

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年12月6日 (06.12.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/138705 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/505 (2006.01)	A61P 35/04 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)	C07D 239/34 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)	C07D 263/32 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)	C07D 263/56 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)	C07D 277/66 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/310977

(22) 国際出願日: 2006年6月1日 (01.06.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立がんセンター総長が代表する日本国 (JAPAN AS REPRESENTED BY DIRECTOR GENERAL OF AGENCY OF NATIONAL CANCER CENTER) [JP/JP]; 〒1040045 東京都中央区築地5丁目1番1号 Tokyo (JP). 株式会社静岡カフェイン工業所 (SHIZUOKA COFFEIN CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒4200008 静岡県静岡市葵区水道町129番地 Shizuoka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 若林 敬二 (WAK-ABAYASHI, Keiji) [JP/JP]; 〒1460092 東京都大田区下丸子2-13-2-1305 Tokyo (JP). 武藤 倫弘 (MUTOH, Michihiro) [JP/JP]; 〒1570074 東京都世田谷区大蔵2-11-7 RG2-302 Tokyo (JP). 中戸川 清 (NAKATOGAWA, Kiyoshi) [JP/JP]; 〒4200886 静岡県静岡市葵区大岩3-9-9-6 Shizuoka (JP). 高木 正道 (TAKAGI, Masamichi) [JP/JP]; 〒4210101 静岡県静岡市駿河区向敷地857-2 Shizuoka (JP). 赤嶋 真 (AKASHIMA, Makoto) [JP/JP]; 〒4228007 静岡県静岡市駿河区聖一色552-7 Shizuoka (JP). 上田 健太郎 (UEDA, Kentaro) [JP/JP]; 〒4200007 静岡県静岡市葵区柳町187-5 A-2 Shizuoka (JP).

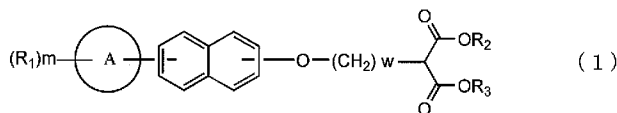
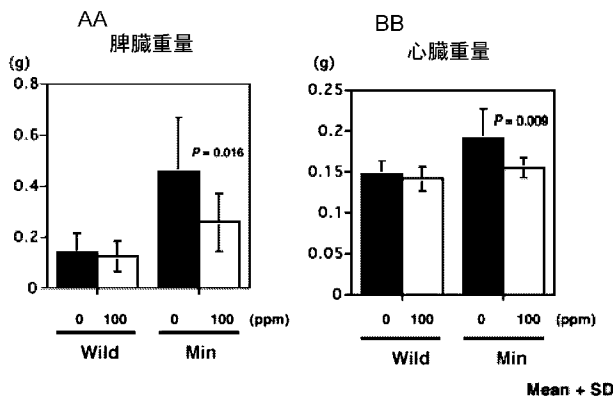
(74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,

[続葉有]

(54) Title: TUMOR SUPPRESSOR

(54) 発明の名称: 発がん抑制剤



AA...SPLEEN WEIGHT BB...HEART WEIGHT

(57) Abstract: A compound having a structure of propanedioic acid represented by the following formula (1): (1) (wherein the ring A represents oxazole or the like; R₁ represents an alkyl group, a lower alkoxy group or the like; R₂ and R₃ represent a lower alkyl group or the like; m represents 0 or an integer of 1 to 4, and m pieces of R₁ may be the same or different from each other; and W represents an integer of 3 to 5) is useful as an agent for preventing or treating a gastrointestinal polyp and/or a malignant tumor or an agent for preventing metastasis thereof.

[続葉有]



WO 2007/138705 A1



BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

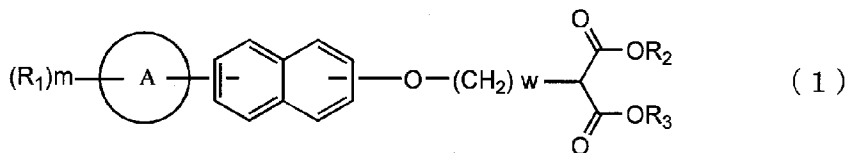
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,

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。

(57) 要約:

下記式(1)



[式(1)において、環Aは、オキサゾールなどを表し;R₁は、アルキル基、低級アルコキシ基などを表し;R₂及びR₃は、低級アルキル基などを表し;mは、0又は1から4の整数を表し、m個のR₁は、それぞれ同一又は異なってもよく;Wは、3から5の整数を表す。]で表されるプロパン二酸構造を有する化合物は、消化管ポリープ及び/又は悪性腫瘍の予防もしくは治療、又はその転移の予防薬として有用である。

明 細 書

発がん抑制剤

技術分野

[0001] 本発明は、プロパン二酸構造を有する化合物を有効成分として含有する消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬に関する。

背景技術

[0002] 悪性腫瘍の治療には、化学療法、外科療法、放射線療法、温熱療法、免疫療法、光線力学療法等の治療法が用いられている。近年、化学療法領域においては、副作用の少ない抗悪性腫瘍薬の探索の一環として、従来の抗悪性腫瘍薬とは異なる作用メカニズムの医薬品の開発が種々進められている。例えば、悪性腫瘍において特異的に発現している分子標的をターゲットにした分子標的薬の開発が進められており、これまでに非小細胞肺癌の治療薬や慢性骨髄性白血病の治療薬が開発されている(特許文献1、特許文献2)。

また、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)の選択的阻害剤を用いた大腸がんの治療薬としての研究では、実験動物の腸発がんを抑制することが報告されており(非特許文献1)、いずれも副作用の少ない化学療法薬として期待されていた。

しかしながら、分子標的薬の非小細胞肺癌治療薬の副作用による間質性肺炎の発症や、COX-2阻害剤の投与による高い心血管リスクの発生等、副作用による薬害によって使用が制限される薬剤も多く、安全性、有効性の高い抗悪性腫瘍薬の開発が待たれている。

[0003] 特に前述した大腸がんにおいて、近年、日本人における大腸がん罹患率は増加し続けており、大腸がんの予防方策の確立は重要な課題となっている。同様に、肥満や糖尿病、高脂血症などの生活習慣病が、社会問題となっている。これら肥満や糖尿病、高脂血症(高コレステロール血症や高トリグリセリド血症)と大腸発がんとの関連性は疫学的検討においても動物発がん実験においても示唆されているが、そのメカニズムはこれまでにほとんど明らかになっていない。

近年、主に肥大化した脂肪細胞から放出される生理活性物質であるアディポサイトカインが、糖尿病やメタボリック症候群のみならず、発がんにも深く関与していることが報告されている。発がんに関連すると報告のあるアディポサイトカインとしては、プラスミノゲン アクチベーター インヒビター-1 (PAI-1)、アディポネクチン、TNF、レプチンが挙げられる。

[0004] 発がんとPAI-1との関連については、例えば、非特許文献2には、家族性大腸線腫症の患者のポリープにおいて、PAI-1が発現上昇し、家族性大腸線腫症のモデルマウス、Apc1638NマウスにおいてPAI-1をホモ欠損させると小腸ポリープ生成は減少したことが、非特許文献3には、ヒト卵巣がんにおいてPAI-1が高発現していることが、非特許文献4には、ヒト胃の異型上皮におけるPAI-1の発現と進行胃がんのステージは正相関していることが、非特許文献5には、ヒト乳がん患者420人におけるsurvivin(アポトーシスの阻害因子)はPAI-1の高発現と正相関していたことが、非特許文献6には、PAI-1は口腔扁平上皮がんの浸潤に関与していることが、非特許文献7には、99人の肺腺がん患者における生存率の検討において、その低い生存率とPAI-1の発現は正相関していたことが、非特許文献8には、PAI-1は線維肉腫細胞の移動を促進したことが、非特許文献9には、ヒト乳がん患者の重症度はPAI-1の4G/5Gポリモルフィズムと相関することが、非特許文献10には、PAI-1は線維肉腫細胞の増殖を促進したことが報告されている。

[0005] また、PAI-1阻害化合物の抗腫瘍剤としての使用に関しては、例えば、特許文献3において、プラスミノゲン活性化因子の阻害因子-1 (PAI-1)の阻害剤としての置換インドールオキソアセチルアミノ酢酸誘導体の投与が癌の治療方法として有用である事が開示されている。

他方、PAI-1阻害活性作用を有するプロパン二酸誘導体については、特許文献4、特許文献5及び特許文献6において開示されている。しかしながら、特許文献4、特許文献5及び特許文献6におけるPAI-1阻害活性化合物の用途は、血栓溶解剤又は抗血栓剤に関するものであり、これらのプロパン二酸誘導体が、悪性腫瘍の予防や治療薬として、また悪性腫瘍の転移予防薬として有効であるかどうかは未だ全く検討されていない。

特許文献1:特表平10-508616号公報

特許文献2:特開平6-87834号公報

特許文献3:特表2006-510672号公報

特許文献4:国際公開第WO04/011442号パンフレット

特許文献5:国際公開第WO04/10996号パンフレット

特許文献6:特開2004-250401号公報

非特許文献1:Cancer Research., 58, 409-412 (1998)

非特許文献2:Oncogene., 24: 1615-1624.(2005)

非特許文献3:Anticancer Res., 26(2C): 1683-1689(2006)

非特許文献4:Cancer., 106:1026-1035(2006)

非特許文献5:Ann Oncol., 17:597-604(2006)

非特許文献6:Oncol Rep., 15:393-400(2006)

非特許文献7:Lung Cancer., 51:193-200(2006)

非特許文献8:Semin Thromb Hemost., 31:356-63(2005)

非特許文献9:Thromb Res., 117:487-492(2006)

非特許文献10:Cancer Res., 15; 60: 5839-5847(2000)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

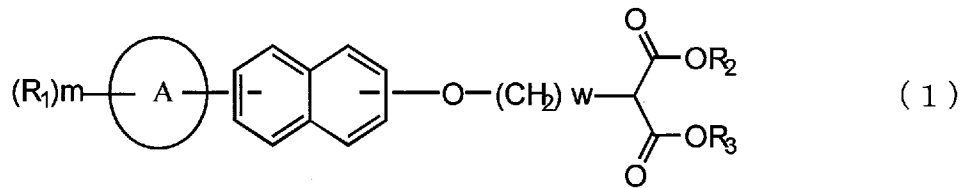
- [0006] 本発明の課題は、PAI-1阻害活性作用を有するプロパン二酸誘導体を用いた消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬を提供する事にある。

課題を解決するための手段

- [0007] 本発明者らは、PAI-1と消化管ポリープや悪性腫瘍発生との関連性に着目し、プロパン二酸構造を有するPAI-1阻害化合物を用いた新たな消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬の開発について鋭意研究を重ね、本発明を完成するに至った。

- [0008] すなわち、本発明は、下記式(1)

[化1]



[式(1)において、環Aは、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール又はピリミジンを表し； R_1 は、水酸基、アルキル基、低級アルコキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、ベンジルオキシ基(ここで、ベンジルオキシ基のフェニルは、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい。)、トリフルオロメチル基、ニトロ基、 $-N(R_4, R_5)$ 基(ここで、 R_4, R_5 は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基又はベンジル基を意味する。)、ハロゲン原子、フェニル基(ここで、フェニル基は低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい。)を表し； R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して水素原子又は低級アルキル基を表し；mは、0又は1から4の整数を表し、m個の R_1 は、それぞれ同一又は異なってもよく；Wは、3から5の整数を表す。]

で表されるプロパン二酸誘導体、その非毒性塩、溶媒和物、又はそれらのプロドラック体を有効成分として含有する消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬に関する。

更に、本発明は、消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬を製造する為の式(1)で表されるプロパン二酸誘導体、その非毒性塩、溶媒和物、又はそれらのプロドラック体の使用に関する。

更に、本発明は、式(1)で表されるプロパン二酸誘導体、その非毒性塩、溶媒和物、又はそれらのプロドラック体をヒト又は動物に投与する事からなる、消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍を予防もしくは治療する、又は悪性腫瘍の転移を予防する方法に関する。

発明の効果

[0009] 本発明のプロパン二酸誘導体は、in vivo試験において消化管ポリープ及び悪性腫瘍の発生を有意に抑制した。従って、本発明の化合物は、消化管ポリープ、消化管がん(例えば、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸(例えば、結腸、直腸)など)、肺が

ん、乳がん、膵臓がん、肝臓がん、子宮がん、卵巣がん、上皮性悪性腫瘍、前立腺がん、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等の予防もしくは治療及び／又は転移の予防薬として使用する事が可能であり、特に消化管ポリープ及び消化管がん(例えば、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸(例えば、結腸、直腸)など)の予防もしくは治療及び／又は転移の予防薬として有用である。

発明を実施するための最良の形態

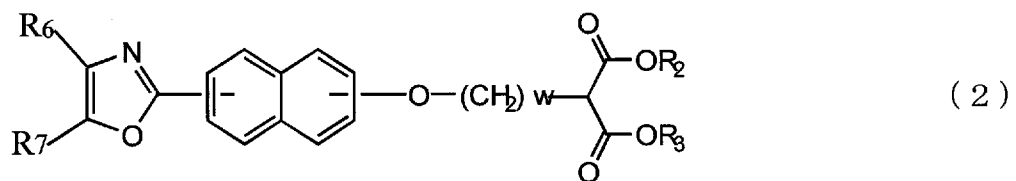
[0010] 本発明において、「アルキル基」とは、炭素数1～6個の直鎖又は分岐状のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ネオヘキシル基等が挙げられる。「低級アルキル基」とは、炭素数1～4個の直鎖又は分岐状のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。

「低級アルコキシ基」とは、炭素数1～4個の直鎖又は分岐状のアルコキシ基を意味し、具体的にはメキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等が挙げられる。好ましくはメキシ基、エトキシ基である。

「ハロゲン原子」とは、具体的には塩素原子、臭素原子、フッ素原子である。

[0011] 本発明の式(1)で表わされるプロパン二酸誘導体において、環Aは、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール又はピリミジンを表す。環Aがオキサゾールを表す場合には、下記式(2)

[化2]



[式(2)において、 R_2 、 R_3 及び w は前記の意味を表し、 R_6 及び R_7 は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、アルキル基、フェニル基(ここで、フェニル基は低級アルキ

ル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい。)を表す。]

で表されるプロパン二酸誘導体が好ましい。このようなプロパン二酸誘導体の好ましい具体的化合物としては、例えば、以下の化合物が挙げられる。

[5-[[6-(2-オキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-(4,5-ジメチル-2-オキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[6-[4-(1,1-ジメチルエチル)-2-オキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-(5-フェニル-2-オキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[6-[4-(4-クロロフェニル)-2-オキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[6-(4,5-ジフェニル-2-オキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

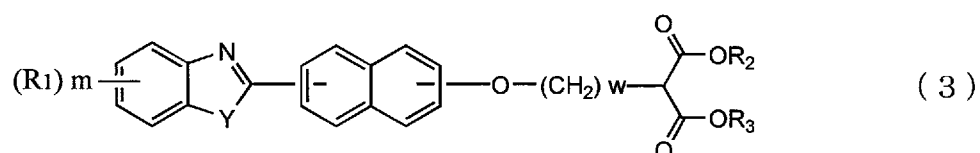
[5-[[6-[4,5-ビス(4-メチルフェニル)-2-オキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-オキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[6-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-オキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸。

[0012] 本発明の式(1)で表わされるプロパン二酸誘導体において、環Aがベンゾオキサゾール又はベンゾチアゾールを表す場合には、下記式(3)

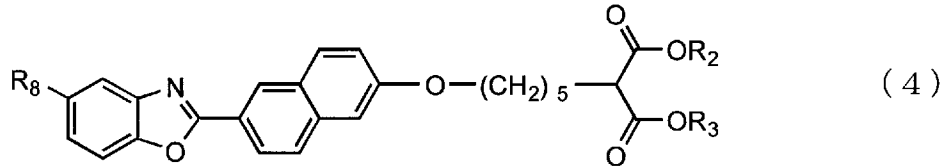
[化3]



[式(3)において、Yは酸素原子又は硫黄原子を表し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、m及びWは前記の意味を表す。]

で表されるプロパン二酸誘導体が好ましい。このようなプロパン二酸誘導体のなかでも、更に、環Aがベンゾオキサゾールである、下記式(4)

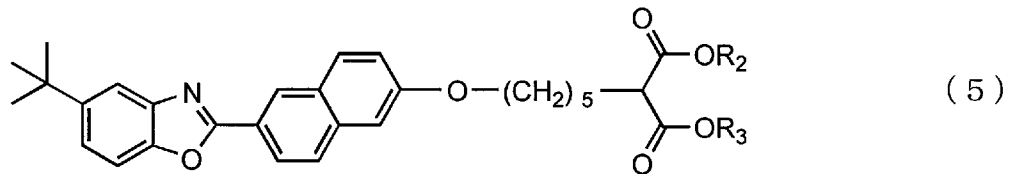
[化4]



[式(4)において、 R_2 及び R_3 は前記の意味を表し、 R_8 は、アルキル基を表す。]

で表されるプロパン二酸誘導体が好ましい。特に、下記式(5)

[化5]



[式(5)において、 R_2 及び R_3 は前記の意味を表す。]で表されるプロパン二酸誘導体が好ましい。

[0013] このような、環Aがベンゾオキサゾールであるプロパン二酸誘導体の好ましい具体的化合物としては、例えば、以下の化合物が挙げられる。

[3-[[6-(2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、

[3-[[6-(4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、

[3-[[6-(5-フェニル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[3-[[6-(5-フェニル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、

[3-[[6-(5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、

[3-[[3-(5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、

[3-[[5-[5-(1,1-ジメチルエチル)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、

[3-[[5-(5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[6-(4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-(6-メチル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-[5-(1,1-ジメチルエチル)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-(6-メトキシ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[6-(6-メトキシ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-[6-(シクロヘキシルメトキシ)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-[6-(フェニルメトキシ)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-(5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-(6-ニトロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[6-[6-(ジエチルアミノ)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸二ナトリウム塩、

[5-[[3-(6-メチル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[3-[5-(1,1-ジメチルエチル)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[3-(5-フェニル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[3-(5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[3-(6-ニトロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[5-(6-メチル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[5-[5-(1,1-ジメチルエチル)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[5-[6-(シクロヘキシルメトキシ)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[5-(5-フェニル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[5-(5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[5-(6-ニトロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[5-[6-(ジエチルアミノ)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸。

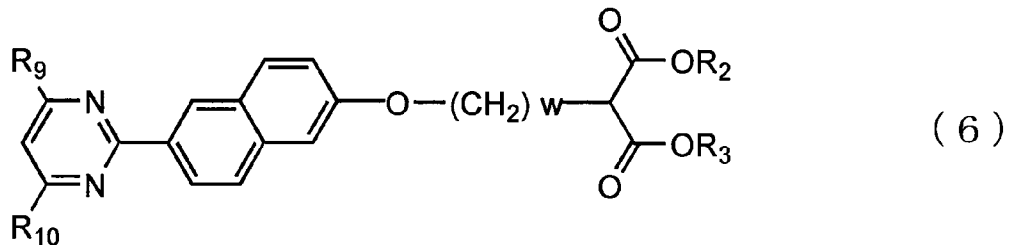
[0014] 式(3)において、環Aがベンゾチアゾールであるプロパン二酸誘導体の好ましい具体的化合物としては、例えば、以下の化合物が挙げられる。

[3-[[6-(2-ベンゾチアゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、

[5-[[6-(2-ベンゾチアゾリル)-2-ナフトレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル。

[0015] 本発明の式(1)で表わされるプロパン二酸誘導体において、環Aがピリミジンを表す場合には、下記式(6)

[化6]



[式(6)において、 R_2 、 R_3 及び W は前記の意味を表し; R_9 は、水酸基、シクロヘキシルメトキシ基又はベンジルオキシ基(ここで、ベンジルオキシ基のフェニルは、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい。)を表し; R_{10} は、アルキル基、トリフルオロメチル基、フェニル基(ここで、フェニル基は低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい。)を表す。]

で表されるプロパン二酸誘導体が好ましい。このようなプロパン二酸誘導体の好ましい具体的化合物としては、例えば、以下の化合物が挙げられる。

[3-[[6-[4-[(2-フルオロフェニル)メトキシ]-6-フェニル-2-ピリミジニル]-2-ナフトレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、 [3-[[6-[4-[(2-フルオロフェニル)メトキシ]-6-(4-メキシフェニル)-2-ピリミジニル]-2-ナフトレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、

[5-[[6-[1,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-2-ピリミジニル]-2-ナフトレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-(1,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-フェニル-2-ピリミジニル)-2-ナフトレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-[4-フェニル-6-(フェニルメトキシ)-2-ピリミジニル]-2-ナフトレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸エチルエステル、

[5-[[6-[4-フェニル-6-(フェニルメトキシ)-2-ピリミジニル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-[4-シクロヘキシルメトキシ-6-(1,1-ジメチルエチル)-2-ピリミジニル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-[4-(1,1-ジメチルエチル)-6-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]-2-ピリミジニル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、及び

[5-[[6-[4-[(2-クロロフェニル)メトキシ]-6-(1,1-ジメチルエチル)-2-ピリミジニル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸。

[0016] 本発明のプロパン二酸誘導体は、その非毒性塩、溶媒和物、又はそれらのプロドラック体であってもよい。非毒性塩としては、薬理的に許容し得る金属塩、有機アミン塩、酸付加塩などが挙げられる。具体的には、金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が挙げられる。酸付加塩としては塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩等の無機酸塩やメタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。溶媒和物としては、水和物等が挙げられる。プロドラック体としては、生体内において、胃酸や酵素等により式(1)のプロパン二酸誘導体に変換される化合物が挙げられる。式(1)のプロパン二酸誘導体のプロドラック体としては、例えば、式(1)のプロパン二酸誘導体の分子中に存在する水酸基やカルボキシル基に、炭素原子数が2から8のカルボン酸や炭素原子数が1から7のアルコール化合物がエステル結合したもの、あるいは、式(1)のプロパン二酸誘導体の分子中に存在するアミノ基と炭素原子数が2から8のカルボン酸とがアミド結合したものなどが挙げられる。

[0017] 本発明に用いられる、式(1)から(6)で表されるプロパン二酸誘導体は、いずれも公知化合物であり、これらは、国際公開第WO04/011442号パンフレット、国際公開第WO04/10996号パンフレット、特開2004-250401号公報、特表2004-011442号公報、特表2004-010996号公報、特開2005-320346号公報などに記載の方法に従って製造する事が出来る。

[0018] 本発明者らは、PAI-1阻害化合物として知られた、式(1)から(6)で表されるプロパン二酸誘導体について、発がん抑制試験を実施した。

すなわち、本発明者らは、試験系として大腸がんの高危険群である家族性大腸腺腫症(FAP)のモデルマウス(Apc遺伝子ヘテロ欠損マウス)を用いた。このモデルマウスの特徴は2点ある。このマウスの血清トリグリセリド値が加齢とともに急激に上昇する事とWntシグナルの活性化により、多数のポリープが生成することである。そのため、このマウスは高脂血症状態と大腸発がんの関連性を調べる有用な動物実験モデルである。本試験では、FAP患者のポリープにおいてPAI-1発現が上昇していること、PAI-1はトリグリセリドによって発現誘導されることから、Apc遺伝子欠損マウスの一つであるMinマウスを用いてPAI-1阻害化合物の腸ポリープ生成抑制作用を評価した。このような試験系を実施することにより、本発明の式(1)から(6)で表されるプロパン二酸誘導体が、消化管ポリープ及び悪性腫瘍の発生を有意に抑制し、従って、消化管ポリープ及び/又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬として、極めて有効であることを見出した。

[0019] 式(1)から(6)で表わされるプロパン二酸誘導体を有効成分とする医薬は、通常、哺乳類(ヒト患者を含む)に対し、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、シロップ剤等の経口投与剤、直腸投与剤あるいは注射剤として投与することができる。また、本発明のプロパン二酸誘導体は1個の治療剤として、あるいは他の治療剤との混合物として投与することができる。

それらは単体で投与してもよいが、一般的には医薬組成物の形態で投与する。それらの製剤は薬理的、製剤学的に許容し得る添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口剤には、通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、コーティング剤等の添加剤を用いることができる。経口用液剤は、水性又は油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシル等の形態であっても良く、あるいは使用前水又は他の適当な溶媒で調製するドライシロップとして供されてもよい。前記の液剤は、懸濁化剤、香料、希釈剤あるいは乳化剤のような通常の添加剤を含有できる。直腸内投与する場合は、坐剤として投与することができる。坐剤は、カカオ脂、ラウリン脂、マクロゴール、グリセロゼラチン、ウィテップゾール、ステアリン酸ナトリウム又はそれらの混合物など、適当な物質を基剤とし、必要に応じて乳化剤、懸濁化剤、保存剤等を加えることができる。注射剤は、水性あるいは用時溶解型剤形を構成し得る

注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖溶液、プロピレングリコール等の溶解剤ないし溶解補助剤、pH調節剤、等張化剤、安定化剤等の製剤成分が使用される。上記組成物で用いられる賦形剤等の具体例を以下に挙げる。

[0020] 賦形剤としては、例えば、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、アビセル、各種デンプン、デキストリン、カルボキシメチルスターチ(CMS)、乳糖等が挙げられる。結合剤としては、例えば、エチルセルロース(EC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ポリビニルピロリドン(PVP)等が挙げられる。崩壊剤としては、例えば、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アビセル、ヒドロキシプロピルスターチ(CPS)等が挙げられる。固化防止剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、合成ケイ酸アルミニウム、無水ケイ酸、タルク、アビセル等が挙げられる。矯味剤としては、例えば、マンニトール、クエン酸、クエン酸Na、砂糖等が挙げられる。乳化剤としては、例えば、ゼラチン、マクロゴール(PEG)、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、リン脂質等が挙げられる。安定化剤としては、例えば、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、各種天然・合成シクロデキストリン等が挙げられる。吸収促進剤としては、例えば、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、プロピレングリコール、ラウリル硫酸Na、各種天然・合成シクロデキストリン等が挙げられる。溶解補助剤としては、例えば、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール脂肪酸エステル、プロピレングリコール、各種天然・合成シクロデキストリン等が挙げられる。懸濁化剤としては、例えば、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、プロピレングリコール、ラウリル硫酸Na等が挙げられる。被覆剤としては、例えば、ケイ酸マグネシウム、タルク、酸化チタン、炭酸カルシウム、トリアセチン、カルボキシメチルエチルセルロース(CMEC)等が挙げられる。着色剤としては、例えば、タール色素、カラメル等が挙げられる。

[0021] 本発明のプロパン二酸誘導体をヒトに投与する場合の投与量は、患者の年齢、症

状等により異なるが、通常成人の場合、経口剤あるいは直腸内投与剤で1mgから1000mg/人/日程度、注射剤で1から500mg/人/日程度である。しかし、これらの数値はあくまでも例示であり、投与量は患者の症状等種々の条件によって適宜増減される。

[0022] 次に本発明のプロパン二酸誘導体の製造例、製剤処方例および試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。

[0023] 製造例1

[3-[[6-(2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸の製造:

6-(2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレノール(372mg)をDMF(15mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.0g)、(3-クロロプロピル)マロン酸ジエチル(350mg)を加えて約60°Cで一夜反応した。反応液に酢酸エチル(300mL)を加えて水、飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム)で精製して[3-[[6-(2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸ジエチルエステル(299mg, Y=52%)を得た。

[3-[[6-(2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸ジエチルエステル(299mg)にメタノール(50mL)、30%水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加えて室温で一夜反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水(50mL)を加えて溶解後、希塩酸を加えて酸析した。析出した結晶をろ取、乾燥して目的化合物(174mg, Y=66%)を得た。

[0024] 製造例2

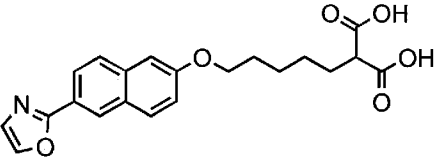
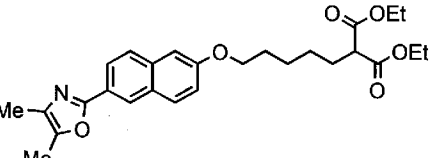
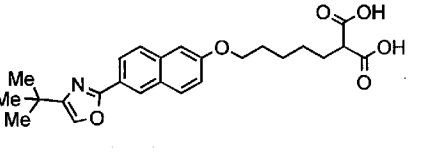
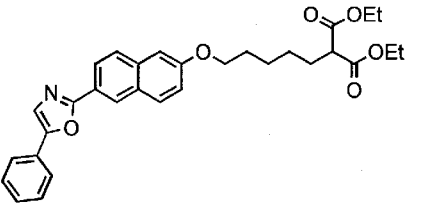
[3-[[6-[4-[(2-フルオロフェニル)メキシ]-6-フェニル-2-ピリミジニル]-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸の製造:

DMF(10ml)中、6-[4-[(2-フルオロフェニル)メキシ]-6-フェニル-2-ピリミジニル]-2-ナフタレノール(422mg)に炭酸カリウム(276mg)、(3-クロロプロピル)マロン酸ジエチル(284mg)を加え、80°C下20時間攪拌した。反応液をろ過

し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(トルエン-クロロホルム)に付し、油状の[3-[[6-[4-[(2-フルオロフェニル)メキシ]-6-フェニル-2-ピリミジニル]-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸ジエチルエステルを得た。エタノール(10ml)中、得られたエステルに1規定水酸化ナトリウム(2.5ml)を加え、還流下1時間加水分解した。加水分解液を冷却し、析出物をろ取した。得られた結晶を水(50ml)に加温溶解し、ろ過した後、ろ液を凍結乾燥し、白色固体の化合物[3-[[6-[4-[(2-フルオロフェニル)メキシ]-6-フェニル-2-ピリミジニル]-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸・2Na(171mg)を得た。得られた結晶を水に溶解後、0.1規定塩酸で酸析し、目的化合物の白色結晶を得た。

[0025] 以上の製造例と同様の方法で得られた本発明のプロパン二酸誘導体を表1から表11に示す。

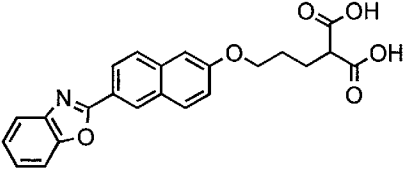
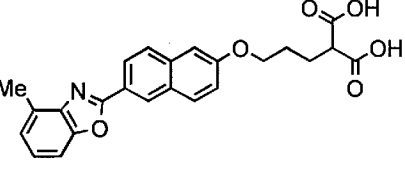
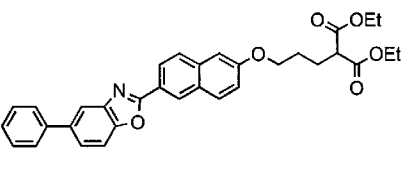
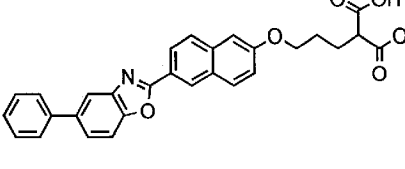
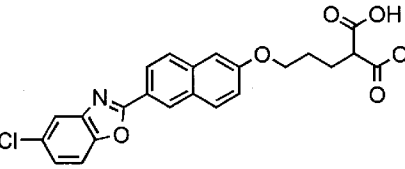
[表1]

化合物号	化合物	熔点 (°C)	¹ H-NMR δ :
1			(DMSO-d ₆ /TMS) 1.49-1.71 (8H, m) 3.25 (1H, t, J=7Hz) 4.12 (2H, t, J=6 Hz) 7.15-7.42 (3H, m) 7.83-8.24 (4H, m) 8.49 (1H, s) 10.94-13.97 (2H, br)
2		109	(Chloroform-d/TMS) 1.26 (6H, t, J=7Hz) 1.40-2.05 (8H, m) 2.19 (3H, s) 2.34 (3H, s) 3.35 (1H, t, J=7 Hz) 3.90-4.38 (6H, m) 7.00-8.14 (5H, m) 8.38 (1H, s)
3			(DMSO-d ₆ /TMS) 1.30-2.03 (17H, m) 3.24 (1H, t, J=7Hz) 4.11 (2H, t, J=6 Hz) 7.21-7.36 (3H, m) 7.81-8.09 (3H, m) 8.45 (1H, s) 11.82-13.73 (2H, br)
4		79	(Chloroform-d/TMS) 1.26 (6H, t, J=7Hz) 1.43-2.10 (8H, m) 3.35 (1H, t, J=7 Hz) 4.00-4.39 (6H, m) 7.10-8.24 (11H, m) 8.52 (1H, s)

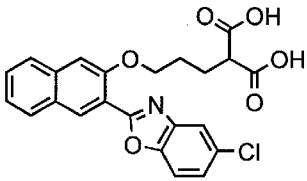
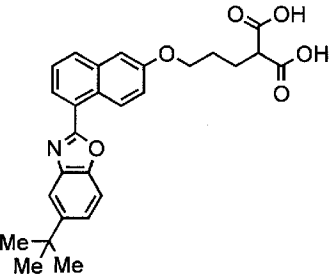
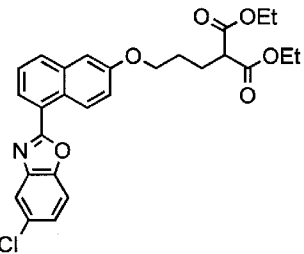
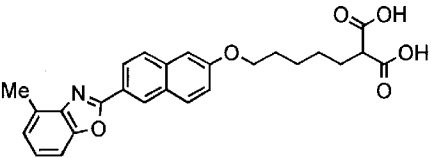
[表2]

5		142	(Chloroform-d/TMS) 1. 26 (6H, t, J=7Hz) 1. 45- 2. 09 (8H, m) 3. 35 (1H, t, J =7Hz) 4. 00-4. 31 (6H, m) 7. 10-8. 24 (10H, m) 8. 50 (1H, s)
6			(DMSO-d6/TMS) 1. 40-1. 86 (8H, m) 3. 17 (1 H, t, J=7Hz) 4. 12 (2H, t, J =6Hz) 7. 19-8. 25 (15H, m) 8. 62 (1H, s)
7			(DMSO-d6/TMS) 1. 43-1. 72 (8H, m) 2. 37 (6H, s) 3. 20 (1H, t, J=7Hz) 4. 12 (2H, t, J=6Hz) 7. 21-8. 0 7 (13H, m) 8. 58 (1H, s)
8			(Chloroform-d/TMS) 1. 14-2. 19 (14H, m) 3. 35 (1H, t, J=7Hz) 3. 86 (6H, s) 4. 00-4. 38 (6H, m) 6. 8 0-8. 21 (13H, m) 8. 53 (1H, s)
9			(DMSO-d6/TMS) 1. 48-1. 93 (8H, m) 3. 22 (1 H, t, J=7Hz) 3. 83 (6H, s) 4. 12 (2H, t, J=6Hz) 6. 9 8-8. 21 (13H, m) 8. 57 (1H, s)

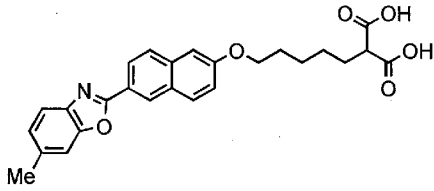
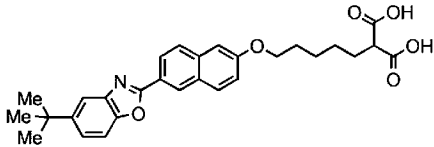
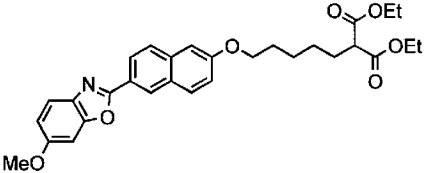
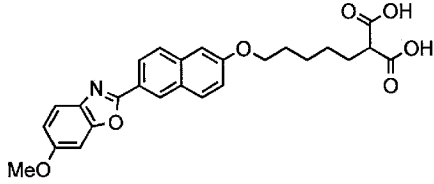
[表3]

1 0		174	(DMSO-d6/TMS) 1. 66-2. 09 (4H, m) 3. 38 (1 H, t, J=6Hz) 4. 10-4. 30 (2 H, m) 7. 23-8. 75 (10H, m) 12. 82 (2H, br)
1 1			(DMSO-d6/TMS) 1. 69-2. 19 (4H, m) 2. 62 (3H, s) 3. 37 (1H, t, J=7Hz) 4. 18 (2H, t, J=6Hz) 7. 07-8. 33 (8H, m) 8. 74 (1H, s) 12. 12-13. 22 (2H, br)
1 2			(Chloroform-d/TMS) 1. 28 (6H, t, J=7Hz) 1. 72-2. 34 (4H, m) 3. 47 (1H, t, J=7Hz) 3. 97-4. 40 (6H, m) 7. 15-8. 38 (13 H, m) 8. 71 (1H, s)
1 3			(DMSO-d6/TMS) 1. 89-1. 99 (4H, m) 3. 38 (1 H, t, J=4Hz) 4. 19 (2H, t, J=5Hz) 7. 23-8. 34 (13H, m) 8. 77 (1H, s) 12. 28-13. 19 (2H, br)
1 4		171	(DMSO-d6/TMS) 1. 75-2. 10 (4H, m) 3. 37 (1 H, t, J=6Hz) 4. 17 (2H, t, J=7Hz) 7. 21-8. 72 (9H, m) 12. 75 (2H, br)

[表4]

15		161 (分解)	(DMSO-d6/TMS) 1.73-2.29 (4H, m) 3.45 (1H, t, J=7Hz) 4.28 (2H, t, J=6Hz) 7.42-8.14 (8H, m) 8.73 (1H, s) 12.68 (2H, br)
16			(DMSO-d6/TMS) 1.40 (9H, s) 1.74-2.14 (4H, m) 3.37 (1H, t, J=6Hz) 4.19 (2H, t, J=5Hz) 7.31-8.34 (8H, m) 9.37 (1H, d, J=9Hz)
17		96	(Chloroform-d/TMS) 1.27 (6H, t, J=7Hz) 1.79-2.28 (4H, m) 3.47 (1H, t, J=7Hz) 4.05-4.40 (6H, m) 7.18-8.35 (8H, m) 9.36 (1H, d, J=9Hz)
18			(DMSO-d6/TMS) 1.05-2.17 (8H, m) 2.62 (3H, s) 3.26 (1H, t, J=6Hz) 4.13 (2H, t, J=6Hz) 7.24-8.36 (8H, m) 8.73 (1H, s) 11.91-13.24 (2H, br)

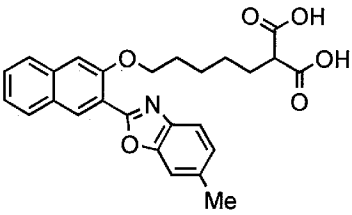
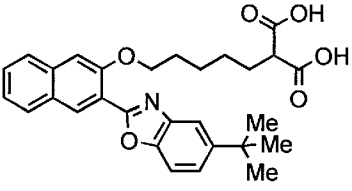
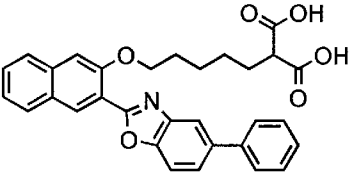
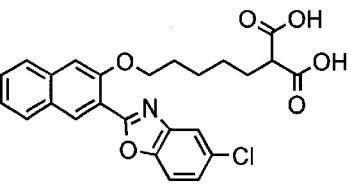
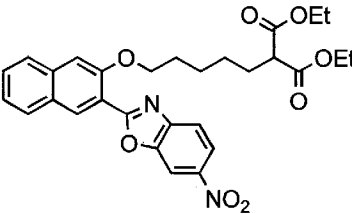
[表5]

19			(DMSO-d6/TMS) 1. 18-1.99 (8H, m) 2. 49 (3H, s) 3. 25 (1H, t, J=7Hz) 4. 12 (2H, t, J=6Hz) 7. 17-8.29 (8H, m) 8. 70 (1H, s) 12 . 15-13.19 (2H, br)
20			(DMSO-d6/TMS) 1. 38-1.98 (17H, m) 3. 25 (1H, t, J=7Hz) 4. 14 (2H, t, J=5Hz) 7. 21-8 . 30 (8H, m) 8. 72 (1H, s) 11. 48-14.04 (2H, br)
21			(Chloroform-d/TMS) 1. 08-2.20 (14H, m) 3. 36 (1H, t, J=7Hz) 3. 74-4.55 (9H, m) 6. 87-8.62 (9H, m)
22		175	(DMSO-d6/TMS) 1. 20-1.94 (8H, m) 3. 25 (1H, t, J=7Hz) 3. 87 (3H, s) 4. 13 (2H, t, J=6Hz) 6. 95-8. 64 (9H, m)

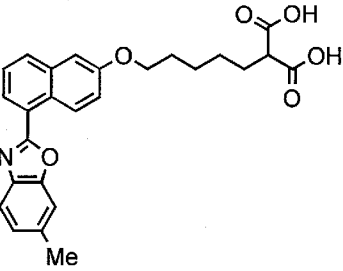
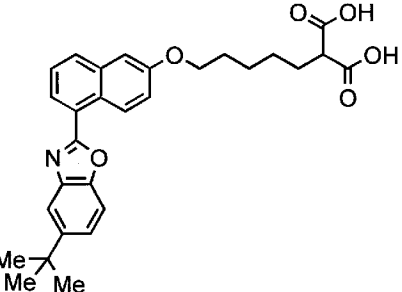
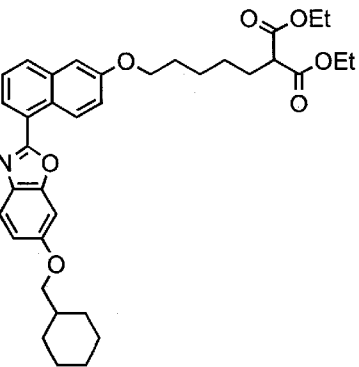
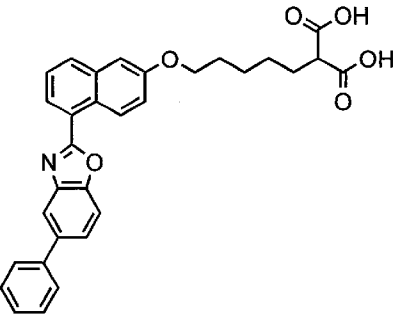
[表6]

2 3			(DMSO-d6/TMS) 1.00-2.02 (19H, m) 3.05-4.30 (5H, m) 6.90-8.64 (9H, m) 12.6 (2H, br)
2 4			(DMSO-d6/TMS) 1.25-2.0 (8H, m) 3.26 (1H, t, J=7Hz) 4.18 (2H, t, J=7Hz) 5.22 (2H, s) 7.1 8-8.65 (14H, m)
2 5		184	(DMSO-d6/TMS) 1.21-1.95 (8H, m) 3.25 (1H, t, J=7Hz) 4.12 (2H, t, J=6Hz) 7.20-8.71 (9H, m) 12.7 (2H, br)
2 6		120	(Chloroform-d/TMS) 1.15-2.20 (14H, m) 3.36 (1H, t, J=7Hz) 4.04-4.44 (6H, m) 7.14-8.70 (9H, m)
2 7			(Methanol-d4, D2O/TMS) 1.01-1.99 (14H, m) 3.00-3.59 (5H, m) 4.11 (2H, t, J=5Hz) 6.90-8.42 (9H, m)

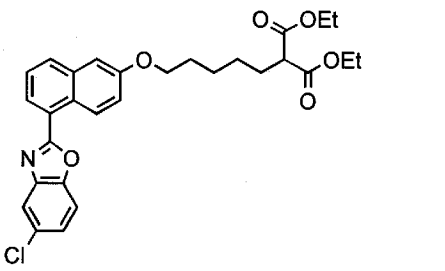
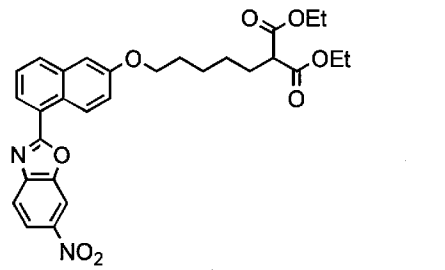
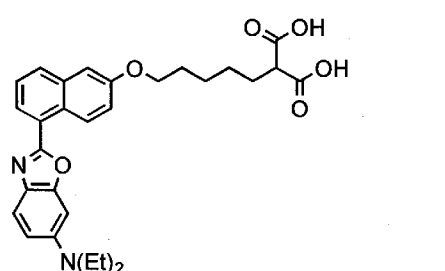
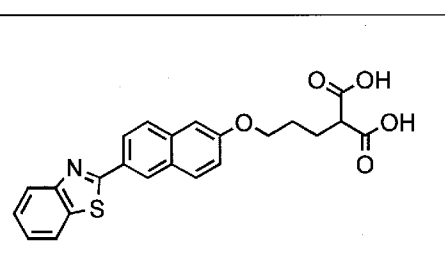
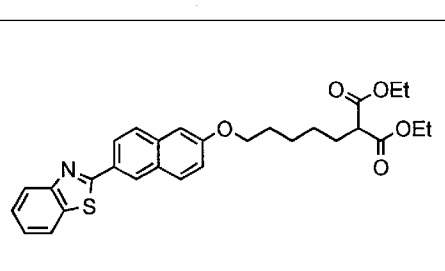
[表7]

28			<p>(DMSO-d6/TMS)</p> <p>1. 19-1.78 (8H, m)</p> <p>2. 51 (3H, s)</p> <p>3. 22 (1H, t, J=6Hz)</p> <p>4. 23 (2H, t, J=5Hz)</p> <p>7. 19-8.10 (8H, m)</p> <p>8. 63 (1H, s)</p>
29			<p>(DMSO-d6/TMS)</p> <p>1. 39-2.09 (17H, m) 3. 25 (1H, t, J=7Hz)</p> <p>4. 23 (2H, t, J=5Hz) 7. 40-8.11 (8H, m)</p> <p>8. 63 (1H, s) 12. 02-13.40 (2H, br)</p>
30			<p>(DMSO-d6/TMS)</p> <p>1. 18-2.08 (8H, m) 3. 16 (1H, t, J=6Hz)</p> <p>4. 25 (2H, t, J=5Hz) 7. 42-8.10 (13H, m)</p> <p>8. 70 (1H, s)</p>
31		100	<p>(DMSO-D6/TMS)</p> <p>1. 29-2.10 (8H, m) 3. 19 (1H, t, J=3Hz)</p> <p>4. 23 (2H, t, J=5Hz) 7. 38-8.11 (8H, m)</p> <p>8. 68 (1H, s)</p>
32		95	<p>(Chloroform-d/TMS)</p> <p>1. 13-2.20 (14H, m) 3. 35 (1H, t, J=7Hz)</p> <p>4. 02-4.37 (6H, m) 7. 42-8.72 (9H, m)</p>

[表8]

3 3			<p>(DMSO-d6/TMS)</p> <p>1. 15-1.80 (8H, m) 2. 51 (3H, s) 3. 25 (1H, t, J=6Hz) 4. 13 (2H, t, J=5Hz) 7. 21-8.30 (8H, m) 9.36 (1H, d, J=9Hz) 11. 48-13.83 (2H, br)</p>
3 4			<p>(DMSO-d6/TMS)</p> <p>1. 40-2.08 (17H, m) 3.24 (1H, t, J=7Hz) 4.15 (2H, t, J=5Hz) 7.21-8.32 (8H, m) 9.37 (1H, d, J=9 Hz)</p>
3 5		107	<p>(Chloroform-d/TMS)</p> <p>1. 14-2.15 (25H, m) 3.35 (1H, t, J=7Hz) 3.79-4.39 (8H, m) 6.88-8.29 (8H, m) 9.37 (1H, d, J=9 Hz)</p>
3 6			<p>(DMSO-d6/TMS)</p> <p>1. 43-1.83 (8H, m) 3.25 (1H, t, J=6Hz) 4.14 (2H, t, J=4Hz) 7.21-8.36 (13H, m) 9.40 (1H, d, J=10Hz) 12.65 (2H, brs)</p>

[表9]

37		73	(Chloroform-d/TMS) 1.15-2.20 (14H, m) 3.36 (1H, t, J=7Hz) 4.03-4.43 (6H, m) 7.18-8.34 (8H, m) 8.85 (1H, d, J=9 Hz)
38		105	(Chloroform-d/TMS) 1.15-2.18 (14H, m) 3.36 (1H, t, J=6Hz) 4.03-4.40 (6H, m) 7.23-8.52 (8H, m) 9.39 (1H, d, J=9 Hz)
39			(DMSO-d6/TMS) 1.03-2.41 (14H, m) 3.14-3.65 (5H, m) 4.14 (2H, t, J=5Hz) 6.79-8.25 (8H, m) 9.40 (1H, d, J=9 Hz) 12.5 (2H, br)
40		174	(DMSO-d6/TMS) 1.70-2.00 (4H, m) 3.38 (1H, t, J=6Hz) 4.18 (2H, t, J=5Hz) 7.18-8.61 (10H, m) 12.7 (2H, br)
41		109	(Chloroform-d/TMS) 1.14-2.15 (14H, m) 3.35 (1H, t, J=7Hz) 4.02-4.39 (6H, m) 7.13-8.48 (10H, m)

[表10]

46		(Chloroform-d/TMS) 1. 14-2. 20 (14H, m) 3. 36 (1 H, t, J=7Hz) 4. 00-4. 39 (6H, m) 5. 68 (2H, s) 7. 00-8. 30 (15H, m) 8. 56-8. 74 (1H, dd) 9. 01 (1H, s)
47		(DMSO-d6/TMS) 1. 22-1. 97 (8H, m) 3. 21 (1H, t, J=6Hz) 4. 13 (2H, t, J=6 Hz) 5. 70 (2H, s) 7. 14-7. 62 (11H, m) 7. 80-8. 17 (2H, m) 8. 31-8. 71 (3H, m) 9. 02 (1H, s)
48		0. 82-1. 92 (28H, m) 3. 23 (1H, t, J=6Hz) 4. 03-4. 39 (4H, m) 6. 74 (1H, s) 7. 14-7. 35 (2H, m) 7. 82-8. 08 (2H, m) 8. 48 (1H, d, J=9Hz) 8. 87 (1H, s)
49		1. 18-1. 92 (17H, m) 3. 21 (1H, t, J=6Hz) 4. 13 (2H, t, J=6Hz) 5. 61 (2H, s) 6. 82 (1H, s) 7. 10-8. 10 (8H, m) 8. 52 (1H, d, J=9Hz) 8. 91 (1H, s)
50		1. 23-2. 03 (17H, m) 3. 21 (1H, t, J=7Hz) 4. 13 (2H, t, J=6Hz) 5. 71 (2H, s) 6. 86 (1H, s) 7. 14-8. 06 (8H, m) 8. 50 (1H, d, J=8Hz) 8. 90 (1H, s)

[0026] 製剤処方例 1

錠剤:

本発明のプロパン二酸誘導体 10.0g

乳糖	9.0g
ヒドロキシプロピルセルロース	2.0g
結晶セルロース	7.7g
ステアリン酸マグネシウム	0.3g
タルク	1.0g

以上の成分を用いて常法により、本発明のプロパン二酸誘導体100mgを含有する錠剤とする。

[0027] 試験例1

PAI-1阻害活性:

PAI-1阻害活性は、国際公開第WO04/011442号パンフレット、国際公開第WO04/10996号パンフレット、特開2004-250401号公報などに記載の方法に従い、合成基質S-2288を用いて測定する事が出来る。

PAI-1阻害活性値の代表例を表12に示す。

[表12]

化合物番号	IC50 (M)
6	9.4×10^{-7}
7	5.9×10^{-7}
9	3.6×10^{-7}
1 3	5.4×10^{-7}
2 0	4.4×10^{-7}
2 3	3.9×10^{-7}
2 4	5.4×10^{-7}
4 3	8.6×10^{-7}
4 7	3.5×10^{-7}
4 8	3.2×10^{-7}
4 9	2.9×10^{-7}
5 0	2.2×10^{-7}

[0028] 試験例2

がん抑制試験:

(1) 試験方法

5週齢オスMinマウス(日本クレア)を購入し、1週間の基礎飼料(AIN-76A)投与後、被験物質を100 ppm餌に混ぜて投与した。また、そのwild-typeマウスにも同等量の被験物質を餌に混ぜて投与した。体重と摂餌量は毎週測定した。マウスは15週齢にて麻酔下にて屠殺し、主要臓器(脾臓及び心臓)の重量測定を行った。小腸及び大腸は洗浄後、縦方向に開きホルマリン固定した。小腸及び大腸の腸管ポリープ数及び大きさを実体顕微鏡下にて測定した。

[0029] (2) 結果

化合物20を用いて実施した試験の結果を図1、図2に示す。図1、図2より、以下のことが判明した。

1. 腸管ポリープ生成に伴う出血による貧血の指標である脾臓の重量及び心臓の

重量を測定することによる評価:化合物20投与群では有意に脾の重量及び心臓の重量が減少していた。

2. マウス当たりの腸管ポリープ数:小腸の近位部において特に強く抑制されており、総ポリープ数は約66%にまで減少した。

3. ポリープサイズの分布においては、全体的にサイズの減少が認められた。特に1 mm径以下のポリープサイズに有意な減少が認められた。

以上の試験結果より、本発明のプロパン二酸誘導体である、PAI-1阻害活性を有する化合物に消化管ポリープ及び悪性腫瘍の発生、進展を抑制する効力がある事が確認された。

産業上の利用可能性

[0030] 本発明のプロパン二酸誘導体は、消化管ポリープ、消化管がん(食道、胃、十二指腸、小腸、大腸(結腸、直腸))、肺がん、乳がん、膵臓がん、肝臓がん、子宮がん、卵巣がん、上皮性悪性腫瘍、前立腺がん、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等の予防、治療及び/又は転移の予防薬として使用する事が可能であり、特に消化管ポリープ及び消化管がん(食道、胃、十二指腸、小腸、大腸(結腸、直腸))の予防、治療及び/又は転移の予防薬として有用である。

図面の簡単な説明

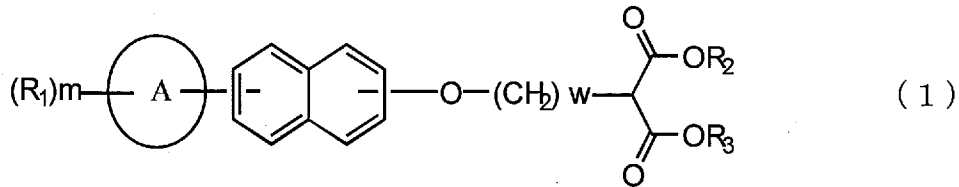
[0031] [図1]図1は、腸管ポリープ生成に伴う出血による貧血の指標である脾臓及び心臓の重量に対する本発明のプロパン二酸誘導体の効果を評価したものである。

[図2]図2は、小腸及び大腸の腸管ポリープ数に対する本発明のプロパン二酸誘導体の効果を評価したものである。

請求の範囲

[1] 下記式(1)

[化1]

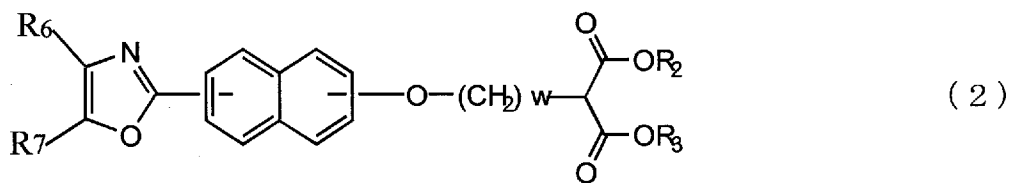


[式(1)において、環Aは、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール又はピリミジンを表し;R₁は、水酸基、アルキル基、低級アルコキシ基、シクロヘキシルメトキシ基、ベンジルオキシ基(ここで、ベンジルオキシ基のフェニルは、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい。)、トリフルオロメチル基、ニトロ基、-N(R₄、R₅)基(ここで、R₄、R₅は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基又はベンジル基を意味する。)、ハロゲン原子、フェニル基(ここで、フェニル基は低級アルキル基、低級アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい。)を表し;R₂及びR₃は、それぞれ独立して水素原子又は低級アルキル基を表し;mは、0又は1から4の整数を表し、m個のR₁は、それぞれ同一又は異なってもよく;Wは、3から5の整数を表す。]

で表されるプロパン二酸誘導体、その非毒性塩、溶媒和物、又はそれらのプロドラッグ体を有効成分として含有する消化管ポリープ及び/又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬。

[2] 下記式(2)

[化2]



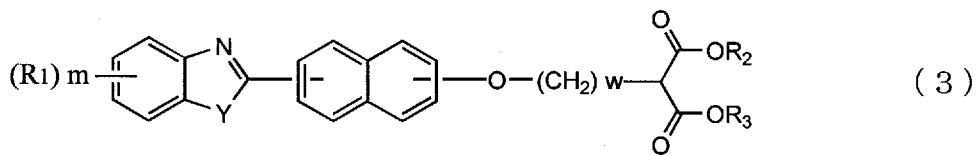
[式(2)において、R₂、R₃及びWは前記の意味を表し、R₆及びR₇は、それぞれ同一又は異なって、水素原子、アルキル基、フェニル基(ここで、フェニル基は低級アルキ

ル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい。)を表す。]

で表されるプロパン二酸誘導体、その非毒性塩、溶媒和物、又はそれらのプロドラッグ体を有効成分として含有する、請求項1の消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬。

[3] 下記式(3)

[化3]

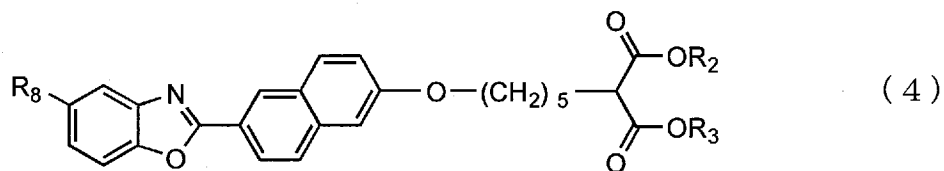


[式(3)において、Yは酸素原子又は硫黄原子を表し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、m及びWは前記の意味を表す。]

で表されるプロパン二酸誘導体、その非毒性塩、溶媒和物、又はそれらのプロドラッグ体を有効成分として含有する、請求項1の消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬。

[4] 下記式(4)

[化4]

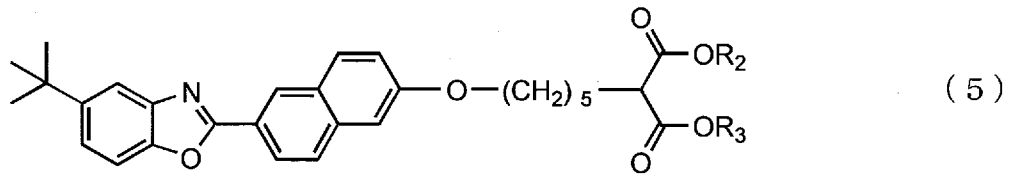


[式(4)において、 R_2 及び R_3 は前記の意味を表し、 R_8 は、アルキル基を表す。]

で表されるプロパン二酸誘導体、その非毒性塩、溶媒和物、又はそれらのプロドラッグ体を有効成分として含有する、請求項3の消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬。

[5] 下記式(5)

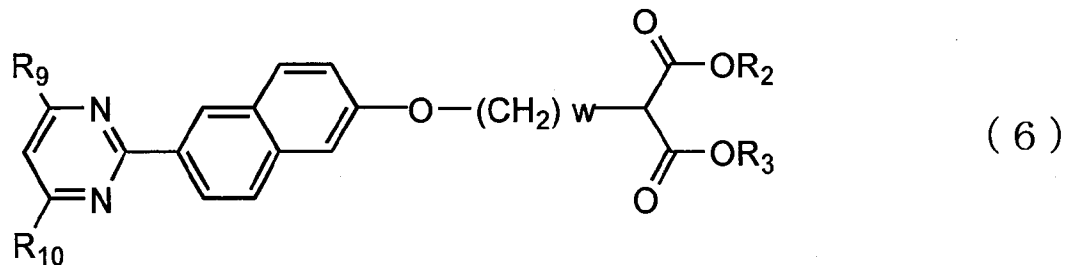
[化5]



[式(5)において、 R_2 及び R_3 は前記の意味を表す。]で表されるプロパン二酸誘導体、その非毒性塩、溶媒和物、又はそれらのプロドラッグ体を有効成分として含有する、請求項4の消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬。

[6] 下記式(6)

[化6]



[式(6)において、 R_2 、 R_3 及び W は前記の意味を表し; R_9 は、水酸基、シクロヘキシルメトキシ基又はベンジルオキシ基(ここで、ベンジルオキシ基のフェニルは、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい。)を表し; R_{10} は、アルキル基、トリフルオロメチル基、フェニル基(ここで、フェニル基は低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい。)を表す。]

で表されるプロパン二酸誘導体、その非毒性塩、溶媒和物、又はそれらのプロドラッグ体を有効成分として含有する、請求項1の消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬。

[7] 下記の化合物からなる群から選ばれるプロパン二酸誘導体、その非毒性塩、溶媒和物、又はそれらのプロドラッグ体を有効成分として含有する、請求項1から6のいずれかの消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬。

- [5-[[6-(2-オキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、
- 、
- [5-[[6-(4,5-ジメチル-2-オキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、
- [5-[[6-[4-(1,1-ジメチルエチル)-2-オキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、
- [5-[[6-(5-フェニル-2-オキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、
- [5-[[6-[4-(4-クロロフェニル)-2-オキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、
- [5-[[6-(4,5-ジフェニル-2-オキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、
- [5-[[6-[4,5-ビス(4-メチルフェニル)-2-オキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、
- [5-[[6-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-オキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、
- [5-[[6-[4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-オキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、
- [3-[[6-(2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、
- [3-[[6-(4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、
- [3-[[6-(5-フェニル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸ジエチルエステル、
- [3-[[6-(5-フェニル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、
- [3-[[6-(5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、

[3-[[3-(5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、

[3-[[5-[5-(1,1-ジメチルエチル)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、

[3-[[5-(5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[6-(4-メチル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-(6-メチル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-[5-(1,1-ジメチルエチル)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-(6-メトキシ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[6-(6-メトキシ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-[6-(シクロヘキシルメトキシ)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-[6-(フェニルメトキシ)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-(5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-(6-ニトロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[6-[6-(ジエチルアミノ)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸二ナトリウム塩、

[5-[[3-(6-メチル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[3-[5-(1,1-ジメチルエチル)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[3-(5-フェニル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[3-(5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[3-(6-ニトロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[5-(6-メチル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[5-[5-(1,1-ジメチルエチル)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[5-[6-(シクロヘキシルメトキシ)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[5-(5-フェニル-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[5-(5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[5-(6-ニトロ-2-ベンゾオキサゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[5-[[5-[6-(ジエチルアミノ)-2-ベンゾオキサゾリル]-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[3-[[6-(2-ベンゾチアゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、

[5-[[6-(2-ベンゾチアゾリル)-2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸ジエチルエステル、

[3-[[6-[4-[(2-フルオロフェニル)メトキシ]-6-フェニル-2-ピリミジニル]-2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、 [3-[[6-[4-[(2-フル

オロフェニル)メキシ]ー6-(4-メキシフェニル)ー2-ピリミジニル]ー2-ナフタレニル]オキシ]プロピル]プロパン二酸、

[5-[[6-[1,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)ー2-ピリミジニル]ー2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-(1,4-ジヒドロ-4-オキソ-6-フェニル-2-ピリミジニル)ー2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-[4-フェニル-6-(フェニルメキシ)ー2-ピリミジニル]ー2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸エチルエステル、

[5-[[6-[4-フェニル-6-(フェニルメキシ)ー2-ピリミジニル]ー2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

[5-[[6-[4-シクロヘキシルメキシ-6-(1,1-ジメチルエチル)ー2-ピリミジニル]ー2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、

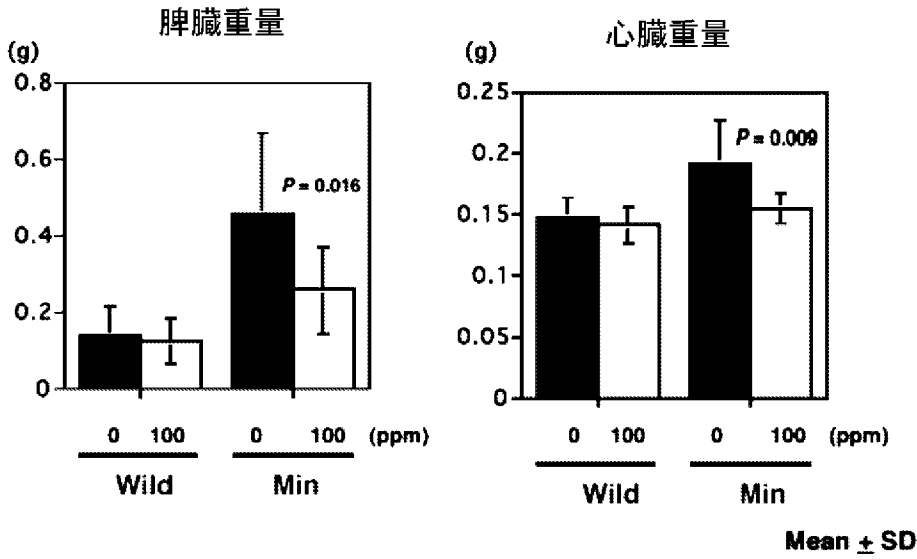
[5-[[6-[4-(1,1-ジメチルエチル)ー6-[(4-フルオロフェニル)メキシ]ー2-ピリミジニル]ー2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸、及び

[5-[[6-[4-[(2-クロロフェニル)メキシ]ー6-(1,1-ジメチルエチル)ー2-ピリミジニル]ー2-ナフタレニル]オキシ]ペンチル]プロパン二酸。

- [8] 悪性腫瘍が、肺がん、乳がん、膵臓がん、肝臓がん、消化管がん、子宮がん、卵巣がん、上皮性悪性腫瘍、前立腺がん、白血病、悪性リンパ腫、又は多発性骨髄腫である、請求項1から7のいずれかの消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬。
- [9] 消化管がんが、食道がん、胃がん、十二指腸がん、小腸がん、又は大腸がんである、請求項8の消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬。
- [10] 大腸がんが、結腸がん、又は直腸がんである、請求項9の消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬。
- [11] 消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍の予防もしくは治療薬、又は悪性腫瘍の転移予防薬を製造する為の請求項1から7のいずれかに記載のプロパン二酸誘導体、その非毒性塩、溶媒和物、又はそれらのプロドラッグ体の使用。

- [12] 請求項1から7のいずれかに記載のプロパン二酸誘導体、その非毒性塩、溶媒和物、又はそれらのプロドラック体をヒト又は動物に投与する事からなる、消化管ポリープ及び／又は悪性腫瘍を予防もしくは治療する、又は悪性腫瘍の転移を予防する方法。
- [13] 消化管がんを予防もしくは治療する、請求項12の方法。
- [14] 消化管がんが、食道がん、胃がん、十二指腸がん、小腸がん、大腸がんである、請求項13の方法。

[図1]



[図2]

	小腸ポリープ数			大腸ポリープ数	総計
	近位	中位	遠位		
0 ppm	36.1 ± 1.1	23.1 ± 6.8	58.3 ± 11.2	1.5 ± 0.5	86.5 ± 15.5
100 ppm	2.8 ± 1.9 (7.8%)	17.8 ± 9.9 (77.1%)	36.0 ± 21.0 (61.7%)	1.0 ± 1.1 (66.6%)	57.6 ± 31.8 (66.6%)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/310977

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 A61K31/505(2006.01)i, A61K31/421(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i,
 A61K31/428(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
 A61P35/04(2006.01)i, C07D239/34(2006.01)i, C07D263/32(2006.01)i,
 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)
 A61K31/505, A61K31/421, A61K31/423, A61K31/428, A61P1/00, A61P35/00,
 A61P35/04, C07D239/34, C07D263/32, C07D263/56, C07D277/66

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 REGISTRY/MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Takumi KASHIWABARA et al., 'Daicho Gan ni Okeru PAI-1(Plasminogen Activator Inhibitor-1) no Kajo Hatsugen no Kento', 15 August, 2005 (15.08.05), Nihon Gan Gakkai Gakujutsu Sokai Kiji, Vol.64, page 100	1-11
Y	JP 10-500097 A (CANCERFORSKNINGSFONDET AF), 06 January, 1998 (06.01.98), Full text & WO 95/02413 A1 & EP 712312 A1 & US 2001/034327 A1	1-11
Y	JP 10-067775 A (LILLY & CO. ELI), 10 March, 1998 (10.03.98), Full text & EP 819686 A1 & US 5780648 A	1-11

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 application or patent 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 17 August, 2006 (17.08.06)	Date of mailing of the international search report 29 August, 2006 (29.08.06)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/310977

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-250401 A (Kabushiki Kaisha Shizuoka Caffeine Kogyosho), 09 September, 2004 (09.09.04), Full text (Family: none)	1-11
Y	WO 2004/010996 A1 (Kabushiki Kaisha Shizuoka Caffeine Kogyosho), 05 February, 2004 (05.02.04), Full text & JP 2004-524089 A	1-11
Y	WO 2004/011442 A1 (Kabushiki Kaisha Shizuoka Caffeine Kogyosho), 05 February, 2004 (05.02.04), Full text & JP 2004-524088 A	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/310977

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D263/56(2006.01) i, C07D277/66(2006.01) i

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/505(2006.01)i, A61K31/421(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, C07D239/34(2006.01)i, C07D263/32(2006.01)i, C07D263/56(2006.01)i, C07D277/66(2006.01)i.

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. A61K31/505, A61K31/421, A61K31/423, A61K31/428, A61P1/00, A61P35/00, A61P35/04, C07D239/34, C07D263/32, C07D263/56, C07D277/66

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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

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

REGISTRY/MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS(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
Y	榊原巧ら、「大腸癌における PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) の過剰発現の検討」、2005. 08. 15、日本癌学会学術総会記事、Vol. 64, Page. 100	1-11
Y	JP 10-500097 A (CANCERFORSKNINGSFONDET AF) 1998. 01. 06, 全文 & WO 95/02413 A1 & EP 712312 A1 & US 2001/034327 A1	1-11
Y	JP 10-067775 A (LILLY & CO ELI) 1998. 03. 10, 全文 & EP 819686 A1 & US 5780648 A	1-11

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

08. 09. 2006

国際調査報告の発送日

29. 08. 2006

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)

川口 裕美子

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C 9829

C (続き) 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
Y	JP 2004-250401 A (株式会社静岡カフェイン工業所) 2004. 09. 09; 全文 (ファミリーなし)	1-11
Y	WO 2004/010996 A1 (株式会社静岡カフェイン工業所) 2004. 02. 05, 全文 & JP 2004-524089 A	1-11
Y	WO 2004/011442 A1 (株式会社静岡カフェイン工業所) 2004. 02. 05, 全文 & JP 2004-524088 A	1-11

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 12-14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲12-14は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。