

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年11月8日 (08.11.2007)

PCT

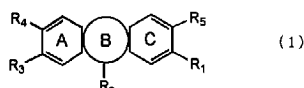
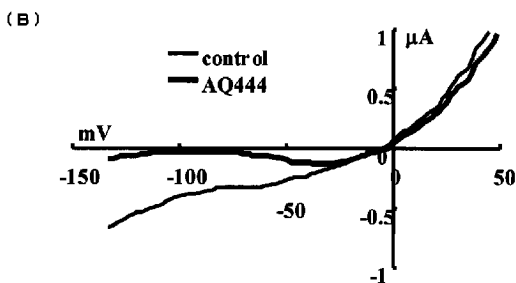
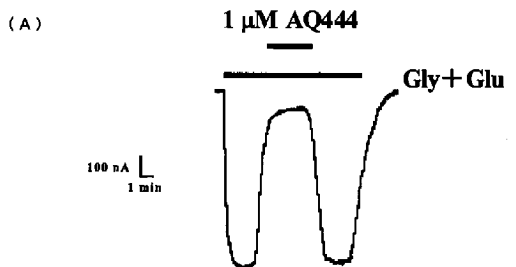
(10) 国際公開番号
WO 2007/126020 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/166 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *C07C 235/84* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *C07D 209/86* (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01) *C07D 223/26* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/059108
(22) 国際出願日: 2007年4月26日 (26.04.2007)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ:
特願2006-124858 2006年4月28日 (28.04.2006) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人千葉大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION CHIBA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒2638522 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 Chiba (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 五十嵐 一衛 (IGARASHI, Kazuei) [JP/JP]; 〒2608675 千葉県千葉市中央区亥鼻一丁目8番1号 国立大学法人千葉大学大学院薬学研究院内 Chiba (JP). 高山 廣光 (TAKAYAMA, Hiromitsu) [JP/JP]; 〒2638522 千葉県千葉市稲毛区弥生町1番33号 国立大学法人千葉大学大学院薬学研究院内 Chiba (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: COMPOUND HAVING ACTIVITY OF BLOCKING NMDA RECEPTOR CHANNEL, AND PHARMACEUTICAL AGENT USING THE SAME

(54) 発明の名称: NMDA 受容体チャネルブロック作用を示す化合物及びそれを用いた薬剤



(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a novel compound having an activity of blocking an NMDA receptor channel, and also provide a pharmaceutical agent comprising the compound. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] A pharmaceutical agent for the treatment or prevention of a disease induced by supranormal excitability of an NMDA receptor, which comprises a compound having an activity of blocking an NMDA receptor channel and represented by the formula (1), a salt thereof, or a hydrate of the compound or the salt. (1)

(57) 要約: 【課題】 新規なNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物、この化合物を含む薬剤を提供すること。【解決手段】 下記式(1)で示されるNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物若しくはその塩又はそれらの水和物を含む、NMDA受容体の過剰興奮が原因である疾患の治療又は予防に用いる薬剤とする。

WO 2007/126020 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:
— 国際調査報告書

明 細 書

NMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物及びそれを用いた薬
剤

技術分野

[0001] 本発明は、NMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物に及びそれを用いた薬剤に関する。

背景技術

[0002] 脳梗塞・脳出血等の脳血管障害、アルツハイマー病などの高次脳機能に強く影響する疾患は予後不良であり、高齢者のQOL(Quality of Life)の低下を招くだけでなく、介護者の心的ストレスをも助長する。現在までにいくつかの脳機能改善薬が開発・市販されているが、いずれも十分な治療効果が得られておらず、より効果的な新規脳機能改善薬・脳機能保護薬の開発が急務である。

[0003] ところで、神経の興奮性伝達物質であるグルタミン酸の受容体の一種であるN-メチル-D-アスパラギン酸(以下、「NMDA」という。)受容体は、Ca²⁺をニューロンに輸送することで記憶の形成や脳虚血時の症状悪化に強く関与していることが知られている。

[0004] 本発明者等は、既に下記非特許文献1において、アフリカツメガエルの卵母細胞にNMDA受容体を発現させ、複数のポリアミン誘導体について誘導体を作用させた際に起こる電位変化を記録した結果、アントラキノン骨格を有するポリアミン誘導体で有意なチャネルブロック作用を観察したことを報告している(下記非特許文献1参照)。

非特許文献1:J. Pharm. Exp. Ther.、309:884-893

発明の開示

発明が解決しようとする課題

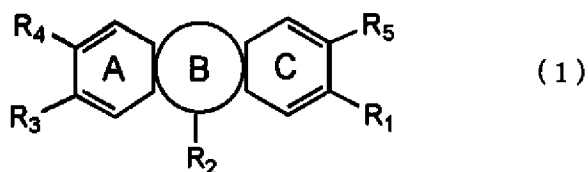
[0005] しかしながら、上記非特許文献1に記載の技術であっても、チャネルブロック作用の強さにおいて改善の余地が残る。

[0006] そこで本発明は、新規なNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物、この化合物を含む薬剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 即ち、本発明の一手段に係るNMDA受容体の過剰興奮が原因である疾患の治療又は予防に用いる薬剤は、下記式(1)で示されるNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物若しくはその塩又はそれらの水和物を含むものである。

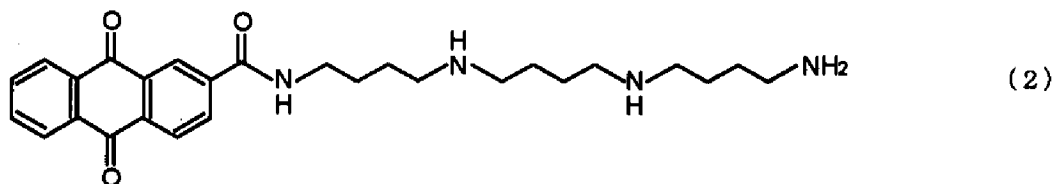
[化1]



(A環とC環に縮合するB環はキノン、ベンゼン、ピロール、ピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、アゼピン、4,5-ジヒドロアゼピン又は1,4-チアジンである。R₁～R₅はそれぞれホルミル、アシル基、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ基、アリール基又はカルボキサミド基であり、R₁又はR₂の少なくとも一方はカルボキサミド基のアミノ基を除きアミノ基を3個以上含むポリアミン構造を有するカルボキサミド基である。R₁～R₅は同じであってもよく異なってもよい。)

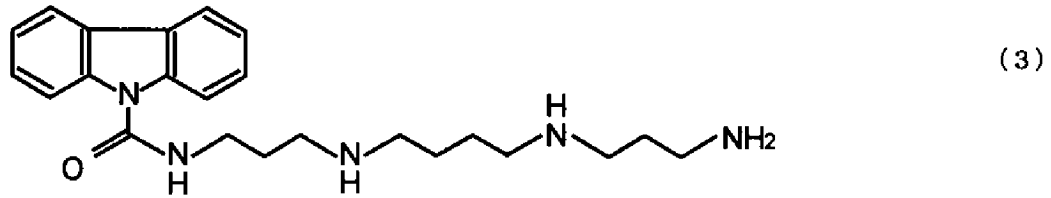
[0008] また、限定されるわけではないが、本手段に係る薬剤は、下記式(2)で示されるNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物若しくはその塩又はそれらの水和物を含むことが好ましい。

[化2]



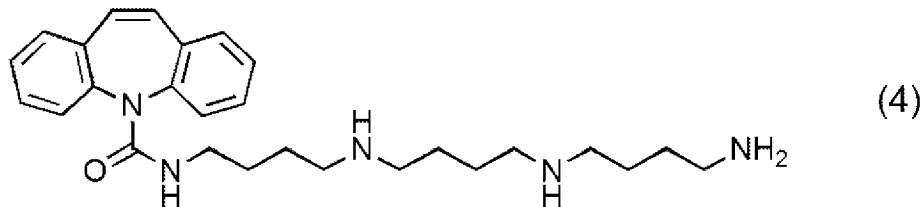
[0009] また、限定されるわけではないが、本手段に係る薬剤は、下記式(3)で示されるNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物若しくはその塩又はそれらの水和物を含むことが好ましい。

[化3]



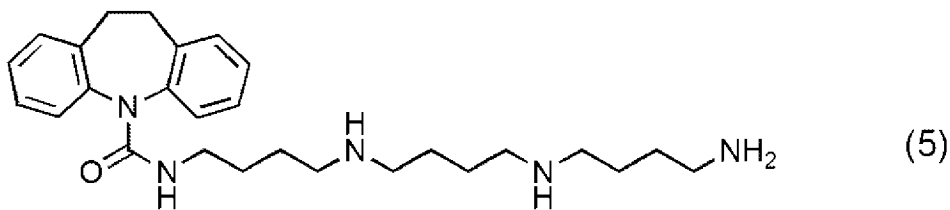
[0010] また、限定されるわけではないが、本手段に係る薬剤は、下記式(4)で示されるNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物若しくはその塩又はそれらの水和物を含むことが好ましい。

[化4]



[0011] また、限定されるわけではないが、本手段に係る薬剤は、下記式(2)で示されるNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物若しくはその塩又はそれらの水和物を含むことが好ましい。

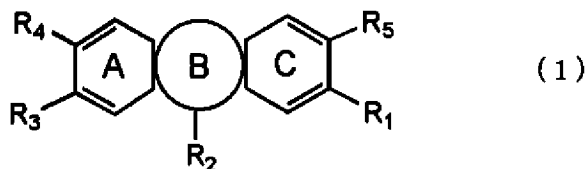
[化5]



[0012] なお、上記各手段において、限定されるわけではないがNMDA受容体の過剰興奮が原因である疾患は、脳血管障害、脳梗塞、脳内出血、アルツハイマー病、中枢神経変性疾患、外傷性脳損傷、外傷性脊髄損傷若しくは脱髄疾患、又はこれらに付随する後遺症であることが好ましい。

[0013] また、本発明の他の一手段に係る化合物は、下記式(1)で示されるものである。

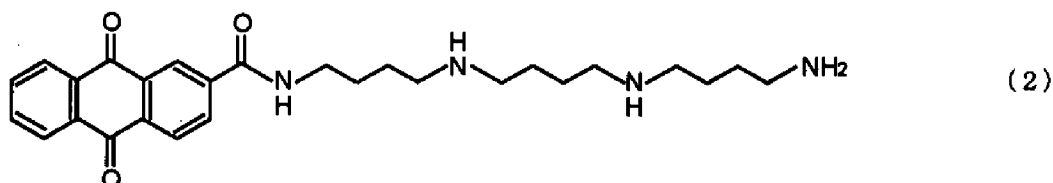
[化6]



(A環とC環に縮合するB環はキノン、ベンゼン、ピロール、ピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、アゼピン、4,5-ジヒドロアゼピン又は1,4-チアジンである。R₁～R₅はそれぞれホルミル、アシル基、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ基、アリアル基又はカルボキサミド基であり、R₁又はR₂の少なくとも一方はカルボキサミド基のアミノ基を除きアミノ基を3個以上含むポリアミン構造を有するカルボキサミド基である。R₁～R₅は同じであってもよく異なってもよい。)

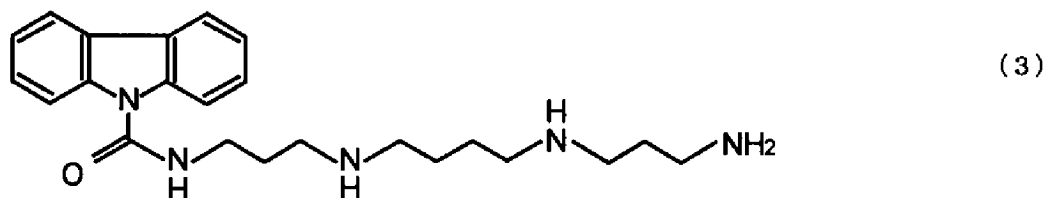
[0014] また、本手段において、限定されるわけではないが、化合物は下記式(2)で示されるものであることが好ましい。

[化7]



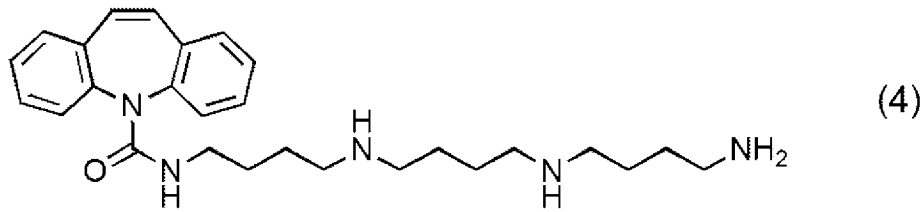
[0015] また、本手段において、限定されるわけではないが、化合物は下記式(3)で示されるものであることが好ましい。

[化8]



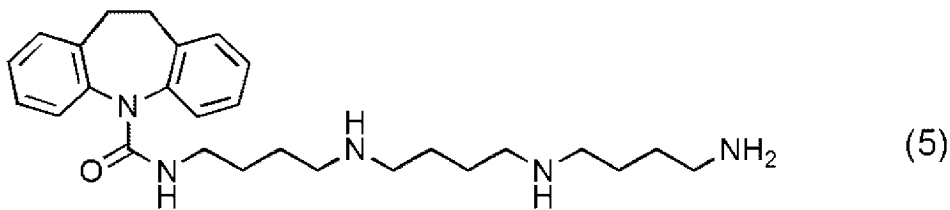
[0016] また、本手段において、限定されるわけではないが、化合物は下記式(4)で示されるものであることが好ましい。

[化9]



[0017] また、本手段において、限定されるわけではないが、化合物は下記式(5)で示されるものであることが好ましい。

[化10]



発明の効果

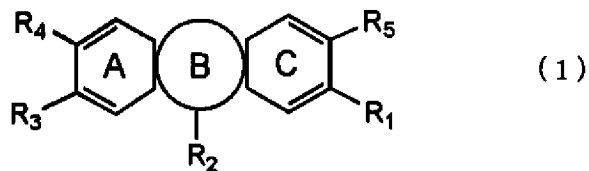
[0018] 以上本発明により、新規なNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物、この化合物を含む薬剤、この化合物を用いたスクリーニング方法を提供することができる。

発明を実施するための最良の形態

[0019] (実施形態)

本発明の一実施形態は、NMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物であり、下記式(1)で示される。

[化11]



[0020] なお、上記式(1)中、A環とC環に縮合するB環はキノン、ベンゼン、ピロール、ピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、アゼピン、4,5-ジヒドロアゼピン又は1,4-チアジンである。R₁～R₅はそれぞれホルミル、アシル基、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ基、アリール基又はカルボキサミド基であり、R₁又はR₂の少なくとも

も一方はカルボキサミド基のアミノ基を除きアミノ基を3個以上含むポリアミン構造を有するカルボキサミド基である。R₁ ~ R₅ は同じであってもよく異なってもよい。

[0021] 即ち本発明者らは、新規なNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物について鋭意検討を行っていたところ、ポリアミンがNMDA受容体の活性を阻害し、細胞内へのカルシウムの流入を抑えることを確認し、更に詳細に検討し上記式(1)で示される化合物を得るに至った。ここで「ポリアミン」とは、分子内にアミノ基を二つ以上有する化合物を意味する。また「ポリアミン構造」とは、アミノ基を二つ以上有する構造をいい、限定されるわけではないがポリアミン構造にはプトレスシン、カダベリン、スペルミジン、1, 3-ジアミノプロパン、カルジン、ホモスペルミジン、3-アミノプロピルカダベリン、ノルスペルミン、ホモスペルミン、テルモスペルミン、カルドペンタミンなどがあり、より好ましいポリアミン構造としてはホモスペルミンである。ただし、「カルボキサミド基のアミノ基を除きアミノ基を3個以上含むポリアミン構造」であることが本NMDAチャネルブロック作用の観点から必要である。このポリアミン構造としては、限定されるわけではないがホモスペルミンが好適である。

[0022] なお上記式(1)に示される化合物は、入手することができる限り限定されるわけではないが、後述の実施例により明らかな通り、常法を用いて合成することができる。

[0023] また、本発明の他の実施形態は、上記(1)で示されるNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物若しくはその塩又はそれらの水和物を有効成分として含む薬剤である。

[0024] なお上記薬剤は、上記NMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物の他、薬学的に許容しうる通常の担体、結合剤、安定化剤、賦形剤、希釈剤、pH緩衝剤、崩壊剤、可溶化剤、溶解補助剤、等張剤等の各種調剤用配合成分を転嫁することができる。またこのNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物を用いる予防若しくは治療方法としては、患者の性別・体重・症状に見合った適切な投与量を経口的又は非経口的に投与することができる。即ち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、又は例えば溶液、乳剤、懸濁液等の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる他、スプレー剤の型で鼻腔内投与することもできる。

[0025] 以上により、新規なNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物、この化合物を含む薬剤を提供することができる。

実施例

[0026] ここで、上記実施形態の一に係る化合物の作用について、実施例を挙げてさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0027] 製造例1:アントラキノンホモスペルミン(AQ444)の合成

アントラキノン 2-カルボニルクロリド(300mg)の無水塩化メチレン溶液(10mL)に無水トリエチルアミン(0.46mL)、パラニトロフェノール(238mg)を加え、室温にてアルゴン気流下3時間攪拌した。反応液を1規定水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルム、5%メタノール/クロロホルム混液で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、析出した固体を吸引濾取すると、アントラキノン 2-ニトロフェニルエステル(270mg、収率65%)の黄白色固体が得られた。なおこの黄白色固体の¹H-NMR、¹³C-NMRそれぞれのスペクトルのデータ及びEI-MSのデータを下記に示す。

[0028] ¹H-NMR(500MHz、CDCl₃)

δ 9.13(1H, d, J=1.5Hz), 8.59(1H, dd, J=7.9, 1.5Hz), 8.50(1H, d, J=7.9Hz), 8.40-8.36(4H, overlapped), 7.88(2H, m), 7.50(2H, m)。

[0029] ¹³C-NMR(125MHz、CDCl₃)

δ 182.3, 182.1, 162.8, 155.2, 145.7, 136.9, 135.1, 134.72, 134.66, 133.8, 133.5, 133.3, 129.3, 128.0, 127.60, 127.56, 125.4, 122.5。

[0030] EI-MS

m/z(%) 373(M⁺, 1), 235(100)。

[0031] 次に、5, 10-ビス(2-ニトロベンゼンスルホニル)-5, 10-ジアザ-1, 14-テトラデカンジアミン(36mg)の無水クロロホルム溶液(2.5mL)にアントラキノン 2-パラニトロフェニルエステル(11mg)の無水クロロホルム溶液(2.5mL)を加え、アルゴン気流下室温にて4時間、50度にて1時間攪拌した。反応液をそのままアミノシリカゲ

ルカラム(メタノール/クロロホルム混液)に付して精製し、2%メタノール/クロロホルム溶出液を減圧下濃縮すると、AQ444誘導体(15mg、収率60%)が得られた。また、過剰に用いた原料のテトラアミン誘導体を回収した。なおこのAQ44誘導体の¹H-NMRスペクトルのデータ、¹³C-NMRスペクトルのデータ及びFAB-MSのデータを下記に示す。

[0032] ¹H-NMR(400MHz、CDCl₃)

δ 8.59(1H, d, J=1.7Hz), 8.33(1H, d, J=8.1Hz), 8.31(2H, m), 8.25(1H, d, J=8.1, 1.7Hz), 7.99(2H, m), 7.83(2H, m), 7.72-7.60(6H, overlapped), 3.51(2H, m), 3.33-3.22(8H, overlapped), 2.64(2H, dd, J=7.0, 7.0Hz), 1.72-1.44(10H, overlapped), 1.35(2H, m)。

[0033] ¹³C-NMR(150MHz、CDCl₃)

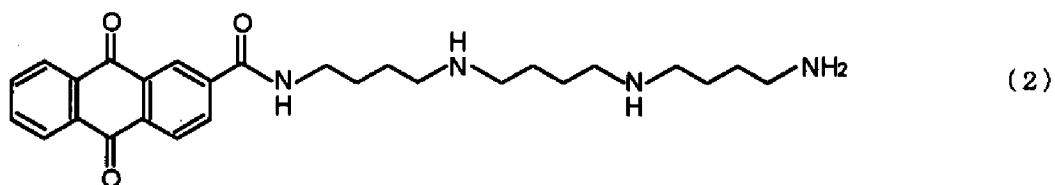
δ 182.6, 182.0, 165.9, 148.0, 139.8, 135.1, 134.5, 134.4, 133.62, 133.56, 133.5, 133.4, 133.3, 133.1, 131.8, 131.7, 130.72, 130.68, 127.9, 127.5, 125.3, 124.2, 47.6, 47.5, 47.4, 46.9, 45.4, 41.7, 39.7, 30.6, 26.6, 26.0, 25.6, 25.4, 25.1。

[0034] FAB-MS(NBA)

m/z 835(MH⁺)。

[0035] そして、上記で得たAQ444誘導体(48mg)の無水DMF溶液(1.0mL)に炭酸カルシウム(24mg)とチオフェノール(7μL)を加え、アルゴン気流下室温にて13時間攪拌した。反応液をそのままアミノシリカゲルカラム(メタノール/クロロホルム混液)に付して精製し、5%、10%、20%メタノール/クロロホルム溶出液を減圧下濃縮し、AQ444(19mg、収率70%)を得た。なお、この得られたAQ444の構造式(2)、UVスペクトル、¹H-NMRスペクトルのデータ、¹³C-NMRスペクトルのデータ、FAB-MSのデータを下記に示しておく。

[化12]



[0036] UV (MeOH)

λ_{\max} 326.0, 256.5, 210.0 nm.

[0037] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3)

δ 8.60 (1H, br-d, $J=1.5\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.37–8.30 (4H, overlapped), 7.83 (2H, m), 3.52 (1H, br-ddd, $J=5.9, 5.9, 5.9\text{Hz}$), 2.72 (2H, dd, $J=6.5, 6.5\text{Hz}$), 2.67 (1H, dd, $J=6.6, 6.6\text{Hz}$), 2.65–2.60 (3H, overlapped), 2.56–2.50 (4H, overlapped), 1.78 (2H, br-quin, $J=6.3\text{Hz}$), 1.67 (2H, br-quin, $J=6.3\text{Hz}$), 1.64–1.40 (8H, overlapped)。

[0038] $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3)

δ 182.6, 182.5, 165.7, 140.2, 134.9, 134.42, 134.35, 133.4133.3, 127.8, 127.4, 127.3, 125.1, 51.9, 49.8, 49.7, 49.6, 49.1, 42.1, 40.3, 36.3, 31.5, 27.9, 27.8, 27.7, 27.4。

[0039] FAB-MS (NBA+NaCl)

m/z 465 (MH^+)。

[0040] 製造例2:カルバゾールスペルミンの合成

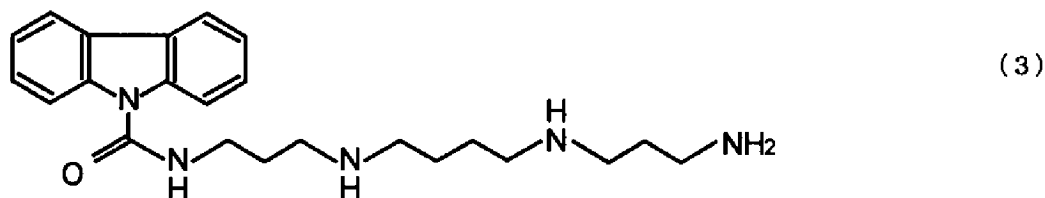
カルバゾール N-カルボニルクロリド (300mg) の無水塩化メチレン溶液 (10mL) に無水トリエチルアミン (546 μL)、パラニトロフェノール (272mg) を加え、室温にてアルゴン気流下3.5時間攪拌した。反応液を1規定水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルム、5%メタノール/クロロホルム混液で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮すると、カルバゾール N-パラニトロフェニルエステル (401mg、収率92%) の黄白色固体が得られた。なおこの得られた黄白色固体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのデータを下記に示す。

[0041] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ 8.39(2H, d-like, $J=10.1$ Hz), 8.32(2H, d-like, $J=7.5$ Hz), 8.03(2H, br-d, $J=7.5$ Hz), 7.57(2H, d-like, $J=10.1$ Hz), 7.52(2H, ddd, $J=7.5, 7.5, 1.2$ Hz), 7.45(2H, ddd, $J=7.5, 7.5, 1.2$ Hz)。

[0042] 次に、スペルミン(40mg)の無水クロロホルム溶液(6.5mL)にカルバゾール N-パラニトロフェニルエステル(30mg)の無水クロロホルム溶液(6.5mL)を加え、アルゴン気流下室温にて3.5時間攪拌した。反応液をそのままアミノシリカゲルカラム(メタノール/クロロホルム混液)に付して精製し、5%メタノール/クロロホルム溶出液を減圧下濃縮すると、カルバゾールスペルミン(25mg、収率70%)が得られた。なおこの得られたカルバゾールスペルミンの構造式(3)、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル、 $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルのデータ、FAB-MSのデータを下記に示す。

[化13]



[0043] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3)

δ 8.08(2H, d, $J=7.8$ Hz), 8.02(2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.45(2H, ddd, $J=7.8, 7.8, 0.9$ Hz), 7.31(2H, ddd, $J=7.8, 7.8, 0.9$ Hz), 3.69(2H, br-dd, $J=10.4, 5.8$ Hz), 2.83(2H, br-dd, $J=5.6, 5.6$ Hz), 2.69(2H, dd, $J=6.9, 6.9$ Hz), 2.52(4H, overlapped), 2.35(2H, br-dd, $J=6.7, 6.7$ Hz), 1.84(2H, br-quin, $J=6.0$ Hz), 1.54(2H, quin, $J=6.7$ Hz), 1.28-1.19(4H, m)。

[0044] $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3)

δ 152.8, 138.3, 126.6, 124.8, 121.8, 119.9, 113.8, 49.8, 49.7, 49.3, 47.7, 41.6, 40.5, 33.6, 28.1, 27.6, 27.5。

[0045] FAB-MS(NBA)

m/z 396(MH^+)。

[0046] 製造例3:ジベンゾアゼピンホモスペルミン(DBA444)の合成

5, 10-ビス(2-ニトロベンゼンスルホニル)-5, 10-ジアザ-1, 14-テトラデカンジアミン(115mg)の無水塩化メチレン溶液(6. 5mL)に市販の5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-カルボニルクロリド(24. 5mg)の無水塩化メチレン溶液(1. 5mL)を加え、アルゴン気流下室温にて2時間攪拌した。反応液をそのままアミノシリカゲルカラム(メタノール/クロロホルム混液)に付して精製し、1%メタノール/クロロホルム溶出液を減圧下濃縮すると、DBA444誘導体(60. 1mg、収率76%)が得られた。また、過剰に用いた原料のテトラアミン誘導体を回収した。なおこのDBA444誘導体の¹H-NMRスペクトルのデータ、¹³C-NMRスペクトルのデータ及びFAB-MSのデータを下記に示す。

[0047] ¹H-NMR(400MHz、CDCl₃)

δ 7. 98-7. 94(2H, m), 7. 70-7. 63(4H, overlapped), 7. 61-7. 57(2H, m), 7. 45-7. 40(4H, overlapped), 7. 40-7. 30(4H, overlapped), 6. 92(2H, s), 4. 35(1H, br-dd, J=5. 8, 5. 8Hz), 3. 26-3. 22(6H, overlapped), 3. 19(2H, dd, J=7. 6, 7. 6Hz), 3. 09(2H, br-ddd, J=6. 5, 6. 5, 6. 5Hz), 2. 65(2H, dd, J=7. 0, 7. 0Hz), 1. 58-1. 31(12H, overlapped)。

[0048] ¹³C-NMR(100MHz、CDCl₃)

δ 156. 3, 147. 96, 147. 94, 140. 0, 135. 2, 133. 4, 133. 3, 131. 70, 131. 65, 130. 60, 130. 55, 130. 4, 129. 6, 129. 4, 129. 1, 127. 6, 124. 1, 124. 0, 47. 3, 47. 0, 46. 8, 46. 7, 41. 6, 39. 7, 30. 5, 27. 3, 25. 6, 25. 3, 25. 0。

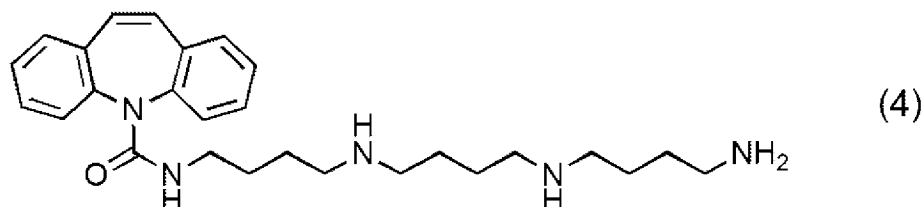
[0049] FAB-MS(NBA)

m/z 820(MH⁺)。

[0050] そして、上記で得たDBA444誘導体(183. 5mg)の無水DMF溶液(4. 5mL)に炭酸カルシウム(92. 9mg)とチオフェノール(55. 2μL)を加え、アルゴン気流下室温にて2. 5時間攪拌した。反応液をそのままアミノシリカゲルカラム(メタノール/クロロホルム混液)に付して精製し、5%メタノール/クロロホルム溶出液を減圧下濃縮し、DBA444(62. 4mg、収率62%)を得た。なお、この得られDBA444の構造式(4)

、UVスペクトル、 ^1H -NMRスペクトルのデータ、 ^{13}C -NMRスペクトルのデータ、FAB-MSのデータを下記に示しておく。

[化14]



[0051] UV (MeOH)

λ_{max} 285.5, 247.5 (sh), 213.5 nm。

[0052] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3)

δ 7.46–7.40 (4H, overlapped), 7.38–7.30 (4H, overlapped), 6.91 (2H, s), 4.46 (1H, br-dd, $J=5.7, 5.7\text{Hz}$), 3.13 (2H, br-ddd, $J=6.3, 6.3, 6.3\text{Hz}$), 2.70 (2H, dd, $J=6.7, 6.7\text{Hz}$), 2.63–2.59 (2H, overlapped), 2.57–2.53 (2H, overlapped), 1.56–1.46 (8H, overlapped), 1.43–1.37 (4H, overlapped)。

[0053] ^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3)

δ 156.3, 140.1, 135.3, 130.4, 129.6, 129.3, 129.2, 127.5, 49.74, 49.72, 49.6, 49.3, 42.0, 40.4, 31.5, 27.94, 27.85, 27.84, 27.4, 27.1。

[0054] FAB-MS (NBA)

m/z 450 (MH^+)。

[0055] 製造例4:ジヒドロジベンゾアゼピンホモスペルミン (DDBA444) の合成

5, 10-ビス(2-ニトロベンゼンスルホニル)-5, 10-ジアザ-1, 14-テトラデカリンジアミン (396.0mg) の無水塩化メチレン溶液 (22.0mL) に市販の10, 11-ジヒドロジベンゾ[b, f]アゼピン-5-カルボニルクロリド (84.9mg) の無水塩化メチレン溶液 (8.0mL) を加え、アルゴン気流下室温にて19時間攪拌した。反応液をそのままアミノシリカゲルカラム (メタノール/クロロホルム混液) に付して精製し、1%メタノール/クロロホルム溶出液を減圧下濃縮すると、DDBA444誘導体 (257.5mg、収

率95%)が得られた。また、過剰に用いた原料のテトラアミン誘導体を回収した。なおこのDDBA444誘導体の ^1H -NMRスペクトルのデータ、 ^{13}C -NMRスペクトルのデータ及びFAB-MSのデータを下記に示す。

[0056] ^1H -NMR(400MHz、 CDCl_3)

δ 7.98–7.95(2H, m), 7.70–7.64(4H, overlapped), 7.61–7.56(2H, m), 7.36–7.33(2H, m), 7.22–7.20(6H, overlapped), 4.60(1H, br-dd, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$), 3.26–3.15(10H, overlapped), 2.65(2H, dd, $J=6.8, 6.8\text{Hz}$), 1.58–1.33(16H, overlapped)。

[0057] ^{13}C -NMR(100MHz、 CDCl_3)

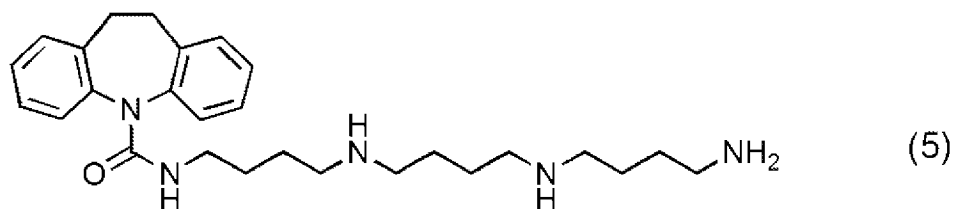
δ 156.4, 147.9, 140.5, 137.2, 133.4, 133.3, 131.69, 131.64, 130.6, 130.5, 130.3, 128.9, 127.8, 127.0, 124.1, 124.0, 47.3, 47.0, 46.8, 46.7, 41.5, 39.9, 30.7, 30.5, 27.4, 25.5, 25.4, 25.0。

[0058] FAB-MS(NBA)

m/z 822(MH^+)。

[0059] そして、上記で得たDDBA444誘導体(200.0mg)の無水DMF溶液(4.5mL)に炭酸セシウム(237.8mg)とチオフェノール(59.9 μL)を加え、アルゴン気流下室温にて3時間攪拌した。反応液をそのままアミノシリカゲルカラム(メタノール/クロロホルム混液)に付して精製し、その5%メタノール/クロロホルム溶出液を減圧下濃縮した。その残渣をアルミナカラム(エタノール/クロロホルム/濃アンモニア水=5/95/1混液)に付して精製し、その溶出液を減圧下濃縮し、DDBA444(68.8mg、収率63%)を得た。なお、この得られDDBA444の構造式(5)、UVスペクトル、 ^1H -NMRスペクトルのデータ、 ^{13}C -NMRスペクトルのデータ、FAB-MSのデータを下記に示しておく。

[化15]



[0060] UV (MeOH)

λ_{\max} 239.5 (sh), 203.0 nm。

[0061] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ 7.38–7.36 (2H, m), 7.23–7.20 (6H, overlapped), 4.69 (1H, br-dd, $J=5.4, 5.4\text{Hz}$), 3.22 (2H, br-ddd, $J=6.3, 6.3, 6.3\text{Hz}$), 2.70 (2H, dd, $J=6.5, 6.5\text{Hz}$), 2.63–2.54 (8H, overlapped), 1.63–1.56 (4H, overlapped), 1.53–1.43 (12H, overlapped)。

[0062] $^{13}\text{C-NMR}$ (150MHz, CDCl_3)

δ 156.5, 140.7, 137.3, 130.4, 129.1, 127.8, 127.1, 49.90, 49.87, 42.2, 40.7, 31.6, 30.9, 28.2, 28.0, 27.5, 27.3。

[0063] FAB-MS (NBA)

m/z 452 (MH^+)。

[0064] 実施例1: アフリカツメガエル卵母細胞に発現させたNMDA受容体に対するAQ444のチャンネルブロック作用及び電位依存性の検討

NMDA受容体のcDNAクローンを基にcRNAを作製し、アフリカツメガエル卵母細胞に注入した。NMDA受容体のサブタイプ1 (NR1) 及びサブタイプ2 (NR2A) のcRNAを1:5 (0.1ng NR1及び0.5ng NR2A) の比率で卵に注入し、数日間恒温槽にて培養することで卵の膜上にNMDA受容体を発現させた。発現の有無は2極電位固定法により確認した。3M塩化カリウム溶液で満たしたガラスキャピラリーを電極として用い、還流液に浸した卵に電極を刺すことで膜電位の変化を測定した。還流液は100mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1.8mM塩化バリウム、10mM HEPES、pH7.5の組成のものを使用した。10 μM グリシン及び10 μM グルタミン酸存在下におけるNMDA受容体を介する電流を基準 (control) とし、AQ444のチャンネルブロック作用を検討した。この結果を図1に示す。なお図1 (A) は、膜電位を-70mVに固定した条件で測定し、図に示すバーはグリシン及びグルタミン酸 (Gly + Glu) 並びにAQ444を添加したタイミングを表す。なお図1 (A) 中、横軸方向は時間を、縦軸方向は電流値を示す。

[0065] この結果、図1 (A) に示されるように、AQ444のNR1/NR2Aに対するチャンネルブ

ロック作用における50%阻害濃度(IC_{50})は $0.47 \mu M$ であった。この値は脳機能改善薬として市販されているメマンチン($IC_{50} = 0.95 \mu M$)に比べ約2倍強いチャンネルブロック作用を示していることが確認できた。

[0066] なお、図1(B)に示されるように、卵の膜電位を $-150mV$ から $+10mV$ まで連続的に変化させた際のAQ444のチャンネルブロック作用は電位依存性を示していることが確認できた。通常、細胞の膜電位は $-70mV$ 程度であることから、AQ444は静止膜電位の細胞に作用し、NMDA受容体のチャンネルブロック作用を示すことが確認できた。

[0067] 実施例2:NMDA受容体の各サブタイプに対するAQ444の反応性の検討

実施例1に示した方法により、卵に注入するcRNAをNR1/NR2A($0.1ng$ NR1及び $0.5ng$ NR2A)、NR1/NR2B($0.1ng$ NR1及び $0.5ng$ NR2B)、NR1/NR2C($4ng$ NR1及び $20ng$ NR2C)もしくはNR1/NR2D($4ng$ NR1及び $20ng$ NR2D)とし、各々の受容体に対するAQ444の反応性を検討した。AQ444は最終濃度が $0.1 \sim 30 \mu M$ となるように還流液に添加した。その結果を図2に示す。AQ444はNR1/NR2A、NR1/NR2B及びNR1/NR2Dにより選択的にチャンネルブロック作用を示した。また各受容体に対するチャンネルブロック作用の強さはNR1/NR2A=NR1/NR2B=NR1/NR2D \gg NR1/NR2Cの順であった。

[0068] 実施例3:NMDA受容体アミノ酸置換変異体に対するAQ444のチャンネルブロック作用の検討

部位特異的変異導入法により、NMDA受容体のアミノ酸残基を置換した変異体を作製し、実施例1の方法に従い、変異NMDA受容体を卵に発現させ、AQ444のチャンネルブロック作用について検討した。その結果を図3に示す。図3で示すとおり、NR1では616番目のアスパラギンをグルタミンに置換させた変異体(N616Q、以下略記で示す)及びN616Rで著しいチャンネルブロック作用の低下が見られた。また、NR2Bにおいては、N615Q及びN616Qで著しいチャンネルブロック作用の低下が見られた。これらの残基はいずれもNMDA受容体M2領域のチャンネル孔の大きさを決定すると考えられる部位に位置し、AQ444のチャンネルブロック作用に強く関与していることが示された。他に関連するNMDA受容体上のアミノ酸残基をモデルと共に図4

に示しておく。

[0069] 実施例4:アフリカツメガエル卵母細胞に発現させたNMDA受容体に対するカルバゾールスペルミンのチャンネルブロック作用

実施例1と同じ方法でAQ444をカルバゾールスペルミンに変え、チャンネルブロック作用を確認した。この結果、 IC_{50} は $0.15 \mu M$ であった。この値は、脳機能改善薬として市販されているメマンチン($IC_{50}=0.95 \mu M$)に比べ約6倍強いチャンネルブロック作用を示していることを確認した。

[0070] アゼピン環及び4, 5-ジヒドロアゼピン環を含むDBA444及びDDBA444は電位依存的にNMDA受容体活性を阻害した。両化合物の $-70mV$ における IC_{50} はそれぞれ 0.24 及び $0.072 \mu M$ で、メマンチンに比べ、それぞれ約4倍及び13倍の強いチャンネルブロック作用を示すことを確認した。また、DBA444及びDDBA444の細胞毒性の IC_{50} はメマンチンの $147 \mu M$ と同程度の $132 \mu M$ と $133 \mu M$ であった。従って、メマンチンに比べ少量で効果を発揮し、副作用が少ないことが予測された。

[0071] 以上により、新規なNMDA受容体チャンネルブロック作用を示す化合物、この化合物を含む薬剤を提供することができることを確認した。

産業上の利用可能性

[0072] 高齢化社会に伴い、脳血管障害、アルツハイマー病等の高次脳機能に障害を来す疾患に罹患する人口は年々増加傾向にある。本発明により得られた化合物及びこれを用いる薬剤は、脳機能保護薬として産業上の利用可能性がある。新規脳機能保護薬が開発されると、患者は勿論、介護者のQOL(Quality of Life)の向上につながることは間違いなく、高齢者医療に対する貢献度は計り知れない。

図面の簡単な説明

[0073] [図1]図1(A)は、アフリカツメガエルの卵母細胞に発現させたNMDA受容体を介する電流がAQ444の投与により抑制された結果を示す波形である。また、図1(B)は、AQ444のチャンネルブロック作用に対する電位依存性を示すグラフである。

[図2]図2は、NMDA受容体の各サブタイプに対するAQ444のチャンネルブロック作用を示すグラフである。

[図3]図3は、NMDA受容体の各種変異体に対するAQ444のチャンネルブロック作用

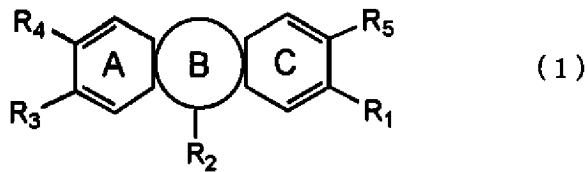
を示すグラフである。

[図4]図4は推定されるNMDA受容体のチャネル孔付近の構造モデル及びAQ444のチャネルブロック作用に関わるアミノ酸残基を示したものである。

請求の範囲

- [1] 下記式(1)で示されるNMDA受容体チャンネルブロック作用を示す化合物若しくはその塩又はそれらの水和物を含む、NMDA受容体の過剰興奮が原因である疾患の治療又は予防に用いる薬剤。

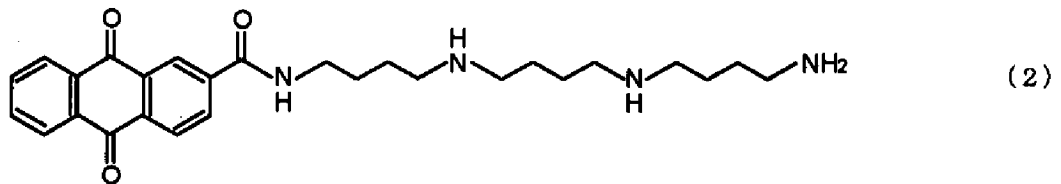
[化1]



(A環とC環に縮合するB環はキノン、ベンゼン、ピロール、ピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、アゼピン、4,5-ジヒドロアゼピン又は1,4-チアジンである。R₁～R₅はそれぞれホルミル、アシル基、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ基、アリール基又はカルボキサミド基であり、R₁又はR₂の少なくとも一方はカルボキサミド基のアミノ基を除きアミノ基を3個以上含むポリアミン構造を有するカルボキサミド基である。R₁～R₅は同じであってもよく異なってもよい。)

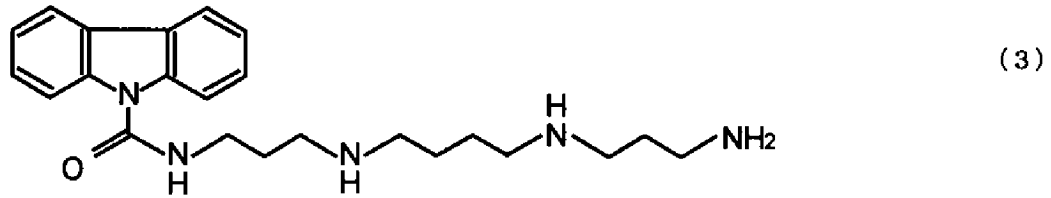
- [2] 下記式(2)で示されるNMDA受容体チャンネルブロック作用を示す化合物若しくはその塩又はそれらの水和物を含む、請求項1記載の薬剤。

[化2]



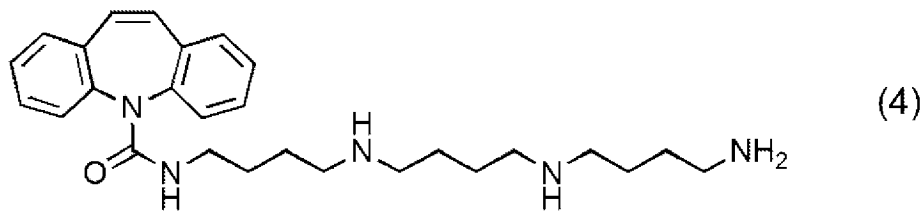
- [3] 下記式(3)で示されるNMDA受容体チャンネルブロック作用を示す化合物若しくはその塩又はそれらの水和物を含む、請求項1記載の薬剤。

[化3]



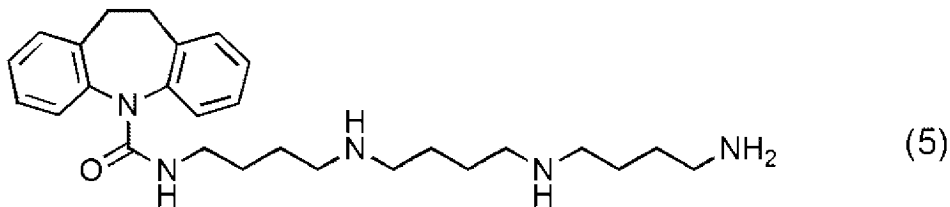
- [4] 下記(4)で示されるNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物もしくはその塩またはそれら水和物を含む、請求項1記載の薬剤。

[化4]



- [5] 下記(5)で示されるNMDA受容体チャネルブロック作用を示す化合物もしくはその塩またはそれら水和物を含む、請求項1記載の薬剤。

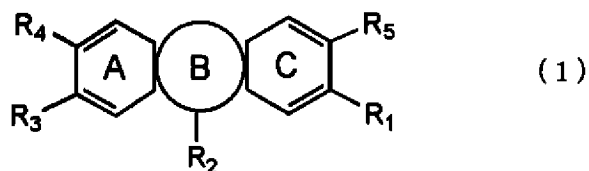
[化5]



- [6] 前記NMDA受容体の過剰興奮が原因である疾患は、脳血管障害、脳梗塞、脳内出血、アルツハイマー病、中枢神経変性疾患、外傷性脳損傷、外傷性脊髄損傷若しくは脱髄疾患、又はこれらに付随する後遺症である請求項1乃至5のいずれか一項に記載の薬剤。

- [7] 下記式(1)で示される化合物。

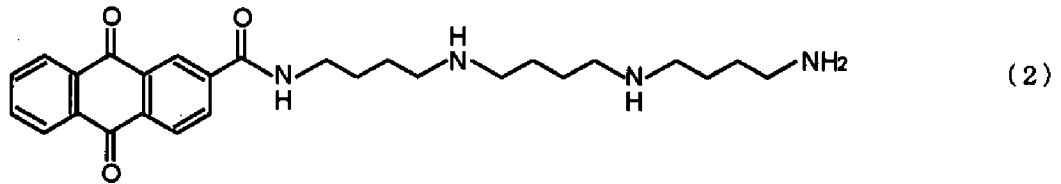
[化6]



(A環とC環に縮合するB環はキノン、ベンゼン、ピロール、ピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、アゼピン、4,5-ジヒドロアゼピン又は1,4-チアジンである。R₁~R₅はそれぞれホルミル、アシル基、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ基、アリール基又はカルボキサミド基であり、R₁又はR₂の少なくとも一方はカルボキサミド基のアミノ基を除きアミノ基を3個以上含むポリアミン構造を有するカルボキサミド基である。R₁~R₅は同じであってもよく異なってもよい。)

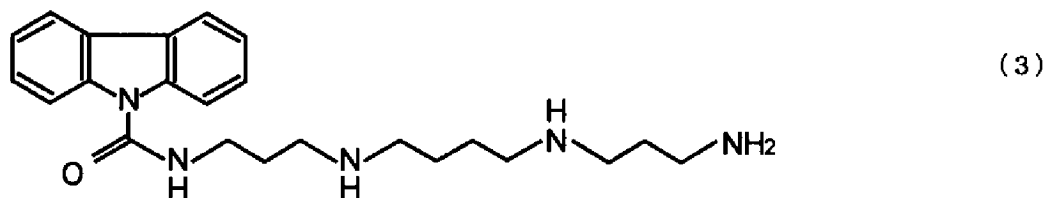
[8] 下記式(2)で示される請求項7記載の化合物。

[化7]



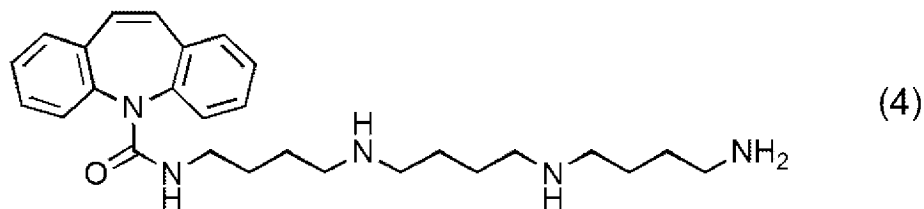
[9] 下記式(3)で示される請求項7記載の化合物。

[化8]



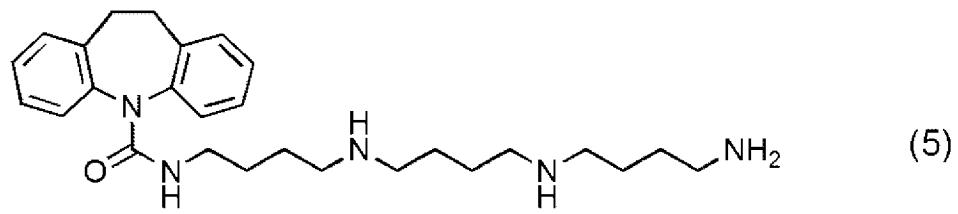
[10] 下記式(4)で示される請求項7記載の化合物。

[化9]

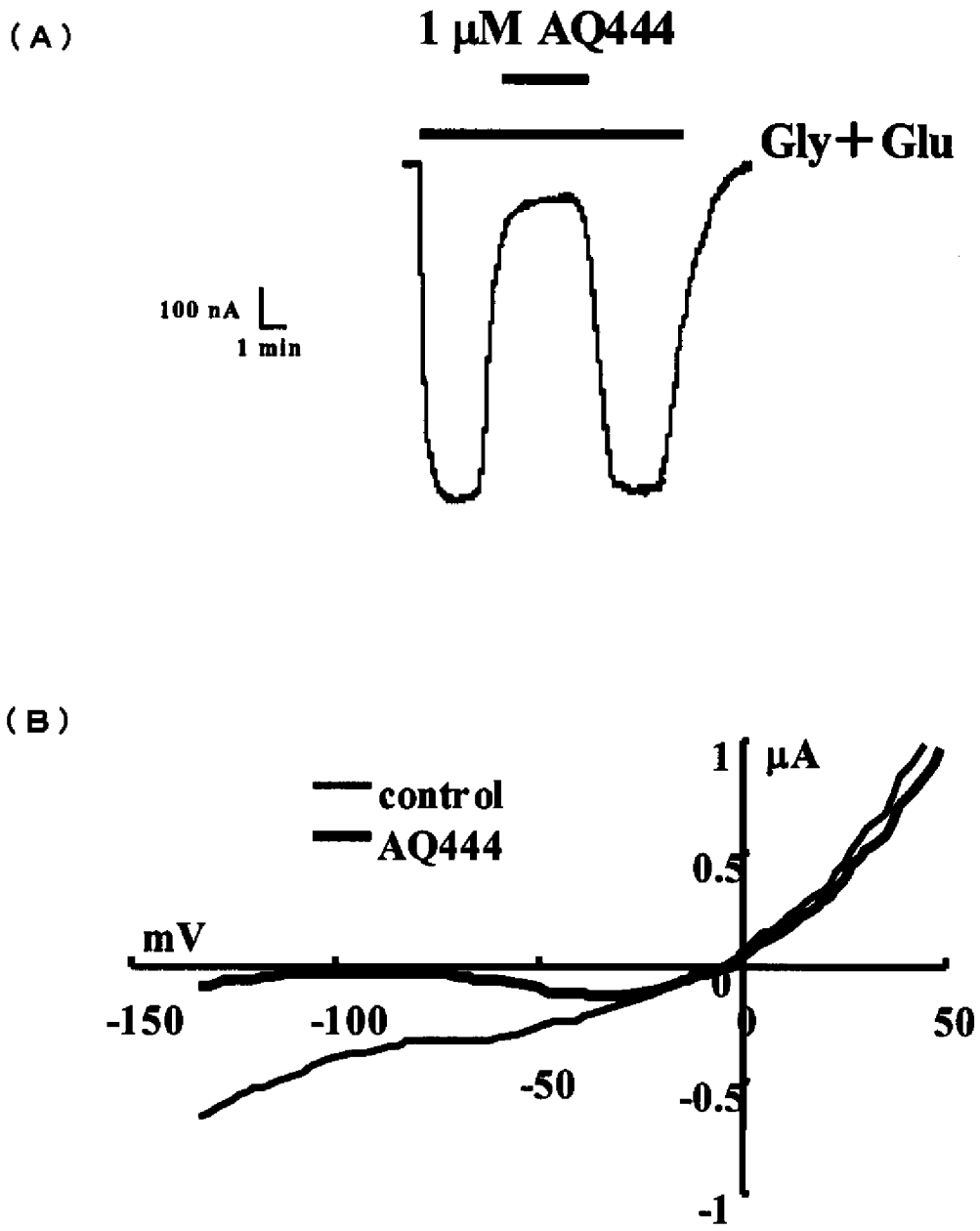


[11] 下記式(5)で示される請求項7記載の化合物。

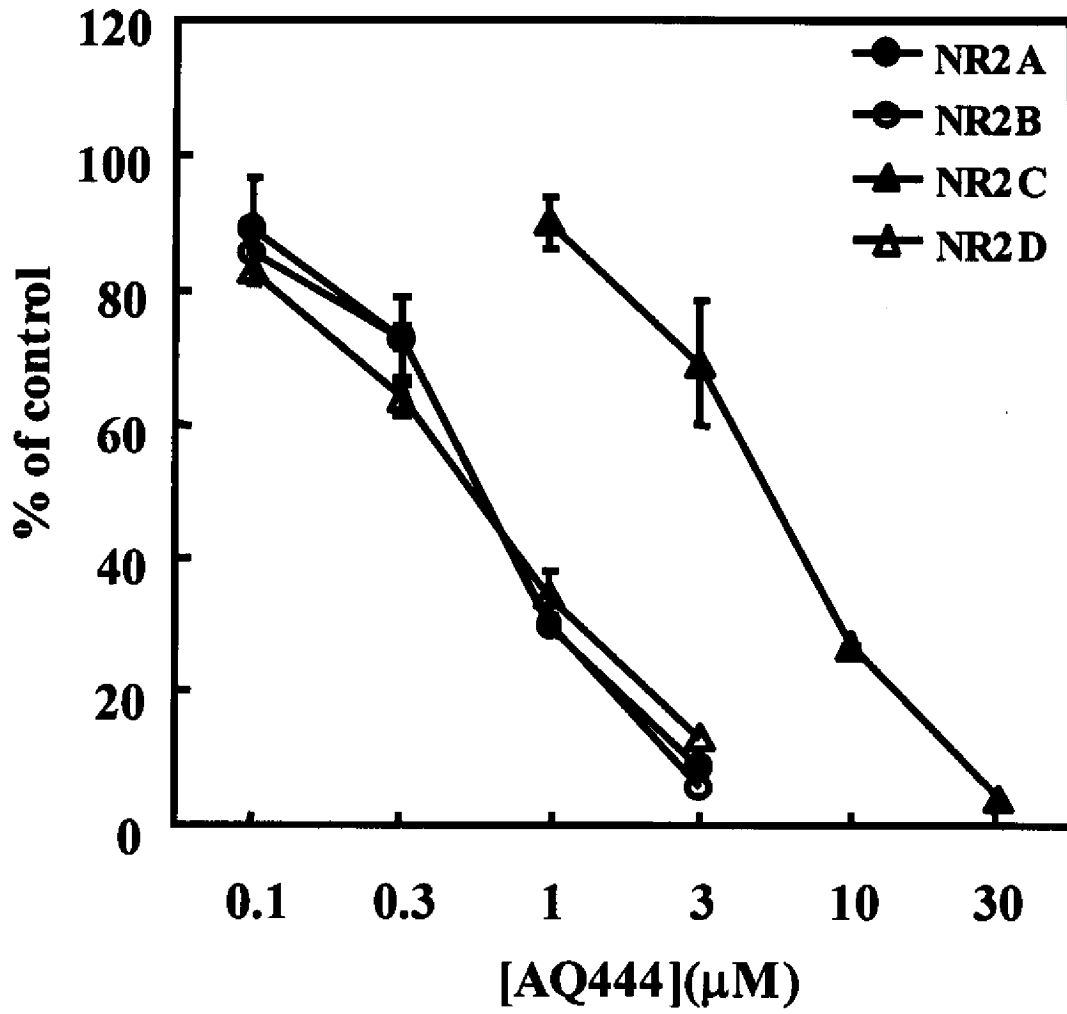
[化10]



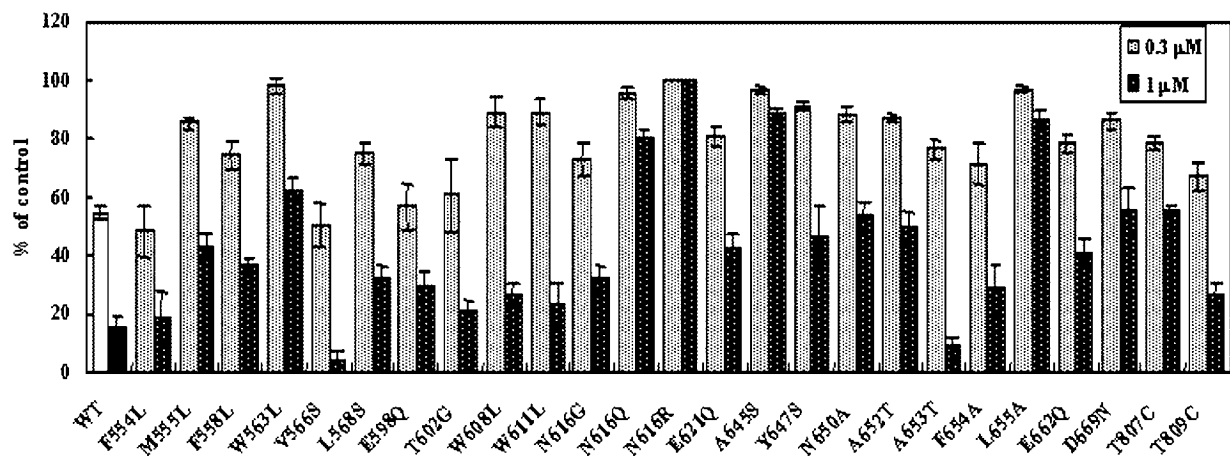
[図1]



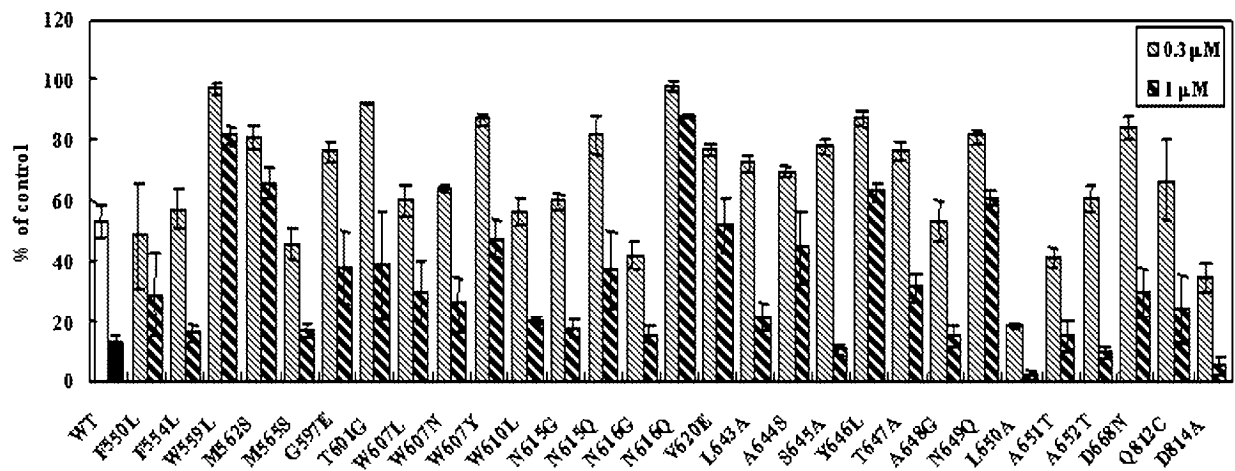
[図2]



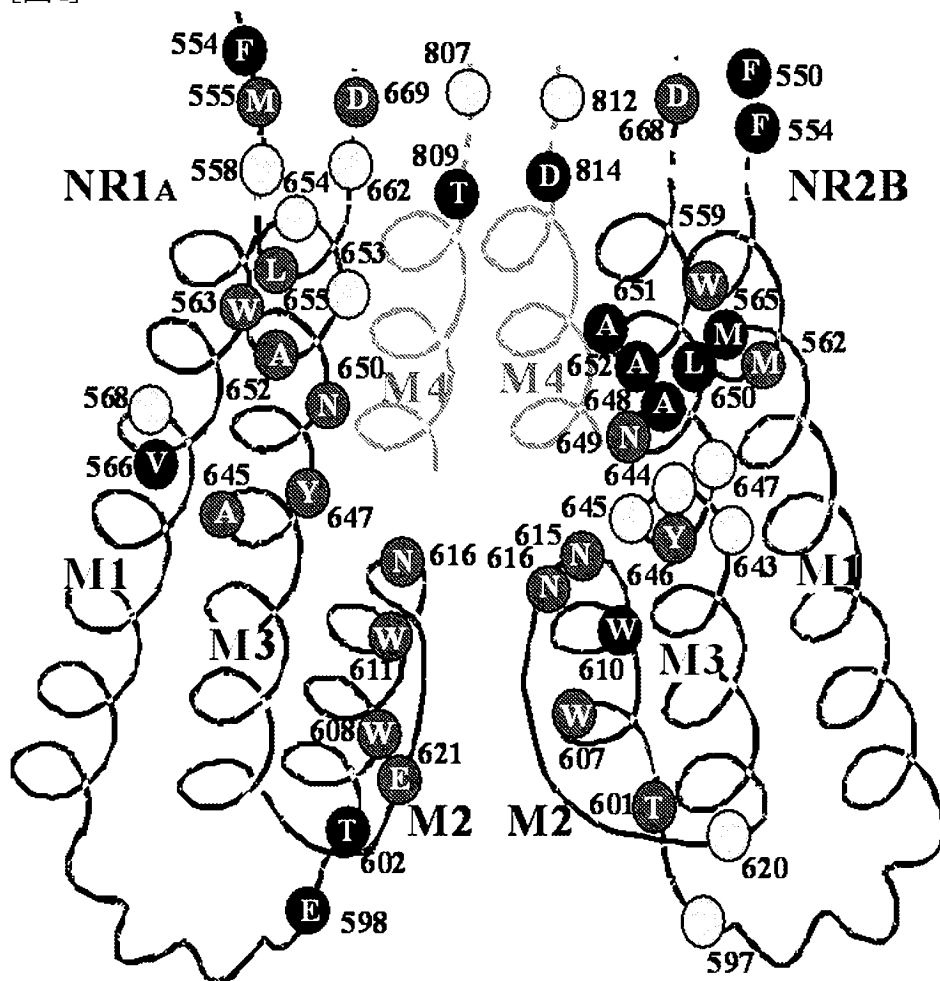
[図3]



NR2B 変異体



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/059108

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/166(2006.01)i, A61K31/403(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>														
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/166, A61K31/403, A61K31/55, A61P9/00, A61P9/10, A61P17/02, A61P25/00, A61P25/28, A61P43/00, C07C235/84, C07D209/86, C07D223/26</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPlus/MEDLINE/REGISTRY (STN)</p>														
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">Category*</th> <th style="width:70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width:20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X Y A</td> <td>Carrington, S. et al., Inhibition of growth of B16 murine melanoma cells by novel spermine analogues, Pharmaceutical Sciences, 1996, Vol.2, No.1, p.25-27, Fig. 2</td> <td align="center">7 1,6-7 2-5,8-11</td> </tr> <tr> <td>X Y A</td> <td>Kashiwagi, K. et al., Anthraquinone polyamines: novel channel blockers to study N-methyl-D-aspartate receptors, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, Vol.309, No.3, p.884-893, abstract, Fig. 1, page 884, right column, lines 3 to 12, page 890, right column, Discussion, lines 1 to 3</td> <td align="center">1-2,6-8 1,6-7 3-5,9-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Igarashi, K. et al., Benzyl-polyamines: novel, potent N-methyl-D-aspartate receptor antagonists, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, Vol.283, No.2, p.533-540</td> <td align="center">1-11</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X Y A	Carrington, S. et al., Inhibition of growth of B16 murine melanoma cells by novel spermine analogues, Pharmaceutical Sciences, 1996, Vol.2, No.1, p.25-27, Fig. 2	7 1,6-7 2-5,8-11	X Y A	Kashiwagi, K. et al., Anthraquinone polyamines: novel channel blockers to study N-methyl-D-aspartate receptors, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, Vol.309, No.3, p.884-893, abstract, Fig. 1, page 884, right column, lines 3 to 12, page 890, right column, Discussion, lines 1 to 3	1-2,6-8 1,6-7 3-5,9-11	A	Igarashi, K. et al., Benzyl-polyamines: novel, potent N-methyl-D-aspartate receptor antagonists, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, Vol.283, No.2, p.533-540	1-11
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X Y A	Carrington, S. et al., Inhibition of growth of B16 murine melanoma cells by novel spermine analogues, Pharmaceutical Sciences, 1996, Vol.2, No.1, p.25-27, Fig. 2	7 1,6-7 2-5,8-11												
X Y A	Kashiwagi, K. et al., Anthraquinone polyamines: novel channel blockers to study N-methyl-D-aspartate receptors, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, Vol.309, No.3, p.884-893, abstract, Fig. 1, page 884, right column, lines 3 to 12, page 890, right column, Discussion, lines 1 to 3	1-2,6-8 1,6-7 3-5,9-11												
A	Igarashi, K. et al., Benzyl-polyamines: novel, potent N-methyl-D-aspartate receptor antagonists, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, Vol.283, No.2, p.533-540	1-11												
<p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>														
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table style="width:100%;"> <tr> <td style="width:50%;"> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width:50%;"> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>										
<p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>													
<p>Date of the actual completion of the international search 29 June, 2007 (29.06.07)</p>		<p>Date of mailing of the international search report 10 July, 2007 (10.07.07)</p>												
<p>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>												
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/059108

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07C235/84(2006.01)i, C07D209/86(2006.01)i, C07D223/26(2006.01)i

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K31/166(2006.01)i, A61K31/403(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i,
 A61P9/10(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
 A61P43/00(2006.01)i, C07C235/84(2006.01)i, C07D209/86(2006.01)i, C07D223/26(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K31/166, A61K31/403, A61K31/55, A61P9/00, A61P9/10, A61P17/02, A61P25/00, A61P25/28, A61P43/00,
 C07C235/84, C07D209/86, C07D223/26

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2007年
 日本国実用新案登録公報 1996-2007年
 日本国登録実用新案公報 1994-2007年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAPlus/MEDLINE/REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	Carrington, S. et al., Inhibition of growth of B16 murine melanoma cells by novel spermine analogues, Pharmaceutical Sciences, 1996, Vol.2, No.1, p.25-27 図 2	7 1, 6-7 2-5, 8-11

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

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

国際調査を完了した日 29.06.2007	国際調査報告の発送日 10.07.2007
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 天野 貴子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P	3956
---	--	-----	------

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	Kashiwagi, K. et al., Anthraquinone polyamines: novel channel blockers to study N-methyl-D-aspartate receptors, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, Vol.309, No.3, p.884-893 ABSTRACT 欄、図 1、第 8 8 4 頁右欄第 3 ~ 1 2 行、第 8 9 0 頁右欄 Discussion 欄第 1 ~ 3 行	1-2, 6-8 1, 6-7 3-5, 9-11
A	Igarashi, K. et al., Benzyl-polyamines: novel, potent N-methyl-D-aspartate receptor antagonists, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, Vol.283, No.2, p.533-540	1-11