

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

**特許第4862120号
(P4862120)**

(45) 発行日 平成24年1月25日(2012.1.25)

(24) 登録日 平成23年11月18日(2011.11.18)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 31/404	(2006.01)	A 61 K 31/404
A61K 31/473	(2006.01)	A 61 K 31/473
A61P 35/00	(2006.01)	A 61 P 35/00
C07D 209/60	(2006.01)	C 07 D 209/60
C07D 221/10	(2006.01)	C 07 D 221/10

請求項の数 19 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-567297 (P2002-567297)
(86) (22) 出願日	平成14年2月22日 (2002.2.22)
(65) 公表番号	特表2004-522779 (P2004-522779A)
(43) 公表日	平成16年7月29日 (2004.7.29)
(86) 國際出願番号	PCT/GB2002/000801
(87) 國際公開番号	W02002/067930
(87) 國際公開日	平成14年9月6日 (2002.9.6)
審査請求日	平成17年2月10日 (2005.2.10)
(31) 優先権主張番号	01301634.0
(32) 優先日	平成13年2月22日 (2001.2.22)
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	511241387 ユニヴァーシティ オブ ブラッドフォード イギリス ビーディー7 1ディーピー ウエストヨークシャー ブラッドフォード
(74) 代理人	110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(72) 発明者	シアシー マーク イギリス国 ダブリュシー1エヌ 1エ エックス ロンドン ブルンズウィック スクエアー 29-39 ユニヴァーシテ イ オブ ロンドン スクール オブ フ アーマシー

最終頁に続く

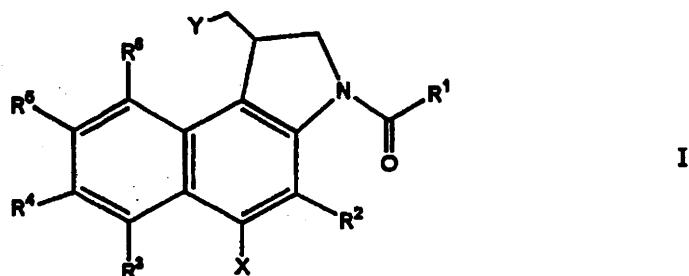
(54) 【発明の名称】腫瘍治療のためのプロドラッグとしてのベンゾインドールおよびベンゾーキノリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

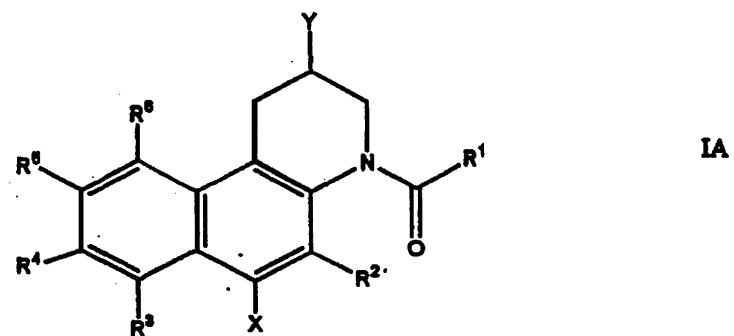
【請求項 1】

動物の治療による腫瘍の処置の方法において使用するための組成物の製造における一般式 I または IA の化合物あるいはその塩の使用：

【化1】



10



20

(ここで、XはHであり；
Yは、-OCOOR¹⁷、-OCONHR¹⁸、Cl、Br、Iおよび-OOSOOR¹⁹（ここで、R¹⁷、R¹⁸およびR¹⁹は、C₁₋₄アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキルおよびヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールから選択される少なくとも1種の脱離基であり；

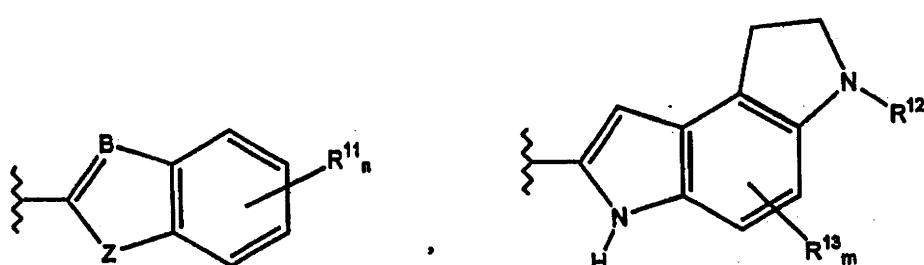
R¹は、-Ar、-NH₂、R⁷または-OR⁷であり；

R²、R³、R⁴ R⁵およびR⁶は、各々独立して、H、C₁₋₄アルキル、-OH、C₁₋₄アルコキシ、-CN、Cl、Br、I、-NO₂、-NH₂、-NHR¹⁶、-NR¹⁶₂、-N⁺R¹⁶₃；-NHCOR⁸、-COOH、-CONHR⁹、-NHCOOR⁹および-COOR⁹から選択され；

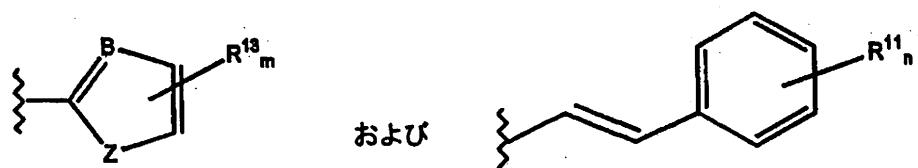
R⁷、R⁸およびR⁹は、独立して、C₁₋₄アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキル、ヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択され；

Arは、

【化2】



40



および

から選択され（ここで、Bは、NまたはCR¹⁰であり；

R¹⁰は、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル、-NO₂、-NH₂、-CN、Cl、Br、I

50

r、I、-NHCO₁₄、-COOH、-CONHR¹⁵、-NHCOR¹⁵、-COOR¹⁵およびHから選択され；

Zは、O、S、-CH=CH-またはNHであり；

各R¹¹は、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル、-NO₂、-NH₂、-NHR¹⁶、-NR¹⁶₂、-N⁺R¹⁶₃、-CN、Cl、Br、I、-NHCO₁₄、-COOH、-CONHR¹⁵、-NHCOR¹⁵およびCOOR¹⁵から選択され；

nは、0～4の範囲の整数であり；

R¹²は、H、-COAr¹、-CONH₂、-COOH、-COR¹⁵または-COOOR¹⁵であり；

各R¹³は、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル、-NO₂、-NH₂、-NHR¹⁶、-NR¹⁶₂、-N⁺R¹⁶₃、-CN、Cl、Br、I、-NHCO₁₄、-COOH、-CONHR¹⁵、-NHCOR¹⁵および-COOOR¹⁵から選択され；

mは、0、1または2であり；

R¹⁴は、C₁₋₄アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、ヘテロアリール又は置換されたヘテロアリール、C₇₋₁₂アラルキル、Ar¹およびリガンドから選択され；

R¹⁵は、C₁₋₄アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキルおよびヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択され；

各R¹⁶は、独立して、C₁₋₄アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキルおよびヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールから選択され；そして

Ar¹は、Arと同一基から選択される（但し、任意の1つの環における多くとも1つの基R¹¹またはR¹³が基Ar¹を含む））

【請求項2】

動物がヒトである、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

Yが、Cl、Br、およびIから選択される、請求項1又は2記載の使用。

【請求項4】

治療による動物の処置における使用のための請求項1および3のいずれかにおいて定義される一般式Iの化合物。

【請求項5】

請求項1および3のいずれかに定義される一般式Iの化合物ならびに薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物。

【請求項6】

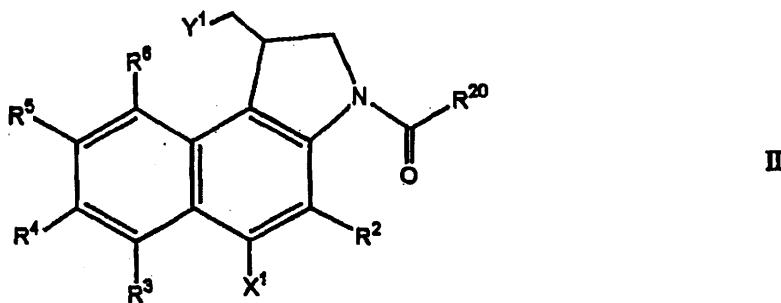
一般式IIまたはIIAの化合物あるいはその塩

10

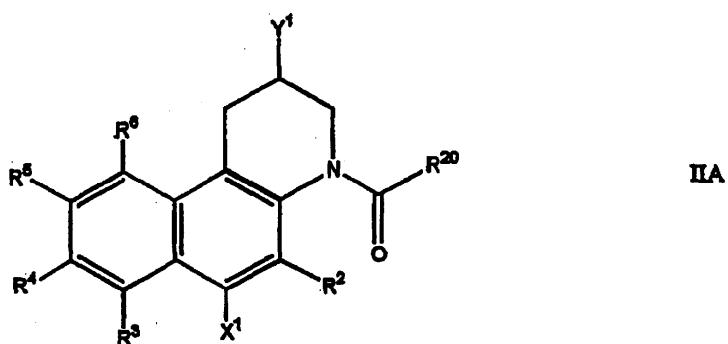
20

30

【化3】



10



(ここで、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 は、請求項1に定義されるとおりであり；

20

X^1 は、Hであり；

Y^1 は、 $-OCOOR^{17}$ 、 $-OCONHR^{18}$ 、Cl、Br、Iおよび $-OSOOR^{19}$ （こ

こで、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、 C_{1-4} アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキルおよびヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールから選択される少

なくとも1種の脱離基であり；

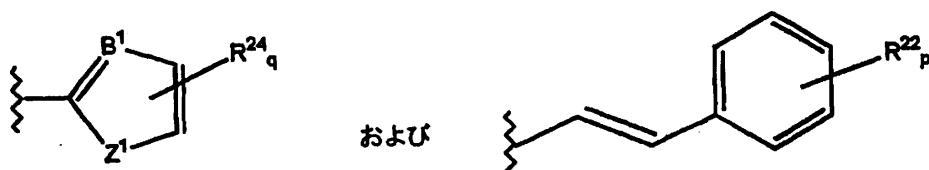
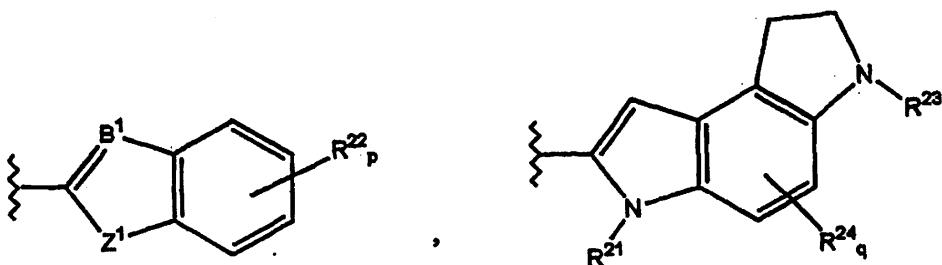
R^{20} は、 R^7 、 $-OR^7$ 、 NH_2 またはAr²であり；

R^7 は、 C_{1-4} アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキル、ヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択され；

Ar²は、

【化4】

30



40

から選択され（ここで、 B^1 は、NまたはCR²²であり；

Z^1 は、O、S、 $-CH=CH-$ 、またはNR²¹であり；

NR²¹は、アミン保護基であり；

各R²²は、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキル、NO₂、 $-NHR^{21}$ 、 $-NHR^{26}$ 、

$-NR^{26}_2$ 、 $-N^+R^{26}_3$ 、-CN、Cl、Br、I、 $-NHCOR^{25}$ 、 $-COOH$ 、 $-CO$

NHR⁷および-COOOR⁷から選択され；

50

p は、0 ~ 4 の範囲の整数であり；

R²³は、H、COAr³、-CONH₂、-COOH または -COR⁷であるか、あるいはアミン保護基であり；

各 R²⁴は、OH、C_{1~4}アルコキシ C_{1~4}アルキル、NO₂、-NHR²¹、-NHR²⁶、-NR₂²⁶、-N⁺R²⁶₃、-CN、Cl、Br、I、-NHCOR²⁵、-COOH、-CONHR⁷、および-COOR⁷から選択され；

q は 0、1 または 2 であり；

R²⁵は、C_{1~4}アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、ヘテロアルキル又は置換されたヘテロアルキル、C_{7~12}-アラルキル、Ar³およびリガンドから選択され；

R²⁶は、C_{1~4}アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、C_{7~12}-アラルキルおよびヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールから選択され；そして

Ar³は、Ar²と同じ基から選択される（但し、任意の 1 つの環における多くとも 1 つの基 R²²または R²⁴が基 Ar³を含む。））

【請求項 7】

Y¹が、Cl、Br、および I から選択される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

以下から選択される、請求項 6 に記載の化合物：

3 - (tert-ブチルオキシカルボニル) - 1 - (クロロメチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - ベンズ[e]インドール；

1 - (クロロメチル) - 3 - [(5 - メトキシインドール - 2 - イル)カルボニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 3Hベニズ[e]インドール；

4 - クロロ - 1 - ((tert-ブチルオキシ)カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5, 6 - ベンゾキノリン；および

4 - クロロ - 1 - ((5メトキシインドール - 2 - イル)カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5, 6 - ベンゾキノリン。

【請求項 9】

治療による動物の処置における使用のための請求項 6 ~ 8 のいずれかに記載の化合物。

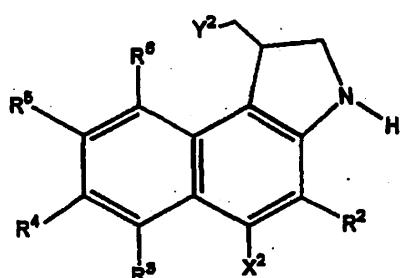
【請求項 10】

請求項 6 ~ 8 のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

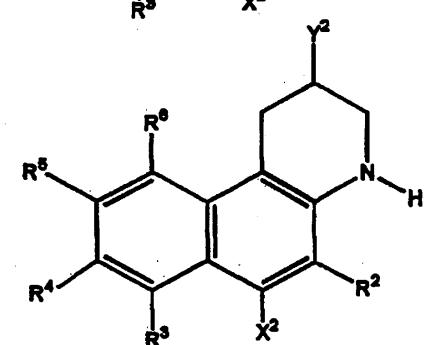
【請求項 11】

式 III または IIIA の化合物

【化 5】



III



IIIA

40

50

10

30

(ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は請求項1に定義されるとおりであり；
 X^2 は、Hであり；そして
 Y^2 は、 $-OCOOR^{17}$ 、 $-OCONHR^{18}$ 、Cl、Br、Iおよび $-OSOOR^{19}$ （ここで、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、 C_{1-4} アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキル、およびヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールから選択される）から選択される少なくとも1種の脱離基あるいはヒドロキシルまたは保護ヒドロキシル基である）

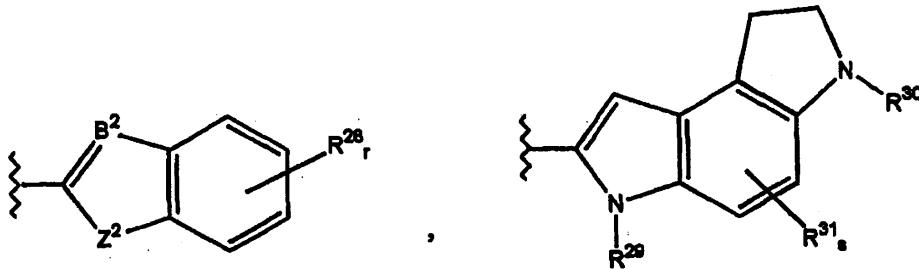
が一般式IV



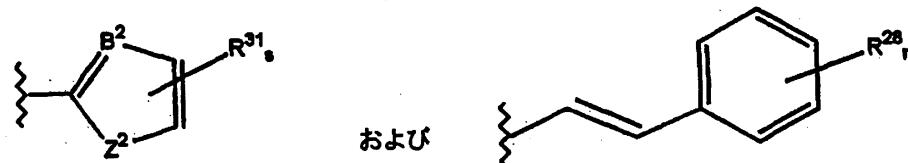
（ここで、 R^{27} は、 C_{1-4} アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキル、ヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールおよびAr⁴から選択され；

Ar⁴は

【化6】



10



20

から選択され（ここで、B²は、NまたはCR³²であり；

Z²はO、S、-CH=CH-またはNR³³であり；

各R²⁸は、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキル、NO₂、CN、Cl、Br、-NHR³
³、-NHR³⁵、-NR³⁵₂、-N⁺R³⁵₃、-NHCOR³⁴、-COOH、-CONHR
³⁶および-COOOR³⁶から選択され；

rは0～4の範囲の整数であり；

R²⁹は、アミン保護基であり；

R³⁰は、アミン保護基、-CONH₂、-COOH、-COR³⁶または-COA_r⁵であり；

各R³¹は、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキル、NO₂、-CN、Cl、Br、-NH
³³、-NHR³⁵、-NR³⁵₂、-N⁺R³⁵₃、I、-NHCOR³⁴、-COOH、-CO
³⁶NHR、および-COOOR³⁵から選択され；

sは、0、1または2であり；

R³²は、H、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄アルキル、NO₂、CN、Cl、Br、I、-NH
³³、-NHR³⁵、-NR³⁵₂、-N⁺R³⁵₃、-NHCOR³⁴、-COOH、-CONH
³⁶RおよびCOOR³⁶から選択され；

R³³は、アミン保護基であり；

R³⁴は、Ar⁵、C₁₋₄-アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキル、ヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択され；

R³⁵は、C₁₋₄-アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキルおよびヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールから選択され；

R³⁶は、C₁₋₄アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキル、ヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択され；

30

40

50

$A r^5$ は、 $A r^4$ と同じ基から選択され、そして
 Y^3 は $-O COOR^{17}$ 、 $-O CONHR^{18}$ 、C1、Br、Iおよび $-OSOOR^{19}$ (ここで、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、 C_{1-4} アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキル、およびヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールから選択される少なくとも1種の脱離基である(但し、任意の1つの環における多くとも1つの R^{28} または R^{31} が $NHC(O)Ar^5$ である。))

の化合物と反応される、合成方法。

【請求項12】

アミドカップリング剤の存在下において行われる請求項11に記載の方法。

【請求項13】

引き続き、任意または全ての基 R^{29} (もしあるならば)および/または任意または全ての基 R^{33} (もしあるならば)がHにより置換されるアミン脱保護工程にかけられる、請求項11または12に記載の方法。

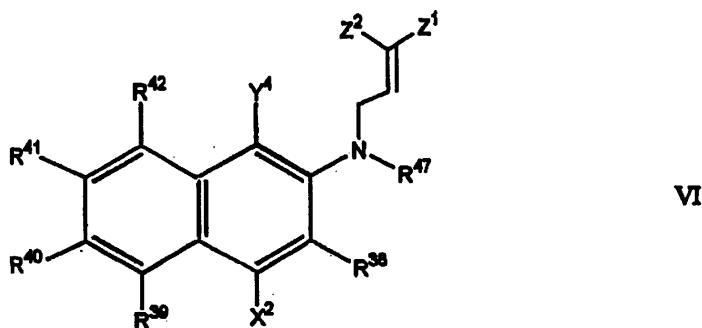
【請求項14】

Y^2 が、C1、Br、およびIから選択される、請求項11~13のいずれかに記載の方法。

【請求項15】

一般式VI

【化7】



の化合物(ここで、 $R^{38} \sim R^{42}$ 、 X^2 および Y^2 は、式IIIの化合物における場合と同じであり;

R^{47} は、アミン保護基であり;

Z^1 および Z^2 のうち一方が Y^5 であり且つ他方がHであり;

Y^5 は、 $-O COOR^{17}$ 、 $-O CONHR^{18}$ 、C1、Br、Iおよび $-OSOOR^{19}$ (ここで、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} は、 C_{1-4} アルキル、フェニル又は置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキル、およびヘテロアリール又は置換されたヘテロアリールから選択される少なくとも1種の脱離基であって、 Y^2 と異なるまたは同じである脱離基であり;そして Y^4 がハロゲンである)

が触媒の存在下においてアリールラジカル-アルケン環化工程を経て環化される環化工程を含む一連の予備工程において、式IIIまたはIIIAの化合物が生産される、請求項11~14のいずれかに記載の方法。

【請求項16】

Z^1 が Y^2 であり、且つ環化工程がフリーラジカルの存在下において行われ、ジヒドロピロール環が形成される、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

フリーラジカルがアゾイソブチロニトリルから生成されるか、または2,2,6,6-テトラメチルピペリジニルオキシフリーラジカルである、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

触媒がトリプチルスズハイドライドである、請求項16または17に記載の方法。

【請求項19】

Z^2 が Y^5 であり、 Y^5 がトリアルキルスズラジカルであり、且つ環化工程がパラジウム錯

10

20

30

40

50

体の存在下において行われ、テトラハイドロキノリン（これが酸化され、エポキシドを形成し、次いでこのエポキシドが還元され、アルコール化合物を形成する）を形成し、Y²がヒドロキシル以外であるならば、そのヒドロキシル基が引き続きY²へ転換される（convened）、請求項15に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、芳香族酸化／ヒドロキシル化活性化プロドラッグに関し、特に、抗・腫瘍プロドラッグ、および酵素であるシトクロムP450ファミリーの酸化／ヒドロキシル化活性によって特異的に活性化されるものに関する。 10

【背景技術】

【0002】

治療目的のために使用され得る多くの従来の細胞障害薬（cytotoxic drugs）が知られている。しかしながら、それらは典型的に、一般的に細胞毒性であり、それゆえ破壊されることが要求される細胞以外の細胞に影響を及ぼすかもしれないという問題を抱えている。これは、標的化された（targeted）ドラッグデリバリーシステム（例えば、腫瘍組織の部位への直接的な注射、または例えば、ガン細胞表面上にのみ提示される抗原を特異的に認識する抗体へ細胞障害剤を結合させること）の使用によって幾分か解消され得る。あるいは、電磁照射を使用し、所望される部位において薬剤に細胞毒性になるよう化学変化を引き起こさせることができる。しかしながら、これらの技術は全て、多かれ少なかれ、いくらかの限界および欠点を有する。 20

【0003】

化合物（+）-CC-1065およびデュオカルマイシン（duocarmycins）は、DNAアルキル化剤のクラスの天然に存在する代表的なものである。この天然に存在する化合物は、DNA結合能を付与するピロ口[3,2-e]インドールコア（1つまたは2つのサブユニットを有する）に基づくDNAアルキル化ユニットからなる。CC-1065およびデュオカルマイシンAは、DNAアルキル化特性の原因となるスピロ環状（spirocyclic）シクロプロパン基を含む。デュオカルマイシンB₂、C₂およびD₂は、シクロプロパン活性体（cyclopropane actives）に対する前駆体であり、またジヒドロピロール環上の8位において（脱離基により）置換されるメチル基を含んでいると考えられている。CC-1065は、様々な経路によって合成されてきた（Boegerらにより、Chem. Rev. 1997, 97, 787-828中で要約される）。 30

【0004】

U.S.-A-4413132において、CC-1065の左手サブユニットの最初の合成が記載される。その合成は、シクロプロパン環が導入されるWinstein Ar-3'アルキル化に基づく。以前の工程において、Gassmann's Oxindol合成に基づく化学を使用して、-チオメチルエステルとアニリンの反応によって、（インドールコアの）A環が、導入される。アニリンは、最終生成物においてされるDNAアルキル化のために重要であると考えられているNH₂基に対してオルト位（ortho）にある保護フェノールヒドロキシル基を有する。CC-1065は、広い抗腫瘍活性を有するが、正常細胞に対する毒性が強すぎて、臨床的に有用でない。 40

【0005】

Boeger et al (1997) op. cit はまた、DNA-アルキル化サブユニットの様々な根深い構造改変（deep-seated structural modification）（ここで、ピロ口‘A’環は、他の芳香環構造によって置換されている）を記載する。アナログの1つのクラスにおいて、この置換環は、ベンゼン環である。

【0006】

DNA結合サブユニットを介して薬物をポリマー、または特異的結合剤（抗体またはU 50

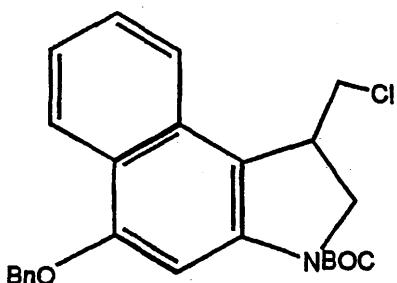
S 5, 843, 937に記載されるビオチンのような)へ複合体化させることによりCC-1065およびアナログの送達を標的化するために、試みがなされてきた。Boegerらは、Synthesis 1999 SI, 1505-1509において、1, 2, 9, 9a-テトラヒドロシクロプロパ(c)ベンズ[e]インドール-4-オノンのプロドラッグ(ここで、化合物のシクロプロパン開環型(ring-opened version)がフェノール基の反応によって誘導され、エステルおよびカルバメートを形成する)を記載する。

【0007】

Tet. Letts. (1998) 39, 2227-2230においてBoegerらは、アルキル化サブユニットの根深い構造改変(deep-seated structural modification)を有するデュオカルマイシンおよびCC-1065アナログのアルキル化サブユニットに対する各種前駆体の合成を記載する。合成された化合物の1つは、ベンゾジヒドロインドール誘導体である:

【0008】

【化1】



10

20

【0009】

J. Org. Chem. (2000), 65/13, 4101-4111において、そのベンゾジヒドロインドール誘導体から得られる対応する環閉鎖(ring closed)インドリン化合物(CBI誘導体)は、CC-1065のDNA-結合サブユニットへ結合され、DNAアルキル化活性を有することが示された。ベンズ部分がメトキシまたはシアノで置換されるアルキル化サブユニット前駆体のアナログがまた、合成された。同様の化合物が、WO-A-9745411およびWO-A-9732850において記載される。「411において、ベンズ部分は、7-位にてシアノによって置換されるか、またはシクロプロパン基がジフルオロ置換され得る。「850において7-メトキシCBI化合物が記載される。

30

【0010】

WO-A-9811101において、CBI型化合物のB環におけるフェノール性ヒドロキシリル基は、アミノ、ニトロまたはチオール-ベースの基によって置換される。

【0011】

J. Am. Chem. Soc. (1991), 113, 3980-3983においてBoeger et alは、DNAアルキル化の選択性に寄与するCC-1065アナログの特徴を同定するための研究を記載する。in vitroにおいて試験された化合物は、2, 3-ジヒドロインドールに基づくアルキル化サブユニットを有し、また6-デスヒドロキシアナログを含んでいた。これらは、6-ヒドロキシ化合物のものよりも10⁴倍高い濃度であるけれども、少しの(some)DNAアルキル化特性を有することが示された。

40

【0012】

本発明は、アナログCC-1065(これは、アルキル化サブユニットのB環中にヒドロキシリル基を有さず、それゆえそれ自体ではDNAアルキル化剤として実質的に不活性である)の前駆体に関する。

【0013】

50

酵素 C Y P 1 B 1 (生体異物代謝酵素であるシトクロム P 4 5 0 (C Y P) ファミリーのメンバー) が広範囲なヒトガン (乳房、結腸、肺、食道、皮膚、リンパ節、脳および精巣のガンを含む) において高頻度に発現すること、そしてそれが正常組織においては検出できなかったことが報告された (Murray, G. I. et al., 15 July 1997, Cancer Research, 57 m 3026 - 3031 および WO-A-9712246)。これは、腫瘍細胞におけるシトクロム P 4 5 0 アイソフォームの発現が、腫瘍細胞における C Y P 酵素によって選択的に活性化され得る新規の抗腫瘍薬の開発のための分子標的を提供するという結論を導いたものの、薬物の例は与えられなかつた。多くの他の C Y P アイソフォームは、種々の腫瘍において発現することが示された。腫瘍において発現される C P Y の多くは、Patterson, L H et al., (1999) Anticancer Drug Des. 14 (6), 473 - 486 において言及される。10

【0014】

WO-A-99/40056において、スチレン-およびカルコン-誘導体のプロドラッグが記載される。このプロドラッグの in situ において形成される各々のヒドロキシリ化型は、強力なチロシンキナーゼ (TK) 阻害剤である。TK 活性の阻害は、腫瘍阻害および細胞破壊に寄与する。このプロドラッグは、C Y P 1 B 1 酵素を発現するミクロソーム調製物によって活性化され、また同酵素を発現する細胞系に対して細胞毒性活性を有する一方、この酵素を発現しない細胞系に対して非常に低い細胞毒性活性を有することが示された。20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明は、C Y P 酵素 (特に、腫瘍において高レベルで発現する酵素) により、in situ においてヒドロキシリ化されることが予測されるプロドラッグの新規なクラスに関する。特に、このプロドラッグは、C Y P 1 B 1 酵素によって代謝可能であると考えられている。その化合物のいくつかは新規である。本発明は、広範囲な化合物の最初の治療的使用、およびそこで使用されるそれらの合成物ならびに中間体に関する。

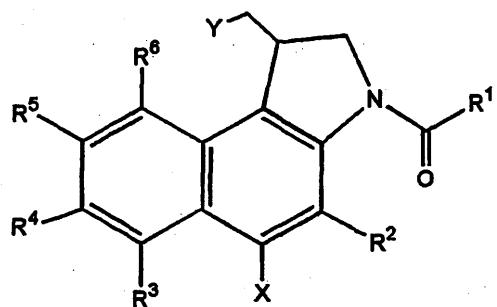
【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明の第 1 の局面に従って、動物の治療による処置の方法において使用するための組成物の製造における一般式 I または I A の化合物あるいはその塩の新規な使用を提供する：30

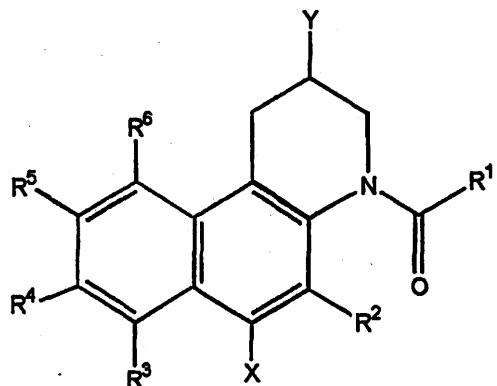
【0017】

【化 2】



I

10



IA

20

【0018】

(ここで、XはHであり；

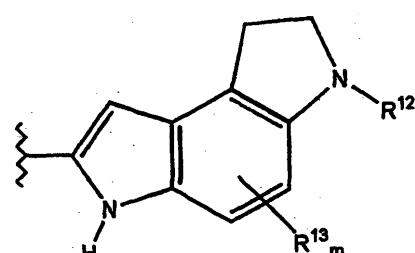
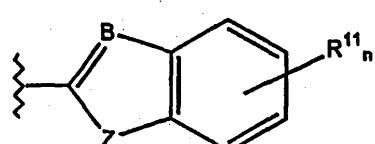
Yは、脱離基であり

R¹は、-Ar、-NH₂、OR⁷またはR⁷であり；R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、各々独立して、H、C₁₋₄アルキル、-OH、C₁₋₄アルコキシ、-CN、Cl、Br、I、-NO₂、-NH₂、-NHR¹⁶、-NR¹⁶₂、-N⁺R¹⁶₃；-NHCOR⁸、-COOH、-CONHR⁹、-NHCOOR⁹および-COOR⁹から選択され；R⁷、R⁸およびR⁹は、独立して、C₁₋₄アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択され；

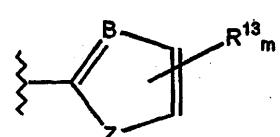
Arは、

【0019】

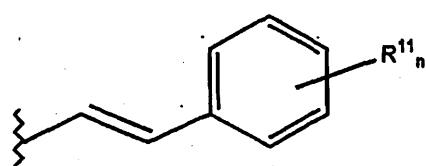
【化3】



30



および



40

【0020】

50

から選択され（ここで、Bは、NまたはCR¹⁰であり；

R¹⁰は、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル、-NO₂、-NH₂、-CN、Cl、Br、I、-NHCO₁₄、-COOH、-CONHR¹⁵、-NHCOR¹⁵および-COOR¹⁵およびHから選択され；

Zは、O、S、-CH=CH-、またはNHであり；

各R¹¹は、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル、-NO₂、-NH₂、-NHR¹⁶、-NR₂¹⁶、-N⁺R¹⁶₃、-CN、Cl、Br、I、-NHCO₁₄、-COOH、-CONHR¹⁵、-NHCOR¹⁵およびCOOR¹⁵から選択され；

nは、0～4の範囲の整数であり；

R¹²は、H、-COAr¹、-CONH₂、-COOH、-COOR¹⁵または-COR¹⁵で 10あり；

各R¹³は、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキル、-NO₂、-NH₂、-NHR¹⁶、-NR₂¹⁶、-N⁺R¹⁶₃、-CN、Cl、Br、I、-NHCO₁₄、-COOH、-CONHR¹⁵、-NHCOR¹⁵および-COOR¹⁵から選択され；

mは、0、1または2であり；

R¹⁴は、C₁₋₄アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換されたヘテロアリール、C₇₋₁₂アラルキル、Ar¹およびリガンドから選択され；

R¹⁵は、C₁₋₄アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択され；

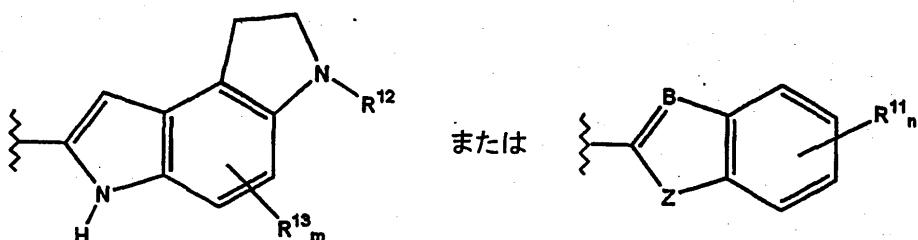
各R¹⁶は、独立して、C₁₋₄アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキルおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され；そして

Ar¹は、Arと同じ基から選択される（但し、任意の1つの環における多くとも1つの基R¹¹またはR¹³が基Ar¹を含む。））

Ar¹は、好ましくは、

【0021】

【化4】



【0022】

である。

【0023】

この化合物は獣医学的(veterinary)用途も有するかも知れないが、処置される動物は、概して、ヒトである。処置される適応症(indication)は、概して、ガン(腺癌、白血病、リンパ腫、黑色腫、骨髄腫、肉腫、奇形癌、および特に、副腎、膀胱、骨、骨髄、脳、乳房、頸部(cervix)、胆嚢、ganglia)、胃腸管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、卵巣、脾臓、副甲状腺(parathyroid)、陰茎、前立腺、唾液腺、皮膚、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺(thyroid)および子宮のガンを含む)である。

【0024】

腫瘍は、例えば、高レベルのCYP1B1を発現する腫瘍として定義され得る。

【0025】

本発明において、脱離基Yは、例えば、求核置換反応における有用性を有する基の中にある。脱離基の好適な例は、-OCOOR¹⁷、-OCONHR¹⁸、Cl、Br、Iまたは-OOSOOR¹⁹(ここで、R¹⁷、R¹⁸およびR¹⁹は、C₁₋₄アルキル、必要に応じて置換

20

30

40

50

されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキルおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択される)である。最も好ましくは、脱離基はハロゲン原子、好ましくは塩素である。

【0026】

フェニル、アラルキルおよびヘテロアリール基における任意の置換基は、 C_{1-4} -アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-4} -アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{16}$ 、 $-NR^{16}_2$ 、 $-N^+R^{16}_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-NHCOR^{14}$ 、 $-CONHR^{15}$ 、 $-NHCOR^{15}$ 、 $-NHOOR^{15}$ 、 $COOR^{15}$ などである。

【0027】

本発明において、用語リガンドは、特異的標的化特性(例えば、酵素または遺伝子-指向型(*antibody and gene-directed*)酵素プロドラッグ型環境において有用である)を有する基を含む。リガンドは、オリゴペプチド、ビオチン、アビジン、またはストレプトアビジン、ポリマー基、オリゴヌクレオチドまたはタンパク質であり得る。好ましくは、それは、抗体またはフラグメント、抗原、センスまたはアンチセンスオリゴヌクレオチド、またはアビジン、ストレプトアビジンおよびビオチンのうちの1つ(すなわち、それは、特異的結合対の1つの構成成分である)のように特異的結合特性を有する。あるいは、それは、受動標的化のためにデザインされる基(ポリマー基のような)、または安定性を持続するまたは免疫原性を減少させるようデザインされる基(親水性基のような)であり得る。U.S.-A-5843937は、これらの型の活性物(*actives*)へ複合体化させる好適なリガンドおよびその複合体化を実行するための方法を開示する。

10

【0028】

薬学的に活性な化合物において、 R^1 は OR^7 以外である。

【0029】

一般的に、最適化されたDNA結合能のために、一般式Iの化合物において、基 R^1 は基 A_r である。しばしば、この化合物は、互いに連結する2つの芳香族基を含み得る。このような化合物において、 A_r 基の基 R^{11} の1つ、または基 R^{12} は、場合により、基 A_r^1 である。いくつかの化合物について、3つ以上のこのような芳香族基が連結されることが所望され得る一方、1つの基 A_r 及び1つの基 A_r^1 が存在することが好ましい。従って、ピロロ-ジヒドロインドール型の基である基 A_r^1 において、基 R^{12} は基-COAr¹以外であるべきである。他の型の基の1つである基 A_r^1 において、好ましくは、置換基 R^{11} または R^{13} が存在しないべきであるか、場合により、あるいは何らかの置換基が存在する場合、このような置換基は基 A_r^1 を含むべきではない。

20

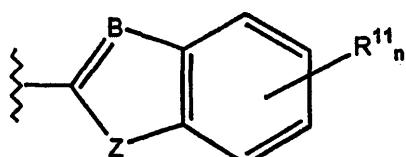
30

【0030】

本発明の1つの実施形態に従って、置換基 A_r は、基

【0031】

【化5】



40

【0032】

である。

【0033】

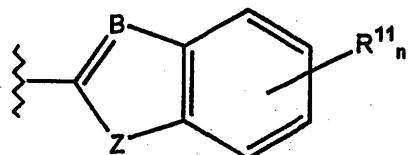
このような基 A_r において、Bは、好ましくはCR¹⁰である。R¹⁰は、好ましくはHである。フラン(Z=O)およびチオフェン(Z=S)アナログは、DNAアルキル化ユニットへの複合体化のために生成され、且つ有用なDNA結合特性を有し得るけれども、Zの定義は、好ましくはNHである。同様に基 A_r^1 において、基BおよびZは、同様の好ましい基の中から選択される。好ましくは、nが少なくとも1であり且つ基 R^{11} の1つが

50

- N H C O A r¹である。この実施形態において A r¹は、好ましくは、基

【0034】

【化6】



【0035】

10

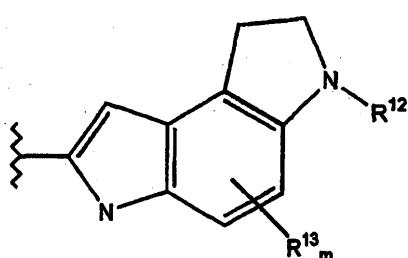
(ここで、BおよびZはA rにおける場合と同じ)である。

【0036】

別の実施形態において、置換基A rは、基

【0037】

【化7】



20

【0038】

である。

【0039】

A rにおけるR¹²は、好ましくは、-COOR¹⁵以外であり、より好ましくは、基-COOAr¹(ここで-Ar¹は、好ましくは、同じ型の基である)である。

【0040】

基A rおよびA r¹の両方の基において、インドール型基におけるmは、好ましくはゼロである。

30

【0041】

A rおよびA r¹において、いくつかの置換基R¹¹が存在してもよい。最も好ましくは、このような置換基は、C₁₋₄-アルコキシ基の中から選択される。

【0042】

式Iの化合物において、DNAアルキル化サブユニットのコアインドール環は、好ましくはベンゼン環(R²は水素である)において非置換であり、一方、ベンズ環は、非置換であり(R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、全て水素原子であり)得るか、またはR³~R⁶の1つ以上は、シアノ基、アルコキシ基、基-COOAr¹⁰、またはC₁₋₄-アルキル基(好ましくはメチル)を表す。

40

【0043】

1つの好ましい実施形態においてR⁵は、アルコキシ、好ましくはメトキシであり、R²、R³、R⁴、R⁶は、全てHである。

【0044】

別の実施形態において、R⁵はシアノであり、R²、R³、R⁴およびR⁶はHである。

【0045】

式Iの化合物において、XはHである。化合物のヒドロキシリ化は、Xが結合する(attached)炭素原子においてin situで起こり、それによりDNAアルキル化剤として作用することを可能にする化合物が活性化されると信じられている。

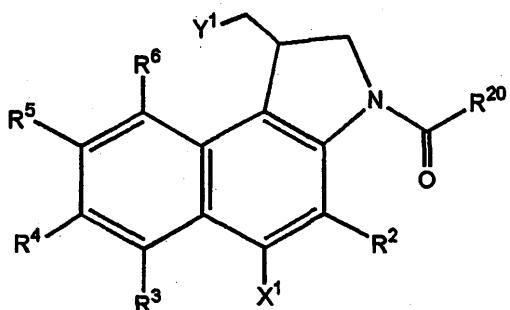
【0046】

50

一般式 I の化合物およびその塩の多くは、新規の化合物であると考えられる。本発明のさらなる局面に従って、一般式 II の新規化合物またはその塩が提供され、

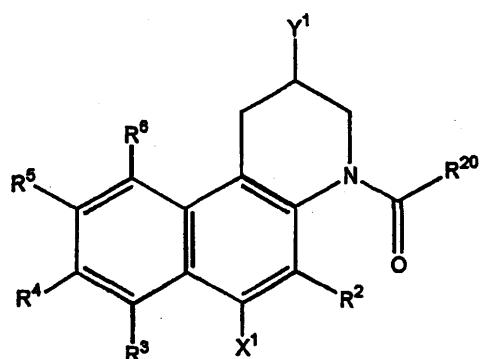
【0047】

【化8】



II

10



IIA

20

【0048】

(ここで、R²、R³、R⁵およびR⁶は、上記に定義されるとおりであり；

X¹は、Hであり；

Y¹は、脱離基であり；

R²⁰は、-R⁷、-OR⁷、NH₂またはAr²であり；

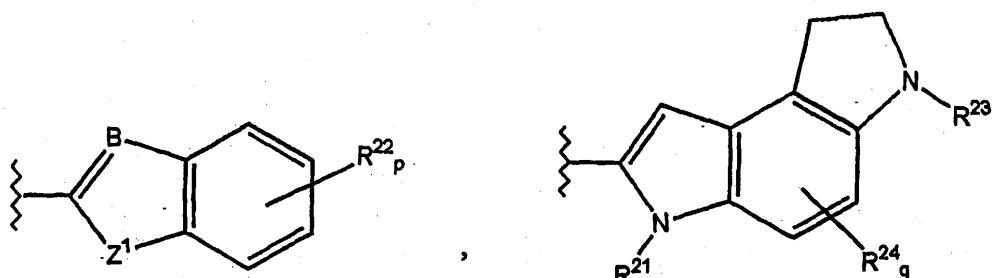
30

R⁷は、上記に定義されるとおりであり；

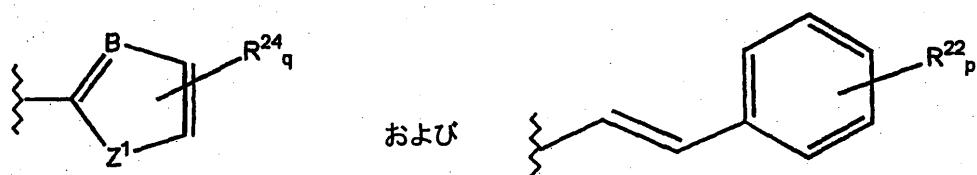
Ar²は、

【0049】

【化9】



40



50

【0050】

から選択され（ここで、B¹は、NまたはC R²²であり；

Z¹は、O、S、-CH=CH-、またはNR²¹であり；

R²¹は、アミン保護基であり；

各(the or each)R²²は、OH、C₁₋₄アルコキシ C₁₋₄アルキル、NO₂、-NHR²¹、-NHR²⁶、-NR²⁶₂、-N⁺R²⁶₃、-CN、Cl、Br、I、-NHCOR²⁵、-COOH、-CONHR⁷および-COOOR²⁵から選択され；

pは、0~4の範囲の整数であり；

R²³は、H、COAr³、-CONH₂、-COOH、-CONHR⁷または-COR⁷であるか、あるいはアミン保護基であり；

各(the or each)R²⁴は、OH、C₁₋₄アルコキシ C₁₋₄アルキル、-NO₂、-NHR²¹、-NHR²⁶、-NR²⁶₂、-N⁺R²⁶₃、-CN、Cl、Br、I、-NHCOR²⁵、-COOH、-CONHR⁷、および-COOOR⁷から選択され；

qは0、1または2であり；

R²⁵は、C₁₋₄アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換されたヘテロアルキル、C₇₋₁₂-アラルキル Ar³およびリガンドから選択され；

R²⁶は、C₁₋₄アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキルおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され；そして

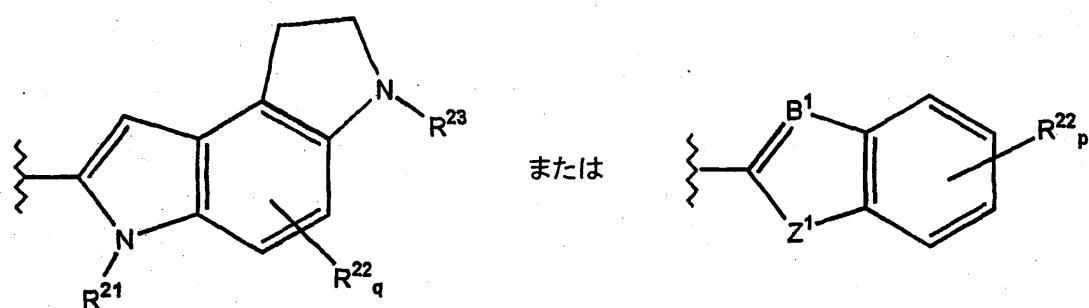
Ar³は、Ar²と同じ基から選択される（但し、任意の1つの環における多くとも1つの基R²²またはR²⁴が基Ar³を含む）。

【0051】

Ar³は、好ましくは、

【0052】

【化10】



【0053】

である。

【0054】

式IIまたはIIAの化合物（ここで、第一級または第二級アミン窒素原子は保護される）は、一般的に、薬学的組成物において使用される前に脱保護される。アミン保護基R²¹またはR²³の例は、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、第3級ブチルオキシカルボニル（BOC）、フルオレニル-N-メトキシカルボニル（FMOOC）および2-[ビフェニリル-(4)]-プロピル-2-オキシカルボニルである。この分子において、1を超えるアミン基が保護される場合、その保護基は、同一であってもよいし、異なってもよい。特に一般式IIおよびIIAの有用な一連の化合物において、R²⁰はOR⁷であり、R⁷はR¹COと異なるアミン保護基である。別の好ましいシリーズにおいて、R²⁰はOR⁷以外である。

【0055】

一般式IIおよびIIAの化合物において、R²⁰は、好ましくはAr²であり、および/またはY¹は好ましくは、-OCOOR¹⁷、-OCONHR¹⁸、Cl、Br、Iまたは-OOSOOR¹⁹（ここでR¹⁷、R¹⁸、およびR¹⁹は、C₁₋₄アルキル、必要に応じて置換

10

20

30

40

50

されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキル、および必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択される)から選択される。最も好ましくは、脱離基はハロゲン原子、好ましくは塩素である。

【0056】

本発明は、さらに、式IまたはIAの化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。薬学的組成物は、筋肉内、腹腔内、肺内、経口または、もっとも好ましくは、静脈内投与に適しているかも知れない。この組成物は、例えば制御または遅延した放出のために、好適なマトリックスを含む。この組成物は、溶液、固体(例えば、粉末)、タブレットまたはインプラントの形態をとってもよいし、固体または溶解形態で式Iの化合物を含んでもよい。この化合物は、例えば液体処方物において、微粒子のドラッグデリバリーシステムに組み込まれ得る。好適な賦形剤の具体例としては、ラクトース、スクロース、マンニトール、およびソルビトール；トウモロコシ、コムギ、コメ、ジャガイモ、または他の植物に由来するスターーチ；セルロース(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、またはカルボキシメチルセルロースナトリウムのような)；ガム類(アラビアおよびトラガントを含む)；およびタンパク質(ゼラチンおよびコラーゲンのような)が挙げられる。所望されるならば、崩壊剤または可溶化剤(架橋結合されたポリビニルピロリドン、寒天、およびアルギン酸またはその塩(アルギン酸ナトリウムのような)のような)が添加されてもよい。固体組成物は、粉末およびゲルの形態をとってもよいが、より便利に、例えばタブレット、カシェ剤またはカプセル(スパンスルを含む)のような成形型(formed type)をとる。あるいは、リポソーム、ナノソーム、およびナノ粒子を含むより特殊化された型の処方物である。10

【0057】

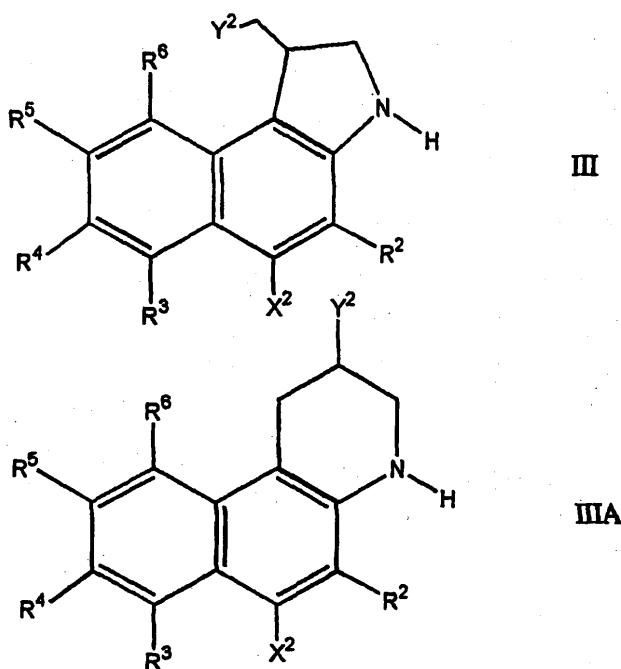
式Iの化合物は、Boger et al., 1997, op. cit.によって要約されるものに類似する技術を用いて、合成され得る。一連の工程においてDNAアルキル化サブユニットを形成し、そしてジヒドロ-ピロールまたはテトラハイドロキノリン(C)環の窒素原子を介して、分子の残りにこれを結合させるのが便利である。DNAアルキル化サブユニットは、Boger et al., 1997 op. cit.に記載のように合成されたDNA結合サブユニット(例えば、その文献に記載されるPDE-IおよびPDE-IIサブユニット)へ複合体化され得る。DNA結合サブユニットは、基ArおよびAr¹を含むものである。20

【0058】

本発明のさらなる局面に従って、
式IIまたはIIIAの化合物

【0059】

【化11】



10

【0060】

20

(ここで、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は上記に定義されるとおりであり；X²は、Hであり；そしてY²は、脱離基あるいはヒドロキシルまたは保護ヒドロキシル基である)

が、一般式 I V



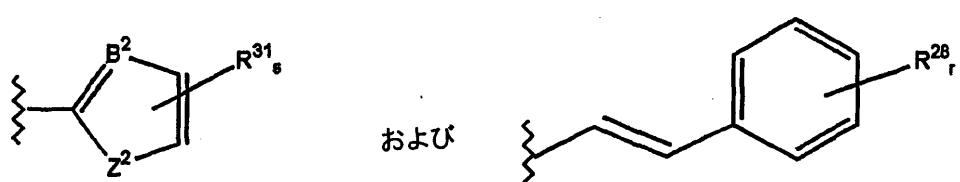
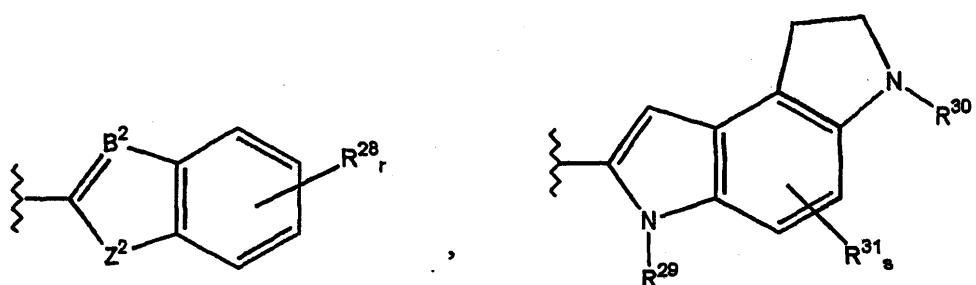
(ここで、R²⁷は、C₁₋₄アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよびAr⁴から選択され；

Ar⁴は

【0061】

【化12】

30



40

【0062】

から選択され(ここで、B²は、NまたはCR³²であり；

Z²はO、S、-CH=CH-またはNR³³であり；

各(the or each)R²⁸は、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキル、NO₂、CN、Cl、Br、I、-NHR³³、-NHR³⁵、-NR³⁵₂、-N⁺R³⁵₃-、-NH

50

COR^{34} 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHR}^{36}$ および $-\text{COOR}^{36}$ から選択され；

r は0~4の範囲の整数であり；

R^{29} は、アミン保護基であり；

R^{30} は、アミン保護基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COR}^{36}$ または $-\text{COAr}^5$ であり；

各(the or each) R^{31} は、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキル、 NO_2 、 CN 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{NHR}^{33}$ 、 $-\text{NHR}^{35}$ 、 $-\text{NR}^{35}_2$ 、 $-\text{N}^+ \text{R}^{35}_3$ 、 $-\text{NHCOR}^{34}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHR}^{36}$ および $-\text{COOR}^{36}$ から選択され；

s は0、1または2であり；

R^{32} は、 H 、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキル、 NO_2 、 $-\text{CN}$ 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{NHR}^{33}$ 、 $-\text{NHR}^{35}$ 、 $-\text{NHR}^{35}_2$ 、 $-\text{N}^+ \text{R}^{35}_3$ 、 $-\text{NHCOR}^{34}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHR}^{36}$ および $-\text{COOR}^{36}$ から選択され；

R^{33} は、アミン保護基であり；

R^{34} は、 Ar^5 、 C_{1-4} -アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択され；

R^{35} は、 C_{1-4} -アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキルおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され；

R^{36} は、 C_{1-4} -アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、 C_{7-12} -アラルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択され；

Ar^5 は Ar^4 と同じ基から選択され

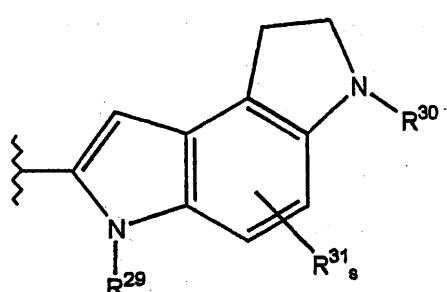
Y^3 は脱離基である(但し、任意の1つの環における多くとも1つの R^{28} または R^{31} が Ar^5 を含む)の化合物と反応される、新規な合成方法が提供される。

【0063】

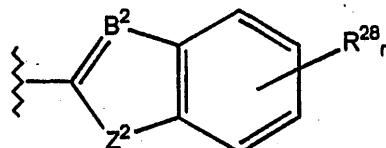
A^5 は、好ましくは、

【0064】

【化13】



または



【0065】

である。

【0066】

Y^3 は、例えば、 Y について上記に挙げた好ましい脱離基の中から選択される。最も好適には、 Y^3 の定義は、 Cl である。あるいは、基 Y^3 は OH であり得る。この場合、カップリング反応を補助するカップリング剤を含むことが必要であり得る。

【0067】

一般式IIIまたはIIIAの化合物とカルボン酸または一般式IVの誘導体の間の反応は、このようなカップリングを起こさせる条件下において、行われる。このような条件は、ペプチド結合の形成のために一般的に使用される(例えば、ペプチド合成方法において使用されるような)条件に似ている。

【0068】

Y^2 は、ヒドロキシまたは保護ヒドロキシ基あるいは脱離基(これは、 Y と同じであり得るか、または続く工程において Y へ転換され得る)である。

【0069】

10

20

30

40

50

カップリングプロセスの後、1つ以上の保護アミン基を脱保護することが所望され得る。任意のこのようなアミン基を介して、例えば他の誘導体化剤（derivative agent）（グリコシル化合物、ペプチド、ポリマーなど）を用いて、更なる反応が所望される場合、続く反応が起こるもののみを脱保護し、一方他のアミン基を保護形態に保持することが所望される。保護および脱保護のプロトコル並びに適切なアミン保護基の選択ならびにその選択は、ペプチド化学において一般的に利用される技術を用いてなされる。

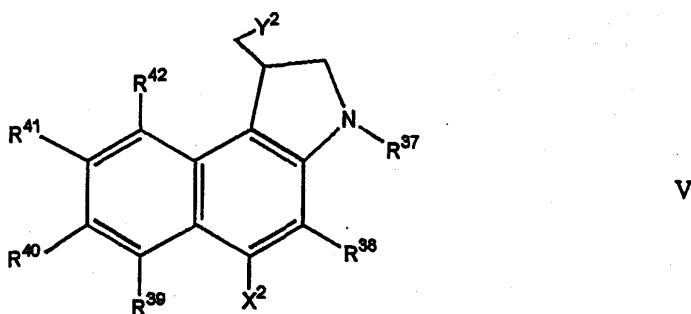
【0070】

一般式IIIまたはIIIAの中間体のいくつかが新規の化合物であり得ると考えられる。新規の化合物は、一般式VまたはVA

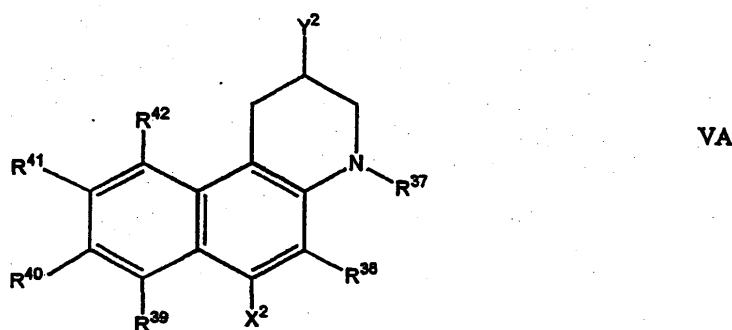
10

【0071】

【化14】



20



30

【0072】

(ここで、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹およびR⁴²は、H、C₁₋₄-アルキル、-OH、C₁₋₄-アルコキシ、-CN、Cl、Br、I、NO₂、NHR⁴³、-NHCOR⁴⁴、-NR⁴⁵₂、-N⁺R⁴⁶₃-、-COOH、-CONHR⁴⁶および-COOR⁴⁶から選択され、X²は、Hであり；

Y²は、脱離基あるいはヒドロキシルもしくは保護ヒドロキシル基であり；

R³⁷は、Hまたはアミン保護基であり；

R⁴³は、H、C₁₋₄アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキル、および必要に応じて置換されたヘテロアリール、アミン保護基から選択され；

R⁴⁴は、C₁₋₄アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択され；

各R⁴⁵は、C₁₋₄アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキル、および必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され；そして

R⁴⁶は、C₁₋₄アルキル、必要に応じて置換されたフェニル、C₇₋₁₂-アラルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよびリガンドから選択される)を有し得る。

【0073】

一般式IIIの化合物において、カルボン酸誘導体と反応する準備のできた化合物(例えば一般式IV)において、R²⁴はHである。このような化合物についての前駆体は、保

40

50

護形態における環窒素原子を有し、すなわちここで、 R^{37} は保護基を表す。

【0074】

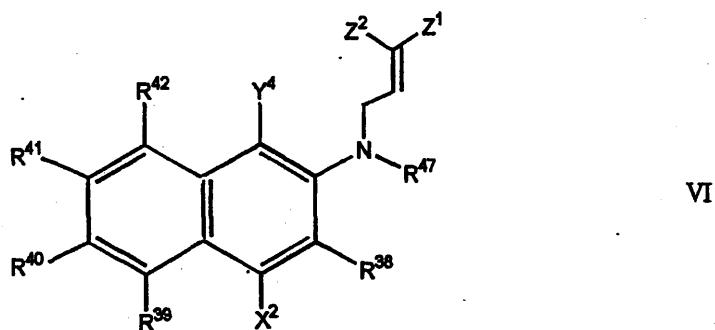
式Vの化合物において、基 Y^2 は、脱離基Yについて上記に定義されたものの中から選択され得る。基 Y^2 の性質は、式I I I / Vの化合物が次の工程において、例えば、一般式I Vの化合物と反応するはずである試薬の性質を考慮して、基 Y^2 が不活性化されず且つ式I I IまたはVの化合物のダイマーを形成しないように、選択されるべきである。脱離基 Y^2 の好適な例は、C1およびBrである。

【0075】

式I I IまたはI I I AおよびVまたはVAの化合物は、アミン基の置換基に対してオルト位の炭素原子における脱離基置換基 Y^4 、および基-CH₂CH=CHY⁵(ここで、アニリン誘導体は、環化条件下において反応される)であるN-置換基を有するアニリン化合物を出発物質として使用して、触媒の存在下で、環化工程を含む予備工程において、調製され得、ジヒドロピロールあるいはジ-またはテトラヒドロキノリン環が形成される。このような反応のための出発化合物は、一般式VI

【0076】

【化15】



【0077】

(ここで、 $R^{38} \sim R^{42}$ および X^2 は、式IVの化合物における場合と同じものであり；

R^{47} は、アミン保護基であり、

Z^1 および Z^2 のうち一方が Y^5 であり且つ他方がHであり；

Y^5 は、 Y^2 と異なるか、または同じ脱離基であり；そして

Y^4 は、ラジカル脱離基である)

によって表され得る。

【0078】

ジヒドロピロール環を形成するための環化について、基 Z^1 は Y^5 であり、そして Y^5 はHまたは脱離基(好ましくは、 Y^2 と同じ基)であり、ここで基 Y^5 は、合成のこの工程において脱離基として有効でない。この反応は、適切な触媒の存在下において、必要に応じてフリーラジカル捕捉剤(free radical trap)の存在下で、行われる。基 Y^4 は、ラジカル脱離基(ハロゲン(好ましくは、IまたはBr)のような)であるべきである。 Y^5 がHである化合物VIを用いる環化反応を実行するのに適するラジカルは、2,2,6,6-テトラメチルピペリジニルオキシ(TEMPO)のようなニトロキシ化合物である。 Y^5 が脱離基である場合、環化は、アゾイソブチロニトリル(AIBN)から誘導されるラジカルの存在下において行われ得る。このようなラジカル環化工程に好適な触媒は、トリブチルスズハイドライドのようなスズハイドライド化合物である。このような合成経路は、実施例1および3において図示される。

【0079】

6員環を形成するための環化について、 Z^2 が Y^5 であり且つ Y^5 が脱離基(好ましくは、トリアルキルスタンニル基)である化合物VIを使用すること、および適切な触媒パラジウム錯体(テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I I)クロライドまたはパラジウム(I I)アセテートの

10

20

30

40

50

ような)の存在下において反応を行うことが好ましい。このジヒドロキノリン中間体は、例えばペルオキシド試薬を用いて、酸化され、エポキシドであるさらなる中間体を形成する。このエポキシド中間体は、好適な選択的還元剤(ジアルキルアルミニウムハイドライドのような)を用いて還元され、対応するテトラヒドロキノリンアルコール(これは、例えば、カーボンテトラクロライド/トリフェニルホスフィンを用いて、引き続きハロゲン化される)を生産する。この反応は、実施例2において説明される。

【0080】

一般式V-Iの化合物は、1,3-ジハロプロペン化合物を用いる対応するアニリン誘導体のナトリウム塩のアルキル化によって、生成され得る。

【0081】

一般式Vのカルボン酸誘導体は、Boger et al., 1997 op. cit.において一般的に記載される方法を用いて合成され得、例えば、PDE-IおよびPDE-IIは、Umezawa合成、Rees-Moody合成、Magnus合成、Cava-Rawal合成、Boger-Coleman合成、Sundberg合成、Martin合成、Tojo合成を用いて合成され得る。インドール-2-カルボン酸は、市販されている。デュオカルマイシンのDNA結合サブユニットの他のアナログ、およびその反応性カルボン酸誘導体は、Boger et al., op. cit.およびU.S.-A-5843937によって記載される。

【0082】

本発明は、正常な状態の場合に細胞毒性効果をほとんどまたは全く有さないけれども、CYP酵素による酸化またはヒドロキシル化によって活性化されるときに高度に細胞毒性である(すなわち、相当増強された細胞毒性を有する)広範囲なプロドラッグの創作に関する。これは、セルフ-ターゲッティングドラッグデリバリーシステム(self-targeting drug delivery system)(ここで、非毒性(または無視してもよい毒性)化合物が患者へ投与(例えば、全身的な方法において)され得、その後その化合物は、腫瘍細胞の部位において活性化され(腫瘍内活性化)、腫瘍細胞を殺すよう働く高度に細胞毒性を示す化合物を形成する)を提供する。CYPアイソフォームが正常な細胞によって発現されないという事実は、この化合物の活性化が腫瘍細胞の部位においてのみ起こり、それにより腫瘍細胞のみが影響を受け、それゆえセルフ-ターゲッティングシステムが提供されることを意味する。

【0083】

本発明のプロドラッグは、体内のどの部位においても腫瘍の処置において有用であるという明らかな利点を有し、このことは、転移を受けた腫瘍(これは、普通、部位特異的な治療に影響されにくい)でさえも処置され得ることを意味している。

【0084】

このプロドラッグは、抗腫瘍プロドラッグであり得る。腫瘍の例としては、ガン(悪性新生物)および他の新生物(例えば、良性腫瘍)が挙げられる。このプロドラッグは、シトクロムP450のアイソフォームによるヒドロキシル化によって活性化され得る。

【0085】

プロドラッグの選択的ヒドロキシル化およびそれによる活性化をもたらすための腫瘍細胞内のCYP発現に頼る様々な通常の手順において、腫瘍組織と正常組織との間の選択性は、2つの部分手順において高められる。従って、(a)シトクロムP450遺伝子およびシトクロムP450リダクターゼ遺伝子を有するウイルスベクターで腫瘍細胞を感染させること(ここで、腫瘍細胞によるシトクロムP450遺伝子およびシトクロムP450リダクターゼ遺伝子の発現は、腫瘍内において、化学療法剤のその細胞毒性型への酵素的変換を可能にし、これによって、腫瘍細胞は、プロドラッグ化学療法剤に対して選択的に感受性を示す(sensitized)ようになる)(b)腫瘍細胞をプロドラッグ化学療法剤と接触させ、それにより腫瘍細胞を選択的に殺すこと。

【0086】

これらのプロドラッグは、ベンズ(e)ジヒドロインドールまたはベンズ-テトラヒド

10

20

30

40

50

口キノリン誘導体である。それらの抗腫瘍プロドラッグとしての具体的な使用は、今までに、示唆も開示もされておらず、それらが活性化されヒドロキシル化された形態を有するプロドラッグであるという示唆も全くなされていない。式(I)の化合物が既に同定および製造されていた場合でも、それらは、その低い(または無視してもよい)細胞毒性ゆえに、抗腫瘍剤として認められていなかった。従って、本発明のプロドラッグの腫瘍内ヒドロキシル化は、驚くべき予測不可能な有効性をそれらに与える。

【0087】

ヒドロキシル化形態のプロドラッグはDNAの副溝(minor groove)において結合し且つN3位でプリン塩基をアルキル化する強力なDNAアルキル化剤である。それ自体では、それらは、作用の正確な生物学的メカニズムが知られていないが、テンプレートおよびDNAの他の機能の崩壊(disruption)を伴う強力な細胞毒性剤である。DNAのテンプレート機能の一般的な阻害は、体内の全ての分裂する細胞に対して影響し、全体的に毒性を示し、そして治療設定(setting)において受け入れ難い副作用を導くであろう。しかしながら、特定のアイソフォームのシトクロムP450を過剰発現する腫瘍細胞におけるヒドロキシル化型の標的化された生産は、それらの細胞においてのみ特異的な細胞毒性効果を導くであろう。非-ヒドロキシル化形態は、実質的に、全ての細胞に対して非-毒性である。

【発明を実施するための最良の形態】

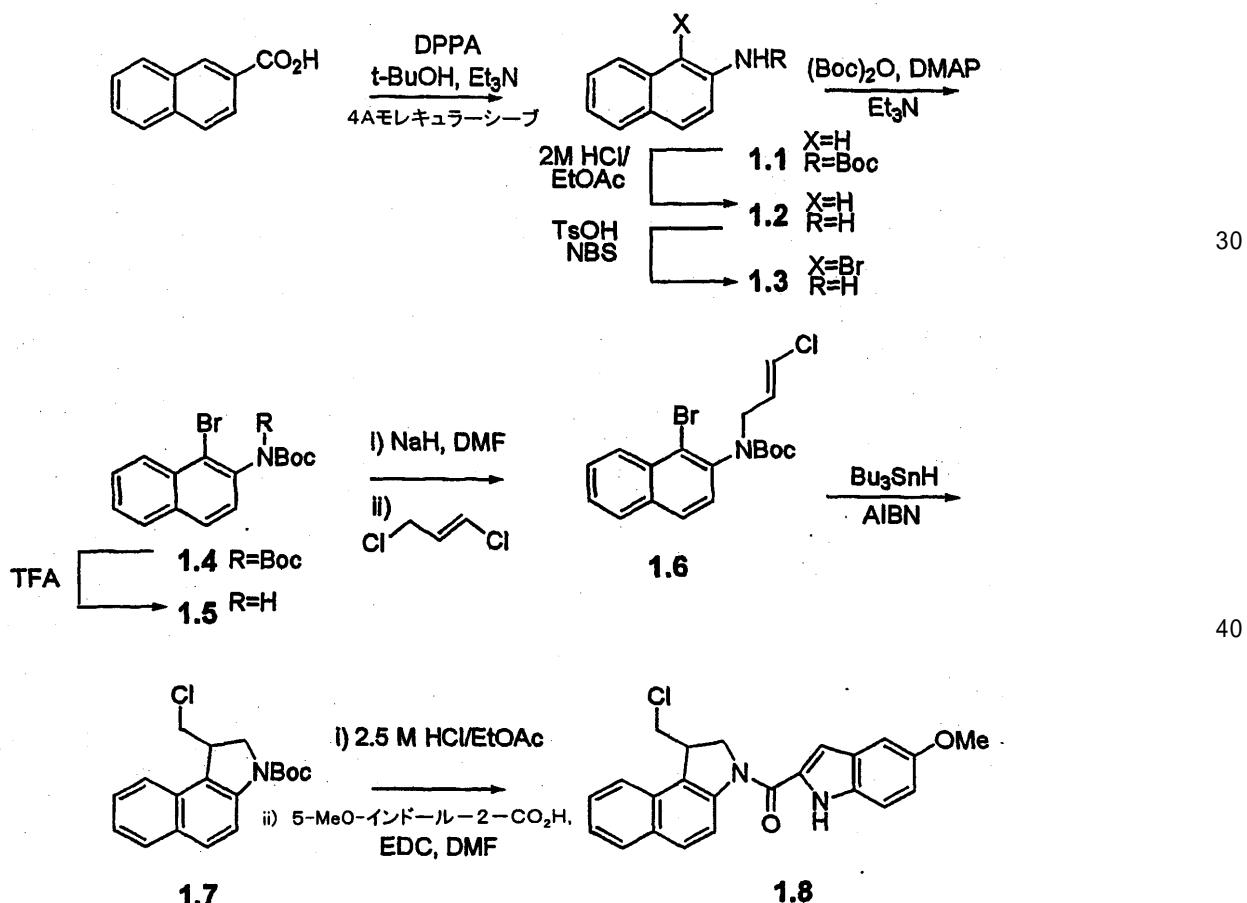
【0088】

以下の実施例は、本発明を説明する。

実施例1

【0089】

【化16】



【0090】

1.1 N-(tert-ブチルオキシカルボニル)ナフチルアミン(N-(tert-

50

t - b u t y l o x y c a r b o n y l) n a p t h y l a m i n e)
 2 - ナフト工酸 (2 - n a p t h o i c a c i d) (1 0 0 m g 、 0 . 5 8 1 m m o
 1) の t - B u O H (3 3 m L) 溶液を E t ₃ N (9 6 μ L 、 0 . 7 m m o l) および 4
 モレキュラーシープ (1 g) で処理した。ジフェニルホスフォリルアジド (0 . 1 5 m
 l 、 0 . 7 m m o l) を添加し、そしてこの反応混合物を加温し、1 4 h の間還流した。
 この混合物を 2 5 ℃ まで冷却し、そしてその溶媒を真空中において取り除いた。残渣を E
 t O A c (1 0 m L) 中に溶解し、そして有機相を 1 0 % 水性 H C l (3 × 1 5 m L) で
 洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 、ヘ
 キサン中の 1 0 % E t O A c) による精製によって、2 (0 . 1 0 8 m g 、 7 7 %) を
 淡黄色固体として得た。F A B M S (N B A / N a l) 2 4 3 ([M ⁺ H] ⁺ 予測 2 4 3)
 10 2 6 9 ([M ⁺ N a] ⁺ 予測 2 6 9) 。

【 0 0 9 1 】

1 . 2 2 - ナフチルアミン (2 - N a p t h y l a m i n e)

化合物 1 . 1 (1 . 5 g 、 6 . 1 7 m m o l) を E t O A c (1 0 m L) 中に溶解し、
 これに E t O A c 中の 2 . 5 M H C l が添加された。この反応混合物を 3 0 分間攪拌し
 た。次いで、生じる溶液を s a t ' d a q . N a H C O ₃ (5 0 m L) で希釈し、E t
 O A c (2 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (M g S O ₄) 、そして濃
 縮した。この残渣をヘキサン中の 2 0 % E t O A c から結晶化し、3 . 3 (0 . 7 4 g 、
 8 4 %) を淡褐色結晶として得た : ¹H N M R (2 5 0 M H z , C D C l ₃) p p m
 7 . 1 2 - 7 . 3 2 (m , 3 H) , 6 . 9 6 (t , 1 H) , 6 . 8 0 (t , 1 H) , 6 .
 5 6 (s , 1 H) , 6 . 5 2 (d d , 1 H) , 3 . 4 6 (b r s , 2 H) ; F A B
 20 M S (N B A / N a l) 1 4 3 ([M + H] ⁺ 予測 1 4 3) , 1 6 5 ([M + N a] ⁺ 予測
 1 6 5) 。

【 0 0 9 2 】

1 . 3 1 - ブロモ - 2 - ナフチルアミン (1 - B r o m o - 2 - n a p t h y l
 a m i n e)

1 . 2 (1 0 0 m g 、 0 . 7 m m o l) 、 T s O H (4 8 m g 、 0 . 2 8 m m o l) の
 T H F (6 m L) 溶液を攪拌し、0 ℃ に冷却した。生じた混合物へ N I S (1 2 5 m g 、
 0 . 5 6 m m o l) および T H F (6 m L) を添加し、この溶液を 2 5 ℃ まで温めた。3
 h 後、さらなる N I S (3 1 m g 、 0 . 1 4 m m o l) を添加した。1 h 後、この混合物
 を 1 0 % 水性 N a H C O ₃ (1 0 m L) で希釈し、C H C l ₃ (3 × 1 0 m L) を用いて抽
 出した。有機層を合わせ (c o m b i n e d) 、乾燥し (M g S O ₄) 、次いで濃縮した。
 残渣をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 、ヘキサン中の 3 0 % E t O A c)
 30 によって精製し、1 . 3 (1 1 0 m g 、 5 9 %) を茶 - 黄色 (b r o w n - y e l l o w)
 オイルとして得た : ¹H N M R (2 5 0 M H z , C D C l ₃) p p m 8 . 0 4 (d , 1 H) , 7 . 6 8 (d , 1 H) , 7 . 6 2 (d , 1 H) , 7 . 5 0 (t , 1 H) ,
 7 . 2 8 (t , 1 H) , 7 . 0 0 (d , 1 H) , 4 . 4 0 (b r s , 2 H) ; F A B M
 S (N B A / N a l) : 2 2 1 ([M + H] ⁺ 予測 2 2 1) , 2 4 3 ([M + N a] ⁺ 予測
 2 4 3) 。

【 0 0 9 3 】

1 . 4 N - ジ (t e r t - ブチルオキシカルボニル) - 1 - ブロモ - 2 - ナフチ
 ルアミン (N - D i (t e r t - b u t y l o x y c a r b o n y l) - 1 - b r o m o - 2 - n a p t h y l a m i n e)

1 . 3 (1 0 0 m g 、 0 . 3 7 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (5 m L) 溶液を B o c - ジ
 カーボネート (2 1 9 m g 、 1 . 0 m m o l) 、 E t ₃ N (6 2 μ L 、 0 . 4 5 m m o l)
 および D M A P (4 . 5 m g 、 0 . 0 3 7 m m o l) で処理した。反応物を 5 0 ℃ にて
 24 h 還流した。生じた混合物を H ₂ O (2 × 1 0 m L) 、 5 % H C l (1 0 m L) お
 よび最後に再び H ₂ O (1 0 m L) で洗浄した。有機層を合わせ、乾燥し (M g S O ₄) 、
 そして濃縮した。反応物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 C H ₂ C l ₂ / ヘキ
 サン 1 : 1) によって精製し、1 . 4 (1 2 5 m g 、 7 2 %) を無色固体として得た。¹
 50

H NMR (250 MHz, CDCl₃) ppm 8.32 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 - 7.68 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 1.50 (s, 18H); FABMS (NBA/NaI) 422 ([M+H]⁺予測422), 446 ([M+Na]⁺予測446)。

【0094】

1.5 N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-1-ブロモ-2-ナフチルアミン (N-(tert-Butyloxycarbonyl)-1-bromo-2-naphthylamine)

化合物1.4 (50 mg、0.107 mmol) をTFA (16 μL、0.213 mmol) のCH₂Cl₂ (2 mL) 溶液で処理し、45 min攪拌した。この混合物を濃縮し、そしてヘキサンから結晶化し、1.5 (13 mg、34%) を白色結晶として得た。FABMS (NBA/NaI) 323 ([M+H]⁺予測323), 346 ([M+Na]⁺予測346)。

【0095】

1.6 N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-N-(3-クロロ-2-プロペニル-1-イル)-1-ブロモ-2-ナフチルアミン (N-(tert-Butyloxycarbonyl)-N-(3-chloro-2-propenyl-1-yl)-1-bromo-2-naphthylamine)

1.5 (50 mg、0.14 mmol) およびDMF (5 mL) の溶液を0℃に冷却し、NaH (9.8 mg、0.408 mmol) を添加した。生じた混合物を15 min攪拌し、そして1,3ジクロロプロペニ (38 μL、0.41 mmol) を添加した。この溶液を25℃まで温め、90 min攪拌した。この混合物を濃縮し、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中の10%EtOAc) によって精製し、1.6 (56 mg、93%) を透明フィルムとして得た。FABMS (NBA/NaI) 396 ([M+H]⁺予測396), 418 ([M+Na]⁺予測418)。

【0096】

1.7 3-(tert-ブチルオキシカルボニル)-1-(クロロメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-ベンズ[e]インドール

1.6 (55 mg、0.12 mmol) およびAIBN (8 mg、0.05 mmol) の無水トルエン (5 mL) 溶液を15 minの間、N₂を用いて脱気し (degasse d)、次いで90℃まで加熱した。Bu₃SnH (65 μL、0.25 mmol) を、4分割し、1 hかけて添加し、生じた混合物を1 h攪拌した。次いで、この溶液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中の10%EtOAc) によって精製し、不純物を含む (impure) 3.8.を得た。次いで、この固体を、EtOAc (2 mL) 中に溶解し、これにEtOAc (1 mL) 中の1M KF溶液 (1 mL) を添加した。この溶液を45 min攪拌し、その後、不溶性沈殿物を濾過し、残った溶液を濃縮し、精製1.7 (34 mg、87%) を淡黄色オイル状フィルムとして得た。FABMS (NBA/NaI) 317 ([M+H]⁺予測317)。

【0097】

1.8 1-(クロロメチル)-3-[(5-メトキシインドール-2-イル)カルボニル]-1,2-ジヒドロ-3H-ベンズ[e]インドール

化合物1.7 (10 mg、0.03 mmol) をEtOAc (100 μL) 中の2.5 M HClで処理し、そしてこの溶液を30 min間攪拌した。窒素の流れ (stirring) の下において溶媒を取り除き、灰色残渣をDMF (1 mL) 中に溶解した。5-メトキシインドール-2-カルボン酸 (17 mg、0.09 mmol) およびEDC (17 mg、0.09 mmol) を添加し、この混合物を16 h攪拌した。溶媒を真空下において取り除き、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc/ヘキサン1:1) にかけ、生成物を赤色オイル (11 mg、94%) として得た。FABMS (NBA/NaI) 391 ([M+H]⁺予測391)。

【0098】

10

20

30

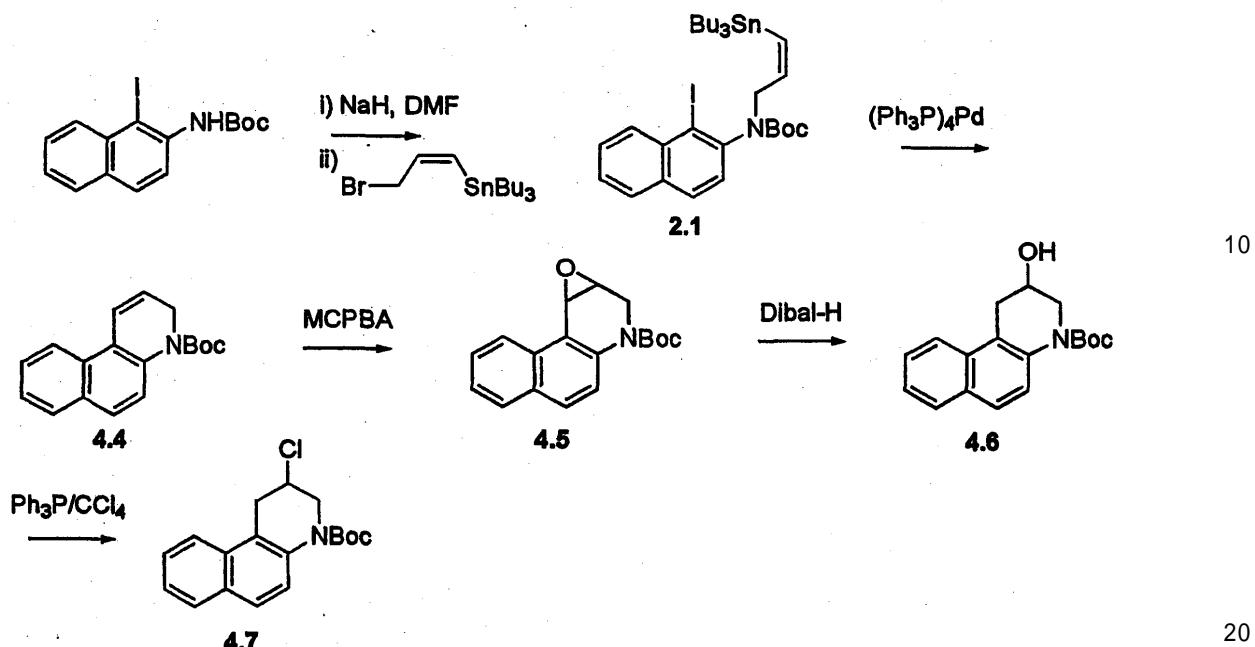
40

50

実施例 2

【0099】

【化17】



【0100】

2.1 2-[N-(3-(トリブチルスタンニル)-2-プロペン-1-イル)-N-((tert-ブチルオキシ)カルボニル)アミノ-1-ナフタレン(2-[N-(3-(tributylstanny1)-2-propen-1-y1)-N-((tert-butyloxy)carbonyl)] amino-1-naphthalene)

1-ベンゾイル-5-(tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ-4-ヨードインドール(100mg、0.22mmol)をDMF(1mL)中で攪拌し、ナトリウムハイドライド(26mg、0.66mmol、オイル中の60%ディスパージョン、3当量)を添加した。15min後、この懸濁液をE/Z-1-トリブチルスタンニル-3-ブロモプロペン(270mg、0.66mmol、3当量)で処理し、生じた溶液をRTにて、16h攪拌した。この溶液を濃縮し、水(10mL)を添加した。この水溶液を酢酸エチル(3×10mL)で抽出し、有機層を合わせ、乾燥し、次いで濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、10%酢酸エチル/ヘキサン)によって生成物(120mg、78%)を黄色固体として得た。FABMS(NBA/NaI): 699(M+H⁺予測699)。

【0101】

2.2 1,2-ジヒドロ-1-((tert-ブチルオキシ)カルボニル)-5,6-ベンゾキノリン

1-ベンゾイル-5-[N-(3-(トリブチルスタンニル)-2-プロペン-1-イル)-N-((tert-ブチルオキシ)カルボニル)]アミノ-4-ヨードインドール(100mg、0.14mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム(0)(32mg、0.2当量)をトルエン(2mL)中で、50°Cにて、N₂下において、4h攪拌した。次いで、溶媒を真空下において取り除いた。クロマトグラフィー(SiO₂、10%酢酸エチル/ヘキサン)によって、生成物を赤色オイル(38mg、99%)として得た。FABMS(NBA/NaI): 282(M+H⁺予測282)。

【0102】

2.3 3,4-エポキシ-1-((tert-ブチルオキシ)カルボニル)-1,

50

2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5, 6 - ベンゾキノリン

1, 2 - ジヒドロ - 1 - ((tert - ブチルオキシ)カルボニル) - 5, 6 - ベンゾキノリン (100 mg、0.36 mmol) および MCPBA (91 mg、0.54 mmol、1.5 当量) を CH₂Cl₂ (2 mL) 中で -30 にて、N₂下において、6 h 攪拌した。次いで、溶媒を真空下において取り除いた。クロマトグラフィー (SiO₂、10% 酢酸エチル / ヘキサン) によって、生成物 (101 mg、95%) を得た。FABMS (NBA / NaI) : 298 (M + H⁺ 予測 298)。

【0103】

2.4 4 - ヒドロキシ - 1 - ((tert - ブチルオキシ)カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5, 6 - ベンゾキノリン

3, 4 - エポキシ - 1 - ((tert - ブチルオキシ)カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5, 6 - ベンゾキノリン (100 mg、0.34 mmol) を THF (2 mL) 中の Dibal - H (91 mg、0.54 mmol、1.5 当量) で、-78 ~ -30 にて、N₂下において、処理した。1 h 後、水 (2 mL) の添加によって、この反応液をクエンチし、そして生じた溶液を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出し、有機層を合わせ、乾燥し、濃縮した。溶媒を真空下において取り除いた。クロマトグラフィー (SiO₂、10% 酢酸エチル / ヘキサン) によって生成物 (55 mg、54%) を無色固体として得た。FABMS (NBA / NaI) : 300 (M + H⁺ 予測 300), 322 (M + Na⁺ 予測 322)。

【0104】

2.5 4 - クロロ - 1 - ((tert - ブチルオキシ)カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5, 6 - ベンゾキノリン

RT にて、PPH₃ (175 mg、0.66 mmol、2 当量) および CCl₄ (200 μL) の CH₂Cl₂ (2 mL) 調製溶液を用いて、CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 4 - ヒドロキシ - 1 - ((tert - ブチルオキシ)カルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5, 6 - ベンゾキノリン (100 mg、0.33 mmol) を処理した。4 h 後、この溶媒を真空中において取り除いた。クロマトグラフィー (シリカゲル、2 × 15 cm、10% 酢酸エチル / ヘキサン) によって、該クロライドをオイル (65 mg、63%) として得た。FABMS (NBA / NaI) : 318 (M + H⁺ 予測 318), 340 (M + Na⁺ 予測 340)。続いて、この生成物を脱保護し、さらに実施例 1.8 に類似するプロセス工程によって 5 - メトキシンドール - 2 - カルボン酸のような DNA - 結合サブユニットへ複合体化させてよい。

【0105】

実施例 3 化合物 1.8 の生物学的試験

材料および方法

【0106】

3.1 試験化合物とミクロソームのインキュベーション混合物

NADPH 補充した (NADPH supplemented) ラット肝ミクロソームを用いて、CYP 酵素による試験化合物活性化を行った。インキュベーション混合物は、ミクロソームタンパク質 (1 mg / mL)、還元 - ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスフェート (NADPH、10 mM) およびリン酸緩衝液 (pH 7.4、100 mM) を含んでいた。DMSO (20 μL) 中の試験化合物 (0.01 - 100 μM 最終濃度) を、ミクロソームインキュベーション混合物 (0.5 mL) へ添加し、そして 60 分間、37°C にてインキュベートした。コントロールのインキュベート物は試験化合物を含み、ミクロソームインキュベーション混合物は 0 時間にて終了させた。全てのインキュベーション物は、等量の氷冷アセトニトリルの添加により終了され、次いで 3 分間微量遠心された (microfuged)。この上清のアリコートを培養中の細胞へ添加し、次いで細胞毒性を以下に記載のように測定した。

【0107】

3.2 細胞培養物に基づく細胞毒性測定

10

20

30

40

50

10 %透析FBSおよびG418(400 µg/ml)を補充したMEM中で、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を増殖させた。全ての細胞を、96ウェルプレート中ににおいて、1000細胞/ウェルの開始密度にてシーディングし(seeded)し、37にて、24時間インキュベートした。次いで、試験化合物/ミクロソーム/アセトニトリル上清のアリコート(0.1ml)をCHO細胞へ添加した。次いで、細胞を24時間、37、5%CO₂にてインキュベートした。この時間の後に、MTT(50 µl; 2 mg/ml ストック溶液)を各ウェルへ添加し、細胞をさらに4時間インキュベートした。この間、生存能のある細胞(viable cells)のミトコンドリアデヒドロゲナーゼによって、MTT、水素アクセプタートラゾリウム塩、をホルマザン色素に還元した。培地を細胞からアスピレーションし(aspirated)、DMSO(100 µl/ウェル)を添加し、着色したホルマザン色素を可溶化した。次いで、96-ウェルプレート中のホルマザン色素の吸光度を550 nmにて測定した。CHO細胞増殖の休止(arrest)に及ぼす試験化合物によるミクロソーム活性化の影響は、ミクロソームインキュベーションを伴うまたは伴わないIC₅₀(細胞増殖を50%だけ阻害する濃度)を比較することによって測定され得た。

【0108】

【表1】

結果

20

化合物	CHO IC50 (µM)		AF
	+ 活性化	- 活性化	
1.8	0.1±1.2	1.5±0.53	15.0*

【0109】

培養中のチャイニーズハムスター卵巣細胞の生存に及ぼす化合物3.9およびその代謝(活性化)産物の影響。細胞は、化合物3.9とNADPH補強されたラット肝ミクロソームとの反応混合物からの上清と共に、24時間インキュベートされた。IC₅₀は、細胞増殖を50%だけ阻害するために必要とされる薬物の濃度を表す。値は、3回の実験についての平均+sdとして表される。代謝の全詳細についての方法を参照のこと。

A F = 活性ファクター(すなわち、+化合物1.8活性化について得られるIC₅₀細胞毒性値の比)

*は、p > 0.05における有意性(significance)を表す。

30

フロントページの続き

(51) Int.CI. F I
C 0 7 D 405/06 (2006.01) C 0 7 D 405/06

(72) 発明者 パターソン ローレンス ヒルトン
イギリス国 ダブリュシー 1 エヌ 1 エーエックス ロンドン ブルンズウィック スクエア
29 - 39 ユニヴァーシティ オブ ロンドン スクール オブ ファーマシー

審査官 金子 亜希

(56) 参考文献 国際公開第 97 / 032850 (WO , A1)
国際公開第 97 / 012862 (WO , A1)
国際公開第 98 / 011101 (WO , A1)
国際公開第 97 / 044000 (WO , A1)
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS , 1997年 , 7(12) , 1493-1496
J. Am. Chem. Soc. , 1994年 , 116(25) , 11335-11348
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS , 1991年 , 1(1) , 55-58
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS , 1995年 , 3(6) , 611-621
J. Org. Chem. , 1997年 , 62(25) , 8875-8891
J. Am. Chem. Soc. , 1990年 , 112(24) , 8961-8971

(58) 調査した分野(Int.CI. , DB名)

A61K 31/40-31/49
CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)