

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年2月21日 (21.02.2008)

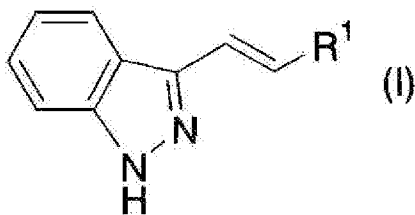
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/020606 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 231/56 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *C07D 401/06* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *C07D 403/10* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/065932
- (22) 国際出願日: 2007年8月16日 (16.08.2007)
- (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2006-221797 2006年8月16日 (16.08.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和▲醜
▼酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁
目6番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 塩津 行正 (SH-
IOTSU, Yukimasa). 梅原 浩司 (UMEHARA, Hiroshi).
- (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, DO, 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, ME,
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.
- (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).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: ANTIANGIOGENIC AGENT

(54) 発明の名称: 血管新生阻害剤



(57) Abstract: An antiangiogenic agent comprising an indazole derivative represented by the formula (I) [wherein R¹ represents a substituted or unsubstituted aryl group or a substituted or unsubstituted heterocyclic group] or a pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient; an inhibitor of a kinase involved in angiogenesis, comprising an indazole derivative represented by the formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient; a therapeutic agent for a disease associated with angiogenesis, comprising an indazole derivative represented by the formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient. (I)

(57) 要約: 式 (I) (式中、R¹は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤、式 (I) で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生に關与するキナーゼの阻害剤、式 (I) で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生が關与する疾患の治療剤等を提供する。



WO 2008/020606 A1

明 細 書

血管新生阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、インダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤等に関する。

背景技術

[0002] 血管新生 (Angiogenesis) は発生期に盛んであるが、成体においては組織の再生にも関与しており[ネイチャー・レビュー・キャンサー (Nature Review Cancer)、2巻、727頁(2002年)]、病的状態では固形腫瘍の増殖または転移形成、糖尿病性網膜症及び慢性関節リウマチの病態形成または促進に血管新生が深く関与している。腫瘍の発生及び増殖の過程においても血管新生は非常に重要な働きをしており、腫瘍自身が血管新生を促進する因子を放出して、血管内皮細胞、繊維芽細胞、ストローマ細胞、リンパ管を腫瘍周辺に引き込むことにより、腫瘍環境を構築している[セル(Cell)、100巻、57頁(2000年)]。腫瘍が血管新生を促進させる因子としては、血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF)、繊維芽細胞増殖因子 (Fibroblast growth factor, FGF)、血小板由来増殖因子 (Platelet derived growth factor, PDGF)、アンジオポエチン (Angiopoietin, ANG)、エフリン (Ephrin, EPH) 等が知られている。これらの因子はその受容体に結合することにより、血管内皮細胞、繊維芽細胞、ストローマ細胞等の増殖を促進する[ネイチャー・レビュー・キャンサー (Nature Review Cancer)、3巻、401頁(2003年)]。

[0003] 受容体型のタンパク質チロシンキナーゼである血管内皮増殖因子受容体 (Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) は、そのリガンドであるVEGFの結合によって、二量体化により活性化され、細胞内基質であるさまざまなタンパク質をリン酸化させる酵素である。VEGFRにはVEGFR1～VEGFR3の3つのサブタイプが知られている。これらのVEGFRは血管内皮細胞の細胞増殖や分化に重要な役割を果たしている。VEGFR1は別名fms-likeチロシンキナーゼ1 (FLT1)、VEGFR2は別名kinase insert domain-containing receptor (KDR) としても知られており、それぞれ血管内皮細胞

の増殖と浸潤に重要な役割を果たすのに対し、VEGFR3は別名fms-likeチロシンキナーゼ4 (FLT4)として知られており、リンパ管の増殖・リンパ節転移や白血病の薬剤耐性に重要な働きを示す[ネイチャー・メディスン(Nature Medicine)、7巻、199頁(2001年);ブラッド(Blood)、99巻、2179頁(2002年)]。FLT1やKDRを阻害する薬剤であるスニチニブ(Sunitinib)が腎臓癌で著効を示し新規抗がん剤として承認されており、VEGFR阻害剤は癌の治療剤として有用であると考えられる。

[0004] 受容体型のタンパク質チロシンキナーゼである繊維芽細胞増殖因子受容体(Fibroblast growth factor receptor, FGFR)は、そのリガンドであるFGFの結合によって、二量体化により活性化され、細胞内基質であるさまざまなタンパク質をリン酸化させる酵素である。FGFRにはFGFR1~FGFR4の4つのサブタイプが知られている。これらのFGFRは繊維芽細胞の細胞増殖や分化に重要な役割を果たしている[エキスパート・オピニオン・オン・セラピューテック・ターゲッツ(Expert Opinion on Therapeutic Targets)、6巻、469頁(2002年)]。また、腫瘍環境においては繊維芽細胞が腫瘍を取り巻き、腫瘍増殖に重要な働きをしていると考えられている[セル(Cell)、100巻、57頁(2000年)]。一方、多発性骨髄腫の約25%で染色体転座によりFGFR3遺伝子の過剰発現が生じていることが患者検体での検討の結果明らかになっている[ブラッド(Blood)、92巻、3025頁(1998年)]。また、多発性骨髄腫患者の骨髄でFGFの発現が高くなっており、FGFR3を発現した多発性骨髄腫細胞ではFGFRシグナルの活性化が起こっていると考えられる[ブラッド(Blood)、101巻、2775頁(2003年)]。更に多発性骨髄腫の細胞株や患者検体においてFGFR3の活性型変異が知られており、このような恒常的な活性化は細胞増殖シグナルを伝達することにより、細胞の無限増殖を引き起こし、多発性骨髄腫の重要な原因になっていると考えられる[ブラッド(Blood)、97巻、729頁(2001年)]。また、FGFまたはFGFRの過剰発現や活性型変異が多発性骨髄腫以外の多くの癌(例えば、下垂体腫瘍、骨髄増殖性疾患、腎癌、膀胱癌、大腸癌、頭頸部癌、皮膚癌、胃癌、非ホジキンリンパ腫、脳腫瘍、乳癌、卵巣癌等)で報告されている[エキスパート・オピニオン・オン・セラピューテック・ターゲッツ(Expert Opinion on Therapeutic Targets)、6巻、469頁(2002年);ネイチャー(Nature)、411巻、355頁(2001年)]。従って、FGFR阻害剤は、様々な癌の治療剤として有用であると考えられる

。

[0005] また、血小板由来増殖因子受容体(Platelet derived growth factor receptor, PDGFR)はそのリガンドであるPDGFの結合によって、また、Tie2はそのリガンドであるANGの結合によって細胞内シグナル経路を介して、血管新生を促進させると考えられる[ネイチャー・レビュー・キャンサー(Nature Review Cancer)、3巻、401頁(2003年)]。PDGFRにはPDGFR α とPDGFR β の2つのサブタイプが知られており、その活性化によりペリサイトあるいは血管平滑筋細胞が血管内皮細胞を裏打ちする。[ネイチャー・メディスン(Nature Medicine)、7巻、199頁(2001年);ブラッド(Blood)、99巻、2179頁(2002年)]。また、PDGFRの変異が癌化に関与する報告もされている[ネイチャー・レビュー・キャンサー(Nature Review Cancer)、4巻、718頁(2004年)]。先述のスニチニブはPDGFR阻害活性を有しており、PDGFR阻害剤は癌の治療剤として有用であると考えられる。

[0006] その他、エフリン受容体(Ephrin receptor)はA1~A10、B1~B6の16種類のサブタイプがあり、そのリガンドであるEPHの結合によって、細胞内の様々なタンパク質をリン酸化させて、血管新生、神経塑性、血液凝固、形態形成に関わることが報告されている[ネイチャー・レビュー・モレキュラー・セル・バイオロジー(Nature Review Molecular Cell Biology)、6巻、462頁(2005年)]。

[0007] なおインダゾール誘導体としては、種々の化合物が知られている(例えば特許文献1~12及び非特許文献1参照)。

特許文献1:特開平2-32059号公報

特許文献2:国際公開第01/53268号パンフレット

特許文献3:国際公開第02/10137号パンフレット

特許文献4:国際公開第01/02369号パンフレット

特許文献5:国際公開第02/083648号パンフレット

特許文献6:国際公開第03/101968号パンフレット

特許文献7:国際公開第2004/094388号パンフレット

特許文献8:国際公開第2004/050088号パンフレット

特許文献9:国際公開第2005/0137171号パンフレット

特許文献10:国際公開第2005/012257号パンフレット

特許文献11:国際公開第2005/012258号パンフレット

特許文献12:国際公開第2005/094823号パンフレット

非特許文献1:キミヤ・ゲテロティクリシエスキー・ソエディネニー (Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii)、1978年、第7巻、p.957-959

発明の開示

発明が解決しようとする課題

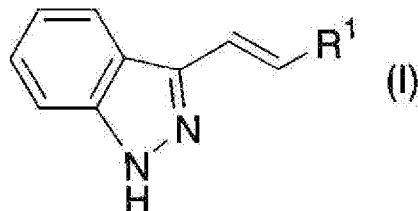
[0008] 本発明の目的は、インダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤等を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、以下の(1)～(54)に関する。

(1)式(I)

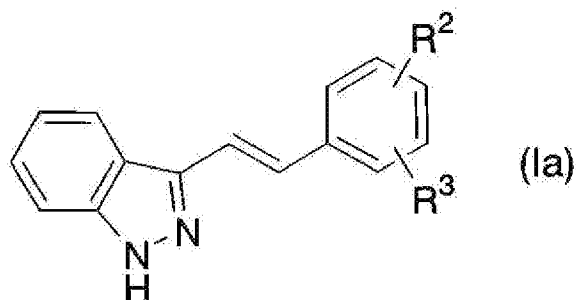
[0010] [化1]



(式中、R¹は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤。

(2)式(Ia)

[0011] [化2]



[0012] [式中、 R^2 は $\text{CONR}^{4a}R^{4b}$ (式中、 R^{4a} 及び R^{4b} は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^{4a} 及び R^{4b} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)または $\text{NR}^{5a}R^{5b}$ (式中、 R^{5a} は置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表し、 R^{5b} は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)を表し、

R^3 は水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、 $\text{CONR}^{6a}R^{6b}$ (式中、 R^{6a} 及び R^{6b} は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^{6a} 及び R^{6b} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)または $\text{NR}^{7a}R^{7b}$ (式中、 R^{7a} 及び R^{7b} は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のヘテロアロイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す)を表す]で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤。

[0013] (3) R^2 が $\text{CONR}^{4a}R^{4b}$ (式中、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ前記と同義である)であり、 R^3 が水素原子である前記(2)記載の血管新生阻害剤。

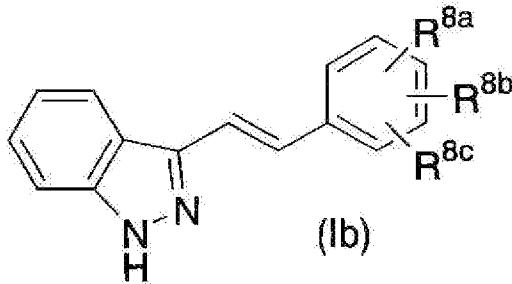
(4) R^2 が $\text{CONR}^{4c}R^{4d}$ (式中、 R^{4c} 及び R^{4d} は隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)であり、 R^3 が水素原子である前記(2)記載の血管新生阻害剤。

(5) R^2 が $\text{NR}^{5a}R^{5b}$ (式中、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それぞれ前記と同義である)であり、 R^3 が置換もしくは非置換の低級アルコキシである前記(2)記載の血管新生阻害剤。

(6) R^2 が $\text{NR}^{5a}R^{5b}$ (式中、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それぞれ前記と同義である)であり、 R^3 が水素原子である前記(2)記載の血管新生阻害剤。

(7)式(Ib)

[0014] [化3]



[0015] [式中、 R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、 $NR^{9a}R^{9b}$ (式中、 R^{9a} 及び R^{9b} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のヘテロアロイルを表すか、または R^{9a} 及び R^{9b} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)または OR^{10} (式中、 R^{10} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表す]で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤。

[0016] (8) R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが $NR^{9a}R^{9b}$ (式中、 R^{9a} 及び R^{9b} はそれぞれ前記と同義である)である前記(7)記載の血管新生阻害剤。

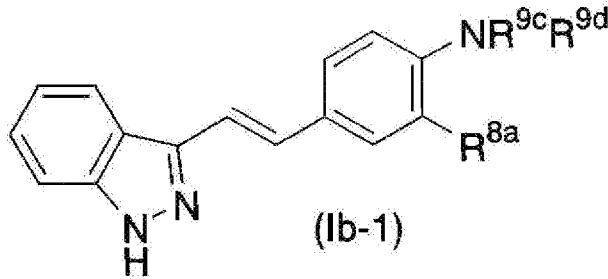
(9) R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが $NR^{9c}R^{9d}$ (式中、 R^{9c} 及び R^{9d} は同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルカノイルを表すか、または R^{9c} 及び R^{9d} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)である前記(7)記載の血管新生阻害剤。

(10) R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが OR^{10} (式中、 R^{10} は前記と同義である)である前記(7)記載の血管新生阻害剤。

(11) R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが OR^{10a} (式中、 R^{10a} は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)である前記(7)記載の血管新生阻害剤。

(12) 式(Ib-1)

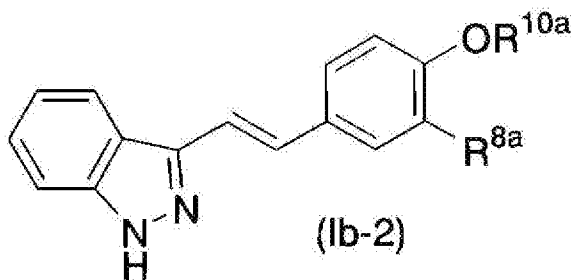
[0017] [化4]



(式中、 R^{8a} 、 R^{9c} 及び R^{9d} はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤。

(13) 式(Ib-2)

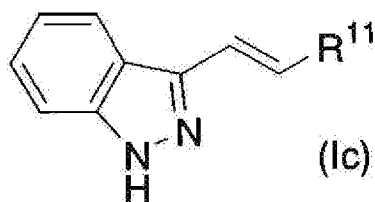
[0018] [化5]



(式中、 R^{8a} 及び R^{10a} はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤。

(14) 式(Ic)

[0019] [化6]



[0020] {式中、 R^{11} は置換もしくは非置換の複素環基[該置換複素環基における置換基は、同一または異なって置換数1~3の、オキソ、ホルミル、カルボキシ、低級アルコキシカ

ルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、 $\text{CONR}^{12a}\text{R}^{12b}$ (式中、 R^{12a} 及び R^{12b} は、同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)、 $\text{NR}^{13a}\text{R}^{13b}$ (式中、 R^{13a} 及び R^{13b} は、同一または異なって水素原子、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または $-\text{O}(\text{CR}^{14a}\text{R}^{14b})_n\text{O}-$ (式中、 R^{14a} 及び R^{14b} は、同一または異なって水素原子または低級アルキルを表し、 n は2または3を表し、末端の2つの酸素原子は置換複素環基における複素環基上の同一炭素原子に結合する) である] を表す} で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤。

- [0021] (15) 置換複素環基における置換基がアミノ、オキソ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニルアミノ、アロイルアミノまたは低級アルコキシカルボニル置換低級アルキルである前記(14)記載の血管新生阻害剤。
- (16) R^{11} が3-ピリジルである前記(14)記載の血管新生阻害剤。
- (17) 前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生に関与するキナーゼの阻害剤。
- (18) 血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体 (Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) である前記(17)記載の阻害剤。
- (19) 血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体1 [Vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1); fms-likeチロシンキナーゼ1 (FLT1)] である前記(17)記載の阻害剤。
- [0022] (20) 血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体2 [Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2); kinase insert domain-containing receptor (KDR)] である前記(17)記載の阻害剤。
- (21) 血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体3 [Vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR3); fms-likeチロシンキナーゼ4 (FLT4)] である前記(17)記載の阻害剤。
- (22) 血管新生に関与するキナーゼが繊維芽細胞増殖因子受容体 (Fibroblast growth

h factor receptor, FGFR)である前記(17)記載の阻害剤。

(23)血管新生に関与するキナーゼが血小板由来増殖因子受容体(Platelet derived growth factor receptor, PDGFR)である前記(17)記載の阻害剤。

(24)血管新生に関与するキナーゼがエフリン(Ephrin)受容体である前記(17)記載の阻害剤。

[0023] (25)前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生に関与する疾患の治療剤。

(26)前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するリウマチ治療剤。

(27)前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗癌剤。

(28)前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する腎癌、大腸癌、乳癌、脳腫瘍、頭頸部癌、前立腺癌及び卵巣癌から選ばれる癌の治療剤。

[0024] (29)前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む血管新生阻害方法。

(30)前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む血管新生に関与するキナーゼの阻害方法。

(31)血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体である前記(30)記載の阻害方法。

(32)血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体1である前記(30)記載の阻害方法。

(33)血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体2である前記(30)記載の阻害方法。

(34)血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体3である前記(30)記載の阻害方法。

(35)血管新生に関与するキナーゼが繊維芽細胞増殖因子受容体である前記(30)

記載の阻害方法。

- [0025] (36)血管新生に関与するキナーゼが血小板由来増殖因子受容体である前記(30)記載の阻害方法。
- (37)血管新生に関与するキナーゼがエフリン受容体である前記(30)記載の阻害方法。
- (38)前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む血管新生に関与する疾患の治療方法。
- (39)前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含むリウマチの治療方法。
- (40)前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む癌の治療方法。
- (41)前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む腎癌、大腸癌、乳癌、脳腫瘍、頭頸部癌、前立腺癌及び卵巣癌から選ばれる癌の治療方法。
- [0026] (42)血管新生阻害剤の製造のための、前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。
- (43)血管新生に関与するキナーゼの阻害剤の製造のための、前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。
- (44)血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体である前記(43)記載の使用。
- (45)血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体1である前記(43)記載の使用。
- (46)血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体2である前記(43)記載の使用。
- (47)血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体3である前記(43)記載の使用。
- (48)血管新生に関与するキナーゼが繊維芽細胞増殖因子受容体である前記(43)

記載の使用。

(49) 血管新生に関与するキナーゼが血小板由来増殖因子受容体である前記(43)記載の使用。

(50) 血管新生に関与するキナーゼがエフリン受容体である前記(43)記載の使用。

[0027] (51) 血管新生に関与する疾患の治療剤の製造のための、前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(52) リウマチ治療剤の製造のための、前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(53) 抗癌剤の製造のための、前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

(54) 腎癌、大腸癌、乳癌、脳腫瘍、頭頸部癌、前立腺癌及び卵巣癌から選ばれる癌の治療剤の製造のための、前記(1)～(16)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

発明の効果

[0028] 本発明により、インダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤等が提供される。

図面の簡単な説明

[0029] [図1]図1は、腫瘍におけるCD31陽性部分の強度を表す図である。試験は各群2匹のマウスを用い、各マウスから2箇所顕微鏡画像を取得した。各グラフは、各マウスの2箇所CD陽性部分の平均を表す。縦軸はImageJ softwareによって数値化された、CD31陽性部分の総和を表す。

発明を実施するための最良の形態

[0030] 以下、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)及び(Ic)で表される化合物をそれぞれ化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)及び(Ic)という。他の式番号の化合物についても同様である。

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)及び(Ic)の各基の定義において、

(i) ハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が挙げられる。

(ii) 低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカ

ルボニルアミノ、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル及び低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分としては、例えば炭素原子数1から10の直鎖状、分枝鎖状、環状またはこれらの組み合わせからなるアルキルが挙げられ、より具体的には

、

(ii-a) 直鎖または分枝鎖状の低級アルキルとしては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられ、

(ii-b) 環状の低級アルキルとしては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、ノルアダマンチル、アダマンチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[3.3.0]オクチル、ビスシクロ[3.3.1]ノニル等が挙げられる。

[0031] (ii-c) 直鎖または分枝鎖状と環状との組み合わせからなる低級アルキルとしては、例えばシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロオクチルエチル等が挙げられる。

(iii) 低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル及びアラルキルのアルキレン部分は前記直鎖または分枝鎖状の低級アルキル(ii-a)から水素原子を1つ除いたものと同義である。

(iv) 低級アルケニルとしては、例えば炭素原子数2から10の直鎖または分枝鎖状のアルケニルが挙げられ、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-デセニル、9-デセニル等が挙げられる。

(v) 低級アルキニルとしては、例えば炭素原子数2から10の直鎖または分枝鎖状のアルキニルが挙げられ、より具体的にはエチニル、2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、5-ヘキシニル、9-デシニル等が挙げられる。

(vi) アリール、アラルキル、アロイル、アロイルアミノ及びアリールスルホニルにおけるアリール部分としては、例えば単環性または2つ以上の環が縮合した縮環性のアリール、より具体的には、環構成炭素原子数が6から14のアリール、例えばフェニル、ナフ

チル、インデニル、アントラニル等が挙げられる。

(vii) 低級アルカノイルとしては、例えば炭素原子数1から8の直鎖、分枝鎖状、環状またはこれらの組み合わせからなるアルカノイル、より具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロプロピルメチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、1-メチルシクロプロピルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル等が挙げられる。

(viii) 複素環基としては、例えば芳香族複素環基、脂環式複素環基等が挙げられる。

[0032] (viii-a) 芳香族複素環基としては、例えば単環性または2つ以上の環が縮合した縮環性の芳香族複素環基等が挙げられ、芳香族複素環基に含まれるヘテロ原子の種類及び数は特に限定されないが、例えば窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1つまたは2つ以上含んでいてもよく、より具体的には、環構成原子数5から14の芳香族複素環基、例えばフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プリニル、クマリニル等が挙げられる。

[0033] (viii-b) 脂環式複素環基としては、例えば単環性または2つ以上の環が縮合した縮環性の脂環式複素環基等が挙げられ、脂環式複素環基に含まれるヘテロ原子の種類及び数は特に限定されないが、例えば窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1つまたは2つ以上含んでいてもよく、より具体的には、例えばピロリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジル、1,2-ジヒドロピリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノキサリニル、オクタヒドロキノリル、ジヒドロインドリル、1,3-ジオキソイ

ソインドリニル等が挙げられる。

(ix) 隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1つの窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基(該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)、3~8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1つの窒素原子を含む縮環性複素環基(該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)等が挙げられ、より具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル等が挙げられる。

(x) ヘテロアロイルにおけるヘテロアリアル部分は、前記芳香族複素環基(viii-a)と同義である。

[0034] (xi) 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換低級アルカノイル、置換低級アルコキシカルボニル及び置換低級アルキルスルホニルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の、

(xi-a) ヒドロキシ、

(xi-b) 低級アルコキシ、

(xi-c) オキソ、

(xi-d) カルボキシ、

(xi-e) 低級アルコキシカルボニル、

(xi-f) ヘテロアロイル、

(xi-g) アリアルスルホニル、

(xi-h) 置換もしくは非置換のアリアル(該置換アリアルにおける置換基は、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル等である)、

(xi-i) 置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル等である)、

[0035] (xi-j) $\text{CONR}^{15a}\text{R}^{15b}$ {式中、 R^{15a} 及び R^{15b} は同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキル[該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置

換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)等である]を表すか、または R^{15a} 及び R^{15b} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基[該隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)等である]を形成する}、

(xi-k) $NR^{16a}R^{16b}$ (式中、 R^{16a} 及び R^{16b} はそれぞれ前記 R^{15a} 及び R^{15b} と同義である)、

(xi-l) 低級アルカノイルアミノ、

(xi-m) N-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノ等が挙げられる。

[0036] 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換低級アルカノイル、置換低級アルコキシカルボニル及び置換低級アルキルスルホニルにおける置換基の定義(xi)において、ハロゲンは前記(i)と同義であり、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル及びN-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノの低級アルキル部分は前記(ii)と同義であり、アラルキルのアルキレン部分は前記(iii)と同義であり、アリール、アラルキル、アロイル及びアリールスルホニルにおけるアリール部分は前記(vi)と同義であり、低級アルカノイル、低級アルカノイルアミノ及びN-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノの低級アルカノイル部分は前記(vii)と同義であり、複素環基は前記(viii)と同義であり、隣接する窒素原子と一緒にあって形成される複素環基は前記(ix)と同義であり、ヘテロアロイルは前記(x)と同義である。

[0037] (xii) 置換アリール、置換アロイル、置換アラルキル、置換アリールスルホニル、置換ヘテロアロイル、置換複素環基及び隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の、

(xii-a) ハロゲン、

(xii-b) ニトロ、

(xii-c) ニトロソ、

(xii-d) カルボキシ、

(xii-e) 置換もしくは非置換の低級アルキル[該置換低級アルキルにおける置換基は前記(xi)と同義である]、

(xii-f) 置換もしくは非置換の低級アルケニル[該置換低級アルケニルにおける置換基は前記(xi)と同義である]、

(xii-g) 置換もしくは非置換の低級アルキニル[該置換低級アルキニルにおける置換基は前記(xi)と同義である]、

(xii-h) 置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル[該置換低級アルコキシカルボニルにおける置換基は前記(xi)と同義である]、

(xii-i) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル[該置換低級アルカノイルにおける置換基は前記(xi)と同義である]、

(xii-j) 置換もしくは非置換のアリール[該置換アリールにおける置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)等である]、

[0038] (xii-k) $\text{NR}^{17a}\text{R}^{17b}$ {式中、 R^{17a} 及び R^{17b} は同一または異なって、水素原子、低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル[該置換低級アルキルにおける置換基は、前記(xi)と同義である]、置換もしくは非置換の低級アルケニル[該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記(xi)と同義である]、置換もしくは非置換の低級アルキニル[該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記(xi)と同義である]、置換もしくは非置換の低級アルコキシ[該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記(xi)と同義である]、置換もしくは非置換の低級アルカノイル[該置換低級アルカノイルにおける置換基は、前記(xi)と同義である]、置換もしくは非置換のアリール[該

置換アリアルにおける置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)等である]、置換もしくは非置換のアロイル[該置換アロイルにおける置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)等である]または置換もしくは非置換の複素環基[該置換複素環基における置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)等である]を表すか、または R^{17a} 及び R^{17b} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基[該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、ヘテロアロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ、低級アルコキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ、低級アルコキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルカノイル(該置換低級アルカノイルにおける置換基は、例えば置換数1~3のアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ、N-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノ等である)、置換もしくは非置換の脂環式複素環カルボニル(該置換脂環式複素環カルボニルにおける置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、

オキソ、低級アルキル、低級アルコキシ等である)等である]を形成する)、

[0039] (xii-l) $\text{CONR}^{18a}\text{R}^{18b}$ (式中、 R^{18a} 及び R^{18b} はそれぞれ前記 R^{17a} 及び R^{17b} と同義である)、
 (xii-m) OR^{19} {式中、 R^{19} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル[該置換低級アルキルにおける置換基は、前記(xi)と同義である]、置換もしくは非置換のアリール[該置換アリールにおける置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)等である]または置換もしくは非置換の複素環基[該置換複素環基における置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)等である]等を表す)、

(xii-n) ヘテロアロイル、

(xii-o) 置換もしくは非置換の脂環式複素環カルボニル(該置換脂環式複素環カルボニルにおける置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、低級アルキル、低級アルコキシ等である)等が挙げられる。

[0040] 置換複素環基及び隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基は、前記(xii-a)~(xii-o)に加え、後記(xii-p)または(xii-q)であってもよい。

(xii-p) オキソ

(xii-q) $-\text{O}(\text{CR}^{20a}\text{R}^{20b})_{\text{na}}-\text{O}-$ (式中、 R^{20a} 及び R^{20b} は、同一または異なって水素原子または低級アルキルを表し、naは2または3を表し、末端の2つの酸素原子は、置換複素環基または隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における複素環基上の同一炭素原子に結合する)

置換アリール、置換アロイル、置換アラルキル、置換アリールスルホニル、置換ヘテ

ロアロイル、置換複素環基及び隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基の定義 (xii) において、ハロゲンとは前記 (i) と同義であり、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、N-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノ及び低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分は前記 (ii) と同義であり、アラルキルのアルキレン部分は前記 (iii) と同義であり、低級アルケニルは前記 (iv) と同義であり、低級アルキニルは前記 (v) と同義であり、アリール、アロイル及びアラルキルのアリール部分は前記 (vi) と同義であり、低級アルカノイル、低級アルカノイルアミノ及びN-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノの低級アルカノイル部分は前記 (vii) と同義であり、複素環基は前記 (viii) と同義であり、脂環式複素環カルボニルにおける脂環式複素環基部分は前記 (viii-b) と同義であり、隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基は前記 (ix) と同義であり、ヘテロアロイルは前記 (x) と同義である。

[0041] 化合物 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2) 及び (Ic) の薬理的に許容される塩としては、例えば薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等が挙げられる。酸付加塩としては塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、アミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩が挙げられる。

[0042] 化合物 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2) 及び (Ic) の塩を取得したい場合には、化合物 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2) 及び (Ic) が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られるときは適当な溶媒に化合物 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2) 及び (Ic) を溶解または懸濁し、酸または塩基等を加えて塩を形成させればよい。

[0043] 化合物 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2) 及び (Ic) には、位置異性体、幾何異性体ま

たは光学異性体等の異性体が存在し得るが、可能な異性体及び該異性体のいかなる比率における混合物も本発明の血管新生阻害剤として用いることができる。

また、化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)及び(Ic)並びにそれらの薬理的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、それら付加物も本発明の血管新生阻害剤として用いることができる。

[0044] 血管新生が関与する疾患としては、例えば、癌[例えば、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、前立腺癌、膀胱癌、腎癌、胃癌、食道癌、肝癌、胆道癌、大腸癌(直腸癌、結腸癌)、膵臓癌、肺癌、頭頸部癌、骨肉腫、メラノーマ、脳腫瘍、造血器腫瘍(例えば白血病、骨髄腫、リンパ腫等)による癌等]、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ等のリウマチ等が挙げられる。

[0045] 血管新生に関与するキナーゼとしては、例えば、VEGFR1~3、FGFR1~4、PDGFR α 、PDGFR β 、エフリン受容体A1~A10、エフリン受容体B1~B6、Tie2等が挙げられる。

本発明で用いられる化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)及び(Ic)は例えば、WO2005/012257、WO2005/012258に記載の方法で合成することができる。

本発明で用いられる化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)及び(Ic)としては、例えば表1に記載の化合物が挙げられる。表中、Meはメチルを表す。

[0046] [表1-1]

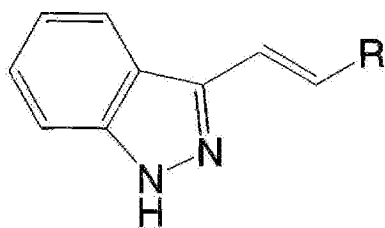
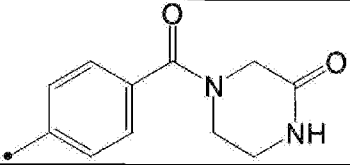
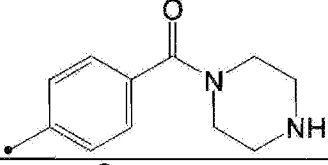
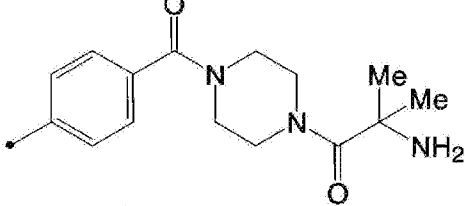
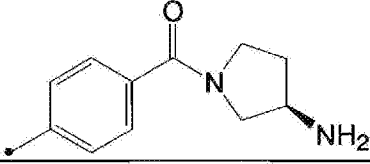
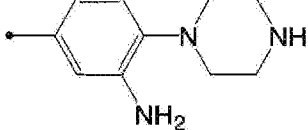
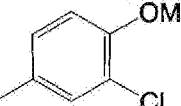
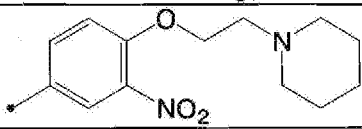


表 1-1

| 化合物番号 | R | 塩 |
|-------|---|-----|
| 1 | | HCl |
| 2 | | HCl |
| 3 | | |
| 4 | | |
| 5 | | |
| 6 | | |
| 7 | | |

[0047] [表1-2]

表 1-2

| | | |
|----|---|------|
| 8 |  | |
| 9 |  | |
| 10 |  | 2HCl |
| 11 |  | |
| 12 |  | |
| 13 |  | |
| 14 |  | |

[0048] 次に、化合物(1)の薬理作用について試験例で説明する。

試験例1:KDR阻害活性

KDR阻害活性を以下の方法によって測定した。

40 μ Lの反応液量で、最終濃度が50 ng/mLのKDR蛋白質(カルナバイオサイエンス社)、15 mmol/L Tris-HCl (pH7.5)、0.01% Tween-20、2 mmol/L DTT、250 nmol/L ビオチン標識Lyn substrate peptide、40 mmol/L 塩化マグネシウム、10 μ mol/L ATP、1%ジメチルスルホキシド(DMSO)、1 μ mol/L試験化合物となるように調製して、酵素反応をストレプトアビジンコートマイクロプレート(パーキンエルマー社)のウェル中で室温、3時間行った。反応終了後、ウェルをウォッシュバッファー(50 mmol/L Tris-

HCl (pH7.5)、150 mmol/L NaCl、0.02% Tween-20)にて洗浄し、ブロッキングバッファー(ウオッシュバッファーに0.1% BSAを添加)にてブロッキングした。ブロッキング終了後、100 μ Lの希釈したHorseradish peroxidase (HRP) 標識抗リン酸化チロシン抗体PY20 (Santa Cruz Biotechnology社)を室温にて30分間反応させた。ウェルを洗浄して未反応の抗体を除去した後、100 μ LのTMB溶液(MOSS社)を添加して室温30分間反応させた。100 μ Lの0.1 mol/Lの硫酸を添加することでHRP反応を停止し、マイクロプレートリーダーにて450 nmの吸光度を測定した。

[0049] ATP添加時のコントロールの測定値を100%、ATPを非添加の測定値を0%として、試験化合物を加えたキナーゼ活性の相対活性(%)を算出し、その値を100から引いた値を試験化合物のKDR阻害率(%)とした。

化合物4、6、7、8、9、10及び11は、1 μ mol/Lの濃度で90%以上のKDR阻害活性を示した。この結果から、化合物(I)が有効なKDR阻害活性を示すことがわかる。

[0050] 試験例2:FLT1阻害活性

FLT1阻害活性を以下の方法によって測定した。

40 μ Lの反応液量で、最終濃度が50 ng/mLのFLT1蛋白質(カルナバイオサイエンス社)、15 mmol/L Tris-HCl (pH7.5)、0.01% Tween-20、2 mmol/L DTT、250 nmol/L ビオチン標識Lyn substrate peptide、20 mmol/L 塩化マグネシウム、10 μ mol/L ATP、1%ジメチルスルホキシド(DMSO)、1 μ mol/L試験化合物となるように調製して、酵素反応をストレプトアビジンコートマイクロプレート(パーキンエルマー社)のウェル中で室温、2時間行った。反応終了後、ウェルをウオッシュバッファー(50 mmol/L Tris-HCl (pH7.5)、150 mmol/L NaCl、0.02% Tween-20)にて洗浄し、ブロッキングバッファー(ウオッシュバッファーに0.1% BSAを添加)にてブロッキングした。ブロッキング終了後、100 μ Lの希釈したHRP標識抗リン酸化チロシン抗体PY20 (Santa Cruz Biotechnology社)を室温にて30分間反応させた。ウェルを洗浄して未反応の抗体を除去した後、100 μ LのTMB溶液(MOSS社)を添加して室温5分間反応させた。100 μ Lの0.1 mol/Lの硫酸を添加することでHRP反応を停止し、マイクロプレートリーダーにて450 nmの吸光度を測定した。

[0051] ATP添加時のコントロールの測定値を100%、ATPを非添加の測定値を0%として、試

験化合物を加えたキナーゼ活性の相対活性(%)を算出し、その値を100から引いた値を試験化合物のFLT1阻害率(%)とした。

化合物4、6、7、8、9、10及び11は、1 μ mol/Lの濃度で80%以上のFLT1阻害活性を示した。この結果から、化合物(I)が有効なFLT1阻害活性を示すことがわかる。

[0052] 試験例3:FGFR1阻害活性

FGFR1阻害活性を以下の方法によって測定した。

40 μ Lの反応液量で、最終濃度が40 ng/mLのFGFR1蛋白質(カルナバイオサイエンス社)、15 mmol/L Tris-HCl (pH7.5)、0.01% Tween-20、2 mmol/L DTT、250 nmol/L ビオチン標識Lyn substrate peptide、20 mmol/L 塩化マグネシウム、10 μ mol/L ATP、1%ジメチルスルホキシド(DMSO)、1 μ mol/L試験化合物となるように調製して、酵素反応をストレプトアビジンコートマイクロプレート(パーキンエルマー社)のウェル中で室温、1時間行った。反応終了後、ウェルをウォッシュバッファー(50 mmol/L Tris-HCl (pH7.5)、150 mmol/L NaCl、0.02% Tween-20)にて洗浄し、ブロッキングバッファー(ウォッシュバッファーに0.1% BSAを添加)にてブロッキングした。ブロッキング終了後、100 μ Lの希釈したHRP標識抗リン酸化チロシン抗体PY20(Santa Cruz Biotechnology社)を室温にて30分間反応させた。ウェルを洗浄して未反応の抗体を除去した後、100 μ LのTMB溶液(MOSS社)を添加して室温5分間反応させた。100 μ Lの0.1 mol/Lの硫酸を添加することでHRP反応を停止し、マイクロプレートリーダーにて450 nmの吸光度を測定した。

[0053] ATP添加時のコントロールの測定値を100%、ATPを非添加の測定値を0%として、試験化合物を加えたキナーゼ活性の相対活性(%)を算出し、その値を100から引いた値を試験化合物のFGFR1阻害率(%)とした。

化合物4、6、7、8、9、10及び11は、1 μ mol/Lの濃度で70%以上のFGFR1阻害活性を示した。この結果から、化合物(I)が有効なFGFR1阻害活性を示すことがわかる。

[0054] 試験例4:FGFR2阻害活性

FGFR2に対する阻害活性を測定するために以下の方法を用いた。

40 μ Lの反応液量で、最終濃度が100 ng/mLのFGFR2蛋白質(カルナバイオサイエンス社)、15 mmol/L Tris-HCl (pH7.5)、0.01% Tween-20、2 mmol/L DTT、250 nm

ol/L ビオチン標識Gastrin peptide、20 mmol/L 塩化マグネシウム、10 μ mol/L ATP、1%ジメチルスルホキシド(DMSO)、1 μ mol/L試験化合物となるように調製して、酵素反応をストレプトアビジンコートマイクロプレート(パーキンエルマー社)のウェル中で室温、1時間行った。反応終了後、ウェルをウォッシュバッファー(50 mmol/L Tris-HCl (pH7.5)、150 mmol/L NaCl、0.02% Tween-20)にて洗浄し、ブロッキングバッファー(ウォッシュバッファーに0.1% BSAを添加)にてブロッキングした。ブロッキング終了後、100 μ Lの希釈したHRP標識抗リン酸化チロシン抗体PY20(Santa Cruz Biotechnology社)を室温にて30分間反応させた。ウェルを洗浄して未反応の抗体を除去した後、100 μ LのTMB溶液(MOSS社)を添加して室温5分間反応させた。100 μ Lの0.1 mol/Lの硫酸を添加することでHRP反応を停止し、マイクロプレートリーダーにて450 nmの吸光度を測定した。

[0055] ATP添加時のコントロールの測定値を100%、ATPを非添加の測定値を0%として、試験化合物を加えたキナーゼ活性の相対活性(%)を算出し、その値を100から引いた値を試験化合物のFGFR2阻害率(%)とした。

化合物4、6、7、8、9、10及び11は、1 μ mol/Lの濃度で80%以上のFGFR2阻害活性を示した。この結果から、化合物(1)が有効なFGFR1阻害活性を示すことがわかる。

[0056] 試験例5:FGFR3阻害活性

FGFR3阻害活性を以下の方法によって測定した。

40 μ Lの反応液量で、最終濃度が7.5 ng/mLのFGFR3蛋白質(カルナバイオサイエンス社)、15 mmol/L Tris-HCl (pH7.5)、0.01% Tween-20、2 mmol/L DTT、250 nmol/L ビオチン標識Lyn substrate peptide、20 mmol/L 塩化マンガン、10 μ mol/L ATP、1%ジメチルスルホキシド(DMSO)、1 μ mol/L試験化合物となるように調製して、酵素反応をストレプトアビジンコートマイクロプレート(パーキンエルマー社)のウェル中で室温、3時間行った。反応終了後、ウェルをウォッシュバッファー(50 mmol/L Tris-HCl (pH7.5)、150 mmol/L NaCl、0.02% Tween-20)にて洗浄し、ブロッキングバッファー(ウォッシュバッファーに0.1% BSAを添加)にてブロッキングした。ブロッキング終了後、100 μ Lの希釈したHRP標識抗リン酸化チロシン抗体PY20(Santa Cruz Biotechnology社)を室温にて30分間反応させた。ウェルを洗浄して未反応の抗体を除去した

後、100 μ LのTMB溶液(MOSS社)を添加して室温5分間反応させた。100 μ Lの0.1 mol/Lの硫酸を添加することでHRP反応を停止し、マイクロプレートリーダーにて450 nmの吸光度を測定した。

[0057] ATP添加時のコントロールの測定値を100%、ATPを非添加の測定値を0%として、試験化合物を加えたキナーゼ活性の相対活性(%)を算出し、その値を100から引いた値を試験化合物のFGFR3阻害率(%)とした。

化合物4、6、7、8、9、10及び11は、1 μ mol/Lの濃度で90%以上のFGFR3阻害活性を示した。この結果から、化合物(1)が有効なFGFR3阻害活性を示すことがわかる。

[0058] 試験例6:CD31低下作用

試験例6において、試験化合物としては化合物9を用いた。

(i) マウスへの腫瘍細胞皮下移植

SCIDマウス(5週齢、雄性、日本クレア)の腹側皮下へヒト多発性骨髄腫細胞(NCI-H929細胞、ATCC)を移植した。SCIDマウスは各群2匹用いた(control群、試験化合物投与群)。なお、腫瘍細胞の移植及び腫瘍体積の測定を容易にするために細胞移植前日に電気バリカンにて移植部周囲を剃毛した。また同時に、NK細胞の機能を阻害してSCIDマウスへの移植生着率を上げるために抗アジアロGM1抗体(和光純薬)を注射用蒸留水(大塚製薬工場)1 mLにて溶解(10 mg/mL)した後、phosphate-buffered saline(PBS、Invitrogen)にて3 mg/mLに希釈し、1.0 mLツベルクリン用テルモシリンジ(26 G1/2注射針)にてSCIDマウス腹腔内へ0.3 mg/mouseにて投与した。翌日、SCIDマウス腹側皮下に、1.0 mLツベルクリン用テルモシリンジ(26 G1/2注射針)にてNCI-H929細胞を 5×10^6 cells/mouseで移植した。移植10日後に試験化合物投与を開始した。

(ii) 試験化合物投与と腫瘍の回収

試験化合物の投与には、1.0 mLツベルクリン用テルモシリンジ(針無し)にEO滅菌したマウス用DISPOSABLE経口ゾンデ(フチガミ器械、京都)を装着したものを用いた。化合物9を50 mg/kgの用量で、1日2回、2.5日間連日(bid \times 2.5)経口投与した。なお、control群には投与溶媒の0.5w/v%メチルセルロース400溶液(和光純薬)を投与した。投与終了1時間後に腫瘍を摘出した後2分割し、一方をOCTコンパウンド(サク

ラティシューテック)で包埋し液体窒素で凍結させた。凍結させたブロックは -80°C フリーザーで保存し、以下の実験に用いた。

[0059] (iii) CD31染色

6 μm に薄切した切片を氷冷したメタノールで10分間固定した。固定後PBSで洗浄し、さらにWash Buffer (1% BSA、0.05% sodium azide、0.02% EDTA in PBS)で洗浄(5分間 \times 2)した。洗浄後5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のanti-CD31抗体を室温1時間反応させた。反応後Wash Bufferで洗浄した後、2次抗体(Alexa Fluor(登録商標) 4888 goat anti-rat IgG(H+L); 1/200希釈)を室温1時間反応させた。その後、PBSで洗浄しVECTERSHIELD mounting mediumで封入し顕微鏡(Leica DM IRBE 対物レンズ10 \times 、接眼レンズ10 \times)下で観察し、付属のデジタルカメラ(Leica DFC 300FX 対物レンズ10 \times 、カメラ用ポート0.63 \times)で記録した。得られた画像はImageJ software (Ver.1.38j; National Institute of Health)を用いてCD31陽性部分のエリアを数値化した。

(iv) 結果及び考察

結果を図1に示す。control群ではCD31陽性部分が認められるのに対し、化合物9投与群ではCD31陽性部分の減少が認められた。ImageJ softwareを用いてCD31陽性部分のエリアを数値化した結果、化合物9投与群では約半分に減少していることが確認された。本結果から化合物9がCD31低下作用を有することがわかり、化合物(I)が癌、リウマチ等の疾患の治療に有効であることが示唆された。

[0060] 化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)及び(Ic)またはそれらの薬理的に許容される塩は、その薬理作用、投与目的等に応じ、そのままあるいは各種の製薬形態で使用することができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として有効な量の化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)及び(Ic)またはそれらの薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。この担体は投与に対して望ましい製剤の形態に応じて、広い範囲の形態をとることができる。これらの製薬組成物は、経口的または注射等の非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

[0061] 錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖、マンニト等の賦形剤、デンプン等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピル

セルロース等の結合剤、シヨ糖脂肪酸エステル、ソルビット脂肪酸エステル等の界面活性剤等を常法に従って用いればよい。錠剤1個あたり1～200 mgの活性成分を含有する錠剤が好適である。

[0062] 注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、オリーブ油、落花生油等の植物油、オレイン酸エチル、プロピレングリコール等の溶剤、安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ウレタン等の可溶化剤、食塩、グルコース等の等張化剤、フェノール、クレゾール、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、クロロブタノール等の保存剤、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等の抗酸化剤等を常法により用いればよい。

[0063] 化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)及び(Ic)またはそれらの薬理的に許容される塩は、経口的または注射剤等として非経口的に投与可能であり、その有効用量及び投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常一日当たり、0.01～100 mg/kgを投与するのが好ましい。

本発明で用いられる化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物12、化合物13及び化合物14は、それぞれWO 2005/012258の実施例5、2、22、38、54、69、70、64、74、59、51及び29に従って合成することができ、化合物6及び11はそれぞれWO2005/012257の実施例13及び158に従って合成することができる。

実施例 1

[0064] 製剤例1:錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

250 gの化合物4、マンニトール1598.5 g、でん粉グリコール酸ナトリウム100 g、軽質無水ケイ酸10 g、ステアリン酸マグネシウム40 g及び黄色三二酸化鉄1.5 gを常法により混合する。この混合物を用い、径8 mmの杵を有する打錠機(菊水社製Purepress Correct-12型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分25 mgを含有する)を得る。

| | |
|----------------|-----------|
| 処方 化合物4 | 25 mg |
| マンニトール | 159.85 mg |
| でん粉グリコール酸ナトリウム | 10 mg |
| 軽質無水ケイ酸 | 1 mg |

| | |
|----------------|----------------|
| ステアリン酸マグネシウム | 4 mg |
| <u>黄色三二酸化鉄</u> | <u>0.15 mg</u> |
| | 200 mg |

実施例 2

[0065] 製剤例2:注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

1 gの化合物6及びD-マンニトール5 gを注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸及び水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを6に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000 mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2 mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり活性成分2 mgを含有する)を得る。

| | |
|---------------|-----------|
| 処方 化合物6 | 2 mg |
| D-マンニトール | 10 mg |
| 塩酸 | 適量 |
| 水酸化ナトリウム水溶液 | 適量 |
| <u>注射用蒸留水</u> | <u>適量</u> |
| | 2.00 mL |

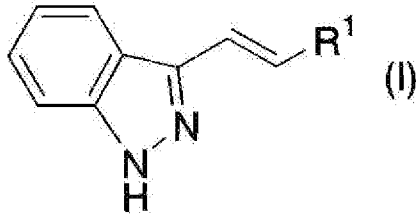
産業上の利用可能性

[0066] 本発明により、インダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤等が提供される。

請求の範囲

[1] 式(I)

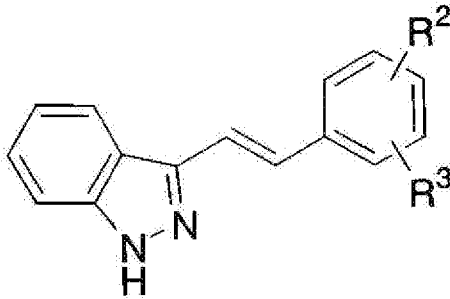
[化7]



(式中、 R^1 は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤。

[2] 式(Ia)

[化8]



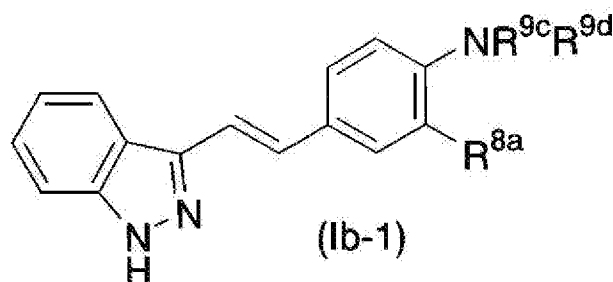
[式中、 R^2 は $CONR^{4a}R^{4b}$ (式中、 R^{4a} 及び R^{4b} は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^{4a} 及び R^{4b} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)または $NR^{5a}R^{5b}$ (式中、 R^{5a} は置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表し、 R^{5b} は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)を表し、

R^3 は水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、 $CONR^{6a}R^{6b}$ (式中、 R^{6a} 及び R^{6b} は、同一ま

換のアリール、 $\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ (式中、 R^{9a} 及び R^{9b} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のヘテロアロイルを表すか、または R^{9a} 及び R^{9b} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する) または OR^{10} (式中、 R^{10} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す] で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤。

- [8] R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが $\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ (式中、 R^{9a} 及び R^{9b} はそれぞれ前記と同義である) である請求項7記載の血管新生阻害剤。
- [9] R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが $\text{NR}^{9c}\text{R}^{9d}$ (式中、 R^{9c} 及び R^{9d} は同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルカノイルを表すか、または R^{9c} 及び R^{9d} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する) である請求項7記載の血管新生阻害剤。
- [10] R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが OR^{10} (式中、 R^{10} は前記と同義である) である請求項7記載の血管新生阻害剤。
- [11] R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが OR^{10a} (式中、 R^{10a} は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す) である請求項7記載の血管新生阻害剤。
- [12] 式 (Ib-1)

[化10]

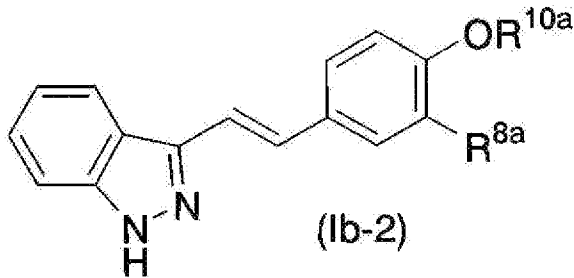


(式中、 R^{8a} 、 R^{9c} 及び R^{9d} はそれぞれ前記と同義である) で表されるインダゾール誘導体

またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤。

[13] 式(Ib-2)

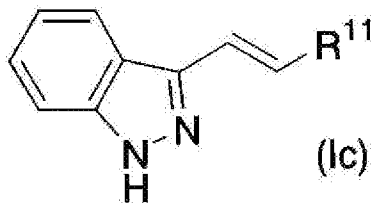
[化11]



(式中、R^{8a}及びR^{10a}はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤。

[14] 式(Ic)

[化12]



{式中、R¹¹は置換もしくは非置換の複素環基[該置換複素環基における置換基は、同一または異なって置換数1~3の、オキソ、ホルミル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、CONR^{12a}R^{12b}(式中、R^{12a}及びR^{12b}は、同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)、NR^{13a}R^{13b}(式中、R^{13a}及びR^{13b}は、同一または異なって水素原子、低級アルカノイル、低級アルコシカルボニル、アラルキル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)または-O(CR^{14a}R^{14b})_nO-(式中、R^{14a}及びR^{14b}は、同一または異なって水素原子または低級アルキルを表し、nは2または3を表し、末端の2つの酸素原子は置換複素環基における複素環基上の同一炭素原子に結合する)である]を表す}で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤。

- [15] 置換複素環基における置換基がアミノ、オキソ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニルアミノ、アロイルアミノまたは低級アルコキシカルボニル置換低級アルキルである請求項14記載の血管新生阻害剤。
- [16] R¹¹が3-ピリジルである請求項14記載の血管新生阻害剤。
- [17] 請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生に関与するキナーゼの阻害剤。
- [18] 血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体 (Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) である請求項17記載の阻害剤。
- [19] 血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体1 [Vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1); fms-likeチロシンキナーゼ1 (FLT1)] である請求項17記載の阻害剤。
- [20] 血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体2 [Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2); kinase insert domain-containing receptor (KDR)] である請求項17記載の阻害剤。
- [21] 血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体3 [Vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR3); fms-likeチロシンキナーゼ4 (FLT4)] である請求項17記載の阻害剤。
- [22] 血管新生に関与するキナーゼが繊維芽細胞増殖因子受容体 (Fibroblast growth factor receptor, FGFR) である請求項17記載の阻害剤。
- [23] 血管新生に関与するキナーゼが血小板由来増殖因子受容体 (Platelet derived growth factor receptor, PDGFR) である請求項17記載の阻害剤。
- [24] 血管新生に関与するキナーゼがエフリン (Ephrin) 受容体である請求項17記載の阻害剤。
- [25] 請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生が関与する疾患の治療剤。
- [26] 請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するリウマチ治療剤。
- [27] 請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容

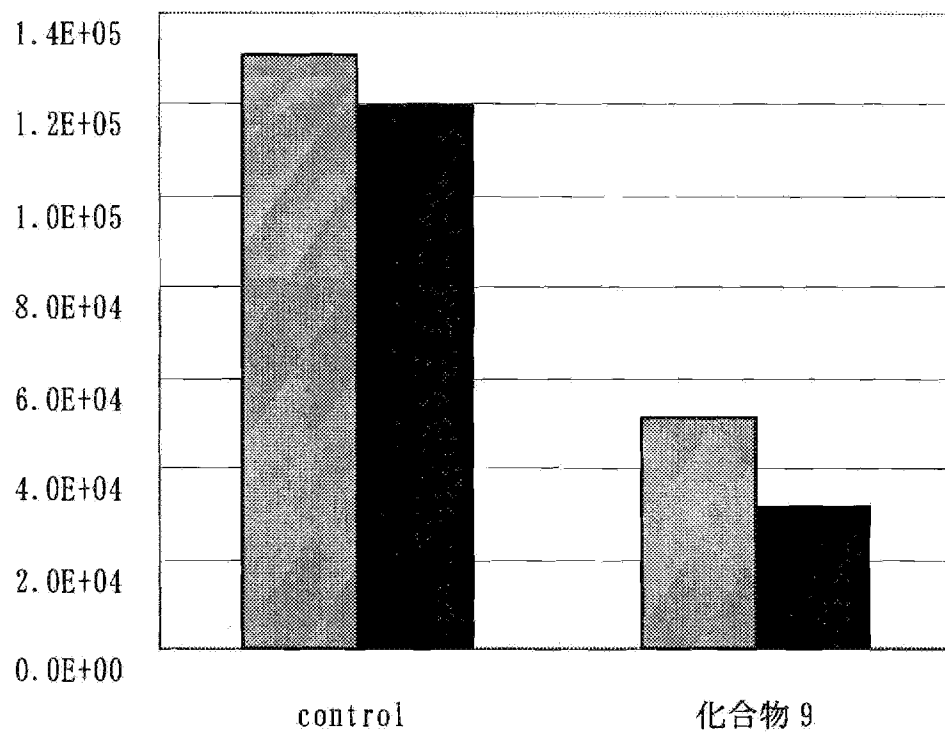
される塩を有効成分として含有する抗癌剤。

- [28] 請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する腎癌、大腸癌、乳癌、脳腫瘍、頭頸部癌、前立腺癌及び卵巣癌から選ばれる癌の治療剤。
- [29] 請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む血管新生阻害方法。
- [30] 請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む血管新生に關与するキナーゼの阻害方法。
- [31] 血管新生に關与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体 (Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) である請求項30記載の阻害方法。
- [32] 血管新生に關与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体1 [Vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1); fms-likeチロシンキナーゼ1 (FLT1)] である請求項30記載の阻害方法。
- [33] 血管新生に關与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体2 [Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2); kinase insert domain-containing receptor (KDR)] である請求項30記載の阻害方法。
- [34] 血管新生に關与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体3 [Vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR3); fms-likeチロシンキナーゼ4 (FLT4)] である請求項30記載の阻害方法。
- [35] 血管新生に關与するキナーゼが纖維芽細胞増殖因子受容体 (Fibroblast growth factor receptor, FGFR) である請求項30記載の阻害方法。
- [36] 血管新生に關与するキナーゼが血小板由来増殖因子受容体 (Platelet derived growth factor receptor, PDGFR) である請求項30記載の阻害方法。
- [37] 血管新生に關与するキナーゼがエフリン (Ephrin) 受容体である請求項30記載の阻害方法。
- [38] 請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む血管新生が關与する疾患の治療方法。

- [39] 請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含むリウマチの治療方法。
- [40] 請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む癌の治療方法。
- [41] 請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む腎癌、大腸癌、乳癌、脳腫瘍、頭頸部癌、前立腺癌及び卵巣癌から選ばれる癌の治療方法。
- [42] 血管新生阻害剤の製造のための、請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。
- [43] 血管新生に関与するキナーゼの阻害剤の製造のための、請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。
- [44] 血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体 (Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) である請求項43記載の使用。
- [45] 血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体1 [Vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1); fms-likeチロシンキナーゼ1 (FLT1)] である請求項43記載の使用。
- [46] 血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体2 [Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2); kinase insert domain-containing receptor (KDR)] である請求項43記載の使用。
- [47] 血管新生に関与するキナーゼが血管内皮増殖因子受容体3 [Vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGFR3); fms-likeチロシンキナーゼ4 (FLT4)] である請求項43記載の使用。
- [48] 血管新生に関与するキナーゼが繊維芽細胞増殖因子受容体 (Fibroblast growth factor receptor, FGFR) である請求項43記載の使用。
- [49] 血管新生に関与するキナーゼが血小板由来増殖因子受容体 (Platelet derived growth factor receptor, PDGFR) である請求項43記載の使用。
- [50] 血管新生に関与するキナーゼがエフリン (Ephrin) 受容体である請求項43記載の使用。

- [51] 血管新生が関与する疾患の治療剤の製造のための、請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。
- [52] リウマチ治療剤の製造のための、請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。
- [53] 抗癌剤の製造のための、請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。
- [54] 腎癌、大腸癌、乳癌、脳腫瘍、頭頸部癌、前立腺癌及び卵巣癌から選ばれる癌の治療剤の製造のための、請求項1～16のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065932

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D231/56(2006.01) i, A61K31/416(2006.01) i, A61K31/4439(2006.01) i, A61K31/454(2006.01) i, A61K31/496(2006.01) i, A61K31/5377(2006.01) i, A61P9/00(2006.01) i, A61P35/00(2006.01) i, C07D401/06(2006.01) i, 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) C07D231/56, A61K31/416, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/5377, A61P9/00, A61P35/00, C07D401/06, C07D403/10 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 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | JP 2-032059 A (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 01 February, 1990 (01.02.90), Claims; test examples (1), (2); compound 63 (Family: none) | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| X | WO 2005/012257 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 10 February, 2005 (10.02.05), Claims; test examples; compounds 13, 18, 65, 89, 122, 131 & EP 1652842 A1 & US 2007/117856 A1 | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 02 November, 2007 (02.11.07) | | Date of mailing of the international search report 20 November, 2007 (20.11.07) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office | | Authorized officer |
| Facsimile No. | | Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065932

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|--------------------------------|
| X | WO 2005/012258 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 10 February, 2005 (10.02.05), Claims; test examples; compounds 2, 5, 22, 29, 38, 51, 54, 59, 64, 70, 71, 74 & EP 1650194 A1 & US 2006/281789 A1 | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| X | WO 2006/080450 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 03 August, 2006 (03.08.06), Claims; compounds; examples; test examples & EP 1847532 A1 | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| P, X | WO 2007/056075 A2 (TARGEGEN INC.), 18 May, 2007 (18.05.07), Claims 1, 3, 15, 48 to 52, 55 to 61, 63 to 69; examples 356, 358 & US 2007/149508 A1 & US 2007/161645 A1 & WO 2007/056023 A2 | 1-28, 42-54 |
| P, X | WO 2006/118257 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 09 November, 2006 (09.11.06), Claim 8; Par. No. [0001]; referential examples (Family: none) | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| P, X | JP 2007-051082 A (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 01 March, 2007 (01.03.07), Claim 10; Par. No. [0001]; examples 4, 5 (Family: none) | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| P, X | WO 2007/058626 A1 (S BIO PTE LTD.), 24 May, 2007 (24.05.07), Claims 1 to 2, 4 to 11, 13 to 15, 67 to 77 (Family: none) | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| A | JP 2003-503481 A (AGOURON PHARM INC.), 28 January, 2003 (28.01.03), Claims; Par. Nos. [0016], [1217], [1219] & WO 2001/02369 A2 & EP 1218348 A2 & US 6531491 B1 & US 6534524 B1 & US 2004/171634 A1 & US 2004/220248 A1 & US 2005/038097 A1 & US 6884890 B2 & US 6891044 B2 & US 005/124662 A1 & EP 1614683 A1 & US 7141587 B2 & US 7141581 B2 & JP 2006-348043 A & JP 3878849 B2 | 1-28, 42-54 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065932

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|---|--------------------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | JP 2003-520273 A (AGOURON PHARM INC.), 02 July, 2003 (02.07.03), Claims; Par. Nos. [0039], [0608], [0611] & WO 2001/53268 A2 & US 2002/161022 A1 & EP 1250326 A2 & US 6555539 B2 & US 2003/139463 A1 & US 6919461 B2 & US 2005/239855 A1 & US 2006/111322 A1 & US 7232912 B2 | 1-28, 42-54 |
| A | JP 2006-515589 A (AGOURON PHARM INC., US), 01 June, 2006 (01.06.06), Claims; Par. Nos. [0055], [0552], [0554], [0565] & WO 2004/056806 A1 & US 2004/192735 A1 & EP 1585743 A1 & US 7053107 B2 & US 2006/160858 A1 & JP 3814285 B2 & EP 1585743 B1 | 1-28, 42-54 |
| A | US 2005/0009876 A1 (BHAGWAT SHRIPAD S), 13 January, 2005 (13.01.05), Claims 1, 8 to 10, 12, 14 to 17; table 1; examples 497 to 499 & US 2002/103229 A1 & EP 1313711 A2 & US 2004/077877 A1 & JP 2004-513882 A & US 2004/127536 A1 & US 2005/107457 A1 & US 6897231 B2 & US 2007/060616 A1 & US 7208513 B2 & US 7211594 B2 & WO 2002/10137 A2 & WO 2004/094388 A2 | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| A | JP 2006-501217 A (SUGEN INC.), 12 January, 2006 (12.01.06), Claims; Par. Nos. [0056], [0394], [0400], [0422] & WO 2004/014368 A1 & US 2004/092546 A1 & EP 1545515 A1 & US 7186716 B2 | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065932

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

C07D403/10(2006.01) i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/065932

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: 29-41
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 29 to 41 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

| <p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D231/56(2006.01)i, A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D403/10(2006.01)i</p> | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|-----------------|-----------------------------------|------------------|---|--|--------------------------------|---|---|--------------------------------|
| <p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D231/56, A61K31/416, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/5377, A61P9/00, A61P35/00, C07D401/06, C07D403/10</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>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</p> <p>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</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>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)</p> <p>BIOSIS (STN), Cplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2-032059 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 1990.02.01, 特許請求の範囲、試験例(1)及び(2)、化合物63 (ファミリーなし)</td> <td>1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2005/012257 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 2005.02.10, 請求の範囲、試験例、化合物13, 18, 65, 89, 122, 131 & EP1652842 A1 & US 2007/117856 A1</td> <td>1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54</td> </tr> </tbody> </table> | | | 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 | JP 2-032059 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 1990.02.01, 特許請求の範囲、試験例(1)及び(2)、化合物63 (ファミリーなし) | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 | X | WO 2005/012257 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 2005.02.10, 請求の範囲、試験例、化合物13, 18, 65, 89, 122, 131 & EP1652842 A1 & US 2007/117856 A1 | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| 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 | JP 2-032059 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 1990.02.01, 特許請求の範囲、試験例(1)及び(2)、化合物63 (ファミリーなし) | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 | | | | | | | | | |
| X | WO 2005/012257 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 2005.02.10, 請求の範囲、試験例、化合物13, 18, 65, 89, 122, 131 & EP1652842 A1 & US 2007/117856 A1 | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 | | | | | | | | | |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「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 「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) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「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 「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 「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 「&」 同一パテントファミリー文献</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>国際調査を完了した日</p> <p>02.11.2007</p> | <p>国際調査報告の発送日</p> <p>20.11.2007</p> | | | | | | | | | | |
| <p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>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</p> | <p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>小堀 麻子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p> | <table border="1"> <tr> <td>4C</td> <td>3844</td> </tr> </table> | 4C | 3844 | | | | | | | |
| 4C | 3844 | | | | | | | | | | |

| 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 | WO 2005/012258 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 2005.02.10, 請求の範囲、試験例、化合物 2, 5, 22, 29, 38, 51, 54, 59, 64, 70, 71, 74 & EP1650194 A1 & US 2006/281789 A1 | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| X | WO 2006/080450 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 2006.08.03, 請求の範囲、化合物、実施例、試験例 & EP 1847532 A1 | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| P, X | WO 2007/056075 A2 (TARGEEN INC) 2007.05.18, claim 1, 3, 15, 48-52, 55-61, 63-69, EXAMPLE 356, 358 & US 2007/149508 A1 & US 2007/161645 A1 & WO 2007/056023 A2 | 1-28, 42-54 |
| P, X | WO 2006/118257 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 2006.11.09, 請求の範囲 8、[0001]、参考例 (ファミリーなし) | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| P, X | JP 2007-051082 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 2007.03.01, 請求項 10、【0001】、実施例 4 及び 5 (ファミリーなし) | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| P, X | WO 2007/058626 A1 (S BIO PTE LTD) 2007.05.24, claim 1-2, 4-11, 13-15, 67-77 (ファミリーなし) | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| A | JP 2003-503481 A (AGOURON PHARM INC) 2003.01.28, 特許請求の範囲、【0016】、【1217】、【1219】 & WO 2001/02369 A2 & EP 1218348 A2 & US 6531491 B1 & US 6534524 B1 & US 2004/171634 A1 & US 2004/220248 A1 & US 2005/038097 A1 & US 6884890 B2 & US 6891044 B2 & US 005/124662 A1 & EP 1614683 A1 & US 7141587 B2 & US 7141581 B2 & JP 2006-348043 A & JP 3878849 B2 | 1-28, 42-54 |
| A | JP 2003-520273 A (AGOURON PHARM INC) 2003.07.02, 特許請求の範囲、【0039】、【0608】、【0611】 & WO 2001/53268 A2 & US 2002/161022 A1 & EP 1250326 A2 & US 6555539 B2 & US 2003/139463 A1 & US 6919461 B2 & US 2005/239855 A1 & US 2006/111322 A1 & US 7232912 B2 | 1-28, 42-54 |

| 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 |
| A | JP 2006-515589 A (AGOURON PHARM INC, US) 2006.06.01, 特許請求の範囲、【0055】、【0552】、【0554】、【0565】 & WO 2004/056806 A1 & US 2004/192735 A1 & EP 1585743 A1 & US 7053107 B2 & US 2006/160858 A1 & JP 3814285 B2 & EP 1585743 B1 | 1-28, 42-54 |
| A | US 2005/0009876 A1 (BHAGWAT SHRIPAD S) 2005.01.13, claim 1, 8-10, 12, 14-17, TABLE 1, Example 497-499 & US 2002/103229 A1 & EP 1313711 A2 & US 2004/077877 A1 & JP 2004-513882 A & US 2004/127536 A1 & US 2005/107457 A1 & US 6897231 B2 & US 2007/060616 A1 & US 7208513 B2 & US 7211594 B2 & WO 2002/10137 A2 & WO 2004/094388 A2 | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |
| A | JP 2006-501217 A (SUGEN INC) 2006.01.12, 特許請求の範囲、【0056】、【0394】、【0400】、【0422】 & WO 2004/014368 A1 & US 2004/092546 A1 & EP 1545515 A1 & US 7186716 B2 | 1-25, 27, 28, 42-51, 53, 54 |

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

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

1. 請求の範囲 2 9 - 4 1 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 2 9 - 4 1 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。