

(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2015-523349

(P2015-523349A)

(43) 公表日 平成27年8月13日(2015.8.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07J 71/00 (2006.01)	C07J 71/00 CSP	4C086
A61K 31/7048 (2006.01)	A61K 31/7048	4C091
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 35/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁)

(21) 出願番号 特願2015-516430 (P2015-516430)
 (86) (22) 出願日 平成25年6月13日 (2013. 6. 13)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年2月10日 (2015. 2. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2013/077165
 (87) 国際公開番号 W02013/185613
 (87) 国際公開日 平成25年12月19日 (2013. 12. 19)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2012/076840
 (32) 優先日 平成24年6月13日 (2012. 6. 13)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(71) 出願人 513052572
 ハンジョウ ベンシェン ファーマシュー
 ティカル シーオー., エルディーデー
 ー,
 HANGZHOU BENSHENG P
 HARMACEUTICAL CO.,
 LTD.
 中華人民共和国 ツェジアン 31005
 1 ハンジョウ ピンジャンーディストリ
 クト ジャンリンーロード ナンバー88
 ビルディング6 4階
 (74) 代理人 100107984
 弁理士 廣田 雅紀
 (74) 代理人 100102255
 弁理士 小澤 誠次

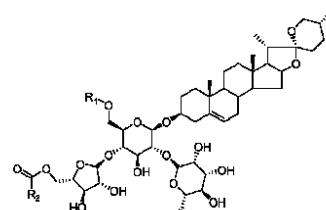
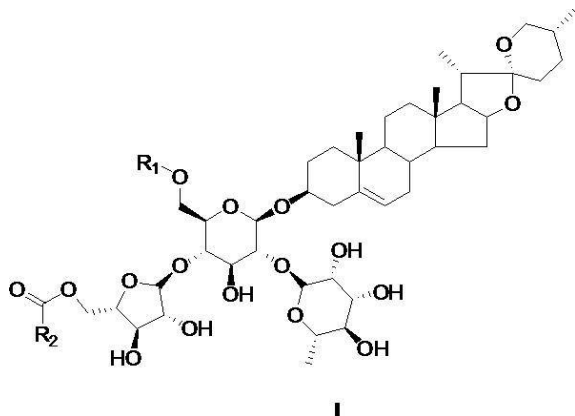
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリフィリンIのアシル化誘導体、その調製方法及び使用

(57) 【要約】

本発明は、生薬及び薬化学の分野に属する。新規な5'-アシル化アラビノフラノシル基を有するパリディスサポニンIの誘導体、又は薬学的に許容されるその塩が提供される。該化合物を調製する方法、これらの化合物を含む医薬組成物、及び抗腫瘍薬を調製するためのそれらの使用も提供される。

【化1】

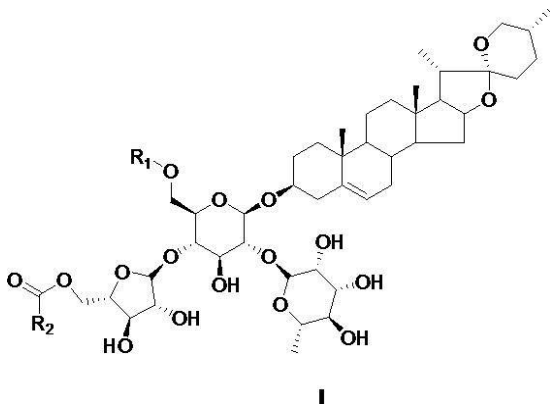


(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I に示される、5'-アシル化アラビノフラノシル基を有するポリフィリン I 誘導体【化 1】



10

(式中、

R_1 は、H、置換若しくは非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルケニル、置換若しくは非置換のアリール $C_1 - C_6$ アルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、置換若しくは非置換のヘテロアリール、置換若しくは非置換の $C_1 - C_6$ アルキルアシル、又は置換若しくは非置換のアリールアシルから選択され；

20

R_2 は、H、置換若しくは非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルケニル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、又は置換若しくは非置換のヘテロアリールから選択され；

前述の置換された基における置換基は、ハロゲン、アミノ、 $-NH_2 - n$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_n$ 、 $-NH_2 - n$ ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_n$ 、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、チオール又は $C_1 - C_6$ アルキルチオから選択される 1 種又は 2 種以上であり； n は、1 又は 2 から選択される整数である)；

30

又は薬学的に許容されるその付加物、錯体若しくは塩。

【請求項 2】

R_1 が H である、請求項 1 に記載の 5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

R_2 が、置換又は非置換のアリールであり、前記アリールがフェニルである、請求項 1 又は 2 に記載の 5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 4】

R_2 が、置換又は非置換のヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、窒素、酸素又は硫黄ヘテロ原子を含有する 5 員又は 6 員の芳香族環ラジカルである、請求項 1 又は 2 に記載の 5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

ヘテロアリールが、フラニル、チエニル又はピリジルである、請求項 4 に記載の 5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

50

R_2 が、置換若しくは非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルケニルである、請求項 1 又は 2 に記載の 5' - アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

R_2 が、シクロプロピル又はメチルである、請求項 6 に記載の 5' - アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

R_2 が、ハロゲン、アミノ、 $-NH_2 - n$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_n$ 、 $-NH_2 - n$ ($C_3 - C_7$ シクロアルキル) $_n$ 、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、チオール又は $C_1 - C_6$ アルキルチオから選択される 1 種又は 2 種以上の置換基で置換されており、 n が、1 又は 2 から選択される整数である、請求項 3 ~ 5 のいずれかに記載の 5' - アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

10

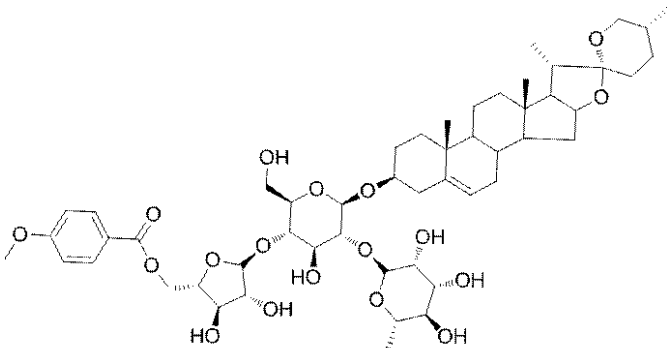
【請求項 9】

置換基が、フルオロ、クロロ、メトキシル、トリフルオロメチル又はジメチルアミノである、請求項 8 に記載の 5' - アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

【化 2】

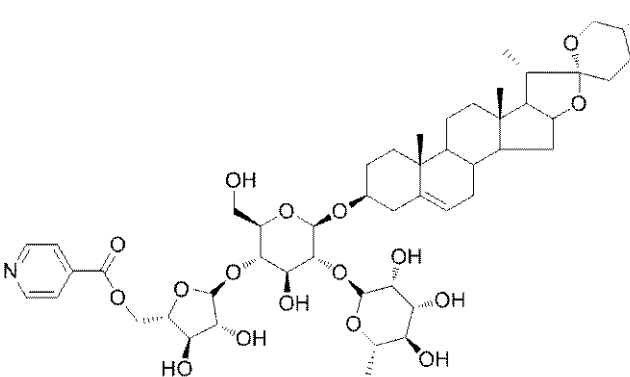
20



BS-PP-03

30

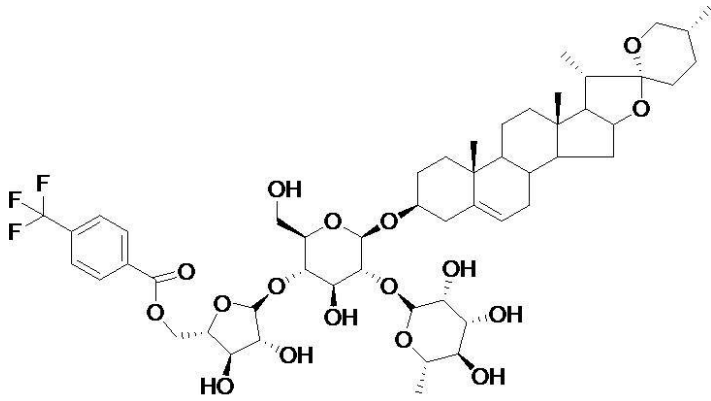
4 - O - (5' - O - (4 - メトキシベンゾイル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - D - グルコピラノシルジオシン ;



BS-PP-04

40

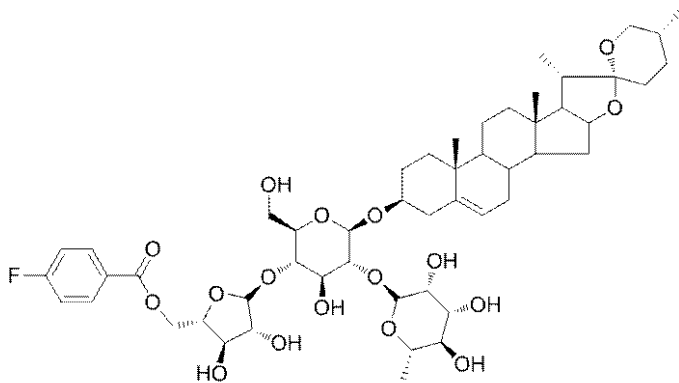
4 - O - (5' - O - (4 - ピリジンホルミル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - D - グルコピラノシルジオシン ;



BS-PP-05

10

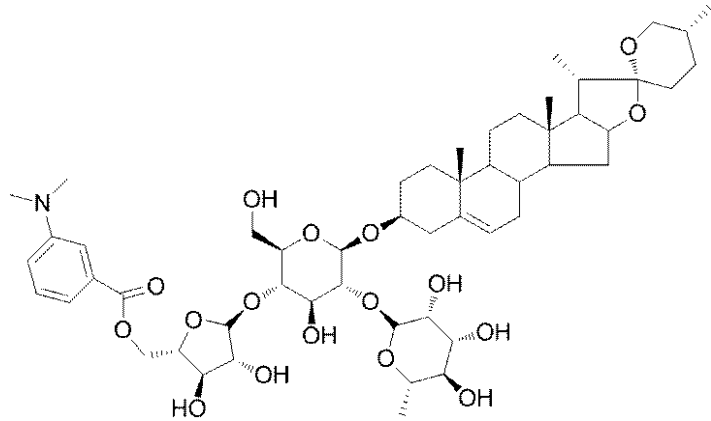
4 - O - (5 ' - O - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;



BS-PP-06

20

4 - O - (5 ' - O - (4 - フルオロベンゾイル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;

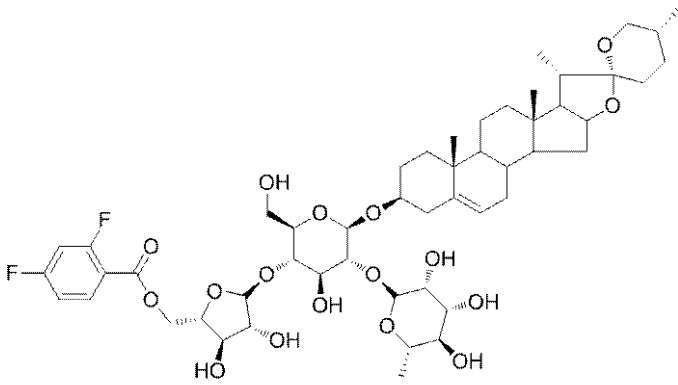


BS-PP-07

30

4 - O - (5 ' - O - (4 - ジメチルアミノベンゾイル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;

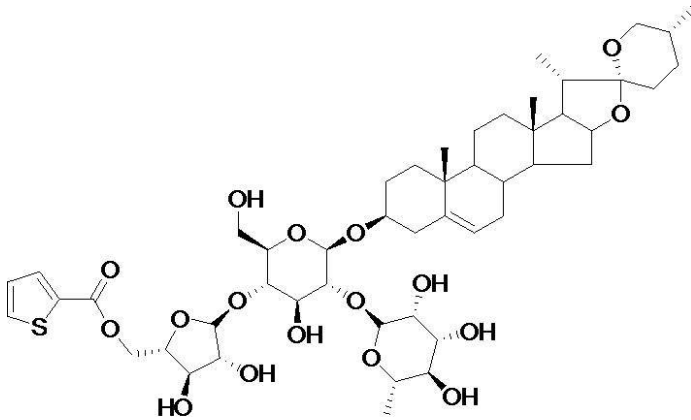
40



BS-PP-08

4 - O - (5 ' - O - (2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;

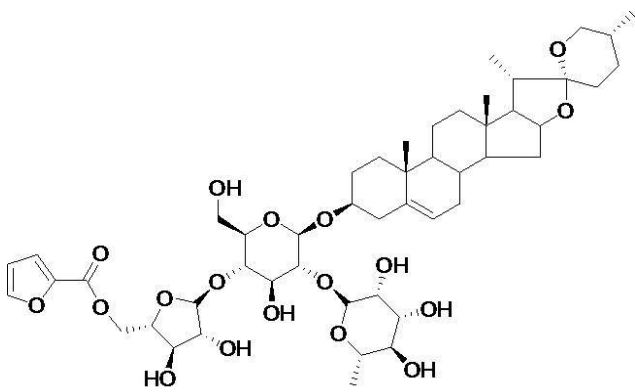
10



BS-PP-09

4 - O - (5 ' - O - (2 - チオフェンホルミル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;

20

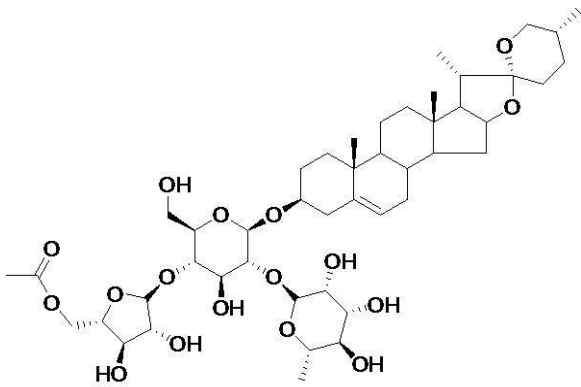


BS-PP-10

4 - O - (5 ' - O - (2 - フランホルミル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;

30

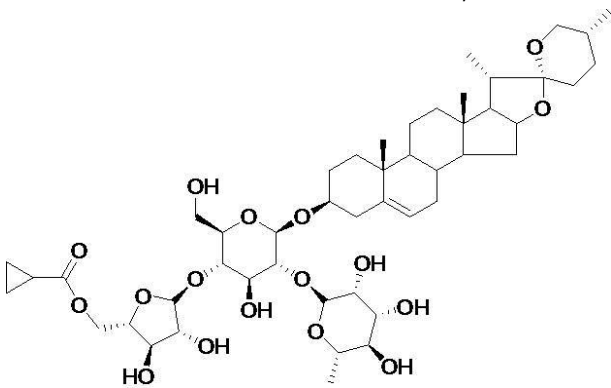
40



10

BS-PP-11

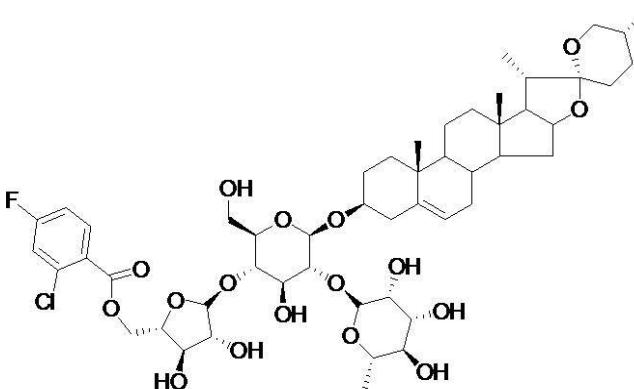
4 - O - (5 ' - O - アセチル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - D - グルコピラノシルジオシン ;



20

BS-PP-12

4 - O - (5 ' - O - シクロプロピルホルミル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - D - グルコピラノシルジオシン ; 及び



30

BS-PP-15

4 - O - (5 ' - O - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - D - グルコピラノシルジオシン

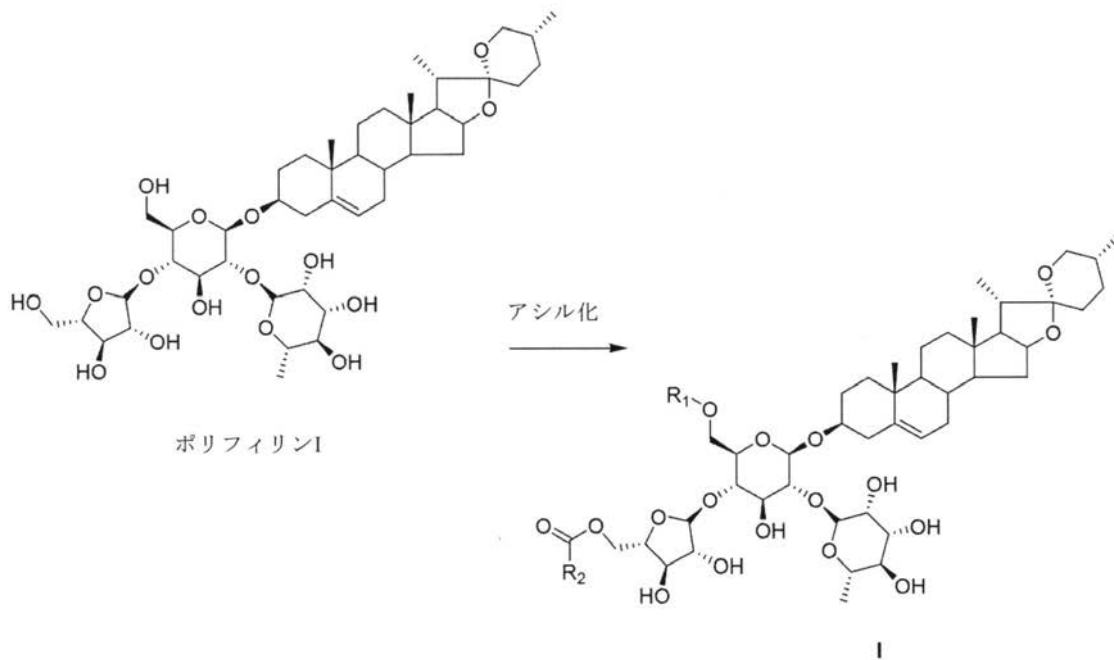
40

からなる群から選択される化合物である、請求項 1 に記載の 5 ' - アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の式 (I) の化合物を調製するための方法であって、

【化 3】



10

20

縮合剤若しくは触媒の存在下でポリフィリンI及び対応する有機酸 R_2CO_2H を縮合エステル化させて、又は縮合剤若しくはアルカリ性試薬の存在下でポリフィリンI及び対応する有機アシル塩化物 R_2COCl 若しくは有機無水物 $(R_2CO)_2O$ を縮合エステル化させて、5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリンI誘導体を生成することを含み、式(I)中の R_2 、前記有機酸 R_2CO_2H 中の R_2 、及び前記有機アシル塩化物 R_2COCl 中の R_2 が、請求項1～10のいずれかにより定義される、方法。

【請求項12】

請求項1～10のいずれかに記載の5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリンI誘導体又は薬学的に許容されるその塩を含み、薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい、医薬組成物。

30

【請求項13】

抗腫瘍薬の製造における、請求項1～10のいずれかに記載の5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリンI誘導体又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項14】

腫瘍を患う対象を治療する方法であって、それを必要とする前記対象に、請求項1～10のいずれかに記載の5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリンI誘導体又は薬学的に許容されるその塩の有効量を投与することを含む、方法。

【請求項15】

抗腫瘍剤としての使用のための、請求項1～10のいずれかに記載の5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリンI誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項16】

腫瘍が、白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肝癌、胃癌、乳癌、胆管細胞癌腫、膵癌、肺癌、結腸直腸癌、骨肉腫、ヒト子宮頸癌、神経膠腫、上咽頭癌腫、咽頭癌腫、食道癌、中耳腫瘍、黒色腫及び前立腺癌から選択される、請求項13、14又は15にそれぞれ記載の使用、方法又は5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリンI誘導体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生薬及び薬化学の分野に属し、新規なポリフィリン(Polyphyllin)I誘導体、とりわけ5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリンI誘導体、これら

50

の化合物の調製のための方法、このような化合物を含有する組成物及び抗新生物薬の調製におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ポリフィリンDとしても知られ、PPD又はPPIと略記されるポリフィリンIは、4-O-アラビノフラノシル-2-O-ラムノピラノシル-D-グルコピラノシルジオシン、即ち、七葉一枝花(windpipe trachea)としても知られる伝統的漢方薬の蚤休(Paris Polyphylla)から抽出される小分子モノマーである。蚤休は、抗菌、抗炎症、鎮痛、鎮静及び抗腫瘍効果を有する。調査によって、その主要活性成分であるポリフィリンIは、主にアポトーシスを誘発することによって、その抗腫瘍効果を発揮することが見出されている。ポリフィリンIは、種々の腫瘍細胞に対して顕著な阻害効果を有し、良好な応用展望を有する生薬と考えられている。

10

【0003】

研究によって、上咽頭癌腫CNE-2細胞株の放射線感受性に対するポリフィリンIの効果は、上咽頭癌腫に対して顕著な増感効果を有するDDPを陽性対照として使用することによって観察されることが報告されている。結果は、ポリフィリンIが、CNE-2細胞の増殖に対して時間及び用量依存的な阻害効果を有し、該細胞株に対して濃度依存的な放射線増感効果を有することを示している(HUA Yonghong et al., Effect of Polyphyllin I on Radiosensitivity in Nasopharyngeal Carcinoma Cell Line CNE-2 in vitro, Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, Vol. 29(6), 2011, pp. 1387)。

20

【0004】

XIAO Meifang et al.は、ヒト肝細胞癌腫SMMC-7721細胞株の増殖及びアポトーシスに対するポリフィリンIのインビトロでの効果並びに関連するメカニズムについて議論している。研究によって、ポリフィリンIは、肝細胞癌腫SMMC-7721細胞の増殖を、時間及び濃度依存的に阻害し得ることが示されている。ポリフィリンIは、腫瘍細胞の成長を遅らせ細胞アポトーシスを誘発するメカニズムによって、肝細胞癌腫細胞の増殖を阻害する可能性がある(XIAO Meifang et al., Growth and Apoptosis Effects of Paris Saponin I on Human Hepatocellular Carcinoma Cells, Life Science Research, Vol. 15(6), 2011, pp. 519)。

30

【0005】

ポリフィリンIに関する研究において、ポリフィリンIの遊離ヒドロキシルの修飾について報告している文献はほとんどないことが分かる。YU Biao et al.は、リパーゼの触媒作用を利用することによって、いくつかのアシル化ジオシン化合物を調製しており、これには、ポリフィリンIのアラビノシルの3', 5'-及び2', 5'-ヒドロキシルの二重アシル化が含まれる。しかし、得られた化合物の抗腫瘍生物活性に関するインビトロでのスクリーニング試験において、得られた化合物は、活性がない又は弱いと評価されることが分かる(YU Biao et al., Acylated Derivative of Dioscin and Its Producing Process and Use, 中国特許第1322729A号明細書、2001)。

【0006】

本発明では、ポリフィリンIを、その5'-アラビノフラノシルをアシル化することによって修飾した。得られる化合物は、ポリフィリンIと比較して、抗腫瘍活性を数倍増加させ、このことは、これまでに世界中のいかなる文献においても報告されていない。従って、このタイプの化合物は、臨床的に利用可能な抗腫瘍薬としての開発が期待できる。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】YU Biao et al., Acylated Derivative of Dioscin and Its Producing Process and Use, 中国特許第1322729A号明細書、2001

【非特許文献】

【0008】

50

【非特許文献 1】HUA Yonghong et al., Effect of Polyphyllin I on Radiosensitivity in Nasopharyngeal Carcinoma Cell Line CNE-2 in vitro, Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, Vol. 29(6), 2011, pp. 1387

【非特許文献 2】XIAO Meifang et al., Growth and Apoptosis Effects of Paris Saponin I on Human Hepatocellular Carcinoma Cells, Life Science Research, Vol. 15(6), 2011, pp. 519

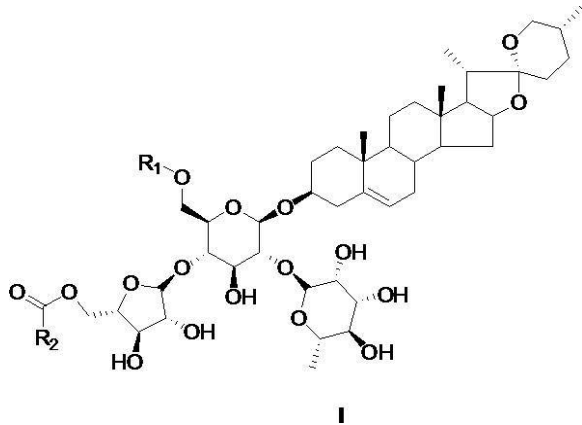
【発明の概要】

【0009】

本発明の目的の一つは、以下の式 (I) の新規な 5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリン I 誘導体

【0010】

【化 1】



I

【0011】

(式中、

R_1 は、H、置換若しくは非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルケニル、置換若しくは非置換のアリール $C_1 - C_6$ アルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、置換若しくは非置換のヘテロアリール、置換若しくは非置換の $C_1 - C_6$ アルキルアシル、又は置換若しくは非置換のアリールアシルから選択され；

R_2 は、H、置換若しくは非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 - C_7$ アルケニル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルケニル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、又は置換若しくは非置換のヘテロアリールから選択され；

前述の置換された基における置換基は、ハロゲン、アミノ、 $-NH_2 - n (C_1 - C_6$ アルキル) $_n$ 、 $-NH_2 - n (C_3 - C_6$ シクロアルキル) $_n$ 、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、チオール又は $C_1 - C_6$ アルキルチオから選択される 1 種又は 2 種以上であり；

n は、1 又は 2 から選択される整数である)；

又は薬学的に許容されるその付加物、錯体若しくは塩を提供することである。

【0012】

本発明の第 2 の目的は、5'-アシル化アラビノフラノシルを有する以下の式 (I) のポリフィリン I 誘導体を調製するための方法であって、

【0013】

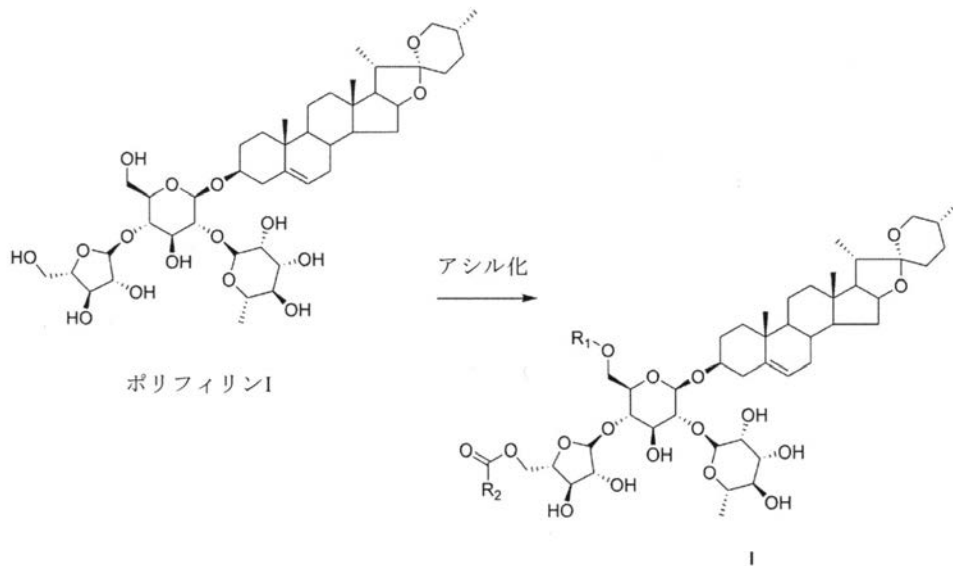
10

20

30

40

【化2】



10

【0014】

5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリンI誘導体 (R_1 がHである、式Iの化合物に相当する) が、

20

縮合剤若しくは触媒の存在下で天然抽出されたポリフィリンI及び対応する有機酸 R_2CO_2H を縮合エステル化させることによって；又は

縮合剤若しくはアルカリ性試薬の存在下でポリフィリンI及び対応する有機アシル塩化物 R_2COCl 若しくは有機無水物 $(R_2CO)_2O$ を縮合エステル化させることによって；又は

最初に有機酸 R_2CO_2H を活性化して中間体にし、続いてポリフィリンIと反応させることによって (R_1 がHである式I)；又は

最初にポリフィリンIのアラビノフラノシルのヒドロキシルを活性化して中間体にし、続いて有機酸 R_2CO_2H と反応させることによって (R_1 がHである式I)

調製され得、

30

式(I)中の R_2 、有機酸 R_2CO_2H 中の R_2 、及び有機アシル塩化物 R_2COCl 中の R_2 が、式(I)について上記で定義したとおりである、方法を提供することである。

【0015】

本発明の第3の目的は、少なくとも1種の本発明の化合物を含み、薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい、本発明の化合物を含有する医薬組成物を提供することである。

【0016】

本発明の第4の目的は、薬剤、とりわけ抗腫瘍薬の製造における、本発明の化合物又は前記化合物を含む医薬組成物の使用を提供することである。従って、本発明は、腫瘍を患う対象を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本発明の少なくとも1種の化合物の有効量を投与するステップを含む方法も提供する。前記腫瘍は、特に、白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肝癌、胃癌、乳癌、胆管細胞癌腫、膵癌、肺癌、結腸直腸癌、骨肉腫、黒色腫、ヒト子宮頸癌、神経膠腫、上咽頭癌腫、咽頭癌腫、食道癌、中耳腫瘍及び前立腺癌などから選択される。

40

【0017】

本発明は、腫瘍を治療するために使用される本発明の化合物にも関する。

【発明を実施するための形態】

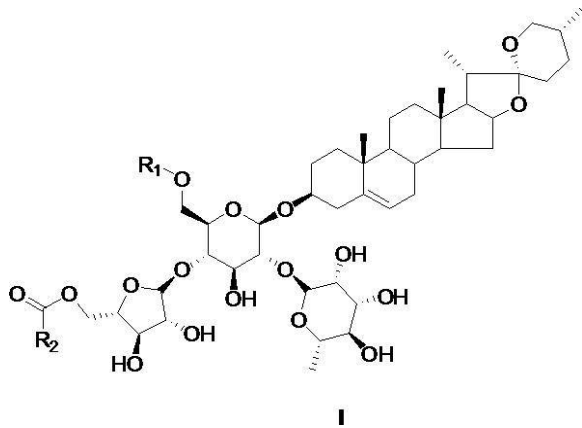
【0018】

本発明は、新規な5'-アシル化アラビノフラノシル基を有する式(I)のポリフィリンI誘導体

50

【0019】

【化3】



10

【0020】

(式中、

R_1 は、H、置換若しくは非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルケニル、置換若しくは非置換のアリール $C_1 - C_6$ アルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、置換若しくは非置換のヘテロアリール、置換若しくは非置換の $C_1 - C_6$ アルキルアシル、又は置換若しくは非置換のアリールアシルから選択され；

20

R_2 は、H、置換若しくは非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 - C_7$ アルケニル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルケニル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、又は置換若しくは非置換のヘテロアリールから選択され；

前述の置換された基における置換基は、ハロゲン、アミノ、 $-NH_2 - n$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_n$ 、 $-NH_2 - n$ ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) $_n$ 、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、チオール又は $C_1 - C_6$ アルキルチオから選択される1種又は2種以上であり；

n は、1又は2から選択される整数である)；

30

又は薬学的に許容されるその付加物、錯体若しくは塩に関する。

【0021】

一実施形態では、本発明は、 R_1 が、好ましくはHであり； R_2 が、好ましくは、置換又は非置換のアリールであり、該アリールがフェニルであり； R_2CO が、対応する有機酸、有機アシル塩化物又は有機無水物から選択される、式(I)の化合物に関する。

【0022】

一実施形態では、本発明は、 R_1 が、好ましくはHであり； R_2 が、好ましくは、置換又は非置換のヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、窒素、酸素又は硫黄ヘテロ原子を含有する5員又は6員の芳香族環ラジカルであり； R_2 によって表されるヘテロアリールが、より好ましくは、フラニル、チエニル、ピリジル又はピリルから選択され； R_2CO が、対応する有機酸、有機アシル塩化物又は有機無水物から選択される、式(I)の化合物に関する。

40

【0023】

一実施形態では、本発明は、 R_1 が、好ましくはHであり； R_2 が、好ましくは、置換若しくは非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 - C_7$ アルケニル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルケニルから選択され； R_2 が、より好ましくは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、アミノブチル、アリールメチル又はアリールエチルから選択され； R_2CO が、対応する有機酸、有機アシル塩化

50

物又は有機無水物から選択される、式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 2 4 】

本発明の複数の実施形態では、本発明は、 R_2 が、好ましくは、ハロゲン、アミノ、 $-NH_2$ 、 $-n$ ($C_1 - C_6$ アルキル) $_n$ 、 $-NH_2$ 、 $-n$ ($C_3 - C_6$ シクロアルキル) $_n$ 、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、チオール又は $C_1 - C_6$ アルキルチオから選択される1種又は2種以上の置換基で置換されており、 n が、1又は2から選択される整数であり；前記置換基が、より好ましくは、フルオロ、クロロ、プロモ、ニトロ、アミノ、シアノ、メトキシル、エトキシル、プロポキシル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシル、 n -ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロプロピルアミノ、ジシクロプロピルアミノ、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ又はブチルチオであり； R_2CO が、対応する有機酸、有機アシル塩化物又は有機無水物から選択される、式 (I) の化合物に関する。

10

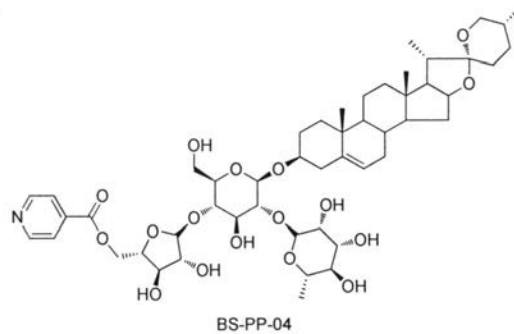
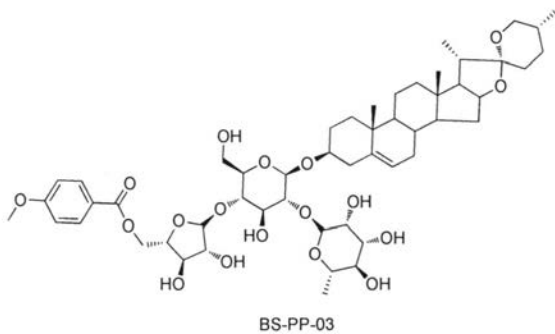
【 0 0 2 5 】

本発明のいくつかの化合物を以下に示す。列挙された化合物は、もっぱら本発明を例示するためのものであり、いかなる意味においても本発明の範囲を限定するためのものではない。

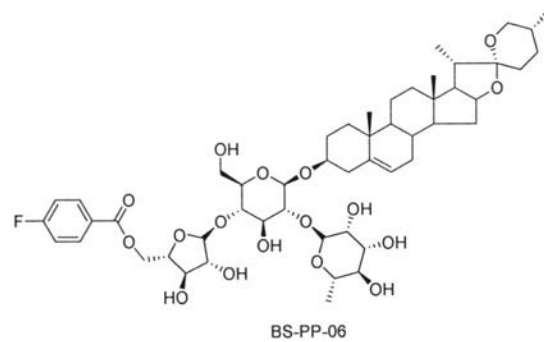
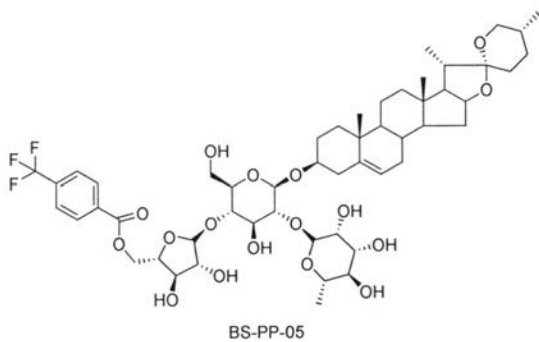
【 0 0 2 6 】

【 化 4 】

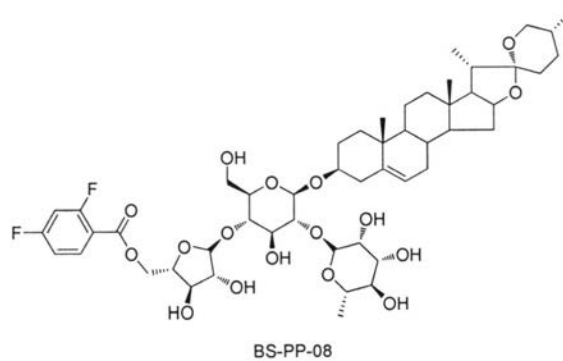
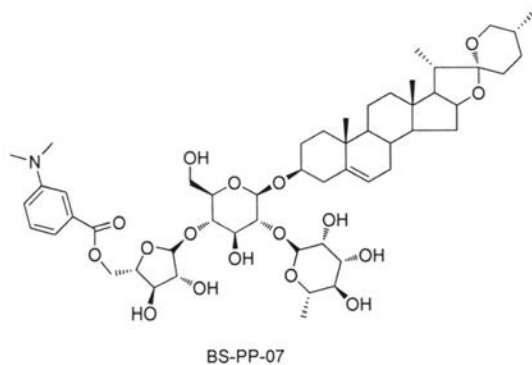
20

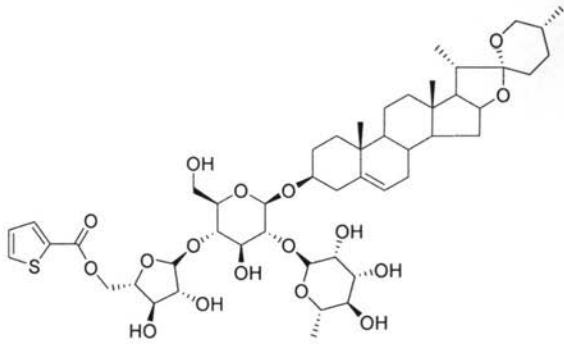


30

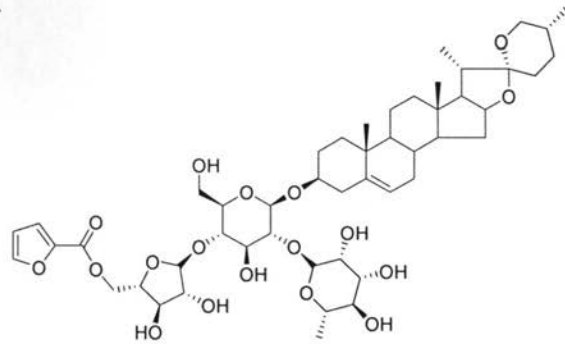


40



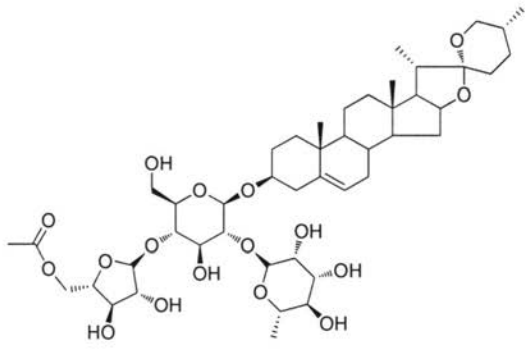


BS-PP-09

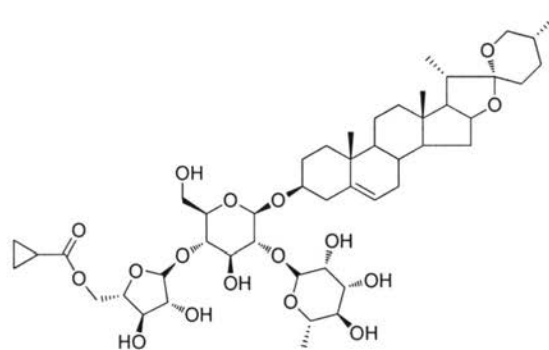


BS-PP-10

10

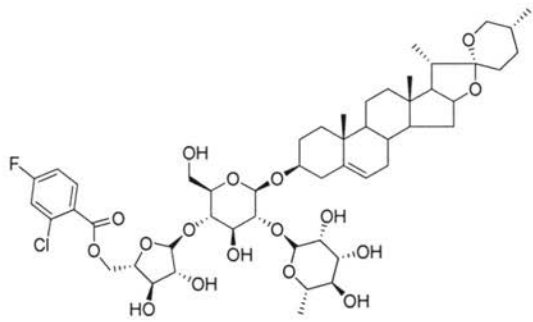


BS-PP-11



BS-PP-12

20



BS-PP-15

30

【 0 0 2 7 】

上記に示された化合物のいくつかのデータを次の表に列挙する。

【 0 0 2 8 】

【表 1】

化合物番号	式	分子量	外観	状態	合計反応収率 (%)
BS-PP-03	C ₅₂ H ₇₆ O ₁₈	989.15	灰白色	粉末状固体	15
BS-PP-04	C ₅₀ H ₇₃ NO ₁₇	960.11	灰白色	粉末状固体	9.1
BS-PP-05	C ₅₂ H ₇₃ F ₃ O ₁₇	1027.12	灰白色	粉末状固体	7
BS-PP-06	C ₅₁ H ₇₃ FO ₁₇	977.11	灰白色	粉末状固体	10
BS-PP-07	C ₅₃ H ₇₉ NO ₁₇	1002.19	灰白色	粉末状固体	12
BS-PP-08	C ₅₁ H ₇₂ F ₂ O ₁₇	995.1	灰白色	粉末状固体	9
BS-PP-09	C ₄₉ H ₇₂ O ₁₇ S	965.15	灰白色	粉末状固体	8.6
BS-PP-10	C ₄₉ H ₇₂ O ₁₈	949.09	灰白色	粉末状固体	16
BS-PP-11	C ₄₆ H ₇₂ O ₁₇	897.05	灰白色	粉末状固体	15
BS-PP-12	C ₄₈ H ₇₄ O ₁₇	923.09	灰白色	粉末状固体	11
BS-PP-15	C ₅₁ H ₇₂ ClFO ₁₇	1011.56	灰白色	粉末状固体	5.6

10

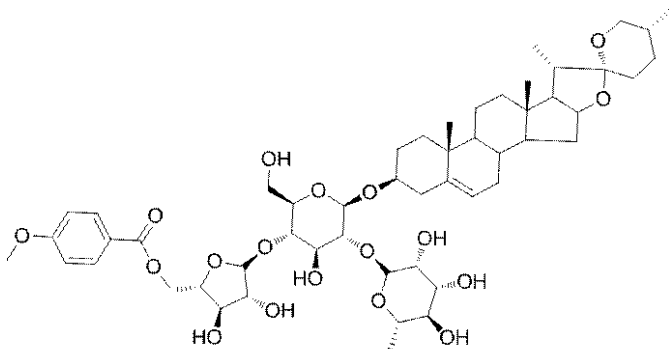
【 0 0 2 9 】

本発明の別の実施形態によれば、以下の式 (I) の化合物は特に好ましい。

【 0 0 3 0 】

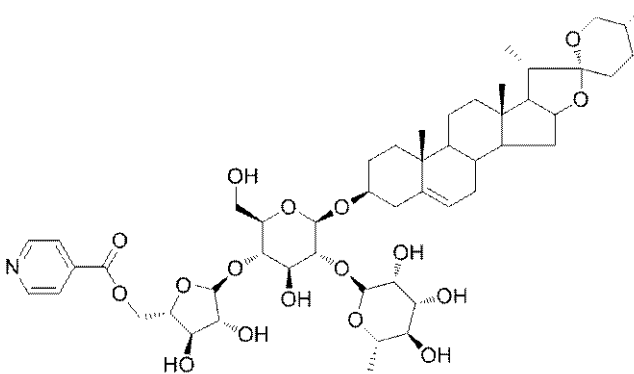
20

【化 5】



30

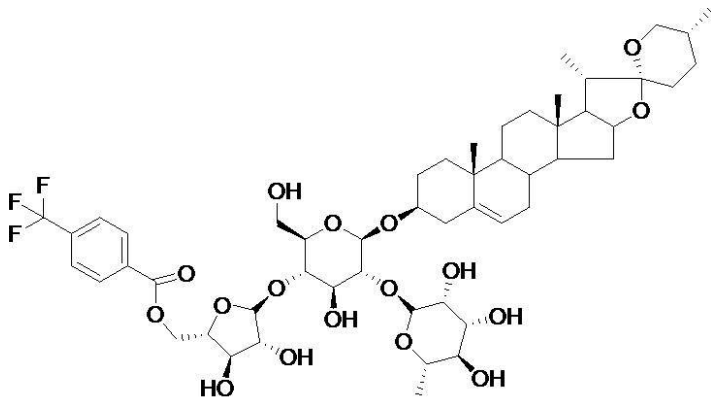
BS-PP-03
4 - O - (5 ' - O - (4 - メトキシベンゾイル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノ
ピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;



40

BS-PP-04

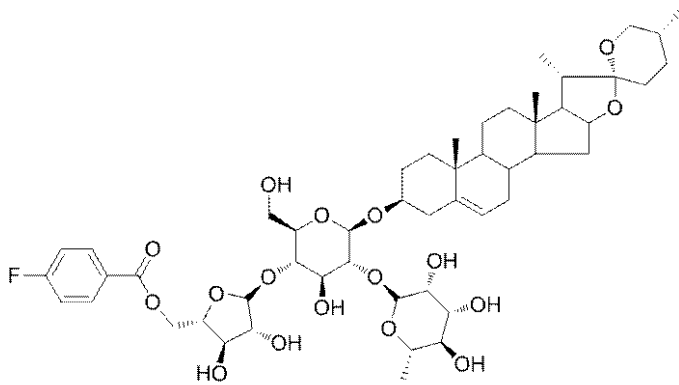
4 - O - (5 ' - O - (4 - ピリジニルホルミル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノ
ピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;



BS-PP-05

10

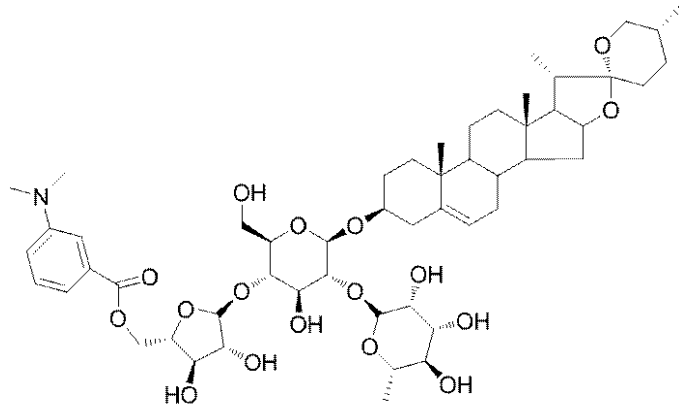
4 - O - (5 ' - O - (4 - トリフルオロメチルベンゾイル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;



BS-PP-06

20

4 - O - (5 ' - O - (4 - フルオロベンゾイル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;

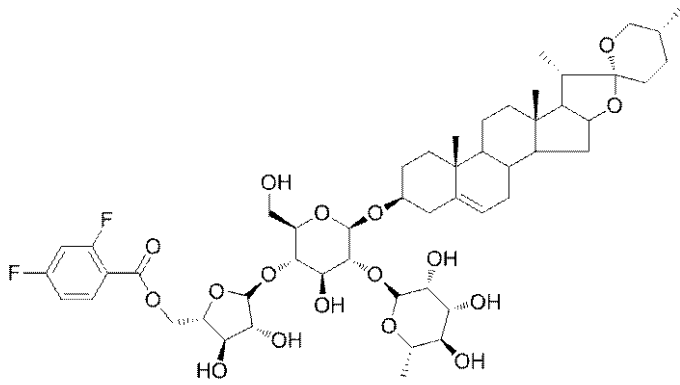


BS-PP-07

30

4 - O - (5 ' - O - (4 - ジメチルアミノベンゾイル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;

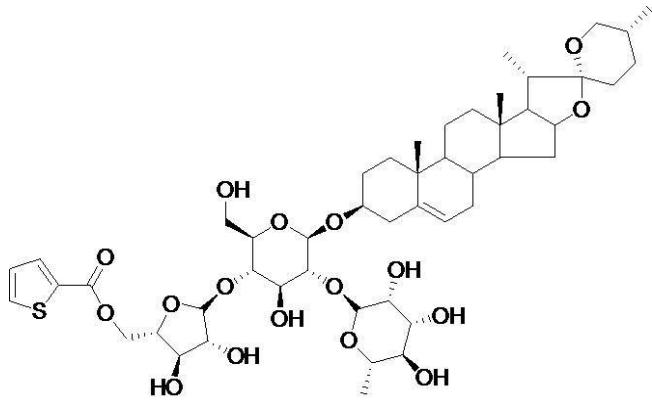
40



10

BS-PP-08

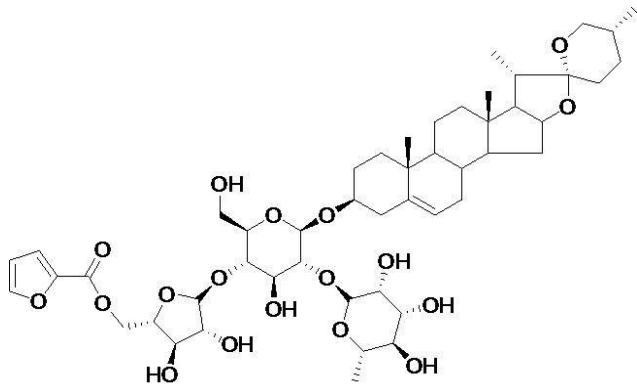
4 - O - (5 ' - O - (2 , 4 - ジフルオロベンゾイル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;



20

BS-PP-09

4 - O - (5 ' - O - (2 - チオフェンホルミル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;

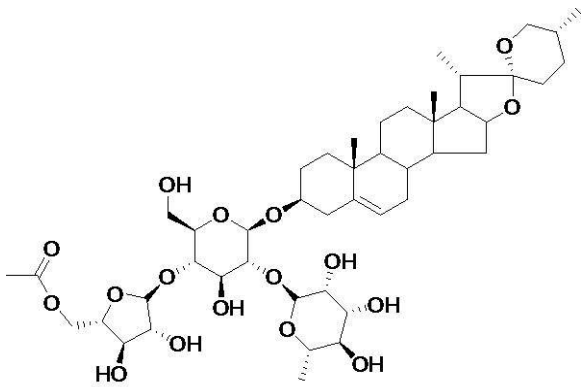


30

BS-PP-10

4 - O - (5 ' - O - (2 - フラニルホルミル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;

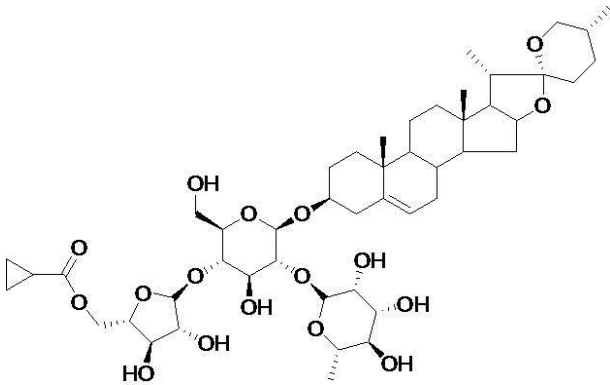
40



10

BS-PP-11

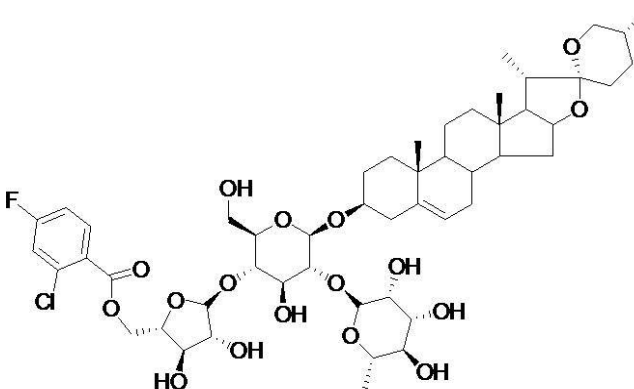
4 - O - (5 ' - O - アセチル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピラノシル - -
D - グルコピラノシルジオシン ; 又は



20

BS-PP-12

4 - O - (5 ' - O - シクロプロピルホルミル) アラビノフラノシル - 2 - O - ラムノピ
ラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン ;



30

BS-PP-15

4 - O - (5 ' - O - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイル) アラビノフラノシル - 2
- O - ラムノピラノシル - - D - グルコピラノシルジオシン

40

【 0 0 3 1 】

本発明は、式 (I) の本発明の化合物の塩、溶媒和物、水和物、付加物、錯体、多形体
又はプロドラッグに関する。

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用される用語「C₁ - C₆ アルキル」は、1 ~ 6 個の炭素原子を含有する
直鎖状又は分岐状の置換又は非置換の炭化水素ラジカルを意味する。C₁ - C₆ アルキル
の例には、これらに限定するものではないが、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロ
ピル、tert - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル及び n - エイコシルが含まれる。

【 0 0 3 3 】

用語「C₂ - C₆ アルケニル」は、2 ~ 6 個の炭素原子を含有する直鎖状又は分岐状の

50

置換又は非置換のアルケニルラジカルを意味する。 $C_2 - C_6$ アルケニルの例には、これらに限定するものではないが、ビニル、アリル及びエイコセニルが含まれる。

【0034】

用語「 $C_4 - C_8$ 共役アルケニル」は、4～8個の炭素原子を含有する直鎖状又は分岐状の置換又は非置換の共役アルケニルラジカルを意味する。 $C_4 - C_{20}$ 共役アルケニルの例には、これに限定するものではないが、共役ブタジエニルが含まれる。

【0035】

用語「 $C_3 - C_7$ シクロアルキル」又は「 $C_3 - C_7$ シクロアルケニル」は、飽和又は不飽和の3～7員単環式炭化水素ラジカルを意味する。 $C_3 - C_7$ シクロアルキル又はシクロアルケニルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロプロペニル及びシクロヘキセニルであり得る。

10

【0036】

用語「アリール $C_1 - C_6$ アルキル」は、ヘテロ原子を有さないアリール $C_1 - C_6$ アルキルラジカルを意味する。

【0037】

用語「アリール」は、6～14個（6～12個又は6～20個など）の炭素原子を含有する単環式アリール又は縮合若しくは非縮合多環式アリールを意味する。多環式アリールの場合、少なくとも1個の環は芳香族である。アリールは、複素環式ラジカルと縮合したものであってもよい。アリールの例には、フェニル、ピフェニル、ナフチル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニルなどが含まれる。

20

【0038】

用語「ヘテロアリール」は、環員（複数可）として環中に1～4個のヘテロ原子（例えば1, 2, 3又は4個のヘテロ原子）を有する芳香族環基を意味する。ヘテロ原子は、窒素、酸素又は硫黄を意味する。ヘテロアリールは、5～7個の環原子を有する単環式ヘテロアリール又は7～11個の環原子を有する二環式ヘテロアリールであり得る。前記二環式ヘテロアリールは、少なくとも1個の芳香族複素環を含むべきであり、他の環（複数可）は、ヘテロ原子を含む又は含まない芳香族又は非芳香族であってよい。ヘテロアリールの例には、例えば、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、フラニル、チオフェニル、イソオキサゾリル、インドリルなどが含まれる。

30

【0039】

用語「ヘテロシクリル」は、環員として1～4個のヘテロ原子（例えば1, 2, 3又は4個のヘテロ原子）を含有する非芳香族環式基を意味する。ヘテロ原子は、窒素、酸素又は硫黄を意味する。複素環式ラジカルは、4～8個（4～7個、5～7個など）の環原子を有する単環式複素環式ラジカル又は7～11個の環原子を有する二環式複素環式ラジカルであり得る。複素環式ラジカルは、芳香族又は非芳香族であってよい。複素環式ラジカルの例には、アザシクロブチル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニルなどが含まれる。

40

【0040】

用語「アミノ酸」は、天然アミノ酸及び非天然アミノ酸を意味する。

【0041】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

【0042】

用語「 $C_1 - C_6$ アルコキシ」は、 $-O - C_1 - C_6$ アルキル及び $-O - C_3 - C_6$ シクロアルキルを意味する。

【0043】

用語「 $C_1 - C_6$ アルキルチオ」は、 $-S - C_1 - C_6$ アルキル及び $-S - C_3 - C_6$ シクロアルキルを意味する。

【0044】

50

用語「式(I)の化合物の薬学的に許容される付加物、又は錯体」は、非化学結合又は非共有分子間力を介してさらに結合した小分子又は生体高分子と、本発明の化合物によって形成される生成物を意味する。

【0045】

本明細書で使用される用語「式(I)の化合物の薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容される陰イオンを含む有機酸と本発明の化合物によって形成される有機酸塩を意味する。これらの有機酸塩には、これらに限定するものではないが、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、リンゴ酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、乳酸塩、 α -ケトグルタル酸塩、及び β -グリセロリン酸塩が含まれる。これらに限定するものではないが、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩及び炭酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などを含む好適な無機塩も形成され得る。

10

【0046】

薬学的に許容される塩は、当技術分野でよく知られている標準的な手法を使用して、例えば、十分な量のアルカリ化合物を、薬学的に許容される陰イオンを提供する好適な酸と反応させることによって得ることができる。

【0047】

本明細書で使用される用語「多形体」は、本発明の化合物又はその錯体の固体結晶形態を意味する。一つの同じ化合物の種々の多形体が、異なる物理的、化学的及び/又は分光学的特性を示し得る。異なる物理的特性には、これらに限定するものではないが、安定性（例えば、熱及び光安定性）、圧縮性及び密度（これらは、製品の製剤化及び製造のために重要である）、及び溶出速度（これは、その生物学的利用能及び吸収性に影響を与え得る）が含まれる。安定性における差異は、化学反応性（例えば、一つの多形体からなる剤形が、別の多形体からなるものに比べてより急速に変色するような、特異的酸化）又は機械的特性（例えば、貯蔵において、動力学的に有利な多形体の錠剤の粉碎された部分は、熱力学的により安定な多形体に変換される）又は両方（例えば、一つの多形体からなる錠剤は、高湿度においてより崩壊しやすい）において変化をもたらし得る。種々の多形体の異なる物理的特性は、それらの加工に影響を与え得る。例えば、一つの多形体は、例えば、それらの異なる粒子形状又は粒度分布のために、別のものに比べて、より溶媒和を形成しやすいことがあり、又は洗浄によって濾過若しくは精製されにくいことがある。

20

30

【0048】

本明細書で使用される用語「水和物」は、非共有分子間力で結合した化学量論量又は非化学量論量の水をさらに含む本発明の化合物又はその塩を意味する。

【0049】

他に指示がない限り、本明細書で使用される用語「プロドラッグ」は、生物学的条件（インビトロ又はインビボ）下で加水分解、酸化、又は他の反応によって、本発明の化合物を提供し得る本発明の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、生物学的条件下でこのような反応によってのみ活性になり得、又はその未反応形態で活性を有し得る。典型的には、プロドラッグは、既知の方法、例えば、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff, 5th edition)、Prodrugs and Targeted Delivery by J. Rautio (2011) 31-60 (Wiley-VCH, Methods and Principles in Medicinal Chemistry, Vol. 47)、及びFundamentals of Medicinal Chemistry (2003) by G. Thomas, 195-200 (Wiley)に記載されたものを使用して調製され得る。

40

【0050】

本発明の化合物において、5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリンI誘導体は、構造式Iによって示される立体化学構造中に25個のキラル中心を有する。本明細書で使用される立体化学的な定義及び慣例は、一般的に、MCGRAW-HILL DICTIONARY OF CHEMICAL TERMS (S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Book Company, New York, 1984) ; 及びELIEL, E. AND WILEN, S., STEREOCHEMISTRY OF ORGANIC COMPOUNDS (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994)に従う。多くの有機化合物は、光学活性な形態で存在す

50

る、即ち、それらは、平面偏光の平面を回転させる能力を有する。

【0051】

本明細書で使用される用語「治療」、「治療すること」、「治療する」などは、一般的に、所望の薬理的及び/又は生理学的効果を得ることを意味する。効果は、疾患又はその症状を完全に又は部分的に防ぐことに関して予防的であり得、並びに/又は疾患及び/若しくは該疾患に起因する副作用の部分的若しくは完全な安定化若しくは治癒に関して治療的であり得る。本明細書で使用される「治療」は、対象における疾患のいかなる治療も対象にし、(a) 疾患又は症状にかかりやすいが、それを有すると未だ診断されていない対象において疾患又は症状が発生するのを防ぐこと；(b) 疾患の症状を抑制すること、即ち、その進行を止めること；或いは(c) 疾患の症状を軽減すること、即ち、疾患又は症状の退行を引き起こすことを含む。

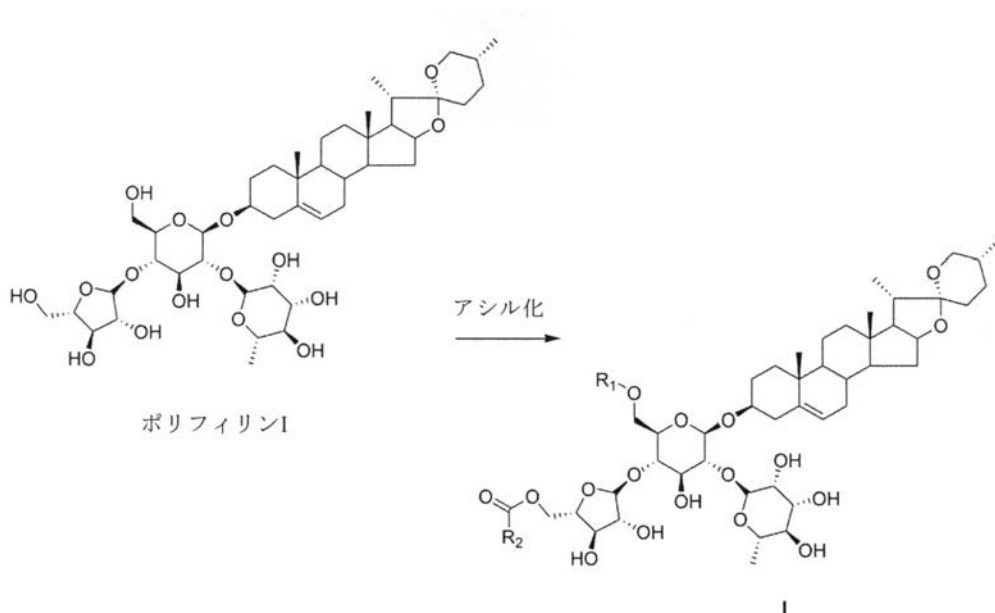
10

【0052】

本発明の化合物は、従来の有機化学合成方法により調製することができる。例えば、本発明の式(I)の化合物は、典型的に次のとおり調製される。

【0053】

【化6】



20

30

【0054】

5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリンI誘導体(R_1 がHである、式Iの化合物に相当する)は、

- 天然抽出されたポリフィリンI及び対応する有機酸 R_2CO_2H 、有機アシル塩化物 R_2COCl 若しくは有機無水物 $(R_2CO)_2O$ を縮合エステル化させることによって；又は
 - 最初に有機酸 R_2CO_2H を活性化して中間体にし、続いてポリフィリンIと反応させることによって(R_1 がHである式I)；又は
 - 最初にポリフィリンIのアラビノフラノシルのヒドロキシルを活性化して中間体にし、続いて有機酸 R_2CO_2H と反応させることによって(R_1 がHである式I)
- 調製され得、

40

式(I)中の R_2 は、式(I)について上記で定義したとおりである。

【0055】

上記反応は、典型的に、アルカリ又はアルカリ性試薬の存在下で実施される。本明細書におけるアルカリは、これらに限定するものではないが、有機アルカリ、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、又はジメチルアミノピリジンであってよい。

【0056】

50

上記反応は、典型的に、溶液中で実施される。本明細書で使用される溶媒には、これらに限定するものではないが、非プロトン性極性溶媒、例えば、ジクロロメタン（DCM）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルホルムアミド（DMF）又はテトラヒドロフラン（THF）などが含まれる。

【0057】

上記反応は、典型的に、0 ~ 50 の温度で起こり、この温度は、一般的に、使用される原料及びアルカリによって変わる。

【0058】

上記調製反応の原料は、ポリフィリンIであり、これは、天然産物からの抽出によって得られ、市販もされている。

【0059】

上記調製反応のための有機酸、有機無水物又は有機アシル塩化物は、市販されている。

【0060】

従来の化学変換方法が、本発明を実施するために使用され得る。当業者は、これらの化学変換のために、好適な化学薬品、溶媒、保護基、及び反応条件を決めることができる。関連する情報は、例えば、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 及び L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) 及びそれらの後続版に記載されている。

【0061】

保護基は、活性部分（例えば、ヒドロキシル又はアミノ基）に付着することによって、後続の反応において該部分を干渉から防ぎ、該反応の後、従来の方法によって取り除くことができる基を意味する。ヒドロキシル保護基の例には、これらに限定されるものではないが、アルキル、ベンジル、アリル、トリチル（トリフェニルメチルとしても知られている）、アシル（例えば、ベンゾイル、アセチル、又は $\text{HOOC} - \text{X} - \text{CO} -$ （式中、X は、アルキリデン、アルケニレン、シクロアルキレン、又はアリーレンである））、シリル（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、及び *t*-ブチルジメチルシリル）、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル（例えば、ジメチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノカルボニル、及びフェニルアミノカルボニル）、アルコキシメチル、ベンジルオキシメチル、及びアルキルメルカプトメチルが含まれる。アミノ保護基の例には、これらに限定するものではないが、アルコキシカルボニル、アルカノイル、アリールオキシカルボニル、アリール置換されたアルキルなどが含まれる。ヒドロキシル及びアミノ保護基は、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., John Wiley and Sons (1991) において議論されている。全てのヒドロキシル及びアミノ保護基は、反応後に従来の方法によって取り除くことができる。

【0062】

本発明は、本発明の式（I）の化合物を含む医薬組成物も提供する。

【0063】

本発明は、上記に定義された本発明の式（I）の少なくとも1種の化合物を含み、薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい医薬組成物を提供する。

【0064】

所与の量の活性成分を有する種々の医薬組成物を調製する方法は、知られており、又は本開示に照らして当業者には明らかである。REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Martin, E.W., ed., Mack Publishing Company, 19th ed. (1995) に記載されているように、このような医薬組成物を調製する方法は、他の好適な医薬賦形剤、担体、希釈剤などの組み込みを含む。

【0065】

本発明の医薬製剤は、混合、溶解又は凍結乾燥プロセスを含めた既知の方法によって生

10

20

30

40

50

成される。

【0066】

本発明の化合物は、医薬組成物に処方し、選択された投与様式に適した経路で、例えば、経口で又は非経口（例えば、静注経路、筋肉内経路、局所経路又は皮下経路によって）で対象に投与することができる。

【0067】

従って、本化合物は、不活性希釈剤又は食用担体などの薬学的に許容される担体と共に、全身投与、例えば、経口投与することができる。それらは、硬又は軟ゼラチンカプセル剤に封入することができ、又は錠剤に圧縮することができる。治療的経口投与について、活性化合物は、1種又は2種以上の賦形剤と組み合わせることができ、摂取可能な錠剤、10
パッカル錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、カシェ剤などの形態に取り入れることができる。このような組成物又は製剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含有すべきである。当然、組成物及び製剤中の活性化合物の割合は、変わってよく、所与の単位剤形の約1重量%から約99重量%であってよい。治療的に有用な組成物において、活性化合物は、有効な用量レベルが達成される量で存在する。

【0068】

錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤などは、結合剤、例えばトラガカントゴム、アラビアゴム、コーンスターチ若しくはゼラチン；賦形剤、例えばリン酸二水素カルシウム；崩壊剤、例えばコーンスターチ、バレイショデンプン、アルギン酸など；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；及び甘味剤、例えば、スクロース、フルクトース、ラクトース若しくはアスパルテム；又は着香料、例えば、ペパーミント、ウインターグリーン油若しくはサクランボ香料も含むことができる。単位剤形がカプセル剤である場合、それは、上記の材料に加えて、植物油又はポリエチレングリコールなどの液体媒体を含むことができる。種々の他の材料が、コーティングとして存在してよく、又は固体単位剤形の物理的形態を他の状態に変更することがある。例えば、錠剤、丸剤又はカプセル剤は、ゼラチン、ワックス、セラック又は砂糖などでコーティングすることができる。シロップ剤又はエリキシル剤は、活性化合物、スクロース又はフルクトースなどの甘味剤、メチルパラベン又はプロピルパラベンなどの保存料、染料及び着香料（サクランボ又はオレンジ香料など）を含有することがある。当然、単位剤形の調製において使用されるいかなる材料も、薬学的に許容され、使用される量において実質的に非毒性であるべきである。加えて、活性化合物は、持続放出製剤又はデバイスに組み込むことができる。 20
30

【0069】

活性化合物は、注入又は注射によって静脈内又は腹腔内投与することもできる。活性化合物又はその塩の水溶液を調製してよく、非毒性の界面活性剤と混合してもよい。同様に、調製し得るものは、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、又はそれらの混合物中、又は油中の分散液である。通常の貯蔵及び使用条件下で、これらの製剤は、微生物の成長を防ぐために保存料を含有する。

【0070】

注射又は注入に適する医薬品剤形は、活性成分（リボソーム中に封入されていてもよい）を含む無菌水溶液、分散液又は無菌粉末を含んでよく、これらは、無菌注射又は注入用溶液又は分散液の即時調製に適合している。あらゆる場合において、最終剤形は、製造及び貯蔵条件下で無菌の安定な液体でなければならない。液体担体又は媒体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性グリセリルエステル、及びそれらの好適な混合物を含む溶媒又は液体分散媒であってよい。適正な流動性は、例えば、リボソームの形成によって、分散液の場合における必要粒径の維持によって又は界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物の予防は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによって達成することができる。多くの場合、好ましくは、等張剤、例えば、砂糖、緩衝剤又は塩化ナトリウムが含まれる。注射用組成物の持続的吸収は、吸収を遅らせるための薬剤、例えば、モノステアリン 40
50

酸アルミニウム及びゼラチンの組成物の使用によって得ることができる。

【0071】

注射用無菌溶液は、好適な溶媒中の活性化化合物の必要量を上記に列挙された種々の追加の所望の成分と組み合わせ、続いて濾過及び滅菌することによって調製する。注射用無菌溶液を調製するために使用される無菌粉末について、好ましい調製方法は、真空乾燥及び凍結乾燥技術であり、これらの技術は、以前に濾過した無菌溶液中に存在するいかなる追加の所望の成分も加えた活性成分の粉末をもたらす。

【0072】

有用な固体担体には、タルク、クレイ、微結晶性セルロース、シリカ、アルミナなどの微粉固体が含まれる。有用な液体担体には、水、エタノール若しくはエチレングリコール又は水-エタノール/エチレングリコール混合物が含まれ、これらの中に、本発明の化合物を、任意選択で非毒性の界面活性剤を用いて、有効な含有率で溶解又は分散することができる。アジュバント（香料など）及び追加の抗菌剤を、所与の用途のための特性を最適化するために添加することができる。

10

【0073】

粘稠化剤（合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩及びエステル、脂肪アルコール、変性セルロース又は変性無機材料など）は、使用者の皮膚に直接塗布するための塗り広げ可能なペースト剤、ゲル、軟膏、石鹸などを形成するために液体担体と共に使用することもできる。

【0074】

治療に必要な化合物又はその活性塩若しくは誘導体の量は、選択される特定の塩のみならず、投与経路、治療すべき状態の性質並びに対象の年齢及び状態に応じて変わり、最終的には、主治内科医又は臨床医の裁量によって決められる。

20

【0075】

上記製剤は、ヒト又は他の哺乳類への投与に適している単位用量を含有する物理的に分離した単位である単位剤形で存在してよい。単位剤形は、1個のカプセル剤若しくは1個の錠剤、又は複数個のカプセル剤若しくは錠剤であってよい。目的とする特定の療法に応じて、単位剤形中の活性成分の量を、約0.1mg~約1,000mg以上の範囲で変更又は調節することができる。

【0076】

本発明は、薬剤、特に抗腫瘍薬の製造における、本発明による化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用も提供する。従って、本発明は、腫瘍を患う対象を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本発明の少なくとも1種の化合物の治療有効量を投与するステップを含む方法を提供する。本発明の5'-アシル化アラビノフラノシル基を有するポリフィリンI誘導体又は薬学的に許容されるその塩を、数々の腫瘍、例えば、白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肝癌、胃癌、乳癌、胆管細胞癌腫、膵癌、肺癌、結腸直腸癌、骨肉腫、黒色腫、子宮頸癌、神経膠腫、上咽頭癌腫、咽頭癌腫、食道癌、中耳腫瘍、前立腺癌などの治療のために使用することができる。

30

【0077】

本発明を、以下の実施例によってより詳細に説明する。しかし、以下の実施例は、例示のみを目的としており、決して本発明の範囲を制限することを目的としていないことは理解されるべきである。

40

【0078】

以下の実施例において使用される原料薬品は、市販されているか、当技術分野で知られている合成法によって得ることができる。

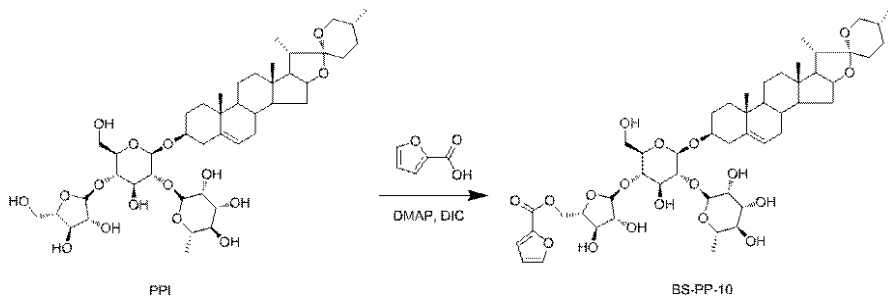
【実施例1】

【0079】

化合物BS-PP-10の合成

【0080】

【化7】



【0081】

式中、DMAP：4-ジメチルアミノピリジン；DIC：N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド。

【0082】

ポリフィリンI (250 mg、0.2924 mmol) を、テトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に添加し、続いて、2-フロ酸 (36 mg、0.2924 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (7 mg、0.0585 mmol) を添加する。この系を0℃まで冷却した後、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (36.3 mg、0.23 mmol) を滴下添加し、この反応溶液を、室温で2時間攪拌する。反応が完了した後、この反応溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 50:1) によって分離し、次いで、分取薄層クロマトグラフィー (DCM: MeOH = 20:1) によって精製して、灰白色粉末状固体として化合物BS-PP-10 (32.2 mg、収率: 11%) を得る。

LC-MS (ELSD) : 保持時間 : 1.47分 (96.16%) ; m/z 972.3 (M+Na)。

¹H NMR (301 MHz, CD₃ODでのシグナルの部分的帰属) 7.58 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H)、7.20 (dd, J = 3.6, 0.9 Hz, 1H)、6.52 (dd, J = 3.3, 1.5 Hz, 1H)、5.28 (s, 1H)、5.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、4.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、4.33 (s, 1H)、4.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、4.22 (d, 2H)、4.05 ~ 3.97 (m, 3H)、3.87 ~ 3.83 (m, 2H)、2.31 (m, 1H)、2.20 (m, 1H)、1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H)、0.94 (s, 3H)、0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H)、0.71 (d, J = 4.2 Hz, 6H)。

【0083】

BS-PP-03を、ポリフィリンIをp-メトキシ安息香酸と反応させることによって、同じアルカリ性試薬及び溶媒を使用してBS-PP-10の方法に従って調製する。

BS-PP-03 : LC-MS (ELSD) : 保持時間 : 1.56分 (98.61%)、m/z 989.15。

¹H NMR (301 MHz, CD₃ODでのシグナルの部分的帰属) 8.03 (d, J = 9 Hz, 2H)、7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、5.34 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、5.30 (s, 1H)、5.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、4.16 ~ 4.08 (m, 3H)、4.00 ~ 3.97 (m, 2H)、2.44 (m, 1H)、2.33 (m, 1H)、1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H)、1.03 (s, 3H)、0.97 (d, J = 6.0 Hz, 4H)、0.80 (d, 7H)。

【0084】

BS-PP-04を、ポリフィリンIをイソニコチン酸と反応させることによって、同じアルカリ性試薬及び溶媒を使用してBS-PP-10の方法に従って調製する。

BS-PP-04 : LC-MS (ELSD) : 保持時間 : 1.30分 (97.7%)、m/z 961.5 (M+H)、481.0 (1/2M+H)。

¹H NMR (301 MHz, CD₃ODでのシグナルの部分的帰属) 8.79 (s, 2H)、7.99 (d, J = 3.6 Hz, 2H)、5.38 (d, J = 4.8 Hz, 1

10

20

30

40

50

H)、5.30 (s, 1H)、5.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、2.41 (m, 1H)、2.29 (m, 1H)、1.29 (d, J = 5.4 Hz, 6H)、1.04 (s, 3H)、0.99 (d, J = 6.9 Hz, 4H)、0.81 (d, 7H)。

【0085】

BS-PP-05を、ポリフィリンIを4-(トリフルオロメチル)安息香酸と反応させることによって、同じアルカリ性試薬及び溶媒を使用してBS-PP-10の方法に従って調製する。

BS-PP-05: LC-MS (ELSD): 保持時間: 1.67分 (99.01%)、m/z 1027.12。

¹H NMR (301 MHz, CD₃ODでのシグナルの部分的帰属) 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、5.37 (d, J = 4.2 Hz, 1H)、5.29 (s, 1H)、5.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、4.15 ~ 3.95 (m, 5H)、2.41 (m, 1H)、2.29 (m, 1H)、1.29 (d, J = 6 Hz, 6H)、1.03 (s, 3H)、0.99 (d, J = 6.9 Hz, 4H)、0.82 (d, 7H)。

【0086】

BS-PP-06を、ポリフィリンIをp-フルオロ安息香酸と反応させることによって、同じアルカリ性試薬及び溶媒を使用してBS-PP-10の方法に従って調製する。

BS-PP-06: LC-MS (ELSD): 保持時間: 1.56分 (91.34%)、m/z 977.3。

¹H NMR (301 MHz, CD₃ODでのシグナルの部分的帰属) 8.12 (d, J = 9 Hz, 5.4 Hz, 2H)、7.20 (t, J = 8.7 Hz, 2H)、5.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H)、5.28 (s, 1H)、5.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、4.15 ~ 4.07 (m, 3H)、3.95 (m, 6H)、2.40 (m, 1H)、2.32 (m, 1H)、1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H)、1.03 (s, 3H)、0.99 (d, J = 6.9 Hz, 4H)、0.80 (d, 7H)。

【0087】

BS-PP-07を、ポリフィリンIをm-ジメチルアミノ安息香酸と反応させることによって、同じアルカリ性試薬及び溶媒を使用してBS-PP-10の方法に従って調製する。

BS-PP-07: LC-MS (ELSD): 保持時間: 1.37分 (99.21%)、m/z 1003.4 (M+H)、502.0 (1/2M+H)。

¹H NMR (301 MHz, CD₃ODでのシグナルの部分的帰属) 7.41 (m, 2H)、7.34 (t, J = 2.1 Hz, 1H)、6.96 (dd, J = 8.1 Hz, 2.7 Hz, 1H)、5.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、5.24 (s, 1H)、5.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、2.99 (s, 6H)、2.49 (m, 1H)、2.28 (m, 1H)、1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H)、1.03 (s, 3H)、0.99 (d, J = 6.9 Hz, 4H)、0.78 (d, 7H)。

【0088】

BS-PP-08を、ポリフィリンIを2,4-ジフルオロ安息香酸と反応させることによって、同じアルカリ性試薬及び溶媒を使用してBS-PP-10の方法に従って調製する。

BS-PP-08: LC-MS (ELSD): 保持時間: 1.57分 (98.87%)、m/z 1018.3 (M+Na)。

¹H NMR (301 MHz, CD₃ODでのシグナルの部分的帰属) 8.00 (m, 1H)、7.00 (m, 1H)、6.92 (m, 1H)、5.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、5.22 (s, 1H)、5.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、2.35 (m, 1H)、2.25 (m, 1H)、1.24 (d, J = 6.3 Hz, 6H)、0.98 (s, 3H)、0.92 (d, J = 6.9 Hz, 4H)、0.75 (d, 7H)。

【0089】

10

20

30

40

50

BS - PP - 09を、ポリフィリンIを2 - チオフェンカルボン酸と反応させることによって、同じアルカリ性試薬及び溶媒を使用してBS - PP - 10の方法に従って調製する。

BS - PP - 09 : LC - MS (ELSD) : 保持時間 : 1.53分 (99.01%)、
m/z 965.1。

¹H NMR (301 MHz, CD₃ODでのシグナルの部分的帰属) 7.87 (dd, J = 3.6 Hz, 1.2 Hz, 1H)、7.66 (dd, J = 5.1 Hz, 1.2 Hz, 1H)、7.17 (m, 1H)、5.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、5.28 (s, 1H)、5.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、2.40 (m, 1H)、2.29 (m, 1H)、1.27 (d, J = 6.3 Hz, 6H)、1.03 (s, 3H)、0.99 (d, J = 6.9 Hz, 4H)、0.80 (d, 7H)。

10

【0090】

BS - PP - 11を、ポリフィリンIを酢酸と反応させることによって、同じアルカリ性試薬及び溶媒を使用してBS - PP - 10の方法に従って調製する。

BS - PP - 11 : LC - MS (ELSD) : 保持時間 : 1.39分 (97.77%)、
m/z 897.3。

¹H NMR (301 MHz, CD₃ODでのシグナルの部分的帰属) 5.36 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、5.24 (s, 1H)、5.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、2.40 (m, 1H)、2.33 (m, 1H)、2.10 (s, 3H)、1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H)、1.04 (s, 3H)、0.99 (d, J = 6.9 Hz, 4H)、0.81 (d, 7H)。

20

【0091】

BS - PP - 12を、ポリフィリンIをシクロプロパンギ酸と反応させることによって、同じアルカリ性試薬及び溶媒を使用してBS - PP - 10の方法に従って調製する。

BS - PP - 12 : LC - MS (ELSD) : 保持時間 : 1.45分 (99.44%)、
m/z 946.4 (M + Na)。

¹H NMR (301 MHz, CD₃ODでのシグナルの部分的帰属) 5.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、5.25 (s, 1H)、5.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、2.40 (m, 1H)、2.29 (m, 1H)、1.29 (d, J = 6.3 Hz, 6H)、1.03 (s, 3H)、0.99 (d, J = 6.9 Hz, 4H)、0.80 (d, 7H)。

30

【0092】

BS - PP - 15を、ポリフィリンIを2 - クロロ - 4 - フルオロ安息香酸と反応させることによって、同じアルカリ性試薬及び溶媒を使用してBS - PP - 10の方法に従って調製する。

BS - PP - 15 : LC - MS (ELSD) : 保持時間 : 1.61分 (99.10%)、
m/z 1011.2。

¹H NMR (301 MHz, CD₃ODでのシグナルの部分的帰属) 8.02 (m, 1H)、7.25 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H)、7.14 (m, 1H)、5.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、5.26 (s, 1H)、5.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、2.39 (m, 1H)、2.28 (m, 1H)、1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H)、1.02 (s, 3H)、0.99 (d, J = 6.6 Hz, 4H)、0.79 (d, 7H)。

40

【実施例2】

【0093】

抗白血病活性についての本発明の5' - アシル化アラビノフラノシル基を有するポリフィリンI誘導体の評価

(1) 実験材料

白血病細胞株 : 白血病細胞株 : K562 / adr (薬物耐性、慢性骨髄性白血病 (CML, chronic myeloid leukemia))、NB4 (急性前骨髄球性白血病 (AML, acute pr

50

omyelocytic leukemia))、及び Kasumi-1 (急性骨髄性白血病M2型 (AML-M2, acute myeloid leukemia M2 type))、(これらの全ては、Cancer Research Institute of Zhejiang University, Chinaによって寄贈された)。

試薬：Chengdu Must Bio-Technology Co., Ltd.社、Chinaから購入したポリフィリンI (PPI)の標準試料；本発明のポリフィリンI誘導体。

主要な装置：Thermo Scientific 3111インキュベーター及びBio-Rad iMarkマイクロプレートリーダー。

【0094】

(2) 実験方法

6000個の十分に成長している白血病細胞を得、96ウェル細胞培養プレートのウェルに接種した。使用された培養基は、10%ウシ胎仔血清を含有する1640細胞培養基であった。様々な濃度の5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリンI誘導体を添加し均一に混合した後、プレートを、37°Cにおける二酸化炭素細胞インキュベーター(5%CO₂)中に置き、72時間インキュベートした。次いで、生存細胞濃度を、MTT法によって求めた。本実験において、対照群(いかなる化合物によっても処理されていない)における細胞生存度を、100%として設定する。このような基準に基づいて、化合物の処理後の細胞生存度(%)及び72時間における白血病細胞成長についての50%阻害濃度(72時間のIC₅₀値及びIC₉₀値)を計算した。

【0095】

(3) 実験結果

実験結果を表1に示す。表1は、本発明の5'-アシル化アラビノフラノシルポリフィリンI誘導体は、ヒト慢性骨髄性白血病細胞、急性骨髄性白血病細胞及び急性リンパ性白血病細胞の死を誘発し、これらの白血病細胞の成長を阻害し得ることを示している。ポリフィリンI自体と比較して、本発明の5'-アシル化アラビノフラノシル基を有するポリフィリンI誘導体は、著しく高められた抗白血病細胞活性を示す。具体的に、本発明のポリフィリンI誘導体のBS-PP-04、BS-PP-08、BS-PP-10、BS-PP-11、及びBS-PP-12は、特に顕著な活性を示し、抗K562/adr(薬物耐性、慢性骨髄性白血病(CML, chronic myeloid leukemia))活性を、2倍を上回って改善する。加えて、BS-PP-04、BS-PP-06、BS-PP-08、BS-PP-10、及びBS-PP-11は、抗NB4(急性前骨髄球性白血病(AML, acute promyelocytic leukemia))及び抗H9(急性リンパ芽球性白血病(ALL, acute lymphoblastic leukemia))活性も、2倍を上回って改善する。

【0096】

10

20

30

【表 2】

表1:白血球細胞、ヒト多発性骨髄腫及びリンパ腫細胞の成長に対する5'-アシル化アラビノフラノシルポリフィリンI誘導体の阻害濃度の決定(72時間、IC₅₀(μ g/mL)値及びIC₉₀(μ g/mL)値)。

化合物	K562/adr		Kasumi-1
	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀
PP I	0.87	2.98	0.92
BS-PP-03	0.69		
BS-PP-04	0.38	2.33	
BS-PP-06	0.73	2.66	
BS-PP-08	0.49	2.5	
BS-PP-10	0.45	2.23	0.78
BS-PP-11	0.42	2.32	
BS-PP-12	0.42	2.14	0.86
BS-PP-15	0.76	2	

表1(続き)

化合物	NB4	
	IC ₅₀	IC ₉₀
PP I	1.84	6.75
BS-PP-03	1.13	1.96
BS-PP-04	0.91	3.85
BS-PP-06	0.79	4.09
BS-PP-07	1.09	
BS-PP-08	0.85	1.90
BS-PP-09	1.11	3.92
BS-PP-10	0.83	2.82
BS-PP-11	0.94	2.48
BS-PP-12	1.22	3.96
BS-PP-15	1.19	3.40

【実施例 3】

【0097】

本発明の5'-アシル化アラビノフラノシル基を有するポリフィリンI誘導体による抗ヒト固形腫瘍効果の評価

(1) 実験材料

ヒト固形腫瘍細胞株：A549（ヒト肺癌）、及びSK-OV-3（卵巣癌細胞）（これらの全ては、China Center For Type Culture Collectionから購入される）；RKO（ヒト結腸腺癌細胞）、及び、MG-63（骨肉腫）（これらの全ては、Fuxiang Bio-tech

Co. Ltd.社、Shanghai、Chinaから購入される) ; H e l a (ヒト子宮頸癌細胞) (Cancer Research Institute of Zhejiang University、Chinaによって寄贈される) 。

試薬 : 実施例 2 におけるものと同じ。

主要な装置 : Thermo Scientific 3111インキュベーター及びBio-Rad iMarkマイクロプレートリーダー。

【 0 0 9 8 】

(2) 実験方法

4 0 0 0 個の十分に成長しているヒト固形腫瘍細胞を得、9 6 ウェル細胞培養プレートのウェルに接種した。使用された培養基は、1 0 %ウシ胎仔血清を含有する D M E M H i g h G l u c o s e 細胞培養基であった。プレートを、3 7 °C の二酸化炭素細胞インキュベーター (5 % C O ₂) 中に置き、2 4 時間インキュベートした。様々な濃度の 5 ' - アシル化アラビノフラノシル基を有するポリフィリン I 誘導体を添加し均一に混合した後、プレートを、3 7 °C における二酸化炭素細胞インキュベーター (5 % C O ₂) 中に引き続き置き、7 2 時間インキュベートした。次いで、生存細胞濃度を、M T T 法によって求め、薬物処理後の細胞生存度 (%) を計算した。本実験において、対照群 (いかなる化合物によっても処理されていない) の細胞生存度を、1 0 0 % として設定する。

【 0 0 9 9 】

(3) 実験結果

実験結果を表 2 に示す。表 2 は、本発明の 5 ' - アシル化アラビノフラノシル基を有するポリフィリン I 誘導体は、ヒト固形腫瘍細胞の死を誘発し、これらの腫瘍細胞の成長を阻害し得ることを示している。ポリフィリン I 自体と比較して、本発明の 5 ' - アシル化アラビノフラノシル基を有するポリフィリン I 誘導体は、著しく高められた抗ヒト固形腫瘍細胞活性を示す。具体的に、本発明のポリフィリン I 誘導体の B S - P P - 0 4 、 B S - P P - 0 8 、 B S - P P - 1 0 、 B S - P P - 1 1 、 及び B S - P P - 1 2 は、特に顕著な活性を示し、抗 A 5 4 9 (ヒト肺癌) 活性を、2 倍を上回って改善する。

【 0 1 0 0 】

【 表 3 】

表2:ヒト骨髄腫細胞及びヒト固形腫瘍細胞の成長に対する5'-アシル化アラビノフラノシルを有するポリフィリンI誘導体の半数阻害濃度の決定(72時間、IC₅₀(μ g/mL)値及びIC₉₀(μ g/mL)値)。

化合物	A549	
	IC ₅₀	IC ₉₀
PP I	1.86	14.63
BS-PP-04	1	14.47
BS-PP-05	1.8	12
BS-PP-08	1.19	14.08
BS-PP-09	1.6	13
BS-PP-10	0.86	10.23
BS-PP-11	0.83	10.19
BS-PP-12	0.86	7.38
BS-PP-15	1.8	9.9

表2(続き)

化合物	RKO I C ₉₀
PP I	8.48
BS-PP-03	4.50
BS-PP-05	6.82
BS-PP-06	5.13
BS-PP-08	4.93
BS-PP-09	5.25
BS-PP-10	5.46
BS-PP-12	6.08
BS-PP-15	5.13

10

表2(続き)

化合物	MG-63		Hela	
	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀
PP I	0.37	0.97	0.77	4.86
BS-PP-04			0.48	3.23
BS-PP-08			0.61	3.89
BS-PP-09			0.55	2.00
BS-PP-10	0.33	0.85	0.45	2.01
BS-PP-11	0.33	0.76	0.62	2.57
BS-PP-12			0.50	3.19
BS-PP-15			0.68	3.51

20

30

表2(続き)

化合物	SK-OV-3	
	IC ₅₀	IC ₉₀
PP I	0.70	1.70
BS-PP-10	0.65	0.97

40

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2013/077165
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
See the extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07J 71/-; A61K 31/-; A61P 35/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
WPI, CNPAT, EPODOC, CNKI, CA, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), ISI WEB OF KNOWLEDGE: rabinosyl, rhamnosyl, glucopyranosyl, dioscin, acylat+, polyphyllin, saponinl, saponin, chonglou, glucopyranoside, arabinose, rhamnose, glucose, acyl		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1322729 A (SHANGHAI INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 21 November 2001 (21.11.2001), description, page 2, paragraph [0002]; page 8, compounds 5a and 5b, tables 4 and 5	1-16
A	CN 101143148 A (UNIV ZHEJIANG) 19 March 2008 (19.03.2008), description, page 2, paragraphs [0003] and [0004]	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 30 August 2013 (30.08.2013)	Date of mailing of the international search report 19 September 2013 (19.09.2013)	
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer ZHENG, Shaojun Telephone No. (86-10) 82246669	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/077165

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:14, 16 (part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 14 and the subject matter of claim 16 when it refers to claim 14 are directed to methods of treating diseases. Accordingly, Claims 14 and 16 (part) relate to the subject matter which is unnecessary to be searched and is covered by the provisions in Rule 39.1(iv) Regulations Under the PCT. The search report is carried out and based on the use of the said derivatives of paridis saponins I with 5'-acylated arabinofuranosyl group or pharmaceutically acceptable salts thereof for preparing the medicaments of treating cancer patients.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational application No.
PCT/CN2013/077165

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1322729 A	21.11.2001	CN 1153779 C	16.06.2004
CN 101143148 A	19.03.2008	CN 101143148 B	08.12.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/077165

A (Continuation). CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 71/00 (2006.01) i

A61K 31/7048 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2013/077165
A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07J 71/-; A61K 31/-; A61P 35/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI, CNPAT, EPODOC, CNKI, CA, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), ISI Web of Knowledge: Rabinoxyl, rhamnosyl, glucopyranosyl, dioscin, acylat+, polyphyllin, saponin, saponin, chonglou, 重楼皂苷, 重楼皂甙, 阿拉伯糖, 鼠李糖, 葡萄糖, 薯蓣皂甙, 薯蓣皂苷, 酰		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 1322729 A (中国科学院上海有机化学研究所) 21.11 月 2001 (21.11.2001), 说明书第 2 页第 2 段, 第 8 页化合物 5a, 5b, 表 4-5	1-16
A	CN 101143148 A (浙江大学) 19.3 月 2008 (19.03.2008), 说明书第 2 页第 3-4 段	1-16
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		
“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 30.8 月 2013(30.08.2013)		国际检索报告邮寄日期 19.9 月 2013 (19.09.2013)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员 郑少君 电话号码: (86-10) 82246669

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2013/077165

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a), 对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. 权利要求: 14, 16 (部分)

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题, 即:

权利要求14, 以及权利要求16中引用权利要求14时的技术方案涉及一种治疗方法, 属于专利合作条约实施细则第39.1(iv)规定的无须检索的情况。本报告是假设权利要求14, 16(部分)的主题为“所述5'-位酰化的呋喃阿拉伯糖基重楼皂苷I衍生物或其药学上可接受的盐在制备治疗肿瘤患者的药物中的应用”的基础上作出的。

2. 权利要求:

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索,

具体地说:

3. 权利要求:

因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本单位未通知缴纳任何附加费。

3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说, 是权利要求:

4. 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明; 包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明: 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 适用时, 缴纳了异议费。

申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告 关于同族专利的信息		国际申请号 PCT/CN2013/077165	
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 1322729 A	21.11.2001	CN 1153779 C	16.06.2004
CN 101143148 A	19.03.2008	CN 101143148 B	08.12.2010

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/077165

A(续). 主题的分类

C07J 71/00 (2006.01) i

A61K 31/7048 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

フロントページの続き

(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, TM), 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, 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, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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

(74)代理人 100096482
弁理士 東海 裕作

(74)代理人 100188352
弁理士 松田 一弘

(74)代理人 100131093
弁理士 堀内 真

(74)代理人 100150902
弁理士 山内 正子

(74)代理人 100177714
弁理士 藤本 昌平

(74)代理人 100141391
弁理士 園元 修一

(74)代理人 100198074
弁理士 山村 昭裕

(72)発明者 シュー ロンツェン
中華人民共和国 ツェジアン 3 1 0 0 1 2 ハンジョウ ファングシャンロード 2 0 ルーム 1 - 3 - 1 0 1

(72)発明者 ロン フランク
中華人民共和国 ツェジアン 3 1 0 0 1 2 ハンジョウ ジューディストリクト ティアンムシャンロード 1 5 0 レジェンドシティ チューヤンユアン ルーム 5 0 1 - 3

(72)発明者 シェ フーウェン
中華人民共和国 フージャン 3 6 4 2 0 0 ロンヤン リバーサイドタウンオブシャンハン オリエンタルガーデンウェスタン 3

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 EA19 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14
ZB26 ZB27
4C091 AA02 BB06 CC01 DD01 EE06 FF01 GG01 HH01 JJ03 KK01
LL01 MM03 NN01 QQ02 QQ07 QQ15