

(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2008-500971

(P2008-500971A)

(43) 公表日 平成20年1月17日(2008.1.17)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C07K 7/64	(2006.01)	C07K 7/64 Z N A 4 C084
C07K 1/06	(2006.01)	C07K 1/06 4 C085
A61K 38/00	(2006.01)	A61K 37/02 4 H045
A61K 45/00	(2006.01)	A61K 45/00
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 35/00

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-512736 (P2007-512736)	(71) 出願人	591043248 シグマータウ・インドゥストリエ・ファル マチエウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル ・アチオニ
(86) (22) 出願日	平成17年5月4日 (2005.5.4)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月12日 (2007.1.12)	(74) 代理人	100084146 弁理士 山崎 宏
(86) 國際出願番号	PCT/IT2005/000262		
(87) 國際公開番号	W02005/111064		
(87) 國際公開日	平成17年11月24日 (2005.11.24)		
(31) 優先権主張番号	RM2004A000239		
(32) 優先日	平成16年5月13日 (2004.5.13)		
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗-インテグリン活性を有するシクロペプチド誘導体

(57) 【要約】

式 (I)の化合物が記載される :



ここで、様々な基の意味は、明細書中に記載の通りであり、この化合物は、インテグリン阻害剤、特に ν_3 および ν_5 ファミリーのインテグリンの阻害剤であり、それゆえ、医薬、特に異常な血管新生が根底にある疾患、例えば、網膜症、急性腎不全、骨粗鬆症および転移の治療用医薬として有用である。本明細書に記載する化合物は、好適に標識された場合、特に小さい腫瘍および動脈閉塞の発症の検出のための診断薬として、および標的化薬物ベクターとして有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式1を有する環状ペプチド、そのラセミ混合物、その単一エナンチオマー、その单ジアステレオアイソマーおよびその医薬上許容される塩：

c(R₁-Arg-Gly-Asp-R₂)

(式1)

[式中：

- cは環状を意味する；
 - R₁は、一般式：-NX-CY(Z)-CO-を有するアミノ酸；ここで、
 - Xは以下からなる群から選択される：H、直鎖状または分枝状C₁-C₆アルキル、C₆-C₁₀アリール、ベンジル、(CH₂)_n-COR、(CH₂)_n-NHR'、4-COR-ベンジル、4-(CH₂-NHR')-ベンジル；ここで、nは1~5の整数；
 - Yは以下からなる群から選択される：H、CH_mF_{m'}；ここで、m+m'=3、ここで、mおよびm'は0~3の整数；
 - Zは以下からなる群から選択される：H、直鎖状または分枝状C₁-C₆アルキル、C₆-C₁₀アリール、(CH₂)_{n1}-COR、(CH₂)_{n1}-NHR'、4-NHR'-(CH₂)_{n1}-ベンジル、4-COR-ベンジル、ここで、n₁は0~5の整数；
 - Rは以下からなる群から選択される：W、OW、N[CH₂-CO-NH-CH₂-O-(CH₂CH₂O)_{n2}-CH₂-COO]W₂、NH-CH₂-O-(CH₂CH₂O)_{n2}-CH₂-COOW、NW-(CH₂-CH₂NH)_{n2}-CH₂-CH₂NHW；ここで、n₂は1~2の整数；
- そして、
- Wは以下からなる群から選択される：H、C₁-C₃アルキル；
 - R'は以下からなる群から選択される：H、CO-(CH₂)_{n2}-COOW、CO-CH₂-O-(CH₂CH₂O)_{n2}-CH₂-NHW、CO-CH₂-O-(CH₂CH₂O)_{n2}-CH₂-COOW；ここで、n₂は上記の意味を有する；そして、
 - R₂は以下からなる群から選択される：D-Phe、D-Tyr、D-Trp、D-2-ナフチル-Ala、D-4-tert-ブチル-Phe、D-4,4¹-ビフェニル-Ala、D-4-CF₃-Phe、D-4-アセチルアミン-Phe]。

【請求項 2】

以下からなる群から選択される請求項1の化合物：

c(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp);

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Aad];

c(Arg-Gly-Asp-D-Phe-N-Me-Amp);

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp-CO(CH₂)₂COOH];

c(Arg-Gly-Asp-D-Phe-N-Amb-Gly);

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp-(CO-CH₂-(O-CH₂-CH₂)₂-O-CH₂-COOH];

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp-(CO-CH₂-(OCH₂CH₂)₈-OCH₂-COOH];

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-N(カルボキシペニチレン)-Val]);

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-N(アリルオキシカルボニルペニチレン)-Val];および、

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp(CO-CH₂-(OCH₂-CH₂)₃OCH₃)]。

【請求項 3】

直鎖状ペプチドの合成およびその後のその閉環を含む、請求項1-2の化合物の調製方法

。

【請求項 4】

ペプチドの合成を固相または溶液において行う、請求項3の方法。

【請求項 5】

請求項1-2の化合物の医薬の調製のための使用。

【請求項 6】

請求項1または2の少なくとも1つの化合物を、少なくとも1つの医薬上許容される賦形剤または媒体と混合して含む、医薬組成物。

【請求項 7】

抗癌薬、抗寄生虫薬または抗ウイルス薬からなる群から選択される薬物を、別々の形態

30

40

50

または単一用量形態にてさらに含む、請求項 6の組成物。

【請求項 8】

インテグリン受容体阻害活性を有する医薬の調製のための請求項 1-2の化合物の使用。

【請求項 9】

該医薬が、異常な血管新生に起因する疾患の治療に有用である、請求項 8の使用。

【請求項 10】

該疾患が以下からなる群から選択される請求項 9の使用：天然および誘発的にインテグリンを過剰発現する腫瘍、炎症性形態(例えば、関節リウマチ)、眼疾患、網膜症、急性腎不全、骨粗鬆症および転移、心血管疾患(脳卒中および心臓障害)。

【請求項 11】

インテグリン阻害により抗寄生虫活性を有する医薬の調製のための請求項 1-2の化合物の使用。

【請求項 12】

請求項 1または2のいずれかの化合物の放射標識化誘導体を含む組成物。

【請求項 13】

請求項 1または2のいずれかの化合物の放射標識化誘導体の診断薬の調製のための使用

。

【請求項 14】

該診断薬が小さい腫瘍または動脈閉塞の発症の検出に用いられる請求項13の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明の目的は、医薬として有用な化合物、その調製方法、それを含む医薬組成物および異常な血管新生に起因する疾患の治療に有用な医薬の調製のためのその使用である。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

腫瘍患者において、化学療法は、多くの場合、播種性の(disseminated)癌のための唯一の治療選択肢である。抗癌化学療法の効力を改良し、毒性を低減させるための一つのアプローチは、腫瘍血管新生に関与する受容体を標的とする薬物の投与である。

【0003】

インテグリンは、腫瘍血管新生のプロセスと転移プロセスの両方において、細胞間および細胞と細胞外マトリックスとの間の接着に関与している。特に、 α_3 および α_5 インテグリン受容体は、ヒト腫瘍微小血管の内皮細胞および腫瘍細胞自体において強く発現している。

【0004】

腫瘍血管新生は現在、一般に抗癌療法の有望な標的であると認識されている[H. Jin and J. Varner, Br. J. Cancer, 2004, 90(3): 561-5]。

【0005】

近年、多数の研究により、Arg-Gly-Asp 配列を含むシクロペプチド誘導体が、インテグリン受容体に対して高い親和性を示すことが明らかになっている。

【0006】

環状RGD-ペプチドを用いる腫瘍進行および血管新生の阻害が研究されており、いくつかの研究では既に有望な結果が示されている。

【0007】

例えば、ラットにおいて化学的に誘発された大腸癌において、インテグリン-ブロッキングペプチドの処理により発症を遅らせた(late onset)結果、腫瘍増殖が阻害され、腫瘍の負荷(load)が軽減し、これはおそらく少なくとも部分的には血管新生の阻害により媒介されるようであることが最近示された(Haier J. et al, Clin Exp Metastasis, 2002;19(

10

20

30

40

50

8):665-72)。それゆえ、 v_3 -インテグリン受容体阻害は癌の良好な治療方法であるようである。

【0008】

さらに、かかる環状 RGD ペプチドは、細胞インテグリンをそれらの標的細胞への侵入に利用している、心血管疾患、骨粗鬆症およびウイルス感染(例えば、HIV)における興味深い治療用途も有している可能性がある。かかる化合物は、化学療法薬、特に抗癌薬を、高レベルのインテグリン受容体を発現している細胞に標的化するのに有用である。このように、有効な治療応答が、化学療法薬により誘発される副作用を低減しつつ達成される。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0009】

発明の概要

本発明は、抗-インテグリン活性を有するシクロペプチド誘導体、特に本明細書に記載するすべての化合物において不变である3アミノ酸配列に加えて、天然および非天然アミノ酸であるその他の2残基を含む環状ペプチドであって、窒素またはCにおいて、そのインテグリン v_3 および v_5 への結合を驚くべく増強する官能基または官能基を有する末端鎖にある残基によって置換されてもよいシクロペプチド誘導体に関する。本発明はまた、該化合物の調製方法、疾患、例えば、網膜症、急性腎不全、骨粗鬆症および転移の治療において有用な作用を有するその医薬としての使用、特にインテグリン受容体阻害剤としての使用、ならびにそれらを含む医薬組成物にも関する。かかる化合物は、好適に標識された場合、小さい腫瘍および動脈閉塞の発症の検出のための診断薬としても有用である。

20

【0010】

本発明によるシクロペプチドによって媒介される(vehicled)薬物は、例えば以下のような細胞障害薬のクラスに属する：アルキル化剤(シクロホスファミド、ニトロソ尿素)、代謝拮抗剤(メトトレキセート、5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシド)、天然産物(ドキソルビシン および構造的アナログ、アクチノマイシン D、ブレオマイシン、ビンカアルカロイド、エピポドフィロトキシンおよびマイトマイシン C)。

30

【0011】

v_3 および v_5 インテグリン受容体化合物およびその用途に関する最先端の網羅的説明については、本出願人のWO 2004/011487を参照されたい。それに関する明確な参照もまた、科学的背景と関係して記載されている。

【0012】

驚くべきことに、本発明の結果である分子は、インテグリンに対する親和性を示し、それは、同じクラスに属し、文献[H. Kessler, et al., J. Med. Chem., 1999, 42, 3033-40]に記載のシクロペプチドについて観察されたものよりも大きい場合がある。

【0013】

それゆえ、本発明は、 v_3 および v_5 型のインテグリン阻害剤を提供し、それは公知の化合物よりも非常に強力である。

40

【課題を解決するための手段】

【0014】

それゆえ、本発明の主な目的は、下記式 Iの化合物、そのラセミ混合物、その単一エナンチオマー、その単一ジアステレオアイソマーおよびその医薬上許容される塩である：

c(R₁-Arg-Gly-Asp-R₂)

(式 I)

[式中：

- cは環状を意味する；

- R₁は一般式：-NX-CY(Z)-CO-のアミノ酸である；ここで、

- Xは以下からなる群から選択される：H、直鎖状または分枝状 C₁-C₆ アルキル、C₆-C₁₀アリール、ベンジル、(CH₂)_n-COR、(CH₂)_n-NHR'、4-COR-ベンジル、4-(CH₂-NHR')-ベンジ

50

ル；ここで、nは1~5の整数である；

- Yは以下からなる群から選択される：H、 $\text{CH}_m\text{F}_{m'}$ ；ここで $m + m' = 3$ 、ここで m および m' は0~3の整数である；

- Zは以下からなる群から選択される：H、直鎖状または分枝状 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ アリール、 $(\text{CH}_2)_{n_1}\text{-COR}$ 、 $(\text{CH}_2)_{n_1}\text{-NHR}'$ 、4-NHR'- $(\text{CH}_2)_{n_1}$ -ベンジル、4-COR-ベンジル、ここで、 n_1 は0~5の整数である；

- Rは以下からなる群から選択される：W、OW、 $\text{N}[\text{CH}_2\text{-CO-NH-CH}_2\text{-O-}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n_2}\text{-CH}_2\text{-COO}]_2$ 、 $\text{NH-CH}_2\text{-O-}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n_2}\text{-CH}_2\text{-COOW}$ 、 $\text{NW-(CH}_2\text{-CH}_2\text{NH})_{n_2}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{NHW}$ ；ここで、 n_2 は1~2の整数である；そして、

- Wは以下からなる群から選択される：H、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキル；

- R'は以下からなる群から選択される：H、 $\text{CO-(CH}_2)_{n_2}\text{-COOW}$ 、 $\text{CO-CH}_2\text{-O-}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n_2}\text{-CH}_2$

- $\text{NH-CH}_2\text{-O-}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n_2}\text{-CH}_2\text{-COOW}$ ；ここで、 n_2 は上記と同じ意味を有する；そして、

- R_2 は以下からなる群から選択される：D-Phe、D-Tyr、D-Trp、D-2-ナフチル-Ala、D-4-tert-ブチル-Phe、D-4,4¹-ビフェニル-Ala、D-4-CF₃-Phe、D-4-アセチルアミン-Phe；

]。

【0015】

式(I)の化合物の好ましい例は以下の通りである：

c(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp);

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Aad];

c(Arg-Gly-Asp-D-Phe-N-Me-Amp);

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp-CO(CH₂)₂COOH];

c(Arg-Gly-Asp-D-Phe-N-Amb-Gly);

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp-(CO-CH₂-(O-CH₂-CH₂)₂-O-CH₂-COOH];

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp-(CO-CH₂-(OCH₂CH₂)₈-OCH₂-COOH];

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-N(カルボキシベンチレン)-Val];

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-N(アリルオキシカルボニルベンチレン)-Val];および、

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp(CO-CH₂-(OCH₂-CH₂)₃OCH₃)]。

【0016】

医薬上許容される塩の意味するところは、毒性または副作用を起こさないあらゆる塩である。

【0017】

かかる塩は薬理学者および医薬技術における専門家に周知である。

【0018】

式Iの化合物は、以下に説明し、本発明による好ましい化合物について例示されているプロセスにしたがって調製することが出来る。このプロセスは本発明のさらなる目的を構成する。

【0019】

式Iの化合物は、実験部分における具体例に記載のようにペプチド合成の常套技術にしたがって、非天然アミノ酸残基を合成した後、調製することが出来る。ペプチド合成は、固相または溶液中のいずれにおいても行うことが出来る。好適に保護された直鎖状ペプチドを調製した後、それを閉環する。

【0020】

本発明に記載の化合物はインテグリン阻害剤であり、それゆえ癌の治療における医薬として、診断用造影剤として、そして標的化薬物ベクターとして(G.C. Tucker 2003 Curr. Opin. Investig. Drugs 4, 722-31)、特にその細胞が天然に、および、例えば、放射療法の結果として誘発された様式でインテグリンを過剰発現する腫瘍の治療のために有用であり；炎症性疾患(例えば、関節リウマチ)、異常な血管新生が根底にある疾患、例えば、腫瘍、網膜症、眼疾患、急性腎不全、骨粗鬆症および転移、心血管疾患(脳卒中および心臓障害)、および経皮的冠動脈形成術後の再狭窄(J.S. Kerr et al. Drug News Perspect 2001, 14, 143-50)においても有用である。本明細書に記載する化合物は、好適に標識され

10

20

30

40

50

た場合、診断薬、特に小さい腫瘍および動脈閉塞の発症の検出のための診断薬としても有用である。様々なアンタゴニストが腫瘍誘発性血管新生のモニターのために、(18)F、(11)In、(99)Tc、(90)Y および多くのヨウ素 同位体、により標識されている。というのは、インテグリンは、新しい血管の形成のための内皮細胞の遊走に関与しているからである (R.H. Haubner et al. 2003 Q. J. Nucl. Med. 47 189-99)。高い親和性の放射標識化ペプチドは、^v ₃ インテグリンの標的として、そして、血管損傷の領域を画像化するために利用できる。というのは、血管損傷後の活性化内皮細胞および血管平滑筋細胞において ^v ₃ インテグリン発現が上昇するためである。このアプローチは、磁気共鳴およびCT画像検査法の欠点、例えば、生物学的に関連あるリガンドおよび画像化のための血液造影剤が無いことといった欠点を克服する (F.G. Blankenberg et al. 2002 Am. J. Cardiov. Drugs 2, 357-65)。

10

【0021】

医薬組成物は、例えば、有意な治療効果をもたらす量の少なくとも 1 つの式 I の化合物を活性成分として含む。本発明による組成物は完全に常套のものであり、医薬業界において慣行である方法を用いて得られる。選択した投与経路に応じて、組成物は経口、非経口または静脈内投与に好適な固体または液体形態であろう。本発明による組成物は、活性成分とともに、少なくとも 1 つの医薬上許容される媒体または賦形剤を含む。特に有用なものは、製剤補助剤、例えば、可溶化剤、分散剤、懸濁剤および乳化剤であり得る。

20

【0022】

式 I の化合物は、その他の抗癌薬または抗寄生虫または抗ウイルス活性を有するその他の薬物と組み合わせて、別々の形態または単一用量形態で用いることが出来る。

20

【0023】

本発明の目的である医薬は、寄生虫およびアデノウイルス疾患の治療にも有用である。病原体の細胞への侵入は、原形質膜の直接侵入、クラスリン-媒介エンドサイトーシス、カベオラ (caveolar) エンドサイトーシス、ピノサイトーシスまたはマクロピノサイトーシスによって起こる。マクロピノサイトーシスにはインテグリンの関与が必要である (O. M eier et al. 2003, J. Gene Med. 5, 451-62)。抗寄生虫活性は、インテグリン媒介接着の阻害により、および、例えば、クルーズトリパノソーマにより誘導される炎症の制御において、ケモカイン受容体により導かれる白血球の動員により、発揮される。偶発的に、シャーガス病の急性相において、炎症プロセスの誘導は宿主標的組織/寄生虫平衡におけるクルーズトリパノソーマの制御に必須である (J. Lannes-Vieira, 2003, Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 98, 299-304)。

30

【0024】

以下の実施例により本発明をさらに説明する。

【実施例】

【0025】

使用される略語は以下の通り：

Aad (アミノアジピン酸);

Amb (アミノメチルベンジル);

Amp (アミノメチルフェニルアラニン);

40

Boc (ter-ブトキシカルボニル);

CSA (カンファースルホン酸);

CTH (触媒的移動水素化);

DBU (1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデス-7-エン);

DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド);

DCM (ジクロロメタン);

DEAD (ジエチルアセチレンジカルボキシラート)

DIEA (ジイソプロピルエチルアミン);

DMF (ジメチルホルムアミド);

EMEM (Earle's 塩を含むイーグル基礎培地);

50

Fm (フルオレニルメチル);
 Fmoc (9-フルオレニルメチル-オキシカルボニル);
 HOBT (ヒドロキシベンゾトリアゾール);
 NMP (N-メチル-ピロリドン);
 oNBS (2-ニトロベンゼンスルホナート);
 PBS (リン酸緩衝食塩水);
 Pht (フタロイル);
 Pmc (ペニタメチルクロマン-6-スルホニル);
 SDS (ドデシル硫酸ナトリウム);
 TBTU (テトラフルオロボラート-0-ベンゾトリアゾール-1-イル-テトラメチルウロニウム) 10
 ;
 TEA (トリエチルアミン);
 Teg (トリエチレングリコールモノメチルエーテル); および、
 TFA (トリフルオロ酢酸)。

【0026】

実施例1c(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp) - ST2581の合成

1.587 mmolの Fmoc-Gly-Res (Res = Sasrin樹脂 (登録商標)、Bachem) を30分間攪拌しながら75 mlの DMF中に懸濁し、その後、18 mlのピペリジンを添加し、攪拌をさらに30分間続けた。ろ過し、DMFで洗浄した樹脂を50 mlの NMP (N-メチル-ピロリドン)に15分間懸濁し、その後 Fmoc-Arg(Pmc)-OH、HOBT、TBTUおよびDIEA を添加した(各3.174 mmol); 2時間の攪拌後、懸濁液をろ過し、DMFで洗浄した。ピペリジンによる脱保護の後、縮合を連続して別のアミノ酸を用いて繰り返し、各々上記のように行つた。即ち: Fmoc-Amp(Cbz)-OH、Fmoc-D-Phe-OH、およびFmoc-Asp(OtBu)-OH。Fmoc-N-末端の最後の脱保護の後、直鎖状ペニタペプチドをDCM中の45 mlの 1% TFAを用いて樹脂から解離させた。これをおよそ 1 lのCH₃CNに溶解し、4.761 mmolの HOBTおよびTBTU、そして10 mlの DIEAを添加した; 溶液を30分間攪拌して放置し、溶媒を蒸発させて少量とし、生成物の沈降を水を用いて完了した。 20

【0027】

ろ過した粗生成物をチオアニソール (50 当量) およびTFA (270 当量) に溶解し、室温で一晩攪拌して放置した。 30

【0028】

反応混合物を乾燥させ、残基を最少量の TFAで処理し、過剰のエチルエーテルを用いて再沈降させた。最後に、粗生成物をRP-HPLC [カラム: Alltima C-18、Alltech; 移動相: 水中17% CH₃CN + 0.1% TFA]により精製した。

【0029】

分析HPLC: カラム: Purosphere STAR、Merck; 移動相: 水中15% CH₃CN + 0.1% TFA): R_t = 12.15 分

【0030】

分子量 = 652

40

【0031】

実施例2c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Aad) - ST2650の合成

0.69 mmolの Fmoc-Gly-Resを実施例1における記載と同じように処理し、ただし、この実施例では、第3および第4アミノ酸をジペプチド Fmoc-D-Phe-Aad(OBzl)-OHの形態にて添加した。CTHによるベンジルエステルの脱保護の後、分取 RP-HPLC (移動相: 水中CH₃CN 55% + TFA 0.1%; R_t = 17.29 分)により粗生成物を精製し、187 mgの純粋な脱保護されたペプチドを得た。これをTFAに溶解し、室温で1時間後、溶液を乾燥させた。残基を最少量の TFAに再溶解し、過剰のエチルエーテルを用いて沈降させた。この操作を純粋な最終生成物が得られるまで繰り返した。 50

【0032】

分析 RP-HPLC (水中 17% CH₃CN + 0.1% TFA)、R_t = 12.52 分

【0033】

分子量 = 619

【0034】

実施例3

c(Arg-Gly-Asp-D-Phe-N-Me-Amp) - ST2700の合成

還流させた無水トルエン中の Fmoc-Phe(4-Pht-N-CH₂)-COOH の懸濁液に、4 部に分けた、2 当量の CSA および 20 当量の パラホルムアルデヒドを 15 分間隔で添加した。混合物を放置して冷却させ、120 ml のトルエンで希釈し、5% NaHCO₃ および水で洗浄した。溶媒を蒸発させた後、残渣を 15 ml の CHCl₃ + 15 ml の TFA + 700 μl の Et₃SiH に溶解した；混合物を暗所で放置して 42 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、残渣をシリカゲルでのろ過により精製した。総収率：90%

【0035】

直鎖状ペプチドを固相にて実施例1に記載のように合成したが、ただし、上記のように調製した Fmoc-N-Me-Phe-(4-Pht-N-CH₂)-COOH を第3アミノ酸として挿入した。この実施例では樹脂上の N-Fmoc-末端の脱保護は DMF 溶液中の 30% ジイソプロピルアミン (300 当量) を用いて行った (フタルイミドの存在のため)。閉環後、500 mg のペプチドを 10 ml の無水 EtOH 中に加熱によって溶解し、それに 0.9 ml のエタノール中の NH₂-NH₂ H₂O 1M 溶液を添加した。還流しながら 2 時間加熱した後、溶媒を蒸発させ、残渣を激しく攪拌しながら 10 ml の DCM + 10 ml の Na₂CO₃ 溶液で処理した。有機相の蒸発後、粗残渣を分取 RP-HPLC (移動相：水中 17% CH₃CN + 0.1% TFA) により精製した。

【0036】

分析 RP-HPLC (水中 16% CH₃CN + 0.1% TFA)、R_t = 11.7 分

分子量 = 665

【0037】

実施例4

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp-(CH₂)₂COOH] - ST2649の合成

120 mg のシクロペプチド c[Arg(Pmc)-Gly-Asp(OtBu)-D-Phe-Amp] · TFA (実施例1に記載のように調製)を 3.6 ml の DCM-DMF 2:1 の混合物に、化学量論の TEA および無水コハク酸とともに溶解した。1時間後、反応混合物を 30 ml の DCM で希釈し、水で洗浄した。有機相を、乾燥させて濃縮し、100 mg のヘミスクシナート (hemisuccinate) の残渣を得た。この生成物を完全に TFA を用いて脱保護し、次いで先の実施例に記載のように第一の精製に供した。それを次いでさらに分取 RP-HPLC により精製した (水中 23% CH₃CN + 0.1% TFA)。

【0038】

分析 RP-HPLC: (水中 20% CH₃CN + 0.1% TFA)、R_t = 14.66 分

【0039】

分子量 = 751

【0040】

実施例5

c(Arg-Gly-Asp-D-Phe-N-Amb-Gly) - ST2701の合成

6 ml の THF 中の 1.22 mmol の Boc-一保護 p-キシリレンジアミンの溶液に、1.83 mmol の TEA を添加し、そして、2 ml の THF 中の 1.22 mmol の ベンジルプロモアセテートの溶液を滴下した。混合物を一晩攪拌して放置し、その後溶媒を蒸発させ、残渣をフラッショクロマトグラフィーカラム (CHCl₃-EtOAc, 9:1) で精製した。0.69 mmol の N-(4-Boc-NH-CH₂-ベンジル)-グリシンベンジルエステルを得た。

【0041】

250 mg の Fmoc-D-Phe-OH を 27 ml の DCM に溶解し、40 μl のジホスゲンおよび 230 μl の sym-コリジンを添加した；15 分後、190 mg の先に調製したエステルを添加し、3 ml の DCM に溶解した。3 時間後、80 μl の N-Me-ピペラジンを反応混合物に添加し、10 分間攪

10

20

30

40

50

拌し、その後混合物を10 mlの DCMで希釈し、水、HCl 0.5 N、水、5% NaHCO₃および水で抽出した。溶媒を蒸発させた後、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (DCM-EtOAc、9:1)により精製した。収率：80%

【0042】

6 mlの MeOHに溶解したこうして得られた100 mgの生成物に、76 μlの AcOHおよび42 mlの HCOONH₄を添加し、混合物を0 °Cに冷却し、50 mgの 10% Pd/C を添加した。30 分後、反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー カラム (CHCl₃-MeOH 9:1)で精製した。収率：90%

【0043】

こうして得られた190 mgの生成物を1.2 mlの TFAに溶解し、乾燥させた(Bocの脱保護)；10 残渣を9 mlの 10% Na₂CO₃ + 6 mlの ジオキサンに再溶解し、0 °Cに冷却し、3 mlの ジオキサンで希釈した120 μlの ベンジルオキシカルボニルクロリドの溶液を滴下した。室温で1時間の攪拌後、減圧下で蒸発を行って小体積にし、その後、混合物を水で希釈し、pHをHClにより1に低下させ、抽出をEtOAcにより行った。溶媒を蒸発させた後、残渣をCHCl₃-MeOH 8:2により洗浄するシリカゲルでのろ過により精製した。純粋なジペプチド収率：82%

【0044】

0.69 mmolの Fmoc-Gly-Resを実施例1に記載のように処理した。Argの後、先に調製したジペプチド Fmoc-D-Phe-N(4-Cbz-NH-CH₂-ベンジル)-Glyを順に添加した。粗生成物をチオアニソールおよびTFAに溶解し、室温で4.5時間攪拌して放置した。最初の精製を他の実施例の記載と同様に行い、最後の精製は分取 HPLC (移動相：水中16% CH₃CN + 0.1% TFA)により行った。

【0045】

分析 RP-HPLC (水中15% CH₃CN + 0.1% TFA)、Rt = 7.67 分

【0046】

分子量 = 652

【0047】

実施例 6

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp-(CO-CH₂-(O-CH₂-CH₂)₂-O-CH₂-COOH] - ST2661の合成

4 mlの3:1 DCM-DMF 混合物中の200 mgの c(Arg(Pmc)-Gly-Asp(0tBu)-D-Phe-Amp) · TFA (実施例1に記載のようにして得た)の溶液に、実質的に過剰のグリコール二塩基酸を添加した。DIEA (3 当量)およびDCC (2 当量)を同溶液に添加した。混合物を一晩攪拌して放置し、その後DCMで希釈し、水で洗浄した。

【0048】

粗生成物を有機相を蒸発させることにより回収し、フラッシュクロマトグラフィー (移動相：CHCl₃-MeOH 7:3 + 1% AcOH)により精製した；生成物を含むフラクションをプールし、水で洗浄し、脱水して乾燥させ、157 mgの純粋な生成物の残渣を得た。これをTFAで1.5 時間処理し、その他の実施例に記載のように清浄にし、その後、最後の精製を分取 HPLC (移動相：水中22% CH₃CN + 0.1% TFA)により行った。

【0049】

分析 RP-HPLC: (水中23% CH₃CN + 0.1% TFA)；

Rt = 10 分

【0050】

分子量 = 855

【0051】

実施例 7

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp(CO-CH₂-(OCH₂CH₂)₈-OCH₂-COOH] - ST2874の合成

150 mgの実施例 1に記載のペプチドおよび110 mgの PEG 600-COOFm (1 当量) + HOAT (1.5 当量) + DIEA (2 当量)を6 mlの DCM-DMF (2:1) の混合物に溶解し、溶液を0 °Cに冷却した；1.5 当量の DCC を添加し、混合物を一晩攪拌して放置した。溶媒を蒸発させた後

10

20

30

40

50

、残渣をフラッシュクロマトグラフィー カラム (工程 I: $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ 、96:4; 工程 II: $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ 、90:10)で精製した。フルオレニルメチルエステルの脱保護のために、36 mg のエステルを1.8 ml CHCl_3 に溶解し、41 μl (20 当量)のピペリジンを添加し、一晩室温で放置した。溶媒を蒸発させた後、粗残渣を分取 HPLC (水中46% CH_3CN + 0.1% TFA)により精製した。こうして得られた純粋な生成物をTFAに溶解し、2 時間室温で放置した。少量に減らした後、完全に脱保護された生成物を過剰のエチルエーテルを用いて沈降させた。

【 0 0 5 2 】

分析 RP-HPLC (水中26% CH_3CN + 0.1% TFA);

$\text{R}_t = 7.89\text{-}15.83$ 分

10

【 0 0 5 3 】

分子量: 1119

【 0 0 5 4 】

実施例 8

c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-N(カルボキシペンチレン)-Val] ST2956 [およびアリル誘導体: ST 2957] の合成

Arg(Pmc)-Gly 配列を先に記載したプロセスにしたがって固相合成により得、ビルディングブロック $\text{oNbs-N}[\text{CH}_2]_5\text{-COOAlI}]$ Val-OHを以下のプロセスにより導入した:

ビルディングブロック (3 当量) (合成は下記に記載) および1-プロモ-N,N-2-トリメチル-1-プロペニルアミン (4.5 当量)の混合物を不活性雰囲気下 (アルゴン) DCM中に溶解し、攪拌を10 分間室温で続けた。

【 0 0 5 5 】

次いで混合物をコリジン (12 当量)を含むDCM中の樹脂に不活性雰囲気下で添加した。2 時間後(カイザー試験陰性)、樹脂をろ過し、DCM と DMF とで徹底的に洗浄し、減圧下で乾燥させた。

【 0 0 5 6 】

2-ニトロベンゼンスルホニル (oNbs) 部分脱保護を行うために、DMF中の2-メルカプトエタノール (10 当量) + DBU (5 当量)を樹脂に添加した。30 分後、同じ試薬を再び添加し、2 時間後、切断が完了した(HPLCにより確認した)。樹脂をろ過し DCM と DMF で洗浄した。

30

【 0 0 5 7 】

次のカップリングの合成経路は同じであり、N3-D-Phe-Brを用いた。対応する アジド酸を対応するアミノ酸から出発する「ジアゾトランスファー」反応により調製した[Alper et al.、*Tetrahedron Lett.* (1996)37、6029]。アジド部分をDMF中の SnCl_4 (10 当量) + チオフェノール (40 当量)およびTEA (10 当量)の溶液を用いて還元した。かかる溶液をDMF中の樹脂に添加し、攪拌しながら1時間放置した。次いでその結果得られた懸濁液を2 N NaOHで5 分間処理し、ろ過し、水、DMF、MeOH、DMF および DCM で洗浄した。

【 0 0 5 8 】

次いでAsp 縮合、その後のFmoc 基の脱保護、樹脂の切断およびペプチドの閉環のための条件はペプチド化学合成に一般に用いられているものとした。

40

【 0 0 5 9 】

原料をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【 0 0 6 0 】

得られたペプチドをまず $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 次いでTFAを用いて一つ一つ脱保護した。

【 0 0 6 1 】

最終生成物をTFA/ジエチルエーテルでの沈降により精製した。

【 0 0 6 2 】

実施例 8a

$\text{oNbs-[N}(\text{CH}_2)_5\text{-COOAlI}]\text{-Val-OH}$ ビルディングブロック合成

ヒドロキシ酸 $\text{HO-(CH}_2)_5\text{COOH}$ および無水 エタノールの溶液に、 Cs_2CO_3 (1 当量)を添加

50

した。混合物を完全に塩が溶解するまで(約40分間)攪拌して放置した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を白色固体結晶が得られるまでベンゼンにより乾燥させた。DMFに溶解したその固体に、アリルプロミド(11当量)を添加し、攪拌しながら2時間放置した。さらにアリルプロミド(11当量)を添加し、室温で一晩攪拌して放置した。原料をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/AcOEt、1:1)により精製した。収率70%

【0063】

THF中のoNbs-Val-0tBuの溶液に、10で、ヒドロキシエステル(1.05当量)およびトリフェニルホスフィン(1.5当量)を添加した。-20で、4.08mlのDEAD(トルエン中40%)を添加した。室温で48時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、原料を分取RP-HPLC($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O/TFA}$: 75-25-0.1)により精製した。収率70%

10

【0064】

tert-ブチル(butilic)エステルのTFAでの最終的な脱保護の後、所望のビルディングブロックを得た。

【0065】

実施例9c[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Amp(CO-CH₂-(OCH₂CH₂)₃-OCH₃)] - ST2597の合成

このペプチドは実施例1に記載のように、以下のように調製した第3アミノ酸としてFmoc-Amp(CO-CH₂-Teg)-OHを挿入して固相合成した：

570mgの $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{-CH}_2\text{-COOH}$ 、473mgの2,3,4,5-ペニタフルオロフェノール(Pfp)および207μlのピリジンを11.4mlのDCMに溶解した。0に冷却したこの溶液に、637mgのDCCを添加し、反応混合物を1.5時間攪拌しながら放置した。ろ過およびろ液の水、1N HCl、水、5% NaHCO₃および水での洗浄後、有機溶液を乾燥させ、984mgの粗エステルを得た。

20

【0066】

15mlのDCM中の500mgのFmoc-アミノメチルフェニルアラニン.TFA塩の懸濁液に、260μlのTEA、次いで800mgの活性化エステルを添加し、混合物を3時間攪拌しながら放置した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、純粋なビルディングブロックを得た。

【0067】

最終的な環状ペプチドを常法により精製し、分取HPLC(水中27% $\text{CH}_3\text{CN} + 1\% \text{TFA}$)により単離した。Rt= 12.7分

30

【0068】

分子量 = 855

【0069】

実施例10生物学的結果インテグリン ν_3 受容体への結合

精製した ν_3 受容体(Chemicon、カタログ番号CC1020)をバッファー(20mM Tris、pH 7.4、150mM NaCl、2mM CaCl₂、1mM MgCl₂、1mM MnCl₂)に希釈して濃度0.5μg/mlとした。100μlのアリコットを96-ウェルプレートに添加し、一晩+4でインキュベートした。プレートを1回バッファー(50mM Tris、pH 7.4、100mM NaCl、2mM CaCl₂、1mM MgCl₂、1mM MnCl₂、1%ウシ血清アルブミン)で洗浄し、次いでさらに2時間室温でインキュベートした。プレートを同じバッファーで2回洗浄し、3時間室温で放射性リガンド [¹²⁵I]エキスタチン0.05nM(Amersham Pharmacia Biotech)とともに競合リガンドの存在下でインキュベートした。インキュベーションの最後に、ウェルを洗浄し、放射能をガンマカウンター(Packard)を用いて測定した。リガンドの非特異的結合は過剰の非放射性エキスタチン(1μM)の存在下で測定した。

40

【0070】

インテグリン ν_5 受容体への結合

精製した ν_5 受容体(Chemicon、カタログ番号CC1020)をバッファー(20mM Tris

50

、pH 7.4、150 mM NaCl、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、1 mM MnCl₂)に希釈して濃度1 μg/mlとした。100 μlのアリコットを96-ウェルプレートに添加し、一晩+4℃でインキュベートした。プレートを1回バッファー (50 mM Tris、pH 7.4、100 mM NaCl、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、1 mM MnCl₂、1% ウシ血清アルブミン) で洗浄し、次いでさらに2時間室温でインキュベートした。プレートと同じバッファーで2回洗浄し、3時間室温で放射性リガンド [¹²⁵I]エキスタチン0.15 nM (Amersham Pharmacia Biotech) とともに競合リガンドの存在下でインキュベートした。インキュベーションの最後に、ウェルを洗浄し、放射能をガンマカウンター (Packard) を用いて測定した。非特異的リガンド結合は過剰の非放射性エキスタチン(1 μM)の存在下で測定した。

10

【0071】

IC₅₀ パラメーターの評価

ビトロネクチン受容体に対する生成物の親和性を、IC₅₀ 値 ± SD、即ち、特異的放射性リガンド-受容体結合の50%を阻害することが出来る濃度として表した。IC₅₀ パラメーターは「ALLFIT」ソフトウェアを用いて算出した。

【0072】

結果

調べたすべてのRGDペプチドは v_3 および v_5 インテグリン受容体に対する有意な親和性を示し、そのIC₅₀ 値はナノモルのオーダーであった。特に、エキスタチンの v_3 インテグリンへの結合の阻害においてもっとも活性が高かったのはST2581 (IC₅₀ = 1.7 nM)、次いで生成物ST2661およびST2700 (IC₅₀ = 4および 7 nM)であり、 v_5 インテグリン受容体に対してもっとも活性が高かったのは生成物 ST2650 (IC₅₀ = 0.17 nM)、次いで分子ST2661 およびST2700(それぞれIC₅₀ = 0.35および0.99 nM)であった。

20

【0073】

インテグリンの主な機能は、細胞間隙および基底膜におけるECMタンパク質への細胞の接着を媒介することであるが、インテグリンは細胞遊走および生存を促進する細胞内シグナルも伝達する。インテグリンは固有の酵素活性を有さないが、多価細胞外マトリックス(ECM)タンパク質と相互作用した後に局所接着複合体においてキナーゼおよびアダプタータンパク質と共にクラスター形成することによってシグナル伝達経路を活性化する。例えば、インテグリン連結は、アポトーシスの抑制因子の活性化およびインヒビチンカスパーゼ活性化によりアポトーシスを抑制する。インテグリンはまた、Rho および Rac GTPase (グアノシントリホスファターゼ)の活性化およびアクチンフィラメントの膜への固着によって、細胞遊走を刺激する。これら接着タンパク質はサイクリンの発現を刺激することによって、細胞周期へ突入することを促進する。インテグリン連結は、それゆえ、細胞増殖、生存および遊走を促進するシグナル伝達カスケードを支持する。対照的に、細胞インテグリン-リガンド相互作用の阻害は、細胞遊走および増殖を阻害し、アポトーシスを誘導する (Jin H. and Varner J. 2004 Br. J. Cancer 90, 561-565)。

30

【0074】

表 1

ビトロネクチン v_3 および v_5 受容体に対するRGDペプチドの親和性

【表1】

化合物	$\alpha_v\beta_3$	$\alpha_v\beta_5$
IC ₅₀ ± SD (nM)		
ST2581	1.7±0.1	3.4±0.1
ST2597	13.5±0.8	2.1±0.07
ST2650	28.6±0.7	0.17±0.01
ST2649	37.6±0.9	5.1±0.07
ST2661	4.0±0.1	0.35±0.09
ST2700	7.2±0.07	0.99±0.005
ST2701	36.7±0.7	2.9±0.1
ST2874	59±0.7	712±8.7
ST2956	30±0.9	34±1.4
ST2957	42.2±0.7	38.3±1.3
シレンギチド (Cilengitide)	18.9±3.1 (2)	0.13±0.009

10

20

30

40

【0075】

ビトロネクチンに対する腫瘍細胞の接着アッセイ

A2780 ヒト卵巣癌およびPC3 前立腺癌細胞を、10% 胎児ウシ血清および50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ゲンタマイシンスルファートを含むRPMI 1640中で培養した。A498 ヒト腎臓癌を10% 胎児ウシ血清および50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ゲンタマイシンスルファートを含むEMEM中で培養した。すべての細胞を飽和湿度および95% 空気および 5% CO_2 の雰囲気にて37 インキュベーター中で維持した。

【0076】

A2780 細胞株は高レベルの $\alpha_v\beta_5$ インテグリンを、A498は高レベルの $\alpha_v\beta_3$ インテグリンを、そしてPC3は低レベルの両インテグリンを発現した。

【0077】

薬物の細胞接着に対する効果を試験するために、各腫瘍細胞株について適当な細胞密度(40000-50000 細胞/ウェル)を、ビトロネクチン (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)で被覆した96-ウェル組織培養プレート中で様々な濃度の化合物とともにインキュベートし、3 時間接着させた。この時間の後、細胞を Ca^{2+} および Mg^{2+} を含むPBSで1回洗浄した。腫瘍細胞を4% パラホルムアルデヒドで10 分室温で固定し、1% トルイジンブルーで10 分 室温で染色した。腫瘍細胞を二回蒸留水で洗浄し、乾燥させ、1% SDSで可溶化した。接着細胞の数をマイクロプレートリーダー (Victor2、EG&G Wallac)にて600 nmで測定した。

【0078】

分子の、腫瘍細胞のビトロネクチンへの接着の阻害効果を測定するためのパラメーターとしてのIC₅₀ 値を「ALLFIT」コンピュータプログラムを用いて評価した。本発明による被験化合物により得られた結果を表 2に報告する。

【0079】

表 2接着アッセイ

【表2】

	PC3 IC ₅₀ 、 μ M 3時間の処理	A498 IC ₅₀ 、 μ M 3時間の処理	A2780 IC ₅₀ 、 μ M 3時間の処理
ST2581	21, 5±4, 3	4, 3±0, 3	3, 8±0, 3
ST2650	38, 8±8, 5	6, 5±0, 6	5, 2±0, 2
ST2649	33, 7±7, 8	34±2, 2	9, 5±1, 9
ST2661	18, 8±4, 4	10, 7±0, 4	12, 3±0, 9
ST2700	11, 1±3, 1	2, 8±0, 1	0, 9±0, 1
ST2701	22, 7±5, 1	9, 0±0, 2	3, 2±0, 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No T/IT2005/000262

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07K7/64 A61K38/12

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) IPC 7 C07K A61K
--

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 practical, search terms used)
--

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>HAUBNER R ET AL: "Structural and functional aspects of RGD-containing cyclic pentapeptides as highly potent and selective integrin alphavbeta3 antagonists" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 118, 1996, pages 7461-7472, XP002312621 ISSN: 0002-7863 cf. esp. cpd. cyclo(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-) on p. 7462, first paragraph the whole document</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-14

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.
--

<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
--

• Special categories of cited documents :

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

Date of mailing of the International search report
--

6 September 2005

16/09/2005

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016
--

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
/IT2005/000262

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 197 25 368 A1 (MERCK PATENT GMBH, 64293 DARMSTADT, DE) 17 December 1998 (1998-12-17) cf. esp. p. 3, lines 21-22 abstract; claim 1; example 1	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
/IT2005/000262

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19725368	A1 17-12-1998	NONE	

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 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 101	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 49/02 A	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 111	
A 6 1 P 33/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/20	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	A 6 1 P 33/02 Y	
	G 0 1 N 33/53	

(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,IS,IT,LT,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,KM,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,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(72)発明者 アルマ・ダル・ポツツオ

イタリア、イ-20133ミラノ、ヴィア・ジ・コロンボ81番、イスティトゥト・ディ・リチエルケ・キミケ・エ・ビオキミケ・“ジ・ロンツォーニ”内

(72)発明者 セルジヨ・ペンコ

イタリア、イ-20153ミラノ、ヴィア・ミリー・カルラ・ミニヨーネ5番

(72)発明者 ジュゼッペ・ジャンニーニ

イタリア、イ-00040ポメツィア、ヴィア・ポンティーナ、キロメトロ30,400、シグマ-タウ・インドウストリエ・ファルマチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル・アチオニ内

(72)発明者 マリア・オルネッラ・ティンティ

イタリア、イ-00040ローマ、ポメツィア、ヴィア・ポンティーナ、キロメトロ30,400、シグマ-タウ・インドウストリエ・ファルマチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル・アチオニ内

(72)発明者 クラウディオ・ピサーノ

イタリア、イ-00040ポメツィア、ヴィア・ポンティーナ、キロメトロ30,400、シグマ-タウ・インドウストリエ・ファルマチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル・アチオニ内

(72)発明者 ロレンダーナ・ヴェシ

イタリア、イ-00040ポメツィア、ヴィア・ポンティーナ、キロメトロ30,400、シグマ-タウ・インドウストリエ・ファルマチェウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル・アチオニ内

(72)発明者 ミン・ホン・ニ

イタリア、イ - 2 0 1 3 3 ミラノ、ヴィア・ジ・コロンボ 81 番、イスティトゥト・ディ・リチエ
ルケ・キミケ・エ・ビオキミケ・“ジ・ロンツオーニ”内

F ターム(参考) 4C084 AA01 AA02 AA06 AA07 AA19 BA01 BA09 BA16 BA17 BA24
CA59 DC50 MA02 NA14 ZA33 ZA36 ZA39 ZA81 ZA96 ZA97
ZB11 ZB15 ZB26 ZB33 ZB37 ZB38 ZC42
4C085 HH03 JJ02 KA29 KB07 KB09 KB15 KB20 KB82 LL01 LL07
4H045 AA10 AA20 AA30 BA01 BA13 BA14 BA35 EA28 FA33 FA58