

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-536464
(P2005-536464A)

(43) 公表日 平成17年12月2日(2005.12.2)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 491/22
A61K 31/4375
A61P 35/00
A61P 43/00
// C07M 7:00

F 1

C07D 491/22
A61K 31/4375
A61P 35/00
A61P 43/00
C07M 7:00

テーマコード(参考)

4 C05 O
4 C08 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願2004-503475 (P2004-503475)
(86) (22) 出願日 平成15年4月22日 (2003.4.22)
(85) 翻訳文提出日 平成16年12月27日 (2004.12.27)
(86) 國際出願番号 PCT/US2003/012650
(87) 國際公開番号 WO2003/095461
(87) 國際公開日 平成15年11月20日 (2003.11.20)
(31) 優先権主張番号 10/139,817
(32) 優先日 平成14年5月6日 (2002.5.6)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 500050435
ザステーリン ファンデーション フォー キャンサー リサーチ
The Stehlin Foundation for Cancer Research
アメリカ合衆国 テキサス州 77002
ヒューストン ジョセフ パークウェイ
1315通り
(74) 代理人 100088904
弁理士 庄司 隆
(74) 代理人 100124453
弁理士 資延 由利子
(74) 代理人 100129160
弁理士 古館 久丹子

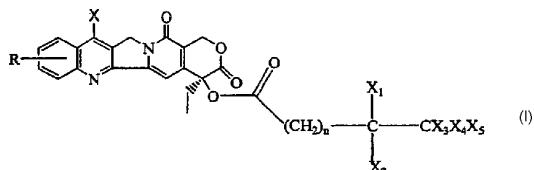
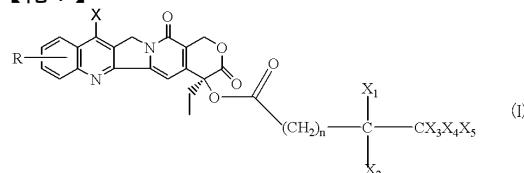
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】カンプトテシンのハロアルキルエステルおよびこれらの化合物を使用する癌治療方法

(57) 【要約】

カンプトテシンのハロアルキルエ斯特ルが記載される。
これらの化合物を製造する方法およびこれらを癌治療に
使用する方法も記載される。

【化1】

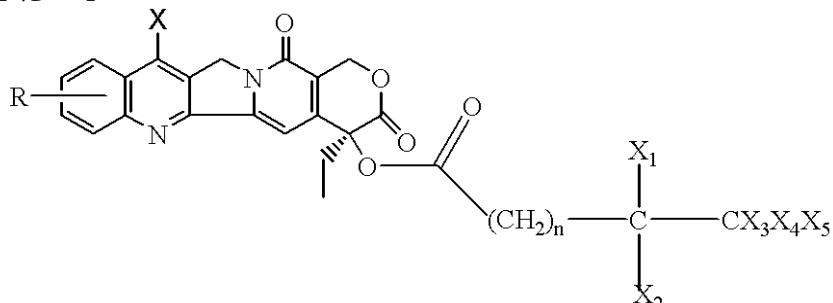


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物：

【化 1】



10

式中、R が H、-OH、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、カルボキシル、C₁-C₆ アルキル基、C₁-C₆ アルケニル基、C₃-C₈ シクロアルキル基、C₁-C₈ アルコキシリル基、アロキシリル基、CN、SO₃H、C₁-C₈ ハロゲン化アルキル基、(CH₂)_nNR₂⁷、ヒドロキシリル、SH、SR⁸、カルボニル基、SiR₃¹⁰；C₁-C₁₂ アルケニル基、CF₃、CCl₃、CH₂F、CH₂Cl₂、CHF₂、CHCl₂、OH、またはOR¹² である；ここで、R 基がそれぞれA環の9、10、11または12位に位置する；R¹² がC₁-C₈ アルキル基、C₁-C₈ アルケニル基、または芳香族基である；R⁷ がHまたはC₁-C₈ アルキル基である；n が1~8の整数である；R⁸ がC₁-C₈ アルキル基または置換または未置換フェニル基である；R¹⁰ がC₁-C₄ アルキル基である；X がH、C₁-C₈ アルキル基、C₁-C₈ アルケニル基、C₁-C₈ アルコキシリル基、アロキシリル基、SiR₃¹¹ 基またはCH₂NZY である；n が1~18である；およびX₁、X₂、X₃、X₄ およびX₅ が同じまたは異なっていて、水素、ハロゲン、置換または未置換アルキル基、芳香族基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシリル基、カルボニル基、カルボキシリル基であり、ただし、X₁~X₅ の少なくとも1つがハロゲン原子またはハロゲン含有基である。

20

【請求項 2】

X₁、X₃ およびX₄ が水素であり、かつ、X₂ およびX₅ が同じまたは異なっていて、ハロゲンである、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 3】

X₁ およびX₂ が水素であり、かつ、X₃、X₄ およびX₅ が同じまたは異なっていて、ハロゲンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

X₁、X₂ およびX₃ が水素であり、かつ、X₄ およびX₅ が同じまたは異なっていて、ハロゲンである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

X₃ およびX₄ が水素であり、かつ、X₁、X₂ およびX₅ が同じまたは異なっていて、ハロゲンである、請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 6】

X₂ およびX₅ が同じまたは異なっていて、フッ素または塩素である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 7】

X₃、X₄ およびX₅ が同じまたは異なっていて、フッ素または塩素である、請求項 3 記載の化合物。

【請求項 8】

X₄ およびX₅ が同じまたは異なっていて、フッ素または塩素である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 9】

X₁、X₂ およびX₅ が同じまたは異なっていて、フッ素または塩素である、請求項 5 記

50

載の化合物。

【請求項 1 0】

X_1 がハロゲンであり、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 が水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 1】

X_3 がハロゲンであり、 X_1 、 X_2 、 X_4 および X_5 が水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 2】

X_1 が塩素である、請求項 1 0 記載の化合物。

【請求項 1 3】

X_1 がフッ素である、請求項 1 0 記載の化合物。

【請求項 1 4】

X_3 がフッ素である、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 5】

X_3 が塩素である、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 6】

請求項 1 記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

【請求項 1 7】

請求項 2 記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

【請求項 1 8】

請求項 3 記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

【請求項 1 9】

請求項 4 記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

【請求項 2 0】

請求項 5 記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

【請求項 2 1】

請求項 6 記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

【請求項 2 2】

請求項 7 記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

【請求項 2 3】

請求項 8 記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

【請求項 2 4】

請求項 9 記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

【請求項 2 5】

請求項 1 0 記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

【請求項 2 6】

請求項 1 1 記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

。

10

20

30

40

50

【請求項 27】

請求項12記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

【請求項 28】

請求項13記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

【請求項 29】

請求項14記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

10

【請求項 30】

請求項15記載の前記化合物の有効量を含む組成物を投与することを含む哺乳動物の腫瘍または癌を治療する方法であって、前記腫瘍または癌が前記組成物に反応性を有する方法。

【請求項 31】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、脾臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項16に記載の方法。

20

【請求項 32】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、脾臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項17に記載の方法。

【請求項 33】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、脾臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項18に記載の方法。

30

【請求項 34】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、脾臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項19に記載の方法。

【請求項 35】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、脾臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項20に記載の方法。

40

【請求項 36】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、脾臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項21に記載の方法。

【請求項 37】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、脾臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項22に記載の方法。

【請求項 38】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、脾臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項23に記載の方法。

【請求項 39】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、脾臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、

50

卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、膵臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、膵臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項 2 6 に記載の方法。

10

【請求項 4 2】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、膵臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、膵臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、膵臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項 2 9 に記載の方法。

20

【請求項 4 5】

前記腫瘍または癌が肺、乳房、大腸、前立腺、膵臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、直腸管に存在するか、あるいは黒色腫または白血病である、請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 4 6】

請求項 1 の前記化合物を含む組成物を哺乳動物へ投与することによって、生物学的条件下にてカンプトテシンのラクトン環を加水分解する原因となる酵素を阻害する方法。

30

【請求項 4 7】

請求項 1 の前記化合物を含む組成物を哺乳動物へ投与することによって、生物学的条件下にカンプトテシンのラクトン環を加水分解する原因となる酵素を阻害する方法であって、該酵素がトポイソメラーゼ I である方法。

【請求項 4 8】

カンプトテシン、溶媒、アシリル化剤および塩基をいかなる順序でも混合することを含む、請求項 1 記載のハロアルキルエステルを製造する方法。

【請求項 4 9】

前記溶媒が前記カンプトテシンを溶解することができるが、前記アシリル化剤と反応できない、請求項 4 8 記載の方法。

【請求項 5 0】

前記溶媒がヒドロキシ基を含まない、請求項 4 8 記載の方法。

40

【請求項 5 1】

前記溶媒がジメチルホルムアミドである、請求項 4 8 記載の方法。

【請求項 5 2】

前記アシリル化剤が、前記カンプトテシンを前記溶媒と混合する前、最中または後に前記溶媒と混合する、請求項 4 8 記載の方法。

【請求項 5 3】

前記アシリル化剤が有機無水物である、請求項 4 8 記載の方法。

【請求項 5 4】

カンプトテシン、ハロゲン化アシリル、および酸をいかなる順序でも混合することを含む、

50

請求項 1 記載のハロアルキルエステルを製造する方法。

【請求項 5 5】

前記酸が硫酸である、請求項 5 4 記載の方法。

【請求項 5 6】

さらに、前記カンプトテシン、ハロゲン化アシルおよび酸の混合物を約 80 ~ 約 120
で不活性雰囲気下に加熱することを含む、請求項 5 4 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明はカンプトテシンのハロアルキルエステルに関し、かつ、投与システムにおける
カンプトテシンのハロアルキルエステル誘導体、好ましくは、低毒性および低副作用を有
する誘導体を含む組成物に関する。本発明はまた、哺乳動物の癌または腫瘍治療における
これらの誘導体の使用に関する。本明細書において参照する全資料の記載を参考としてそ
の全体を本明細書中に導入する。
10

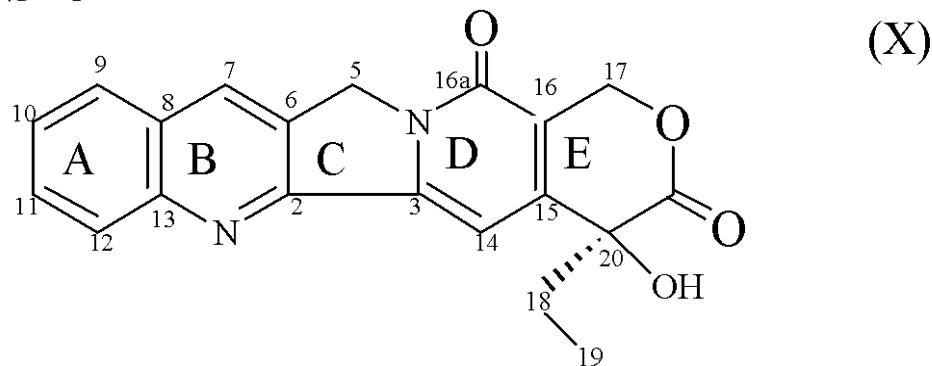
【背景技術】

【0 0 0 2】

ウォール(Wall)およびその共同研究者によってカレンボク(Camptotheca Acuminata)(
ニッサ科(Nyssaceae))の木および樹皮から最初に単離された細胞毒性アルカロイド、カ
ンプトテシン(J. Am. Chem. Soc. 88, 3888, 1966(非特許文献1))は、マウス白血病 L
1210系に対して、抗腫瘍活性を有することが示された。カンプトテシンの構造、一般
的に生成するインドールアルカロイド基を有するアルカロイド(ヘッケンドルフ(Heckendorf)
ら、J. Org. Chem. 41, 2045, 1976(非特許文献2))は、以下の式(X)として示
される。
20

【0 0 0 3】

【化 1】



【0 0 0 4】

この化合物(「CPT」)は20(S)配置を有する環Eに唯一の非対照中心を有する
五環性環系を有する。五環性環系はピロール[3,4-b]キノリン部分(A、BおよびC
環)、共役ビリドン(D環)、および-ヒドロキシリル基を有する六員環ラクトン(E環)
を含む。カンプトテシンはマウス白血病L1210系における顕著な活性により最初に
単離されたときから大きな関心がもたれていた。カンプトテシンの抗腫瘍活性についての
初期のデータは、マウスの白血病L1210またはラットのウォーカー(Walker)256腫
瘍などの実験的に移植された悪性腫瘍を使用して得られた(Chem. Rev. 23, 385, 1973, C
ancer Treat. Rep. 60, 1007, 1967(非特許文献3))。続いての臨床研究では、この化
合物はその高い毒性ゆえにインビボ(in vivo)で抗癌剤として使用できないことが示され
た。カンプトテシンはそれ自体、水に不溶性である。したがって、カンプトテシンは初期
には水可溶性カルボン酸ナトリウム塩として臨床的に評価されていた。この形態のカンブ
トテシンは重度の毒性を呈し、抗癌活性を欠いているようであった(ゴットリープ(Gottlieb)
ら、Cancer Chemother. Rep. 54, 461, 1970および56, 103, 1972(非特許文献4及
び5)、ムッジア(Muggia)ら、Cancer Chemother. Rep. 56, 515, 1972(非特許文献6))
40

10

20

30

40

50

、メーテル(Moertel)ら、*Cancer Chemother. Rep.* 56, 95, 1972(非特許文献7)およびシェッピ(Schaeppi)ら、*Cancer Chemother. Rep.* 5:25, 1974(非特許文献8))。これらの結果はフェーズII試験中止の原因となった。この薬剤の続いての評価では、カルボン酸ナトリウム塩は、完全なままの閉鎖ラクトン環を有する天然カンプトテシンのたった10%の効果しか有さないことが示された(ウォール(Wall)ら、In International Symposium on Biochemistry And Physiology of The Alkaloids、モーテス(Mothes)ら編、Academie - Verlag, Berlin, 77, 1969(非特許文献9)、ジョバネッラ(Giovanella)ら、*Cancer Res.* 51, 3052, 1991(非特許文献10))。さらに、カンプトテシンファミリーの抗腫瘍活性における重要なパラメーターが確立されてきた(ウォール(Wall)ら、*Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17, 117, 1977(非特許文献11))。これらの結果は、完全なままのラクトンE環および-ヒドロキシル基が抗腫瘍活性において必須であることを示す。

【0005】

1989年にジョバネッラ(Giovanella)らはカンプトテシンの水不溶性誘導体のいくつかが、ヒト腫瘍の異種移植片に対して高い抗腫瘍活性を有することを見出した(ジョバネッラ(Giovanella)ら、*Science*, 246, 1046, 1989(非特許文献12))。閉鎖ラクトン環を有するカンプトテシンの投与は水可溶性カルボン酸塩の注射より優れていることも示されている(ジョバネッラ(Giovanella)ら、*Cancer Res.* 51, 3052, 1991(非特許文献13))。さらに、これらの知見により生物活性に対する完全なままのラクトン環の重要性が確認された。

【0006】

20(S)-カンプトテシン(「CPT」)の開環は、ヒトよりもマウスで、より強力な抗癌活性を導く。事実、筋肉内(「i.m.」)、皮下(「s.c.」)および胃内(「i.s.」)投与されたCPTは、マウス内のヒト腫瘍に対して、すなわちヌードマウスの異種移植片として成長した場合に、非常に強力な抗癌剤であることが立証された(ジョバネッラ(Giovanella)ら、*Cancer Res.* 51:3052, 1991(非特許文献13))。しかしながら、腫瘍がヒトにおいてCPTで治療されたとき、マウスよりもヒトで、より低度の抗癌活性を示した(ステーリン(Stehlin)ら、In Camptothecins: New Anticancer Agents, 1995, CRC Press, pp. 59-65(非特許文献14))。

【0007】

同じ現象は他のCPT誘導体でも観察された。マウスでは、9-ニトロカンプトテシン(「9NC」)がヒト腫瘍異種移植片に対してCPTよりも2~3倍も強くて、治療されたヒト悪性腫瘍の全ての全体的根絶を生じることが立証されている(パンタジス(Pantazis)ら、*Cancer Res.* 53:1577, 1993(非特許文献15); パンタジス(Pantazis)ら、*Int. J. Cancer* 53:863, 1995(非特許文献16))。

【0008】

薬理学的研究により、i.s.投与後に血漿中に存在する9NC薬の大部分(57%)が、閉鎖ラクトン型であることが実証された。フェーズI臨床試験患者へ経口投与した後の9NCの血漿濃度についての薬理学的研究は、平均で、存在する薬の3%以下しか閉鎖ラクトン型でないことを示している。

【0009】

このような知見と完全に一致して、このグループの患者での臨床的反応は、CPTで得られたものよりは高いが、なおもマウスで得られた結果よりかなり低いものである(完全腫瘍退行がマウスでは32/32であるのに対して、ヒトでは2/32である)。血液循環中へ導入したときに、ラクトン環開環をゆっくりと遅らせるような修飾が緊急に必要であることは明らかである。

【0010】

開環には、カンプトテシンが下記平衡式に示されるように、生理学的pH、すなわち7またはそれ以上で、2つの異なる形態で存在するという特別な問題がある:

【0011】

10

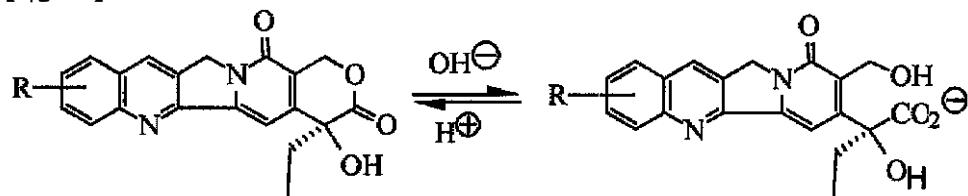
20

30

40

50

【化2】



【0012】

カンプトテシンの生物活性ラクトン環の、より高いpHでの水による加水分解反応は、生物学的に不活性な開環型を生じる。さらに、大部分の血清アルブミンが優先的にカルボン酸塩型に結合し、ラクトン/カルボン酸塩平衡を不活性型に変化させるから、CPTおよびその類似体による加水分解問題は、ヒト血液中で増悪される (J. Biochem., 212, 285-287, 1993 (非特許文献17); Biochemistry, 33, 10325-10336, 1994 (非特許文献18); Biochemistry, 33, 12540-12545, 1994 (非特許文献19))。したがって、腫瘍細胞がS期中を一巡りするのに十分な時間、分子のラクトン環を持続することは大きな挑戦であり、かつ、相当な量の研究の的であった。

【0013】

より高い生物活性と増強された安定性を有するカンプトテシン誘導体を提供するために、いくつかの試みがなされている。これらの化合物の多くは、分子のA, B, およびC環を修飾した生成物であるが、これらの修飾のいくつかは生理学的条件下でのラクトン環の安定性を増強している。他のアプローチはさらに成功している。例えば、20-OH基のアシル化はラクトンE環の保護のための有用な手段となる。ウォール(Wall)らの米国特許第4,943,579号(特許文献1)は、生理学的条件下ではラクトンが完全なまま残存しないけれども、水可溶性を有する数種のアシル化カンプトテシン化合物を記載する。カオ(Cao)らの米国特許第5,968,943号(特許文献2)は有効な抗腫瘍剤であるCPT誘導体を記載する。残念ながら、哺乳動物の生理学的条件は、公知の全てのCPT誘導体を破壊するから、医療目的において新規なCPT誘導体および関連した投与システムが、なおも必要である。

【0014】

特に、抗腫瘍活性のために構造的要素、すなわち20-ヒドロキシルとラクトンE環を保持しながら、正常な生理学的条件でラクトン環を完全なままに残存させることができるように、20(S)-カンプトテシンを修飾する必要性がなおも存在する。したがって、本発明は母類似体、CPTに比べて抗腫瘍活性を増強し、かつ延長させる、ラクトン環Eの開環を遅延させる新規なCPT-誘導体を記載する。

【特許文献1】米国特許第4,943,579号

【特許文献2】米国特許第5,968,943号

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc. 88, 3888, 1966 (非特許文献1)

【非特許文献2】Heckendorfら、J. Org. Chem. 41, 2045, 1976

【非特許文献3】Chem. Rev. 23, 385, 1973, Cancer Treat. Rep. 60, 1007, 1967

【非特許文献4】Gottliebら、Cancer Chemother. Rep. 54, 461, 1970

【非特許文献5】Gottliebら、Cancer Chemother. Rep. 56, 103, 1972

【非特許文献6】Muggiaら、Cancer Chemother. Rep. 56, 515, 1972

【非特許文献7】Moertelら、Cancer Chemother. Rep. 56, 95, 1972

【非特許文献8】Schaeppiら、Cancer Chemother. Rep. 5:25, 1974

【非特許文献9】Wallら、International Symposium on Biochemistry And Physiology of The Alkaloids、Mothesら編、Academie - Verlag, Berlin, 77, 1969

【非特許文献10】Giovanellaら、Cancer Res. 51, 3052, 1991

【非特許文献11】Wallら、Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 17, 117, 1977

【非特許文献12】Giovanellaら、Science, 246, 1046, 1989

【非特許文献13】Giovanellaら、Cancer Res. 51, 3052, 1991

10

20

30

40

50

【非特許文献 14】Stehlinら、In Camptothecins: New Anticancer Agents, 1995, CRC Press, pp. 59-65

【非特許文献 15】Pantazisら、Cancer Res. 53:1577, 1993

【非特許文献 16】Pantazisら、Int. J. Cancer 53:863, 1995

【非特許文献 17】J. Biochem., 212, 285-287, 1993

【非特許文献 18】Biochemistry, 33, 10325-10336, 1994

【非特許文献 19】Biochemistry, 33, 12540-12545, 1994

【発明の開示】

【0015】

(発明の概要)

したがって、本発明の目的は哺乳動物の体、特に人体において完全なままより長く残存するカンプトテシンのハロアルキルエステルを提供することにある。

本発明の他の目的は抗腫瘍または抗癌活性において重要であるラクトン E 環および 20 - ヒドロキシル基を完全なまま保持する新規な CPT 誘導体を提供することにある。

本発明のなおも他の目的は、生存する哺乳動物におけるリポソーム投与系に、これらの化合物を使用することにある。

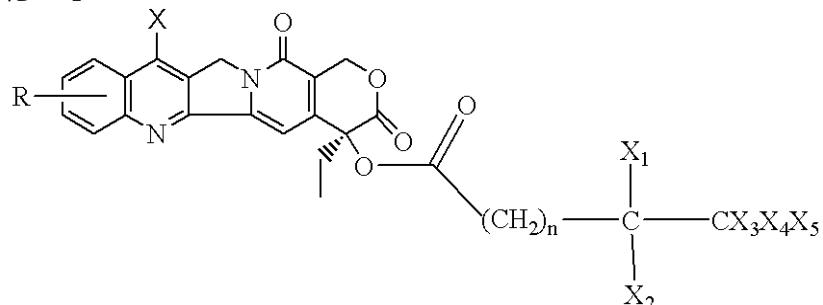
本発明のさらなる目的および利点は、以下の説明において部分的に開示され、かつ、これらの説明から部分的に明白になるか、あるいは本発明の実施により知られ得るであろう。本発明の目的および利点は添付される特許請求の範囲に特に指摘される要件およびその組合せによって実現され、かつ、達成される。

【0016】

これらの目的を達成するために、かつ、本発明の目的により、ここに具体化され、かつ広く記載されるように、本発明は下記一般式の化合物に関する：

【0017】

【化3】



【0018】

この式で、R 基は上記構造式の 1 つの環の 1 つまたはそれ以上の置換基を示す。特に、R は H、N O₂、N H₂、N₃、-O H、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、I）、カルボキシル（COOH）、C₁-C₆ アルキル基、C₁-C₆ アルキレニル基、C₃-C₈ シクロアルキル基、C₁-C₈ アルコキシル基、アロキシル基、CN、SO₃H、C₁-C₈ ハロゲン化アルキル基、(CH₂)_nNR₂⁷（ここで、R⁷ は H、または C₁-C₈ アルキル基であることができ、n は 1 ~ 約 8 の整数でありうる）、ヒドロキシル、SH、SR⁸（ここで、R⁸ は C₁-C₈ アルキル基、または未置換フェニル基または置換フェニル基でありうる）、カルボニル基（例えば、COR⁹、ここで R⁹ は C₁-C₈ アルキル基、またはフェニル基、または置換フェニル基でありうる）、SiR₃¹⁰（ここで、R¹⁰ は C₁-C₄ アルキル基でありうる）を示す。R 基はそれぞれ、A 環の 9、10、11、または 12 位に位置しうる。R はまた、二置換 10,11-O-(CH₂)-O-基（ここで、y は 1 ~ 3 の整数でありうる）でもあり得る。R は C₁-C₁₂ アルケニル基、CF₃、CCl₃、CH₂F、CH₂Cl、CHF₂、CHCl₂、OH、OR¹²、（ここで、R¹² は C₁-C₈ アルキル基、または C₁-C₈ アルケニル基、または芳香族基でありうる）、NR₂¹³（ここで、R¹³ は H、または C₁-C₄ アルキル基でありうる）でもあり得る。X は H、C₁-C₈ アルキル基、C₁-C₈ アルケニル基、C₁-C₈ アルコキシル基、

10

20

30

40

50

アロキシリル基、 SiR_3^{1-1} 基（ここで、 R^{1-1} は C_{1-4} アルキル基でありうる）、または CH_2NZY （ここで、Z および Y は独立して、H、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} ハロゲン化アルキル基である）を示す。好ましくは、R は H、ハロゲン、ハロゲン含有基、アルキル基（例えば、 C_{1-5} アルキル基）、-OH、アルコキシ、 NH_2 または NO_2 でありうる、n = 0 ~ 18 である；および X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 は同じまたは異なっていて、H、置換または未置換アルキル基、またはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシリル基、カルボニル基、またはカルボキシリル基でありうるが、ただし、 X_1 ~ X_5 の少なくとも 1 つはハロゲン原子またはハロゲン含有基である。

【0019】

10

本発明はまた、哺乳動物の癌および／または悪性腫瘍を治療し、かつ、投与システムまたは他の治療手段を含む、上記 CPT 誘導体の 1 つまたはそれ以上の有効量を投与することを含む方法に関する。

【0020】

また、本発明は、本発明の化合物を製造する方法に関し、哺乳動物の体、特に人体で完全なまま、より長く残存するカンプトテシンのハロアルキルエステルを提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

20

(発明の詳細な説明)

最も一般的な意味では、本発明はカンプトテシンのハロアルキルエステルおよびその医薬品目的におけるその使用に関する。カンプトテシン（「CPT」）は顕著な抗腫瘍および抗癌活性を有するが、これらの化合物は正常な生理学的条件下で分解を受けやすく、かつ、生成した代謝産物はしばしば毒性を示す。したがって、本発明は哺乳動物の体、特に人体中で完全なまま、より長く残存する CPT 類似体を提供し、それによって望ましくない副作用を生じることなく、抗腫瘍および抗癌効果を増強する。他の実施態様では、本発明はラクトン E 環および 20 - ヒドロキシリル基を完全なまま保持する新規な CPT 誘導体を提供するが、これは先の研究はこれらの構造的態様は抗腫瘍および抗癌活性において重要なことを示しているからである。本発明の化合物は生理活性を有し、および／または生理活性化合物を生じるプロドラッグである。

【0022】

30

研究室内で実施したヒト血漿中のカンプトテシンの代謝研究は、検出された唯一の代謝産物は毒性を有し、かつ不活性である閉鎖カルボン酸ナトリウム塩であることを示した。ヒト血漿中の CPT の薬物動態測定は、ラクトンを完全なまま有する医薬の半減期が 30 分であることを示す。これらの結果は、患者がそれを取得した後、非常に短時間でこの医薬がその活性の 90 % を失い、多くの毒性または副作用を生じることを意味する。

【0023】

マウスおよびヒトでの比較薬物動態学研究は、マウスでは胃内投与後に血漿中に存在する CPT の大部分が閉鎖ラクトン型のものであり、曲線下の領域の約 54 % であることを示した。ヒトでは、反対に、CPT の経口投与後、曲線下の領域のたった約 0.4 % が閉鎖ラクトン環の形態である。

【0024】

40

マウスとヒトのこの相違は、マウスとヒトの血液 pH が同じ、すなわち 7.4 であるけれども、CPT のそのナトリウム塩への変換を触媒するヒトアルブミンがマウスアルブミンよりもこの過程で最大 100 倍も効果的であるという事実によって生じる（ミ（Mi）およびバーク（Burke）、Biochem. 33:12540, 1994）。

【0025】

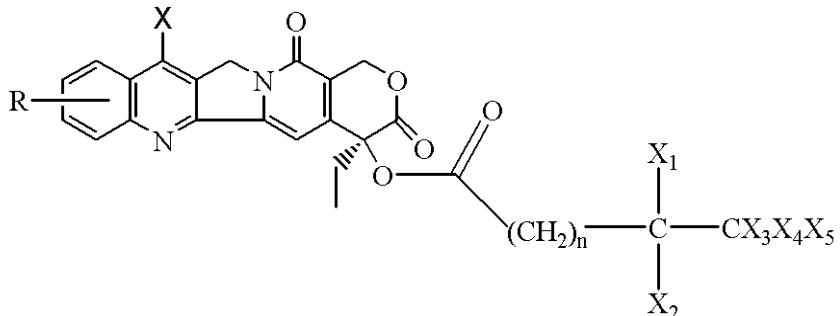
先に説明したように、マウスおよびヒトで抗癌剤または抗腫瘍剤として CPT 類似体を使用して得た異なった成功率から見て、生物学的条件下にてラクトン環の開環を遅延させることが CPT の有益な性質を増強させ、そして代謝産物のマイナスの副作用を避けるために必須であることが明らかである。従って、これらの目的を達成するために、本発明は

50

所望の生物学的性質を有する新規なCPT類似体を形成するCPTのC-20ヒドロキシルを提供する。好ましくは、本発明は下記一般構造を有するハロアルキルエステルに関する。

【0026】

【化4】



10

【0027】

この式で、R基は上記構造式の環の1つの置換基を示す。特に、RはH、NO₂、NH₂、N₃、-OH、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、I）、カルボキシル(COOH)、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキレニル基、C₃～C₈シクロアルキル基、C₁～C₈アルコキシル基、アロキシル基、CN、SO₃H、C₁～C₈ハロゲン化アルキル基、(CH₂)_nNR₂⁷（ここで、R⁷はH、またはC₁～C₈アルキル基であることができ、nは1～約8の整数である）、ヒドロキシル、SH、SR⁸（ここで、R⁸はC₁～C₈アルキル基、またはフェニル基または置換フェニル基でありうる）、カルボニル基（例えば、COR⁹、ここでR⁹はC₁～C₈アルキル基、またはフェニル基、または置換フェニル基でありうる）、SiR₃¹⁰（ここで、R¹⁰はC₁～C₄アルキル基でありうる）を示す。R基はそれぞれ、A環の9、10、11、または12位に位置しうる。Rはまた、二置換10,11-O-(CH₂)_y-O-基（ここで、yは1～3の整数でありうる）でもありうる。RはC₁～C₂アルケニル基、CF₃、CCl₃、CH₂F、CH₂C₁、CHF₂、CHCl₂、OH、OR¹²、（ここで、R¹²はC₁～C₈アルキル基、C₁～C₈アルケニル基または芳香族基でありうる）、NR₂¹³（ここで、R¹³はH、またはC₁～C₄アルキル基でありうる）でもありうる。XはH、C₁～C₈アルキル基、C₁～C₈アルケニル基、C₁～C₈アルコキシル基、アロキシル基、SiR₃¹¹基（ここで、R¹¹はC₁～C₄アルキル基でありうる）、またはCH₂NZY（ここで、ZおよびYは独立して、H、C₁～C₄アルキル、またはC₁～C₄ハロゲン化アルキル基である）を示す。好ましくは、RはH、ハロゲン、ハロゲン含有基、アルキル基（例えば、C₁～C₅アルキル基）、NH₂、OH、アルコキシ、またはNO₂であることができ、n=0～18である；X₁、X₂、X₃、X₄およびX₅は同じまたは異なっていて、H、置換または未置換アルキル基、芳香族基、またはハロゲン原子である。X₁、X₂およびX₅の少なくとも1つは、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボニル基、またはカルボキシル基を含みうる。本発明の目的には、好ましくは、X₁～X₅の少なくとも1つはハロゲンまたはハロゲン含有基（例えば、ハロアルキル基またはハロ芳香族基）である。好ましいハロゲンはClまたはFである。好ましくは、X₁～X₅の全てが同じまたは異なりうるハロゲンである。

20

30

40

【0028】

ここに記載される種々の置換体は鎖状、分岐、環状またはこれらの組合せであってもよい。アルキル基の例としては、C₂～C₁₅アルキル基が挙げられる。アルケニル基の例としてはC₂～C₁₅アルケニル基が挙げられる。エポキシ基の例としてはC₂～C₁₅エポキシ化アルケニル基が挙げられる。シクロアルキル基の例としてはC₃～C₈シクロアルキル基が挙げられる。

【0029】

使用可能であるアルキル基のいくつかの具体的な例としては、-CH₃、-CH₂CH₃

50

C_3 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5-$ 、および $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6-\dots_7-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ 、 $\text{CH}_3-\text{CH}_3-\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ 、 $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}-$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{C}-$ がある。

【0030】

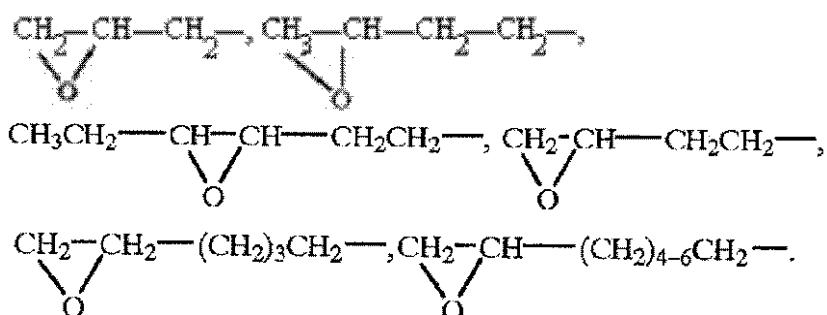
使用可能であるアルキレン基のいくつかの具体的な例としては、 $\text{CH}_2=\text{CH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\dots_5\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $(\text{CH}_2)_3-\dots_5\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$ 、 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\dots_6\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $(\text{CH}_2)_3-\dots_6\text{CH}_2-$ 10 がある。

【0031】

使用可能なシクロアルコキシリル基のいくつかの具体的な例としては、以下のものがある。
。

【0032】

【化5】



20

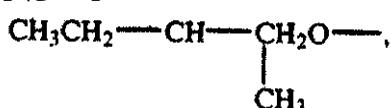
【0033】

使用可能なアルコキシリル基のいくつかの具体的な例としては、 $\text{MeO}-$ 、 $\text{EtO}-$ 、 $n-\text{C}_3\text{H}_7-\text{O}-$ 、 $i-\text{C}_3\text{H}_7-\text{O}-$ 、 $n-\text{C}_4\text{H}_9-\text{O}-$ 、 $i-\text{C}_4\text{H}_9-\text{O}-$ 、 $t-\text{C}_4\text{H}_9-\text{O}-$ 、 $n-\text{C}_5-\text{H}_{11}\text{O}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、

【0034】

30

【化6】



【0035】

$(\text{CH}_3\text{C}_2)_2\text{CH}-\text{O}-$ 、 $n-\text{C}_6\text{H}_{13}-\text{O}-$ 、 $n-\text{C}_7\text{H}_{15}-\text{O}-$ 、 $n-\text{C}_8\text{H}_{17}-\text{O}-$ がある。

【0036】

使用可能なアロキシリル基のいくつかの具体的な例としては、 $p-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$ 、 $m-\text{CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4-$ 、 $o-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-$ 、 $o,p-\text{ジメトキシリルフェニル}-$ 、 $m,m-\text{ジメトキシリルフェニル}-$ 、 $m,p-\text{ジメトキルシリルフェニル}-$ 、 $o-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4-$ 、 $p-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C}_6\text{H}_4-$ がある。 40

【0037】

使用可能なシクロアルキル基のいくつかの具体的な例としては、シクロ- C_3 、シクロ- C_4 、シクロ- C_5 、シクロ- C_6 、シクロ- C_7 、シクロ- C_8 、アルキル置換シクロ- C_3 、アルキル置換シクロ- C_4 、アルキル置換シクロ- C_5 、アルキル置換シクロ- C_6 、アルキル置換シクロ- C_7 およびアルキル置換シクロ- C_8 （ここで、アルキルは好ましくは、上記したアルキル基を含む）がある。 50

【0038】

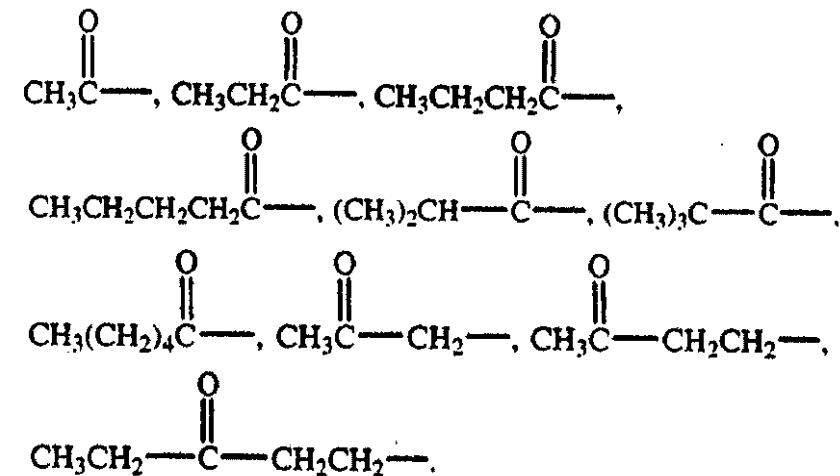
使用可能な置換および未置換フェニル基のいくつかの具体的な例としては、 C_6H_5- 、(o, m, p) $CH_3C_6H_4-$ 、ハロゲン置換フェニル基($X C_6H_4$ 、ここで $X = F, Cl, Br, I$)、(o, p, m) $CH_3OC_6H_4-$ 、(o, m, p) $NO_2C_6H_4-$ 、(o, m, p) $NH_2C_6H_4-$ 、(o, m, p) CNC_6H_4- がある。

【0039】

使用可能なカルボニル基のいくつかの具体的な例としては、以下のものがある。

【0040】

【化7】

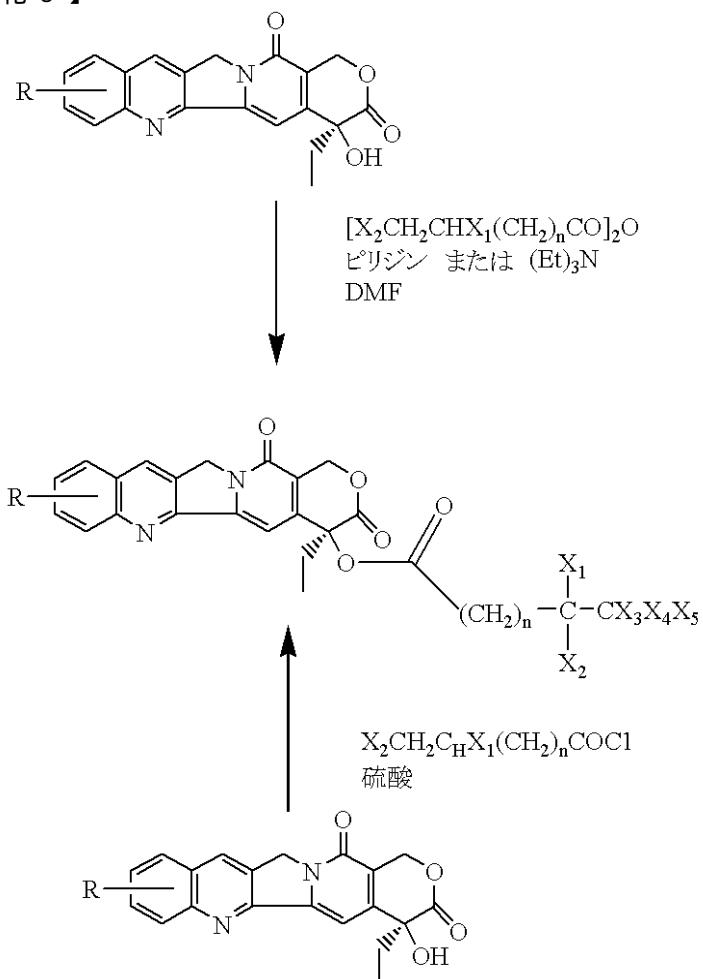


【0041】

本発明の化合物は、有機合成化学の当業者にとって、そして本願明細書に照らして明白である種々の合成経路によって生成されるであろう。これらの化合物を製造する2つの代表的な方法を以下に示し、直接に検討する。

【0042】

【化8】



【0043】

所望の生成物を製造する1つの方法は、CPTを少なくとも1つの溶媒、少なくとも1つのアシル化剤および少なくとも1つの塩基と反応させることを含む。適当な成分を添加する順序は、重要ではないが、まず溶媒、CPTおよびアシル化剤と一緒に混合し、次いで塩基を添加して生成物と反応させることが好ましい。

【0044】

CPTの純度および濃度は重要ではない。いかなる溶媒も無水物と反応しうるヒドロキシ基を含まないかぎり、使用することができる。すなわち、CPTを溶解することができるが、有機無水物と反応しない、いかなる溶媒も使用することができる。好適な溶媒の例としては、クロロホルム、さらに好ましくはジメチルホルムアミド(DMF)がある。

【0045】

この反応で使用する溶媒は商業的に入手可能であり、純粋である必要はない(例えば、工業用グレードの溶媒であってもよい)。しかしながら、有機反応のために高度に精製された溶媒を使用することが好ましい。さらに、溶媒はCPTを分解しないpHを有することができる。好ましくは溶媒は塩基性でなく、より好ましくは溶媒は中性である。

【0046】

本発明のアシル化剤は本発明のアシル基を提供するいかなるアシル化剤であってもよい。好ましくは、アシル化剤は有機無水物である。一般的には有機無水物は一般式 $[X_3X_4X_5CCX_1X_2(CH_2)_nCO]_2O$ を有しうる。ここで、 $n = 0 \sim 18$; X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 および X_5 は同じまたは異なりうり、H、置換または未置換アルキル基、芳香族基またはハロゲン原子である。 $X_1 \sim X_5$ の少なくとも1つはニトロ基、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボニル基またはカルボキシル基であるか、あるいはそれらを含みうる。本発明の目的では、好ましくは $X_1 \sim X_5$ の少なくとも1つはハロゲン原子である。

ンまたはハロゲン含有基（例えば、ハロアルキル基またはハロ芳香族基）でありうる。好ましいハロゲンはC1またはFである。好ましくは、X₁～X₅の全てがハロゲンであり、これらは同じまたは異なっていてもよい。本発明の有機無水物としては、Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WIなどから商業的に入手可能であるものがある。使用可能である有機無水物の一例としては、市販されているクロロ酢酸無水物がある。アシル化剤のpHは重要でないが、一般的には有機無水物などのアシル化剤は酸性である。

【0047】

塩基はCPTと有機無水物などのアシル化剤との生成物と反応できるいかなる塩基であってもよい。しかしながら、塩基はCPTに対して不活性であることが好ましい。CPTに対して不活性な塩基のいくつかの例としては、ピリジンおよびトリエチルアミンがある。
。

【0048】

好ましい生成物を製造する一例では、CPTは好ましくはDMFである溶媒へ添加され得る。CPTに対する溶媒の割合は、CPT約1g当たり溶媒約10m1以下からCPT約1g当たり溶媒約1000m1でありうる。しかしながら、CPT1gに対して溶媒1000m1の割合では、より長い反応時間が必要であろう。好ましくは、CPTはN₂などの不活性雰囲気中、室温および大気圧下にて溶媒へ添加され得る。

【0049】

クロロ酢酸無水物などの式[X₅X₄X₃CX₁X₂(CH₂)_nCO]₂Oを有する有機無水物であるアシル化剤は商業的に入手可能であり、いつでも溶媒に添加され得る。例えば、溶媒にCPTを添加する前に、溶媒にCPTを添加する間に、あるいは溶媒にCPTを添加した後に、それは溶媒に添加され得る。CPTおよび/または溶媒に対する有機無水物などのアシル化剤の割合は、CPTと溶媒の混合物の全てを第一生成物に変換するために十分なアシル化剤が存在する限り重要ではない。すなわち、アシル化剤を過剰に有することが好ましい。溶媒、CPTおよびアシル化剤の混合物を攪拌する必要はないけれども、短時間、混合物を攪拌することが好ましい。好ましくは、混合物は100rpmなどの中程度の速度で混合物をかき混ぜながら攪拌され得る。

【0050】

一旦、CPT、溶媒およびアシル化剤が互いに混合されると、塩基が溶液に好ましくは添加される。溶媒に対する塩基の割合は、好ましくは約1:50～約1:20（容量%）の範囲である。所望の生成物を形成するためには、十分な攪拌速度でN₂などの不活性雰囲気中で溶液を攪拌することが好ましい。好ましくは、100rpmなどの中程度の攪拌速度が使用される。反応温度は反応中に上昇して、例えば約100程度の温度にまで達することが一般的である。

【0051】

例えば、溶液の色変化によって決定され得る反応の終了後に、溶媒は蒸発法または真空法などの一般的に公知である分離法によって除去され得る。溶媒の除去後に残存する残渣は、好ましくはカラムクロマトグラフィーによって濾過され得る。残渣は溶出溶媒混合物として、好ましくは1:15の割合のTHF-塩化メチレンを使用して、シリカ上でクロマトグラフィーにて分離され得る。溶出溶媒混合物の割合は化合物によって変化され得る。最終生成物は適当な画分を蒸発したとき、結晶体として得られる。

【0052】

あるいは、少量の適当な酸の存在下にハロゲン化アシル、好ましくは置換ハロゲン化アシルに親CPTを反応させることによって、本発明の化合物を製造してもよい。この方法では、ハロゲン化アシルを上述した方法の有機無水物と置換する。

【0053】

この方法で使用する酸はいかなる酸であってもよいが、好ましい酸は硫酸である。酸のpH、濃度および純度は、酸の不純物がCPTまたはハロゲン化アシルと反応しない限り重要ではない。

【0054】

10

20

30

40

50

一般的には、ハロゲン化アシルは一般式 $X_3 X_4 X_5 C C X_1 X_2 (C H_2)_n C O Z$ を有し、ここで、ZはC1などのハロゲン基であり、n=0~18；X₁、X₂、X₃、X₄およびX₅は同じまたは異なりうり、H、置換または未置換アルキル基、芳香族基またはハロゲン原子である。X₁~X₅の少なくとも1つは、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボニル基、またはカルボキシル基でありうる。本発明の目的では、好ましくはX₁~X₅の少なくとも1つは、ハロゲンまたはハロゲン含有基（例えば、ハロアルキル基またはハロ芳香族基）でありうる。好ましいハロゲンはC1またはFである。好ましくは、X₁~X₅の全ては同じまたは異なっているハロゲンである。本発明のハロゲン化アシルはAldrich Chemical Co., Milwaukee, WIから商業的に入手可能である。使用可能であるハロゲン化アシルの2つの例としては、商業的に入手可能であるクロロプロピオン酸および2-クロロブチリル塩化物がある。

10

20

【0055】

この方法では、CPTとハロゲン化アシルが互いに混合される。ハロゲン化アシルに対するCPTの割合はCPTの全てがハロゲン化アシルに溶解する限り重要でない。好ましくは、CPTに対するハロゲン化アシルの量は過剰であると、CPTの全てが溶解することを確実にする。

20

30

30

【0056】

一旦、CPTおよびハロゲン化アシルが互いに添加されると、混合物はCPTとハロゲン化アシルが均一に混合するように、十分な時間、かつ十分な攪拌速度（好ましくは約100rpmである中程度の攪拌）でかき混ぜられる。

30

40

【0057】

酸、好ましくは硫酸がこの混合物に添加され得る。好ましくは、混合物がかき混ぜられている間に、酸がCPTとハロゲン化アシルの混合物に添加される。好ましくは、混合物に添加され得る酸の量は、酸が触媒として作用するに十分な量である。好ましくは、ガラススピットで約4~約8滴の酸が約70~100mlのハロゲン化アシルに添加され得る。しかしながら、必要であれば好ましくは混合物がかき混ぜられている間に、CPTとハロゲン化アシルの混合物に幾分かの酸が添加され得る。

40

50

【0058】

CPT、ハロゲン化アシルおよび酸の混合物は、好ましくはN₂などの不活性雰囲気を含む反応容器中に入れ、約80~約120まで加熱され得る。好ましくは、混合物は約90~約110まで加熱され、より好ましくは反応容器は約100まで加熱される。

30

40

【0059】

好ましくは、反応は所望する生成物が形成されるまで続くであろう。反応時間は短くて数時間から長くて数日間である。好ましくは、反応時間はN₂などの不活性雰囲気下に約15時間である。

40

【0060】

溶液の色変化によって決定されうる反応の終了後、溶液は室温まで冷却され得る。溶媒は蒸発法または真空法などの一般的に公知である分離法によって除去され得る。溶媒を除去した後に残存する残渣は、溶出溶媒混合物として好ましくは1:15の割合のTHF-塩化メチレンを使用してシリカ上でクロマトグラフィーにて分離され得る。最終生成物は適当な画分を蒸発したとき、結晶体で得られる。

50

【0061】

上記したように、合成経路での最終生成物の収量は正確な反応条件、出発物質の純度、アシル化剤の性質、酸または塩基のタイプ、および有機合成化学で一般的な他の因子またはパラメーターに依存して、通常、10~90%の範囲である。上記したように、本発明の化合物を製造する方法は、独占的または限定的であることを意味せず、むしろ、単なる例であり、かつ、これらの化合物を生成するか、または反応条件を至適化するための他の手段が当業者には実施可能である。

【0062】

本発明の化合物は哺乳動物の悪性腫瘍または癌を治療することにおいて有効である。ここで使用するように、「悪性腫瘍」との用語は、低度に分化した、中程度に分化した、かつ、十分に分化した形態で生じるヒト癌腫、肉腫および黒色腫の全ての形態を含むことを意図する。

【0063】

より具体的には、本発明の化合物および本発明の処方剤は、ヒトの肺、乳房、大腸、前立腺、黒色腫、臍臓、胃、肝臓、脳、腎臓、子宮、頸部、卵巣、尿管、胃腸の癌、および血流以外の解剖学的部位で成長する他の固形腫瘍、ならびに白血病などの血液由来腫瘍を含む多くの腫瘍および/または癌の治療に使用することができるが、これらに限定されない。他の固形腫瘍は大腸癌および直腸癌を含むが、これらに限定されない。本発明の化合物はまた、酵素トポイソメラーゼIの阻害剤としても有用である。10

【0064】

本発明の化合物は経口、筋肉内、経皮、静脈内、吸引器または他の空気投与システムによるものなどを含む許容された経路から投与することができるが、これらに限定されない。好ましくは、本発明の化合物および処方剤は経口、筋肉内、または経皮によって投与され、最も好ましくは経口にて投与される。経皮投与システムの例は、例えば米国特許第5,552,154号および第5,652,244号に見ることができ、これらはその全体を参考として本明細書中に導入する。本発明の化合物および処方剤はまた、米国特許第5,882,679号、第5,834,012号、第5,783,211号、第5,718,914号、第5,631,237号、第5,552,156号、第5,059,421号、第5,000,958号、第5,874,105号、第5,567,434号、第5,549,910号、第5,043,165号、第5,736,156号、第5,567,433号および第4,663,161号に記載されるものなどのリポソーム系によって患者に投与することもでき、これら全てはその全体を参考として本明細書中に導入する。他の一般的に使用する方法としては、例えば経口投与用ゼラチンカプセルならびに液体および液状乳化液（例えばIntralipid 20、綿実油および落花生油）の筋肉内投与用リポソームプロドラッグの微小懸濁液および皮下長期投与用コレステロールペレット中の封入体が挙げられる。20

【0065】

本発明の化合物はリポソーム投与系中に導入または被包されるか、包囲または包括されるか、または抑制されて、本発明の化合物を使用する「リポソームプロドラッグ」を形成する。患者が経口摂取したとき、プロドラッグは患者の血流中に急速に導入されて、体内で親化合物に容易に変換される。プロドラッグの親化合物、CPTへの変換はヒトを含む多くの動物の血液中に存在するエステラーゼと呼ばれる1群の酵素によって仲介される。プロドラッグは投与後、短時間で急速に体内に分布されるから、これらの化合物は親化合物への酵素的加水分解を受ける間、非常に低濃度で存在し、CPTが血流中に沈殿することを防ぐ。30

【0066】

本発明の組成物を投与する他の方法としては、経皮性または経皮的経路による方法がある。このような実施態様の一例としてはパッチの使用がある。特にパッチは例えばジメチルスルホキシド(DMSO)またはDMSOと綿実油との混合物中の本願のプロドラッグの微細な懸濁液でもって調製し、皮膚窩内側の腫瘍位置から離れた腫瘍担持哺乳動物の皮膚と接触させることができる。他の媒体および他の溶媒とのその混合物および固体支持体は、プロドラッグを投与するとき同じように等しく作用するであろう。パッチは溶液または懸濁液の形態で本発明のCPT誘導体含有プロドラッグを含むことができる。次いで、パッチは例えばステッチ、クリップまたは他の保持装置を用いて互いに皮膚を折りたたんだ状態とすることによって形成した患者の皮膚窩中に挿入することによって、患者の皮膚へ投与され得る。この窩は皮膚との連続接触が哺乳動物の障害なくして確保されるような方法に使用されるべきである。皮膚窩を使用することのほかに、皮膚と接触するパッチの安定した位置を確実にする他の装置を使用することができる。例えば、皮膚上の所定位置40

にパッチを保持するために接着性包帯を使用することができる。

【0067】

さらに、本発明の化合物及び処方剤はタキソール、タキソテールまたはそれらの誘導体ならびにシスプラチニンおよびその誘導体などの癌治療のための他の医薬および処方剤と組み合わせて使用することができる。

【0068】

ここで使用するように、本発明の化合物および処方剤の「有効量」とは、癌の成長を阻止または遅延させるか、または悪性腫瘍細胞を殺し、かつ悪性腫瘍の退行および緩和を生じ、すなわちこののような腫瘍の容積または大きさを減少させるか、あるいは腫瘍を全く除去する化合物の量を意味することを意図する。

【0069】

ヒトを含む哺乳動物では、有効量は体表面積をもとに投与され得る。用量との相互関係は種々の大きさや種類の動物において異なり、ヒトでは($\text{mg}/\text{体表面M}^2$ に基づく)、E.J.フライライヒ(Freireich)ら、Cancer Chemother. Rep., 50(4):219(1966)に記載される。体表面積は個人の伸長および体重からほぼ決定すればよい(例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y. pp.537-538(1970)参照)。本発明のカンプトテシン化合物の好ましい有効量は、1日当たり約12.5~約31.3mg/体表面 m^2 であり、プロドラッグの有効量はプロドラッグおよび投与系の重量に基づいて、1日当たり約12.5~3000mg/体表面 m^2 の範囲であり得る。

【0070】

マウスにおける本発明のプロドラッグの好ましい有効量および用量は、筋肉内経路では1週間当たり2回、体重1kgにつきプロドラッグ約1~約400mgであり、経口経路ではプロドラッグは約0.75~約150mg/kg/日である。マウスにおける本発明のプロドラッグの有効量または用量は、例えば経皮経路ではプロドラッグは約1.5mg/kg/週~約1000mg/kg/週である。投与経路の全てにおいて、用量の正確な投与時間は至適結果を達成するために異なりうる。一般的に、CPT誘導体のためのリポソーム担体として、Intralipid 20を使用する場合、患者に到達するCPT誘導体の実際の用量はより少ないのであろう。これはIntralipid 20懸濁液とともに一般に使われるシリンジ、針および調製容器の壁にCPT誘導体のいくらかが失われることによる。一般的には、約1mg~約4mgのCPT誘導体が約0.1ml~約1mlの脂質担体に添加される。

【0071】

本発明の化合物は、リポソーム投与系に導入、被包、包囲または包括あるいは拘束される前に、まず、Intaralipid 10または20または天然油、または親油性化合物のための他の好適な乳化剤などの薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせてもよい。

【0072】

リポソームは癌患者に薬剤を投与するのに有効に使用されていて、ドキソルビシン、ダウノルビシン、およびシスプラチニン複合体などの抗癌剤の投与において臨床的に有用であることが示されている。フォッセン(Forssen)ら、Cancer Res. 1992, 52: 3255-3261; ペレス・ソラー(Perez-Soler)ら、Cancer Res. 1990, 50: 4260-4266; およびコクハーハ(Kochhar)ら、J. Med. Chem. 1991, 34:325-329、これらの全てを参考としてその全体を本明細書中に導入する。

【0073】

リポソームを含む投与としては、例えばコレステロールなどの脂質、リン脂質、または例えはドデシル硫酸ナトリウム、オクチルフェノールポリオキシエチレングリコール、またはモノオレイン酸ソルビタンなどの界面活性剤からなるミセルが挙げられる。通常、プロドラッグは高親和性を有するリポソームの脂質二層膜に結合する。プロドラッグに結合したリポソームは好ましくは脂質のアシル鎖の間に挿入することができる。カンプトテシン誘導体のラクトン環によって、膜結合プロドラッグはリポソームの内側および外側の水性環境から除去され、加水分解から保護される。リポソーム結合医薬が加水分解から保護

10

20

30

40

50

されるから、この医薬の抗腫瘍活性は保存される。リポソーム膜に対して低親和性を有し、リポソーム膜から解離してリポソーム内部に存在するカンプトテシンプロドラッグでは、リポソーム内部の pH が低下して、このようなカンプトテシン誘導体プロドラッグの加水分解を阻止する。

【0074】

同様に、ミセルもまた患者へ薬剤を投与するために使用されていて（Brodin）ら、Acta Pharm. Suec. 19, 267-284 (1982)）、ミセルは医薬担体として、また癌薬物療法（ファング（Fung）ら、Biomater. Artif. Cells, Artif. Organs 16: 439 et. seq. (1988); およびヨコヤマ（Yokoyama）ら、Cancer Res. 51: 3229-3236 (1991)）を含む標的薬剤投与（D.D. ラジック（Lasic），Nature 335: 279-280 (1992) およびスープーサクソ（Supersaxo）ら、Pharm. Res. 8: 1286-1291 (1991)）において使用されている。これらの全ては参考としてその全体を本明細書中に導入する。10

【0075】

カンプトテシン誘導体プロドラッグを含むリポソームおよび／またはミセルは癌患者に投与することができる。リポソームおよび／またはミセルは癌細胞へ循環系によって運ばれ、そこで小胞膜が癌細胞膜と融合し、癌細胞へカンプトテシン誘導体プロドラッグを放出するか、またはリポソームおよび／またはミセルは癌細胞に隣接して残存し、カンプトテシン誘導体プロドラッグはリポソームおよび／またはミセルから拡散して癌細胞に吸収される。

【0076】

リポソームおよび／またはミセルを形成する脂質または脂質混合物が本発明で使用するには好適である。リポソームおよび／またはミセルはポリエチレングリコールまたは粒子が細網内皮系を避けることを助ける GM₁ タンパク質によって被覆されていてもよい。さらに、ミセルはリン脂質などの脂質および脂質混合物から構成されていてもよい。また、ミセルは脂質と好適な界面活性剤の両者から構成されていてもよい。

【0077】

多くのリポソームおよびミセルの調製は米国特許第 5,552,156 号および第 5,736,156 号に記載され、これらは参考としてその全体を本明細書中に導入する。本発明で使用する好ましいリポソーム投与系群は、米国特許第 5,552,156 号および第 5,736,156 号に記載されるものを含み、これらは参考としてその全体を本明細書中に導入する。本発明で使用する他のリポソーム投与系としては、米国特許第 5,827,533 号および第 5,882,679 号に記載される脂質または界面活性剤で凝集する活性剤を含むリポソーム；米国特許第 5,874,105 号に記載されるアルキルアノニウム脂肪酸塩でもって形成された脂質小胞；米国特許第 5,783,211 号に記載される活性剤乾燥粉末組成物を被包するリポソーム；米国特許第 5,718,914 号に記載される局所パッチ用リポソーム医薬投与系；米国特許第 5,631,237 号に記載されるリポソーム；米国特許第 5,549,910 号および第 5,077,057 号に記載されるリポソームおよび脂質複合体組成物；米国特許第 5,043,165 号に記載されるステロイド系医薬の放出を持続するために使用されるリポソーム；米国特許第 5,013,556 号に記載されるリポソーム；米国特許第 4,663,161 号に記載されるリポソームが挙げられ、これらは全て参考としてその全体を本明細書中に導入する。3040

【0078】

本発明はまた、例えば上記した量を使用する上記特定化合物の 1 つの有効量を投与することによって、哺乳動物中のトポイソメラーゼ I を阻害する。最後に、本発明がもたらす最も重要な利点の 1 つは、本明細書の教示に従って投与された化合物の相対的に低いまたは、はっきりとではない全体的毒性に関する。全体的毒性は種々の基準で判断され得る。例えば、最初に記録された体重（すなわち治療前）の 10% 以上の対象の体重減少は、毒性の 1 つの徴候とみなされ得る。さらに、全体的移動性および活性の喪失、および対象の下痢または膀胱炎の徴候もまた毒性の証拠と解釈され得る。この点で、本発明の化合物および処方剤の低毒性は、先行技術を超えた有意な利点を示す。

10

20

30

40

50

【0079】

本発明は以下の実施例によってさらに明確になるであろう。これらは本発明の単なる例に過ぎないことを意図する。

【実施例】

【0080】

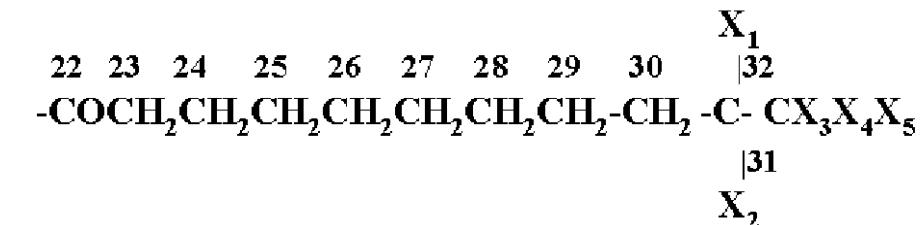
実施例中で参照する全てのガラス容器は使用する前に最低2時間、80～100で焼成した。融点はMEL-TEMP融点装置を使用して得て修正しなかった。¹Hおよび¹³C NMRスペクトルはJEOL GX-270WB NMRスペクトロメーターを使用し、270.05MHzで得た。化学シフトは、内部標準としてテトラメチルシランを使用し、百万分の幾つか(parts per million)(スケール)で記録した。NMRデータを記録するには、下記略号を使用する：結合定数ヘルツ(J)、一重項(s)、二重項(d)、三重項(t)、広一重項(b r s)、多重項(m)など。質量分析は、解像度10000のVGZAB-SEQ質量分析計(VG Analytical Co., England)を使用して記録した。カンプトテシンの炭素骨格に使用した番号は、式(X)に示される。

【0081】

代表的な側鎖の番号は、以下に示され、かつ、より長いまたは短い炭素鎖を有する他の誘導体は、この図式に従って番号付けされ、最も小さい番号を有する炭素はカルボニル炭素に結合している：

【0082】

【化9】



【0083】

実施例1

9-ニトロカンプトテシン-20-クロロ酢酸塩(CZ236)の調製：クロロ酢酸無水物(5g、0.0292モル)、9-ニトロカンプトテシン(4g、純度75%以下)、および2mlのトリエチルアミン(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI)を、機械的攪拌子を備えた三つ首丸底フラスコ中の100m1DMFに添加した。混合物を72時間、室温下に攪拌した。次いで、残渣を溶離剤としてTHF-塩化メチレン(割合：1:15)を使用してクロマトグラフィーにて分離した。溶媒をロータリーエバポレーターを用いて除去した。純粋な生成物が収率25%の褐色粉末として得られた。

【0084】

実施例2

カンプトテシン20-O-(3'-クロロ)プロピオネート(CZ280)の調製：カンプトテシン(5g、0.01471モル、中国および他の地にて市販されていて、研究室で精製されたもの)およびクロロプロピオン酸塩化物(75ml、Aldrich Chemical Co.)を、磁性攪拌子を備えた200m1丸底フラスコ中に添加した。この混合物へ濃縮硫酸4~6滴を添加した。混合物を15時間、100±10で攪拌した。室温に冷却後、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。残渣は溶離剤としてTHF-塩化メチレン溶媒系を用いてクロマトグラフィーにて分離した。純粋な生成物が収率47%、融点255の黄色結晶として得られた。¹HNMR(CHCl_3)：0.860(5H, t, J=7.250Hz, C19-メチルプロトン)、2.091-2.338(2H, m, C18-メチレンプロトン)、3.000(2H, t, J=7.285Hz, C23-メチレンプロトン)、3.775(2H, t, J=7.261Hz, C24-メチレンプロトン)、5.280(2H, s, C5-メチレンプロトン)、5.350-5.72

10

20

30

40

50

0 (2 H , d d , J = 17 . 120 , 17 . 125 Hz , C 17 - メチレンプロトン) 、
 7 . 240 (1 H , s , C 14 - H) , 7 . 658 (1 H , t , J = 9 . 025 Hz , C
 10 - H) 、 7 . 810 (1 H , t , J = 9 . 102 Hz , C 11 - H) 、 7 . 90 (1
 H , d , J = 9 . 380 Hz , C 9 - H) 、 8 . 200 (1 H , d , J = 9 . 368 Hz
 , C 12 - H) 、 8 . 385 (1 H , s , C 7 - H) 。 ^{13}C ; 7 . 568 (C 19) 、
 32 . 000 (C 18) 、 37 . 800 、 38 . 535 (C 23 , C 24) 、 50 . 12
 5 (C 5) 、 67 . 155 (C 17) 、 96 . 88 (C 14) 、 120 . 250 、 127
 . 120 、 178 . 250 、 178 、 500 、 129 . 625 、 130 . 750 、 131
 . 252 、 132 . 912 、 145 . 510 、 146 . 452 、 149 . 001 、 152
 . 500 、 157 . 512 (C 2 , C 3 , C 6 - C 16a) 、 167 . 100 、 169 .
 10 450 (C 21 , C 22) 、 溶媒ピークの領域内に埋もれた C 20 。

【 0085 】

実施例 3

カンプトテシン 20 - O - (4 ' - クロロ) ブチレート (CZ281) の調製 : CZ2
 80 の調製と同じ方法を用い、かつ、アシル化剤として 4 - クロロブチリル塩化物を使用
 して、収率 82 %、融点 265 の白色結晶として純粋な CZ281 を得た。 ^1H NMR
 (CDCl₃) : 0 . 989 (3 H , t , J = 7 . 210 Hz , C 19 - メチルプロトン) 、
 2 . 051 - 2 . 35 (4 H , m , C 18 - および C 24 - メチレンプロトン) 、 2
 . 600 - 2 . 800 (2 H , m , C 23 - メチレンプロトン) 、 3 . 605 (2 H , t
 , J = 7 . 223 Hz , C 24 - メチレンプロトン) 、 5 . 301 (2 H , s , C 5 - メ
 チレンプロトン) 、 5 . 350 - 5 . 760 (2 H , dd , J = 17 . 098 , 17 . 1
 23 Hz , C 17 - メチレンプロトン) 、 7 . 220 (1 H , s , C 14 - H) 、 7 . 6
 68 (1 H , t , J = 8 . 980 Hz , C 10 - H) 、 7 . 835 (1 H , t , J = 8 .
 899 Hz , C 11 - H) 、 7 . 975 (1 H , d , J = 9 . 012 Hz , C 9 - H) 、
 8 . 250 (1 H , d , J = 9 . 075 Hz , C 12 - H) 、 8 . 400 (1 H , s , C
 7 - H) 。 ^{13}C : 7 . 520 (C 19) 、 27 . 610 、 30 . 750 、 32 . 000
 、 43 . 850 (C 18 , C 23 , C 24 および C 25) 、 50 , 000 (C 5) 、 67
 . 010 (C 17) 、 76 . 125 (C 20) 、 95 . 988 (C 14) 、 120 . 18
 0 、 128 . 440 、 128 . 5 . 5 、 129 . 891 、 130 . 750 、 131 . 18
 0 、 145 . 650 、 146 . 200 、 148 . 760 、 152 . 256 、 187 . 21
 30 2 (C 2 , C 3 , C 6 - C 16a) 、 167 . 488 、 171 . 650 (C 21 , C 22
) 。

【 0086 】

実施例 4

9 - ニトロカンプトテシン 20 - O - 3 ' - クロロプロピオネート (CZ285) の調
 製 : 出発原料として 9 - ニトロカンプトテシンを使用し、実施例 2 に記載された方法と同
 じ方法を用いて、純粋な CZ285 を収率 71 %、融点 200 の黄色粉末として得た。
 ^1H NMR (CDCl₃) : 1 . 053 (3 H , t , J = 7 . 210 Hz , C 19 - メチ
 ルプロトン) 、 2 . 120 - 2 . 310 (2 H , m , C 18 - メチレンプロトン) 、 3 .
 051 (2 H , t , J = 7 . 015 Hz , C 23 - メチレンプロトン) 、 3 . 750 (2
 H , t , J = 7 . 123 Hz , C 24 - メチレンプロトン) 、 5 . 468 (2 H , s , C
 5 - メチレンプロトン) 、 5 . 470 - 5 . 765 (2 H , dd , J = 17 . 250 , 1
 7 . 286 Hz , C 17 - メチレンプロトン) 、 7 . 305 (1 H , s , C 14 - H) 、
 7 . 930 (1 H , t , J = 9 . 012 Hz , C 11 - H) 、 8 . 485 - 8 . 550 (2 H , m , C
 9 - H および C 12 - H) 、 9 . 280 (1 H , s , C 7 - 11) 。 ^{13}C
 NMR : 7 . 670 (C 19) 、 32 . 010 (C 18) 、 37 . 610 (C 23) 、 3
 8 . 899 (C 24) 、 50 . 501 (C 5) 、 67 . 315 (C 17) 、 97 . 120
 (C 14) 、 121 . 510 、 125 . 915 、 127 . 496 、 128 . 668 、 13
 1 . 751 、 136 . 615 、 145 . 005 、 145 . 610 、 146 . 010 、 14
 9 . 005 、 157 . 250 (C 2 , C 3 , C 6 - C 16a) 、 167 . 100 、 169
 50

. 2 3 0 (C 2 1 、 C 2 2) 、溶媒ピークの領域内に埋もれた C 2 0 。

【 0 0 8 7 】

実施例 5

9 - ニトロカンプトテシン 2 0 - O - 4 ' クロロブチレート (CZ 2 8 8) の調製 : 実施例 2 に記載された方法と同じ方法を用い、アシル化剤として 4 - クロロブチリル塩化物を用いて純粋な CZ 2 8 8 を、収率 5 0 % 、融点 2 5 4 °C の黄色粉末として得た。¹ H NMR (DMSO) : 0 . 9 5 0 (3 H , t , J = 7 . 2 3 8 Hz , C 1 9 - メチルプロトン) 、 1 . 9 8 7 - 2 . 2 0 5 (4 H , m , C 1 8 - および C 2 2 - メチレンプロトン) 、 2 . 7 5 8 (2 H , t , J = 7 . 1 5 0 Hz , C 2 3 - メチレンプロトン) 、 4 . 7 8 0 (2 H , t , J = 7 . 2 1 3 Hz , C 2 5 - メチレンプロトン) 、 5 . 3 4 0 (2 H , s , C 5 - メチレンプロトン) 、 5 . 5 2 8 (2 H , s , C 1 7 - メチレンプロトン) 、 7 . 1 5 0 (1 H , s , C 1 4 - H) 、 8 . 0 7 5 (1 H , t , J = 8 . 6 8 9 Hz , C 1 1 - H) 、 8 . 4 8 0 - 8 . 5 5 0 (2 H , m , C 1 0 - および C 1 2 - H s) 、 9 . 1 6 0 (1 H , s , C 7 - H) 。 ¹³C NMR (DMSO) : 7 . 6 0 0 (C 1 9) 、 2 8 . 0 0 1 (C 2 4) 、 3 0 . 5 0 0 、 3 0 . 6 5 5 (C 1 8 , C 2 3) 、 4 4 . 1 2 5 (C 2 5) 、 5 1 . 5 0 0 (C 5) 、 6 7 . 1 0 0 (C 1 7) 、 7 6 . 1 5 5 (C 2 0) 、 9 5 . 8 9 8 (C 1 4) 、 1 2 0 . 0 1 2 、 1 2 0 . 5 0 0 、 1 2 5 . 5 1 2 、 1 2 6 . 6 0 0 、 1 2 0 . 4 1 2 、 1 3 3 . 0 0 0 、 1 3 5 . 6 9 8 、 1 4 5 . 0 1 2 、 1 4 5 . 0 4 5 、 1 4 6 . 0 1 0 、 1 4 7 . 9 9 8 、 1 5 3 . 8 5 0 、 1 5 6 . 5 0 5 (C 2 , C 3 , C 6 - C 1 6 a) 、 1 6 7 . 0 0 5 、 1 7 1 . 5 8 6 (C 2 1 , C 2 2) 。 20

【 0 0 8 8 】

実施例 6

分析のために提供された CZ 2 8 1 の試料を顕微鏡で観察して、組成物として可視的に均質であると判断した。数種の十分に形成された試料片を粉碎して、大きさ 0 . 1 ~ 0 . 4 mm の結晶を得た。3 つの試料片を高粘度ミネラルオイルとともに微細なガラス纖維上に載置し、- 1 0 0 °C に冷却した。3 つの結晶全てが同じ大きさの単位胞と斜方晶系回折対称を生じた。キラル空間群 P 2₁ 2₁ 2₁ を回折データの系統的欠如から独自に決定した。実験パラメーターの詳細を表 1 に示す。

【 0 0 8 9 】

高感度 CCD 検出計と Mo K α 放射と結合したシーメンス (Siemens) 四軸型回折計を使用して、約 2 つのオクタントのデータを - 1 0 0 °C で収集した。これらのデータから 3 7 2 9 対称独立反射を取得した。構造は直接法によって解析され、全て非水素原子における異方性熱パラメーターでもって微調整された (refined)。水素原子は理想的な寄与 (idealized contribution) として処理された。絶対的配置に感受性を有するパラメーターが微調整された (refined) ; その最終値から報告された鏡像異性体が 9 9 . 9 % 信頼値より良い値に補正されることを確信した。 30

【 0 0 9 0 】

データプロセッシングに使用されたソフトウェアの全ては、SHELXTLライブラリー (version 5.1, G. Sheldrick, Brucker AXS, Madison, WI) に含まれている。

本発明の他の実施態様は、本明細書を検討し、かつ、ここに記載される発明を実施することから、当業者には明白であろう。本明細書および実施例は単なる例として検討されることが意図され、本発明の真の範囲および真髓は下記請求項およびそれらの均等物によって示される。 40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No	PCT/US 03/12650
-------------------------	-----------------

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D491/22 A61P35/00 A61K31/435 // (C07D491/22, 331:00,
 221:00, 221:00, 209:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03 014069 A (ANGELUCCI FRANCESCO ; CARUSO MICHELE (IT); FAIARDI DANIELA (IT); PE) 20 February 2003 (2003-02-20) scheme 2, compound 11a, 12'a, 21a, 22'a, 16a 18'a examples 8-10 ---	1
X	US 4 399 282 A (MIYASAKA TADASHI ET AL) 16 August 1983 (1983-08-16) column 16, line 3 - line 21; example 10 ---	1
X	US 5 965 566 A (GREENWALD RICHARD B ET AL) 12 October 1999 (1999-10-12) examples 32,33 ---	1
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 August 2003	01/09/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/US 03/12650

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WALL M E ET AL: "Plant antitumor agents. 30. Synthesis and structure activity of novel camptothecin analogs" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 36, February 1993 (1993-02), pages 2689-2700, XP002122403 ISSN: 0022-2623 page 2693, column 1; examples 7G,7J,7L	1,16
A	US 6 040 313 A (WALL MONROE E ET AL) 21 March 2000 (2000-03-21) column 7, line 20 - line 36	1,16
A	US 2002/049324 A1 (CAO ET AL) 25 April 2002 (2002-04-25) paragraphs '0036!, '0042!; claim 1	1,16
A	US 2001/031761 A1 (CAO ET AL) 18 October 2001 (2001-10-18) paragraphs '0052!, '0054!; claim 1	1,16
A	US 6 350 756 B1 (PAN XIANDAO ET AL) 26 February 2002 (2002-02-26) column 3, line 45 - line 64; claim 1	1,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Intern. Application No	
			PCT/US 03/12650	
WO 03014069	A 20-02-2003	WO 03014069 A1		20-02-2003
US 4399282	A 16-08-1983	JP 1433491 C JP 56158786 A JP 62042914 B JP 1433479 C JP 56012391 A JP 62042911 B JP 1433480 C JP 56012392 A JP 62042912 B JP 1433481 C JP 56012393 A JP 62042913 B JP 56012394 A AR 228575 A1 AU 536181 B2 CH 648316 A5 DE 3026172 A1 DE 3051054 C2 FR 2462437 A1 GB 2056973 A ,B IT 1199976 B NL 8003988 A ,B, US RE32518 E AU 6027380 A ES 8105735 A1 ES 8202011 A1 ES 8202012 A1		07-04-1988 07-12-1981 10-09-1987 07-04-1988 06-02-1981 10-09-1987 07-04-1988 06-02-1981 10-09-1987 07-04-1988 06-02-1981 06-02-1981 30-03-1983 19-04-1984 15-03-1985 05-02-1981 04-07-1991 13-02-1981 25-03-1981 05-01-1989 13-01-1981 13-10-1987 15-01-1981 01-09-1981 01-04-1982 01-04-1982
US 5965566	A 12-10-1999	US 5840900 A US 5880131 A US 5614549 A US 6127355 A AU 730244 B2 AU 4079497 A EP 0923566 A1 JP 2000517304 T NZ 334283 A WO 9807713 A1 AU 705147 B2 AU 4913396 A CA 2208841 A1 EP 0807115 A1 JP 10513187 T NZ 302955 A WO 9623794 A1 AU 8052194 A EP 0727992 A1 JP 9504033 T WO 9511020 A1 US 5547981 A US 5622986 A US 5824701 A		24-11-1998 09-03-1999 25-03-1997 03-10-2000 01-03-2001 06-03-1998 23-06-1999 26-12-2000 27-03-2000 26-02-1998 13-05-1999 21-08-1996 08-08-1996 19-11-1997 15-12-1998 27-03-2000 08-08-1996 08-05-1995 28-08-1996 22-04-1997 27-04-1995 20-08-1996 22-04-1997 20-10-1998
US 6040313	A 21-03-2000	US 5916896 A US 5646159 A AU 705792 B2		29-06-1999 08-07-1997 03-06-1999

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/12650

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 6040313	A			AU 3195395 A CA 2195428 A1 EP 0815113 A1 JP 10506375 T WO 9602546 A1	16-02-1996 01-02-1996 07-01-1998 23-06-1998 01-02-1996
US 2002049324	A1	25-04-2002		US 6228855 B1 AU 6369900 A CA 2380022 A1 EP 1200443 A1 JP 2003506378 T WO 0109139 A1	08-05-2001 19-02-2001 08-02-2001 02-05-2002 18-02-2003 08-02-2001
US 2001031761	A1	18-10-2001		US 6218399 B1 US 6120793 A US 5968943 A US 5731316 A US 6407118 B1 US 6096336 A AU 2005997 A CA 2244698 A1 CN 1214686 A ,B EP 0879236 A1 JP 3297877 B2 JP 2000516909 T NO 983487 A WO 9728165 A1	17-04-2001 19-09-2000 19-10-1999 24-03-1998 18-06-2002 01-08-2000 22-08-1997 07-08-1997 21-04-1999 25-11-1998 02-07-2002 19-12-2000 29-07-1998 07-08-1997
US 6350756	B1	26-02-2002		WO 02056885 A1	25-07-2002

フロントページの続き

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

(72)発明者 ジソン , カオ

アメリカ合衆国 , テキサス州 77546 , フレンズウッド , 16123 アファームド ウェイ

(72)発明者 ベッピーノ , ジョバネラ , シー .

アメリカ合衆国 , テキサス州 77096 , ヒューストン , 6030 ヤーウエル

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC07 DD02 EE02 FF02 GG03 HH01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB22 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20