

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02013/122112

発行日 平成27年5月18日 (2015. 5. 18)

(43) 国際公開日 平成25年8月22日 (2013. 8. 22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 233/91 (2006.01)	C O 7 D 233/91 C S P	4 C O 5 7
A61K 31/7042 (2006.01)	A 6 1 K 31/7042	4 C O 6 3
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	4 C O 7 6
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 6
A61K 31/4168 (2006.01)	A 6 1 K 31/4168	4 C O 9 1

審査請求有 予備審査請求有 (全 33 頁) 最終頁に続く

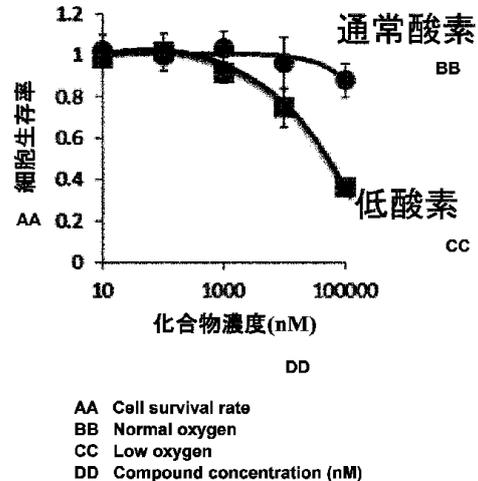
出願番号 特願2013-558712 (P2013-558712)	(71) 出願人 504171134 国立大学法人 筑波大学 茨城県つくば市天王台一丁目1番1
(21) 国際出願番号 PCT/JP2013/053429	
(22) 国際出願日 平成25年2月13日 (2013. 2. 13)	
(11) 特許番号 特許第5676020号 (P5676020)	(74) 代理人 110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(45) 特許公報発行日 平成27年2月25日 (2015. 2. 25)	
(31) 優先権主張番号 特願2012-28761 (P2012-28761)	(72) 発明者 長崎 幸夫 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立 大学法人筑波大学内
(32) 優先日 平成24年2月13日 (2012. 2. 13)	(72) 発明者 池田 豊 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立 大学法人筑波大学内
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(72) 発明者 久野 光 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立 大学法人筑波大学内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニトロイミダゾールを用いたプロドラッグ

(57) 【要約】

2 - ニトロ - 1 - イミダゾールプロピオン酸と分子中にアミノ基、環状アミノ基またはヒドロキシル基を持つ治療的活性有機化合物のプロドラッグ、特に、治療的有機化合物が抗腫瘍剤から選ばれるプロドラッグが提供される。かかるプロドラッグは、生体内の低酸素下で特異的に開裂し、本来の治療的活性を示す。

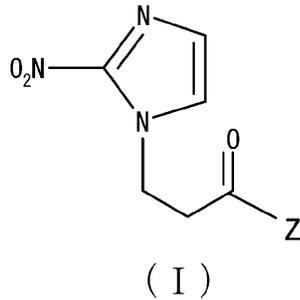


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩：

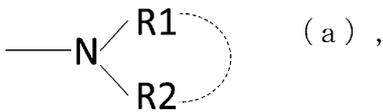
【化 1】



10

式中、Z は、式 (a)：

【化 2】



20

または、式 (b)：

- O - R 3 (b) を表し、

式中、R 1 は、アミノ基を持つ治療的活性有機化合物から当該アミノ基を除去した残基であり、かつ、R 2 が水素原子であるか、または、

R 1 と R 2 が隣接する N 原子と一緒に、環状アミノ基を持つ治療的活性有機化合物の残基を表す、

R 3 は、ヒドロキシル基を持つ治療的活性有機化合物から当該ヒドロキシ基を除去した残基である。

【請求項 2】

式 (I) で表される化合物から還元環境下で Z が開裂される、請求項 1 に記載の化合物

30

【請求項 3】

還元環境下が哺乳動物の低酸素部位である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

Z が (a) または (b) で表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

治療的活性有機化合物が、アントラサイクリン系抗腫瘍物質、ペプチド系抗腫瘍抗生物質、キノリンアルカロイド系抗腫瘍物質、タキサン系抗腫瘍物質、ピンカアルカロイド系抗腫瘍物質、デオキシシチジン系抗腫瘍物質、ピリミジン系抗腫瘍物質、プリン環誘導体系抗腫瘍物質、葉酸誘導体系抗腫瘍物質、マクロライド系抗腫瘍物質、アミノ酸誘導体系

40

抗腫瘍物質、5 - アミノサリチリ酸系抗潰瘍性炎薬・クローン病治療剤、非ステロイド系抗炎症剤及びステロイド系抗炎症剤からなる群より選ばれ、かつ、

【請求項 6】

アミノ基を持つ治療的活性有機化合物がドキシソルピシン、イダルピシン、エビルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、プレオマイシン、アクチノマイシン、ゲムシタピン、シタラピン、メトトレキサート、ペメトレキセド、メルファラン、メサラジン、からなる群より選ばれ、

環状アミノ基を持つ治療的活性有機化合物の代表的な化合物としては、ピンクリスチン

50

、ビンブラスチン、ビンデシン、5 - フルオロウラシル、6 - メルカプトプリンを挙げることができ、

ヒドロキシル基を持つ治療的活性有機化合物がドセタキセル、パクリタキセル、ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、プレオマイシン、アクチノマイシン、ゲムシタピン、シタラピン、カペシタピン、ドキシフルリジン、エボチロン、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン及びトリアムシノロンアセトニドからなる群より選ばれ、かつ

一般式 (I) の Z に相当する部位が還元環境下で開裂される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

治療的活性有機化合物がドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、プレオマイシン、アクチノマイシン、カンプトセシン、トポテカン、イリノテカン、ドセタキセル、パクリタキセル、ビノレルピン、ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ゲムシタピン、シタラピン、5 - フルオロウラシル、カペシタピン、ドキシフルリジン、フルダラビン、6 - メルカプトプリン、6 - チオグアニン、エボチロン、ピロキシカム、メルファラン、メトトレキサート、ペメトレキセド、メサラジン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン及びベタメタゾンからなる群より選ばれる、請求項 1 に記載の化合物。

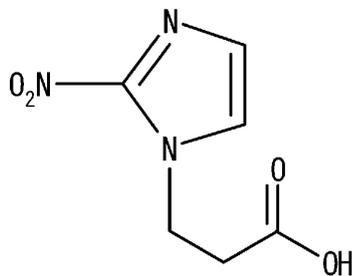
【請求項 8】

一般式 (I) の Z に相当する部位がドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、ゲムシタピン、シタラピン、メトトレキサート、ペメトレキセド、メルファラン、メサラジン、ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、5 - フルオロウラシル、6 - メルカプトプリン及びプレドニゾロンからなる群より選ばれる治療的活性有機化合物に由来する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 (II)

【化 3】



(II)

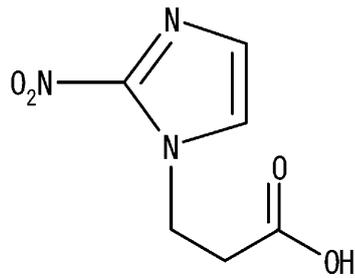
で表される化合物を反応体として含む、分子中にアミノ基、環状アミノ基またはヒドロキシル基を分子中に持つ治療的活性有機化合物のプロドラッグを製造するための調製物。

【請求項 10】

分子中にアミノ基、環状アミノ基またはヒドロキシル基を分子中に持つ治療的活性有機化合物のプロドラッグを製造するための反応体としての

式 (II)

【化 4】



(II)

10

で表される化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2-ニトロ-1-イミダゾールプロピオン酸と治療的活性化合物たる薬剤のコンジュゲートに関する。より具体的には、生体の低酸素部位または還元環境下でニトロイミダゾールと薬剤の間の共有結合が開裂し、活性な形で治療的活性化合物を放出できる当該プロドラッグ、及び当該コンジュゲートを提供するための2-ニトロ-1-イミダゾールプロピオン酸の使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

低酸素部位の腫瘍は浸潤、転移及び耐性癌の原因となっており、癌の根治を妨げる最大の要因であり、これら低酸素環境下にある腫瘍細胞の治療法の開発は切に望まれている。

【0003】

低酸素部位の癌細胞を標的とした医薬品はトリアパザミン (Triapazine)、AQ4N [バノキサントロン・二塩酸 (banoxantrone dihydrochloride)]、PR104 [ジニトロベンズアミド・ナイトロジェンマスタードプロドラッグ (dinitrobenzamide nitrogen mustard prodrug)] 及び TH-302 [N,N'-ビス(2-ブromoethyl)ホスホロジアミジックアシッド (1-メチル-2-ニトロ-1H-イミダゾール-5-イル)メチルエステル (N,N'-bis(2-bromoethyl)phosphorodiamidic acid (1-methyl-2-nitro-1H-imidazol-5-yl)methyl ester)] 等現在数種類の臨床試験が行われているが、現時点で、上市されたとの情報はない。

30

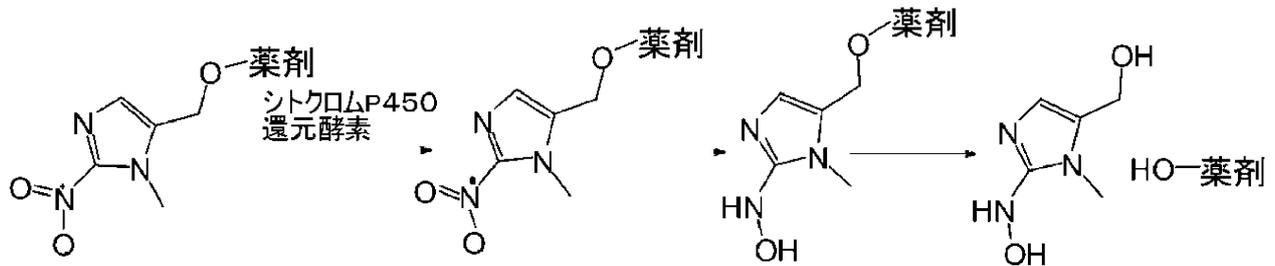
【0004】

このような保護基として作用する、例えば、ジニトロベンズアミドが非特許文献1に開示されており、また、TH-302に関連するニトロイミダゾール類が非特許文献2、特許文献1、特許文献2に開示されている。TH-302は次の反応スキームにより表されるように、保護基-薬剤の結合を開裂し、薬剤を放出する機序を利用するものと理解される。

40

【0005】

【化1】



10

【0006】

特許文献1及び2のどちらも、薬剤はイミダゾール環を構成する炭素原子にメチレンオキシ基(-CH₂-O-)を介して結合しており、上記の反応スキームと同様の機序によりプロドラッグから薬剤を放出するものと理解される。しかしながらこのシステムでは薬剤の放出効率が薬剤の脱離能に依存しており、放出される薬剤は脱離しやすいフェノール性の水酸基やリン酸を有する化合物等に限定される。

【0007】

特許文献3には、生体還元性基(Hyp:例えば、2-ニトロイミダゾリル)がその1位でリンカー[L:-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-]を介してアントラサイクリン系抗癌剤(Q)のアミノ基に共有結合させた低酸素活性化コンジュゲート(Hyp-L-Q)が記載されている。このコンジュゲートである化合物は、低酸素腫瘍領域で-L-Q部分が結合したままであるが、2-ニトロイミダゾリルのニトロ基ヒドロキシアミンに還元され、こうしてイミダゾリルの4位もしくは5位を介してDNAをアルキル化でき、一方で、Qを構成するアントラサイクリンがDNA塩基間にインターカレートすることで癌細胞を殺すことが示唆されている。しかしながら、当該文献では、リンカーが「-C₃H₆-C(=O)-」である化合物は、リンカーが、例えば、-CH₂(CH₂)_aCH₂-O-CH₂- (ここで、aは0または1の整数である。)である対応する化合物に比べて低酸素下の肺癌細胞に対して著しく低い細胞毒性を示すにすぎないことが明らかにされており、現に、前記化合物は当該特許出願においてクレームの範囲外におかれている。

20

【0008】

さらに、特許文献4には、例えば、N-メチル-2-ニトロ-1-イミダゾールプロパノイルアミド等のアミド類が放射線増感作用とともに単独で抗悪性腫瘍作用を有することが記載されている。しかし、かようなイミダゾールカルボン酸が他の薬剤とのコンジュゲートまたはプロドラッグを形成するのに使用できることは何ら記載も示唆もされていない。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】WO2000/64864または特表2002-543059

【特許文献2】WO2004/087075または特表2006-521409

【特許文献3】WO2009/018163 A1

【特許文献4】JP7(1995)-101860 A

40

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】B. M. Sykes et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 345-355

【非特許文献2】J. Duan et al., J. Med. Chem. 2008, 51(8): 2412-2420

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 1 1 】

本発明者等は、2 - ニトロイミダゾールは酸化還元電位が比較的高く生体内の低酸素部位で効率よく還元されるので、ニトロ基がヒドロキシアミン及びアミンに還元され、こうして起こる分子の構造変化を化合物の放出に展開または応用できれば低酸素部位特異的な抗癌剤の開発につながるものと推定した。すなわち通常酸素濃度では化合物がプロドラッグの形で存在するため活性を有さないが、低酸素部位において構造変化を起こし活性型となるのであれば、抗癌剤の副作用を抑え、低酸素部位において活性を有する医薬品開発が可能となる。したがって、本発明の目的は、従来技術に比べ、より汎用性があり、腫瘍等の低酸素部位において特異的に分子構造が変化し、効率よく薬剤等の化合物を放出するシステムを提供するにある。

10

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 2 】

非特許文献1では、2 - ニトロイミダゾール骨格の1位と結合した、リンカー：-CH(-Me)-C(=O)-のカルボニル基に薬剤が共有結合した化合物は、ニトロイミダゾール部が還元されても分子内環化反応が起こらず、薬剤が放出されない旨示唆されている。一方、特許文献3では、リンカー部が-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-で表されるHyp-L-Qは、低酸素下でHypに相当する2 - ニトロイミダゾール部は還元されるものの、L-Qの結合は開裂しないことが記載されている。

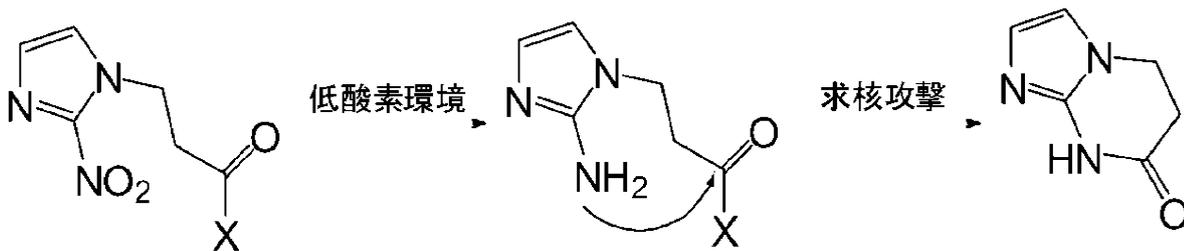
意外にも、当該カルボニル基を介して形成されたアミド結合、イミド結合またはエステル結合は還元環境下、特に、生体内の低酸素部位において開裂することを本発明者等は見出した。

20

このような開裂は、理論に拘束されるものではないが、還元環境下でイミダゾール環上のニトロ基がヒドロキシアミンまたはアミノ基に変換され、当該アミノ基が分子内で求核攻撃を行う次の反応スキームに従う分子内環化反応を伴って起こるものと理解できる。

【 0 0 1 3 】

【 化 2 】



30

【 0 0 1 4 】

本願発明に従えば、前記アミド結合、イミド結合またはエステル結合が還元環境下で開裂し、その場でそれ自体活性を持つ薬物を放出するので、還元環境下で選択的に放出されることに技術的に意味のある、多種多様な薬物のコンジュゲートまたはプロドラッグとなり得る化合物を提供できる。

したがって、本発明は、広く、2 - ニトロ - 1 - イミダゾールプロピオン酸を、多種多様な薬物、特に、治療的活性有機化合物のプロドラッグを提供するために使用できることを見出したことに基づく。

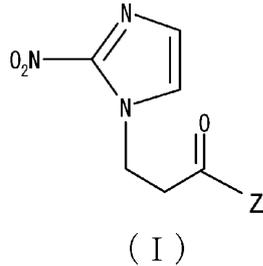
40

本発明の一態様としては、一般式 (I)

【 0 0 1 5 】

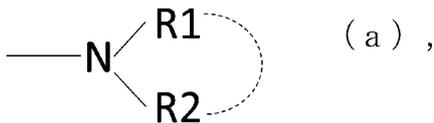
一般式 (I) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩：

【化 3】



式中、Zは、式(a)：

【化 4】



または、式(b)：

- O - R 3 (b)を表し、

式中、R 1は、アミノ基を持つ治療的活性有機化合物から当該アミノ基を除去した残基であり、かつ、R 2が水素原子であるか、または、

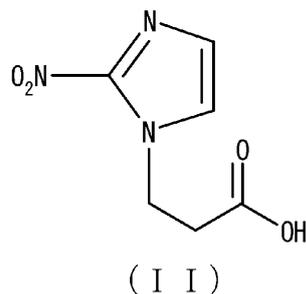
R 1とR 2が隣接するN原子と一緒にあって、環状アミノ基を持つ治療的活性有機化合物の残基を表す、

R 3は、ヒドロキシル基を持つ治療的活性有機化合物から当該ヒドロキシ基を除去した残基である。

【0016】

また、本発明の別の態様としては、式(II)

【化 5】



で表される2-ニトロ-1-イミダゾールプロピオン酸を反応体として含む分子中にアミノ基、環状アミノ基またはヒドロキシル基を分子中に持つ治療的活性有機化合物のプロドラッグを製造するための調製物、または

分子中にアミノ基、環状アミノ基またはヒドロキシル基を分子中に持つ治療的活性有機化合物のプロドラッグを製造するための反応体としての式(II)で表される化合物の使用、

についても提供される。

このような一般式(I)の化合物は、2-ニトロ-1-イミダゾールプロピオン酸(以下、Iz pと略称することがある。)が治療的活性有機化合物に結合していることにより、当該有機化合物が本来持っている生物活性(例えば、細胞毒性、その他の活性)を低下またはマスクする一方で、還元環境下、特に、哺乳動物の低酸素部位でIz p部分とZに相当する部分が選択的に開裂する。かような開裂によりもたらされる当該有機化合物はそれら本来の活性を低酸素部位またはその周辺で示すようになる。

10

20

30

40

50

したがって、一般式(Ⅰ)で表される化合物は、それに含まれる治療的有機化合物を哺乳動物の特定部位で放出できるので、より安全かつ、効果的に使用できる。

【発明の詳細な記述】

【0017】

本明細書で用いるか、または本発明に関して用いる技術用語は、別に定義しないかぎり当該技術分野で一般的に用いられている意味、内容を持つ。

こうして、「プロドラッグ」とは、それ自体当該技術分野で用いられている意味を有し、例えば、生理活性物質または治療的活性有機化合物を化学的に修飾し、生体内で酵素的またはその他の条件下で親化合物を遊離もしくは放出するように設計された化合物を意味する。

「コンジュゲート」とは、2種以上の異なる化合物が共有結合して形成された結合体を意味し、プロドラッグを包含する概念として用いている。

「治療的活性有機化合物」は、哺乳動物、特にヒトの疾患、障害、等を治療または予防する活性を持つ有機化合物を意味する。かような疾患、障害としては、腫瘍、特に悪性腫瘍、及び炎症であって、これらの病巣またはその周辺領域が正常な組織または細胞領域に比べて低酸素状態を伴うものを挙げることができる。

「抗腫瘍剤または物質」及び「抗癌剤」は互換可能な用語として使用している。

【0018】

治療的活性有機化合物に包含される抗腫瘍物質には、現在、癌の化学療法に使用されているか、または使用するために試験中である化合物のみならず、毒性または副作用が強いため臨床使用があきらめられた化合物、さらには本発明の目的の沿うのであれば、将来抗癌剤として提供される化合物も包含される。このような抗癌剤には、限定されるものではないが、ドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、ピラルビシン、アムルビシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルビシン等のアントラサイクリン系、プレオマイシン、アクチノマイシン等のペプチド系、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン等のキノリンアルカロイド系、ドセタキセル、バクリタキセル等のタキサン系、ビノレルビン(vinorelbine)、ピンクリスチン、ピンプラスチン、ピンデシン等のピンカアルカロイド系、ゲムシタピン、シタラピン等のデオキシシチジン系、5-フルオロウラシル、カペシタピン、ドキシフルリジン等のピリミジン系、フルダラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン等のプリン環誘導体系、エポチロン等のマクロライド系、メルファラン等のアミノ酸誘導体系、メトトレキサート、ペメトレキセド等の葉酸誘導体系に包含される化合物が挙げられる。

【0019】

他方、治療的活性有機化合物に包含される抗炎症には、メサラジン等のサリチル酸系非ステロイド抗炎症剤、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム等のオキシカム系非ステロイド系抗炎症薬、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド等のステロイド系抗炎症薬等が挙げられる。

【0020】

これらの抗腫瘍物質の分子中に存在し、式(Ⅱ)の化合物との反応によりアミド結合、イミド結合、またはエステル結合を形成するのに使用できるアミノ基もしくは環状アミノ基またはヒドロキシル基は、例えば、アントラサイクリン類では、糖部分に存在するアミノ基またはヒドロキシル基を、ペプチド系抗生物質はアミノ基を、キノリンアルカロイド類ではE環のヒドロキシル基を、タキサン類ではタキサン環に結合している水酸基または側鎖のヒドロキシルを、ピンカアルカロイド類ではインドール環上の環状アミノ基を、デオキシシチジン誘導体では、シトシン塩基の環外アミノ基またはリボース環上のヒドロキシルを、ピリミジン系誘導体では、ピリミジン環上の環状アミノ基またはリボース環上のヒドロキシルを、プリン環誘導体ではプリン環の環状アミノ基もしくは環外アミノ基またはリボース環上のヒドロキシル基を、マクロライド系抗生物質ではマクロライド環上のヒドロキシル基を、アミノ酸誘導体では炭素に結合しているアミノ基を、葉酸代謝拮抗

10

20

30

40

50

剤では複素環に結合しているアミノ基を挙げる事ができる。

【0021】

また、抗炎症剤の分子中に存在し、式(II)の化合物との反応によりアミド結合、イミド結合、またはエステル結合を形成するのに使用できるアミノ基もしくは環状アミノ基またはヒドロキシル基は、例えば、サリチル酸系ではベンゼン環に結合した水酸基もしくはアミノ基を、オキシカム系では環状スルホンアミドに存在する水酸基を、ステロイド系では21位の炭素に結合している水酸基を挙げる事ができる。

【0022】

したがって、一般式(I)にいう、

アミノ基を持つ治療的活性有機化合物の代表的な化合物としては、ドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、プレオマイシン、アクチノマイシン、ゲムシタピン、シタラピン、メトトレキサート、ペメトレキサド、メルファラン、メサラジンを挙げる事ができ、

環状アミノ基を持つ治療的活性有機化合物の代表的な化合物としては、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリンを挙げる事ができ、

ヒドロキシル基を持つ治療的活性有機化合物の代表的な化合物としては、ガドセタキセル、パクリタキセル、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、ドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、プレオマイシン、アクチノマイシン、ゲムシタピン、シタラピン、カペシタピン、ドキシフルリジン、エポチロン、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニドを挙げる事ができる。

これらのうち、治療的活性有機化合物の好ましいものとしては、ドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、プレオマイシン、アクチノマイシン、カンプトセシン、トポテカン、イリノテカン、ドセタキセル、パクリタキセル、ビノレルピン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、ゲムシタピン、シタラピン、5-フルオロウラシル、カペシタピン、ドキシフルリジン、フルダラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、エポチロン、ピロキシカム、メルファラン、メトトレキサート、ペメトレキサド、メサラジン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾンを挙げる事ができ、より好ましいものとしては、ドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、ゲムシタピン、シタラピン、メトトレキサート、ペメトレキサド、メルファラン、メサラジン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、5-フルオロウラシル及び6-メルカプトプリン、プレドニゾロンを挙げる事ができる。

【0023】

一般式(I)の化合物の製薬学的に許容される塩は、当該化合物が上記アミド結合、イミド結合を形成するアミノ基または環状アミノ基以外に塩基性の基を持つ場合には、塩酸、硫酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸等の有機酸の酸付加塩であることができ、一方、当該化合物がカルボキシル基、水酸基等の酸性基を有する場合は、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、アンモニウム、メチルアミン等の有機アミンの付加塩である事ができる。

【0024】

本発明に関して、「低酸素部位」には、インビボまたはインビトロのいずれであるかを問わず使用しているが、好ましくは哺乳動物、特にヒトの生体内の、特に、固形癌病巣または固形癌細胞集団等、並びにその周辺領域が包含される。

10

20

30

40

50

【0025】

分子中にアミノ基、環状アミノ基及び/またはヒドロキシル基を持つ治療的活性有機化合物と式(II)の化合物との反応によりアミド結合、イミド結合またはエステル結合を形成することによる一般式(I)の化合物を製造するには、適当な非活性溶媒中で、当該有機化合物と式(II)の化合物を当該技術分野でそれ自体周知の縮合剤(例えば、カルボジイミド類)の存在下で反応させるか、或は、式(II)の化合物の活性エステル(ハロゲン化物、N-ヒドロキシコハク酸イミドとのエステル等)を一般式(I)の化合物と適当な溶媒中で反応させればよい。当該有機化合物の分子中にアミノ基もしくは環状アミノ基とヒドロキシル基が共存するときには、必要により、当該技術分野で公知の方法により、いずれかの基を保護した後、上記のいずれかの反応を行えばよい。

10

【0026】

一般式(I)で表される化合物またはプロドラッグは、親化合物たる治療的活性有機化合物が投与されているのと同様の剤形で、同様の投与経路から患者に投与できる。限定されるものではないが、製剤は、製薬学的に許容される担体を用いて調製できる。例えば、非経口または筋肉内投与に適する製剤としては、バッファー、張度調節剤、等を含め、必要に応じて、界面活性剤、リポソーム形成剤、高分子ミセル形成剤、等を含む、水性または非水性の溶液または希釈剤に溶解または懸濁させて調製できる。投与量は、親化合物の用量を参考に、必要があれば専門医と相談して決定すればよい。

【図面の簡単な説明】

【0027】

20

【図1】例1の環化反応により生成した化合物4のNMRチャート。

【図2】例4で通常酸素及び低酸素環境下でのナフチルメチルアミンの放出量の比較検討を行った高速液体クロマトグラフィー(HPLC)の測定結果を示すグラフ。

【図3】例5によるヒト膵臓がん細胞を用いる一般式(I)のモデル化合物からのアミノ基を持つ有機化合物の放出挙動を示すグラフ。

【図4】例7による細胞生存率の評価(低酸素環境応答性ドキシソルピシン)の結果を示すグラフ。

【図5】比較実験例による本発明の化合物と構造類似の公知化合物の細胞毒性についての比較試験の結果を示すグラフ。

【図6】例9による細胞生存率評価(低酸素環境応答性ゲムシタピン)の結果を示すグラフ。

30

【図7】例11による細胞生存率評価(低酸素環境応答性5-フルオロウラシル)の結果を示すグラフ。

【図8】例16による低酸素環境下でのプレドニゾロンプロドラッグからの薬剤の放出挙動を示すグラフ。

【発明の具体的な態様】

【0028】

以下、具体例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらの例に本発明を限定することを意図するものでない。

【0029】

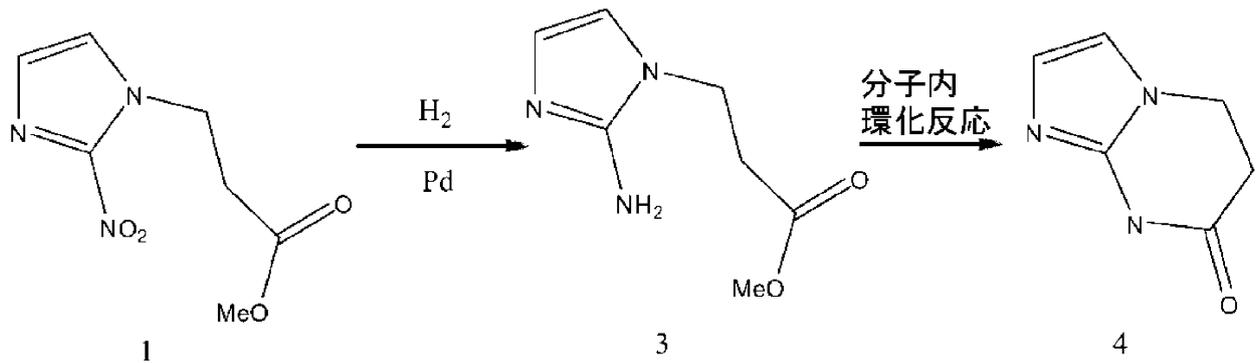
40

例1:メチル 3-(2-ニトロ-1H-イミダゾールイル)プロピオネートの還元

【0030】

【化6】

反応スキーム：



10

【0031】

文献 (M. P. Hay et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 381-391) に記載の方法に準じて合成した化合物 1 の 200 mg を加えた反応容器にメタノール 10 mL, Pd/C 150 mg を入れ、水素ガスを充填させた。水素ガスを充填させたまま 24 時間攪拌し、反応後 TLC (展開溶媒 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) によって反応の進行を確認した。次にセライト濾過によって Pd/C を除去し、最後にエバポレーターを用いてメタノールを除去した。その結果、中間体 3 が単離されることなく還元反応中の溶液で速やかに環構造を形成して化合物 4 が生成した。得られた化合物 4 の NMR チャートを図 1 に示す。

20

【0032】

このチャートから、化合物 (1) を還元することにより環状構造を有する化合物 4 が生成したことが確認された。すなわち、式 (I) で表される化合物の類似体とその分子内環化反応を伴いエステル結合が開裂し、HOMe を放出することがわかる。

【0033】

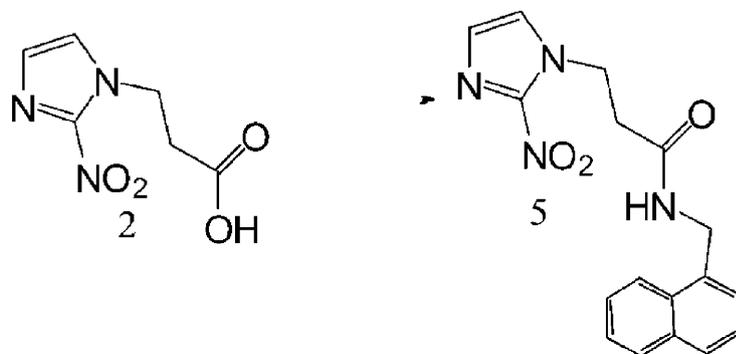
例 2 : N - ナフチルメチル - 3 - (2 - ニトロ - 1H - イミダゾールイル) プロピオンリアミドの製造

30

【0034】

【化7】

反応スキーム：



40

【0035】

文献 (M. P. Hay et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 381-391) に記載の方法に準じて合成した化合物 2 (100 mg) を 50 mL のナスフラスコに加え、スターラーで攪拌しながら反応容器に 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 (155.6 mg), N, N - ジメチル 4 - アミノピリジン (6.7 mg), 塩化メチレン (5.4 mL), 1 - ナフチルメチルアミン (1

50

19.27 μL) を入れ、2日間攪拌した。100 mL の分液ロートに酢酸エチル 20 mL と飽和塩化アンモニウム 20 mL を入れ、有機層と水層に分離した。回収した酢酸エチル層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和 NaCl 水溶液を加えて分離を行い、有機層を回収した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥後、エバポレーターで溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：ヘキサン = 1：1 400 mL）で単離精製し、エバポレーターで溶媒を除去し、標題の化合物 5 を得た。ESI-MS ($\text{M} + \text{H}^+$) 理論値：325.130, 実測値：325.126

【0036】

例 3：化合物 5 の還元

50 mL のナスフラスコに攪拌子と化合物 5 (10 mg) を加えた。スターラーで攪拌しながら反応容器にメタノール 10 mL, Pd/C 50 mg を入れ、水素ガスを充填させた。水素ガスを充填させたまま 24 時間間攪拌し、反応後 TLC (展開溶媒 酢酸エチル：ヘキサン = 1：1) によって反応の進行を確認した。次にセライト濾過によって Pd/C を除去し、最後にエバポレーターによってメタノールを除去した。エレクトロスプレーイオン化質量分析により解析したところ、化合物 4 の生成を示す結果が得られた。すなわち、分子内環化反応を伴いアミド結合が開裂し、ナフチルメチルアミンを放出することがわかる。

化合物 4 の分子量理論値：138.067、実測値：138.063

【0037】

例 4：化合物 5 の低酸素下にある培養細胞中でのインキュベーション

この例は、化合物 5 が低酸素環境下の細胞で還元され、その後の分子内環化反応によりナフチルメチルアミンを放出することを確認するために行った。

【0038】

細胞数が 1×10^4 cell/mL になるように調整し、96 well プレートに播種し、24 時間インキュベーターで 37 °C のもと培養した。24 時間後、合成した化合物 5 を細胞中で 1 mM になるように添加した。添加した後、通常酸素濃度インキュベーター (20% O_2) と低酸素ワークステーション (1% O_2) でそれぞれ 6 時間培養した。その後、培地を回収した、50 μL の Trypsin/EDTA を加えて 5 分間インキュベーションを行って細胞をはがし、先に回収した培地に加えた。その後、回収サンプルを一晩凍結乾燥し、アセトニトリルを 200 μL 加えて超音波洗浄を 30 分間行った。さらに、遠心分離機 (3,000 rpm, 10 min) で死細胞を沈殿させ、上澄みを回収し、アセトニトリルを遠心エバポレーターによって除去した。そのエッペンチューブにメタノール (LC/MS 用) を 200 μL 加え、フィルター (0.2 μm) を通して LC/MS 測定および高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 測定を行った。この測定を行う事で低酸素環境と正常酸素環境での放出量の差を比較した。HPLC の結果を図 2 に示す。図より、低酸素環境下で多くのナフチルメチルアミンが放出されていることがわかる。

【0039】

例 5：化合物 5 の低酸素下にある培養細胞中でのインキュベーション

ヒト膵臓がん細胞 (MIA PaCa-2、理研セルバンクより入手) を細胞数が 1×10^4 cell/mL になるように調整し、96 well プレートに播種した。24 時間後、化合物 5 を 10 μM の濃度で加え、通常酸素濃度インキュベーター (20% O_2) と低酸素ワークステーション (0.1% O_2) でそれぞれ培養した。時間経過後培地を回収し、更にトリプシンを加え細胞を回収した。回収した細胞を超音波処理により粉碎し、アセトニトリルで化合物を抽出して下記条件により LC/MS により解析を行った。

使用カラム：Lachrom Urtra C18 (粒子径 2 μm , 2 mm \times 50 mm) カラム

測定波長：220 nm

溶離液 A：0.1% TFA 含有 milliQ

溶離液 B：アセトニトリル

流速：0.2 mL/min

10

20

30

40

50

グラジエント

95 : 5 (溶離液 A : 溶離液 B) 95 : 5 (5 分) 30 : 70 (15 分)

この測定を行うことで低酸素環境と正常酸素環境での放出量の差を比較した。HPLCの結果を図3に示す。図より、低酸素環境下で多くのナフチルメチルアミンが放出されていることがわかる。

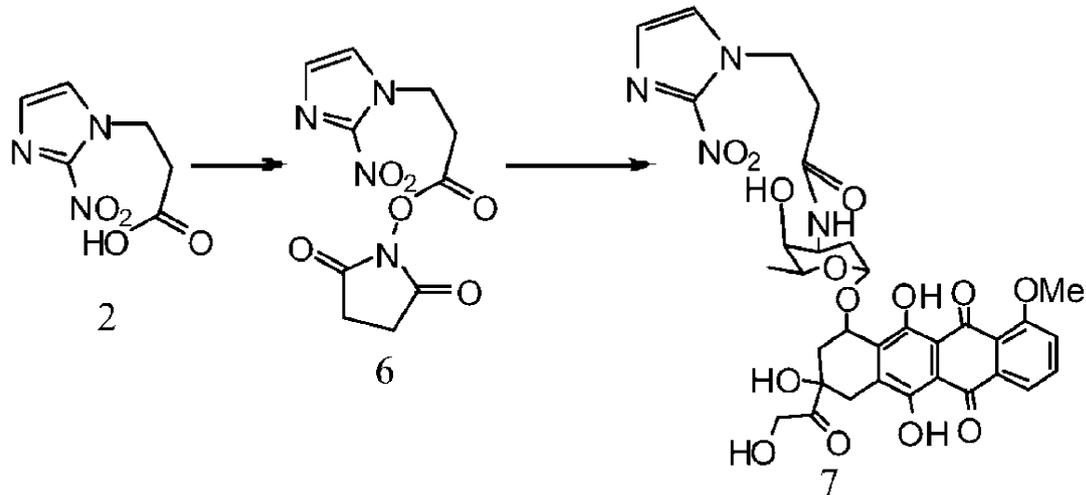
【0040】

例6：ドキシソルピシンのプロドラッグの製造

【0041】

【化8】

反応スキーム：



【0042】

(1) 化合物6の合成

例2と同様に合成した化合物2 (60 mg) に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 (80.8 mg) 加え、N-ヒドロキシコハク酸イミド (48 mg) を加えN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中、氷冷下で1時間反応させその後室温で3時間反応させた。反応後、氷冷下で酢酸を数滴滴下し30分撹拌した。酢酸エチルと飽和食塩水で分液を行い、有機層をエバポレーションにより濃縮し、2-プロパノールを加えて加熱し不純物を濾別し、濾液を氷冷することにより化合物6を得た (50 mg)。

ESI-MS (M + H⁺) 理論値 : 283.068, 実測値 : 283.079

【0043】

(2) 化合物7の合成

ドキシソルピシン (3 mg) に化合物6 (2.2 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (50 μL) と水 (50 μL) の混合溶媒中で加え、トリエチルアミン (1.4 μL) を加え24時間室温において反応させた。反応後、逆相HPLCカラム (GL Sciences Inc. Inertsil ODS-3 20 X 50 mm、流速 5 ml/min、展開液 : メタノール / 水 = 60 / 40 (0 min) ~ 100 / 0 (20 min)) により精製した。

ESI-MS (M + Na⁺) 理論値 : 733.1967, 実測値 : 733.2013

こうして、上記反応スキームに記載の化合物7が得られた。

【0044】

例7：細胞生存率の評価 (低酸素環境応答性ドキシソルピシン)

ヒト膀胱がん細胞 (MIA PaCa-2、理研セルバンクより入手) MIA PaCa-2 を 5000 cells / well の濃度で撒きダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) 中で24時間培養した後に化合物7を指定濃度で加え、6時間通常酸素濃度 (20

10

20

30

40

50

%)及び低酸素濃度(0.1%)で培養した。培養後DMEM培地交換を行い、化合物を除去し、通常酸素濃度のインキュベーターにおいて48時間培養し、その後WSTアッセイにより細胞の生存率を解析した。結果を図4に示す。

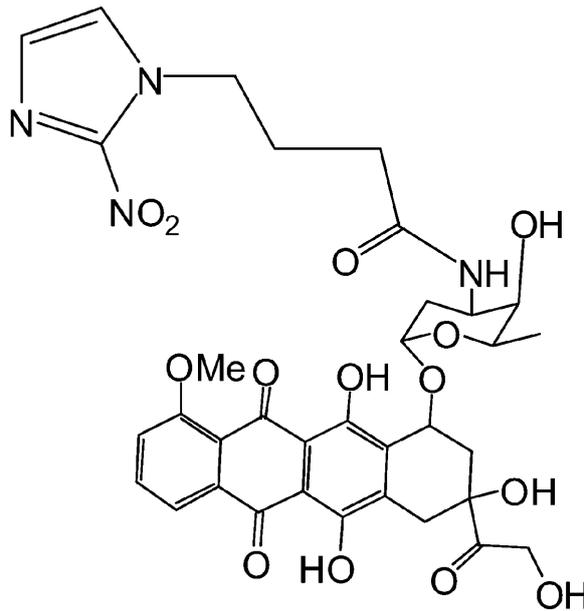
図より、化合物7は、通常酸素濃度下と比べて低酸素濃度下で、ヒト膵臓がん細胞の生存率を有意に低下させることがわかる。

【0045】

比較実験例：本発明の化合物と構造類似の公知化合物の細胞毒性についての比較

WO2009/018163 A1に記載されている下記化合物8を用意し、その化合物と本発明の範囲内の化合物(対応するリンカーが-CH₂CH₂C(=O)-であること以外、ニトロイミダゾール及び薬剤との結合様式は同じ。実施例6の化合物7)について実施例7に記載の方法に従って試験したときの細胞生存率を比較した。結果を図5に示す。

【化9】



8

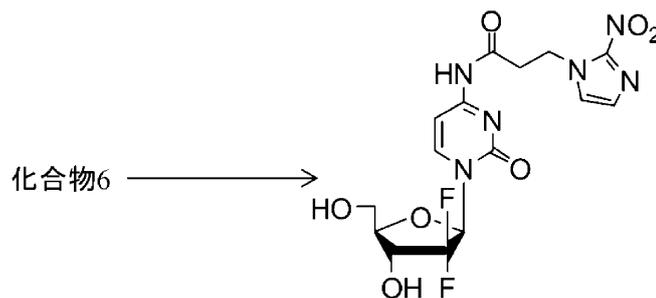
図から、本発明の化合物7は公知化合物8と比べてヒト膵臓がん細胞に対して有意に高い細胞毒性を示すことがわかる。

【0046】

例8：低酸素環境応答性ゲムシタビンプログラッグの合成

【化10】

反応スキーム：



9

ピリジン(1mL)に溶解させたゲムシタビン(22mg)にトリメチルクロロシラン

10

20

30

40

50

(47 μ L)を加え0 で2時間攪拌した。その後、アセトニトリル(1 mL)に溶解させた化合物6を加え45 で12時間攪拌した。反応後エタノール(1 mL)を加え45 で30分攪拌し、水(1 mL)を加え45 で30分攪拌した。エバポレーションにより溶媒を除去し、逆相HPLCカラム(GL Sciences Inc. Inertsil ODS-3 20X50mm、流速5 mL/min、展開液：アセトニトリル/水=20/80(0min)~50/50(30min))により精製した。

こうして精製し化合物9を得た。収率 20%

ESI-MS [M+H]⁺：理論値：431.11、実測値：431.20)

【0047】

例9：細胞生存率評価(低酸素環境応答性ゲムシタピン)

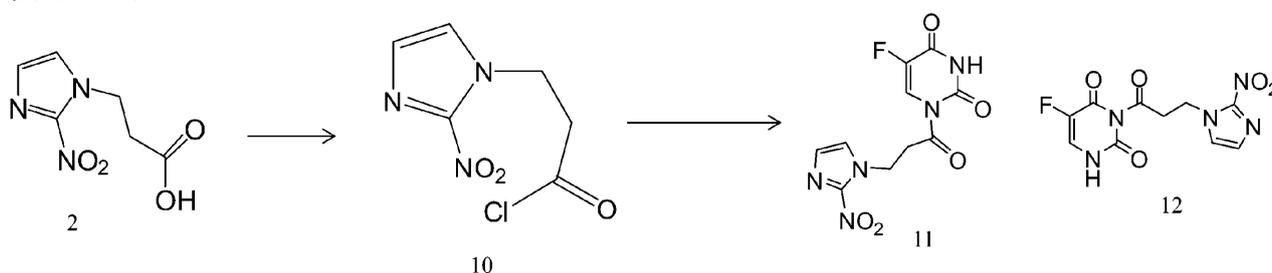
ヒト膵臓がん細胞(MIA PaCa-2、理研セルバンクより入手)MIA PaCa-2を5000 cells/wellの濃度で撒きDMEM培地中で24時間培養した後に、化合物9を指定濃度で加え、1時間通常酸素濃度(20%)及び低酸素濃度(0.1%)で培養した。培養後培地交換を行い、化合物9を除去し、通常酸素濃度のインキュベーターにおいて48時間培養し、その後WSTアッセイにより細胞の生存率を解析した。結果を図6に示す。

【0048】

例10：低酸素環境応答性フルオロウラシルプロドラッグの合成

【化11】

反応スキーム：



塩化メチレン(1 mL)に溶解させた化合物2(30 mg)に塩化チオニル(500 μ L)を加え60 で2時間反応させた。反応後、エバポレーションにより溶媒を除去した。生成物(化合物10)を塩化メチレン(1 mL)に溶解させ、ピリジン(1 mL)に溶解させた5-FU(21 mg)を加え0 で30分反応させた後、室温で12時間反応させた。反応後エバポレーションにより溶媒を除去し、逆相HPLCカラム(GL Sciences Inc. Inertsil ODS-3 20X50mm、流速5 mL/min、展開液：アセトニトリル/水=20/80(0min)~50/50(30min))により精製し、化合物11及び12を混合物として得た。収率 45%

ESI-MS [M-H]⁻：理論値296.1、実測値296.1)

【0049】

例11：細胞生存率評価(低酸素環境応答性5-フルオロウラシル)

ヒト膵臓がん細胞(MIA PaCa-2、理研セルバンクより入手)MIA PaCa-2を5000 cells/wellの濃度で撒き、DMEM培地中で24時間培養した後に、化合物11および12の混合物を指定濃度で加え、24時間通常酸素濃度(20%)及び低酸素濃度(0.1%)で培養した。培養後培地交換を行い、化合物を除去し、通常酸素濃度のインキュベーターにおいて48時間培養し、その後WSTアッセイにより細胞の生存率を解析した。結果を図7に示す。

【0050】

例12：低酸素環境応答性メサラジンプロドラッグの合成

10

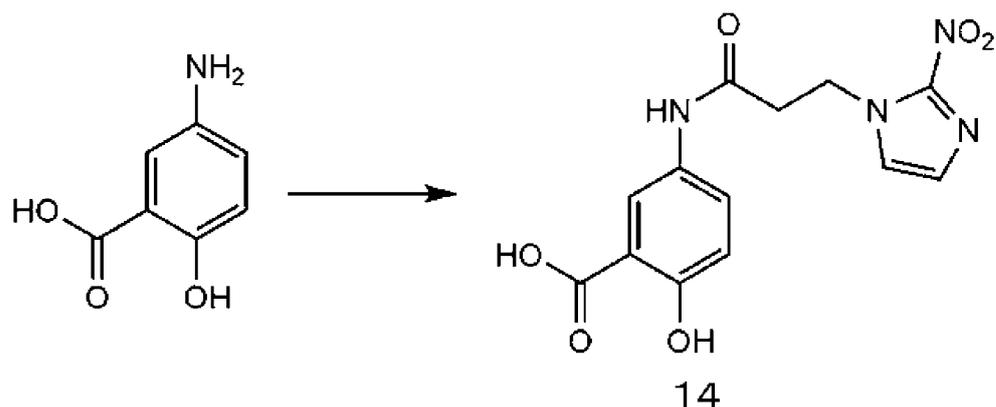
20

30

40

【化 1 2】

反応スキーム：



10

例 10 と同様に合成した化合物 10 (0.11 mmol) を塩化メチレン (1 mL) に溶解させ、ピリジン (1 mL) に溶解させたメサラジン (16 mg) を加え 0 で 30 分反応させた後、室温で 24 時間反応させた。反応後エバポレーションにより溶媒を除去し、逆相 HPLC カラム (GL Sciences Inc. Inertsil ODS-3 20 X 50 mm、流速 5 ml/min、展開液：メタノール/水 = 20/80 (0 min) ~ 80/20 (30 min)) により精製し化合物 14 を得た。収率 35%
ESI-MS [M-H]⁻ : 理論値 319.07、実測値 318.78

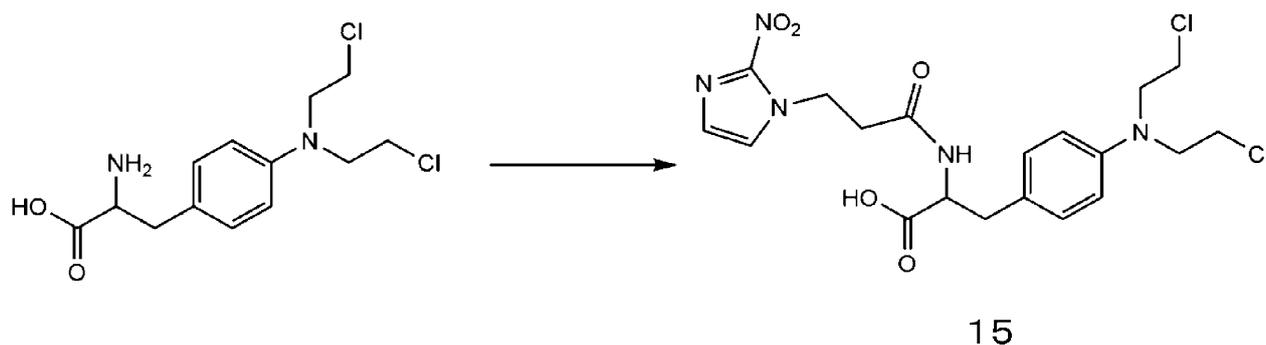
20

【0051】

例 13：低酸素環境応答性メルファランプロドラッグの合成

【化 1 3】

反応スキーム：



30

例 10 と同様に合成した化合物 10 (0.11 mmol) を塩化メチレン (1 mL) に溶解させ、ピリジン (1 mL) に溶解させたメルファラン (32 mg) を加え 0 で 30 分反応させた後、室温で 24 時間反応させた。反応後エバポレーションにより溶媒を除去し、逆相 HPLC カラム (GL Sciences Inc. Inertsil ODS-3 20 X 50 mm、流速 5 ml/min、展開液：メタノール/水 = 20/80 (0 min) ~ 80/20 (30 min)) により精製し化合物 15 を得た。収率 38%
ESI-MS [M-H]⁻ : 理論値 470.10、実測値 469.63

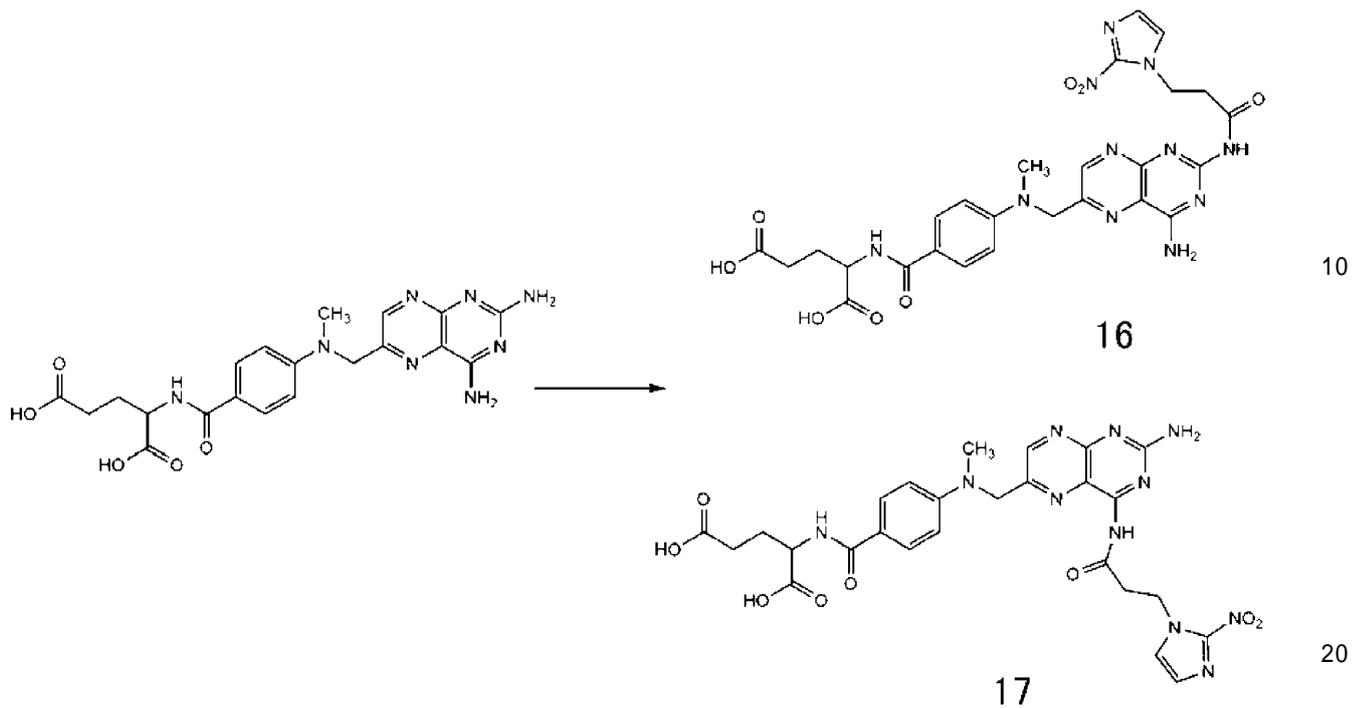
40

【0052】

例 14：低酸素環境応答性メトトレキサートプロドラッグの合成

【化 1 4】

反応スキーム：



例 10 と同様に合成した化合物 10 (0.11 mmol) を塩化メチレン (1 mL) に溶解させ、ピリジン (1 mL) に溶解させたメトトレキサート (50 mg) を加え 0 で 30 分反応させた後、室温で 24 時間反応させた。反応後エバポレーションにより溶媒を除去し、逆相 HPLC カラム (GL Sciences Inc. Inertsil ODS-3 20 X 50 mm、流速 5 ml/min、展開液：メタノール/水 = 20/80 (0 min) ~ 80/20 (30 min)) により精製し化合物 16 および化合物 17 を混合物で得た。収率 51%

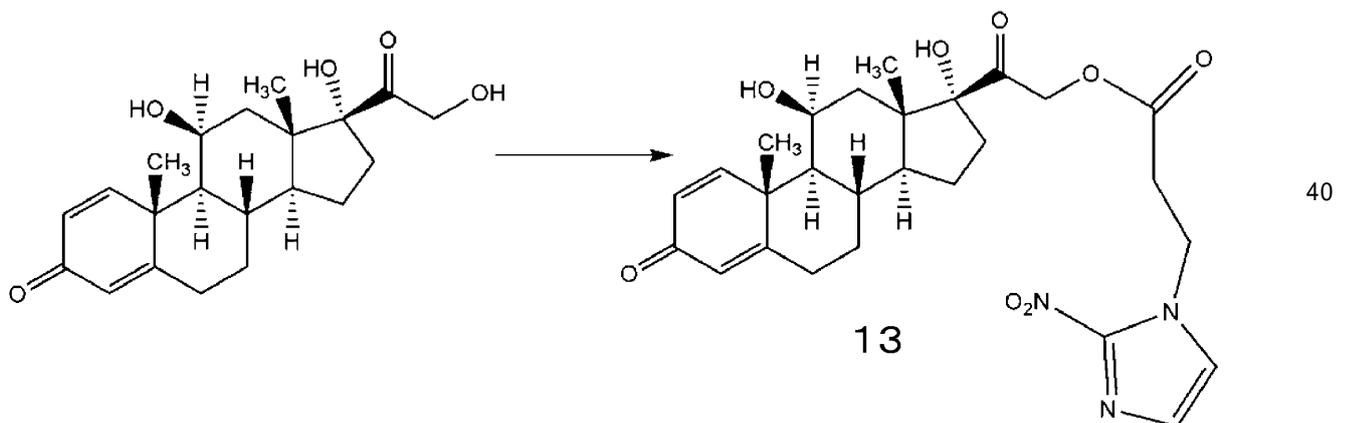
MALDI-TOF MS [M-H]⁻ : 理論値 620.19、実測値 620.38

【0053】

例 15 : 低酸素環境応答性プレドニゾロンプロドラッグの合成

【化 15】

反応スキーム：



例 10 と同様に合成した化合物 10 (0.16 mmol) を塩化メチレン (1 mL) に溶解させ、ピリジン (1 mL) に溶解させたプレドニゾロン (84 mg) を加え 0 で 30 分反応させた後、室温で 24 時間反応させた。反応後エバポレーションにより溶媒を除去

50

去し、飽和食塩水とクロロホルムにより分液を行い、硫酸ナトリウムで有機層を処理した後、エバポレーターを用いて濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して化合物13を得た。収率 42%

E S I - M S (M + H ⁺) 理論値 : 528.23 , 実測値 : 527.93

【0054】

例16：低酸素環境下でのプレドニゾロンプロドラッグからの薬剤の放出

ヒト膵臓がん細胞 (M I A P a C a - 2、理研セルバンクより入手) を細胞数が 1×10^4 cell / mL になるように調整し、96wellプレートに播種した。24時間後、化合物13を10 μ Mの濃度で加え、通常酸素濃度インキュベーター (20% O₂) と低酸素ワークステーション (0.1% O₂) でそれぞれ培養した。1時間後培地を回収し、更にトリプシンを加え細胞を回収した。回収した細胞を超音波処理により粉碎し、アセトニトリルで化合物を抽出して下記条件によりLC/MSによりプレドニゾロンの放出量解析を行った。

使用カラム : T S K g e l O D S - 100Z (粒子径3 μ m , 2mm x 75mm)
カラム

測定波長 : 250nm

溶離液A : 0.1M酢酸アンモニウム

溶離液B : アセトニトリル

流速 : 0.2mL / min

グラジエント

40 : 60 (溶離液A : 溶離液B) ~ 10 : 90 (20分)

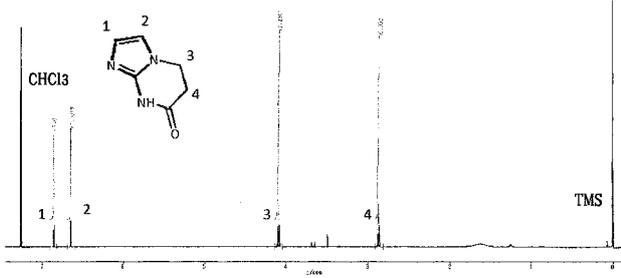
この測定を行うことで低酸素環境と正常酸素環境での放出量の差を比較した。HPLCの結果を図8に示す。図より、低酸素環境下で多くのプレドニゾロンが放出されていることがわかる。

【産業上の利用可能性】

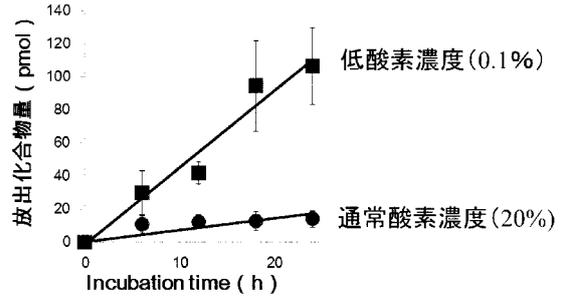
【0055】

本発明によれば、正常酸素濃度環境下では親化合物の副作用が低減するが、低酸素環境下では親化合物本来の活性を示すプロドラッグが提供できる。したがって、本発明は、例えば、毒性の低減した治療的活性有機化合物を提供する製薬産業で利用できる。

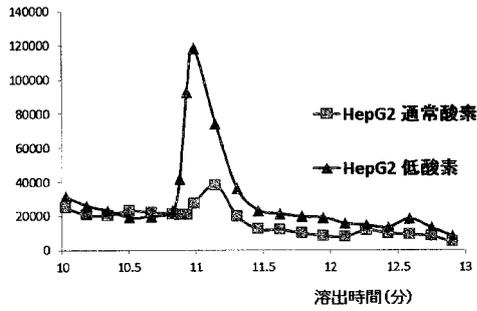
【 図 1 】



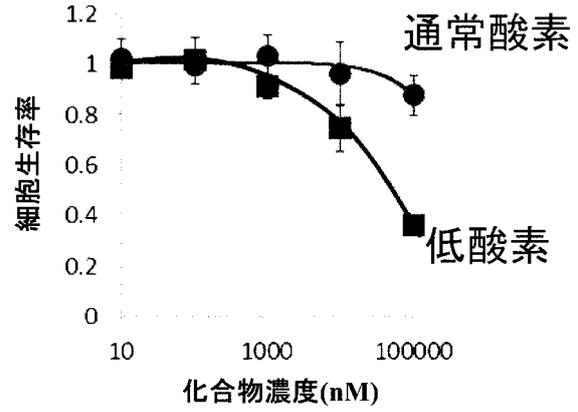
【 図 3 】



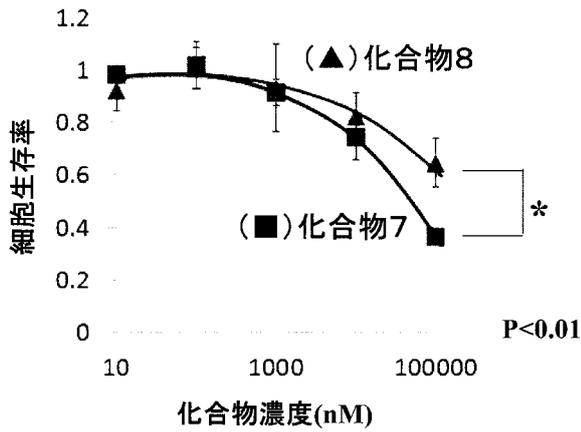
【 図 2 】



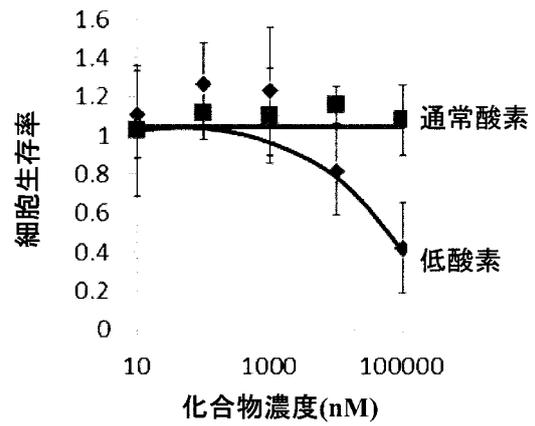
【 図 4 】



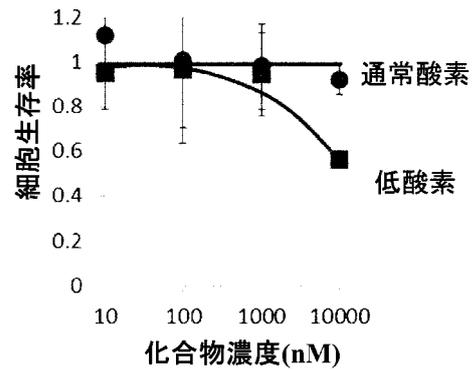
【 図 5 】



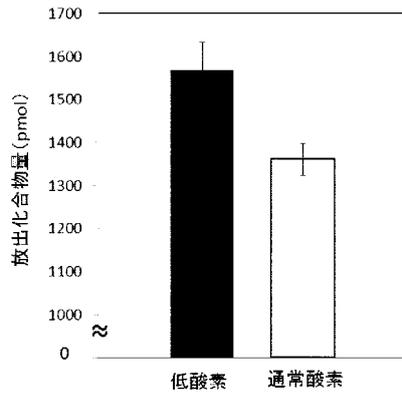
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成25年10月17日 (2013.10.17)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

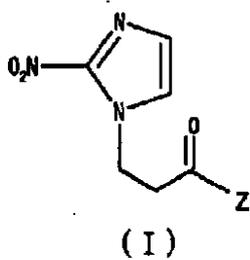
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

一般式 (I) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩 :

【 化 1 】



式中、Z は、式 (a) :

【化 2】



または、式 (b) :

- O - R 3 (b) を表し、

式中、R 1 は、アミノ基を持つ治療的活性有機化合物から当該アミノ基を除去した残基であり、かつ、R 2 が水素原子であるか、または、R 1 と R 2 が隣接する N 原子と一緒にあって、環状アミノ基を持つ治療的活性有機化合物の残基を表し、

R 3 は、ヒドロキシル基を持つ治療的活性有機化合物から当該ヒドロキシ基を除去した残基を表し、

前記治療的活性有機化合物がアントラサイクリン系抗腫瘍物質、デオキシシチジン系抗腫瘍物質およびピリミジン系抗腫瘍物質からなる群より選ばれ、かつ、

一般式 (I) の Z に相当する部位が還元環境下で開裂される。

【請求項 2】

(削除)

【請求項 3】

還元環境下が哺乳動物の低酸素部位である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

Z が (a) で表される、請求項 1 に記載の化合物。

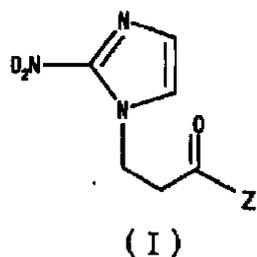
【請求項 5】

(削除)

【請求項 6】

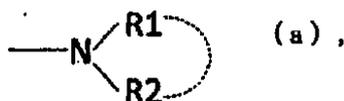
一般式 (I) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩 :

【化 1】



式中、Z は、式 (a) :

【化 2】



または、式 (b) :

- O - R 3 (b) を表し、

式中、R 1 は、アミノ基を持つ治療的活性有機化合物から当該アミノ基を除去した残基であり、かつ、R 2 が水素原子であるか、または、R 1 と R 2 が隣接する N 原子と一緒にあって、環状アミノ基を持つ治療的活性有機化合物の残基を表し、

R 3 は、ヒドロキシル基を持つ治療的活性有機化合物から当該ヒドロキシ基を除去した残基を表し、

アミノ基を持つ治療的活性有機化合物がドキソルピシン、イダルピシン、エピルピシン

、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、プレオマイシン、アクチノマイシン、ゲムシタピン、シタラピン、メトトレキサート、ペメトレキセド、メルファラン、メサラジン、からなる群より選ばれ、

環状アミノ基を持つ治療的活性有機化合物がピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、5 - フルオロウラシル、6 - メルカプトプリンからなる群より選ばれ、

ヒドロキシル基を持つ治療的活性有機化合物がドセタキセル、パクリタキセル、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、ドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、プレオマイシン、アクチノマイシン、ゲムシタピン、シタラピン、カペシタピン、ドキシフルリジン、エポチロン、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン及びトリアムシノロンアセトニドからなる群より選ばれ、かつ

一般式 (I) の Z に相当する部位が還元環境下で開裂される。

【請求項 7】

治療的活性有機化合物がドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、プレオマイシン、アクチノマイシン、カンプトセシン、トポテカン、イリノテカン、ドセタキセル、パクリタキセル、ピノレルピン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、ゲムシタピン、シタラピン、5 - フルオロウラシル、カペシタピン、ドキシフルリジン、フルダラビン、6 - メルカプトプリン、6 - チオグアニン、エポチロン、ピロキシカム、メルファラン、メトトレキサート、ペメトレキセド、メサラジン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン及びベタメタゾンからなる群より選ばれる、請求項 6 に記載の化合物。

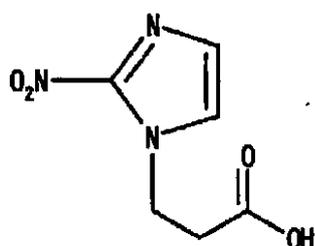
【請求項 8】

一般式 (I) の Z に相当する部位がドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、ゲムシタピン、シタラピン、メトトレキサート、ペメトレキセド、メルファラン、メサラジン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、5 - フルオロウラシル、6 - メルカプトプリン及びプレドニゾロンからなる群より選ばれる治療的活性有機化合物に由来する、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 (I I)

【化 3】



(II)

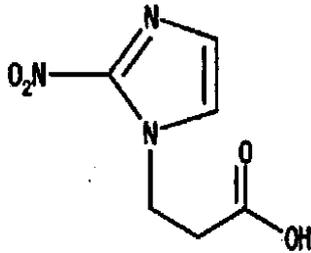
で表される化合物を反応体として含む、分子中にアミノ基、環状アミノ基またはヒドロキシル基を分子中に持つ治療的活性有機化合物のプロドラッグの製造において使用するための調製物。

【請求項 10】

分子中にアミノ基、環状アミノ基またはヒドロキシル基を分子中に持つ治療的活性有機化合物のプロドラッグを製造するための反応体としての

式 (I I)

【化 4】



(II)

で表される化合物の使用。

【請求項 1 1】

Z が (b) で表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

還元環境下が哺乳動物の低酸素部位である、請求項 6 に記載の化合物。

【手続補正書】

【提出日】平成26年6月30日(2014.6.30)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

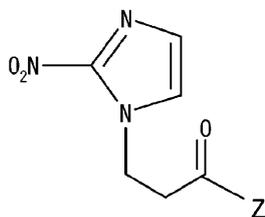
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩：

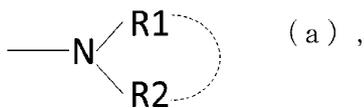
【化 1】



(I)

式中、Z は、式 (a) :

【化 2】



または、式 (b) :

- O - R 3 (b) を表し、

式中、R 1 は、アミノ基を持つ治療的活性有機化合物から当該アミノ基を除去した残基であり、

R 2 は水素原子であるか、または、

R 1 と R 2 は隣接する N 原子と一緒にあって、環状アミノ基を持つ治療的活性有機化合物

の残基を表し、

R 3 は、ヒドロキシル基を持つ治療的活性有機化合物から当該ヒドロキシ基を除去した残基であり、

アミノ基を持つ治療的活性有機化合物が、ドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン及びゾルピシンからなる群より選ばれるアントラサイクリン系抗腫瘍物質、ならびにブレオマイシン、アクチノマイシン、ゲムシタピン、シタラピン、メトトレキサート、ペメトレキセド、メルファラン及びメサラジンからなる群より選ばれ、

環状アミノ基を持つ治療的活性有機化合物がピンクリスチン、ピンブラスチン、ビンデシン、5 - フルオロウラシル及び6 - メルカプトプリンからなる群より選ばれ、

ヒドロキシル基を持つ治療的活性有機化合物がドセタキセル、パクリタキセル、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビンデシン、ドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、ブレオマイシン、アクチノマイシン、ゲムシタピン、シタラピン、カペシタピン、ドキシフルリジン、エポチロン、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン酢酸エステル、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン及びトリアムシノロンアセトニドからなる群より選ばれ、かつ

一般式 (I) の Z に相当する部位が還元環境下で開裂される。

【請求項 2】

還元環境下が哺乳動物の低酸素部位である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Z が (a) で表される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

治療的活性有機化合物がドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、ブレオマイシン、アクチノマイシン、カンプトセシン、トポテカン、イリノテカン、ドセタキセル、パクリタキセル、ピノレルピン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビンデシン、ゲムシタピン、シタラピン、5 - フルオロウラシル、カペシタピン、ドキシフルリジン、フルダラビン、6 - メルカプトプリン、6 - チオグアニン、エポチロン、ピロキシカム、メルファラン、メトトレキサート、ペメトレキセド、メサラジン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン及びベタメタゾンからなる群より選ばれる、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

一般式 (I) の Z に相当する部位がドキシソルピシン、イダルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルピシン、ゲムシタピン、シタラピン、メトトレキサート、ペメトレキセド、メルファラン、メサラジン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビンデシン、5 - フルオロウラシル、6 - メルカプトプリン及びプレドニゾロンからなる群より選ばれる治療的活性有機化合物に由来する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

治療的活性有機化合物がドキシソルピシン、ゲムシタピン及び5 - フルオロウラシルからなる群より選ばれる請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【手続補正書】

【提出日】平成26年10月10日(2014.10.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

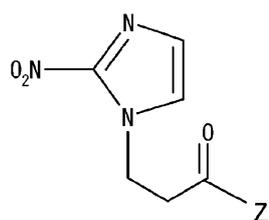
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩：

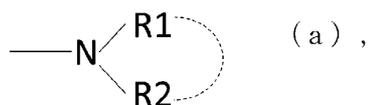
【化 1】



(I)

式中、Z は、式 (a)：

【化 2】



(a) ,

を表し、

式中、R 1 は、アミノ基を持つ治療的活性有機化合物から当該アミノ基を除去した残基であり、

R 2 は水素原子であるか、または、

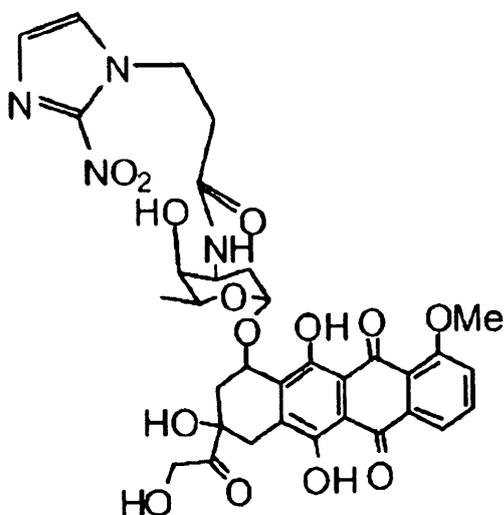
R 1 と R 2 は隣接する N 原子と一緒に、環状アミノ基を持つ治療的活性有機化合物の残基を表し、

前記治療的活性有機化合物が、ドキソルピシン、ゲムシタピン及び5 - フルオロウラシルからなる群より選ばれる。

【請求項 2】

下記式で表される、請求項1に記載の化合物。

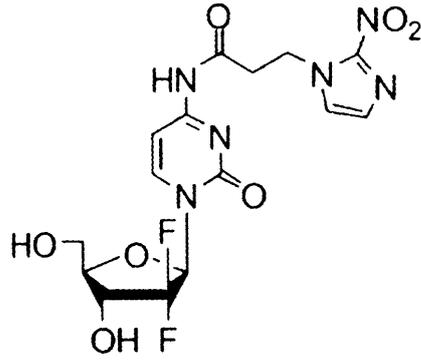
【化 3】



【請求項 3】

下記式で表される、請求項1に記載の化合物。

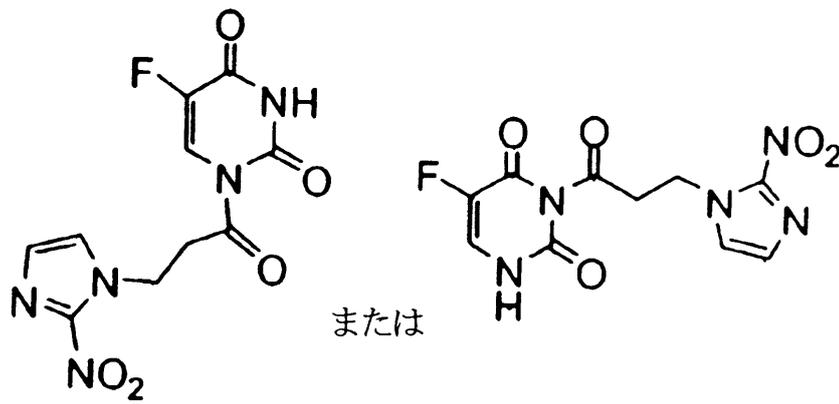
【化4】



【請求項4】

下記式のいずれかで表される、請求項1に記載の化合物。

【化5】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2013/053429
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D233/91(2006.01)i, A61K31/4168(2006.01)i, A61K31/7042(2006.01)i, A61K47/48(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D403/06(2006.01)i, C07D475/08(2006.01)i, C07H15/252(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) C07D233/91, A61K31/4168, A61K31/7042, A61K47/48, A61P35/00, A61P43/00, C07D403/06, C07D475/08, C07H15/252, C07H19/06, C07J5/00 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) Caplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 7-101860 A (TAIHO PHARM CO., LTD.), 18 April 1995 (18.04.1995), page 2, right column, compound KIN-838 (Family: none)	1-5 6-10
X A	JP 4-66575 A (TAIHO PHARM CO., LTD.), 02 March 1992 (02.03.1992), preparation examples 1, 2 (Family: none)	1-5, 9 6-8, 10
X A	US 3679698 A (HOFFMANN LA ROCHE INC.), 25 July 1972 (25.07.1972), examples 46, 51 & US 3505349 A	1-5 6-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "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 07 May, 2013 (07.05.13)		Date of mailing of the international search report 21 May, 2013 (21.05.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer Telephone No.
Facsimile No.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/053429

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Kumar, Lalit et al., Imidazole derivatives as possible microbicides with dual protection, 'European Journal of Medicinal Chemistry', 2010, Vol.45(2), p.817-824, compound 14	1-5 6-10
X A	Bonnitcha, Paul D. et al., Nitroimidazole conjugates of bis(thiosemicarbazonato)64Cu (II) - Potential combination agents for the PET imaging of hypoxia, 'Journal of Inorganic Biochemistry', 2010, Vol. 104(2), p.126-135, Scheme1-3 (compounds 2, 3, H2L2, H2L3)	1-5 6-10
X A	Li, Zejun et al., Synthesis and in vitro and in vivo evaluation of three radioiodinated nitroimidazole analogues as tumor hypoxia markers, 'Nuclear Medicine and Biology', 2005, Vol.32(3), p.225-231, Scheme1 (compound 3)	1-5 6-10
X A	Hay, Michael P. et al., Hypoxia-selective antitumor agents. 8. Bis(nitroimidazolyl) alkanecarboxamides: a new class of hypoxia-selective cytotoxins and hypoxic cell radiosensitizers, 'Journal of Medicinal Chemistry', 1994, Vol. 37(3), p.381-91, compound 3, 9, 33, 34	1-5,9 6-8,10
X A	Hay, Michael P. et al., Nitroimidazole-based 'extruded mustards' designed as reductively activated hypoxia-selective cytotoxins, 'Anti-Cancer Drug Design', 1996, Vol.11(5), p.383-402, compounds 5e, 6e, 7e, 9e, 10e	1-5 6-10
A	WO 2009/018163 A1 (THRESHOLD PHARMACEUTICALS INC.), 05 February 2009 (05.02.2009), entire text (Family: none)	1-10
P,X P,A	Mei, Lei et al., 99mTc/Re complexes bearing bisnitroimidazole or mononitroimidazole as potential bioreductive markers for tumor: Synthesis, physicochemical characterization and biological evaluation, 'European Journal of Medicinal Chemistry', 2012, Vol. 58, p.50-63, compounds 3, 5, 7, 16, 99mTc-16M, Re-16M	1-5 6-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/053429

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07H19/06(2006.01)i, C07J5/00(2006.01)i

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

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 3 / 0 5 3 4 2 9	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D233/91(2006.01)i, A61K31/4168(2006.01)i, A61K31/7042(2006.01)i, A61K47/48(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D403/06(2006.01)i, C07D475/08(2006.01)i, C07H15/252(2006.01)i, C07H19/06(2006.01)i, C07J5/00(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 (IPC)) Int.Cl. C07D233/91, A61K31/4168, A61K31/7042, A61K47/48, A61P35/00, A61P43/00, C07D403/06, C07D475/08, C07H15/252, C07H19/06, C07J5/00			
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			
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY(STN)			
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	
X	JP 7-101860 A (TAIHO PHARM CO LTD) 1995-04-18 第2頁右欄化合物K I N - 8 3 8	1-5	
A	(ファミリーなし)	6-10	
X	JP 4-66575 A (TAIHO PHARM CO LTD) 1992-03-02 製造例1及び2	1-5, 9	
A	(ファミリーなし)	6-8, 10	
<input checked="" 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」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 07.05.2013		国際調査報告の発送日 21.05.2013	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/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) 磯部 洋一郎	4 P 4432
		電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2013/053429

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
X	US 3679698 A (HOFFMANN LA ROCHE INC) 1972-07-25 実施例 46 及び 51	1-5
A	& US 3505349 A	6-10
X	Kumar, Lalit et al., Imidazole derivatives as possible microbicides with dual protection, 「European Journal of Medicinal Chemistry」, 2010, Vol. 45(2), p.817-824	1-5
A	化合物 14	6-10
X	Bonnitcha, Paul D. et al., Nitroimidazole conjugates of bis(thiosemicarbazonato)64Cu(II) - Potential combination agents for the PET imaging of hypoxia, 「Journal of Inorganic Biochemistry」, 2010, Vol. 104(2), p.126-135	1-5
A	Scheme1-3 (化合物 2, 3, H2L2, H2L3)	6-10
X	Li, Zejun et al., Synthesis and in vitro and in vivo evaluation of three radioiodinated nitroimidazole analogues as tumor hypoxia markers, 「Nuclear Medicine and Biology」, 2005, Vol. 32(3), p. 225-231	1-5
A	Scheme1 (化合物 3)	6-10
X	Hay, Michael P. et al., Hypoxia-selective antitumor agents. 8. Bis(nitroimidazolyl)alkanecarboxamides: a new class of hypoxia-selective cytotoxins and hypoxic cell radiosensitizers, 「Journal of Medicinal Chemistry」, 1994, Vol. 37(3), p. 381-91	1-5, 9
A	化合物 3, 9, 33, 34	6-8, 10
X	Hay, Michael P. et al., Nitroimidazole-based 'extruded mustards' designed as reductively activated hypoxia-selective cytotoxins, 「Anti-Cancer Drug Design」, 1996, Vol. 11(5), p. 383-402	1-5
A	化合物 5e, 6e, 7e, 9e, 10e	6-10
A	WO 2009/018163 A1 (THRESHOLD PHARMACEUTICALS INC) 2009-02-05 全文 (ファミリーなし)	1-10

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2013/053429

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
PX	Mei, Lei et al., 99mTc/Re complexes bearing bisnitroimidazole or mononitroimidazole as potential bioreductive markers for tumor: Synthesis, physicochemical characterization and biological evaluation, 「European Journal of Medicinal Chemistry」, 2012, Vol. 58, p.50-63 化合物 3, 5, 7, 16, 99mTc-16M, Re-16M	1-5
PA		6-10

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/48	(2006.01)	A 6 1 K 47/48	
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 H 15/252	(2006.01)	C 0 7 H 15/252	
C 0 7 H 19/06	(2006.01)	C 0 7 H 19/06	
C 0 7 J 5/00	(2006.01)	C 0 7 J 5/00	
C 0 7 D 475/08	(2006.01)	C 0 7 D 475/08	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(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, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

Fターム(参考) 4C057 AA17 AA18 BB05 CC03 DD01 DD03 JJ49 LL17 LL19
 4C063 AA01 BB04 CC29 DD25 EE01
 4C076 AA94 CC42 EE59 FF31
 4C086 AA01 AA02 BC38 BC43 CB09 DA10 EA10 EA17 GA07 MA01
 MA04 NA14 NA15 ZB26
 4C091 AA01 BB03 BB05 CC01 DD01 EE07 FF01 GG01 HH01 JJ03
 KK02 KK12 LL01 MM03 NN01 PA03 PA05 PA09 PB02 QQ01
 RR08

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。