

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年4月24日 (24.04.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/033507 A1

(51) 国際特許分類: C07F 5/02, A61K 31/69, A61P 1/04, 25/00, 29/00, 35/00, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

製薬株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 小島 僚太郎 (KOJIMA,Ryotaro) [JP/JP]; 〒356-8511 埼玉県 入間郡 大井町鶴ヶ岡五丁目三番一号 日清キョーリン製薬株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10451

(22) 国際出願日: 2002年10月8日 (08.10.2002)

(74) 代理人: 高木 千嘉, 外(TAKAGI,Chiyoshi et al.); 〒102-0083 東京都千代田区 麹町一丁目10番地 麹町 広洋ビル Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): 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, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) 優先権データ:
特願 2001-314732
2001年10月12日 (12.10.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区 神田駿河台二丁目5番地 Tokyo (JP). 日清ファルマ株式会社 (NISSHIN PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒101-8441 東京都千代田区 神田錦町一丁目25番地 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

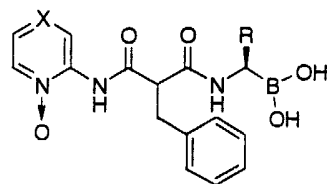
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 裕明 (SATO, Hiroaki) [JP/JP]; 〒356-8511 埼玉県 入間郡 大井町鶴ヶ岡五丁目三番一号 日清キョーリン製薬株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 橋 陽二 (TACHIBANA, Yoji) [JP/JP]; 〒356-8511 埼玉県 入間郡 大井町鶴ヶ岡五丁目三番一号 日清ファルマ株式会社 総合研究所内 Saitama (JP). 中丸 幸一 (NAKAMARU, Koichi) [JP/JP]; 〒356-8511 埼玉県 入間郡 大井町鶴ヶ岡五丁目三番一号 日清キョーリン

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZYL MALONIC ACID DERIVATIVES AND PROTEASOME INHIBITORS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: ベンジルマロン酸誘導体およびそれを含有するプロテアソーム阻害薬



(I)

(57) Abstract: Novel benzylmalonic acid derivatives represented by the following general formula (I) which have a proteasome inhibitory effect: (I) wherein X represents N or CH; and R represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, phenyl-C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl-C₁₋₆ alkyl. These compounds, which selectively inhibit immunoproteasomes but scarcely inhibit constitutive proteasomes, are useful as immunosuppressants, anti-inflammatory agents, anti-allergic agents, remedies for autoimmune diseases, remedies for chronic inflammatory diseases such as inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis, Crohn's disease), anticancer agents and

remedies for neurodegenerative diseases.

[続葉有]

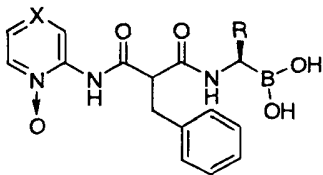


WO 03/033507 A1



(57) 要約:

本発明によれば、一般式



(I)

[式中、XはNまたはCHであり、Rは水素原子、C1～C6 アルキル基、C3～C7 シクロアルキル基、フェニルC1～C6 アルキル基またはC3～C6 シクロアルキルC1～C6 アルキル基である] で表されるプロテアソーム阻害作用を有する新規なベンジルマロン酸誘導体が得られる。本発明の化合物は、免疫型プロテアソームを選択的に阻害し、構成型プロテアソームへの阻害が弱い、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、自己免疫疾患治療剤、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）などの慢性炎症性疾患治療剤、抗がん剤、神経変性疾患治療剤として有用である。

明細書

ベンジルマロン酸誘導体およびそれを含有するプロテアソーム阻害薬

5 技術分野

本発明は、免疫型プロテアソームを選択的に阻害し、構成型プロテアソームへの阻害が弱い、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、自己免疫疾患治療剤、抗がん剤、神経変性疾患治療剤として有用な新規なベンジルマロン酸誘導体と、それを有効成分として含有するプロテアソーム阻害薬に関する。

10

背景技術

プロテアソームは真核細胞の主として核や細胞質に存在するきわめて複雑な分子構造をした巨大な可溶性高分子タンパク質複合体であり、沈降係数20SのATP非依存型と沈降係数26SのATP依存型の2つの分子種として存在する。

15

20Sプロテアソームはそれ自身でキモトリプシン様活性やトリプシン様活性およびペプチジルグルタミルペプチド加水分解活性を有しており、短鎖のペプチドを分解することができる。26Sプロテアソームは触媒機能を有する20Sプロテアソームに制御サブユニット複合体が結合して形成されており、ユビキチン化を受けたタンパク質をペプチドやアミノ酸に分解する（実験医学 15巻、2056頁、1997年、Science vol. 268、533頁、1995年、Nature vol. 357、375頁、1992年）。また、精製した古細菌プロテアソームの触媒機構の研究から、プロテアソームがスレオニンプロテアーゼであることも判明している（Science vol. 268、579頁、1995年）。

20

さらに最近、真核生物が通常有するプロテアソーム（構成型プロテアソーム）とは異なり、IFN- γ によって強く誘導されるプロテアソームとして免疫型プロテアソームが発見された（Adv. Immunol., vol. 64、1頁、1997年）。

25

プロテアソームの生理機能として、まずTNF- α 、IL-1、IL-2等の炎症性サイトカインやICAM-1、VCAM-1等の接着分子の発現に重要な炎

症性サイトカインや ICAM-1、VCAM-1 等の接着分子の発現に重要な炎症性転写因子 NF- κ B の活性化に重要な役割を担っている (Cell vol. 78、773 頁、1994 年、Cell vol. 80、529 頁、1995 年)。また、内在性抗原のプロセッシング酵素としても機能しており、免疫応答においても重要な機能を果たしている。さらに細胞周期の制御にも関与し癌抑制タンパク質の分解や神経細胞のアポトーシスにも関与している (Nature vol. 349、132 頁、1991 年、Cell vol. 75、495 頁、1993 年、FEBS vol. 304、57 頁、1992 年、組織培養 22 巻、106 頁、1996 年、EMBO Journal vol. 15、3845 頁、1996 年)。

炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病) は下部消化管を中心とする慢性難治性の炎症性疾患である。炎症の増悪、軽減を繰り返すことを特徴とし、長期にわたって患者の生活の質に悪影響を及ぼす。疾患の原因は特定されていないが、遺伝的、環境的な素因に加え、何らかの切っ掛けにより腸粘膜の免疫破綻が起きると考えられている。薬物による根本的な治療法は現在まで存在しない。本疾患の詳細な病態についても未だ不明の点が多いが、活動期 (炎症反応の増悪した時期) の患者組織には炎症性サイトカインや細胞接着分子などの産生亢進が認められ、これらによって炎症性細胞が炎症組織に浸潤し、炎症をさらに悪化、持続させるという悪循環に陥ると考えられている。炎症性サイトカインなど、炎症に関連する遺伝子の発現は、いくつかの転写因子によってコントロールされる。これらの転写因子のうち、最も良く知られているのが NF- κ B である。

炎症性腸疾患の患者組織では、活動期の炎症部位で NF- κ B の活性化が認められる。一方、活動期の非炎症部位や、緩解期 (炎症反応の軽減化した時期) の組織ではほぼ正常範囲内にとどまっている (Gastroenterology vol. 115、357 頁、1998 年、Gut vol. 42、477 頁、1998 年)。すなわち、NF- κ B の活性化を阻害することにより、炎症を緩解状態に導く、あるいは緩解状態を維持することが可能と考えられる。

炎症性腸疾患治療薬として現在汎用されているステロイド、5-アミノサリチル酸あるいはその誘導体が NF- κ B の活性化を抑制することが細胞を用いた研究により証明されているほか、患者組織においても薬物投与の効果とともに活性化

NF- κ Bの減少が認められている (Br J Pharmacol vol. 124, 431 頁、1998年、Am J Gastroenterol vol. 95, 3452 頁、2000 年など)。

5 プロテアソーム阻害薬はプロテアソームの生理機能の一つであるNF- κ Bの活性化を阻害することにより炎症性腸疾患に対し従来の薬物療法よりも強力な治療効果を発揮することが期待される。また、プロテアソームは細胞の増殖や免疫系の制御など様々な生命現象と深く関わっていることからその阻害薬は、臓器移植における拒絶反応などに有効な免疫抑制剤、あるいは慢性関節リウマチ、腎炎、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患や喘息、皮膚炎などのアレルギー疾患の治療薬、癌さらには神経変性疾患治療薬として有効であるものと考えられる。

10 現在までに報告されているプロテアソーム阻害剤としてはラクタシスチン (J. Antibiotic vol. 40, 113 頁、1991 年、タンパク質核酸酵素 41 巻、327 頁、1996 年、細胞工学 15 巻、929 頁、1996 年)、TMC-95 (特開平 11-29595) などの天然物や、ペプチドアルデヒド (W095/24914、J. Med. Chem. vol.38、2276 頁、1995 年、Bioorganic & Med. Chem. Lett. vol.6、287 頁、1996 年、特開平 10-36289、特開平 11-292833)、ペプチド性ケトアミドやケトアルデヒド (Bioorganic & Med. Chem. Lett. vol.9、2603 頁、1999 年、Bioorganic & Med. Chem. Lett. vol.8、373 頁、1998 年)、ペプチド性エポキシケトン (Tetrahedron Lett. vol.39、1343 頁、1996 年、特開平 11-124397、Chemistry & Biology vol.6、811 頁、1999 年、Bioorganic & Med. Chem. Lett. vol.9、2283 頁、1999 年、Bioorganic & Med. Chem. Lett. vol.9、3335 頁、1999 年)、ペプチドホウ酸 (W096/13266、Bioorganic & Med. Chem. Lett. vol.8、333 頁、1998 年) などが報告されている。これら阻害剤は構成型プロテアソームと免疫型プロテアソームに対する阻害活性の差異についてはまったく報告されていない。さらに、免疫型プロテアソームを選択的に阻害する化合物については未だ報告例がない。

25

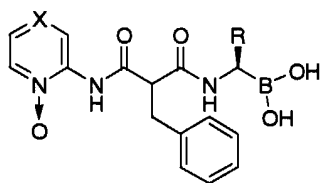
発明の開示

本発明の目的は、免疫型プロテアソームを選択的に阻害する物質を提供するこ

とによって、副作用の少ない優れた免疫抑制剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、自己免疫疾患治療剤、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）などの慢性炎症性疾患治療剤、抗がん剤、神経変性疾患治療剤を提供することにある。

5 本発明者らは、免疫型プロテアソーム選択的阻害活性を有する化合物について鋭意研究を重ねた結果、新規なベンジルマロン酸誘導体が免疫型プロテアソームを選択的に阻害することを見出し本発明を完成させた。

すなわち、本発明によれば、一般式 (I)



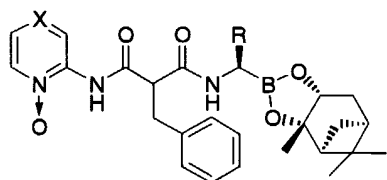
(I)

10 [式中、XはNまたはCHであり、Rは水素原子、C1～C6 アルキル基、C3～C7 シクロアルキル基、フェニルC1～C6 アルキル基またはC3～C6 シクロアルキルC1～C6 アルキル基である] で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩が提供される。

15 本発明の上記したベンジルマロン酸誘導体の一般式 (I) 中のRのC1～C6 アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、neo-ペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、C3～C7 シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基
20 等が挙げられ、フェニルC1～C6 アルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、1-フェニルプロピル基、1-フェニル-2-プロピル基、2-フェニル-2-プロピル基等が挙げられ、C3～C6 シクロアルキルC1～C6 アルキル基としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シ
25 クロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロプロピルエチル基、シ

クロブチルエチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルエチル基等が挙げられる。

本発明の一般式 (I) で示される化合物は、例えば、一般式 (II)

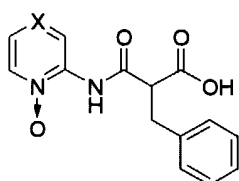


(II)

- 5 [式中、XはNまたはCHであり、Rは水素原子、C1~C6 アルキル基、C3~C7 シクロアルキル基、フェニルC1~C6 アルキル基またはC3~C6 シクロアルキルC1~C6 アルキル基である] で表される、化合物を過ヨウ素酸または過ヨウ素酸塩、例えば、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウム、Amberlyst . A - 26, periodate form (CAS 登録番号 39339 - 85 - 0 として登録されている
- 10 イオン交換樹脂、Rohm and hass Co. の登録商標) とを反応させて得ることが出来る。

- 反応は、無溶媒、水または有機溶剤例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、酢酸エチル、
- 15 酢酸ブチル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、塩化メチレン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン中、均一相、不均一相、または2相系で、氷冷下~還流温度で実施される。

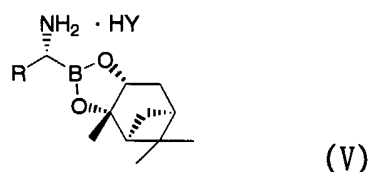
- 一般式 (II) で示される化合物は、一般式 (I) の化合物の合成中間体であり、
- 20 例えば、一般式 (IV)



(IV)

[式中、XはNまたはCHである] で表されるカルボン酸またはその反応性誘導

体と、一般式 (V)

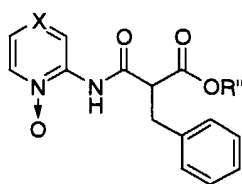


[式中、Rは水素原子、C1～C6アルキル基、C3～C7シクロアルキル基、フェ
5 ニルC1～C6アルキル基またはC3～C6シクロアルキルC1～C6アルキル基で
あり、HYは無機酸、例えば、塩酸、硝酸、硫酸または有機酸、例えばトリフル
オロ酢酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸である]で表されるアミ
ノボラン酸化合物を縮合剤、添加剤、塩基等の存在下に反応させて得ることが出
来る。

10 縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジ
メチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩等のカルボジイ
ミド類、ジフェニルホスホリルアジド等のアジド類、カルボニルジイミダゾール、
ジエチルピロカーボネート等が挙げられ、添加剤としては、例えばN-ヒドロキ
シスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が挙げられ、塩基とし
15 ては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホ
リン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。

反応は、無溶媒、水または有機溶剤例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメ
チルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノー
ル、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、酢酸エチル、
20 酢酸ブチル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、
ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエ
タン、塩化メチレン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン中、均一相、不均一相、ま
たは2相系で、水冷下～還流温度で実施される。

一般式 (III) で示される化合物は、一般式 (I) の化合物の合成中間体であり、
25 一般式 (IV) または一般式 (VI) で示され、一般式 (IV) で示される化合物は、
例えば、一般式 (VI)



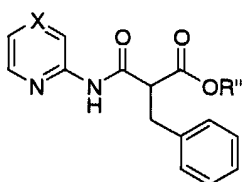
(VI)

[式中、R'' はC1～C6 アルキル基等であり、XはNまたはCHである] で表されるカルボン酸エステルを酸または塩基存在下に加水分解して得ることが出来る。

5 塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられ、酸としては、例えばトリフルオロ酢酸等が挙げられる。

10 反応は、無溶媒、水または有機溶剤例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、酢酸エチル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、塩化メチレン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン中、均一相、不均一相、または2相系で、氷冷下～還流温度で実施される。

一般式 (VI) で示される化合物は、例えば、一般式 (VII)



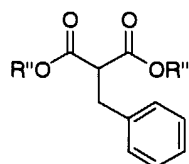
(VII)

15 [式中、R'' はC1～C6 アルキル基等であり、XはNまたはCHである] で表されるカルボン酸エステルに過酸、たとえばメタクロロ過オキシ安息香酸を反応させて得ることが出来る。

20 反応は、無溶媒、水または有機溶剤例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、酢酸エチル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエ

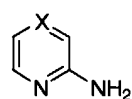
タン、塩化メチレン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン中、均一相、不均一相、または2相系で、氷冷下～還流温度で実施される。

一般式 (VII) で示される化合物は、例えば、一般式 (VIII)



(VIII)

- 5 [式中、R'' はC1～C6 アルキル基等である] で表されるベンジルマロン酸誘導体と一般式 (IX)

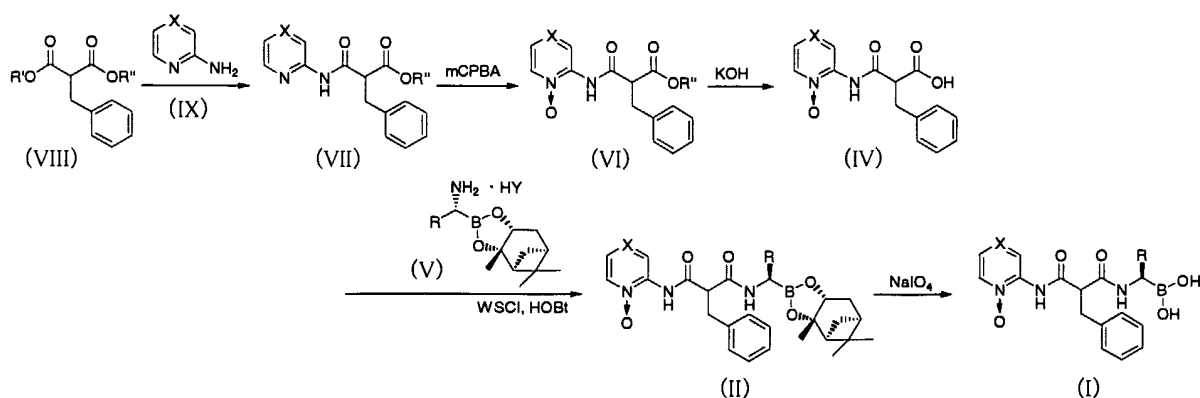


(IX)

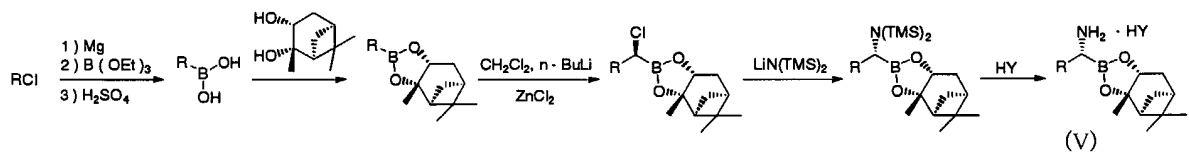
[式中、XはNまたはCHである] で表されるアミン誘導体を反応させて得ることが出来る。

- 10 反応は、無溶媒、水または有機溶剤例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、酢酸エチル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、塩化メチレン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン中、均一相、不均一相、または2相系で、氷冷下～還流温度で実施される。
- 15

一般式 (I) で示される化合物を得る反応を反応スキームで示すと次の通りである。



一般式 (V) で示される化合物は、WO 96 / 13266 に開示された方法により合成することが出来る。一般式 (V) で示される化合物を得る反応を反応スキームで示すと次の通りである。



一般式 (I) で示される化合物の具体例としては、

N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロノルバリン 1 - オキシド、

10 N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロバリン 1 - オキシド、

N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロノルロイシン 1 - オキシド、

15 N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロロイシン 1 - オキシド、

N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロイソロイシン 1 - オキシド、

N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロフェニルアラニン 1 - オキシド、

20 N - (2 - ピリジル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロノルバリン 1 - オキシド、

N - (2 - ピリジル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロバリン 1 - オキシド、

N - (2 - ピリジル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロノルロイシン 1 - オキシド、

25 N - (2 - ピリジル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロロイシン 1 - オキシド、

N- (2-ピリジル) ベンジルマロナミル- (R) -ボロイソロイシン 1-オキシド、

N- (2-ピリジル) ベンジルマロナミル- (R) -ボロフェニルアラニン 1-オキシド、

5 などが挙げられる。

一般式 (II) で示される化合物の具体例としては、

N- (2-ピラジニル) ベンジルマロナミル- (R) -ボロノルバリン (+)
-ピナンジオール エステル 1-オキシド、

10 N- (2-ピラジニル) ベンジルマロナミル- (R) -ボロバリン (+) -ピ
ナンジオール エステル 1-オキシド、

N- (2-ピラジニル) ベンジルマロナミル- (R) -ボロノルロイシン
(+) -ピナンジオール エステル 1-オキシド、

N- (2-ピラジニル) ベンジルマロナミル- (R) -ボロロイシン (+) -
ピナンジオール エステル 1-オキシド、

15 N- (2-ピラジニル) ベンジルマロナミル- (R) -ボロイソロイシン
(+) -ピナンジオール エステル 1-オキシド、

N- (2-ピラジニル) ベンジルマロナミル- (R) -ボロフェニルアラニン
(+) -ピナンジオール エステル 1-オキシド、

20 N- (2-ピリジル) ベンジルマロナミル- (R) -ボロノルバリン (+) -
ピナンジオール エステル 1-オキシド、

N- (2-ピリジル) ベンジルマロナミル- (R) -ボロバリン (+) -ピナ
ンジオール エステル 1-オキシド、

N- (2-ピリジル) ベンジルマロナミル- (R) -ボロノルロイシン (+)
-ピナンジオール エステル 1-オキシド、

25 N- (2-ピリジル) ベンジルマロナミル- (R) -ボロロイシン (+) -ピ
ナンジオール エステル 1-オキシド、

N- (2-ピリジル) ベンジルマロナミル- (R) -ボロイソロイシン (+)
-ピナンジオール エステル 1-オキシド、

N-(2-ピリジル)ベンジルマロナミル-(R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル 1-オキシド、
などが挙げられる。

5 一般式 (III) で示される化合物は、一般式 (IV) または一般式 (VI) で示される。

一般式 (IV) で示される化合物の具体例としては、

N-(2-ピラジニル)ベンジルマロンアミド酸 1-オキシド、

N-(2-ピリジル)ベンジルマロンアミド酸 1-オキシド、

などが挙げられ、反応性誘導体としては、

10 N-(2-ピラジニル)ベンジルマロンアミド酸クロリド 1-オキシド、

N-(2-ピリジル)ベンジルマロンアミド酸クロリド 1-オキシド、

N-(2-ピラジニル)ベンジルマロンアミド酸酢酸無水物 1-オキシド、

N-(2-ピリジル)ベンジルマロンアミド酸酢酸無水物 1-オキシド、

などが挙げられ、一般式 (VI) で示される化合物の具体例としては、

15 N-(2-ピラジニル)ベンジルマロンアミド酸メチル 1-オキシド、

N-(2-ピリジル)ベンジルマロンアミド酸メチル 1-オキシド、

N-(2-ピラジニル)ベンジルマロンアミド酸エチル 1-オキシド、

N-(2-ピリジル)ベンジルマロンアミド酸エチル 1-オキシド、

などが挙げられる。

20 一般式 (V) で示される化合物の具体例としては、

(R)-ボロノルバリン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩、

(R)-ボロバリン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩、

(R)-ボロノルロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ

25 酢酸塩、

(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩、

(R)-ボロイソロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ

酢酸塩、

(R) -ボロフェニルアラニン (+) -ピナンジオール エステル トリフル

オロ酢酸塩、

(R) -ボロノルロイシン (+) -ピナンジオール エステル 塩酸塩、

5 (R) -ボロロイシン (+) -ピナンジオール エステル 塩酸塩、

(R) -ボロフェニルアラニン (+) -ピナンジオール エステル 塩酸塩、

(R) -ボロノルロイシン (+) -ピナンジオール エステル 硝酸塩、

(R) -ボロロイシン (+) -ピナンジオール エステル 硝酸塩、

(R) -ボロフェニルアラニン (+) -ピナンジオール エステル 硝酸塩、

10 (R) -ボロノルロイシン (+) -ピナンジオール エステル 硫酸塩、

(R) -ボロロイシン (+) -ピナンジオール エステル 硫酸塩、

(R) -ボロフェニルアラニン (+) -ピナンジオール エステル 硫酸塩、

(R) -ボロノルロイシン (+) -ピナンジオール エステル メタンズルホン酸塩、

15 (R) -ボロロイシン (+) -ピナンジオール エステル メタンズルホン酸塩、

(R) -ボロフェニルアラニン (+) -ピナンジオール エステル メタンズルホン酸塩、

(R) -ボロノルロイシン (+) -ピナンジオール エステル パラトルエン

20 スルホン酸塩、

(R) -ボロロイシン (+) -ピナンジオール エステル パラトルエン
スルホン酸塩、

(R) -ボロフェニルアラニン (+) -ピナンジオール エステル パラトル
エン
スルホン酸塩、

25 などが挙げられる。

一般式 (VII) で示される化合物の具体例としては、

N-(2-ピラジニル) ベンジルマロンアミド酸メチル、

N-(2-ピリジニル) ベンジルマロンアミド酸メチル、

N-(2-ピラジニル)ベンジルマロンアミド酸エチル、
N-(2-ピリジル)ベンジルマロンアミド酸エチル、
などが挙げられる。

一般式 (VIII) で示される化合物の具体例としては、

- 5 ベンジルマロン酸ジメチル、
 ベンジルマロン酸ジエチル、
 などが挙げられる。

- 上記した本発明の化合物は、下記する実施例で示されるように、免疫型プロテ
 アソームを選択的に阻害することによって、副作用の少ない優れた免疫抑制剤、
10 抗炎症剤、抗アレルギー剤、自己免疫疾患治療剤、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、
 クローン病）などの慢性炎症性疾患治療剤、抗がん剤、神経変性疾患治療剤およ
 び予防薬として有用である。

- 本発明の一般式 (I) で示される化合物は所望によって薬理学的に許容され得る
 酸または塩基との付加塩に変換することができ、これらの酸または塩基付加塩も
15 本発明の範囲に包含される。酸付加塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、
 燐酸等の無機酸との塩類、酢酸、コハク酸、シュウ酸、リンゴ酸、酒石酸、フマ
 ル酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエ
 ンスルホン酸、マンデル酸、スベリン酸等の有機酸との塩類が挙げられ、塩基付
 加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、各種アンモニウム塩等の無機または
20 有機塩基との塩類が挙げられる。

- この一般式 (I) で表される化合物を医薬として使用する場合には種々の投与形
 態の製剤とすることができる。すなわち、この製剤は経口的に錠剤、糖衣錠、硬
 質カプセル剤、軟質カプセル剤、腸溶製剤、または溶液、エマルジョンもしくは
 懸濁液のような液剤の形態で投与することができる。また、非経口投与の場合に
25 は注射剤、坐剤、注腸剤またはパップ剤等の形態で投与される。注腸剤は溶液、
 エマルジョンまたは懸濁液のような液剤で用いられる。

 これらの製剤の調製にあたっては製剤化のための慣用の添加剤、例えば賦形剤、
 結合剤、崩壊剤、安定剤、防腐剤、溶解剤、湿潤剤、乳化剤、滑沢剤、粘着剤、

甘味剤、着色剤、香味剤、張度調製剤、緩衝剤、酸化防止剤などを添加して製剤化することができる。

これら慣用の添加剤としては、例えば、賦形剤としては、例えば、乳糖、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなど、結合剤としては、例えば、結晶セルロース、マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴールなど、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸カルシウム、タルクなどが使用される。

本発明のプロテアソーム阻害薬の投与方法、投与量は各種製剤形態、患者の性別、疾患の程度により適宜選択されるが、有効成分の一日あたりの投与量は10～1000mgである。

発明を実施するための最良の形態

以下に処方例を示す。

15 腸溶性錠剤（1錠）

(素錠)	
実施例 4 記載化合物	200mg
乳糖	130mg
トウモロコシ澱粉	60mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	9mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
小計	400mg
(フィルム)	
メタクリル酸コポリマーL	22mg
ポリソルベート 80	0.3mg
マクロゴール 6000	0.7mg
タルク	2mg
カルナウバロウ	微量
小計	25mg
合計	425mg

素錠の各成分を均一に混合し、直打用粉末とする。これを、ロータリー式打錠機で直径 9.5mm、重量 400mg の錠剤にした後、均一にしたフィルム成分で錠剤コ

ーティング機によりフィルムコーティングを行う。

注腸剤

実施例 4 記載化合物	200mg
ポリソルベート 80	50mg
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	20mg
パラオキシ安息香酸エチル	15mg
パラオキシ安息香酸プロピル	15mg
精製水	全量を 100mL とする量
合計	100mL

ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピルおよび主薬を温水に溶解し 100mL とする。

5 パップ剤 (400cm² 当たり)

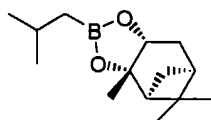
実施例 4 記載化合物	1g
ゼラチン	15g
ポリビニルアルコール	2.5g
メチルセルロース	1g
グリセリン	15g
カオリン	3.5g
ポリアクリル酸ナトリウム	2g
精製水	10g
合計	50g

ゼラチン、ポリビニルアルコール、メチルセルロースをグリセリンに分散させ、これに、精製水、カオリン、ポリアクリル酸ナトリウム及び主薬を混合し、ポリエチレンフィルム上に延展する。

10 以下に本発明を実施例によってさらに説明するが、これらは本発明を具体的に説明するだけのものであって、本発明を限定するものではない。

製造例 1

(1S, 2S, 8S, 6R) - 4-イソブチル-2, 9, 9-トリメチル-3, 5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ [6. 1. 1. 0^{2,6}] デカン



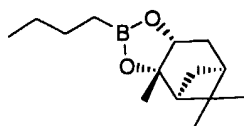
イソブチルマグネシウムクロリド (2.0 mol/L エーテル溶液、100 mL) をナスフラスコに入れ、アルゴン置換した。滴下ロートにホウ酸トリメチル (2.5 mL) のエーテル溶液を入れ、 -78°C に冷却した。攪拌下にホウ酸トリメチルを滴下し、滴下終了後反応液を室温に戻し、1夜攪拌した。エーテルを加え、反応液を氷冷し、40%硫酸 (50 mL) を滴下し、室温下で7時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液をエーテル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。

得られたイソブチルボラン酸のエーテル溶液を濃縮し、(1S, 2S, 5S, 3R) - (+) - ピナジオール (10 g) を加えて溶解した後、室温下に1夜攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標題化合物 (9.01 g) を油状物として得た (収率19%)。

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 0.74 - 0.98 (m, 11H), 1.14 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 1.29 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.71 - 1.95 (m, 3H), 2.05 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 2.17 - 2.26 (m, 1H), 2.29 - 2.38 (m, 1H), 4.26 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, 8.8 Hz)

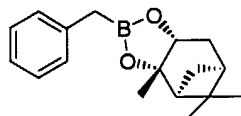
同様にして以下の化合物を得た。

(1S, 2S, 8S, 6R) - 4 - ブチル - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラトリシクロ [6.1.1.0^{2,6}] デカン



^1H - NMR (CDCl_3) δ : 0.82 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 0.84 (s, 3H), 0.89 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.12 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz), 1.29 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.24 - 1.46 (m, 4H), 1.84 (ddd, 1H, $J = 2.0$ Hz, 2.9 Hz, 14.2 Hz), 1.88 - 1.94 (m, 1H), 2.04 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 2.17 - 2.26 (m, 1H), 2.29 - 2.38 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, 8.3 Hz)

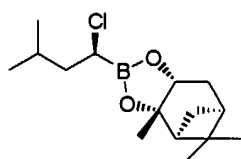
(1S, 2S, 8S, 6R) - 4 - ベンジル - 2, 9, 9 - トリメチル - 3,

5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ [6.1.1.0^{2,6}] デカン

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.82 (s, 3H), 1.06 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 1.27 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.82 (ddd, 1H, J = 2.0 Hz, 3.4 Hz, 14.2 Hz), 1.85 - 1.91 (m, 1H), 2.04 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 2.13 - 2.21 (m, 1H), 2.26 - 2.37 (m, 1H), 2.33 (s, 2H), 4.27 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz), 7.09 - 7.27 (m, 5H)

製造例 2

(1 S, 2 S, 8 S, 6 R) - 4 - [(1 S) - 1 - クロロ - 3 - メチルブチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラトリシクロ [6. 1. 1. 0^{2,6}] デカン

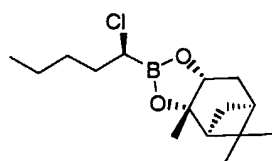


無水テトラヒドロフラン (30 mL) に塩化メチレン (3 mL) を加え、 - 10 °C に冷却した。攪拌下にノルマルブチルリチウム (1.6 mol/L ヘキサン溶液、30 mL) を滴下した。続いて製造例 1 で得られた (1 S, 2 S, 8 S, 6 R) - 4 - イソブチル - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラトリシクロ [6. 1. 1. 0^{2,6}] デカン (9.0 g) の無水テトラヒドロフラン溶液を滴下した。さらに塩化亜鉛 (1.0 mol/L エーテル溶液、59 mL) を滴下し、室温下で一夜攪拌した。溶媒を留去し、エーテル (500 mL) を加えて氷冷し、攪拌下に飽和塩化アンモニウム水溶液 (250 mL) を加えた。エーテル層を分離し、水層をさらにエーテル抽出した。エーテル層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物 (5.47 g) を油状物として得た (収率 50 %)。

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 0.84 (s, 3H), 0.86 - 0.96 (m, 8H), 1.19 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz), 1.30 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.58 - 1.67 (m, 1H), 1.76 - 1.97 (m, 2H), 2.09 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz), 2.10 - 2.20 (m, 1H), 2.29 - 2.32 (m, 1H), 3.54 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, 9.8 Hz), 4.26 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, 8.8 Hz)

同様にして以下の化合物を得た。

(1 S, 2 S, 8 S, 6 R) - 4 - [(1 S) - 1 - クロロペンチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラトリシクロ [6 . 1 . 1 . 0^{2,6}] デカン

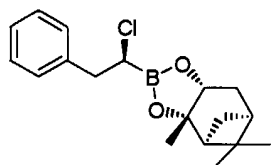


10

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 0.85 (s, 3H), 0.91 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.18 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz), 1.30 (s, 3H), 1.25 - 1.54 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.77 - 1.96 (m, 4H), 2.09 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 2.20 - 2.29 (m, 1H), 2.30 - 2.40 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H, $J = 6.3$ Hz, 8.3 Hz), 4.37 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, 8.8 Hz)

15

(1 S, 2 S, 8 S, 6 R) - 4 - [(1 S) - α - クロロフェネチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラトリシクロ [6 . 1 . 1 . 0^{2,6}] デカン



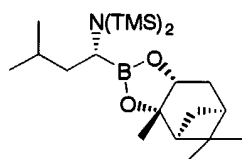
20

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 0.83 (s, 3H), 1.07 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 1.28 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.82 - 1.93 (m, 2H), 2.06 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz), 2.14 - 2.22 (m, 1H), 2.29 - 2.38 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, 14.2 Hz), 3.20 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, 14.2 Hz), 3.66 (dd, 1H, $J = 7.3$ Hz, 8.3 Hz), 4.35 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, 8.8 Hz), 7.19 - 7.33 (m,

5H)

製造例 3

(1S, 2S, 8S, 6R) - 4 - [(1R) - 1 - [N, N-ビス(トリメチル
5 シリル) アミノ] - 3 - メチルブチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジ
オキサ - 4 - ボラトリシクロ [6. 1. 1. 0^{2,6}] デカン

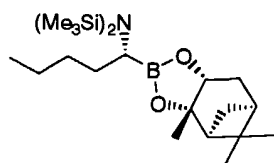


製造例2で得られた (1S, 2S, 8S, 6R) - 4 - [(1S) - 1 - クロロ
- 3 - メチルブチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラ
10 トリシクロ [6. 1. 1. 0^{2,6}] デカン (5. 47 g) の無水テトラヒドロフラン
(25 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下に -78°C に冷却した。リチウムビス
(トリメチルシリル) アミド (1. 0 mol/L テトラヒドロフラン溶液、22 mL)
を滴下し、室温まで昇温し、一夜攪拌した。溶媒を留去し、ヘキサンに分散し、
析出した塩を濾去した。ヘキサンを留去し、得られた残渣を減圧蒸留し、標題化
15 合物 (5. 48 g) を油状物として得た (収率70%)。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.11 (s, 18H), 0.83 (s, 3H), 0.87 (d, 3H, J =
6.3 Hz), 0.89 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 1.11 (d, 1H, J = 10.7 Hz), 1.28
(s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.50 - 1.94 (m, 5H), 2.02 (t, 1H, J = 5.6
Hz), 2.12 - 2.24 (m, 1H), 2.26 - 2.36 (m, 1H), 2.63 (t, 1H, J = 7.6
20 Hz), 4.26 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz)

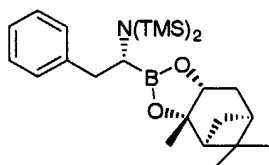
同様に以下化合物を得た。

(1S, 2S, 8S, 6R) - 4 - [(1R) - 1 - [N, N-ビス(トリメチル
シリル) アミノ] ペンチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4
- ボラトリシクロ [6. 1. 1. 0^{2,6}] デカン



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.10 (s, 18H), 0.83 (s, 3H), 0.89 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.12 (d, 1H, J = 10.7 Hz), 1.28 (s, 3H), 1.21 - 1.45 (m, 5H), 1.37 (s, 3H), 1.62 - 1.74 (m, 1H), 1.79 - 1.92 (m, 2H), 2.02 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 2.15 - 2.23 (m, 1H), 2.27 - 2.35 (m, 1H), 2.52 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz)

(1 S, 2 S, 8 S, 6 R) - 4 - [(1 R) - α - [N, N - ビス (トリメチルシリル) アミノ] フェネチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラトリシクロ [6. 1. 1. 0^{2,6}] デカン



10

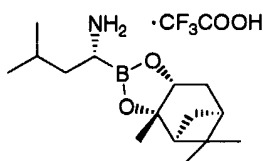
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (s, 18H), 0.82 (s, 3H), 0.94 (d, 1H, J = 10.7 Hz), 1.26 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.72 - 1.78 (m, 1H), 1.82 - 1.87 (m, 1H), 1.99 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 2.07 - 2.15 (m, 1H), 2.23 - 2.32 (m, 1H), 2.65 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, 12.7 Hz), 2.81 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 3.01 (dd, 1H, J = 6.8 Hz, 13.2 Hz), 4.27 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 4H)

15

製造例 4

(R) - ボロロイシン (+) - ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩

20



製造例 3 で得られた (1 S, 2 S, 8 S, 6 R) - 4 - [(1 R) - 1 - [N,

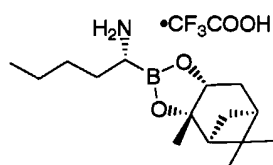
N-ビス(トリメチルシリル)アミノ]-3-メチルブチル]-2,9,9-トリメチル-3,5-ジオキサ-4-ボラトリシクロ[6.1.1.0^{2,6}]デカン(5.48g)にペンタン(50mL)を加えて溶解し、トリフルオロ酢酸(3.0mL)を加え、冷蔵庫中で1時間冷却した。析出した結晶を濾取、減圧乾燥し、

5 標題化合物(4.07g)を得た(収率80%)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.82 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.93 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.08 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 1.28 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.57 - 1.67 (m, 2H), 1.73 - 1.82 (m, 1H), 1.85 - 1.93 (m, 2H), 2.04 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 2.19 - 2.33 (m, 2H), 2.92 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, 8.8 Hz), 7.50 - 8.10 (b, 2H)

10 同様にして以下の化合物を得た。

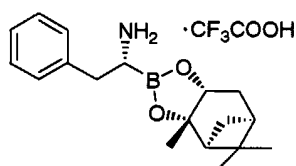
(R)-ボロノルロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩



15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.83 (s, 3H), 0.89 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.03 (d, 1H, J = 10.7 Hz), 1.20 - 1.47 (m, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.75 (quint., 2H, J = 7.3 Hz), 1.84 (bd, 1H, J = 15.1 Hz), 1.92 (bs, 1H), 2.05 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 2.18 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.38 (m, 1H), 2.92 - 3.03 (bm, 1H), 4.36 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 8.8

20 Hz)

(R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩



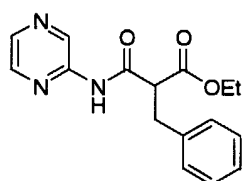
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.80 (s, 3H), 1.05 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 1.26

(s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.79 - 1.93 (m, 2H), 1.96 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz), 2.14 - 2.29 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H, $J = 10.3$ Hz, 14.2 Hz), 3.12 - 3.25 (m, 2H), 4.33 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, 8.8 Hz), 7.18 - 7.36 (m, 5H), 7.57 - 7.94 (b, 1.5H)

5

製造例 5

N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロンアミド酸エチル

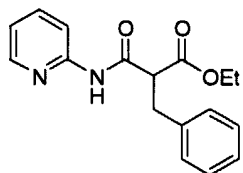


ベンジルマロン酸ジエチル (52.6 g) に 2 - アミノピラジニン (10.0 g) を加え、160°Cで8時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ジイソプロピルエーテルを加えて結晶化し、濾取、減圧乾燥し標題化合物 (17.2 g) を得た (収率 55%) 。

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 1.17 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 3.30 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, 13.7 Hz), 3.37 (dd, 1H, $J = 6.8$ Hz, 13.7 Hz), 3.70 (dd, 1H, $J = 6.8$ Hz, 8.8 Hz), 4.16 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 7.20 - 7.31 (m, 5H), 8.26 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, 2.9 Hz), 8.36 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 8.95 (bs, 1H), 9.50 (bd, 1H, $J = 1.0$ Hz)

同様に以下化合物を得た。

N - (2 - ピリジニル) ベンジルマロンアミド酸エチル



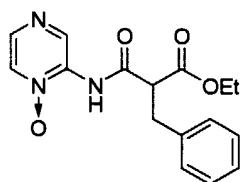
20

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 1.16 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 3.29 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, 13.7 Hz), 3.35 (dd, 1H, $J = 6.8$ Hz, 14.1 Hz), 3.64 (dd, 1H, $J = 6.3$ Hz, 8.3 Hz), 4.15 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.05 (ddd, 1H, $J = 1.0$ Hz, 4.9 Hz, 7.3 Hz), 7.18 - 7.32 (m, 5H), 7.70 (td, 1H, $J = 8.8$ Hz, 2.0

Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.28 (ddd, 1H, $J = 1.0$ Hz, 2.0 Hz, 4.9 Hz), 8.77 (bs, 1H)

実施例 1

5 N-(2-ピラジニル)ベンジルマロンアミド酸エチル 1-オキシド

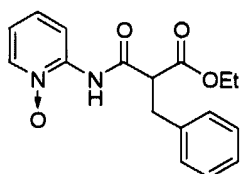


製造例 5 で得られた N-(2-ピラジニル)ベンジルマロンアミド酸エチル (7.0 g) を塩化メチレン (50 mL) に溶解し、氷冷下に攪拌した。メタクロロ過オキシ安息香酸 (4.0 g) を徐々に加え、氷冷下に 3 時間、さらに室温下で 1 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、低極性側の異性体をジイソプロピルエーテルから結晶化し、濾取、減圧乾燥し、標題化合物 (3.0 g) を得た (収率 41%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 3.33 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz, 14.2 Hz), 3.37 (dd, 1H, $J = 6.8$ Hz, 13.6 Hz), 3.80 (dd, 1H, $J = 6.8$ Hz, 8.3 Hz), 4.19 (dq, 2H, $J = 1.0$ Hz, 7.1 Hz), 7.19 - 7.32 (m, 5H), 8.14 (dd, 1H, $J = 1.0$ Hz, 3.9 Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 9.63 (s, 1H), 10.50 (bs, 1H)

同様に以下化合物を得た。

20 N-(2-ピリジニル)ベンジルマロンアミド酸エチル 1-オキシド

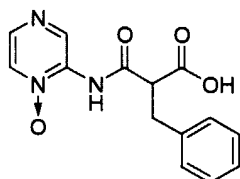


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 3.32 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz, 14.2 Hz), 3.35 (dd, 1H, $J = 7.3$ Hz, 14.2 Hz), 3.79 (dd, 1H, $J = 7.3$ Hz, 8.3 Hz), 4.19 (dq, 2H, $J = 1.0$ Hz, 7.2 Hz), 7.00 (ddd, 1H, J

= 1.5 Hz, 6.3 Hz, 7.8 Hz), 7.19 - 7.36 (m, 6H), 8.24 (dd, 1H, $J = 1.0$ Hz, 6.3 Hz), 8.41 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, 8.3 Hz), 10.75 (bs, 1H)

実施例 2

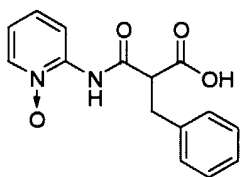
5 N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロンアミド酸 1 - オキシド



実施例 1 で得られた N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロンアミド酸エチル
1 - オキシド (3 . 0 g) をテトラヒドロフラン (3 5 mL) とエタノール (2
5 mL) に溶解した。水酸化カリウム (1 . 0 g) の水溶液 (1 0 mL) を加え、
10 室温下に一夜攪拌した。塩酸 (1 . 6 mL) を加え、溶媒を留去し、析出した残
渣を乾固した。イソプロピルアルコール-メタノールで熱時抽出し、不溶物を濾
去した。濾液を濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を、濾取、
減圧乾燥し、標題化合物 (0 . 9 5 g) を得た (収率 3 5 %) 。

同様にして以下の化合物を得た。

15 N - (2 - ピリジニル) ベンジルマロンアミド酸 1 - オキシド

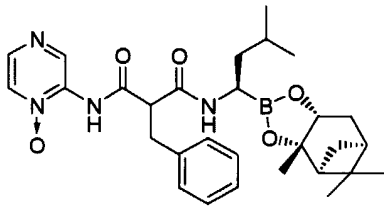


^1H - NMR (CDCl_3) δ : 3.28 (dd, 1H, $J = 7.3$ Hz, 14.2 Hz), 3.33 (dd,
1H, $J = 7.8$ Hz, 14.6 Hz), 3.86 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.07 (ddd, 1H, J
= 2.0 Hz, 6.8 Hz, 7.8 Hz), 7.17 - 7.30 (m, 5H), 7.53 (ddd, 1H, $J =$
20 1.5 Hz, 7.3 Hz, 8.8 Hz), 8.29 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, 6.8 Hz), 8.51 (dd,
1H, $J = 2.0$ Hz, 8.8 Hz), 10.83 (bs, 1H)

実施例 3

N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロロイシン (+) -

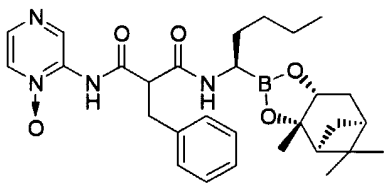
ピナンジオール エステル 1-オキシド



(R) - ボロロイシン (+) - ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩 (1.19 g) に実施例 2 で得られた N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロ
 5 ンアミド酸 1 - オキシド (0.90 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (0.53 g)、1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.66 g)、ジメチルホルムアミド (20 mL)、N - メチルモルホリン (0.76 mL) を順次加え、室温下に 1 時間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。
 10 溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物 (0.38 g) をアモルファスとして得た (収率 23%)。

同様にして以下の化合物を得た。

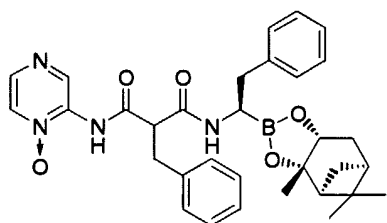
N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロノルロイシン (+) - ピナンジオール エステル 1 - オキシド



15 ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.76 - 0.83 (m, 6H), 1.03 - 1.73 (m, 13H), 1.73 - 1.84 (m, 1H, PD 7 - H), 1.84 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 2.35 (m, 3H), 3.25 - 3.49 (m, 4H), 4.26 - 4.33 (m, 1H), 5.89 (bd, 0.5 H, J = 5.9 Hz), 6.07 (bd, 0.5 H, J = 4.9 Hz), 7.16 - 7.33 (m, 5H), 8.13 -
 20 8.21 (m, 2H), 9.60 - 9.62 (m, 1H), 11.04 (bs, 0.5H), 11.27 (bs, 0.5H)

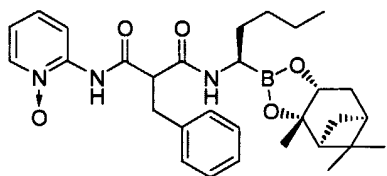
N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロフェニルアラニン

(+) -ピナンジオール エステル 1-オキシド



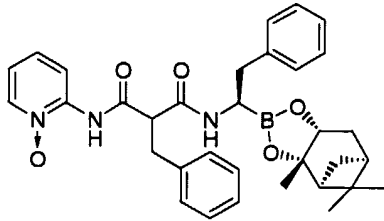
^1H - NMR (CDCl_3) δ : 0.82 (s, 1.5 H), 0.84 (s, 1.5H), 1.07 (d, 0.5H, $J = 10.7$ Hz), 1.15 (d, 0.5H, $J = 11.7$ Hz), 1.26 (s, 1.5H),
 5 1.28 (s, 1.5H), 1.34 (s, 1.5H), 1.38 (s, 1.5H), 1.75 - 2.19 (m, 5 H), 2.59 - 3.55 (m, 6H), 4.28 - 4.38 (m, 1H), 5.91 - 6.01 (m, 1H),
 6.84 - 7.40 (m, 10H), 8.14 (d, 0.5H, $J = 3.9$ Hz), 8.16 (d, 0.5H, $J = 4.4$ Hz), 8.21 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 9.56 (s, 0.5H), 9.58 (s, 0.5H),
 10.84 (bs, 0.5H), 11.03 (bs, 0.5H)

10 N - (2 -ピリジル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロノルロイシン (+)
 -ピナンジオール エステル 1-オキシド



^1H - NMR (CDCl_3) δ : 0.78 - 0.88 (m, 6H), 1.10 - 1.70 (m, 13H),
 1.76 - 1.91 (m, 2H), 1.95 - 2.06 (m, 1H), 2.10 - 2.35 (m, 2H), 3.05
 15 - 3.55 (m, 4H), 4.27 - 4.32 (m, 1H), 6.16 (bd, 0.3H, $J = 6.8$ Hz),
 6.40 (bd, 0.4H, $J = 5.4$ Hz), 6.93 - 7.01 (m, 1H), 7.15 - 7.34 (m,
 6H), 8.18 - 8.25 (m, 1H), 8.36 - 8.42 (m, 1H), 10.89 (bs, 0.4H),
 11.15 (bs, 0.3H)

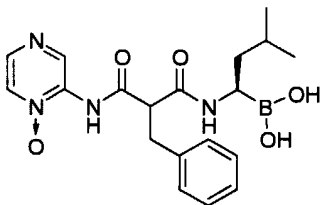
20 N - (2 -ピリジル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロフェニルアラニン
 (+) -ピナンジオール エステル 1-オキシド



¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.82 (s, 1.2H), 0.83 (s, 1.8H), 1.12 (d, 0.4H, J = 10.7 Hz), 1.19 (d, 0.6 H, J = 11.2 Hz), 1.26 (s, 1.8H), 1.27 (s, 1.2H), 1.33 (s, 1.2H), 1.36 (s, 1.8H), 1.75 - 2.39 (m, 5H), 2.64 - 3.55 (m, 6H), 4.28 - 4.36 (m, 1H), 6.31 (bd, 0.4H, J = 4.4 Hz), 6.56 (bd, 0.6H, J = 3.9 Hz), 6.88 - 7.39 (m, 12H), 8.04 - 8.09 (m, 0.6H), 8.15 - 8.19 (m, 0.4H), 8.33 - 8.37 (m, 1H), 10.75 (bs, 0.6H), 10.92 (bs, 0.4H)

10 実施例 4

N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミルー (R) - ボロロイシン 1 - オキシド



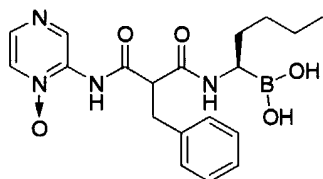
実施例 3 で得られた N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミルー (R) - ボロロイシン (+) - ピナンジオール エステル 1 - オキシド (0.63 g) をアセトン (36 mL) に溶解し、0.1 mol/L 酢酸アンモニウム水溶液 (36 mL) 、過ヨウ素酸ナトリウム (1.01 g) を加え、室温下に 15 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水洗、続いてアセトン洗浄、減圧乾燥し、標題化合物 (0.41 g) を得た (収率 87%) 。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 0.81 - 0.88 (m, 6H), 1.16 - 1.22 (m, 1H), 1.24 - 1.30 (m, 1H), 1.37 - 1.50 (m, 1H), 2.73 - 2.84 (m, 1H), 3.27 - 3.31 (m, 3H), 7.20 - 7.30 (m, 5H), 8.26 - 8.30 (m, 1H), 8.33 - 8.35

(m, 1H), 9.50 - 9.51 (m, 1H)

実施例 5

5 N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロノルロイシン
1 - オキシド

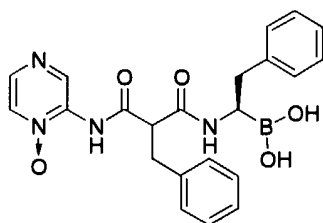


N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロノルロイシン
(+) - ピナンジオール エステル 1 - オキシドを原料に用いて実施例 4 と同
様に合成を行ない、標題化合物を得た。

10 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.83 - 0.89 (m, 3H), 1.15 - 1.50 (m, 6H), 2.60
- 2.69 (m, 1H), 3.27 - 3.31 (m, 3H), 7.15 - 7.32 (m, 5H), 8.26 (dd,
1H, $J = 2.4 \text{ Hz}, 3.9\text{Hz}$), 8.34 (d, 1H, $J = 3.9\text{Hz}$), 9.48 (bs, 1H)
MS (ESI) m/z 383 ($\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$)⁺

15 実施例 6

N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロフェニルアラニン
1 - オキシド



N - (2 - ピラジニル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロフェニルアラニン
20 (+) - ピナンジオール エステル 1 - オキシドを原料に用いて実施例 4 と同
様に合成を行ない、標題化合物を得た。

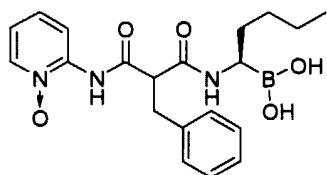
$^1\text{H} - \text{NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 - 3.65 (m, 6H), 5.40 - 5.73 (m, 1H), 6.76
- 7.51 (m, 10H), 7.93 - 8.32 (m, 2H), 9.35 - 9.62 (m, 1H), 10.92

(bs, 0.5H), 11.10 (bs, 0.5H)

MS (ESI) m / z 417 (M + H - H₂O)⁺

実施例 7

- 5 N - (2 - ピリジル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロノルロイシン 1 - オキシド



- 10 N - (2 - ピリジル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロノルロイシン (+) - ピナンジオール エステル 1 - オキシドを原料に用いて実施例 4 と同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

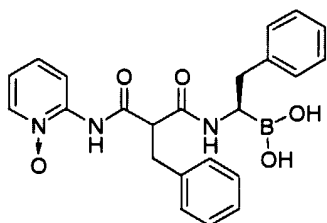
¹H - NMR (CD₃OD) δ : 0.82 - 0.89 (m, 3H), 1.07 - 1.48 (m, 6H), 2.58 - 2.67 (m, 1H), 3.25 - 3.37 (m, 3H), 7.15 - 7.32 (m, 6H), 7.52 - 7.60 (m, 1H), 8.29 - 8.33 (m, 1H), 8.40 - 8.45 (m, 1H)

MS (ESI) m / z 382 (M + H - H₂O)⁺

15

実施例 8

- N - (2 - ピリジル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロフェニルアラニン 1 - オキシド



- 20 N - (2 - ピリジル) ベンジルマロナミル - (R) - ボロフェニルアラニン (+) - ピナンジオール エステル 1 - オキシドを原料に用いて実施例 4 と同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 2.60 - 3.65 (m, 6H), 6.69 - 7.60 (m, 12H),

8.00 - 8.39 (m, 2H)

MS (ESI) m / z 416 (M + H - H₂O)⁺

次に本発明の化合物の薬理効果について述べる。

(1) プロテアソーム阻害作用

5 ウシ由来プロテアソームおよびヒト由来プロテアソーム阻害作用の測定

ウシ免疫型プロテアソームはウシの脾臓から精製し、ウシ構成型プロテアソームはウシの腎臓から精製した。

ヒト免疫型プロテアソームはIFN- γ 刺激したJ111細胞から精製し、ヒト構成型プロテアソームは無刺激のJ111細胞から精製した。

10 各プロテアソームは、0.5~1.0 U/mLの濃度になるように反応緩衝液(20mmol/L Tris-HCl(pH7.5)+1mol/L DTT)で希釈して使用した。キモトリプシン様活性の測定にはSuc-LLVY-MCAを基質として使用した。上述の蛍光標識基質は、ペプチド研究所より購入した。

15 初めに、化合物のDMSO溶液を96穴プレート(U底)に1 μ L/wellずつ分注した。そこへ、プロテアソーム溶液(0.5~1.0 U/mL)を89 μ L/wellずつ分注して、プレートミキサーで混合した後、37°Cで1時間インキュベートした。続いて基質(200 μ mol/LのSuc-LLVY-MCA)を10 μ L/wellずつ分注し、プレートミキサーで混合した後、37°Cで1時間インキュベートした。最後に10%SDS溶液を100 μ L/wellずつ分注して反応
20 を停止させた後、マイクロプレートリーダー(Wallac Arvo 1420)で λ_{ex} =355nm、 λ_{em} =460nmにおける蛍光強度を測定した。測定した蛍光強度を基に、次式でプロテアソーム阻害率を計算した。

$$\text{阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{T - B}{C - B} \right) \times 100$$

25 Tは試料溶液、Bはブランク溶液、Cはコントロール溶液の蛍光強度をそれぞれ示す。

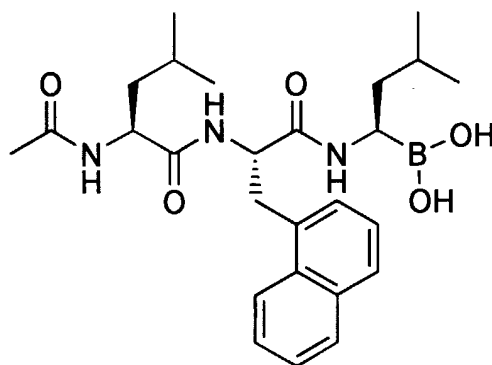
得られたウシ由来プロテアソームの阻害作用を表1に示す。

表 1

		単位：IC ₅₀ (ng / mL)		
		ウシ脾臓 (<u>免疫型</u>)	ウシ腎臓 (<u>構成型</u>)	免疫型 選択性
5	MG-304* (W096/13266)	3.0	3.7	1.2
	実施例 4	68	390	5.7
	実施例 5	120	2100	17.5
	実施例 6	23	190	8.3
	実施例 7	280	6700	23.9
10	実施例 8	45	300	6.7

* MG-304の構造と名称は以下の通りである。

N-アセチル-(S)-ロイシル-(S)-β-(1-ナフチル)アラニル
-(R)-ボロロイシン



15 この表 1 から明らかなように、本発明化合物は、免疫型プロテアソームに選択性を有することが明らかになった。

続いてヒト由来プロテアソームの阻害作用を表 2 に示す。

表 2

ヒトプロテアソームへの作用		IC ₅₀ (ng / mL)		
		免疫型	構成型	選択性
	MG - 304	2.2	2.1	1.0
	実施例 7	48	570	11.9
	実施例 8	11	71	6.5

25

この表 2 から明らかなように、本発明化合物は、ヒト由来プロテアソームに対しても、免疫型プロテアソームに選択性を有することが明らかになった。

(2) IBD (炎症性腸疾患) に対する作用

ラット TNBS 大腸炎モデルは炎症性腸疾患治療薬の研究によく用いられる動物モデルの一つである (G. P. Morris et. al., *Gastroenterology*, 1989, 96, 795-803, B. Zingarelli et. al., *Agents Actions*, 1993, 39, 150-156)。

- 5 モデルは 2 日間絶食した 7 週齢の SD 系雄性ラットに、トリニトロベンゼンスルホン酸 (80mg/mL) の 50%エタノール溶液 0.25mL を経肛門的に注腸して作製した。

実施例 4 記載化合物は 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム+0.01% Tween80 水溶液を基剤とする懸濁液とし、TNBS 注腸の前日より 1 日 1 回 7 日間注腸投与した。基剤のみを同様に投与した群をコントロール群とした。

- 10 治療薬としての有効性を判断するため、炎症性腸疾患の治療に用いられている免疫抑制剤アザチオプリンを対照薬物として評価した。アザチオプリンは 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム+0.01%Tween80 水溶液を基剤とする懸濁液とし、TNBS 注腸の前日より 1 日 1 回 7 日間経口投与した。

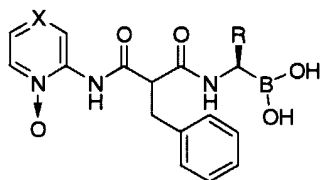
- 15 投与終了の翌日にラットを解剖して大腸を摘出し、大腸炎の重症度を肉眼的に評価したところ、実施例 4 記載化合物、アザチオプリンとも症状を改善したが、実施例 4 記載化合物の改善効果の方がアザチオプリンよりも優れていた。

産業上の利用可能性

- 20 本発明によれば、プロテアソーム阻害作用を有する新規なベンジルマロン酸誘導体が得られる。本発明の化合物は、免疫型プロテアソームを選択的に阻害し、構成型プロテアソームへの阻害が弱い、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、自己免疫疾患治療剤、炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病) などの慢性炎症性疾患治療剤、抗がん剤、神経変性疾患治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



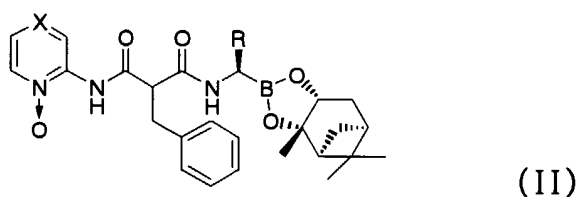
(I)

5 [式中、XはNまたはCHであり、Rは水素原子、C1～C6 アルキル基、C3～C7 シクロアルキル基、フェニルC1～C6 アルキル基またはC3～C6 シクロアルキルC1～C6 アルキル基である] で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくはその水和物。

10 2. 一般式 (I) において、XはNまたはCHであり、Rはブチル基、イソブチル基、プロピル基、イソプロピル基またはベンジル基である、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくはその水和物。

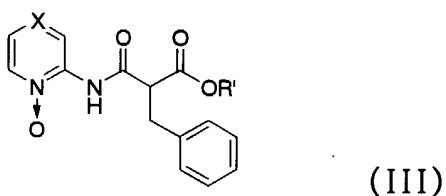
15 3. 一般式 (I) において、XはNであり、Rはブチル基である化合物 [N-(2-ピラジニル)ベンジルマロナミル-(R)-ボロノルロイシン 1-オキシド]、XはNであり、Rはイソブチル基である化合物 [N-(2-ピラジニル)ベンジルマロナミル-(R)-ボロロイシン 1-オキシド]、XはNであり、Rはベンジル基である化合物 [N-(2-ピラジニル)ベンジルマロナミル-(R)-ボロフェニルアラニン 1-オキシド]、XはCHであり、Rはブチル基
20 である化合物 [N-(2-ピリジル)ベンジルマロナミル-(R)-ボロノルロイシン 1-オキシド] またはXはCHであり、Rはベンジル基である化合物 [N-(2-ピリジル)ベンジルマロナミル-(R)-ボロフェニルアラニン 1-オキシド] である請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくはその水和物。

4. 一般式 (II)



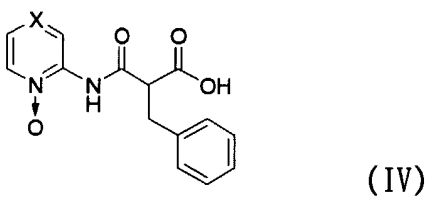
[式中、XはNまたはCHであり、Rは水素原子、C1～C6 アルキル基、C3～C7 シクロアルキル基、フェニルC1～C6 アルキル基、C3～C6 シクロアルキルC1～C6 アルキル基である] で表される化合物。

5. 一般式 (III)

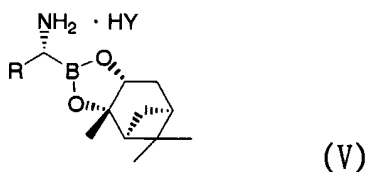


[式中、R' は水素原子またはC1～C6 アルキル基等であり、XはNまたはCHである] で表される化合物。

6. 一般式 (IV)



[式中、XはNまたはCHである] で表されるカルボン酸またはその反応性誘導体と、一般式 (V)



[式中、Rは水素原子、C1～C6 アルキル基、C3～C7 シクロアルキル基、フェ

ニル C1～C6 アルキル基または C3～C6 シクロアルキル C1～C6 アルキル基であり、HYは無機酸または有機酸である] で表されるアミノポラン酸化合物を縮合剤、添加剤、塩基の存在下に反応させることからなる、請求項 4 記載の化合物の製造方法。

5

7. 請求項 1 に記載の一般式 (I) で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分とし、必要によって製剤上許容される医薬品添加物を配合してなる、プロテアソーム阻害薬。

10

8. 炎症性腸疾患の治療薬または予防薬である、請求項 7 記載のプロテアソーム阻害薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07F5/02, A61K31/69, A61P1/04, 25/00, 29/00, 35/00,
37/02, 37/06, 37/08, 43/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07F5/02, A61K31/69, A61P1/04, 25/00, 29/00, 35/00,
37/02, 37/06, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5814622 A (Adir et Compagnie), 29 September, 1998 (29.09.98), Claims & EP 792883 A1 & FR 2745288 A1 & AU 9714888 A & NO 9700843 A & JP 9-227578 A & ZA 9701724 A & CA 2198570 A & NZ 314309 A	1-8
A	WO 96/13266 A1 (PROSCRIPT, INC.), 09 May, 1996 (09.05.96), Claims & AU 9641398 A & ZA 9509119 A & NO 9701929 A & FI 9701746 A & EP 788360 A1 & TW 318850 A & KR 97706824 A & JP 10-510245 A & MX 9703063 A1 & NZ 296717 A & US 6083903 A & NZ 337211 A & CN 1168633 A	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search 03 December, 2002 (03.12.02)	Date of mailing of the international search report 17 December, 2002 (17.12.02)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07F5/02, A61K31/69, A61P1/04, 25/00, 29/00, 35/00, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07F5/02, A61K31/69, A61P1/04, 25/00, 29/00, 35/00, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5814622 A(Adir et Compagnie) 1998.09.29 特許請求の範囲 &EP 792883 A1 &FR 2745288 A1 &AU 9714888 A &NO 9700843 A &JP 9-227578 A &ZA 9701724 A &CA 2198570 A &NZ 314309 A	1-8
A	WO 96/13266 A1(PROSCRIPT, INC.) 1996.05.09 特許請求の範囲 &AU 9641398 A &ZA 9509119 A &NO 9701929 A &FI 9701746 A &EP 788360 A1 &TW 318850 A &KR 97706824 A &JP 10-510245 A &MX 9703063 A1 &NZ 296717 A &US 6083903 A &NZ 337211 A &CN 1168633 A	1-8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.12.02

国際調査報告の発送日

7.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
爾見 武志

4H 9547

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3443