

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015年8月27日(27.08.2015)



(10) 国際公開番号

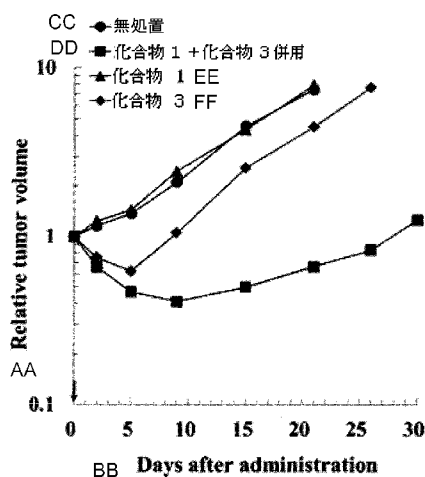
WO 2015/125641 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4745 (2006.01) A61K 31/785 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/053481
- (22) 国際出願日: 2015年2月9日(09.02.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-029049 2014年2月19日(19.02.2014) JP
- (71) 出願人: 日本化薬株式会社(NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 岡▲崎▼ 麻奈美(OKAZAKI Manami); 〒1158588 東京都北区志茂3丁目31番12号 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP). 丸山 佐起子(MARUYAMA Sakiko); 〒1158588 東京都北区志茂3丁目31番12号 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP). 増田 亮(MASUDA Akira); 〒1158588 東京都北区志茂3丁目31番12号 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP). 山本 啓一郎(YAMAMOTO Keiichiro); 〒1158588 東京都北区志茂3丁目31番12号 日本化薬株式会社 医薬研究所内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人川口国際特許事務所(KAWAGUTI & PARTNERS); 〒1020094 東京都千代田区紀尾井町7番1号 上智紀尾井坂ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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.

[続葉有]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING POLYMERIZED CAMPTOTHECIN DERIVATIVE AND POLYMERIZED HSP90 INHIBITOR DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 高分子化カンプトテシン誘導体及び高分子化HSP90阻害剤誘導体を含む医薬組成物



AA Relative tumor volume
BB Days after administration
CC No treatment
DD Compound 1 + Compound 3 together
EE Compound 1
FF Compound 3

(57) Abstract: [Problem] To provide a cancer chemotherapy drug exhibiting a strong antitumor effect. Specifically, to provide a cancer chemotherapy drug exhibiting a stronger antitumor effect, by using a polymerized camptothecin derivative which is a camptothecin derivative functioning as a key drug in cancer chemotherapy. [Solution] An antitumor pharmaceutical composition which combines a polymerized camptothecin derivative and a polymerized derivative of a 1,2,4-triazole-3-one-substituted resorcinol derivative having an HSP90 inhibitor activity, and is to be administered so as to deliver the two derivatives simultaneously, sequentially, or with an interval interposed therebetween. These two polymerized drug derivatives make it possible to improve drug efficacy, reduce toxicity to normal cells, and selectively deliver pharmacological activity to a tumor site, by efficiently delivering the drug to and releasing the drug in the affected area.

(57) 要約: 【課題】 抗腫瘍効果が高い癌化学療法剤を提供することを課題とする。特に癌化学療法においてキードラッグとなるカンプトテシン誘導体である高分子化カンプトテシン誘導体を用い、より抗腫瘍効果が高い癌化学療法剤を提供することを課題とする。【解決手段】 高分子化カンプトテシン誘導体と、HSP90阻害活性を有する1,2,4-アゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体の高分子化誘導体の組み合わせであり、それらを同時に、順次に又は間隔を置いて投与する抗腫瘍性医薬組成物。これらの2つの高分子化薬剤誘導体は、患部に効率的に薬剤を送達し放出することにより、腫瘍部位へ選択的に薬理活性をもたらす、正常細胞に対して毒性が低く薬効の向上をもたらすことができる。



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

高分子化カンプトテシン誘導体及び高分子化H S P 9 0 阻害剤誘導体を含む医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は高分子化カンプトテシン誘導体と高分子化H S P 9 0 阻害剤誘導体を組み合わせて投与する悪性腫瘍を治療するための医薬組成物に関する。特にH S P 9 0 阻害剤として、1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体を含む高分子化H S P 9 0 阻害剤誘導体と高分子化カンプトテシン誘導体を併用する抗腫瘍性医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] カンプトテシンは、中国産の植物「喜樹」より抽出された植物アルカロイドで、I型トポイソメラーゼ阻害剤である。これはDNAと複合体を形成したI型トポイソメラーゼに選択的に結合し、その構造を安定化させる。その結果、切断されたDNAの再結合が不可能となり、DNAの合成を止めて細胞死を誘導する薬剤である。

カンプトテシンは高い抗腫瘍効果を示し、1960年代に抗腫瘍剤として開発が進められたが、強い毒性として骨髄抑制と出血性膀胱炎が見られたために臨床試験が中止となった。

[0003] その後、カンプトテシンよりも水に溶解やすく、抗腫瘍活性はより強く且つ毒性がより低い誘導体としてトポテカンとイリノテカンが開発された。トポテカンは、代謝を経ずに抗腫瘍効果を発揮し、投与量の20～40%が腎排泄であるため副作用の下痢が軽度である。一方、イリノテカンは、それ自体でも抗腫瘍効果を有しており、また生体内でカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物の7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン（以下、EHCと記載することもある）に代謝され、より強い抗腫瘍効果を発揮する。またイリノテカンとEHCは、生物学的に活性であるラクトン型として血漿

中に存在する割合がトポテカンよりも多く、半減期が長い特徴を有する。

[0004] 臨床においてカンプトテシン誘導体は多くの癌種に使用されている。トポテカンは小細胞肺癌や癌化学療法剤による前治療を実施した卵巣癌に対する適応が承認された。一方、イリノテカンは小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能または再発）、結腸・直腸癌（手術不能または再発）、乳癌（手術不能または再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）に対する広い適応で承認された。

[0005] 抗腫瘍剤の薬理活性を効率的に引き出すために高分子担体を利用する手法が知られており、カンプトテシン誘導体を用いた高分子－カンプトテシン誘導体結合体の報告がされている。特許文献1には、フェノール性水酸基を有するカンプトテシン誘導体を、ポリエチレングリコール類と側鎖にカルボキシ基を有するポリマーが連結した共重合体にエステル結合させて調製した高分子化カンプトテシン誘導体が記載されている。該高分子化誘導体では、化学的に開裂しやすいフェニルエステル結合でカンプトテシン誘導体が結合されており、生体内に投与した後、薬理活性を有するカンプトテシン誘導体が緩徐に放出されることが記載されている。更に、該高分子化カンプトテシン誘導体は自己会合性を有しており、ミセル様会合体を形成して高い腫瘍組織内分布を示すことにより、腫瘍組織に選択的に薬効を示して、副作用が少ない抗腫瘍剤であることが記載されている。この高分子化カンプトテシン誘導体は、薬効成分であるEHCの放出が酵素に依存しないため、治療効果発現において患者の個体差に影響されにくい利点を有すると考えられる。

[0006] 熱ショックタンパク（Heat Shock Protein; HSP）は細胞内に存在する分子シャペロンであり、その分子量によってHSP90、HSP70、HSP60、HSP40、small HSPsなど、幾つかのファミリーに分類される機能性分子である。分子シャペロンとは、タンパク質の機能的な高次構造の形成を促進するため、標的タンパク質と一時的に複合体を形成するタンパク質の総称である。すなわち、分子シャペロンは、タンパク質の折り畳みや会合を助け、凝集を抑止する活性を持つ。

HSPは、細胞内のシグナル伝達系に関わる多様なタンパク質と相互作用することが知られている。HSPが結合する分子はクライアントタンパク質と呼ばれ、HSP90のクライアントタンパク質はおよそ200分子が報告されている。すなわちHSP90は、多様なタンパク質の機能発現に必要な場合が多く、その作用機作は、HSP90が不安定な折り畳み状態にあるクライアントタンパク質を特異的に認識して、これと結合して複合体を形成する生化学的特性に基づいている。癌関連のシグナル伝達に関わる多様なタンパク質（ステロイドレセプター、Raf セリンキナーゼ、チロシンキナーゼ類）は、HSP90にその構造構築を依存しており、HSP90が細胞周期の制御、細胞の癌化・増殖・生存シグナルに深く関与していることが明らかになっている。

ヒト腫瘍では多くのシグナル分子の調節に異常を来しており、これらのシグナル分子の機能を維持するためにHSP90を必要としている。近年、HSP90に作用してその機能を阻害する化合物は、癌関連のシグナル伝達に関わる多様なクライアントタンパク質の分解を引き起こし、癌細胞の増殖を抑制できることが報告された。すなわちHSP90阻害剤は、クライアントタンパク質とHSP90を含むシャペロン複合体の構成を変化させる作用を有する。その後、該複合体から離脱したクライアントタンパク質は、主にユビキチン・プロテアソーム系で分解される。これにより、HSP90のクライアントタンパク質量が減少し、それに伴い下流へのシグナル伝達を遮断し、癌細胞の増殖を抑制する事により抗腫瘍効果をもたらす。癌細胞は、HSP90阻害剤に対する感受性が、正常細胞と比較して高いことが期待される。そこでHSP90を標的分子とするHSP90阻害剤の探索的研究、並びにその抗腫瘍効果の検証がなされている。

[0007] HSP90阻害剤の臨床応用は、ゲルダナマイシン誘導体で先行して実施されてきた。ゲルダナマイシン誘導体である17-AAGについては、造血器腫瘍、乳癌、メラノーマ及び消化管間質腫瘍（GIST）を対象に臨床試験が行われてきたが、難溶解性である問題と共に、肝毒性が発現する問題が

あった。そこで、ゲルダナマイシン誘導体の問題点を克服し得る、新規低分子HSP90阻害剤の探索及び構造最適化研究が進められ、その結果、幾つかの複素環型HSP90阻害剤が見出された。

例えば特許文献2～4には、HSP90阻害剤として有用な1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体が報告されている。また特許文献5には、1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体の薬物動態の改善と、薬剤の徐放化を指向した高分子化HSP90阻害剤である高分子化1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体が記載されている。該高分子化HSP90阻害剤は、ポリエチレングリコールセグメントとカルボキシ基を有するポリマーセグメントを有するブロック共重合体に、HSP90阻害剤である1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体を結合させた高分子化薬剤結合化合物である。これは自己会合性を有しており、ミセル様会合体を形成して高い腫瘍組織内分布を示すことにより、腫瘍組織に選択的に薬剤を作用させて薬効を示し、副作用が少ない抗腫瘍剤であることが記載されている。つまり、該高分子化HSP90阻害剤を生体に投与すると、腫瘍組織に高濃度で分布すると共に、HSP90阻害活性を有する1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体を徐放して抗腫瘍効果を発揮する抗腫瘍剤であると記載されている。

[0008] またHSP90阻害剤は、殺細胞性の抗腫瘍剤と組み合わせることで、抗腫瘍効果が増強されることが期待され、HSP90阻害剤と他の抗腫瘍剤との併用による癌治療の開発が進められている。

特許文献6には、HSP90阻害剤である1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体とI型トポイソメラーゼ阻害剤であるカンプトテシンとの併用が記載されている。また、非特許文献1には、HSP90阻害剤である17-AAGとイリノテカンの併用による第I相臨床試験が報告されている。しかしながら、有効成分の徐放性を示す高分子化カンプトテシン誘導体と高分子化HSP90阻害剤の誘導体の併用に関する報告は知られていない。

先行技術文献

特許文献

- [0009] 特許文献1：国際公開WO2004/039869号パンフレット
特許文献2：国際公開WO2006/055760号パンフレット
特許文献3：国際公開WO2006/087077号パンフレット
特許文献4：国際公開WO2006/095783号パンフレット
特許文献5：国際公開WO2008/041610号パンフレット
特許文献6：国際公開WO2013/067162号パンフレット

非特許文献

- [0010] 非特許文献1：Tse A. N. et al., Clinical Cancer Research 2008 14:20 6704-6711

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0011] 本発明の目的は、抗腫瘍効果が高い癌化学療法剤を提供することである。
特に、癌化学療法においてキードラッグとなるカンプトテシン誘導体を用い、その抗腫瘍効果を増強させた抗腫瘍性医薬組成物を提供することを課題とする。また、カンプトテシン誘導体を用いた抗腫瘍剤において、その効果を一層増強させるための抗腫瘍効果増強剤を提供することを課題とする。更にカンプトテシン誘導体を用いた、より抗腫瘍効果が増強された治療方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0012] 本発明者らは、高分子化カンプトテシン誘導体とHSP90阻害剤である1, 2, 4-トリアゾルー3-オン置換レゾルシン誘導体が結合している高分子化HSP90阻害剤とを組み合わせることを特徴とする抗腫瘍性医薬組成物が、化学療法剤として著しく高い治療効果を発揮することを見出して本発明に至った。すなわち、高分子化カンプトテシン誘導体と1, 2, 4-トリアゾルー3-オン置換レゾルシン誘導体を徐放する高分子化HSP90

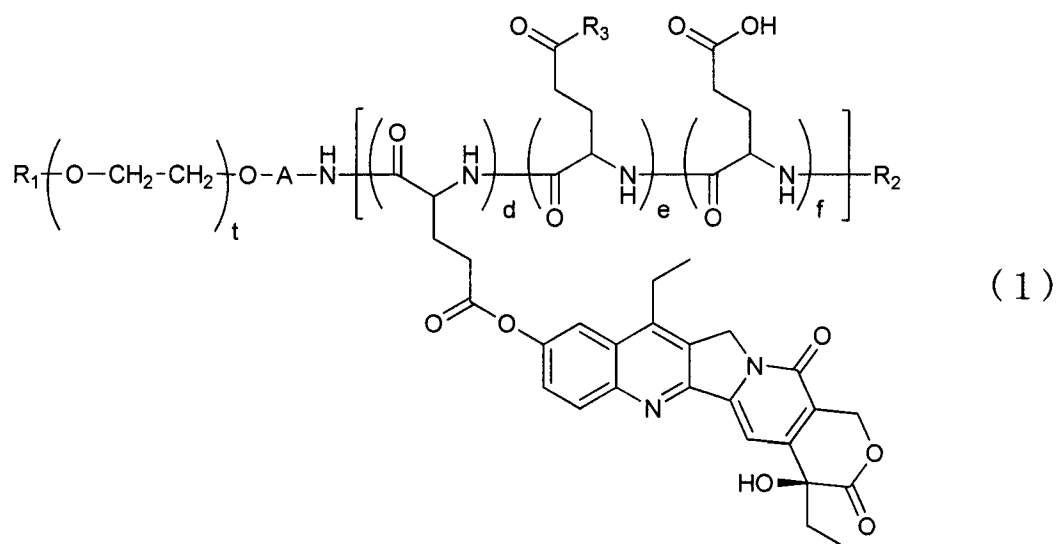
阻害剤を併用することにより、正常細胞に対して毒性が低く、患部に効率的に薬剤を送達し放出することにより薬効の向上をもたらすことができる。

[0013] すなわち本発明は、以下の構成 1) ～ 9) を要旨とする。

1) ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体を含む高分子化カンプトテシン誘導体と、ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体を含む高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体を含む抗腫瘍性医薬組成物であって、

前記高分子化カンプトテシン誘導体は、一般式 (1)

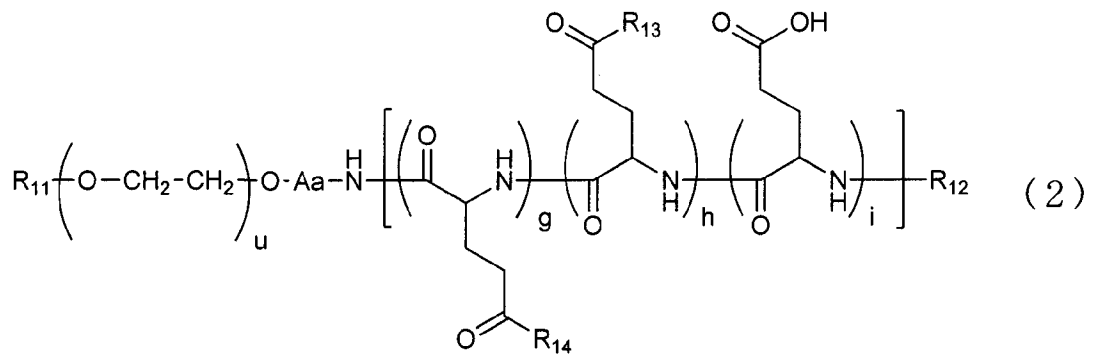
[化1]



[式中、 R_1 は水素原子または置換基を有していてもよい(C1～C4)アルキル基を示し、 t は45～450の整数を示し、 A は(C1～C6)アルキレン基であり、 d 、 e 及び f はそれぞれ整数であり、 $d+e+f$ は6～60の整数を示し、 $d+e+f$ に対する d の割合が1～100%、 e の割合が0～60%、 f の割合が0～60%であり、 R_2 は水素原子または(C1～C4)アシル基を示し、 R_3 は $-N(R_4)CONH(R_5)$ を示し、 R_4 及び R_5 は同一でも異なってもよい(C3～C6)の分岐若しくは環状アルキル基または三級アミノ基で置換されていてもよい分岐若しくは直鎖の(C1～C

5) アルキル基を示し、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンが結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_3 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造である。]で表される高分子化カンプトテシン誘導体であり、

前記高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体は一般式(2)
[化2]

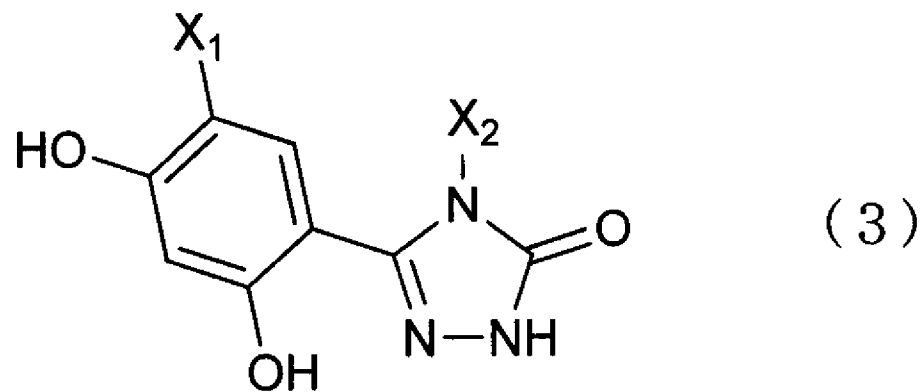


[式中、 R_{11} は水素原子又は置換基を有していてもよい(C1~C4)アルキル基を示し、 u は45~450の整数を示し、 Aa は(C1~C6)アルキレン基であり、 g 、 h 及び i はそれぞれ整数であり、 $g+h+i$ は6~60の整数を示し、 $g+h+i$ に対する g の割合が1~100%、 h の割合が0~60%、 i の割合が0~60%であり、 R_{12} は水素原子または(C1~C4)アシル基を示し、 R_{13} は $-N(R_{15})CONH(R_{16})$ を示し、 R_{15} 及び R_{16} は同一でも異なってもよい(C3~C6)の分岐または環状アルキル基もしくは三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の(C1~C5)アルキル基を示し、 R_{14} が1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基であり、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に R_{14} が結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_{13} 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列し

たポリグルタミン酸構造である。] で表される高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体であり、

前記１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体結合残基における１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体が下記一般式（３）

[化３]



[式中、 X_1 は（Ｃ１～Ｃ６）の直鎖若しくは分岐のアルキル基または－ＣＯ
 $N R_{17} R_{18}$ を示し、前記 R_{17} 及び R_{18} は同一でも異なってもよい（Ｃ１～Ｃ６）の直鎖状、分岐状または環状アルキル基であり、 X_2 は置換基を有していてもよいアリール基を示す。] であり、前記１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体結合残基が、該レゾルシン誘導体の水酸基がエステル結合した該残基である高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体であり、前記高分子化カンプトテシン誘導体と前記高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体とを同時に、順次に又は間隔をおいて投与する、抗腫瘍性医薬組成物。

２） 前記１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体結合残基が、 X_1 がイソプロピル基であり、 X_2 が５－（Ｎ－メチルインドリル）基または４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル基である、前記１）に記載の抗腫瘍性医薬組成物。

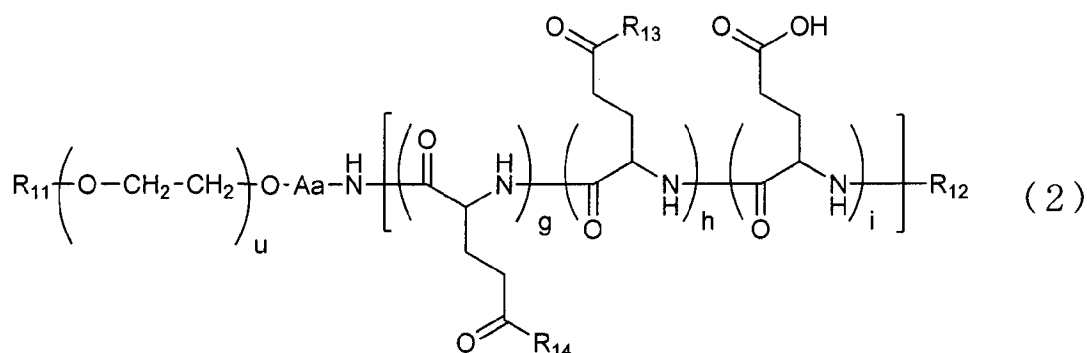
３） 前記高分子化カンプトテシン誘導体におけるカンプトテシン誘導体残

基の含有モル当量と前記高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体における１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体結合残基の含有モル当量の比が、１：０．１～２０である、前記１）または２）に記載の抗腫瘍性医薬組成物。

4) カンプトテシン誘導体に対する感受性が低下した悪性腫瘍の治療に用いる、前記1)～3)のいずれか一項に記載の抗腫瘍性医薬組成物。

[0014] 5) 一般式 (2)

[化,4]

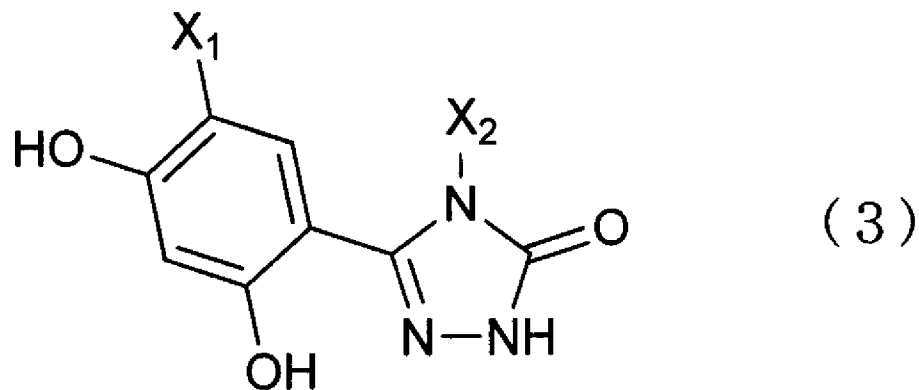


[式中、 R_{11} は水素原子又は置換基を有していてもよい(C1～C4)アルキル基を示し、 u は45～450の整数を示し、 A_a は(C1～C6)アルキレン基であり、 g 、 h 及び i はそれぞれ整数であり、 $g+h+i$ は6～60の整数を示し、 $g+h+i$ に対する g の割合が1～100%、 h の割合が0～60%、 i の割合が0～60%であり、 R_{12} は水素原子または(C1～C4)アシル基を示し、 R_{13} は $-N(R_{15})CONH(R_{16})$ を示し、 R_{15} 及び R_{16} は同一でも異なってもよい(C3～C6)の分岐または環状アルキル基もしくは三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の(C1～C5)アルキル基を示し、 R_{14} が1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基であり、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に R_{14} が結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_{13} 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列し

たポリグルタミン酸構造である。] で表される高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体を含むカンプトテシン誘導体の抗腫瘍効果増強剤であって、

前記１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体結合残基における１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体が下記一般式（３）

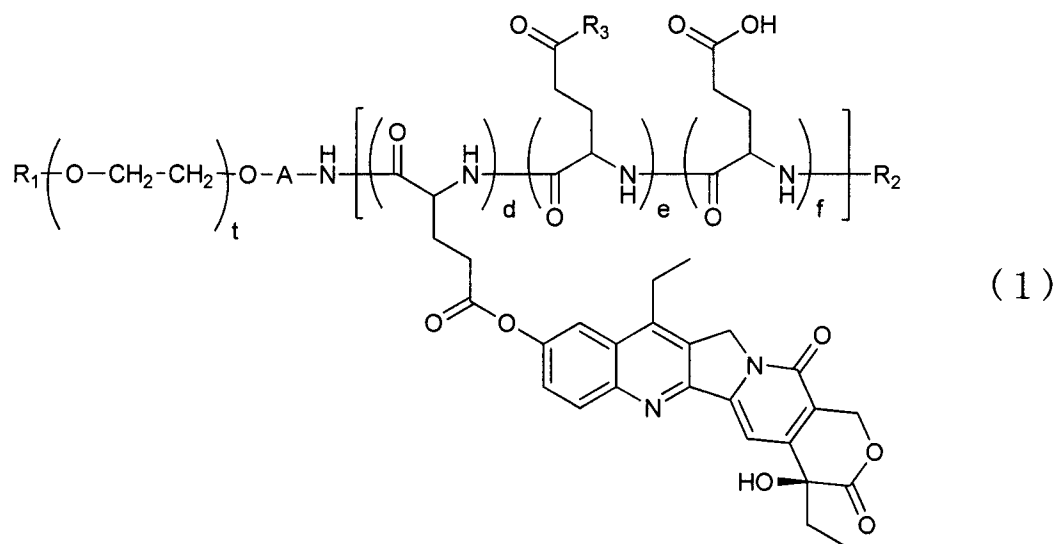
[化５]



[式中、 X_1 は（Ｃ１～Ｃ６）の直鎖若しくは分岐のアルキル基または－ＣＯＮＲ_{１７}Ｒ_{１８}を示し、前記Ｒ_{１７}及びＲ_{１８}は同一でも異なってもよい（Ｃ１～Ｃ６）の直鎖状、分岐状または環状アルキル基であり、 X_2 は置換基を有していてもよいアリール基を示す。] であり、前記１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体結合残基が、該レゾルシン誘導体の水酸基がエステル結合した該残基である、抗腫瘍効果増強剤。

６） 前記カンプトテシン誘導体が、ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体を含む高分子化カンプトテシン誘導体であって、該高分子化カンプトテシン誘導体が一般式（１）

[化6]



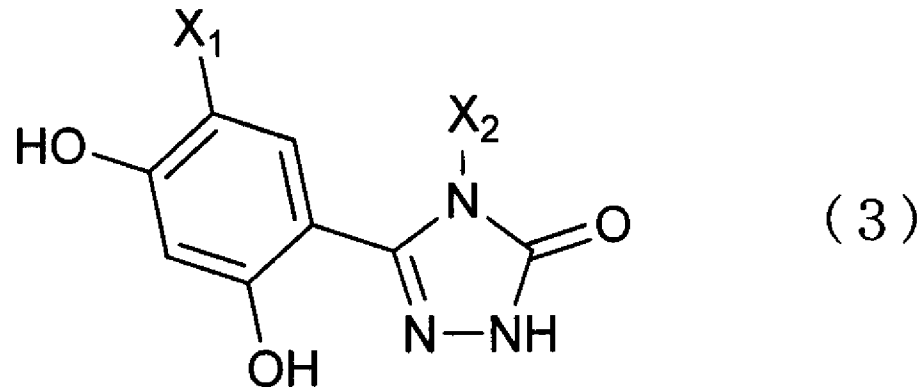
[式中、 R_1 は水素原子又は置換基を有していてもよい(C1～C4)アルキル基を示し、 t は45～450の整数を示し、 A は(C1～C6)アルキレン基であり、 d 、 e 及び f はそれぞれ整数であり、 $d+e+f$ は6～60の整数を示し、 $d+e+f$ に対する d の割合が1～100%、 e の割合が0～60%、 f の割合が0～60%であり、 R_2 は水素原子または(C1～C4)アシル基を示し、 R_3 は $-N(R_4)CONH(R_5)$ を示し、 R_4 及び R_5 は同一でも異なってもよい(C3～C6)の分岐若しくは環状アルキル基または三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の(C1～C5)アルキル基を示し、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンが結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_3 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造である。]で表される、前記5)に記載の抗腫瘍効果増強剤。

7) 1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基が、 X_1 がイソプロピル基であり、 X_2 が5-(N-メチルインドリル)基または4-((4-メチルピペラジーン-1-イル)メチル)フェニル基である

たポリグルタミン酸構造であり、

前記 1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基における 1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体が下記一般式 (3)

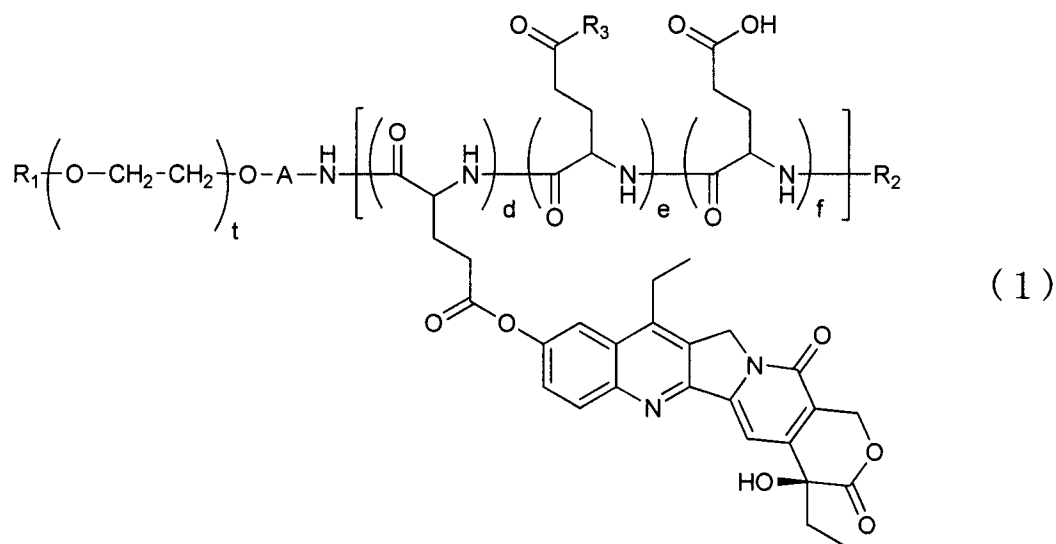
[化8]



[式中、 X_1 は(C 1～C 6)の直鎖若しくは分岐のアルキル基または $-CO-NR_{17}R_{18}$ を示し、前記 R_{17} 及び R_{18} は同一でも異なってもよい(C 1～C 6)の直鎖状、分岐状または環状アルキル基であり、 X_2 は置換基を有していてもよいアリール基を示す。]であり、前記 1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基におけるレゾルシン誘導体の水酸基がエステル結合した該残基である。]で表される高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体、と組み合わせて用いることを特徴とし、

前記ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体を含む高分子化カンプトテシン誘導体が、一般式 (1)

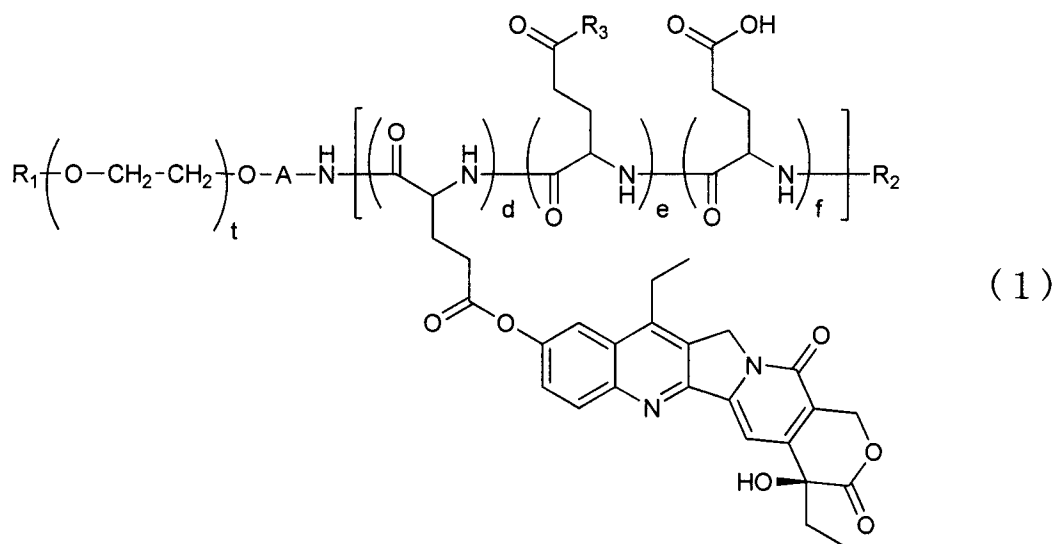
[化9]



[式中、 R_1 は水素原子または置換基を有していてもよい(C1～C4)アルキル基を示し、 t は45～450の整数を示し、 A は(C1～C6)アルキレン基であり、 d 、 e 及び f はそれぞれ整数であり、 $d+e+f$ は6～60の整数を示し、 $d+e+f$ に対する d の割合が1～100%、 e の割合が0～60%、 f の割合が0～60%であり、 R_2 は水素原子または(C1～C4)アシル基を示し、 R_3 は $-N(R_4)CONH(R_5)$ を示し、 R_4 及び R_5 は同一でも異なってもよい(C3～C6)の分岐若しくは環状アルキル基または三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の(C1～C5)アルキル基を示し、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンが結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_3 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造である。]で表される、前記抗腫瘍剤。

9) 一般式(1)

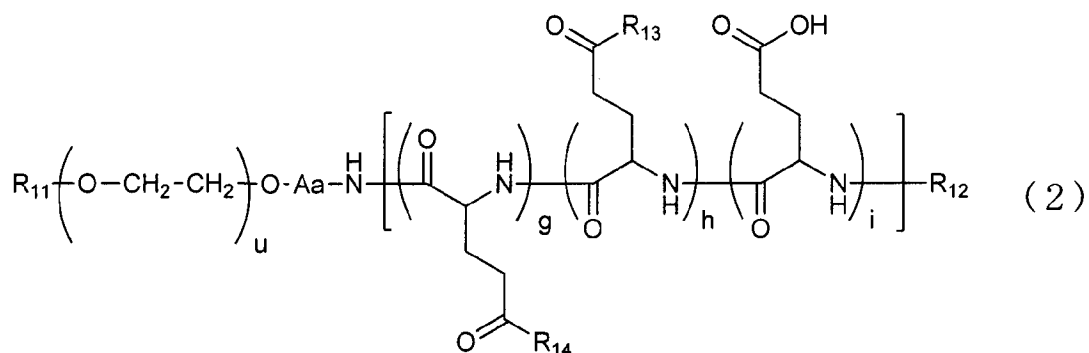
[化10]



[式中、 R_1 は水素原子または置換基を有していてもよい(C1～C4)アルキル基を示し、 t は45～450の整数を示し、 A は(C1～C6)アルキレン基であり、 d 、 e 及び f はそれぞれ整数であり、 $d+e+f$ は6～60の整数を示し、 $d+e+f$ に対する d の割合が1～100%、 e の割合が0～60%、 f の割合が0～60%であり、 R_2 は水素原子または(C1～C4)アシル基を示し、 R_3 は $-N(R_4)CONH(R_5)$ を示し、 R_4 及び R_5 は同一でも異なってもよい(C3～C6)の分岐若しくは環状アルキル基または三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の(C1～C5)アルキル基を示し、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンが結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_3 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造である。]

で表される高分子化カンプトテシン誘導体と、一般式(2)

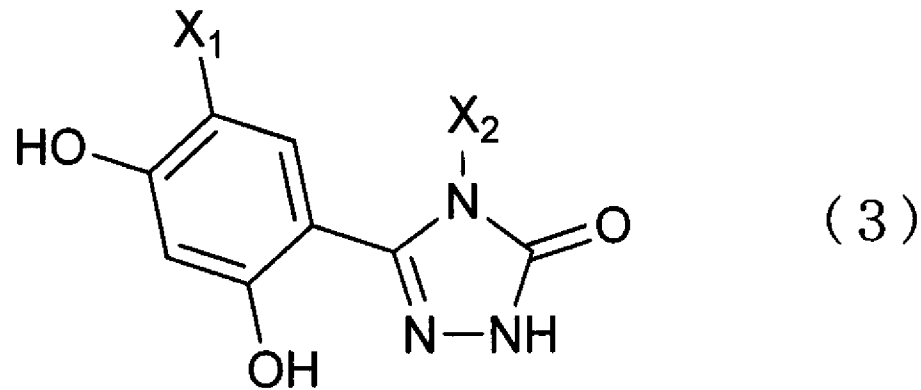
[化11]



〔式中、 R_{11} は水素原子又は置換基を有していてもよい（C1～C4）アルキル基を示し、 u は45～450の整数を示し、 Aa は（C1～C6）アルキレン基であり、 g 、 h 及び i はそれぞれ整数であり、 $g+h+i$ は6～60の整数を示し、 $g+h+i$ に対する g の割合が1～100%、 h の割合が0～60%、 i の割合が0～60%であり、 R_{12} は水素原子または（C1～C4）アシル基を示し、 R_{13} は $-\text{N}(\text{R}_{15})\text{CONH}(\text{R}_{16})$ を示し、 R_{15} 及び R_{16} は同一でも異なってもよい（C3～C6）の分岐または環状アルキル基もしくは三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の（C1～C5）アルキル基を示し、 R_{14} が1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基であり、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に R_{14} が結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_{13} 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造であり、

前記1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基における1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体が下記一般式（3）

[化12]



[式中、 X_1 は(C1～C6)の直鎖若しくは分岐のアルキル基または $-CO-NR_{17}R_{18}$ を示し、前記 R_{17} 及び R_{18} は同一でも異なってもよい(C1～C6)の直鎖状、分岐状または環状アルキル基であり、 X_2 は置換基を有していてもよいアリール基を示す。]であり、前記1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基におけるレゾルシン誘導体の水酸基がエステル結合した該残基である。]

で表される高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体の組合せを含む医薬キットであって、前記高分子化カンプトテシン誘導体と前記高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体を、同時に、順次に又は間隔をおいて投与する、腫瘍の治療のための医薬キット。

発明の効果

[0016] 本発明の抗腫瘍性医薬組成物は、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン(EHC)を結合し、該EHCを遊離する高分子化カンプトテシン誘導体と、HSP90阻害活性を有する1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体を結合し、該レゾルシン誘導体を遊離する高分子化1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体を組み合わせたことを特徴とする抗腫瘍性医薬組成物である。該医薬組成物は、抗腫瘍効果の向上と副作用の低減を可能とし、効率的かつ安全な癌の化学療法を達成することができる。また、高分子化1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾ

ルシン誘導体は、カンプトテシン誘導体の抗腫瘍効果を増強させる効果を有し、癌化学療法においてキードラッグとなるカンプトテシン誘導体及び高分子化カンプトテシン誘導体の抗腫瘍効果増強剤として使用することができる。したがって、カンプトテシン誘導体に対し抵抗性を示す腫瘍に対する抗腫瘍剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]化合物1のPBS溶液（リン酸緩衝生理食塩水；pH7.1）中、37℃での有効成分である化合物4の放出量の全結合薬剂量に対する割合を示す。

[図2]化合物2のPBS溶液（リン酸緩衝生理食塩水；pH7.1）中、37℃での有効成分である化合物4の放出量の全結合薬剂量に対する割合を示す。

[図3]マウス大腸癌Colon38移植マウスに、高分子化1,2,4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体（化合物1）及び高分子化カンプトテシン誘導体（化合物3）の併用投与、化合物1を単独投与及び化合物3を単独投与し、それぞれの投与群における相対腫瘍体積の変化を示す。

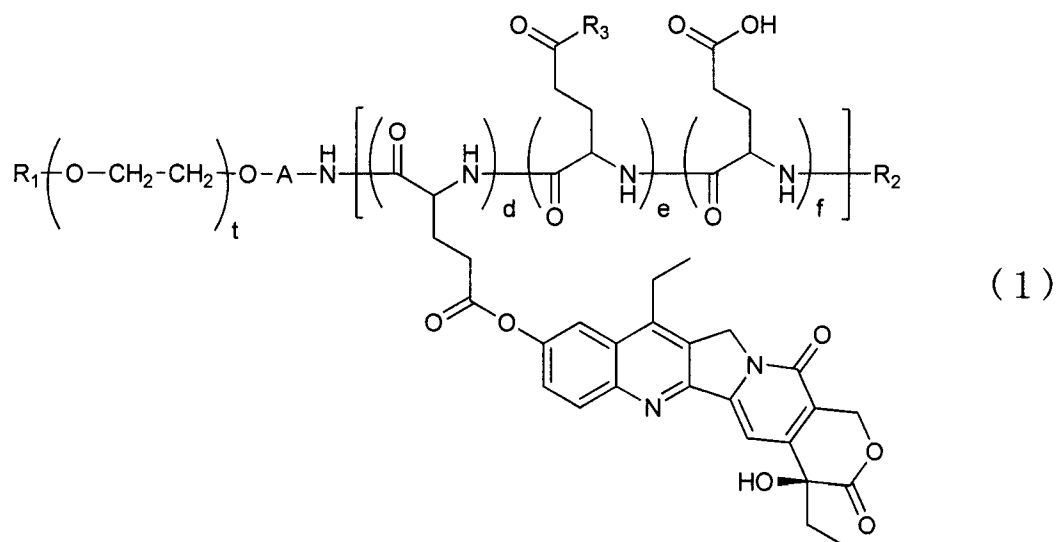
発明を実施するための形態

[0018] 本発明は、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン（EHC）を結合した高分子化カンプトテシン誘導体と、HSP90阻害活性を有する1,2,4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体を結合した高分子化1,2,4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体の組み合わせを含む、腫瘍治療のための抗腫瘍性医薬組成物に関する。以下に本発明の詳細について説明する。

[0019] 本発明の高分子化カンプトテシン誘導体は、ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体において、ポリグルタミン酸セグメントの側鎖のカルボキシ基と、カンプトテシン誘導体であるEHCの10位水酸基がエステル結合した高分子-薬剤結合型抗腫瘍剤である。

前記ポリエチレングリコールセグメントは、エチレンオキシ基；（ $-\text{O}-\text{C}-\text{H}_2-\text{C}-\text{H}_2-$ ）基を単位構造とした重合体であり、末端基が化学修飾されたセグメントである。一方、前記ポリグルタミン酸セグメントは、グルタミン酸が重合して側鎖として複数の γ -カルボキシ基を具備し、末端基が修飾されたセグメントである。本発明の高分子化カンプトテシン誘導体は、該ポリエチレングリコールセグメントと該ポリグルタミン酸セグメントが適当な結合基で連結した多価カルボン酸含有ブロック共重合体を主鎖とし、側鎖カルボン酸とカンプトテシン誘導体であるEHCの水酸基がエステル結合により結合した構造を有する。すなわち、本発明の高分子化カンプトテシン誘導体は、下記一般式（1）

[化13]



[式中、 R_1 は水素原子または置換基を有していてもよい（C1～C4）アルキル基を示し、 t は45～450の整数を示し、 A は（C1～C6）アルキレン基であり、 d 、 e 及び f はそれぞれ整数であり、 $d+e+f$ は6～60の整数を示し、 $d+e+f$ に対する d の割合が1～100%、 e の割合が0～60%、 f の割合が0～60%であり、 R_2 は水素原子または（C1～C4）アシル基を示し、 R_3 は $-\text{N}(\text{R}_4)\text{CONH}(\text{R}_5)$ を示し、 R_4 及び R_5 は同一でも異なってもよい（C3～C6）の分岐若しくは環状アルキル基

または三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の（C 1～C 5）アルキル基を示し、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンが結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基にR₃基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造である。］で表される高分子化カンプトテシン誘導体である。

[0020] 一般式（1）にて、R₁はポリエチレングリコールセグメントの末端修飾基であり、水素原子または置換基を有していてもよい（C 1～C 4）アルキル基である。該R₁は、置換基を有していてもよい（C 1～C 4）アルキル基であることが好ましい。具体例を挙げるとメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基またはtert-ブチル基である。置換基を有していてもよい（C 1～C 4）アルキル基の置換基としては、例えば、アミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基などが挙げられる。該R₁としてはメチル基またはエチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

[0021] 一般式（1）において、ポリエチレングリコールセグメントは、そのセグメントにおけるポリエチレングリコール部分は分子量2,000～20,000のものを用いることが好ましく、4,000～15,000がより好ましい。すなわち、エチレンオキシ基；（-OCH₂CH₂）基の単位繰り返し構造数であるtは、45～450であり、好ましくは90～340である。

[0022] 一般式（1）におけるAは、ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントをつなぐ結合基であり、（C 1～C 6）のアルキレン基である。例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられる。中でも好ましくはエチレン基またはトリメチレン基であり、特に好ましくはトリメチレン基である。

[0023] 一般式（1）で表される本発明の高分子化カンプトテシン誘導体のポリグルタミン酸セグメントは、グルタミン酸ユニットがアミド結合した構造であ

る。アミド結合は、主として α -アミド結合型で結合した構造であるが、 γ -アミド結合型で結合した構造を含んでも良い。各グルタミン酸ユニットのグルタミン酸はL型でもD型でもよい。一般式(1)におけるグルタミン酸ユニット総数(ポリグルタミン酸重合数)は、 $d + e + f$ で表され、6~60である。好ましくは $d + e + f$ が8~40である。したがって、ポリグルタミン酸セグメントの平均分子量は600~15,000程度、好ましくは800~10,000程度である。

[0024] 一般式(1)における R_2 としては水素原子または(C1~C4)アシル基が挙げられる。 R_2 としては(C1~C4)アシル基が好ましく、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等が挙げられ、中でもアセチル基またはプロピオニル基が好ましく、アセチル基が特に好ましい。

[0025] 一般式(1)における R_3 は $-N(R_4)CONH(R_5)$ であり、 R_4 及び R_5 は同一でも異なってもよく、(C3~C6)の分岐若しくは環状アルキル基、または三級アミノ基で置換されていてもよい(C1~C5)の分岐若しくは直鎖アルキル基である。

該(C3~C6)の分岐若しくは環状アルキル基としては、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、より好ましくはイソプロピル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

該三級アミノ基で置換されていてもよい(C1~C5)の分岐若しくは直鎖アルキル基としては、例えば、エチル基、ジメチルアミノプロピル基等が挙げられる。

R_4 及び R_5 としては、 R_4 と R_5 が共にイソプロピル基またはシクロヘキシル基、若しくは R_4 と R_5 がエチル基とジメチルアミノプロピル基の組み合わせであることが好ましい。 R_4 と R_5 が共にイソプロピル基またはシクロヘキシル基である基が特に好ましい。

[0026] 一般式(1)に示すように、本発明の高分子化合物のポリグルタミン酸セ

グメントにはカンプトテシン誘導体である EHC が、その 10 位の水酸基とポリグルタミン酸の側鎖カルボキシ基とエステル結合した構造体である。

[0027] ポリグルタミン酸セグメントは、EHC 及び R_3 の何れもが結合していないグルタミン酸単位が存在して良い。一般式 (1) において、EHC 及び R_3 が結合していない当該グルタミン酸単位における側鎖カルボン酸は、遊離酸型カルボキシ基を有するグルタミン酸残基として示されている。しかしながら、カルボキシ基がアルカリ金属、またはアルカリ土類金属塩型の形態であってもよく、そのようなカルボキシ基を含むグルタミン酸部分を有する一般式 (1) の高分子化カンプトテシン誘導体も本発明に含まれる。アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩の塩としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩が挙げられる。また、本高分子化カンプトテシン誘導体を、非経口投与にて供する場合、医薬品として許容される溶解液にて溶液調製されるが、該遊離カルボン酸側鎖の態様は、その溶液の pH、緩衝溶液の塩に依存し、グルタミン酸塩の態様を取り得る。

[0028] 本発明におけるポリグルタミン酸セグメントは、各グルタミン酸単位において、側鎖カルボキシ基に EHC が結合しているグルタミン酸単位、側鎖カルボキシ基に前記 R_3 が結合しているグルタミン酸単位、または側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基またはその塩であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムな配列にて存在する。

当該ポリグルタミン酸セグメントにおいて、前記 EHC 結合グルタミン酸単位は、一般式 (1) の d でその存在量が表され、該グルタミン酸セグメントにおける 1 ~ 100 % を占める。また、前記 R_3 結合グルタミン酸単位は、一般式 (1) の e でその存在量が表され、該グルタミン酸セグメントにおける 0 ~ 60 % を占める。一方、前記遊離グルタミン酸単位は、一般式 (1) の f でその存在量が表され、該グルタミン酸セグメントにおける 0 ~ 60 % を占める。全グルタミン酸セグメントに対する各グルタミン酸単位に関する d、e、f の、好ましい範囲は、d が 20 ~ 70 %、e が 1 ~ 40 %、f が

1～40%である。

[0029] 次に、本発明における高分子化カンプトテシン誘導体の製造方法を説明する。なお、本発明の高分子化カンプトテシン誘導体は、国際公開WO 2004/039869号に開示される内容を要旨とするものであり、該開示内容を包含する。好ましくは、ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体を用い、これの側鎖のカルボキシ基とEHCを縮合反応させる方法を挙げることができる。

[0030] 本発明におけるポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体の構築方法は、ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントを結合させる方法、ポリエチレングリコールセグメントにポリグルタミン酸を順次に逐次重合させる方法のいずれの方法であっても良い。

[0031] 好適なポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体の合成方法は、片末端がメトキシ基等の修飾基を有し、他方片末端にアミノ基を修飾したポリエチレングリコール化合物に、N-カルボニルグルタミン酸無水物を順次反応させ、ポリグルタミン酸セグメントを構築する方法を挙げることができる。この場合、N-カルボニルグルタミン酸無水物において、グルタミン酸側鎖のカルボキシ基は、EHC結合体、一般式(1)に係るR₃の結合体、遊離カルボン酸体またはカルボン酸保護基結合体等を用いることができる。N-カルボニルグルタミン酸無水物として、側鎖カルボキシ基が適当なカルボン酸保護基で修飾されたN-カルボニルグルタミン酸無水物を用いることが好ましい。当該カルボン酸保護基としては、特に限定されるものではないが、エステル結合型保護基が好ましい。すなわち、側鎖カルボキシ基が適当なカルボン酸保護基で修飾されたN-カルボニルグルタミン酸無水物を用い、片末端にアミノ基を修飾したポリエチレングリコール化合物と反応させることにより、該N-カルボニルグルタミン酸無水物を逐次重合して、ポリエチレングリコールとポリグルタミン酸誘導体を連結したブロック共重合体を構築し、これに、EHC及び任意

に一般式（１）に係る R_3 で表される置換基を導入する方法を用いることが好ましい。

[0032] より具体的には、片末端にメトキシ基、他方片末端にアミノ基を修飾したポリエチレングリコール化合物と、 γ -ベンジル-L-グルタミン酸無水物を順次反応させ、逐次重合により、ポリエチレングリコールとポリグルタミン酸ベンジルエステルが連結したブロック共重合体を調製する。その後、適当な方法により、ポリグルタミン酸のベンジル基を脱保護することにより、該ポリエチレングリコールとポリグルタミン酸が連結したブロック共重合体を調製できる。ベンジル基の脱保護反応としては、アルカリ条件による加水分解反応や水素添加還元反応が挙げられる。

[0033] 次に本発明における一般式（１）で示される高分子化カンプトテシン誘導体の合成方法を説明する。前記ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体のグルタミン酸側鎖に対し、EHC及び一般式（１）の R_3 である $-N(R_4)CONH(R_5)$ 基を結合反応させることで、本発明に係る高分子化カンプトテシン誘導体を調製することができる。該EHCと該 $-N(R_4)CONH(R_5)$ 基の結合反応方法は、特に限定されるものではなく、先にEHCを結合反応させ、その後、該 $-N(R_4)CONH(R_5)$ 基を結合反応させても、その逆工程でも良く、同時に結合反応させても良い。

好ましくは、前記ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体に、EHCをカルボジイミド縮合剤の共存下で縮合反応させる方法が、該ブロック共重合体にEHCと $-N(R_4)CONH(R_5)$ 基を同時に結合させることができることから、有利な反応である。該カルボジイミド縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド（DIPCI）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（WSC）が挙げられる。上記縮合反応の際に、N,N-ジメチルアミノピリジン（DMAP）等の反応補助剤を用いてもよい。なお、カルボジイミド縮合剤として

ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）を用いた場合、 $-N(R_4)CONH(R_5)$ の R_4 及び R_5 はシクロヘキシル基となる。ジイソプロピルカルボジイミド（DIPCI）を用いて縮合反応を行った場合、 R_4 及び R_5 はイソプロピル基となる。1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（WSC）を用いた場合、 $-N(R_4)CONH(R_5)$ の R_4 及び R_5 は、エチル基と3-ジメチルアミノプロピルの混合置換体となる。

[0034] 上記反応によりポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体のグルタミン酸側鎖に対し、EHC、及び一般式（1）の R_3 として $-N(R_4)CONH(R_5)$ 基を結合させた後、任意に精製工程を経由し、本発明の高分子化カンプトテシン誘導体を合成することができる。

[0035] 当該高分子化カンプトテシン誘導体は、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）溶液中で徐々に抗腫瘍活性成分であるEHCを解離し、放出し続ける性能を有する。すなわち、生体投与において、当該高分子化カンプトテシン誘導体は、EHCを徐放的に遊離させる物性を備える。一般的に臨床に用いられている低分子薬剤は、投与直後に薬剤の最高血中濃度を示し、その後比較的速やかに体外に排出される。これに対し当該高分子化カンプトテシン誘導体は、ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体からEHCが徐放的に遊離し、EHCの血中濃度推移が持続的に維持される体内薬物動態推移を特徴とする製剤である。加えて高分子担体結合体は、投与後の体内分布が低分子薬剤とは大きく異なると言われており、従来の薬剤とは全く異なる体内薬物動態挙動を示すものである。このことから、本高分子化カンプトテシン誘導体は、トポテカンやイリノテカン等の低分子カンプトテシン製剤とは薬学的に薬効発現特性及び副作用発現特性が全く異なることが考えられ、カンプトテシン誘導体の臨床上の新しい治療方法を提供できる抗腫瘍性製剤である。

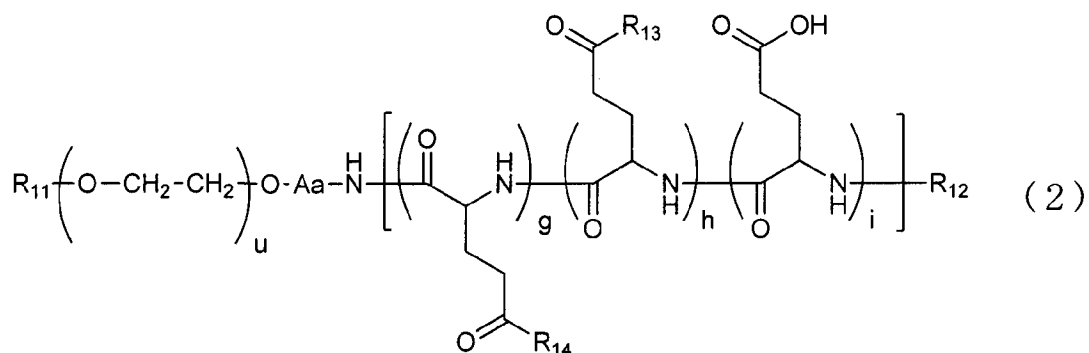
[0036] 本発明の高分子化カンプトテシン誘導体は、抗腫瘍剤として使用するもの

である。当該高分子化カンプトテシン誘導体は注射剤、点滴剤、錠剤、カプセル剤、散剤等の通常使用されている剤型にて使用される。製剤化に当たり、通常使用されている薬学的に許容される担体、例えば結合剤、滑沢剤、崩壊剤、溶剤、賦形剤、可溶化剤、分散剤、安定化剤、懸濁化剤、保存剤、無痛化剤、色素、香料が使用できる。好ましくは、注射剤、点滴剤としての使用が望まれ、通常、水、生理食塩水、5%ブドウ糖又はマンニトール液、水溶性有機溶媒（例えばグリセロール、エタノール、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ポリエチレングリコール、クレモフォア等、及びそれらの混合液）並びに水と該水溶性有機溶媒の混合液等が使用される。

[0037] 次に、本発明の高分子化トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体について説明する。これは、ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体において、ポリグルタミン酸セグメントの側鎖のカルボキシ基と、トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体の水酸基がエステル結合した高分子結合型薬剤である。以下に、その高分子化トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体について詳しく説明する。

[0038] 本発明の高分子化トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体は、ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが適当な結合基で連結した多価カルボン酸含有ブロック共重合体を主鎖とし、側鎖カルボン酸とトリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体の水酸基がエステル結合した構造を有する。すなわち、当該高分子化トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体は、下記一般式（2）

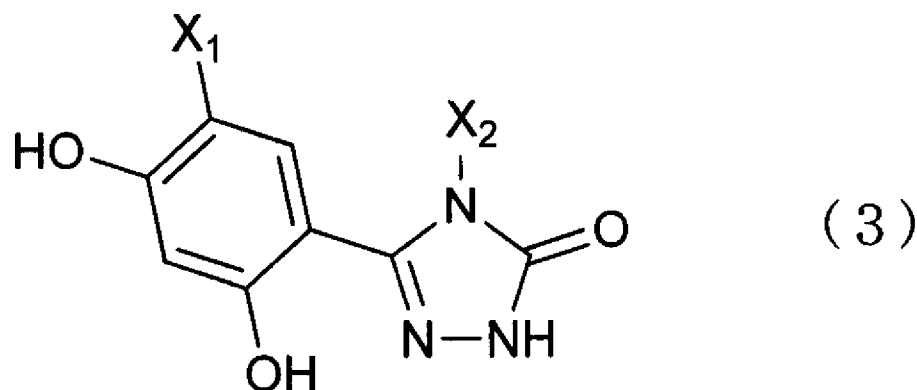
[化14]



[式中、 R_{11} は水素原子または置換基を有していてもよい(C1～C4)アルキル基を示し、 u は45～450の整数を示し、 Aa は(C1～C6)アルキレン基であり、 g 、 h 及び i はそれぞれ整数であり、 $g+h+i$ は6～60の整数を示し、 $g+h+i$ に対する g の割合が1～100%、 h の割合が0～60%、 i の割合が0～60%であり、 R_{12} は水素原子または(C1～C4)アシル基を示し、 R_{13} は $-\text{N}(R_{15})\text{CONH}(R_{16})$ を示し、 R_{15} 及び R_{16} は同一でも異なってもよい(C3～C6)の分岐または環状アルキル基もしくは三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の(C1～C5)アルキル基を示し、 R_{14} が1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基であり、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に R_{14} が結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_{13} 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造である。]で表される高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体であり、

前記1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基における1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体が下記一般式(3)

[化15]



[式中、 X_1 は(C 1～C 6)の直鎖若しくは分岐のアルキル基または $-CO-NR_{17}R_{18}$ を示し、前記 R_{17} 及び R_{18} は同一でも異なってもよい(C 1～C 6)の直鎖状、分岐状または環状アルキル基であり、 X_2 は置換基を有していてもよいアリール基を示す。]であり、前記1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基が、該レゾルシン誘導体の水酸基がエステル結合した該残基である高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体である。

[0039] 一般式(2)における R_{11} は、ポリエチレングリコールセグメントの末端修飾基であり、水素原子または置換基を有していてもよい(C 1～C 4)アルキル基である。該 R_{11} は、置換基を有していてもよい(C 1～C 4)アルキル基が好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基または*tert*-ブチル基である。置換基を有していてもよい(C 1～C 4)アルキル基の置換基としては、例えば、アミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基などが挙げられる。 R_{11} としてはメチル基またはエチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

[0040] 一般式(2)において、ポリエチレングリコールセグメントは、そのセグメントにおけるポリエチレングリコール部分は分子量2,000～20,000のものをを用いることが好ましく、4,000～15,000がより好ま

しい。すなわち、エチレンオキシ基； $(-OCH_2CH_2)$ 基の単位繰り返し構造数である u は 45～450 であり、好ましくは 90～340 である。

[0041] ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントをつなぐ結合基である一般式 (2) における A_a としては、 $(C1 \sim C6)$ のアルキレン基が挙げられ、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられる。中でも好ましくはエチレン基またはトリメチレン基であり、特に好ましくはトリメチレン基である。

[0042] 一般式 (2) で表される本発明の高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体のポリグルタミン酸セグメントは、複数のグルタミン酸ユニットがアミド結合したセグメント構造体である。アミド結合の態様としては、 α -アミド結合型で結合した構造であるが、 γ -アミド結合型で結合した構造を含んでも良い。各グルタミン酸ユニットは L 型でも D 型でもよい。一般式 (2) におけるグルタミン酸ユニット総数は $g + h + i$ で表され 6～60 である。好ましくは $g + h + i$ が 8～40 である。したがって、ポリグルタミン酸セグメントの平均分子量は 600～15,000 程度、好ましくは 800～10,000 程度である。

[0043] 一般式 (2) における R_{12} としては水素原子または $(C1 \sim C4)$ アシル基が挙げられる。 R_{12} としては $(C1 \sim C4)$ アシル基が好ましく、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基等が挙げられ、中でもアセチル基またはプロピオニル基が好ましく、アセチル基が特に好ましい。

[0044] 一般式 (2) における R_{13} は $-N(R_{15})CONH(R_{16})$ であり、 R_{15} 及び R_{16} は同一でも異なってもよく、 $(C3 \sim C6)$ の分岐若しくは環状アルキル基、または三級アミノ基で置換されていてもよい $(C1 \sim C5)$ の分岐若しくは直鎖アルキル基である。

該 $(C3 \sim C6)$ の分岐若しくは環状アルキル基としては、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、シクロヘキシル基

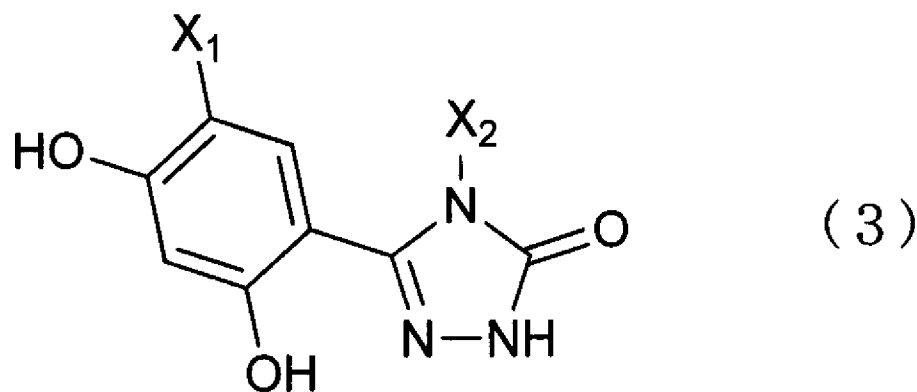
等が挙げられ、より好ましくはイソプロピル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

該三級アミノ基で置換されていてもよい（C 1～C 5）の分岐若しくは直鎖アルキル基としては、例えば、エチル基、ジメチルアミノプロピル基等が挙げられる。

R₁₅及びR₁₆としては、R₁₅とR₁₆が共にイソプロピル基若しくはシクロヘキシル基、またはR₁₅とR₁₆がエチル基とジメチルアミノプロピル基の組み合わせであることが好ましい。R₁₅とR₁₆が共にイソプロピル基またはシクロヘキシル基である基が特に好ましい。

[0045] 一般式（2）におけるR₁₄は、HSP 90阻害剤であるトリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体の結合残基であり、レゾルシン部分の水酸基がポリグルタミン酸セグメントの側鎖カルボキシ基とエステル結合している結合残基である。当該トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体としては、一般式（3）

[化16]



[式中、X₁は（C 1～C 6）の直鎖若しくは分岐のアルキル基または-CO-NR₁₇R₁₈を示し、前記R₁₇及びR₁₈は同一でも異なってもよい（C 1～C 6）の直鎖状、分岐状または環状アルキル基であり、X₂は置換基を有してもよいアリール基を示す。]で示される1, 2, 4-トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体を挙げることができる。

[0046] 一般式(3)における X_1 は、(C1～C6)の直鎖若しくは分岐のアルキル基または $-CONR_{17}R_{18}$ を示し、前記 R_{17} 及び R_{18} は同一でも異なってもよい(C1～C6)の直鎖状、分岐状または環状アルキル基である。

X_1 における該(C1～C6)の直鎖または分岐のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、1-ペンチル基、1-エチル-プロピル基、1-ヘキシル基等が挙げられる。

R_{17} 及び R_{18} における同一でも異なってもよい(C1～C6)の直鎖状、分岐状または環状アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、1-ペンチル基、1-エチル-プロピル基、1-ヘキシル基、シクロヘキシル基等を挙げることができる。

X_1 としては、イソプロピル基、*sec*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基または $-CONR_{17}R_{18}$ であり、 R_{17} がメチル基で R_{18} が*n*-ブチル基が好ましい。

[0047] 一般式(2)における X_2 基は、置換基を有していてもよいアリール基である。該置換基を有していてもよいアリール基としては、置換基を有していてもよい炭素環アリール基、置換基を有していてもよい複素環アリール基が挙げられる。

[0048] X_2 における置換基を有していてもよい炭素環アリール基において、炭素環アリール基としては、フェニル基、ナフチル基が挙げられる。置換基を有していてもよい炭素環アリール基としては、置換基としてアルキル基を有する炭素環アリール基、置換基としてハロゲン原子を有する炭素環アリール基、置換基としてアルコキシ基を有する炭素環アリール基、置換基としてアミノ基を有する炭素環アリール基、または置換基としてアミノアルキル基を有する炭素環アリール基が挙げられる。

[0049] 前記置換基としてアルキル基を有する炭素環アリール基としては、(C1～C30)の直鎖状、分岐状または環状アルキル基が少なくとも1つ以上を

置換する炭素環アリール基である。好ましくは（C 1～C 8）の直鎖状または分岐状アルキル基が置換するフェニル基である。例えば、2-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、n-ヘキシルフェニル基、n-オクチルフェニル基、1-エチルプロピルフェニル基、2-メチルプロピルフェニル基等が挙げられる。

前記置換基としてハロゲン原子を有する炭素環アリール基としては、少なくとも1つ以上のハロゲン原子が置換された炭素環アリール基である。好ましくはモノハロゲン置換フェニル基またはジハロゲン置換フェニル基である。例えば2-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2-ブromoフェニル基、4-ブromoフェニル基、2, 4-ジブromoフェニル基等が挙げられる。

前記置換基としてアルコキシ基を有する炭素環アリール基としては、少なくとも1つ以上の（C 1～C 10）の1級、2級または3級アルコキシ基を有する炭素環アリール基である。例えば、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基が挙げられる。中でも4-メトキシフェニル基が好ましい。

[0050] X_2 における置換基としてアミノ基を有する炭素環アリール基としては、前記アミノ基として、無置換のアミノ基、非環状の1級または2級アミノ基若しくは環状の2級アミノ基を置換基として備える炭素環アリール基が挙げられる。

置換基として備わる前記アミノ基において、非環状の1級アミノ基としては、（C 1～C 10）の直鎖状、分岐状若しくは環状アルキル基、またはアリール基が置換したアミノ基が挙げられる。例えばメチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、n-オクチルアミノ基、フェニルアミノ基等が挙げられる。

非環状の2級アミノ基としては、同一であっても異なっても良く、（

C 1 ~ C 1 0) の直鎖状、分岐状または環状アルキル基、若しくはアリール基がN, N-ジ置換したアミノ基である。例えばジメチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ基、N-メチル-N-フェニルアミノ基、N-メチル-N-ピリジルアミノ基、ジフェニルアミノ基等が挙げられる。

環状の2級アミノ基としては、モルフォリノ基、ピペラジーン-1-イル基、4-メチルピペラジーン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基等が挙げられる。

[0051] 前記置換基のアミノ基は、非環状の脂肪族1級若しくは非環状の2級アミノ基、または環状の脂肪族2級アミノ基が好ましい。すなわち、非環状の脂肪族1級アミノ基としては、メチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、n-オクチルアミノ基を好ましい例として挙げる事ができる。非環状の脂肪族2級アミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ基を好ましい例として挙げる事ができる。環状の脂肪族2級アミノ基としては、モルフォリノ基、ピペラジーン-1-イル基、4-メチルピペラジーン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基を好ましい例として挙げる事ができる。

置換基としてアミノ基を有する炭素環アリール基における、炭素環アリール基としてはフェニル基またはナフチル基が挙げられる。炭素環アリール基としてはフェニル基が好ましい。該フェニル基上のアミノ基の置換位置は特に限定されるものではなく、2~6位の何れの置換体であって良い。3位または4位のアミノ基置換体が好ましい。

置換基としてアミノ基を有する炭素環アリール基において、好ましい態様としては、4位に非環状の脂肪族2級アミノ基が置換されたフェニル基、または4位に環状の脂肪族2級アミノ基が置換されたフェニル基が挙げられる。特に4-ジメチルアミノフェニル基、4-(モルフォリノ)フェニル基、または4-(4-メチルピペラジーン-1-イル)フェニル基が好ましい。

[0052] X_2 における置換基としてアミノアルキル基を有する炭素環アリール基としては、前記アミノ基として、無置換のアミノ基、非環状の1級若しくは非環状の2級アミノ基、または環状の2級アミノ基を置換基として有する(C1～C8)アルキル基が置換した炭素環アリール基が挙げられる。

非環状の1級アミノ基としては、(C1～C10)の直鎖状、分岐状若しくは環状アルキル基、またはアリール基が置換したアミノ基が挙げられる。例えばメチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、*n*-オクチルアミノ基、フェニルアミノ基等が挙げられる。

非環状の2級アミノ基としては、同一であっても異なっても良く、(C1～C10)の直鎖状、分岐状若しくは環状アルキル基、またはアリール基がN,N-ジ置換したアミノ基である。例えばジメチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ基、N-メチル-N-フェニルアミノ基、N-メチル-N-ピリジルアミノ基、ジフェニルアミノ基等が挙げられる。

環状の2級アミノ基としては、モルフォリノ基、ピペラジーン-1-イル基、4-メチルピペラジーン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基等が挙げられる。

[0053] 前記置換基のアミノ基は、非環状の脂肪族1級若しくは非環状の2級アミノ基、または環状の脂肪族2級アミノ基が好ましい。すなわち、非環状の脂肪族1級アミノ基としては、メチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、*n*-オクチルアミノ基を好ましい例として挙げる事ができる。

非環状の脂肪族2級アミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ基を好ましい例として挙げる事ができる。

環状の脂肪族2級アミノ基としては、モルフォリノ基、ピペラジーン-1-イル基、4-メチルピペラジーン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、ピ

ロリジン-1-イル基を好ましい例として挙げることができる。

前記アミノ基を置換基として有する(C1~C8)アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、オクチル基等を挙げることができる。

置換基としてアミノアルキル基を有する炭素環アリール基としては、フェニル基またはナフチル基が挙げられる。炭素環アリール基としてはフェニル基が好ましい。該フェニル基上の、アミノアルキル基の置換位置は特に限定されるものではなく、2~6位の何れの置換体であって良い。3位または4位のアミノ基置換体が好ましい。

置換基としてアミノアルキル基を有する炭素環アリール基において、好ましい態様としては、(C1~C5)アルキル基の末端位に環状の脂肪族2級アミノ基が置換され、もう一方の末端基がフェニル基の4位に置換された態様が挙げられる。

特に、4-(モルフォリノメチル)フェニル基、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル基、4-(2-モルフォリノエチル)フェニル基、4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]フェニル基、4-(4-モルフォリノブチル)フェニル基、4-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ペンチル]フェニル基が好ましい。更に好ましい態様としては、4-(モルフォリノメチル)フェニル基または4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル基である。

[0054] X_2 における置換基を有していてもよい複素環アリール基としては、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよいピリミジニル基、置換基を有していてもよいキノリル基、置換基を有していてもよいキナゾリニル基、置換基を有していてもよいナフチリジニル基、置換基を有していてもよいフリル基、置換基を有していてもよいピロリル基、置換基を有していてもよいインドリル基、置換基を有していてもよいイミダゾリル基、置換基を有していてもよいピラゾリル基、置換基を有していてもよいオキサゾリル基、置換基を有していてもよいイソキサゾリル基、置換基を有していても

よいトリアゾリル基等が挙げられる。

好ましくは、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよいピリミジニル基、置換基を有していてもよいインドリル基、置換基を有していてもよいイミダゾリル基を挙げることができる。特に好ましくは置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよいピリミジニル基、置換基を有していてもよいインドリル基である。

[0055] X_2 における置換基を有していてもよい複素環アリール基の好ましい態様としては、ピリジル基、置換基としてアルキル基を有するピリジル基、置換基としてアミノ基を有するピリジル基、置換基としてアルキル基を有するピリミジニル基、置換基としてアミノ基を有するピリミジニル基、置換基としてアルキル基を有するインドリル基、置換基としてアミノ基を有するインドリル基である。

置換基としてアルキル基を有するピリジル基としては、6-メチルピリジン-3-イル基、5-メチルピリジン-2-イル基等が挙げられる。

置換基としてアミノ基を有するピリジル基としては、5-ジメチルアミノピリジン-2-イル基等が挙げられる。

置換基としてアルキル基を有するピリミジニル基としては、2-メチルピリミジン-4-イル基、2-メチルピリミジン-5-イル基等が挙げられる。

置換基としてアミノ基を有するピリミジニル基としては、2-ジメチルアミノピリミジン-5-イル基、2-モルフォリノピリミジン-5-イル基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル基等が挙げられる。

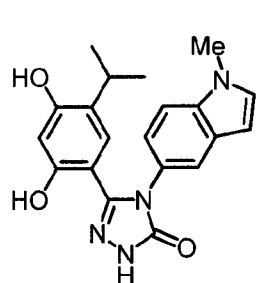
置換基としてアルキル基を有するインドリル基としては、1-メチルインドール-5-イル基、1-エチルインドール-5-イル基等が挙げられる。

[0056] 本発明におけるHSP90阻害剤として好ましい1,2,4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体において、 X_1 はイソプロピル基または $-CONR_{17}R_{18}$ であり R_{17} がメチル基で R_{18} が n -ブチル基である。また、

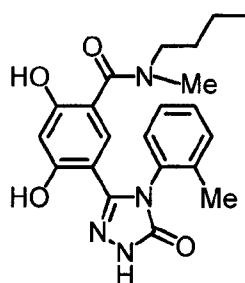
X_2 が2-メチルフェニル基、4-(モルフォリノメチル)フェニル基、4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)フェニル基及び1-メチルインドール-5-イル基からなる群から選択される置換基の化合物が好ましい。

ブロック共重合体に結合するHSP阻害剤として、好ましくは、 X_1 がイソプロピル基であり X_2 が1-メチルインドール-5-イル基である、5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(下記一般式(4);化合物4); X_1 が-C(=O)NR₁₇R₁₈でありR₁₇がメチル基でR₁₈がn-ブチル基であり、 X_2 が2-メチルフェニル基である、5-(2,4-ジヒドロキシ-5-(N-メチル-N-ブチルアミド))-4-(2-メチルフェニル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(下記一般式(5);化合物5);または、 X_1 がイソプロピル基であり、 X_2 が4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)フェニル基である、5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-[4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)フェニル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン・2塩酸塩(下記一般式(6);化合物6)などを挙げることができる。

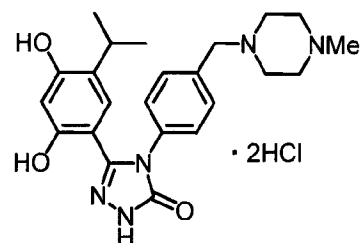
[0057] [化17]



(4)



(5)



(6)

[0058] 一般式(3)で示される1,2,4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体において、前記 X_1 基及び前記 X_2 基のそれぞれの組み合わせの化合物は、何れも公知の文献に基づき合成することができる。該1,2,4-ト

リアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体の合成のための公知文献としては、以下の文献を挙げることができる。

化合物4は公知の化合物で、例えば、国際公開WO2007/139952号パンフレットの記載に従い製造することが出来る。

化合物5は公知の化合物で、例えば、国際公開WO2008/086857号パンフレットの記載に従い製造することが出来る。

化合物6は公知の化合物で、例えば、国際公開WO2006/095783号パンフレットの記載に従い製造することが出来る。

[0059] R_{14} の置換基となる化合物は、式(2)で表される化合物の同一高分子内あるいは高分子間で、式(3)に係る1, 2, 4-トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体であれば単一種類であっても複数種類であってもよいが、単一種類であることが好ましい。

[0060] 一般式(2)に係るポリグルタミン酸セグメントには、 R_{14} 基に相当するHSP90阻害剤、及び R_{13} の何れもが結合していないグルタミン酸単位が存在して良い。一般式(2)において、 R_{14} に相当するHSP90阻害剤及び R_{13} 基が結合していない当該グルタミン酸単位における側鎖カルボン酸は、遊離酸型カルボキシ基を有するグルタミン酸残基として示される。しかしながら、当該カルボキシ基がアルカリ金属、またはアルカリ土類金属塩型の形態になっていてもよく、そのようなカルボキシル基を含むグルタミン酸部分を有する一般式(2)の高分子化トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体も本発明に含まれる。アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩の塩としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩が挙げられる。また、本高分子化トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体を、非経口投与にて供する場合、医薬品として許容される溶解液にて溶液調製されるが、該遊離カルボキシ基の態様は、その溶液のpH、緩衝溶液の塩に依存し、グルタミン酸塩の態様を取り得る。

[0061] 本発明におけるポリグルタミン酸セグメントは、各グルタミン酸単位において、側鎖カルボキシ基に R_{14} に相当するHSP90阻害剤が結合している

グルタミン酸単位、側鎖カルボキシ基に前記 R_{13} が結合しているグルタミン酸単位、または側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基またはその塩であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムな配置にて存在するものである。

[0062] 当該ポリグルタミン酸セグメントにおいて、前記 R_{14} に相当する H S P 9 O 阻害剤結合グルタミン酸単位は、一般式 (2) の g でその存在量が表され、該グルタミン酸セグメントにおける 1 ~ 100 % を占める。また、前記 R_{13} 結合グルタミン酸単位は、一般式 (2) の h でその存在量が表され、該グルタミン酸セグメントにおける 0 ~ 60 % を占める。一方、前記遊離グルタミン酸単位は、一般式 (2) の i でその存在量が表され、該グルタミン酸セグメントにおける 0 ~ 60 % を占める。全グルタミン酸セグメントに対する各グルタミン酸単位に関する g、h、i の好ましい範囲は、g が 20 ~ 70 %、h が 1 ~ 40 %、i が 1 ~ 40 % である。

[0063] 次に、本発明における高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体の製造方法を説明する。

本発明におけるポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体の構築方法は、ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントを結合させる方法、ポリエチレングリコールセグメントにポリグルタミン酸を順次に逐次重合させる方法、のいずれの方法であっても良い。

[0064] 好適なポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体の合成方法は、片末端にメトキシ基等の修飾基を有し、他方片末端にアミノ基を修飾したポリエチレングリコール化合物に、N-カルボニルグルタミン酸無水物を順次反応させ、ポリグルタミン酸セグメントを構築する方法を挙げることができる。この場合、N-カルボニルグルタミン酸無水物において、グルタミン酸側鎖のカルボキシ基は、一般式 (2) に係る R_{14} の結合体、一般式 (2) に係る R_{13} の結合体、遊離カルボン酸体またはカルボン酸保護基結合体等を用いることができる。N-カルボ

ニルグルタミン酸無水物としては、側鎖カルボキシ基は適当なカルボン酸保護基で修飾したN-カルボニルグルタミン酸無水物を用いることが好ましい。当該カルボン酸保護基としては、特に限定されるものではないが、エステル結合型保護基であることが好ましい。すなわち、側鎖カルボキシ基は適当なカルボン酸保護基で修飾したN-カルボニルグルタミン酸無水物を用い、片末端にアミノ基を修飾したポリエチレングリコール化合物と反応させることにより、該N-カルボニルグルタミン酸無水物を逐次重合して、ポリエチレングリコールとポリグルタミン酸誘導体を連結したブロック共重合体を構築し、これに、一般式(2)に係る R_{14} で表される1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体及び任意に一般式(2)に係る R_{13} で表される置換基を導入する方法を用いることが好ましい。

[0065] より具体的には、片末端にメトキシ基、他方片末端にアミノ基を修飾したポリエチレングリコール化合物に対し、 γ -ベンジル-N-カルボニルグルタミン酸無水物を順次反応させ、逐次重合により、ポリエチレングリコールとポリグルタミン酸ベンジルエステルが連結したブロック共重合体を調製する。その後、適当な方法により、ポリグルタミン酸のベンジル基を脱保護することにより、該ポリエチレングリコールとポリグルタミン酸が連結したブロック共重合体を調製できる。ベンジル基の脱保護反応としては、アルカリ条件による加水分解反応や水素添加還元反応が挙げられる。

[0066] 次に本発明における一般式(2)で示される高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体の合成方法を説明する。なお、本発明の高分子化合物の製造方法はここに記載の製造方法や後記の実施例・参考例に記載の方法に限定されない。

前記ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体のグルタミン酸側鎖に対し、トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体及び一般式(2)の R_{13} として $-N(R_{15})CONH(R_{16})$ 基を結合反応させることで、本発明に係る高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体を調製することができる。該トリアゾール

ルー 3-オン置換レゾルシン誘導体と該 $-N(R_{15})CONH(R_{16})$ 基の結合反応方法は、特に限定されるものではなく、先にトリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体を結合反応させ、その後、該 $-N(R_{15})CONH(R_{16})$ 基を結合反応させても、その逆工程でも良く、同時に結合反応させても良い。

[0067] 好ましくは、前記ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体に、該トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体をカルボジイミド縮合剤の共存下で縮合反応させる方法が、当該ブロック共重合体に該トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体と該 $-N(R_{15})CONH(R_{16})$ 基を同時に結合させることができることから、有利な反応である。該カルボジイミド縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC) が挙げられる。上記縮合反応の際に、N,N-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 等の反応補助剤を用いてもよい。なお、カルボジイミド縮合剤としてジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を用いた場合、 $-N(R_{15})CONH(R_{16})$ の R_{15} 及び R_{16} はシクロヘキシル基となる。ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCI) を用いて縮合反応を行った場合、 R_{15} 及び R_{16} はイソプロピル基となる。1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (WSC) を用いた場合、 $-N(R_{15})CONH(R_{16})$ の R_{15} 及び R_{16} はエチル基と 3-ジメチルアミノプロピルの混合置換体となる。

[0068] 上記反応によりポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体のグルタミン酸側鎖に対し、トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体、及び一般式 (2) の R_{13} として $-N(R_{15})CONH(R_{16})$ 基を結合させた後、任意に精製工程を経由し、本発明の高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体を合成することができる。

[0069] 当該高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体は、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）溶液中で、徐々に薬効成分であるトリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体を解離し、放出し続ける性能を有する。すなわち、生体投与において、当該高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体はトリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体を徐放的に遊離させる物性を備える。一般的に臨床に用いられている低分子薬剤は、投与直後に薬剤の最高血中濃度を示し、その後比較的速やかに体外に排出される。これに対し当該高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体は、ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体から遊離したトリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体の血中濃度推移が持続的な体内薬物動態推移をとることを特徴とする製剤である。加えて高分子担体結合体は投与後の体内分布が低分子薬剤とは大きく異なると言われており、従来の薬剤とは全く異なる体内薬物動態挙動を示すものである。このことから、本高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体は低分子トリアゾールー３－オン置換レゾルシン製剤とは薬学的に薬効発現特性及び、副作用発現特性が全く異なることが考えられ、トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体の臨床上の新しい治療方法を提供できる抗腫瘍性製剤である。

[0070] 本発明の高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体は抗腫瘍剤として使用するものである。当該高分子結合体は注射剤、点滴剤、錠剤、カプセル剤、散剤等の通常使用されている剤型にて使用される。製剤化に当たり、通常使用されている薬学的に許容される担体、例えば結合剤、滑沢剤、崩壊剤、溶剤、賦形剤、可溶化剤、分散剤、安定化剤、懸濁化剤、保存剤、無痛化剤、色素、香料が使用できる。好ましくは、注射剤、点滴剤としての使用が望まれ、通常、水、生理食塩水、５％ブドウ糖又はマンニトール液、水溶性有機溶媒（例えばグリセロール、エタノール、ジメチルスルホキシド、N－メチルピロリドン、ポリエチレングリコール、クレモフォア等、及びそれらの混合液）並びに水と該水溶性有機溶媒の混合液等が使用される。

[0071] 本発明の一般式（１）で示される高分子カンプトテシン誘導体及び一般式（２）で示される高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体は、水中でポリエチレングリコールセグメントを外殻とし薬剤等が結合しているポリグルタミン酸セグメントを内殻とするミセルを形成してもよい。すなわち、本発明の２つの高分子化抗腫瘍剤は、ポリエチレングリコールとポリグルタミン酸が連結したブロック共重合体を担体とした抗腫瘍剤であるが、自己会合体形成により更に分子量の高い高分子体となる。該自己会合体は、好ましくは分子量が 10^6 程度の高分子量体となり、分子量に依存した体内動態をとる。すなわち半減期の増大や、腫瘍組織への浸透性向上及び腫瘍組織での蓄積といった抗腫瘍剤の薬効発現の効率化に望ましい薬物動態特性が期待される薬剤である。

[0072] 本発明は、前記一般式（１）で表される高分子化カンプトテシン誘導体と、一般式（２）で表される高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体を組み合わせた抗腫瘍性医薬組成物であり、これらを同時に、順次に又は間隔をおいて投与する抗腫瘍性医薬組成物に関する。すなわち、本発明の抗腫瘍性医薬組成物は、該高分子化カンプトテシン誘導体と該高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体の併用療法として使用することができる。本発明において、該高分子化カンプトテシン誘導体と該高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体は、それぞれを別の製剤として調製され、これを同時に、順次に又は間隔をおいて投与する態様であって良い。また、これらの２つの高分子化医薬製剤を同一梱包として、これらを組み合わせて用いるキットの態様であっても良い。また、該高分子化カンプトテシン誘導体と該高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体を同一製剤に含有する合剤の態様であっても良い。

なお、該高分子化カンプトテシン誘導体と該高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体が同時に投与されるとは、前記２つの高分子化薬剤の投与が重複して行われる態様であり、一方の高分子化薬剤の投与中にもう一方の高分子化薬剤を投与することを表す。また、該高分子化カンプトテ

シン誘導体と該高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体が順次に投与される態様とは、一方の高分子化薬剤の投与後、間隔をあけずにもう一方の高分子化薬剤を投与することを表す。別の態様として、該高分子化カンプトテシン誘導体と該高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体が間隔をおいて投与される態様とは、一方の高分子化薬剤の投与後、間隔をあけてもう一方の高分子化薬剤を投与することを表す。ここで間隔とは、任意に設定されて良いが、一方の高分子化薬剤を投与した後、数時間～数日の間隔であって良い。また、順次に又は間隔をおいて投与する場合において、該高分子化カンプトテシン誘導体と該高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体は、どちらが先に投与されていても良く、投与順は任意に設定されていて良い。

すなわち、本発明は該高分子化カンプトテシン誘導体と該高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体の併用療法に関する発明であり、これらの２種類の高分子化薬剤の相互作用に基づく増強された抗腫瘍効果が発揮される併用の投与レジメンであれば、特に投与タイミングや投与順は限定されるものではなく、本発明に含まれる。

[0073] 本発明において、一般式（１）に示す高分子化カンプトテシン誘導体と、一般式（２）に示す高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体の用量は、十分な抗腫瘍効果が奏せられる任意の用量に設定し得る。当該高分子化カンプトテシン誘導体の投与量は、患者の性別、年齢、体格、生理的条件、病態、治療効果等を勘案し適宜設定される。例えば、成人１日当たり、非経口的に、有効成分であるＥＨＣ換算で患者の体表面積当たりの投与量としては $0.01 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $1 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ である。一方、当該高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体の投与量は、患者の性別、年齢、体格、生理的条件、病態、治療効果等を勘案し適宜設定される。例えば、成人１日当たり、非経口的に、有効成分であるトリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体換算で患者の体表面積当たりの投与量としては $0.01 \sim 500 \text{ mg/m}^2$ 、好ましくは $1 \sim 200 \text{ mg/m}^2$ である。

²である。

該高分子化カンプトテシン誘導体と、該高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体の併用における投与量の比率または混合比率としては、該高分子化カンプトテシン誘導体のカンプトテシン誘導体結合残基の含有モル当量と、該高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体のトリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体結合残基の含有モル当量によると、カンプトテシン誘導体結合残基：トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体結合残基として、１：１～２０の範囲で用いられることが好ましい。より好ましくは、１：１～１０の投与量の比率または混合比率で用いることが望まれる。

[0074] 本発明の抗腫瘍性医薬組成物は、悪性腫瘍疾患の治療に用いられる。本発明による治療に適用される悪性腫瘍は、特に限定されるものではなく、乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、直腸結腸癌、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、腎細胞癌、前立腺癌、肝細胞癌、胃癌、膵臓癌、軟部組織肉腫、カポジ肉腫、カルチノイド癌腫、頭部及び頸部の癌、メラノーマ、卵巣癌、胆管癌、中皮腫、及び多発性骨髄腫、等広く一般の癌治療に適用することができる。特に、カンプトテシン誘導体が治療に供せられている非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能または再発）、結腸・直腸癌（手術不能または再発）、乳癌（手術不能または再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）の治療に適する。特に、カンプトテシン誘導体による前治療を受けており、前治療のカンプトテシン誘導体に対する感受性が低下した各種癌の化学療法において高い治療効果が期待できるものである。

[0075] 本発明の抗腫瘍性医薬組成物は、更に他の抗腫瘍剤を組み合わせる事もできる。他の抗腫瘍剤は特に限定されるものではなく、抗腫瘍剤や悪性腫瘍治療剤として認可されている医薬品を用いる事ができる。すなわち、シクロホスファミド、イホスファミド、マイトマイシンＣ等のアルキル化剤、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン等の白金錯体、ドキソルビシン、エピルビシン、ピラルビシン、アムルビシン等のアントラサイクリン

系抗腫瘍剤、エトポシド、エトポシドホスフェート、テニポシド等のエトポシド類、パクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン類、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン等のビンカルカロイド類、５－フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル合剤（UFT）、テガフル・ギメラシル・オテラシルカルシウム配合剤（TS－１）、フルツロン、カペシタビン、ゲムシタビン、シトシンアラビノシド等の核酸代謝拮抗剤、メトトレキサート、ペメトレキセド等の葉酸代謝拮抗剤、プレドニゾン、デキサメタゾン等のステロイド類、トラスツズマブ、セツキシマブ等の抗EGFR抗体、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ等のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤、ソラフェニブ、スニチニブ等のVEGFRチロシンキナーゼ、エベロリムス、テムシロリムス等のmTOR阻害剤、ベバシツズマブ等の抗VEGF抗体を用いることができる。

[0076] 本発明は、前記高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体の、カンプトテシン誘導体の抗腫瘍増強剤としての新たな用途も提供する。イリノテカンやトポテカン等のカンプトテシン誘導体は、強力な抗腫瘍効果を示す化合物であり、幅広い悪性腫瘍に対する治療剤として、臨床にて用いられている。しかしながら、臨床では多様な腫瘍があり、カンプトテシン誘導体に対して応答性が低い腫瘍や、化学療法に対する感受性が低下した腫瘍が存在する。このため、カンプトテシン誘導体による治療効果を高めるための効果増強剤が求められている。

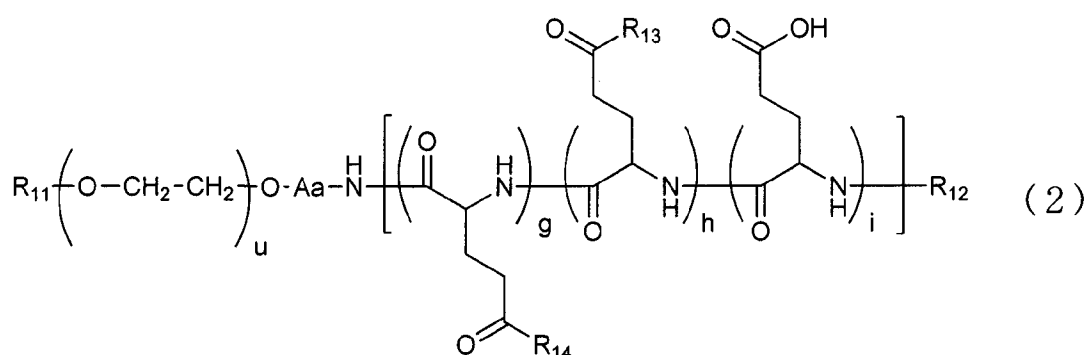
本発明の一般式（２）で表される高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体は、この単独使用では腫瘍増殖阻害作用は示さない腫瘍に対しても、カンプトテシン誘導体と併用で用いることにより、カンプトテシン誘導体の単独療法と比較して顕著な抗腫瘍効果を発揮させることができる。

本発明の高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体により効果増強される該カンプトテシン誘導体として、好ましくは、前記一般式（１）で表される高分子化カンプトテシン誘導体である。一般式（１）で表される高分子化カンプトテシン誘導体は、生体に投与すると、高分子化に伴う薬

物動態特性に従い腫瘍組織に高濃度で分布し、腫瘍組織部位にて抗腫瘍効果を有する7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン（EHC）を徐放し、腫瘍増殖阻害効果を発揮する新たな抗腫瘍製剤である。本発明の一般式（2）で表される高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体を、一般式（1）で示される該高分子化カンプトテシン誘導体と併用で用いることにより、該高分子化カンプトテシン誘導体の単独療法と比較して顕著な抗腫瘍効果を発揮させることができる。

[0077] 高分子化カンプトテシン誘導体の抗腫瘍効果増強剤としての高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体としては、一般式（2）：

[化18]

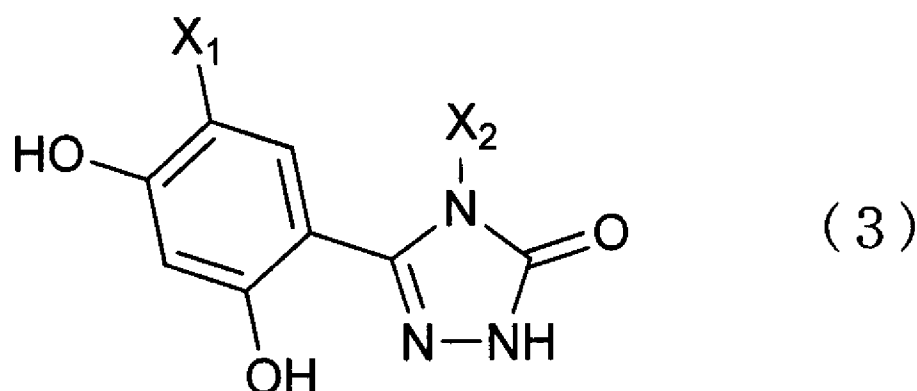


〔式中、 R_{11} は水素原子又は置換基を有していてもよい（C1～C4）アルキル基を示し、 u は45～450の整数を示し、 Aa は（C1～C6）アルキレン基であり、 g 、 h 及び i はそれぞれ整数であり、 $g+h+i$ は6～60の整数を示し、 $g+h+i$ に対する g の割合が1～100%、 h の割合が0～60%、 i の割合が0～60%であり、 R_{12} は水素原子または（C1～C4）アシル基を示し、 R_{13} は $-N(R_{15})CONH(R_{16})$ を示し、 R_{15} 及び R_{16} は同一でも異なってもよい（C3～C6）の分岐または環状アルキル基もしくは三級アミノ基で置換されていてもよい分岐又は直鎖の（C1～C5）アルキル基を示し、 R_{14} が1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基であり、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に R_{14} が結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ

基に R_{13} 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造である。] で表される高分子化トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体であり、

前記 1, 2, 4-トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基における 1, 2, 4-トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体が下記一般式 (3)

[化19]



[式中、 X_1 は(C1～C6)の直鎖若しくは分岐のアルキル基または $-CO-NR_{17}R_{18}$ を示し、前記 R_{17} 及び R_{18} は同一でも異なってもよい(C1～C6)の直鎖状、分岐状または環状アルキル基であり、 X_2 は置換基を有してもよいアリール基を示す。] であり、前記 1, 2, 4-トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基が、該レゾルシン誘導体の水酸基がエステル結合した該残基である高分子化トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体である。ここで一般式 (2) において、 $R_{11} \sim R_{18}$ 、 Aa 、 X_1 及び X_2 、 u 、 g 、 h 、 i は前述と同義である。

[0078] また、一般式 (1) で表される高分子化カンプトテシン誘導体は、一般式 (2) で表される高分子化トリアゾールー3-オン置換レゾルシン誘導体と組み合わせて用いることにより抗腫瘍効果が顕著に増強される。したがって、本発明は、該高分子カンプトテシンを該高分子化トリアゾールー3-オン

置換レゾルシン誘導体との併用療法で用いる新たな用途も提供する。

本発明の一般式（１）で表される高分子化カンプトテシン誘導体と一般式（２）で表される高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体の組み合わせは、カンプトテシン誘導体の治療効果を高めることを可能とするものであり、乳癌、卵巣癌、肺癌、甲状腺癌、骨髄性白血病、肝芽腫、結腸癌、胆嚢癌等に適応可能である。特にカンプトテシン誘導体にて前治療した各種癌の化学療法において高い治療効果が期待できる。

実施例

[0079] 以下、本発明を実施例により更に説明する。ただし、本発明がこれらの実施例に限定されるものではない。なお、本発明品が水溶液中で構成する粒子の大きさ（粒径）を示すガウス分布分析は、Zeta Potential / Particle sizer N ICOMP™ 380ZLS (Particle Sizing Systems社製) にて測定した。

[0080] [合成例１]

５－（２，４－ジヒドロキシ－５－イソプロピルフェニル）－４－（１－メチルー１Ｈ－インドール－５－イル）－２，４－ジヒドロ－[１，２，４] トリアゾールー３－オン（化合物４（一般式（４）））の合成例

国際公開WO2007/139952号パンフレットの記載に基づき合成した。得られた化合物４の¹H-NMRデータを示す。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) : 11.841 (s, 1H)、9.507 (s, 1H)、9.407 (s, 1H)、7.417－7.366 (m, 3H)、6.921 (dd, 1H)、6.761 (s, 1H)、6.406 (dd, 1H)、6.205 (s, 1H)、3.777 (s, 3H)、2.911 (hept, 1H)、0.866 (d, 6H)

[0081] [合成例２]

一般式（２）で表される高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体（化合物４が結合した高分子化合物；化合物１：一般式（２）においてR₁₁=メチル基、R₁₂=アセチル基、Aa=トリメチレン基、R₁₅=R₁₆

=イソプロピル基、 $g + h + i = 23$ 、 $u = 273$ 、 $g + h + i$ に対する g の割合が40%、 h の割合が20%、 i の割合が40%)

国際公開WO2006/120914号パンフレットに記載された方法に準じ、調製したメトキシポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸ブロック共重合体（分子量12,000の片末端がメチル基、他片末端がアミノプロピル基であるメトキシポリエチレングリコールセグメントと重合数が23のポリグルタミン酸セグメント（末端Nアセチル基）からなり、結合基がトリメチレン基であるブロック共重合体）519mg、合成例1により得られた化合物4（式（4）で表される化合物）150mgをDMF10mLに溶解し、35℃にて15分攪拌した後、25℃にて1時間攪拌した。その後、ジイソプロピルカルボジイミド（DIPCI）234 μ L、N,N-ジメチルアミノピリジン（DMAP）13.7mgを加えて、25℃にて16時間攪拌した。これに、DIPCIを117 μ L追加し、更に4時間攪拌した。反応液を、エタノール20mL及びジイソプロピルエーテル80mLの混合溶液にゆっくり滴下し、室温にて1時間攪拌し、沈析物を濾取して、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた沈析物を、アセトニトリル5.0mL及び水5.0mLに溶解後、イオン交換樹脂（ダウケミカル製ダウエックス50（H⁺）、2.0mL）を加え攪拌し濾過した。得られた濾液中のアセトニトリルを減圧下留去し、次いで凍結乾燥することにより化合物1（525mg）を得た。

[0082] 化合物1に結合した化合物4の含量は、化合物1に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて37℃で1時間攪拌後、遊離した化合物4の含量を、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）で分析し、化合物4にて得られた検量線から求めた量から計算した。その結果、結合した化合物4の含量は17.2%（w/w）であった。また、¹H-NMR法による一般式（2）に係るR₁₃に相当する-N（R₁₅）CONH（R₁₆）（R₁₅及びR₁₆がイソプロピル基）である基の結合含量は、3.0%（w/w）であった。

[0083] 化合物1の水溶液（1mg/mL）を用いてガウス分布分析を行ったとこ

ろ、得られた数値は33nm (volume weighting) だった。よって、化合物1は水中で自己会合しミセル様会合体を形成しているものと考えられた。

[0084] [合成例3]

一般式(2)で表される高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体(化合物4の結合した高分子化合物; 化合物2: 一般式(2)において R_{11} =メチル基、 R_{12} =アセチル基、 Aa =トリメチレン基、 $R_{15}=R_{16}$ =イソプロピル基、 $g+h+i=10$ 、 $u=114$ 、 $g+h+i$ に対する g の割合が40%、 h の割合が20%、 i の割合が40%)

国際公開2006/120914号パンフレットに記載された方法に準じ、調製したメトキシポリエチレングリコール-ポリグルタミン酸ブロック共重合体(分子量5,000の片末端がメチル基、他片末端がアミノプロピル基であるポリエチレングリコールセグメントと重合数が10のポリグルタミン酸セグメント(末端アセチル基)からなるブロック共重合体)473mg、合成例1により得られた化合物4(式(4)で表される化合物)150mgをDMF10mLに溶解し、35℃にて15分攪拌した後、25℃にて1時間攪拌した。その後、DIPCIを234 μ L、DMAPを13.7mgを加えて、25℃にて22時間攪拌した。DIPCIを117 μ L追加し、更に2時間攪拌した。反応液を、酢酸エチル30mL及びジイソプロピルエーテル120mLの混合溶液にゆっくり滴下し、室温にて21時間攪拌した後、沈析物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた沈析物を、アセトニトリル8.0mL及び水2.0mLに溶解後、イオン交換樹脂(ダウケミカル製ダウエックス50(H⁺)、2.0mL)を加え攪拌し濾過した。得られた濾液中のアセトニトリルを減圧下留去し、次いで凍結乾燥した。得られた凍結乾燥体をアセトニトリル20mL及び水20mLに溶解後、その溶液を透析膜に移し、5℃にて一晩透析した後、透析膜中の溶液を回収した。得られた溶液中のアセトニトリルを減圧下留去し、次いで、凍結乾燥することにより化合物2(460mg)を得た。

[0085] 化合物2に結合した化合物4の含量は、化合物1に1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加えて37℃で1時間攪拌後、遊離した化合物4の含量を、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）で分析し、化合物4にて得られた検量線から求めた量から計算した。その結果、結合した化合物4の含量は18.9%（w/w）であった。また、¹H-NMR法による一般式（2）に係るR₁₃に相当する-N（R₁₅）CONH（R₁₆）（R₁₅及びR₁₆がイソプロピル基）である基の結合含量は、3.0%（w/w）であった。

[0086] 化合物2の水溶液（1 mg/mL）を用いてガウス分布分析を行ったところ、得られた数値は22 nm（volume weighting）だった。よって、化合物2は水中で自己会合しミセル様会合体を形成しているものと考えられた。

[0087] [合成例4]

一般式（1）で表される高分子化カンプトテシン誘導体（化合物3：一般式（1）においてR₁=メチル基、R₂=アセチル基、A=トリメチレン基、R₄=R₅=イソプロピル基、d+e+f=23、u=273、d+e+fに対するdの割合が50%、eの割合が40%、fの割合が10%）

国際公開WO2004/39869号の記載に基づき、メトキシポリエテングリコール-ポリグルタミン酸ブロック共重合体（分子量12,000の片末端がメチル基、他片末端がアミノプロピル基であるメトキシポリエテングリコールセグメントとN末端がアセチル基で修飾された重合数が23のポリグルタミン酸セグメントであり、結合基がトリメチレン基であるブロック共重合体に、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン（EHC）をジイソプロピルカルボジイミド（DIPCI）及びN,N-ジメチルアミノピリジン（DMAP）を用いて反応させ、次いでイオン交換樹脂（ダウケミカル製ダウエックス50（H⁺）にて処理することにより、化合物3を得た。

得られた化合物3を、1 N-水酸化ナトリウム水溶液、室温、10分で加水分解した後、遊離するEHCをHPLC法により定量分析して、EHC含

量を求めたところ、21% (w/w) であった。また、 $^1\text{H-NMR}$ 法により一般式(1)に係る R_3 に相当する $-\text{N}(\text{R}_4)\text{CONH}(\text{R}_5)$ (R_4 及び R_5 がイソプロピル基である基)の結合含量を測定したところ、結合含量は5.6% (w/w) であった。

[0088] [試験例1] 酵素非存在下における化合物1及び化合物2からの薬剤放出試験

化合物1及び化合物2をそれぞれPBS (リン酸緩衝生理食塩水; pH 7.1) に1mg/mLの濃度で溶解し、37℃にてインキュベートした。化合物1及び2からPBS溶液中に放出された化合物4を経時的にHPLCにて分析し、標準曲線を用いて定量した。化合物1及び2の薬剤含有量から求めた全薬剤量に対する、遊離した化合物4の割合を経時的に計測し、その結果を図1及び図2に示した。

[0089] 図1及び図2から明らかなように、化合物1及び化合物2は、加水分解酵素が存在しなくても化合物4を放出した。ブロック共重合体の組成によって、化合物4の放出速度は変化することが認められ、ポリエチレングリコールセグメント及びポリグルタミン酸セグメントの重合数が大きい分子量の大きい担体を用いた場合、化合物4の放出速度が抑制される傾向であった。したがって、担体分子量により、薬剤放出速度が制御できることが示された。

[0090] [実施例1] 高分子化抗腫瘍剤の抗腫瘍効果試験

マウス皮下で継代しているマウス大腸癌Colon38を約2mm角のブロックにし、套管針を用いて有毛マウスの背側部皮下に移植した。腫瘍移植後16日目に、化合物1及び化合物3を順次の連続して投与する併用投与、化合物1の単独投与、化合物3の単独投与にて、それぞれ静脈内に単回投与した。各投与群における投与量を表1に示した。なお、各供試化合物は、5%ブドウ糖溶液若しくは生理食塩水で溶解して使用した。

[0091] [表1]

薬剤	投与量(EHC換算) (mg/kg)	投与量(化合物4換算) (mg/kg)
無処置	0	0
化合物1 + 化合物3 併用	7.5	33.75
化合物3	7.5	—
化合物1	—	33.75

[0092] 投与開始日及び投与開始後の腫瘍体積を、腫瘍の長径（L（mm））及び短径（W（mm））をノギスで経時的に計測し、 $(L \times W^2) / 2$ の式により腫瘍体積を計算して、それぞれの投与群における投与開始日の腫瘍体積に対する相対腫瘍体積の変化を図3に示した。

[0093] 抗腫瘍活性試験の結果、本発明に係る高分子化1，2，4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体である化合物1と高分子化カンプトテシン誘導体である化合物3とを併用した群（実施例群）において、高分子化カンプトテシン誘導体である化合物3の単独投与及び高分子化1，2，4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体である化合物1の単独投与群と比較して、同じ投与量においてより一層の強い抗腫瘍効果が示された。特に、高分子化1，2，4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体である化合物1は、単独投与では抗腫瘍効果が全く認められなかった。したがって、本発明に係る化合物1と化合物3の併用は、各化合物の治療効果の相加的な上乗せ効果ではなく、化合物1と化合物3の薬理作用が相互に関連して強力な腫瘍増殖阻害活性を発揮したと考えられ、相乗的な効果を奏するものと考察される。

また、高分子化1，2，4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体である化合物1は、単独では抗腫瘍効果を発揮しないものの、高分子化カンプトテシン誘導体である化合物3の抗腫瘍効果を顕著に増強させる結果を示したことから、カンプトテシン誘導体の抗腫瘍効果増強剤として機能する

ことが示された。

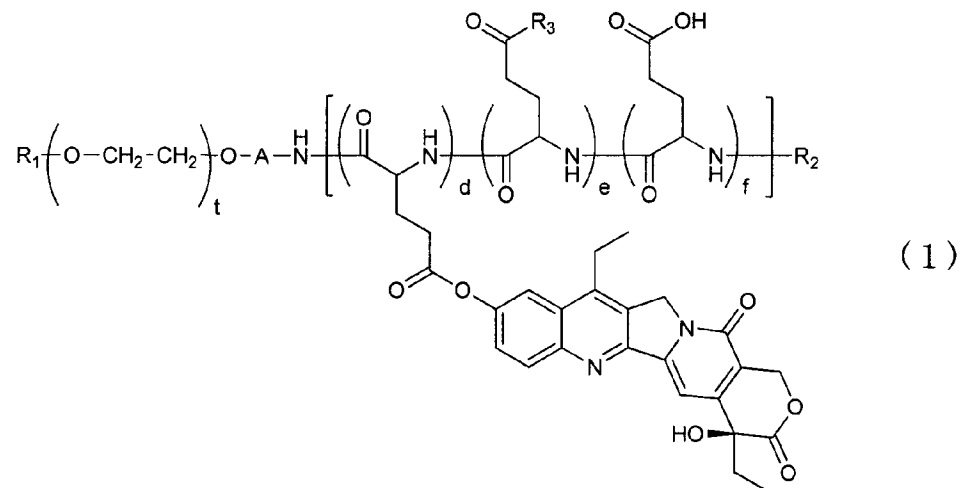
請求の範囲

[請求項1]

ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体を用いた高分子化カンプトテシン誘導体と、ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体を用いた高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体を含む抗腫瘍性医薬組成物であって、

前記高分子化カンプトテシン誘導体は、一般式（1）

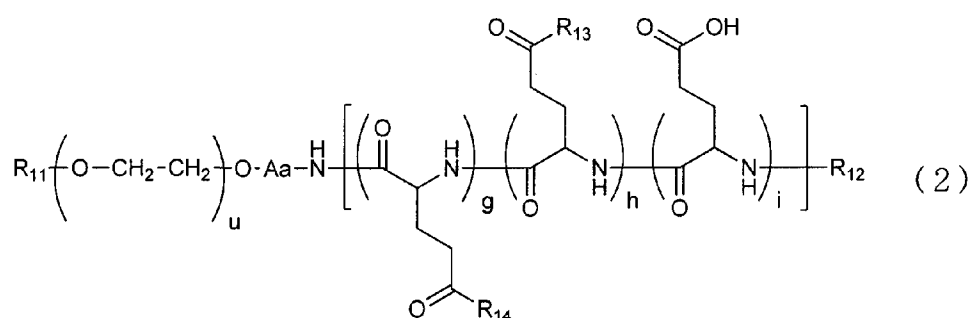
[化1]



[式中、 R_1 は水素原子又は置換基を有していてもよい（C1～C4）アルキル基を示し、 t は45～450の整数を示し、 A は（C1～C6）アルキレン基であり、 d 、 e 及び f はそれぞれ整数であり、 $d + e + f$ は6～60の整数を示し、 $d + e + f$ に対する d の割合が1～100%、 e の割合が0～60%、 f の割合が0～60%であり、 R_2 は水素原子または（C1～C4）アシル基を示し、 R_3 は $-N(R_4)CONH(R_5)$ を示し、 R_4 及び R_5 は同一でも異なってもよい（C3～C6）の分岐若しくは環状アルキル基または三級アミノ基で置換されていてもよい分岐若しくは直鎖の（C1～C5）アルキル基を示し、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンが結合したグルタ

ミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_3 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造である。] で表される高分子化カンプトテシン誘導体であり、前記高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体は、一般式 (2)

[化2]

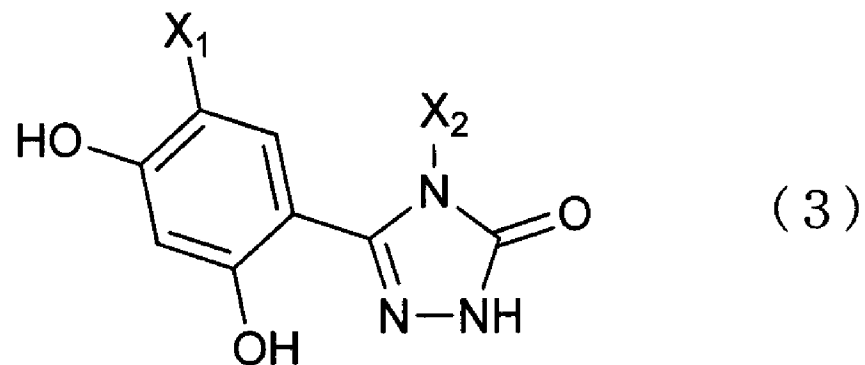


[式中、 R_{11} は水素原子又は置換基を有していてもよい (C1～C4) アルキル基を示し、 u は45～450の整数を示し、 Aa は (C1～C6) アルキレン基であり、 g 、 h 及び i はそれぞれ整数であり、 $g+h+i$ は6～60の整数を示し、 $g+h+i$ に対する g の割合が1～100%、 h の割合が0～60%、 i の割合が0～60%であり、 R_{12} は水素原子または (C1～C4) アシル基を示し、 R_{13} は $-N(R_{15})CONH(R_{16})$ を示し、 R_{15} 及び R_{16} は同一でも異なってもよい (C3～C6) の分岐または環状アルキル基もしくは三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の (C1～C5) アルキル基を示し、 R_{14} が1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基であり、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に R_{14} が結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_{13} 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造である。] で

表される高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体であり、

前記１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体結合残基における１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体が、下記一般式（３）

[化３]



[式中、 X_1 は（Ｃ１～Ｃ６）の直鎖若しくは分岐のアルキル基または $-CONR_{17}R_{18}$ を示し、前記 R_{17} 及び R_{18} は同一でも異なってもよい（Ｃ１～Ｃ６）の直鎖状、分岐状または環状アルキル基であり、 X_2 は置換基を有していてもよいアリール基を示す。]であり、前記１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体結合残基が、該レゾルシン誘導体の水酸基がエステル結合した該残基である高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体であり、前記高分子化カンプトテシン誘導体と前記高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体とを同時に、順次に又は間隔をおいて投与する、抗腫瘍性医薬組成物。

[請求項２] 前記１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体結合残基が、 X_1 がイソプロピル基であり、 X_2 が５－（Ｎ－メチルインドリル）基または４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル基である、請求項１に記載の抗腫瘍性医薬組成物。

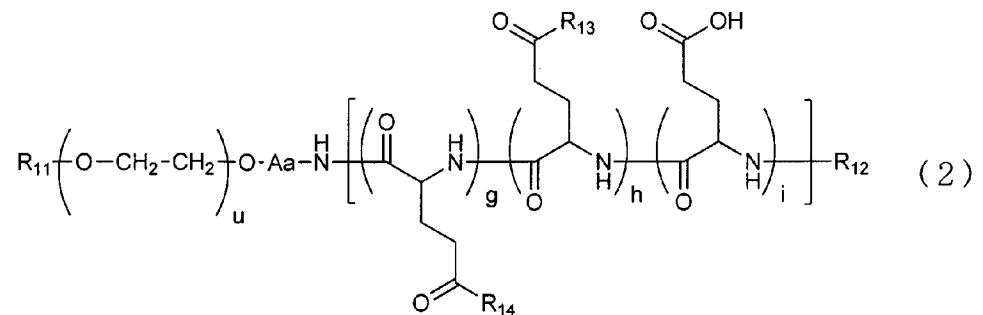
[請求項３] 前記高分子化カンプトテシン誘導体におけるカンプトテシン誘導体

残基の含有モル当量と前記高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体における1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基の含有モル当量の比が、1 : 0.1 ~ 2.0である、請求項1または2に記載の抗腫瘍性医薬組成物。

[請求項4] カンプトテシン誘導体に対する感受性が低下した悪性腫瘍の治療に用いる、請求項1 ~ 3のいずれか一項に記載の抗腫瘍性医薬組成物。

[請求項5] 一般式(2)

[化4]

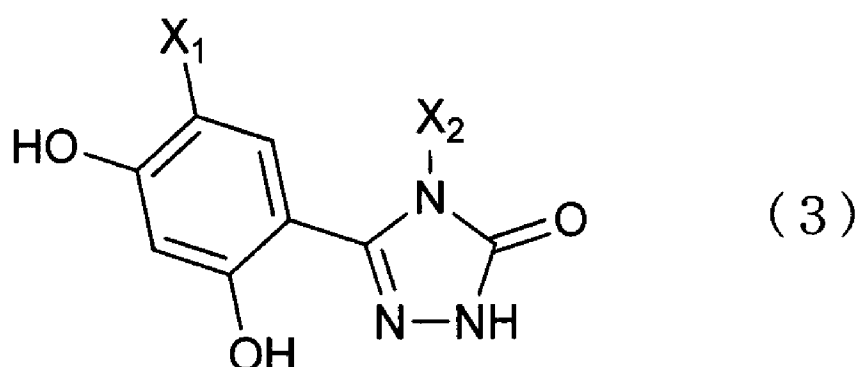


[式中、 R_{11} は水素原子又は置換基を有していてもよい(C1~C4)アルキル基を示し、 u は45~450の整数を示し、 Aa は(C1~C6)アルキレン基であり、 g 、 h 及び i はそれぞれ整数であり、 $g+h+i$ は6~60の整数を示し、 $g+h+i$ に対する g の割合が1~100%、 h の割合が0~60%、 i の割合が0~60%であり、 R_{12} は水素原子または(C1~C4)アシル基を示し、 R_{13} は $-N(R_{15})CONH(R_{16})$ を示し、 R_{15} 及び R_{16} は同一でも異なってもよい(C3~C6)の分岐または環状アルキル基もしくは三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の(C1~C5)アルキル基を示し、 R_{14} が1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基であり、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に R_{14} が結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_{13} 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞ

れ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造である。］で表される高分子化トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体を含む、カンプトテシン誘導体の抗腫瘍効果増強剤であって、

前記１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体結合残基における１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体が、下記一般式（３）

[化5]

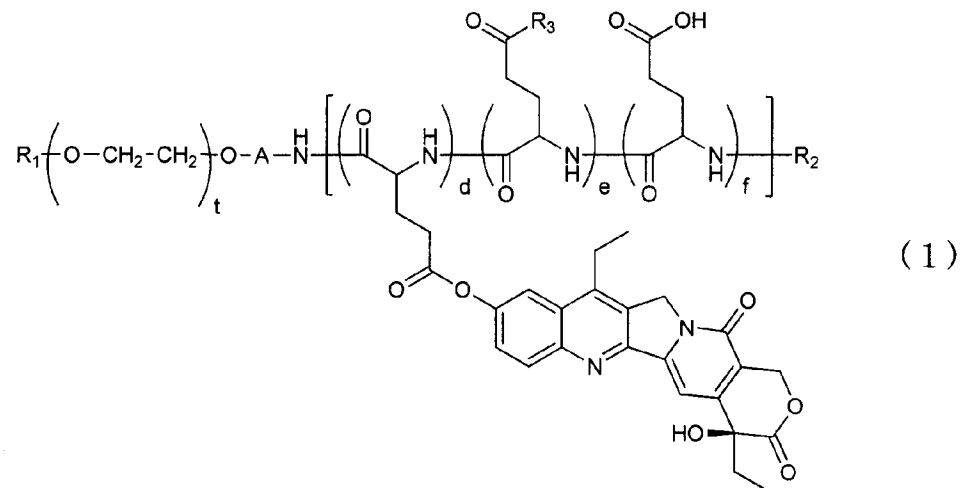


〔式中、 X_1 は（C 1～C 6）の直鎖若しくは分岐のアルキル基または $-CONR_{17}R_{18}$ を示し、前記 R_{17} 及び R_{18} は同一でも異なってもよい（C 1～C 6）の直鎖状、分岐状または環状アルキル基であり、 X_2 は置換基を有していてもよいアリール基を示す。〕であり、前記１，２，４－トリアゾールー３－オン置換レゾルシン誘導体結合残基が、該レゾルシン誘導体の水酸基がエステル結合した該残基である、抗腫瘍効果増強剤。

[請求項6]

前記カンプトテシン誘導体が、ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体を用いた高分子化カンプトテシン誘導体であり、該高分子化カンプトテシン誘導体が、一般式（１）

[化6]



[式中、 R_1 は水素原子または置換基を有していてもよい（C1～C4）アルキル基を示し、 t は45～450の整数を示し、 A は（C1～C6）アルキレン基であり、 d 、 e 及び f はそれぞれ整数であり、 $d+e+f$ は6～60の整数を示し、 $d+e+f$ に対する d の割合が1～100%、 e の割合が0～60%、 f の割合が0～60%であり、 R_2 は水素原子または（C1～C4）アシル基を示し、 R_3 は—N（ R_4 ）CONH（ R_5 ）を示し、 R_4 及び R_5 は同一でも異なってもよい（C3～C6）の分岐若しくは環状アルキル基または三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の（C1～C5）アルキル基を示し、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンが結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_3 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造である。]で表される、請求項5に記載の抗腫瘍効果増強剤。

[請求項7]

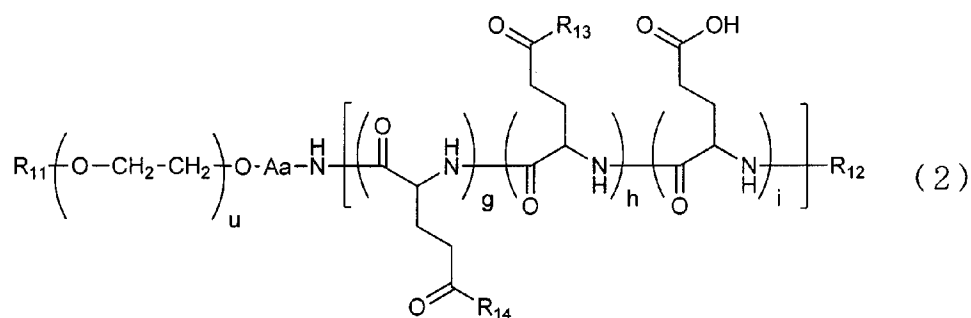
1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基が、 X_1 がイソプロピル基であり、 X_2 が5-（N-メチルインドリル）基または4-（（4-メチルピペラジーン-1-イル）メチル）

フェニル基である、請求項5または6に記載の抗腫瘍効果増強剤。

[請求項8]

ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体を用いた高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体と組み合わせて用いることを特徴とする、ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体を用いた高分子化カンプトテシン誘導体を含む抗腫瘍剤であって、該高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体が、一般式（2）

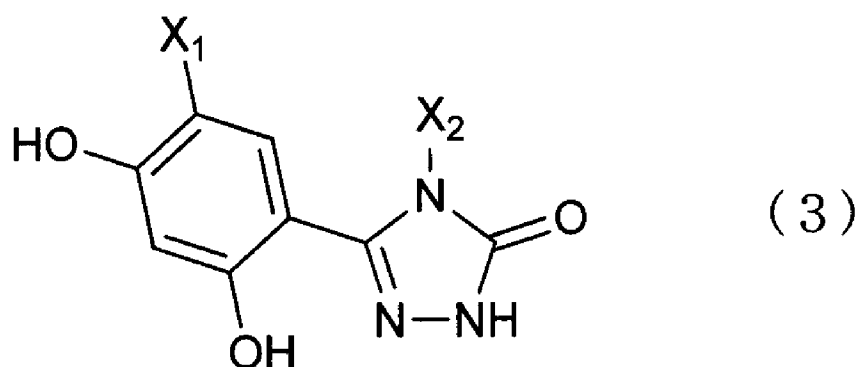
[化7]



[式中、 R_{11} は水素原子または置換基を有していてもよい(C1～C4)アルキル基を示し、 u は45～450の整数を示し、 Aa は(C1～C6)アルキレン基であり、 g 、 h 及び i はそれぞれ整数であり、 $g+h+i$ は6～60の整数を示し、 $g+h+i$ に対する g の割合が1～100%、 h の割合が0～60%、 i の割合が0～60%であり、 R_{12} は水素原子または(C1～C4)アシル基を示し、 R_{13} は $-N(R_{15})CONH(R_{16})$ を示し、 R_{15} 及び R_{16} は同一でも異なってもよい(C3～C6)の分岐または環状アルキル基もしくは三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の(C1～C5)アルキル基を示し、 R_{14} が1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基であり、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に R_{14} が結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_{13} 基が結合したグルタミン酸単位及び側

鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造であり、前記 1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基における 1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体が、下記一般式 (3)

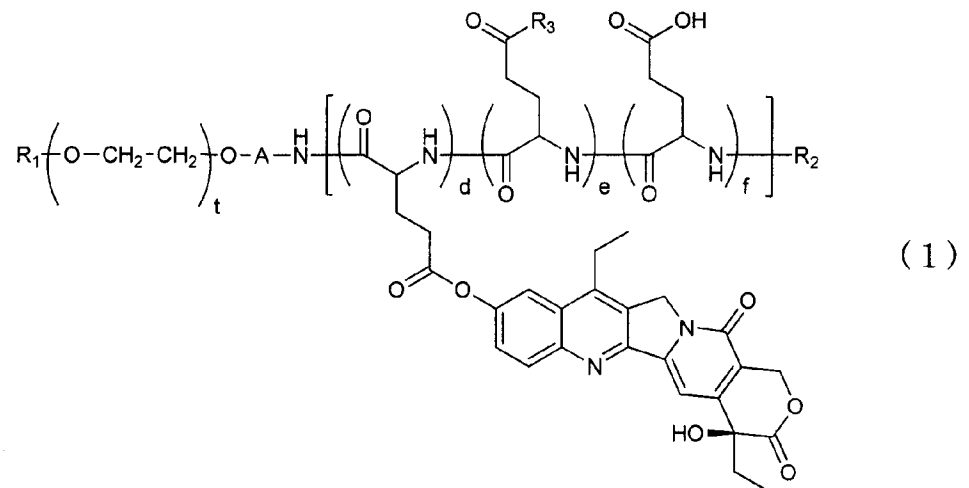
[化8]



[式中、 X_1 は(C 1～C 6)の直鎖若しくは分岐のアルキル基または $-CONR_{17}R_{18}$ を示し、前記 R_{17} 及び R_{18} は同一でも異なってもよい(C 1～C 6)の直鎖状、分岐状または環状アルキル基であり、 X_2 は置換基を有していてもよいアリール基を示す。]であり、前記 1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基におけるレゾルシン誘導体の水酸基がエステル結合した該残基である。]で表される高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体であり、

前記ポリエチレングリコールセグメントとポリグルタミン酸セグメントが連結したブロック共重合体を用いた高分子化カンプトテシン誘導体が、一般式 (1)

[化9]

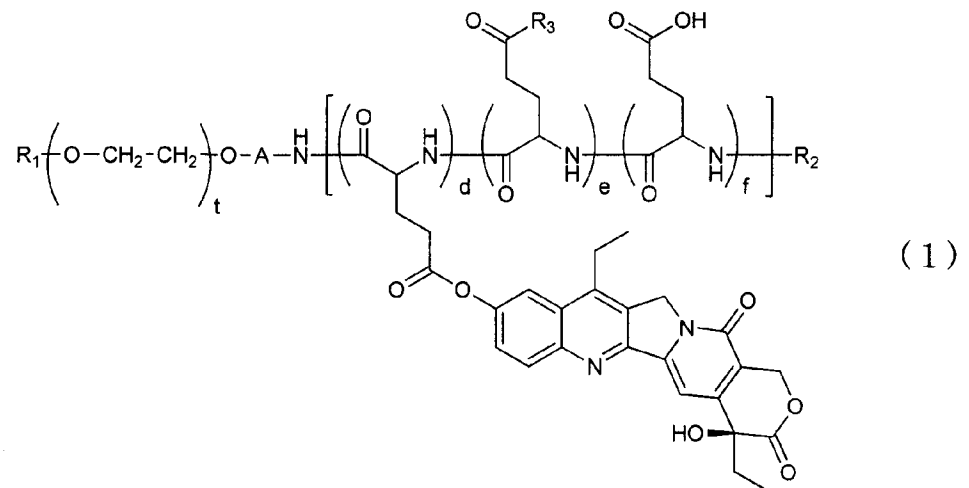


[式中、 R_1 は水素原子または置換基を有していてもよい（C1～C4）アルキル基を示し、 t は45～450の整数を示し、 A は（C1～C6）アルキレン基であり、 d 、 e 及び f はそれぞれ整数であり、 $d+e+f$ は6～60の整数を示し、 $d+e+f$ に対する d の割合が1～100%、 e の割合が0～60%、 f の割合が0～60%であり、 R_2 は水素原子または（C1～C4）アシル基を示し、 R_3 は—N（ R_4 ）CONH（ R_5 ）を示し、 R_4 及び R_5 は同一でも異なってもよい（C3～C6）の分岐若しくは環状アルキル基または三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の（C1～C5）アルキル基を示し、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンが結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_3 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造である。]で表される、前記抗腫瘍剤。

[請求項9]

一般式（1）

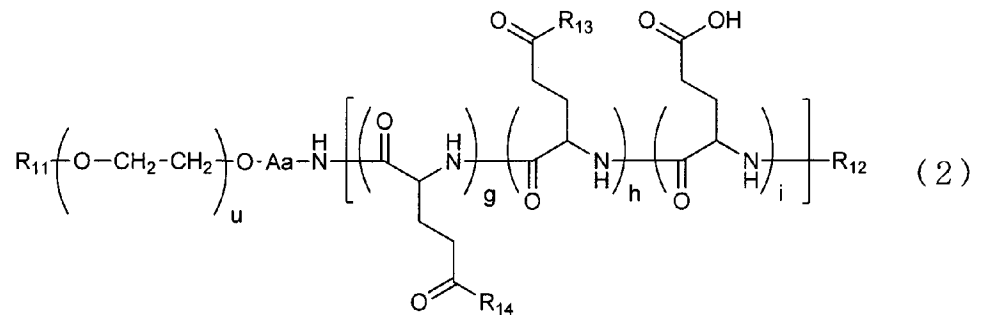
[化10]



[式中、 R_1 は水素原子または置換基を有していてもよい（C1～C4）アルキル基を示し、 t は45～450の整数を示し、 A は（C1～C6）アルキレン基であり、 d 、 e 及び f はそれぞれ整数であり、 $d+e+f$ は6～60の整数を示し、 $d+e+f$ に対する d の割合が1～100%、 e の割合が0～60%、 f の割合が0～60%であり、 R_2 は水素原子または（C1～C4）アシル基を示し、 R_3 は—N（ R_4 ）CONH（ R_5 ）を示し、 R_4 及び R_5 は同一でも異なってもよい（C3～C6）の分岐若しくは環状アルキル基または三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の（C1～C5）アルキル基を示し、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシンが結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_3 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造である。]

で表される高分子化カンプトテシン誘導体と、一般式（2）

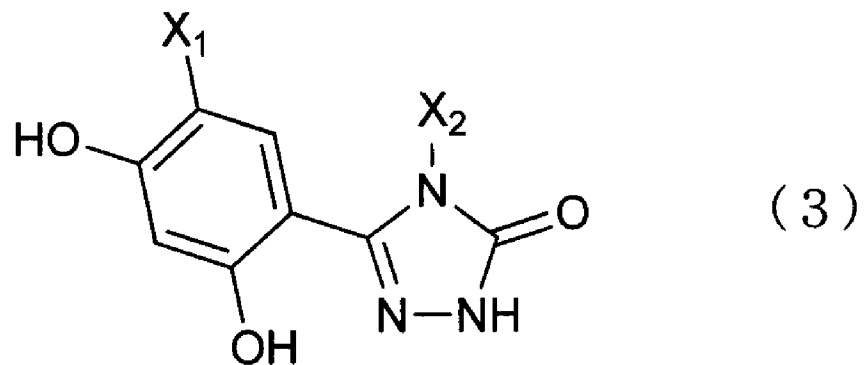
[化11]



[式中、 R_{11} は水素原子又は置換基を有していてもよい（C1～C4）アルキル基を示し、 u は45～450の整数を示し、 Aa は（C1～C6）アルキレン基であり、 g 、 h 及び i はそれぞれ整数であり、 $g+h+i$ は6～60の整数を示し、 $g+h+i$ に対する g の割合が1～100%、 h の割合が0～60%、 i の割合が0～60%であり、 R_{12} は水素原子または（C1～C4）アシル基を示し、 R_{13} は $-\text{N}(\text{R}_{15})\text{CONH}(\text{R}_{16})$ を示し、 R_{15} 及び R_{16} は同一でも異なってもよい（C3～C6）の分岐または環状アルキル基もしくは三級アミノ基で置換されていてもよい分岐または直鎖の（C1～C5）アルキル基を示し、 R_{14} が1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基であり、前記ポリグルタミン酸セグメントは、側鎖カルボキシ基に R_{14} が結合したグルタミン酸単位と、側鎖カルボキシ基に R_{13} 基が結合したグルタミン酸単位及び側鎖カルボキシ基が遊離カルボキシ基であるグルタミン酸単位が、それぞれ独立して、ランダムに配列したポリグルタミン酸構造であり、

前記1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基における1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体が下記一般式（3）

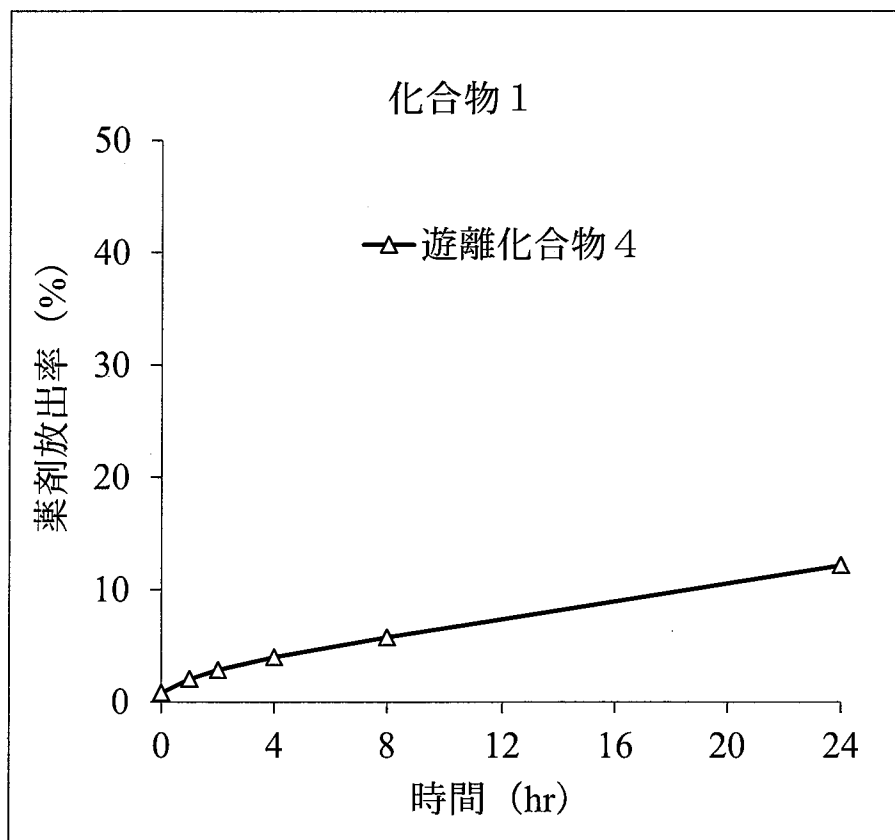
[化12]



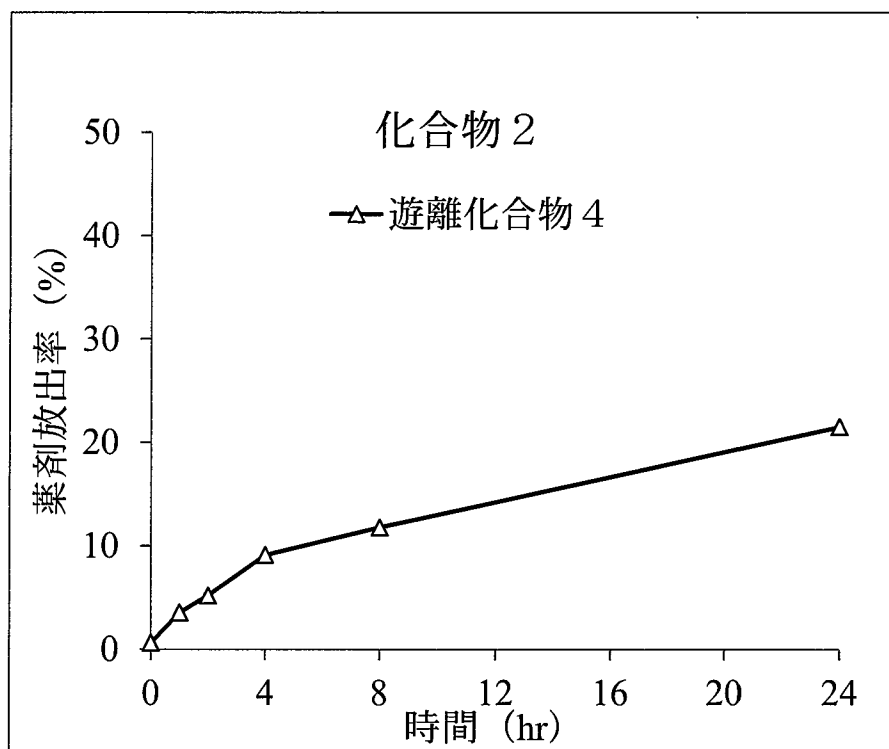
[式中、 X_1 は(C 1～C 6)の直鎖若しくは分岐のアルキル基または $-CONR_{17}R_{18}$ を示し、前記 R_{17} 及び R_{18} は同一でも異なってもよい(C 1～C 6)の直鎖状、分岐状または環状アルキル基であり、 X_2 は置換基を有していてもよいアリール基を示す。]であり、前記1, 2, 4-トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体結合残基におけるレゾルシン誘導体の水酸基がエステル結合した該残基である。]

で表される高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体の組合せを含む医薬キットであって、前記高分子化カンプトテシン誘導体と前記高分子化トリアゾール-3-オン置換レゾルシン誘導体を、同時に、順次に又は間隔をおいて投与する、腫瘍の治療のための医薬キット。

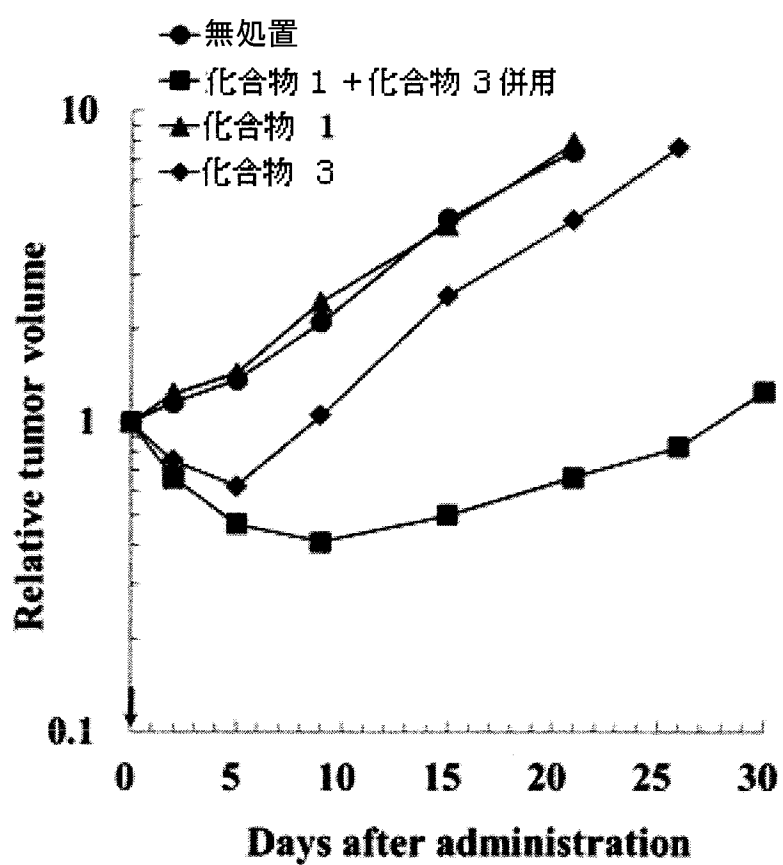
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/053481

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4745(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/785(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i

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)

A61K31/4745, A61K31/496, A61K31/785

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/039869 A1 (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 13 May 2004 (13.05.2004), claims 1, 3 to 5, 11; examples 1, 2, 5; referential examples 1, 2; tables 1, 2 & JP 4745664 B2 & US 2006/0067910 A1 & EP 1580216 A1 & CA 2502870 A1 & AU 2003280592 A1 & KR 10-2005-0070103 A & CN 1708540 A & RU 2005116309 A & TW 0418906 A & DK 1580216 T & ES 2488841 T	1-10

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

☐ 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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 May 2015 (11.05.15)

Date of mailing of the international search report
19 May 2015 (19.05.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/053481

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/041610 A1 (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 10 April 2008 (10.04.2008), claims 1 to 5, 8, 10, 13; test example 2; table 1 & JP 5548364 B2 & US 2009/0239782 A1 & EP 2070971 A1 & CA 2664852 A1 & TW 0835510 A	1-10
Y	WO 2013/067162 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP.), 10 May 2013 (10.05.2013), claims 1, 2, 4, 6, 11, 12, 17; paragraphs [0004], [00118] & US 2014/0255348 A1 & EP 2773345 A1 & JP 2014-532712 A & AU 2012332421 A1 & CA 2853799 A1	1-10

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/4745(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/785(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/4745, A61K31/496, A61K31/785

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 5 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 5 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 5 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580(JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2004/039869 A1（日本化薬株式会社）2004.05.13, 請求の範囲1, 3-5, 11、実施例1, 2, 5、参考例1, 2、 表1, 2 & JP 4745664 B2 & US 2006/0067910 A1 & EP 1580216 A1 & CA 2502870 A1 & AU 2003280592 A1 & KR 10-2005-0070103 A & CN 1708540 A & RU 2005116309 A & TW 0418906 A & DK 1580216 T & ES 2488841 T	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 1 . 0 5 . 2 0 1 5

国際調査報告の発送日

1 9 . 0 5 . 2 0 1 5

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

中尾 忍

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

4 U

3 9 5 5

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2008/041610 A1 (日本化薬株式会社) 2008.04.10, 請求の範囲 1-5, 8, 10, 13、試験例 2、表 1 & JP 5548364 B2 & US 2009/0239782 A1 & EP 2070971 A1 & CA 2664852 A1 & TW 0835510 A	1-10
Y	WO 2013/067162 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP.) 2013.05.10, claim 1, 2, 4, 6, 11, 12, 17、 [0004], [00118] & US 2014/0255348 A1 & EP 2773345 A1 & JP 2014-532712 A & AU 2012332421 A1 & CA 2853799 A1	1-10