



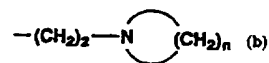
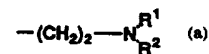
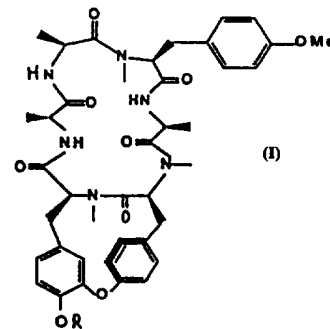
<p>(51) 国際特許分類6 C07K 7/64, A61K 38/12</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/10264</p> <p>(43) 国際公開日 1997年3月20日(20.03.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02570</p> <p>(22) 国際出願日 1996年9月10日(10.09.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/236233 1995年9月14日(14.09.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(71) 出願人；および</p> <p>(72) 発明者 糸川秀治(ITOKAWA, Hideji)(JP/JP) 〒206 東京都多摩市連光寺3-35-3 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者；および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 一柳幸生(HITOTSUYANAGI, Yukio)(JP/JP) 〒192-03 東京都八王子市堀之内1703-3 東京薬科大学付属2号館211号室 Tokyo, (JP)</p>	<p>山岸武宏(YAMAGISHI, Takehiro)(JP/JP) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 北川富造(KITAGAWA, Tomizo) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: CYCLIC HEXAPEPTIDE COMPOUNDS

(54)発明の名称 環状ヘキサペプチド化合物

(57) Abstract

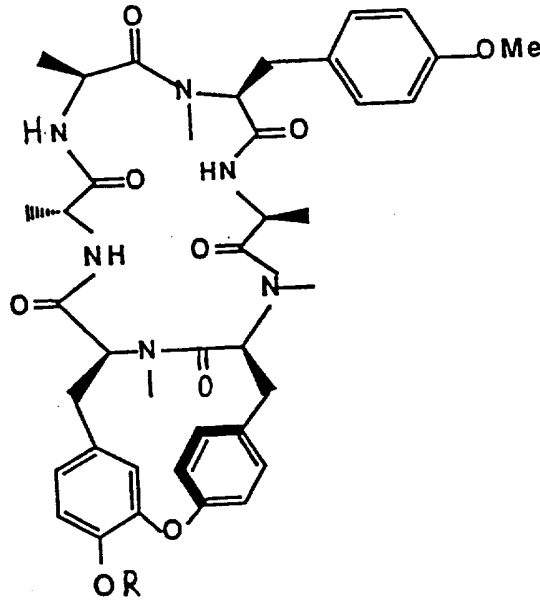
Object: to provide cyclic hexapeptides compounds having an excellent drug effect. Constitution: Cyclic hexapeptide compounds represented by general formula (1) or salts thereof, wherein R represents (a), wherein R¹ and R² represent each alkyl, phenyl or benzyl or (b), wherein n is an integer of from 4 to 6.



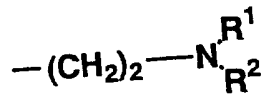
(57) 要約

目的： 優れた薬効を有する環状ヘキサペプチド化合物を提供する。

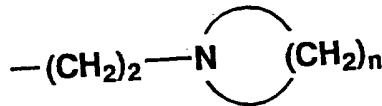
構成： 式



[式中、Rは式



(式中、R¹およびR²はそれぞれアルキル基、フェニル基またはベンジル基を示す。)で表される基または式



(式中、nは4~6の整数を示す。)で表される基を示す。]で表される環状ヘキサペプチド化合物またはその塩。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	GA	ガボーン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BB	バルバドス	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア	TD	チャド
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	IT	イタリア	MR	モロッコ	TR	トルコ
CA	カナダ	JP	日本	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	KE	ケニア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	US	米国
CH	スイス	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CI	コート・ジボアール	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CM	カメルーン	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	LI	リビア	PL	ポーランド		
CZ	チェコ共和国	LK	スリランカ	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ			RO	ルーマニア		
DK	デンマーク						

明 細 書

環状ヘキサペプチド化合物

技術分野

本発明は、優れた抗腫瘍作用を有する環状ヘキサペプチド化合物またはその塩に関する。

背景技術

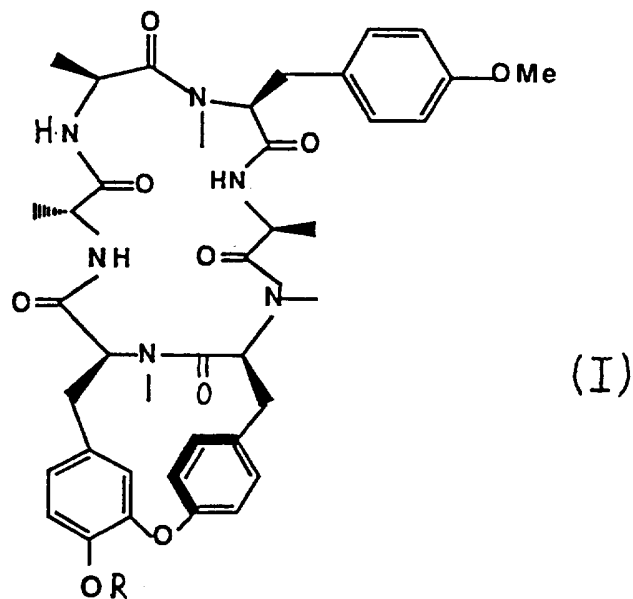
癌は近年死亡原因の第一位になり今後もこの傾向は続くものと思われる。それ故この治療薬を開発しようとする試みは数多くなされており、植物から抗腫瘍成分を抽出する研究も従来より多数の研究者が従事している。本発明のN-メチルチロシンおよびアラニンを含む環状ヘキサペプチド化合物の類縁体についても薬用植物の一種である茜草より抽出されたRA-VII(TPC-B)(特開昭58-21655号公報)、RA-V(Chem. Pharm. Bull., 32, 284~290, 1984)などが知られており、なかでもRA-VIIが有力視されている。

しかしながら、RA-VIIは効力が充分ではなかった。

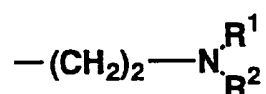
本発明の目的は、RA-VIIより優れた薬効を有する環状ヘキサペプチド化合物を提供することにある。

発明の開示

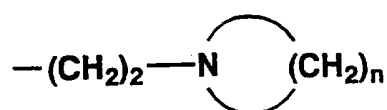
本発明は、式



[式中、Rは式



(式中、R¹およびR²はそれぞれアルキル基、フェニル基またはベンジル基を示す。)で表される基または式



(式中、nは4～6の整数を示す。)で表される基を示す。]で表される環状ヘキサペプチド化合物である。

本発明において、アルキル基とは、炭素原子数1～4個の直鎖状または分枝鎖状のものであり、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基などである。

本発明の化合物は以下のようにして製造することができる。

すなわち、式(I)においてRが水素原子である化合物(以下、RA-Vと称する)の水酸基を、式R'-X(式中、R'は水素原子以外のRを示し、Xはハロゲン原子を示す。)で表される窒素原子を含むハロゲン化物と反応せしめることにより製造することができる。

反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドが良好な結果を与えるが、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサソラン、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノールなどを用いることもできる。


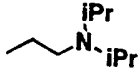
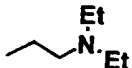
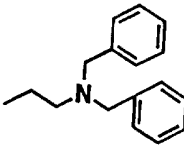
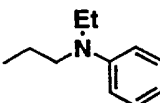
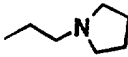
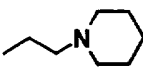
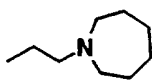
本反応は塩基の存在下に行うことが好ましく、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化カリウム、水素化ナトリウムを用いて行うことができる。反応温度は溶媒の沸点にもよるが、通常5～80℃で行うことができる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

なお、実施例で製造した化合物の構造および略称を表1に示す。

表 1

实施例番号	略称	置換基 R
1	T I - 3 5 1	
2	T I - 3 5 6	
3	T I - 3 5 5	
3	T I - 3 5 7	
3	T I - 3 5 8	
3	T I - 3 5 9	
3	T I - 3 6 0	
3	T I - 3 6 1	

実施例1 (T I - 3 5 1)

RA-V 372 mg (0.49 mmol)、2-クロロエチルジメチルアミン塩酸塩106 mg (0.74 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド3 mlに溶解し、炭酸カリウム271 mg (2.0 mmol)を加え、室温で60時間攪拌する。28%アンモニア水1 mlを反応液に加え、室温で12時間攪拌する。クロロホルム20 mlを反応液に加えて希釈し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後減圧濃縮して得られる残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1)溶出部をメタノールより再結晶することによりT I - 3 5 1 198 mgを得る。

m. p. 220~222°C

$[\alpha]^{26}_D - 205.0^\circ$ (c, 0.21, CHCl₃)

実施例2 (T I - 3 5 6)

RA-V 379 mg (0.50 mmol)、2-クロロエチルジイソプロピルアミン塩酸塩150 mg (0.75 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド3 mlに溶解し、炭酸カリウム276 mg (2.0 mmol)を加え、室温で60時間攪拌する。28%アンモニア水1 mlを反応液に加え、室温で12時間攪拌する。クロロホルム20 mlを反応液に加えて希釈し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後減圧濃縮して得られる残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(50:1)溶出部をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(20:1)溶出部よりT I - 3 5 6 321 mgを得る。

非結晶性粉末

m. p. 223~226°C (分解)

$[\alpha]^{27}_D - 182.9^\circ$ (c, 0.19, CHCl₃)

実施例3

実施例1および実施例2の方法に従い、対応する原料を用いて、T I - 3 5 5, T I - 3 5 7, T I - 3 5 8, T I - 3 5 9, T I - 3 6 0, T I - 3 6 1を合

成した(表2)。

表2

化合物	融点(°C)	$[\alpha]_D$ (in CHCl_3)
TI-355	235~236	-194.3° (c, 0.58)
TI-357	163~165	-167.7° (c, 0.34)
TI-358	191~194	-182.7° (c, 0.24)
TI-359	210~213	-198.7° (c, 0.17)
TI-360	239~241	-189.6° (c, 0.37)
TI-361	226~229	-166.8° (c, 0.29)

実施例4

TI-356 89. 2mg (0.10mmol)をエタノール2mlに溶解し、氷冷下攪拌しながら2N塩酸0.1mlを加える。反応液を濃縮し、TI-356塩酸塩 92.4mgを得る。

非結晶粉末

m. p. 218~221°C (分解)

$[\alpha]^{23}_D - 209.5^\circ$ (c, 0.49, H_2O)

産業上の利用可能性

本発明により優れた抗腫瘍剤を提供することが可能となった。

この目的のためには、本発明の化合物を常用の製剤技術を用いて注射剤に調製して静脈内投与することができる。投与量は、1日0.1~10mg/m²であり、この量は患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することができる。

以下、試験例を挙げて、本発明化合物の優れた作用を説明する。

試験例 [Colon26 (マウス結腸癌) に対する抗腫瘍効果]

Cancer Res., 50, 2290~2295 (1990) に記載の方法に準じて行った。

BALB/c系雌性マウスで継代した移植後11日目のColon26腫瘍塊を、切開により担癌マウスより摘出し、結合組織を除去した後、ハサミでミンした。この腫瘍1gに対し5mlのHank's平衡塩類溶液を加え、ルアロックシリンジにてホモジナイズした。シリコンガーゼで濾過し、濾液の細胞液の細胞数を血算板にて数え、 1.0×10^6 Cells/mlになるように調製した。この細胞浮遊液を0.2ml/マウスとしてCDF₁系雄性マウス(6週齢 日本チャルスリバー)の右えき下部に皮下移植し、試験用担癌マウスとした。1群は8匹とした。細胞移植日をday 0として、day 3より5日間、界面活性剤(HCO 60:ポリエチレングリコール=2:1の配合液)にTI-356を溶解させた後、徐々に生理食塩水を添加し、調製液の最終濃度を0.5%程度として各濃度の検体液を調製し、静脈内投与した。

対照薬として、RA-VIIを使用した。

腫瘍増殖阻害作用は、化合物投与終了翌日(day 8)に腫瘍の長径および短径をノギスで測定し、次の式により腫瘍体積、腫瘍体積比、およびT/C(%)を算出することにより判定した。T/Cが42%以下の場合有効と判定した。結果を表3に示す。

$$\text{腫瘍体積} = \frac{(\text{長径}) \times (\text{短径})^2}{2}$$

$$\text{腫瘍体積比} = \frac{\text{投与開始後 } n \text{ 日目の腫瘍体積 } (T_n)}{\text{投与開始日の腫瘍体積 } (T_1)}$$

$$T/C (\%) = \frac{T_n / T_1}{C_n / C_1} \times 100$$

C_n : 投与開始後n日目のコントロール群の腫瘍体積

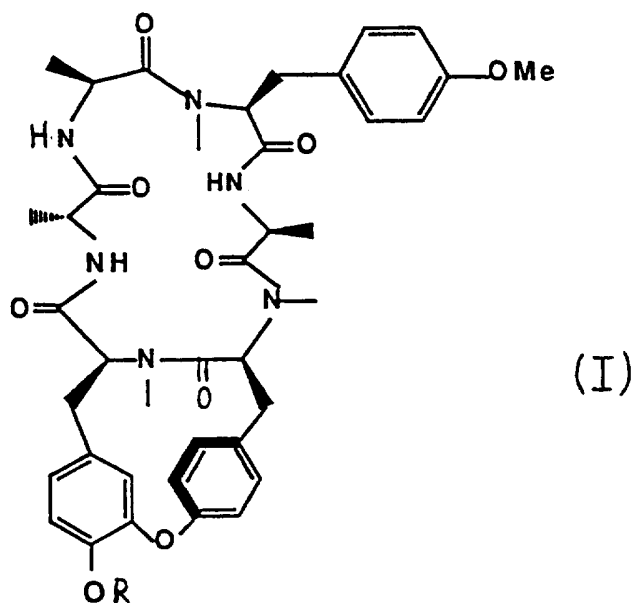
T_n : 投与開始後n日目の薬物投与群の腫瘍体積

表 3

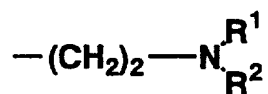
被験薬	用量 (mg/kg)	T/C (%)
RA-VII	1.6	55.8
	3.13	48.0
	6.25	49.0
TI-356	0.8	42.1
	1.6	41.5
	3.13	34.5

請求の範囲

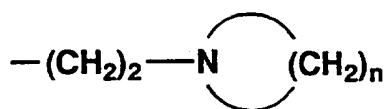
(1) 式



[式中、Rは式

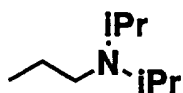


(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれアルキル基、フェニル基またはベンジル基を示す。)で表される基または式



(式中、 n は4～6の整数を示す。)で表される基を示す。]で表される環状ヘキサペプチド化合物またはその塩。

(2) 請求の範囲(1)項記載の式(I)の化合物において、Rが式



で表される基である環状ヘキサペプチド化合物またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02570

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07K7/64, A61K38/12

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)

Int. Cl⁶ C07K7/64, A61K38/12

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

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

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 58-21655, A (Tobishi Yakuhin Kogyo K.K.), February 8, 1983 (08. 02. 83), Refer to claim & GB, 2102812, B & DE, 3228006, A & FR, 2510577, A & US, 4476299, A & CH, 656883, A & CA, 1240668, A & JP, 1-230599, A	1 - 2
A	JP, 1-180899, A (Tobishi Yakuhin Kogyo K.K.), July 18, 1989 (18. 07. 89), Refer to claim (Family: none)	1 - 2
A	JP, 5-262796, A (Hideharu Itokawa), October 12, 1993 (12. 10. 93), Refer to claim (Family: none)	1 - 2

 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 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
November 29, 1996 (29. 11. 96)Date of mailing of the international search report
December 10, 1996 (10. 12. 96)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))	
Int. Cl ⁸ C07K7/64, A61K38/12	
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 (IPC))	
Int. Cl ⁸ C07K7/64, A61K38/12	
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	
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)	
CAS ONLINE	
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
A	JP, 58-21655, A (東菱薬品工業株式会社) 8. 2月. 1983(08. 02. 83), 特許請求の範囲参照 & GB, 2102812, B & DE, 3228006, A & FR, 2510577, A & US, 4476299, A & CH, 656883, A & CA, 1240668, A & JP, 1-230599, A
A	JP, 1-180899, A (東菱薬品工業株式会社) 18. 7月. 1989(18. 07. 89), 特許請求の範囲参照 (ファミリーなし)
A	JP, 5-262796, A (糸川秀治) 12. 10月. 1993(12. 10. 93), 特許請求の範囲参照 (ファミリーなし)
	関連する 請求の範囲の番号
	1-2
	1-2
	1-2
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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」先行文献ではあるが、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	国際調査報告の発送日
29. 11. 96	10.12.96
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 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) 柳 和子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3445
	4 H 9451