

【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18年12月7日(2006.12.7)

【公表番号】特表2006-504753(P2006-504753A)

【公表日】平成18年2月9日(2006.2.9)

【年通号数】公開・登録公報2006-006

【出願番号】特願2004-544832(P2004-544832)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 493/18 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/357 (2006.01)**

**A 6 1 P 33/02 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 493/18 C S P

A 6 1 K 31/357

A 6 1 P 33/02

A 6 1 P 35/00

C 0 7 M 7:00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成18年10月10日(2006.10.10)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 1 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 1 9】

実施例 1 8

本発明の化合物を、ミシシッピー大学のNational Center for Natural Products Research (NCNPR)において、抗マラリアおよび抗リーシュマニア活性を評価するための標準プロトコールに従い、抗原虫症スクリーニングに供した。これら2種の生物体に対する化合物の活性を各生物体に対する標準の薬物の活性と比較した。

表6(図7)は、マラリア寄生虫(*Plasmodium falciparum*)の2つの株に対する本発明の化合物の活性を示しており、1つはクロロキン感受性(D6クローン)であり、1つはクロロキン耐性(W2クローン)である。各化合物の細胞毒性もベロ細胞を使用して評価した。データは、本発明の化合物が抗マラリア薬としてのクロロキンまたはアルテミシニンよりも活性であることを示している。

表7(図8)は、マラリア寄生虫に対する本発明の選択された群の化合物の活性を示している。これらの化合物は、表6(図7)において試験した化合物と異なる合成ロットに由来する。このことは、本発明の化合物の抗マラリア薬としての活性を確認している。

表8(図9)は、リーシュマニア寄生虫に対する本発明の化合物の活性をペンタミジンの活性に匹敵する活性によって示している。

## 引用文献

1. American Cancer Society, Statistics for 2001.  
(<http://www.cancer.org/downloads/STT/F&F2001.pdf>)
2. Cragg, G.M., Newman, D.J., Snader, K.M.: Natural products in drug discovery and development. *J. Nat. Prod.*, 60:52-60 (1997).
3. Shu Y.Z.: Recent natural products based drug development: a pharmaceutical industry perspective. *J. Nat. Prod.*, 61:1053-1071 (1998).
4. Cragg, G.M., Newman, D.J., Weiss, R.B.; Coral reefs, forests, and thermal vents: the worldwide exploration of nature for novel antitumor agents. *Seminars Oncol* 24:156-163 (1997).
5. Clark, A.M.: Natural products as a resource for new drugs. *Pharmaceut Res* 13:1133-1141 (1996).
6. Report of the Coordinating Group for Research on the Structure of Qing Hao Su. K'O Hsueh T'Ung Pao 22, 142 (1977); Chem. Abstr. 87, 98788g (1977).
7. Beekman, A.C., Barentsen, A.R.W., Woerdengag, H.J., Van Uden, W., Pras, N., El-Ferally, F.S., and Galal, A.M.; *J. Nat. Prod.*, 60: 325 (1997).
8. Zheng, G.Q.; Cytotoxic terpenoids and flavonoids from *Artemisia annua*, *Planta Medica*, 60 (1): 54-7 (1994).
9. Woerdenbag, H.J., Moskal, T.A., Pras, N., Malingre, T.M., Kampinga, H.H., Konings, A.W.T., and El-Ferally, F.S., Cytotoxicity of artemisinin-related endoperoxides to Ehrlich ascites tumor cells, *J. Nat. Prod.*, 56: 84a (1993).
10. Beekman, A.C., Woprdnabag, H.J., Kampigna, H.H., and Konings, A.W.T.; Stereochemistry-dependent cytotoxicity of some artemisinin derivatives, *Phytother. Res.*, 10, 140 (1996).
11. Posner, G.H., et al; Trioxane Dimers Have Potent Anti-malarial, Anti-proliferative, and Anti-tumor Activities In Vitro, *Bioorganic and Med. Chem.*, 5:1257-65 (1997).
12. Posner, G.H., Ploypradith, P., Parker, M.H., O'Dowd, H., Woo, S.-H., Northrop, J., Krasavin, M., Dolan, P., Kensler, T.W., Xie, S., and Shapiro, T.A.; Antimalarial, Anti-proliferative, and Anti-tumor Activities of Artemisinin-Derived, Chemically Robust, Trioxane Dimers, *J. Med. Chem.*, 42, 4275-80 (1999).
13. Zhang and Darbie, *U.S. Patent* 5,677,468 (1997).
14. Zhang and Darbie, *U.S. Patent* 5,856,351 (1999).
15. ElSohly, H.N., Croom, E.M., El-Ferally, F.S., and El-Sheri, M.M., *J. Nat. Prod.*, 53(6):1560-4 (1990).
16. ElSohly, H.N., and El-Ferally, F.S., *U.S. Patent No. 4952603* (1990).
17. Lin, A.J., Klyman, D.L., and Milhous, W.K., *J. Med. Chem* 30, 2147 (1987).
18. El-Ferally, F.S., and Hufford, C.D., *J. Org. Chem*, 47, 1527 (1982).
19. El-Ferally, F.S., Ayalp, A., Al-Yahya, M.A., McPhail, D.R. and McPhail, A.T., *J. Nat. Prod.* 53 (1), 66-71 (1990).