

(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2011-503050

(P2011-503050A)

(43) 公表日 平成23年1月27日(2011.1.27)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07C 215/10 A61K 31/133 A61K 45/00 A61K 31/513 A61K 31/337	(2006.01) (2006.01) (2006.01) (2006.01) (2006.01)	C O 7 C 215/10 A 6 1 K 31/133 A 6 1 K 45/00 A 6 1 K 31/513 A 6 1 K 31/337	C S P 4 C O 8 4 4 C O 8 6 4 C 2 O 6 4 H 0 O 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-532710 (P2010-532710)	(71) 出願人	510126427 イッサム リサーチ ディベロップメント カンパニー オブ ザ ヘブライ ユニ バーシティー オブ エルサレム, リミテ ッド Y I S S U M R E S E A R C H D E V E L O P M E N T C O M P A N Y O F T H E H E B R E W U N I V E R S I T Y O F J E R U S A L E M, L T D. イスラエル国 エルサレム 91390, キバトラム, エドモンドサフラキャンパス , ハイテックパーク
(86) (22) 出願日	平成20年11月9日 (2008.11.9)		
(85) 翻訳文提出日	平成22年6月24日 (2010.6.24)		
(86) 國際出願番号	PCT/IL2008/001472		
(87) 國際公開番号	W02009/060457		
(87) 國際公開日	平成21年5月14日 (2009.5.14)		
(31) 優先権主張番号	187247		
(32) 優先日	平成19年11月8日 (2007.11.8)		
(33) 優先権主張國	イスラエル(IL)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】スフィンゴリピドの新規合成アナログ

(57) 【要約】

本発明は、式(I)の化合物として示される新規セラミドアナログを提供する。これらの新規アナログは、著しい抗癌効果を示し、したがって、細胞増殖性疾患、神経変性疾患、代謝関連病態、感染性疾患、及び免疫関連疾患を治療するための医薬組成物として提供される。本発明は、式(I)の新規セラミドアナログを追加の治療薬と組み合わせた、組み合わされた組成物及びキットもさらに提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

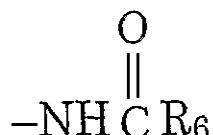
式(II)の化合物或いはその薬剤的に許容できる塩又は異性体：



10

上式において、Xは、水素原子又はOHを表し；

Yは、



20

又は-NHR₆を表すが、R₆は、任意にヒドロキシルにより置換されていてよいC₂-C₂₀直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖を表し；

Wは、水素原子或いは任意にヒドロキシルにより置換されていてよいC₁-C₂₀直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖を表す。

【請求項 2】

XがOHを表す、請求項1に記載の式(II)の化合物。

【請求項 3】

R₆がC₁₀-C₁₈直鎖又は分岐のアルキルを表す、請求項1に記載の式(II)の化合物。

【請求項 4】

Wが水素原子を表す、請求項1に記載の式(II)の化合物。

【請求項 5】

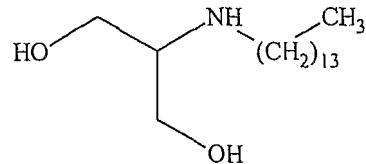
WがCH₂OHを表す、請求項1に記載の式(II)の化合物。

30

【請求項 6】

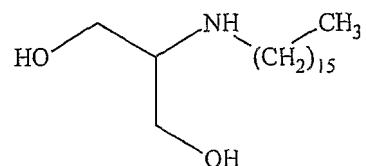
以下から選択される、請求項1に記載の式(II)の化合物：

本明細書中でAD2750とも称される、2-(テトラデシルアミノ)プロパン-1,3-ジオール；



40

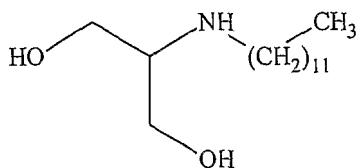
本明細書中でADYZ252とも称される、2-(ヘキサデシルアミノ)プロパン-1,3-ジオール；



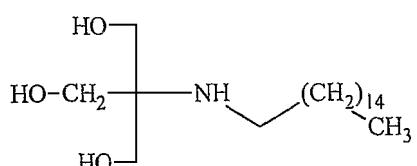
本明細書中でADYZ74とも称される、2-(ドデシルアミノ)プロパン-1,3-

50

ジオール；

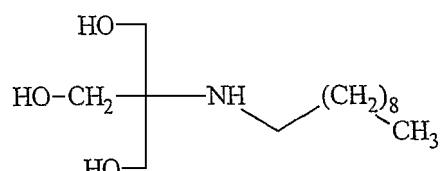


本明細書中で A D Y Z 2 4 3 とも称される、2 - (ヘキサデシルアミノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール；



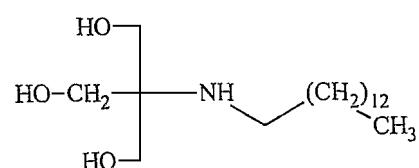
10

本明細書中で A D Y Z 1 9 5 とも称される、2 - (デシルアミノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール；



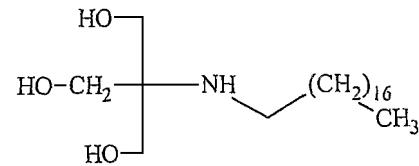
20

本明細書中で A D Y Z 1 9 6 とも称される、2 - (テトラデシルアミノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール；



30

及び本明細書中で A D Y Z 1 9 7 とも称される、2 - (オクタデシルアミノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール。



40

【請求項 7】

請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の式 (II) の化合物或いはその薬剤的に許容できる塩又は異性体を含み、少なくとも 1 種の薬剤的に許容できるキャリア、希釈剤、賦形剤、及び / 又は添加剤を任意にさらに含む医薬組成物。

【請求項 8】

少なくとも 1 種の追加の治療薬をさらに含む、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

増殖性疾患、免疫関連疾患、神経変性疾患、感染性疾患、及び代謝関連病態からなる群から選択される病理学的障害を治療するための、請求項 7 又は 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 10】

50

少なくとも 1 種の式 (II) の化合物或いはその薬剤的に許容できる塩又は異性体と、少なくとも 1 種の追加の治療薬との組み合わせを含み、少なくとも 1 種の薬剤的に許容できるキャリア、希釈剤、賦形剤、及び / 又は添加剤を任意にさらに含む組成物。

【請求項 1 1】

前記追加の治療薬が、トポイソメラーゼ阻害剤、核酸代謝拮抗剤、及び有糸分裂阻害剤から選択される、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記追加の治療薬が、フルオロウラシル、タキソール、及びイリノテカンから選択される、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

治療効果を、その必要のある被験者に提供するキットであって、

a . 第 1 単位剤形中に、少なくとも 1 種の式 (II) の化合物或いはその薬剤的に許容できる塩又は異性体又は他の誘導体、或いはそれらの組み合わせ又は混合物、及び任意に薬剤的に許容できるキャリア又は希釈剤；

b . 第 2 単位剤形中に、トポイソメラーゼ阻害剤、核酸代謝拮抗剤、及び有糸分裂阻害剤から選択される少なくとも 1 種の治療薬及び任意に薬剤的に許容できるキャリア又は希釈剤；

c . 前記第 1 及び第 2 剤形を収容するための容器手段；及び

d . 使用のための説明書

を含むキット。

10

20

【請求項 1 4】

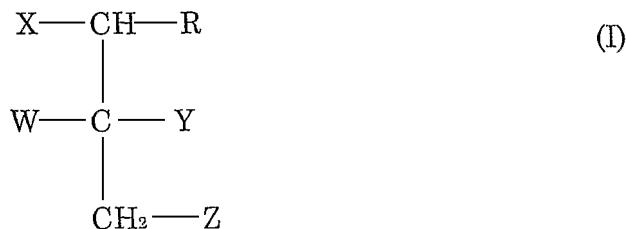
前記被験者が、増殖性疾患、免疫関連疾患、神経変性疾患、感染性疾患、及び代謝関連病態のいずれかを患っている、請求項 1 3 に記載のキット。

【請求項 1 5】

病理学的障害を患っている被験者を治療する方法であって、前記被験者に、治療上有効な量の式 II の化合物、或いはその組成物、組み合わされた組成物、又はキットを投与する工程を含み、前記障害が、増殖性疾患、免疫関連疾患、神経変性疾患、感染性疾患、及び代謝関連病態のいずれかである方法。

【請求項 1 6】

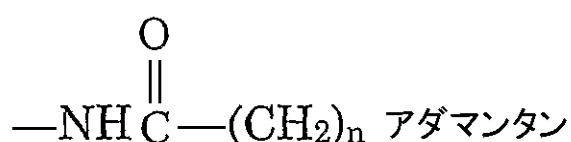
増殖性疾患、免疫関連疾患、神経変性疾患、感染性疾患、及び代謝関連病態からなる群から選択される病理学的障害を治療するための医薬の調製への、式 (I) の化合物、或いはその薬剤的に許容できる塩又は異性体の使用：



30

40

上式において、R は、水素原子或いは任意にニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシリルアミノ、-NHCO(S)NH-アルキル、スルホニルアミド-アルキル、n が 1 から 20 の整数である

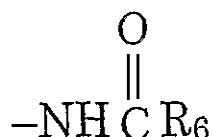


- NH アダマンタンにより置換されているフェニルを表し；

50

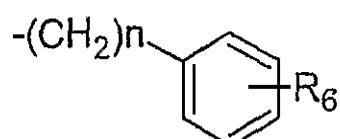
Xは水素原子又はOHを表し；

Yは、nが0から6の整数であり、R₆が任意にヒドロキシルで置換されていてよいC₁-C₂₀直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖を表す、

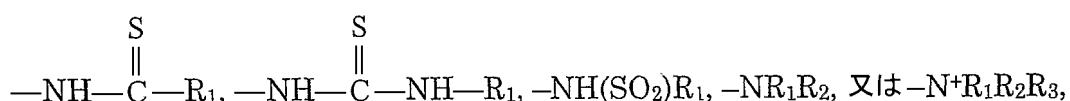


-NHR₆、

10



R₁、R₂、及びR₃が、独立にC₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルケニルを表す、



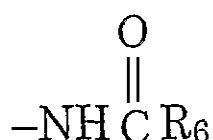
20

を表し；

Zは、水素原子、-OH、モノ又はジサッカライド、モノサッカライドサルフェート、或いはコリンホスフェートを表し；

Wは、水素原子、又は任意にヒドロキシルで置換されていてよいC₁-C₂₀直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖を表すが、

Rが水素である場合、Yが

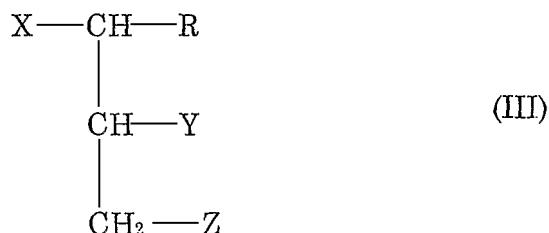


30

ではないという条件である。

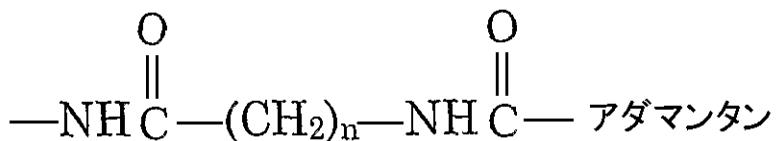
【請求項17】

式(I)の前記化合物が式(III)の化合物並びにその薬剤的に許容できる塩及び異性体である、請求項16による使用：



40

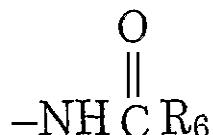
上式において、Rは、水素原子又は任意にニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシリルアミノ、-NHC(S)NH-アルキル、スルホニルアミド-アルキル、nが1から20の整数である



- NH アダマンタン、- NH - t - BOC、- NH - FMOc、又は NH - Cbz により置換されているフェニルを表し；

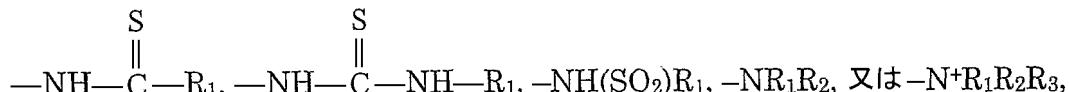
X は水素原子又は - OH 基を表し；

Y は、R₆ が任意にヒドロキシルで置換されていてよい直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖である。 10



- NH R₆、

R₁、R₂、及び R₃ が、独立に C₁ - C₆ アルキル又は C₁ - C₆ アルケニルを表す、



20

を表し；

Z は、水素、- OH、モノ又はジサッカライド、モノサッカライドサルフェート、或いはコリンホスフェートを表し；

前記疾患は、神経変性疾患、代謝関連疾患、及び免疫関連疾患のいずれかである。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は、増殖性疾患及び変性疾患並びに感染症及び代謝性疾患を治療するための医薬の製造に特に好適な新規化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

過去 10 年間に、シグナル伝達プロセスにおけるスフィンゴリピドの群の要素の関与を示唆する発見によりスフィンゴリピドの研究が大幅に増えた (Levade et al., Biochim. Biophys. Acta 1438, 1-17 (1999); Mathias et al., Biochem. J. 335, 465-80 (1998); Perry et al., Biochim. Biophys. Acta 1436, 233-43 (1998); Riboni et al., Prog. Lipid Res. 36, 153-95 (1997); and Fernandis et al. Curr. Opin. Lipidol. 18:121-8 (2007) に総説がある)。最も研究された化合物はセラミドであり、より最近ではスフィゴシン-1-リン酸であった (Hait et al., Biochim. Biophys. Acta, 1758:2016-26 (2006))。セラミドは、成長阻害、分化、及びアポトーシスなどの主要なプロセスの制御に役割を果たしていることが示された (Hannun et al., Biochim. Biophys. Acta 1154, 223-36; Hannun et al., Trends Cell Biol. 10, 73-80 (2001); Higginson et al., Trends Biochem. Sci. 17, 18-21 (1992); and Yang et al., Cell Biochem. Biophys. 50

ophys., 40: 323-50 (2004)。

【0003】

スフィンゴミエリン(SPM)は、一般にセラミドの一次代謝源であると考えられており、細胞中の特定の位置でそれが生成するので細胞シグナル伝達プロセスを媒介するのに好適となる。セラミドのデノボ合成増大はシグナル伝達の潜在的な源であるとも記載されてきた(Ohanian et al., Cell. Mol. Life Sci., 58: 2053-68 (2001); and Pandey et al., Exp. Mol. Pathol., 82: 298-309 (2007))。したがって、大部分は中性膜結合性酵素である、スフィンゴミエリナーゼによる細胞内セラミドの生成の調節に主な努力が注がれてきたが、酸性酵素の関連も示唆してきた。しかし、セラミドのSPM又はグリコリピドへの転化の低減などの生合成機構の修飾と、それと並行するセラミダーゼによるその加水分解の低減によっても細胞中のその濃度が高まるであろうことは強調されるべきである(Dagan et al., Biochim. Biophys. Acta., 1633: 161-9 (2003))。

【0004】

シグナル伝達におけるスフィンゴリピドの役割(Eyster K.M., Adv. Physiol. Educ., 31: 5-16 (2007); Zheng et al., Biochim. Biophys. Acta, 1758: 1864-84 (2006); Riboni et al., Prog. Lipid Res. 36, 153-95 (1997); and Gomez-Munoz, Biochim. Biophys. Acta 1391, 32-109 (1998)に総説されている)が精力的に研究されており、「スフィンゴミエリンサイクル」により作用すると提案された。この仮説によると、特定の細胞外リガンドがその受容体に結合すると、形質膜結合性スフィンゴミエリナーゼを活性化してセラミドが生じるが、それがリガンドの細胞内作用のメディエーターとして作用する。数多くの刊行物が、アポトーシスによる細胞死滅におけるセラミドの役割並びに増殖、分化、及びストレス条件への反応などの重要な細胞事象への効果を記載及び強調している。短鎖の細胞透過性(例えば、C₂又はC₆)セラミドが、細胞死滅に至る生物学的応答を誘発するという報告が特に興味深い(Stover et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 307: 468-75 (2003))。セラミドの前駆体、スフィンゴシンを利用する他の研究は、細胞成長及び生存能力に対するその影響を示した。さらに、スフィンゴシンは、プロテインキナーゼCを阻害しカルシウムイオンの細胞内濃度を高めることが示された。スフィンゴシンのリン酸化形態、スフィンゴシン-1-リン酸は、ホスホリパーゼDの潜在的な活性剤であることが示された。ジメチル化又はトリメチル化スフィンゴシンは、癌細胞の成長を阻害することが示された(Endo et al., Cancer Research, 51, 1613-8 (1991))。

【0005】

国際公開第03/027058号は、特にスフィンゴリピド及びセラミドの合成の阻害により、野生型及び薬剤耐性癌細胞を殺傷するための、寄生虫疾患及び癌疾患の治療に好適な1群の化合物に関する。国際公開第03/027058号に開示されている化合物は、それ自体置換されていてよいアルキル又はアルケニル鎖により置換されているアルキル骨格を基本的に有する。

【0006】

国際公開第03/027058号の化合物が、免疫変性疾患、特にGVHD(移植片対宿主病)に対しても効果的であることが意外にも見いだされた。GVHDは、ドナーが持たない抗原を持つ宿主組織に対する移植された細胞の1種の不適合反応である。それは、同種異系骨髄移植によく見られる合併症である。骨髄移植の後、汚染物質として、又は意図的に宿主に導入された移植片中に存在するT細胞は、宿主の組織を抗原的に異質であると認識した後、移植片レシピエントの組織を攻撃する。広範囲の宿主抗原がGVHDを起こすことがあり、その中にHLAがある。しかし、GVHDは、HLA一致同胞がドナー

10

20

30

40

50

である場合にも起こりうる。H L A 一致同胞又はH L A 一致非血縁ドナー（メジャーミスマッチを構成するH L A 抗原の差異に対してマイナーミスマッチと呼ばれる）でも、M H C 上に提示されうる遺伝的に異なるタンパク質を持っていることが多い。

【0007】

臨床的には、G V H D は、急性型と慢性型に分かれる。この疾患の急性又は劇症型は、移植後の最初の100日以内に見られ、慢性型G V H D は、100日より後に起こるものと定義される。この区別は恣意的ではない。急性のG V H D と慢性のG V H D とは、異なる免疫細胞サブセット、異なるサイトカインプロファイル、及び異なる種類の標的臓器損傷を含むようである。

【0008】

標準的には、急性G V H D は、肝臓、皮膚、及び粘膜、並びに胃腸管への選択的な損傷により特徴づけられる。より新しい研究は、他のG V H D 標的臓器には、免疫系自体（造血系、例えば骨髄及び胸腺）及び突発性肺炎の形態で肺があることを示している。慢性G V H D は上記の臓器を損傷するが、結合組織（例えば皮膚及び外分泌腺）にも変化を起こす。

10

【0009】

G V H D は、T 細胞除去骨髄移植を実施すれば大部分回避できる。このような種類の移植片は、標的臓器損傷を減らし、一般的にG V H D が少なくなるが、代償としては、移植片対腫瘍効果の減少、生着不全のリスク増大、及び全般的な免疫不全症があり、患者がウイルス、細菌、真菌に感染しやすくなる。G V H D 予防に一般的に使用される薬剤は、メトトレキサート及びシクロスルホリンである。多施設治験（Lancet 2005 Aug 27 - Sep 2; 366 (9487) : 733 - 41）において、3年の無病生存率は、T 細胞除去移植とT 細胞非除去移植との間で変わらなかった。

20

【0010】

ドナーT 細胞は、G V H D のエフェクター細胞として望ましくないが、レシピエントの残存免疫系による骨髄移植片の拒絶を防止することにより、生着のためには貴重である（宿主対移植片）。さらに、骨髄移植が悪性疾患（最も顕著には白血病）の治癒のために利用されることが多いので、ドナーT 細胞は、貴重な移植片対腫瘍効果を有することが証明されている。同種異系骨髄移植に関する最近の数多くの研究は、望ましくないT 細胞生理学のG V H D の側面を望ましい移植片対腫瘍効果から分離しようとするものである。

30

【0011】

免疫系の主要な機能は、自己反応性の制御である。通常の状態では、免疫系は自己抗原には不応である。しかし、免疫バランスが崩れると、自己反応性リンパ球が自己免疫疾患を起こすことがある。自己抗原に反応する感作T 細胞及び抗体の標的により、様々な疾患が起こる。例えば、中枢神経系の脳炎誘発性決定基に対して反応するリンパ球は、典型的には、多発性硬化症（M S）を起こすが、膵島に反応するリンパ球は通常1型インスリン依存型糖尿病（I D D M）を起こす。他の自己免疫疾患は、自己免疫溶血性貧血など、主に抗体により媒介されるが、他の自己免疫症候群は、全身エリテマトーデス（S L E）など、多臓器又は全身性疾患を起こすことがある。

30

【0012】

セラミド及びスフィンゴリピド代謝の癌への関与に関して、2系統の研究がこれに関連する。第1の研究は、種々の化学療法薬剤の投与により誘起されるアポトーシスがセラミドにより媒介されることを示している（Jarvis et al., Curr. Opin. Oncol., 10: 552 - 9 (1998); Kolesnick et al., Oncogene, 22: 5897 - 906 (2003); Charles et al., Cancer Chemother. Pharmacol., 47: 444 - 50 (2001); and Hail et al., Apoptosis, 11: 1677 - 94 (2006)）。アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン）はセラミドの蓄積を誘起し、次にそれが癌細胞の死をもたらすことが示された（Cuvelier et al., Cell Death Differ., 8: 162 - 71 (2001)）。

40

50

。第2系統の研究は、薬剤耐性癌細胞が、そのスフィンゴリピド代謝において薬剤感受性癌細胞とは異なることを示した。この点で、セラミドの直接の代謝産物であるグルコシルセラミドが、P-糖タンパク質ポンプ(Pgp)を過剰発現するいくつかの薬剤耐性細胞中で増加することを示すCabotの研究(Liu et al., FASEB J., 15: 719-30(2001) and Gouaze et al., Mol Cancer Ther., 3: 633-9(2004))が特に興味深い。グルコシルセラミドシンセターゼ(GCS)は、前記グリコリピドを合成するが、レトロウイルス発現系によるその過剰発現は、ドキソルビシン感受性細胞を耐性細胞に変える(Liu et al., J. Biol. Chem., 274: 1140-6(1999))。逆に、アンチセンス技術によるGCS発現の阻害は、ドキソルビシンへの感受性を増す。Cabotは、タモキシフェン、ペラパミル、及びシクロスボリンアナログPSC833などの薬剤耐性調節因子が、GCSの阻害によりそれらの効果を発揮し(Cabot et al., FEBS Lett. 394, 129-131(1996); Cabot et al., FEBS Lett. 431, 185-99(1998); Lavie et al., J. Biol. Chem., 272, 1682-7(1997); and Lucci et al., Cancer 86, 300-311(1999))、細胞内セラミドの増加をもたらすことも示唆している。それに応じて、Nicholson(Nicholson et al., Br. J. Cancer, 81, 423-30(1999))は、GCS阻害剤、1-フェニル-2-デカノイルアミノ-3-モルホリノ-1-プロパンノールが、多剤耐性細胞を、その薬剤感受性対応物に比べて選択的に殺傷したことを示している。合わせると、上記の研究は、MDR細胞中で、セラミドをグルコシルセラミドに転化することによりセラミド含量を低下させ、一連の化学療法薬剤に対して耐性にする代謝機構を示唆している。アポトーシスのセラミド誘起と乳癌死の間の関係について、2、3の最近の刊行物(Scarlatti et al., FASEB J. 71, 2239-2341(2003); Gewirtz et al., Breast Cancer Res. and Treatment 62, 223-235(2000); and Struckhoff et al., J. Pharm. Exp. Ther. 309, 523-532(2004))及びReynolds, Mauer及びKolesnickによる総説(Reynolds et al., Cancer Letters 206, 169-180(2004))は、これら3つの要素間の関係をまとめ、腫瘍細胞セラミドを増すスフィンゴリピド代謝の薬理学的操作の潜在的効果を議論している。シグナル伝達プロセスへのセラミドの関与に対する興味は、これに関する数千の記事及び数百の総説の出現により強調されている。しかし、多くの病状におけるスフィンゴリピドの重大な役割を考慮し、治療薬として使用するための新規スフィンゴリピドアナログの必要性を感じられる。

【0013】

自己免疫疾患のいずれにも効果的な治療法が存在せず、上記のいずれの病因も十分理解されていない。しかし、抗自己反応性を下方制御する可能性は、特定の自己免疫疾患それぞれの病因が何であれ、治癒のための選択肢を提供する可能性がある。

【0014】

自己免疫疾患の具体的な治療がないため、活動性疾患を持つ患者の治療は対処療法に基づいている。自己反応性リンパ球は、制御されない炎症反応を起こし、それが二次応答のカスケードにより広がる。現行の医薬は、この炎症を制御するため、又はより重篤な場合には、免疫抑制剤により自己反応性リンパ球を除去又は制御するために使用される。しかし、免疫抑制治療は一般的にあまり効果的でなく、確実に治癒力はない。さらに、免疫抑制剤(例えば、コルチコステロイド; シクロホスファミド; イムラン、又はシクロスボリンA)の長期使用は、重症で、特には致死的なアウトカムを生み出すことが多い。これらは、これらの薬剤の副作用によるか、或いは、感染症及び二次的な悪性腫瘍を含む効果的な免疫抑制の結果によることがある。したがって、利用可能な治療法は、特にMS、IDDM、又はSLEなど進行性でなく命を脅かすものでない疾患などの自己免疫疾患を治療

10

20

30

40

50

するには満足にほど遠い。

【0015】

したがって、本発明の目的は、特に増殖性疾患の治療に好適である新規化合物の提供である。

【0016】

本発明の他の目的は、感染症、代謝疾患、及び変性疾患の治療に好適な、任意にさらなる治療薬を含む、新規化合物及び化合物の組み合わせの提供である。

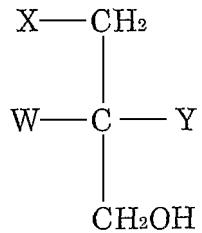
【0017】

本発明の他の目的及び利点は、説明が進むにつれて明らかになるであろう。

【発明の概要】

【0018】

本発明の第1の態様は、以下の化合物(II)の化合物或いはその薬剤的に許容できる塩又は異性体に関する：



(II)

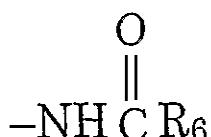
10

20

上式において、

Xは、水素原子又はOHを表し；

Yは、

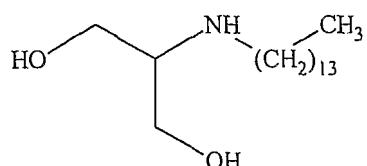


又は-NHR₆を表すが、R₆は、任意にヒドロキシルにより置換されていてよいC₂-C₂₀直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖を表し；

Wは、水素原子或いは任意にヒドロキシルにより置換されていてよいC₁-C₂₀直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖を表す。

【0019】

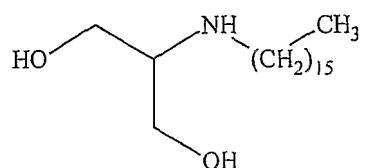
特定の実施形態によると、式(II)の化合物は、以下から選択してよい：
本明細書中でAD2750と称される；



30

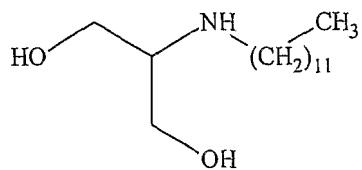
40

本明細書中でADYZ252と称される；

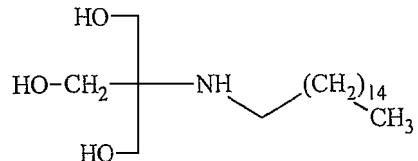


本明細書中でADYZ74と称される；

50

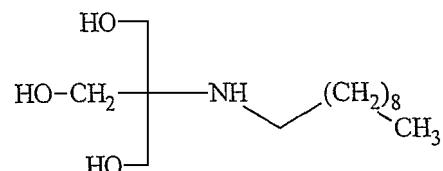


本明細書中で A D Y Z 2 4 3 と称される；



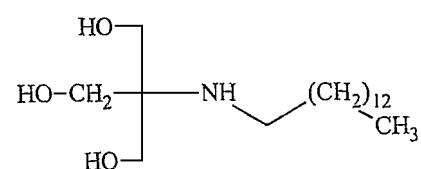
10

本明細書中で A D Y Z 1 9 5 と称される；



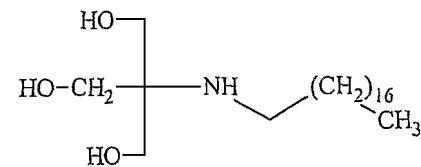
20

本明細書中で A D Y Z 1 9 6 と称される；



30

及び本明細書中で A D Y Z 1 9 7 と称される。



40

【 0 0 2 0 】

他の態様によると、本発明は、本発明により定義される式(II)の化合物或いはその薬剤的に許容できる塩又は異性体を含む医薬組成物に関する。本発明の組成物は、少なくとも1種の薬剤的に許容できるキャリア、希釈剤、賦形剤、及び/又は添加剤を任意にさらに含んでよい。

【 0 0 2 1 】

特定の実施形態によると、本発明の組成物は、増殖性疾患、神経変性疾患、代謝関連病態、感染性疾患、及び免疫関連疾患からなる群から選択される病理学的障害の治療に具体的に適応可能である。

【 0 0 2 2 】

さらに他の態様において、本発明は、少なくとも1種の式(II)の化合物或いはその薬剤的に許容できる塩又は異性体と少なくとも1種の追加の治療薬との組み合わせを含み、少なくとも1種の薬剤的に許容できるキャリア、希釈剤、賦形剤、及び/又は添加剤を任意にさらに含む組成物を提供する。

【 0 0 2 3 】

一実施形態によると、前記追加の治療薬は、トポイソメラーゼ阻害剤、核酸代謝拮抗剤

50

、及び有糸分裂阻害剤から選択してよい。

【0024】

さらには、本発明は、治療効果を、その必要のある被験者に提供するためのキットであって、

(a) 第1単位剤形中に、少なくとも1種の式(I)の化合物或いはその薬剤的に許容できる塩又は異性体又は他の誘導体、或いはそれらの組み合わせ又は混合物、及び任意に薬剤的に許容できるキャリア又は希釈剤；(b) 第2単位剤形中に、トポイソメラーゼ阻害剤、核酸代謝拮抗剤、及び有糸分裂阻害剤から選択される少なくとも1種の治療薬及び任意に薬剤的に許容できるキャリア又は希釈剤；(c) 前記第1及び第2剤形を収容するための容器手段；及び(d) 使用のための説明書を含むキットを提供する。

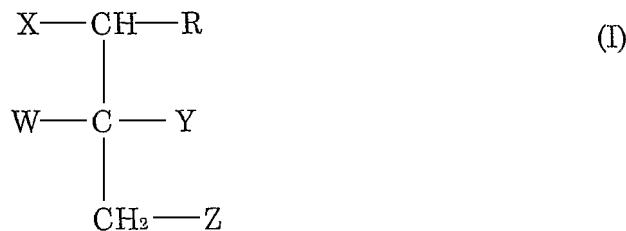
10

【0025】

本発明は、病理学的障害を患っている被験者の治療方法であって、前記被験者に治療上有効な量の式(I)の化合物、或いはその組成物、組み合わせた組成物、又はキットを投与する工程を含む方法をさらに提供する。特定の実施形態によると、本発明の方法は、増殖性疾患、免疫関連疾患、神経変性疾患、感染性疾患、及び代謝関連病態のいずれかである障害の治療に具体的に適応可能である。

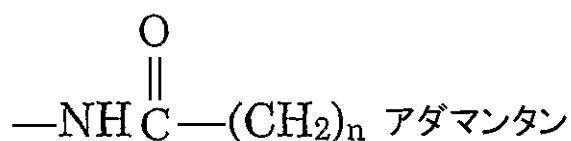
【0026】

他の態様によると、本発明は、増殖性疾患、神経変性疾患、代謝関連病態、感染性疾患、及び免疫関連病態からなる群から選択される病理学的障害を治療するための医薬の調製における、式(I)の化合物、或いはその塩又は異性体の使用を提供するが、前記式(I)は以下のとおりであり：



20

上式において、Rは、水素原子或いは任意にニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシリルアミノ、-NH_nC(S)NH-アルキル、スルホニルアミド-アルキル、nが1から20の整数である



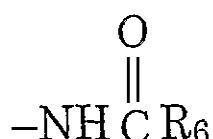
30

-NHアダマンタンにより置換されているフェニルを表し；

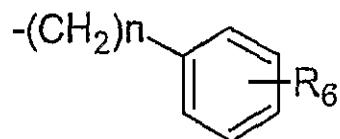
40

Xは水素原子又はOHを表し；

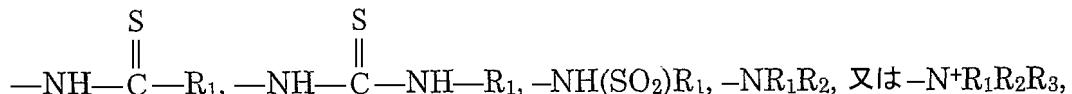
Yは、nが0から6の整数であり、R₆が任意にヒドロキシルで置換されていてよいC₂-C₂₀直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖を表す、



-NH R₆、



R₁、R₂、及びR₃が、独立にC₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルケニルを表す、



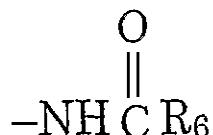
10

を表し；

Zは、水素原子、-OH、モノ又はジサッカライド、モノサッカライドサルフェート、或いはコリンホスフェートを表し；

Wは、水素原子、又は任意にヒドロキシルで置換されていてよいC₁-C₂₀直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖を表すが、

Rが水素である場合、Yが

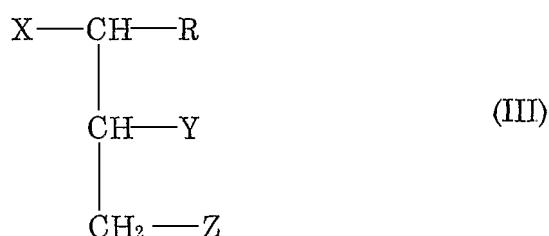


20

ではないという条件である。

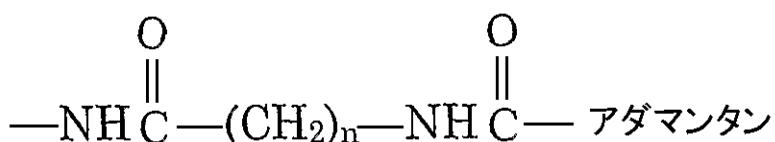
【0027】

特定の実施形態において、本発明は、式(III)の化合物並びにその薬剤的に許容できる塩及び異性体でもよい、式(I)の特定の化合物の使用を提供するが：



30

上式において、Rは、水素原子或いは任意にニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシリルアミノ、-NH₂(S)NH-アルキル、スルホニルアミド-アルキル、nが1から20の整数である

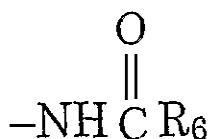


40

-NHアダマンタン、-NH-t-BOC、-NH-FMOC、又はNH-CBZにより置換されているフェニルを表し；

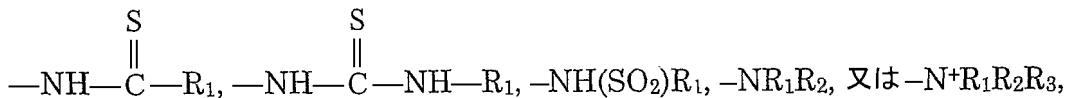
Xは水素原子又は-OH基を表し；

Yは、R₆が任意にヒドロキシルで置換されていてよい直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖である、



- N H R₆、

R₁、R₂、及びR₃が、独立にC₁ - C₆アルキル又はC₁ - C₆アルケニルを表す、



10

を表し；

Zは、水素原子、-OH、モノ又はジサッカライド、モノサッカライドサルフェート、或いはコリンホスフェートを表し；

前記疾患は、神経変性疾患、代謝関連疾患、及び免疫関連疾患のいずれかである。

【図面の簡単な説明】

【0028】

本発明の上記の特徴及び他の特徴並びに利点は、以下の実施例により、かつ添付される図面を参照して、より容易に明らかになるであろう。

【図1】MDA-MB-435生存実験 図は、AD2750により治療した後の、ヌードマウス中のMDA-MB-435細胞の生存を表すグラフを示す。略語：m i c.（マウス）、t um.（腫瘍）、d e a.（死亡）、c o n t.（コントロール）。

【図2】CD1-ヌードマウス中の脾腫瘍(CRL-1687)の成長 図は、AD2750による治療がある場合とない場合のヌードマウス中の脾腫瘍の成長を表すグラフを示す。略語：T um.（腫瘍）、V o l.（体積）、c o n t.（コントロール）、D（日）。

【図3A】異なる薬剤組み合わせを24時間利用する脾臓細胞の生存率(MTT試験) 図は、本発明の化合物と公知の化学療法薬剤とを組み合わせた処理の間の、培養中の脾腫瘍細胞の生存率を表す2つのグラフを示す。図3Aは、AD2750単独或いはタキソール又はフルオロウラシルと組み合わせた処理を表す。

【図3B】異なる薬剤組み合わせを24時間利用する脾臓細胞の生存率(MTT試験) 図は、本発明の化合物と公知の化学療法薬剤とを組み合わせた処理の間の、培養中の脾腫瘍細胞の生存率を表す2つのグラフを示す。図3Bは、ADYZ197単独或いはAD2730(2-(ブチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1,3-ジオール)又はフルオロウラシルと組み合わせた処理を表す。略語：c o n t.（コントロール）、v i a b.（生存率）。

【図4A】グルコシルセラミドの合成及びGC/SPMシンセターゼに対するAD-2750の影響 図はリンパ芽球中のグルコシルセラミド/スフィンゴミエリン合成に対するAD2750の影響を示す。図4Aは、グルコシルセラミドの合成に対する影響を示す。

【図4B】グルコシルセラミドの合成及びGC/SPMシンセターゼに対するAD-2750の影響 図はリンパ芽球中のグルコシルセラミド/スフィンゴミエリン合成に対するAD2750の影響を示す。図4Bは、GC/SPMシンセターゼに対する影響を示す。略語：c o n t.（コントロール）、n o r m.（正常）。

【図5】AD2750単独療法治療のインビボ効能試験 図は、ビヒクルコントロール治療に比べ、2種の異なる濃度のAD2750(20及び30mg/kg)による、脾腫瘍(BxPC-3細胞系モデル)を持つヌードマウスの治療(i.p.)のインビボ効能試験結果を示す。グラフは、治療の日々の間の平均腫瘍体積を表す。略語：M e a.（平均）、t um.（腫瘍）、v o l.（体積）、D（日）、V e h（ビヒクル）、E（終了）、t r e.（治療）。

30

40

50

【図6】カンプトサー治療と組み合わせたAD2750のインビボ効能試験 図は、ビヒクルコントロール治療に比べ、カンプトサー(60mg/kg)と組み合わせた2種の異なる濃度のAD2750(20及び30mg/kg)による、脾腫瘍(B×PC-3細胞系モデル)を持つヌードマウスの治療(i.p.)のインビボ効能試験結果を示す。グラフは、治療の日々の間の平均腫瘍体積を表す。*19~54日のビヒクルに対するP値<0.05、29~36日のカンプトサーに対するP値<0.05、19~54日のカンプトサーに対するP値<0.05。略語: Mea.(平均)、tum.(腫瘍)、vol.(体積)、D(日)、Veh(ビヒクル)、E(終了)、tre.(治療)。

【図7】カンプトサー治療と組み合わせたAD2750のインビボ効能試験 図は、ビヒクルコントロール治療に比べ、カンプトサー(30mg/kg)と組み合わせた2種の異なる濃度のAD2750(20及び30mg/kg)による、脾腫瘍(B×PC-3細胞系)を持つヌードマウスの治療(i.p.)のインビボ効能試験結果を示す。グラフは、治療の日々の間の平均腫瘍体積を表す。*19~54日のビヒクルに対するP値<0.05、26~33日のカンプトサーに対するP値<0.05、26~54日のカンプトサーに対するP値<0.05。略語: Mea.(平均)、tum.(腫瘍)、vol.(体積)、D(日)、Veh(ビヒクル)、E(終了)、tre.(治療)。

【発明を実施するための形態】

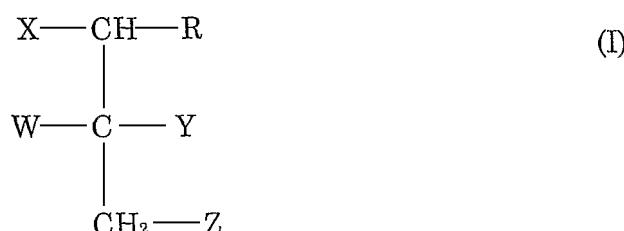
【0029】

(発明の詳細な説明)

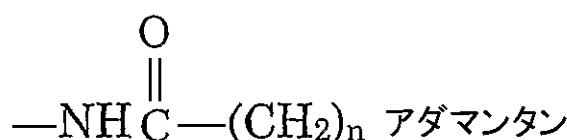
式(I)の新規なセラミドアナログが合成され、数種の癌細胞を阻害するのに強力な効果を示した。前記アナログは、単独又は他の抗癌剤と組み合わされて、薬剤感受性及び薬剤耐性細胞を含む種々の細胞を殺傷する能力がある。そのため、本発明のアナログを含む医薬組成物は、特に細胞増殖性疾患の治療向けである。本発明のセラミドアナログは、囊胞性線維症、アルツハイマー病、リーシュマニア症、マイコプラズマ感染症、細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症、アレルギー、糖尿病、マラリア、脂肪蓄積症(例えば、ゴーシエ病、ニーマン・ピック病、及びティ・サックス病)の治療にさらに有用である。本発明の医薬組成物は、さらに、免疫変性疾患、特にGVHD(移植片対宿主病)の治療向けである。

【0030】

式(I)のセラミドアナログが提供される:



上式において、Rは、水素原子或いは任意にニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、-NH_nC(S)NH-アルキル、スルホニルアミド-アルキル、nが1から20の整数である



-NHアダマンタンにより置換されているフェニルを表し;

Xは水素原子又はOHを表し;

Yは、nが0から6の整数であり、R₆が任意にヒドロキシルで置換されていてよいC

10

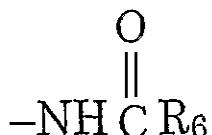
20

30

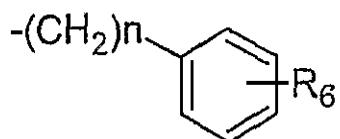
40

50

_{2 - 2 0} 直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖を表す、

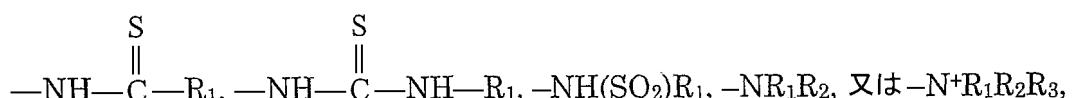


- N H R ₆、



10

R ₁、R ₂、及びR ₃が、独立にC ₁ - C ₆アルキル又はC ₁ - C ₆アルケニルを表す、

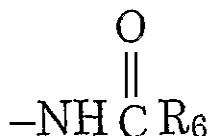


を表し；

Zは、水素原子、-OH、モノ又はジサッカライド、モノサッカライドサルフェート、或いはコリンホスフェートを表し；

Wは、水素原子、或いは任意にヒドロキシルで置換されていてもよいC ₁ - C ₂直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖を表すが、

Rが水素である場合、Yが



ではないという条件である。

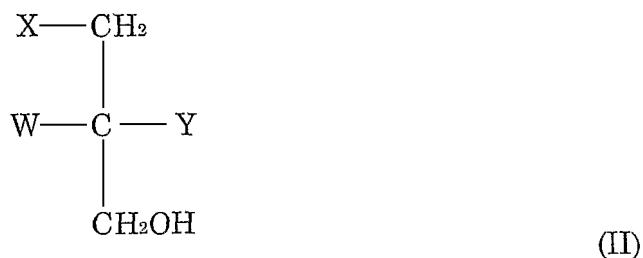
30

【0031】

セラミドアナログ並びにその異性体及び薬剤的に許容できる塩は、増殖性疾患、神経変性疾患、代謝関連病態、感染性疾患、及び免疫関連病態を治療するための医薬の調製に使用するのに好適である。

【0032】

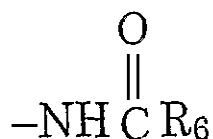
発明者らは、式IIの化合物である、式Iの化合物の特定な新規の群を発見した。したがって、第1の態様によると、本発明は、以下の式(II)の化合物或いはその薬剤的に許容できる塩又は異性体に関する：



40

上式において、Xは、水素原子又はOHを表し；

Yは、



又は --NHR_6 を表すが、 R_6 は、任意にヒドロキシルにより置換されていてよい C_{2-20} 直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖を表し；

W は、水素原子或いは任意にヒドロキシルにより置換されていてよい C_{1-20} 直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖を表す。

【0033】

10

一実施形態によると、本発明は、 X が OH を表す式(II)の化合物を提供する。

【0034】

他の実施形態において、 R_6 が C_{10-18} 又は C_{14-18} 直鎖又は分岐のアルキルを表す式(II)の化合物。

【0035】

他の実施形態は、 W が水素原子を表す、式(II)の化合物に関する。

【0036】

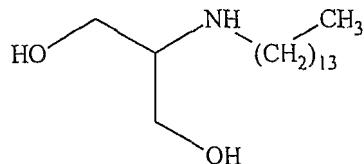
本発明は、 W が CH_2OH を表す、式(II)の化合物をさらに提供する。

【0037】

20

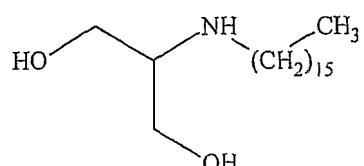
特に好ましい実施形態によると、式(II)の化合物は以下から選択してよい：

本明細書中で AD2750 とも称される、2-(テトラデシルアミノ)プロパン-1,3-ジオール：



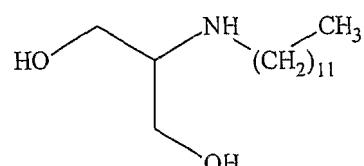
本明細書中で ADYZ252 とも称される、2-(ヘキサデシルアミノ)プロパン-1,3-ジオール；

30

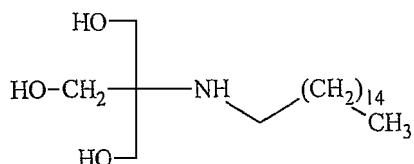


本明細書中で ADYZ74 とも称される、2-(ドデシルアミノ)プロパン-1,3-ジオール；

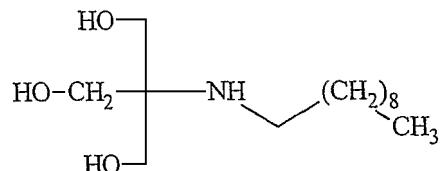
40



本明細書中で ADYZ243 とも称される、2-(ヘキサデシルアミノ)-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジオール；

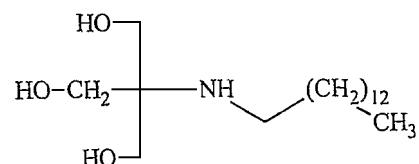


本明細書中で A D Y Z 1 9 5 とも称される、 2 - (デシルアミノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール ;



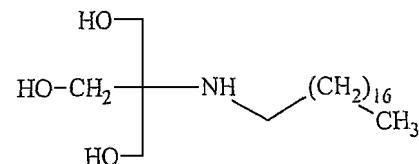
10

本明細書中で A D Y Z 1 9 6 とも称される、 2 - (テトラデシルアミノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール ;



20

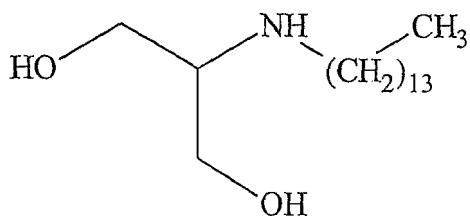
及び本明細書中で A D Y Z 1 9 7 とも称される、 2 - (オクタデシルアミノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール。



30

【 0 0 3 8 】

特別な実施形態において、本発明は、本明細書において A D 2 7 5 0 とも称される、以下の式 (I) の化合物に関する。



40

この化合物は、 B L 4 0 6 0 又は A D Y Z 1 5 7 とも呼ばれることに留意されたい。

【 0 0 3 9 】

以下の実施例により示されるとおり、化合物 A D 2 7 5 0 は、マウスの腫瘍の治癒に著しい効力を有することが分かった。

【 0 0 4 0 】

他の態様によると、本発明は、置換基が先に定義されたとおりである式 (II) の化合物を活性成分として含み、薬剤的に許容できるキャリア、アジュバント、又は希釈剤を任意にさらに含む医薬組成物に関する。特別な実施形態において、本発明は、 A D 2 7 5 0 である式 (II) の化合物を活性成分として含む医薬組成物に関する。

【 0 0 4 1 】

50

ある特別な実施形態によると、本発明の医薬組成物は、さらに少なくとも1種の追加の治療薬を含むことがある。

【0042】

さらに他の好ましい実施形態において、本発明の医薬組成物は、増殖性疾患、神経変性疾患、代謝関連病態、感染性疾患、及び免疫関連疾患からなる群から選択される病理学的障害の治療に特に適用可能である。

【0043】

より具体的には、本発明は、治療の必要のある患者の、野生型及び薬剤耐性癌細胞の殺傷を具体的に含む、細胞増殖性疾患、特に癌疾患の治療のための、式IIの化合物を含む組成物に関する。特別な実施形態において、本発明は、治療の必要のある患者の癌疾患の治療のための組成物、特に野生型及び薬剤耐性癌細胞の殺傷のための組成物に関する。この特別な実施形態において、前記組成物は、治療上有効な量の前記化合物AD2750を含む。

10

【0044】

他の実施形態において、上記式(II)の少なくとも1種の化合物を含む本発明の医薬組成物は、免疫変性疾患、特にGVHDの治療に使用できる。

【0045】

本発明の化合物は、一般的に医薬組成物の形態で提供される。前記組成物は、注入又は経口摂取により使用するためのものである。本発明の医薬組成物は、一般的に、例えば、香味、色、潤滑などを医薬組成物に加える目的で、当分野に知られるとおり、緩衝剤、モル浸透圧濃度を調整する薬剤、任意に、1種以上のキャリア、賦形剤、及び/又は添加剤を含む。

20

【0046】

各キャリアは、他の成分と適合し治療される被験者に有害でないという意味で、薬剤的及び生理的の両方で許容できなくてはならない。製剤には、直腸、鼻腔内に好適なものがあるが、好ましい製剤は、筋肉内、皮内、皮下、及び特には静脈内投与を含む、経口又は非経口投与向けのものである。製剤は、単位剤形で表すことが便利であり、製薬の分野に公知のどのような方法によって調製してもよい。前記キャリアには、スターチ及びその誘導体、セルロース及びその誘導体、例えばミクロクリスタリンセルロース、キサンタンガムなどがある。潤滑剤には水添ヒマシ油などがある。

30

【0047】

本明細書では「薬剤的に許容できるキャリア」には、被験者に有害でない溶媒、分散媒体、及びコーティングのいずれか及び全てが含まれる。抗菌剤及び抗真菌剤が含まれてもよい。薬剤的に活性な物質のためのそのような媒体及び薬剤の使用は当分野に周知である。

【0048】

本発明の組成物は、種々の方法で投与できる。非限定的な例として、組成物は、静脈内、筋肉内、又は腹膜内へ注入して送達できる。例えば、静脈内投与が有利である。好ましい医薬製剤は、静脈内注入を含む注入による投与用に使用されるのが好ましい。

40

【0049】

注入に好適な医薬形態には、滅菌水溶液又は分散液及び滅菌注入用溶液又は分散液を即座に調製するための滅菌粉体がある。どの場合でも、前記形態は滅菌されていなくてはならず、容易に注射できる程度に流体でなくてはならない。それは製造及び貯蔵の条件下で安定でなくてはならず、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されなくてはならない。キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、ポリプロピレン glycole、及び液体ポリエチレン glycoleなど)、これらの好適な混合物、及び植物油を含む溶媒又は分散媒体でよい。例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合求められる粒径を維持することにより、さらに界面活性剤の使用により、適切な粘稠度が維持できる。

【0050】

50

注入用滅菌溶液は、適切な溶媒中で、求められる量の活性化合物を、必要な場合先に列挙された種々の他の成分と混合し、次いで濾過滅菌することより調製される。一般的に、分散液は、種々の滅菌された活性成分を、基本的な分散媒体及び先に列挙されたものから必要な他の成分を含む滅菌ビヒクル中と混合して調製される。

【0051】

注入用滅菌溶液の調製のための滅菌粉体の場合、好ましい調製方法は真空乾燥及び凍結乾燥技術であり、事前に濾過滅菌された溶液から、活性成分と追加の望ましい任意成分の粉体を生み出す。

【0052】

医薬組成物の調製は当分野に周知であり、多くの記事及び教科書に記載されており、例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro A.R. ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990 及び特にその 1521-1712 ページを参照されたい。10

【0053】

細胞膜を越える活性薬剤の取り込みを増すように、添加剤を設計できる。そのような薬剤は、一般的に、本発明の分子の細胞内取り込みを増す薬剤である。例えば、本発明の化合物をリポソーム内に封入することができる。例えば、特別なトランスフェクション試薬を使用するリポソームの調製及び使用は、当分野に周知である。リポソームを得る他の方法には、センダイウイルス又は他のウイルスの使用がある。20

【0054】

活性薬剤の投与量は様々である。投与量は、一般的に、疾患、疾患の状態、患者の年齢、体重、及び性別によるであろうが、担当医により決定されるべきである。

【0055】

以下の実施例に示されるとおり、本発明の化合物は、単独で投与の場合、又は追加の治療薬と組み合わせた場合ですら、抗癌活性を示す。したがって、他の態様によると、本発明は、少なくとも 1 種の式 (II) の化合物或いはその薬剤的に許容できる塩又は異性体と、少なくとも 1 種の追加の治療薬との組み合わせを含む組成物を提供する。本発明の組み合わされた組成物は、少なくとも 1 種の薬剤的に許容できるキャリア、希釈剤、賦形剤、及び / 又は添加剤を任意にさらに含んでよい。30

【0056】

少なくとも 1 種の治療上活性な量の式 II の化合物、好ましくは、本発明により記載されている化合物 AD2750、ADYZ197、ADYZ252、ADYZ74、ADYZ243、及び ADYZ195、及び ADYZ196 のいずれか及び少なくとも 1 種の追加の治療薬を任意に含む治療組み合わせが、本明細書に開示されている。

【0057】

したがって、本発明は、少なくとも 1 種の式 II の化合物、好ましくは本発明の化合物のいずれか、具体的には AD2750 又は ADYZ197 を、少なくとも 1 種の治療薬、例えば、トポイソメラーゼ阻害剤、核酸代謝拮抗剤、又は有糸分裂阻害剤と組み合わせる、安全で、非干渉性の、相乗的な、又は追加の組成物に特に関する。そのような相乗的な組み合わせは、増殖性疾患、神経変性疾患、代謝関連病態、感染性疾患、及び免疫関連疾患などの病理学的障害を患っている被験者の治療に有用である。本発明の相乗的な組成物は、そのような疾患の症状又は兆候を呈する被験者の治療にも利用することができる。40

【0058】

そのような組み合わされた組成物の特定の実施形態は、本発明により記載される少なくとも 1 種の式 II の化合物、好ましくは AD2750 化合物を、少なくとも 1 種の治療薬、例えば、トポイソメラーゼ阻害剤、核酸代謝拮抗剤、及び有糸分裂阻害剤とともに含むことがある。より詳細には、本発明により記載される式 II の化合物のいずれも、イリノテカン、タキソール、又はフルオロウラシルなどの治療薬と組み合わせてよい。

【0059】

50

20

30

40

50

実施例 11 により例示される特定の組み合わせは、A D 2 7 5 0 及び塩酸塩形態がカンプトサーとして知られているイリノテカンなどのトポイソメラーゼ 1 阻害剤でよい。

【 0 0 6 0 】

さらに他の実施形態において、本発明の組み合わされた組成物は、少なくとも 1 種の式 I I の化合物、具体的には A D 2 7 5 0 及びタキソールなどの治療薬を含むことがある。

【 0 0 6 1 】

さらに、本発明は、式 I I の化合物、具体的には A D 2 7 5 0 及びフルオロウラシルなどの治療薬を含む組み合わされた組成物を提供する。

【 0 0 6 2 】

さらに他の実施形態において、本発明は、少なくとも 2 種の式 I I の化合物、例えば A D 2 7 3 0 と A D Y Z 1 9 7 との組み合わせを含む組み合わされた組成物を提供する。 10

【 0 0 6 3 】

相乗的な組み合わせとは、治療薬及び本発明の式 I I の化合物のいずれかの両方の効果が、単独治療としてこれらの化合物のいずれかを別々に投与する治療効果の和よりも大きいことを意味する。

【 0 0 6 4 】

本発明の組み合わされた化合物が、一般的に、本発明の化合物の一方又は両方（本発明により記載される式 I I の化合物のいずれか又はそれらの組み合わせ及び治療薬）を、薬剤的に許容できるキャリア又希釈剤とともに含む医薬組成物の形態で投与してよいことを認識されたい。したがって、本発明により使用される化合物は、キット中に個別に、或いは従来の経口又は腹膜内剤形で共に投与できる。 20

【 0 0 6 5 】

より詳細には、本発明は、別々に投与してもよい活性成分の組み合わせによる疾患及び病態の治療に関するので、本発明は、さらなる態様として、別々な医薬組成物をキット形態で組み合わせることにも関する。キットは、2 種の別々な医薬組成物を含んでよい。第 1 の組成物は、任意に第 1 単位剤形の、少なくとも 1 種の式 I I の化合物、好ましくはそのような化合物は本発明の化合物のいずれかであり、具体的には、A D 2 7 5 0 、 A D Y Z 1 9 7 、 A D Y Z 2 5 2 、 A D Y Z 7 4 、 A D Y Z 2 4 3 、及び A D Y Z 1 9 5 、 A D Y Z 1 9 6 と称される化合物又はこれらの組み合わせ、混合物、及び誘導体並びに薬剤的に許容できるキャリア又希釈剤でよい。第 2 組成物は、任意に第 2 単位剤形の、少なくとも 1 種の治療薬、好ましくは、トポイソメラーゼ阻害剤、核酸代謝拮抗剤、及び有糸分裂阻害剤のいずれか及び薬剤的に許容できるキャリア又希釈剤でよい。キットは、分割されたボトル又は分割されたホイルパケットなどの、別々な組成物の両方を収容するための容器手段を含む。しかし、別々の組成物を、单一の分割されていない容器内に収容してもよい。典型的には、キットには、別々な成分の投与のための説明書が含まれる。キット形態は、別々な成分が異なる剤形で投与される（例えば、経口と腹腔内）のが好ましいか、異なる投薬間隔で投与される場合、処方する医師が組み合わせの個別成分の用量設定を望む場合に特に有利である。本発明のキットは、異なる活性成分（本発明による式 I I の化合物及び治療薬）を投与する手段を任意にさらに含むことがある。 30

【 0 0 6 6 】

一実施形態によると、本発明のキットは、病理学的障害、例えば、増殖性疾患、神経変性疾患、代謝関連病態、感染性疾患、及び免疫関連疾患のいずれかを患っている被験者に治療効果を得るためにものである。治療効果を得るとは、例えば、疾患の症状の進行の減速又は予防を意味する。 40

【 0 0 6 7 】

さらに、本発明は、本発明によるキットに含まれている治療上有効な量の第 1 及び第 2 単位剤形を、その必要のある被験者に投与する工程を含む、病理学的障害を治療する方法を提供する。

【 0 0 6 8 】

キットの両成分、第 1 剤形中の式 I I の化合物のいずれか、具体的には、化合物 A D 2

50

750、ADYZ197、ADYZ252、ADYZ74、ADYZ243、及びADYZ195、ADYZ196のいずれか及び第2剤形中の治療薬が同時に投与されてよいことを認識されたい。

【0069】

別法としては、前記第1の化合物又は剤形及び前記第2の化合物又は剤形が、いずれかの順番で連続に投与される。

【0070】

本発明の組成物及びキットに使用される「治療上有効な量」という用語は、研究者、獣医、医師、又は他の臨床医により求められる、組織、系、動物、又はヒトの生物学的応答又は医学的応答を惹起する薬剤又は医薬品の量を意味するものとする。

10

【0071】

実施例5、6、及び11の結果により例示されるとおり、本発明の好ましい組成物、好ましい組み合わされた組成物又はキット中の活性成分の1日量は、1日あたり、約0.1mg / 体重kgから500mg / kg、好ましくは約1から500、5から400、10から300、20から200mg / kgの本発明による式IIの化合物のいずれかを含んでよい。具体的な実施形態によると、有効な量は、単独治療として単独で、又は追加の治療薬と組み合わせて、1日あたり、1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、180、200、250、300、350、400、450、及び500mgのいずれかの本発明の化合物のいずれかでよい。組み合わされた組成物の場合、追加の薬剤の好ましい量は、1日あたり、約0.1から200、好ましくは0.5から100mg / kgの治療薬、好ましくはカンプトサーなどのトポイソメラーゼ阻害剤でよい。特別な実施形態において、AD2750化合物が使用される場合、好ましい量は、約1:0.1から1:1000の範囲の定量比で、1日あたり10、20、30、60、又は100mg / kg及び約10から100mg / kgのカンプトサーなどのトポイソメラーゼ阻害剤でよい。本発明の化合物及び治療薬のこれらの有効な量は、任意に投与単位形態(dosage unit form)中に含まれていてよい。さらに、本発明による組み合わされた組成物又はキットの投与は定期的でもよく、例えば、定期的な投与が、少なくとも約1日から3ヶ月間、日に2回、日に3回、又は少なくとも日に1回でよい。低い用量の利点は当業者に明らかである。そのような利点には、とりわけ、特に長期使用時の副作用のリスク低下及び患者の治療に対する感受性低下のリスク低下がある。

20

【0072】

他の実施形態において、本発明の組み合わされた組成物又はキットを利用する治療は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、14、30、60、90日の治療に次いで実施してよい。

【0073】

病態が異なれば、異なる用量又は異なる期間の利用が指示されることに留意されたいが、これらは熟練した医師には明らかであろう。

【0074】

他の態様によると、本発明は、病理学的障害を患っている被験者を治療する方法であって、前記被験者に、治療上有効な量の式IIの化合物、或いはその組成物、組み合わされた組成物、又はキットを投与する工程を含む方法であって、前記障害が、増殖性疾患、神経変性疾患、代謝関連病態、感染性疾患、及び免疫関連疾患のいずれかである方法に関する。

40

【0075】

ある具体的な実施形態において、本発明は、治療の必要のある患者の、具体的には野生型及び薬剤耐性癌細胞の殺傷を含む、細胞増殖性疾患、特に癌疾患を治療する方法であって、前記患者に、治療上有効な量の式IIの化合物又は前記化合物を含む医薬組成物、その組み合わされた組成物及びキットを投与する工程を含む方法に関する。

【0076】

50

ある特別な実施形態において、本発明は、治療の必要のある患者の、特に野生型及び薬剤耐性癌細胞の殺傷のための癌疾患を治療する方法であって、前記患者に、治療上有効な量の前記化合物 A D 2 7 5 0 を投与する工程を含む方法に関する。

【 0 0 7 7 】

本発明の化合物、組成物、組み合わされた組成物、及びキットのいずれも、本発明の方法に適用できることを認識されたい。

【 0 0 7 8 】

一実施形態によると、本発明の方法のいずれかによる投与工程は、経口、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、非経口、経皮、膣内、鼻腔内、粘膜、舌下、局所、直腸、又は皮下の投与、或いはこれらの組み合わせを含んでよい。

10

【 0 0 7 9 】

本発明に提供される治療及び予防の方法では、前記治療上有効な量、又は用量は、治療すべき疾患状態の重症度及び応答性に依存し、治療のクールが数日から数週間続き、或いは治癒がもたらされるか、又は疾患状態の減少が達せられるまでであることにさらに留意されたい。最適な投薬スケジュールは、患者の体内の薬剤蓄積の測定値から計算できる。当業者は、最適な用量、投薬方法、及び反復度 (repetition rates) を容易に決めることができる。一般的に、投薬量は体重により計算され、毎日、週あたり、又は月あたり 1 回以上与えることができる。当業者は、体液又は組織中の本発明の組み合わされた組成物の滞留時間測定値及び濃度に基づき、投薬の反復度を容易に見積もることができ。治療成功後に、任意に患者に維持療法を受けさせて疾患状態の再発を防止するのが最適であろうが、その場合、本発明の組み合わされた組成物が、毎日 1 回以上維持量で投与される。

20

【 0 0 8 0 】

さらに、少なくとも 1 種の本発明による式 I I の化合物、特に A D 2 7 5 0 化合物並びにトポイソメラーゼ阻害剤、核酸代謝拮抗剤、及び有糸分裂阻害剤などの少なくとも 1 種の治療薬の種々の濃度で比率の異なる種々の組み合わせを、種々の疾患に使用することができる。例えば、1 : 1 0 0 0 、 1 : 2 、 1 : 5 0 、 1 : 2 0 0 、 1 : 3 5 0 、 1 : 5 0 0 、及び任意の可能な組み合わせなど、任意の量的な比率を利用してよいことを認識されたい。

30

【 0 0 8 1 】

実施例 1 1 に示すとおり、本発明の組成物、組み合わされた組成物又はキットのいずれによる治療も、治療された被験者の生存率を、治療されない被験者の生存率と比べて、少なくとも 1 0 % 、少なくとも 1 5 % 、少なくとも 2 0 % 、少なくとも 2 5 % 、少なくとも 3 0 % 、少なくとも 4 0 % 、少なくとも 5 0 % 、少なくとも 6 0 % 、少なくとも 7 0 % 、少なくとも 8 0 % 、さらには少なくとも 9 0 % 又は 1 0 0 % 増加させことがある。

【 0 0 8 2 】

一般に、本発明の化合物、組成物、並びに方法は、自己免疫疾患、例えば、G V H D 、イ・トンランバート症候群、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群、自己免疫性溶血性貧血 (A I H A) 、肝炎、インスリン依存性糖尿病 (I D D M) 、全身性エリテマトーデス (S L E) 、多発性硬化症 (M S) 、重症筋無力症、神經叢障害、例えば急性腕神経炎、多内分泌腺機能低下症候群、原発性胆汁性肝硬変、関節リウマチ、強皮症、血小板減少症、甲状腺炎、例えば橋本病、シェーグレン症候群、アレルギー性紫斑病、乾癬、混合性結合組織病、多発性筋炎、皮膚筋炎、血管炎、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、ウェゲナー肉芽腫症、ライター症候群、ベゲット症候群 (Behcet's syndrome) 、強直性脊椎炎、天疱瘡、水疱性天疱瘡、ヘルペス性皮膚炎、インスリン依存性糖尿病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、及びクローン病があるが、これらに限定されない疾患の治療に利用できる。

40

【 0 0 8 3 】

本発明を説明するために本明細書で使用されるとおり、「悪性増殖性疾患」、「癌」、「腫瘍」、及び「悪性腫瘍」という用語は、全て、組織又は器官の過形成と等しく関連す

50

る。組織がリンパ又は免疫系の一部である場合、悪性細胞は循環する細胞の非固形腫瘍を含むことがある。他の組織又は器官の悪性腫瘍は固形癌を生み出すことがある。一般に、本発明の化合物、組成物、キット、並びに方法を、例えば、癌腫、メラノーマ、白血病、及びリンパ腫などの非固形及び固形腫瘍の治療に利用できる。

【0084】

したがって、好ましい実施形態によると、本発明の式IIの化合物或いは前記化合物を含む組成物、組み合わせ、又はキットは、非固形癌、例えば、全種類の白血病などの造血器腫瘍、例えば、急性リンパ性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病、(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、骨髓異形成症候群(MDS)、マスト細胞白血病、ヘアリーセル白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、バーキットリリンパ腫、及び多発性骨髓腫などの治療又は阻害並びに固形癌、例えば、口唇及び口腔の腫瘍、咽頭、喉頭、副鼻腔、大唾液腺、甲状腺、食道、胃、小腸、結腸、結直腸、肛門管、肝臓、胆嚢、肝外胆管、ファーテー膨大部、臍外分泌部、肺、胸膜中皮腫、骨、軟部腫瘍、皮膚の癌腫及び悪性メラノーマ、乳房、外陰、腟、子宮頸部、子宮体部、卵巣、卵管、妊娠性絨毛腫瘍、陰茎、前立腺、精巣、腎臓、腎孟、尿管、膀胱、尿道、瞼の癌腫、結膜の癌腫、結膜の悪性メラノーマ、ブドウ膜の悪性メラノーマ、網膜芽細胞腫、涙腺の癌腫、眼窩の肉腫、脳、脊髄、血管系、血管肉腫及びカポジ肉腫の治療及び阻害に使用できる。

10

【0085】

他の実施形態によると、本発明は、病理学的障害、具体的には病原性物質により起こされる感染性疾患を治療する方法に関する。病原性物質には、原核微生物、下等真核微生物、複雑な真核生物、ウイルス、真菌、ブリオン、寄生生物、酵母、毒素、及び毒液がある。

20

【0086】

原核微生物には、グラム陽性、グラム陰性、及びグラム不定細菌並びに細胞内細菌がある。本明細書中で企図される細菌の例には、トレポネーマ属、ボレリア属、ナイセリア属、レジオネラ属、ボルデテラ属、エシェリキア属、サルモネラ属、シゲラ属、クレブシエラ属、エルシニア属、ビブリオ属、ヘモフィルス属、リケッチア属、クラミジア属、マイコプラズマ属、スタフィロコッカス属、ストレプトコッカス属、バチルス属、クロストリディウム属、コリネバクテリウム属、プロピオニバクテリウム属、マイコバクテリウム属、ウレアプラズマ属、及びリストリア属の種がある。

30

【0087】

特定の種には、トレポネーマ・パリダム(*Treponema pallidum*)、ボレリア・ブルグドルフェリ(*Borrelia burgdorferi*)、ナイセリア・ゴノレエ(*Neisseria gonorrhoea*)、ナイセリア・メニンギティディス(*Neisseria meningitidis*)、レジオネラ・ニューモフィラ(*Legionella pneumophila*)、ボルデテラ・ペルツシス(*Bordetella pertussis*)、エシェリキア・コリ(*Escherichia coli*)、サルモネラ・ティフィ(*Salmonella typhi*)、サルモネラ・ティフィムリウム(*Salmonella typhimurium*)、シゲラ・ディセンテリエ(*Shigella dysenteriae*)、クレブシエラ・ニューモニエ(*Klebsiella pneumoniae*)、エルシニア・ペストス(*Yersinia pestis*)、ビブリオ・コレレ(*Vibrio cholerae*)、ヘモフィルス・インフルエンザエ(*Hemophilus influenzae*)、リケッチア・リケッチ(*Rickettsia rickettsii*)、クラミジア・トラコマティス(*Chlamydia trachomatis*)、マイコプラズマ・ニューモニエ(*Mycoplasma pneumoniae*)、スタフィロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)、ストレプトコッカス・ニューモニエ(*Streptococcus pneumoniae*)、ストレプトコッカス・ピオゲネス(*Streptococcus pyogenes*)、バチルス・アンスラ

40

50

シス (*Bacillus anthracis*)、クロストリディウム・ボツリナム (*Clostridium botulinum*)、クロストリディウム・テタニ (*Clostridium tetani*)、クロストリディウム・ペフリンジエンス (*Clostridium perfringens*)、コリネバクテリウム・ジフテリエ (*Corynebacterium diphtheriae*)、プロプリオニバクテリウム・アクネス (*Propionibacterium acnes*)、マイコバクテリウム・ツベルクローシス (*Mycobacterium tuberculosis*)、マイコバクテリウム・レブレ (*Mycobacterium leprae*)、及びリストリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*) がある。

【0088】

低級真核生物には、ニューモシスチス・カリニ (*Pneumocystis carinii*)、カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*)、アスペルギルス (*Aspergillus*)、ヒストプラズマ・カプスラーツム (*Histoplasma capsulatum*)、ブラストミセス・ダルマティディス (*Blastomyces dermatitidis*)、クリプトコッカス・ネオフォルマンス (*Cryptococcus neoformans*)、トリコフィトン (*Trichophyton*)、及びミクロスボルム (*Microsporum*) などがあるが、これらに限定されない酵母又は真菌がある。

【0089】

複雑な真核生物には、蠕虫、昆虫、クモ類、線虫、アメーバ、赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*)、ランブル鞭毛虫 (*Giardia lamblia*)、トリコモナス原虫 (*Trichomonas vaginalis*)、ガンビアトリパノソーマ (*Trypanosoma brucei gambiense*)、トリパノソーマクラージ (*Trypanosoma cruzi*)、大腸バランチジウム (*Balantidium coli*)、トキソプラズマ原虫 (*Toxoplasma gondii*)、クリプトスporidium)、クリプトスポリジウム (*Cryptosporidium*)、又はリーシュマニア (*Leishmania*) がある。

【0090】

「ウイルス」という用語は、最も広い意味で使用され、アデノウイルス、パポバウイルス、ヘルペスウイルス；シンプレックスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、エブステイン・バーウイルス、CMV、ボックスウイルス；天然痘ウイルス、ワクシニア、B型肝炎、ライノウイルス、A型肝炎、ポリオウイルス、風疹ウイルス、C型肝炎、アルボウイルス、狂犬病ウイルス、A型及びB型インフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、HIV、HTLV-I及びIIのファミリーを含む。

【0091】

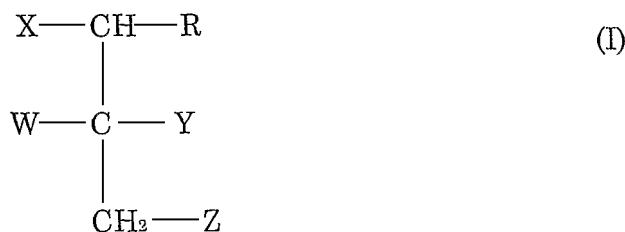
「真菌」という用語は、例えば、白癬、ヒストプラズマ症、ブラストミセス症、アスペルギルス症、クリプトコックス症、スポロトリクム症、コクシジオイデス症、パラコクシジオイデス症及びカンジダ症などの疾患を起こす真菌を含む。

【0092】

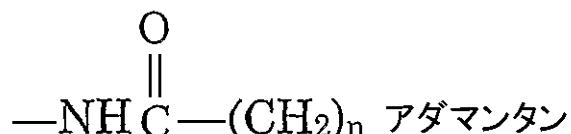
寄生生物という用語は、体腔条虫 (*somatic tapeworms*)、住血吸虫、組織回虫、アメーバ、マラリア原虫、トリパノソーマ、リーシュマニア、及びトキソプラズマ種により起こされる感染症を含むが、これらに限定されない。

【0093】

本発明は、以下の式(I)の化合物、或いはその塩又は異性体の、増殖性疾患、神経変性疾患、代謝関連病態、感染性疾患、及び免疫関連病態からなる群から選択される病理学的障害を治療するための医薬の調製への使用をさらに提供する：



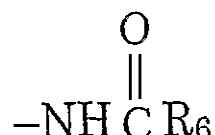
上式において、Rは、水素原子或いは任意にニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシリルアミノ、-NH₂、-NH-C(=S)-NH-アルキル、スルホニルアミド-アルキル、nが1から20の整数である



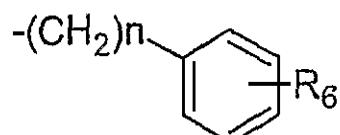
-NHアダマンタンにより置換されているフェニルを表し；

Xは水素原子又はOHを表し；

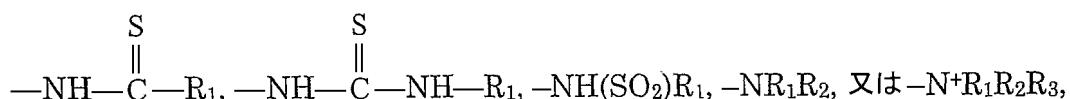
Yは、nが0から6の整数であり、R₆が任意にヒドロキシルで置換されていてよいC₁～C₆直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖を表す、



-NH R₆、



R₁、R₂、及びR₃が、独立にC₁～C₆アルキル又はC₁～C₆アルケニルを表す、

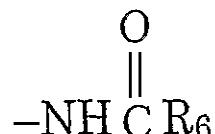


を表し；

Zは、水素原子、-OH、モノ又はジサッカライド、モノサッカライドサルフェート、或いはコリンホスフェートを表し；

Wは、水素原子、又は任意にヒドロキシルで置換されていてよいC₁～C₆直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖を表すが、

Rが水素である場合、Yが



ではないという条件である。

10

20

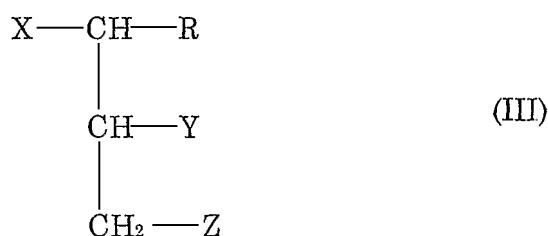
30

40

50

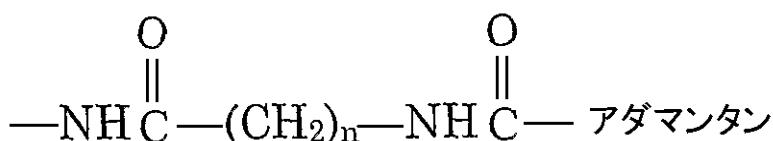
【0094】

—実施形態によると、本発明による使用は、式(I)の前記化合物が式(III)の化合物並びにその薬剤的に許容できる塩及び異性体である場合でもよい：



10

上式において、Rは、水素原子或いは任意にニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシリルアミノ、-NHCO(S)NH-アルキル、スルホニルアミド-アルキル、nが1から20の整数である

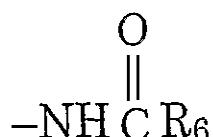


20

-NHアダマンタン、-NH-t-BOC、-NH-FMOC、又はNH-CBZにより置換されているフェニルを表し；

Xは水素原子又は-OH基を表し；

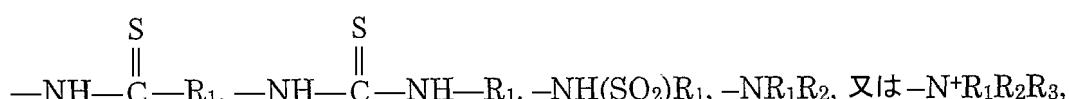
Yは、R₆が任意にヒドロキシルで置換されていてよい直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル鎖である、



30

-NHR₆、

R₁、R₂、及びR₃が、独立にC₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルケニルを表す、



40

を表し；

Zは、水素原子、-OH、モノ又はジサッカライド、モノサッカライドサルフェート、或いはコリンホスフェートを表し；

前記疾患は、神経変性疾患、代謝関連疾患、及び免疫関連疾患のいずれかである。

【0095】

ある特定の実施形態によると、本発明の使用は、アルツハイマー病などの神経変性疾患の治療用でもよい。

【0096】

他の実施形態によると、式I又はIIIの化合物の使用は、糖尿病又は囊胞性線維症などの代謝関連病態の治療用でもよい。

【0097】

さらに他の実施形態において、本発明による式I又はIIIの化合物の使用は、GVHD又はアレルギーなどの免疫関連疾患の治療用でもよい。

【0098】

50

本発明が、活性成分としての式 I 又は I II の化合物のいずれかを追加の治療薬とともに含む、組み合わされた組成物及びキットをさらに包含することをさらに認識されたい。

【0099】

開示及び説明されたので、本発明に開示される特定の例、方法工程、及び組成物は幾分変動しうるため、本発明が、そのような特定の例、方法工程、及び組成物に限定されないことが理解できよう。本明細書中で使用される術語が、特定の実施形態を説明する目的のみに使用され、かつ、添付される請求項及びその等価物によってのみ本発明の範囲が限定されるため、限定的でないものとすることが理解できよう。

【0100】

本明細書及び添付される請求項で使用されるとおり、単数形「a」、「a n」及び「t h e」には、内容が明らかにそうでないと示されない限り複数の指示物を含むことに留意されたい。10

【0101】

本明細書並びに後述の実施例及び請求項全体で、文脈から反対の意味が要求されない限り、「comprise(含む)」という言葉並びに「comprises(含む)」及び「comprising(含んでいる)」などのその変形物は、述べられた整数又は工程或いは整数又は工程の群の包含を意味するが、他の整数又は工程或いは整数又は工程の群の排除を意味しないと理解されるだろう。

【0102】

以下の例は、本発明の態様を実施する際に発明者らが利用した技術を表す。これらの技術は本発明の実施のために好ましい実施形態を例示するが、本開示を考慮すれば、当業者らが、本発明の精神及び意図される範囲から逸脱せずに多くの修正が可能であると認識するであろうことを理解されたい。20

【実施例】

【0103】

実験手順

* カンプトサー (Southern Research から入手)

* ピヒクルコントロールには 5 % クレモフォア E L / 5 % エタノール / 9 0 % W F I が含まれていた。

【0104】

B x P C - 3 ヒト臍腫瘍モデル

インビボ継代から得た B x P C - 3 腫瘍の 3 0 ~ 4 0 m g の腫瘍断片を、1 2 ゲージ外套針を利用し、無胸腺 N C r - n u / n u マウスに皮下 (s c) 移植した。

【0105】

N C I 認可動物施設から動物を購入し (4 ~ 5 週齢) 、実験の前に 1 週間研究室中で順応させた。動物を、1 2 時間の明暗周期のマイクロアイソレーターケージ中に収容した。動物には、濾過滅菌した水及び滅菌済み齧歯動物用餌を制約なしに与えた。最低週に 2 回ケージを変えた。動物の体重を週に 2 回量り、臨床兆候がないか毎日 (約 6 0 日間の実験の間) 観察した。

【0106】

腫瘍測定及び体重：腫瘍測定値及び動物の体重を週に 2 回記録する。腫瘍体積は、キャリバー測定値 (m m) により、橢円球用の式を利用して測定した：

$$\text{長さ} \times \text{幅}^2 / 2 = \text{体積} (m m ^ 3)$$

単位密度 (1 m m ^ 3 = 1 m g) を仮定して、この通常利用される式を利用して腫瘍重量も計算する。

【0107】

評価されるパラメーター : s c 腫瘍試験には、特定の試験の必要に応じて、1、2、3、又は 4 の腫瘍体積倍加時間 (日) に基づく T - C 値を作成した。この評価は、治療期間の最後でのコントロール動物の腫瘍の大きさに基づく。T / C (%) 又は T / C (%) 値を決定した。ステューデント t 検定又はマンホイットニー順位和検定などの統計的方法を

10

20

30

40

50

を利用して、種々の群の間の有意な差異を調べた。

【実施例 1】

【0108】

2 - (テトラデシルアミノ) プロパン - 1 , 3 - ジオール (A D 2 7 5 0) の調製

3 g の 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールを、1 0 0 m l のエタノールに溶解させ、4 m l のテトラデシルプロマイドを加え、次いで5 m l のジイソプロピルエチルアミンを加えた。還流冷却器を備えた2 5 0 m l 丸底フラスコ中で混合物を2 4 時間加熱して還流させ、マグネティックスターラーで攪拌した。溶液を蒸発乾固し、2 0 0 m l の2 : 1 のジクロロメタン : メタノールに溶解させ、5 0 0 m l 分液漏斗に移し、7 5 m l の0 . 2 N のH C l で洗浄した。相が分かれ、有機相を7 5 m l の0 . 1 N のH C l 及び1 5 m l のメタノールで再度洗浄した。有機相を分離し、5 g の硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。得られた油を、エタノール : H ₂ O から結晶化した。収量 : 1 . 2 g。

10

【実施例 2】

【0109】

2 - (テトラデシルアミノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール (A D Y Z 1 9 6) の調製

2 g の 2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール塩酸塩を、丸底フラスコ中で5 0 m l のH ₂ O 及び5 0 m l のエタノールに溶解させた。マグネティックスターラーで攪拌されている溶液に、4 m l のテトラデシルアルデヒド(テトラデカナール)を加えた。混合物を3 0 分間攪拌し、その後3 時間で1 . 8 g のN a B H ₄ を数回に分けて加えた。混合物を終夜攪拌し、溶液を分液漏斗に移し、5 0 m l のH ₂ O 及び1 0 0 m l のジクロロメタンを加え、溶媒混合物を振盪した。下相を回収し、水性メタノール相を5 0 m l の3 : 1 ジクロロメタン : メタノールで2 回抽出し、3 回分の下相を合わせ、7 5 m l のH ₂ O とともに振盪した。有機相をM g S O ₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残渣をエタノール : H ₂ O から結晶化した。収量 : 1 . 1 g。

20

【実施例 3】

【0110】

2 - (オクタデシルアミノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール (A D Y Z 1 9 7) の調製

30

2 g の 2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロパン - 1 , 3 - ジオールを、5 0 m l の2 : 1 のジクロロメタン : メタノール中で、1 g のE D A C の添加により、2 g のオクタデカン酸(ステアリン酸)と反応させた。反応混合物を終夜攪拌し、次いで蒸発乾固した。残渣を、4 m l の1 : 1 ジクロロメタン : メタノールに溶解させ、ジクロロメタン中で調製した5 0 c m × 1 . 5 c m のシリカゲルカラムに充填した。化合物は、ジクロロメタンと増えた量のメタノールとの混合物とともに溶出した。全体収量 : 2 . 1 g。

【0111】

滴下漏斗、冷却浴、及びマグネティックスターラーを備えた三口丸底フラスコに、2 g の得られたN - [2 - ヒドロキシル - 1 , 1 - ビス(ヒドロキシメチル)エチル] オクタデシル - アミドを移した。化合物を5 0 m l の乾燥T H F に溶解させ、溶液を0 °C に冷却した。T H F にB ₂ H ₆ を溶かした(ボランテトラヒドロフラン錯体)1 . 0 M 溶液4 0 m l を、滴下漏斗により2 時間滴下して加え、次いで混合物をさらに2 時間0 °C で反応させた。冷却浴を外し、反応を終夜攪拌した。翌日、1 0 m l のH ₂ O をゆっくりと加え、溶液を蒸発乾固し、分液漏斗に移し、1 0 0 m l の水、1 0 0 m l のジクロロメタン、及び5 0 m l のエタノールを加えた。振盪後、下相を回収し、上の水性メタノール相を、5 0 m l の3 : 1 のC H ₂ C l ₂ : M e O H で2 回抽出した。合わせた有機相を1 0 0 m l のH ₂ O で洗浄し、M g S O ₄ で2 時間乾燥し、濾過し、溶液を蒸発乾固した。得られた生成物を、エタノール : H ₂ O から結晶化した。収量 : 0 . 9 g。

40

【実施例 4】

【0112】

50

2 - (ヘキサデシルアミノ)プロパン - 1 , 3 - ジオール (ADYZ252) の調製

2 g の 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオールを、100 ml の 2 : 1 のジクロロメタン : メタノール中で、1.5 g の E D A C の添加により、2 g のヘキサデカン酸 (パルミチン酸) と反応させた。反応混合物を終夜攪拌し、その後蒸発乾固した。残渣を、6 ml の 1 : 1 のジクロロメタン - メタノールに溶解させ、ジクロロメタン中で調製した 50 cm × 1.5 cm シリカゲルカラムに充填した。化合物は、ジクロロメタンと増えた量のメタノールとの混合物とともに溶出した。全体収量：1.8 g。

【0113】

滴下漏斗、冷却浴、及びマグネティックスターラーを備えた三口丸底フラスコに、気流下で、1.0 g の得られた 2 - (ヘキサデカノイルアミノ) プロパン - 1 , 3 - ジオールを移した。化合物を 200 ml の乾燥 T H F に溶解させ、溶液を 0 ℃ に冷却した。強力に攪拌しながら、1.2 g の L i A l H 4 を 1 時間の間に少しづつ加え、混合物を 0 ℃ でさらに 2 時間反応させた。冷却浴を外し、反応を終夜攪拌した。翌日、2 ml の酢酸エチル、次いで 10 ml のメタノール、及び 10 ml の 1 N の H C l を非常にゆっくりと加え、溶液をおよそ 20 ml まで蒸発させた。混合物を分液漏斗に移し、100 ml の水、100 ml のジクロロメタン、及び 50 ml のメタノールを加えた。振盪後、下相を回収し、上の酸性水性メタノール相を、50 ml の 3 : 1 の C H 2 C l 2 : M e O H で 2 回抽出した。合わせた有機相を、100 ml の 0.1 N の H C l 、次いで 100 ml の H 2 O で洗浄し、M g S O 4 で 2 時間乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。得られた生成物を、エタノール : H 2 O から結晶化した。収量：0.5 g。

【実施例 5】

【0114】

A D 2 7 5 0 による治療後の、ヌードマウス中の M D A - M B - 4 3 5 細胞の生存

C D 1 - ヌードマウスに、 3×10^6 の M D A - M B - 4 3 5 細胞を静脈注射した。これは通常ヒトの転移性乳癌と考えられているが、最近はメラノーマのモデル細胞とも考えられている。第 1 日から、飲用水中の 20 mg / kg の A D 2 7 5 0 によりマウスを治療した。第 100 日に、残っているマウスを屠殺し、病理を決定した。図 1 に明らかに示されているとおり、A D 2 7 5 0 の経口投与は、腫瘍の発生を著しく低減し、治療された動物の生存率を上昇させた。したがって、これらの結果は、特に乳癌及びメラノーマ用途で、本発明の化合物を経口抗癌剤として使用する可能性を示している。

【実施例 6】

【0115】

A D 2 7 5 0 による治療後の、ヌードマウス中の臍腫瘍細胞成長

抗癌剤としての本発明の化合物の適用性を検討するため、発明者らは、次に、臍腫瘍に対する A D 2 7 5 0 の腹腔内投与の効果を検討した。したがって、C D 1 - ヌードマウスに、 5×10^6 の臍腫瘍細胞 (C R L - 1 6 8 7) を皮内注射した。第 1 日から、0.2 ml の 10 % C E 中の 30 mg / kg の A D 2 7 5 0 をマウスに腹腔内投与して、最長 35 日治療した。第 8 日から、5 ~ 7 日おきに、腫瘍の大きさを測定し計算した。図 2 に示されているとおり、A D 2 7 5 0 の腹腔内投与は、腫瘍体積を約 5 分の 1 にした。

【実施例 7】

【0116】

A D 2 7 5 0 と公知の細胞傷害性薬剤とを組み合わせた処理後の臍腫瘍細胞生存率

発明者らは、次に、本発明の化合物を公知の化学療法薬剤と組み合わせる効果を検討した。臍腫瘍細胞を、1 μM のタキソール及び 2 μM の A D 2 7 5 0 とともに (別々又は組み合わせて) インキュベーションした。結果を、図 3 A のグラフの左の部分に、生存可能な細胞のパーセントとして (MTTによりチェックされている) 示す。20 μM のフルオロウラシルと 8 μM の A D 2 7 5 0 との組み合わせを、図 3 A のグラフの右の部分に示す。図に示されているとおり、A D 2 7 5 0 とタキソール又はフルオロウラシルなどの公知の薬剤との組み合わせは、腫瘍細胞の生存率を著しく低下させ、そのような組み合わせの治療可能性を表している。

10

20

30

40

50

【実施例 8】**【0117】**

A D Y Z 1 9 7 とフルオロウラシル及び A D Y Z 1 9 7 と A D 2 7 3 0 (2 - (プチルアミノ) - 1 - フェニルプロパン - 1 , 3 - ジオール) とを組み合わせた処理後の膵腫瘍細胞の生存率

発明者らは、次に、式 I I の他の化合物の潜在的な抗癌効果を検討した。したがって、膵腫瘍細胞を、 $2 \mu M$ の A D 2 7 3 0 及び $10 \mu M$ の A D Y Z 1 9 7 と、別々又は組み合わせてインキュベーションした。結果を、図 3 B のグラフの左の部分に、生存可能な細胞のパーセントとして (M T T によりチェックされている) 示す。式 I I の両化合物の組み合わせは、細胞生存率の低減に対する著しい相乗効果を生み出した。 $20 \mu m$ のフルオロウラシルと $10 \mu M$ の A D Y Z 1 9 7 の組み合わせも、図 3 B のグラフ右側に示されるとおり、腫瘍細胞の生存率を著しく低下させた。

10

【実施例 9】**【0118】**

リンパ芽球中のグルコシルセラミド合成に対する A D 2 7 5 0 の影響

発明者らは、次に、代謝異常に対する式 I I の化合物の潜在的な影響を調査した。したがって、正常なリンパ芽球及びゴーシェ病患者から得たリンパ芽球を、5 分間 A D 2 7 5 0 の濃度を増やしながらインキュベーションした。次いで、ボディファイ (Bodify) - C 3 - セラミドを加え、さらに 3 時間インキュベーションを続けた。次いで細胞を抽出し、グルコシルセラミド及びスフィンゴミエリンスポットの蛍光を H P L C により定量した。結果を図 4 A にまとめる。

20

【実施例 10】**【0119】**

H L - 6 0 細胞 (急性前骨髄球性白血病のモデル) におけるグルコシルセラミド / スフィンゴミエリン合成に対する A D 2 7 5 0 の影響

A D 2 7 5 0 の濃度を増やしながら、H L 6 0 を 1 時間インキュベーションした。次いで、ボディファイ - C 3 - セラミドを加え、さらに 2 3 時間インキュベーションを続けた。次いで細胞を抽出し、グルコシルセラミド及びスフィンゴミエリンスポットの蛍光を H P L C により定量した。結果を図 4 B にまとめる。

【0120】

30

表1

アナログ	細胞系	種類	インキュベーション時間(時間)	FCS	IC50	播種した細胞数
AD2750	Du-145	前立腺	24	なし	3.3uM	$0.1 \times 10^6/ml$
AD2750	Du-145	前立腺	72	あり	7.5uM	$0.05 \times 10^6/ml$
AD2750	LNCaP	前立腺	24	なし	4.9uM	$0.1 \times 10^6/ml$
AD2750	LNCaP	前立腺	24	あり	15.2uM	$0.1 \times 10^6/ml$
AD2750	LNCaP	前立腺	48	あり	8.7uM	$0.1 \times 10^6/ml$
AD2750	LNCaP	前立腺	72	あり	3.9uM	$0.05 \times 10^6/ml$
AD2750	PC-3	前立腺	24	あり	12.2uM	$0.1 \times 10^6/ml$
AD2750	PC-3	前立腺	72	あり	6.8uM	$0.05 \times 10^6/ml$
AD2750	CRL-5803	NSCLC (肺ガン)	24	あり	11uM	$0.1 \times 10^6/ml$
AD2750	CRL-1687	脾臓	24	あり	15uM	$0.2 \times 10^6/ml$
AD2750	CRL-5891	NSCLC (肺ガン)	24	なし	8uM	$0.1 \times 10^6/ml$
AD2750	MEL624	メラノーマ	24	あり	9uM	$0.1 \times 10^6/ml$
AD2750	CRL-1976	肉腫	24	あり	5uM	$0.2 \times 10^6/ml$
AD2750	CCL-224	結腸	24	なし	13uM	$0.2 \times 10^6/ml$
ADYZ158	LNCaP	前立腺	24	なし	>50uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ158	PC-3	前立腺	24	なし	>50uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ158	CRL-5803	NSCLC (肺ガン)	24	あり	50uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ190	Du-145	前立腺	24	なし	>50uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ190	PC-3	前立腺	24	なし	>50uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ190	HL-60	急性前骨髄球性白血病	24	なし	>50uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ191	Du-145	前立腺	24	なし	>50uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ191	PC-3	前立腺	24	なし	>50uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ195	Du-145	前立腺	24	なし	>50uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ195	PC-3	前立腺	24	なし	>50uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ197	Du-145	前立腺	24	あり	7.5uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ197	LNCaP	前立腺	24	なし	42.9uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ197	LNCaP	前立腺	48	あり	23.9uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ197	LNCaP	前立腺	72	あり	3.0uM	$0.05 \times 10^6/ml$
ADYZ197	PC-3	前立腺	48	あり	8.2uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ197	PC-3	前立腺	72	あり	4.4uM	$0.05 \times 10^6/ml$
ADYZ197	CRL-1687	脾臓	24	あり	22uM	$0.2 \times 10^6/ml$
ADYZ197	HL-60	急性前骨髄球性白血病	24	なし	15uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ197	CRL-5803	NSCLC (肺ガン)	24	あり	20uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ197	CRL-5891	NSCLC (肺ガン)	24	なし	10uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ197	CRL-1976	肉腫	24	あり	20uM	$0.2 \times 10^6/ml$
ADYZ197	MEL624	メラノーマ	24	あり	3uM	$0.1 \times 10^6/ml$
ADYZ197	PC-3	前立腺	48	あり	8.2uM	$0.1 \times 10^6/ml$

10

20

30

40

【0121】

A D 2 7 5 0 及びカンプトサーの組み合わせ治療 - インビボ効能試験

細胞培養においてインビトロで、及びC R L - 1 6 8 7 腺腫瘍モデルを利用してインビボで示された、単独療法として、又は公知の化学療法薬剤と組み合わせた本発明の化合物の抗腫瘍形成効果により勇気づけられ、発明者らは、次に、B X P C - 3ヒト腺腫瘍異種移植モデルを利用するインビボ効能試験をさらに実施した。したがって、インビボ継代から得たB X P C - 3腫瘍の断片を皮下(s . c .)移植された9群の無胸腺N C r - n u / n uマウスを、A D 2 7 5 0(20又は30mg/kg)単独で、又はカンプトサー(60又は30mg/kg)と組み合わせて、表2に示されるとおり、28日間毎日(i.p.)治療した。実験手順に示されるとおり、55日間の実験の間、平均腫瘍体積を測定し、計算した。図5に明らかに示されるとおり、A D 2 7 5 0による治療は、用量依存的に明らかに腫瘍体積を低減した。図6及び7に示されるとおり、A D 2 7 5 0とカンプトサーの組み合わせは腫瘍体積を大幅に低減したので、A D 2 7 5 0を、単独で、又はカンプトサーと組み合わせて抗癌剤として使用する可能性を示している。

【0122】

表2

群	化合物	投与量 (mg/kg/注入)	n	注入体積	経路
1	ビヒクル	0	10	10mL/kg	腹腔内
2	カンプトサー	60	10	10mL/kg	腹腔内
3	カンプトサー	30	10	10mL/kg	腹腔内
4	A D 2 7 5 0	30	10	10mL/kg	腹腔内
5	A D 2 7 5 0	20	10	10mL/kg	腹腔内
6	A D 2 7 5 0 カンプトサー	30 60	10	10mL/kg 10mL/kg	腹腔内 腹腔内
7	A D 2 7 5 0 カンプトサー	20 60	10	10mL/kg 10mL/kg	腹腔内 腹腔内
8	A D 2 7 5 0 カンプトサー	30 30	10	10mL/kg 10mL/kg	腹腔内 腹腔内
9	A D 2 7 5 0 カンプトサー	20 30	10	10mL/kg 10mL/kg	腹腔内 腹腔内

【0123】

いくつかの特定の実施例に関して本発明を説明してきたが、多くの修正及び変形が可能である。したがって、添付される請求項の範囲内で、具体的に説明されたのとは別の方法で本発明を実現できることが理解される。

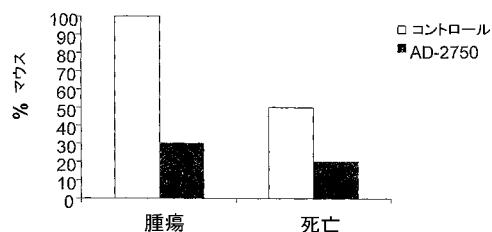
10

20

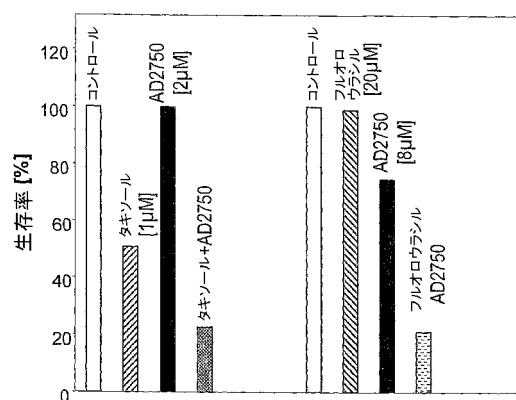
30

40

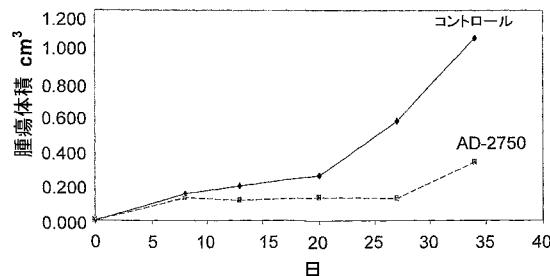
【図1】



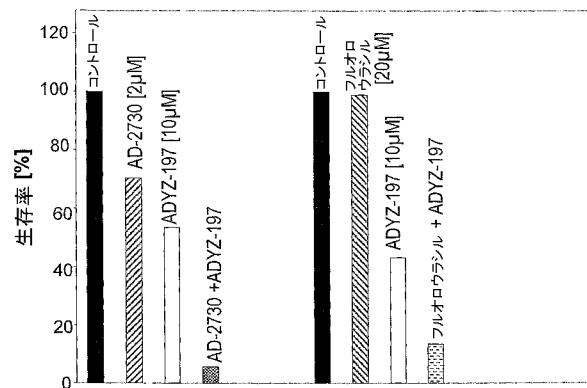
【図3 A】



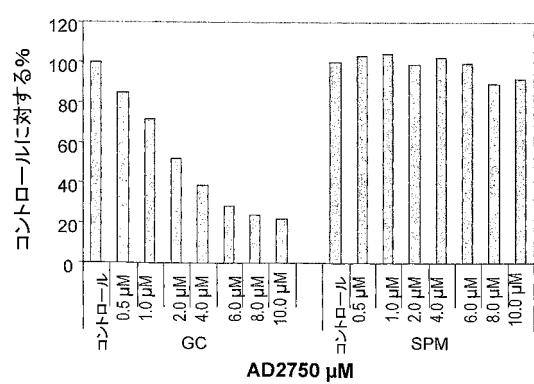
【図2】



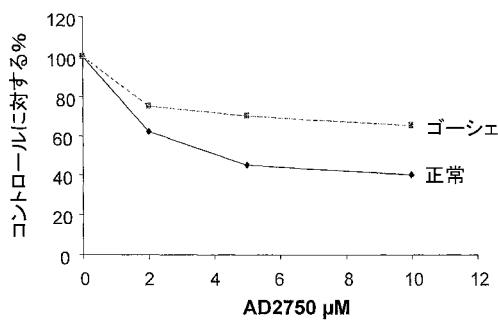
【図3 B】



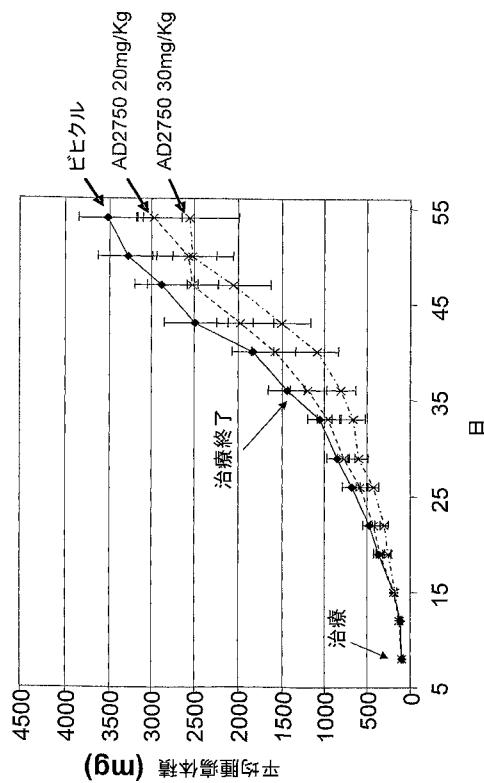
【図4 B】



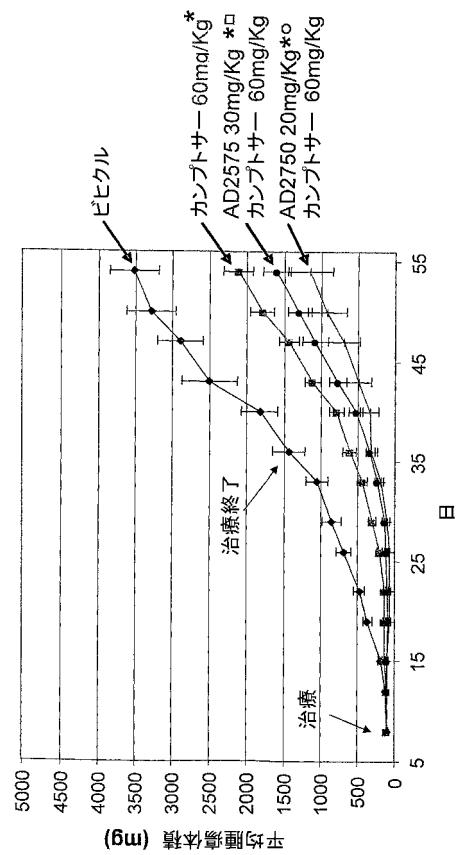
【図4 A】



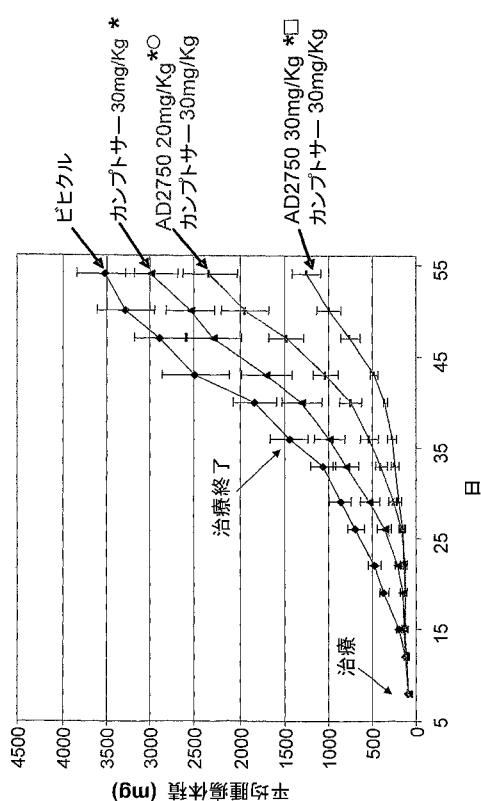
【図5】



【図6】



【図7】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IL2008/001472
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C215/10 A61P35/00 A61P43/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 324 043 A (KRUN JACK K) 6 June 1967 (1967-06-06) table 1; compounds 3-10, 34-38	1-3,5,6
X	US 2 363 082 A (RINGK WILLIAM F) 21 November 1944 (1944-11-21) compounds PREP. 1-14	1,3
X	US 2005/267096 A1 (ALLERTON CHARLOTTE MOIRA N [GB] ET AL) 1 December 2005 (2005-12-01) page 30; compound PREP. 32	1,4
X	US 5 132 426 A (SELTZER RAYMOND [US] ET AL) 21 July 1992 (1992-07-21) examples 2,8,22; compound (IV)	1-5,10 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
24 March 2009	14/04/2009	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Breimaier, Waltraud	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2008/001472

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 604 229 A (FUJITA TETSURO [JP] ET AL) 18 February 1997 (1997-02-18) table, column 26, 52 claims 24,29; compound (I)	1-3,5,7, 8,10
X	US 2006/014280 A1 (CONDIE BRIAN G [US] ET AL) 19 January 2006 (2006-01-19) column 12, line 35 – line 40; claims 10,11	1-5,10
X	US 2 877 245 A (VINCENT LAMBERTI) 10 March 1959 (1959-03-10) the whole document	1-3,5
X	US 4 742 058 A (YAMATSU ISAO [JP] ET AL) 3 May 1988 (1988-05-03) example 32	1,2,5, 7-10
X	WO 2006/116703 A (UNIV GEORGIA [US]; HOHMANN ANDREA G [US]) 2 November 2006 (2006-11-02) page 8, 2nd paragraph;	1,4,7-10
X	US 5 990 170 A (DELLA VALLE FRANCESCO [IT] ET AL) 23 November 1999 (1999-11-23) column 37, line 28 – line 50; examples 12,18,19,28; compound (I) A)	1,3,4, 7-10
X	WO 2004/022530 A (DBL AUSTRALIA PTY LTD [AU]; BOYD BENJAMIN JAMES [AU]; DAVEY GREGORY AN) 18 March 2004 (2004-03-18) claims 1,2,9; example 7	1,3,5
X	US 2005/075397 A1 (MSIKA PHILIPE [FR] ET AL) 7 April 2005 (2005-04-07) claim 3	1,3,7,8, 10
X	GB 1 018 989 A (COMMERCIAL SOLVENTS CORP) 2 February 1966 (1966-02-02) the whole document	1-3,5
X	WO 03/027058 A (YISSUM RES DEV CO [IL]; DAGAN ARIEH [IL]; GATT SHIMON [IL]) 3 April 2003 (2003-04-03) cited in the application page 9; claims 1,14,16; compound (I)	16,17
X	WO 01/79152 A (YISSUM RES DEV CO [IL]; DAGAN ARIEH [IL]; GATT SHIMON [IL]) 25 October 2001 (2001-10-25) claims 1,13; compound (I)	1-15
X		16,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IL2008/001472

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 3324043	A	06-06-1967	GB	1130165 A		09-10-1968
US 2363082	A	21-11-1944	NONE			
US 2005267096	A1	01-12-2005	NONE			
US 5132426	A	21-07-1992	CA DE DE EP JP	2049650 A1 69107742 D1 69107742 T2 0474592 A1 4244092 A		24-02-1992 06-04-1995 13-07-1995 11-03-1992 01-09-1992
US 5604229	A	18-02-1997	AT CA CY DE DE DK EP ES HK WO JP	172711 T 2126337 A1 2215 A 69321823 D1 69321823 T2 627406 T3 0627406 A1 2126658 T3 1013281 A1 9408943 A1 2579602 B2		15-11-1998 28-04-1994 18-04-2003 03-12-1998 02-06-1999 12-07-1999 07-12-1994 01-04-1999 02-06-2000 28-04-1994 05-02-1997
US 2006014280	A1	19-01-2006	AU WO US	2003276924 A1 2004029203 A2 2009035285 A1		19-04-2004 08-04-2004 05-02-2009
US 2877245	A	10-03-1959	NONE			
US 4742058	A	03-05-1988	CA DE EP ES ES ES ES ES ES ES ES JP JP JP PH US	1204750 A1 3380062 D1 0110397 A2 8600212 A1 8506593 A1 8507470 A1 8601104 A1 8506261 A1 8505936 A1 8506262 A1 1665875 C 3030585 B 59101448 A 20921 A 4762829 A		20-05-1986 20-07-1989 13-06-1984 01-01-1986 16-11-1985 16-12-1985 16-02-1986 01-11-1985 16-10-1985 01-11-1985 29-05-1992 30-04-1991 12-06-1984 05-06-1987 09-08-1988
WO 2006116703	A	02-11-2006	WO	2006116773 A2		02-11-2006
US 5990170	A	23-11-1999	AU CA WO EP IT JP JP	4344296 A 2207850 A1 9618391 A2 0799033 A1 MI942512 A1 4216330 B2 11500411 T		03-07-1996 20-06-1996 20-06-1996 08-10-1997 14-06-1996 28-01-2009 12-01-1999
WO 2004022530	A	18-03-2004	CA CN	2497322 A1 1694865 A		18-03-2004 09-11-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IL2008/001472

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004022530 A		EP 1534669 A1		01-06-2005
		JP 2005538151 T		15-12-2005
		KR 20050088990 A		07-09-2005
		US 2005249665 A1		10-11-2005
US 2005075397 A1	07-04-2005	AU 2002364348 A1		15-07-2003
		CA 2472121 A1		10-07-2003
		CN 1617703 A		18-05-2005
		EP 1458347 A2		22-09-2004
		FR 2834213 A1		04-07-2003
		WO 03055462 A2		10-07-2003
		JP 2005518390 T		23-06-2005
		MX PA04006420 A		04-10-2004
		US 2006194881 A1		31-08-2006
GB 1018989 A	02-02-1966	BE 656170 A		16-03-1965
		DE 1276653 B		05-09-1968
		NL 125056 C		
		NL 6413837 A		17-06-1965
WO 03027058 A	03-04-2003	CA 2461801 A1		03-04-2003
		EP 1430019 A1		23-06-2004
		JP 2005503432 T		03-02-2005
WO 0179152 A	25-10-2001	AU 5250601 A		30-10-2001

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T
R),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,
BZ,CA,CH,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,K
G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT
,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(71)出願人 508133411

ハダシット メディカルリサーチサービス アンド ディベロップメント リミテッド
イスラエル国 エルサレム 9 1 1 2 0 , キルヤット ハダッサ , ピー . オー . ボックス 1 2 0 0
0

(74)代理人 100096024

弁理士 柏原 三枝子

(74)代理人 100125520

弁理士 高橋 剛一

(74)代理人 100155310

弁理士 柴田 雅仁

(72)発明者 ダガン , アリエ

イスラエル国 エルサレム 9 2 3 4 1 , ハーラップストリート 1 3

(72)発明者 スラビン , シモン

イスラエル国 テルアビブ 6 5 1 5 2 , キネレットストリート 2

(72)発明者 ガット , シモン

イスラエル国 エルサレム 9 2 1 0 4 , パーテヌーラストリート 1 1

(72)発明者 ザハヴィ , ジェレミー

イスラエル国 モディイン 7 1 7 0 5 , ロアハアリ 1 5 / 6

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA17 MA02 NA05 ZB262 ZC202 ZC751

4C086 AA01 AA02 BA02 BC43 CB22 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZC20
ZC75

4C206 AA01 AA02 AA03 FA03 MA02 MA04 NA14 ZA02 ZB07 ZB26
ZB32 ZC75

4H006 AA01 AA03 AB28 BN10 BU32