

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5707131号
(P5707131)

(45) 発行日 平成27年4月22日(2015.4.22)

(24) 登録日 平成27年3月6日(2015.3.6)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 F	9/09	(2006.01)	C 0 7 F	9/09	C S P K
A 6 1 K	31/661	(2006.01)	A 6 1 K	31/661	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	

請求項の数 8 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-520344 (P2010-520344)
(86) (22) 出願日	平成20年8月11日 (2008.8.11)
(65) 公表番号	特表2010-535817 (P2010-535817A)
(43) 公表日	平成22年11月25日 (2010.11.25)
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/072788
(87) 国際公開番号	W02009/023631
(87) 国際公開日	平成21年2月19日 (2009.2.19)
審査請求日	平成23年8月4日 (2011.8.4)
(31) 優先権主張番号	60/955, 258
(32) 優先日	平成19年8月10日 (2007.8.10)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/989, 584
(32) 優先日	平成19年11月21日 (2007.11.21)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	510034971
	リーガス, バジル
	アメリカ合衆国 11733-1504
	ニューヨーク州, セタウキット, ブルーベ
	リー リッジ ロード 18
(74) 代理人	100078282
	弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413
	弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674
	弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641
	弁理士 石川 大輔
(74) 代理人	230113332
	弁護士 山本 健策

最終頁に続く

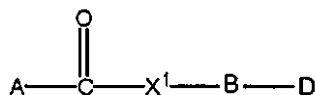
(54) 【発明の名称】 抗炎症性化合物とその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



[式中、Aは、アルキル、F、Cl、Br、Iまたは -OC(O)R_x で置換されたアールまたはアラルキルであり、ここで R_x はアルキルであり；

X¹ は -O- または -NH- であり；

Bは無置換のアルキレンであり；

そして

Dはリン酸エステル (-O-P(O)(OR^f)₂) であり、ここで、R^f は無置換のアルキルである] で表される化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、または塩、水和物またはエステルを含む、ヒトまたは動物の治療に使用するための組成物。

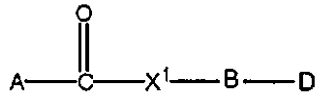
【請求項 2】

式 I :

10

20

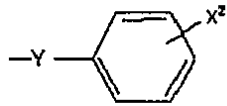
【化1A】



[式中、Aが以下：

式(II)：

【化4】

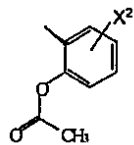


10

[式中、Yは1～4個の炭素原子を含有するアルキレンである]、

式(V)：

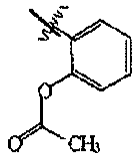
【化7】



20

式(VI)：

【化8】



30

より選択され、ここで、

X¹は-O-または-NH-であり；

X²はアルキルまたはハロゲンであり；

Bは無置換のアルキレンであり；

そして

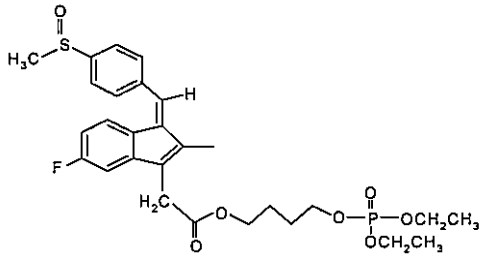
Dはリン酸エステル(-O-P(O)(OR^f)₂)であり、ここで、R^fは無置換のアルキルである]で表される化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、または塩、水和物またはエステルを含む、ヒトまたは動物の治療に使用するための組成物。

40

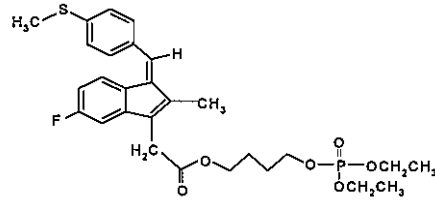
【請求項3】

以下：

【化15-1】

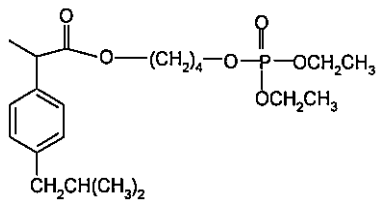


ホスホ-スリンダク I

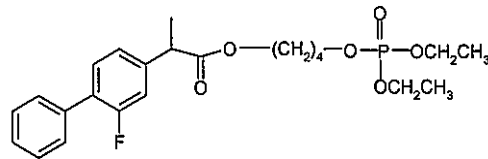


ホスホ-スリンダク II

10



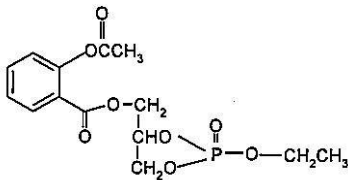
ホスホイブプロフェン



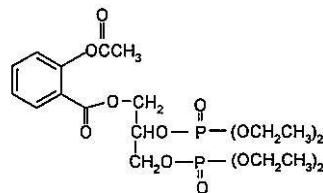
ホスホフルルビプロフェン

20

【化15-2】



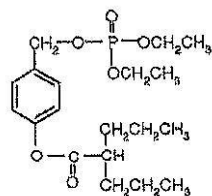
グリセローホスホアスピリン I



グリセローホスホアスピリン II

30

および



からなる群より選択される化合物を含む、ヒトまたは動物の治療に使用するための組成物

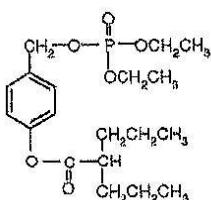
。

40

【請求項4】

前記化合物が以下：

【化15-3】



である、請求項3に記載の組成物。

50

【請求項 5】

炎症に係る疾患の治療に使用するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

リウマチ疾患、心血管疾患、神経変性疾患、脳血管疾患、自己免疫性疾患、器官の慢性炎症および新生物疾患からなる群より選択される疾患の治療に使用するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

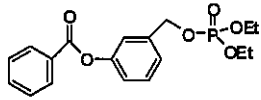
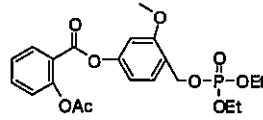
【請求項 7】

関節リウマチ、シェーグレン症候群、冠動脈疾患、末梢血管の疾患、高血圧、アルツハイマー病およびその変種、エリテマトーデス、慢性気管支炎、慢性静脈洞炎、良性前立腺肥大、前立腺癌、結腸腺腫、結腸癌、肺癌、リンパ腫および白血病からなる群より選択される疾患の治療に使用するための、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

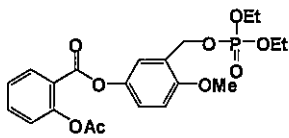
【請求項 8】

以下：

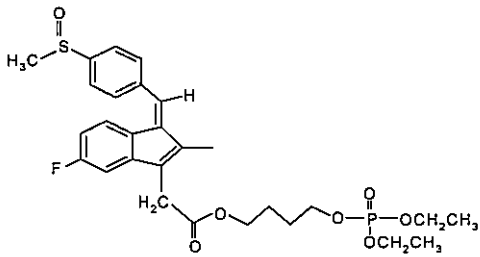
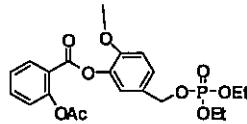
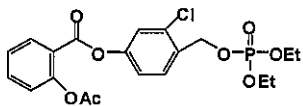
【化 1 5 - 4】



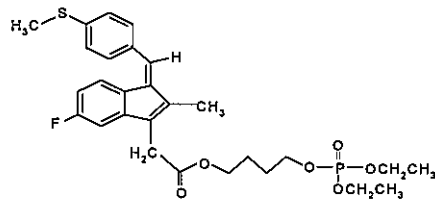
10



20

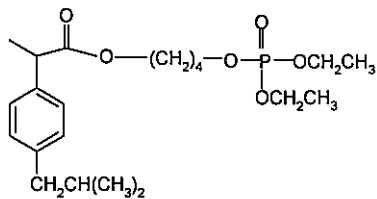


ホスホ-スリンダク I

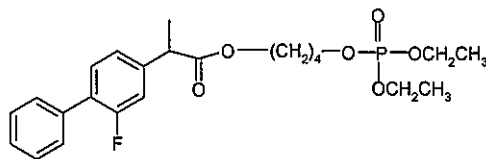


ホスホ-スリンダク II

30



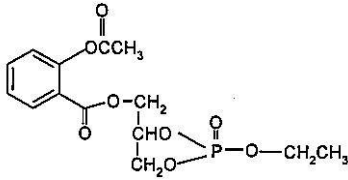
ホスホイブプロフェン



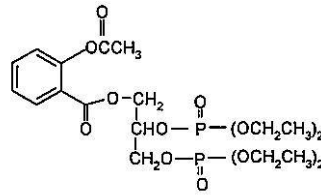
ホスホフルルビプロフェン

40

【化15-5】

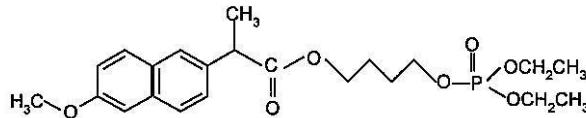


グリセローホスホアスピリン I

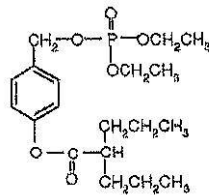


グリセローホスホアスピリン II

10



ホスホーナプロキセン



および

20

からなる群より選択される化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は炎症に関係する疾患、特に癌の治療用の化合物および医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

炎症、免疫系の重要な構成要素は、組織、器官および個々の細胞の恒常性を維持する防御および病態生理事象の両方で機能する。炎症は急性または慢性に分類することができる。急性炎症は、古典的な炎症の徴候、すなわち、形質細胞および白血球による組織の浸潤に因る腫脹、発赤、疼痛、熱、および機能の喪失によって特徴づけられる短期的プロセスである。これは障害刺激が存在する限り起こり、刺激が取り除かれると止まる。慢性炎症は同時に起こる能動炎症、組織破壊および修復の企てにより特徴付けられる病理症状である。慢性炎症組織は、単核免疫細胞（単球、マクロファージ、リンパ球、および形質細胞）の浸潤、組織破壊、ならびに血管新生および線維増多を含む治癒の企てにより特徴付けられる。

30

40

【0003】

炎症が無ければ、創傷および感染は治癒することができず、組織破壊の進行は生物の生存を脅かす。阻止できない炎症は、他方では、花粉症、アテローム性動脈硬化症および他の心血管性疾患、アルツハイマー病などの神経変性疾患、癌および慢性関節リウマチなどの疾患の宿主にしてしまう。これらの理由で、身体は炎症をしっかりと制御している。

【0004】

炎症は400を超える遺伝子により制御される。優性と思われる前炎症性遺伝形質は、とりわけ老年に、慢性炎症疾患の根底にある炎症反応に対する我々の脆弱性および炎症反応の強さを増加する（Ferencikら、「Inflammation-a lifelong companion」, Folia Microbiol (Praha), 2007; 52: 159-73)。関節疾患が長い間、炎症疾患の原型であったが

50

、現在では心血管性疾患、神経変性疾患、自己免疫性疾患および癌がこれらの病原性を統一する構成要素として炎症を有すると認められている。

【 0 0 0 5 】

アルツハイマー病 (AD) は老年性プラークおよび周囲のグリアにおける炎症プロセスを含み、C反応性タンパク質 (CRP) およびIL-6などの急性期タンパク質の発現増加を伴う。正常な脳加齢時のIL-6発現の増加は、加齢による炎症と加齢時のAD発症とのつながりを示唆している。CRPとIL-6の血液レベルはまた、加齢時のアルツハイマー病および認知減退の高いリスクとも関係がある (FinchおよびMorgan, 「全身性塩量、感染、ApoE対立遺伝子、およびアルツハイマー病：方針説明書 (Systemic inflammation, infection, ApoE alleles, and Alzheimer disease: a position paper)」, *Curr Alzheimer Res.* 2007; 4 :185-9)。

10

【 0 0 0 6 】

炎症は、アテローム硬化型のプロセスを特徴付ける全てのステップに重大な役割を果たしている。循環中のCRP (C-反応性タンパク質) レベルが心血管異常事象の強力な独立決定要因であることがわかってきた。高血圧は炎症と密接に連携している。ヒトの横断面研究からのデータと結果は、この考えを強く支持している (Viridisら, 「C-reactive protein and hypertension: is there a causal relationship?」 *Curr Pharm Des.* 2007;13:1693-8)。癌において、慢性炎症はしばしば腫瘍プロモーターとして作用し、攻撃性癌の増殖と伝播をもたらす。腫瘍増殖を促進する同じ炎症因子の多くも、癌悪疫質/摂食障害、疼痛、衰弱、および短命に関わる。患者の生活と生存の質を改善するために、最初の診断で炎症と闘うことを強いらられる場合すらある。CPRの血清レベルは癌患者の低い予後と相関がある (MacDonald N. 「Cancer cachexia and targeting chronic inflammation: a unified approach to cancer treatment and palliative/supportive care」, *J Support Oncol.* 2007; 5:157-62)。

20

【 0 0 0 7 】

非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDS) は最も広く使用されている抗炎症性化合物であり、原型NSAID、アスピリンは今でも世界中で最も古くからかつ最も広く使われている医薬である (Stanley P, Hegedus R. 「Aspirin--the first hundred years」. *Biologist (London)* 2000;47:269-71 ; Rinsema TJ. 「One hundred years of aspirin.」 *Med Hist* 1999;43:502-7)。NSAIDは有意な抗悪性腫瘍薬効果を有し、癌における炎症の役割の理解が増すなかで、少なくとも部分的に再評価されるべきであろう。アスピリンは大腸癌に対する化学予防薬として正式に記載されている [3、4]。他のNSAIDSについては、抗悪性腫瘍特性の確証はなかなか強力であるが、それでも主に疫学的研究に基づいている (Baron JA. 「What now for aspirin and cancer prevention?」, *J Natl Cancer Inst* 2004;96:4-5 ; Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, Connell CJ, Henley SJ, Calle EEら. 「A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence」, *J Natl Cancer Inst* 2005;97:975-80 ; Thun MJ, Henley SJ, Gansler T, 「Inflammation and cancer: an epidemiological perspective」, *Novartis Foundation symposium* 2004;256:6-21; discussion 2-8, 49-52, 266-9)。例えば、91の疫学研究の最近の展望分析は、NSAIDの摂取の増加とともに、4つの主要なタイプ：結腸癌、乳癌、肺癌および前立腺癌を含む7~10の悪性疾患に対するリスクの有意な指数的低下を示した (Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D, 「Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review)」, *Oncology reports* 2005 ; 13 : 559-83 ; Ratliff TL. 「Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review)」, *The Journal of urology* 2005 ; 174 : 787-8)。

30

40

【 0 0 0 8 】

NSAIDはおそらく多面的効果を通して癌を予防する (次の総括あり : Rayyan Y, Williams J, Rigas B. 「The role of NSAIDs in the prevention of colon cancer」 *Cancer I*

50

invest 2002;20:1002-11 ; Shiff SJ、Rigas B. 「Aspirin for cancer」 Nat Med 1999 ; 5 : 1348-9.)。しかしながら、慣用のNSAIDは癌に対する化学予防薬として応用するための2つの重要な判定基準、すなわち安全性と高い効力に適合しないことは明らかであり、NSAIDはかなりの数の副作用が伴い、かつその効力はむしろ限定的であって50%を越えないからである (Rayyan Y、Williams J、Rigas B. 「The role of NSAIDs in the prevention of colon cancer」, Cancer Invest 2002 ; 20 : 1002-11)。従って、炎症に関係する様々な疾患を治療するための、改善された効力と安全性プロファイルをもつ化合物を開発する必要性が存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Ferencikら、「Inflammation-a lifelong companion」, Folia Microbiol (Praha), 2007 ; 52 : 159-73

【非特許文献2】FinchおよびMorgan, 「Systemic inflammation, infection, ApoE alleles, and Alzheimer disease: a position paper」, Curr Alzheimer Res. 2007; 4:185-9

【非特許文献3】Viridisら, 「C-reactive protein and hypertension: is there a causal relationship?」 Curr Pharm Des. 2007;13:1693-8

【非特許文献4】MacDonald N. 「Cancer cachexia and targeting chronic inflammation: a unified approach to cancer treatment and palliative/supportive care」, J Support Oncol. 2007; 5:157-62

【非特許文献5】Stanley P, Hegedus R. 「Aspirin--the first hundred years」. Biologist (London) 2000;47:269-71

【非特許文献6】Rinsema TJ. 「One hundred years of aspirin.」 Med Hist 1999;43:502-7

【非特許文献7】Baron JA. 「What now for aspirin and cancer prevention?」, J Natl Cancer Inst 2004;96:4-5

【非特許文献8】Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, Connell CJ, Henley SJ, Calle EEら. 「A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence」, J Natl Cancer Inst 2005;97:975-80

【非特許文献9】Thun MJ, Henley SJ, Gansler T, 「Inflammation and cancer: an epidemiological perspective」, Novartis Foundation symposium 2004;256:6-21; discussion 2-8, 49-52, 266-9

【非特許文献10】Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D, 「Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review)」, Oncology reports 2005 ; 13 : 559-83

【非特許文献11】Ratliff TL. 「Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review)」, The Journal of urology 2005 ; 174 : 787-8

【非特許文献12】Rayyan Y、Williams J、Rigas B. 「The role of NSAIDs in the prevention of colon cancer」 Cancer Invest 2002;20:1002-11

【非特許文献13】Shiff SJ、Rigas B. 「Aspirin for cancer」 Nat Med 1999 ; 5 : 1348-9.

【非特許文献14】Rayyan Y、Williams J、Rigas B. 「The role of NSAIDs in the prevention of colon cancer」, Cancer Invest 2002 ; 20 : 1002-11

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明はNSAID誘導体の新規グループを含む新規治療薬、ならびにこれらを疾患、とり

10

20

30

40

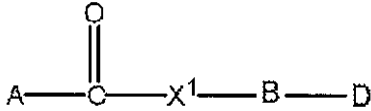
50

わけ癌の予防および治療に使用する方法を提供する。

【0011】

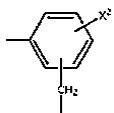
第1の態様において、本発明は一般式I：

【化1】

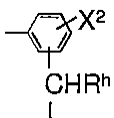


【0012】

[式中、X¹は-O-、-S-および-NH-からなる群より選択され； 10
 Bは任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、またはヘテロ芳香族の基であり、
 Bは、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシルもしくは-CN；任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、ヘテロ芳香族の部分；-OR^R、-S(=O)_nR^d、-NR^bR^c、-C(=O)R^aおよび-C(=O)OR^aからなる群より独立して選択される1以上のX²で任意に置換され；nは0~2であり、R^Rは任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アリールまたはアラルキル、ヘテロ芳香族の基またはアシル部分であり；
 R^aは、それぞれ存在する場合、水素および任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、またはヘテロ芳香族部分からなる群より、独立して選択され； 20
 R^bおよびR^cは、それぞれ存在する場合、水素；ヒドロキシ；SO₂R^d；および脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、ヘテロ芳香族またはアシル部分からなる群より、独立して選択され；
 R^dは、それぞれ存在する場合、水素；-N(R^e)₂；脂肪族、アリールおよびヘテロアリールからなる群より、独立して選択され；および
 R^eは、それぞれ存在する場合、独立して水素または脂肪族基であり；
 Aは、任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、またはヘテロ芳香族の基、例えば、限定されるものでないが、本明細書で以下にさらに詳しく記載した部分であり； 30
 Dはヒドロキシル；ハライド；トシレート；リン酸エステル(-O-P(OR^f)₃)または亜リン酸エステル(-O-P(OR^g)₂)、-OSO₂NR_xR_yであり；R_xおよびR_yは独立して水素、または置換されたもしくは無置換の脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アリールまたはアラルキル、ヘテロ芳香族またはアシル部分；-O-C₆H₄OC(=O)CH₃；アルコキシ部分；またはアシル部分であり、但し、少なくとも1つのR^fはHでなくかつ少なくとも1つのR^gはHでないことを条件とし、かつもしBが



または



【0013】

(式中、R^hはアリール、アラルキル、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)であれば、Dはリン酸エステル(-O-P(O)(OR^f)₂)または亜リン酸エステル(-O-P(OR^g)₂)であり；好ましくは、R^fおよびR^gは独立してそれぞれH、順に置換されているかまたは無置換であってもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールまたはアラルキル基であるこ 50

とを条件とする]

で表される化合物、またはそのエナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマー、または互変異性体、またはそのプロドラッグ、塩、水和物またはエステルを提供する。

【0014】

一実施形態において、本発明は、アルキル、アルケニル、アリール、ベンジルまたは環状基およびその誘導体を含有するアスピリンのリン酸または亜リン酸のモノ、ジまたはトリエステル、ならびに癌治療および予防のためのその使用に関する。一連の新規アスピリン誘導体、特に2-アセトキシ-安息香酸4-(ジエトキシ-ホスホリルオキシメチル)-フェニルエステルおよび2-アセトキシ-安息香酸3-(ジエトキシ-ホスホリルオキシメチル)-フェニルエステルを仮にホスホアスピリンと名付け、これらの化合物がin vitroおよびin vivoの両方で抗癌活性を有することを確認した。ホスホアスピリンはHT-29ヒト結腸腺癌細胞の増殖を、抗増殖性と主にプロアポトーシスの組み合わせ効果を介して抑制する($IC_{50} = 27.6.6 \pm 12.3 \mu M$ (平均 \pm SEM))。機構についての理論に束縛されることなく、本出願者は、ホスホアスピリンはこの効果を、細胞動力学をモジュレートすることにより達成すると考えている。癌細胞の増殖指数は、対照と比較して18.13%だけ低下し($p < 0.001$)かつアポトーシス指数は94.6%だけ増加した($p < 0.003$)。ホスホアスピリンによる毒性は見られなかった。

10

【0015】

好ましくは、式Iの化合物は次の化合物：ジエチル4-(2-アセトキシルベンゾイルオキシ)ベンジルリン酸エステル、2-アセトキシ-安息香酸4-(ジエトキシ-ホスホリルオキシメチル)-フェニルエステル、2-アセトキシ-安息香酸3-(ジエトキシ-ホスホリルオキシメチル)-フェニルエステル、およびホスホ-スリダクI、ホスホ-スリダクII、ホスホフルルビプロフェン、ホスホイブプロフェン、グリセロ-ホスホアスピリンI、およびグリセロ-ホスホアスピリンIIから選択される。これらの化合物の化学構造を以下に提供する。

20

【0016】

さらなる態様において、本発明は、本明細書に一般的に記載した式Iの化合物および製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。具体的な実施形態において、本組成物は、限定されるものでないが、新生物、癌、慢性関節リウマチおよびシェーグレン症候などのリウマチ病；冠動脈疾患などの心血管疾患、末梢血管疾患および高血圧；アルツハイマー病などの神経変性疾患およびその変種または脳血管疾患；ならびに自己免疫性疾患、例えばエリテマトーデスを含む、ヒトおよび動物炎症に関係する疾患の治療において有用である。かかる組成物は、1以上の本発明の化合物に加えて、1以上の他の医薬を含むことができる。

30

【0017】

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする被験体の炎症、特に慢性炎症を抑制する方法であって、被験体に炎症を抑制するのに有効な量の本発明の化合物または組成物を投与することによる前記方法に関する。被験体はヒト患者または動物であってもよい。

【0018】

さらに他の態様において、本発明は望まない炎症に関係する障害を治療する方法であって、それを必要とする被験体(例えば、ヒト患者または動物)へ治療上有効な量の本発明の式Iの化合物または本発明の化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含んでなる前記方法を提供する。好ましい実施形態においては、前記障害は、限定されるものでないが、例えば慢性関節リウマチおよびシェーグレン症候などのリウマチ病；例えば、冠動脈疾患などの心血管性疾患、末梢血管の疾患および高血圧；例えば、アルツハイマー病などの神経変性疾患およびその変種または脳血管の疾患；例えばエリテマトーデスなどの自己免疫性疾患；ならびに気管の慢性炎症、例えば、肺の慢性気管支炎または静脈洞の慢性静脈洞炎により特徴付けられる他の症状を含む。

40

【0019】

本発明の化合物は、上に掲げた疾患を治療する医薬品の製造に用いることができる。

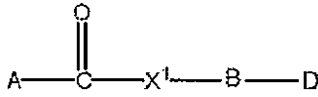
50

例えば、本願発明は以下の項目を提供する。

(項目1)

式I:

【化1】



[式中、Aは、任意に置換された脂肪族、脂環族、アリール、アラルキル、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、またはヘテロ芳香族の基であり；

X¹は-O-、-NH-および-S-からなる群より選択され；

Bは任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アリール、アラルキル、またはヘテロ芳香族の基であり、

Bは、独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシルまたは-CN；任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アリール、アラルキル、ヘテロ芳香族の部分；-OR^R、-S(=O)_nR^d、-NR^bR^c、-C(=O)R^aおよび-C(=O)OR^aからなる群より選択される1以上のX²で任意に置換され；

nは0~2であり、

R^aは、それぞれ存在する場合、独立して、水素および任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アリール、アラルキル、またはヘテロ芳香族部分からなる群より選択され；

R^bおよびR^cは、それぞれ存在する場合、独立して、水素；ヒドロキシ；SO₂R^d；および脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アリール、アラルキル、ヘテロ芳香族またはアシル部分からなる群より選択され；

R^dは、それぞれ存在する場合、独立して、水素；-N(R^e)₂；脂肪族、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

R^eは、それぞれ存在する場合、独立して水素または脂肪族であり；および

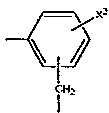
R^Rは、任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アリールまたはアラルキル、ヘテロ芳香族またはアシル部分であり；

そして

Dはヒドロキシル；ハライド；トシレート；リン酸エステル、-OSO₂NR_xR_yであり；

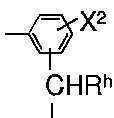
R_xおよびR_yは独立して水素、または脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アリールまたはアラルキル、ヘテロ芳香族またはアシル部分；-O-C₆H₄OC(=O)CH₃；アルコキシル部分；またはアシル部分であり、但し、もしBが

【化1A】



または

【化1B】



(式中、R^hはアリール、アラルキル、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)であれば、Dはリン酸エステル(-O-P(O)(OR^f)₂)または亜リン酸エステル(-O-P(OR^g)₂) (式中、R^fおよびR^gは独立してそれぞれH、順に、置換されているかまたは無置換であってもよ

10

20

30

40

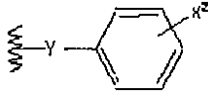
50

いアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールまたはアラルキル基である)であることを条件とする]で表される化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体、互変異性体、またはそのプロドラッグ、塩、水和物またはエステル。

(項目2)

Aは式(II) :

【化2】



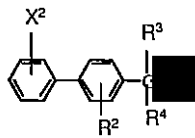
10

[式中、Yは(-C-)ₙであり、nが0~4であり、nが2以上である場合、任意に(-C-)ₙ部分に1以上の不飽和結合を含有する]である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

Aが式(III) :

【化3】



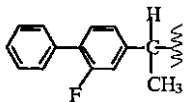
20

[式中、R²少なくとも1つのハロゲンであり、およびR₃およびR₄は独立して水素または脂肪族基である]である、項目1に記載の化合物。

(項目4)

Aが式(IV) :

【化4】



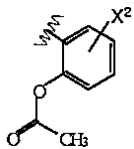
である、項目1に記載の化合物。

30

(項目5)

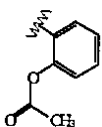
Aが式(V) :

【化5】



または式(VI) :

【化6】



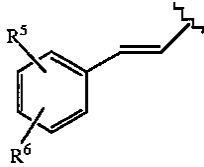
40

である、項目1に記載の化合物。

(項目6)

Aが式(VII) :

【化 7】



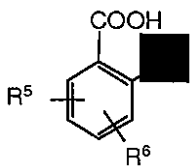
[式中、 R^5 と R^6 は独立して水素、-OH、アルコキシ、ハライド、トリフルオロアルキル、
-ハロアルキル、トリフルオロアルコキシ、または R^a （ここで R^a は独立して水素または
任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アリールまたは
アラルキル、またはヘテロ芳香族部分である）である] である、項目1に記載の化合物。

10

(項目 7)

Aが式(VIII) :

【化 8】



20

[式中、 R^5 と R^6 は独立して水素、-OH、アルコキシ、ハライド、トリフルオロアルキル、
-ハロアルキル、トリフルオロアルコキシ、または R^a （ここで R^a は水素または任意に置
換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、またはヘテロ芳
香族部分である）である] である、項目1に記載の化合物。

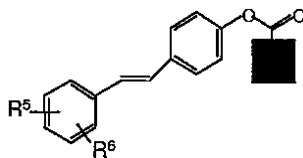
(項目 8)

Aが直鎖または分枝鎖の脂肪族部分である、項目1に記載の化合物。

(項目 9)

 X^2 が式 :

【化 9】



30

[式中、 R^5 と R^6 は独立して水素、-OH、アルコキシ、ハライド、トリフルオロアルキル、
-ハロアルキル、トリフルオロアルコキシ、または R^a （ここで R^a は、存在する場合、独
立して水素または任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック
、アリールまたはアラルキル、またはヘテロ芳香族部分である）である] である、項目1
に記載の化合物。

40

(項目 10)

Aが非ステロイド抗炎症薬である、項目1に記載の化合物。

(項目 11)

Aがアセチルサリチル酸の誘導体、またはアリールアルカン酸の誘導体である、項目10
に記載の化合物。

(項目 12)

2-アセトキシ-安息香酸4-(ジエトキシ-ホスホリルオキシメチル)-フェニルエステル、2
-アセトキシ-安息香酸3-(ジエトキシ-ホスホリルオキシメチル)-フェニルエステル、およ
びホスホ-スリンダクI、ホスホ-スリンダクII、ホスホフルルピプロフェン、ホスホイブ
プロフェン、ホスホアスピリンIおよびホスホルアスピリンIIからなる群より選択される

50

、項目11に記載の化合物。

(項目13)

ホスホ-バルプロ酸である、項目1に記載の化合物。

(項目14)

項目1に記載の化合物と製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物。

(項目15)

項目14に記載の医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与するステップを含んでなる炎症に係る疾患を治療する方法。

(項目16)

被験体がヒトである、項目15に記載の方法。

10

(項目17)

被験体为非ヒト動物である、項目15に記載の方法。

(項目18)

炎症に係る疾患がリウマチ疾患、心血管疾患、神経変性疾患、脳血管疾患、自己免疫性疾患、器官の慢性炎症、新生物および前新生物疾患からなる群より選択される、請求項15に記載の方法。

(項目19)

疾患が慢性関節リウマチ、シェーグレン症候、冠動脈疾患、末梢血管の疾患、高血圧、アルツハイマー病およびその変種、エリテマトーデス、慢性気管支炎、慢性静脈洞炎、良性前立腺肥大、前立腺癌、結腸腺腫、結腸癌、肺癌、リンパ腫および白血病からなる群より選択される、項目18に記載の方法。

20

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1A-1】いくつかの本発明の化合物のNMRプロファイルである。

【図1A-2】いくつかの本発明の化合物のNMRプロファイルである。

【図1A-3】いくつかの本発明の化合物のNMRプロファイルである。

【図1A-4】いくつかの本発明の化合物のNMRプロファイルである。

【図1A-5】いくつかの本発明の化合物のNMRプロファイルである。

【図1A-6】いくつかの本発明の化合物のNMRプロファイルである。

【図1B-1】いくつかの本発明の化合物のNMRプロファイルである。

30

【図1B-2】いくつかの本発明の化合物のNMRプロファイルである。

【図1B-3】いくつかの本発明の化合物のNMRプロファイルである。

【図2A】DFMOはホスホ-スリンダクが誘発する大腸癌細胞増殖の抑制、ならびにアポトーシスによる細胞周期停止および細胞死を促進することを示す。図2Aの左パネル：細胞生存率を、HT-29（塗りつぶしたバー）とSW-480（空白のバー）細胞について、5mM DFMO、40μMホスホ-スリンダク（P-S）またはDFMOとP-Sの同時組み合わせによるインキュベーションの48時間後に測定した。データは対照細胞（DMSOだけとインキュベートした細胞）のパーセントとして表した。値は4つの独立実験の平均±SEMである。*対照細胞とは有意差がある（ $p < 0.02$ 、一元配置ANOVA検定）。右パネル：このアイソログラムにおいて、加算性ラインは使用した各化合物単独の IC_{50} 値を接続している。AとBは各化合物の2つの異なる用量対を表す（それぞれの濃度を括弧内に示した）。加算性ライン下方のAとBの両方の位置は相乗作用を意味する。

40

【図2B】DFMOはホスホ-スリンダクが誘発する大腸癌細胞増殖の抑制、ならびにアポトーシスによる細胞周期停止および細胞死を促進することを示す。5mM DFMO、40μMホスホ-スリンダク（P-S）またはDFMOおよびP-Sの同時組み合わせによって48時間インキュベートしたHT-29細胞の細胞周期進行を示す。4つの独立した実験の中から、G1、G2/MおよびS期における細胞分布の代表的なプロファイルを示した。DNA含量はヨウ化プロピジウム（PI）蛍光から決定した。

【図2C】DFMOはホスホ-スリンダクが誘発する大腸癌細胞増殖の抑制、ならびにアポトーシスによる細胞周期停止および細胞死を促進することを示す。アポトーシスおよび壊死

50

はアネキシンVとPIとの組み合わせ染色および蛍光強度から決定した。アポトーシスの細胞のパーセントは、アネキシンVとヨウ化プロピジウムとの二重染色を用いて決定し、それぞれの四分円象限に示した：左下象限、生存細胞（アネキシンV-陰性/PI-陰性）；右下象限、初期アポトーシス細胞（アネキシンV-陽性/PI-陰性）；右上象限、後期アポトーシスの細胞（アネキシンV-陽性/PI-陽性）；左上象限、壊死細胞（アネキシンV-陰性、PI-陽性）。これらの画像は3つの独立した実験からの代表的なものである。

【図3】ホスホ-スリンダクIは大腸癌細胞におけるNF- κ B活性化を抑制することを示す。ホスホ-スリンダクIは構成的およびTNF- α 誘導性NF- κ B活性化を抑制する。上のパネル：核の画分をHT-29細胞から、40~100 μ Mホスホ-スリンダクI (P-S) の非存在または存在のもとで4時間のインキュベーション後に単離した。様々な濃度のホスホ-スリンダクIで処理した細胞からのNF- κ BおよびOCT-1に対する電気泳動度シフトアッセイ (EMSA) を示す。各転写因子-DNA複合体の特異性を決定するために、結合アッセイの前に、対照核の画分 (-) を、特異的 (+S) または非特異的 (+NS) のいずれかの転写因子に対するコンセンサス配列を含有する100倍モル過剰の無標識のオリゴヌクレオチドの存在のもとでインキュベートした。下のパネル：核の画分をHT-29細胞から、80 μ Mホスホ-スリンダクI (P-S) の非存在または存在のもとで4時間のプレインキュベーションおよびさらなる10ng/ml TNF- α 無しまたは有りでの0、30または60分間インキュベーションの後に、単離した。様々な濃度のホスホ-スリンダクIとともにインキュベートしたNF- κ BについてのEMSAを示す。

【図4】ホスホ-スリンダクIが大腸癌細胞におけるSSAT酵素の活性を誘発することを示す。SW480細胞をホスホ-スリンダクI (P-S) 無しまたは有りで24時間までインキュベートし、SSAT活性を各時点にて [14 C]アセチル-CoAと無標識のスペルミジンから合成した標識したN1-アセチルスペルミジンの量を測定することにより決定した。値は4つの独立実験の平均 \pm SEMとして示した。*対照細胞とは有意差がある ($p < 0.01$ 、一元配置ANOVA検定)。

【発明を実施するための形態】

【0021】

定義

本明細書で使用する用語「脂肪族」は、飽和および不飽和両方の、直鎖（すなわち、非分枝鎖）または分枝鎖の、任意に1以上の官能基により置換された脂肪族炭化水素を含む。当業者は理解しうるように、本明細書において「脂肪族」は、限定されるものでないが、アルキル、アルケニル、およびアルキニル部分を含むことを意図する。従って、本明細書で使用する用語「アルキル」は直鎖および分枝鎖アルキル基を含む。類似の約束事は「アルケニル」、「アルキニル」などの他のジェネリックな用語にも適用される。さらに、本明細書で使用する用語「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」などは置換された基と無置換の基の両方を包含する。ある特定の実施形態において、本明細書で使用する「低級アルキル」は1~6個の炭素原子を有するアルキル基（置換された、無置換の、分枝鎖または非分枝鎖の）を示すのに用いられる。

【0022】

ある特定の実施形態において、本明細書で使用するアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は1~20個の脂肪族炭素原子を含有する。ある特定の実施形態において、本明細書で使用するアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は1~10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、本明細書で使用するアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は1~8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、本明細書で使用するアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は1~6個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、本明細書で使用するアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は1~4個の炭素原子を含有する。例示の脂肪族基は、従って、限定されるものでないが、例えば、ふたたび、1以上の置換基を持ってよいメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、アリル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、sec-ヘキシル部分およびその他を含む。アルケニル基は、限定されるものでないが、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イルおよびその他を含む。代表的なアルキニル

基は、限定されるものでないが、エチニル、2-プロピニル（プロパルギル）、1-プロピニルおよびその他を含む。

【0023】

本明細書で使用する用語「脂環族」は、脂肪族と環状化合物の特性を兼ね備える化合物を意味し、限定されるものでないが、任意に1以上の官能基により置換された単環、または多環の脂肪族炭化水素および架橋したシクロアルキル化合物を含む。当業者は理解するように、「脂環族」は、本明細書において、限定されるものでないが、任意に1以上の官能基により置換されたシクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニル部分を含む。例示の脂環族基は従って、限定されるものでないが、例えば、ふたたび、1以上の置換基を持ってよいシクロプロピル、 $-\text{CH}_2$ -シクロプロピル、シクロブチル、 $-\text{CH}_2$ -シクロブチル、シクロペンチル、 $-\text{CH}_2$ -シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-\text{CH}_2$ -シクロヘキシル、シクロヘキセニルエチル、シクロヘキサニルエチル、ノルボルニル部分およびその他を含む。

10

【0024】

本明細書で使用する用語「アルコキシ」はまたは「アルキルオキシ」は、酸素原子を介して親分子部分と結合した飽和（すなわち、O-アルキル）または不飽和（すなわち、O-アルケニルおよびO-アルキニル）の基を意味する。ある特定の実施形態において、アルキル基は1~20個の脂肪族炭素原子を含有する。ある特定の実施形態において、アルキル基は1~10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、本発明で使用するアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は1~8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、アルキル基は1~6個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、アルキル基は1~4個の脂肪族炭素原子を含有する。アルコキシの例は、限定されるものでないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ネオペントキシ、n-ヘキサオキシおよびその他を含む。

20

【0025】

本明細書で使用する用語「アルキルチオ」はまたは「チオアルキル」は、親分子部分と硫黄原子を介して結合した飽和（すなわち、S-アルキル）または不飽和（すなわち、S-アルケニルおよびS-アルキニル）の基を意味する。ある特定の実施形態において、アルキル基は1~20個の脂肪族炭素原子を含有する。ある特定の実施形態において、アルキル基は1~10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、本発明で使用するアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は1~8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、アルキル基は1~6個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、アルキル基は1~4個の脂肪族炭素原子を含有する。アルコキシの例は、限定されるものでないが、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオおよびその他を含む。

30

【0026】

用語「アルキルアミノ」は、構造 $-\text{NHR}'$ （式中、 R' は本明細書で定義したアルキルである）を有する基を意味する。用語「アミノアルキル」は、構造 $-\text{NH}_2\text{R}'$ （式中、 R' は本明細書で定義したアルキルである）を有する基を意味する。ある特定の実施形態において、アルキル基は1~20個の脂肪族炭素原子を含有する。ある特定の実施形態において、アルキル基は1~10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、本発明で使用するアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は1~8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、アルキル基は1~6個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、アルキル基は1~4個の脂肪族炭素原子を含有する。アルキルアミノの例は、限定されるものでないが、メチルアミノ、エチルアミノ、イソ-プロピルアミノおよびその他を含む。

40

【0027】

本発明の化合物の脂肪族（および他の）部分の置換基のいくつかの例は、限定されるものでないが、脂肪族；脂環族；ヘテロ脂肪族；ヘテロサイクリック；芳香族；ヘテロ芳香

50

族；アリアル；ヘテロアリアル；アルキルアリアル；ヘテロアルキルアリアル；アルキルヘテロアリアル；ヘテロアルキルヘテロアリアル；アルコキシ；アリアルオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリアルオキシ；アルキルチオ；アリアルチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリアルチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-ONO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x [式中、R_xはそれぞれ独立して、限定されるものでないが、脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アリアル、ヘテロアリアル、アルキルアリアル、アルキルヘテロアリアル、ヘテロアルキルアリアルまたはヘテロアルキルヘテロアリアルを含む] を含み、上記および本明細書に記載の脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アルキルアリアル、またはアルキルヘテロアリアル置換基は置換されていてもまたは無置換であってもよく、分枝鎖または非分枝鎖、飽和または不飽和であってもよく、かつ上記および本明細書に記載のアリアルまたはヘテロアリアル置換基は置換されていてもまたは無置換であってもよい。一般に適用できる置換基のさらなる例は、本明細書に記載した実施例において示した特定の実施形態により説明される。

10

【 0 0 2 8 】

一般に、本明細書で使用する用語「芳香族部分」は、安定な単環または多環の、好ましくはそれぞれ置換されていてもまたは無置換であってもよい3~14個の炭素原子を有する不飽和な部分を意味する。ある特定の実施形態において、用語「芳香族部分」は、各環原子の環の平面に垂直なp-軌道を有しかつ環中の電子数が(4n+2) (ここでnは整数である)であるヒュッケル(Huckel)規則を満足する平面環を意味する。芳香族性に対するこれらの判定基準の1つまたは全てを満足しない単環または多環の不飽和部分は、本明細書では「非芳香族」と定義されて用語「脂環族」に包含される。

20

【 0 0 2 9 】

一般に、本明細書で使用する用語「ヘテロ芳香族部分」は、好ましくは3~14個の炭素原子を有する安定な単環または多環の、それぞれ置換されていてもまたは無置換であってもよい；かつ環内に(すなわち、環炭素原子の代わりに)O、SおよびNから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む、不飽和部分を意味する。ある特定の実施形態において、用語「ヘテロ芳香族の部分」は、少なくとも1個のヘテロ原子を含み、環原子の環の平面に垂直なp-軌道を有しかつ環中の電子数が(4n+2) (ここでnは整数である)であるヒュッケル(Huckel)規則を満足する平面環を意味する。

30

【 0 0 3 0 】

また本明細書で定義した芳香族およびヘテロ芳香族の部分は、アルキルまたはヘテロアルキル部分を介して結合していてもよく、従って、また-(アルキル)芳香族、-(ヘテロアルキル)芳香族、-(ヘテロアルキル)ヘテロ芳香族、および-(ヘテロアルキル)ヘテロ芳香族の部分を含むことも理解されるであろう。従って、本明細書で使用する表現「芳香族またはヘテロ芳香族部分」と「芳香族、ヘテロ芳香族-(アルキル)芳香族、-(ヘテロアルキル)芳香族、-(ヘテロアルキル)ヘテロ芳香族、および-(ヘテロアルキル)ヘテロ芳香族の部分」は互換性がある。置換基は、限定されるものでないが、先に記述した置換基、すなわち、本明細書で開示した、安定な化合物の形成をもたらす脂肪族についてまたは他の部分について列挙した置換基を含む。

40

【 0 0 3 1 】

用語「アリアル」は当技術分野の用語の通常の意味とはっきり異なるものでなく、少なくとも1つの芳香環を含む不飽和の環状部分を意味する。ある特定の実施形態において、「アリアル」は、限定されるものでないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルおよびその他を含む、1または2個の芳香環を有する単環または二環の炭素環系を意味する。

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用する用語「ヘテロアリアル」は当技術分野の用語の通常の意味とはっきり異なるものでなく、1個の環原子がS、OおよびNから選択され；0、1または2個の環原子

50

が独立してS、OおよびNから選択されるさらなるヘテロ原子であり；残りの環原子が炭素である5～10個の環原子を有する環状芳香族基であって、残余の分子と環原子を介して接続されている前記環状芳香族基を意味し、例えば、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニルおよびその他が含まれる。

【0033】

アリールおよびヘテロアリール基（二環アリール基を含む）は無置換であってもまたは置換されていてもよく、置換は、それらの基の1以上の水素原子と、独立して1以上の次の部分、限定されるものでないが、脂肪族；脂環族；ヘテロ脂肪族；ヘテロサイクリック；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)R_x；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x [ここでR_xは存在する場合、それぞれ独立して、限定されるものでないが、脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリールまたはヘテロアルキルヘテロアリールを含む]との置換えを含み；上記および本明細書に記載した脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリール置換基は置換されていてもまたは無置換であっても、分枝鎖または非分枝鎖、飽和または不飽和であってもよく；そして上記および本明細書に記載した芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、-(アルキル)アリールまたは-(アルキル)ヘテロアリール置換基は置換されていてもまたは無置換であってもよいことは理解されるであろう。さらに、2つの隣接基は一緒になって4、5、6、または7員の置換されたまたは無置換の脂環族またはヘテロサイクリック部分を表しうることは理解されるであろう。一般に適用できる置換基のさらなる例は、本明細書に記載した実施例において示した特定の実施形態により説明される。

【0034】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」は、特に3～7個、好ましくは3～10個の炭素原子を有する基を意味する。好適なシクロアルキルは、限定されるものでないが、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、シクロヘプチルおよびその他を含み、それらの基は、脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族またはヘテロサイクリック部分の場合のように、限定されるものでないが、脂肪族；脂環族；ヘテロ脂肪族；ヘテロサイクリック；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)R_x；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x [ここで、R_xは存在する場合、それぞれ独立して、限定されるものでないが、脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリールまたはヘテロアルキルヘテロアリールを含む]を含む置換基により任意に置換されてもよく；上記および本明細書に記載した脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリール置換基は置換されていてもまたは無置換であっても、分枝鎖または非分枝鎖、飽和または不飽和であってもよく；そして上記および本明細書に記載した芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール置換基は置換されていてもまたは無置換であってもよい。一般に適用できる置換基のさらなる例は、本明細書に記

10

20

30

40

50

載した実施例において示した特定の実施形態により説明される。

【0035】

本明細書で使用する用語「ヘテロ脂肪族」は、主鎖の1個以上の炭素原子がヘテロ原子により置換された脂肪族部分を意味する。従ってヘテロ脂肪族基は、1個以上の酸素、硫黄、窒素、リンまたはシリコン原子を、例えば、炭素原子の代わりに含有する脂肪族鎖を意味する。ヘテロ脂肪族部分は直鎖または分枝鎖であってもよくかつ飽和または不飽和であってもよい。ある特定の実施形態において、ヘテロ脂肪族部分は、その1個以上の水素原子が、限定されるものでないが、脂肪族；脂環族；ヘテロ脂肪族；ヘテロサイクリック；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；アルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x [ここで、R_xは存在する場合、それぞれ独立して、限定されるものでないが、脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリールまたはヘテロアルキルヘテロアリールを含む]を含む1以上の部分による独立した置換えにより置換され；上記および本明細書に記載した脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリール置換基は置換されていてもまたは無置換であっても、分枝鎖または非分枝鎖、飽和または不飽和であってもよく；そして上記および本明細書に記載した芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール置換基は置換されていてもまたは無置換であってもよい。一般に適用できる置換基のさらなる例は、本明細書に記載した実施例において示した特定の実施形態により説明される。

【0036】

本明細書で使用する用語「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロサイクル」または「ヘテロサイクリック」はヘテロ脂肪族と環状化合物の特性を組合わせて持つ化合物を意味し、限定されるものでないが、少なくとも1個の環原子がO、SおよびNから選択されるヘテロ原子（ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよい）である5~16個の原子を有する飽和および不飽和の単環または多環の環系を含み、これらの環系は任意に本明細書で定義した1以上の官能基により置換されている。ある特定の実施形態において、用語「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロサイクル」または「ヘテロサイクリック」は、少なくとも1個の環原子がO、SおよびNから選択されるヘテロ原子（ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよい）である非芳香族の5、6または7員の環または多環の基を意味し、限定されるものでないが、独立して酸素、硫黄および窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を有する環縮合した6員環を含む二環または三環の基を含むものであり、ここで、(i)各5員環は0~2個の二重結合を有し、各6員環は0~2個の二重結合を有しかつ各7員環は0~3個の二重結合を有し、(ii)窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよく、(iii)窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてもよく、そして(iv)以上のヘテロサイクリック環はいずれもアリールまたはヘテロアリール環と環縮合していてもよい。代表的なヘテロサイクルは、限定されるものでないが、フラニル、チオフラニル、ピラニル、ピロリル、チエニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、ジオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、ジチアゾリル、ジチアゾリジニル、テトラヒドロフリル、およびそのベンゾ環縮合した誘導体などのヘテロサイクルを含む。ある特定の実施形態においては「置換されたヘテロサイクル、またはヘテロシクロアルキルまたはヘテロサイクリック」基が使用され、本明細書で使用するこの用語は、その水素原子の

1、2または3個の、限定されるものでないが、脂肪族；脂環族；ヘテロ脂肪族；ヘテロサイクリック；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x [ここで、R_xは存在する場合、それぞれ独立して、限定されるものでないが、脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリールまたはヘテロアルキルヘテロアリールを含む]との独立した置換えにより置換された、上に定義したヘテロサイクル、またはヘテロシクロアルキルまたはヘテロサイクリック基を意味し；上記および本明細書に記載した脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリール置換基は置換されていてもまたは無置換であっても、分枝鎖または非分枝鎖、飽和または不飽和であってもよく；そして上記および本明細書に記載した芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール置換基は置換されていてもまたは無置換であってもよい。一般に適用できる置換基のさらなる例は、本明細書に記載した実施例において示した特定の実施形態により説明される。

10

【0037】

さらに、上記および本明細書に記載した脂環族またはヘテロサイクリック部分はそれと環縮合したアリールまたはヘテロアリール部分を含んでもよいことは理解されるであろう。一般に適用できる置換基のさらなる例は、本明細書に記載した実施例において示した特定の実施形態により説明される。

20

【0038】

本明細書で使用する用語「ハロ」「ハライド」および「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される原子を意味する。

【0039】

用語「ハロアルキル」は、それと結合した1、2、または3個のハロゲン原子を有する、上に定義したアルキル基を意味し、その例はクロロメチル、プロモエチル、トリフルオロメチルおよびその他である。

30

【0040】

用語「アミノ」は、一級(-NH₂)、二級(-NHR_x)、三級(-NR_xR_y)または四級(-N⁺R_xR_yR_z)アミン [式中、R_x、R_yおよびR_zは独立して本明細書に定義した脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族またはヘテロ芳香族部分である]を意味する。アミノ基の例は、限定されるものでないが、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、ジエチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノ、イソ-プロピルアミノ、ピペリジノ、トリメチルアミノ、およびプロピルアミノを含む。

【0041】

本明細書で使用する用語「アシル」は、一般式-C(=O)R [式中、Rは本明細書に定義した脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族またはヘテロ芳香族部分である]を有する基を意味する。

40

【0042】

本明細書で使用する用語「スルホンアミド」は、一般式-SO₂NR_xR_y [式中、R_xおよびR_yは独立して水素、または本明細書に定義した脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族またはヘテロ芳香族またはアシルの部分である]を有する基を意味する。

【0043】

本明細書で使用する用語「ベンズアミド」は、一般式PhCONR_x- [式中、R_xは水素、または本明細書に定義した脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族もしくはヘテロ芳香族またはアシルの部分である]の基を意味する。

50

【0044】

本明細書で使用する用語「C₁₋₆アルキリデン」は、置換されたまたは無置換の、直鎖または分枝鎖の、飽和した炭素と水素原子だけから成り、1~6個の炭素原子を有し、鎖の両端にフリーの原子価「-」を有する二価の基を意味する。

【0045】

本明細書で使用する用語「C₂₋₆アルケニリデン」は置換されたまたは無置換の、直鎖または分枝鎖の、不飽和の炭素と水素原子だけから成り、2~6個の炭素原子を有し、基の両端にフリーの原子価「-」を有する二価の基であって、その不飽和が二重結合としてだけ存在しかつ二重結合が鎖の第1の炭素と残りの分子との間に存在しうる前記二価の基を意味する。

10

【0046】

本明細書で使用する用語「脂肪族」、「ヘテロ脂肪族」、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、「ヘテロアルキニル」およびその他は、置換されたおよび無置換の、飽和および不飽和の、および直鎖および分枝鎖の基を包含する。同様に、用語「脂環族」、「ヘテロサイクリック」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロアルケニル」およびその他は、置換されたおよび無置換の、および飽和および不飽和の基を包含する。さらに用語「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「シクロアルキニル」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロアルケニル」、「ヘテロシクロアルキニル」、「芳香族」、「ヘテロ芳香族」、「アリール」、「ヘテロアリール」およびその他は、置換されたおよび無置換の基を包含する。

20

【0047】

本明細書で使用する表現「製薬上許容される誘導体」は、患者に投与すると、(直接にまたは間接に)本明細書に記載したのとは別の方法で化合物、またはその代謝物または残留物を提供することができる本発明の化合物の製薬上許容される塩、エステル、かかるエステルの塩、またはプロドラッグまたは他の付加物または誘導体を表す。従って、製薬上許容される誘導体は中でもプロドラッグを含む。プロドラッグは通常、化合物の有意に低下した薬理活性をもつ誘導体であるが、少なくとも1つの追加の部分を含み、その部分はin vivoで感受性がある除去されると薬理活性種である親分子を生じる。プロドラッグの一例は、in vivoで切断されて目的の化合物を生じるエステルである。様々な化合物および物質のプロドラッグ、ならびにその親化合物を誘導体化してプロドラッグを作製する方法は公知であり、本発明に適用することができる。ある特定の例示の医薬組成物および製薬上許容される誘導体を、本明細書で以下にさらに詳しく考察しよう。

30

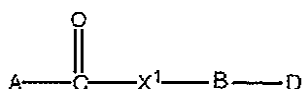
【0048】

本発明は抗炎症活性を持つ化合物とその医薬組成物を開示する。

【0049】

本発明の化合物は、以下に定義した一般式(1)：

【化1】



40

【0050】

[式中、X¹は-O-、-S-、および-NH-からなる群より選択され；
Bは任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、アリール、アルキルまたはヘテロ芳香族の基であり、そしてBは1以上の置換基X²により任意に置換され；前記X²は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、-NO₂、-ONO₂、-CN；任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、ヘテロ芳香族の部分；-OR^R、-S(=O)_nR^d、-NR^bR^c、-C(=O)R^aおよび-C(=O)OR^aからなる群より独立して選択され；nは0~2であり、R^Rは任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、ヘテロ芳香族またはアシル部分であり；
R^aが存在する場合、それは独立して水素および任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ

50

脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、またはヘテロ芳香族部分からなる群より選択され；

R^b および R^c がそれぞれ存在する場合、それらは独立して水素；ヒドロキシ； SO_2R^d ；および脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、ヘテロ芳香族またはアシル部分からなる群より選択され；

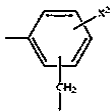
R^d が存在する場合、それは独立して水素； $-N(R^e)_2$ ；脂肪族、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；そして

R^e が存在する場合、それは独立して水素または脂肪族であり；

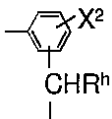
Aは任意に置換された、脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、またはヘテロ芳香族基、例えば、限定されるものでないが、以下にさらに詳しく記載したそれらの部分であり；

Dはヒドロキシル；ハライド；トシレート；リン酸エステル ($-O-P(O)(OR^f)_2$) または亜リン酸エステル ($-O-P(OR^g)_2$)、 $-OSO_2NR_xR_y$ であり、 R_x および R_y は独立して水素、または置換されたまたは無置換の脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、ヘテロ芳香族またはアシル部分； $-O-C_6H_4OC(=O)CH_3$ ；アルコキシ部分；またはアシル部分であり、ただし、少なくとも1つの R^f はHでなく、かつ少なくとも1つ R^g のはHでないことを条件とし、かつ

もしBが



または



【0051】

(ここで R^h はアリール、アラルキル、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである)であれば、Dはリン酸エステル ($-O-P(OR^f)_3$) または亜リン酸エステル ($-O-P(OR^g)_2$) であり、好ましくは、 R^f と R^g は独立してそれぞれH、順に置換されているかまたは無置換であってもよいアルキル、アルケニルまたはアルキニル基であることを条件とする]の化合物またはそのエナンチオマーもしくはジアステレオマーなどの立体異性体またはラセミ体、または互変異性体、またはそのプロドラッグ、塩、水和物またはエステルを含む。

【0052】

式Iの化合物は、芳香環上の置換基の位置によって限定されない。例えば、もしBが芳香環であれば、特に X^2 がHである場合、D部分はA-C(=O)- X^1 部分に対してメタ、オルトまたはパラであってもよい。もし1以上の X^2 置換基が存在する場合、それらは任意の未占有の位置にあってもよい。従って、式Iの化合物の任意のおよび全ての位置の異性体は本発明により包含される。本発明の化合物に対する合成方法の以下のさらなる考察から明らかになるように、A-C(=O)- X^1 -部分は、カルボン酸を含有する反応物 (A-C(=O)-OH) またはアミドを含有する反応物 (A-C(=O)-NH) から容易に誘導され、従って、A-C(=O)- X^1 -部分は本明細書では、構造A-C(=O)-OHまたはA-C(=O)-NHを持つ化合物から誘導されたと呼ぶことができる。

【0053】

本発明の式(I)の化合物の一実施形態において、Aは式(II)：

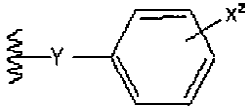
10

20

30

40

【化2】



【0054】

[式中、 X^2 は1以上の先に定義した置換基であり、そしてYは $(-C-)_n$ であり、nは0~4であり、そしてnが2以上である場合、Yは任意に1以上の不飽和結合を含有する] で表される。例えば、n=0である場合、任意に置換された芳香族環が式(I)の $-C(=O)-X^1$ -置換基と結合している。n=1である場合、Yは $-CH_2-$ である。n=2である場合、Yは $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ またはエチニル基であってもよい。n=3である場合、Yは $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、アリル基、 $-CH=CH-CH_2-$ または $-CH_2-CH=CH-$ 、または基内の三重結合であってもよい。n=4である場合、二価の基は飽和と不飽和の任意の組み合わせを有してもよい。

10

【0055】

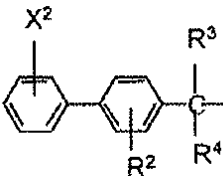
第1の実施形態における、式Iの置換基Aの好ましい、しかし限定するものでない選択のなかで、Aは、限定されるものでないが、アスピリン、スリダク、イブプロフェン、フルピプロフェン、または式IVまたは以上のいずれかの類似体を含む非ステロイド抗炎症薬(NSAID)のなかから誘導される。

【0056】

式IVの好適な類似体は、限定されるものでないが、式IV部分のベンゼン環の1つまたは両方の上に、置換された1以上のフッ素原子を持つ誘導體；ならびに炭素上にエチル、ジメチル、ジエチル、プロピルおよびその他のかかる脂肪族などの1以上の置換をもつ化合物を含む。従って、一実施形態において、Aは式(III)：

20

【化3】

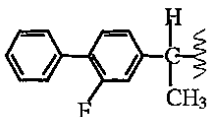


30

【0057】

[式中、 X^2 は上記の1以上の置換であり、 R^2 は少なくとも1つのハロゲンであり、そして R_3 と R_4 は独立して水素または脂肪族基である] であってもよい。好ましい実施形態において、 R^2 はFである。さらに好ましい実施形態において、 X^2 はHであり、 R^2 はFであり(CR^3R^4 に対して位置3にて)そして R^3 と R^4 それぞれHと CH_3 である。従って、1つの好ましいが、限定するものでない実施形態において、Aは式(IV)：

【化4】



40

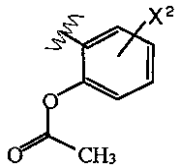
【0058】

であってもよい。

【0059】

第2の実施形態において、Aはアスピリンから式(V)：

【化5】



【0060】

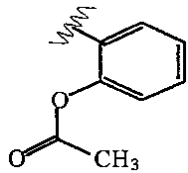
[式中、 X^2 は上記1以上の置換基である] に示したように誘導される。

【0061】

好ましいが、限定されない実施形態において、Aは式(VI)：

10

【化6】



【0062】

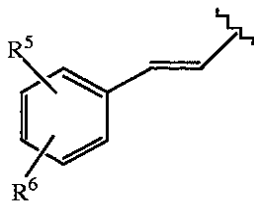
で表される。

【0063】

第3の実施形態において、Aは、式(VII)：

20

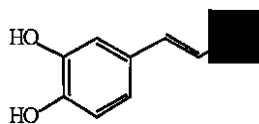
【化7】



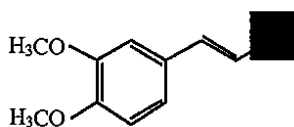
【0064】

[式中、 R^5 および R^6 は独立して水素、-OH、アルコキシ、ハライド、トリフルオロアルキル、 α -ハロアルキル、トリフルオロアルコキシ、または上記 R^a である] に示す桂皮酸または桂皮酸の類似体から誘導される。以上の限定するものでない例は、トリフルオロメチル、 α -フルオロメチル、4-(アニシリデンアミノ)、2-(ヘキサデシルオキシ)、および4-ニトロ- α -(オルト-トリル)を含む。式Iの基Aとして選択することができる式VIIの例は、限定されるものでないが、3,4-ジヒドロキシ、*o*-、*m*-および*p*-ヒドロキシ；2,3-ジヒドロキシ；3,5-ジヒドロキシ；3,4-ジメトキシ；3-ヒドロキシ-4-メトキシおよび3,4-ジメトキシを含む。従って、Aは、式(VIIa)：

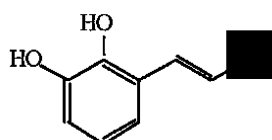
30



式(VIIb)：



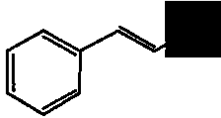
式(VIIc)：



40

50

および式(VIIId) :

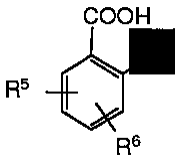


であってもよい。

【 0 0 6 5 】

他の実施形態において、Aは式(VIII) :

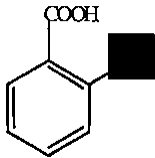
【化 8】



10

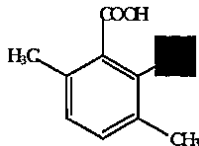
【 0 0 6 6 】

[式中、R⁵およびR⁶は先に記載の通りである] に示したフタル酸またはフタル酸の類似体から誘導される。かかるA部分の例は、式(VIIIa) :

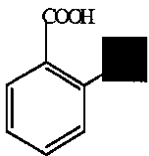


20

式(VIIIb) :



および式(VIIIc) :



30

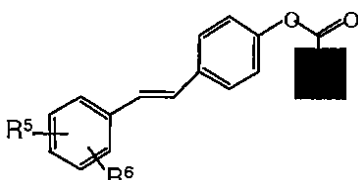
を含む。

【 0 0 6 7 】

なお、さらなる実施形態において、Aは直鎖または分枝鎖の、好ましくは1~7個の炭素原子を含む脂肪族部分である。Aが脂肪族基である化合物において、X²は好ましくは、レスベラトロールまたはその類似体の芳香族環上のカルボン酸とのエステル化から誘導される部分であり、すなわちX²は(-C=O)OR^aである。レスベラトロールの好適な類似体は、限定されるものでないが、She Q-Bら, Oncogene, volume 22, pp 2143-2150, 2003 および Robertiら, J. Med Chem, volume 46, pp 3546-3554, 2003に記載の化合物を含む。一実施形態において、X²は式(IX) :

40

【化 9】



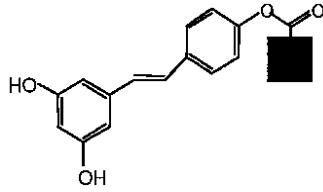
【 0 0 6 8 】

50

[式中、 R^5 および R^6 は先に記載の通りである]
で表される。

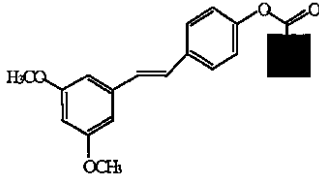
【 0 0 6 9 】

限定するものでない X^2 の選択は、従って、限定するものでない例として、式(IXa)：



10

および式(IXb)：



で表される。

【 0 0 7 0 】

前記の好ましい実施形態において、Aはメチルである。

【 0 0 7 1 】

20

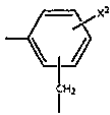
Aの前記選択だけでなく、本発明により、Aが任意に置換された脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、芳香族、ヘテロサイクリックまたはヘテロ芳香族部分からなる群より選択される式Iの化合物も包含される

式IのD置換基は、ヒドロキシル；ハライド；トシレート；リン酸エステル(-O-P(O)(OR^f)₂)または亜リン酸エステル(-O-P(OR^g)₂)、-OSO₂NR_xR_y [式中、R_xとR_yは独立して水素、または置換されたもしくは無置換の脂肪族、脂環族、ヘテロ脂肪族、ヘテロサイクリック、芳香族、ヘテロ芳香族またはアシル部分；-O-C₆H₄OC(=O)CH₃；アルコキシ部分；またはアシル部分である] であり、但し、少なくとも1つのR^fはHでなく、かつ少なくとも1つのR^gはHでないことを条件とする。

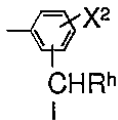
【 0 0 7 2 】

30

式Iに記載の本発明の化合物において、もしBが



または



40

【 0 0 7 3 】

[式中、R^h はアリール、アラルキル、アルキル、アルケニル または アルキニルである] であれば、Dはリン酸エステル(-O-P(O)(OR^f)₂)または亜リン酸エステル(-O-P(OR^g)₂) [式中、R^fおよびR^gは独立してそれぞれH、順に置換されたまたは無置換であってもよいアルキル、アルケニルまたはアルキニル基である] である。式IのD置換基は、好ましくは、-OPO(アルキルオキシ)₂、-OPO₂(アルキルオキシ)、-OP(アルキルオキシ)₂、-OPO(アルキルオキシ)などのリン酸エステルまたは亜リン酸エステル部分である。

【 0 0 7 4 】

上記の通り、Bがベンゼン環を含有する場合、上述したD部分を含有する置換基、-CH₂-Dは、-X₁-C(=O)-A置換基の位置に対してベンゼン環上の任意の位置、すなわち、そのメタ

50

、オルトまたはパラにあってもよい。本発明は全てのかかる位置異性体を包含する。

【0075】

置換基 X^2 のなかの選択は上記の通りである。上記の通り、Aがメチルなどの脂肪族基である、特定の事例において、 X^2 はカルボン酸であって、それとレスベラトロールまたはその類似体などのアルコールまたはポリフェノールがエステル化されていてもよい。好適なレスベラトロールの類似体は、限定されるものでないが、She Q-Bら、Oncogene, volume 22, pp 2143-2150, 2003 および Robertiら、J. Med Chem, volume 46, pp 3546-3554, 2003に記載の化合物を含む。他の好ましい X^2 の例は、部分を含有する置換基により占有されてないAおよびDの1以上の位置における1以上の-OH、-OCH₃、または-Fを含む。他の好ましい X^2 の例は-CH₃、および-C₂H₅を含む。

10

【0076】

好ましくは、式Iの化合物は、2-アセトキシ-安息香酸4-(ジエトキシ-ホスホリルオキシメチル)-フェニルエステル、2-アセトキシ-安息香酸3-(ジエトキシ-ホスホリルオキシメチル)-フェニルエステル、およびホスホ-スリンダクI、ホスホ-スリンダクII、ホスホフルルピプロフェン、ホスホイブプロフェン、ホスホアスピリンI、ホスホアスピリンII、およびホスホ-バルプロ酸から選択される。

【0077】

以上の化合物は単に式Iの説明であって、限定することを意図するものではない。

【0078】

さらなる態様において、本発明は、本明細書で一般的に説明した式Iの化合物および製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物に関する。具体的な実施形態において、本組成物は、ヒトおよび動物炎症に関係する疾患の治療に有用であり、かかる疾患には、限定されるものでないが、新生物および癌、慢性関節リウマチおよびシェーグレン症候などのリウマチ病；冠動脈疾患などの心血管疾患、末梢血管疾患および高血圧；アルツハイマー病などの神経変性疾患およびその変種または脳血管疾患；およびエリテマトーデスなどの自己免疫性疾患；ならびに気管の慢性炎症、例えば、肺の慢性気管支炎または静脈洞の慢性静脈洞炎により特徴付けられる他の症状、心血管性疾患、例えば冠動脈疾患、末梢血管の疾患および高血圧；神経変性疾患、例えばアルツハイマー病およびその変種または脳血管の疾患；およびエリテマトーデスなどの自己免疫性疾患；例えば、気管の慢性炎症、例えば、肺の慢性気管支炎または静脈洞の慢性静脈洞炎により特徴付けられる他の症状；ならび

20

30

【0079】

かかる組成物は、本発明の1以上の化合物に加えて、1以上の他の医薬を含んでもよい。

【0080】

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする被験体の炎症、特に慢性炎症を抑制する方法であって、被験体に炎症を抑制するのに有効な量の本発明の化合物または組成物を投与することによる前記方法に関する。被験体はヒト患者または動物であってもよい。

【0081】

上記のまたは本明細書に記載したクラスおよびサブクラスのそれぞれについて、1以上の脂肪族またはヘテロ脂肪族が存在する場合、それらは独立して置換されていてもまたは無置換であっても、環状または非環状であっても、直鎖または分枝鎖であってもよく、かつ1以上のアリール、ヘテロアリール、脂環族、シクロヘテロ脂肪族が存在する場合、それらは置換されていてもまたは無置換であってもよいことは理解されるであろう。

40

【0082】

以上の化合物のいくつかは、1以上の不斉中心を含んでもよく、従って、それらは様々な異性体、例えば、立体異性体および/またはジアステレオマーの形で存在してもよい。従って、本発明の化合物およびその医薬組成物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態であってもよく、または立体異性体の混合物の形態であって

50

もよい。ある特定の実施形態において、本発明の化合物はエナンチオマーとして純粋な化合物である。ある特定の実施形態においては、立体異性体またはジアステレオマーの混合物が提供される。さらに、本発明の化合物が互変型で存在する場合、それぞれの互変異性体が本発明に包含される。

【0083】

さらに、本明細書に記載したある特定の化合物は1以上の二重結合を有してもよく、特に断らなければ、ZまたはE異性体として存在しうる。本発明はさらに、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体である化合物、または様々な異性体の混合物、例えば、立体異性体のラセミ混合物である化合物を包含する。上述の化合物自体に加えて、本発明はまた、これらの化合物の製薬上許容される誘導体、ならびに1以上の本発明の化合物と1以上の製薬上許容される賦形剤または添加剤を含む組成物も包含する。

10

【0084】

従って、本発明は炎症に関係する疾患を治療するための、上述の化合物の使用に関する。

【0085】

従って、特定の実施形態において本発明は、本発明の化合物を本発明の化合物および製薬上許容される担体または賦形剤を含む組成物に製剤化するステップを含んでなる、医薬組成物を得る方法に関する。本発明はさらに、医薬品を製造するための本発明の化合物の使用に関する。

【0086】

組成物

以上考察したように、本発明は、一般に異常な炎症より特徴付けられるいくつかの症状もしくは疾患のいずれかの治療、またはかかる症状もしくは疾患の出現のリスクが存在する場合の予防に有用である生物学的特性を有する新規化合物を提供する。さらに、当技術分野において公知の特定の化合物は異常な炎症の予防または治療に活性を有するかまた有用であることが新しく確認されており、本発明はまた、かかる化合物を含む抗炎症組成物に関する。

20

【0087】

従って、本発明の他の態様においては、本明細書に記載の化合物（またはそのプロドラッグ、製薬上許容される塩、または他の製薬上許容される誘導体）のいずれか1つを含みかつ任意に製薬上許容される担体を含む医薬組成物が提供される。特定の実施形態において、これらの組成物は任意にさらに1以上の追加の治療薬を含む。あるいは、本発明の化合物は、それを必要とする患者に1以上の他の治療薬の投与と合わせて投与することができる。例えば、本発明の化合物と同時投与するかまたは医薬組成物に包含させる追加の治療薬は、米国食品医薬管理庁（the Food and Drug Administration）が認可した抗炎症薬であってもよく、または最終的に炎症に関係する障害の治療について認可を得る手続き中のいくつかの薬剤の1つであってもよい。かかる追加の治療薬はまた、本発明の化合物の所望される治療部位への標的化を促進するかまたはその安定性を増加し、その半減期を延長するために提供することもできる。本発明の化合物のいくつかは、治療に対してそのままの形でまたは、適当である場合、製薬上許容されるその誘導体として存在してもよいことは理解されるであろう。本発明によれば、製薬上許容される誘導体は、限定されるものでないが、必要とする患者に投与すると、直接にまたは間接に、本明細書に記載したのとは別の方法で化合物、またはその代謝物または残留物を提供することができる、本発明の化合物の製薬上許容される塩、エステル、かかるエステルの塩、またはプロドラッグまたは他の付加物または誘導体を含む。

30

40

【0088】

本明細書で使用する用語「製薬上許容される塩」は、健全な医学的判断の範囲内にあり、ヒトおよび低級動物の組織との接触に使用するのに好適であり、過度の毒性、刺激、アレルギー反応およびその他がなく、合理的な利益/リスク比をもつ塩を意味する。製薬上許容されるアミン類、カルボン酸およびその他の型の化合物の塩は当技術分野で周知であ

50

る。例えば、本明細書に参照により組み入れられる、S.M.Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)は製薬上許容される塩を詳しく記載している。塩は、一般に下記のように、本発明の化合物の最終の単離および精製中に *in situ* で、または、フリーの塩基またはフリーの酸官能基を好適な試薬と別に反応させることにより調製することができる。例えば、フリーの塩基官能基を好適な酸と反応させることができる。さらに、本発明の化合物が酸性部分を保持する場合、その好適な製薬上許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウムまたはカリウム塩などの金属塩；およびアルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム塩を含みうる。製薬上許容される無毒の酸付加塩の例は、当技術分野で使用されるイオン交換その他の方法を用いることにより形成したアミノ基と塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、蔞酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸などの有機酸との塩である。他の製薬上許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンホレート、カンホルスルホネート、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルスルフェート、エタンスルホネート、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトネート、グリセロホスフェート、グルコン酸塩、ヘミスルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホネート、ラクチオン酸、乳酸、ラウリン酸、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホネート、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチネート、ペルスルフェート、3-フェニルプロピオネート、リン酸塩、ピクレート、ピバレート、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩およびその他を含む。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩はナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびその他を含む。さらなる製薬上許容される塩は、適宜、対イオンを用いて形成される無毒のアンモニウム、四級アンモニウム、およびアミンカチオンの塩、例えばハライド、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリアルスルホン酸塩を含む。

【0089】

さらに本明細書で使用する用語「製薬上許容されるエステル」は、*in vivo* で加水分解するエステルを意味し、ヒトの身体内で容易に分解して親化合物またはその塩を残すエステルを含む。好適なエステルグループは、例えば、製薬上許容される脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸およびアルカン二酸から誘導されるエステルグループを含み、それぞれのアルキルまたはアルケニル部分が7個以上の炭素原子を有しないのが有利である。具体的なエステルの例は、蟻酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステルおよびコハク酸エチルを含む。

【0090】

さらに、本明細書で使用する用語「製薬上許容されるプロドラッグ」は、確実な医学的判断の範囲で、ヒトおよび低級動物の組織との接触に使用するのに好適であり、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、合理的な利益/リスク比を持ち、かつ意図する使用に有効な本発明の化合物のプロドラッグ、ならびに本発明の化合物の、可能な場合には、双性イオン型を意味する。本明細書で使用する用語「プロドラッグ」は、*in vivo* で、例えば血液中の加水分解により、速やかに変換して、上記式の親化合物を生じる化合物を意味する。詳しい考察は、T. HiguchiおよびV. Stella, 「新規送達系としてのプロドラッグ (Pro-drugs as Novel Delivery Systems)」, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、ならびに、Edward B. Roche編, 「薬物設計における生物可逆性担体 (Bioreversible Carriers in Drug Design)」, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 (両文献ともに本明細書に参照により組み入れられる)に記載されている。

【0091】

上記のように、本発明の医薬組成物はさらに製薬上許容される担体を含み、本発明で使

10

20

30

40

50

用する前記担体は、所望の具体的な投与剤形に適合した、任意のおよび全ての溶媒、希釈剤、または他の液ビヒクル、分散化または懸濁化助剤、表面活性剤、等張剤、粘稠剤または乳濁化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤その他を含む。「レミントンの製薬科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」, 第16版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)は、医薬組成物を製剤化するために用いる様々な担体およびそれを調製する公知の技法を開示している。慣用の担体媒質が望ましくない生物学的効果を生じるとか、または、その他の点で医薬組成物の他成分と相互作用して有害であるとかにより本発明の化合物と適合しない場合を除いて、前記担体媒質の使用は本発明の範囲内にあると考えられる。製薬上許容される担体として役立つ物質のいくつかの例は、限定されるものでないが、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖；コーンスターチおよびポテトスターチなどのデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝化剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張生理食塩水；リングル液；エチルアルコール、およびリン酸塩バッファー溶液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の無毒の適合しうる滑沢剤を含み、ならびに製剤業者の判断によって、着色剤、放出剤、被覆剤、甘味剤、風味剤および香料、保存剤および酸化防止剤が存在してもよい。

10

20

【0092】

経口投与用の液体投与剤形は、限定されるものでないが、製薬上許容される乳濁液、ミクロ乳剤、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを含む。活性化化合物に加えて、液体投与剤形は当技術分野で通常使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳濁化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアルデヒド、油（特に、綿実油、落花生（ピーナッツ）油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有してもよい。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は湿潤剤、乳濁化剤および懸濁化剤、甘味剤、風味剤、および香料などのアジュバントを含んでもよい。

30

【0093】

注射可能な調製物、例えば、無菌注射可能な水性または油性懸濁液は、公知の技法に従い、好適な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて製剤化することができる。無菌注射可能な調製物は、また、無毒の非経口的に受け入れられる希釈剤または溶媒溶液中の無菌注射可能な溶液、懸濁液または乳濁液、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用することができる、許容されるビヒクルおよび溶液のなかには水、リングル液、米国薬局方、および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の固定油は溶媒または懸濁媒質として使用するのに好都合である。この目的に対して、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の口当たりのよい固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射可能な調製物に使用される。

40

【0094】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通しての濾過により、または、無菌水または他の無菌注射可能な媒質中に使用前に溶解または分散することができる無菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより、滅菌することができる。

【0095】

薬物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅くすることがしばしば所望される。これは、懸濁液または水溶解度の低い結晶または無定形物質の使

50

用により達成することができる。その場合、薬物の吸収速度は溶解速度に依存し、これは、順に、結晶サイズおよび結晶形に依存しうる。あるいは、非経口投与した薬物剤形の吸収の遅延化は、オイルビヒクルに薬物を溶解または懸濁化することにより達成される。注射可能なデポ剤形は、ポリ乳酸-ポリグリコリドなどの生物分解性ポリマー中に薬物のミクロ封入マトリックスを形成することにより行われる。薬物対ポリマー比および使用する特定のポリマーに応じて、薬物放出の速度を制御することができる。他の生物分解性のポリマーの例は、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)を含む。デポ注射可能な製剤はまた、薬物を身体組織に適合しうるリポソームまたはミクロ乳剤中に封入することによっても調製される。

【0096】

10

薬剤を直接結腸へ送達する組成物は、例えば、活性薬剤をpHに依存するかまたは他の機構により結腸中に放出し、前記化合物の排他的または優先的な結腸への送達を確実にする丸薬、座剤、浣腸および他の結腸送達用の手段である。

【0097】

直腸または膣の投与用の組成物は好ましくは座剤であり、前記座剤は本発明の化合物をココアバター、ポリエチレングリコールもしくは座剤ワックスなどの好適な非刺激性賦形剤または担体と混合することにより調製することができ、前記賦形剤または担体は周囲温度では固体であるが体温では液体であって、それ故に腸または膣腔内で融解して活性化化合物を放出する。

【0098】

20

経口投与用の固体投与剤形は、限定されるものでないが、カプセル、錠剤、丸薬、粉末および顆粒を含む。かかる固体投与剤形では、活性化化合物を、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの不活性な製薬上許容される賦形剤または担体、および/または、a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または伸展剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天-寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 四級アンモニウム化合物などの吸収加速剤、g) 例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアリン酸エステルなどの湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイト粘土などの吸着剤、およびi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤、ならびにそれらの混合物と混合する。カプセル、錠剤および丸薬の場合、投与剤形はまた、緩衝化剤を含んでもよい。

30

【0099】

類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールその他のような賦形剤を用いて充填した軟および硬ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、および顆粒の固体投与剤は、医薬品製剤化の技術分野で周知の腸溶コーティングおよびその他のコーティングなどのコーティングおよびシェルによって調製することができる。これらは、任意に、不透明化剤を含有してもよく、また活性成分を単独でまたは優先的に、腸管のある特定の部分で、遅延した方式で放出する組成物であってもよい。使用しうる包埋組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールおよびその他の賦形剤を用いて充填した軟および硬ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。

40

【0100】

活性化化合物は、上記の1以上の賦形剤によりミクロ封入された剤形であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、および顆粒の固体投与剤は、医薬品製剤化の技術分野で周知の腸溶コーティング、放出制御コーティングおよびその他のコーティングなどのコーティングおよびシェルによって調製してもよい。かかる固体投与剤形においては、活性化化合物

50

物をスクロース、ラクトースおよびデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合することができる。かかる投与剤形はまた、通常のやり方で、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよびマイクロ結晶セルロースなどの製錠滑沢剤および他の製錠補助剤を含んでもよい。カプセル、錠剤および丸薬の場合、投与剤形は緩衝化剤を含んでもよい。これらは、任意に、不透明化剤を含有してもよく、また活性成分を単独でまたは優先的に、腸管のある特定の部分で、遅延した方式で放出する組成物であってもよい。使用しうる包埋組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。

【0101】

本発明は、本発明の化合物の製薬上許容される局所製剤を包含する。用語「製薬上許容される局所製剤」は、本発明の化合物を製剤の表皮への適用により皮内投与するための製薬上許容されている任意の製剤を意味する。本発明のある特定の実施形態において、局所製剤は担体系を含む。製薬上有効な担体は、限定されるものでないが、溶媒（例えば、アルコール、ポリアルコール、水）、クリーム、ローション、軟膏、オイル、プラスター、リポソーム、粉末、乳剤、マイクロ乳剤、および緩衝化溶液（例えば、低張または緩衝化生理食塩水）または医薬品を局所投与するための当技術分野で公知の任意の他の担体を含む。さらに完全な当技術分野で公知の担体のリストは、当技術分野で標準である文献、例えば、「レミントンの製薬科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」, 第16版, 1980および17版, 1985, (両文献共にMack Publishing Company, Easton, Pa.による出版)を参照することにより提供され、これらの文献の開示は本明細書に参照によりその全てが組み入れられる。ある特定の実施形態において、本発明の局所製剤は賦形剤を含みうる。当技術分野で公知の任意の製薬上許容される賦形剤を用いて本発明の製薬上許容される局所製剤を調製することができる。本発明の局所製剤に含まれてもよい賦形剤の例は、限定されるものでないが、本発明の化合物と組合わせて用いる、保存剤、酸化防止剤、加湿剤、軟化薬、緩衝化剤、可溶化剤、他の浸透化剤、皮膚保護剤、界面活性剤、および噴霧剤、および/または追加の治療薬を含む。好適な保存剤は、限定されるものでないが、アルコール類、四級アミン類、有機酸類、パラベン類、およびフェノール類を含む。好適な酸化防止剤は、限定されるものでないが、アスコルビン酸およびそのエステル、亜硫酸水素ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、トコフェロール、およびEDTAのようなキレート剤およびクエン酸を含む。好適な加湿剤は、限定されるものでないが、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、尿素、およびプロピレングリコールを含む。本発明で使用するのに好適な緩衝化剤は、限定されるものでないが、クエン酸、塩酸、および乳酸バッファーを含む。好適な可溶化剤は、限定されるものでないが、四級アンモニウム塩化物、シクロデキストリン、安息香酸ベンジル、レシチン、およびポリソルベートを含む。本発明の局所製剤において使用することができる好適な皮膚保護剤は、限定されるものでないが、ビタミンEオイル、アラトイン、ジメチコーン、グリセリン、ワセリン、および酸化亜鉛を含む。

【0102】

ある特定の実施形態において、製薬上許容される本発明の局所製剤は本発明の少なくとも1つの化合物と浸透促進剤を含む。局所製剤の選択は、治療する症状、本発明の化合物および存在する他の賦形剤の物理化学的特徴、製剤における安定性、利用しうる製造設備、およびコスト束縛を含むいくつかの因子に依存しうる。本明細書で使用する用語「浸透促進剤」は、薬理活性化合物を角質層を通過して表皮また真皮中に、好ましくは、わずかもしくは全く全身吸収無しに輸送することができる薬剤を意味する。広範囲の化合物が、薬物の皮膚を通過しての浸透速度を促進する上でのその有効性について評価されている。例えば、「経皮浸透促進剤 (Percutaneous Penetration Enhancers)」, Maibach H. I.およびSmith H. E. (編), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995) (本文献は様々な皮膚浸透促進剤の使用および試験を総括している)、およびBuyuktimkinら, Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (編), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, Ill. (1997)を参照されたい。ある特定の例示の実施形態において、本発

10

20

30

40

50

明で使用する浸透剤は、限定されるものでないが、トリグリセリド（例えば、ダイズ油）、アロエ組成物（例えば、アロエベラゲル）、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、オクチルフェニルポリエチレングリコール、オレイン酸、ポリエチレングリコール400、プロピレングリコール、N-デシルメチルスルホキシド、脂肪酸エステル（例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸メチル、モノオレイン酸グリセロール、およびモノオレイン酸プロピレングリコール）およびN-メチルピロリドンを含む。

【0103】

ある特定の実施形態において、本組成物は軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入薬またはパッチの形態であってもよい。確かな例示の実施形態において、本発明による組成物の製剤は、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、パルミト-オレイン酸、セチルまたはオレイルアルコールなど（ステアリン酸が特に好ましい）の飽和または不飽和脂肪酸をさらに含有してもよいクリームである。本発明のクリームはまた、非イオン界面活性剤、例えばステアリン酸ポリオキシ-40を含有してもよい。ある特定の実施形態においては、本活性成分を無菌条件のもとで、製薬上許容される担体および任意の必要とされる保存剤または（必要があれば）バッファーを混合する。眼科製剤、点耳剤、および点眼剤も本発明の範囲内であると考えられる。さらに本発明は経皮パッチの使用を考えており、かかる使用は化合物の身体への制御送達を提供するというさらなる利点を有する。かかる投与剤形は、適当な媒質に本化合物を溶解または分散することによって作られる。以上考察したように、浸透促進剤はまた、化合物の皮膚を横切る流れを増加するために用いることができる。その流速は、流速制御膜を与えるかまたは化合物をポリマーマトリックスまたはゲル中に分散することにより制御することができる。

【0104】

本発明の化合物および医薬組成物は併用療法において製剤化しかつ使用することができる、すなわち、本化合物および医薬組成物は1以上の他の所望の治療薬または医療手順と同時に、その前に、またはその後に投与することも理解されるであろう。併用療法のレジメンで使用する療法（治療薬または手順）の具体的な組み合わせは、所望の治療薬および/または手順の適合性ならびに達成すべき所望の治療の効果を考慮に入れるであろう。また、使用する療法は同じ障害に対する所望の効果を達成しうる（例えば、本発明の化合物は他の抗炎症薬と同時に投与しうる）かまたはそれらは異なる効果（例えば、なんらかの有害な効果の制御）を達成しうることも理解されるだろう。

【0105】

ある特定の実施形態において、本発明の医薬組成物はさらに、1以上のさらなる治療活性のある（例えば、抗炎症性および/または対症性）成分を含む。本発明の目的に対する用語「対症性」は、治療レジメンの疾患および/または副作用の症候群の軽減に重点をおくが、治癒させるものでない処置を意味する。例えば、対症処置は鎮痛薬、制吐薬、抗悪心薬を包含する。

【0106】

ある特定の実施形態においては、本発明の化合物を、例えば、共有結合または非共有結合によってポリエチレングリコールまたは他の類似の分子と結合し、上記形態の1つでまたはナノデバイスを用いて、患者への投与に好適なものにしてもよい。あるいは、本発明の化合物をナノ科学の原理によって製剤化し、その治療適用を最適化してもよい。

【0107】

用途および治療の方法

以上考察したように、本明細書に記載した本化合物のいくつかは、一般「発明の背景」のもとで記載の通り理解される炎症の抑制剤としての活性を表す。従って、ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、炎症、特に慢性炎症が病因であるかまたは発症に関係するかまたは連続して出現する、いくつかの症状または疾患のいずれか、例えば、限定されるものでないが、慢性関節リウマチおよびシェーグレン症候などのリウマチ病；心血管疾患、例えば冠動脈疾患、末梢血管疾患および高血圧；神経変性疾患、例えば、アルツ

10

20

30

40

50

ハイマー病およびその変種または脳血管疾患；ならびに自己免疫性疾患、例えばエリテマトーデス；肺などの気管の慢性炎症、慢性気管支炎、静脈洞などの慢性静脈洞炎により特徴付けられる他の症状を治療するのに有用である。

【0108】

従って、本発明の他の態様においては、治療上有効な量の式Iの化合物を、それを必要とする被験体に投与するステップを含んでなる、炎症に関係する障害を治療する方法を提供する。ある特定の実施形態においては、治療上有効な量の本発明の化合物、または本発明の化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする被験体に、所望の結果を達成するために必要である量および時間、投与するステップを含んでなる、炎症に関係する障害を治療する方法を提供する。

10

【0109】

本発明はまた、炎症を抑制またはブロックするために、それを必要とするヒトまたは動物患者に投与する医薬品を調製するための、式(1)の化合物の使用にも関する。かかる化合物は、好ましくは、いったん疾患の素因になりうる炎症に関係する疾患または炎症症状が患者に診断されると、任意に他の抗炎症薬または他の薬剤と組合わせて、身体内の該化合物の治療レベルを維持するように投与する。本発明の化合物はまた、他の療法を試みてうまく行かなかった後に、投与してもよいし、また、予後に投与してもよい。

【0110】

ある特定の実施形態において、本発明の使用および方法は、治療上有効な量の本化合物または製薬上許容されるその誘導体の、それを必要とする被験体（限定されるものでないが、家畜、家庭もしくは動物園の動物を含む、ヒトまたは動物）への投与に関わる。

20

【0111】

本発明の方法による化合物と組成物は、抗炎症または関係活性が治療上有用な役割を有しうる症状または疾患を治療するのに有効な任意の量および任意の投与経路を用いて投与しうることは理解されるであろう。従って、本明細書で使用する表現「有効な量」は、炎症を抑制しかつ治療効果を示すのに十分な量の薬剤を意味する。必要とする正確な量は、被験体ごとに、被験体の種、年齢、および一般状態、感染の重篤度、特定の治療薬、その投与方式およびその他に応じて変わりうる。本発明の化合物は、好ましくは、投与の容易さと投与および用量の均一性のために用量単位で製剤化される。本明細書で使用する表現「用量単位剤形」は、治療する患者にとって適当な治療薬の物理的に区切られた単位を意味する。しかし、本発明の化合物および組成物の合計日用量は臨床医により確実な医学的判断の範囲で決定されることは理解されるであろう。任意の特定の患者または生物に対する具体的な治療上有効な用量レベルは、障害の重篤度；使用する具体的な化合物の活性；使用する具体的な組成；患者の年齢、体重、一般健康、性および食事；使用する具体的な化合物の投与時間、投与経路、および排泄速度；治療の期間；使用する具体的な化合物と組合わせてまたは同時に用いる薬物；および医療分野で周知の同様な因子に依存しうる。

30

【0112】

さらに、所望の用量で適当な製薬上許容される担体による製剤後、本発明の医薬組成物を、ヒトおよび他の動物に、治療する疾患の位置と範囲に応じて、経口で、直腸に、非経口で、クモ膜下槽内に、腔内に、腹腔内に、局所に（粉末、軟膏、または滴剤）、舌下に、経口もしくは経鼻スプレーおよびその他により投与することができる。ある特定の実施形態においては、所望の治療効果を得るために、本発明の化合物を非経口で、被験体体重1kg当たり1日当たり約0.001mg/kg～約50mg/kg、約0.01mg/kg～約25mg/kg、または約0.1mg/kg～約10mg/kgの用量レベルで、1日当たり1回以上、投与することができる。他の実施形態においては、所望の治療効果を得るために、本発明の化合物を、経口または直腸に、被験体体重1kg当たり1日当たり約0.01mg/kg～約100mg/kg、約0.05mg/kg～約50mg/kg、または約0.1mg/kg～約10mg/kgの用量レベルで、1日当たり1回以上、投与することができる。0.001mg/kg未満または50mg/kg超（例えば50～100mg/kg）の用量を被験体に投与してもよいことは理解されるであろう。ある特定の実施形態においては、化合物を経口または非経口で投与する。

40

50

【0113】

治療キット

他の実施形態において、本発明は、本発明による方法を好都合かつ効果的に実施するキットに関する。一般に、本医薬品パックまたはキットは、本発明の医薬組成物の1以上の成分で満たした1以上の容器を含む。かかるキットは、とりわけ、錠剤またはカプセルなどの固体経口剤形を配達するのに好適である。かかるキットは好ましくは、いくつもの単位用量を含み、かつまた、その意図する使用の順に並べた用量を有するカードを含んでもよい。所望であれば、例えば、数字、文字、または他のマーキングの形式で、または用量を投与しうる治療スケジュールの日を記載したカレンダーを挿入して記憶の助けとしてもよい。あるいは、プラセボ用量、またはカルシウム食事サプリメントを医薬組成物の投与量に類似したまたは別な形態で含ませて、ある用量を毎日摂取するキットを提供してもよい。任意に、かかる容器には医薬製品の製造、使用または販売を規制する政府機関の定められた形式で、ヒト投与用の製造、使用または販売の前記機関による認定を反映する注意書きが付されていてもよい。

10

【0114】

以下に記載の代表的な実施例は本発明の説明を助けることを意図するものであって、決して本発明の範囲を限定することを意図しないし、そう解釈してはならない。実際、本明細書に示しかつ記載したものに加えて、本発明の様々な修飾および多数のさらなる実施形態が、以下の実施例および本明細書に引用した科学および特許文献の参照を含む本文書の全内容から当業者には明らかになるであろう。さらに、これらの引用した参照の内容は本明細書に参照により組み入れられ、当技術分野の状況の説明を助けることは理解されるに違いない。

20

【0115】

以下の実施例は、様々な実施形態およびその相当する実施形態における本発明の実施に適合しうる重要な追加の情報、例示および手引きを含むものである。

【実施例】

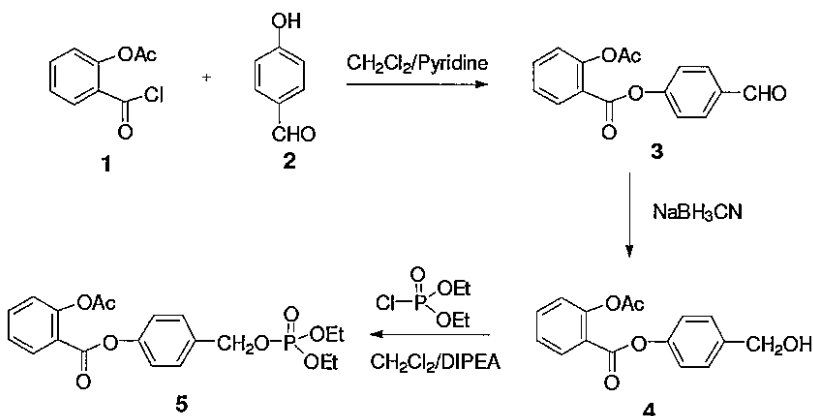
【0116】

(実施例1) 合成方法

次の反応スキームを経て、下記の本発明の化合物5 (パラ-ホスホアスピリン) を得た。化合物5は、*o*-アセチルサリチロイルクロリド(1)と4-ヒドロキシベンズアルデヒド(2)から出発して下記の3ステップで合成した。

30

【0117】



40

このスキームにおいて、-OEtはCH₃CH₂O-を表す。

【0118】

ステップ1: 化合物3の調製:

4-ヒドロキシベンズアルデヒド(2, 1.04g, 8.49mmole)のジクロロメタン(10mL)およびピリジン(4.16mL, 50mmole)中の予冷した(0)溶液へ、塩化メチレン(10mL)中の*o*-アセチルサリチロイルクロリド(1, 1.98g, 10mmole)を滴状で0~5 にて加えた。反応混合物の温度を徐々に上昇させて室温とし、一晩放置した。この時点で、反応混合物

50

のTLCは反応の完了を示した。反応混合物を水(25mL)で、次いで1N HCl(25mL)により、そして最後はNaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。油の粗重量は2.35g(97%)であった。

【0119】

ステップ2: 化合物4の調製:

化合物3(2.3g, 8.1mmole)の塩化メチレン(10mL)および酢酸(2.5mL)中の予冷した(0)溶液へ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(253mg, 4mmole)を2つの部分に分けて加えた。反応温度は、30分間に徐々に室温へ上昇した。この時点で、反応混合物のTLCは反応の完了を示した。反応混合物を水(2 x 25mL)で、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25mL)により、そして最後はブラインで洗浄した。それを無水硫酸ナトリウム塩上で乾燥し、濾過し、濃縮した。固体の粗重量は1.95g(83%)であった。

10

【0120】

ステップ3: 2-アセトキシ-安息香酸4-(ジエトキシ-ホスホリルオキシメチル)-フェニルエステル(5)の調製:

アルコール(4, 1.9g, 6.64mmole)の塩化メチレン(10mL)およびジイソプロピルエチルアミン(2.2mL, 13.28mmole)中の溶液へ、ジエチルクロロホスフェート(2.5mL, 17.26mmole)を滴状で、次いでDMAP(25mg)を固体として加えた。反応混合物を還流下で一晩加熱した。この時点で、反応混合物のTLCは反応の完了を示した。反応混合物を水(2 x 25 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過しそして濃縮した。粗残留物をカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン:酢酸エチル(60:40)を用いて精製した。純粋な画分を合わせ、蒸発させて固体を得て、これを熱ヘキサンと数回摺り潰し、純粋な表題化合物を固体690mg(25%)として得た。

20

【0121】

本発明の化合物5の純度と同一性を確認するために、TLCおよび¹HNMRを実施した。NMRプロファイルを図1に示す。

【0122】

NSAID系化合物

非ステロイド抗炎症薬(NSAID)は、構造的にかつ、広範囲にわたり、機能的に多様なグループの化合物を含み、50近くの個々の化合物が様々な炎症性疾患の患者治療用に認可されている。これらは全て鎮痛、解熱および抗炎症効果を有する。アセチルサリチル酸(アスピリン)などのこれらのいくつかは、リウマチ、心血管、神経変性および癌などの炎症に関係する疾患に対して効果を有することが実証されていて、その効果は、例えば慢性関節リウマチのような治療効果であり、または、例えば癌、冠動脈疾患またはアルツハイマー病のような予防効果である。

30

【0123】

広い意味で、NSAIDは次の化学品グループ: サリチル酸エステル、アリールアルカン酸(例えばスリダク)、2-アリールプロピオン酸(プロフェン)、N-アリールアントラニル酸(フェナム酸)、ピラゾリジン誘導体、オキシカム、およびスルホンアニリドに分類することができる。ほとんどの利用しうるNSAIDは、当業者が容易に利用しうるかつ公知の方法を用いて、本明細書に記載の誘導体化を受け入れることができる。

40

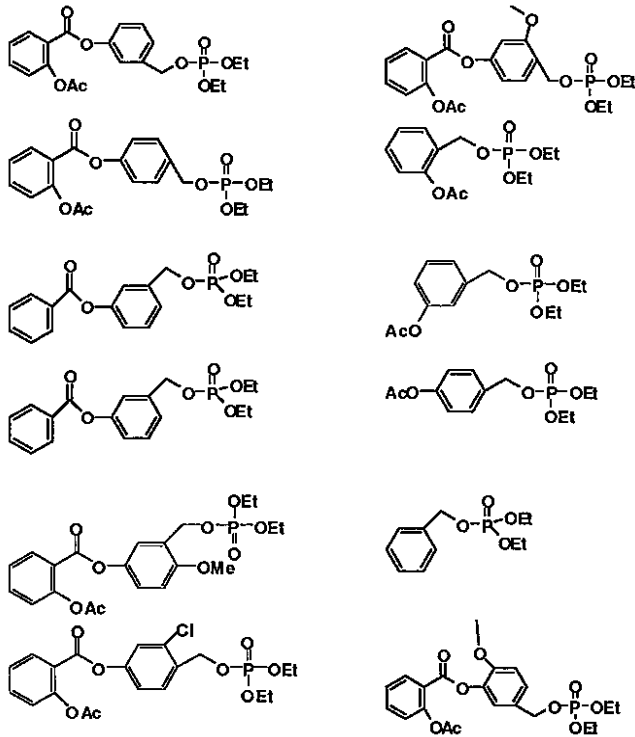
【0124】

以下は、本発明のある特定の実施形態によって誘導体化されたNSAIDのいくつかの例である。

【0125】

次の化合物を同様に合成した。

【0126】



10

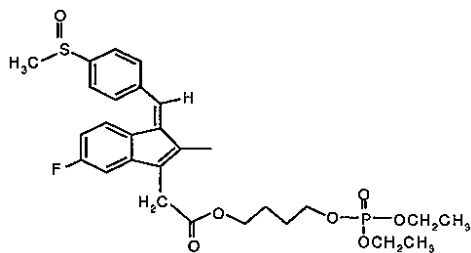
20

注記：-OEtは $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -を表す。

【0127】

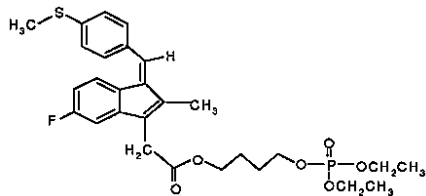
スリンダク（2-[6-フルオロ-2-メチル-3-[(4-メチルスルフィニルフェニル)メチリデン]インデン-1-イル]-酢酸）の2つの誘導体を合成した。これらをそれぞれホスホ-スリンダクIおよびホスホ-スリンダクIIと呼んだ。これらの構造は次の通り：

ホスホ-スリンダクI：



30

ホスホ-スリンダクII：



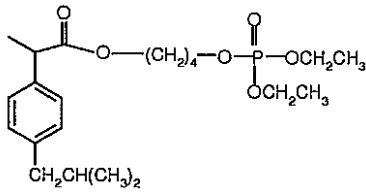
40

であり、それらの $^1\text{H-NMR}$ プロファイルをそれぞれ図1に示す。

【0128】

イブプロフェンの1つの誘導体を合成し、ホスホ-イブプロフェンと呼んだ。その構造は次の通り：

ホスホ-イブプロフェン

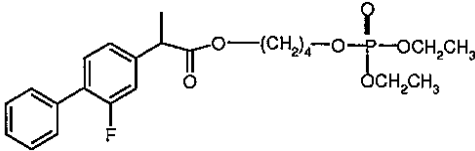


であり、その¹H-NMR プロファイルを図1に示す。

【 0 1 2 9 】

フルビプロフェンの1つの誘導体を合成し、ホスホ-フルビプロフェンと呼んだ。その構造は次の通り：

ホスホ-フルビプロフェン

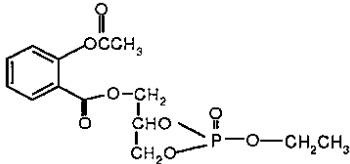


であり、その¹H-NMRプロファイルを図1に示す。

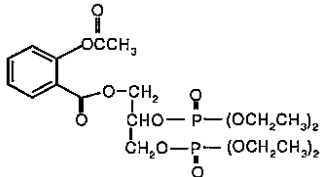
【 0 1 3 0 】

アスピリンの2つの誘導体を合成した。これらをそれぞれグリセロ-ホスホ-アスピリンIおよびグリセロ-ホスホ-アスピリンIIと呼んだ。それらの構造を次式：

グリセロ-ホスホ-アスピリンI：



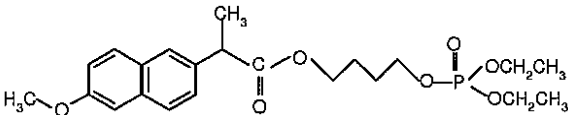
グリセロ-ホスホ-アスピリンII：



に示し、その¹H-NMRプロファイルを図1に示す。

【 0 1 3 1 】

ナプロキセンの誘導体を次式；



に示す。

【 0 1 3 2 】

(実施例4) 6種の新規NSAID系化合物は、それらの親化合物と比較して有意に増強された抗悪性腫瘍薬効力を有する。

4つの代表的NSAIDに基づく6種の化合物、すなわち、アスピリン（リンカーの異なる2つの誘導体）、イブuproフェン、フルビプロフェンおよびスリダク（スリダク部分の構造が異なる2つの誘導体）を、Penningら（Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, Carter JS, Collins PW, Docter S,ら、「シクロオキシゲナーゼ-2インヒビターの1,5-ジアリールピラゾールクラスの合成と生物学的評価：4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド（SC-58635、セレコキシブ）の同定（Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of c

10

20

30

40

50

ycloxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib)」。J Med Chem 1997;40:1347-65.) の手法および本明細書に記載の方法に従って合成した。これらの構造およびNMRプロファイルは先に示した通りである。

【0133】

通常のNSAIDをSigma (StLouis, MO) から購入した。本発明者らはこれらの6種の化合物を結腸、乳房および膵臓の癌由来の培養ヒト細胞で抗悪性腫瘍特性について試験し、確認した。

【0134】

細胞培養:

ヒト乳房 (MCF-7およびMDA-MB231)、結腸 (HT-29、およびSW-480) および膵臓 (MIA PaCa-2およびBxPC-3) の細胞株 (American Type Culture Collection, Manassas, VA) を、American Type Culture Collectionが提案した特定の培地中で単層として、かつ10%ウシ胎児血清 (Mediatech, Herndon, VA)、ペニシリン (50 U/ml) およびストレプトマイシン (50 µg/ml; Life Technologies, Grand Island, NY) を補充して増殖した。細胞を37 °Cにて5%CO₂中でインキュベートした。細胞を5.5 x 10⁴ 細胞/cm²でまいて、一晩付着させ、翌朝、細胞をそれぞれの試験化合物で処理した。MCF-7細胞はエストロゲン受容体陽性であり、MDA-MB231細胞はエストロゲン受容体陰性であった。

【0135】

細胞生存率アッセイ:

本発明者らは、3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド色素 (MTT) の還元に基づくアッセイを使用し、製造業者 (Promega, Madison, WI, USA) のプロトコルに従って測定した。

【0136】

細胞増殖アッセイ:

細胞増殖を測定するために、本発明者らは5-プロモ-2'-デオキシウリジン (BrdU) の新しく合成された細胞DNA中への組み込みを、製造業者 (BD Biosciences, San Jose, CA) の取扱説明書に従って測定した。

【0137】

アネキシンVとヨウ化プロピジウム (PI) 染色:

細胞を1 x 10⁵細胞/ウェルの密度でまいて、24時間、各化合物の様々な濃度またはDMSOの等価体積で処理した。簡単に説明すると、試験化合物とのインキュベーション後に、細胞をトリプシン処理し、アネキシンV-FITC (Invitrogen) とPI (0.5 µg/ml) で染色した。室温にて暗所で15分間インキュベーションの後、アネキシンV-FITCとPIの蛍光強度をFACS caliber (BD Bioscience) により分析した。アネキシンV(+)/PI(-)細胞は初期アポトーシスにあり、アネキシンV(+)/PI(+)細胞は後期アポトーシス (二次壊死) にあり、そしてアネキシンV(-)/PI(+)細胞は壊死細胞である。

【0138】

細胞周期分布 (PI組み込みアッセイ) の決定:

細胞を培養プレートにまいて、24時間、各化合物の様々な濃度またはDMSOの等価体積で処理した。処理後、細胞をトリプシン処理し、70%エタノールで1時間氷上にて固定し、PI (50 µg/ml) とRNase A (4U/ml) を用いて30分間染色し、そしてフローサイトメトリーにかけてそれらの細胞周期の分布を決定した。

【0139】

6種のヒト癌細胞株に与える、6種の化合物とそれらの親NSAIDの効果を表1に総括したが、この表は、ヒト癌細胞株におけるNSAID-誘導体の24-h IC₅₀ (µM) を示す。全ての6種の化合物は、その対応する慣用のNSAIDと比較して、細胞増殖を抑制する効力の増進を示した。効力増進は、>6倍 ~ >63倍の範囲にあった (本発明者らは、その溶解度が限定されるので、通常のアスピリンに対する正確なIC₅₀を得ることができなかった)。

【0140】

10

20

30

40

50

表1: 24-h IC₅₀, μM

【表1】

化合物	乳房		大腸		膵臓	
	MCF-7	MDA-MB231	HT29	SW480	BxPC-3	MIA-PaCa-2
スリンダク	1128	530	1173	900	489	1036
ホスホ-スリンダク I	62	17	65	98	62	88
比 スリンダク/PS I	18	31	18	9	8	12
ホスホ-スリンダク II	38	18	70	73	32	92
比 スリンダク/PS II	30	30	17	12	15	11
フルルビプロフェン	1433	823	1670	1216	825	1272
ホスホ-フルルビプロフェン	65	17	80	104	34	135
比 フルルビプロフェン/PF	22	48	21	12	24	9
イブプロフェン	1229	748	1554	1057	1064	1280
ホスホ-イブプロフェン	79	28	82	75	53	104
比 イブプロフェン/PI	16	27	19	14	20	12
アスピリン	>2000	>2000	3996	>2000	>2000	>2000
グリセロ-ホスホ-アスピリン I	32	199	54	169	63	303
アスピリン/GPA I	>63	>10	74	>12	>32	>7
グリセロ-ホスホ-アスピリン II	248	360	40	170	38	242
アスピリン/GPA II	>8	>6	100	>12	>12	>8

【0141】

注記：GPAはグリセロ-ホスホ-アスピリンの略称である。

【0142】

これらの化合物が細胞増殖を抑制した機構を理解するために、本発明者らはMDA-MB231ヒト乳癌細胞において、これらの化合物の細胞動力学、すなわち細胞増殖（すなわち、細胞更新）、細胞死および細胞周期に与える効果を評価した。

【0143】

下記の表2に総括したように、MDA-MB231細胞において、そのIC₅₀濃度で使用した全ての6種の化合物は、a)対照と比較して6%~50%の間で増殖を抑制し；b)初期および後期アポトーシス、ならびに壊死を誘発し；そしてc)G₁~S細胞周期遷移を抑制した。この表において、増殖の値は対応する対照値のパーセントである。アポトーシスおよび壊死の値は、全細胞集団に対する各カテゴリーにおける細胞のパーセントを意味し、これは対照（ピヒクル単独で処理した）細胞（最も上の行）と比較されたい。

【0144】

表2：6種の化合物の細胞動力学効果

10

20

30

【表 2】

化合物	増殖 (%対照)	初期アポトーシス (%)	後期アポトーシス (%)	壊死 (%)
対照	N/A	1.4	2.0	0.6
ホスホ- スリンダクI	52	1.7	4.7	1.1
ホスホ- スリンダクII	52	5.0	23.2	2.6
ホスホ- フルルビプロフェン	42	5.3	20.6	1.7
ホスホ- イブプロフェン	50	7.4	43.2	5.6
グリセロ- ホスホ- アスピリンI	94	4.8	3.2	0.3
グリセロ- ホスホ- アスピリンII	52	2.4	2.2	0.4

10

20

【0145】

MDA-MB231細胞について以上記載したのと同じ手法に従って、本発明者らはホスホ-スリンダクIのSW480およびHT-29ヒト大腸癌細胞の細胞動力学に与える効果を、これらの細胞を24-h IC_{50} 濃度のホスホ-スリンダクIにより24時間処理することによって確認した。無処理の対照と比較して、ホスホ-スリンダクIはその IC_{50} に等しい濃度で24時間の増殖に対して：細胞増殖を72%だけ（対照で43%～ホスホ-スリンダクI処理した細胞で12%）抑制し；アポトーシス（初期および後期サブタイプを合わせて）を201%だけ（6.6%～20%）誘発し；壊死を1350%だけ（0.2%～2.9%）誘発し、かつG1からS細胞周期への遷移をブロックした。

【0146】

（実施例5） ホスホ-スリンダクIは大腸癌のin vivo増殖を抑制する

ホスホ-スリンダクIが腫瘍のin vivo増殖に与える効果を、2つの大腸がんの動物モデル、 $APC^{Min/+}$ マウスおよびヌードマウス中の大腸癌異種移植片で評価した。

【0147】

$APC^{Min/+}$ マウス研究：

Minマウスは、小腸と結腸において胃腸腫瘍発生を素因化するApc遺伝子の末端切断突然変異を有する（Lipkin M, Yang K, Edelmann Wら、「癌化学予防研究のための前臨床マウスモデル（Preclinical mouse models for cancer chemoprevention studies）」, Ann N Y Acad Sci 1999;889:14-9）。このモデル系は、多数の重要な方法において大腸発癌に関連するステップを再現する有用な（かつ広く利用される）実験系を代表するものである。

30

40

【0148】

10マウス/グループの4グループに分けた11週齢の雄性C57BL/6J $APC^{Min/+}$ マウスを、4週間、次の通り、胃管栄養法の投与により4週間処理した：グループ1はビヒクル（トウモロコシ油）で処理し；かつグループ2はホスホ-スリンダクI 50mg/kg/日で処理した。処理終了時に、ビヒクル処理した対照と比較して、ホスホ-スリンダクIは小腸の腫瘍数を57.2%（ $p < 0.002$ ）だけ減少した（腸腫瘍数はビヒクル処理グループが 33.6 ± 8.7 、そしてホスホ-スリンダクI処理マウスが 19.4 ± 12.0 であった）、ところが、特に、結腸においては、ホスホ-スリンダクIによる低下は、ビヒクル処理マウスと比較して、61.8%（ $p < 0.02$ ）（ビヒクル処理グループにおける結腸腫瘍数 1.6 ± 0.8 、およびホスホ-スリンダクI処理

50

マウス 0.6 ± 0.5)であった。注目すべきは、本発明者らが示したように、通常のスリンダクはMinマウスの結腸における腫瘍形成を刺激する (Yang K, Fan K, Kurihara N, ら, 「Apc突然変異をもつマウスの小腸と大腸におけるスリンダク後の腫瘍形成に導く領域性応答 (Regional response leading to tumorigenesis after sulindac in small and large intestine of mice with Apc mutations.)」 *Carcinogenesis* 2003;24(3):605-11)。本発明者らの結果は、P-Sが毒性の明確な徴候無しにMinマウスにおける腸の発癌に対して大きい抑制効果を及ぼすことを実証するものである。

【0149】

ヌードマウス異種移植研究：

雌性のヌードマウスCByJ.Cg-Foxn1 (5~6週齢)の下右横腹に、体積 $100 \mu\text{l}$ (PBS中に50%マトリゲルを含有する)の 1.5×10^6 SW480大腸癌細胞を皮下接種した。

10

【0150】

7日後、動物を無作為化して2グループ (8マウス/グループ)：ビヒクル (1% (w/v)カルボキシメチルセルロース)を受給したグループ1; 50mg/kg/日ホスホ-スリンダクIを受給したグループ2に分けた。全ての薬物は1% (w/v)カルボキシメチルセルロースの溶液で毎日1回胃管栄養法により投与した (ホスホ-スリンダクIとスリンダク濃度は等モルである)。腫瘍は、週2回、デジタルマイクロカリパーで測定し、腫瘍体積 (TV) は次式： $TV = [L \times W \times (L + W/2) \times 0.56]$ [式中、L=長さ、W=腫瘍の幅である]を用いて計算した。処理の14日後、動物を犠牲にし、腫瘍を取り出して秤量した。ビヒクルおよびホスホ-スリンダクIに対する平均腫瘍重量は、それぞれ 0.246 ± 0.041 および 0.097 ± 0.018 (平均 \pm SEM)であり、ホスホ-スリンダクIにより腫瘍重量の60% ($p < 0.05$)の低下を示した。注目すべきは、ホスホ-スリンダクIは、体重損失また他の毒性徴候が処理期間を通じて観察されなかったので、十分許容し得たことである。

20

【0151】

ジフルオロメチルオルニチン (DFMO) とホスホ-スリンダクIの間の相乗作用

ジフルオロメチルオルニチン (DFMO) とホスホ-スリンダクIの間の相乗作用の可能性を試験した。併用化学予防の意義深い発展は、大腸癌を予防するためのスリンダク + DFMOの使用である (Gernerら, 「腺腫様ポリポーシス結腸腫瘍抑制遺伝子を標的化する包括的戦略 (A comprehensive strategy to combat colon cancer targeting the adenomatous polyposis coli tumor suppressor gene)」, *Ann N Y Acad Sci* 2005;1059:97-105; Gerner EW, Meyskens FL, Jr., 「ポリアミンと癌：古い分子、新しい理解 (Polyamines and cancer: old molecules, new understanding.)」, *Nat Rev Cancer* 2004;4(10):781-92; Gerner EW, Meyskens FL, Jr., Goldschmid S, Lance P, Pelot D., 「大腸癌化学予防のためにポリアミン代謝を標的化する臨床試験の理論的根拠と設計 (Rationale for, and design of, a clinical trial targeting polyamine metabolism for colon cancer chemoprevention)」, *Amino Acids* 2007;33(2):189-95)。この併用についての理論的根拠は単純であるがなかなか強力である：DFMOは、ポリアミン合成の律速段階を触媒する酵素オルニチンデカルボキシラーゼを抑制する一方、スリンダクは酵素スペルミジン/スペルミン N^1 -アセチルトランスフェラーゼ (SSAT) に作用することによりポリアミンアセチル化を刺激し、細胞から搬出する。その結果は、ポリアミンレベルの低下であり、癌細胞増殖の抑制をもたらす。最近公開された大規模な臨床試験は、DFMO + スリンダクが全ての線種の再発を69%だけかつ進行した線種を92%だけ低下させることを実証した (Meyskens FL, McLaren CE, Pelot D, ら, 「散発性結腸直腸腺腫を予防するためのジフルオロメチルオルニチン + スリンダク：無作為化プラセボ-制御した、二重盲検 (Difluoromethylornithine Plus Sulindac for the Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas: A Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind Trial.)」 *Cancer Prevention Research*, 2008年4月14日に10.1158/1940-6207.CAPR-08-0042として初めてオンライン出版された)。

30

40

【0152】

ホスホ-スリンダクIとDFMOの間の潜在相乗作用を評価するために、本発明者らはHT-29およびSW480ヒト大腸癌細胞を利用しかつ上記の手法を使用した。図2Aに示したように、H

50

T-29とSW480細胞の両方において、DFMO 5mMとホスホ-スリダクI 40 μMはそれぞれ単独で中度に細胞増殖を48時間抑制したが、これらの併用は単独の2つの合計より有効であった：すなわち、a) HT-29細胞において細胞数の減少はDFMO 14%、P-S 41%、両方の併用84%；およびb) SW480細胞において：DFMO 8%、P-S 45%、両方の併用75%であった。アイソボログラム (Tallarida RJ, Porreca F, Cowan A, 「アイソボログラムによる、薬物-薬物および部位-部位相互作用の統計解析 (Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. Life Sci 1989;45(11):947-61) 」) により検定すると、DFMOとP-Sの細胞増殖に与える併用効果は薬理相乗作用を示した。

【 0 1 5 3 】

本発明者らは次いで2つの化合物間の相乗作用の、細胞動力学パラメーターに与える効果を試験した。細胞周期分析は、DFMOとホスホ-スリダクIの併用が効果を増大することを示した (S期：それぞれ単独では13.6%が両方の併用では2.9%に低下する)。さらに、DFMOまたはホスホ-スリダクIそれぞれ単独の場合の75%と比較して、DFMOとホスホ-スリダクIの併用はG1集団停止88%を示した (図2B)。さらに、本発明者らは大腸癌細胞においてDFMOがホスホ-スリダクI誘導性アポトーシスを増加するかどうかを試験した。DFMOとホスホ-スリダクIそれぞれ単独の場合の8.7%および16.5%と比較して、DFMOとホスホ-スリダクIを併用した48時間インキュベーション後のアポトーシス細胞のパーセントは38.4%であった (図2C)。注目すべきは、両方の化合物の濃度はそれらの細胞増殖に対するそれぞれのIC₅₀より低かった。

【 0 1 5 4 】

2つの化合物間の相乗作用のさらなる確証は、それらのポリアミンレベルに与える効果によって提供された。通常のスリダクIが大腸癌細胞中のポリアミンレベルを低下させることは公知である (Yerushalmiら, 「Apc(Min) (+)マウスのアルギニン依存性大腸発癌におけるポリアミンの役割 (Role of polyamines in arginine-dependent colon carcinogenesis in Apc(Min) (+) mice) 」 Mol Carcinog 2006;45(10):764-73.; Choiら, 「5-フルオロウラシルとN1,N11-ジエチルノルスペルミンの組み合わせはスペルミジン/スペルミンN1-アセチルトランスフェラーゼ発現を顕著に活性化し、ポリアミンを枯渇させ、そして大腸癌細胞のアポトーシスを相乗的に誘発する (Combination of 5-fluorouracil and N1,N11-diethylnorspermine markedly activates spermidine/spermine N1-acetyltransferase expression, depletes polyamines, and synergistically induces apoptosis in colon carcinoma cells.) 」 J Biol Chem 2005;280(5):3295-304; ならびに、BasuroyおよびGerner, 「上皮癌化学予防および化学治療法においてポリアミン代謝経路を標的化する概念の登場 (Emerging concepts in targeting the polyamine metabolic pathway in epithelial cancer chemoprevention and chemotherapy) 」 J Biochem (Tokyo) 2006;139(1):27-33)。ホスホ-スリダクIは、SW480細胞中のスペルミジン (対照値の34%) およびスペルミン (対照値の9%) のレベルを著しく減少し、しかも生合成経路

(オルニチン→プトレシン→スペルミジン→スペルミン)

【 0 1 5 5 】

の第1ポリアミンであるプトレシン (対照値の91%) のレベルに有意な影響を与えない。

【 0 1 5 6 】

ホスホ-スリダクIのポリアミンに対する効果は、少なくとも、部分的に、ホスホ-スリダクIによるSSATの活性化を介する。通常のスリダクIがSSAT活性を誘発することは公知である (Babbarら, 「アポトーシスのシクロオキシゲナーゼ依存性導入には大腸癌中のポリアミンが介在する (Cyclooxygenase-independent induction of apoptosis by sulindac sulfone is mediated by polyamines in colon cancer) 」 J Biol Chem 2003;278(48):47762-75)。HT-29およびSW480細胞の85 μMホスホ-スリダクIとの24時間インキュベーションはそれぞれSSAT活性の3および4.4倍増加 (対照に対してP<0.05) をもたらす。他方において、スリダクIとのインキュベーションは、HT-29およびSW480細胞におけるSSAT活性の1.5および2.5倍増加 (対照に対してP<0.05) をもたらした。85 μMのホスホ-

10

20

30

40

50

スリンダクIに曝したSW480細胞におけるSSAT誘導の時間依存性試験は、ビヒクル処理した対照と比較して、インキュベーション12時間後にSSAT細胞の4倍誘導を示し、これはインキュベーション18時間後に最高値5.5倍まで増加を続けた(図4を参照)。

【0157】

ホスホ-スリンダクIの抗炎症効果；NF- B活性化の抑制

ホスホ-スリンダクIの抗炎症効果を、核因子 B (NF- B) (転写因子であるタンパク質複合体)の活性化に与える効果を評価することにより試験した。NF- Bは、ほとんど全ての動物細胞型に見出され、ストレス、サイトカイン、フリーラジカル、紫外照射、酸化LDL、および細菌またはウイルス抗原などの刺激に対する細胞応答に関わる(Gilmore TD (1999), 「Rel/NF- Bシグナル伝達経路：序論(The Rel/NF- B signal transduction pathway: introduction)」, Oncogene 18 (49): 6842-4)。NF- Bは感染に対する免疫応答を制御する上で重要な役割を果たす。この役割の通り、NF- Bの不正な調節は癌、炎症性および自己免疫性疾患、敗血症性ショック、ウイルスの感染、および不適当な免疫発生に関わる。NF- Bはまた、シナプスの柔軟性および記憶のプロセスにも関係付けられている(Albensi BC, Mattson MP (2000), 「TNFおよびNF- Bが海馬シナプスの柔軟性に関わることの確証(Evidence for the involvement of in hippocampal synaptic plasticity)」, Synapse 35 (2): 151-9)。一般に、NF- Bは炎症の主な分子制御を表す。さらに重要なのは、とりわけ癌環境における、細胞増殖および炎症に対するNF- Bの調節効果である(Zhang Z, Rigas B. NF-kappaB, 「炎症と膵臓の発癌：化学予防標的としてのNF- B、総括(inflammation and pancreatic carcinogenesis: NF-kappaB as a chemoprevention target (review).)」, Int J Oncol 2006;29(1):185-92; Karin M, Greten FR. 「NF- B：炎症と免疫を癌発生と進行に結びつける(NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression)」, Nat Rev Immunol 2005;5(10):749-59)。

【0158】

本発明者らは、ホスホ-スリンダクIがHT-29ヒト大腸癌細胞におけるNF- Bの活性化に影響を与えるかどうかを、電気泳動移動度シフトアッセイを用いて研究した。図3にも示したように、本発明者らは、HT-29細胞のホスホ-スリンダクIによる処理は、濃度に依存する形で構成的に活性化NF- Bを抑制することを見出した。さらに、NF- B活性化はHT-29細胞中の腫瘍壊死因子(TNF)への曝露により速やかに誘導された：しかし、80 μMホスホ-スリンダクIによる4時間のプレインキュベーションはこの効果を抑止した。

【0159】

ホスホ-スリンダクIの安全性

本発明者らは、ホスホ-スリンダクIの安全性を、エームス(Ames)試験により遺伝毒性を試験することにより、そして胃腸および他の毒性をマウスにおける毒性研究を実施することにより評価した。

【0160】

ホスホ-スリンダクIは、the BioReliance Laboratory (Rockville MD) 研究所が実施した変異原性アッセイにより示されたように遺伝毒性が無い[前記研究所はかかるアッセイを高品質の標準化されたGood Laboratory Practices条件で実施する]。ホスホ-スリンダクIの変異原性の潜在能力は、S9活性化の存在および非存在におけるネズミチフス菌の2つの菌株の選択した遺伝子座における逆突然変異を誘導するその能力を測定することにより評価した。全てのこれらの研究は遺伝毒性に対して陰性であった。

【0161】

ホスホ-スリンダクIはマウスにおいて胃腸毒性が無い(胃腸毒性はスリンダクならびにNSAIDの全てのクラスの主な副作用である)。本発明者らはマウスにおいて、ホスホ-スリンダクIの潜在毒性を評価した。それぞれ8匹の雌性C57BL/6J+/+マウス6週齢から成る3つのグループを5日間経口胃管栄養法により等モル量のホスホ-スリンダクI(317mg/kg/d)または通常のスリンダク(200mg/kg/日)またはビヒクルを用いて投与した。マウスを0時点および第3日および第5日に秤量した。研究終了時点まで生存するマウスを安楽死させて

剖検に付した。

【0162】

ホスホ-スリンダクIを投与したマウスとビヒクルを投与したマウスは、a) その体重を維持した

(ホスホ-スリンダク I=16.3±1.2→15.7±1.2; ビヒクル=16.1±1.0g→15.7±1.2、平均±SD)

【0163】

; b) 胃腸または他の毒性の確証を示さなかった; c) 全て研究終了時に生存し、健康に見えた; そしてd) 心臓、肺、脾臓、腎および肝臓の検査は異常を示さなかった。対照的に、スリンダク処理したマウスは、a) その体重の20%を失った

(16.3±1.2g→13.0±0.5g; 平均±SD)

【0164】

; b) 有意な死亡率を示した: ホスホ-スリンダクIおよびビヒクルに対して75% 対 0% (8マウスのうち5マウスが死亡した: 第2日に1; 第3日に2; 第4日に2; および 第5日に1)、そしてc) 剖検は、胃腸上部毒性を示し、3マウスに巨視的に明らかな胃の潰瘍、1マウスに胃の出血、および1マウスに穿孔が認められた。スリンダク処理した動物の胃は、他の2グループの胃より大きく、そのいくつかは、肝臓に充血が見られた。

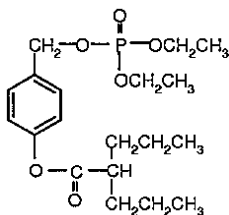
【0165】

(実施例6) ホスホバルプロ酸は様々なヒト癌細胞株の増殖を通常バルプロ酸より強力に抑制する

バルプロ酸 (VPA) は、主に抗痙攣薬および気分安定化薬としての臨床用途があり、今ではとりわけ、ヒストン脱アセチル化を抑制することが見出されたので、強力な抗癌薬として広く研究されている (Abend NS, Diugos DJ. 「不応状態の癲癇の治療: 文献総括とプロトコルの提案 (Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol.)」 *Pediatr Neurol.* 2008 Jun; 38(6):377-90; Oki Y, Issa JP. 「総括: 後世学的治療法の臨床試験 (Review: recent clinical trials in epigenetic therapy.)」 *Rev Recent Clin Trials.* 2006 May; 1 (2):169-82; Barzman DH, Findling RL. 「小児における病的侵襲の薬理的治療 (Pharmacological treatment of pathologic aggression in children.)」 *Int Rev Psychiatry.* 2008 Apr; 20 (2):151-7)。VPAは、いくつかの *in vitro* および *in vivo* 系において強力な抗腫瘍効果を示し、有望な結果が初期臨床試験から報じられている (Duenas-Gonzalez A, Candelaria M, Perez-Plascencia C, Perez-Cardenas E, de la Cruz-Hernandez E, Herrera LA. 「後世的な癌薬としてのバルプロ酸: 固体腫瘍に対する前臨床、臨床および転写効果 (Valproic acid as epigenetic cancer drug: preclinical, clinical and transcriptional effects on solid tumors)」, *Cancer Treat Rev.* 2008 May; 34(3):206-22)。

【0166】

本発明者らは、VPAの誘導体であるホスホバルプロ酸 (phosph-VPA) を、上記ホスホ-スリンダクに対する手法に従って合成し、また上記の方法によって24-h IC₅₀を決定することにより細胞増殖に対するその効果も決定した。通常バルプロ酸も比較の目的で研究した。ホスホバルプロ酸の構造は次の通りである:



【0167】

表3に総括した結果は、ホスホバルプロ酸は、a) いくつかのヒト癌細胞株の増殖を抑制

するのに非常に強力であること、およびb) 通常のVPAと比較して細胞増殖を抑制する効力の増強を示し、その効力増強は35～245倍であることを実証する。

【0168】

表3 ホスホ-バルプロ酸はヒト癌細胞の増殖を抑制する (IC₅₀、μM)

【表3】

細胞系	VPA	ホスホ-VPA	増進倍数	
乳房				
MCF-7	1,775	51	35	
MDA-MB231	4,049	30	136	10
大腸				
HT-29	3,210	13	245	
SW480	3,639	59	62	
膵臓				
BxPC-3	1,680	36	47	
MIA PaCa2	3,082	89	35	20

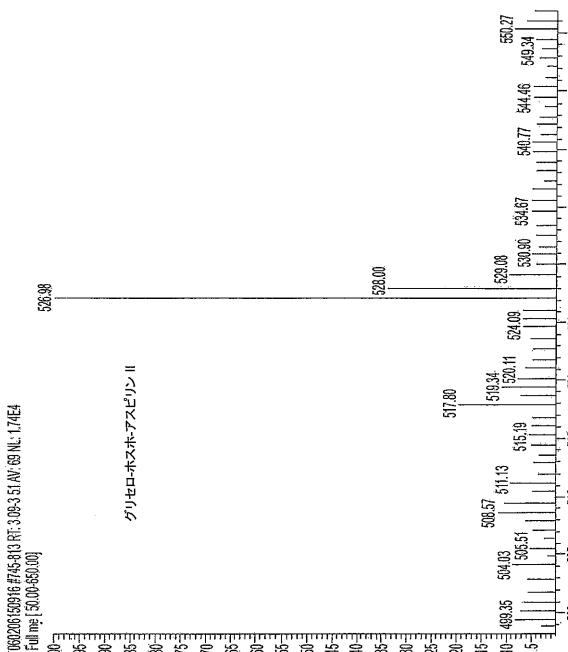
【0169】

これらの値は、それぞれ5重複で実施した2つの実験の代表値であり；結果は10%以内であった。

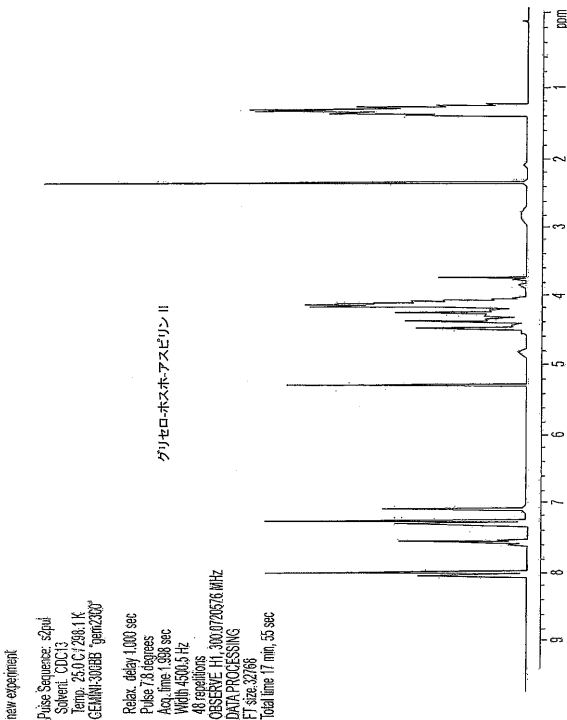
【0170】

以上の説明および実施例は単に本発明を説明するために記述したものであって、限定することを意図するものでない。本発明の精神と実体を組み入れる開示した実施形態の改変が当業者には存在しうるので、本発明は、添付した請求項およびその同等物の範囲に含まれる全ての変異体を含むと広く解釈されなければならない。さらに、本明細書に引用した全ての参照の教示と開示はその全てが参照により明白に組み入れられる。

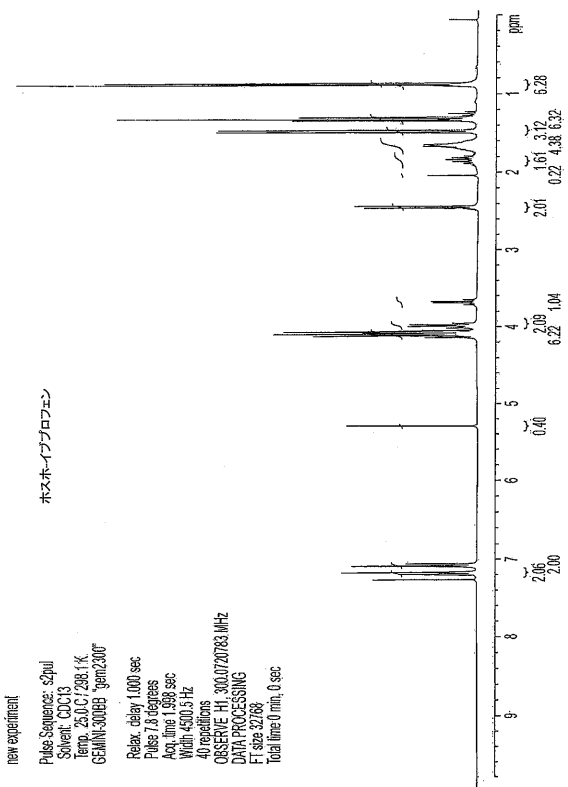
【 1 A - 5 】



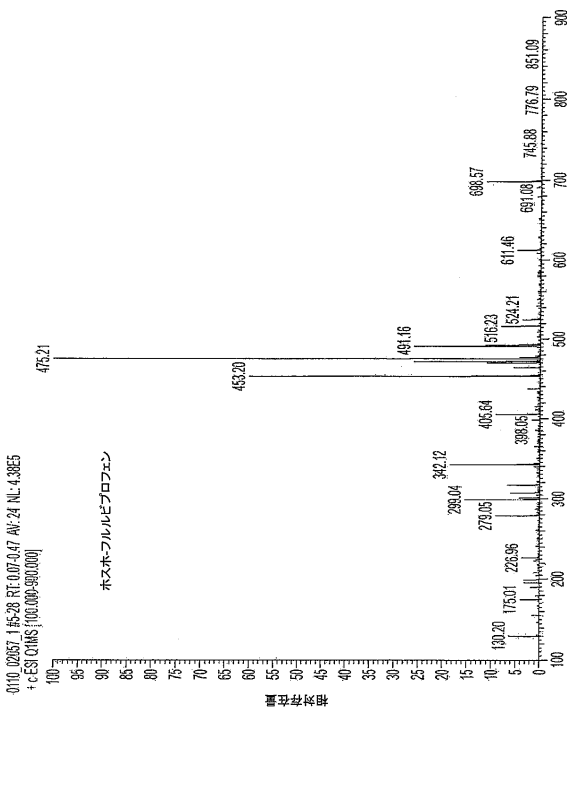
【 1 A - 6 】



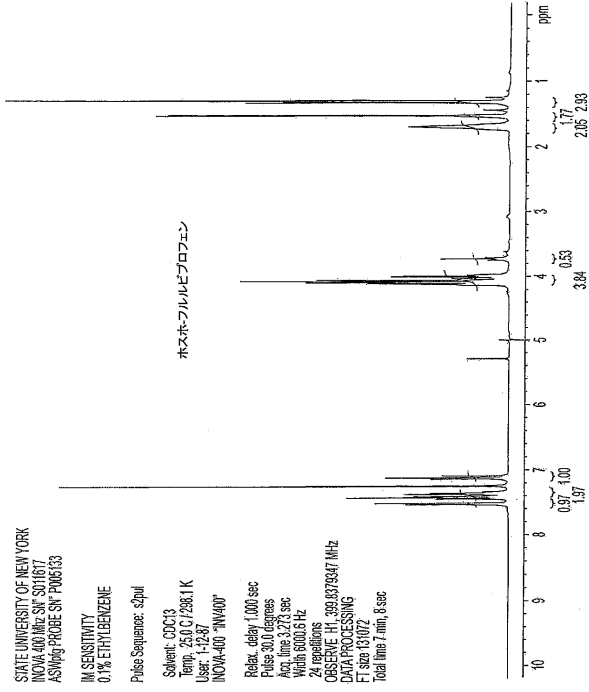
【 1 B - 1 】



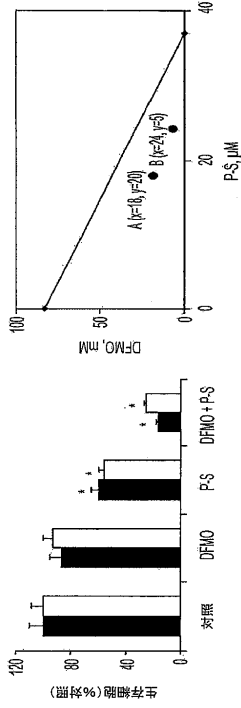
【 1 B - 2 】



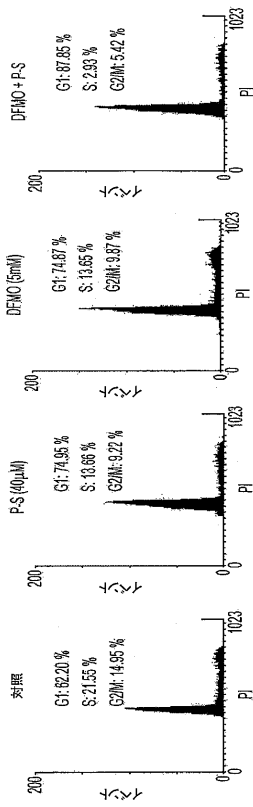
【 図 1 B - 3 】



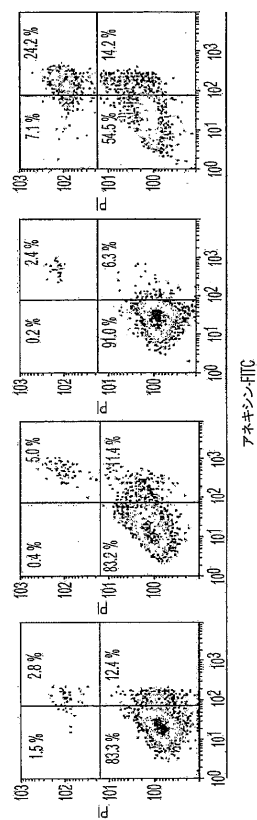
【 図 2 A 】



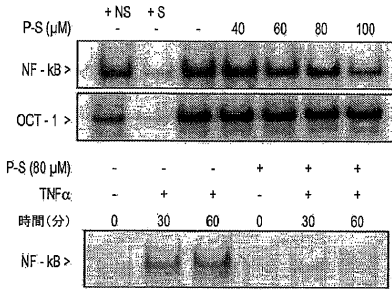
【 図 2 B 】



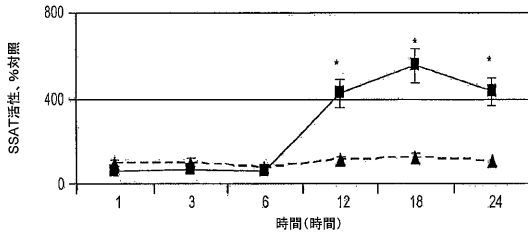
【 図 2 C 】



【 3 】



【 4 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/14
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	13/08
			A 6 1 P	1/04

(72)発明者 リーガス, バジル

アメリカ合衆国 1 1 7 3 3 - 1 5 0 4 ニューヨーク州, セタウキット, ブルーベリー リッジ
ロード 1 8

審査官 江間 正起

- (56)参考文献 特表2004-505898(JP, A)
 特開昭58-216142(JP, A)
 特開昭60-101993(JP, A)
 特開昭62-184458(JP, A)
 Khosrow Kashfi et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007年
 5月15日, 358, p.1096-1101
 YoungSung Suh et al., Journal of Organometallic Chemistry, 2003年, 684, p.20-36
 Khosrow Kashfi et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 20
 02年, Vol.303, No.3, p.1273-1282

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 F 9 / 0 9 - 9 / 1 4
 A 6 1 K 3 1 / 6 6 1 - 3 1 / 6 6 1 5
 A 6 1 P 1 / 0 4
 A 6 1 P 9 / 0 0 - 9 / 1 4
 A 6 1 P 1 1 / 0 0 - 1 1 / 1 6
 A 6 1 P 1 3 / 0 8
 A 6 1 P 1 9 / 0 2
 A 6 1 P 2 5 / 2 8
 A 6 1 P 2 9 / 0 0 - 2 9 / 3 6
 A 6 1 P 3 5 / 0 0 - 3 5 / 0 4
 A 6 1 P 3 7 / 0 2 - 3 7 / 0 6
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)