

(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2008-520719

(P2008-520719A)

(43) 公表日 平成20年6月19日 (2008.6.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 231/56 (2006.01)	C 0 7 D 231/56 C S P B	4 C 0 5 7
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	4 C 0 6 3
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 O 5	
C 0 7 D 403/08 (2006.01)	C 0 7 D 403/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 116 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-543334 (P2007-543334)
 (86) (22) 出願日 平成17年11月17日 (2005.11.17)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年7月5日 (2007.7.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/042095
 (87) 国際公開番号 W02006/057946
 (87) 国際公開日 平成18年6月1日 (2006.6.1)
 (31) 優先権主張番号 60/630, 422
 (32) 優先日 平成16年11月22日 (2004.11.22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/726, 928
 (32) 優先日 平成17年10月14日 (2005.10.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

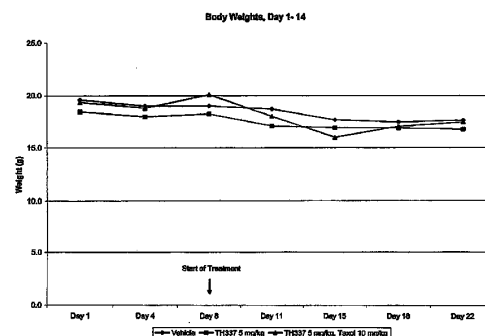
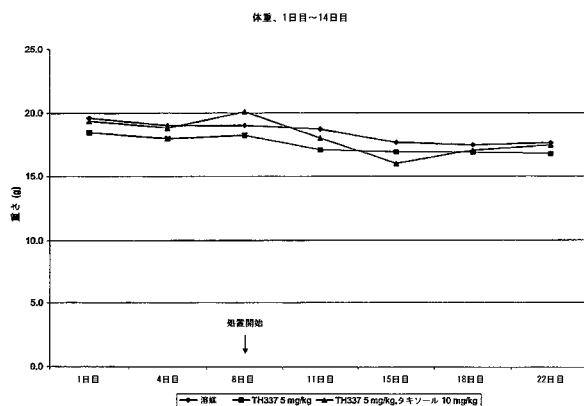
(71) 出願人 505338279
 スレショルド ファーマシューティカルズ
 インコーポレイティッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 レッ
 ドウッド シティ 5 ス フロアー シー
 ポート ブールバード 1 3 0 0
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100128048
 弁理士 新見 浩一
 (72) 発明者 マッテウッチ マーク
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ポー
 トラ バレイ フォーン レーン 1 3 5

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チュープリン結合抗癌剤およびそれらのプロドラッグ

(57) 【要約】

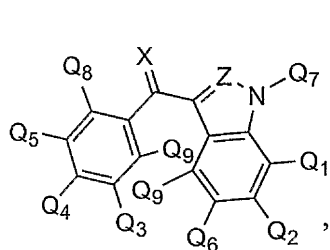
癌および他の過剰増殖性疾患の治療に有用な新規チュー
 プリン結合化合物ならびに新規および公知のチュープリ
 ン結合化合物の低酸素活性化プロドラッグを開示する。



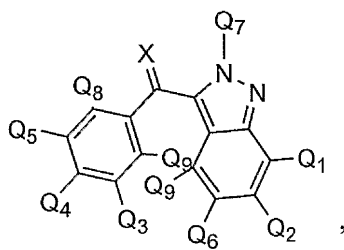
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

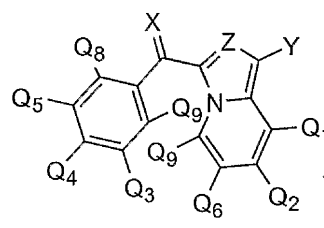
下記から選択される化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：



(I)

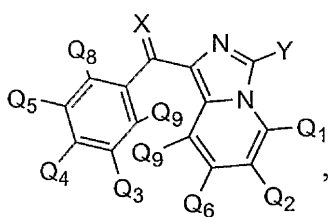


(II)

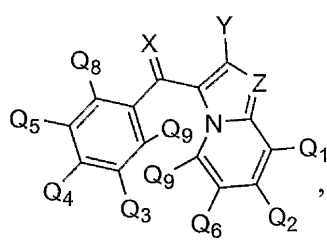


(III)

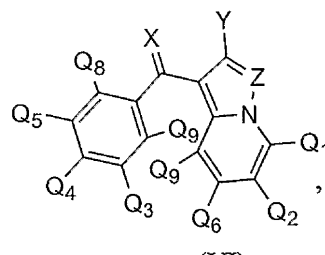
10



(IV)

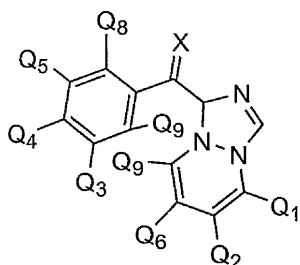


(V)



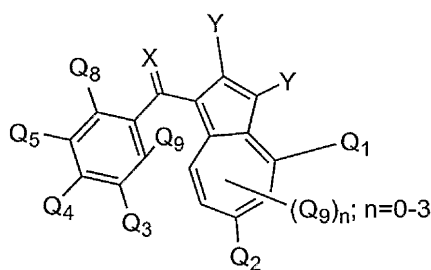
(VI)

20



(VII)

, および



(VIII)

30

式中、各 Q_1 、 Q_2 、および Q_6 が独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_2 \sim C_6$ アルケニル； $C_2 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリーール；ヘテロアリーール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり；

各 $Q_3 \sim Q_5$ が、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリーール；ヘテロアリーール； COR_{18} ； SO_2R_{18} または PO_3R_{18} であり； Q_3 および Q_4 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリーール、もしくはヘテロアリーールを形成し；または Q_4 および Q_5 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリーール、もしくはヘテロアリーールを形成し；ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

40

Q_7 が、水素；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_2 \sim C_6$ アルケニル； $C_2 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリーール；ヘテロアリーール； COR_{15} ； SO_2R_{18} ； PO_3R_{18} ；または単糖であり；ただし、式(II)では Q_7 は水素を除外することを条件とし；

Q_8 が、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロ

50

キシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{15} ； SO_2R_{15} または PO_3R_{15} であり；

各 Q_9 が独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； $CO R_{15}$ ； SO_2R_{15} または PO_3R_{15} であり；

XがO、-NNHR₁₆、NR₁₆、またはNOR₁₆であり；

Yが水素、ヒドロキシル、またはハロゲンであり；

Zが-CH-または-N-であり；

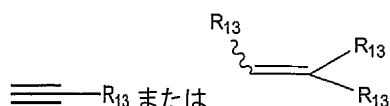
R_{15} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、アロイル、アミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアシル、またはチオアロイルであり；ただし、XがNR₁₆である場合、 R_{16} は水素を除外することを条件とし；

R_{18} が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

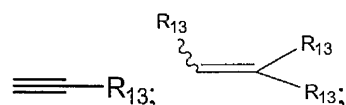
【請求項2】

Q_1 が、水素；ハロ；シアノ；ニトロ； COR_{15} ； SO_2R_{15} ； PO_3R_{15} ；



であり；

Q_2 が、



$C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；

各 Q_3 、 Q_4 および Q_5 が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、アミノ、ヒドロキシであり、 Q_3 および Q_4 と一緒にメチレンジオキシであり、または Q_4 および Q_5 と一緒にメチレンジオキシであり、ただし、任意の化合物において、 Q_3 、 Q_4 および Q_5 のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

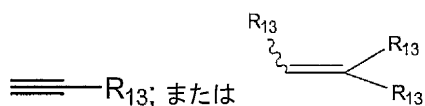
Q_7 が、1つまたは複数のアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 CO_2H 、もしくはCONH₂により独立して置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル； COR_{15} ； SO_2R_{18} ；もしくは PO_3R_{18} ；または単糖であり；

R_{13} が、水素；それぞれ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、NHCOR₁₅またはCOR₁₈で置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキルであり；および

R_{18} が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

Q_1 が、水素；ハロ；シアノ； CO_2H ； $CONH_2$ ；



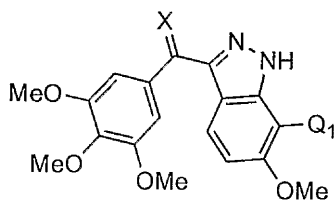
であり；および

各 $Q_2 \sim Q_6$ が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；ただし、任意の化合物において、 Q_3 、 Q_4 および Q_5 のうちの1つのみが水素であることを条件とする、請求項2記載の化合物。

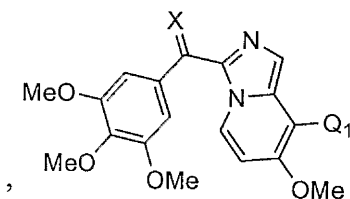
10

【請求項 4】

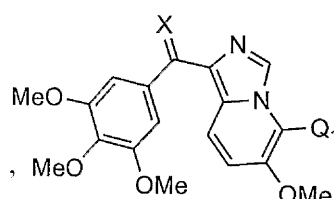
式(I-i)、(III-i)、(IV-i)、(V-i)、(VI-i)、(VII-i)および(VIII-i)から選択される、請求項3記載の化合物：



(I-i)

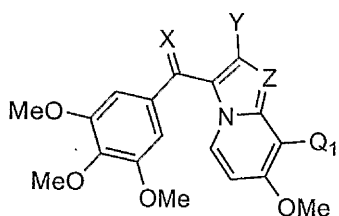


(III-i)

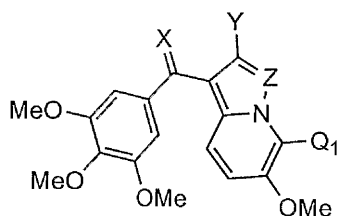


(IV-i)

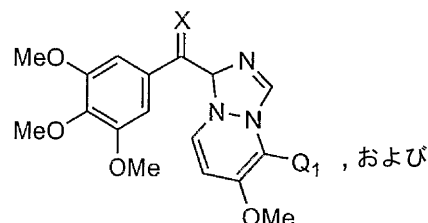
20



(V-i)

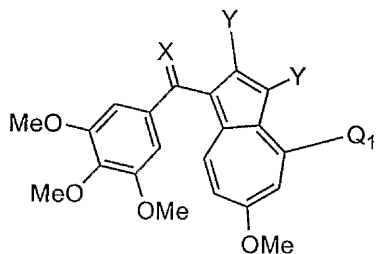


(VI-i)



(VII-i)

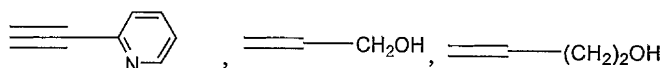
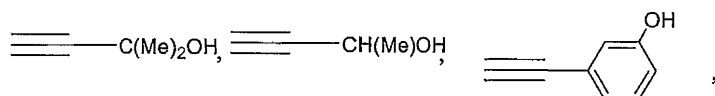
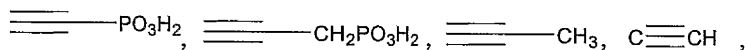
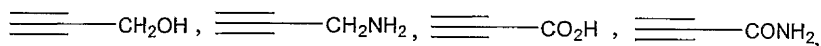
30



(VIII-i)

式中、 Q_1 が、

40



50

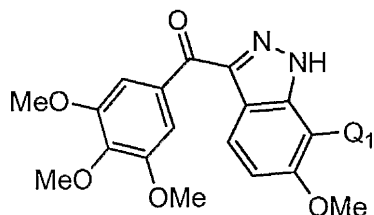
-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-CH₂-OH、-CONH₂、-CO₂H、-CN、またはハロである。

【請求項 5】

Xが0である、請求項4記載の化合物。

【請求項 6】

下記式の請求項5記載の化合物：

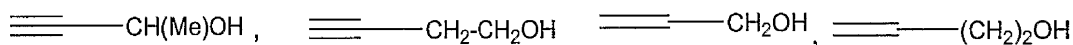
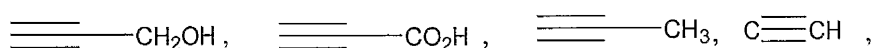


10

。

【請求項 7】

Q₁が、

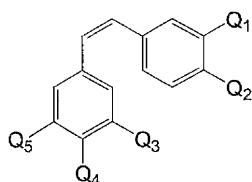


である、請求項6記載の化合物。

20

【請求項 8】

式(XIV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

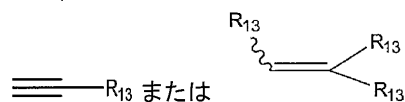


(XIV)

30

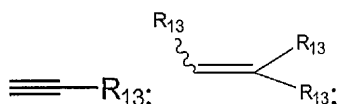
式中、

Q₁が、



であり；

Q₂が、



40

C₁～C₆アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；

各Q₃～Q₅が、水素；ハロ；アミノ；C₁～C₆アルキルアミノ；ジC₁～C₆アルキルアミノ；ヒドロキシル；C₁～C₆アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール；COR₁₈；SO₂R₁₈；またはPO₃R₁₈であり；Q₃およびQ₄は一緒にC₃～C₈複素環、アリールもしくはヘテロアリールを形成し；またはQ₄およびQ₅は一緒にC₃～C₈複素環、アリールもしくはヘテロアリールを形成し；ただし、任意の1つの化合物において、Q₃～Q₅のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

R₁₃が、水素；それぞれ、ヒドロキシル、C₁～C₆アルコキシ、アミノ、C₁～C₆アルキルアミノ、ジC₁～C₆アルキルアミノで置換されていてもよい、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヘテ

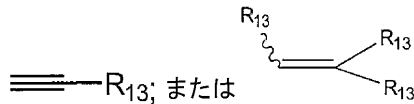
50

ロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキル； COR_{18} または $NHCOR_{15}$ であり；

R_{15} が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

【請求項 9】

Q_1 が



10

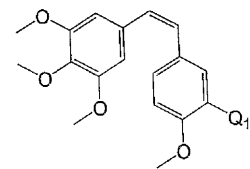
であり；および

各 $Q_2 \sim Q_5$ が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ハロ；アミノ；ヒドロキシであり； Q_3 および Q_4 と一緒にメチレンジオキシであり；または Q_4 および Q_5 と一緒にメチレンジオキシであり；ただし、任意の化合物において、 Q_3 、 Q_4 および Q_5 のうちの1つのみが水素であることを条件とする、請求項8記載の化合物。

【請求項 10】

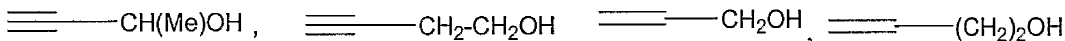
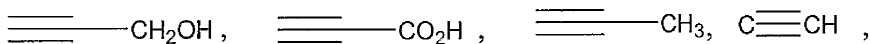
下記式の請求項9記載の化合物：

化合物の式：



20

Q_1 が、

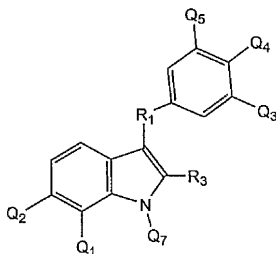


30

である。

【請求項 11】

式(XV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

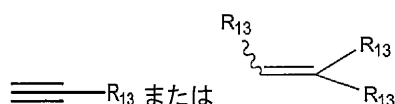


(XV)

40

式中、

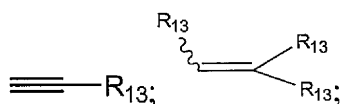
Q_1 が、



であり；

50

Q₂が、



C₁~C₆アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；

各Q₃、Q₄およびQ₅が独立して、水素；ハロ；アミノ；C₁~C₆アルキルアミノ；ジC₁~C₆アルキルアミノ；ヒドロキシル；C₁~C₆アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール；COR₁₈；SO₂R₁₈；またはPO₃R₁₈であり；Q₃およびQ₄は一緒にC₃~C₈複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；またはQ₄およびQ₅は一緒にC₃~C₈複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；ただし、任意の1つの化合物において、Q₃~Q₅のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

10

Q₇が、水素；アミノ；C₁~C₆アルキルアミノ；ジC₁~C₆アルキルアミノ；ヒドロキシル；C₁~C₆アルコキシ；ニトロ；シアノ；C₁~C₆アルキル；C₁~C₆ヘテロアルキル；C₁~C₆アルケニル；C₁~C₆アルキニル；C₃~C₈シクロアルキル；C₃~C₈ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール；COR₁₅；SO₂R₁₈；もしくはPO₃R₁₈または単糖であり；

R₁がCH₂またはCOであり；

R₃が水素、ハロ、C₁~C₆アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R₁₃が、水素；それぞれ、ヒドロキシル、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノで置換されていてもよい、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキル；NHCOR₁₅またはCOR₁₈であり；

20

R₁₅が、水素、ヒドロキシル、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アルケニル、C₁~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₈が、水素、ヒドロキシル、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

30

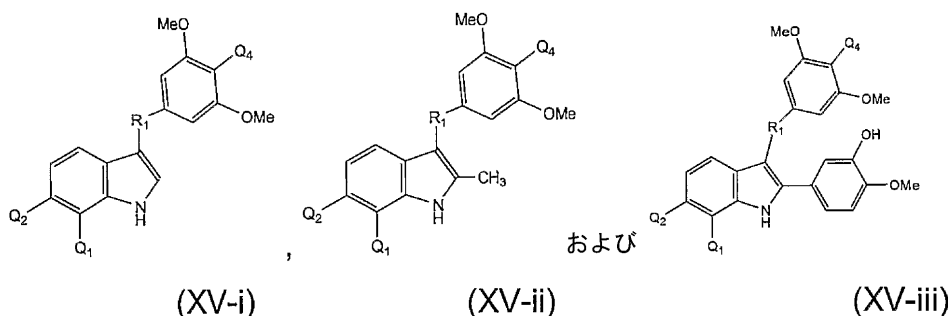
【請求項 1 2】

各Q₂~Q₅が独立して、水素、C₁~C₆アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；ただし、任意の化合物において、Q₃、Q₄およびQ₅のうちの1つのみが水素であることを条件とする、請求項11記載の化合物。

【請求項 1 3】

式(XV-i)、(XV-ii)および(XV-iii)の請求項11記載の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物；

40



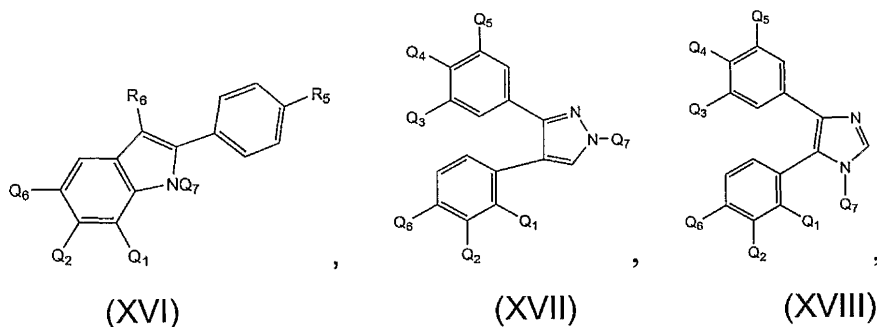
式中、Q₂がC₁~C₆アルコキシであり；およびQ₄が水素またはメトキシである。

【請求項 1 4】

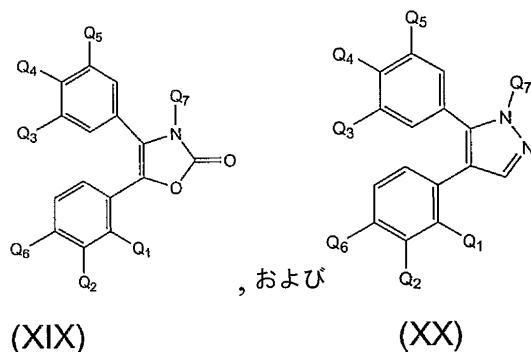
式(XVI)~(XX)から選択される化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性

50

体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

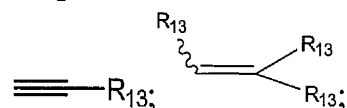
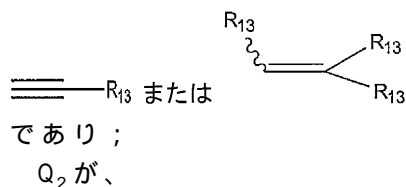


10



20

式中、
Q1が、



30

C₁ ~ C₆ アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；

各Q₃ ~ Q₅が、水素；ハロ；アミノ；C₁ ~ C₆ アルキルアミノ；ジC₁ ~ C₆ アルキルアミノ；ヒドロキシル；C₁ ~ C₆ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール；COR₁₈；SO₂R₁₈；またはPO₃R₁₈であり；Q₃およびQ₄は一緒にC₃ ~ C₈ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；またはQ₄およびQ₅は一緒にC₃ ~ C₈ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；ただし、任意の1つの化合物において、Q₃ ~ Q₅のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

Q₆が、水素；ハロ；アミノ；C₁ ~ C₆ アルキルアミノ；ジC₁ ~ C₆ アルキルアミノ；ヒドロキシル；C₁ ~ C₆ アルコキシ；ニトロ；シアノ；C₁ ~ C₆ アルキル；C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル；C₁ ~ C₆ アルケニル；C₁ ~ C₆ アルキニル；C₃ ~ C₈ シクロアルキル；C₃ ~ C₈ ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール；COR₁₈；SO₂R₁₈またはPO₃R₁₈であり；

40

Q₇が、水素；アミノ；C₁ ~ C₆ アルキルアミノ；ジC₁ ~ C₆ アルキルアミノ；ヒドロキシル；C₁ ~ C₆ アルコキシ；ニトロ；シアノ；C₁ ~ C₆ アルキル；C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル；C₁ ~ C₆ アルケニル；C₁ ~ C₆ アルキニル；C₃ ~ C₈ シクロアルキル；C₃ ~ C₈ ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール；COR₁₅；SO₂R₁₈；もしくはPO₃R₁₈；または単糖であり；

R₅が水素、ハロ、またはC₁ ~ C₆ アルコキシであり；

R₆がホルミルまたはその保護された形態であり；

R₁₃が、水素；それぞれ、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、ジC₁ ~ C₆ アルキルアミノ、NHCOR₁₅またはCOR₁₈で置換されていてもよい、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₃ ~ C₈ ヘテロシクリル、アリ

50

ール、またはヘテロアルキルであり；

R_{15} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアリーールであり；

R_{18} が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアリーールである。

【請求項 15】

10

各 Q_2 および Q_6 が独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、またはアミノであり；ならびに各 Q_3 、 Q_4 および Q_5 がOMeであり； Q_3 および Q_4 が一緒にメチレンジオキシであり、または Q_4 および Q_5 が一緒にメチレンジオキシである、請求項14記載の化合物。

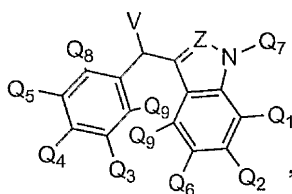
【請求項 16】

Q_2 が水素、ヒドロキシル、フルオロまたはメトキシであり； Q_6 が水素、ヒドロキシル、フルオロ、メトキシまたはアミノである、請求項15記載の化合物。

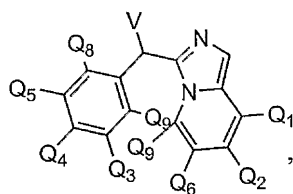
【請求項 17】

式(XXI)～(XXVII)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物；

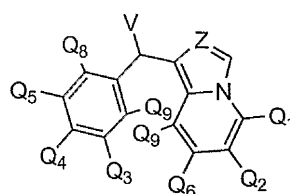
20



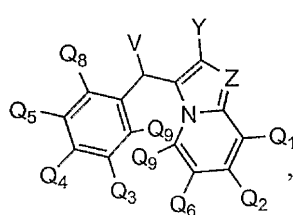
(XXI)



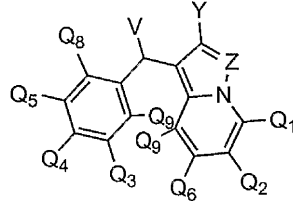
(XXII)



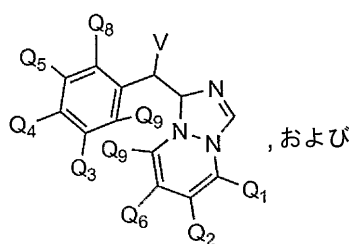
(XXIII)



(XXIV)

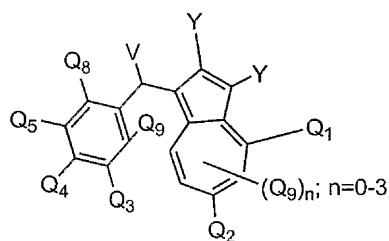


(XXV)



(XXVI)

30



(XXVII)

40

式中、各 Q_1 、 Q_2 、および Q_6 が独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルケニル； $C_1 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリーール；ヘテロアリーール； COR_{18} ； SO_2R_{18} または PO_3R_{18} であり；

50

各 $Q_3 \sim Q_5$ が、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり； Q_3 および Q_4 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；または Q_4 および Q_5 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

Q_7 が、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルケニル； $C_1 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール； COR_{15} ； SO_2R_{18} ；もしくは PO_3R_{18} ；または単糖であり；ただし、式(II)では Q_7 は水素を除外することを条件とし；

Q_8 が、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} または PO_3R_{18} であり；

各 Q_9 が、独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} または PO_3R_{18} であり；

V が、 $-NHR_{16}$ ； $-NHNHR_{16}$ ； $-NHN(R_{16})_2$ ； $-NR_{16}NHR_{16}$ ；または $-OR_{17}$ であり；

Y が、水素、ヒドロキシル、またはハロゲンであり；

Z が $-CH-$ または $-N-$ であり；

R_{15} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

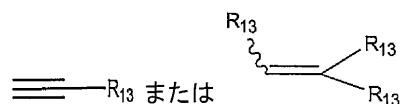
R_{16} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、アロイル、アミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアシル、またはチオアロイルであり；および R' が $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアリールであり；ただし、 V が NR_{16} である場合、 R_{16} は水素を除外することを条件とし；

R_{17} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル；アリール；またはジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノであり；

R_{18} が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

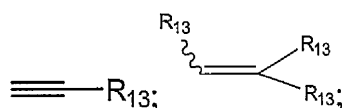
【請求項 18】

Q_1 が、水素；ハロ；シアノ；ニトロ； COR_{18} ； SO_2R_{18} ； PO_3R_{18} ；



であり；

Q_2 が、



$C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；

各 Q_3 、 Q_4 および Q_5 が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、アミノ、またはヒドロキシルであり、ただし、任意の化合物において、 Q_3 、 Q_4 および Q_5 のうちの1つのみが水素であることを条件とし； Q_3 および Q_4 と一緒にメチレンジオキシであり；または Q_4 および Q_5

と一緒にメチレンジオキシであり；

Q_7 が、1つまたは複数のアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 CO_2H もしくは $CONH_2$ により独立して置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル； COR_{15} ； SO_2R_{18} ；もしくは PO_3R_{18} ；または単糖であり；

R_{13} が、水素；それぞれ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノで置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキル； $NHCOR_{15}$ または COR_{18} であり；

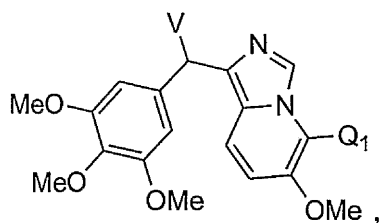
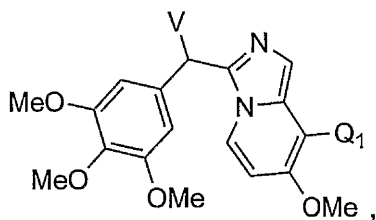
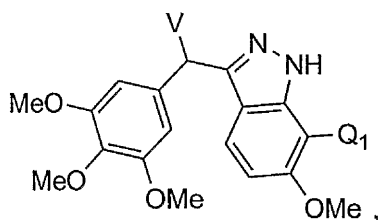
R_{15} が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、もしくは $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキル、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ であり、および

R_{18} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである、請求項17記載の化合物。

【請求項 19】

式(XXI-i)、(XXII-i)、(XXIII-i)、(XXIV-i)、(XXV-i)および(XXVII-i)から選択される、請求項18記載の化合物：



(XXI-i)

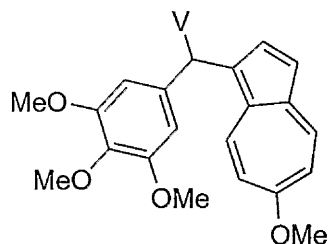
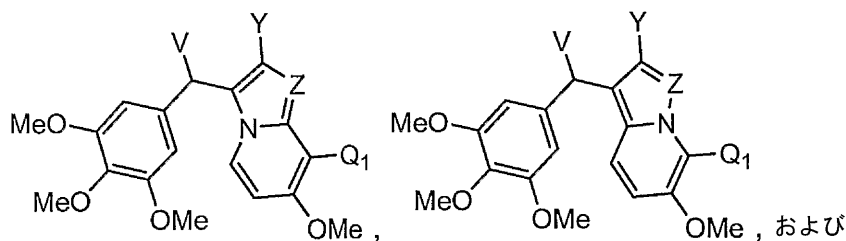
(XXII-i)

(XXIII-i)

10

20

30



(XXIV-i)

(XXV-i)

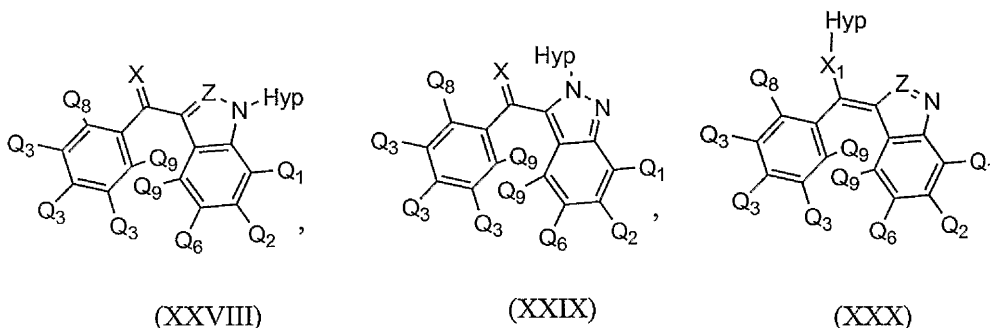
(XXVII-i)

10

。【請求項 20】

式 (XXVIII) ~ (XXXII) の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物；

20

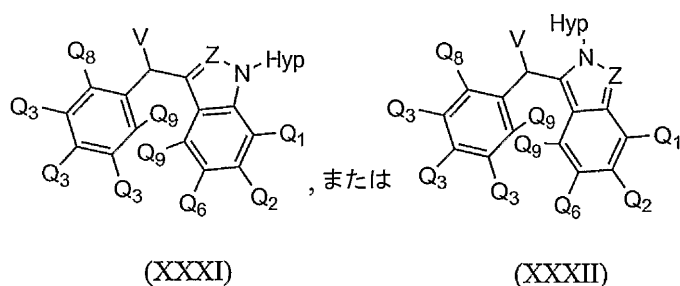


(XXVIII)

(XXIX)

(XXX)

30



(XXXI)

(XXXII)

40

式中、各 Q_1 、 Q_2 、および Q_6 が独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_2 \sim C_6$ アルケニル； $C_2 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり；

各 $Q_3 \sim Q_5$ が、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} または PO_3R_{18} であり； Q_3 および Q_4 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；または Q_4 および Q_5 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

50

Q_8 が、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{15} であり；

各 Q_9 が独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； $CO R_{18}$ ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり；

Vが、 $-NHNHR_{16}$ ； $-HNR_{16}$ ； $-N(Hyp)NHR_{16}$ ； $-NHN(Hyp)R_{16}$ ；または $-N(Hyp)N(Hyp)R$ であり；ここで、Hypは低酸素活性化因子(hypoxic activator)であり；

Xが、O、 $-NNHR_{16}$ 、 NR_{16} 、 $-NN(Hyp)R_{16}$ 、または NOR_{16} であり、ここで、 R_{16} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、アロイル、アミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアシル、またはチオアロイルであり；ただし、Xが NR_{16} である場合、 R_{16} は水素を除外することを条件とし；

X_1 がOであり；

Yが水素、ヒドロキシルまたはハロゲンであり；

Zが $-CH-$ または $-N-$ であり；

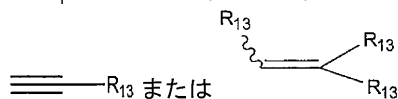
R_{15} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、アロイル、アミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアシル、またはチオアロイルであり；ただし、Xが NR_{16} である場合、 R_{16} は水素を除外することを条件とし；

R_{18} が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

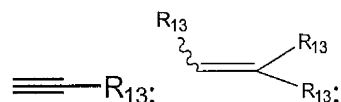
【請求項 2 1】

Q_1 が、水素；ハロ；シアノ；ニトロ； COR_{18} ； SO_2R_{18} ； PO_3R_{18} ；



であり；

Q_2 が、



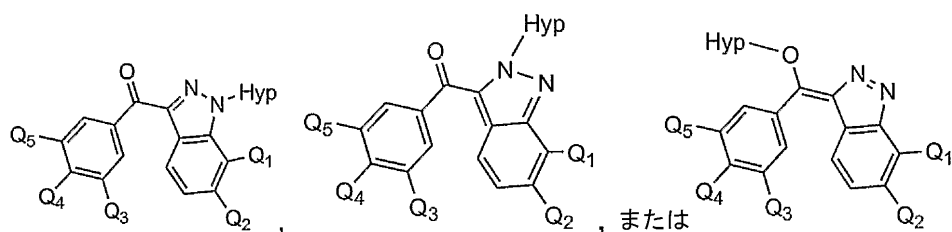
$C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；

各 Q_3 、 Q_4 および Q_5 が独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、アミノ、ヒドロキシルであり、 Q_3 および Q_4 と一緒にメチレンジオキシであり、または Q_4 および Q_5 と一緒にメチレンジオキシであり、ただし、任意の化合物において、 Q_3 、 Q_4 および Q_5 のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

R_{13} が、水素；それぞれ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノで置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキル； $NHCOR_{15}$ または COR_{18} である、請求項20記載の化合物。

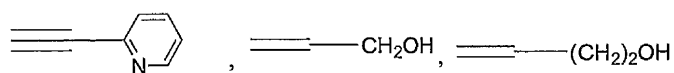
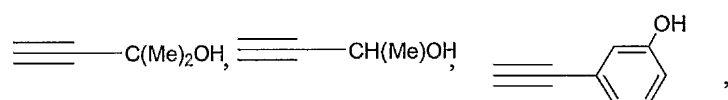
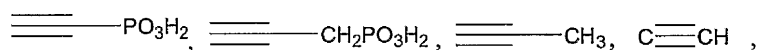
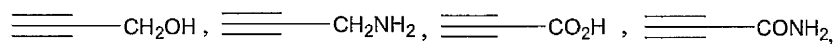
【請求項 2 2】

下記式を有する請求項21記載の化合物：



式中、 Q_1 が、水素、

10

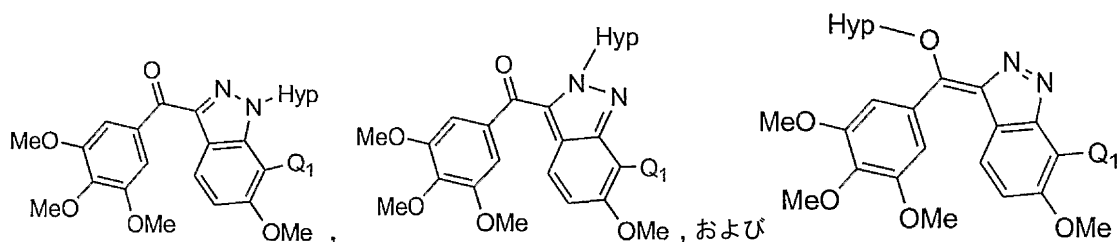


$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH}$ 、 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH}$ 、 ---CONH_2 、 $\text{---CO}_2\text{H}$ 、 ---CN 、またはハロである。

20

【請求項 2 3】

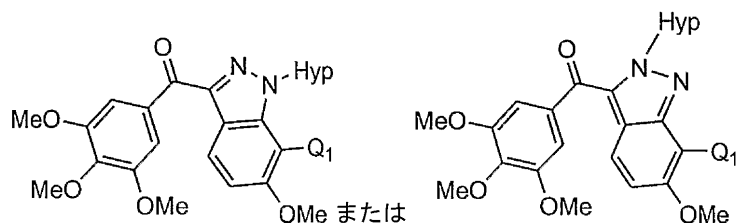
下記からなる群より選択される、請求項22記載の化合物



30

【請求項 2 4】

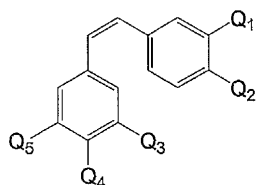
下記式の請求項23記載の化合物：



40

【請求項 2 5】

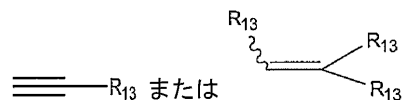
式(XIV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：



(XIV)

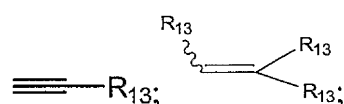
式中、

Q₁が、



であり、

Q₂が、



C₁~C₆アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；

各Q₃~Q₅が、水素；ハロ；アミノ；C₁~C₆アルキルアミノ；ジC₁~C₆アルキルアミノ；ヒドロキシル；C₁~C₆アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール；COR₁₈；SO₂R₁₈、またはPO₃R₁₈であり；Q₃およびQ₄は一緒にC₃~C₈複素環、アリールもしくはヘテロアリールを形成し；またはQ₄およびQ₅は一緒にC₃~C₈複素環、アリールもしくはヘテロアリールを形成し；(-OHyp)または(-NHyp)であり、ただし、任意の1つの化合物において、Q₃~Q₅のうちの少なくとも1つが(-OHyp)または(-NHyp)であることを条件とし；

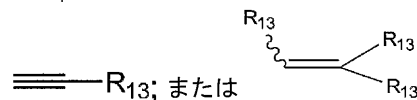
R₁₃が、水素；それぞれ、ヒドロキシル、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノで置換されていてもよい、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキル；COR₁₈またはNHCOR₁₅であり；

R₁₅が、水素、ヒドロキシル、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Hypは低酸素活性化因子である。

【請求項 26】

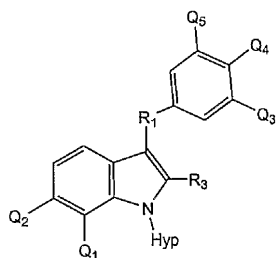
Q₁が、



であり；および各Q₂~Q₅が独立して、水素、C₁~C₆アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；ただし、任意の化合物において、Q₃~Q₅のうちの少なくとも1つが(-OHyp)または(-NHyp)であることを条件とする、請求項25記載の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 27】

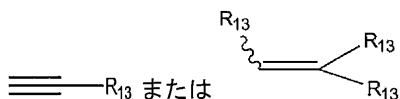
式(XXXIV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物；



(XXXIV)

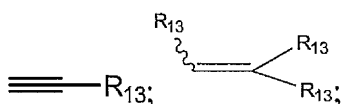
式中、

Q_1 が、



であり、

Q_2 が、



$C_1 \sim C_6$ アルコキシ ; ハロ ; アミノ ; またはヒドロキシであり ;

各 Q_3 、 Q_4 および Q_5 が独立して、水素 ; ハロ ; アミノ ; $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ ; ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ ; ヒドロキシル ; $C_1 \sim C_6$ アルコキシ ; ニトロ ; シアノ ; アリール ; ヘテロアリール ; COR_{18} ; SO_2R_{18} ; または PO_3R_{18} であり ; Q_3 および Q_4 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリールもしくはヘテロアリールを形成し ; または Q_4 および Q_5 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリールもしくはヘテロアリールを形成し ;

ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であることを条件とし ;

R_1 は CH_2 または CO であり ;

R_3 が、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり ;

R_{13} が、水素 ; それぞれ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHCOR_{15}$ 、または COR_{18} で置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキルであり ;

R_{15} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり ;

R_{18} が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり ;

Hyp は低酸素活性化因子である。

【請求項 28】

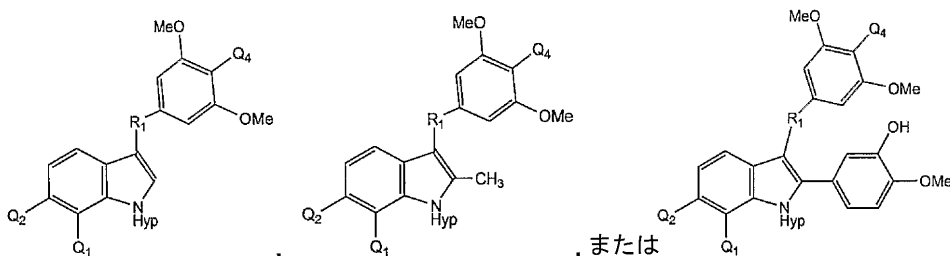
請求項27記載の化合物 :

10

20

30

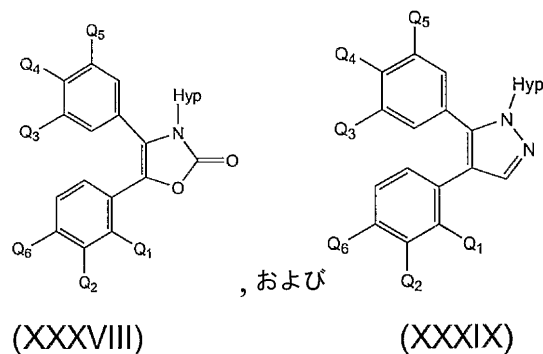
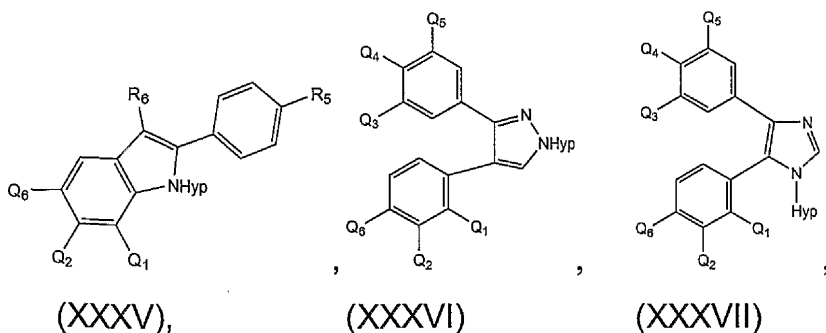
40



式中、 Q_2 が $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、および Q_4 が水素またはメトキシである。

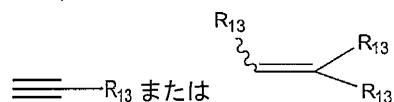
【請求項 29】

式(XXXV)～(XXXIX)から選択される化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：



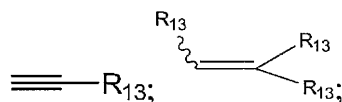
式中、

Q_1 が、



であり；

Q_2 が、



$C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；

各 $Q_3 \sim Q_5$ が、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり、ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であることを条件とし； Q_3 および Q_4 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；または Q_4 および Q_5 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；

Q_6 が、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロ

キシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルケニル； $C_1 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール； COR_{15} ； SO_2R_{15} または PO_3R_{15} であり；

Q_7 が、水素；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルケニル； $C_1 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{15} ；もしくは PO_3R_{15} ；または単糖であり；

R_5 が水素、ハロ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり；

R_6 がホルミルまたはその保護された形態であり；

R_{13} が、水素；それぞれ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHCOR_{15}$ または COR_{15} で置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキルであり；

R_{15} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{18} が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Hypは低酸素活性化因子である。

【請求項 30】

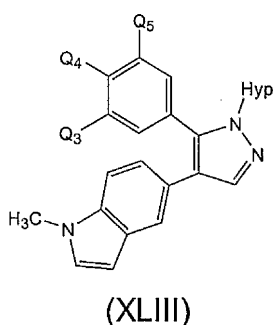
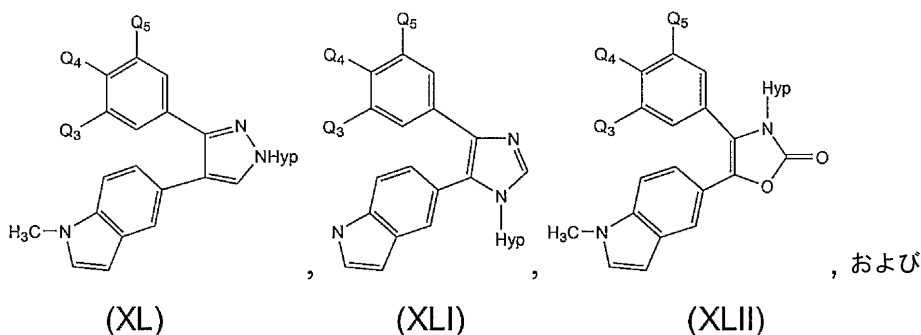
各 Q_2 および Q_6 が独立して水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、またはアミノであり；および各 Q_3 、 Q_4 、および Q_5 がOMeである、請求項29記載の化合物。

【請求項 31】

Q_2 が水素、ヒドロキシル、フルオロまたはメトキシであり； Q_6 が水素、ヒドロキシル、フルオロ、メトキシまたはアミノである、請求項29記載の化合物。

【請求項 32】

式(XL)～(XLIII)から選択される化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物；



10

20

30

40

50

式中、

各 $Q_3 \sim Q_5$ が、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり、ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

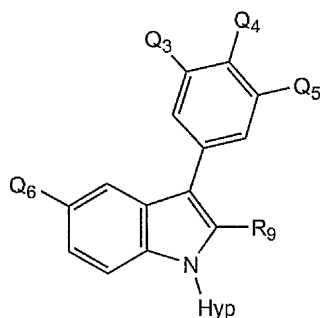
R_{15} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{18} が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Hypは低酸素活性化因子である。

【請求項 3 3】

式(XLIV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物；



(XLIV)

各 $Q_3 \sim Q_5$ が、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり、ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

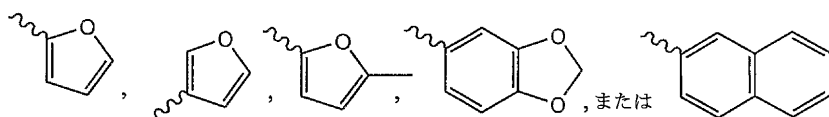
R_9 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル；アリール；またはヘテロアリールであり；

R_{15} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{18} が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

【請求項 3 4】

R_9 が

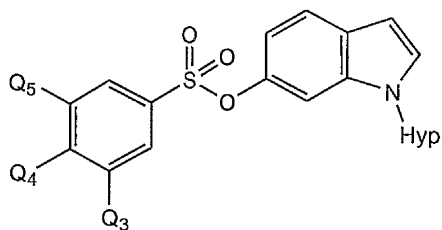


である、請求項33記載の化合物。

【請求項 3 5】

式(XLV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体の

ラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：



式中、各 $Q_3 \sim Q_5$ が、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり、ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

R_{15} が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{18} が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

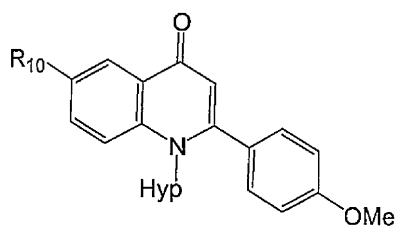
Hypは低酸素活性化因子である。

【請求項 36】

各 $Q_3 \sim Q_5$ がOMeである、請求項35記載の化合物。

【請求項 37】

式(XLVI)の化合物、およびそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：



(XLVI)

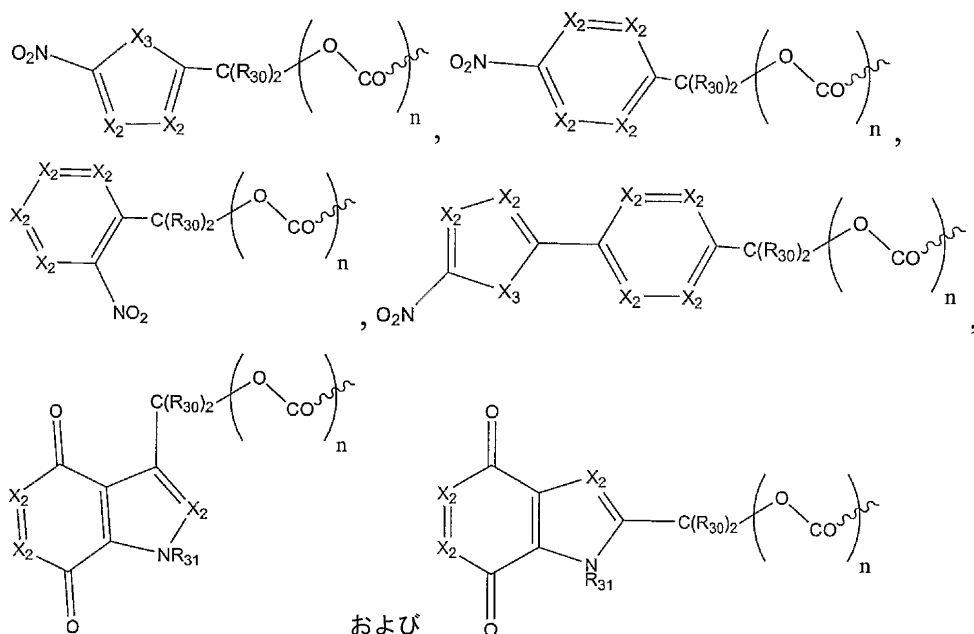
式中、 R_{10} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、およびHypは低酸素活性化因子である。

【請求項 38】

R_{10} がメチルである、請求項37記載の化合物。

【請求項 39】

Hypが下記から選択される、請求項20～38のいずれか一項記載の化合物：



式中、各 X_2 がNまたは CR_{32} であり；

X_3 が NR_{31} 、S、またはOであり；

各 R_{30} が独立して水素またはアルキルであり；

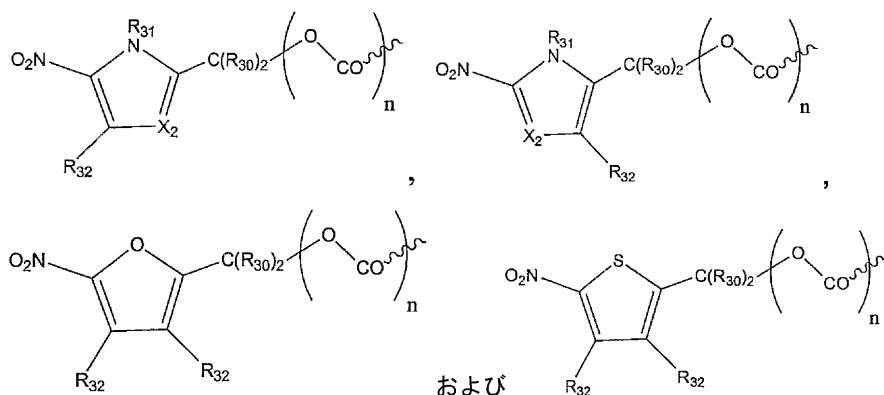
R_{31} が、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくはヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ ジアルキルアミノ、アリールもしくはヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アシルもしくはヘテロアシル、アロイル、またはヘテロアロイルであり；

R_{32} が、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくはヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ ジアルキルアミノ、アリール、 $CON(R_7)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アシルもしくはヘテロアシル、またはアロイルもしくはヘテロアロイルであり；および

n は0、1である。

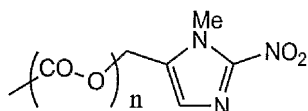
【請求項 40】

Hypが下記から選択される、請求項39記載の化合物：



【請求項 41】

Hypが下記である、請求項40記載の化合物：



式中、 n は0または1であり、ただし、 $-OHyp$ では、 n は0である。

【請求項 4 2】

薬学的に許容される担体および請求項1～41のいずれか一項記載の化合物を含む薬学的組成物。

【請求項 4 3】

請求項1～42のいずれか一項記載の化合物の治療的有効量を単独で、または1つもしくは複数の抗癌剤と組み合わせて、治療の必要な被験体に投与する段階を含む、癌を治療する方法。

【請求項 4 4】

請求項1～42のいずれか一項記載の化合物の治療的有効量を治療の必要な被験体に投与する段階を含む、過剰増殖性(hyperproliferative)疾患を治療する方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、癌および他の過剰増殖性(hyperproliferative)疾患状態を治療するための組成物および方法を提供し、一般的には、化学、生物学、分子生物学、薬理学、および医薬の分野に関する。特に、本発明は、癌および他の過剰増殖性疾患状態を治療するためのチューブリン結合化合物およびそれらのプロドラッグを提供する。

【0002】

関連出願の相互参照

20

本出願は2004年11月22日に提出された米国特許出願第60/630,422号；および2005年10月14日に提出された米国特許第60/726928号の恩典を主張する。これらの出願の各々の内容は参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0003】

関連技術の説明

微小管などのチューブリン含有構造は、細胞分裂中の染色体分離、細胞内輸送、細胞形態の発生および維持、細胞運動性、ならびにおそらく細胞膜上での分子分布を含む様々な細胞機能に対し重要である(Bacher et al., Pure Appl. Chem., 73(9): 1459-1464, 2001 (非特許文献1))。チューブリン構造の沈殿および隔離により、微小管クラスターの細胞内小器官を介して、チューブリンに依存する多くの重要な生物学的機能が妨害される。例えば、チューブリン重合の阻害またはチューブリンポリマーの分解の阻止により、細胞周期停止が引き起こされ、最終的には細胞死に至る。結果的に、チューブリンは癌療法における有望な標的である。

30

【0004】

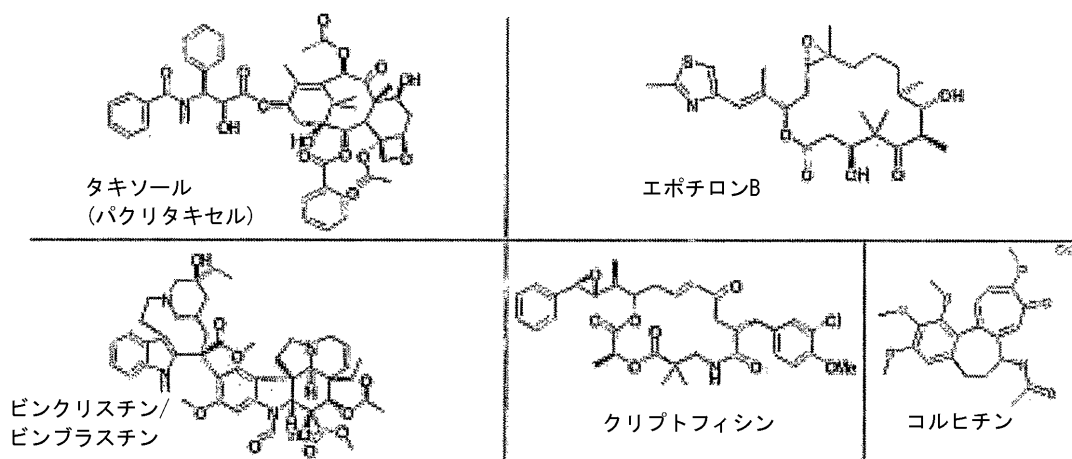
チューブリンを妨害する薬物化合物は有用な抗癌剤となりえる。3つの重要なドメインがチューブリン上で識別されており、そこに、薬物化合物が結合することができる。これらの薬物は様々な化学構造を有し(Angerer et al., Curr. Opin. Drug Discov. Dev., 2000, 3(5): 575-584 (非特許文献2)、参照により本明細書に組み入れられる)、これらの化合物がチューブリンの異なる領域上で結合できることが示唆される。しかしながら、これらの薬物のチューブリン結合の共通の成果は、チューブリンの沈殿および隔離を引き起こすことである。

40

【0005】

チューブリンを標的とする臨床的に使用される抗癌剤は、天然起源のものであり、すなわち、タキサン(パクリタキセル、ドセタキセル)、ビンカアルカロイド(ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン)、およびポドフィロトキシン/コルヒチンである。これらの薬剤はチューブリンの重合を阻害する(ビンカアルカロイド/コルヒチン)か、または微小管の分解を阻止する(タキサン)のいずれかである。最近になって、天然産物エボチロンAおよびBならびにそれらの類似体が、微小管の安定化剤であり、細胞毒性が高いことがわかった。

50



10

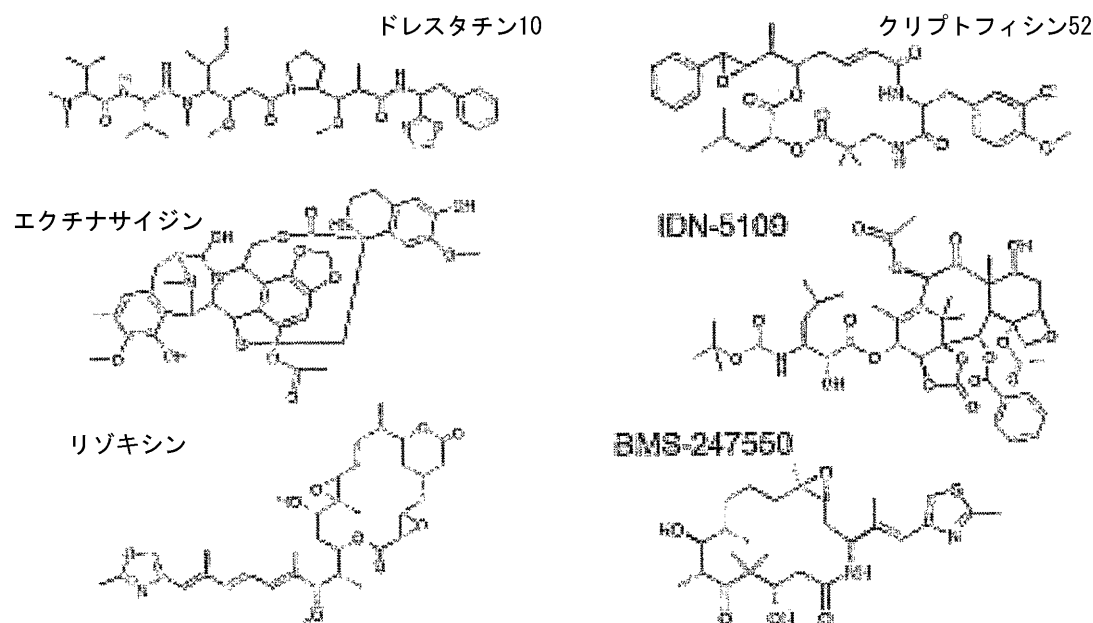
【0006】

チューブリンを標的とする薬物が癌を治療するために臨床的に使用されているが、これらにはいくつかの欠点がある(Bacher et al., (非特許文献1) 上記を参照されたい)。これらの代表的な薬物の複雑な化学構造により、合成が困難であり、天然資源からの単離がしばしば困難である。タキサンおよびビンカルカロイドの臨床適用における別の主な欠点は、神経毒性の発生である。これらの薬物は、ニューロンの小胞輸送を媒介する軸索における微小管の機能を妨害する。これらの薬物のいくつかの不溶性により投与が困難である。さらに、膜貫通ポンプの過発現により、これらの薬剤への薬物耐性が発生する。これらの因子によりこれらの天然産物の可能性が制限される。

20

【0007】

溶解度または効力が増加した、別の天然産物または誘導類似体が公知である。しかしながら、それらの複雑な化学構造のため、合成に問題があり、有効性が制限される。



30

40

【0008】

コンプレタスタチンAは、チューブリンのコルヒチン結合部分に結合し、チューブリン重合を阻害する小分子量天然産物である。コンプレタスタチンAの投与は、水溶解度が低いため問題である。コンプレタスタチンAの水溶性ホスフェートプロドラッグが治療では使用される。しかしながら、リン酸基は、腫瘍特異的ではないホスファターゼにより加水分解され、コンプレタスタチンAが得られる。そのような加水分解後に、腫瘍から離れて不溶性コンプレタスタチンAが放出されると、投与問題が引き起こされる可能性がある。

【0009】

50

抗癌化合物、好ましくはチューブリン結合抗癌化合物、とりわけ、膜貫通ポンプの基質ではなく、および/または軸索微小管の機能を妨害せず、および/または癌の治療において増加した治療指数を提供するものが依然として必要である。

【 0 0 1 0 】

【 非特許文献 1 】 Bacher et al., Pure Appl. Chem. 73(9): 1459-1464, 2001

【 非特許文献 2 】 Angerer et al., Curr. Opin. Drug Discov. Dev., 2000, 3(5): 575-5

84

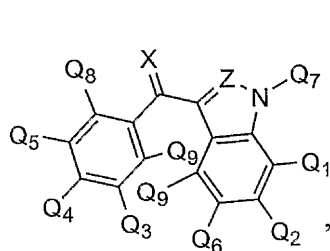
【 発明の開示 】

【 0 0 1 1 】

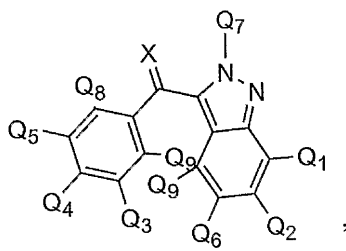
発明の概要

10

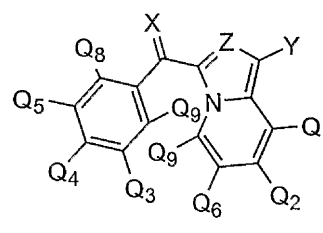
1つの局面では、本発明は下記から選択される式を有する化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し：



(I)

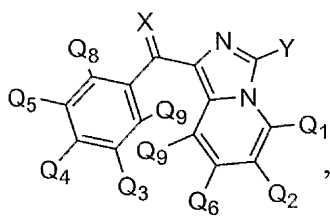


(II)

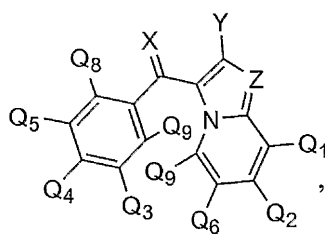


(III)

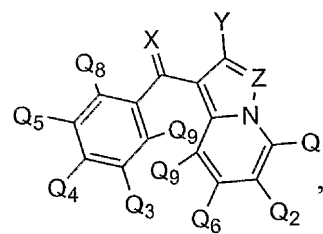
20



(IV)

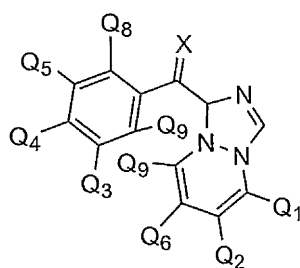


(V)



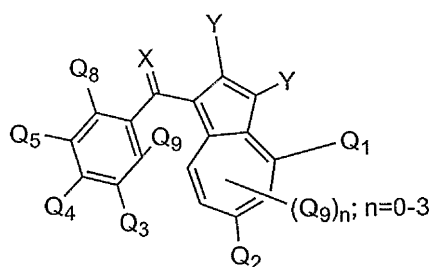
(VI)

30



(VII)

, および



(VIII)

40

式中、各 Q_1 、 Q_2 、および Q_6 は独立して水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_2 \sim C_6$ アルケニル； $C_2 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリーール；ヘテロアリーール； COR_{15} ； SO_2R_{15} ；または PO_3R_{15} であり；

各 $Q_3 \sim Q_5$ は水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリーール；ヘテロアリーール； COR_{15} ； SO_2R_{15} または PO_3R_{15} であり、ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であり； Q_3 および Q_4 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリーール、もしくはヘテロアリーール

50

を形成し；または Q_4 および Q_5 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成することを条件とし；

Q_7 は水素；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_2 \sim C_6$ アルケニル； $C_2 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{15} ； PO_3R_{15} または単糖であり；ただし、式(II)では Q_7 は水素を除外することを条件とし；

Q_8 は水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{15} ； SO_2R_{15} または PO_3R_{15} であり；

各 Q_9 は独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； $CO R_{15}$ ； SO_2R_{15} または PO_3R_{15} であり；

XはO、 $-NNHR_{16}$ 、 NR_{16} 、または NOR_{16} であり；

Yは水素、ヒドロキシル、またはハロゲンであり；

Zは $-CH-$ または $-N-$ であり；

R_{15} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{16} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、アロイル、アミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアシル、またはチオアロイルであり；ただし、Xが NR_{16} である場合、 R_{16} は水素を除外することを条件とし；

R_{18} は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。1つの態様では、化合物はチューブリン結合化合物である。

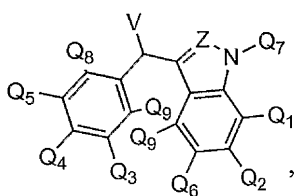
【 0 0 1 2 】

別の局面では、本発明は式(XXI)～(XXVII)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し；

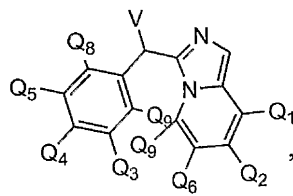
10

20

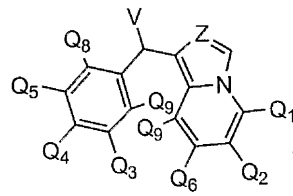
30



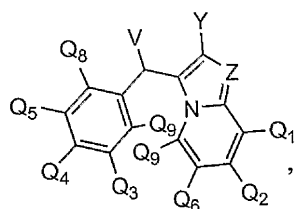
(XXI)



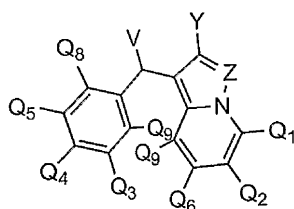
(XXII)



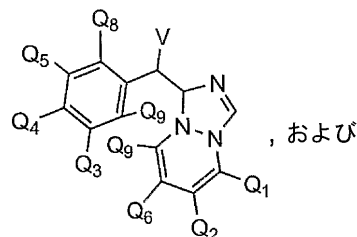
(XXIII)



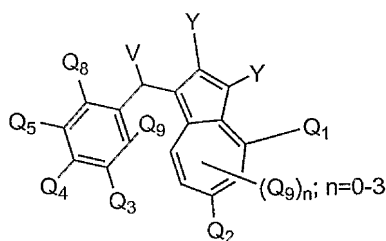
(XXIV)



(XXV)



(XXVI)



(XXVII)

式中、各 Q_1 、 Q_2 、および Q_6 は独立して水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルケニル； $C_1 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリーール；ヘテロアリーール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{15} であり；

各 $Q_3 \sim Q_5$ は水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリーール；ヘテロアリーール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり、ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

Q_7 は水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルケニル； $C_1 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリーール；ヘテロアリーール； COR_{15} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} ；または単糖であり；ただし、式(II)では Q_7 は水素を除外することを条件とし；

Q_8 は水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリーール；ヘテロアリーール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり；

各 Q_9 は独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリーール；ヘテロアリーール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり；

V は $-NHR_{16}$ ； $-NHNHR_{16}$ ； $-NHN(R_{16})_2$ ； $-NR_{16}NHR_{16}$ ；または $-OR_{17}$ であり；

Y は水素、ヒドロキシル、またはハロゲンであり；

Z は $-CH-$ または $-N-$ であり；

R_{15} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキル

10

20

30

40

50

アミノ、NHOH、NHNH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アルケニル、C₁~C₆アルキニル、C₁~C₆シクロアルキル、C₁~C₆ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₆は、水素、C₁~C₆アルキル、アリール、C₁~C₆アルキルスルホニル、アリールスルホニル、C₁~C₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁~C₆アルキルアミノカルボニル、ジC₁~C₆アルキルアミノカルボニル、C₁~C₆アシル、アロイル、アミノチオカルボニル、C₁~C₆アルキルアミノチオカルボニル、ジC₁~C₆アルキルアミノチオカルボニル、C₁~C₆チオアシル、またはチオアロイルであり；およびR'はC₁~C₆アルキルまたはアリールであり；ただし、VがNR₁₆である場合、R₁₆は水素を除外することを条件とし；

R₁₇は、C₁~C₆アルキル；アリール；またはジC₁~C₆アルキルアミノであり；

R₁₈は、水素、ヒドロキシル、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。1つの態様では、これらの化合物はチューブリン結合化合物である。

【0013】

別の局面では、本発明はプロドラッグ化合物を提供し、ここで、本発明の新規化合物は、チューブリン結合化合物中のヒドロキシル酸素(-OHyp)またはアミン窒素(-NHyp)を介して低酸素活性化因子(hypoxic activator)(Hyp)に結合される。

【0014】

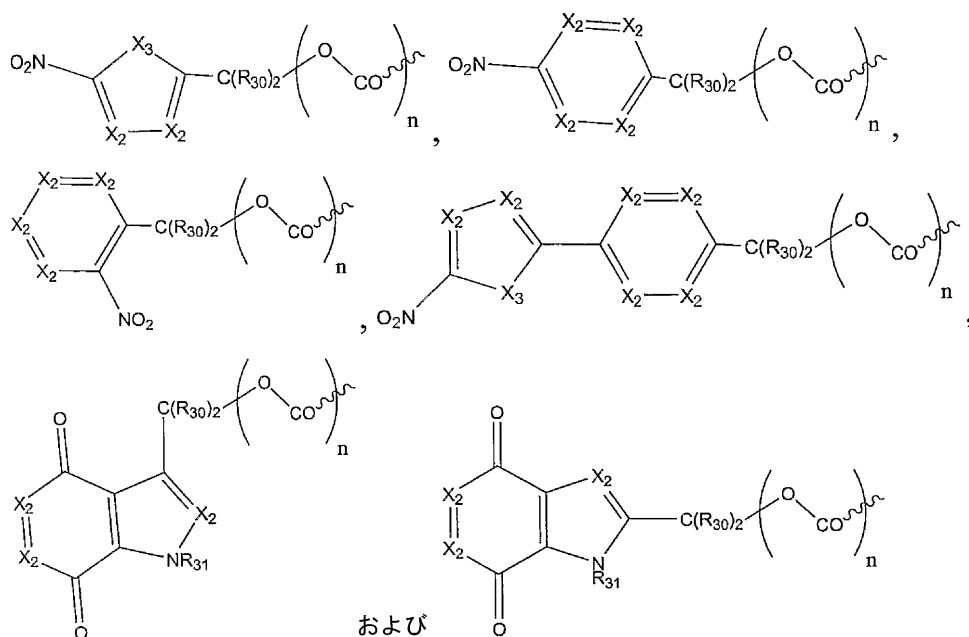
別の局面では、本発明は公知のチューブリン結合抗癌化合物のプロドラッグ化合物を提供し、ここで、チューブリン結合化合物は、チューブリン結合化合物中のヒドロキシル酸素(-OHyp)またはアミン窒素(-NHyp)を介して低酸素活性化因子(Hyp)に結合される。

【0015】

低酸素活性化因子は、ニトロベンゼン部分、ニトロ安息香酸アミド部分、ニトロアゾール部分、ニトロイミダゾール部分、ニトロチオフエン部分、ニトロチアゾール部分、ニトロオキサゾール部分、ニトロフラン部分、およびニトロピロール部分とすることができる。

【0016】

1つの態様では、Hypは下記から選択され；



式中、各X₂はNまたはCR₃₂であり；

X₃はNR₃₁、S、またはOであり；

各R₃₀は独立して水素またはアルキルであり；

10

20

30

40

50

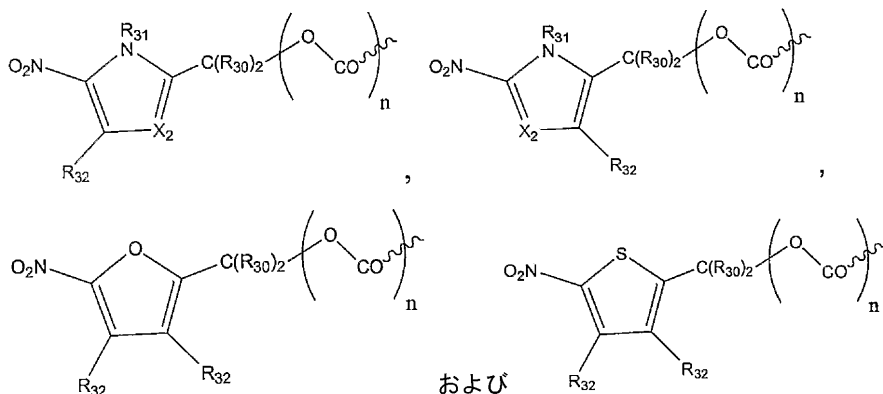
R_{31} は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくはヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ ジアルキルアミノ、アリールもしくはヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アシルもしくはヘテロアシル、アロイル、またはヘテロアロイルであり；

R_{32} は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくはヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ ジアルキルアミノ、アリール、 $CON(R_7)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アシルもしくはヘテロアシル、またはアロイルもしくはヘテロアロイルであり；および

n は0、1である。

【0017】

別の態様では、Hypは下記から選択され：

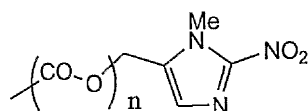


および

式中、 X_2 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} および n は上記で規定した通りである。

【0018】

1つの態様では、低酸素活性化因子は、置換または非置換ニトロイミダゾール部分である。別の態様では、Hypは下記であり：



式中、 n は0または1であり、ただし、-OHypでは n は0であることを条件とする。

【0019】

別の局面では、本発明は、薬学的に許容される担体および本発明の新規化合物または新規プロドラッグ化合物を含む薬学的組成物を提供する。

【0020】

別の局面では、本発明は、治療的有效量の、本発明の新規化合物または新規プロドラッグ化合物を単独で、または1つもしくは複数の他の抗癌剤と組み合わせて、治療に必要な被験体に投与する段階を含む、癌を治療する方法を提供する。

【0021】

本発明のこれらのおよび別の局面ならびに態様について、下記でさらに詳細に記述する。

【0022】

発明の詳細な説明

定義

下記定義は読者の手助けをするために提供する。特に記載がなければ、本明細書で使用した全ての技術用語、表記法、および他の化学または医学用語もしくは専門用語は、化学および医学技術分野の当業者により普通に理解される意味を有するものとする。場合によっては、普通に理解される意味を有する用語を、明確にするために、および/またはすぐ参照できるように、本明細書で規定するが、本明細書にそのような規定を含ませるのは、当技術分野で一般に理解される用語の定義に対し、実質的な違いを示すものと解釈するべ

10

20

30

40

50

きではない。

【0023】

本発明を詳細に説明する前に、本発明は特別な組成物、製剤または過程パラメータに限定されるものではないことを理解すべきであり、それ自体、当然、変動する可能性がある。本明細書で使用した専門用語および実施例が、本発明の特別な態様のみを説明することを目的としており、限定するものではないことも理解すべきである。

【0024】

本明細書で言及した全ての特許、特許出願、および出版物は、上記、下記にかかわらず、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0025】

本明細書で使用されるように、「1つ(a)」または「1つ(an)」という用語は、「少なくとも1つ」または「1つまたはそれ以上」を意味する。

【0026】

本明細書で使用されるように、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、1~6個の炭素原子を有する置換または非置換の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基を示し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、および3-メチルペンチルである。 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基の任意の化学的に適した部分を介して、対象の分子内の1つの原子に共有結合されてもよい。「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルは、例えば、ヒドロキシ、アミノ、モノまたはジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、ハロゲン、 $C_2 \sim C_6$ アルキルエーテル、シアノ、ニトロ、エチニル、エチニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、-COOH、-CONH₂、モノ-またはジ- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル-カルボキサミド、-SO₂NH₂、-OSO₂-($C_1 \sim C_6$)アルキル、モノまたはジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホン-アミド、アリール、およびヘテロアリールを含む置換基でさらに置換されてもよい。置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基としては、例えば、-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-ハロゲン、-CH₂-CH₂-NH₂、-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-OH、および-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-OHなどが含まれる。

【0027】

本明細書で使用されるように、「シクロアルキル」という用語は、3~7個の環炭素の一個環状炭化水素ラジカルを示す。シクロアルキル基は二重結合を有してもよいが、「シクロアルケン」または「シクロアルケニル」と必ずしも呼ばれなくてもよい。シクロアルキル環は、独立して、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、-COR(式中、Rは水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)、-(CR'¹R'²)_n-COOR(式中、nは0~5の整数であり、R'¹およびR'²は独立して水素またはアルキルであり、ならびにRは水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)、または-(CR'¹R'²)_n-CONR^xR^y(式中、nは0~5の整数であり、R'¹およびR'²は独立して水素またはアルキルであり、R^xおよびR^yは、互いに独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)から選択される1、2、または3つの置換基で置換されていてもよい。より特定的には、シクロアルキルという用語は、例えば、シクロプロピル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、フェニルシクロヘキシル、4-カルボキシシクロヘキシル、2-カルボキサミド-シクロヘキセニル、2-ジメチルアミノカルボニル-シクロヘキシル、などを含む。

【0028】

本明細書で使用されるように、「ヘテロアルキル」という用語は、シアノ、-OR^w、-NR^xR^y、および-S(O)_pR^z(式中、pは0~2の整数である)から独立して選択される1、2または3つの置換基を有する、本明細書で規定されるようなアルキルラジカルを意味し、ヘテロアルキルラジカルの結合点は、ヘテロアルキルラジカルの1つの炭素原子を介すると理解され

10

20

30

40

50

ている。 R^w は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アラアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルボキサミド、またはモノ-もしくはジ-アルキルカルバモイルである。 R^x は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリールまたはアラアルキルである。 R^y は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アラアルキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルボキサミド、モノ-もしくはジ-アルキルカルバモイルまたはアルキルスルホニルである。 R^z は水素(ただし、 p は0であることを条件とする)、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アラアルキル、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、またはヒドロキシアルキルである。代表的な例としては、例えば、2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシ-プロピル、2-メトキシエチル、ベンジルオキシメチル、2-シアノエチル、および2-メチルスルホニル-エチルが含まれる。上記の各々に対し、 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z はさらに、アミノ、フッ素、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、OHまたはアルコキシにより置換することができる。さらに、炭素原子数を示す接頭語(例えば、 $C_1 \sim C_{10}$)はシアノ、 $-OR^w$ 、 $-NR^xR^y$ 、または $-S(O)_pR^z$ 部分を除くヘテロアルキル基の部分における炭素原子数の総数を示す。「ヘテロアルキル」という用語も、それ自体、または別の用語と組み合わせられて、定められた数の炭素原子ならびにO、N、SiおよびSからなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子からなる、安定な直鎖もしくは分枝鎖、または環状炭化水素ラジカル、またはそれらの組み合わせを示し、ここで、窒素原子および硫黄原子は任意で酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で四級化されていてもよい。ヘテロ原子O、NおよびSならびにSiは、ヘテロアルキル基の任意の内部位またはアルキル基が分子の残りに結合される位置で、配置されてもよい。例としては、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ が含まれるが、それらに限定されない。2つまでのヘテロ原子は連続してもよく、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ および $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ である。同様に、「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体、または別の置換基の一部として、ヘテロアルキル由来の二価ラジカルを意味し、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ が挙げられるが、それらに限定されない。ヘテロアルキレン基では、ヘテロ原子はまた、鎖末端の一方または両方を占有することができる(例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノ、など)。さらに、アルキレンおよびヘテロアルキレン結合基では、結合基の配向は、結合基の式が書かれている方向により示されない。例えば、式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ は $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ および $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ の両方を示す。

【0029】

本明細書で使用されるように、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロアルキル」または「シクロヘテロアルキル」は、1~4つの環原子がO、NR(式中、Rは独立して水素またはアルキルである)または $\text{S}(\text{O})_p$ (式中、 p は0~2の整数である)から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がCである、3~8個の環原子の飽和または不飽和の非芳香族環状ラジカルを意味し、ここで、1つまたは2つのC原子はカルボニル基により置換されていてもよい。ヘテロシクリル環は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-\text{COR}$ (式中、Rは水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)、 $-(\text{CR}'\text{R}'')$ $_n$ -COOR(n は0~5の整数であり、 R' および R'' は独立して水素またはアルキルであり、ならびにRは水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)、または $-(\text{CR}'\text{R}'')$ $_n$ -CONR $^x\text{R}^y$ (式中、 n は0~5の整数であり、 R' および R'' は独立して水素またはアルキルであり、 R^x および R^y は、互いに独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)から選択される1、2または3つの置換基で独立して置換されていてもよい。

より特定のには、ヘテロシクリルという用語は、ピリジル、テトラヒドロピラニル、N-メチルピペリジン-3-イル、N-メチルピロリジン-3-イル、2-ピロリドン-1-イル、フリル、キノリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1⁶-チオピラン-4-イル、テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジニル、イミダゾリニル、ピペラジニル、およびピペリジン-2-オニル、ならびにそれらの誘導体を含むが、それらに限定されない。炭素原子数を示す接頭語(例えば、C₃~C₁₀)は、ヘテロ原子の数を除くシクロヘテロアルキル基またはヘテロシクリル基の部分における炭素原子数の総数を示す。1つの態様では、R^xおよびR^yは一緒に、ヘテロシクリルとなる。より特定のには、アリールという用語は、フェニル、ピフェニル、1-ナフチル、および2-ナフチル、ならびにそれらの置換形態を含むが、それらに限定されない。

10

【0030】

本明細書で使用されるように、「C₁~C₆アルコキシ」は、酸素原子に共有結合した1~6個の炭素原子を有する置換または非置換のアルキル基を意味する。C₁~C₆アルコキシ基は、一般構造-O-(C₁~C₆アルキル)を有し、ここで、アルキルは上記の通りである。C₁~C₆アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、および3-メチルペントキシが含まれる。

20

【0031】

本明細書で使用されるように、「C₁~C₆アルコキシカルボニル」は、カルボニルに共有結合したアルコキシ基を示す。C₁~C₆アルコキシカルボニル基は、一般構造-C(=O)-O-(C₁~C₆)アルキルを有し、ここで、アルキルは上記で規定した通りである。

【0032】

本明細書で使用されるように、「C₁~C₆アルキルアミノ」は、-NH-に共有結合した1~6の炭素原子を有する置換または非置換のアルキル基を意味する。C₁~C₆アルキルアミノ基は、一般構造-NH-(C₁~C₆アルキル)を有し、ここで、アルキルは上記の通りである。C₁~C₆アルキルアミノ基としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノおよびブチルアミノが含まれる。

30

【0033】

本明細書で使用されるように、「C₂~C₆アルキルエーテル」は、少なくとも1つの炭素原子が酸素原子の両側に位置するように配置された、2~6つの炭素原子を有するエーテル置換基を示す。

【0034】

本明細書で使用されるように、「アリール」は、1つまたは複数の単環または複合環芳香族系を含む置換部分または非置換部分を示す。そのような部分は、1つまたは複数の単環または二環の縮合環芳香族系を有する任意の部分を含み、フェニルおよびナフチルを含むが、それらに限定されない。

【0035】

本明細書で使用されるように、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、および/またはヨウ素を示す。

40

【0036】

本明細書で使用されるように、「ヘテロアリール」は5もしくは6環原子を有する置換もしくは非置換の単環芳香族基、または8~20個の原子を有する縮合環二環芳香族基を示し、ここで、環原子はC、O、S、SO、SO₂、またはNであり、環原子の少なくとも1つはヘテロ原子、すなわち、O、S、SO、SO₂、またはNである。ヘテロアリール基としては、例えば、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオ-フラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、NH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シノ

50

リニル、ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニルおよびキサンテニルが含まれる。特に記載がなければ、環内でのヘテロ原子の配置は、構成環原子の結合特性により許容される任意の配置としてしてもよい。アリール基またはヘテロアリール基は、例えば、ヒドロキシ、アミノ、モノまたはジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、ハロゲン、 $C_2 \sim C_6$ アルキルエーテル、シアノ、ニトロ、エテニル、エチニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、モノ-またはジ-($C_1 \sim C_6$)アルキル-カルボキサミド、 $-SO_2NH_2$ 、 $-OSO_2-$ ($C_1 \sim C_6$)アルキル、モノまたはジ($C_1 \sim C_6$)アルキルスルホン-アミド、アリールおよびヘテロアリールを含む置換基でさらに置換されてもよい。

10

20

【0037】

本明細書で使用されるように、「ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル」は1~6個の炭素原子を有し、さらに主炭素鎖および/または側鎖上に少なくとも1つのヒドロキシル基を含む置換または非置換の脂肪族基を示す。ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキルとしては、例えば、 $-CH_2-C_6H_4-OH$ および $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ が含まれる。

【0038】

本明細書で使用されるように、「ホルミルの保護された形態」はアセタール、オキシム、およびヒドラゾンを示す。

【0039】

本明細書で使用されるように、「低酸素活性化因子」または「低酸素活性化トリガー」は、低酸素還元が起きると、別の化合物、例えば抗悪性腫瘍剤またはその類似体を放出することができる基または部分を示す。1つの態様では、低酸素活性化因子は、低酸素条件下で低酸素活性化因子の還元が起きると、抗悪性腫瘍剤またはその類似体を放出することができるが、正常酸素圧条件下では抗悪性腫瘍剤またはその類似体を放出しない基である。例えば、下記でより詳細に記述するように、1つの低酸素活性化因子は、様々な基で置換されてもよいニトロイミダゾールである。低酸素活性化因子の別の例としては、ニトロベンゼン、ニトロ安息香酸アミド、ニトロアゾール、ニトロイミダゾール、ニトロチオフエン、ニトロチアゾール、ニトロオキサゾール、ニトロフラン、およびニトロピロールを基本とする基が含まれるが、それらに限定されず、ここで、これらのクラスの部分の各々は、置換されてもよく、または非置換であってもよく、基の酸化還元電位は、基が腫瘍の低酸素領域で還元を受けることができる範囲内に存在する。当業者であれば、本明細書の説明を考慮すると、どのようにして、これらのおよび他の低酸素不安定保護基を置換して、前記範囲内に存在する酸化還元電位を提供するかを理解すると思われる。低酸素活性化因子の追加の例は、Matteucci et al., PCT公開番号 WO 04/087075および米国特許出願第60/695,755号において記述されており、これらの各々は参照により本明細書に組み入れられる。

30

40

【0040】

一般に当業者であれば、活性化因子を、電子求引基、電子供与基、またはそれらの基のいくつかの組み合わせで置換することにより、低酸素活性化因子の酸化還元電位を「調整

50

」することができる。例えば、ニトロチオフエン、ニトロフランフラン、およびニトロチアゾール基は、メチル、メトキシ、またはアミン基を含むがそれらに限定されない、1つまたは複数の電子供与基で置換されてもよく、所望の酸化還元電位を有する低酸素活性化因子が提供される。別の例では、ニトロピロール部分は、シアノ、カルボキサミド、 $-CF_3$ 、およびスルホンアミド基を含むが、それらに限定されない電子求引基により置換され、所望の酸化還元電位を有する基が得られる。この目的のため、シアノ、スルホン、スルホンアミド、カルボキサミド、または $-CF_3$ などの強い電子求引基および $-CH_2-$ ハロゲン、ここで、ハロゲンは $-F$ 、 $-Cl$ または $-Br$ である、などのより弱い電子求引基を使用することができる。

【0041】

本明細書で使用されるように、「プロドラッグ」は投与後、代謝され、またはそうでなければ変換され、活性化合物、または対応するプロドラッグに比べてより活性な化合物となる化合物である。プロドラッグを製造するためには、細胞毒性の、薬学的に活性な化合物またはその前駆体を化学的に修飾し、より活性の低いまたは不活性なものとしてすることができるが、化学修飾は、化合物の活性形態が得られたプロドラッグから代謝または他の生物学的過程により生成されるようなものとされる。しかしながら当業者であれば、プロドラッグ合成は、合成中間体として活性薬物の使用を必ずしも必要としないことを認識する。プロドラッグは薬物に対し、変更された代謝安定性または輸送特性、より少ない副作用、またはより低い毒性を有することができる(例えば、Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, 388-392ページを参照されたい)。

【0042】

本明細書で使用されるように、「置換基」は対象の分子内の原子に共有結合した分子部分を示す。

【0043】

本明細書で使用されるように、「置換」という用語は分子構造内の水素原子を置換基と交換し、指定した原子(実施例4では炭素に対する)上の原子価を超えず、化学的に安定な化合物(単離、特徴づけ、および/または生物学的活性に対する試験が可能な化合物)が得られることを示す。

【0044】

置換基または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定なまたは化学的に実現可能な化合物となる場合にのみ許容される。安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、化学構造が、4 またはそれ以下の温度で、湿度または他の化学的反応条件無しで、少なくとも1週間維持しても実質的に変わらないものである。

【0045】

同じ分子式を有するが、その原子の結合の性質もしくは順序またはその原子の空間的な配列が異なる化合物は「異性体」と呼ばれる。その原子の空間配列が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。お互いに鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「鏡像異性体」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する、例えば、不斉中心が4つの異なる基に結合されている場合、一对の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体はその不斉中心の絶対配置により特徴づけることができ、CahnおよびPrelogのR-およびS-順序づけルールにより、または分子が偏光面を回転する様式により記述され、右旋性または左旋性(すなわち、それぞれ、(+))または(-)-異性体)として指定される。キラル化合物は、個々の鏡像異性体またはそれらの混合物として存在することができる。等しい比率の鏡像異性体を含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0046】

本発明の化合物は、1つもしくは複数の不斉中心または非対称置換を備えた二重結合を有する場合、立体異性体形態で存在する可能性があり、そのため、個々の立体異性体または混合物として生成させることができる。特に記載がなければ、説明は個々の立体異性体

10

20

30

40

50

および混合物を含むものとする。立体化学を決定し、立体異性体を分離する方法は当技術分野において周知である(ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992の第4章の考察を参照されたい)。

【0047】

化合物の「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容され、親化合物の所望の薬理的活性を有する塩を意味する。そのような塩としては、下記が含まれる：

(1)無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、などと形成される；または、有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトン酸、ステアリン酸、ムコン酸、などと形成される、酸付加塩；または

(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンにより置換され、または；有機塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、N-メチルグルカミン、などが配位する場合に形成される塩。

【0048】

「保護基」は分子中の反応基に結合されると、その反応性をマスクし、減少させ、または阻止する原子の群を示す。保護基の例は、T.W. Greene and P.G. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY, (Wiley, 2nd ed. 1991)およびHarrison and Harrison et al., COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)において見いだすことができる。代表的なアミノ保護基としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル(CBZ)、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、トリメチルシリル(TMS)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル(SES)、トリチルおよび置換トリチル基、アリロキシカルボニル、9-フルオレニルメチロキシカルボニル(FMOC)、ニトロベラトリロキシカルボニル(NVOC)などが含まれる。代表的なヒドロキシ保護基としては、ヒドロキシ基がアシル化またはアルキル化されるもの、例えば、ベンジルおよびトリチルエーテルならびにアルキルエーテル、テトラヒドロプロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテルおよびアリルエーテルが含まれる。

【0049】

本明細書で使用されるように、「患者」または「被験体」は典型的にはヒトを示すが、より一般的には哺乳類を示す。当業者であれば、本発明の方法および組成物を使用して、非ヒト霊長類を含む任意の哺乳類、およびヒト癌の実験モデルにおける癌または他の過剰増殖性疾患を治療することができることを認識すると思われる。1つの態様では、患者はヒト患者である。

【0050】

本明細書で使用されるように、状態または患者を「治療する」は、臨床結果を含む有益な、または所望の治療結果を得るために対策を講じることを意味する。有益な、または所望の治療結果としては、下記で記述するように、癌の1つまたは複数の症状の軽減または寛解、疾患の程度の低下、疾患の進行の遅延または減速、疾患状態の緩和または安定化、および別の有益な結果が含まれるが、それらに限定されない。

【0051】

本明細書で使用されるように、1つのまたは複数の症状の「軽減」(およびこの句の文法的相当語句)は、症状の重篤度もしくは頻度の減少または症状の除去を意味する。

【0052】

本明細書で使用されるように、薬物の被験体への「投与」または「投薬」(およびこの

句の文法的相当語句)は、自己投与を含む直接投与および/または薬物の処方行為を含む間接投与を含むことができる。例えば、本明細書で使用されるように、患者に薬物を自己投与するように指示する、および/または患者に薬物の処方箋を提供する医師は、薬物を患者に投与する。

【0053】

本明細書で使用されるように、薬物の「有効量」または「治療的有效量」は、癌または任意の他の過剰増殖性疾患状態を有する被験体に投与されると、(i)所期の治療効果、例えば、被験体における癌または他の疾患の1つまたは複数の発現の軽減、寛解、緩和または除去；または(ii)予防効果、例えば、疾患もしくは症状の発症(または再発)の予防もしくは遅延または疾患もしくは症状の発症(または再発)の可能性の減少を有する薬物の量である。十分な治療または予防効果は、1回の用量の投与により必ずしも起きるとは限らず、一連の用量の投与後にのみ起きることがある。このように、治療的または予防的有效量は、1つまたは複数の投与において投与することができる。

10

【0054】

本明細書で使用されるように、薬物の「予防的有效量」は、被験体に投与されると、所期の予防効果、例えば、疾患もしくは症状の発症(または再発)の予防もしくは遅延、または疾患もしくは症状の発症(または再発)の可能性の減少を有する薬物の量である。十分な予防効果は、1回の用量の投与により必ずしも起きるとは限らず、一連の用量の投与後にのみ起きる可能性がある。このように、予防的有效量は、1つまたは複数の投与において投与することができる。

20

【0055】

本明細書で使用されるように、「薬学的に許容される担体または賦形剤」は、一般に安全に、非毒性で、生物学的にもそれ以外でも望ましくないものではない薬学的組成物を調製する際に有益な担体または賦形剤を意味し、家畜への使用ならびにヒトでの薬学的用途に対し許容される担体または賦形剤を含む。例としては、薬学的組成物の調製において使用される、任意のおよび全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌および抗真菌剤、等張剤、吸収遅延剤、などが含まれる。薬学的に活性な物質のためのそのような媒質および薬剤の使用は当技術分野で周知である。任意の従来の媒質または薬剤が活性成分と適合しない場合を除き、本発明の薬学的組成物または製剤におけるそれらの使用は企図される。補助活性成分を、本発明の組成物中に組み入れることができる。明細書および請求の範囲において使用されるように「薬学的に許容される担体または賦形剤」は1つおよび複数のそのような担体または賦形剤の両方を含む。

30

【0056】

化合物

本発明の化合物は、部分的に、チューブリンに結合することができる化合物、および低酸素活性化因子を含むそれらのプロドラッグ化合物として記述することができる。1つの態様では、化合物は、チューブリンに結合することができる抗癌剤、および低酸素活性化因子を含むそれらのプロドラッグである。1つの態様では、化合物は、チューブリンに結合することができる合成、抗癌化合物、および低酸素活性化因子を含むプロドラッグである。多くの合成小分子チューブリン結合抗癌化合物が公知であるが、それらのどれも癌治療のために承認されていない。多くの合成チューブリン結合化合物はチューブリンのコルヒチン結合領域に結合し、コルヒチンと構造的および機能的類似性を示す。

40

【0057】

コルヒチンはチューブリンに結合し、微小管として公知のチューブリンポリマーの解重合または消失を引き起こし、紡錘体の機能を妨害する。微小管の消失により紡錘体形成が阻止され、その結果、コルヒチンは有糸分裂を中期で停止させる。細胞分裂速度の高いガン細胞は、有糸分裂停止により影響を受け、高濃度のコルヒチンは、細胞が、有糸分裂に入るのを完全に阻止することができ、結果的に細胞死が得られる。

【0058】

さらに、コンプレタスタチンAなどのコルヒチン様チューブリン結合剤は選択的に、腫

50

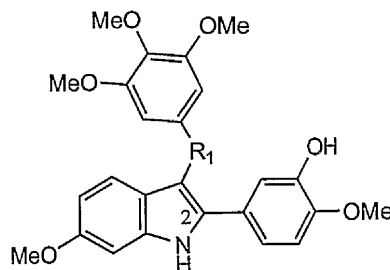
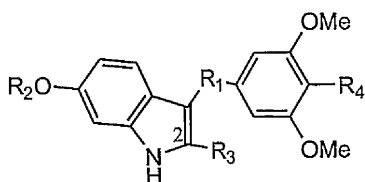
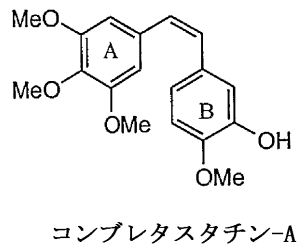
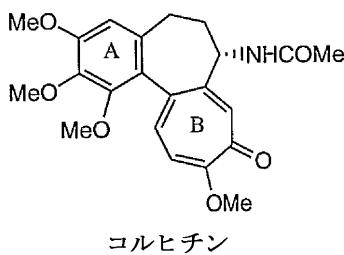
瘍の血管系を標的とすることができる。腫瘍の血管の内皮細胞において誘発された形態変化は、癌細胞への血流を非可逆的に停止させるが、健康な細胞への血液供給は無傷なままである。

【 0 0 5 9 】

チューブリン結合化合物コルヒチンとコンプレタスタチンAの構造を比較すると、それらのチューブリン結合に關与するファルマコフォアは、メトキシおよび/またはヒドロキシル基により官能化された2つのアリール環を含む。チューブリン結合能力を有する多くのジ-およびトリ-アリール化合物が合成されている(例えば、Nam et al., Curr. Med. Chem. 2003, 10:1697-1722およびHsieh et al., 米国特許出願第2003/0195244号を参照されたい、これらはそれぞれ参照により本明細書に組み入れられる)。チューブリン結合ジ-およびトリ-アリール化合物を含む複素環インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェンは、これらの化合物のサブクラスを構成する(Namら、上記を参照されたい)。これらの化合物は、例えば、アリールもしくはアロイル(-CO-アリール)部分などの芳香族部分またはCH基を2位に有する(下記構造に示されるように)。

10

20

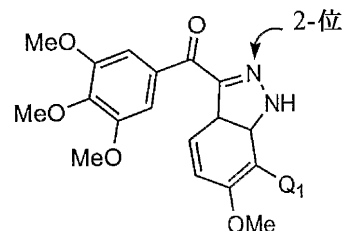


R₁はCOまたはCH₂であり；R₃はH、メチル、アリールまたはアロイルであり；ならびにR₂およびR₄はメチルまたはOMeである。

30

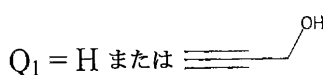
【 0 0 6 0 】

本発明は、部分的に、芳香族部分またはCH基をこれらの化合物の複素環部分の2位でN原子と置換すると、抗癌活性を有するインドゾール化合物が得られるという予想外の発見から生じたものであり：

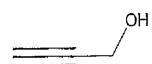


40

式中、



。上記化合物では、Q₁が



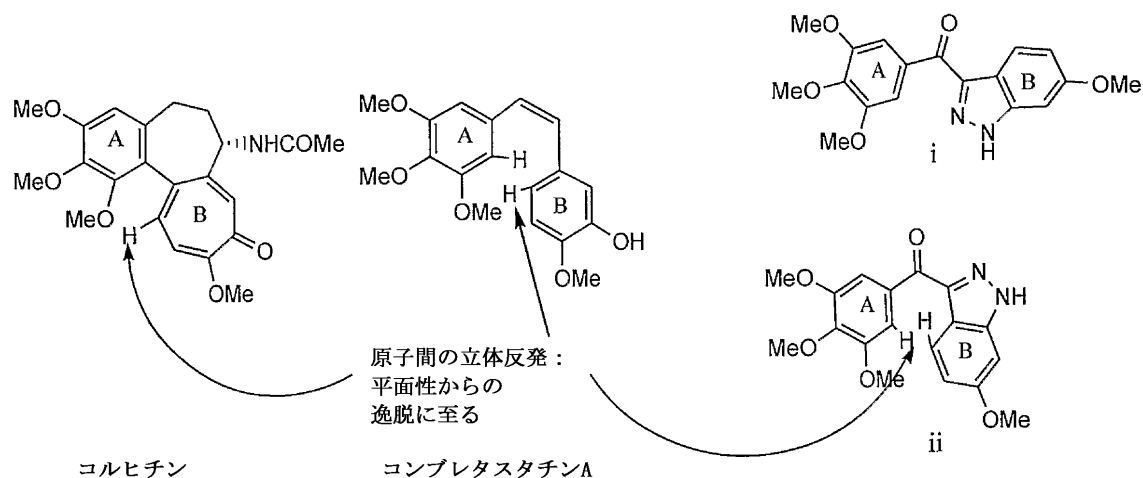
部分で置換されると、対応するプロパルギル化合物が、Q₁がHである対応する化合物と比

50

べ、抗増殖アッセイ法において、約10倍高い癌細胞死滅能力を示した。

【 0 0 6 1 】

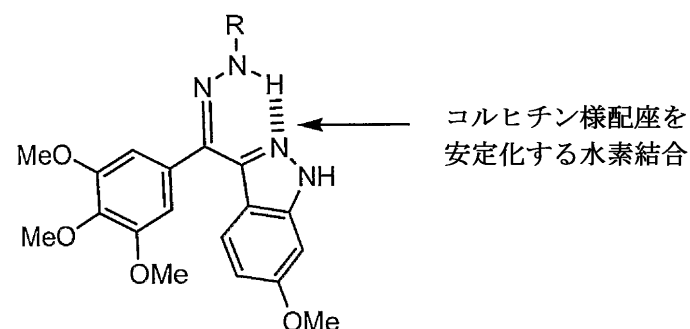
本発明の化合物はまた、部分的には、チューブリン結合化合物におけるアリール部分間の適当な空間配置(すなわち、配座)は、アロイル部分のケト基の代わりに水素結合供与体を組み入れることにより安定化することができるという発見から生じたものである。下記で示すように、近接した原子間の立体反発は、共平面性から環AおよびBを移動させることができる。水素結合は、コルヒチン様配座で本発明の化合物の所望の配座を安定化する。



本発明の化合物の異なる配座。
Bはコルヒチン様配座である

【 0 0 6 2 】

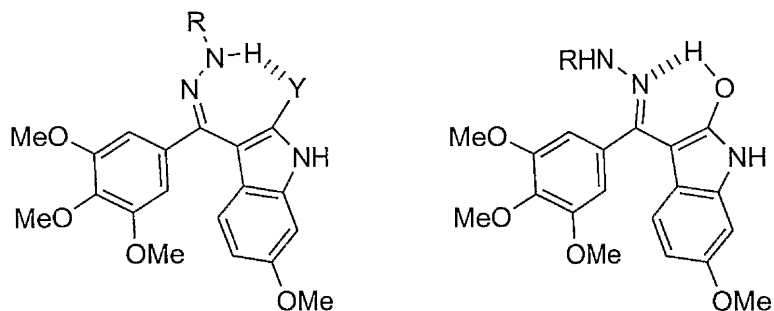
1つの態様では、1つの配座の化合物は、コルヒチン様構造を有することができ；一方、別の配座は非コルヒチン様構造を有する。これらの後者の配座は、化合物の有効なチューブリンの結合を減少させることがある。水素結合供与体である基を提供することにより、アリール基の空間配置を、水素結合を介するチューブリン結合配座に向かって調節することができる。



【 0 0 6 3 】

1つの態様では、2位の窒素原子(-N=)の他に、本発明は、水素結合受容体としてのその位置にエノール=C(OH)-および=C(ハロゲン)-部分をさらに提供する。また、同じ位置の-NH-または=CH-基は水素結合供与体として作用し、分子内に適当に配置された水素結合受容体への水素結合によりチューブリン結合配座を安定化することができる。

40



Y=ハロゲンまたはOH

10

【0064】

本発明はまた、公知のおよび本発明の新規チューブリン結合化合物のプロドラッグを提供する。本発明のプロドラッグの局面を理解するために、腫瘍生物学を理解することは役立つ。癌細胞は一般に正常細胞より頻繁に分裂する。チューブリン結合薬物により媒介される癌療法は分裂細胞に対し選択的な細胞毒性薬を含む。例えば、チューブリン結合化合物は、一般に癌細胞が正常細胞よりも頻繁に細胞分裂を受けるので、正常な細胞ではなく、癌細胞を標的とする。

【0065】

しかしながら、分裂細胞を標的とする薬物は、固形腫瘍中の癌細胞全てを死滅させない。この完全な死滅の欠如の1つの理由は、癌細胞が薬物耐性を与える突然変異を獲得することができることである。別の理由は、全ての癌細胞が正常細胞よりも頻繁に分裂するわけではないことである。これらの徐々に分裂する癌細胞は一般に、腫瘍の低酸素領域に位置し、そのような阻害剤に対し、正常な細胞と同じくらい非感受性であり、またはより非感受性であることがある。腫瘍低酸素領域の形成および結果を下記に記述する。

20

【0066】

腫瘍が増殖するにつれ、血液供給が必要になり、結果として、新しい脈管構造が成長する。腫瘍増殖を支持する新しい脈管構造はしばしば、不規則であり、血管新生の不十分な腫瘍領域および血管新生領域さえも、かなりの領域が間欠的閉塞を受けたままとされる。これらの領域の細胞は細胞分裂に必要なエネルギーを生成することができない。これらの、腫瘍の血管新生の不十分な、および遮断領域は低酸素となり、それらの領域は対応する正常組織よりも低い酸素濃度を有する。このように、メジアン酸素濃度が40～60mmHgの正常範囲内にある固形腫瘍は10%にすぎないが、固形腫瘍の50%が10mmHg未満のメジアン酸素濃度を示す。

30

【0067】

腫瘍の低酸素領域は、療法に対し耐性のある癌細胞の顕著なリザーバ(reservoir)を構成することがある。一般に、低い腫瘍酸素レベルは、療法に対する低い応答性、転移の増加、および生存率の低下と関連する。腫瘍の低酸素領域では、癌細胞は正常細胞より著しく速くは分裂しないが、分裂細胞を標的とするチューブリン結合化合物などの治療薬に対し耐性を有することができる。

【0068】

しかしながら、低酸素領域は生物化学還元伝導性であり、これを使用して様々な化学基の還元誘導体を生成させることができ(Workman et al., 1993, Cancer and Metast. Rev. 12: 73-82を参照されたい)、細胞毒のプロドラッグは、そのような低酸素領域を利用するように開発することができる(Matteucci et al., PCT公開公報第WO 04/087075号を参照されたい)。本発明の化合物は部分的に、低酸素領域の癌細胞が、チューブリン結合細胞毒および低酸素不安定保護基を含むプロドラッグ化合物により標的とされ得るという発見から生じたものである。腫瘍の低酸素細胞は、不活性な、比較的非毒性のプロドラッグから活性毒素を生成させる。活性薬物は低酸素細胞から拡散し、より頻繁に分裂する細胞を含む隣接領域の癌細胞を死滅させる。

40

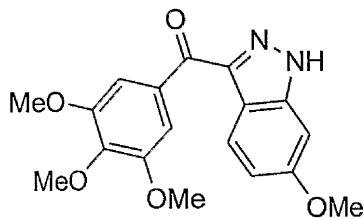
【0069】

50

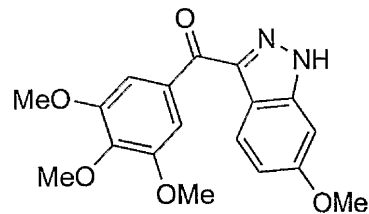
低酸素領域は、隣接する正常酸素圧の癌細胞を死滅させるために腫瘍内で細胞毒素を生成する薬物工場として作用し、正常組織に比べ、腫瘍内での細胞毒素の濃度がより高くなる。その結果、腫瘍内で細胞毒素を生成するプロドラッグを使用することにより、正常な細胞毒性のために生じる毒性副作用を減少させることができる。癌細胞が腫瘍の正常酸素圧領域で死滅した後、低酸素領域は正常酸素圧になり、分裂を始めることができる。この時点で、そのような細胞は本発明のプロドラッグ化合物から生成したチューブリン結合細胞毒素により、または本発明の化合物を、例えば、チューブリン結合化合物および他の抗癌細胞毒素を含む他の細胞毒素と組み合わせて投与することにより、死滅させることができる。

【 0 0 7 0 】

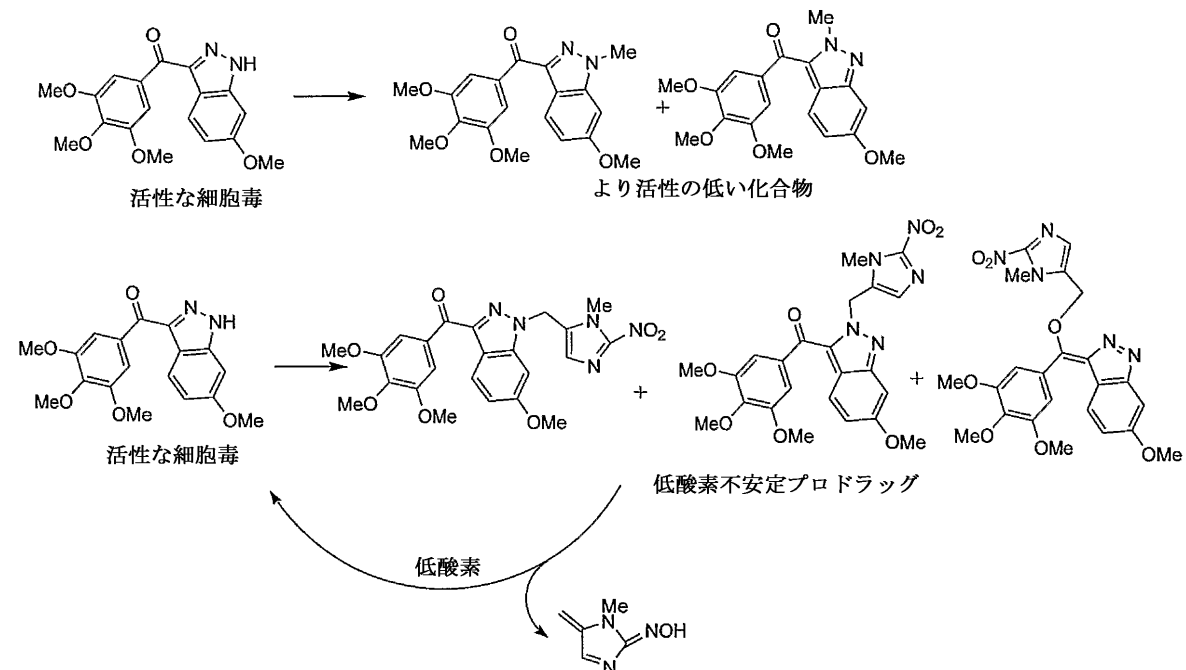
低酸素活性化因子を本発明のチューブリン結合化合物上に組み入れて、プロドラッグを得るのに適した部位は、下記で示すように発見された。例えば、



のメチル化により、2つの異性体N-メチル誘導体得られ、これらの各々は、最初の毒素よりも癌細胞の死滅においてより効力が低かった。化合物



が、N-1-メチル-2-ニトロ-5-イミダゾールメチル基でアルキル化されると、低酸素活性化プロドラッグを得られる。低酸素条件下では、低酸素活性化因子は還元され、除去され、強力な毒素が得られる。



【 0 0 7 1 】

低酸素活性化因子は、 $-CO_2-$ リンカーにより窒素原子に結合させることができ、下記で図式的に示す。

10

20

30

40

50



20

20

1つの態様では、低酸素活性化因子(Hyp)は下記から選択され：



40

50

R₃₁は水素、ヒドロキシル、C₁~C₆アルキルまたはヘテロアルキル、C₃~C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆アルキルアミノ、C₁~C₆ジアルキルアミノ、アリールもしくはヘテロアリール、C₁~C₆アシルもしくはヘテロアシル、アロイル

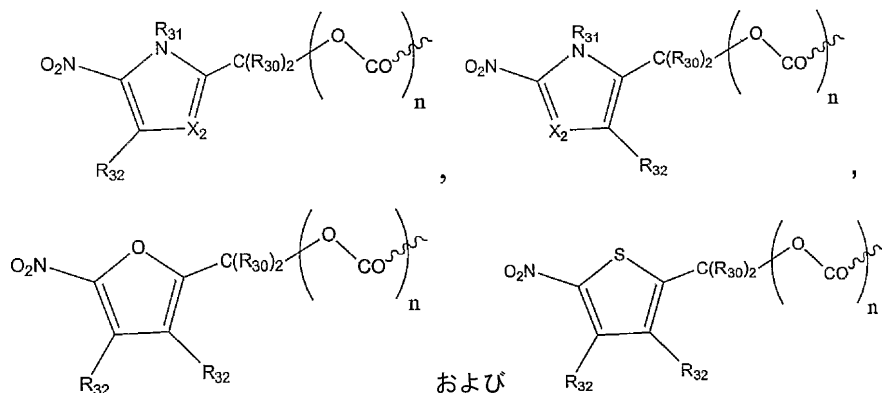
、またはヘテロアロイルであり；

R_{32} は水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルまたはヘテロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ジアルキルアミノ、アリール、 $\text{CON}(\text{R}_7)_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アシルもしくはヘテロアシル、またはアロイルもしくはヘテロアロイルであり、および

n は0、1である。

【0074】

別の態様では、Hypは下記から選択され：



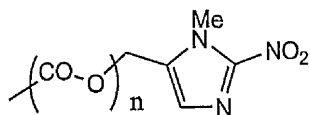
10

式中、 X_2 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} および n は上記で規定した通りである。

20

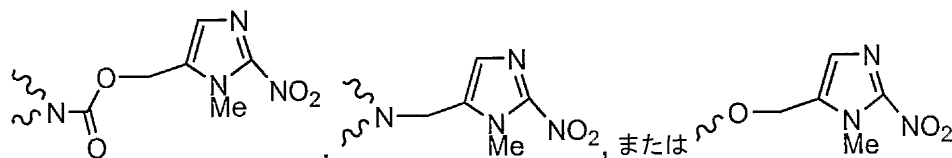
【0075】

別の態様では、Hypは



であり、式中、 n は0または1であり、ただし、 $-\text{OHyp}$ では、 n は0であることを条件とする。例えば、チューブリン結合化合物を誘導体化し、下記構造を有するプロドラッグを得ることができる。

30

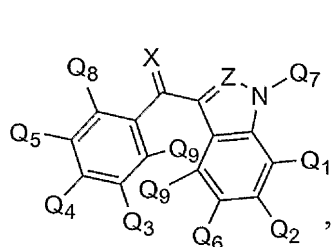


これらの誘導体化化合物は一般に、親化合物に比べ活性が低く、または不活性であり、低酸素活性化プロドラッグ化合物が得られる。ある態様では、プロドラッグ化合物は、開始化合物に対し、誘導体化されると抗癌活性が5～1000倍低くなることが示される。一般に、そのような活性データは、記述した構造活性関係データより、American Chemical SocietyからのSciFinder、MDL SoftwareからのBeilstein、米国特許商標局の特許および特許出願サーチ、ならびに欧州特許庁の特許サーチなどの検索ツールを介して得ることができる。

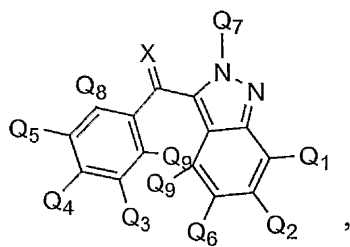
40

【0076】

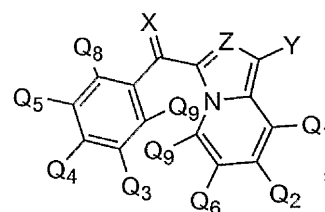
1つの局面では、本発明は式(I)～(VIII)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し：



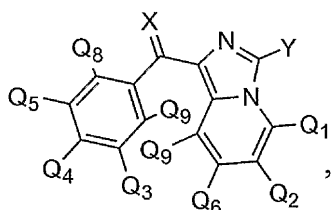
(I)



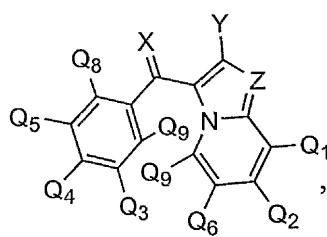
(II)



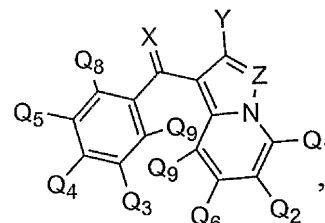
(III)



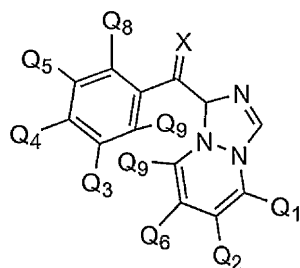
(IV)



(V)

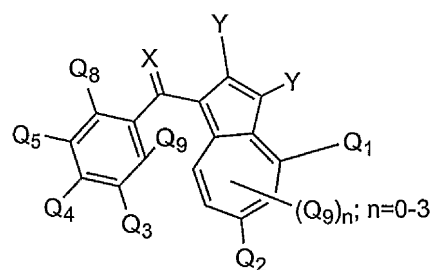


(VI)



(VII)

, および



(VIII)

式中、各 Q_1 、 Q_2 および Q_6 は独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_2 \sim C_6$ アルケニル； $C_2 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール； COR_{15} ； SO_2R_{15} ；または PO_3R_{15} であり；

30

各 $Q_3 \sim Q_5$ は、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{15} ； SO_2R_{15} または PO_3R_{15} であり、ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であり； Q_3 および Q_4 は一緒になり $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；または Q_4 および Q_5 は一緒になり $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成することを条件とし；

Q_7 は、水素；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_2 \sim C_6$ アルケニル； $C_2 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール； COR_{15} ； SO_2R_{18} ； PO_3R_{18} または単糖であり；ただし、式(II)では、 Q_7 は水素を除外することを条件とし；

40

Q_8 は、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} または PO_3R_{18} であり；

各 Q_9 は独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} または PO_3R_{18} であり；

50

XはO、-NNHR₁₆、もしくはNR₁₆、またはNOR₁₆であり；

Yは水素、ヒドロキシル、またはハロゲンであり；

Zは-CH-または-N-であり；

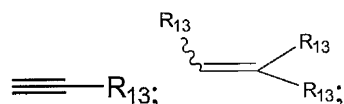
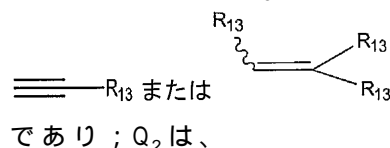
R₁₅は水素、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアリーールであり；

R₁₆は水素、C₁~C₆アルキル、アリーール、C₁~C₆アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、C₁~C₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁~C₆アルキルアミノカルボニル、ジC₁~C₆アルキルアミノカルボニル、C₁~C₆アシル、アロイル、アミノチオカルボニル、C₁~C₆アルキルアミノチオカルボニル、ジC₁~C₆アルキルアミノチオカルボニル、C₁~C₆チオアシル、またはチオアロイルであり；ただし、XがNR₁₆である場合、R₁₆は水素を除外することを条件とし；

R₁₈は水素、ヒドロキシル、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアリーールである。

【0077】

1つの態様では、本発明は式(I)~(VIII)の化合物、またはそれらの互変異性体または個々の異性体または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し、式中、Q₁は水素；ハロ；シアノ；ニトロ；COR₁₈；SO₂R₁₈；PO₃R₁₈；



C₁~C₆アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；各Q₃、Q₄およびQ₅は独立して、水素、C₁~C₆アルコキシ、ハロ、アミノ、ヒドロキシルであり、Q₃およびQ₄は一緒にメチレンジオキシであり、またはQ₄およびQ₅は一緒にメチレンジオキシであり、ただし、任意の化合物において、Q₃、Q₄およびQ₅のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

Q₇は1つまたは複数のアリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシル、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノ、CO₂H、もしくはCONH₂で独立して置換されていてよいC₁~C₆アルキル；COR₁₈；SO₂R₁₈；もしくはPO₃R₁₈または単糖であり；

各Q₈およびQ₉は水素であり；

R₁₃は水素；それぞれ、ヒドロキシル、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノ、NHCOR₁₅またはCOR₁₈で置換されていてよい、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアルキルであり；ならびに、

R₁₈は水素、ヒドロキシル、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアリーールである。

【0078】

別の態様では、本発明は式(I)~(VIII)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し、式中、Q₁は水素；ハロ；シアノ；CO₂H；CONH₂；

10

20

30

40

50

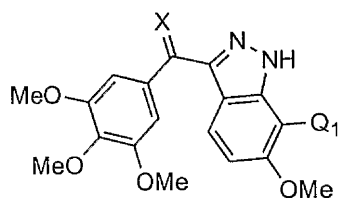
$\equiv\text{---R}_{13}$; または $\equiv\text{---R}_{13}$

であり; および各 $Q_2 \sim Q_6$ は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ; ハロ; アミノ; またはヒドロキシであり; ただし、任意の化合物において、 Q_3 、 Q_4 および Q_5 のうちの1つのみが水素であることを条件とする。

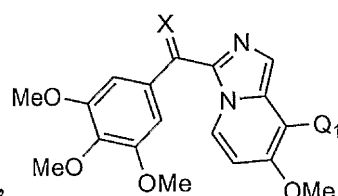
【0079】

1つの態様では、本発明は式(I-i)、(III-i)、(IV-i)、(V-i)、(VI-i)、(VII-i)および(VIII-i)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し;

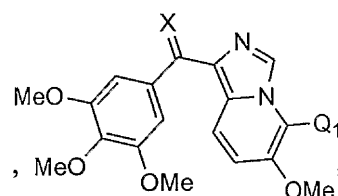
10



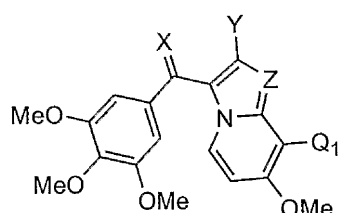
(I-i)



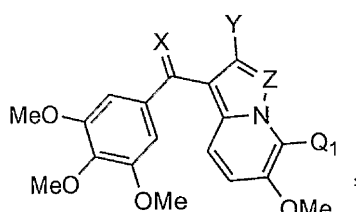
(III-i)



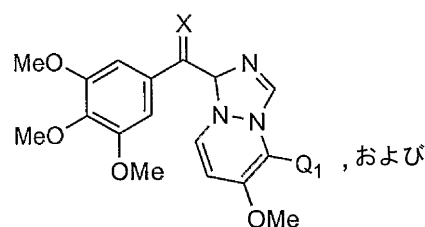
(IV-i)



(V-i)

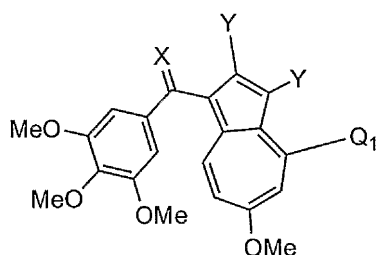


(VI-i)



(VII-i)

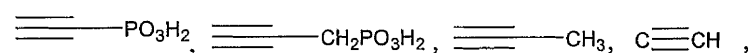
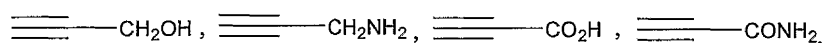
20



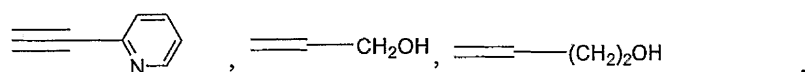
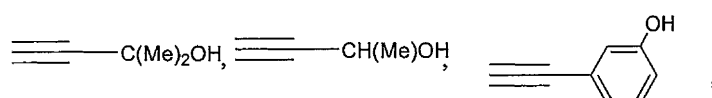
(VIII-i)

30

式中、 Q_1 は、



40

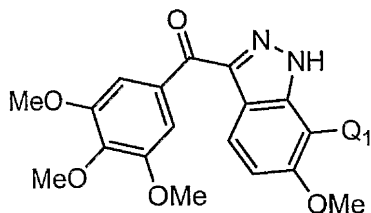


$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH}$ 、 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH}$ 、 ---CONH_2 、 $\text{---CO}_2\text{H}$ 、 ---CN 、またはハロであり; ならびにX、Y、およびZは上記で規定した通りである。別の態様では、本発明は式(VIII)~(XIII)の化合物を提供し、式中XはOである。

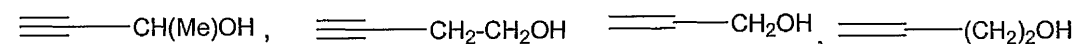
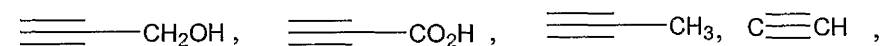
【0080】

50

別の態様では、本発明は下記式の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し：

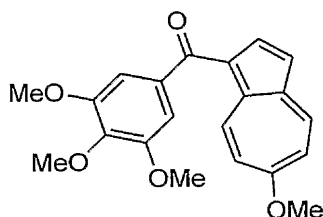


式中、 Q_1 は上記で規定した通りである。1つの態様では、 Q_1 は下記である。



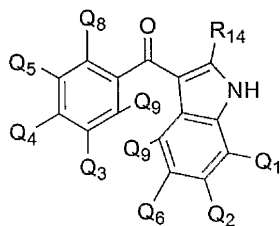
【 0 0 8 1 】

別の態様では、本発明は下記式の化合物を提供する。

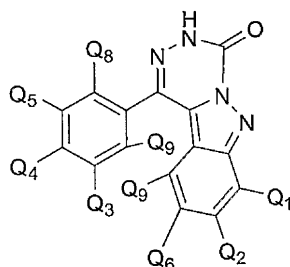


【 0 0 8 2 】

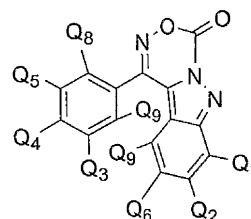
1つの態様では、本発明は式(IX)～(XIII)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し：



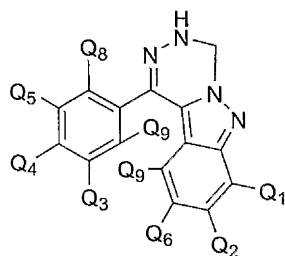
(IX)



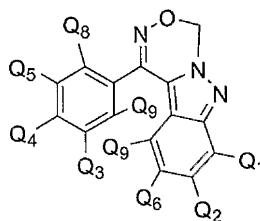
(X)



(XI)



(XII)

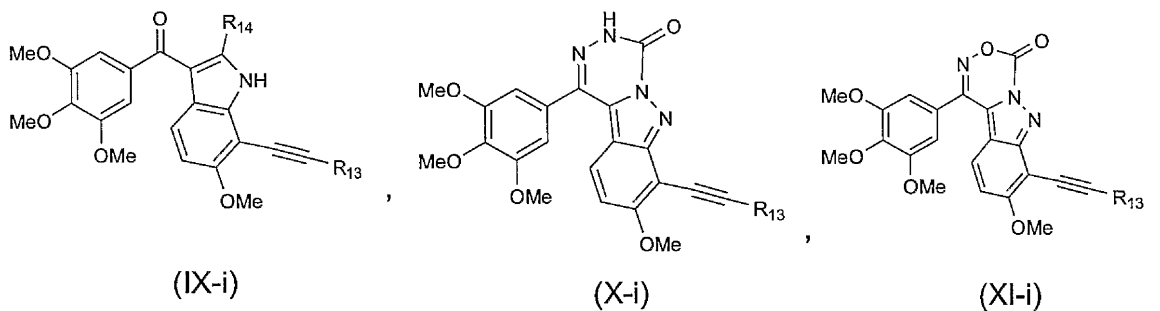


(XIII)

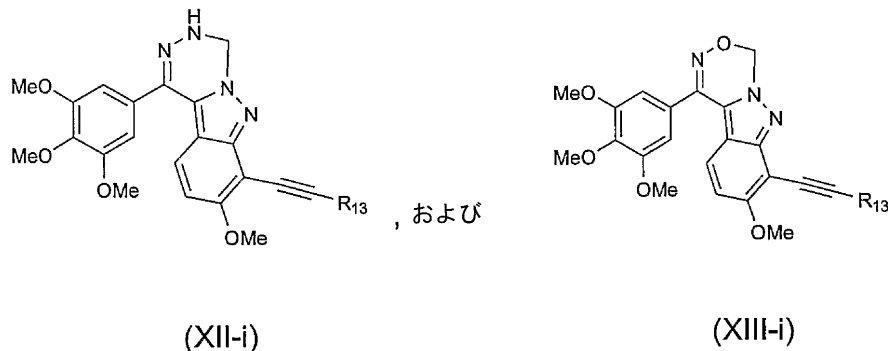
式中、 R_{14} はH、Me、または B(OH)_2 であり；および $Q_1 \sim Q_9$ は上記で規定した通りである。

【 0 0 8 3 】

別の局面では、本発明は式(IX-i)~(XIII-i)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し：



10

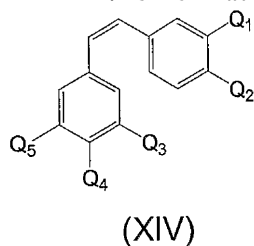


20

式中、 R_{13} はH、Me、 CH_2OH 、 $CH(Me)OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 $CH_2PO_3H_2$ 、 PO_3H_2 、 CO_2H 、または $CONH_2$ であり、および R_{14} はH、Me、または $B(OH)_2$ である。

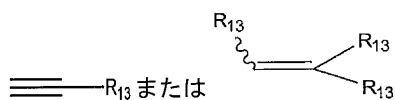
【0084】

別の態様では、本発明は式(XIV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し：



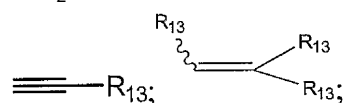
30

式中、
 Q_1 は、



であり；

Q_2 は、



40

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；

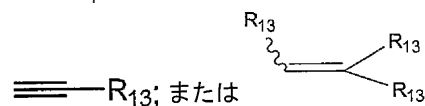
各 $Q_3 \sim Q_5$ は、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり； Q_3 および Q_4 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリールもしくはヘテロアリールを形成し；または Q_4 および Q_5 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリールもしくはヘテロアリールを形成し；ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水

50

素であることを条件とし；

R_{13} は、水素；それぞれ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノで置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキル； COR_{18} または $NHCOR_{15}$ であり；

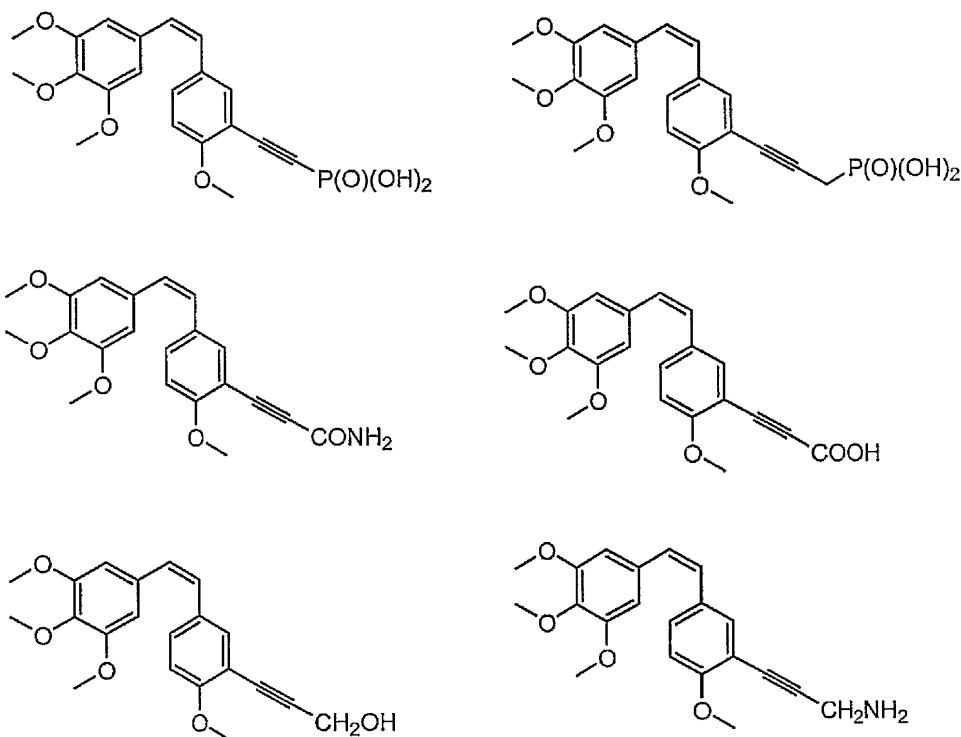
R_{15} は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。1つの態様では、本発明は式(XIV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し、式中 Q_1 は、



であり；および各 $Q_2 \sim Q_5$ は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；ただし、任意の化合物において、 Q_3 、 Q_4 および Q_5 のうちの1つのみが水素であることを条件とする。

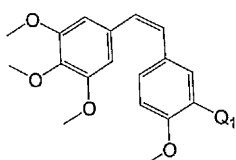
【0085】

1つの態様では、本発明は下記から選択される化合物を提供する。

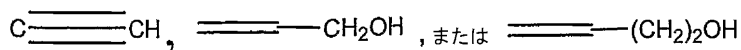
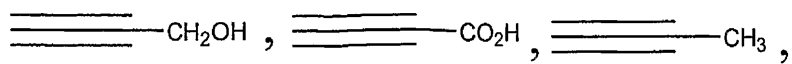


【0086】

1つの態様では、本発明は下記式の化合物、およびそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し；

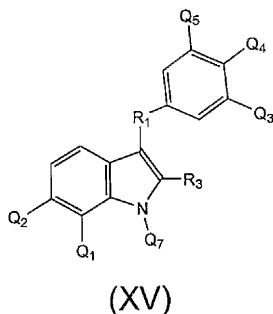


式中、 Q_1 は、下記である。



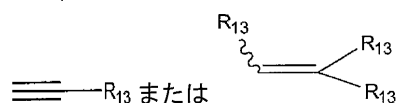
【 0 0 8 7 】

別の局面では、本発明は式(XV)の化合物、またはそれらの互変異性体または個々の異性体または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し：



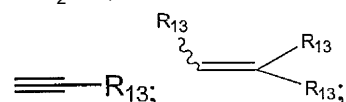
10

式中、

 Q_1 は、

20

であり；

 Q_2 は、

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；

各 Q_3 、 Q_4 および Q_5 は独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり；ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

30

Q_7 は、水素；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルケニル； $C_1 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール； COR_{15} ； SO_2R_{18} ；もしくは PO_3R_{18} または単糖であり；

R_1 は CH_2 または CO であり；

R_3 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_{13} は、水素；それぞれ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノで置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキル； NHCOR_{15} または COR_{18} であり；

40

R_{15} は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 NHOH 、 NHNH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{18} は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 NHOH 、 NHNH_2 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

50

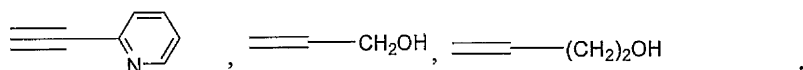
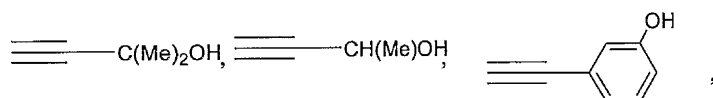
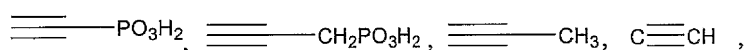
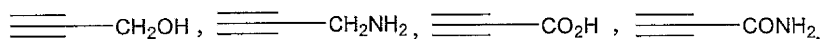
【 0 0 8 8 】

1つの態様では、本発明は式(XV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し、式中、各 $Q_2 \sim Q_5$ は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；ただし、任意の化合物において、 Q_3 、 Q_4 および Q_5 のうちの1つのみが水素であることを条件とする。1つの態様では、本発明は式(XV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し、式中、 R_{18} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

10

【 0 0 8 9 】

1つの態様では、本発明は式(XV)の化合物を提供し、式中、 Q_1 は、

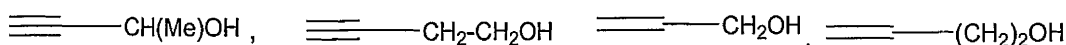
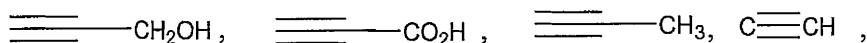


20

$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH}$ 、 $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH}$ 、 ---CONH_2 、 $\text{---CO}_2\text{H}$ 、 ---CN 、またはハロである。

【 0 0 9 0 】

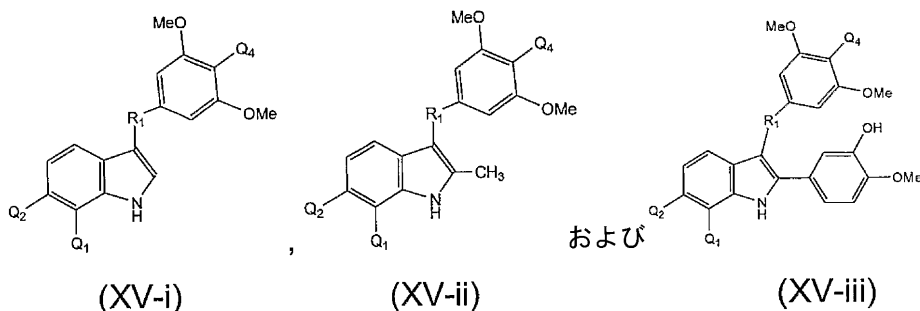
1つの態様では、本発明は式(XV)の化合物を提供し、式中、 Q_1 は下記である。



30

【 0 0 9 1 】

別の局面では、本発明は式(XV-i)、(XV-ii)および(XV-iii)の化合物、またはそれらの互変異性体または個々の異性体または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し：

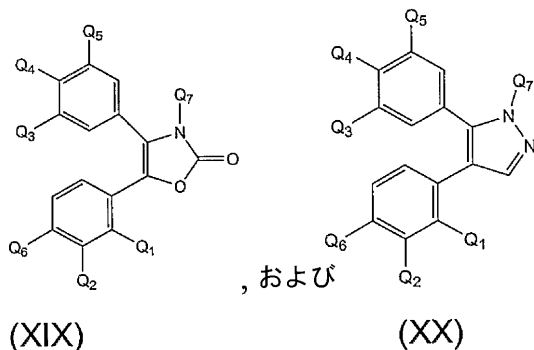
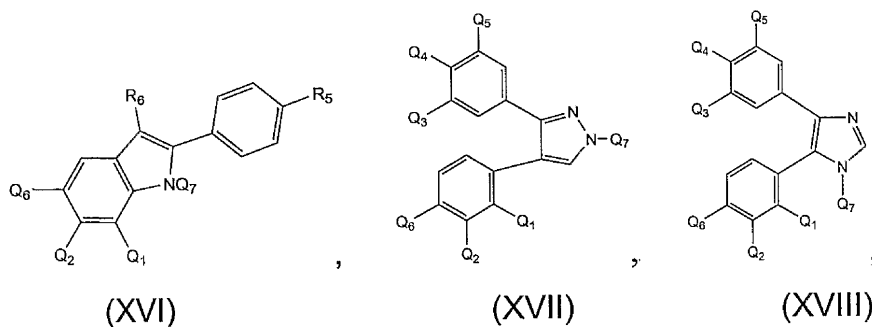


40

式中、 Q_2 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり；および Q_4 は水素またはメトキシである。

【 0 0 9 2 】

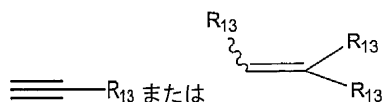
別の局面では、本発明は式(XVI)～(XX)から選択される化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し：



10

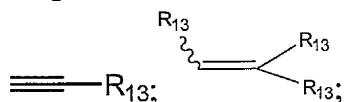
式中、
Q₁ は、

20



であり、

Q₂ は、



C₁ ~ C₆ アルコキシ ; ハロ ; アミノ ; またはヒドロキシであり ;

30

各Q₃ ~ Q₅ は、水素 ; ハロ ; アミノ ; C₁ ~ C₆ アルキルアミノ ; ジC₁ ~ C₆ アルキルアミノ ; ヒドロキシル ; C₁ ~ C₆ アルコキシ ; ニトロ ; シアノ ; アリール ; ヘテロアリール ; COR₁₈ ; SO₂R₁₈ ; またはPO₃R₁₈であり ; ただし、任意の1つの化合物において、Q₃ ~ Q₅のうちの1つのみが水素であることを条件とし ;

Q₆ は、水素 ; ハロ ; アミノ ; C₁ ~ C₆ アルキルアミノ ; ジC₁ ~ C₆ アルキルアミノ ; ヒドロキシル ; C₁ ~ C₆ アルコキシ ; ニトロ ; シアノ ; C₁ ~ C₆ アルキル ; C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル ; C₁ ~ C₆ アルケニル ; C₁ ~ C₆ アルキニル ; C₃ ~ C₈ シクロアルキル ; C₃ ~ C₈ ヘテロシクリル ; アリール ; ヘテロアリール ; COR₁₈ ; SO₂R₁₈ またはPO₃R₁₈であり ;

40

Q₇ は、水素 ; アミノ ; C₁ ~ C₆ アルキルアミノ ; ジC₁ ~ C₆ アルキルアミノ ; ヒドロキシル ; C₁ ~ C₆ アルコキシ ; ニトロ ; シアノ ; C₁ ~ C₆ アルキル ; C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル ; C₁ ~ C₆ アルケニル ; C₁ ~ C₆ アルキニル ; C₃ ~ C₈ シクロアルキル ; C₃ ~ C₈ ヘテロシクリル ; アリール ; ヘテロアリール ; COR₁₅ ; SO₂R₁₈ ; もしくはPO₃R₁₈ ; または単糖であり ;

R₅ は、水素、ハロ、またはC₁ ~ C₆ アルコキシであり ;

R₆ は、ホルミルまたはその保護された形態であり ;

R₁₃ は、水素 ; それぞれ、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、ジC₁ ~ C₆ アルキルアミノ、NHCOR₁₅ またはCOR₁₈ で置換されていてもよい、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₃ ~ C₈ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキルであり ;

R₁₅ は、水素、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、ジC₁ ~ C₆ アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ヘテロアルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₃ ~ C₈ ヘテロシクリル、アリール

50

、またはヘテロアリールであり；

R_{18} は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

【0093】

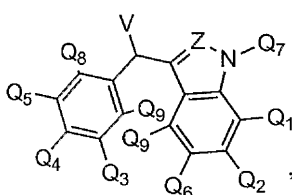
1つの態様では、本発明は式(XVI)～(XX)から選択される化合物を提供し、式中、各 Q_2 および Q_6 は独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、またはアミノであり；ならびに、各 Q_3 、 Q_4 および Q_5 はOMeである。1つの態様では、 Q_2 は水素、ヒドロキシル、フルオロまたはメトキシであり； Q_6 は水素、ヒドロキシル、フルオロ、メトキシまたはアミノである。1つの態様では、本発明は式(XVI)～(XX)から選択される化合物を提供し、式中、 R_{18} は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

10

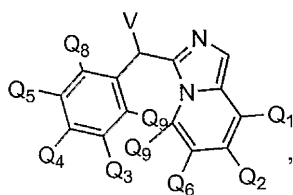
【0094】

別の局面では、本発明は式(XXI)～(XXVII)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し；

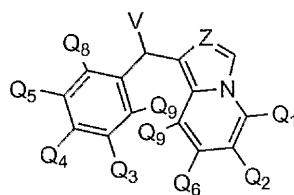
20



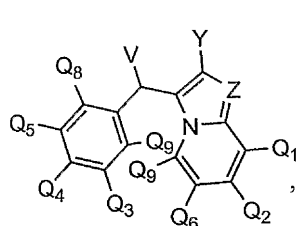
(XXI)



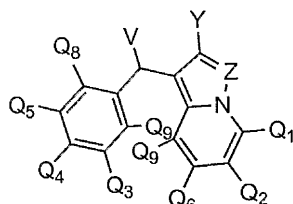
(XXII)



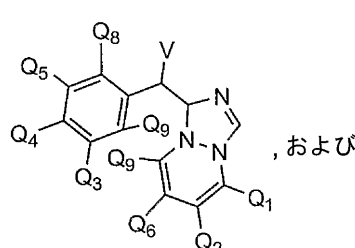
(XXIII)



(XXIV)

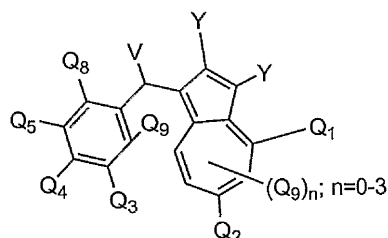


(XXV)



(XXVI)

30



(XXVII)

40

式中、各 Q_1 、 Q_2 、および Q_6 は独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルケニル； $C_1 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} または PO_3R_{18} であり；

各 $Q_3 \sim Q_5$ は、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；

50

ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり； Q_3 および Q_4 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；または Q_4 および Q_5 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

Q_7 は、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルケニル； $C_1 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール； COR_{15} ； SO_2R_{18} ；もしくは PO_3R_{18} または単糖であり；ただし、式(II)では、 Q_7 は水素を除外することを条件とし；

Q_8 は、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{15} ； SO_2R_{15} ；または PO_3R_{15} であり；

各 Q_9 は独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； $CO R_{15}$ ； SO_2R_{15} または PO_3R_{15} であり；

Vは、 $-NHR_{16}$ ； $-NHNHR_{16}$ ； $-NHN(R_{16})_2$ ； $-NR_{16}NHR_{16}$ ；または $-OR_{17}$ であり；

Yは、水素、ヒドロキシルまたはハロゲンであり；

Zは $-CH-$ または $-N-$ であり；

R_{15} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

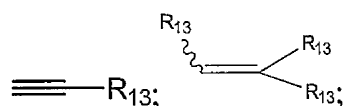
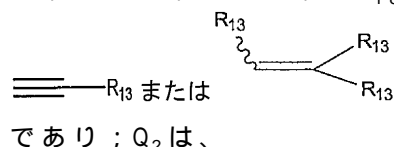
R_{16} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、アロイル、アミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアシル、またはチオアロイルであり；および R' は $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアリールであり；ただし、Vが NR_{16} である場合、 R_{16} は水素を除外することを条件とし；

R_{17} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル；アリール；またはジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノであり；

R_{18} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

【0095】

1つの態様では、本発明は式(XXI)～(XXVII)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し、式中、 Q_1 は水素；ハロ；シアノ；ニトロ； COR_{18} ； SO_2R_{18} ； PO_3R_{18} ；



$C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；各 Q_3 、 Q_4 、および Q_5 は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、アミノ、またはヒドロキシルであり、ただし、任意の化合物において、 Q_3 、 Q_4 、および Q_5 のうちの1つのみが水素であることを条件とし； Q_7 は1つまたは複数のアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル

10

20

30

40

50

アミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノ、CO₂H、もしくはCONH₂により独立して置換されていてもよいC₁~C₆アルキル；COR₁₈；SO₂R₁₈；もしくはPO₃R₁₈；または単糖であり；

R₁₃は、水素；それぞれ、ヒドロキシル、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノで置換されていてもよい、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアルキル；NHCOR₁₅またはCOR₁₈であり；

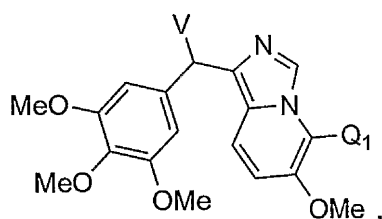
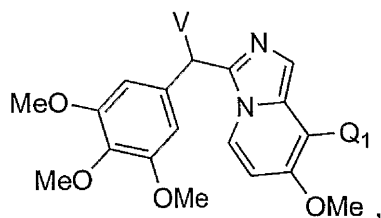
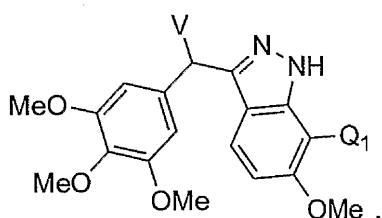
R₁₅は、水素、ヒドロキシル、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₁~C₆アルケニル、C₁~C₆アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R₁₆は、水素、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノ、NHOH、もしくはNHNH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキル、NHOH、NHNH₂であり；および

R₁₈は、水素、C₁~C₆アルコキシ、アミノ、C₁~C₆アルキルアミノ、ジC₁~C₆アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆ヘテロアルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

【 0 0 9 6 】

1つの態様では、本発明は式(XXI-i)、(XXII-i)、(XXIII-i)、(XXIV-i)、(XXV-i)および(XXVII-i)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し；



(XXI-i)

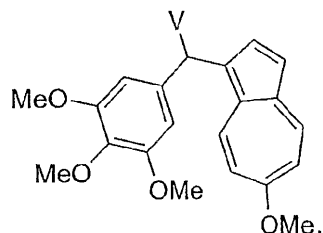
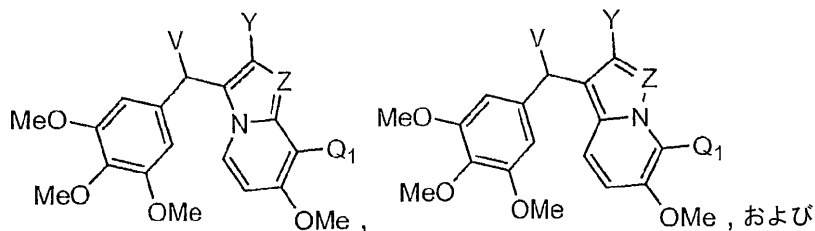
(XXII-i)

(XXIII-i)

10

20

30



(XXIV-i)

(XXV-i)

(XXVII-i)

10

式中、 Q_1 、 V 、 Y 、および Z は上記で規定した通りである。

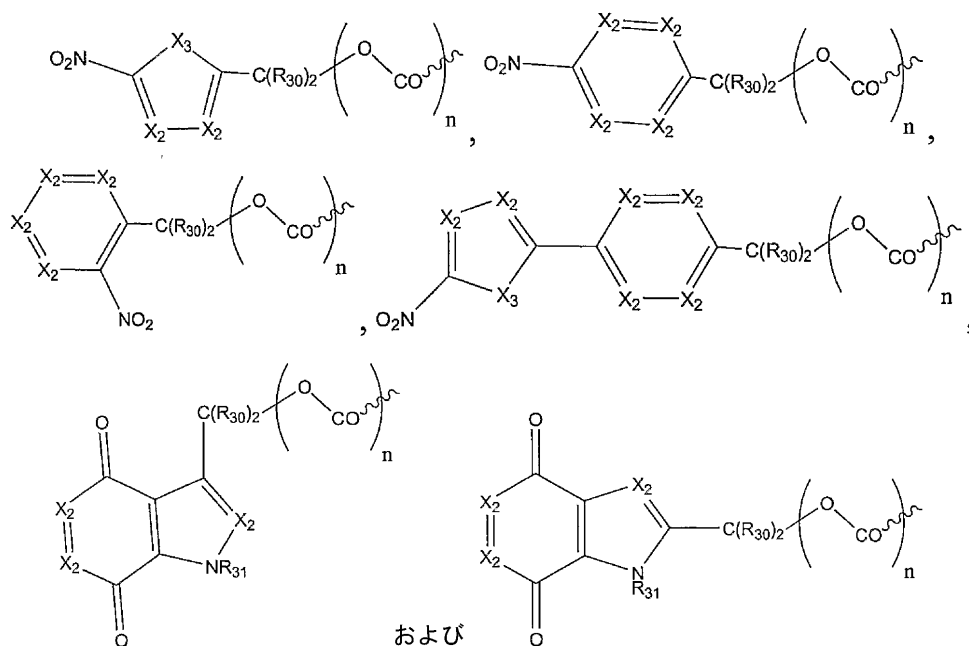
【0097】

別の局面では、本発明は、上記で規定されるプロドラッグ化合物を提供し、ここで、チューブリン結合化合物は、チューブリン結合化合物中のヒドロキシル酸素(-OHyp)またはアミン窒素(-NHyp)を介して低酸素活性化因子(Hyp)に結合される。低酸素活性化因子は、電子不足ニトロベンゼン部分、電子不足ニトロ安息香酸アミド部分、ニトロアゾール部分、ニトロイミダゾール部分、ニトロチオフェン部分、ニトロチアゾール部分、ニトロオキサゾール部分、ニトロフラン部分、およびニトロピロール部分とすることができる。1つの態様では、低酸素活性化因子は、置換または非置換のニトロイミダゾール部分である。

20

【0098】

1つの態様では、Hypは下記から選択され：



30

40

式中、各 X_2 はNまたは CR_{32} であり；

X_3 は NR_{31} 、S、またはOであり；

各 R_{30} は独立して、水素またはアルキルであり；

R_{31} は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくはヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ ジアルキルアミノ、アリールもしくはヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アシルもしくはヘテロアシル、アロ

50

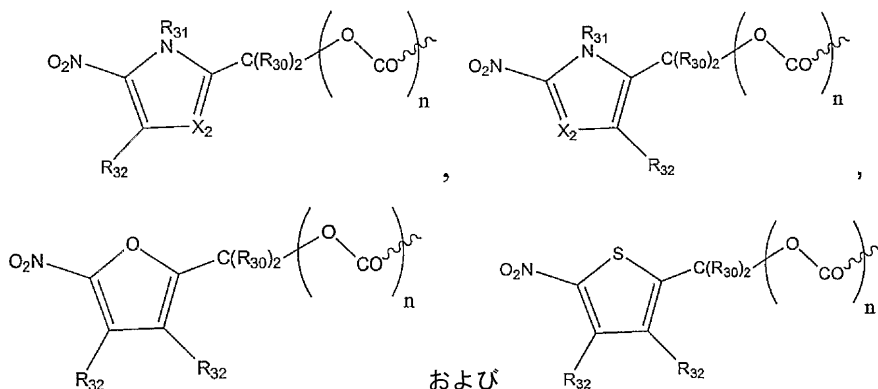
イル、またはヘテロアロイルであり；

R_{32} は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルもしくはヘテロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ジアルキルアミノ、アリール、 $\text{CON}(\text{R}_7)_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アシルもしくはヘテロアシル、またはアロイルもしくはヘテロアロイルであり；および

n は0、1である。

【0099】

別の態様では、Hypは下記から選択され：

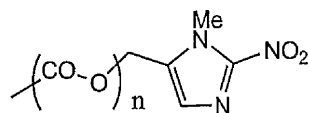


式中、 X_2 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} および n は上記で規定した通りである。

20

【0100】

別の態様では、Hypは下記であり：



式中、 $n=0$ または1であり、ただし、 $-\text{OHyp}$ においては、 $n=0$ であることを条件とする。

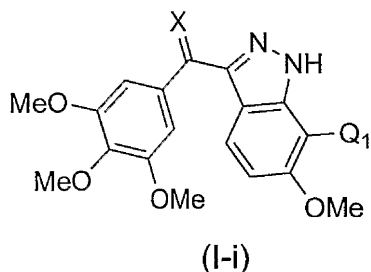
【0101】

1つの態様では、本発明は、 X が $-\text{NN}(\text{Hyp})\text{R}$ である本発明の化合物を提供し、ここで、Hypおよび R は上記で規定した通りである。

30

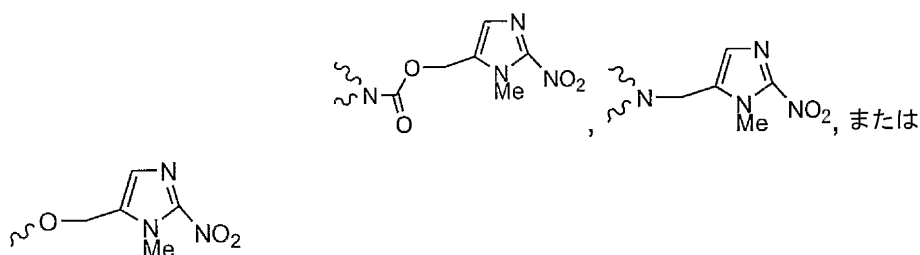
【0102】

別の態様では、本発明は式(I-i)の化合物のプロドラッグを提供し：



40

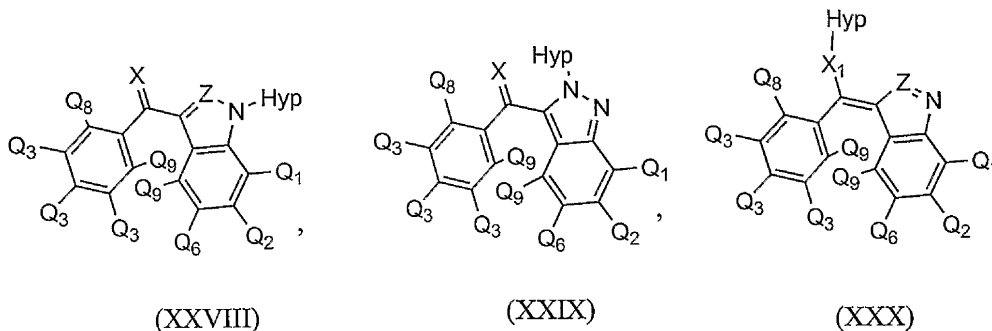
ここで、式中の1つまたは複数の $-\text{NH}$ 、 $\text{C}=\text{O}$ のエノール型、および/または1つもしくは複数の $-\text{OH}$ 部分は、



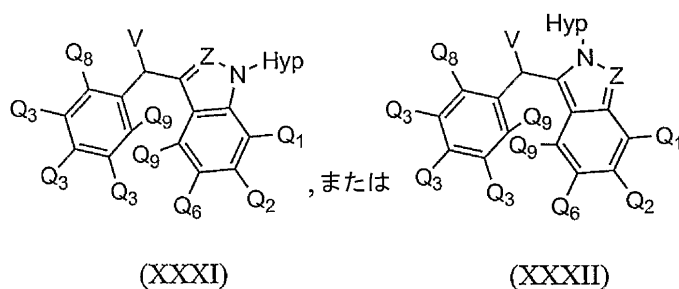
50

【 0 1 0 3 】

1つの態様では、本発明は式(XXVIII)～(XXXII)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し：



10



20

式中、各 Q_1 、 Q_2 、および Q_6 は独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ； $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル； $C_2 \sim C_6$ アルケニル； $C_2 \sim C_6$ アルキニル； $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル； $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} または PO_3R_{18} であり；

各 $Q_3 \sim Q_5$ は、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり； Q_3 および Q_4 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；または Q_4 および Q_5 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

30

Q_8 は、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{15} ； SO_2R_{15} ；または PO_3R_{15} であり；

各 Q_9 は独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； $CO R_{15}$ ； SO_2R_{15} または PO_3R_{15} であり；

40

Vは、 $-NHNHR_{16}$ ； $-HNR_{16}$ ； $-N(Hyp)NHR_{16}$ ； $-NHN(Hyp)R_{16}$ ；または $-N(Hyp)N(Hyp)R$ であり；ここで、Hypは上記で規定した低酸素活性化因子であり；

Xは、O、 $-NNHR_{16}$ 、 NR_{16} 、 $-NN(Hyp)R_{16}$ 、または NOR_{16} であり、ここで、 R_{16} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、アロイル、アミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアシル、またはチオアロイルであり；ただし、Xが NR_{16} である場合、 R_{16} は水素を除外することを条件とし；

Yは水素、ヒドロキシルまたはハロゲンであり；

Zは $-CH-$ または $-N-$ であり；

50

R_{15} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアリーールであり；

R_{16} は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリーール、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコシカルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、アロイル、アミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノチオカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ チオアシル、またはチオアロイルであり；ただし、 X が NR_{16} である場合、 R_{16} は水素を除外することを条件とし；

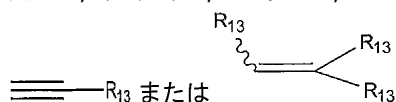
10

R_{18} は水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアリーールである。

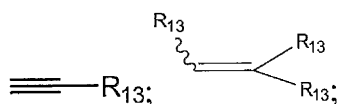
【0104】

1つの態様では、本発明は式(XXVIII)～(XXXII)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し、式中、 Q_1 は水素；ハロ；シアノ；ニトロ； COR_{15} ； SO_2R_{15} ； PO_3R_{15} ；

20



であり； Q_2 は



$C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；各 Q_3 、 Q_4 、および Q_5 は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、アミノまたはヒドロキシルであり、ただし、任意の化合物において、 Q_3 、 Q_4 、および Q_5 のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

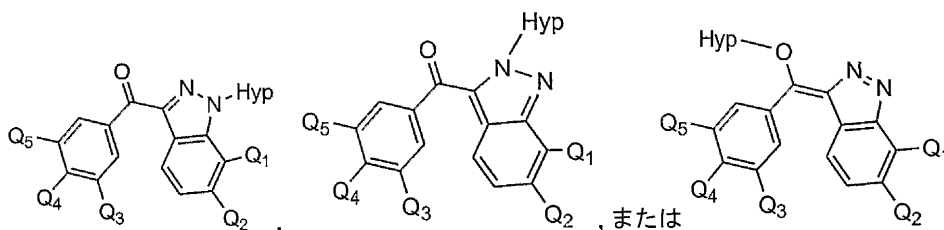
R_{13} は、水素；それぞれ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノで置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリーール、またはヘテロアルキル； $NHCOR_{15}$ または COR_{18} である。

30

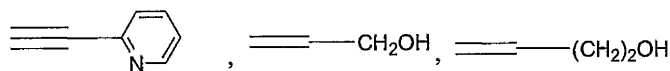
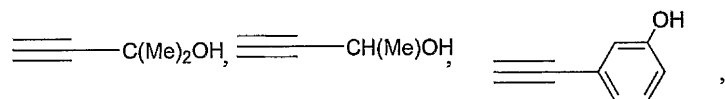
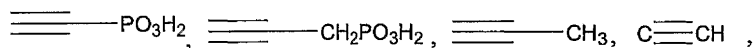
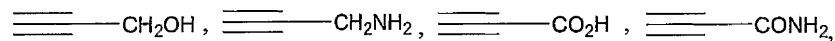
【0105】

1つの態様では、本発明は下記式の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し；

40



式中、 Q_1 は水素、

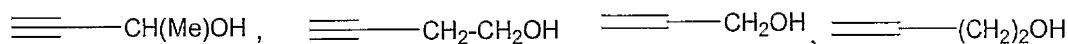
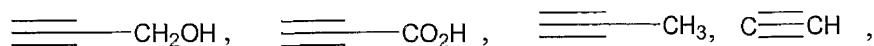


-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-CH₂-OH、-CONH₂、-CO₂H、-CN、またはハロである。

10

【 0 1 0 6 】

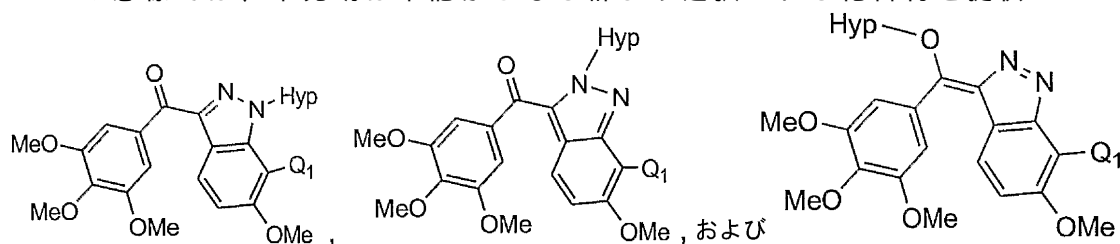
1つの態様では、Q₁は下記である。



【 0 1 0 7 】

1つの態様では、本発明は下記からなる群より選択される化合物を提供し：

20

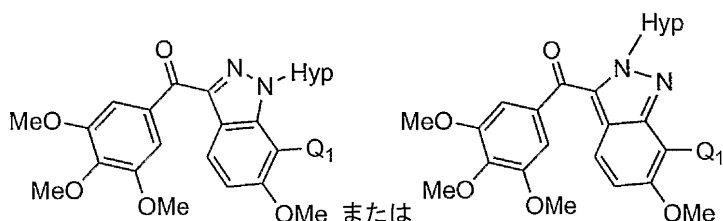


式中、Hypは上記で規定した通りである。

【 0 1 0 8 】

1つの態様では、本発明は下記式の化合物を提供し：

30

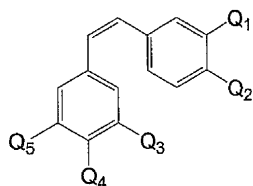


式中、Hypは上記で規定した通りである。

【 0 1 0 9 】

別の態様では、本発明は式(XIV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し：

40



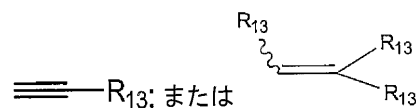
(XIV)

式中、各Q₃~Q₅は水素；ハロ；アミノ；C₁~C₆アルキルアミノ；ジC₁~C₆アルキルアミノ；ヒドロキシル；C₁~C₆アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール；CO R₁₈；SO₂R₁₈、またはPO₃R₁₈であり；Q₃およびQ₄は一緒にC₃~C₈複素環、アリール、もし

50

くはヘテロアリールを形成し；または Q_4 および Q_5 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；(-OHyp)または(-NHyp)であり、ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ の少なくとも1つが(-OHyp)または(-NHyp)あることを条件とし；

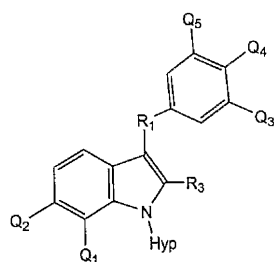
Q_1 、 Q_2 、 R_{13} 、 R_{15} およびHypは上記で規定した通りである。1つの態様では、本発明は式(XIV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し、式中、 Q_1 は、



であり；および各 $Q_2 \sim Q_5$ は独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；ただし、任意の化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ の少なくとも1つが(-OHyp)または(-NHyp)あることを条件とする。

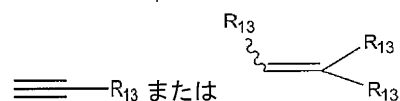
【0110】

1つの態様では、本発明は式(XXXIV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し；



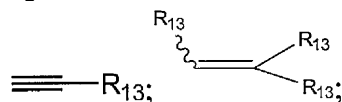
(XXXIV)

式中、 Q_1 は、



であり；

Q_2 は、



$C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；

各 Q_3 、 Q_4 、および Q_5 は独立して、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{18} ； SO_2R_{18} ；または PO_3R_{18} であり； Q_3 および Q_4 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；または Q_4 および Q_5 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

R_1 は CH_2 またはCOであり；

R_3 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_{13} は、水素；それぞれ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノで置換されていてもよい、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキル； $NHCOR_{15}$ または COR_{18} であり；

R_{15} は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ア

ルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

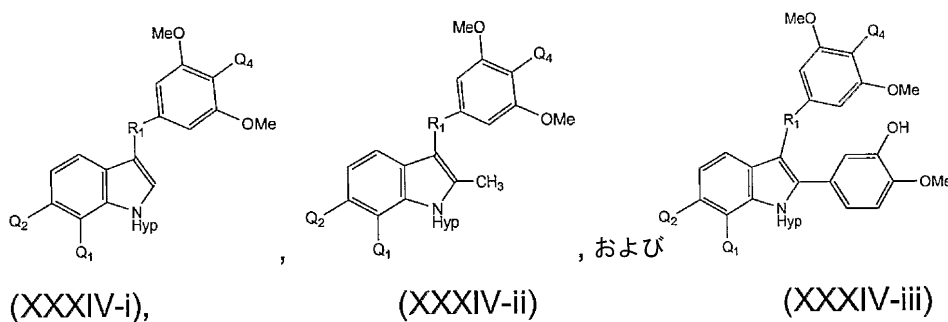
R_{18} は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Hypは低酸素活性化因子である。

【0111】

1つの態様では、本発明は式(XXXIV-i)、(XXXIV-ii)および(XXXIV-iii)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し；

10



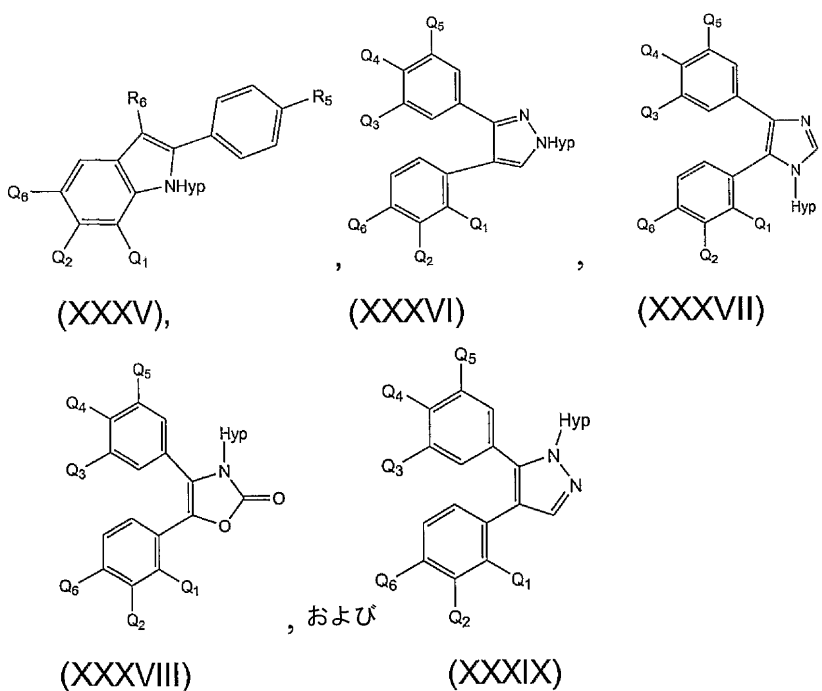
20

式中、 Q_2 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、および Q_4 は水素またはメトキシである。

【0112】

1つの態様では、本発明は式(XXXV)～(XXXIX)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し；

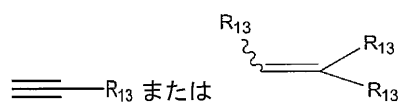
30



40

式中、

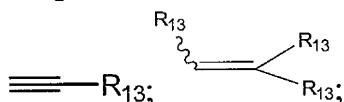
Q_1 は、



50

であり；

Q₂は、



C₁～C₆アルコキシ；ハロ；アミノ；またはヒドロキシであり；

各Q₃～Q₅は、水素；ハロ；アミノ；C₁～C₆アルキルアミノ；ジC₁～C₆アルキルアミノ；ヒドロキシル；C₁～C₆アルコキシ；ニトロ；シアノ；ヘテロアリアル；COR₁₅；SO₂R₁₅；またはPO₃R₁₅であり；Q₃およびQ₄は一緒にC₃～C₈複素環、アリール、もしくはヘテロアリアルを形成し；またはQ₄およびQ₅は一緒にC₃～C₈複素環、アリール、もしくはヘテロアリアルを形成し；ただし、任意の1つの化合物において、Q₃～Q₅のうちの1つのみが水素であることを条件とし；

10

Q₆は、水素；ハロ；アミノ；C₁～C₆アルキルアミノ；ジC₁～C₆アルキルアミノ；ヒドロキシル；C₁～C₆アルコキシ；ニトロ；シアノ；C₁～C₆アルキル；C₁～C₆ヘテロアルキル；C₁～C₆アルケニル；C₁～C₆アルキニル；C₃～C₈シクロアルキル；C₃～C₈ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリアル；COR₁₈；SO₂R₁₈またはPO₃R₁₈であり；

Q₇は、水素；アミノ；C₁～C₆アルキルアミノ；ジC₁～C₆アルキルアミノ；ヒドロキシル；C₁～C₆アルコキシ；ニトロ；シアノ；C₁～C₆アルキル；C₁～C₆ヘテロアルキル；C₁～C₆アルケニル；C₁～C₆アルキニル；C₃～C₈シクロアルキル；C₃～C₈ヘテロシクリル；アリール；ヘテロアリアル；COR₁₅；SO₂R₁₈；もしくはPO₃R₁₈；または単糖であり；

20

R₅は、水素、ハロ、またはC₁～C₆アルコキシであり；

R₆は、ホルミルまたはその保護された形態であり；

R₁₃は、水素；それぞれ、ヒドロキシル、C₁～C₆アルコキシ、アミノ、C₁～C₆アルキルアミノ、ジC₁～C₆アルキルアミノ、NHCOR₁₅またはCOR₁₅で置換されていてもよい、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₃～C₈シクロアルキル、C₃～C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアルキルであり；

R₁₅は、水素、C₁～C₆アルコキシ、アミノ、C₁～C₆アルキルアミノ、ジC₁～C₆アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₃～C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリアルであり；

30

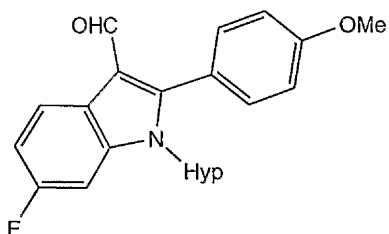
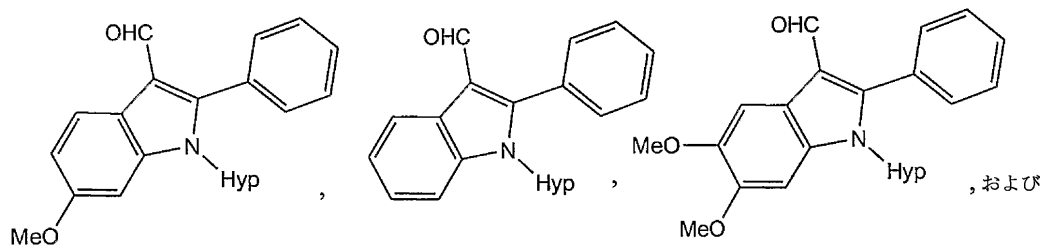
R₁₈は、水素、ヒドロキシル、C₁～C₆アルコキシ、アミノ、C₁～C₆アルキルアミノ、ジC₁～C₆アルキルアミノ、NHOH、NHNH₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₃～C₈ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリアルであり；

Hypは低酸素活性化因子である。

【0113】

別の態様では、本発明は、下記からなる群より選択されるプロドラッグ化合物、およびそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

40



10

【0114】

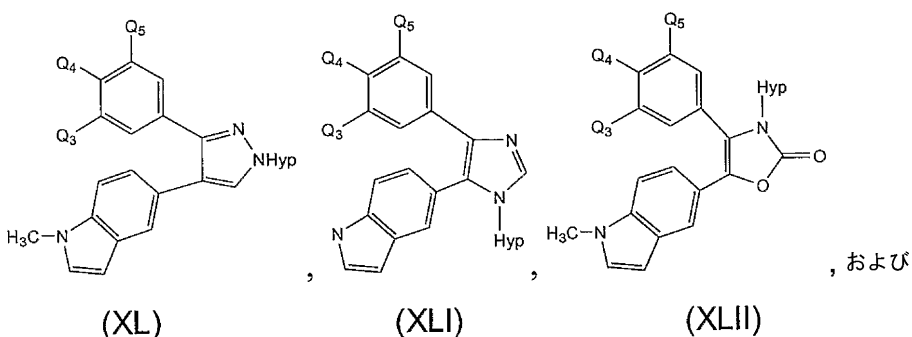
1つの態様では、本発明は式(XXXV)～(XXXIX)の化合物を提供し、式中、各 Q_2 および Q_6 は独立して水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、またはアミノであり；ならびに、各 Q_3 、 Q_4 および Q_5 はOMeである。1つの態様では、 Q_2 は水素、ヒドロキシル、フルオロまたはメトキシであり； Q_6 は水素、ヒドロキシル、フルオロ、メトキシまたはアミノであり；またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。1つの態様では、 R_{18} は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

20

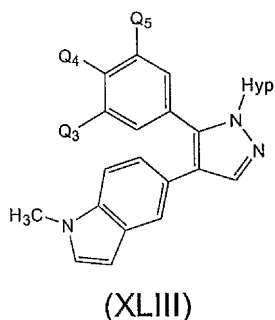
【0115】

1つの態様では、本発明は式(XL)～(XLIII)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し；

30



40



式中、

50

各 $Q_3 \sim Q_5$ は、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{15} ； SO_2R_{15} ；または PO_3R_{15} であり、ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうち1つのみが水素であることを条件とし；

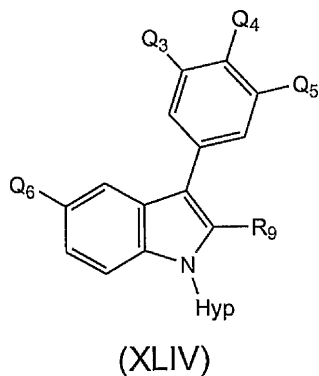
R_{15} は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Hypは低酸素活性化因子である。

【0116】

10

1つの態様では、本発明は式(XLIV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し；



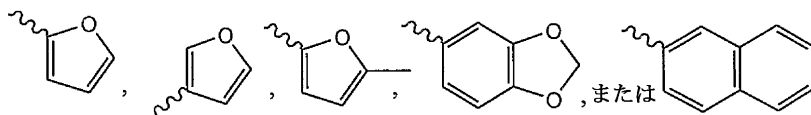
20

各 $Q_3 \sim Q_5$ は、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{15} ； SO_2R_{15} ；または PO_3R_{15} であり、ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうち1つのみが水素であることを条件とし；

R_9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル；アリール；またはヘテロアリールであり；

R_{15} は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。1つの態様では、式(XLIV)の化合物において、 R_9 は下記である。

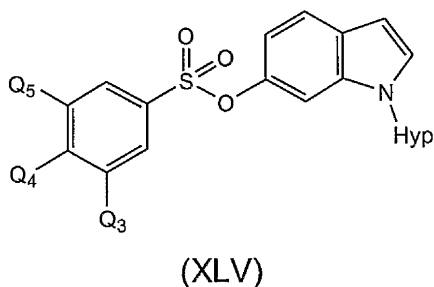
30



【0117】

40

1つの態様では、本発明は式(XLV)の化合物、またはそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し；



50

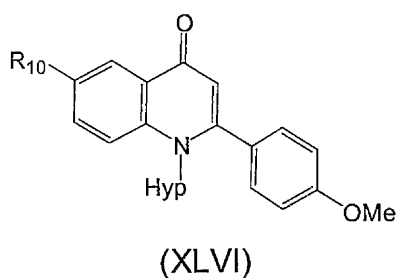
式中、各 $Q_3 \sim Q_5$ は、水素；ハロ；アミノ； $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ；ヒドロキシル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；ニトロ；シアノ；アリール；ヘテロアリール； COR_{15} ； SO_2R_{15} ；または PO_3R_{15} であり； Q_3 および Q_4 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；または Q_4 および Q_5 は一緒に $C_3 \sim C_8$ 複素環、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し；ただし、任意の1つの化合物において、 $Q_3 \sim Q_5$ のうち1つのみが水素であることを条件とし；

R_{15} は、水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $NHOH$ 、 $NHNH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Hypは低酸素活性化因子である。1つの態様では、各 $Q_3 \sim Q_5$ はOMeである。

【0118】

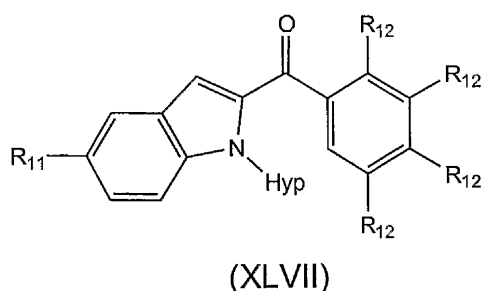
1つの態様では、本発明は式(XLVI)の化合物、およびそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し；



式中、 R_{10} は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、およびHypは低酸素活性化因子である。1つの態様では、 R_{10} はメチルである。

【0119】

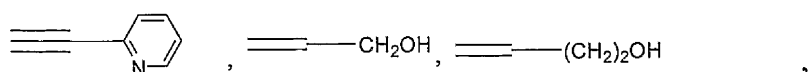
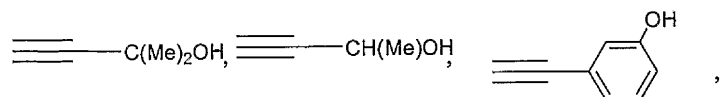
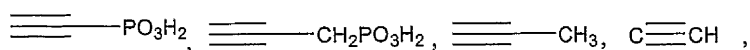
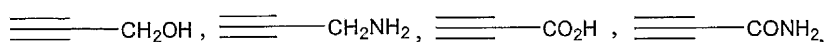
別の態様では、本発明は式(XLVII)のプロドラッグ化合物、およびそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し；



式中、 R_{11} はメトキシまたはメチルであり、および各 R_{12} はハロゲン、メトキシ、メチル、ニトロ、またはアミノであり；Hypは上記で規定した通りである。

【0120】

1つの態様では、本発明は式(I) ~ (XLVII)の化合物を提供し、式中、 Q_1 は、



10

20

30

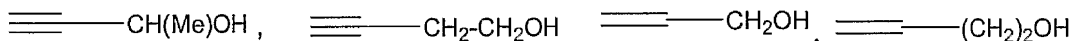
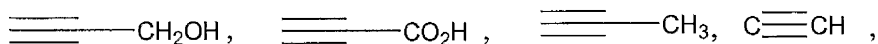
40

50

-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-CH₂-OH、-CONH₂、-CO₂H、-CN、またはハロである。

【0121】

1つの態様では、本発明は式(I)~(XLVII)の化合物を提供し、式中、Q₁は下記である。



【0122】

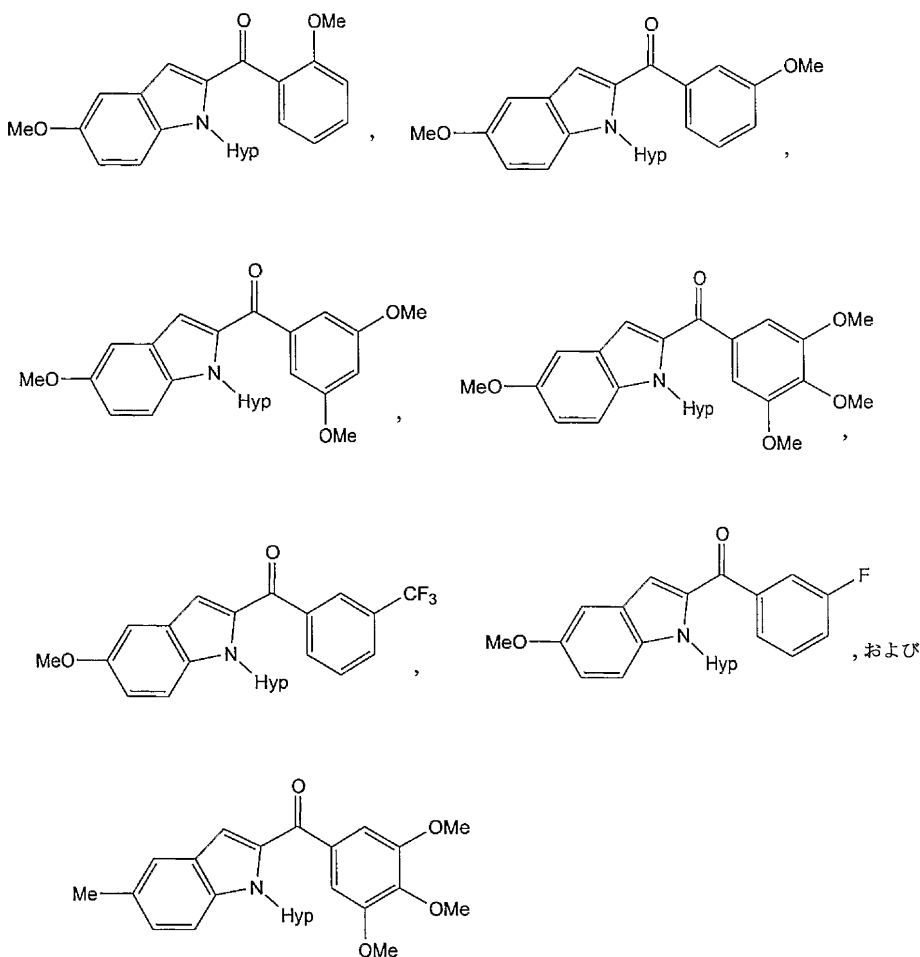
上記式(I)~(XLVII)を有する化合物の他に、本発明はさらに、それらの塩、および特に薬学的に許容される塩全てを含む。さらに、本発明は上記式の単一異性体である化合物(例えば、1つの不斉中心を有する化合物の単一鏡像異性体)、ならびにそれらの溶媒和物、水和物、プロドラッグおよび互変異性体を含む。別の態様では、異性体は、幾何異性体を有する化合物のシス、トランス、EおよびZ形態などの単一幾何異性体、または2つまたはそれ以上の互変異性体を有する化合物の単一互変異性体を含む。

10

【0123】

別の態様では、本発明は下記からなる群より選択されるプロドラッグ化合物、およびそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し：

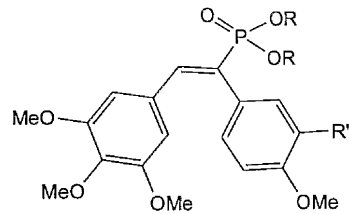
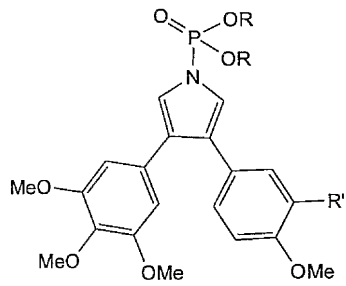
20



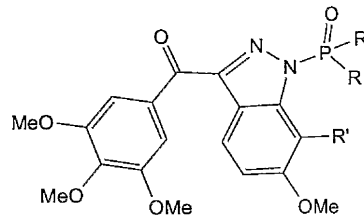
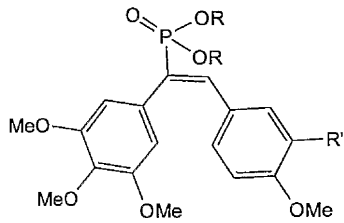
30

40

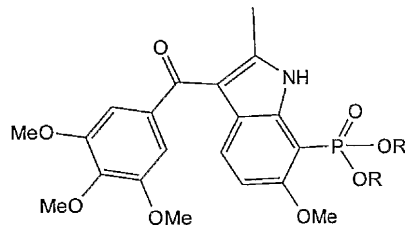
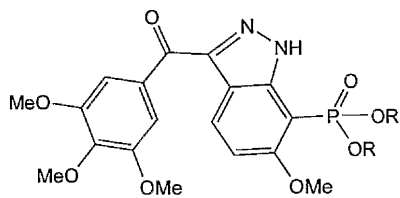
Hypは上記で規定した通りである。1つの態様では、本発明は下記化合物を提供し：



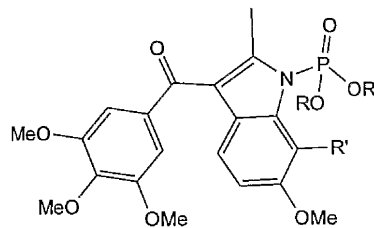
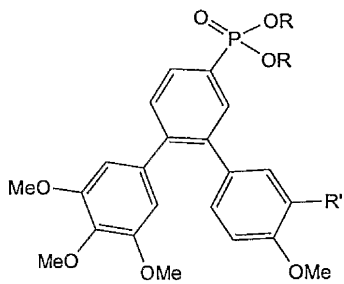
10



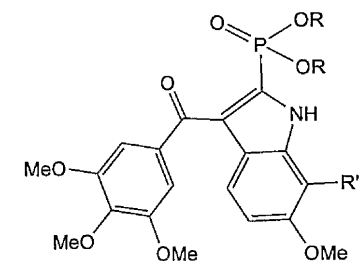
20



30



40

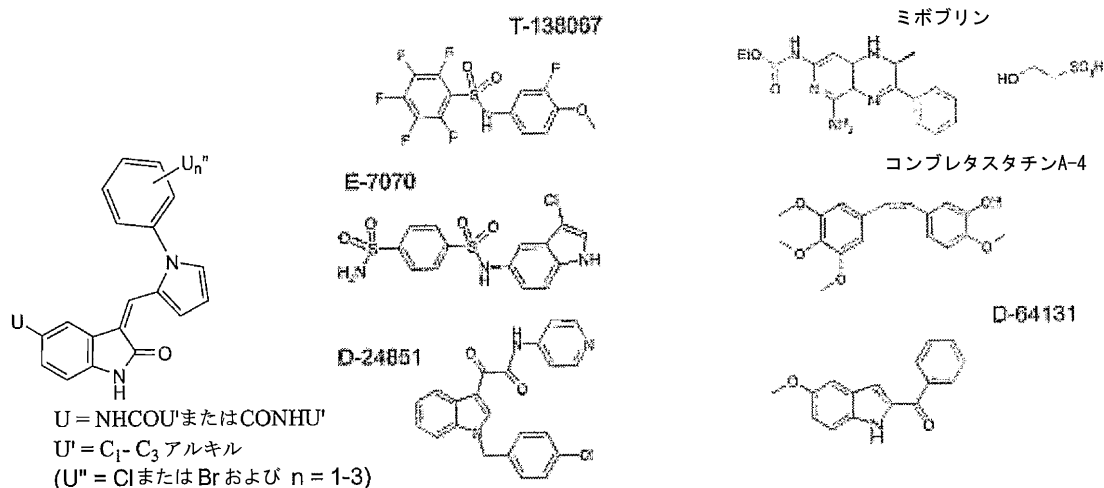


式中、Rは低酸素条件下で誘発するなどの、腫瘍特異的放出を受ける基であり、R'はNH₂、OH、Cl、F、およびBrである。

【0124】

1つの態様では、本発明は下記チューブリン結合剤の新規プロドラッグ化合物を提供し

：



10

式中、上記構造中の各-NH-またはOH部分は、-N(Hyp)-で置換され、ここで、Hypは上記で規定した通りである。別の態様では、各構造中の1つの-NH-部分は-N(Hyp)-で置換される。1つの態様では、構造が複数の-NH-部分を有する場合、これらのうちの2つが-N(Hyp)-で置換される。

【0125】

別の局面では、本発明は、薬学的に許容される担体および本発明の新規化合物または新規プロドラッグ化合物を含む薬学的組成物を提供する。

20

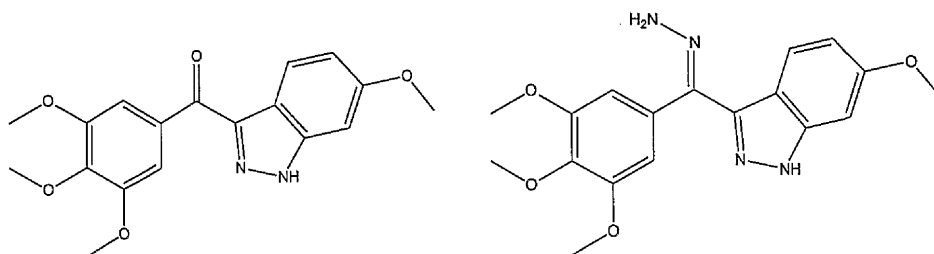
【0126】

別の局面では、本発明は、治療に必要な被験体に、治療的有效量の、本発明の新規化合物または新規プロドラッグ化合物を単独で、または1つもしくは複数の他の抗癌剤と組み合わせて投与する段階を含む癌を治療する方法を提供する。別の局面では、本発明は、治療に必要な被験体に治療的有效量の、本発明の新規化合物または新規プロドラッグ化合物を投与する段階を含む過剰増殖性疾患を治療する方法を提供する。

【0127】

1つの態様では、本発明の化合物の例として下記化合物、およびそれらの互変異性体、または個々の異性体、または異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、多形、水和物、プロドラッグ、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が含まれるが、それらに限定されない：

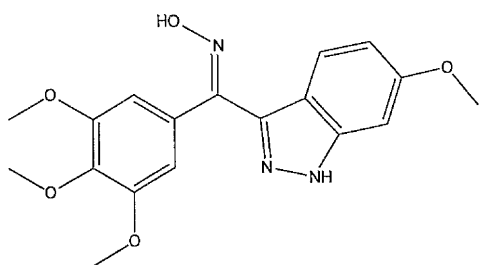
30



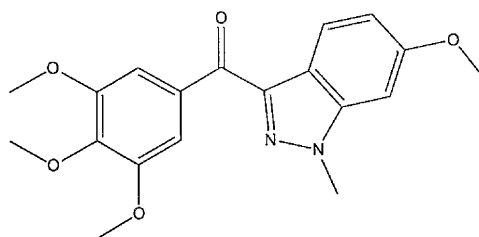
9

10

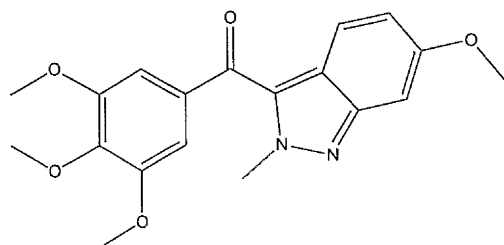
40



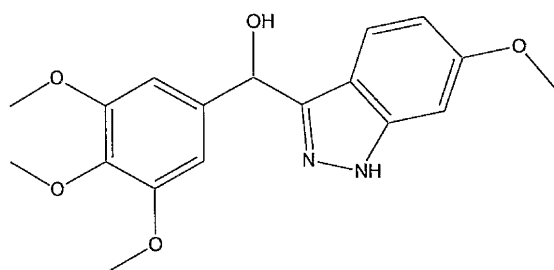
11



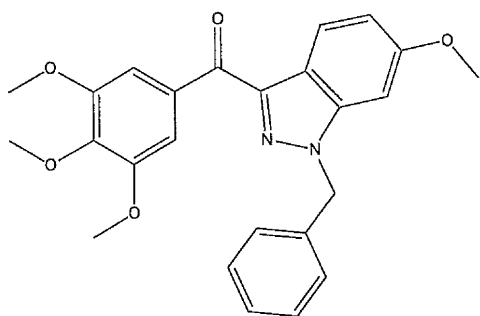
12



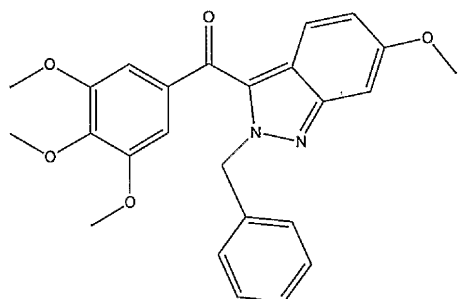
13



14



16



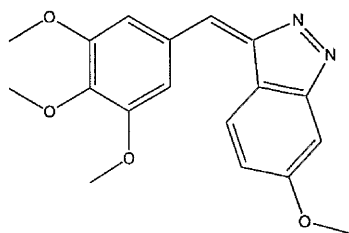
17

10

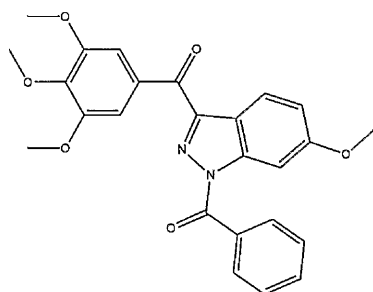
20

30

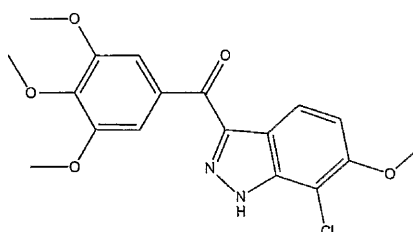
40



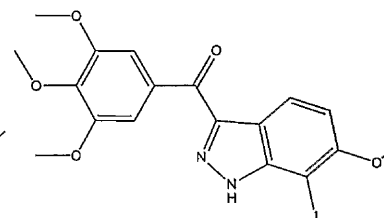
19



20

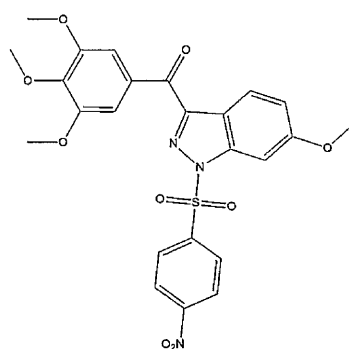


21

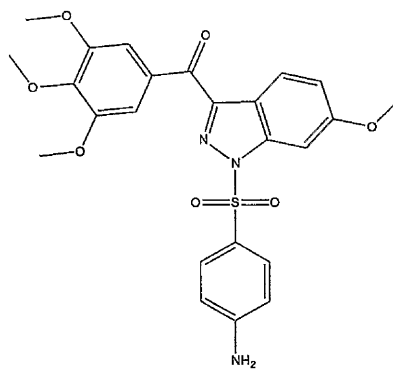


22

10

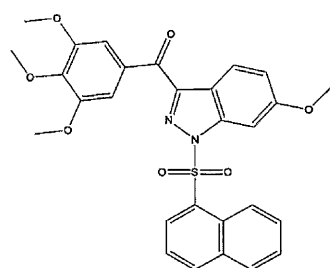


23

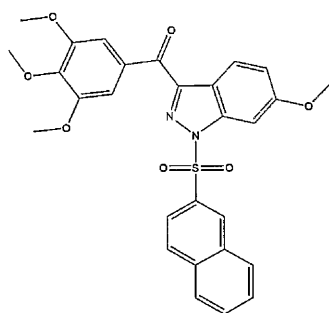


24

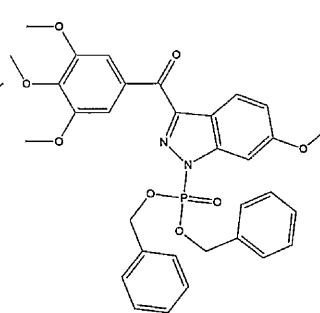
20



25

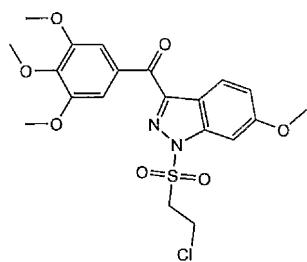


26

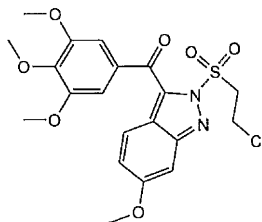


27

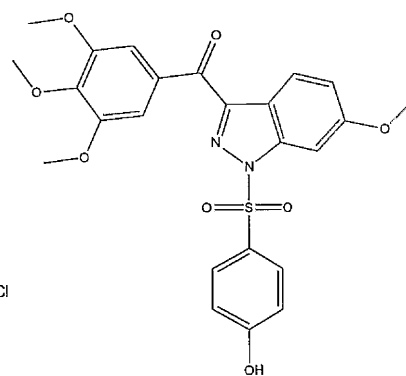
30



28a

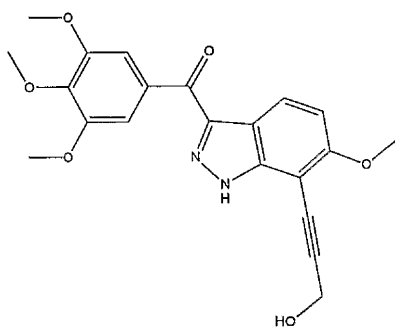


28b

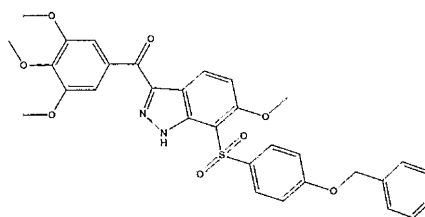


29

10

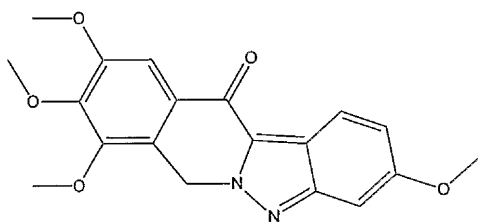


30

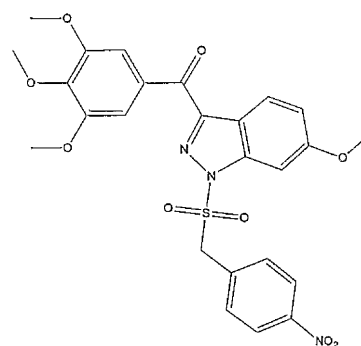


31

20

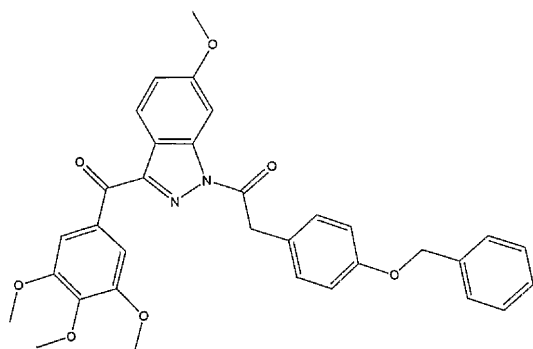


32

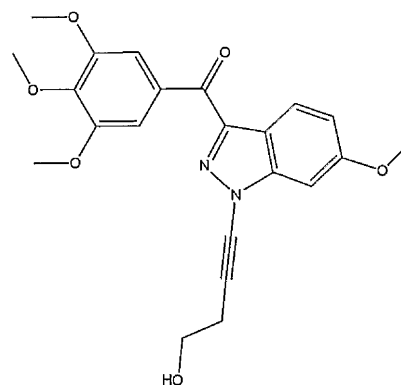


33

30

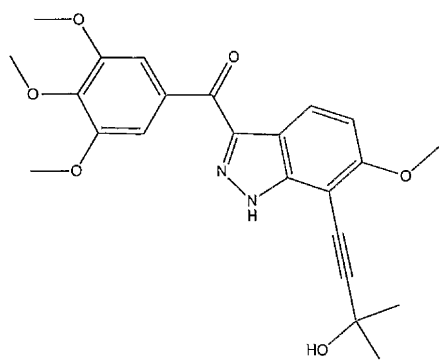


34

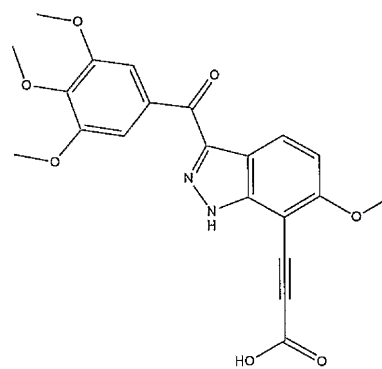


35

40

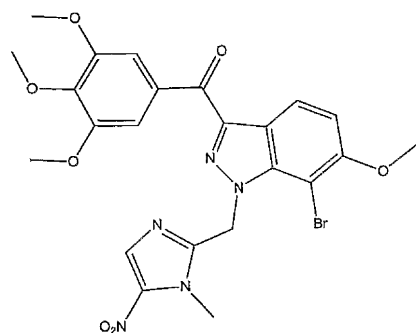


36

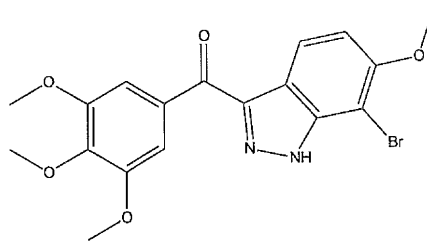


37

10

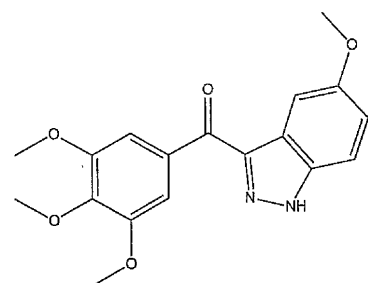


38

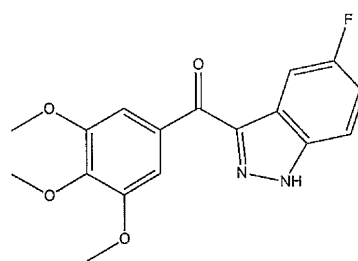


39

20

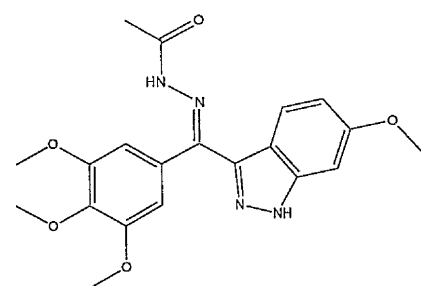


42

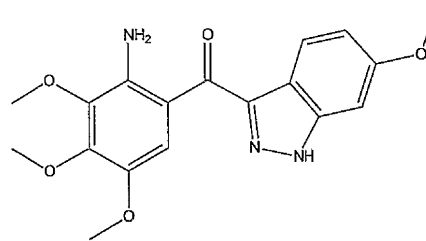


43

30

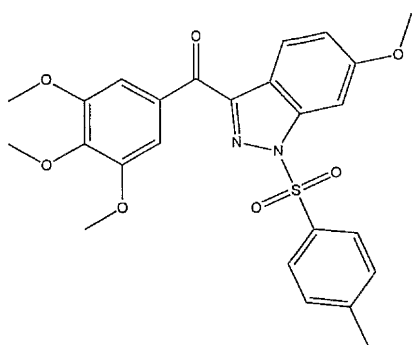


44

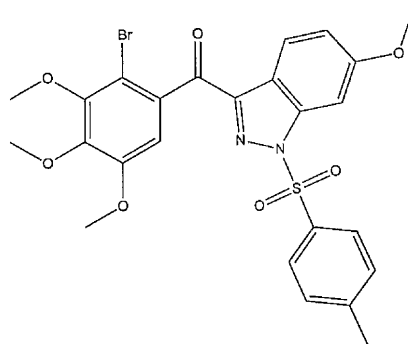


45

40

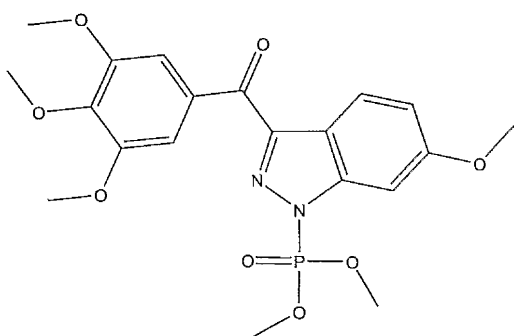


47

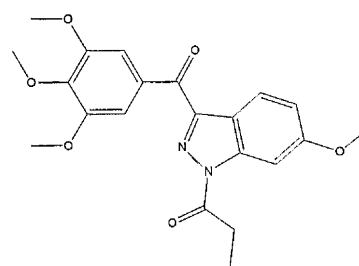


48

10

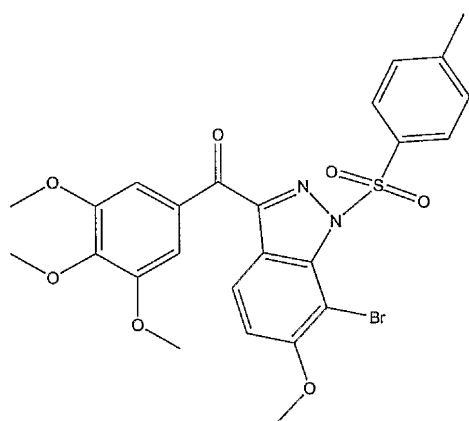


49

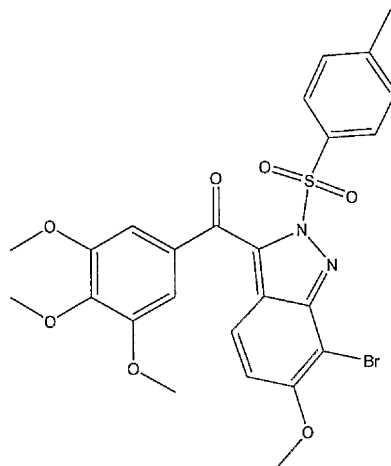


50

20

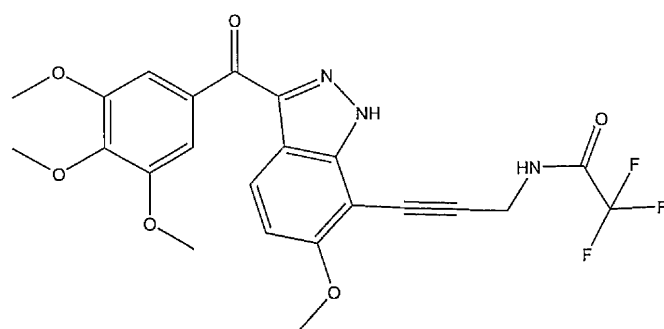


51a



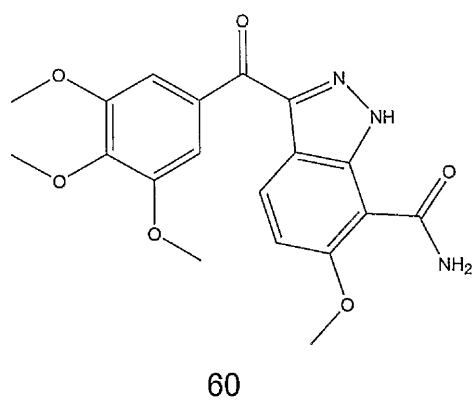
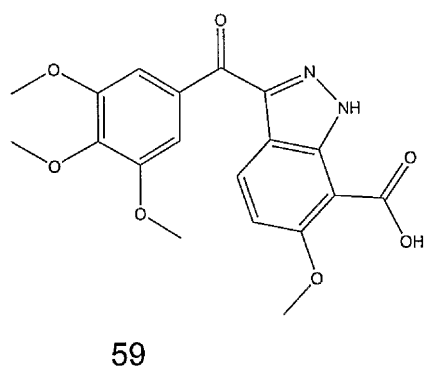
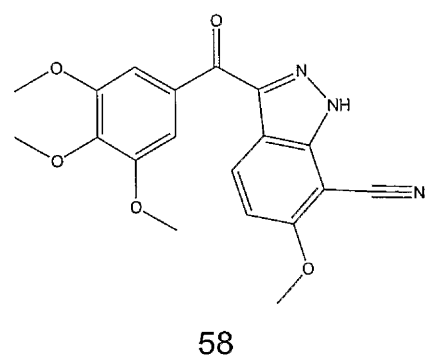
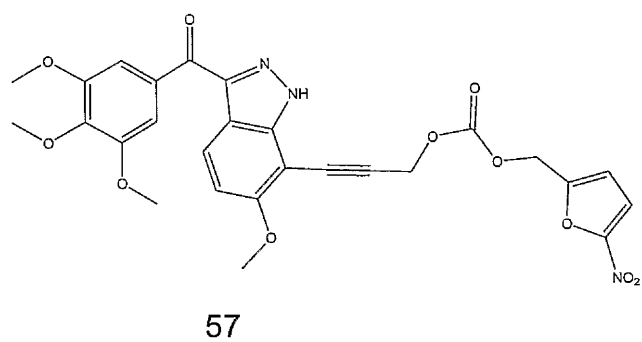
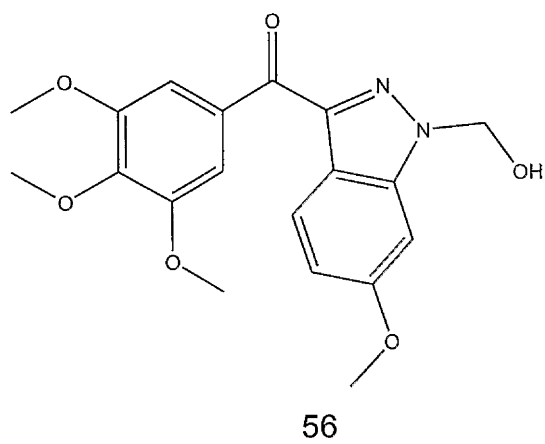
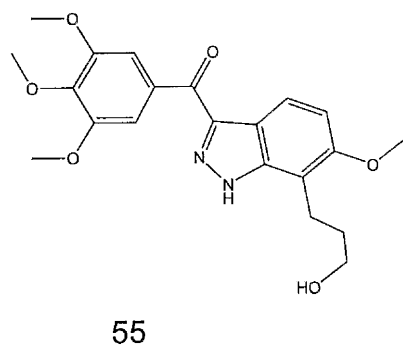
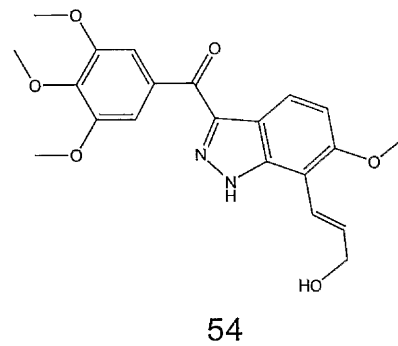
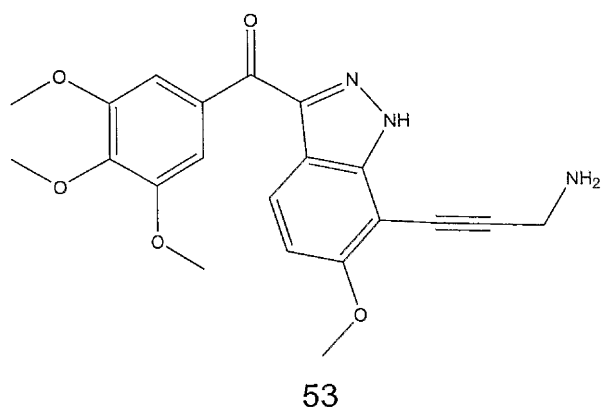
51b

30



52

40

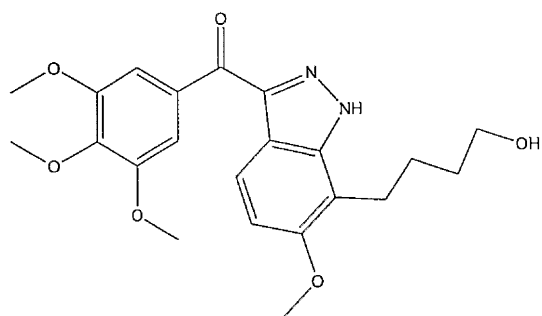


10

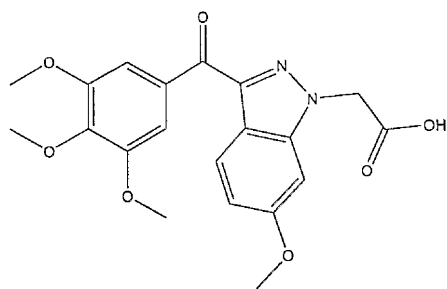
20

30

40

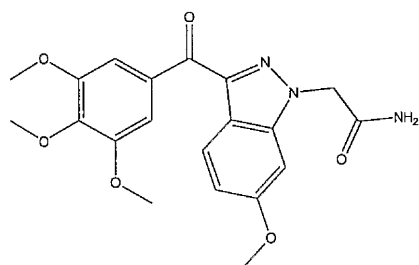


61

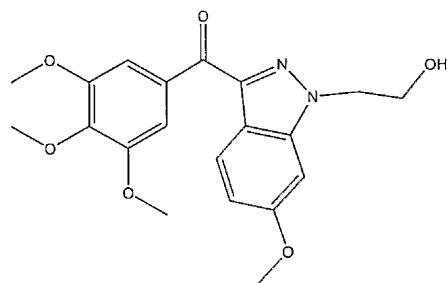


62

10

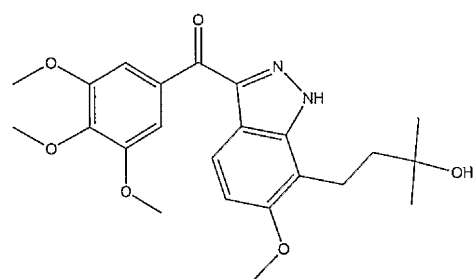


63

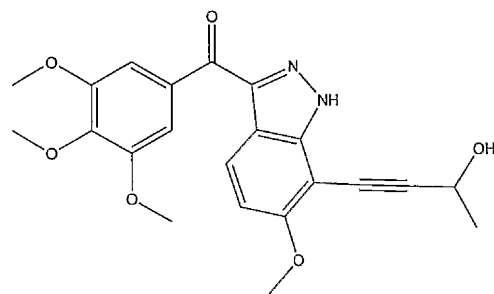


64

20

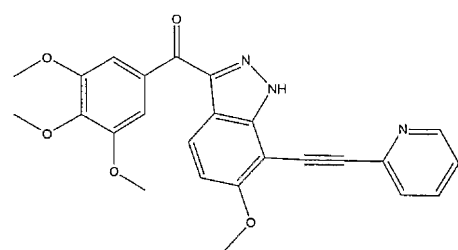


65

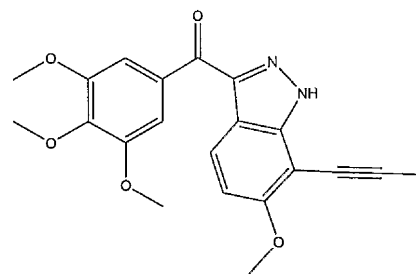


66

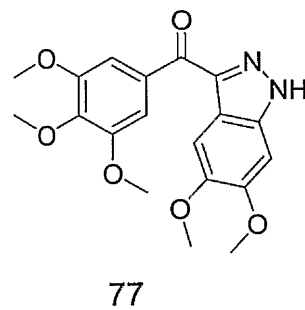
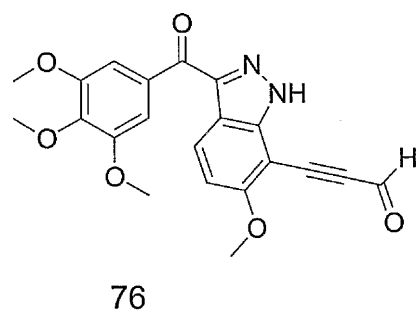
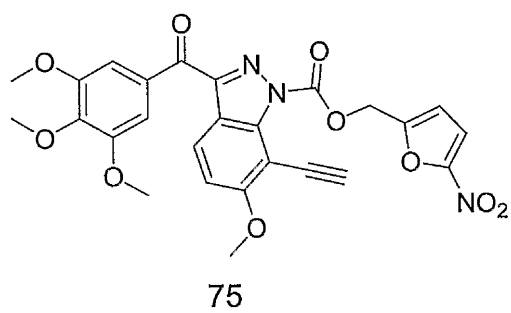
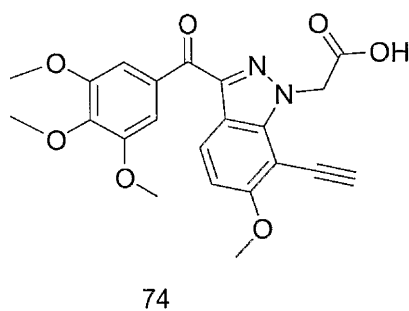
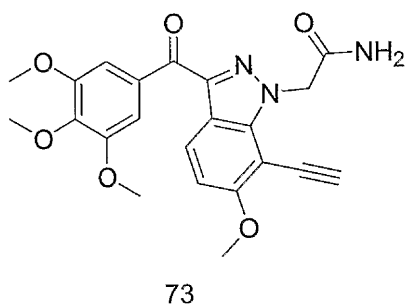
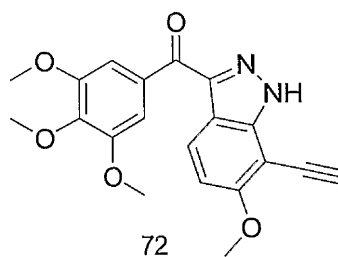
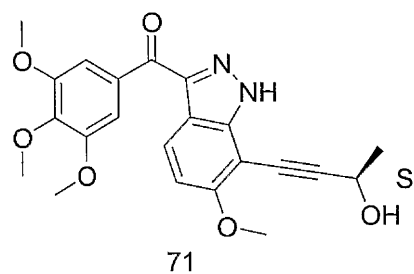
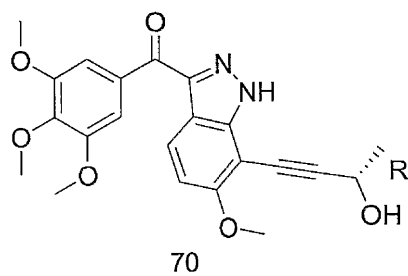
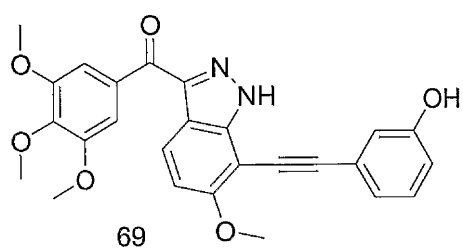
30



67



68

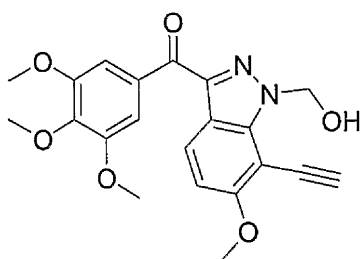


10

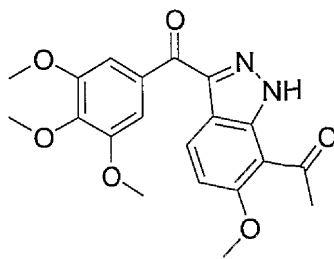
20

30

40

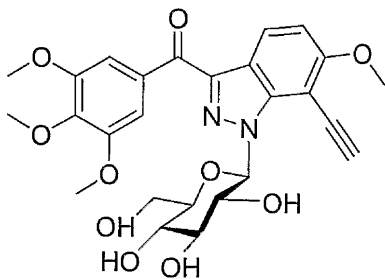


78

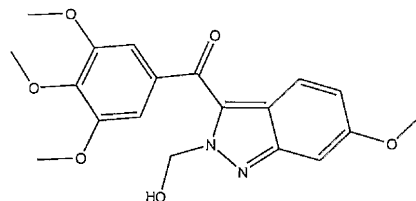


79

10



80



81

【0128】

1つの態様では、化合物9、10、11、14、21、22、30、35～45、52～61、64～72、および76～81は、ヒドロキシル酸素またはアミン窒素を介して、低酸素活性化因子(Hyp)に結合され、(-OHyp)または(-NHyp)を有する低酸素活性化プロドラッグが提供される。

20

【0129】

チューブリン結合化合物の機能特性

1つの態様では、本発明において使用するのに適した化合物およびプロドラッグは、ヒト、非ヒト霊長類、または他の哺乳類に投与すると、チューブリン結合化合物となる。薬学技術分野ではよくあることだが、化合物(例えば、チューブリン結合化合物)の全ての構造類似体が薬理的に活性であるわけではない。活性形態は、活性に対する本発明の化合物のルーチンスクリーニングにより同定することができる。下記および本明細書の他の場所に記述されているものなどのインビトロアッセイ法、ヒト、非ヒト霊長類および他の哺乳類におけるインビボアッセイ法、および/または臨床研究が含まれる、様々なアッセイ法および試験を使用して、本発明の化合物または新規プロドラッグの薬理学活性を評価することができる。

30

【0130】

癌またはその発現の治療または予防のためにチューブリン結合化合物を使用する本発明のいくつかの態様では、コンプレタスタチンA-4ホスフェートと同様のアポトーシス誘発活性を有するチューブリン結合化合物が選択される。このように、本発明のいくつかの態様では、H460、PC3、CCRF、LNCaP、HT29、MESSAおよびPWR-1Eなどの癌細胞においてアポトーシスを誘発するトポイソメラーゼ阻害剤を投与し、癌を治療する。

【0131】

過剰増殖性疾患またはその発現の治療または予防のためにチューブリン結合化合物を使用する本発明のいくつかの態様では、コンプレタスタチンA-4ホスフェートと同様のアポトーシス誘発活性を有するチューブリン結合化合物が選択される。このように、本発明のいくつかの態様では、皮膚、上皮または内皮、神経、およびT細胞においてアポトーシスを誘発するチューブリン結合化合物を投与し、過剰増殖性疾患、例えば、乾癬、関節リウマチ、再狭窄、良性前立腺肥大、および多発性硬化症を治療する。

40

【0132】

1つの局面では、本発明は、癌細胞抗増殖アッセイ法(cancer cell antiproliferation assay)において、約0.001～約1000nM、約0.01～約100nm、約0.1～約50nM、および約1～約10nMのGI₅₀、GI₉₀、IC₅₀、またはIC₅₀を有する式(I～VII)の化合物を提供する。1つの態

50

様では、本発明は、癌細胞抗増殖アッセイ法において、約0.01～約100nm、約0.1～約50nm、および約1～約10nmのGI₅₀またはIC₅₀を有する式(I)の化合物を提供する。様々な態様において、前記抗増殖アッセイ法は、限定はされないが、胃癌、結腸癌、乳癌、および非小細胞肺癌を含む癌細胞を使用する。様々な態様において、使用した胃癌細胞はMESSAまたはドキソルビシン耐性MESSA/DX5細胞であり；結腸癌細胞はHT29細胞であり；乳癌細胞はT47D細胞であり；非小細胞肺癌はH460細胞である。

【0133】

1つの態様では、本発明は、癌細胞抗増殖アッセイ法において、約1～約50nMのGI₅₀またはIC₅₀を有する化合物を提供し、例えば、化合物30、37、39、54、55、66、68、70、71、および72である。1つの態様では、本発明は、チューブリン重合阻害アッセイ法で決定されるように約0.1～約10μMのチューブリン重合IC₅₀を有するチューブリン結合化合物を提供し、例えば、化合物30および39である。

10

【0134】

1つの局面では、本発明は、肝ミクロソーム安定性試験を受けると、約10～約100%、約20～約80%、約80～約100%未代謝のままである化合物を提供する。1つの態様では、肝ミクロソーム試験は10～60分、20～40分、または25～35分の間で実施する。1つの態様では、マウス肝ミクロソームを試験で使用する。マウス肝ミクロソーム安定性試験において80～100%不変なままである化合物の例としては、化合物30、60、66および70が含まれるが、それらに限定されない。

20

【0135】

1つの局面では、本発明は、血漿安定性(plasma stability)試験を受けると、約10～約100%、約20～約80%、約80～約100%未代謝のままである化合物を提供する。1つの態様では、血漿安定性試験は10～60分、20～40分、または25～35分の間で実施する。1つの態様では、使用した血漿は肝ミクロソーム安定性試験において使用した肝臓と同じ哺乳類種由来のものである。マウス血漿安定性試験において80～100%不変なままである化合物の例としては、化合物30、35、70、71および72が含まれるが、それらに限定されない。

30

【0136】

1つの局面では、ヒト癌細胞異種移植腫瘍を有するマウスに投与すると、腫瘍体積を対照腫瘍体積の約5～70%まで減少させることができる化合物を提供する。1つの態様では、化合物は式(I)～(XLVII)を有する。1つの態様では、化合物は式(I～VIII)を有する。1つの態様では、使用したヒト癌細胞はH460細胞である。1つの態様では、投与した化合物は式(I)を有する。マウス異種移植腫瘍を減少させるのに有用な化合物の例は化合物30である。

40

【0137】

1つの局面では、本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容される製剤を提供し、ここで、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤はポリエチレングリコール(PEG)から選択される。1つの態様では、薬学的に許容される製剤は式(I)～(XLVII)の化合物を含む。1つの態様では、薬学的に許容される製剤は式(I)～(VIII)の化合物を含む。1つの態様では、薬学的に許容される製剤は式(I)の化合物を含む。例えば、化合物30をPEGと製剤化し、薬学的に許容される製剤を得ることができる。

40

【0138】

合成方法

1つの局面では、本発明は本発明の化合物を合成するための新規方法を提供する。参考文献Fedenok et al. Tetrahedron Lett., 2003, 44: 5453-5455, Yokoe et al., Heterocycles 1985, 23(6): 1395-1398, Hachiken et al., J. Heterocyclic Chem., 1988, 25:327-331, Makosza et al., Eur. J. Org. Chem., 2000, 1:193-198, Nefedov et al., Russ. J. Org. Chem., 1994, 30(11): 1724-1728, Hlastav et al., 1998, Heterocycles, 48, 5:1015-1022, Wu et al., J. Fluorine Chem., 2003, 122(2):171-174, およびScholtz et al., Chem. Ber., 1913, 46:1077は、他の目的のために有用な様々なアロイル-複素環を合成するための方法を記述する。本発明の新規化合物は、これらの上記手順を適合さ

50

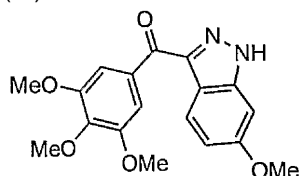
せることにより合成することができる。本発明のアロイルインダゾール化合物は、本発明により提供される方法に従い、別の目的に有用なアロイルインダゾールを合成するための公知の方法を適合させることにより合成することができる。本発明のプロドラッグ化合物は、開始材料として本明細書で記述した、本発明の新規化合物および公知のチューブリン結合化合物を使用して合成することができる。公知のチューブリン結合化合物およびそれらの合成法は、例えば、参考文献、Martino et al., J. Med. Chem., 2004, ASAP記事; Mahboobi et al., J. Med. Chem. 2001, 44, 4535-53; Gastper et al. J. Med. Chem., 1998, 49, 4965-72; Bacher et al., Pure Appl. Chem, 2001, 73(9): 1459-64; Lee et al., WO 98/39332; Combeau et al., WO 02/072575; Nam et al.;およびHsieh et al.(上記、各々が参照により本明細書に組み入れられる)において記述されている。

10

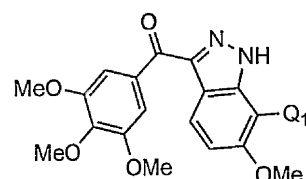
【0139】

別の局面では、本発明は、

(i) 下記式の化合物をハロゲン化し：



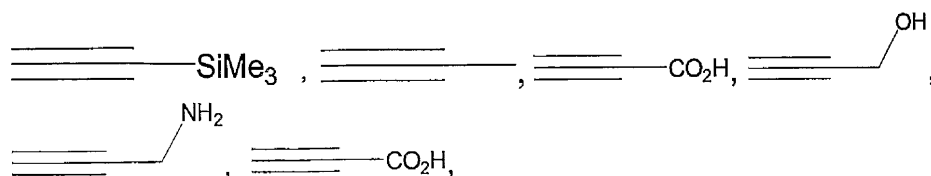
下記式の生成物-1を得る工程であって：



20

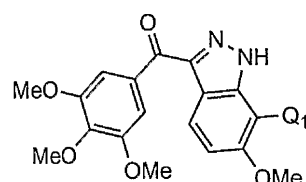
式中、Q₁はCl、Br、またはIである工程、

(ii) 任意で、生成物-1をH-Q₁と反応させ、ここでQ₁は、



30

またはそれらの保護された形態であり、下記式の生成物-2を得る工程であって、



ここで、Q₁は、



40

またはそれらの保護された形態である工程、および

(iii) 任意で工程(ii)で得られた生成物-2を還元し、本発明の化合物またはプロドラッグを得る工程、

を含む本発明の化合物を合成するための方法を提供する。

【0140】

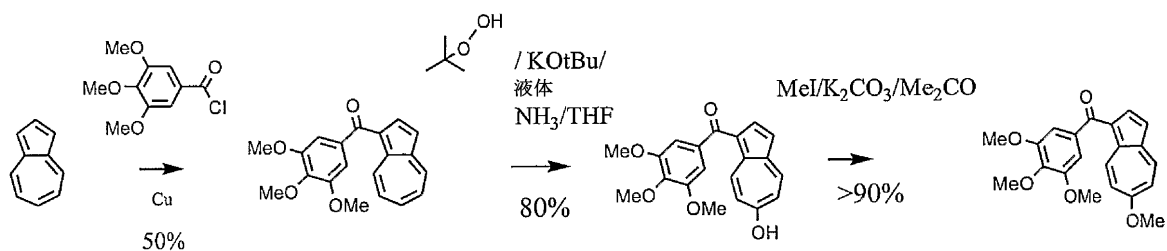
1つの態様では、工程(i)は、N-ハロスクシンイミドを使用することにより実施される。別の態様では、工程(ii)はCu(0); Pd(II); Pd(0)系触媒をさらに用いて実施される。別の態様では、工程(ii)はSonogashiraカップリングを使用することにより実施される。

【0141】

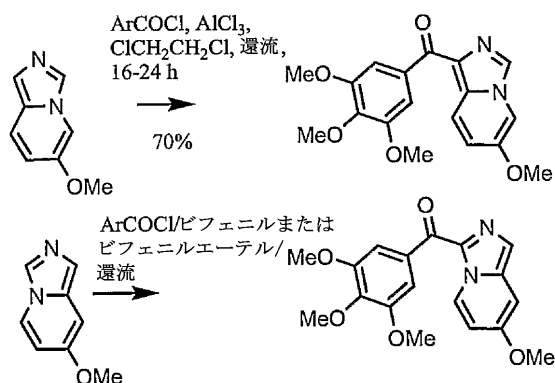
50

本発明の化合物を製造するための方法を下記スキーム1～5において記述する。

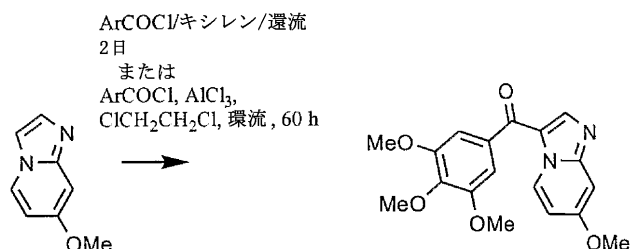
スキーム1



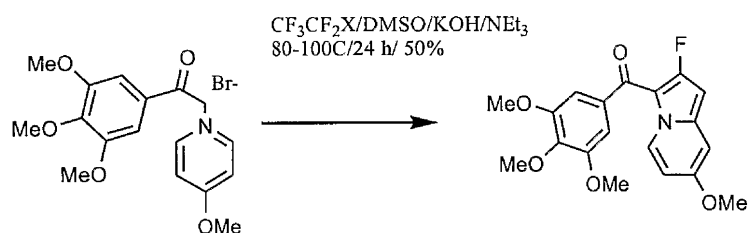
スキーム2



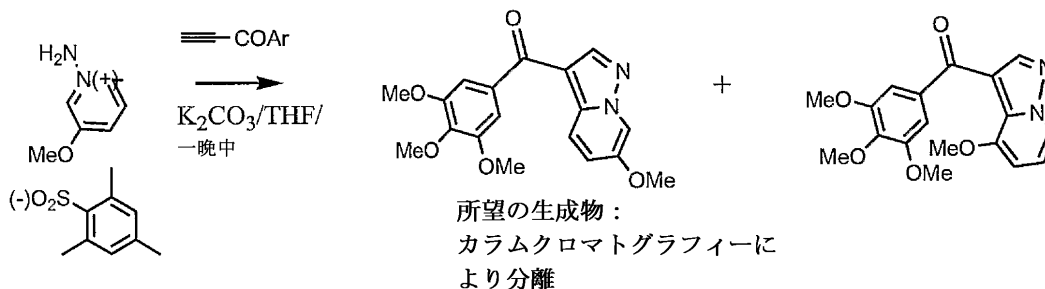
スキーム3



スキーム4



スキーム5



【 0 1 4 2 】

1つの態様では、本発明の化合物を合成するための方法は、本発明により、American Chemical SocietyからのSciFinderおよびMDL SoftwareからのBeilsteinなどの検索ツールを介して識別することができる。本開示内容に従い、本発明の抗癌化合物を製造するため

10

20

30

40

50

の例示的な方法を、下記実施例セクションにおいて提供する。

【0143】

薬学的組成物

予防薬または治療薬として使用するために、本明細書で開示した本発明の化合物(薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物およびプロドラッグを含む)は通常、本発明の化合物またはプロドラッグおよび薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物として製剤化される。「薬学的に許容される担体」という用語は、技術的に認識され、薬学的に許容される材料、組成物または媒介物、例えば、任意の対象組成物または成分を1つの器官、または身体の一部から、別の器官、または身体の一部に運搬または輸送するのに関与する、液体フィラーもしくは固体フィラー、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料を示す。各担体は、対象の組成物およびその成分と適合するという意味で「許容され」なければならない。

10

【0144】

経口投与のための薬学的組成物は、経口投与に対して適した用量で、当技術分野で周知の薬学的に許容される担体を使用して製剤化することができる。そのような担体により、薬学的組成物を、患者が摂取できるように、錠剤、ピル、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして製剤化することができる。経口用途のための薬学的調製物は、活性化化合物を固体賦形剤、および任意で、他の化合物と組み合わせることにより得ることができる。非経口投与に適した製剤は、水溶液、好ましくは生理学的に適合する緩衝液、例えばハanks液、リンガー液、または生理学的に緩衝生理食塩水中で製剤化することができる。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を増加させる物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランを含むことができる。局所投与または鼻内投与のために、浸透すべき特別な障壁に適した浸透剤が製剤中で使用される。そのような浸透剤は当技術分野において公知である。

20

【0145】

製剤化および投与のための技術に関するより詳しい詳細は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, Pa.)の最新版; GOODMAN AND GILMAN'S : Louis Sanford Goodman et al., McGraw-Hill ProfessionalによるTHE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 10TH EDITION 2001; PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS 7th Edition Howard C. Ansel, et al., 2004, Lippincott Williams & Wilkins Publishers; Mitchell J. Stoklosa et al., Lippincott Williams & WilkinsによるPHARMACEUTICAL CALCULATIONS 11th Edition, 2001; Pilar Bustamante, et al., 1993, Lea & FebigerによるPHYSICAL PHARMACY: PHYSICAL CHEMICAL PRINCIPLES IN THE PHARMACEUTICAL SCIENCES 4th Edition, 1993において見いだすことができる。

30

【0146】

用量および投与

様々な経路、投与計画、および剤形が本発明の薬学的組成物の投与に適している。適当な投与計画および投与様式は、本発明の開示を読むと当業者には明らかであり、および/またはルーチンの薬理学的方法および/または本明細書で記述した方法を用いて決定することができる。

40

【0147】

本発明の化合物および/またはプロドラッグの投与の用量、計画および期間は様々な因子に依存する。当然、主な因子は、本発明の特定の化合物またはプロドラッグの選択である。他の重要な因子としては、被験体の年齢、体重および健康状態、症状の重篤度、もしあれば被験体の病歴、併用治療、目標(例えば、予防または再発の阻止)、好ましい薬物の投与様式、使用した製剤、薬物に対する患者の応答などが含まれる。

【0148】

例えば、本発明の化合物および/またはプロドラッグは、1日につき治療を受ける患者の体重kgあたり、本発明の化合物および/またはプロドラッグを約0.1mg ~ 約500mgの範囲の用量で投与することができ、任意で、1日あたり複数回の用量単位を投与し、典型的には1

50

日用量を複数の連続した日数で投与する。1つの態様では、本発明の化合物は本発明の新規化合物、その新規プロドラッグ、および公知の化合物の新規プロドラッグを含む。1つの態様では、本発明の化合物および/またはプロドラッグは、約0.5mg～約400mg/kg；約1.0mg～約300mg/kg；約1.5mg～約250mg/kg；約2.0mg～約200mg/kg；約2.5mg～約150mg/kg；約5～約100mg/kg；約10～約50mg/kg；および約10～約70mg/kgの範囲で、治療を受ける患者の体重の1日用量で投与される。

【0149】

用量を最適化するために、当技術分野では細胞培養研究をしばしば使用するが、本明細書で開示したアッセイ法をそのような用量を決定する際に使用することができる。

【0150】

例証のために、治療的または予防的有効量の本発明の化合物および/またはプロドラッグを、毎日または一日おきにまたは1週間に1度、患者に投与することができる。類似体の制御製剤および徐放製剤を使用することができる。一般に、本発明の化合物および/またはプロドラッグの複数回投与を使用する。最適治療利益のために、予防的有効量の投与を複数日、例えば、少なくとも5日の連続日の間、少なくとも1週間、およびしばしば数週間またはそれ以上の間、続けることができる。1つの態様では、本発明の化合物および/またはプロドラッグを1日1回(qday)、2回(bid)、3回(tid)、もしくは4回(qid)または一日おきに1回(qod)または一週間に1回(qweek)、投与し、治療は3日～2週間、またはそれより長い期間続ける。

【0151】

1つの局面では、本発明は、治療の必要な患者に治療的有効量の本発明の化合物またはプロドラッグ化合物を投与することにより、癌または他の過剰増殖性疾患を治療するための方法を提供する。1つの態様では、本発明は、治療の必要な患者に、約0.1～約500mg/kgの本発明の化合物またはプロドラッグ化合物を投与することにより、癌または他の過剰増殖性疾患を治療するための方法を提供する。1つの態様では、本発明の化合物および/またはプロドラッグは、約0.5mg～約400mg/kg；約1.0mg～約300mg/kg；約1.5mg～約250mg/kg；約2.0mg～約200mg/kg；約2.5mg～約150mg/kg；約5～約100mg/kg；約10～約50mg/kg；および約10～約70mg/kgの範囲で、治療を受ける患者の体重の1日用量で投与される。1つの態様では、本発明は、治療の必要な患者に、約1～約200mgの本発明の化合物またはプロドラッグ化合物の単位剤形を提供する。

【0152】

本発明の化合物の投与に関する追加の案内は、別のチューブリン結合化合物に対して公知のそのような情報から得られる可能性がある。例えば、コンプレタスタチンA-4ホスフェート(CA4P)、チューブリン結合化合物は、60～68mg/m²の最大1日耐用量を有することが報告されており、例えば、臨床試験中の患者に、27および36mg/m²の1日用量で、10分の注射により、21日に1回投与されている(Young et al., 2004, Expert Opin. Investig. Drugs, 13(9): 1171-82およびBilenker et al., 2005, Clin. Cancer Res., 11(4):1527-33)。本発明の化合物は癌の治療のために、同様の1日用量で投与することができる。そのため、1つの態様では、本発明の化合物は、癌を治療するために、約10～約100mg/m²、約20～約80mg/m²、約30～約70mg/m²、約40～約60mg/m²、および約45～約55mg/m²の治療的に有効な1日用量で投与することができる。mg/m²の用量は、mg/m²の用量を37の係数で割ることにより大人の人のmg/kg用量に変換することができ；子供では、対応する除係数は25である。1つの態様では、本発明の化合物は、癌を治療するために、約0.3～約3mg/kg、約0.6～約2.4mg/kg、約0.9～約2.1mg/kg、約1.2～約1.8mg/kg、および約1.4～約1.6mg/kgの治療的に有効な1日用量で投与することができる。

【0153】

もちろん、現代の癌療法は、しばしば、薬物「カクテル」の投与を含み、この場合、複数の抗癌剤が同時に癌患者に投与される。本発明の新規化合物および本発明のプロドラッグ化合物はそのような療法において、1つまたは複数の同時投与される薬物と共に、またはその代わりに使用することができる。また、患者には、正常酸素圧の、腫瘍の低酸素領

10

20

30

40

50

域に隣接して位置する癌細胞が存在する可能性があるので、本発明の1つの態様では、本発明のプロドラッグを正常酸素圧細胞を標的とする1つまたは複数の薬物と共に同時投与することができる。

【0154】

1つの態様では、過剰増殖性疾患は、血管線維腫、アテローム性動脈硬化、良性前立腺肥大、角膜移植片拒絶反応、痛風、移植片対宿主疾患、緑内障、炎症性腸疾患などの炎症性疾患、虚血心臓および末梢血管疾患、カポジ肉腫、ケロイド、命に関わる幼児期血管腫、黄斑変性症、心筋血管新生、心筋梗塞、多発性硬化症、新生血管に基づく皮膚状態、Osler-Webber症候群、変形性関節症、乾癬、乾癬性関節炎、肺線維症、乾癬、関節リウマチ、再狭窄、関節リウマチ、強皮症、毛細血管拡張症、および創傷粒状化からなる群より選択される。

10

【0155】

併用療法

1つの態様では、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物は、他の抗癌剤(「抗癌剤」と組み合わせると同時に投与することができる。いかなる特別な機序または効果にも縛られるものではないが、そのような同時投与は、場合によっては、公知の癌療法よりも1つまたは複数のいくつかの利点を提供することができ、例えば、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物および抗癌剤の同時投与により、癌細胞死の誘発に対し相乗効果が得られる。同時投与により、抗癌剤単独投与よりも良好な治療結果、例えば、癌の1つまたは複数の症状のより大きな軽減または寛解、疾患の程度の減少、疾患の進行の遅延または遅速、疾患状態の寛解、緩和または安定化、部分的もしくは完全な緩和、長期生存または他の有益な治療結果が提供される。

20

【0156】

本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物の同時投与により、癌細胞の抗癌剤への感受性が増加し、これにより、患者に投与する抗癌剤の用量を低くすることができ、またはそうでなければ抗癌剤に対し耐性のある、またはそうでなければ治療に対し不応性の細胞の治療に抗癌剤を使用することができる。一般に、抗癌剤は正常酸素圧領域で迅速に分裂する細胞を標的とし、本発明のプロドラッグ化合物は、抗癌剤単独では効果的に死滅しない腫瘍領域の低酸素細胞を標的とする。

【0157】

本明細書で使用されるように、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物は別の抗癌剤(本明細書では、「薬剤」とも呼ばれる)と共に「同時投与」され、この場合、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物および薬剤は治療の同じ過程の一部として投与される。1つの態様では、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物は、薬剤の投与(すなわち、他の癌治療の開始)前に、最初に投与され、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を用いた治療を、薬剤の投与過程(すなわち、別の治療過程)を通して続ける。別の態様では、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物は、他の癌治療の開始または完了後に投与する。別の態様では、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物は、他の癌治療の開始と同時に最初に投与する。

30

【0158】

1つの態様では、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、薬剤の投与前に最初に投与し、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を用いた治療を薬剤の投与中止後に続ける。1つの態様では、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、薬剤の投与前に最初に投与し、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を用いた治療を、薬剤の投与期間の一部の間続ける。ある薬物、例えばあるトポイソメラーゼ阻害剤では、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物の投与は、第2の薬物の投与前に開始、および完了させることができる。

40

【0159】

酸素の存在下では、Hypの還元で形成されるラジカルアニオンが酸素と反応し、スーパーオキシドおよびHypが得られる。スーパーオキシドは細胞毒であり、正常酸素圧組織に

50

おけるスーパーオキシドの生成により、望ましくない副作用に至る可能性がある。1つの態様では、本発明は、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物が、化学予防剤または化学保護剤と組み合わせて投与される方法を提供する。化学予防剤は、健康な組織を抗癌剤の毒性効果から保護する。1つの態様では、化学予防剤はチオールまたはジスルフィドである。1つの態様では、化学保護剤はスーパーオキシドを還元することができる。別の態様では、化学保護剤は、本発明の低酸素活性化プロドラッグから生成した「マイケル(Michael)受容体」と反応し、「マイケル受容体」がタンパク質および核酸と反応しないようにすることができる。

【0160】

抗癌剤療法は今日、典型的には、抗癌剤投与の複数のラウンド、または「サイクル」を含む。本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を投与することに関連して、各投与サイクル(および完全なサイクルセット)は、第2の薬物の投与として考えることができる。本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物は、別の薬剤を用いた治療の複数のサイクルのいずれかまたは全てにおいて投与することができ；一般に、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物は、各サイクル中少なくとも2日またはそれ以上の日数の間、毎日、投与される。本発明の1つの局面では、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物は、各ラウンドで繰り返される計画に従い、薬剤と同時投与される。

【0161】

本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を使用して癌の治療をする方法の1つのバージョンでは、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、有効量の1つまたは複数の化学療法剤、有効量の放射線治療、適当な外科的処置、またはそれらの追加の治療の任意の組み合わせと共に投与する。

【0162】

本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を1つまたは複数の追加の治療と組み合わせて使用する場合、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物ならびに追加の治療は、同時に投与することができ、または別個に投与することができる。例えば、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を追加の化学療法薬と共に投与する場合、2つの薬剤は同時に投与することができ、または投与間にいくらかの時間を空けて連続して投与することができる。当業者であれば、同時におよび連続して薬剤を投与する方法、ならびに投与間の可能な期間を理解すると思われる。

【0163】

薬剤は同じまたは異なる製剤として投与することができ、および同じまたは異なる経路を介して投与することができる。

【0164】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる化学療法剤としては、ブスルファン、インプロスルファン、ピボスルファン、ベンゾデバ、カルボコン、2-デオキシ-D-グルコース、ロニダミンおよびそれらの類似体(基準apps)、グルフォスファミド、メツレデバ、ウレデバ、アルトレタミン、イマチニブ、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、トリメチロールメラミン、クロラムブシル、クロルナファジン、エストラムスチン、イフォスファミド、ゲフィチニブ、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン(novembichin)、フェネステリン(phenesterine)、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシル、マスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ダカルバジン、モノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピボプロマン、アクラシノマイシン、アクチノマイシン(F1)、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カルビシン(carubicin)、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ダウノマイシン、6-ジアゾ-5-オキソ-1-ノルロイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、プリカマイシン、ポルフィロマイシン、プロマイシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン、デノブテリン、プテロブテリン、ト

10

20

30

40

50

リメトレキセート、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン、アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジン、5-フルオロウラシル、テガフル、L-アスパラギナーゼ、パルモザイム(pulmozyme)、アセグラトン、アルドホスファミドフルコシド、アミノレプリン酸、アムサクリン、ベストラブシル(bestrabucil)、ピサントレン、カルボプラチン、デフォファミド、デメコルシン、ジアジコン(diaziquone)、エルフォルニチン(elfornithine)、エリプチニウム(elliptinium)アセテート、エトグルシド、フルタミド、硝酸ガリウム、ヒドロキシ尿素、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、インターロイキン-2、レンチナン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダモール(mopidamol)、ニトラクリン(nitracrine)、ペントスタチン、フェナメット、ピラルピシン、ポドフィリン酸、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、ラゾキサン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、バクリタキセル、タモキシフェン、エルロトニブ(erlotonib)、テニボシド、テヌアゾン酸、トリアジコン、2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン、ウレタン、ビンブラスチン、シクロホスファミド、およびピンクリスチンが含まれるが、それらに限定されない。使用することができる他の化学療法剤としては、シス白金、カルボプラチン、およびオキソプラチンを含むが、それらに限定されない白金誘導体が含まれる。

10

【0165】

1つのバージョンでは、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物は、Avastin および同様の治療薬を含むがそれらに限定されない血管新生抑制剤と組み合わせて使用することができる。併用療法の1つのバージョンでは、被験体を血管新生抑制剤で処置し、その後、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物で処置する。血管新生抑制剤を用いたこれらの併用療法の1つのバージョンでは、方法を使用して乳癌を治療する。

20

【0166】

別の態様では、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、上皮成長因子またはEGFR受容体を阻害するように直接的または間接的に作用する抗癌剤と共に投与する。本発明の化合物と同時投与するのに適したEGFR阻害剤としてはゲフィチニブおよびエルロトニブが含まれる。

【0167】

別のバージョンでは、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、低酸素誘発性因子1 (HIF1) を阻害する、または、HIF1 レベルが増加すると発現もしくは活性が増加するタンパク質もしくは酵素、例えばグルコース輸送体もしくはVEGFを阻害するように、直接的または間接的に作用する抗癌剤と共に投与する。本明細書で記述した方法および組成物のこのバージョンにおいて使用するのに適したHIF1 阻害剤としては、P13キナーゼ阻害剤；LY294002；ラパマイシン；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、例えば、[(E)-(1S,4S,10S,21R)-7-[(Z)-エチリデン]-4,21-ジイソプロピル-2-オキサ-12,13-ジチア-5,8,20,23-テトラアザピシクロ-[8,7,6]-トリコス-16-エン-3,6,9,19,22-ペンタノン(FR901228、デブシベプチド)；熱ショックタンパク質90(Hsp90)阻害剤、例えばゲルダナマイシン、17-アリルアミノ-ゲルダナマイシン(17-AAG)、および他のゲルダナマイシン類似体、ならびにラジシコルおよびラジシコル誘導体、例えばKF58333；ゲニステイン；インダノン；スタウロスポリン；プロテインキナーゼ-1(MEK-1)阻害剤、例えばPD98059(2'-アミノ-3'-メトキシフラボン)；PX-12(1-メチルプロピル2-イミダゾリルジスルフィド)；プレウロチンPX-478；キノキサリン1,4-ジオキシド；酪酸ナトリウム(NaB)；ナトリウムニトロプルシド(SNP)および他のNO供与体；微小管阻害剤、例えばノボビオシン、パンゼム(2-メトキシエストラジオールまたは2-ME2)、ピンクリスチン、タキサン、エポチロン、ジスコデルモリド、および前記のいずれかの誘導体；クマリン；バルピツール酸およびチオバルピツール酸類似体；カンプトテシン；ならびにYC-1、参照により本明細書に組み入れられるBiochem. Pharmacol., 15 Apr 2001, 61(8):947-954において記述されている化合物、およびその誘導体が含まれる。

30

40

【0168】

50

別のバージョンでは、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、アンジオスタチン、VEGFの作用を阻害する、そうでなければその作用と拮抗する薬剤、パチマスタット、カプトプリル、軟骨誘導阻害剤、ゲニステイン、エンドスタチン、インターロイキン、ラベンダスチンA、メドロキシプレゲステロンアセテート、組換えヒト血小板因子4、タキソール、テコガラシ、サリドマイド、トロンボスポンジン、TNP-470、およびアバスタチンからなる群より選択される抗新生血管薬を含むがそれらに限定されない抗新生血管薬と共に投与する。本明細書で記述される本発明の方法および組成物により提供される併用療法のために有用な別の抗血管新生薬としては、セレコキシブ(Celebrex)、ジクロフェナク(Voltaren)、エトドラク(Lodine)、フェノプロフェン(Nalfon)、インドメタシン(Indocin)、ケトプロフェン(Orudis、Oruvail)、ケトララク(ketoralac)(Toradol)、オキサプロジン(Daypro)、ナブメトン(Relafen)、スリンダク(Clinoril)、トルメチン(Tolactin)、ロフェコキシブ(Vioxx)、イブプロフェン(Advil)、ナプロキセン(Aleve、Naprosyn)、アスピリンおよびアセトアミノフェン(Tylenol)のようなCox-2阻害剤が含まれる。

【0169】

さらに、ビルビン酸は、血管新生において重要な役割を果たすので、プロモビルベートを含むハロビルベートのようなビルビン酸模倣薬および解糖阻害剤を、抗血管新生化合物ならびに本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物と組み合わせて使用して、癌を治療することができる。別のバージョンでは、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を抗血管新生薬ならびに、アルキル化剤、シスプラチン、カルボプラチン、および微小管構築の阻害剤からなる群より選択される細胞毒性剤を含むがそれらに限定されない別の抗癌剤と共に投与して、癌を治療する。

【0170】

本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物の上記で記述した薬剤との組み合わせの他に、本明細書で記述した本発明の方法および組成物は、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物ならびに別の抗癌剤の様々な相乗的な組み合わせを提供する。当業者であれば、本明細書で記述した本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物と「相乗的に」作用する抗癌剤を容易に決定することができる。例えば、各々が参照により本明細書に組み入れられる、参考文献Vendetti, "Relevance of Transplantable Animal-Tumor Systems to the Selection of New Agents for Clinical Trial," Pharmacological Basis of Cancer Chemotherapy, Williams and Wilkins, Baltimore, 1975,およびSimpson Herren et al., 1985, "Evaluation of In Vivo Tumor Models for Predicting Clinical Activity for Anticancer Drugs," Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 26:330は、2つの薬物が相乗的に作用するかどうかを決定するのに助ける方法を記述する。

【0171】

本明細書で記述した方法による治療利益には相乗効果は必要ないとはいえ、1つの態様では、本発明は、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物と別の抗癌剤との間に相乗効果が存在する癌治療法を提供する。2つの薬物の併用投与レジメンにより、最適または最大許容用量の単一の薬物の合計よりも著しく良好に腫瘍細胞が死滅する場合、2つの薬物は治療的相乗効果を有すると言うことができる。「相乗効果度」は、最適併用レジメンによる腫瘍細胞死滅の正味対数から最も活性な単一薬剤の最適用量による腫瘍細胞死滅の正味対数をひいたものとして規定することができる。10倍(1対数)を超える細胞死滅の差が、結果的に、治療相乗効果を示すと考えられる。

【0172】

本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を別の抗癌剤と共に使用する場合、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物は、少なくともいくつかのバージョンにおいては、別の1つまたは複数の薬物による療法の開始前に投与され、投与は典型的には、その別の1つまたは複数の薬物を用いた治療過程を通して続けられる。いくつかのバージョンでは、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物と同時投与される薬物は、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物の投与がない場合に比べ、より低用量で、任意でより長い期間、送達される。そのような「低用量」療法は、例えば、バク

リタキセル、ドセタキセル、ドキソルビシン、シスプラチン、またはカルボプラチンを含むがそれらに限定されない抗癌剤を、承認された用量よりも低い用量で、より長期間、本明細書で記述された方法により従い投与される本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物と共に投与する段階を含む。

【0173】

これらの方法を使用して、より効果的に癌細胞を死滅させることにより、または癌細胞の増殖を中止させることにより、および他の療法の望ましくない副作用を減少させることにより、現在実施されている療法よりも、患者の結果を改善することができる。別のバージョンでは、別の1つまたは複数の抗癌剤を、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を同時投与しない場合に使用される同じ用量レベルで投与する。本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物と組み合わせると、追加の抗癌剤は、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物無しで使用する場合にそれらの薬剤に対して使用される標準用量、またはその標準より低い用量のいずれかを使用して投与される。

10

【0174】

そのため、本明細書で記述した方法に従う本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物の投与により、医師は、現存の(または最近承認された)薬物を(現在使用されている量よりも)低い用量で使用して癌を治療することができ、このため、そのような薬物の毒性副作用のいくつかまたはすべてが寛解される。ある患者に対する正確な用量は、患者間で使用した薬物の組み合わせ、治療する特別な疾患、ならびに患者の状態および前病歴を含む多くの因子により、変動するが、本明細書の教示を鑑みれば当業者の技術のみを使用して決定することができる。

20

【0175】

公知のおよび承認された化学療法薬または抗悪性腫瘍剤に対する特定の用量レジメン(すなわち、推奨される有効用量)は、医師には公知であり、例えば、Physician's Desk Reference 2003(Physicians' Desk Reference, 57th Ed) Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J.において見られる製品の説明書きにおいて示されており、および/またはFederal Drug Administrationから入手可能である。ある抗癌剤に対する例示的な投与レジメンもまた、下記に示す。

【0176】

制癌剤は一般に、アルキル化剤、アントラサイクリン、抗生物質、アロマターゼ阻害剤、ビスホスホネート、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、エストロゲン受容体モジュレータ、葉酸拮抗薬、無機アルセネート、微小管阻害剤、修飾剤(modifier)、ニトロソ尿素、ヌクレオシド類似体、破骨細胞阻害剤、白金含有化合物、レチノイド、トポイソメラーゼ1阻害剤、トポイソメラーゼ2阻害剤、およびチロシンキナーゼ阻害剤として分類することができる。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物は、任意のこれらのクラス由来の任意の抗癌剤と共に投与することができ、または任意のそのような薬物もしくはそのような薬物の組み合わせによる治療前後に投与することができる。さらに、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物は、生物学的療法(例えば、インターフェロン、インターロイキン、コロニー刺激因子およびモノクローナル抗体を用いた治療)と組み合わせると投与することができる。癌を治療するために使用される生物剤は当技術分野において周知であり、例えば、トラスツズマブ(Herceptin)、トシツモマブおよび¹³¹I トシツモマブ(Bexxar)、リツキシマブ(Rituxan)が含まれる。

30

40

【0177】

本明細書で記述した方法の実施に有用なアルキル化剤としては、ブスルファン(Myleran、Busulfex)、クロラムブシル(Leukeran)、イフォスファミド(MESNA有りまたは無し)、シクロホスファミド(Cytosan、Neosar)、グルホスファミド、メルファラン、L-PAM(Alkeran)、ダカルバジン(DTIC-Dome)、およびテモゾラミド(temozolamide)(Temodar)が含まれるが、それらに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物をアルキル化剤と共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、または未分化星状細胞腫である。

50

【0178】

1つの態様では、本発明は、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、単独でまたは少なくとも1つの別のアルキル化剤もしくはそのプロドラッグと組み合わせて投与することにより、治療可能な癌を治療する方法を提供する。アルキル化剤、例えば、シクロホスファミド、イフォスファミド、グルホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、クロラムブシル、ダカルバジン、テモゾロミド、カルムスチン、ストレプトゾシン、ベンダムスチン、ブスルファン、チオテパ、シスプラチン、カルボプラチン、およびオキサリプラチン、ならびにそのようなアルキル化剤を単独でまたは他の抗癌剤もしくは化学予防剤と組み合わせて使用して治療される癌の型は例えば、Hardmanらの参考文献に記述されている(Hardman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2001, 13 89-1399, McGraw-Hill, New York, USAを参照されたい)。

【0179】

1つの態様では、本発明は、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、少なくともアルキル化剤グルホスファミドを用いる癌治療レジメンと共に投与することにより、癌を治療する方法を提供する。グルホスファミドは膀胱癌またはGemzar耐性膀胱癌を治療するための診療所にある。グルホスファミドは乳癌、ホジキン病(Morbus Hodgkin)、胃腸管癌を治療するために、または、リンパ腫を治療するために、GCE(グルホスファミド、カルボプラチン、およびエトポシド)またはRGCE(リツキサンおよびGCE)レジメンの一部として、使用することができる。(Tidmarsh et al., 米国特許出願第60/638,995号、60/680,451号および60/719,787号)。薬剤の別の例としてはTerciva、Iressa、シタラビンおよびEribituxが含まれる。

【0180】

1つの態様では、本発明は、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、少なくとも白金配位錯体アルキル化剤を用いる癌治療レジメンと共に投与することにより、癌を治療する方法を提供する。1つの態様では、白金配位錯体アルキル化剤はシスプラチンである。シスプラチンは、膀胱、頭部および頸部、子宮内膜の癌、肺の小細胞癌、ならびにいくつかの小児癌を治療するために使用することができる。シスプラチンを単独で、またはシクロホスファミドと共に、進行卵巣癌を治療するために使用する。シスプラチンとブレオマイシン、エトポシド、およびビンブラスチンとの併用化学療法を使用して進行精巣癌を治療し；パクリタキセル、シクロホスファミド、またはドキソルビシンのうちの1つとの併用化学療法を使用して卵巣癌を治療する。

【0181】

本明細書で記述した方法の実施に有用なアントラサイクリンとしては、ドキソルビシン(Adriamycin、Doxil、Rubex)、ミトキサントロン(Novantrone)、イダルビシン(Idamycin)、バルルビシン(Valstar)、およびエピルビシン(Ellence)が含まれるが、それらに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物をアントラサイクリンと共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は急性非リンパ球性白血病、カボジ肉腫、前立腺癌、膀胱癌、卵巣の転移性癌、および乳癌である。

【0182】

一例として、より一般的にはドキソルビシンとして公知の化合物 (8S,10S)-10-[(3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-β-L-リキソ-ヘキソピラノシル)オキシ]-8-グリコロイル-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,8,11-トリヒドロキシ-1-メトキシ-5,12-ナフタセンジオンは、ストレプトミセス・ピウセチウス・バー・カエシウス(*Streptomyces peucetius* var. *caesius*)の培養物から単離した細胞毒性アントラサイクリン抗生物質である。ドキソルビシンを使用して、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄芽球性白血病、ウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫、軟部組織肉腫および骨肉腫、乳癌、卵巣癌、移行細胞膀胱癌、甲状腺癌、ホジキン型および非ホジキン型の両方のリンパ腫、気管支原性肺癌、ならびに胃癌などの播種性新生物状態を退行させるのに成功している。ドキソルビシンは典型的には、21日の間隔で投与される単回静脈注射として30~75mg/m²の範囲；毎週、20mg/m²の用量の静脈注射；または

4週ごとに繰り返される3連続日の各々での30mg/m²の用量で投与される。本明細書で記述した本発明の方法によれば、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物の同時投与は、そのような用量(またはそれより低い用量)でのドキソルビシンの投与前に開始され、投与後に続けられる。本明細書で記述した方法の実施に有用な環状アントラサイクリン細胞毒プロドラッグは、参考文献Matteucci et al., PCT特許出願第US05/08161号により提供される。

【0183】

本明細書で記述した方法の実施に有用な抗生物質としては、ダクチノマイシン、アクチノマイシンD(Cosmegen)、ブレオマイシン(Blenoxane)、ダウノルビシン、およびダウノマイシン(Cerubidine、DaunoXome)が含まれるが、それらに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を抗生物質と共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は、急性リンパ球性白血病、他の白血病、およびカポジ肉腫からなる群より選択される癌である。

10

【0184】

本明細書で記述した方法の実施に有用なアロマターゼ阻害剤としては、アナストロゾール(Arimidex)およびレトロアゾール(Femara)が含まれるが、それらに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物をアロマターゼ阻害剤と共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は、乳癌である。

【0185】

本明細書で記述した方法の実施に有用なビスホスホネート阻害剤としては、ゾレドロネート(Zometa)が含まれるが、それに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物をビスホスホネート阻害剤と共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は、多発性骨髄腫、固形腫瘍からの骨転移、または前立腺癌からなる群より選択される癌である。

20

【0186】

本明細書で記述した方法の実施に有用なシクロオキシゲナーゼ阻害剤としては、セレコキシブ(Celebrex)が含まれるが、それに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物をシクロオキシゲナーゼ阻害剤と共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は、結腸癌または家族性腺腫性ポリ

30

【0187】

本明細書で記述した方法の実施に有用なエストロゲン受容体モジュレータとしては、タモキシフェン(Nolvadex)およびフルベストラント(Faslodex)が含まれるが、それらに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物をエストロゲン受容体モジュレータと共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は乳癌であり、治療は、乳癌の発生または再発を阻止するために実施する。

【0188】

本明細書で記述した方法の実施に有用な葉酸拮抗薬としては、メトトレキセートおよびトレメトトレキセートが含まれるが、それに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を葉酸拮抗薬と共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は骨肉腫である。

40

【0189】

一例として、メトトレキセートとして一般に公知の化合物 N-[4-[(2,4-ジアミノ-6-ブテリジニル)メチルメチルアミノ]ベンゾイル]-L-グルタミン酸は、妊娠性絨毛癌の治療ならびに破壊性絨毛腺腫および胞状奇胎患者の治療において使用されている抗葉酸薬である。それは、悪性リンパ腫の進行期の治療および菌状息肉腫の進行症例の治療においても有用である。メトトレキセートは下記のように投与する。絨毛癌では、15~30mgの用量の筋肉注射を5日間の過程の間毎日投与し、そのような過程を必要に応じて繰り返し、1週間またはそれ以上の週の残りの期間を治療過程間に挿入する。白血病では、1週間に2回、30mg

50

/m²の用量で筋肉注射を投与する。菌状息肉腫では、毎週、50mgの用量の筋肉注射、または、週に2回、25mgを投与する。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、そのような用量(またはそれより低い用量)で投与されるメトトレキセートと共に投与する。5-メチル-6-[[[(3,4,5-トリメトキシフェニル)-アミノ]メチル]-2,4-キナゾリンジアミン(一般にトリメトトレキセートとして公知)は、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物と共に供与することができる別の抗葉酸剤である。

【0190】

本明細書で記述した方法の実施で有用な無機アルセネートとしては、三酸化ヒ素(Trisenox)が含まれるが、それに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、無機アルセネートと共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は不応性前骨髄球性白血病(APL)である。

10

【0191】

本明細書で記述した方法の実施で有用な微小管阻害剤(本明細書で使用されるように、「微小管阻害剤」は微小管の構築および分解を妨害する任意の薬剤である)としては、ビンクリスチン(Oncovin)、ビンブラスチン(Velban)、パクリタキセル(Taxol、Paxene)、ビンレルビン(Navelbine)、ドセタキセル(Taxotere)、エボチロンBもしくはDまたはいずれかの誘導体、およびジスコデルモライド(discodermolide)またはその誘導体が含まれるが、それらに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、微小管阻害剤と共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は卵巣癌、乳癌、非小細胞肺癌、カボジ肉腫、および胸または卵巣起源の転移癌である。一例として、一般にビンクリスチンとしても公知の化合物 22-オキソ-ビンカロイコブラスチンは、普通のツルニチソウ植物(ビンカロゼア(Vinca rosea)、Linn.)から得られるアルカロイドであり、急性白血病の治療において有用である。ホジキン病、リンパ肉腫、細網細胞肉腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、およびウイルス腫瘍の治療では、他の腫瘍退縮剤と組み合わせると有用であることも示されている。ビンクリスチンは毎週、子供では2mg/m²、大人では1.4mg/m²の静脈内用量で投与される。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、そのような用量で投与されるビンクリスチンと共に投与する。1つのバージョンでは、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物は微小管阻害剤、例えばタキサンを用いた治療前に投与されず、むしろ、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物は、微小管阻害剤を用いた治療の開始と同時に、または開始後数日~1週間以内に投与される。

20

30

【0192】

本明細書で記述した方法の実施において有用な修飾剤としては、ロイコボリン(Wellcovorin)が含まれるが、それに限定されず、5-フルオロウラシルなどの別の薬物と共に使用され、結腸直腸癌が治療される。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、修飾剤および別の抗癌剤と共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は結腸癌である。1つのバージョンでは、修飾剤は、細胞のグルコース取り込み能力を増加させる化合物であり、化合物N-ヒドロキシ尿素が含まれるが、それに限定されない。N-ヒドロキシ尿素は細胞の2-デオキシグルコースの取り込み能力を増強させることが報告されており(参照により本明細書に組み入れられる参考文献Smith et al., 1999, Cancer Letters 141:85を参照されたい)、2-デオキシグルコース取り込みを増加させることが報告されているレベルのN-ヒドロキシ尿素の投与、または2-デオキシグルコースおよび本発明の化合物の投与により白血病を治療することが、本明細書で提供される治療法の1つのバージョンである。別のそのようなバージョンでは、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、一酸化窒素または一酸化窒素前駆体、例えば有機亜硝酸塩またはスベルミンNONOアートと共に投与し、癌を治療するが、後者の化合物はグルコースの取込みを刺激する。

40

【0193】

本明細書で記述した方法の実施に有用なニトロソ尿素としては、プロカルバジン(Matul

50

ane)、ロムスチン、CCNU(CeeBU)、カルムスチン(BCNU、BiCNU、Gliadel Wafer)、およびエストラムスチン(Emcyt)が含まれるが、それらに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、ニトロソ尿素と共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は前立腺癌または、再発性多形神経膠芽腫を含む神経膠芽腫である。

【0194】

本明細書で記述した方法の実施に有用なヌクレオシド類似体としては、メルカプトプリン、6-MP(Purinethol)、フルオロウラシル、5-FU(Adrucil)、チオグアニン、6-TG(Thioguanine)、ヒドロキシ尿素(Hydrea)、シタラビン(Cytosar-U、DepoCyt)、フロクスウリジン(FUDR)、フルダラビン(Fludara)、アザシチジン(Vidaza)、ペントスタチン(Nipent)、クラドリピン(Leustatin、2-CdA)、ゲムシタピン(Gemzar)、およびカペシタピン(Xeloda)が含まれるが、それらに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、ヌクレオシド類似体と共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌はB-細胞リンパ性白血病(CLL)、有毛細胞白血病、膵臓腺癌、転移性乳癌、非小細胞肺癌、または転移性結腸直腸癌である。一例として5-フルオロウラシルとしても一般に公知の化合物 5-フルオロ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオンは、外科的または他の手段により治療することができないと考えられる患者における、結腸、直腸、乳房、胃、および膵臓の癌の対症療法において有効な代謝拮抗ヌクレオシド類似体である。5-フルオロウラシルは、初期治療では $12\text{mg}/\text{m}^2$ の用量で静脈注射により毎日1回、4日間連続して投与され、一日用量は800mgを超えない。治療経過中いずれの時点にも毒性が観察されなければ、 $6\text{mg}/\text{kg}$ を、6日、8日、10日および12日目に静脈注射する。5日、7日、9日、または11日目には治療はしない。プアリスク(poor risk)患者または十分な栄養状態にない患者では、 $6\text{mg}/\text{kg}$ の一日用量を3日間投与し、一日用量は400mgを超えない。治療経過中いずれの時点にも毒性が観察されなければ、 $3\text{mg}/\text{kg}$ を、5日、7日、および9日目に投与することができる。4日、6日、または8日目には治療はしない。いずれかのスケジュールに基づく注射順が治療過程を構成する。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、そのような用量で投与される5-FUまたは対応して調節した用量のプロドラッグ形態Xelodaと共に投与する。別の例として、一般に6-チオグアニンとしても公知の化合物 2-アミノ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオンは、急性非リンパ球性白血病の治療に有効なヌクレオシド類似体である。6-チオグアニンは約 $2\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日の用量で経口投与される。総一日量を1度に投与することができる。このレベルでの4週間の投与後、改善がなければ、投与を注意深く $3\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ まで増加することができる。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、そのような用量(またはそれより低い用量)で投与される6-TGと共に投与する。

【0195】

本明細書で記述した方法の実施において有用な破骨細胞阻害剤としては、パミドロネート(Aredia)が含まれるが、それに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、破骨細胞阻害剤と共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は乳癌の溶骨性骨転移であり、1つまたは複数の追加の抗癌剤もまた、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物と共に投与される。

【0196】

本明細書で記述した方法の実施において有用な白金化合物としては、シスプラチン(Platinol)およびカルボプラチン(Paraplatin)が含まれるが、それらに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、白金化合物と共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は、転移性精巣癌、転移性卵巣癌、卵巣癌、および移行細胞膀胱癌である。一例として、一般にシスプラチンとして公知の化合物シス-ジアミンジクロロ白金(II)は、転移性精巣腫瘍および卵巣腫瘍の対症療法において、および手術または放射線療法の可能性のない移行細胞膀胱癌の治療に対し有用である。シスプラチンは、進行した膀胱癌のために使用する場合、3~4週毎に1回、 $50\sim 70\text{mg}/\text{m}^2$ の用量で静脈注射により投与する。本明細書で記述した方法に従って、本

発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、これらの用量(またはより低い用量)で投与されるシスプラチンと共に投与する。1つまたは複数の追加の抗癌剤を、白金化合物ならびに本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物と共に投与することができる。一例として、Platinol、Blenoxane、およびベルバム(Velbam)を、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物と共に投与することができる。別の例として、PlatinolおよびAdriamycinを、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物と共に投与することができる。

【0197】

本明細書で記述した方法の実施において有用なレチノイドとしては、トレチノイン、ATRA(Vesanoid)、アリトレチオノイン(Panretin)、およびベキサロテン(Targretin)が含まれるが、それらに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、レチノイドと共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は、APL、カポジ肉腫、およびT-細胞リンパ腫からなる群より選択される癌である。

10

【0198】

本明細書で記述した方法の実施において有用なトポイソメラーゼ1阻害剤としては、トポテカン(Hycamtin)およびイリノテカン(Camptostar)が含まれるが、それらに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、トポイソメラーゼ1阻害剤と共に投与し、癌を治療する。本発明の方法の実施において有用なトポイソメラーゼ阻害剤およびそれらのプロドラッグは、参考文献、Matteucci et al., 米国特許出願第60/629,723号において提供される。1つのバージョンでは、癌は、卵巣、結腸、もしくは直腸の転移性癌、または小細胞肺癌である。しかしながら、上記のように、本明細書で記述した方法の1つのバージョンでは、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物の投与は、トポイソメラーゼ1阻害剤の投与の前後のいずれか、またはその両方で実施されるが、同時には投与されない。

20

【0199】

本明細書で記述した方法の実施において有用なトポイソメラーゼ2阻害剤としては、エトポシド、VP-16(Vepesid)、テニポシド、VM-26(Vumon)、およびエトポシドホスフェート(Etopophos)が含まれるが、それらに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、トポイソメラーゼ2阻害剤と共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は、不応性精巣腫瘍、不応性急性リンパ芽球性白血病(ALL)、および小細胞肺癌からなる群より選択される癌である。しかしながら、上記のように、本明細書で記述した方法の1つのバージョンでは、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物の投与は、トポイソメラーゼ2阻害剤の投与の前後のいずれか、またはその両方で実施されるが、同時には投与されない。

30

【0200】

本明細書で記述した方法の実施において有用なチロシンキナーゼ阻害剤としては、イマチニブ(Gleevec)が含まれるが、それに限定されない。本明細書で記述した方法に従って、本発明の化合物および/またはプロドラッグ化合物を、チロシンキナーゼ阻害剤と共に投与し、癌を治療する。1つのバージョンでは、癌は、CMLまたは転移性もしくは切除不能な悪性消化管間質腫瘍である。

40

【0201】

本発明の実施に有用なロニダミン類似体は、参考文献PCT特許出願第PCT/US2005/026929号および第PCT/US2005/027092号および第PCT/US2005/024434号で提供される。

【0202】

このように、本明細書では、本発明の化合物および/もしくはプロドラッグ化合物または薬学的に許容されるその塩ならびに1つまたは複数の追加の抗癌剤を患者に投与する、癌を治療する方法を記述する。そのような別の抗癌剤の特定のバージョンとしては、下記が含まれるが、それらに限定されない：5-メチル-6-[[[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-メチル]-2,4-キナゾリンジアミンもしくは薬学的に許容されるその塩、(8S,10S)-1

50

0-(3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-β-L-リキソ-ヘキソピラノシル)オキシ]-8-グリコロイル-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,8,11-トリヒドロキシ-1-メトキシ-5,12-ナフタセンジオンもしくは薬学的に許容されるその塩；5-フルオロ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオンもしくは薬学的に許容されるその塩；2-アミノ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオンもしくは薬学的に許容されるその塩；22-オキソ-ビンカロイコプラスチンもしくは薬学的に許容されるその塩；2-ビス[(2-クロロエチル)アミノ]テトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン,2-オキシドもしくは薬学的に許容されるその塩；N-[4-[(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル]-メチルアミノ]ベンゾイル]-L-グルタミン酸もしくは薬学的に許容されるその塩；またはシスジアミンジクロロ-白金(II)。

【0203】

10

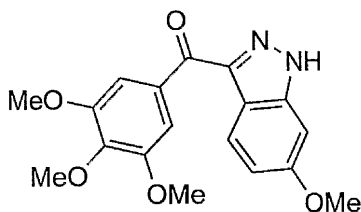
本発明について詳細に特定の態様を参照して記述してきたが、当業者であれば、改変および改良は、特許請求の範囲で説明した本発明の範囲および精神の範囲内にあることを認識すると思われる。本明細書で引用した全ての出版物および特許文書(特許、公開された特許出願、および非公開特許出願)は、そのような出版物または文書の各々が特異的に、および個々に、参照により本明細書に組み入れられることが示されるかのように、参照により本明細書に組み入れられる。出版物および特許文書の引用は、任意のそのような文書が適切な従来技術であると認めるものではなく、従来技術の内容または日付に関して承認するものでもない。本発明について、書かれた説明および実施例により記述してきたが、当業者であれば、本発明は様々な態様で実施することができること、前記説明および例示的な方法は特許請求の範囲を例示する目的のためのものであり、制限するものではないことを認識すると思われる。

20

【0204】

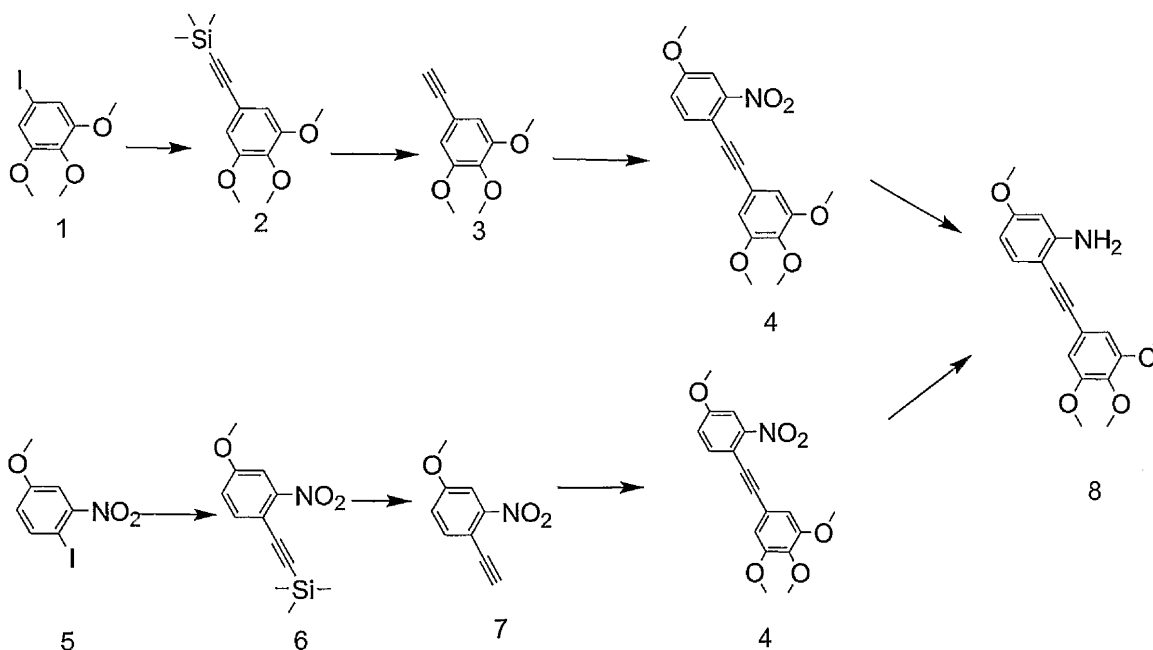
実施例

実施例1:



30

、その中間体、およびその誘導体の合成を下記で提供する。



40

【0205】

50

化合物2

セブタム、攪拌棒、および窒素入り口を上部に有する水凝縮器を備えた50mLの二口丸底フラスコに、化合物1(588mg、2.0mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (70mg、5.0mol%)、 CuI (19mg、5.0mol%)、およびトリエチルアミン(TEA、15mL)を入れた。これに室温(rt)でトリメチルシリルアセチレン(0.47mL、3.4mmol、1.7当量)を添加した。30分後、溶液を窒素下で50℃まで加熱した。開始材料を完全に消費した後(薄層クロマトグラフィー(TLC)によりモニタする)、混合物を室温まで冷却し、重力濾過し、固体をジクロロメタン(DCM、10mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮すると粗生成物が得られ、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=100:10(v/v))により分離すると、470mgの化合物2が得られた(89%)。

【0206】

10

化合物3

化合物2(470mg)、水(1mL)、およびTHF(18mL)を含む溶液に0.1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液(5.3mL)を添加した。混合物を室温で一晩中攪拌した。溶媒を減圧下で除去した後、DCM(20mL)を添加した。有機相を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=100:15(v/v))にかけると化合物3が得られた(250mg)。

【0207】

化合物4

化合物3(240mg、1.25mmol)および4-ヨード-3-ニトロアニソール(345mg、1.24mmol)を含む溶液に、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (44mg、5.0mol%)および CuI (12mg、5.0mol%)を含むTEA(15mL)を添加した。混合物を55℃で3時間攪拌し、冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣のシリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=100:40(v/v))により380mg(88%)の化合物4が得られた。

20

【0208】

実施例2

化合物6

化合物5(3.35g、12mmol)、トリメチルシリルアセチレン(3.3mL、24mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.42g、5.0mol%)および CuI (0.114g、5.0mol%)を含むTEA(70mL)から、化合物6を調製した。反応混合物をEtOAcで希釈し、シリカゲルベッドを通して濾過し、有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。乾燥有機層を濃縮し、(Hex:AcOEt=100:10(v/v))を用いたクロマトグラフィー分離により精製すると、1.66g(55%)の化合物6が得られた。

30

【0209】

化合物7

水3mLに溶解した化合物6 1.66g(6.64mmol)、THF 70mL、および1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液20.0mL(20mmol)から化合物7を調製した。反応混合物をEtOAcで希釈し、シリカゲルベッドを通して濾過し、有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。乾燥させた有機層を濃縮し、(Hex:AcOEt=100:15(v/v))を用いたクロマトグラフィー分離により精製すると、1.08g(91%)の化合物7が得られた。

【0210】

化合物4はまた、同様の手順により、化合物7(100mg、0.56mmol)、5-ヨード-1,2,3-トリメトキシベンゼン157mg(0.53mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (19mg、5.0mol%)および CuI (5.1mg、5.0mol%)を含むTEA(8mL)から調製することができる。反応混合物をEtOAcで希釈し、シリカゲルベッドを通して濾過し、有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。乾燥させた有機層を濃縮し、(Hex:AcOEt=100:40(v/v))を用いたクロマトグラフィー分離により精製すると、140mg(76%)の化合物4が得られた。

40

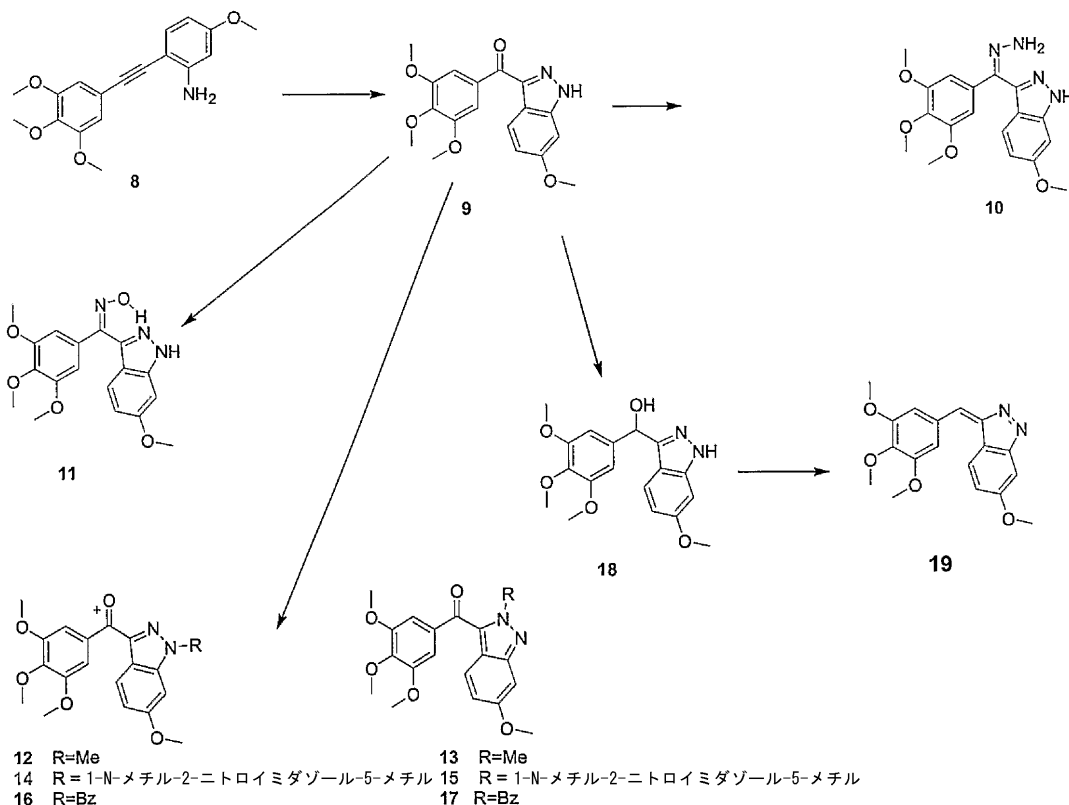
【0211】

化合物8

化合物4(140mg、0.41mmol)をEtOH 95%(15mL)に懸濁させ、80℃で30分間加熱した。この混合物に濃HCl(0.017mL)および鉄粉末(230mg、8.3mmol)を添加した。反応混合物を2時間還流させ、冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣のシリカゲルクロマトグラ

50

フイー (Hex:AcOEt=100:40(v/v)) により62mg(49%)の化合物8が得られた。



10

20

【 0 2 1 2 】

実施例3

化合物9

1:2水/アセトン(10mL)に溶解した化合物8(170mg、0.54mmol)を含む溶液に、10% HCl(3mL)を添加した。得られた混合物を-10℃まで冷却した。水(1mL)に溶解したNaNO₂(56mg、0.81mmol)の溶液を反応混合物に添加し、30分間-10~-5℃で撹拌した。水(50mL)を添加し、反応混合物を室温まで温め、30分間室温で撹拌し、AcOEt(15mL×2)で抽出した。有機相を10% NaHCO₃および水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣のシリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=100:40(v/v))により110mg(60%)の化合物9が得られた。

30

【 0 2 1 3 】

実施例4

化合物10

EtOH(1mL)に溶解した化合物9(5mg)およびヒドラジン(5mg)を含む溶液を、開始材料が消失するまで(TLCによりモニタする)還流させた。溶媒を減圧下で除去した。残渣をDCMに溶解し、分取TLC(Hex:AcOEt=1:1(v/v))により精製すると、化合物10が得られた。

【 0 2 1 4 】

実施例5

化合物11

EtOH(3mL)に溶解した化合物9(5mg)およびヒドロキシアミン塩酸塩(7mg)を含む溶液を、一晩中還流させた。溶媒を減圧下で除去した。残渣をDCMに溶解し、分取TLC(Hex:AcOEt=1:2(v/v))により精製すると、化合物11が得られた。

【 0 2 1 5 】

実施例6

化合物12および13

乾燥アセトン3mLに溶解した化合物9(10mg)およびCH₃I(6mg)を含む溶液に、K₂CO₃(30mg)を添加した。混合物を2時間還流させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDCMに溶解し、分取TLC(Hex:AcOEt=1:1(v/v))により精製すると、化合物12および13が得られた。

50

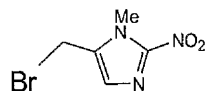
。

【 0 2 1 6 】

実施例7

化合物14および15

本発明の新規プロドラッグ14および15は、化合物12および13の合成のために記述した手順に従い、化合物9をCH₃Iの代わりに、



と反応させることにより合成することができる。

【 0 2 1 7 】

実施例8

化合物16および17

乾燥アセトン3mLに溶解した化合物9(10mg)および臭化ベンジル(10mg)を含む溶液に、K₂CO₃(30mg)を添加した。混合物を2時間還流させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDCMに溶解し、分取TLC(Hex:AcOEt=1:1(v/v))により精製すると、化合物16および17が得られた。

【 0 2 1 8 】

実施例9

化合物18

EtOH(0.5mL)に溶解した化合物9(5mg)およびNaBH₄(1mg)を含む溶液を、3時間室温で還流させた。溶媒を減圧下で除去した。残渣をDCMに溶解し、水で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、分取TLC(Hex:AcOEt=1:2(v/v))により精製すると、化合物18が得られた。

【 0 2 1 9 】

実施例10

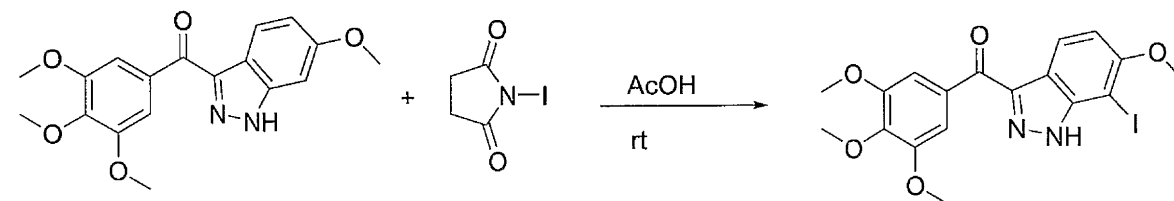
化合物19

乾燥トルエン(1mL)に溶解した化合物16(5mg)を含む溶液に、p-TsOH(0.5mg)を添加した。反応混合物を80℃で一晩中加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をDCM(3mL)およびTEA(0.1mL)に溶解し、水で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、分取TLC(Hex:AcOEt=1:2(v/v))により精製すると、化合物19が得られた。

【 0 2 2 0 】

実施例11

実施例11は化合物9から開始して化合物22を合成するための方法を提供する。



9

22

【 0 2 2 1 】

AcOH(1mL)に溶解したN-ヨードスクシンイミド(45mg、0.2mmol、1.0当量)の溶液に、AcOH(2mL)に溶解した9(68mg、0.2mmol、1.0当量)の溶液を室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、水8mLで希釈し、EtOAc(10mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、10% NaHCO₃を用いてpHが7となるまで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をMeOHから結晶化させると、75mg(80%)の化合物22が得られた。

【 0 2 2 2 】

10

20

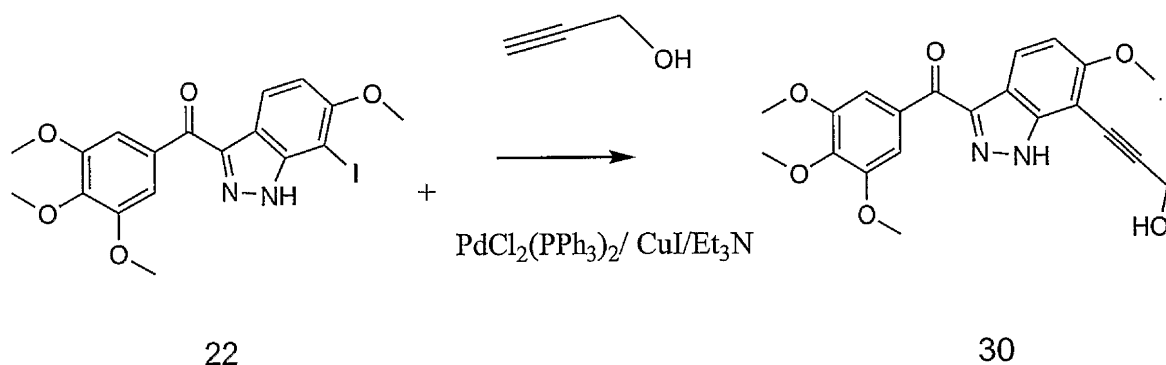
30

40

50

実施例12

実施例12は化合物22から開始して化合物30を合成するための方法を提供する。



10

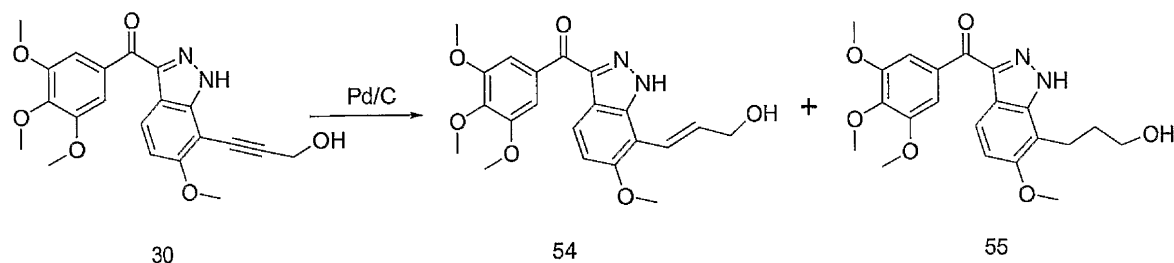
Et₃N(2mL)に溶解した化合物22(24mg)、PdCl₂(PPh₃)₂(3.5mg)およびCuI(1mg)の混合物を3度脱ガスし、Arと交換し、続いて、室温(rt)で、プロパルギルアルコール(5.6mg)を添加し、55 で4時間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、溶離剤として2:1(v/v)ヘキサン/EtOAcを用いて分離すると、8mg(39%)の化合物30が得られた。

【 0 2 2 3 】

実施例13

実施例13は化合物30から開始して化合物54および55を合成するための方法を提供する。

20



10% Pd/C 2mgを、オートクレーブ中のMeOH(20mL)に溶解した18mgの30の溶液に添加し、水素を3度パージし、50psiの水素下、室温で一晩中攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をDCMに溶解し、分取TLCで精製すると、化合物54および55が得られた(Hex:AcOEt =1:1(v/v))。

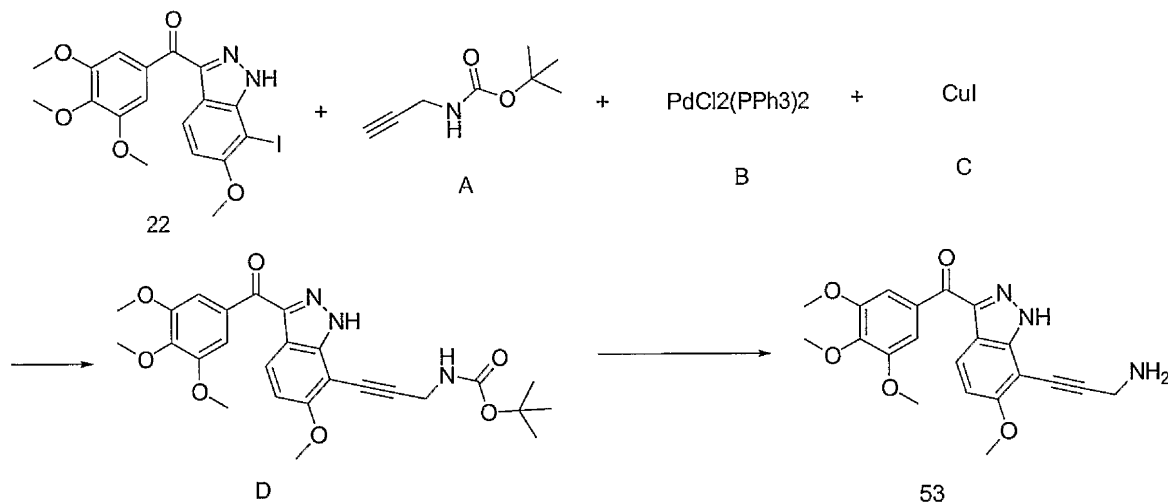
30

【 0 2 2 4 】

実施例14

実施例14は化合物53を合成する方法を提供する。

40



【 0 2 2 5 】

50

Et₃N(2mL)に溶解した化合物22(93mg)、PdCl₂(PPh₃)₂(14mg)およびCuI(3.8mg)の混合物を3度脱ガスし、Arと交換し、続いて、室温(rt)で、A(62mg)を添加し、55 で3時間撹拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、溶離剤として1:1(v/v)ヘキサン/EtOAcを用いて分離すると、30mgの化合物Dが得られた。

【0226】

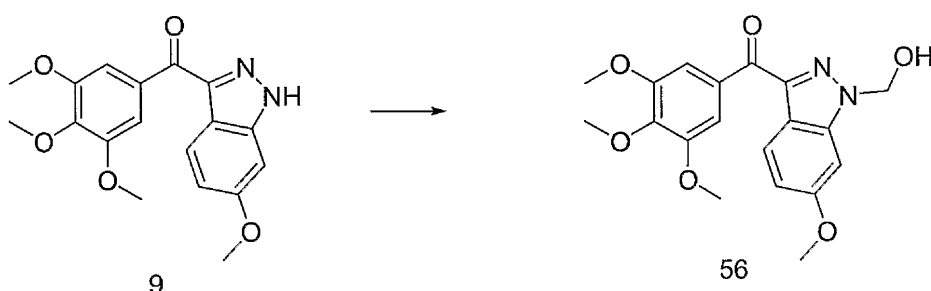
HCl(4M、5mL)を含むジオキサンに溶解した化合物D(25mg)の混合物を20分間(薄層クロマトグラフィーによりモニタする)、室温で撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、AcOEt(10mL)を添加した。有機相を10% NaHCO₃および水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=100:50(V/V))にかけると、化合物53が得られた。

10

【0227】

実施例15

実施例15は化合物56を合成する方法を提供する。



20

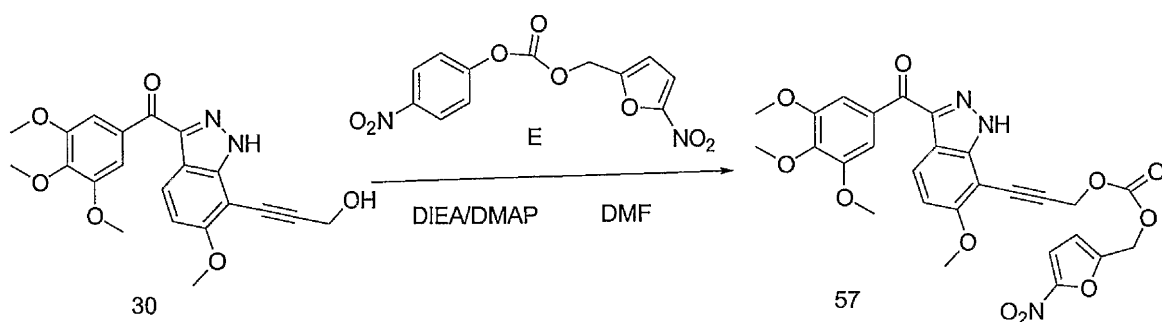
【0228】

10:1 EtOH/THF(10mL)、ホルムアルデヒド(0.1mL、37%)に溶解した化合物9(171mg)の溶液に、水1mLに溶解したK₂CO₃(20mg)の溶液を添加した。混合物を室温で12時間撹拌した後、DCM(20mL)を添加した。有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、溶離剤として100:5(v/v) Hex:AcOEtを用いて分離すると、化合物53が得られた(55mg)。

【0229】

実施例16

実施例16は化合物57を合成する方法を提供する。



40

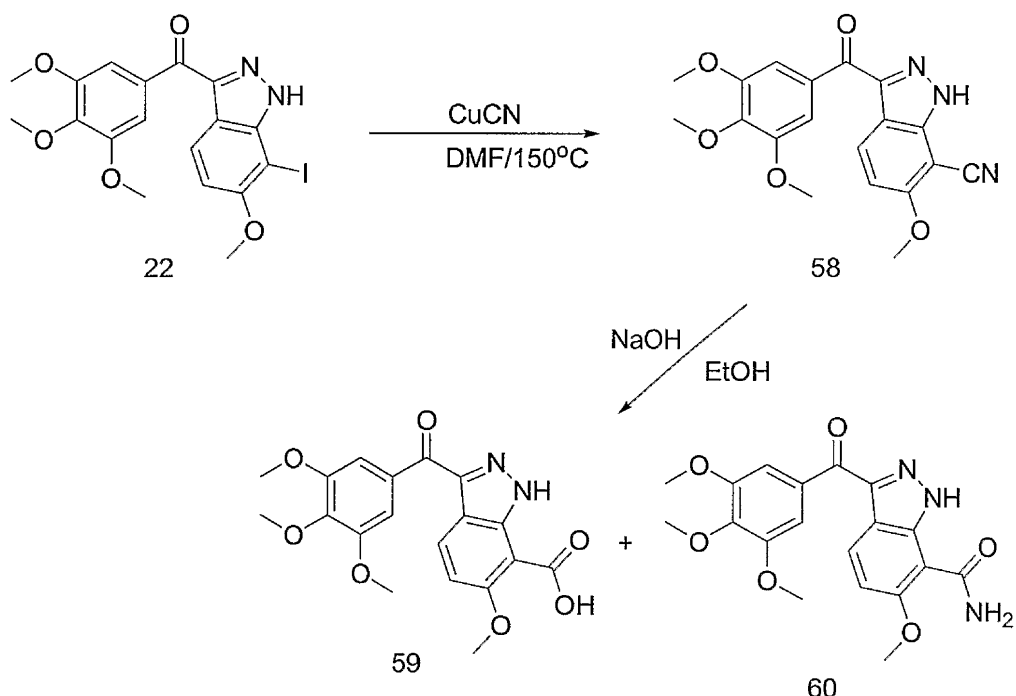
【0230】

室温の、乾燥DMF 3mLに溶解した化合物30(12mg)および化合物E(18mg)の溶液にDMAP(1mg)およびDIEA(10 μL)を添加した。混合物を一晩中撹拌した後、水(10mL)を添加し、AcOEt(10mL × 2)で抽出した。有機相を10% NaHCO₃および水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=100:70(V/V))にかけると、化合物57が得られた。

【0231】

実施例17

実施例17は化合物58~60を合成する方法を提供する。



10

【 0 2 3 2 】

20

乾燥 DMF (4mL) に溶解した化合物 **22** (47mg)、および CuCN (22.5mg) の混合物を3度脱ガスし、 Ar と交換した。混合物を 150°C で8時間加熱し、室温まで冷却し、水 (10mL) および DCM (20 mL) を添加した。混合物を濾過し、固体を DCM (10mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮すると、粗生成物が得られ、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに ($\text{Hex}:\text{AcOEt}=100:50(\text{V/V})$) より分離すると、化合物 **58** が得られた。

【 0 2 3 3 】

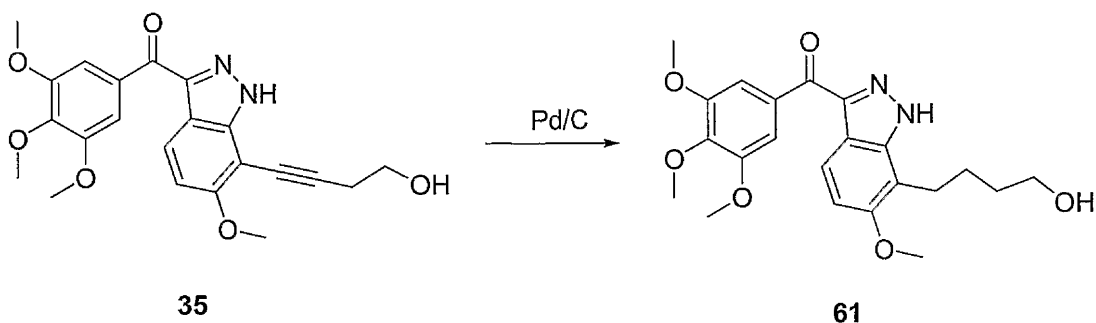
30

EtOH (10mL) に溶解した化合物 **58** (10mg) の溶液に NaOH (3mL、1M) を添加した。その後、混合物を一晩中還流させた。溶媒を減圧下で除去した後、1% HCl (2mL) および AcOEt (10mL) を添加した。有機相を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を DCM に溶解し、分取 TLC により溶離剤として AcOEt を用いて精製すると化合物 **59** および **60** が得られた。

【 0 2 3 4 】

実施例 18

実施例 18 は化合物 **61** を合成する方法を提供する。



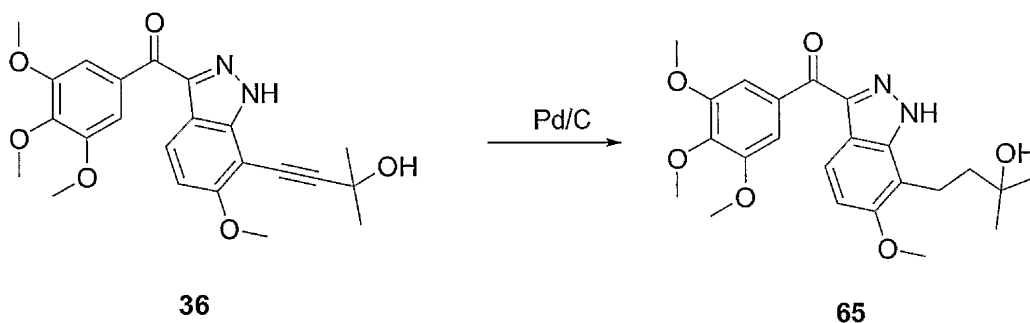
40

MeOH (8mL) に溶解した **35** (10mg) の溶液に、10% Pd/C (1mg) を添加し、水素で3度空気パージし、水素下、室温で一晩中撹拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を DCM に溶解し、分取 TLC により溶離剤として $1:1 \text{ Hex}:\text{AcOEt}$ を用いて精製すると化合物 **61** が得られた。

【 0 2 3 5 】

実施例 19

実施例 19 は化合物 **61** を合成する方法を提供する。



【 0 2 3 6 】

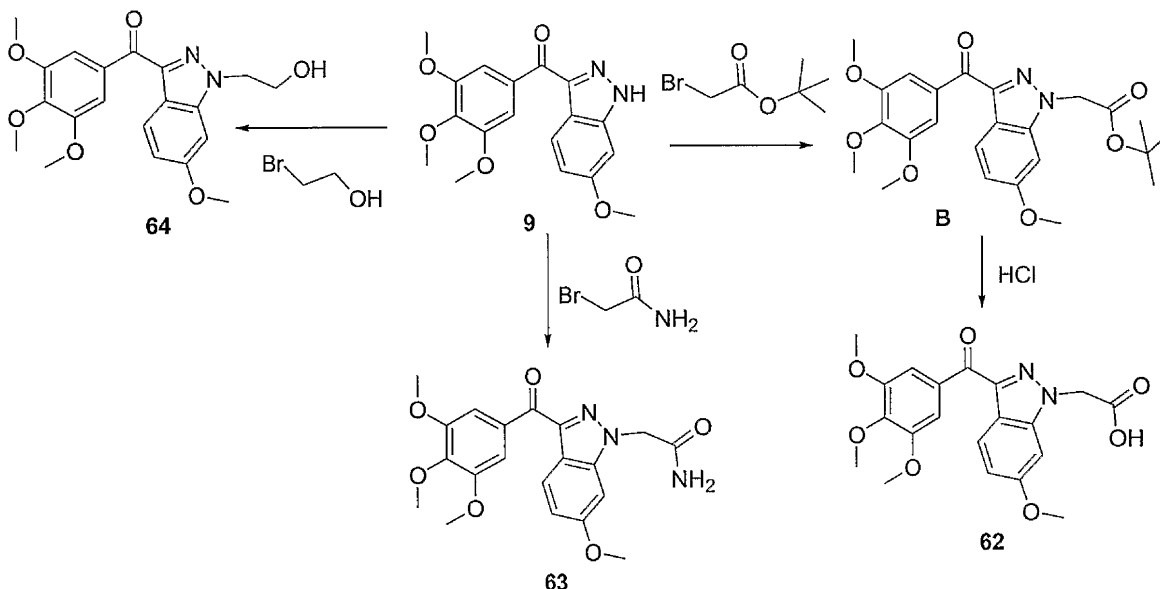
10

MeOH(8mL)に溶解した36(15mg)の溶液に、10% Pd/C(2mg)を添加し、水素で3度空気パージし、水素下、室温で一晩中攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をDCMに溶解し、分取TLCにより1:1(v/v) Hex:AcOEtを用いて精製すると化合物61が得られた。

【 0 2 3 7 】

実施例20

実施例20は化合物62～64を合成する方法を提供する。



20

30

【 0 2 3 8 】

乾燥アセトン(10mL)に溶解した化合物9(68mg)およびtert-ブチルプロモアセテート(30 μ L)の溶液に、 K_2CO_3 (30mg)を添加した。混合物を4時間還流させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより溶離剤として1:1ヘキサン/EtOAcを用いて精製すると44mgの化合物Bが得られた。

【 0 2 3 9 】

HClを含むジオキサン(2mL、4M)に溶解した化合物B(10mg)の溶液を、1時間室温で攪拌した(薄層クロマトグラフィーによりモニタする)。溶媒を減圧下で除去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(AcOEt:MeOH=100:10(V/V))にかけると、化合物62(6mg)が得られた。

40

【 0 2 4 0 】

乾燥アセトン8mLに溶解した化合物9(34mg)および2-プロモアセトアミド(14mg)の溶液に K_2CO_3 (20mg)を添加した。混合物を8時間還流させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をエーテルで洗浄すると、化合物63が白色固体として得られた。

【 0 2 4 1 】

乾燥アセトン10mLに溶解した化合物9(51mg)および2-プロモエタノール(12 μ L)を含む溶液に K_2CO_3 (30mg)を添加した。混合物を8時間還流させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより溶離剤として1:1ヘキサン/EtOAc

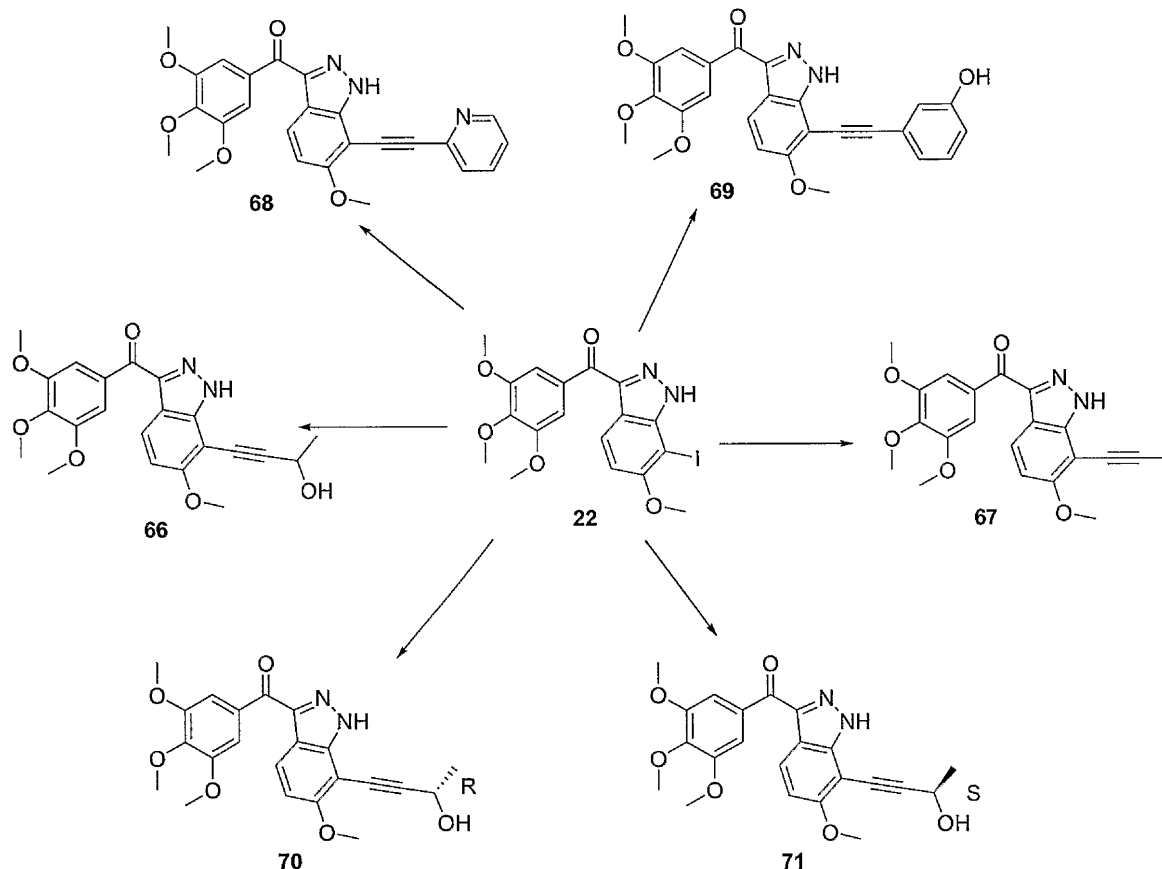
50

cを用いて精製すると、21mgの化合物64が得られた。

【0242】

実施例21

実施例21は化合物66～71を合成する方法を提供する。



Et₃N(6mL)に溶解した化合物22(46mg)、PdCl₂(PPh₃)₂(7mg)およびCuI(2mg)の混合物を3度脱ガスし、Arと交換し、続いて、室温(rt)で、3-ブチン-2-オール(16μL)を添加し、54で5時間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、溶離剤として100:80ヘキサン/EtOAcを用いて分離すると、12mgの化合物66が得られた。

【0243】

Et₃N(6mL)に溶解した化合物22(46mg)、PdCl₂(PPh₃)₂(7mg)およびCuI(2mg)の混合物を3度脱ガスし、プロピンと交換した。プロピンをバルーンに入れ、長いシリンジを使うことにより反応混合物と接触させて維持し、系を45で一晩中攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、溶離剤として100:40ヘキサン/EtOAcを用いて分離すると、22mgの化合物67が得られた。

【0244】

Et₃N(2mL)に溶解した化合物22(23mg)、PdCl₂(PPh₃)₂(3.5mg)およびCuI(1mg)の混合物を3度脱ガスし、Arと交換し、続いて、室温(rt)で、2-エチニルピリジン(11μL)を添加し、55で3時間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、溶離剤として100:70(v/v)ヘキサン/EtOAcを用いて分離すると、7mgの化合物68が得られた。

【0245】

Et₃N(5mL)に溶解した化合物22(34.5mg)、PdCl₂(PPh₃)₂(5.2mg)およびCuI(1.5mg)の混合物を3度脱ガスし、Arと交換し、続いて、室温(rt)で、3-エチニルフェノール(16mg)を添加し、55で4時間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、溶離剤として100:60(v/v)ヘキサン/EtOAcを用いて分離すると、20mgの化合物69が得られた。

【 0 2 4 6 】

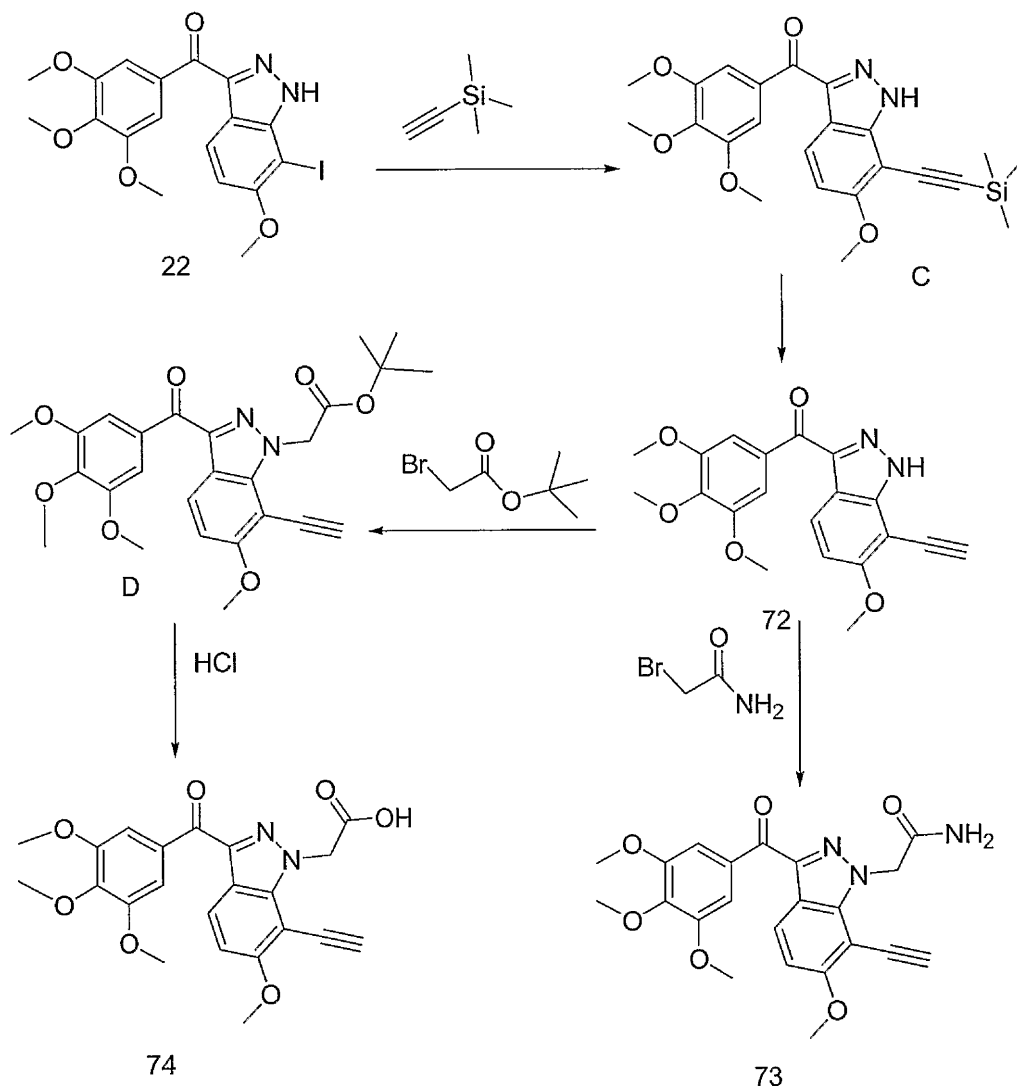
Et₃N(3mL)に溶解した化合物22(46mg)、PdCl₂(PPh₃)₂(7mg)およびCuI(2mg)の混合物を3度脱ガスし、Arと交換し、続いて、室温(rt)で、R(+)-3-ブチン-2-オール(16μL)を添加し、55 で4時間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、溶離剤として100:65 ヘキサン/EtOAcを用いて分離すると、化合物70が得られた。化合物71を、R(+)-3-ブチン-2-オールをS(-)-3-ブチン-2-オールと置換した後、化合物70と同様に合成した。

【 0 2 4 7 】

実施例22

実施例22は化合物73および74を合成する方法を提供する。

10



20

30

【 0 2 4 8 】

40

Et₃N(70mL)に溶解した化合物22(468mg)、PdCl₂(PPh₃)₂(35mg)およびCuI(10mg)の混合物を3度脱ガスし、Arと交換し、続いて、室温(rt)で、トリメチルシリルアセチレン(0.55mL)を添加し、54 で1.5時間攪拌し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、さらに精製せずに、「粗」A(0.43g)を得た。化合物A(430mg)、水(0.5mL)、およびTHF(9.5mL)の溶液に、0 のTHFに溶解したテトラブチルアンモニウムフルオリドの溶液(1M、3.0mL)を添加した。混合物を攪拌し、温度を0 から室温まで4時間で上昇させた。揮発成分を減圧下で除去し、続いて、DCM(10mL)を添加し、有機相を水で洗浄し、分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、溶離剤として100:60 v/v Hex:AcOEtを用いて、シリカゲルクロマトグラフィーにかけると、化合物72が得られた(200mg)。

【 0 2 4 9 】

50

乾燥アセトン8mLに溶解した化合物72(36mg)および2-プロモアセトアミド(14mg)の溶液に K_2CO_3 (20mg)を添加した。混合物を一晩中還流させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより溶離剤として100:90 Hex:AcOEtを用いて精製すると、化合物73が得られた(18mg)。

【0250】

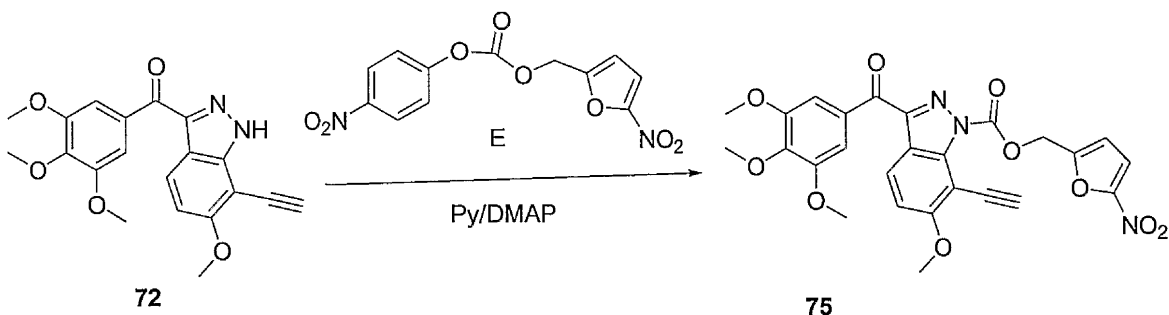
乾燥アセトン8mLに溶解した化合物72(37mg)およびtert-ブチルプロモアセレート(20 μ L)の溶液に K_2CO_3 (20mg)を添加した。混合物を2時間還流させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより溶離剤として100:30 ヘキサン/EtOAcを用いて分離すると、32mgの化合物Dの白色固体が得られた。HCl(4M、3mL)を含むジオキサンに溶解した化合物D(15mg)の溶液を室温で攪拌し、その間、反応の進行を薄層クロマトグラフィーによりモニタし、進行をチェックした。2時間後、揮発成分を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより溶離剤として100:10(v/v) AcOEt:MeOHを用いて分離すると、化合物74が得られた。

10

【0251】

実施例23

実施例23は化合物75を合成する方法を提供する。



20

【0252】

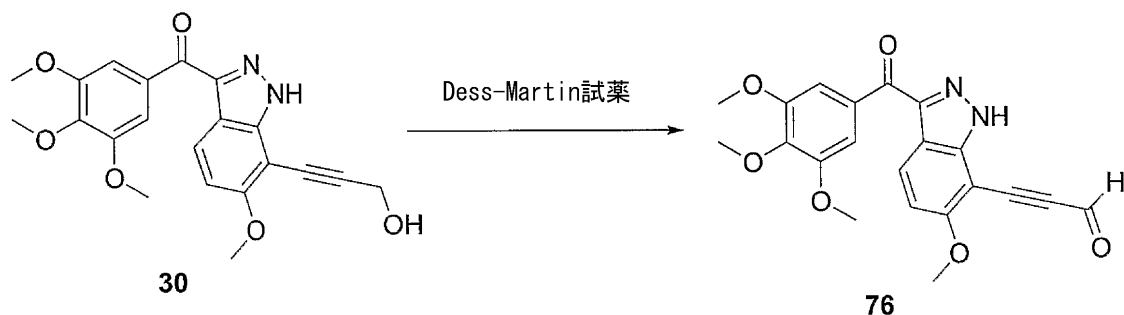
室温の、乾燥ピリジン3mLに溶解した化合物72(18mg)および化合物E(29mg)の溶液にDMAP(1mg)を添加した。混合物を一晩中攪拌した後、水(10mL)を添加し、混合物をDCM(10mL \times 2)で抽出した。有機相を1% HCl、10% $NaHCO_3$ 、水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=100:35(v/v))にかけると、化合物75が得られた。

30

【0253】

実施例24

実施例24は化合物76を合成する方法を提供する。



40

【0254】

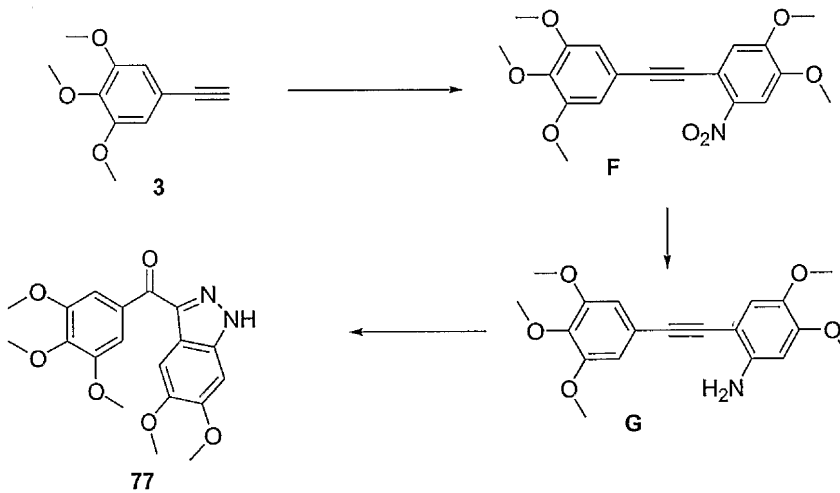
室温の、4:1 DCM/THF(10mL)に溶解した化合物30(40mg)の溶液にDess-Martin試薬(0.3M、0.5mL)を添加した。溶液を1時間攪拌した後、DCM(10mL)およびNaOH溶液(1M)を、pHが7に等しくなるまで添加し、5分間攪拌した。有機相を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=100:25(v/v))にかけると、化合物76が得られた。

【0255】

50

実施例25

実施例25は化合物77を合成する方法を提供する。



10

20

30

40

50

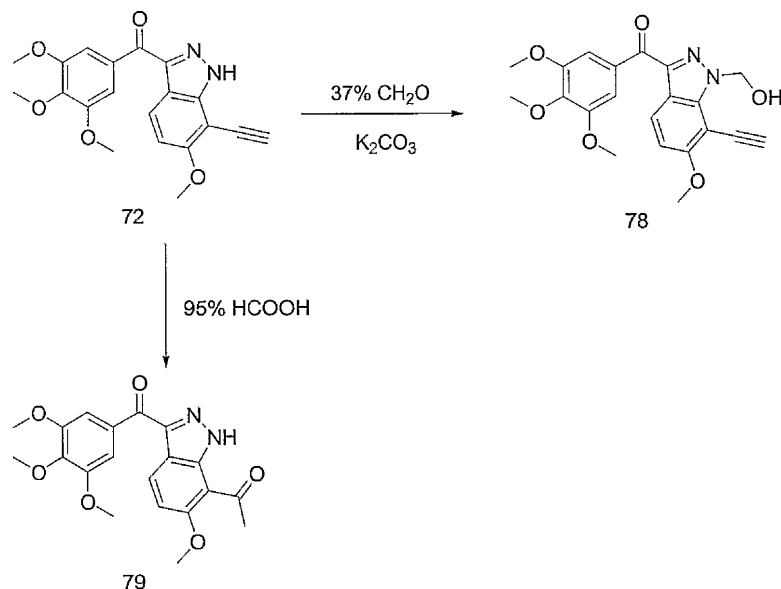
【 0 2 5 6 】

化合物3(390mg)および4-プロモ-5-ニトロベアトロール(500mg)を含む溶液に、 $\text{PdCl}_2(\text{PPH}_3)_2$ (77mg、5.0mol%)およびCuI(19mg、5.0mol%)を含むTEA(80mL)を添加した。混合物を55℃で5時間攪拌し、冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=100:50(v/v))にかけると、530mgの化合物Fが得られた。化合物F(530mg)をEtOH 95%(40mL)に懸濁させ、88℃で30分間加熱した。この混合物に濃HCl(0.13mL)および鉄粉末(810mg)を添加した。反応混合物を1時間還流させ、冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=100:35(v/v))にかけると、36mgの化合物Gが得られた。1:2水/アセトン(25mL)に溶解した化合物G(36mg)を含む溶液に、10% HCl(0.5mL)を滴下した。得られた混合物を-10℃まで冷却した。水(0.5mL)に溶解した NaNO_2 (11mg)の溶液を反応混合物に添加し、30分間-10~-5℃で攪拌した。水(50mL)を添加し；反応混合物を室温まで温め、30分間室温で攪拌し、AcOEt(15mL×2)で抽出した。有機相を10% NaHCO_3 および水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(Hex:AcOEt=100:35(v/v))にかけると、化合物77が得られた。

【 0 2 5 7 】

実施例26

実施例26は化合物78を合成する方法を提供する。



【 0 2 5 8 】

水1mLに溶解した K_2CO_3 (20mg) の溶液を、10/1 v/v EtOH/THF (5mL) およびホルムアルデヒド (0.05mL、37%) に溶解した化合物72 (37mg) の溶液に添加した。混合物を一晩中40℃で攪拌した後、DCM (10mL) を添加した。有機相を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (Hex:AcOEt=100:35 (V/V)) にかけると、化合物78が得られた。

【0259】

実施例27

実施例27は化合物79を合成する方法を提供する。

【0260】

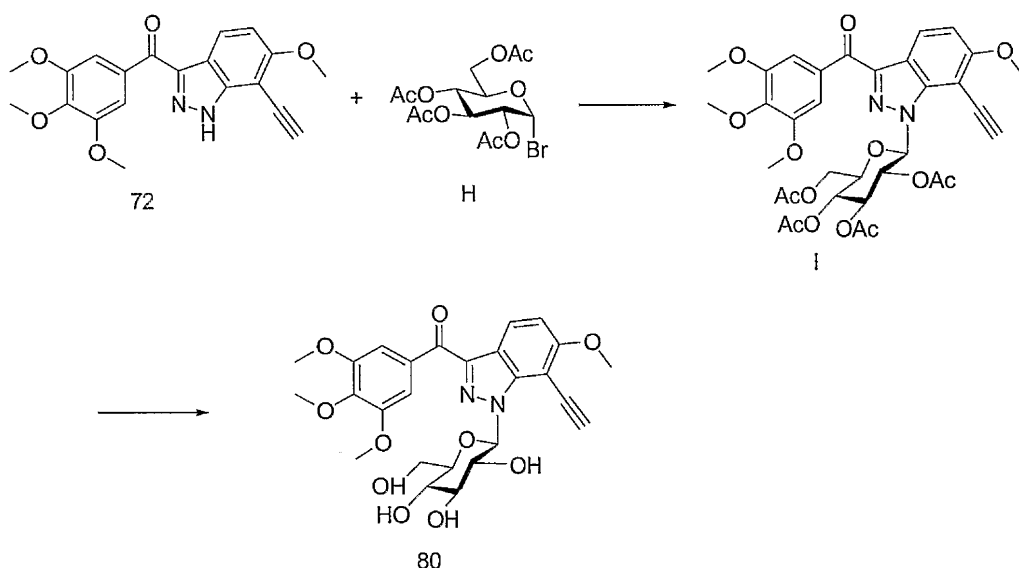
95%ギ酸に溶解した化合物72 (10mg) の溶液を100℃で一晩中加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex:AcOEt=100:35 (V/V)) にかけると、化合物79が得られた。

10

【0261】

実施例28

実施例28は化合物80を合成する方法を提供する。



20

30

【0262】

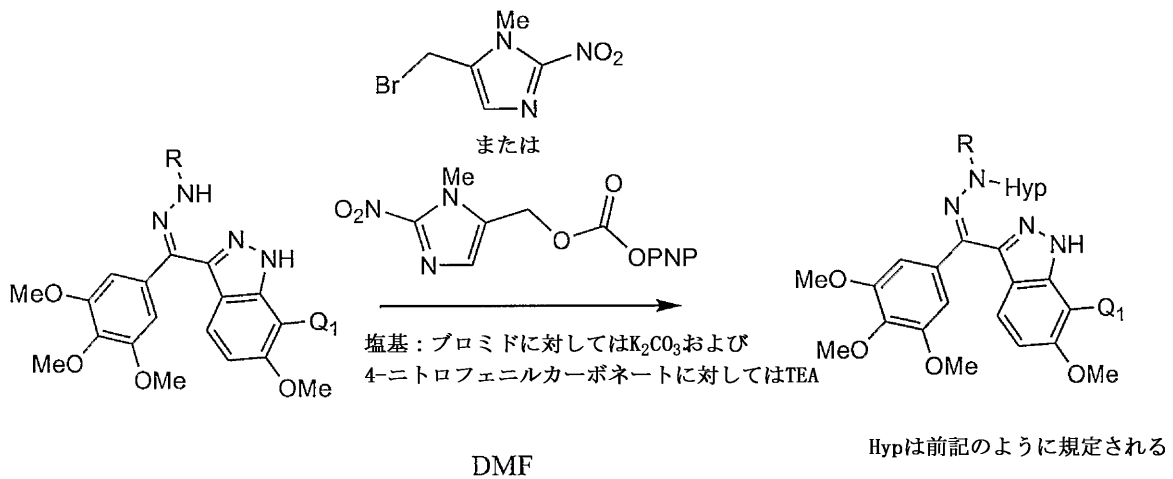
DMF (2mL) に溶解した72 (10mg、0.027mmol) の溶液に、室温でNaH (1.6mg、0.041mmol、油中60%) を添加した。10分間攪拌した後、化合物H (17mg、0.041mmol) を添加し、反応物を1時間攪拌し続けた。DMFを真空下で除去し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーカラム (0~100%の酢酸エチルを含むヘキサン) を用いて精製すると化合物I (11mg) が得られ、これをMSおよび 1H NMRにより特徴づけした。化合物Iを無水MeOH (2mL) に溶解し、NaOMe (0.03mL、0.5MのMeOH溶液) を室温で添加した。0.5時間後、反応物をAmberlite IR-120 (+) 樹脂に通し、樹脂をMeOHで洗浄した。MeOH溶媒を除去すると定量的収率で最終化合物80が生成した。

【0263】

40

実施例29

実施例18は本発明の新規化合物から誘導した本発明の新規プロドラッグ化合物を合成するための方法を提供する。

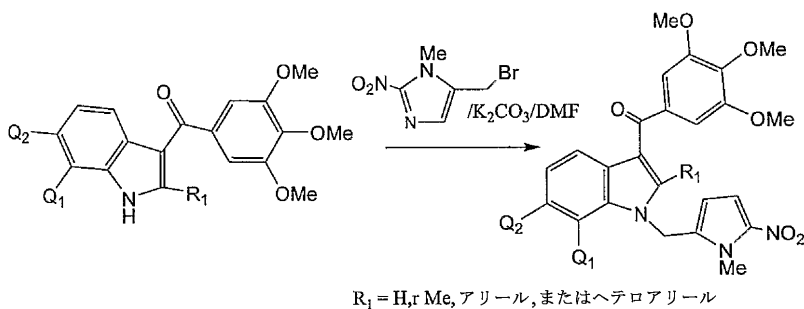


10

【0264】

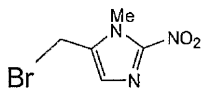
実施例30

実施例30は開始材料として、公知のチューブリン結合化合物を使用する本発明のプロドラッグ化合物を合成するための方法を提供する。



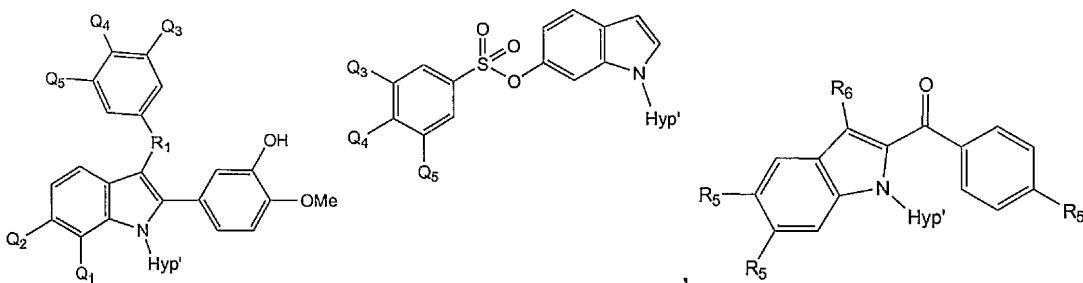
20

当業者であれば、開始材料を、

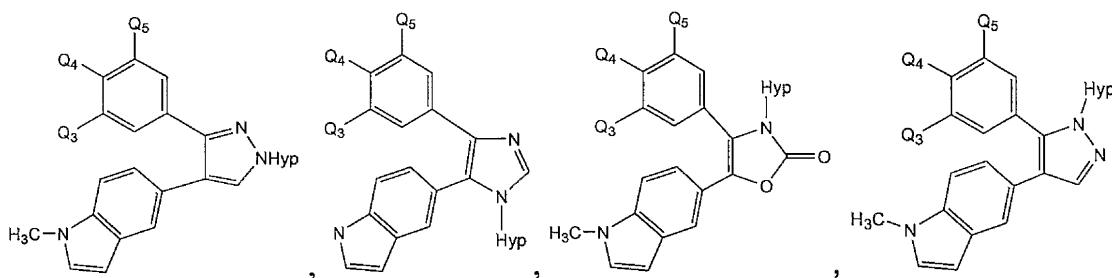


30

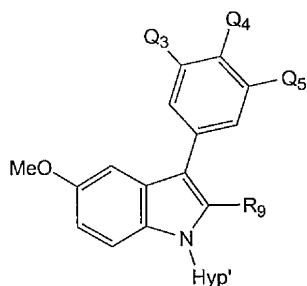
でアルキル化することにより、本発明の下記プロドラッグ化合物を合成するために本発明を使用することができ：



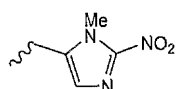
40



10



式中、Hyp' は



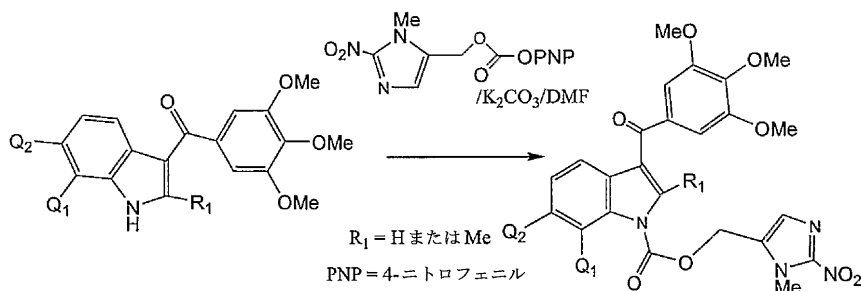
20

であり、この場合、上記式中のN-Hypは-NH-で置換される。

【 0 2 6 5 】

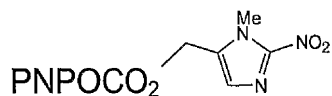
実施例31

実施例31は開始材料として、公知のチューブリン結合化合物を使用する本発明のプロドラッグ化合物を合成するための方法を提供する。

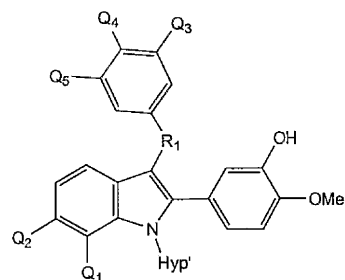


30

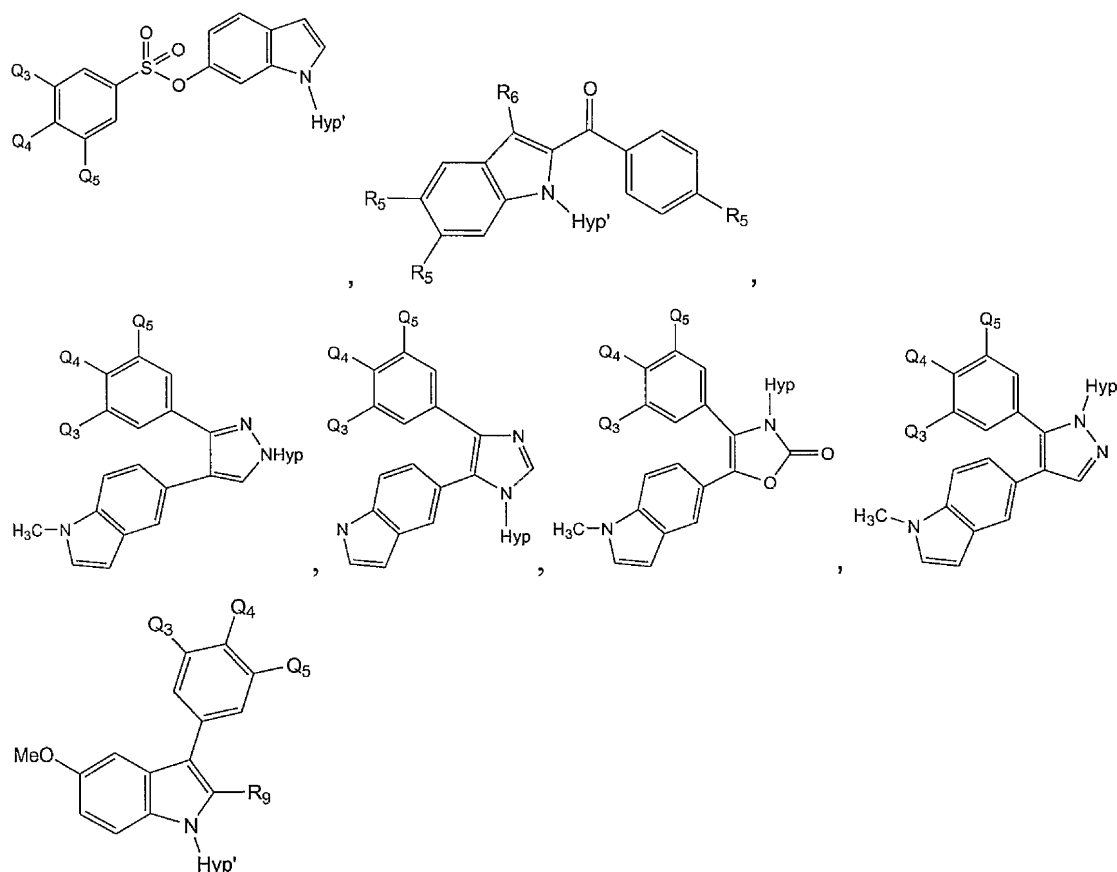
当業者であれば、開始材料を、



でアシル化することにより、本発明の下記プロドラッグ化合物を合成するために本発明を使用することができ：



40

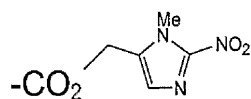


10

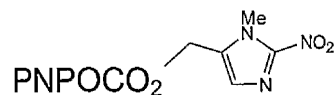
20

30

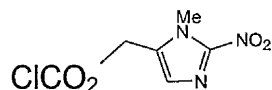
式中、Hyp' は



であり、この場合、上記式中のN-Hypは-NH-で置換される。これらの実施例では、



は、



で置換することができる。

【0266】

本発明の化合物を下記で例示するようにアッセイする。

【0267】

実施例32

本発明の化合物の細胞増殖に対する効果を決定するために、これらの化合物の抗増殖活性をマルチウエルAlamar Blue系アッセイ法(2時間および3日)において試験した。表1に示した試験化合物の有無による細胞増殖を、励起550nmおよび発光590nmでの蛍光プレート読取器により測定されるように、比較した(Biosource International Inc., Tech Application Notes, Use of Alamar Blue in the measurement of Cell Viability and Toxicity、Determining IC₅₀を参照されたい)。H460細胞(ATCC HTB-177(NCI-H40)、4,000細胞/ウエル/200 μl)およびLNCap細胞(ATCC CRL-1740、6,000細胞/ウエル/200 μl)をRPMI培地(In vitrogen Corporation, Carlsbad, CA)中、96ウエルプレートに播種した。24時間後、これらのプレートを3つの群にわけ、対照群、2時間処置群および3日処置群とした。

【0268】

40

50

試験化合物を、処置群(2時間および3日)における各プレートに、表1で示した濃度(培地 50 μ l中)で添加した。2時間処置群では、2時間後、細胞をすすぎ、試験化合物を除去し、3日間インキュベートし、続いて、AlamarBlueで染色した。3日処置群の細胞は3日間インキュベートし、続いて、AlamarBlueで染色した。対照群では、AlamarBlueをプレートに(i)0日および(ii)3日に添加し、測定し、対照測定値を確立した。全ての群で、細胞が増殖する能力をAlamarBlue添加後6時間に、蛍光プレート読取器により、励起550nmおよび発光590nmで測定した。アッセイ結果を表1Aおよび1Bにおいて示す。

【 0 2 6 9 】

(表 1 A) H460細胞系

化合物番号	GI ₅₀ (nM)		GI ₉₀ (nM)	
	3日	2時間	3日	2時間
9	100	>1000	316	>1000
10	398	>1000	1000	>1000
11	630.9	>1000	>1000	>1000
12	>1000	>1000	>1000	>1000
13	>1000	>1000	>1000	>1000
14	>1000	>1000	>1000	>1000
16	>1000	>1000	>1000	>1000
17	>1000	>1000	>1000	>1000
19	>1000	>10,000	>1000	>1000
20	100	630		
21	40	>10,000		
22	40	>10,000		
23	100	630		
24	501	.10,000		
25	630	>10,000		
26	630	>10,000		
27	251	>10,000		
28 (a および b)	>10,000	>10,000		
29	630	>10,000		
30	10	630		
31	>10,000	>10000		
32	>10,000	>10,000		
33	1000	>10,000		
34	125.9	>10,000		
35	15.8	>10,000		
36	63	>10,000		
37	3.2	501		
38	631	>10,000		
39	15.8			
42	>1000	>1000	>1000	>1000
43	>10,000	>10,000	>1000	>1000
44	1584	>5000	>5000	>5000
45	158			
47	25			
48	630			
49	15.8			
50	20	>10,000		
51 (a および b)	10	630		
52	100	>1000		
53	158	630		
54	2	501		

10

20

30

40

55	7.9	>10,000		
56	50.1	>10,000		
57	10	100		
58	15.8	>10,000		
59	(794)	>1000		
60	(25.1)	>1000		
61	>1000	>1000		
62	630	>1000		
63	630	>1000		
64	630	>1000		
65	>1000	>1000		
66	10			
67	639			
68	1.4			
69	1000nM			
70	10			
71	12.5			
72	1.3			
73	630			
74	>1000			
75	>1000			
77	>1000			
76	79.4			
80	>1000			
81	>1000			

10

20

【 0 2 7 0 】

(表 1 B)

30

化合物番号	使用した細胞系	GI ₅₀ (nM, 3日)
30	MES-SA	0.3
30	MES-SA/DX5	1.6
30	HT29	1.9
30	T47D	2.5
35	MES-SA	3.2
35	MES-SA/DX5	6.3
35	HT29	5
35	T47D	10
37	T47D	8.9
37	MES-SA	3.2
37	MES-SA/DX6	3.5
37	HT29	5
37	T47D	25
39	MES-SA	2.5
39	MES-SA/DX5	10
39	HT29	12.6
39	T47D	200
54	MES-SA	3.2
54	MES-SA/DX8	6.3
54	HT29	5
54	T47D	20
55	MES-SA	12
55	MES-SA/DX57	15.8
55	HT29	10
55	T47D	25
66	MESSA	15.8
66	MESSA/DX5	10
66	HT29	12.6
66	T47D	6.3
68	MESSA	1.6
68	MESSA/DX5	1.9
68	HT29	1.6
68	T47D	1.6
70	MESSA	11.2
70	MESSA/DX5	10
70	HT29	12.6
70	T47D	6.3
71	MESSA	11.2
71	MESSA/DX5	10
71	HT29	12.6
71	T47D	15.8
72	MESSA	1.9
72	MESSA/DX5	3.9
72	HT29	1.6
72	T47D	6.3

10

20

30

40

実施例33細胞周期分析

化合物39および20の細胞周期に対する効果を下記のように決定した。H460細胞(2×10^5 細胞/ml/ウエル)を24ウエルプレートに播種した。24時間後、化合物を、表3に示したような様々な濃度で添加した。培地を24時間後に除去し、細胞をトリプシン処理し、遠心分離にかけた。細胞ペレットを100 μ lのPBS緩衝液中に再懸濁させ、その後、氷冷エタノール(96%)300 μ lを滴下し、細胞を4℃で少なくとも24時間インキュベートした。細胞を遠心分離にかけ、上清を廃棄した。細胞周期染色剤(Guava Technologies, Hayward, CA, USA, 200 μ l)を各ウエルに添加した。細胞を光から遮蔽し、室温で30分間インキュベートした。試料を分析すると(Guava PCA-96機器、Cytosoftソフトウェア、Guava Technologies, 25801 Industrial Boulevard, Hayward, CA 94545-2991, USA)、下記表で示されるようにM期細胞周期が停止することが示された。

【0272】

(表2) 化合物

濃度 (nM)	39			30		
	%G ₀ /G ₁	%S	%G ₂ /M	%G ₀ /G ₁	%S	%G ₂ /M
0	48	14	29	48	14	29
0.4	50	15	28	46	14	31
1.2	47	14	31	48	15	29
3.7	45	12	32	46	14	31
11.1	47	14	29	14	9	68
33.3	18	13	60	7	7	80

【0273】

実施例34

無細胞チューブリンの試料は重合し、試料の蛍光発光は増加する。本発明のチューブリン結合化合物によるチューブリン重合の阻害を、無細胞チューブリン蛍光の用量依存性により測定した。未処置チューブリンに比べ50%だけチューブリン蛍光が減少した化合物の濃度(IC₅₀)を下記表3に示す。

【0274】

(表3)

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)
30	3.9
39	7.9

【0275】

実施例35

化合物の代謝安定性のインビトロ評価を、チトクロムP450酵素を含む市販のマウス肝臓ミクロソーム(MLM)(Cedra Corp, Austin, TX)を用いて実施した。化合物およびミクロソーム(1mg/mLタンパク質)の溶液(5 μ M)を調製した。NADPH溶液を添加することにより、P450酵素反応を開始させた。酵素反応を、37℃に維持したサーモスタット制御振盪水浴中で実施した。50 μ lの反応混合物を直ちにおよびNADPH溶液添加後30分に取り出し、タンパク質をアセトニトリルで沈殿させた。透明な上清を逆相LC-MS/MS(Hypersil-BDS C18カラムおよびグラジエント溶離を有するApplied Biosystems API-3000)により分析し、表4に示したように、残った化合物量に対する内部標準面積比定量を用いた。

【0276】

実施例36

化合物の血漿安定性を評価するために、市販のマウス血漿(Bioreclamation, Hicksville, NY)を化合物のDMSO溶液に5 μ M濃度まで添加した。反応混合物(50 μ l)を直ちに、および37℃で30分後に引き出し、タンパク質をアセトニトリルで沈殿させた。透明な上清を逆

10

20

30

40

50

相LC-MS/MSにより分析し、表4に示すように残った化合物の量を定量した。

【0277】

(表4)

化合物番号	代謝安定性 (MLM、30分で残った%)	血漿安定性 (30分で残った%)
30	101±16	104
35	72±9	88
57	21±4	
58	28±6	
60	94±4	
66	88±11	
68	17±4	
70	88±12	100
71	55±13	96
72	40±9	105

10

【0278】

実施例37

実施例28は、H460異種移植マウスモデルを使用して証明されるように、癌を治療する際の本発明の化合物の有用性を説明している。

20

【0279】

メスCB17/SCIDマウス(Taconic, Oxnard, CAから購入)、7~8週齢、を少なくとも3日間気候順化させ、無菌条件下で取り扱った。ヒト非小細胞肺癌細胞系NCI-H60をAmerican Type Culture Collectionから入手した。細胞系を、10%ウシ胎児血清を補充したRPMI1640培地で培養した。細胞を5% CO₂を有する37℃インキュベータ中で維持した。H460細胞を培養物から収穫し、腹膜皮下空間に1×10⁶細胞/動物で播種した。腫瘍が100mm³の平均体積に増殖すると(8日)、各群のマウス(1群あたり10匹)に5日間、溶媒のみ(溶媒群)、化合物30を単独で5、20、および50mg/kgの一日用量で(処置群)、化合物30を単独で5、および20mg/kgの一日用量で、10mg/kgの一日用量のTaxol(登録商標)と組み合わせて(併用群)投与した。Taxolは、化合物30の投与前約2~3時間に投与した。

30

【0280】

化合物30は、5mg/kgを超える用量で投与されると、毒性であり、両方の処置および併用群で致死性を引き起こし、おそらく、化合物30の最大許容用量は5と20mg/kgの間であることが示された。一日用量の化合物30(5mg/kg)を使用した実験結果を下記図1および2にグラフで示す。

【0281】

各マウスの体重を1週間に2回記録した(図1)。5mg/kgの一日用量を投与した処置群は、溶媒群と同様の体重パターンを示し、8日目の処置開始から22日目で8%の平均体重減少を示した。併用群の動物は13%の体重減少を示した。処置群の1匹の動物は、18日目に、併用群では2匹が22日目に死亡が確認された。

40

【0282】

図2は各処置群に対する平均腫瘍体積を示したグラフである。各異種移植片の増殖を、1週間に2度デジタルカリパスを用いて二次元で腫瘍を外部から測定することによりモニタした。腫瘍体積(V)は、下記式により決定し： $V=(L \times W^2)/2$ 、式中、Lは異種移植片の長さであり、Wは幅である。腫瘍体積は1週間に2度測定した。11日目に、処置/対照(T/C)比は、処置群および併用群で、それぞれ65%および52%であった。最終測定(22日目)では、処置および併用群に対するT/Cはそれぞれ、43%および19%であった。

【0283】

同じマウスモデルを使用して、タキソールのみを、上記併用群に対して使用したのと同じ用量およびスケジュールで投与し、処置を150mm³体積の異種移植片腫瘍で開始すると、

50

21日目に対するT/Cは56%であった。化合物30に対する異種移植片データにより、公知の抗癌剤タキソールに比べ、化合物30はインビボで、単一の薬剤として、およびタキソールと組み合わせて、抗腫瘍活性を示すことができることが証明される。

【0284】

本発明について、特定の態様を参照して詳細に記述してきたが、当業者であれば、改変および改良が、下記特許請求の範囲で説明した、本発明の範囲および精神の範囲内にあることを理解するであろう。本明細書で引用した全ての出版物および特許文書(特許、公開された特許出願、および公開されていない特許出願)は、そのような出版物または文書の各々が特異的におよび個別に、参照により本明細書に組み入れられていることが示されるかのように、参照により本明細書に組み入れられる。出版物および特許文書の引用は、任意のそのような文書が適切な従来技術であると認めるものではなく、従来技術の内容または日付に関して承認するものでもない。本発明について、書かれた説明および実施例により記述されているが、当業者であれば、本発明は様々な態様で実施することができること、前記説明および実施例は下記特許請求の範囲を例示する目的のためのものであり、制限するものではないことを認識すると思われる。

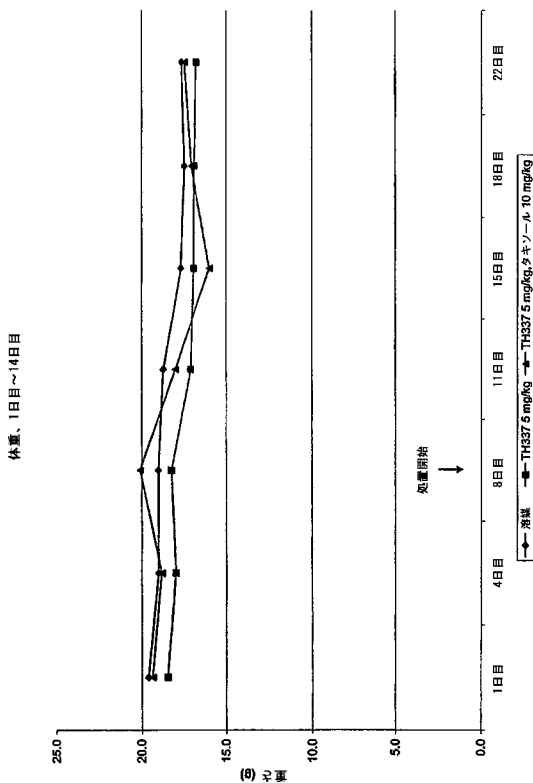
【図面の簡単な説明】

【0285】

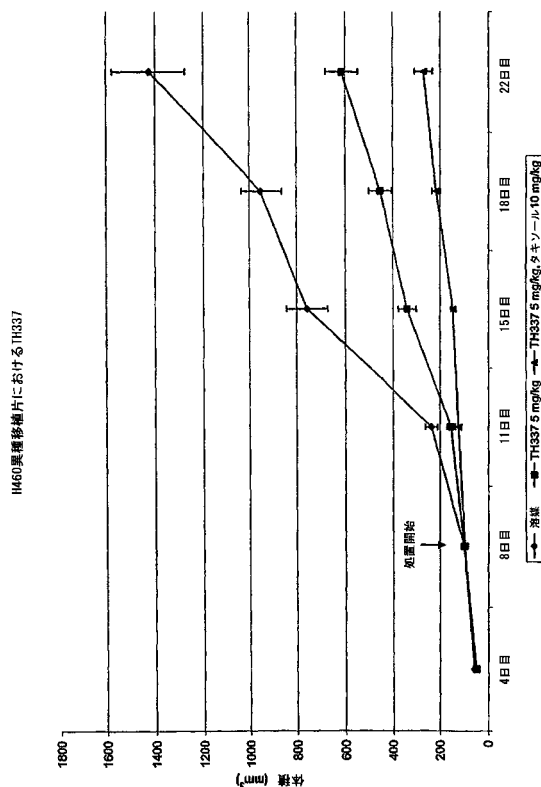
【図1】3つの群での実験中に記録したマウスの体重の時間経過を示した図である。

【図2】3つの群での実験中に記録した腫瘍体積の時間経過を示した図である。

【図1】



【図2】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/42095

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8): C07D 235/00, 253/02, 487/00, 231/54, 487/00, 221/02, 471/02, 491/02, 498/02; A01N 43/42(2006.01); A61K 31/44(2006.01), 31/50(2006.01) USPC: 546/112, 113; 548/301.7, 358.1, 514/299, 300, 252.1 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) U.S. : 546/112, 113; 548/301.7, 358.1, 514/299, 300, 252.1 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 practicable, search terms used) STN:REGISTRY;CAPLUS;MARPAT:EAST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Furuta et al. Pharmacodynamic analysis of steroid 5alpha-reductase inhibitory actions of Z-350 in rat prostate, <i>European Journal of Pharmacology</i> , Vol. 426, pages 105-111.	1-5, 7, 11-13, 17-24, 42-44
X	Malan et al. CB2 cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception, <i>Pain</i> , Vol. 93, pages 239-245.	1-5, 7, 11-13, 17-24, 42-44
X	Flynn et al. The synthesis and tubulin binding activity of thiophene-based analogues of combretastatin A-4, <i>Bioorganic & Medicinal chemistry letters</i> , Vol. 11, pages 2341-2343.	8-9, 25-26, 39-44
X	Lai et al. Synthesis and diatropicity of trans-N-cyclohexyl-2'-5', 10b, 10c-tetramethyl-pyrrolo[3,4-e]-10b, 10c-dihydropyrene. The first example of an iso[17]annulenopyrrole. <i>Journal of Organic Chemistry</i> , Vol. 62, pages 6060-6063.	14-16, 27-31, 33-34, 39-44.
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 23 April 2007 (23.04.2007)		Date of mailing of the international search report 11 MAY 2007
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer THOMAS MCKENZIE Telephone No. (571) 272-4329

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 H 17/02 (2006.01)	C 0 7 H 17/02	
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ドゥアン ジャン - シン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サン フランシスコ マーシー サークル 6 2 8

(72)発明者 カイ シャオホン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 バーリンゲーム エル カミノ レアル 1 4 5 3 アパートメント 2 0 2

F ターム(参考) 4C057 BB02 CC03 KK01

4C063 AA01 BB03 BB08 CC25 CC75 DD22 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 BC42 EA11 GA02 GA07 MA01 MA04

NA14 ZB21 ZB26