

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6602909号
(P6602909)

(45) 発行日 令和1年11月6日(2019.11.6)

(24) 登録日 令和1年10月18日(2019.10.18)

(51) Int.Cl. F I
C O 7 D 473/04 (2006.01) C O 7 D 473/04

請求項の数 4 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2018-46434 (P2018-46434)	(73) 特許権者	503385923
(22) 出願日	平成30年3月14日 (2018. 3. 14)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(62) 分割の表示	特願2016-197147 (P2016-197147) の分割		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
原出願日	平成19年4月30日 (2007. 4. 30)		シュレンクテル ハフツング
(65) 公開番号	特開2018-90635 (P2018-90635A)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(43) 公開日	平成30年6月14日 (2018. 6. 14)		ハイム アム ライン ビンガー シュト
審査請求日	平成30年4月12日 (2018. 4. 12)	(74) 代理人	100094569
(31) 優先権主張番号	06009202.0		弁理士 田中 伸一郎
(32) 優先日	平成18年5月4日 (2006. 5. 4)	(74) 代理人	100088694
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		弁理士 弟子丸 健
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多形体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

粉末X線図において、以下のd値:12.90、11.10、6.44、3.93及び3.74で特徴的な反射を有する、化合物1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ペペリジン-1-イル)-キサンチンの多形体Cを調製する方法であって、前記方法が

- (a) 1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ペペリジン-1-イル)-キサンチンをメタノール中で還流してメタノール性溶液を得る工程、
 - (b) 前記メタノール性溶液を40-60 の温度まで冷却する工程、
 - (c) 溶媒を加える工程、
 - (d) 得られた懸濁液をまずは15-25 まで、続いて0-5 まで冷却して結晶を得る工程、
 - (e) 前記結晶を吸引濾過する工程、及び
 - (f) 70 の温度の真空下で乾燥する工程、
- を含むことを特徴とする方法。

【請求項 2】

工程(a)の後に前記メタノール性溶液を濾過する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

(c)の溶媒が、tert.-ブチルメチルエーテルである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

多形体Cが、30-100 の温度で水を失い、且つDSC図において150 及び175 でさらなる熱効果を示すことを特徴とする、請求項 1、2 又は 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、DPP-IV阻害剤の多形体結晶修飾、その調製及び薬剤を調製するためのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

名称CD26としても公知な酵素DPP-IVは、N末端にプロリン又はアラニン基を有する蛋白質におけるジペプチドの開裂を促進するセリンプロテアーゼである。それによって、DPP-IV阻害剤は、ペプチドGLP-1を含む生理活性ペプチドの血栓濃度に影響を与える。このタイプの化合物は、増加したDPP-IV活性に関連するか、又は該DPP-IV活性を減少させることによって予防又は軽減することのできる病状又は疾患、特にI型又はII型の糖尿病、前糖尿病、又は減少した糖耐性の予防又は治療に有用である。WO 2004/018468は、有用な薬理学的特性を有するDPP-IV阻害剤を記載している。そこで開示されている阻害剤の一例は、1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】国際公開第2004/018468号パンフレット

【発明の概要】

【0004】

本発明の範囲内では、1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンが種々の多形体結晶修飾となり、且つWO 2004/018468で調製された化合物が周囲温度下で2種のエナンチオトロピー多形体の混合物として存在することが見出された。該2種の多形体がもう1種に変形する温度は 25 ± 15 である(図1及び2参照)。

該混合物を >40 の温度まで加熱することによって得ることのできる純粋な高温形体(多形体A)は、 206 ± 3 で融解する。粉末X線図(図3参照)では、この形体は以下のd値:11.49、7.60、7.15、3.86、3.54 及び3.47 (表1及び2も参照)で特徴的な反射を示す。

【図面の簡単な説明】

【0005】

【図1】無水形体A/Bの熱分析。

【図2】エナンチオトロピー相転移の周期的DSC図。

【図3】無水形体Aの粉末X線図。

【図4】無水形体Bの粉末X線図。

【図5】多形体Cの粉末X線図。

【図6】形体Cの熱分析。

【発明を実施するための形態】

【0006】

無水多形体Aは、(a)1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンを無水エタノール中でリフラックスし、任意に該混合物を濾過する工程、(b)この熱い溶液又は熱い濾過物を結晶化が開始するまで冷却する工程、(c)tert.-ブチルメチルエーテルなどの溶媒で希釈する工程、(d)該溶媒混合物を吸引濾過する工程、及び(e)多形体Aを 45 の真空下で乾燥する工程、によって調製され得る。

低温形体(多形体B)は、 <10 の温度まで冷却することによって得られる。粉末X線図(図

10

20

30

40

50

4参照)では、この形体は以下のd値:11.25、9.32、7.46、6.98及び3.77(表3及び4も参照)で特徴的な反射を示す。

【0007】

無水多形体Bは、(a)1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンを無水エタノール中に溶解させてリフラックスし、任意に該混合物を濾過する工程、(b)この熱い溶液又は濾過物を結晶化のために10以下の温度まで冷却する工程、(c)tert.-ブチルメチルエーテルなどの溶媒で希釈する工程、(d)溶媒混合物を吸引濾過する工程、及び(e)多形体を10以下の温度の真空下で乾燥する工程、によって調製され得る。

別の多形体(多形体C)は、粉末X線図(図5参照)において以下のd値:12.90、11.10、6.44、3.93及び3.74(図5も参照)で特徴的な反射を示す。

【0008】

多形体Cは、(a)1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンをメタノール中に溶解させて還流し、活性炭の存在下で任意に濾過する工程、(b)該メタノール性溶液を40-60の温度まで冷却する工程、(c)tert.-ブチルメチルエーテル又はジイソプロピルエーテルなどの溶媒を加える工程、(d)得られた懸濁液をまずは15-25まで、続いて0-5まで穏やかに冷却する工程、(e)形成した結晶を吸引濾過し、tert.-ブチルメチルエーテル又はジイソプロピルエーテルで再び洗浄する工程、及び(f)得られた結晶を70の温度の真空乾燥機で乾燥する工程、で得られる。

別の多形体(多形体D)は 150 ± 3 で融解する。この多形体は、多形体Cを30-100の温度まで加熱し、この温度で乾燥させると得られる。

最後に、 175 ± 3 の温度で融解する多形体Eも存在する。無水多形体Eは、多形体Dが融解すると形成される。さらに加熱すると、多形体Eは該融解物から晶出する。

【0009】

得られた多形体は、I型及びII型糖尿病、前糖尿病又は減少した糖耐性、さらに関節リウマチ、肥満、又はカルシトニン誘導骨粗鬆症を有する患者、並びに同種移植が行われた患者を治療するのに好適な医薬組成物を調製するためのWO 2004/018468に記載された2種の多形体A及びBの混合物と同一の方法で用いられ得る。これらの薬剤は、1種以上の不活性キャリアに加え、少なくとも0.1%~0.5%、好ましくは少なくとも0.5%~1.5%、及び特に好ましくは少なくとも1%~3%の多形体A、B、又はCの1種を含有する。

以下の実施例は、本発明をより詳細に説明することを目的とする。

【実施例】

【0010】

実施例1 多形体Aの結晶化

粗い1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンを5倍量の無水エタノールでリフラックスし、この熱い溶液を活性炭に通して濾過した。濾過物を20まで冷却して結晶化を開始した後、該溶液をtert.-ブチルメチルエーテルで2倍の容積まで希釈した。続いて、この懸濁液を2まで冷却し、2時間攪拌し、吸引濾過し、及び真空乾燥機において45で乾燥させた。

多形体Aは 206 ± 3 で融解する。該DSC図では、別のわずかな吸熱信号が約25で見ることが出来る。これは、該2種のエナンチオトロピー結晶修飾A及びBの間の完全に可逆な固体-固体の相転移である。該形体Aはこの変形温度よりも高温で熱力学的に安定な修飾であり、形態Bはこの変形温度よりも低温で熱力学的に安定な修飾である。

図2は周期的なDSC図を示しており、-40~120の相転移及びその逆が計3回起こっている。加熱中、相転移は吸熱信号として観察され、従って冷却中は発熱信号として観察される。第一の加熱サイクル中に、相転移は吸熱の二重信号か又は非常にブロードな信号としても観察され、全ての他のサイクルにおいて該信号は非常に鋭い吸熱又は発熱信号として起こり、加熱又は冷却が起こるか否かに依存する。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 1 】

表1: 無水形体Aの30°以下の標識化されたX線反射2θと強度(標準化)

2θ [°]	強度 I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	h	標識化 k	l	d _{exp-calc} [Å]
5.56	1	15.89	1	0	0	-0.008
7.18	32	12.31	0	1	1	0.005
7.62	100	11.59	1	1	0	0.007
8.49	20	10.41	-1	1	1	0.002
9.91	24	8.92	0	0	2	0.003
10.41	18	8.49	0	2	0	0.024
11.18	24	7.91	2	0	0	0.038
11.63	41	7.60	-1	1	2	0.003
12.37	59	7.15	-1	2	1	-0.003
13.19	6	6.71	1	2	1	-0.014
13.45	3	6.58	-2	0	2	0.007
14.05	6	6.30	2	1	1	0.011
14.38	6	6.16	0	2	2	0.003
14.71	10	6.02	-1	2	2	-0.008
15.26	13	5.80	2	2	0	0.001
15.76	10	5.62	-1	1	3	0.008
16.09	1	5.51	1	2	2	-0.010
16.32	1	5.43	2	0	2	0.035
16.69	4	5.31	2	2	1	-0.007
17.03	3	5.20	-1	3	1	0.026
17.63	6	5.03	1	3	1	0.006
18.17	5	4.88	-1	2	3	-0.004
18.78	7	4.72	-1	3	2	-0.014
19.30	1	4.60	-2	3	1	-0.019
19.61	2	4.52	-3	2	1	0.036
19.86	20	4.47	-2	2	3	0.040
20.29	10	4.37	2	0	3	0.019
20.57	4	4.31	0	1	4	0.006
21.12	1	4.20	3	0	2	0.048
21.57	12	4.12	-2	1	4	0.028
22.46	10	3.96	1	4	1	0.035
23.03	35	3.86	4	1	0	0.022
23.39	21	3.80	-1	4	2	0.019
24.08	2	3.69	-3	1	4	-0.006
24.51	1	3.63	-4	0	3	0.036
24.91	10	3.57	-2	4	2	0.003
25.14	39	3.54	3	1	3	0.043
25.69	36	3.47	-3	3	3	0.041
26.68	3	3.34	0	5	1	0.035

10

20

30

40

26.90	2	3.31	3	4	0	0.027
27.10	2	3.29	0	2	5	0.030
27.42	3	3.25	4	3	0	0.006
28.19	2	3.16	-1	5	2	-0.035
28.54	2	3.12	3	0	4	0.047
28.94	11	3.08	0	4	4	-0.036
29.18	5	3.06	-4	3	3	0.017
29.50	4	3.03	-1	0	6	0.041
30.18	7	2.96	-1	5	3	-0.042

10

【 0 0 1 2 】

表2:無水形体のAの格子定数

対称性:	単斜晶
空間群:	P
a:	16.16(2) Å
b:	17.02(1) Å
c:	18.18(2) Å
β :	100.95(6)°
細孔容積:	4907(11) Å ³

20

【 0 0 1 3 】

実施例2 多形体Bの結晶化

多形体Bは、実施例1からの形体Aを<10 の温度まで冷却することによって得られる。

【 0 0 1 4 】

表3:無水形体Bの30°以下の標識化されたX線反射2θと強度(標準化)

2θ	強度	d_{hkl}	標識化			$d_{exp-calc}$
[°]	I/I ₀ [%]	[Å]	h	k	l	[Å]
5.82	3	15.17	1	0	0	-0.007
7.04	33	12.55	0	1	1	0.001
7.82	100	11.3	1	1	0	-0.004
8.84	11	10	-1	1	1	0.001
9.44	40	9.36	1	1	1	0.011
10.62	14	8.32	-1	0	2	0.013
10.79	24	8.19	0	1	2	-0.005
11.82	39	7.48	-1	1	2	-0.003
12.64	53	7	-1	2	1	-0.009
13.07	11	6.77	1	2	1	-0.006
13.24	6	6.68	-2	1	1	0.004
14.04	16	6.3	2	1	1	0.003
15.23	17	5.81	-2	1	2	0.003
15.70	22	5.64	2	2	0	0.016
16.38	2	5.41	0	3	1	-0.010
16.73	6	5.3	2	2	1	0.003
17.67	8	5.02	0	2	3	0.014
18.16	3	4.88	-1	2	3	0.005
18.33	9	4.84	3	1	0	0.016
18.48	10	4.8	-3	1	1	-0.003
18.97	15	4.68	0	0	4	-0.001
19.56	6	4.54	1	3	2	0.013
20.00	17	4.44	2	1	3	0.000
20.42	9	4.35	1	0	4	0.009
20.76	4	4.27	3	0	2	-0.014
20.97	4	4.23	0	4	0	0.010
21.07	5	4.21	1	1	4	-0.009
21.22	12	4.18	0	3	3	0.001
21.40	7	4.15	3	2	1	0.004
21.66	4	4.1	-1	3	3	0.013
21.98	7	4.04	2	2	3	0.003
22.16	10	4.01	-3	1	3	0.003
22.97	3	3.87	1	2	4	-0.006
23.58	43	3.77	-2	3	3	-0.003
23.78	15	3.74	-2	2	4	-0.004

10

20

30

40

24.05	6	3.7	4	1	0	-0.002
24.29	8	3.66	-2	4	1	-0.008
24.46	5	3.64	3	3	1	0.018
24.71	7	3.6	0	3	4	0.001
24.96	23	3.56	2	3	3	-0.001
25.45	12	3.5	-2	4	2	-0.010
25.75	35	3.46	4	2	0	0.011
25.99	4	3.43	3	2	3	0.014
26.15	6	3.41	3	3	2	0.010
26.57	12	3.35	-2	3	4	-0.001
26.82	4	3.32	-3	2	4	0.011
27.20	6	3.28	1	2	5	-0.010
27.43	4	3.25	-2	4	3	-0.003
27.60	3	3.23	-2	2	5	-0.005
28.19	4	3.16	3	4	1	0.010
28.40	15	3.14	0	4	4	-0.013
28.64	12	3.11	0	0	6	0.016
29.18	6	3.06	-4	3	2	0.004
29.42	2	3.03	1	4	4	0.002
29.99	10	2.98	0	5	3	-0.008
30.77	3	2.9	-4	3	3	0.018

10

20

【 0 0 1 5 】

表4:無水形体Bの格子定数

対称性:	単斜晶
空間群:	P2 ₁ /c (#14)
a:	15.23(1) Å
b:	16.94(1) Å
c:	18.79(1) Å
β:	95.6(2)°
細孔容積:	4823(3) Å ³

30

【 0 0 1 6 】

実施例3 多形体Cの結晶化

粗い1-[4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-ブチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチン(26kg)を、157Lのメタノールでリフラックスし、1.3kgの活性炭と混合し、30分攪拌した後に該混合物を濾過して26Lのメタノールで漱いだ。122Lのメタノールを濾過物から蒸留し、続いて残渣を45-55 °Cまで冷却した。52Lのtert.-ブチルメチルエーテルを30分かけて残渣に加えた。続いて、該混合物を45-55 °Cでさらに60分間攪拌した。結晶化がこの時間内に起こった。さらに78Lのtert.-ブチルメチルエーテルを30分かけて該懸濁液に加え、続いて45-55 °Cでさらに60分間再び攪拌した。それを4倍の体積に希釈した。該懸濁液を15-25 °Cまで穏やかに冷却し、この温度で終夜攪拌した。該懸濁液を0-5 °Cまで冷却した後、結晶を吸引濾過し、2バッチのtert.-ブチルメチルエーテルで洗浄し、及び70 °Cの真空乾燥機で乾燥させた。

40

50

【 0 0 1 7 】

表5:無水形体Cの30° 以下のX線反射2θ と強度(標準化)

2θ	d _{hkl}	強度
[°]	[Å]	I/I ₀ [%]
3.38	26.16	4
6.85	12.90	100
7.18	12.31	11
7.52	11.74	14
7.96	11.10	36
9.80	9.02	3
11.11	7.96	2
11.58	7.64	3
12.30	7.19	5
13.30	6.65	16
13.75	6.44	26
14.38	6.16	17
14.74	6.01	11
14.95	5.92	10
15.63	5.66	6
16.28	5.44	5
17.81	4.98	10
18.33	4.83	6
18.75	4.73	15
20.51	4.33	8
20.77	4.27	8
21.47	4.14	3
21.96	4.05	4
22.59	3.93	26
23.76	3.74	29
24.68	3.60	6
25.01	3.56	7
25.57	3.48	4
25.96	3.43	4
26.93	3.31	18
27.22	3.27	13
27.92	3.19	10

10

20

30

40

【 0 0 1 8 】

実施例4 多形体Dの結晶化

多形体Cは、実施例3からの多形体Cを30-100 の温度まで加熱し、この温度で乾燥して得られる。

実施例5 多形体Eの結晶化

無水多形体Eは、多形体Dが融解すると得られる。さらなる加熱により、多形体Eが該融解物から晶出する。

【 0 0 1 9 】

形体CのDSC図では、全範囲の信号を観察することができる。最も強い信号は約206 に

50

おける無水形体Aの融点であり、これはDSC実験で製造される。融点前では、複数の吸熱及び発熱信号を観察することができる。従って、例えば、非常にブロードで弱い吸熱信号が30~100で見ることができ、これは熱重量分析(TR)における主な質量損失と相互に関連する。TG/IRの同時実験は、水のみがこの温度範囲で該サンプルから抜け出るといった情報を提供する。

100の温度で保持されたサンプルに関する粉末X線図は、出発物質からの異なるX線反射を示しており、形体Cがおよそ半水化物又は一水和物の領域にある化学量論比を有する水和物相であることを示唆している。温度制御されたサンプルは別の無水修飾Dであり、無水条件下でのみ安定である。該D形体は約150で融解する。別の無水結晶修飾Eは該融解物から結晶化し、さらに加熱されると約175で融解する。最後に、形体Aは形体Eの融解物から結晶化する。形体Eは高温でのみ起こる準安定な結晶修飾でもある。

10

【0020】

また、本発明は以下の態様であり得る。

〔1〕206±3で融解することを特徴とする、化合物1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-プチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンの無水多形体A。

〔2〕粉末X線図において、以下のd値:11.49、7.60、7.15、3.86、3.54及び3.47で特徴的な反射を有する、前記〔1〕記載の多形体A。

〔3〕10-40の温度で前記〔1〕記載の多形体Aに可逆的に変形することを特徴とする、化合物1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-プチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンの無水多形体B。

20

〔4〕粉末X線図において、以下のd値:11.25、9.32、7.46、6.98及び3.77で特徴的な反射を有する、前記〔3〕記載の多形体B。

〔5〕30-100の温度で水を失い、且つDSC図において約150及び175でさらなる熱効果を示すことを特徴とする、化合物1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-プチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンの多形体C。

〔5〕'30-100の温度で水を失い、且つDSC図において約150~175でさらなる熱効果を示すことを特徴とする、化合物1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-プチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンの多形体C。

〔6〕粉末X線図において、以下のd値:12.90、11.10、6.44、3.93及び3.74で特徴的な反射を有する、前記〔5〕記載の多形体C。

30

〔7〕150±3で融解することを特徴とする、化合物1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-プチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンの無水多形体D。

〔8〕175±3で融解することを特徴とする、化合物1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-プチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンの無水多形体E。

〔9〕前記〔5〕記載の多形体Cを調製する方法であって、(a)1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-プチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンをメタノール中で還流する工程、(b)該メタノール性溶液を40-60の温度まで冷却する工程、(c)tert.-ブチルメチルエーテルなどの溶媒を加える工程、(d)得られた懸濁液をまずは15-25まで、続いて0-5まで冷却する工程、(e)結晶を吸引濾過する工程、及び(f)70の温度の真空下で乾燥する工程、を特徴とする方法。

40

〔10〕工程(a)の後に前記熱い溶液を濾過する、前記〔9〕記載の方法。

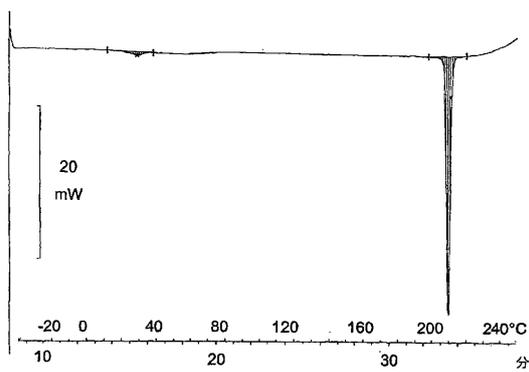
〔11〕I型及びII型糖尿病、前糖尿病又は減少した糖耐性、さらに関節リウマチ、肥満、又はカルシトニン誘導骨粗鬆症を有する患者、並びに同種移植が行われた患者の治療のための医薬組成物を調製するための、化合物1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-プチン-1-イル)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンの多形体A、B、又はCの1種の使用。

〔12〕化合物1-[(4-メチル-キナゾリン-2-イル)メチル]-3-メチル-7-(2-プチン-1-イル

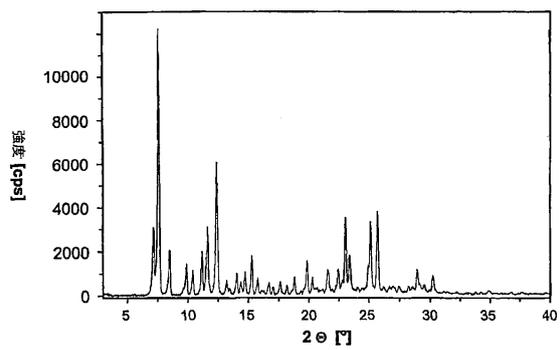
50

)-8-(3-(R)-アミノ-ピペリジン-1-イル)-キサンチンに加えて1種以上の不活性キャリア及び/又は希釈剤を含有する薬剤であって、少なくとも0.1%~0.5%の多形体A、B、又はCの1種を含有することを特徴とする、薬剤。

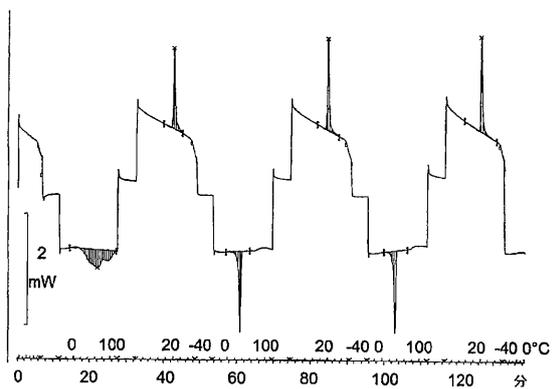
【 図 1 】



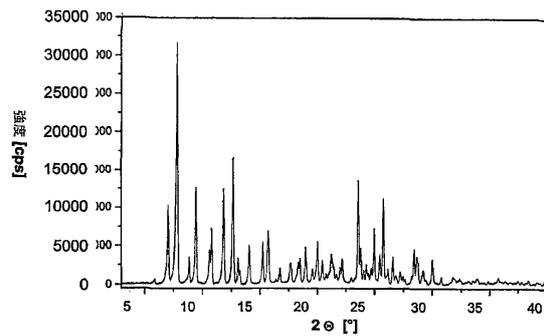
【 図 3 】



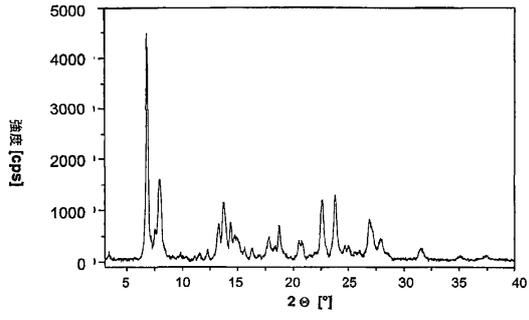
【 図 2 】



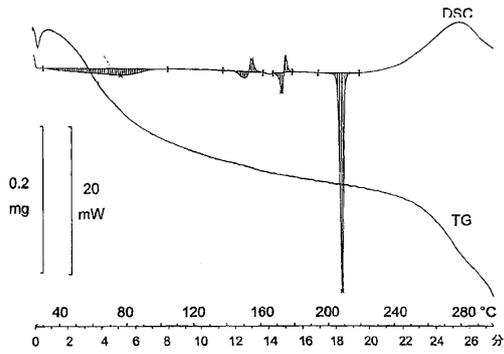
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



フロントページの続き

- (74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
- (74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
- (72)発明者 シーゲル ペーター
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ クリンゲネッカー 7
- (72)発明者 ケマー ディルク
ドイツ連邦共和国 5 5 4 5 2 グルデンタール クロイツナッハー シュトラーセ 7
- (72)発明者 コールバウアー ペーター
ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ モーツァルトシュトラーセ 1 0
- (72)発明者 ニコラ トーマス
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン シュタウファーリンク 3
- (72)発明者 レンツ マルティン
ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 6 エーベルハルツェル ディーテンヴェンゲン ハルデンヴェーク
1 8

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特開2000-080087(JP,A)
特許第5323684(JP,B2)
特許第6022513(JP,B2)
特許第6309589(JP,B2)
特表2006-503013(JP,A)
特表2003-525941(JP,A)
国際公開第2004/016587(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 473/04
CAplus/REGISTRY(STN)
CASREACT(STN)