

【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21年12月3日(2009.12.3)

【公表番号】特表2009-512714(P2009-512714A)

【公表日】平成21年3月26日(2009.3.26)

【年通号数】公開・登録公報2009-012

【出願番号】特願2008-536850(P2008-536850)

【国際特許分類】

C 07 D 491/22 (2006.01)

A 61 K 31/4738 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 491/22 C S P

A 61 K 31/4738

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成21年10月9日(2009.10.9)

【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】

対象の腫瘍細胞を放射線に対して増感するための、1個以上の放射線増感電子親和性基を含むカンプトテシン骨格化合物であって、

a) 対象に該化合物を投与し、そして

b) 該対象内の腫瘍細胞を投与単位線量の放射線に曝すことと含む方法に用いられる、化合物。

【請求項2】

該放射線増感電子親和性基の少なくとも1個が、カンプトテシンのC5、C7、C9、C10、C11、C12またはC20位に結合しているニトロ置換炭素環式またはニトロ置換ヘテロ環式部分である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

カンプトテシンのC7、C9、C10、C11、C12またはC20位の炭素環式またはヘテロ環式部分が芳香族性である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

炭素環式またはヘテロ環式部分が(+)-2-(2,4,5,7-テトラニトロ-9-フルオレニリデンアミノオキシ)-プロピオン酸(TAPA)である、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

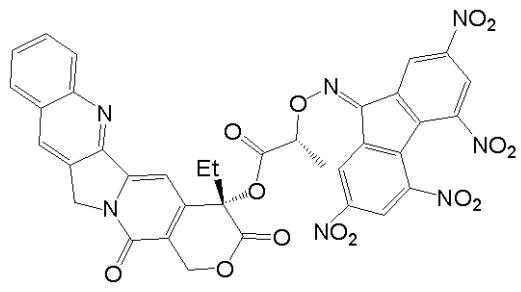
炭素環式またはヘテロ環式部分が(-)-2-(2,4,5,7-テトラニトロ-9-フルオレニリデンアミノオキシ)-プロピオン酸(TAPA)である、請求項2に記載の化合物。

【請求項6】

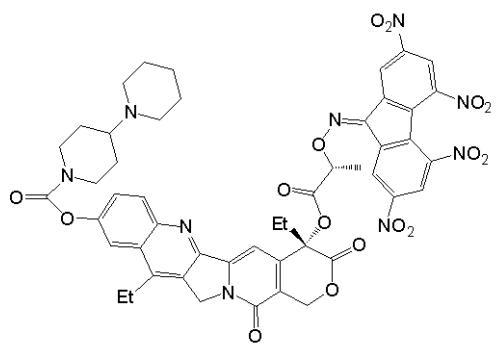
炭素環式またはヘテロ環式部分が2-(2,4,5,7-テトラニトロ-9-フルオレニリデンアミノオキシ)-エタン酸(TNF-エタン酸)である、請求項2に記載の化合物。

【請求項7】

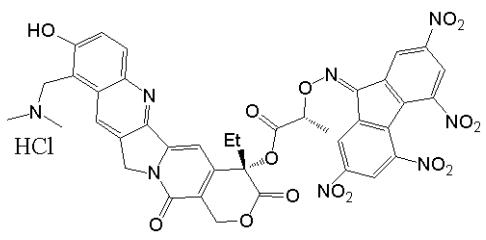
該カンプトテシン骨格化合物が：
【化1】



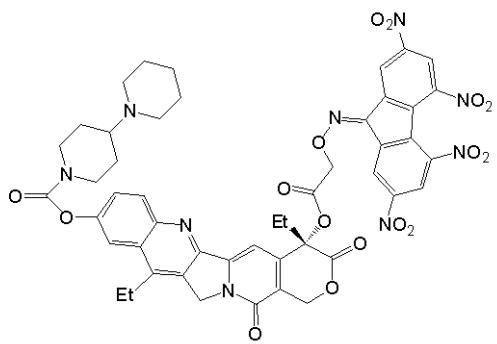
;



;

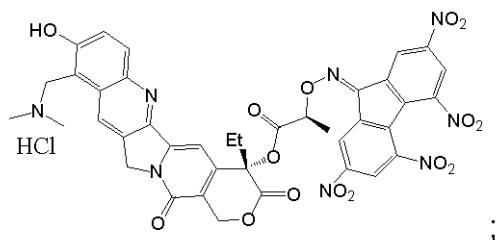
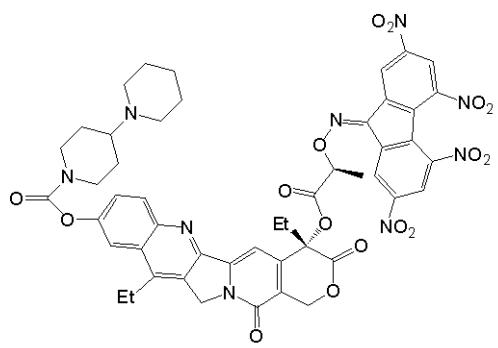
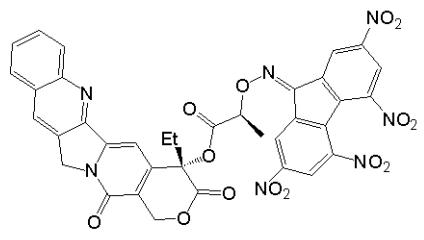
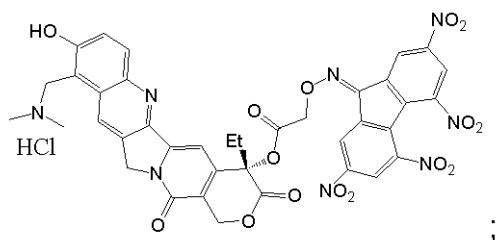


;

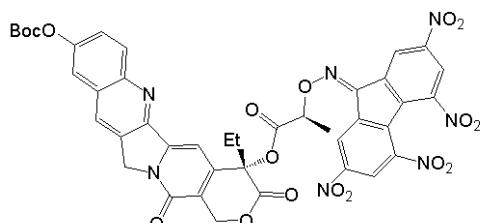
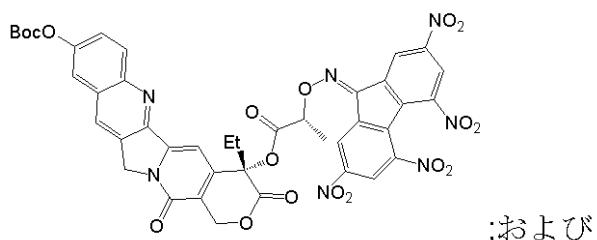
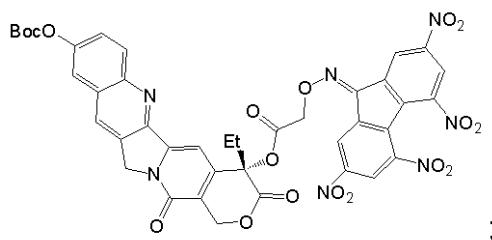
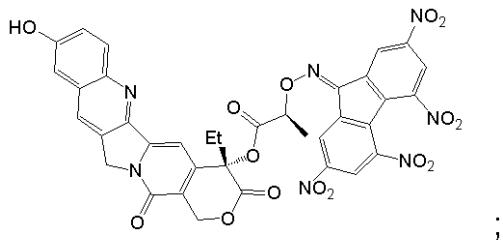


;

【化 2】



【化3】



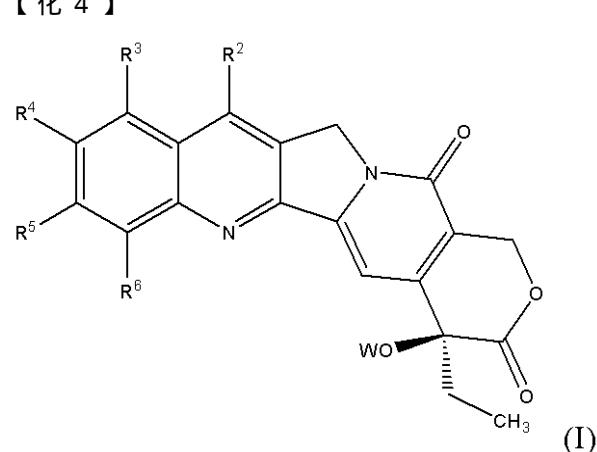
から成る群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

工程a)およびb)を、相乗的抗新生物効果を生ずるのに有効な処置スケジュールに従い適用する、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

対象の腫瘍細胞を放射線に対して増感するための、
式(I)



[式中、

Wはアルキル - C(O) - 、またはR¹ Y - L - C(O) - である。ただし、Wがアルキル - C(O) - であるとき、R²、R³、R⁴、R⁵、またはR⁶の少なくとも1個がニトロであり；

Lは結合または、所望により低級アルキルもしくは置換低級アルキルで置換されている直鎖アルキレン(1 - 8)基であり、ここで、該直鎖アルキレン基の1個または2個のメチレン(-CH₂-)単位は所望によりO、SまたはNHで置き換えられていてよく；

Yは=NO-、-N(H)O-、=N-、-NR-、O、S、または結合であり；

RはH、アルキル、または置換アルキルであり；

R¹は所望により置換されている炭素環式、ヘテロ環式、または縮合2、3または4環ヘテロ環式環であり；

R²は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、R^QY、R^QY-L-C(O)O-、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、トリ低級アルキルシリル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖(phosphosugar)、O-キノン、置換低級アルキルアミノメチル、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルカルボニルオキシメチル、所望により置換されている低級アルキルカルボニルオキシメチル、置換ビニル、1-ヒドロキシ-2-ニトロエチル、アルコキシカルボニルエチル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、ベンゾイルメチル、ベンジルカルボニルオキシメチル、低級アルキルイミノメチルまたは低級アルコキシメチルであり；

R³は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、R^QY-L-C(O)O-、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、O-キノン、置換低級アルキルアミノメチル、CH₂NR⁷R⁸(ここで、R⁷およびR⁸の各々は、独立してH、1-6炭素のアルキル、所望により置換されているフェニル、ヒドロキシ低級アルキル、アミノ低級アルキル、またはモノ-またはジアルキルアミノ低級アルキルであるか、またはR⁷およびR⁸は、-N-と一緒にになって環状アミノ-を示す)、CH₂R⁹(ここで、R⁹は低級アルコキシ、シアノ、アミノ低級アルコキシ、モノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ低級アルコキシ、低級アルキルチオ、アミノ低級アルキルチオ、またはモノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ低級アルキルチオである)、NR¹⁰R¹¹(ここで、R¹⁰およびR¹¹の各々は、独立して水素、低級アルキル、フェニル、ヒドロキシ低級アルキル、またはアミノ低級アルキルであるか、またはR¹⁰およびR¹¹は、-N-と一緒にになって環状アミノを示す)、トリアルキルシリル、ジアルキルアミノアルキル、低級アルキルカルボニルオキシ、または低級アルキルカルボニルアミノであるか、またはR³はR⁴と一緒にになってフラン、ジヒドロフランまたは1,4-オキサジン-2-オンであり；そして

R⁴は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、R^QY-L-C(O)O-、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイルオキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、O-キノン、置換低級アルキルアミノメチル、または低級アルキルカルボニルアミノであるか、またはR⁴はR³と一緒にになってフラン、ジヒドロフランまたは1,4-オキサジン-2-オンであるか、またはR⁴はR⁵と一緒にになってメチレンジオキシであり；

R⁵は、水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、R^QY-L-C(O)O-、シアノ、ニトロ、アミノ、トリアルキルシリル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、O-キノン、置換低級アルキルアミノメチル、または低級アルキルカルボニルアミノであるか

、またはR⁵はR⁴と一緒にになってメチレンジオキシであり；R⁶は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、R^QY-L-C(O)O-、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、O-キノン、置換低級アルキルアミノメチル、または低級アルキルカルボニルアミノであり；そしてR^Qは所望により置換されている炭素環式、ヘテロ環式、または縮合2、3または4環ヘテロ環式環である。】

を有する化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であって、

a) 対象に該化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与し、そして

b) 該対象を投与単位線量の放射線に曝す

ことを含む方法に用いられる、化合物。

【請求項10】

WがR¹Y-L-C(O)-である、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

R¹が

所望によりハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ホルミル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、ベンジルオキシ、所望により置換されているピペラジノ、低級アルコキシカルボニル、および低級アルキルカルボニルアミノから成る群から独立して選択される1～5個の置換基で置換されているフェニル；

所望によりハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、および低級アルキルカルボニルアミノから成る群から独立して選択される1～5個の置換基で置換されている縮合した、2、3、または4環ヘテロ環系；

所望によりハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、および低級アルキルカルボニルアミノから成る群から独立して選択される1～4個の置換基で置換されている1-または2-ナフチル；または

環が所望によりハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、および低級アルキルカルボニルアミノから成る群から選択される1個または2個の置換基で置換されている、1個または2個の窒素原子を含む5または6員ヘテロ環式環である、

請求項9または10に記載の化合物。

【請求項12】

R¹がO-キノン、セミキノン、フルオレン、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ベンズアミド、ニコチンアミド、ベンゾトリアジンオキシド、フラン、チオフェン、オキサゾール、またはチアゾール(ここで、上記の基の各々は置換されていても置換されてもよい)から成る群から選択される、請求項9または10に記載の化合物。

【請求項13】

R¹が芳香族性である、請求項9に記載の化合物。

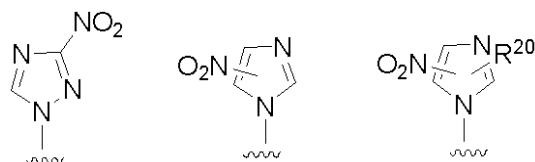
【請求項14】

R¹が、少なくとも1個のカルボニル、アミド、トリフルオロメチル、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、スルホニル、スルフィニル、ホスホリル、またはオキソ基で置換されている、請求項9に記載の化合物。

【請求項15】

R¹ が、以下の構造を有するニトロ置換イミダゾール - 1 - イルまたは 3 - ニトロ - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル基

【化 5】



(ここで、R²⁰ はハロ、アルキル、または置換アルキルである)
である、請求項 9 または 10 に記載の化合物。

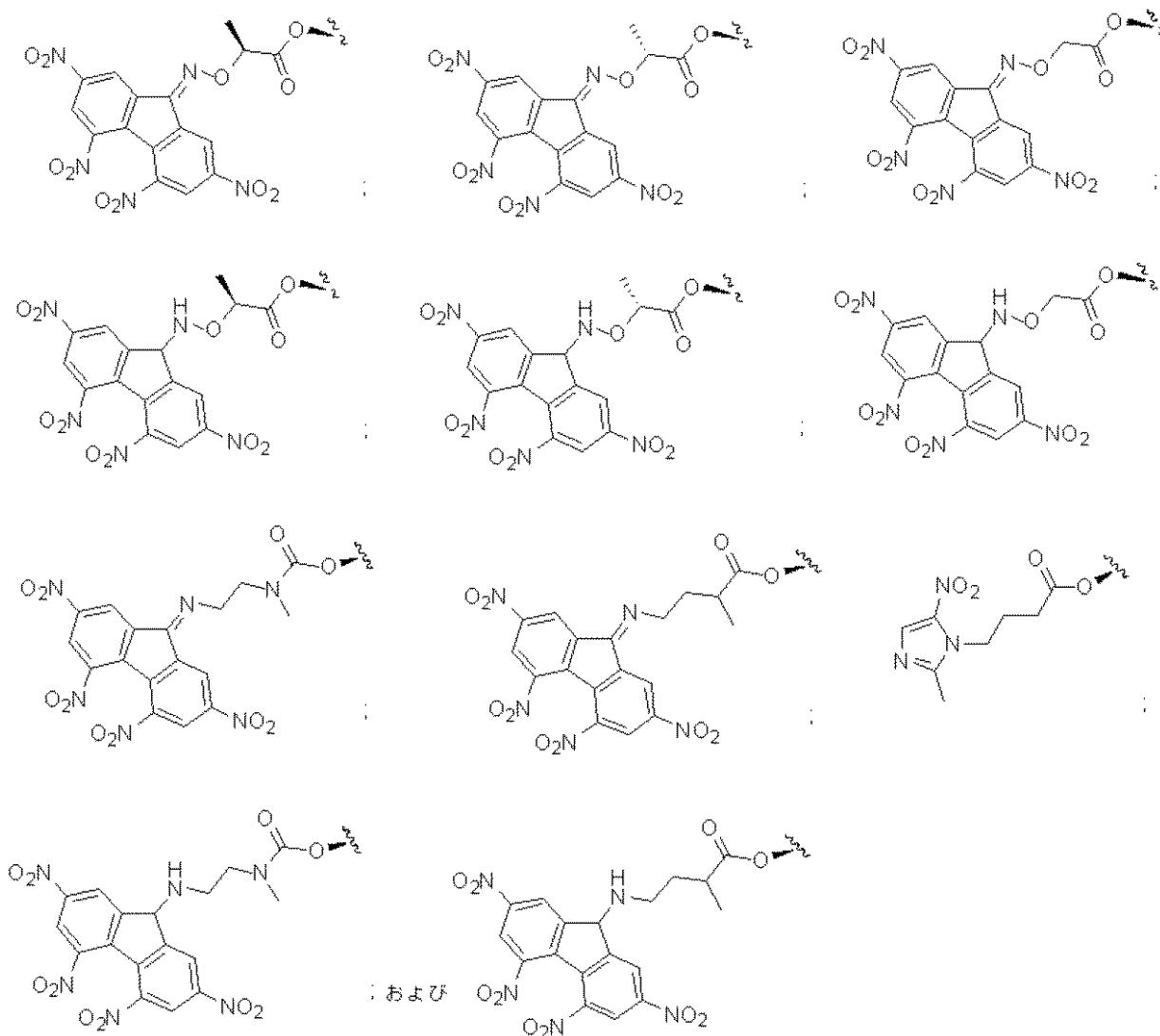
【請求項 16】

各 L が独立して結合または - (T)_n - X - (ここで、X は O、S、-NH-、または結合であり； T は独立して CRR' であり； n は 1 から 3 の整数であり、そして R および R' の各々は水素、低級アルキル、および置換低級アルキルから独立して選択される)である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 17】

WO - が

【化 6】



から成る群から選択される、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

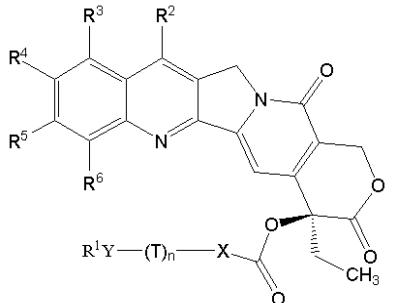
工程 a) および b) を、相乗的抗新生物効果を生ずるのに有効な処置スケジュールに従い

適用する、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 19】

式(II)

【化 7】



[式中、

X は S、 - N R - 、または共有結合であり；

Y は = N O - 、 - N (H) O - 、 = N - 、 - N R - 、 O 、 S 、または共有結合であり；

T は独立して C R R ' であり；

R および R ' の各々は独立して水素、アルキル_{1 - 4}、および置換アルキル_{1 - 4}から選択され；

n は 0 から 8 の整数であり；

R¹ は所望によりハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルカルボニルアミノ、糖およびリン酸化糖から成る群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている炭素環式環、所望によりハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルカルボニルアミノ、糖およびリン酸化糖から成る群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されているヘテロ環式環、または所望によりハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、フェニル、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルカルボニルアミノ、糖およびリン酸化糖から成る群から独立して選択される 1 ~ 5 個の置換基で置換されている縮合 2、3 または 4 環ヘテロ環式環である；

ただし、X が結合であるとき、Y は = N O - 、 - N (H) O - 、 = N - または S であり；

R² は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、R^Q Y - L - C(O)O - 、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、トリ低級アルキルシリル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、O - キノン、置換低級アルキルアミノメチル、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルカルボニルオキシメチル、所望により置換されている低級アルキルカルボニルオキシメチル、置換ビニル、1 - ヒドロキシ - 2 - ニトロエチル、アルコキシカルボニルエチル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシメチル、ベンゾイルメチル、ベンジルカルボニルオキシメチル、低級アルキルイミノメチルまたは低級アルコキシメチルであり；

R³ は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、R^Q Y - L - C(O)O - 、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、C H₂ NR⁷ R⁸ (ここで、R⁷ および R⁸ の各々は、独立して H、1 - 6 炭素のアルキル、所望により置換されているフェニル、ヒドロキシ低級アルキル、アミノ低級アルキル、またはモノ - またはジア

ルキルアミノ低級アルキルであるか、またはR⁷およびR⁸は、-N-と一緒にになって環状アミノ-を示す)、CH₂R⁹(ここで、R⁹は低級アルコキシ、CN、アミノ低級アルコキシ、モノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ低級アルコキシ、低級アルキルチオ、アミノ低級アルキルチオ、またはモノ-もしくはジ-低級アルキルアミノ低級アルキルチオである)、NR¹⁰R¹¹(ここで、R¹⁰およびR¹¹の各々は、独立して水素、低級アルキル、フェニル、ヒドロキシ低級アルキル、またはアミノ低級アルキルであるか、またはR¹⁰およびR¹¹は、-N-と一緒にになって環状アミノを示す)、トリアルキルシリル、ジアルキルアミノアルキル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、O-キノン、置換低級アルキルアミノメチル、または低級アルキルカルボニルアミノであるか、またはR³はR⁴と一緒にになってフラン、ジヒドロフランまたは1,4-オキサジン-2-オンであり;

R⁴は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、R^QY-L-C(O)O-、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイルオキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、O-キノン、置換低級アルキルアミノメチル、または低級アルキルカルボニルアミノであるか、またはR⁴はR³と一緒にになってフラン、ジヒドロフランまたは1,4-オキサジン-2-オンであるか、またはR⁴はR⁵と一緒にになってメチレンジオキシであり;

R⁵は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、R^QY-L-C(O)O-、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、O-キノン、置換低級アルキルアミノメチル、または低級アルキルカルボニルアミノであり;

R⁶は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、R^QY-L-C(O)O-、シアノ、ニトロ、アミノ、トリアルキルシリル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、O-キノン、置換低級アルキルアミノメチル、または低級アルキルカルボニルアミノであり;

Lは結合または、所望により低級アルキルもしくは置換低級アルキルで置換されている直鎖アルキレン(1-8)基であり、ここで、該直鎖アルキレン基の1個または2個のメチレン(-CH₂-)単位は所望によりO、SまたはNHで置き換えられていてよく；そしてR^Qは所望により置換されている炭素環式、ヘテロ環式、または縮合2、3または4環ヘテロ環式である。】

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項20】

R²、R⁴、またはR⁵の1個が(トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミノ)メチル、(ビス(ヒドロキシメチル)メチルアミノ)メチル、および(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチルから成る群から選択される、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

R²が(トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミノ)メチル、(ビス(ヒドロキシメチル)メチルアミノ)メチル、および(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチルから成る群から選択される、請求項20に記載の化合物。

【請求項22】

R³が水素、ジメチルアミノ、アミノ、またはニトロであり；
 R⁴が水素、ヒドロキシ、または4-(1-ピペリジノ)-1-ピペリジノカルボニルオキシであるか；または
 R⁴がR⁵と一緒にになってメチレンジオキシであり；
 R⁵が水素であるか；または
 R⁵がR⁴と一緒にになってメチレンジオキシであり；そして

R⁶ が水素である、

請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R³ が水素であり；そして

R⁴ が R⁵ と一緒にになってメチレンジオキシである、

請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R³、R⁴、および R⁵ の各々が水素である、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R¹ が芳香族性である、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

X が共有結合である、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

Y が = N O - または - N (H) O - である、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

n が 1 であり、そして R および R' の各々が独立してメチルまたは水素である、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R¹ が置換または非置換炭素環式である、請求項 2 8 に記載の化合物。

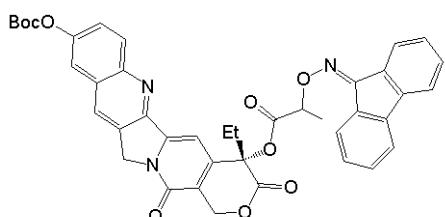
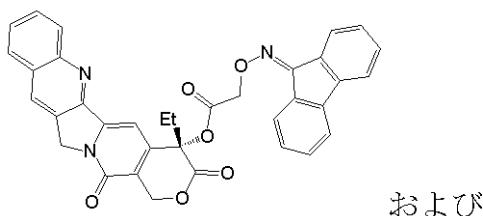
【請求項 3 0】

置換または非置換炭素環式が 9 - フルオレニルである、請求項 2 9 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

該化合物が：

【化 8】



から成る群から選択される、請求項 3 0 に記載の化合物。

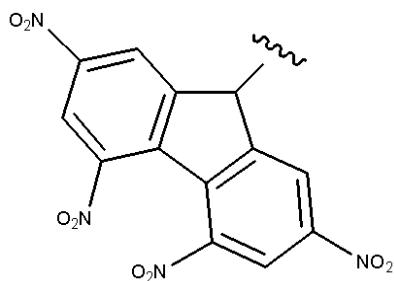
【請求項 3 2】

9 - フルオレニルが少なくとも 1 個のニトロ基で置換されている、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

R¹ が

【化 9】

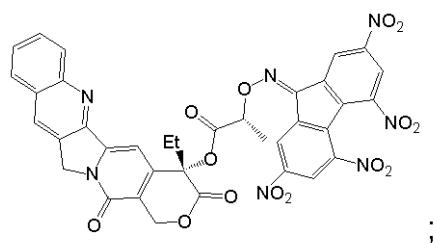


である、請求項 3 2 に記載の化合物。

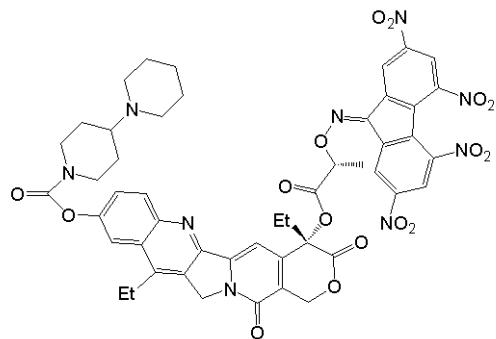
【請求項 3 4】

化合物が：

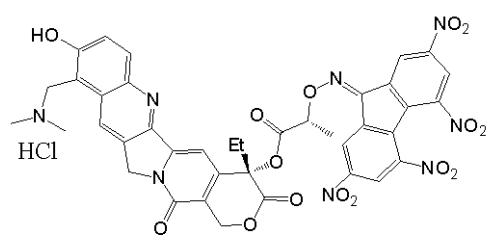
【化 1 0】



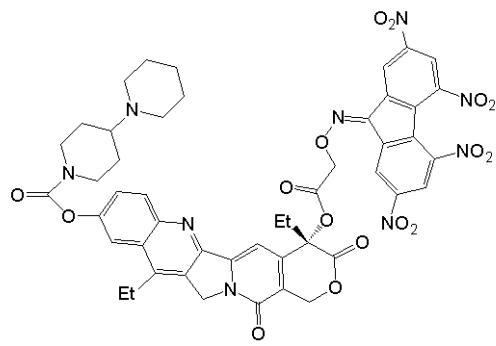
;



;

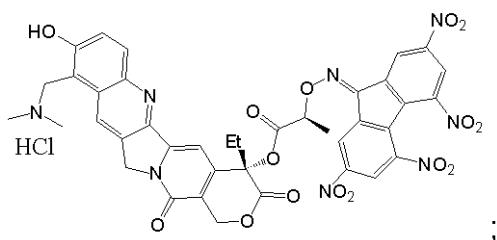
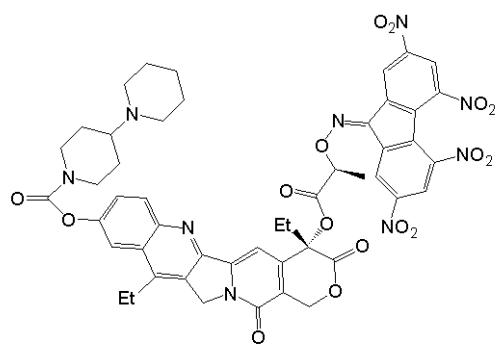
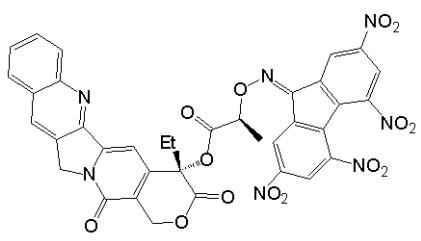
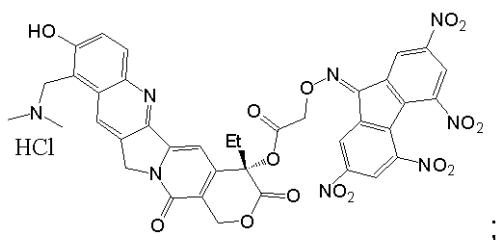


;

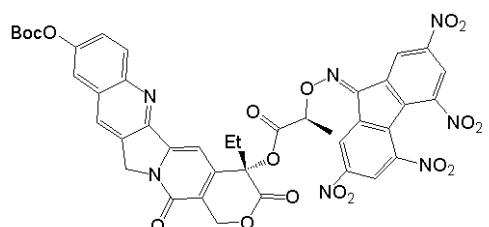
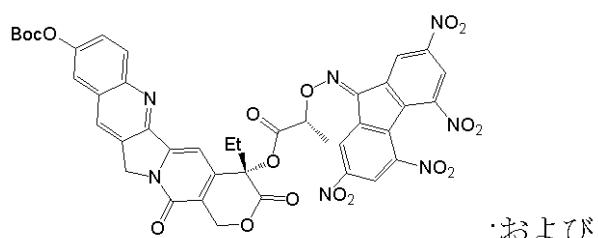
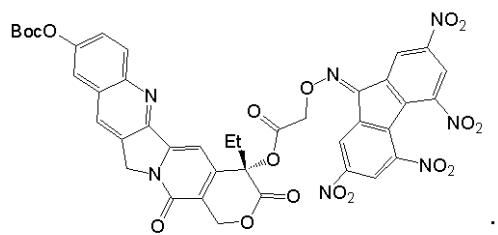
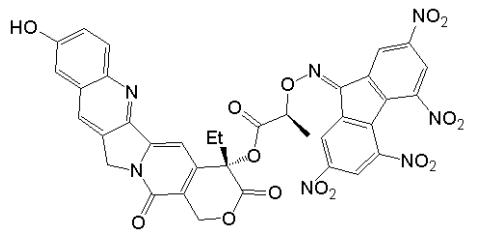


;

【化 11】



【化12】

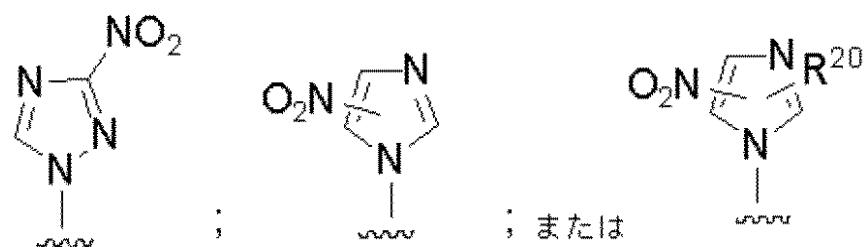


から成る群から選択される、請求項33に記載の化合物。

【請求項35】

R^1 または R^Q が

【化13】

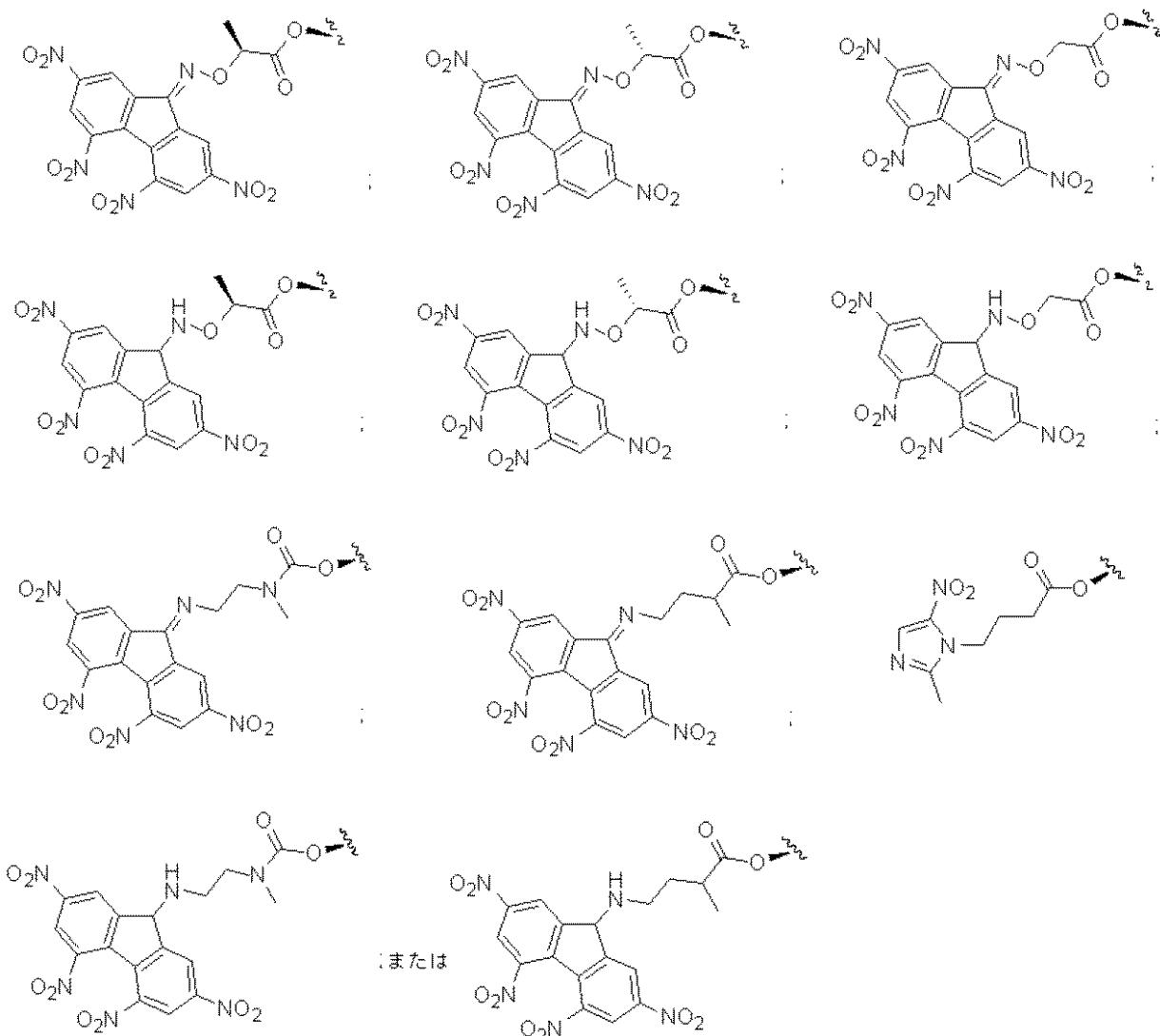


(ここで、 R^{20} はハロ、アルキル、または置換アルキルである)
である、請求項19に記載の化合物。

【請求項36】

$R^1 Y - (T)_n - X - C(O)O -$ が

【化14】



である、請求項19に記載の化合物。

【請求項37】

R^2 が水素であり；

R^3 が $CH_2NR^7R^8$ (ここで、 R^7 および R^8 の各々は、独立してH、1-6炭素のアルキル、所望により置換されているフェニル、ヒドロキシ低級アルキル、アミノ低級アルキル、またはモノ-もしくはジアルキルアミノ低級アルキルであるか、または R^7 および R^8 は、-N-と一緒にになって環状アミノ-を示す)、 $NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R^{10} および R^{11} の各々は、独立して水素、低級アルキル、フェニル、ヒドロキシ低級アルキル、またはアミノ低級アルキルであるか、または R^{10} および R^{11} は、-N-と一緒にになって環状アミノを示す)、またはジアルキルアミノアルキルであり；

R^4 が低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイルオキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖であるか、または R^4 が R^5 と一緒にになってメチレンジオキシであり；

R^5 が水素であるかまたは R^4 と一緒にになってメチレンジオキシであり；そして

R^6 が水素である、

請求項19に記載の化合物。

【請求項38】

R^3 が $CH_2NR^7R^8$ (ここで、 R^7 および R^8 の各々が低級アルキルである)であり、 R^4 がヒドロキシ、アルコキシ、低級アルコキシカルボニルオキシまたはアルキルカル

ボニルオキシであり、そして R⁵ が水素である、請求項 3 7 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

R³ が C H₂ N (C H₃)₂ である、請求項 3 8 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

R⁴ がヒドロキシである、請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

R² が水素、低級アルキルまたはハロゲン化低級アルキルであり；

R³ が水素または低級アルキルであり；

R⁴ が低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、カルバモイルオキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖であるか、または R⁴ が R⁵ と一緒にになってメチレンジオキシであり；

R⁵ が水素であるか、または R⁴ と一緒にになってメチレンジオキシであり；そして R⁶ が水素である、

請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

R³ が水素であり、R⁴ がカルバモイルオキシであり、そして R⁵ が水素である、請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

R² が低級アルキルであり、そして R⁴ が 4 - (1 - ピペリジノ) - 1 - ピペリジノカルボニルオキシである、請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

R² がエチルである、請求項 4 3 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

R² が水素であり、そして R⁴ が 4 - (1 - ピペリジノ) - 1 - ピペリジノカルボニルオキシである、請求項 4 4 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

R² が水素であり、R³ が水素であり、そして R⁴ が t e r t - ブチルオキシカルボニルオキシである、請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

R² が低級アルキルであり；

R³ が水素であり；

R⁴ がヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、またはリン酸化糖であり；

R⁵ が水素であり；そして

R⁶ が水素である、

請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

R² がエチルであり、そして R⁴ がヒドロキシである、請求項 4 7 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

R² 、 R⁴ 、 R⁵ および R⁶ の各々が水素であり、そして R³ がアミノまたはニトロである、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

R³ がアミノである、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

R³ がニトロである、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 2】

R² がトリ - 低級アルキルシリルであり；

R³ が水素であり；

R^4 がヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイルオキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、またはリン酸化糖であり；

R^5 が水素であり；そして

R^6 が水素である、

請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 5 3】

R^2 が t -ブチルジメチルシリルであり、そして R^4 がヒドロキシである、請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

請求項 1 9 に記載の化合物を、薬学的に許容される賦形剤と共に含む、医薬組成物。

【請求項 5 5】

腫瘍を有する対象における癌障害を処置するための、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

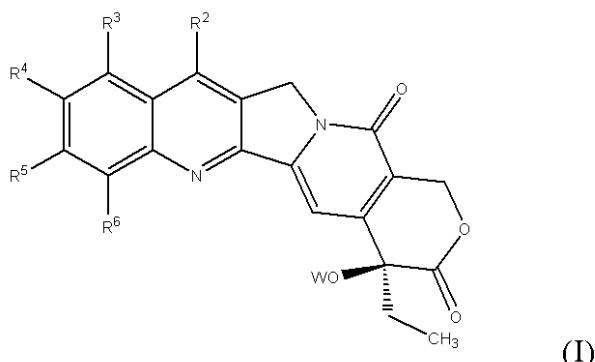
対象に該組成物を投与し、さらに該対象の腫瘍を投与単位線量の放射線に曝すことを含む方法に用いられる、請求項 5 5 に記載の組成物。

【請求項 5 7】

新生物の処置のための、

式(I)

【化 1 5】



〔式中、

W はアルキル $C(O^-)$ - 、または $R^1 Y - L - C(O^-)$ - である。ただし W がアルキル $C(O^-)$ - であるとき、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、または R^6 の少なくとも 1 個がニトロであり；L は結合または、所望により低級アルキルもしくは置換低級アルキルで置換されている直鎖アルキレン(1-8)基であり、ここで、該直鎖アルキレン基の 1 個または 2 個のメチレン(-CH₂-)単位は所望により O、S または NH で置き換えられていてよく；

Y は =NO-、-N(H)O-、=N-、-NR-、O、S、または結合であり；

R は H、アルキル、または置換アルキルであり；

R^1 は所望により置換されている炭素環式、ヘテロ環式、または縮合 2、3 または 4 環ヘテロ環式であり；

R^2 は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、 $R^Q Y$ 、 $R^Q Y - L - C(O^-)$ - 、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、トリ低級アルキルシリル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルカルボニルオキシメチル、置換ビニル、1-ヒドロキシ-2-ニトロエチル、アルコキシカルボニルエチル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシメチル、ベンゾイルメチル、ベンジルカルボニルオキシメチル、または低級アルコキシメチルであり；

R^3 は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、 $R^Q Y - L - C(O^-)$ - 、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒ

ドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、 $\text{C H}_2\text{N R}^7\text{R}^8$ （ここで、 R^7 および R^8 の各々は、独立して H、1 - 6 炭素のアルキル、所望により置換されているフェニル、ヒドロキシ低級アルキル、アミノ低級アルキル、またはモノ - もしくはジアルキルアミノ低級アルキルであるか、または R^7 および R^8 は、- N - と一緒にになって環状アミノ - を示す）、 $\text{C H}_2\text{R}^9$ （ここで、 R^9 は低級アルコキシ、CN、アミノ低級アルコキシ、モノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ低級アルコキシ、低級アルキルチオ、アミノ低級アルキルチオ、またはモノ - もしくはジ - 低級アルキルアミノ低級アルキルチオである）、 $\text{N R}^{10}\text{R}^{11}$ （ここで、 R^{10} および R^{11} の各々は、独立して水素、低級アルキル、フェニル、ヒドロキシ低級アルキル、またはアミノ低級アルキルであるか、または R^{10} および R^{11} は、- N - と一緒にになって環状アミノを示す）、ジアルキルアミノアルキル、低級アルキルカルボニルオキシ、または低級アルキルカルボニルアミノであり；そして

R^4 は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、 $\text{R}^Q\text{Y}-\text{L}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、シアノ、ニトロ、アミノ、アミノ低級アルキル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、カルバモイルオキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、または低級アルキルカルボニルアミノであるか、または R^4 は R^5 と一緒にになってメチレンジオキシであり；

R^5 は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、 $\text{R}^Q\text{Y}-\text{L}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、または低級アルキルカルボニルアミノであり；

R^6 は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、 $\text{R}^Q\text{Y}-\text{L}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、または低級アルキルカルボニルアミノであり；そして

R^Q は所望により置換されている炭素環式、ヘテロ環式、または縮合 2、3 または 4 環ヘテロ環式である。】

を有する化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であって、

a) 対象に該化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を投与し、そして

b) 該対象を投与単位線量の放射線に曝す

ことを含む方法に用いられる、化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

用語 “電子親和性” は、親和性部分が 1 個以上の電子との化学的組合せ中に入り、そこに滞留する原因となる、当該部分が電子に対して有する誘引性を意味する。典型的に電子親和性部分は化学的に還元可能である（すなわち酸化基）。代表的電子親和性部分は、ここに示す。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0053

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0053】

“6員ヘテロ環式環”は、少なくとも1個のヘテロ原子を有し、完全に飽和、部分的に飽和、または不飽和(すなわち本質的に芳香族性)であり得る6員環の一価または二価ラジカルである。一般に本ヘテロ環は3個以上のヘテロ原子は含まない。本ヘテロ環は、炭素原子またはヘテロ原子を介して、単結合または二重結合により結合している。ヘテロ原子1個のみの不飽和6員ヘテロ環の例は、2-、3-、または4-ピリジニル、2H-ピラニル、および4H-ピラニル(pyanyl)を含む。対応する部分的に飽和または完全に飽和のラジカルは、2-、3-、または4-ピペリジニル、2-、3-、または4-テトラヒドロピラニルなどを含む。2個のヘテロ原子を有する代表的不飽和6員ヘテロ環式ラジカルは、3-または4-ピリダジニル、2-、4-、または5-ピリミジニル、2-ピラジニルなどを含む。対応する完全に飽和および部分的に飽和のラジカル、例えば2-ピペラジンも含まれる。本ラジカルは、本発明の範囲内に入る化合物の製造を顕著に妨害しない、そして、本化合物の効果を顕著に低下させない位置で所望により置換基で置換されている。本環は所望によりハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、フェニル、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルカルボニルアミノ、糖およびリン酸化糖から成る群から選択される1個または2個の置換基で置換されている。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0056

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0056】

3. 本発明の処置法

a. 処置される癌のタイプ

本発明は癌の処置に関する。より具体的に、本発明は、新生物を有する対象、特にヒトのような哺乳動物の処置方法であって、該対象に抗新生物結果を生ずるのに十分な期間治療的有効量の新規式(II)の化合物を投与することを含む方法に関する。本処置は、所望により、新生物に電離放射線を向ける工程を含んでよい。本新生物はまたここに記載のCPT骨格の化合物を投与し、そして新生物を有効量の電離放射線、すなわち最低1投与単位線量に暴露することにより処置され得る。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0066

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0066】

d. 細胞増感

本発明の一つの局面は、腫瘍細胞を放射線に対して増感する方法であって：a)それを必要とするヒトまたは動物対象に、1個以上の放射線増感電子親和性基を含むカンプトテシン誘導体を含む化合物を投与し；そしてb)該対象を投与単位線量の放射線に曝すことを含む、方法である。いくつかの態様において、工程a)およびb)を、相乗的抗新生物効果を生ずるのに有効な処置スケジュールに従い適用する。好ましくは該放射線増感電子親和性基の少なくとも1個が、CPTのC5、C7、C9、C10、C11、C12もしくはC20位に結合した、ニトロ置換炭素環式またはニトロ置換ヘテロ環式芳香族性部分である、本発明の放射線増感化合物は、“電子親和性基”をカンプトテシン誘導体のコアのC5、C7、C9、C10、C11、C12またはC20炭素に結合することにより製造する。カンプトテシンと“電子親和性基”的間のリンカーの長さおよび性質は変え得る。いくつかの態様において、本炭素環式またはヘテロ環式部分は芳香族性であり、好ましくはC7、C9、C10、C11、C12またはC20位である。ある好ましい態様において

て、本炭素環式またはヘテロ環式部分は(+)または(-)-2-(2,4,5,7-テトラニトロ-9-フルオレニリデンアミノオキシ)-プロピオン酸(TAPA)または2-(2,4,5,7-テトラニトロ-9-フルオレニリデンアミノオキシ)-エタン酸である。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0069

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0069】

放射線増感組成物を腫瘍細胞に投与し、そして該腫瘍細胞の放射線増感を増強するのに十分な時間が経過した後、該腫瘍細胞を、該腫瘍細胞を破壊するのに有効な線量の放射線で照射する。一般に、患者は、7~8週間にわたり約60から76Gyの総放射線線量を受け、各放射線線量は、該放射線増感剤の投与から約1~4時間後に与えられるべきである。放射線増感処置および照射のこののような順番を悪性物の拡散を寛解し、そして所望により現時、または除くために必要に応じて繰り返す。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0073

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0073】

式(I)により記載される活性カンプトテシン誘導体内に包含され得るR¹基は、所望によりハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ホルミル、低級アルキルカルボニル、ヒドロキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、ベンジルオキシ、所望により置換されているピペラジノ、低級アルコキシカルボニル、および低級アルキルカルボニルアミノから成る群から独立して選択される1~5個の置換基で置換されているフェニル；所望によりハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、および低級アルキルカルボニルアミノから成る群から独立して選択される1~5個の置換基で置換されている縮合した、2、3、または4環ヘテロ環系；所望によりハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、および低級アルキルカルボニルアミノから成る群から独立して選択される1~4個の置換基で置換されている1-または2-ナフチル；または環が所望によりハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、および低級アルキルカルボニルアミノから成る群から選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよい、1個または2個の窒素原子を含む5または6員ヘテロ環式環を含む。好ましい態様において、R¹は少なくとも1個のカルボニル、アミド、トリフルオロメチル、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、スルホニル、スルフィニル、ホスホリル、またはオキソ基で置換されている。他の態様において、R¹はO-キノン、セミキノン、フルオレン、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ベンズアミド、ニコチンアミド、ベンゾトリアジンオキシド、フラン、チオフェン、オキサゾール、またはチアゾール(ここで、上記の基の各々は置換されていても置換されていなくてもよい)から成る群から選択される。他の態様において、R¹は芳香族性である。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0086

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0086】

ここで使用する、本発明のCPT誘導体の“治療的に有効な量”は、悪性細胞の増殖を阻害または遅延させる、または、悪性腫瘍を有する対象の場合、腫瘍増殖の速度を減少させる、そのような腫瘍の容積を減少させる、または腫瘍を完全に除く化合物の量を意味することを意図する。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0090

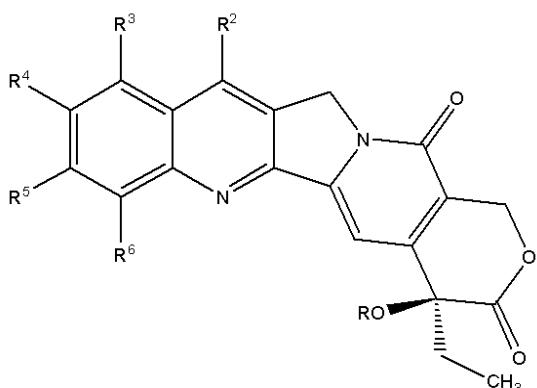
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0090】

米国特許6,403,604の化合物は、以下の通りである：

【化11】



〔式中、

RはR^aR^bN-(CH₂)_mであり、mは2であり、

R^aR^bはNと一緒にになって(a)環内に2個以上の付加的窒素、酸素、または硫黄原子を有さない5、6、または7員環状アミン(この環は、低級アルキル、低級シクロアルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、置換フェニル(ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、カルボニル、ヒドロキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、ベンジルオキシ、所望により置換されているピペリジノ、低級アルコキシカルボニル、および低級アルキルカルボニルアミノから独立して選択される1~5個の置換基で置換されている)、ベンジル、置換ベンジル(ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、カルボニル、ヒドロキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、ベンジルオキシ、所望により置換されているピペリジノ、低級アルコキシカルボニル、および低級アルキルカルボニルアミノから独立して選択される1~5個の置換基で置換されている)、アミノカルボニルメチル、低級アルキルアミノカルボニルメチル、アミノ、モノ-またはジ-低級アルキルアミノ、環状アミノ、または5-または6員ヘテロ環式環所望によりから成る群から選択される1個または2個の置換基で置換されているハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、および低級アルキルカルボニルアミノから選択される2個までの置換基で所望により置換されている縮合環系をもたらす、他の1個または複数個の炭素環式環に縮合している)、または(b)5または6員環状イミド環を形成し；

R²は水素、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、RC(O)O(ここで、Rは上記で定義の通り)、シアノ、ニトロ、アミノ、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン

化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、トリ低級アルキルシリル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルカルボニルオキシメチル、置換ビニル、1-ヒドロキシ-2-ニトロエチル、アルコキシカルボニルエチル、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシメチル、ベンゾイルメチル、ベンジルカルボニルオキシメチル、または低級アルコキシメチルであり、

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0111

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0111】

さらに別の好ましい本発明の化合物は、
R²が低級アルキルであり；
R³が水素であり；
R⁴がヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルオキシ、糖、リン酸化糖、または低級アルキルカルボニルオキシであり；
R⁵が水素であり；そして
R⁶が水素である

式(II)をである。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0133

【補正方法】変更

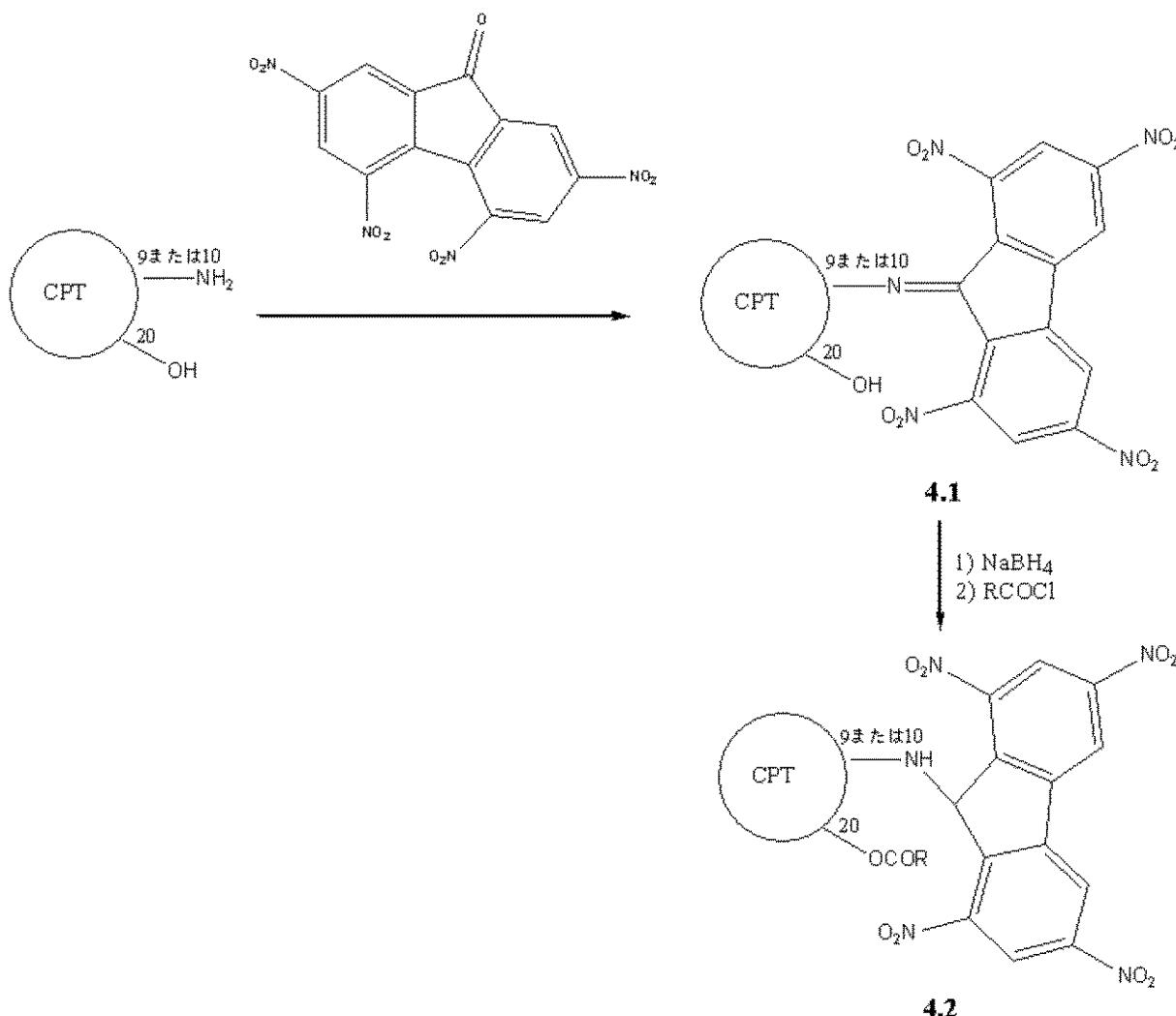
【補正の内容】

【0133】

C9およびC10類似体

電子親和性基もまた9または10位に結合し得る。9-または10-アミノCPT(J. Med. Chem. 1993, 36, 2689-2700)とニトロ置換ケトンの縮合は対応するイミンとなる。例えば、2,4,5,7-テトラニトロフルオレン-9-オン(Aldrichから市販されている)は、9または10位に放射線増感テトラニトロフルオレニル基を有する対応するイミン4.1をもたらす(スキーム4)。イミン4.1中の二重結合のNaBH₄のような還元剤での還元、続く20-ヒドロキシ基のアシルハライドでのアシル化により、アミン4.2を得る。いくつかの他のニトロアルデヒドまたはニトロケトンも同様に反応する。

【化 2 4】



スキーム 4

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 8】

注射のために適当な医薬形態は、滅菌溶液、分散剤、エマルジョン、および滅菌粉末を含む。最終形態は、製造および貯蔵条件下で安定でなければならない。さらに、最終医薬形態は汚染物に対して保護されなければならない。故に、細菌および真菌のような微生物の増殖を阻害できなければならない。単一静脈内または腹腔内用量を投与できる。あるいは、ゆっくりした長時間輸液または複数の短時間の毎日の輸液を、典型的に1～8日間にわたり利用し得る。一日おきまたは数日おきの投与も利用し得る。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 1】

微生物の増殖の防止または阻止は、クロロブタノール、アスコルビン酸、パラベン、サーメロサール(thermerosal)などのような1種以上の抗微生物剤の添加を介して達成でき

る。糖または塩のような張性を変える薬剤を包含するのもまた好ましいことがある。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0152

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0152】

ある場合、例えば、本発明の化合物が非常に水不溶性、リポソーム送達を提供することが有用であり得る。この系は、本発明の化合物を脂質小胞またはリポソーム、またはミセル中に、上にまたはそれらにより取りこませる、封入する、囲む、またはエントラップすることにより拘束する。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0157

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0157】

故に、本発明の化合物のいくつかまたは全ては、リポソームまたはミセルの区画の1個以上に位置するか、または本発明の化合物はリポソームの膜に結合する。化合物が脂質膜に結合するとき、本発明の化合物のいくつかまたは全ての少なくともラクトン環がリポソームの脂質膜に結合し、リポソームが2個以上の二層膜を含むとき、本発明の化合物は少なくとも1個の膜に結合している。このような膜に高親和性を有するこれらの本発明の化合物は膜に結合したままの傾向を有する。リポソーム膜に低親和性の本発明の化合物は、リポソーム膜から少なくとも部分的に解離し、リポソーム区画内に存在する。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0218

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0218】

実施例18

CPT類似体の化学療法活性

細胞コロニー形成アッセイ

400個の細胞(HCT116:ヒト結腸癌細胞系)または500個の細胞(VM46:
タキソール耐性、過剰発現多剤耐性遺伝子、HCT-116の亜系)(PC-3:ヒト前立
腺癌細胞系)を2.7mLの培地(10%ウシ胎児血清および100単位/mlペニシリンお
よび100μg/mlストレプトマイシン含有改変マッコイ5a培地)を含む60mmペト
リ皿に播種した。細胞を、ペトリ皿の底に付着させるためにCO₂インキュベーター中、
37で5時間インキュベートした。薬剤を培地中、最終濃度の10倍で調製し、次いで
0.3mlのこの貯蔵溶液を、皿内の5%ウシ胎児血清(BCS)を含む2.7mLの培地に添加
した。細胞を次いで薬剤と共に、72時間、37でインキュベートした。インキュベー
ト終了時に、薬剤含有培地を傾斜し、皿を4mlのハンクス平衡塩溶液(HBSS)で灌ぎ、
5mlの15%BCS含有新鮮培地を添加し、皿をコロニー形成のためにインキュベーター
に戻した。メチレンブルー(エタノール中0.5%)で染色された細胞コロニーを、HCT
116細胞およびPC-3細胞については8日間、およびVM46細胞については9日間
各々インキュベーションした後にコロニーカウンターで計測した。細胞生存率を計算し、
IC₅₀値(コロニー形成の50%阻害をもたらす薬剤濃度)を各試験化合物について決定
した。結果を表6に示す。本発明の他の化合物は、この方法に従い同様に評価できる。

【表9】

化合物番号	I C ₅₀ (nM)		
	H C T 1 1 6	P C - 3	V M 4 6
1 3	3 . 2	5 . 0	3 . 0
1 4	効果無し	—	効果無し
1 0	1 6 . 4	—	1 1
1 5	効果無し	—	効果無し
1 6	8 . 6	—	6 . 7
1 7	4 . 0	6 . 0	3 . 0
1 8	効果無し	—	効果無し
1 2	7 . 7	—	5 . 7
1 9	3 . 0	—	0 . 6
2 0	3 . 3	6 . 0	1 . 5
8	3 . 0	—	0 . 6
2 1	3 . 0	—	0 . 6
トボテカン	1 0 . 3	効果無し	1 0 . 6