる組成物を、常套の方法で製剤することができる。本発明の薬剤を、あらゆる常套の経路で、例えば非経腸的に、例えば注射溶液または懸濁液の形態で、経腸的に、例えば経口的に、例えば錠剤またはカプセル剤の形態で、あるいは経皮、経鼻または座薬形態で、投与することができる。

【0062】

上記に従って、本発明はさらに、下記のものを提供する：

- a) 医薬として使用するための本発明の薬剤またはその薬学的に許容される塩；
- b) 処置を必要とする対象における上記障害および疾患の予防または処置法であって、有効量の本発明の薬剤またはその薬学的に許容される塩を当該対象に投与することを含んで成る方法；
- c) 例えば上記 b) の方法に使用する医薬組成物の製造における使用のための、本発明の薬剤またはその薬学的に許容される塩。

【0063】

本発明のさらなる態様によると、本発明の薬剤を、他の治療、例えば骨吸収阻害剤または骨形成促進剤を用いる治療、例えば骨粗鬆症治療またはがん治療、とりわけカルシウム、カルシトニンまたはそのアナログもしくは誘導体、例えばサケ、ウナギまたはヒトカルシトニン、ステロイドホルモン、例えばエストロゲン、部分エストロゲンアゴニストまたはエストロゲン - ゲスターーゲンの組合せ、S E R M (選択的エストロゲン受容体調節剤)、例えばラロキシフェン、ラソフォキシフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、T S E - 4 2 4 、F C 1 2 7 1 、T i b o l o n e (L i v i a l (登録商標))、ビタミンDまたはそのアナログ、ビスホスホネート、例えば注射用ゾレドロン酸またはイバンドロン酸、R N K L 阻害剤、例えばデノスマブ、P T H 、P T H フラグメントまたはP T H 誘導体、例えばP T H (1 - 8 4)、P T H (1 - 3 4)、P T H (1 - 3 6)、P T H (1 - 3 8)、P T H (1 - 3 1) N H₂ またはP T S 8 9 3 、またはカテプシンK阻害剤、例えばバリカチブを用いる治療において、補助剤またはアジュvantとして使用することができる。

【0064】

本発明の薬剤を、例えば骨吸収阻害治療のアジュvantとして、共に投与するとき、共に投与される阻害剤の用量は、当然、使用する阻害薬剤のタイプ、例えばステロイドであるかカルシトニンであるか、処置する状態、例えば治癒的治療か予防的治療か、レジメン等に依存して変化する。投与はあらゆる常套の経路、例えば非経腸的、経口的であり、そして同時、個別または逐次的に、または異なる時間間隔で投与することができる。

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/002763

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/06 A61P19/10 A61K31/4439

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/068433 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; GERSPACHER MARC [CH]; WEI) 28 July 2005 (2005-07-28) cited in the application claim 1; examples 45-48,50,51,53,53,71	1-13
A	JP 2000 026430 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 25 January 2000 (2000-01-25) pages 20-25	1
A	WO 2004/041277 A (MERCK & CO INC [US]; KIM YUNTAE [US]; SPENCER KEITH L [US]; HANNEY BAR) 21 May 2004 (2004-05-21) page 1, lines 6-12; claim 1	1

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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

31 October 2007

12/11/2007

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

Grassi, Damian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/002763

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2007 /002763

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1,3-5,7-13(all part)

Compounds according to claim 1 in which X is O.

2. claims: 1,4,5,7-13(all part)

Compounds according to claim 1 in which X is NH.

3. claims: 1-5(part),6,7-13(part)

Compounds according to claim 1 in which X is CH₂ or CO.

4. claims: 1,4,5,7-13(all part)

Compounds according to claim 1 in which X is SO, SO₂ or S.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2007/002763

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2005068433	A1 28-07-2005	AR 049861 A1		13-09-2006
		AU 2005205141 A1		28-07-2005
		BR PI0506889 A		12-06-2007
		CA 2552403 A1		28-07-2005
		CN 1930133 A		14-03-2007
		EP 1709006 A1		11-10-2006
		JP 2007520477 T		26-07-2007
		KR 20060113993 A		03-11-2006
JP 2000026430	A 25-01-2000	NONE		
WO 2004041277	A 21-05-2004	AU 2003286757 A1		07-06-2004
		CA 2504044 A1		21-05-2004
		EP 1581217 A1		05-10-2005
		JP 2006513159 T		20-04-2006

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 5/18 (2006.01)	A 6 1 P 5/18	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/10	
A 6 1 P 25/12 (2006.01)	A 6 1 P 25/12	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	

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

(72) 発明者 カール・ハインツ・クラヴィンクラー

スイス、ツェーハー - 4056バーゼル、リヒトシュトーラーセ13番

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC26 DD12 EE01
 4C084 AA19 MA02 NA14 NA15 ZA011 ZA021 ZA061 ZA121 ZA151 ZA161
 ZA181 ZA231 ZA361 ZA371 ZA421 ZA661 ZA671 ZA891 ZA941 ZA961
 ZA971 ZC021 ZC061 ZC211 ZC751
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC39 GA07 GA08 MA01 MA02 MA04
 NA14 NA15 ZA01 ZA02 ZA06 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA23
 ZA36 ZA37 ZA42 ZA66 ZA67 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZC02
 ZC06 ZC21 ZC75