

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成22年8月26日(2010.8.26)

【公表番号】特表2009-544634(P2009-544634A)

【公表日】平成21年12月17日(2009.12.17)

【年通号数】公開・登録公報2009-050

【出願番号】特願2009-521137(P2009-521137)

【国際特許分類】

C 07 D 491/22 (2006.01)

A 61 K 31/4745 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 491/22 C S P

A 61 K 31/4745

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成22年7月7日(2010.7.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

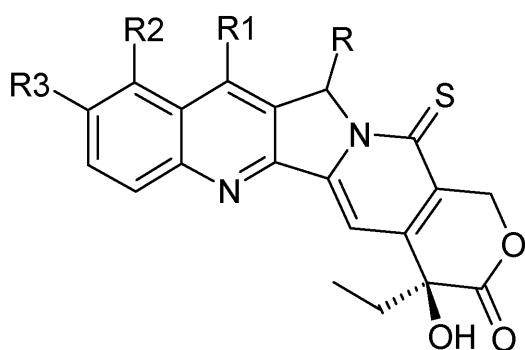
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)：

【化4】



(I)

[式中、

Rは、F、Cl、Br、I、-N<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NR'R''、-COOR'、-COR'R''、-NHR'''、-NR'R''(ここで、R'、R''及びR'''は、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、アシル、アルコキカルボニル、アリールオキシカルボニルであつてよい)であり；

R1は、アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトリル、アルコキシイミノ、アリールオキシイミノ、シリルアルキルであり；

R2は、水素、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノアルキルであり；

R3は、水素、場合により保護されているヒドロキシル、アルコキシ、アミノアルキルであり、そしてここで、

アルキル基、アシル、アルコキシ、アミノアルキル又はアルコキシイミノは、1～8個の炭素原子を直鎖又は分岐鎖中に含むことができ、そしてアリール及びアリールオキシ基は、5～10個の炭素原子を含むことができる]で示される化合物、薬剤学的に許容しうるその塩、異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー及び対応する混合物。

#### 【請求項2】

アルキル、アシル、アルコキシ、アミノアルキル又はアルコキシイミノが、1～4個の炭素原子を含む、請求項1記載の式(I)の化合物。

#### 【請求項3】

下記：

- a) チオ - カンプトテシン；
- b) チオ - ホモカンプトテシン；
- c) チオ SN 3 8；
- d) チオ - トポテカン；
- e) チオイリノテカン；
- f) チオギマテカン

よりなる群から選択される化合物。

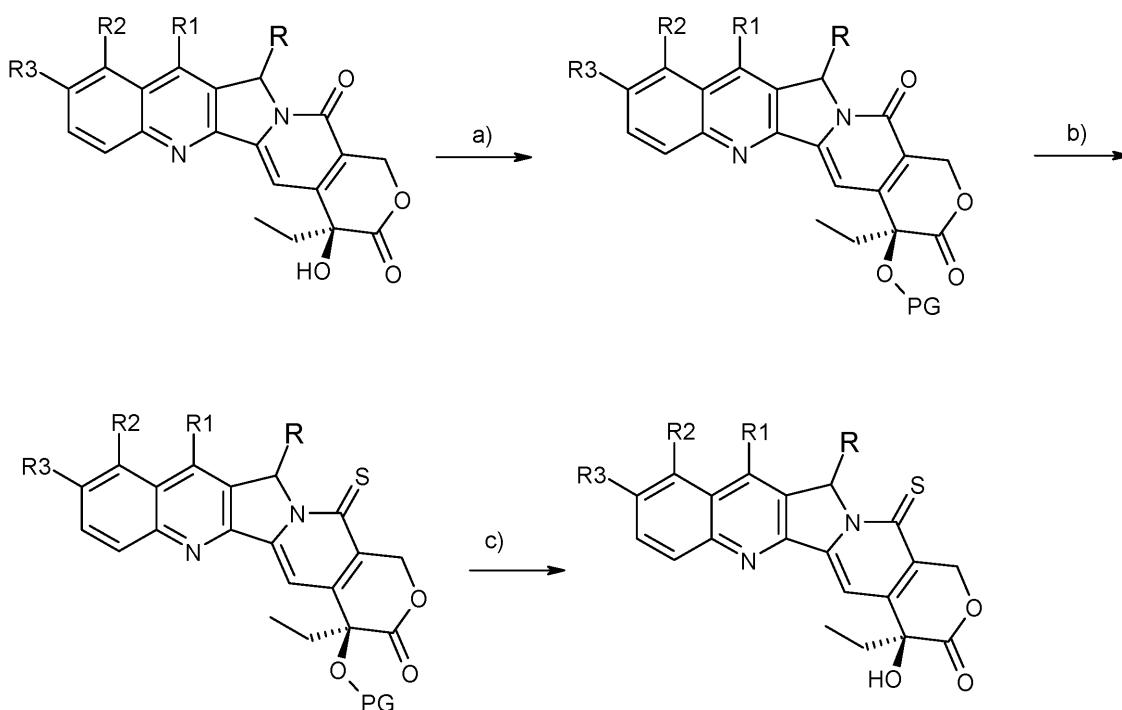
#### 【請求項4】

(I)の化合物の製造方法であって、スキームI[スキーム中：

- a) 前駆体ヒドロキシ基の保護；
- b) ピリドン環のチオピリドン環への変換；
- c) 保護基の脱離]：

#### 【化5】

スキームI



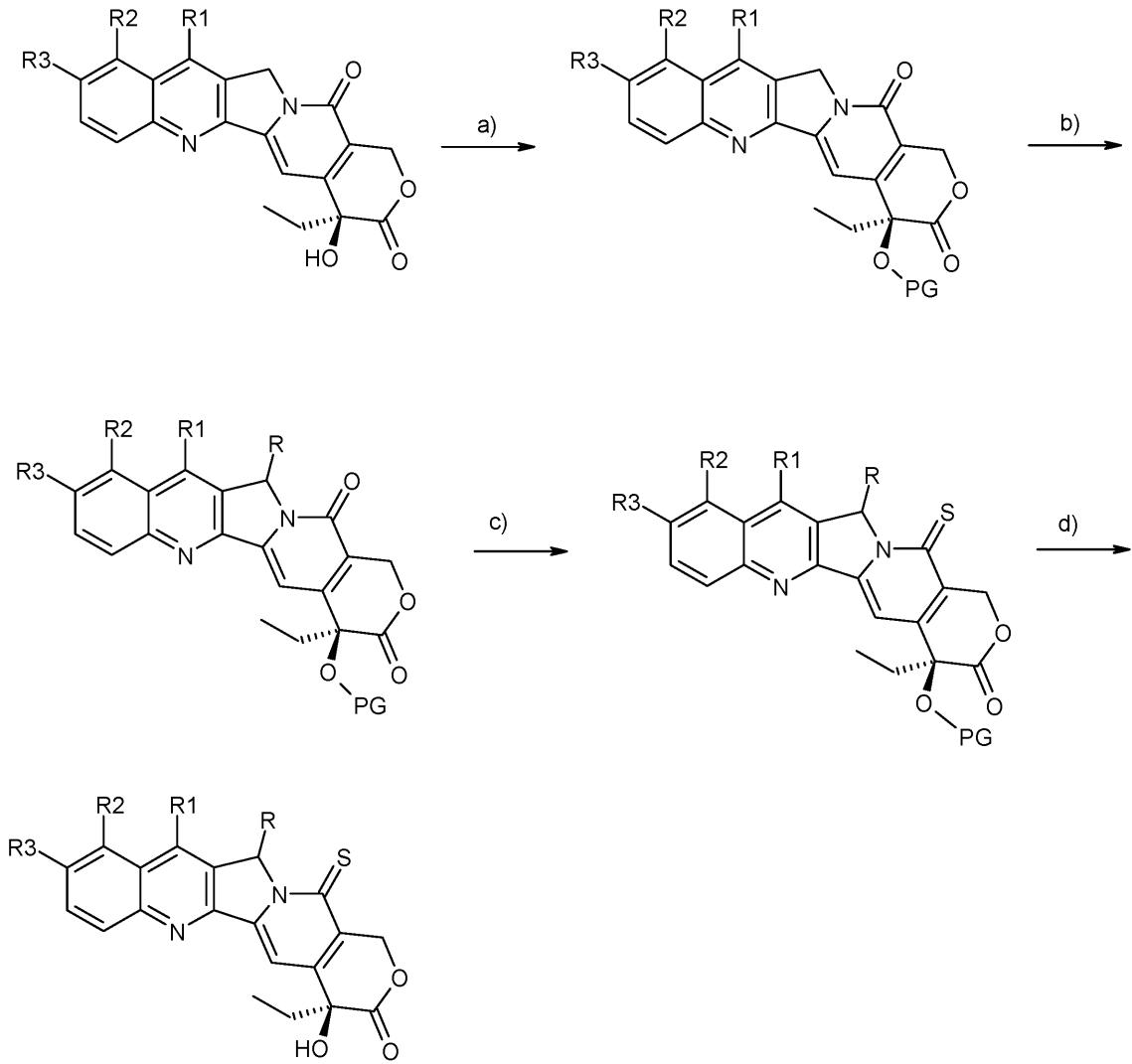
[ここで、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、上記と同義であり、そしてPGは、OH保護基である]に示される工程を含む方法。

**【請求項5】**

式(I)の化合物の製造方法であって、スキームII[スキーム中：

- a) 前駆体ヒドロキシ基の保護；
- b) カルボアニオンの形成と求電子試薬との反応による、5位での誘導体化；
- c) 16aカルボニルのチオカルボニルへの変換；
- d) ヒドロキシ基の脱保護(そしてここで、工程b)及びc)は、逆転させることができる)]：

**【化6】**



スキームII

[ここで、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、上記と同義であり、そしてPGは、OH保護基である]に示される工程を含む方法。

**【請求項6】**

式(I)の化合物を薬剤学的に許容しうる担体及び賦形剤と一緒に含む、薬剤組成物。

**【請求項7】**

経口又は非経口投与に適した剤形である、請求項6記載の薬剤組成物。

**【請求項8】**

腫瘍の処置用の薬物の製造のための、請求項1～3記載の化合物、又は請求項6～7記載の組成物の使用。

**【請求項 9】**

該薬物が、固形腫瘍及び白血病の処置に使用される、請求項 8 記載の使用。

**【請求項 10】**

固形腫瘍及び白血病が、肺、卵巣、胸部、胃、肝臓、前立腺、軟部組織肉腫、食道、脾臓、頭頸部、膠芽腫の腫瘍、慢性及び急性骨髄性白血病から選択される、請求項 9 記載の使用。

**【手続補正 2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

発明の背景

カンプトテシンは、最初にWallとWaniにより1966年に報告 (J. Am. Chem. Soc. 1966, 88, 3888-3890)された、カンレンボク (Camptotheca acuminata) (ヌマミヅキ科 (Nyssaceae)) から抽出されるアルカロイドである。カンプトテシンは、広いスペクトルの抗腫瘍活性、特に結腸腫瘍及び他の固形腫瘍並びに白血病に対する活性を与えられているにもかかわらず、その高い毒性（これは、特に出血性膀胱炎、胃腸毒性及び骨髄抑制の形で現れる）のため治療において使用されていない。

**【手続補正 3】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

低い毒性及び高い溶解度を有する化合物を得るために、幾つかのカンプトテシン類似体が合成されている。現在のところ、2種の薬物、即ち、CPT-11 及びトポテカンが臨床診療において使用されている。ベロテカン (belotecan)、ルビテカン (rubitecan)、エキサテカン、ギマテカン、ペガモテカン (pegamotecan)、ルルトテカン、カレニテシン、アフェレテカン (afeletecan)、ホモカンプトテシン、ジフロモテカン (diflomotecan) のような他の誘導体、及びその他多くは、臨床試験を行っている。化合物 CPT-11 は、多数の固形腫瘍及び腹水（結腸直腸、皮膚、胃、肺、子宮頸、卵巣、非ホジキンリンパ腫）の治療に関して承認された、10-ヒドロキシ-7-エチルカンプトテシン（普通はSN-38として知られている）の高溶解性プロドラッグである。

**【手続補正 4】**

【補正対象書類名】明細書

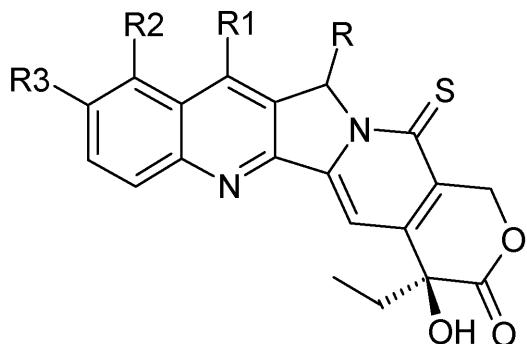
【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

## 【化1】



(I)

[式中、

Rは、F、Cl、Br、I、-N3、-NH2、-NR'R''、-COOR'、-CONR'R''、-NHR'''、-NR'R''（ここで、R'、R''及びR'''は、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルであつてよい）であり；

R1は、アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトリル、アルコキシイミノ、アリールオキシイミノ、シリルアルキルであり；

R2は、水素、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノアルキルであり；

R3は、水素、場合により保護されているヒドロキシル、アルコキシ、アミノアルキルであり、そしてここで、

アルキル、アシル、アルコキシ、アミノアルキル又はアルコキシイミノ基は、1～8個、好ましくは1～4個の炭素原子を直鎖又は分岐鎖中に含むことができ、そしてアリール及びアリールオキシ基は、5～10個の炭素原子を含むことができる]で示されるカントンテシン誘導体、薬剤学的に許容しうるその塩、異性体、エナンチオマー、ジアステロマー及び対応する混合物に関する。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0032】

本発明の適切に処方された化合物は、固体腫瘍及び白血病、特に肺、卵巣、胸部、胃、肝臓、前立腺、軟部組織肉腫、頭頸部、食道、脾臓、結腸、直腸、膠芽腫の腫瘍、慢性及び急性骨髓性白血病の治療に使用することができる。