

(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2017-530976

(P2017-530976A)

(43) 公表日 平成29年10月19日(2017. 10. 19)

(51) Int.Cl.		F I			テーマコード (参考)
C 0 7 H 19/10	(2006. 01)	C 0 7 H 19/10	C S P		4 C 0 5 7
A 6 1 P 11/00	(2006. 01)	A 6 1 P 11/00			4 C 0 7 6
A 6 1 P 1/00	(2006. 01)	A 6 1 P 1/00			4 C 0 8 6
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			
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁) 最終頁に続く					

(21) 出願番号	特願2017-517676 (P2017-517676)	(71) 出願人	515257117
(86) (22) 出願日	平成27年10月8日 (2015. 10. 8)		エビジェネティクス・ファーマ・エルエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成29年5月24日 (2017. 5. 24)		アメリカ合衆国、ワシントン州 98040、マナー・アイランド、サウスイースト・サーティーシックス・プレイス 9270
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/054752		
(87) 国際公開番号	W02016/057825	(74) 代理人	100086911
(87) 国際公開日	平成28年4月14日 (2016. 4. 14)		弁理士 重野 剛
(31) 優先権主張番号	62/061, 471	(74) 代理人	100144967
(32) 優先日	平成26年10月8日 (2014. 10. 8)		弁理士 重野 隆之
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビタミンE-ヌクレオシド・プロドラッグ

(57) 【要約】

本開示は、リン酸エステル又はホスホルアミデート結合を介してビタミンE誘導体に接合されたヌクレオシド及びヌクレオシド類似体を説明する。これらのヌクレオシド又はヌクレオシド類似体は強化された治療作用（例えば、腫瘍細胞に対する抗増殖作用）及び/又は水溶液中でのより大きな化学的安定性をもたらすことができる。

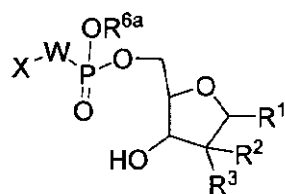
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I) による化合物

【化 1】



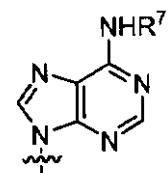
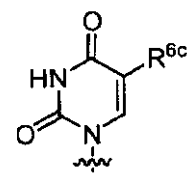
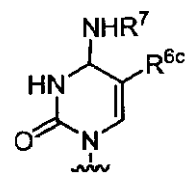
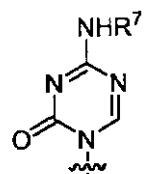
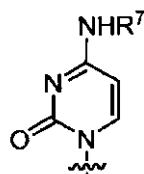
(II)

10

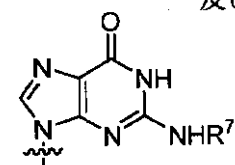
又は、薬学的に受容可能なそれらの塩であって、

R¹ は、

【化 2】



及び



20

30

40

から選択され、

R² 及び R³ は各々独立に、H、ハロゲン、及びOHから、R² 及び R³ は両方一緒にOHにはならないという条件で、選択され、R^{6a} は、無、H、及びC₁₋₆アルキルから選択され、WはO又はNR^{6b}であり、

50

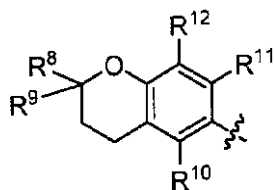
R^{6b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシから選択され、前記 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシは各々随意に、アリール及びヘテロアリールから独立に選択された 1 つ又は 2 つの置換基で置換され、前記アリール又はヘテロアリールは随意に、シアノ及びニトロから独立に選択された 1 つ又は 2 つの置換基で置換され、

R^{6c} は、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

R^7 は、H 又は C_{1-6} アルキルであり、

X は、

【化 3】



10

であり、

R^8 は、 C_{12-24} アルキル、 C_{12-24} アルケニル、 C_{12-24} ハロアルキル、及び C_{12-24} ハロアルケニルから選択され、

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は各々独立に、H、 C_{1-6} アルキル、及びハロゲンから選択される、

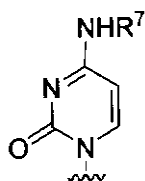
20

化合物。

【請求項 2】

R^1 が

【化 4】



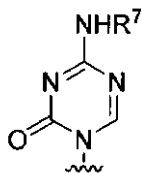
30

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 3】

R^1 が

【化 5】



40

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4】

R^2 及び R^3 が各々 F である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5】

R^{6a} 及び R^{6b} が各々 H である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6】

R^{6c} がメチル又はトリフルオロメチルである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

50

【請求項 7】

R⁷ が H である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 8】

R⁹、R¹⁰、R¹¹、及び R¹² が各々メチルである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 9】

R⁹ 及び R¹² が各々メチルであり、R¹⁰ 及び R¹¹ が各々 H である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 10】

R⁹、R¹¹、及び R¹² が各々メチルであり、R¹⁰ が H である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

10

【請求項 11】

R⁹、R¹⁰、及び R¹² が各々メチルであり、R¹¹ が H である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 12】

R⁸ が、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルケニル、C₁₋₆ ハロアルキル、及び C₁₋₆ ハロアルケニルから選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 13】

R⁸ が、C₁₋₆ アルキル又は C₁₋₆ アルケニルである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

20

【請求項 14】

W が O である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

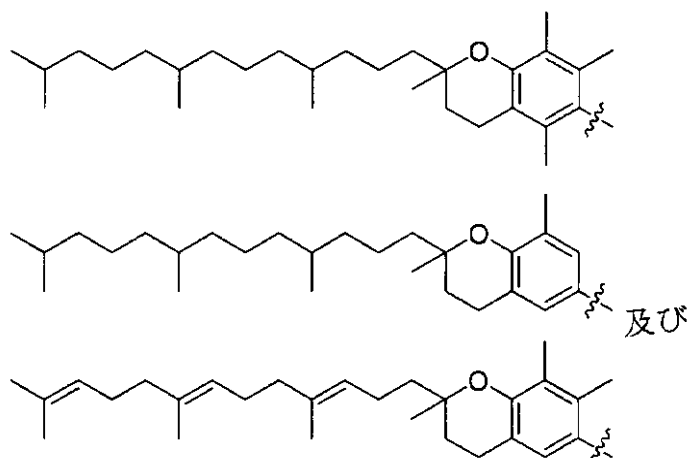
【請求項 15】

X が、α - トコフェリル、β - トコフェリル、γ - トコフェリル、δ - トコフェリル、α - トコトリエニル、β - トコトリエニル、γ - トコトリエニル、及び δ - トコトリエニルから選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 16】

X が、

【化 6】



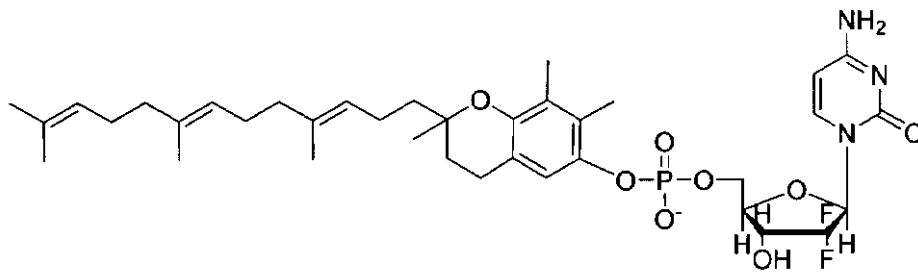
30

40

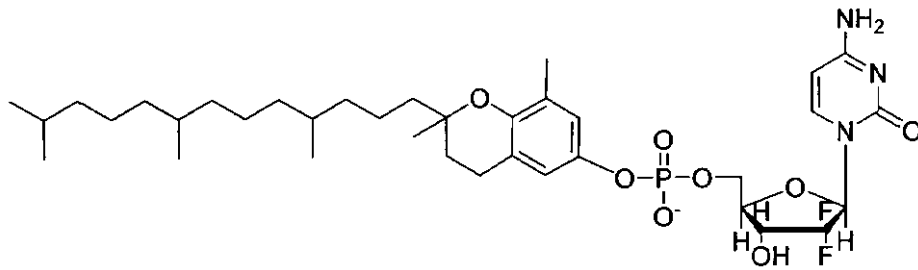
から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 17】

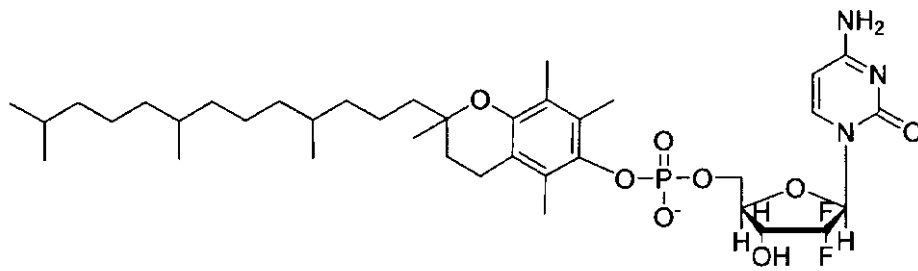
【化 7】



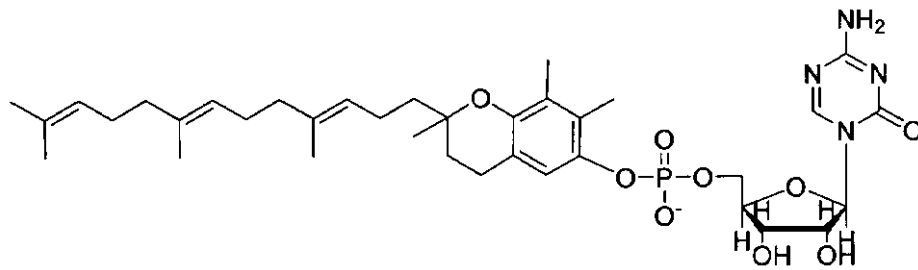
10



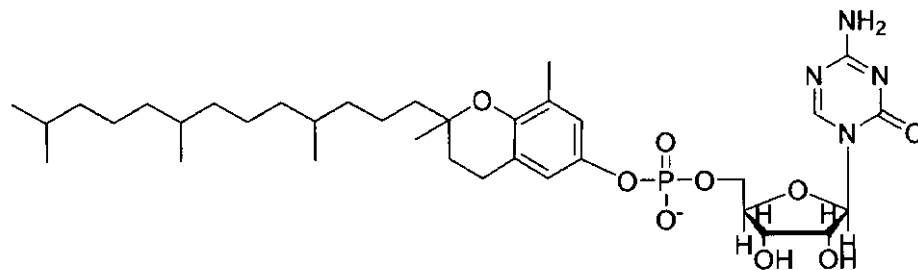
20



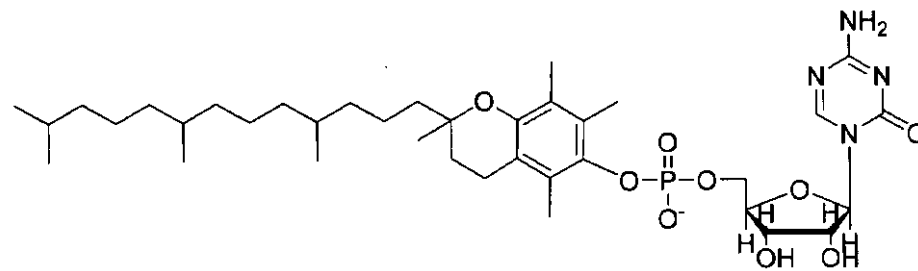
30



40



及び



から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 18】

式 (I) による化合物であって、

50

Y - L - Nu

(I)

Yはトコフェロール部分又はトコトリエノール部分であり、

Lはリン酸エステル又はホスホルアミデート・リンカーであり、

Nuは、プリンヌクレオシド、ピリミジンヌクレオシド、アザピリミジンヌクレオシド、及びヌクレオシド類似体から選択される、化合物。

【請求項19】

請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩、及び薬学的に受容可能な担体を備える組成物。

10

【請求項20】

細胞を、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩に接触させることを含む、一リン酸化ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体の細胞内送達の方法。

【請求項21】

細胞を、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩に接触させることを含む、ヌクレオシド輸送機序を迂回する方法。

【請求項22】

患者の疾患を処置する方法であって、前記疾患は白血病、乳ガン、肺ガン、又は結腸ガンであり、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、又はその薬学的に受容可能な塩の治療に有効な量を、前記患者に投与することを含む方法。

20

【請求項23】

ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体を、 α -トコフェリル、 β -トコフェリル、 γ -トコフェリル、 δ -トコフェリル、 α -トコトリエニル、 β -トコトリエニル、 γ -トコトリエニル、又は δ -トコトリエニルに共有結合させることを含む、ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体の循環半減期を向上させる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

30

本出願は、引用によりその開示の全体が本明細書に組み入れられる2014年10月8日出願の米国特許仮出願第62/061,471号の利益を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

製薬及び医薬品化学の領域における大きな問題は、担体には可溶であり水性環境にあるときには化学的に安定である生物学的に有効な薬物を送達する能力である。薬剤を可溶化し安定化させる1つの方法は、それらを化学的に修飾するか又はそれらを別の分子に接合して、特定の溶媒中での溶解度プロファイル及び化学的安定性を変える事である。プロドラッグと呼ばれることが多い活性薬物の接合体は、インビボで親化合物に変換する生物学的に活性な親化合物の化学的誘導体を含む。プロドラッグ接合体からの活性な親薬物の放出は、加水分解又は酵素的開裂などのプロセスの結果として起り得る。放出の速度は、活性な親薬剤を接合部分に結合する化学結合の型を含む幾つかの因子によって影響される。

40

【0003】

難溶性及び不溶性化合物の患者への送達を容易にするために幾つかの技法が開発されている。特に溶解度の問題を解決するために設計された技法の例には、錯化剤、ナノ粒子、マイクロエマルジョン、溶解度強化調合物、プロドラッグ、及び新規のポリマ・システムが含まれる。具体的な一例として、水溶性部分（例えば、ポリエチレングリコール、ポリグルタミン酸、又はポリマー）を薬物に接合して溶解度及び循環寿命を高めることができる。

【0004】

50

5 - アザシチジンは、抗腫瘍作用を有するシチジンの化学的類似物である。5 - アザシチジンは、緩衝剤及び血漿中で不安定であり、臨床血漿試料中での平均終末相半減期は 1.50 ± 2.30 時間である。インビトロでは、-60 においても 4.5 日の貯蔵後、5 - アザシチジンの 20 % の減少が起こり、室温で貯蔵するときは、0.5 時間以内に 10 % の減少が起こる。

【0005】

5 - アザシチジンの化学的安定性を向上させることを目指して 5 - アザシチジンのエライジン酸エステルが開発されている。このエステル・プロドラッグは、エライジン酸を 5 - アザシチジンの糖の 5' 位に接合することによって作製することができる。5 - アザシチジン・エライジン酸エステルは、5 - アザシチジン自体よりも著しく良好な血漿安定性プロファイルを有する。例えば、ブランクの人血漿マトリクス中に室温で少なくとも 4 時間実験条件下に保持するとき、初めの 5 - アザシチジン・エライジン酸エステルの 94 % が（初期の量に比べて）、血漿タンパク質の析出後の抽出後上澄みの中に有意な分解生成物なしに、残存することができる。さらに、5 - アザシチジン部分の開環又は化合物の他の劣化は、エライジン酸側鎖を 5 - アザシチジンに付けるとき、著しく減少する。

10

【0006】

化学的安定性をもたらすことに加えて、5 - アザシチジンのエライジン酸との接合は、薬剤抵抗性の一因となり得るヌクレオシドの輸送機構を迂回することができる。エライジン酸エステル接合はさらに、シチジンデアミナーゼによる脱アミノ化の可能性を減らすことができる。

20

【0007】

同様に、ゲムシタピンのエライジン酸エステル・プロドラッグもまた、これまでに開発されている。しかし、臨床試験は、膵臓がんの患者の生存において、エライジン酸プロドラッグとゲムシタピンとの間に何の差異も示さなかった。

【0008】

ビタミン E は、治療薬を機能させるための別の方法を与える。ビタミン E の 2 つの主要な形態、トコフェロール及びトコトリエノールが存在する。トコトリエノールは、ビタミン E ファミリーの非常に重要な部分を代表する。しかし、殆どのビタミン E の学術研究は α - トコフェロールに焦点を当てたもので、ビタミン E 研究の僅か 1 % がトコトリエノールを調査している。

30

【0009】

トコフェロール及びトコトリエノールの幾つかのアイソフォームが、抗増殖作用を有すると報告されている。実際に、トコトリエノールは、特に、乳ガン、白血病、肝ガン、膵臓ガン、及び前立腺ガンを含む多くの異なるガンに対する作用を示している。 γ - トコトリエノールが抗悪性腫瘍作用に関して最も頻繁に試験されているように見えるが、特定のビタミン E アイソフォームの細胞増殖の抑制及び細胞死の誘導に関する、トコフェロール及びトコトリエノールの相対的生物作用能に関する正式な順位は、 δ - トコトリエノール γ - トコトリエノール $>$ α - トコトリエノール $>$ δ - トコフェロール $>$ γ 及び α - トコフェロールに対応する一貫した関係を示す。

【0010】

α - トコフェリルリン酸エステル (α - TP) は、 α - トコフェロールの水溶性類似体であり、人、動物、及び植物に見出される。 α - TP は、酸加水分解及びアルカリ加水分解の両方に対して耐性があり、インビボでこの形態でそれ自体の機能を働かせることができる。 α - TP は、培養細胞の中及びネズミの中に取り込まれ加水分解されて直ちに α - トコフェロールになると思われる。この α - TP の α - トコフェロールへの加水分解は、ホスファターゼによって媒介される可能性が高い。 α - TP は、アポトーシス促進性であることが見出され、混合トコフェリルリン酸エステルは、正式な毒物学研究において毒性を殆ど示さなかった。

40

【0011】

ヌクレオシドは、治療法として有効となるために、典型的にはヌクレオチド、即ち、リ

50

ン酸化ヌクレオシドに代謝される必要がある。ヌクレオチド合成の律速段階は、一リン酸エステル (MP: monophosphate) の生成である。例えば、ゲムシタピンはデオキシチジinkinナーゼ (dCK: deoxycytidine kinase) によってリン酸化されてMPになり、dCK「欠乏」が獲得又は固有抵抗性の原因であり得る。望ましい一方で、MP - ヌクレオシドの細胞への送達、リン酸エステルが酸性で生理学的 pH において負に帯電しており、ホスホヒドラーゼが迅速にMP - ヌクレオシドに対応するヌクレオシドに変換するために、薬化学の課題である。さらに、多くのヌクレオシドが不十分にリン酸化されるので、低毒性及びポリメラーゼに対する良好な親和性を有する一リン酸化ヌクレオシドの細胞内送達は、克服するのが難しい課題である。

【0012】

10

従って、強化された安定性及び作用をもたらすと同時に、腫瘍抵抗性の主要な機構を迂回することができる治療薬剤に対する必要性が存在する。本開示は、この必要性を満たすことを探求し、さらに別の関連する利点を提供する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

この概要は、以下の詳細な説明においてさらに説明する概念の選択物を簡略な形で紹介するために与えられる。この概要は、特許請求される主題の重要な特徴を特定することを意図したものではなく、特許請求される主題の範囲を決定する補助として用いられることを意図したものでもない。

20

【0014】

一態様において、本開示は、特に、式 (I) による化合物を提供する：



(I)

式中、Yはトコフェロール部分又はトコトリエノール部分であり、

Lは、リン酸エステル又はホスホルアミデート・リンカーであり、

Nuは、プリンヌクレオシド、ピリミジンヌクレオシド、アザピリミジンヌクレオシド、及びヌクレオシド類似体から選択される。

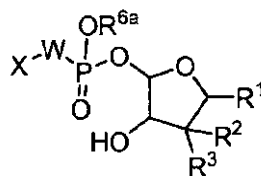
【0015】

別の態様において、本開示は、特に、式 (II) による化合物

30

【0016】

【化1】



(II)

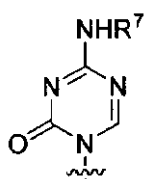
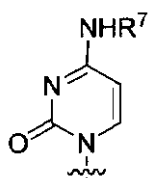
40

【0017】

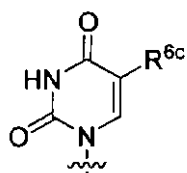
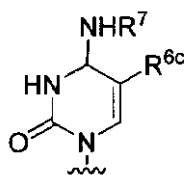
又はその薬学的に受容可能な塩を提供し、ここで、R¹は、

【0018】

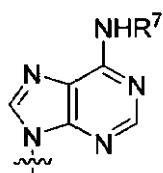
【化 2】



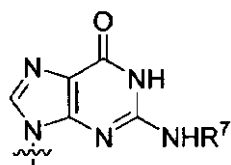
10



20



及び



30

【 0 0 1 9 】

から選択され、

R^2 及び R^3 は各々独立に、H、ハロゲン、及びOHから、 R^2 及び R^3 を両方ともにOHとすることはできないという条件で、選択され、

R^{6a} は、無、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

WはO又は NR^{6b} であり、

R^{6b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシから選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシは、各々随意に、アリール及びヘテロアリールから独立に選択された1つ又は2つの置換基で置換され、ここで、前記アリール又はヘテロアリールは、シアノ及びニトロから独立に選択された1つ又は2つの置換基で随意に置換され、

40

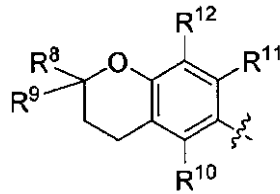
R^{6c} は、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

R^7 は、H又は C_{1-6} アルキルであり、

Xは、

【 0 0 2 0 】

【化 3】



【 0 0 2 1 】

であり、

10

式中、 R^8 は、 $C_{1-2-2-4}$ アルキル、 $C_{1-2-2-4}$ アルケニル、 $C_{1-2-2-4}$ ハロアルキル、及び $C_{1-2-2-4}$ ハロアルケニルから選択され、

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は、各々独立に、 H 、 C_{1-6} アルキル、及びハロゲンから選択される。

【 0 0 2 2 】

さらに別の態様において、本開示は、式 (I) 又は (II) の化合物を含む組成物を提供する。

【 0 0 2 3 】

さらに別の態様において、本開示は、一リン酸化ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体の細胞内送達のための、細胞を式 (I) 又は (II) の化合物と接触させることを含む、

20

方法を提供する。

【 0 0 2 4 】

さらに別の態様において、本開示は、細胞を式 (I) 又は (II) のいずれかの化合物と接触させることを含む、ヌクレオシド輸送機構を迂回する方法を提供する。

【 0 0 2 5 】

さらに別の態様において、本開示は、ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体を α -トコフェリル、 β -トコフェリル、 γ -トコフェリル、 δ -トコフェリル、 α -トコトリエニル、 β -トコトリエニル、 γ -トコトリエニル、又は δ -トコトリエニルに共有結合的に取り付ける (即ち、共有結合的に結合する) ことを含む、ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体の循環半減期を向上させる方法を提供する。

30

【 0 0 2 6 】

さらに別の態様において、本開示は、患者に、式 (I) 又は (II) の化合物の治療に有効な量を投与することを含む、患者内の疾患 (例えば、乳ガン、肺ガン、又は結腸ガンなどのガン) を処置する方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 7 】

詳細な説明

本開示は、リン酸エステル又はホスホルアミデート結合を介してビタミン E 誘導体に接合されるヌクレオシド及びヌクレオシド類似体を説明する。理論によって束縛されることを望むものではないが、本開示のビタミン E が接合されたヌクレオシド及びヌクレオシド類似体は、ヌクレオシド合成の律速段階及びヌクレオシド抵抗性の機構を迂回しながら、MPヌクレオシド又はMPヌクレオシド類似体を細胞内送達することができると考えられる。

40

【 0 0 2 8 】

本開示の化合物は、多くの利点を有する。例えば、ビタミン E 誘導体に接合されたヌクレオシド及びヌクレオシド類似体は、ビタミン E 誘導体による強化された抗ガン作用を有することができる。本開示の化合物は、さらに、ヌクレオシドに対する腫瘍抵抗性の 2 つの主要な機序、(a)ヌクレオシド輸送及び(2)より重要であり得る一リン酸化のダウンレギュレーション、を克服する。ビタミン E で修飾されたヌクレオシド及びヌクレオシド類似体は、そうでなければ経口バイオアベイラビリティが不十分な親の非修飾ヌクレオ

50

シド又はヌクレオシド類似体のバイオアベイラビリティ（例えば、経口バイオアベイラビリティ）を高めることができる。幾つかの実施形態において、本開示の化合物は、強化された浸透性及び保持力のために、腫瘍内へのヌクレオシドの優先的取り込みのための疎水性マトリクスの中に可溶である。さらに、ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体は、水溶液中でより大きな化学的安定性及び／又は強化された治療作用（例えば、腫瘍細胞に対する増殖抑制作用）をもたらすことができる。幾つかの実施形態において、ビタミンEで修飾されたヌクレオシド又はヌクレオシド類似体は、ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体の循環半減期を増すことができる。

【0029】

幾つかの実施形態において、化合物は一般式（I）を有する。

10



（I）

式中、Yはトコフェロール部分又はトコトリエノール部分であり、

Lは、リン酸エステル又はホスホルアミデート・リンカーであり、

Nuは、プリンヌクレオシド、ピリミジンヌクレオシド、アザピリミジンヌクレオシド、及びヌクレオシド類似体から選択される。

【0030】

幾つかの実施形態において、YはビタミンE部分である。例えば、Yはトコフェロール部分とすることができる。幾つかの実施形態において、Yはトコトリエノール部分である。

20

【0031】

幾つかの実施形態において、Nuはピリミジンヌクレオシドである。

幾つかの実施形態において、Nuはプリンヌクレオシドである。

幾つかの実施形態において、Nuはアザピリミジンヌクレオシド（例えば、5 - アザシチジン、5 - アザデオキシシチジン、又は2', 2' - ジフルオロ - 5 - アザデオキシシチジン）である。

幾つかの実施形態において、Nuはヌクレオシド類似体である。

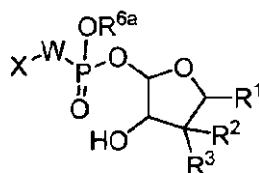
【0032】

幾つかの実施形態において、化合物は式（II）：

30

【0033】

【化4】



(II)

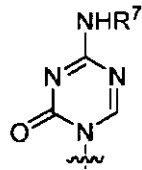
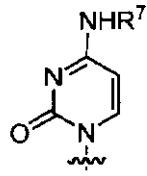
【0034】

40

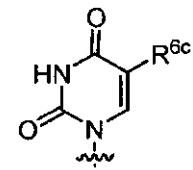
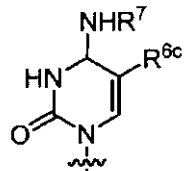
又はその薬学的に受容可能な塩を有し、ここで、R¹は、

【0035】

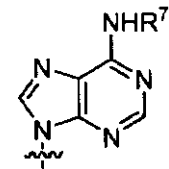
【化 5】



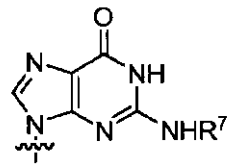
10



20



又は



30

【0036】

であり、

R^2 及び R^3 は各々独立に、H、ハロゲン、及びOHから、 R^2 及び R^3 を両方ともにOHとすることはできないという条件で、選択され、

R^{6a} は、無、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

WはO又は NR^{6b} であり、

R^{6b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシから選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシは、各々随意に、アリール及びヘテロアリールから独立に選択された1つ又は2つの置換基で置換され、ここで前記アリール又はヘテロアリールは、シアノ及びニトロから独立に選択された1つ又は2つの置換基で随意に置換され、

40

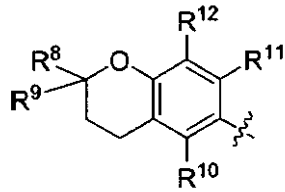
R^{6c} は、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

R^7 は、H又は C_{1-6} アルキルであり、

Xは、

【0037】

【化 6】



【 0 0 3 8 】

であり、

10

式中、 R^8 は、 $C_{1-2-2-4}$ アルキル、 $C_{1-2-2-4}$ アルケニル、 $C_{1-2-2-4}$ ハロアルキル、及び $C_{1-2-2-4}$ ハロアルケニルから選択され、

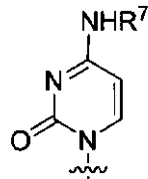
R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は、各々独立に、 H 、 C_{1-6} アルキル、及びハロゲンから選択される。

【 0 0 3 9 】

幾つかの実施形態において、 R^1 は

【 0 0 4 0 】

【化 7】



20

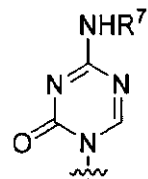
【 0 0 4 1 】

であり、

幾つかの実施形態において、 R^1 は

【 0 0 4 2 】

【化 8】



30

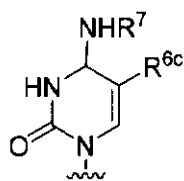
【 0 0 4 3 】

であり、

幾つかの実施形態において、 R^1 は

【 0 0 4 4 】

【化 9】



40

【 0 0 4 5 】

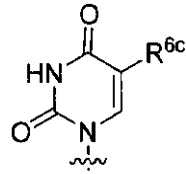
であり、

幾つかの実施形態において、 R^1 は

【 0 0 4 6 】

50

【化 1 0】



【 0 0 4 7】

であり、

幾つかの実施形態において、 R^1 は

10

【 0 0 4 8】

【化 1 1】



【 0 0 4 9】

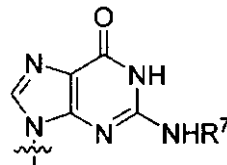
であり、

幾つかの実施形態において、 R^1 は

20

【 0 0 5 0】

【化 1 2】



【 0 0 5 1】

である。

30

【 0 0 5 2】

幾つかの実施形態において、 R^2 及び R^3 は各々 F であり、

幾つかの実施形態において、 R^2 及び R^3 は、各々独立に、H、ハロゲン及びOHから、 R^2 及び R^3 を両方ともにOHとすることはできず、さらに R^2 及び R^3 を両方ともにHとすることはできないという条件で、選択される。

【 0 0 5 3】

幾つかの実施形態において、WはOである。

幾つかの実施形態において、Wは NR^{6b} である。幾つかの実施形態において、 R^{6b} はH又は C_{1-6} アルキルである。幾つかの実施形態において、 R^{6c} はメチル又はトリフルオロメチルである。

40

【 0 0 5 4】

幾つかの実施形態において、 R^{6a} は存在しない。幾つかの実施形態において、 R^{6a} が存在しないとき、WはOである。幾つかの実施形態において、 R^{6a} は存在しないか又はHである。幾つかの実施形態において、 R^{6a} は存在しないか又は C_{1-6} アルキルである。 R^{6a} が存在しないとき、隣接する酸素は負に帯電する（即ち、

【 0 0 5 5】

【化 1 3】



【0056】

)であることを理解されたい。

幾つかの実施形態において、 R^{6a} はH又は C_{1-6} アルキルである。

幾つかの実施形態において、 R^{6a} はH、メチル、又はエチルである。

幾つかの実施形態において、 R^{6a} はH又はメチルである。

【0057】

10

幾つかの実施形態において、 R^{6a} 、 R^{6b} 、及び R^{6c} は、各々独立にH、メチル、又はエチルである。

幾つかの実施形態において、 R^{6a} 、 R^{6b} 、及び R^{6c} は、各々独立にH又はメチルである。

幾つかの実施形態において、 R^{6a} 、 R^{6b} 、及び R^{6c} は、各々Hである。

【0058】

幾つかの実施形態において、 R^7 はH、メチル、又はエチルである。

幾つかの実施形態において、 R^7 はH又はメチルである。

幾つかの実施形態において、 R^7 はHである。

【0059】

20

幾つかの実施形態において、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は、各々メチルである。

幾つかの実施形態において、 R^9 及び R^{12} は、各々メチルであり、 R^{10} 及び R^{11} は各々Hである。

幾つかの実施形態において、 R^9 、 R^{11} 、及び R^{12} は、各々メチルであり、 R^{10} はHである。

幾つかの実施形態において、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{12} は、各々メチルであり、 R^{11} はHである。

【0060】

幾つかの実施形態において、 R^8 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルケニルから選択される。

30

幾つかの実施形態において、 R^8 は、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルケニルである。

【0061】

幾つかの実施形態において、Xは、 α -トコフェリル、 β -トコフェリル、 γ -トコフェリル、 δ -トコフェリル、 α -トコトリエニル、 β -トコトリエニル、 γ -トコトリエニル、及び δ -トコトリエニルから選択される。

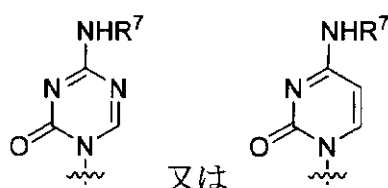
【0062】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、

【0063】

【化 1 4】

40



【0064】

であり、

R^2 及び R^3 は、各々独立に、H、ハロゲン、及びOHから、 R^2 及び R^3 を両方とも

50

にOHとすることはできないという条件で、選択され、

R^7 はH又はメチルであり、

R^{6a} は、無、H、及び C_{1-6} アルキルから選択され、

WはOであり、

Xは、 α -トコフェリル、 β -トコフェリル、 γ -トコフェリル、 δ -トコフェリル、 α -トコトリエニル、 β -トコトリエニル、 γ -トコトリエニル、及び δ -トコトリエニルから選択される。

【0065】

幾つかの実施形態において、Xは、 α -トコフェリル、 β -トコフェリル、 γ -トコフェリル、 δ -トコフェリル、 α -トコトリエニル、 β -トコトリエニル、 γ -トコトリエニル、及び δ -トコトリエニルから選択される。

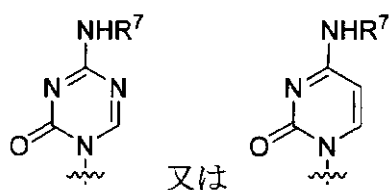
10

【0066】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、

【0067】

【化15】



20

【0068】

であり、

R^2 及び R^3 は、各々独立に、H、ハロゲン、及びOHから、 R^2 及び R^3 を両方ともにOHとすることはできないという条件で、選択され、

R^7 はHであり、

R^{6a} は、無、H、及び C_{1-6} アルキルから選択され、

WはOであり、

Xは、 α -トコフェリル、 β -トコフェリル、 γ -トコフェリル、 δ -トコフェリル、 α -トコトリエニル、 β -トコトリエニル、 γ -トコトリエニル、及び δ -トコトリエニルから選択される。

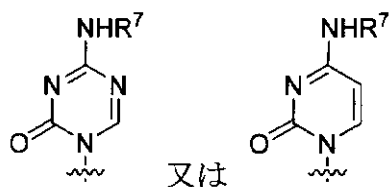
30

【0069】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、

【0070】

【化16】



40

【0071】

であり、

R^2 及び R^3 は、各々独立に、H、ハロゲン、及びOHから、 R^2 及び R^3 を両方ともにOHとすることはできないという条件並びに R^2 及び R^3 を両方ともにHとすることはできないという条件で、選択され、

R^7 はH又はメチルであり、

R^{6a} は、無、H、及び C_{1-6} アルキルから選択され、

50

WはOであり、

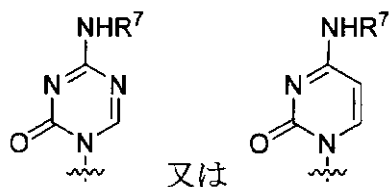
Xは、- トコフェリル、 β - トコフェリル、 γ - トコフェリル、 δ - トコフェリル、 α - トコトリエニル、 β - トコトリエニル、 γ - トコトリエニル、及び δ - トコトリエニルから選択される。

【0072】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、

【0073】

【化17】



10

【0074】

であり、

R^2 及び R^3 は、各々独立に、H、ハロゲン、及びOHから、 R^2 及び R^3 を両方ともにOHとすることはできないという条件で、選択され、

R^7 はH又はメチルであり、

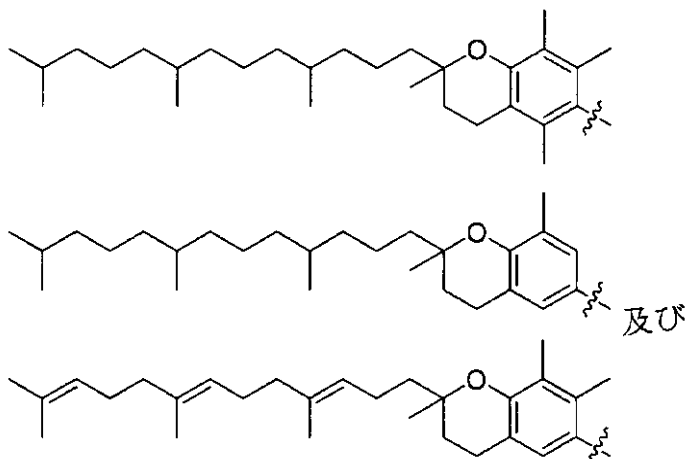
R^{6a} は、無、H、及び C_{1-6} アルキルから選択され、

WはOであり、

Xは、

【0075】

【化18】



30

【0076】

から選択される。

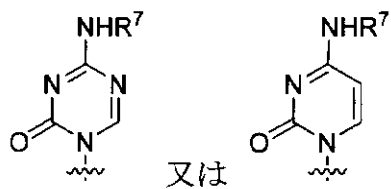
【0077】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、

【0078】

40

【化 19】



【0079】

であり、

10

R^2 及び R^3 は、各々独立に、H、ハロゲン、及びOHから、 R^2 及び R^3 を両方ともにOHとすることはできないという条件並びに R^2 及び R^3 を両方ともにHとすることはできないという条件で、選択され、

R^7 はH又はメチルであり、

R^{6a} は、無、H、及び C_{1-6} アルキルから選択され、

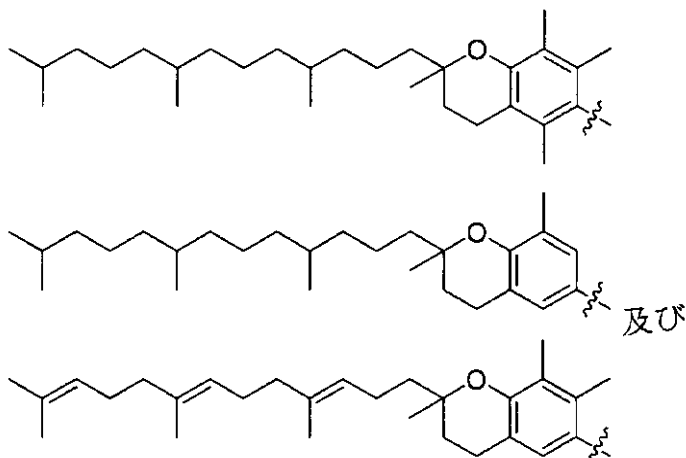
WはOであり、

Xは、

【0080】

【化 20】

20



30

【0081】

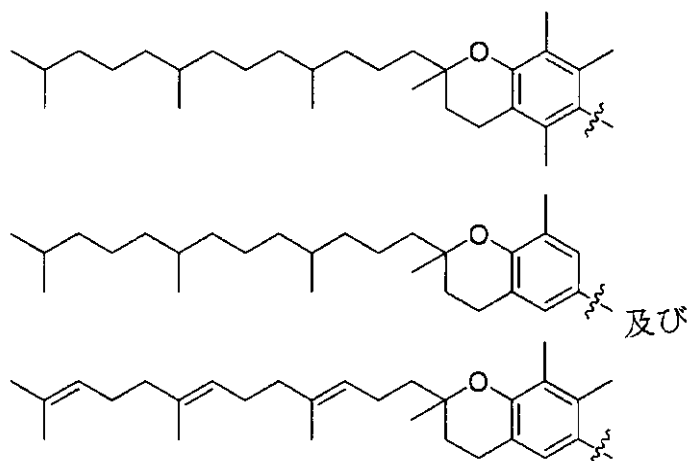
から選択される。

【0082】

幾つかの実施形態において、WはOであり、Xは

【0083】

【化 2 1】



10

【 0 0 8 4 】

から選択される。

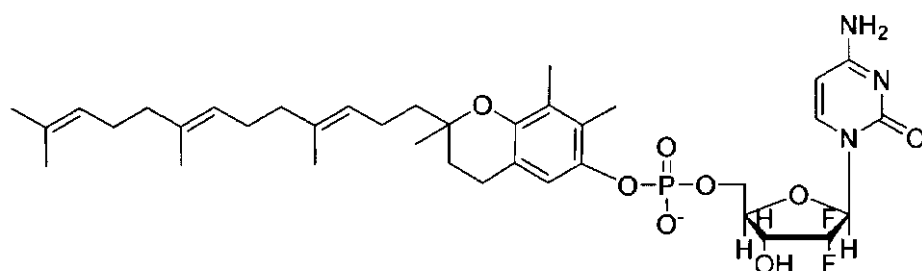
【 0 0 8 5 】

幾つかの実施形態において、化合物は、

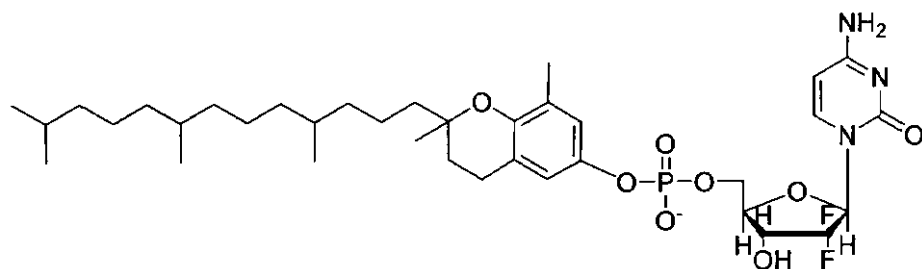
【 0 0 8 6 】

20

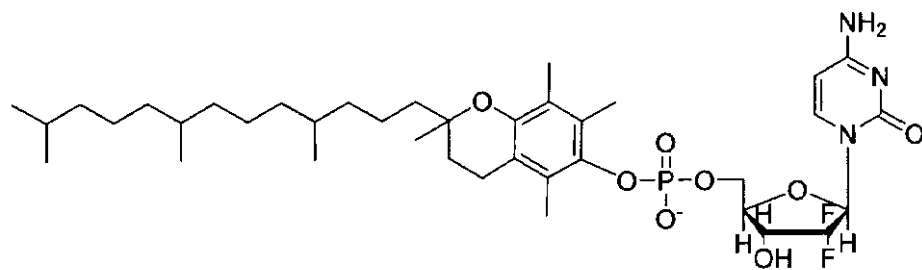
【化 2 2】



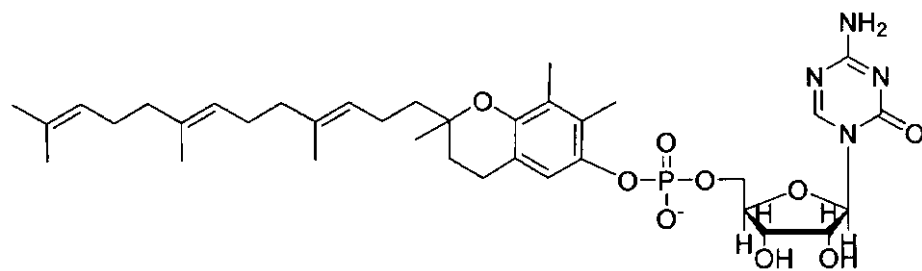
10



20

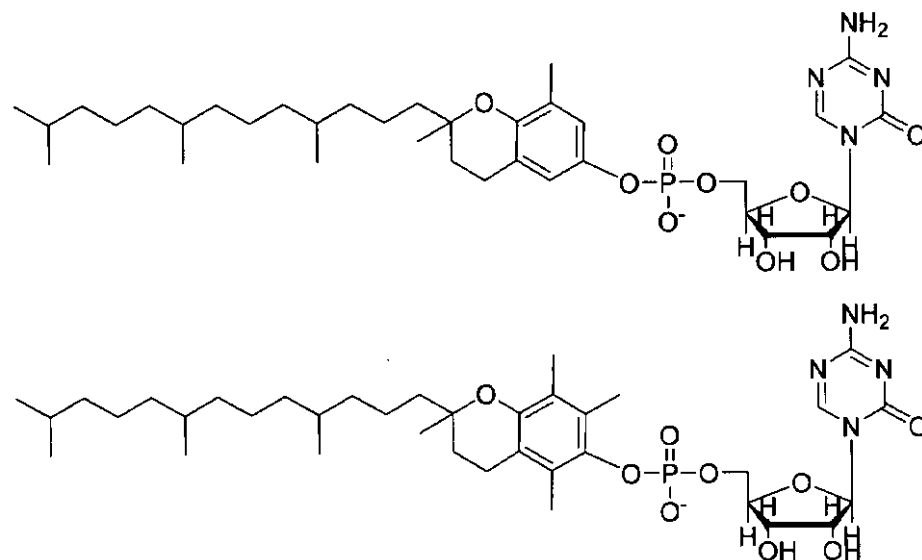


30



及び

40



【 0 0 8 7 】

又は、薬学的に受容可能なそれらの塩から選択される。

【 0 0 8 8 】

50

〔定義〕

本明細書の様々な場所で、本開示の化合物の置換基は、基又は範囲で開示されている。本開示は、それら基及び範囲のメンバーの各々の及び全ての個々の部分的組み合わせを含むことが具体的に意図されている。例えば、用語「 C_{1-6} アルキル」は、個々に、メチル、エチル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキル、及び C_6 アルキルを開示することが具体的に意図されている。

【0089】

本開示の化合物が安定であることがさらに意図されている。本明細書で使用される場合、「安定な」は、反応混合物から有用な純度までの単離に耐えて存続するのに十分に堅固な化合物を指す。

10

【0090】

明確にするために別々の実施形態の文脈において説明される本開示の特定の特徴は、単一の実施形態において組み合わせて備えることもできる。逆に、簡単のために単一の実施形態の文脈において説明される本開示の様々な特徴は、別々に又は任意の適切な部分的組み合わせで備えることもできる。

【0091】

「随意に置換された」基は、例えば、付加的な官能基によって置換されても置換されなくともよい官能基を指すことができる。例えば、基が置換されないとき、これは基の名称、例えばアルキル又はアリールと呼ぶことができる。基が、付加的な官能基で置換される時、これは、より一般的に置換アルキル又は置換アリールと呼ぶことができる。

20

【0092】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、直鎖型（例えば、直線型）又は分岐型の飽和炭化水素基を指すためのものである。例えば、アルキル基は、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（例えば、*n*-プロピル及びイソプロピル）、ブチル（例えば、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル）、ペンチル（例えば、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）などを含む。アルキル基は1～約30、1～約24、2～約24、1～約20、2～約20、1～約10、1～約8、1～約6、1～約4、又は1～約3個の炭素原子を含むことができる。

【0093】

本明細書で使用される場合、用語「アルキレン」は、連結アルキル基を指す。

30

【0094】

本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」は、1つ又はそれ以上の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基を指す。アルケニル基は直線型であっても分岐型であってもよい。例示的なアルケニル基には、エテニル、プロペニルなどが含まれる。アルケニル基は、2～約30、2～約24、2～約20、2～約10、2～約8、2～約6、又は2～約4個の炭素原子を含むことができる。

【0095】

本明細書で使用される場合、「アルケニレン」は連結アルケニル基を指す。

【0096】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、1つ又はそれ以上のハロゲン置換基を有するアルキル基を指す。例示的なハロアルキル基には、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 などが含まれる。

40

【0097】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキレン」は、連結ハロアルキル基を指す。

【0098】

本明細書で使用される場合、「ハロアルケニル」は、1つ又はそれ以上のハロゲン置換基を有するアルケニル基を指す。

【0099】

本明細書で使用される場合、「ハロアルケニレン」は、連結ハロアルケニル基を指す。

【0100】

50

本明細書で使用される場合、「アリール」は単環又は多環（例えば、2、3又は4個の縮合環を有する）芳香族炭化水素、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどを指す。幾つかの実施形態においてアリール基は6～約20個の炭素原子を有する。

【0101】

本明細書で使用される場合、「アリーレン」は連結アリーール基を指す。

【0102】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリーール」は、イオウ、酸素、又は窒素などの少なくとも1つのヘテロ原子環メンバーを有する芳香族ヘテロ環を指す。ヘテロアリーール基は、単環及び多環（例えば、2、3、又は4個の縮合環を有する）系を含む。ヘテロアリーール基内の任意の環形成N原子は、酸化してN-オキソ部分を形成することもできる。ヘテロアリーール基の例には、制限なしに、ピリジル、N-オキソピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、などが含まれる。幾つかの実施形態において、ヘテロアリーール基は1～約20個の炭素原子を有し、さらに別の実施形態においては、約3～約20個の炭素原子を有する。幾つかの実施形態において、ヘテロアリーール基は3～約14、3～約7、又は5～6個の環形成原子を含む。幾つかの実施形態において、ヘテロアリーール基は1～約4、1～約3、又は1～2個のヘテロ原子を含む。

10

20

【0103】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリーレン」は、連結ヘテロアリーール基を指す。

【0104】

本明細書で使用される場合、「アシル」は、カルボニル（C=O）部分に付けられたH、アルキル、又はアルケニル（アルキル又はアルケニルはさらに、アルキル、アルコキシ、シクロアルキルアミノ、ヒドロキシ、又はハロゲンで置換することができる）などの任意の基又は有機ラジカルを指す。アシル基は、カルボニル部分を通して親構造体に付けられる。

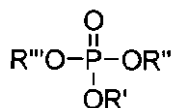
30

【0105】

本明細書で使用される場合、用語「リン酸エステル」は、3つまでの側鎖を有する有機リン酸エステルの（O）PO₃の中央部分を指す。側鎖は、例えば、ヌクレオシド（又はヌクレオシド類似体）側鎖、ビタミンE側鎖及びH又はアルキルとすることができる。例えば、有機リン酸エステルは、

【0106】

【化23】



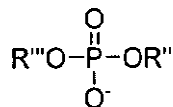
40

【0107】

の一般式を有することができ、ここでR''はビタミンE側鎖であり、R''''はヌクレオシド又はヌクレオシド類似体側鎖である。幾つかの実施形態において、R'がHであるとき、pH7又はそれ以上において、リン酸エステルは脱プロトン化することができ、その結果有機リン酸エステルは以下の一般式を有する。

【0108】

【化 2 4】



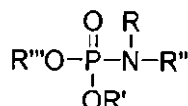
【 0 1 0 9】

本明細書で使用される場合、用語「ホスホルアミデート」リンカーは、有機ホスホルアミデートの (O) P O₂ N の中央部分を指す。ホスホルアミデートは、ヌクレオシド（又はヌクレオシド類似体）側鎖、ビタミン E 側鎖、及び H 又はアルキル側鎖を有することができる。例えば、有機ホスホルアミデートは以下の一般式、

10

【 0 1 1 0】

【化 2 5】



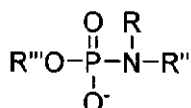
【 0 1 1 1】

を有することができ、ここで、R^{''} はビタミン E 側鎖であり、R['] はヌクレオシド又はヌクレオシド類似体側鎖である。幾つかの実施形態において、R['] が H であるとき、pH 7 又はそれ以上において、有機ホスホルアミデートは脱プロトン化することができ、その結果有機リン酸エステルは以下の一般式を有する。

20

【 0 1 1 2】

【化 2 6】



30

【 0 1 1 3】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」は、イオウ、酸素、又は窒素などの少なくとも 1 つのヘテロ原子を有するアルキル基を指す。

【 0 1 1 4】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキレン」は、連結ヘテロアルキル基を指す。

本明細書で使用される場合、「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを含む。

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、-O-アルキル基を指す。例示的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、n-プロポキシ及びイソプロポキシ）、t-ブトキシなどが含まれる。

40

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、-O-（ハロアルキル）基を指す。

本明細書で使用される場合、「アミノ」は NH₂ を指す。

本明細書で使用される場合、「アルキルアミノ」は、アルキル基で置換されたアミノ基を指す。

本明細書で使用される場合、「ジアルキルアミノ」は、2 つのアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

【 0 1 1 5】

本明細書で説明する化合物は、非対称（例えば、1 つ又はそれ以上の立体中心を有する）であり得る。特に別に断らない限り、エナンチオマ及びジアステレオマなどの全ての立

50

体異性体が意図されている。

【0116】

本開示の、非対称に置換された炭素原子を含む化合物は、光学活性体又はラセミ体に単離することができる。光学活性出発物質から光学活性体を調製する、例えば、ラセミ混合物の分割又は立体選択的な合成による、方法は当技術分野において知られている。オレフィン、C = N二重結合などの多くの幾何異性体もまた、本明細書で説明する化合物の中に存在することができ、全てのそのような安定な異性体の本開示において考慮される。本開示の化合物のシス及びトランス幾何異性体が説明され、異性体の混合物として又は別々の異性型として単離することができる。

【0117】

本開示の化合物はさらに互変異性型を含む。互変異性型は、単結合と隣接する二重結合の、プロトンの随伴移動を伴う、交換から生じる。互変異性型は、同じ実験式及び全電荷を有する異性体プロトン化状態であるプロトロピック互変異性体を含む。例示的なプロトロピック互変異性体には、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、アミド-イミド酸対、エナミン-イミン対、及び、プロトンがヘテロ環系の2つ又はそれ以上の位置を占めることができる環状型、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-及び4H-1,2,4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、並びに1H-及び2H-ピラゾールが含まれる。互変異性型は、平衡状態にあるか又は適切な置換によって立体的に1つの型に固定することができる。

【0118】

本開示の化合物はさらに、中間体又は最終化合物中に存在する原子の全ての同位体を含むことができる。同位体は、同じ原子番号であるが異なる質量数を有する原子を含む。例えば、水素の同位体は三重水素及び重水素を含む。そのような化合物は、例えば、生物学的検定における分析手段又はプローブとして有用である。幾つかの実施形態において、重水素又は三重水素による水素の置き換え、又は ^{13}C -若しくは ^{14}C -濃縮炭素による炭素の置き換えは、対応する非同位体濃縮化合物に比べて、同位体濃縮化合物の、吸収、分布、代謝及び排泄(ADME: absorption, distribution, metabolism and excretion)プロファイル、安全性、認容性、及び治療効果、を改善するのに役立ち得る。

【0119】

幾つかの実施形態において、本開示の化合物及びそれらの塩は、概ね単離される。「概ね単離される」とは、化合物が、形成された又は検出された環境から少なくとも部分的に又は概ね分離されることを意味する。部分的分離は、例えば、本開示の化合物が濃縮された組成物を含むことができる。概ねの分離は、本開示の化合物又はそれらの塩を、重量で少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、又は少なくとも約99%含む組成物を含むことができる。化合物及びそれらの塩を単離する方法は、当技術分野における型通りのものである。

【0120】

特に別に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で説明するのと類似の又は等価の方法及び材料を実際に又は本開示の実施若しくは試験に使用することができるが、適切な方法及び材料を以下で説明する。本明細書において言及する全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の文献は、引用によりその全体が組み入れられる。矛盾する場合には、定義を含め本明細書が優先される。さらに、材料、方法、及び例は、例証のみのものであり、限定することを意図したものではない。

【0121】

[ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体]

前述のように、本開示の化合物はヌクレオシド又はヌクレオシド類似体を含む。「ヌクレオシド」は、糖ユニット(例えば、リボース又はデオキシリボース)に連結されたシト

10

20

30

40

50

シン、アザ - シトシン、ウラシル、チミン、アデニン、又はグアニンなどのヘテロ環核酸塩基を含む分子を指す。ヌクレオシド類似体においては、核酸塩基又は糖ユニットが修飾されている。例えば、核酸塩基に対する修飾は、アゾテーション (a z o t a t i o n) 、ハロゲン化、又は N - 接合を含むことができ、他方、糖に対する修飾は、ハロゲン化、メチル化、開環、飽和、ヒドロキシル化、又は脱ヒドロキシルを含むことができる。ヌクレオシド類似体は、医薬目的のために修飾されたヌクレオシドを含む。例えば、ヌクレオシド類似体は、シタラビン、フルダラビン、クラドリビン、ゲムシタビン、クロファラビン、ネラリビン (n e l a r i b i n e) 、カペシタビン、フロクスウリジン、デオキシコホルミキシン (d e o x y c o f o r m y x i n) 、ペントスタチン、エドクスジン、ビダラビン、リバビリン、プリブジン、イドクスジン (i d o x u d i n e) 、トリフルリジン、アシクロビル、ジドブジン、ガンシクロビル、ジダノシン、ザルシタビン、スタブジン、ラミブジン、エムトリシタビン、エンテカビル、テルビブジン、及びクレブジンを含むことができる。

10

【 0 1 2 2 】

ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体は適切な官能基、又は、適切な官能基を含むように修飾することができる官能基、本開示の化合物をもたらしようにリンカーを介してビタミン E 誘導体に共有結合することができる官能基を有することができる。代表的な官能基は、例えば、ヒドロキシル基 (- O H) を含む。

【 0 1 2 3 】

一実施形態において、本開示の化合物は、実質的に水に不溶なヌクレオシド又はヌクレオシド類似体から得られる。別の実施形態において、化合物は、実質的に有機溶媒に不溶なヌクレオシド又はヌクレオシド類似体から得られる。別の実施形態において、化合物は、実質的に水に不溶且つ実質的に有機溶媒に不溶なヌクレオシド又はヌクレオシド類似体から得られる。一実施形態において、化合物は、室温において約 1 0 0 0 μ g / m L 未満の水への溶解度を有する。一実施形態において、化合物は、室温において約 5 0 0 μ g / m L 未満の水への溶解度を有する。一実施形態において、化合物は、室温において約 1 0 0 μ g / m L 未満の水への溶解度を有する。一実施形態において、化合物は、室温において約 2 5 μ g / m L 未満の水への溶解度を有する。

20

【 0 1 2 4 】

[ビタミン E]

30

【 0 1 2 5 】

上述のように、ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体をビタミン E 誘導体に接合することができる。ビタミン E の 2 つの主要な形態、トコフェロール及びトコトリエノールが存在する。

【 0 1 2 6 】

用語「トコフェロール部分」及び「トコトリエノール部分」は、トコール又はビタミン E の一般名でも知られている天然又は合成化合物のファミリーから導かれる化学部分を指す。これらの化合物は、6 位 (C - 6) にフェノール性アルコール及び 2 位 (C - 2) にフィチル末端を有するクロマン頭部を含む。幾つかの実施形態において、トコフェロール又はトコトリエノール部分は、6 位 (C - 6) のヒドロキシル及び 2 位 (C - 2) のフィチル末端の代わりにアミン (例えば、一級アミン、二級アミン) を有する。

40

【 0 1 2 7 】

トコフェロールは、C - 2 フィチル (1 6 個の炭素) 側鎖が飽和している一連の関連するベンゾピラノール (又はメチルトコル) を構成する。代表的なトコフェロールは、 α - トコフェロール (d 型、d l 型、l 型) 、 β - トコフェロール (d 型、d l 型、l 型) 、 γ - トコフェロール (d 型、d l 型、l 型) 、及び δ - トコフェロール (d 型、d l 型、l 型) を含む。トコフェロールの中で、 α - トコフェロールが最も豊富である。トコトリエノールは、トリエノールが C - 2 フィチル側鎖内に 3 つの二重結合を有することを除いて、トコフェロールと構造が類似している。

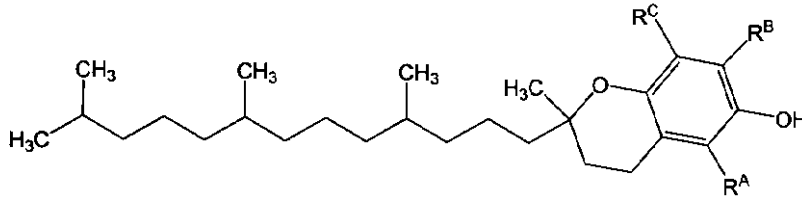
【 0 1 2 8 】

50

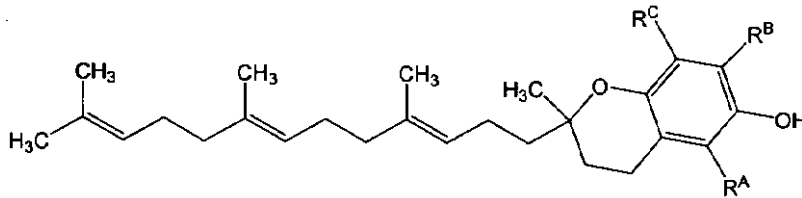
本開示の化合物を作製するのに有用なトコフェロール及びトコトリエノール化合物は、以下に示すものを含む。

【 0 1 2 9 】

【 化 2 7 】



トコフェロール



トコトリエノール

化合物	R ^A	R ^B	R ^C
アルファ (α)	CH ₃	CH ₃	CH ₃
ベータ (β)	CH ₃	H	CH ₃
ガンマ (γ)	H	CH ₃	CH ₃
デルタ (δ)	H	H	CH ₃

【 0 1 3 0 】

6 位にヒドロキシルを有するトコフェロール又はトコトリエノール部分を上で説明したが、幾つかの実施形態においては、トコフェロール又はトコトリエノール (α 、 β 、 γ 、及び δ) 部分は、6 位 (C - 6) のヒドロキシル及び 2 位 (C - 2) のフィチル末端の代わりにアミン (例えば、第 1 級アミン、第 2 級アミン) を有する。

【 0 1 3 1 】

一例として、パクリタキセル、カンプトテシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ヒドロキシジンなどのいくつかの薬剤のトコフェロール及びトコトリエノール接合体 (c o n j u g a t e s) が、例えば、米国特許第 7 , 2 2 3 , 7 7 0 号に記載されており、その開示は引用によりその全体が本明細書に組み入れられる。しかし、本開示とは対照的に、米国特許第 7 , 2 2 3 , 7 7 0 号は、ーリン酸化ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体の細胞内送達のためのヌクレオシド又はヌクレオシド類似体の接合体ではなく、製剤に焦点を当てている。

【 0 1 3 2 】

合成

別の態様において、本開示の化合物を作製する方法が提供される。本開示の化合物を形成するために、ビタミン E をヌクレオシド又はヌクレオシド類似体に共有結合させる多くの方法が存在する。例えば、トコフェロール又はトコトリエノールを、オキシ塩化リンなどの試薬を用い、ヒドロキシル基において官能化することができる。結果として得られる酸塩化物を、次に、適切に官能化されたヌクレオシド又はヌクレオシド類似体と反応させて、トコフェロール又はトコトリエノール修飾化合物をもたらすことができる。本開示の

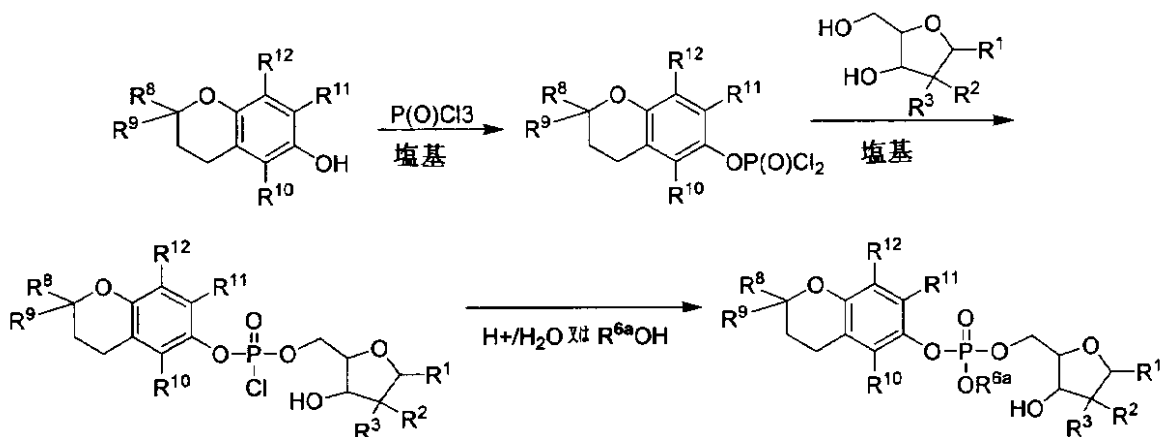
ビタミン E 修飾化合物の合成の例を、スキーム 1 及び 2 に示す。

【0133】

スキーム 1 . ビタミン E 修飾ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体の合成。

【0134】

【化28】



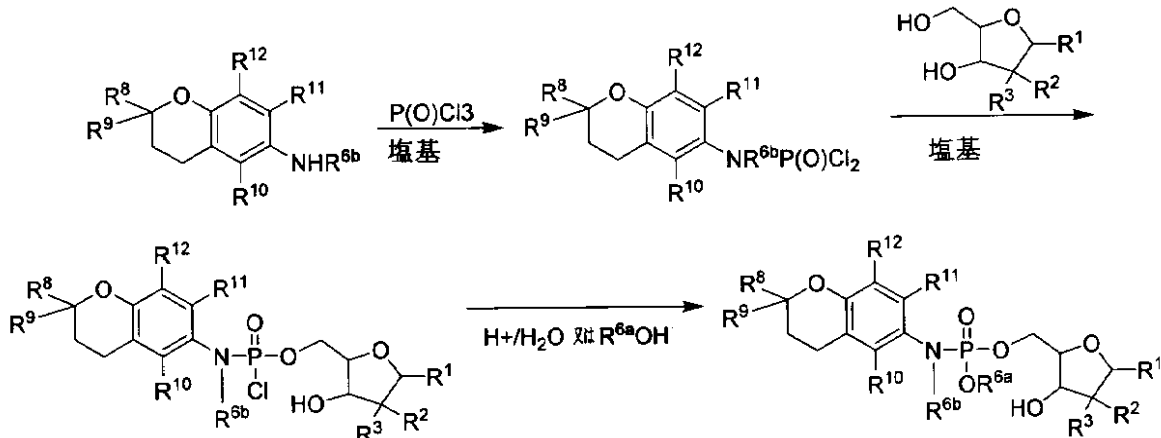
10

【0135】

スキーム 2 . ビタミン E 修飾ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体の合成。

【0136】

【化29】



30

【0137】

[組成物]

別の態様において、本開示は、本開示の化合物を含む組成物を提供する。組成物は、本開示の1つ又はそれ以上の化合物、随意に1つまたはそれ以上の付加的な治療薬、及び媒質（例えば、親油性媒質）を含む。一実施形態において、ビタミン E 修飾ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体は親油性媒質内に溶かされる。ビタミン E 誘導体のために、化合物は、非修飾ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体と比べて、改善された親油性を有する。組成物の親油性媒質（又は担体）は、例えば、油を含む様々な親油性媒質の任意の1つにすることができる。一実施形態において親油性媒質はビタミン E（例えば、 α -トコフェロール）を含む。親油性媒質として有用な代表的な油は以下を含む。

40

【0138】

種々の鎖長の、大部分は直鎖であるが分岐型もあり得るカルボン酸を含んだ脂肪酸又はそれらのエステルであって、それらの例は、カプリン酸、カプリル酸、カブロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、ベヘン酸、並びに飽和

50

又は不飽和脂肪酸及びエステルを含む、脂肪酸又はそれらのエステル、

【0139】

グリセリンでエステル化されてモノ -、ジ -、又はトリグリセリドを形成する脂肪酸であって、これらは合成物であってもよく、又は、例えば、大豆油、綿実油、菜種油、魚油、ひまし油、キャプムル (Capmul) MCM、キャプテックス (Captex) 300、ミグリオール (Miglyol) 812、グリセリルモノオレート、トリアセチン、アセチル化モノグリセリド、トリステアリン、ベヘン酸グリセリル、及びモノグリセリドのジアセチル酒石酸エステルなど、のグリセリドを含むがそれらに限定されない天然源から得ることができる、グリセリンでエステル化された脂肪酸、

【0140】

ポリエチレングリコールなどの他の部分に接合されたグリセリド (例えば、ラブラソール (Labrasol)、ラブラファク (Labrafac)、クレモファ (Cremophor) EL)、

【0141】

ジミリスチルホスファチジルコリン、卵レシチン、及びペグ化リン脂質などの天然又は合成リン脂質、

【0142】

脂肪アルコールを含む他の脂肪酸エステル (ミリスチル酸ミリスチル、パルミン酸イソプロピル)、又は糖 (モノオレイン酸ソルビタン、スパン (SPAN) 80、ツイーン (Tween) 80、ラウリン酸スクロース)、

【0143】

ステアリルアルコール、ラウリルアルコール、ベンジルアルコールなどの脂肪アルコール、又は、それらのエステル若しくはエーテル、例えば、安息香酸ベンジル、

【0144】

脂溶性ビタミン及び誘導体、例えば、ビタミン E (全てのトコフェロール及びトコトリエノール、並びにトコフェロール及びトコトリエノール誘導体、例えば、コハク酸ビタミン E、酢酸ビタミン E、及びコハク酸ビタミン E ポリエチレングリコール (TPGS) を含む)。

【0145】

組成物中に、例えば、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、N - メチルピロリドン、及びジメチルスルホキシドを含む、有機共溶媒を随意に水と組み合わせて用いることができる。

【0146】

[組成物及び使用法]

さらに別の態様において、本開示は、本開示の化合物を含むエマルジョン、マイクロエマルジョン、及びミセル調合物を提供する。さらに、エマルジョン、マイクロエマルジョン、及びミセル調合物を作製する方法を提供する。

【0147】

本明細書で使用される場合、用語「エマルジョン」は、油と水のような2つの混ざらない液体の、直径が一般に0.1 ~ 3.0ミクロンの液滴の形態の、通常、分散相及び連続相の屈折率が一致しない限り光学的に不透明な、コロイド分散を指す。そのようなシステムは、用途又は関連する基準システムによって一般的に定義される有限な安定性を有し、これは、両親媒性分子又は粘度上昇剤の付加によって高めることができる。

【0148】

用語「マイクロエマルジョン」は、油と水のような2つの混ざらない液体の、界面活性剤分子の界面薄膜によって安定化された、熱力学的に安定な、等方的に透明な分散を指す。マイクロエマルジョンは、200nm未満、一般には10 ~ 50nmの間の平均液滴直径を有する。水が存在しない場合、油 (類) と非イオン界面活性剤 (類) との混合物は透明で等方性の溶液を形成し、これは自己乳化薬剤送達システム (SEDDS: self-emulsifying drug delivery systems) として知られ

10

20

30

40

50

ており、親油性薬剤の溶解及び経口吸収を向上させるのに使用することができる。

【0149】

エマルジョン及びマイクロエマルジョン調合物は油相と水相を含む。エマルジョン又はマイクロエマルジョンは、水中油エマルジョン又は油中水エマルジョンとすることができる。油相は、上記のように、本開示の1つ又はそれ以上の化合物及び親油性媒質を含む。一実施形態において、化合物は調合物中で、調合物の全重量に基づいて、約0.005～約3.0重量パーセントの量で存在する。一実施形態において、化合物は調合物中で、調合物の全重量に基づいて、約0.01～約2.5重量パーセントの量で存在する。一実施形態において、化合物は調合物中で、調合物の全重量に基づいて、約0.1～約1.5重量パーセントの量で存在する。一実施形態において、親油性媒質は調合物中で、調合物の全重量に基づいて、約2～約20重量パーセントの量で存在する。一実施形態において、親油性媒質は調合物中で、調合物の全重量に基づいて、約4～約12重量パーセントの量で存在する。一実施形態において、親油性媒質は調合物中で、調合物の全重量に基づいて、約6～約10重量パーセントの量で存在する。

10

【0150】

エマルジョン又はマイクロエマルジョンの一実施形態において、化合物はビタミンE修飾ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体であり、親油性媒質はビタミンEを含み、水性媒質は水である。

【0151】

本開示の化合物に加えて、エマルジョン又はマイクロエマルジョン調合物は、エマルジョン及びマイクロエマルジョン中に普通に使用される、特に調剤エマルジョン及びマイクロエマルジョン中に使用される他の成分を含むことができる。これらの成分は、特に、界面活性剤及び共溶媒を含む。代表的な界面活性剤は、界面活性ビタミンE誘導体及び界面活性ポリマなどの非イオン界面活性剤を含む。

20

【0152】

適切な界面活性ビタミンE誘導体は、ビタミンEポリエチレングリコール誘導体、例えば、コハク酸ビタミンEポリエチレングリコール（例えば、コハク酸d-α-トコフェロールポリエチレングリコール1000、TPGS: d-α-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate）であり、これは、ポリエチレングリコールがコハク酸エステルによってビタミンEの環ヒドロキシルに付いたビタミンE誘導体である。本明細書で使用される場合、「コハク酸ビタミンEポリエチレングリコール」は、コハク酸ビタミンEポリエチレングリコール、並びに様々なエステル及びエーテル結合を有するビタミンEポリエチレングリコールの誘導体を含む。TPGSは非イオン界面活性剤（HLB=16～18）である。TPGSは、多剤耐性の発生に寄与するタンパク質であるP-糖タンパク質を阻害すると報告されている。従って、本開示の、TPGSを含む調合物の実施形態は、P-糖タンパク質阻害物質を含む。界面活性ビタミンE誘導体（例えば、TPGS）は、本開示の調合物の中に、調合物の全重量に基づいて、約1～約10重量パーセント、約2～約6重量パーセント、又は約5重量パーセント、の量で存在することができる。

30

【0153】

適切な非イオン界面活性剤は、POLOXAMERS又はPLURONICS（登録商標）として知られる、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマを含む。これらの合成ブロックコポリマは、一般構造、 $H(OCH_2CH_2)_a(OC_3H_6CH_2)_b(OCH_2CH_2)_aOH$ を有する。a及びbの値に基づく以下の変形物は、BASFパフォーマンス・ケミカルズ（Performance Chemicals）（パルシパニー、ニュージャージー州）から商品名PLURONIC（登録商標）で市販されており、POLOXAMER 108、188、217、237、238、288、338、407、101、105、122、123、124、181、182、183、184、212、231、282、331、401、402、185、215、234、235、284、333、334、335、及び403のCTFA名によって指定される

40

50

界面活性剤の群から成る。最も一般的に使用される P O L O X A M E R S 1 2 4、1 8 8、2 3 7、3 3 8、及び 4 0 7 に対して、a 及び b の値は、それぞれ、1 2 / 2 0、7 9 / 2 8、6 4 / 3 7、1 4 1 / 4 4 及び 1 0 1 / 5 6 である。一実施形態において、非イオン界面活性剤は調合物中に、調合物の全重量に基づいて約 0 . 5 ~ 約 5 重量パーセントの量で存在する。

【 0 1 5 4 】

調合物において有用な共溶媒は、特に、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、N - メチルピロリドン、ジメチルアミド、及びジメチルスルホキシドを含む。ポリエチレングリコール (P E G : P o l y e t h y l e n e g l y c o l) は親水性であり、化学構造 (- C H ₂ C H ₂ O -) を有する繰り返し単位から成る、エチレングリコールの重合した形態である。ポリエチレングリコールの一般式は H (O C H ₂ C H ₂) _n O H である。分子量は 2 0 0 から 1 0 , 0 0 0 に及ぶ。そのような様々な型は、それらの分子量によって、例えば、P E G - 2 0 0、P E G - 3 0 0、P E G - 4 0 0 などと記述される。

10

【 0 1 5 5 】

さらに別の態様において、本開示は、本開示の化合物及び水相を含むミセル調合物を提供する。ミセルは溶液中の 1 つ又はそれ以上の界面活性剤の組織化された集合体である。一実施形態において、化合物は調合物中に、調合物の全重量に基づいて、約 0 . 0 0 5 ~ 約 3 . 0 重量パーセントの量で存在する。一実施形態において、化合物は調合物中に、調合物の全重量に基づいて、約 0 . 0 1 ~ 約 2 . 5 重量パーセントの量で存在する。一実施形態において、化合物は調合物中に、調合物の全重量に基づいて、約 0 . 1 ~ 約 1 . 0 重量パーセントの量で存在する。適切な界面活性剤は上述のものを上述の量で含む。ミセル調合物の一実施形態において、化合物はビタミン E 修飾ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体であり、界面活性剤は、コハク酸ビタミン E ポリエチレングリコール (T P G S) である。

20

【 0 1 5 6 】

ミセル調合物はさらに、上記のものを含む共溶媒などの付加的な成分を含むことができる。一実施形態において、ミセル調合物はポリエチレングリコール及び低級アルキルアルコール (例えば、エタノール) を含む。一実施形態において、共溶媒は、調合物の全重量に基づいて、約 2 ~ 約 2 0 重量パーセントの量で存在する。ミセル、エマルジョン、及びマイクロエマルジョンの調合物は水相を含む。一実施形態において、水相は脱イオン水を含む。別の実施形態において、水相は食塩水を含む。別の実施形態において、水相は有機酸 (例えば、コハク酸、クエン酸) で緩衝された食塩水である。

30

【 0 1 5 7 】

本開示はさらに、例えば、細胞増殖性疾患の処置のための薬剤の製造における本開示の化合物の使用法を提供する。

【 0 1 5 8 】

一態様において、本開示の化合物を、それを必要とする対象に投与する方法、及び、本開示の化合物の治療に有効な量の投与によって処置可能な状態を処置する方法もまた提供される。これらの方法は、本明細書で説明する化合物、組成物、エマルジョン調合物、マイクロエマルジョン調合物、及びミセル調合物の投与を含む。

40

【 0 1 5 9 】

一実施形態において、本開示は、元の非修飾ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体によって処置可能な状態 (例えば、ガンのような細胞増殖性疾患) を処置する方法を提供する。この方法においては、本開示の化合物の治療に有効な量が、それを必要とする対象に投与される。

【 0 1 6 0 】

一実施形態において、本開示は、一リン酸化ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体の細胞内送達の方法を提供する。この方法において、本開示の化合物が細胞に接触させられる。細胞内に取り込まれると、化合物は細胞酵素 (例えば、ホスファターゼ及び / 又はホス

50

ホジエステラーゼ)によって開裂され、対応するヌクレオシド又はヌクレオシド類似体ホスフェート、及びトコフェロール又はトコトリエノールになる。

【0161】

一実施形態において、本開示は、細胞増殖性疾患を処置するのに有効な治療薬剤から誘導されたヌクレオシド又はヌクレオシド類似体を有する本開示の化合物を投与することによって、細胞増殖性疾患を処置する方法を提供する。本開示の化合物によって処置可能な、代表的な細胞増殖性疾患は、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫などの血液ガン、並びに、固形腫瘍ガン腫（例えば、乳房、卵巣、脾臓、結腸、直腸、肺（例えば、非小細胞肺）、及び膀胱）、肉腫、及び神経膠腫などの非血液ガンを含む。

【0162】

治療に有効な化合物の量は、一般に最大許容投与量にまで及ぶことになるが、濃度は重要でなく、様々に変化し得る。主治医によって採用される正確な量は、勿論、化合物、投与の経路、患者の体調及び他の因子に応じて変化することになる。一日の投与量は、一回の投与量として投与することができ、又は投与のための複数回分に分割することができる。

10

【0163】

実際に投与される化合物の量は治療に有効な量となり、この用語は、本明細書においては実質的に有益な効果を生じるのに必要な量を意味するのに使用される。有効な一回分投与量は、インビトロ又は動物モデル試験システムから得られる用量反応曲線から推定することができる。動物モデルはまた、通常、望ましい投与量の範囲及び投与の経路を決定するのに用いられる。そのような情報は、次に、ヒト又は他の動物における有用な一回分投与量及び投与の経路を決定するのに用いることができる。有効な一回分投与量の決定は、当業者の能力の範囲に十分に入る。従って、実際に投与される量は、処置を施される個人に依存することになり、望ましい効果が大きな副作用なしに達成されるように最適化された量であることが好ましいことになる。

20

【0164】

本開示の化合物の治療効果及び可能性のある毒性は、細胞培養又は実験動物における標準薬学的手順によって決定することができる（例えば、ED₅₀、母集団の50%において治療効果のある一回分投与量、及び、LD₅₀、母集団の50%を死に至らせる一回分投与量）。治療効果と毒性効果との間の一回分投与量の比が治療指数であり、これはED₅₀に対するLD₅₀の比として表すことができる。大きい治療指数を示す修飾された治療薬剤化合物は、本開示の方法の実行において特に適している。細胞培養アッセイ及び動物研究から得られるデータは、ヒト又は他の動物に使用するための投与量の範囲を定式化するのに使用することができる。そのような化合物の投与量は、ED₅₀を含み、毒性が殆ど又は全くない循環濃度の範囲内にあることが好ましい。通常、投与量はこの範囲内で、用いられる投与量、患者の感受性、及び投与の経路に依存して変化する。従って、最適な量は、投与の方法によって変化することになり、一般に、同じ又は類似の形態において投与される従来の薬剤の量によることになる。

30

【0165】

本開示の化合物は、単独で、又は1つ若しくはそれ以上の付加的治療薬と組み合わせて投与することができる。例えば、ガンの処置において、本開示の化合物と組み合わせて、フルタミド及びリユープロリドなどのアンドロゲン阻害薬；タモキシフェンなどの抗エストロゲン剤；ダウノルビシン、フルオロウラシル、フロクスウリジン、インターフェロンアルファ、メトトレキサート、プリカマイシン、メルカプトプリン、チオグアニン、アドリアマイシン、カルムスチン、ロムスチン、シタラビン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、エストラムスチン、アルトレタミン、ヒドロキシウレア、イホスファミド、プロカルバジン、ムタマイシン、ブスルファン、ミトキサントロン、カルボプラチン、シスプラチン、ストレプトゾシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、及びイダマイシンなどの代謝拮抗及び細胞毒性薬；メドロキシプロゲステロン、エストラムスチン、エチニルエストラジオール、エストラジオール、ロイプロリド、メゲストロール、オクトレオチド、

40

50

ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセン、エトボシド、ボドフィロトキシン、及びゴセレリンなどのホルモン剤；メルファラン、クロラムブシル、メクロレタミン、及びチオテパなどのナイトロジェンマスタード誘導体、ベータメタゾンなどのステロイド、並びに、生きているウシ結核菌、ダカルバジン、アスパラギナーゼ、ロイコボリン、ミトタン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、及びタキソテルなどの他の抗新生物薬を含むが、これらに限定されない化合物を投与することができる。いずれの場合にも適切な量は、特定の薬剤によって変化することになり、当業者であれば容易に分かるか又は型通りの実験によって容易に決めることができる。

【0166】

本開示の化合物の投与は、任意の効果的な経路、例えば、非経口、局所、又は経口経路によって成し遂げることができる。投与の方法は、吸入、口腔、髄内、静脈内、鼻腔内、直腸内、眼内、腹腔内、動脈内、関節内、嚢内、頸管内、頭蓋内、導管内、硬膜内、病巣内、筋内、腰椎内、壁内、眼内、手術中、頭頂間、腹腔内、胸膜腔内、肺内、髄腔内、胸腔内、気管内、鼓室内、子宮内、血管内、及び、脳室内投与、並びに他の従来型の手段を含む。抗腫瘍作用を有する本開示の化合物は、腫瘍内に直接、腫瘍の近傍に、又は腫瘍に血液を供給する血管内に、注射することができる。

10

【0167】

本開示のエマルジョン、マイクロエマルジョン、及びミセル調合物は、化合物の肺送達のために、当技術分野において既知の適切なエアゾール噴霧剤を用いて噴霧することができる。

20

【0168】

本開示の化合物は、対象への化合物の投与を容易にする賦形剤又は他の化合物を含む適切な薬学的に受容可能な担体を付加的に含む組成物内に調合することができる。調合及び投与のさらに詳細な技法は、「レミントンの薬剤学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」(Maack Publishing Co., イーストン、ペンシルバニア州)の最新版の中に見いだすことができる。

【0169】

経口投与のための組成物は、当技術分野で周知の薬学的に受容可能な担体を用い、経口投与に適した投与量で調合することができる。そのような担体は、本開示の化合物を含む組成物を、対象による摂取に適した、錠剤、丸薬、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液、として調合することを可能にする。経口使用のための組成物は、例えば、固体賦形剤と組み合わせ、結果として得られる混合物を随意にすりつぶし、所望であれば、適切な付加的な化合物を加えた後で、顆粒の混合物を処理して、錠剤又は糖衣錠コアを得るように調合することができる。適切な賦形剤は、炭水化物又はタンパク質充填物を含む。これらは、乳糖、蔗糖、マンニトール、又はソビトールを含む糖、とうもろこし、小麦、米、じゃがいも、又は他の植物からのでんぷん、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース、並びに、アラビアゴム及びトラガカントゴムを含むゴム、並びに、ゼラチン及びコラーゲンなどのタンパク質、を含むがそれらに限定されない。所望であれば、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸又はその塩、例えばアルギン酸ナトリウム、などの崩壊剤又は可溶化剤を加えることができる。

30

40

【0170】

糖衣錠コアには、濃縮糖溶液であって、アラビアゴム、滑石、ポリビニルピロリドン、カーボボル・ゲル、ポリエチレングリコール、及び/又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び適切な有機溶媒又は溶媒混合物をさらに含むことができる濃縮糖溶液などの適切な被覆が付けられる。製品識別のため、又は活性化合物の量(即ち、投与量)を特徴付けるために、染料又は色素を錠剤又は糖衣錠被覆に加えることができる。

【0171】

経口投与のための化合物は、例えば、ゼラチン製の押し込み式カプセルとして、並びに、ゼラチン及びグリセロール又はソビトールなどの被覆で作製されたソフト封止カプセ

50

ルとして、調合することができる。押し込み式カプセルは、ラクトース又は澱粉などの充填物又は結合剤、滑石又はステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、及び随意に安定剤を混合させた化合物を含むことができる。ソフトカプセルにおいては、共有接合体を、脂肪油、液体パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体の中に、安定剤と共に又は安定剤なしに、溶解させるか又は懸濁させることができる。

【0172】

局所又は鼻腔投与のために、通常、浸透すべき特定の障壁に適した浸透剤が調合物中に使用される。これらの例は、2 - ピロリドン、N - メチル - 2 - ピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、プロピレングリコール、メチル又はイソプロピルアルコール、ジメチルスルホキシド、及びアゾンである。調合物を美容的に受容可能にするために、付加的な薬剤をさらに含めることができる。これらの例は、脂肪、ワックス、油、染料、香料、保存料、安定剤、及び界面活性剤である。当業者には既知の角質溶解剤もまた含めることができる。その例は、サリチル酸及びイオウである。局所投与に関して、組成物は、化合物の全身的な送達のための経皮軟膏又はパッチの形態にすることができ、従来の方法で調製することができる（例えば、Barry 著「皮膚用調合物 (Dermatological Formulations)」(Drugs and the Pharmaceutical Science - Dekker)；「ハリーのコスメティコロジー (Harry's Cosmetology)」(Leonard Hill Books) を参照されたい)。

10

【0173】

直腸投与のために、組成物を座薬又は停留浣腸の形態で投与することができる。そのような組成物は、常温では固体であるが直腸温度では液体であるので直腸内では溶けて薬剤を放出することになる適切な無刺激の賦形剤と化合物を混合することによって調製することができる。適切な賦形剤は、ココアバター及びポリエチレングリコールを含むが、それらに限定されない。

20

【0174】

これらの様々なタイプの添加物の各々の量は、当業者には直ちに明白となり、最適量は、同じタイプの投与のために設計された他の既知の調合物におけるのと同じである。

【0175】

本開示の化合物を含む組成物は、当技術分野で既知の方法と同じ方法で製造することができる（例えば、通常の混合、溶解、整粒、糖衣錠作製、粉碎、乳化、カプセル封入、封入又は凍結乾燥プロセス）。組成物はさらに、適切な放出特性、持続放出、又は標的放出をもたらすように、従来の方法（例えば、被覆）で修飾することもできる。上記のように、一実施形態において、化合物はエマルジョンとして調合される。

30

【0176】

化合物を含む組成物は、塩として準備することができ、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、及びコハク酸を含むがそれらに限定されない多くの酸を用いて形成することができる。塩は、対応する遊離塩基形よりも水性溶媒又は他のプロトン性溶媒により溶けやすい。

【0177】

化合物及び受容可能な担体を含むように組成物が調合された後、それらを適切な容器に入れ、使用のためにラベル付けすることができる。従って、別の態様において、本開示はキットを提供する。

40

【0178】

本開示のビタミン E 修飾ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体は、水中油エマルジョン及びミセル調合物としての投与に適している。本化合物は少量の投与を可能にする高い薬剤充填率をもたらす。

【0179】

本開示のビタミン E 修飾ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体を含むエマルジョンは、ヌクレオシド又はヌクレオシド類似体の強化された安定性及び強化された活性をもたらす

50

。ビタミンE修飾化合物は、腫瘍細胞の類脂質膜を通る高い浸透を達成することができる。本開示のビタミンE修飾化合物により、非修飾ヌクレオシド及びヌクレオシド類似体並びに現在入手可能なヌクレオシド及びヌクレオシド類似体と比べて、毒性の増加を伴わないより優れた抗腫瘍反応を提供することができる。

【0180】

以下の実施例は、本発明を限定せず、説明するために与えられる。

【実施例】

【0181】

【実施例1：ビタミンE修飾ゲムシタピンの合成及びインビトロ評価】

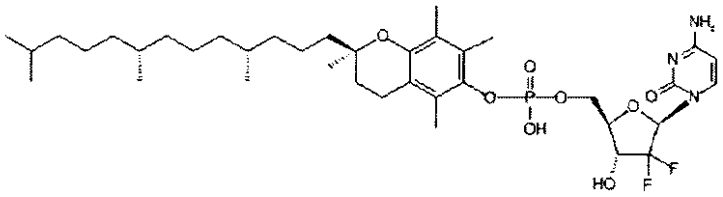
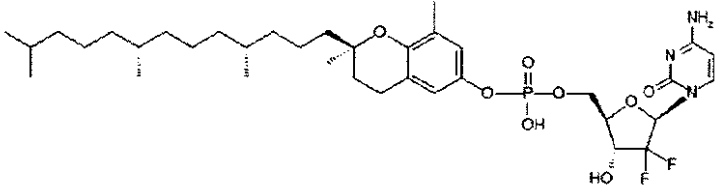
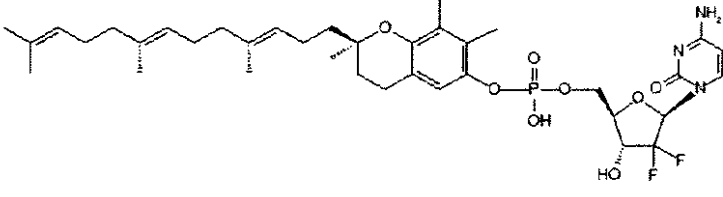
表1のゲムシタピン・プロドラッグを合成し、様々なガン細胞に対して評価した。

10

【0182】

【表1】

表 1. ゲムシタピンプロドラッグ

名称	構造
D- α -トコフェリル リン酸-5'-ゲムシタピン、 トリエチルアンモニウム 塩 (化合物 1)	
D- δ -トコフェリル リン酸-5'-ゲムシタピン、 トリエチルアンモニウム 塩 (化合物 2)	
D- γ -トコトリエニル リン酸-5'-ゲムシタピン、 トリエチルアンモニウム 塩 (化合物 3)	

20

30

【0183】

表2は、ゲムシタピンの活性はインビトロで、特に、乳ガンの場合に、トコフェロール/トコトリエノールゲムシタピン・プロドラッグにより、良く維持されていたことを示す。5-アザヌクレオシド(例えば、5-アザシチジン)はまた、ビタミンE接合体が加水分解に対してより安定となるので、5'-プロドラッグ構築から利益を得ることになると考えられる。リン酸 α -トコフェリルの接合体(化合物1)は、リン酸 δ -トコフェリルの接合体(化合物2)より活性が低かった。これは、化合物1の場合におけるリン酸エステルの近傍の3つのメチル基の立体障害によるもので、これが酵素的開裂をより困難にするためであろう。この結果は、リン酸 δ -トコトリエニルが単一のより離れたメチル基を有するために、2つのメチル基を有するリン酸 γ -トコトリエニルよりもリン酸 δ -トコトリエニルが適切な担体であり得ることを示唆する。さらに δ -トコトリエノールは、 γ -トコトリエノールと比較するとき、少なくとも抗増殖作用において活性であるように思われる。

40

【0184】

50

【表 2】

表 2. ゲムシタビン、化合物 1、化合物 2 及び化合物 3 の
インビトロ細胞毒性の比較

	乳房 MDA-MB-231	非小細胞肺 NCI-H460	結腸 HCT-116
ゲムシタビン	0.11	0.02	0.01
α -トコフェリルリン酸	23.40	52.24	46.86
化合物 1	22.70	23.75	26.13
δ -トコフェリルリン酸	29.56	69.67	70.58
化合物 2	5.08	1.69	3.67
γ -トコトリエニルリン酸	26.42	69.14	55.71
化合物 3	4.90	4.75	4.01

10

20

【0185】

スキーム 3 は、ホスファターゼ又はホスホジエステラーゼによるトコフェロール/トコトリエノールリン酸ヌクレオシドの、トコフェロール/トコトリエノールとーリン酸ヌクレオシドとへの、提案された細胞内代謝を示す。既知の酵素の作用に基づいて、ホスファターゼ又はホスホジエステラーゼによる開裂は、ゲムシタビンとリン酸で官能化されたトコフェロール/トコトリエノールとはなく、ゲムシタビンーリン酸 (MP: monophosphate) とトコフェロール、トコトリエノールとの生成をもたらすと考えられる。細胞内代謝は、ヌクレオチド合成における律速段階が MP の生成であるために重要である。例えば、ゲムシタビンは、デオキシシチジンキナーゼ (dCK) によってリン酸化されて MP になり、dCK「欠損」が、獲得された及び固有の抵抗の原因であり得る。MP-ヌクレオシドの細胞への送達、リン酸エステルが酸性で、生理学的 pH において負に帯電しており、リン酸ヒドロラーゼが迅速に MP-ヌクレオシドを対応するヌクレオシドに変えるので、課題となっている。

30

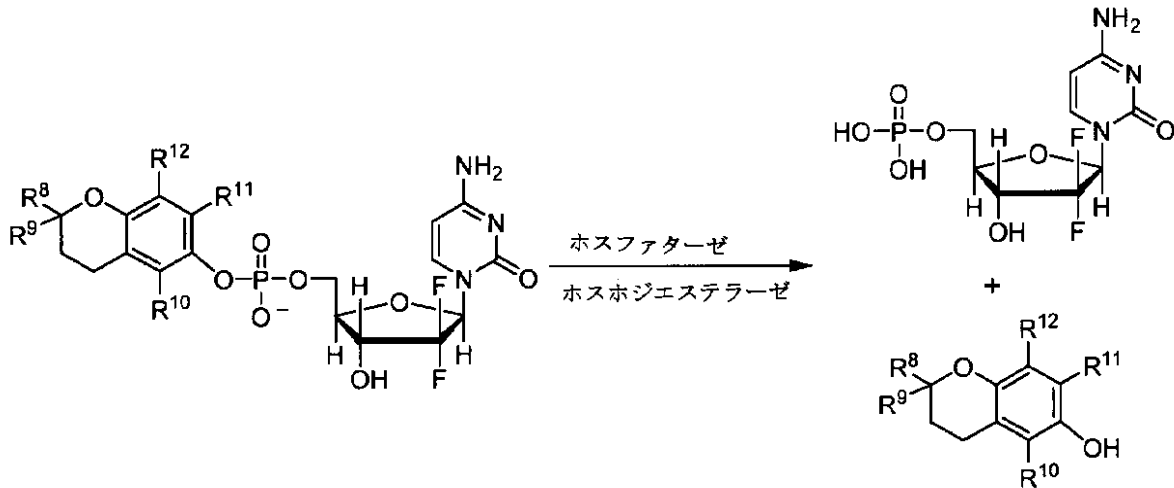
【0186】

スキーム 3 . ホスファターゼ又はホスホジエステラーゼによるトコフェロール/トコトリエノールリン酸ヌクレオシドの、トコフェロール/トコトリエノールとヌクレオシドーリン酸とへの、提案された細胞内代謝。

40

【0187】

【化 3 0】



10

【0188】

プロドラッグが、完全なプロドラッグとして細胞内に非ヌクレオシド輸送体依存機序によって取り込まれたか、又は細胞の外部で担体と活性部分とに解離したかを決定するために、ヌクレオシド輸送の抑制剤であるジピリダモールの存在する場合、及び存在しない場合において細胞毒性を評価した。

20

【0189】

一般に、ゲムシタビン及びプロドラッグの成長抑制効果を、乳ガン(MDA)、肺ガン(H460)及び結腸ガン(H116)細胞株において、細胞株を96ウェルのプレートの中に播種し、細胞を種々の薬剤濃度に72時間曝すことによって、評価した。標準スルホローダミンB(SRB: Standard sulforhodamine B)アッセイを行った。対照ウェルはジピリダモールを含まず、処理されたウェルは1 μ Mの最終的なジピリダモール濃度を含んでいた。結果を表3に示す。

【0190】

【表 3】

30

表3 ジピリダモールの存在下又は非存在下におけるゲムシタビンと化合物2及び化合物3とのインビトロ細胞毒性の比較

GI ₅₀ (μ M) SRB						
	MDA 乳房		H460 肺		H116 結腸	
		ジピリダモール		ジピリダモール		ジピリダモール
ゲムシタビン	3.08	56.77	0.02	0.82	0.03	2.39
化合物 2	17.16	23.30	2.14	1.47	3.07	6.74
化合物 3	30.34	27.77	7.16	15.98	5.55	12.61

40

【0191】

ジピリダモールはゲムシタビンのGI₅₀を18~80倍増加させたが、他方化合物2及び化合物3のGI₅₀は多くても2.3倍増加した。従って、ジピリダモールは、遊離ゲムシタビンがするようにはトコフェロール/トコトリエノール修飾薬剤(化合物2及び化合物3)をブロックせず、トコフェロール/トコトリエノール接合体は、細胞内への侵入のためのヌクレオシド輸送体に依存せず、完全な分子として細胞に侵入し、そこでそれ

50

らが担体とヌクレオシド-リン酸とに解離することを示唆している。

【0192】

トコフェロール/トコトリエノール修飾薬剤が、完全な分子として取り込まれ、次いで細胞内で、一リン酸化ヌクレオシドと、担体、即ちトコフェロール/トコトリエノールとに解離することをさらに確かめるために、化合物2を、野生型(WT: wild type)白血病CEM細胞及びデオキシチジンキナーゼ(dCK)が存在しないCEM細胞において、ゲムシタビンに対する活性を試験した。dCKが存在しない場合、ゲムシタビンはリン酸化されず、治療上有効なジ-及びトリ-リン酸エステルの前駆体であるゲムシタビン-リン酸エステルにはならない。

【0193】

【表4】

10

表4. ゲムシタビンと化合物2のIC₅₀値.

細胞株	IC ₅₀ (μM)	
	ゲムシタビン	化合物2
CEM WT	0.002	0.59
CEM dCK(-)	124.5	19.2

20

【0194】

表4に示すように、ゲムシタビンのIC₅₀は、dCK WT細胞内での0.002 μMから、dCK(-)細胞中での124.5 μMまで、62,250倍に増加した。化合物2のIC₅₀は、0.59 μMから19.2 μMまで、32.5倍だけ増加した。別の視点から見ると、dCK WT細胞内において、ゲムシタビンのIC₅₀は化合物2より295倍小さいが、dCK(-)細胞内では化合物2のIC₅₀がゲムシタビンよりも6.5倍小さい。

【0195】

これらのデータは、一リン酸化ヌクレオシドの化合物2による細胞内送達に適合する。

30

【0196】

短時間注入に関するヒト内部でのゲムシタビンの半減期は42~94分であった。この短い半減期は、非活性ウラシル代謝産物、2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロウリジンへのシチジンデアミナーゼによる脱アミノ化の結果であった。化合物2は、シチジンデアミナーゼの基質ではないと思われるので、化合物2はインビボでゲムシタビンを上回るさらに大きい治療効果を示すことができると考えられる。

【0197】

<実施例2. 水溶解度の決定>

水溶解度(μM)を、有機溶媒を含む(メタノール/水、60/40、v/v)較正標準(200 μM)の中の主ピークのピーク面積を、バッファ試料の中の対応するピークのピーク面積と比較することによって決定した。さらに、クロマトグラフ的純度(%)を、較正標準のHPLCクロマトグラムにおける全積分ピーク面積に対する主ピークのピーク面積として定義した。各試験化合物の較正標準のクロマトグラムを、標識付けされた吸収極大を有するUV/VISスペクトルとともに生成した。この同じ方法によって、化合物2は、PBS(pH7.4)の中に10 mg/mlを上回る濃度で、及び、模擬腸液内に>200 μMの濃度で可溶であることを見出した。

40

【0198】

<実施例3. 固有クリアランスの決定(マイクロソーム、S9、凍結保存肝細胞、組み換えCYP、組み換えUGT)>

残存する親化合物の百分率で表した代謝安定性を、ある時点における化合物のピーク面

50

積を時間 0 のピーク面積と比較することによって計算した。一次速度則を仮定して残存する化合物 (%) 対時間の対数曲線の初期直線範囲の勾配から半減期 ($T_{1/2}$) を見積った。見かけの固有クリアランス (CL_{int} 、 $\mu L/min/pmol$ 、 $\mu L/min/mg$ 又は $\mu L/min/Mcell$ 単位) を次式に従って計算した。

【0199】

$CL_{int} = 0.693 T_{1/2} * (mg \text{ protein} / \mu L \text{ 又は } million \text{ cells} / \mu L \text{ 又は } pmol \text{ CYP isozyme} / \mu L)$

【0200】

δ -トコフェロールゲムシタピンは、ヒト肝臓ミクロソームの存在下で安定であり、60 分を超える固有クリアランス半減期を有し、これが重要な初回通過代謝を受けないことを示唆している。

10

【0201】

好ましい実施形態について説明したが、本開示の趣旨及び範囲から逸脱せずに、様々な変更をそれらに加えることができることを認識されたい。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/54752

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/355, 31/70, 31/7068 (2015.01)

CPC - A61K 31/355, 31/70, 31/7068

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(8): A61K 31/355, 31/70, 31/7068, 31/7072; C07D 251/00, 253/04, 311/72; C07H 19/10 (2015.01)

CPC: A61K 31/355, 31/70, 31/7068, 31/7072; C07D 251/00, 253/04, 311/72; C07H 19/10; USPC: 514/50, 51; 538/26.8, 28.55

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

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

PatSeer; Google; Google Scholar; IP.com; Epigenetics Pharma; Daifuku; Tocopherol, tocopheryl, tocotrienyl, triazine, uridine, conjugate, improvement, half-life, Nucleoside, Nucleotide, 5-aza-deoxycytidine, 2',2'-difluorocytidine, 2',2'-difluorouridine, 2',2'-difluorothymidine, cancer, lung, breast, colon, leukemia, patient, cell, composition, therapeutic, analogue, transport mechanisms

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	EP 0 226 753 A2 (OGATA, K) 01 July 1987; abstract; page 1, lines 20-27; page 3, lines 5-15; page 7, lines 1-5	18 — 1-17, 19/1-18, 20/1-18, 21/1-18, 22/1-18
Y	US 2013/0296345 A1 (QUART) 7 November 2013; paragraphs [0098], [0116]	1-17, 19/1-17, 20/1-17, 21/1-17, 22/1-17
Y	US 8,552,054 B2 (SWINDELL, CS et al) 8 October 2013; abstract; column 14, lines 35-55; column 23, lines 40-55; column 24, lines 5-20; column 33, lines 15-20; column 57, lines 30-50; column 58, lines 30-50	2, 4, 7, 17, 19/1-2, 19/4, 19/7-8, 19/12-18, 20/1-2, 20/4, 20/7-8, 20/12-18, 21/2, 21/4, 21/7, 21/17, 22/1-2, 22/4, 22/7-8, 22/12-18
Y	ALEXANDER, RL et al. A novel phospholipid gemcitabine conjugate is able to bypass three drug-resistance mechanisms. Cancer Chemother Pharmacol Vol. 56, 2005, pp. 15-21 [online]. [retrieved on 2015-11-23]. Retrieved from the Internet <URL: http://link.springer.com/article/10.1007/s00280-004-0949-0#page-1 >; abstract	21/1-18
Y	US 2002/0042391 A1 (MYHREN, F et al) 11 April 2002; paragraphs [0005], [0018], [0036]-[0037], [0065]	23
Y	WO 2006/029081 A2 (NEOPHARM, INC.) 16 March 2006; paragraphs [0005], [0095]; claims 97-98	23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 November 2015 (23.11.2015)

Date of mailing of the international search report

08 JAN 2016

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/54752

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2013/0244927 A1 (LAI, P et al) 19 September 2013; paragraphs [0040], [0062], [0094], [0099], [0178], [0253]; claim 28	3, 19/3, 20/3, 21/3, 22/3
Y	US 7,601,703 B2 (SHEPARD, HM et al) 13 October 2009; column 3, lines 25-40; column 4, lines 20-25; column 8, lines 45-50; column 10, lines 30-35; column 14, lines 35-40; column 15, lines 30-35; column 16, lines 25-30; column 21, lines 25-30; claim 6	5-6, 19/5-6, 20/5-6, 21/5-6, 22/5-6
Y	US 2011/0280949 A1 (MALYALA, P et al) 17 November 2011; paragraphs [0064], [0069]-[0070], [0103], [0142], [0255], [0358], [0367], [0370]	9-11, 19/9-11, 20/9-11, 21/9-11, 22/9-11

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 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/355 (2006.01)	A 6 1 K 31/355	
C 0 7 H 19/12 (2006.01)	C 0 7 H 19/12	
A 6 1 K 47/55 (2017.01)	A 6 1 K 47/55	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ダイフク、リチャード
 アメリカ合衆国、ワシントン州 9 8 0 4 0、マーサー・アイランド、サウスイースト・サーティ
 ーシックス・プレイス 9 2 7 0

F ターム(参考) 4C057 AA21 CC02 DD01 LL17 LL25
 4C076 AA95 CC27 DD59 EE59
 4C086 AA01 AA02 AA03 BA09 EA17 MA01 MA04 NA15 ZA59 ZA66
 ZB26 ZB27