

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年10月9日 (09.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/082332 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/498, 31/542, A61P 25/00, 35/00, 43/00, C07D 241/38, 403/04, 513/04
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/03867
- (22) 国際出願日: 2003年3月27日 (27.03.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-94313 2002年3月29日 (29.03.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石内勝吾 (ISHIUCHI, Shogo) [JP/JP]; 〒371-0844 群馬県前橋市古市町一丁目13-7 Gunma (JP).
- (74) 代理人: 長井省三 (NAGAI, Shozo); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, 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.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



WO 03/082332 A1

(54) Title: REMEDY FOR GLIOBLASTOMA

(54) 発明の名称: 神経膠芽腫治療剤

(57) Abstract: It is intended to provide a novel remedy for glioblastoma. It is found out that a compound having an AMPA receptor antagonism is efficacious as a remedy for glioblastoma, in particular, highly malignant primary glioblastoma, thereby achieving the above object.

(57) 要約: 本発明の目的は新規な神経膠芽腫治療剤の提供に関する。本発明により、AMPA受容体拮抗作用を有する化合物は、神経膠芽腫、特に悪性度の高い原発性神経膠芽腫に対する治療薬として有用であることを見出し、上記課題を達成した。

明細書

神経膠芽腫治療剤

技術分野

本発明は、AMPA 受容体拮抗作用を有する化合物の神経膠芽腫の治療剤としての新規な医薬用途に関する。

背景技術

グリオーマは、グリアの幹細胞である上膠芽細胞から、上膠細胞、アストログリア、オリゴデンドログリアなどへ分化する過程で腫瘍化したものの総称である（生化学辞典 第三版 東京化学同人、東京、1998）。

神経膠芽腫（glioblastoms multiforme、以下 glioblastoma ともいう。）は、グリオーマの中でも、中枢神経系において最も蔓延し、悪性度が高く、悪性脳腫瘍の代表的なものである。

また、その致死率も非常に高く、発症してから 9～12ヶ月で死に至る。各種治療法が進歩した今日でも、1986年から1990年の5年生存率(8.0%)は、20年前の1969年から1975年の5年生存率(11.9%)と比較しても、殆ど変化がなく(神経進歩 43(3),338-350, 1999)、有効な治療法の確立が切望されている。

神経膠芽腫の癌細胞は、脳腫瘍の中でも最も未分化型で、遊走性・増殖性が高く、高い浸潤性を有し、予後が極めて悪い。

神経膠芽腫は、未分化星細胞又は前駆細胞からの悪性化の遺伝子的な機序の違いにより、原発性神経膠芽腫（Primary glioblastoma de novo）、及び続発性神経膠芽腫（Secondary glioblastoma）に分類される。続発性神経膠芽腫は、45歳以下の若年層に発症し、星細胞腫から平均4～5年のうちに未分化星細胞腫を経て発症する。一方、原発性神経膠芽腫は、平均55歳の高年齢層に多く発症し、通常、何ら臨床的・病理学的に異常の見られない状態から3ヶ月以内で発症する劇症型の神経膠芽腫（de novo glioblastoma とも言われる。）である(Pathology and Genetics of the Nervous Systems. 29-39 (IARC Press, Lyon, France, 2000))。

神経膠芽腫は有髄神経に沿って遊走し、中枢神経中に広範に拡大することから、外科

的処置では十分な治療効果は得られない (Neurol. Med. Chir. (Tokyo) 34, 91-94, 1994, Neurol. Med. Chir. (Tokyo) 33 425-428, 1993, Neuropathology 17, 186-188, 1997)。また、日本において、神経膠芽腫の適応症を有する薬剤は、ラニムスチンや、インターフェロン等限られたものであり、その有効性は不十分である。

α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸 (AMPA)型グルタミン酸受容体は、イオン型グルタミン酸受容体の1つであり、中枢神経で、殆ど全ての興奮性シナプスの早い神経伝達を司っている (Trends Neurosci. 16, 359-365, 1993, Annu. Rev. Neurosci. 17, 31-108, 1994, Prog. Neurobiol. 54, 581-618, 1998)。AMPA 受容体は神経細胞と同様に多くのグリア細胞にも発現している (Trends Pharmacol. Sci. 21, 252-258, 2000)。AMPA 受容体は、4つのサブユニット GluR1-4 からなる。AMPA 受容体の Ca^{2+} 透過性はサブユニットの構成に依存する。即ち、GluR2 サブユニットを有する受容体は、 Ca^{2+} 透過性が低く、GluR2 を持たない受容体は、 Ca^{2+} 透過性が高い。GluR2 サブユニットが多いほど、 Ca^{2+} 透過性は減少する (Trends Neurosci. 16, 359-365, 1993, Annu. Rev. Neurosci. 17, 31-108, 1994, Prog. Neurobiol. 54, 581-618, 1998)。さらに、GluR2 の独特の性質として、通常アルギニン(R)である2番目の疎水部分(M2)の1アミノ酸残基がグルタミン(Q)に置き換えられた場合、置換 GluR2(Q)によって構成されるホモマー受容体は、高 Ca^{2+} 透過性を示す (Trends Neurosci. 16, 359-365, 1993, Annu. Rev. Neurosci. 17, 31-108, 1994) ことがあげられる。すなわち、GluR2 サブユニットが多くてもそのサブユニットが GluR(Q)型であれば高 Ca^{2+} 透過性を示すが、GluR2(R)型であれば Ca^{2+} 透過性を示さない。

グリオーマ細胞とグルタミン酸に関しては、C6-glioma には GluR2 遺伝子の発現が低いこと (J. Neurosci. Res. 46, 164-178, 1996) や、66% の glioblastoma 培養細胞がグルタミン酸受容体アゴニストに反応し脱分極する (Eur. J. Neurosci. 10, 2153-2162, 1998) ことが報告されている。

イオン型グルタミン酸受容体ファミリーの拮抗剤によるグリオーマ等の抑制作用についての報告は、以下のものがある。

1) 特許文献1には、癌治療のための AMPA 受容体複合体とグルタミン酸の相互作用を阻害する方法に関する発明が開示され、脳腫瘍の具体例として、胎児性腫瘍に分類される髄芽腫 (medulloblastoma)、グリオーマの一種である脳星細胞腫 (human brain

astrocytoma) が挙げられ、脳星細胞腫に対する AMPA 受容体拮抗剤 GYKI52446 の *in vitro* の効果が示されている。

しかしながら、上記文献には、AMPA 受容体拮抗剤を、悪性度が高く、放射線治療や化学療法に抵抗性を有する神経膠芽腫の治療に用いることについては、開示も示唆もない。

2) 上記発明者による非特許文献 1 には、NMDA や AMPA 受容体の拮抗剤は、末梢由来の癌細胞には感受性が高いが、神経やグリア細胞由来の癌細胞には感受性が低い旨の記載がある。更に、これらの拮抗剤は末梢癌の治療剤として有用であるとの記載がある。従って、神経膠芽腫よりも悪性度が低い癌細胞を用いた *in vitro* の効果からでは、本発明の神経膠芽腫に対する効果は予測できない。

3) 非特許文献 2 には、NMDA 受容体拮抗剤である MK-801 及び memantin が、ラットの C6 及び RG2glioma 移植モデルに対し、増殖抑制効果を示したことが報告されている。

しかしながら、動物モデルを用いた従来のグリオーマ研究は、実際の腫瘍の播種を再現していないとの批判がある（非特許文献 3）。

4) また、上記非特許文献 1 の批評文である非特許文献 4 には、グリア細胞腫の複合的な治療方法の 1 つとして、AMPA 受容体と NMDA 受容体の阻害の可能性を示唆している。しかしながら、著者らは、非特許文献 1 で用いている C6 及び RG2glioma を用いた動物モデルが、ヒトの癌を反映するのかについても、疑問視している。

以上のことから、これらの先行技術には AMPA 受容体拮抗剤が、グリオーマの中で最も悪性なヒトの神経膠芽腫に対し治療剤になりうるとの具体的な記載はなく、C6 及び RG2glioma による効果は、ヒトの神経膠芽腫の治療効果を予測できるものでもない。

従って、本発明は、これらの先行技術には記載が無く、容易に導き出せるものではない。

【特許文献 1】

PCT 国際公開パンフレット WO 00/24395

【非特許文献 1】

Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America 98(11), 6372-6377, 2001

【非特許文献 2】

Nature Medicine 7(9), 1010-1015, 2001

【非特許文献 3】

Nature Medicine 6(4), 369-370, 2000

【非特許文献 4】

Nature Medicine 7(9), 994-995, 2001

発明の開示

本発明の目的は新規な作用機序を有する神経膠芽腫治療剤を提供することである。

本発明者らは上記の課題を達成すべく鋭意研究を行ったところ、神経膠芽腫細胞、特に、ヒトの原発性神経膠芽腫細胞には、GluR1 及び/又は GluR4 サブユニットが広範に発現し、Ca²⁺透過性 AMPA 受容体として機能していることを見いだした。即ち、アデノウイルスベクター仲介による GluR2(R)遺伝子の導入によって、生体内のCa²⁺透過性 AMPA 受容体が、Ca²⁺不透過性 AMPA 受容体に転換したことが、遊走性を抑制し、神経膠芽腫細胞のアポトーシスを誘発したことを確認した。即ち、GluR2(R)サブユニットの存在によるCa²⁺透過性の阻害が神経膠芽腫細胞の細胞死を誘発する。また、逆に、Ca²⁺透過性 AMPA 受容体の過剰な発現が癌細胞の形態変化と増殖亢進だけでなく、遊走性をも促進したことを見いだした。

また、本発明者は、ヒトの神経膠芽腫の病理学的特徴をよく反映する動物モデルを構築し、本発明の効果の確認に用いた。本発明者が樹立したヒト glioblastoma の細胞株 CGNH-89 を移植した動物モデルは、脳実質内、脳軟膜下に激しく浸潤し、髄膜播種を生じ、ヒトの神経膠芽腫の病理学的特徴を反映するものである。

従って、神経膠芽腫細胞の AMPA 受容体が GluR1 及び/又は GluR4 サブユニットで構成され GluR2 を発現していないことから、該 AMPA 受容体の高いCa²⁺透過性が、神経膠芽腫細胞の高い増殖性、遊走性に関与するとの知見に基づき、実際に、AMPA 受容体の阻害活性を有する化合物が、ヒト神経膠芽腫を反映する動物モデルでの増殖抑制効果を有することを確認し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、AMPA 受容体阻害活性を有する化合物を有効成分とする神経膠芽腫治療剤に関する。

好ましくは、AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル] 酢酸又はその塩若しくは水和物である神経膠芽腫治療剤に関する。

また、AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイル-ベンゾ(F)-キノキサリン又はその塩である神経膠芽腫治療剤に関する。

更にまた、AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン又はその塩である神経膠芽腫治療剤に関する。

また、本発明は、治療有効量のAMPA 受容体阻害活性を有する化合物を有効成分とし、製薬学的に許容される担体を含む神経膠芽腫治療剤用医薬組成物；

好ましくは、AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル] 酢酸又はその塩若しくは水和物である上記医薬組成物；

AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイル-ベンゾ(F)-キノキサリン又はその塩である上記医薬組成物；

AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン又はその塩を投与することからなる上記医薬組成物；に関する。

更に本発明は、治療有効量のAMPA 受容体阻害活性を有する化合物を含有する神経膠芽腫治療用医薬の製造のための使用；

好ましくは、AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル] 酢酸又はその塩若しくは水和物である上記の使用；

AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイル-ベンゾ(F)-キノキサリン又はその塩である上記の使用；

AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン又はその塩若しくは水和物である上記の使用；に関する。

更にまた、本発明は、患者に治療有効量の AMPA 受容体阻害活性を有する化合物を投与することからなる神経膠芽腫治療のための方法；

好ましくは、AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]酢酸又はその塩若しくは水和物である上記の方法；

AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイル-ベンゾ(F)-キノキサリン又はその塩である上記の方法；

AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン又はその塩である上記の方法；に関する。

図面の簡単な説明

図1 図1はコントロール(PBS)及び化合物A 100 mg/kgを腫瘍移植翌日より14日間反復腹腔内投与した際の、腫瘍体積を比較するグラフである。

発明を実施するための最良の形態

本発明について更に説明すると、次の通りである。

神経膠芽腫とは、原発性神経膠芽腫及び続発性神経膠芽腫を意味し、好ましくは、原発性神経膠芽腫である。

神経膠芽腫治療剤とは、神経膠芽腫の増殖抑制効果、生存期間の延長、或いは生存率の上昇効果を意味する。

増殖抑制効果とは、本発明に用いる化合物を神経膠芽腫を発症する動物、好ましくはヒトの神経膠芽腫患者に投与したとき、その神経膠芽腫の体積が、該化合物を投与しない場合に比較して減少或いは増殖しない効果を意味する。

生存期間の延長とは、本発明に用いる化合物を神経膠芽腫を発症する動物、好ましくはヒトの神経膠芽腫患者に投与したとき、該疾患に適用される各種治療の処置或いは無処置の平均生存期間よりも生存期間が延長する効果を意味する。好ましくは、前記生存期間が有意に延長する効果である。

生存率の上昇とは、本発明に用いる化合物を神経膠芽腫を発症する動物、好ましくは

ヒトの神経膠芽腫患者に投与したときの、1ヶ月乃至12ヶ月間、1年乃至5年間、或いは5年以上の生存率が、該疾患に適用される各種治療の処置或いは無処置の生存率より上昇する効果を意味する。好ましくは前記生存率が有意に上昇する効果である。

本発明に従い使用することのできる化合物は、グルタミン酸レセプターのAMPA受容体を阻害する化合物である。

AMPA受容体の阻害活性を有する化合物とは、AMPA受容体のリガンド結合部位に競合的或いは、非競合的に結合し、AMPA受容体とグルタミン酸との結合を阻害する作用を有する化合物、或いはAMPA受容体の結合部位に直接結合しないが、AMPA受容体のアロステリック調節部位に結合し、グルタミン酸による神経伝達を遮断する作用を有する化合物が含まれる。

好ましくは、2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイル-ベンゾ(F)-キノキサリン(NBQX)、及びWO 96/10023に開示されたAMPA受容体拮抗剤である[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]酢酸(ゾナンパネル)又はその塩、又は2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン(以下、化合物Bとする。)又はその塩である。

[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]酢酸は酸又は塩基と塩を形成する。好ましくは、製薬学的に許容される塩である。

酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸との鉱酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メンタスルホン酸、エンタスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。塩基との塩としてはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基又はリジン、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

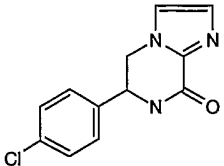
好ましくは、[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]酢酸・一水和物(化合物A)

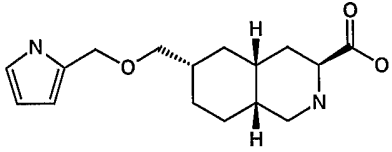
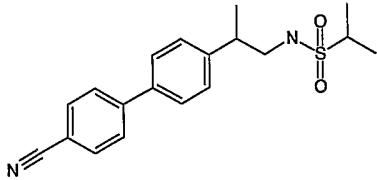
である。

2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン(化合物B)は、酸と塩を形成することができる。酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩を挙げることができる。好ましくは、フリー体である。

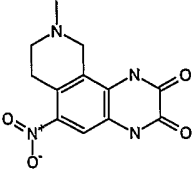
さらに、化合物B又はその塩は、水和物、エタノール和物等の各種溶媒和物として、あるいはそれらの結晶多形の物質として単離される場合もあり、化合物Bにはそれら各種の水和物、溶媒和物や結晶多形の物質も包含される。

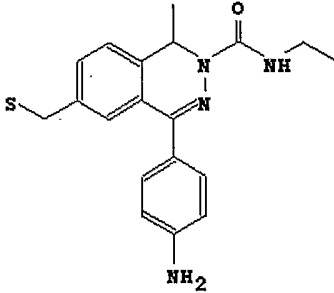
上記化合物の他、本発明に含まれるのAMPA受容体拮抗剤としては、例えば、以下の表に示す化合物も含まれる。

化合物名	起源会社	文献等
CX 516 1-(Piperidin-1-yl)-1-(quinoxalin-6-yl)methanone	Cortex Pharmaceuticals ¹	International Clinical Psychopharmacology. 11: 13-19, Mar 1996.
LU-73068 4,5-dihydro-1-methyl-4-oxo-7-(trifluoromethyl)-imidazo[1,2-a]quinoxaline-2-carboxylic acid	Abbott GmbH & Co. KG	British Journal of Pharmacology. 125: 1258-1266, Nov 1998. Germany
LU 115455 N-((1-(1-Carboxymethyl-5,6,7,8-tetrahydro-benzo [f] quinoxaline-2,3-(1H,4H)-dion-9-yl)-pyrrol-3-yl)methyl-N'-(4-carboxyphenyl)-urea	Abbott GmbH & Co. KG	European Journal of Neuroscience. 11: 250-262, Jan 1999.
aloracetam	Aventis	RN119610-26-3
	Aventis	WO 9512594
irampanel	Boehringer Ingelheim	RN206260-33-5 WO 9817652
E-2007 amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate	エーザイ	Pharmaprojects No. 6432

化合物名	起源会社	文献等
LY 215490 6-[2-(1 <i>H</i> -Tetrazol-5-yl)ethyl]decahydrois oquinoline-3-carboxylic acid	Eli Lilly	Journal of Medicinal Chemistry. 36: 2046-2048, 9 Jul 1993
LY-293558 (3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aR</i>)-decahydro-6-[2-(1 <i>H</i> -te trazol-5-yl)ethyl]-3-Isoquinolinecarboxyli c acid	Eli Lilly	Journal of Medicinal Chemistry. 36: 2046-2048, 9 Jul 1993
LY-311446 2-Amino-3-[2-[3-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)pheno xy]phenyl]propionic acid	Eli Lilly	Pharmaprojects Accession No.:24859
LY 326325 (-)(3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>aR</i>)-6- [2-(1(2) <i>H</i> -tetrazole-5-yl)ethyl] 1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,7,8, 8 <i>a</i> -decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid monohydrate	Eli Lilly	Biochemical Pharmacology. 50: 1761-1774, 27 Nov 1995
LY-377770 	Eli Lilly	Neuropharmacology, (2000), 39(9), 1575-1588
LY-404187 	Eli Lilly	Neuropharmacology, (2001), 40(8), 1003-1009
3-Methylsulfonylamino-6,7-dinitro-2(1 <i>H</i>)- quinoxalinone	藤沢	WO 9732858
GYKI-47261 6-(Aminophenyl)-8-chloro-2-methyl-11 <i>H</i> - imidazo[1,2- <i>c</i>][2,3]benzodiazepine	IVAX	WO 9906408
GYKI 52466 1-(4-Aminophenyl)-4-methyl-7,8-methyl enedioxy-5 <i>H</i> -2,3-benzodiazepine	IVAX Drug Research Institute	Journal of Neural Transmission - Parkinson's Disease and Dementia Section. 9: 145-149, No. 2-3, 1995
GYKI-53655 5-(4-aminophenyl)-8,9-dihydro-N,8-dime thyl-7 <i>H</i> -1,3-Dioxolo[4,5- <i>h</i>][2,3]benzodia zepine-7-carboxamide monohydrochloride	IVAX	European Journal of Pharmacology. 331: 93-96, 16 Jul 1997

化合物名	起源会社	文献等
GYKI 152466	Solvay	Society for Neuroscience Abstracts. 26: 2100, Part 2, 2000.
talampanel	IVAX	RN161832-65-1 US 5639751
RWJ 37947 2,3-O-Isopropylidene-4,5-O-sulfonyl-β-D-fructopyranose 1-O-sulfamate	Johnson & Johnson Pharmaceutical Res. & Development LLC	Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 3: 2653-2656, Dec 1993. USA
KRP-199 6-trifluoromethyl-3-oxo-7-[4-(4-carboxyphenylaminocarbonyloxymethyl)imidazol-1]-3,4-Dihydroquinoxaline-2-carboxylic acid	杏林	Abstracts of Papers, 223rd ACS National Meeting, Orlando, FL, United States, April 7-11, 2002 (2002), MEDI-042 Publisher: American Chemical Society
NS-1029 2-[[[5-[4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl]-1,2,6,7,8,9-hexahydro-8-methyl-2-oxo-3H-pyrrolo[3,2-h]isoquinolin-3-ylidene]amino]oxy]-3-hydroxy- Butanoic acid	NeruoSearch	RN254751-28-5 WO 9426747
NS 229 3-(Hydroxyimino)-N,N-dimethyl-2-oxo-2,3,6,7,8,9- hexahydro-1H-benzo [g] indole-5-sulfonamide	NeruoSearch	ADIS R&D Insight Accession Number: 15670
PNQX 9-Methyl-6-nitro-1,4,7,8,9,10-hexahydro pyrido [3,4-f] quinoxaline-2,3-dione	NeruoSearch	Stroke. 30: 1472-1477, Jul 1999. USA
COMP	Neurotech Pharm	Pharmaprojects Accession No.:32452
AMP-397 7-nitro-5-(phosphonomethylamino)methyl-1,3-Dihydro-quinoxalin-2,3-dione	Novartis	American Chemical Society National Meeting. : abstr. MEDI 14, 26 Mar 2000. Switzerland
NNC-07-0775	Novo Nordisk	WO 9615100
NNC-07-9202	Novo Nordisk	EP 283959
2-Carboxy-1-methyl-7-trifluoromethylimidazo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-one	Novo Nordisk	WO 9521842
NBQX	Novo Nordisk	Journal of the Neurological Sciences. 119: 209-216, Nov 1993

化合物名	起源会社	文献等
L 698544 (CNDQ) 7-Chloro-3-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-one	Merck & Co	ADIS R&D Insight Accession Number: 3218
PD-159265 N-Methyl-N-(6-methyl-7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-5-ylmethyl)glycine	Pfizer Global Res.&Development	215th American Chemical Society National Meeting. 215: abstr. MEDI 014, 29 Mar 1998. USA
PD 160725	Pfizer Global Res.&Development	215th American Chemical Society National Meeting. 215: abstr. MEDI 014, 29 Mar 1998. USA
CP-465022-27 6-fluoro-3-(2-chlorophenyl)-2-[(6-diethylaminomethyl)pyridin-2-yl] ethenyl-Quinazolin-4-one	Pfizer	Society for Neuroscience Abstracts. 24: 99, Part 1, 1998. USA
NS-257 1,2,3,6,7,8-hexahydro-3-(hydroxyimino)-N,N,7-trimethyl-2-oxo-Benzo[2,1-b:3,4-c']dipyrrole-5-sulfonamide	NeuroSearch	RN147750-87-6
PNQX 	Pfizer	Journal of Medicinal Chemistry (1999), 42(12), 2266-2271
1-(4-aminophenyl)-7,8-(methylenedioxy)-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-one	Purdue Pharma	WO 9734878
6-(4-pyridinyl)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-a]pyrimidin-4(5H)-one	Sanofi-Synthelabo	Pharmaprojects No. 4466
SH-608	Schering	Pharmaprojects Accession No.:26086
ZK-200.755-2	Schering	Pharmaprojects Accession No.:33520
ZK-200775 7-Morpholino-2,3-dioxo-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline-1-methyl phosphonic acid	Schering	WO94/25469
EGIS-8332 7-acetyl-5-(4-aminophenyl)-8,9-dihydro-8-methyl-7H-1,3-Dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepine-8-carbonitrile	Egis Pharmaceuticals Servier	WO 9907707
EGIS-9637 [+/-]-1-[4-aminophenyl]-3-[N-cyclopropyl-carbamoyl]-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-3,4-dihydro-2,3-benzodiazepine	Servier	Pharmaprojects Accession No.:29987

化合物名	起源会社	文献等
EGIS 7444 7-Nitro-2,3-dioxo-N- [2-(1-piperidinyl) ethyl] -1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-6-sulfonamide	Egis Pharmaceuticals	ADIS R&D Insight Accession Number: 9703
S-17625 6,7-dichloro-2(1H)-oxoquinoline-3-phosphonic acid	Servier	British Journal of Pharmacology, (Apr 1995) Vol. 114, Supp. S, pp. P330.
S-347301 7-chloro-6-sulfamoyl-2-(1H)-quinoleinone-3-phosphonic acid	Servier	Drugs of the Future. 27 (Suppl. A): 203 (plus poster), Sep 2002. France
S-1746	塩野義	Pharmaprojects Accession No.:32690
SYM 2189 1-methyl-6-methoxy-4-(4-aminophenyl)-2-(3-propylamino)carbonyl-1, 2-Dihydrophthalazine	Annovis	Society for Neuroscience Abstracts. 25: 1490, Part 2, 1 Jan 1999. USA
SYM 2206 1-methyl-6,7-dioxamethyl-4-(4-aminophenyl)-2-(3-propylamino)carbonyl-1, 2-Dihydrophthalazine	Annovis	211th American Chemical Society National Meeting. 211: abstr. 110, 24 Mar 1996. USA
SYM-2207 4-(Aminophenyl)-1-methyl-6,7-(methylenedioxy)-N-butyl-1,2-dihydrophthalazine-2-carboxamide	Annovis	Journal of Medicinal Chemistry, 39(2), 343-346, 1996
SYM 2229 6, 7-dioxamethyl-4-(4-aminophenyl)-2-(3-propylamino)carbonyl-1, 2-Dihydrophthalazine	Annovis	Society for Neuroscience Abstracts. 26: 904, Part 1, 2000
SYM 2259 	Annovis	ADIS R&D Insight Accession Number: 15391

化合物名	起源会社	文献等
SYM-2267	Transgenomic	224th ACS National Meeting, Boston, MA, United States, August 18-22, 2002 (2002), MEDI-255 Publisher: American Chemical Society, Washington, D. C.
YM90K 1,4-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-7-nitro-2,3-Quinoxalinedione monohydrochloride	山之内製薬	WO92/07847
TQX 173 7-Chloro-4-oxo-8-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-4,5-dihydro- [1,2,4] triazolo [1,5-a] quinoxaline-2-carboxylic acid	University of Florence	Journal of Medicinal Chemistry. 43: 3824-3826, 19 Oct 2000. Italy.
Kaitocephalin 3- [5- [2- [[(3, 5-dichloro4-hydroxy) phenylcarbonyl] amino] carboxyethyl] -2-carboxypyrrolidin-2yl]-Serine	東京大学	Society for Neuroscience Abstracts. 24: 465, Part 1, 1998

RN : CAS Registry Number

上記化合物は、上記文献に記載された合成方法を参照し、或いは通常の合成法を用いることにより製造することができ、またこれらの化合物の製造、販売、開発会社等から入手することもできる。

本発明の治療剤は、更に他の薬剤との併用が可能である。たとえば、AMPA 受容体拮抗剤は単独で、あるいは他の抗腫瘍剤または他の増殖阻害剤もしくは他の薬剤または栄養剤とともに投与できる。

現在までに多数の抗腫瘍剤が市販或いは開発中にあり、これらは併用薬物として神経膠芽腫の処置に選択することができる。このような抗腫瘍剤は抗生物質型薬剤、アルキル化剤、抗代謝剤、免疫学的薬剤、インターフェロン型薬剤等がある。

具体的には、インターフェロンベータ（免疫強化薬インターフェロン）、塩酸ニムスチン（アルキル化薬）、ラニムスチン（アルキル化薬）、エトポシド（アルカロイド）、カルボプラスチン、シスプラチン（白金製剤）、テモゾロマイド（temozolomide; アルキル化剤）等が挙げられる。

本発明に用いる化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1日当たり100~2000mg、好ましくは1日当たり900mg程度である。成人1日当たり100~2000mgを、1回で、あるいは2~4回に分けて投与してもよい。静脈内投与や、持続的静脈内投与の場合には、一日当たり1時間から24時間で投与しても良い。

上記に示すとおり、投与量は種々の状態によって決められる。有効である場合は、上記の範囲よりも少ない投与量を用いることができる。

本発明に用いられる化合物は、主に非経口投与、具体的には、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、経皮投与、髄腔内投与、硬膜外、関節内、及び局所投与、あるいは可能であれば経口投与等、種々の投与形態で投与可能である。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性又は非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、メグルミン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添

加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣、又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【実施例】

次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

本発明の治療効果は、以下の実験方法により確認された。

実験例 1

in vitro 神経膠芽腫 (ヒト glioblastoma) 抑制作用

本実験にはヒト glioblastoma 細胞 (CGNH-89 cell line) を使用し、これらをランダムにグルタミン酸非含有培地 (対照) 群, グルタミン酸非含有培地にグルタミン酸 100 μ M を添加した群およびグルタミン酸非含有培地にグルタミン酸 100 μ M + NBQX 20 μ M を添加した群の 3 グループに群分けし、48 時間培養した。CGNH-89 cell は 10 % 透析血清 (fetal calf serum) を含有する DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) 中で培養した。

CGNH-89 cell line

CGNH-89 cell line は、56 歳女性の右前頭側頭葉腫瘍より摘出し、Nicolas らの Explant 法 (Science 196, 60-63, 1977) に従って樹立した。該 cell line はグリア細胞繊維性酸性蛋白 (GFAP)、vimentin、A2B5、O4 及びミエリン基礎蛋白に活性を示す (J. Neuropathol. Exp. Neurol., 57:653-663, 1998)。また、AMPA 受容体のサブユニット GluR1, GluR2, GluR2/3, GluR4 抗体、及び RT-PCR による GluR1-4 mRNA の解析の結果、該細胞株は GluR1 及び GluR4 を発現し、GluR2 及び GluR3 は発現していないとい

う原発性神経膠芽腫細胞と同様の特徴を呈する。

なお、本 cell line は発明者において所有するものであり、入手については発明者に依頼することができる。

抗腫瘍作用の評価は、培養後 48 時間に、TUNEL (terminal deoxynucleotide transferase (TdT)-mediated dUTP nick end labeling) 法にてアポトーシスコアを算定した。また、Ki67 抗体を用いることによりヒト glioblastoma 細胞の増殖能を評価した。

結果は平均値±標準誤差で示し、Student's t-test 法を用いて統計解析を行った。 $p < 0.05$ を有意水準とした。

試験結果

グルタミン酸非含有群では、48 時間の培養期間中、18% のヒト glioblastoma 細胞にアポトーシスが誘導された。また、細胞増殖はほとんど観察されなかった。これに対して、グルタミン酸 100 μ M を培地中に添加すると、アポトーシスは 3% まで減少し、細胞増殖能は 18.5% 増加した。一方、AMPA 受容体拮抗薬の NBQX はグルタミン酸誘発アポトーシス抑制作用を阻害し、アポトーシスを誘導した。また、NBQX はグルタミン酸誘発細胞増殖能を抑制した (表 1)。

【表 1】AMPA 受容体拮抗薬 NBQX の抗腫瘍作用

投与群	TUNEL-スコア (細胞死の割合)	Ki-67 染色指数 (増殖抑制能)
グルタミン酸非含有群 (対照)	18.0 ± 2.5 %	< 0.1 %
グルタミン酸 100 μ M 添加群	3.0 ± 2.0 %	18.5 ± 3.0 %
NBQX 20 μ M + グルタミン酸 100 μ M 添加群	13.0 ± 2.0 % *	2.0 ± 1.0 % **

TUNEL-スコア：顕微鏡視野における アポトーシスにより断片化された DNA を有する細胞を意味する TUNEL 陽性細胞の数を同視野における PI (propidium iodine) 陽性核で示される総細胞数で除した割合を示す。

Ki-67 染色指数：顕微鏡視野における Ki-67 陽性細胞の数を同視野における PI (propidium iodine) 陽性核の総数で除した割合を示す。

* $P < 0.03$, ** $P < 0.001$

この結果から、AMPA 受容体拮抗薬は、*in vitro* において、グルタミン酸による神経膠芽腫細胞のアポトーシス抑制を阻害し、グルタミン酸誘発細胞増殖を抑制する作用を有することが確認された。

実験例 2

in vivo 神経膠芽腫（ヒト glioblastoma）抑制作用

本実験にはヌードマウス(5-6 weeks old)を使用し、実験例 1 で用いた CGNH-89 を皮下に 10^7 個移植した。移植翌日にマウスをランダムに化合物 A 100 mg/kg 投与群 (n=12) および PBS (phosphate buffered saline) 投与群 (n=12) の 2 グループに群分けした。薬物は移植翌日より 14 日間反復腹腔内投与し、投与終了後 8 日間まで経過観察した。腫瘍サイズはノギスにより隔日に測定し、 $(\text{length} \times \text{width}^2) \times 1/2$ という計算式により体積を算出した。

結果は平均値±標準誤差で示し、Student's t-test 法を用いて統計解析を行った。 $p < 0.05$ を有意水準とした。

試験結果

AMPA 受容体拮抗薬の化合物 A は投与開始後 11 および 13 日、投与終了後 2, 4, 6 および 8 日で有意な増殖抑制作用を示した (図 1)。

この結果から、AMPA 受容体拮抗剤は、*in vivo* においても、ヒトの神経膠芽腫の病理学的特徴を有する神経膠芽腫細胞の増殖に対して優れた抑制作用を有することが確認された。

実験例 3

同所移植モデルにおける神経膠芽腫（ヒト glioblastoma）抑制作用

CGNH-89 をマウスあるいはラットの脳実質に移植する同所移植モデルを用いて、AMPA 受容体拮抗薬の抗腫瘍作用を測定する。化合物 A の投与用量は 50mg/kg, 10mg/kg とし、腫瘍移植翌日に連日 1 4 日腹腔内投与し、2 1 日に標本作製し病理学的に解析する。

実施例（凍結乾燥製剤の製造）

メグルミン 33.3 g を注射用水 400 ml に溶解させ、これに化合物 A 10 g を加

えて攪拌溶解させた。この液に、注射用水1400mlを加え、更にマンニトール40gを溶解させた後、注射用水を加えて2000mlとした。この液を常法により除菌ろ過した後、30ml容量のバイアルに15ml充填し、常法により凍結乾燥して本発明に用いられる化合物の凍結乾燥製剤を得た。

産業上の利用可能性

本発明によれば、AMPA受容体拮抗作用を有する化合物、好ましくはゾナンパネル又はその塩若しくは水和物、又はNBQX等は、神経膠芽腫、特に悪性度の高い原発性神経膠芽腫に対する治療薬として有用である。

請求の範囲

1. AMPA 受容体阻害活性を有する化合物を有効成分とする神経膠芽腫治療剤。
2. AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]酢酸又はその塩若しくは水和物である請求の範囲1記載の神経膠芽腫治療剤。
3. AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイル-ベンゾ(F)-キノキサリン又はその塩である請求の範囲1記載の神経膠芽腫治療剤。
4. AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン又はその塩である請求の範囲1記載の神経膠芽腫治療剤。
5. 治療有効量の AMPA 受容体阻害活性を有する化合物を有効成分とし、製薬学的に許容される担体を含む神経膠芽腫治療剤用医薬組成物。
6. AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]酢酸又はその塩若しくは水和物を投与することからなる請求の範囲5記載の医薬組成物。
7. AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、[2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイル-ベンゾ(F)-キノキサリン又はその塩を投与することからなる請求の範囲5記載の医薬組成物。
8. AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン又はその塩を投与することからなる請求の範囲5記載の医薬組成物。
9. 治療有効量の AMPA 受容体阻害活性を有する化合物を含有する神経膠芽腫治療用医薬の製造のための使用。
10. AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]酢酸又はその塩若しくは水和物である請求の範囲9記載の使用。
11. AMPA 受容体阻害活性を有する化合物が、2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-

7-スルファモイル-ベンゾ(F)-キノキサリン又はその塩である請求の範囲9記載の使用。

12. AMPA受容体阻害活性を有する化合物が、2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン又はその塩である請求の範囲9記載の使用。

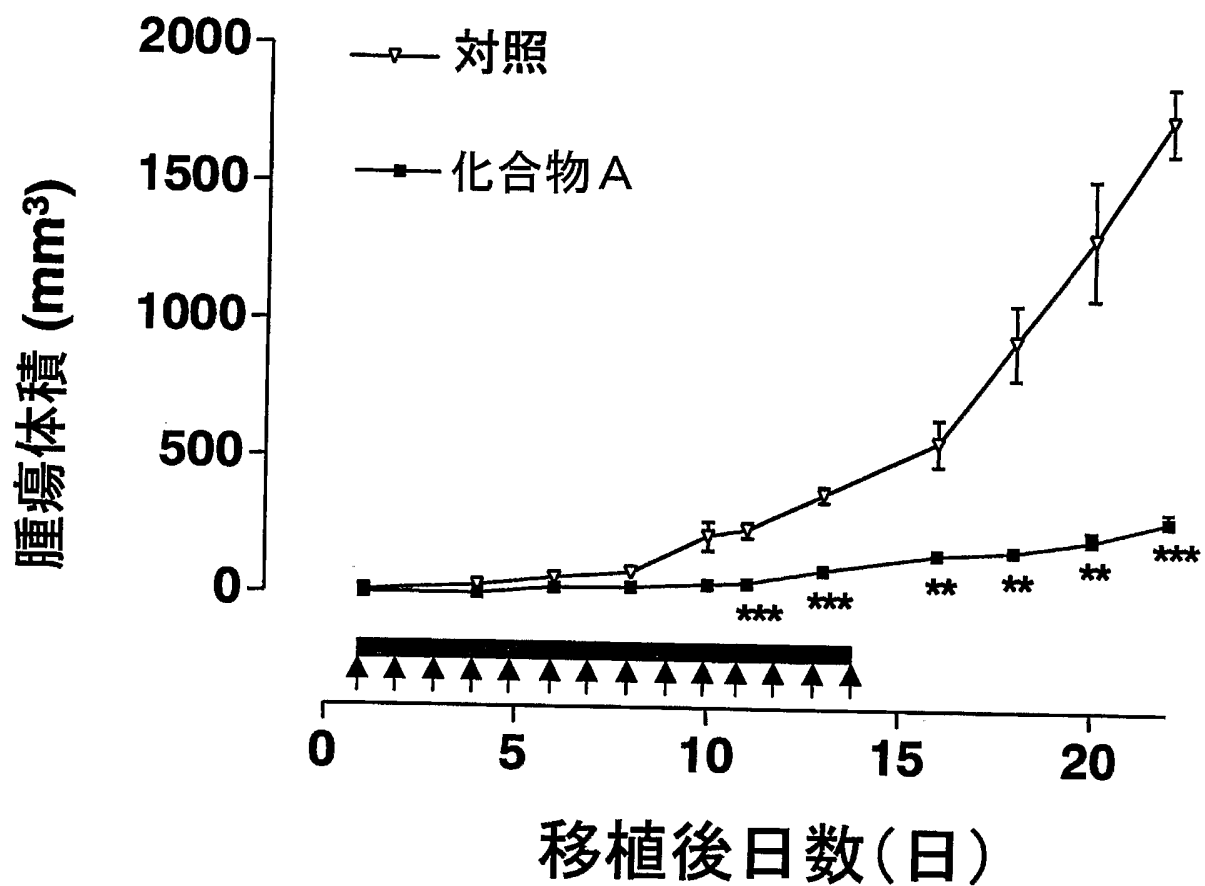
13. 患者に治療有効量のAMPA受容体阻害活性を有する化合物を投与することからなる神経膠芽腫治療のための方法。

14. AMPA受容体阻害活性を有する化合物が、[7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-2,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル]酢酸又はその塩若しくは水和物である請求の範囲13記載の方法。

15. AMPA受容体阻害活性を有する化合物が、2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイル-ベンゾ(F)-キノキサリン又はその塩である請求の範囲13記載の方法。

16. AMPA受容体阻害活性を有する化合物が、2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]-4H-ピリド[3,2-e]-1,3-チアジン-4-オン又はその塩である請求の範囲13記載の方法。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/03867

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/498, 31/542, A61P25/00, 35/00, 43/00,
C07D241/38, 403/04, 513/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/498, 31/542, A61P25/00, 35/00, 43/00,
C07D241/38, 403/04, 513/04

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)
CA (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TAKANO, T. et al., "Glutamate related promotes growth of malignant gliomas", NATURE MEDICINE, 7(9), pages 1010 to 1015, (2001)	1-12
Y	FLORIAN Catarina L. et al., "Characteristic Metabolic Profiles Reveald by ¹ H NMR Spectroscopy of three Types of Human Brain and Nervous System Tumours", NMR IN BIOMEDICINE, Vol.8, pages 253 to 264, (1996)	1-12
Y	WO 96/10023 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 April, 1996 (04.04.96), 'Disclosure of the invention' & AU 3533795 A & CA 2199468 A & EP 784054 A1 & CN 1168670 A & US 6096743 A	1, 2, 5, 6, 9, 10

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 03 June, 2003 (03.06.03)	Date of mailing of the international search report 17 June, 2003 (17.06.03)
---	--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03867

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/54772 A1 (AVENTIS PHARMA S.A.), 21 September, 2000 (21.09.00), Claims & FR 2790670 A & EP 1161238 A & JP 2002-539162 A	1, 3, 5, 7, 9, 11
Y	WO 97/17970 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 May, 1997 (22.05.97), 'Disclosure of the invention' & AU 9675870 A & CA 2237911 A & EP 878196 A1 & CN 1202109 A & US 6133258 A	1, 4, 5, 8, 9, 12
P,X	ISHIUCHI S. et al., "Blockage of Ca ²⁺ -permeable AMPA receptors suppresses migration and induces apoptosis in human glioblastoma cells", NATURE MEDICINE, 8(9), pages 971 to 978, September, 2002	1-12
P,A	WO.03/000928 A2 (ODIN MEDICAL A/S), 03 January, 2003 (03.01.03), Claims (Family: none)	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP03/03867**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.
-
- Claims Nos.: 13-16

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The above claims pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17 of the PCT and Rule 39.1 of the Regulations under the PCT, to search.

- 2.
-
- Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3.
-
- Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest** The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03867

From the statement "a compound having an AMPA receptor inhibitory activity" in claim 1, it is unclear what compounds correspond thereto.

In this international search report, therefore, prior art was examined by referring the "compound having an AMPA receptor inhibitory activity" in claims 1 to 12 as to the compounds specifically cited in claims 2 and 3.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/498, 31/542, A61P25/00, 35/00, 43/00, C07D241/38, 403/04, 513/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/498, 31/542, A61P25/00, 35/00, 43/00, C07D241/38, 403/04, 513/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	TAKANO T. 他, "Glutamate related promotes growth of malignant gliomas", NATURE MEDICINE, 7(9) pp1010-1015 (2001)	1-12
Y	FLORIAN Catarina L. 他, "Characteristic Metabolic Profiles Reveald by ¹ H NMR Spectroscopy for three Types of Human Brain and Nervous System Tumours", NMR IN BIOMEDICINE, Vol. 8, pp253-264 (1996)	1-12

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>	<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>
--	---

国際調査を完了した日 03.06.03	国際調査報告の発送日 17.06.03
------------------------	-------------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 守 安 智	4 C	8 5 1 9
電話番号 03-3581-1101 内線 3452			

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 96/10023 A1 (山之内製薬株式会社) 、1996.04.04 「発明の開示」欄 & AU 3533795 A & CA 2199468 A & EP 784054 A1 & CN 1168670 A & US 6096743 A	1, 2, 5, 6, 9, 10
Y	WO 00/54772 A1 (AVENTIS PHARMA S.A.) 2000.09.21 特許請求の範囲 & FR 2790670 A & EP 1161238 A & JP 2002-539162 A	1, 3, 5, 7, 9, 11
Y	WO 97/17970 A1 (山之内製薬株式会社) 、1997.05.22 「発明の開示」欄 & AU 9675870 A & CA 2237911 A & EP 878196 A1 & CN 1202109 A & US 6133258 A	1, 4, 5, 8, 9, 12
PX	ISHIUCHI S. 他, "Blockage of Ca ²⁺ -permeable AMPA receptors suppresses migration and induces apoptosis in human glioblastoma cells", NATURE MEDICINE, 8(9) pp971-978 (2002, Sep.)	1-12
PA	WO 03/000928 A2 (ODIN MEDICAL A/S) 2003.01.03 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-12

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

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 13-16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
上記請求の範囲は、ヒトの治療方法に関するものであり、PCT 17 条及び PCT 規則 39.1 の規定により、この調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲1の「AMPA受容体阻害活性を有する化合物」との記載からは、どのような化合物がこれに該当するのか明らかではない。

したがって、この国際調査報告では、請求の範囲1-12に関して、「AMPA受容体阻害活性を有する化合物」とは、請求の範囲2-3に具体的に記載されている化合物であるとして、先行技術調査を行った。