

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4583598号  
(P4583598)

(45) 発行日 平成22年11月17日(2010.11.17)

(24) 登録日 平成22年9月10日(2010.9.10)

(51) Int.Cl.	F I
<b>C 0 7 D 5 1 5 / 2 2 (2006. 01)</b>	C O 7 D 5 1 5 / 2 2 C S P
<b>A 6 1 K 3 1 / 4 9 9 5 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 3 1 / 4 9 9 5
<b>A 6 1 K 3 5 / 0 2 (2006. 01)</b>	A 6 1 K 3 5 / 0 2
<b>A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2006. 01)</b>	A 6 1 P 3 5 / 0 0

請求項の数 6 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2000-547976 (P2000-547976)	(73) 特許権者	501440835
(86) (22) 出願日	平成11年5月11日 (1999. 5. 11)		ファルマ・マール・ソシエダード・アノニ マ
(65) 公表番号	特表2002-514597 (P2002-514597A)		スペイン エー28770 コルメナール ビエーホ マドリード アベニダ デ ロス レジェス 1 ポリゴノ インダス トリアル ラ ミーナ ノルテ
(43) 公表日	平成14年5月21日 (2002. 5. 21)	(74) 代理人	100108453
(86) 国際出願番号	PCT/US1999/010233		弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開番号	W01999/058125	(74) 代理人	100064908
(87) 国際公開日	平成11年11月18日 (1999. 11. 18)		弁理士 志賀 正武
審査請求日	平成18年5月10日 (2006. 5. 10)	(74) 代理人	100089037
(31) 優先権主張番号	60/085, 024		弁理士 渡邊 隆
(32) 優先日	平成10年5月11日 (1998. 5. 11)	(74) 代理人	100110364
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 実広 信哉
前置審査			

最終頁に続く

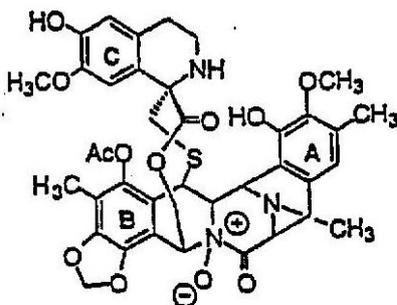
(54) 【発明の名称】 エクテイナシジン743の代謝産物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造：

【化1】



ETM 775

を有する、実質的に精製された E T M - 7 7 5。

【請求項2】

哺乳動物白血病の治療のための医薬の製造における、請求項1に記載の E T M - 7 7 5 の使用。

## 【請求項 3】

哺乳動物肺カルシノーマの治療のための医薬の製造における、請求項 1 に記載の E T M - 7 7 5 の使用。

## 【請求項 4】

哺乳動物大腸アデノカルシノーマの治療のための医薬の製造における、請求項 1 に記載の E T M - 7 7 5 の使用。

## 【請求項 5】

哺乳動物悪性メラノーマの治療のための医薬の製造における、請求項 1 に記載の E T M - 7 7 5 の使用。

## 【請求項 6】

E T M - 7 7 5 及び製薬学的に許容可能な担体、希釈液または賦形剤を含む製薬組成物。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

エクテイナシジン(ecteinascidine; 以下 E t または E t ' s と省略)は、海洋被囊動物 E c t e i n a s c i d i a t u r b i n a t a から単離された非常に強力な抗腫瘍試薬である。特に E t ' s 7 2 9 , 7 4 3 及び 7 2 2 は、P 1 8 8 ネズミ白血病、B 1 6 メラノーマ、L e w i s 肺カルシノーマ、及びマウスにおけるいくつかのヒト異種移植片モデルに対する活性を含む、*in vivo*での期待できる効力を示している。

20

## 【0002】

## 【従来の技術】

天然 E t 7 4 3 の単離及び特徴付けは、米国特許第5,089,273号に教示され、それは参考としてここに取り込まれる。合成 E t 7 4 3 の調製は、米国特許第5,721,362号に教示され、それは参考としてここに取り込まれる。

## 【0003】

エクテイナシジン化合物、特に E t 7 2 9 及び E t 7 4 3 の抗腫瘍活性は、化学文献に十分に開示されている。例えば、Goldwasser等、Proceedings of the American Association for Cancer Research, 39: 598 (1998); Kuffel等、Proceedings of the American Association for Cancer Research, 38: 596 (1997); Moore等、Proceedings of the American Association for Cancer Research, 38: 314 (1997); Mirsalis等、Proceedings of the American Association for Cancer Research, 38: 309 (1997); Reid等、Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 38: 329-334 (1996); Faircloth等、European Journal of Cancer, 32A, Supp. 1, pp. S5 (1996); Garcia-Rocha等、British Journal of Cancer, 73: 875-883 (1996); Eckhardt等、Proceedings of the American Association for Cancer Research, 37: 409 (1996); Hendriks等、Proceedings of the American Association for Cancer Research, 37: 389 (1996)を参照。これらの開示は、参考としてここに取り込まれる。

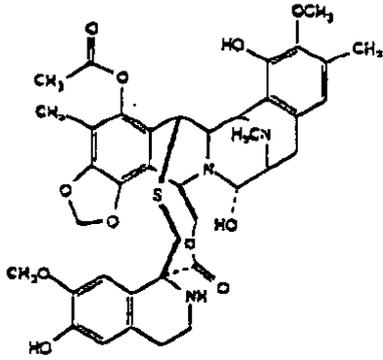
30

## 【0004】

エクテイナシジン 7 4 3 ( E t 7 4 3 ) は、以下の構造を有する：

40

## 【化 4】



Et-743

## 【 0 0 0 5 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

このクラスの化合物の顕著な抗腫瘍活性に関して、同等なまたはより高いレベルの抗腫瘍活性を有する関連構造に対する研究が継続している。本発明は、E t 7 4 3 の天然代謝産物の単離及び特徴付けに向けられたものであり、これらの継続する研究の結果である。

## 【 0 0 0 6 】

## 【 課題を解決するための手段 】

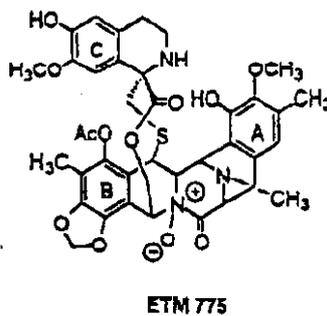
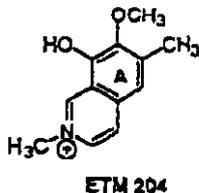
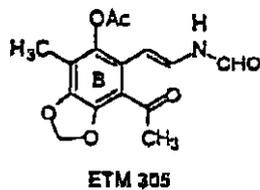
ヒトチトクローム C Y P 3 A 4 による E t 7 4 3 の代謝のいくつかの生成物の精製及び構造解析がなされた。これらの化合物は、「E T M」としてここで略称され、その後に見かけの分子量を表す数値が続く。

## 【 0 0 0 7 】

## 【 発明の実施の形態 】

例えば、E T M 3 0 5 及び E T M 7 7 5 は、PharmaMar, Spain の Analytical Chemistry Department によって実施された生化学的研究から得られた代謝混合物から単離された。May o Clinic によって実施された同様な代謝研究により、E T M 2 0 4 の同定が導かれた。これらのエクテイナジジン代謝産物の構造は、以下のものである：

## 【 化 5 】



本発明は、本明細書に添付された図面を参考としてよりよく理解されるであろう。

## 【 0 0 0 8 】

## 【 実施例 】

I . E t 7 4 3 代謝研究

A . 代謝混合物 - E T M の調製：

10

20

30

40

50

Et 743 (50  $\mu$ M) を、NADPH 生産系 (0.4 mM NADP<sup>+</sup>、2.5 mM グルコース - 6 - リン酸、0.5 U/ml グルコース - 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ及び 3.3 mM 塩化マグネシウム) を含む 0.1 M Tris - HCl バッファー (pH 7.4) 中のヒトリンパ芽球発現 CYP3A4 アイソフォーム (Gentest Corporation, Woburn, MA) の 0.4 mg/ml と共にインキュベーションした。37 °C で 4 時間後、氷冷アセトニトリルで反応を停止し、遠心分離 (12,000 g、4 分) で固体を除去した。上清を HPLC で分析した。

【0009】

B. ETM305 及びエ TM775 の精製

2.6 mg の ETM (上記 A で生産された) を、少量の CHCl<sub>3</sub> 中に溶解し、シリカゲルカラム (シリカゲル / CHCl<sub>3</sub> スラリーを充填した 8 × 100 mm のガラスカラム) 中に配置した。最初に、カラムを CHCl<sub>3</sub> で溶出し、次いで CHCl<sub>3</sub> / MeOH 混合物 (98, 96, 94, 92 及び 90%) で溶出した。全部で 10 の試験チューブを回収し (各 3 mL)、TLC に基づいて組み合わせ、4 個の分画を生じた (表 1)。より極性がなく細胞毒性ではない分画 (ETM - SiOH - 1、2 mg) は、<sup>1</sup>H NMR スペクトルによって明らかにされるように、Et 743 と構造的に関連しない脂質より成った。

【0010】

残りの細胞毒性分画を、HPLC (Phenomenex-Ultracarb ODS、10  $\mu$ m、10 × 150 mm、3 : 1 の MeOH / H<sub>2</sub>O、0.02 M NaCl、1 mL / 分、Da Decion: 210, 220, 254 及び 280 nm) によってさらに精製した。最も極性の分画 (ETM - SiOH - 4、0.2 mg) は、0.1 mg の ETM775 を生じた (図 2)。ETM - SiOH - 3 は、0.3 mg の ETM305 を生じ (図 3)、ETM - SiOH - 2 は、トレース代謝産物の複合した混合物より成った (図 4)。

【0011】

表 1. ETM - SiOH 分画: R<sub>f</sub> 重量及び細胞毒性

【表 1】

ID #	試験チューブ #	R <sub>f</sub>	500ng/mL での L1210 成長阻害 (%)
ETM-SiOH1	1	2.0mg	0
ETM-SiOH2	2	0.3mg	80 <sup>b</sup>
ETM-SiOH3	4-5	0.4mg	30
ETM-SiOH4	6	0.2mg	3

<sup>a</sup> 移動相として 9 : 1 の CHCl<sub>3</sub> / MeOH を使用するシリカゲル TLC。

<sup>b</sup> 250 ng で 50% 阻害。

【0012】

C. ETM305 の構造

ETM305 (IC<sub>50</sub> 0.2  $\mu$ m / mL vs L1210 細胞) は、HRFAB / MS によって 306.0977 で分子イオンを示した (図 5)。このデータは、分子式 C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>6</sub> と一致する (0.1 mmu)。ESI / MS 分析により、ETM305 の分子量を確認した (図 6) ; m / z 306 での分子イオンを、ナトリウムアダクト (m / z 328) と共に観察した。ETM305 の <sup>1</sup>H NMR スペクトル (図 7) は、構造分析について非常に重要であった。2.04、2.28 及び 6.09 での共鳴は、Et 743 中の Me - 6 (2.03)、-OCOCH<sub>3</sub> (2.29) 及びジオキシメチレンプロトン (6.11 及び 6.01) のものとそれぞれほぼ同一であった<sup>1</sup>。

【0013】

さらに、-CH=CH-NHCHO ユニット (7.09、d、1H、J = 15 Hz ;

10

20

30

40

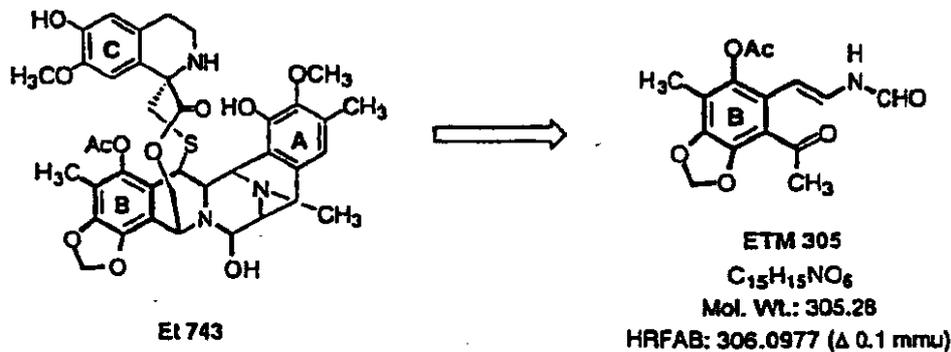
50

6.19、d、1H、 $J = 15 \text{ Hz}$ ； 8.04、s、1H)<sup>2</sup>、並びにさらなるメチル基(2.52、s、3H)に相当する共鳴が観察された。このメチル基の化学シフトは、アセトフェノン<sup>3</sup>(2.55)のメチル基のものと非常によくマッチした。ETM 305の<sup>1</sup>H NMRスペクトルが、-NH-CHO結合の周囲の回転子のために、二つのセットの共鳴(4:1比)より成ることに気付くと興味深い。MSデータと共に<sup>1</sup>H NMRデータは、ETM 305がスキーム1に示されたビニルホルムアミドユニット及びメチルケトンに付着したEy 743のBユニット芳香環系を有することを示唆した。m/z 306に対するFAB/MS/MSは、提案された構造を支持した(図8)。

【0014】

スキーム1

【化6】



10

20

【0015】

D. ETM 775の構造

ETM 775 (IC<sub>50</sub> 0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  vs L1210細胞)は、HRFAB/MSによって776.2489で分子イオンを示した。このデータは、分子式 $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$ と一致する(0.0 mmu)、それはETM 775がEt 743の酸化生産物であることを示した。ポジティブ及びネガティブモードのESI/MSスペクトルの両者は、ETM 775の分子量を確認した(図12及び13)。制限された量のETM 775のため、構造解析を主にマスペクトルデータの解釈により実施した。ETM 775 (m/z 776)のM+Hに対するFABMS/MSは、m/z 276及び260(276-酸素)でのピークによって明らかにされるようにN-オキシドの形態でN-2で外部酸素が配置されていることを示すのに必須であった。Et 743では観察されないm/z 232の断片イオンは、カルピノールアミン酸素が、アミドに酸化されていることを示唆した(スキーム3)。ETM 775中のA及びCユニットの構造は、m/z 204(Aユニット)及びm/z 224及び250(Cユニット)での特徴的なマスペクトルピークの存在によって明らかにされるように、完全なままであった<sup>1</sup>。750 750 MHz <sup>1</sup>H NMR(図16)及びUV(図17)の両者のスペクトルは、Et 743のものと類似した<sup>1</sup>。

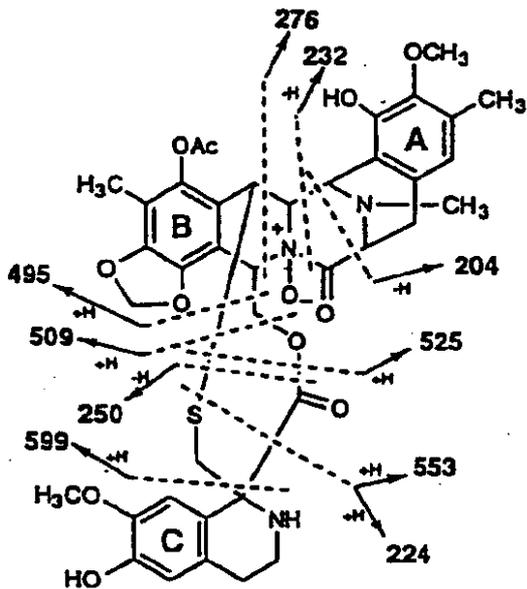
30

【0016】

スキーム2

【化7】

40



ETM 775  
 $C_{39}H_{42}N_3O_{12}S$   
 HRFAB: 776.2489 ( $\Delta$  0.0 amu)

10

## 【 0 0 1 7 】

I I . Et 7 4 3 - Mayo代謝研究

20

A . M 1代謝産物 ( E T M 3 0 5 )

ETMサンプルを、C18 sep - packを通して濾過し、溶出物 ( 3 : 1 MeOH / H<sub>2</sub>O ) を窒素還流の下で濃縮した。HPLC ( 上述と同じ条件 ) による生じた残余物の精製により、ETM305のものと同一の溶出時間を有する化合物の存在が明らかとなった ( 図 1 8 ) 。M1のUV ( 図 1 9 ) 及びESI / MS ( 図 2 0 ) スペクトルの両者は、ETM305のものと同一であった。かくして、M1代謝産物は、ETM305と同じ化学構造を有することが結論付けられた。

## 【 0 0 1 8 】

B . M 2代謝産物 ( E T M 2 0 4 )

提供されたサンプルを、C18 sep - packを通して濾過し、溶出物 ( 3 : 1 MeOH / H<sub>2</sub>O ) を窒素還流の下で濃縮し、生じた残余物をFAB / MS、ESI / MS及び<sup>1</sup>H NMRによって分析した。

30

## 【 0 0 1 9 】

C . E T M 2 0 4 ( M 2 ) の構造

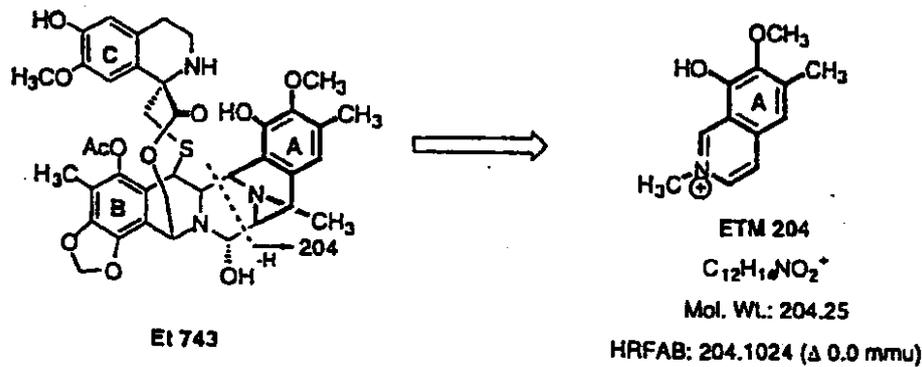
ETM204は、HRFAB / MSにより204 . 1024で分子イオンを示した。このデータは、分子式C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>と一致する ( 0 . 0 mmu ) 。ESI / MS分析により、204での分子量が確認された ( 図 2 1 ) 。分子式は、Et743中のaユニットの分子式にマッチした。かくしてETM204の化学構造は、スキーム3に示される芳香族アンモニウム塩誘導体であると提案された。この単純な化合物 ( 並びに他の代謝産物 ) は、in vivoでEt743の分解をアッセイするために容易にモニターできる。

40

## 【 0 0 2 0 】

スキーム3

【化8】



10

## 【0021】

ETM 204の<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、提案された構造を支持する共鳴を示した：4個の芳香環シグナル（9.2、7.8、d、J = 5 Hz、及び6.8、s）並びに3個のメチルシグナル（4.2、3.9及び2.4）。ETM 204のESI/MS/MS（図23）は、Nメチル基（204 - CH<sub>3</sub>）の見かけのロスに相当する189での顕著なピークを示した。

## 【0022】

ETM - 305及びETM - 775の生物学的研究  
 化合物ETM - 305及びETM - 775を、以下の腫瘍細胞系に対する一般的なプロトコールを使用してアッセイした；P - 388（ネズミ白血病）；A - 549（ヒト肺カルシノーマ）；HT - 29（ヒト大腸アデノカルシノーマ）；並びにMEL - 28（ヒト悪性メラノーマ）。例えばBergeron等，Biochem. Biophys. Res. Comm., 1984, 121(3) 848-854並びにSchroeder等，J. Med. Chem., 1981, 24 1078-1083参照。これらの結果は、以下の表2に示されている：

20

## 【0023】

## 【表2】

## 細胞系&amp;活性

IC<sub>50</sub> (μg/ml)

化合物：	P-388	A-549	HT-29	MEL-28
ETM-305	0.5	0.5	0.5	0.25
ETM-775	0.01	0.01	0.01	0.01

30

## 【0024】

## 治療方法

本発明は、生体活性化化合物を含み、従って本発明の実施態様は、上記化合物を使用する治療方法に向けられる。上述のように、本発明の化合物は、腫瘍細胞系に対してin vitro細胞毒性を発揮する。これらのin vitro活性は、in vivoでの有用性に同様に拡大されるものと予測される。

40

## 【0025】

これらの化合物を、実質的な精製形態、即ちその物理的及び生物学的特徴を許容するのに十分な純度で単離した。これらの化合物は、哺乳動物、特にヒトにおける医薬品として有用であるように、特異的な抗腫瘍活性を有することが見出された。それ故本発明の別の特徴点は、ここで同定された活性化化合物を含む製薬組成物、並びに上記製薬組成物を使用する治療方法に関する。

## 【0026】

50

上述のように、本発明の活性化合物は、抗腫瘍活性を示す。かくして本発明はまた、疾患を有する患者に治療上の有効量の活性化合物、若しくは化合物の混合物、またはその製薬学的組成物を投与することを含む、これらの化合物に感受性の悪性腫瘍によって疾患を有するいずれかの哺乳動物を治療する方法を提供する。本発明はまた、活性成分として、本発明の化合物の一つ以上を含む製薬調製物、並びにその調製物のための方法に関する。

【0027】

製薬組成物の例としては、適切な組成物を有し、経口、局所性または全身性の投与のための、いずれかの固体（錠剤、丸薬、カプセル、顆粒等）または液体（溶液、エマルジョンの懸濁液）が含まれ、それらは精製化合物若しくは薬理的に活性の他の化合物のいずれかの担体との組み合わせを含んでもよい。これらの組成物は、全身性で投与される場合滅菌される必要がある。 10

【0028】

本発明に付随するものである用語、「ユニット投与量」は、動物のための単一の投与量として適切な物理的に分離したユニットを指し、各ユニットは、必要な希釈液、即ち担体若しくはビヒクルと関連して所望の抗腫瘍効果を生ずるように計算された活性物質の所定量を含む。本発明の新規なユニット投与量のための特定化は、(a) 活性物質及び達成される特定の抗腫瘍効果の独特の特徴、並びに (b) 動物における抗腫瘍の使用のための上記活性物質を形成する本発明に固有の制限に支配され、これらに直接依存する。

【0029】

単位投与量形態は、水、塩水若しくはリン酸緩衝生理食塩水のような生理学的に寛容な（即ち許容される）希釈液またはビヒクルを分散し、水性組成物を形成することによって、凍結若しくは乾燥活性化合物（またはその塩）から典型的に調製される。上記希釈液は本分野で周知であり、例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, Mack Publishing Company, Easton, PA (1980), 第1465-1467頁に議論されている。 20

【0030】

投与量形態はまた、希釈液の一部としてアジュバントを含み得る。フロイント完全アジュバント (CFA)、フロイント不完全アジュバント (IFA) 及びミョウバンのようなアジュバントが本分野で周知の物質であり、いくつかの供給源から商業的に入手可能である。

【0031】

投与される活性化合物の量は、治療される動物種、被験者動物のサイズ、腫瘍のサイズ（もし解れば）、存在する腫瘍のタイプ（例えば固い）、並びに活性化合物の利用に対する被験者の許容性に本質的に依存する。投与するために必要とされる活性化合物の正確な量は、臨床医の判断に依存し、特にヒトが治療される動物である場合、各個人で個別的である。しかしながら投与量の範囲は、治療上有効な血液濃度によって特徴付けでき、約 0.01  $\mu$ M から約 100  $\mu$ M、好ましくは約 0.1  $\mu$ M から 10  $\mu$ M の濃度範囲であろう。 30

【0032】

初期投与及び追加の注射の適切な摂生もまた可変的であるが、初期投与に引き続き、1時間以上の間隔で後の注射または他の投与を繰り返す投与が典型的であろう。別法として、血液中に治療上有効な濃度を維持するのに十分な継続的な静脈点滴が企図される。 40

【0033】

参考文献：

以下の参考文献は、本発明を理解する読者の手助けとして提供される。必要の範囲で、その内容はここに参考として取り込まれる。

1. A) Rinehart等, J. Org. Chem. 1990, 55, 4512, B) Rinehart等, J. Am. Chem. Soc., 1996, 118 9017
  2. Herbert等, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1987, 1593
  3. Pretsch等, Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds, Springer-Verlag: Berlin, 1989: p. H125
  4. Rinehart等, Biochem. Res. Commun, 1984, 124, 350
- 50

## 【0034】

その好ましい実施態様を含む本発明は、詳細に記載されている。しかしながら、本発明の考慮に際して当業者は、本発明に対する修飾及び/または改良が可能であると予測されるが、それは本発明の範囲及び精神の内に未だあるであろう。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、 $CDCl_3$ 中のETM-SiOH-1(非極性不純物)の $^1H$  NMRスペクトル(500MHz)を表す図である。

【図2】 図2は、ETM-SiOH-4(ETM775)のHPLCクロマトグラフを表す図である。

10

【図3】 図3は、ETM-SiOH-3(ETM305)のHPLCクロマトグラフを表す図である。

【図4】 図4は、ETM-SiOH-2(トレース代謝産物)のHPLCクロマトグラフを表す図である。

【図5】 図5は、M.B.(マジックビュレット<sup>4</sup>)中のETM305のLRFABマスペクトルを表す図である。

【図6】 図6は、ETM305のESIマスペクトルを表す図である。

【図7】 図7は、 $CD_3OD$ 中のETM305の $^1H$  NMRスペクトル(750MHz)を表す図である。

【図8】 図8は、ETM305のFAB/MS/MSスペクトルを表す図である。

20

【図9】 図9は、ETM305のUVスペクトルを表す図である。

【図10】 図10は、ETMのUVスペクトルを表す図である。

【図11】 図11は、M.B.中のETM775のLRFABマスペクトルを表す図である。

【図12】 図12は、ETM775(ポジティブモード)のESIマスペクトルを表す図である。

【図13】 図13は、ETM775(ネガティブモード)のESIマスペクトルを表す図である。

【図14】 図14は、ETM775( $m/z$ 138-302)のFAB/MS/MSマスペクトルを表す図である。

30

【図15】 図15は、ETM775( $m/z$ 440-620)のFAB/MS/MSマスペクトルを表す図である。

【図16】 図16は、 $CD_3OD$ 中のETM775の $^1H$  NMRスペクトル(750MHz)を表す図である。

【図17】 図17は、ETM775のUVスペクトルを表す図である。

【図18】 図18は、ETM305のHPLCクロマトグラフを表す図である。

【図19】 図19は、ETM305のUVスペクトルを表す図である。

【図20】 図20は、ETM305のESIマスペクトルを表す図である。

【図21】 図21は、ETM204のESIマスペクトルを表す図である。

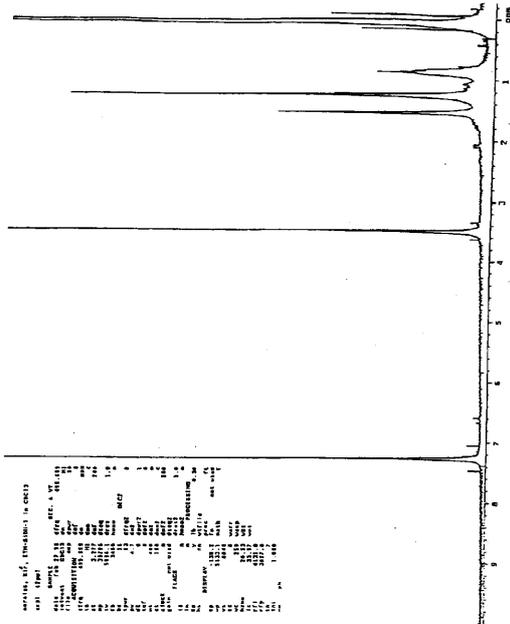
【図22】 図22は、 $CD_3OD$ 中のETM204の $^1H$  NMRスペクトル(500MHz)を表す図である。

40

【図23】 図23は、ETM204のESI/MS/MSマスペクトルを表す図である。

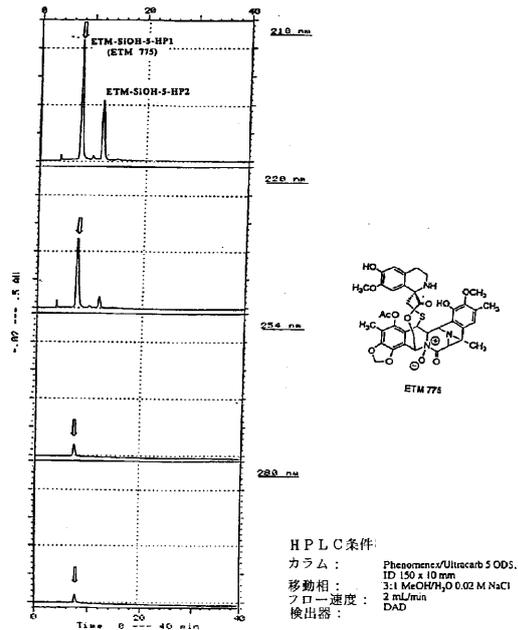
【 図 1 】

図1. CDCl<sub>3</sub>中のETM-SiOH-1 (非極性不純物) の<sup>1</sup>H NMRスペクトル (500MHz)



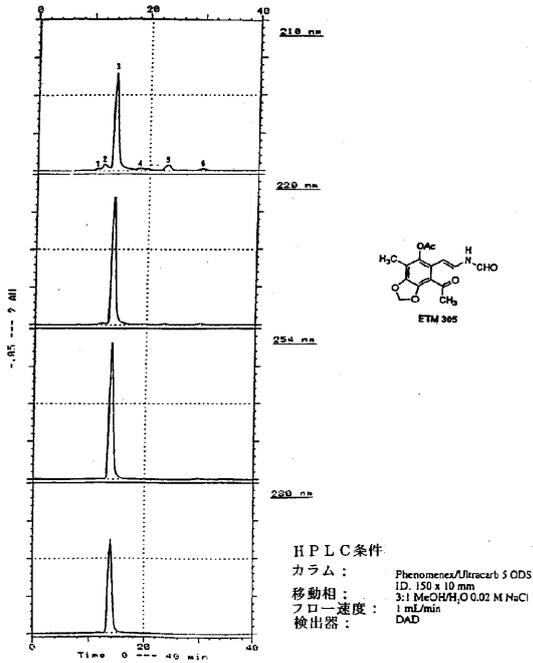
【 図 2 】

図2. ETM-SiOH-4 (ETM775) のHPLCスペクトル



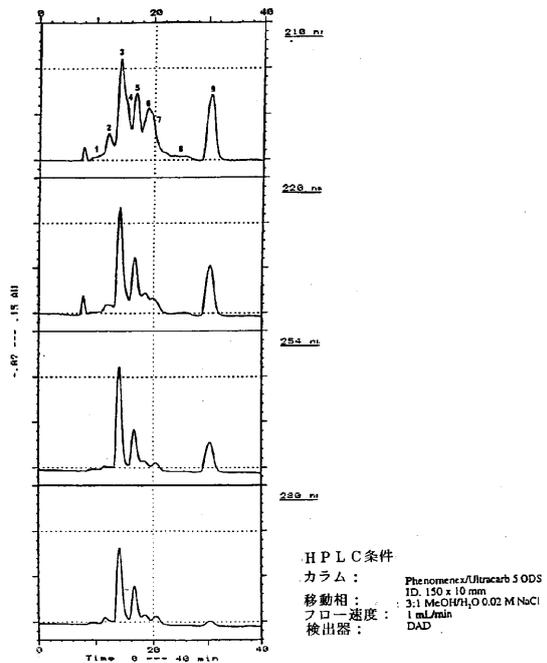
【 図 3 】

図3. ETM-SiOH-3 (ETM305) のHPLCスペクトル



【 図 4 】

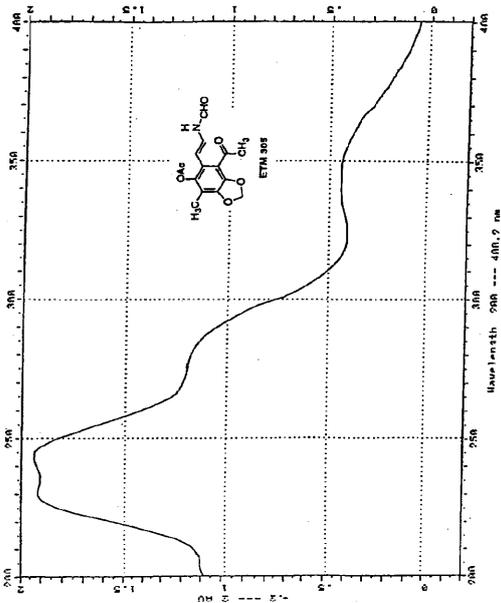
図4. ETM-SiOH-2 (トレース代謝産物) のHPLCスペクトル





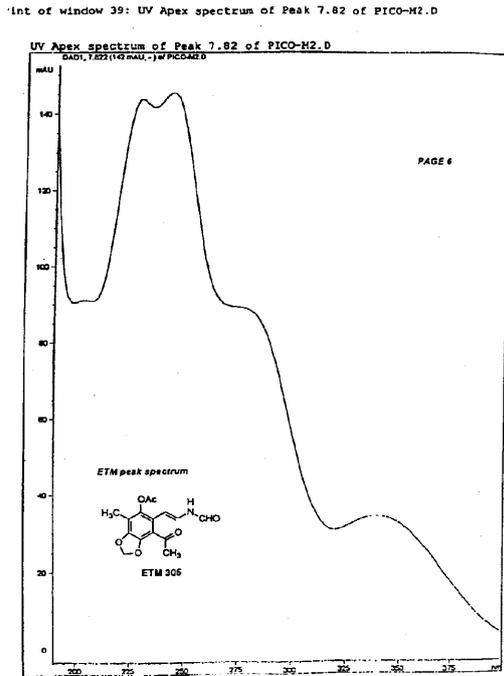
【 9 】

図9. ETM305のUVスペクトル



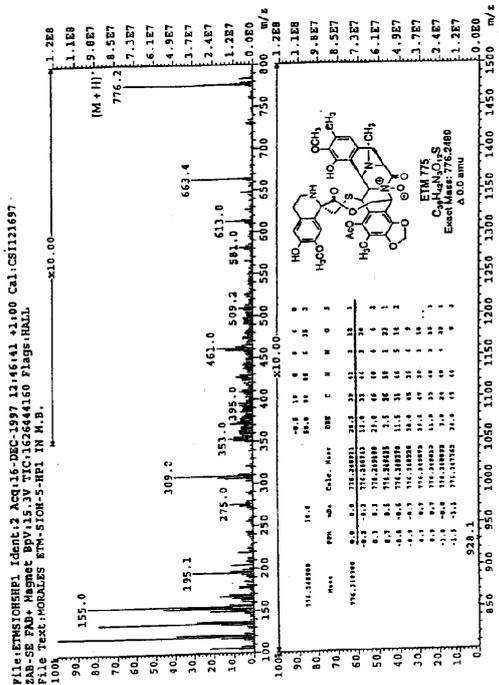
【 10 】

図10. ETM(PharmaMar)のUVスペクトル



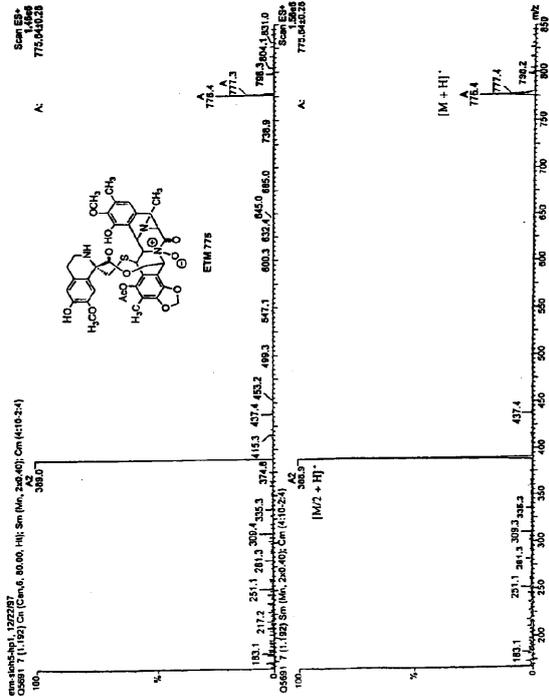
【 11 】

図11. M. B. 中のETM775のLRFABマスマスペクトル



【 12 】

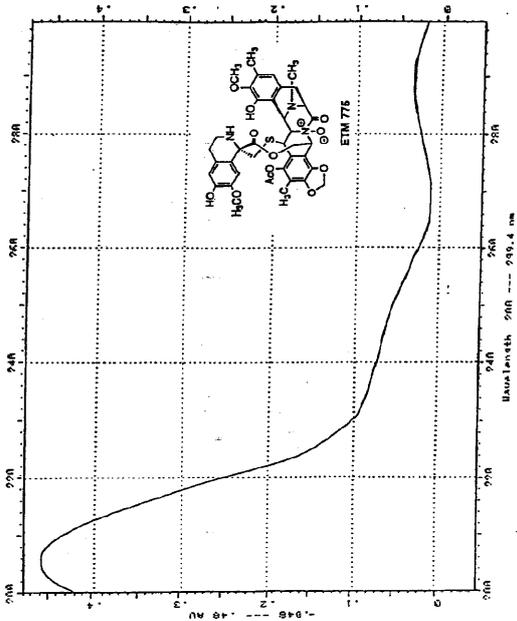
図12. ETM775 (ポジティブモード) のESIマスマスペクトル





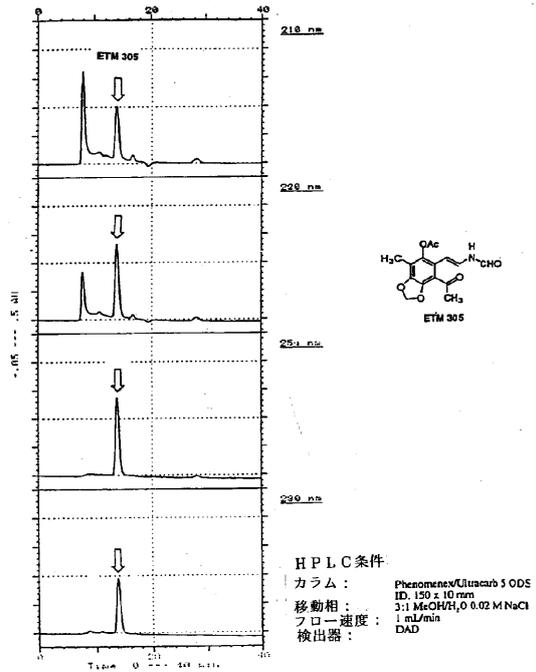
【 17 】

図17. ETM775のUVスペクトル



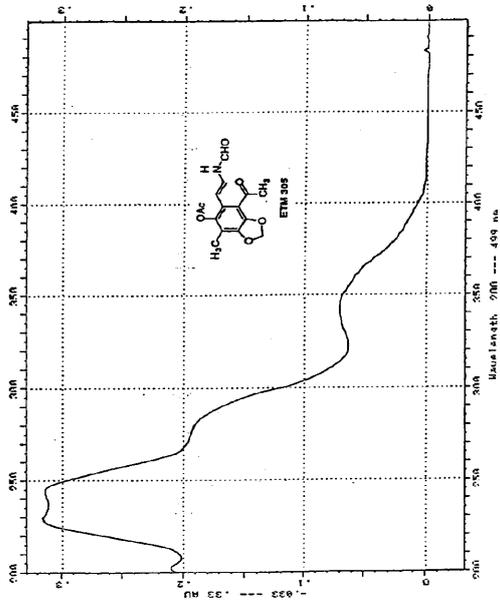
【 18 】

図18. M1代謝産物 (ETM305) のHPLCクロマトグラム



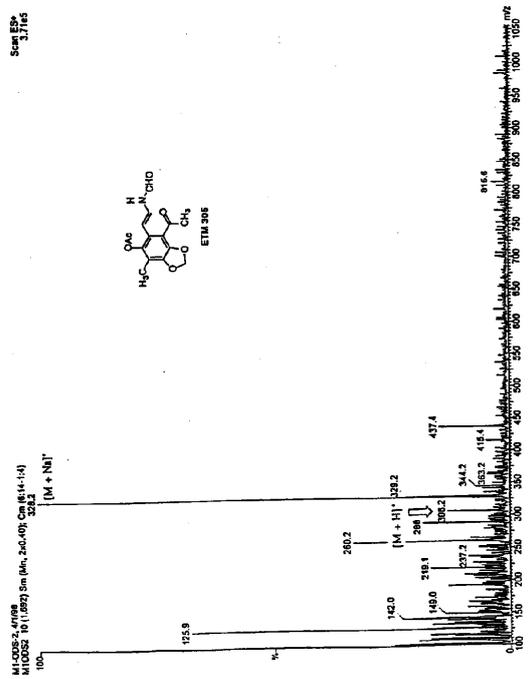
【 19 】

図19. M1代謝産物 (ETM305) のUVスペクトル



【 20 】

図20. M1代謝産物 (ETM305) のESIマスマスペクトル





## フロントページの続き

- (72)発明者 ケニス・エル・ラインハルト  
アメリカ合衆国・イリノイ・61801・アーバナ・ダブリュ・カリフォルニア・ストリート・1  
209・ロジャー・アダムス・ラボラトリー・454
- (72)発明者 ホセ・ジェイ・モラレス  
アメリカ合衆国・イリノイ・61801・アーバナ・ダブリュ・カリフォルニア・ストリート・1  
209・ロジャー・アダムス・ラボラトリー・454
- (72)発明者 ジョエル・リード  
アメリカ合衆国・ミネソタ・55905・ロチェスター・ファースト・ストリート・エス・ダブリ  
ュ・200
- (72)発明者 イザベル・レイムンド  
スペイン・E-28760・マドリード・トレス・カントス・3・カレ・カレラ
- (72)発明者 パブロ・フロリアーノ  
スペイン・E-28760・マドリード・トレス・カントス・3・カレ・カレラ
- (72)発明者 ローラ・ガルシア・グラバロス  
スペイン・E-28760・マドリード・トレス・カントス・3・カレ・カレラ

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 国際公開第98/046080(WO, A1)  
特表平01-502749(JP, A)  
米国特許第05478932(US, A)  
J. Am. Chem. Soc., 1996年, 118, 9017-9023

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 515/22  
A61K 31/33-33/44  
CA/REGISTRY(STN)