

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-526026

(P2005-526026A)

(43) 公表日 平成17年9月2日(2005.9.2)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 263/58

A61K 31/423

A61P 3/00

A61P 3/10

A61P 5/00

F I

C07D 263/58

A61K 31/423

A61P 3/00

A61P 3/10

A61P 5/00

C S P

テーマコード (参考)

4 C O 5 6

4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-565982 (P2003-565982)

(86) (22) 出願日 平成15年2月5日 (2003.2.5)

(85) 翻訳文提出日 平成16年10月5日 (2004.10.5)

(86) 国際出願番号 PCT/IL2003/000094

(87) 国際公開番号 W02003/066608

(87) 国際公開日 平成15年8月14日 (2003.8.14)

(31) 優先権主張番号 60/354, 153

(32) 優先日 平成14年2月6日 (2002.2.6)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500450716

イシウム リサーチ デベロップメント
カンパニー オブ ザ ヘブリュー ユニ
バーシティー オブ イエルサレム
イスラエル、91390 エルサレム、ピ
ー、オー、ボックス 39135

(74) 代理人 100066692

弁理士 浅村 皓

(74) 代理人 100072040

弁理士 浅村 肇

(74) 代理人 100088926

弁理士 長沼 暉夫

(74) 代理人 100102897

弁理士 池田 幸弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カテコール生物学的等価体

(57) 【要約】

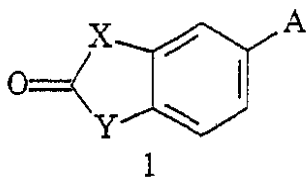
本発明は、蛋白質チロシンキナーゼ (P T K) の潜在的阻害剤であるカテコール生物学的等価化合物を提供する。本発明はさらに、カテコール生物学的等価体を投与することを含む P T K、たとえば、受容体蛋白質チロシンキナーゼ (R T K) の阻害方法を提供する。このカテコール生物学的等価化合物は、P T K 関連疾患状態、特に、P T K が介在するシグナル伝達経路の欠陥に関連した蛋白質チロシンキナーゼ関連障害の治療又は予防に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の構造によって表される化合物。

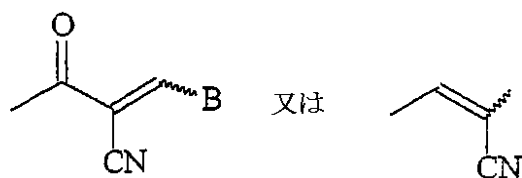
【化 1】



10

[式中、X 及び Y は独立して NR_1 (R_1 は H 又はアルキルである) 又は O であり；
A は下記式によって表される基である]

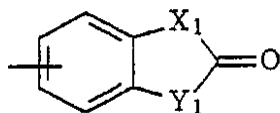
【化 2】



20

[式中、B は非置換又は 1 以上の OR_2 若しくは COOR_3 (R_2 及び R_3 は独立して水素又はアルキルである) によって置換されているフェニルであるか、或いは B は下式によって表される基であり、

【化 3】



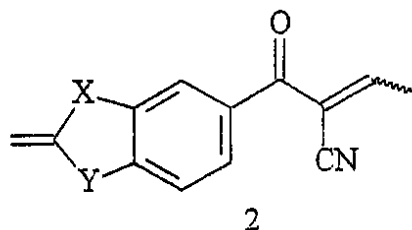
30

(式中、 X_1 及び Y_1 は独立して NR_1 (R_1 は H 又はアルキルである) 又は O である)
D は CN 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_4$ (式中、 R_4 は、非置換又は 1 以上の OR_5 (R_5 は水素又はアルキルである) によって置換されているアルキル、アラルキル若しくはアリールである) 又は $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ (式中、 R_6 及び R_7 は独立して水素か、又は場合によっては置換されているアルキル、アラルキル若しくはアリールである) である]

【請求項 2】

式 2 の構造によって表される請求項 1 に記載の化合物。

【化 4】

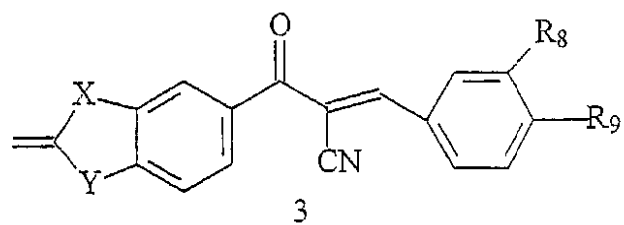


40

【請求項 3】

式 3 の構造によって表される請求項 1 に記載の化合物。

【化 5】

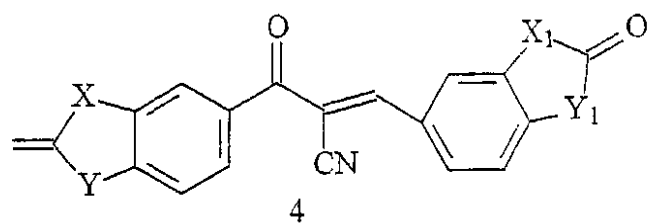
[式中、 R_8 及び R_9 は独立してヒドロキシ、アルコキシ又は $COOH$ である]

10

【請求項 4】

式 4 の構造によって表される請求項 1 に記載の化合物。

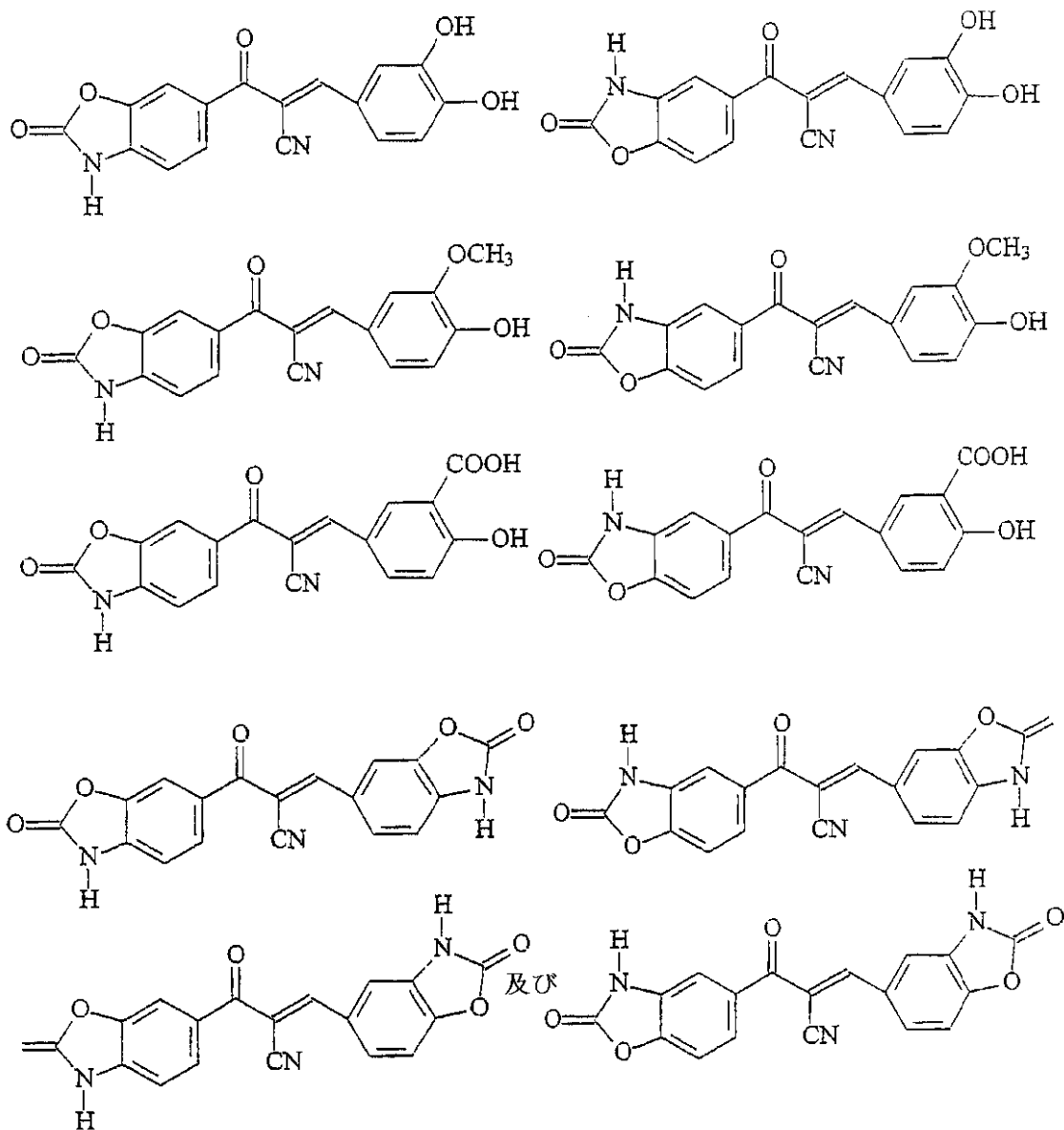
【化 6】



20

【請求項 5】

【化 7】



10

20

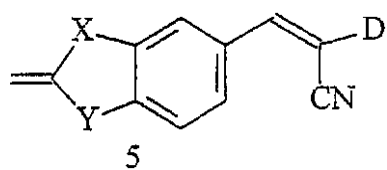
30

から成る群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 5 の構造によって表される請求項 1 に記載の化合物。

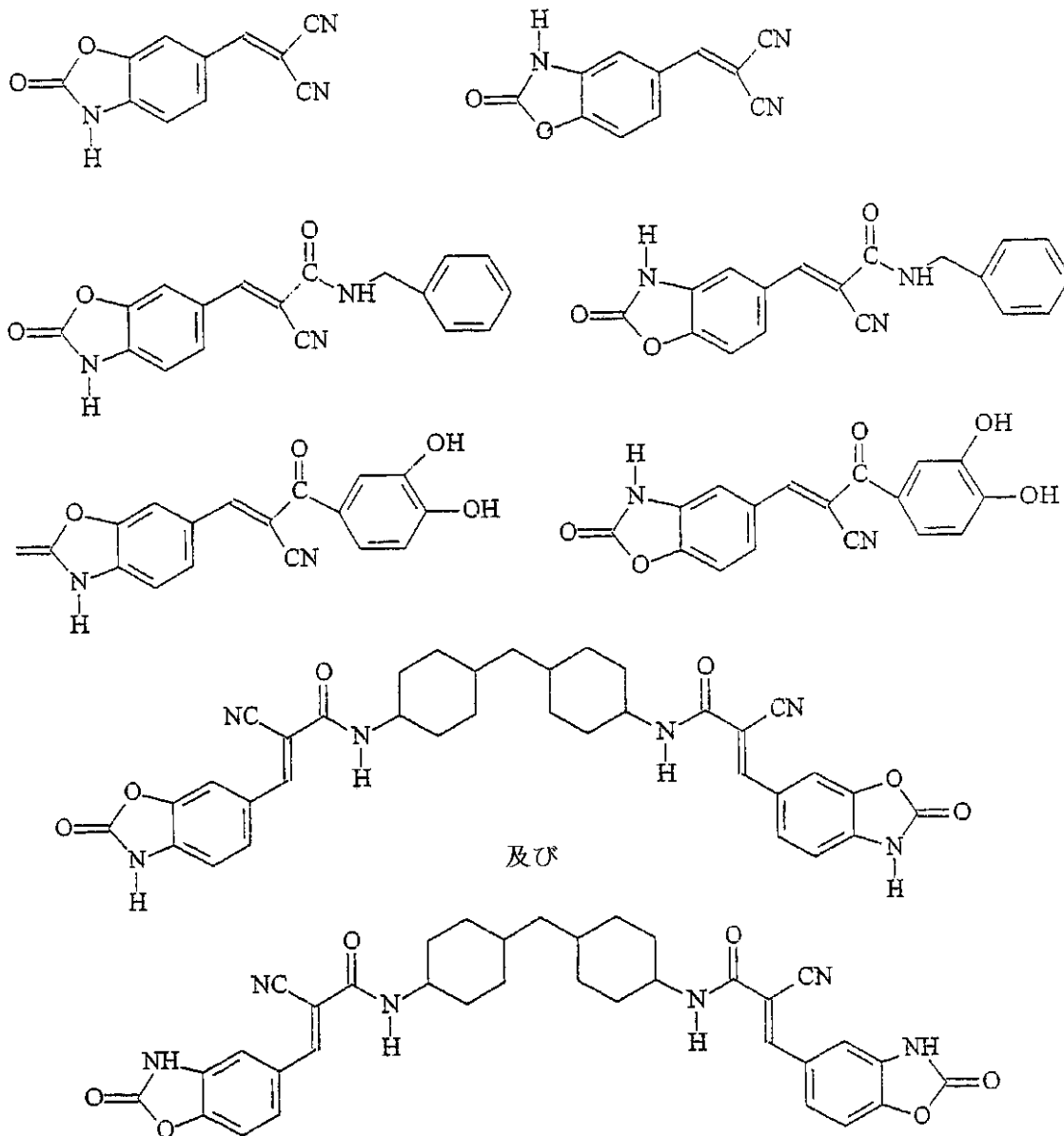
【化 8】



40

【請求項 7】

【化 9】



10

20

30

から成る群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

X は O で、Y は NR_1 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

X は NR_1 で、Y は O である請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 10】

X は O で、Y は NH である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

X は NH で、Y は O である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

X 及び Y は NR_1 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

X 及び Y は NH である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

X 及び Y は O である請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 15】

X₁ は O で、Y₁ は NR₁ である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

X₁ は NR₁ で、Y₁ は O である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

X₁ は O で、Y₁ は NH である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

X₁ は NH で、Y₁ は O である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

X₁ 及び Y₁ は NR₁ である請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 20】

X₁ 及び Y₁ は NH である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

X₁ 及び Y₁ は O である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

請求項 1 に記載の化合物と、薬剤として許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 23】

請求項 2 に記載の化合物と、薬剤として許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物。

20

【請求項 24】

請求項 3 に記載の化合物と、薬剤として許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 4 に記載の化合物及び薬剤として許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 26】

請求項 5 に記載の化合物のいずれか及び薬剤として許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 27】

請求項 6 に記載の化合物と、薬剤として許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物。

30

【請求項 28】

請求項 7 に記載の化合物のいずれかと、薬剤として許容される担体又は賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 29】

蛋白質チロシンキナーゼ (PTK) を、阻害有効量の請求項 1 に記載の化合物と接触させることを含む PTK の阻害方法。

【請求項 30】

前記蛋白質チロシンキナーゼが受容体蛋白質チロシンキナーゼ (RTK) である、請求項 29 に記載の方法。

40

【請求項 31】

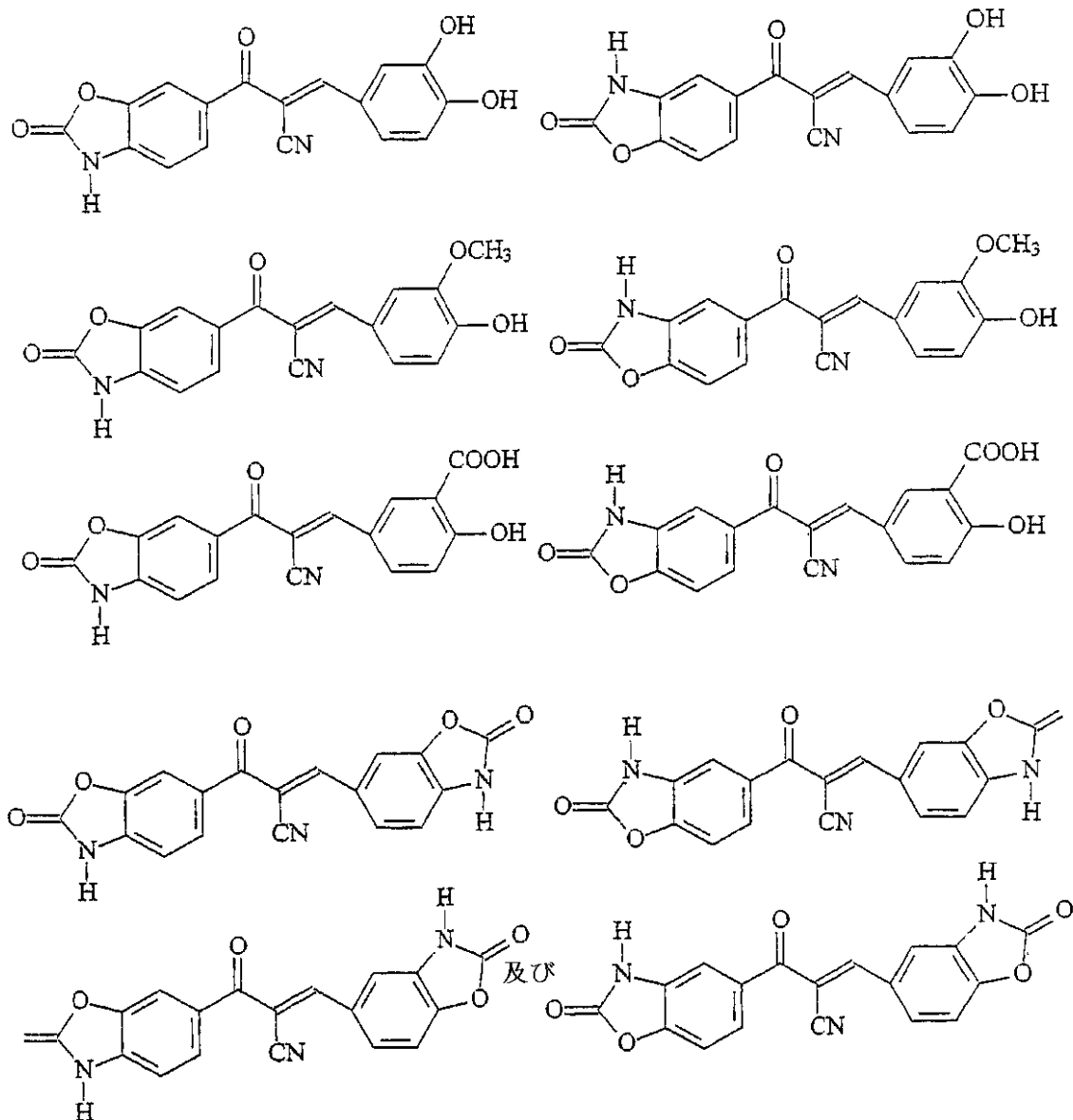
前記受容体蛋白質チロシンキナーゼは、血小板由来成長因子受容体 (PDGFr)、繊維芽細胞増殖因子受容体 (FGF)、肝細胞成長因子受容体 (HGF r)、インシュリン受容体、インシュリン様成長因子-1 受容体 (IGF-1 r)、神経成長因子受容体 (NGF)、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFr)、及びマクロファージコロニー刺激因子受容体 (M-CSFr) から成る群から選択される請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記化合物は、

50

【化 10】

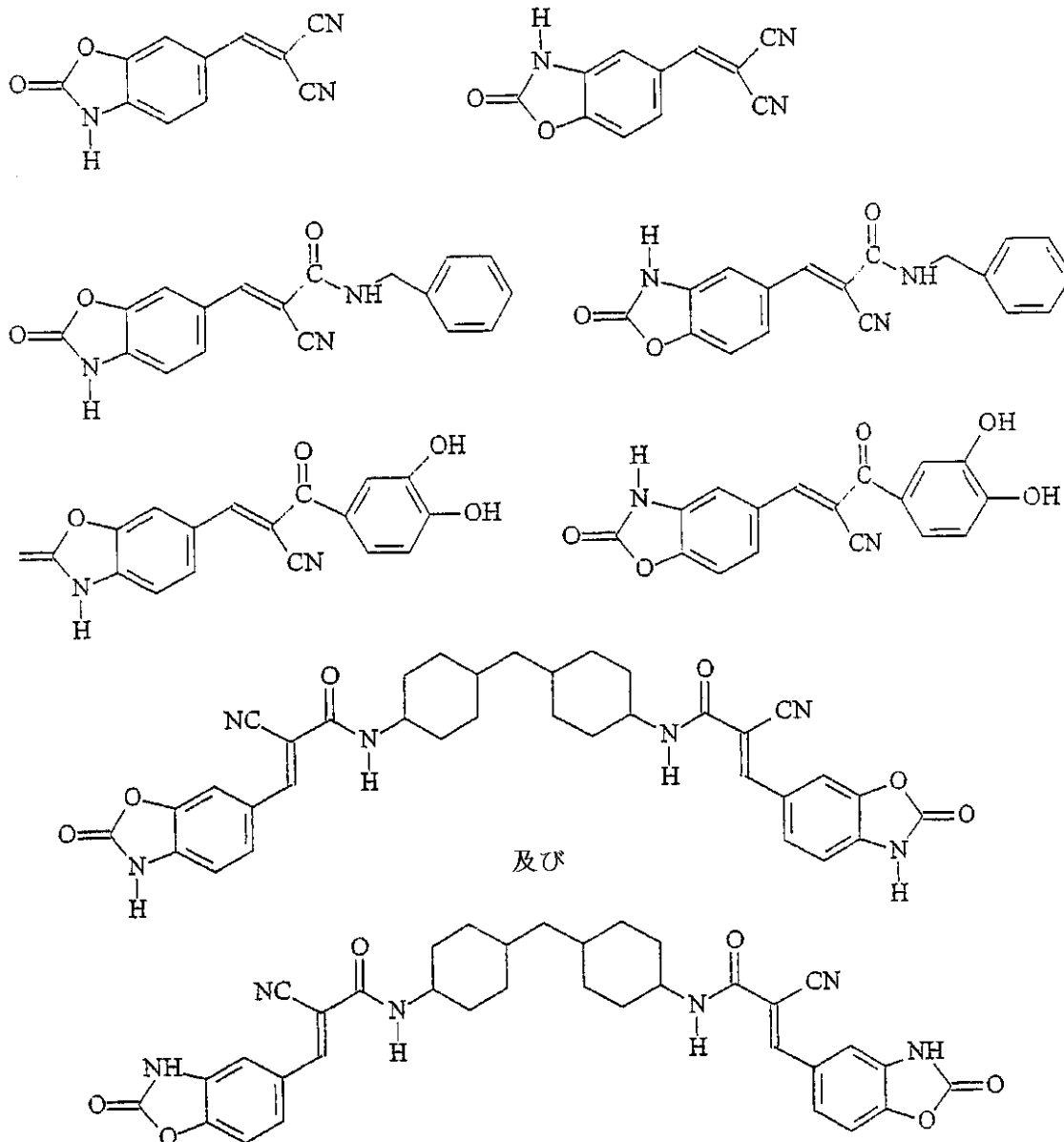


から成る群から選択される請求項 29 に記載の方法。

【請求項 33】

前記化合物は、

【化 1 1】



10

20

30

から成る群から選択される請求項 29 に記載の方法。

【請求項 34】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を対象に投与するステップを含む、該対象における蛋白質チロシンキナーゼ (PTK) の阻害方法。

【請求項 35】

前記蛋白質チロシンキナーゼは受容体蛋白質キナーゼ (RTK) である、請求項 34 に記載の方法。

40

【請求項 36】

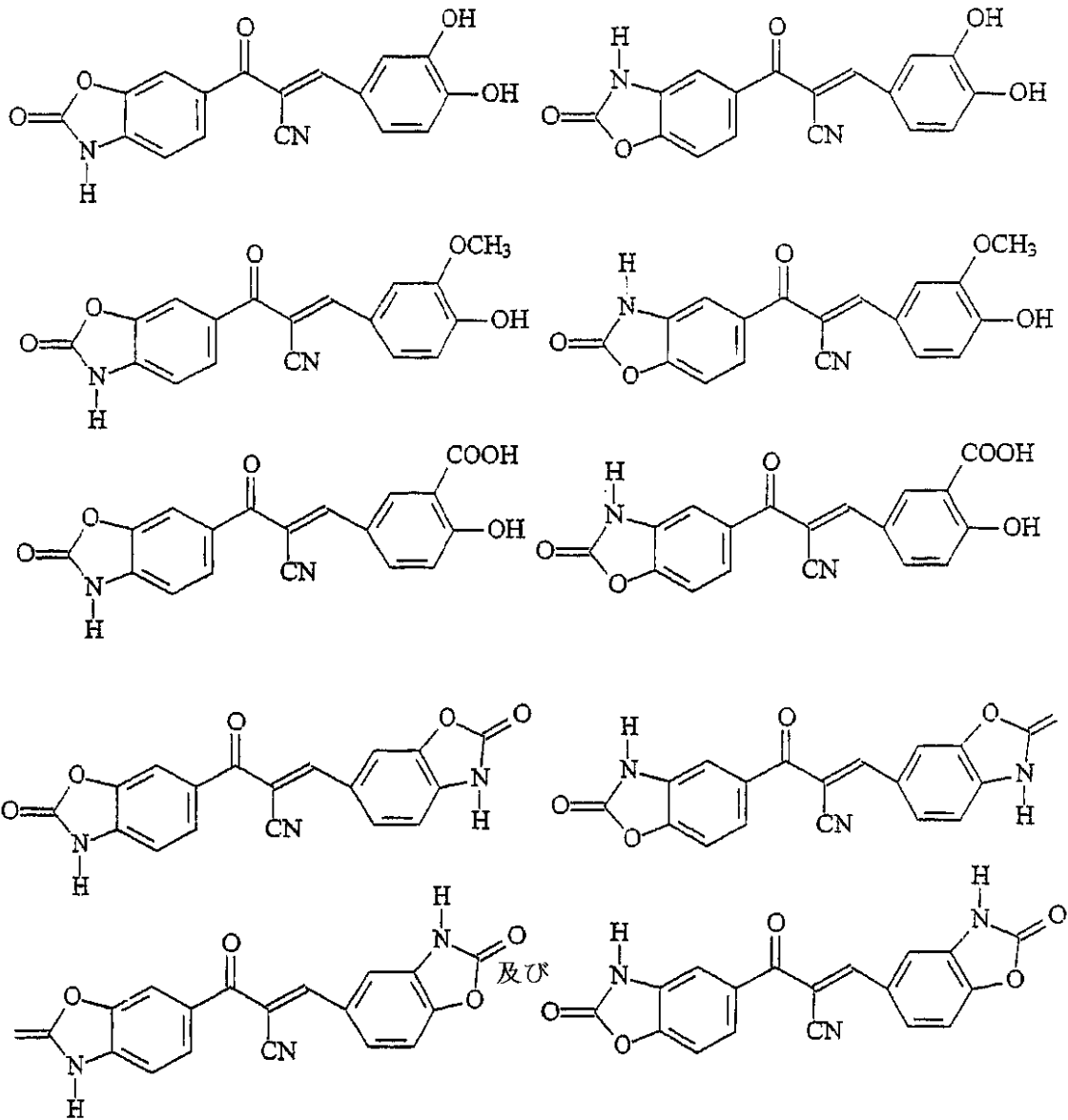
前記受容体蛋白質チロシンキナーゼは、血小板由来成長因子受容体 (PDGFr)、繊維芽細胞増殖因子受容体 (FGF)、肝細胞成長因子受容体 (HGF r)、インシュリン受容体、インシュリン様成長因子-1 受容体 (IGF-1 r)、神経成長因子受容体 (NGF)、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFr)、及びマクロファージコロニー刺激因子受容体 (M-CSFr) から成る群から選択される請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記化合物は、

50

【化 1 2】



10

20

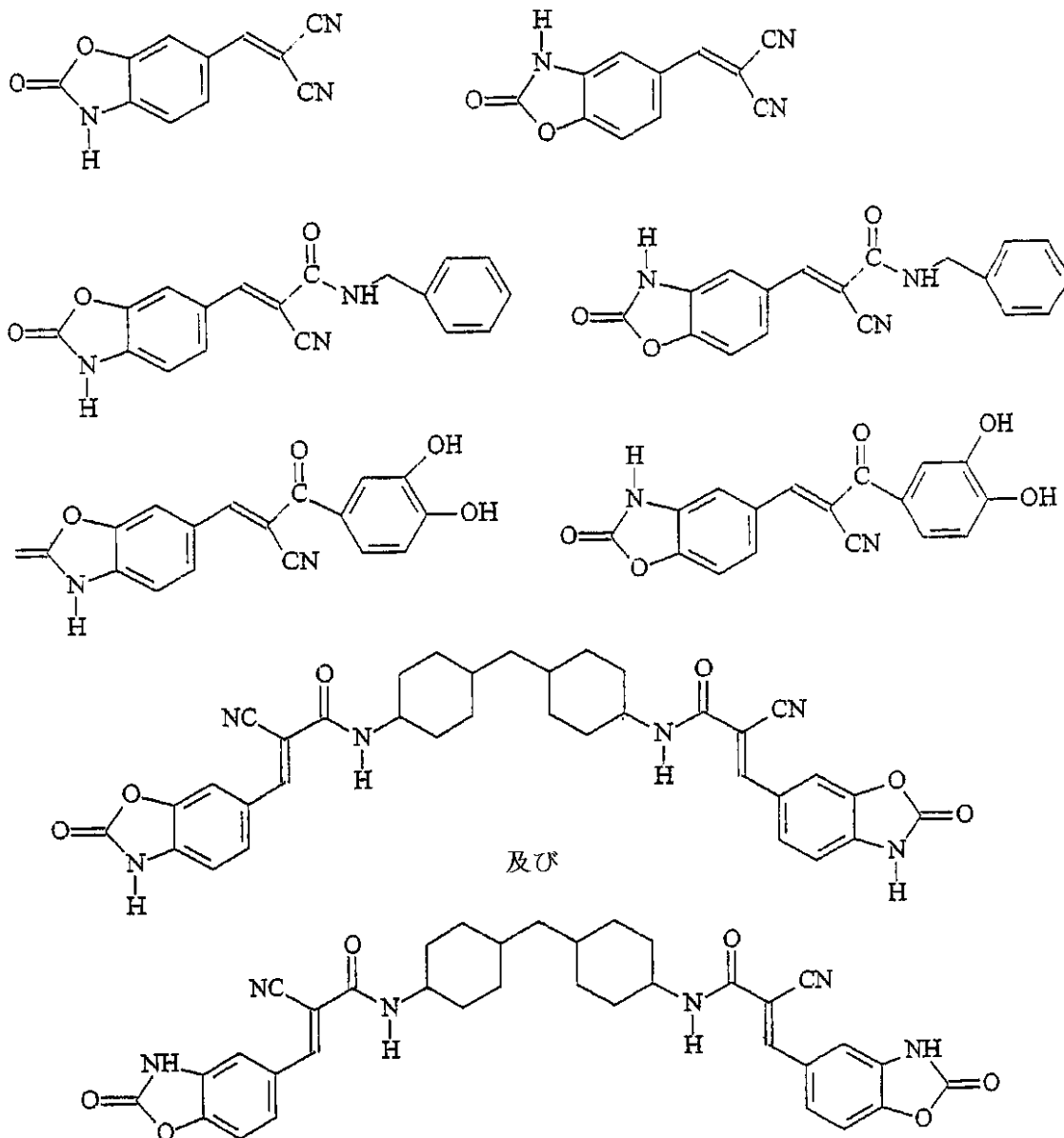
30

から成る群から選択される請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記化合物は、

【化 1 3】



10

20

30

から成る群から選択される請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 9】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物及び薬剤として許容される賦形剤を含む医薬組成物を対象に投与するステップを含む、前記対象における蛋白質チロシンキナーゼ (PTK) の阻害方法。

【請求項 4 0】

40

前記蛋白質チロシンキナーゼは受容体蛋白質チロシンキナーゼ (RTK) である請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

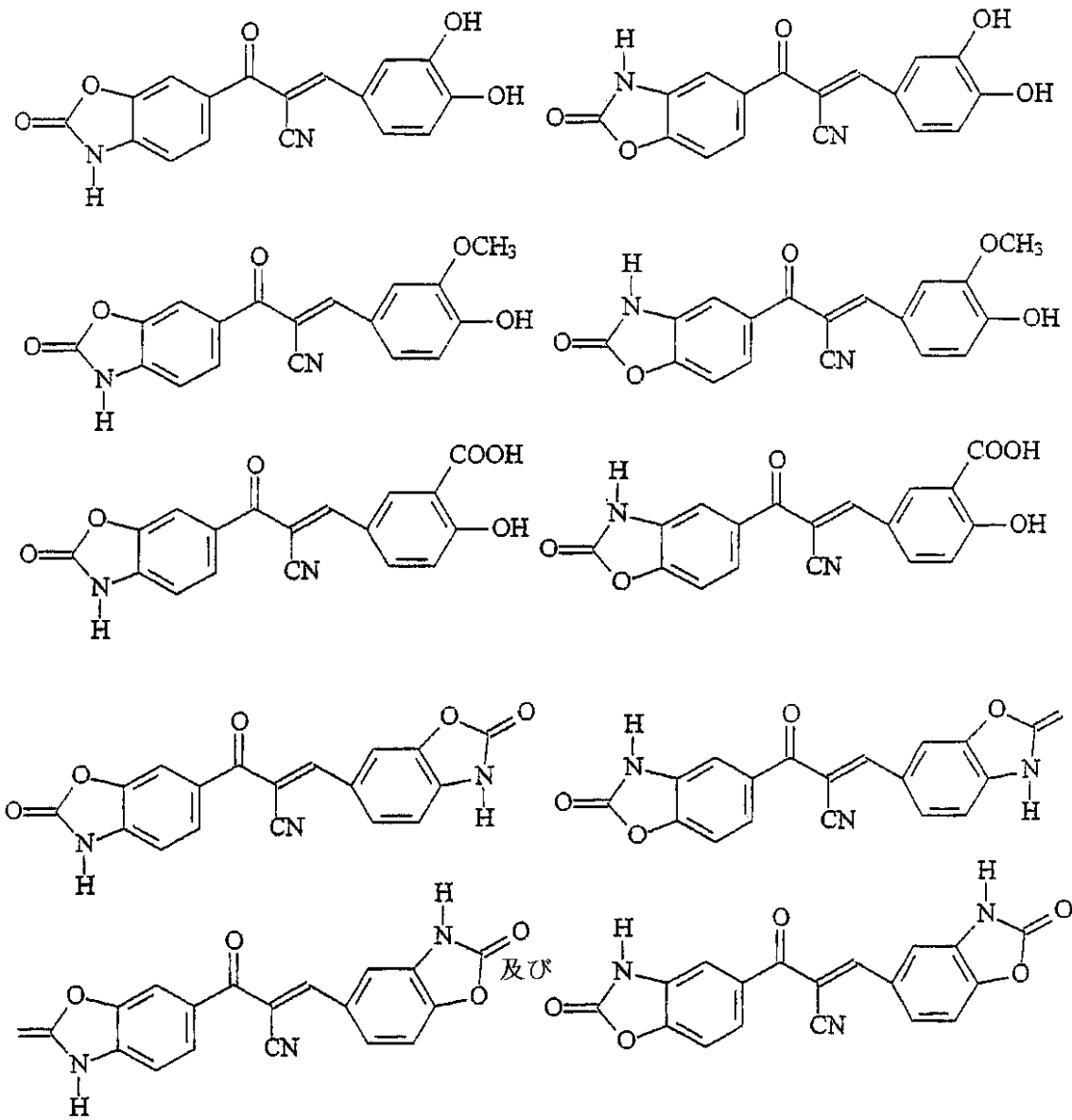
前記受容体蛋白質チロシンキナーゼは、血小板由来成長因子受容体 (PDGFR)、繊維芽細胞増殖因子受容体 (FGF)、肝細胞成長因子受容体 (HGF r)、インシュリン受容体、インシュリン様成長因子-1 受容体 (IGF-1 r)、神経成長因子受容体 (NGF)、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)、及びマクロファージコロニー刺激因子受容体 (M-CSFR) から成る群から選択される請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記化合物が、

50

【化 1 4】



10

20

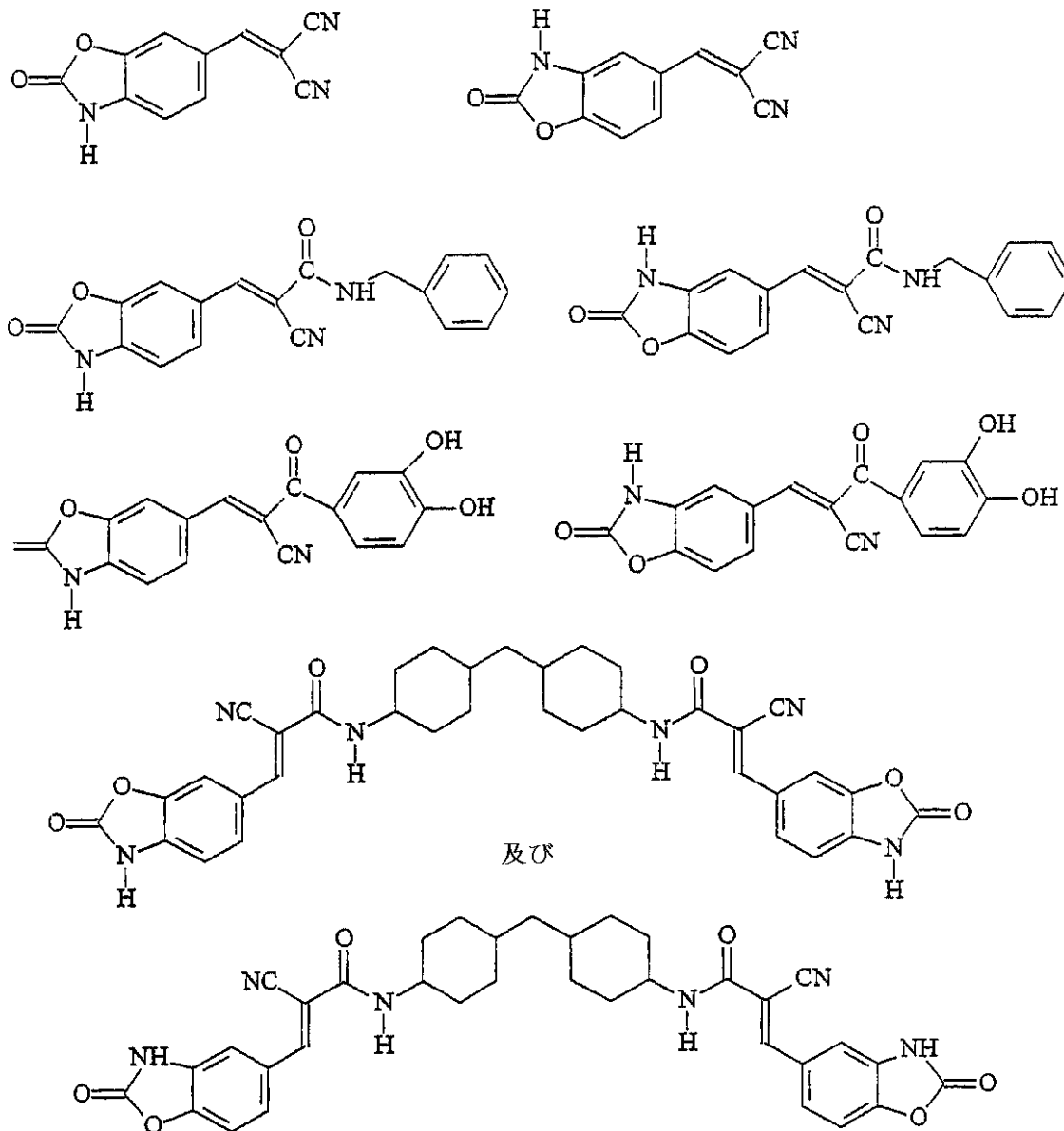
30

から成る群から選択される請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記化合物が、

【化 15】



10

20

30

から成る群から選択される請求項 39 に記載の方法。

【請求項 44】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を対象に投与するステップを含む、前記対象における蛋白質チロシンキナーゼ (PTK) 関連障害の治療又は予防方法。

【請求項 45】

前記蛋白質チロシンキナーゼは受容体蛋白質チロシンキナーゼ (RTK) である請求項 44 に記載の方法。 40

【請求項 46】

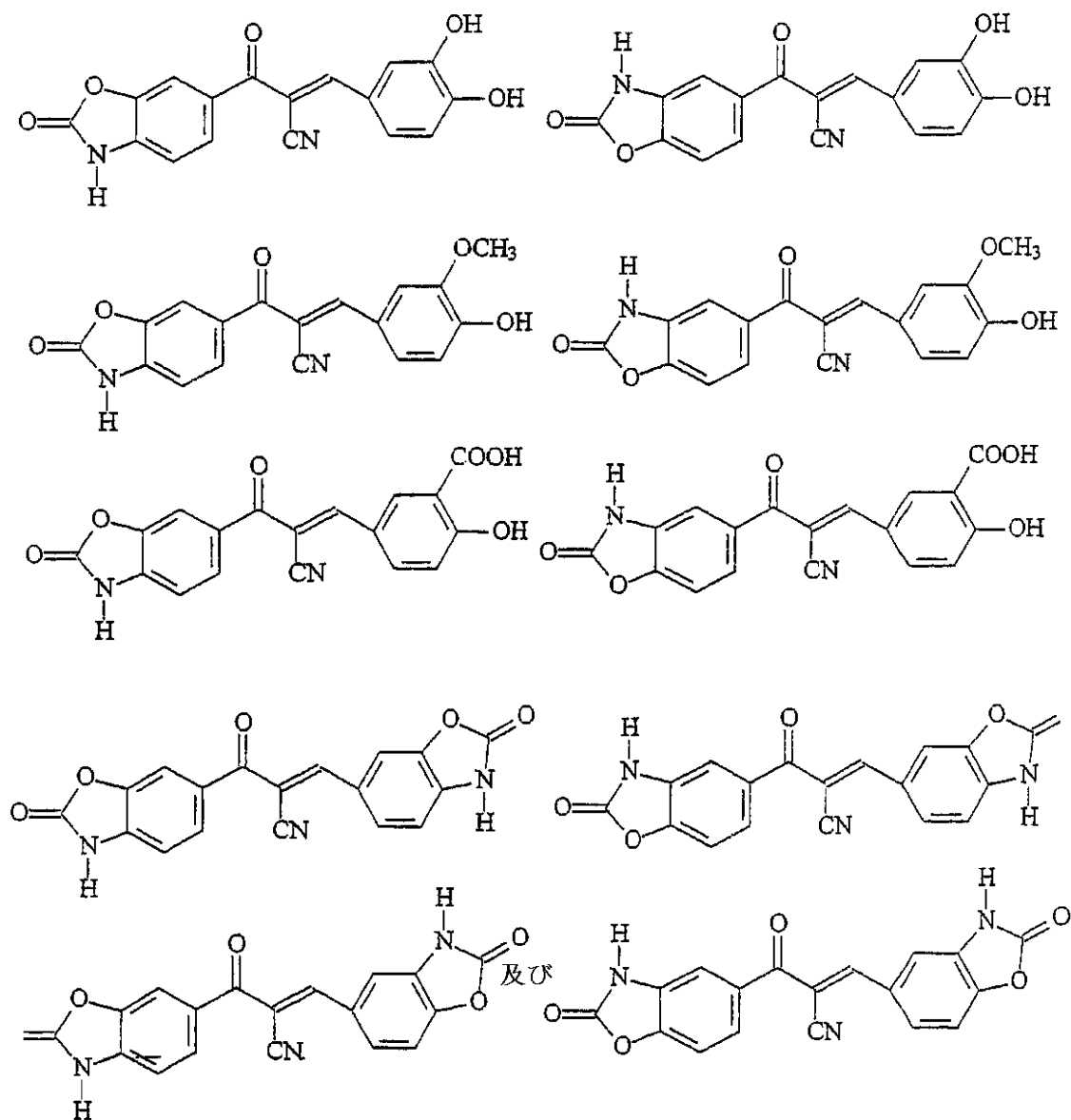
前記受容体蛋白質チロシンキナーゼは、血小板由来成長因子受容体 (PDGFR)、繊維芽細胞増殖因子受容体 (FGF)、肝細胞成長因子受容体 (HGF r)、インシュリン受容体、インシュリン様成長因子-1 受容体 (IGF-1 r)、神経成長因子受容体 (NGF)、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)、及びマクロファージコロニー刺激因子受容体 (M-CSFR) から成る群から選択される請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記化合物は、

50

【化 1 6】

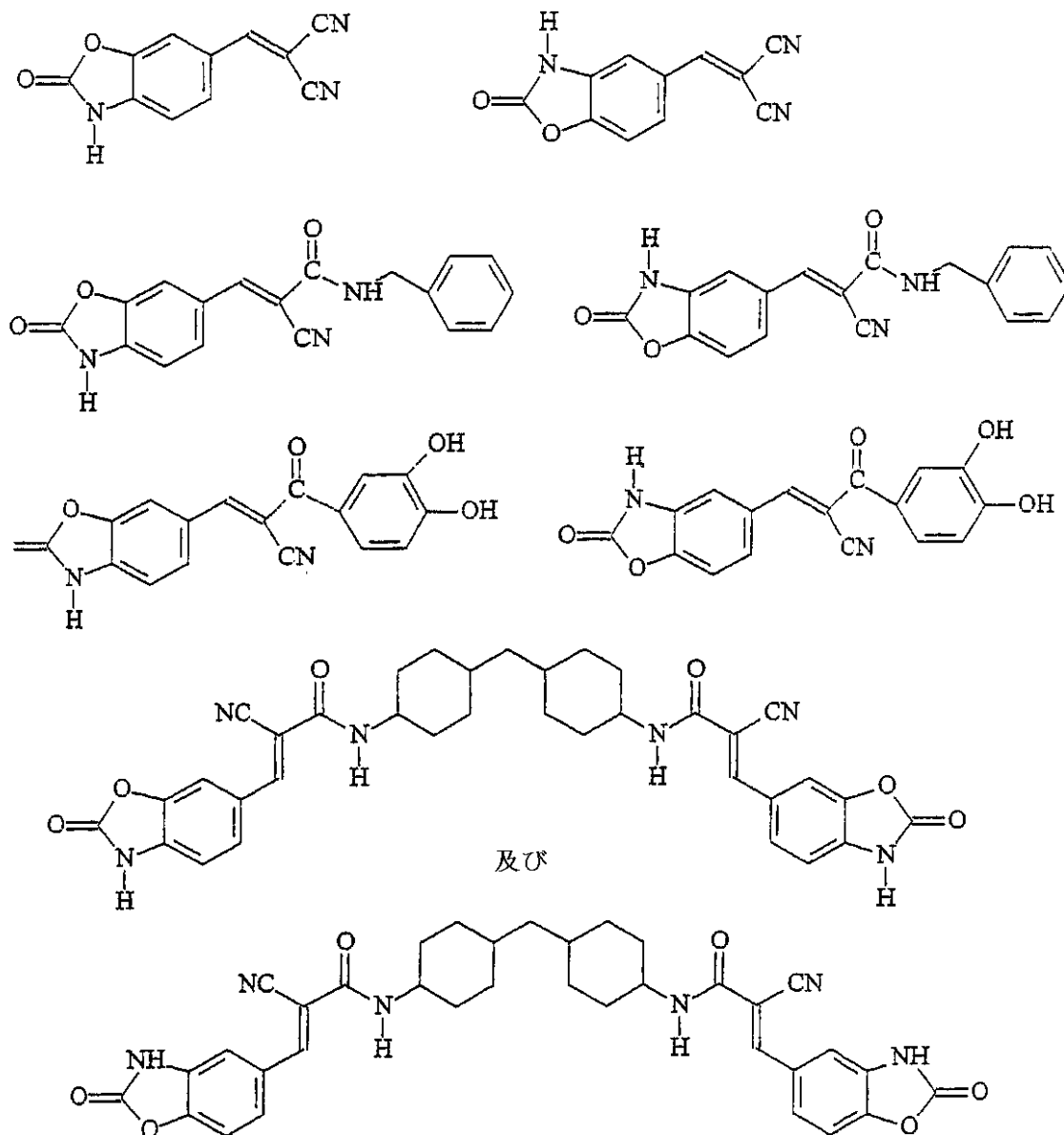


から成る群から選択される請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記化合物は、

【化 17】



10

20

30

から成る群から選択される請求項 44 に記載の方法。

【請求項 49】

前記 P T K 関連障害は、細胞増殖障害、繊維症障害、又は代謝障害である請求項 44 に記載の方法。

【請求項 50】

前記 P T K 関連障害は癌である請求項 44 に記載の方法。

40

【請求項 51】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物及び薬剤として許容される賦形剤を含む医薬組成物を対象に投与するステップを含む、前記対象における蛋白質チロシンキナーゼ (P T K) 関連細胞増殖障害を治療又は予防する方法。

【請求項 52】

前記蛋白質チロシンキナーゼは受容体蛋白質チロシンキナーゼ (R T K) である請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

前記受容体蛋白質チロシンキナーゼは、血小板由来成長因子受容体 (P D G F r)、繊維芽細胞増殖因子受容体 (F G F)、肝細胞成長因子受容体 (H G F r)、インシュリン

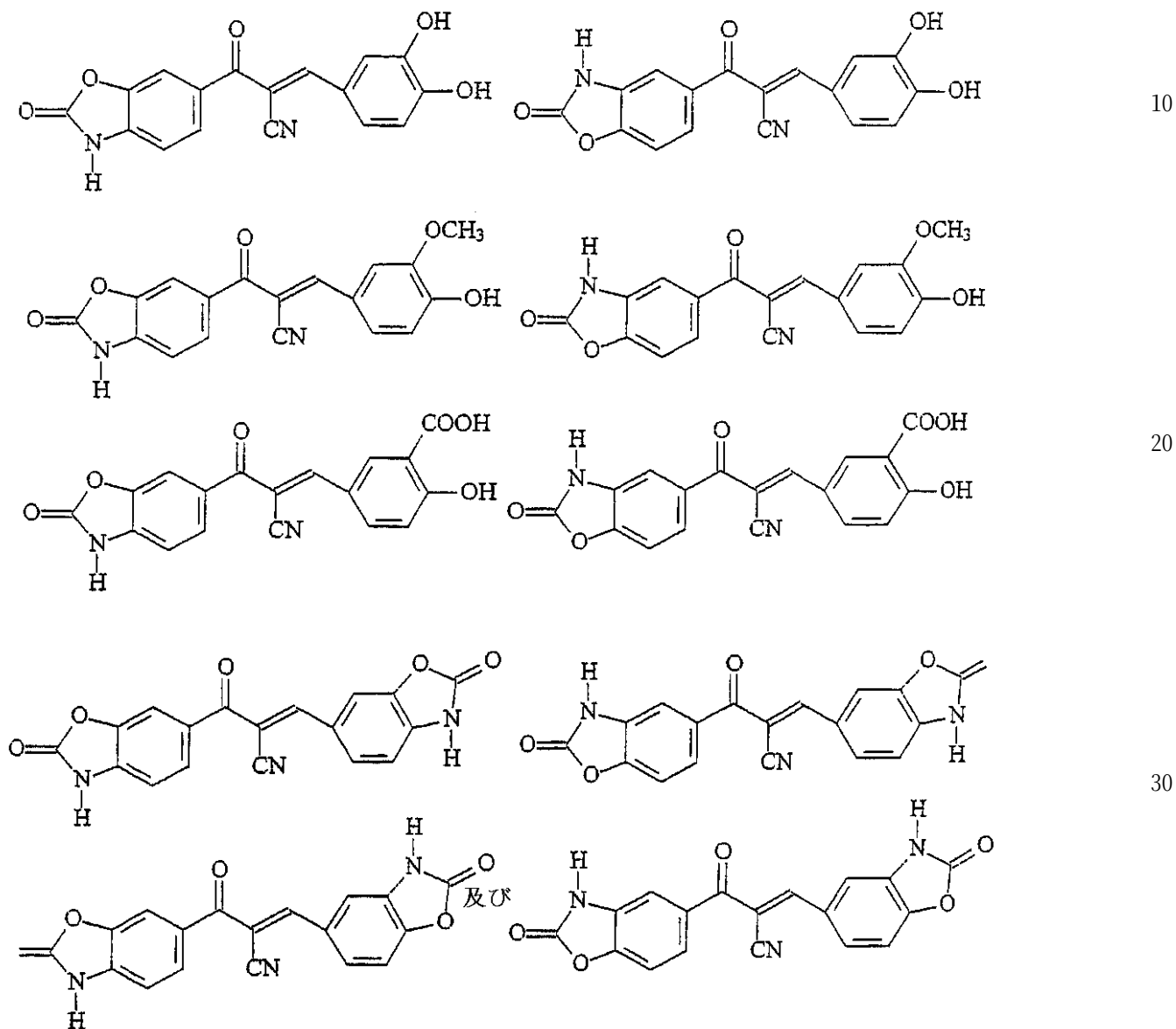
50

受容体、インシュリン様成長因子-1受容体（IGF-1r）、神経成長因子受容体（NGF）、血管内皮増殖因子受容体（VEGFr）、及びマクロファージコロニー刺激因子受容体（M-CSFr）から成る群から選択される請求項52に記載の方法。

【請求項54】

前記化合物は、

【化18】



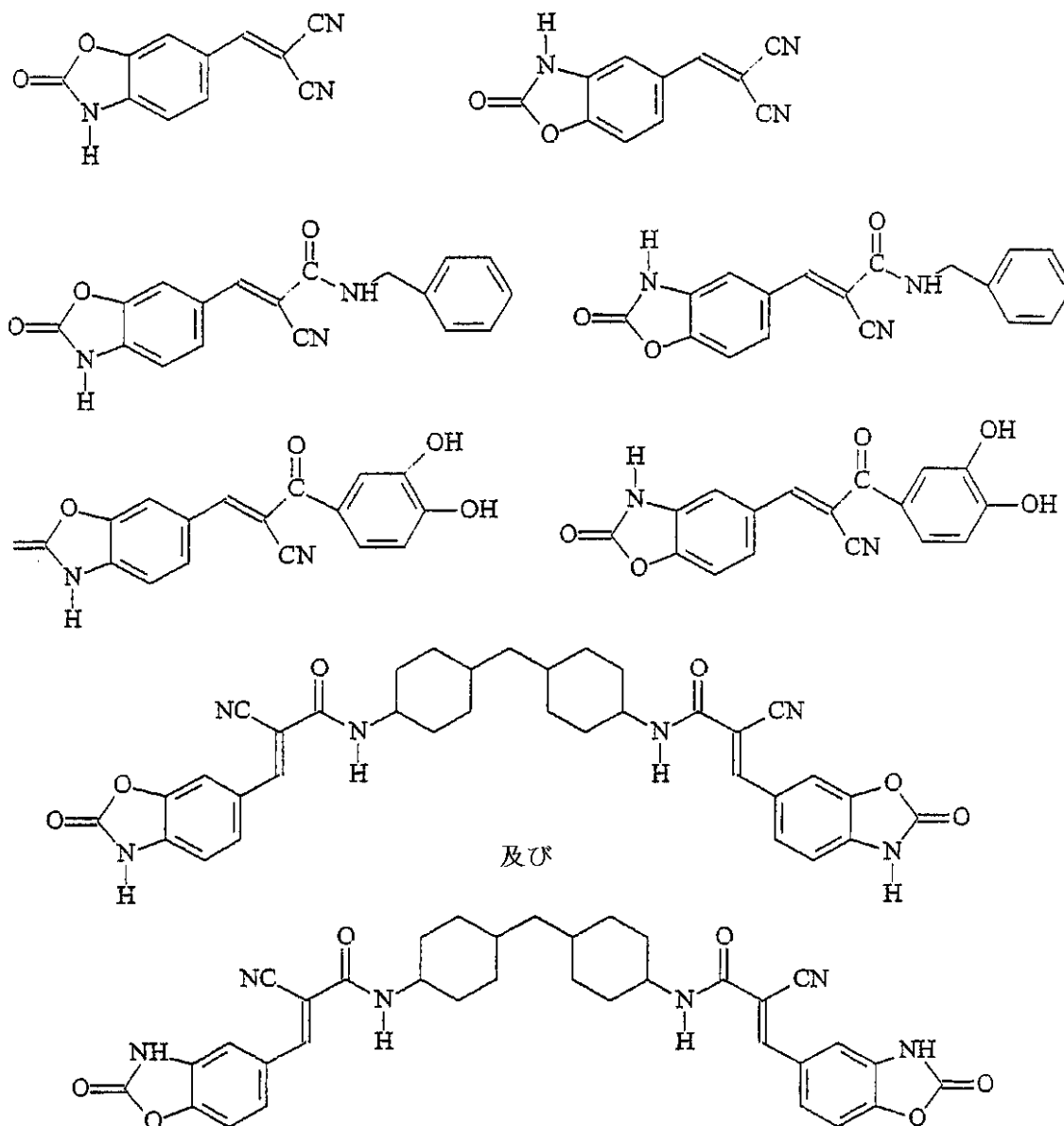
から成る群から選択される請求項51に記載の方法。

【請求項55】

前記化合物は、

40

【化 19】



から成る群から選択される請求項 51 に記載の方法。

【請求項 56】

前記 PTK 関連障害は、細胞増殖障害、繊維症障害、又は代謝障害である請求項 51 に記載の方法。

【請求項 57】

前記 PTK 関連障害は癌である請求項 51 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カテコール生物学的等価体、その調製、これら化合物を含む医薬組成物、及び蛋白質チロシンキナーゼ関連障害の治療におけるこれらの使用を目的とする。

【背景技術】

【0002】

蛋白質チロシンキナーゼ (PTK) は、基質蛋白質上のチロシン残基の側鎖に ATP の γ -リン酸を移す酵素のファミリーである。PTK は、シグナル伝達及び成長調節を含む様々な重要な細胞過程に参与する。PTK による基質のリン酸化は、細胞シグナリングに

10

20

30

40

50

おける重要な事象である。

【0003】

P T Kの1種は、受容体チロシンキナーゼ (R T K)である。このキナーゼは、膜貫通蛋白質のファミリーに属し、細胞シグナリング経路に関係付けられてきた。一部の受容体チロシンキナーゼの主な生物学的活性は、細胞成長及び増殖の誘発であり、その他の受容体チロシンキナーゼは、成長の阻止及び分化の促進に関与する。ある例では、単一のチロシンキナーゼが、そのチロシンキナーゼが発現する細胞環境に依存して、細胞増殖を阻害又は誘発することができる (Schlessinger, J. and Ullrich, A., Neuron (1992) 9 (3): 383~391, 1992)。R T Kには、血小板由来成長因子 (P D G F)、繊維芽細胞増殖因子 (F G F)、肝細胞成長因子 (H G F)、インシュリン、インシュリン様成長因子-1 (I G F-1)、神経成長因子 (N G F)、血管内皮増殖因子 (V E G F)、及びマクロファージコロニー刺激因子 (M-C S F)の受容体が含まれる。

【0004】

受容体チロシンキナーゼは、少なくとも3個のドメイン、細胞外グリコシル化リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン及びチロシン残基をリン酸化できる細胞質触媒ドメインから構成される。膜結合受容体に結合するリガンドは、受容体二量体の形成と、細胞内キナーゼドメインを活性化し、受容体のチロシン残基の自己リン酸化 (自発リン酸化及び/又はリン酸基転移反応)を引き起こすアロステリック変化とを誘導する。受容体リン酸化は、標的分子と活性化受容体との物理的関与を促進する。次に、標的分子のいくつかがリン酸化され、細胞質にシグナルが伝達される。活性化受容体によって生じた第2のシグナル伝達分子は、細胞分割又は分化などの細胞機能を調節するシグナルカスケードを引き起こす。細胞内シグナル伝達を説明する論説には、Aaronson, S. A., Science (1991), 254: 1146~1153, Schlessinger, J. Trends Biochem. Sci. (1988) 13: 443~447, (1988)、及びUllrich, A. and Schlessinger, J., Cell (1990) 61: 203~212がある。

【0005】

様々な細胞増殖障害は、P T Kによって媒介される様々なシグナリング経路の欠陥に関連している。正常なキナーゼの過剰発現又は変異の活性化によって生じたP T Kの活性増大は、癌を含む、細胞増殖を伴う多くの疾患の特徴である。細胞増殖障害に関連する特異的受容体チロシンキナーゼの例としては、血小板由来成長因子受容体 (P D G F r)、上皮細胞増殖因子受容体 (E G F r)及び関連H E R 2がある。

【0006】

疾患状態へのP T Kの関与によって、P T Kが抗増殖薬の標的として同定された。実際に、数多くのP T K遮断薬が報告されており、その作用機構が研究されている (Levit zki, A. et al, Science (1995), 267, 1782~88, Posner et al, Mol. Pharmacol. (1994), 45, 673~683)。近年、出願人等は、チロシン基質そっくりに設計したチルホスチンと称するP T K阻害剤のファミリーを開発した (Levit zki et al (1995), Levit zki et al, Biochem. Pharm. (1990), 40, 913~920, Levit zki et al, FASEB J. (1992), 6, 3275~3282, 米国特許第5217999号及び第5773476号)。これらのチルホスチン、特にベンジリデンマロンニトリル型のチルホスチンのファーマコフォアは、親水性カテコール環及びより親油性の置換シアノビニル遊離基である。速度論的研究によって、いくつかのチルホスチン化合物は、チロシン基質に対しては純粋な競合的阻害剤であり、A T P部位に対しては非競合的阻害剤であることが示されたが (Yais h et al, Science (1988) 242, 933~935, Gazit et al, J. Med. Chem. (1989), 32, 2344~2352)、多くのチルホスチンは基質とA T Pの両方に対して競合的な阻害を示した (Posner他 (1994))。

【0007】

チルホスチンの関連群では、親水性カテコール環を、親油性ジクロロ又はジメトキシフェニルと置換することによって、低マイクロモルの範囲で有効なEGFRキナーゼ阻害剤を生成した（Yoneda et al, Cancer Res. (1991)、51、4430～4435）。

【0008】

生物学的等価体は、薬剤設計に有用な概念である。あるファルマコフォアを化学的に異なるが生物学的活性が等価なファルマコフォアで置換すると、特性が変更され、改善された新規活性物質が調製される。ベンジリデンマロノニトリル化学種のチルホスチンは、酸化によって影響を受けやすいカテコールファルマコフォアを含有する。酸化に対して安定で、潜在的に蛋白質チロシンキナーゼの阻害剤としての特性を有するチルホスチンの新規類似体を開発することが緊急に必要とされている。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、蛋白質チロシンキナーゼ（PTK）の潜在的阻害剤であるカテコール生物学的等価体を提供する。これらの化合物は、蛋白質チロシンキナーゼを阻害するのに有用で、本明細書で定義したような蛋白質キナーゼ関連疾患状態の治療に特に有用である。

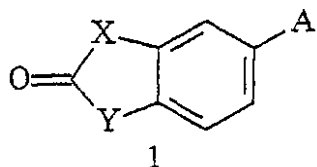
【課題を解決するための手段】

【0010】

20

本発明は、式1の構造によって表される化合物を提供する。

【化1】

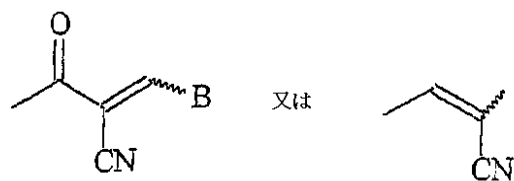


〔式中、X及びYは独立してNR₁（式中、R₁はH又はアルキルである）又はOであり；

30

Aは下式によって表される基である〕

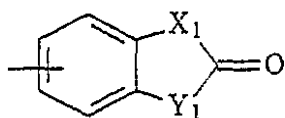
【化2】



40

〔式中、Bは非置換又は1以上のOR₂若しくはCOOR₃によって置換されているフェニルであるか（式中、R₂及びR₃は独立して水素又はアルキルである）、或いはBは下式によって表される基であり、

【化3】



（式中、X₁及びY₁は独立してNR₁（式中、R₁はH又はアルキルである）又はOで

50

ある)

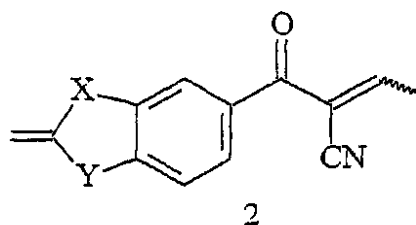
DはCN、C(=O)R₄ (式中、R₄は非置換又は1以上のOR₅ (R₅は水素又はアルキルである)によって置換されているアルキル、アラルキル若しくはアリールである)、又はC(=O)NR₆R₇ (式中、R₆及びR₇は独立して水素か、又は場合によっては置換されているアルキル、アラルキル若しくはアリールである)である]

【0011】

本発明はさらに、式2の構造によって表される化合物を提供する。

【0012】

【化4】



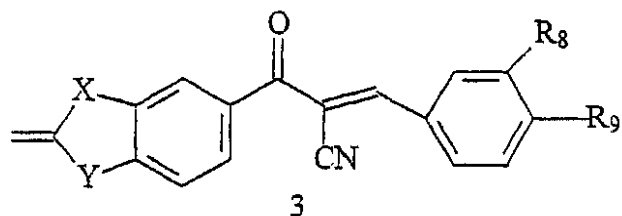
10

【0013】

本発明はさらに、R₈及びR₉が独立してヒドロキシ、アルコキシ又はCOOHである式3の構造によって表される化合物を提供する。

【0014】

【化5】



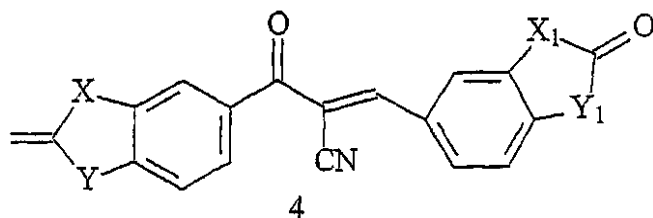
20

【0015】

本発明はさらに、式4の構造によって表される化合物を提供する。

【0016】

【化6】



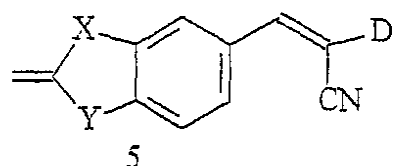
30

【0017】

本発明はさらに、式5の構造によって表される化合物を提供する。

【0018】

【化7】



40

【0019】

50

一の実施形態では、X及びYは NR_1 である。他の実施形態では、X及びYはNHである。他の実施形態では、Xは NR_1 で、YはNHである。他の実施形態では、XはNHで、Yは NR_1 である。他の実施形態では、X及びYはOである。他の実施形態では、XはOで、Yは NR_1 である。他の実施形態では、Xは NR_1 で、YはOである。他の実施形態では、XはOで、YはNHである。他の実施形態では、XはNHで、YはOである。

【0020】

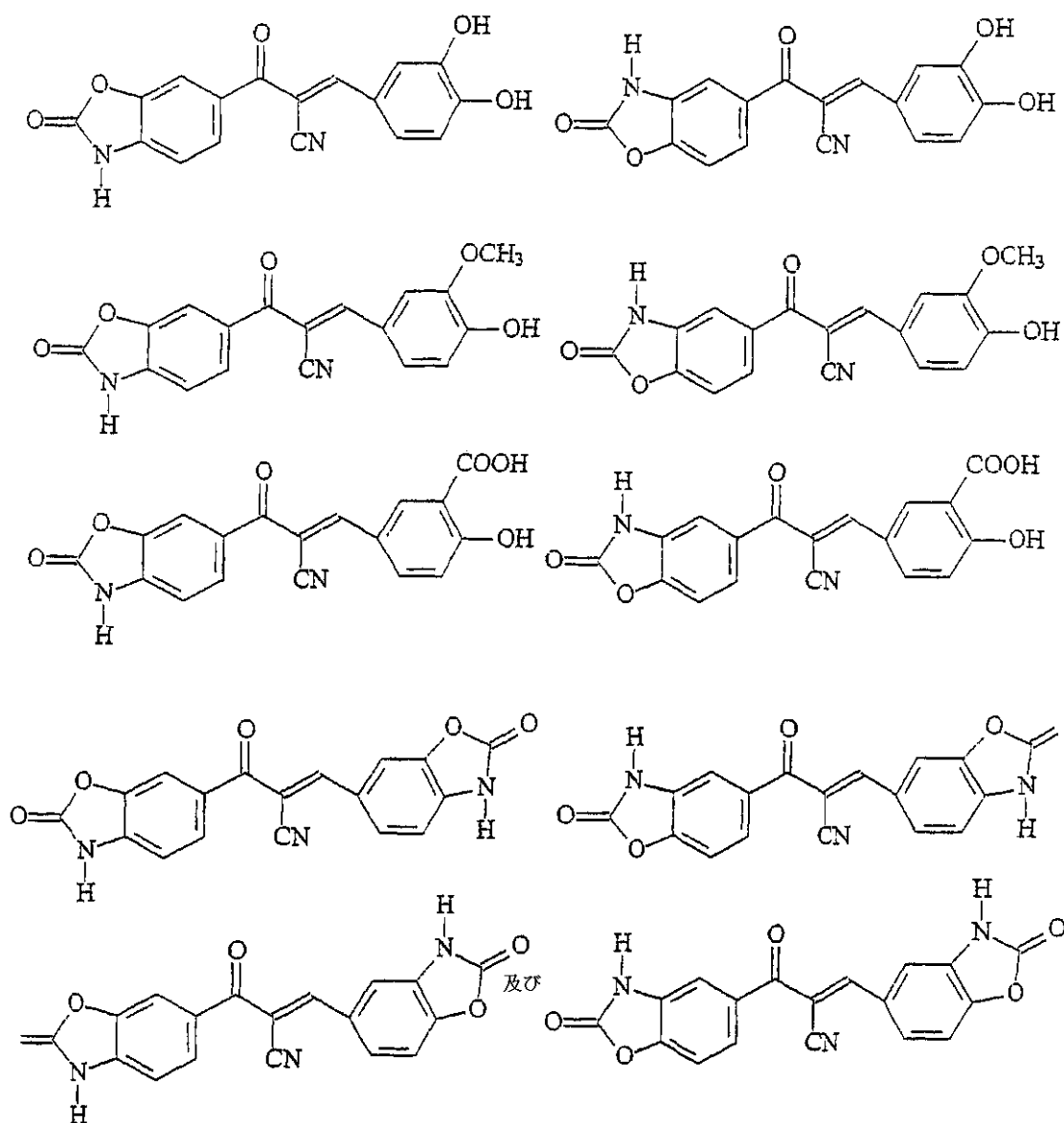
一の実施形態では、 X_1 及び Y_1 は NR_1 である。他の実施形態では、 X_1 及び Y_1 はNHである。他の実施形態では、 X_1 は NR_1 で、 Y_1 はNHである。他の実施形態では、 X_1 はNHで、 Y_1 は NR_1 である。他の実施形態では、 X_1 及び Y_1 はOである。他の実施形態では、 X_1 はOで、 Y_1 は NR_1 である。他の実施形態では、 X_1 は NR_1 で、 Y_1 はOである。他の実施形態では、 X_1 はOで、 Y_1 はNHである。他の実施形態では、 X_1 はNHで、 Y_1 はOである。

10

【0021】

本発明はさらに、

【化8】



20

30

40

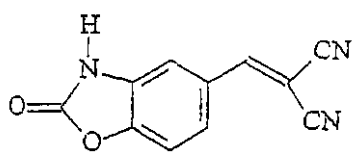
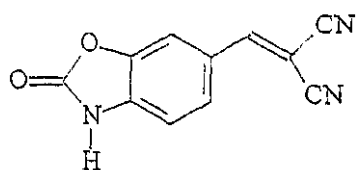
から成る群から選択される化合物を提供する。

50

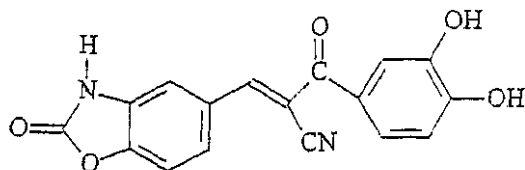
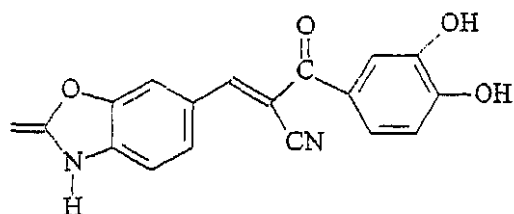
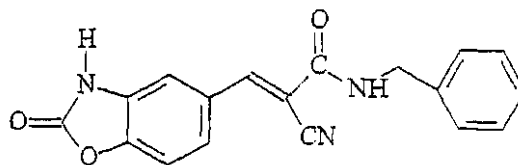
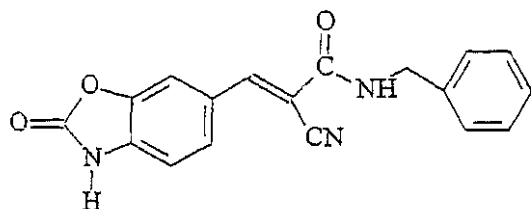
【0022】

本発明はさらに、

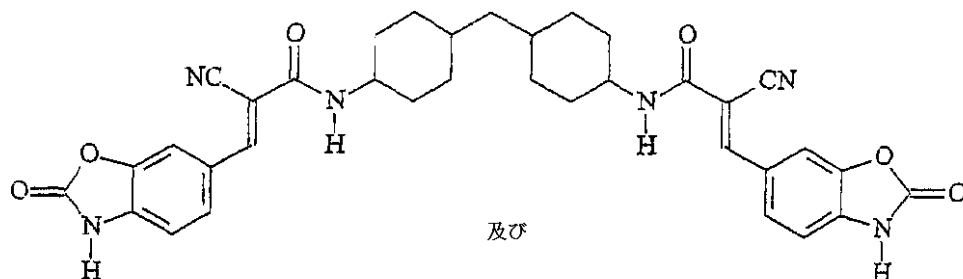
【化9】



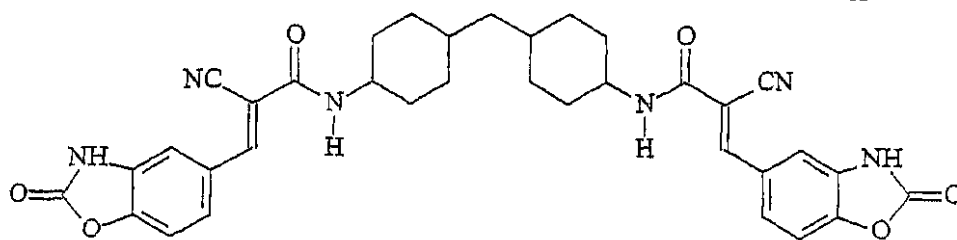
10



20



及び



30

から成る群から選択される化合物を提供する。

【0023】

40

本発明はさらに、式1～5によって表された化合物のいずれかと、薬剤として許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0024】

本発明はさらに、PTKと阻害有効量の式1～5によって表された化合物のいずれかを接触させることを含む蛋白質チロシンキナーゼ（PTK）の阻害方法を提供する。

【0025】

本発明はさらに、患者に治療有効量投与の式1～5によって表された化合物のいずれかを投与するステップを含む、患者における蛋白質チロシンキナーゼ（PTK）の阻害方法を提供する。他の実施形態では、当該方法には、患者に治療有効量投与の式1～5によって表された化合物のいずれかと、薬剤として許容される賦形剤とを含む医薬組成物を投与

50

することが含まれる。

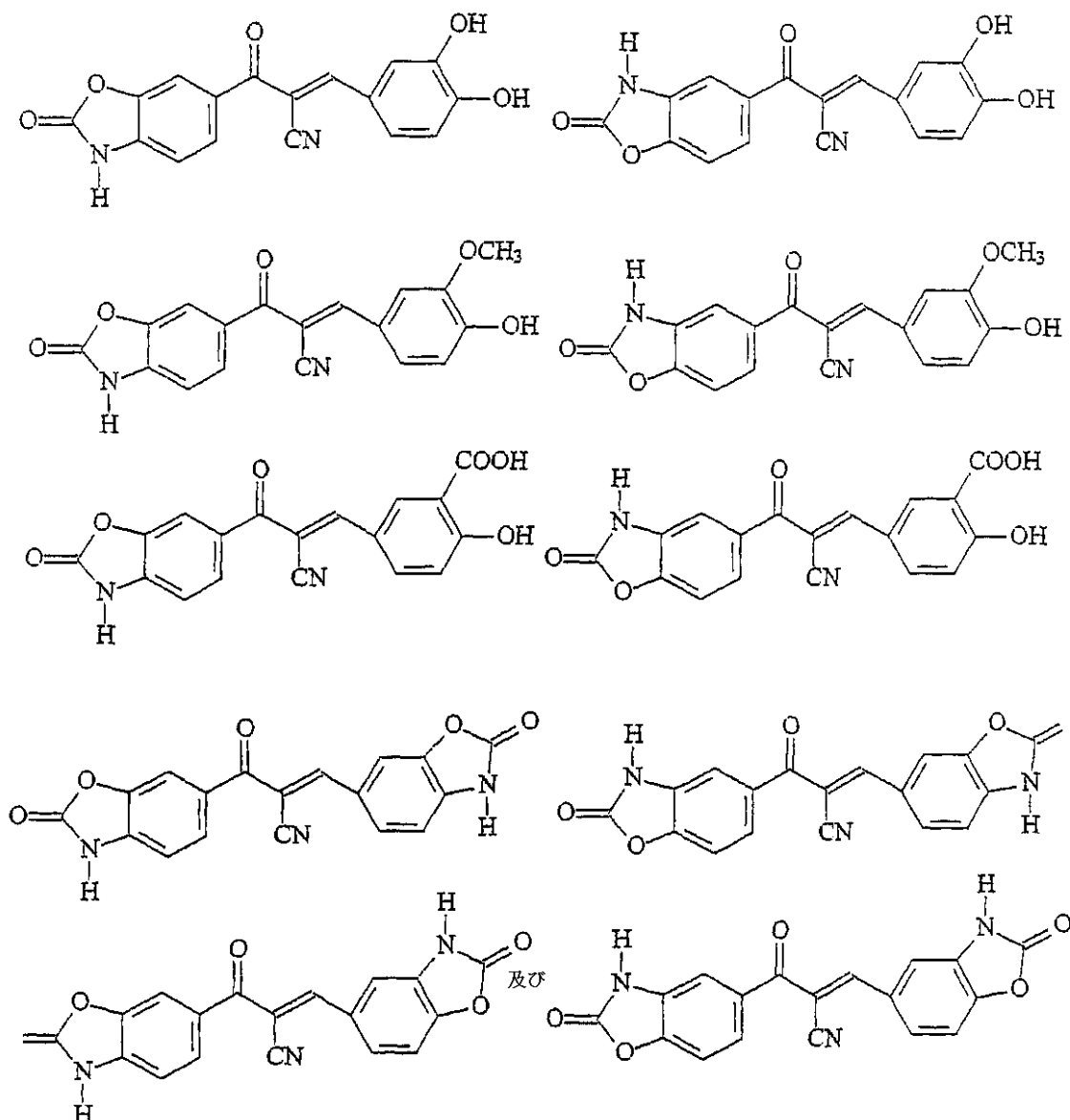
【0026】

本発明はさらに、患者に治療有効量投与の式1～5によって表された化合物のいずれかを投与するステップを含む患者における蛋白質チロシンキナーゼ（PTK）関連障害を治療又は予防する方法を提供する。他の実施形態では、この方法には、患者に治療有効量投与の式1～5によって表された化合物のいずれかと、薬剤として許容される賦形剤とを含む医薬組成物を投与することが含まれる。一の実施形態では、PTK関連障害は、細胞増殖性障害、代謝障害又は繊維性障害である。他の実施形態では、PTK関連障害は癌である。

【0027】

一の実施形態では、蛋白質チロシンキナーゼの阻害に有効な化合物は、

【化10】

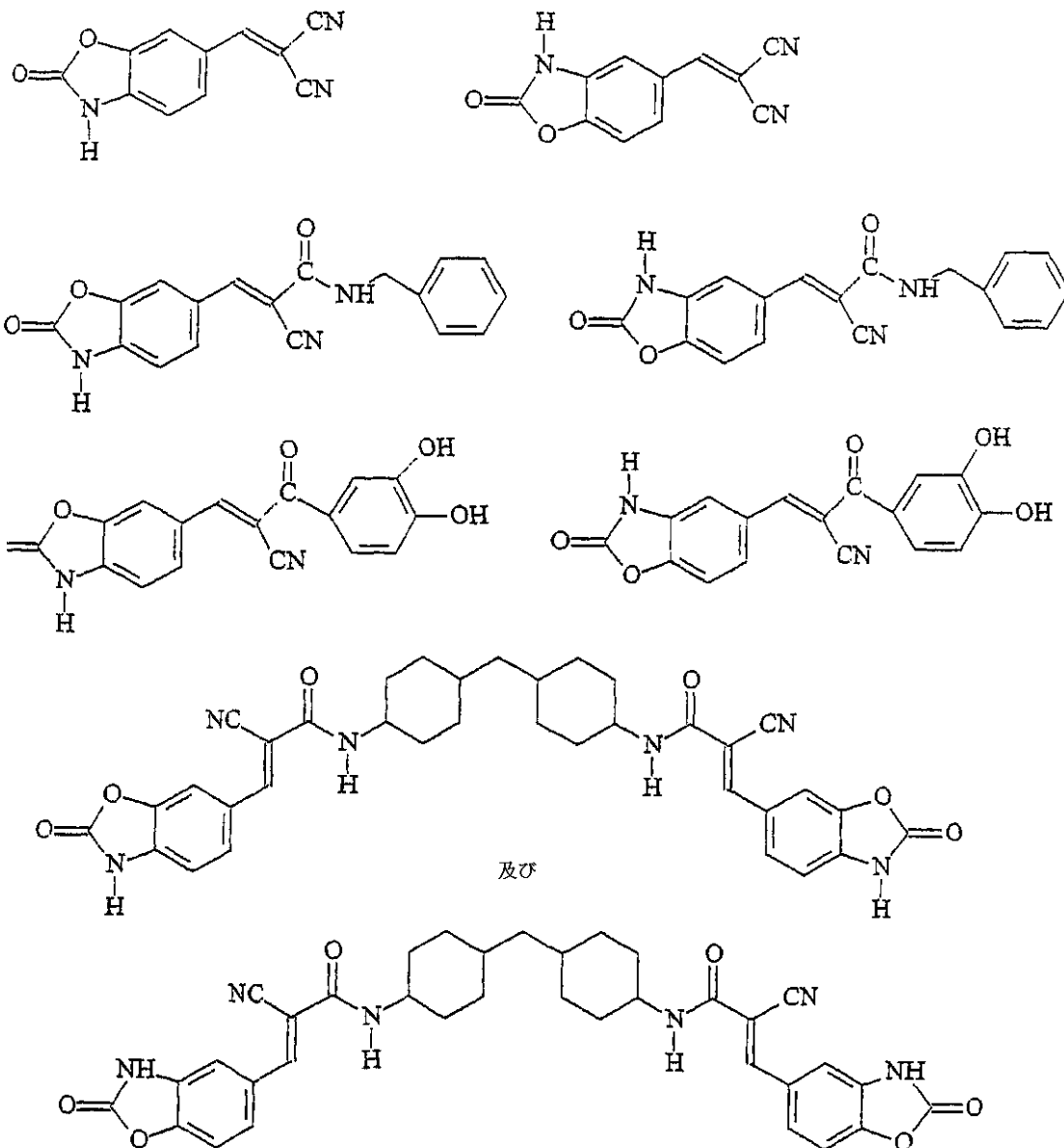


から成る群から選択される。

【0028】

他の実施形態では、蛋白質チロシンキナーゼの阻害に有効な化合物は、

【化 1 1】



から成る群から選択される。

【0029】

一の実施形態では、蛋白質チロシンキナーゼは受容体蛋白質チロシンキナーゼ（RTK）である。他の実施形態では、受容体蛋白質チロシンキナーゼは、血小板由来成長因子受容体（PDGFr）、繊維芽細胞増殖因子受容体（FGF）、肝細胞成長因子受容体（HGF r）、インシュリン受容体、インシュリン様成長因子-1受容体（IGF-1 r）、神経成長因子受容体（NGF）、血管内皮増殖因子受容体（VEGFr）、及びマクロファージコロニー刺激因子受容体（M-CSFr）から成る群から選択される。

【0030】

本発明は、添付の図面と関連させた以下の詳細な説明によってより完全に理解し、認識することができよう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0031】

本発明は、蛋白質チロシンキナーゼ（PTK）の潜在的阻害剤であるカテコール生物学的等価化合物を提供する。本発明はさらに、カテコール生物学的等価体を投与することを

含む、P T K、たとえば受容体蛋白質チロシンキナーゼ（R T K）の阻害方法を提供する。カテコール生物学的等価化合物は、P T K関連疾患状態、特に、P T Kによって媒介されるシグナリング経路の欠陥に関連した蛋白質チロシンキナーゼ関連障害の治療又は予防に有用である。

【0032】

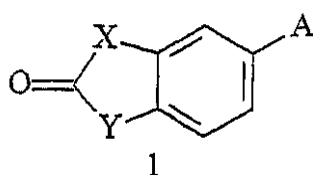
本明細書で企図されているように、本発明の化合物は、酸化感受性カテコールファーマコフォアを含む、ベンジリデンマロノニトリル化学物質種の特定のチルホスチンを模倣して設計されている。本出願人等は、驚くべきことに、ベンゾオキサゾロン部分を有するカテコールファーマコフォアを置換することによって、蛋白質チロシンキナーゼの潜在的阻害剤であることが発見されたチルホスチンのような「カテコール生物学的等価体（c a t e c h o l b i o i s o s t e r e s）」と称する新規な化合物が生じることを発見した。

10

【0033】

本発明によって提供された生物学的等価化合物は、式1の一般式によって表される。

【化12】

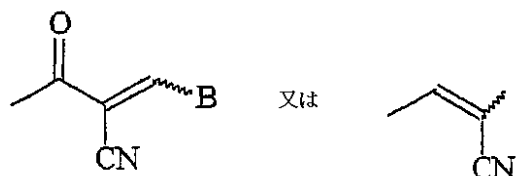


20

〔式中、X及びYは独立してNR₁又はOであり（式中、R₁はH又はアルキルである）；

Aは下記式によって表される基である〕

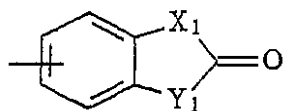
【化13】



30

〔式中、Bは非置換又は1以上のOR₂若しくはCOOR₃（式中、R₂及びR₃は独立して水素又はアルキルである）によって置換されているか、或いはBは下記式によって表される基であり、

【化14】



40

（式中、X₁及びY₁は独立してNR₁又はOであり（式中、R₁はH又はアルキルである）

DはCN、C(=O)R₄（式中、R₄は非置換又は1以上のOR₅（R₅は水素又はアルキルである）によって置換されているアルキル、アラルキル若しくはアリールである）、又はC(=O)NR₆R₇（式中、R₆及びR₇は独立して水素、又は場合によっては置換されているアルキル、アラルキル若しくはアリールである）である〕

【0034】

以下に、本開示で使用した化学基の定義をいくつか挙げる。

50

【0035】

「アルキル」基とは、直鎖、分枝鎖及び環状アルキル基を含めた飽和脂肪族炭化水素のことである。一の実施形態では、このアルキル基は1～12個の炭素を有する。他の実施形態では、このアルキル基は1～7個の炭素を有する。他の実施形態では、このアルキル基は1～6個の炭素を有する。他の実施形態では、このアルキル基は1～4個の炭素を有する。このアルキル基は、非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、アミド、アルキルアミド、ジアルキルアミド、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシル、チオ及びチオアルキルから選択される1個又は複数の基によって置換されていてもよい。

【0036】

10

「アリール」基とは、非置換であるか、或いはハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、アミド、アルキルアミド、ジアルキルアミド、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ又はチオ若しくはチオアルキルから選択される1個又は複数の基によって置換されている少なくとも1個の炭素環芳香族基又は複素環芳香族基を有する芳香族基のことである。アリール環の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、ピラニル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、ピリジニル、フラニル、チオフェニル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリルなどがある。

【0037】

「ヒドロキシ」基とは、OH基のことである。「アルコキシ」基とは、O-アルキル基のことで、アルキルは前記で定義した通りである。「チオ」基とは、-SH基のことである。「アルキルチオ」基とは、-SR基のことで、Rは前記で定義したようなアルキルである。

20

【0038】

「アミノ」基とは、-NH₂基のことである。アルキルアミノ基とは、NHR基のことで、Rは前記で定義したようなアルキルである。ジアルキルアミノ基とは、NRR'基のことで、R及びR'は前記で定義したようなアルキルである。

【0039】

「アミド」基とは、-CONH₂基のことである。アルキルアミド基とは、-CONHR基のことで、Rは前記で定義したようなアルキルである。ジアルキルアミド基とは、-CONRR'基のことで、R及びR'は前記で定義したようなアルキルである。

30

【0040】

「アラルキル」基とは、アリールに結合したアルキルのことで、アルキル及びアリールは前記で定義した通りである。アラルキル基の例は、ベンジル基である。

【0041】

本発明の生物学的等価化合物は、ここで定義したように、大きく2つの種類、すなわち、クラスI及びクラスIIに分類される。

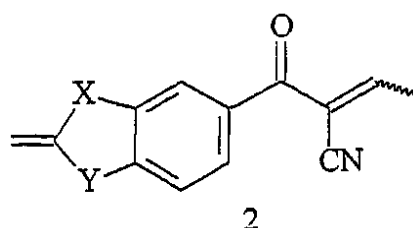
【0042】

(クラスI化合物)

クラスI化合物は式2の一般式によって表される。

40

【化15】

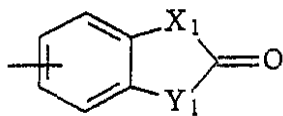


[式中、X及びYは独立してNR₁又はOであり(式中、R₁はH又はアルキルである)]

50

、Bは非置換又は1以上の OR_2 若しくは COOR_3 (R_2 及び R_3 は独立して水素又はアルキルである)によって置換されているフェニルであるか、或いはBは下式によって表される基である]

【化16】



10

〔式中、 X_1 及び Y_1 は独立して NR_1 (式中、 R_1 はH又はアルキルである)又はOである〕

【0043】

一の実施形態では、X及びYはOである。他の実施形態では、XはOで、Yは NR_1 である。他の実施形態では、XはOで、YはNHである。XがOであるクラスI化合物は、本明細書では「クラスIパラ異性体」と称する。

【0044】

一の実施形態では、X及びYは NR_1 である。他の実施形態では、X及びYはNHである。他の実施形態では、Xは NR_1 で、YはNHである。他の実施形態では、XはNHで、Yは NR_1 である。他の実施形態では、Xは NR_1 で、YはOである。他の実施形態では、XはNHで、YはOである。Xが NR_1 又はNHであるクラスI化合物は「クラスIメタ異性体」と称する。

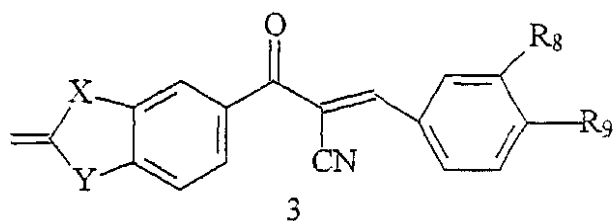
20

【0045】

一の実施形態では、クラスI化合物は式3の構造によって表され、式中、X及びYは前記で定義した通りであり、 R_8 及び R_9 は独立してヒドロキシ、アルコキシ又は COOH である。

【0046】

【化17】



30

【0047】

一の実施形態では、 R_8 及び R_9 はいずれもヒドロキシである。他の実施形態では、 R_8 はヒドロキシで、 R_9 はメトキシである。他の実施形態では、 R_8 はメトキシで、 R_9 はヒドロキシである。他の実施形態では、 R_8 は COOH で、 R_9 はヒドロキシである。他の実施形態では、 R_8 はヒドロキシで、 R_9 は COOH である。

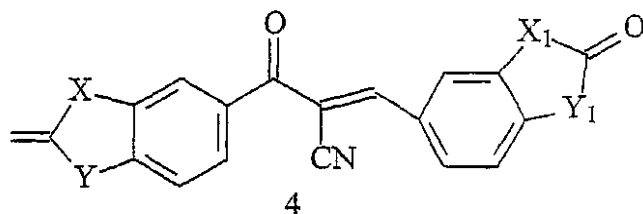
40

【0048】

他の実施形態では、クラスI化合物は式4の構造によって表される。

【0049】

【化 1 8】



【0050】

10

一の実施形態では、 X_1 及び Y_1 は NR_1 である。他の実施形態では、 X_1 及び Y_1 は NH である。他の実施形態では、 X_1 は NR_1 で、 Y_1 は NH である。他の実施形態では、 X_1 は NH であり、 Y_1 は NR_1 である。他の実施形態では、 X_1 及び Y_1 は O である。他の実施形態では、 X_1 は O で、 Y_1 は NR_1 である。他の実施形態では、 X_1 は NR_1 で、 Y_1 は O である。他の実施形態では、 X_1 は O で、 Y_1 は NH である。他の実施形態では、 X_1 は NH で、 Y_1 は O である。

【0051】

一の実施形態では、 X 、 X_1 、 Y 及び Y_1 は O である。他の実施形態では、 X 、 X_1 、 Y 及び Y_1 は NR_1 である。他の実施形態では、 X 、 X_1 、 Y 及び Y_1 は NH である。他の実施形態では、 X 及び Y は O で、 X_1 及び Y_1 は NR_1 である。他の実施形態では、 X 及び Y は O で、 X_1 及び Y_1 は NH である。他の実施形態では、 X 及び Y は NR_1 で、 X_1 及び Y_1 は O である。他の実施形態では、 X 及び Y は NH で、 X_1 及び Y_1 は O である。

20

【0052】

一の実施形態では、 X 及び X_1 は NR_1 で、 Y 及び Y_1 は O である。他の実施形態では、 X 及び X_1 は O で、 Y 及び Y_1 は NR_1 である。他の実施形態では、 X 及び Y_1 は NR_1 で、 X_1 及び Y は O である。他の実施形態では、 X 及び Y_1 は O で、 X_1 及び Y は NR_1 である。

【0053】

一の実施形態では、 X 及び X_1 は NH で、 Y 及び Y_1 は O である。他の実施形態では、 X 及び X_1 は O で、 Y 及び Y_1 は NH である。他の実施形態では、 X 及び Y_1 は NH で、 X_1 及び Y は O である。他の実施形態では、 X 及び Y_1 は O で、 X_1 及び Y は NH である。

30

【0054】

「クラス I パラ異性体」化合物は、スキーム 1 (図 1) 及び詳細な実験のセクションで説明したように合成する。「クラス I メタ異性体」化合物は、スキーム 2 (図 2) 及び詳細な実験のセクションで説明したように合成する。クラス I 化合物の例は、図 3 及び詳細な実験のセクションにある。

【0055】

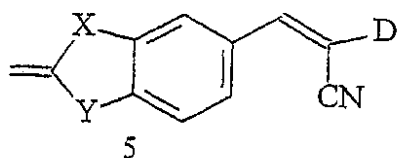
(クラス I I 化合物)

40

クラス I I 化合物は、一般式 5 によって表される。

【0056】

【化 1 9】



50

〔式中、DはCN、C(=O)R₄〔式中、R₄は非置換又は一以上のOR₅(R₅は水素又はアルキルである)によって置換されているアルキル、アラルキル若しくはアリールである〕又はC(=O)NR₆R₇(式中、R₆及びR₇は独立して水素であるか、又は場合によっては置換されているアルキル、アラルキル若しくはアリールである)である〕

【0057】

一の実施形態では、X及びYはOである。他の実施形態では、XはOで、YはNR₁である。他の実施形態では、XはOで、YはNHである。XがOであるクラスII化合物は、本明細書では「クラスIIパラ異性体」と称する。

【0058】

一の実施形態では、X及びYはNR₁である。他の実施形態では、X及びYはNHである。他の実施形態では、XはNR₁で、YはNHである。他の実施形態では、XはNHで、YはNR₁である。他の実施形態では、XはNR₁で、YはOである。他の実施形態では、XはNHで、YはOである。XがNR₁又はNHであるクラスIIは「クラスIIメタ異性体」と称する。

【0059】

一の実施形態では、DはCNである。他の実施形態では、DはC(=O)R₄であり、式中、R₄は非置換又は1個若しくは複数のOR₅(R₅は水素又はアルキルである)によって置換されているアルキル、アラルキル若しくはアリールである。一の実施形態では、R₄はフェニルである。他の実施形態では、R₄は1個のOHによって置換されているフェニルである。他の実施形態では、R₄は2個のOH基によって置換されているフェニルである。他の実施形態では、R₄は3位及び4位で2個のOH基によって置換されているフェニルである。

【0060】

一の実施形態では、C(=O)NR₆R₇であり、式中、R₆及びR₇は独立して水素であるか、又は場合によっては置換されているアルキル、アラルキル若しくはアリールである。一実施形態では、R₆は水素であり、R₇は場合によっては置換されているアルキル、アラルキル又はアリールである。他の実施形態では、R₇はアラルキルである。他の実施形態では、R₇はベンジルである。他の実施形態では、R₇はシクロヘキシルである。他の実施形態では、R₇は置換されているシクロヘキシルである。

【0061】

「クラスIIパラ異性体」化合物は、スキーム3(図4)及び詳細な実験のセクションで説明したように合成する。「クラスIIメタ異性体」化合物は、スキーム4(図5)及び詳細な実験のセクションで説明したように合成する。クラスII化合物の例は、図6及び詳細な実験のセクションにある。

【0062】

本発明は、蛋白質チロシンキナーゼの阻害に有効な化合物及び組成物を提供する。これらの化合物及び組成物は、潜在的に蛋白質チロシンキナーゼの改変された又は異常な活性、たとえば蛋白質チロシンキナーゼの増強された活性に関連した疾患の治療に有用である。本明細書で企図したように、本発明には、式1～5のカテコール生物学的異性化合物及びその異性体、薬剤として許容される塩及び水和物の使用が含まれる。さらに、本発明には、当該化合物又はその異性体、それらの薬剤として許容される塩及び水和物の混合物の使用が含まれる。当該化合物の異性体には、光学異性体、構造異性体、配座異性体及び類似体などが含まれるが、それだけには限定されない。

【0063】

一の実施形態において、本発明は蛋白質チロシンキナーゼの阻害における式1～5のいずれかの化合物の様々な光学異性体の使用を含む。本発明の化合物は少なくとも一個のキラル中心を含有し得ることは当業者に理解されよう。したがって、本発明の方法で使用した化合物は、光学活性型又はラセミ型で存在し、単離することができる。いくつかの化合物はまた、多形性を示してよい。本発明には任意のラセミ型、光学活性型、多形型、又は

10

20

30

40

50

立体異性体型又はそれらの混合物が含まれ、どの型も本明細書で定義したように蛋白質チロシンキナーゼ関連障害の治療に有用な特性を有する。一の実施形態において、本発明の化合物は純粋な(R)異性体である。他の実施形態では、本発明の化合物は純粋な(S)異性体である。他の実施形態では、本発明の化合物は(R)及び(S)異性体の混合物である。他の実施形態では、本発明の化合物は等量の(R)及び(S)異性体を含むラセミ混合物である。(たとえば、再結晶化技術によるラセミ型の分割、光学活性開始物質からの合成、キラル合成によって、又はキラル固定相を使用したクロマトグラフィ分離による)光学活性型の調製方法は当業界では周知である。

【0064】

一の実施形態において、本発明は本発明のカテコール生物学的等価化合物の様々な構造異性体の使用を含む。本発明の化合物が(Z)又は(E)異性体として存在し得ることは当業者には理解されよう。本発明には、本明細書で定義した純粋な(Z)及び(E)異性体化合物及びそれらの混合物が含まれる。

【0065】

本発明には、有機酸及び無機酸、たとえば、クエン酸及び塩酸によるアミノ置換化合物の薬剤として許容される塩が含まれる。本発明にはまた、本明細書で説明した化合物のアミノ置換基のN-オキシドが含まれる。薬剤として許容される塩はまた、フェノール化合物を無機塩基、たとえば、水酸化ナトリウムで処理することによって調製することができる。また、フェノール化合物のエステルは、脂肪族及び芳香族カルボン酸、たとえば、酢酸及び安息香酸エステルで生成することができる。

【0066】

薬で使用するためには、化合物の塩は薬剤として許容される塩である。薬剤として許容される塩には、遊離アミノ基と塩酸若しくはリン酸などの無機酸又は酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸などの有機酸との反応によって生成した酸付加塩が含まれる。しかし、その他の塩を本発明による化合物又はそれらの薬剤として許容される塩の調製に使用してよい。本発明の化合物の適切な薬剤として許容される塩には、たとえば、本発明による化合物の溶液と薬剤として許容される酸、たとえば、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸又はリン酸の溶液とを混合することによって形成することができる酸付加塩が含まれる。遊離カルボキシル基から形成される塩もまた、たとえば、水酸化ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム又は鉄などの無機塩基及びイソプロピルアミン、トリメチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどの有機塩基から得ることができる。

【0067】

本発明にはさらに、式1~5のいずれかのカテコール生物学的等価化合物の誘導体が含まれる。「誘導体」という用語には、エーテル誘導体、酸誘導体、アミド誘導体、酸誘導体、エステル誘導体などが含まれるがそれだけに限定はされない。さらに、本発明には本明細書で定義した化合物の水和物が含まれる。「水和物」という用語には、半水合物、一水合物、二水合物、三水合物などが含まれるが、それだけに限定されない。

【0068】

本発明はさらに、式1~5によって表される化合物のいずれかと、薬剤として許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0069】

本明細書で「医薬組成物」とは、適切な希釈剤、保存剤、可溶化剤、乳化剤、補助剤及び/又は担体と一緒にした治療有効量の本発明の化合物を意味する。本明細書で「治療有効量」とは、所与の条件及び投与計画で治療効果をもたらす量のことである。このような組成物は、液体製剤又は凍結乾燥製剤又はその他の乾燥製剤であり、様々な緩衝物(たとえば、Tris-HCl、酢酸塩、リン酸塩)、pH及びイオン強度の希釈剤、表面への吸着を防ぐためのアルブミン又はゼラチンなどの添加物、界面活性剤(たとえば、Tween 20、Tween 80、Pluronic F68、胆汁酸塩)、可溶化剤(たと

10

20

30

40

50

ば、グリセロール、ポリエチレングリセロール）、抗酸化剤（たとえば、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム）、保存剤（たとえば、チメロサル、ベンジルアルコール、パラベン）、充填物質又は張性改変剤（たとえば、乳糖、マンニトール）、ポリエチレングリコールなどのポリマーの蛋白質への共有結合、金属イオンとの複合体化、或いはこのような物質のポリ乳酸、ポリグリコール酸、ヒドロゲルなどのポリマー化合物の粒子調製物の内部若しくは上部、又はリポソーム、マイクロエマルジョン、ミセル、単層若しくは多層小胞、赤血球影又はスフェロプラスト上部への取り込みが含まれる。このような組成物は、物理的状态、溶解性、安定性、*in vivo*放出速度及び*in vivo*クリアランス速度に影響を及ぼすだろう。制御又は持続放出組成物には、親油性デポー（たとえば、脂肪酸、ワックス、油）に入れた製剤が含まれる。

10

【0070】

また、本発明には、ポリマー（たとえば、ポロキサマー又はポロキサミン）でコーティングされた粒子組成物が含まれる。本発明の組成物のその他の実施形態には、粒子形態、保護コーティング、プロテアーゼ阻害剤又は非経口、肺、鼻及び経口を含む様々な投与経路用の透過促進剤が組み入れられる。一の実施形態では、医薬組成物は、非経口的、側癌的、経筋肉的、経皮的、筋肉内、静脈内、皮内、皮下、腹腔内、心室内、頭蓋内又は腫瘍内に投与される。

【0071】

さらに、本明細書で使用される「薬剤として許容される担体」は当業者には周知であり、0.01～0.1 M、好ましくは0.05 Mのリン酸緩衝液又は0.8%生理食塩水が含まれるが、それだけに限定されない。さらに、このような薬剤として許容される担体は、水性又は非水性溶液、懸濁液及びエマルジョンであってよい。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油などの植物性油、及びオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルである。水性担体には、水、アルコール性／水性溶液、エマルジョン又は懸濁液が含まれ、生理食塩水及び緩衝媒体が含まれる。

20

【0072】

非経口用媒体には、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸リンゲル液又は固定油が含まれる。静脈内用媒体には、液体及び栄養素補充剤、リンゲルデキストロースをベースにしたものなどの電解質補充剤などが含まれる。保存剤及びその他の添加物、たとえば、抗菌剤、抗酸化剤、コレート剤（*co-l-lating agent*）、不活性ガスなども、存在させることができる。

30

【0073】

制御又は持続放出組成物には、親油性デポー（たとえば、脂肪酸、ワックス、油）に入れた製剤が含まれる。また、本発明には、ポリマー（たとえば、ポロキサマー又はポロキサミン）でコーティングされた粒子組成物及び組織特異的受容体、リガンド又は抗原に特異的な抗体に結合した化合物又は組織特異的受容体のリガンドに結合した化合物が含まれる。

【0074】

本発明の組成物のその他の実施形態には、粒子形態、保護コーティング、プロテアーゼ阻害剤又は非経口、肺、鼻及び経口を含む様々な投与経路用の透過促進剤が組み込まれる。

40

【0075】

ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールとのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン又はポリプロリンなどの水溶性ポリマーの共有結合によって改変された化合物は、対応する非改変化合物よりも静脈内注射後の血液中における半減期が実質的に長いことが知られている（*Abuchowski et al.*、1981、*Newmark et al.*、1982、及び*Katre et al.*、1987）。このような改変によってまた、水溶液中における化合物の溶解度を増加させ、凝集をなくし、化合物の物理的及び化学的安定性を高め、化合物の免疫原性及び反応性を大幅に低下させること

50

が可能である。結果として、*in vivo*で所望される生物学的活性は、このようなポリマー化合物付加物を非改変化合物よりも少ない頻度で、又は低用量で投与することによって実現することができる。

【0076】

さらに他の実施形態では、医薬組成物は制御放出系によって送達することができる。たとえば、この薬剤は、静脈内注入、埋込み型浸透圧ポンプ、経皮パッチ、リポソーム、又はその他の投与様式を使用して投与することができる。一の実施形態では、ポンプを使用することが可能である（前述の *Langer, Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987)、*Buchwald et al., Surgery* 88:507 (1980)、*Saudek et al., N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989) を参照のこと）。他の実施形態では、重合材料を使用することができる。さらに他の実施形態では、制御放出系を治療標的、すなわち、脳に近接して配置することができるため、必要とされる用量は全身用量のほんの一部である（たとえば、前述の *Goodson, Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115~138 (1984) を参照のこと）。好ましくは、制御放出装置は、対象の免疫が不適切に活性化した部位又は腫瘍に近接して導入する。その他の制御放出系は、*Langer* の総説に述べられている（*Science* 249:1527~1533 (1990)）。

10

【0077】

医薬調製物は、1種又は複数の式1~5の化合物のみを含むものでも、又はさらに薬剤として許容される担体を含むものでもよく、錠剤、粉末、カプセル剤、ペレット、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、エマルジョン、ジェル、クリーム、又は肛門座剤及び尿道座剤を含めた座剤などの固形剤又は液剤とすることができる。薬剤として許容される担体には、ガム、澱粉、糖、セルロース性物質、及びそれらの混合物が含まれる。選択的アンドロゲン受容体修飾物質を含有する医薬調製物は、たとえば、ペレットの皮下埋込みによって対象に投与することができ、他の実施形態では、このペレットによって選択的アンドロゲン受容体修飾物質の長期間にわたる制御放出がもたらされる。この調製物はまた、液体調製物の静脈内、動脈内、又は筋肉内注射、液体調製物又は固形調製物の経口投与、又は局所適用によって投与することができる。投与はまた、肛門座剤又は尿路座剤を使用することによって実施することができる。

20

30

【0078】

本発明の医薬調製物は、公知の溶解、混合、粒状化又は錠剤形成方法によって調製することができる。経口投与のためには、選択的アンドロゲン受容体修飾物質又は塩、エステル、*N*-オキシドなどのそれらの生理学的に許容される誘導体を、この目的のために慣用となっている媒体、安定化剤、又は不活性希釈剤などの添加物と混合し、通常の方法によって錠剤、コーティング錠剤、硬ゲル又は軟ゲルカプセル、水性、アルコール性又は油性溶液などの適切な投与形態に変換する。適切な不活性媒体の例は、アカシア、コーンスターチ、ゼラチンなどの結合剤、又はコーンスターチ、馬鈴薯澱粉、アルギン酸などの崩壊剤、又はステアリン酸又はステアリン酸マグネシウムなどの潤沢剤と一緒にした乳糖、スクロース、又はコーンスターチなどの通常の錠剤基剤である。

40

【0079】

適切な油性媒体又は溶媒の例は、ヒマワリ油若しくは魚肝油などの植物油又は動物油である。調製物は、乾燥顆粒にも湿潤顆粒にも形成することができる。非経口投与（皮下、静脈内、動脈内又は筋肉内注射）用には、本発明の化合物又は塩、水和物などの生理学的に許容される誘導体を、所望するならば、この目的のために通常となっており、適切な物質、たとえば、可溶化剤又はその他の補助剤と一緒に、溶液、懸濁液、又はエマルジョンに変換する。界面活性剤及びその他の薬剤として許容される補助剤を加えた、又は加えない水及び油などの無菌液が例である。油の実例は、石油、動物、植物のもの、合成物、たとえば、ピーナツ油、大豆油又は鉱油である。一般的に、水、生理食塩水、水性デキストロース及び関連糖溶液、及びプロピレングリコール又はポリエチレングリコールなどのグ

50

リコールが、特に注射溶液用に好ましい液体担体である。

【0080】

活性成分を含有する医薬組成物の調製は、当業界でよく理解されている。一般的に、このような組成物は、鼻咽頭に送達させるポリペプチドのエアロゾルとして、又は注射液として、溶液又は懸濁液のいずれかで調製するが、注射前に溶液又は懸濁液にするために適した固形剤として調製することもまたできる。調製物はまた、乳化することができる。活性治療成分は、薬剤として許容され、活性成分と適合する添加物と混合することが多い。適切な添加物は、たとえば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなど及びそれらの組み合わせである。

【0081】

さらに、所望するならば、組成物は湿潤剤又は乳化剤などの補助物質、活性成分の効果を高めるpH緩衝剤を微量含有することができる。

【0082】

活性成分は、中性化された薬剤として許容される塩の形態として組成物に調合することができる。薬剤として許容される塩には、たとえば、塩酸若しくはリン酸などの無機酸、又は酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸などの有機酸で形成される（ポリペプチド又は抗体分子の遊離アミノ基と一緒に形成した）酸付加塩が含まれる。遊離カルボキシル基から形成される塩はまた、たとえば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、又は水酸化鉄などの無機塩基及びイソプロピルアミン、トリメチルアミン、2-エチルアミノエタノール、ヒスチジン、プロカインなどの有機塩基から得ることができる。

【0083】

クリーム、ジェル、滴剤などを使用して体表面に局所投与するために、本発明の化合物又は塩、水和物などの生理学的に許容されるそれらの誘導体は、医薬担体を有する、又は有さない生理学的に許容される希釈剤に溶かした溶液、懸濁液、又はエマルジョンとして調製する。

【0084】

他の実施形態では、活性化合物は媒体、特にリポソームに入れて送達することができる（Langer, Science 249:1527~1533 (1990)、Treat et al. 参照、「感染疾患及び癌の治療におけるリポソーム（Liposome and Cancer）」Lopez-Berestein and Fidler（著）、Liss, New York, pp. 353~365 (1989) 参照、Lopez-Berestein、同書、pp. 317~327、一般的に同書を参照）。

【0085】

本発明はさらに、蛋白質チロシンキナーゼ（PTK）と有効阻害量の式1~5のいずれかによって表される化合物とを接触させることを含むPTKの阻害方法を提供する。

【0086】

本発明はさらに、治療有効量の式1~5によって表される化合物のいずれかを対象に投与するステップを含む対象における蛋白質チロシンキナーゼ（PTK）の治療又は防御方法を提供する。他の実施形態では、この方法には治療有効量の式1~5によって表される化合物のいずれか及び薬剤として許容される賦形剤を含む医薬組成物を対象に投与することが含まれる。

【0087】

本発明はさらに、治療有効量の式1~5によって表される化合物のいずれかを対象に投与するステップを含む患者における蛋白質チロシンキナーゼ（PTK）関連障害の抑制方法を提供する。他の実施形態では、この方法には、治療有効量の式1~5によって表される化合物のいずれか及び薬剤として許容される賦形剤を含む医薬組成物を対象に投与することが含まれる。

【0088】

10

20

30

40

50

「蛋白質チロシンキナーゼ (PTK)」とは、基質蛋白質のチロシン残基の側鎖に ATP の γ -リン酸基を移す酵素ファミリーに属する蛋白質である。PTKは、シグナル伝達及び増殖調節を含めた様々な重要な細胞プロセスに関与している。本明細書で蛋白質チロシンキナーゼとは、受容体チロシンキナーゼ (RTK) 及び細胞チロシンキナーゼ (CTK 又は非受容体チロシンキナーゼ) を意味する。したがって、本発明の化合物は、受容体と非受容体蛋白質チロシンキナーゼの両方の阻害に有効である。

【0089】

細胞チロシンキナーゼ (CTK 又は非受容体チロシンキナーゼ) は、核へのシグナル伝達を含む細胞内のシグナル伝達に参加する細胞内蛋白質である。CTKの例は、Srcファミリーの腫瘍性蛋白質である。受容体チロシンキナーゼ (RTK) は、膜貫通シグナル伝達経路に関与する膜貫通蛋白質である。いくつかの受容体チロシンキナーゼの主要な生物活性は、細胞成長及び増殖の促進であるが、その他の受容体チロシンキナーゼは増殖停止及び分化促進に関与する。RTKには、血小板由来成長因子 (PDGF)、繊維芽細胞増殖因子 (FGF)、肝細胞成長因子 (HGF)、インシュリン、インシュリン様成長因子-1 (IGF-1)、神経成長因子 (NGF)、血管内皮増殖因子 (VEGF)、及びマクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) の受容体が含まれる。

【0090】

本明細書で「蛋白質チロシンキナーゼ関連障害」という用語は、異常な、又は改変された PTK 活性を特徴とする障害のことである。異常な、又は改変された活性とはさらに、(i) 通常 PTK を発現しない細胞における PTK の過剰発現、(ii) 望ましくない細胞増殖、分化及び／又は成長を導く PTK 発現増加、又は (iii) 細胞増殖、分化及び／又は成長の望ましくない低下を導く PTK 発現低下を意味する。PTK の過剰発現とは、特定の PTK をコードする遺伝子の増幅か、或いは細胞増殖、分化及び／又は成長と相関することがある PTK 活性レベルの生成のいずれかを意味する。過剰発現はまた、リガンド結合に関与する PTK 断片の欠失などの変異の結果としてのリガンド非依存性、又は構造的な活性の結果であることがある。

【0091】

したがって、一の実施形態では、本発明は、蛋白質チロシンキナーゼの酵素活性に影響を及ぼし、それによってこのような蛋白質によって媒介されるシグナル伝達経路を妨害することによって、PTK 活性シグナル伝達を改変するカテコール生物学的等価体含有製剤に係る。

【0092】

蛋白質チロシンキナーゼ関連障害の例は、細胞増殖障害、代謝障害又は繊維性障害である。

【0093】

蛋白質チロシンキナーゼによって媒介される細胞増殖障害の例は、癌、血管増殖障害、及びメサングウム細胞増殖障害である。

【0094】

癌は、細胞集団が、様々な程度で、増殖及び分化を制御する正常な制御機構に反応しなくなった障害である。癌とは、異なる部位への転移を含めた様々な種類の悪性新生物及び腫瘍のことである。式 1～5 のカテコール生物学的等価化合物によって治療できる癌の非限定的例は、PTK 活性の変更を示す脳、卵巣、大腸、前立腺、腎臓、膀胱、乳房、肺、口腔及び皮膚の癌である。本発明の化合物が治療又は予防に有効な癌の特定例は、腺癌、副腎腫瘍、エナメル上皮腫、未分化腫瘍、甲状腺細胞の未分化癌、血管線維腫、血管腫、血管肉腫、アブドーマ腫、嗜銀腫、男性胚腫、腹水腫瘍細胞、腹水腫瘍、星状芽細胞腫、星状細胞腫、血管拡張性失調症、心房粘液腫、基底細胞腫、良性腫瘍、骨癌、骨腫瘍、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、パーキットリンパ腫、癌腫、小脳星細胞腫、子宮頸癌、老年性血管腫、胆管癌、胆管腫、軟骨芽細胞腫、軟骨腫、軟骨肉腫、絨毛芽腫、絨毛上皮腫、大腸癌、一般的急性リンパ芽球性白血病、頭蓋咽頭腫、膀胱癌、嚢胞性線維腫 (cyst of fibroma)、嚢腫、細胞腫、腺管上皮内癌、導管性乳頭癌、分化胚細胞腫、脳腫

瘍、子宮内膜癌、内皮細胞腫、上皮細胞腫、上皮腫、赤白血病、ユーイング肉腫、結節外リンパ腫、ネコ肉腫、線維腺腫、線維肉腫、甲状腺濾胞状癌、神経細胞神経膠腫、ガストリノーマ、多形神経膠芽腫、グリオーム、神経膠腫、性腺芽細胞腫、血管芽細胞腫、血管内皮芽細胞腫、血管内皮細胞腫、血管外皮細胞腫、血管リンパ管腫、血球芽細胞腫、血球細胞腫、毛様細胞性白血球、過誤腫、肝臓癌、肝細胞癌、肝細胞腫、組織腫、ホジキン病、副腎腫、湿潤性癌、湿潤性導管細胞癌、インスリノーマ、若年性血管線維腫、カポシ肉腫、腎腫瘍、大細胞リンパ腫、白血球、慢性白血球、急性白血球、脂肪腫、肝臓癌、肝臓転移癌、リュッケ癌、リンパ腺腫、リンパ管腫、リンパ性白血球、リンパ球性リンパ腫、リンパ細胞腫、リンパ浮腫、リンパ腫、肺癌、悪性中皮腫、悪性奇形腫、肥満細胞腫、髓芽細胞腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、転移癌、モートン神経腫、多発性骨髄腫、骨髄芽細胞腫、骨髄性白血球、骨髄脂肪腫、骨髄腫、筋芽細胞腫、粘液腫、上咽頭癌、腎芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経線維腫症、神経膠腫、神経腫、非ホジキンリンパ腫、乏突起神経膠腫、視神経膠腫、骨軟骨腫、骨原性肉腫、骨肉腫、卵巣癌、乳頭のページェット病、パネコースト腫瘍、膵臓癌、クロム親和性細胞腫、褐色細胞腫、プラズマ細胞腫、原発性脳腫瘍、胎児転位腫、プロラクチノーマ、腎細胞癌、網膜芽腫、横紋筋肉腫、横紋肉腫、固形腫瘍、肉腫、続発性腫瘍、精上皮腫、皮膚癌、小細胞癌、扁平上皮癌、strawberry haemangioma、T細胞リンパ腫、奇形腫、睾丸癌、胸腺癌、栄養膜腫瘍、腫瘍形成、前庭シュワン細胞腫、ウィルムス腫瘍、又はそれらの組み合わせである。

10

【0095】

20

血管増殖障害とは、一般的に血管の異常増殖をもたらす血管形成及び脈管形成の障害である。血管の形成及び拡散、又は脈管形成及び血管形成はそれぞれ、胚発生、黄体形成、創傷治癒及び器官再生などの様々な生理学的プロセスにおいて重要な役割を果たし、癌発生において極めて重要な役割を果たす。血管増殖障害のその他の例には、関節炎及び糖尿病性網膜症などの眼疾患が含まれる。その他の例は、再狭窄、網膜症及びアテローム性動脈硬化である。

【0096】

メサングウム細胞増殖障害とは、メサングウム細胞の異常増殖によってもたらされた障害のことである。メサングウム増殖性障害には、腎炎、糖尿病性腎障害、悪性腎硬化症、血栓性微小血管症、移植拒絶反応及び糸球体症などの様々なヒト腎疾患が含まれる。これに関して、PDGFRはメサングウム細胞の維持に関係していた。

30

【0097】

異常なPTK活性に関連する代謝障害には、乾癬、糖尿病、創傷治癒、炎症及び神経変性疾患が含まれる。たとえば、EGFRは、角膜及び真皮の創傷治癒に適用がある。インシュリンR及びIGR-1R受容体の欠陥は、二型糖尿病に現れた。

【0098】

繊維性障害とは、細胞外マトリックスの異常形成を意味する。繊維性障害の例には、肝硬変及びメサングウム細胞増殖障害が含まれる。肝硬変は、肝臓瘢痕形成を生じる細胞外マトリックス構成要素が増殖することが特徴である。

【0099】

40

本明細書で「治療する」という用語は、疾患の進行を阻止し、阻害し、減速させ、逆転させて、疾患の臨床症状を改善するか、又は疾患の臨床症状の出現を防御することを意味する。「防御する」という用語は、本明細書では、第一に、対象が障害又は疾患に罹患するのを防ぐこととして定義される。

【0100】

本明細書では、「投与する」という用語は、チルホスチンがチロシンキナーゼの触媒活性に影響を及ぼすことができるような方法で、直接的に、すなわち、キナーゼ自体と接触させることによって、又は間接的に、すなわち、酵素の触媒活性が依存する他の分子と接触させることによって、本発明のカテコール生物学的等価化合物と標的蛋白質チロシンキナーゼとを一緒の状態にする方法を意味する。本明細書において投与は、in vitro

50

oで、すなわち、試験管内で、又は *in vivo* で、すなわち、生きた生物、たとえば、ヒトの細胞又は組織内で、実施することができる。一の実施形態において、本発明は、本発明の化合物を対象に投与することを含む。

【0101】

本明細書では、「接触する」という用語は、前記で定義したような *in vivo* 条件下又は *in vitro* 条件下で、蛋白質チロシンキナーゼ及び本明細書で定義した化合物を接触させることを意味する。

【0102】

「治療有効量」という用語は、治療する1種又は複数の障害の症状をある程度まで軽減する、投与化合物の量を意味する。本明細書で記載したカテコール生物学的等価体の治療有効投与量は、最初に細胞培養及び／又は動物モデルから推定することができる。投与量は、動物モデルで計画することができ、この用量を使用して、より正確にヒトにおける有用な投与量を決定することができる。

10

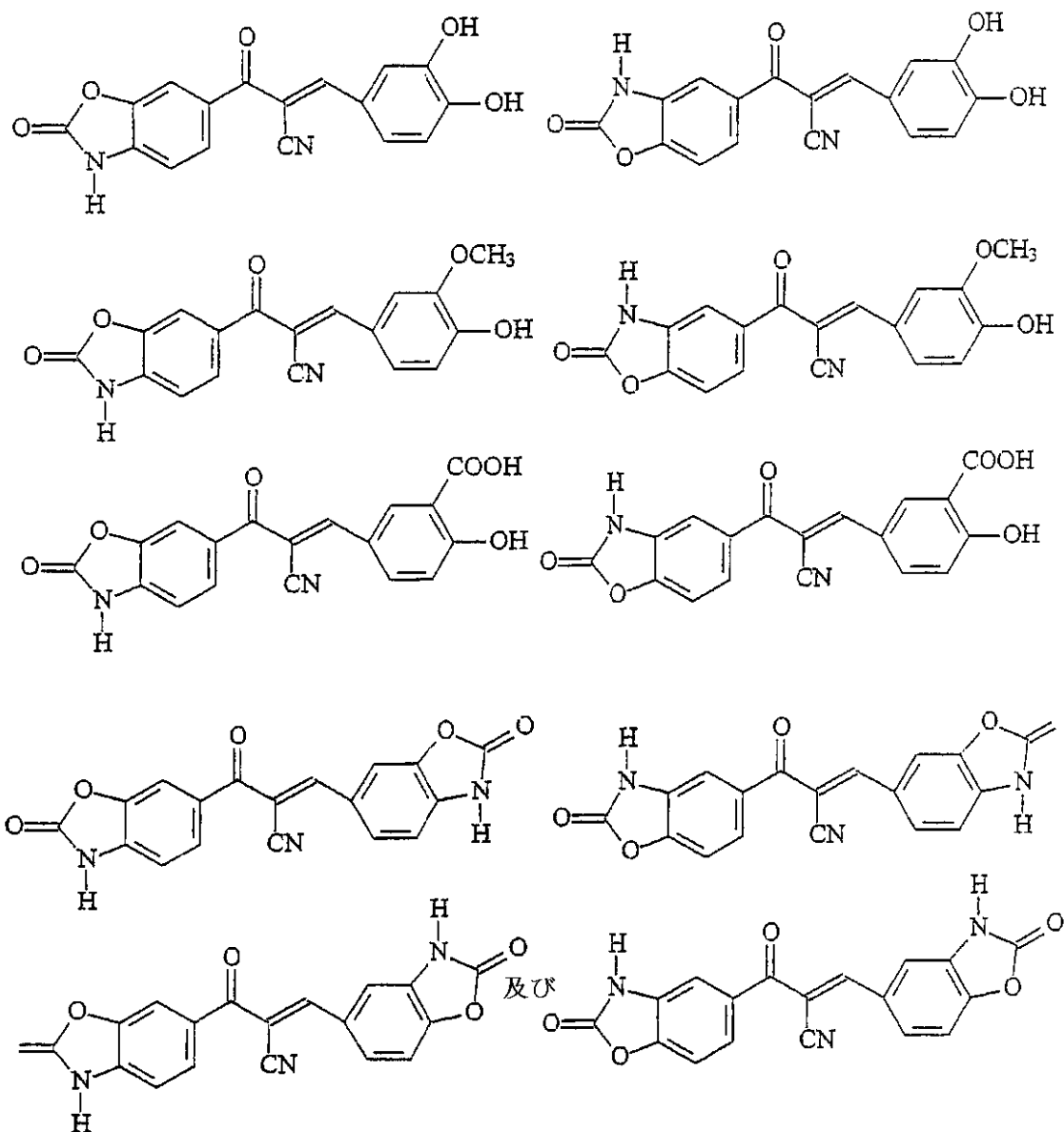
【0103】

「効果的な阻害量」という用語は、蛋白質チロシンキナーゼに結合してある程度まで阻害する投与化合物の量を意味する。

【0104】

一の実施形態において、PTK及びPTK関連細胞増殖障害の抑制に有用な化合物は、

【化 2 0】

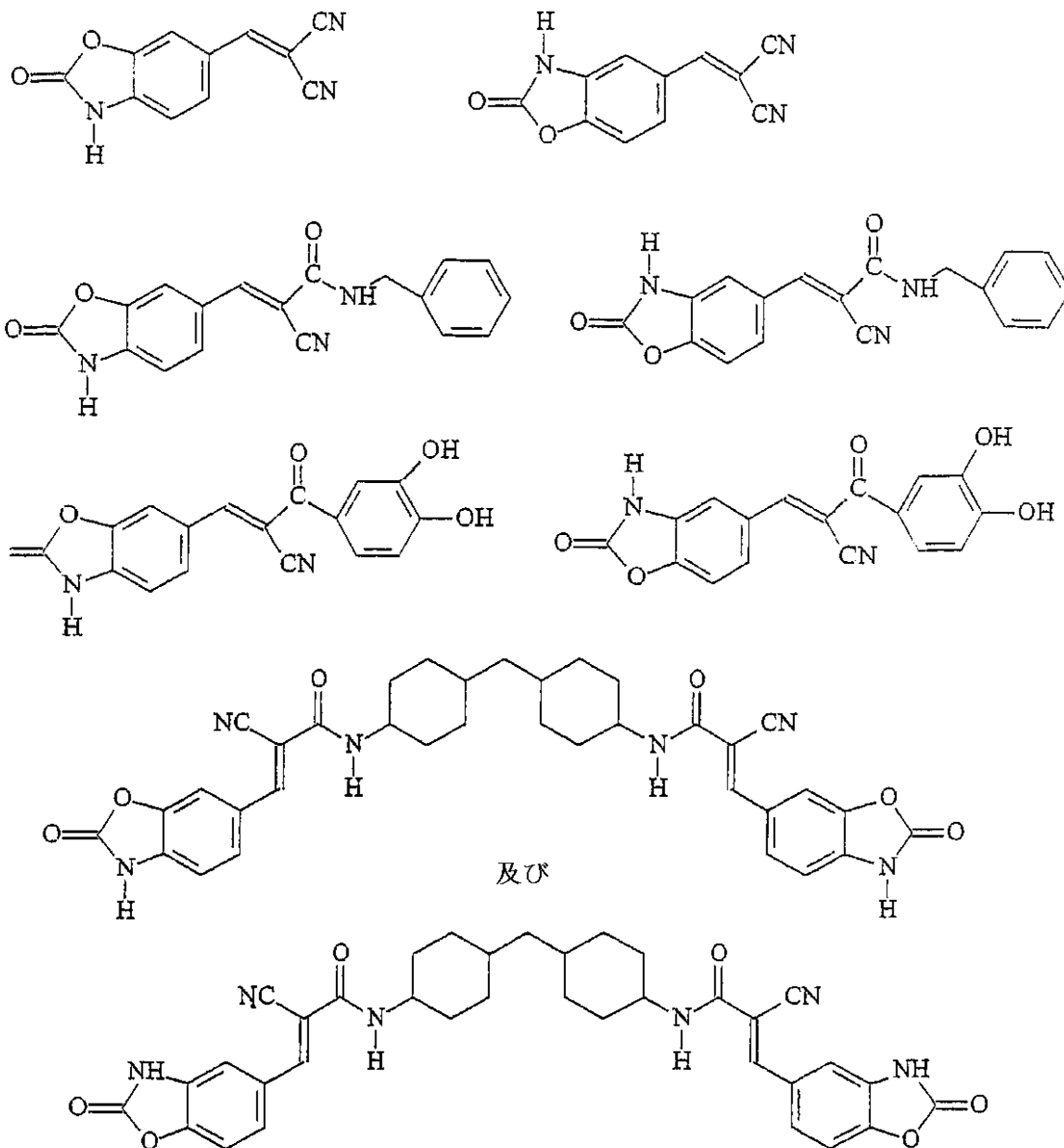


から成る群から選択される。

【0105】

他の実施形態において、PTK及びPTK関連細胞増殖障害の抑制に有用な化合物は、

【化 2 1】



から成る群から選択される。

【0106】

一の実施形態では、蛋白質チロシンキナーゼは、受容体蛋白質チロシンキナーゼ（RTK）である。他の実施形態では、この受容体蛋白質チロシンキナーゼは、血小板由来成長因子受容体（PDGFr）、繊維芽細胞増殖因子受容体（FGF）、肝細胞成長因子受容体（HGF r）、インシュリン受容体、インシュリン様成長因子-1受容体（IGF-1 r）、神経成長因子受容体（NGF）、血管内皮増殖因子受容体（VEGFr）、及びマクロファージコロニー刺激因子受容体（M-CSFr）から成る群から選択される。

40

【0107】

以下の例は、本発明の好ましい実施形態をより完全に例示するために示す。しかし、これらは決して本発明の広い範囲を限定するものではない。

（実験の詳細）

【実施例1】

【0108】

50

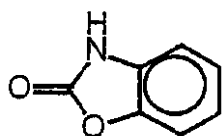
カテコール生物学的等価体ークラス Iーパラ異性体の調製

クラス I カテコール生物学的等価体のパラ異性体は、スキーム 1（図 1）によって調製した。

【0109】

【化22】

AGL 2232



10

【0110】

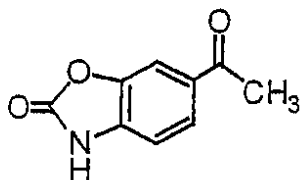
水 50 ml 及びエタノール 50 ml に溶かしたフェニレンジアミン、11 g、0.19 M、及び重炭酸ナトリウム 8.4 g を室温で 0.5 時間攪拌した。15.6 ClCOOPh を小分けして添加して、その後 NaOH 4 g を添加した。5 分後、水 50 ml に溶かした HCl 15 ml を添加した。ペースト状の沈殿を濾過して、乾燥すると、淡褐色の固形物、8.5 g が得られた（収率 62%、mp - 125°）。NMR CDCl₃ δ 7.23 ~ 7.09 (4H, m)。

【0111】

【化23】

20

GB 7



Mol. Wt.: 177.16

30

【0112】

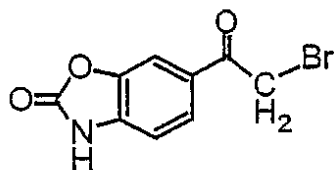
AG 2232（ベンゾオキサゾロン） 3 g（22 mM）、ポリリン酸（PPA）45 g 及び酢酸 1950 μl 33 mM を 125 °C で 4.5 時間加熱した。反応混合物を氷に注ぎ、0.5 時間攪拌して、濾過して、沈殿をアセトン 10 ml 及び酢酸エチル 100 ml に溶解した。水 100 ml を添加して、生成物を酢酸エチル 3 x 100 ml で抽出して、その後留去して、次にシリカ 35 ~ 70 でクロマトグラフィを行った。GB 7、460 mg を石油エーテルに溶かした 25% 酢酸エチルで溶出したところ、11.3% の収率であった。融点 = 227 °C。¹H-NMR（CDCl₃、δ ppm）2.61（s、3H）、7.12（d、1H、J = 8.1 Hz）、7.83（d、1H、J = 1.3 Hz）、7.86（dd、1H、J = 1.5、8.2）。

40

【0113】

【化 2 4】

GB 8



Mol. Wt.: 256.05

10

【0114】

この方法は、Yous et. Al J. Org. Chem. 1994、59、1574～1576に記載されたのと同様の反応に基づいている。GB 8（6ブロモアシル2（3H）-ベンゾオキサゾロン）は、無水DMF（4.3ml、0.067mol）を細かく粉碎したAlCl₃（0.2mol、26.65g）にアルゴン中で攪拌しながら滴下することによって調製した。この混合物を45℃まで加熱して、ベンゾオキサゾロン（0.02mol、2.7g）及びプロモアセチルブロミド（0.03mol、2.65ml）をゆっくり添加した。30分後、この混合物を95℃で4.5時間加熱して、次に氷（1kg）に注いで、1時間攪拌した。沈殿を濾過して、水1リットルで洗浄して、次に乾燥して、メタノールで再結晶化するとGB 8（4.6g、0.018mol）が収率90%で得られた。融点＝205℃。

20

¹H-NMR (アセトン-d₆, δ

ppm) 4.75 (s, 2H), 7.30 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.89 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.97 (dd, 1H,

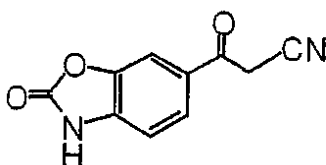
J=1.6, 8.2). GC-MS で確認

【0115】

【化 2 5】

30

GB 9



Mol. Wt.: 202.17

40

【0116】

GB 8（7.87mmol、2g）及びKCN（1.02g、15.7mol）を、10% 水／エタノール（400ml）に溶解した。この混合物を攪拌して、45℃で1.5時間加熱し、次に水200mlを添加して、HClを添加することによって混合物をpH 6に調節した。この混合物を室温でさらに0.5時間攪拌して、次にKOHを添加することによってpH＝7にした。エタノールを留去して、生成物を酢酸エチル3×200mlで抽出して、次に、留去して、その後シリカ35～70でクロマトグラフィを行った。GB 9はジクロロメタンに溶かした0.6%メタノールで溶出したところ、収率は11%であった。融点＝200℃。

¹H-NMR (アセトン-d₆, δ ppm)

4.58 (s, 2H), 7.31 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.86 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.92 (dd, 1H, J=1.6, 8.2).

MSで確認

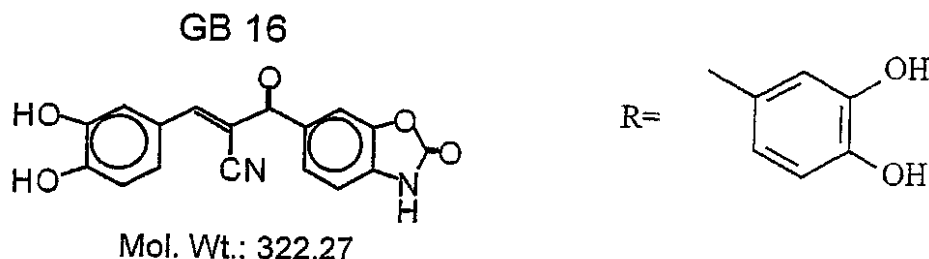
【0117】

以下のクラス I パラ異性体カテコール生物学的等価化合物を調製した。

【0118】

【化26】

10



【0119】

20

エタノール 10 ml に溶かした 20 mg、GB 9、0.1 mM 3,4ジヒドロキシベンズアルデヒド 0.1 mM 及び 1.22 β-アラニン を 4.5 時間還流させて、次に留去した。2 種類の異性体、GB 16-10 及び GB 16-11 を、半調製用 RP 18 カラムを使用した HPLC で精製した。生成物は水に溶かした 30% アセトニトリル 及び 36% アセトニトリル それぞれによって溶出し、凍結乾燥して、GB 16-10 黄色粉末、12 mg、収率 38%、Mp = 269 °C 及び GB 16-11 の黄色粉末（収率 5%、Mp = 267 °C）を得た。GB-16-10

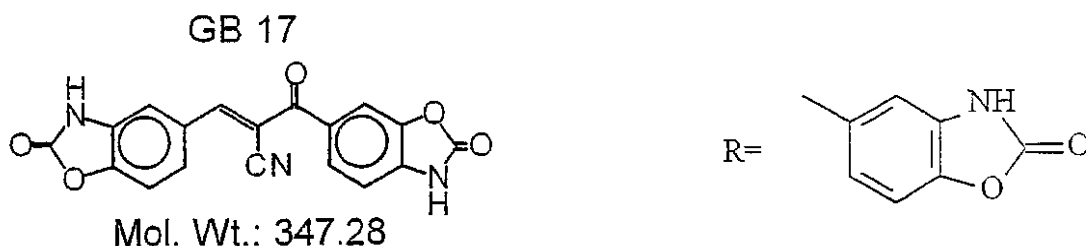
¹H-NMR (アセトン-d₆, δ ppm) 7.02 (d, 1H, J=8.3), 7.31 (d, 1H, J=8.1), 7.47 (dd, 1H, J=2, 8.3), 7.75 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H, J=1.5, 8.1), 7.83 (d, 1H, J=2) 7.98 (s, 1H, ビニル). 陽性 MS によって確認した。GB 16-11 ¹H-NMR (アセトン-d₆, δ ppm) 7.02 (d, 1H, J=8.2), 7.40 (d, 1H, J=8.0), 7.47 (dd, 1H, J=2.4, 8.1), 7.61 (d, 1H, J=2), 7.70 (dd, 1H, J=1.6, 8.4), 7.82 (d, 1H, J=2.4) 7.98 (s, 1H, ビニル).

30

【0120】

【化27】

40



【0121】

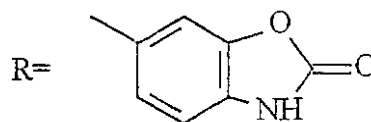
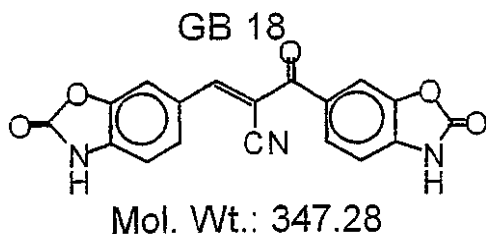
エタノール 10 ml に溶かした 12.4 mg、GB 9、0.06 mM、10 mg、AG

50

L 2 2 5 3、0.06 mM及び0.54 mg β -アラニンを2時間還流させて、次に留去した。生成物はRP18カラムを使用したHPLCで精製した。GB17は、水に溶かした45%アセトニトリルで溶出し、淡黄色粉末、5.12 mgが収率24%で得られた。陽性MSによって確認した。Mp = 187°C。¹H-NMR (アセトン-d₆、 δ ppm) 7.35 (d、1H、J = 8.2)、7.47 (d、1H、J = 8.4)、7.84 (m、3H)、8.06 (d、1H、J = 1.6)、8.17 (s、1H、ビニル)。

【0122】

【化28】



10

【0123】

エタノール10 mlに溶かした15 mg、GB9、0.07 mM、12 mg、AGL 2 2 5 4、0.07 mM及び0.65 mg、 β -アラニンを4時間還流して、その後留去した。生成物は半調製用RP18カラムを使用したHPLCで精製した。GB17は、水に溶かした39%アセトニトリルで溶出し、淡黄色粉末0.75 mgが収率3%で得られた。Mp = 182°C。陽性MSによって確認した。

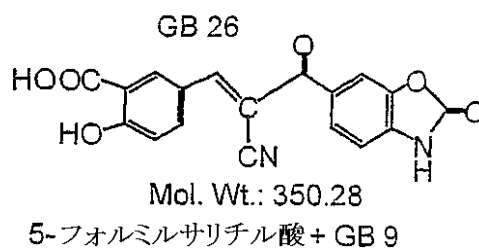
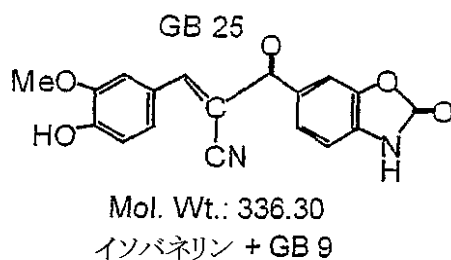
20

【0124】

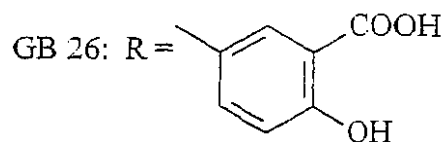
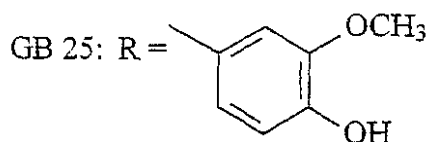
以下の化合物は同様の方法によって調製することができる。

【0125】

【化29】



30



40

【実施例2】

【0126】

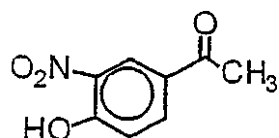
カテコール生物学的等価体ークラスIーメタ異性体の調製

クラスIカテコール生物学的等価体のメタ異性体は、スキーム2 (図2) によって調製した。

【0127】

【化 3 0】

GB 10



Mol. Wt.: 181.15

10

【0 1 2 8】

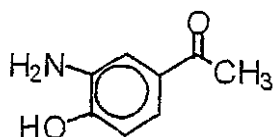
市販の4-ヒドロキシアセトフェノン、27 g、0.2 molを、10 N硝酸25 mlを含む氷酢酸100 mlで氷冷しながら6時間ゆっくり攪拌して硝酸化した。結晶化が開始するまで、この反応混合物を4℃で一晩維持した。水100 mlを添加して、混合物を粉砕した氷で0.5時間冷却して、沈殿物を濾過して、水で洗浄して、乾燥した。沈殿物をエタノールで再結晶化して、19.6 gの淡黄色固形物を得た（mp = 118℃、収率54%）。¹H-NMR（DMSO-d₆、δ ppm）2.56（s、3H）7.21（d 1H J = 8.7）8.09（dd 1、J = 2.1、8.7）8.41（d、1H、J = 2）（Szell T. et al. 1981 J. Chem. Eng. データ26、230）。

20

【0 1 2 9】

【化 3 1】

GB 14



Mol. Wt.: 151.16

30

【0 1 3 0】

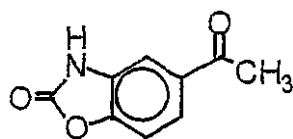
GB 10、10 g、55 mMを水素ガス中においてエタノール150 mlに溶かした活性炭素上のPd 10%で3時間水素化した。Pdを濾過して、混合物を留去して、褐色固形物7.6 gを得た（収率92%、mp = 93℃）。¹H-NMR（DMSO-d₆、δ ppm）2.40（s 3H）6.71（d 1H J = 8.1）7.13（dd 1、J = 2.2、8.2）7.20（d、1H、J = 2.2）。

【0 1 3 1】

【化 3 2】

40

GB 13



Mol. Wt.: 177.16

【0 1 3 2】

水150 ml及びエタノール350 mlに溶かした7.6 g、GB 14、50 mM、4

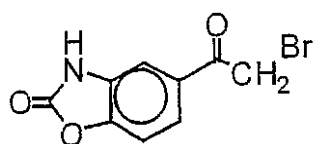
50

2 g、重炭酸ナトリウム及び ClCOOPh 、7.8 g を室温で 35 分間攪拌した。水 80 ml に溶かした NaOH 、3.57 g を添加して、さらに 30 分間攪拌した（混合物を $\text{pH} 12$ にした）。この反抗混合物が $\text{pH} 4$ に達するまで、 HCl をゆっくり添加し、次に 10 分攪拌して、 NaOH 1 M で $\text{pH} 7$ に戻した。生成物を酢酸エチル 150 ml x 3 回で抽出して、次に留去した。生成物を水で沈殿させることによって（酢酸エチル 100 ml を添加して水 150 ml と混合して、沈殿 1 を水相から濾過した。酢酸エチルを留去して、水 100 ml と混合したエタノール 150 ml を添加して、沈殿 2 を収集した。エタノールのほとんどを留去して、混合物を 4°C で一晩冷却して、沈殿 3 を収集した）数回に分けて収集した。沈殿物全部では、淡褐色固形物が 4.94 g であった（収率 56 %、 $\text{mp} = 200^\circ\text{C}$ ）。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 、 δ ppm) 2.58 (s 3H)、7.41 (d 1H $J = 8.4$)、7.57 (d、1H、 $J = 1.7$)、7.83 (dd 1、 $J = 1.8$ 、8.4)。

【0133】

【化33】

GB 12



Mol. Wt.: 256.05

20

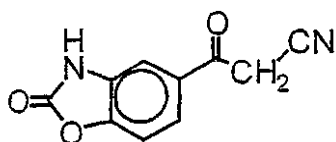
【0134】

酢酸エチル 150 ml 及びクロロホルム 150 ml に溶かした GB 13、4.94 g、2.8 mM 及び細かく粉砕した CuBr_2 、12.5 g、56 mM を 15 時間還流した。反応混合物を留去して、ジクロロメタン 100 ml 及び水 100 ml を添加して、十分に振盪した。GB 12 を濾過して、乾燥して、淡褐色固形物 3.9 g を収率 55 % で得た。 $\text{mp} = 200^\circ\text{C}$ 、 $^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 、 δ ppm) 4.77 (s 2H)、7.39 (d 1H $J = 8.4$)、7.78 (d 1H、 $J = 1.7$) 7.92 (dd 1、 $J = 1.8$ 、8.4)。MS によって確認した。

【0135】

【化34】

GB 11



Mol. Wt.: 202.17

40

【0136】

エタノール 100 ml 及び水 20 ml に溶かした GB 13、1.024 g、4 mM 及び NaCN 、0.98 g、20 mM を 55°C で 25 分間加熱した。エタノールを留去して、水 150 ml を添加して、 HCl 1 M (約 5 ml) で $\text{pH} 7$ にした。生成物を酢酸エチル 100 ml x 3 回で抽出して、（次に水で洗浄して）、その後調製用 PR 18 カラムを使用した HPLC クロマトグラフィを行った。GB 12 は、水に溶かした 25 % アセトニトリルで溶出し、凍結乾燥して、白色粉末 235 mg を得た（収率 29 %、 $\text{mp} = 230$

50

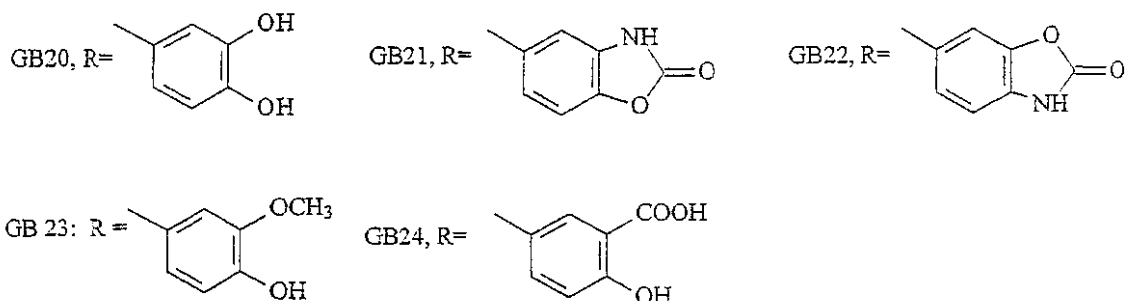
°C)。¹H-NMR (アセトン-d₆、δ ppm) 4.60 (s 2H)、7.40 (d 1H J=8.4)、7.76 (d 1H、J=1.5) 7.87 (dd 1、J=1.8、8.4)。陰性MSによって確認した。

【0137】

以下のクラス I メタ異性体カテコール生物学的等価体を調製することができる。

【0138】

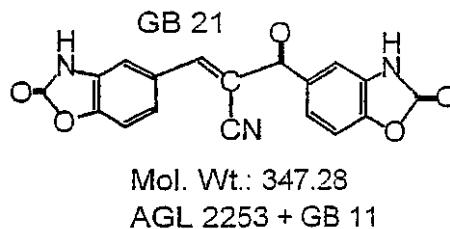
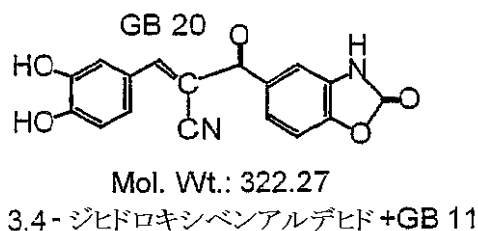
【化35】



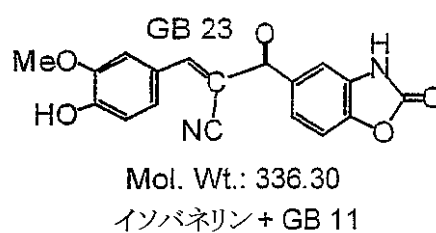
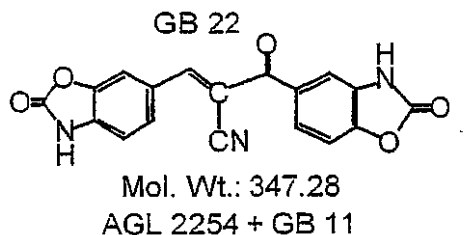
10

【0139】

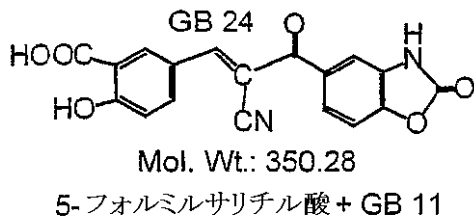
【化36】



20



30



40

【実施例3】

【0140】

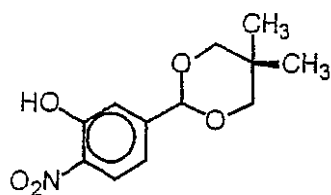
カテコール生物学的等価体ークラス I Iーパラ異性体の調製

クラス I I カテコール生物学的等価体のパラ異性体は、スキーム 3 (図 4) によって調製した。

【0141】

【化 3 7】

AGL 2244



$C_{12}H_{15}NO_5$
 正確な質量: 253.09
 Mol. Wt.: 253.25

10

【0 1 4 2】

ベンゼン 30 ml に溶かした 3-ヒドロキシ 4-ニトロベンズアルデヒド、2.66 g、16 mM、1,3-ジヒドロキシ 2,2-ジメチルプロパン、2.7 g、26 mM 及び T s O H、0.1 g をディーンスターク共沸分離器によって 7 時間還流させた。一連の操作及びヘキサンによる再結晶化によって淡黄色固形物 2.9 g が得られた (72% 収率、 $mp - 58^{\circ}$)。

NMR $CDCl_3$ δ 10.57 (1H, s, OH), 8.10

20

(1H, d, $J=8.2$ Hz, H_5), 7.32 (1H, d, $J=2.2$ Hz, H_2), 7.13 (1H, dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, H_6), 5.37(1H, s, アセタール), 3.70 (4H, ABq, $J_{AB}=11.7$ Hz), 1.26 (3H, s, メチル), 0.83 (3H, s, メチル).MS m/e -(CI)- 254(M^+ +1, 100%), 235(M -水, 33), 223(M -NO 又は 2 メチル, 30),

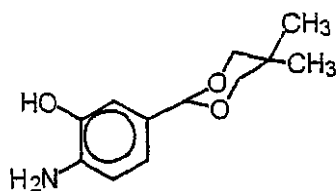
115(30).

【0 1 4 3】

【化 3 8】

30

AGL 2252 (2406)



$C_{12}H_{17}NO_3$
 Mol. Wt.: 223.27

40

【0 1 4 4】

AG 2244、1.5 g をエタノールに溶かした 10% Pd/C で 4 時間水素化した。濾過及び留去によって、赤色固形物 1.16 g が得られた (収率 88%、 $mp - 285^{\circ}$)。

NMR CDCl_3

δ 6.89(1H,d, $J=2.2$ Hz, H_2), 6.85(1H,dd, $J=8.0, 2.2$ Hz, H_6), 6.66(1H,d, $J=8.0$ Hz, H_5),
 5.17(1H,s, アセタール), 3.68(4H,AB q, $J_{AB}=11.0$ Hz), 1.30(3H,s, メチル),
 0.78(3H,s, メチル). MS m/e (CI) - 224($\text{M}^+ + 1$, 100%), 138(28), 115(53).

【0145】

AGL 2406-RANI

10

エタノール 30 ml 及び水 10 ml に溶かした AGL 2244、1.5 g、6 mM 及び水化ヒドラジン 1 ml に RANI 懸濁物 100 mg を添加した。反応を 40 分間還流して、傾瀉して、一連の操作をして淡褐色固形物 0.7 g を収率 52% で得た。

NMR

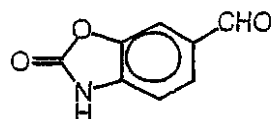
CDCl_3 δ 7.23(1H,d, $J=2.2$ Hz, H_2), 6.80(1H,dd, $J=8.0, 2.2$ Hz, H_6), 6.59 (1H,d, $J=8.0$ Hz, H_5), 5.17(1H,s, アセタール), 3.61(4H,AB q, $J_{AB}=11.0$ Hz), 1.22 (3H,s, メチル), 0.73(3H,s, メチル).

20

【0146】

【化39】

AGL 2254

 $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_3$

正確な質量: 163.03

Mol. Wt.: 163.13

30

【0147】

水 25 ml 及びエタノール 25 ml に溶かした AGL 2252、0.67 g、3 mM 及び NaHCO_3 、0.3 g に ClCOOPh 、0.5 g を添加した。20 分後、水 20 ml に溶かした NaOH 、0.15 g を添加した。0.5 時間後、酸性 pH になるまで HCl を添加し、反応を実施して、その後ヘキサンで磨砕して、213 mg を得た (mp - 19.1°)。

40

NMR アセトン d_6 δ

9.97(1H,s, CHO), 7.81(1H,dd, $J=8.0, 2.2$ Hz, H_6), 7.72(1H,d, $J=2.2$ Hz, H_2),
 7.34(1H,d, $J=8.0$ Hz, H_5).

【0148】

AGL 2407

水 25 ml 及びエタノール 25 ml に溶かした (RANI 還元による) AGL 2406、0.7 g、3.4 mM 及び NaHCO_3 、0.4 g に ClCOOPh 、0.6 g、3.8 mM を添加した。室温で 30 分後、水 15 ml に溶かした NaOH 、0.3 g を添加

50

した（NaOHの量が2倍であることに注意）。0.5時間後、酸性pHになるまでHClを添加し、反応を実施して、ヘキサンで磨砕後335mgが収率78%で得られた。

NMR-クロロホルム

に不溶性。 NMR CDCl_3 δ わずかに可溶 9.95(1H,s,CHO), 7.74(1H,dd,J=8.0,2.2 Hz,H₆), 7.22(1H,d,J=2.2 Hz,H₂), 6.84(1H,d,J=8.0 Hz,H₅). NMR アセトン- AGL 2254 と同一。

10

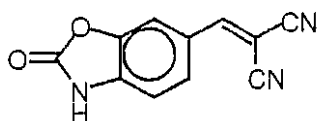
【0149】

以下のクラスIIパラ異性体カテコール生物学的等価化合物を調製した。

【0150】

【化40】

AGL 2264



$\text{C}_{11}\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$
Mol. Wt.: 211.18

R = CN

20

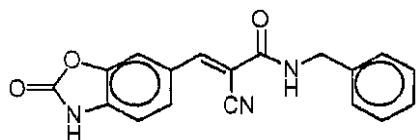
【0151】

エタノール20mlに溶かしたAGL 2254、70mg、0.5mM及びマロノニトリル、51mg、0.8mM及びβ-アラニン、10mgを4時間還流した。留去して、ジクロロメタンで磨砕して、黄色固形物80mgを得た（収率74%、mp-182°）。NMRアセトンd₆ δ 8.29 (1H、s、ビニル)、7.95 (1H、d、J=1.8 Hz、H₂)、7.89 (1H、dd、J=8.4、1.8 Hz、H₆)、7.40 (1H、d、J=8.4 Hz、H₅)。 30

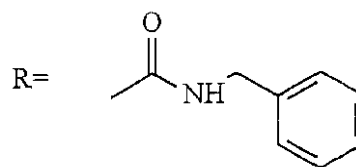
【0152】

【化41】

AGL 2265



$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$
Mol. Wt.: 319.31



40

【0153】

エタノール20mlに溶かしたAGL 2253、70mg、0.5mM及びAG 477、80mg、0.46mMを3時間還流した。留去して、ジクロロメタンで磨砕して、淡褐色固形物82mgを得た（収率50%、mp-258°）。NMRアセトンd₆ δ 8.28 (1H、s、ビニル)、7.98 (1H、d、J=2.2 Hz、H₂)、7.85 (1H、dd、J=8.0、2.2 Hz、H₆)、7.46 (6H、m) 4.60 (2H、s)。

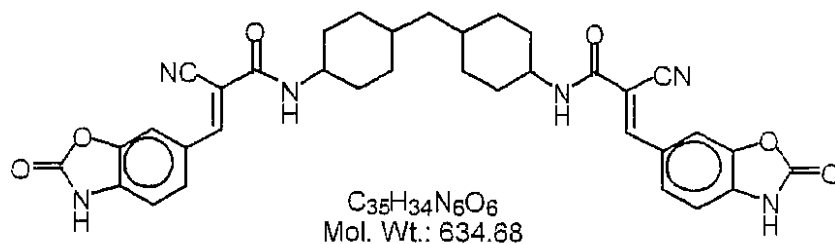
【0154】

50

AGL 2291

【化 4 2】

AGL 2291



10

【0155】

エタノール 10 ml に溶かした AGL 2254、50 mg、0.3 mM、AG 585、50 mg、0.15 mM 及び β-アラニン 10 mg を 3 時間還流した。冷却及び濾過によって、淡黄色固形物 48 mg が得られた（収率 50%、mp - 28.2°）。

NMR DMSO d₆ δ 8.06(2H,s,ビニル),

7.82(2H,d,J=2.0 Hz,H₂), 7.69 (2H,dd,J=8.0,2.0 Hz,H₆), 7.18(2H,d,J=8.0 Hz,H₅),

1.83-1.0(22H,m).

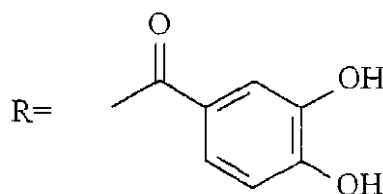
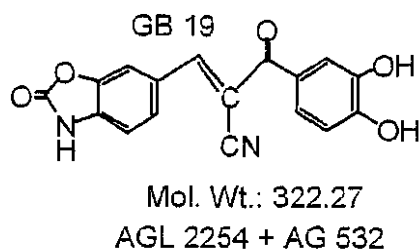
20

【0156】

以下の化合物は、同様の方法を使用して調製することができる。

【0157】

【化 4 3】



30

【実施例 4】

【0158】

カテコール生物学的等価体ークラス I Iーメタ異性体の調製

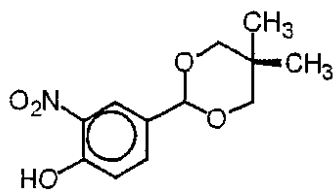
クラス I I カテコール生物学的等価体のメタ異性体は、スキーム 4（図 5）によって調製した。

【0159】

40

【化 4 4】

AGL 2243



$C_{12}H_{15}NO_5$
 正確な質量: 253.09
 Mol. Wt.: 253.25

10

【0160】

ベンゼン 30 ml に溶かした 3-ニトロ4-ヒドロキシベンズアルデヒド、1.64 g、10 mM、1,3-ジヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン、1.5 g、14 mM 及び TsOH、0.1 g をディーンスターク共沸分離器によって 16 時間還流した。一連の操作及びヘキサンによる再結晶化によって、淡黄色固形物 1.55 g が得られた（収率 61%、mp - 45°）。

NMR $CDCl_3$ δ 10.63

20

(1H,s,OH), 8.27(1H,d,J=2.2 Hz,H₂), 7.77(1H,dd,J=8.8,2.2 Hz,H₆), 7.16 (1H,d,J=8.8 Hz,H₅), 5.37(1H,s,アセタール), 3.70(4H,AB q,J_{AB}=11.0 Hz), 1.29(3H,s,メチル), 0.83(3H,s,メチル).

MSm/e(CD)-253(M⁺,25%),223(M-NO,11),201(100%),186(22),177(14),132(15).

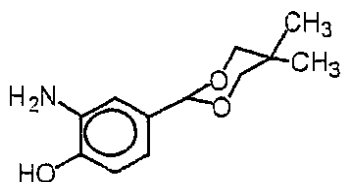
【0161】

アルデヒド、3.3 g、ジオール、3.3 g 及び TsOH、0.2 g、6 時間で、4.2 g が収率 86% で得られた。アルデヒド、10.6 g、ジオール、10 g 及び TsOH、1 g、12 時間で、12.1 g が収率 75% で得られた。3-ニトロ4-ヒドロキシベンズアルデヒド NMR $CDCl_3$ δ 10.56 (1H, s, OH)、9.95 (1H, s, CHO)、8.64 (1H, d, J = 2 Hz, H₂)、8.14 (1H, dd, J = 8, 2 Hz, H₆)、7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz, H₅)。 30

【0162】

【化 4 5】

AGL 2251 (2405)



$C_{12}H_{17}NO_3$
 Mol. Wt.: 223.27

40

【0163】

AG 2243 1.47 g をエタノールに溶かした 10% Pd/C で 6 時間水素化した。濾過及び留去によって、淡緑色固形物、0.82 g、収率 55%、mp - 125° が得られた（大気圧での水素化は失敗した）。

NMR CDCl_3 δ 6.94 (1H,d, J=2.2 Hz,H₂), 6.80(1H,dd,J=8.0,2.2 Hz,H₆), 6.69(1H,d,J=8.0 Hz,H₅), 5.27(1H,s,アセタール), 3.61(4H,AB q,J_{AB}=11.0 Hz), 1.28(3H,s, メチル), 0.78(3H,s, メチル). MS m/e (CI) - 224(M⁺+1,100%),138(32),115(46).

【 0 1 6 4 】

4. 1 g を 3 時間水素化したところ、灰色固形物、2. 5 g が収率 6 9 % で得られた。

【 0 1 6 5 】

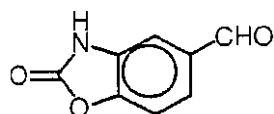
AGL 2 4 0 5 - R A - N I

エタノール 3 0 m l 及び水 1 0 m l に溶かした A G L 2 2 4 3、1. 5 g、6 m m 及び水化ヒドラジン 1 m l に R a - N i 懸濁物 1 0 0 m g を添加した。この反応物を 4 0 分間還流して、傾瀉して、一連の操作をして、A G L 2 2 5 1 と同一 (T L C、N M R) の白色固形物、0. 7 5 g が収率 5 8 % で得られた。

【 0 1 6 6 】

【 化 4 6 】

AGL 2253



$\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_3$
正確な質量: 163.03
Mol. Wt.: 163.13

【 0 1 6 7 】

水 2 5 m l 及びエタノール 2 5 m l に溶かした A G L、0. 6 7 g、3 m M 及び N a H C O₃、0. 3 g に、C l C O O P h、0. 5 g、3. 2 m M を添加した。2 0 分後、水 2 0 m l に溶かした N a O H、0. 1 5 g を添加した。0. 5 時間後、酸性 p H になるまで H C l を添加し、反応を実施して、ヘキサンで磨砕した後、2 8 4 m g が得られた (収率 6 9 %、m p - 1 6 3 °)。

NMR

CDCl_3 δ 9.95(1H,s,CHO), 7.70(1H,dd,J=8.0,2.2 Hz,H₆), 7.63(1H,d,J=2.2 Hz,H₂), 7.35(1H,d,J=8.0 Hz,H₅). NMR アセトン d₆ δ 9.99(1H,s,CHO), 7.77(1H,dd,J=8.2,1.9 Hz,H₆), 7.64(1H,d,J=1.9 Hz,H₂), 7.46(1H,d,J=8.2 Hz,H₅).

【 0 1 6 8 】

AGL 2 4 0 7

水 2 5 m l 及びエタノール 2 5 m l に溶かした (R A - N i 還元による) A G L 2 4 0 5、0. 7 5 g、3. 4 m M 及び N a H C O₃、0. 4 g に、C l C O O P h、0. 6 g、3. 8 m M を添加した。室温で 3 0 分後、水 1 5 m l に溶かした N a O H、0. 3 g を添加した (N a O H が 2 倍量であることに注意)。0. 5 時間後、酸性 p H になるまで H C l を添加して、反応を実施して、ヘキサンで磨砕して、3 3 5 m g が得られた (収率 7 8 %、m p - 1 6 2 °)。

NMR

CDCl₃ δ 9.96(1H,s,CHO), 8.34(br, s), 7.70(1H,dd,J=8.0,2.2 Hz,H₆), 7.62(1H,d,J=2.2 Hz,H₂), 7.37 (1H,d,J=8.0 Hz,H₅). NMR アセトン d₆ δ 9.99(1H,s,CHO), 7.76(1H,dd,J=8.2,1.9Hz,H₆), 7.65(1H,d,J=1.9 Hz,H₂), 7.45(1H,d,J=8.2 Hz,H₅).

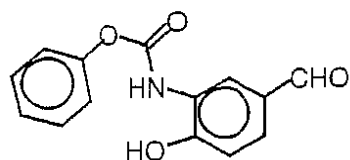
【 0 1 6 9 】

A G L 2 2 5 3 2

10

【 化 4 7 】

AGL 22532



C₁₄H₁₁NO₄
Mol. Wt.: 257.24

20

【 0 1 7 0 】

一つのバッチでは、NaOHをほとんど使用せずに、環を接近させずに、中間生成物を得た。水50ml及びエタノール50mlに溶かしたAGL 2251、2.5g、11.2mM及びNaHCO₃、1.2gをClCOOPh、2g、12.8mMを添加した。20分後、水20mlに溶かしたNaOH、0.6gを添加した。0.5時間後、酸性pHになるまで、HClを添加し、反応を実施して、ヘキサンで磨砕後、1gが収率65%で得られた。

NMR アセトン d₆ δ

10.02 (1H,s,CHO), 7.74 (1H,dd,J=8.2,1.9 Hz,H₆), 7.64(1H,d,J=1.9 Hz,H₂), 7.42(1H,d,J=8.2 Hz,H₅), 7.2(3H,m), 6.80(2H,m).

30

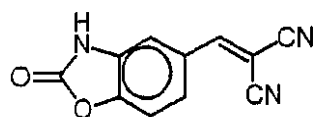
【 0 1 7 1 】

以下のクラスIIメタ異性体カテコール生物学的等価化合物を調製した。

【 0 1 7 2 】

【 化 4 8 】

AGL 2261



C₁₁H₅N₃O₂
Mol. Wt.: 211.18

R = CN

40

【 0 1 7 3 】

エタノール20mlに溶かしたAGL 2253、70mg、0.5mM、マロノニトリル、51mg、0.8mM及びβ-アラニン、10mgを4時間還流した。留去してジク

50

クロメタンによって磨砕して、黄色固形物 70 mg が得られた（収率 65%、mp 198℃）。

NMR アセトン d_6

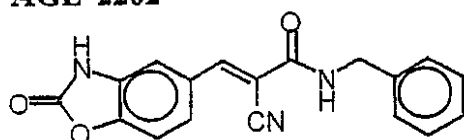
δ 8.31(1H,s,ビニル), 7.91(1H,d,J=2.2 Hz,H₂), 7.78 (1H,dd,J=8.0,2.2 Hz,H₆),
7.46(1H,d,J=8.0 Hz,H₅).

【0174】

AGL 2262

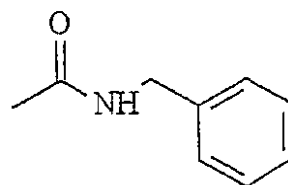
【化49】

AGL 2262



C₁₈H₁₃N₃O₃
Mol. Wt.: 319.31

R=



10

【0175】

エタノール 20 ml に溶かした AGL 2253、70 mg、0.5 mM、AG 477、80 mg、0.46 mM 及び β-アラニン、10 mg を 4 時間還流した。留去及びジクロロメタンによる磨砕によって、淡褐色固形物 84 mg が得られた（収率 51%、mp 232°）。

NMR アセトン

d_6 δ 8.28(1H,s,ビニル), 7.91(1H,d,J=2.2 Hz,H₂), 7.74 (1H,dd,J=8.0,2.2 Hz,H₆),
7.46(6H,m), 4.60(2H,s),

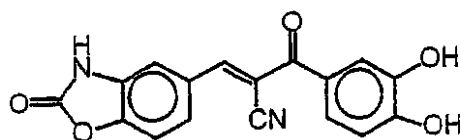
20

30

【0176】

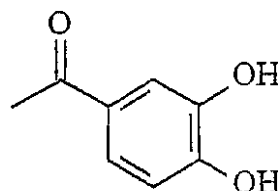
【化50】

AGL 2263



C₁₇H₁₀N₂O₅
Mol. Wt.: 322.27

R=



40

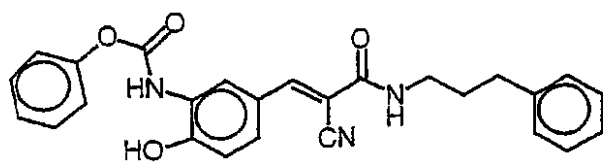
【0177】

エタノール 20 ml に溶かした AGL 2253、6 mg、0.04 mM、AG 532、7 mg、0.05 mM 及び β-アラニン、1 mg を 4 時間還流した。留去及びアセトン-ヘキサンによる磨砕によって、黄色固形物 2.5 mg が得られた（収率 15%、mp 210°）。NMR アセトン d_6 δ 8.06 (1H, s, ビニル)、8.06 (1H, d, J=1.7 Hz)、7.81 (1H, dd, J=8.0, 1.7 Hz)、7.60~6.60 (4H, m)。

【0178】

【化 5 1】

AGL 2337



$C_{26}H_{23}N_3O_4$
Mol. Wt.: 441.48

10

【0 1 7 9】

エタノール 10 ml に溶かした AGL 22532、95 mg、0.4 mM、AG 552、145 mg、0.7 mM 及び β-アラニン、10 mg を 4 時間還流した。冷却及び濾過によって、淡黄色固形物 38 mg が得られた（収率 21%、mp 205°）。

NMR アセトン d_6 δ 8.22(1H,s, ビニル), 7.89(1H,d,J=1.6

Hz,H₂), 7.72 (1H,dd,J=8.4,1.6 Hz,H₆), 7.41(1H,d,J=8.4 Hz,H₅), 7.30(5H,m),

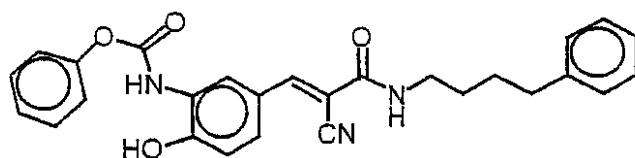
3.43(2H,t,J=7.0Hz), 2.70(2H,t,J=7.0 Hz), 1.95(2H, 五重線, J=7.0 Hz).

20

【0 1 8 0】

【化 5 2】

AGL 2338



$C_{27}H_{25}N_3O_4$
Mol. Wt.: 455.51

30

【0 1 8 1】

エタノール 10 ml に溶かした AGL 22532、113 mg、0.44 mM、AG 553、190 mg、0.87 mM 及び β-アラニン、10 mg を 4 時間還流した。冷却及び濾過によって、淡黄色固形物 35 mg が得られた（収率 24%、mp 174°）。

NMR アセトン d_6 δ 8.22(1H,s, ビニル),

7.89(1H,d,J=1.6 Hz,H₂), 7.72 (1H,dd,J=8.4,1.6 Hz,H₆), 7.41(1H,d,J=8.4 Hz,H₅),

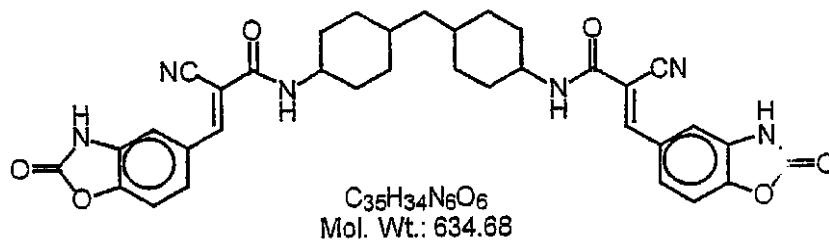
7.30(5H,m), 3.45(2H,t,J=7.0 Hz), 2.65(2H,t,J=7.0 Hz), 1.70(2H,m).

40

【0 1 8 2】

【化 5 3】

AGL 2292



10

【0183】

エタノール 10 ml に溶かした AGL 2253、80 mg、0.5 mM、AG 585、86 mg、0.25 mM 及び β-アラニン、10 mg を 3 時間還流した。冷却及び濾過によって、淡黄色固形物 100 mg が得られた（収率 63%、mp 245°）。NMR d₆-DMSO: 8.20 (2H, s, ビニル)、7.88 (2H, d, J = 2.0 Hz, H₂)、7.71 (2H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz, H₆)、7.41 (2H, d, J = 8.0 Hz, H₅)、1.83 ~ 1.0 (22H, m)。

【実施例 5】

【0184】

生物学的等価体の *in vitro* 活性

20

前記の生物学的等価体を調製して、インシュリン様成長因子 1 受容体 (IGF-1R) 阻害剤 (Blum G. et al. 2000) である AG 538 のカテコール環を置換した。化合物の *in vitro* 活性を以下の表 1 に示す。

【0185】

【表 1】

表 1

化合物	IGF-1R の IC ₅₀ <i>in vitro</i> における阻害
AG 538	60nM
AGL 2263	70 nM
GB 16-10	1.2 μM
GB16-11	200 nM
GB 17	12 μM
GB18	4.2 μM

30

40

【0186】

本発明は、本明細書で特に例示し記載したことによって限定されるものではないことは当業者には理解されよう。正確に言えば、本発明の範囲は以下のクレームによって定義される。

【図面の簡単な説明】

【0187】

【図 1】クラス I パラ異性体カテコール生物学的等価体の合成方法の概略図 (スキーム 1) を示した図である。

【図 2】クラス I メタ異性体カテコール生物学的等価体の合成方法の概略図 (スキーム 2

50

)を示した図である。

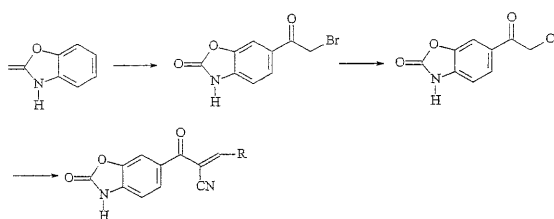
【図 3】本発明のクラス I カテコール生物学的等価体の例を示した図である。

【図 4】クラス I I パラ異性体カテコール生物学的等価体の合成方法の概略図（スキーム 3）を示した図である。

【図 5】クラス I I メタ異性体カテコール生物学的等価体の合成方法の概略図（スキーム 4）を示した図である。

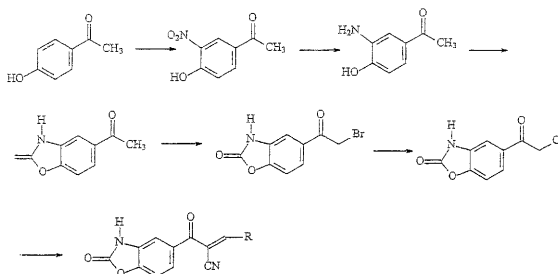
【図 6】本発明のクラス I I カテコール生物学的等価体の例を示した図である。

【図 1】



スキーム 1

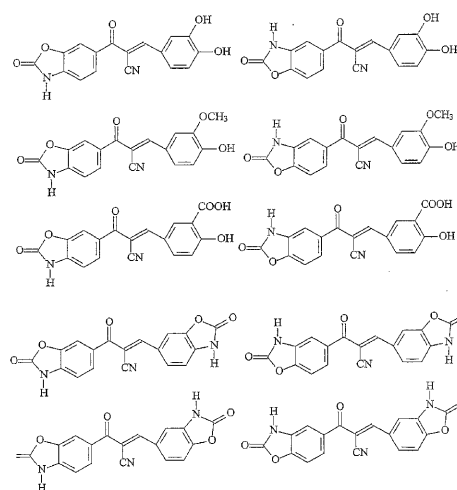
【図 2】



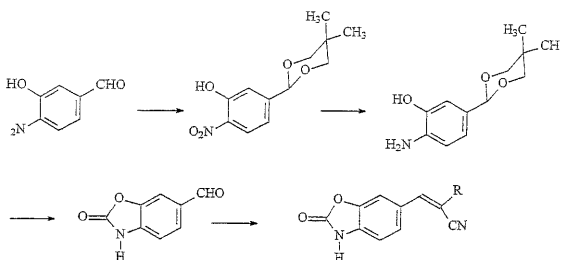
スキーム 2

【図 3】

FIGURE 3

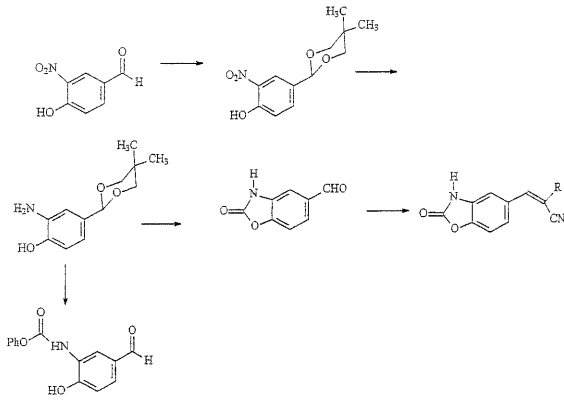


【図 4】



スキーム 3

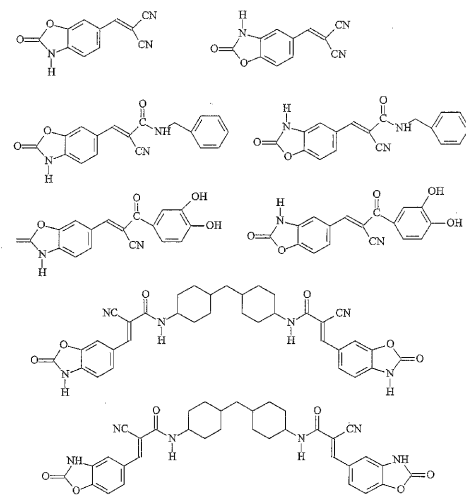
【図 5】



スキーム 4

【図 6】

FIGURE 6



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IL03/00094
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 263/54; A61K 31/423 US CL : 548/221; 514/375 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) U.S. : 548/221; 514/375 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) CAS ONLINE, EAST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,132,305 A (LESIEUR et al.) 21 July 1992 (21.07.1992), columns 1-7.	1-28
A	US 6,319,916 B1 (GOTO et al.) 20 November 2001 (20.11.2001), columns 71-74.	1-55
A	FR 2 244 507 A1 (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 18 April 1975 (18.04.1975), pages 1-6.	1-55
☐ 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 published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
06 June 2003 (06.06.2003)		16 JUN 2003
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Golam M. Chamssem Telephone No. (703) 308-1235

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 5/50	A 6 1 P 5/50	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/04	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 43/00	1 0 5
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,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,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ガジット、アビブ
 イスラエル国、イエルサレム、ノフ アリム ストリート 1 4
 (72)発明者 レビツキ、アレキサンダー
 イスラエル国、イエルサレム、ブルラ ストリート 1 1 / 6
 (72)発明者 ブルム、ガリア
 イスラエル国、イエルサレム、ゲルバー ストリート 1 8

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 CA18 CA28
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC70 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA33
 ZA36 ZA45 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB02 ZB08 ZB11 ZB21
 ZB26 ZC03 ZC20 ZC21 ZC35