

(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2006-515859

(P2006-515859A)

(43) 公表日 平成18年6月8日(2006.6.8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07J 63/00 (2006.01)</b>	C07J 63/00 CSP	4C084
<b>A61K 31/56 (2006.01)</b>	A61K 31/56	4C086
<b>A61K 45/00 (2006.01)</b>	A61K 45/00	4C091
<b>A61P 35/00 (2006.01)</b>	A61P 35/00	
<b>A61P 11/00 (2006.01)</b>	A61P 11/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-566891 (P2004-566891)	(71) 出願人	305016553
(86) (22) 出願日	平成15年5月12日 (2003.5.12)		トラスティーズ オブ ダートマス カレッジ
(85) 翻訳文提出日	平成17年1月5日 (2005.1.5)		アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/014904		ハノーバー ロープ フェリー ロード
(87) 国際公開番号	W02004/064723		11 ダートマス カレッジ
(87) 国際公開日	平成16年8月5日 (2004.8.5)	(74) 代理人	100102978
(31) 優先権主張番号	60/378,009		弁理士 清水 初志
(32) 優先日	平成14年5月13日 (2002.5.13)	(74) 代理人	100108774
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 橋本 一憲
		(74) 代理人	100128048
			弁理士 新見 浩一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 阻害剤およびその使用方法

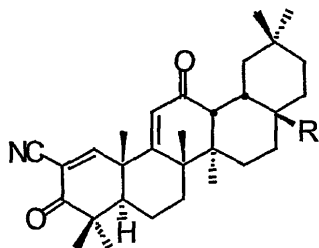
## (57) 【要約】

2-シアノ-3,12-ジオキソオレアナ-1,9(11)ジエン-28-酸(CDD0)のC-17位に様々な置換基を有する新規トリテルペノイド誘導体を合成した。これらの中で、2-シアノ-3,12-ジオキソオレアナ-1,9(11)ジエノ-28-ニトリル(CNDD0)、1-(2-シアノ-3,12-ジオキソオレアナ-1,9(11)-ジエノ-28-イル)イミダゾール、1-(2-シアノ-3,12-ジオキソオレアナ-1,9(11)-ジエノ-28-イル)-2-メチルイミダゾール、1-(2-シアノ-3,12-ジオキソオレアナ-1,9(11)ジエノ-28-イル)-4-メチルイミダゾールは、マウスマクロファージにおけるインターフェロン- $\gamma$ が誘導する一酸化窒素の生成に対して極めて高い阻害活性を示す( $IC_{50}$  = 0.01 ~ 1pMレベル)。これら化合物は、癌、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、リウマチ様関節炎、および他の炎症性疾患のような疾患の予防または治療のために使用することができる。新規トリテルペノイド誘導体は全て、先に公知のCDD0よりも強力である。

## 【特許請求の範囲】

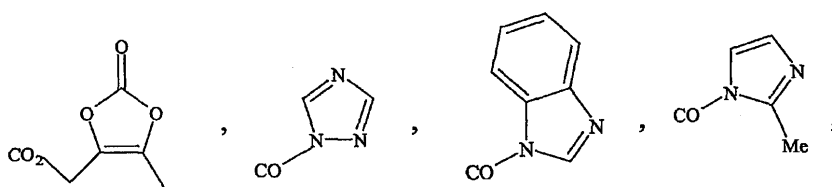
## 【請求項 1】

下記式を有する物質の組成物：

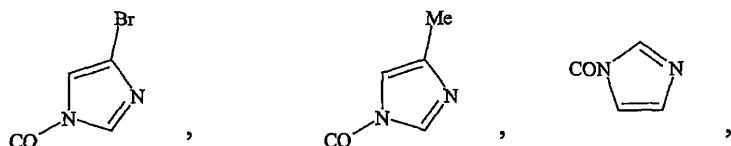
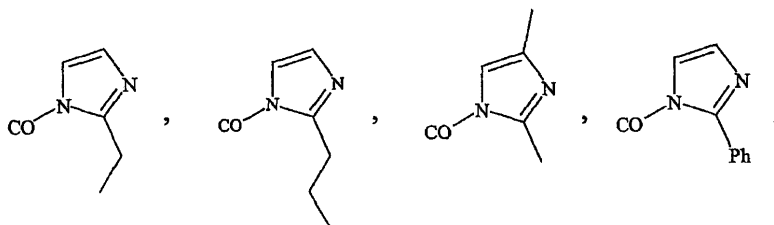


10

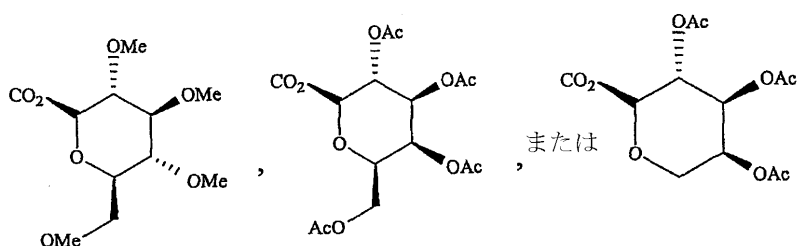
(式中、Rは、置換または未置換のカルボニルイミダゾール、CN、CO-D-Glu(OAc)<sub>4</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHNH<sub>2</sub>、



20



30



である)。

40

## 【請求項 2】

Rが、置換または未置換のカルボニルイミダゾールである、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 3】

Rが、CNである、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 4】

Rが、CO-D-Glu(OAc)<sub>4</sub>である、請求項1記載の組成物。

## 【請求項 5】

Rが、CONH<sub>2</sub>である、請求項1記載の組成物。

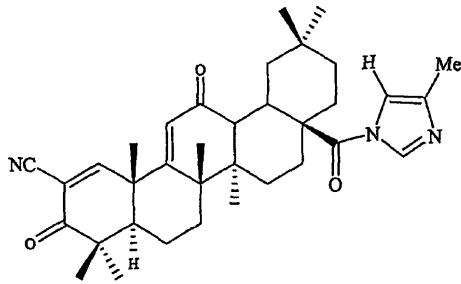
## 【請求項 6】

Rが、CONHNH<sub>2</sub>またはその薬学的に許容される塩である、請求項1記載の組成物。

50

## 【請求項 7】

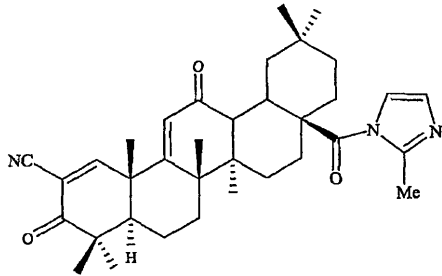
下記式を有する、請求項1記載の組成物。



10

## 【請求項 8】

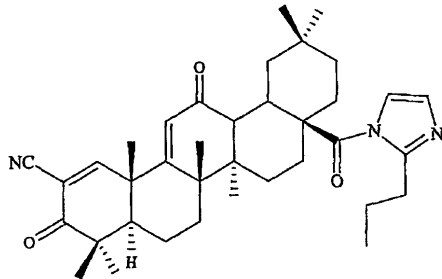
下記式を有する、請求項1記載の組成物。



20

## 【請求項 9】

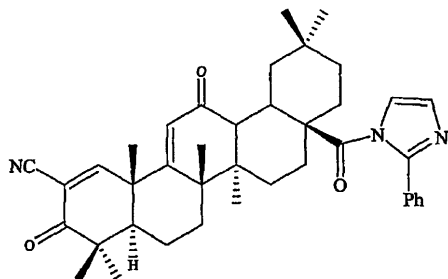
下記式を有する、請求項1記載の組成物。



30

## 【請求項 10】

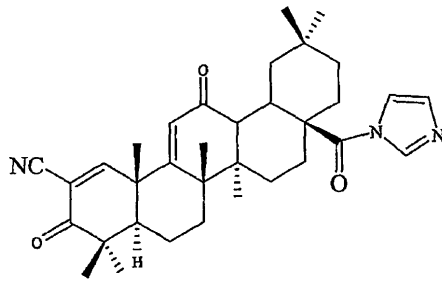
下記式を有する、請求項1記載の組成物。



40

## 【請求項 11】

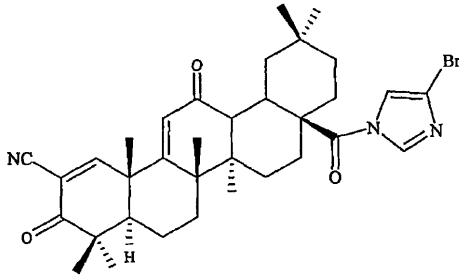
下記式を有する、請求項1記載の組成物。



## 【請求項 1 2】

下記式を有する、請求項1記載の組成物。

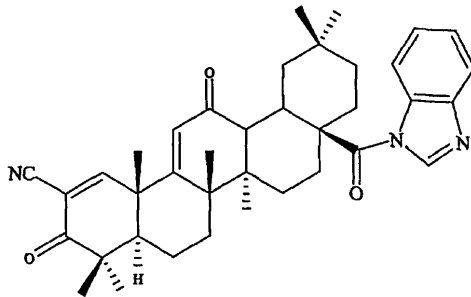
10



## 【請求項 1 3】

下記式を有する、請求項1記載の組成物。

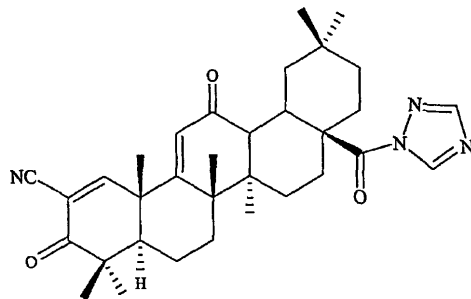
20



30

## 【請求項 1 4】

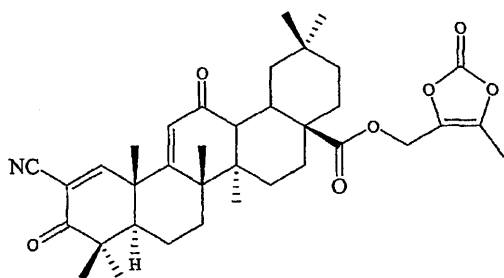
下記式を有する、請求項1記載の組成物。



40

## 【請求項 1 5】

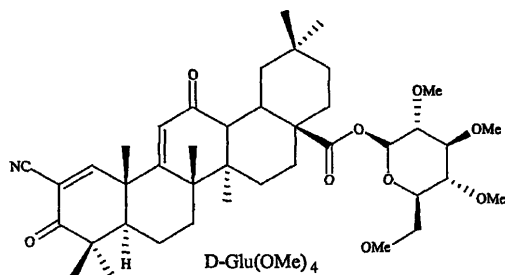
下記式を有する、請求項1記載の組成物。



## 【請求項16】

下記式を有する、請求項1記載の組成物。

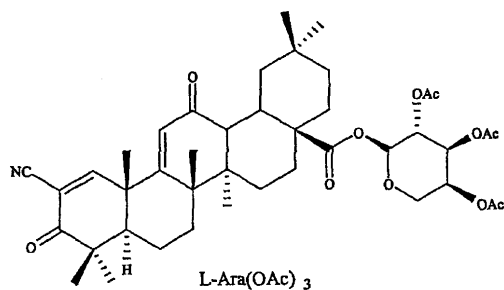
10



## 【請求項17】

下記式を有する、請求項1記載の組成物。

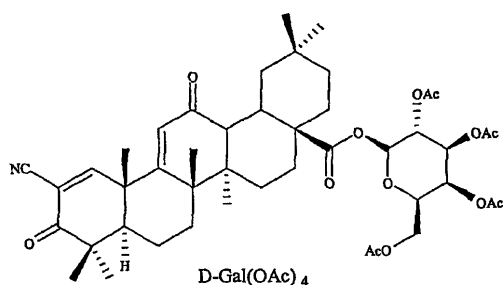
20



## 【請求項18】

下記式を有する、請求項1記載の組成物。

30



40

## 【請求項19】

マクロファージまたはRAW細胞におけるIFN- $\gamma$ により誘導されるNO生成の阻害に有効なトリテルペノイド誘導体であって、組成物がIC<sub>50</sub>値0.00006nM~0.43nMを有する、トリテルペノイド誘導体。

## 【請求項20】

IC<sub>50</sub>値0.0001nM~0.044nMを有する、請求項19記載の組成物。

## 【請求項21】

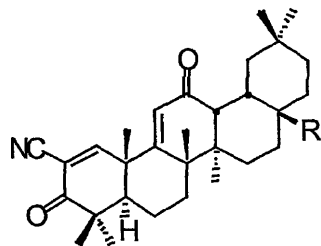
化合物が水溶性である、請求項19記載の組成物。

## 【請求項22】

対象における障害を予防または治療する方法であって、下記式を有する組成物の薬学的

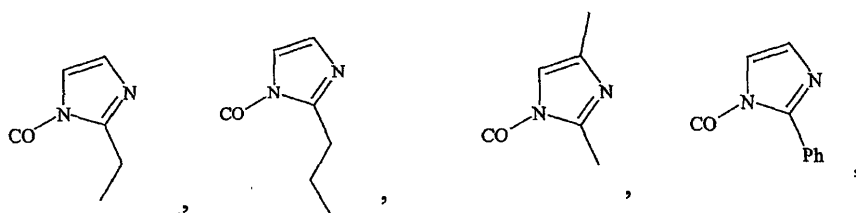
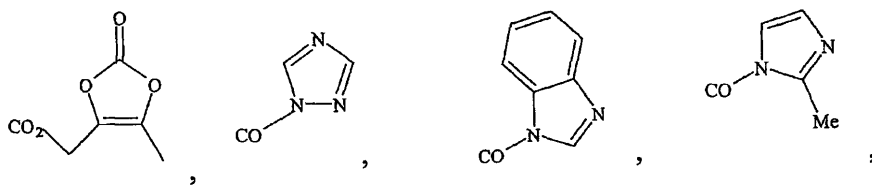
50

有効量を対象へ投与する工程を含む、方法：

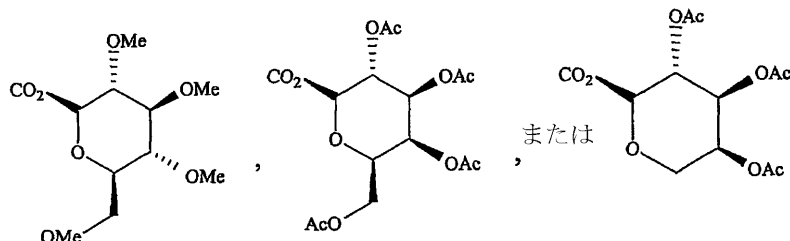
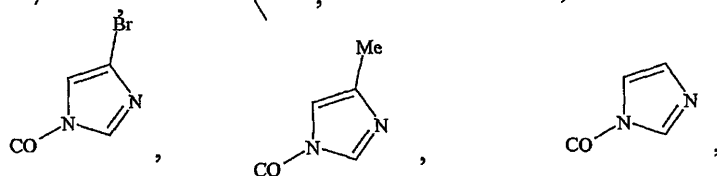


(式中、Rは、置換または未置換のカルボニルイミダゾール、CN、CO-D-Glu(OAc)<sub>4</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHNH<sub>2</sub>、

10



20



30

である)。

【請求項 2 3】

患者が癌を有する、請求項22記載の方法。

【請求項 2 4】

癌が、脳、肺、肝臓、脾臓、腎臓、リンパ節、小腸、膵臓、血液細胞、骨、結腸、胃、  
 パン臓、子宮内膜、前立腺、精巣、卵巣、中枢神経系、皮膚、頭部および頸部、食道、  
 または骨髄の癌である、請求項23記載の方法。

40

【請求項 2 5】

癌が、上皮癌である、請求項23記載の方法。

【請求項 2 6】

癌が、肺、結腸、乳房、または前立腺の癌である、請求項23記載の方法。

【請求項 2 7】

癌が、結腸癌である、請求項26記載の方法。

【請求項 2 8】

患者が、癌の発症について高いリスクを有するとして同定されている、請求項22記載の

50

方法。

【請求項 29】

患者が、炎症疾患を有する、請求項22記載の方法。

【請求項 30】

炎症疾患が、リウマチ様関節炎または炎症性腸疾患である、請求項29記載の方法。

【請求項 31】

炎症性腸疾患が、クローン病および潰瘍性大腸炎からなる群より選択される、請求項30記載の方法。

【請求項 32】

患者が、神経変性疾患を有する、請求項22記載の方法。

10

【請求項 33】

神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、または筋萎縮性側索硬化症である、請求項32記載の方法。

【請求項 34】

患者が、一酸化窒素またはプロスタグランジンの過剰生成に関連した病理発生を有する、請求項22記載の方法。

【請求項 35】

化合物が、水溶液と共に投与される、請求項22記載の方法。

【請求項 36】

薬学的有効量が、0.1～1000mg/kgである、請求項22記載の方法。

20

【請求項 37】

追加の治療的物質が、対象へ投与される、請求項22記載の方法。

【請求項 38】

対象が、哺乳類である、請求項22記載の方法。

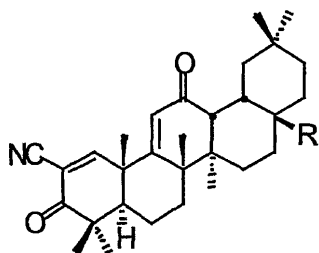
【請求項 39】

対象が、ヒトである、請求項38記載の方法。

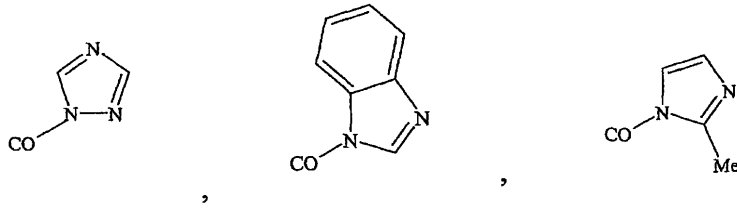
【請求項 40】

対象における過剰な一酸化窒素またはプロスタグランジンの生成を調節する方法であって、該対象へ、下記式を有する組成物の薬学的有効量を投与する工程を含む、方法：

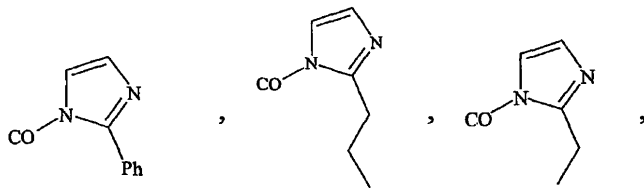
30



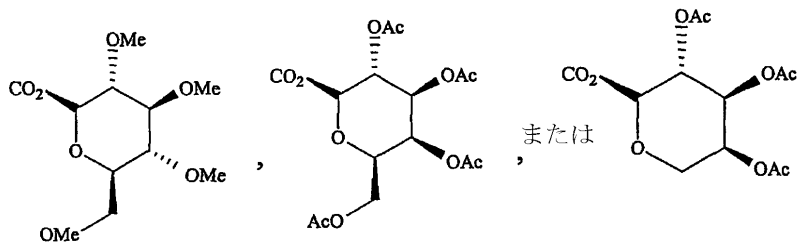
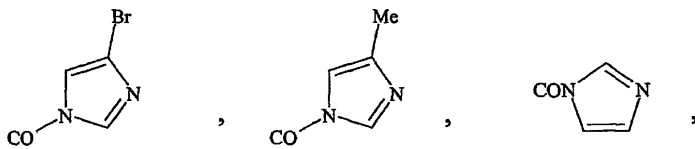
(式中、Rは、置換または未置換のカルボニルイミダゾール、CN、CO-D-Glu(OAc)<sub>4</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHNH<sub>2</sub>、



10



20

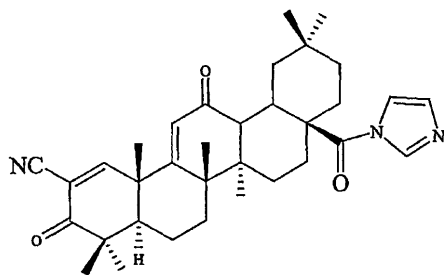


30

である)。

【請求項 4 1】

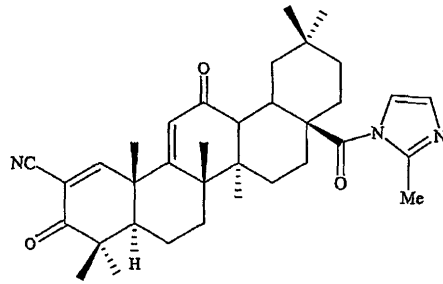
下記式を有する、請求項40記載の組成物。



40

【請求項 4 2】

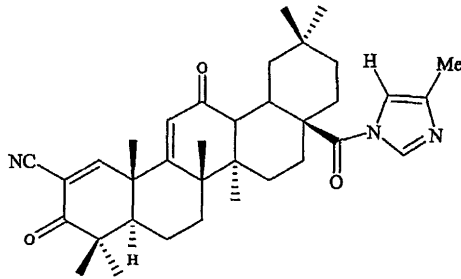
下記式を有する、請求項40記載の組成物。



## 【請求項 4 3】

10

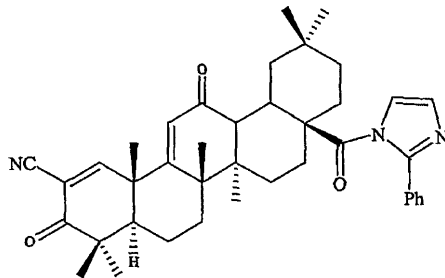
下記式を有する、請求項40記載の組成物。



20

## 【請求項 4 4】

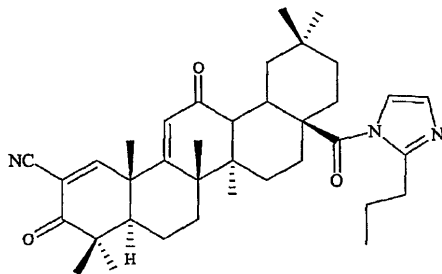
下記式を有する、請求項40記載の組成物。



30

## 【請求項 4 5】

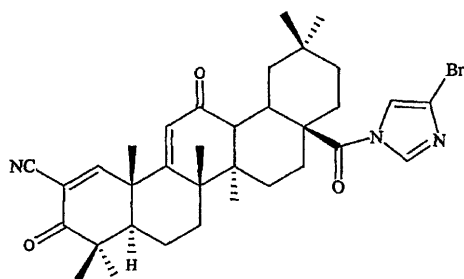
下記式を有する、請求項40記載の組成物。



40

## 【請求項 4 6】

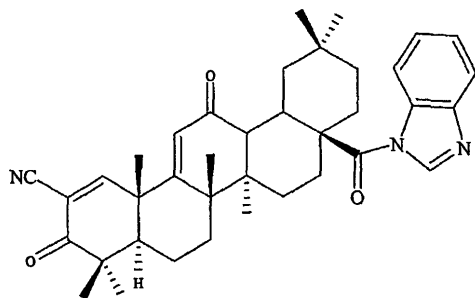
下記式を有する、請求項40記載の組成物。



【請求項 47】

下記式を有する、請求項40記載の組成物。

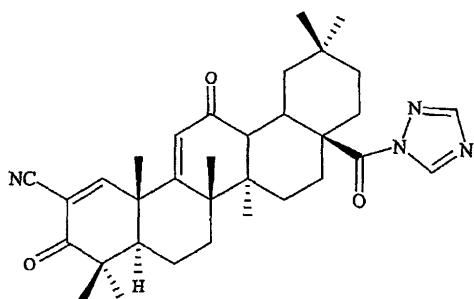
10



【請求項 48】

下記式を有する、請求項40記載の組成物。

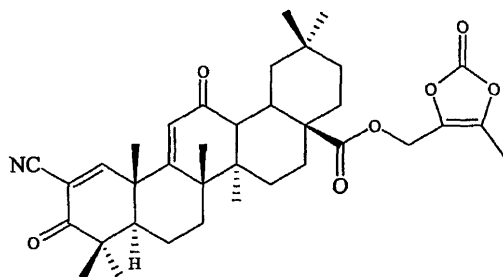
20



30

【請求項 49】

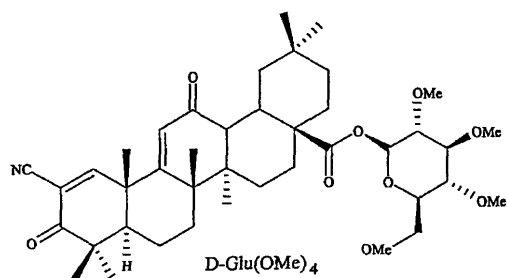
下記式を有する、請求項40記載の組成物。



40

【請求項 50】

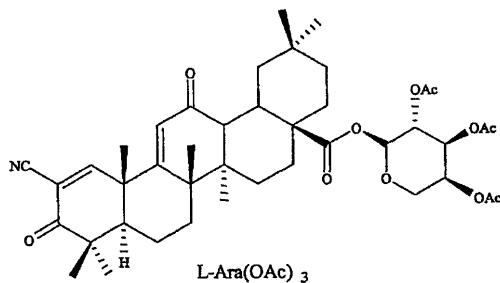
下記式を有する、請求項40記載の組成物。



## 【請求項 5 1】

10

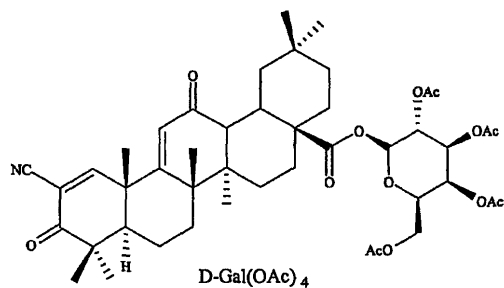
下記式を有する、請求項40記載の組成物。



20

## 【請求項 5 2】

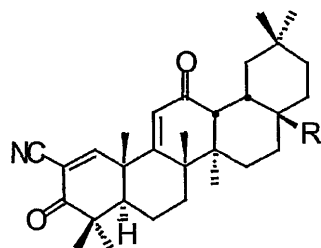
下記式を有する、請求項40記載の組成物。



30

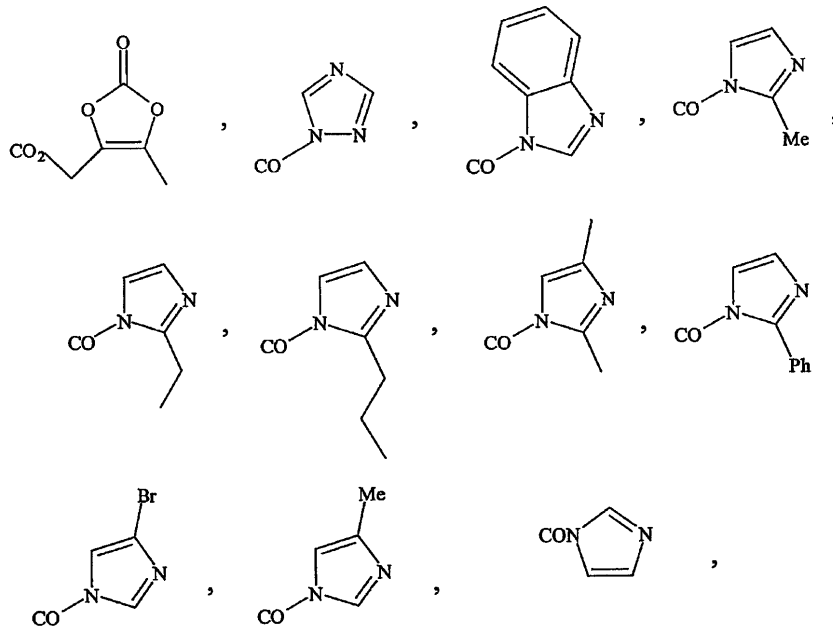
## 【請求項 5 3】

iNOSまたはCOX-2遺伝子の転写または翻訳を調節する方法であって、下記式を有する組成物の薬学的有効量を対象へ投与する工程を含む、方法：

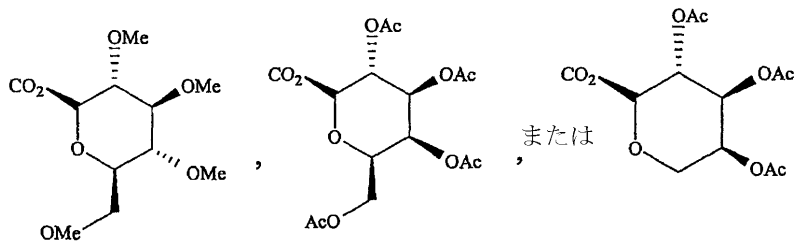


40

(式中、Rは、置換または未置換のカルボニルイミダゾール、CN、CO-D-Glu(OAc)<sub>4</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHNH<sub>2</sub>、



10

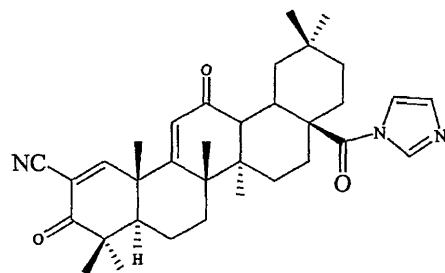


20

である)。

【請求項 5 4】

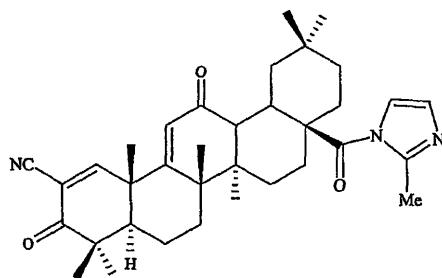
下記式を有する、請求項53記載の組成物。



30

【請求項 5 5】

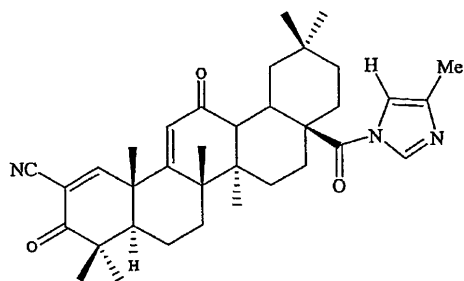
下記式を有する、請求項53記載の組成物。



40

【請求項 5 6】

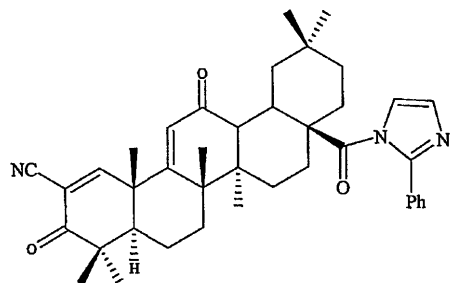
下記式を有する、請求項53記載の組成物。



## 【請求項 57】

下記式を有する、請求項53記載の組成物。

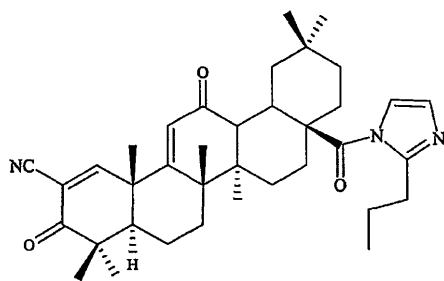
10



## 【請求項 58】

下記式を有する、請求項53記載の組成物。

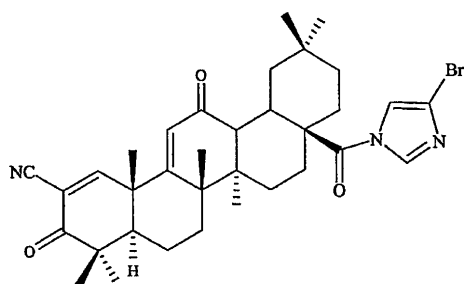
20



## 【請求項 59】

下記式を有する、請求項53記載の組成物。

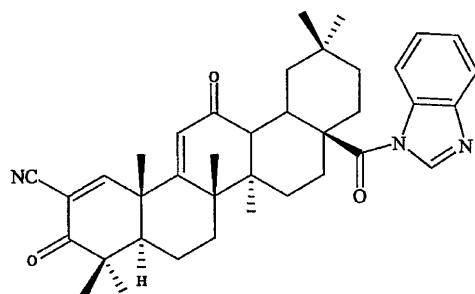
30



## 【請求項 60】

下記式を有する、請求項53記載の組成物。

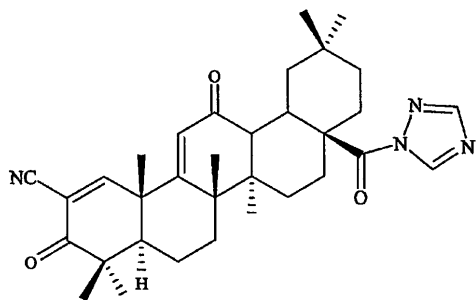
40



50

## 【請求項 6 1】

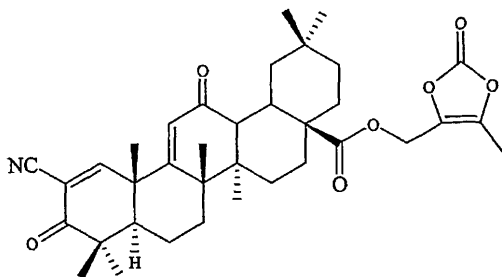
下記式を有する、請求項53記載の組成物。



10

## 【請求項 6 2】

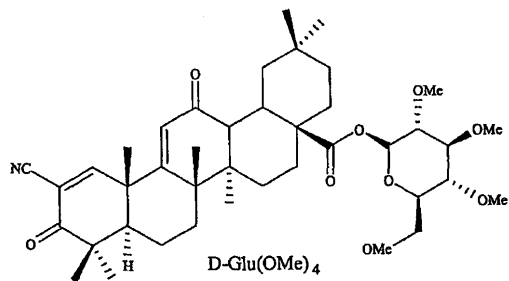
下記式を有する、請求項53記載の組成物。



20

## 【請求項 6 3】

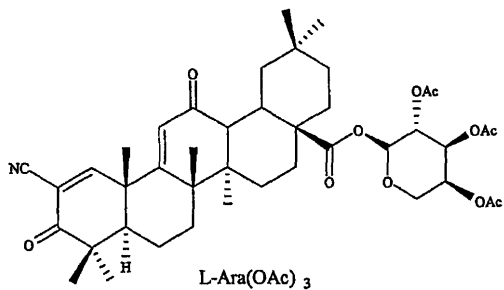
下記式を有する、請求項53記載の組成物。



30

## 【請求項 6 4】

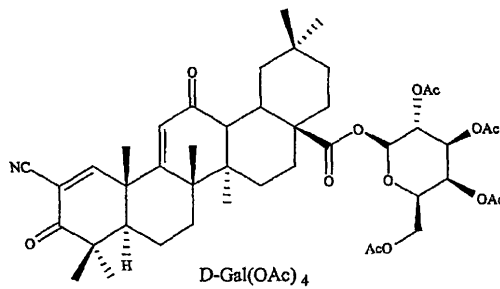
下記式を有する、請求項53記載の組成物。



40

## 【請求項 6 5】

下記式を有する、請求項53記載の組成物。



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

本出願は、2002年5月13日に提出された米国特許仮出願第60/378,009号の優先権を請求するものであり、この仮出願の全内容は、本明細書に参照として、特許権を放棄することなく組み入れられる。本明細書に開示された本発明は、NIH助成金番号1R01-CA78814号、米国国防省(DOD)助成金番号DAMD 17-96-1-6163、DAMD 17-98-1-8604、およびDAMD 17-99-1-9168のもと、米国政府の支援により成された。従って米国政府は、本発明に一定の権利を有する。

【0002】

I. 発明の技術分野

本発明は、トリテルペノイド誘導体に加え、このような誘導体を調製するプロセスを提供する。本発明は更に、癌、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、および病理発生が一酸化窒素(NO)またはプロスタグランジンのいずれかの過剰生成に関連すると考えられる全ての他の疾患を、予防および/または治療する方法も提供する。

【背景技術】

【0003】

II. 関連技術の説明

癌予防における主要な必要性の一つは、予防的化学療法のための有効で安全な新規物質の開発である。特に、発癌の過程に関連することがわかっている機構を標的とする予防的化学療法剤の必要性がある。近年、発癌に関連する炎症機構の研究、および新規予防的化学療法剤の開発の基礎となるこのような機構の使用に、再び関心が寄せられている。

【0004】

炎症および発癌は関連した事象であるという概念が、これら二つのプロセスを機構様式で結びつけることを試みる多くの研究の主題となっている(SpornおよびRoberts、1986; OhsimaおよびBartsch、1994)。アルギニンおよびアラキドン酸から各々NOおよびプロスタグランジンの構成的合成を媒介する酵素は、炎症または発癌のいずれにもほとんど重大な関連がない。対照的に、誘導性一酸化窒素シンターゼ(iNOS)および誘導性シクロオキシゲナーゼ(COX-2)は両方とも、損傷または感染性物質に対する組織の反応において重要な役割を果たしている(Moncadaら、1991; NathanおよびXie、1994; SiebertおよびMasferrer、1994; TamirおよびTannebaum、1996)。これらの誘導性酵素は、炎症性プロセス、損傷の最終的修復、および発癌において必須の成分である。iNOSおよびCOX-2の生理的活性は、生物に対して明らかな恩恵を提供しうるが、iNOSまたはCOX-2のいずれかの異常または過剰な発現は、多くの疾患プロセスの病理発生、特に中枢神経系の慢性変性、発癌、敗血症ショック、心筋症、およびリウマチ様関節炎に関連している。

【0005】

スクアレンの環化により植物において生合成されるトリテルペノイドは、アジア諸国の多くで医薬目的で使用されており、ウルソール酸およびオレアノール酸のようなそのいくつかは、抗炎症性および抗発癌性であることが知られている(Huangら、1994; Nishinoら、1988)。しかし、これらの天然に生じる分子の生物学的活性は比較的弱いため、それら

10

20

30

40

50

の効力を増強するための新規アナログの合成が行われている(Hondaら、1997; Hondaら、1998)。いくつかのこのような合成アナログが、IFN- またはLPSにより刺激されたマクロファージにおいてiNOSおよびCOX-2の新規形成を抑制できることがこれまでに報告されている(Suhら、1998)。多くの臓器における発癌のエンハンサーとしてのiNOSおよびCOX-2の両方の役割が、注目を集めており(Ohshimaら、1994; Tamirら、1996; Takahashiら、1997; Ambraら、1998; Tsujiiら、1998; Ohshimaら、1996)、このように、これら酵素の合成または活性のいずれかの抑制は、予防的化学療法の標的である(Kawamoriら、1998)。前悪性または悪性の細胞の分化を誘導するかまたは増殖を抑制する物質は、癌の化学療法に加え、更に予防的化学療法の別の機械論的アプローチともなる。

#### 【0006】

本発明者らは先に、2-シアノ-3,12-ジオキソオレアナ-1,9(11)-ジエン-28-酸(2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-oic acid, CDDO)(表1)、そのメチルエステル、および2-カルボキシ-3,12-ジオキソオレアナ-1,9(11)-ジエン-28-酸メチルが、マウスマクロファージにおけるインターフェロン- $\gamma$ により誘導された一酸化窒素(NO)の生成に対し、高い阻害剤活性を示すことを報告している( $IC_{50} = 0.1nM$ レベル)(Hondaら、1998; Hondaら、1999; Hondaら、2000a; Hondaら、2000b)。本発明者らは、CDDOが、様々なインビトロアッセイにおいて強力な多機能性物質であることも報告している(Suhら、1999)。例えばCDDOは、ヒト骨髄性白血病細胞の単球分化およびマウス3T3-L1線維芽細胞の脂肪生成性分化を誘導する。CDDOは、多くのヒト腫瘍細胞株の増殖も阻害し、マウスマクロファージにおける誘導性一酸化窒素シンターゼ(iNOS)および誘導性シクロオキシゲナーゼ(COX-2)の新規合成をブロックする。前述の効力は、細胞培養において $10^{-6} \sim 10^{-9}M$ の範囲の濃度で認められている。機構の研究により、CDDOは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR $\alpha$ )のリガンドであり(Wangら、2000)、ヒト骨髄性白血病細胞においてアポトーシスを誘導することが明らかにされている。

#### 【0007】

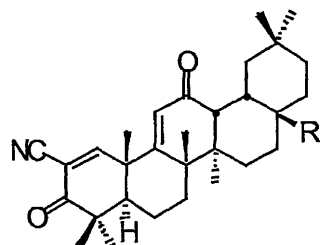
しかし、マウスマクロファージにおけるインターフェロン- $\gamma$ により誘導された一酸化窒素の生成に対してさらに高い阻害活性を示す化合物を開発することは有利であろう。CDDOよりも高い効力を有する化合物の利用可能性は、癌、アルツハイマー病、パーキンソン病、および多発性硬化症のような疾患の予防または治療において重要である。

#### 【発明の開示】

#### 【0008】

#### 発明の概要

本発明は、癌、アルツハイマー病、パーキンソン病、および多発性硬化症のような疾患を予防または治療する方法および組成物を提供する。こうして、本発明に従い、下記式を有する化合物が提供される：



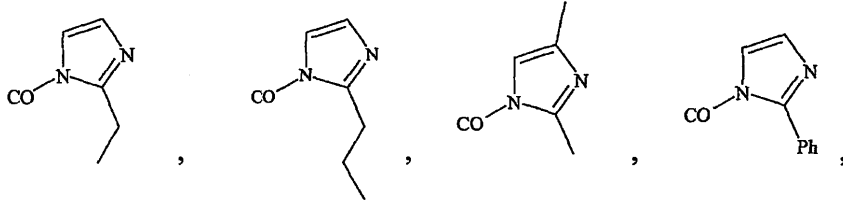
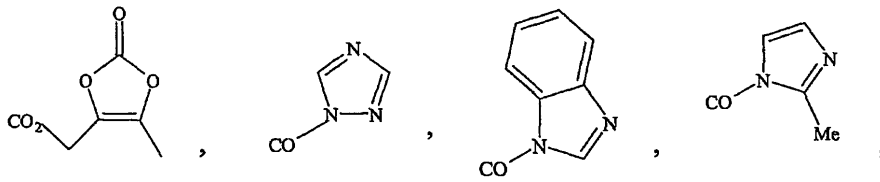
(式中、Rは、CN、CO-D-Glu(OAc)<sub>4</sub>、CONH<sub>2</sub>、CONHNH<sub>2</sub>、

10

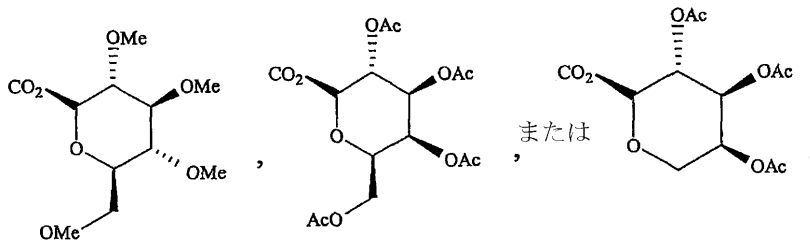
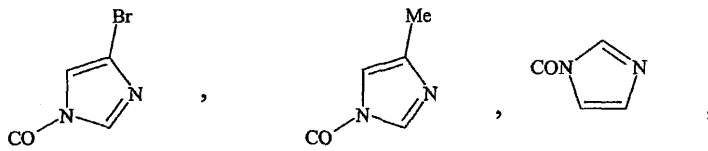
20

30

40



10

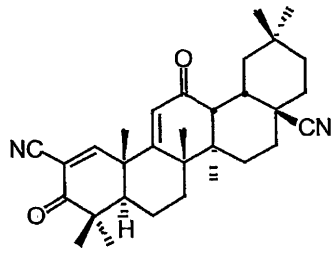


20

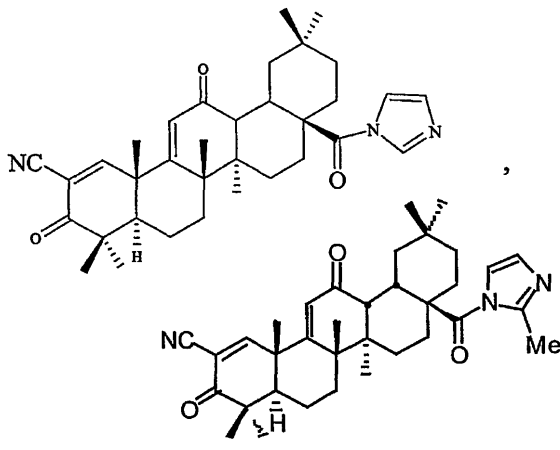
である)。

【0009】

そして一部の具体的態様において、本発明は下記式の化合物を提供する：

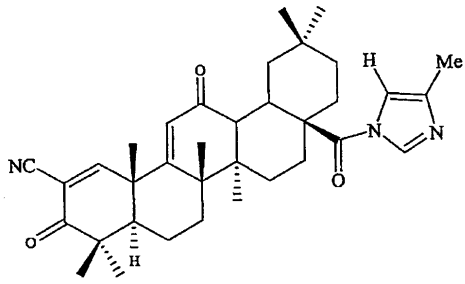


30



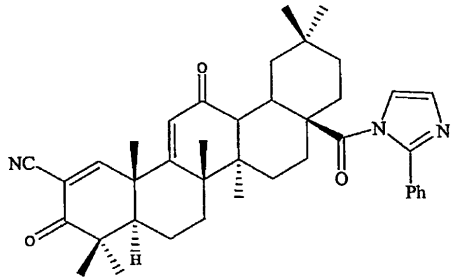
40

50



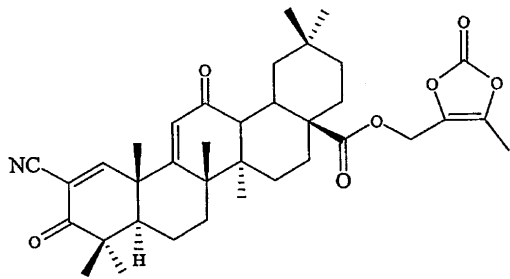
,

10



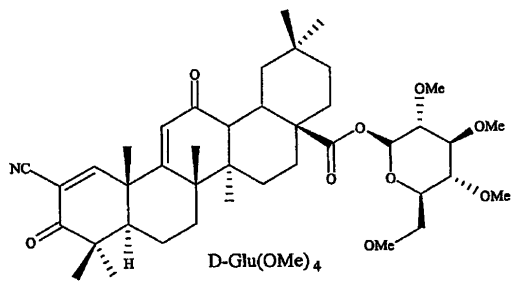
,

20



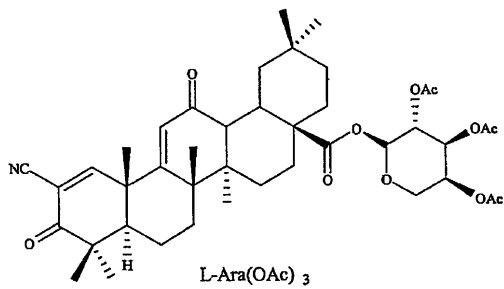
,

30



,

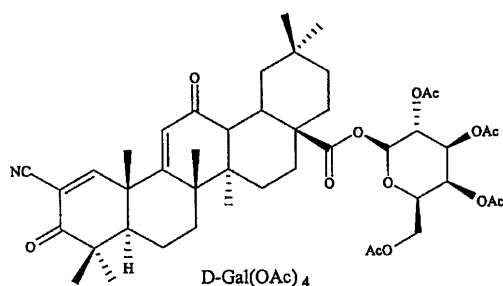
40



,

50

または、



更にそれらの異性体。

10

【0010】

同じく、1種または複数の前述の化合物の治療的有効量を投与することを含む、対象または患者を治療する方法も提供される。一つの態様において、患者が罹患しうる疾患状態は、脳、肺、肝臓、脾臓、腎臓、リンパ節、小腸、膵臓、血液細胞、骨、結腸、胃、パン様体 (bread)、子宮内膜、前立腺、精巣、卵巣、中枢神経系、皮膚、頭部および頸部、食道、または骨髄の癌などの、癌を含む。本発明の一部の態様において、患者は、癌発症のリスクがあるのみでもよく、その治療は予防的である。

【0011】

別の態様において、疾患は、リウマチ様関節炎または炎症性腸疾患のような、炎症性疾患でありうる。更に別の態様において、疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、または筋萎縮性側索硬化症のような、神経変性疾患でありうる。更に別の態様において、患者は、一酸化窒素またはプロスタグランジンの過剰生成に関連した病理発生を有しうる。

20

【0012】

下記のものも提供される：

前記化合物を含有する組成物の薬学的有効量を対象または患者へ投与することを含む、iNOSまたはCOX-2遺伝子の過剰発現を特徴とする障害を予防または治療する方法；

前記化合物を含有する組成物の薬学的有効量を対象または患者へ投与することを含む、患者におけるiNOSまたはCOX-2遺伝子の転写または翻訳を調節する方法；ならびに

前記化合物を含有する組成物の薬学的有効量を対象または患者へ投与することを含む、患者における過剰な一酸化窒素またはプロスタグランジン生成を調節する方法。

30

【0013】

本明細書に使用される「一つの(a, an)」は、1種または複数を意味しうる。本明細書の特許請求の範囲に使用されるように、語句「を含む」と共に使用される場合、「一つの(a, an)」は、「1種」ではなく、「1種または複数」を意味しうる。本明細書において使用される「別の」は、少なくとも第二のまたはそれ以上のものを意味しうる。

【0014】

本発明の他の目的、特徴および利点は、下記の詳細な説明から明らかであろう。しかし、本発明の精神および範囲内の様々な変更および修飾はこの詳細な説明から当業者には明らかであり、この詳細な説明および具体的実施例は、好ましい本発明の態様を説明するが、単に例証として示されることが理解されなければならない。

40

【0015】

発明の詳細な説明

本発明を更に説明する前に、本明細書、実施例および添付の特許請求の範囲において使用される用語を、便宜上ここに集める。

【0016】

1. 定義

本明細書において使用される用語「有機部分」は、アルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、アリール、アラルキル、アリールオキシ、アルキルチオ、およびアルキルカルボキシルのような、炭素ベースの官能基を含むことが意図されている。

50

## 【 0 0 1 7 】

本明細書において使用される用語「無機部分」は、水素、ハロゲン、アミノ、ニトロ、チオール、およびヒドロキシルのような、非炭素ベースの基または元素を含むことが意図されている。

## 【 0 0 1 8 】

本明細書において使用される用語「電子求引部分」は、当該技術分野において公知であり、水素よりも大きい電子求引性を有する基を意味する。様々な電子求引基が公知であり、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素基)、ニトロ、シアノ、 $-NR_3^+$ 、 $-SR_2^+$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2Ar$ 、 $-COOH$ 、 $-OAr$ 、 $-COOR$ 、 $-OR$ 、 $COR$ 、 $-SH$ 、 $-SR$ 、 $-OH$ 、 $-Ar$ 、および $-CH=CR_2$ (式中、 $Ar$ はアリールであり、 $R$ はいずれか適当な有機または無機部分、好ましくはアルキル部分を意味する)を含む。 10

## 【 0 0 1 9 】

本明細書において使用される用語「ハロ置換されたアルキル部分」は、少なくとも1個の水素の代わりにハロゲン部分を有するアルキル部分を含むことが意図されている。

## 【 0 0 2 0 】

本明細書において使用される用語「アミノ」は $-NH_2$ を意味し；用語「ニトロ」は $-NO_2$ を意味し；用語「ハロゲン」は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ または $-I$ を意味し；用語「チオール」は $SH$ を意味し；用語「ヒドロキシル」は $-OH$ を意味する。従って本明細書において使用される用語「アルキルアミノ」は、それに結合したアミノ基を有する、先に定義されたようなアルキル基を意味する。用語「アルキルチオ」は、それに結合したスルフヒドリル基を有する、先に定義されたようなアルキル基を意味する。本明細書において使用される用語「アルキルカルボキシル」は、それに結合したカルボキシル基を有する、先に定義されたようなアルキル基を意味する。 20

## 【 0 0 2 1 】

用語「芳香族基」は、1個または複数の環を含む不飽和の環状炭化水素を含むことが意図されている。芳香族基は、0~4個のヘテロ原子を含むことができる5員および6員の単環基、例えば、ベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどを含む。芳香族環は、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニル、ニトロ、ヒドロキシル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などと、1個または複数の環位置で置換することができる。 30

## 【 0 0 2 2 】

用語「アルキル」は、直鎖アルキル基、分枝鎖アルキル基、環状アルキル(脂環式)基、アルキル置換された環状アルキル基、および環状アルキル置換されたアルキル基を含む、飽和脂肪族基を意味する。

## 【 0 0 2 3 】

更に、本明細書および特許請求の範囲を通じて使用される用語「アルキル」(「低級アルキル」を含む)は、「未置換のアルキル」および「置換されたアルキル」の両方を含むことが意図されており、後者は、炭化水素骨格の1個または複数の炭素上の水素を置換している部分を有するアルキル部分を意味する。このような部分は、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシラート、サルフェート、スルフォナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含みうる。炭化水素鎖上の置換された部分は 50

、適切な場合にはそれら自身置換されうることは、当業者には理解されるであろう。環状アルキルは更に、例えば前述の部分により置換することができる。「アラルキル」部分は、アリールで置換されたアルキル(例えば、フェニルメチル(ベンジル))である。

【0024】

本明細書において使用される用語「アルコキシ」は、アルキル部分が先に説明されているような、構造-0-アルキルを有する部分を意味する。

【0025】

本明細書において使用される用語「アリール」は、0~4個のヘテロ原子を含みうる5員および6員の単環芳香族基、例えば未置換のまたは置換されたベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどを含む。アリール基はまた、ナフチル、キノリル、インドリルなどの多環の融合した芳香族基も含む。芳香環は、例えばアルキル基について先に説明されたような部分で、1個または複数の環位置において置換することができる。好ましいアリール基は、未置換のおよび置換されたフェニル基を含む。

10

【0026】

本明細書において使用される用語「アリーロキシ」は、アリール部分が先に説明されているような、構造-0-アリールを有する基を意味する。

【0027】

本明細書において使用される用語「アミノ」は、式-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>の未置換のまたは置換された部分を意味する(式中、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は各々独立して、水素、アルキル、アリール、もしくはヘテロ環式であるか、またはR<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は、それらが結合した窒素原子と共に、環に3~8個の原子を有する環状部分を形成する)。従って用語「アミノ」は、他に言及されない限りは、ペリリジニル基またはピロリジニル基のような環式アミノ部分を含むことが意図されている。「アミノ置換されたアミノ基」は、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>の少なくとも一方が、更にアミノ基により置換されているアミノ基を意味する。

20

【0028】

本明細書において使用される用語「対象」または「患者」は、本明細書に説明されるようなある一定の状態が発生しうる生物を含むことが意図されている。例は、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、およびそれらのトランスジェニック種を含む。好ましい態様において、対象は霊長類である。更により好ましい態様において、霊長類はヒトである。他の対象の例は、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、およびウシのような実験動物を含む。実験動物は、例えば、アルツハイマー型神経病理を伴うトランスジェニックマウスのような、障害の動物モデルでありうる。対象は、アルツハイマー病またはパーキンソン病のような神経変性疾患に罹患したヒトでありうる。

30

【0029】

本明細書において使用される用語「IC<sub>50</sub>」は、得られる最大反応の50%である阻害用量を意味する。

【0030】

本明細書において使用される他の略号は、以下のとおりである：CDDO、2-シアノ-3,12-ジオキソオレアン-1,9-ジエン-28-酸(2-cyano-3,12-dioxoolean-1,9-dien-28-oic acid)；2-シアノ-3,12-ジオキソオレアナ-1,9(11)-ジエノ-28-ニトリル(2-cyano-3,12-dioxool eana-1,9(11)-dien-28-onitrile, CNDDO)、DMSO、ジメチルスルホキシド；iNOS、誘導性一酸化窒素シンターゼ；COX-2、シクロオキシゲナーゼ-2；NGF、神経増殖因子；IBMX、イソブチルメチルキサンチン；FBS、ウシ胎児血清；GPDH、グリセロール3-リン酸デヒドロゲナーゼ；RXR、レチノイドX受容体；TGF-、トランスフォーミング増殖因子-；IFN-、インターフェロン-；LPS、細菌性内毒素リポ多糖；TNF-、腫瘍壊死因子-；IL-1、インターロイキン-1；GAPDH、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ；M TT、3-[4,5-ジメチルチアゾール-2-イル]-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド；TCA

40

50

、トリクロロ酢酸。

【0031】

#### II. 投与

本発明の化合物は、例えば、経口、または皮下、静脈内、腹腔内などの投与(例えば注射による)などのような、様々な方法により投与することができる。投与経路に応じて、本活性化合物は、酸の作用または本化合物を失活するその他の天然の条件から本化合物を保護するために、材料で被覆することができる。

【0032】

非経口投与以外により本治療的化合物を投与するためには、その失活を防ぐ材料で本化合物を被覆するか、またはそれを本化合物と同時投与することが必要となる場合がある。例えば治療的化合物は、適当な担体、例えばリポソーム、または希釈剤中で対象に投与することができる。薬学的に許容される希釈剤は、生理食塩水および水性緩衝溶液を含む。リポソームは、通常のリポソームに加え、水中油中水型(water-in-oil-in-water)CGF乳剤を含む(Strejanら、(1984))。

10

【0033】

本治療的化合物は、非経口的、腹腔内、髄腔内、または脳室内に投与することもできる。分散剤は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびそれらの混合物内、ならびに油内で調製することができる。貯蔵および使用の通常の下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐために保存剤を含有しても良い。

【0034】

注射用途に適した薬学的組成物は、滅菌水溶液(水溶性の場合)または分散剤、および滅菌注射溶液もしくは分散剤の用時調製のための滅菌分散剤を含む。全ての場合において、本組成物は、無菌でなければならず、容易に注射できる程度に流動性がなければならない。また、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、細菌および真菌のような微生物の混入作用に対して保存されなければならない。この担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、それらの適当な混合物、ならびに植物油を含む、溶媒または分散媒質でありうる。適当な流動性を、例えばレシチンなどのコーティングの使用により、分散剤の場合は必要な粒子サイズの維持により、また界面活性剤の使用により、維持することができる。微生物の活動の防止は、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどの、様々な抗細菌剤および抗真菌剤により実現することができる。多くの場合において、この組成物中に、例えば、糖質、塩化ナトリウム、またはマンニトールおよびソルビトールのようなポリアルコールなどの等張剤を含有することが好ましいであろう。注射用組成物の持続吸収は、例えばモノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンなどの、吸収を遅延する物質を組成物中に含ませることによりもたらすことができる。

20

30

【0035】

無菌の注射溶液は、必要に応じ先に列記した成分の1種または組合せと共に、適当な溶媒へ治療的化合物の必要量を混入し、続いて濾過滅菌することにより調製することができる。一般に分散剤は、基本分散媒質および先に列記したのものから必要な他の成分を含む無菌担体へ治療的化合物を混入することにより調製される。無菌注射溶液を調製するための無菌分散剤の場合、好ましい調製方法は真空乾燥および凍結乾燥であり、先に濾過滅菌したそれらの溶液から、活性成分(すなわち治療的化合物)と任意のさらなる所望の成分との散剤を得る。

40

【0036】

この治療的化合物は、例えば不活性希釈剤または同化可能な食用担体と共に経口投与することができる。この治療的化合物および他の成分は、硬または軟シェルゼラチンカプセル中に封入、錠剤に圧縮、または対象の食餌に直接混入することができる。経口治療的投与用に、治療的化合物は、賦形剤と共に混入し、摂食可能な錠剤、バッカル錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、カシェ剤などの形で使用するこ

50

とができる。これらの組成物および調製物中の治療的化合物の割合は、当然変わりうる。このような治療的に有用な組成物における治療的化合物の量は、適当な用量が得られるものとする。

#### 【0037】

投与の容易さおよび均一な用量のために、単位剤形で非経口組成物を処方することは、特に有利である。本明細書において使用される単位剤形は、治療される対象にとって単位的用量として適した物理的に個別の単位を意味し；各単位は、所望の治療的作用を与えるよう計算された治療的化合物の予め定められた量を、必要な薬学的担体と併せて含有する。本発明の単位剤形についての仕様は、(a)治療的化合物の独自の特性および達成されるべき特定の治療的作用について、そして(b)対象における選択された状態の治療のためにそのような治療的化合物を配合することの当該技術分野における固有の制限により、要求され直接左右される。

10

#### 【0038】

活性化合物は、対象の状態に関連する状態を治療するのに十分な治療的有効量で投与される。「治療的有効量」は好ましくは、感染した対象の状態の症状の量を、未治療の対象と比べ、少なくとも約20%、より好ましくは少なくとも約40%、更により好ましくは少なくとも約60%、なおより好ましくは少なくとも約80%低下させる。例えば、化合物の効力は、米国特許第6,326,507号に開示されたモデルシステムのような、ヒトにおける疾患の治療効力を予想することができる動物モデルシステムにおいて評価することができる。

#### 【0039】

### III. 化学

ステロイドのようなトリテルペノイドは、自然状態では、ウルソール酸(UA)およびオレアノール酸(OA)のような分子内に全部で30個の炭素原子を保持する、スクアレンの環化により形成される。OAおよびUAは、多くの薬理学的活性を有することが知られているが、これらの天然に生じる分子の効力は比較的弱い。CDDOのようなトリテルペノイド誘導体は、OAまたはUAのいずれよりも高い効力を有することが見出された(米国特許第6,326,507号)(表1)。

20

#### 【0040】

本発明は、異なる置換基(すなわち、シアノ、置換および未置換のカルボニルイミダゾール、エステル、グリコシド、およびアミド)をC-17位に伴う様々なトリテルペノイド誘導体を包含し、これら全ての誘導体は、CDDOよりも高い効力を示す(表1~3参照)。

30

#### 【0041】

これらの化合物およびその誘導体は、癌、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、リウマチ様関節炎、および他の炎症性疾患のような疾患の予防的治療法または治療において有用である。

#### 【0042】

好ましい本発明の態様は、2-シアノ-3,12-ジオキソオレアナ-1,9(11)-ジエノ-28-ニトリル(CNDDO)、1-(2-シアノ-3,12-ジオキソオレアナ-1,9(11)-ジエノ-28-イル)イミダゾール、1-(2-シアノ-3,12-ジオキソオレアナ-1,9(11)-ジエノ-28-イル)-2-メチルイミダゾール、および1-(2-シアノ-3,12-ジオキソオレアナ-1,9(11)-ジエノ-28-イル)-4-メチルイミダゾールであり、これらは全て、マウスマクロファージにおけるインターフェロン- $\gamma$ により誘導される一酸化窒素の生成に対して全て極めて高い阻害活性を示す( $IC_{50} = 0.01 \sim 1$  pMレベル)。他の好ましい態様において、本発明は、D-Glu(OMe)<sub>4</sub>、L-Ara(OAc)<sub>3</sub>、およびD-Gal(OAc)<sub>4</sub>を提供する。前述および他の新規アナログの合成、阻害活性および構造-活性相関関係(SAR)は、本明細書に説明されている。

40

#### 【0043】

C-17位に修飾を有する好ましい化合物は、マウスマクロファージにおけるIFN- $\gamma$ により誘導されたNO生成に対する化合物1~18の阻害活性[ $IC_{50}$  (nM)値]に関するSARの結果を基に説明することができる(表1~3)。これらの結果は、C-17位での置換に関する下記SARを提供する：

50

- (1)ニトリル基は、効力を増大する。ジニトリル1は、4、5、7およびCDD0よりもはるかに効力が高い(表1)。
- (2)保護されたグリコシド2および16~18は、CDD0よりも効力が高い(表1および3)。
- (3)アミド部分は、アミドの極性が少なくなると、その効力も少なくなるという傾向に従う。このように、アミド3およびヒドラジド4は、CDD0よりも高い効力を示す(表1)。
- (4)カルボニルイミダゾール6~15は全て、CDD0よりも高い効力を発揮し、化合物10は最大の効力を示す(表1および2)。

**【0044】**

これらの化合物の一部は、チオグリコレートおよびIFN- $\gamma$ により誘導された腹膜炎症に対して、腹腔内(i.p.)または経口(p.o.)投与した場合に、良好なインビボの抗炎症活性を有する。

**【0045】****IV.用途**

本明細書に説明された化合物は、癌、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、多発性硬化症(MS)、筋萎縮性側索硬化症(ACS)、リウマチ様関節炎(RA)、炎症性腸疾患、およびその病理発生が一酸化窒素またはプロスタグランジンのいずれかの過剰な生成に関与すると考えられる全ての他の疾患の予防および治療に利用される。

**【0046】**

iNOSまたはCOX-2のいずれかの異常なまたは過剰な発現は、結腸の発癌を含む、多くの疾患過程の病理発生に関連している。従って、COX-2遺伝子の過剰発現は、結腸癌発生初期の中心的事象である(PrescottおよびWhite、1996; Duboisら、1996)。APC(大腸腺腫性ポリポーシス)遺伝子に欠損を伴うマウスは、若年(early age)において非常に多くの腸ポリープを発症し、これらのポリープにおいてCOX-2酵素レベルの顕著な上昇が認められている。これら動物による知見は、多くのヒト原発性結腸癌および結腸癌細胞株における上昇したレベルのCOX-2 mRNAおよび蛋白質の知見に相関しており(PrescottおよびWhite、1996)、COX-2の上昇はアポトーシスの抑制につながると考えられ、そしてこれは通常、新生物発生前細胞の死につながる(TsujiiおよびDuBois、1995)。COX-2の腸腫瘍発生に対する機能的関連性は、COX-2遺伝子をノックアウトし、続いてこのノックアウトを保持するマウスを、APC遺伝子に病変を保持するポリープ形成マウスと交配することにより明らかにされており;このCOX-2ノックアウトは、子孫におけるポリープ数の劇的減少を引き起こした(Oshimaら、1996)。更に、選択的COX-2阻害剤または非選択的COX-1/COX-2阻害剤のいずれかによる実験動物の処置は、有効な腸癌の予防的薬学療法であることが報告されている(Marnett、1992; Oshimaら、1996; Boolbolら、1996; Reddyら、1996; Shengら、1997)。発癌におけるiNOSの役割について、NOは強力な突然変異誘発物質であること(TamirおよびTannebaum、1996)、一酸化窒素はCOX-2を活性化することもできること(Salveminiら、1993、1994)が明らかにされている。更に、発癌物質アゾキシメタンにより誘導された結腸腫瘍においてiNOSが著しく増加している(Takahashiら、1997)。

**【0047】**

MSは、中枢神経系の炎症状態であることがわかっている(Williamsら、1994; MerrillおよびBeneviste、1996; GenainおよびHauser、1997)。炎症、酸化、または免疫機構が、MS、AD、PD、およびALSの病理発生に関連している可能性がある(Bagasraら、1995; McGeerおよびMcGeer、1995; SimonianおよびCoyle、1996)。反応性星状膠細胞および活性化された小グリア細胞の両方が、NDD/NIDの原因に関連しており; iNOSおよびCOX-2の各酵素の生成物としてNOおよびプロスタグランジンの両方を合成する細胞として、小グリア細胞が特に強調されている。これらの酵素の新規形成は、インターフェロン- $\gamma$  またはインターロイキン-1のような炎症性サイトカインにより駆動されうる。そしてNOの過剰生成は、神経系のニューロンおよび乏突起神経膠細胞を含む多くの臓器の細胞および組織における炎症カスケードおよび/または酸化的損傷につながり、結果としてADおよびMSの症状を発現し、またおそらくPDおよびALSの症状を発現する可能性がある(CoyleおよびPuttfarcken、1993; Beal、1996; MerrillおよびBeneviste、1996; SimonianおよびCoyle、1996; Vodovot

10

20

30

40

50

zら、1996)。疫学的データにより、アラキドン酸からのプロスタグランジンの合成をブロックするNSAIDの長期使用は、AD発症のリスクを著しく低下することが示されている (McGeerら、1996 ; Stewartら、1997)。従ってNOおよびプロスタグランジンの形成をブロックする物質を、NDDの予防および治療へのアプローチに使用することができる。

#### 【0048】

本明細書に記載のトリテルペノイド誘導体は、3つの重要な特性を有する：1)悪性および非悪性の両細胞における分化の誘導に効力のある物質である；2)多くの悪性または前悪性細胞の増殖阻害剤としてナノモル濃度レベルで活性がある；そして3)炎症性酵素iNOSおよびCOX-2の新規合成の抑制において、ほとんどの先行するトリテルペノイドよりも数千倍効力が高く、CDDOおよびデキサメタゾンよりも各々最大100および30倍効力が高い。これらの3つの作用は、有用な新規予防的薬物療法の開発に重要であり、さらに悪性度自体の治療法にも関連する。

10

#### 【0049】

本発明は、特に記さない限り、当分野の技術の範囲内である、細胞生物学、細胞培養、分子生物学、微生物学、組換えDNA、および免疫学の通常の技術を使用して実践する。このような技術は、参考文献に詳細に説明されている(例えば、Sambrookら、2001参照のこと)。

#### 【0050】

本発明は更に下記実施例により例証されるが、これは本発明を更に限定するものと見なされるべきでない。背景を含む本出願を通じて引用される全ての参考文献、発行特許、および公開特許出願の内容は、本明細書に参照として組み入れられる。実施例に記載のモデルにおける本発明の治療的化合物の効力の事例は、ヒトにおける効力の指標となる。

20

#### 【0051】

#### V. 併用療法

本発明の治療的方法是は、単独療法として使用されることに加え、併用療法においても有用である。このような併用療法は、一般には抗炎症性物質、またはCOX-2および/もしくはiNOSの阻害剤の使用を含むことができる。あるいは、この併用療法は、以下に詳細に説明されるように、第二の抗癌療法を含むことができる。

#### 【0052】

「抗癌」物質は、例えば、癌細胞の殺傷、癌細胞におけるアポトーシスの誘導、癌細胞増殖率の低下、転移の発生もしくは数の低下、腫瘍サイズの縮小、腫瘍成長の阻害、腫瘍もしくは癌細胞への血液供給の低下、癌細胞もしくは腫瘍に対する免疫応答の促進、癌の進行の予防もしくは阻害、または癌である対象の寿命の延長などにより、患者の癌に負の影響を及ぼすことが可能である。より全体的には、これら他の組成物は、この細胞の殺傷または増殖阻害に有効な併用量で提供される。このプロセスは、トリテルペノイド誘導体を他の物質と同時に細胞に接触させることを含む。これは、両物質を含有する単独の組成物もしくは薬理的製剤を細胞に接触させることによるか、または2種の個別の組成物もしくは製剤を同時に細胞に接触させる(一方の組成物はトリテルペノイド誘導体を含有し、他方は第二の物質を含有する)ことにより、実現することができる。

30

#### 【0053】

あるいは、トリテルペノイド誘導体療法は、数分から数週間の範囲の間隔をあけて、他の物質による処置の前に行われてもよく、その後に行われてもよい。他の物質およびトリテルペノイド誘導体が個別に細胞に適用される態様において、大概の場合、物質およびトリテルペノイド誘導体が細胞に対して有利な併用作用を発揮しうるように、影響の出る期間が各送達の間を過ぎてしまうことのないようにする。このような場合、細胞を両処置に、互いに約12~24時間以内、より好ましくは互いに約6~12時間以内に接触させうることが想定される。しかし、有意に治療の期間を延長することが望ましい場合も考えられ、このとき各投与の間には、数日(2、3、4、5、6または7日)から数週間(1、2、3、4、5、6、7または8週)が経過しうる。

40

#### 【0054】

50

下記のような様々な組合せを使用することができ、ここでトリテルペノイド誘導体療法は「A」であり、第二の物質は「B」である：

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

10

更に他の組合せも想定される。本発明のトリテルペノイド誘導体化合物の患者への投与は、薬物に毒性がある場合にはそれを考慮して、化学療法剤の投与に関する一般的プロトコールに従う。治療サイクルは、必要に応じて反復されることが予想される。様々な標準療法に加えて、外科的介入を本発明のトリテルペノイド誘導体と組合わせて適用しうることも想定される。

#### 【0055】

化学療法および放射線療法物質に対する腫瘍細胞の抵抗性は、臨床腫瘍学における主要な問題である。現在の癌研究の一つの目標は、化学および放射線療法を遺伝子治療と組合わせることにより、その有効性を改善する方法を見出すことである。例えば、単純ヘルペス-チミジンキナーゼ(HS-tk)遺伝子が、レトロウイルスベクターシステムにより脳腫瘍に送達された場合に、抗ウイルス剤ガンシクロビルに対する感受性がうまく誘導されている(Culverら、1992)。本発明の文脈において、トリテルペノイド誘導体療法を同様に、以下に説明するように、他のアポトーシス強化性物質または細胞周期調節物質に加え、化学療法的、放射線療法的、または免疫療法的介入と組合わせて使用しうることも想定される。

20

#### 【0056】

##### a. 化学療法

癌療法は、化学物質および放射線の両方を基礎にした治療との様々な併用療法も含む。併用化学療法は、例えば、シスプラチン(CDDP)、カルボプラチン、プロカルバジン、メクロレタミン、シクロホスファミド、カンプトテシン、イフォスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、ニトロソウレア、デクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、プレオマイシン、プリコマイシン(plicomycin)、マイトマイシン、エトポシド(VP16)、タモキシフェン、ラロキシフェン、エストロゲン受容体結合剤、タキソール、ゲムシタビエン、ナベルピン、ファルネシル-蛋白質トランスフェラーゼ阻害剤、トランスプラチナ(transplatinum)、5-フルオロウラシル、ピンクリスチン、ピンブラスチン、およびメトトレキセート、または前述のいずれかのアナログもしくは誘導体変種を含む。

30

#### 【0057】

##### b. 放射線療法

広範囲に使用されているDNA損傷を引き起こす他の要因としては、 $\gamma$ 線、X線として一般的に公知であるもの、および/または放射性同位体の腫瘍細胞への方向付けられた送達が挙げられる。マイクロ波およびUV照射のようなDNA損傷要因の別の形態も想定される。これらの要因の全てが、DNA、DNAの前駆体、DNAの複製および修復、ならびに染色体の集成および維持に対する損傷に広範囲に作用する可能性が非常に高い。X線の線量範囲は、長期間(3~4週間)用の一日線量50~200レントゲンから、単回線量2000~6000レントゲンまでの範囲である。放射性同位元素の用量範囲は、非常に広範囲であり、同位体の半減期、放出される照射の強度および種類、ならびに新生物細胞による取込みによって決まる。

40

#### 【0058】

用語「接触された」および「曝露された」は、細胞について使用される場合、治療的構築体および化学療法剤または放射線療法剤が、標的細胞に送達されるか、または標的細胞の隣接位置に配置されるようなプロセスを叙述するために本明細書において使用される。

50

細胞殺傷または静止(stasis)を実現するために、両物質は、細胞を殺傷またはその分裂を防ぐために有効な併用量で細胞に送達される。

【0059】

#### c. 免疫療法

免疫療法剤は全体に、癌細胞を標的化し破壊する免疫エフェクター細胞および分子の使用に頼っている。免疫エフェクターは、例えば何らかの腫瘍細胞表面マーカーに特異的な抗体でありうる。この抗体は単独で、治療のエフェクターとしてもよく、あるいは細胞殺傷に実際に作用する他の細胞を動員してもよい。抗体は、薬物または毒物(化学療法剤、放射性核種、リシンA鎖、コレラ毒素、百日咳毒素など)と複合させて、単に標的化用物質として利用することもできる。あるいはエフェクターは、腫瘍細胞標的と直接的または間接的のいずれかで相互作用する表面分子を保持するリンパ球であってもよい。様々なエフェクター細胞には、細胞傷害性T細胞およびNK細胞が含まれる。

10

【0060】

従って免疫療法は、トリテルペノイド誘導体療法と組合わせた併用療法の一部として使用することができる。一般に腫瘍細胞は、標的化し易い、すなわち他の細胞の大半には存在しない、何らかのマーカーを有するはずである。多くの腫瘍マーカーが存在し、そのいずれもが本発明の文脈における標的化に適しうる。一般的な腫瘍マーカーとしては、癌胎児性抗原、前立腺特異抗原、尿中腫瘍関連抗原(urinary tumor associated antigen)、胎児性抗原、チロシナーゼ(p97)、gp68、TAG-72、HMFG、シアリル・ルイス抗原、MucA、MucB、PLAP、エストロゲン受容体、ラミニン受容体、erb B、およびp155が挙げられる。

20

【0061】

#### d. 遺伝子治療

更に別の態様において、二次治療は、治療的ポリヌクレオチドが、トリテルペノイド誘導体の前、後、または同時に投与される二次的遺伝子治療である。治療的遺伝子は、細胞増殖のインデューサー(癌遺伝子と称されることもある)のアンチセンス型、細胞増殖のインヒビター(腫瘍抑制因子と称されることもある)、またはプログラムされた細胞死のインデューサー(アポトーシス強化性遺伝子と称されることもある)を含みうる。

【0062】

#### e. 手術

癌患者のおよそ60%は、予防的、診断または病期決定、治癒的および待機的手術を含む、何らかの種類の手術を受ける。治癒的手術は、本発明の治療、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、遺伝子治療、免疫療法、および/または別の代替療法などの他の療法と併用されうる癌治療である。

30

【0063】

治癒的手術は、癌組織の全てまたは一部を、物理的に除去、摘出、および/または破壊する切除術を含む。腫瘍切除術は、腫瘍の少なくとも一部の物理的除去を意味する。腫瘍切除術に加え、手術による治療には、レーザー手術、冷凍手術、電気手術、および顕微手術(モース氏手術)が含まれる。更に本発明を、表在性(superficial)癌、前癌、または付随的量の正常組織を除去することと併用しうることも想定される。

【0064】

癌性細胞、組織、または腫瘍全体の一部の摘出の際、体内に空洞が形成されることがある。治療は、追加の抗癌療法によるこの領域の灌流、直接注射または局所的適用により行うことができる。このような治療は、例えば、1、2、3、4、5、6、もしくは7日毎、または1、2、3、4、および5週間毎、または1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12ヶ月毎に繰り返すことができる。これらの治療は、更に用量を変更することができる。

40

【0065】

#### f. 他の物質

処置の治療的有効性を改善するために、他の物質を本発明と併用しうることが想定される。これらの追加的物質には、免疫調節剤、細胞表面受容体およびGAPジャンクションのアップレギュレーションに影響を及ぼす物質、細胞増殖抑制性および分化性物質、細胞接

50

着の阻害剤、またはアポトーシスインデューサーに対する過増殖性細胞の感受性を増大する物質が挙げられる。免疫調節剤としては、腫瘍壊死因子；インターフェロン、および；IL-2および他のサイトカイン；F42Kおよび他のサイトカインアナログ；または、MIP-1、MIP-1、MCP-1、RANTES、および他のケモカインが挙げられる。更に細胞表面受容体またはそれらのリガンド（例えばFas/Fasリガンド、DR4またはDR5/TRAIL）のアップレギュレーションは、過増殖性細胞に対するオートクリンまたはパラクリン作用を確立することにより、本発明のアポトーシス誘導能を増強することが想定される。GAPジャンクション数の上昇による細胞間シグナル伝達の増加は、隣接する過増殖性細胞集団に対する抗過増殖性作用を増大するであろう。別の態様において、細胞増殖抑制性または分化性物質は、治療の抗過増殖効力を改善するために、本発明と併用することができる。細胞接着阻害剤が本発明の効力を改善することが想定される。細胞接着阻害剤の例は、局所接着キナーゼ(FAK)阻害剤およびロバスタチンである。抗体c225のようなアポトーシスに対する過増殖性細胞の感受性を増大する他の物質を、治療効力を改善するために本発明と併用しうることが更に想定される。

10

## 【0066】

ホルモン療法も、本発明と併用またはいずれか他の先に説明した癌療法と併用されうる。ホルモンの使用は、乳癌、前立腺癌、卵巣癌または子宮頸癌などのある種の癌治療において、テストステロンまたはエストロゲンのようなある種のホルモンのレベルを低下するかまたは作用をブロックするために利用することができる。この治療は、治療の選択肢として、または転移のリスクを低下するために、少なくとも1種の他の癌療法と組合わせて

20

## 【0067】

## g. 抗炎症性物質

他の抗炎症性物質を、本発明のトリテルペノイド誘導體と併用することが想定される。アリールカルボン酸(サリチル酸、アセチルサリチル酸、ジフルニサル、コリンマグネシウムトリサリチレート、サリチレート、ベノリレート(benorylate)、フルフェナミン酸、メフェナミン酸、メクロフェナミン酸、およびトリフルミン酸(triflumic acid))、アリールアルカン酸(ジクロフェナク、フェンクロフェナク(fenclofenac)、アルクロフェナク、フェンチアザック、イブプロフェン、フルピプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、フェンブフェン、スプロフェン、インドプロフェン、チアプロフェン酸、ベノキサプロフェン、ピルプロフェン、トルメチン、ゾメピラック、クロピナック(clopinac)、インドメタシンおよびスリダック)、およびエノール酸(フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アザプロパゾン、フェブラゾン、ピロキシカムおよびイソキシカム(米国特許第6,025,395号)を含む、他のCOX阻害剤を使用することができる。

30

## 【0068】

シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、およびニザチジンを含む、ヒスタミンH2受容体ブロッカーも、本発明のトリテルペノイド誘導體と併用することができる。

## 【0069】

## h. 抗コリンエステラーゼ阻害剤

アルツハイマーおよび他の疾患の治療のための、タクリン、ドネピジル、メトリフォネートおよびリバスチグミンのようなアセチルコリンエステラーゼ阻害剤による治療の、本発明のトリテルペノイド誘導體との併用も想定される。リバスチグミンおよびメトリフォネートを含み、承認されれば使用することができる、他のアセチルコリンエステラーゼインヒビターも開発されうる。

40

## 【0070】

アセチルコリンエステラーゼインヒビターは、酵素コリンエステラーゼによる破壊を減少させることにより、神経末端で神経伝達物質アセチルコリンの量を増加させる。

## 【0071】

## i. エストロゲン補充療法

アルツハイマー病および他の疾患の治療のために、エストロゲン補充療法(ERT)を本発

50

明のトリテルペノイド誘導体と併用することができる。エストロゲンは、優れた神経保護物質であり、一酸化窒素(NO)またはプロスタグランジンのいずれかの過剰生成にも関与している疾患の病理発生に関連する複数の経路に作用する。

【0072】

#### j. MAO-B阻害剤

セレギレン(EldeprylまたはDeprenyl)のようなMAO-B阻害剤を、本発明のトリテルペノイド誘導体と併用することができる。セレギレンは、パーキンソン病に使用され、モノアミンオキシダーゼB型(MAO-B)を不可逆的に阻害する。モノアミンオキシダーゼは、モノアミン神経伝達物質であるノルエピネフリン、セロトニン、およびドーパミンを不活性化する酵素である。

10

【0073】

#### k. MSのための薬学的物質

トリテルペノイド誘導体と併用することができる多発性硬化症(MS)の一般的治療薬としては、アザチオプリン(Imuran)、クラドリピン(Leustatin)、およびシクロホスファミド(Cytosan)のような免疫抑制剤が挙げられる。

【0074】

#### l. 補充剤

パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、および病理発生が一酸化窒素(NO)またはプロスタグランジンのいずれかの過剰な生成に関与すると考えられている他の全て疾患の治療または予防に恩恵があることが報告されている食事および栄養補助剤、例えばアセチルL-カルニチン、オクタコサノール、月見草油、ビタミンB6、チロシン、フェニルアラニン、ビタミンC、L-ドーパ、またはいくつかの抗酸化剤の組合せなどを、本発明のトリテルペノイド誘導体と併用することができる。

20

【0075】

#### VI. 実施例

下記実施例は、本発明の好ましい態様を示すために含まれる。下記実施例において開示される技術は、本発明の実践においてより良く機能するよう本発明者らにより発見された技術を表しており、従って、その実践の好ましい様式を構成すると見なされるということは、当業者により理解されるべきである。しかし当業者は、本発明の開示を鑑み、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、開示された具体的態様において多くの変更を行うことができ、同様または類似の結果を依然得ることができることも理解すべきである。

30

【0076】

#### 実施例1

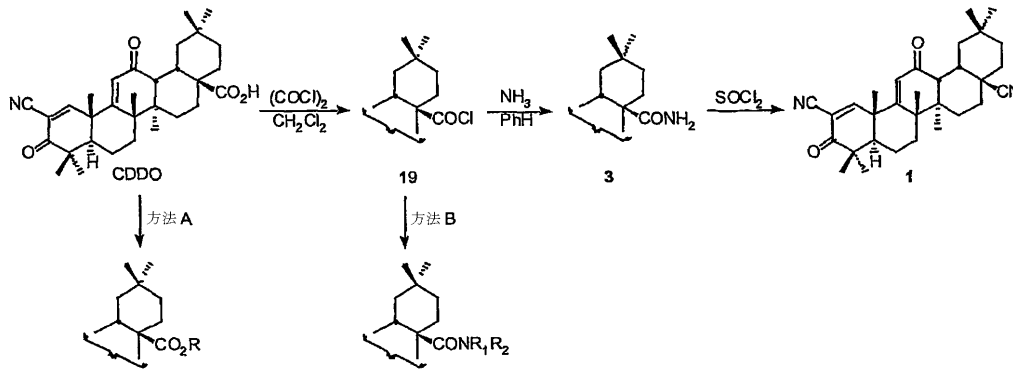
##### 新規オレアナントリテルペノイドの合成

ジニトリル1を、反応経路1に示す方法により、CDD0から合成した。塩化オキサリルは、定量的収量でアシルクロリド19を生じた。アミド3を、化合物19からベンゼン中アンモニアガスにより収率91%で調製した。化合物3のチオニルクロリドによる脱水により、化合物1を収率89%で生じた(DrefahlおよびHuneck、1958)。エステル5を、CDD0から、ハロゲン化アルキルおよびDBUをトルエン(還流)中で使用する求核置換法により収率83%で合成した(Onoら、1978)(方法A)。イミダゾリド(imidazolide)を含むアミドを、アシルクロリド19と対応するアミンおよびイミダゾールの間の縮合反応により、良好な収率で合成した(方法B、反応経路1)。テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシド2を、テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノシドプロミド(Lemieux、1963)およびCDD0から、相転移触媒(Bliardら、1994)を用いて収率75%で調製した(反応経路2)(方法C)。化合物2の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(300MHz、CDCl<sub>3</sub>)においてアノマープロトンが 5.70ppm(1H, d, J=7.8Hz)に観察されたので、このプロトンは -配置とした。

40

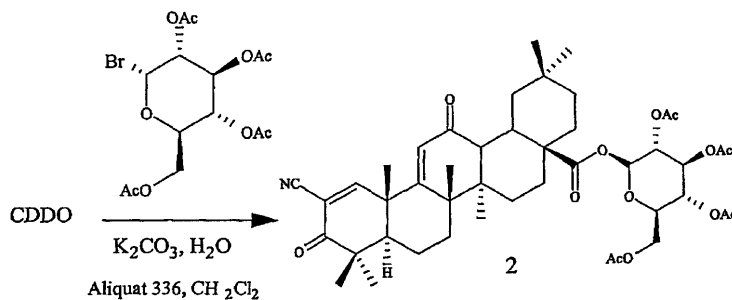
【0077】

## 反応経路 1



10

## 反応経路 2



20

## 【 0 0 7 8 】

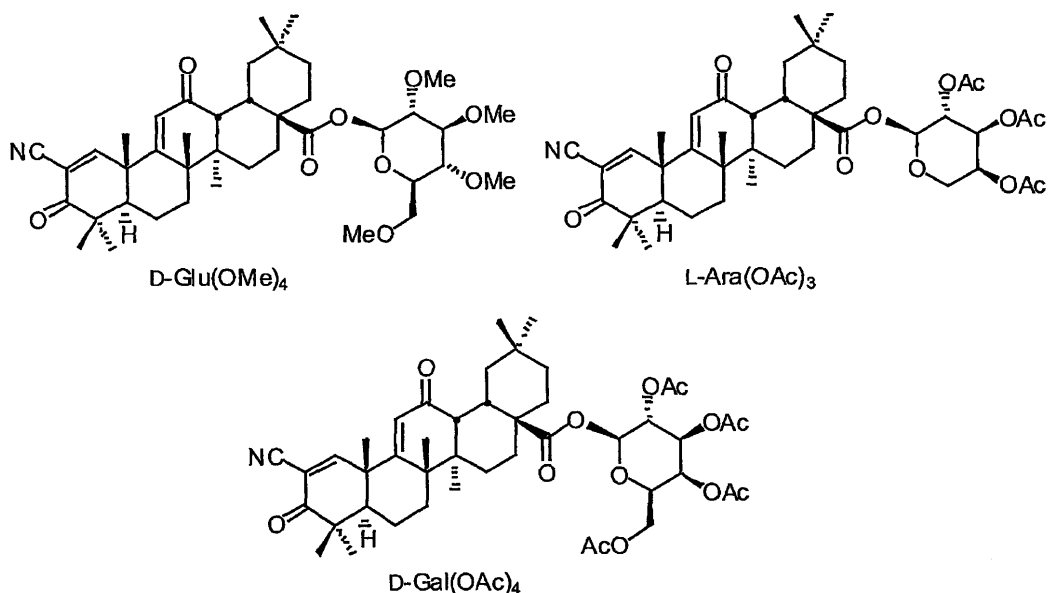
前記のように、C-17位が置換された五環式誘導体を含む本発明の化合物は、広範な作用を有する強力な多機能性分子であり、その多くは、癌のような疾患の予防または治療について有用である可能性がある。エストロゲン受容体陽性および陰性乳癌、骨髄性白血病、およびSmad-4突然変異を有するいくつかの癌に由来するものを含む多くのヒト腫瘍細胞株の増殖が阻害される。マウス腹膜マクロファージ、ラット脳小グリア細胞、またはヒト結腸線維芽細胞のいずれかにおける、インターフェロン- $\gamma$ 、インターロイキン-1、または腫瘍壊死因子- $\alpha$ などの様々な炎症性サイトカインの、誘導性一酸化窒素シンターゼ (iNOS) または誘導性シクロオキシゲナーゼ (COX-2) 酵素の新規形成を誘導する能力が、抑制される。同じく脳の海馬ニューロンが、 $\beta$ -アミロイドにより誘導された細胞死から保護される。このデータは、本発明の化合物が、悪性疾患の予防的薬療法または薬療法について、更には神経保護について、そして炎症性障害ならびにiNOSおよびCOX-2に関連した疾患の治療および予防についても、インビボにおいて有用であることを示している。

30

## 【 0 0 7 9 】

加えて、3種の他の保護されたグリコシドも、反応経路2に概略された方法により合成される(方法C)。これらの化合物は、下記構造を有する：

40



10

実施例2の表3は、これら3種の保護されたグリコシドの効力を説明している。

【0080】

実施例2

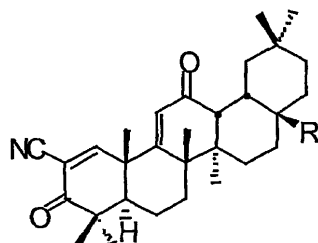
20

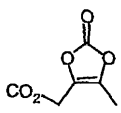

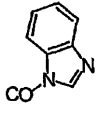
生物学的結果

マウスマクロファージにおける INF- $\gamma$  により誘導された NO 生成に対する、新規合成トリテルペノイド 1~15、オレアノール酸、およびデキサメタゾンの阻害活性 [IC<sub>50</sub> (nM) 値] を、表1および2に示した。表3は、合成された3種の保護されたグリコシド、すなわち D-Glu(OMe)<sub>4</sub>, 16、L-Ara(OAc)<sub>3</sub>, 17、および D-Gal(OAc)<sub>4</sub>, 18、ジニトリル1、ならびにイミダゾリド6、9および10の効力が、非常に高いこと (IC<sub>50</sub> 0.01~3.5pM) を示しており；これは、CDDO およびデキサメタゾンの約100~10000倍強力である。

【0081】

(表1) 新規オレアナントリテルペノイドの合成および生物学的効力

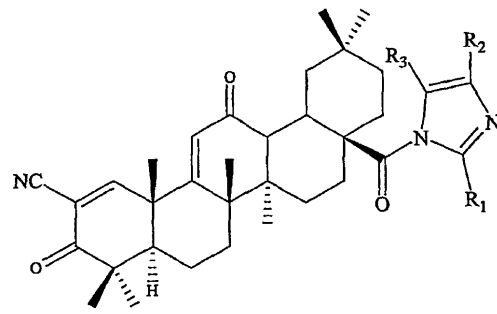


化合物	R	方法	CDDOから の収率 (%)	IC <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>	
1	CN	反応経路 1	81	0.0035	10
2	CO-D-Glu(OAc) <sub>4</sub>	反応経路 2	75	0.070	
3	CONH <sub>2</sub>	反応経路 1	91	0.098	
4	CONHNH <sub>2</sub>	B	55	0.26	
5		A	62	0.3	
6		B	83	0.00003	20
7		B	60	0.3	
8		B	50	0.05	30
	CDDO			0.44	
	CO <sub>2</sub> H			> 40,000	
	オレアノール酸(OA)				
	デキサメタゾン			0.10	

a 化合物1~8およびデキサメタゾンのIC<sub>50</sub>値は、0.01pM~1μMの範囲で決定した(10倍希釈)。値は、数回の個別の実験の平均値である。これらの化合物はいずれも初代マウスマクロファージに対し1μMでは毒性がなかった。

【0082】

(表2) 新規オレアナントリテルペノイドの合成および生物学的効力



化合物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	方法	CDDOから の収率 (%)	IC <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>
9	Me	H	H	B	71	0.00001
10	H	Me	H	B	70	0.00001
11	Et	H	H	B	73	0.1
12	n-Pr	H	H	B	61	0.02
13	Me	Me	H	B	72	0.1
14	Ph	H	H	B	66	0.05
15	H	Br	H	B	55	0.03
オレアノール酸					>	40,000
デキサメタゾン						0.10

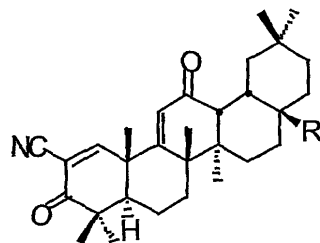
a 化合物9~15およびデキサメタゾンのIC<sub>50</sub>値は、0.01pM~1μMの範囲で決定した(10倍希釈)。値は、数回の個別の実験の平均値である。これらの化合物はいずれも初代マウスマクロファージに対し1μMでは毒性がなかった。

【0083】

化合物1~15は、高解像質量分析および元素分析を含む、満足できるスペクトルデータを示した。

【0084】

(表3)



化合物	R	方法	CDDO からの収率 (%)	IC <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>
16	CO-D-Glu(OMe) <sub>4</sub>	C	57	0.300
17	CO-L-Ara(OAc) <sub>3</sub>	C	80	0.100
18	CO-D-Gal(OAc) <sub>4</sub>	C	77	0.050
CDDO				0.700

10

20

30

40

50

a これらの化合物の $IC_{50}$ 値は、 $0.01\mu\text{M} \sim 1\mu\text{M}$ の範囲で決定した(10倍希釈)。値は、数回の個別の実験の平均値である。これらの化合物はいずれも初代マウスマクロファージに対し $1\mu\text{M}$ では毒性がなかった。

【0085】

マウスマクロファージにおける $INF-$ により誘導されたNO生成に対する $IC_{50}$ 値の決定手順は、以下のとおりである。マクロファージを、4%チオグリコレート(4日前に腹腔内注射した雌マウスから収集した)の細胞を、96ウェル組織培養プレートに播種し、 $4ng/mL$   $INF-$ と共に、阻害性被験化合物の存在および非存在下でインキュベーションした。48時間後、NO生成をGriess反応により硝酸塩として測定して決定した。この方法は、Dingら(1990)ならびにBogdanおよびDing(1992)により詳細に説明されている。

10

【0086】

本明細書に説明された具体的態様は、例証を目的として示され、本発明を限定するものではないことは理解されるであろう。本発明の基本的特徴は、本発明の範囲から逸脱することなく、様々な態様において使用することができる。当業者は、慣習の範囲を超えない実験、本明細書に説明された具体的手法の多くの同等物を用いることを認め、あるいは確認するであろう。このような同等物は、本発明の範囲内とみなされ、特許請求の範囲に含まれる。

【0087】

参考文献

下記参考文献および添付文書に列記されたものは、本明細書に引用されたものを補充する例証的手法または他の詳細を提供する範囲で、本明細書に参照として詳細に組み入れられる。

20

【0088】

米国特許第6,025,395号

米国特許第6,326,507号

- Ambs *et al.*, *Nat. Med.*, 4(12):1371-1376, 1998.
- Bagasra *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92(26):12041-12045, 1995.
- Bliard, S., *Tetrahedron Lett.*, 35:6107-6108, 1994.
- Bogdon and Ding, *J. Leukoc. Biol.*, 52(1):119-121, 1992.
- Boolbol *et al.*, *Cancer Res.*, 56(11):2556-2560, 1996.
- Coyle and Puttfarcken, *Science*, 262(5134):689-695, 1993.
- Culver *et al.*, *Science*, 256(5063):1550-1552, 1992.
- Ding *et al.*, *J. Immunol.*, 145(3):940-944, 1990. 10
- Drefahl and Huneck, *Chem. Ber.*, 91:278-281, 1958.
- DuBois *et al.*, *Gastroenterology*, 110:1259-1262, 1996.
- Genain and Hauser, *J. Mol. Med.*, 75(3):187-197, 1997.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:1623-1628, 1997.
- Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8:2711-2714, 1998.
- Honda *et al.*, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 9:3429-3434, 1999.
- Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000a. 20
- Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000b.
- Huang *et al.*, *Cancer Res.*, 54:701-708, 1994.
- Kawamori *et al.*, *Cancer Res.*, 58(3):409-12, 1998.
- Lemieux, *Methods Carbohydr. Chem.*, 2:221-222, 1963.
- Marnett, *Cancer Res.*, 52(20):5575-5589, 1992.
- McGeer and McGeer, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 21(2):195-218, 1995.
- McGeer *et al.*, *Neurology*, 47(2):425-432, 1996.
- Merrill and Beneviste, *Trends Neurosci.*, 19(8):331-338, 1996. 30
- Moncada *et al.*, *Pharmacol. Rev.*, 43:109-141, 1991.
- Nathan and Xie, *Cell*, 78:915-918, 1994.

- Nishino *et al.*, *Cancer Res.*, 48:5210-5215, 1988.
- Ohshima and Bartsch, *Mutat. Res.*, 305:253-264, 1994.
- Ono *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 51:2401-2404, 1978.
- Oshima *et al.*, *Cell*, 87:803-809, 1996.
- Prescott and White, *Cell (Cambridge, Massachusetts)*, 87(5), 783-786, 1996.
- Reddy *et al.*, *Cancer Res.*, 56(20):4566-4569, 1996.
- Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93(5):1940-1947, 1994.
- Salvemini *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90(15):7240-7244, 1993. 10
- Sambrook *et al.*, *In: Molecular cloning*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001.
- Sheng *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 99(9):2254-2259, 1997.
- Siebert and Masferrer, *Receptor*, 4(1):17-23, 1994.
- Simonian and Coyle, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 36:83-106, 1996.
- Sporn and Roberts, *J. Clin. Invest.*, 78:329-332, 1986.
- Stewart *et al.*, *Neurology*, 48(3):626-632, 1997.
- Strejan *et al.*, *Cell Immunol.*, 84(1):171-184, 1984. 20
- Suh *et al.*, *Cancer Res.*, 59:336-341, 1999.
- Takahashi *et al.*, *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.
- Tamir and Tannebaum, *Biochim. Biophys. Acta*, 1288:F31-F36, 1996.
- Tsujii and DuBois, *Cell*, 83:493-501, 1995.
- Tsujii *et al.*, *Cell*, 93:705-716, 1998.
- Vodovotz *et al.*, *J. Exp. Med.*, 184(4):1425-1433, 1996.
- Wang *et al.*, *Mol. Endocrinol.*, 14:1550-1556, 2000.
- Williams *et al.*, *Clin. Neurosci.*, 2(3-4):229-245., 1994. 30

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/14904		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>				
IPC(7) : A61K 31/70, 31/7028, 31/7042 31/56; C07H 15/24 US CL : 514/25, 514/766; 536/4.1; 560/5.6, 568/714 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/25, 514/766; 536/4.1; 560/5.6, 568/714				
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)				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A --- Y	US 6,326,507 B1 (GRIBBLE et al.) 04 December 2001 (4.12.2001), entire patent.	1-18, 22-65 ----- 19-21		
A --- Y	US 5,064,823 (LEE et al.) 12 November 1991 (12.11.1991), entire article.	1-18, 22-65 ----- 19-21		
A	Database CAPLUS on STN, AN:1981:550946, KIRCHER. 'Triterpenes, in organ pipe cactus', Phytochemistry (Elsevier), 1980, Vol. 19, No. 12, pages 2707-12, see abstract.	1-65		
A	Database CAPLUS on STN, AN:1980:42278, TAKABE et al. 'Synthesis of glycosyl esters of oleonic', Carbohydrate Research. 1979, Vol. 76, pages 101-8, see abstract.	1-65		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">           * 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         </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;">           "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            "&amp;" document member of the same patent family         </td> </tr> </table>			* 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
* 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 28 June 2004 (28.06.2004)		Date of mailing of the international search report 23 JUL 2004		
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)872-9306		Authorized officer Gary Geist <i>F. Robert for</i> Telephone No. (571) 272-1600		

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 1/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/18	
<b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12	
<b>A 6 1 P 7/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 7/00	
<b>A 6 1 P 1/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/00	
<b>A 6 1 P 19/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/00	
<b>A 6 1 P 15/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 15/00	
<b>A 6 1 P 13/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/08	
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	1 0 1
<b>A 6 1 P 1/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02	
<b>A 6 1 P 37/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/02	
<b>A 6 1 P 25/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	
<b>A 6 1 P 21/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/16	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/00	
	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, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, 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, NI, 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 本田 忠士

アメリカ合衆国 ニューハンブシャー州 ハノーバー マクドナルド ドライブ 1 6

(72) 発明者 本田 幸子

アメリカ合衆国 ニューハンブシャー州 ハノーバー マクドナルド ドライブ 1 6

(72) 発明者 グリブル ゴードン ダブリュー .

アメリカ合衆国 ニューハンブシャー州 レバノン エルドライド ストリート 1 5

(72) 発明者 スポーン マイケル ビー .

アメリカ合衆国 バーモント州 タンブリッジ スポーン ドライブ 9

(72) 発明者 スー ナンジョー

アメリカ合衆国 バーモント州 ホワイト リバー ジャンクション ユニット 8 シー ヘザー  
ドライブ 9 9

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA011 ZA012 ZA161 ZA162 ZA511 ZA512 ZA591  
ZA592 ZA661 ZA662 ZA681 ZA682 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZA891  
ZA892 ZA961 ZA962 ZA971 ZA972 ZB071 ZB072 ZB111 ZB112 ZB151  
ZB152 ZB261 ZB262 ZC021 ZC022  
4C086 AA01 AA02 AA03 DA08 MA02 MA04 NA14 ZA01 ZA16 ZA51  
ZA59 ZA66 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB07 ZB11  
ZB15 ZB26 ZC02  
4C091 AA06 BB03 BB10 CC01 DD03 DD16 EE07 FF02 FF06 GG03  
GG05 HH01 JJ03 KK01 LL02 LL03 LL06 LL09 MM01 NN01  
PA12 PA13 PB01 QQ05 QQ15