

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-530696

(P2005-530696A)

(43) 公表日 平成17年10月13日(2005.10.13)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	2 G O 4 5
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	4 C O 6 3
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/30	4 C O 8 4
G O 1 N 33/15	G O 1 N 33/15 Z	4 C O 8 6
G O 1 N 33/50	G O 1 N 33/50 Z	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-570852 (P2003-570852)	(71) 出願人	504006445
(86) (22) 出願日	平成15年2月26日 (2003. 2. 26)		アブ サイエンス
(85) 翻訳文提出日	平成16年10月25日 (2004. 10. 25)		フランス国 パリ アヴェニュー ジョージ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/001071		ファイブ 3
(87) 国際公開番号	W02003/072106	(74) 代理人	100102978
(87) 国際公開日	平成15年9月4日 (2003. 9. 4)		弁理士 清水 初志
(31) 優先権主張番号	60/359, 651	(74) 代理人	100108774
(32) 優先日	平成14年2月27日 (2002. 2. 27)		弁理士 橋本 一憲
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100128048
			弁理士 新見 浩一
		(72) 発明者	ムッシー アレン
			フランス国 パリ パッセージ ドーフィ
			ヌ 22 ビス
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 物質使用障害を治療するためのチロシンキナーゼ阻害剤の使用方法

## (57) 【要約】

本発明は、物質使用障害、より詳細には薬物嗜癖、薬物習慣性、薬物依存症、禁断症候群、および過剰摂取を治療する方法に関し、この方法はそのような治療を必要とするヒトに肥満細胞を減少させることができる化合物を投与する段階を含む。そのような化合物は、チロシンキナーゼ阻害剤、より詳細には無毒性で選択的かつ強力なc-kit阻害剤から選択され得る。好ましくは、そのような阻害剤は、L-3の存在下で培養されたIL-3依存性細胞の死を促進することができない。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

物質使用障害を治療する方法であって、そのような治療を必要とするヒトに肥満細胞を減少させることができる化合物を投与する段階を含む方法。

## 【請求項2】

物質使用障害を治療するための方法であって、そのような治療を必要とするヒトにチロシンキナーゼ阻害剤を投与する段階を含む、請求項1記載の方法。

## 【請求項3】

チロシンキナーゼ阻害剤がIL-3存在下で培養されたIL-3依存性細胞の死を促進することができない、請求項2記載の方法。

## 【請求項4】

物質使用障害を治療するための方法であって、そのような治療を必要とするヒトにc-kit阻害剤を投与する段階を含む、請求項2記載の方法。

## 【請求項5】

c-kit阻害剤が無毒性で選択的かつ強力なc-kit阻害剤である、請求項4記載の方法。

## 【請求項6】

阻害剤が、インドリノン、ピリミジン誘導体、ピロロピリミジン誘導体、キナゾリン誘導体、キノキサリン誘導体、ピラゾール誘導体、ピス単環式、二環式、または複素環式アリール化合物、ピニレン-アザインドール誘導体およびピリジル-キノロン誘導体、スチリル化合物、スチリル置換ピリジル化合物、セレオインドール、セレニド、三環式ポリヒドロキシル化合物、ならびにベンジルホスホン酸化合物からなる群より選択される、請求項5記載の方法。

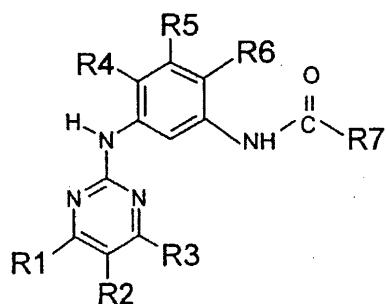
## 【請求項7】

阻害剤が以下からなる群より選択される、請求項5記載の方法：

- ピリミジン誘導体、より詳細にはN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、
- インドリノン誘導体、より詳細にはピロール置換インドリノン、
- 単環式、二環式アリール、およびヘテロアリール化合物、ならびに
- キナゾリン誘導体。

## 【請求項8】

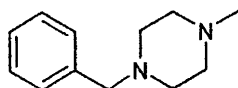
阻害剤が以下の式IIを有するN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体からなる群より選択される、請求項5記載の方法：



式中、R1、R2、およびR3は、H、F、Cl、Br、I、C1~C5アルキル、または環状基もしくは複素環基、特にピリジル基から独立して選択され；

R4、R5、およびR6は、H、F、Cl、Br、I、C1~C5アルキル、特にメチル基から独立して選択され；ならびに

R7は、少なくとも一つの置換基を有するフェニル基であり、該少なくとも一つの置換基はアミノ基、好ましくは以下の基のような少なくとも一つの塩基性部位、：



10

20

40

50

## 【請求項 9】

阻害剤が、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミドである、請求項8記載の方法。

## 【請求項 10】

c-kit阻害剤がIL-3の存在下で培養されたIL-3依存性細胞の死を促進することができない、請求項4～9のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 11】

c-kit阻害剤が活性化c-kitの阻害剤である、請求項4～9のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 12】

阻害剤が構成的に活性化された変異体c-kitを阻害することができる、請求項11記載の方法。 10

## 【請求項 13】

活性化c-kit阻害剤がSCF活性化c-kitを阻害することができる、請求項4～12のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 14】

物質使用障害を治療する方法であって、以下の段階を含むスクリーニング法によって得ることができる活性化c-kitの選択的で強力かつ無毒性の阻害剤である化合物を、そのような治療を必要とするヒトに投与する段階を含む方法：

(a) (i)活性化c-kitと(ii)試験する少なくとも一つの化合物とを、成分(i)および(ii)が複合体を形成し得る条件下で接触させる段階、 20

(b) 活性化c-kitを阻害する化合物を選択する段階、

(c) 段階(b)で同定された化合物から、IL-3の存在下で培養されたIL-3依存性細胞の死を促進することができない化合物のサブセットを試験および選択する段階。

## 【請求項 15】

スクリーニング法が、段階(b)で同定された化合物から、SCF活性化野生型c-kitをも阻害することができる変異体活性化c-kitの阻害剤である化合物のサブセットを試験および選択する段階をさらに含む、請求項14記載の方法。

## 【請求項 16】

段階(a)において活性化c-kitがSCF活性化野生型c-kitである、請求項14記載の方法。

## 【請求項 17】

段階(a)において推定上の阻害剤を10 $\mu$ Mより高い濃度で試験する、請求項14～16のいずれか一項記載の方法。 30

## 【請求項 18】

IL-3が、好ましくはIL-3依存性細胞の培養液中に0.5～10 ng/ml、好ましくは1～5 ng/mlの濃度で存在する、請求項14～16のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 19】

IL-3依存性細胞が、肥満細胞、トランスフェクトされた肥満細胞、BaF3、およびIC-2からなる群より選択される、請求項17記載の方法。

## 【請求項 20】

成分(ii)が活性化c-kitを阻害する程度をインビトロまたはインビボで測定する、請求項14～19のいずれか一項記載の方法。 40

## 【請求項 21】

1 $\mu$ M未満の濃度で野生型c-kitを阻害することができる化合物を試験および選択する段階をさらに含む、請求項14～19のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 22】

試験段階がインビトロまたはインビボで行われる、請求項14または21記載の方法。

## 【請求項 23】

変異体活性化c-kitおよび/または野生型c-kitの阻害を免疫沈降法およびウェスタンブロット法のような標準的な生化学的技法を用いて測定する、請求項14～21のいずれか一項記載の方法。 50

## 【請求項 24】

c-kitリン酸化の量を測定する、請求項14～21のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 25】

同定および選択された化合物が強力で選択的かつ無毒性の野生型c-kit阻害剤である、請求項14～24のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 26】

物質使用障害を治療する方法であって、以下の段階を含むスクリーニング法によって得ることができるc-kit阻害剤を、そのような治療を必要とするヒトに投与する段階を含む方法：

(a) 持続的に活性化された変異体c-kit(例えば、トランスホスホリラーゼドメインにおいて)を発現する細胞で複数の被験化合物を用いて増殖アッセイを行い、細胞死の程度を測定することにより、活性化c-kitを標的としそれぞれが $IC_{50} < 10 \mu M$ を有する候補化合物のサブセットを同定する段階、

(b) IL-3の存在下で培養されたIL-3依存性細胞である野生型c-kitを発現する細胞で、段階(a)において同定された候補化合物のサブセットを用いて増殖アッセイを行い、c-kitを特異的に標的とする候補化合物のサブセットを同定する段階、

(c) 段階(b)において同定された化合物のサブセットを用いてc-kitを発現する細胞で増殖アッセイを行い、細胞死の程度を測定することにより、野生型c-kitを標的としそれぞれが $IC_{50} < 10 \mu M$ 、好ましくは $IC_{50} < 1 \mu M$ を有する候補化合物のサブセットを選択する段階

。

## 【請求項 27】

3Hチミジンの取り込み、トリパンプルー排除法、またはヨウ化プロピジウムを用いたフローサイトメトリーによって細胞死の程度を測定する、請求項26記載の方法。

## 【請求項 28】

ヒトの物質使用障害、より詳細には薬物嗜癖、薬物乱用、薬物習慣性、薬物依存症、禁断症候群、および過剰摂取を予防および/または治療するための、請求項1～27のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項 29】

薬物が、アルコール、ニコチン、オピオイド、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピン、メタカロンおよびパルピツール酸等の抗不安薬および催眠薬、カンナビノイド(テトラヒドロカンナビノール、カンナビゲロール、カンナビノール、カンナビクロメン、カンナビジオール、カンナビノイド酸)、エクスタシー等のアンフェタミン、LSD、フェンシクリジン(PCP)、メスカリン、揮発性溶剤、および揮発性亜硝酸塩等の幻覚薬からなる群より選択される、請求項28記載の方法。

## 【請求項 30】

ヒトの物質使用障害、より詳細には薬物嗜癖、薬物乱用、薬物習慣性、薬物依存症、禁断症候群、および過剰摂取を予防および/または治療する薬剤を製造するためのc-kit阻害剤の使用。

## 【請求項 31】

ヒトの物質使用障害、より詳細には薬物嗜癖、薬物乱用、薬物習慣性、薬物依存症、禁断症候群、および過剰摂取を予防および/または治療するための、肥満細胞を減少させることができる化合物、好ましくはチロシンキナーゼ阻害剤、より詳細にはc-kit阻害剤を含む経口投与に適した組成物。

## 【請求項 32】

ヒトの物質使用障害、より詳細には薬物嗜癖、薬物乱用、薬物習慣性、薬物依存症、禁断症候群、および過剰摂取を予防および/または治療するための、肥満細胞を減少させることができる化合物、好ましくはチロシンキナーゼ阻害剤、より詳細にはc-kit阻害剤を含む、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、くも膜下腔内、脳室内、経皮、皮下、腹腔内、腸内、舌下、または直腸投与に適した組成物。

## 【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、物質使用障害 (substance use disorder)、より詳細には薬物嗜癖、薬物乱用、薬物習慣性、薬物依存症、禁断症候群、および過剰摂取を治療する方法に関し、この方法はそのような治療を必要とするヒトに肥満細胞を減少させることができる化合物を投与する段階を含む。そのような化合物は、チロシンキナーゼ阻害剤、より詳細には無毒性で選択的かつ強力なc-kit阻害剤から選択され得る。好ましくは、そのような阻害剤は、IL-3の存在下で培養されたIL-3依存性細胞の死を促進することができない。

## 【背景技術】

## 【0002】

薬物依存症は、薬物の最大効果を維持するためにその用量を増す必要性がある耐薬性と呼ばれる現象の結果であり、また薬物に対して身体が習慣化する身体的依存の結果である。薬物摂取を中断した場合、個人は不快な禁断症候群を経験する可能性がある。この症候群を条件づけることまたは数値化することは難しいが、満足感が満たされない強い感情として説明することができる。この症状発現を、かつての薬物常用者は「身体から生じる激しい叫びと不満」として説明している。このことは、これら個人が遭遇する重大さおよび困難を示す。さらに、薬物嗜癖は不安症、うつ病、および統合失調症等の精神障害を伴うか、またはその方向をたどる可能性があることが強調されなければならない。

10

## 【0003】

依存症をもたらす薬物は2種類に分類することができる：

20

- コカイン、マリファナ、アンフェタミン、および幻覚薬等の薬物は、精神的依存の原因となる。
- ヘロイン、アルコール、およびニコチン等の他の薬物は身体的依存をより起こしやすいが、この場合も精神的依存を無視してはならない。

## 【0004】

当然のことながら、CNSに作用する薬物はどれも依存症の危険性を含む可能性がある。例えば、ベンゾジアゼピン誘導体の副作用の1つが依存症であることはよく知られている。動物モデルにおいて、オピオイド、コカイン、アンフェタミン、ニコチン、およびベンゾジアゼピン等の薬物の投与がドーパミン作動性伝達の増加を伴うことが認められた。問題は、DAレベルの増加の後にDA受容体の下方制御が起こる可能性があることである。これは、うつ病、気分障害、不眠症などの厄介な依存障害を伴う場合がある観察される禁断症状を、ある部分説明している可能性がある。

30

## 【0005】

薬物嗜癖が仕事の圧力または家族問題の原因となるかまたはそれらに起因し、不安症またはうつ病を生じる可能性がある。極端な場合には、過剰摂取、禁断症状の発現、および関連する物質使用障害のために入院することもあり得る。

## 【0006】

最後に、統計から、ベンゾジアゼピン等の抗不安薬が西洋諸国において、例えばフランスにおいてますます消費されていることが示される。したがって、薬物依存症および禁断症状を防ぎ管理する解決策を見出す必要が迫っている。嗜癖はHIV感染および肝炎の罹患率を伴う場合が多いばかりでなく、確かな社会経済的影響を有するため、確実な解決策をもたらす社会経済的結果は現代社会において非常に大きな影響力を有するであろう。

40

## 【0007】

したがって、薬物依存症および禁断症状を軽減し得る化合物を開発することを目的とした研究プログラムを促進し、これを最優先に考えなければならない。

## 【0008】

薬物乱用および薬物嗜癖は、神経伝達物質の合成、貯蔵、放出、または受容体の数および親和性に变化をもたらす。これにより神経伝達が影響を受け、薬物依存症および禁断症状が起こり得る。

## 【0009】

50

本発明者らは、神経伝達物質の中から以下の物について言及する：

- 脳内においてアミノ酪酸（GABA）が主要な抑制性伝達物質であるのに対し、主要な興奮性伝達物質であるグルタミン酸およびアスパラギン酸、
- うつ病患者で観察されたドーパミン（DA）（Kapur S.ら、1992, Biol. Psychiat. 32, 1-17）、
- さらに、うつ病の生理病理学に關与することが示されたGABA（Lloyd K.G.ら、1989, Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat. 13, 341-351）、
- セロトニン（5-HT）（Biegen A., 1990, Ann. NY Acad. Sci. 600, 427-431）、
- 周知のアセチルコリン、
- アドレナリン受容体と相互作用し、チロシン水酸化酵素およびモノアミン酸化酵素により調節されるノルエピネフリン、
- 多くの中枢ニューロンを活性化しオピオイド受容体と相互作用するポリペプチドであるエンドルフィン、ならびに
- エンケファリン、ダイノルフィン、ヒスタミン、バソプレッシン、血管作用性小腸ペプチド、カルノシン、ブラジキニン、コレシストキニン、ボンベシン、ソマトスタチン、コルチコトロピン、放出因子、ニューロテンシン、およびアデノシン等の他の神経伝達物質。

#### 【0010】

上記のように、薬物摂取に起因するこれら神経伝達物質の不均衡または関連受容体の調節解除により、薬物依存症および禁断症状の発症が起こる可能性がある。 20

#### 【0011】

しかし、今日現在、個人の嗜癖を止めさせるように救済し支援する治療法は得られていない。

#### 【0012】

非常に困難であるにもかかわらず、本発明者らは、肥満細胞が薬物依存症および禁断症状に關与するまたはその一因となることを同定した。

#### 【0013】

肥満細胞(MC)は、CD34、c-kit、およびCD13抗原を発現する造血幹細胞のある特定のサブセットに由来する組織要素である(Kirshenbaumら、Blood. 94: 2333-2342, 1999; およびIshizakaら、Curr Opin Immunol. 5: 937-43, 1993)。未成熟MC前駆体は血流中を循環し、組織中で分化する。これらの分化および増殖プロセスは、キットリガンド(Kit ligand: KL)、スチールファクター(Steel factor: SL)、または肥満細胞増殖因子(Mast Cell Growth Factor: MCGF)とも呼ばれる最重要な幹細胞刺激因子(Stem Cell Factor: SCF)の一つであるサイトカインの影響下にある。SCF受容体は、III型レセプターチロシンキナーゼサブファミリーに属する癌原遺伝子c-kitにコードされる(BoissanおよびArock, J, Leukoc Biol. 67: 135-48, 2000)。この受容体は他の造血幹細胞または非造血幹細胞でも発現される。SCFによるc-kitレセプターのライゲーションにより、その二量体化、続いてリン酸転位反応が誘導され、様々な細胞質内基質の漸増および活性化へと至る。これらの活性化された基質は、細胞増殖および活性化を担う複数の細胞内シグナル伝達経路を誘導する(BoissanおよびArock, 2000)。肥満細胞は、組織の位置および構造に関してだけでなく、機能的および組織化学的レベルにおいても不均一であることにより特徴付けられる(AldenborgおよびEnerback., Histochem. J. 26: 587-06, 1994; Braddingら、J Immunol. 155: 297-307, 1995; Iraniら、J Immunol. 147: 247-53, 1991; Millerら、Curr Opin Immunol. 1: 637-42, 1989;ならびにWelleら、J Leukoc Biol. 61: 233-45, 1997)。

#### 【発明の開示】

#### 【0014】

ここで、様々な薬物、特にサリチル酸誘導体、モルヒネ誘導体、オピオイド、ヘロイン、アンフェタミン、アルコール、ニコチン、鎮痛薬、麻酔薬、および抗不安薬による肥満細胞の活性化により肥満細胞の脱顆粒が起こり、これが薬物習慣性および禁断症候群の原因となる化学的不均衡の悪化に關与すると仮定する。 50

## 【0015】

実際に、肥満細胞は一度活性化されるとニューロンの近傍でその顆粒の内容物を放出し、これがさらにニューロンを刺激して満足感と関与する。そのような刺激への応答に関与する肥満細胞は脳肥満細胞である可能性があるが、最終的に感覚ニューロン、運動ニューロン、または脳ニューロンに到達する血流中にその顆粒の内容物を放出する他の肥満細胞であってもよい。脳肥満細胞の染色はCTMC染色と似ているがMMCの分泌パターンを示すことから、脳肥満細胞は特異性を示す肥満細胞の特定のサブセットを構成することが示唆される。

## 【0016】

さらに、肥満細胞の活性化の後、放出された顆粒は神経伝達を調節および変更し得る様々な因子を遊離させる。本発明者らは、そのような因子の中から、肥満細胞の顆粒に結合するまたはその顆粒内に貯蔵されるモルヒネについて言及する。これは、Akcasu A.ら、Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1985 Jan;23(1):33-7によるモルヒネを灌流したイヌで示された。

10

## 【0017】

Thomas PSら、Am J Physiol 1992 Jul;263:62-72もまた、タバコの煙がイヌの肥満細胞からの介在物質の放出を誘導し、喘息の原因となるプロスタグランジン産生を調節することを観察した。

## 【0018】

ここで本発明者らは、肥満細胞はパラ分泌様式で神経伝達の調節解除を悪化させると仮定する。例えば、薬物摂取によるセロトニン等の神経伝達物質の調節によって肥満細胞が活性化され、次にこれがその顆粒の内容物を放出し、さらに脳内で化学的不均衡を導き依存障害をもたらす。肥満細胞によって放出される他の介在物質は、血管作動性、侵害受容性、炎症誘発性、および他の神経伝達物質に分類することができる。総合すると、ニューロンが感覚ニューロン、運動ニューロン、またはCNSニューロンであろうとも、これらの因子はニューロンの活性において大きな障害を誘導し得る。

20

## 【0019】

本発明者らは、肥満細胞が薬物の貯蔵所を構成し、肥満細胞の活性化によりモルヒネ等の薬物および例えばヒスタミン等の他の物質の放出が起こり、それが最初は薬物が関わったシナプス可塑性を長期化させるとさらに仮定する。

30

## 【0020】

本発明者らはまた、正常な集団と比較して、肥満細胞症を患う患者は物質使用障害を発症する傾向が高いことも見出した。これはc-kit受容体の活性化変異の存在によって説明することができ、これが肥満細胞の脱顆粒および因子の破裂を誘導し、化学的不均衡および神経伝達の変化を導く。

## 【0021】

結果として本発明は、肥満細胞に実質的に特異的な化合物を用いて肥満細胞を減少させることを提案する。この点において、チロシンキナーゼ阻害剤、より詳細にはc-kit特異的キナーゼ阻害剤が、肥満細胞の増殖、生存、および活性化を阻害するように企図する。実際に、肥満細胞を除去すると神経興奮の悪化も長期化も起こらず、薬物依存症が軽減される。さらに、肥満細胞の除去は過剰摂取による死を防ぐ点でも興味深い。実際に、外膜肥満細胞は、長期コカイン乱用者のアテローム性動脈硬化症および血管痙攣、血栓症および若年性突然死を増強することが示唆された(Kolodgie FDら、J Am Coll Cardiol 1991 Jun;17(7):1553-60)。

40

## 【0022】

身体的依存および精神的依存に関連するおよびその原因となる肥満細胞を破壊する段階からなる、薬物依存症を治療する新規の手段を提供する。チロシンキナーゼ阻害剤、より詳細にはc-kit阻害剤がこの目的を達成するのに特に適していることが見出された。

## 【0023】

説明

50

本発明は、物質使用障害を治療する方法に関し、この方法は、そのような治療を必要とするヒトに肥満細胞を減少させることができる化合物を投与する段階を含む。

【0024】

物質使用障害を治療するそのような方法は、そのような治療を必要とするヒトにチロシンキナーゼ阻害剤を投与する段階を含むことができる。

【0025】

チロシンキナーゼ阻害剤は、例えば、ビス単環式、二環式、または複素環式アリール化合物（国際公開公報第92/20642号）、ビニレン-アザインドール誘導体（国際公開公報第94/14808号）、および1-シクロプロピル-4-ピリジル-キノロン（米国特許第5,330,992号）、スチリル化合物（米国特許第5,217,999号）、スチリル置換ピリジル化合物（米国特許第5,302,606号）、セレオインドール（seleoindole）およびセレニド（国際公開公報第94/03427号）、三環式ポリヒドロキシル化合物（国際公開公報第92/21660号）、ならびにベンジルホスホン酸化合物（国際公開公報第91/15495号）、ピリミジン誘導体（米国特許第5,521,184号および国際公開公報第99/03854号）、インドリノン誘導体およびピロール置換インドリノン（米国特許第5,792,783号、欧州特許第934 931号、米国特許第5,834,504号、米国特許第5,883,116号、米国特許第5,883,113号、米国特許第5,886,020号、国際公開公報第96/40116号、および国際公開公報第00/38519号）、ならびにビス単環式、二環式アリールおよびヘテロアリール化合物（欧州特許第584 222号、米国特許第5,656,643号、および国際公開公報第92/20642号）、キナゾリン誘導体（欧州特許第602 851号、欧州特許第520 722号、米国特許第3,772,295号、および米国特許第4,343,940号）、ならびにアリールおよびヘテロアリールキナゾリン（米国特許第5,721,237号、米国特許第5,714,493号、米国特許第5,710,158号、および国際公開公報第95/15758号）から選択される。

10

20

【0026】

好ましくは、このチロシンキナーゼ阻害剤は、IL-3の存在下で培養されたIL-3依存的細胞の死を促進することができない。

【0027】

もう一つの態様において、本発明は、物質使用障害を治療する方法に関し、この方法は、c-kit阻害剤をそのような治療を必要とするヒトに投与する段階を含む。

【0028】

好ましくは、c-kit阻害剤は非毒性の選択的かつ強力なc-kit阻害剤である。そのような阻害剤は、インドリノン、ピリミジン誘導体、ピロロピリミジン誘導体、キナゾリン誘導体、キノキサリン誘導体、ピラゾール誘導体、ビス単環式、二環式、または複素環式アリール化合物、ビニレン-アザインドール誘導体およびピリジル-キノロン誘導体、スチリル化合物、スチリル置換ピリジル化合物、セレオインドール、セレニド、三環式ポリヒドロキシル化合物、ならびにベンジルホスホン酸化合物からなる群より選択することができる。

30

【0029】

好ましい化合物の中でも、N-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体（米国特許第5,521,184号および国際公開公報第99/03854号）のようなピリミジン誘導体、インドリノン誘導体およびピロール置換インドリノン（米国特許第5,792,783号、欧州特許第934 931号、米国特許第5,834,504号、米国特許第5,883,116号、米国特許第5,883,113号、米国特許第5,886,020号、国際公開公報第96/40116号、および国際公開公報第00/38519号）、ならびにビス単環式、二環式アリールおよびヘテロアリール化合物（欧州特許第584 222号、米国特許第5,656,643号、および国際公開公報第92/20642号）、キナゾリン誘導体（欧州特許第602 851号、欧州特許第520 722号、米国特許第3,772,295号、および米国特許第4,343,940号）、4-アミノ置換キナゾリン（米国特許第3,470,182号）、4-チエニル-2-(1H)-キナゾロン、6,7-ジアルコキシキナゾリン（米国特許第3,800,039号）、アリールおよびヘテロアリールキナゾリン（米国特許第5,721,237号、米国特許第5,714,493号、米国特許第5,710,158号、および国際公開公報第95/15758号）、4-アニリノキナゾリン化合物（米国特許第4,464,375号）、および4-チエニル-2-(1H)-キナゾロン（米国特許第3,551,427号）に注

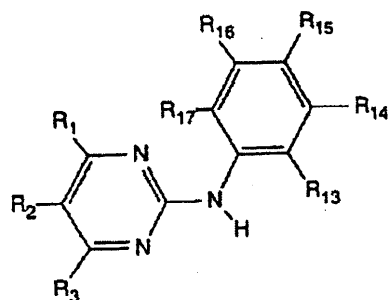
40

50

目することは興味深い。

【0030】

そのため、好ましくは本発明は、ピリミジン誘導体、より詳細には式IのN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体である、非毒性の強力かつ選択的なc-kit阻害剤を投与する段階を含む、物質使用障害を治療する方法に関する：

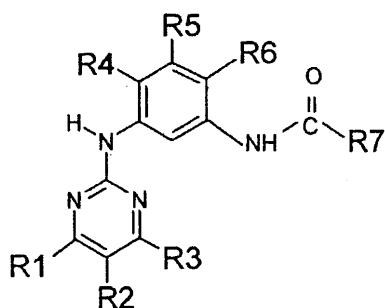


10

式中、R1、R2、R3、R13~R17基は、本明細書の説明に組み入れられる、欧州特許第564 409 B1号に記載される意味を有する。

【0031】

好ましくは、N-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体は、式IIに対応する化合物から選択される：



20

式中、R1、R2、およびR3は、H、F、Cl、Br、I、C1~C5アルキルまたは環状もしくは複素環基、特にピリジル基から独立して選択され；

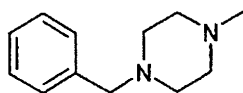
30

R4、R5、およびR6は、H、F、Cl、Br、I、C1~C5アルキル、特にメチル基から独立して選択され；かつ

R7は、少なくとも一つの置換基を有するフェニル基であり、アミノ基のような少なくとも一つの塩基性部位を有する。

【0032】

好ましくはR7は以下の基である：



40

これらの化合物において、以下のように定義されることが好ましい：

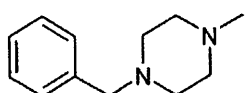
R1は、複素環基、特にピリジル基であり、

R2およびR3はHであり、

R4はC1-C3アルキル、特にメチル基であり、

R5およびR6はHであり、ならびに

R7は、少なくとも一つの置換基を有するフェニル基であり、アミノ基、例えば以下の基：

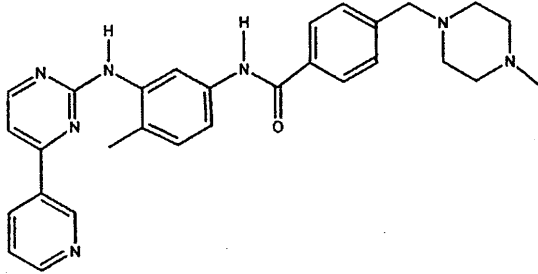


50

のような少なくとも一つの塩基性部位を有する。

【0033】

したがって好ましい態様において、本発明は、以下の式に対応するCGP57148B：4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-(4-ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミドとして当技術分野で公知である化合物の有効量を投与する段階を含む、物質使用障害を治療する方法に関する：



10

【0034】

本化合物の調製は、欧州特許第564 409号の実施例21に記載され、特に有用である型は国際公開公報第99/03854号に記載されている。

【0035】

または、c-kit阻害剤は以下から選択することができる：

20

インドリノン誘導体、より詳細にはピロール置換インドリノン；

単環式、二環式アリールおよびヘテロアリール化合物、キナゾリン誘導体；ならびに2-フェニル-キナキソリン誘導体、例えば2-フェニル-6,7-ジメトキシキナキソリンのようなキナキソリン。

【0036】

好ましい局面において、本発明は、c-kit阻害剤がIL-3の存在下で培養されたIL-3依存的細胞の死を促進することができない、上記の方法を意図する。

【0037】

本明細書で言及する物質使用障害には薬物嗜癖、薬物乱用、薬物習慣性、薬物依存症、禁断症候群、および過剰摂取が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0038】

したがって、好ましい態様において、本発明の方法は薬物嗜癖の治療または予防に適用できる。

【0039】

別の好ましい態様において、本発明の方法は薬物乱用の治療に適用できる。

【0040】

別の好ましい態様において、本発明の方法は薬物習慣性治療または予防に適用できる。

【0041】

別の好ましい態様において、本発明の方法は薬物依存症の治療または予防に適用できる。

40

【0042】

別の好ましい態様において、本発明の方法は禁断症候群および薬物欲求の治療または予防に適用できる。

【0043】

別の好ましい態様において、本発明の方法は過剰摂取の治療または予防に適用できる。

【0044】

本発明者らは、特に常習性の高い薬物の中から、アルコール、ニコチン、オピオイド、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピン、メタカロンおよびバルピツール酸等の抗不安薬および催眠薬、カンナビノイド（テトラヒドロカンナビノール、カンナビゲロール、カン

50

ナビノール、カンナビクロメン、カンナビジオール、カンナビノイド酸)、エクスタシー等のアンフェタミン、LSD、フェンシクリジン(PCP)、メスカリン、揮発性溶剤、および揮発性亜硝酸塩等の幻覚薬を挙げることができる。

【0045】

さらなる態様において、上記のc-kit阻害剤は、活性化c-kitの阻害剤である。本発明の枠組みにおいて、「活性化c-kit」という表現は、点突然変異、欠失、挿入から選択される少なくとも一つの変異を含む、構成的に活性化された変異体c-kitを意味するが、天然のc-kit配列(配列番号:1)の改変および変化型も意味する。そのような変異、欠失、挿入、改変および変化は、トランスホスホリラーゼドメイン、膜近傍ドメイン、ならびにc-kit活性を直接または間接的に担う任意のドメインにおいて起こりうる。「活性化c-kit」という表現はまた、本明細書においてSCF活性化c-kitを意味する。c-kitを活性化するために好ましい、選択的なSCF濃度は、 $5 \times 10^{-7}$  M ~  $5 \times 10^{-6}$  Mを含み、好ましくは $2 \times 10^{-6}$  M付近である。好ましい態様において、段階(a)の活性化変異体c-kitは、Y823に対して近位に、より詳細にはc-kitの自己リン酸化に関係する配列番号:1のアミノ酸800位~850位に、少なくとも一つの変異、特にD816V、D816Y、D816F、およびD820G変異体を有する。もう一つの好ましい態様において、段階(a)の活性化変異体c-kitは、c-kitの膜近傍ドメインに欠失を有する。そのような欠失は、例えば、c-kit d(573-579)と呼ばれるコドン573と579の間にある。c-kitの膜近傍ドメインに近位の点突然変異V559Gもまた重要である。

10

【0046】

この点において、本発明は、以下を含むスクリーニング法によって得ることができる活性化c-kitの、選択的で強力な非毒性の阻害剤である化合物を、そのような治療を必要とするヒトに投与する段階を含む、物質使用障害を治療する方法を意図する:

20

- (a) (i) 活性化c-kitと(ii) 試験する少なくとも一つの化合物とを、(i)と(ii)の成分が複合体を形成することができる条件下で接触させる段階、
- (b) 活性化c-kitを阻害する化合物を選択する段階、
- (c) IL-3の存在下で培養されたIL-3依存的細胞の死を促進することができない、段階(b)で同定された化合物のサブセットを試験および選択する段階。

【0047】

本スクリーニング法はさらに、SCF活性化野生型c-kitを阻害することもできる、活性化変異体c-kitの阻害剤(例えば、トランスホスホリラーゼドメインにおいて)である段階(b)において同定された化合物のサブセットを試験および選択する段階からなる段階を含みうる。または、段階(a)において活性化c-kitは、SCF活性化野生型c-kitである。

30

【0048】

本発明を実施するための最良の様式は、段階(a)において $10 \mu\text{M}$ を超える濃度で推定の阻害剤を試験する段階からなる。適切な濃度は、例えば $10 \mu\text{M}$ 、 $15 \mu\text{M}$ 、 $20 \mu\text{M}$ 、 $25 \mu\text{M}$ 、 $30 \mu\text{M}$ 、 $35 \mu\text{M}$ 、または $40 \mu\text{M}$ である。

【0049】

段階(c)において、IL-3は、好ましくはIL-3依存的細胞の培養培地において、 $0.5 \text{ ng/ml}$  ~  $10 \text{ ng/ml}$ の濃度で、好ましくは $1 \text{ ng/ml}$  ~  $5 \text{ ng/ml}$ の濃度で存在する。

【0050】

IL-3依存的細胞の例には以下が含まれるが、これらに限定されない:

40

増殖および生存に関して、c-kitを本来発現してそれに依存している細胞株。そのような細胞において、以下の技法を用いてヒト肥満細胞株を確立することができる: 正常なヒト肥満細胞を、c-kitシグナルペプチドとTAG配列とを含む変異体c-kitをコードする配列を含むレトロウイルスベクターに感染させることができ、それによって変異体c-kitおよび造血細胞において発現された野生型c-kitを、抗体によって区別することができる。

【0051】

この技術は、細胞の死を誘導せず、遺伝子移入が安定であり満足できる収率(約20%)を生じることから都合がよい。純粋な正常ヒト肥満細胞は、ヒト臍帯静脈から得られた血液に由来する前駆細胞を培養することによって、日常的に得ることができる。この点にお

50

いて、他の血液成分から単核球を分離するために、臍帯静脈からのヘパリン処置 (heparinated) 血をフィコール勾配上で遠心する。次に、免疫磁気選択系 MACS (Miltenyi biotech) を用いて、上記の単離細胞から CD34+ 前駆細胞を精製する。次に、CD34+ 細胞を MCCM 培地 (L-グルタミン、ペニシリン、ストレプトマイシン、 $5 \times 10^{-5}$  M  $\beta$ -メルカプトエタノール、20% 仔ウシ胎児血清、1% ウシ血清アルブミン、および 100 ng/ml 組換え型ヒト SCF を添加した  $\alpha$ -MEM) において、 $10^5$  個/ml の細胞濃度で 5% CO<sub>2</sub> 大気中、37 °C で培養する。培地を 5~7 日ごとに交換する。培養物中に存在する肥満細胞の割合 (%) は、メイ・グリュンワルド・ギムザ染色または トルイジンブルー染色を用いて毎週評価する。抗トリプターゼ抗体も同様に、培養物における肥満細胞を検出するために用いることができる。培養 10 週間後、肥満細胞の純粋な細胞集団 (> 98%) が得られる。

10

## 【0052】

標準的な技法を用いて、上記のように確立された細胞株をトランスフェクトするために、c-kit を発現するベクターを調製することが可能である。ヒト c-kit の cDNA は、Yardenら (1987) EMBO J. 6 (11)、3341~3351 に記載されている。c-kit のコード部分 (3000 bp) は、以下のオリゴヌクレオチドを用いて、PCR によって増幅することができ、かつクローニングすることができる：

- 5'AAGAAGAGATGGTACCTCGAGGGGTGACCC3' (配列番号: 2) センス、
- 5'CTGCTTCGCGGCCGCGTAACTCTTCTCAACCA3' (配列番号: 3) アンチセンス

20

## 【0053】

NotI および XhoI によって消化した PCR 産物を、T4 リガーゼを用いて pFlag-CMV ベクター (SIGMA) に挿入して、ベクターを NotI および XhoI によって消化して、CIP (Biolabs) を用いて脱リン酸化する。pFlag-CMV-c-kit を用いて細菌クローン XL1-blue を形質転換する。クローンの形質転換は、以下のプライマーを用いて確認する：

- 5'AGCTCGTTTAGTGAACCGTC3' (配列番号: 4) センス、
- 5'GTCAGACAAAATGATGCAAC3' (配列番号: 5) アンチセンス

適切なカセットを用いて、当技術分野において日常的で一般的な技法によって部位特異的変異誘発を行う。

30

## 【0054】

ベクター Migr-1 (ABC) は、成熟肥満細胞をトランスフェクトするために用いられるレトロウイルスベクターを構築するための基礎として用いることができる。このベクターは、IRES の 3' 末端で GFP をコードする配列を含むことから都合がよい。これらの特徴によって、蛍光血球計算器による直接分析を用いてレトロウイルスに感染した細胞を選択することができる。先に述べたように、c-kit cDNA の N 末端配列は、異種の c-kit を内因性の c-kit と区別するために有用である Flag 配列を導入するために、改変することができる。

## 【0055】

用いることができる他の IL-3 依存的細胞株には以下が含まれるが、これらに限定されない：

40

c-kit の野生型または変異型 (膜近傍および触媒部位において) を発現する BaF3 マウス細胞は、Kitayamaら (1996)、Blood 88: 995~1004、および Tsujimuraら (1999)、Blood 93: 1319~1329 に記述される。

c-kit<sup>WT</sup> または c-kit<sup>D814Y</sup> のいずれかを発現する IC-2 マウス細胞は、Piaoら (1996)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 14665~14669 に示される。

## 【0056】

IL-3 非依存的細胞株は以下の通りである：

HMC-1、肥満細胞白血病患者に由来する因子非依存的細胞株は、構成的キナーゼ活性を有する膜近傍変異体 c-kit ポリペプチドを発現する (Furitsu Tら、J. Clin. Invest. 1993、92: 1736~1744; Butterfieldら、"Establishment of immature mast cell line fro

50

m a patient with mast cell leukemia.」、Leuk Res. 1988、12：345～355、およびNagataら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995、92：10560～10564）。

P815細胞株（814位でc-kit変異を本来発現する肥満細胞腫）は、Tsujiimuraら（1994）、Blood、83：2619～2626に記述されている。

【0057】

成分(ii)が活性化c-kitを阻害する程度は、インビトロまたはインビボで測定することができる。インビボで測定する場合、Y823に対して近位に、より詳細にはc-kit自己リン酸化に関係する配列番号：1のアミノ酸800位～850位の間に、少なくとも一つの変異を有する活性化変異体c-kit、特にD816V、D816Y、D816F、およびD820G変異体を発現する細胞株が好ましい。活性化変異体c-kitを発現する細胞株の例は先に述べた通りである。

10

【0058】

もう一つの好ましい態様において、方法はさらに、1 $\mu$ M未満の濃度で野生型c-kitを阻害することができる化合物を、試験および選択することからなる段階を含む。これは、インビトロまたはインビボで測定することができる。

【0059】

したがって、上記の方法に従って同定および選択された化合物は、強力で選択的な非毒性の野生型c-kit阻害剤である。

【0060】

または、上記のスクリーニング法はインビトロで実施することができる。この点において、免疫沈降およびウェスタンブロットのような標準的な生化学技術を用いて、活性化変異体c-kitおよび/または野生型c-kitの阻害を測定することができる。好ましくは、c-kitリン酸化の量を測定する。

20

【0061】

なおさらなる態様において、本発明はスクリーニングが以下を含む、先に記載した物質使用障害を治療する方法を意図する：

(a) それぞれがIC<sub>50</sub><10 $\mu$ Mを有する、活性化c-kitを標的とする候補化合物のサブセットを、細胞死の程度を測定することによって同定するために、永続的な活性化c-kitである変異体c-kit（例えば、トランスホスホリラーゼドメインにおいて）を発現する細胞を用いて、複数の被験化合物によって増殖アッセイを行う段階、

(b) 特にc-kitを標的とする候補化合物のサブセットを同定するために、IL-3の存在下で培養されたIL-3依存的細胞である、野生型c-kitを発現する細胞を用いて、段階(a)において同定された候補化合物のサブセットによって増殖アッセイを行う段階、

30

(c) c-kitを発現する細胞を用いて、段階(b)において同定された化合物のサブセットによって増殖アッセイを行い、それぞれがIC<sub>50</sub><10 $\mu$ M、好ましくはIC<sub>50</sub><1 $\mu$ Mを有する、野生型c-kitを標的とする候補化合物のサブセットを、細胞死の程度を測定することによって選択する段階。

【0062】

本明細書において、細胞死の程度は、3Hチミジンの取り込み、トリパンプルー排除法、またはヨウ化プロピジウムによるフローサイトメトリーによって測定することができる。これらは、当技術分野において日常的に実施される一般的な技術である。

40

【0063】

先に定義した方法において、肥満細胞を減少させることができる任意の化合物を用いることができる。先に詳細に説明したように、そのような化合物はc-kit阻害剤等のチロシンキナーゼ阻害剤に属し得るが、そのような化合物が肥満細胞を減少させる能力を示す限りは特定のファミリーに限定されない。肥満細胞の減少は、日常的な手順により、例えば上記の肥満細胞株の1つを用いて評価することができる。最善の化合物は、最も優れた選択性を示す化合物である。対照細胞株には、肥満細胞もしくは関連細胞またはそれらの細胞株ではない他の造血細胞が含まれる。これらの対照細胞株には、SCFに非依存的に拡大したヒトCD34+正常細胞が含まれる。これらの対照細胞には、ヒトTリンパ球Jurkat細胞株（ATCC番号TIB-152およびそれに由来した変異細胞株）、ヒトBリンパ球DaudiまたはRaji

50

細胞株（それぞれ、ATCC番号CCL-213およびCCL-86）、ヒト単球U 937細胞株（ATCC番号CRL-1593.2）、ならびにヒトHL-60細胞株（ATCC番号CCL-240）およびそれに由来した変異細胞株（CRL-2258およびCRL-2392）も含まれるが、これらに限定されない。

【0064】

肥満細胞以外の細胞種には無毒性であるそのような化合物は、肥満細胞を減少させることができる化合物を同定する方法により選択することができ、その方法は：

- (a) 肥満細胞に適した培地中でインビトロで肥満細胞を培養する段階、
  - (b) 試験する少なくとも1つの化合物をそのような培地に添加し、そのような細胞を長期間インキュベートする段階、
  - (c) 肥満細胞の死を促進する化合物を選択する段階、
  - (d) 段階(c)で選択された化合物から、上記の対照細胞株から選択した細胞の死を促進することができない化合物のサブセットを同定する段階、
- を含む。

10

【0065】

したがって、本発明は、薬物嗜癖、薬物乱用、薬物習慣性、薬物依存症、禁断症候群、および過剰摂取等の物質使用障害を治療する薬剤を製造するための、先に定義した化合物の使用を包含する。

【0066】

本発明で利用する薬学的組成物は、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、くも膜下腔内、脳室内、経皮、皮下、腹腔内、鼻腔内、腸内、局所、舌下、または直腸手段を含むがこれらに限定されない様々な経路によって投与してよい。

20

【0067】

活性成分の他に、これらの薬学的組成物は、薬学的に用いることができる調製物への活性化合物の加工を容易にする賦形剤および補助剤を含む、適切な薬学的に許容される担体を含んでもよい。製剤および投与に関する技術についてのさらなる詳細は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」（マック出版社、イーストン、ペンシルバニア州）の最新版において見いだされる。

【0068】

経口投与のための薬学的組成物は、経口投与に適した用量で、当技術分野で周知の薬学的に許容される担体を用いて調剤することができる。そのような担体によって、患者が摂取するために薬学的組成物を錠剤、丸剤、糖衣丸、カプセル剤、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液等として調剤することができる。

30

【0069】

より具体的には、本発明は経口投与を意図する薬学的組成物に関する。

【0070】

本発明の使用に適した薬学的組成物には、肥満細胞を減少させるための化合物、例えばチロシンキナーゼ阻害剤およびc-kit阻害剤が、意図した目的を達成するのに有効な量で含有される組成物が含まれる。有効用量の決定は、十分に当業者の技術範囲内である。治療的に有効な用量とは、症状または状態を改善する有効成分の量を指す。例えばED50(集団の50%において治療的に有効な用量)およびLD50(集団の50%に対して致死的な用量)といった、治療の有効性および毒性は、培養細胞または実験動物における標準的な薬学的手順により決定することができる。治療効果に対する毒性の用量比が治療指数であり、LD50/ED50の比として表される。大きな治療指数を示す薬学的組成物が好ましい。上述したように、本発明に係るチロシンキナーゼ阻害剤およびより詳細にはc-kit阻害剤は、IL-3存在下で培養されたIL-3依存的細胞の死を促進することができない。

40

【配列表】

2005530696000001.app

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/IB 03/01071
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/505 A61K31/404 A61K31/517 A61P25/30		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 564 409 A (CIBA GEIGY AG) 6 October 1993 (1993-10-06) cited in the application claims	8,9,31, 32
A	----- LONGLEY B J ET AL: "NEW APPROACHES TO THERAPY FOR MASTOCYTOSIS A CASE FOR TREATMENT WITH KIT KINASE INHIBITORS" HEMATOLOGY - ONCOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA, W.B. SAUNDERS, US, vol. 14, no. 3, June 2000 (2000-06), pages 689-695, XP008010967 ISSN: 0889-8588 the whole document -----	8,9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 6 October 2003		Date of mailing of the international search report 16. 02. 04
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Venturini, F

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

International Application No  
PCT/IB 03/01071

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0564409	A	06-10-1993	AT 188964 T 15-02-2000
			AU 3569493 A 07-10-1993
			BR 1100739 A3 06-06-2000
			CA 2093203 A1 04-10-1993
			CN 1077713 A ,B 27-10-1993
			CY 2229 A 18-04-2003
			CZ 9300560 A3 16-02-1994
			DE 59309931 D1 24-02-2000
			DK 564409 T3 19-06-2000
			EP 0564409 A1 06-10-1993
			ES 2142857 T3 01-05-2000
			FI 931458 A 04-10-1993
			GR 3032927 T3 31-07-2000
			HU 64050 A2 29-11-1993
			IL 105264 A 11-04-1999
			JP 2706682 B2 28-01-1998
			JP 6087834 A 29-03-1994
			KR 261366 B1 01-08-2000
			LU 90908 A9 30-04-2003
			MX 9301929 A1 29-07-1994
			NO 931283 A 04-10-1993
			NZ 247299 A 26-07-1995
			PT 564409 T 30-06-2000
			RU 2125992 C1 10-02-1999
			SG 43859 A1 14-11-1997
			SK 28093 A3 06-04-1994
			US 5521184 A 28-05-1996
			ZA 9302397 A 04-10-1993

International Application No. PCT/IB 03/01071

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-13,30-32

use of compounds described in formula II in the  
manufacturing of a medicament for the treatment of substance  
use disorders  
---

2. claims: 14-29

method for screening and selecting a c-kit inhibitor  
---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB 03/01071**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.: 1-7, 10-13, 30-32  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 8,9 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: 1-7, 10-13, 30-32 (partially)  
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:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

see additional sheet

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:
- 1-13, 30-32

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/JP 03/01071

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

-----  
Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-7, 10-13, 30-32 (partially)

Present claims 1-7, 10-13, 30-32 relate to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely capacity of depleting mast cells/tyrosine kinase inhibition.

The claims cover all compounds having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds mentioned in the description at pages 9,10.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53	D
// C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 401/04	

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

(72)発明者 キネット ジーン - ピエール

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン ハント ロード 3

Fターム(参考) 2G045 BB24 CB01 DA36 FB03

4C063 AA01 BB01 CC29 DD12 EE01

4C084 AA17 NA14 ZC39

4C086 AA01 AA02 BC42 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZC39

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2005530696A5</a>	公开(公告)日	2006-03-09
申请号	JP2003570852	申请日	2003-02-26
[标]申请(专利权)人(译)	科技公司		
申请(专利权)人(译)	阿布科学		
[标]发明人	ムッシーアレン キネットジーンピエール		
发明人	ムッシー アレン キネット ジーン-ピエール		
IPC分类号	A61K45/00 A61K31/506 A61P25/30 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 C07D401/04		
CPC分类号	A61K31/404 A61K31/505 A61K31/517 A61P25/30 G01N33/5008 G01N33/5014 G01N33/502 G01N33/5047 G01N2333/912 G01N2500/10		
FI分类号	A61K45/00 A61K31/506 A61P25/30 G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D C07D401/04		
F-TERM分类号	2G045/BB24 2G045/CB01 2G045/DA36 2G045/FB03 4C063/AA01 4C063/BB01 4C063/CC29 4C063/DD12 4C063/EE01 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZC39 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC42 4C086/GA07 4C086/GA08 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZC39		
代理人(译)	清水初衷		
优先权	60/359651 2002-02-27 US		
其他公开文献	JP2005530696A		

#### 摘要(译)

本发明涉及一种治疗物质使用障碍的方法，更具体地讲是治疗药物成瘾，药物习惯，药物依赖性，戒断综合症和药物过量的方法，该方法包括向需要这种治疗的人施用能够耗尽肥大细胞的化合物。这样的化合物可以选自酪氨酸激酶抑制剂，更特别地是无毒的，选择性的和有效的c-kit抑制剂。优选地，所述抑制剂不能促进在IL-3存在下培养的IL-3依赖性细胞的死亡。