

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-539011

(P2005-539011A)

(43) 公表日 平成17年12月22日(2005. 12. 22)

(51) Int. Cl.⁷

C07H 15/252

A61K 31/704

A61P 35/00

A61P 43/00

F I

C07H 15/252 C S P

A61K 31/704

A61P 35/00

A61P 43/00 1 O 5

テーマコード (参考)

4 C O 5 7

4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁)

(21) 出願番号 特願2004-526242 (P2004-526242)
 (86) (22) 出願日 平成15年7月30日 (2003. 7. 30)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年3月30日 (2005. 3. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/023898
 (87) 国際公開番号 W02004/012774
 (87) 国際公開日 平成16年2月12日 (2004. 2. 12)
 (31) 優先権主張番号 60/400, 512
 (32) 優先日 平成14年8月2日 (2002. 8. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

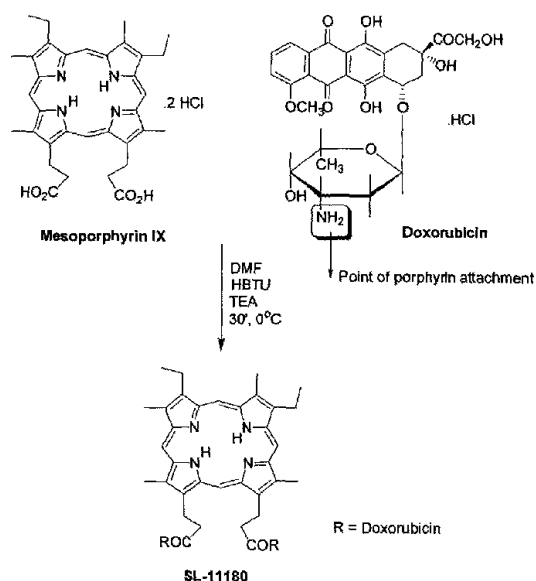
(71) 出願人 501051192
 セルゲイト, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 86, サニーベール, デル レイ ア
 ベニュー 552
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 フライドマン, ベンジャミン
 アメリカ合衆国 ウィスコンシン 537
 19, マディソン, ノース ホルト
 サークル 821

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポルフィリン化合物と化学療法剤との結合体

(57) 【要約】

ポルフィリンと化学療法剤との結合体、ならびにこの結合体を作製する方法、およびこの結合体を用いて患者を処置する方法が開示される。ポルフィリン化合物（例えば、メソポルフィリン IX）は、化学療法剤（例えば、ドキソルビシン）に共有結合され得る。得られる結合体は、減少した全身毒性を示し、一方で、化学療法剤の抗新生物効果を保存する。従って、この結合体は、癌および制御されない細胞増殖によって特徴付けられる他の疾患の処置に有用である。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物、ならびにその全ての塩、水和物、結晶形態、および立体異性体であって、以下：
ポルフィリン、および

化学療法剤、

を含有し、ここで、該化学療法剤が、ポリアミンでも、ポリアミンアナログでも、環式ポリアミンでも、環式ポリアミンアナログでも、ジオキソナフトキノンでも、ジオキソナフトキノン誘導体でもない、
化合物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物であって、前記ポルフィリンが、前記化学療法剤に共有結合されている、化合物。

10

【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物であって、前記ポルフィリンが、連結基を介して、前記化学療法剤に共有結合されている、化合物。

【請求項 4】

請求項 2 に記載の化合物であって、前記ポルフィリンが、メソポルフィリン、ジューテロポルフィリン、ヘマトポルフィリン、プロトポルフィリン、ウロポルフィリン、コプロポルフィリン、サイトポルフィリン、ロードポルフィリン、ピロポルフィリン、エチオポルフィリン、フィロポルフィリン、ヘプタカルボキシポルフィリン、ヘキサカルボキシポルフィリン、ペンタカルボキシポルフィリン、および他のアルキルカルボキシポルフィリン；ならびにそれらの誘導体からなる群より選択される、化合物。

20

【請求項 5】

請求項 4 に記載の化合物であって、前記ポルフィリンが、ジューテロポルフィリンの誘導体からなる群より選択される、化合物。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の化合物であって、前記ポルフィリンが、ジューテロポルフィリンのスルホン酸誘導体からなる群より選択される、化合物。

【請求項 7】

請求項 4 に記載の化合物であって、前記ポルフィリンが、メソポルフィリンである、化合物。

30

【請求項 8】

請求項 7 に記載の化合物であって、前記ポルフィリンが、メソポルフィリン I X である、化合物。

【請求項 9】

請求項 2 に記載の化合物であって、前記化学療法剤が、抗腫瘍抗体、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、マイトマイシン、エピポドフィロトキシシン、エトポシド、テニポシド、微小管阻害剤、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、他のビンカアルカロイド、タキサン、パクリタキセル（タキソール）、ドセタキセル（タキソテール）、ナイトロジェンマスタード、クロラムブシル、シクロホスファミド、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、メルファラン、アジリジン、チオテパ、アルキルスルホネート、ブスルファン、ニトロソウレア、カルムスチン、ロムスチン、およびストレプトゾシン、白金錯体、カルボプラチン、シスプラチン、アルキル化剤、アルトレタミン、ダカルバジン、プロカルバジン、テモゾラミド、葉酸アナログ、メトトレキサート、プリンアナログ、フルダラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、アデノシンアナログ、クラドリビン、ペントスタチン、ピリミジンアナログ、カペシタビン、シタラビン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、置換ウレア、ヒドロキシウレア、カンプトテシンアナログ、イリノテカンおよびトポテカン、トポイソメラーゼ I インヒビター、トポイソメラーゼ II インヒビター、ならびにアントラサイクリン抗生物質からな

40

50

る群より選択される、化合物。

【請求項 10】

請求項 2 に記載の化合物であって、前記化学療法剤が、ドキソルビシンである、化合物。

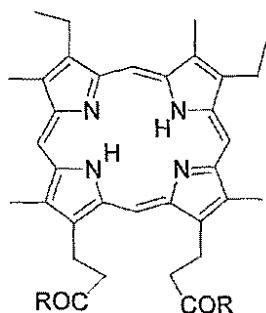
【請求項 11】

請求項 2 に記載の化合物であって、前記化学療法剤が、ドキソルビシンであり、そして前記ポルフィリンが、メソポルフィリン IX である、化合物。

【請求項 12】

請求項 11 に記載の化合物であって、以下の構造：

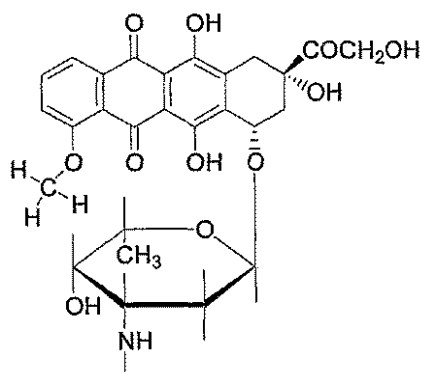
【化 1】



10

であり、ここで、Rが、

【化 2】



30

である、化合物。

【請求項 13】

制御されない細胞増殖によって特徴付けられる疾患を処置する方法であって、該方法が、治療的有効量の請求項 2 に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の方法であって、前記疾患が、癌である、方法。

【請求項 15】

制御されない細胞増殖によって特徴付けられる疾患を処置する方法であって、該方法が、治療的有効量の請求項 10 に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 16】

請求項 2 に記載の化合物を作製する方法であって、ポルフィリンと化学療法剤との間に共有結合を形成する工程を包含する、方法。

【請求項 17】

請求項 12 に記載の方法であって、アミド結合を形成させる試薬の存在下で、ドキソルビシンとメソポルフィリン IX とを反応させる工程を包含し、該アミド結合が、メソポルフィリンカルボキシル基とドキソルビシンアミノ基との反応によって形成される、方法。

【請求項 18】

50

請求項 17 に記載の方法であって、前記アミド結合を形成させる試薬が、オニウム試薬およびカルボジイミドからなる群より選択される、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（関連出願の相互参照）

本出願は、2002年8月2日に出願された、米国仮特許出願番号60/400,512号の優先権の利益を主張する。この出願の内容は、その全体が、本明細書中において、参考として援用される。

【0002】

（連邦政府による支援の研究または開発に関する陳述）

適用されない。

【0003】

（付録に対する参照）

適用されない。

【背景技術】

【0004】

（発明の背景）

世界保健機構（World Health Organization）によると、癌は、心臓病および感染症に次いで、世界中で3番目に多い死亡原因である。癌は、先進国では2番目に多い死亡原因（心臓病に次ぐ）である。従って、癌についての新しくかつ有効な処置の発見は、医療研究に対する優先度が高い。

【0005】

癌は、多くの場合、癌細胞を選択的に殺すかまたは癌細胞の増殖を妨げ、一方で正常細胞への悪影響があまりない化学療法を使用することによって処置される。多くの場合、化学療法剤は、迅速に分裂する細胞（例えば、癌細胞）を殺し；あまり迅速に分裂しない非悪性細胞は、より低い程度に影響を受ける。他の薬剤（例えば、毒物に結合する抗体）は、癌に対する使用について評価されている。これらの薬剤は、その癌に特異的な特徴、例えば、正常より速い速度の細胞分裂、または癌細胞表面に発現される独特の抗原を使用することによって、癌細胞を標的にする。

【0006】

癌細胞に対して特異的に標的化される毒物は、治療効力を増強し得、望まない副作用を減少させ得るように、またはその両方をなし得るので、多くの努力が、悪性腫瘍における十分に規定した化学物質の選択的局在化を達成するためになされてきた。当該分野における有意な進歩が、天然に存在しないポルフィリンであるテトラフェニルポルフィンスルホネート（TPPS）の導入に伴って生じた（Winkelman J. (1962) Cancer Res. 22:589）。ヘマトポルフィリン誘導体（HPD）もまた、腫瘍中に局在化することが見出された（Lipson RL, Baldes, EJ, & Gray MS (1967) Cancer 20:2255）。HPDは、感作物質誘導体として現在使用されるポルフィリンの複合混合物であり、これは、腫瘍細胞中に集中し、腫瘍が光またはレーザービームで照射された後に腫瘍細胞を破壊する（Dougherty TJ, (1987) Photochem. Photobiol. 45:879）。広範なポルフィリンおよびポルフィリンアナログが、天然に存在するポルフィリン（例えば、オクタカルボン酸ウロポルフィリン、テトラカルボン酸コプロポルフィリン、およびジカルボン酸プロトポルフィリン）のように、腫瘍によって選択的に取り込まれることが見出されている。合成ポルフィリンもまた、腫瘍によって選択的に取り込まれる；合成ポルフィリンの中では、メソテトラフェニルポルフィリンおよび様々なポルフィリンスルホネートであるTPPS₄、TPPS₃、TPPS_{2a}およびTPPS₁（これらは、スルホン酸置換基数が減少しかつ親水性が減少する順序で列挙される）がある。多くの因子が、腫瘍におけるポルフィリンの取り込みおよび集中を決定する；1つの重要な因子は、薬物の

10

20

30

40

50

構造（親水性、サイズ、極性）である；別の重要な因子は、ポルフィリンが送達される処方物である（Sternberg E and Dolphin D（1996）Current Med Chemistry 3、239）。腫瘍中のポルフィリン局在化の機構は、いまだ完全に明らかではない；より疎水性のポルフィリンが、リポタンパク質の脂質核中に優先的に取り込まれる。密接に凝集したポルフィリンは、非結合性の擬似ミセル構造として循環し、腫瘍の間質領域中に捕捉され得るか、マクロファージ中に局在化され得るか、または飲細胞プロセスを介して新生細胞に入り込み得る。低比重リポタンパク質（LDL）、これは、特定のレセプター媒介経路を介して新生細胞によってエンドサイトーシスによって取り込まれ、ポルフィリンの腫瘍中への最も選択的な放出を示す（Jori G（1989）Photosensitizing Compounds、Ciba Foundation Symp 146、pp 78-94）。 10

【0007】

ポルフィリン-ポリアミン結合体の合成および細胞傷害性作用、ならびに疾患（例えば、癌）を処置する際におけるそれらの使用は、先の特許出願に記載される（国際特許出願番号WO00/66587およびWO02/10142、ならびに米国特許第6,392,098号、同第5,889,061号、および同第5,677,350号、および米国仮特許出願番号60/392,171号を参照のこと）。これらの結合体は、それらのポルフィリン部分に起因して腫瘍細胞によって摂取され、一方、ポリアミン部分は、細胞傷害性効果を提供する。特定のポルフィリン-キノン結合体の合成および細胞傷害性作用は、先の特許出願（国際特許出願番号WO00/66587および米国特許出願番号09/562,980号を参照のこと）。 20

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、ポルフィリンと特定の化学療法剤との結合体を記載する。この結合体は、化学療法剤の副作用を低下させ、一方で、この薬剤の抗癌効果を維持する。この結合体はまた、過剰の毒性も副作用も無しに、より高い用量の化学療法剤の投与を可能にする。

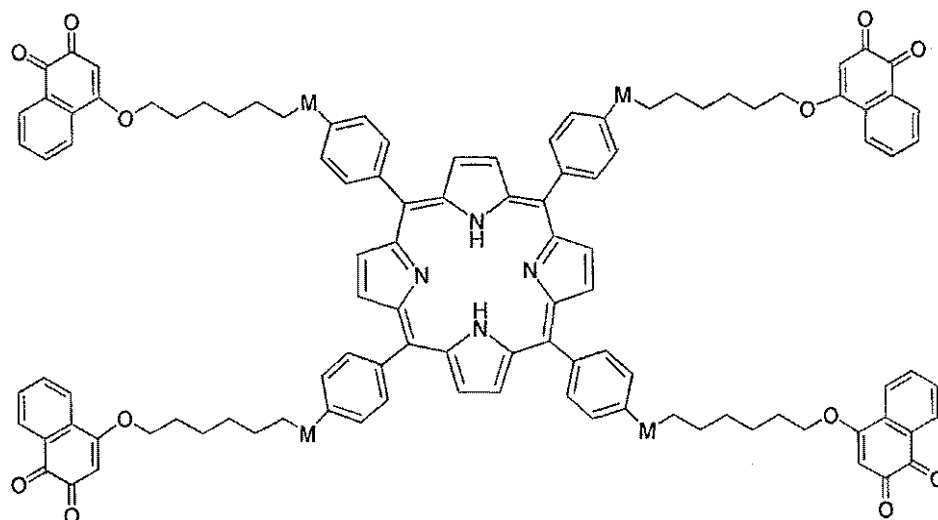
【0009】

（本発明の簡単な要旨）

本発明は、ポルフィリンと化学療法剤との結合体を記載する。別の実施形態において、本発明は、ポルフィリンと、ポリアミン、ポリアミンアナログ、環式ポリアミン、環式ポリアミンアナログ、およびキノン化合物を除く化学療法剤との結合体を記載する。別の実施形態において、本発明は、ポルフィリンと、ポリアミン、ポリアミンアナログ、環式ポリアミン、環式ポリアミンアナログ、ナフトキノン、およびナフトキノン誘導体を除く化学療法剤との結合体を記載する。別の実施形態において、本発明は、ポルフィリンと、ポリアミン、ポリアミンアナログ、環式ポリアミン、環式ポリアミンアナログ、ジオキソナフトキノン、ヒドロキシジオキソナフトキノン、およびアルキルヒドロキシジオキソナフトキノンを除く化学療法剤との結合体を記載する。別の実施形態において、本発明は、ポルフィリンと、以下の式の結合体： 30

【0010】

【化 3】



10

【0011】

(ここで、Mは、 $-O-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-(C=O)-C(=O)-N-$ 、および $-N-(C=O)-$ からなる群より選択される)を除く化学療法剤との結合体を記載する。

20

【0012】

従って、1つの実施形態において、本発明は、ポルフィリンおよび化学療法剤を含む化合物およびそれらの全ての塩を包含し、ここで、この化学療法剤は、ポリアミンでも、ポリアミンアナログでも、環式ポリアミンでも、環式ポリアミンアナログでも、ジオキソナフトキノンでも、ジオキソナフトキノン誘導体でもない。1つの実施形態において、このポルフィリンは、化学療法剤に共有結合される。

【0013】

本発明の別の実施形態において、ポルフィリンは、メソポルフィリン(mesoporphyrin)、ジューテロポルフィリン(deuteroporphyrin)、ヘマトポルフィリン、プロトポルフィリン、ウロポルフィリン、コプロポルフィリン、サイトポルフィリン(cytoporphylin)、ロードポルフィリン、ピロポルフィリン、エチオポルフィリン、フィロポルフィリン、ヘプタカルボキシポルフィリン、ヘキサカルボキシポルフィリン、ペンタカルボキシポルフィリン、および他のアルキルカルボキシポルフィリン；ならびにこれらの誘導体からなる群より選択される。なお別の実施形態において、ポルフィリンは、ジューテロポルフィリンの誘導体からなる群より選択される。なお別の実施形態において、ポルフィリンは、ジューテロポルフィリンのスルホン酸誘導体からなる群より選択される。なお別の実施形態において、ポルフィリンは、メソポルフィリンからなる群より選択される。なお別の実施形態において、ポルフィリンは、メソポルフィリンIXである。

30

【0014】

本発明の別の実施形態において、化学療法剤は、抗腫瘍抗体、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン(idarubicin)、ミトキサントロン、マイトマイシン、エピポドフィロトキシン(epipodophyllotoxin)、エトポシド、テニポシド、微小管阻害剤、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン(vindesine)、ビノレルビン、他のビンカアルカロイド、タキサン、パクリタキセル(タキソール)、ドセタキセル(タキソテール)、ナイトロジェンマスタード、クロラムブシル、シクロホスファミド、エストラムスチン(estramustine)、イフォスファミド、メクロレタミン、メルファラン、アジリジン、チオテパ、アルキルスルホネート、ブスルファン、ニトロソウレア、カルムスチン、ロムスチン、およびストレプトゾシン、白金錯体、カルボプラチンシスプラチ

40

50

ン、アルキル化剤、アルトレタミン (altretamine)、ダカルバジン、プロカルバジン、テモゾラミド、葉酸アナログ、メトトレキサート、プリンアナログ、フルダラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、アデノシンアナログ、クラドリビン (cladribine)、ペントスタチン、ピリミジンアナログ、カペシタビン (capecitabine)、シタラビン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、置換ウレア、ヒドロキシウレア、カンプトテシンアナログ、イリノテカンおよびトポテカン、トポイソメラーゼ I インヒビター、トポイソメラーゼ II インヒビター、ならびにアントラサイクリンからなる群より選択される。別の実施形態において、化学療法剤は、ドキソルビシンである。

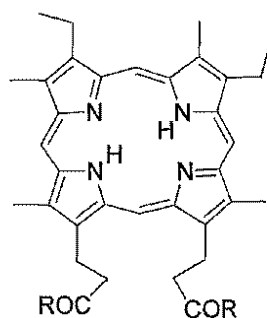
【0015】

10

なお別の実施形態において、化学療法剤は、ドキソルビシンであり、ポルフィリンは、メソポルフィリン IX である。なお別の実施形態において、このポルフィリンー化学療法剤結合体は、以下の構造：

【0016】

【化4】



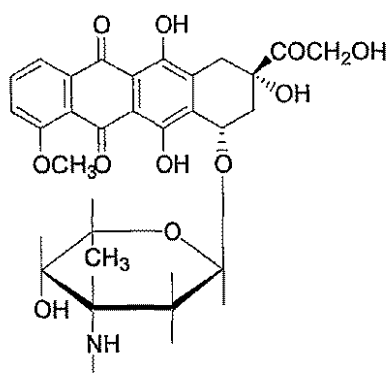
20

【0017】

であり、ここで、Rは、

【0018】

【化5】



30

【0019】

である。

【0020】

上記化合物の全てについて、本発明はまた、全ての立体異性体、塩、水和物、およびその結晶形態を包含する。

【0021】

本発明はまた、疾患を処置する方法を包含し、ここで、この方法は、一種以上の上記化合物を投与する工程を包含する。この疾患は、癌または制御されない増殖細胞によって特徴付けられる任意の他の疾患であり得る。

【0022】

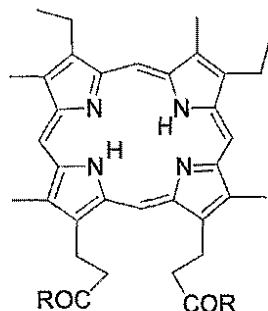
本発明はまた、上記ポルフィリンー化学療法剤結合体を作製する方法を包含し、この方

50

法は、ポルフィリンと化学療法剤との間に共有結合を形成する工程を包含する。なお別の実施形態において、本発明は、アミド結合を形成させる試薬の存在下で、ドキシソルビシンとメソポルフィリン I X を反応させることによって、以下の構造：

【0023】

【化6】



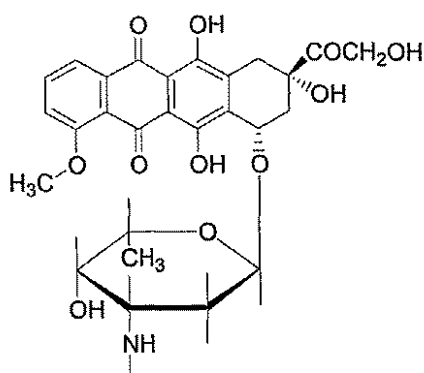
10

【0024】

の化合物を作製する方法を包含し、ここで、Rは、

【0025】

【化7】



20

30

【0026】

であり、ここで、アミド結合は、メソポルフィリンカルボキシル基とドキシソルビシンアミノ基とに由来する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

(発明の詳細な説明)

本発明は、ポルフィリン化合物と化学療法剤との結合体、ならびにそれらを含む組成物を提供する。1つの実施形態において、ポルフィリン化合物は、共有結合によって化学療法剤に連結される。別の実施形態において、共有結合は、腫瘍細胞において、十分なポルフィリン化学療法剤の蓄積を可能にするように十分に遅いが、治療効果を及ぼすために、遊離した化学療法剤を提供するには十分速い速度で、インビボで切断され得る。別の実施形態において、このポルフィリン化合物は、連結基によって化学療法剤に連結される。別の実施形態において、連結基は、1個以上の炭素原子を含む。

40

【0028】

1つの実施形態において、1個以上の化学療法剤が、単一のポルフィリン化合物（すなわち、1個以上の化学治療分子が存在し、これは、同じ分子または異なる分子であり得、単一のポルフィリン分子に結合する）に結合する；例えば、2つの化学療法剤が単一のポルフィリン化合物に結合する。別の実施形態において、1個以上のポルフィリンが、単一の化学療法剤に結合する（すなわち、1個以上のポルフィリン分子が存在し、これらは、

50

同じ分子でも異なる分子でもあり得、単一の化学療法剤分子に結合する)。別の実施形態において、複数のポルフィリン(同じ分子または異なる分子であり得る)は、複数の化学療法剤(同じ分子または異なる分子であり得る)に結合して、複数ポルフィリン-複数化学療法剤結合体を作製し得る。

【0029】

本発明は、本明細書中に記載される化合物の全ての塩を包含する。1つの実施形態において、この化合物の塩は、遊離化合物の生物学的活性を保持し、生物学的またはそれ以外で望ましくないことがない。塩基性化合物の所望の塩は、化合物を酸で処理することによって、当業者に公知の方法によって調製され得る。無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン鎖が挙げられるが、これらに限定されない。有機酸の例としては、ギ酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、スルホン酸、およびサリチル酸が挙げられるが、これらに限定されない。アミノ酸を有する塩基性化合物の塩(例えば、アルパラギン酸塩およびグルタミン酸塩)もまた調製され得る。酸性化合物の所望の塩は、塩基を用いて化合物を処理することによって、当業者に公知の方法によって調製され得る。酸化合物の無機塩の例としては、アルカリ金属およびアルカリ土類金属(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、およびカルシウム塩);アンモニウム塩;およびアルミニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。酸性化合物の有機塩の例としては、プロカイン、ジベンジルアミン、N-エチルピペリジン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、およびトリエチルアミン塩が挙げられるが、これらに限定されない。アミノ酸を有する酸性化合物の塩(例えば、リジン塩)がまた調製され得る。

10

20

【0030】

本発明はまた、化合物のすべての立体異性体(ジアステレオ異性体および鏡像異性体が挙げられる)、ならびに立体異性体の混合物(ラセミ混合物が挙げられるが、これに限定されない)を包含する。構造体において立体化学が明示されない限り、その構造体は、示される化合物のすべての考えられる立体異性体を包含することが意図される。

【0031】

本発明はまた、化合物の全ての水和物、および化合物の全ての結晶形態および非結晶形態を包含する。

30

【0032】

用語「アルキル」とは、飽和脂肪族基(直鎖基、分枝鎖基、環状基、およびこれらの組み合わせを含む)をいい、特定の炭素原子数を有するか、または数が特定されない場合は、12個までの炭素原子を有する。「直鎖アルキル」基または「直鎖状アルキル」基は、環状でも分枝でもないアルキル基をいい、一般的には、「n-アルキル」基のように表される。アルキル基の例としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、n-ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、ネオペンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびアダマンチル(adamantyl)基が挙げられるが、これらに限定されない。環状基は、1つの環(例えば、シクロヘプチル基が挙げられるが、これらに限定されない)、または複数の縮合した環(例えば、アダマンチル基もしくはノルボルニル基が挙げられるが、これらに限定されない)からなる。アルキル基の好ましい部分集合としては、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_2$ アルキル基、 $C_3 \sim C_4$ アルキル基、 C_3 アルキル基、および C_4 アルキル基が挙げられる。

40

【0033】

「置換されたアルキル」とは、1以上の置換基(例えば、ハロゲン基(フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、およびヨード基)、アルコキシ基、アシロキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ベンジル基、

50

シアノ基、ニトロ基、チオアルコキシ基、カルボキシアルデヒド基、カルボキシアルコキシ基およびカルボキサミド基、あるいは本発明の目的のために必要な場合に保護基によって適切にブロックされ得る官能基が挙げられるが、これらに限定されない)を有するアルキル基をいう。置換されたアルキル基の例としては、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2-\text{CF}_3$ 、ならびに他のペルフルオロ基およびペルハロ基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0034】

「ヒドロキシアルキル」とは、具体的には、1つの $-\text{OH}$ 基で置換された特定の炭素原子数を有するアルキル基をいう。従って、「 C_3 直鎖状ヒドロキシアルキル」とは、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$ 、および $-\text{CHOHCH}_2\text{CH}_2-$ をいう。

10

【0035】

用語「アルケニル」とは、不飽和脂肪族基(直鎖(直鎖状)基、分枝鎖基、環状基、およびこれらの組み合わせを含む)をいい、特定の炭素原子数を有するか、または数が特定されない場合は、12個までの炭素原子を有し、少なくとも1つの二重結合($-\text{C}=\text{C}-$)を含む。アルケニル基の例としては、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ；および $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{シクロヘキセニル}$ (ここで、エチル基は、任意の利用可能な炭素原子価にてシクロヘキセニル部分に付加され得る)が挙げられるが、これらに限定されない。用語「アルキニル」とは、不飽和脂肪族基(直鎖(直鎖状)基、分枝鎖基、環状基、およびこれらの組み合わせを含む)をいい、特定の炭素原子数を有するか、または数が特定されない場合は、12個までの炭素原子を有し、少なくとも1つの三重結合($-\text{C}\equiv\text{C}-$)を含む。

20

「炭化水素鎖」または「ハイドロカルビル(hydrocarbonyl)」とは、直鎖基、分枝鎖基、または環状アルキル基、アルケニル基、あるいはアルケニル基、ならびにそれらの任意の組み合わせのうちの、任意の組み合わせをいう。「置換されたアルケニル」、「置換されたアルキニル」、および「置換された炭化水素鎖」もしくは「置換されたハイドロカルビル」とは、1以上の置換基(例えば、ハロゲン基、アルコキシ基、アシロキシ基、アミノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、カルボキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ベンジル基、シアノ基、ニトロ基、チオアルコキシ基、カルボキシアルデヒド基、カルボアルコキシ基およびカルボキサミド基、あるいは本発明の目的のために必要な場合に保護基によって適切にブロックされ得る官能基が挙げられるが、これらに限定されない)で置換された、それぞれの基をいう。

30

【0036】

上記の定義のすべてについて、基の好ましい部分集合としては、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ 基(化学的に可能な場合)、 $\text{C}_3\sim\text{C}_4$ 基、 C_3 基、および C_4 基が挙げられる。

【0037】

「アリール」または「Ar」とは、単環(例えば、フェニル基が挙げられるが、これに限定されない)または複数の縮合した環(例えば、ナフチル基またはアントリル基が挙げられるが、これらに限定されない)を有する芳香族炭素環式基をいい、そして置換されていないアリール基および置換されたアリール基の両方を包含する。「置換されたアリール」とは、1以上の置換基(例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、炭化水素鎖基、ハロゲン基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アミノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、カルボキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ベンジル基、シアノ基、ニトロ基、チオアルコキシ基、カルボキシアルデヒド基、カルボアルコキシ基およびカルボキサミド基、あるいは本発明の目的のために必要な場合に保護基によって適切にブロックされ得る官能基が挙げられるが、これらに限定されない)で置換されたアリールをいう。

40

【0038】

「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、「ヘテロアルキニル」とは、それぞれ、特定の炭素原子数を含み(または数が特定されない場合は、12個までの炭素原子を有する)、その基における主鎖、分枝鎖、または環状鎖の一部として1以上のヘテロ原子を含むアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基をいう。ヘテロ原子としては、N、S

50

、O、およびPが挙げられるが、これらに限定されない；NおよびOが好ましい。ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、およびヘテロアルキニル基は、ヘテロ原子（原子価が利用可能である場合）または炭素原子のいずれかにて分子の残部に付加され得る。ヘテロアルキル基の例としては、例えば、 $-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-S-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$ 、1-エチル-6-プロピルピペリジノ、2-エチルチオフェニル、およびモルホリノが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアルケニル基の例としては、例えば、 $-CH=CH-NH-CH(CH_3)-CH_2-$ 基が挙げられるが、これに限定されない。「ヘテロアリール」または「HetAr」とは、単環（例えば、ピリジル、チオフェン、またはフリルが挙げられるが、これらに限定されない）または複数の縮合した環（例えば、イミダゾリル、インドーリジニルまたはベンゾチエニル）を有し、かつ環内に少なくとも1つのヘテロ原子（N、O、P、またはSのようなヘテロ原子が挙げられるが、これらに限定されない）を有する芳香族炭素環式基をいう。他に明記されない限り、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロアルキニル基、およびヘテロアリール基は、1個～5個のヘテロ原子を有し、かつ1個～12個の炭素原子を有する。「置換されたヘテロアルキル」基、「置換されたヘテロアルケニル」基、「置換されたヘテロアルキニル」基および「置換されたヘテロアリール」基は、1以上の置換基（例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ベンジル基、炭化水素鎖基、ハロゲン基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アミノ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、カルボキシ基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ベンジル基、シアノ基、ニトロ基、チオアルコキシ基、カルボキシアルデヒド基、カルボアルコキシ基およびカルボキサミド基、あるいは本発明の目的のために必要な場合に保護基によって適切にブロックされ得る官能基が挙げられるが、これらに限定されない）で置換されたヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロアルキニル基、およびヘテロアリール基をいう。このような置換されたヘテロアルキル基の例としては、フェニル基またはベンジル基によって窒素または炭素にて置換され、かつ炭素もしくは窒素、 $-NH-SO_2-$ フェニル、 $-NH-(C=O)O-$ アルキル、 $-NH-(C=O)O-$ アルキル-アリール、および $-NH-(C=O)-$ アルキルにおける任意の利用可能な原子価によって分子の残部に付加されるピペラジンが挙げられるが、これらに限定されない。化学的に可能な場合、基のヘテロ原子ならびに炭素原子は、置換され得る。ヘテロ原子はまた、化学的に可能な場合、酸化型であり得る。

【0039】

用語「アルキルアリール」とは、1つ、2つ、または3つのアリール基に付加された、指定の炭素原子数を有するアルキル基をいう。

【0040】

本明細書中で使用される場合、用語「アルコキシ」とは、酸素原子に連結された、アルキル、アルケニル、アルキニル、または炭化水素鎖をいい、特定の炭素原子数を有するか、または数が特定されない場合は、12個までの炭素原子を有する。アルコキシ基の例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、およびt-ブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0041】

本明細書中で使用される場合、用語「アルカノエート」とは、イオン化カルボン酸基（例えば、アセテート（ $CH_3C(=O)-O^{(-1)}$ ）、プロピオネート（ $CH_3CH_2C(=O)-O^{(-1)}$ ）など）をいう。「アルキルアルカノエート」とは、アルコキシ基（例えば、酢酸エチル（ $CH_3C(=O)-O-CH_2CH_3$ ））でエステル化されたカルボン酸をいう。「 ω -ハロアルキルアルカノエート」とは、カルボキシル基から最も離れたアルカノエート炭素原子上にハロゲン原子を有するアルキルアルカノエートをいう；従って、エチル ω -ブロモプロピオネートは、エチル3-ブロモプロピオネートをいい、メチル ω -クロロn-ブタノエートは、メチル4-クロロn-ブタノエートをいう、などである。

10

20

30

40

50

【0042】

本明細書中で使用される場合、用語「ハロ」および「ハロゲン」とは、Cl置換基、Br置換基、F置換基またはI置換基をいう。

【0043】

「保護基」とは、以下の特性を示す化学基をいう：1) 所望の官能基と良好な収量で選択的に反応して、計画された反応に対して安定であり、反応について保護が所望である保護された基質を与える；2) 保護された基質から選択的に除去可能であって、所望の官能基を生じる；そして3) このような保護反応において存在するかまたは生成する他の官能基と互換性を有する試薬によって、良好な収量で除去可能である。適切な保護基の例は、Greeneら(1991) *Protective Groups in Organic Synthesis*、第2版(John Wiley & Sons, Inc., New York)において見出され得る。アミノ保護基としては、メシレンスルホニル(Mes)、ベンジルオキシカルボニル(CBzまたはZ)、*t*-ブチルオキシカルボニル(Boc)、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDIMSまたはTBDMs)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)、トシル、ベンゼンスルホニル、2-ピリジルスルホニル、または適切な感光性保護基(例えば、6-ニトロベラチルオキシカルボニル(Nvoc)、ニトロピペロニル、ピレニルメトキシカルボニル、ニトロベンジル、ジメチルジメトキシベンジル、5-ブromo-7-ニトロインドーリニルなど)が挙げられるが、これらに限定されない。ヒドロキシル保護基としては、Fmoc、TBDIMS、感光性保護基(例えば、ニトロベラチルオキシメチルエーテル(Nvom))、Mom(メトキシメチルエーテル)、ならびにMem(メトキシエトキシメチルエーテル)、NPEOC(4-ニトロフェネチルオキシカルボニル)およびNPEOM(4-ニトロフェネチルオキシメチルオキシカルボニル)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0044】

「ポリアミンアナログ」は、スベルミンおよび／またはスベルミジンおよびそれらの前駆体、ジアミンプトレシンのようなポリアミンと構造的に類似するが、同一ではない有機カチオンとして規定される。「ポリアミン」は、アミノ酸から生合成的に誘導される任意の一群の脂肪族直鎖アミンとして規定される；いくつかのポリアミンは、Martonら(1995) *Ann. Rev. Pharm. Toxicol.* 35: 55-91を参照のこと。ポリアミンカダベリンおよびプトレシンは、それぞれ、リジンまたはオルニチンの脱炭酸によって作製されるジアミンである。アミノプロピル基の添加によって、プトレシンは、スベルミジンに変換され、スベルミジン、スベルミンに変換される。この基は、脱炭酸S-アデノシルメチオニンによって提供される。ポリアミンアナログ(分枝または非分枝であり得る)としては、BE-4444 [1, 19-ビス(エチルアミノ)-5, 10, 15-トリアザノナデカン]；BE-333 [N1, N11-ジエチルノルスベルミン；DENSPM；1, 11-ビス(エチルアミノ)-4, 8-ジアザウンデカン；サーミニン(thermine)；Warner-Parker-Davis]；BE-33 [N1, N7-ビス(エチル)ノルスベルミジン]；BE-34 [N1, N8-ビス(エチル)スベルミジン]；BE-44 [N1, N9-ビス(エチル)ホモスベルミジン]；BE-343 [N1；N12-ビス(エチル)スベルミン；ジエチルスベルミン-N1, N12；DESPM]；BE-373 [N, N'-ビス(3-エチルアミノ)プロピル]-1, 7-ヘプタンジアミン、Merrell-Dow]；BE-444 [N1, N14-ビス(エチル)ホモスベルミン；ジエチルホモスベルミン-N1-N14]；BE-3443 [1, 17-ビス(エチルアミノ)-4, 9, 14-トリアザヘプタデカン]；BE-4334 [1, 17-ビス(エチルアミノ)-5, 9, 13-トリアザヘプタデカン]；1, 12-Me₂-SPM [1, 12-ジメチルスベルミン]；WO 98/17624および米国特許第5, 889, 061号に開示される種々のポリアミンアナログ；WO 00/66175およびWO 00/66587に開示される種々の新規ポリアミンアナログ(SL-11027、SL-11028、SL-11029、SL-11033、SL-11034、SL-11037、SL-11038、SL-11043、SL-

11044、SL-11047、SL-11048、SL-11050、SL-11090、SL-11091、SL-11092、SL-11093、SL-11094、SL-11098、SL-11099、SL-11100、SL-11101、SL-11102、SL-11103、SL-11104、SL-11105、SL-11108、SL-11114、SL-11118、SL-11119、SL-11121、SL-11122、SL-11123、SL-11124、SL-11126、SL-11127、SL-11128、SL-11129、SL-11130、SL-11132、SL-11133、SL-11134、SL-11136、SL-11137、SL-11141、SL-11144、SL-11150、SL-11201、およびSL-11202と指定された化合物を含むがこれらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。さらなるポリアミンアナログは、当該分野で公知であり、例えば、O'Sullivanら（1997）Bioorg. Med. Chem. 5: 2145-2155；およびMukhopadhyayaら（1995）Exp. Parasit. 81: 39-46；および米国特許第4,935,449号である。

10

20

30

40

50

【0045】

「立体配座的に制限される」とは、ポリアミンアナログにおいて、少なくとも2つのアミノ基が互いに対して空間的構成においてロックされるかまたは制限されることを意味する。2つのアミノ基の相対的な動きは、例えば、隣接する窒素間に乾式部分または不飽和部分を組み込むことによって（制限されないが、環（例えば、三炭素環、四炭素環、五炭素環、六炭素環）または二重結合もしくは三重結合（例えば、二重炭素結合もしくは三重炭素結合）によって例示される）、制限され得、ここで、隣接する窒素は、立体配座的に制限される基に含まれない。立体的障害によって立体配座的な可撓性を制限するが、抗増殖効果に構造的に有利な基もまた、立体配座的制限のために使用され得る。「立体配座的に制限された」ポリアミンアナログは、互いに対して立体配座的に制限された少なくとも2つのアミノ基を含み得るが、互いに対して立体配座的に制限されていないアミノ基をさらに含み得る。スペルミンおよびBE-444のような可撓性分子は、無数の立体配座を有し得、従って、立体配座的に制限されていない。ポリアミンおよびポリアミンアナログの両方において、立体配座的に制限されているかいないかに関わらず、アミノ基は、脂肪族であり、芳香族ではない。

【0046】

環式ポリアミン化合物および環式ポリアミンアナログは、国際特許出願WO 02/10142に開示される。特定のこれらの環式ポリアミン化合物において、一つ以上の脂肪族窒素は、アミド基の一部を形成する。

【0047】

キノン化合物は、キノン核（例えば、1,4-ベンゾキノン、1,2-ナフトキノン、または1,4-ナフトキノン、ならびにこれらの誘導体および互変異性体）を含む化合物である。キノンは、それらが含む環の数によって分類され得る；従って、ベンゾキノンは、1つの環のみを含む；ナフトキノンは、2つの環のみを含む；アントラキノンは、3つの環のみを含むなど。キノンはまた、国際特許出願番号WO 00/66528および米国特許出願番号09/562,980号において特許請求されている新規化合物を含む（その出願の化合物において存在する環の数に関わらない）。

【0048】

ポルフィリンは、メチン架橋またはメチレン架橋によって、環式構成で連結された4つのピロール環のポルフィン構造を含む化合物として定義され、この環構成に対して、種々の側鎖が、必要に応じて結合され得る。ポルフィリンは、必要に応じて、金属原子またはイオンを含み得る。本発明において有用なポルフィリン化合物としては、好ましくは、共有結合を介して、化学療法剤に結合され得る任意のポルフィリン化合物が挙げられる。

【0049】

本発明において使用され得るポルフィリンの例としては、（限定しないが）メソポルフィリン、ジューテロポルフィリン、ヘマトポルフィリン、プロトポルフィリン、ウロポル

フィリン、コプロポルフィリン、サイトポルフィリン、ロードポルフィリン、ピロポルフィリン、エチオポルフィリン、およびフィロポルフィリン、ならびにヘプタカルボキシポルフィリン、ヘキサカルボキシポルフィリン、ペンタカルボキシポルフィリン、および他のアルキルカルボキシポルフィリンが挙げられる。上記ポルフィリンの誘導体がまた使用され、これには、限定しないが、ジューテロポルフィリンの誘導体（例えば、ジューテロポルフィリンのスルホニル誘導体（例えば、ピロール環上に1つ以上のスルホニル基またはアルキルスルホニル基を有するジューテロポルフィリン））が挙げられる。ポルフィリンクラスの構造異性体が存在する場合、任意の1つの異性体を使用され得る；例えば、メソポルフィリンI、メソポルフィリンII、メソポルフィリンIII、メソポルフィリンIV、メソポルフィリンV、メソポルフィリンVI、メソポルフィリンVII、メソポルフィリンVIII、メソポルフィリンIX、メソポルフィリンX、メソポルフィリンXI、メソポルフィリンXII、メソポルフィリンXIII、メソポルフィリンXIV、またはメソポルフィリンXVのいずれか1つが使用され得るか、またはジューテロポルフィリンI-XV、ヘマトポルフィリンI-XV、またはプロトポルフィリンI-XVのいずれか1つが使用され得る。

10

【0050】

ポルフィリンに関連する化合物（限定しないが、クロリン、バクテリオクロリン、クロロフィル、ポルフィリノゲン、フタロシアニン、サフィリン、コリン、コロール（corrole）、ピラン、およびピリンが挙げられる）もまた、ポルフィリン部分の代わりに、本発明において使用され得る。

20

【0051】

本発明において有用な化学療法剤は、化学治療のために投与される任意の化学薬剤または分子薬剤を含む；すなわち、細胞の制御されない増殖によって引き起こされる疾患（例えば、癌）を処置するために使用され得る。1つの実施形態において、化学療法剤は、ポリアミン、ポリアミンアナログ、環式ポリアミン、環式ポリアミンアナログ、およびキノン化合物を排除する。別の実施形態において、化学療法剤は、ポリアミン、ポリアミンアナログ、環式ポリアミン、環式ポリアミンアナログ、ならびにジオキソナフトキノンおよびジオキソナフトキノン誘導体化合物を排除する。

【0052】

本発明において有用な化学療法剤の一般的なクラスおよび特定の例を以下に挙げる（これらに限定されない）：

30

抗腫瘍抗体（例えば、ドキシソルビシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、およびマイトマイシン）；

エピポドフィロトキシシン（例えば、エトポシド、およびテニポシド）；

微小管阻害剤（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、他のビンカアルカロイド）；

タキサン（例えば、パクリタキセル（タキソール）、ドセタキセル（タキソテール）；

ナイトロジェンマスタード（例えば、クロラムブシル、シクロホスファミド、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、およびメルファラン）；

アジリジン（例えば、チオテバ）；

40

アルキルスルホネート（例えば、ブスルファン）；

ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、ロムスチン、およびストレプトゾシン）；

白金錯体（例えば、カルボプラチンおよびシスプラチン）；

アルキル化剤（例えば、アルトレタミン、ダカルバジン、プロカルバジン、およびテモゾラミド）；

葉酸アナログ（例えば、メトトレキサート）；

プリンアナログ（例えば、フルダラビン、メルカプトプリン、およびチオグアニン）；

アデノシンアナログ（例えば、クラドリビンおよびペントスタチン）；

ピリミジンアナログ（例えば、カペシタビン、シタラビン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、およびゲムシタビン）；

50

置換ウレア（例えば、ヒドロキシウレア）；

カンプトテシンアナログ（例えば、イリノテカンおよびトポテカン）；

トポイソメラーゼインヒビター（例えば、トポイソメラーゼ I インヒビター（例えば、カンプトテシン）、およびトポイソメラーゼ II インヒビター（例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、アミサクリン、およびミトキサントロン）；

アントラサイクリン抗生物質（例えば、ドキソルビシン）、ならびに

ポルフィリン部分に共有結合され得る任意の他の化学療法剤。

【0053】

化学療法剤へのポルフィリンの結合は、当該分野で周知の化学架橋方法によって達成され得る。例えば、カルボン酸を含有するポルフィリン（例えば、メソポルフィリン（例えば、メソポルフィリン IX）またはコプロポルフィリン（例えば、コプロポルフィリン I））をアミノ基を含む化学療法剤に結合するために、周知の縮合剤が使用され得る。これらの薬剤としては、限定しないが、カルボジイミド（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）-カルボジイミド（EDC））またはオニウム試薬（オニウム塩、例えば、（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（BOP）、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N'-N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）、O-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N'-N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HBTU）、またはO-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N'-N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU））が挙げられる。他の方法（例えば、ポルフィリンのカルボン酸官能基を、酸塩化物、活性エステル誘導体（例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド活性エステル誘導体）に変換するか、あるいはそれ以外でカルボン酸基を求核攻撃するように活性化する）が使用され得る。これらの縮合反応はまた、カルボン酸含有ポルフィリンとヒドロキシ含有化学療法剤との間でエステル結合を形成するために使用され得る。

10

20

40

【0054】

架橋剤はまた、ポルフィリンを化学療法剤に連結するために使用され得る。Wong, Shan S., Chemistry of protein conjugation and cross-linking, CRC Press: Boca Raton, 1991のような参考文献は、ポルフィリンを化学療法剤に架橋するために適切な反応性基および連結基を詳述する。リンカーは、ポルフィリンと反応性の部分および化学療法剤と反応性の第2の部分を含み得る。例えば、スルホスクシンイミジル4-（N-マレイミドメチル）シクロヘキサン-1-カルボキシレート（スルホ-SMCC）（これは、市販されている）は、アミン含有ポルフィリンをチオール含有化学療法剤に連結するために使用され得る。幅広い種々のリンカーが使用され得、そして本発明は、使用されるリンカーの型によって制限されない。リンカーの例としては、置換および非置換のC₁~C₁₂アルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基、C₁~C₁₂ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、およびヘテロアルキニル基ならびにC₆~C₂₀アリール含有およびヘテロアリール含有連結基が挙げられるがこれらに限定されない。

30

50

【0055】

エチオポルフィリンのようなポルフィリン（活性化可能な基を含まない）について、ポルフィリン-化学療法剤結合体は、非共有結合、またはポルフィリン自体の適切な誘導体化のいずれかによって形成され得る。例えば、アルキル側鎖上にハロゲンを含むエチオポルフィリンが合成され得る（例えば、Bauder, Cら；Synlett (6), 335-7 (1990)；Yon-Hin, Pら；Can. J. Chem. 68 (10), 1867-75 (1990)；Clewlow, PJら；J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (7), 1925-36 (1990)；およびClewlow, PJら；J. Chem. Soc., Chem. Commun. (11), 724-6 (1985)を参照のこと）；次いで、ハロゲン化エチオポルフィリンを適切な求核剤と反

応させ得る。求核剤は、第2の反応性基（必要な場合、保護基を有する）を含み得、次いで、この第2の反応性基は、化学療法剤と反応して、結合体を形成し得る；あるいは、化学療法剤自体が、求核剤であり得る。

【0056】

（ポルフィリンー化学療法剤結合体の治療的用途）

本発明のポルフィリンー化学療法剤結合体は、制御されない細胞増殖（癌、特に前立腺癌が挙げられる）によって引き起こされる種々の疾患の処置のために有用である。この化合物は、哺乳動物、特にヒトを処置するために使用される。本発明のポルフィリンー化学療法剤結合体を使用して疾患を「処置すること」は、1以上の本発明のポルフィリンー化学療法剤結合体を、その疾患もしくはその疾患の症状のいずれかを予防するか、軽減するか、または排除するか、あるいはその疾患もしくはその疾患の症状の進行を遅延させるために、さらなる治療薬を含むかまたはさらなる治療薬を含まずに投与すること、として定義される。本発明のポルフィリンー化学療法剤結合体の「治療的用途」は、上記で定義されたような疾患を処置するために、1以上の本発明のポルフィリンー化学療法剤結合体を使用することとして定義される。

10

【0057】

特定の医療用適用について、特定のポルフィリンー化学療法剤結合体の効力を評価するために、化合物は、第一に、適切に選択された試験細胞に対してインビトロで試験され得る。非限定的な例において、ポルフィリンー化学療法剤結合体は、腫瘍細胞（例えば、前立腺腫瘍細胞）に対して試験され得る。例示的な実験は、培養物中ならびにインビボでの無胸腺ヌードマウスにおいて増殖可能な細胞株を利用し得る（例えば、LNCaP、Horoszewiczら（1983）Cancer Res. 43:1809-1818）。癌腫細胞株の培養および処理、フローサイトメトリーに基づく細胞周期および細胞死の決定は、当該分野において記載される（例えば、Mir（1998）Prostate 34:51-60；Kramerら（1997）Cancer Res. 57:5521-27；およびKramerら（1995）J. Biol. Chem. 270:2124-2132）。評価はまた、細胞増殖および代謝におけるポルフィリンー化学療法剤結合体の効果に関してなされ得る。

20

【0058】

分析は、72時間で実施される0.1 μ M～1000 μ Mの範囲にわたる用量応答曲線に基づく、IC₅₀の決定から始まる。これらの研究から、約50%の増殖阻害を提供する条件が規定され得、そして：（a）薬物誘導性の細胞死を示し得る細胞数の減少に特に注意して、6日目までの増殖阻害の時間依存性を追跡する；（b）フローサイトメトリー（定着した細胞および脱着した細胞に実施されるべき分析）を使用して、細胞周期の進行および細胞死におけるポルフィリンー化学療法剤結合体効果の特徴付ける；（c）細胞代謝のパラメーターにおけるポルフィリンー化学療法剤結合体効果を試験する。ポルフィリンー化学療法剤結合体効果は、細胞内濃度に対して正規化され得（HPLC分析による）、これはまた、それらが細胞に浸透する相対的な能力の指標を提供する。

30

【0059】

（ポルフィリンー化学療法剤結合体のインビボ試験）

培養した癌腫細胞に対するインビトロでの強力な抗増殖性活性を有することが見出されたポルフィリンー化学療法剤結合体は、インビボモデル系において評価され得る。第一の目的は、腫瘍をもたない動物（例えば、DBA/2マウス）においてこの化合物の相対毒性を決定することである。3匹の動物群は、それぞれ、例えば、10mg/kgで始まり、増加する濃度のポルフィリンー化学療法剤結合体を、腹腔内に注射され得る。罹患率によって示されるような毒性は、最初の24時間以降に詳しくモニターされる。ポルフィリンー化学療法剤結合体の毒性はまた、遊離の化学療法剤、すなわち、ポルフィリンー化学療法剤結合体中に存在するが結合体化したポルフィリンを有さない同一の化学療法剤、に対しても試験され得る。

40

【0060】

50

最も高い耐容投薬量が推定された後、抗腫瘍活性が決定される。代表的には、腫瘍は、ヌード無胸腺マウス中にトロカールによって皮下移植され得、そして例えば、毎日×5日の計画で腹腔内注射による処置を開始する前に、 $100 \sim 200 \text{ mm}^3$ に達することが許容され得る。ポルフィリンー化学療法剤結合体は、 10 mg/kg と 200 mg/kg との間の範囲で与えられ得る。ポルフィリンー化学療法剤結合体は、1群当たり10～15匹の動物を用いて3つの処置投薬量にて評価され得る（各々から、3つのうちの最少が、以下に記載される薬力学的研究のために使用され得る）。マウスは、1週間に2回モニターされ、かつ計量されて、腫瘍サイズおよび毒性が決定され得る。腫瘍サイズは、多方向性測定によって決定され、容積（ mm^3 ）が計算される。腫瘍は、各群の腫瘍容積の中央値が 1500 mm^3 （すなわち、体重の20%）に達するまで進められ得、それに達したときに動物は屠殺され得る。初期の抗腫瘍研究は、毎日×5日間の計画のようなボラス投薬計画に集中し得るが、この計画が増加した効力を導き得るので、定常注入が、5日間のAlzetポンプ送達によって実施され得る（Sharmaら（1997）Clin. Cancer Res. 3:1239-1244）。抗腫瘍活性を評価することに加えて、腫瘍および正常組織における遊離のポルフィリンー化学療法剤結合体レベルおよび遊離のポリアミンレベルが、試験動物において決定され得る。

10

【0061】

（ポルフィリンー化学療法剤結合体の投与方法）

本発明のポルフィリンー化学療法剤結合体は、当業者に公知の任意の経路（本明細書中で開示される経路が挙げられるが、これらに限定されない）を介して哺乳類、好ましくはヒト、被験体に投与され得る。投与方法としては、特定の器官または患部器官への経口投与、静脈内投与、動脈内投与、腫瘍内投与、筋肉内投与、局所的投与、吸入投与、皮下投与、腹腔内投与、胃腸投与、および直接的投与が挙げられるが、これらに限定されない。経口投与が特に投与のための簡便な経路であり、特に、経口投与が他の経路と比較して等しい治療結果を提供する場合、好ましい投与経路である。本発明のポルフィリンー化学療法剤結合体は、経口投与に十分に許容され、通常経口的に投与され得ないかまたは十分な量で経口的に投与され得ない化学療法剤が、ポルフィリンー化学療法剤結合体の一部として治療的に有効な量で首尾良く投与され得る。本明細書中に記載されるポルフィリンー化学療法剤結合体は、錠剤、丸剤、粉末混合物、カプセル、顆粒、注射液、クリーム、溶液、坐剤、乳剤、分散物、食品プレミックス、および他の適切な形態で投与可能である。この化合物はまた、リポソーム処方物の形態で投与され得る。この化合物はまた、プロドラッグとして投与され得、ここで、プロドラッグは被験体において変換を起こして、治療的に有効な形態となる。さらなる投与方法が、当該分野において公知である。

20

30

【0062】

本明細書に記載される化合物を含む薬学的投与形態は、無毒性の薬学的な有機キャリアまたは無毒性の薬学的な無機キャリアと都合よく混合される。代表的な薬学的に受容可能なキャリアとしては、例えば、マンニトール、尿素、デキストラン、ラクトース、ジャガイモデンプンおよびトウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、滑石、植物油、ポリアルキレングリコール、エチルセルロース、ポリ（ビニルピロリドン）、炭酸カルシウム、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、安息香酸ベンジル、炭酸ナトリウム、ゼラチン、炭酸カリウム、ケイ酸、および他の慣用的に使用される利用可能なキャリアが挙げられる。薬学的な投薬形態はまた、無毒性の補助物質（例えば、乳化剤、保存剤、または湿潤剤など）を含み得る。適切なキャリアは、耐えられない程の副作用を引き起こさないが、新規のポルフィリンー化学療法剤結合体が体内でその薬理学的活性を保持することを可能にするものである。非経口的薬物送達および経口的薬物送達のための処方物は、当該分野で公知であり、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing（1990）に示される。固形形態（例えば、錠剤、カプセルおよび粉末）は、当該分野で周知の錠剤化機械およびカプセル充填機械を使用して製造され得る。固形剤形（単位用量提示形態における経口投与のための錠剤およびカプセルが挙げられる）は、任意の数の当該分野で公知のさらな

40

50

る非活性な成分を含有し得、この非活性な成分としては、賦形剤；乾燥剤；着色料；結合剤（例えば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、もしくはポリビニルピロリドン）；充填剤（例えば、ラクトース、糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールもしくはグリシン）；錠剤化潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、滑石、ポリエチレングリコールもしくはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプン）；または利用可能な湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）のような、従来の添加物が挙げられる。錠剤は、標準的な薬務において周知の方法に従ってコーティングされ得る。摂取のための液体形態は、公知の液体キャリア（水性キャリアおよび非水性キャリア、懸濁液、水中油（O/W）乳濁液および／または油中水（W/O）乳濁液などが挙げられる）を使用して処方され得る。液体処方物はまた、任意の数の当該分野で公知のさらなる非活性な成分を含有し得、この非活性な成分としては、着色料、芳香剤、香料、粘性改变剤、防腐剤、安定剤などが挙げられる。非経口的投与について、ポルフィリンー化学療法剤結合体は、生理学的に受容可能な希釈剤または滅菌液体キャリア（例えば、水または油）中で、注射可能な投薬量の化合物の溶液または懸濁液として、追加の界面活性剤またはアジュバントを含んでかまたは含まずに投与され得る。キャリア油の具体例としては、動物油および植物油（例えば、ピーナッツ油、大豆油）、石油由来の油（例えば、鉱油）、ならびに合成石油が挙げられる。一般的に、注射可能な単位用量について、水、生理食塩水、水性デキストロースおよび関連する糖溶液、ならびにエタノール溶液およびグリコール溶液（例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール）が好ましい液体キャリアである。選択される薬学的な単位投薬量は、好ましくは、癌細胞と接触する時点で $1 \mu\text{M}$ から 10 mM まで（例えば、 $1 \sim 100 \mu\text{M}$ ）の薬物の最終濃度を提供するように加工され、そして投与される。ポルフィリンー化学療法剤結合体の最適有効濃度は、経験的に決定され得、疾患の型および重篤度、投与経路、患者の疾患経過および健康状態ならびに質量または身体領域に依存する。このような決定は、当業者の範囲内である。ポルフィリンー化学療法剤結合体は、唯一の活性成分として投与され得るか、または別の活性成分（細胞毒性剤、抗生物質、代謝拮抗物質、ニトロソ尿素、ビンカルカロイド、ポリペプチド、抗体、サイトカイン、またはポルフィリンに結合していない化学療法剤などが挙げられるが、これらに限定されない）と組み合わせて投与され得る。

【実施例】

【0063】

（実施例1）

（ポルフィリンードキソルビシン結合体の合成）

合成（図1を参照のこと）は、以下の全体的な反応に従って実施される：

メソポルフィリン IX. 2HCl (MW = 639 + ドキソルビシン. HCl (MW = 580) $\rightarrow$ SLIL-11180 (MW 1616)。

【0064】

ドキソルビシン (520 mg 、 0.89 mmol)、メソポルフィリン IX. 2HCl (286 mg 、 0.44 mmol) およびトリエチルアミン (0.51 ml 、 3.56 mmol) を、ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、一定で攪拌しながら窒素下で 5°C に冷却し、そして HBTU (337 mg 、 0.89 mmol) を添加した。この混合物をさらに 0.5 時間維持し、減圧下で溶媒を除去し、そして残留物をクロロホルムに溶解し、塩化ナトリウムの飽和溶液 (2回) で洗浄し、乾燥し、そしてエバポレートした。残留物をクロロホルム：メタノール / 9 : 1 を溶出液として使用して、シリカゲルカラムを通すクロマトグラフィーによって精製した。溶媒のエバポレーション後、生成物をクロロホルム：メタノール 9 : 1 / ヘキサン (v/v) から結晶化させ； 595 mg (82%) の結合体を得た。MALDI-MS (m/z) : 1617.6 ($\text{M}^+ + \text{H}$) 1693.5 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)、 1222.6 、 1204 。HPLC : カラム : $4.6 \times 250 \text{ mm}$ C18 VYDAC SN 910401, $300 \text{ Angstrom pores}$, 粒子 5 ミクロン ; 溶出液 A = 0.1% トリフルオロ酢酸 (TFA) ; 溶出液 B = 90%

アセトニトリル（0.008% TFA中）；溶出液Bを2%/分の速度で増加させる。
Rt. : 50.53分（95%効力）。

【0065】

図1の記載において、Haworthの規則（convention）を使用して、ドキソルビシンのダウノサミン部分を示すことに注意のこと。

【0066】

（実施例2）

（SL-11180（ポルフィリンードキソルビシン結合体）は、ヌードマウスにおけるDU-145異種移植片を効果的に処置する）

SL-11180（ポルフィリンードキソルビシン結合体、（P/D））が前立腺癌に対して効果的であるか否かを決定するために、DU-145ヒト前立腺腫瘍細胞を使用する、十分に特徴付けられたヌードマウス異種移植片モデルを利用した。このモデルを使用して、ヒト癌患者における実験的な薬物の効力を広範に予測する。

【0067】

この実施例は、以下を包含する：（a）DU-145腫瘍細胞異種移植片腫瘍モデルの記載；（b）異なる投薬経路を介するSL-11180での処置；および（c）SL-11180とドキソルビシンとの間の効力の比較。

【0068】

（a）雄性、5～6週齢のヌードマウス（nu/nu）を、Harlan Sprague-Dawley（Madison, WI）から購入し、そして実験の前に少なくとも1週間、実験室で慣らせた。この動物をマイクロインスレーターケージにおいて、ケージ当たり5～7匹の動物で、収容した。マウスを12時間、明/暗サイクルで維持し、そしてオートクレーブ処理した齧歯類用食物および水を与えた。ケージを洗浄し、毎週1回床敷を交換した。照射したトウモロコシの穂軸（corn cob）の床敷を使用した。動物を毎日観察し、臨床的徴候を書き留めた。

【0069】

ホルモン非応答性前立腺腫瘍細胞株、DU-145（American Type Cell collection, ATCC, MD）を、マウスに注射する前に液体培養物中で維持した。DU-145細胞を、5%ウシ胎仔血清を含むDulbecco改変イーグル培地（DMEM）（Gibco, Grand Island, NY）とともに培養フラスコで増殖させた。付着性のDU-145を、トリプシン（0.05%）/EDTA（0.53mM）（Gibco）を使用してフラスコから回収し、そして低速遠心分離（1000～1200×g）によって収集した。細胞を、DMEM中、 10^7 /mlで再懸濁した。各マウスを、27ゲージ針およびシリンジを使用して、直立後面（right rear）フラスコにおいて、 $100\mu\text{l}$ で 10^6 DU-145を皮下（S.Q.）に注射した。腫瘍を増殖させ、処置の開始の前に、約5～10mm³の明白な腫瘍サイズに達した。この腫瘍容積は、代表的に、注射後、10～15日以内に達した。動物を、各群について全体的に等しい平均腫瘍容積を与えるように種々の処置群に分けた。腫瘍サイズを、ノギスを用いて2つの垂直寸法で、週に2回測定し、式（ $l \times w^2$ ）/2を使用して、腫瘍容積に変換し、ここで、lおよびwは、それぞれ、長い寸法および短い寸法を示す。動物の体重を、腫瘍を測定した同じときに、毎週2回量った。罹患率および死亡率を、毎日モニターした。

【0070】

SL-11180処置を、DU-145腫瘍細胞注射の約15日後に開始した。SL-11180を、25%DMSO、35%グリセロールおよび40%蒸留脱イオン水からなる送達ビヒクル中で処方した。薬物を5週間、毎週1回、各マウスに対して、100～200mg（投与の経路に依存する）で投与した。投薬量レベルを、正確な体重によって決定した。腹腔的（I.P.）に投与された送達ビヒクルで処置されたマウスは、プラシーボコントロールとして役立てた。

【0071】

(b) 実験1において、プラシーボに対して腫瘍モデルにおけるSL-11180の効力を比較した。SL-11180を、3つの異なる経路(I. P. 経路、経口経路、S. Q. 経路のいずれか)を介した投与した。処置群当たり5匹のマウスを試験した。100 mg/kg (毎週1回)の投薬量を、27ゲージ針を使用して、I. P. 処置群およびS. P. 処置群において投与した。経口処置群に、18ゲージ供給針(Popper and Sons, New Hyde Park, NY)を使用して、200 mg/kg (毎週1回)でSL-11180を与えた。インビボでのDU-145に対するSL-11180の効力、および全体重に対するこの薬物の効果を図2および3にそれぞれ示す。

【0072】

図2に示される結果は、SL-11180での処置が、このモデルにおける腫瘍増殖を阻害し得ることを強く示す。処置コントロールと比較して、3つの処置経路(I. P.、経口、S. Q.)全てが、腫瘍サイズの有意な減少を示した。100 mg/kgでI. P. によって投与されたSL-11180は、31日目まで、腫瘍容積において10分の1の減少まで最も劇的な効果を示した。SL-11180処置動物において、このときの平均腫瘍容積は、39 mm³であったが、プラシーボ処置群における腫瘍容積は、405 mm³であった。5~6倍の腫瘍増殖の低い有意な阻害が、約31日後に見られた。経口経路およびS. Q. 経路の両方によって投与されるSL-11180は、プラシーボコントロールと比較して、腫瘍サイズにおいて全体で2倍の減少の中間的な効力を示した。I. P. 投与と比較したS. Q. 処置動物において見られたより低い効力は、S. Q. 投与部位におけるSL-11180の沈着に起因しているかもしれない。経口処置による減少した効力は、おそらく、SL-11180の減少したバイオアベイラビリティに起因する。

【0073】

図3に示すように、3つ全ての投与経路において用量で送達されるSL-11180は、体重によって測定される場合、マウスにおいて顕著な毒性は示されなかった。顕著な罹患率も死亡率も注意されず、全ての処置した動物が健常に見えた。さらに、SL-11180で処置した全てのマウスが、プラシーボコントロールと一致して、15~20%の体重を着々と増加させた。注意に値する唯一の観察は、S. Q. 処置群における注射部位で沈着する薬物の明確な蓄積が存在することである。薬物の沈着は、動物の健康に影響しないようであるが、腫瘍に達する能力を妨害しているかもしれない。

【0074】

(c) DU-145異種移植片に対するSL-11180の効力を、ドキソルビシン(このモデルにおいて効果的であることが公知の幅広く使用される抗新生物剤)と比較した。1群当たり6~7匹のヌードマウスを、マウス当たり10⁶細胞で、DU-145を用いて各々注射した。一旦、異種移植片が確立されると、マウスを、120 mg/kgのSL-11180または8 mg/kgのドキソルビシンのいずれかで、I. P. で処置した。8 mg/kgのドキソルビシンの用量は、インビボでの化学治療について、しばしば公開される最上位の用量である。SL-11180を、DMSO/グリセロール/水送達ビヒクル中で上記のように調製し、そしてドキソルビシン塩酸塩(Calbiochem, La Jolla, CA)を、水中で調製した。送達ビヒクルでI. P. で処置したマウスを、プラシーボコントロールとして役立てた。動物を、5週間、毎週1回処置した。

【0075】

ドキソルビシンと比較した、SL-11180による異種移植でのDU-145の増殖を阻害する能力を、図4に示す。腫瘍容積は、プラシーボコントロール腫瘍と比較して、SL-11180での5回の処置後に、動物において平均で6倍の減少があった。注射の46日後のプラシーボコントロール群における平均の腫瘍容積は、470 mm³であり、一方、SL-11180処置群の腫瘍容積は、74 mm³であった。腫瘍容積は、ドキソルビシンでの5回の処置後に、4.4倍の減少であった。このときこの群における平均の腫瘍容積は、106 mm³であった。この実験は、最初の実験において見出されたように、異種移植片においてDU-145の増殖をSL-11180が効果的に阻害する能力を

確認する。さらに、これは、S L-11180が、ドキソルビンよりも効果的であり得ることを示す。図5において以下に示されるように、ドキソルビンと比較したS L-11180による腫瘍増殖のより高い阻害は、その減少した毒性のため、かなり有意であり得る。

【0076】

体重によって決定される場合、ドキソルビンと比較したS L-11180のヌードマウスにおける毒性を図5に示す。予期されるように、プラシーボコントロール処置動物は、経時的に着々と体重を増加し、毒性がない。有意なことに、120mg/kgの用量でI. P. で投与されたS L-11180処置マウスは、明白な毒性を示さなかった。明白な罹患率が注意されず、全ての処置された動物が健常であるようであり、体重の損失無しで体重を維持した(図5)。これは、最初の実験における結果と一致し、わずかに少ない用量(100mg/kg)で処置したマウスは、体重を増加した。対照的に、ドキソルビンで処置したマウスは、重篤な体重の損失および死によって明らかのように、有意な毒性の副作用を示した。図5に示されるように、25日目の第2の処置後、図5に示されるように、ドキソルビン処置マウスでの全ての動物が、体重を損失し始めた。5回の処置後、生存するマウスの平均の群の体重は、27%低下した。8mg/kgのドキソルビンでの5回の処置後、半分のみの動物(3/6)が生存した。その群において、一匹のマウスが、3回目、4回目、および5回目の処置後に、数日で死亡した。この用量でのドキソルビンによる重篤な毒性は、おそらく、腫瘍増殖を阻害する能力について一部原因となる(図4)。より少ない処置用量のドキソルビンは、毒性を改善するが、結果として、腫瘍増殖を阻害する能力を減少させる。

【0077】

これらの実験は、I. P. によって全身的に投与されるS L-11180(ポルフィリン-ドキソルビン結合体)が、インビボで前立腺癌に対して有効な治療剤であることを示す。さらに、安全性および効率によって判断する場合、S L-11180は、ドキソルビンと比較して優れた薬物である。ポルフィリンとドキソルビンの結合体(S L-11180)は、ドキソルビン単独よりもかなり毒性が低い、ドキソルビンの潜在的な抗癌特性は維持される。このS L-11180の減少した毒性は、ポルフィリンによる癌細胞への改善された標的化に起因すると考えられる。

【0078】

本明細書中で言及されるすべての参考文献、刊行物、特許および特許出願は、その全体が本明細書中で参考として援用される。

【0079】

上記の発明は、明瞭性および理解の目的のために、図面および実施例を通して幾分詳細に記載されているが、特定の変形および改変が実用的であることは、当業者に明らかである。従って、この記載および実施例は、本発明の範囲を限定することとして解釈されるべきではなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって描写される。

【図面の簡単な説明】

【0080】

【図1】図1は、メソポルフィリンIXおよびドキソルビン由来S L-11180の合成を記載する。

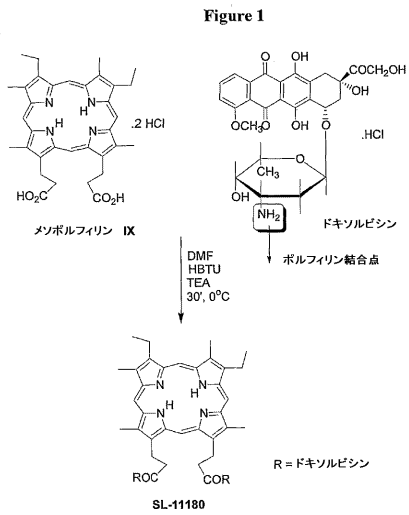
【図2】図2は、マウスのDU-145腫瘍細胞異種移植片の増殖に対する、S L-11180の効果を示す。

【図3】図3は、DU-145腫瘍細胞異種移植片を有するマウスの体重に対する、S L-11180の投与の効果を示す。

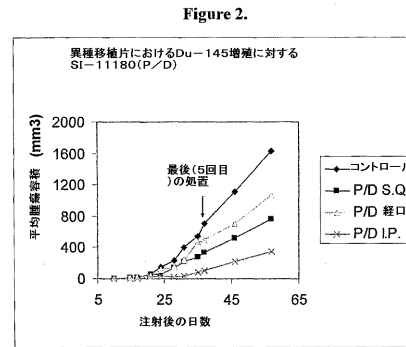
【図4】図4は、マウスにおけるDU-145腫瘍細胞異種移植片の増殖に対する、S L-11180投与 対 ドキソルビン投与の効果を示す。

【図5】図5は、DU-145腫瘍細胞異種移植片を有するマウスの体重に対する、S L-11180投与 対 ドキソルビン投与の効果を示す。

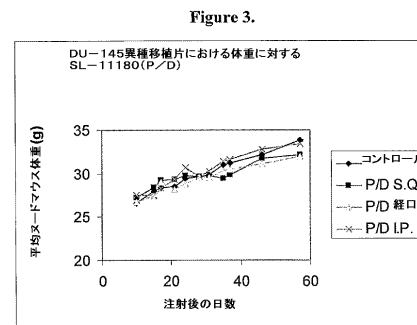
【図 1】



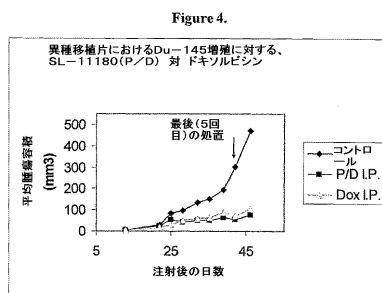
【図 2】



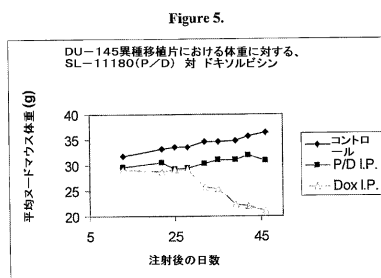
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Ap. No. / Ion No. PCT/US 03/23898
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K47/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, EPO-Internal, BIOSIS, MEDLINE, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BRUNNER ET AL: "Synthesis and antitumor activity of new porphyrin-platinum(II) complexes with the cytostatic platinum fragment attached to the porphyrin side chains" CHEMISCHE BERICHTE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, vol. 127, no. 11, 1994, pages 2141-2149, XP002108805 ISSN: 0009-2940 page 2142, left-hand column -page 2144, right-hand column	1-9,16
A	WO 01 28592 A (COLLINS DOUGLAS A ;MAYO FOUNDATION (US); UNIV MINNESOTA (US); HOGE) 26 April 2001 (2001-04-26) the whole document	1-18
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
28 October 2003		06/11/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040; Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stoyanov, B .

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International App	on No
PCT/US 03/23898	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 764 605 A (UNIV HYDERABAD) 18 December 1998 (1998-12-18) the whole document ---	1-18
P,X	US 2002/155999 A1 (HAN IN SUK) 24 October 2002 (2002-10-24) the whole document -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/23898

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 13-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-8, 16
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 03 23898

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-8, 16

The subject matter of present claims 1-8, 16 is defined by a negative feature and thus relates to an extremely large number of possible compounds/products/methods. In fact, the claims contain so many options and variables, that a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear (and/or concise), namely those compounds/products/methods recited in the examples and closely related homologous compounds.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/23898

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0128592	A	26-04-2001	AU 4243400 A CA 2387757 A1 EP 1231942 A1 JP 2003512338 T WO 0128592 A1	30-04-2001 26-04-2001 21-08-2002 02-04-2003 26-04-2001
FR 2764605	A	18-12-1998	FR 2764605 A1	18-12-1998
US 2002155999	A1	24-10-2002	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA ,ZM,ZW

(72)発明者 バラシナス, アルドニア エル.

アルゼンチン国 ブエノスアイレス 1417, ティノガスタ 3227, 12エー

(72)発明者 キンク, ジョン エー.

アメリカ合衆国 ウィスコンシン 53717, マディソン, ウォルフ ストリート 110

(72)発明者 マートン, ローレンス ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306, パロ アルト, ミリタリー ウェイ 581

Fターム(参考) 4C057 AA17 CC04 DD03 JJ47

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 EA10 MA01 MA04 NA06 NA07 ZB21

ZB26