

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-519991

(P2005-519991A)

(43) 公表日 平成17年7月7日(2005.7.7)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 293/06</b>	C O 7 D 293/06	4 C O 5 7
<b>A61K 31/337</b>	A 6 1 K 31/337	4 C O 8 4
<b>A61K 31/405</b>	A 6 1 K 31/405	4 C O 8 6
<b>A61K 31/41</b>	A 6 1 K 31/41	
<b>A61K 31/616</b>	A 6 1 K 31/616	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2004-503452 (P2004-503452)	(71) 出願人	503450807 北京大学 中華人民共和国北京市海淀区花▲元▼路3 8号
(86) (22) 出願日	平成14年6月10日 (2002.6.10)	(74) 代理人	110000040 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ
(85) 翻訳文提出日	平成16年1月26日 (2004.1.26)	(72) 発明者	▲曾▼ 慧慧 中華人民共和国北京市宣武区椿▲柎▼▲元 ▼5号楼3单元1102室
(86) 国際出願番号	PCT/CN2002/000412	Fターム(参考)	4C057 BB02 DD01 LL02 4C084 AA19 ZA542 ZB111 ZB112 ZB261 ZB262
(87) 国際公開番号	W02003/095436		
(87) 国際公開日	平成15年11月20日 (2003.11.20)		
(31) 優先権主張番号	01118666.6		
(32) 優先日	平成13年6月8日 (2001.6.8)		
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		

最終頁に続く

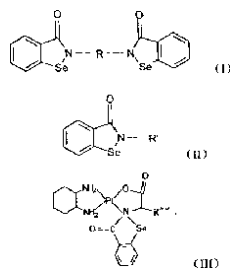
(54) 【発明の名称】 抗炎症、抗ウイルスおよび抗血栓症活性を有するベンゾイソセレンアゾール誘導体ならびにそれらの使用

(57) 【要約】

【目的】

【構成】 この発明は、以下の式(I)、(II)および(III)のベンゾイソセレンアゾール誘導体ならびに、それらの医薬的に許容される塩に関する。前記誘導体は、抗炎症、抗ウイルスまたは抗血栓症において用いることができる。

【化1】

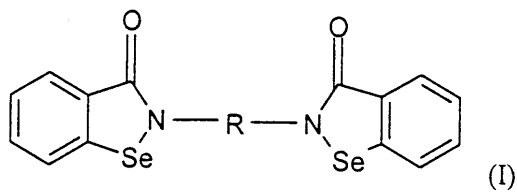


【特許請求の範囲】

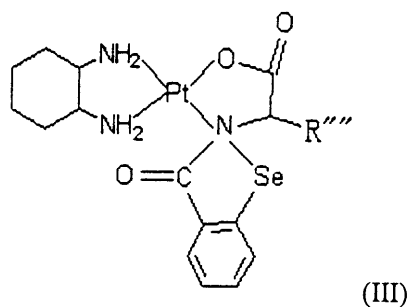
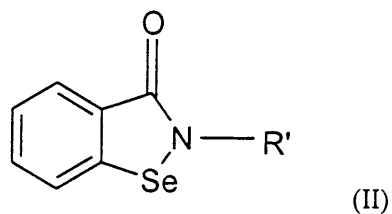
【請求項 1】

一般式 ( I )、( I I ) または ( I I I )

【化 1】



10



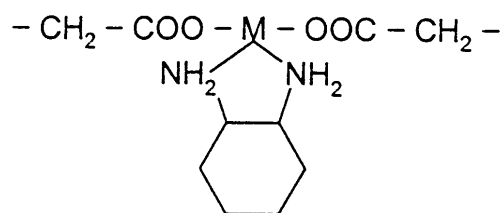
20

[前記式中、

R は、C<sub>1-6</sub>アルキレン、フェニリデン、ピフェニリデン、トリフェニリデンまたは以下の基：

30

【化 2】



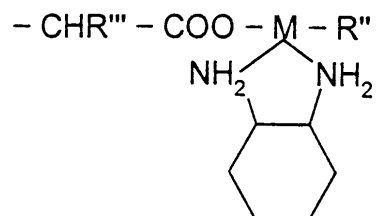
(ただし、M = Pt、Pd または Rh)

であり、

40

R' は、糖残基または以下の基：

【化 3】



(ただし、R''' は、Cl、H<sub>2</sub>O、OH、Br または I であり、

50

R' ' 'は、H、-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CHCH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>SHまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>である)

R' ' ' 'は、H、-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CHCH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>SHまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>である]

のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体およびそれらの医薬的に許容される塩。 10

【請求項 2】

Rが、C<sub>1-6</sub>アルキレンである請求項 1 に記載のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体。

【請求項 3】

Rが、エチレンである請求項 2 に記載のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体。

【請求項 4】

Rが、フェニリデンまたはピフェニリデン基である請求項 1 に記載のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体。

【請求項 5】

Rが、ピフェニリデン基である請求項 4 に記載のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体。 20

【請求項 6】

R' が、1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-デオキシ-D-グルコピラノシル基である請求項 1 に記載のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体。

【請求項 7】

R' ' ' および R' ' ' ' ' が、独立して、-H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>SHまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>である請求項 1 に記載のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体。

【請求項 8】

活性成分として請求項 1 に記載の一般式 ( I )、( I I ) もしくは ( I I I ) のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物。 30

【請求項 9】

他の抗炎症剤、抗腫瘍剤または抗血栓症剤をさらに含む請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

他の抗腫瘍剤が、シスプラチン、アドリアマイシン、タキソールまたはそれらの組み合わせを含む請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

他の抗炎症剤が、アスピリン、インドメタシンまたはそれらの組み合わせを含む請求項 9 に記載の医薬組成物。 40

【請求項 12】

他の抗血栓症剤が、アスピリンを含む請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

癌および炎症性疾患の治療または血栓症の予防のための薬剤製造における、請求項 1 に記載の一般式 ( I )、( I I ) もしくは ( I I I ) のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの医薬的に許容される塩の使用。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の一般式 ( I )、( I I ) もしくは ( I I I ) のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの医薬的に許容される塩の治療的に効果的な投与量を、治療が必要な患者に投与する工程を含む、ヒトを含む哺乳類の炎症性疾患および癌疾患の治 50

療または血栓症の予防のための方法。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の一般式 ( I )、( I I ) もしくは ( I I I ) のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの医薬的に許容される塩の治療的に効果的な投与量を、他の抗炎症剤、抗腫瘍剤または抗血栓症剤と組み合わせて、治療が必要な患者に投与する工程を含む、ヒトを含む哺乳類の炎症性疾患および癌疾患の治療または血栓症の予防のための方法。

【請求項 16】

一般式 ( I )、( I I ) もしくは ( I I I ) のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの医薬的に許容される塩と、他の抗炎症剤、抗腫瘍剤または抗血栓症剤とが、同時に投与される請求項 15 に記載の方法。

10

【請求項 17】

一般式 ( I )、( I I ) もしくは ( I I I ) のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの医薬的に許容される塩が最初に投与され、次いで他の抗炎症剤、抗腫瘍剤または抗血栓症剤が投与される請求項 15 に記載の方法。

【請求項 18】

他の抗炎症剤、抗腫瘍剤または抗血栓症剤が最初に投与され、次いで一般式 ( I )、( I I ) もしくは ( I I I ) のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの医薬的に許容される塩が投与される請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

他の抗腫瘍剤が、シスプラチン、アドリアマイシン、タキソールまたはそれらの組み合わせを含む請求項 15 ~ 18 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 20】

他の抗炎症剤が、アスピリン、インドメタシンまたはそれらの組み合わせを含む請求項 15 ~ 18 のいずれかに記載の方法。

【請求項 21】

他の抗血栓症剤が、アスピリンを含む請求項 15 ~ 18 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

(発明の分野)

本発明は、抗腫瘍、抗炎症および抗血栓症活性を有する新規ベンゾイソセレンアゾロニル誘導体ならびにそれらの使用に関する。また、本発明は、ベンゾイソセレンアゾロニル誘導体を含む医薬組成物、薬物製造におけるそれらの使用、炎症性疾患および癌疾患を治療ならびに血栓症を予防する方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

セレン元素が生体において重要な機能を有するので、多くの研究者はセレンを含有する治療薬に集中している。しかし、無機セレンは吸収困難であり、血中に短い時間しか留まらず、活性が低く、毒性が高いという問題がある。無機セレンの特徴と比較して、有機セレン化合物はこれらについて非常に改善されている。

40

【0003】

セレンは重要な微量元素である。長期にわたるセレンの欠乏 (< 0.1 ppm) により、肝壊死、心筋損傷、癌およびリュウマチ性疾患を含む種々の疾患を引き起こしうる。

【0004】

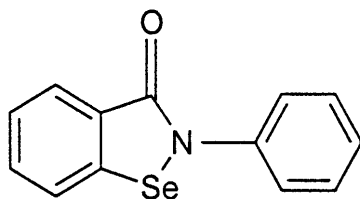
現在まで、GSH - P x 様に機能し、試験管内でミクロソームの脂質過酸化を阻害し、過酸化損傷から身体を予防する効果を有するベンゾイソセレンアゾロン (BISA) が知られている。以下の式の 2 - フェニル - ( 1 , 2 ) - ベンゾイソセレンアゾール - 3 ( 2

50

H) - オン ( (Ebselen) エブセレン ) が、高抗酸化活性と低毒性 ( L D 5 0 > 6 8 1 0 m g / K g、マウス ) を有する G S H - P x 様化合物の最も良いものである。

【 0 0 0 5 】

【 化 4 】



10

【 発 明 の 開 示 】

【 発 明 が 解 決 し よ う と す る 課 題 】

【 0 0 0 6 】

多くの研究者は、エブセレンを修飾してその抗腫瘍活性を向上させることに専念しているが、今までのところ、それを基にした抗腫瘍活性化合物の成功は報告されていない。従って、本発明の目的はエブセレンを修飾して、より高い抗炎症活性、より広い適合性、より低い毒性を有する新規ビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体を作ることである。その間に、「生体応答調整剤」特性を有する抗腫瘍性有機セレン化合物が、エブセレン修飾を通じて得られた。

【 課 題 を 解 決 す る た め の 手 段 】

20

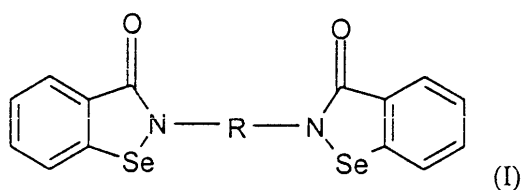
【 0 0 0 7 】

( 本 発 明 の 要 旨 )

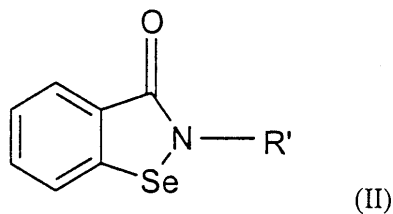
本発明の一観点によれば、一般式 ( I )、( I I ) または ( I I I )

【 0 0 0 8 】

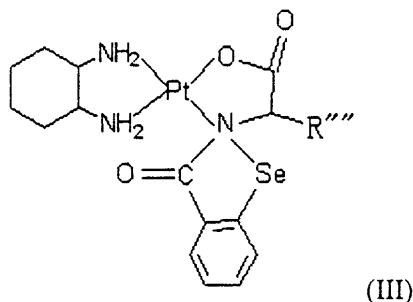
【 化 5 】



30



40



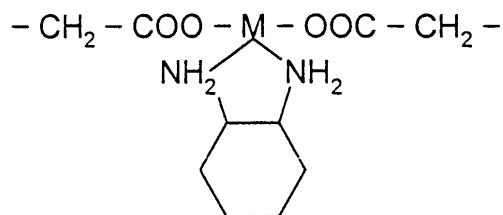
[ 前 記 式 中、

50

R は、C<sub>1-6</sub>アルキレン、フェニリデン、ピフェニリデン、トリフェニリデンまたは以下の基：

【0009】

【化6】



10

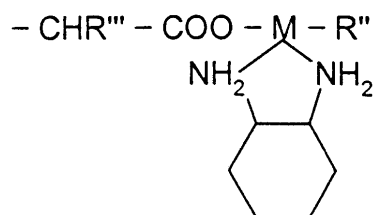
(ただし、M = Pt、PdまたはRh)

であり、

R' は、糖残基または以下の基：

【0010】

【化7】



20

(ただし、R'' は、Cl、H<sub>2</sub>O、OH、BrまたはIであり、

R''' は、H、-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CHCH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>SHまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>である)

30

であり、

R'''' は、H、-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>COOH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CHCH<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-CH<sub>2</sub>SHまたは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>である]

のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体およびそれらの医薬的に許容される塩が提供される。

【0011】

本発明の別の観点によれば、活性成分として上記化合物(I)、(II)もしくは(III)またはそれらの医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物が提供される。

40

【0012】

本発明のさらに別の観点によれば、癌および炎症性疾患の治療または血栓症の予防のための薬剤製造における、一般式(I)、(II)もしくは(III)のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの医薬的に許容される塩の使用が提供される。

【0013】

本発明のさらに別の観点によれば、一般式(I)、(II)もしくは(III)のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの医薬的に許容される塩の治療的に効果的な投与量を、治療が必要な患者に投与する工程を含む、ヒトを含む哺乳類の炎症性疾患および癌疾患の治療または血栓症の予防のための方法が提供される。

50

## 【 0 0 1 4 】

本発明のさらに別の観点によれば、一般式 ( I )、( I I ) もしくは ( I I I ) のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの医薬的に許容される塩の治療的に効果的な投与量を、他の抗炎症剤、抗腫瘍剤または抗血栓症剤と組み合わせて、治療が必要な患者に投与する工程を含む、ヒトを含む哺乳類の炎症性疾患および癌疾患の治療または血栓症の予防のための方法が提供される。

## 【 発明を実施するための最良の形態 】

## 【 0 0 1 5 】

( 発明の詳細な説明 )

本発明によるベンゾイソセレンアゾロニル誘導体は、エブセレンの活性ファーマコアを考慮し、官能基を増強するよう設計された。その構造の特徴ゆえ、本発明の化合物は、生体において多標的であり、従って複合的生物活性を示す。その化合物は、癌への阻害作用の他にも、生体応答調節剤として機能する抗腫瘍剤であるという事実のため、それらは新規な抗腫瘍剤である。

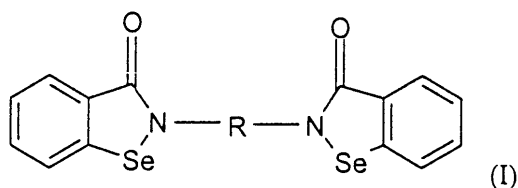
10

## 【 0 0 1 6 】

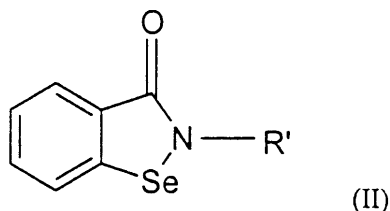
本発明の一実施態様によれば、一般式 ( I )、( I I ) または ( I I I )

## 【 0 0 1 7 】

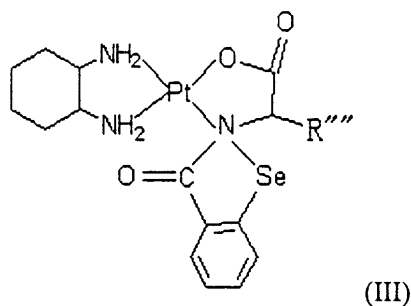
## 【 化 8 】



20



30



40

[ 前記式中、

R は、C<sub>1-6</sub>アルキレン、フェニリデン、ビフェニリデン、トリフェニリデンまたは以下の基：

## 【 0 0 1 8 】

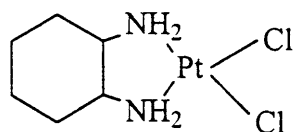




RまたはR'が金属複合体である本発明によるベンゾイソセレンアゾロニル誘導体は、白金化合物材料を用いることにより、当該分野の当業者に公知の方法に従い、製造することができる。

【0025】

【化11】



1, 2-ジアミノシクロヘキサノ白金 (II)

10

本発明によるベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの塩は、純粋な物質の形態または適当な医薬組成物の形態で投与することができる。前記医薬組成物は、いずれかの許容される投与経路を経て、他の剤と任意に組み合わせ、活性成分として一般式(I)、(II)または(III)の化合物を含む。従って、本発明はまた、一般式(I)、(II)もしくは(III)のベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される賦形剤または担体とを含む医薬組成物を含み、その医薬組成物は、炎症性疾患および癌疾患を治療するか、または血栓症を予防するのに用いることができる。

20

【0026】

発明の化合物または組成物は、固形、半固形、凍結乾燥粉末または液体の形態で、経口、鼻腔内、直腸内、経皮的または非経口を含む多数の経路により投与することができるが、それらには限定されない。例えば、この組成物は、錠剤、座剤、丸剤、軟および硬ゼラチンカプセル剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤またはエアゾールの形態で用いることができる。厳密な投与量の単一形態が好ましい。この医薬組成物は、通常の賦形剤または担体と、1以上の発明の化合物とを含む。この組成物は、さらに他の治療剤等を含んでもよい。

【0027】

一般に、投与方法に応じて、医薬的に許容な組成物は、活性成分として本発明の化合物1~99重量%と、適当な医薬賦形剤99~1重量%とを含んでもよい。好ましい組成物は、約5~75重量%の本発明の化合物を含み、残りは適当な賦形剤または担体である。

30

【0028】

好ましい投与経路は、疾患の重篤度に応じて調整できる通常の1日投与量プロトコルを用いる、静脈注射によるものである。本発明による化合物またはそれらの医薬的に許容される塩は、注射剤用剤形に調剤されてもよい。例えば、約0.5~50重量%の活性剤としての本発明の化合物を、液状賦形剤または担体(例えば、水、生理食塩水、グルコース水溶液、エタノールおよびグリセロール)中に分散させ、液剤または懸濁剤を形成する。

【0029】

この医薬組成物は、液剤または懸濁剤の形態で投与することができ、例えば、本発明の化合物(例えば、約0.5~20重量%)と任意な他のアジュバントとを、担体(水、生理食塩水、グルコース水溶液、エタノールおよびグリセロールを含むが、これに限定されない)中に溶解または分散させることにより得ることができる。

40

【0030】

さらに、必要であれば、本発明による医薬組成物は、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝液、抗酸化剤等のような補助物質を含んでもよい。詳細な例としては、クエン酸、ソルビタンモノラウリン酸塩、トリエタノールアミンオレイン酸塩、ブチルヒドロキシベンゼン等である。

【0031】

本発明の組成物の製品は、当該分野の当業者によく知られるか、明白な方法のいずれかにより得ることができる(例えば、「レミントンの薬学(Remington's Pharmaceutical S

50

ciences)、18版、Mack Publishing Company、Easton、ペンシルバニア、1990」参照)。それにはかかわらず、本発明の組成物は、関係する疾患を治療するのに効果的な量の本発明の化合物を含む。

【0032】

本発明の別の観点によれば、ヒトを含む哺乳類の炎症性疾患および癌疾患の治療または血栓症の予防のための方法が提供される。その方法は、一般式(I)、(II)もしくは(III)のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの医薬的に許容される塩の治療的に効果的な投与量を、治療が必要な患者に投与する工程を含む。

【0033】

本発明のさらに別の観点によれば、ヒトを含む哺乳類の炎症性疾患および癌疾患の治療または血栓症の予防のための方法が提供される。その方法は、一般式(I)、(II)もしくは(III)のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの医薬的に許容される塩の治療的に効果的な投与量を、他の抗炎症剤、抗腫瘍剤または抗血栓症剤と組み合わせて、治療が必要な患者に投与する工程を含む。

【0034】

本発明のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体が他の抗炎症剤、抗腫瘍剤または抗血栓症剤と共に適用される場合には、次々と、または同時に投与されてもよい。例えば、本発明のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体が最初に投与され、次に他の抗炎症剤、抗腫瘍剤または抗血栓症剤が投与される。代わりに、他の抗炎症剤、抗腫瘍剤または抗血栓症剤が最初に投与され、次いで本発明のビスベンゾイソセレンアゾロニル誘導体またはそれらの医薬的に許容される塩が投与される。

【0035】

好ましい実施態様においては、他の抗腫瘍剤は、シスプラチン、タキソール、シクロホスファミド、イソホスファミド、メトトレキセート、フルオロウラシル、エピルピシン(Epirubicin)、ダウノマイシン、アドリアマイシン、マイトマイシン、ピンヤンマイシン(Pingyangmycin)、カーボプラチン(Carboplatin)、ロムスチン、カルムスチンまたはそれらの組み合わせを含む。

【0036】

好ましい実施態様においては、他の抗炎症剤は、アスピリン、インドメタシン、セファロスポリン、マクロライド類またはそれらの組み合わせを含む。

【0037】

好ましい実施態様においては、他の抗血栓症剤は、アスピリンを含む。

【0038】

本発明によるベンゾイソセレンアゾロニル誘導体の投与量は、癌疾患に対しては0.05~250mg/体重kgの範囲であり、炎症性疾患に対しては1~100mg/体重kgの範囲であり、血栓症を予防するためには1~100mg/kgの範囲である。

【0039】

他の抗炎症剤、抗腫瘍剤または抗血栓症剤と併せられる場合、本発明のベンゾイソセレンアゾロニル誘導体の投与量は、著しく、単独で用いられるときの約1/10~半分まで減らされる。

【0040】

本発明に関するより詳細な説明は以下のとおりである。

【実施例1】

【0041】

1,2-ビス[(1,2)-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オンイル]エタン(E003)

テトラヒドロフラン中の2-(クロロセレン)ベンゾイルクロライド1gを、エチレンジアミン0.14mlとトリエチルアミン1.29mlとの攪拌溶液に、窒素雰囲気下、氷浴中で冷却しながら、滴下して加えた。白色沈殿物が生じた。3時間攪拌後、薄黄色懸濁液が生成した。溶媒を真空下に蒸発させ、薄黄色残渣を吸引し、水で洗浄し、その後、

10

20

30

40

50

DMSOから再結晶し、表題の化合物を得た。収量：0.1g (11%)、m.p. > 320。EI-MS：(m/z) (m<sup>+</sup>) 424；<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)：7.37-7.98 (8H、m、ArH)、4.02 (4H、s、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)。

【実施例2】

【0042】

4,4'-ビス[(1,2)-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オンイル]-ビフェニル(E002)

テトラヒドロフラン中の2-(クロロセレノ)ベンゾイルクロライド0.5gを、ビフェニル-ジアミン0.182gとトリエチルアミン0.62mlとの攪拌溶液に、窒素雰囲気下、氷浴中で冷却しながら、滴下して加えた。3時間攪拌後、白色沈殿物が生成し、それを吸引し、テトラヒドロフランおよびエタノールで洗浄した。DMSOから再結晶した後、薄茶色沈殿物の表題の化合物を得た。収量：0.1g (18.2%)、m.p. > 320。EI-MS：(m/z) (m<sup>+</sup>) 550；<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)：7.48-8.12 (m、16H、ArH)。

10

【実施例3】

【0043】

2-(1,3,4,6-テトラ-O-アセチル-2-デオキシ-D-グルコピラノシル)-(1,2)-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン(E001)

1,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコサミン730mgを、窒素雰囲気下、氷浴中で冷却しながら、クロロホルム中に溶解させた。クロロホルム中の2-(クロロセレノ)ベンゾイルクロライド0.551gの溶液を、攪拌下にそこへゆっくりと滴下した。2時間後、反応溶液を、溶離液として石油：酢酸エチル=3：1を用いてシリカゲルカラムで分離した。薄黄色固体として、表題の化合物を得た。収量：200mg (18.0%)、m.p. 73-75。IR 1745 (-CO)；UV (CHCl<sub>3</sub>) 320nm、260nm (イソセレンアゾール環)。FAB-MS (m/z) 566.3 (M+K)。<sup>1</sup>H NMR：H (ppm) 7.24-8.12 (4H、m、ArH)、6.20 (1H、d、糖中のアノマーH)、3.97-5.64 (m、6H、糖：H)、1.82-2.16 (12H、m、-COCH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>C NMR：(ppm) 166.77、168.66、169.29、169.61、170.44 (-CO)、124.22、126.28、128.81、132.37、138.30 (ベンゼン中の炭素)、91.43、(糖中の炭素、C-1)、60.15、61.35、68.35、71.91、72.35、(糖中の炭素、C-2、3、4、5、6)、20.34、20.48、20.55、20.78 (-COCH<sub>3</sub>)。

20

30

【実施例4】

【0044】

1,2-ジアミノシクロヘキサノ白金-2-グリシン-[(1,2)-ベンゾイソセレンアゾール-3(2H)-オン]の合成

1) K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>の合成

10%ヒドラジン水溶液を、80で、徹底的に攪拌しながら、7mlのH<sub>2</sub>O中の0.7g (1.44mmol)のK<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>攪拌溶液に滴下して加えた。反応が続き、暗赤色溶液が生成した。残存K<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>および金属白金をろ過し、廃棄した。ろ液を濃縮して、赤色針状結晶としてK<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>を得た。収量：0.5g (84%)。

40

【0045】

2) 1,2-ジアミノシクロヘキサノ白金(II)の合成

2ml H<sub>2</sub>O中のK<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>(0.2g、0.48mmol)の溶液を、沸騰水浴上で、照射を避けながら、0.6g H<sub>2</sub>O中のKI(0.8g)の溶液と混合した。温度をすばやく80に上昇させ、暗所中で30分保持した。0.05gの1,2-ジアミノシクロヘキサノ白金固体をその溶液に加えると、黄色沈殿物が生成した。その沈殿物を吸引し、少量の氷水、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄した。収量：0.21g (78%)。

50

## 【0046】

3) 1, 2 - ジアミノシクロヘキサノ白金 - 2 - グリシン - [ ( 1 , 2 ) - ベンゾイソセレンアゾール - 3 ( 2 H ) - オン ]

0.02 g の 2 - グリシンエチルエステル - [ ( 1 , 2 ) - ベンゾイソセレンアゾール - 3 ( 2 H ) - オン ] を、0.5 ml のクロロホルムに溶解させた。その後、15 ml の NaOH 溶液 ( 1 mol / L ) をそこへ加えた。その溶液を 10 時間 50 ~ 60 で保温した。黄色水層を集めた後、15 ml の NaOH 溶液 ( 1 mol / L ) を再度加えて、そのエステルを完全に加水分解した。HCl ( 1 mol / L ) を合わせた水層に加えて酸性にし、その結果、2 - グリシン - [ ( 1 , 2 ) - ベンゾイソセレンアゾール - 3 ( 2 H ) - オン ] の不溶性生成物が沈殿した。不溶性固体を吸引して乾燥させた。収量：0.025 g。 10

## 【0047】

0.015 g の 1, 2 - ジアミノシクロヘキサノ白金を 0.15 ml の水中に溶解させ、黄色ペーストを形成した。0.5 ml の H<sub>2</sub>O 中の AgNO<sub>3</sub> ( 0.009 g ) の溶液を、攪拌しながら 4 時間にわたって、照射を避けながら、そのペーストに加えた。形成した AgI 黄色沈殿物を廃棄し、残渣を少量の水で洗浄した。このとき、ろ液の 1 滴に 1 M KCl の 1 滴を混合しても、白色濁りは生じなかった。

## 【0048】

0.015 g の 2 - グリシン - [ ( 1 , 2 ) - ベンゾイソセレンアゾール - 3 ( 2 H ) - オン ] に、0.0036 g の KOH と 2 ml の水を加えて、黄色懸濁液を得た。その黄色懸濁液を、90 分間暗所で 1, 2 - ジアミノシクロヘキサノ白金の攪拌溶液と混合し、ろ過し、減圧下に乾燥させて黄色結晶を得た。収量：25 mg ( 50 % )。FAB : m / z ( M + 1 ) 566、Far - IR 340 cm<sup>-1</sup> ( Pt - O )、IR 420 cm<sup>-1</sup> ( Pt - N )。 20

## 【実施例 5】

## 【0049】

化合物による癌細胞の成長阻害実験

SRB アッセイ ( 付着細胞 ) を実施例で適用した。癌細胞 ( 3 ~ 5 × 10<sup>4</sup> セル / ml ) を、5 % CO<sub>2</sub> と飽和湿度の空气中、37 で 24 時間、96 ウェルプレート ( 180 μl / ウェル ) 中に接種した。異なる濃度の試験化合物の溶液 20 μl を各ウェルに接種し、5 % CO<sub>2</sub> と飽和湿度の空气中、37 で、指示された時間の間、培養を続けた。指示された時間の後、培養溶液を廃棄し、その後 100 μl の 10 % トリクロロ酢酸 ( TCA ) を加え、4 の冷蔵庫内に 1 時間置いて細胞を固定化させた。その溶液を廃棄し、そのプレートを蒸留水で洗浄した。遠心分離により乾燥した後、50 μl の SRB 溶液 ( 1 % HAc を含む 0.4 % ) を各ウェルに加え、10 分間周囲温度で置いた。過剰の SRB 溶液を廃棄した後、96 ウェルプレートを 1 % 酢酸塩溶液で 5 回洗浄し、結合していない SRB を除去した。遠心分離により乾燥した後、そのプレートをさらに空气中で乾燥させた。100 μl の 10 mmol / L トリス溶液 ( pH 10.5、塩基性、緩衝溶液なし ) を各ウェルに加え、細胞と結合している SRB を完全に溶解させた。均質化の後、各ウェルの OD 値を 96 ウェルマイクロプレートリーダー ( TECAN SUNRISE Magellan 米国 ) により 540 nm で測定した。ここで、OD 値のデータ = OD 値 ( MTT または SRB + 細胞 ) - OD 値 ( MTT または SRB、遊離セル )。OD ± SD は、平行な群に対してである。細胞生存率および薬物阻害率を以下の式に従い、算出した。 30

細胞生存率 % = ( 処理した群の OD / コントロールの OD 値 ) × 100 %

薬物阻害率 % = [ 1 - ( 処理した群の OD 値 ) / コントロールの OD 値 ] × 100 %

上記 SRB 方法に従い、E003 を Bel - 7402 ( ヒト肝臓癌細胞 )、KB ( ヒト鼻咽頭癌細胞 ) および HeLa ( ヒト子宮頸癌細胞 ) 中でスクリーニングした。その結果を表 1 に示す。 40

## 【0050】

【表 1】

サンプル	モデル	インデックス	値	投与量
E003	Ble-7402	阻害率 (%)	2.05	1 $\mu$ M
			7.28	5 $\mu$ M
			58.72	10 $\mu$ M
			82.46	50 $\mu$ M
			89.57	100 $\mu$ M
E003	KB	阻害率 (%)	2.94	1 $\mu$ M
			4.61	5 $\mu$ M
			25.71	10 $\mu$ M
			92.49	50 $\mu$ M
			97.46	100 $\mu$ M
E003	HeLa	阻害率 (%)	4.89	1 $\mu$ M
			12.16	5 $\mu$ M
			64.12	10 $\mu$ M
			86.18	50 $\mu$ M
			88.12	100 $\mu$ M

さらに、E003のIC<sub>50</sub>を、上記と同じ方法を用いて9種類のヒト癌細胞ラインについて異なるときに測定した。癌細胞ラインの成長に対するE003の阻害効果は、表2に

10

20

30

【0051】

【表 2】

癌細胞ラインの成長に対するE 0 0 3の阻害 I C <sub>50</sub>			
細胞ライン	I C <sub>50</sub> 値 (μmol/L)		
	24h	48h	72h
HL-60	33.03	3.773	0.1467
K562	-	8.507	4.24
A549	3.920	3.600	2.904
Calu-3	45.41	16.77	14.18
BGC-823	31.92	19.07	12.97
Bel-7402	35.23	12.06	7.867
Hela	16.78	10.31	9.845
MCF-7	**	39.88	27.49
KB	**	2.067	**

\*\* : データなし ; - : I C<sub>50</sub>値なし

## 【実施例 6】

## 【0052】

腫瘍重量に対する化合物の効果

ルイス肺癌組織を蘇生させ、通常の手法に従い二次培養させた。一片のルイス肺癌を、接種および成長のため、各C57マウス背中の皮下の位置に移植した。ルイス肺癌細胞を生理食塩水中に分散させ、 $10^6$ /mlの細胞懸濁液を形成した。0.2~0.3mlの懸濁液を、各C57マウスに接種した。 30

## 【0053】

マウスを無作為に各群10匹ずつの3つの群に分けた。処理群において、マウスには50mg/kgの量のE003を腹腔内注射した。参照群においては、DDP、2mg/kg。負のコントロール群(溶媒群)においては、0.5%CMC-Na。各群の全体体積は、同じである。マウスが死ぬまで、移植の第2日めから3日間、E003を腹腔内により投与した。C57マウスを70%アルコールで殺菌した。ルイス肺癌組織を除去し、写真を撮影して、重量を測定した。その後、皮下腫瘍を更なる分析のためホルムアルデヒドで固定した。

## 【0054】

DDPおよびE003の腫瘍体積に対する効果を表3に示す。

## 【0055】

40

【表 3】

数	E003	コントロール	DDP
平均 (mm <sup>3</sup> )	284.2	748.1	473
阻害率%	0.62		0.367

表 3 の結果から、ルイス肺癌細胞における E 0 0 3 の阻害効果が D D P の効果より強いことが分る。 10

【実施例 7】

【0056】

他の抗腫瘍剤と組み合わせた本発明の共同作用

この実施例において、他の抗腫瘍剤としてのタキソール、アドリアマイシンおよびシスプラチンのそれぞれと組み合わせた化合物 E 0 0 3 の癌細胞の成長に対する効果を、実施例 6 に説明した方法と同様にして測定した。化合物 0 0 3 を、抗腫瘍剤と共に、後に、または前に、4 . 0 時間の間隔をおいて投与した。

【0057】

【表 4】

20

癌細胞の成長に対するタキソールと組み合わせた E 0 0 3 の効果

細胞ライン	時間 (時間)	薬物および濃度	阻害率	効果
HL-60	24	T0.01-E5.0	0.47±0.046	Aプラス効果
		T0.01+E5.0	0.57±0.022	Aプラス効果
		T0.001-E5.0	0.46±0.003	Aプラス効果
		T0.001+E5.0	0.60±0.016	Aプラス効果
		E5.0-T0.01	0.55±0.005	Aプラス効果
		E5.0-T0.001	0.55±0.020	Aプラス効果
		T0.01	0.27±0.079	
		T0.001	0.02±0.010	
		E5	0.33±0.624	

30

40

【0058】

【表 5】

癌細胞の成長に対するアドリアマイシンと組み合わせたE003の効果

細胞ライン	時間 (時間)	薬物および濃度	阻害率	効果
HL-60	24	A0.1-E5.0	0.55±0.002	Aプラス効果
		A0.1+E5.0	0.55±0.003	Aプラス効果A
		E5.0-A0.1	0.52±0.017	プラス効果
		A0.1	-0.07±0.007	
		E5.0	0.33±0.062	

10

【0059】

【表 6】

癌細胞の成長に対するシスプラチンと組み合わせたE003の効果

細胞ライン	時間 (時間)	薬物および濃度	阻害率	効果
HL-60	24	DDP0.5-E5.0	0.44±0.014	Aプラス効果
		DDP0.5+E5.0	0.55±0.016	Aプラス効果
		E5.0-DDP0.5	0.51±0.004	Aプラス効果
		E5-DDP5	0.51±0.007	Aプラス効果
		DDP5+E5	0.56±0.007	Aプラス効果
		DDP0.5-E5	0.44±0.014	Aプラス効果
		DDP0.5+E5	0.55±0.016	Aプラス効果
		E5-DDP0.5	0.51±0.003	Aプラス効果
		DDP0.5	0.067±0.014	
		DDP5	0.12±0.032	
		E0.05	-0.08±0.031	
		E0.5	0.05±0.0167	
		E5.0	0.33±0.062	

20

30

注記：

(1) 記号および濃度

E : E b、 $\mu\text{mol} / \text{L}$ で；A : アドリアマイシン、 $\text{mg} / \text{L}$ で；DDP : シスプラチン、 $\mu\text{mol} / \text{L}$ で；T : タキソール、 $\text{mg} / \text{L}$ で。

40

(2) 投与方法

EおよびAは、例えば、投与方法を説明するための例である。E + Aは、EとAが表に挙げる異なる濃度で同時に投与されることを表す。E - Aは、Eの投与がAより4時間先に行われることを表す。A - Eは、Aの投与がEより4時間先に行われることを表す。他は、前記説明と同様である。

【実施例 8】

【0060】

抗炎症活性

試験化合物E001、E002およびE003の抗炎症活性を、マウスのキシレン誘導

50



耳水腫において測定した。マウスを1つの非処理コントロール群、3つの参照群および3つの処理群に無作為に分けた。各群には10匹の動物がいる。試験化合物、生理食塩水および参照薬物（インドメタシン、アスピリンおよびエブセレン）をそれぞれ経口で投与した。耳水腫を、投与の1時間後にキシレン（耳毎に0.5ml）を右耳の内表面に局所投与することにより誘導した。2時間後、マウスを殺した。直径8mmの耳重量における変化を正確なマイクロメーターで測定した。各化合物のキシレン誘導耳水腫に対する阻害率を、耳重量に従い算出し、その結果を表7に挙げた。

【0061】

【表7】

サンプル	モデル	耳水腫%	阻害率 (%)	投与量
生理食塩水	耳水腫	14.66		
インドメタシン	耳水腫	19.89		22mg/kg
アスピリン	耳水腫	10.63		200 mg/kg
エブセレン	耳水腫	6.22	68.72 (インドメタシンに対して) 41.48 (アスピリンに対して)	50 mg/kg
E001	耳水腫	4.81	75.81 (インドメタシンに対して) 54.75 (アスピリンに対して)	50 mg/kg
E002	耳水腫	9.85	50.47 (インドメタシンに対して) 7.33 (アスピリンに対して)	50 mg/kg
E003	耳水腫	7.91	60.20 (インドメタシンに対して) 25.58 (アスピリンに対して)	50 mg/kg

10

20

30

本発明の化合物は、アスピリンやインドメタシンよりも高い抗炎症活性を示したと結論づけられる。

【実施例9】

【0062】

血栓症に対する本発明の化合物の効果

オスSDラット（300～400g）を無作為に1つの非処理コントロール群（0.25%CMC）、1つのASA参照群（0.25%CMC、2、3のトゥイーン-80）および3つの処理群（化合物E001、E002およびE003）に分けた。各群には5匹の動物がいる。本発明の化合物および参照薬物を、それぞれ経口で30mg/kgの量で投与した。投与の1時間後に、それら動物にウレタンで麻酔をかけた。首動脈を手術して分離し、OT値を測定した（刺激条件：電気、3mA；時間、180秒）。この結果を表8に示す。

40

【0063】

【表 8】

薬物	平均OT値 (秒)	SD	P 値
CMC	457.8		
E001*	561.2	70.9	0.0270
E002	481.4	73.4	0.5309
E003**	539.4	40.1	0.0057
PX	626	172.0	0.0936
ASA	588.2	83.8	0.0220

\* P < 0.05, \*\* P < 0.05.

## 【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN02/00412
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC <sup>7</sup> C07D293/12 C07H19/02 C07F15/00 A61P29/00 A61P35/00 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)		
C07D C07C A61K A61P		
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)		
WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, STN, CNKI		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International, File CA, CA Full-text, Document no. 130:66559, Mlochowski J. et al., "Some developments in the chemistry of selenium heterocycles and related diselenides", Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry: Abstracts and Short Papers, 7th, Eger, Hung., June 7-10, 1998 (1998), Paper120/1-Paper120/5, (See the whole document)	1-21
X	STN International, File CA, CA Full-text, Document no. 135:195627, Osajda M. et al., "Bisbenziselenazol-3(2H)-ones, a new group of ebselen analogues", Polish Journal of Chemistry (2001), 75(6), 823-830 (See the whole document)	1-21
X	US5683863A(Peter B. G. et al.),04.11.1997 (See the whole document)	1-21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"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 11.09.2003	Date of mailing of the international search report 0 OCT 2003 (10.10.03)	
Name and mailing address of the ISA/CN 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, 100088 Beijing, China Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer LIU Guiming Telephone No. 86-10-62093932	明刘 印桂

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

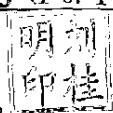
International application No.  
PCT/CN02/00412

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International, File CA, CA Full-text, Document no. 115:183190, Dallacker F. et al., "Organic selenium compounds. 1. Preparation of 2-substituted 1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ones", <i>Chemiker-Zeitung</i> (1991), 115(5), 135-9 (See the whole document)	1-21
A	US4873350A (Andre W. Et al.), 10.10.1989 (See the whole document)	1-21
A	US4774252A (Andre W. Et al.), 27.09.1988 (See the whole document)	1-21
A	CN1253135A (Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences), 17.05.2000 (See the whole document)	1-21

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN02/00412

Patent document Cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US5683863A	04.11.1997	DE4445966A	27.06.1996
		JP08234356A2	13.09.1996
US4873350A	10.10.1989	DE3513070A1	30.10.1986
		EP198277A1	22.10.1986
		AT42742E	15.05.1989
		ZA8602385A	26.11.1986
		DK8601673A	13.10.1986
		ES553899A1	16.02.1987
		JP61275264A2	05.12.1986
US4774252A	27.09.1988	ES557248A1	16.05.1987
		DE3515273A1	30.10.1986
		EP199986A1	05.11.1986
		AT52254E	15.05.1990
		ZA8602427A	26.11.1986
		DK8601910A	28.10.1986
		JP61254578A2	12.11.1986
CN1253135A	17.05.2000	ES554371A1	01.09.1988
		None	

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN02/00412
A. 主题的分类 IPC <sup>7</sup> C07D293/12 C07H19/02 C07F15/00 A61P29/00 A61P35/00 按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号) C07D C07C A61K A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词) WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, STN, CNKI		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
X	STN International, File CA, CA Full-text, Document no. 130:66559, Mlochowski J. et al., "Some developments in the chemistry of selenium heterocycles and related diselenides", Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry: Abstracts and Short Papers, 7th, Eger, Hung., June 7-10, 1998 (1998), Paper120/1-Paper120/5, (全文)	1-21
X	STN International, File CA, CA Full-text, Document no. 135:195627, Osajda M. et al., "Bisbenziselenazol-3(2H)-ones, a new group of ebselen analogues", Polish Journal of Chemistry (2001), 75(6), 823-830 (全文)	1-21
X	US5683863A (Peter B. G. et al.), 1997年11月4日(全文)	1-21
X	STN International, File CA, CA Full-text, Document no. 115:183190, Dallacker F. et al., "Organic selenium compounds. 1. Preparation of 2-substituted 1,2-benziselenazol-3(2H)-ones", Chemiker-Zeitung (1991), 115(5), 135-9 (全文)	1-21
A	US4873350A (Andre W. Et al.), 1989年10月10日(全文)	1-21
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的专利类型: "A" 明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利 "L" 可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了解释构成发明基础的理论或原理 "X" 特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性 "&" 同族专利成员的文件		
国际检索实际完成的日期 11.09.2003		国际检索报告邮寄日期 10 10 <sup>th</sup> 2003 (10.10.03)
国际检索单位名称和邮寄地址 ISA/CN 中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088) 传真号: 86-10-62019451		受权官员 刘桂明 电话号码: 86-10-62093932 

## 国际检索报告

国际申请号 PCT/CN02/00412
-------------------------

C(续). 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
A	US4774252A (Andre W. Et al.), 1988 年 9 月 27 日 (全文)	1-21
A	CN1253135A (中国医学科学院药物研究所), 2000 年 5 月 17 日 (全文)	1-21

国际检索报告 关于同族专利成员的情报		国际申请号 PCT/CN02/00412	
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
US5683863A	04.11.1997	DE4445966A	27.06.1996
		JP08234356A2	13.09.1996
US4873350A	10.10.1989	DE3513070A1	30.10.1986
		EP198277A1	22.10.1986
		AT42742E	15.05.1989
		ZA8602385A	26.11.1986
		DK8601673A	13.10.1986
		ES553899A1	16.02.1987
		JP61275264A2	05.12.1986
US4774252A	27.09.1988	ES557248A1	16.05.1987
		DE3515273A1	30.10.1986
		EP199986A1	05.11.1986
		AT52254E	15.05.1990
		ZA8602427A	26.11.1986
		DK8601910A	28.10.1986
		JP61254578A2	12.11.1986
CN1253135A	17.05.2000	ES554371A1	01.09.1988
		None	



## フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/704	A 6 1 K 31/704
A 6 1 K 31/7056	A 6 1 K 31/7056
A 6 1 K 33/24	A 6 1 K 33/24
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00
C 0 7 H 19/02	C 0 7 H 19/02

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S D, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BC15 BC95 DA17 EA02 EA10 HA12  
HA28 MA01 MA02 MA04 ZB11 ZB26

## 【要約の続き】

