

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4879757号  
(P4879757)

(45) 発行日 平成24年2月22日 (2012. 2. 22)

(24) 登録日 平成23年12月9日 (2011.12. 9)

(51) Int. Cl. F I  
**C 0 7 D 4 0 9 / 1 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )** C O 7 D 4 0 9 / 1 2 C S P  
**A 6 1 K 9 / 0 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )** A 6 1 K 9 / 0 8  
**A 6 1 K 9 / 1 0 7 ( 2 0 0 6 . 0 1 )** A 6 1 K 9 / 1 0 7  
**A 6 1 K 3 1 / 3 8 1 ( 2 0 0 6 . 0 1 )** A 6 1 K 3 1 / 3 8 1  
**A 6 1 K 4 7 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )** A 6 1 K 4 7 / 0 2

請求項の数 36 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-553281 (P2006-553281)  
(86) (22) 出願日 平成17年2月14日 (2005. 2. 14)  
(65) 公表番号 特表2007-522236 (P2007-522236A)  
(43) 公表日 平成19年8月9日 (2007. 8. 9)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2005/004442  
(87) 国際公開番号 W02005/079319  
(87) 国際公開日 平成17年9月1日 (2005. 9. 1)  
審査請求日 平成20年2月13日 (2008. 2. 13)  
(31) 優先権主張番号 60/544, 755  
(32) 優先日 平成16年2月13日 (2004. 2. 13)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)  
(31) 優先権主張番号 60/613, 503  
(32) 優先日 平成16年9月27日 (2004. 9. 27)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 501304467  
フロリダ・ステイト・ユニバーシティ・リ  
サーチ・ファウンデーション・インコーポ  
レイテッド  
Florida State Unive  
rsity Research Foun  
dation, Inc.  
アメリカ合衆国32306-2743フロ  
リダ州タラハシー、レビー・アベニュー2  
010番、スウィート276-シー、メー  
ル・コード2743  
(74) 代理人 100062144  
弁理士 青山 稜  
(74) 代理人 100083356  
弁理士 柴田 康夫

最終頁に続く

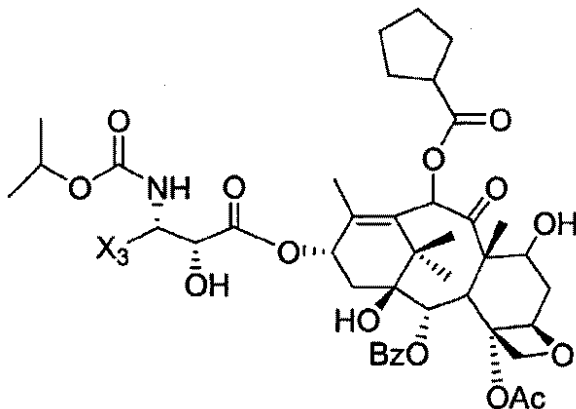
(54) 【発明の名称】 C 1 Oシクロペンチルエステル置換タキサン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】

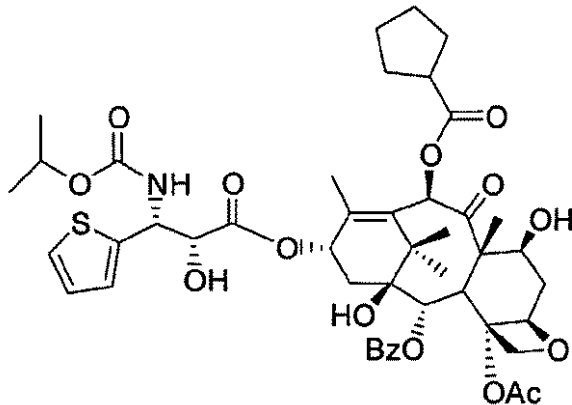


[ 式中、X<sub>3</sub>はチエニルであり、Acはアセチルであり、Bzはベンゾイルである。 ]  
で示されるタキサン。

【請求項2】

式：

## 【化 2】



10

で示される請求項 1 に記載のタキサン。

## 【請求項 3】

C7ヒドロキシ置換基およびC10シクロペンチルカルボニルオキシ置換基がいずれも 立体的配置である請求項 1 に記載のタキサン。

## 【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載のタキサンおよび少なくとも 1 種の薬学的に許容しうる担体を含有する医薬組成物。

## 【請求項 5】

タキサン濃度が0.01 ~ 10mg/mlである請求項 4 に記載の組成物。

20

## 【請求項 6】

経口投与用の単回投与単位形態であり、該投与単位形態が少なくとも20mg/m<sup>2</sup>患者体表面積のタキサンを含有する請求項 4 に記載の組成物。

## 【請求項 7】

投与単位形態が25 ~ 400mg/m<sup>2</sup>患者体表面積のタキサンを含有する請求項 6 に記載の組成物。

## 【請求項 8】

投与単位形態が50 ~ 200mg/m<sup>2</sup>患者体表面積のタキサンを含有する請求項 7 に記載の組成物。

30

## 【請求項 9】

非経口投与用の単回投与単位形態であり、該投与単位形態が少なくとも20mg/m<sup>2</sup>患者体表面積のタキサンを含有する請求項 4 に記載の組成物。

## 【請求項 10】

投与単位形態が40 ~ 400mg/m<sup>2</sup>患者体表面積のタキサンを含有する請求項 9 に記載の組成物。

## 【請求項 11】

投与単位形態が60 ~ 350mg/m<sup>2</sup>患者体表面積のタキサンを含有する請求項 10 に記載の組成物。

## 【請求項 12】

エタノールを10%まで含有する請求項 4 に記載の組成物。

40

## 【請求項 13】

経口投与用である請求項 12 に記載の組成物。

## 【請求項 14】

経口溶液の形態である請求項 13 に記載の組成物。

## 【請求項 15】

蒸留水を少なくとも90%含有する請求項 14 に記載の組成物。

## 【請求項 16】

界面活性剤を10%未満の量で含有する請求項 15 に記載の組成物。

## 【請求項 17】

50

界面活性剤がポリソルベート80、ポリエトキシ化ひまし油、またはそれらの組み合わせである請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

非経口投与用である請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

エマルジョンの形態である請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

エタノール溶液および脂肪エマルジョンを組み合わせることによって調製する請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

脂肪エマルジョンが脂肪を10~20%含有する請求項 2 0 に記載の組成物。

10

【請求項 2 2】

溶液である請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

食塩液を少なくとも85%含有する請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

界面活性剤を10%未満の量で含有する請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

界面活性剤がポリソルベート80、ポリエトキシ化ひまし油、またはそれらの組み合わせである請求項 2 4 に記載の組成物。

20

【請求項 2 6】

哺乳動物において腫瘍増殖を抑制するための医薬組成物であって、有効成分としての請求項 1 に記載のタキサンおよび少なくとも1種の薬学的に許容しうる担体を含有する組成物。

【請求項 2 7】

経口投与用である請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

非経口投与用である請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

デキサメタゾン、ジフェンヒドラミン、または医薬組成物の投与による有害反応を最小にする他の剤で哺乳動物を前処置した後に投与され、界面活性剤を含有する請求項 2 8 に記載の組成物。

30

【請求項 3 0】

界面活性剤がポリソルベート80、ポリエトキシ化ひまし油、またはそれらの組み合わせである請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

腫瘍が、乳癌、肺癌、膵臓癌、結腸癌、卵巣癌または前立腺癌である請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

腫瘍が、Panc-1膵臓腺癌、またはHT-29結腸癌である請求項 3 1 に記載の組成物。

40

【請求項 3 3】

腫瘍がパクリタキセルに抵抗性である請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

腫瘍がヒト結腸癌である請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

腫瘍がVM46ヒト結腸癌である請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

腫瘍がDLD-1ヒト結腸癌である請求項 3 4 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

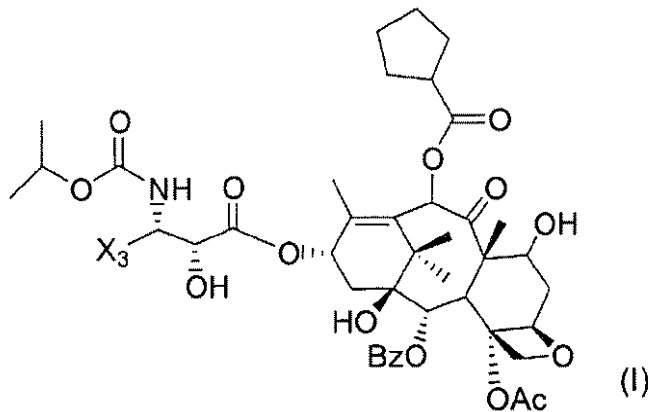


【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本発明のタキサン類は化学構造式：

【化3】



[ 式中、

X<sub>3</sub>はチエニルであり；

Acはアセチルであり；

C7ヒドロキシ置換基およびC10シクロペンチルカルボニルオキシ置換基は互いに独立して または の立体化学的配置を有する。 ]

で示される。

【0008】

一態様において、X<sub>3</sub>は2-チエニルである。好ましい態様において、X<sub>3</sub>は2-チエニルであり、C7ヒドロキシ置換基およびC10シクロペンチルカルボニルオキシ置換基はいずれも立体化学的配置を有する。

【0009】

本発明の化合物は、パクリタキセル（タキソール）感受性および抵抗性腫瘍ラインを含むある種の腫瘍に関し、従来用いられているタキサン類よりも優れた様式で癌に対して活性である。本発明の化合物は、経口投与しても静脈内投与しても忍容性が充分高く、単回または複数回投与として有効であり得、毒性が改善されている。本発明の化合物はまた、Cremophor不含有賦形剤中でも有効である。

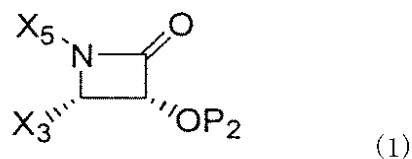
【0010】

本発明のタキサン類は、（Holtonの米国特許第5,466,834号にさらに詳しく記載されているように） -ラクタムを、タキサンの四環核およびC-13金属酸化物置換基を有するアルコキシドで処理して、C13に -アミドエステル置換基を有する化合物を形成し、その後、ヒドロキシ保護基を除去することによって得ることができる。

【0011】

この -ラクタムは、構造式(1)：

【化4】

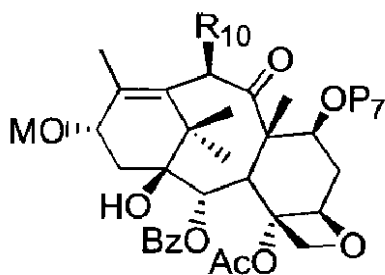


[ 式中、P<sub>2</sub>はヒドロキシ保護基であり、X<sub>3</sub>はチエニルであり、X<sub>5</sub>はイソプロポキシカルボニルである。 ]

で示される。

【0012】

また、アルコキシドは、構造式(2)：  
【化5】



(2)

[ 式中、Mは金属またはアンモニウムであり、P<sub>7</sub>はヒドロキシ保護基であり、R<sub>10</sub>はシクロペンチルカルボニルオキシである。 ]

で示される。

【0013】

構造式(2)のアルコキシドは、10-デアセチルバッカチンIII(またはその誘導体)から、そのC7ヒドロキシ基を選択的に保護し、次いでC10ヒドロキシ基をエステル化した後、金属アミドで処理することによって合成しうる。本発明の一態様においては、10-デアセチルバッカチンIIIのC7ヒドロキシ基を、例えばDenisら, J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5917に記載されているように、シリル基で選択的に保護する。シリル化剤は通例、単独で、または触媒量の塩基(例えばアルカリ金属塩基)と組み合わせて使用しうる。

【0014】

別法として、例えばHoltonら, PCT特許出願WO99/09021に記載されているように、タキサン類のC10ヒドロキシ基を塩基の不存在下に選択的にアシル化しうる。タキサン類C10ヒドロキシ基の選択的アシル化に使用しうるアシル化剤は、置換または不置換のアルキルまたはアリール無水物を包含する。タキサン類C10ヒドロキシ基のアシル化は、多くのアシル化剤について、十分な速度で進行しうるが、反応混合物中にルイス酸を含ませることによって反応速度を高めうるということがわかっている。好ましいルイス酸は、塩化亜鉛、塩化第二スズ、三塩化セリウム、塩化第一銅、三塩化ランタン、三塩化ジスプロシウムおよび三塩化イッテルビウムを包含する。アシル化剤が無水物である場合、塩化亜鉛または三塩化セリウムが特に好ましい。

【0015】

-ラクタム出発物質の合成方法および分割方法は当分野で一般によく知られている。例えば、-ラクタムは、Holtonの米国特許第5,430,160号(第9欄第2~50行)またはHoltonの米国特許第6,649,632号(第7欄第45行~第8欄第60行)(これらいずれも全体を引用により本書の一部とする)に記載されているようにして合成することができる。-ラクタムの得られたエナンチオマー混合物は、例えばPatelの米国特許第5,879,929号(第16欄第1行~第18欄第27行)またはPatelの米国特許第5,567,614号に記載されているようなりパーゼまたは酵素、あるいは例えばHoltonの米国特許第6,548,293号(第3欄第30~61行)に記載されているような肝臓ホモジネートを使用する立体選択的な加水分解によって分割することができる。例えば米国特許第6,649,632号には、-ラクタムのC4位にフリル置換基を有する-ラクタムの合成が開示されている。-ラクタムのC4位にチエニル置換基を有する-ラクタムは、当業者に自明の変更を伴って上記特許に記載されているようにして、および実施例1に更に開示するようにして合成することができる。

【0016】

本発明の化合物はプロドラッグの形態で提供しうる。通例、薬学的に許容しうる誘導体またはプロドラッグは、本発明化合物の任意の薬学的に許容しうる塩、エステル、エステル塩または他の誘導体であって、被投与体に投与された後に、本発明化合物またはその抑

10

20

30

40

50

制活性代謝物もしくは残基を直接的または間接的に提供しうるものである。特に好ましい誘導体またはプロドラッグは、患者へのその投与により本発明化合物のバイオアベイラビリティを向上するもの（例えば経口投与された化合物がより速く血液中に吸収されるようにすることによって向上する）、またはある生物学的コンパートメント（例えば脳またはリンパ系）への親化合物のデリバリーを親化合物と比較して向上するものである。薬学的に許容しうるプロドラッグは、下記基の一つまたはそれ以上で誘導体化された本発明のタキサン類を包含するが、それらに限定されない：ホスフェート、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、フタリジル、インダニル、メトキシメチル、メチルピリジニウムメシレート、バイカーボネート、オニウム塩、ホスホノオキシメチルカーボネート、シンナメート、アミノ酸、ベンゾイル、アシル、チオアリアル、ポリエチレングリコール系、エステル結合、ポリアルキレンオキシド、デキストラン、ポリビニルアルコール類、炭水化物系ポリマー、オリゴペプチド、ポリグルタミン酸、ポリアミノ酸、2-ハロゲン化アザ-アレーン類のオニウム塩、極性の高いアミノ糖など。プロドラッグ形成に適した本発明のタキサン分子の位置は、C2'およびC7位を包含するが、それらに限定されない。

#### 【0017】

様々な形態のプロドラッグが当分野でよく知られている。そのようなプロドラッグ誘導体の例については、下記を参照されたい：(a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard編(Elsevier, 1985)およびMethods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, K. Widderら編(Academic Press, 1985); (b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-LarsenおよびH. Bundgaard編, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," H. Bundgaard, p. 113-191 (1991); (c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); (d) H. Bundgaardら, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); および(e) N. Kakeyaら, Chem Phar Bull, 32, 692 (1984)。

#### 【0018】

本発明のタキサン類は、ヒトを含む哺乳動物において腫瘍増殖抑制に有用であり、好ましくは、抗腫瘍有効量の本発明化合物を少なくとも1つの薬学的または薬理学的に許容しうる担体と共に含む医薬組成物の形態で投与する。担体は、賦形剤、ビヒクル、補助剤、アジュバントまたは希釈剤としてもこの分野では知られているが、担体は、薬学的に不活性であり、好適なコンシステンシーまたは形状を組成物に付与し、そして抗腫瘍化合物の治療効力を損なわない任意の物質である。担体は、哺乳動物またはヒトに投与されたときに有害なアレルギー反応または他の望ましくない反応を生じさせない場合に「薬学的または薬理学的に許容しうる」。

#### 【0019】

本発明の抗腫瘍化合物を含有する医薬組成物は任意の従来の方法で調製することができる。適切な調製は、選択した投与経路に依存する。本発明の組成物は、標的組織に投与経路を介して達する限り、任意の投与経路のために調製することができる。好適な投与経路には、経口投与、非経口（例えば、静脈内、動脈内、皮下、直腸内、皮下、筋肉内、眼窩内、嚢内、髄腔内、腹腔内または胸骨内）投与、局所（鼻腔、経皮、眼内）投与、ぼうこう内投与、くも膜下投与、腸内投与、肺投与、リンパ管内投与、洞内投与、膣投与、経尿道投与、皮内投与、耳投与、乳房内投与、口内投与、正位投与、気管内投与、病巣内投与、経皮投与、内視鏡的投与、経粘膜投与、舌下投与および腸管投与が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0020】

本発明の組成物に使用する薬学的に許容しうる担体は当業者にはよく知られており、下記のような多数の要因に基づいて選択する：使用する特定の抗腫瘍化合物、ならびにその濃度、安定性および意図するバイオアベイラビリティ；組成物で処置する疾患、障害または状態；被投与体、その年齢、大きさおよび全身の健康状態；ならびに投与経路。好適な担体は当業者によって容易に決定される（例えば、J.G.Nairn, Remington's Pharmaceutical Science (A.Gennaro編)、Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1985年)、1492頁~1517頁を参照のこと、その内容は参考として本明細書中に組み込まれる）。

## 【0021】

本発明の組成物は、好ましくは、錠剤、分散性粉末剤、ピル剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤、カプレット剤、ゲル剤、リポソーム剤、顆粒剤、溶液剤、懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、トローチ剤、糖衣剤、ロゼンジ剤、または経口投与し得る任意の他の投薬形態として調製する。本発明において有用な経口投薬形態を調製するための技術および組成物は下記の参考文献に記載されている：7 Modern Pharmaceuticals、9章および10章（Banker & Rhodes編、1979年）；Lieberman他、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets（1981年）；Ansel、Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms、第2版（1976年）。

## 【0022】

経口投与される本発明の組成物は、有効な抗腫瘍量の本発明化合物を、薬学的に許容しうる担体内に含む。固体投薬形態に好適な担体には、糖、デンプンおよび他の従来物質が含まれる。そのような従来物質には、ラクトース、タルク、スクロース、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、寒天、マンニトール、ソルビトール、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、カオリン、アルギン酸、アラビアゴム、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、サッカリンナトリウム、炭酸マグネシウム、トラガカント、微結晶セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸が含まれる。さらに、そのような固体投薬形態はコーティングなしでもよく、あるいは知られている技術でコーティングして、例えば、崩壊および吸収を遅らせることができる。

## 【0023】

本発明の抗腫瘍化合物はまた、非経口投与するために好ましく調製することができ、例えば、静脈内経路、動脈内経路、皮下経路、直腸内経路、皮下経路、筋肉内経路、眼窩内経路、嚢内経路、髄腔内経路、腹腔内経路または胸骨内経路で注射するために調製しうる。非経口投与する本発明の組成物は、有効な抗腫瘍量の抗腫瘍化合物を薬学的に許容しうる担体内に含む。非経口投与に好適な投薬形態には、溶液剤、懸濁剤、分散剤、エマルジョン剤、または非経口投与され得る任意の他の投薬形態が含まれる。非経口投与形態を調製するための技術および組成物はこの分野で知られている。

## 【0024】

経口的または非経口的に投与する液体の投薬形態を調製する際に使用する好適な担体には、非水性の薬学的に許容しうる極性溶媒、例えばオイル、アルコール、アミド、エステル、エーテル、ケトン、炭化水素およびこれらの混合物、ならびに水、生理食塩液、デキストロース溶液（例えばDW5）、電解質溶液または任意の他の水性の薬学的に受容可能な液体が含まれる。

## 【0025】

好適な非水性の薬学的に許容しうる極性溶媒には、下記のものが含まれるが、それらに限定されない：アルコール（例えば、 $\alpha$ -グリセロールホルマル、 $\beta$ -グリセロールホルマル、1,3-ブチレングリコール、2個～30個の炭素原子を有する脂肪族アルコールまたは芳香族アルコール、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*t*-ブタノール、ヘキサノール、オクタノール、アミレン水和物、ベンジルアルコール、グリセリン（グリセロール）、グリコール、ヘキシレングリコール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ラウリルアルコール、セチルアルコールまたはステアリルアルコール、ポリアルキレングリコール（例えば、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール）などの脂肪アルコールの脂肪酸エステル、ソルビタン、スクロースおよびコレステロールなど）；アミド（例えば、ジメチルアセトアミド（DMA）、ベンジルベンゾアートDMA、ジメチルホルムアミド、*N*-（ $\beta$ -ヒドロキシエチル）ラクトアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド\_アミド、2-ピロリジノン、1-メチル-2-ピロリジノン、またはポリピニルピロリドン）；

## 【0026】

エステル（例えば、1-メチル-2-ピロリジノン、2-ピロリジノン、アセタートエステル（

10

20

30

40

50

モノアセチン、ジアセチンおよびトリアセチンなど)、脂肪族エステルまたは芳香族エステル、例えば、カプリル酸エチルまたはオクタン酸エチル、オレイン酸アルキル、安息香酸ベンジル、酢酸ベンジルなど、ジメチルスルホキシド(DMSO)、グリセリンのエステル(クエン酸モノグリセリル、クエン酸ジグリセリルまたはクエン酸トリグリセリル、あるいは酒石酸モノグリセリル、酒石酸ジグリセリルまたは酒石酸トリグリセリル)、安息香酸エチル、酢酸エチル、炭酸エチル、乳酸エチル、オレイン酸エチル、ソルビタンの脂肪酸エステル、脂肪酸由来のPEGエステル、グリセリルモノステアレート、グリセリドエステル(モノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドなど)、ミリスチン酸イソプロピルなどの脂肪酸エステル、PEGヒドロキシオレートおよびPEGヒドロキシステアレートなどの脂肪酸由来のPEGエステル、N-メチルピロリジノン、プルロニック60、ポリオキシエチレンソルビトールオレイン酸ポリエステル(ポリ(エトキシ化)<sub>30-60</sub>ソルビトールポリ(オレート)<sub>2-4</sub>、ポリ(オキシエチレン)<sub>15-20</sub>モノオレートなど、ポリ(オキシエチレン)<sub>15-20</sub>モノ12-ヒドロキシステアレート、およびポリ(オキシエチレン)<sub>15-20</sub>モノレシノレート、ポリオキシエチレンソルビタンエステル(ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミタート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウラート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、およびICI Americas社(Wilmington, DE)から得られるPolysorbate(登録商標)20、40、60または80など)、ポリビニルピロリドン、ポリオキシシロキサン40水素化ひまし油およびポリオキシエチル化ひまし油(例えば、Cremophor(登録商標)EL溶液またはCremophor(登録商標)RH40溶液)などのアルキレンオキシ修飾脂肪酸エステル、

10

20

【0027】

サッカリド脂肪酸エステル(すなわち、単糖(例えば、リボース、リブロース、アラビノース、キシロース、リキソースおよびキシロースなどのペントース、グルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノースおよびソルボースなどのヘキソース、ならびにトリオース、テトロース、ヘプトースおよびオクトース)または二糖(例えば、スクロース、マルトース、ラクトースおよびトレハロース)またはオリゴ糖またはこれらの混合物とC<sub>4</sub>~C<sub>22</sub>脂肪酸(例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸およびステアリン酸などの飽和脂肪酸、ならびにパルミトレイン酸、オレイン酸、エライジン酸、エルカ酸およびリノレン酸などの不飽和脂肪酸)との縮合生成物)、またはステロイドエステル); 2個~30個の炭素原子を有するアルキルエーテル、アリールエーテルまたは環状エーテル(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルイソソルビド、ジエチレングリコールモノエチルエーテル); グリコフルール(テトラヒドロフルフルアルコールポリエチレングリコールエーテル); 3個~30個の炭素原子を有するケトン(例えば、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン); 4個~30個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素または環状脂肪族炭化水素または芳香族炭化水素(例えば、ベンゼン、シクロヘキサン、ジクロロメタン、ジオキソラン類、ヘキサン、n-デカン、n-ドデカン、n-ヘキサン、スルホラン、テトラメチレンスルホン、テトラメチレンスルホキシド、トルエン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、またはテトラメチレンスルホキシド);

30

【0028】

鉱物起源、植物起源、動物起源または合成起源のオイル(例えば、鉱油、例えば脂肪族炭化水素またはワックス型炭化水素、芳香族炭化水素、脂肪族系および芳香族系の混合炭化水素、および精製パラフィン油、植物油(亜麻仁油、きり油、紅花油、ダイズ油、ひまし油、綿実油、ラッカセイ油、ナタネ油、ココナッツ油、パーム油、オリーブ油、コーン油、トウモロコシ胚芽油、ゴマ油、杏仁油およびピーナツ油など)およびグリセリド(モノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドなど)、動物油(魚油、海産油、マッコウ鯨油、タラ肝油、ハリバ油、スクアレン油、スクアラン油およびサメ肝油)、オレイック(oleic)油、およびポリオキシエチル化ひまし油); 1個~30個の炭素原子および必要に応じて1個以上のハロゲン置換基を有するハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリー

40

50

肪酸（例えば、 $\alpha$ -リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸またはドコサヘキサエン酸）；12-ヒドロキシステアリン酸およびポリエチレングリコールのポリグリコールエステル（BASF社（Ludwigshafen、ドイツ）から得られるSolutol（登録商標）HS-15）；ポリオキシエチレングリセロール；ラウリン酸ナトリウム；オレイン酸ナトリウム；またはソルビタンモノオレアート。

【0029】

本発明において使用される他の薬学的に許容しうる溶媒は当業者にはよく知られており、The Chemotherapy Source Book (Williams & Wilkens Publishing)、The Handbook of Pharmaceutical Excipients (American Pharmaceutical Association (Washington, D.C.)) およびThe Pharmaceutical Society of Great Britain (London、英国)、1968年)、Modern Pharmceutics (G. Banker他編、第3版) (Maecel Dekker, Inc., New York, New York, 1995年)、The Pharmacological Basis of Therapeutics (Goodman & Gilman, McGraw Hill Publishing)、Pharmaceutical Dosage Forms (H. Lieberman他編) (Maecel Dekker, Inc., New York, New York, 1980年)、Remington's Pharmaceutical Sciences (A. Gennaro編、第19版) (Mack Publishing, Easton, PA, 1995年)、The United States Pharmacopeia 24、The National Formulary 19 (National Publishing, Philadelphia, PA, 2000年)、A.J. Spiegel他、Use of Nonaqueous Solvents in Parenteral Products、JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES、第52巻、第10号、917頁～927頁(1963)において明らかにされている。

【0030】

好適な溶媒には、抗腫瘍化合物を安定化させることが知られている溶媒が含まれ、トリグリセリドが多いオイル（例えば、紅花油、ダイズ油またはそれらの混合物）、およびアルキレンオキシ修飾脂肪酸エステル（ポリオキシ40水素化ひまし油およびポリオキシエチル化ひまし油（例えば、Cremophor（登録商標）EL溶液またはCremophor（登録商標）RH40溶液）など）などが含まれる。市販のトリグリセリドが多いオイルには、Intralipid（登録商標）乳化ダイズ油（Kabi-Pharmacia Inc., Stockholm、スウェーデン）、Nutralipid（登録商標）エマルジョン（McGaw, Irvine, California）、Liposyn（登録商標）II 20%エマルジョン（1mlの溶液あたり、100mgの紅花油、100mgのダイズ油、12mgの卵ホスファチドおよび25mgのグリセリンを含有する20%の脂肪エマルジョン溶液；Abbott Laboratories, Chicago, Illinois）、Liposyn（登録商標）III 20%エマルジョン（1mlの溶液あたり、100mgの紅花油、100mgのダイズ油、12mgの卵ホスファチドおよび25mgのグリセリンを含有する20%の脂肪エマルジョン溶液；Abbott Laboratories, Chicago, Illinois）、ドコサヘキサエノイル基を総脂肪酸含有量に基づいて25重量%～100重量%のレベルで含有する天然または合成のグリセロール誘導體（Dhasco（登録商標）（Martek Biosciences Corp. (Columbia, MD) から得られる）、DHA Maguro（登録商標）（Daito Enterprises (Los Angeles, CA) から得られる）、Soyacal（登録商標）およびTravemulsion（登録商標））が含まれる。エタノールは、抗腫瘍化合物を溶解して、溶液およびエマルジョンなどを調製する際に使用する好ましい溶媒である。

【0031】

さらなる補助成分を、製薬分野でよく知られている様々な目的で本発明の組成物に含ませることができる。このような成分の多くは、抗腫瘍化合物の投与部位での保持を向上する性質、組成物の安定性を保護する性質、pHを制御する性質、抗腫瘍化合物の医薬製剤への加工を容易にする性質などをもたらす。好ましくは、これらの成分はそれぞれが、個々に、組成物全体の約15重量%未満で存在し、より好ましくは約5重量%未満であり、最も好ましくは組成物全体の約0.5重量%未満である。充填剤または希釈剤などのいくつかの成分は、製剤分野ではよく知られているように組成物全体の90重量%までを構成することができる。

【0032】

そのような添加剤には、タキサンの再沈殿を防止するための凍結防止剤、表面活性剤、湿潤化剤または乳化剤（例えば、レシチン、ポリソルベート-80、ブルロニック60、ポリ

10

20

30

40

50

オキシエチレンステアラート、およびポリエトキシ化ひまし油)、保存剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチル)、微生物防腐剤(例えば、ベンジルアルコール、フェノール、m-クレゾール、クロロブタノール、ソルビン酸、チメロサルおよびパラベン)、pH調節剤または緩衝化剤(例えば、酸、塩基、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノステアラート)、浸透圧調節剤(例えば、グリセリン)、増粘剤(例えば、モノステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸、セチルアルコール、ステアリルアルコール、グアーゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、トリストアリン、セチルワックスエステル、ポリエチレングリコール)、着色剤、色素、流動補助剤、不揮発性シリコーン(例えば、シクロメチコーン)、クレイ(例えば、ベントナイト)、付着剤、増量剤、風味剤、甘味剤、吸着剤、充填剤(例えば、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールなどの糖、セルロースあるいはリン酸カルシウム)、

10

【0033】

希釈剤(例えば、水、生理食塩水、電解質溶液)、結合剤(例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、米デンプンまたはジャガイモデンプンなどのデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、糖、ポリマー、アラビアゴム)、崩壊剤(例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、米デンプン、ジャガイモデンプンまたはカルボキシルメチルデンプンなどのデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸またはアルギン酸ナトリウムなどのその塩、クロスカルメロースナトリウムまたはクロスポビドン)、滑沢剤(例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムなどのその塩、あるいはポリエチレングリコール)、コーティング剤(例えば、アラビアゴムを含む濃縮糖溶液、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコールまたは二酸化チタン)、および酸化防止剤(例えば、メタ亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、デキストロース、フェノール類、およびチオフェノール類)が含まれる。

20

【0034】

上記経路による投薬形態の投与は、例えば、患者の生理学的状態、投与目的が治療的または予防的であるかどうか、および医師に知られ、そして医師によって評価される他の要因に依存して連続的または間断的であり得る。

【0035】

本発明の医薬組成物を投与するための投薬量および投薬計画は、癌処置において通常の技術を有する者であれば容易に決定し得る。抗腫瘍化合物の投薬量は、被投与体の年齢、性別、健康状態および体重、併用される処置の種類(併用される場合)、処置頻度、ならびに所望する効果の性質に依存しうると理解される。どのような投与様式の場合でも、送達される抗腫瘍化合物の実際の量、そして本明細書中に記載される好都合な効果を達成するために必要な投薬スケジュールは、部分的には、抗腫瘍化合物のバイオアベイラビリティ、処置する障害、所望の処置用量、および当業者に明かな他の要因のような要因にも依存しうる。動物(特にヒト)に投与する用量は、本発明の範囲において、妥当な期間にわたって動物において所望する治療的応答が達成されるのに十分でなければならない。好ましくは、抗腫瘍化合物の有効量は、経口的または別の経路で投与されたとしても、そのような経路で投与されたときに所望する治療的応答を生じさせうる任意の量である。

30

40

【0036】

好ましくは、経口投与する組成物は、1つまたはそれ以上の経口製剤における単回用量が、患者体表面積 $1\text{m}^2$ あたり少なくとも $20\text{mg}$ の抗腫瘍化合物を含有するように、あるいは患者体表面積 $1\text{m}^2$ あたり少なくとも $50\text{mg}$ 、 $100\text{mg}$ 、 $150\text{mg}$ 、 $200\text{mg}$ 、 $300\text{mg}$ 、 $400\text{mg}$ または $500\text{mg}$ の抗腫瘍化合物を含有するように調製する。この場合、ヒトの平均体表面積は $1.8\text{m}^2$ である。好ましくは、経口投与する組成物の単回用量は、患者体表面積 $1\text{m}^2$ あたり約 $20\text{mg}$ ~約 $600\text{mg}$ の抗腫瘍化合物を含有し、より好ましくは約 $25\text{mg}/\text{m}^2$ ~約 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、さらにより好ましくは約 $40\text{mg}/\text{m}^2$ ~約 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 、そしてさらにより好ましくは約 $50\text{mg}/\text{m}^2$ ~約 $200\text{mg}/\text{m}^2$ の抗腫瘍化合物を含有する。好ましくは、非経口投与する組成物は、単回用量が、患者体表面

50

積 $1\text{m}^2$ あたり少なくとも $20\text{mg}$ の抗腫瘍化合物を含有するように、あるいは患者体表面積 $1\text{m}^2$ あたり少なくとも $40\text{mg}$ 、 $50\text{mg}$ 、 $100\text{mg}$ 、 $150\text{mg}$ 、 $200\text{mg}$ 、 $300\text{mg}$ 、 $400\text{mg}$ または $500\text{mg}$ の抗腫瘍化合物を含有するように調製する。好ましくは、1つまたはそれ以上の非経口製剤における単回用量は、患者体表面積 $1\text{m}^2$ あたり約 $20\text{mg}$ ～約 $500\text{mg}$ の抗腫瘍化合物を含有し、より好ましくは約 $40\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、さらにより好ましくは約 $60\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $350\text{mg}/\text{m}^2$ の抗腫瘍化合物を含有する。しかし、投薬量は、所望する治療の効果を達成するために必要に応じて調節し得る投薬スケジュールに依存して変化し得る。本明細書中に記載する有効用量範囲は、本発明を限定するものではなく、好ましい用量範囲を表していることに留意しなければならない。最も好ましい投薬量は、被投与体毎に調節し得、そして過度な実験を行うことなく当業者が決定しうる。

10

**【0037】**

液体の医薬組成物における抗腫瘍化合物の濃度は、好ましくは組成物 $1\text{ml}$ あたり約 $0.01\text{mg}$ ～約 $10\text{mg}$ の間であり、より好ましくは約 $0.1\text{mg}/\text{ml}$ ～約 $7\text{mg}/\text{ml}$ の間であり、さらにより好ましくは約 $0.5\text{mg}/\text{ml}$ ～約 $5\text{mg}/\text{ml}$ の間であり、最も好ましくは約 $1.5\text{mg}/\text{ml}$ ～約 $4\text{mg}/\text{ml}$ の間である。1つの実施形態においては、該製剤中の9091の濃度が $2\sim 4\text{mg}/\text{ml}$ である。抗腫瘍化合物は低い濃度で溶液に最も溶解し得るために、比較的低い濃度が一般には好ましい。経口投与用の固体医薬組成物における抗腫瘍化合物の濃度は、組成物の総重量に基づいて、好ましくは約 $5\text{重量}\%$ ～約 $50\text{重量}\%$ の間であり、より好ましくは約 $8\text{重量}\%$ ～約 $40\text{重量}\%$ の間であり、最も好ましくは約 $10\text{重量}\%$ ～約 $30\text{重量}\%$ の間である。

**【0038】**

20

1つの実施形態において、経口投与用の溶液剤を調製するために、抗腫瘍化合物を溶解し得る任意の薬学的に許容しうる溶媒（例えば、エタノールまたはポリエチレングリコール）に抗腫瘍化合物を溶解して溶液とする。界面活性剤、例えばCremophor（登録商標）EL溶液、ポリソルベート80、Solutol HS 15、またはVitamin E TPGSである担体の適量を攪拌下に溶液に加え、患者に経口投与するための薬学的に許容しうる溶液を形成する。得られる組成物は例えば、約 $10\%$ までのエタノールおよび/または約 $10\%$ までの界面活性剤（とりわけ、これらの濃度は約 $5\sim 10\text{体積}\%$ のエタノールと、同体積の界面活性剤でありうる）、および $80\sim 90\text{体積}\%$ の範囲の蒸留水を含有しうる。矯味目的で、蒸留水の一部を、希釈したチェリーまたはラズベリーシロップで置き替えることができ、好ましくは約 $10\sim 30\%$ をシロップとし、残部を水としうる。1つの実施形態において、この製剤中の9091の濃度は $2\sim 4\text{mg}/\text{ml}$ である。所望する場合、経口製剤中である濃度で投与されたときに有害な生理学的作用を生じさせることが当分野で知られているエタノールを最少量で含むように、あるいはエタノールを含まないように、前記のような溶液剤を調製しうる。好ましい実施形態において、溶液剤は、エタノール約 $5\%$ 、ポリソルベート80（例えばTween 80（登録商標））、ポリエトキシ化ひまし油（例えばCremophor（登録商標））およびそれらの混合物から選択する界面活性剤約 $5\%$ 、並びに蒸留水約 $90\%$ を含有する。

30

**【0039】**

別の実施形態において、経口投与用の粉末剤または錠剤を調製するために、抗腫瘍化合物を溶解し得る任意の薬学的に許容しうる溶媒（例えば、エタノールまたはポリエチレングリコール）に抗腫瘍化合物を溶解して溶液とする。必要に応じて、溶液を減圧下に乾燥させて溶媒を蒸発させることができる。Cremophor（登録商標）EL溶液などのさらなる担体を乾燥前の溶液に加えることができる。得られた溶液を減圧下に乾燥し、ガラス状物とする。その後、ガラス状物を結合剤と混合し、粉末剤とする。粉末剤を、患者に経口投与する錠剤を調製するために、充填剤または他の従来の錠剤化剤と混合し、加工しうる。粉末剤を上記のような任意の液体担体に入れて、経口投与用の溶液、エマルジョン、懸濁剤などを調製してもよい。

40

**【0040】**

非経口投与用のエマルジョン剤を調製するためには、抗腫瘍化合物を溶解し得る任意の薬学的に許容しうる溶媒（例えば、エタノールまたはポリエチレングリコール）に抗腫瘍化合物を溶解して溶液としうる。Liposyn（登録商標）II、Liposyn（登録商標）III、ま

50

たはIntralipid(登録商標)エマルジョンなどの脂肪エマルジョンである担体の適量を攪拌下に溶液に加えて、患者に非経口投与する薬学的に許容しうるエマルジョンを調製する。得られる組成物は例えば、約10%までのエタノールおよび/または約90%を越える担体(脂肪エマルジョン)(とりわけ、この濃度は約5~10体積%のエタノールと、約90~95体積%の担体(脂肪エマルジョン)でありうる)を含有しうる。1つの実施形態において、この投与液剤中の9091の濃度は約1~2mg/mlである。脂肪エマルジョンは通例、約10~20%の脂肪、好ましくは約20%の脂肪を含有する。所望する場合、非経口製剤中である濃度で投与されたときに有害な生理学的作用を生じさせることが当分野で知られているエタノールまたはCremophor(登録商標)溶液を最少量で含むように、あるいはエタノールまたはCremophor(登録商標)溶液を含まないように、前記のようなエマルジョンを調製しうる。好ましい実施形態において、エマルジョンは、約5%のエタノール、および約95%の脂肪エマルジョン(例えばIntralipid 20%、Liposyn II 20%、またはそれらの混合物)を含有する。この好ましい実施形態において、得られる組成物は、有害な生理学的作用を引き起こすことが知られている剤、例えばポリエトキシ化ひまし油(例えばCremophor(登録商標))およびポリソルベート80(例えばTween 80(登録商標))を含有しない。

10

#### 【0041】

非経口投与用の溶液剤を調製するために、抗腫瘍化合物を溶解し得る任意の薬学的に許容しうる溶媒(例えば、エタノールまたはポリエチレングリコール)に抗腫瘍化合物を溶解して溶液としうる。界面活性剤、例えばCremophor(登録商標)溶液、ポリソルベート80、またはSolutol HS15である担体の適量を攪拌下に溶液に加え、患者に非経口投与するための薬学的に許容しうる溶液を形成する。得られる組成物は例えば、約10%までのエタノールおよび/または約10%までの界面活性剤(とりわけ、この濃度は約5~10体積%のエタノールと、同体積の界面活性剤でありうる)、および80~90体積%の範囲の生理食塩液を含有しうる。所望する場合、非経口用製剤中である濃度で投与されたときに有害な生理学的作用を生じさせることが当分野で知られているエタノールまたはCremophor(登録商標)溶液を最少量で含むように、あるいはエタノールまたはCremophor(登録商標)溶液を含まないように、上記のような溶液剤を調製しうる。好ましい実施形態において、溶液剤は、エタノール約5%、ポリソルベート80(例えばTween 80(登録商標))またはポリエトキシ化ひまし油(例えばCremophor(登録商標))約5%、および生理食塩液(0.9%塩化ナトリウム)約90%を含有する。起こりうる副作用(例えば過敏性反応)を抑制または排除するために、この実施形態の投与を受ける患者には、好ましくはデキサメタゾン、ジフェンヒドラミンまたは該副作用を抑制もしくは排除することが当分野で知られている任意の他の剤で前処置する。

20

30

#### 【0042】

他の適当な非経口製剤は、リポソームを包含する。リポソームは通例、脂質化合物を含む両親媒性化合物の球形または楕円形のクラスターまたは凝集体で、通例1つまたはそれ以上の同心層、例えば単層または二層の形態である。リポソームはイオン性または非イオン性脂質から調製しうる。非イオン性脂質のリポソームは、ニオソームとも称される。リポソームに関する参考文献は下記のものを含む:(a) Liposomes Second Edition: A Practical Approach, V. TorchillinおよびV. Weissig編, Oxford University Press, 2003; (b) M. Malmstein, Surfactants and Polymers in Drug Delivery, Marcel Dekker Inc., 2002; および(c) Mullerら, Emulsions and Nanosuspensions for the Formulation of Poorly Soluble Drugs, Medpharm Scientific Publishers, 1998。

40

#### 【0043】

所望する場合、経口投与または非経口投与用の上記エマルジョン剤または溶液剤は、この分野で知られているように、濃縮された形態で、IVバッグ、バイアルまたは他の従来の容器に入れることができ、そして使用前に許容しうるタキサン濃度が得られるように、生理食塩水などの任意の薬学的に許容しうる液体で希釈することができる。

#### 【0044】

50

本明細書中で使用する用語「ヒドロキシル保護基」および用語「ヒドロキシ保護基」は、保護を伴う反応後に分子の残部に影響を及ぼすことなく除去できる、遊離ヒドロキシル基（「保護ヒドロキシル」）を保護し得る基を表す。ヒドロキシル基の様々な保護基およびその合成がProtective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley and Sons, 1981, またはFieser & Fieserに記載されている。例示的なヒドロキシル保護基には、メトキシメチル、1-エトキシエチル、ベンジルオキシメチル、( -トリメチルシリルエトキシ)メチル、テトラヒドロピラニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、t-ブチル(ジフェニル)シリル、トリアルキルシリル、トリクロロメトキシカルボニルおよび2,2,2-トリクロロエトキシメチルが含まれる。

【0045】

本明細書中で、「Ac」はアセチルを意味する；「Bz」はベンゾイルを意味する；「TES」はトリエチルシリルを意味する；「TMS」はトリメチルシリルを意味する；「LAH」は水素化アルミニウムリチウムを意味する；「10-DAB」は10-デスアセチルバッカチンIIIを意味する；「THF」はテトラヒドロフランを意味する；「DMAP」は4-ジメチルアミノピリジンを意味する；「LHMDS」はリチウムヘキサメチルジシラザニドを意味する；「TESCl」はトリエチルシリルクロリドを意味する；「cPtc-Cl」はシクロペンタンカルボニルクロリドを意味する；「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミドを意味する；「MOP」は2-メトキシプロペンを意味する；「iProc」はN-イソプロポキシカルボニルを意味する；「iProc-Cl」はイソプロピルクロロホルメートを意味する；「LDA」はリチウムジイソプロピルアミドを意味する。

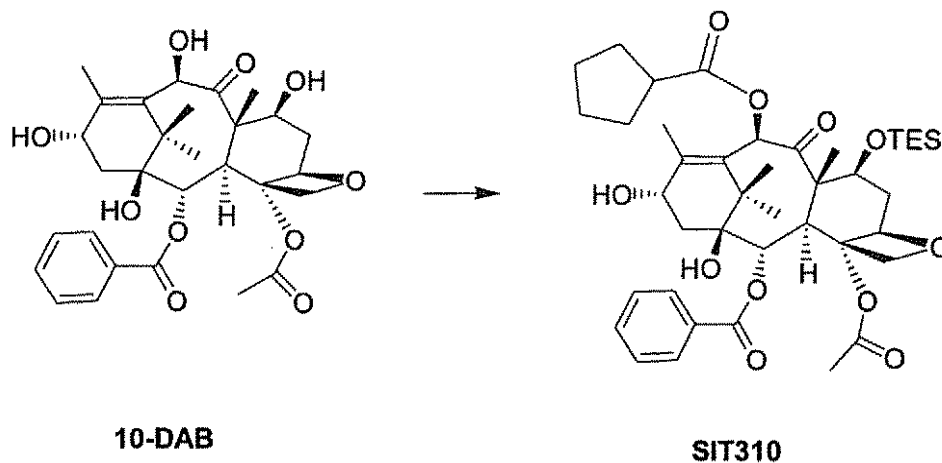
以下の実施例によって本発明を例示する。

【実施例1】

【0046】

化合物9091の製造

【化6】



【0047】

10-DABのSIT310への保護およびアシル化：

下記の手順を使用して、10-DABのC7-ヒドロキシルのトリエチルシリルクロリド（TESCl）での保護、およびそのC10-ヒドロキシルのシクロペンタンカルボニルクロリド（cPtc-Cl）でのアシル化によって、SIT310を生成した。

【0048】

好ましくは、反応を、10-DAB 1g当たり6mLのDMFを用いて透明溶液として行う（10-DABはDMFに、22℃において約5mL/gで溶解するが、0~5℃に冷却した際に沈殿しうる）。室温におけるDMF中の10-DAB溶液へのDMAP添加は、その溶解を促進する。好ましくは、無水溶媒および反応器は、不活性窒素雰囲気下にある。水は、1：2のモル比でトリエチルシリルクロリドを消費しうる。

【0049】

炉乾燥させたジャケット付き1L三口丸底フラスコ (RBF) に、電磁攪拌機、内部温度プローブおよび滴下漏斗を取り付け、10-DAB (54.46g、0.100mol)、DMAP (36.60g、0.300mol) および無水DMF (330mL) を、不活性窒素雰囲気下に装填した。混合物 (0.3M) を攪拌して、22 で透明淡黄色溶液を得た。反応混合物を、循環冷却装置によって0~5 の内部反応器温度に冷却した。

【0050】

7-TES保護： 滴下漏斗にTESCI (17.6mL、0.105mol、1.05当量) を装填した。内部反応器温度が<5 になったら、TESCIの滴下を開始し、発熱を調節して内部反応器温度<5 を維持した (添加時間20~30分)。TESCI 15mLの添加後、DMAP-HCl塩が沈殿し始めた。添加の終了後、反応物を約0~5 で2.5時間攪拌した。TLC監視 (3:1、EtOAc:ヘプタン) は、7-TES-10-DAB生成物 ( $R_f = 0.65$ ) に対して少量の出発物質 ( $R_f = 0.20$ ) を示した。反応混合物のHNMRサンプル分析は、C10カルビノールプロトン共鳴の積分により、出発物質の量が生成物の2.5%であることを示した。追加のTESCI (0.45mL、0.0027mol) を添加し、混合物を0~5 で攪拌した。2時間後、HNMRサンプル分析は、<1%の出発10-DAB、約1.2%の7,13-ビシリル化副生成物を示した (反応物を一晩攪拌したが、更なる変化はなかった)。

10

【0051】

10-cPtc形成： 滴下漏斗にシクロペンタンカルボニルクロリド (12.76mL、0.105mol) を装填し、反応フラスコに30分間にわたって滴下し、発熱を調節して内部反応器温度<10 を維持した。添加を終了した後、混合物を15~22 で12時間攪拌した。反応混合物のTLC監視は、より低い極性の生成物への約95%の変換を示した。反応混合物のHNMRサンプル分析は、C10カルビノールプロトン共鳴の積分により、生成物に対して中間体7-TES-10-DABの4.5%の残留を示した。追加のcPtc-Cl (0.55mL、0.0045mol) を添加し、混合物を4.5時間攪拌した。TLC監視 (1:1、EtOAc:ヘプタン) は、生成物への完全な変換を示し、ワークアップを開始した。

20

【0052】

ワークアップ： 氷冷水1.5Lを含有する3Lフラスコに、迅速攪拌しながら反応混合物を5分間にわたって徐々に注いで、濃厚な白色沈殿物を形成した。15分間攪拌した後、沈殿物を、中フリットブフナー漏斗で減圧濾過して収集した。濾過ケーキを純水で十分に洗浄した。水濾液は、TLCにより生成物を示さず、廃棄した。濾過ケーキを酢酸エチル (300mL) に溶解させ、減圧濾過フラスコに収集した。漏斗を酢酸エチル (100mL) で洗浄して、それを酢酸エチル濾液に合わせた。濾液を2Lの分液漏斗に移し、水 (1x100m)、炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (1x100mL) およびブライン (1x50mL) で洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub> (30g) で1時間乾燥させた。MgSO<sub>4</sub>を濾去し、酢酸エチルで洗浄して、それを濾液に合わせた。濾液を、40 で回転蒸発下に約100mLに濃縮した。残留酢酸エチルをアセトニトリル (500mL) と交換した。結晶形成が観察されるまで、混合物をさらに濃縮した (アセトニトリル約375mLが蒸発フラスコに残留した)。濃縮を停止し、アセトニトリル50mLを添加して、結晶の攪拌を補助した。次に、回転蒸発器 (rotovap) で回転させながら、溶液を-20 に1時間冷却した。結晶を減圧濾過によって収集した。濾過ケーキを-20 の冷アセトニトリル (150mL) および周囲温度ヘプタン (200mL) で洗浄した。結晶を高減圧 (<0.1mmHg) 下に22 で一晩、恒量 (59.90g、79.3%) に乾燥させた。融点: 241~243。HPLC純度: 97.5%。KF: 0.96% w/w 水。結晶のHNMRスペクトルは、SIT310の構造と一致していた。[ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -43.5 (MeOH、2.07)。

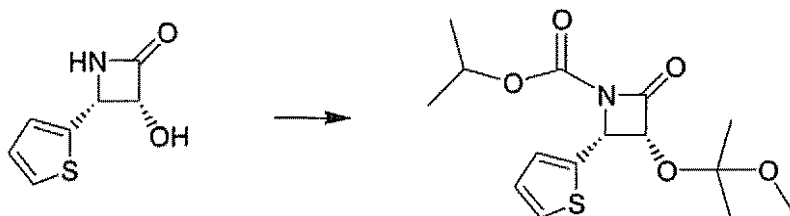
30

40

アセトニトリル濾液を、回転蒸発下に約100mLに濃縮して、第二採集の結晶を得た。

【0053】

## 【化7】



SIT302

SIT304

10

SIT302のSIT304への保護およびN-アシル化変換

下記の手順を使用して、SIT302のヒドロキシルの2-メトキシプロペン（MOP）での保護、およびイソプロピルクロロホルメート（iProc-Cl）でのN-イソプロポキシカルボニル（iProc）基の導入によって、SIT304を生成した。

## 【0054】

好ましくは、以下の反応を、窒素不活性雰囲気下、無水条件および溶媒において行う。ガラス器および器具は、トリエチルアミン塩基で洗浄し、かつ、十分に乾燥させるべきである。MOPは、極微量の酸の存在下にも、 $>0$  の温度で容易に重合する。SIT302は、 $-25$  で、1g当たり $<15$ mLのTHFの濃度において沈殿しうる。

20

## 【0055】

MOP保護： 乾燥させた2LのRBFに、0.5L滴下漏斗および低温プローブを取付け、窒素下に電磁攪拌しながら、SIT302（36.0g、0.213mol）およびTHF（540mL）を装填して、透明淡黄色溶液を得た。その溶液を $-25$  に冷却し、次に、pTsOH-水化物（1.8g、9.4mmol）を添加した。滴下漏斗にMOP（23.5mL、0.245mol）を装填した。反応温度が $-25$  に達した後、発熱を調節し反応器温度 $<-20$  を維持する速度（15分間）でMOPを滴下した。添加の終了後、TLC監視（2：1、酢酸エチル：ヘキサンで溶離）は、約15%の残留SIT302（ $R_f = 0.2$ ）を示した。追加のMOP（5mL、0.052mol）を5分間にわたって滴下して、より低い極性のMOP保護SIT302（ $R_f = 0.5$ ）への変換を完了させた。このケタール形成反応を、トリエチルアミン（108mL、0.775mol）によって $-25$  で停止させた。

30

## 【0056】

N-アシル化： MOP保護反応を停止させた後、DMAP（3.24g、0.0265mol）を反応フラスコに添加し、周囲温度に温めた。滴下漏斗を窒素流下に乾燥させ、iProc-Cl（245mL、トルエン中1.0M、0.245mol）を装填した。反応器温度が $22$  になった後に、クロロホルメートの滴下を開始し、発熱を調節して反応器温度を $28$  未満に維持した。30分で添加を終了し、白色トリエチルアンモニウムクロリド沈殿物が生成した。周囲温度で1時間攪拌した後、TLC監視（1：1、酢酸エチル：ヘプタンで溶離）は、約90%の変換および約10%の残留MOP-SIT302を示した。追加のiProc-Cl（40mL、0.04mol）を反応物に添加した。 $22$  で2.5時間攪拌した後、TLCは、より低い極性の生成物への完全な変換を示し、ワークアップを開始した。

40

## 【0057】

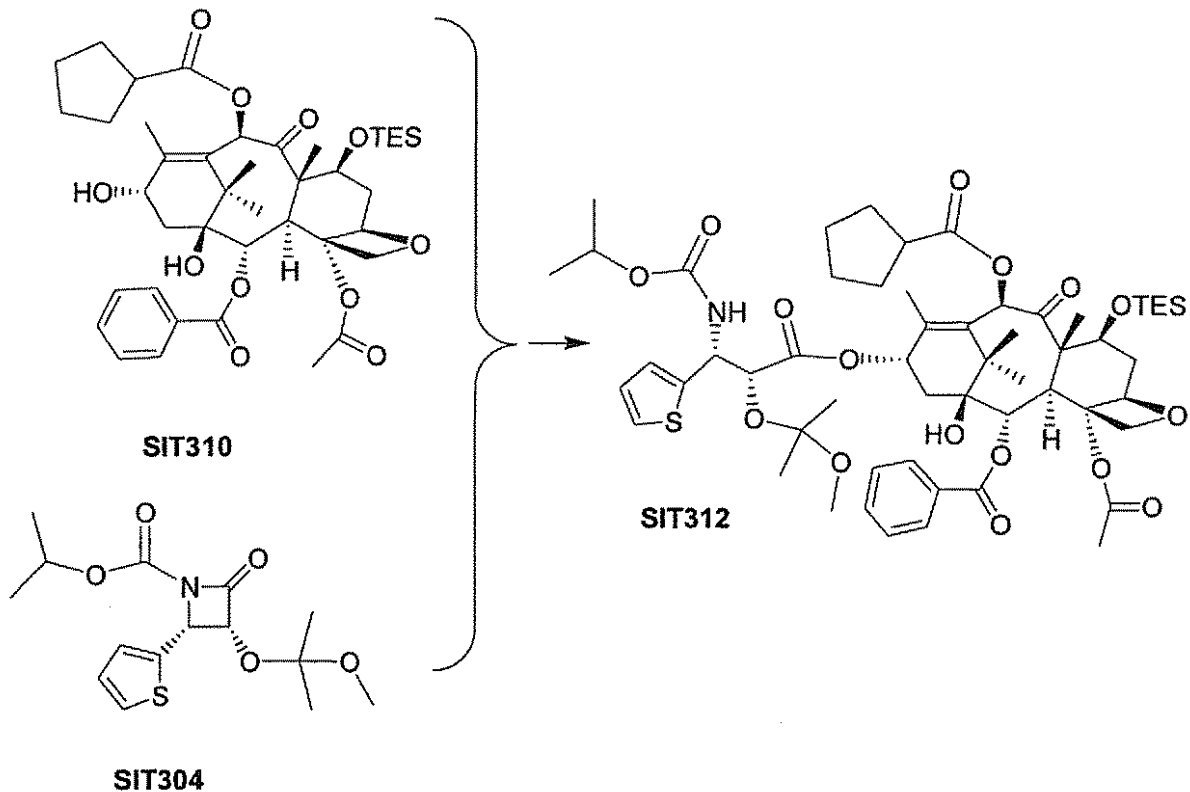
ワークアップ： 反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム：ブラインの1：1の混合物（300mL）を添加し、10分間にわたって勢よく攪拌した。次に、混合物を2Lの分液漏斗に移し、相を分離した。下方の水性相を抜き取って廃棄した。有機相をブラインで2回洗浄し（ $2 \times 100$ mL）、1時間にわたって攪拌しながら $MgSO_4$ （15g）で乾燥させた。 $MgSO_4$ を濾去し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄して、生成物の完全な回収を確実にした（TLC）。濾液を3Lの蒸発器に移し、 $40$  で減圧回転蒸発下に濃縮して油状物とし、トルエンおよびHF溶媒を除去した。粘性油状物を、回転蒸発器の蒸発フラスコ中で酢酸エチル（500mL）に溶解させ、ヘプタン（1500mL）を蒸発フラスコに、十分に攪拌しながら10分間にわたって添加した。その透明溶液をさらに減圧濃縮した。約350mLの溶媒混合物を除去した後、結

50

晶生成が始まり、減圧濃縮を停止した。混合物を、22 で1時間、次に0 で1時間にわたって連続回転しながら冷却した。結晶を減圧濾過によって収集し、濾過ケーキを冷ヘプタン(150mL)で洗浄した。生成物を高減圧(0.1mmHg)下に周囲温度で、恒量(51.52g、0.157mol、73.7%)に乾燥させた。濾液を約200mLの体積に濃縮して、第二採集物の結晶化を誘発した。0 に1時間冷却した後、第二採集物を減圧濾過によって収集し、ヘプタン(約50mL)で洗浄し、恒量(10.25g、0.031mol、14.7%)に乾燥させた。2つの採集物のTLC監視が同様の純度であることを示した後に、それらを合わせた(61.52g、88.4%)。融点：74~75。HPLC純度：99.4%。KF：1.48% w/w水。結晶のHNMRスペクトルは、SIT304の構造と一致していた。 $[\alpha]_D^{20} = +3.6$  (MeOH, 0.93)。それを、トリエチルアミン塩基洗浄したフラスコ中で、窒素下に<-20 で保存した。

【0058】

【化8】



【0059】

SIT310のSIT312へのリチウムアルコキシドカップリング変換

以下の手順を使用して、SIT310およびSIT304をカップリングして、SIT312を生成した。

反応は、感湿性である。好ましくは、反応を、不活性窒素雰囲気中、無水反応器および溶媒において行う。リチウムジイソプロピルアミド(LDA)塩基は、使用前に新しく調製すべきである。

【0060】

LDA調製： 磁気攪拌機および内部温度プローブを取り付けた炉乾燥250mL RBFに、ジイソプロピルアミン(13.1mL、92.98mmol)およびTHF(26mL)を窒素下に装填した。混合物を-45 に冷却し、新しく滴定したn-BuLiの溶液(54mL、1.62M、85.83mmol)を滴下し、発熱を調節して反応器温度<-40 を維持した。30分間で添加を終了した後、使用するまで冷却浴を0~5 に昇温した。

【0061】

カップリング反応： 磁気攪拌機および内部温度プローブを取り付けた炉乾燥1L RBFに、SIT310(54.0g、71.525mmol)、SIT304(28.1g、85.83mmol)およびTHF(325mL、0.22M)を窒素下に装填した。混合物を-45 に冷却した。新しく調製したLDAを滴下漏斗に装填し、反応フラスコに30分間にわたって滴下し、発熱を調節して反応器温度<-40 を維持

10

20

30

40

50

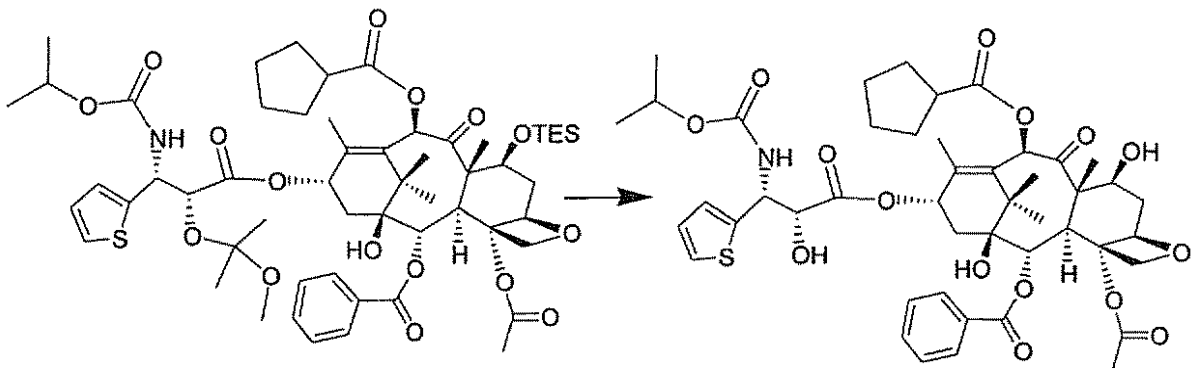
した。添加後、反応器温度を $-20$  に上げ、1.5時間にわたって攪拌しながら維持した。反応のTLC監視(1:3、EtOAc:Hept)は、約10%のSIT31( $R_f = 0.25$ )、約90%の生成物SIT312、および出発物質SIT304不残留を示した。追加のSIT304(2.8g、8.56mmol)を反応混合物に固形物として添加した。 $-20$  で1.5時間攪拌した後、反応が完了し(TLC分析による)、ワークアップを開始した。

【0062】

ワークアップ: 反応フラスコに、 $-20$  で、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインの1:1混合物(100mL)を添加して、反応を停止した。反応フラスコを周囲温度に温め、分液漏斗に移した。酢酸エチル(200mL)を添加して、分相を補助した。水性相を抜き取り、廃棄した。有機相を再びブライン(50mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ (30g)で乾燥させた。 $MgSO_4$ を濾去し、濾過ケーキを酢酸エチル(100mL)で洗浄して、それを濾液と合わせた。濾液を減圧回転蒸発下に、約150mLの体積に濃縮した。残留溶媒をイソプロパノール(500mL)と交換した。約350~400mLの体積にさらに濃縮した後、結晶形成が始まり、濃縮を停止した。混合物を1時間にわたって攪拌しながら $0$  に冷却した。結晶を減圧濾過によって収集し、予冷した $0$  のイソプロパノール(200mL)で洗浄し、高減圧(0.1mmHg)下に恒量(73.58g、68.0mmol、95.0%)に乾燥させた。結晶のHNMRスペクトルはSIT312の構造と一致していた。融点: $137 \sim 140$ 。HPLC純度95.4%。これはHPLC処理条件下に不安定であり、分析中に2'-MOP保護の損失(0.83%)を示した。

【0063】

【化9】



SIT312

化合物 9091

【0064】

SIT312の9091への脱保護-変換

以下の手順を使用して、SIT312のMOPおよびTES保護基を酸性条件下に除去して、9091を得た。

【0065】

ジャケット付きの1LのRBFに、電磁攪拌機、内部温度プローブおよび添加漏斗を取り付け、SIT312(70.0g、64.67mmol)およびTHF(350mL、0.185M)を装填した。混合物を循環浴で $0$  に冷却した。滴下漏斗に蟻酸(96%、175mL、4.45mol)を装填した。蟻酸を30分間わたって滴下し、発熱を調節して反応温度 $< 10$  を維持した。蟻酸の添加を終了した後、滴下漏斗に1.0M HCl(87.5mL、87.5mmol)を装填した。HClの滴下を15分間にわたって行って、発熱を調節して反応器温度 $< 10$  を維持した。添加後の反応混合物のTLC(1:1、EtOAc:Hept)は、MOP保護基が消失して、SIT312( $R_f = 0.7$ )と比較してより高い極性の生成物( $R_f = 0.65$ )が直接に生じたことを示した。混合物を $8 \sim 10$  で攪拌した。9時間後、TCLは、より高い極性の生成物への $> 95\%$ 変換、ならびに約2~3%の副生成物( $R_f = 0.55$ )、および約1%の $R_f = 0.65$ 中間体を示し、ワークアップを開始した。

【0066】

ワークアップ: 反応物を酢酸エチル(1L)で希釈し、3Lの分液漏斗に移し、水で2回

(2x500mL)、飽和炭酸水素ナトリウムで2回(2x100mL)洗浄した。有機相のpHは8であり、それをブラインで2回洗浄した(2x100mL)。水性相の監視(TLC分析による)は、生成物を示さなかった。有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ (100g)で1時間乾燥させた。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ をワットマンNo.1濾紙での重力濾過によって除去し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄して、生成物の完全な回収を確実にした。濾液を減圧回転蒸発下に濃縮して、泡状物(65.59g)を得た。泡状物のHNMRスペクトルは、9091の構造ならびにトリエチルシリル化副生成物を示した。

【0067】

再結晶：泡状物を、酢酸エチル(280mL)に溶解させ、攪拌しながら50 に温めた。ヘプタン(455mL)を15分間にわたって徐々に添加して、透明溶液を維持した。混合物を周囲温度に徐々に冷却した。22 で1時間後、種結晶を導入すると、5分以内に結晶形成が生じた。混合物を0 の水浴で1時間冷却し、次に、結晶を減圧濾過によって収集し、濾過ケーキを、1:4 EtOAc:ヘプタンの0 の冷混合物(200mL)で洗浄した。高減圧(<0.1 mmHg)下に周囲温度で3時間乾燥させた後、白色粉末57.23g(理論値57.23g)を得た。HPLC分析は、面積/面積積分により、純度96.8%、および不純物1.2%を示した。白色粉末を酢酸エチル(225mL)に50 で再溶解させた。ゆっくり攪拌しながらヘプタン(320mL)を徐々に添加して、透明溶液を維持した。添加を終了した後、混合物を22 に冷却すると、結晶形成が5分以内に自発的に生じた。22 で10時間後、混合物を0 に冷却した。0 で1時間後、結晶を減圧濾過によって収集し、濾過ケーキを、1:4 EtOAc:ヘプタンの0 の冷混合物(200mL)で洗浄した。結晶のHPLC分析は、98.5%の純度レベルを示した。白色粉末を50 および高減圧(0.1mmHg)において2日間、恒量(40.58g、45.3mmol、70.0%)に乾燥させた。融点:159~161 。HPLC純度:98.5%。 $^1\text{H}$  NMRおよび $^{13}\text{C}$  NMRスペクトルは、9091の構造と一致していた。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.1$  (MeOH, 0.91)。

【0068】

第一再結晶からの母液を濃縮して、蠟質物15.0gを得た。それにヘプタン(200mL)を加えてトリチュレートして、流動性粉末(約7g)を得た。粉末をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:1、酢酸エチル:ヘプタンで溶離)によって精製した。9091を含有する画分を集め、真空回転蒸発下に濃縮して9091(5.84g)を得た。不純物を含有する画分を集めて、7-ホルメート-9091に一致するHNMRスペクトルを示す白色固形物0.55gを得た。

【0069】

第二再結晶からの母液を濃縮して、4.50gの物質を得た。それを、第一母液のクロマトグラフィー精製9091(5.84g)と合わせて10.34g(17.8%)を得た。

【0070】

10

20

30

化合物 9091 <sup>1</sup>H NMR データ (CDCl<sub>3</sub>)  
 化合物 9091 の <sup>1</sup>H 及び <sup>13</sup>C 化学シフト

番号	プロトン	ppm	パターン (J,Hz)	炭素	ppm
1	H-10'	1.10	d(6.19)	C19	9.541
2	CH <sub>3</sub> -16	1.15	s	C18	14.829
3	H-11'	1.16	d(6.19)	C10'	21.833
4	CH <sub>3</sub> -17	1.26	s	C16'	21.955
5	2H-24', 25'	1.63	m	C20'	22.581
6	CH <sub>3</sub> -19	1.68	s	C22'	25.816
7	OH-1	1.74	s	C11'	25.877
8	2H-24', 25'	1.76	m	C17	26.831
9	CH <sub>3</sub> -18	1.86	d(0.94)	C24', 25'	29.593
10	H-6β	1.89	m	C23', 26'	30.356
11	2H-23', 26'	1.93	m	C6	35.545
12	2H-23', 26'	2.02	m(6.64)	C15	43.206
13	H-14α	2.30	ddd(15.30,9.12)	C14	43.732
14	CH <sub>3</sub> -20'	2.39	s	C3	45.685
15	H-6α	2.54	ddd(14.04,9.57,6.57)	C3'	53.026
16	H-14β	2.56	dd(15.30,4.11)	C8	58.626
17	H-22'	2.92	m(7.36,6.85)	C9'	69.057
18	OH-2'	3.44	d(5.47)	C7	72.216
19	H-3	3.83	d(6.98)	C13	72.429
20	H-20β	4.18	d(8.48)	C2'	73.421
21	H-20α	4.31	d(8.48)	C2	75.001
22	H-7α	4.42	M(10.52,4.29)	C10	75.176
23	H-2'	4.66	dd(5.47,2.24)	C20	76.481
24	H-9'	4.78	bm(6.19)	C1	79.129
25	H-5	4.95	bd(9.57,1.88)	C4	81.181
26	H-N	5.39	d(9.47)	C5	84.462
27	H-3'	5.55	dd(9.47,2.24)	C7'	125.460
28	H-2	5.67	d(6.98)	C5'	125.544

【 0 0 7 1 】

番号	プロトン	ppm	パターン (J,Hz)	炭素	ppm
29	H-13β	6.27	ddd(9.12,4.11,0.94)	C6'	127.039
30	H-10α	6.28	s	C15', 17'	128.664
31	H-6'	7.01	dd(4.03,5.13)	C13'	129.115
32	H-5'	7.10	dd(4.03,1.15)	C14', 18'	130.213
33	H-7'	7.29	.dd(5.13,J:1.15)	C16'	133.342
34	2H-15', 17'	7.50	dd(7.44, 7.12)	C11	133.655
35	H-16'	7.61	dd,(7.44,5.62)	C4'	141.277
36	2H-18', 14'	8.12	d(8.59)	C12	141.804
37				C8'	155.469
38				C12'	167.067
39				C20'	170.264
40				C1'	172.187
41				C21'	176.865
42				C9	203.746

【 実施例 2 】

【 0 0 7 2 】

## 細胞コロニー形成アッセイによって測定したインビトロ細胞毒性

400個の細胞 (American Type Culture Collection (Manassas, VA) から入手したHCT116ヒト結腸癌) を、2.7mLの培地 (10%ウシ胎児血清および100単位/mLのペニシリンおよび100g/mLのストレプトマイシンを含有する改変マッコイ5a培地) を含有する60mmのペトリ皿に置床した。細胞をペトリ皿の底へ付着させるため、CO<sub>2</sub>インキュベーターにおいて37℃で5時間インキュベートした。本発明の化合物を最終濃度の10倍で培地中に新しく調製し、その後、この原液の0.3mLを皿の2.7mLの培地に加えた。その後、細胞を薬物とともに37℃で72時間インキュベートした。インキュベーションが終了したとき、薬物含有培地をデカントし、皿を4mLのハクス平衡塩溶液 (HBSS) により洗浄し、5mLの新鮮な培地を加え、コロニー形成のために皿をインキュベーターに戻した。細胞コロニーを、7日間のインキュベーションの後、コロニーカウンターを使用して計数した。細胞生存を計算し、IC<sub>50</sub>値 (コロニー形成の50%阻害をもたらす薬物濃度) をそれぞれの試験化合物について求めた。

## 【0073】

VM46 (Dr. Li-Xi, M.D., Ph.D. (California Pacific Medical Center, CA) ) から入手したヒト結腸癌HCT116の耐性変化体) を使用して、同じ試験を行った。DLD-1 (American Type Culture Collection (Manassas, VA) から入手した耐性ヒト結腸癌) を使用する試験を、MTT (3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド) アッセイを使用して類似する様式で行った。

## 【0074】

化合物	インビトロ IC <sub>50</sub> (nM) HCT116	インビトロ IC <sub>50</sub> (nM) VM46	インビトロ IC <sub>50</sub> (nM) MTT : DLD-1
パクリタキセル	2.1	20.0	10.1
ドセタキセル	0.6	6.7	9.1
9091	0.6	1.9	1.5

## 【実施例3】

## 【0075】

## 9091の経口効力評価

9091の効力を、American Type Culture Collection (Manassas, VA) から入手したヒト膵臓腫瘍異種移植片Panc-1において評価した。この研究のために使用した腫瘍は無胸腺ヌードマウスにおいて維持した。腫瘍フラグメント (1mm<sup>3</sup>) をそれぞれの試験マウスの右脇腹にs.c.移植した。腫瘍を1週間に2回モニターし、その後、その体積が200mm<sup>3</sup> ~ 400mm<sup>3</sup>に近づき、250mm<sup>3</sup> ~ 300mm<sup>3</sup>の平均を有したとき、毎日モニターした。研究の1日目に、動物を処置群に分け、腫瘍サイズが171.5mm<sup>3</sup> ~ 320.0mm<sup>3</sup>であり、群平均腫瘍サイズが212.6mm<sup>3</sup> ~ 216.0mm<sup>3</sup>であった。腫瘍サイズ (mm<sup>3</sup>単位) を下記の式から計算した：

## 【数1】

$$\text{腫瘍体積} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

(式中、w = 腫瘍の幅 (mm) およびl = 腫瘍の長さ (mm) である)。

腫瘍の重量を、1mgが1mm<sup>3</sup>の腫瘍体積に等しいという仮定により推定した。

## 【0076】

マウスを1群あたり6匹のマウス群に振り分け、表1Aおよび表1Bにおけるプロトコルに従って処置した。すべての処置が、1日目に1回 (qd x 1)、経口により施した。群2および群3には、化合物9091を120mg/kgおよび60mg/kgでそれぞれ投与した。すべての群において、0.6mL/20gマウスの投薬体積を各動物の体重に応じて増減した。

## 【0077】

それぞれの動物は、その新生物が所定のエンドポイントサイズ（1200mm<sup>3</sup>）に達したとき、安楽死させた。それぞれの動物についてのエンドポイントまでの時間（TTE）を下記の式によって計算した：

【数2】

$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{エンドポイント体積}) - b}{m}$$

（式中、TTEは日数で表し、エンドポイント体積はmm<sup>3</sup>単位で表し、bは、対数変換された腫瘍増殖データセットの線形回帰によって得られる直線の切片であり、mはその傾きである）。

10

データセットは、研究のエンドポイント体積を超えた最初の観察と、エンドポイント体積に達する直前の3つの連続する観察とから構成される。エンドポイントに達しない動物には、研究の最終日（59日）に等しいTTE値を割り当てる。TR（処置関連）死またはNTRM（処置非関連転移）死として分類した動物には、死亡日に等しいTTE値が割り当てる。NTR（処置非関連）死として分類した動物はTTEの計算から除外する。

【0078】

処置効力を、対照群と比較した処置群のメジアンTTEの増大として定義される腫瘍増殖遅延（TGD）：

$$TGD = T - C$$

（これは日数で表される）

20

から求め、または、対照群のメジアンTTEの百分率：

【数3】

$$\%TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

として求めた。

上記式において、

T = 処置群のメジアンTTEであり、

C = 対照群1のメジアンTTEである。

【0079】

30

処置は動物において腫瘍の部分的退行（PR）または完全な退行（CR）を引き起こしうる。PR応答では、腫瘍体積が、研究の経過期間中における3回の連続した測定について、1日目の体積の50%以下であり、これら3回の測定の1つまたは複数について13.5mm<sup>3</sup>以上である。CR応答では、腫瘍体積が研究の経過期間中における3回の連続した測定について13.5mm<sup>3</sup>未満である。CR応答を研究終了時に有する動物は長期間無腫瘍生存体（LTTFS）としてさらに分類する。

【0080】

毒性に関して、動物を、1日目～5日目において毎日、その後、研究が完了するまで1週間に2回、体重測定した。マウスを何らかの有害な薬物関連副作用の明白な徴候について頻繁に検査した。マウスにおける癌薬物の最大耐用量（MTD）についての許容され得る毒性が、試験期間中の20%未満の群平均体重（BW）減少として、また、10匹の処置動物の中で1匹以下の毒性死として、NCIによって定義される。ログランク検定を用いて、薬物処置群およびビヒクル処置対照群のTTE値差の有意性を分析した。ログランク検定では、NTR死を除くすべての動物についてのデータを分析する。両側の統計学的分析をP = 0.05で行った。群メジアン腫瘍増殖曲線は、メジアン腫瘍体積（MTV）を時間の関数として示す。動物が腫瘍サイズまたはTR死のために研究から抜けた場合、その動物について記録された最終的な腫瘍体積を、その後の時点でのメジアン体積を計算するために使用するデータに含めた。2匹以上の死が処置群において発生した場合、その群についての腫瘍増殖曲線は第2の死の時点で打ち切った。

40

【0081】

50

群2および群3には、化合物9091を120mg/kgおよび60mg/kgでそれぞれ投与した。群2および群3はともに、212%のTGDおよび非常に著しい抗腫瘍活性 ( $p < 0.001$ ) を示した。MTV (これは各群における6匹のマウスについてである) はそれぞれ、56mm<sup>3</sup>および148mm<sup>3</sup>であった。群2では、9091は3匹のRP応答および3匹のLTTFsをもたらし、群3では、9091は5匹のRP応答および1匹のLTTFsをもたらし、化合物9091は100%の生存および6匹の退行応答を120mg/kgおよび60mg/kgの両方の用量でもたらし、これらの処置はそれぞれ、3匹および1匹のLTTFsをもたらし、10.7%および5.5%の群平均BW減少を生じさせた。

## 【 0 0 8 2 】

データは下記の表1Aおよび表1Bに含まれる：

Panc-1研究についての処置応答のまとめ

## 【表 1 - A】

群	n	処置法1				メジアン TTE	T-C	%TGD
		剤	mg/kg	経路	スケジュール			
1	6	生理的食塩水中、5%EC		po	qd×1	18.9	-	-
2	6	9091	120	po	qd×1	59.0	40.1	212%
3	6	9091	60	po	qd×1	59.0	40.1	212%

TTE — エンドポイント (1200mg) までの時間 (日数)

T-C — 処置群と対照群のTTE (日数) の差、%TGD = [ (T-C) / C ]

n — マウスの数

5%EC — 5%エタノール+5%Cremophor

## 【 0 0 8 3 】

## 【表 1 - B】

群	腫瘍量 メジアン (n)、59日目	PRの 数	CRの 数	LTTEs の数	最大%BW 減少；日	TRの 数	NTRの 数
1	- (0)	0	0	0	-	0	0
2	56 (6)	3	3	3	-10.7% ; 10日目	0	0
3	148 (6)	5	1	1	-5.5% ; 10日目	0	0

CR — 研究期間中の3回の連続した測定について非触診腫瘍

PR — 研究期間中の3回の連続した測定について初期サイズの50%以下への腫瘍退行

LTTEs — 長期間無腫瘍生存体、研究終了時にCRとして分類された動物

ログランク検定はマンテル・ヘンツェル検定と等価である；ns=有意差なし、\* $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$ 、\*\*\* $p < 0.001$ 、群1と比較して

TR — 処置関連死

NTR — 処置非関連死

## 【実施例 4】

## 【 0 0 8 4 】

9091のIV効力評価

9091の抗腫瘍活性をヒト膵臓腫瘍異種移植片Panc-1に対して評価した。ヒトPanc-1膵臓癌は無胸腺ヌードマウスにおいて維持した。腫瘍フラグメント (1mm<sup>3</sup>) をそれぞれの試験マウスの右脇腹にs.c.移植した。腫瘍を1週間に2回モニターし、その後、その体積が200mm<sup>3</sup> ~ 400mm<sup>3</sup>に近づき、250mm<sup>3</sup> ~ 300mm<sup>3</sup>の平均を有したとき、毎日モニターした。研究の1日目に、動物を6匹ずつの処置群に振り分け、腫瘍サイズが171.5mm<sup>3</sup> ~ 486.0mm<sup>3</sup>であり、群平均腫瘍サイズが269.7mm<sup>3</sup> ~ 275.0mm<sup>3</sup>であった。

## 【 0 0 8 5 】

マウスを、各群6匹のマウス群にふり分け、表2Aおよび表2Bにおけるプロトコルに従って処置した。すべての処置を静脈内投与により施した。対照群1のマウスには、エタノール（5%）およびLiposyn II（95%）のビヒクルを1日目に1回（qd×1）投与した。群2には、9091を20mg/kgで1日おきに5回投与した。群3には、9091を30mg/kgでq4d×4で投与した。群4および群5には、9091をそれぞれ120mg/kgおよび60mg/kgでqd×1で投与した。投薬体積は、qd×1投薬については0.5ml/20g体重であり、qod×5またはq4d×4投薬については0.3ml/20g体重であった。投薬体積は各動物の体重に応じて増減した。ビヒクルは1日目に単回投薬（qd×1）で群1のマウスに投与した。6匹のビヒクル処置マウスのうちの5匹における腫瘍が1200mm<sup>3</sup>のエンドポイント体積に達し、メジアンTTEが15.8日であった。退行応答は全く記録されなかった。56日間生存した1匹の存在は、群あたり1匹の幾分不十分な腫瘍移植という潜在的なバックグラウンドレベルを示唆する。

10

## 【 0 0 8 6 】

群2には、9091を20mg/kgでqod×5で投与した。群3には、9091を30mg/kgでq4d×4で投与した。群4および群5には、9091をそれぞれ120mg/kgおよび60mg/kgでqd×1で投与した。5匹のTR死が群2において記録され、群2は処置効力について評価することができなかった。群4の2匹のマウスがNTR原因で死亡した。群3～群5はそれぞれが254%のTGDを示した。この結果は群3および群5において非常に著しく（P<0.001）、群4において著しい（P<0.05）。群3～群5ではどの腫瘍もエンドポイント体積に達しなかった。6匹のマウスについてのMTVはそれぞれ、40mm<sup>3</sup>、58mm<sup>3</sup>および126mm<sup>3</sup>であった。群3において、5匹のPR応答および1匹のLTTFSが記録された。群4および群5のそれぞれにおいて、6匹のPR応答が記録された。9091は30mg/kgのq4d×4処置法で最も効果的であった。この処置は5匹のPR応答および1匹のLTTFSをもたらし、その一方で、約13%の最大群平均BW減少を引き起こした。120mg/kgおよび60mg/kgでの単回用量はそれぞれが6匹のPR応答をもたらし、その一方で、約8%および約5%の群平均BW減少をそれぞれ引き起こした。これら3つの9091処置はそれぞれが6匹の研究終了時生存体をもたらし、MTVがそれぞれ、40mm<sup>3</sup>、58mm<sup>3</sup>および126mm<sup>3</sup>であった。

20

## 【 0 0 8 7 】

表2：Panc-1研究についての処置応答のまとめ

## 【表2 - A】

30

群	n	処置法1				メジアン TTE	T-C	%TGD
		剤	mg/kg	経路	スケジュール			
1	6	ビヒクル		IV	qd×1	15.8	-	-
2	6	9091	20	IV	qod×5	10.0	-	-
3	6	9091	30	IV	q4d×4	56.0	40.2	254%
4	6	9091	120	IV	qd×1	56.0	40.2	254%
5	6	9091	60	IV	qd×5	56.0	40.2	254%

TTE — エンドポイント（1200mg）までの時間（日数）

T-C — 処置群と対照群のTTE（日数）の差、%TGD = [ (T-C) / C ]

N — マウスの数

40

## 【 0 0 8 8 】

【表 2 - B】

群	腫瘍量 メジアン(n)、 56日目	PRの 数	CRの 数	LTES の数	ログランク 有意性	最大%BW 減少；日	TRの 数	NTRの 数
1	320 (1)	0	0	0	-	-	0	0
2	108 (1)	1	0	0	-	-15.7% ; 10日目	5	0
3	40.25 (6)	5	1	1	p<0.01	-13.2% ; 17日目	0	0
4	57.5 (6)	6	0	0	p<0.05	-7.8% ; 7日目	0	2
5	126 (6)	6	0	0	p<0.01	-4.9% ; 7日目	0	0

CR - 研究期間中の3回の連続した測定について非触診腫瘍

PR - 研究期間中の3回の連続した測定について初期サイズの50%以下への腫瘍退行

LTES - 長期間無腫瘍生存体、研究終了時にCRとして分類された動物

ログランク検定はマンテル・ヘンツェル検定と等価である；ns=有意差なし、\* $p<0.05$ 、\*\* $p<0.01$ 、\*\*\* $p<0.001$ 、群1と比較して

TR - 処置関連死

NTR - 処置非関連死

## 【実施例 5】

## 【0089】

HT29異種移植片における9091の効力研究

実施例3および実施例4に記載されるPanc-1異種移植片の場合と同様な経口投与および静脈内投与の処置法に従って、化合物9091を、HT29 (American Type Culture Collection (Manassas, VA) から入手したヒト結腸癌) 異種移植片においても評価した。結果を表3および表4にまとめる。

## 【0090】

## 【表 3 - A】

化合物9091を使用するHT29研究のためのプロトコルデザイン

群	n	処置法1			
		剤	mg/kg	経路	スケジュール
1	6	生理的食塩水中、5%EC		po	qd×1
18	6	9091	15	po	q4d×4
19	6	9091	30	po	q4d×4
20	6	9091	45	po	q4d×4
21	6	9091	60	po	q4d×4

## 【0091】

【表 3 - B】

化合物9091を使用するHT29研究についての処置応答のまとめ

群	n	処置法1				1.0gまでのMDS ±SEM (n)	最大%BW 減少; 日	死亡数 <sup>a</sup>	
		剤	mg/kg	経路	スケジュール			TR	NTR
1	6	生理的 食塩水中、 5%EC		po	qd×1	16.5±1.5 (6)	-	0	0
18	6	9091	15	po	q4d×4	24.4±1.4 (6)	-	0	0
19	6	9091	30	po	q4d×4	25.6± (1)	-11.3%; 21日目	0	0
20	6	9091	45	po	q4d×4	± (0)	-22.6%; 17日目	0	0
21	6	9091	60	po	q4d×4	± (0)	-28.1%; 17日目	4	0

n - マウスの数

5%EC - 5%エタノールおよび5% Cremophor

【0092】

【表 4 - A】

化合物9091 (IV) を使用するHT29研究のためのプロトコルデザイン

群	n	処置法1			
		剤	mg/kg	経路	スケジュール
1	6	無処置			
2	6	ビヒクル		IV	Q4d×4
3	6	ビヒクル		IV	Q4d×4
4	6	ビヒクル		IV	Q4d×4
5	6	9091	120	IV	QD×1
6	6	9091	60	IV	QD×1
7	6	9091	120	IV	QD×1
8	6	9091	60	IV	QD×1
9	6	9091	120	IV	QD×1
10	6	9091	60	IV	QD×1
14	6	9091	30	IV	Q4d×4
15	6	9091	20	IV	Q4d×4
16	6	9091	30	IV	Q4d×4
17	6	9091	20	IV	Q4d×4
18	6	9091	30	IV	Q4d×4
19	6	9091	20	IV	Q4d×4

【0093】

10

20

30

40

【表4 - B】

化合物9091を使用するHT29研究についての処置応答のまとめ

群	n	処置法1		処置法2		1.0gまでのMDS			最大%BW		死亡数 <sup>a</sup>	
		剤	mg/kg	剤	mg/kg	±SEM (n)			減少; 日	TR	NTR	
1	6	無処置				16.1	±	3.0	(10)	-	0	1
2	6	ヒ <sup>3</sup> ヒタル		5%E-95%EI-20	0.3	21.9	±	4.0		-	0	0
3	6	ヒ <sup>3</sup> ヒタル		生理的食塩水中、5%EI	0.3	18.4	±	3.6		-	0	0
4	6	ヒ <sup>3</sup> ヒタル		生理的食塩水中、5%EC	0.3	20.4	±	2.9		-	0	0
5	6	9091	120	5%E-95%EI-20	0.5×2		±			-11.8%; 10日目	0	0
6	6	9091	60	5%E-95%EI-20	0.5	51.9	±	0.0		-8.9%; 7日目	0	0
7	6	9091	120	生理的食塩水中、5%EI	0.5×2		±			-23.7%; 10日目	5	0
8	6	9091	60	生理的食塩水中、5%EI	0.5	51.8	±			-4.9%; 7日目	0	0
9	6	9091	120	生理的食塩水中、5%EC	0.5×2		±			-16.6%; 14日目	0	0
10	6	9091	60	生理的食塩水中、5%EC	0.5	46.0	±			-8.2%; 10日目	0	0
14	6	9091	30	5%E-95%EI-20	0.3		±			-15.6%; 17日目	0	0
15	6	9091	20	5%E-95%EI-20	0.3		±			-17.8%; 17日目	0	0
16	6	9091	30	生理的食塩水中、5%EI	0.3		±			-18.3%; 17日目	0	0
17	6	9091	20	生理的食塩水中、5%EI	0.3		±			-14.4%; 14日目	0	0
18	6	9091	30	生理的食塩水中、5%EC	0.3		±			-22.7%; 21日目	0	0
19	6	9091	20	生理的食塩水中、5%EC	0.3		±			-9.9%; 14日目	0	0
<sup>a</sup> 死亡数: TR(処置関連); NTR(処置非関連)												

10

20

## 【0094】

図1～図7に、マウス異種移植片における化合物9091の評価結果をグラフで示す。

## 【実施例6】

## 【0095】

ラットにおけるインビボ毒性評価

毒性を250g～300gのSprague-Dawleyラットにおいて評価した。1用量群あたり3匹のラットを使用した。試験化合物の3つの用量群(すなわち、静脈内投与については3mg/kg、9mg/kgおよび12mg/kg; 15mg/kg、30mg/kgおよび40mg/kg)および1つの対照群により、研究を構成した。動物を観察し、臨床化学的データを4日目および10日目に集めた。さらなる検査のために、ラットを11日目に安楽死させ、その際、神経を切除し、固定した。

## 【0096】

各ラットを下記のようにスコア化し、すべてのパラメーターを取り込む最終的な毒性スコアを割り当てる。死亡ラットには、ゼロのスコアを割り当てる。下記の表5は、それぞれの毒性パラメーターがスコアにどのように寄与しているかについての判断基準を示す。これらのパラメーターのほとんどが、合計で130である可能なスコアに正の値を提供している。体重、白血球および血小板の減少については、回復を考慮する。パラメーターが回復を示さない場合、合計から5を引く。合計スコアを13で割って、0～10の尺度にする。神経毒性スコアについては、-10は、軸索の変性病変部が見られたことを示し、一方、0は、病変部が全く存在しないことを示す。

## 【0097】

30

40

【表5】

ラット毒性スコア化のための判断基準

観察	スコア					
					2週目の回復	
神経毒性	N (0)	Y (1-4)			N	Y
	0	-10				
体重減少	≥20%	≥15%	≥10%	<10%		
	0	5	10	20	-5	0
WBC 減少	≥50%	≥25%	≥10%	<10%		
	0	5	10	20	-5	0
血小板減少	≥75%	≥50%	≥25%	<25%		
	0	5	10	20	-5	0
AST 上昇	≥2Xcont.	≥1.5Xcont	≥1.25Xcont	<1.25Xcont		
	0	5	10	20		
ALT 上昇	≥2Xcont	≥1.5Xcont	≥1.25Xcont	<1.25Xcont		
	0	5	10	20		
BUN 上昇	≥2Xcont	≥1.5Xcont	≥1.25Xcont	<1.25Xcont		
	0	5	10	20		
水様/軟性 下痢	N	Y				
	5	0				
出血性/粘液様 下痢	N	Y				
	5	0				

最大スコア (各ラット) = 130 ;

Avg = 3つの群の平均

cont - 対照

AST - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) ;

PTL - 血小板 ;

WBC - 白血球

群スコア = 3匹のラットの平均 / 13

Wt Avg = (Σ (用量 × 群スコア)) / 24

ALT - アラニアミノトランスフェラーゼ ;

BUN - 血中尿素窒素

【0098】

化合物9091の経口投薬ラット毒性研究についてのデータの1つのサンプルを表6に示す。

10

20

30

40

【表 6】

ラット毒性スコアへのサンプル入力；経口投薬研究

		R = 回復				化合物 9091										
用量/ ラット	神経 毒性	BW	R	WBC	R	AST	ALT	BUN	PT	R	L/W Dia	B/M Dia	合計 スコア			
<b>高用量 40 mg/kg</b>																
ラット 1		0	-5	0	0	20	20	20	5	0	0	0	60	60		
ラット 2	-10	0	0	0	0	20	20	10	20	-5	0	0	55	55		
ラット 3	-10	0	-5	0	0	20	20	20	20	0	0	0	65	65		
													平均	60	180	4.62
<b>中用量 30 mg/kg</b>																
																0
																0
ラット 1		5	0	0	0	20	20	20	20	0	0	0	85	85		
ラット 2		10	0	5	0	20	20	20	20	0	0	0	95	95		
ラット 3	-10	10	0	0	0	20	20	20	20	0	0	0	80	80		
													平均	86.7	260	6.67
<b>低用量 15 mg/kg</b>																
																0
																0
ラット 1		20	0	5	0	20	20	20	20	0	0	5	110	110		
ラット 2	-10	10	0	0	0	20	20	20	20	0	0	5	85	85		
ラット 3		20	0	0	0	20	20	20	10	0	0	5	95	95		
													平均	96.7	290	7.44

【 0 0 9 9 】

ラットにおける経口投薬処置法および2つのIV投薬処置法の完全な研究から得られたスコアを、以前に開示された類似体（化合物3071）と比較して下記の表7に示す。化合物3071に関する構造は実施例9に記載する。

【 0 1 0 0 】

【表 7】

化合物9091のラット研究による毒性スコア（3071との比較）

化合物 / 用量 →	毒性スコア				
	3mg	9 mg	12 mg	平均	加重平均
IV 3071	7.7	6	3.2	5.6	4.8
IV 9091	9	7.1	7.8	7.9	7.7
IV 9091	9.5	8.1	6.8	8.1	7.6
化合物	15 mg	30 mg	40 mg	平均	加重平均
経口 3071	6.2	5.1	1.5	4.3	3.6
経口 9091	7.4	6.7	4.6	6.2	5.8

【実施例 7】

【 0 1 0 1 】

マウス異種移植片研究におけるインピボ効力評価

10

20

30

40

50

マウス異種移植片研究の解釈を簡略化するために、効力スコアを、上記の実施例4および実施例5に記載されるマウス異種移植片研究から導いた。

$$\text{スコア} = 10 \times (\text{TWd1} - \text{TWdn}) / \text{TWd1}$$

(式中、

TWd1 = 1日目の腫瘍重量

TWdn = 10日目またはそれ以降の最低腫瘍重量)

従って、完全な退行についての最良のスコアは10である。化合物9091の結果を表8aおよび表8bにまとめ、類似化合物3071および3102についての値と比較する。

【0102】

【表8 - A】

60mg/kgおよび120mg/kgでの単回用量経口マウス異種移植片研究における9091の効力 (3071との比較)

化合物	腫瘍	用量	スコア
3071	Panc-1	60	5.8
3071	Panc-1	120	7.3
3071	HT29	60	6.3
3071	HT29	120	7.5
9091	Panc-1	60	8.3
9091	Panc-1	120	9.1
9091	HT29	60	4.3
9091	HT29	120	8.7

10

20

【0103】

【表8 - B】

単回用量IVマウス異種移植片研究における9091の効力 (3102との比較)

化合物	腫瘍	用量	スコア
3102	Panc-1	60	2.6
3102	Panc-1	120	5.3
3102	HT29	60	1.3
3102	HT29	120	5.3
9091	Panc-1	60	7.7
9091	Panc-1	120	8.6
9091	HT29	60	8
9091	HT29	120	8.7

30

40

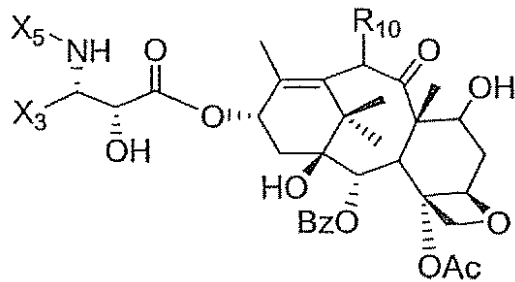
【0104】

〔実施例9〕

比較用の効力データおよび毒性データ

下記式で示される比較用化合物についても、細胞増殖研究からの効力データならびにラット毒性研究のスコアを表9に示す。

## 【化10】



化合物9091を除いて表9に列挙された化合物のすべてがPCT国際特許出願公開W001/57032に示される。

10

## 【0105】

## 【表9】

## 毒性データ比較

化合物	X <sub>5</sub>	X <sub>3</sub>	R <sub>10</sub>	HCT116 IC <sub>50</sub> , nM	VM46 IC <sub>50</sub> , nM	ラット毒性 スコア IV	ラット毒性 スコア PO
パクリタセル	PhCO	Ph	AcO	2.1	20.0		
ドセタセル	tBuOCO	Ph	OH	0.6	6.7		
0843	tBuOCO	2fu	cproCOO	0.24	0.86	0	0
0854	tBuOCO	2th	cproCOO	0.05	0.09	1	0
2781	tBuOCO	3fu	cproCOO	0.18	1.91	1	0
2794	tBuOCO	3th	cproCOO	0.28	2.03		
2802	tBuOCO	2py	cproCOO	0.30	3.32		
2813	tBuOCO	4py	cproCOO	0.05	8.22		
3071	iPrOCO	2th	cproCOO	0.17	1.51	5	4
3102	iBuOCO	2fu	cproCOO	0.33	1.49	6	6
3129	iBuOCO	2th	cproCOO	1.53	2.88		
3132	nPrCO	2th	cproCOO	0.37	5.33		
3677	EtOCO	2fu	cproCOO	0.30	18.56		
3853	iPrOCO	2fu	cproCOO	0.08	0.99	1	1
4051	EtOCO	2th	cproCOO	0.30	1.62		5
4062	nPrCO	2fu	cproCOO	0.59	7.64		
4665	iBuOCO	3fu	cproCOO	2.13	28.45		
5011	iBuOCO	3th	cproCOO	2.99	8.47		
9091	iPrOCO	2th	cpentCOO	0.63	1.87	8, 8	6

20

30

## 【0106】

上記研究の結果は、化合物9091が、いくつかの腫瘍系統に対して効果的な薬剤群に属することを示している。類似化合物と比較して、化合物9091は、静脈内投与されたとき、最も良い毒性プロファイルをラットにおいて示した。化合物9091は、経口ラット研究において、より良好な毒性プロファイルを示すが、単回用量経口異種移植片研究において化合物3071よりも有効であり、また、60mg/kgおよび120mg/kgの用量での単回用量IV異種移植片研究において化合物3102（別の類似化合物）よりもはるかに有効である。

40

従って、化合物9091は、経口投与およびIV投与する安全かつ効果的な抗腫瘍剤でありうる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0107】

【図1】Panc-1研究（q4d×4での経口投薬）において化合物9091で処置したマウスについてのメジアン腫瘍増殖曲線を示す（化合物3071との比較）。

【図2】HT29研究（q4d×4での経口投薬）において化合物9091で処置したマウスについてのメジアン腫瘍増殖曲線を示す（化合物3071との比較）。

50

【図3】HT29研究(60mg/kgの経口単回投薬)において化合物9091で処置したマウスについてのメジアン腫瘍増殖曲線を示す。

【図4】Panc-1研究(60mg/kgおよび120mg/kgの経口単回投薬)において化合物9091で処置したマウスについてのメジアン腫瘍増殖曲線を示す。

【図5】HT29研究において化合物9091のi.v.投薬により処置したマウスについてのメジアン腫瘍増殖曲線プロットを示す。

【図6】HT29研究において、ピヒクルで処置したか、または、5%E-95%I-20、生理的食塩水中5%ETおよび生理的食塩水中5%EC中の化合物9091をq4d x 4でi.v.投薬して処置したマウスについての、群メジアン腫瘍増殖曲線を示す(E - エタノール; I - Intralipid; T - Tween; C - Cremophor; 例えば、生理的食塩水中5%ECは、生理的食塩水中、5%エタノールおよび5%Cremophor)。

【図7】Panc-1研究において化合物9091のi.v.投薬により処置したマウスについてのメジアン腫瘍増殖曲線を示す。

【図1】

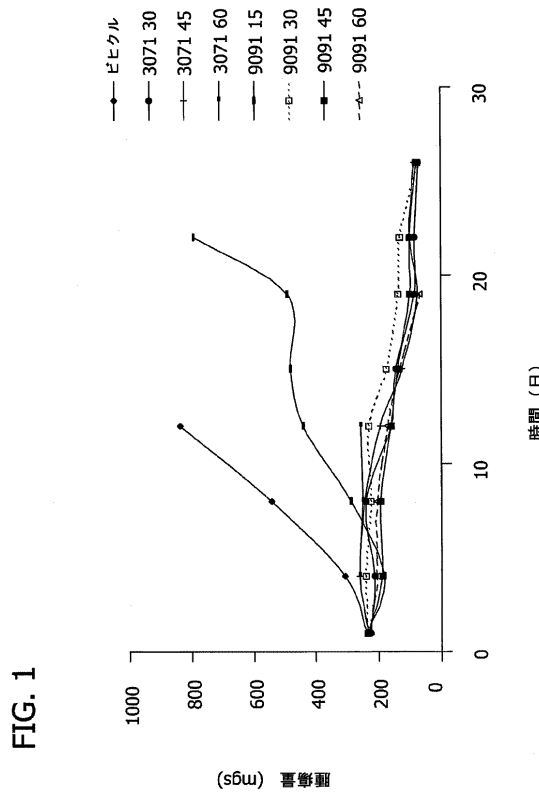


FIG. 1

【図2】

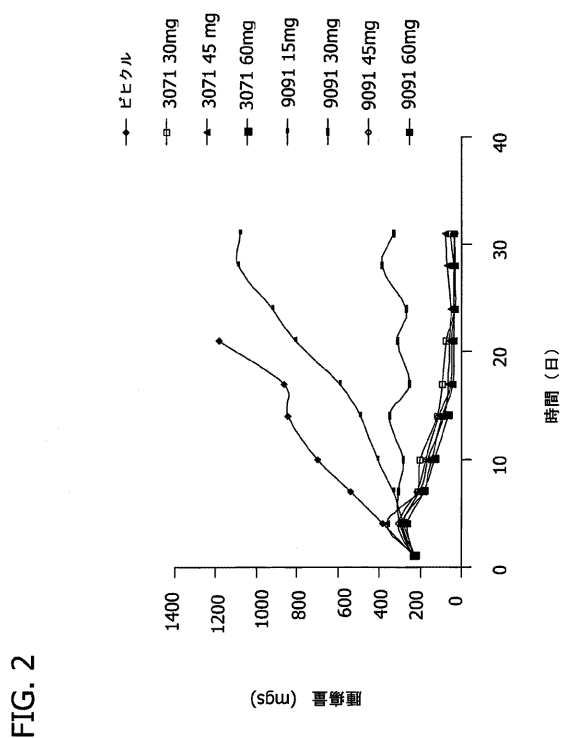


FIG. 2

【 図 3 】

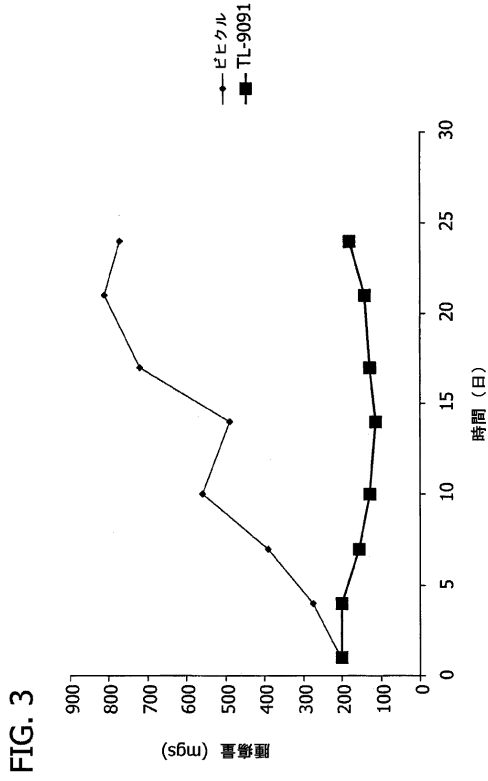


FIG. 3

【 図 4 】

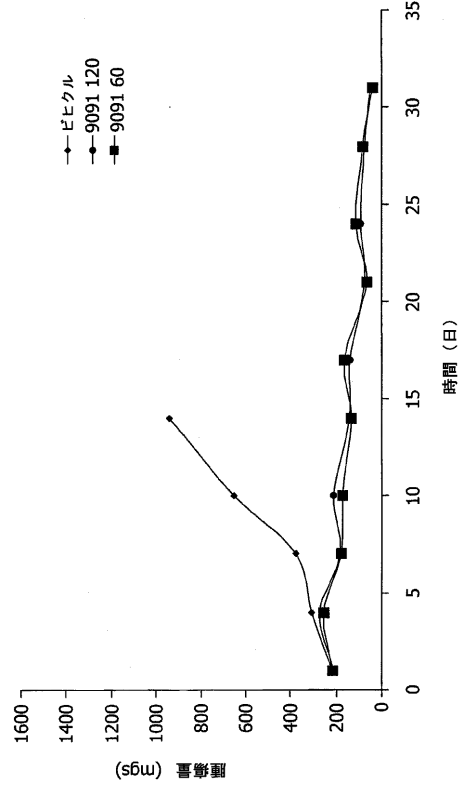


FIG. 4

【 図 5 】

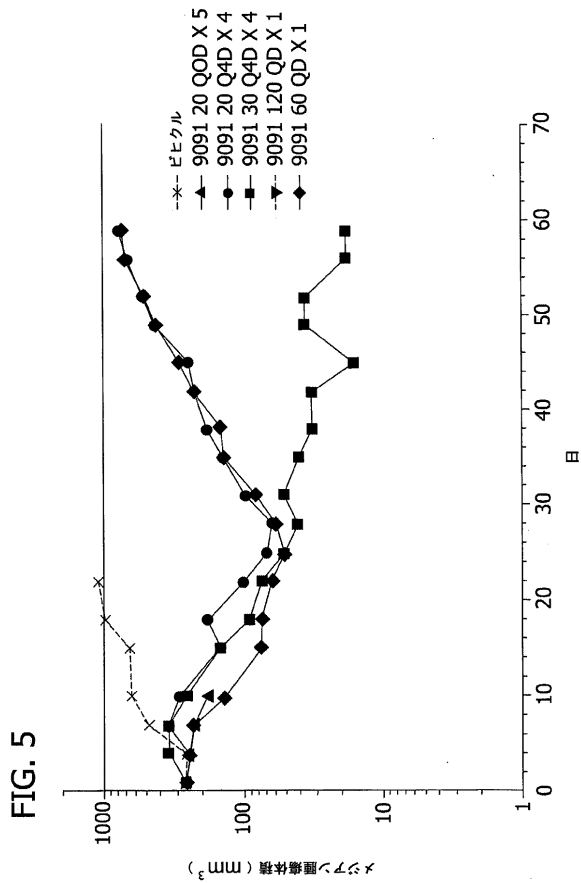


FIG. 5

【 図 6 】

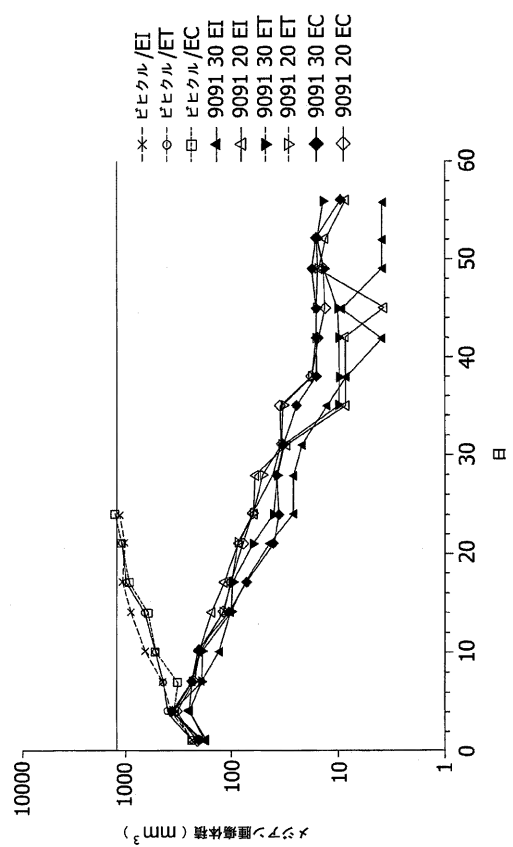
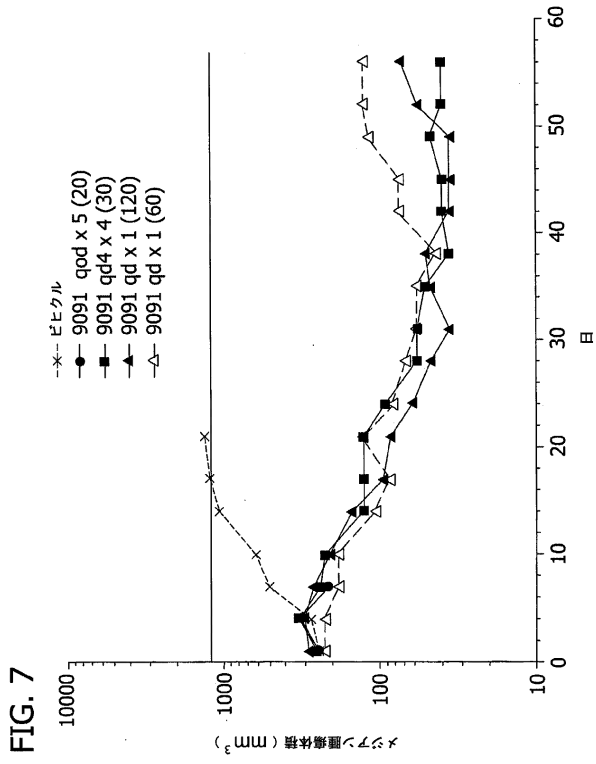


FIG. 6

【 図 7 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 47/08 (2006.01) A 6 1 K 47/08  
A 6 1 K 47/10 (2006.01) A 6 1 K 47/10  
A 6 1 K 47/44 (2006.01) A 6 1 K 47/44  
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100104592

弁理士 森住 憲一

(72)発明者 ロバート・エイ・ホルトン

アメリカ合衆国 3 2 3 0 3 フロリダ州タラハシー、スウィート 2 0 0、セッションズ・ロード 3 2  
1 6 番、エムディエス・リサーチ・ファウンデーション・インコーポレイテッド

(72)発明者 フォン・ブ

アメリカ合衆国 0 7 0 0 4 ニュージャージー州フェアフィールド、インダストリアル・ロード 1 0  
番、タクソログ・インコーポレイテッド

審査官 三木 寛

(56)参考文献 特表 2 0 0 3 - 5 2 1 5 4 5 ( J P , A )  
特表平 1 1 - 5 0 2 5 3 1 ( J P , A )  
特表平 1 1 - 5 0 4 0 0 4 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 0 2 / 0 7 0 4 9 8 ( W O , A 1 )  
特開 2 0 0 3 - 0 5 5 3 6 0 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 409/12

CA/REGISTRY(STN)