

(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2007-507472

(P2007-507472A)

(43) 公表日 平成19年3月29日(2007.3.29)

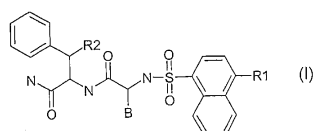
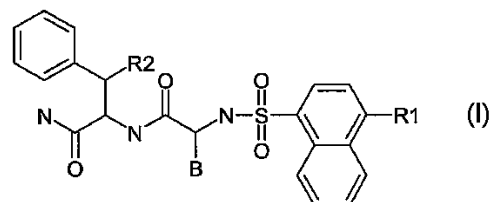
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 K 5/065 (2006.01)	C O 7 K 5/065	4 C O 8 4
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 H O 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-530316 (P2006-530316)	(71) 出願人	506117770
(86) (22) 出願日	平成16年10月5日 (2004.10.5)		ブルスター, ジークフリート
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月18日 (2006.5.18)		フィンランド国, エフィー-21500
(86) 国際出願番号	PCT/FI2004/000583		ピーッキオ, マタラカーリ 28 アー
(87) 国際公開番号	W02005/033124		1
(87) 国際公開日	平成17年4月14日 (2005.4.14)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	60/508, 270		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成15年10月6日 (2003.10.6)	(74) 代理人	100077517
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 石田 敬
(31) 優先権主張番号	20031455	(74) 代理人	100087871
(32) 優先日	平成15年10月6日 (2003.10.6)		弁理士 福本 積
(33) 優先権主張国	フィンランド (FI)	(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100141807
			弁理士 川幡 兼介
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ソマトスタチン受容体サブタイプ4 (SSTR4) 及び1 (SSTR1) に作用するスルホニルアミノペプチド模倣薬

(57) 【要約】

本発明は、式中のB、R1及びR2は特許請求の範囲に定義される、一般式(I)の1-ナフタレンスルホニルアミノを基本とするペプチド模倣薬、及び医薬として認容されるその塩に関する。一般式(I)の化合物は、ソマトスタチン受容体サブタイプSSTR4、若しくはソマトスタチン受容体サブタイプSSTR1及び/又はSSTR4への高親和性及び選択性を有する。

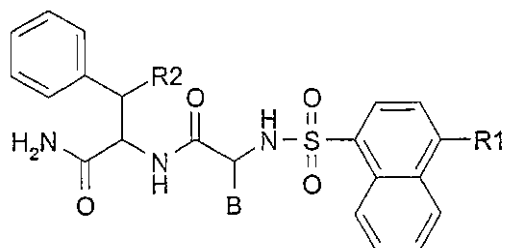


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の一般式 (I) :

【化 1】



10

(I)

{ 式中、

R 1 は、H、メチル又はエチルであり；

R 2 は、H又はフェニルであり；そして

B は、

20

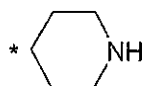
1) - (CH₂)₃NHC(NH)NH₂、

2) - (CH₂)₃NH₂、

3) - (CH₂)₂NH₂ 又は

4) 以下の式：

【化 2】



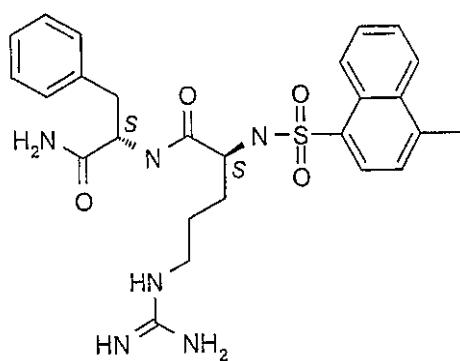
30

[式中、アスタリスク (*) は、結合点を示す。] で表される基である。 } で表される化合物又は医薬として認容されるその塩。ただし、B が - (CH₂)₃NHC(NH)NH₂ であるとき、R 1 は水素ではない。

【請求項 2】

前記化合物が以下の構造：

【化 3】



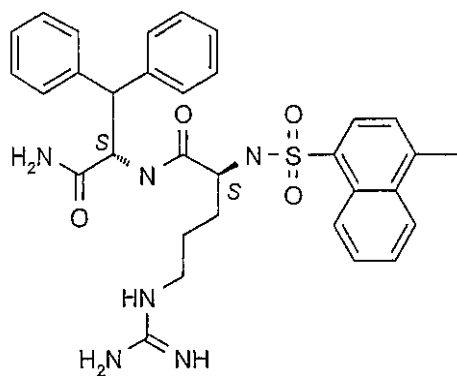
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物が以下の構造：

【化 4】



20

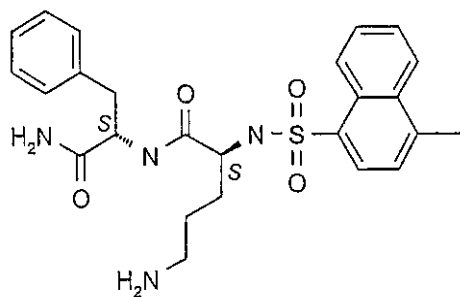
30

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物が以下の構造：

【化 5】



40

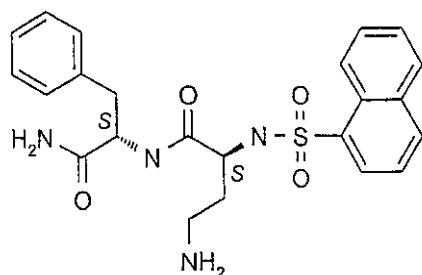
50

を有する、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

前記化合物が以下の構造：

【化 6】



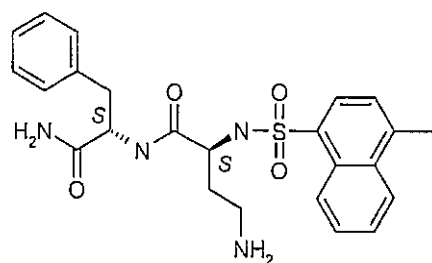
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記化合物が以下の構造：

【化 7】



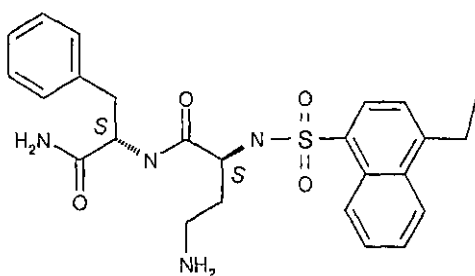
30

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記化合物が以下の構造：

【化 8】



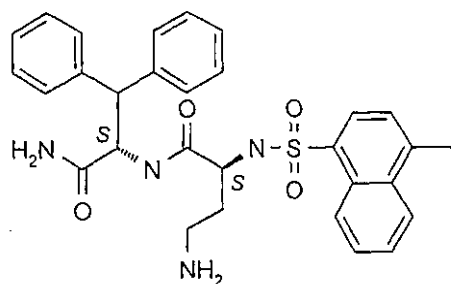
40

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が以下の構造：

【化 9】



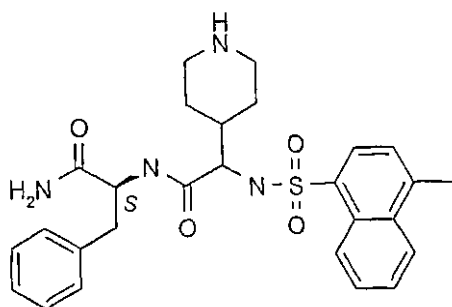
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が以下の構造：

【化 10】



20

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 10】

医薬として認容される希釈剤、担体、及び / 又は賦形剤とともに、活性成分として、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 11】

場合によりサブタイプ 1 と一緒になったのソマトスタチン受容体サブタイプ 4 との相互作用が有用であると示されるところの、哺乳動物における疾患及び症状の治療用医薬の製造のための、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又は医薬として認容されるその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明の分野

本発明は、ソマトスタチン受容体サブタイプ 4、場合によりサブタイプ 1 と一緒になって関する内科的疾患の治療又は診断に有用である、1 - ナフタレンスルホニルアミノを基本とするペプチド模倣薬に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の背景

ソマトスタチンは環状ペプチドであって、2 個の主要な型において内生的に見つけられ、当該型は、14 (sst - 14) 又は 28 (sst - 28) アミノ酸からなる。より短

50

い s s t - 14 は、その配列において、s s t - 28 の C - 末端の半分と一致する。ソマトスタチンは体内で広く生成されており、そして全身的及び局所的の両方で、様々なホルモン、成長因子、及び神経伝達物質の分泌を阻害する働きを有する。ソマトスタチンの生物学的効果は、G 蛋白質結合受容体ファミリーにより仲介され、ここで当該受容体ファミリーにおいて、5 サブタイプ S S T R (1 - 5) がヒトの中で複製されている (R e i s i n e a n d B e l l 1995 ; P a t e l 1999)。当該 5 サブタイプに関するソマトスタチンの 2 つの内生的型の親和性は、比較的似通っている (s s t - 28 は S S T R 5 へのある程度の選択性を有することが報告されている)。しかしながら、当該 5 サブタイプは、異なる細胞組織内で異なった形で発現し、そして多くのシグナル経路との相互作用の点でもいくつかの相違を見せる。このように、ソマトスタチンにより仲介される多面的生理反応は、その広範囲に渡る分布及び複数の受容体サブタイプの存在の反映である。

10

【 0 0 0 3 】

多くのオクタペプチド及びヘキサペプチドといったソマトスタチン類似物に対する配列類似性並びに親和性に基づき、当該 5 つのソマトスタチン受容体サブタイプ・ファミリーは、2 つのサブファミリーに分けられ：一方のサブファミリーは S S T R 2、S S T R 3 及び S S T R 5 からなり、他方のサブファミリーは S S T R 1 及び S S T R 4 からなる。前述のヘキサペプチド及びオクタペプチドに対して、前のサブファミリーは高親和性、後のサブファミリーはかなり低親和性を有する (H o y e r e t a l . 1995)。高親和性及び選択的リガンドが利用可能であるため、S S T R 2、3、5 サブファミリーの生理は、より十分に特徴付けられ、そして、ソマトスタチンの‘典型的’効果、例えば、成長ホルモン、インスリン、グルカゴン及び胃酸の放出のかなり強力な阻害作用は、このサブファミリーのメンバーを経由して、主に又は独占的に仲介されるようである。

20

【 0 0 0 4 】

当該サブタイプ、S S T R 1 及び S S T R 4 の生理及び病態生理が、あまり解明されていないとしても、科学刊行物及び特許文献中に、これらのサブタイプの役割について多くの発見がある。米国特許第 6 , 1 2 4 , 2 5 6 号には、血管壁中のそれらの局在及び増殖期間のそれらの時間関連誘導が記載され、S S T R 1 及び / 又は S S T R 4 は、治療に基づくソマトスタチン受容体経路の繊維増殖性血管障害を抑制するための最適のサブタイプとなり得る。これに一致して、C u r t i s e t a l . (2 0 0 0) では、S S T R 1 及び S S T R 4 はヒト血管中に発現する主なサブタイプを意味すると記載され、そして内皮細胞仲介増殖性疾患の治療用の S S T R 1 - 又は S S T R 4 - 選択的アゴニストの使用が提案されている。A a v i k e t a l . (2 0 0 2) は、その称するところのソマトスタチン (C H - 275) の S S T R 1 - 及び S S T R 4 - 選択的ペプチド類似物がラット頸動脈露出損傷後の内膜過形成を抑制できることを実例説明する。総合すれば、これらの結論は、ソマトスタチンの 2 つのペプチド類似物、オクトレオチド及びランレオチドであって、S S T R 2 及び S S T R 5 サブタイプにかなり高い選択性を有するが、S S T R 1 及び S S T R 4 サブタイプにはかなり低い親和性を有する当該類似ペプチドが、なぜ経皮経管的血管形成後の再狭窄の抑制を目的とする治験においてその効果を示すことに失敗するのか説明し得る。

30

40

【 0 0 0 5 】

S S T R 1 活性が抗増殖性効果を引き起こす事実に因り、S S T R 1 - 選択的アゴニストは S S T R 1 関連腫瘍の治療に有用となり得る。例えば、S S T R 1 受容体は前立腺がん内に発現しており (S i n i s i e t a l . 1997 ; R e u b i e t a l . 1997 ; R e u b i e t a l . 2001)、しかし、通常の前立腺組織においてはそうでないことが記載される。アゴニスト又はアンタゴニストとしての機能特性とは無関係に、いずれかの S S T R 1 選択的リガンドは、増殖性腫瘍又は S S T R 1 サブタイプを発現する他の細胞組織内の腫瘍の診断に有用であり得る。

【 0 0 0 6 】

国際特許公開第 97 / 03054 号及び米国特許第 6 , 221 , 870 号は、ベンゾ [

50

g] キノリン - 誘導 (国際特許公開第 097 / 03054 号) 又はエルゴリン誘導 (米国特許第 6 , 221 , 870 号) SSTR1 選択的アンタゴニストであって、マウスにおいて攻撃的な行動を低下するような当該アンタゴニストを記載し、この所見に基づいて、そのような化合物は、うつ病、不安、情動障害、及び注意欠陥多動性障害の治療に有用であることを提示する。

【 0007 】

Bitto et al . (1994) によると、SSTR4 サブタイプは、ラットの海馬であって、ソマトスタチンが膜伝導性の調節において重要な役割をしていると報告される当該海馬内で、高レベルに発現する。海馬は、脳構築物であって学習及び記憶と密接に関連し、精神疾患、例えば、うつ病及び統合失調症も同様に関連するため、海馬における SSTR4 サブタイプの重要な役割は、SSTR4 選択的アゴニスト又はアンタゴニストであって、血液脳関門を通過する能力を伴うものは医薬としての潜在性を有し得ることを提示する。

10

【 0008 】

in situ ハイブリダイゼーションを使用し、Mori et al . (1997) は、ラットの目における SSTR4 の発現は虹彩後面の上皮及び毛様体における発現が主流であることを示す。さらに、著者は、ソマトスタチンは眼圧 (iop) を低下させることを述べ、そしてこれらの所見に基づき、SSTR4 選択的リガンドは抗緑内障剤として有用となり得ることを提示する。

【 0009 】

ソマトスタチンは非常に短い生物学的半減期を有しており、そしてそれ故、医薬としての使用には不適である。ソマトスタチンのより短いヘキサ及びオクタペプチド類似物の多くであって、改良された生物学的安定性を有するものが同定されている (例えば、米国特許第 4 , 485 , 101 号、同第 5 , 409 , 894 号、又は国際特許公開第 97 / 47317 号) 。しかしながら、これらの短縮されたペプチド類似物は、SSTR2、3、5 サブファミリーを支持するよう非常に偏っており、そして SSTR1 又は 4 サブタイプの重要な相互作用を全く示していない。一方、国際特許公開 97 / 14715 号及び River et al . (2001) は、SSTR 選択性ウンデカペプチド・アゴニスト基を記載する。しかしながら、それらのしばしばかなり短い生物学的半減期のほかに、ペプチドは、問題となる特質であって医薬として不満足な状態とするものもまた有する。例えば、ペプチドは膜を通り抜けるための非常に限定された能力を有する。これは大抵の場合、なぜ経口経路でペプチドをアプラインすることが不可能なのか、及びなぜペプチドは一般的に中枢神経系まで到達しないのかの 1 つの理由である。

20

30

【 0010 】

最近、多くの非ペプチド・ソマトスタチン・アゴニストが同定されている。その上、既に言及された SSTR1 - 選択的アンタゴニストは、国際特許公開第 97 / 03054 号及び米国特許第 6 , 221 , 870 号に報告され、国際特許公開第 97 / 43278 号には、多くのチオウレアに基づく化合物であって、選択的にソマトスタチン SSTR4 及びヒスタミン H3 サブタイプと相互作用する当該化合物が記載される。米国特許第 6 , 329 , 389 号及び同第 6 , 352 , 982 号は、SSTR4 選択的化合物であって、テトラヒドロキノリン又は 4 , 1 - ベンズオキサゼピンの骨格を中心とする当該化合物を提供する。Rohrer et al . (1998) では、サブタイプ選択的アゴニストであって、5 つのソマトスタチン受容体サブタイプのそれぞれに対するものを同定できており、当該同定は一般的に受け入れられる仮説を組み入れたコンビナトリアルケミストリー戦略の使用により行われ、当該仮説はソマトスタチン受容体活性化化合物の構造活性相関に関するものであり、ここで当該受容体活性化化合物とは sst - 14 内のアミノ酸残基 8 及び 9 (トリプトファン及びリジンからなる) が適切なリガンド - 受容体相互作用の本質である化合物をいう。

40

【 0011 】

本発明は、ソマトスタチンリガンド、1 - ナフタレンスルホンアミド - ペプチド模倣薬

50

の新しいクラスからの化合物群を記載する。これらの化合物は、スルホンアミド - ペプチド模倣薬に部分的に関連し、そして当該模倣薬は他の G 蛋白質結合受容体ファミリー、すなわち神経ペプチド F F 受容体に関して示される。単環式又は 2 環式アミノ酸のスルホニルアミド誘導体は米国特許番号第 6, 271, 252 号及び同第 6, 221, 888 号に記載され、当該文献内で、細胞接着分子 (CAM) アンタゴニストであって、白血球付着及び白血球付着仲介病理を阻害するものとして記載される。

【0012】

神経ペプチド F F は、オクタペプチドであり、Yang et al. により、ウシの脳から 1985 年に最初に単離された。その N 末端が、その C 末端と同様フェニルアラニンから構成され、その一文字アミノ酸略記が F であるという事実からそう名付けられた。文献において、神経ペプチド F F は、F8F アミド又はモルヒネ調節ペプチドとも呼ばれる。神経ペプチド F F 受容体は、NPFF - 1 及び NPFF - 2 (Bonini et al. 2000) と呼ばれる 2 つの異なるサブタイプとして存在することが知られる。

10

【0013】

構造活性相関 (SAR) は、Payza et al. (1993)、Gicquel et al. (1994)、Bourguignon et al. (1997)、及び Mazargui et al. (2001) により研究されており、ペプチドを基本とする NPFF 受容体リガンド内のどの構造モチーフが、NPFF 受容体との好適な相互作用を達成するために重要なのか調査されている。特に、オクタペプチド NPFF 内の 4 個の N 末端アミノ酸の切断は、優れた結合親和力の維持と対応することが示される。切断されたテトラペプチド内において、当該ペプチド配列の 1 又は 2 つの場所について比較的広範囲に許容されるアミノ酸がある、ただし、2 個の C 末端アミノ酸が、アルギニン (当該一文字アミノ酸略号は R である) 及びアミド化されたフェニルアラニン (一文字略号、F) からなることを条件とする。

20

【0014】

対照的に、当該 C 末端配列を修正する試みであって、アルギニン又はフェニルアラニンのどちらかを置き換えることによる、又は当該アミド化した C 末端を遊離のカルボキシル酸に転換することによる当該試みは、常に結合親和力の大きな損失を導いた。これらの所見から、C 末端 'RF アミド' 部分を、ペプチド性又はペプチド由来の NPFF 受容体リガンドの最も重要な構造上特徴とみなした。これらの SAR の結果と一致して、国際特許公開番号第 02/24192 号及び同第 03/026575 号では、多くの RF アミドに基づく又は RF アミドに関連するジペプチドを記載し、そして、N 末端で、アミド結合 (国際特許公開番号第 02/24192 号) 又はスルホンアミド結合 (同第 03/026575 号) のいずれかにより連結される置換基により伸張されることを記載する。

30

【0015】

スルホンアミド - ペプチド模倣薬は、ダンシル - RF アミドの拡張であり、Brussaard et al. (1989) により、FMRF アミドの薬理効果を研究するためのツールとして紹介される化合物である。ダンシル - RF アミドは、73 nM の親和力でラット組織内の NPFF 受容体と結合することが示される (Payza et al. 1993)。

40

【発明の開示】

【0016】

本発明の要約

驚いたことに、スルホニルアミノ - RF アミド化合物、特に 1 - ナフタレンスルホニル - Arg - Phe - NH₂ は、NPFF 受容体に結合するだけでなく、そして NPFF 受容体に関するよりも高い親和力を伴って、ソマトスタチン受容体サブタイプ・SSTR1 及び特に SSTR4 にも結合することが見つかっている。対照的に、ソマトスタチン受容体サブタイプ・SSTR2、SSTR3、及び SSTR5 との相互作用は、総じて低い親和力となる。当該 2 つのソマトスタチン受容体サブタイプとの相互作用のための構造的必須条件をさらに探索することにより、NPFF 受容体に対して有効な証拠とは対照的に、

50

当該アルギニンはSSTR4に関する高い親和力の獲得のために必ずしも必要ではないことをも発見した。実際のところ、このソマトスタチン受容体サブタイプに対して、当該アルギニンは多くの他のアミノ酸に基づくモチーフにより置き換えることができる、ただし、これらのモチーフが、アルギニンがそうであるように塩基性側鎖を有することが条件となる。

【0017】

SSTR4及びSSTR1受容体に対するそれらの高い選択性及び親和力に因り、本発明の化合物は、広範囲の治療薬、予防薬及び診断薬の応用として使用され得る。

【0018】

1. 本発明の化合物は、疾病又は徴候の予防又は治療に有用であり、当該疾病等とは、不安、うつ病、統合失調症、てんかん、注意欠陥多動性障害及び神経変性病であって例えば、認知症、アルツハイマー病及びパーキンソン病である。情動障害の治療は、双極性障害であり例えば躁うつ病、極度の精神的状態であり例えばマニア、及び過度の気分のむらであって行動の安定性が求められるもの、を含む。不安神経症の治療は、社会的不安と同様の一般的不安、広場恐怖症及び引きこもり、例えば陰性症状により特徴付けられる行動状態を含む。

10

【0019】

2. 本発明の化合物は、病的な血管増殖を含む疾患において有利であり、当該疾患とは、例えば血管形成、再狭窄、平滑筋増殖、内皮細胞増殖及び新血管小芽又は新血管形成の活性化を必要とする状態である。当該脈管形成疾患は、例えば加齢性黄斑変性、又は外科的手術に関連する血管増殖、例えば血管形成及び動静脈シャントであるかもしれない。他の可能性のある使用は、動脈硬化、プラーク新血管形成、肥大型心筋症、心筋血管形成、心臓弁膜症、心筋梗塞、環状側副、脳の側副、及び虚血肢血管形成の治療である。

20

【0020】

3. 本発明の化合物は、哺乳類の網膜及び/又は虹彩-毛様体における病的状態と関連する疾患の治療についても示唆する。そのような病的状態は、高い眼内圧(IOP)及び/又は重度の眼の感染症であり得る。治療できる疾患は、例えば、緑内障、間質性角膜炎、虹彩炎、網膜炎、白内障、及び結膜炎であろう。他の目に関連する疾患は、眼球の及び角膜の血管形成状態であって、例えば角膜移植片拒絶反応、水晶体後線維増殖症、オスラー・ウェーバー症候群又はルベオシスであり得る。

30

【0021】

4. 本発明の化合物は、糖尿病合併症に関する疾患又は徴候の予防又は治療に有用であり、当該合併症の例は、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、Doan症候群、及び起立性低血圧である。

【0022】

5. 本発明の化合物は、多くの腫瘍の治療に有用であり、当該腫瘍の例は、腺腫細胞の増殖、甲状腺がん、大腸がん、乳がん、前立腺がん、小細胞肺癌、非小細胞がん、膵臓がん、胃がん、胃腸腫瘍、胆管がん、肝臓がん、膀胱がん、卵巣がん、黒色腫、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、傍神経節腫、前立腺がん腫、肉腫、胃腸膵管腫瘍、胃がん腫、褐色細胞腫、脳室上皮細胞腫、腎臓がん、白血病であって、例えば好塩基球性白血病、慢性リンパ腫白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、及び非ホジキンリンパ腫である。

40

【0023】

6. 本発明の化合物は、健康な又は病的な細胞組織及び/又は臓器のイメージングにも使用され得、当該細胞組織等は、(例えば、脳、体内の管又は腫瘍であって)、特にSSTR4受容体を有するものである。

【0024】

7. 本発明の化合物は、SSTR1及び/又はSSTR4受容体を有する腫瘍を標的とすることに有用であり、その場合、抗がん剤と直接抱合した又は好適なスペーサーを使用して抱合した本発明の化合物を使用する。

50

【 0 0 2 5 】

8.最後に、本発明の化合物は、創傷治癒、排卵、月経、胎盤形成、消化性潰瘍、乾癬、関節リウマチ、及びクローン病に有用である。

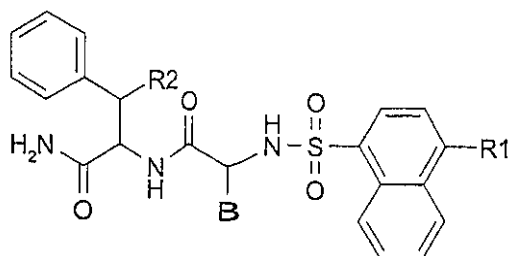
【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 2 6 】

本発明の詳細な説明

本発明は、以下の一般式 (I) :

【 化 1 】



(I)

10

20

{ 式中、

R 1 は、H、メチル又はエチルであり；

R 2 は、H又はフェニルであり；そして

B は、

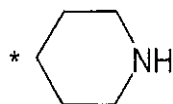
1) - (C H ₂) ₃ N H C (N H) N H ₂ 、

2) - (C H ₂) ₃ N H ₂ 、

3) - (C H ₂) ₂ N H ₂ 又は

4) 以下の式：

【 化 2 】



30

[式中、アスタリスク (*) は、結合点を示す。] で表される基である。 } で表される化合物及び医薬として認容されるその塩を有する、1 - ナフタレンスルホニルアミノに基づくペプチド模倣薬に関する。ただし、B が - (C H ₂) ₃ N H C (N H) N H ₂ であるとき、R 1 は水素ではないことを条件とする。

40

【 0 0 2 7 】

医薬として認容されるその塩と同様に、当該化合物は、別段の定めがない限り、本発明の化合物として以下に言及される。

【 0 0 2 8 】

キラル中心での特別の立体配置により示されない限り、本発明は、特定の化合物の可能性のある立体異性体の全てを当該発明の範囲内に含み、光学異性体であって、例えばエナンチオマーを含む。さらに、本発明は、その個々の異性体及びその混合物であって、例えばラセミ混合物を当該発明の範囲内に含む。当該特定の異性体は、出発物質の対応する異性体型を使用して入手でき、又は目的化合物の製造後に、従来の分離法に従って分離でき

50

る。光学異性体であって、例えばエナンチオマーの、その混合物からの分離のために、従来の光学分割方法、例えば分別結晶法が使用できる。

【0029】

医薬として認容されるその塩であって、例えば有機酸及び無機酸の両方との酸付加塩は、医薬品分野においてよく知られている。これらの塩の非制限的な例は、クロライド、ブロマイド、スルフェイト、ニトレート、ホスフェイト、スルホネート、ホルメート、タルトレート、マリエート、シトレート、ベンゾエート、サリシレート、及びアスコルベートである。

【0030】

本発明の化合物の医薬組成物は、従来の方式で配合され、1又は複数の医薬として認容される担体又は賦形剤を使用する。組成物は、例えば経口投与、口腔投与、局所性投与、鼻内への注入、非経口的投与（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、又は皮下投与）又は直腸投与、吸入又は吹送による投与で可能である。本発明の化合物は、徐放用にも配合され得る。

10

【0031】

経口投与のために、好適な組成物の型は、タブレット、チュアブル錠、及びカプセルを非制限的に含む。これらは、医薬として認容される賦形剤と共に従来の方法により製造され、当該賦形剤の例は、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシでんぷん）、錠剤分解物質（例えば、ジャガイモでんぷん）、ろ過剤（例えば、ラクトース）、又は滑剤（例えば、マグネシウム・ステアレート）である。

20

【0032】

タブレットは、本分野においてよく知られた方法により被膜され得る。経口投与のために、可能な液体製造物は溶液、シロップ又は懸濁液を非制限的に含み、若しくは、水との構成のための乾燥粉末として、又は以前から使用されるその他の好適な媒体として存在するかである。これらの液体製造物は、医薬として認容される剤とともに従来の方法により製造され得、ここで当該剤とは、例えば、懸濁化剤、非水性媒体、防腐剤、及び乳化剤である。

【0033】

成人に対する経口投与量、非経口投与量、口腔投与量又は局所性投与量について、本発明の活性化合物の可能な投与量は、1投与につき活性化合物0.1～500mgであり、ここで、投与する際に例えば1日につき1～4回投与され得る。

30

【0034】

正確な投与量、投与経路、及び投与間隔は、いわゆる当業者により決定され得ることが十分認識される。これらの変数は重複因子であって、治療化合物の活性、その組成、当該治療化合物の薬物速度論的特性（例えば、吸収作用、分散作用、代謝作用、及び排出作用）、標的細胞組織又は臓器の性質及び配置、そして、治療を必要とする患者の疾病又は障害の状態に関連する問題を非制限的に含む当該因子に依存することも十分認識される。

【0035】

さらに、本発明の化合物が追加の医薬活性化成分と共に投与されるとき、1又は複数の医薬組成物が全ての剤のデリバリーのために使用され得、ここで、当該剤は、本分野におけるいわゆる当業者により決定される通り、一緒に又は異なる回に投与され得る。

40

【0036】

本発明の化合物は、以下の異なるモチーフ：‘芳香族部分’、‘カルボン酸’、及び‘スルホニル・アミノ部分’を構成としうる。それ故、当該発明の化合物はアミドとして名付けられ、ここで、当該‘カルボン酸’は、親構造を形成し、‘芳香族部分’によりアミド化され、さらに‘スルホニル・アミノ’及び追加の塩基性官能基により置換される。命名法は、以下の好ましい態様内で例示する。

【0037】

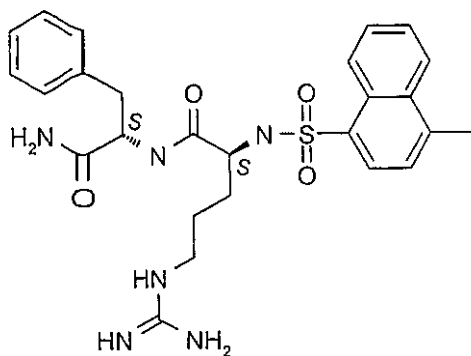
本発明の化合物の特に好ましい態様は、

・N - ((S) - 1 - カルバモイル - 2 - フェニルエチル) - 5 - グアニジノ - (S)

50

- 2 - (N ' - (4 - メチル - 1 - ナフタレンスルホニル) アミノ) ペンタンアミド (化合物 1)

【化 3】



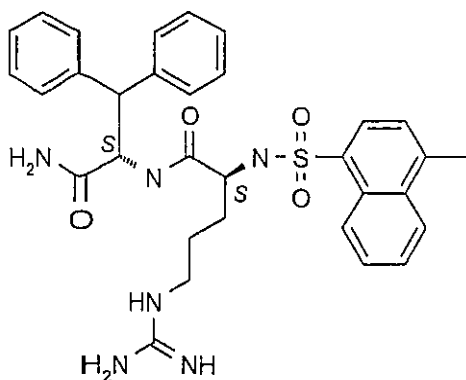
10

【 0 0 3 8 】

・ N - ((S) - 1 - カルバモイル - 2 , 2 - ジフェニルエチル) - 5 - グアニジノ - (S) - 2 - (N ' - (4 - メチル - 1 - ナフタレンスルホニル) アミノ) ペンタンアミド (化合物 2)

20

【化 4】

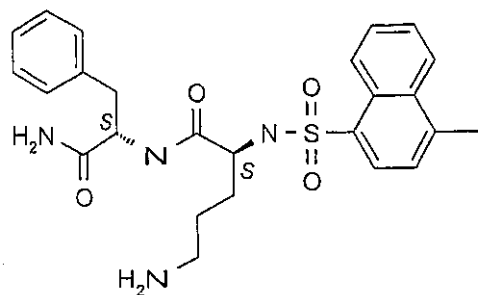


30

【 0 0 3 9 】

・ 5 - アミノ - N - ((S) - 1 - カルバモイル - 2 - フェニルエチル) - (S) - 2 - (N ' - (4 - メチル - 1 - ナフタレンスルホニル) アミノ) ペンタンアミド (化合物 3)

【化 5】

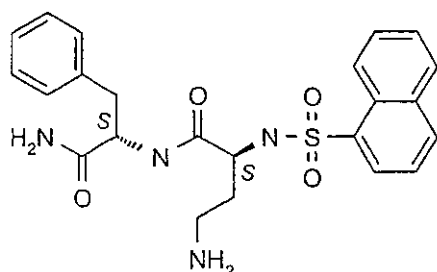


10

【0040】

・ 4 - アミノ - N - ((S) - 1 - カルバモイル - 2 - フェニルエチル) - (S) - 2 - (N ' - (1 - ナフタレンスルホニル) アミノ) ブタンアミド (化合物 4)

【化 6】

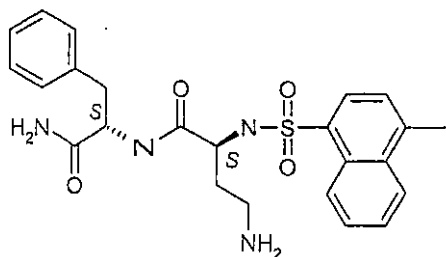


20

【0041】

・ 4 - アミノ - N - ((S) - 1 - カルバモイル - 2 - フェニルエチル) - (S) - 2 - (N ' - (4 - メチル - 1 - ナフタレンスルホニル) アミノ) ブタンアミド (化合物 5)

【化 7】

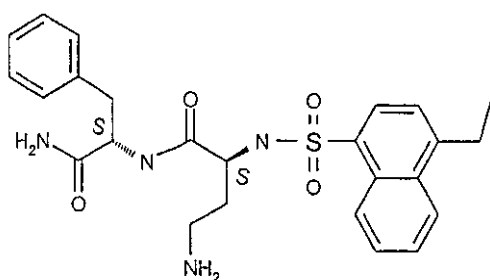


40

【0042】

・ 4 - アミノ - N - ((S) - 1 - カルバモイル - 2 - フェニルエチル) - (S) - 2 - (N ' - (4 - エチル - 1 - ナフタレンスルホニル) アミノ) ブタンアミド (化合物 6)

【化 8】

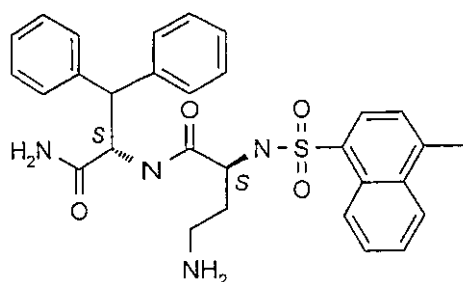


10

【 0 0 4 3】

・ 4 - アミノ - N - ((S) - 1 - カルバモイル - 2 , 2 - ジフェニルエチル) - (S) - 2 - (N ' - (4 - メチル - 1 - ナフタレンスルホニル) アミノ) ブタンアミド (化合物 7)

【化 9】



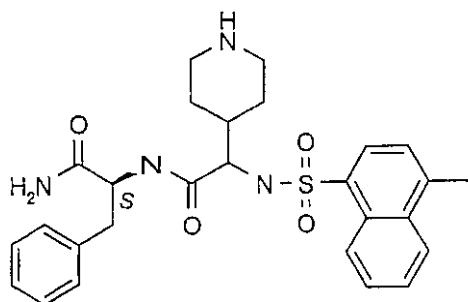
20

【 0 0 4 4】

・ N - ((S) - 1 - カルバモイル - 2 - フェニルエチル) - 2 - (N ' - (4 - メチル - 1 - ナフタレンスルホニル) アミノ) - 2 - ピリジン - 4 - イルアセトアミド (化合物 8)

30

【化 1 0】



40

である。

【実施例】

【 0 0 4 5】

実験部

50

略号表：

A C N	アセトニトリル	
B o c	t e r t - ブチルオキシカルボニル	
B S A	ウシ血清アルブミン	
D B U	1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデス - 7 - エン	
D b u	2 , 4 - ジアミノ酪酸	
D C M	ジクロロメタン	
D I C	ジイソプロピルカルボジイミド	
D I P E A	N , N - ジイソプロピルエチルアミン	
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド	10
E D T A	エチレンジアミン - テトラ酢酸	
E S I	エレクトロスプレー・イオン化	
F m o c	9 - フルオレニルメトキシカルボニル	
H E P E S	N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - N ' - 2 - エタンスルホン酸	
H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
L C	液体クロマトグラフィー	
M S	質量分析	
P G	保護基	20
P m c	2 , 2 , 5 , 7 , 8 - ペンタメチル - クロマン - 6 - スルホニル	
R P - H P L C	逆相高速液体クロマトグラフィー	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
T M O F	トリメチル・オルソホルマート	
T M S	テトラメチルシラン	
T R I S	トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン	

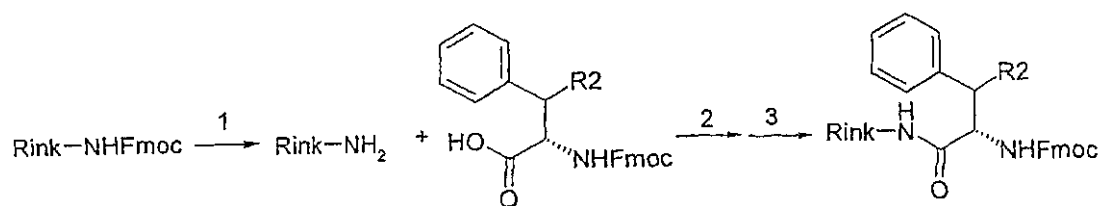
【 0 0 4 6 】

30

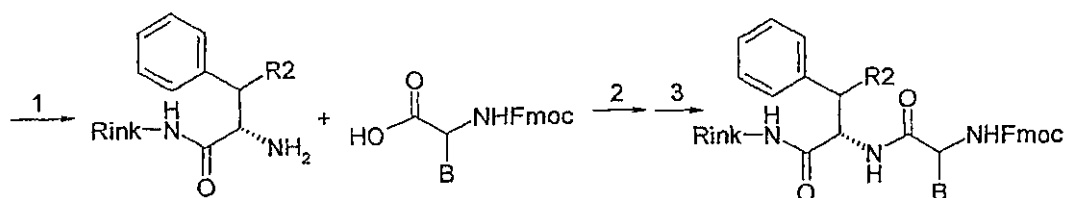
本発明の化合物は、以下の一般的合成スキームを使用して製造され得る。

【化 1 1】

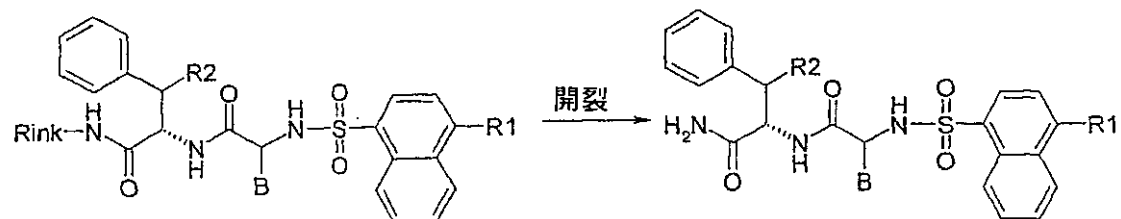
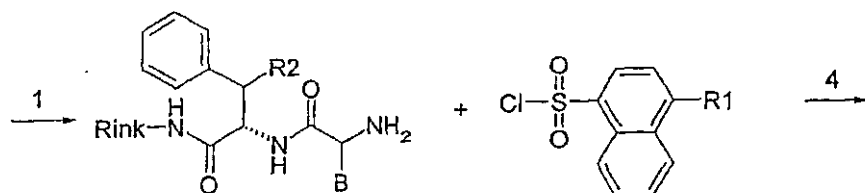
スキーム 1. 本発明の化合物の固相合成スキーム



10



20



30

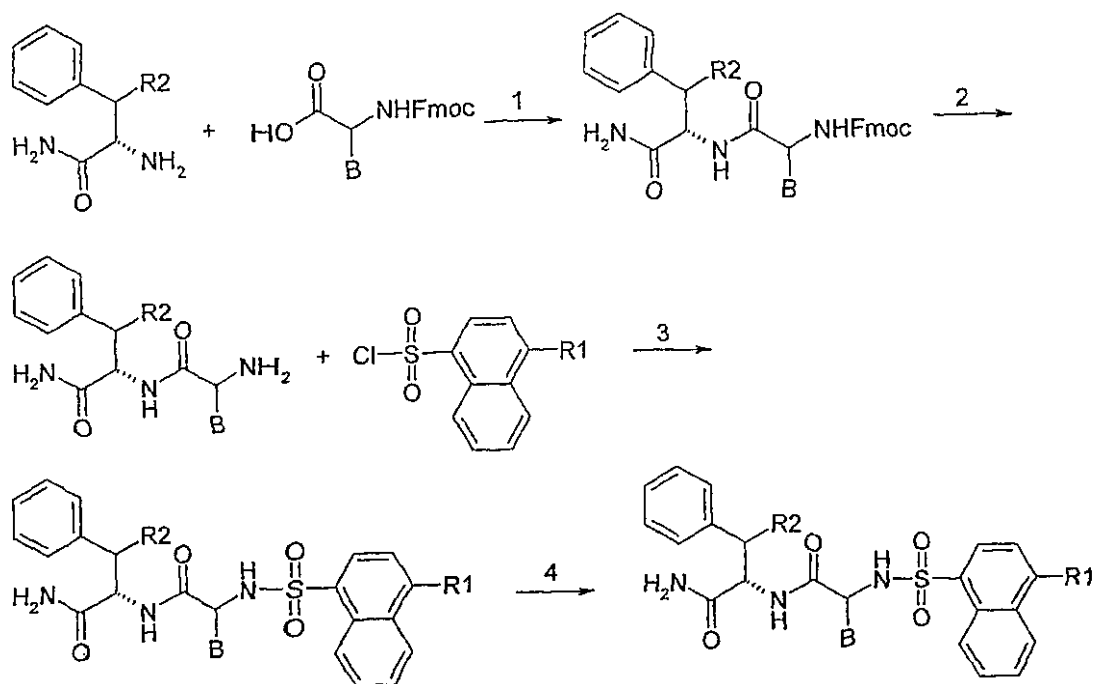
- 1) DMF (乾燥) 中20%ピペリジン
- 2) DIC, DMF (乾燥)
- 3) Ac₂O, DIPEA, DMF (乾燥)
- 4) TEA, THF (乾燥)

40

【 0 0 4 7 】

【化 1 2】

スキーム 2. 本発明の化合物の液相合成スキーム



- 1) DIC, HOBt, DMF (乾燥)
- 2) DMF中20%ピペリジン
- 3) TEA, DMF/THF (乾燥)
- 4) Bの保護基の除去

10

20

30

【0048】

これらの一般的スキームが、例えば、異なる保護基を使用すること（例えば、T, W, Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第2版. Wiley, 1991, New York, USに記載されている。）によりさらに改良できることは、本分野におけるいわゆる当業者にとって明らかである。

【0049】

出発物質

Rink・アミド・樹脂をAdvanced ChemTech, UKから入手した。別段の定めが無い限り、アミノ酸をAdvanced ChemTech, UK又はNovabiochem, Switzerlandのいずれかから購入した。DIC、HOBt、無水酢酸、及びピペリジンは、Acros Organics, Belgiumの製品とした。DIPEAは、Fluka AG, Germanyからのものとした。その他の全ての試薬又は溶剤は、もし別段の定めがなければ、Aldrich又はMerk, Germanyから購入した物である。当該試薬をそのようなものとして使用し、及び当該溶剤を以下に記載の方法に従い精製し乾燥した、ここで当該方法は、W. L. F. Armareggo and D. D. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", 第4版. Butterworth-Heinemann, 1996, Bath, Great Britainである。

40

50

【0050】

MS分析の一般的説明

化合物の分子量をMicromass Micro 三連四重極質量分析計で決定した。本質的要素となるMSパラメーターは：コーン電圧30V、キャピラリー電圧3.5kV、MS1に関する低質量分解能 15、MS1に関する高質量分解能 15、MS1に関するイオンエネルギー 1.0、起点温度110、脱溶媒和温度250、及び脱溶媒和ガスフロー 700 I/hであった。サンプルをWaters Alliance 2695 HPLCにより取り込んだ。流速0.3ml/minを10%の水及び90%のMeOHの構成比(0.01%のHCOOH)溶出で形成した。10μlのサンプル量をWaters Symmetry Shield 2.1×10mmC₁₈ プレカラムを通して注入した。 10

【0051】

LC-MS分析の一般的説明

LC-MS分析について、勾配を100%水(0.01%HCOOHを含む)(A)からスタートし、10分間中、100%ACN(0.01%HCOOHを含む)(B)へ直線的に変化させた。さらに、Waters Symmetry Shield 2.1×50mmC₁₈ カラムを、対応するプレカラムと共にBで2分間勢いよく流した。流速を0.4ml/minとし、そしてサンプル10μlを注入した。いくつかの本質的MSパラメーターが標準的MS分析と比較して増加し、脱溶媒和温度が350まで、そして脱溶媒和ガスフローが900 I/hまで増加した。UVクロマトグラムをWaters 9 20

【0052】

NMR分析の一般的説明

NMRスペクトルをBruker DMX 500分光計を¹Hについて500.13MHzで作動させて記録した。CD₃ODを溶媒として使用し、そしてTMSを内部標準とした。もし最終生成物がジアステレオマーの混合物から成る場合、異性体の内の1個に対応するシグナルだけが得られる。

【0053】

フラッシュクロマトグラフィー精製の一般的説明

フラッシュクロマトグラフィー精製をArgonaut FlashMaster II Automated Purification System(Argonaut Technologies, UK)で、順相カラム(Supelco DSC-Si 20g)を使用して実施した。流速を7ml/minとし、そして検出波長を230nmとした。標準的溶出プログラムを25分間で以下の勾配：3分間は100%DCMであり、その後17分間で25%MeOHまで徐々に増え、そして最後の5分間で100%MeOHまで徐々に増えるものとした。検査後、当該生成物を含むフラクションを混合し、そして蒸発させた。 30

【0054】

RP-HPLC精製の一般的説明

セミ分取RP-HPLC精製をWaters 616ポンプで処理し、Water 600コントローラー・ユニットによりコントロールした。器具はWaters 2487 UV検出器及びWatersフラクションコレクターを備えた。Xterra Prep C₁₈ RP 10×150mmカラムと7.8×20mmプレカラムを精製に使用した。流速を6.6ml/minとし、そして検出波長を254nmとした。勾配を水(0.3%HCOOHを含む)(A)からスタートし、10分間でACN(0.3%HCOOHを含む)(B)まで直線的に変化させた。さらに、カラムを2分間Bで勢いよく流した。フラクション・コレクターを30個のフラクションを集めるようプログラムした。当該フラクションをMSにより分析した。 40

【0055】

LC精製分析の一般的説明

当該化合物の H P L C 精製を W a t e r s 6 1 6 ポンプを使用して実施し、W a t e r s 6 0 0 コントローラー・ユニットによりコントロールした。器具は、さらに W a t e r s 2 4 8 7 U V 検出器 (検出波長 2 5 4 n m 及び 2 2 0 n m) を備えた。W a t e r s S y m m e t r y S h i e l d 2 . 1 × 5 0 m m C ₁₈ カラム及び対応するプレカラム、そして流速 0 . 4 m l / m i n を使用した。直線勾配であって、水 (0 . 0 1 % H C O O H を含む) (A) からスタートし、17 分間で A C N (0 . 0 1 % H C O O H を含む) (B) となり、そして次いで 1 分間で 1 0 0 % B となる当該勾配を利用した。

【 0 0 5 6 】

実施例 1

N - ((S) - 1 - カルバモイル - 2 - フェニルエチル) - 5 - グアニジノ - (S) - 2 - (N ' - (4 - メチル - 1 - ナフタレンスルホニル) アミノ) ペンタンアミド (化合物 1) の合成 10

ステップ (I)

R i n k アミド樹脂 (1 g 、 0 . 7 m m o l / g 、 0 . 7 m m o l) を先に使用する D M F で 2 回洗浄した。洗浄した樹脂を D M F 中 2 0 v o l % のピペリジン 1 2 . 5 m l 中に溶解し、当該混合物を 3 5 分間激しく攪拌した。次いで樹脂を D M F で 3 回洗浄し、M e O H で 3 回洗浄し、D C M で 2 回洗浄し、そして最後に T H F で 2 回洗浄した。樹脂をステップ (I I) のためにすぐに使用した。

【 0 0 5 7 】

ステップ (I I)

F m o c - P h e - O H (8 1 3 . 6 m g 、 3 8 7 . 4 4 g / m o l 、 2 . 1 m m o l 、 3 e q) 及び D I C (3 2 8 . 8 μ l 、 1 2 6 . 2 0 g / m o l 、 0 . 8 0 6 g / c m ³ 、 2 . 1 m m o l 、 3 e q) を乾燥 D M F (1 2 . 5 m l) 中に溶解し、そして 1 0 分後、当該樹脂と混合した。18 時間激しく攪拌した後、溶媒をろ過して除き、そして、乾燥 D M F 中に最初の半量の F m o c - P h e - O H 及び D I C を有する新しい溶液を導入した。さらに 5 時間 3 0 分後、溶媒を再度ろ過して除き、そして樹脂を D M F で 3 回、M e O H で 3 回、D C M で 3 回、そして T H F で 3 回洗浄した。 20

【 0 0 5 8 】

ステップ (I I I)

場合により、当該樹脂の未反応アミノ基を乾燥 D M F (1 2 m l) 中の無水酢酸 (1 m l 、 1 0 2 . 0 9 g / m o l 、 1 . 0 8 7 g / c m ³ 、 1 0 . 6 m m o l) 及び D I P E A (2 5 0 μ l 、 1 2 9 . 2 5 g / m o l 、 0 . 7 5 5 g / c m ³ 、 1 . 4 6 m m o l) からなる溶液で 4 5 分間、アセチル化した。次いで、樹脂をろ過し、そして D M F で 3 回、M e O H で 3 回、D C M で 2 回、そして T H F で 2 回洗浄した。 30

【 0 0 5 9 】

ステップ (I V)

結合フェニルアラニンの F m o c 保護をステップ (I) に記載の手順であるが、しかしピペリジン / D M F での処理より前の洗浄はしない手順に従って除去した。

【 0 0 6 0 】

ステップ (V)

F m o c - A r g (P m c) - O H (9 2 8 . 0 m g 、 6 6 2 . 8 g / m o l 、 1 . 4 m m o l 、 2 e q) をステップ (I I) に記載通りの同様のカップリング剤及び手順を使用して樹脂結合化合物に結合させた。 40

【 0 0 6 1 】

ステップ (V I)

場合により、フェニルアラニンの未反応アミノ基をステップ (I I I) に記載の手順を使用して、アセチル化した。

【 0 0 6 2 】

ステップ (V I I)

ステップ (V) において結合したアルギニンの F m o c 保護をステップ (I) に記載の 50

手順であるが、しかしまたピペリジン / D M F での処理より前の洗浄はしない手順に従って除去した。

【 0 0 6 3 】

ステップ (V I I I)

4 - メチル - 1 - ナフタレンスルホニル・クロライド (3 3 7 . 0 m g 、 2 4 0 . 7 1 g / m o l 、 1 . 4 m m o l 、 2 e q 、 M a y b r i d g e) を乾燥 T H F (1 2 . 5 m l) に溶解し、そして当該樹脂と混合した。次いで、T E A (1 9 4 . 1 μ l 、 1 0 1 . 1 9 g / m o l 、 0 . 7 3 g / c m ³ 、 1 . 4 m m o l 、 2 e q 、 B a k e r) を当該混合物に加えた。一晚激しく攪拌後、溶媒をろ過し、そして樹脂を T H F で 3 回、M e O H で 3 回、D M F で 3 回、M e O H で 1 回、そして最後に D C M で 3 回洗浄した。

10

【 0 0 6 4 】

ステップ (I X)

樹脂結合生成物を開裂し、P m c 保護を、当該樹脂を D C M (1 2 . 5 m l) 中 5 0 v o l % の T F A で 1 時間処理することにより除去した。結果物としての赤色溶液を集め、そして蒸発させた。褐色油として N - ((S) - 1 - カルバモイル - 2 - フェニルエチル) - 5 - グアニジノ - (S) - 2 - (N ' - (4 - メチルナフタレン - 1 - スルホニル) アミノ) ペンタンアミドを 1 1 6 . 5 m g 得た。生成物をフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製し、白色固形物のような、N - ((S) - 1 - カルバモイル - 2 - フェニルエチル) - 5 - グアニジノ - (S) - 2 - (N ' - (4 - メチル - 1 - ナフタレンスルホニル) アミノ) ペンタンアミドを 5 0 . 8 m g 得た、全体として収率 1 4 % であった。

20

【 0 0 6 5 】

【 化 1 3 】

MS-ESI⁺ (m/z): 525

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD; δ , ppm): 8.79 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 4.39 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 5H), 2.68 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.21 (m, 1H).

30

【 0 0 6 6 】

実施例 2

N - ((S) - 1 - カルバモイル - 2 , 2 - ジフェニルエチル) - 5 - グアニジノ - (S) - 2 - (N ' - (4 - メチル - 1 - ナフタレンスルホニル) アミノ) ペンタンアミド (化合物 2) の合成

ステップ (I)

R i n k アミド樹脂 (1 . 4 5 g 、 0 . 7 m m o l / g 、 1 . 0 2 m m o l) を先に使用する D M F で 2 回洗浄した。洗浄した樹脂を D M F 中 2 0 v o l % のピペリジン 2 1 m l 中に溶解し、当該混合物を 5 0 分間激しく攪拌した。次いで樹脂を D M F で 3 回洗浄し、M e O H で 2 回洗浄し、D C M で 2 回洗浄し、そして最後に T H F で 2 回洗浄した。樹脂をステップ (I I) のためにすぐに使用した。

40

【 0 0 6 7 】

ステップ (I I)

F m o c - L - 3 , 3 - ジフェニルアラニン (1 . 4 1 g 、 4 6 3 . 5 3 g / m o l 、 3 . 0 5 m m o l 、 3 e q) 及び D I C (4 7 7 . 3 μ l 、 1 2 6 . 2 0 g / m o l 、 0 . 8 0 6 g / c m ³ 、 3 . 0 5 m m o l 、 3 e q) を乾燥 D M F (2 1 m l) 中に溶解し、そして 1 0 分後、当該樹脂と混合した。2 2 時間激しく攪拌後、溶媒をろ過して除去し

50

、そして乾燥DMF中に最初の量と同様量のFmoc-L-3, 3-ジフェニルアラニン及びDICを有する新しい容液を導入した。さらに5時間後、溶媒を再度ろ過して除去し、そして残留物をDMFで3回洗浄し、MeOHで3回洗浄し、DCMで3回洗浄し、そしてTHFで3回洗浄した。

【0068】

ステップ(III)

場合により、当該樹脂の未反応アミノ基を、乾燥DMF(16.1ml)中の無水酢酸(700μl、102.09g/mol、1.087g/cm³、7.5mmol)及びDIPEA(119μl、129.25g/mol、0.755g/cm³、0.7mmol)からなる容液で、45分間アセチル化した。次いで、樹脂をろ過し、そしてDMFで3回洗浄し、MeOHで3回洗浄し、DCMで2回洗浄し、そしてTHFで2回洗浄した。

10

【0069】

ステップ(IV)

結合3, 3-ジフェニルアラニンのFmoc保護をステップ(I)に記載の手順であるが、しかしピペリジン/DMFでの処理より前の洗浄はしない手順に従って除去した。

【0070】

ステップ(V)

Fmoc-Arg(Pmc)-OH(1.34g、662.8g/mol、2.03mmol、2eq)をステップ(II)に記載通りの同様のカップリング剤及び手順を使用して樹脂結合化合物に結合させた。

20

【0071】

ステップ(VI)

場合により、3, 3-ジフェニルアラニンの未反応アミノ基をステップ(III)に記載の手順を使用して、アセチル化した。

【0072】

ステップ(VII)

ステップ(V)において結合したアルギニンのFmoc保護をステップ(I)に記載の手順であるが、しかしピペリジン/DMFでの処理より前の洗浄はしない手順に従って除去した。

30

【0073】

ステップ(VIII)

4-メチル-1-ナフタレンスルホニル・クロライド(733.7mg、240.71g/mol、3.0mmol、3eq、Maybridge)を乾燥THF(21ml)中に溶解し、そして当該樹脂と混合した。次いでTEA(422.5μl、101.19g/mol、0.73g/cm³、3.0mmol、3eq、Baker)を当該混合物に加えた。一晩激しく攪拌後、溶媒をろ過し、そして樹脂をTHFで3回洗浄し、MeOHで3回洗浄し、DMFで3回洗浄し、MeOHで1回洗浄し、そして最後にDCMで3回洗浄した。

【0074】

40

ステップ(IX)

樹脂結合生成物を開裂し、そしてPmc保護を、当該樹脂をDCM(21ml)中50vol%のTFAで1時間処理することにより除去した。結果物としての赤色溶液を集め、そして蒸発させた。当該生成物をRP-HPLCで精製し、白色固形物のような、N-((S)-1-カルバモイル-2, 2-ジフェニルエチル)-5-グアニジノ-(S)-2-(N'-(4-メチル-1-ナフタレンスルホニル)アミノ)ペンタンアミドを108.4mg得た、全体として収率16.4%であった。

【0075】

【化 1 4】

MS-ESI⁺ (m/z): 601

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD; δ, ppm): 8.72-8.69 (m, 1H), 8.19-8.16 (m, 1H), 7.94-7.93 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 9H), 7.17-7.13 (m, 2H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.39-4.37 (d, 1H), 3.48-3.45 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 2H), 1.44-1.02 (m, 4H).

10

【0076】

実施例 3

5 - アミノ - N - ((S) - 1 - カルバモイル - 2 - フェニルエチル) - (S) - 2 - (N ' - (4 - メチル - 1 - ナフタレンスルホニル) アミノ) ペンタンアミドの合成 (化合物 3)

ステップ (I)

Rink アミド樹脂 (30.0 mg、0.7 mmol / g、0.021 mmol) を先に使用する DMF で 2 回洗浄した。洗浄した樹脂を DMF 中 20 vol % のピペリジン 2.5 ml 中に溶解し、当該混合物を 50 分間激しく攪拌した。次いで樹脂を DMF で 3 回 20
洗浄し、MeOH で 3 回洗浄し、DCM で 2 回洗浄し、そして最後に THF で 2 回洗浄した。樹脂をステップ (II) のためにすぐに使用した。

【0077】

ステップ (II)

Fmoc - Phe - OH (24.4 mg、387.44 g / mol、0.063 mmol、3 eq) 及び DIC (9.9 μl、126.20 g / mol、0.806 g / cm³、0.063 mmol、3 eq) を乾燥 DMF (2.5 ml) 中に溶解し、そして 10 分後、当該樹脂と混合した。22 時間後、溶媒をろ過して除き、そして、乾燥 DMF 中に同 30
様量の Fmoc - Phe - OH 及び DIC を有する新しい溶液を導入した。さらに 5 時間後、溶媒を再度ろ過して除き、そして樹脂を DMF で 3 回、MeOH で 3 回、DCM で 3 回、そして THF で 3 回洗浄した。

【0078】

ステップ (III)

場合により、当該樹脂の未反応アミノ基を乾燥 DMF (2.1 ml) 中の無水酢酸 (100 μl、102.09 g / mol、1.087 g / cm³、1.06 mmol) 及び DIPEA (17 μl、129.25 g / mol、0.755 g / cm³、0.1 mmol) からなる溶液で 45 分間、アセチル化した。次いで、樹脂をろ過し、そして DMF で 3 回、MeOH で 3 回、DCM で 2 回、そして THF で 2 回洗浄した。

【0079】

ステップ (IV)

結合フェニルアラニンの Fmoc 保護をステップ (I) に記載の手順であるが、しかし 40
ピペリジン / DMF での処理より前の洗浄はしない手順に従って除去した。

【0080】

ステップ (V)

Fmoc - Orn (Boc) - OH (28.6 mg、454.5 g / mol、0.063 mmol、3 eq) を、ステップ (II) に記載通りの同様のカップリング剤及び手順を使用して、樹脂結合化合物に結合させた。

【0081】

ステップ (VI)

場合により、フェニルアラニンの未反応アミノ基をステップ (III) に記載の手順を 50

使用して、アセチル化した。

【0082】

ステップ(VII)

ステップ(V)において結合したオルニチンのFmoc保護をステップ(I)に記載の手順であるが、しかしまたピペリジン/DMFでの処理より前の洗浄はしない手順に従って除去した。

【0083】

ステップ(VIII)

4-メチル-1-ナフタレンスルホニル・クロライド(15.2mg、240.71g/mol、0.063mmol、3eq、Maybridge)を乾燥THF(2.5ml)に溶解し、当該樹脂と混合した。次いで、TEA(8.7μl、101.19g/mol、0.73g/cm³、0.063mmol、3eq、Baker)を当該混合物に加えた。一晚激しく攪拌後、溶媒をろ過し、そして樹脂をTHFで3回、MeOHで3回、DMFで3回、MeOHで1回、そして最後にDCMで3回洗浄した。

【0084】

ステップ(IX)

樹脂結合生成物を開裂し、Boc保護を、当該樹脂をDCM(2.5ml)中25vol%のTFAで30分間処理することにより除去した。結果物としての赤色溶液を集め、そして蒸発させた。褐色油として、5-アミノ-N-((S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-(S)-2-(N'-(4-メチル-1-ナフタレンスルホニル)アミノ)ペンタンアミドを11.0mg得た、全体として収率88%であった。

MS-ESI⁺(m/z): 483

【0085】

実施例4

4-アミノ-N-((S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-(S)-2-(N'-(1-ナフタレンスルホニル)アミノ)ブタンアミド(化合物4)の合成

化合物を実施例3に記載する手順を使用して合成したが、ステップ(V)内のFmoc-Orn(Boc)をFmoc-Dbu(Boc)-OH(27.8mg、440.48g/mol、0.063mmol、3eq)で代用し、及びステップ(VIII)内の4-メチル-1-ナフタレンスルホニル・クロライドを1-ナフタレンスルホニル・クロライド(14.3mg、226.68g/mol、0.063mmol、3eq、Acros)で代用した。開裂後、褐色油として4-アミノ-N-((S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-(S)-2-(N'-(1-ナフタレンスルホニル)アミノ)ブタンアミドを9.8mg得た；収率は82%だった。

MS-ESI⁺(m/z): 455

【0086】

実施例5

4-アミノ-N-((S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-(S)-2-(N'-(4-メチル-1-ナフタレンスルホニル)アミノ)ブタンアミド(化合物5)の合成

ステップ(I)

H-Phe-NH₂・ヒドロクロライド(114.2mg、200.7g/mol、0.57mmol、1eq、Advanced ChemTech)を2mlの乾燥DMF/DCM(1/1)中に溶解し、そしてTEA(95μl、101.19g/mol、0.73g/cm³、0.68mmol、1.2eq)を加えた。30分後、Fmoc-Dbu(Boc)-OH(250.2mg、440.5g/mol、0.57mmol、1eq)、DIC(89μl、126.20g/mol、0.805g/cm³、0.57mmol、1eq)及びHOBT(77.6mg、135.12g/mol、0.57mmol、1eq)を含むDMF/DCM(1/1、4ml)溶液を加えた。一晚攪拌後、溶媒を蒸発させ、そしてDCMを加えた。有機相を水で3回洗浄し、そしてブラインで1

10

20

30

40

50

回洗浄した。当該生成物の一部が水相から沈殿し、ろ過した後、当該沈殿物を蒸発させた有機相と混合した。白色粉末として4-(N-Boc-アミノ)-N'-((S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-(S)-2-(N''-Fmoc-アミノ)ブタンアミドの333mgを一定量の収率で得た。

【0087】

ステップ(II)

Fmoc保護を4-(N-Boc-アミノ)-N'-((S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-(S)-2-(N''-Fmoc-アミノ)ブタンアミドをDMF中20vol%のピペリジンの4.5mlで45分間処理することにより除去した。次いで、溶媒を蒸発させ、白色固体として(S)-2-アミノ-4-(N-Boc-アミノ)-N'-((S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)ブタンアミドを得た。

10

【0088】

ステップ(III)

ステップ(II)の残留物を乾燥THF/DMF(1/1)溶液の9ml中に溶解し、そして4-メチル-1-ナフタレンスルホニル・クロライド(205.3mg、240.71g/mol、0.85mmol、1.5eq、Maybridge)、及び最後にTEA(120μl、101.19g/mol、0.73g/cm³、0.85mmol、1.5eq)を加えた。一晩反応後、溶媒を蒸発させ、そして残留物をシリカ・カラム・クロマトグラフィー(DCM中5%MeOHからDCM中20%MeOHへの移動相)で精製した。白色粉末として4-(N-Boc-アミノ)-N'-((S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-(S)-2-(N''-(4-メチル-1-ナフタレンスルホニル)アミノ)ブタンアミドを238mg得た、収率75%だった。

20

【0089】

ステップ(IV)

Boc保護を、ステップ(III)からの生成物をDCM中25vol%TFAの2.5ml中に溶解することにより除去し、そして1時間撹拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、そして残留物をRP-HPLCで精製し、4-アミノ-N-((S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-(S)-2-(N'-((4-メチル-1-ナフタレンスルホニル)アミノ)ブタンアミドの52.5mgを得た、収率は26.8%だった

【0090】

30

【化15】

MS-ESI⁺ (m/z): 469

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD; δ, ppm): 8.69 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.06 (m, 2H), 4.21 (t, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 6H), 2.49 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 2H).

40

【0091】

実施例6

4-アミノ-N-((S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-(S)-2-(N'-((4-エチル-1-ナフタレンスルホニル)アミノ)ブタンアミド(化合物6)の合成

ステップ(I)

Rinkアミド樹脂(50.0mg、0.7mmol/g、0.035mmol)を先に使用するDMFで2回洗浄した。洗浄した樹脂をDMF中20vol%のピペリジン2.5ml中に溶解し、当該混合物を50分間激しく撹拌した。次いで樹脂をDMFで3回洗浄し、MeOHで3回洗浄し、DCMで2回洗浄し、そして最後にTHFで2回洗浄し

50

た。樹脂をステップ (I I) のためにすぐに使用した。

【 0 0 9 2 】

ステップ (I I)

F m o c - P h e - O H (4 0 . 7 m g 、 3 8 7 . 4 4 g / m o l 、 0 . 1 0 5 m m o l 、 3 e q) 及び D I C (1 6 . 4 μ l 、 1 2 6 . 2 0 g / m o l 、 0 . 8 0 6 g / c m ³ 、 0 . 1 0 5 m m o l 、 3 e q) を乾燥 D M F (2 m l) 中に溶解し、そして 1 0 分後、当該樹脂と混合した。一晚激しく攪拌後、溶媒をろ過して除き、そして樹脂を D M F で 3 回、M e O H で 3 回、D C M で 3 回、そして T H F で 1 回洗浄した。

【 0 0 9 3 】

ステップ (I I I)

場合により、当該樹脂の未反応アミノ基を乾燥 D M F (2 . 1 m l) 中の無水酢酸 (1 0 0 μ l 、 1 0 2 . 0 9 g / m o l 、 1 . 0 8 7 g / c m ³ 、 1 . 0 6 m m o l) 及び D I P E A (1 7 μ l 、 1 2 9 . 2 5 g / m o l 、 0 . 7 5 5 g / c m ³ 、 0 . 1 m m o l) からなる溶液で 4 5 分間、アセチル化した。次いで、樹脂をろ過し、そして D M F で 3 回、M e O H で 3 回、D C M で 2 回、そして T H F で 2 回洗浄した。

【 0 0 9 4 】

ステップ (I V)

結合フェニルアラニンの F m o c 保護をステップ (I) に記載の手順であるが、しかしピペリジン / D M F での処理より前の洗浄はしない手順に従って除去した。

【 0 0 9 5 】

ステップ (V)

F m o c - D b u (B o c) - O H (4 0 . 3 m g 、 4 4 0 . 5 g / m o l 、 0 . 0 9 1 m m o l 、 2 . 6 e q) を、ステップ (I I) に記載通りの同様のカップリング剤及び手順を使用して、樹脂結合化合物に結合させた。

【 0 0 9 6 】

ステップ (V I)

場合により、フェニルアラニンの未反応アミノ基をステップ (I I I) に記載の手順を使用して、アセチル化した。

【 0 0 9 7 】

ステップ (V I I)

ステップ (V) において結合したアミノ酸の N - アルファ - F m o c 保護をステップ (I) に記載の手順であるが、しかしまたピペリジン / D M F での処理より前の洗浄はしない手順に従って除去した。

【 0 0 9 8 】

ステップ (V I I I)

1 - エチルナフタレン (1 m l 、 1 5 6 . 2 3 g / m l 、 1 . 0 0 8 g / c m ³ 、 6 . 5 m m o l 、 A l d r i c h) を T F A 3 m l と混合し、そして当該混合物を水氷槽内で冷却した。クロロスルホン酸 (2 m l 、 1 1 6 . 5 2 g / m l 、 1 . 7 5 3 g / c m ³ 、 3 0 . 1 m m o l 、 4 . 6 e q 、 A c r o s) を当該混合物に滴下で加えた。添加の間、当該溶液の色が赤から浅黒く変化した。添加後、混合物を周囲温度まで温めた。次いで、反応混合物を氷中 4 0 m l の水を含む容器に滴下で移した。沈殿物をろ過し、そして冷水で 2 回洗浄した。白色粉のような 4 - エチル - 1 - ナフタレンスルホニル・クロライドを 0 . 4 6 g 得た、収率は 2 8 % だった。

【 0 0 9 9 】

ステップ (I X)

4 - エチル - ナフタレンスルホニル・クロライド (4 4 . 0 m g 、 2 5 4 . 7 4 g / m o l 、 0 . 1 7 m m o l 、 5 e q) を乾燥 T H F (2 . 5 m l) に溶解し、当該樹脂と混合した。次いで T E A (2 4 μ l 、 1 0 1 . 1 9 g / m o l 、 0 . 7 3 g / c m ³ 、 0 . 1 7 m m o l 、 5 e q 、 B a k e r) を当該混合物に加えた。一晚激しく攪拌後、溶媒をろ過し、そして樹脂を T H F で 3 回、M e O H で 3 回、D M F で 3 回、M e O H で 1 回、

10

20

30

40

50

そして最後にDCMで3回洗浄した。

【0100】

ステップ(X)

樹脂結合生成物を開裂し、Boc保護を、当該樹脂をDCM(2.5ml)中25vol%のTFAで1時間処理することにより除去した。結果物としての赤色溶液を集め、そして蒸発させた。褐色油として、4-アミノ-N-((S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-(S)-2-(N'-(4-エチル-1-ナフタレンスルホニル)アミノ)ブタンアミドを12.5mg得た、全体として収率60%であった。

MS-ESI⁺(m/z): 483

【0101】

実施例7

4-アミノ-N-((S)-1-カルバモイル-2,2-ジフェニルエチル)-(S)-2-(N'-(4-メチル-1-ナフタレンスルホニル)アミノ)ブタンアミド(化合物7)の合成

化合物を以下の修正を伴う実施例3に記載の手順を使用して合成した。ステップ(II)のFmoc-Phe-OHをFmoc-L-3,3-ジフェニルアラニン-OH(29.2mg、463.53g/mol、0.063mmol、3eq、PepTech)で代用し、ステップ(V)のFmoc-Orn(Boc)をFmoc-Dbu(Boc)-OH(27.8mg、440.48g/mol、0.063mmol、3eq)で代用し、そして4-メチル-1-ナフタレンスルホニル・クロライド(10.1mg、240.71g/mol、0.042mmol、Maybridge)の2eqのみをステップ(VIII)において使用した。開裂後、褐色油として4-アミノ-N-((S)-1-カルバモイル-2,2-ジフェニルエチル)-(S)-2-(N'-(4-メチル-1-ナフタレンスルホニル)アミノ)ブタンアミドを10.3mg得た；全体としての収率は74%だった。

MS-ESI⁺(m/z): 545

【0102】

実施例8

N-((S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-2-(N'-(4-メチル-1-ナフタレンスルホニル)アミノ)-2-ピリジン-4-イルアセトアミド(化合物8)の合成

化合物を実施例3に記載の手順を使用して合成し、しかし、ステップ(V)のFmoc-Orn(Boc)-OHをFmoc-D,L-グリシン(4-Boc-ピペリジニル)-OH(20.2mg、480.6g/mol、0.042mmol、2eq)で代用し、そして、その2eqのみ使用した。開裂後、褐色油としてN-((S)-1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-2-(N'-(4-メチル-1-ナフタレンスルホニル)アミノ)-2-ピリジン-4-イルアセトアミドを12.0mg得た；全体としての収率は91%だった。

MS-ESI⁺(m/z): 509

【0103】

実施例9

ヒト・ソマトスタチン受容体サブタイプでの結合親和力

5つのヒト・ソマトスタチン受容体サブタイプ(SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、及びSSTR5)に対する本発明の化合物の親和力を(¹²⁵I-Tyr)-[Leu⁸、DTrp²²]-ソマトスタチン-28(¹²⁵I-LTT-sst-28)との競合的結合分析で確定した。これらの実験についての生物学的物質は、5つのヒト・ソマトスタチン受容体サブタイプの内1つを安定して導入したチャニーズ・ハムスター・卵巣(CHO)細胞の細胞膜から成る。細胞膜(1サンプルにつき総蛋白質量が3~20μg)及び微量の¹²⁵I-LTT-sst-28を、10mMのHepes、1mMのEDTA、5mMのMgCl₂、5mg/mlのBSA、及び30μg/mlの

10

20

30

40

50

バシトラシン中に培養し、当該化合物の6つの濃度でpH7.6であった。各濃度を2通り実験した。非特異的結合を1 μ Mのソマトスタチン-14 (sst-14) により定義し、その結果、結合全体の5~25%に相当した。室温で60分後、GF/Bグラスファイバー・フィルターマット(4で、10 mMのHepes、1 mMのEDTA、5 mMのMgCl₂、pH7.6の200 ml液にあらかじめ浸しておいた)を通した急速な真空ろ過により培養を止め、氷のように冷たい洗浄バッファー(20 mM TRIS、1 mM EDTA、5 mM MgCl₂、pH7.4)の5 mlで3回洗浄した。次いで、当該フィルターを乾燥し、シンチレートを添加し、そしてそれらの放射活性をシンチレーション・カウンタにより測定した。当該実験の分析を非線形最小二乗法回帰分析により実施した。Cheng-Prusoff's方程式に従って、IC₅₀値から親和定数(K_i)を計算した(Cheng and Prusoff, 1973)。実験を最低限3回繰り返した。

10

【0104】

上述のプロトコルを使用し、以下の実験結果を得た。

【表1】

化合物	K _i (SSTR1) /nM	K _i (SSTR2) /nM	K _i (SSTR3) /nM	K _i (SSTR4) /nM	K _i (SSTR5) /nM
化合物1	73±19	>10 000	>10 000	3.6±0.7	>10 000
化合物2	34±14	>10 000	>5 000	1.5±0.7	>5 000
化合物3	260±20	>1 000	>1 000	6.5±1.7	>1 000
化合物4	>3 000	>30 000	>10 000	5.9±2.9	6 600±400
化合物5	500±150	>1 000	1 400±100	1.2±0.4	540±80
化合物6	990±80	>10 000	2 900±800	2.3±0.4	2 300±700
化合物7	>1 000	>10 000	>5 000	5.3±2.1	>10 000
化合物8	>1 000	>10 000	>10 000	3.2±0.4	>10 000

20

【0105】

30

【表 2】

参考文献

- Aavik et al. (2002), *Elimination of vascular fibrointimal hyperplasia by somatostatin receptor 1,4-selective agonist*, FASEB J 16:724-726
- Bito et al. (1994), *Functional coupling of SSTR4, a major hippocampal somatostatin receptor, to adenylate cyclase inhibition, arachidonate release and activation of the mitogen-activated protein kinase cascade*, J Biol Chem 269:12722-12730 10
- Bonini et al. (2000), *Identification and characterization of two G protein-coupled receptors for NPFF*, J Biol Chem 275:39324-39331
- Bourguignon et al. (1997), *Analogs of NPFF, a neuropeptide which modulates morphine analgesia*, Proceedings of the XIVth International Symposium on Medicinal Chemistry, Awouters F (ed.), Elsevier Science B.V., pp. 35-44 20
- Brussaard et al. (1989), *Peripheral injection of DNS-RFa, a FMRFa agonist, suppresses morphine-induced analgesia in rats*, Peptides 10:735-739
- Cheng and Prusoff (1973), *Relationship between the inhibition constant (KI) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I50) of an enzymatic reaction*, Biochem Pharmacol 22:3099-3108 30
- Curtis et al. (2000), *Somatostatin receptor subtype expression and function in human vascular tissue*, Am J Physiol Heart Circ Physiol 278:H1815-1822
- Eriksen et al. (1995), *Randomized double-blind Scandinavian trial of angiopeptin versus placebo for the prevention of clinical events and restenosis after coronary balloon angioplasty*, Am Heart J 130:1-8 40

【表 3】

- Gicquel et al. (1994), *Structure-activity study of neuropeptide FF: contribution of N-terminal regions to affinity and activity*, J Med Chem 37:3477-3481
- Hoyer et al. (1995), *Classification and nomenclature of somatostatin receptors*, TIPS 16:86-88
- Mazarguil et al. (2001), *Structure-activity relationships of neuropeptide FF: role of C-terminal regions*, Peptides 22:1471-1478 10
- Mori et al. (1997), *Differential expression of somatostatin receptors in the rat eye: SSTR4 is intensely expressed in the iris/ciliary body*, Neurosci Lett 223:185-188
- Patel (1999), *Somatostatin and its receptor family*, Front Neuroendocrinol 20:157-198 20
- Payza et al. (1993), *Neuropeptide FF receptors: structure-activity relationship and effect of morphine*, J Pharm Exp Ther 267:88-94
- Reisine and Bell (1995), *Molecular biology of somatostatin receptors*, Endocrinological Reviews 16:427-442
- Reubi et al. (1997), *A selective analog for the somatostatin sst1-receptor subtype expressed by human tumors*, Eur J Pharmacol 345:103-110 30
- Reubi et al. (2001), *Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands*, Eur J Nucl Med 28:836-846
- Rivier et al. (2001), *Potent somatostatin undecapeptide agonists selective for somatostatin receptor 1 (sst1)*, J Med Chem 44:2238-2246 40
- Rohrer et al. (1998), *Rapid identification of subtype-selective agonists of the somatostatin receptor through combinatorial chemistry*, Science 282:737-740

【表 4】

- Sinisi et al. (1997), *Different expression patterns of somatostatin receptor subtypes in cultured epithelial cells from human normal prostate and prostate cancer*, J Clin Endocrinol Metab 82:2566-2569
- van Essen et al. (1997), *Effects of octreotide treatment on restenosis after coronary angioplasty: results of the VERAS study*, Circulation 96:1482-1487
- Yang et al. (1985), *Isolation, sequencing, synthesis and pharmacological characterisation of two brain neuropeptides that modulate the action of morphine*, Proc Natl Acad Sci 82:7757-7781

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FI 2004/000583

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07K 5/065, A61K 38/05

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)

IPC7: C07K, C07C, C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM.ABS.DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03026575 A2 (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORPORATION), 3 April 2003 (03.04.2003), claims 4,40 ---	1,10
X	WO 02092566 A1 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD), 21 November 2002 (21.11.2002), compounds 73,74 and 150 --	1,10
A	SCIENCE, Volume 282, 23 October 1998, Susan P. Rohrer et al, "Rapid Identification of Subtype-Selective Agonists of the Somatostatin Receptor Through Combinatorial Chemistry", pages 737-740 -- -----	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 February 2005

Date of mailing of the international search report

23 -02- 2005

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

SOLVEIG GUSTAVSSON/BS

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/FI 2004/000583

WO	03026575	A2	03/04/2003	NONE		
WO	02092566	A1	21/11/2002	CA	2447914 A	21/11/2002
				EP	1388537 A	11/02/2004
				US	20040147567 A	29/07/2004

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	

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

(72) 発明者 トンペリ, ユッシ

フィンランド国, エフイー - 2 0 5 4 0 トウルク, ムーリキンカトゥ 8 イー 4

(72) 発明者 エングストロム, ミア

フィンランド国, エフイー - 2 0 5 0 0 トウルク, シルッカランカトゥ 1 2 アー 6

(72) 発明者 ブルスター, ジークフリート

フィンランド国, エフイー - 2 1 5 0 0 ピーッキオ, マタラカーリ 2 8 アー 1

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA07 BA01 BA08 BA14 BA23 CA59 NA14 ZA02 ZA05
ZA06 ZA12 ZA16 ZA18 ZC02
4H045 AA10 AA20 AA30 BA11 BA51 EA20 EA50 FA30 FA33 GA21