

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5162078号
(P5162078)

(45) 発行日 平成25年3月13日 (2013. 3. 13)

(24) 登録日 平成24年12月21日 (2012. 12. 21)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 305/14 (2006. 01)

C O 7 D 305/14

A 6 1 K 31/337 (2006. 01)

A 6 1 K 31/337

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

C O 7 D 409/12 (2006. 01)

C O 7 D 409/12

請求項の数 20 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2004-537734 (P2004-537734)
 (86) (22) 出願日 平成15年9月5日 (2003. 9. 5)
 (65) 公表番号 特表2006-508926 (P2006-508926A)
 (43) 公表日 平成18年3月16日 (2006. 3. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/027941
 (87) 国際公開番号 W02004/026230
 (87) 国際公開日 平成16年4月1日 (2004. 4. 1)
 審査請求日 平成18年8月18日 (2006. 8. 18)
 審判番号 不服2010-29563 (P2010-29563/J1)
 審判請求日 平成22年12月28日 (2010. 12. 28)
 (31) 優先権主張番号 10/252, 024
 (32) 優先日 平成14年9月20日 (2002. 9. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504177103
 エンゾン ファーマシューティカルズ、イ
 ンコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 08807 ニュージャ
 ーキー州、ブリッジウォーター、ルート
 202/206 685
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一
 (74) 代理人 100111741
 弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミノ酸タキサン誘導体の製造方法およびその誘導体を含有するポリマーコンジュゲート

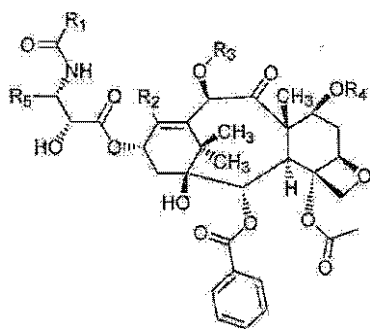
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記工程a)およびb)を含む、式(IV)の化合物の製造方法。

工程a) 式(I):

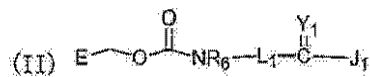
【化 1】



(I)

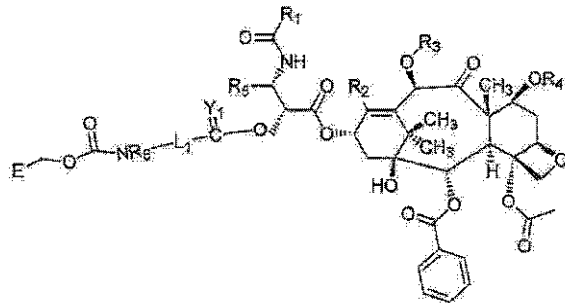
のタキサン類と式(II):

【化 2】



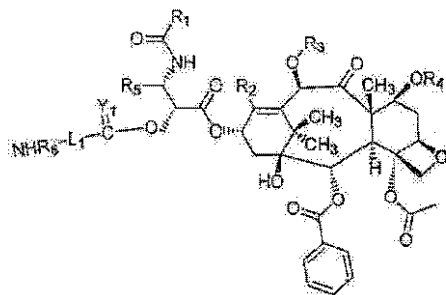
の化合物を、ブロック化された式(III):

【化 3】



の中間体を形成するのに十分な条件下で反応させる工程、および
工程b) 式(IV):

【化 4】



の化合物を形成するのに十分な条件下、等モル量の二級アミンを用いて前記ブロック化された中間体を脱保護化する工程。

[式(I)中:

R_1 は、フェニルであり;

R_2 は、 $-CH_3$ であり;

R_3 は、アセチルであり;

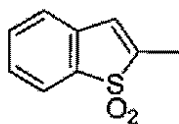
R_4 は、Hであり;

R_5 は、フェニルであり、

式(II)中:

Eは、

【化 5】



であり;

L_1 は二官能基であり、ここで、二官能基は、式(II)の化合物に含まれる NR_6 および $C(=Y_1)-J_1$ と一緒に、アミノ酸残基、および2~10個のアミノ酸を含むペプチド残基 (こ

10

20

30

40

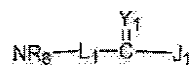
50

ここで、 R_6 は水素であり、 Y_1 はOであり、 J_1 はOHである）、ならびにアミノ酸残基、および2～10個のアミノ酸を含むペプチド残基の活性化形態（ここで、 R_6 は水素であり、 Y_1 はOであり、 J_1 は脱離基である）から選択される基を形成する]

【請求項2】

式(II)に示される化合物の

【化6】



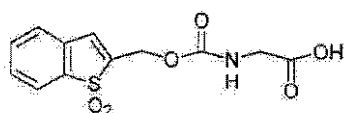
10

がアミノ酸残基である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

式(II)の化合物が、

【化7】



である、請求項1に記載の方法。

20

【請求項4】

縮合剤の存在下で工程a)の反応を行なう、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

縮合剤が、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、ジアルキルカルボジイミド、Mukaiyama試薬(2-ハロ-1-アルキル-ピリジニウムハライド)、プロパンホスホン酸環状無水物(PPACA)、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

縮合剤が、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)である、請求項5に記載の方法。

30

【請求項7】

塩基の存在下で工程a)の反応を行なう、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

塩基が三級アミン塩基である、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

三級アミン塩基がジアルキルアミノピリジンである、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

ジアルキルアミノピリジンが、ジメチルアミノピリジン(DMAP)およびジエチルアミノピリジンからなる群から選択される、請求項9に記載の方法。

40

【請求項11】

ジアルキルアミノピリジンがジメチルアミノピリジン(DMAP)である、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

工程a)の反応温度が0～30℃である、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

工程a)の反応温度が10～25℃である、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

二級アミンがピペリジン類である、請求項1に記載の方法。

【請求項15】

50

ピペリジン類がピペリジノ-ピペリジンである、請求項14に記載の方法。

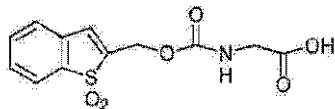
【請求項16】

縮合剤が1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)であり、工程a)の反応がジメチルアミノピリジン(DMAP)からなる塩基の存在下で行われ、脱ブロック化がピペリジノ-ピペリジンを用いて行なわれる、請求項4に記載の方法。

【請求項17】

式(II)の化合物が、

【化8】



10

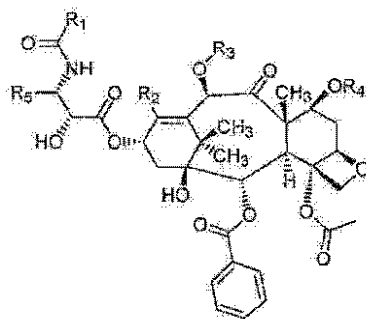
であり、反応工程a)が1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドからなる縮合剤およびジメチルアミノピリジン(DMAP)からなる塩基の存在下で行なわれ、脱保護化工程b)がピペリジノ-ピペリジンを用いて行なわれる、請求項1に記載の方法。

【請求項18】

下記工程a)、b)およびc)を含む、ポリアルキレンオキシドコンジュゲートの製造方法。

工程a) 式(I):

【化9】

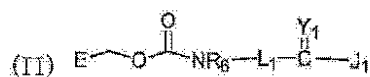


(I)

20

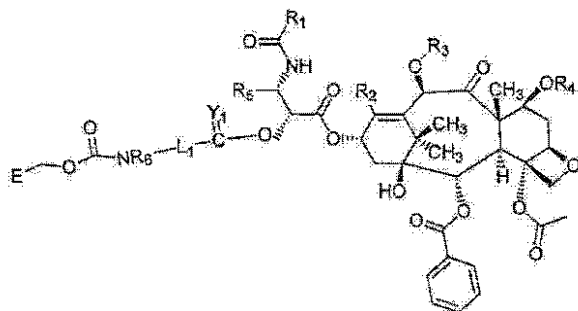
のタキサン類と式(II):

【化10】



の化合物を、ブロック化された式(III):

【化11】

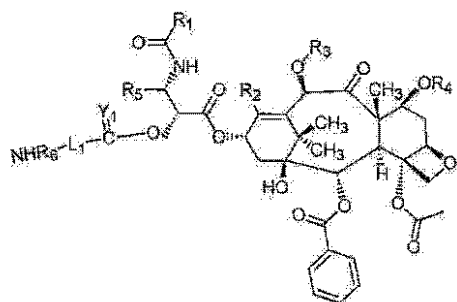


40

の中間体を形成するのに十分な条件下で反応させる工程、

工程b) 式(IV):

【化 1 2】

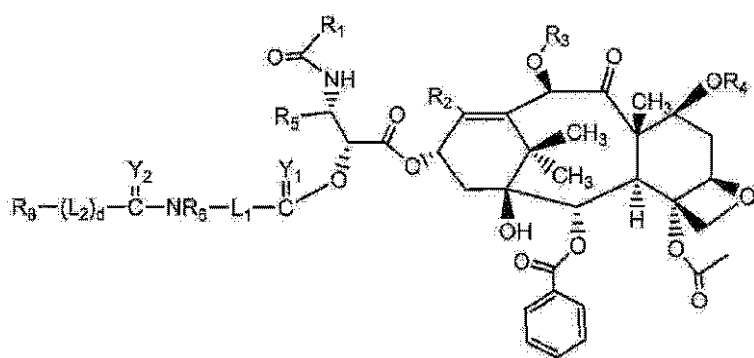


10

の化合物を形成するのに十分な条件下、等モル量の二級アミンを用いて前記ブロック化された中間体を脱保護化する工程、および

工程c) 式(IV)の化合物と式(Va): $R_8-(L_2)_d-C(=Y_2)-J_2$ または (Vb) $J_2-C(=Y_2)-(L_2)_d-R_8-(L_2)_d-C(=Y_2)-J_2$ で示される活性化ポリアルキレンオキシド(ここで、 J_2 はOHであるか、脱離基である)を、式(VIa):

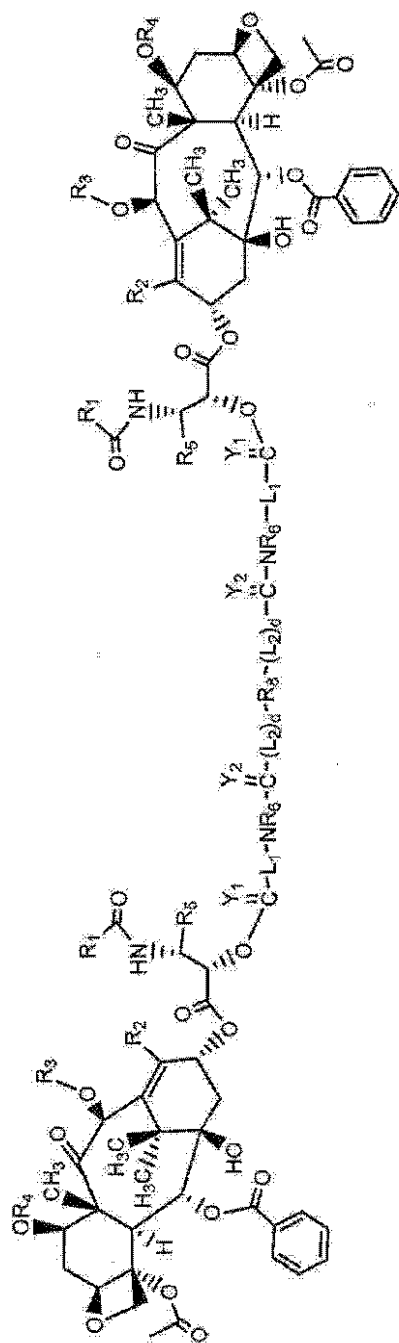
【化 1 3】



20

または式(VIb):

【化 1 4】



のポリアルキレンオキシドコンジュゲートを形成させるのに十分な条件下で反応させる工程。

[式(I)中:

R_1 は、フェニルであり;

R_2 は、 $-CH_3$ であり;

R_3 は、アセチルであり;

R_4 は、Hであり;

R_5 は、フェニルであり、

式(II)中:

Eは、

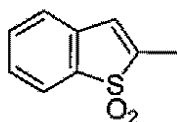
10

20

30

40

【化 1 5】



であり；

L_1 は二官能基であり、ここで、二官能基は、式(II)の化合物に含まれる NR_6 および $C(=Y_1)-J_1$ と一緒にあって、アミノ酸残基、および2～10個のアミノ酸を含むペプチド残基（ここで、 R_6 は水素であり、 Y_1 はOであり、 J_1 はOHである）、ならびにアミノ酸残基、および2～10個のアミノ酸を含むペプチド残基の活性化形態（ここで、 R_6 は水素であり、 Y_1 はOであり、 J_1 は脱離基である）から選択される基を形成し、式(VIa)または式(VIb)中、

R_8 は、

$J_3-O-(CH_2CH_2O)_X-$ 、

$J_3-O-(CH_2CH_2O)_X-CH_2C(O)-O-$ 、

$J_3-O-(CH_2CH_2O)_X-CH_2CH_2NR_{18}-$ 、

$J_3-O-(CH_2CH_2O)_X-CH_2CH_2S-$ 、

$-OC(O)CH_2-O-(CH_2CH_2O)_X-CH_2C(O)-O-$ 、

$-NR_{18}CH_2CH_2-O-(CH_2CH_2O)_X-CH_2CH_2NR_{18}-$ および、

$-SCH_2CH_2-O-(CH_2CH_2O)_X-CH_2CH_2S-$

（ここで、

x は重合度であり、

R_{18} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分岐アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシから選択され、

J_3 は、Hおよび C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるキャッピング基である）から選択されるポリエチレングリコールの残基であり；

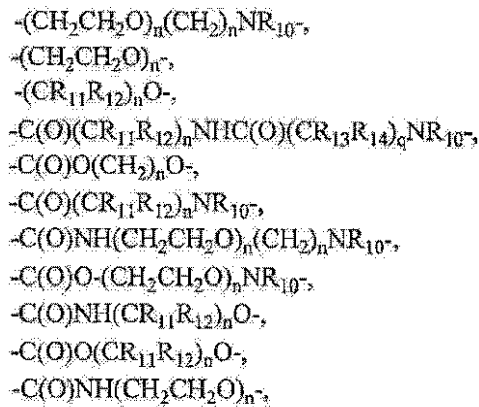
L_2 はアミノ酸残基、2～10個のアミノ酸を含むペプチド残基、

10

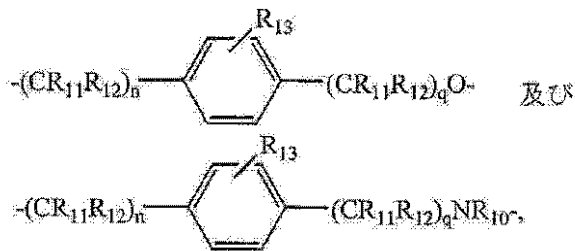
20

30

【化 1 6】



10



20

(ここで、

R_{10-12} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分岐アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシからなる群から選択され;

R_{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分岐アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 NO_2 、ハロアルキルおよびハロゲンからなる群から選択され;

30

n および q は、独立して選択される正の整数である)
からなる群から選択される二官能基性リンカーであり;

Y_2 は、0であり;

d は0または1である]

【請求項 1 9】

ポリエチレングリコールの重量平均分子量が20,000Da~100,000Daである、請求項18に記載の方法。

【請求項 2 0】

【化 1 7】

40



が、天然のL-アミノ酸残基およびD-アミノ酸残基からなる群から選択されたアミノ酸残基である、請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、パクリタキセル等のタキサン類をその2'位でアミノ酸等により選択的に誘導体化する方法に関する。さらに本発明は、該誘導体化物を用いて製造したポリマーコンジ

50

ュゲートに関する。

【背景技術】

【0002】

ビンカ誘導体のビンブラスチンおよびビンクリスチン、カンプトセシンならびにパクリタキセル等の種々の植物アルカロイドは強い抗癌作用を有するとして明らかにされてきた。かかるアルカロイドは溶解性に乏しいことが多い。実際、パクリタキセルは非常に溶解性が乏しいので、注射用または静脈内点滴用の市販製剤には可溶化剤であるCremophore ELが含まれている。しかしCremophoreは、有毒となり得る。Cremophoreは特異体質性のヒスタミン放出およびアナフィラキシー性の反応と関連している。したがって代替物が求められている。

10

【0003】

溶解性を改善する1つの解決策として、所望の抗癌性アルカロイドのアミノ酸誘導体が提供されてきた。例えば、米国特許第4,943,579号は、改良した水溶性のものとして特定のカンプトセシンのいくつかのアミノ酸誘導体を開示している。カンプトセシンを先ずクロロ酢酸無水物、ピリジンおよびDMAPを用いてクロロアセテートに変換する。次いで、クロロアセテートをヨードアセテートに変換した後、最終的に二級アミンを用いてアミノ酸エステルに変換する。最終生成物(その塩)の安定性は、血漿での加水分解の観点から報告されているにすぎない。

【0004】

パクリタキセルのアミノ酸誘導体も開示されている。例えば、種々の2'-および7'-保護されたアミノ酸パクリタキセル類を開示しているStellaらによる米国特許第4,960,790号を参照のこと。Stellaによれば、アルキル化または保護化されたアミノ酸の反応を、所望により触媒を用いて縮合剤の存在下で、好ましくは室温にて行なう。当該縮合剤には、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等のカルボジイミド類が含まれ、一方、当該触媒には、4-ジメチルアミノ-ピリジン(DMAP)およびピリジンが含まれる。より重要なことに、用いるアミノ酸保護基には、t-BOC、Fmocまたはカルボベンジルオキシ(CBZ)が含まれる。最終生成物の分解および立体化学的修飾が脱保護中に観測される。この問題は特に2'-グリシン-パクリタキセルを合成している際に厄介となる。2'-グリシン-パクリタキセルを酸性条件下で脱保護すると、分解のため遊離の2'-グリシン-パクリタキセルの精製および回収がほとんど不可能となる。

20

30

【0005】

2'-t-Bocアミノ酸タキサン類を脱保護するためにギ酸を使用することも提案されてきた。しかしこの工程には多くの欠点も付随する。Mathew, Aらの「Synthesis and Evaluation of Some Water-Soluble Prodrugs and Derivatives of Taxol With Antitumor Activity」, J. Med. Chem. 1992, 35, 145-151を参照のこと。第一に2'-アミノ酸パクリタキセルが低収率で生成し、単離するために煩雑な精製を用いなければならない。さらに、2'-グリシン-パクリタキセル誘導体の実質的に完全な迅速的分解が依然として観察された。したがって、新たな改善が望まれている。

【0006】

2'-アミノ酸パクリタキセル誘導体を提供する別の方法にはFmoc保護化されたアミノ酸を用いることが含まれる。保護基を過剰のピペリジンで除去した後、許容される収率で2'-アミノ酸パクリタキセル類を得る。遊離のアミノ酸誘導体がピペリジン含有混合物中で形成されるが、実質的な分解が精製および単離中に起こる。この問題は特に、2'-グリシン-誘導体を合成する場合に観察される。

40

【0007】

2'-アミノ酸タキサン類合成のさらなる改良として、高温でピペリジンを用いるよりも寧ろDMAPを用いてFmoc保護基の脱ブロック化をすることが提案された。これにより遊離の2'-アミノ酸タキサン類の分解が幾分低減されたが、新たな改良が望まれている。

【0008】

CarpinoらのJ. Am. Chem. Soc. 1997, (119)pp 9915-9916は、ペプチド合成中で1,1-ジ

50

オキソベンゾ[b]チオフェン-2-イルメトキシカルボニル(以後本明細書では「Bsmoc」という)をFmocの代替物として用いることを開示している。Bsmocアミノ酸の脱保護によりβ脱離生成物の同時のスカベンジングも可能となる。アミノ酸またはペプチドをタキサン誘導体に結合させるための方法において当該試薬を用いること、あるいは二級アミンを用いる2'-Bsmoc-アミノ酸タキサン類の脱保護が、他の保護化されたアミノ酸および脱保護化剤の使用と関連した当該問題を低減すること、もしくは完全に克服することが可能となることについて開示も示唆もされていない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

10

上記の点から、タキサン類の安定なアミノ酸エステルを製造するために用いられる種々の方法を改良する必要性が依然としてある。本発明はこの必要性に関する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

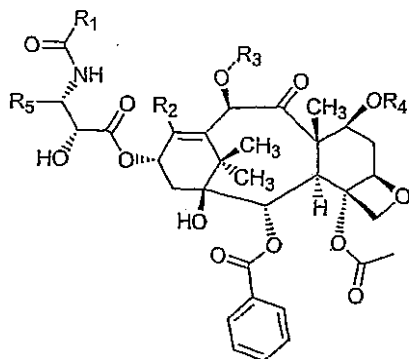
本発明の一態様において、パクリタキセル等の2'-置換タキサン類を調製する方法を提供する。本方法は、以下のa)およびb)の工程を含む。

【0011】

工程a) 式(I):

【化1】

20



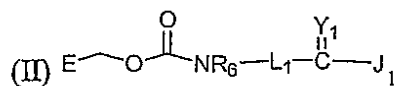
(I)

30

【0012】

のタキサン類と式(II):

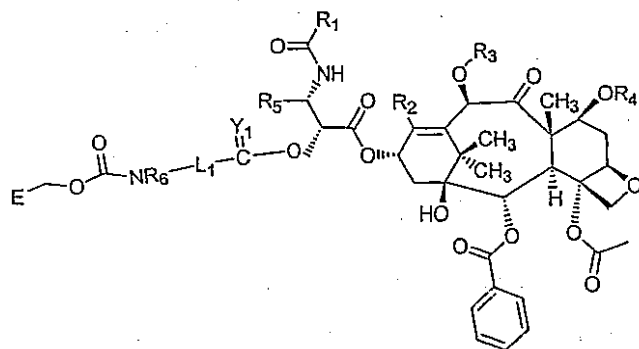
【化2】



【0013】

の化合物を、ブロック化された式(III):

【化 3】



10

【0014】

の中間体を形成するのに十分な条件下で反応させる工程。

【0015】

[式(I)中:

R_1 は、フェニル、*t*-ブトキシ、イソプロピルオキシ、プロピルオキシ、 $-C(CH_3)=CH-CH_3$ 、2-ナフチル、4-ヒドロキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、2-メチル-1-プロペニル、シクロプロピル、3-フラニル、3-チオエチルおよび2-プロペニルから選択され;

20

R_2 は、アセチル、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ および $-CHO$ のうちの1種であり;

R_3 は、アセチル、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択され;

R_4 は、H、F、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-SiEt_3$ 、 $-CH_2OP(O)(OCH_2Ph)_2$ 、 $CH_3CH_2C(O)-$ 、 $-CH_2O(CO)CH_2N(CH_2CH_2)_2NCH_3$ 、 $-CH_2O(CO)CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH(CH_3)NHCOC(CH_3)_3$ から選択され;

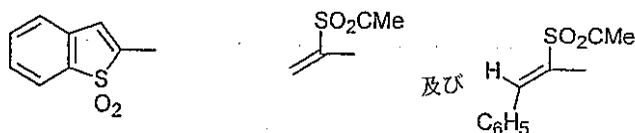
R_5 は、フェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-トリフルオロトルエン、2-フラニル、2-チエニル、フェニルエテン、2-フラニル- $CH=CH-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2-$ 、 $C_6H_{11}-CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $PhCH_2CH_2-$ 、 $C_6H_{11}-CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、4-Cl-フェニル-、2-フルオロフェニル-、3-フルオロ-フェニル-および4- CH_3 -フェニル-から選択され、

30

式(II)中:

Eは、

【化 4】



【0016】

から選択され;

40

L_1 は二官能基であり;

Y_1 は、O、Sまたは NR_7 から選択され;

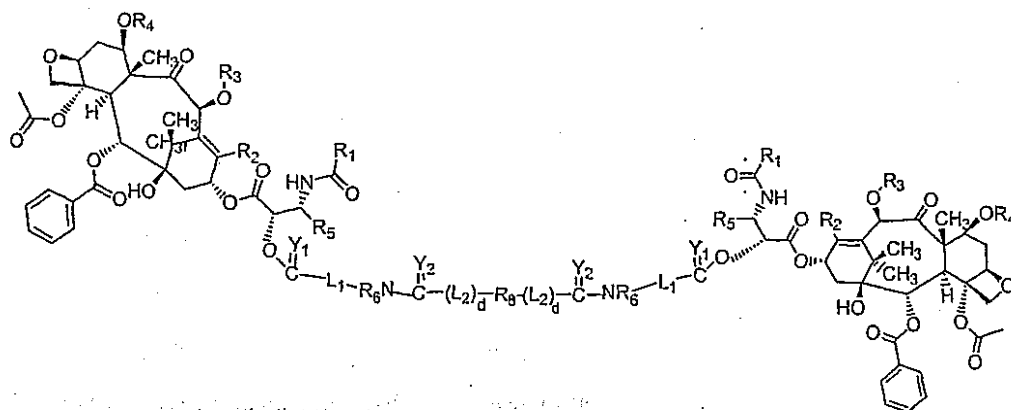
R_6 および R_7 は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-19} 分岐アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロ-アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシから選択され;

J_1 はOHまたは脱離基である。]

工程b) 式(IV):

または式(VIb):

【化 7】



10

【0020】

で示されるポリマーコンジュゲートを形成させることを含む。

【0021】

[式中、

R_8 は、実質的に非抗原性のポリマー残基であり；

L_2 は、 L_1 を含む群の同一のメンバーから選択される二官能基性リンカーであり；

Y_2 は、O、Sおよび NR_{7a} (R_{7a} は R_7 を定義する同一の群から選択される) から選択され；

d は、0または1であり；

J_2 は、OHまたは脱離基である。]

本実施形態の好ましい態様において、活性化ポリマーはモノ-またはビスPEG-CO₂Hである。

20

【0022】

ポリマーコンジュゲートは、当業者に公知の、種々のタキサン感受性条件の処置に用いることができる。

【0023】

本発明の目的において、「穏やかな条件」とは、とりわけ、室温前後の温度、約1-2時間の短い反応時間、およびモル過剰でない脱保護化試薬を含むと理解されるものとする。

30

【0024】

本発明の目的において、「残基」という用語は、ある化合物がポリマー性プロドラッグ担体部分と結合される置換反応を受けた後に残存する部分を意味すると理解されるものとする。

【0025】

本発明の目的において、「ポリマー残基」または「PEG残基」という用語は、ポリマーまたはPEGが生物学的に活性な化合物との反応を受けた後に残存する部分を意味すると理解されるものとする。

【0026】

本発明の目的において、「アルキル」という用語は、直鎖の、分岐の、置換(例えばハロ-、アルコキシ-、ニトロ-)のC₁₋₁₂アルキル、C₃₋₈シクロアルキルまたは置換シクロアルキル等を含むと理解されるものとする。

40

【0027】

本発明の目的において、「置換」という用語は、官能基もしくは化合物中に含まれる1個以上の原子に1個以上の異なる原子を付加すること、または置換することを含むと理解されるものとする。

【0028】

本発明の目的において、置換アルキルには、カルボキシアルキル、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルおよびメルカプトアルキルが含まれ、置換アルケニ

50

ルにはカルボキシアルケニル、アミノアルケニル、ジアルケニルアミノ、ヒドロキシアルケニルおよびメルカプトアルケニルが含まれ、置換アルキニルにはカルボキシアルキニル、アミノアルキニル、ジアルキニルアミノ、ヒドロキシアルキニルおよびメルカプトアルキニルが含まれ、置換シクロアルキルには4-クロロシクロヘキシルなどの部分が含まれ、アリールにはナフチルなどの部分が含まれ、置換アリールには3-ブromo-フェニルなどの部分が含まれ、アラルキルにはトルイルなどの部分が含まれ、ヘテロアルキルにはエチルチオフェンなどの部分が含まれ、置換ヘテロアルキルには3-メトキシ-チオフェンなどの部分が含まれ、アルコキシにはメトキシなどの部分が含まれ、またフェノキシには3-ニトロフェノキシなどの部分が含まれる。ハロ-はフルオロ、クロロ、ヨードおよびブromoを含むと理解されるものとする。

10

【0029】

本発明の目的において、「十分な量」という用語は、当業者に理解される治療効果を達成する量を意味するものとする。

【0030】

本発明の目的において、「効果的な非抗原性の」および「実質的に非抗原性の」は、実質的に非毒性であり、哺乳動物においてははっきりとわかる免疫反応を誘発しないものとして当技術分野で解されるポリマー物質を全て含むと理解されるものとする。

【0031】

本発明の目的において、「正の整数」は、好ましくは約1~6、より好ましくは1または2の正の整数を意味すると理解されるものとする。

20

【0032】

本発明によって、タキサン類のアミノ酸エステルを製造するための改良法が提供される。本発明の方法で製造した化合物は、例えば2'-タキサン類ポリマーコンジュゲートの形成において、薬物および重要な中間体として有用となる。Bsmocおよび関連のあるアミノ-保護基の使用により熟練者が安定な2'-置換タキサン類最終生成物を高収率かつ経済的な方法で製造することが可能となる。Bsmoc保護化されたアミノ酸の使用により熟練者が2'-保護化されたアミノ酸タキサン類を必要最小限の精製にて比較的高収率で製造することが可能となる。理論に拘束されることは望まないが、アミノ酸タキサン類のBsmoc脱保護が穏やかな条件下で、過剰量よりも寧ろほぼ等モル量の二級アミン塩基を用いて達成され得るため、所望の生成物が最小限の分解で得られる。これらの条件により、所望の遊離アミノ酸タキサン類を定量的な収率および最小限の分解で単離、回収することができる。

30

【0033】

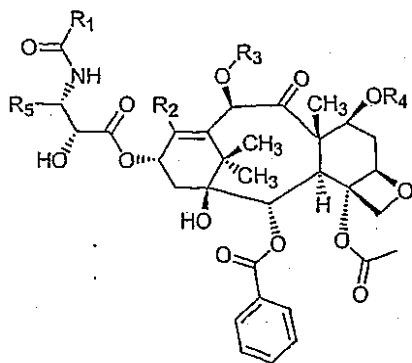
本発明のBsmocベースの方法を用いる更なる利点は、脱保護反応が同時に、β脱離生成物を回収するためのスカベンジング反応としても作用するという事実にある。したがって、精製並びにin situのPEG化までも、先行技術と比較してかなり経済的である。その他のさらなる利点は、以下の記載および添付の特許請求の範囲から当業者に明らかになる。

【発明を実施するための最良の形態】**【0034】**

本発明のある好ましい形態において、2'-置換タキサン類の製造方法が提供される。種々の治療上の特性が明らかにされてきた種々のタキサン類が存在しているが、好ましいタキサン類には、式(I)のものが含まれる。

40

【化 8】



(I)

【0035】

[式中:]

R_1 は、フェニル、*t*-ブトキシ、イソプロピルオキシ、プロピルオキシ、 $-C(CH_3)=CH-CH_3$ 、2-ナフチル、4-ヒドロキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、2-メチル-1-プロペニル、シクロプロピル、3-フラニル、3-チオエチルおよび2-プロペニルから選択され;

R_2 は、アセチル、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ および $-CHO$ のうちの1種であり;

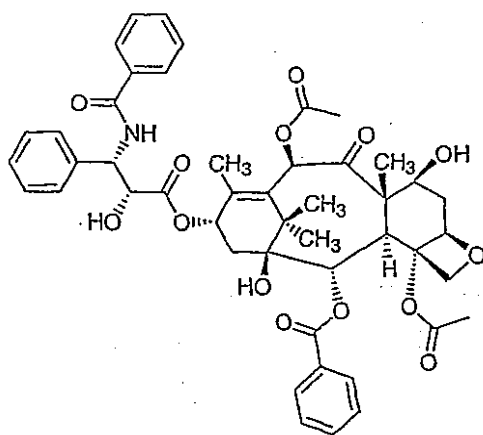
R_3 は、アセチル、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択され;

R_4 は、H、F、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-SiEt_3$ 、 $-CH_2OP(O)(OCH_2Ph)_2$ 、 $CH_3CH_2C(O)-$ 、 $-CH_2O(CO)CH_2N(CH_2CH_2)_2NCH_3$ 、 $-CH_2O(CO)CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH(CH_3)NHCOC(CH_3)_3$ から選択され;

R_5 は、フェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-トリフルオロトルエン、2-フラニル、2-チエニル、フェニルエテン、2-フラニル- $CH=CH-$ 、 $(CH_3)_2CHCH_2-$ 、 $C_6H_{11}-CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $PhCH_2CH_2-$ 、 $C_6H_{11}-CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、4-Cl-フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニルおよび4- CH_3 -フェニルから選択される。]

本発明のより好ましい態様において、当該タキサン類は下記構造を有するパクリタキセルである。

【化 9】



【0036】

本発明の方法の秘訣の1つは、Bsmoc、例えば、1,1ジオキソベンゾ-[b]チオフェン-2-イルメチルオキシカルボニル、および関連のある保護試薬並びにそれら保護試薬を含むブロック化されたアミノ酸を用いることである。そのような試薬は、式(II)で示されるものである。

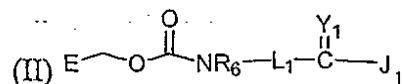
10

20

30

40

【化 1 0】

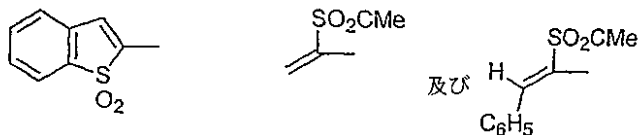


【 0 0 3 7 】

[式中：

Eは、

【化 1 1】



10

【 0 0 3 8 】

のうちの1種であり、

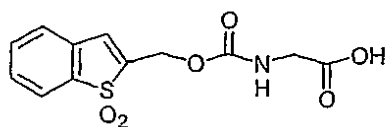
L₁は二官能基であり；Y₁は、O、SまたはNR₇から選択され；

R₆およびR₇は、独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₉分岐アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₃₋₈置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、置換C₁₋₆ヘテロ-アルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェノキシおよびC₁₋₆ヘテロアルコキシからなる群から選択され；

J₁は、OHおよび脱離基からなる群から選択される。]

保護化されたアミノ酸のうち、最も好ましいものは、

【化 1 2】



30

【 0 0 3 9 】

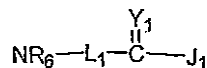
であり、

Morre-Tec Industries, Inc. (Union, New Jersey)から市販されている。

【 0 0 4 0 】

別の実施形態において、式(II)中の：

【化 1 3】

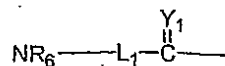


40

【 0 0 4 1 】

の部分および式(I)中の：

【化 1 4】



【 0 0 4 2 】

としては、アミノ酸残基がある。そのような残基は、天然のL-アミノ酸およびD-アミノ酸から選択され得る。かかるアミノ酸の非制限的なリストには、アラニン、バリン、ロイシ

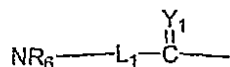
50

ン、イソロイシン、グリシン、セリン、トレオニン、メチオニン、システイン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リシン、アルギニン、ヒスチジンおよびプロリンが含まれる。

【0043】

当該実施形態の一層さらなる形態において、

【化15】



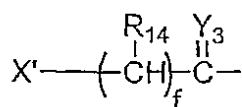
【0044】

は、約2～約10個のアミノ酸を有するペプチド残基となり得る。L₁がペプチドを含む場合、ペプチドの大きさは、例えば、約2～約10個のアミノ酸残基である。一の好ましい実施形態において、ペプチドはGly-Phe-Leuである。或いは、グリシンは、ロイシンの後、上記のトリペプチドに加えられ4残基ペプチドを形成し得る。

【0045】

当該アミノ酸残基は、下記式が好ましい。

【化16】



【0046】

[式中、X'はO、SまたはNR₁₅であり、Y₃はO、SまたはNR₁₆であり、R₁₄、R₁₅およびR₁₆は、独立して、R₆を規定するものと同一の基から選択されるが、それぞれ、好ましくはHまたは低級アルキルであり；fは約1～約10の正の整数、好ましくは1である。]

天然のアミノ酸、および種々の当該技術分野で公知の人工のアミノ酸(DまたはL)、疎水性のまたは非疎水性の誘導体、並びに類似体も本発明の範囲内にあると意図される。単に例示の目的として、アミノ酸類似体および誘導体には、2-アミノアジピン酸、3-アミノアジピン酸、β-アラニン、β-アミノプロピオン酸、2-アミノ酪酸、4-アミノ酪酸、ペリジン酸、6-アミノカプロン酸、2-アミノヘプタン酸、2-アミノイソ酪酸、3-アミノイソ酪酸、2-アミノピメリン酸、2,4-ジアミノ酪酸、デスモシン、2,2-ジアミノピメリン酸、2,3-ジアミノプロピオン酸、N-エチルグリシン、N-エチルアスパラギン、3-ヒドロキシプロリン、4-ヒドロキシプロリン、イソデスモシン、アロ-イソロイシン、N-メチルグリシン、サルコシン、N-メチルイソロイシン、6-N-メチル-リシン、N-メチルバリン、ノルバリン、ノルロイシン、オルニチン、および非常に膨大であるため記載することができない、本明細書内に引用により組み込まれる63 Fed. Reg., 29620, 29622中に列記されているその他のものが含まれる。

【0047】

短いペプチドは、例えば、2～約10個、またはそれ以上の上記アミノ酸残基のペプチドである。

【0048】

上記の種々の式中、L₁およびL₂は、独立して選択される二官能基性リンカーであるとして記載される。適切な群の非制限的なリストには、

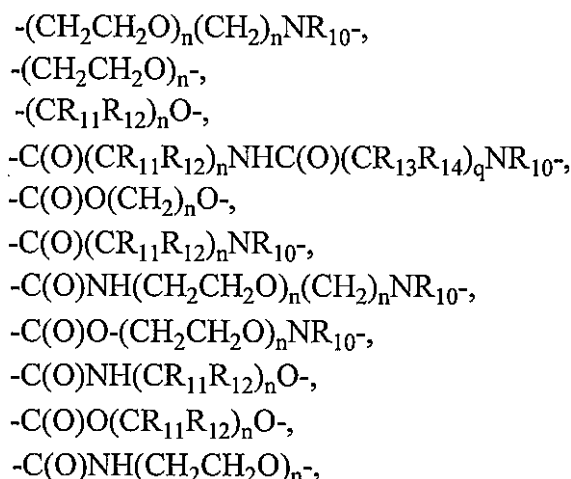
10

20

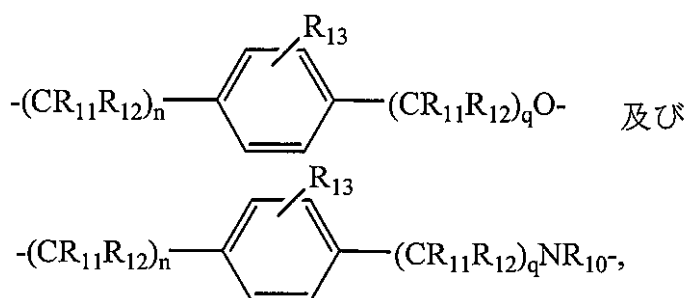
30

40

【化 17】



10



20

【0049】

[式中、

R_{10-12} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分岐アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロ-アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシからなる群から選択され;

30

R_{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-12} 分岐アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} 置換アルキル、 C_{3-8} 置換シクロアルキル、アリール置換アリール、アラルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、置換 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、フェノキシおよび C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 NO_2 、ハロアルキルおよびハロゲンからなる群から選択され;

n および q は、独立して選択される正の整数である。

【0050】

二級アミン脱保護化剤

本発明の方法は、タキサン類上で見られるブロック化された2'-アミノ酸またはペプチドの脱保護を含む。脱保護は、好ましくはピペリジン等の二級アミン、ピペリジン含有の二級アミンまたは4-ピペリジノピペリジンを用いて行なう。そのような試薬は、Aldrich等の供給者により市販されている。また、当該脱保護は実質的に無水条件下で行なうことが好ましい。水分の存在が、所望とする2'-アミノ酸タキサン類の分解の一因となると信じられているので、液状ピペリジンは無水であると保証されることに注意を払わなければならない。本発明の方法を容易に遂行するために、ピペリジノピペリジン等の固形の二級アミンの使用が特に好ましい。

40

【0051】

反応条件a) 縮合剤

本発明の方法は、縮合剤の存在下、タキサン類と保護化されたアミノ酸を反応させることを更に含む。適切な縮合剤の非制限的なリストには、1,3-ジイソプロピルカルボジイミ

50

ド(DIPC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、ジアルキルカルボジイミド、Mukaiyama試薬(例えば、2-ハロ-1-アルキル-ピリジニウムハライド)またはプロパンホスホン酸環状無水物(PPACA)、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EEDQ)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)およびそれらの混合物が含まれる。その他のものは、当業者には明らかであろう。縮合剤は、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)が好ましい。

【0052】

b) 塩基

本発明の方法は、塩基の存在下で行なうことが好ましい。適切な塩基は、ジアルキルアミノピリジン種に属している塩基等の三級アミンの塩基である。好ましい塩基には、ジメチルアミノピリジン(DMAP)およびジエチルアミノピリジンが含まれる。ジメチルアミノピリジン(DMAP)がより好ましい。

10

【0053】

c) 反応温度

本発明の方法は、好ましくは、温度が約0～約30℃、より好ましくは温度が約10～約25℃で行なわれる。

【0054】

d) 脱保護の工程

本発明の秘訣の1つは、2'-保護化されたアミノ酸タキサン類の脱保護にある。上記のように、保護化されたアミノ酸タキサン類に対してほぼ等モル量の二級アミンを用いることが好ましい。

20

【0055】

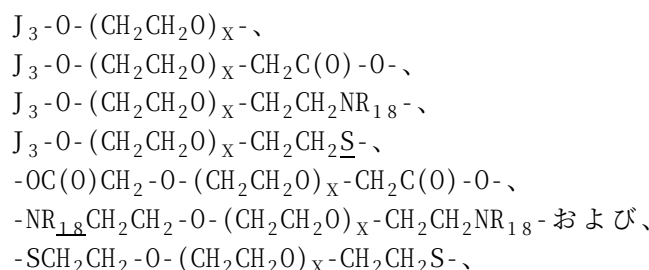
ポリマーの結合

本発明の別の態様において、本発明の方法は、式(IV)の化合物と式(Va)または(Vb)の活性化された実質的に非抗原性のポリマーを、式(VIa)および(VIb)それぞれに対応するポリマーコンジュゲートを形成させるのに十分な条件下で反応させることを更に含む。好ましい実質的に非抗原性のポリマーには、ポリエチレングリコール残基等のポリアルキレンオキシド残基が含まれる。

【0056】

R₈には、好ましくはポリアルキレンオキシド(PAO)等の、より好ましくはポリエチレングリコール(PEG)等の実質的に非抗原性である水溶性ポリマー残基が含まれることが好ましい。例証の目的であって非制限的であるR₈のポリエチレングリコール(PEG)残基部分は、

30



40

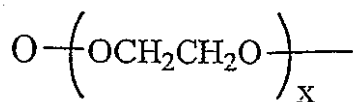
から選択することができる。

【0057】

[式中、xは重合度であり、R₁₈は、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₁₂分岐アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆置換アルキル、C₃₋₈置換シクロアルキル、アリール置換アリール、アラキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、置換C₁₋₆ヘテロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、フェノキシおよびC₁₋₆ヘテロアルコキシから選択され、Jはキャッピング基、即ち、ポリマーの末端で見出される基であり、いくつかの態様において、任意のNH₂、OH、SH、CO₂H、C₁₋₆アルキルまたは当業者には明らかであるその他のPEG末端活性化基から選択することができる。一の特に好ましい実施形態において、R₈は、CH₃-O-(CH₂CH₂O)_x-、CH₃-O-(CH₂CH₂O)_x-CH₂C(O)-O-、CH₃-O-(CH₂CH₂O)_x-CH₂CH₂NH- および CH₃-O-(CH₂CH₂O)_x-CH₂CH₂SH-

50

から選択され、
PEGは、一般的に構造：
【化 18】



【0058】

によって表され、 R_8 にはそれに対応する残基が含まれることが好ましい。

10

【0059】

ポリマーの重合度(x)は、約10～約2,300とすることができる。これはポリマー鎖中の繰り返し単位数を表しており、該ポリマーの分子量によって決まる。同様に有用なのは、ポリプロピレングリコール、同一出願人による米国特許第5,643,575号に記載されている「星型PEG」などの分岐PEG誘導体およびShearwater Corporationの2001年度カタログ「Polyethylene Glycol and Derivatives for Biomedical Application」に記載されているようなマルチアーム型PEGである。これらの文献各々の開示は、引用により本明細書中に組み込まれるものとする。米国特許第5,643,575号によって提供された分岐は、単一の結合点から生物学的に活性な分子または酵素上へのポリマー充填を増大させる1手段として、ビシン基からの二級もしくは三級の分岐を与える。必要に応じて、過度の試験を行うことなしに、水溶性ポリマーを二官能基性結合基に結合させるために官能基化し得ることは理解されよう。

20

【0060】

PAOおよびPEGは実質的に重量平均分子量を変化させることができるが、 R_8 は本発明のほとんどの形態において重量平均分子量が約20,000～約100,000Daであることが好ましい。

【0061】

本明細書中に包含されるポリマー物質は、室温で水溶性であることが好ましい。かかるポリマーの非制限的なリストには、ポリエチレングリコール(PEG)やポリプロピレングリコールなどのポリアルキレンオキシドホモポリマー、ポリオキシエチレン化ポリオール、それらのコポリマーおよびそれらのブロックコポリマー(ただし、該ブロックコポリマーの水溶性が維持される場合)が含まれる。

30

【0062】

別の実施形態では、PAOベースポリマーの代替物として、 R_8 は場合により1種以上の事実上非抗原性の物質(デキストラン、ポリビニルアルコール、炭水化物ベースポリマー、ヒドロキシプロピルメタクリルアミド(HPMA)、ポリアルキレンオキシド、および/またはそれらのコポリマーなど)から選択される。同一出願人による米国特許第6,153,655号も参照されたい。この文献の内容は、引用により本明細書中に組み込まれる。当業者であれば、さらに、PEG等のPAOについて本明細書に記載したのと同タイプの実質的な活性化を用いることが可能であることは理解されよう。当業者であれば、前記リストは単に例示に過ぎず、本明細書中に記載の特質を有する全てのポリマー物質を意図していること、および例えばポリプロピレングリコール等その他のポリアルキレンオキシド誘導体も意図していることは理解されよう。

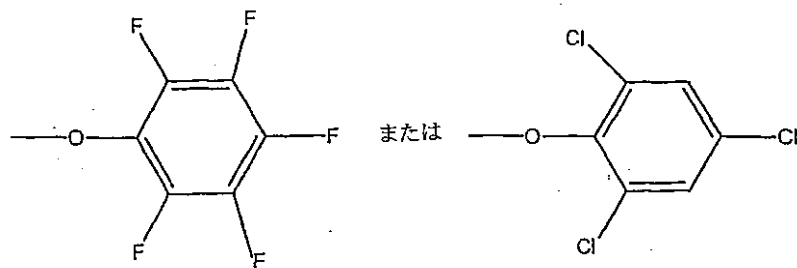
40

【0063】

脱離基

J_1 または J_2 が脱離基である形態において、適切な部分には、N-ヒドロキシベンゾトリアゾリル、ハロゲン、N-ヒドロキシ-フタルイミジル、p-ニトロフェノキシ、イミダゾリル、N-ヒドロキシスクシンイミジル等の基が含まれるがこれらに制限されるわけではなく、チアゾリジニルチオン、O-アシルウレアまたは

【化 19】



【0064】

その他の適切な脱離基も当業者には明らかであろう。

【0065】

本発明の目的のために、脱離基は、望ましい標的物上で見出される求核剤、即ち、タキサン類の2'-OHと反応し得る基として理解されよう。

【実施例】

【0066】

実施例

本発明のさらなる理解のために以下の実施例を提供するが、かかる実施例は本発明の効力が及ぶ範囲を何ら制限するものではない。実施例中に列挙されている下線の数字は、図1-2に示す数字に対応している。

【0067】

基本手順

全ての反応は、乾燥窒素またはアルゴン雰囲気下で実施した。市販試薬は、さらに精製することなく使用した。全てのPEG化合物を、真空下で、またはトルエンからの共沸蒸留により、使用前に乾燥した。¹H NMRおよび¹³C NMRスペクトルは、特に定めのない限り、Varian Mercury(登録商標)300 NMR分光計および溶媒としての重水素化クロロホルムを用いて得た。化学シフト(δ)は、テトラメチルシラン(TMS)よりも低磁場側に百万分の一(ppm)単位で記録する。

【0068】

HPLC法

反応混合物および中間体と最終生成物の純度は、0.5%のトリフルオロ酢酸(TFA)中10~90%のアセトニトリルを含む勾配を流速1mL/分にて使用し、多波長UV検出器を備えたZOB AX(登録商標)300 SB C-8逆相カラム(150×4.6 mm)またはPhenomenex Jupiter(登録商標)300A C18逆相カラム(150×4.6 mm)を利用して、Beckman Coulter System Gold(登録商標)HPLC装置により追跡した。

【0069】

実施例1

化合物3

10℃まで冷却した塩化メチレン(DCM、100mL)に溶解させた $\underline{1}$ (1.00g、1.17mmol)、 $\underline{2}$ (0.375g、1.34mmol)およびジメチルアミノピリジン(DMAP、0.043g、0.35mmol)の溶液に、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC、0.336g、1.75mmol)を加え、当該溶液を10℃で50分間、継続して攪拌し、その後、室温にまで温め、さらに30分攪拌した。反応混合物を0.1M HCl(2 x 50mL)、水(50mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、溶媒を減圧下、蒸発させて、 $\underline{3}$ (1.20g、1.05mmol、90%)を得た。¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 203.49, 170.95, 169.70, 168.72, 167.51, 166.98, 166.80, 155.31, 142.33, 138.82, 136.80, 136.53, 133.64, 133.57, 132.73, 131.87, 130.50, 129.78, 128.97, 128.53, 127.13, 126.82, 126.58, 125.31, 121.43, 84.36, 81.05, 79.05, 76.39, 75.57, 75.00, 74.85, 72.04, 58.47, 57.17, 52.91, 45.68, 43.18, 42.75, 35.57, 26.84, 22.74, 20.91, 14.89, 9.69; ¹H NMR (300.07 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.43

10

20

30

40

50

(s, 3H) 2.56 (s, H), 3.79 (d, J = 6.3 Hz, H), 4.04 (m, H), 4.12 (d, J = 5.7 Hz, H), 4.19 (d, J = 8.1 Hz, H), 4.30 (d, J = 8.4 Hz, H), 4.42 (m, H), 4.96 (d, J = 9.6 Hz, H), 5.06 (s, H), 5.56 (m, H), 5.66 (d, J = 4.2 Hz, H), 6.00 (m, H), 6.22 (t, J = 8.4 Hz, H), 6.29 (s, H), 7.08 (s, H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, H), 7.30-7.70 (m, 16H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, H), 8.13 (d, J = 7.5 Hz, H)。

【0070】

実施例2

化合物4

DCM(5mL)に溶解させた3(0.070g、0.0642mmol)の溶液に、ピペリジン(6.3 μ L、0.0642mmol)を加え、2時間、室温で攪拌した。この溶液をロータリーエバポレータにより約1mLまで濃縮し、ヘキサン(10mL)を加えて、生成物を沈降させた。得られた混合物を遠心分離機にかけ、上澄みをデカントした。ヘキサン洗浄を2度繰り返し、最終残渣を五酸化リン入りのデシケーター内で乾燥させて4(0.030g、0.0327mmol、51%)を得た。¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 203.51, 173.24, 171.02, 169.64, 167.76, 166.93, 166.81, 142.41, 136.67, 133.55, 133.46, 132.77, 131.92, 130.09, 129.06, 129.00, 128.62, 128.44, 126.97, 126.38, 84.39, 81.06, 79.08, 76.42, 75.55, 75.08, 74.27, 72.07, 71.93, 58.52, 54.72, 52.78, 45.63, 43.65, 43.21, 35.62, 26.87, 26.02, 22.78, 22.19, 20.91, 14.88, 9.70; ¹H NMR (300.07 MHz, CDCl₃) δ 1.14 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.46 (s, 3H) 2.58 (s, H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, H), 4.20 (d, J = 8.7 Hz, H), 4.31 (d, J = 8.4 Hz, H), 4.47 (m, H), 4.97 (d, J = 9.3 Hz, H), 5.55 (d, J = 3.3 Hz, H), 5.68 (d, J = 6.9 Hz, H), 6.00 (d, J = 3.3 Hz, H), 6.25 (t, J = 8.4 Hz, H), 6.30 (s, H), 6.96 (s, H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, H), 7.30-7.70 (m, 16H), 7.73 (d, J = 4.2 Hz, H), 8.13 (d, J = 6.9 Hz, H)。

【0071】

実施例3

化合物7

DCM(200mL)に溶解させた3(2.10g、1.85mmol)の溶液に4-ピペリジノピペリジン(0.281g、0.167mmol)を加え、3時間、室温で攪拌した。次いで、反応混合物に、6(15.0g、0.375mmol)およびDMAP(0.186g、1.52mmol)を加え、12時間攪拌を継続した。この溶液を0.1M HCl (2 x 200mL)および水(200mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をジメチルホルムアミド/イソプロピルアルコール(DMF/IPA=1:4、300mL)で結晶化させて、7(12.88g、0.284mmol、82%)を得た。¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃) δ 203.00, 170.35, 169.16, 168.89, 167.15, 166.64, 166.20, 156.02, 141.93, 136.31, 133.12, 132.27, 131.35, 129.64, 128.74, 128.55, 128.19, 128.04, 126.81, 126.27, 83.90, 80.56, 78.45, 75.89, 75.08, 74.56, 74.12, 63.90, 57.98, 52.58, 45.27, 42.78, 35.30, 35.16, 26.42, 22.33, 21.69, 20.51, 14.43, 9.28。

実施例4

化合物9

PEG-COOH(8)(15.0g、0.375mmol)を6に代えて2当量のEDCと共に用いて、アミド結合化PEGコンジュゲート9を形成させることを除いて、化合物7の手順に従った。(9)の構造をNMRで確認した。

【0072】

実施例5(比較)

化合物11を製造する別の方法を、下記に示した反応スキーム3に準拠して行なった。-8℃で30分冷却した無水のDCM(500mL)に溶解させたFmoc-グリシン(1.95g、6.44mmol)、DMAP(3.1g、25.4mmol)、および1(5.0g、5.88mmol)の溶液に、固形EDC(2.5g、13.0mmol)を1回で加え、反応混合物を-8℃で、30分攪拌した。反応を室温にまで温め、6時間、継続して攪拌した。この溶液を0.1N HCl(300mL)および水(300mL)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させて11(6.3g、5.56mmol、95%)を得た。¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45-7.61

(m, 2H), 7.28-7.43 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.23 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.97 (d & d, $J_1 = 8.9$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.36 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.28-4.45 (m, 2H), 4.14 (d & d, $J_1 = 30.0$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.50-2.59 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.21 (s, 1H), 1.12 (s, 1H); ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3) δ : 203.7, 171.2, 169.8, 169.2, 167.6, 167.2, 166.9, 156.2, 143.6, 142.4, 141.2, 136.6, 133.6, 133.5, 132.8, 132.0, 130.2, 129.1, 128.7, 127.7, 127.1, 127.0, 126.5, 124.9, 120.0, 84.4, 81.0, 79.0, 75.5, 75.0, 74.8, 72.1, 67.3, 58.5, 52.8, 46.9, 45.6, 43.1, 35.5, 26.8, 22.7, 22.1, 20.8, 14.8, 9.6。

10

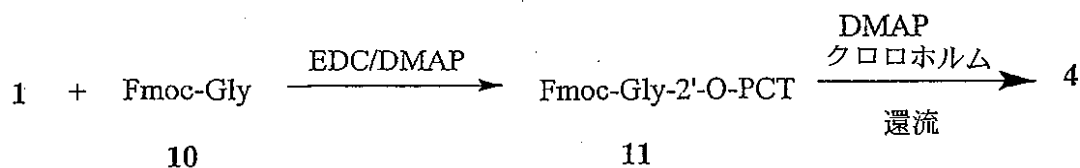
【0073】

化合物4 無水のクロロホルム(150mL)に溶解させた11(0.843g、0.744mmol)およびDMAP(2.727g、22.32mmol)の溶液を1時間還流した。反応をHPLCにより追跡した結果、化合物4とともに約70%の遊離タキソールが形成していることが分かった。所望の生成物のかなりの分解のためにこの反応を断念しなければならなかった。

【0074】

スキーム3: Fmoc保護基を用いるGly-パクリタキセルの調製

【化20】



20

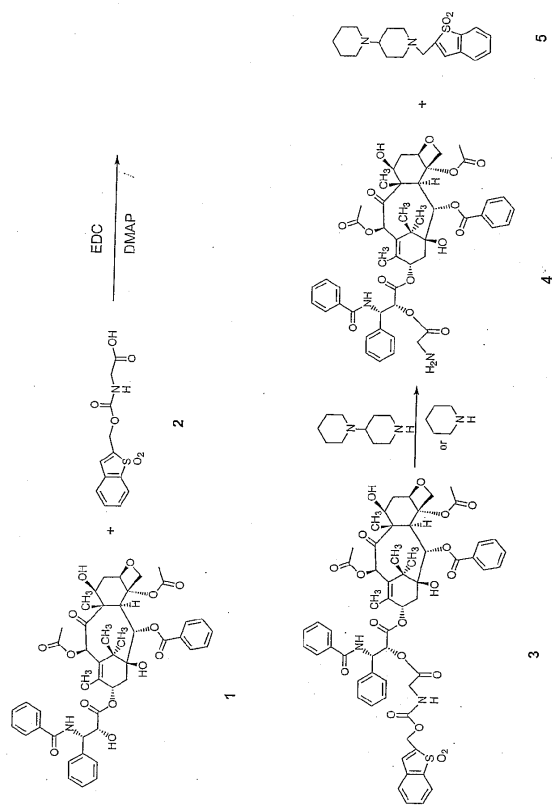
【図面の簡単な説明】

【0075】

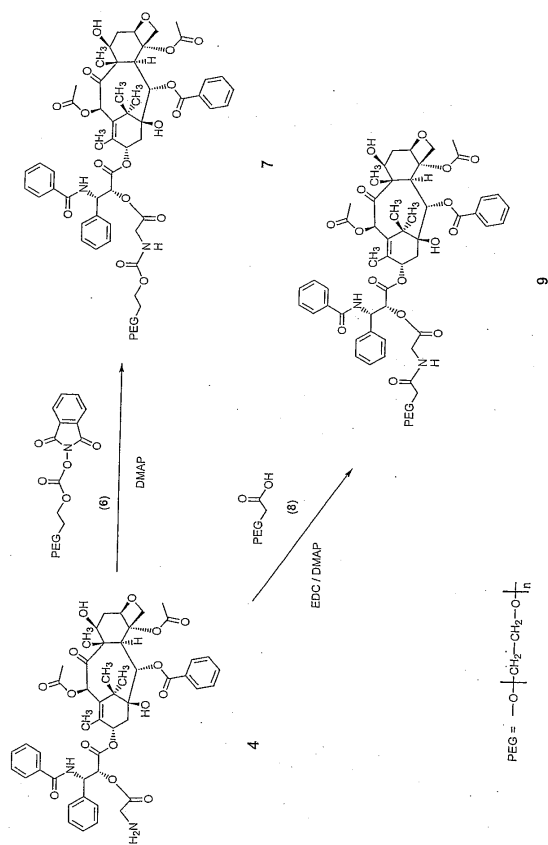
【図1】パクリタキセル等の2'-置換タキサン類を調製する方法を示した図である。

【図2】2'-置換タキサン類からポリマーコンジュゲートを調製する方法を示した図である。

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

- (72)発明者 ツァオ, ホン
アメリカ合衆国 08820 ニュージャージー州, エディソン, ベラ ヴィスタ コート 34
- (72)発明者 グリーンウォルド, リチャード, ビー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー州, サマーセット, ヒッコリー ロード 113

合議体

審判長 中田 とし子

審判官 井上 雅博

審判官 大畑 通隆

- (56)参考文献 国際公開第00/53592 (WO, A1)
特開平9-235225 (JP, A)
特開平8-73449 (JP, A)
J. Med. Chem. 1992, 35, 145-151

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 305/00-305/14

A61K 31/33-31/80

A61P 1/00-43/00

REGISTRY/STN

CAPLUS/STN