

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2012 年 12 月 27 日 (27.12.2012)



(10) 国际公布号  
**WO 2012/175002 A1**

- (51) 国际专利分类号:  
*C07D 491/22* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 31/4745* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/076990
- (22) 国际申请日: 2012 年 6 月 15 日 (15.06.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201110169681.0 2011 年 6 月 23 日 (23.06.2011) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **东北林业大学 (NORTHEAST FORESTRY UNIVERSITY)** [CN/CN]; 中国黑龙江省哈尔滨市香坊区和兴路 26 号, Heilongjiang 150040 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): **王洋 (WANG, Yang)** [CN/CN]; 中国黑龙江省哈尔滨市香坊区和兴路 26 号, Heilongjiang 150040 (CN)。 **阎秀峰 (YAN, Xiufeng)** [CN/CN]; 中国黑龙江省哈尔滨市香坊区和兴路 26 号, Heilongjiang 150040 (CN)。 **井立佳 (JING, Lijia)** [CN/CN]; 中国黑龙江省哈尔滨市香坊区和兴路 26 号, Heilongjiang 150040 (CN)。 **丁为民 (DING, Weimin)** [CN/CN]; 中国黑龙江省哈尔滨市香坊区和兴路 26 号, Heilongjiang 150040 (CN)。 **郑健 (ZHENG, Jian)** [CN/CN]; 中国黑龙江省哈尔滨市香坊区和兴路 26 号, Heilongjiang 150040 (CN)。 **庞秋颖 (PANG, Qiuying)** [CN/CN]; 中国黑龙江省哈尔滨市香坊区和兴路 26 号, Heilongjiang 150040 (CN)。

**于涛 (YU, Tao)** [CN/CN]; 中国黑龙江省哈尔滨市香坊区和兴路 26 号, Heilongjiang 150040 (CN)。

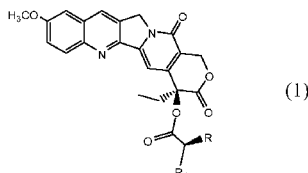
- (74) 代理人: **北京元本知识产权代理事务所 (BEIJING YUANBEN INTELLECTUAL PROPERTY LAW OFFICE)**; 中国北京市海淀区花园路 12 号时代玉成 403, Beijing 100088 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: DERIVATE, PREPARATION METHOD AND USE OF 10-METHOXYCAMPTOTHECINE

(54) 发明名称: 10-甲氧基喜树碱衍生物、制备方法和用途



(57) Abstract: Provided is a 10-methoxycamptothecin derivative of formula (1), wherein R is selected from hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, aryl substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, phosphate substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, amino-substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, carboxyl substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, hydroxyl substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, and amide-substituted C<sub>1-6</sub> alkyl; R<sub>1</sub> is selected from hydrogen and t-butoxycarbonyl substituted amino. Also provided in the present invention are the preparation method of the derivate and use thereof in anti-tumour drug preparation.

(57) 摘要: 本发明提供式 (1) 所示的 10-甲氧基喜树碱衍生物, 式中, R 选自氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基取代 C<sub>1-6</sub> 烷基、磷酸基取代 C<sub>1-6</sub> 烷基、氨基取代 C<sub>1-6</sub> 烷基、羧基取代 C<sub>1-6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1-6</sub> 烷基、酰胺基取代 C<sub>1-6</sub> 烷基, R<sub>1</sub> 选自氢、叔丁氧羰基取代氨基。本发明还提供了该类衍生物的制备方法以及在制备抗肿瘤药物上的用途。



WO 2012/175002 A1

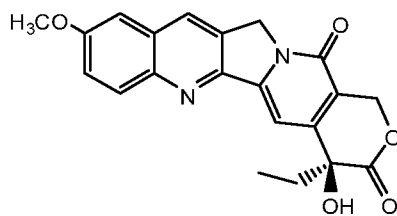
## 10-甲氧基喜树碱衍生物、制备方法和用途

### 技术领域

本发明涉及药物化学和治疗学领域，具体涉及新的 10-甲氧基喜树碱衍生物、其制备方法及用途。

### 背景技术

喜树碱 (Camptothecin, CPT) 是 1966 年由 Wall 等人从我国特有植物喜树中提取得到的生物碱。在早期的体外活性筛选中，喜树碱表现出较强的抗肿瘤活性，对多种实体肿瘤和白血病具有明显的抑制作用。但喜树碱水溶性差、毒副作用强，因此限制了它在肿瘤治疗上的应用。10-甲氧基喜树碱 (10-methoxycamptothecin) 是喜树碱的天然衍生物，抗肿瘤活性优于喜树碱，但毒性也更强。1985 年 Hsiang Y. H. 等发现喜树碱是通过抑制拓扑异构酶 I 发挥细胞毒活性，又重新引起了人们的关注。许多研究者开始投入于喜树碱化学结构的修饰与改良，致力于改善其在人体内的吸收状况和增强治疗效果。目前为止，美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准 Topotecan 和 Irinotecan 两种喜树碱衍生物上市用于治疗复发性卵巢癌、直肠/结肠癌。另有多种衍生物如 9-硝基喜树碱、9-氨基喜树碱、CKD-602、DX-9815f、GI-147211 正在进行不同阶段的临床研究。喜树碱结构中闭合的  $\alpha$ -羟基内酯环是其保持抗肿瘤活性的必需结构，但此  $\alpha$ -羟基内酯环在人体内易水解开环形成羧酸盐结构，这种开环形式易与人血清蛋白结合而使其丧失抗肿瘤活性。



10-甲氧基喜树碱化学结构式

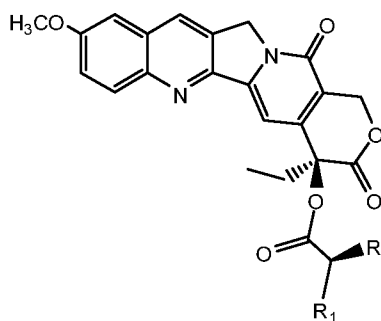
## 发明内容

本发明的一个目的是提供新的高效低毒的 10-甲氧基喜树碱衍生物。

本发明的另一个目的是提供该类 10-甲氧基喜树碱衍生物的制备方法。

本发明的再一个目的是提供该类 10-甲氧基喜树碱衍生物及其组合物作为抗肿瘤药物的应用。

为了实现上述目的，本发明提供的是具有通式(1)的 10-甲氧基喜树碱衍生物。

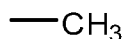


(1)

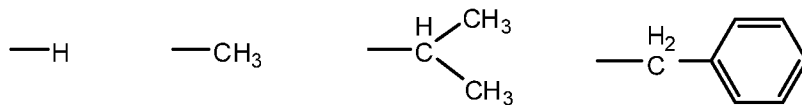
式中，R选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、芳基取代C<sub>1-6</sub>烷基、磷酸基取代C<sub>1-6</sub>烷基、氨基取代C<sub>1-6</sub>烷基、羧基取代C<sub>1-6</sub>烷基、羟基取代C<sub>1-6</sub>烷基、酰胺基取代C<sub>1-6</sub>烷基，R<sub>1</sub>选自氢、叔丁氧羰基取代氨基。

特别是，R选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、芳基取代C<sub>1-6</sub>烷基，R<sub>1</sub>选自氢、叔丁氧羰基取代氨基。

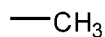
其中,所述的10-甲氧基喜树碱衍生物,当R<sub>1</sub>选自氢时,R选自:



其中，所述的10-甲氧基喜树碱衍生物，当R<sub>1</sub>选自叔丁氧羰基取代氨基时，R是：



尤其是，所述的 10-甲氧基喜树碱衍生物，当 R<sub>1</sub> 选自叔丁氧羰基取代氨基时，R 是：



本发明提供的所述的 10-甲氧基喜树碱衍生物的制备方法，将 10-甲氧基喜树碱与 N-叔丁氧羰基氨基酸或羧酸在偶联剂及催化剂的作用下进行酯化反应得到式(1)的 10-甲氧基喜树碱衍生物。

特别是，本发明提供的所述的 10-甲氧基喜树碱衍生物的制备方法，包括如下步骤：

- 1) 将N-叔丁氧羰基氨基酸或羧酸溶于有机溶剂后,加入 10-甲氧基喜树碱、偶联剂及催化剂,进行酯化反应;
- 2) 将上述酯化反应产物过滤,向滤液中加入蒸馏水,析出沉淀物,制得 10-甲氧基喜树碱衍生物粗品。

其中，还包括步骤3)：对所述10-甲氧基喜树碱衍生物粗品进行纯化处理。

特别是，所述纯化处理包括：依次对析出的沉淀物进行过滤、水洗、烘干及柱色谱分离，即制得 10-甲氧基喜树碱衍生物。

其中,所述的N-叔丁氧羰基氨基酸选自N-叔丁氧羰基甘氨酸、N-叔丁氧羰基-L-丙氨酸、N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸或N-叔丁氧羰基-L-缬氨酸;所述羧酸选自丙酸;所述有机溶剂选自二甲基亚砜或N,N-二甲基甲酰胺。

特别是,所述的偶联剂选自N,N-二环己基碳二亚胺(DCC)、N,N-羰基二咪唑(CDI)或1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC.HCl);所述的催化剂选自吡啶或4-二甲氨基吡啶(DMAP)。

本发明还涉及含有作为活性成分的本发明的10-甲氧基喜树碱衍生物及药效学上可接受载体的各种药物组合物。

“药效学上可接受载体”指的是:一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质,他们适合于人使用,而且有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺合,而不明显降低化合物的药效。药效学上可接受的载体部分例子有糖(如葡萄糖、蔗糖、乳糖等),淀粉(如玉米淀粉、马铃薯淀粉等),纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等),明胶,滑石,固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁),硫酸钙,植物油(如油豆、芝麻油、花生油、橄榄油等),多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等),乳化剂(如吐温)、润滑剂(如十二烷基硫酸钠),着色剂,调味剂,稳定剂,抗氧化剂,防腐剂,无热原水等。

其中,所述药物组合物的剂型是片剂、胶囊、丸剂、注射剂、缓释制剂、控释制剂或各种微粒给药系统。

本发明还涉及本发明所述的10-甲氧基喜树碱衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用。

体外活性筛选实验表明具有通式(1)的10-甲氧基喜树碱衍生物具有明显的抗肿瘤作用及良好的剂量依赖关系。以人卵巢癌细胞系2774作为受试细胞株,采用噻唑蓝比色法,测定了10-甲氧基喜树碱衍生物的半数抑制浓度( $IC_{50}$ ),其中10-甲氧基喜树碱-20-O-(N'-叔丁氧羰基)-甘氨酸酯 $IC_{50}$ 为 $355.91 \pm 43.38$ 纳摩/毫升,10-甲氧基喜树

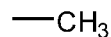
碱-20-O-(N'-叔丁氧羰基)-L-丙氨酸酯IC<sub>50</sub>为46.73±21.74纳摩/毫升, 10-甲氧基喜树碱-20-O-(N'-叔丁氧羰基)-L-苯丙氨酸酯IC<sub>50</sub>为393.56±21.74纳摩/毫升, 10-甲氧基喜树碱-20-O-(N'-叔丁氧羰基)-L-缬氨酸酯IC<sub>50</sub>为1971.30±93.59纳摩/毫升, 10-甲氧基喜树碱-20-O-丙氨酸酯IC<sub>50</sub>为841.53±50.11纳摩/毫升。

### 具体实施方式

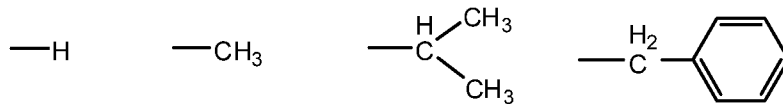
下面结合实施例对本发明作进一步详细阐述:

具有通式(1)的10-甲氧基喜树碱衍生物, 式中, R选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、芳基取代C<sub>1-6</sub>烷基、磷酸基取代C<sub>1-6</sub>烷基、氨基取代C<sub>1-6</sub>烷基、羧基取代C<sub>1-6</sub>烷基、羟基取代C<sub>1-6</sub>烷基、酰胺基取代C<sub>1-6</sub>烷基, R<sub>1</sub>选自氢、叔丁氧羰基取代氨基。

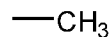
所述的10-甲氧基喜树碱衍生物, 当R<sub>1</sub>选自氢时, R选自:



所述的10-甲氧基喜树碱衍生物, 当R<sub>1</sub>选自叔丁氧羰基取代氨基时, R是:



所述的10-甲氧基喜树碱衍生物, 当R<sub>1</sub>选自叔丁氧羰基取代氨基时, R是:



制备所述的10-甲氧基喜树碱衍生物的方法, 将10-甲氧基喜树碱与N-叔丁氧羰基氨基酸或羧酸在偶联剂及催化剂的作用下进行酯化反应得到式(1)的10-甲氧基喜树碱衍生物。

一种药物组合物, 含有所述的10-甲氧基喜树碱衍生物, 以及药效学上可接受的载体。

所述的药物组合物的剂型可以是片剂、胶囊、丸剂、注射剂、缓释制剂、控释制剂或各种微粒给药系统。

所述的10-甲氧基喜树碱衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用。

### 实施例1 10-甲氧基喜树碱-20-O-丙酸酯的制备

将0.5毫升丙酸加入到20毫升二甲基亚砷中，搅拌条件下加入0.2克10-甲氧基喜树碱，0.4克DCC和0.06克DMAP，室温下反应24小时，过滤，滤液用100毫升蒸馏水稀释，析出白色沉淀，将沉淀过滤、水洗、烘干，柱色谱分离，得到165毫克淡黄色固体（产率82%）。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$ 0.92 (3H, t, H-19), 1.05 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 2.00 (2H, m, H-19), 2.53 (1H, t, CH<sub>2</sub>), 3.94 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.25 (2H, s, H-5), 5.48 (2H, s, H-17), 7.13 (1H, s, H-14), 7.48 (1H, d, H-11), 7.51 (1H, s, H-9), 8.05 (1H, d, H-12), 8.53 (1H, s, H-7)。

ESIMS  $m/z$ : 433.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例2 10-甲氧基喜树碱-20-O-(N'-叔丁氧羰基)甘氨酸酯的制备

将0.52克(N'-叔丁氧羰基)甘氨酸溶于20毫升二甲基亚砷中，搅拌条件下加入0.2克10-甲氧基喜树碱，0.4克CDI和0.06克DMAP，室温下反应24小时，过滤，滤液用100毫升蒸馏水稀释，析出白色沉淀，将沉淀过滤、水洗、烘干，柱色谱分离，得到156毫克淡黄色固体（产率78%）。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ , ppm):  $\delta$ 0.94 (3H, t, H-18), 1.32 (9H, s, t-boc), 2.13 (2H, m, H-19), 3.81 (1H, dd, C-H), 3.90 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (1H, dd, C-H), 5.17 (2H, s, H-5), 5.48 (2H, s, H-17), 7.13 (1H, s, H-14), 7.43 (1H, d, H-11), 7.44 (1H, t, N-H), 7.47 (1H, d, H-9),

7.97 (1H, d, H-12), 8.44 (1H, s, H-7)。

ESIMS:  $m/z$  533.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例3 10-甲氧基喜树碱-20-O-(N'-叔丁氧羰基)-L-丙氨酸酯的制备

将0.56克(N'-叔丁氧羰基)-L-丙氨酸溶于20毫升N,N-二甲基甲酰胺中, 搅拌条件下加入0.2克10-甲氧基喜树碱, 0.5克DCC和0.5毫升吡啶, 室温下反应24小时, 过滤, 滤液用100毫升蒸馏水稀释, 析出白色沉淀, 将沉淀过滤、水洗、烘干, 柱色谱分离, 得到147毫克淡黄色固体(产率73%)。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$ 0.96 (3H, t, H-18), 1.33 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.44 (9H, s, t-boc), 2.09 (2H, m, H-19), 3.90 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.09 (1H, t, C-H), 5.17 (2H, q, H-5), 5.48 (2H, s, H-17), 7.18 (1H, s, H-14), 7.39 (1H, d, H-11), 7.46 (1H, d, ,N-H), 7.61 (1H, d, H-9), 7.90 (1H, d, H-12), 8.42 (1H, s, H-7)。

ESIMS:  $m/z$  548.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例4 10-甲氧基喜树碱-20-O-(N'-叔丁氧羰基)-L-苯丙氨酸酯的制备

将0.79克(N'-叔丁氧羰基)-L-苯丙氨酸溶于20毫升N,N-二甲基甲酰胺中, 搅拌条件下加入0.2克10-甲氧基喜树碱, 0.45克EDC.HCl和0.5毫升吡啶, 室温下反应24小时, 过滤, 滤液用100毫升蒸馏水稀释, 析出白色沉淀, 将沉淀过滤、水洗、烘干, 柱色谱分离, 得到150毫克淡黄色固体(产率75%)。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):  $\delta$ 0.95 (3H, t, H-18), 1.47 (9H, s, t-boc), 2.14 (2H, m, H-19), 2.98 (1H, m, C-H), 3.09 (1H, m,

C-H), 3.92 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.22 (2H, s, H-5), 5.50 (2H, s, H-17), 7.16 (1H, s, H-14), 7.27 (5H, m, C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>), 7.47 (2H, m, H-11, N-H), 7.87 (1H, d, H-9), 8.16 (1H, d, H-12), 8.63 (1H, s, H-7)。

ESIMS: m/z 624.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例5 10-甲氧基喜树碱-20-O-(N'-叔丁氧羰基)-L-缬氨酸酯的制备

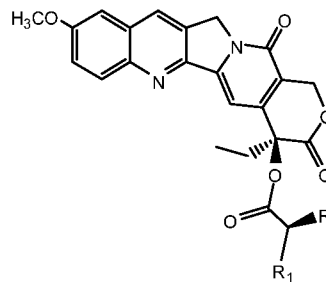
将0.59克(N'-叔丁氧羰基)-L-缬氨酸溶于20毫升N,N-二甲基甲酰胺中, 搅拌条件下加入0.2克10-甲氧基喜树碱, 0.45克EDC.HCl和0.06克DMAP, 室温下反应24小时, 过滤, 滤液用100毫升蒸馏水稀释, 析出白色沉淀, 将沉淀过滤、水洗、烘干, 柱色谱分离, 得到144毫克淡黄色固体 (产率72%)。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ0.97 (9H, t, J = 7.2Hz, CH<sub>3</sub>), 1.56 (9H, s, t-boc), 2.15 (3H, m, H-19, C-H), 3.98 (4H, s, OCH<sub>3</sub>, C-H), 5.22 (2H, s, H-5), 5.48 (2H, s, H-17), 7.19 (1H, s, H-14), 7.47 (3H, m, H-11, H-9, N-H), 7.93 (1H, d, H-12), 8.42 (1H, s, H-7)。

ESIMS: m/z 576.4 (M+H)<sup>+</sup>。

# 权 利 要 求 书

1. 具有通式 (1) 的 10-甲氧基喜树碱衍生物:

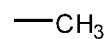


(1)

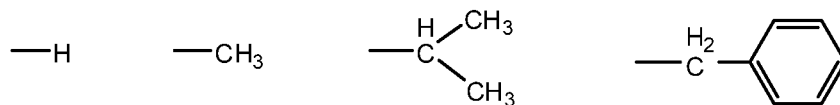
式中, R选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基、芳基取代C<sub>1-6</sub>烷基、磷酸基取代C<sub>1-6</sub>烷基、氨基取代C<sub>1-6</sub>烷基、羧基取代C<sub>1-6</sub>烷基、羟基取代C<sub>1-6</sub>烷基、酰胺基取代C<sub>1-6</sub>烷基, R<sub>1</sub>选自氢、叔丁氧羰基取代氨基。

2. 按照权利要求1所述的10-甲氧基喜树碱衍生物, 其特征在于R选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、芳基取代C<sub>1-6</sub>烷基, R<sub>1</sub>选自氢、叔丁氧羰基取代氨基。

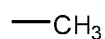
3. 按照权利要求1或2所述的10-甲氧基喜树碱衍生物, 其特征在于当R<sub>1</sub>选自氢时, R是:



4. 按照权利要求1或2所述的10-甲氧基喜树碱衍生物, 其特征在于当R<sub>1</sub>选自叔丁氧羰基取代氨基时, R选自:



5. 按照权利要求1或2所述的10-甲氧基喜树碱衍生物, 其特征在于当R<sub>1</sub>选自叔丁氧羰基取代氨基时, R是:



6. 制备权利要求1或2所述的10-甲氧基喜树碱衍生物的方法,

其特征在于将 10-甲氧基喜树碱与 N-叔丁氧羰基氨基酸或羧酸在偶联剂及催化剂的作用下进行酯化反应。

7. 根据权利要求 6 所述的方法，其特征在于所述的偶联剂选自 N,N-二环己基碳二亚胺、N,N-羰基二咪唑或 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐；所述的催化剂选自吡啶或 4-二甲氨基吡啶。

8. 一种药物组合物，含有权利要求1-5所述的任一10-甲氧基喜树碱衍生物，以及药效学上可接受的载体。

9. 根据权利要求8的药物组合物，其特征在于所述的药物组合物的剂型是片剂、胶囊、丸剂、注射剂、缓释制剂、控释制剂或各种微粒给药系统。

10. 权利要求 1-5 任一项所述的 10-甲氧基喜树碱衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2012/076990**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 491/-; A61K 31/-; A61P 35/-

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)

EPODOC, WPI, CNABS, REGISTRY, MARPAT, CAPLUS, CNKI: camptothecin?, ester?, prodrug?; structure search according to claim 1

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                  | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | LI, Shiyu et al., Induced endogenous autotoxicity in Camptotheca, FRONTIERS IN BIOSCIENCE, ELITE EDITION, vol. E2, no. 4, pages 1196-1210, ISSN: 1945-0508, see page 1199, section 4.3, table 1, compounds 5 and 11 | 1-5, 10               |
| X         | WO 03095461 A1 (STEHLIN FOUNDATION FOR CANCER), 20 November 2003 (20.11.2003), see description, page 8, line 4 to page 14, line 6, and embodiments 1-5                                                              | 1-10                  |
| X         | WO 2006089207 A2 (AMERICAN BIOSCIENCE INC.), 24 August 2006 (24.08.2006), see description, paragraph 0021, embodiments 3 and 4, and compounds 7-22                                                                  | 1-5, 8-10             |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                | "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                                              |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                | "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                                                                     |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | "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 |
| "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) | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |

Date of the actual completion of the international search  
14 August 2012 (14.08.2012)

Date of mailing of the international search report  
**20 September 2012 (20.09.2012)**

Name and mailing address of the ISA/CN:  
State Intellectual Property Office of the P. R. China  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao  
Haidian District, Beijing 100088, China  
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer  
**DU, Guoshun**  
Telephone No.: (86-10) **62086342**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2012/076990**

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family    | Publication Date |
|--------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| WO 03095461 A1                             | 20.11.2003       | AU 2003231068 A1 | 11.11.2003       |
|                                            |                  | JP 2005536464 A  | 02.12.2005       |
|                                            |                  | CA 2484816 C     | 07.06.2011       |
|                                            |                  | US 6703399 B2    | 09.03.2004       |
|                                            |                  | EP 1501836 A1    | 02.02.2005       |
|                                            |                  | US 2003212087 A1 | 13.11.2003       |
|                                            |                  | EP 1861070 A2    | 05.12.2007       |
|                                            |                  | AU 2006214100 A1 | 24.08.2006       |
| WO 2006089207 A2                           | 24.08.2006       | WO 2006089207 A3 | 18.05.2007       |
|                                            |                  | CA 2598213 C     | 19.04.2011       |
|                                            |                  | IN 200704113 P4  | 28.03.2008       |
|                                            |                  | CN 101146514 A   | 19.03.2008       |
|                                            |                  | US 2009130163 A1 | 21.05.2009       |
|                                            |                  | AU 2006214100 A2 | 24.08.2006       |
|                                            |                  | JP 2008529745 A  | 07.08.2008       |
|                                            |                  |                  |                  |
|                                            |                  |                  |                  |
|                                            |                  |                  |                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2012/076990**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 491/22 (2006.01) i

A61K 31/4745 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

## A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D 491/-; A61K 31/-; A61P 35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

EPODOC, WPI, CNABS, REGISTRY, MARPAT, CAPLUS, CNKI; camptothecin?, ester?, prodrug?, 喜树碱, 酯, 前药, 利用权利要求 1 的结构式检索

## C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                                                                                                                                | 相关的权利要求   |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| X    | LI Shiyu 等, Induced endogenous autotoxicity in <i>Camptotheca</i> , <i>Frontiers in Bioscience, Elite Edition</i> , 第 E2 卷第 4 期, 第 1196-1210 页, ISSN:1945-0508, 参见第 1199 页 4.3 节, 表 1 化合物 5 和 11 | 1-5, 10   |
| X    | WO 03095461 A1 (STEHLIN FOUNDATION FOR CANCER)<br>20.11 月 2003 (20.11.2003), 参见说明书第 8 页第 4 行-第 14 页第 6 行, 实施例 1-5                                                                                | 1-10      |
| X    | WO 2006089207 A2 (AMERICAN BIOSCIENCE INC)<br>24. 08 月 2006 (24.08.2006), 参见其说明书第 0021 段, 实施例 3、4, 化合物 7-22                                                                                      | 1-5, 8-10 |



其余文件在 C 栏的续页中列出。



见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

14.08 月 2012 (14.08.2012)

国际检索报告邮寄日期

20.9 月 2012 (20.09.2012)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

杜国顺

电话号码: (86-10) 62086342

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2012/076990**

| 检索报告中引用的<br>专利文件 | 公布日期       | 同族专利            | 公布日期       |
|------------------|------------|-----------------|------------|
| WO 03095461 A1   | 20.11.2003 | AU 2003231068A1 | 11.11.2003 |
|                  |            | JP 2005536464A  | 02.12.2005 |
|                  |            | CA 2484816C     | 07.06.2011 |
|                  |            | US 6703399B2    | 09.03.2004 |
|                  |            | EP 1501836A1    | 02.02.2005 |
|                  |            | US 2003212087A1 | 13.11.2003 |
| WO 2006089207 A2 | 24.08.2006 | EP 1861070A2    | 05.12.2007 |
|                  |            | AU 2006214100A1 | 24.08.2006 |
|                  |            | WO 2006089207A3 | 18.05.2007 |
|                  |            | CA 2598213C     | 19.04.2011 |
|                  |            | IN 200704113P4  | 28.03.2008 |
|                  |            | CN 101146514A   | 19.03.2008 |
|                  |            | US 2009130163A1 | 21.05.2009 |
|                  |            | AU 2006214100A2 | 24.08.2006 |
|                  |            | JP 2008529745A  | 07.08.2008 |

**A. 主题的分类**

C07D 491/22 (2006.01) i

A61K 31/4745 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i